

**Derivate und Bioisostere des Acetylcholins und deren
Aktivität am nikotinischen Acetylcholin-Rezeptor**

Inaugural Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Johannes Schmitz
aus Düsseldorf

Düsseldorf 2002

Gedruckt mit der Genehmigung der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen
Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

1. Berichterstatter: Prof. Dr. H.-D. Martin
2. Berichterstatter: Prof. Dr. M. Braun

Tag der mündlichen Prüfung: 12.12.2002

Herrn Dr. P. Jeschke, Herrn Dr. C. Methfessel, Herrn Dr. W. Krämer und Herrn Dr. D. Wollweber von der Bayer AG danke ich für die gute, konstruktive Kooperation sowie ihre große Diskussions- und Hilfsbereitschaft.

Herrn Prof. Dr. H.-D. Martin danke ich für die Vergabe des Themas, für sein Interesse sowie für den Freiraum, den er mir zur Bearbeitung dieses Themas eingeräumt hat. Seine stete Diskussionsbereitschaft hat diese Arbeit begleitet.

Für meine Eltern und Beate

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
abs.	absolut
ACh	Acetylcholin
AChBP	Acetylcholin-Bindeprotein
AChR	Acetylcholin-Rezeptor
alk	Alkylrest
AM-1	Austin Modell 1
arom.	aromatisch
ber.	berechnet
BOC	tert-Butyloxycarbonyl
br	breit
<i>i</i> -Bu	<i>iso</i> -Butyl
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Butyl
BuLi	Butyllithium
COSY	2D Correlation spectroscopy
d	Dublett
DC	Dünnschichtchromatographie
DEPT	distortionless enhancement by polarisation transfer
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMCC	Dimethylcarbacholin
DMPP	1,1-Dimethyl-4-phenylpiperaziniumiodid
DMPU	1,3-Dimethyltetrahydro-2-(1 <i>H</i>)-pyrimidinon
DMS	Dimethylsulfat
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNS / DNA	Desoxyribonukleinsäure / Deoxyribonucleic acid
d. Th.	der Theorie
Et	Ethyl
FAB	Fast-Atom Bombardment MS
GABA	γ -Aminobuttersäure
gef.	gefunden
HEPES	2-[4-(2-Hydroxyethyl)-1-piperazinyl]-ethansulfonsäure
HETCOR	2D Heteronuclear correlation spectroscopy
HSAB-Prinzip	principle of hard and soft acids and bases

Abkürzungsverzeichnis

IR	Infra Rot
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
nJ	NMR-Kopplungskonstante über n Bindungen
Konfig.	Konfiguration
Lit.	Literatur
Lsg.	Lösung
M	Molekulargewicht
mAChR	muskarinischer Acetylcholinrezeptor
Me	Methyl
MS	Massenspektrometrie
nAChR	nikotinischer Acetylcholinrezeptor
NBA	3-Nitrobenzylalkohol
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
oop	out of plane
p.A.	zur Analyse
ppm	parts per million
Pr	<i>n</i> -Propyl
q	Quartett
qui	Quintett
R_f	Retentionsfaktor
RM	muskulärer nAChR (hier Rattenmuskel)
RT	Raumtemperatur
s	Singulett
Sdp.	Siedepunkt
sext	Sextett
Smp.	Schmelzpunkt
t	Triplett
Tab.	Tabelle
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Trimethylsilan
V	Versuch
verd.	verdünnt
z.B.	zum Beispiel
ZNS	Zentralnervensystem

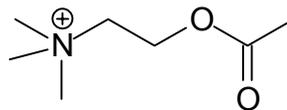
Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
2.	Problemstellung	7
3.	Hauptteil	9
3.1	Grundlagen	9
3.1.1	Das Nervensystem	9
3.1.2	Signalübertragung in Nervenzellen	11
3.1.3	Rezeptoren	13
3.1.4	Agonisten – Antagonistenmodell	16
3.1.5	Acetylcholin als Neurotransmitter	17
3.1.6	Acetylcholinesterase	20
3.2	Synthese	22
3.2.1	Rigidisierte Acetylcholinderivate des Strukturtyps I	22
3.2.2	Rigidisierte Acetylcholinderivate des Strukturtyps II	27
3.2.3	Rigidisierte Acetylcholinderivate des Strukturtyps III	35
3.2.4	Rigidisierte Acetylcholinderivate des Strukturtyps IV	41
3.2.5	Rigidisierte Acetylcholinderivate des Strukturtyps V	43
3.2.6	Rigidisierte Acetylcholinderivate des Strukturtyps VI	45
3.3	Meßergebnisse	52
3.3.1	Rezeptorbindungstest	52
3.3.2	Biologische Tests	53
3.3.3	Elektrophysiologische Messungen	56

3.4	Diskussion der Aktivität von Liganden an nAChR	65
3.4.1	Vergleich von nicht quarternierten und quarternierten Verbindungen	68
3.4.2	Verbindungen des Strukturtyps I	74
3.4.3	Einfluß der funktionellen Gruppe: Vergleich Ester, Amide, Ketone	83
3.4.4	Einfluß aromatischer Ringe als Strukturmerkmal	86
3.4.5	Strukturkorrelationen der untersuchten Verbindungen mit Acetylcholin	90
3.4.6	Strukturkorrelationen der untersuchten Verbindungen mit agonistisch wirksamen Naturstoffen des nAChR	98
3.4.6.1	Strukturkorrelation mit DMPP (1,1-Dimethyl-4-phenylpiperaziniumiodid)	99
3.4.6.2	Strukturkorrelation mit Cytisin	103
4.	Zusammenfassung	105
5.	Experimentalteil	111
5.1	Allgemeines	111
5.2	Versuchsbeschreibungen	112
6.	Literaturverzeichnis	219
7.	Anhang	226
7.1	Anhang A: Quantitative Ergebnisse der Elektrophysiologischen Messungen	226
7.2	Anhang B: Hill-Koeffizienten	231
7.3	Anhang C: Semiempirische Rechnungen	232
7.4	Anhang D: Formelregister erstmalig dargestellter Verbindungen	237
7.5	Danksagung	239

1 Einleitung

In den letzten zwei Jahrzehnten hat das wissenschaftliche Interesse an der physiologischen Funktionsweise und dem strukturellen Aufbau von neurotransmittergesteuerten Rezeptoren stark an Bedeutung gewonnen ^[1]. In diesem Zusammenhang ist einer der am besten untersuchten Vertreter in Hinsicht auf biochemische, physiologische und pharmakologische Eigenschaften, der Acetylcholinrezeptor. Dieser wird aufgrund der selektiven agonistischen Wirkung von Nikotin und Muscarin in zwei weitere Gruppen unterteilt, die beide durch den Neurotransmitter Acetylcholin **1** aktiviert werden.



1

Der muscarinische Acetylcholinrezeptor (mAChR) ist ein Transmembranprotein, das aus sieben Helices aufgebaut ist, und in seiner Funktion G-Proteine aktiviert ^[2]. Der nikotinsche Acetylcholinrezeptor (nAChR) ist hingegen ein Ligandengesteuerter, ionenspezifischer Kanal in postsynaptischen Membranen des zentralen und peripheren Nervensystems. Er wird von seinem Aufbau her in zwei weitere Typen unterteilt. Es handelt sich dabei um den neuronalen und den muskulären nAChR. Beide sind aus 5 Untereinheiten aufgebaut, die in ihrer Anordnung ein Pentamer bilden. Der muskuläre Rezeptor besteht aus einem Heteropentamer aus $(\alpha 1)_2$, $\beta 1$, γ und δ Untereinheiten ^[3].

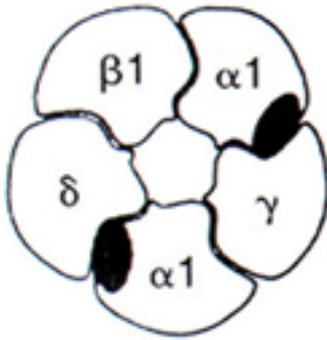
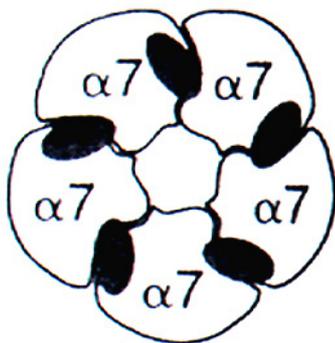


Abbildung 1: Schematische Darstellung des muskulären nAChR. Die Liganden-Bindungsstellen an der $\alpha_1\gamma$ sowie der $\alpha_1\delta$ Grenzfläche sind schwarz hervorgehoben [4].

Beim neuronalen Typ sind bis heute zwölf verschiedene Untereinheiten bekannt: neun α (α_2 - α_{10}) und drei β (β_2 - β_4) [4] [5]. Bei der Bildung der Rezeptoren kann es zu sehr komplexen Kombinationen kommen. Es ist die Bildung von homopentameren Strukturen der Untereinheiten α_7 und α_8 bekannt. Weiterhin existieren einfache heteropentamere Formen aus α (α_2 , α_3 , α_4 , α_6) und β (β_2 - β_4) Einheiten, sowie verschiedene komplexere Kombinationen von drei oder mehr α_2 - α_6 und β_2 - β_4 Untereinheiten [4] [6].

a)



b)

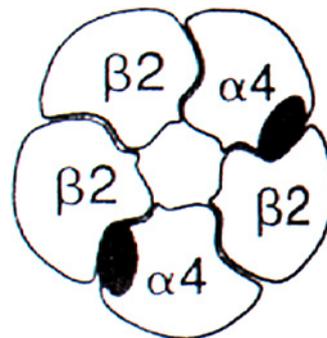


Abbildung 2: Anordnung der Untereinheiten in neuronalen nAChR am Beispiel von a) dem homopentameren α_7 Rezeptor und b) dem heteropentameren $\alpha_4\beta_2$ Rezeptor. Die Rezeptorbindungsstellen auf den α -Untereinheiten sind schwarz markiert [4].

Bisher gesammelte Informationen über den nikotinischen Acetylcholinrezeptor stammen größtenteils aus Affinitätsmessungen sowie aus Klonierungs- und Sequenzierungsexperimenten. *Unwin* und Mitarbeitern gelang Mitte der 80er und in den 90er Jahren die Aufnahme dreidimensionaler elektronenmikroskopischer Bilder des muskulären nAChR bei geschlossenem Ionenkanal mit einer Auflösung von 4,6 Å ^[7] ^[8]. Er verwendete dafür Material aus dem elektrischen Organ von *Torpedo californica*, dem Zitterrochen. Seine Analyse ergab, daß der Rezeptor einen Zylinder mit einem mittleren Außendurchmesser von ca. 6,5 nm besitzt. Er besteht aus 5, etwa 14 nm langen, stäbchenförmigen Untereinheiten, die regelmäßig um eine zentrale Achse angeordnet sind. Weiterhin konnte er jeweils an den Grenzflächen zweier gleicher Untereinheiten (den α -Einheiten) mit den benachbarten Rezeptoruntereinheiten die Acetylcholin Bindungsstellen nachweisen. Sie sind sich sehr ähnlich, aber nicht identisch aufgebaut und liegen jeweils zentriert in der α -Einheit, ungefähr 50 Å vom Tor des Ionenkanals entfernt. Es führen Tunnel von ca. 10-15 Å Länge von der Zylinderinnenseite des extrazellulären Raumes zu den Rezeptortaschen hin ^[8].

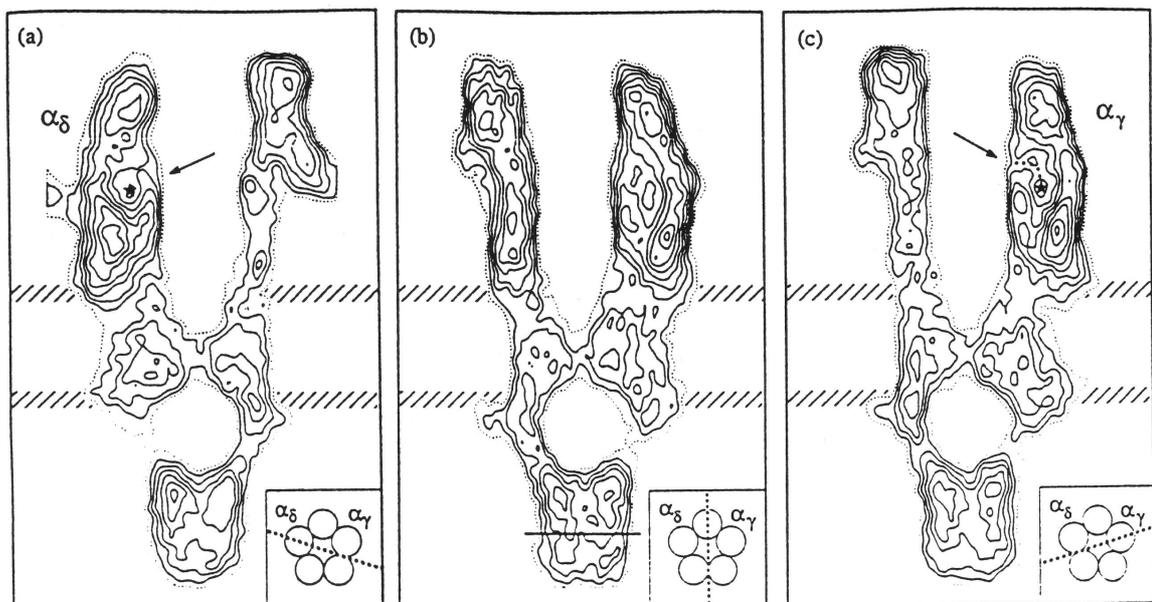


Abbildung 3: Seitenansicht des Ionenkanals des nAChR es sind in a) und c) die Rezeptorbindungsstellen mit einem Stern markiert ^[8].

Diese strukturellen Angaben sind ein erster wichtiger Schritt zum besseren Verständnis vom Aufbau und der Funktionsweise des Rezeptors. In der Wirkstoffforschung besteht jedoch ein enormes Interesse an der Kristallstruktur von Rezeptoren, da mit diesen strukturellen Informationen eine genaue Beschreibung der Ligandenbindungsregion des Proteins möglich ist. Mit den entsprechenden Daten läßt sich mit Hilfe von Molecular Modeling Programmen Wirkstoffdesign durchführen, so daß man Informationen und strukturelle Eigenschaften über mögliche aktive Liganden erhält und so gezielt Synthesen pharmakologisch wirksamer Substanzen in Angriff nehmen kann. Es ist bis heute allerdings noch nicht gelungen eine Kristallstruktur des gesamten nikotinischen Acetylcholinrezeptors zu erhalten und auf diesem Weg einen Zugang zu neuen Wirkstoffen zu finden.

Neueste Ergebnisse auf dem Gebiet lieferten *Břejc et al.*, denen es gelang, die Kristallstruktur eines Acetylcholin Bindungsproteins (AChBP) aufzunehmen ^[9]. Sie konnten damit ein strukturelles und funktionales Homologe der terminalen Liganden-Bindungs Domäne einer nAChR α -Untereinheit liefern. Ihre Daten stützen die Beobachtungen von *Miyazawa* ^[8], daß sich die beiden Rezeptorbindungsstellen an den Schnittstellen zwischen den Untereinheiten befinden.

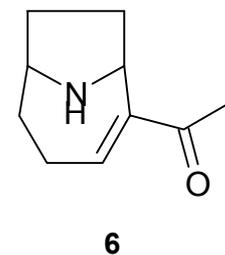
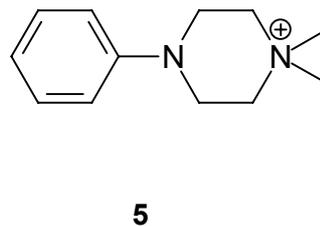
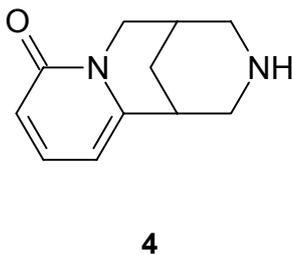
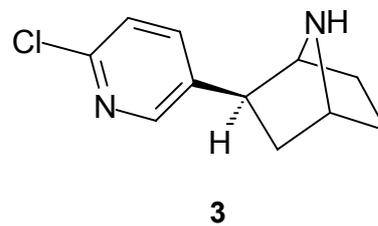
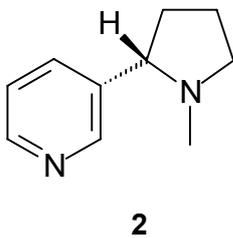
Ohne die genauen strukturellen Angaben über den Wirkort eines pharmakologisch wirksamen Moleküls bleibt in der Forschung lediglich der Weg, über die Synthese eines beträchtlichen Substanzpools qualitative, eventuell sogar quantitative, Struktur-Wirkungs-Beziehungen wie z.B. Bindungsmodelle ^{[10][11]}, aufzustellen. Die generelle Vorgehensweise dabei ist die Orientierung an Leitstrukturen. Als Grundlage dazu dienen Untersuchungen über die Beziehung der chemischen Struktur von Agonisten und kompetitiven Antagonisten der untersuchten Targets, wie z.B. am nAChR oder an der Acetylcholinesterase ^[12].

Es gab gerade in den letzten Jahren einige Versuche zur Identifikation und Charakterisierung von Liganden, die intrinsische Aktivität am nAChR zeigen. Das Interesse für diese Verbindungen liegt darin begründet, daß Wirkstoffe, die am nAChR aktiv sind, therapeutische Anwendung bei der Behandlung verschiedener Unterfunktionen bzw. Störungen am Zentralnervensystem, wie z.B. der Alzheimer Krankheit, dem Morbus Parkinson u.a. finden könnten ^{[13][14]}.

Der Neurotransmitter Acetylcholin **1** ist selbst zu toxisch, um als Medikament eingesetzt zu werden. Außerdem wird er zu schnell von körpereigenen Enzymen abgebaut ^{[12][15]}. Somit richtet die Forschung ein Augenmerk auf die Darstellung und

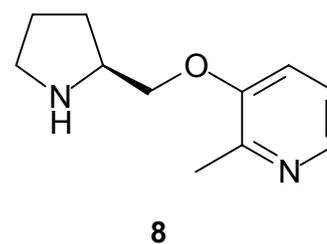
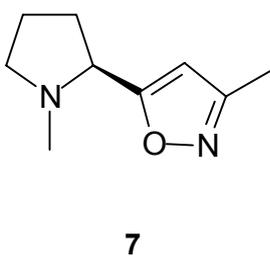
pharmakologische Untersuchung von Derivaten des Neurotransmitters selbst und auf agonistisch wirkende Substanzen.

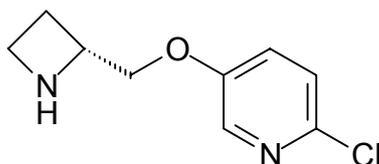
Es existiert eine Vielzahl von sehr potent wirkenden nAChR Agonisten, wie z.B. (S)-Nikotin **2**, (-)-Epibatidin **3**, Cytisin **4**, DMPP **5** oder das Anatoxin A **6**, die häufig im Mittelpunkt von Studien standen und denen dabei sehr hohe Affinität zum $\alpha_4\beta_2$ und zum α_7 Rezeptor nachgewiesen werden konnten ^{[16][17]}. Aber auch diese haben, wie der Neurotransmitter **1** selbst, ebenfalls hohe Toxizität oder haben zu starke Nebenwirkungen, um als mögliche Pharmazeutika zum Einsatz zu kommen ^{[18][19]}.



Auf der Suche nach neuen wirksamen Verbindungen ^{[20][21]}, bei denen die negativen Eigenschaften vernachlässigt werden können, stellen auch diese wirksamen Agonisten immer wieder Leitstrukturen zur Synthese neuer Verbindungen dar, wie z.B. das (-)-Epibatidin **3** ^[19] oder das DMPP **5** ^[22].

In den letzten Jahren konnten erste Erfolge bei der Entwicklung neuer potenter Wirkstoffe auf dem Gebiet cholinergischer Agonisten erzielt werden. Deutliche Ergebnisse zeigen dabei drei von der Firma Abbott entwickelte Substanzen, ABT-418 **7**, ABT-089 **8** und ABT-594 **9**.





9

Verbindung **7**, ein Bioisosteres des (*S*)-Nikotins **2** ^[23] und der Pyridylether **8** wurden in klinischen Versuchen gegen neurodegenerative Unterfunktionen wie z.B. die Alzheimersche oder die Parkinsonsche Krankheit getestet ^{[14] [24] [25]}. Verbindung **9** wurde als das Erste, am nAChR wirkendes Schmerzmittel in klinischen Studien untersucht ^{[14] [25] [26]}. Besonders auffällig ist die große Affinität von **9** zum $\alpha_4\beta_2$ Rezeptor. Sie liegt in der selben Größenordnung wie die des Epibatidins **3**. Die Affinität zum α_7 Rezeptor ist hingegen 60 mal niedriger ^[27].

Auf der weiteren Suche nach agonistisch wirkenden Verbindungen am nAChR kann eine Strategie darin bestehen, daß der Neurotransmitter Acetylcholin **1** selbst als Leitstruktur verwendet wird. Auf diese Weise könnten Moleküle gefunden werden, die sich bei der Wechselwirkung mit der Bindungsstelle des Proteins von der Wirkaktivität her ähnlich wie der Neurotransmitter verhalten, aber eine unbedenkliche physiologische Wirkung zeigen und nicht dem selektiven Abbau von Enzymen unterliegen.

Dieses Konzept der Derivatisierung der Leitstruktur Acetylcholin **1** stellt die Grundlage der vorliegenden Arbeit dar. Die Aufgabe besteht darin, durch Einführung von Alkylresten am Acetylcholin **1** sowie durch die Alkylkettenverlängerung am quarternierten Stickstoffatom eine Rigidisierung der Struktur hervorzurufen. Die Alkylreste der offenkettigen Struktur werden weiterhin cyclisiert, so daß man über eine systematische sterische Fixierung zu neuen, am nAChR agonistisch wirkenden Substanzen gelangen kann. Bei dieser Vorgehensweise werden auch Verbindungen dargestellt, die zum einen über ein kationisches Zentrum und zum anderen über eine Akzeptorfunktion für H-Brückenbindungen bzw. über eine π -Elektronen tragende Funktion verfügen. Diese oben genannten Funktionalitäten von Liganden findet *Schmitt* ^[28] bei seinen Untersuchungen zur Aktivität von Verbindungen an $\alpha_4\beta_2$ und α_7 Rezeptoren als wichtige Strukturmerkmale für das Vorhandensein von Wirkung.

2 Problemstellung

Der Neurotransmitter Acetylcholin **1** ist an einer Vielzahl von Targets, wie z.B. am nAChR, am mAChR oder an der Acetylcholinesterase wirksam ^[33]. Für ein besseres Verständnis der unterschiedlichen Wirkungsweise von Liganden sollen an den ausgesuchten nAChR $\alpha_3\beta_4$, $\alpha_4\beta_2$, α_7 und dem muskulären Rezeptor mit Hilfe des Konzepts der systematischen Rigidisierung von Acetylcholin **1** Informationen über rezeptorbindungsaktive Strukturmerkmale von Liganden und deren Wechselwirkung zur Bindungsstelle des Proteins untersucht werden.

Das Ziel dieser Arbeit besteht in der Umsetzung des Konzeptes, die Struktur des Neurotransmitters Acetylcholin **1** systematisch zu rigidisieren. Die so dargestellten Verbindungen des Substanzpools werden Rezeptorbindungstests am Insekten-nAChR sowie biologischen und elektrophysiologischen Tests unterzogen. Die Ergebnisse werden sowohl untereinander, aber auch mit bekannten agonistisch wirkenden Substanzen, wie z.B. Cytisin **4** oder DMPP **5** verglichen.

Durch die verwendete Variationssystematik ist die strukturelle Ähnlichkeit zwischen Acetylcholin **1** und den dargestellten Verbindungen stets gegeben und Veränderungen der Aktivität am Rezeptor können leicht mit strukturellen Änderung korreliert werden. Mittels Analyse der Testdaten sollen anschließend substanzspezifische Merkmale identifiziert werden, die die Wirksamkeit beeinflussen können und Struktur-Wirkungs-Beziehungen aufgestellt werden. Diese sollen mit Hilfe von semiempirischen Rechnungen gestützt werden und so am nAChR potent wirkende Substanzen als neue Leitstrukturen für die Wirkstoffforschung identifiziert werden.

Die Bioisosteren* ^{[29][30][31]} des Acetylcholins **1** werden in 6 Derivatisierungsmuster eingeteilt. Dabei findet die sterische Fixierung ausgehend am quarternierten Stickstoffatom statt und wird anschließend entlang der Struktur des Acetylcholins bis zur Esterfunktion des Moleküls variiert. Die konsequente Umsetzung der Fragestellung schließt auch die Variation der Carbonsäureesterfunktion in eine Iminfunktion bzw. die Einführung eines stickstofftragenden Ringsystems mit ein.

* Bezeichnung in der pharmazeutischen Chemie für Verbindungen, bei denen bekannte Eigenschaften oder Wirkungsweisen auf isostere Moleküle übertragen werden können.

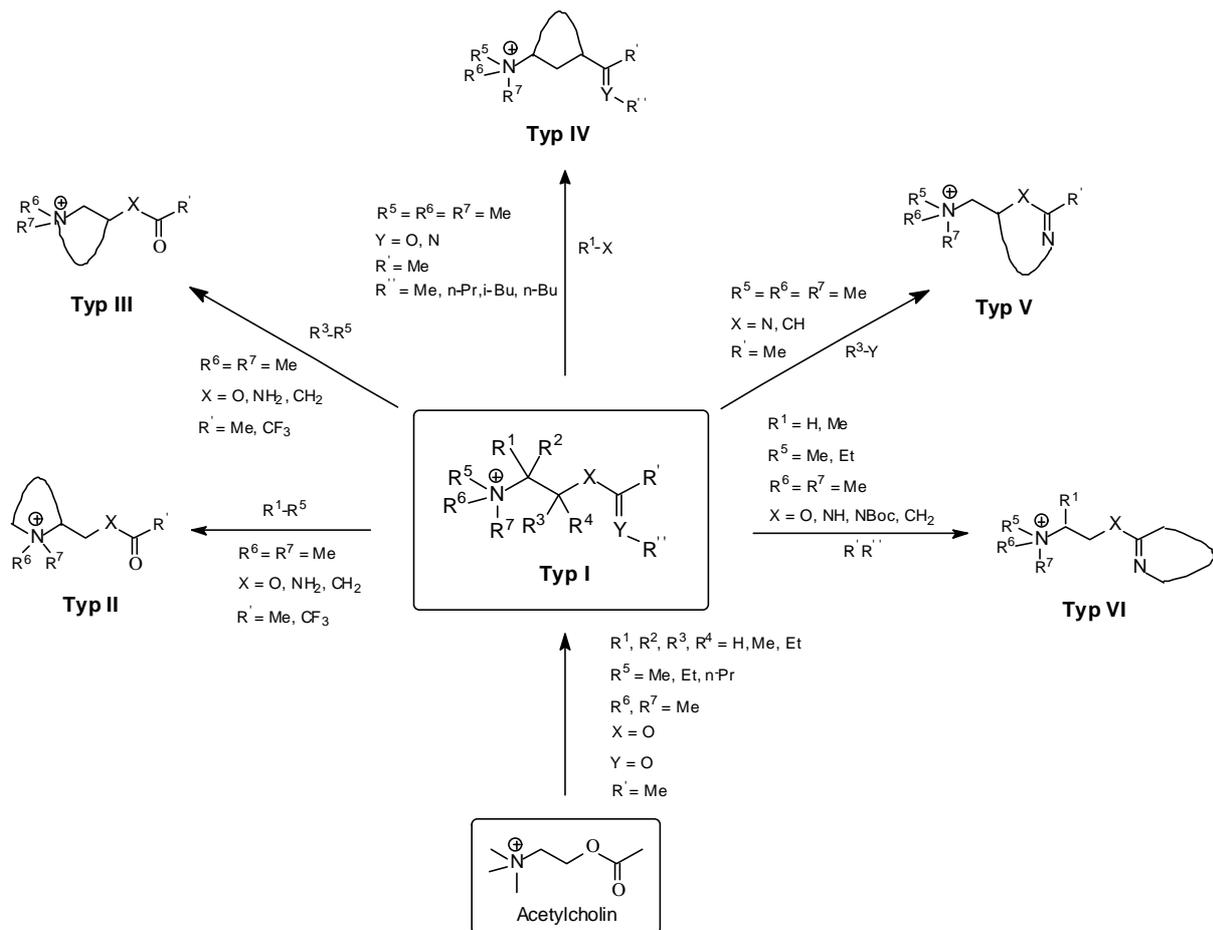


Abbildung 4: Rigidisierung der Leitstruktur Acetylcholin nach den unterschiedlichen Strukturtypen (I)-(VI)

Durch die Variation unterschiedlicher struktureller Parameter, wie z.B. gesättigter und ungesättigter Ringe, den Austausch der Atome in Position X und die damit verbundene Möglichkeit zur Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen, sterischer und stereochemischer Einflüsse sowie Variation der Ringgröße, erhält man eine Reihe von Verbindungen mit geänderten molekularen Eigenschaften.

Aufgrund dieser Variationsbreite von Strukturmerkmalen sind signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Strukturtypen im Hinblick auf das Wirkverhalten der Verbindungen an den vier ausgewählten nAChR zu erwarten. Die Aktivitäten der einzelnen Verbindungen werden bestimmt und strukturelle Faktoren, die die Wirksamkeit beeinflussen, werden ermittelt.

3 Hauptteil

3.1 Grundlagen

3.1.1 Das Nervensystem

Eine typische Nervenzelle (Neuron) besteht aus vier morphologisch definierten Bereichen: Zellkörper, Dendriten, Axon (Neurit) und den präsynaptischen Endigungen. In dem Zellkörper befindet sich der Zellkern und somit die Erbinformation der Zelle. Aus diesem entspringen zwei verschiedene Typen von Nervenfortsätzen, zum einen die Dendriten, die sich zu einem weit verzweigten Geäst ausbilden und deren Aufgabe darin besteht, Informationen von anderen Nervenzellen zu empfangen. Zum anderen geht vom Zellkörper das Axon ab. Es ist ein einzelner Nervenfortsatz, der in einer spezialisierten Region des Zellkörpers, dem Axonhügel, entspringt. Die Funktion des Axons ist die Signalweiterleitung an weitere Nervenzellen, dies kann bis zu Entfernungen von über einem Meter stattfinden ^[3].

Der Nervenimpuls, auch Aktionspotential genannt, bildet sich im Axonhügel und wird längs dem Axon weitergeleitet. Die Amplitude des Aktionspotentials wird über die gesamte Strecke der Nervenleitung konstant gehalten. Verantwortlich dafür ist die sogenannte Myelin- oder Markscheide, eine lipidreiche Hülle um das Axon, die als Isolation dient. Die Myelinscheide ist in regelmäßigen Abständen unterbrochen. Diese Stellen nennt man Ranvier-Schnürringe. Hier wird das Signal ständig regeneriert. Bei Nervenzellen ohne Myelinscheide bewegt sich die Leitungsgeschwindigkeit um 0,5 -15 m/s, bei Vorhandensein der Lipidschicht springt das Signal von einem Ranvierring zum nächsten und kann so eine Geschwindigkeit bis zu 120 m/s erreichen ^[12].

An den synaptischen Endigungen verästelt sich das Axon. An diesem Teil der Nervenzelle wird das Signal an benachbarte Zellen weitergegeben. Der aktive Bereich der ersten Zelle wird als präsynaptisch, der der folgenden Zelle als postsynaptisch bezeichnet. Zwischen den präsynaptischen Endigungen und den Dendriten der Nachbarzelle befindet sich der synaptische Spalt. An dieser Stelle wird der elektrische Impuls in ein chemisches Signal übersetzt und mit Hilfe von Neurotransmittern auf die postsynaptische Seite übertragen. Die Ausschüttung des Neurotransmitters

bewirkt eine Änderung des postsynaptischen Membranpotentials, was schließlich wieder zum Aufbau eines neuen Aktionspotentials führt. Die Aktionspotentiale sind Nervenimpulse mit einer Amplitude von ca. 100 mV und einer Dauer von 1 ms ^[3].

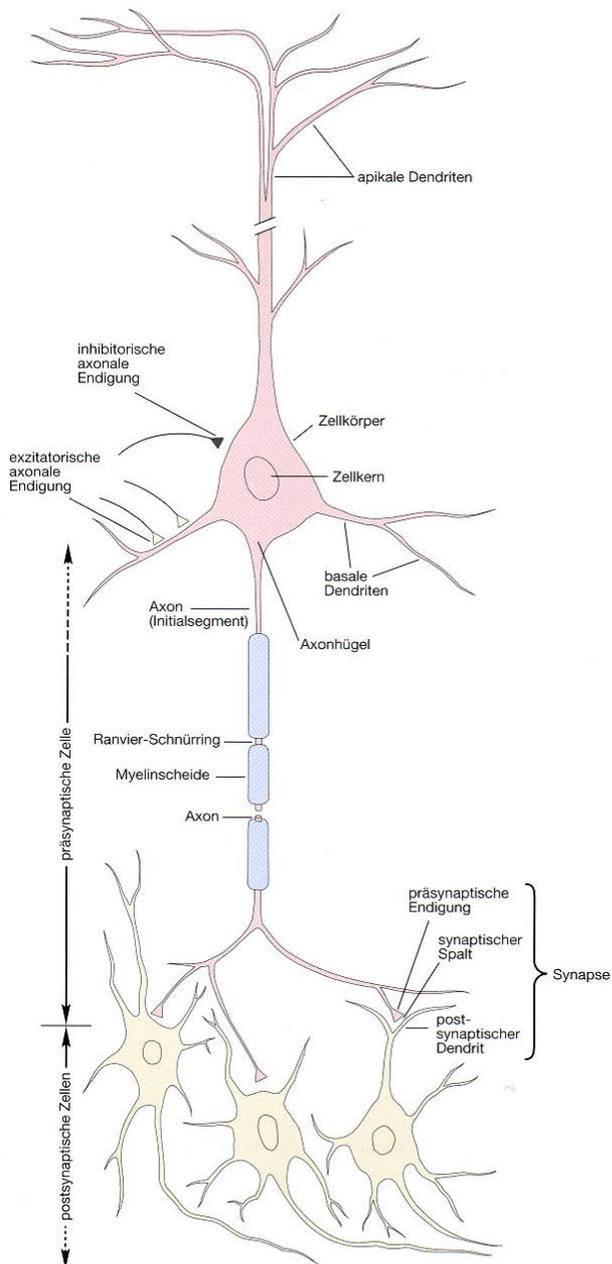


Abbildung 5: Schematische Darstellung eines Neurons auf prä- und postsynaptischer Seite ^[3]

3.1.2 Signalübertragung in Nervenzellen

Die Entstehung eines Nervenreizes ist auf einen ionalen Prozeß zurückzuführen, der an der Zellmembran stattfindet. Die Ursache liegt darin begründet, daß aufgrund von Permeationsvorteilen von K^+ -Kationen zwischen dem intrazellulären- und dem extrazellulären Raum eine Potentialdifferenz besteht. Es befinden sich dabei ungefähr 30 mal mehr K^+ -Kationen im Zellinneren. Bei ca. -60 mV befindet sich das System in seinem Ruhepotential.

Kommt es im Folgenden zu einem chemischen oder physikalischen Reiz, so findet eine Depolarisation der Membran statt und das Potential steigt kurzfristig an. Wird dabei ein bestimmtes Schwellenpotential überschritten, so hat dies zur Folge, daß die Membran vorübergehend permeabel für Na^+ -Ionen wird, die sofort dem Konzentrationsgradienten folgen und in das Zellinnere diffundieren. Durch die anschließende schnelle Inaktivierung der Na^+ -Ströme verlangsamt sich der Einstrom und der Prozeß wird rückläufig. Es werden spannungsaktivierte Kaliumkanäle geöffnet, wodurch die K^+ -Ionen Permeation wieder dominant wird. Das Ruhepotential bildet sich wieder aus.

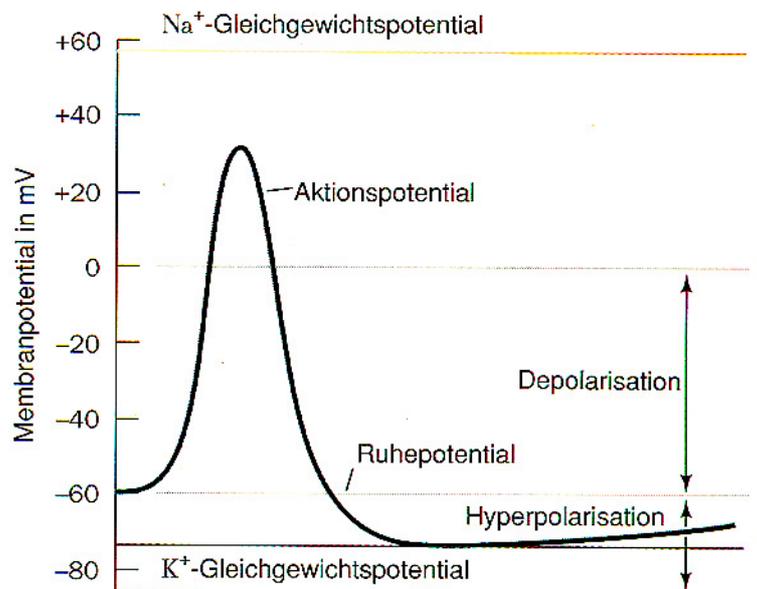


Abbildung 6: Kurvenverlauf des Aktionspotential-Signals ^[32]

Um nicht nur die Potential-, sondern auch die ionischen Verhältnisse wiederherzustellen, treten Ionenpumpen in Kraft. Dies ist die Natrium-Kalium-ATPase, die mit

tels der durch Adenosintriphosphat Spaltung gewonnenen Energie 3 Na⁺- gegen 2 K⁺-Ionen austauscht. Auf diese Weise wird bei jedem Zyklus der Na⁺/K⁺ Pumpe eine positive Ladung aus dem Zellinneren entfernt.

Das Aktionspotential trägt nun die Information längs dem Axon bis zu den präsynaptischen Endigungen. Hier sind in Vesikeln bestimmte Neurotransmitter gespeichert. Beim Eintreffen des Reizes werden an der Nervenendigung spannungsgesteuerte Calciumkanäle geöffnet, die zufolge haben, daß Ca²⁺-Ionen in das Axoplasma einströmen und so die intraaxonale Calciumkonzentration ansteigt. Eine Konsequenz davon ist das Verschmelzen der Vesikelmembran mit dem Axolemm und somit eine Freigabe des Neurotransmitters in den synaptischen Spalt. Durch Diffusion gelangt der Neurotransmitter an seinen spezifischen Rezeptor auf der postsynaptischen Membran und lagert sich an diesem an. Daraufhin erfährt der Rezeptor eine Konformationsänderung und öffnet einen Ionenkanal. Nun strömen Na⁺-Ionen ein und depolarisieren die Membran, wodurch wiederum ein neues Aktionspotential ausgelöst werden kann.

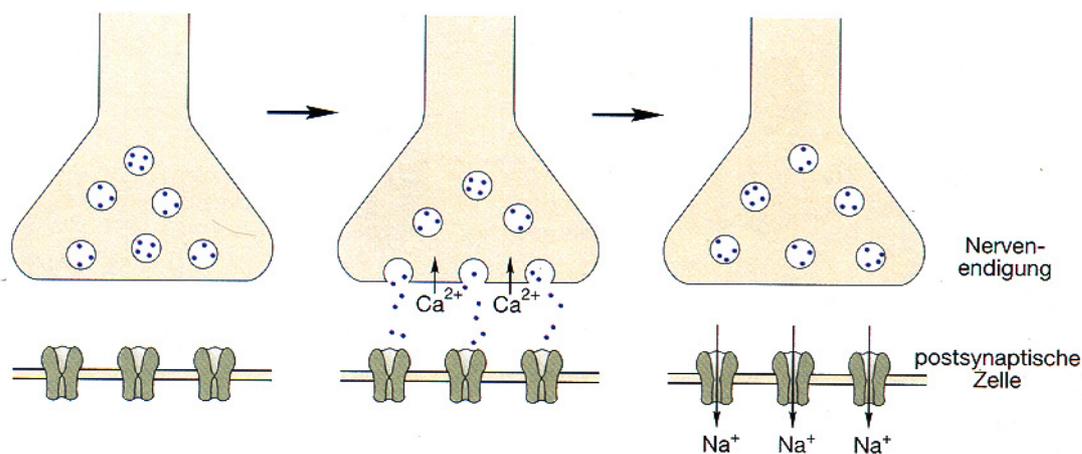


Abbildung 7: Schematische Darstellung der Signalübertragung am synaptischen Spalt ^[3]

Präsynaptische Endigungen müssen nicht zwangsläufig Kontakt zu Dendriten anderer Neuronen knüpfen. Es sind auch Synapsen mit dem Zellkörper oder sogar anderen Axonen bekannt (letzteres ist jedoch die Ausnahme). Entsprechend werden die Synapsen auch als: axo-somatisch, axo-dendritisch oder axo-axonisch klassifiziert ^[12].

3.1.3 Rezeptoren

Rezeptoren sind Proteine, die an exponierten Positionen im Molekül (Bindungsstellen) mit hoher Spezifität Liganden (Hormone, Neurotransmitter, Wirkstoffe) anlagern können. Dieser Prozeß bewirkt eine Konformationsänderung des Rezeptors, wodurch wiederum eine Folgereaktion ausgelöst werden kann.

Neben den Intrazellulären Rezeptoren, wie z.B. den DNS-Transkription regulierenden Rezeptoren, gibt es die Transmembranen Rezeptoren. Sie werden in 3 Klassen unterteilt:

1. Ligand-gesteuerte Ionenkanäle
2. G-Protein gekoppelte Rezeptoren
3. Rezeptoren mit Tyrosin-Kinase-Aktivität

Da der Neurotransmitter Acetylcholin an den ersten beiden Typen oben genannter Rezeptoren aktiv ist (nAChR, mAChR), soll im folgenden auf diese Typen kurz eingegangen werden.

Die Ligand-gesteuerten Ionenkanäle setzen sich aus einer bestimmten Anzahl an Proteinuntereinheiten zusammen. Beim nAChR sind dies fünf Proteinuntereinheiten, die derart in der Phospholipid-Doppelschicht angeordnet sind, daß in der Mitte ein Kanal entsteht. Je nach Rezeptor kann dieser Kanal Ionenspezifität aufweisen. In diesen fünf Proteinuntereinheiten liegt die Polypeptidkette in vier Abschnitten in der Form einer α -Helix vor.

Weitere Beispiele für diesen Rezeptortyp sind der GABA_A-, der anionische Glycinrezeptor und der Serotoninrezeptor vom Subtyp 5-HT₃^[33].

Beim muskulären nikotinischen Acetylcholinrezeptor (nAChR) sind zwei der fünf Einheiten identisch. An ihnen befinden sich die Rezeptorbindungsstellen. Das bedeutet, daß zwei Moleküle Acetylcholin benötigt werden, um den Ionenkanal zu öffnen.

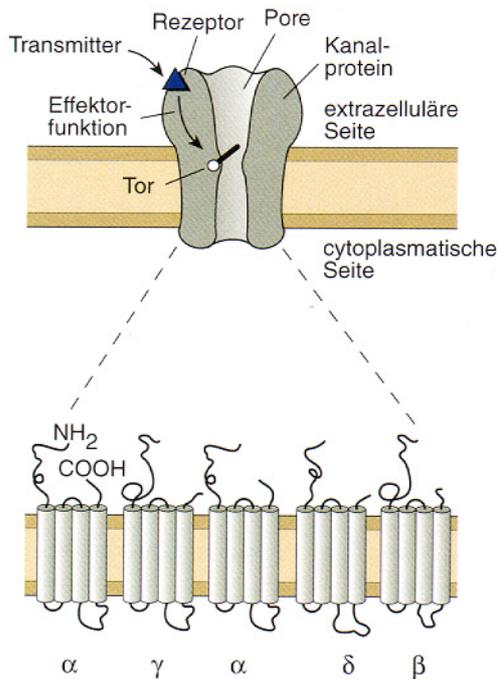


Abbildung 8: Aufbau eines Ligand-gesteuerten Ionenkanals am Beispiel eines muskulären nAChRs ^[3]

Bei den G-Protein gekoppelten Rezeptoren durchspannt das Polypeptidmolekül die Phospholipid-Doppelmembran in Form von sieben aneinander gelagerter α -Helices. Im Innenraum des Proteins befindet sich die Bindungsstelle für den Liganden. Die Signalweiterleitung wird nun im Folgenden durch das G-Protein (Guanyl-nucleotid bindendes Protein) vermittelt. Es besteht aus drei Untereinheiten α , β , γ und ist lateral innerhalb der Lipiddoppelschicht beweglich. Im Ruhezustand ist an der α -Einheit Guanosindiphosphat (GDP) gebunden.

Kommt es zu einer Anlagerung eines Wirkstoffes an der Bindungsstelle, so bewirkt die ausgelöste Konformationsänderung eine Kommunikation zum G-Protein an dem augenblicklich das GDP abgespalten wird. Statt dessen bindet sich GTP an die α -Untereinheit, die sich daraufhin von dem Rest des G-Proteins abspaltet. Anschließend diffundiert dieser Teil zu einem benachbarten Effektorprotein und löst hier den entscheidenden Reiz aus. Nach der Abspaltung eines Phosphorsäure Restes ist nun wiederum GDP an der α -Einheit gebunden, die Wechselwirkung zum Effektorprotein wird aufgehoben und es findet Rediffusion zum verbliebenen Teil des G-

Proteins statt. Der Rezeptor ist solange aktiv, wie die Bindungsstelle besetzt ist. Es kann somit in dieser Zeit Kontakt zu einer Vielzahl von G-Proteinen aufgenommen werden. Auf diese Weise erlaubt die Kopplung über G-Proteine eine Verstärkung des Stimulationssignals [2].

Beispiele für G-Protein gekoppelte Rezeptoren sind neben dem muscarinischen AChR, Adrenalin-, Dopamin-, Noradrenalin-, Histamin-Rezeptoren, Opioid- und Prostaglandin-Rezeptoren.

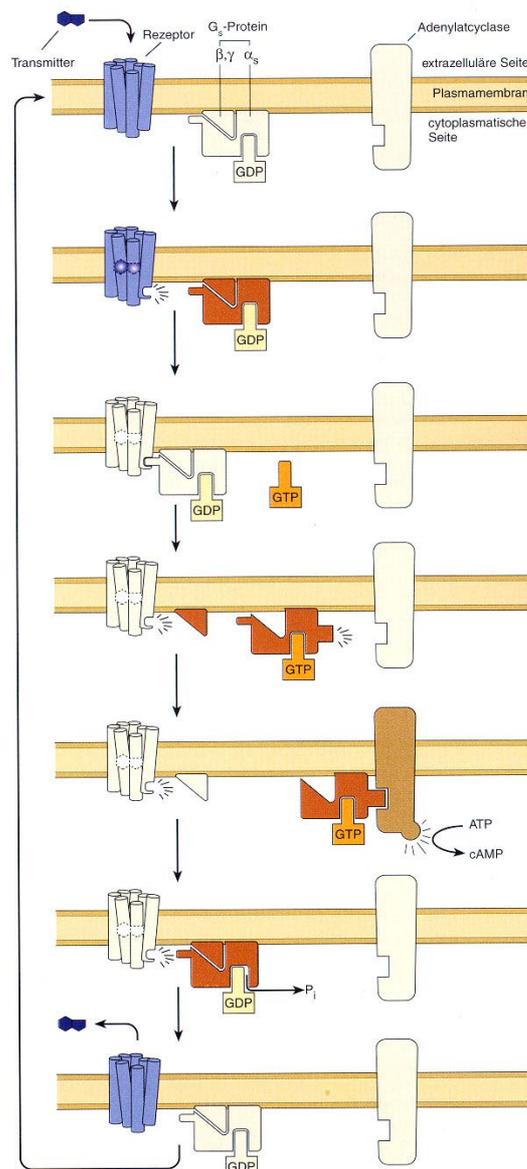


Abbildung 9: Steuerung eines Rezeptors über ein G-Protein. Als Beispiel für ein Effektorprotein ist in diesem Fall die Adenylatcyclase gewählt [3].

3.1.4 Agonisten – Antagonistenmodelle

In den vergangenen Kapiteln wurde stets von Liganden bzw. Wirkstoffen gesprochen, wenn die Interaktion eines Signal-übertragenden Stoffes mit dem Rezeptor beschrieben wurde. Diese Liganden sollen nun im Folgenden nach ihrem Aktionsverhalten näher spezifiziert werden.

Man unterscheidet grundsätzlich zwei Arten von Wirkstoffen. Zum einen werden solche Verbindungen als Agonisten bezeichnet, die mit einer hohen Affinität an der Rezeptorstelle binden und zusätzlich eine intrinsische Aktivität zeigen. Dies bedeutet ein Signal an den Rezeptor zu übermitteln, das die gewünschte biologische oder physiologische Wirkung erzeugt.

Ein Antagonist hingegen kann aufgrund seiner molekularen Eigenschaften ebenfalls mit hoher Affinität am Rezeptor binden, ruft aber seinerseits keinen, oder zumindest nicht den gewünschten Effekt hervor.

Es existieren vier verschiedene Antagonismusdefinitionen: Beim *Kompetitiven Antagonismus* verhindert die Anlagerung des Antagonisten an den Rezeptor die Bindung des Agonisten. Antagonist und Agonist konkurrieren um die unbesetzte Bindungsstelle des Rezeptors. Da die Anlagerung nach dem Massenwirkungsgesetz verläuft, kann durch die Erhöhung der Agonistenkonzentration die Besetzung positiv auf diese Seite verschoben werden (Bsp. Acetylcholin – Atropin).

Der *Nichtkompetitive Antagonismus* zeichnet sich dadurch aus, daß der Antagonist sich nicht an der eigentlichen agonistischen Bindungsstelle anlagert, sondern ein in der Umgebung gelegenes aktives Zentrum des Rezeptors bevorzugt. Dadurch kann jedoch die Konformation des Rezeptors derart verändert werden, daß für den Agonisten nun keine optimalen Bedingungen mehr gegeben sind, um sich an die spezifische Bindungsstelle anzulagern und somit die eigentliche Stimulation hervorzurufen. Eine weitere Form des *Nichtkompetitiven Antagonismus* besteht in der Wirkweise einer Blockierung des offenen Ionenkanals. Es ist sogar möglich, daß der Neurotransmitter Acetylcholin selbst in hoher Konzentration einen „open channel block“ ausüben kann.

Ein *Funktioneller Antagonismus* liegt dann vor, wenn zwei Substanzen, die am gleichen Organ zwar über unterschiedliche Angriffspunkte wirken, sich jedoch gegenseitig in Ihrer Wirkung aufheben.

Beim *Chemischen Antagonismus* findet eine Reaktion zwischen zwei Substanzen statt, bei der sie sich gegenseitig inaktivieren. Dieser Prozeß funktioniert auch außerhalb des Organismus ^[12].

3.1.5 Acetylcholin als Neurotransmitter des nAChR

Das Acetylcholin **1** ist ein Neurotransmitter der sowohl neuronische als auch motorische Synapsen stimuliert. Acetylcholin **1** wird in den präsynaptischen Endigungen der Neuronen synthetisiert. Dabei überträgt die Cholin-Acetyltransferase eine Acetylgruppe von Acetyl-CoA auf Cholin. Der Neurotransmitter wird anschließend in synaptische Vesikel aufgenommen und bei Eingang eines Aktionspotentials gequantelt in den synaptischen Spalt freigesetzt ^[34].

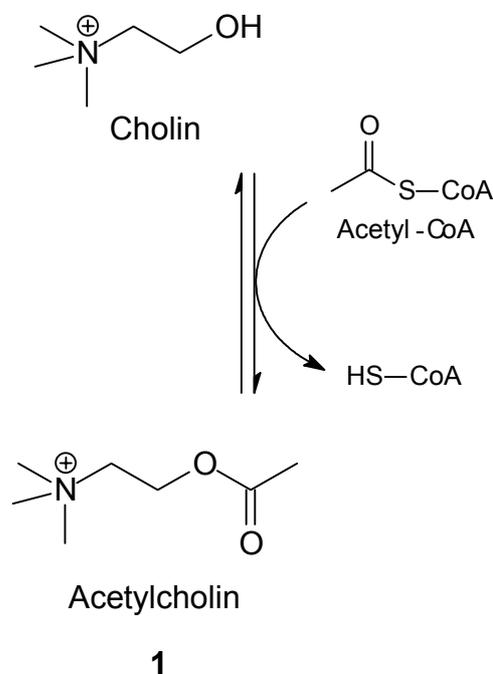


Abbildung 10: Enzymatische Synthese des Acetylcholins **1** in präsynaptischen Endigungen von Neuronen ^[34]

Bei der Übermittlung des Signals auf die Rezeptoren der postsynaptischen Seite muß jedoch der Rezeptortyp genauer definiert werden. Es konnte aufgrund einer selektiven Aktivität zweier Agonisten am Acetylcholin-Rezeptor ein biochemischer und ein funktioneller Unterschied im Nervensystem festgestellt werden.

So erregt Muscarin Rezeptoren sympathischer Neuronen sowie Neuronen des Hippocampus und der Großhirnrinde. Der muscarinische Acetylcholin-Rezeptor (mAChR) ist ein G-Protein gekoppelter Rezeptor. Dagegen existiert auch der nicotische Acetylcholinrezeptor (nAChR), er ist ein Ionenkanal. Man findet diesen Typ vor allem an den neuromuskulären Endplatten ^[3]. Im Folgenden soll seine Struktur näher betrachtet werden.

Das elektrische Organ von *Torpedo californica*, dem Zitterrochen, ist sehr reichhaltig an AChR-Ionenkanälen. *N. Unwin et al.* ^[7] konnte mit diesem Material genauere Untersuchungen durchführen. Demnach ist der nAChR ein Pentamer, das aus vier verschiedenen Untereinheiten $2[\alpha_1]1[\beta_1]\gamma\delta$ aufgebaut ist. Die beiden α -Einheiten tragen die Rezeptorbindungsstellen. Die Acetylcholinbindungsstellen der α -Einheiten sind jedoch nicht exakt äquivalent, da sich jede an der Grenzfläche zu einer anderen Rezeptoruntereinheit befindet (γ - und δ -), so daß unterschiedliche Affinitäten für ACh bei der Anlagerung des Rezeptors bestehen ^[35].

Die Polypeptidkette in jeder der fünf Untereinheiten liegt in vier transmembranen, vorwiegend hydrophoben α -Helices vor.

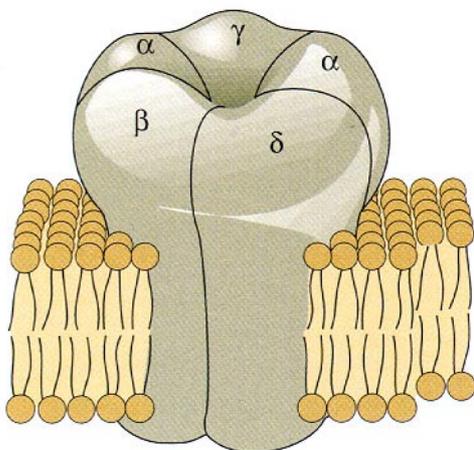


Abbildung 11: Pentamere Anordnung der fünf Untereinheiten beim nAChR ^[3]

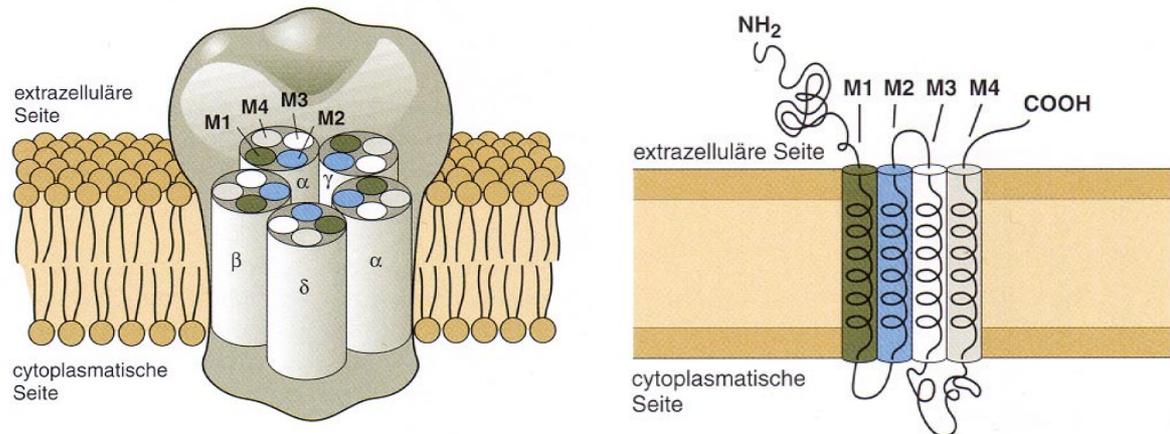


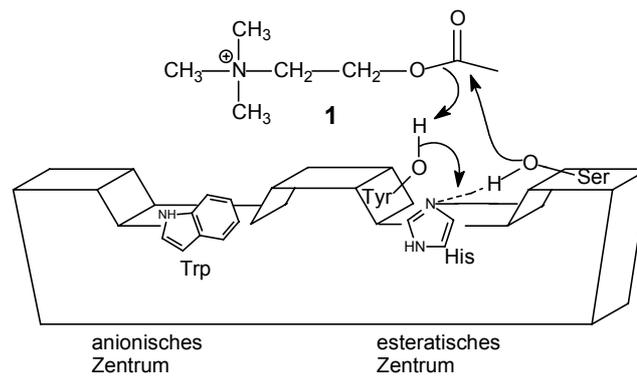
Abbildung 12: Untereinheit α , β , γ , δ zusammengesetzt aus vier transmembranen Domänen M1, M2, M3, M4 [3].

Diese Zusammensetzung des AChR aus den vier Untereinheiten trifft jedoch nur auf die Synapsen der motorischen Endplatten zu. Im neuronalen Gewebe sind weitere Subunits bekannt. Während *in vivo* die genaue Zahl bisher noch nicht festgestellt werden konnte, wurden *in vitro* 12 Rezeptoreinheiten gefunden. Dabei handelt es sich um neun α Rezeptoren (α_2 - α_{10}) und drei β Rezeptoren (β_2 - β_4) [4] [5]. Der Unterschied zwischen α - und β -Einheiten besteht in der Anwesenheit einer Disulfidbrücke zwischen Cys₁₉₂-Cys₁₉₃ bei den α -Einheiten [6][28]. Die Stöchiometrie dieser Rezeptoreinheiten ist vielfältig. Zum einen kommt es zur Bildung von Homomeren, das bedeutet eine pentamere Anordnung der Subunits aus gleichen α -Einheiten, bevorzugt gebildet von α_7 - α_9 . Zum anderen findet sich auch eine zweite, heteropentamere Anordnung mit der stöchiometrischen Zusammensetzung 2[α] 3[β]. Hier kommt es vorwiegend zu Kombination von α_2 - α_6 und β_2 - β_4 Einheiten. Für die vorliegende Arbeit wurden von der Firma Bayer elektrophysiologische Untersuchungen der dargestellten Substanzen an vier Rezeptoren durchgeführt. Dies sind neben dem muskulären nAChR (RM) die drei neuronalen Acetylcholin Rezeptor Subtypen ($\alpha_3\beta_4$, $\alpha_4\beta_2$, α_7). Diese drei Typen stellen je einen Vertreter einer Gruppe von Rezeptoren dar. Der $\alpha_3\beta_4$ Rezeptor gehört zu den ganglionären Rezeptoren, also zu jener Gruppe, die vorwiegend im peripheren Nervensystem (PNS) zu finden sind. Im Gegensatz dazu steht der $\alpha_4\beta_2$ Rezeptor als Vertreter der ZNS Rezeptoren. Der α_7 Subtyp gehört zu den α -BGT (α -Bungarotoxin) bindenden Rezeptoren.

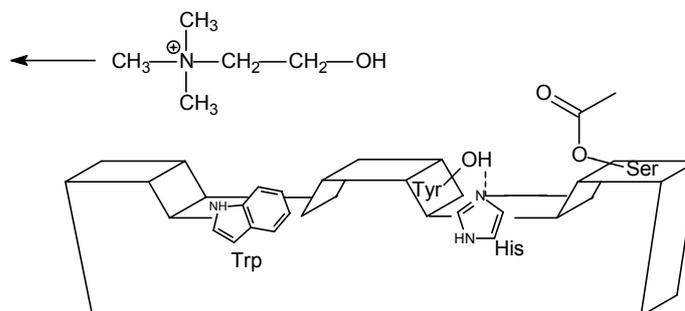
3.1.6 Acetylcholinesterase

Nach der Freisetzung des Acetylcholins **1** in den synaptischen Spalt wird es dort sehr rasch von der Acetylcholinesterase wieder abgebaut. Dabei entsteht zum einen Cholin, das wieder in das Axon aufgenommen wird und zum anderen Essigsäure, die mit dem Blut abtransportiert wird ^[12].

A



B



C

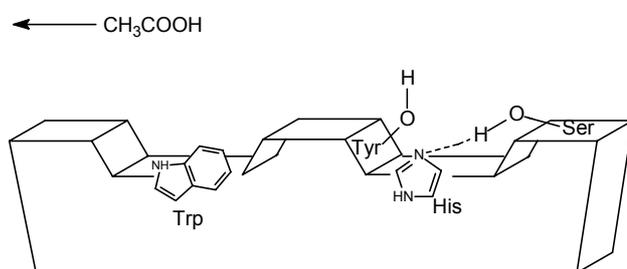


Abbildung 13: Schematische Darstellung der Reaktion von Acetylcholinesterase mit Acetylcholin **1** (His = Histidin, Ser = Serin, Trp = Tryptophan, Tyr = Tyrosin) ^{[12][33]}

Die Spaltung des Acetylcholins **1** läuft dabei nach dem in Abbildung 13 dargestellten Mechanismus ab. Nach der Anlagerung des Neurotransmitters mit seiner quartären Ammoniumgruppe an das anionische Zentrum des Enzyms (A) erfolgt eine Acylgruppenübertragung von **1** auf die Aminosäure Serin, die sich im esteratischen Zentrum befindet (B). Durch hydrolytische Spaltung des O-Acetyl-Serins wird die Acetylcholinesterase wieder regeneriert (C).

Das anionische Zentrum besteht nicht, wie früher vermutet, aus einer sauren Aminosäure, sondern aus elektronenreichen Aromaten ^[12]. Das Acetylcholin **1** bildet dabei mit der positiv geladenen Ammoniumgruppe Kation- π -Wechselwirkungen zum anionischen Zentrum der Acetylcholinesterase aus ^[36].

Eine Hemmung des Enzyms kann dann eintreten, wenn sich Verbindungen wie z.B. Carbaminsäure-Derivate oder Phosphorsäureester, die ebenfalls über eine Esterfunktion verfügen, an die Bindungsstelle der Acetylcholinesterase anlagern. Auf diese Weise wird bei der Umesterung das esteratische Zentrum an der Hydroxyfunktion des Serins blockiert. Als Folge davon wird die Acylgruppenübertragung des Acetylcholins **1** verhindert, was zu einem Anstieg der Neurotransmitterkonzentration führt. Je nach Hydrolysegeschwindigkeit der Fremdmoleküle spricht man auch von reversiblen (z.B. Carbaminsäure-Derivate) oder auch irreversiblen Cholinesterase-Blockern (z.B. Phosphorsäureester) ^{[12][33]}.

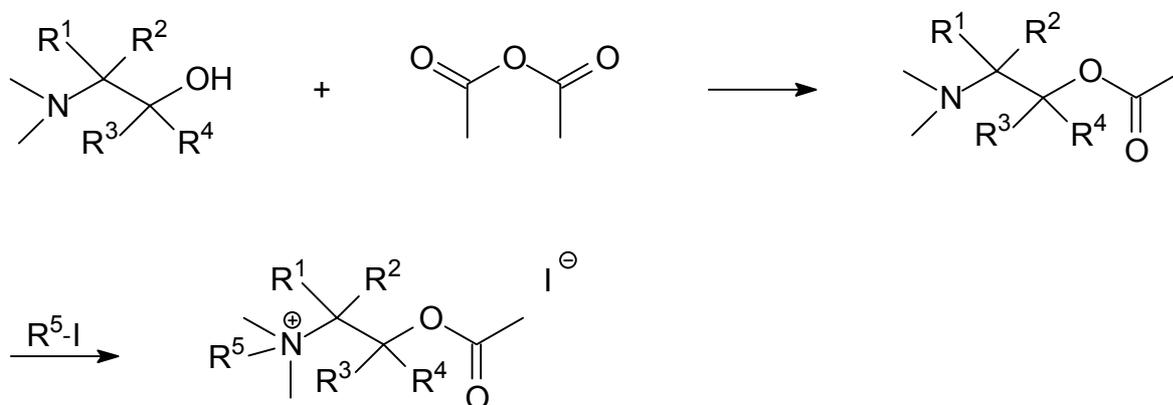
3.2 Synthese

Das Konzept, die Struktur des Acetylcholins **1** sterisch zu fixieren und sehr eng an dieser Struktur die Auswahl an Derivaten auszurichten, ist bislang in der Literatur auf diese Weise und in dem Ausmaß noch nicht beschrieben. Vereinzelt wurden Verbindungen des folgenden Kapitels im vorigen Jahrhundert synthetisiert. Dabei stand jedoch das Interesse ihrer Erforschung nicht vor einem physiologischen oder pharmazeutischen Hintergrund, sondern oftmals handelte es sich um Untersuchungen bestimmter molekularer Eigenschaften oder es waren Synthesestufen, die für andere Zielmoleküle benötigt wurden.

3.2.1 Rigidisierte Acetylcholinderivate des Strukturtyps I

Bei der Synthese der Verbindungen des *Strukturtyps I* kann von einer 2-(*N,N*-Dimethylamino)-ethanol Vorstufe mit dem entsprechenden Substitutionsmuster des Produktes ausgegangen werden.

In zwei weiteren Reaktionsschritten wird erst mit Acetanhydrid verestert und anschließend mit dem gewünschten Alkylhalogenid (R^5-I) quarterniert.



Schema 1: Syntheseplanung der Verbindungen des Strukturtyps I

In allen Fällen der hier durchgeführten Synthesen wurden als Edukte zur Darstellung der *N,N*-Dimethylaminoalkohole entweder das Epoxid oder der gewünschte Alkohol mit primärer Aminofunktion verwendet. Die offenkettigen Acetylcholin-derivate ließen sich daher alle nach zwei Synthesevarianten darstellen.

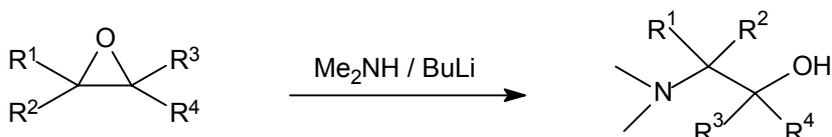
Variante 1:

Es wurde aus dem entsprechend substituierten Aminoethanol mittels einer reduktiven Alkylierung nach Leuckart-Wallach mit Ameisensäure und Formaldehyd die Aminofunktion dimethyliert ^{[37][38]}.



Die zweite Variante bestand in einer nukleophilen Ringöffnung des Epoxids, die in Anwesenheit von einer Lösung aus *n*-Hexan und Dimethylamin durchgeführt wurde.

Variante 2:

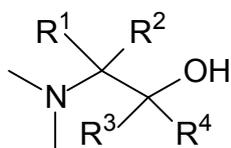


Durch die Umsetzung von Dimethylamin mit Butyllithium wird das Amin deprotoniert und so die Nukleophilie für die anschließende Substitution erhöht ^[39].

In der Literatur sind dazu einige Varianten beschrieben. Ausgehend von einem Alken wird in einer NBS Bromierung (N-Bromsuccinimid) und anschließender wässriger Aufarbeitung das gewünschte Bromhydrin dargestellt. Dieses kann nun mit Aminen zum entsprechenden Aminoalkohol reagieren ^[40]. Weiterhin läßt sich aus Alkenen mit Peroxid (z.B. 30%ige H₂O₂ oder *m*-CPBA) ein Epoxid als neues Edukt

darstellen, welches dann durch Behandlung mit einem sekundären Amin eine Ringöffnung zum gewünschten Aminoalkohol erfährt ^[40] ^[41]. Es lassen sich bei dem Substitutionsmuster auch stereochemische Faktoren berücksichtigen, wenn die Synthese ausgehend von enantiomerenreinen Aminosäuren ^[42] ^[43] sowie α -Hydroxycarbonsäuren durchgeführt wird ^[44].

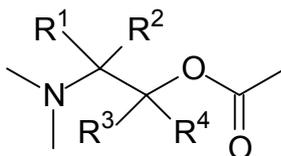
In nachfolgender Tabelle 1 sind alle dargestellten substituierten *N,N*-Dimethylaminoethanol-Derivate erfaßt:



	Verbindung	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Variante
V1 -	10 ^[45] ^[46]	Me	Me	H	H	1
V9	rac-11* ^[47]	Me	H	H	H	1
	12* ^[48]	Et	H	H	H	1
	13 ^[33]	H	H	Me	Me	2
	14* ^[49] ^[50]	H	H	Me	H	1
	15* ^[51]	H	H	Et	H	2
	16* ^[40] ^[52]	Me	H	Me	H	2
	(S)-11	Me	H	H	H	1
	(R)-11	Me	H	H	H	1

Tabelle 1: Substitutionsmuster der nach Variante 1 und 2 dargestellten Aminoalkohole. Bei den markierten Verbindungen (*) handelt es sich um racemische Gemische.

Im nächsten Syntheseschritt werden die in Tabelle 1 angegebenen Alkohole nach *Schema 1* mit Acetanhydrid verestert. Die so dargestellten Produkte sind nachfolgend in Tabelle 2 angeführt.



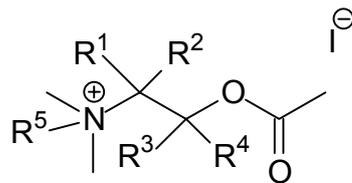
Verbindung	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
17	Me	Me	H	H
rac-18*	Me	H	H	H
19* [13]	Et	H	H	H
20 [53]	H	H	Me	Me
21* [54]	H	H	Me	H
22* [55]	H	H	Et	H
23* [55]	Me	H	Me	H
(S)-18	Me	H	H	H
(R)-18	Me	H	H	H

**V10 -
V18**

Tabelle 2: Substitutionsmuster der offenkettigen aminischen Acetylcholinderivate-Vorstufen. Bei den markierten Verbindungen (*) handelt es sich um racemische Gemische.

Im letzten Syntheseschritt findet nach *Schema 1* (Seite 22) eine Quarternierung des Stickstoffatoms statt. Diese wird jeweils mit Methyl-, Ethyl- und *n*-Propyliodid durchgeführt. Das Edukt wird dabei in einem Überschuß an Aceton gelöst und anschließend mit dem Alkylierungsreagenz zum Sieden erhitzt. Dabei fallen meistens die *N*-Methyl-Derivate ($R^5 = \text{Me}$) nach kurzer Zeit, in sehr guten Ausbeuten, aus. Die *N*-Ethyl-Derivate ($R^5 = \text{Et}$) lassen sich erst nach Eintropfen der acetonischen Lösung in Diethylether isolieren. *N*-Propyl-Derivate ($R^5 = n\text{-Pr}$) fallen in den meisten Fällen als Öl an.

Die so dargestellten quarternierten Produkte sind in der folgenden Tabelle aufgeführt.



	Verbindung	Edukt	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
V19 - V41	24	^[56]	Me	Me	H	H	Me
	25	8	Me	Me	H	H	Et
	26		Me	Me	H	H	<i>n</i> -Pr
	27*	^[56]	Me	H	H	H	Me
	28*	9*	Me	H	H	H	Et
	29*		Me	H	H	H	<i>n</i> -Pr
	30*	^[57]	Et	H	H	H	Me
	31*	10*	Et	H	H	H	Et
	32*		Et	H	H	H	<i>n</i> -Pr
	33	^[56]	H	H	Me	Me	Me
	34	11	H	H	Me	Me	Et
	35		H	H	Me	Me	<i>n</i> -Pr
	36*		H	H	H	Me	Me
	37*	12*	H	H	H	Me	Et
	38*		H	H	H	Me	<i>n</i> -Pr
	39*	^[58]	H	H	H	Et	Me
	40*	13*	H	H	H	Et	Et
	41*		H	H	H	Et	<i>n</i> -Pr
	42*	14*	Me	H	Me	H	Me
	(S)-27		Me	H	H	H	Me
	(S)-28	(S)-15	Me	H	H	H	Et
	(S)-29		Me	H	H	H	<i>n</i> -Pr
	(R)-27		Me	H	H	H	Me
	(R)-28	(R)-15	Me	H	H	H	Et
	(R)-29		Me	H	H	H	<i>n</i> -Pr

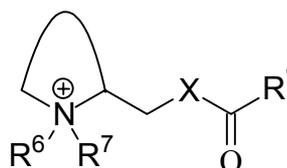
Tabelle 3: Substitutionsmuster der Verbindungen des *Strukturtyps I*. Bei den markierten Verbindungen (*) handelt es sich um racemische Gemische.

Nach den offenkettigen Acetylcholinderivaten (**24** bis **42**) sollen nun die cyclisierten Strukturen näher betrachtet werden. Es erfolgt dabei eine Unterteilung in die einzelnen Strukturtypen II-VI.

3.2.2 Rigidisierte Acetylcholinderivate des Strukturtyps II

Die Verbindungen des *Strukturtyps II* erhält man beispielsweise durch Cyclisierung über die Reste R^1 und R^5 des *Strukturtyps I*.

Allgemeine Struktur der *Typ II* Verbindungen



$X = O, NH, CH_2$

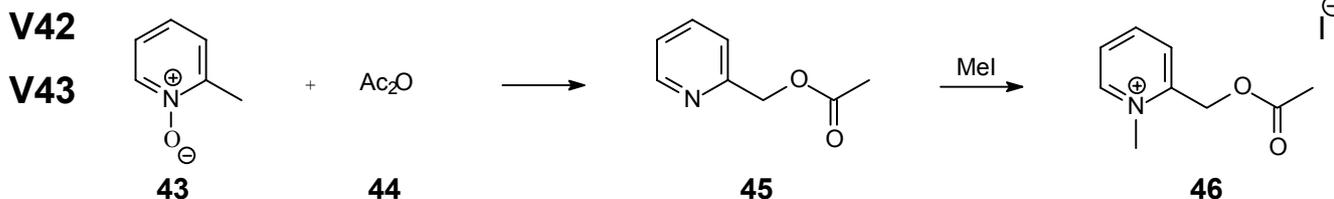
$R^6 = R^7 = Me$

$R' = Me, CF_3$

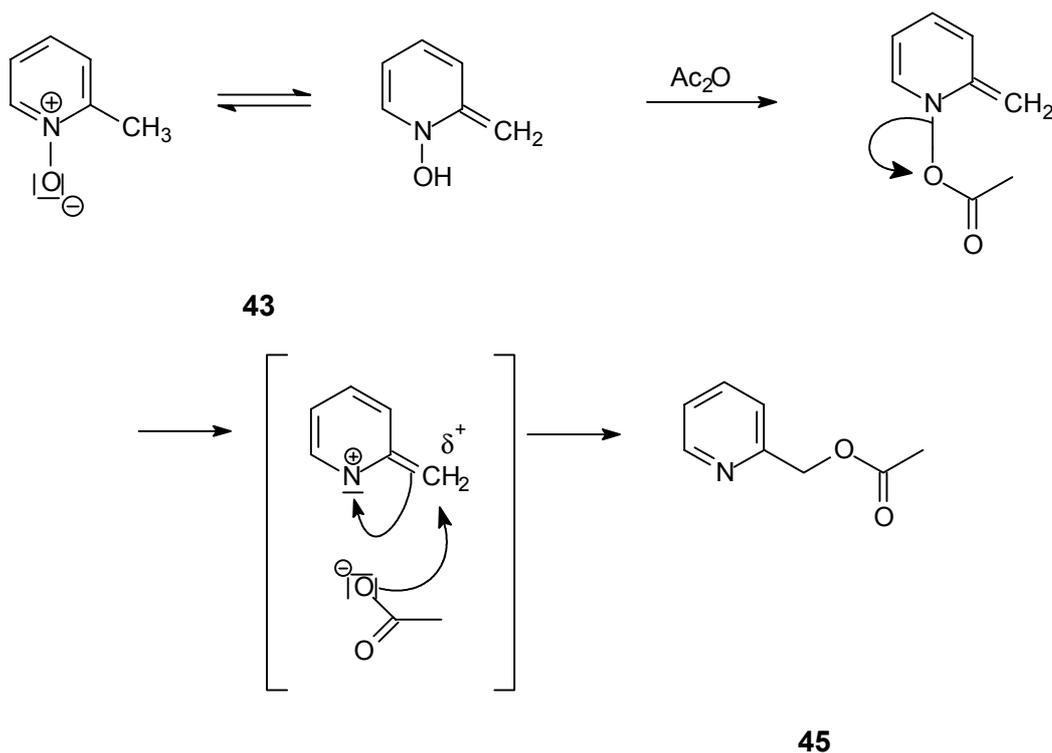
Die Variation der Ringgröße bezieht sich hier auf 5- und 6-Ringe. Im Einzelnen werden Derivate des Pyridins, Piperidins und des Pyrrolidins dargestellt. Der funktionelle Charakter der Seitenketten wird zusätzlich zwischen Ester ($X=O$), Amid ($X=NH$) und Keton ($X=CH_2$) variiert.

Einzelne Verbindungen dieses Strukturtyps sind in der Literatur beschrieben. Bei diesen Arbeiten bestand allerdings kaum Interesse an deren nAChR Aktivität. Im Vordergrund dieser Untersuchungen standen die Cholinesteraseaktivität^[60] oder die muskarinische Wirkung^[61] dieser Substanzen.

Die Darstellung des 2-Acetoxymethyl-1-methylpyridiniumiodid **46**^[62]^[63] findet ausgehend vom 2-Methylpyridin-*N*-oxid in einer 2-Stufenreaktion nach folgendem Syntheschema statt.

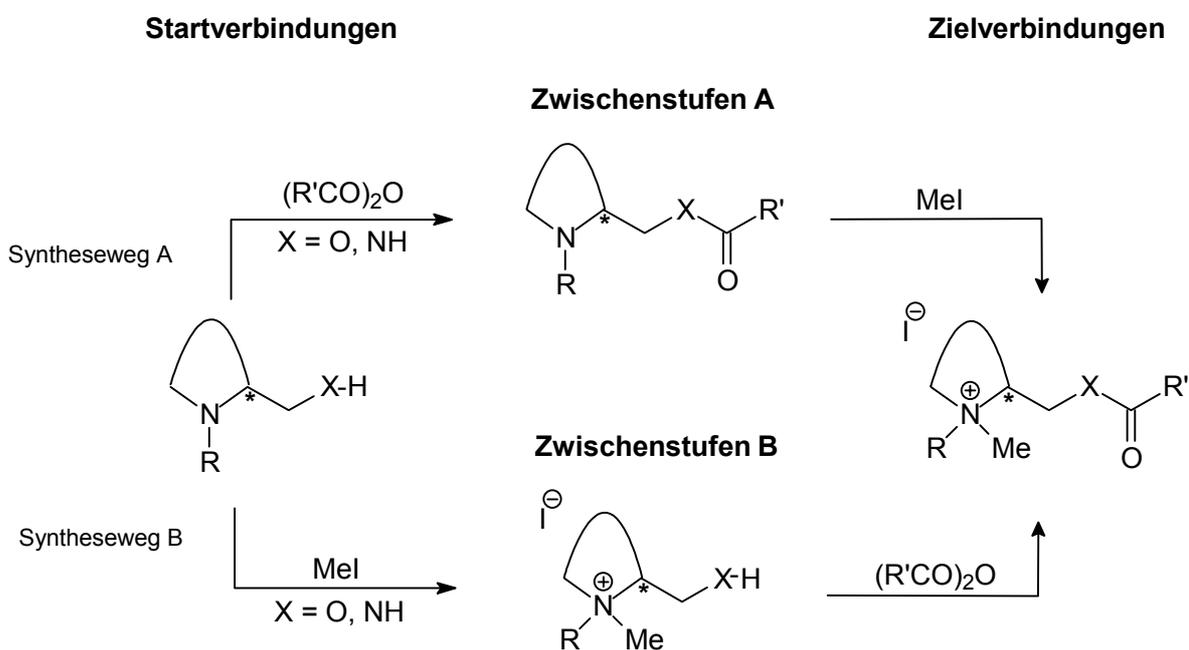


Der Mechanismus zur Bildung des Esters **45** läßt sich nach *Kobayashi* ^[64] dadurch erklären, daß nach der O-Acetylierung des 2-Methylpyridin-*N*-oxid **43** eine heterolytische Spaltung der N-O-Bindung erfolgt. Darauf verschiebt sich die Methylene-Doppelbindung und es kann so das aromatische System wieder hergestellt werden, während das freie Acetatanion das gerade entstandene Carbeniumion nukleophil angreift.



Der letzte Schritt zur Darstellung des gewünschten Produktes **46** besteht in der Quarternierung des Pyridinstickstoffes von **45** mit Methyljodid.

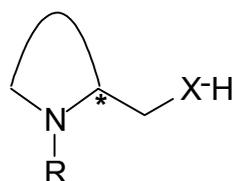
Einige der Verbindungen des *Strukturtyps II* lassen sich ausgehend vom entsprechenden Alkohol ($X = O$) oder Amin ($X = NH$) durch Reaktion mit Acetanhydrid und anschließender Quarternierung mit Methyljodid umsetzen. Die Reihenfolge beider Syntheseschritte ist vertauschbar. Dies soll in einem allgemeinen Reaktionsschema dargestellt werden.



Schema 2: allgemeine Syntheserouten zur Darstellung von Verbindungen des *Strukturtyps II*

Nachfolgend kann den Tabellen 4-6 die Darstellung der entsprechenden Verbindungen nach Schema 2 entnommen werden.

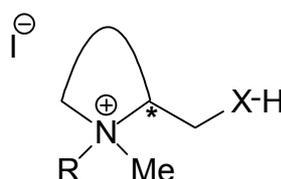
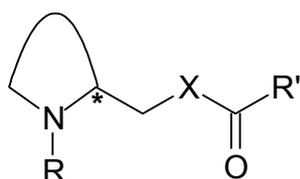
Startverbindung



Nr.	X	R	*-Stereochemie	Cyclus
47	NH	-	-	2-Pyridyl
48	O	Me	<i>rac</i>	2-Piperidyl
(R)-49 ^[†]	O	Me	<i>R</i>	2-Pyrrolidyl
(S)-49	O	Me	<i>S</i>	2-Pyrrolidyl

Tabelle 4: Darstellung der Startverbindungen zur Synthese von Molekülen des *Strukturtyps II*

Zwischenstufen A / Zwischenstufen B

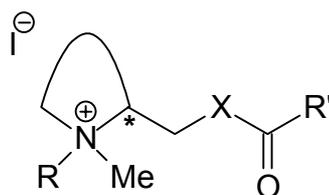


	Nr.	Edukt	X	R	R'	Cyclus	Syntheseweg	Ausbeute [%]
V44	50	47	NH	-	Me	2-Pyridyl	A	43
V49	51	48	O	Me	Me	2-Piperidyl	A	63
V59	52	48	O	Me	-	2-Piperidyl	B	98
V62	53	(R)-49	O	Me	Me	2-Pyrrolidyl	A	23
V64	54	(S)-49	O	Me	-	2-Pyrrolidyl	B	95

Tabelle 5: Darstellung der Zwischenstufen von Verbindungen des *Strukturtyps II*

[†] Verbindung **(R)-49** wurde aus *(R)*-Prolinol nach einer Vorschrift von *Doyle et al.* ^[65] dargestellt **V61**

Zielverbindungen



Nr.	Edukt	X	R	R'	Stereo- chemie (*)	Cyclus	Ausbeute [%]	
55	50	NH	-	Me	-	2-Pyridyl	80	V45
56 ^[66]	51	O	Me	Me	<i>rac</i>	2-Piperidyl	82	V50
57	52	O	Me	CF ₃	<i>rac</i>	2-Piperidyl	66	V60
(R)-58	53	O	Me	Me	<i>R</i>	2-Pyrrolidyl	80	V63
(S)-58 ^[67]	54	O	Me	Me	<i>S</i>	2-Pyrrolidyl	76	V65

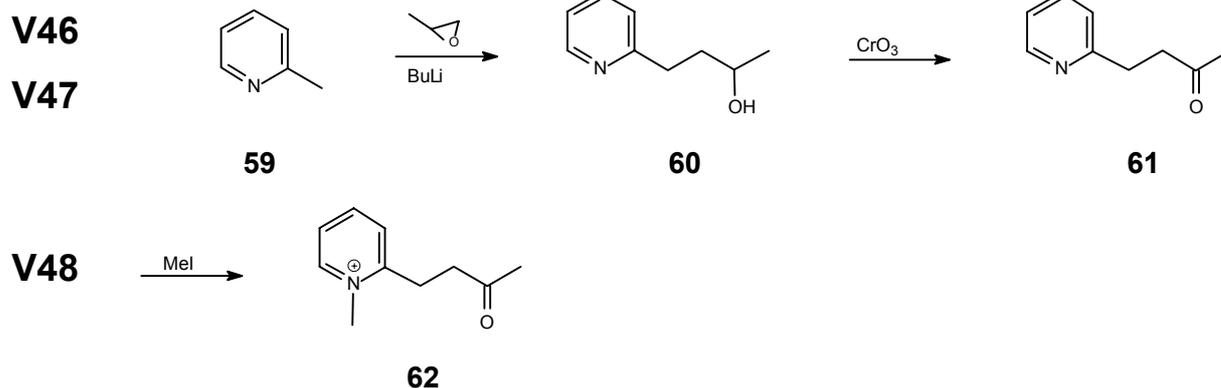
Tabelle 6: Darstellung der Zielverbindungen zur Synthese von Molekülen des *Strukturtyps II*

Bei der Betrachtung der Tabellen 5 und 6 fällt auf, daß bei beiden Darstellungen der Zielverbindungen über Syntheseroute B die Gesamtausbeuten über beide Stufen um ein Vielfaches höher liegen, als bei den Darstellungen über Syntheseroute A. Sehr anschaulich zeigt dies der Vergleich der beiden Enantiomere **(R)-58** und **(S)-58**.

Beim Aufbau des **(R)-1,1-Dimethyl-2-(acetoxymethyl)-pyrrolidiniumiodid (R)-58** wurde der Syntheseweg A mit der Reihenfolge Acetylierung, anschließend Quarternierung gewählt. Die Ausbeute der Veresterung von **(R)-49** nach **53** beträgt lediglich 23%, die anschließende Quarternierung verläuft mit 80%.

Bei der Darstellung des Antipoden **(S)-58** über Syntheseroute B konnte die Quarternierung zu **54** mit 95% Ausbeute durchgeführt werden. Die Umsetzung zur Endverbindung **(S)-58** verlief mit 76% Ausbeute. Eine Betrachtung der Gesamtausbeuten über beide Stufen zeigt, daß in diesem Fall die Syntheseführung über Route B mit 72% vier mal so groß ist wie die Gesamtausbeute des Reaktionsweges A mit 18%.

Die Darstellung von Pyridinylpropanolen in der Form von **60** lässt sich am Einfachsten durch die Reaktion von Pyridyllithiumverbindungen mit den entsprechenden Epoxiden verwirklichen. In der Literatur sind zur Darstellung sekundärer und auch tertiärer Alkohole dieses Typs weitere Routen beschrieben ^[68].

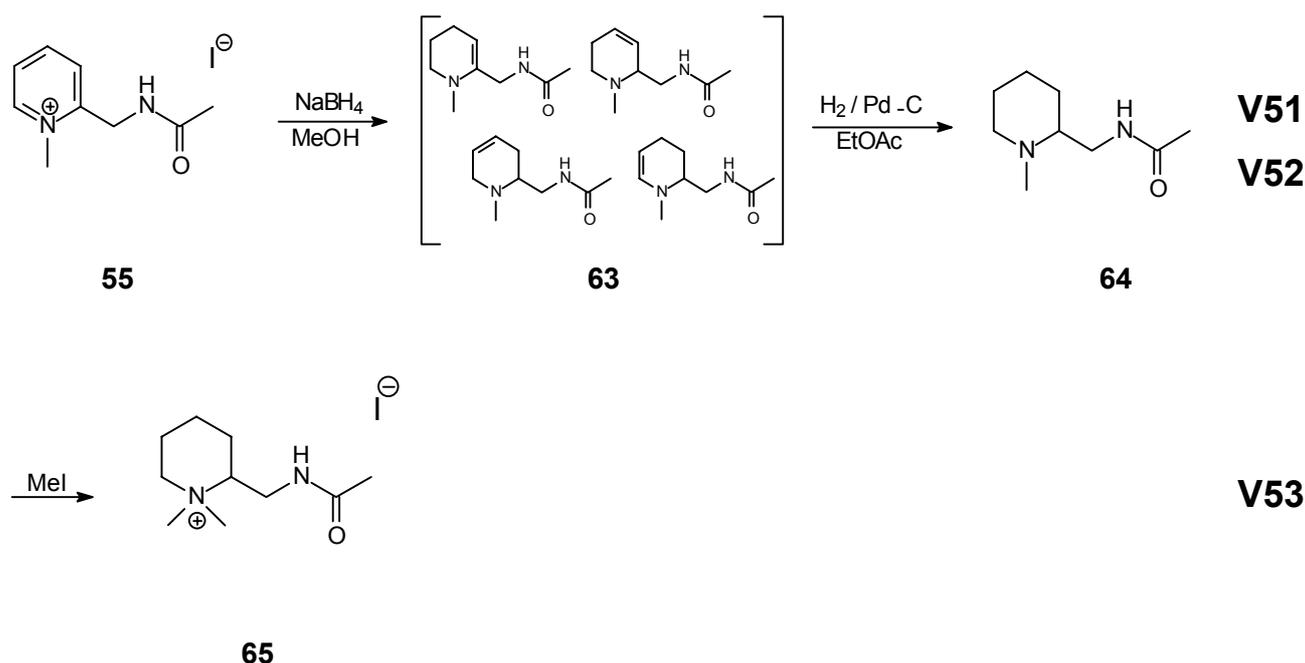


Die Durchführung der ersten Synthesestufe erfolgt nach *Nyquist et al.* ^[69] oder *Kauffmann et al.* ^[70]. Bei der Reaktion des 2-Methylpyridins mit Butyllithium wird die Methylgruppe deprotoniert und so die Bildung eines Carbanions an dieser Stelle begünstigt. Dieses greift nun nukleophil die sterisch ungehinderte Seite des Epoxids an und es bildet sich unter Ringöffnung der gewünschte Alkohol **60**. Die Methode zur Aktivierung von Methylpyridinen kann auf verschiedene Problemstellungen bei nukleophilen Substitutionen angewendet werden ^{[71] [72]}.

Der Pyridinylalkohol **60** wird anschließend in einer Lösung aus Chrom-(VI)-oxid / Eisessig zum entsprechenden Keton oxidiert ^[73]. In der Literatur wurde Verbindung **61** bisher über eine Reduktion von 1-(Pyrid-2-yl)-1,3-butandion mit Zink und Ameisensäure dargestellt ^[74]. Dieses kann in drei Stufen ausgehend von Aceton und 2-Pyridincarbonsäuremethylester erhalten werden ^[75]. Bei der hier durchgeführten Syntheseroute zur Darstellung von Verbindung **61** über das Epoxid können somit zwei Syntheseschritte eingespart werden. Im letzten Schritt findet die Quarternierung mit Methyljodid in Aceton statt. Das Produkt **62** fällt als farbloser Feststoff an.

Die in der Dissertation gewählte Syntheseroute zur Darstellung des *rac*-2-Acetylaminomethyl-1,1-dimethyl-piperidiniumiodids **65** ist um einen Schritt kürzer als die

in der Literatur ^[76] beschriebene Variante. Die Autoren zeigen hier einen Weg ausgehend von 2-Pyridinsäurenitril, welches mit Methylbromid quarterniert und anschließend bei einem Druck von 3 atm mit dem Katalysator PtO₂ in Salzsäure hydriert wird. Das gewünschte Produkt **65** wäre so in vier Synthesestufen zugänglich. Als Edukt der eigenen Synthese wird das Pyridylamid **55** verwendet. Durch Umsetzung mit Natriumborhydrid in Methanol oder Wasser ^[77], wird das aromatische System reduziert und man erhält ein Gemisch der vier Tetrahydropyridine **63**.

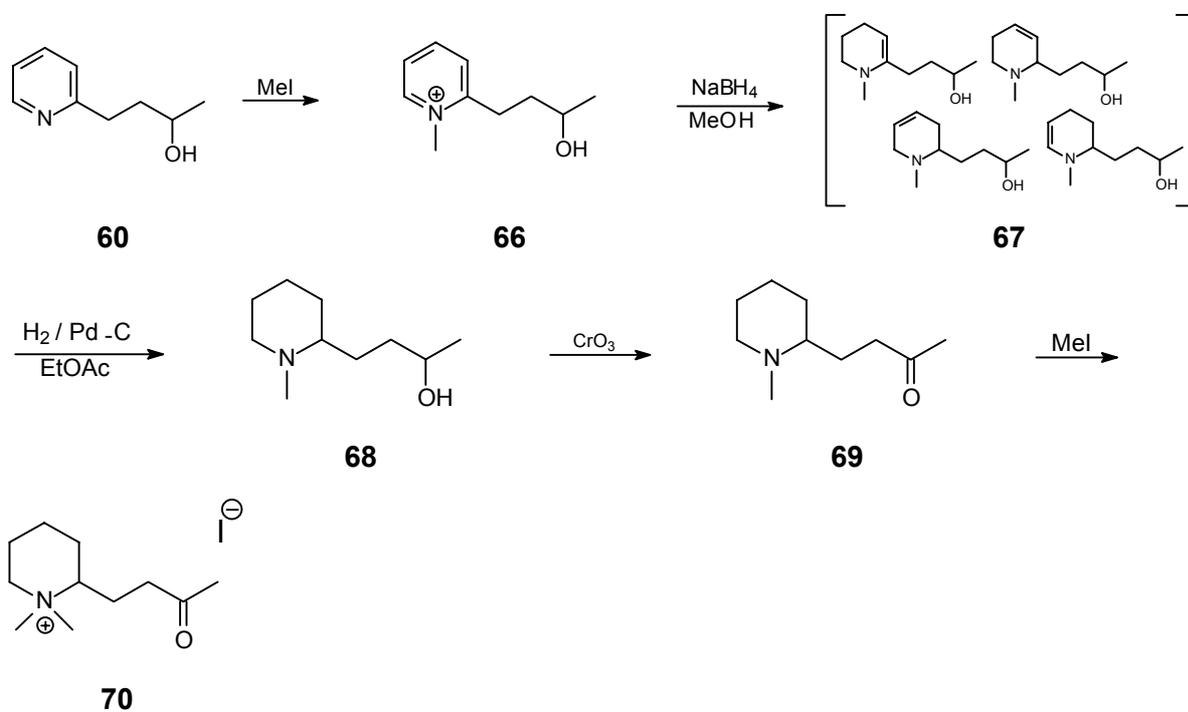


Spektroskopische Untersuchungen zeigen, daß es sich bei **63** um ein Isomerengemisch handelt. Da ein Auftrennen in die einzelnen Isomere säulenchromatographisch nicht möglich war, wurde die weitere Umsetzung mit dem Isomerengemisch durchgeführt. Die aminische Vorstufe des Produktes **64** wird durch vollständige Hydrierung des Tetrahydropyridinisomerengemisches am Pd-C Katalysator bei Standardbedingungen (RT, Normaldruck) erzeugt. Zur Darstellung der Endverbindung **65** wird mit Methyljodid quarterniert.

Die Darstellung des *rac*-1,1-Dimethyl-(4-butyl-2-oxy)-2-piperidiniumiodid **70** kann in fünf Syntheseschritten durchgeführt werden. Dazu wird der Pyridylalkohol **60** mit

Methyliodid quarterniert und in einem weiteren Schritt mit Natriumborhydrid reduziert. Es entsteht das Isomeregemisch **67**, das durch Hydrierung am Pd-C Katalysator zum Piperidylalkohol **68** umgesetzt wird. Durch anschließende Oxidation der Alkohol- zur Carbonylfunktion mit Chrom-(VI)-oxid und abschließender Quarternierung des Piperidinstickstoffatoms mit Methyliodid gelangt man zur Zielverbindung **70**.

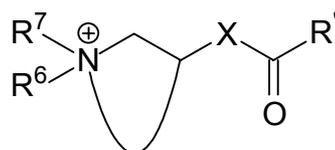
In der Literatur sind bisher lediglich methylierte Piperidine vom Typ **69** beschrieben, bei denen sowohl analeptische Eigenschaften ^[78] als auch neuroleptische Wirkung ^[79] gezeigt werden konnten.



3.2.3 Rigidisierte Acetylcholinderivate des Strukturtyps III

Die Verbindungen des *Strukturtyps III* erhält man durch Cyclisierung über die Reste R^3 und R^5 von *Strukturtyp I*.

Allgemeine Struktur der *Typ III* Verbindungen

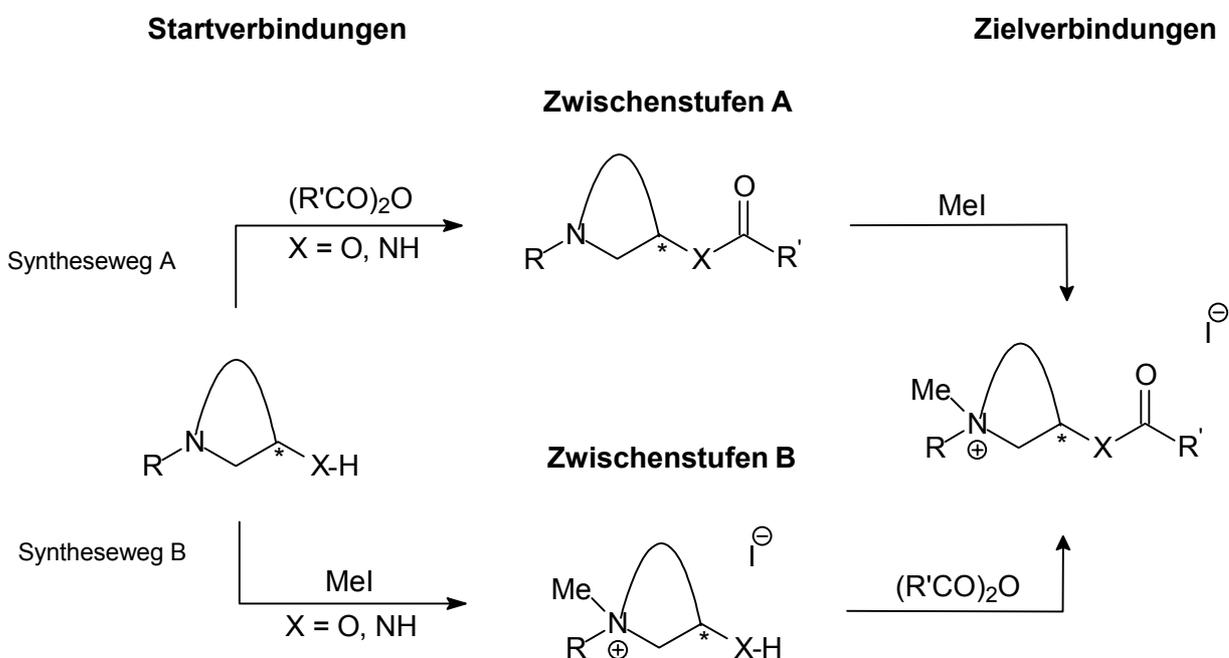


$X = O, NH, CH_2$

$R^6 = R^7 = Me$

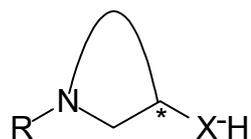
$R' = Me, CF_3$

Die Darstellungsmethoden der Verbindungen des *Strukturtyps III* verlaufen teilweise denen des *Strukturtyps II* analog. Das allgemeine Schema gibt die beiden Synthesewege A und B an:



Schema 3: allgemeine Syntheserouten zur Darstellung von Verbindungen des *Strukturtyps III*

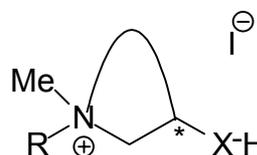
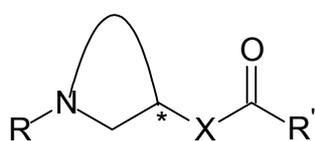
Startverbindungen



Nr.	X	R	*-Stereochemie	Cyclus
71	O	-	-	3-Pyridyl
72	NH	-	-	3-Pyridyl
73	O	Me	<i>rac</i>	3-Piperidyl
74	O	-	<i>rac</i>	3-Chinuclidyl

Tabelle 7: Darstellung der Startverbindungen zur Synthese von Verbindungen des *Strukturtyps III*

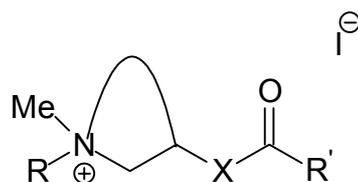
Zwischenstufen A / Zwischenstufen B



	Nr.	Edukt	X	R	R'	Cyclus	Synthese- weg	Ausbeute [%]
V66	75	71	O	-	Me	3-Pyridyl	A	51
V68	76	72	NH	-	Me	3-Pyridyl	A	72
V72	77	73	O	Me	-	3-Piperidyl	B	96
V80	78 ^[91]	74	O	-	Me	3-Chinuclidyl	A	69
V78	79	74	O	Me	-	3-Chinuclidyl	B	94

Tabelle 8: Darstellung der Zwischenstufen von Verbindungen des *Strukturtyps III*

Zielverbindungen



Nr.	Edukt	X	R	R'	*-Stereo- chemie	Cyclus	Ausbeute [%]	
80	75	O	-	Me	-	3-Pyridyl	94	V67
81	76	NH	-	Me	-	3-Pyridyl	93	V69
82	77	O	Me	Me	<i>rac</i>	3-Piperidyl	93	V73
83	79	O	Me	Me	<i>rac</i>	3-Chinuclidyl	61	V79
84	77	O	Me	CF ₃	<i>rac</i>	3-Piperidyl	71	V81

Tabelle 9: Darstellung der Zielverbindungen des *Strukturtyps III*

Bei den *Typ II* Verbindungen konnte eine Steigerung der Gesamtausbeute durch die Darstellung der Moleküle über Syntheseweg B festgestellt werden. Gleiches trifft auch auf die Verbindungen des *Strukturtyps III* zu.

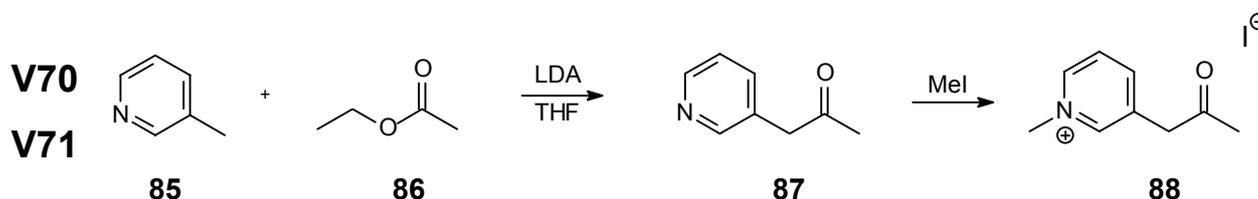
Ein Vergleich mit der Literatur belegt, daß Verbindung **82** bereits von mehreren Arbeitskreisen dargestellt und vor allem im Hinblick auf die muscarinische Aktivität untersucht worden ist ^{[61][80][81]}. Bei der Synthese gehen die Autoren in der Reaktionsfolge nach Syntheseweg A des Schema 3 vor. Es wurden dabei Ausbeuten von 77% für die Acetylierung ^[81] und 77% ^[80] bzw. 82% ^[81] für die Quarternierung erzielt. In der vorliegenden Arbeit wird die Darstellung von **82** über die Reaktionsfolge der Syntheseroute B durchgeführt. Es kann dadurch für beide Reaktionsschritte eine Ausbeuteoptimierung auf 96% und 93% erzielt werden, was insgesamt einer Ausbeuteverbesserung von 50%, entspricht.

Die Darstellung von **83** wird von verschiedenen Autoren in der Literatur beschrieben. Im Vordergrund der Untersuchungen stehen dabei die muskarinische Aktivität ^{[48][82]} sowie Konfigurationsuntersuchungen ^{[83][84]}. Die Darstellung wird von den Arbeitsgruppen in der Reihenfolge nach Syntheseroute A durchgeführt. Im vorliegen-

den Fall kann durch die inverse Reaktionsfolge (Weg B) bei der Acetylierung keine Ausbeutensteigerung erzielt werden. Bei der Quarternierung liegt die Ausbeute bei 94%.

Möhrle und *Specks* ^[85] beziehen sich bei der Darstellung von **87** auf die Arbeit von *Burger* et al. ^[86], in der die Synthese in einer Stufe durch die Umsetzung von 3-Pyridin-essigsäure mit Acetanhydrid unter Anwesenheit von Natriumacetat durchgeführt wird. Die Durchführbarkeit dieser Darstellungsmethode kann jedoch nur zum Teil bestätigt werden, da die gewünschte Verbindung lediglich als Nebenprodukt im ¹H-NMR₍₃₀₀₎ Spektrum zu beobachten war.

Es wurde daher nach einer alternativen Möglichkeit zur Darstellung dieser Verbindung gesucht, wobei verschiedene Wege von nukleophilen Substitutionen ausprobiert wurden. Die Reaktion mit der größten Ausbeute von trotzdem nur 17% wird bei der Umsetzung von 3-Methylpyridin mit Essigsäureethylester, in Anlehnung an eine Vorschrift von *Robertson* ^[87], erzielt. Die abschließende Quarternierung verläuft mit 20% Ausbeute.



Das bereits dargestellte Pyridinamidderivat **81** wurde als Edukt der partiellen Hydrierung mittels Natriumborhydrid zu **90** verwendet. Diese Reaktion wurde in Anlehnung an die Arbeiten von *Horstmann* ^[77] und *Eisner* ^[88] durchgeführt. Im Gegensatz zu der Teilhydrierung der bei *Strukturtyp II* bereits dargestellten Verbindung **63** entsteht bei diesem Substitutionsmuster nur ein Isomer und nicht ein Gemisch

mehrerer Verbindungen. Nach Umsetzung mit Methyljodid lässt sich das Endprodukt **90** isolieren.

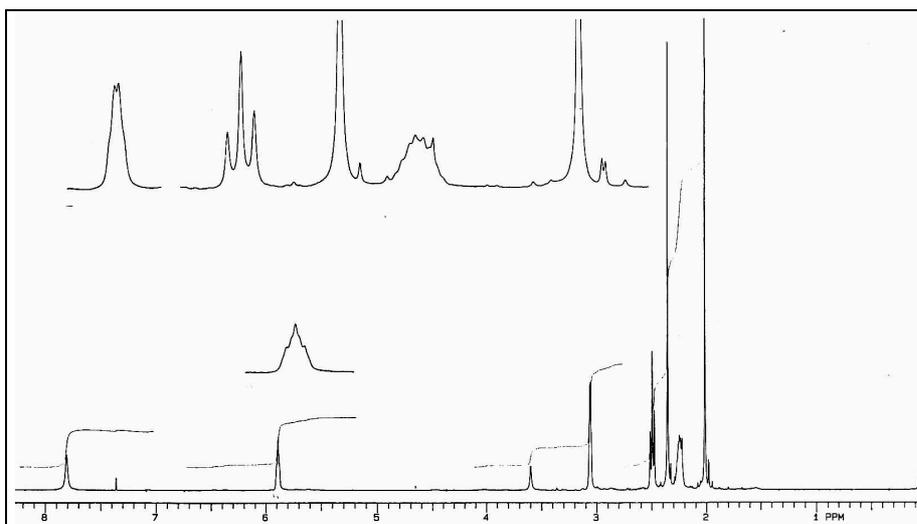
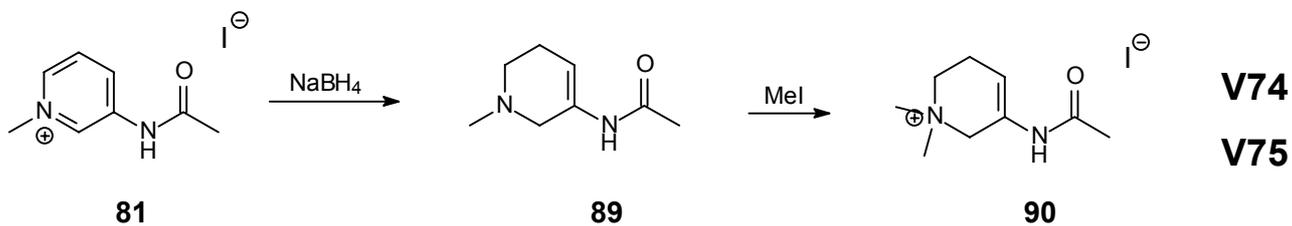


Abbildung 14: $^1\text{H-NMR}_{(300)}$ Spektrum CDCl_3/TMS von Verbindung **89**

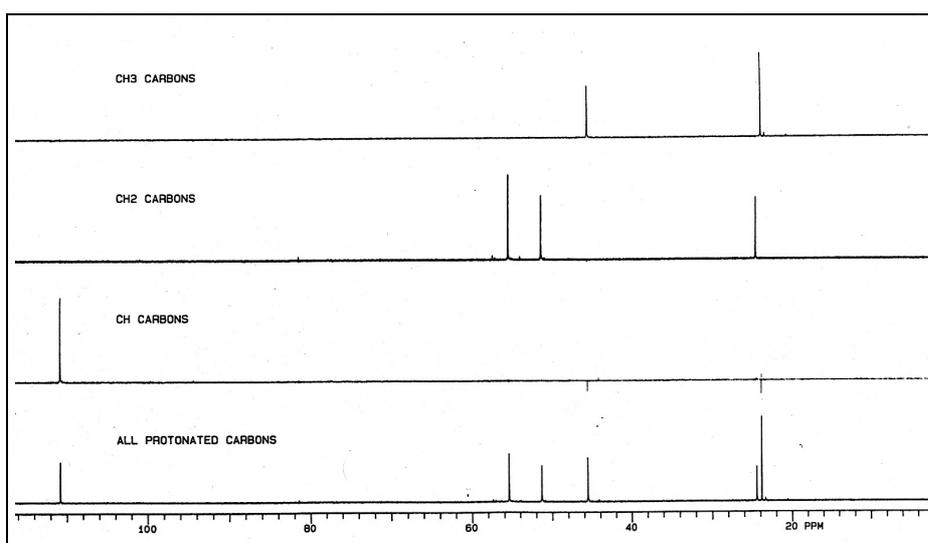
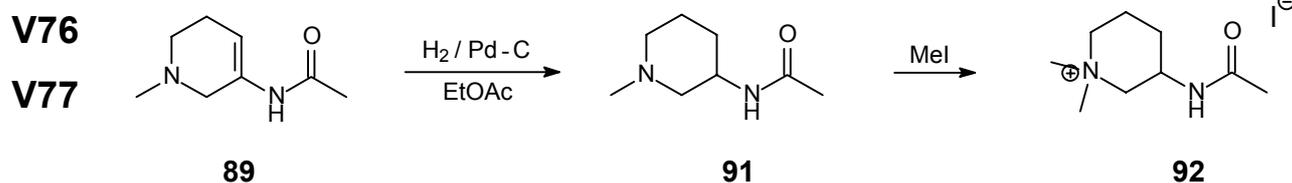


Abbildung 15: $\text{DEPT}_{(300)}$ -Spektrum CDCl_3/TMS von Verbindung **89**

Es läßt sich im $^1\text{H-NMR}$ sowie im DEPT-Spektrum der Verbindung **89** deutlich erkennen, daß es sich hierbei nur um ein Isomer handelt. Dies zeigt das eine olefinische Proton in Abbildung 14 bei $\delta = 5.89$ ppm und in Abbildung 15 die Anwesenheit von nur einem CH Kohlenstoffatom bei $\delta = 110.80$ ppm.

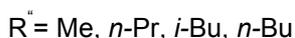
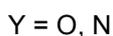
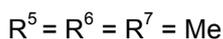
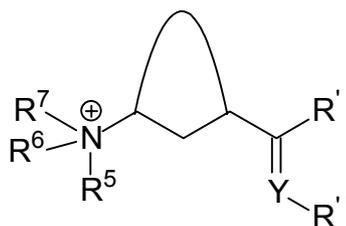
Durch die katalytische Hydrierung von 1-Methyl-3-acetylamino-1,2,5,6-tetrahydropyridin **89** an Pd-C unter Standardbedingungen (RT, Normaldruck) und anschließender Quarternierung gelingt die Darstellung des Produktes **92**. *Cannon* und *Milne* ^[89] gelangen zu dem Hydroiodid von **91** nach einer Vorschrift von *Tomita* ^[90]. Sie setzten anschließend die Base durch Behandeln mit einem Überschuß an Natriumcarbonat frei.



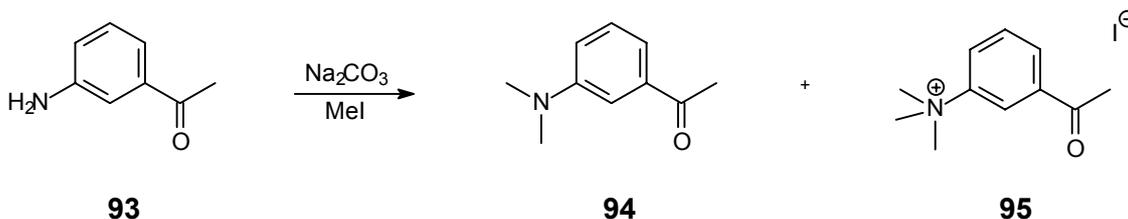
3.2.4 Rigidisierte Acetylcholinderivate des Strukturtyps IV

Die Verbindungen des *Strukturtyps IV* erhält man durch Cyclisierung über den Rest R^1 und die Position X des *Strukturtyps I*.

Allgemeine Struktur der *Typ IV* Verbindungen



Die Darstellung von **94** und **95** wurde in Anlehnung an Vorschriften der Literatur durchgeführt ^[91] ^[92]. Dabei lassen sich das tertiäre und das quarternierte Produkt nebeneinander isolieren. Während das Salz **95** nach einiger Zeit unter Rückfluß in einer basischen wäßrigen Lösung ausfällt, wird **94** durch Extraktion des Filtrates als Öl isoliert. Nach ähnlicher Vorschrift gelangten auch *Aaron* und *Barker* zu den gewünschten Produkten ^[93].



93

94

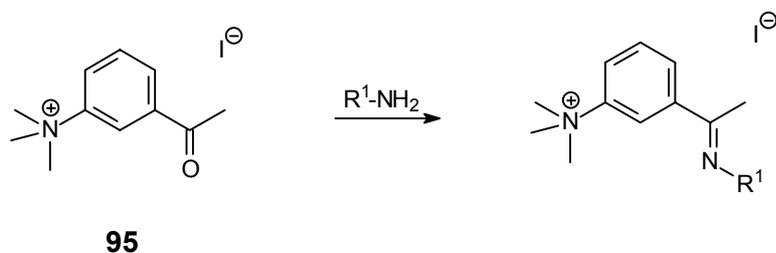
95

V82

V83

Die *Typ IV* Verbindungen mit Imino-Funktion (**96**, **97**, **98**, **99**) stellen in diesem Substitutionsmuster eine bislang in der Literatur unbeschriebene Verbindungsklasse dar. Auch nicht quarternierte Amine dieses Strukturtyps sind unbekannt. *Bartsch* und *Cho* beschreiben kinetische Untersuchungen an Iminoverbindungen dieses Typs, die in 3-Position am Phenylring durch Methoxy-, Methyl-, Brom-, Trifluormethyl- und Nitrofunktionalität substituiert sind ^[94]. *Meindl* konnte bei einem 3-Chlorderivat mit einem *N*-substituierten Heptylrest antimykobakterielle Eigenschaften feststellen ^[95].

Die angestrebten Zielverbindungen wurden durch Behandlung des entsprechenden Ketons mit den gewünschten Alkylaminen erhalten.

**V84**

-

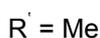
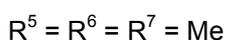
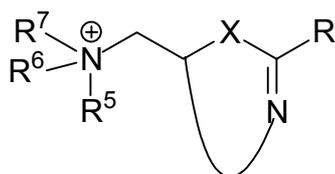
V87**96** für R¹ = Me**97** für R¹ = *n*-Pr**98** für R¹ = *i*-Bu**99** für R¹ = *n*-Bu

Da *N*-Alkylimine hydrolyseempfindlich sind, muß die Reaktion unter Feuchtigkeitsausschluß durchgeführt werden. Das Salz **95** ist jedoch nur in Wasser und DMSO relativ gut löslich. Somit wurde die Reaktion in einer methanolischen Suspension durchgeführt. Das Methylamin zur Darstellung von **96** wurde in einer frisch dargestellten methanolischen Lösung eingesetzt. Die übrigen Alkylamine wurden unverdünnt im Argon-Gegenstrom zur Suspension getropft.

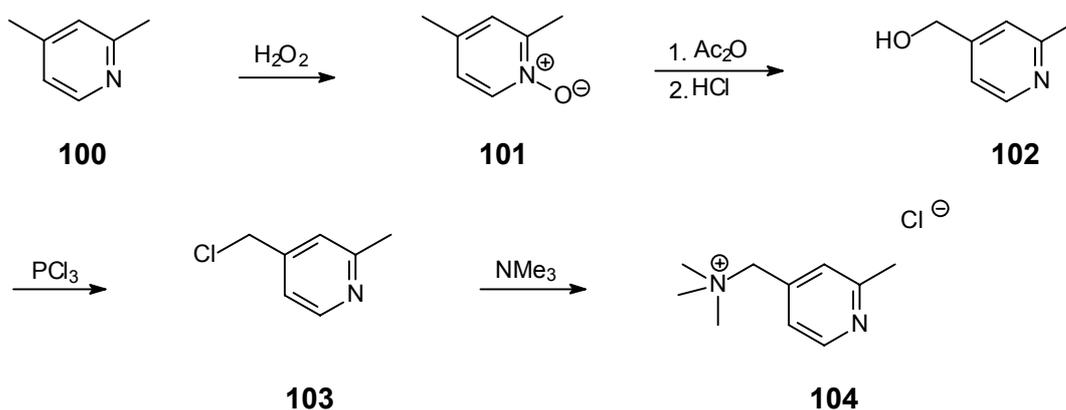
3.2.6 Rigidierte Acetylcholinderivate des Strukturtyps V

Die Verbindungen des *Strukturtyps IV* erhält man durch Cyclisierung über den Rest R^3 und die Position Y des *Strukturtyps I*.

Allgemeine Struktur der *Typ V* Verbindungen



Produkt **104** wird in einer 4 Stufen Synthese ausgehend vom 2,4-Dimethylpyridin aufgebaut. Dabei findet zuerst eine Oxidation des Stickstoffatoms mit 30%igem Wasserstoffperoxid zum *N*-Oxid statt ^[96]. Dieses wird anschließend mit Acetanhydrid versetzt, wobei sich, als nicht isoliertes Zwischenprodukt, der entsprechende Acetylmethylester bildet. Der Mechanismus dazu wurde bereits im *Schema 1* besprochen. Durch Zugabe 10%iger Salzsäure findet Verseifung statt, was zum Alkohol **102** führt. Es treten bei diesem Reaktionsschritt beide Isomere, sowohl der 2-Methyl-, als auch der 4-Methylalkohol auf. Diese lassen sich jedoch destillativ voneinander trennen. Der gewünschte Alkohol **102** entsteht lediglich als Nebenprodukt, da beim nukleophilen Angriff an der Methylgruppe in 4-Position die Ausbildung eines 6-gliedrigen Übergangszustandes nicht formuliert werden kann. Bei der Synthese ist es gelungen mit 12% die doppelte Ausbeute der Literatur zu erzielen ^[97].



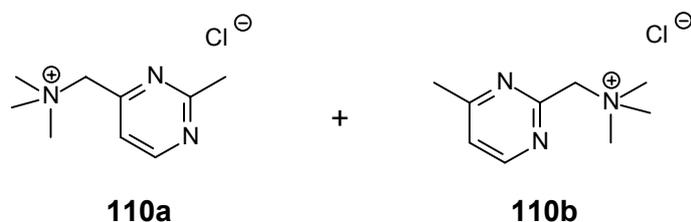
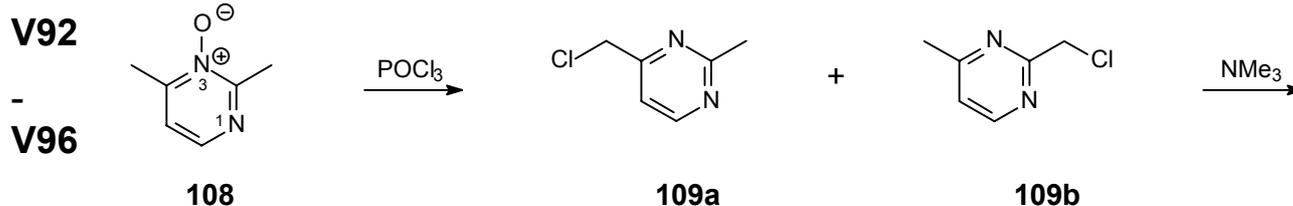
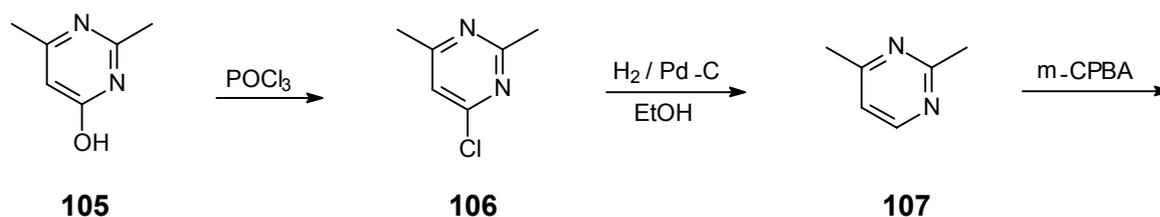
V88

-
V91

Beim Pyridylmethylalkohol **102** wird die Hydroxyfunktion durch Umsetzung mit Phosphortrichlorid in die entsprechende Halogenfunktion umgewandelt. Die Endverbindung fällt nach Behandlung mit methanolischer Trimethylaminlösung als farbloser, stark hygroskopischer Feststoff an.

Die Verbindung wurde bereits im Zusammenhang muscarinisch wirksamer Substanzen beschrieben ^[98].

In der Literatur ist nur wenig über Verbindungen mit dem Substitutionsmuster von **110** bekannt. Die Synthese wird ausgehend vom 4-Hydroxy-2,6-dimethylpyrimidin **105** ^{[99][100]} aufgebaut. Dabei wird durch Behandeln der Verbindung mit Phosphorylchlorid die Hydroxyfunktion durch ein Chlor substituiert ^{[101][102]}. Dieses wird anschließend bei RT und Normaldruck am Pd-C Katalysator reduziert ^{[103][104]}.



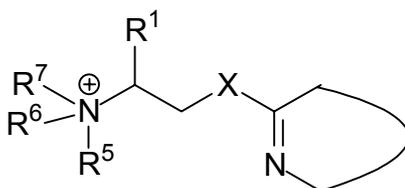
Bei der nachfolgenden *N*-Oxidation ^[105] mittels *meta*-Chlorperbenzoesäure entstehen beide möglichen Isomere, sowohl das *N*¹-Oxid als auch das *N*³-Oxid ^[106], die sich säulenchromatographisch voneinander trennen lassen. Sakamoto et al. ^[106]

fanden heraus, daß es bei der Chlorierung zu **109a** unter Verwendung des N^3 -Oxids ausschließlich zu der Bildung des an der 4-Position umgesetzten Isomers kommt. Wird das N^1 -Oxid als Edukt eingesetzt, erhält man ein 20:80 Gemisch von 2-Isomer : 4-Isomer Chlormethylpyrimidin. Diese Beobachtung lies sich nicht bestätigen. Der 2-Isomerenanteil war zwar bei der Verwendung von **108** gering, aber keineswegs vernachlässigbar. Die Verunreinigung **109b** konnte auch durch eine Vielzahl unterschiedlicher Mischungen der Laufmittel säulenchromatographisch nicht mehr vom Produkt **109a** getrennt werden. Dies hatte zur Folge, daß nach der Bildung des quartären Salzes mit methanolischer Trimethylaminlösung noch ca. 5% Nebenprodukt **110b** als Verunreinigung der Endverbindung vorhanden waren. Das Produkt war extrem hygroskopisch und mußte permanent unter Inertgas gehalten werden.

3.2.7 Rigidisierte Acetylcholinderivate des Strukturtyps VI

Die Verbindungen *des Strukturtyps IV* erhält man durch Cyclisierung der Reste R^1 und R^2 des *Strukturtyps I*.

Allgemeine Struktur der *Typ VI* Verbindungen



$R^1 = \text{H, Me}$

$R^5 = \text{Me, Et}$

$R^6 = R^7 = \text{Me}$

$X = \text{O, NH, N-Boc, CH}_2$

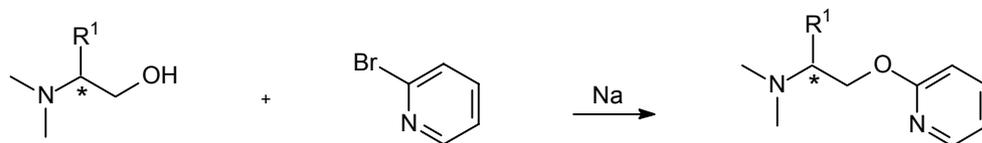
Pyridylether wie z.B. die Verbindungen ABT-089 **8** und ABT-594 **9** sind in der Wirkstoffforschung hinlänglich als potente Agonisten am nAChR bekannt ^{[25] [27] [107]}. Ein Unterschied zu den hier dargestellten Verbindungen des *Strukturtyps VI* besteht

jedoch in der Substitution des Pyridinringes. Während die Verbindungen **114**, *rac*-**117**, (*S*)-**117**, (*S*)-**118** in *ortho*-Position substituiert sind, zeigen die Verbindungen **8** und **9** *meta*-Substitution.

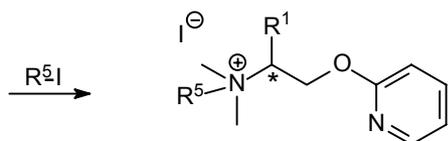
Die Synthese der Zielverbindungen **114**, *rac*-**117**, (*S*)-**117**, (*S*)-**118** verläuft über 2 Stufen, wobei im ersten Schritt durch Reaktion von Natrium mit dem jeweiligen *N,N*-Dimethylaminoalkohol **111**, *rac*-**115**, (*S*)-**115** das entsprechende Alkoholat hergestellt wird, welches anschließend unter *Williamson* Bedingungen mit 2-Brompyridin **112** zur Reaktion gebracht wird ^[108].

Während in der vorliegenden Syntheseroute die Substitution über einen Additions-Eliminations Mechanismus abläuft, findet beim Vertauschen der Funktionalität eine S_N2 Reaktion statt. Hierbei ist jedoch mit einer abgeschwächten Reaktivität des Alkoholats zu rechnen, da die negative Ladung des Alkoholats durch Mesomerie mit in die Resonanzstruktur des Pyridinringes einbezogen werden kann.

Im zweiten Schritt der Synthese findet die Quarternierung zu den gewünschten Endprodukten **114**, *rac*-**117**, (*S*)-**117**, (*S*)-**118** statt.



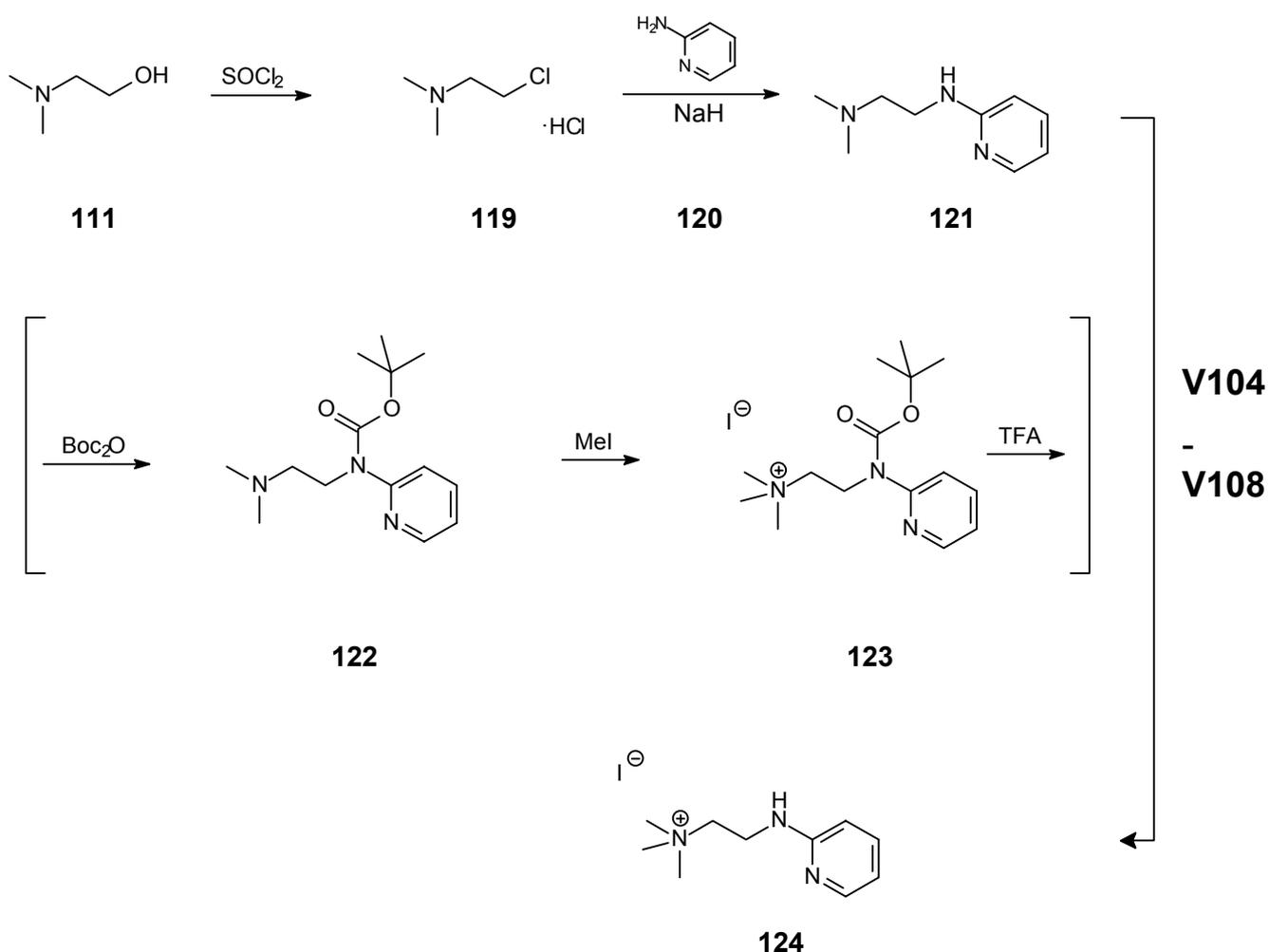
V97	111 R ¹ = H	112	113 R ¹ = H
V99	<i>rac</i> - 115 R ¹ = Me		<i>rac</i> - 116 R ¹ = Me
V101	(<i>S</i>)- 115 R ¹ = Me		(<i>S</i>)- 116 R ¹ = Me



V98	114 R ¹ = H, R ⁵ = Me
V100	<i>rac</i> - 117 R ¹ = Me, R ⁵ = Me
V102	(<i>S</i>)- 117 R ¹ = Me, R ⁵ = Me
V103	(<i>S</i>)- 118 R ¹ = Me, R ⁵ = Et

Huttrer et al. ^[109] beschreiben die Synthese der Verbindung **121** und untersuchen dabei eine Reihe unsymmetrisch substituierter Ethylendiamine vor dem Hintergrund antihistaminischer Aktivität.

Die Synthese geht vom Aminoalkohol **111** aus. Dieser wird in einer nukleophilen Substitution mit Thionylchlorid zum entsprechenden Hydrochlorid **119** des Aminohalogenalkans umgesetzt. Daraus wird unmittelbar vor der weiteren Umsetzung das tertiäre Amin freigesetzt. In Anwesenheit von Natriumhydrid als Base reagiert dieses mit 2-Aminopyridin **120** in einer S_N2 Reaktion zum Zwischenprodukt **121** ^[110].



Da bei einer anschließenden Quarternierung zu **124** die Möglichkeit besteht, daß nicht nur das gewünschte Salz entsteht, sondern auch eine Methylierung am se-

kundären Amin stattfinden kann, sollte diese Funktionalität zuvor durch eine geeignete Schutzgruppe, beispielsweise Boc, blockiert werden. Anschließend wird quarterniert und mit Trifluoressigsäure die Schutzgruppe wieder entfernt ^[111].

Es wurde später beobachtet, daß bei einer Umsetzung von **121** mit Methylodid sofort das gewünschte Endprodukt **124** und keine Methylierung des sekundären Amins entsteht. Dies bestätigt das $^1\text{H-NMR}_{(200)}$ Spektrum:

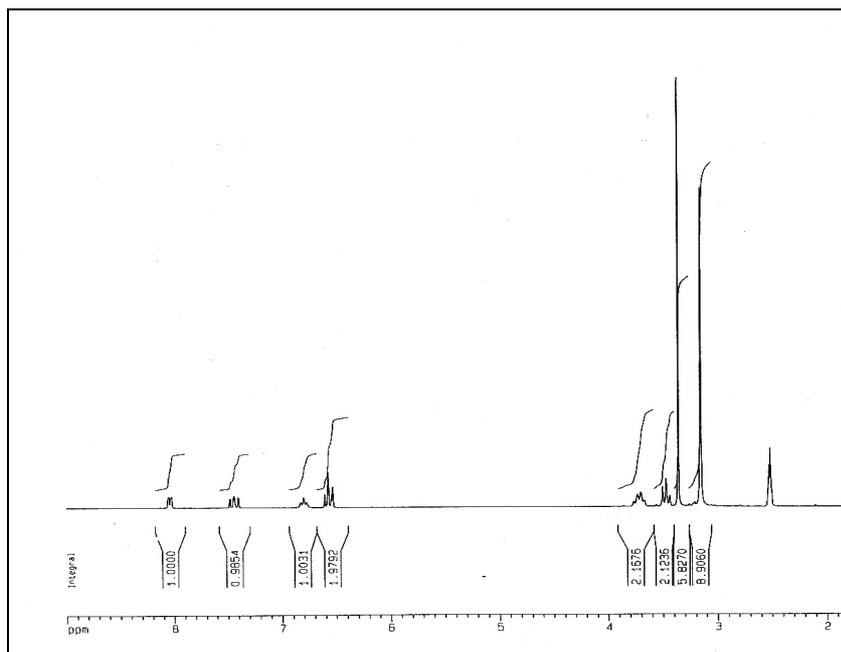
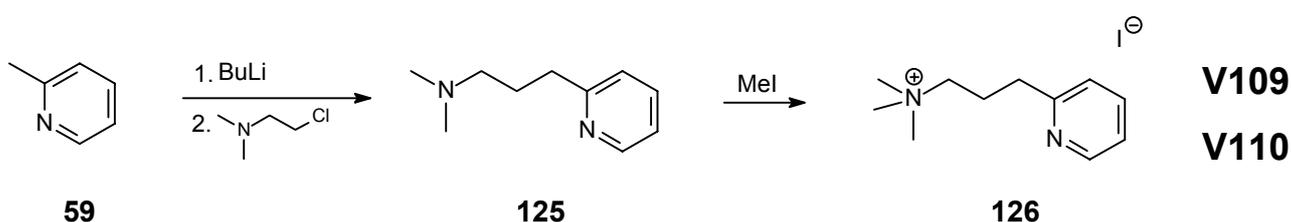


Abbildung 16: $^1\text{H-NMR}_{(200)}$ in DMSO-d_6 von Verbindung **124**

Es sind deutlich das Singulett der Trimethylammoniumgruppe über 9 Protonen ($\delta = 3.16$ ppm), sowie das Triplett des sekundären Amins über 1 Proton ($\delta = 6.80$ ppm) zu erkennen. Die selektive Quarternierung des tertiären Amins kann damit erklärt werden, daß aufgrund des +M-Effektes der sekundären Aminofunktion sich das freie Elektronenpaar dieses Stickstoffatoms an der Resonanz des aromatischen Systems beteiligt. Daher kann diese funktionelle Gruppe keine Reaktion mit dem Methylodid eingehen und stellt somit keine Konkurrenzreaktion zur tertiären Aminofunktion dar.

Die Verbindung **125** wurde bereits in den 50er Jahren von *Sperber et al.* ^[112] dargestellt und im Zusammenhang substituierter Dialkylaminoalkane im Hinblick auf Histamin antagonistische Eigenschaften hin untersucht.

In der ersten Stufe wird 2-Methylpyridin **59** mit BuLi an der Methylgruppe deprotoniert ^[113]. Es wird dadurch ein stärkeres Nukleophil als der Pyridinstickstoff erzeugt, so daß die nachfolgende S_N2 Reaktion mit frisch dargestelltem *N,N*-Dimethylaminoethylchlorid (vgl. S. 47) ausschließlich an dieser Position stattfindet. Die Quarternierung führt zum erwarteten Produkt **126**.



Das ¹H-NMR₍₂₀₀₎ zeigt auch hier wiederum die Bildung der Trimethylammoniumgruppe ($\delta = 3.09$ ppm).

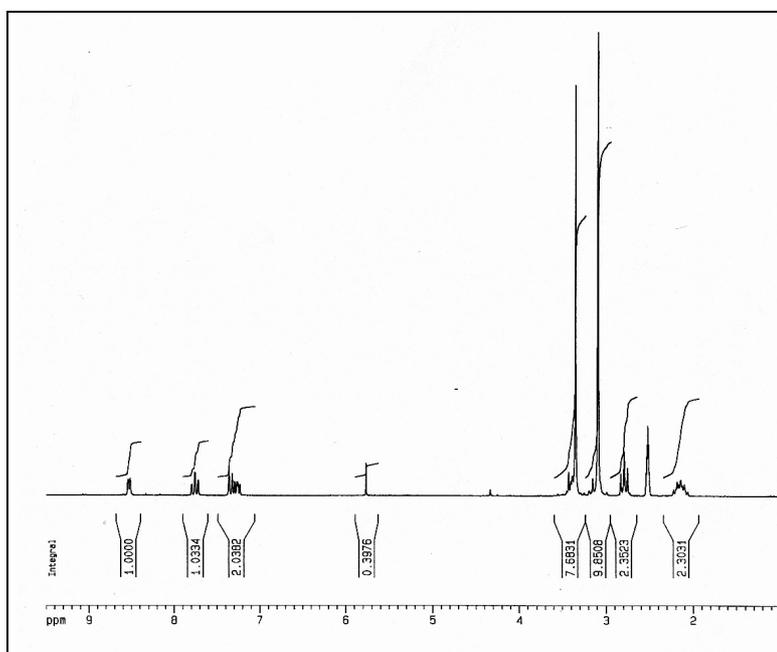
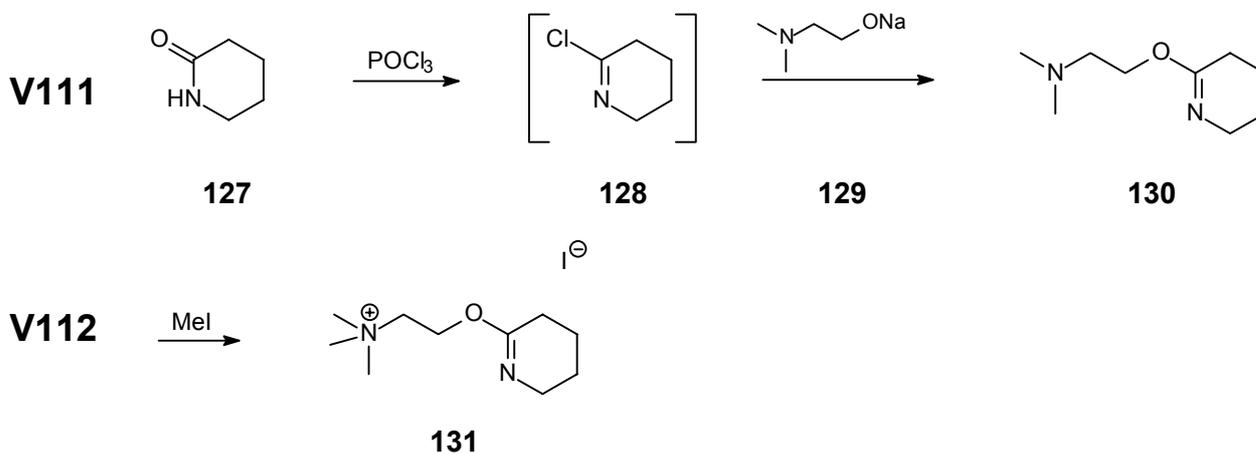


Abbildung 17: ¹H-NMR₍₂₀₀₎ in DMSO-d₆ von Verbindung **126**

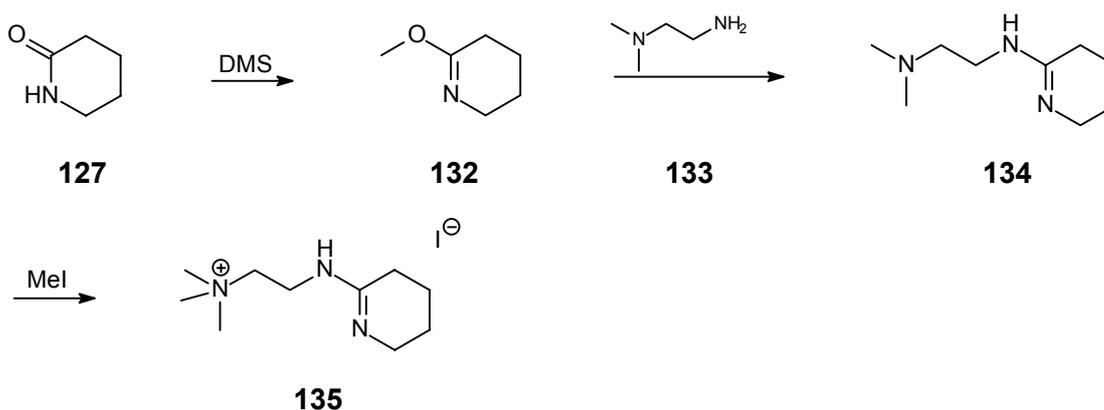
Eine Quarternierung des Pyridinstickstoffatoms als mögliche Konkurrenzreaktion kann somit ausgeschlossen werden. Verantwortlich dafür ist die unterschiedliche Hybridisierung beider Stickstoffatome, wobei das Dimethylamino-Stickstoffatom sp^3 hybridisiert ist und daher das stärkere Nukleophil, im Gegensatz zum sp^2 hybridisierten Pyridinstickstoffatom, darstellt ^[118].

Zur Darstellung der Zielverbindung **131** wird die erste Stufe in Anlehnung an die Arbeitsvorschrift von *Hermez* et al. ^[114] durchgeführt. Dabei wird 2-Piperidinon **127** mit Phosphoroxychlorid umgesetzt. Das als Zwischenprodukt entstehende Chlorimin **128** wird nicht isoliert, sondern umgehend mit dem entsprechenden, frisch dargestellten Natriumalkoholat **129** einer *Williamson-Ethersynthese* unterworfen. Der Iminoester **130** wird destilliert und mit Methyljodid zur Zielverbindung **131** umgesetzt.



Die Synthese der gewünschten Amidin-Verbindungen lassen sich auf unterschiedlichen Wegen darstellen. *Mikhlina* et al. ^[115] beschreiben die Darstellung aus dem entsprechenden Pyridinderivat durch katalytische Hydrierung am PtO_2 Katalysator bei RT und Normaldruck. Bei entsprechender Hydrierung unter Druck erhält man anstatt des Tetrahydropyridins das Piperidinderivat ^[76].

Die hier beschriebene Syntheseroute erfolgt in Anlehnung an die Arbeit von *Profftt* und *Becker*^[116]. Der zentrale Schritt der Reaktionsfolge ist die Kondensation einesamins mit einem δ -Valerolactimether, hier das *N,N*-Dimethylaminoethylendiamin **133** mit dem 2-Methoxy-3,4,5,6-tetrahydropyridin **132**, zum Amidin **134**. Der Lactimether wird nach einer Vorschrift von *Červinka* dargestellt^[117], wobei zu einer siedenden Lösung aus 2-Piperidon **127** und Benzol die äquimolare Menge an Dimethylsulfat getropft wird. Aufgrund des HSAB Prinzips^[118] kann eine Methylierung des Stickstoffatoms ausgeschlossen werden. Es kommt daher ausschließlich zur Bildung des Imidats **132**. Das Sauerstoffatom ist im Gegensatz zum Stickstoffatom das stärker elektronegative Atom dieses ambidenten Nucleophils **127** und stellt somit die härtere Base dar. Es kann also allein an dieser Position die nukleophile Substitution mit der Methylgruppe stattfinden.



V113

-
V115

Die Quarternierung mit Methyljodid zur Zielverbindung **135** erfolgt ausschließlich an der tertiären Aminfunktion. Die Begründung ist im stärker nukleophilen Charakter des sp^3 hybridisierten Stickstoffatoms der *N,N*-Dimethylaminofunktion zu sehen. Es ist bekannt, daß Amidine in zwei tautomeren Formen vorliegen, der Imino- und der Aminoform^[119]. Somit verfügen beide beteiligten Stickstoffatome über einen teilweise sp^2 hybridisierten Charakter.

Das Produkt **135** ist sehr hygroskopisch und muß daher unter Feuchtigkeitsausschluß gehalten werden.

3.3 Meßergebnisse

Die dargestellten quarternierten Endverbindungen und die direkten aminischen Produktvorstufen wurden der Bayer AG zur Verfügung gestellt und dort in drei unterschiedlich ausgerichteten Testverfahren auf ihre Aktivität hin untersucht. Es wurden dabei Rezeptorbindungstests am nAChR von Insekten sowie biologische Tests und elektrophysiologische Untersuchungen vorgenommen. Die Messungen decken ein breites Spektrum in Hinsicht auf mögliche Anwendungen der Substanzen im Pflanzenschutz sowie im pharmazeutischen Bereich ab.

3.3.1 Rezeptorbindungstest

Der Rezeptorbindungstest wurde bei der Bayer AG (Monheim) an nicht vollständig isolierten nAChR durchgeführt. Das Material stellt ein Fliegenkopfhomogenat der Hausfliege (*Musca domestica*) dar, denn die nAChR befinden sich bei Insekten hauptsächlich in den Köpfen.

Der Test basiert auf der Verdrängung eines radioaktiv markierten Standards durch den zu untersuchenden Liganden. Bei dem Standard handelt es sich um [³H]-Imidacloprid ^[120], einem Vertreter der Klasse der Neonicotinyne und derzeit bester Wirkstoff bei Insektiziden. Die Kenngröße der Aktivität des Testes wird durch den pl_{50} Wert beschrieben. Es handelt sich dabei um den negativen dekadischen Logarithmus der Konzentration, bei der 50% [³H]-Imidacloprid durch den neuen Wirkstoff verdrängt werden. Er beschreibt somit die Konzentration bei der 50% aller Rezeptorbindungsstellen von den neuen Liganden besetzt werden. Aufgrund dieser Methode lassen sich eindeutig neue potente Wirkstoffe ermitteln, die am selben Target wie Imidacloprid binden. Die Durchführung der Meßmethode findet in Anlehnung an die Variante von *Liu* und *Casida* statt ^[121].

Die pl_{50} -Werte aller Verbindungen überschritten jedoch nicht einen geforderten Schwellenwert, der bei der Suche nach neuen potenten Wirkstoffen eingehalten werden muß. Es lassen sich somit keine Struktur-Wirkungs-Beziehungen aufgrund dieser Tests aufstellen.

3.3.2 Biologische Tests

Im Gegensatz zu den Rezeptorbindungstest werden die biologischen Messungen nicht am isolierten Rezeptor, sondern am lebenden Insekt sowie einer entsprechenden Testpflanze durchgeführt. Mit Hilfe dieser Messungen können weitere, auf eine mögliche Wirkung einflußnehmende Faktoren, wie z.B. Metabolismus, Phytotoxizität, berücksichtigt werden.

Durchführung der jeweiligen Tests bei der Bayer AG (Monheim):

Zur Herstellung einer zweckmäßigen Wirkstoffvorbereitung vermischt man ein Gewichtsteil Wirkstoff mit sieben Gewichtsteilen Dimethylformamid und einem Gewichtsteil Emulgator (Alkylarylpolglykoether) und verdünnt das Konzentrat mit Wasser auf die gewünschte Konzentration. So dargestellte Verdünnungsreihen werden in allen durchgeführten Tests verwendet.

1) Phaedon-Test

Kohlblätter (*Brassica oleracea*) werden durch Tauchen in die Wirkstoffzubereitung der gewünschten Konzentration behandelt und mit Larven des Meerrettichblattkäfers (*Phaedon cochleariae*) besetzt, solange die Blätter noch feucht sind.

Nach der gewünschten Zeit wird die prozentuale Abtötung bestimmt. Dabei bedeuten 100%, daß alle Käferlarven abgetötet wurden.

2) Spodoptera-Test

Kohlblätter (*Brassica oleracea*) werden durch Tauchen in die Wirkstoffzubereitung der gewünschten Konzentration behandelt und mit Raupen des Eulenfalters (*Spodoptera frugiperda*) besetzt, solange die Blätter noch feucht sind.

Nach der gewünschten Zeit wird die prozentuale Abtötung bestimmt. Dabei bedeuten 100%, daß alle Raupen abgetötet wurden; 0% bedeutet, daß keine Raupen abgetötet wurden.

3) Myzus-Test

Kohlblätter (*Brassica oleracea*), die stark von der Pfirsichblattlaus (*Myzus persicae*) befallen sind, werden durch Tauchen in die Wirkstoffzubereitung der gewünschten Konzentration behandelt.

Nach der gewünschten Zeit wird die prozentuale Abtötung bestimmt. Dabei bedeuten 100%, daß alle Blattläuse abgetötet wurden; 0% bedeutet, daß keine Blattläuse abgetötet wurden.

4) Meloidogyne-Test

Die Wirkstoffzubereitung wird innig mit dem Boden vermischt, der mit den Testnematoden stark infiziert ist. Dabei spielt die Konzentration des Wirkstoffs in der Zubereitung praktisch keine Rolle, entscheidend ist allein die Wirkstoffmenge pro Volumeneinheit Boden, welche in ppm (= mg/l) angegeben wird. Man füllt den behandelten Boden in Töpfe, pflanzt Kartoffeln ein und hält die Töpfe bei einer Gewächshaus-Temperatur von 18°C. Nach sechs Wochen werden die Kartoffelwurzeln auf Zysten untersucht und der prozentuale Wirkungsgrad des Wirkstoffs bestimmt.

Der Wirkungsgrad ist 100%, wenn der Befall vollständig vermieden wird, er ist 0%, wenn der Befall genau so hoch ist wie bei den Kontrollpflanzen in unbehandeltem, aber in gleicher Weise mit Nematoden infizierten Boden.

5) Tetranychus-Test

Bohnenpflanzen (*Phaseolus vulgaris*), die stark von allen Stadien der gemeinen Spinnmilbe (*Tetranychus urticae*) befallen sind, werden in eine Wirkstoffzubereitung der gewünschten Konzentration getaucht.

Nach der gewünschten Zeit wird die prozentuale Abtötung bestimmt. Dabei bedeuten 100%, daß alle Spinnmilben abgetötet wurden; 0% bedeutet, daß keine Spinnmilben abgetötet wurden.

6) Plutella-Test

Kohlblätter (*Brassica oleracea*) werden durch Tauchen in die Wirkstoffzubereitung der gewünschten Konzentration behandelt und mit Raupen der Kohlschabe (*Plutella maculipennis*) besetzt, solange die Blätter noch feucht sind.

Nach der gewünschten Zeit wird die prozentuale Abtötung bestimmt. Dabei bedeuten 100%, daß alle Raupen abgetötet wurden; 0% bedeutet, daß keine Raupen abgetötet wurden.

7) Aphis-Test

Bei der Wirkstoffzubereitung werden vier Gewichtsteile Aceton anstatt der sieben Teile DMF verwendet. Die übrigen Bedingungen bleiben unverändert.

Die Wirkstoffzubereitung wird innig mit dem Boden vermischt. Dabei spielt die Konzentration des Wirkstoffs in der Zubereitung praktisch keine Rolle, entscheidend ist allein die Wirkstoffmenge pro Volumeneinheit Boden, welche in ppm (= mg/l) angegeben wird. Man füllt den behandelten Boden in Töpfe und bepflanzt diese mit vorgekeimten Dicken Bohnen. Der Wirkstoff kann so von der Pflanzenwurzel aus dem Boden aufgenommen und in die Blätter transportiert werden. Für den Nachweis des wurzelsystemischen Effektes werden nach sieben Tagen die Blätter mit den Testtieren (*Aphis fabae*) besetzt. Nach weiteren zwei Tagen erfolgt die Auswertung durch Zählen oder Schätzen der toten Tiere. Aus den Abtötungszahlen wird die wurzelsystemische Wirkung des Wirkstoffs abgeleitet.

Sie ist 100%, wenn alle Testtiere abgetötet sind und 0%, wenn noch genau so viele Testinsekten leben, wie bei der unbehandelten Kontrolle.

Die auf diese Art und Weise untersuchten Verbindungen liefern vielfältige Ergebnisse, deren Interpretation nicht im Vordergrund dieser Arbeit stehen sollen. Da die insektizidische Wirkung sich vor allem im mittleren Wirkungsbereich zeigt, sind die dargestellten Verbindungen für mögliche Anwendungen im Pflanzenschutz ungeeignet.

3.3.3 Elektrophysiologische Messungen

Die elektrophysiologischen Daten wurden bei der Bayer AG (Leverkusen) mit Hilfe von Voltage-Clamp Messungen ermittelt. Dabei wird der Membranstrom an isolierten Oocyten bei Applikation der zu untersuchenden Verbindungen gemessen.

Für die elektrophysiologischen Untersuchungen werden Acetylcholin-Rezeptoren benutzt, die von cDNA-Klonen (Spezies Ratte) der einzelnen Rezeptoren, sowohl der vier muskulären (α , β , γ , δ) als auch der verschiedenen neuronalen Untereinheiten, in Eizellen (Oocyten) des afrikanischen Krallenfrosches (*Xenopus laevis*) exprimiert werden.

Die Expression von klonierten nAChR in Oocyten stellt den nAChR in einem für elektrophysiologische Versuche besonders bequem zugänglichen Präparat bereit. Auf diese Weise bleibt zugleich die aufwendige Präparation von Muskelfasern oder neuronalen Zellkulturen erspart.

Durchführung von Whole-Cell Voltage-Clamp Messungen ^[122]:

Die Messungen des Membranstromes wurden im Labor von Dr. Methfessel durchgeführt (vgl. auch *Methfessel et al.* ^[123]). Die Zellen werden in einer Plexiglas-Kammer mit zwei Mikroelektroden (Füllung 1.5 M K-Acetat + 0.1 M KCl, Widerstand < 1 Mohm) penetriert. Mit einem Voltage-Clamp-Verstärker (Axon Gene Clamp 500) wird das Membranpotential auf -80 mV gehalten. Die Messkammer wird kontinuierlich mit Frosch-Ringerlösung (in mM: 115 NaCl, 2.5 KCl, 1.8 CaCl₂, 10 HEPES-Puffer pH 7.2) perfundiert. Zur Applikation von Substanzen wird die Perfusion zwischen zwei Vorratskammern mit den entsprechenden Lösungen umgeschaltet, wobei die Strömungsrate von 5 ml/min einen Lösungsaustausch innerhalb von 2-3 Sekunden ermöglichen soll. Die Messungen werden bei einer Raumtemperatur von 19°C durchgeführt.

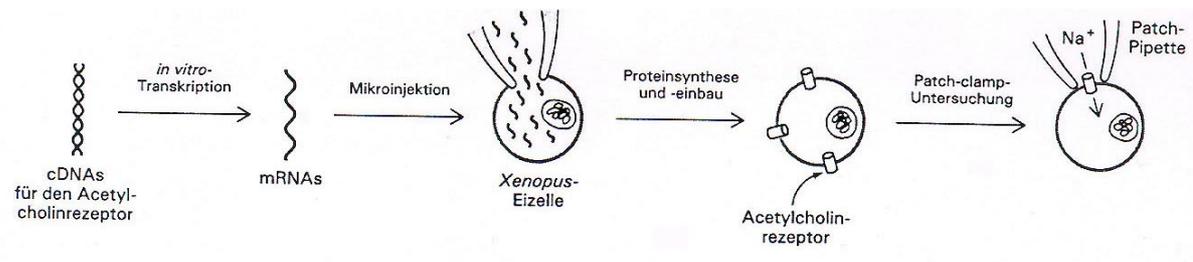


Abbildung 18: cDNA Expression in Xenopus Eizellen. Anschließende Patch-Clamp Untersuchung der so dargestellten Ionenkanäle. Die Patch-Clamp Methode ist eine Weiterentwicklung der Voltage-Clamp Technik ^[34].

Seit kurzem können sowohl die Injektion, als auch die elektrophysiologische Untersuchung der Rezeptoren von Laborrobotern übernommen werden und so ohne intensiven personellen Aufwand in kurzer Zeit eine Vielzahl von Substanzen überprüft werden ^[124].

Nachfolgend sind die Ergebnisse aller aktiven Verbindungen aufgelistet. Es wurden drei neuronale Acetylcholin Rezeptor Subtypen ($\alpha_3\beta_4$, $\alpha_4\beta_2$, α_7) und der muskuläre nAChR (RM) untersucht.

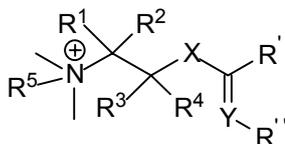
Die Ergebnisse der elektrophysiologischen Eingangs-Tests werden in Form von Tendenzen angegeben. Für Verbindungen, bei denen eine deutliche Aktivität erkennbar ist, wurden im Labor von Dr. Methfessel Dosis-Wirkungs-Relationen ermittelt. Die genaue Methode zur Ermittlung der Werte wird später näher erläutert.

Bei der elektrophysiologischen Untersuchung wurden die Substanzen zunächst einmal in einer hohen Konzentration appliziert, um die grundsätzliche Tendenz zu erkennen. Diese tendenziellen Aussagen lassen sich wie folgt staffeln:

- ∅ keine Wirkung
- + schwache Wirkung
- ++ deutliche Wirkung
- +++ sehr starke Wirkung

Befindet sich ein Wert am oberen Ende eines jeweiligen Wirkungsbereiches, so wird dies durch den Zusatz des Zeichens (+) hervorgehoben.

Verbindungen des Strukturtyps I



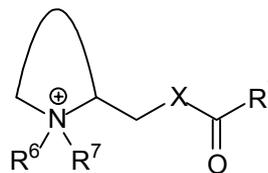
X = Y = O

R' = Me

Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Rezeptor			
						α ₃ β ₄	α ₄ β ₂	α ₇	RM
10	Me	Me	H	H	-	∅	∅	∅	∅
24	Me	Me	H	H	Me	+	∅	++	++
25	Me	Me	H	H	Et	∅	∅	∅	+
26	Me	Me	H	H	<i>n</i> -Pr	∅	∅	∅	∅
11	Me	H	H	H	-	∅	∅	∅	++
<i>rac</i> -27	Me	H	H	H	Me	++	+	++	++
<i>rac</i> -28	Me	H	H	H	Et	++	∅	+(+)	++
<i>rac</i> -29	Me	H	H	H	<i>n</i> -Pr	∅	∅	∅	++
12	Et	H	H	H	-	∅	∅	∅	+
30	Et	H	H	H	Me	++	∅	++	+++
31	Et	H	H	H	Et	∅	∅	∅	+
32	Et	H	H	H	<i>n</i> -Pr	∅	∅	∅	+(+)
33	H	H	Me	Me	Me	∅	∅	∅	∅
14	H	H	H	Me	-	∅	∅	∅	∅
36	H	H	H	Me	Me	∅	∅	∅	+
37	H	H	H	Me	Et	∅	∅	∅	++
38	H	H	H	Me	<i>n</i> -Pr	∅	∅	∅	(+)
15	H	H	H	Et	-	∅	∅	∅	∅
39	H	H	H	Et	Me	∅	∅	∅	∅
40	H	H	H	Et	Et	∅	∅	∅	∅
42	Me	H	Me	H	Me	∅	∅	∅	+
(<i>S</i>)-27	Me	H	H	H	Me	++	+	∅	++(+)
(<i>S</i>)-28	Me	H	H	H	Et	+(+)	∅	++	++
(<i>S</i>)-29	Me	H	H	H	<i>n</i> -Pr	∅	∅	∅	+(+)
(<i>R</i>)-11	H	Me	H	H	-	∅	∅	∅	+
(<i>R</i>)-27	H	Me	H	H	Me	+++	∅	++	++
(<i>R</i>)-28	H	Me	H	H	Et	+(+)	∅	++	++
(<i>R</i>)-29	H	Me	H	H	<i>n</i> -Pr	∅	∅	∅	+++

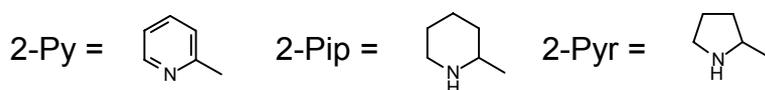
Tabelle 10: Elektrophysiologische Daten der Verbindungen des Strukturtyps I

Verbindungen des Strukturtyps II



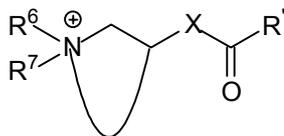
Nr.	Heterocyclus	Ladung	X	R ⁶	R ⁷	R'	Rezeptor			
							$\alpha_3\beta_4$	$\alpha_4\beta_2$	α_7	RM
46	2-Py	q	O	Me	-	Me	∅	∅	∅	∅
50	2-Py	nq	NH	-	-	Me	∅	∅	∅	∅
55	2-Py	q	NH	Me	-	Me	∅	∅	∅	∅
61	2-Py	nq	CH ₂	-	-	Me	∅	∅	∅	∅
62	2-Py	q	CH ₂	Me	-	Me	∅	∅	∅	∅
51	2-Pip	nq	O	Me	-	Me	∅	∅	∅	++
56	2-Pip	q	O	Me	Me	Me	(+)	∅	(+)	++
64	2-Pip	nq	NH	Me	-	Me	∅	∅	∅	∅
65	2-Pip	q	NH	Me	Me	Me	∅	∅	∅	+
69	2-Pip	nq	CH ₂	Me	-	Me	+	+	∅	++
70	2-Pip	q	CH ₂	Me	Me	Me	∅	∅	++	∅
53	2-Pyr - (R)	nq	O	Me	-	Me	+(+)	+	∅	++
(R)-58	2-Pyr - (R)	q	O	Me	Me	Me	++	∅	+(+)	+++
(S)-58	2-Pyr - (S)	q	O	Me	Me	Me	+++	(+)	++	++(+)
57	2-Pip	q	O	Me	Me	CF ₃	+	∅	∅	++

Tabelle 11: Elektrophysiologische Daten der Verbindungen des Strukturtyps II.



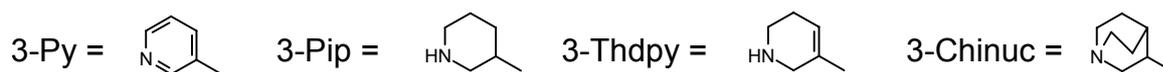
nq = nicht quarterniert, q = quarterniert

Verbindungen des Strukturtyps III



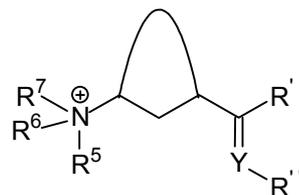
Nr.	Heterocyclus	Ladung	X	R ⁶	R ⁷	R'	Rezeptor			
							$\alpha_3\beta_4$	$\alpha_4\beta_2$	α_7	RM
75	3-Py	nq	O	-	-	Me	∅	∅	∅	∅
80	3-Py	q	O	Me	-	Me	∅	∅	∅	∅
76	3-Py	nq	NH	-	-	Me	∅	∅	∅	∅
81	3-Py	q	NH	Me	-	Me	∅	∅	∅	∅
88	3-Py	q	CH ₂	Me	-	Me	∅	∅	∅	∅
82	3-Pip	q	O	Me	Me	Me	(+)	∅	+	++
89	3-Thdpy	nq	NH	Me	-	Me	∅	∅	∅	∅
90	3-Thdpy	q	NH	Me	Me	Me	+	∅	+	+
92	3-Pip	q	NH	Me	Me	Me	∅	∅	∅	∅
78	3-Chinuc	nq	O	-	-	Me	∅	∅	(+)	++
83	3-Chinuc	q	O	Me	-	Me	∅	∅	++	++
84	3-Pip	q	O	Me	Me	CF ₃	∅	∅	∅	∅

Tabelle 12: Elektrophysiologische Daten der Verbindungen des Strukturtyps III.



nq = nicht quaterniert, q = quaterniert

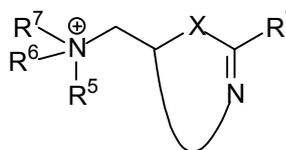
Verbindungen des Strukturtyps IV


 $R^5 = R^6 = R^7 = \text{Me}$
 $R' = \text{Me}$

Nr.	Cyclus	Ladung	Y	R''	Rezeptor			
					$\alpha_3\beta_4$	$\alpha_4\beta_2$	α_7	RM
94	1, 3-Phenylen	nq	O	-	∅	∅	∅	∅
95	1, 3-Phenylen	q	O	-	+	∅	++	++
96	1, 3-Phenylen	q	N	Me	∅	∅	+	++
97	1, 3-Phenylen	q	N	<i>n</i> -Pr	(+)	∅	∅	∅
98	1, 3-Phenylen	q	N	<i>i</i> -Bu	∅	∅	+	∅
99	1, 3-Phenylen	q	N	<i>n</i> -Bu	∅	∅	∅	+

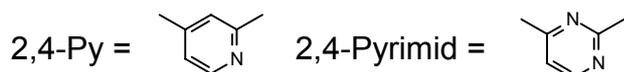
Tabelle 13: Elektrophysiologische Daten der Verbindungen des Strukturtyps IV. nq = nicht quarterniert, q = quarterniert

Verbindungen des Strukturtyps V


 $R^5 = R^6 = R^7 = \text{Me}$
 $R' = \text{Me}$

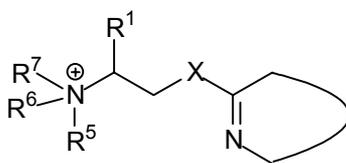
Nr.	Heterocyclus	Ladung	X	Rezeptor			
				$\alpha_3\beta_4$	$\alpha_4\beta_2$	α_7	RM
104	2,4-Py	q	CH	∅	++	∅	+++
110a	2,4-Pyrimid	q	N	∅	∅	∅	++

Tabelle 14: Elektrophysiologische Daten der Verbindungen des Strukturtyps V.



nq = nicht quarterniert, q = quarterniert

Verbindungen des Strukturtyps VI



$R^6 = R^7 = \text{Me}$

Nr.	Heterocyclus	Ladung	X	R ¹	R ⁵	Rezeptortyp			
						$\alpha_3\beta_4$	$\alpha_4\beta_2$	α_7	RM
114	2-Py	q	O	H	Me	+	∅	++	++
121	2-Py	nq	NH	H	-	+	∅	∅	∅
124	2-Py	q	NH	H	Me	++	+	+	+(+)
122	2-Py	nq	N-Boc	H	-	∅	∅	∅	∅
123	2-Py	q	N-Boc	H	Me	∅	∅	∅	∅
125	2-Py	nq	CH ₂	H	-	∅	∅	∅	(+)
126	2-Py	q	CH ₂	H	Me	++	(+)	+	+(+)
130	2-Thdpy	nq	O	H	-	∅	∅	∅	(+)
131	2-Thdpy	q	O	H	Me	+	+	∅	++(+)
134	2-Thdpy	nq	NH	H	-	∅	∅	∅	∅
135	2-Thdpy	q	NH	H	Me	∅	∅	∅	∅
<i>rac</i> -117	2-Py	q	O	Me	Me	+	∅	+(+)	+
<i>(S)</i> -117	2-Py	q	O	Me	Me	∅	∅	∅	∅
<i>(S)</i> -118	2-Py	q	O	Me	Et	(+)	∅	∅	∅

Tabelle 15: Elektrophysiologische Daten der Verbindungen des Strukturtyps VI.



nq = nicht quarterniert, q = quarterniert

Die Verbindungen mit deutlichen Tendenzen wurden genauer untersucht und ihre Wirksamkeit quantifiziert.

Bei diesen Messungen werden die Substanzen in unterschiedlichen Konzentrationen appliziert und anschließend der von diesen Zugaben ausgelöste Rezeptor-Strom als Funktion der Konzentration aufgetragen. Aufgrund der unterschiedlichen Empfindlichkeit der einzelnen Rezeptorsubtypen gegenüber Acetylcholin **1** werden verschiedene Referenzkonzentrationen des Neurotransmitters verwendet. So ist der Muskelrezeptor-Typ (RM) sehr empfindlich (100nM) während hingegen der α_7 Rezeptor unempfindlich ist ($\sim 50\text{-}100\mu\text{M}$).

Auf Basis dieser Daten werden die Dosis-Wirkungs-Beziehungen in doppelt logarithmischer Auftragung dargestellt. Die Diskussion der Wirksamkeit erfolgt auf Basis von pEC_{Ref} Werten. Das sind die negativen dekadischen Logarithmen der effektiven Konzentration der untersuchten Verbindung in Bezug auf eine Referenzsubstanz in einer bestimmten Konzentration, hier Acetylcholin **1**. Die angegebenen Werte sind dimensionslos. Je größer der Wert, desto kleiner ist die effektive Konzentration und desto größer ist somit die Wirksamkeit der Verbindung. Bei den durchgeführten Tests wurde lediglich nach Agonisten der Rezeptoren gesucht. Es ist möglich, daß ebenfalls antagonistische Verbindungen im Substanzpool vorhanden sind, die durchaus eine hohe Affinität für den Rezeptor zeigen, aber den Kanal nicht öffnen können. Um dieses Verhalten nachzuweisen wären weitere Tests nötig gewesen, die jedoch aus Zeitgründen nicht mehr durchgeführt werden konnten. Bei den elektrophysiologischen Messungen wird die Aktivierung des Rezeptors bestimmt. Dies sind keine Untersuchungen zur Bindung von Liganden. So existieren z.B. Substanzen die zwar an den Rezeptor binden, aber ihn nicht aktivieren können. Solche Verbindungen können dann eine Aktivierung durch Acetylcholin **1** verhindern und sind deshalb Antagonisten.

Als weitere Information kann mit Hilfe der Steigung des Graphen der Hill Koeffizient bestimmt werden ^[125]. Er stellt einen weiteren wichtigen Hinweis in der Beurteilung des rezeptorischen Verhaltens der Liganden dar und beschreibt allgemein (vereinfacht) eine ligandenbindende Reaktion ^[32]. Er ist die Kenngröße dafür, wieviele Moleküle des untersuchten Liganden zu einer Öffnung des Ionenkanals benötigt werden. Für den Muskelrezeptor konnte bei Acetylcholin **1** ein Hill Koeffizient von

fast 2 ermittelt werden. Diese Daten gehen mit den Meßergebnissen von *Unwin* [7] [35] und anderen Arbeitsgruppen konform. Sie haben bei der Stöchiometrie der Ionenkanaluntereinheiten zwei α_1 -Einheiten mit den Rezeptorbindungsstellen identifizieren können. In Anhang B sind die Hill Koeffizienten für eine Reihe der untersuchten Verbindungen aufgeführt.

Zur besseren Anschauung soll eine Meßkurve als Beispiel präsentiert werden:

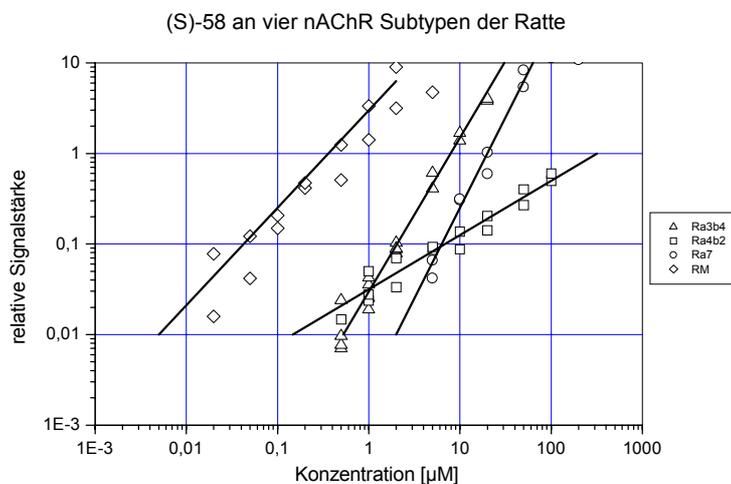


Abbildung 19: Meßkurven von **(S)-58** an 4 nAChR der Ratte ($\alpha_3\beta_4$, $\alpha_4\beta_2$, α_7 , RM).

In dem Graphen ist zu erkennen, daß die Konzentration der untersuchten Verbindung gemessen wird, bei der sie die gleiche Aktivität wie Acetylcholin **1** bei einer vorgegebenen Konzentration zeigt. Der pEC_{ref} Wert eines Liganden wird an der Stelle bestimmt, an dem der Graph die Abszisse mit dem Wert 1 schneidet. Von der dazugehörigen Konzentration wird der negative dekadische Logarithmus berechnet. Die auf diese Weise ermittelten quantitativen Aktivitätswerte sind in Anhang A aufgeführt. Eine offensichtliche Abweichung der Aktivitäten der Liganden an den verschiedenen nikotinischen Acetylcholinrezeptoren und auch die teilweise Verschiedenartigkeit der Hill Koeffizienten sprechen für große Unterschiede der jeweiligen Rezeptorbindungsstellen. Es ist daher nicht möglich, die aus den Wirkungsdaten resultierenden Strukturmerkmale in einem gemeinsamen Modell zu erfassen. Um nachvollziehbar Struktur-Wirkungs-Informationen zu erhalten, müssen die Daten der jeweiligen Rezeptortypen zunächst getrennt voneinander ausgewertet werden.

3.4 Diskussion der Aktivität von Liganden an nAChR

Mit Hilfe der elektrophysiologischen Messungen können Aussagen über den Pharmakophor ^[126] der Liganden getroffen werden. Dabei sind auch negative Testergebnisse von großer Bedeutung, denn das Ausbleiben einer Aktivität an einem Rezeptor beinhaltet ebenfalls eine strukturelle Aussage.

Angesichts der vielen Faktoren, die das Aussehen der Rezeptoruntereinheiten beeinflussen und des Mangels an wissenschaftlichen Fakten, die deren Geometrie und Wirkungsweise betreffen, ist es eine problematische Aufgabe die bestimmenden Faktoren für eine Struktur-Wirkungs-Beziehung ausfindig zu machen. Somit scheint der Weg qualitativer Beschreibung aller Struktur- und Aktivitätsvergleiche zunächst der sicherste zu sein. Da bei der Wechselwirkung von Ligand und Rezeptor immer eine Selektivität des aktiven Zentrums gegeben ist, gilt es im folgenden die dafür verantwortlichen Faktoren zu finden. Dabei können verschiedene Einflüsse in Konkurrenz zueinander treten. Die Merkmale dafür lassen sich generell in zwei Gruppen, in elektronische und in sterische Einflüsse, klassifizieren:

elektronische Einflüsse:

Aromatizität – Teilhydrierung – gesättigte Ringe

Basizität

Coulombwechselwirkungen

Dipol

Isosterie (Carbonylgruppe vs Iminogruppen)

Kation - π Elektronen Wechselwirkung

Wechselwirkung freier Elektronenpaare von Heteroatomen

2.) Sterische Einflüsse:

Freiheitsgrade der Moleküle (offenkettige vs fixierte Liganden)

inter- / intramolekulare H-Brücken (Variation der Heteroatome)

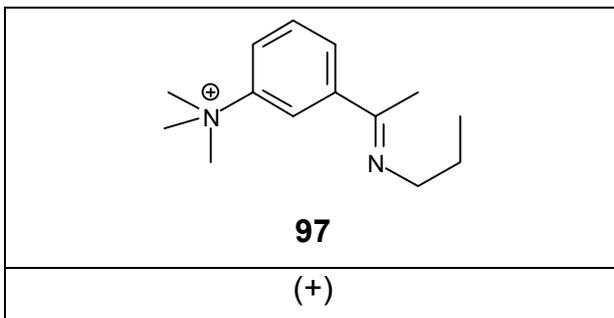
Stereoselektivität

Die Wirkung der dargestellten Moleküle wurde an vier Subtypen des nAChR gemessen. Zum einen an drei Rezeptoren des neuronalen Gewebes ($\alpha_3\beta_4$, $\alpha_4\beta_2$, α_7) und zum anderen am muskulären Rezeptor (RM) von Vertebraten (hier am Rattenmuskel).

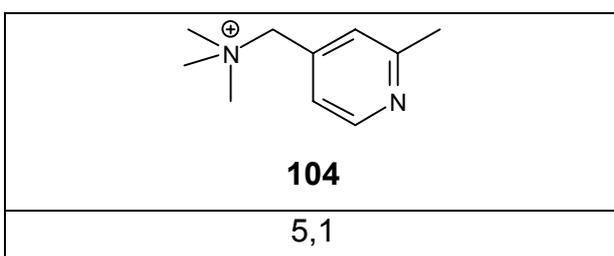
Die erste Frage bei der Betrachtung der Messergebnisse stellt sich dahingehend, aus welcher Information theoretisch die stärkste bzw. eindeutigste Aussage gezogen werden kann. Zweifelsohne handelt es sich dabei um die selektive Reaktion einer Verbindung an nur einem Rezeptor, denn in diesem Molekül muß es dann mindestens ein Strukturmerkmal geben, das genau auf das aktive Zentrum der Proteintasche des Rezeptors zugeschnitten ist.

Aufgrund der Tatsache, daß alle Verbindungen, die an einem neuronalen Rezeptorsubtypen einen Effekt hervorrufen auch eine Wirkung am Muskelrezeptor zeigen, ist die Selektivität als Kriterium stark eingeschränkt. Die Grundfragestellung muß somit lauten: Welche Verbindung zeigt neben der Aktivität am Muskelrezeptor ebenfalls eine Wirkung an nur einem weiteren neuronalen Subtypen. Diese Forderung wird von folgenden Verbindungen erfüllt:

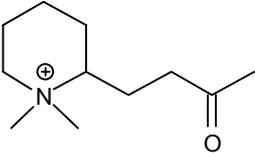
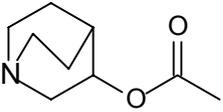
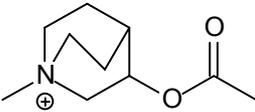
Wirkung selektiv nur am $\alpha_3\beta_4$ Rezeptor

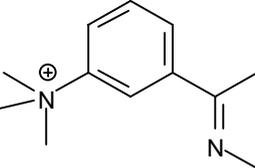
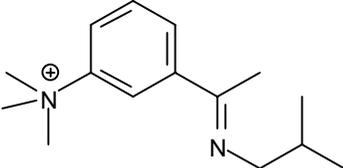


Wirkung selektiv nur am $\alpha_4\beta_2$ Rezeptor



Wirkung selektiv nur am α_7 Rezeptor

		
70	78	83
3,9	3,4	4,4

	
96	98
3,8	+

Eine Betrachtung dieser Ergebnisse zeigt eindeutig, daß die optimale Anlagerung eines Liganden an den Rezeptor von einer Vielzahl von Faktoren bestimmt werden muß, da die aktiven Liganden sehr unterschiedliche Strukturmerkmale aufweisen und im Gegensatz dazu auch einige Moleküle mit ähnlicher Struktur an der Bindungsstelle unterschiedlicher Rezeptortypen wirken z.B. Verbindungen des *Strukturtyps IV* **96**, **97**, **98** mit entsprechender Iminofunktionalität. Dieses Strukturmerkmal kann somit nicht als selektiv wirkend bezeichnet werden.

Aufgrund der oben angeführten Verbindungen können jedoch allein schon wegen der geringen Anzahl selektiv wirksamer Verbindungen und deren teilweise schwachen Aktivität an dieser Stelle noch keine ersten grundlegenden Rückschlüsse auf aktivierende Strukturmerkmale gezogen werden.

Die Strategie zur Bestimmung bindungsaktiver Strukturparameter in den Molekülen muß folglich geändert werden. Es erscheint angebracht ausgewählte Strukturmerkmale aller Liganden näher zu betrachten und deren Auswirkungen zu analysieren. Es wird nach Gemeinsamkeiten oder starken Gegensätzen in dem Verhalten gesucht und die Ergebnisse untereinander verglichen.

3.4.1 Vergleich von nicht quarternierten und quarternierten Verbindungen

Wie bereits von anderen Arbeitsgruppen festgestellt wurde, ist der quarternierte Stickstoff eine exponierte Stelle einer aktiven Verbindung in Bezug auf seine Wechselwirkung mit dem Rezeptor^{[10][11][28]}. Eine Coulomb Wechselwirkung ist bedeutend stärker als eine H-Brücken-Wechselwirkung oder der Einfluß von van-der-Waals Kräften.

Auf der Basis der hier untersuchten 77 Verbindungen sollen strukturelle Parameter, die die Wirksamkeit beeinflussen, durch die Bestimmung der Häufigkeit mit der eine bestimmte Wirksamkeit und ein Strukturmerkmal verknüpft sind, identifiziert werden.

Betrachtet man die Wirksamkeiten der am $\alpha_3\beta_4$ Rezeptor getesteten Substanzen in Tabelle 16, stellt man fest, daß von den 22 getesteten nicht quarternierten Substanzen 19 keine Wirkung zeigen. Der Anteil aller Verbindungen mit dieser „Wirkung“ beträgt also $19/22 = 86$ Prozent. Bei den quarternierten Verbindungen zeigen lediglich 33 von 55, d.h. 60 Prozent keine Wirkung. Während keine der nicht quarternierten Verbindungen eine Aktivität im sehr starken Wirkungsbereich zeigt, ist dies immerhin bei 4% der untersuchten quarternierten Verbindungen der Fall. Dieser Sachverhalt belegt, daß eine Quarternierung die Wahrscheinlichkeit für eine Bindung am $\alpha_3\beta_4$ Rezeptor erhöhen kann.

Es sind aber auch weitergehende Aussagen möglich. Von den untersuchten nicht quarternierten offenkettigen Derivaten (*Typ I*), zeigen alle 6 untersuchten Verbindungen keine Wirkung am $\alpha_3\beta_4$ Rezeptor. In dieser Verbindungsklasse ist es somit wahrscheinlicher (100% > 86%) bei Fehlen einer Quarternierung keine Wirksamkeit zu finden, als bei den anderen Verbindungsklassen.

Auf der anderen Seite zeigen 11% der quarternierten Verbindungen vom *Strukturtyp II* eine sehr starke Wirkung. Da durchschnittlich nur 4% aller quarternierten Verbindungen eine sehr starke Wirkung zeigen, deutet dies daraufhin, daß die *Typ II* Verbindungen offensichtlich strukturell am besten zu der Bindungsstelle des $\alpha_3\beta_4$ Rezeptors „passen“.

$\alpha_3\beta_4$ Rezeptor								
	\emptyset		+		++		+++	
	nq	q	nq	q	nq	q	nq	q
Typ I	6 / 6 100	14 / 22 64	–	1 / 22 5	–	6 / 22 27	–	1 / 22 5
Typ II	4 / 6 67	5 / 9 56	1 / 6 17	2 / 9 22	1 / 6 17	1 / 9 11	–	1 / 9 11
Typ III	4 / 4 100	6 / 8 75	–	2 / 8 25	–	–	–	–
Typ IV	1 / 1 *	3 / 5 60	–	2 / 5 40	–	–	–	–
Typ V	–	2 / 2 *	–	–	–	–	–	–
Typ VI	4 / 5 80	3 / 9 33	1 / 5 20	4 / 9 44	–	2 / 9 22	–	–
proz. Wirksamkeit aller Verbindungen	86	60	9	20	5	16	-	4

Tabelle 16: Vergleich der Aktivitäten von quarternierten (q) und nicht quarternierten (nq) Verbindungen am $\alpha_3\beta_4$ Rezeptor

Bei Betrachtung von Tabelle 16 zeigt sich eine deutliche Tendenz im unterschiedlichen Wirkverhalten von quarternierten und nicht quarternierten Verbindungen. Fast 90% aller aminischen Substanzen sind am $\alpha_3\beta_4$ Rezeptor inaktiv. Die einzige deutliche Wirkung kann lediglich von nur einer Substanz des *Strukturtyps II* verzeichnet werden. Die Verteilung der Aktivitäten bei den quarternierten Verbindungen ergibt ein anderes Bild. Hier zeigen zwar ebenfalls *Typ II* Verbindungen deutliche bis sehr starke Wirkung am Rezeptor, jedoch dominieren am $\alpha_3\beta_4$ Rezeptor mit überdurchschnittlicher Aktivität die Verbindungen des *Typs I*. Die beiden Substanzen mit der stärksten Wirkung sind **(R)-27** und **(S)-58**. In beiden Fällen handelt es sich zwar um enantiomerenreine Moleküle, sie besitzen jedoch nicht die gleiche Konfiguration, so daß hier die Chiralität keinen Hinweis auf ein aktives Strukturmerkmal gibt.

* „Prozente Wirkung“ oder „Nichtwirkung“ (1. Spalte) wurden nur bei solchen Datenmengen angegeben, die 4 oder mehr Vertreter aufwiesen. Bei einem Mengeninhalte von < 4 wurde auf die Angabe von Prozenten verzichtet.

$\alpha_4\beta_2$ Rezeptor								
	\emptyset		+		++		+++	
	nq	q	nq	q	nq	q	nq	q
Typ I	6 / 6 100	20 / 22 91	–	2 / 22 9	–	–	–	–
Typ II	4 / 6 67	8 / 9 89	2 / 6 33	1 / 9 11	–	–	–	–
Typ III	4 / 4 100	8 / 8 100	–	–	–	–	–	–
Typ IV	1 / 1 *	5 / 5 100	–	–	–	–	–	–
Typ V	–	1 / 2 *	–	–	–	1 / 2 *	–	–
Typ VI	5 / 5 100	6 / 9 66	–	3 / 9 33	–	–	–	–
proz. Wirksamkeit aller Verbindungen	91	87	9	11	-	2	-	-

Tabelle 17: Vergleich der Aktivitäten von quarternierten und nicht quarternierten Verbindungen am $\alpha_4\beta_2$ Rezeptor (* siehe S. 69)

Die Daten aus Tabelle 17 liefern zum Teil einen anderen Zusammenhang der einzelnen Aktivitäten aller untersuchten Verbindungen, als es beim $\alpha_3\beta_4$ Rezeptor zu beobachten war. Die generelle Tendenz der Rezeptorinaktivität nicht quarternierter Derivate wird zwar eindrucksvoll bestätigt, allerdings zeigen am $\alpha_4\beta_2$ Rezeptor auch die quarternierten Acetylcholderivate im Gesamtbild kaum noch eine Wirkung. Es verfügen lediglich einige wenige Verbindungen des *Strukturtyps I* sowie Vertreter von *Typ II* und *Typ VI* über eine schwache Aktivität. Dies kann wiederum als eine Parallele zum bereits untersuchten $\alpha_3\beta_4$ Rezeptor gesehen werden. Am $\alpha_4\beta_2$ Rezeptor existiert jedoch nur eine Verbindung, die über eine gute Wirkung verfügt. Dabei handelt es sich um Verbindung **104** vom *Typ V*. Da jedoch der zweite Vertreter dieses Schemas **110a** inaktiv ist, sind vermutlich elektronische Wechselwirkungen und weniger sterische Faktoren für dieses Verhalten verantwortlich. Auch wenn die Aussagekraft dieser Annahme bei nur zwei getesteten Substanzen gering ist.

α_7 Rezeptor								
	\emptyset		+		++		+++	
	nq	q	nq	q	nq	q	nq	q
Typ I	6 / 6 100	15 / 22 68	–	–	–	7 / 22 32	–	–
Typ II	6 / 6 100	5 / 9 55	–	1 / 9 11	–	3 / 9 33	–	–
Typ III	3 / 4 75	5 / 8 63	1 / 4 25	2 / 8 25	–	1 / 8 13	–	–
Typ IV	1 / 1 *	2 / 5 40	–	2 / 5 40	–	1 / 5 20	–	–
Typ V	–	2 / 2 *	–	–	–	–	–	–
Typ VI	5 / 5 100	5 / 9 55	–	2 / 9 22	–	2 / 9 22	–	–
proz. Wirksamkeit aller Verbindungen	95	62	5	13	-	25	-	-

Tabelle 18: Vergleich der Aktivitäten von quarternierten und nicht quarternierten Verbindungen am α_7 Rezeptor (* siehe S. 69)

In Tabelle 18 ist zu erkennen, daß das Aktivitätsverhalten der Substanzen am α_7 Rezeptor dem am $\alpha_3\beta_4$ sehr ähnlich ist. Mit 95% ist hier sogar die Anzahl aller rezeptor-inaktiven aminischen Moleküle um 9% größer als am $\alpha_3\beta_4$ Rezeptor. Ein Unterschied bei den quarternierten Derivaten besteht in der Verschiebung des Aktivitätsbereiches. Im vorliegenden Fall zeigen 25% aller quarternierten Verbindungen eine gute Wirkung, dafür ist, wie beim $\alpha_3\beta_4$ Rezeptor beobachtet werden konnte, keines der Moleküle im sehr starken Wirkbereich zu finden. Die größten Aktivitäten werden hier mit Ausnahme von Verbindungen des *Strukturtyps V* von Vertretern aller Schemata hervorgerufen. Lediglich Verbindungen aus *Typ I* und *Typ II* liegen jedoch leicht über dem Durchschnitt aller an diesem Rezeptor gemessenen Substanzen.

RM Rezeptor								
	∅		+		++		+++	
	nq	q	nq	q	nq	q	nq	q
Typ I	3 / 6 50	4 / 22 18	2 / 6 33	5 / 22 23	1 / 6 17	10 / 22 45	–	3 / 22 14
Typ II	3 / 6 50	4 / 9 44	–	1 / 9 11	3 / 6 50	2 / 9 22	–	2 / 9 22
Typ III	3 / 4 75	5 / 8 63	–	1 / 8 13	1 / 4 25	2 / 8 25	–	–
Typ IV	1 / 1 *	2 / 5 40	–	1 / 5 20	–	2 / 5 40	–	–
Typ V	–	–	–	–	–	1 / 2 *	–	1 / 2 *
Typ VI	3 / 5 60	4 / 9 44	2 / 5 40	1 / 9 11	–	3 / 9 33	–	1 / 9 11
proz. Wirksamkeit aller Verbindungen	59	35	18	16	23	36	-	13

Tabelle 19: Vergleich der Aktivitäten von quarternierten und nicht quarternierten Verbindungen am Muskelrezeptor (* siehe S. 69)

Es ist in Tabelle 19 zu erkennen, daß sich das Verhalten der untersuchten Verbindungen am RM deutlich von den bisher beobachteten Rezeptoren unterscheidet. Zwar ist auch hier die Anzahl der nicht aktiven aminischen Verbindungen am größten, sie liegt aber mit 59% signifikant unter den Werten an den neuronalen Rezeptoren. Immerhin zeigen 9 der 22 Verbindungen eine schwache bis gute Wirksamkeit. Auch die Zahl der inaktiven quarternierten Verbindungen ist bedeutend geringer als bei den übrigen Rezeptoren. Hier scheint mit fast 50% eine Verlagerung der Aktivität in den deutlichen bis sehr deutlichen Wirkungsbereich stattgefunden zu haben. Während bei der guten Wirkung noch von jedem Strukturtyp mindestens 1 Vertreter zu erkennen ist, zeigen wiederum nur Substanzen *Typ I* sowie *Typ II* und *Typ VI* eine sehr ausgeprägte Aktivität. Zusätzlich ist auch hier wieder, wie schon beim $\alpha_4\beta_2$ Rezeptor, Verbindung **104** vom *Strukturtyp V* sehr aktiv. Bei den anderen potenten Verbindungen handelt es sich um die offenkettigen Derivate **30**, **(S)-27**, **(R)-29**, die beiden chiralen Pyrrolidinverbindungen **(R)-58**, **(S)-58** und dem Tetrahydropyridin **131** vom *Typ VI*.

Die Aktivität der Verbindungen des Substanzpools an den vier Rezeptortypen lässt sich abschließend grafisch anschaulich präsentieren.

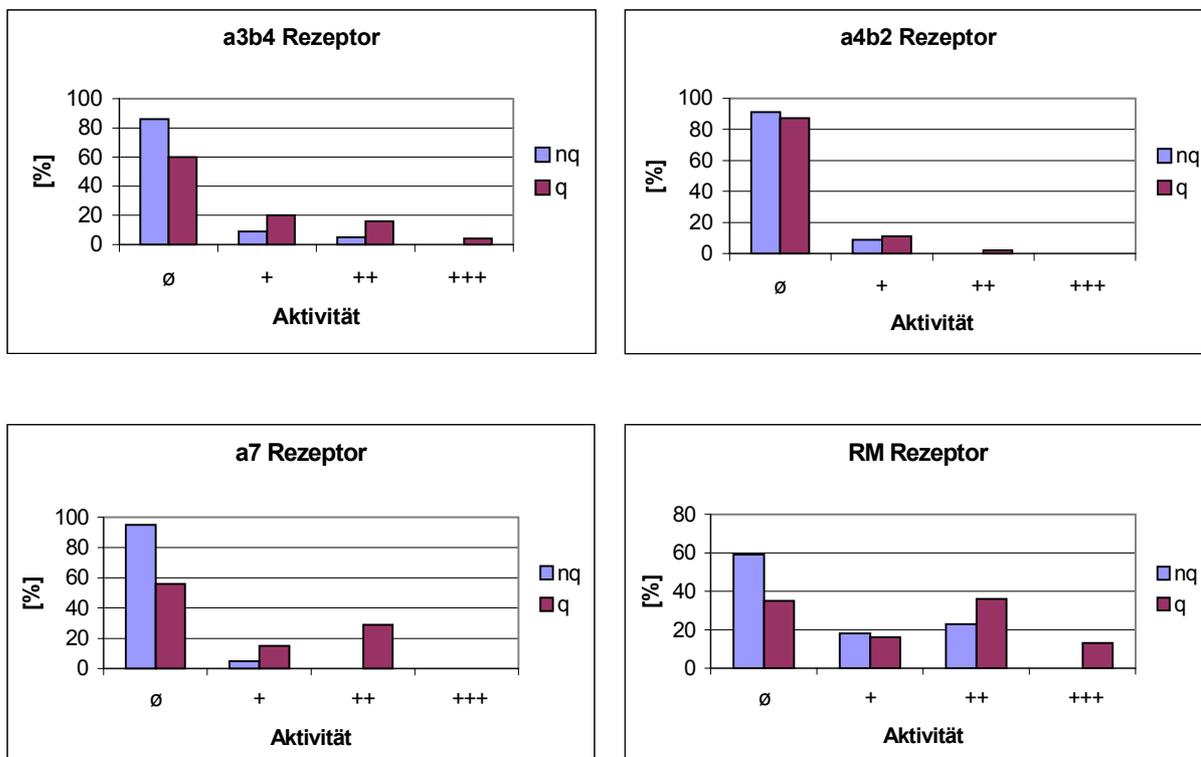


Abbildung 20: grafische Darstellung des Vergleichs der Aktivitäten von quarternierten und nicht quarternierten Verbindungen jeweils einzeln an den vier gemessenen Rezeptoren ermittelt

Die Darstellung der Aktivität aller Verbindungen, an allen getesteten Rezeptortypen, kann nochmals durch die folgende Grafik verdeutlicht werden:

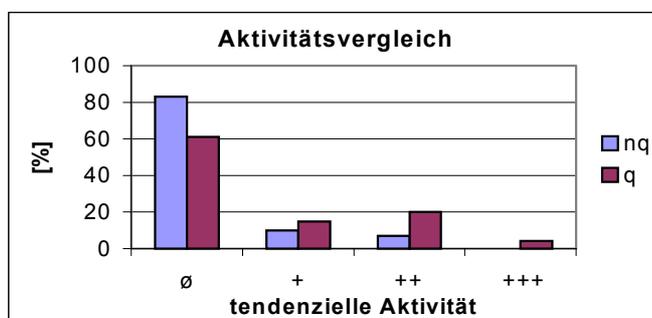


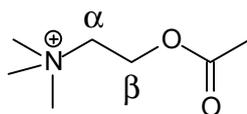
Abbildung 21: grafische Darstellung der prozentualen Wirksamkeit quarternierter und nicht quarternierter Verbindungen gemittelt über die vier gemessenen Rezeptoren

Nach Betrachtung von Abbildung 21 sei zusammenfassend erwähnt, daß mehr als 80% aller untersuchten nicht quarternierten Verbindungen keine Aktivität an den untersuchten Rezeptoren zeigen. Lediglich 17% erzielen eine Wirkung. Dagegen zeigen 40% der quarternierten Derivate eine Aktivität. Bei einem Viertel aller Verbindungen liegt diese im deutlichen bis sehr starken Wirkungsbereich.

Somit hat sich die Quarternierung als bedeutendes Strukturmerkmal für die Aktivität von Acetylcholinderivaten herausgestellt und gleichzeitig eine mögliche Bedeutung der aminischen Verbindungen ausgeschlossen. Aufgrund dieser Tatsache werden in den nachfolgenden Diskussionen lediglich quarternierte Strukturen verglichen, nicht quarternierte bleiben unberücksichtigt.

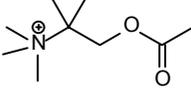
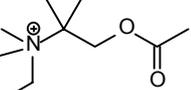
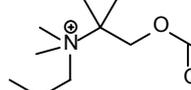
3.4.2 Verbindungen des Strukturtyps I

Die Verbindungen des *Strukturtyps I* stellen die Gruppe der offenkettigen Acetylcholinderivate dar. Sie unterscheiden sich vor allem in ihrem Substitutionsmuster (α -, β -Position) an der C-2 Kette.



Differenzen im Wirkverhalten können daher größtenteils auf sterische oder stereochemische Faktoren zurückgeführt werden. Die Alkylkettenverlängerung am

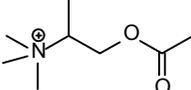
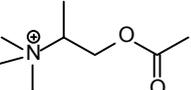
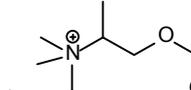
quarternierten Stickstoffatom ist bei allen dargestellten Verbindungen gleich, daher sollten sich Effekte, die sich auf dieses Strukturelement zurückführen lassen, bei allen Verbindungen in gleicher Weise bemerkbar machen.

	$\alpha_3\beta_4$	3,6		$\alpha_3\beta_4$	\emptyset		$\alpha_3\beta_4$	\emptyset
	$\alpha_4\beta_2$	\emptyset		$\alpha_4\beta_2$	\emptyset		$\alpha_4\beta_2$	\emptyset
	α_7	4,4		α_7	\emptyset		α_7	\emptyset
	RM	++		RM	+		RM	\emptyset

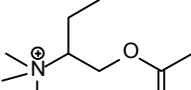
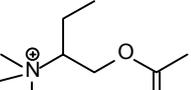
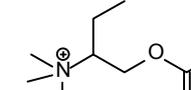
24

25

26

	$\alpha_3\beta_4$	5,1		$\alpha_3\beta_4$	4,3		$\alpha_3\beta_4$	\emptyset
	$\alpha_4\beta_2$	4,7		$\alpha_4\beta_2$	\emptyset		$\alpha_4\beta_2$	\emptyset
	α_7	4,7		α_7	4,1		α_7	\emptyset
	RM	++		RM	++		RM	++

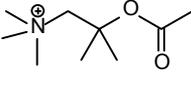
rac-27
rac-28
rac-29

	$\alpha_3\beta_4$	3,6		$\alpha_3\beta_4$	\emptyset		$\alpha_3\beta_4$	\emptyset
	$\alpha_4\beta_2$	\emptyset		$\alpha_4\beta_2$	\emptyset		$\alpha_4\beta_2$	\emptyset
	α_7	4,4		α_7	\emptyset		α_7	\emptyset
	RM	+++		RM	+		RM	+(+)

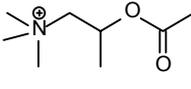
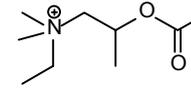
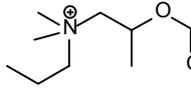
30

31

32

	$\alpha_3\beta_4$	\emptyset
	$\alpha_4\beta_2$	\emptyset
	α_7	\emptyset
	RM	\emptyset

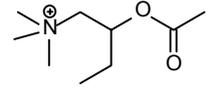
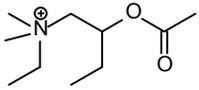
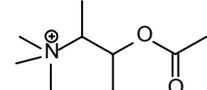
33

	$\alpha_3\beta_4$	\emptyset		$\alpha_3\beta_4$	\emptyset		$\alpha_3\beta_4$	\emptyset
	$\alpha_4\beta_2$	\emptyset		$\alpha_4\beta_2$	\emptyset		$\alpha_4\beta_2$	\emptyset
	α_7	\emptyset		α_7	\emptyset		α_7	\emptyset
	RM	+		RM	++		RM	(+)

36

37

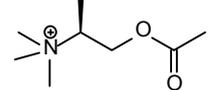
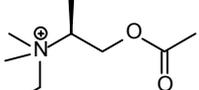
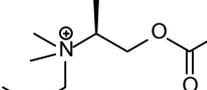
38

	$\alpha_3\beta_4$	\emptyset		$\alpha_3\beta_4$	\emptyset		$\alpha_3\beta_4$	\emptyset
	$\alpha_4\beta_2$	\emptyset		$\alpha_4\beta_2$	\emptyset		$\alpha_4\beta_2$	\emptyset
	α_7	\emptyset		α_7	\emptyset		α_7	\emptyset
	RM	\emptyset		RM	\emptyset		RM	+

39

40

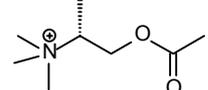
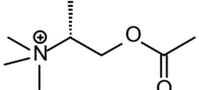
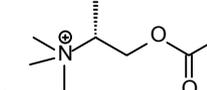
42

	$\alpha_3\beta_4$	5,2		$\alpha_3\beta_4$	++		$\alpha_3\beta_4$	\emptyset
	$\alpha_4\beta_2$	4,4		$\alpha_4\beta_2$	\emptyset		$\alpha_4\beta_2$	\emptyset
	α_7	\emptyset		α_7	4,5		α_7	\emptyset
	RM	+++		RM	5,8		RM	+(+)

(S)-27

(S)-28

(S)-29

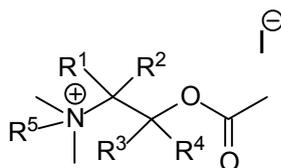
	$\alpha_3\beta_4$	5,0		$\alpha_3\beta_4$	4,2		$\alpha_3\beta_4$	\emptyset
	$\alpha_4\beta_2$	\emptyset		$\alpha_4\beta_2$	\emptyset		$\alpha_4\beta_2$	\emptyset
	α_7	++		α_7	++		α_7	\emptyset
	RM	++		RM	5,9		RM	+++

(R)-27

(R)-28

(R)-29

Zur qualitativen Beurteilung der Aktivität soll zum einen das Strukturmerkmal der N-Alkylierung und weiterhin die Alkylierungsposition der C2-Kette des Acetylcholingestütes (α - oder β -Position) näher betrachtet werden. Der Vergleich prozentualer Wirksamkeiten des zu untersuchenden Systems mit den prozentualen Wirksamkeiten aller Verbindungen, die bereits in Kapitel 3.4.1 erörtert wurden, zeigt deutlich, in welchem Aktivitätsbereich überdurchschnittliche (oder weniger gute) Wirkungen vorhanden sind. Damit ist auch ersichtlich, welche strukturellen Merkmale bei der Wechselwirkung der jeweiligen Liganden mit den Rezeptoren bevorzugt zur Bindungsstelle passen.



R⁵ = Me, Et, *n*-Pr

N-Alkyl	$\alpha_3\beta_4$ Rezeptor				$\alpha_4\beta_2$ Rezeptor			
	∅	+	++	+++	∅	+	++	+++
Me	4 / 9 44	1 / 9 11	3 / 9 33	1 / 9 11	7 / 9 78	2 / 9 22	–	–
Et	4 / 7 57	–	3 / 7 43	–	7 / 7 100	–	–	–
<i>n</i>-Pr	6 / 6 100	–	–	–	6 / 6 100	–	–	–
proz. Wirksamkeit offenkettiger AchD	64	5	27	5	91	9	-	-
proz. Wirksamkeit aller Verbindungen	60	20	16	4	87	11	2	-

Tabelle 20: Einfluß der N-Alkylkettenlänge auf die Wirkung offenkettiger Acetylcholin-derivate am $\alpha_3\beta_4$ und am $\alpha_4\beta_2$ Rezeptor

N-Alkyl	α_7 Rezeptor				RM Rezeptor			
	∅	+	++	+++	∅	+	++	+++
Me	5 / 9 56	–	4 / 9 44	–	2 / 9 22	2 / 9 22	3 / 9 33	2 / 9 22
Et	4 / 7 57	–	3 / 7 43	–	1 / 7 14	2 / 7 29	4 / 7 57	–
<i>n</i>-Pr	6 / 6 100	–	–	–	1 / 6 17	1 / 6 17	3 / 6 50	1 / 6 17
proz. Wirksamkeit offenkettiger AchD	68	-	32	-	18	23	45	14
proz. Wirksamkeit aller Verbindungen	62	13	25	-	35	16	36	13

Tabelle 21: Einfluß der N-Alkylkettenlänge auf die Wirkung offenkettiger Acetylcholin-derivate am α_7 und am RM Rezeptor

Bei einem ersten Vergleich der prozentualen Wirksamkeit der offenkettigen Derivate wird deutlich, daß hier an allen vier Rezeptortypen das gleiche Wirkverhalten

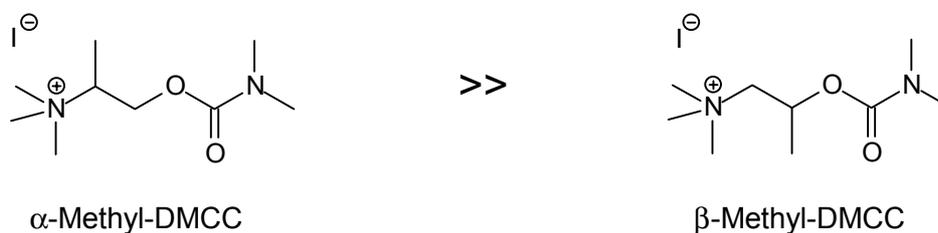
zu finden ist, das bereits vorher schon bei allen Verbindungen des Substanzpools zu erkennen war. Es kommen dabei lediglich geringfügige Verschiebungen in den einzelnen Wirkungsbereichen zustande. So liegt z.B. am $\alpha_3\beta_4$ Rezeptor der größere Anteil der wirksamen Moleküle im deutlichen und nicht im schwachen Wirkungsbereich. Auch am RM ist ein etwas höherer Prozentsatz an Verbindungen schwach wirksam, während ein gleicher Anteil aller Substanzen im unwirksamen Bereich zu finden ist.

Bei Betrachtung der beiden Tabellen 20 und 21 fällt auf, daß keines der gemessenen Dimethylpropylammonium-Derivate eine neuronale Wirkung zeigt. Als Begründung kann als erstes ein sterischer Effekt in Frage kommen. Im Gegensatz zu einer Methyl- oder Ethylgruppe nimmt dieser Rest einen weitaus größeren Raum ein. Zudem steigt die abstoßende Wechselwirkung, da gerade in diesem Bereich der Bindungsstelle, aufgrund der erhöhten Affinität geladener Verbindungen, mit hydrophilen Domänen zu rechnen ist. Somit übt die *N*-Propylkette einen ungünstig dirigierenden Einfluß aus. Als dritter Grund kommt der starke +I Effekt der Propylgruppe in Frage. Durch ihn wird der Kationcharakter am Stickstoffatom herabgesetzt und verhindert dadurch eine optimale Wechselwirkung zum nukleophilen Zentrum der Bindungsregion am Protein.

Ein genauerer Vergleich der nicht wirksamen Verbindungen läßt ein weiteres Strukturmerkmal erkennen. Offensichtlich bleibt eine neuronale Wirkung bei Substitution des β -ständigen C-Atoms der C2-Kette aus. Dies zeigt sich bei den Verbindungen **33**, **36**, **37**, **38**, **39**, **40** und **42**. Dabei spielt der eingeführte Substituent, aber auch die Alkylkettenlänge am quarternierten Stickstoffatom keine Rolle. Es scheint somit eine bevorzugte Wechselwirkung von α -substituierten offenkettigen Acetylcholinderivaten mit den AChR zu bestehen. Dieser Sachverhalt wird auch von *Schmitt* et al. ^[28] gefunden. Als Grund für dieses Verhalten gibt er die Möglichkeit an, daß die hydrophobe Dichte an der α -Position an der selben Stelle wirksam ist, wie die Methylgruppen des Ammoniumions.

Weitere vergleichbare Daten aus der Literatur unterstreichen die erörterten Zusammenhänge. *Søkilde* et al. ^[127] findet bei der Untersuchung von Carbacholinderivaten ähnliche Ergebnisse. Das entsprechende α -Methylderivat gehört auch hier zu

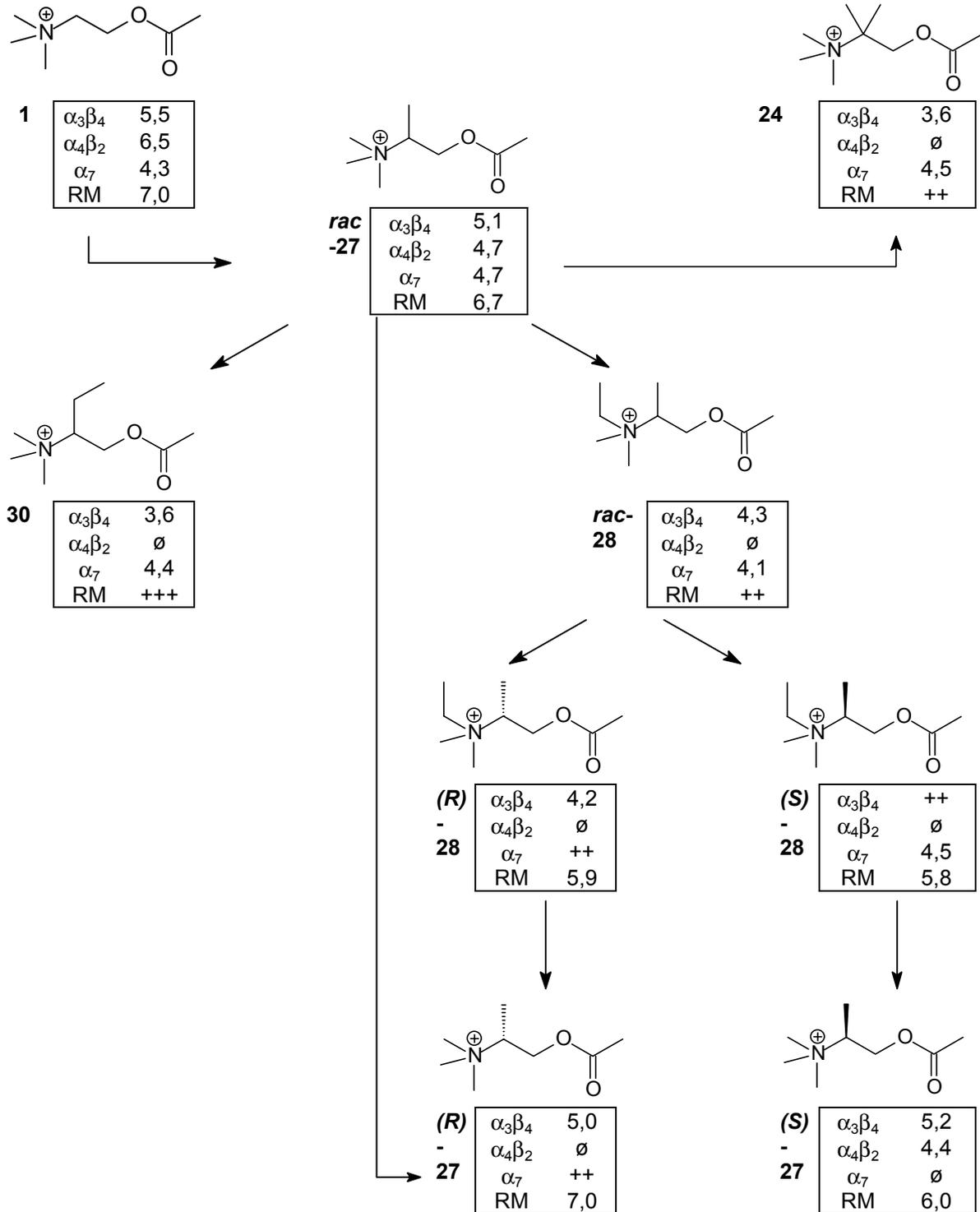
den potent wirksamen untersuchten Substanzen, während Verbindungen mit substituierter β -Position lediglich Werte oberhalb der Meßtoleranz bei einem Verdrängungstest bewirken konnten.



Als drittes Merkmal kann Tabelle 21 ein besonderes Wirkverhalten der Verbindungen am Muskelrezeptor entnommen werden. Hier scheinen die zuvor an den neuronalen Rezeptoren gefundenen negativ wirkenden Strukturmerkmale ohne Einfluß zu sein, da an diesem Rezeptor sowohl Dimethylpropylammonium-Derivate, als auch an der β -Position substituierte Moleküle aktiv sind.

82% der offenkettigen Derivate zeigen eine schwache bis sehr gute Wirkung. Alle diese Derivate besitzen als einziges gemeinsames Strukturmerkmal die Esterfunktion. Möglicherweise besteht am RM für diese funktionelle Gruppe z.B. eine Protonendonatorfunktion am Target. Diese Vermutung soll später an weiteren Esterfunktionalisierten Verbindungen des *Strukturtyps II* und *Typ III* überprüft werden.

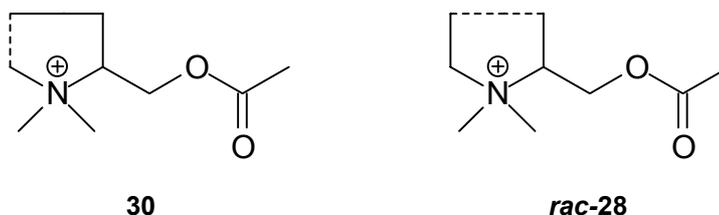
Zunächst gilt es jedoch zu klären, in welcher Beziehung die wirksamen Verbindungen des *Strukturtyps I* zueinander stehen und welche Ursachen ihren Wirkungen zugrunde liegen. Dazu werden die quantitativ ausgewerteten Daten aus Anhang A verwendet.



Das α -Methylacetylcholin **rac-27** ist wie Acetylcholin **1** selbst an allen vier Rezeptoren aktiv und zeigt dabei eine sehr deutliche Wirkung. Durch die Einführung einer zweiten Methylgruppe in der α -Position erhält man Verbindung **24**. Hier geht die Wirkung am $\alpha_4\beta_2$ Rezeptor verloren und die am $\alpha_3\beta_4$ Rezeptor sinkt um den Faktor 32. Dieser Effekt muß sich eindeutig auf sterische Gründe zurückführen lassen.

Das gleiche Ergebnis ist zu beobachten, wenn die Methylgruppe an der α -Position durch einen Ethylrest substituiert wird (Verbindung **30**). Die strukturellen Veränderungen rufen hier sogar exakt die gleiche Wirkungsminderung wie bei der Einführung einer zweiten Methylgruppe hervor. Lediglich die Aktivität am RM steigt bei **30** im Gegensatz zu **24** an. Es wird sogar ein höherer Wert als beim Trimethylammonium-Derivat **rac-27** erreicht.

Verbindung **30** kann im Prinzip als ein geöffnetes Pyrrolidinderivat angesehen werden. Zu dem gleichen Ergebnis gelangt man ebenfalls durch die Einführung eines Ethylrestes am quarternierten Stickstoffatom bei dem entsprechenden α -Methyl substituierten Derivat, dargestellt durch Verbindung **rac-28**.



Das Wirkverhalten beider Verbindungen unterscheidet sich allerdings nur geringfügig. Während die Aktivität am $\alpha_3\beta_4$ Rezeptor auf 4,3 gestiegen ist, hat die RM Aktivität wieder stark nachgelassen und bewegt sich nun in einem deutlichen Wirkbereich wie bei den Verbindungen **24** und **rac-27**. Das Verhalten an den beiden übrigen Rezeptoren wurde durch die geänderte Substitution nicht beeinträchtigt. Eigentlich hätte man vermuten können, daß durch den +I-Effekt der *N*-ständigen Ethylgruppe der Kationencharakter am quarternierten Stickstoffatom reduziert worden wäre und somit ein ungünstigeres Wirkverhalten von **rac-28** denkbar wäre. Es hat aber so eher den Anschein, als wenn weder elektronische noch sterische Effekte die Rezeptoraktivität in diesem Bereich stark beeinträchtigen würden. Die bisher betrachteten Verbindungen lagen, mit Ausnahme von **24**, als Racemate vor. Es bleibt nun im Folgenden zu prüfen, ob stereochemische Aspekte eine bedeutende Änderung hervorrufen können. Hierzu sollen die Wirksamkeiten der enantiomerenreinen Verbindungen verglichen werden.

Ein Vergleich der Verbindungen (**R**)-**28** und (**S**)-**28** macht deutlich, daß beide Enantiomere das gleiche Wirkverhalten zeigen. Sie wirken beide nicht am $\alpha_4\beta_2$ Rezeptor

und stimmen zusätzlich in ihrer Aktivität an den übrigen Rezeptortypen überein. Ein zusätzlicher Vergleich mit dem racemischen Gemisch **rac-28** verdeutlicht die Genauigkeit der Konformität dieser Aktivitätswerte.

Das Aktivitätsverhalten der Verbindung **(R)-27** und **(S)-27** zeigt im Gegensatz dazu ein anderes Bild. Während sich am $\alpha_3\beta_4$ Rezeptor kaum ein Unterschied feststellen läßt, wirkt das **(R)**-Enantiomer am RM mit einer überaus starken Potenz, deutlicher, als der Antipode **(S)-27**. Der größte Unterschied im Wirkverhalten zeigt sich aber beim $\alpha_4\beta_2$ und beim α_7 Rezeptor. Während **(S)-27** am zuerst genannten Rezeptor mit einem Wert von 4,4 immerhin noch gute Wirksamkeit erzielt, ist **(R)-27** an dieser Stelle inaktiv. Der umgekehrte Fall liegt beim α_7 Rezeptor vor. Hier zeigt das **(R)**-Enantiomer gute Wirkung und Verbindung **(S)-27** ist ohne Aktivität. Da sich **(R)-27** genauso verhält wie die übrigen offenkettigen Acetylcholinderivate, muß das **(S)**-Enantiomer über ein besonderes Strukturmerkmal zur Aktivierung des $\alpha_4\beta_2$ Rezeptors verfügen. Die stereochemische Information allein kann dies allerdings nicht beinhalten, da Verbindung **(S)-28** ebenfalls diese Konfiguration an dem α -ständigen C-Atom aufweist, jedoch am $\alpha_4\beta_2$ Rezeptor inaktiv ist. Es muß vielmehr das Zusammenspiel sterischer und stereochemischer Merkmale ausschlaggebend sein.

Nach dieser Betrachtung könnte weiterhin vermutet werden, daß es sich bei der erhöhten $\alpha_4\beta_2$ Aktivität von Verbindung **rac-27** im Gegensatz zu **(S)-27** eventuell um einen synergetischen Effekt beider Enantiomeren im Racemat handeln könnte. Betrachtet man die Werte genauer, so kann eine Verdopplung der Wirksamkeit festgestellt werden (**(S)-27** 4,4 vs **rac-27** 4,7). Diese Steigerung der Aktivität am $\alpha_4\beta_2$ Rezeptor bei **rac-27** kann nur unter Beteiligung des Antipoden erklärt werden. Ein möglicher Mechanismus könnte darin bestehen, daß das **(R)**-Enantiomer an nur einer Rezeptorbindungsstelle aktiv ist. Da zum Öffnen des Ionenkanals aber zwei Moleküle benötigt werden, ist **(R)-27** rezeptorinaktiv. Im Racemat jedoch findet die Kanalöffnung aufgrund der Besetzung der zweiten Bindungsstelle durch das **(S)**-Enantiomer statt. Im ersten Schritt kann durch die Wechselwirkung von **(R)-27** eine geringe Konformationsänderung hervorgerufen werden, die dann dem **(S)**-Enantiomer den Zugang zur Bindungsstelle etwas erleichtert und dadurch eine höhere Aktivität des Racematen als bei der Messung des reinen **(S)**-Enantiomers erzielt werden kann.

3.4.3 Einfluß der funktionellen Gruppe: Vergleich Ester, Amide, Ketone

Bei den Derivaten des *Strukturtyps I* konnte ein erstes Anzeichen dafür gefunden werden, daß die Verbindungen am Muskelrezeptor ein von den neuronalen Rezeptortypen abweichendes Wirkverhalten zeigten. Da als einziges gemeinsames Strukturmerkmal aller offenkettigen Verbindungen lediglich die Esterfunktion in Frage kommt, soll nun der oben beobachtete Sachverhalt bei den cyclischen Verbindungen überprüft werden. Als Vergleich können allerdings nur die Verbindungen des *Strukturtyps II* und des *Strukturtyps III* herangezogen werden, da hier die Cyclisierung der Leitstruktur als einziges eine Esterfunktionalität zuläßt. Darüber hinaus sollen in den Vergleich die analogen Amide (X=NH) und Ketone (X=CH₂) einbezogen werden, um auch hier einen möglichen Einfluß der funktionellen Gruppe zu überprüfen.



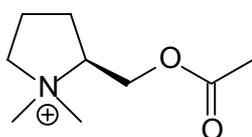
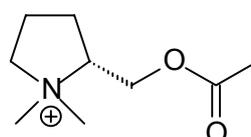
	$\alpha_3\beta_4$ Rezeptor				$\alpha_4\beta_2$ Rezeptor			
	∅	+	++	+++	∅	+	++	+++
Ester (X=O)	5 / 9 56	2 / 9 22	1 / 9 11	1 / 9 11	8 / 9 89	1 / 9 11	–	–
Amide (X=NH)	4 / 5 80	1 / 5 20	–	–	5 / 5 100	–	–	–
Ketone (X=CH ₂)	3 / 3 *	–	–	–	3 / 3 *	–	–	–
proz. Wirksamkeit aller Verbindungen	60	20	16	4	87	11	2	-

Tabelle 22: Einfluß der funktionellen Gruppe von Estern, Amiden und Ketonen auf die Rezeptoraktivität von Verbindungen der Strukturtypen II und III, in Vergleich zur Wirksamkeit aller Verbindungen des Substanzpools (* siehe S. 69)

	α_7 Rezeptor				RM Rezeptor			
	\emptyset	+	++	+++	\emptyset	+	++	+++
Ester (X=O)	4 / 9 44	2 / 9 22	3 / 9 33	–	3 / 9 33	–	4 / 9 44	2 / 9 22
Amide (X=NH)	4 / 5 80	1 / 5 20	–	–	3 / 5 60	2 / 5 40	–	–
Ketone (X=CH ₂)	2 / 3 *	–	1 / 3 *	–	3 / 3 *	–	–	–
proz. Wirksamkeit aller Verbindungen	62	13	25	-	35	16	36	13

Tabelle 23: Einfluß der funktionellen Gruppe von Estern, Amiden und Ketonen auf die Rezeptoraktivität von Verbindungen der Strukturtypen II und III, in Vergleich zur Wirksamkeit aller Verbindungen des Substanzpools (* siehe S. 69)

Die Daten aus Tabelle 22 und 23 zeigen eine eindeutige Übereinstimmung der Größenordnung im Wirkverhalten der Ester (X=O) mit den Verbindungen des gesamten Substanzpools. Geringe Abweichungen sind lediglich am $\alpha_3\beta_4$ Rezeptor und am RM durch eine leichte Verschiebung der Aktivität in den sehr guten Wirkbereich zu erkennen. Somit zeigen die cyclischen Ester des *Typs II* und des *Typs III* das gleiche Verhalten am RM wie die Trimethylammonium Verbindungen des *Strukturtyps I*. Eine überdurchschnittliche Wirkung wird nur von den beiden Pyrrolidinderivaten (**(S)**-58 und (**(R)**-58 erzielt.

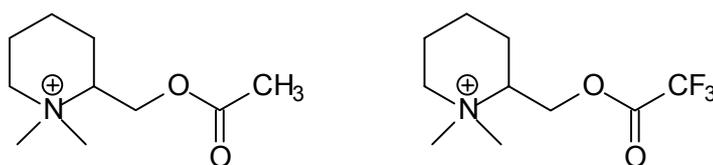
**(S)**-58**(R)**-58

$\alpha_3\beta_4$	5,1	$\alpha_3\beta_4$	4,7
$\alpha_4\beta_2$	3,5	$\alpha_4\beta$	\emptyset
α_7	4,7	α_7	3,8
RM	6,3	RM	6,3

Einziger ausschlaggebender Faktor stellt bei dem Vergleich nur die Stereoisomerie dar. Die Gegenüberstellung beider Verbindungen zeigt, daß das Enantiomer **(S)-58** an allen neuronalen Subtypen die größere Aktivität aufweist. Am $\alpha_4\beta_2$ Rezeptor ist **(R)-58** sogar unwirksam. Dies ist der gleiche Sachverhalt, der auch schon bei den Verbindungen **(S)-27** und **(R)-27** gefunden werden konnte. Auch hier zeigte das (S)-Enantiomer am $\alpha_4\beta_2$ Rezeptor eine Wirkung, während sein Antipode **(R)-27** rezeptorinaktiv war. Dies könnte ein Hinweis darauf sein, daß die Bindungsstelle des $\alpha_4\beta_2$ Rezeptors über eine chirale Erkennung verfügt.

Søkilde et al. ^[127] unterstreichen durch ihre Untersuchungen das Aktivitätsverhalten von Pyrrolidinderivaten. Bei ihrer Studie über Carbacholin Analoga wurden ebenfalls die entsprechenden Pyrrolidinderivate enantiomerenrein dargestellt und vermessen. Das Ergebnis der [³H]Nikotin Verdrängungstests dieser Substanzen ergaben, daß das (S)-Enantiomer eine 10fach bessere Aktivität aufweist, als sein Antipode.

Die weitere Überprüfung von Strukturmerkmalen bei Ester-funktionalisierten *Typ II* Verbindungen zeigt den Einfluß einer stark elektronenziehenden Funktion am Beispiel der Trifluormethylgruppe.

**50****57**

$\alpha_3\beta_4$	(+)	$\alpha_3\beta_4$	+
$\alpha_4\beta_2$	∅	$\alpha_4\beta$	∅
α_7	3,4	α_7	∅
RM	6,3	RM	++

Es ist zu erkennen, daß die Rezeptoraktivitäten beider Verbindungen ähnlich sind. Einziger Unterschied stellt die Inaktivität von **57** am α_7 Rezeptor dar. Die Wirken-

denz am RM zeigt bei **57** deutliche Aktivität. Der Wert von **56** ist jedoch um ein Vielfaches höher und stellt mit 6,3 gleichzeitig den höchsten Wert an diesem Rezeptor aller cyclischen Derivate des gesamten Substanzpools dar. Der starke -I Effekt der Trifluormethylgruppe besitzt somit an dieser Position keinen aktivierenden Einfluß auf das Bindungsverhalten der Liganden.

Eine Betrachtung der Wirkungen von amidischen Verbindungen in Tabelle 22 und 23 zeigt, daß auch hier in allen Fällen der prozentuale Anteil der unwirksamen Verbindungen deutlich über dem Anteil aller untersuchten Verbindungen liegt. Im Einzelnen fällt nur Verbindung **90** durch eine schwache Wirkung an drei der vier Rezeptoren auf. Zusätzlich zeigt auch **65** am RM eine schwache Aktivität. Das bedeutet, daß bezogen auf die neuronale Aktivität Verbindung **90** die einzige aktive Substanz darstellt.

Wie schon bei den Estern **46**, **80** beobachtet zeigen auch hier die amidischen Verbindungen **55**, **81**, die über einen aromatischen Ring cyclisiert wurden keine Aktivität. Dieses generelle Strukturmerkmal wird im folgenden Kapitel genauer untersucht.

3.4.4 Einfluß aromatischer Ringe als Strukturmerkmal

Es wurde bereits in den vorangegangenen Kapiteln bemerkt, daß Moleküle der *Strukturtypen II* und *III*, deren Cyclisierung über einem aromatischen Ring stattfindet, durch Rezeptorinaktivität auffallen. Dieser Sachverhalt soll im Folgenden an den Verbindungen der übrigen Schemata überprüft werden.

	$\alpha_3\beta_4$ Rezeptor				$\alpha_4\beta_2$ Rezeptor			
	\emptyset	+	++	+++	\emptyset	+	++	+++
Typ II	3 / 3 *	–	–	–	3 / 3 *	–	–	–
Typ III	3 / 3 *	–	–	–	3 / 3 *	–	–	–
Typ IV	3 / 5 60	2 / 5 40	–	–	5 / 5 100	–	–	–
Typ V	2 / 2 *	–	–	–	1 / 2 *	–	1 / 2 *	–
Typ VI	2 / 7 29	3 / 7 43	2 / 7 29	–	5 / 7 71	2 / 7 29	–	–
proz. Wirksamkeit arom. Verbindungen	65	25	10	-	85	10	5	-
proz. Wirksamkeit aller Verbindungen	60	20	16	4	87	11	2	-

	α_7 Rezeptor				RM Rezeptor			
	\emptyset	+	++	+++	\emptyset	+	++	+++
Typ II	3 / 3 *	–	–	–	–	3 / 3 *	–	–
Typ III	3 / 3 *	–	–	–	–	3 / 3 *	–	–
Typ IV	2 / 5 40	2 / 5 40	1 / 5 20	–	2 / 5 40	1 / 5 20	2 / 5 40	–
Typ V	2 / 2 *	–	–	–	–	–	1 / 2 *	1 / 2 *
Typ VI	3 / 7 43	2 / 7 29	2 / 7 29	–	3 / 7 43	1 / 7 14	3 / 7 43	–
proz. Wirksamkeit arom. Verbindungen	65	20	15	-	25	40	30	5
proz. Wirksamkeit aller Verbindungen	62	13	25	-	35	16	36	13

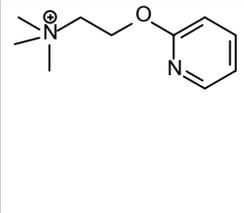
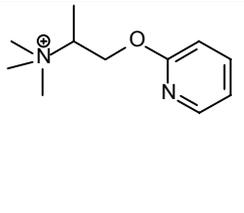
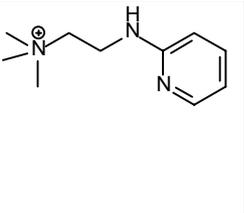
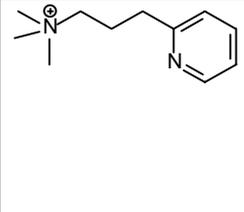
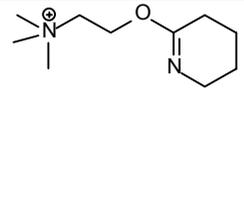
Tabelle 24: Einfluß aromatischer Ringe als Strukturmerkmal auf das Wirkverhalten cyclischer Verbindungen (* siehe S. 69)

Die Daten der Tabelle 24 vermitteln anschaulich die absolute Inaktivität der Pyridiniumderivate der *Strukturtypen II* und *III*. Die sechs Verbindungen sind an allen neuronalen Rezeptoren unwirksam. Lediglich am RM wirken sie mit einer schwachen Aktivität.

Es ist denkbar, daß die erste Orientierung des Liganden mit seinem kationischen Zentrum stattfindet. Dabei ist es möglich, daß es sich um eine Coulombwechselwirkung oder um eine Kation- π -Wechselwirkung ^{[128] [129] [130] [131]} handelt. Dies kann an dieser Stelle jedoch nicht geklärt werden, da keine Einzelheiten über die Bindungsstelle, wie z.B. die Kristallstruktur, bekannt sind. Fakt ist aber, daß die direkte Bindungsstelle des positiv geladenen Stickstoffatoms entweder selbst Träger einer Ladung ist, oder mindestens jedoch von einer hohen Elektronendichte umgeben sein muß, dies zeigen die Ergebnisse aus Kapitel 3.4.1. Bei den Pyridiniumsalzen ist die positive Ladung durch Mesomerie über den Ring verteilt und nicht definiert am Stickstoffatom zu lokalisieren. Somit ist das Pyridiniumstickstoffatom nicht in der Lage an die Bindungsstelle anzudocken und einen Effekt hervorzurufen. Bei Piperidiniumsalzen ist im Gegensatz dazu das Stickstoffatom Träger der positiven Ladung. Die equivalent substituierten Verbindungen sind somit in der Lage sich an den Bindungsstellen auszurichten und zeigen offensichtlich daher ihre Wirkung an den Rezeptoren.

Die Verbindungen des *Strukturtyps IV* zeigen eher ein unselektives und kaum vorhandenes bis schwaches Wirkverhalten an den Rezeptoren. Eine Ausnahme bildet dabei Verbindung **95**, die am α_7 Rezeptor und am RM im guten Aktivitätsbereich wirksam ist. Sie stellt die einzige Verbindung mit Carbonylfunktion dieses Typs dar. Somit zeigt sich die Einführung von Alkylketten an der Iminofunktion der Verbindungen des *Strukturtyps IV* als aktivitätshemmendes Strukturmerkmal.

Der Tabelle 24 ist weiterhin zu entnehmen, daß die Verbindungen des *Strukturtyps VI* an allen Rezeptoren bei den Wirkungen überdurchschnittliche Aktivität, bezogen auf die Gesamtzahl aller aromatischen Verbindungen, aufweisen.

	$\alpha_3\beta_4$	3,5		$\alpha_3\beta_4$	+		$\alpha_3\beta_4$	5,1
	$\alpha_4\beta_2$	∅		$\alpha_4\beta_2$	∅		$\alpha_4\beta_2$	4,4
	α_7	4,2		α_7	4,9		α_7	3,2
	RM	4,6		RM	+		RM	3,7
114		<i>rac</i> - 117		124				
	$\alpha_3\beta_4$	4,8		$\alpha_3\beta_4$	2,8			
	$\alpha_4\beta_2$	(+)		$\alpha_4\beta_2$	4,4			
	α_7	3,5		α_7	∅			
	RM	+(+)		RM	+++			
126		131						

Bei einem Strukturvergleich der aktiven Verbindungen wird allerdings deutlich, daß sich kein eindeutiges Merkmal in Bezug auf einen bestimmten Rezeptor erkennen läßt. Weiterhin auffällig ist die gute Wirkung von **124** an allen vier Rezeptoren. Sie weist auf die Anwesenheit eines wichtigen fixierenden Strukturmerkmals hin. Es ist vorstellbar, daß eine solche Funktion von der sekundären Aminfunktion der Seitenkette, z.B. durch Ausbildung von H-Brückenbindungen zum Rezeptor herbeigeführt wird. Es kann und somit eine bessere Orientierung oder sogar Fixierung an der Rezeptorbindungsstelle stattfinden.

Unter Hinzunahme der Aktivitäten von Verbindungen des *Typs VI* ohne aromatischem Ringsystem fällt bei Verbindung **131** die sehr deutliche Wirkung am RM auf. Dieses Wirkverhalten könnte eventuell auf die geringere Elektronendichte des Ringes zurückgeführt werden. Ein Vergleich mit der entsprechenden Amidinverbindung **135**, die jedoch rezeptorinaktiv ist, beweist, daß es sich bei der Rezeptorwirkung aber eher um ein ideales Zusammenspiel aller Strukturmerkmale handeln muß.

Als einziges gemeinsames Strukturmerkmal aller *Typ VI* Verbindung kommt nur die flexible Seitenkette in Frage, mit der sich die generelle unspezifische Wirkungsweise der Substanzen erklären läßt. Da das kationische Zentrum wahrscheinlich das entscheidende Strukturmerkmal bei der Wechselwirkung mit dem Protein ist, sind bei diesem Schema die größten Bewegungsfreiheitsgrade an den Bindungsstellen der Rezeptoren gegeben.

3.4.5 Strukturkorrelationen der untersuchten Verbindungen mit Acetylcholin

In Kapitel 3.4.2 konnte herausgestellt werden, daß stereochemische Aspekte einen großen Einfluß auf das Wirkverhalten der Verbindungen ausüben. Folglich muß die Geometrie der Substanzen näher betrachtet werden. Um eine geeignete Basis zur Strukturkorrelation zu schaffen, werden die dargestellten Moleküle mit semiempirischen Rechnungen geometrieoptimiert und anschließend mit der Struktur des Acetylcholins, dessen Geometrie ebenfalls berechnet wird, übereinandergelegt.

Rechnungen

Mit Hilfe von semiempirischen Rechnungen (AM-1) wird versucht, die Geometrien der dargestellten Zielverbindungen zu bestimmen, um auf diese Weise mittels der energieoptimierten Strukturen Erklärungsansätze im Hinblick auf Struktur-Wirkungs-Beziehungen zu finden. Es können weiterhin aus den Rechnungen und den optimierten Geometrien physikalische Daten wie z.B. Dipolmoment oder Bindungslängen entnommen werden (siehe Anhang C), mit denen sich möglicherweise Ursachen für das jeweilige Wirkverhalten erklären lassen.

AM-1 (Austin Modell 1) ^[132] ist ein semiempirisches, quantenmechanisches Rechenverfahren und gehört zur Gruppe der NDDO-Methoden (neglect of diatomic differential overlap) bzw. der MNDO-Verfahren (modified neglect of diatomic overlap) ^{[130][133]}. Diese SCF-Methode (self consistent field) verwendet einen Basissatz von einem s-Orbital und drei p-Orbitalen. Ferner wird die ZDO-Näherung (zero differential overlap) verwendet, so daß die Überlappungsintegrale in der Säkulargleichung ignoriert werden. Die ZDO-Näherung gilt jedoch nur für differentielle Zweizentren-Überlappungen, d.h. es verschwinden differentielle Einzentrenüberlappungen nicht; es werden alle Ein- und Zweizentrenintegrale berücksichtigt, bei denen beide Orbitale zum gleichen Zentrum gehören.

Die Fehler, die durch diese Integralnäherungen entstehen, werden dadurch ausgeglichen, daß die Einelektronenmatrixelemente durch Näherungsformeln berechnet

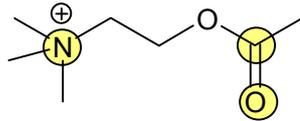
werden, die empirische Parameter enthalten. Im AM-1-Modell werden nur Einzel-Atom-Parameter verwendet ^[130]^[131].

Zur Durchführung der Rechnungen wurde das Programm MOPAC93 verwendet.

Es gilt herauszufinden, auf welche strukturellen Merkmale eine bestimmte gute oder auch untersagte Wirkung an den jeweiligen Rezeptoren zurückzuführen sind, so daß bei zukünftigen Syntheseplanungen eventuell diese Gesichtspunkte berücksichtigt werden können. Das Problem bei der Ursachenforschung besteht allerdings in der Betrachtung des Systems. In einem semiempirischen Rechenprogramm wie es die AM-1 Methode darstellt, wird die Umgebung des Systems an eine Gasphase genähert. Das bedeutet, daß alle Wechselwirkungen des Liganden im Raum unterdrückt sind. Die Optimierung der Struktur ist daher nur auf molekuleigene Anziehungs- und Abstoßungskräfte zurückzuführen. Inwiefern die so ermittelte Struktur mit den tatsächlichen Bedingungen übereinstimmt bleibt unberücksichtigt.

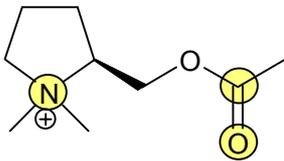
Nach der Geometrieoptimierung werden die Strukturen ausgewählter Verbindungen des Substanzenpools und des Acetylcholins **1** an drei Stellen markiert. Anschließend wird der Abstand zwischen diesen drei Punkten minimiert. Die markierten Positionen der Strukturen sind so gewählt, daß eine möglichst gute räumliche Korrelation der Moleküle stattfindet.

Es werden zunächst drei der dargestellten Verbindungen ausgesucht und mit Acetylcholin **1** verglichen. Die Auswahlkriterien beziehen sich dabei auf eine sehr deutliche Übereinstimmung der Strukturen mit dem Acetylcholin **1**, die Zuordnung zu unterschiedlichen Schemata sowie eine ausgeprägte Wirkung an den untersuchten Rezeptoren. Diese Charakteristika werden von den Verbindungen **(S)-58**, **95** und **114** erfüllt.

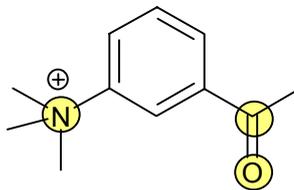


1

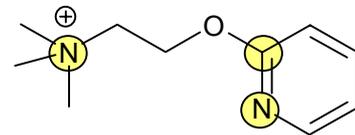
$\alpha_3\beta_4$	5,5
$\alpha_4\beta_2$	6,5
α_7	4,3
RM	7,0



(S)-58



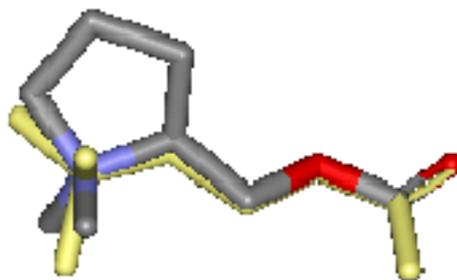
95



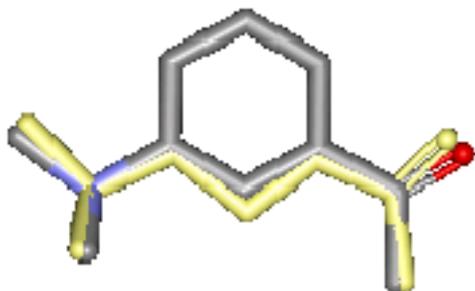
114

$\alpha_3\beta_4$	5,1	$\alpha_3\beta_4$	3,7	$\alpha_3\beta_4$	3,5
$\alpha_4\beta_2$	3,5	$\alpha_4\beta_2$	< 2	$\alpha_4\beta_2$	\emptyset
α_7	4,7	α_7	4,3	α_7	4,2
RM	6,3	RM	4,6	RM	4,6

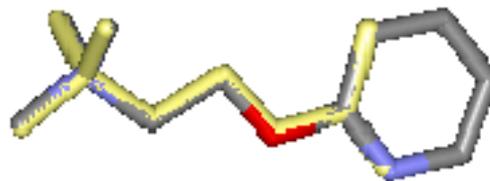
Strukturkorrelationen: Das Acetylcholin **1** ist in allen Fällen in heller Farbe dargestellt



(S)-58 vs 1



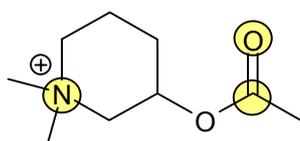
95 vs 1



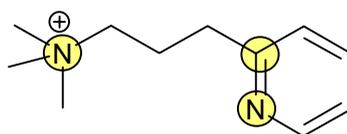
114 vs 1

Die exakte Übereinstimmung der Moleküle ist in den graphischen Darstellungen deutlich zu erkennen. Sowohl das quarternierte Stickstoffatom, als auch die C2-Kette des Acetylcholins und die Esterfunktion liegen exakt mit den entsprechenden Strukturelementen der Vergleichssubstanzen aufeinander.

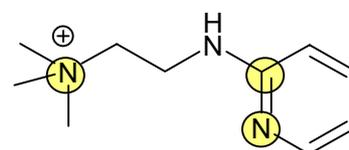
Bei Betrachtung der Aktivitäten stellt man fest, daß mit der Verschiebung der sterischen Fixierung von *Strukturtyp II* nach *Strukturtyp VI* eine sukzessive Abnahme der Wirkungen zu erkennen ist. Dieses Verhalten ist am $\alpha_4\beta_2$ Rezeptor am deutlichsten ausgeprägt, während am $\alpha_3\beta_4$ Rezeptor nur ein schwacher Trend zu beobachten ist. Am α_7 Rezeptor ist hingegen kaum eine Variation festzustellen, gleiches gilt auch für den RM. Hierbei muß jedoch berücksichtigt werden, daß es sich bei **(S)-58** um einen Ester handelt. Wie bereits in Kapitel 3.4.3 dargestellt werden konnte, zeigen diese zum größten Teil am RM eine überdurchschnittliche Aktivität. Unter Hinzunahme weiterer Verbindungen zu dem Vergleich mit Acetylcholin **1** werden jedoch auch die Grenzen dieser Methode bei dieser Argumentation deutlich. Dies soll an drei weiteren Beispielen gezeigt werden.



82

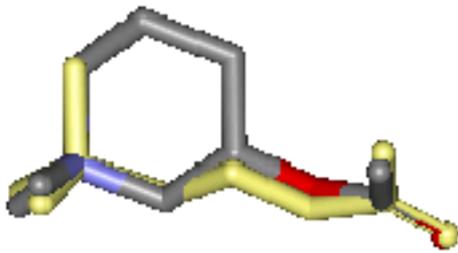


126



124

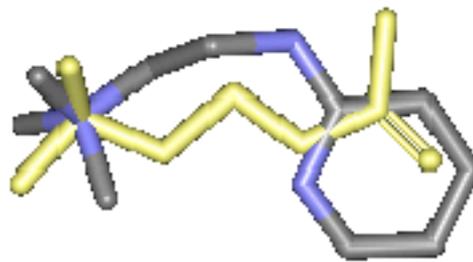
$\alpha_3\beta_4$	3,7	$\alpha_3\beta_4$	4,8	$\alpha_3\beta_4$	5,1
$\alpha_4\beta_2$	∅	$\alpha_4\beta_2$	(+)	$\alpha_4\beta_2$	4,4
α_7	3,9	α_7	3,5	α_7	3,2
RM	5,4	RM	+(+)	RM	3,7



82 vs 1



126 vs 1



124 vs 1

Diese drei Beispiele zeigen jeweils auf unterschiedliche Weise die Grenze der oben geführten Argumentation. Der Vergleich von **82** mit Acetylcholin **1** bestätigt von der Strukturkorrelation her die Argumentation. Betrachtet man jedoch die Aktivitäten an den Rezeptoren, so läßt sich erkennen, daß nur drei der vier Werte zur oben aufgestellten These passen. Eine deutliche Abweichung ist am $\alpha_4\beta_2$ Rezeptor zu erkennen. Hier war eine sukzessive Abnahme der Wirkung bei Verschiebung der Rigidisierung in Richtung *Typ VI* festzustellen. Somit sollte Verbindung **82** als Vertreter des *Strukturtyps III* noch über eine gute Wirkung verfügen. Es ist hier jedoch eine Rezeptorinaktivität zu verzeichnen.

Verbindung **126** ist ein Beispiel dafür, daß im Substanzpool Moleküle vorhanden sind, die zwar von ihrem Wirkverhalten her zur oben geführten Argumentation passen, bei denen aber keine Strukturkorrelation mit Acetylcholin **1** festzustellen ist und somit auch keine schlüssigen Folgerungen der Methode zulassen.

Eine weitere Steigerung wird noch durch die Betrachtung des Vergleiches von **124** mit **1** angeführt. Hierbei handelt es sich um eine Substanz, die eine gute bis sehr gute Wirkung an allen untersuchten Rezeptoren aufweist. Es handelt sich daher um eine sehr aktive Verbindung. Diese paßt aber nicht zu oben gewählten Diskussi-

ansatz. Im Gegensatz zu den bisher betrachteten Verbindungen kann auch hier keine eindeutige Übereinstimmung der Struktur mit der des Acetylcholins **1** festgestellt werden. Das bedeutet, daß Informationen über Struktur-Wirkungs-Beziehungen über diese Argumentationsführung nicht zugänglich sind.

Es kann daher abschließend festgestellt werden, daß nur durch die Geometriekorrelation alleine, nach oben gewähltem Diskussionsansatz, keine spezifische Struktur-Wirkungs-Beziehung für einen bestimmten Rezeptortypen getroffen werden kann, da zu viele Faktoren auf die Aktivität an einem bestimmten Rezeptor Einfluß nehmen.

Auch eine Ausweitung der Struktur-Wirkungs-Beziehungen unter Hinzunahme der Dipolmomente der Verbindungen, die sich mit Hilfe der semiempirischen Rechnungen finden lassen, kann bei den oben aufgeführten Beispielen keine Konformität gefunden werden. Bei den Verbindungen **(S)-58**, **95** und **114**, deren Struktur mit der des Acetylcholins **1** gut korrelieren, zeigen sich in der Tendenz durchweg hohe Dipolmomente zwischen 10,49 und 13,35 D. In dieser Größenordnung liegt allerdings auch das Dipolmoment von Verbindung **82** mit 10,81 D. Deren Struktur stimmt zwar ebenfalls gut mit der des Acetylcholins **1** überein, die Verbindung ist jedoch am $\alpha_4\beta_2$ Rezeptor inaktiv.

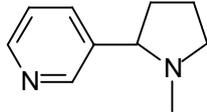
Weiterhin sind im Substanzpool Verbindungen zu finden, deren Strukturen nicht gut mit der des Acetylcholins korrelieren und ebenfalls über ein großes Dipolmoment verfügen, wie z.B. **57** mit 12,49 D oder **126** mit 12,13 D. Beide Verbindungen zeichnen sich jedoch durch sehr unterschiedliches Aktivitätsverhalten an den Rezeptoren aus. Diese Betrachtung zeigt somit, daß auch das Dipolmoment als weiterer Parameter neben der Strukturkorrelation keine Gesetzmäßigkeit in der Struktur-Wirkungs-Beziehung erkennen läßt.

Da aber auf der anderen Seite in der Geometrie unbestritten ein wichtiger Hinweis für ein spezielles Verhalten der Liganden bei der Wechselwirkung mit den Rezeptorbindungsstellen liegt, soll weiterhin versucht werden Informationen aus der Geometriekorrelation von Verbindungen zu erhalten.

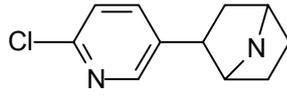
Bei der Diskussion um Struktur-Wirkungs-Beziehungen von Acetylcholin-Agonisten wird in der Literatur immer wieder auf die Bedeutsamkeit von zwei möglichen Stellen der Liganden zur Ausbildung von Wechselwirkungen mit den Rezeptorbindungsstellen hingewiesen. Dabei handelt es sich um die quarternierte Domäne des Acetylcholin einerseits und einer möglichen Wasserstoffbrückenbindungsakzeptorfunktion bzw. einer π -Elektronen führenden Domäne andererseits, die durch einen bestimmten Abstand voneinander getrennt sind ^{[10][11][28]}.

Dieser N-O Abstand beträgt nach der Geometrieoptimierung beim Acetylcholin 5,86 Å. Die Abstände der aktiven Verbindungen des Substanzenpools liegen zwischen 3,57 Å und 6,10 Å und können im statistischen Mittel mit $5,10 \pm 0,70$ Å angegeben werden (Vgl. Anhang C). Die Unterschiede in den Abständen des Neurotransmitters **1** und den dargestellten Verbindungen sind so erheblich, daß auch dieser Parameter keinen neuen Beitrag bei der Suche nach Struktur-Wirkungs-Beziehungen liefern kann.

Dieser Sachverhalt wird durch bisher bekannte Verbindungen in der Literatur untermalt. Es existieren eine Reihe von potenten Agonisten des nAChR, die in ihrer Wirksamkeit durchaus vergleichbar mit Acetylcholin **1** sind und sich teilweise sogar durch eine noch höhere Aktivität auszeichnen. Bei diesen Agonisten handelt es sich um folgende Verbindungen:

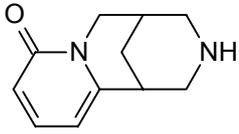


2

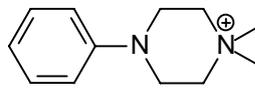


3

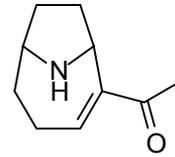
$\alpha_3\beta_4$	5,4	$\alpha_3\beta_4$	8,3
$\alpha_4\beta_2$	6,7	$\alpha_4\beta_2$	8,3
α_7	4,9	α_7	6,3
RM	5,2	RM	7,5



4



5



6

$\alpha_3\beta_4$	5,9	$\alpha_3\beta_4$	5,2	$\alpha_3\beta_4$	6,8
$\alpha_4\beta_2$	5,7	$\alpha_4\beta_2$	5,9	$\alpha_4\beta_2$	6,9
α_7	4,7	α_7	4,5	α_7	5,8
RM	5,7	RM	6,8	RM	7,6

Tabelle 25: Rezeptoraktivität verschiedener potenter Agonisten am nAChR:

Nikotin **2**, Epibatidin **3**, Cytisin **4**, DMPP **5** und Anatoxin A **6**

Es ist zu erkennen, daß alle diese Verbindungen über die oben beschriebenen Merkmale zur Ausbildung von Wechselwirkungen mit den Rezeptorbindungsstellen verfügen. Doch auch bei ihnen sind enorme Unterschiede in den Abständen der bindungsrelevanten Domänen zu verzeichnen.

Nikotin	2	4,28 Å / 3,74 Å	Epibatidin	3	6,05 Å / 5,04 Å
Cytisin	4	4,99 Å	DMPP	5	- / 5,01 Å
Anatoxin A	6	4,04 Å			

Tabelle 26: Abstände der bindungsrelevanten Zentren potenter Acetylcholin-Agonisten. Bei Anwesenheit eines aromatischen Ringsystems und eines Heteroatoms im Ring werden sowohl die Abstände zum Ringzentrum, als auch die zum Heteroatom angeführt.

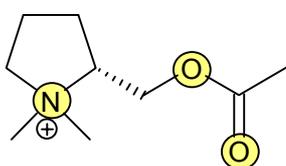
Im Unterschied zu Acetylcholin **1** zeichnen sich diese Naturstoffe vor allem durch ihre starke Rigidisierung aus. Darin scheint auch die Ursache ihrer Wirksamkeit zu liegen. Denn wie bereits in Kapitel 3.4.1 erörtert wurde, zeigen Acetylcholinderivate vor allem durch die Anwesenheit eines quarternierten Stickstoffatoms eine Wirkungssteigerung. Bei den vorliegenden Naturstoffen verfügt aber lediglich das DMPP **5** über ein solches Strukturmerkmal. Alle anderen Verbindungen besitzen als mögliche Bindungsstelle nur eine sekundäre oder tertiäre Aminfunktion, die allerdings auch protoniert vorliegen kann ^[134]. Die sehr deutlichen Wirksamkeiten dieser Verbindungen müssen also auf die positive Ladung oder auf ihre starke Rigidisierung zurückzuführen sein, was erneut die räumliche Ausrichtung bestimmter Funktionalitäten in der Diskussion der Struktur-Wirkungs-Beziehungen untermalt. Ein Vergleich des DMPP **5** mit ausgewählten Verbindungen des Substanzpools soll zeigen, ob es Übereinstimmung in der Ausrichtung möglicher Zentren zur Wechselwirkung der Liganden mit den Bindungsstellen der Rezeptoren finden lassen. Die Rechnungen und die Methode zur Strukturkorrelation wird wie bereits oben erläutert durchgeführt.

3.4.6 Strukturkorrelationen der untersuchten Verbindungen mit agonistischen wirksamen Naturstoffen des nAChR

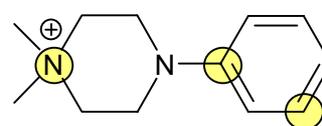
Als erstes Auswahlkriterium der Moleküle bieten sich die zuvor ermittelten N-O bzw. N-N Abstände an. Es ist auffällig, daß einige der in dieser Arbeit synthetisierten Verbindungen durchaus ähnliches Potential wie die Agonisten in ihrer Aktivität an einzelnen Rezeptoren zeigen. Es bleibt somit zu überprüfen, wie genau sich hier eine Übereinstimmung der Strukturen erkennen läßt.

3.4.6.1 Strukturkorrelation mit DMPP

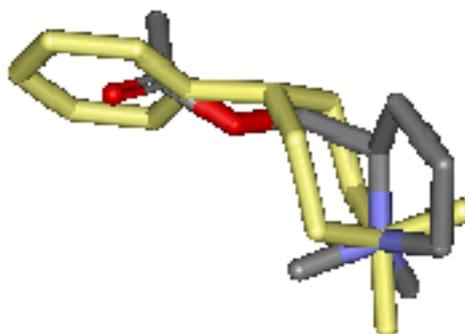
Der Vergleich der Daten von **(R)-58** und **5** zeigt, daß eine tendenzielle Übereinstimmung der Aktivitäten beider Verbindungen zu erkennen ist. Eine Ausnahme bildet jedoch die Inaktivität von **(R)-58** am $\alpha_4\beta_2$ Rezeptor. An den drei übrigen Rezeptoren bewegt sich die Wirkung von **(R)-58** in einem Bereich um den Faktor 3 (am $\alpha_3\beta_4$ und RM Rezeptor) bis Faktor 5 (am α_7 Rezeptor) niedriger im Vergleich zum DMPP **5**.

**(R)-58**

$\alpha_3\beta_4$	4,7
$\alpha_4\beta_2$	∅
α_7	3,8
RM	6,3

**5**

$\alpha_3\beta_4$	5,2
$\alpha_4\beta_2$	5,9
α_7	4,5
RM	6,8

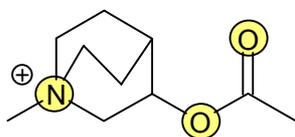


Die räumliche Ausrichtung der beiden Strukturen ist zu einem großen Teil sehr ähnlich. Dies zeigt sich vor allem in der übereinstimmenden Lage des quarternierten Stickstoffatoms sowie des zweiten Heteroatoms (Piperazinstickstoffatom bei **5** und Estersauerstoffatom bei **(R)-58**). Bei einer Wechselwirkung des Liganden mit der Bindungsstelle des Proteins können diese Heteroatome mit ihren freien Elektronenpaaren eventuell eine dirigierende Funktion ausüben. Weiterhin befindet sich schließlich die Carbonylgruppe der Carbonsäurefunktion von **(R)-58** noch unmittel-

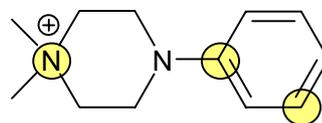
bar auf gleicher Höhe wie der Phenylrest des DMPP **5**. So daß auch hier in einem weiteren Bindungsrelevanten Strukturmerkmal ^[28] eine Übereinstimmung beider Moleküle zu finden ist.

Ein sehr deutlicher Unterschied in der strukturellen Abweichung der Verbindung besteht in der Region des Pyrrolidinrings von **(R)-58**. An dieser Stelle beansprucht **(R)-58** einen vollkommen anderen Raum als das DMPP **5**. Möglicherweise verhält sich gerade dieser Bereich des Moleküls sehr sensibel bei der Ausrichtung an der $\alpha_4\beta_2$ Rezeptorbindungsstelle, womit die Rezeptorinaktivität von **(R)-58** am $\alpha_4\beta_2$ Rezeptor erklärt werden könnte. Dies soll an weiteren Beispielen überprüft werden.

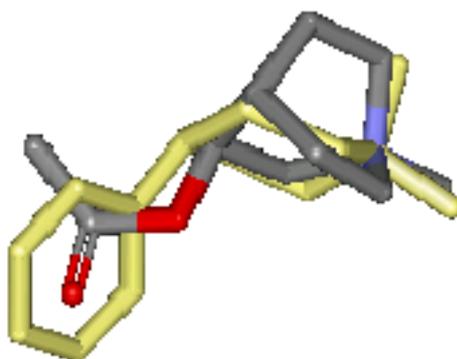
Eine gute Korrelation in der Wirkung von **83** und **5** läßt sich lediglich am α_7 Rezeptor feststellen. Die Aktivität von **83** am RM ist hingegen fast um den Faktor 200 schwächer als beim DMPP **5**.

**83**

$\alpha_3\beta_4$	∅
$\alpha_4\beta_2$	∅
α_7	4,4
RM	4,5

**5**

$\alpha_3\beta_4$	5,2
$\alpha_4\beta_2$	5,9
α_7	4,5
RM	6,8



Es ist deutlich zu erkennen, daß die Strukturen beider Verbindungen trotzdem sehr gut übereinstimmen. Die einzige signifikante Abweichung ist auch hier, wie bereits bei dem ersten Vergleich oberhalb des Piperazinringes, nahe des quarternierten Stickstoffatoms, zu erkennen. An dieser Stelle beansprucht der Chinuclidinrest von **83** einen bedeutend größeren Raum, als der Piperazinring des DMPP **5**. In Übereinstimmung mit den Wirksamkeiten der Verbindungen aus dem vorangegangenen Strukturvergleich zeigt auch Verbindung **83** keine Aktivität am $\alpha_4\beta_2$ Rezeptor, so daß die These bestätigt werden kann.

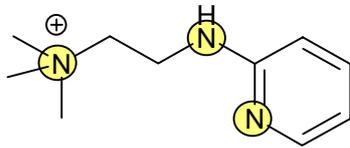
An diesem Beispiel ist darüber hinaus eine Rezeptorinaktivität am $\alpha_3\beta_4$ Rezeptor festzustellen. Weitere Abweichungen der Strukturen lassen sich jedoch kaum erkennen. Möglicherweise ist die Ausrichtung des Estersauerstoffatoms im Unterschied zum nicht quarternierten Stickstoffatom des Piperazinringes ungünstig. Bei dem ersten Vergleich korrelierten diese Stellen etwas besser miteinander.

Auch bei der zweiten Bindungsstelle zeigt sich wiederum, daß die Ausrichtung der Ester-Carbonylgruppe exakt innerhalb der Ringebene des aromatischen Systems liegt. In diesem Fall ist der Effekt sogar deutlicher als bei dem oben beschriebenen Beispiel.

Die zwei bisher betrachteten Beispiele zeigen vor allem in der Wirkung am α_7 Rezeptor eine relativ gute Übereinstimmung mit dem DMPP **5**. Gleichzeitig ist in allen Fällen auch eine $\alpha_4\beta_2$ Inaktivität zu erkennen, die wahrscheinlich auf einen größeren Raumanspruch im Bereich des quarternierten Stickstoffatoms zurückzuführen ist. Die bisher beobachteten Ergebnisse können somit als erste Tendenz der Struktur-Wirkungs-Beziehung aufgefaßt werden.

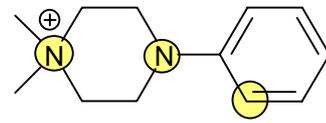
Auch bei Verbindung **124** trifft der gerade beobachtete Sachverhalt zu. Dies zeigt sich vor allem in der guten Wirkung am $\alpha_4\beta_2$ Rezeptor. Im Unterschied zu den bisher betrachteten Vergleichen verfügt Verbindung **124** als *Typ VI* Molekül über keinen rigidisierenden Ring im Bereich des quarternierten Zentrums. Daher ist eine sehr gute Strukturkorrelation in diesem Bereich mit dem DMPP **5** möglich. Es ist bemerkenswert, daß die C2-Kette von **124** fast in der Ebene des Piperazinringes liegt.

Auch die aromatischen Reste beider Verbindungen können nahezu zur Deckung gebracht werden.



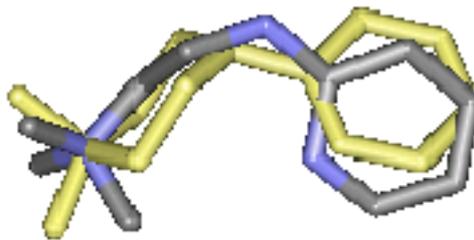
124

$\alpha_3\beta_4$	5,1
$\alpha_4\beta_2$	4,4
α_7	3,2
RM	3,7



5

$\alpha_3\beta_4$	5,2
$\alpha_4\beta_2$	5,9
α_7	4,5
RM	6,8

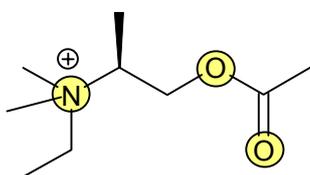


Die ausgeprägte Wirksamkeit von **124** lässt sich möglicherweise auf die nicht fixierte Seitenkette zurückführen. Das Kation wird bei der Ausbildung eines Pharmakon-Rezeptor-Komplexes die primäre Wechselwirkung eingehen. Da dieses Zentrum frei beweglich ist, kann hier eine ungehinderte Ausrichtung an den entsprechenden Rezeptorbindungsstellen stattfinden. Die Anwesenheit des aminischen Stickstoffatoms bei **124** trägt bei dieser Orientierung als mögliche H-Brückenbindungsstelle zum Rezeptor bei.

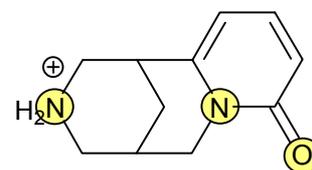
Der Vergleich von **124** und **5** macht deutlich, daß sowohl die räumliche Ausrichtung sowie die elektronischen Verhältnisse beider Verbindungen sehr nahe beieinander liegen. Der einzige Unterschied ist die fehlende Rigidisierung von **124** im Bereich der C2-Kette, die beim DMPP **5** durch den Piperazinrest gegeben ist. Dies kann ein Grund für den teilweise deutlichen Aktivitätsunterschied an den Rezeptortypen sein.

3.4.6.2 Strukturkorrelation mit Cytisin

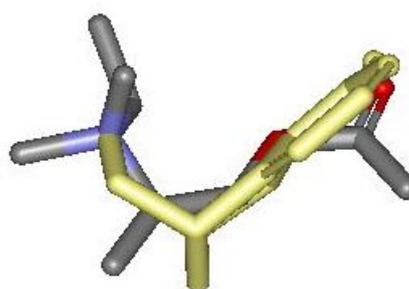
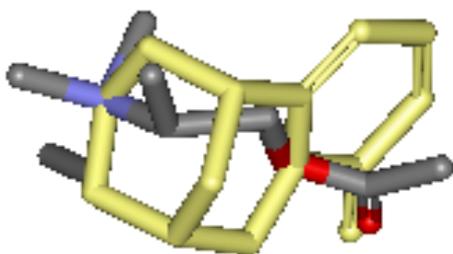
Für die Strukturkorrelation wird das Cytisin **4** in seiner protonierten Form verwendet. Dies entspricht zum einen den physiologischen Bedingungen und zum anderen herrscht so bei den Liganden eine gemeinsame elektronische Voraussetzung an dem ersten Bindungszentrum. Das quarternierte Stickstoffatom dient als erster Punkt zur Angleichung von **(S)**-**28** und **4**.

**(S)**-**28**

$\alpha_3\beta_4$	++
$\alpha_4\beta_2$	∅
α_7	4,5
RM	5,8

**4**

$\alpha_3\beta_4$	5,9
$\alpha_4\beta_2$	5,7
α_7	4,7
RM	5,7



Bei einem Vergleich der Aktivitäten beider Verbindungen ist auffällig, daß das Wirkverhalten von **(S)**-**28** und Cytisin **4** sowohl am α_7 Rezeptor als auch am RM nahezu identisch ist. Am $\alpha_3\beta_4$ Rezeptor geht die Tendenz mit einer deutlichen Wirkung von **(S)**-**28** noch in die gleiche Richtung des Cytisins **4**, während im Unterschied dazu am $\alpha_4\beta_2$ Rezeptor Inaktivität von **(S)**-**28** zu beobachten ist.

Eine Übertragung der in Kapitel 3.4.6.1 geführten Beobachtungen läßt sich auch in diesem Vergleich anwenden. Die einzige räumliche Abweichung beider Strukturen findet auch hier wieder im Bereich des quarternierten Stickstoffatoms von **(S)-28** statt. Ansonsten gelingt eine gute Überlagerung beider Moleküle. In diesem Zusammenhang fällt die übereinstimmende Lage der Methylgruppe an der α -Position des offenkettigen Acetylcholinderivates **(S)-28** mit der C1-Brücke über den Heterocyclus des Cytisins **4** auf, es wird in beiden Fällen der gleiche Raum beansprucht. Die Darstellung beider Strukturen verdeutlicht eindrucksvoll die eindeutige Überlagerung der Verbindungen an den drei Heteroatomen im Molekül.

Als Fazit der Strukturkorrelationen ausgewählter Verbindungen des Substanzpools mit Acetylcholin **1** und potenten Agonisten des nAChR kann gesagt werden, daß die Methode der Strukturkorrelation vor allem bei den Vergleichen mit Acetylcholin **1** durch Gegenbeispiele an ihre Grenzen geführt werden kann.

Die Vergleiche mit DMPP **5** und Cytisin **4** konnten im Gegensatz dazu auch bei guter Überlagerung der Strukturen aufgrund räumlicher Orientierung von Molekülgruppen bestimmte Wirkendenzen vor allem am $\alpha_4\beta_2$ Rezeptor erkennen lassen.

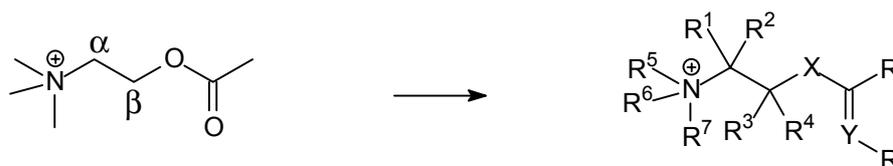
Bei den angeführten Beispielen läßt sich weiterhin vermuten, daß mindestens zwei Bindungsstellen der Liganden als Zentren der Wechselwirkung mit den Rezeptoren fungieren. Die erste Stelle stellt das quarternierte Stickstoffatom dar. In einem bestimmten Abstand dazu befindet sich eine Funktionalität mit erhöhter Elektronendichte wie z.B. einem aromatischem Ringsystem oder die Anwesenheit einer Carboxylfunktion. Weitere Heteroatome im Molekül scheinen eine dirigierende Funktion zu übernehmen und tragen zur Ausrichtung des Liganden an der spezifischen Bindungsstelle der Rezeptoren bei (vgl. **124** vs **5**).

Es muß allerdings abschließend gesagt werden, daß eine Struktur-Wirkungs-Vorhersage auf der Basis von geometrieoptimierten Strukturkorrelationen kaum möglich ist. Diese Methode wäre dann erfolgversprechender, wenn ein Substanzpool mit rein selektiv wirkenden Verbindungen zu Verfügung stünde, wobei eine Struktur-Wirkungs-Beziehung aufgrund direkter Korrelation abzulesen wäre.

4 Zusammenfassung

Im Vordergrund der Arbeit stand die Durchführung eines Konzeptes zur sterischen Fixierung des Neurotransmitters Acetylcholin **1**. Bei anschließenden Untersuchungen zur biologischen und physiologischen Wirksamkeit sollten die verschiedenen Verbindungsklassen verglichen und die Bevorzugung oder Benachteiligung von Substanzen im Hinblick auf ihre Rezeptoraktivität aufgrund bestimmter Strukturmerkmale diskutiert werden.

Die Struktur des Acetylcholins **1** wurde durch die Einführung von Alkylresten an der α - und β -Position der C2-Kette sowie durch Variation der Alkylkettenlänge (R^5) am quarternierten Stickstoffatom rigidisiert.



1

Strukturtyp I

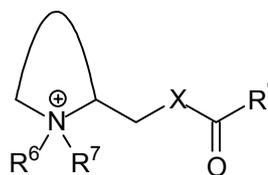
$R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = H, Me, Et$

$R^5 = Me, Et, n-Pr, R^6 = R^7 = Me$

$X = Y = O$

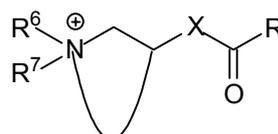
$R' = Me$

Durch Cyclisierung der Reste (R^1 bis R^5) im *Strukturtyp I* konnte anschließend auf fünf unterschiedlichen Wegen eine sterische Fixierung vollzogen werden.



Strukturtyp II

(Cyclisierung: R^5-R^1)



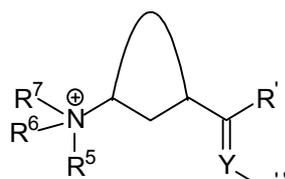
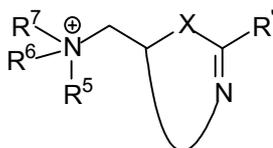
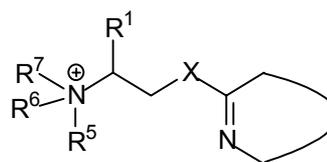
Strukturtyp III

(Cyclisierung: R^5-R^3)

$R^6 = R^7 = Me$

$X = O, NH, CH_2$

$R' = Me, CF_3$

**Strukturtyp IV**(Cyclisierung: R¹-X)**Strukturtyp V**(Cyclisierung: R³-Y)**Strukturtyp VI**(Cyclisierung: R¹-R²)R¹ = H, Me R⁵ = Me, Et R⁶ = R⁷ = MeX = O, N, NH, N-Boc, CH, CH₂ Y = O, NR' = Me R'' = Me, *n*-Pr, *i*-Bu, *n*-Bu

Auf diese Weise konnten insgesamt 77 Verbindungen für Testungen bereitgestellt werden. Davon waren 22 tertiäre aminische Vorstufen und 55 quarternierte Zielverbindungen. Die erstmals dargestellten Moleküle sind im Anhang D aufgeführt.

Die größte Aussagekraft neben den Verdrängungstests und den biologischen Untersuchungen konnte durch die elektrophysiologischen Messungen erzielt werden. Hier wurde gezeigt, daß das Wirkverhalten der getesteten Verbindungen, an den drei neuronalen Rezeptoren $\alpha_3\beta_4$, $\alpha_4\beta_2$, α_7 und dem muskulären Rezeptor von Vertebraten, uneinheitlich ist und somit die einzelnen Rezeptorbindungsstellen unterschiedliches Aussehen aufweisen müssen.

Allgemein können einige aktivitätssteigernde und eindeutig aktivitätshemmende Strukturmerkmale der rezeptoraktiven Verbindungen an den jeweiligen Subtypen im folgenden noch einmal zusammengefaßt werden:

- Die Quarternierung stellt weder eine notwendige noch eine hinreichende Bedingung für ein positives Wirkverhalten der Liganden an den Rezeptoren dar. Bei den Substanzen zeigen 83% aller nicht quarternierten Verbindungen keine Rezeptoraktivität, während über 40% der quarternierten Substanzen eine Wirkung an den Rezeptoren hervorrufen. Bei fast einem Viertel aller quarternierten Verbindungen liegt die Wirkung im deutlichen bis sehr starken Bereich. Trotz dieser deutlichen Tendenz darf jedoch ein quarterniertes Stickstoffatom als Struktur-

merkmal keineswegs als ein Garant für eine Rezeptoraktivität angesehen werden.

- Bei den offenkettigen Acetylcholderivaten hat sich eindeutig als negatives Strukturmerkmal die Substitution der β -Position herausgestellt. Dabei spielt der sterische Anspruch des Substituenten keine Rolle. Unabhängig von der Alkylkettenlänge zeigte keines der β -substituierten Derivate eine Wirkung an den untersuchten neuronalen Rezeptoren.
- Ebenso verhält es sich mit der Verlängerung der Alkylkette am quarternierten Stickstoffatom. Schon die Einführung einer Ethylgruppe bringt, bis auf die Ausnahme von **28** (sowohl das racemische Gemisch als auch die beiden Enantiomere), bei allen Verbindungen die Wirkung an den neuronalen Rezeptoren zum Erliegen. Bei Verlängerung auf einen Propylrest ist an diesen drei Rezeptoren keine einzige aktive Verbindung mehr zu verzeichnen.

Me >> Et > Pr

Eine Begründung für dieses Verhalten kann damit erklärt werden, daß durch die Erhöhung des +I-Effektes der Alkylketten die positive Ladung am Stickstoffatom herabgesetzt wird. Diese ist jedoch notwendig, um eine Wechselwirkung mit der Bindungsstelle der Proteintasche einzugehen. Je geringer die positive Ladung, desto schwächer ist eine Wechselwirkung mit der Rezeptorbindungsstelle. Gleichzeitig vergrößert sich auch der sterische Anspruch an dieser Stelle, so daß hier eine optimale Raumausrichtung nicht gewährleistet werden kann.

- Die Einführung von Alkylketten wirkt sich auch am Stickstoffatom der Iminfunktion der *Typ IV* Verbindungen negativ aus (**96, 97, 98, 99**), obwohl gerade an dieser Stelle eine höhere Elektronendichte von Vorteil wäre, da hier eine H-Brücken-Wechselwirkung mit dem Protein vermutet wird ^[28]. Es ist somit davon auszugehen, daß bei diesen Verbindungen der sterische und lipophile Charakter dieser Funktionalität den elektronischen überwiegt und somit eine Ausrichtung des Liganden an der Rezeptorbindungsregion behindert.

- Der Austausch der Methylgruppe gegen einen elektronenziehenden Substituenten wie z.B. einer Trifluormethylgruppe an der Acetyl-Seite eines *Typ II* oder *Typ III* Moleküls ist ohne Effekt. Verbindung **57** zeigt nahezu das gleiche Verhalten wie die entsprechende Substanz ohne -I-Effekt an dieser Stelle (**56**).
- Die Anwesenheit einer Amidfunktion verhindert ebenfalls jede Wirkung an allen untersuchten Rezeptoren wie mit Hilfe der Verbindungen **55**, **65**, **81**, **92** gezeigt werden konnte. Dabei scheinen andere, vorteilhafte Strukturmerkmale eine untergeordnete Rolle einzunehmen. Dieser Sachverhalt zeigt sich auch bei Anwesenheit einer quarternierten Domäne, die bereits in der Kombination mit anderen Funktionalitäten durchaus Rezeptoraktivität gezeigt hat (vgl. **56**, **57**, **70**, **82**, **84**). Eine Ausnahme von dieser Beobachtung besteht dann, wenn das amidische Proton aufgrund von mesomeren Effekten delokalisiert werden kann. In diesem Fall zeigte die getestete Verbindung **90** mittlere Aktivität an drei der vier untersuchten Rezeptoren.
- Quarternierte Pyridinderivate sind zu 100% an allen Rezeptoren inaktiv (**46**, **55**, **62**, **80**, **81**, **88**). Ein Grund dafür ist die Delokalisierung der positiven Ladung im aromatischen Ringsystem. Dem Liganden wird somit eine Orientierung an der Bindungsstelle des Proteins erschwert.

Es konnte weiterhin gezeigt werden, daß dem Dipolmoment von Verbindungen kein Einfluß auf die Wirksamkeit weder bei der Selektivität eines Rezeptors noch bei der Aktivität an einem Rezeptor eine bedeutende Rolle zukommt. Die untersuchten Verbindungen wiesen in dem Bereich keine Korrelation zwischen Höhe der einzelnen Dipolmomente und Rezeptoraktivität auf.

Gleiches gilt auch für den Abstand von quarterniertem Stickstoffatom zur möglichen Akzeptorstelle der Liganden, in Form von Carboxyl- ($X=O$), Amid- ($X=NR$) und Ketofunktion ($X=CH_2$) bei Verbindungen der *Typen II – IV* bzw. Iminstickstoffatom bei

Typ IV oder Pyridinstickstoffatom bei den *Strukturtypen V und VI*. Auch hier gehen Abstand und Wirkung nicht konform.

Stereochemische Aspekte können bei der Suche nach möglichen strukturellen Vorzügen hilfreich sein. Auch bei den hier untersuchten Verbindungen haben die Enantiomere **(R)-27**, **(R)-28**, **(S)-27**, **(S)-28**, **(R)-58**, **(S)-58** in ihrem Rezeptorbindungsverhalten überdurchschnittliche Ergebnisse gezeigt. Dabei kann aber nicht einer bestimmten Konfiguration das bedeutendere Wirkverhalten zugesprochen werden. Im Fall von **(S)-117** war das Enantiomer sogar durchweg ohne Aktivität an den untersuchten Rezeptoren. Der $\alpha_4\beta_2$ Rezeptor scheint über eine chirale Erkennung an seiner Bindungsstelle zu verfügen, da er sehr sensibel auf enantiomerenreine Verbindungen reagiert. Bei zwei der drei untersuchten Enantiomerenpaaren zeigte der (S)-konfigurierte Ligand eine deutliche Wirksamkeit, während jeweils der Antipode rezeptorinaktiv war. Im dritten Fall zeigten beide Isomere keine Wirkung.

Als Folge der Korrelationen von geometrieoptimierten Strukturen der dargestellten Verbindungen und der Naturstoff-Agonisten **4**, **5** läßt sich abschließend feststellen, daß bei der Wechselwirkung der Liganden mit den Rezeptorbindungsstellen mindestens zwei exponierte Positionen existieren müssen. Das ist zum einen das quarternierte Zentrum und zum anderen eine Funktionalität mit erhöhter Elektronendichte, wie z.B. ein aromatisches Ringsystem oder eine Akzeptorfunktion für H-Brückenbindungen. Der Abstand beider Zentren kann dabei durchaus in einem Bereich von $5,10 \pm 0,70$ Å liegen.

Die Diskussion der Strukturmerkmale hat weiterhin verdeutlicht, daß die Anwesenheit eines nachbarständigen Heteroatoms zur H-Brückenbindung Akzeptorstelle in den meisten Fällen die Wirkung positiv beeinflusst hat. Dies gilt vor allem für die Anwesenheit eines Sauerstoffatoms an dieser Position, wobei damit meistens auch ein Anstieg der RM Aktivität einher ging. Es kam nur in zwei von sieben Fällen zu einer Wirkung an den untersuchten Rezeptoren wenn X durch NH substituiert wurde (**90**, **124**). Ist das Strukturelement eine Methylengruppe ($X=CH_2$), so beinhaltet dies eine sehr frei bewegliche Seitenkette (vor allem bei *Strukturtyp II und VI*) und ruft somit eine eher unspezifische Wirkungsweise hervor.

Es läßt sich somit feststellen, daß eine potente eventuell sogar selektive Wirkung an einem der geforderten Rezeptoren daher nur aus dem optimalen Zusammenspiel von sterischen, stereochemischen und elektronischen Strukturmerkmalen resultieren kann. Eine rezeptorspezifische Aussage kann nicht getroffen werden, da die Wirkung der einzelnen Liganden an den verschiedenen Rezeptoren zu unterschiedlich ist.

Um in Zukunft mit Hilfe von Molekular Modeling Programmen weitere Informationen über mögliche Bindungsstellen, Ligandenwechselwirkungen und Rezeptoraktivitäten zu erhalten, muß für jeden Rezeptortyp ein eigenes Modell angenommen werden. Es bleibt lediglich allgemein gültig, daß die Ligandenbindungsregion der untersuchten Rezeptoren über eine negativ geladene Domäne bzw. über eine hohe Elektronendichte für die Wechselwirkung mit der positiven Ladung des Stickstoffatoms einerseits und eine Proton donierende oder kationische Funktionalität für die H-Brücken-Akzeptorfunktionen bzw. für die π -Elektronen tragende Domäne der dargestellten Acetylcholinderivate andererseits, verfügen muß.

5 Experimentalteil

5.1 Allgemeines

Folgende Materialien, Geräte und Hilfsmittel wurden zur Reaktionskontrolle, Darstellung und Charakterisierung der Produkte verwendet:

Schmelzpunkte (unkorrigiert):	Reichert Thermovar, Büchi 510
Infrarotspektroskopie:	Bruker Vektor 22
^1H -NMR - Spektroskopie:	200 MHz, Bruker Avance DRX 200 300 MHz, Varian VXR 300 500 MHz, Bruker AM 500
^{13}C -NMR - Spektroskopie:	75 MHz, Varian VXR 300
Massenspektrometrie:	Varian MAT 311 A, (70 eV) Finnigan MAT 8200
Säulenchromatographie:	Merck Kieselgel 60, Korngröße 0.040-0.063 mm
Dünnschichtchromatographie:	Merck DC-Folien, Kieselgel 60 auf Aluminium, UV-Indikator F ₂₅₄
Elementaranalysen:	durchgeführt vom Institut für Pharmazeutische Chemie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Die Rezeptor-Bindungs-Tests, sowie die biologischen Tests wurden von der Bayer AG am Landwirtschaftszentrum Monheim durchgeführt. Die elektrophysiologischen Tests wurden von der Bayer AG am Standort Leverkusen durchgeführt.

An dieser Stelle möchte ich mich bei folgenden Damen und Herren für die Durchführung der Spektroskopie-Messungen herzlich bedanken:

Frau Irmgard Menzel und Frau Heidi Webers danke ich für die Aufnahmen der IR-Spektren, bei Frau Maria Beuer und Herrn Peter Behm für die Aufnahmen der ^1H -NMR- und ^{13}C -NMR-Spektren sowie der DEPT-, COSY- und HETCOR-Spektren
Den Herren Ralph Bürgel und Dr. Peter Tommes für die Aufnahme der Massenspektren

5.2 Versuchsbeschreibungen

Allgemeine Versuchsdurchführung zur Darstellung substituierter N,N-Dimethylaminoethanole

Variante 1

In einem 250 ml Zweihalskolben mit Rückflußkühler und Tropftrichter wird die Ameisensäure vorgelegt und mit etwas dest. Wasser versetzt. Man tropft langsam eine Lösung des entsprechend substituierten Aminoethanols unter Eiskühlung hinzu und gibt anschließend die Formaldehyd-Lösung bei. Es wird sodann für 20 h bei einer Temperatur von ca. 85-95°C erhitzt. Nach dieser Zeit wird mit 10 N HCl versetzt und das Lösungsmittel im Wasserstrahlvakuum entfernt. Der Rückstand wird im Eisbad mit 40%iger NaOH versetzt und der N,N-Dimethylaminoalkohol mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten Etherphasen werden über Kaliumcarbonat getrocknet, der Ether anschließend entfernt und der Rückstand fraktioniert destilliert.

Variante 2

In einem 500 ml Dreihalskolben mit Rückflußkühler, Tropftrichter und Innenthermometer wird nach Sekurieren im Argon-Gegenstrom das Hexan vorgelegt und mit absolutem Dimethylamin versetzt. Es wird für einige Zeit gerührt und bei ca. -15°C langsam BuLi zugetropft. Anschließend wird noch 45 min bei 0-5°C weitergerührt. Das Epoxid wird anschließend in *n*-Hexan ohne weitere Kühlung so zugegeben, daß eine Temperatur von 30°C nicht überschritten wird. Danach wird die Lösung noch für 17 h bei RT weiter gerührt und anschließend mit dest. Wasser versetzt und mit NaCl ausgesalzt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase 3x mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel evaporiert und der Rückstand destilliert.

Allgemeine Versuchsdurchführung zur Acetylierung

In einem 100 ml Zweihalskolben mit Rückflußkühler und Tropftrichter werden das entsprechende Amin bzw. der Alkohol vorgelegt und im Überschuß das Acetanhydrid mittels Tropftrichter zugegeben. Es wird 3 h zum Rückfluß erhitzt und anschließend überschüssiges Acetanhydrid mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung oder mit NaOH neutralisiert. Danach extrahiert man mit Chloroform und trocknet die organische Phase über Natriumsulfat. Nach Entfernen des Trockenmittels wird das Amid bzw. der entstandene Ester destilliert.

Allgemeine Versuchsdurchführung zur Quarternierung mit Methyljodid

In einem 100 ml Einhalskolben mit Rückflußkühler und Tropftrichter wird das zu quarternierende Edukt vorgelegt und in der 10fachen Menge Lösungsmittel (Ethanol oder Aceton, siehe jeweils beim Versuch) gelöst. Das Methyljodid wird im Überschuß hinzugegeben und 3 h zum Sieden erhitzt. Der entstandene Feststoff wird abfiltriert und mit Diethylether gewaschen.

Sollte auch nach 5 h Rückfluß noch kein Produkt ausgefallen sein, so wird die Lösung nach Abkühlen in eisgekühlten Diethylether getropft.

Allgemeine Versuchsdurchführung zur Quarternierung mit Ethyljodid

In einem 100 ml Einhalskolben mit Rückflußkühler und Tropftrichter wird das zu quarternierende Edukt vorgelegt und in der 10fachen Menge Aceton gelöst. Das Ethyljodid wird im Überschuß hinzugegeben und 3 h zum Sieden erhitzt. Der entstandene Feststoff wird abfiltriert und mit Diethylether gewaschen.

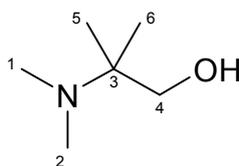
Sollte auch nach 5 h Rückfluß noch kein Produkt ausgefallen sein, so wird die Lösung nach Abkühlen in eisgekühlten Diethylether getropft.

Allgemeine Versuchsdurchführung zur Quarternierung mit Propyliodid

In einem 100 ml Einhalskolben mit Rückflußkühler und Tropftrichter wird das zu quarternierende Edukt vorgelegt und in der 10fachen Menge Aceton gelöst. Das Propyliodid wird im Überschuß hinzugegeben und 3 h zum Sieden erhitzt. Der entstandene Feststoff wird abfiltriert und mit Diethylether gewaschen.

Sollte auch nach 5 h Rückfluß noch kein Produkt ausgefallen sein, so wird die Lösung nach Abkühlen in eisgekühlten Diethylether getropft.

Versuch 1: 2-N,N-Dimethylamino-2-methyl-1-propanol (10)



Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung substituierter N,N-Dimethylaminoethanole nach Variante 1

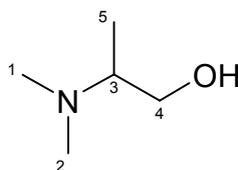
Ansatz: 10.0 g (0.112 mol) 2-Amino-2-methyl-1-propanol
 29.9 g (0.650 mol) Ameisensäure in 3.5 ml dest. Wasser
 25 ml (0.300 mol) 36.5%ige Formaldehydlösung

	$C_6H_{15}NO$	(M = 117.19 g/mol)	
Ausbeute:	8.3 g	(63% d.Th.)	
Sdp.:	146-151°C / 130 mbar		Lit. ^[46] 61-63°C / 19 Torr

1H -NMR₃₀₀ (CDCl₃ / TMS): ^[46]

δ [ppm] = 0.99 (s, 6H, H-5, H-6), 2.20 (s, 6H, H-1, H-2), 3.19 (s, 1H, OH), 3.31 (s, 2H, H-4),

Versuch 2: *rac*-2-*N,N*-Dimethylamino-1-propanol (**rac-11**)



Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung substituierter *N,N*-Dimethylaminoethanole nach Variante 1

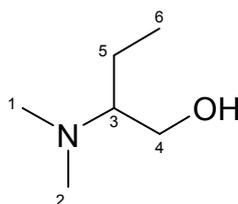
Ansatz: 9.7 g (0.129 mol) *rac*-2-Amino-1-propanol
 34.5 g (0.750 mol) Ameisensäure in 4 ml dest. Wasser
 10.5 g (0.350 mol) 36.5%ige Formaldehydlösung
 18 ml 10 N HCl
 30 ml 40%ige NaOH

	$C_5H_{13}NO$	(M = 103.16 g/mol)	
Ausbeute:	9.8 g	(74% d.Th.)	
Sdp.:	42-49°C / 17 mbar		Lit. ^[135] 44-47°C / 19 mm Lit. ^[47] 145°C

1H -NMR₃₀₀ (CDCl₃ / TMS): ^[135]

δ [ppm] = 0.86 (d, 3H, J = 7.2 Hz, H-5), 2.26 (s, 6H, H-1, H-2), 2.06-2.47 (m, 1H, H-3), 3.13 (sbr, 1H, OH), 3.25-3.52 (m, 2H, H-4)

Versuch 3: *rac*-2-*N,N*-Dimethylamino-1-butanol (**12**)



Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung substituierter *N,N*-Dimethylaminoethanole nach Variante 1

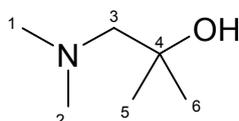
Ansatz: 10.0 g (0.112 mol) *rac*-2-Amino-1-butanol
 29.9 g (0.650 mol) Ameisensäure in 3.5 ml dest. Wasser
 25 ml (0.300 mol) 36.5%ige Formaldehydlösung

$C_6H_{15}NO$ (M = 117.19 g/mol)
Ausbeute: 10.9 g (83% d.Th.)
Sdp.: 106°C / 60 mbar Lit. ^[48] 164-66°C
 Lit. ^[136] 62-65°C / 20 mm

1H -NMR₃₀₀ (CDCl₃ / TMS):

δ [ppm] = 0.88 (t, 3H, J = 7.2 Hz, H-6), 0.98-1.22 (m, 1H, H-5), 1.52-1.65 (m, 1H, H-5), 2.26 (s, 6H, H-1, H-2), 2.42-2.54 (m, 1H, H-3), 3.21 (t, 1H, J = 10.3 Hz, OH), 3.45-3.58 (m, 2H, H-4)

Versuch 4: 1-*N,N*-Dimethylamino-2-methyl-2-propanol (**13**)



Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung substituierter *N,N*-Dimethylaminoethanole nach Variante 2

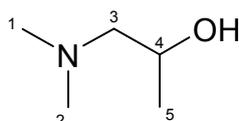
Ansatz: 7.4 g (0.102 mol) 2-Methyl-epoxypropan in 45 ml Hexan (trocken)
 4.8 g (0.106 mol) Dimethylamin
 100 ml (0.160 mol) BuLi (1.6 M Lösung in Hexan)
 140 ml Hexan p.A. (trocken)
 100 ml dest. Wasser

$C_6H_{15}NO$ (M = 117.19 g/mol)
Ausbeute: 4.3 g (36% d.Th.)
Sdp.: 81°C / 78 mbar Lit. ^[46] 128°C

$^1\text{H-NMR}_{300}$ (CDCl_3 / TMS): ^[46]

δ [ppm] = 1.18 (s, 6H, H-5, H-6), 2.28 (s, 2H, H-3), 2.35 (s, 6H, H-1, H-2), 3.47 (s, 1H, OH)

Versuch 5: *rac*-1-*N,N*-Dimethylamino-2-propanol (**14**)



Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung substituierter *N,N*-Dimethylaminoethanole nach Variante 1

Ansatz: 9.7 g (0.129 mol) *rac*-1-Amino-2-propanol
34.5 g (0.750 mol) Ameisensäure in 4 ml dest. Wasser
10.5 g (0.350 mol) 36.5%ige Formaldehydlösung
18 ml 10 N HCl
30 ml 40%ige NaOH

$\text{C}_5\text{H}_{13}\text{NO}$ (M = 103.17 g/mol)

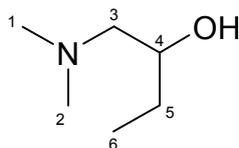
Ausbeute: 8.5 g (67% d.Th.)

Sdp.: 31-35°C / 17 mbar

Lit. ^[49] 124-126°C

$^1\text{H-NMR}_{300}$ (CDCl_3 / TMS): ^[137]

δ [ppm] = 1.03 (d, 3H, J = 6.1 Hz, H-5), 2.06-2.16 (m, 2H, H-3), 2.18 (s, 6H, H-1, H-2), 3.64-3.77 (m, 1H, H-4)

Versuch 6: *rac*-1-*N,N*-Dimethylamino-2-butanol (15)

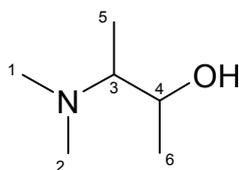
Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung substituierter *N,N*-Dimethylaminoethanole nach Variante 2

Ansatz: 6.1 g (0.084 mol) 1,2-Epoxybutan in 30 ml Hexan (trocken)
 4.0 g (0.088 mol) Dimethylamin
 83 ml (0.132 mol) BuLi (1.6 M Lösung in Hexan)
 120 ml Hexan p.A. (trocken)
 80 ml dest. Wasser

	$C_6H_{15}NO$	(M = 117.19 g/mol)	
Ausbeute:	8.4 g	(85% d.Th.)	
Sdp.:	70-76°C / 59 mbar		Lit. ^[39] 135-147°C
			Lit. ^[51] 143-145°C

1H -NMR₃₀₀ (CDCl₃ / TMS): ^[55]

δ [ppm] = 0.89 (t, 3H, J = 7.3 Hz, H-6), 1.36-1.55 (m, 2H, H-5), 2.03-2.41 (m, 2H, H-3), 2.09-2.22 (m, 1H, H-4), 2.27 (s, 6H, H-1, H-2), 3.49-3.67 (m, 1H, H-4)

Versuch 7: *rac*-3-*N,N*-Dimethylamino-2-butanol (16)

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung substituierter *N,N*-Dimethylaminoethanole nach Variante 2

Ansatz: 5.0 g (0.069 mol) *cis*-2,3-Epoxybutan in 30 ml Hexan (trocken)
 3.3 g (0.072 mol) Dimethylamin
 68 ml (0.108 mol) BuLi (1.6 M Lösung in Hexan)
 100 ml Hexan p.A. (trocken)
 70 ml dest. Wasser

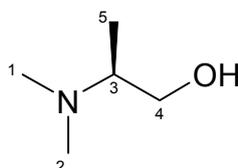
Ausbeute: C₆H₁₅NO (M = 117.19 g/mol)
 0.6 g (8% d.Th.)

Sdp.: 47°C / 20 mbar Lit. ^[52] 53°C / 18 Torr

¹H-NMR₃₀₀ (CDCl₃ / TMS): ^[40]

δ [ppm] = 1.18 (d, 3H, J = 6.4 Hz, H-5), 1.30 (d, 3H, J = 6.3 Hz, H-6), 2.24 (s, 6H, H-1, H-2), 5.09 (dq, 1H, J = 10.3 Hz, J = 1.4 Hz, H-3), 5.21 (dq, 1H, J = 17.1 Hz, J = 1.4 Hz, H-4)

Versuch 8: (*S*)-2-*N,N*-Dimethylamino-1-propanol (**S-11**)



Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung substituierter *N,N*-Dimethylaminoethanole nach Variante 1

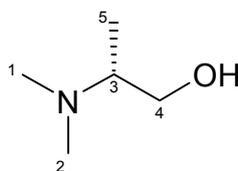
Ansatz: 10.0 g (0.133 mol) (*S*)-2-Amino-1-propanol
 35.4 g (0.770 mol) Ameisensäure in 4 ml dest. Wasser
 11.1 g (0.370 mol) 36.5%ige Formaldehydlösung
 20 ml 10 N HCl
 33 ml 40%ige NaOH

$C_5H_{13}NO$ (M = 103.16 g/mol)
Ausbeute: 8.9 g (65% d.Th.)
Sdp.: 47-54°C / 17 mbar Lit. ^[135] 44-47°C / 19 Torr

1H -NMR₃₀₀ (CDCl₃ / TMS): ^[135]

δ [ppm] = 0.86 (d, 3H, J = 7.2 Hz, H-5), 2.26 (s, 6H, H-1, H-2), 2.06-2.47 (m, 1H, H-3), 3.13 (sbr, 1H, OH), 3.25-3.52 (m, 2H, H-4)

Versuch 9: (*R*)-2-*N,N*-Dimethylamino-1-propanol (**R-11**)



Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung substituierter *N,N*-Dimethylaminoethanole nach Variante 1

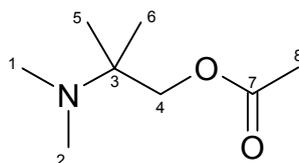
Ansatz: 10.0 g (0.133 mol) (*R*)-2-Amino-1-propanol
 35.4 g (0.770 mol) Ameisensäure in 4 ml dest. Wasser
 11.1 g (0.370 mol) 36.5%ige Formaldehydlösung
 20 ml 10 N HCl
 33 ml 40%ige NaOH

$C_5H_{13}NO$ (M = 103.16 g/mol)
Ausbeute: 4.0 g (29% d.Th.)
Sdp.: 49-52°C / 18 mbar Lit. ^[135] 44-47°C / 19 Torr

1H -NMR₃₀₀ (CDCl₃ / TMS): ^[135]

δ [ppm] = 0.86 (d, 3H, J = 7.2 Hz, H-5), 2.26 (s, 6H, H-1, H-2), 2.06-2.47 (m, 1H, H-3), 3.13 (sbr, 1H, OH), 3.25-3.52 (m, 2H, H-4)

Versuch 10: Essigsäure-2-(*N,N*-dimethylamino)-2-methylpropylester (**17**)



Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Acetylierung

Ansatz: 4.0 g (0.034 mol) 2-*N,N*-Dimethylamino-2-methyl-1-propanol
 17.4 g (0.170 mol) Acetanhydrid

$C_7H_{17}NO_2$ (M = 159.23 g/mol)

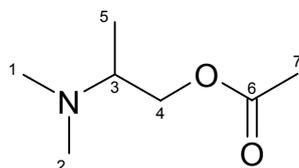
Ausbeute: 2.2 g (40% d.Th.)

Sdp.: 96°C / 34 mbar

1H -NMR₃₀₀ (CDCl₃ / TMS):

δ [ppm] = 1.11 (s, 6H, H-5, H-6), 2.12 (s, 3H, H-8), 2.34 (s, 6H, H-1 / H-2), 4.03 (s, 2H, H-4)

Versuch 11: *rac*-Essigsäure-2-(*N,N*-dimethylamino)propylester (**rac-18**)



Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Acetylierung

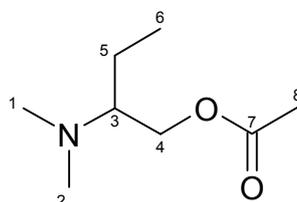
Ansatz: 5.0 g (0.048 mol) *rac*-2-*N,N*-Dimethylamino-1-propanol
 24.5 g (0.240 mol) Acetanhydrid

$C_7H_{15}NO_2$ (M = 145.20 g/mol)
Ausbeute: 3.4 g (47% d.Th.)
Sdp.: 65°C / 17 mbar

1H -NMR₃₀₀ (CDCl₃ / TMS):

δ [ppm] = 1.04 (d, 3H, J = 6.1 Hz, H-5), 2.08 (s, 3H, H-7), 2.32 (s, 6H, H-1, H-2), 2.79-2.95 (m, 1H, H-3), 4.11 (dq, 2H, 3J = 15.2 Hz, 4J = 6.3 Hz, H-4)

Versuch 12: *rac*-Essigsäure-2-(*N,N*-dimethylamino)butylester (**19**) ^[51]



Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Acetylierung

Ansatz: 8.0 g (0.068 mol) *rac*-2-*N,N*-Dimethylamino-1-butanol
 13.0 g (0.127 mol) Acetanhydrid

$C_8H_{17}NO_2$ (M = 159.23 g/mol)
Ausbeute: 7.2 g (66% d.Th.)
Sdp.: 78-81°C / 17 mbar

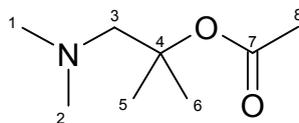
1H -NMR₃₀₀ (CDCl₃ / TMS):

δ [ppm] = 0.75 (t, 3H, J = 7.1 Hz, H-6), 1.19-1.23 (m, 1H, H-5), 1.44-1.51 (m, 1H, H-5), 1.88 (s, 3H, H-8), 2.26 (s, 6H, H-1, H-2), 2.62-2.67 (m, 1H, H-3), 3.97-4.02 (m, 2H, H-4)

^{13}C -NMR₇₅ (CDCl₃ / TMS):

δ [ppm] = 11.50 (C-6), 20.29 (C-5), 21.30 (C-4), 22.41 (C-3), 40.70 (C-1, C-2), 62.12 (C-8), 171.14 (C-7)

Versuch 13: Essigsäure-1-(*N,N*-dimethylamino)-2-methyl-2-propylester (**20**)



Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Acetylierung

Ansatz: 4.0 g (0.034 mol) 1-*N,N*-Dimethylamino-2-methyl-2-propanol
 17.4 g (0.170 mol) Acetanhydrid

$C_8H_{17}NO_2$ (M = 159.23 g/mol)

Ausbeute: 4.4 g (80% d.Th.)

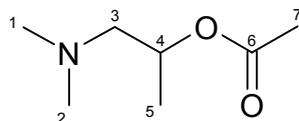
Sdp.: 65-68°C / 17 mbar

Lit. ^[53] 159°C

1H -NMR₃₀₀ (CDCl₃ / TMS):

δ [ppm] = 1.49 (s, 6H, H-5, H-6), 2.00 (s, 3H, H-8), 2.35 (s, 6H, H-1, H-2), 2.56 (s, 2H, H-3)

Versuch 14: *rac*-Essigsäure-1-(*N,N*-dimethylamino)-2-propylester (**21**)



Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Acetylierung

Ansatz: 6.9 g (0.067 mol) *rac*-1-*N,N*-Dimethylamino-2-propanol
 34.2 g (0.335 mol) Acetanhydrid

$C_7H_{15}NO$ (M = 145.20 g/mol)

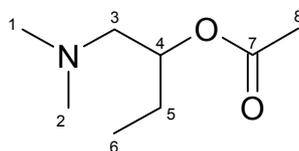
Ausbeute: 0.9 g (10% d.Th.)

Sdp.: 71-74°C / 18 mbar

Lit. ^[54] 152-153°C / 750 Torr

$^1\text{H-NMR}_{300}$ (CDCl_3 / TMS):

δ [ppm] = 1.26 (d, 3H, $J = 6.3$ Hz, H-5), 2.09 (s, 3H, H-7), 2.23-2.33 (m, 1H, H-3), 2.29 (s, 6H, H-1, H-2), 2.49-2.59 (m, 1H, H-3), 5.06-5.09 (m, 1H, H-4)

Versuch 15: *rac*-Essigsäure-1-(*N,N*-dimethylamino)-2-butylester (**22**)

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Acetylierung

Ansatz: 5.0 g (0.043 mol) *rac*-1-*N,N*-Dimethylamino-2-butanol
21.9 g (0.215 mol) Acetanhydrid

$\text{C}_8\text{H}_{17}\text{NO}_2$ (M = 159.23 g/mol)

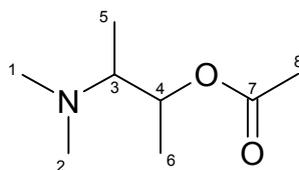
Ausbeute: 2.7 g (39% d.Th.)

Sdp.: 69°C / 17 mbar

 $^1\text{H-NMR}_{300}$ (CDCl_3 / TMS):

δ [ppm] = 0.90 (t, 3H, $J = 7.5$ Hz, H-6), 1.46-1.70 (m, 2H, H-5), 2.06 (s, 3H, H-8), 2.25 (s, 6H, H-1, H-2), 2.30-2.46 (m, 2H, H-3), 4.89-5.01 (m, 1H, H-4)

Versuch 16: *rac*-Essigsäure-3-(*N,N*-dimethylamino)-2-butylester (**23**)



Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Acetylierung

Ansatz: 0.6 g (0.005 mol) *rac*-3-*N,N*-Dimethylamino-2-butanol
2.6 g (0.025 mol) Acetanhydrid

$C_8H_{17}NO_2$ (M = 159.33 g/mol)

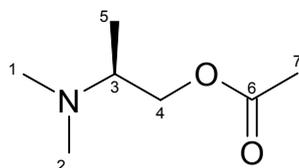
Ausbeute: 0.19 g (23% d.Th.)

Sdp.: 47°C / 20 mbar

1H -NMR₃₀₀ (CDCl₃ / TMS):

δ [ppm] = 0.91 (d, 3H, J = 6.1 Hz, H-5), 1.17 (d, 3H, J = 6.3 Hz, H-6), 2.03 (s, 3H, H-8), 2.27 (s, 6H, H-1, H-2), 5.01(dq, 1H, J = 10.1 Hz, J = 1.4 Hz, H-3), 5.19 (dq, 1H, J = 15.3 Hz, J = 1.4 Hz, H-4)

Versuch 17: (*S*)-Essigsäure-2-(*N,N*-dimethylamino)propylester (**S-18**)



Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Acetylierung

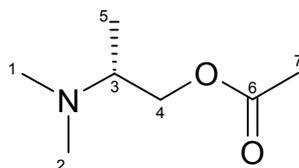
Ansatz: 7.0 g (0.068 mol) (*S*)-2-*N,N*-Dimethylamino-1-propanol
34.7 g (0.340 mol) Acetanhydrid

$C_7H_{15}NO$ (M = 145.20 g/mol)
Ausbeute: 1.4 g (14% d.Th.)
Sdp.: 64°C / 17 mbar

$^1H-NMR_{300}$ ($CDCl_3$ / TMS):

δ [ppm] = 0.91 (d, 3H, J = 6.7 Hz, H-5), 1.97 (s, 3H, H-7), 2.19 (s, 6H, H-1, H-2),
 2.66-2.75 (m, 1H, H-3), 3.94 (dq, 2H, 3J = 17.6 Hz, 4J = 6.3 Hz, H-4)

Versuch 18: (*R*)-Essigsäure-2-(*N,N*-dimethylamino)propylester (**R-18**)



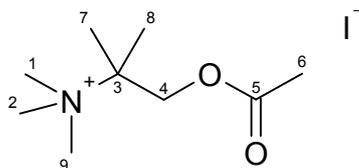
Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Acetylierung

Ansatz: 2.8 g (0.027 mol) (*R*)-2-*N,N*-Dimethylamino-1-propanol
 13.8 g (0.135 mol) Acetanhydrid

$C_7H_{15}NO$ (M = 145.20 g/mol)
Ausbeute: 0.81 g (21% d.Th.)
Sdp.: 66-68°C / 18 mbar

$^1H-NMR_{300}$ ($CDCl_3$ / TMS):

δ [ppm] = 1.03 (d, 3H, J = 6.7 Hz, H-5), 2.08 (s, 3H, H-7), 2.31 (s, 6H, H-1, H-2),
 2.79-2.88 (m, 1H, H-3), 4.06 (dq, 2H, 3J = 14.9 Hz, 4J = 6.3 Hz, H-4)

Versuch 19: 2-[1-(Acetoxy)-2-methyl-propyl]-*N,N,N*-trimethylammoniumiodid (**24**)

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Quarternierung mit Mel

Ansatz: 0.5 g (3.1 mmol) Essigsäure-2-(*N,N*-dimethylamino)-2-methylpropyl-
ester in 5 ml Aceton p.A.
0.7 g (4.7 mmol) Methyljodid

$C_9H_{20}NO_2I$ (M = 301.17 g/mol)

Ausbeute: 0.66 g (71% d.Th.)

Smp.: 194-195°C

Lit. ^[56] 193-194°C

Elementaranalyse: C (ber.): 35.9% H (ber.): 6.7% N (ber.): 4.7%
C (gef.): 35.73% H (gef.): 6.69% N (gef.): 4.47%

 1H -NMR₃₀₀ (DMSO- d_6 / TMS):

δ [ppm] = 1.42 (s, 3H, H-6), 2.12 (s, 6H, H-7, H-8), 3.07 (s, 9H, H-1, H-2, H-9), 4.31 (s, 2H, H-4)

 ^{13}C -NMR₇₅ (DMSO- d_6 / TMS):

δ [ppm] = 19.22 (C-6), 20.71 (C-7, C-8), 49.99 (C-1, C-2, C-9), 65.32 (C-4), 71.36 (C-3), 169.54 (C-5)

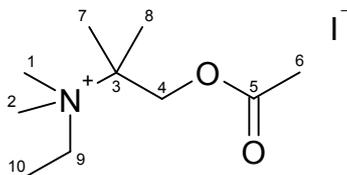
MS (EI / 70eV):

m/z (%) = 142 (42) $[M-I^{-}32]^+$, 127 (11), 109 (3), 86 (100), 44 (58)

IR (KBr):

$\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3062, 3021, 2986 (C-H Val.), 1741 (C=O), 1476, 1389, 1370 (C-H Def.), 1255 (C-O Val.), 1057 (C-N Val.)

Versuch 20: 2-[1-(Acetoxy)-2-methyl-propyl]-*N*-ethyl-*N,N*-dimethyl-ammoniumiodid
(25)



Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Quarternierung mit Etl

Ansatz: 0.50 g (3.1 mmol) Essigsäure-2-(*N,N*-dimethylamino)-2-methylpropyl-
ester in 5 ml Aceton p.A.

0.73 g (4.7 mmol) Ethyliodid

$C_{10}H_{22}NO_2I$ (M = 315.20 g/mol)

Ausbeute: 0.14 g (14% d.Th.)

Elementaranalyse: C (ber.): 38.11% H (ber.): 7.04% N (ber.): 4.44%
C (gef.): 37.99% H (gef.): 6.90% N (gef.): 4.15%

1H -NMR₃₀₀ (DMSO- d_6 / TMS):

δ [ppm] = 1.31 (t, 3H, J = 2.0 Hz, H-10), 1.54 (s, 6H, H-7, H-8), 2.11 (s, 3H, H-6), 2.91 (s, 6H, H-1, H-2), 3.39 (q, 2H, J = 2.0 Hz, H-9), 4.33 (s, 2H, H-4)

^{13}C -NMR₇₅ (DMSO- d_6 / TMS):

δ [ppm] = 8.51 (C-10), 19.32 (C-7, C-8), 20.66 (C-6), 44.92 (C-1, C-2), 54.81 (C-9), 65.36 (C-4), 73.20 (C-3), 169.57 (C-5)

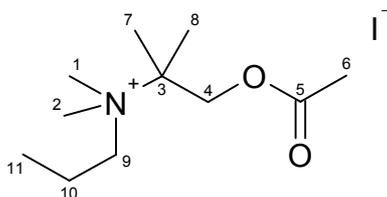
MS (EI / 70eV):

m/z (%) = 173 (1) $[M-I-CH_3]^+$, 156 (22), 142 (26), 127 (18), 114 (8), 100 (52), 86 (100), 72 (55), 57 (21), 43 (83)

IR (KBr):

$\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3013 (C-H Val.), 1747 (C=O), 1474, 1387, 1339 (C-H Def.), 1239 (C-O Val.), 1061 (C-N Val.)

Versuch 21: 2-[1-(Acetoxy)-2-methyl-propyl]-*N,N*-dimethyl-*N*-propyl-ammoniumiodid
(26)



Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Quarternierung mit PrI

Ansatz: 0.50 g (3.1 mmol) Essigsäure-2-(*N,N*-dimethylamino)-2-methylpropyl-
ester in 5 ml Aceton p.A.
0.79 g (4.7 mmol) Propyliodid

$C_{11}H_{24}NO_2I$ (M = 329.22 g/mol)

Ausbeute: 0.48 g (47% d.Th.)

Smp.: 98-100°C

Elementaranalyse: C (ber.): 40.13% H (ber.): 7.35% N (ber.): 4.25%
C (gef.): 39.77% H (gef.): 7.21% N (gef.): 4.21%

1H -NMR₃₀₀ (DMSO- d_6 / TMS):

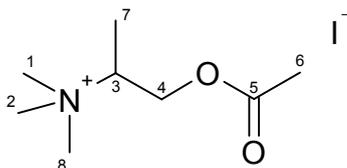
δ [ppm] = 0.94 (t, 3H, J = 7.2 Hz, H-11), 1.44 (s, 6H, H-7, H-8), 1.66-1.85 (m, 2H, H-10), 2.12 (s, 3H, H-6), 2.95 (s, 6H, H-1, H-2), 3.19-3.28 (m, 2H, H-9), 4.34 (s, 2H, H-4)

MS (EI / 70eV):

m/z (%) = 172 (3) $[M-I-C_2H_2O]^+$, 170 (11), 142 (25), 127 (15), 114 (91), 86 (44), 72 (63), 58 (26), 43 (100)

IR (KBr):

$\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2965 (C-H Val.), 1753 (C=O), 1472, 1387 (C-H Def.), 1224 (C-O Val.), 1045 (C-N Val.)

Versuch 22: *rac*-2-[1-(Acetoxy)-propyl]-*N,N,N*-trimethylammoniumiodid (27)

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Quarternierung mit MeI

Ansatz: 0.50 g (3.4 mmol) *rac*-Essigsäure-2-(*N,N*-dimethylamino)propylester in
5 ml Aceton p.A.
0.72 g (5.1 mmol) Methyliodid

	$C_8H_{18}NO_2I$	(M = 287.14 g/mol)	
Ausbeute:	0.73 g	(75% d.Th.)	
Smp.:	135-137°C		Lit. ^[56] 137-138°C
Elementaranalyse:	C (ber.): 33.46%	H (ber.): 6.32%	N (ber.): 4.88%
	C (gef.): 33.69%	H (gef.): 6.29%	N (gef.): 4.77%

 1H -NMR₃₀₀ (DMSO- d_6 / TMS):

δ [ppm] = 1.39 (d, 3H, J = 7.0 Hz, H-6), 2.11 (s, 3H, H-7), 3.16 (s, 9H, H-1, H-2, H-8),
3.83-3.95 (m, 1H, H-3), 4.37 (dq, 2H, 3J = 15.2 Hz, 4J = 5.1 Hz, H-4)

 ^{13}C -NMR₇₅ (DMSO- d_6 / TMS):

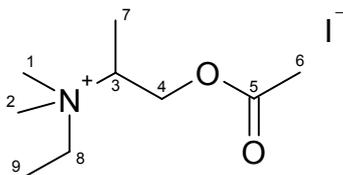
δ [ppm] = 11.81 (C-7), 20.70 (C-6), 51.17 (C-1, C-2, C-8), 61.84 (C-4), 67.79 (C-3),
169.75 (C-5)

MS (FAB+NBA-Matrix):

m/z (%) = 447 (2) $[2M-I]^+$, 160 (100) $[M-I]^+$

IR (KBr):

$\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3009, 2949 (C-H Val.), 1744 (C=O), 1481, 1457, 1365 (C-H Def.), 1248
(C-O Val.), 1082, 1044 (C-N Val.)

Versuch 23: *rac*-2-[1-(Acetoxy)-propyl]-*N*-ethyl-*N,N*-dimethyl-ammoniumiodid (28)


Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Quarternierung mit Etl

Ansatz: 0.70 g (4.8 mmol) *rac*-Essigsäure-2-(*N,N*-dimethylamino)propylester in
7 ml Aceton p.A.
1.12 g (7.2 mmol) Ethyliodid

	$C_9H_{20}NO_2I$	(M = 301.17 g/mol)	
Ausbeute:	0.53 g	(37% d.Th.)	
Smp.:	87-89°C		Lit. ^[44] 88°C
Elementaranalyse:	C (ber.): 35.90%	H (ber.): 6.70%	N (ber.): 4.65%
	C (gef.): 35.87%	H (gef.): 6.71%	N (gef.): 4.56%

 1H -NMR₃₀₀ (DMSO- d_6 / TMS):

δ [ppm] = 1.22 (t, 3H, J = 7.2 Hz, H-9), 1.34 (d, 3H, J = 6.9 Hz, H-7), 2.10 (s, 3H, H-6), 2.99 (s, 3H, H-1), 3.01 (s, 3H, H-2), 3.41 (q, 2H, J = 7.2 Hz, H-8), 3.81 (m, 1H, H-3), 4.36 (m, 2H, H-4)

 ^{13}C -NMR₇₅ (DMSO- d_6 / TMS):

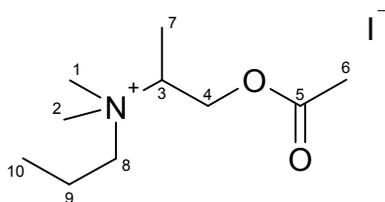
δ [ppm] = 8.18 (C-9), 11.84 (C-7), 21.00 (C-6), 48.17 (C-8), 58.70 (C-4), 62.15 (C-1, C-2), 65.67 (C-3), 170.24 (C-5)

MS (FAB+NBA-Matrix):

m/z (%) = 475 (4) $[2M-I]^+$, 174 (100) $[M-I]^+$

IR (KBr):

$\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3010, 2946 (C-H Val.), 1742 (C=O), 1458, 1427, 1388 (C-H Def.), 1241 (C-O Val.), 1067, 1034 (C-N Val.)

Versuch 24: *rac*-2-[1-(Acetoxy)-propyl]-*N,N*-dimethyl-*N*-propyl-ammoniumiodid (**29**)

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Quarternierung mit PrI

Ansatz: 0.70 g (4.8 mmol) *rac*-Essigsäure-2-(*N,N*-dimethylamino)propylester in
7 ml Aceton p.A.

1.21 g (7.2 mmol) Propyliodid

$C_{10}H_{22}NO_2I$ (M = 315.19 g/mol)

Ausbeute: 0.21 g (14% d.Th.)

Smp.: 106-108°C

Elementaranalyse: C (ber.): 38.11% H (ber.): 7.04% N (ber.): 4.44%
C (gef.): 38.16% H (gef.): 7.12% N (gef.): 4.41%

 1H -NMR₃₀₀ (DMSO- d_6 / TMS):

δ [ppm] = 0.91 (t, 3H, J = 7.1 Hz, H-10), 1.36 (d, 3H, J = 6.9 Hz, H-7), 1.70 (m, 2H, H-9), 2.10 (s, 3H, H-6), 2.99 (s, 3H, H-1), 3.01 (s, 3H, H-2), 3.28 (m, 2H, H-8), 3.81 (m, 1H, H-3), 4.35 (m, 2H, H-4)

 ^{13}C -NMR₇₅ (DMSO- d_6 / TMS):

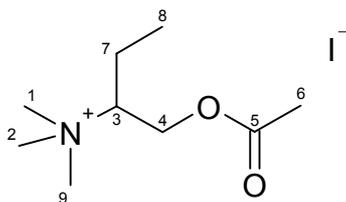
δ [ppm] = 8.18 (C-10), 11.94 (C-7), 15.70 (C-9), 21.00 (C-6), 48.17 (C-1, C-2), 62.19 (C-4), 64.37 (C-8), 66.30 (C-3), 170.22 (C-5)

MS (FAB+NBA-Matrix):

m/z (%) = 503 (2) $[2M-I]^+$, 188 (100) $[M-I]^+$

IR (KBr):

$\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3016, 2969, 2877 (C-H Val.), 1752 (C=O), 1480, 1362 (C-H Def.), 1249 (C-O Val.), 1053 (C-N Val.)

Versuch 25: *rac*-2-[1-(Acetoxy)-butyl]-*N,N,N*-trimethylammoniumiodid (30)

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Quarternierung mit MeI

Ansatz: 0.50 g (3.1 mmol) *rac*-Essigsäure-2-(*N,N*-dimethylamino)butylester in 5 ml Aceton p.A.

0.66 g (4.7 mmol) Methyljodid

$C_9H_{20}NO_2I$ (M = 301.17 g/mol)

Ausbeute: 0.73 g (78% d.Th.)

Smp.: 111-112°C

Lit. ^[57] 111-112°C

Elementaranalyse: C (ber.): 35.89% H (ber.): 6.69% N (ber.): 4.65%
C (gef.): 35.97% H (gef.): 6.70% N (gef.): 4.57%

 1H -NMR₃₀₀ (DMSO- d_6 / TMS):

δ [ppm] = 1.00 (t, 3H, J = 7.3 Hz, H-8), 1.52-1.68 (m, 1H, H-7), 1.94-2.05 (m, 1H, H-7), 2.10 (s, 3H, H-6), 3.12 (s, 6H, H-1, H-2), 3.52-3.59 (m, 1H, H-3), 4.43 (sbr, 2H, H-4)

 ^{13}C -NMR₇₅ (DMSO- d_6 / TMS):

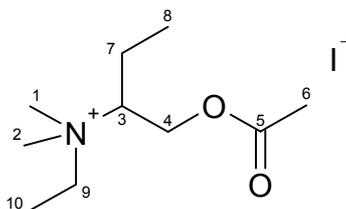
δ [ppm] = 11.26 (C-8), 18.59 (C-7), 21.11 (C-6), 51.76 (C-1, C-2, C-9), 59.59 (C-4), 74.07 (C-3), 170.24 (C-5)

MS (FAB+NBA-Matrix):

m/z (%) = 475 (2) $[2M-I]^+$, 174 (100) $[M-I]^+$

IR (KBr):

$\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3006, 2975 (C-H Val.), 1754 (C=O), 1486, 1434, 1363 (C-H Def.), 1215 (C-O Val.), 1047 (C-N Val.)

Versuch 26: *rac*-2-[1-(Acetoxy)-butyl]-*N*-ethyl-*N,N*-dimethyl-ammoniumiodid (**31**)

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Quarternierung mit Etl

Ansatz: 0.70 g (4.4 mmol) *rac*-Essigsäure-2-(*N,N*-dimethylamino)butylester in 7 ml Aceton p.A.
1.12 g (6.6 mmol) Ethyliodid

$C_{10}H_{22}NO_2I$ (M = 315.20 g/mol)
Ausbeute: 0.67 g (48% d.Th.)
Smp.: 89-91°C

Elementaranalyse: C (ber.): 38.11% H (ber.): 7.04% N (ber.): 4.44%
C (gef.): 38.17% H (gef.): 7.07% N (gef.): 4.31%

 1H -NMR₃₀₀ (DMSO- d_6 / TMS):

δ [ppm] = 0.98 (t, 3H, J = 7.2 Hz, H-8), 1.26 (t, 3H, J = 7.2 Hz, H-10), 1.61-1.70 (m, 1H, H-7), 1.92-2.00 (m, 1H, H-7), 2.09 (s, 3H, H-6), 3.05 (s, 3H, H-1), 3.06 (s, 3H, H-2), 3.48 (q, 2H, J = 7.2 Hz, H-9), 3.59-3.64 (m, 1H, H-3), 4.36-4.44 (m, 2H, H-4)

 ^{13}C -NMR₇₅ (DMSO- d_6 / TMS):

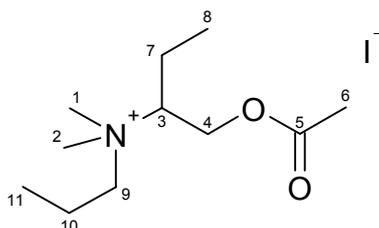
δ [ppm] = 7.95 (C-10), 10.69 (C-8), 17.72 (C-7), 20.71 (C-6), 48.22 (C-1, C-2), 58.27 (C-9), 58.80 (C-4), 70.95 (C-3), 169.75 (C-5)

MS (FAB+NBA-Matrix):

m/z (%) = 503 (4) $[2M-I]^+$, 188 (100) $[M-I]^+$

IR (KBr):

$\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3012, 2970, 2939 (C-H Val.), 1743 (C=O), 1478, 1397 (C-H Def.), 1233 (C-O Val.), 1040 (C-N Val.)

Versuch 27: *rac*-2-[1-(Acetoxy)-butyl]-*N,N*-dimethyl-*N*-propyl-ammoniumiodid (**32**)

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Quarternierung mit PrI

Ansatz: 0.70 g (4.4 mmol) *rac*-Essigsäure-2-(*N,N*-dimethylamino)butylester in 7 ml Aceton p.A.

1.12 g (6.6 mmol) Propyliodid

$C_{11}H_{24}NO_2I$ (M = 329.22 g/mol)

Ausbeute: 0.17 g (12% d.Th.)

Smp.: 91-93°C

 1H -NMR₃₀₀ (DMSO- d_6 / TMS):

δ [ppm] = 0.91 (t, 3H, J = 7.3 Hz, H-8), 0.98 (t, 3H, J = 7.3 Hz, H-11), 1.59-1.76 (m, 3H, H-7, H-10), 1.93-2.07 (m, 1H, H-7), 2.09 (s, 3H, H-6), 3.07 (s, 3H, H-1), 3.08 (s, 3H, H-2), 3.35 (t, 2H, J = 7.2 Hz, H-9), 3.59-3.64 (m, 1H, H-3), 4.36-4.49 (m, 2H, H-4)

 ^{13}C -NMR₇₅ (DMSO- d_6 / TMS):

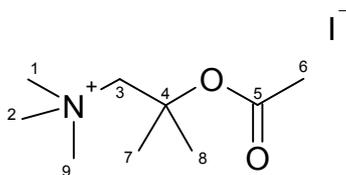
δ [ppm] = 10.38 (C-11), 10.72 (C-8), 15.39 (C-10), 17.85 (C-7), 20.71 (C-6), 48.79 (C-1, C-2), 58.91 (C-4), 63.94 (C-9), 71.60 (C-3), 169.73 (C-5)

MS (FAB+NBA-Matrix):

m/z (%) = 531 (2) $[2M-I]^+$, 202 (100) $[M-I]^+$

IR (KBr):

$\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3014, 2973, 2928 (C-H Val.), 1747 (C=O), 1477, 1366 (C-H Def.), 1238 (C-O Val.), 1031 (C-N Val.)

Versuch 28: [2-(Acetoxy)-propyl-2-methyl]-*N,N,N*-trimethylammoniumiodid **(33)**

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Quarternierung mit Mel

Ansatz: 0.60 g (3.8 mmol) Essigsäure-1-(*N,N*-dimethylamino)-2-methyl-2-propyl-
ester in 6 ml Aceton p.A.

0.81 g (5.7 mmol) Methyljodid

$C_9H_{20}NO_2I$ (M = 301.17 g/mol)

Ausbeute: 0.94 g (82% d.Th.)

Smp.: 172-174°C

Lit. ^[56] 185-189°C

 1H -NMR₃₀₀ (DMSO-*d*₆ / TMS):

δ [ppm] = 1.63 (s, 6H, H-7, H-8), 2.01 (s, 3H, H-6), 3.25 (s, 9H, H-1, H-2, H-9), 3.68 (s, 2H, H-3)

 ^{13}C -NMR₇₅ (DMSO-*d*₆ / TMS):

δ [ppm] = 22.59 (C-6), 25.82 (C-7, C-8), 55.25 (C-1, C-2, C-9), 71.92 (C-3), 79.95 (C-4), 169.57 (C-5)

MS (FAB+NBA-Matrix):

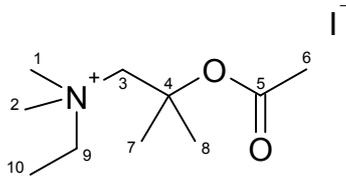
m/z (%) = 475 (2) $[2M-I]^+$, 274 (100) $[M-I]^+$

IR (KBr):

$\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3006 (C-H Val.), 1739 (C=O), 1480, 1369 (C-H Def.), 1260, 1225 (C-O Val.), 1036 (C-N Val.)

Versuch 29: [2-(Acetoxy)-propyl-2-methyl]-*N*-ethyl-*N,N*-dimethyl-ammoniumiodid

(34)



Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Quarternierung mit EtI

Ansatz: 1.20 g (7.5 mmol) Essigsäure-1-(*N,N*-dimethylamino)-2-methyl-2-propyl-
ester in 10 ml Aceton p.A.

1.76 g (11 mmol) Ethyliodid

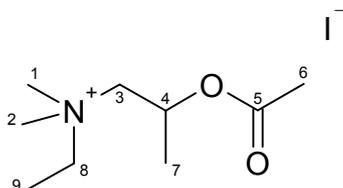
$C_{10}H_{22}NO_2I$ (M = 315.20 g/mol)

Ausbeute: 0.64 g (27% d.Th.)

wurde als Öl isoliert

1H -NMR₃₀₀ (DMSO-*d*₆ / TMS):

δ [ppm] = 1.32 (t, 3H, J = 2.0 Hz, H-10), 1.54 (s, 6H, H-7, H-8), 2.02 (s, 3H, H-6), 2.86 (s, 6H, H-1, H-2), 3.47 (q, 2H, J = 2.0 Hz, H-9), 3.60 (s, 2H, H-3)

Versuch 30: *rac*- [2-(Acetoxy)-propyl]-*N*-ethyl-*N,N*-dimethyl-ammoniumiodid (37)

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Quarternierung mit Etl

Ansatz: 0.30 g (2.1 mmol) *rac*-Essigsäure-1-(*N,N*-dimethylamino)-2-propylester
in 3 ml Aceton p.A.
0.52 g (3.1 mmol) Ethyliodid

$C_9H_{20}NO_2I$ (M = 301.16 g/mol)

Ausbeute: 0.12 g (19% d.Th.)
wurde als Öl isoliert

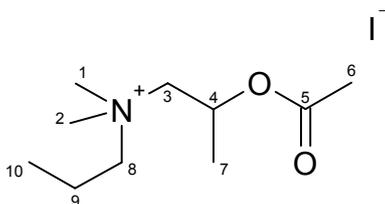
 1H -NMR₃₀₀ (DMSO- d_6 / TMS):

δ [ppm] = 1.23-1.35 (m, 6H, H-9 und H-7), 2.07 (s, 3H, H-6), 3.06 (s, 6H, H-1, H-2),
3.42 (m, 2H, H-8), 3.50-3.76 (m, 2H, H-3), 5.21-5.29 (m, 1H, H-4)

 ^{13}C -NMR₇₅ (DMSO- d_6 / TMS):

δ [ppm] = 6.49 (C-9), 17.12 (C-7), 19.68 (C-6), 29.24 (C-8), 48.70 (C-1, C-2), 58.68
(C-3), 63.49 (C-4), 168.07 (C-5)

Versuch 31: *rac*-[2-(Acetoxy)-propyl]-*N,N*-dimethyl-*N*-propyl-ammoniumiodid **(38)**



Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Quarternierung mit PrI

Ansatz: 0.30 g (2.1 mmol) *rac*-Essigsäure-1-(*N,N*-dimethylamino)-2-propylester
in 3 ml Aceton p.A.

0.54 g (3.1 mmol) Propyliodid

$C_{10}H_{22}NO_2I$ (M = 315.19 g/mol)

Ausbeute: 0.08 g (12% d.Th.)

1H -NMR₃₀₀ (DMSO- d_6 / TMS):

δ [ppm] = 0.89 (t, 3H, J = 7.0 Hz, H-10), 1.22 (d, 3H, J = 6.9 Hz, H-7), 1.68-1.71 (m, 2H, H-9), 2.06 (s, 3H, H-6), 3.06 (s, 6H, H-1, H-2), 3.28 (m, 2H, H-8), 3.49-3.70 (m, 2H, H-3), 5.22-5.28 (m, 1H, H-4)

^{13}C -NMR₇₅ (DMSO- d_6 / TMS):

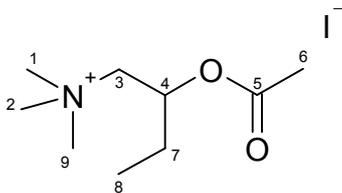
δ [ppm] = 10.79 (C-10), 15.83 (C-9), 18.96 (C-7), 21.52 (C-6), 51.50 (C-1), 51.11 (C-2), 65.39 (C-4), 65.84 (C-8), 66.20 (C-3), 169.88 (C-5)

MS (FAB+NBA-Matrix):

m/z (%) = 188 (100) [M-I]⁺

IR (KBr):

$\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3014, 2974, 2926 (C-H Val.), 1742 (C=O), 1484, 1362 (C-H Def.), 1231 (C-O Val.), 1040 (C-N Val.)

Versuch 32: *rac*-1-[2-(Acetoxy)-butyl]-*N,N,N*-trimethylammoniumiodid (39)

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Quarternierung mit MeI

Ansatz: 0.50 g (3.1 mmol) *rac*-Essigsäure-1-(*N,N*-dimethylamino)-2-butylester in
5 ml Aceton p.A.
0.67 g (4.7 mmol) Methyljodid

$C_9H_{20}NO_2I$ (M = 301.17 g/mol)

Ausbeute: 0.67 g (72% d.Th.)

Smp.: 148-149 °C

Lit. ^[138] 150-152 °C

 1H -NMR₃₀₀ (DMSO- d_6 / TMS):

δ [ppm] = 0.90 (t, 3H, J = 7.5 Hz, H-8), 1.46-1.70 (m, 2H, H-7), 2.06 (s, 3H, H-6), 2.25 (s, 9H, H-1, H-2, H-9), 2.30-2.46 (m, 2H, H-3), 4.89-5.01 (m, 1H, H-4)

 ^{13}C -NMR₇₅ (DMSO- d_6 / TMS):

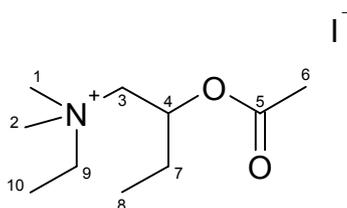
δ [ppm] = 8.98 (C-8), 21.40 (C-6), 26.15 (C-7), 53.46 (C-1, C-2, C-9), 67.24 (C-3), 69.18 (C-4), 170.27 (C-5)

MS (FAB+NBA-Matrix):

m/z (%) = 475 (4) $[2M-I]^+$, 174 (100) $[M-I]^+$

IR (KBr):

$\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3004, 2973 (C-H Val.), 1744 (C=O), 1488, 1463, 1364 (C-H Def.), 1230 (C-O Val.), 1075, 1028 (C-N Val.)

Versuch 33: *rac*-1-[2-(Acetoxy)-butyl]-*N*-ethyl-*N,N*-dimethyl-ammoniumiodid (40)

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Quarternierung mit Etl

Ansatz: 0.70 g (4.4 mmol) *rac*-Essigsäure-1-(*N,N*-dimethylamino)-2-butylester in
7 ml Aceton p.A.

1.03 g (6.6 mmol) Ethyliodid

$C_{10}H_{22}NO_2I$ (M = 315.21 g/mol)

Ausbeute: 0.14 g (10 % d.Th.)

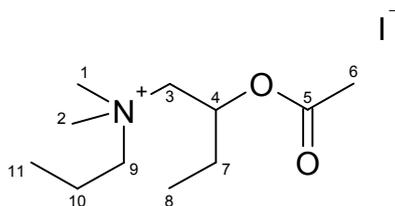
wurde als Öl isoliert

1H -NMR₃₀₀ (DMSO- d_6 / TMS):

δ [ppm] = 0.87 (t, 3H, J = 7.4 Hz, H-8), 1.24-1.31 (t, 3H, J = 7.3 Hz, H-10) 1.51-1.71 (m, 2H, H-7), 2.10 (s, 3H, H-6), 3.05 (s, 6H, H-1, H-2), 3.40 (q, 2H, J = 7.3 Hz, H-9), 3.61-3.77 (m, 2H, H-3), 5.16-5.25 (m, 1H, H-4)

^{13}C -NMR₇₅ (DMSO- d_6 / TMS):

δ [ppm] = 8.29 (C-10), 8.99 (C-8), 21.34 (C-6), 26.26 (C-7), 50.64 (C-1, C-2), 60.23 (C-9), 64.71 (C-3), 68.94 (C-4), 168.78 (C-5)

Versuch 34: *rac*-1-[2-(Acetoxy)-butyl]-*N,N*-dimethyl-*N*-propyl-ammoniumiodid (41)

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Quarternierung mit PrI

Ansatz: 0.70 g (4.4 mmol) *rac*-Essigsäure-1-(*N,N*-dimethylamino)-2-butylester in
7 ml Aceton p.A.
1.12 g (6.6 mmol) Propyliodid

$C_{11}H_{24}NO_2I$ (M = 329.22 g/mol)

Ausbeute: 0.75 g (52% d.Th.)

Smp.: 73-74°C

Elementaranalyse: C (ber.): 40.13% H (ber.): 7.35% N (ber.): 4.25%
C (gef.): 40.10% H (gef.): 7.38% N (gef.): 4.21%

 1H -NMR₃₀₀ (DMSO- d_6 / TMS):

δ [ppm] = 1.00 (t, 3H, J = 7.4 Hz, H-8), 1.29 (t, 3H, J = 7.2 Hz, H-11) 1.70-1.99 (m, 6H, H-7, H-9, H-10), 2.07 (s, 3H, H-6), 3.46 (s, 3H, H-1), 3.48 (s, 3H, H-2), 3.53-3.86 (m, 2H, H-3), 5.35-5.46 (m, 1H, H-4)

 ^{13}C -NMR₇₅ (DMSO- d_6 / TMS):

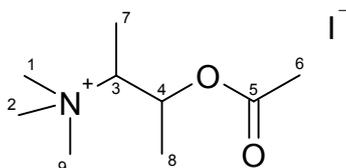
δ [ppm] = 8.97 (C-8), 10.79 (C-11), 15.85 (C-7), 21.36 (C-6), 26.25 (C-10), 51.05 (C-1, C-2), 65.21 (C-3), 65.95 (C-9), 69.00 (C-4), 170.21 (C-5)

MS (EI / 70eV):

m/z (%) = 187 (3) $[M-I-CH_3]^+$, 142 (17), 86 (100), 58 (14), 44 (23)

IR (KBr):

$\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3003, 2974 (C-H Val.), 1737 (C=O), 1471, 1362 (C-H Def.), 1239 (C-O Val.), 1021 (C-N Val.)

Versuch 35: *rac*-3-[2-(Acetoxy)-butyl]-*N,N,N*-trimethylammoniumiodid (42)

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Quarternierung mit MeI

Ansatz: 0.19 g (1.2 mmol) *rac*-Essigsäure-3-(*N,N*-dimethylamino)-2-butylester in
2 ml Aceton p.A.
0.25 g (1.8 mmol) Methyliodid

$C_9H_{20}NO_2I$ (M = 301.17 g/mol)

Ausbeute: 0.14 g (39% d.Th.)

Smp.: 107-108°C

Lit. ^[59] 107-110°C

 1H -NMR₃₀₀ (DMSO- d_6 / TMS):

δ [ppm] = 1.26 (d, 3H, J = 6.4 Hz, H-7), 1.34 (d, 3H, J = 6.9 Hz, H-8), 2.07 (s, 3H, H-6), 3.09 (s, 9H, H-1, H-2, H-9), 3.67-3.80 (m, 1H, H-3), 5.34-5.40 (m, 1H, H-4)

 ^{13}C -NMR₇₅ (DMSO- d_6 / TMS):

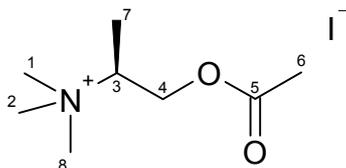
δ [ppm] = 10.36 (C-8), 17.22 (C-7), 21.36 (C-6), 51.80 (C-1, C-2, C-9), 67.50 (C-3), 71.87 (C-4), 171.85 (C-5)

MS (FAB+NBA-Matrix):

m/z (%) = 174 (100) $[M-I]^+$

IR (KBr):

$\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3003, 2949 (C-H Val.), 1743 (C=O), 1478, 1442, 1373 (C-H Def.), 1248 (C-O Val.), 1088, 1021 (C-N Val.)

Versuch 36: (S)-2-[1-(Acetoxy)-propyl]-N,N,N-trimethylammoniumiodid (**S-27**)

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Quarternierung mit Mel

Ansatz: 0.50 g (3.4 mmol) (S)-Essigsäure-2-(N,N-dimethylamino)propylester in
5 ml Aceton p.A.
0.73 g (5.2 mmol) Ethyliodid

$C_8H_{18}NO_2I$ (M = 287.14 g/mol)

Ausbeute: 0.80 g (82% d.Th.)

Smp.: 107-108°C

Lit. ^[59] 106-110°C

Elementaranalyse: C (ber.): 33.46% H (ber.): 6.32% N (ber.): 4.88%
C (gef.): 33.52% H (gef.): 6.32% N (gef.): 4.83%

 1H -NMR₃₀₀ (DMSO- d_6 / TMS):

δ [ppm] = 1.38 (d, 3H, J = 6.9 Hz, H-7), 2.10 (s, 3H, H-6), 3.10 (s, 9H, H-1, H-2, H-8),
3.79-3.87 (m, 1H, H-3), 4.34-4.41 (m, 2H, H-4)

MS (FAB+NBA-Matrix):

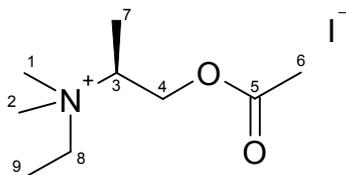
m/z (%) = 160 (100) $[M-I]^+$

IR (KBr):

$\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3015, 2997, 2950 (C-H Val.), 1747 (C=O), 1481, 1450, 1382 (C-H Def.),
1248 (C-O Val.), 1049, 1022 (C-N Val.)

Versuch 37: (S)-2-[1-(Acetoxy)-propyl]-N-ethyl-N,N-dimethyl-ammoniumiodid

(S-28)



Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Quarternierung mit Etl

Ansatz: 0.20 g (1.4 mmol) (S)-Essigsäure-2-(N,N-dimethylamino)propylester in
2 ml Aceton p.A.

0.33 g (2.1 mmol) Ethyliodid

$C_9H_{20}NO_2I$ (M = 301.17 g/mol)

Ausbeute: 0.31g (75% d.Th.)

Smp.: 89-91°C

Lit. ^[59] 90-91°C

1H -NMR₃₀₀ (DMSO-d₆ / TMS):

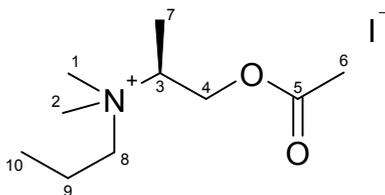
δ [ppm] = 1.27 (t, 3H, J = 7.1 Hz, H-9), 1.37 (d, 3H, J = 6.8 Hz, H-7), 2.10 (s, 3H, H-6), 3.01 (s, 3H, H-1), 3.04 (s, 3H, H-2), 3.43 (q, 2H, J = 7.2 Hz, H-8), 3.80-3.88 (m, 1H, H-3), 4.45 (dq, 2H, 3J = 19.3 Hz, 4J = 4.5 Hz, H-4)

MS (FAB+NBA-Matrix):

m/z (%) = 174 (100) [M-I]⁺

IR (KBr):

$\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2987, 2946 (C-H Val.), 1747 (C=O), 1458, 1397 (C-H Def.), 1241 (C-O Val.), 1036 (C-N Val.)

Versuch 38: (S)-2-[1-(Acetoxy)-propyl]-N,N-dimethyl-N-propyl-ammoniumiodid**(S-29)**

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Quarternierung mit PrI

Ansatz: 0.20 g (1.4 mmol) (S)-Essigsäure-2-(N,N-dimethylamino)propylester in
2 ml Aceton p.A.
0.33 g (2.1 mmol) Propyliodid

$C_{10}H_{22}NO_2I$ (M = 329.22 g/mol)

Ausbeute: 0.25 g (55% d.Th.)

Smp.: 108-109°C

 1H -NMR₃₀₀ (DMSO-d₆ / TMS):

δ [ppm] = 0.93 (t, 3H, J = 7.3 Hz, H-10), 1.37 (d, 3H, J = 6.7 Hz, H-7), 1.70-1.74 (m, 2H, H-9), 2.10 (s, 3H, H-6), 3.02 (s, 3H, H-1), 3.05 (s, 3H, H-2), 3.32 (m, 2H, H-8), 3.79-3.86 (m, 1H, H-3), 4.37 (dq, 2H, 3J = 14.8 Hz, 4J = 4.4 Hz, H-4)

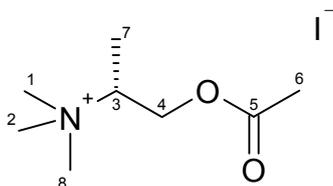
MS (FAB+NBA-Matrix):

m/z (%) = 188 (100) [M-I]⁺

IR (KBr):

$\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3005, 2973, 2880 (C-H Val.), 1747 (C=O), 1481, 1398, 1364 (C-H Def.), 1241 (C-O Val.), 1040 (C-N Val.)

Versuch 39: (*R*)-2-[1-(Acetoxy)-propyl]-*N,N,N*-trimethylammoniumiodid (**R-27**)



Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Quarternierung mit Mel

Ansatz: 0.30 g (2.1 mmol) (*R*)-Essigsäure-2-(*N,N*-dimethylamino)propylester in
10 ml Aceton p.A.
0.44 g (3.1 mmol) Methyliodid

Ausbeute: C₈H₁₈NO₂I (M = 287.14 g/mol) 0.43 g (72% d.Th.)
Smp.: 107-109°C Lit. [59] 108°C

Elementaranalyse: C (ber.): 33.46% H (ber.): 6.32% N (ber.): 4.88%
C (gef.): 33.61% H (gef.): 6.31% N (gef.): 4.87%

¹H-NMR₃₀₀ (DMSO-d₆ / TMS):

δ [ppm] = 1.38 (d, 3H, J = 6.8 Hz, H-7), 2.10 (s, 3H, H-6), 3.10 (s, 9H, H-1, H-2, H-8),
3.79-3.87 (m, 1H, H-3), 4.34-4.39 (m, 2H, H-4)

MS (FAB+NBA-Matrix):

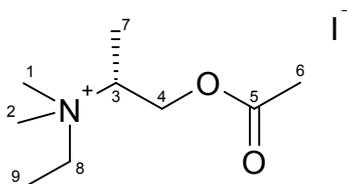
m/z (%) = 160 (100) [M-I]⁺

IR (KBr):

$\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2997 (C-H Val.), 1747 (C=O), 1481, 1451, 1382 (C-H Def.), 1248 (C-O Val.), 1049, 1022 (C-N Val.)

Versuch 40: (*R*)-2-[1-(Acetoxy)-propyl]-*N*-ethyl-*N,N*-dimethyl-ammoniumiodid

(*R*-28)



Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Quarternierung mit Etl

Ansatz: 0.20 g (1.4 mmol) (*R*)-Essigsäure-2-(*N,N*-dimethylamino)propylester in
2 ml Aceton p.A.
0.33 g (2.1 mmol) Ethyliodid

$C_9H_{20}NO_2I$ (M = 287.14 g/mol)

Ausbeute: 0.26 g (66% d.Th.)

1H -NMR₃₀₀ (DMSO- d_6 / TMS):

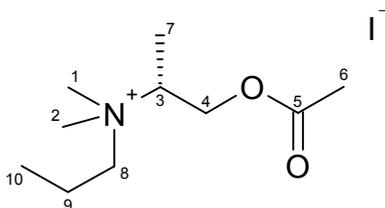
δ [ppm] = 1.27 (t, 3H, J = 7.2 Hz, H-9), 1.37 (d, 3H, J = 6.8 Hz, H-7), 2.10 (s, 3H, H-6), 3.01 (s, 3H, H-1), 3.03 (s, 3H, H-2), 3.44 (q, 2H, J = 7.2 Hz, H-8), 3.82-3.88 (m, 1H, H-3), 4.37 (dq, 2H, 3J = 14.9 Hz, 4J = 4.5 Hz, H-4)

MS (FAB+NBA-Matrix):

m/z (%) = 174 (100) $[M-I]^+$,

IR (KBr):

$\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2946 (C-H Val.), 1747 (C=O), 1463, 1397, 1380 (C-H Def.), 1239 (C-O Val.), 1036 (C-N Val.)

Versuch 41: (*R*)-2-[1-(Acetoxy)-propyl]-*N,N*-dimethyl-*N*-propyl-ammoniumiodid**(R-29)**

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Quarternierung mit PrI

Ansatz: 0.17 g (1.2 mmol) (*R*)-Essigsäure-2-(*N,N*-dimethylamino)propylester in
2 ml Aceton p.A.

0.31 g (1.8 mmol) Propyliodid

$C_{10}H_{22}NO_2I$ ($M = 329.22$ g/mol)

Ausbeute: 0.12 g (31% d.Th.)

 1H -NMR₃₀₀ (DMSO- d_6 / TMS):

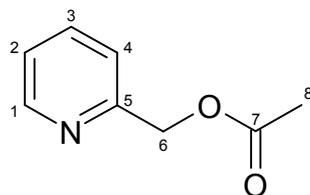
δ [ppm] = 0.93 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, H-10), 1.37 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz, H-7), 1.69-1.74 (m, 2H, H-9), 2.10 (s, 3H, H-6), 3.02 (s, 3H, H-1), 3.05 (s, 3H, H-2), 3.32 (m, 2H, H-8), 3.78-3.89 (m, 1H, H-3), 4.37 (dq, 2H, $^3J = 15.5$ Hz, $^4J = 4.5$ Hz, H-4)

MS (FAB+NBA-Matrix):

m/z (%) = 188 (100) $[M-I]^+$

IR (KBr):

$\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3003, 2974 (C-H Val.), 1747 (C=O), 1479, 1387 (C-H Def.), 1238 (C-O Val.), 1036 (C-N Val.)

Versuch 42: 2-Acetoxymethylpyridin (45)

In einem 100 ml Zweihalskolben mit Tropftrichter und Rückflußkühler werden 16 ml Acetanhydrid vorgelegt und im Ölbad auf 50-55°C erhitzt. Sodann werden 10.0 g (92 mmol) 2-Pyridin-N-oxid tropfenweise zugegeben und 20 min zum Rückfluß erhitzt. Anschließend wird im Wasserstrahlvakuum destilliert.



Ausbeute: 9.6 g (63 % d.Th.)

Sdp.: 118°C / 22 mbar

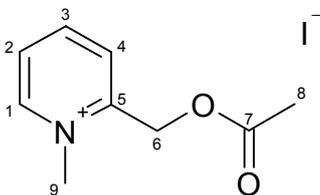
Lit. [62] 111-112°C / 15 Torr

n_D (20°C): 1.4952

Lit. [63] 1.4969

¹H-NMR₃₀₀ (CDCl₃ / TMS): [139]

δ [ppm] = 2.12 (s, 3H, H-8), 5.19 (s, 2H, H-6), 7.13-7.32 (m, 2H, H-2, H-4) 7.66 (dd, 1H, ³J = 6.0 Hz, ⁴J = 1.8 Hz, H-3), 8.57 (dd, 1H, ³J = 4.9 Hz, ⁴J = 2.1 Hz, H-1)

Versuch 43: 2-Acetoxymethyl-1-methylpyridiniumiodid (46)

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Quarternierung mit MeI

Ansatz: 8.5 g (0.051 mol) 2-Acetoxymethylpyridin in 10 ml Aceton p.A.
22.0 g (0.150 mol) Methyliodid

Es wird aus Methanol umkristallisiert.

	$C_9H_{12}NO_2I$	(M = 293.10 g/mol)	
Ausbeute:	13.4 g	(86% d.Th.)	
Smp.:	156°C		Lit. ^[60] 160-161°C Lit. ^[140] 154-155°C

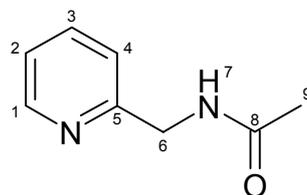
1H -NMR₃₀₀ (DMSO- d_6 / TMS):

δ [ppm] = 2.22 (s, 3H, H-8), 4.32 (s, 3H, H-9), 5.55 (s, 2H, H-6), 8.11 (dd, 1H, J = 6.2 Hz, J = 1.7 Hz, H-4) 8.18 (d, 1H, J = 8.0 Hz, H-2), 8.62 (dd, 1H, J = 7.8 Hz, J = 1.9 Hz, H-3), 9.08 (d, 1H, J = 6.1 Hz, H-1)

IR (KBr):

$\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3036, 3000 (C-H_{aryl}), 2964, 29243 (C-H Val.), 1751 (C=O), 1633, 1584 (Ringschwingung), 1513, 1424 (C-H Def.), 1238 (C-N Val. aromatisch), 1063 (C-O Val.), 761 (4 benachbarte C-H_{aryl})

Versuch 44: 2-(Acetylaminomethyl)-pyridin (**50**) ^[139]

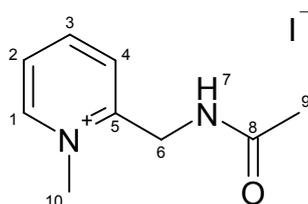


In einem 50 ml 2-Halskolben mit Rückflußkühler und Tropftrichter werden 5.0 g (0.046 mol) 2-Aminomethylpyridin vorgelegt und im Eisbad gekühlt. Sodann werden langsam 8.5 g (0.083 mol) Acetanhydrid hinzugegeben und noch 1 h bei RT gerührt. Die Lösung wird auf Wasser gegeben und 3x mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand im Ölpumpenvakuum destilliert. Die Kristallisation erfolgte über Nacht im Kühlschrank, man erhält einen weißen Feststoff.

	$C_8H_{10}N_2O$	(M = 141.11 g/mol)	
Ausbeute:	2.8 g	(43% d.Th.)	
Sdp.:	138°C / 0.6 mbar		Lit. ^[141] 98-100°C / 0.05 Torr

$^1\text{H-NMR}_{300}$ (CDCl_3 / TMS):

δ [ppm] = 2.01 (s, 3H, H-9), 4.48 (d, 2H, $J = 5.2$ Hz, H-6), 7.11-7.30 (m, 2H, H-2, H-4), 7.18-7.42 (sbr, 1H, H-7), 7.63 (dd, 1 H, $J = 7.7$ Hz, $J = 1.8$ Hz, H-3), 8.47 (ddd, 1H, $J = 7.6$ Hz, $J = 1.7$ Hz, $J = 0.9$ Hz, H-1)

Versuch 45: 2-(Acetylaminoethyl)-1-methylpyridiniumiodid (55)

In einem 100 ml 2-Halskolben wird eine Lösung aus 1.0 g (7.1 mmol) 2-Acetylaminoethylpyridin und 15 ml Aceton p.A. vorgelegt und unter Eiskühlung mit einer Lösung aus 2.1 g (0.015 mol) Methyljodid und 2 ml Aceton p.A. versetzt. Nach beendeter Zugabe wird noch 2 h zum Rückfluß erhitzt. Es fällt ein weißer Feststoff aus, dieser wird nach der Filtration mit Diethylether gewaschen.

$\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}_2\text{OI}$ (M = 283.05 g/mol)

Ausbeute: 1.6 g (80% d.Th.)

Smp.: 174-175°C

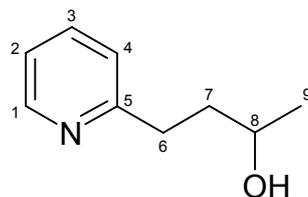
Lit. ^[142] 175-178°C

 $^1\text{H-NMR}_{300}$ (DMSO-d_6 / TMS):

δ [ppm] = 2.00 (s, 3H, H-9), 4.31 (s, 3H, H-10), 4.68 (d, 2H, $J = 5.7$ Hz, H-6), 7.94 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, H-4), 8.02 (dd, 1H, $^3J = 7.6$ Hz, $^4J = 1.3$ Hz, H-2), 8.54 (dd, 1H, $^3J = 7.9$ Hz, $^4J = 1.3$ Hz, H-3), 8.79 (d, 1H, $J = 5.5$ Hz, H-7), 9.00 (d, 1H, $J = 6.7$ Hz, H-1)

IR (KBr):

$\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3243 (N-H Val. in sek. Amid.), 3076, 3043 (C-H_{aryl}), 2912 (C-H Val.), 1677 (C=O), 1634, 1538 (Ringschwingung), 1516, 1454 (C-H Def.), 1286 ($\text{C-N Val. aromatisch}$), 1180, 1063 (C-O Val.), 783 (4 benachbarte C-H_{aryl})

Versuch 46: 4-(2-Pyridyl)-2-butanol (**60**)

In einem 1l 3-Halskolben mit Tropftrichter und Kältethermometer wird unter Argonatmosphäre 14.9 g (0.160 mol) 2-Methylpyridin vorgelegt und in 200 ml trockenem Diethylether gelöst. Es wird im Eisbad gekühlt und anschließend langsam eine Lösung aus 100 ml BuLi (1.6 M in Hexan) und 50 ml trockenem Diethylether zugetropft (ca. 10 ml / 5 min). Der Kolben wird nun im Aceton / Trockeneisbad auf -50°C gekühlt, und sodann eine Lösung aus 9.3 g (0.160 mol) Epoxypropan in 100 ml Diethylether zugetropft. Es wird für 1 h in der Kälte gerührt und anschließend das Bad entfernt, danach wird noch 24 h bei RT weitergerührt. Die Lösung färbt sich himbeer-rot. Es werden 50 ml dest. Wasser hinzugetropft, die Etherphase abdekantiert und der Rückstand noch 2x mit Diethylether gewaschen. Die vereinigten Etherphasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand im Wasserstrahlvakuum destilliert. Man erhält ein schwach gelbes Öl.

$\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}$ (M = 151.21 g/mol)

Ausbeute: 19.2 g (79% d.Th.)

Sdp.: 93°C / 0.2 mbar

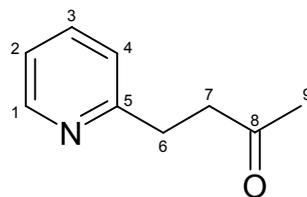
Lit. ^[68] $82-85^{\circ}\text{C}$ / 0.4 Torr

 $^1\text{H-NMR}_{300}$ (DMSO- d_6 / TMS):

δ [ppm] = 1.22 (d, 3H, J = 2.4 Hz, H-9), 2.78- 2.96 (m, 2H, H-7), 2.94 (t, 2H, J = 2.4 Hz, H-6), 3.81-3.91 (m, 1H, H-8), 4.82-5.11 (sbr, 1H, -OH), 7.09 (ddd, 1H, J = 2.1 Hz, J = 0.9 Hz, H-2), 7.17 (d, 1H, J = 2.2 Hz, H-4), 7.69 (ddd, 1H, J = 2.2 Hz, J = 0.9 Hz, H-3), 8.79 (dd, 1H, J = 2.2 Hz, J = 0.9 Hz, H-1)

IR (KBr):

$\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3354 (O-H Val.), 2965, 2928 (C-H Val.), 1595, 1570 (Ringschwingung), 1477, 1435 (C-H Def.), 1373 (CH_3 sym. Def.), 1130 (C-O Val.), 755 (4 benachbarte C- H_{aryl})

Versuch 47: 4-(2-Pyridyl)-2-butanon **(61)**

In einem 250 ml 2-Halskolben werden 2.3 g (0.015 mol) 4-(2-Pyridyl)-2-butanol in 45 ml Eisessig vorgelegt und eine Lösung aus 2.1 g (0.021 mol) Chrom-(III)-oxid und 8 ml dest. Wasser zugetropft. Es wird für 4 $\frac{1}{2}$ h bei 50-65°C gerührt. Anschließend wird im Eisbad gekühlt, mit ca. 150 ml dest. Wasser versetzt und solange festes NaOH zugegeben bis die Lösung deutlich alkalisch reagiert. Es wird mit Diethylether extrahiert und die vereinigten Etherphasen über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird abrotiert und der Rückstand destilliert. Zur Reinigung wird das Destillat mit Aceton (R_f=0.8) über Kieselgel eluiert.

C₉H₁₁NO (M = 149.19 g/mol)

Ausbeute: 1.1 g (48% d.Th.)

Sdp.: 72-74°C / 0.2 mbar

Lit. ^[143] 118°C / 14 Torr

¹H-NMR₃₀₀ (CDCl₃/ TMS): ^[74]

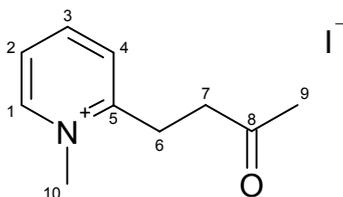
δ [ppm] = 2.06 (s, 3H, H-9), 2.79- 3.00 (m, 4H, H-6, H-7), 6.95-7.09 (m, 2H, H-2, H-4), 7.40 (ddd, 1H, J = 2.2 Hz, J = 0.9 Hz, H-3), 8.39 (dd, 1H, J = 2.2 Hz, J = 0.9 Hz, H-1)

MS (EI / 70eV):

m/z (%) = 149 (1) [M⁺], 134 (53), 106 (100), 79 (14), 78 (20), 51 (10), 43 (28)

IR (KBr):

$\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3063 (C-H_{aryl}), 2963, 2926 (C-H Val.), 1715 (C=O), 1593, 1569 (Ring-schwingung), 1476, 1436 (C-H Def.), 1367 (CH₃ sym. Def.), 750 (4 benachbarte C-H_{aryl})

Versuch 48: 1-Methyl-2-(butyl-3-oxo)pyridiniumiodid **(62)**

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Quarternierung mit Mel:

Ansatz: 0.15 g (1.1 mmol) 4-(2-Pyridyl)-2-butanon in 3 ml Aceton p.A.
0.21 g (1.5 mmol) Methyliodid

$C_{10}H_{14}NOI$ (M = 291.13 g/mol)

Ausbeute: 0.12 g (41% d.Th.)

Smp.: 94-96°C

 1H -NMR₃₀₀ (DMSO- d_6 / TMS):

δ [ppm] = 2.19 (s, 3H, H-9), 3.08-3.28 (m, 4H, H-6-7), 4.32 (s, 3H, H-10), 7.93-8.01 (m, 2H, H-2, H-4), 8.50 (ddd, 1H, J = 6.8 Hz, J = 1.9 Hz, H-3), 8.99 (dd, 1H, J = 6.1 Hz, J = 1.8 Hz, H-1)

 ^{13}C -NMR₇₅ (DMSO- d_6 / TMS):

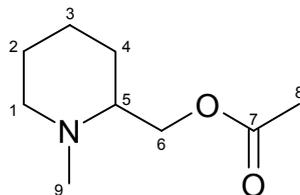
δ [ppm] = 27.08 (C-9), 30.65 (C-6), 40.03 (C-7), 46.48 (C-10), 126.19 (C-2), 128.84 (C-4), 145.91 (C-3), 147.40 (C-1), 159.01 (C-5), 207.32 (C-8)

MS (FAB+NBA-Matrix):

m/z (%) = 164 (100) $[M-I]^+$

IR (KBr):

$\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3067 (C-H_{aryl}), 2996, 2884 (C-H Val.), 2361 (C-N_{quaterniert}), 1712 (C=O), 1626, 1574 (Ringschwingung), 1505, 1449 (C-H Def.), 1353 (CH₃ sym. Def.), 792 (4 benachbarte C-H_{aryl})

Versuch 49: *rac*-1-Methyl-2-acetoxymethylpiperidin (51)

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Acetylierung

Ansatz: 2.0 g (0.015 mol) *rac*-1-Methyl-2-hydroxymethylpiperidin
 12.3 g (0.120 mol) Acetanhydrid

$C_9H_{17}NO_2$ (M = 171.24 g/mol)

Ausbeute: 1.6 g (63% d.Th.)

Sdp.: 122°C / 36 mbar

 1H -NMR₃₀₀ (CDCl₃ / TMS):

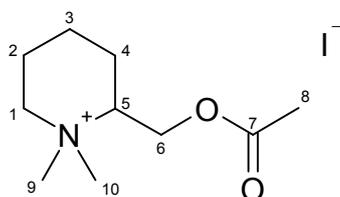
δ [ppm] = 1.21-1.75 (m, 7H, H-1-4), 2.00-2.11 (m, 1H, H), 2.04 (s, 3H, H-8), 2.27 (s, 3H, H-9), 2.78-2.85 (m, 1H, H-5), 4.08 (d, 2H, J = 4.2 Hz, H-6)

 ^{13}C -NMR₇₅ (CDCl₃ / TMS)

δ [ppm] = 22.51 (C-8), 23.44 (C-3), 24.48 (C-2), 27.88 (C-4), 42.09 (C-9), 56.41 (C-1), 63.04 (C-5), 65.06 (C-6), 171.12 (C-8)

MS (70eV):

m/z (%) = 171 (1) [M⁺], 110 (2), 98 (100), 70 (15), 60 (10), 45 (13), 43 (23), 32 (16)

Versuch 50: rac-2-Acetoxymethyl-1,1-dimethylpiperidiniumiodid (56)

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Quarternierung mit MeI

Ansatz: 1.0 g (5.8 mmol) *rac*-1-Methyl-2-acetoxymethylpiperidin in 10 ml Aceton
p.A.
1.2 g (8.8 mmol) Methyljodid

$C_{10}H_{20}NO_2I$ (M = 313.18 g/mol)

Ausbeute: 1.5 g (82% d.Th.)

Smp.: 147°C

Lit. [66] 145-146°C

1H -NMR₃₀₀ (DMSO- d_6 / TMS):

δ [ppm] = 1.43-1.91 (m, 6H, H-2-4), 2.09 (s, 3H, H-8), 3.05 (s, 3H, H-9), 3.23 (s, 3H, H-10), 3.37-3.58 (m, 2H, H-1), 3.68-3.79 (m, 1H, H-5), 4.34 (m, 2H, H-6)

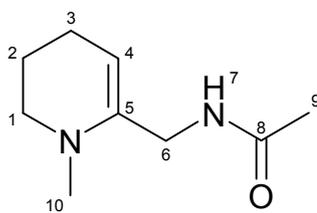
MS (FAB+NBA-Matrix):

m/z (%) = 499 (3) $[2M-I]^+$, 186 (100) $[M-I]^+$

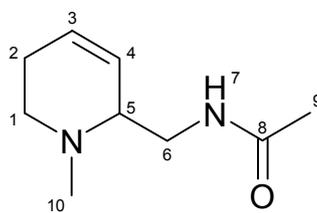
IR (KBr):

$\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3003, 2940 (C-H Val.), 1737 (C=O), 1492, 1438 (C-H Def.), 1397, 1369 (CH₃ sym. Def.), 1247 (C-O Val.)

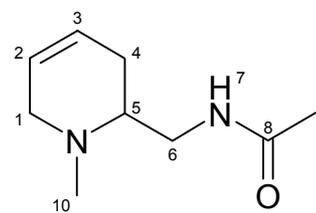
Versuch 51: 2-(Acetylaminomethyl)-1-methyl-1,4,5,6-tetrahydropyridin (a)
rac-2-(Acetylaminomethyl)-1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin (b)
rac-2-(Acetylaminomethyl)-1-methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin (c)
Isomerengemisch (63)



(a)



(b)

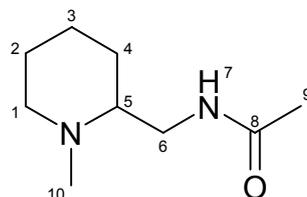


(c)

In einem 100 ml 2-Halskoben mit Rückflußkühler werden 5.0 g (0.018 mol) 2-(Acetylaminomethyl)-1-methylpyridiniumiodid (**55**) vorgelegt und in 25 ml dest. Wasser gelöst. Anschließend wird portionsweise 0.8 g (0.021 mol) NaBH₄ dazugegeben. Nach Beendigung der Reaktion wird die Lösung 20 min bei RT gerührt und danach mit einer 1N NaOH ein pH-Wert von 12 eingestellt, anschließend wird 4x mit Dichlormethan extrahiert. Nach Trocknung der vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

C₉H₁₆N₂O (M = 168.24 g/mol)

Ausbeute: 2.2 g (72% d.Th.) Isomerengemisch

Versuch 52: *rac*-2-(Acetylaminomethyl)-1-methyl-piperidin **(64)**

In einem 50 ml 1-Halskolben werden 1.50 g (8.9 mmol) des Isomerengemisches **(63)** in 15 ml Essigsäureethylester p.A. vorgelegt und 0.12 g Pd / C (10%) Hydrierkatalysator hinzugegeben und bei RT und Normaldruck hydriert. Nach ca. 5 h war die entsprechende Menge H₂ verbraucht. Es wurde filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach ca. 1 h beginnt das isolierte Öl zu kristallisieren.

C₉H₁₈N₂O (M = 170.26 g/mol)

Ausbeute: 0.5 g (33% d.Th.)

Smp.: 134-137°C

¹H-NMR₃₀₀ (CDCl₃/ TMS):

δ [ppm] = 1.12-1.35 (m, 2H, H-1-4), 1.40-1.68 (m, 4H, H-1-4), 1.83 (s, 3H, H-9), 1.85-2.15 (m, 2H, H-1-4), 2.19 (s, 3H, H-10), 2.70-2.78 (m, 1H, H-5), 2.94-3.07 (m, 1H, H-6), 3.25-3.32 (m, 1H, H-6), 7.64 (tbr, 1H, H-7)

¹³C-NMR₇₅ (CDCl₃/ TMS):

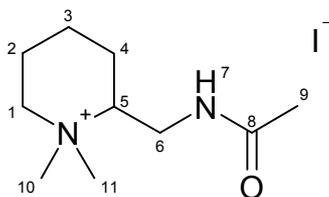
δ [ppm] = 23.12 (C-9), 24.13 (C-3), 25.54 (C-4), 29.28 (C-2), 41.59 (C-1), 42.73 (C-4), 56.92 (C-6), 61.83 (C-5), 170.74 (C-8)

MS (FAB+NBA-Matrix):

m/z (%) = 171 (100) [M+1]⁺, 169 (27), 98 (62), 70 (9)

IR (KBr):

$\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3290 (N-H Val. im Amid), 2934, 2857 (C-H Val.), 2791 (C-N Val.), 1653, 1558 (C=O), 1444, 1373 (C-H Def.), 1032 (C-N Val. tert. Amine)

Versuch 53: *rac*-2-Acetylaminomethyl-1,1-dimethyl-piperidiniumiodid (65)

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Quarternierung mit Mel

Ansatz: 0.31 g (1.8 mmol) *rac*-2-(Acetylaminomethyl)-1-methylpiperidin in 3 ml Aceton p.A.
0.38 g (2.7 mmol) Methyliodid

Das Produkt fällt nach zwei Tagen im Kühlschrank als weißer, hygroskopischer Feststoff aus.

$C_{10}H_{21}N_2OI$ (M = 312.20 g/mol)

Ausbeute: 0.42 g (75% d.Th.)

Smp.: 139-141°C

 1H -NMR₃₀₀ (DMSO- d_6 / TMS):

δ [ppm] = 1.37-1.83 (m, 6H, H-1-3), 1.88 (s, 3H, H-9), 2.97 (s, 3H, H-10), 2.99-3.13 (m, 1H, H-6), 3.20 (s, 3H, H-11), 3.23-3.55 (m, 3H, H-4, H-6), 3.66-3.78 (m, 1H, H-5), 8.21 (tbr, 1H, J = 5.7 Hz, H-7)

 ^{13}C -NMR₇₅ (DMSO- d_6 / TMS):

δ [ppm] = 20.04 (C-3), 21.43 (C-2), 22.89 (C-9), 24.31 (C-4), 38.11 (C-1), 42.77 (C-10), 53.68 (C-11), 65.27 (C-6), 70.24 (C-5), 170.21 (C-8)

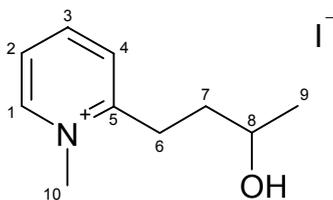
MS (FAB+NBA-Matrix):

m/z (%) = 185 (100) [M-I]⁺

IR (KBr):

$\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3254 (N-H Val. im Amid), 3038, 2953 (C-H Val.), 2782 (C-N Val.), 2360 (C-N_{quarterniert}), 1662, 1541 (C=O), 1474, 1451, 1371 (C-H Def.), 1288 (C-O Val.)

Versuch 54: 1-Methyl-2-(3-hydroxy-butyl)pyridiniumiodid **(66)**



Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Quarternierung mit Mel

Ansatz: 5.3 g (0.035 mol) 4-(2-Pyridyl)-2-butanol in 60 ml Aceton p.A.

10.0 g (0.070 mol) Methyljodid in 10 ml Aceton p.A.

$C_{10}H_{16}NOI$ (M = 283.15 g/mol)

Ausbeute: 8.7 g (88% d.Th.)

Smp.: 88-90°C

1H -NMR₃₀₀ (DMSO- d_6 / TMS):

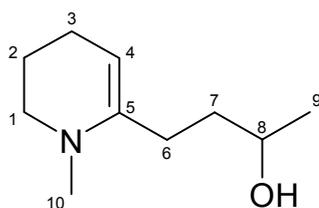
δ [ppm] = 1.17 (d, 3H, J = 6.2 Hz, H-9), 1.69-1.87 (m, 2H, H-6), 3.09-3.21 (m, 2H, H-7), 3.47-3.77 (m, 1H, H-8), 4.30 (s, 3H, H-10), 4.75 (d, 1H, J = 4.9 Hz, OH), 7.92-8.05 (m, 2H, H-2, H-4), 8.46-8.54 (t, 1H, J = 7.8 Hz, H-3), 8.97 (d, 1H, J = 6.0 Hz, H-1)

Versuch 55: 1-Methyl-2-(3-hydroxybutyl)-tetrahydro-1,4,5,6-pyridin (a)

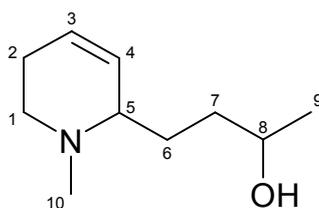
rac-1-Methyl-2-(3-hydroxybutyl)-tetrahydro-1,2,5,6-pyridin (b)

rac-1-Methyl-2-(3-hydroxybutyl)-tetrahydro-1,2,3,6-pyridin (c)

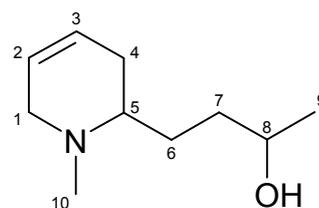
Isomeregemisch (67)



(a)



(b)



(c)

In einem 250 ml 2-Halskolben mit Rückflußkühler und Tropftrichter werden 8.7 g (0.031 mol) 1-Methyl-2-(3-hydroxybutyl)-pyridiniumiodid in 80 ml Methanol p.A. gelöst. Anschließend werden 1.5 g (0.041 mol) NaBH₄ portionsweise hinzugegeben. Nachdem die Reaktion zum Stillstand gelangt ist, wird noch 30 min bei RT weitergerührt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand in dest. Wasser aufgenommen und mehrfach mit Dichlormethan extrahiert. Es wird über Na₂SO₄ getrocknet, das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand im Ölpumpenvakuum destilliert.

C₁₀H₁₉NO (M = 169.28 g/mol)

Ausbeute: 3.0 g (60% d.Th.) Isomerengemisch

Sdp.: 87-89°C / 0.05 mbar

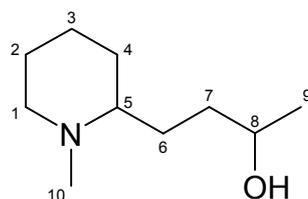
Im ¹H-NMR₃₀₀ (CDCl₃ / TMS) sowie im ¹³C-NMR₇₅ (CDCl₃ / TMS) Spektrum lassen sich aufgrund der Isomerenmischung keine eindeutigen Zuordnungen und Integrationen durchführen. Rein qualitativ läßt sich den Spektren jedoch entnehmen, daß keine aromatischen, sondern nunmehr olefinische Protonen (δ [ppm] = 5.3-5.8) im Molekül vorhanden sind, weiterhin ist die N-Me-Gruppe Hochfeld verschoben (δ [ppm] = 2.29-2.45), wie es bei tert. Aminen und nicht wie bei einem Pyridiniumsalz zu finden ist. Die Teilhydrierung wurde somit erfolgreich durchgeführt. IR und Massenspektrum bestätigen diese Aussage.

MS (FAB+NBA-Matrix):

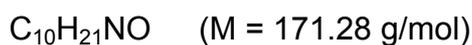
m/z (%) = 170 (100) [M+1]⁺, 168 (34), 96 (37)

IR (KBr):

$\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3383 (O-H Val.), 3031, 2925 (C-H Val.), 2784 (N-CH₃ Val.), 1455, 1371, 1336 (C-H Def.), 1128, 1048 (C-O Val.), 657 (C=C Def.)

Versuch 56: *rac*-1-Methyl-2-(3-hydroxybutyl)piperidin (68)

In einem 50 ml 1-Halskolben werden 2.0 g (0.012 mol) des Isomerengemisches **67** in 25 ml Essigsäureethylester p.A. gelöst und ca. 220 mg Pd / C (10%) Hydrierkatalysator hinzugegeben. Die Hydrierung wird bei Normaldruck und RT durchgeführt. Nachdem die entsprechende Menge H₂ verbraucht ist, wird der Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.



Ausbeute: 1.7 g (83% d.Th.)

¹H-NMR₃₀₀ (CDCl₃ / TMS):

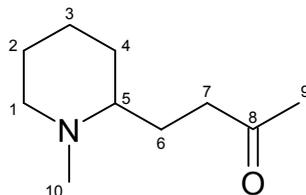
δ [ppm] = 1.17 (d, 3H, J = 6.3 Hz, H-9), 1.22-1.79 (m, 10H, H-1-4, H-7), 1.83-2.21 (m, 2H, H-6), 2.29 (s, 3H, H-10), 2.83-2.94 (m, 1H, H-5), 3.69-3.78 (m, 1H, H-8)

¹³C-NMR₇₅ (CDCl₃ / TMS):

δ [ppm] = 20.06 (C-9), 22.85 (C-3), 29.66 (C-2), 33.30 (C-7), 34.75 (C-4) 36.86 (C-1), 41.78 (C-10), 54.34 (C-5), 61.68 (C-6), 66.48 (C-8)

MS (EI / 70eV):

m/z (%) = 171 (1) [M⁺], 169 (5), 154 (5), 127 (6), 114 (9), 98 (100), 84 (2), 70 (9), 55 (6), 44 (10), 32 (17)

Versuch 57: *rac*-1-Methyl-2-(butyl-3-oxo)piperidin (69)

In einem 250 ml 2-Halskolben werden 1.10 g (6.4 mmol) *rac*-1-Methyl-2-(3-hydroxybutyl)-piperidin in 30 ml Eisessig vorgelegt und eine Lösung aus 0.91 g (9.1 mmol) Chrom-(III)-oxid und 5 ml dest. Wasser zugetropft. Es wird für 4 $\frac{1}{2}$ h bei 50-65°C gerührt. Anschließend wird im Eisbad gekühlt, mit ca. 100 ml dest Wasser versetzt und solange festes NaOH zugegeben bis die Lösung deutlich alkalisch reagiert. Es wird mit Diethylether extrahiert und die vereinigten Etherphasen über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird abrotiert und der Rückstand destilliert. Zur Reinigung wird das Destillat mit Essigsäureethylester (R_f=0.3) über Kieselgel eluiert. Man erhält ein blaß gelbes Öl.

C₁₀H₁₉NO (M = 169.29 g/mol)

Ausbeute: 0.44 g (41% d.Th.)

¹H-NMR₃₀₀ (CDCl₃ / TMS):

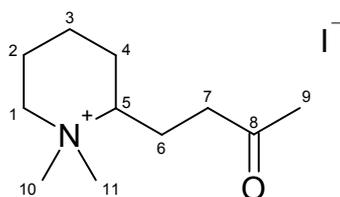
δ [ppm] = 1.19-1.25 (m, 2H, H-3), 1.28-1.60 (m, 3H, H-2, H-4), 1.61-1.92 (m, 4H, H-6, H-7), 1.98-2.11 (m, 1H, H-4), 2.14 (s, 3H, H-9), 2.22 (s, 3H, H-10), 2.34-2.60 (m, 2H, H-1), 2.77-2.87 (m, 1H, H-5)

MS (EI / 70eV):

m/z (%) = 169 (1) [M⁺], 149 (0.4), 134 (10), 106 (28), 98 (100), 78, (4), 70 (9), 55 (5), 43 (16), 32 (21)

IR (KBr):

$\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2961 (C-H Val.), 1711 (C=O), 1431, 1364, (C-H Def.), 1103, 1028 (C-O Val.), 924 (C-N Val.)

Versuch 58: *rac*-1,1-Dimethyl-2-(butyl-3-oxo)-piperidiniumiodid (70)

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Quarternierung mit Mel

Ansatz: 0.24 g (1.4 mmol) *rac*-1-Methyl-2-(butyl-3-oxo)-piperidin in 5 ml Aceton p.A.

0.30 g (2.1 mmol) Methyljodid

$C_{11}H_{22}NOI$ (M = 313.22 g/mol)

Ausbeute: 0.15 g (34% d.Th.)

Elementaranalyse: C (ber.): 42.46% H (ber.): 7.13% N (ber.): 4.50%
C (gef.): 42.36% H (gef.): 7.18% N (gef.): 4.44%

 1H -NMR₃₀₀ (DMSO- d_6 / TMS):

δ [ppm] = 1.32-1.93 (m, 7H, H-1-4), 2.14 (s, 3H, H-9), 2.16-2.23 (m, 1H, H-4), 2.60-2.66 (m, 2H, H-7), 2.92 (s, 3H, H-10), 3.14 (s, 3H, H-11), 3.22-3.27 (m, 1H, H-6), 3.32-3.40 (m, 1H, H-6), 3.46-3.53 (m, 1H, H-5)

 ^{13}C -NMR₇₅ (DMSO- d_6 / TMS):

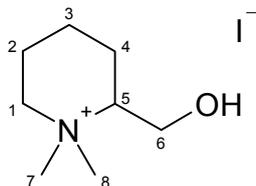
δ [ppm] = 19.63 (C-3), 21.25 (C-9), 22.00 (C-4), 24.56 (C-2), 29.67 (C-6), 41.62 (C-7), 52.91 (C-10, C-11), 64.55 (C-1), 70.42 (C-5), 207.07 (C-8)

MS (FAB+NBA-Matrix):

m/z (%) = 495 (2) $[2M-I]^+$, 184 (100) $[M-I]^+$

IR (KBr):

$\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3010, 2944 (C-H Val.), 2790 (N-CH₃ Val.), 1710 (C=O), 1467, 1421, 1373, (C-H Def.), 1175 (C-O Val.)

Versuch 59: *rac*-1,1-Dimethyl-2-hydroxymethyl-piperidiniumiodid **(52)** ^[66]

In einem 100 ml 2-Halskolben mit Rückflußkühler und Tropftrichter wird eine Lösung aus 30 ml Ethanol und 3.0g (0.023 mol) *rac*-1-Methyl-2-hydroxymethyl-piperidin vorgelegt. Anschließend wird eine Lösung aus 7,1 g (0.05 mol) Methyljodid und 10 ml Ethanol zugetropft. Es wird zum Sieden erhitzt. Nach ca. 5 min beginnt das Produkt auszufallen. Es wird noch 20 h bei RT weitergerührt und danach abfiltriert.

	$C_8H_{18}NOI$	(M = 272.14 g/mol)
Ausbeute:	7.1 g	(98 % d.Th.)
Smp.:	>250°C	

 1H -NMR₃₀₀ (DMSO- d_6 / TMS):

δ [ppm] = 1.42-1.87 (m, 6H, H-2-4), 2.99 (s, 3H, H-7), 3.18 (s, 3H, H-8), 3.37-3.47 (m, 2H, H-1), 3.68-3.79 (m, 2H, H-6), 5.38 (t, 1H, OH)

 ^{13}C -NMR₇₅ (DMSO- d_6 / TMS):

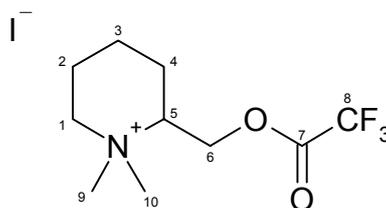
δ [ppm] = 20.08 (C-3), 21.51 (C-2), 23.10 (C-4), 43.84 (C-7), 54.34 (C-8), 59.57 (C-1), 65.44 (C-6), 72.00 (C-5)

MS (FAB+NBA-Matrix):

m/z (%) = 415 (2) [2M-I], 144 (100) [M-I]⁺

IR (KBr):

$\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3374 (O-H Val.), 2997, 2940, 2859 (C-H Val.), 1472, 1421 (C-H Def.), 1388 (CH₃ sym. Def.), 1253 (C-O Val.), 1041 (C-N Val.)

Versuch 60: *rac*-1,1-Dimethyl-2-(trifluoroacetoxyethyl)-piperidiniumiodid (57)

In einem 100 ml 2-Halskolben wird 1.0 g (0.004 mol) *rac*-1,1-Dimethyl-2-hydroxymethyl- piperidiniumiodid vorgelegt und unter Eiskühlung langsam 7.8 g (0.037 mol) Trifluoressigsäureanhydrid zugegeben. Nach Beendigung der Zugabe wird zum Sieden erhitzt. Die Temperatur wird für 1 h gehalten und anschließend noch 1 h bei RT gerührt. Nach Zugabe von 20 ml Diethylether tritt die Fällung des Produktes ein. Es wird filtriert und aus Ethanol umkristallisiert.

	$C_{10}H_{17}NO_2F_3I$	(M = 367.15 g/mol)
Ausbeute:	0.9 g	(66% d.Th.)
Smp.:	>250°C	

 1H -NMR₃₀₀ (DMSO- d_6 / TMS):

δ [ppm] = 1.41-1.89 (m, 6H, H-2-4), 3.02 (s, 3H, H-9), 3.19 (s, 3H, H-10), 3.34-3.51 (m, 2H, H-1), 3.64-3.72 (m, 1H, H-5), 4.23-4.43 (m, 2H, H-6)

 ^{19}F -NMR₅₀₀ (DMSO- d_6 / TMS):

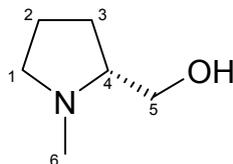
δ [ppm] = -74.92 (F-8)

MS (EI / 70eV):

m/z (%) = 171 (1) $[M-I-CF_3]^+$, 142 (8), 127 (9), 98 (100), 70 (24), 55(6), 42 (20), 32 (9)

IR (KBr):

$\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2941, 2844 (C-H Val.), 1774 (C=O), 1468 (C-H Def.), 1182 (C-F), 1044 (C-O Val.)

Versuch 61: (*R*)-1-Methyl-2-(hydroxymethyl)-pyrrolidin (**R-49**)

Allgemeine Arbeitsvorschrift Variante 1

Ansatz: 5 ml (0.051 mol) (*R*)-Prolinol in 1 ml dest. Wasser
 9.2 g (0.200 mol) Ameisensäure in 5 ml dest. Wasser
 2.3 g (0.076 mol) 36.5%ige Formaldehydlösung

$C_6H_{13}NO$ (M = 115.19 g/mol)

Ausbeute: 5.7 g (96% d.Th.)

Sdp.: 72-74°C / 17 mbar

Lit. ^[89] 56-57°C / 5 mm

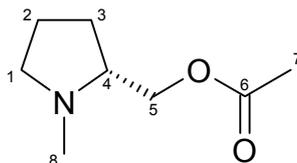
Lit. ^[144] 84-86°C / 30 Torr

1H -NMR₃₀₀ (CDCl₃ / TMS): ^[89] ^[145]

δ [ppm] = 1.61-1.89 (m, 4H, H-2 und H-3), 2.16-2.39 (m, 2H, H-1), 2.31 (s, 3H, H-6),
 2.99-3.12 (m, 1H, H-4), 3.39-3.61 (m, 2H, H-5)

MS (EI / 70 eV):

m/z (%) = 113 (2) [M⁺-2], 111 (7), 96 (4), 81 (100), 67 (19), 55 (44), 42 (69)

Versuch 62: (*R*)-1-Methyl-2-(acetoxymethyl)-pyrrolidin (**53**)

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Acetylierung

Ansatz: 4.0 g (0.035 mol) (*R*)-1-Methyl-prolinol
17.8 g (0.175 mol) Acetanhydrid

$C_8H_{15}NO_2$ (M = 157.21 g/mol)

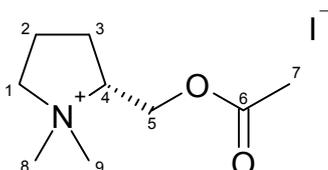
Ausbeute: 1.3 g (23% d.Th.)

Sdp.: 80°C / 18 mbar Lit. ^[146] 74°C / 11 Torr

1H -NMR₃₀₀ (CDCl₃ / TMS):

δ [ppm] = 1.78-2.05 (m, 4H, H-2, H-3), 2.08 (s, 3H, H-7), 2.19-2.46 (m, 2H, H-1), 2.41 (s, 3H, H-8), 3.05-3.13 (m, 1H, H-4), 3.99-4.15 (m, 2H, H-5)

Versuch 63: (*R*)-1,1-Dimethyl-2-(acetoxymethyl)-pyrrolidiniumiodid (**R-58**)



Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Quarternierung mit Mel

Ansatz: 0.30 g (1.9 mmol) (*R*)-1-Methyl-2-(acetoxymethyl)-pyrrolidin in 2 ml Aceton p.A.

0.41 g (2.9 mmol) Methyliodid

$C_9H_{18}NO_2I$ (M = 299.15 g/mol)

Ausbeute: 0.45 g (80% d.Th.)

Smp.: 123-125°C

1H -NMR₃₀₀ (DMSO-d₆ / TMS):

δ [ppm] = 1.88-2.05 (m, 3H, H-2 und H-3), 2.11 (s, 3H, H-7), 2.19-2.27 (m, 1H, H-3), 2.98 (s, 3H, H-8), 3.21 (s, 3H, H-9), 3.49-3.69 (m, 2H, H-1), 3.92-4.03 (m, 1H, H-4), 4.35-4.39 (m, 2H, H-5)

$^{13}\text{C-NMR}_{75}$ (DMSO- d_6 / TMS):

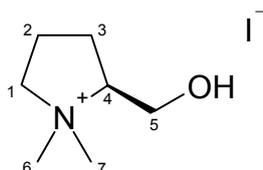
δ [ppm] = 19.45 (C-2), 20.94 (C-3), 24.31 (C-7), 45.31 (C-1), 52.28 (C-4), 60.29 (C-5), 67.16 (C-8), 72.61 (C-9), 170.16 (C-6)

MS (FAB+NBA-Matrix):

m/z (%) = 172 (100) [M^+]

IR (KBr):

$\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2988 (C-H Val.), 1742 (C=O), 1467, 1369 (C-H Def.), 1233, 1050 (C-O Val.)

Versuch 64: (S)-1,1-Dimethyl-2-(hydroxymethyl)-pyrrolidiniumiodid (**54**)

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Quarternierung mit MeI

Ansatz: 2.3 g (0.020 mol) (S)-1-Methyl-2-(hydroxymethyl)-pyrrolidin in 5 ml Aceton p.A.

5.7 g (0.040 mol) Methyljodid in 5 ml Aceton p.A.

$\text{C}_7\text{H}_{16}\text{NOI}$ (M = 257.08 g/mol)

Ausbeute: 4.9 g (95% d.Th.)

Smp.: >250°C

Lit. ^[89] 288-290°C

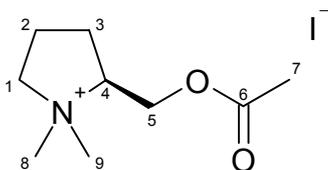
 $^1\text{H-NMR}_{300}$ (DMSO- d_6 / TMS):

δ [ppm] = 1.79-2.18 (m, 4H, H-2, H-3), 2.97 (s, 3H, H-6), 3.21 (s, 3H, H-7), 3.50-3.75 (m, 5H, H-1, H-4, H-5), 5.42 (t, 1H, J = 5.0 Hz, OH)

IR (KBr):

$\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3288 (O-H Val.), 3004 (C-H Val.), 1464, 1411, 1378, (C-H Def.), 1060 (C-O Val.)

Versuch 65: (S)-1,1-Dimethyl-2-(acetoxymethyl)-pyrrolidiniumiodid (**S-58**)



Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Acetylierung

Ansatz: 4.5 g (0.018 mol) (S)-1,1-Dimethyl-2-(hydroxymethyl)-pyrrolidiniumiodid
5.5 g (0.054 mol) Acetanhydrid

$C_9H_{18}NO_2I$ (M = 299.15 g/mol)

Ausbeute: 3.9 g (76% d.Th.)

Smp.: 122-124°C

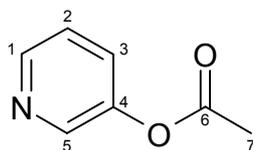
1H -NMR₃₀₀ (DMSO- d_6 / TMS):

δ [ppm] = 1.92-2.23 (m, 4H, H-2, H-3), 2.11 (s, 3H, H-7), 3.23 (s, 3H, H-8), 3.38 (s, 3H, H-9), 3.58-3.69 (m, 2H, H-1), 3.97-4.00 (m, 1H, H-4), 4.36-4.39 (m, 2H, H-5)

MS (FAB+NBA-Matrix):

m/z (%) = 172 (100) $[M-I]^+$

Versuch 66: 3-Acetoxypyridin (**75**)



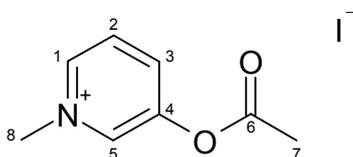
Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Acetylierung

Ansatz: 1.5 g (0.016 mol) 3-Hydroxypyridin
11.0 g (0.110 mol) Acetanhydrid

	$C_7H_7NO_2$	(M = 137.14 g/mol)	
Ausbeute:	1.1 g	(51% d.Th.)	
Sdp.:	102-106°C / 21 mbar		Lit. ^[147] 80°C / 10 Torr

 1H -NMR₃₀₀ (CDCl₃/ TMS):

δ [ppm] = 2.19 (s, 3H, H-7), 7.20 (dd, 1H, $^3J = 8.7$ Hz, $^4J = 6.0$ Hz, H-2), 7.36 (dd, 1H, $^3J = 8.6$ Hz, $^4J = 1.7$ Hz, H-3), 8.31 (m, 2H, H-1, H-5)

Versuch 67: 3-Acetoxy-1-methyl-piperidiniumiodid (80)

In einem 50 ml 1-Halskolben werden 3.0 g (0.013 mol) 1-Methyl-3-hydroxypiperidiniumiodid vorgelegt, mit 13.3 g (0.13 mol) Acetanhydrid versetzt und zum Sieden erhitzt. Nachdem alles Edukt in Lösung gegangen ist, wird noch für weitere 30 min im heißen Ölbad gerührt. Beim anschließenden Entfernen des Bades fällt das Produkt aus. Es wird filtriert und mit Diethylether gewaschen.

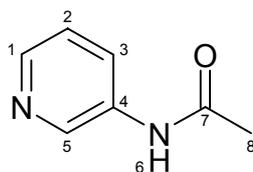
	$C_8H_{10}NO_2I$	(M = 279,07 g/mol)	
Ausbeute:	3.4 g	(94% d.Th.)	
Smp.:	120-121°C		Lit. ^[148] 120-122°C

 1H -NMR₃₀₀ (DMSO-d₆ / TMS): ^[52]

δ [ppm] = 2.41 (s, 3H, H-7), 4.38 (s, 3H, H-8), 8.23 (dd, 1H, $^3J = 8.7$ Hz, $^4J = 6.0$ Hz, H-2), 8.53 (dd, 1H, $^3J = 8.6$ Hz, $^4J = 1.7$ Hz, H-3), 8.95 (d, 1H, J = 6.0 Hz, H-1), 9.16 (m, 1H, H-5)

IR (KBr):

$\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3006 (C-H_{aryl}), 1780 (C=O), 1638, 1560 (Ringschwingung), 1500, 1366 (C-H Def.), 1262 (C-N Val. aromatisch), 1188, 1013 (C-O Val.), 814 (3 benachbarte C-H_{aryl})

Versuch 68: 3-(Acetylamino)-pyridin (76)

In einem 100 ml 2-Halskolben werden 20 ml Acetanhydrid vorgelegt und unter Eiskühlung portionsweise 8.0 g (0.085 mol) 3-Aminopyridin dazu gegeben. Es wird erst 1 h im Eisbad und anschließend 1 h bei RT gerührt. Vollständige Kristallisation erfolgte über Nacht im Kühlschrank.

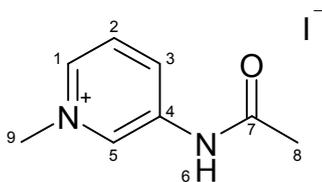
	$C_7H_8N_2O$	(M = 136.15 g/mol)	
Ausbeute:	8.3 g	(72% d.Th.)	
Smp.:	132-133°C		Lit. ^[149] 133-135°C

 1H -NMR₃₀₀ (DMSO- d_6 / TMS):

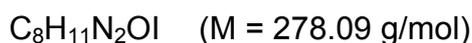
δ [ppm] = 2.08 (s, 3H, H-8), 7.33 (dd, 1H, $^3J = 8.5$ Hz, $^4J = 4.7$ Hz, H-1), 8.02 (m, 1H, H-2), 8.24 (dd, 1H, $^3J = 4.7$ Hz, $^4J = 1.5$ Hz, H-3), 8.71 (d, 1H, J = 1.8 Hz, H-5), 10.15 (sbr, 1H, H-6)

IR (KBr):

$\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3244 (N-H Val. in sek. Amiden), 2995 (C-H_{aryl}), 1688 (C=O), 1584, 1556 (Ringschwingung), 1483, 1426 (C-H Def.), 1294 (C-N Val. aromatisch), 1020 (C-O Val.), 819 (3 benachbarte C-H_{aryl})

Versuch 69: 1-Methyl-3-(acetylamino)-pyridiniumiodid **(81)**

In einem 50 ml 2-Halskolben mit Rückflußkühler und Tropftrichter werden 3.0 g (0.022 mol) 3-Acetylamino-pyridin vorgelegt und in 30 ml Ethanol p.A. gelöst. Anschließend wird eine Lösung aus der doppelten Menge Methyljodid und 5 ml Ethanol p.A. langsam zugetropft und zum Sieden erhitzt. Nach ca. 30 min beginnt ein weißer Feststoff auszufallen. Es wird anschließend noch 1 h die Temperatur gehalten und weiterhin 3 h bei RT gerührt. Der Feststoff wird abfiltriert und mit Diethylether gewaschen.



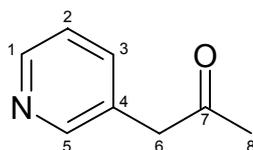
Ausbeute: 5.7 g (93% d.Th.)

Smp.: 219-221°C

Lit. ^[150] 220-221°C

¹H-NMR₃₀₀ (DMSO-d₆ / TMS):

δ [ppm] = 2.18 (s, 3H, H-8), 4.38 (s, 3H, H-9), 8.08 (dd, 1H, ³J = 9.0 Hz, ⁴J = 6.0 Hz, H-2), 8.38 (dbr, 1H, J = 9.0 Hz, H-3), 8.69 (d, 1H, J = 6.0 Hz, H-1), 8.71 (s, 1H, H-5), 9.31 (sbr, 1H, H-6)

Versuch 70: 1-(3-Pyridyl)-2-propanon (87)


In einem 500 ml 3-Halskolben mit Rückflußkühler, Tropftrichter und Innenthermometer wird unter Argonatmosphäre bei -60°C 12.7 g (0.125 mol) Diisopropylamin in 130 ml trockenem THF vorgelegt und langsam mit 78 ml BuLi (1.6 M Lösung in Hexan) versetzt. Man läßt die Lösung auftauen und rührt sodann ca. 15 min bei -10° bis 0°C . Anschließend werden 11.6 g (0.125 mol) frisch destilliertes 3-Methylpyridin in 60 ml THF (trocken) zugegeben und mit 1.75 ml DMPU versetzt. Während der gesamten Zeit wird darauf geachtet, daß die Temperatur von 0°C nicht überschritten wird. Es wird für 30 min gerührt und dann eine Lösung aus 11.0 g (0.125 mol) Essigsäureethylester und 30 ml trockenem THF langsam zugetropft. Das Kältebad wird entfernt und die Lösung für 90 min bei RT gerührt. Danach wird auf 0°C gekühlt und 14.2 ml Eisessig hinzugegeben. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird in dest. Wasser aufgenommen und mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und anschließend über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand fraktioniert destilliert.

$\text{C}_8\text{H}_9\text{NO}$ (M = 135.17 g/mol)

Ausbeute:

2.8 g (17% d.Th.)

Lit. ^[151] 13%

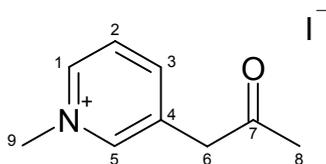
Sdp.:

$87-95^{\circ}\text{C}$ / 0.3 mbar

Lit. ^[86] $119-123^{\circ}\text{C}$ / 1 Torr

$^1\text{H-NMR}_{300}$ (CDCl_3 / TMS): ^[53] ^[152]

δ [ppm] = 2.12 (s, 3H, H-8), 3.66 (s, 2H, H-6), 7.18 (dd, 1H, $^3\text{J} = 8.0$ Hz, $^4\text{J} = 6.1$ Hz, H-2), 7.47 (d, 1H, $\text{J} = 8.0$ Hz, H-3), 8.34 (s, 1H, H-5), 8.42 (d, 1H, $\text{J} = 6.1$ Hz, H-1)

Versuch 71: 1-Methyl-3-(2-oxo-1-propyl)-pyridiniumiodid **(88)**

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Quarternierung mit MeI

Ansatz: 0.45 g (3.3 mmol) 1-(3-Pyridyl)-2-propanon in 5 ml Aceton p.A.
0.99 g (7.0 mmol) Methyljodid

$C_9H_{12}NOI$ (M = 277.10 g/mol)

Ausbeute: 0.18 g (20% d.Th.)

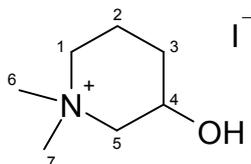
Smp.: 228-229°C

1H -NMR₃₀₀ (DMSO- d_6 / TMS): ^[150]

δ [ppm] = 2.30 (s, 3H, H-8), 4.18 (s, 2H, H-6), 4.36 (s, 3H, H-9), 8.12 (dd, 1H, $^3J = 8.0$ Hz, $^4J = 6.1$ Hz, H-2), 8.39 (d, 1H, J = 8.0 Hz, H-3), 8.86 (s, 1H, H-5), 8.91 (d, 1H, J = 6.1 Hz, H-1)

^{13}C -NMR₇₅ (DMSO- d_6 / TMS):

δ [ppm] = 30.29 (C-8), 45.68 (C-6), 48.27 (C-9), 127.32 (C-2), 135.83 (C-3), 144.04 (C-1), 146.05 (C-5), 146.77 (C-4), 204.16 (C-7)

Versuch 72: *rac*-3-Hydroxy-1,1-dimethylpiperidiniumiodid (77)

3.7 g (0.032 mol) *rac*-1-Methyl-3-piperidinol werden in 30 ml Ethanol gelöst und in einem 100 ml 2-Halskolben mit Rückflußkühler und Tropftrichter tropfenweise mit einer Lösung aus 7.1 g (0.050 mol) Methyljodid und 10 ml Ethanol versetzt. Es wird für kurze Zeit zum Sieden erhitzt und anschließend noch 20 h bei RT gerührt. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert.

	$C_7H_{16}NOI$	(M = 257.12 g/mol)	
Ausbeute:	8.0 g	(96 % d.Th.)	
Smp.:	>250°C		Lit. ^[153] 270°C subl.

 1H -NMR₃₀₀ (DMSO- d_6 / TMS):

δ [ppm] = 1.45-1.92 (m, 4H, H-2, H-3), 3.03-3.11 (m, 1H, H-5), 3.09 (s, 3H, H-6), 3.18 (s, 3H, H-7), 3.26-3.41 (m, 3H, H-1, H-5), 3.98 (m, 1H, H-4), 5.42 (d, 1H, J = 4.4 Hz, OH)

 ^{13}C -NMR₇₅ (DMSO- d_6 / TMS):

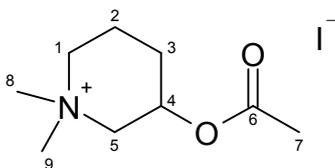
δ [ppm] = 17.58 (C-2), 29.95 (C-3), 51.58 (C-4), 54.10 (C-6, C-7), 61.51 (C-1), 65.45 (C-5)

MS (FAB+NBA-Matrix):

m/z (%) = 387 (5) $[2M-I]^+$, 130 (100) $[M-I]^+$

IR (KBr):

$\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3345 (O-H Val.), 3015 (C-N Val.), 2952 (C-H Val.), 1479, 1450 (C-H Def.), 1377 (CH_3 sym. Def.), 1277, 1070 (C-O Val.)

Versuch 73: *rac*-3-Acetoxy-1,1-dimethyl-piperidiniumiodid (82)

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Acetylierung

Ansatz: 8.0 g (0.031 mol) *rac*-3-Hydroxy-1,1-dimethyl-piperidiniumiodid
31.7 g (0.311 mol) Acetanhydrid

$C_9H_{18}NO_2I$ (M = 299.14 g/mol)

Ausbeute: 8.5 g (93% d.Th.)

Smp.: 147-150°C

Lit. ^[81] 148-150°C

 1H -NMR₃₀₀ (CDCl₃ / TMS):

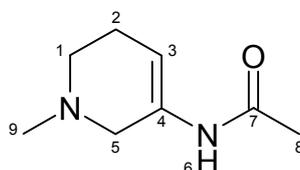
δ [ppm] = 1.92-2.09 (m, 2H, H-3), 2.14 (s, 3H, H-7), 2.17-2.27 (m, 2H, H-2), 3.55 (s, 3H, H-8), 3.59 (s, 3H, H-9), 3.77-3.99 (m, 2H, H-1), 4.04 (dt, 1H, $^3J = 12.0$ Hz, $^4J = 3.5$ Hz, H-5), 4.21 (dd, 1H, $^3J = 13$ Hz, $^4J = 3.5$ Hz, H-5), 5.27 (sbr, 1H, H-4)

MS (FAB+NBA-Matrix):

m/z (%) = 471 (3) $[2M-I]^+$, 172 (100) $[M-I]^+$

IR (KBr):

$\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3001, 2971 (C-H Val.), 1744 (C=O), 1466, 1444 (C-H Def.), 1376, 1362 (CH₃ sym. Def.), 1236, 1032 (C-O Val.)

Versuch 74: 1-Methyl-3-acetylamino-1,2,5,6-tetrahydropyridin (89)

In einem 250 ml 2-Halskoben mit Rückflußkühler werden 8.5 g (0.030 mol) 1-Methyl-3-(acetylamino)pyridiniumiodid vorgelegt und in 120 ml Methanol p.A. gelöst. Anschließend wird portionsweise 1.5 g (0.039 mol) NaBH₄ dazugegeben. Nach Beendigung der Reaktion wird die Lösung 20 min bei RT gerührt und danach das Lösungsmittel entfernt. Es wird mit dest. Wasser versetzt und 4x mit Dichlormethan extrahiert. Nach Trocknung der vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Es bleibt ein leicht gelblicher hygroskopischer Feststoff zurück.

C₈H₁₄N₂O (M = 154.21 g/mol)

Ausbeute: 2.1 g (46% d.Th.)

Smp. 120-121°C

¹H-NMR₃₀₀ (CDCl₃ / TMS):

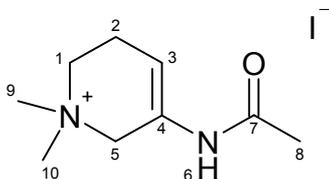
δ [ppm] = 2.02 (s, 3H, H-8), 2.23-2.27 (m, 2H, H-2), 2.36 (s, 3H, H-9), 2.50 (t, 2H, J = 6.0 Hz, H-1), 3.06 (dd, 2H, ³J = 6.0 Hz, ⁴J = 2.0 Hz, H-5), 5.89 (m, 1H, H-3), 7.67 (sbr, 1H, H-6)

¹³C-NMR₇₅ (CDCl₃ / TMS):

δ [ppm] = 23.86 (C-8), 24.48 (C-2), 45.58 (C-1), 51.34 (C-9), 55.44 (C-5), 110.80 (C-3), 131.28 (C-4), 169.46 (C-7)

MS (EI / 70eV):

m/z (%) = 154 (34) [M⁺], 111 (100), 94 (20), 84 (15), 69 (78), 42 (46), 40 (68)

Versuch 75: 1,1-Dimethyl-3-acetylamino-1,2,5,6-tetrahydropyridiniumiodid (90)

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Quarternierung mit Mel

Ansatz: 1.2 g (0.008 mol) 1-Methyl-3-acetylamino-1,2,5,6-tetrahydropyridin in 20 ml Aceton p.A.

3.4 g (0.024 mol) Methyljodid in 5 ml Aceton p.A.

$C_9H_{17}N_2OI$ (M = 296.15 g/mol)

Ausbeute: 0.67 g (29% d.Th.)

Smp. 183-185°C

 1H -NMR₃₀₀ (DMSO / TMS):

δ [ppm] = 1.93 (s, 3H, H-8), 2.46-2.48 (m, 2H, H-2), 3.16 (s, 6H, H-9, H-10), 3.48 (t, 2H, J = 6.5 Hz, H-1), 4.17 (s, 2H, H-5), 5.84 (t, 1H, J = 4.1 Hz, H-3), 9.57 (s, 1H, H-6)

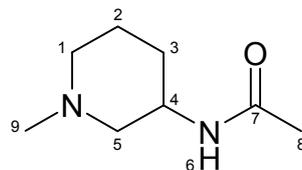
 ^{13}C -NMR₇₅ (DMSO / TMS):

δ [ppm] = 19.32 (C-2), 23.09 (C-8), 50.64 (C-9, C-10), 57.01 (C-1), 59.95 (C-5), 105.99 (C-3), 126.95 (C-4), 168.61 (C-7)

MS (EI / 70eV):

m/z (%) = 168 (0.2) $[M-I]^+$, 154 (38), 142 (70), 127 (31), 111 (100), 94 (18), 84 (22), 69 (43), 57 (14), 44 (20), 42 (47), 32 (49)

Versuch 76: *rac*-1-Methyl-3-acetylamino-piperidin (91)



In einem 50 ml 1-Halskolben werden 1.9 g (0.012 mol) 1-Methyl-3-acetylamino-1,2,5,6-tetrahydropyridin in 25 ml Essigsäureethylester p.A. vorgelegt und 0.21 g Pd / C (10%) Hydrierkatalysator hinzugegeben und bei RT und Normaldruck hydriert. Nach ca. 6 h war die entsprechende Menge Wasserstoff verbraucht. Es wurde filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

	$C_8H_{16}N_2O$	(M = 155.22 g/mol)	
Ausbeute:	1.4 g	(75% d.Th.)	
Smp.:	75-76°C		Lit. ^[89] 75-77°C

1H -NMR₃₀₀ (CDCl₃ / TMS):

δ [ppm] = 1.43-1.61 (m, 3H, H-2, H-3), 1.63-1.76 (m, 1H, H-3), 1.99 (s, 3H, H-8), 2.15-2.18 (m, 1H, H-5), 2.23 (s, 3H, H-9), 2.38 (sbr, 2H, H-1), 2.49 (sbr, 1H, H-5), 4.03-4.10 (m, 1H, H-4), 6.34 (sbr, 1H, H-6)

^{13}C -NMR₇₅ (CDCl₃ / TMS):

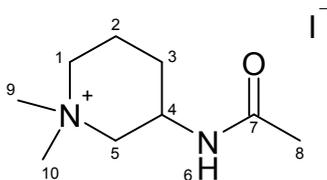
δ [ppm] = 21.90 (C-3), 23.43 (C-8), 28.38 (C-2), 45.04 (C-4), 46.52 (C-9, C-10), 55.81 (C-5), 60.15 (C-1), 169.35 (C-7)

MS (EI / 70eV):

m/z (%) = 155 (0.2) [M⁺], 97 (100), 96 (40), 82 (19), 70 (16), 58 (25), 43 (75), 42 (33)

IR (KBr):

$\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3284, 3083 (N-H Val. im Amid), 2939, 2853 (C-H Val.), 2785 (C-N Val.), 1650, 1555 (C=O), 1446, 1374, 1313 (C-H Def.), 1146 (C-O Val.)

Versuch 77: *rac*-1,1-Dimethyl-3-acetylamino-piperidiniumiodid (92)

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Quarternierung mit Mel

Ansatz: 0.49 g (3.2 mmol) *rac*-1-Methyl-3-acetylamino-piperidin in 5 ml Aceton
0.70 g (4.8 mmol) Methyliodid

$C_9H_{19}N_2OI$ (M = 298.17 g/mol)

Ausbeute: 0.80 g (84% d.Th.)

Smp.: 216-217°C

Elementaranalyse: C (ber.): 36.26% H (ber.): 6.42% N (ber.): 9.40%
C (gef.): 36.10% H (gef.): 6.27% N (gef.): 9.17%

 1H -NMR₃₀₀ (D₂O / TMS):

δ [ppm] = 1.48-1.61 (m, 1H, H-2), 2.00 (s, 3H, H-8), 2.03-2.14 (m, 3H, H-1, H-2), 3.06 (t, 1H, J = 12.0 Hz, H-5), 3.20 (s, 3H, H-9), 3.22 (s, 3H, H-10), 3.25-3.36 (m, 1H, H-3), 3.49-3.60 (m, 2H, H-3, H-5), 4.22-4.32 (tt, 1H, 3J = 11.8 Hz, 4J = 4.1 Hz, H-4)

 ^{13}C -NMR₇₅ (D₂O / TMS):

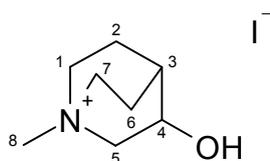
δ [ppm] = 21.68 (C-2), 24.74 (C-8), 29.35 (C-1), 44.58 (C-4), 51.14 (C-9), 59.26 (C-10), 64.81 (C-3), 66.14 (C-5), 176.55 (C-7)

MS (FAB+NBA-Matrix):

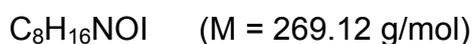
m/z (%) = 171 (100) [M-I]⁺

IR (KBr):

$\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3273 (N-H Val. im Amid), 3006, 2975, 2926 (C-H Val.), 2782 (C-N Streck.), 1656, 1531 (C=O), 1483, 1376, 1309 (C-H Def.), 1279 (C-O Val.),

Versuch 78: *rac*-3-Hydroxy-1-methyl-chinuclidiniumiodid (79)

In einem 100 ml 2-Halskolben werden 2.0 g (0.016 mol) *rac*-3-Hydroxychinuclidin in 20 ml Ethanol vorgelegt und tropfenweise mit einer Lösung aus 4.5 g (0.032 mol) Methyljodid und 10 ml Ethanol versetzt. Nach kurzer Zeit fällt ein weißer Feststoff aus. Es wird noch für 2 h bei RT gerührt, der Feststoff abfiltriert und mit Diethylether gewaschen.

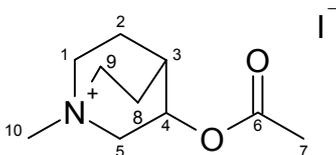


Ausbeute: 3.9 g (94% d.Th.)

Smp.: >250°C

 $^1\text{H-NMR}_{300}$ (DMSO- d_6 / TMS):

δ [ppm] = 1.70-1.83 (m, 2H, H-2), 1.88-1.92 (m, 1H, H-6), 2.01-2.04 (m, 1H, H-3), 2.10-2.12 (m, 1H, H-6), 2.94 (s, 3H, H-8), 3.04-3.10 (dt, 1H, $^3\text{J} = 13.0 \text{ Hz}$, $^4\text{J} = 3 \text{ Hz}$, H-7), 3.24-3.32 (m, 1H, H-5), 3.33-3.40 (m, 3H, H-1, H-7), 3.64-3.71 (dt, 1H, $^3\text{J} = 12.1 \text{ Hz}$, $^4\text{J} = 2.2 \text{ Hz}$, H-5), 4.04-4.08 (m, 1H, H-4), 5.53 (d, 1H, $\text{J} = 3.1 \text{ Hz}$, -OH)

Versuch 79: *rac*-3-Acetoxy-1-methyl-chinuclidiniumiodid (83)

In einem 50 ml 1-Halskolben werden 2.0 g (7.4 mmol) *rac*-3-Hydroxy-1-methyl-chinuclidiniumiodid vorgelegt, mit 20 ml Acetanhydrid versetzt und zum Sieden erhitzt. Nachdem alles Edukt in Lösung gegangen ist, wird noch für weitere 30 min im heißen Ölbad gerührt. Beim anschließenden Entfernen des Bades fällt das Produkt aus. Es wird filtriert und mit Diethylether gewaschen.

	$C_{10}H_{18}NO_2I$	(M = 311.16 g/mol)	
Ausbeute:	1.4 g	(61% d.Th.)	
Smp.:	165-166°C		Lit. ^[82] ^[154] 165-166°C

 1H -NMR₃₀₀ (DMSO- d_6 / TMS):

δ [ppm] = 1.82-2.06 (m, 4H, H-2, H-8), 2.08 (s, 3H, H-7), 2.27-2.29 (m, 1H, H-3), 2.96 (s, 3H, H-10), 3.28-3.49 (m, 5H, H-2, H-5, H-9), 3.79-3.87 (dd, 1H, $^3J = 12$ Hz, $^4J = 2$ Hz, H-5), 4.97-5.00 (m, 1H, H-4)

 ^{13}C -NMR₇₅ (DMSO- d_6 / TMS):

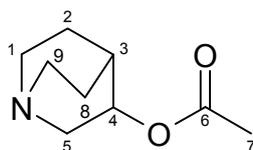
δ [ppm] = 17.76 (C-2), 20.55 (C-8), 20.78 (C-7), 23.02 (C-3), 50.58 (C-10), 54.83 (C-9), 55.42 (C-2), 61.39 (C-5), 67.10 (C-4), 169.91 (C-6)

MS (FAB+NBA-Matrix):

m/z (%) = 495 (4) $[2M-I]^+$, 184 (100) $[M-I]^+$

R (KBr):

$\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2976 (C-H Val.), 2364 (C-N Streck.), 1735 (C=O), 1460, 1367 (C-H Def.), 1247, 1022 (C-O Val.)

Versuch 80: *rac*-3-Acetoxychinuclidin (78)

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Acetylierung

Ansatz: 1.5 g (0.012 mol) *rac*-3-Hydroxychinuclidin
 5.0 g (0.049 mol) Acetanhydrid

$C_9H_{15}NO_2$ (M = 169.22 g/mol)

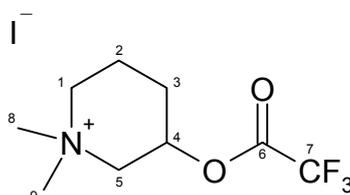
Ausbeute: 1.4 g (69 % d.Th.)

Sdp.: 114°C / 17 mbar

Lit. ^[154] 113-115°C / 11 Torr

 1H -NMR₃₀₀ (DMSO- d_6 / TMS):

δ [ppm] = 1.82-2.06 (m, 4H, H-2, H-8), 2.08 (s, 3H, H-7), 2.27-2.29 (m, 1H, H-3), 2.96 (s, 3H, H-10), 3.28-3.49 (m, 5H, H-2, H-5, H-9), 3.79-3.87 (dd, 1H, $^3J = 12.0$ Hz, $^4J = 2.1$ Hz, H-5), 4.97-5.00 (m, 1H, H-4)

Versuch 81: *rac*-1,1-Dimethyl-3-(trifluoroacetoxy)-piperidiniumiodid (84)


In einem 100 ml 2-Halskolben wird 1.0 g (0.004 mol) *rac*-1,1-Dimethyl-3-hydroxypiperidiniumiodid vorgelegt und unter Eiskühlung langsam 8.2 g (0.039 mol) Trifluoressigsäureanhydrid zugegeben. Nach Beendigung der Zugabe wird zum Sieden erhitzt. Die Temperatur wird für 1 h gehalten und anschließend noch 1 h bei RT gerührt. Nach Zugabe von 20 ml Diethylether tritt die Fällung des Produktes ein. Es wird filtriert und aus Ethanol umkristallisiert.

$C_9H_{15}NO_2F_3I$ (M = 353.12 g/mol)

Ausbeute: 0.9 g (71% d.Th.)

Smp.: >250°C

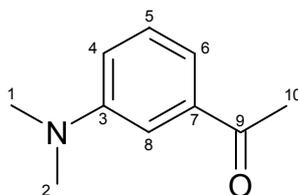
1H -NMR₃₀₀ (DMSO-d₆ / TMS):

δ [ppm] = 1.39-1.92 (m, 4H, H-2, H-3), 3.07 (s, 3H, H-8), 3.18 (s, 3H, H-9), 3.27-3.42 (m, 4H, H-1, H-5), 3.93-4.01 (m, 1H, H-4)

^{19}F -NMR₅₀₀ (DMSO-d₆ / TMS):

δ [ppm] = -74.28 (F-7)

Versuch 82: 1-(3-*N,N*-Dimethylamino-phenyl)-ethanon (**94**)



In einem 250 ml 2-Halskolben werden 5.0 g (0.037 mol) 3-Aminoacetophenon in einer Lösung aus 130 ml dest. Wasser und 13.0 g Na_2CO_3 vorgelegt und Methyljodid zugetropft. Die Lösung wird zum Rückfluß erhitzt und für 2 h die Temperatur gehalten. Es werden 10 ml einer 40%igen NaOH zugegeben und anschließend mit Dichlormethan extrahiert. Trocknung der organischen Phasen findet über K_2CO_3 statt. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand destilliert. Zur Reinigung wird das Öl mit Aceton : Hexan 1:3 ($R_f=0.4$) über Kieselgel eluiert.

$C_{10}H_{13}NO$ (M = 163.22 g/mol)

Ausbeute: 0.89 g (15% d.Th.)

Sdp.: 104-106°C / 0.3 mbar

Lit. ^[93] 162-166°C / 20 Torr

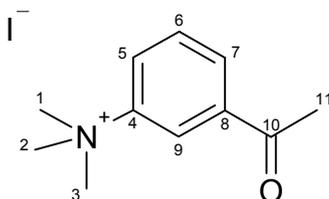
Lit. ^[92]: 140-150°C / 7 mm

1H -NMR₃₀₀ (CDCl₃ / TMS):

δ [ppm] = 2.62 (s, 3H, H-10), 3.03 (s, 6H, H-1-2), 6.93-6.99 (m, 2H, H-4-5), 7.29-7.35 (m, 2H, H-6, H-8)

MS (EI / 70eV):

m/z (%) = 163 (2) [M^+], 149 (7), 135 (92), 120 (100), 106 (7), 92 (95), 77 (5), 65 (46), 52 (6), 43 (22), 32 (18)

Versuch 83: (3-Acetyl-phenyl)-trimethylammoniumiodid (95)


In einem 250 ml 2-Halskolben mit Rückflußkühler und Tropftrichter werden 5.0 g (0.037 mol) 3-Aminoacetophenon in einer Lösung aus 130 ml dest. Wasser und 13.0 g Na_2CO_3 vorgelegt und Methyljodid zugetropft. Die Lösung wird zum Rückfluß erhitzt und für 2 h die Temperatur gehalten. Es wird heiß filtriert und eine vollständige Fällung des Produktes aus der Mutterlauge im Eisbad erzielt. Das Produkt wird mit Diethylether gewaschen.

$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{NOI}$ (M = 303.15 g/mol)

Ausbeute: 4.3 g (38% d.Th.)

Smp.: 222°C

Lit. ^[62]: 208-109°C

Lit. ^[92]: 221-223°C

 $^1\text{H-NMR}_{300}$ (DMSO- d_6 / TMS):

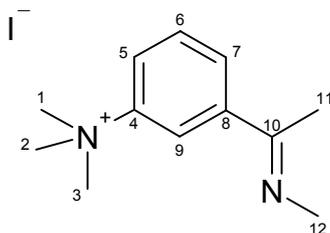
δ [ppm] = 2.71 (s, 3H, H-11), 3.70 (s, 9H, H-1-3), 7.84 (t, 1H, J = 8.0 Hz, H-6), 8.19 (d, 1H, J = 8.0 Hz, H-5), 8.28 (dd, 1H, 3J = 8.0 Hz, 4J = 2.5 Hz, H-7), 8.39-8.41 (m, 1H, H-9)

MS (FAB+NBA-Matrix):

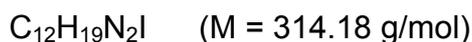
m/z (%) = 483 (1) [$2M-I^+$], 178 (100) [$M-I^+$]

IR (KBr):

$\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3041 (C-H_{aryl}), 3025, 2998 (C-H Val.), 1681 (C=O), 1588 (C=C Ring), 1471, 1446 (C-H Def.), 1352 (CH_3 sym. Def.), 1260 (C-O Val.), 951 (C-H oop Def. , bei Konjugation von C=C mit C=O), 864 (3 benachbarte C-H_{aryl}), 808, 684 (C-H oop , 1,3-Disubstitution)

Versuch 84: {3-[1-(N-Methylimino)ethyl]-phenyl}-trimethylammoniumiodid (96)

In einem 50 ml 2-Halskolben mit Rückflußkühler und Tropftrichter werden 2.0 g (6.6 mmol) (3-Acetyl-phenyl)-trimethylammoniumiodid in 60 ml Methanol p.A. suspendiert. Es werden sodann 12.6 ml einer Lösung aus 1.6 g Methylamin in 50 ml Methanol zugegeben und für 4 h bei 50°C gerührt. Anschließend wird der nicht umgesetzte Feststoff abfiltriert und die Lösung einrotiert.



Ausbeute: 1.8 g (87% d.Th.)

Smp.: 181°C

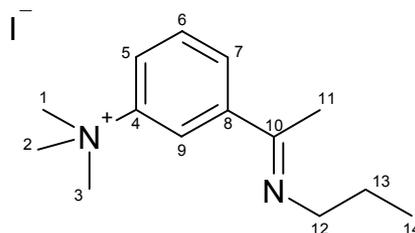
¹H-NMR₃₀₀ (DMSO-d₆ / TMS):

δ [ppm] = 2.28 (d, 3H, J = 0.9 Hz, H-11), 3.32 (d, 3H, 0.5 Hz, H-12), 3.65 (s, 9H, H-1-3), 7.67 (t, 1H, J = 8.1 Hz, H-6), 7.96 (d, 1H, 8.1 Hz, H-5), 8.04 (dd, 1H, ³J = 8.0 Hz, ⁴J = 2.7 Hz, H-7), 8.26 (sbr, 1H, H-9)

IR (KBr):

$\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3069 br (C-H_{aryl}), 2480 (C-H Val. in ⁺N-CH₃), 1679 (C=N Val. Imin), 1598 (C=C Ringschwingung), 955 (C-H oop Def., bei Konjugation von C=C mit C=N), 819, 688 (C-H oop, 1,3-Disubstitution)

Versuch 85: {3-[1-(N-Propylimino)ethyl]-phenyl}-trimethylammoniumiodid (97)



In einem 50 ml 2-Halskolben mit Rückflußkühler und Tropftrichter wird 2.0 g (6.6 mmol) (3-Acetyl-phenyl)-trimethylammoniumiodid in 60 ml Methanol p.A. suspendiert. Es wird sodann 0.6 g (0.010 mol) Propylamin zugetropft und für 4 h bei 50°C gerührt. Anschließend wird der nicht umgesetzte Feststoff abfiltriert und die Lösung einrotiert. Der Rückstand wird aus Methanol umkristallisiert.

$C_{14}H_{23}N_2I$ (M = 344.25g/mol)

Ausbeute: 0.9 g (82% d.Th.)

Smp.: 174-175°C

1H -NMR₃₀₀ (DMSO-d₆ / TMS):

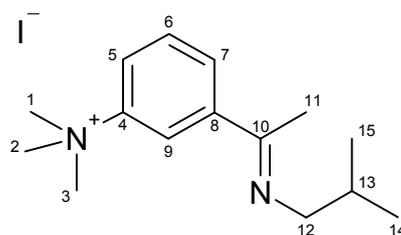
δ [ppm] = 0.99 (t, 3H, J = 7.4 Hz, H-14), 1.65-1.76 (m, 2H, H-13), 2.30 (s, 3H, H-11), 3.46 (t, 2H, J = 7.1 Hz, H-12), 3.66 (s, 9H, H-1-3), 7.68 (t, 1H, J = 8.1 Hz, H-6), 7.98-8.08 (m, 2H, H-5, H-7), 8.24 (sbr, 1H, H-9)

MS (FAB+NBA-Matrix):

m/z (%) = 565 (1) [2M-I]⁺, 219 (100) [M-I]⁺

IR (KBr):

$\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3009 (C-H_{aryl} Val.), 2962, 2931, 2875 (C-H_{alkyl} Val.), 1682, 1628 (C=N Streck. Imin), 1584 (C=C Ringschwingung), 1489, 1459 (C-H Def.), 1402, 1352 (CH₃ sym. Def.), 953 (C-H oop Def., bei Konjugation von C=C mit C=N), 866, 810, 693 (C-H oop, 1,3-Disubstitution)

Versuch 86: {3-[1-(N-Isobutylimino)ethyl]-phenyl}-trimethylammoniumiodid (**98**)

In einem 50 ml 2-Halskolben mit Rückflußkühler und Tropftrichter wird 1.0 g (3.3 mmol) (3-Acetylphenyl)-trimethylammoniumiodid in 30 ml Methanol p.A. suspendiert. Es wird sodann 1.9 g (0.026 mol) Isobutylamin zugetropft und für 4 h bei 50°C gerührt. Anschließend wird der nicht umgesetzte Feststoff abfiltriert und die Lösung eintrotiert.

$C_{15}H_{25}N_2I$ (M = 360.28 g/mol)

Ausbeute: 0.7 g (59% d.Th.)

Smp.: 184-186°C

 1H -NMR₃₀₀ (CD₃OD / TMS):

δ [ppm] = 1.01 (s, 3H, H-14), 1.04 (s, 3H, H-15), 2.07 (sept, 1H, J = 6.7 Hz, H-13), 2.36 (s, 3H, H-11), 3.37 (d, 2H, J = 6.8 Hz, H-12), 3.75 (s, 9H, H-1-3), 7.70 (dd, 1H, J = 8.0 Hz, H-6), 7.95 (d, 2H, J = 7.2 Hz, H-5), 8.03 (dd, 1H, 3J = 8.3 Hz, 4J = 2.9 Hz, H-7), 8.23 (sbr, 1H, H-9)

 ^{13}C -NMR₇₅ (DMSO-d₆ / TMS):

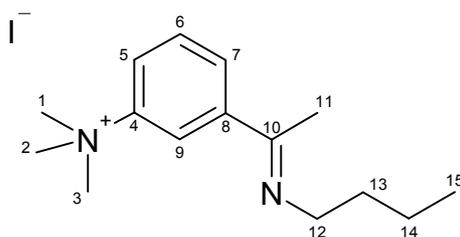
δ [ppm] = 21.22 (C-14-15), 30.93 (C-13), 57.94 (C-1-3), 61.19 (C-12), 119.32 (C-9), 122.10 (C-7), 129.88 (C-5), 131.68 (C-6), 144.86 (C-4), 148.54 (C-8), 167.02 (C-10)

MS (FAB+NBA-Matrix):

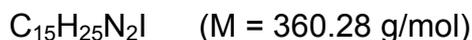
m/z (%) = 233 (100) [M-I]⁺

R (KBr):

$\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3382 (N-H Val.), 3064, 3014 (C-H_{aryl} Val.), 2957, 2870 (C-H_{alkyl} Val.), 1629 (C=N Streck. Imin), 1584 (C=C Ringschwingung), 1489, 1469 (C-H Def.), 1382 (CH₃ sym. Def.), 949 (C-H oop Def., bei Konjugation von C=C mit C=N), 867, 804, 694 (C-H oop, 1,3-Disubstitution)

Versuch 87: {3-[1-(N-Butylimino)ethyl]-phenyl}-trimethylammoniumiodid (**99**)

In einem 50 ml 2-Halskolben mit Rückflußkühler und Tropftrichter wird 1.0 g (3.3 mmol) (3-Acetylphenyl)-trimethylammoniumiodid in 30 ml Methanol p.A. suspendiert. Es wird sodann Butylamin in leichtem Überschuß zugetropft und für 4 h bei 50°C gerührt. Anschließend wird der nicht umgesetzte Feststoff abfiltriert und die Lösung eintrotiert.



Ausbeute: 0.37 g (31% d.Th.)

Smp.: 163-164°C

¹H-NMR₃₀₀ (DMSO-d₆ / TMS):

δ [ppm] = 0.94 (t, 3H, J = 7.0 Hz, H-15), 1.42 (sext, 2H, J = 7.0 Hz, H-14), 1.66 (quin, 2H, J = 7.0 Hz, H-13), 2.29 (s, 3H, H-11), 3.49 (t, 2H, J = 7.0 Hz, H-12), 3.64 (s, 9H, H-1-3), 7.67 (dd, 1H, J = 8.2 Hz, H-6), 7.98 (d, 1H, J = 8.0 Hz, H-5), 8.06 (dd, 1H, ³J = 8.2 Hz, ⁴J = 2.8 Hz, H-7), 8.22 (sbr, 1H, H-9)

¹³C-NMR₇₅ (DMSO-d₆ / TMS):

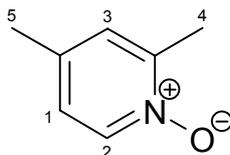
δ [ppm] = 15.69 (C-15), 20.59 (C-14), 32.91 (C-11), 51.63 (C-13), 56.80 (C-1, C-2, C-3), 79.54 (C-12), 118.27 (C-6), 121.60 (C-5), 128.31 (C-7), 130.33 (C-9), 142.79 (C-8), 147.60 (C-4), 163.36 (C-10)

MS (FAB+NBA-Matrix):

m/z (%) = 233 (100) [M-I]⁺

IR (KBr):

$\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3011 (C-H_{aryl} Val.), 2951, 2927, 2869 (C-H_{alkyl} Val.), 1682, 1630 (C=N Streck. Imin), 1583 (C=C Ring), 1487 (C-H Def.), 1404 (CH₃ sym. Def.), 953 (C-H oop Def., Konjugation von C=C mit C=N), 878, 811, 694 (C-H oop, 1,3-Disubstitution)

Versuch 88: 2,4-Dimethyl-pyridin-*N*-oxid (101)

In einem 1l 3-Halskolben mit Rückflußkühler und Tropftrichter werden 45.5 g (0.425 mol) 2,4-Dimethylpyridin in 340 ml Essigsäure vorgelegt. Anschließend tropft man 64 ml 30%iges H₂O₂ zu und erhitzt auf 80°C. Die Temperatur wird für 3 h gehalten. Nach Abkühlen werden weitere 46 ml H₂O₂ hinzugegeben und für 9 h weiter bei 70-80°C gerührt. Die Lösung wird sodann bei reduziertem Druck auf ca. 100 ml aufkonzentriert. Anschließend werden 100 ml H₂O dest. hinzugegeben und danach eingengt. Der Rückstand wird solange mit wasserfreiem Na₂CO₃ versetzt, bis sich ein alkalischer pH-Wert einstellt. Es wird mit 250 ml Chloroform extrahiert, die Salze abfiltriert und die Lösung über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand fraktioniert destilliert.

C₇H₉NO (M = 123.15 g/mol)

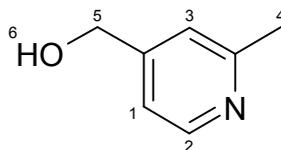
Ausbeute: 37.7 g (72 % d.Th.)

Sdp.: 97-102°C / 0.01 mbar

n_D (20°C) 1.5789

¹H-NMR₃₀₀ (CDCl₃ / TMS):

δ [ppm] = 2.28 (s, 3H, H-5), 2.45 (s, 3H, H-4), 6.90 (d, 1H, J = 5.1 Hz, H-1), 7.01 (s, 1H, H-3), 8.10 (d, 1H, J = 5.0 Hz, H-2)

Versuch 89: 4-Hydroxymethyl-2-methylpyridin (102)

In einen 250 ml 3-Halskolben mit Tropftrichter und Rückflußkühler werden 52.1 g (0.510 mol) Acetanhydrid vorgelegt und langsam unter Eiskühlung 39.0 g (0.317 mol) 2,4-Dimethylpyridin-*N*-oxid zugetropft. Anschließend wird für ca. 90 min im Eisbad gerührt. Nach Entfernen des Eisbades wird für 20 min bei RT weitergerührt. Die Lösung verfärbt sich im Laufe der Zeit von gelb nach rot bis hin zu braun. Es wird anschließend langsam im Wasserbad erhitzt und schließlich für ca. 75 min eine Temperatur von 90-100°C eingestellt. Überschüssiges Acetanhydrid wird sodann unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt im Ölpumpenvakuum destilliert.

Das Rohprodukt wird für 30 min mit 10%iger HCl unter Rückfluß gehalten. Anschließend wird die Lösung aufkonzentriert und mit K₂CO₃ neutralisiert. Es wird 3x mit Chloroform extrahiert, die organischen Phasen getrocknet, eingeeengt und der Rückstand im Ölpumpenvakuum über eine 20 cm Vigreux-Kolonnen destilliert.

C₇H₉NO (M = 123.15 g/mol)

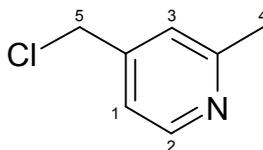
Ausbeute: 4.6 g (12 % d.Th.)

Sdp.: 97-103°C / 0.05 mbar

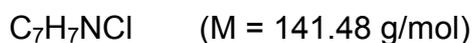
Lit. ^[97] 131-140°C / 4 Torr

¹H-NMR₃₀₀ (CDCl₃ / TMS):

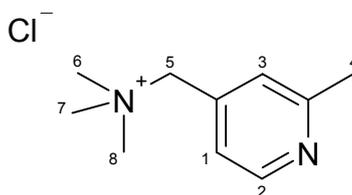
δ [ppm] = 2.33 (s, 3H, H-4), 4.72 (s, 2H, H-5), 5.88 (sbr, 1H, H-6), 6.98 (d, 1H, J = 5.2 Hz, H-1), 7.20 (s, 1H, H-3), 8.31 (d, 1H, J = 5.0 Hz, H-2)

Versuch 90: 4-Chloromethyl-2-methylpyridin (103) ^[97]

In einem 250 ml 3-Halskolben mit Rückflußkühler und Tropftrichter werden 4.5 g (0.035 mol) 4-Hydroxymethyl-2-methylpyridin in 115 ml Benzol gelöst und langsam 6.9 ml Phosphortrichlorid zugetropft. Es wird anschließend auf ca. 70°C erhitzt und die Temperatur für 10 min gehalten. Die Lösung verfärbt sich in dem Zeitraum gelb. Das Wasserbad wird entfernt und durch ein Eisbad ersetzt. Die kalte Lösung wird sodann in einen 1l Kolben mit ca. 300-400 ml Eiswasser gegeben und mit NH₄OH neutralisiert. Die neutrale Lösung wird 3x mit Benzol extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und zurück bleibt ein gelbes Öl mit stechendem und reizendem Geruch. Bei Kontakt mit der Luft zeigt sich spontane Rauchentwicklung. Es wurde ohne weitere Charakterisierung zur letzten Stufe umgesetzt.

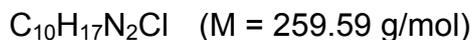


Ausbeute: 1.48 g (29% d.Th.)

Versuch 91: (2-Methyl-4-pyridylmethyl)trimethylammoniumchlorid (104)

In einem 25 ml 2-Halskolben mit Rückflußkühler und Tropftrichter werden 0.62 g (0.010 mol) Trimethylamin in methanolischer Lösung vorgelegt. Unter Rühren wird eine Lösung aus 4-Chloromethyl-2-methylpyridin in THF zugetropft. Es ist eine spontane Ölbildung zu beobachten. Nach beendeter Zugabe werden noch einmal 2

Pipetten der Trimethylaminlösung eingespritzt. Das Gemisch wird für 21 h bei RT gerührt und anschließend in Diethylether getropft. Es bildet sich ein hygroskopischer weißer Feststoff.

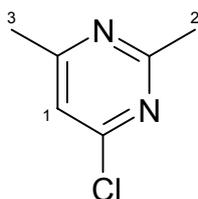


Ausbeute: 1.8 g (91 % d.Th.)

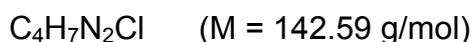
$^1\text{H-NMR}_{300}$ (DMSO- d_6 / TMS):

δ [ppm] = 2.55 (s, 3H, H-4), 3.12 (s, 9H, H-6-8), 4.64 (s, 2H, H-5), 7.40 (d, 1H, J = 5.1 Hz, H-1), 7.45 (s, 1H, H-3), 8.61 (d, 1H, J = 5.1 Hz, H-2)

Versuch 92: 4-Chlor-2,6-dimethylpyrimidin (106)



In einem 250 ml 2-Halskolben mit Rückflußkühler und Tropftrichter werden 12.0 g (0.097 mol) 2,6-Dimethyl-4-hydroxypyrimidin vorgelegt und 60 ml (0.650 mol) Phosphoroxchlorid langsam zugegeben. Es wird 3 h zum Sieden erhitzt und anschließend der Überschuß POCl_3 abdestilliert. Der Rückstand wird mit Eis versetzt und mit NaOH in den basischen pH-Bereich gebracht. Es wird mit Diethylether extrahiert, die organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand über eine Vigreux-Kolonnen destilliert. Man erhält eine farblose Flüssigkeit, die umgehend zur weiteren Synthese eingesetzt wird.

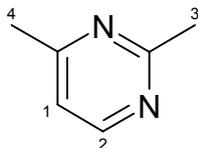


Ausbeute: 12.1 g (86% d.Th.)

Sdp.: 78°C / 19 mbar

Lit. ^[100] 70°C / 12 Torr

Lit. ^[155] 182°C

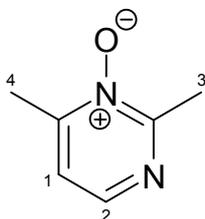
Versuch 93: 2,4-Dimethylpyrimidin (107)

In einem 500 ml 1-Halskolben werden 12.0 g (0.084 mol) 4-Chlor-2,6-dimethylpyrimidin in 300 ml Ethanol p.A. (trocken) gelöst. Die Lösung wird mit 7.0 g (0.085 mol) wasserfreiem Natriumacetat und 0.48 g Pd / C Hydrierkatalysator (10%ig) versetzt. Anschließend wird bei RT und Normaldruck hydriert. Nach Beendigung der Reaktion wird filtriert und der Rückstand im Wasserstrahlvakuum destilliert.

	$C_6H_8N_2$	(M = 108.14 g/mol)	
Ausbeute:	3.8 g	(42% d.Th.)	
Sdp.:	55-58°C / 20 mbar		Lit. ^[104] 46°C / 15 Torr
			Lit. ^[101] 146°C

¹H-NMR₃₀₀ (CDCl₃ / TMS):

δ [ppm] = 2.46 (s, 3H, H-4), 2.64 (s, 3H, H-3), 6.97 (d, 1H, J = 5.2 Hz, H-1), 8.47 (d, 1H, J = 5.2 Hz, H-2)

Versuch 94: 2,4-Dimethylpyrimidin-*N*³-oxid (108)

In einem 250 ml 1-Halskolben werden 3.7 g (0.034 mol) 2,4-Dimethylpyrimidin in 80 ml Chloroform p.A. gelöst und 10.3 g (0.042 mol) 70%ige *m*-Chlorperbenzoesäure zugegeben. Die Lösung wird 24 h bei RT gerührt und anschließend mit 30%iger K₂CO₃ Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wird danach ca. 12 h kontinuierlich an einem inversen Extraktor mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen

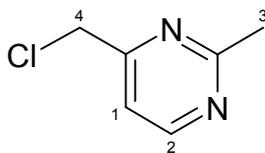
Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und die Lösung anschließend eingengt. Anschließend werden die zwei entstandenen N-Oxide säulenchromatographisch auf Kieselgel mit Aceton getrennt.

Ausbeute: $\text{C}_6\text{H}_8\text{N}_2\text{O}$ (M = 124.14 g/mol)
0.7 g (16% d.Th.) Lit. ^[106] 32%

$^1\text{H-NMR}_{300}$ (CDCl_3 / TMS):

δ [ppm] = 2.47 (s, 3H, H-4), 2.68 (s, 3H, H-3), 7.14 (d, 1H, J = 4.8 Hz, H-1), 7.97 (d, 1H, J = 4.8 Hz, H-2)

Versuch 95: 4-Chloromethyl-2-methylpyrimidin (109a)

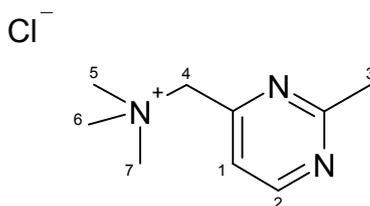


Eine Lösung aus 0.6 g (4.8 mmol) 2,6-Dimethylpyrimidin- N^1 -oxid, 2.2 g (0.014 mol) Phosphoroxychlorid in 10 ml Dioxan wird 5 h zum Sieden erhitzt. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand unter Kühlung in Ammoniakwasser gegeben. Anschließend wird 3x mit Chloroform extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über K_2CO_3 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird der Rückstand im Wasserstrahlvakuum destilliert. Man erhält eine farblose Flüssigkeit.

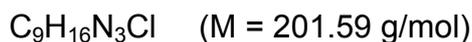
Ausbeute: $\text{C}_5\text{H}_7\text{N}_2\text{Cl}$ (M = 142.59 g/mol)
0.46 g (67% d.Th.)
Sdp.: 89-92°C / 17 mbar Lit. ^[106] 61-62°C / 4 mm

$^1\text{H-NMR}_{300}$ (CDCl_3 / TMS):

δ [ppm] = 2.70 (s, 3H, H-3), 4.55 (s, 2H, H-4), 7.32 (dd, 1H, $^3\text{J} = 5.3$, $^4\text{J} = 0.5$ Hz, H-1), 8.65 (d, 1H, J = 5.4 Hz, H-2)

Versuch 96: (2-Methyl-4-pyrimidylmethyl)-trimethylammoniumchlorid **(110a)**

In einem Autoklaven werden 0.29 g (2.1 mmol) 4-Chloromethyl-2-methylpyrimidin vorgelegt und in wenig Diethylether gelöst. Nach Zugabe von 0.38 g (6.3 mmol) Trimethylamin in einer methanolischen Lösung wird erst für 5 h eine Temperatur von ca. 30°C gehalten und anschließend noch 15 h bei RT gerührt. Es scheidet sich ein stark hygroskopischer Feststoff ab.



Ausbeute: 57 mg (14% d.Th.)

Elementaranalyse: C (ber.): 53.59% H (ber.): 8.00% N (ber.): 20.83%
C (gef.): 47.22% H (gef.): 8.18% N (gef.): 18.09%

Eine exakte Elementaranalyse konnte aufgrund der starken hygroskopischen Eigenschaft nicht erhalten werden.

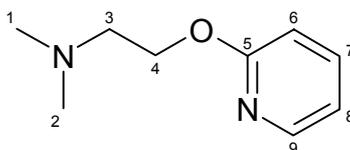
¹H-NMR₃₀₀ (DMSO-d₆ / TMS):

δ [ppm] = 2.70 (s, 3H, H-3), 3.21 (s, 9H, H-5-7), 4.67 (s, 2H, H-4), 7.60 (d, 1H, J = 5.0 Hz, H-1), 8.89 (d, 1H, J = 5.0 Hz, H-2)

MS (FAB+NBA-Matrix):

m/z (%) = 367 (1) [2M-Cl]⁺, 166 (100) [M-Cl]⁺

Versuch 97: 2-(*N,N*-Dimethylaminoethoxy)-pyridin (113)

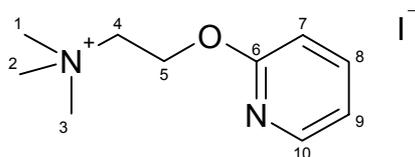


In einem 100 ml 2-Halskolben mit Rückflußkühler und Tropftrichter werden unter Stickstoffatmosphäre 30 ml *N,N*-Dimethylaminoethanol vorgelegt und 0.7 g (0.032 mol) Natrium darin gelöst. Anschließend werden 5.1 g (0.032 mol) 2-Brompyridin hinzuge tropft und für 4 h eine Temperatur von 110°C eingestellt. Das ausgefallene NaBr wird abfiltriert und die Lösung im Ölpumpenvakuum destilliert.

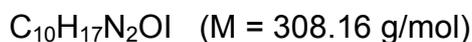
	$C_9H_{14}N_2O$	(M = 166.22 g/mol)	
Ausbeute:	3.7g	(70% d.Th.)	Lit. ^[108] 40%
Sdp.:	122-126°C / 0.7 mbar		Lit. ^[108] 80-90°C / 0.3 mm

¹H-NMR₃₀₀ (CDCl₃ / TMS):

δ [ppm] = 2.32 (s, 6H, H-1-2), 2.71 (t, 2H, J = 5.7 Hz, H-3), 4.41 (t, 2H, J = 5.7 Hz, H-4), 6.78 (dt, 1H, J = 8.4 Hz, J = 0.9 Hz, H-6), 6.83 (ddd, 1H, J = 8.0 Hz, J = 5.1 Hz, J = 0.9 Hz, H-8), 7.53 (dt, 1H, J = 8.1 Hz, J = 2.0 Hz, H-7), 8.13 (ddd, 1H, J = 5.3 Hz, J = 2.0 Hz, J = 0.8 Hz, H-9)

Versuch 98: *N,N,N*-Trimethyl-2-(2-pyridyl-oxy)ethyl-ammoniumiodid (114)

In einem 50 ml 2-Halskolben wird 1.0 g (0.006 mol) 2-(*N,N*-Dimethylaminoethoxy)-pyridin vorgelegt und in 10 ml Ethanol gelöst. Anschließend wird eine Lösung aus 2.3 g (0.016 mol) Methyljodid und 10 ml Ethanol zugetropft. Es wird erwärmt und der rasch ausfallende Feststoff abfiltriert und in Diethylether gewaschen.



Ausbeute: 1.7 g (92% d.Th.)

Smp.: 199-200°C

Lit. ^[156] 200-202°C

¹H-NMR₃₀₀ (DMSO-d₆ / TMS):

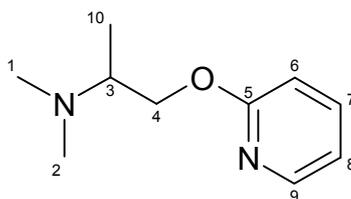
δ [ppm] = 3.18 (s, 9H, H-1-3), 3.79 (t, 2H, J = 5.0 Hz, H-4), 4.71 (m, 2H, H-5), 6.89 (dd, 1H, J = 8.4 Hz, J = 0.9 Hz, H-7), 7.06 (ddd, 1H, J = 8.0 Hz, J = 5.1 Hz, J = 0.9 Hz, H-9), 7.78 (dd, 1H, J = 7.9 Hz, J = 2.0 Hz, H-8), 8.22 (ddd, 1H, J = 7.4 Hz, J = 5.1 Hz, J = 0.8 Hz, H-10)

MS (FAB+NBA):

m/z (%) = 489 (3) [2M-I]⁺, 181(100) [M-I]⁺

IR (KBr):

$\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3026 (C-H_{aryl}), 2951, 2882 (C-H Val.), 2362 (C-N_{quaterniert}), 1599 (Ring-schwingung), 1476 (C-H Def.), 1356 (CH₃ sym. Def.), 1130, 1080 (C-O Val.), 956, 785 (4 benachbarte C-H_{aryl})

Versuch 99: *rac*-2-[2-(*N,N*-Dimethylamino)propoxy]pyridin (***rac*-116**)

In einem 100 ml 2-Halskolben mit Rückflußkühler und Tropftrichter werden unter Stickstoffatmosphäre 2.0 g (0.019 mol) *rac*-2-*N,N*-Dimethylamino-1-propanol in 30 ml Toluol vorgelegt und 0.5 g (0.019 mol) Natrium darin gelöst. Anschließend werden 3.0 g (0.019 mol) 2-Brompyridin in 10 ml Toluol hinzugegeben und für 4 h eine Temperatur von 110°C eingestellt. Das ausgefallene NaBr wird abfiltriert und die Lösung im Ölpumpenvakuum destilliert.

Zur Reinigung wird das Produkt mit Aceton ($R_f=0.86$) über Kieselgel eluiert.

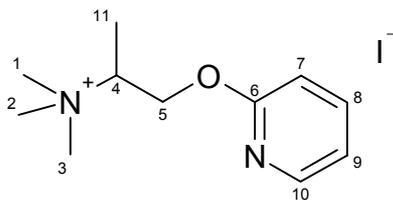
$C_{10}H_{16}N_2O$ (M = 180.25 g/mol)

Ausbeute: 0.75 g (22% d.Th.)

Sdp.: 55-60°C / 0.3 mbar

 1H -NMR₃₀₀ (CDCl₃ / TMS):

δ [ppm] = 1.10 (d, 3H, J = 6.7 Hz, H-10), 2.35 (s, 6H, H-1, H-2), 2.92-3.02 (m, 1H, H-3), 4.16-4.38 (m, 2H, H-4), 6.76-6.87 (m, 2H, H-6, H-8), 7.21-7.30 (m, 1H, H-7), 8.11-8.15 (m, 1H, H-9)

Versuch 100: *rac*-*N,N,N*-Trimethyl-[1-(2-pyridyl-oxy)-2-propyl]-ammoniumiodid**(*rac*-117)**

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Quarternierung mit Mel

Ansatz: 0.2 g (1.1 mmol) *rac*-2-[2-(*N,N*-Dimethylamino)propoxy]pyridin in 3 ml
Aceton p.A.

0.8 g (5.5 mmol) Methyljodid

$C_{11}H_{19}N_2OI$ (M = 322.19 g/mol)

Ausbeute: 0.34 g (96% d.Th.)

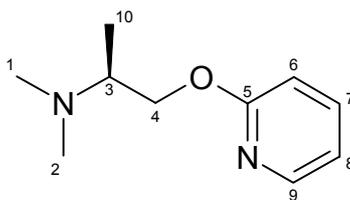
Smp.: 151-153°C

 1H -NMR₃₀₀ (DMSO- d_6 / TMS):

δ [ppm] = 1.46 (d, 3H, J = 6.8 Hz, H-11), 3.15 (s, 9H, H-1-3), 3.92-4.00 (m, 1H, H-4),
4.56-4.74 (m, 2H, H-5), 6.93 (d, 1H, J = 8.3 Hz, H-7), 7.08 (ddd, 1H, 3J = 7.1 Hz, 4J =
5.0 Hz, H-9), 7.79 (ddd, 1H, 3J = 7.2 Hz, 4J = 2.0 Hz, H-8), 8.22 (dd, 1H, 3J = 5.0 Hz,
 4J = 1.2 Hz, H-10)

MS (FAB+NBA):

m/z (%) = 517 (1) $[2M-I]^+$, 195 (100) $[M-I]^+$

Versuch 101: (S)-2-[2-(*N,N*-Dimethylamino)propoxy]pyridin (**S-116**)

In einem 100 ml 2-Halskolben mit Rückflußkühler und Tropftrichter werden unter Stickstoffatmosphäre 1.8 g (0.017 mol) (*S*)-2-*N,N*-Dimethylamino-1-propanol in 40 ml Toluol vorgelegt und 0.4 g (0.017 mol) Natrium darin gelöst. Anschließend werden 2.7 g (0.017 mol) 2-Brompyridin in 10 ml Toluol hinzutropft und für 4 h eine Temperatur von 110°C eingestellt. Das ausgefallene NaBr wird abfiltriert und die Lösung im Ölpumpenvakuum destilliert.

Zur Reinigung wird das Produkt mit Aceton ($R_f=0.2$) über Kieselgel eluiert.

$C_{10}H_{16}N_2O$ (M = 180.25 g/mol)

Ausbeute: 0.23 g (8% d.Th.)

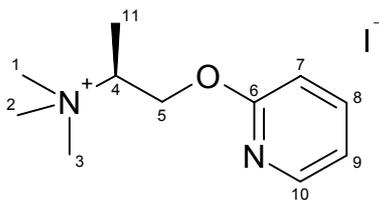
Sdp.: 56-64°C / 2.3 mbar

 1H -NMR₃₀₀ (CDCl₃ / TMS):

δ [ppm] = 1.10 (d, 3H, J = 6.7 Hz, H-10), 2.34 (s, 6H, H-1, H-2), 2.95 (m, 1H, H-3), 4.26 (m, 2H, H-4), 6.75 (m, 1H, H-6), 6.81 (m, 1H, H-8), 7.53 (m, 1H, H-7), 8.13 (m, 1H, H-9)

Versuch 102: (S)-N,N,N-Trimethyl-1-(2-pyridyl-oxy)-2-propyl]-ammoniumiodid

(S-117)



Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Quarternierung mit Mel

Ansatz: 50 mg (0.3 mmol) (S)-2-[2-(N,N-Dimethylamino)propoxy]pyridin in 5 ml Aceton p.A.

130 mg (0.9 mmol) Methyliodid

$C_{11}H_{19}N_2OI$ (M = 322.19 g/mol)

Ausbeute: 72 mg (81% d.Th.)

Smp.: 133-135°C

1H -NMR₃₀₀ (CDCl₃ / TMS):

δ [ppm] = 1.10 (d, 3H, J = 6.7 Hz, H-11), 2.34 (s, 9H, H-1-3), 2.95 (m, 1H, H-4), 4.26 (m, 2H, H-5), 6.91 (dd, 1H, J = 6.6 Hz, J = 1.7 Hz, H-7), 7.03 (ddd, 1H, J = 7.1 Hz, J = 5.0 Hz, J = 0.9 Hz, H-9), 7.67 (ddd, 1H, J = 7.1 Hz, J = 5.1 Hz, J = 0.7 Hz, H-8), 8.19 (dd, 1H, J = 5.0 Hz, J = 2.0 Hz, H-10)

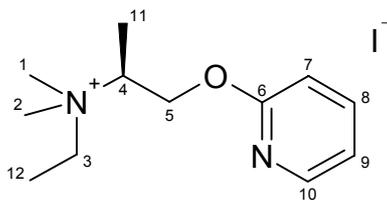
MS (FAB+NBA-Matrix):

m/z (%) = 195 (100) [M-I]⁺

IR (KBr):

$\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3435 (C-H Val. im Me₃N⁺-), 3027 (C-H_{aryl}), 1638, 1589, 1523 (Ring-schwingung), 1484 (C-H Def.), 1286, 1181, 1020 (C-O Val.), 782 (4 benachbarte C-H_{aryl})

Versuch 103: (S)-N-Ethyl-N,N-dimethyl-[1-(2-pyridyl-oxy)-2-propyl]-ammoniumiodid
(S-118)



Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Quarternierung mit Etl

Ansatz: 0.15 g (0.8 mmol) (S)-2-[2-(N,N-Dimethylamino)propoxy]pyridin in 5 ml
Aceton p.A.
0.16 g (1.0 mmol) Ethyliodid

$C_{12}H_{21}N_2OI$ (M = 336.21 g/mol)

Ausbeute: 91 mg (33% d.Th.)

Elementaranalyse: C (ber.): 42.87% H (ber.): 6.30% N (ber.): 8.33%
C (gef.): 41.51% H (gef.): 6.30% N (gef.): 7.90%

Eine exakte Elementaranalyse konnte nicht erhalten werden, was auf eine unvollständige Verbrennung oder auf Eduktrückstände in der Probe zurückzuführen ist, die jedoch weder NMR- noch Massenspektroskopisch nachgewiesen werden konnten.

1H -NMR₃₀₀ (DMSO-d₆ / TMS):

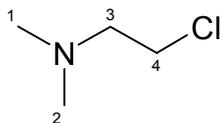
δ [ppm] = 1.30 (t, 3H, J = 7.2 Hz, H-12), 1.46 (d, 3H, J = 6.8 Hz, H-11), 3.07 (s, 3H, H-1), 3.10 (s, 3H, H-2), 3.51 (q, 2H, 7.2 Hz, H-3), 3.94-4.04 (m, 1H, H-4), 4.64 (m, 2H, H-5), 6.90-6.95 (m, 1H, H-7), 7.05-7.11 (m, 1H, H-9), 7.75-7.84 (m, 1H, H-8), 8.20-8.24 (m, 1H, H-10)

^{13}C -NMR₇₅ (DMSO-d₆ / TMS):

δ [ppm] = 8.30 (C-11), 12.07 (C-12), 48.96 (C-1, C-2), 58.82 (C-5), 63.76 (C-3), 66.06 (C-4), 111.36 (C-7), 118.31 (C-9), 140.00 (C-8), 147.32 (C-10), 162.44 (C-6)

MS (FAB+NBA-Matrix):

m/z (%) = 209 (100) [M-I]⁺

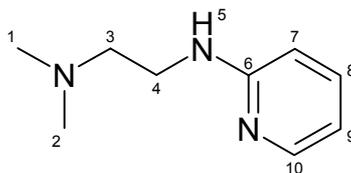
Versuch 104: 2-(*N,N*-Dimethylamino)chloroethan (119)

In einem 250 ml 3-Halskolben mit Tropftrichter, Rückflußkühler und KPG-Rührer werden 15.0 g (0.168 mol) *N,N*-Dimethylaminoethanol in 80 ml Benzol vorgelegt und unter Eiskühlung 29.9 g (0.252 mol) Thionylchlorid in 30 ml Benzol zugegeben. Nach Beendigung der Zugabe wird das Eisbad entfernt und 3 h zum Sieden erhitzt. Das Heizbad wird entfernt und nach Abkühlen filtriert. Das ausgefallene Hydrochlorid wird in etwas dest. Wasser aufgenommen. Zum Freisetzen der Base wird die Lösung mit Diethylether überschichtet und 150 ml kalte 30%ige NaOH hinzugegeben und einige Zeit gerührt. Die wässrige Phase wird noch 3x mit Ether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über K_2CO_3 getrocknet. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand destilliert. Das freigesetzte Amin wird sofort weiter umgesetzt.

Ausbeute: $C_4H_{10}NCl$ (M = 107.58 g/mol)
6.9 g (64% d.Th.)

Sdp.: 105-108°C

Lit. ^[157] 107-109°C

Versuch 105: 2-[2-(*N,N*-Dimethylamino)-ethylamino]-pyridin (**121**)

In einem 250 ml 2-Halskolben werden 3.4 g (0.085 mol) NaH (60%ig) unter Argonatmosphäre in 60 ml THF p.A. (trocken) suspendiert. Es wird bei RT eine Lösung aus 60 ml THF p.A. (trocken) und 5.7 g (0.060 mol) 2-Aminopyridin zugetropft. Nach Beendigung der Zugabe wird noch 40 min bei RT gerührt und sodann eine Lösung aus 60 ml THF und 6.5 g (0.060 mol) 2-(*N,N*-Dimethylamino)chloroethan zugegeben. Anschließend wird für 4 1/2 h zum Rückfluß erhitzt. Es wird vorsichtig im Eisbad hydrolysiert und mit Dichlormethan extrahiert. Die organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand im Ölpumpenvakuum über eine 14cm Vigreux-Kolonne destilliert.

C₉H₁₅N₃ (M = 165.24 g/mol)

Ausbeute: 2.2 g (22% d.Th.)

Sdp.: 85°C / 0.07 mbar Lit. ^[109] 100-106°C / 0.1 Torr

¹H-NMR₃₀₀ (CDCl₃ / TMS):

δ [ppm] = 2.28 (s, 6H, H-1-2), 2.56 (t, 2H, J = 5.8 Hz, H-3), 3.33-3.41 (m, 2H, H-4), 5.03 (sbr, 1H, H-5), 6.42 (d, 1H, J = 8.4 Hz, H-7), 6.53-6.60 (m, 1H, H-9), 7.37-7.45 (m, 1H, H-8), 8.10-8.13 (m, 1H, H-10)

¹³C-NMR₇₅ (CDCl₃ / TMS):

δ [ppm] = 39.63 (C-3), 45.60 (C-1-2), 58.42 (C-4), 107.81 (C-7), 112.94 (C-9), 137.49 (C-8), 148.51 (C-10), 159.26 (C-6)

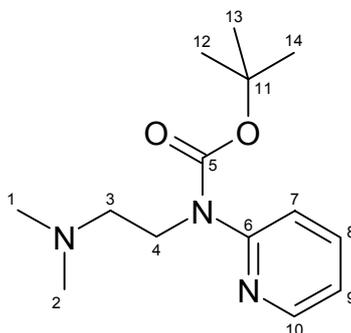
MS (EI / 70eV):

m/z (%) = 165 (1) [M⁺], 119 (2), 107 (5), 95 (6), 78 (10), 71 (26), 58 (100), 42 (7), 30 (3)

IR (KBr):

$\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3283 (N-H Val.), 3020 (C-H_{aryl}), 2973, 2943, 2859 (C-H Val.), 2819, 2771 (C-H Val. in NCH_3) 1604, 1569 (Ringschwingung), 1506, 1449 (C-H Def.), 1294 (C-N Val. aromatisch), 1152, 1041 (C-N Val. aliphatisch), 771 (4 benachbarte C-H_{aryl})

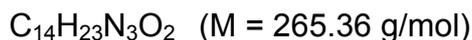
Versuch 106: 2- $\{N^1$ -(*tert*-Butyl-oxy-carbonyl)- N^1 -[2-(*N,N*-dimethylamino)-ethyl]-amino}-pyridin (122)



In einem 100 ml 2-Halskolben werden 3.0 g (0.018 mol) 2-[2-(*N,N*-Dimethylamino)-ethylamino]-pyridin in 26 ml eines Lösungsmittelgemisches aus Dioxan : Wasser (1:1) suspendiert. Es werden nacheinander 4.5 g (0.054 mol) NaHCO_3 und eine Lösung aus 4.6 g (0.021 mol) Boc_2O in 10 ml Dioxan zugesetzt. Die Suspension wird für 48 h bei RT gerührt.

Der ausfallende Feststoff wird abfiltriert, das Dioxan evaporiert und der Rückstand mit EtOAc extrahiert. Es wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Es wird anschließend säulenchromatographisch über Kieselgel mit Aceton : Methanol (1:1) $R_f = 0.5$ gereinigt.



Ausbeute: 3.1 g (67% d.Th.)

 $^1\text{H-NMR}_{300}$ (CDCl_3 / TMS):

δ [ppm] = 1.54 (s, 9H, H-12-14), 2.29 (s, 6H, H-1-2), 2.56-2.61 (m, 2H, H-3), 4.03-4.11 (m, 2H, H-4), 6.98-7.04 (m, 1H, H-9), 7.61-7.64 (m, 2H, H-7-8), 8.36-8.40 (m, 1H, H-10)

$^{13}\text{C-NMR}_{75}$ (CDCl_3 / TMS):

δ [ppm] = 28.10 (C-12-14), 44.55 (C-4), 45.49 (C-1-2), 57.57 (C-3), 80.82 (C-11), 119.17 (C-9), 119.52 (C-7), 136.56 (C-8), 147.37 (C-10), 153.89 (C-6), 154.34 (C-5)

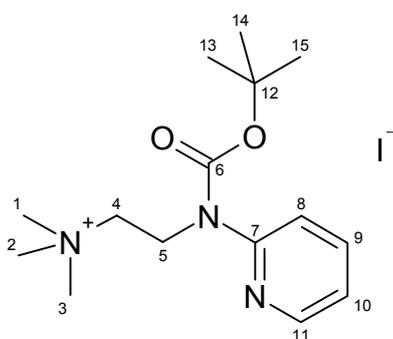
MS (EI / 70eV):

m/z (%) = 195 (6) [M^+ - $\text{Me}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2$], 164 (1), 139 (13), 107 (4), 95 (1), 71 (38), 58 (100), 41 (4)

IR (KBr):

$\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2977, 2820 (C-H Val.), 2769 (C-H Val. in NCH_3) 1709 (C=O Val.), 1571 (Ringschwingung), 1472, 1433, 1377 (C-H Def.), 1299 (C-N Val. aromatisch), 1150, 1080 (C-N Val. aliphatisch), 783 (4 benachbarte C-H_{aryl})

Versuch 107: N^1 -{2-[N^1 -(*tert*-Butyl-oxy-carbonyl)- N^1 -(2-pyridyl)]-ethyl}- N,N,N -trimethylammoniumiod
(123)

**Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Quarternierung mit Mel**

Ansatz: 0.77 g (2.9 mmol) 2-{ N^1 -(*tert*-Butyl-oxy-carbonyl)- N^1 -[2-(N,N -dimethylamino)-ethyl]-amino}-pyridin in 5ml Aceton p.A.
0.61 g (4.3 mmol) Methyljodid

$C_{15}H_{26}N_3O_2I$ (M = 407.29 g/mol)

Ausbeute: 1.1 g (93% d.Th.)

Smp.: 166-167°C

1H -NMR₃₀₀ (DMSO- d_6 / TMS):

δ [ppm] = 1.52 (s, 9H, H-13-15), 3.18 (s, 9H, H-1-3), 3.58 (t, 2H, J = 7.2 Hz, H-4), 4.28 (t, 2H, J = 7.2 Hz, H-5), 7.20-7.26 (m, 1H, H-10), 7.66 (d, 1H, J = 8.4 Hz, H-8), 7.80-7.89 (m, 1H, H-9), 8.43 (dd, 1H, 3J = 4.9 Hz, 4J = 1.4 Hz, H-11)

^{13}C -NMR₇₅ (DMSO- d_6 / TMS):

δ [ppm] = 28.10 (C-13-15), 40.72 (C-5), 52.86 (C-1-3), 62.89 (C-4), 80.50 (C-12), 103.26 (C-7), 119.58 (C-8), 120.71 (C-10), 138.21 (C-9), 147.97 (C-11), 151.19 (C-6)

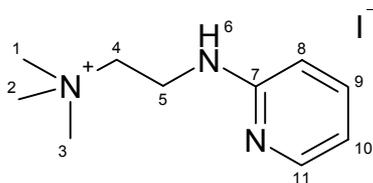
MS (FAB+NBA-Matrix):

m/z (%) = 280 (100) $[M-I]^+$, 180 (16), 165 (65), 154 (28), 136 (22), 121 (28), 107 (10), 89 (11), 77 (13), 58 (12)

IR (KBr):

$\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3001 (C-H Val.), 1709 (C=O Val.), 1588 (Ringschwingung), 1469, 1435, 1386 (C-H Def.), 1145, 1079 (C-N Val.), 785 (4 benachbarte C-H_{aryl})

Versuch 108: *N,N,N*-Trimethyl-*N*-{2-[*N*¹-(2-pyridyl)-amino]-ethyl}-ammoniumiodid
(124)



Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Quarternierung mit Mel

Ansatz: 0.25 g (1.5 mmol) 2-[2-(*N,N*-Dimethylamino)-ethylamino]-pyridin
in 5 ml Aceton p.A.

0.32 g (2.3 mmol) Methyliodid

$C_{10}H_{18}N_3I$ (M = 307.18 g/mol)

Ausbeute: 0.45 g (98% d.Th.)

Smp.: 110-112°C

Elementaranalyse: C (ber.): 39.10% H (ber.): 5.91% N (ber.): 13.68%
C (gef.): 38.83% H (gef.): 5.97% N (gef.): 13.59%

¹H-NMR₃₀₀ (DMSO-d₆ / TMS):

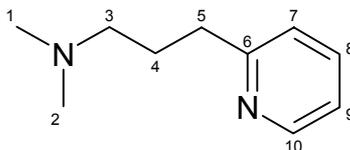
δ [ppm] = 3.16 (s, 9H, H-1-3), 3.47 (t, 2H, J = 6.4 Hz, H-4), 3.72 (m, 2H, H-5), 6.53-6.61 (m, 2H, H-8, H-10), 6.80 (t, 1H, J = 5.8 Hz, H-6), 7.40-7.49 (m, 1H, H-9), 8.04 (dd, 1H, ³J = 4.9 Hz, ⁴J = 0.9 Hz, H-11)

MS (FAB+NBA-Matrix):

m/z (%) = 487 (8) [2M-I]⁺, 180 (100) [M-I]⁺

IR (KBr):

$\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3425 (N-H Val. in sek. Amin), 3007 (C-H Val.), 1604, 1508, 1484 (Ring-schwingung), 1406 (C-H Def.), 1301 (C-N Val. aromatisch), 1145, 1103 (C-N Val. aliphatisch), 775 (4 benachbarte C-H_{aryl})

Versuch 109: 2-[3-(*N,N*-Dimethylamino)propyl]-pyridin (125)

In einem 250 ml 3-Halskolben mit Rückflußkühler und Tropftrichter werden 5.0 g (0.054 mol) frisch destilliertes 2-Methylpyridin in 10 ml Benzol p.A. vorgelegt. Unter Argonatmosphäre wird eine Lösung aus 35 ml BuLi (1.6 M in Hexan) und 35 ml Benzol p.A. unter Eiskühlung zugetropft. Nach Beendigung der Zugabe wird für 30 min im Eisbad gerührt. Anschließend wird eine Lösung aus 4.4 g (0.041 mol) frisch dargestelltem *N,N*-Dimethylaminoethylchlorid in 10 ml Benzol p.A. zugegeben und für eine weitere Stunde im Eisbad und anschließend 15 min bei RT gerührt. Das ausgefallene LiCl wird abfiltriert und die Lösung auf Eis gegeben. Es wird 2x mit Benzol extrahiert und anschließend die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand fraktioniert destilliert.

C₁₀H₁₆N₂ (M = 164.25 g/mol)

Ausbeute: 3.1 g (48% d.Th.)

Sdp.: 119-123°C / 25 mbar

Lit. [158] 97-99°C / 6 Torr

¹H-NMR₃₀₀ (CDCl₃ / TMS):

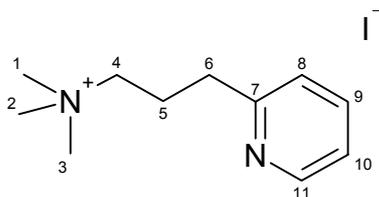
δ [ppm] = 1.81-1.96 (m, 2H, H-4), 2.20 (s, 6H, H-1, H-2), 2.22-2.34 (m, 2H, H-3), 2.79 (t, 2H, J = 8.0 Hz, H-5), 7.06 (dd, 1H, J = 4.9 Hz, J = 1.7 Hz, H-9), 7.13 (d, 1H, J = 7.8 Hz, H-7), 7.55 (ddd, 1H, ³J = 7.7 Hz, ⁴J = 1.9 Hz, H-8), 8.50 (dd, 1H, J = 4.9 Hz, J = 1.7 Hz, H-10)

MS (EI / 70eV):

m/z (%) = 164 (1) [M⁺], 120 (6), 106 (4), 93 (100), 78 (3), 72 (49), 58 (67), 42 (8)

IR (KBr):

$\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2943, 2858, 2765 (C-H Val.), 1591, 1569, 1474 (Ringschwingung), 1435, 1377 (C-H Def.), 1151, 1043 (C-N Val.), 764 (4 benachbarte C-H_{aryl})

Versuch 110: *N,N,N*-Trimethyl-*N*-[3-(2-pyridyl)-propyl]-ammoniumiodid (126)

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Quarternierung mit MeI

Ansatz: 2.0 g (0.012 mol) 2-[3-(*N,N*-Dimethylamino)propyl]-pyridin in 10 ml Aceton p.A.
5.2 g (0.036 mol) Methyljodid

$C_{11}H_{19}N_2I$ (M = 306.20 g/mol)

Ausbeute: 2.7 g (73% d.Th.)

Smp.: 154-156°C

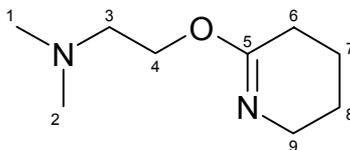
Lit. ^[159] 157-158°C

 1H -NMR₃₀₀ (DMSO- d_6 / TMS):

δ [ppm] = 2.08-2.20 (m, 2H, H-5), 2.79 (t, 2H, J = 7.2 Hz, H-6), 3.11 (s, 9H, H-1-3), 3.39-3.44 (m, 2H, H-4), 7.27 (ddd, 1H, J = 8.0 Hz, J = 4.4 Hz, J = 0.9 Hz, H-10), 7.35 (d, 1H, J = 8.0 Hz, H-8), 7.77 (ddd, 1H, J = 7.9 Hz, J = 1.9 Hz, J = 0.8 Hz, H-9), 8.52 (dd, 1H, J = 4.9 Hz, J = 1.7 Hz, H-11)

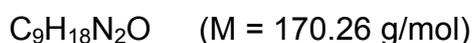
MS (FAB+NBA-Matrix):

m/z (%) = 179 (100) $[M-I]^+$

Versuch 111: 2-[2-(*N,N*-Dimethylamino)ethoxy]-3,4,5,6-tetrahydropyridin (130)

In einem 500 ml 2-Halskolben werden 9.9 g (0.101 mol) δ -Valerolactam vorgelegt und in 50 ml Benzol p.A. gelöst. Anschließend wird eine Lösung aus 4.7 ml Phosphorylchlorid und 50 ml Benzol p.A. zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird noch 2 h bei RT gerührt. Die Lösung färbt sich im Laufe der Zeit kanarienvogel-gelb.

Man tropft eine Alkoholatlösung, hergestellt aus 8.9 g (0.100 mol) Dimethylaminoethanol und 2.3 g (0.100 mol) Natrium, nach Verdünnen mit 100 ml Benzol p.A. zu dem Ansatz und erhitzt die Lösung auf 90-98°C. Die Temperatur wird für 4 h gehalten. Es wird abgekühlt und mit NaHCO_3 Lösung geschüttelt. Die wässrige Phase wird noch einmal mit Benzol extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird evaporiert und der Rückstand 3x destilliert. Der letzte Reinigungsschritt erfolgt dabei über eine 14 cm Vigreux-Kolonne.



Ausbeute: 1.1 g (18% d.Th.)

Sdp.: 71-73°C / 0.7 mbar

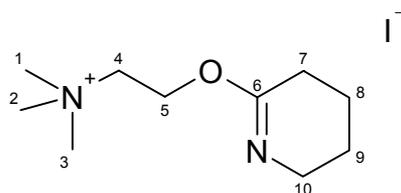
 $^1\text{H-NMR}_{300}$ (CDCl_3 / TMS):

δ [ppm] = 1.43-1.54 (m, 2H, H-8), 1.59-1.71 (m, 2H, H-7), 2.12 (t, 2H, J = 6.7 Hz, H-6), 2.21 (s, 6H, H-1, H-2), 2.50 (t, 2H, J = 5.6 Hz, H-4), 3.40 (t, 2H, J = 6.5 Hz, H-9), 4.00 (t, 2H, J = 5.5 Hz, H-3)

 $^{13}\text{C-NMR}_{75}$ (CDCl_3 / TMS):

δ [ppm] = 19.10 (C-7), 21.23 (C-8), 24.82 (C-9), 44.55 (C-1-2), 45.52 (C-6), 57.32 (C-4), 60.78 (C-3), 161.39 (C-5)

Versuch 112: *N,N,N*-Trimethyl-*N*-2-[2-(3,4,5,6-tetrahydro-pyridyloxy)ethyl]-ammoniumiodid (**131**)



Allgemeine Vorschrift zur Quarternierung

Ansatz: 0.7 g (0.004 mol) 2-[2-(*N,N*-Dimethylamino)ethoxy]-3,4,5,6-tetrahydro-pyridin in 10 ml Aceton p.A.

5.4 g (0.038 mol) Methyljodid in 5ml Aceton p.A.

$C_{10}H_{21}N_2OI$ (M = 312.2 g/mol)

Ausbeute: 0.9 g (77% d.Th.)

Smp.: 151-153°C

Elementaranalyse: C (ber.): 38.98% H (ber.): 5.56% N (ber.): 9.09%
C (gef.): 38.38% H (gef.): 6.77% N (gef.): 8.64%

1H -NMR₃₀₀ (DMSO- d_6 / TMS):

δ [ppm] = 1.47-1.54 (m, 2H, H-9), 1.63-1.72 (m, 2H, H-8), 2.24 (tt, 2H, $^3J = 6.7$ Hz, $^4J = 1.6$ Hz, H-7), 3.12 (s, 9H, H-1-3), 3.39 (tt, 2H, $^3J = 5.7$ Hz, $^4J = 1.5$ Hz, H-10), 3.62 (m, 2H, H-4), 4.35-4.49 (m, 2H, H-5)

^{13}C -NMR₇₅ (DMSO- d_6 / TMS):

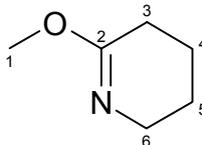
δ [ppm] = 19.64 (C-9), 21.76 (C-8), 25.10 (C-10), 45.83 (C-7), 52.84 (C-1-3), 57.12 (C-4), 63.91 (C-5), 160.66 (C-6)

MS (FAB+NBA):

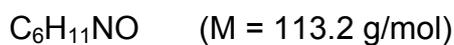
m/z (%) = 497 (3) $[2M-I]^+$, 185 (100) $[M-I]^+$

IR (KBr):

$\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3010, 2930, 2859 (C-H Val.), 1689 (C=N Streck.), 1479, 1430 (C-H Def. asym.), 1360, 1326 (C-H Def. sym.), 1206, 1179, 1023 (C-O Val.)

Versuch 113: 2-Methoxy-3,4,5,6-tetrahydropyridin (132)

In einem 250 ml 2-Halskolben mit Rückflußkühler und Tropftrichter werden 12.0 g (0.121 mol) δ -Valerolactam vorgelegt und in 40 ml Benzol gelöst. Es wird zum Sieden erhitzt und dann 15.2 g (0.121 mol) Dimethylsulfat zugetropft (ca. 30 min lang). Das Ölbad wird erst 7 h auf 110°C temperiert und später noch 14 h bei 85°C gehalten. Die Lösung wird abgekühlt und mit ca. 50 ml 50%iger K_2CO_3 Lösung versetzt. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase noch 2x mit Benzol extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über K_2CO_3 getrocknet. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand anschließend im Wasserstrahlvakuum fraktioniert destilliert.



Ausbeute: 12.4 g (91% d.Th.)

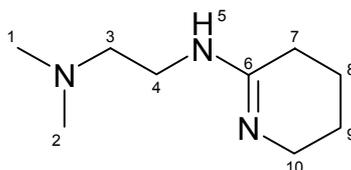
Sdp.: 43°C / 15 mbar

Lit. ^[117] 34°C / 9 Torr

Lit. ^[160] 68-71°C / 45 mm

1H -NMR₃₀₀ (CDCl₃ / TMS): ^[159]

δ [ppm] = 1.47-1.55 (m, 2H, H-5), 1.61-1.71 (m, 2H, H-4), 2.10 (t, 2H, J = 5.5 Hz, H-3), 3.43 (t, 2H, J = 5.7 Hz, H-6), 3.56 (s, 3H, H-1)

Versuch 114: 2-[2-(*N,N*-Dimethylamino)-ethylamino]-3,4,5,6-tetrahydropyridin (134)

In einem 50 ml 2-Halskolben werden 6.4 g (0.057 mol) 2-Methoxy-3,4,5,6-tetrahydropyridin vorgelegt und 5.0 g (0.057 mol) *N,N*-Dimethylethylendiamin langsam unter Eiskühlung zugetropft. Es wird für 2 h bei ca. 140°C zum Rückfluß erhitzt und anschließend im Vakuum destilliert.

$C_9H_{19}N_3$ (M = 169.27 g/mol)

Ausbeute: 6.3 g (66% d.Th.)

Sdp.: 85-87°C / 0.2 mbar

 1H -NMR₃₀₀ (CDCl₃ / TMS):

δ [ppm] = 1.45-1.55 (m, 2H, H-9), 1.57-1.69 (m, 2H, H-8), 2.03 (t, 2H, J = 6.5 Hz, H-7), 2.14 (s, 6H, H-1, H-2), 2.35 (t, 2H, J = 6.1 Hz, H-10), 3.14 (t, 2H, J = 5.7 Hz, H-4), 3.37 (t, 2H, J = 5.7 Hz, H-3)

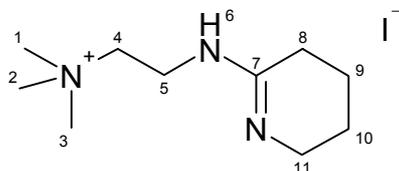
 ^{13}C -NMR₇₅ (CDCl₃ / TMS):

δ [ppm] = 20.54 (C-8), 23.31 (C-9), 27.13 (C-10), 38.37 (C-4), 45.49 (C-1, C-2), 46.96 (C-3), 58.49 (C-7), 157.69 (C-6)

IR (KBr):

$\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3270 (N-H Val. in sek. Amin), 3078, 2946 (C-H Val.), 1650 (C=N Streck.), 1563 (N-H Def. in sek. Amin), 1464 (C-H Def. asym.), 1327 (C-H Def. sym.), 1189, 1099 (C-N Val.)

Versuch 115: *N,N,N*-Trimethyl-*N*-{2-[*N*¹-2-(3,4,5,6-tetrahydropyridyl)-aminoethyl]}-ammoniumiodid (**135**)



Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Quarternierung mit MeI

Ansatz: 0.36 g (2.1 mmol) 2-[2-(*N,N*-Dimethylamino)-ethylamino]-3,4,5,6-tetrahydropyridin

0.35 g (2.5 mmol) Methyljodid in 7 ml Aceton p.A.

$C_{10}H_{22}N_3I$ (M = 311.21 g/mol)

Ausbeute: 0.53 g (81% d.Th.)

das Produkt ist hygroskopisch

¹H-NMR₃₀₀ (D₂O / TMS):

δ [ppm] = 1.31-1.36 (m, 2H, H-10), 1.39-1.47 (m, 2H, H-9), 1.61 (s, 1H, H-6), 2.23 (t, 2H, J = 7.1 Hz, H-11), 2.58 (t, 2H, J = 7.1 Hz, H-8), 3.13 (s, 9H, H-1-3), 3.42 (t, 2H, J = 6.3 Hz, H-5), 3.56 (t, 2H, J = 6.1 Hz, H-4)

¹³C-NMR₇₅ (DMSO-d₆ / TMS):

δ [ppm] = 19.16 (C-9), 21.96 (C-10), 26.56 (C-11), 33.28 (C-5), 35.45 (C-1-3), 53.09 (C-4), 63.79 (C-8), 103.20 (C-7)

MS (FAB+NBA-Matrix):

m/z (%) = 495 (2) [2x M⁺+I⁻], 184 (100) [M⁺]

IR (KBr):

$\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3448 (N-H Val. in sek. Amin), 3050, 2947 (C-H Val.), 1664 (C=N Streck.), 1571 (N-H Def. in sek. Amin), 1476 (C-H Def. asym.), 1354 (C-H Def. sym.), 1178, 1108 (C-N Val.), 714 (N-H Def. wagging in sek. Amin)

6 Literaturverzeichnis

- [1] D.S. McGehee, L.W. Role, *Annu. Rev. Physiol.* **1995**, *57*, 521-546.
- [2] G. Kuschinsky, H. Lüllmann, K. Mohr, Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie, 13. neubearbeitete Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart **1993**.
- [3] E.R. Kandel, J.H. Schwartz, T.M. Jessell, Neurowissenschaften, Spektrum Akademischer Verlag GmbH, Heidelberg **1996**.
- [4] P.J. Corringer, N. Le Novère, J.P. Changeux, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **2000**, *40*, 431-458.
- [5] A.B. Elgoyhen, D.E. Vetter, E. Katz, C.V. Rothlin, S.F. Heinemann, J. Boulter, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2001**, *98*, 3501-3506.
- [6] H.R. Arias, *Neurochem. Int.* **2000**, *36*, 595-645.
- [7] A. Brisson, N. Unwin, *Nature* **1985**, *315*, 474-477.
- [8] A. Miyazawa, Y. Fujiyoshi, M. Stowell, N. Unwin, *J. Mol. Biol.* **1999**, *288*, 765-786.
- [9] K. Brejc, W.J. van Dijk, R.V. Klaassen, M. Schuurmans, J. van der Oost, A.B. Smit, T.K. Sixma, *Nature* **2001**, *411*, 269-276.
- [10] W.H. Beers, E. Reich, *Nature* **1970**, *228*, 917-922.
- [11] R.P. Sheridan, R. Nilakantan, J.S. Dixon, R. Venkataraghavan, *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 899-906.
- [12] E. Mutschler, Arzneimittelwirkungen, 7. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart **1997**.
- [13] P.A. Newhouse, A. Potter, E.D. Levin, *Drugs Aging* **1997**, *11*, 206-228.
- [14] F. Gualtieri, *Pharm. Acta. Helv.* **2000**, *74*, 85-89.
- [15] H.-H. Wellhöner, Allgemeine und systematische Pharmakologie und Toxikologie, 5. Auflage Springer-Verlag, Berlin · Heidelberg **1990**.
- [16] M. Alkondon, E.X. Albuquerque, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1995**, *274*, 771-782.
- [17] M. Amar, P. Thomas, C. Johnson, G.G. Lunt, S. Wonnacott, *FEBS Lett.* **1993**, *327*, 284-288.
- [18] J.D. Brioni, M.W. Decker, J.P. Sullivan, S.P. Arneric, *Adv. Pharmacol.* **1997**, *37*, 153-214.

- [19] D. Che, T. Wegge, M.T. Stubbs, G. Seitz, H. Meier, C. Methfessel, *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 47-57.
- [20] M.W. Holladay, M.J. Dart, J.K. Lynch, *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 4169-4194.
- [21] S.F. Nielsen, E.O. Nielsen, G.M. Olsen, T. Liljefors, D. Peters, *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 2217-2226.
- [22] M.N. Romanelli, D. Manetti, S. Scapecchi, P.A. Borea, S. Die, A. Bartolini, C. Ghelardini, F. Gualteri, L. Guandalini, K. Varani, *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 3946-3955.
- [23] N.-H. Lin, M.A. Abreo, D.E. Gunn, S.A. Lebold, E.L. Lee, J.T. Wasicak, A.-M. Hettinger, J.F. Daanen, D.S. Garvey, J.E. Campbell, J.P. Sullivan, M. Williams, S.P. Arneric, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 2747-2752.
- [24] J.P. Sullivan, D. Donnelly-Roberts, C.A. Briggs, D.J. Anderson, M. Gopalakrishnan, I.C. Xue, M. Piattoni-Kaplan, E. Molinari, J.E. Campbell, D.G. McKenna, D.E. Gun, N.-H. Lin, K.B. Ryther, Y. He, M.W. Holladay, S. Wonnacott, M. Williams, S.P. Arneric, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1997**, *283*, 235-246.
- [25] M.J. Dart, J.T. Wasicak, K.B. Ryther, M.R. Schrimpf, K.H. Kim, D.J. Anderson, J.P. Sullivan, M.D. Meyer, *Pharm. Acta Helv.* **2000**, *74*, 115-123.
- [26] A.W. Bannon, M.W. Decker, M.W. Holladay, P. Curzon, D. Donnelly-Roberts, P.S. Puttfarcken, R.S. Bitner, A. Diaz, A.H. Dickenson, R.D. Porsolt, M. Williams, S.P. Arneric, *Science* **1998**, *279*, 77-81.
- [27] M.W. Decker, M.D. Meyer, *Biochem. Pharmacol.* **1999**, *58*, 917-923.
- [28] J. D. Schmitt, *Curr. Med. Chem.* **2000**, *7*, 749-800.
- [29] Römpp Chemie Lexikon, J. Falbe, M. Regitz, 9. erweiterte und neubearbeitete Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart **1989**.
- [30] A. Gringouz, Introduction to medicinal chemistry · How drugs act and why, Wiley-VCH, Toronto **1997**.
- [31] Y.C. Martin, E. Kutter, V. Austel, Modern Drug Research, medicinal research series Vol 12, Marcel Dekker Inc., New York **1989**.
- [32] D. Voet, J.G. Voet, Biochemie, 1. Auflage, VCH Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim **1994**.
- [33] W. Forth, D. Henschler, W. Rummel, K. Starke, Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 6. Auflage, BI Wissenschaftsverlag, Mannheim **1999**.

-
- [34] L. Stryer, *Biochemie*, 5. Auflage, Spektrum der.Wissenschaft Verlagsgesellschaft, Heidelberg **1990**.
- [35] N. Unwin, *Nature* **1995**, 373, 37-43 .
- [36] J.L. Sussmann, M. Harel, F. Frolow, C. Oefner, A. Goldman, L. Toker, I. Silman, *Science* **1991**, 253, 872-879.
- [37] Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, 4. Auflage, Stickstoffverbindungen II Band 11/1 Georg Thieme Verlag, Stuttgart **1957**.
- [38] J. Pécher, R.H. Martin, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1957**, 66, 545-564.
- [39] H. Sard, R.P. Duffley, R.K. Razdan, *Synth. Commun.* **1983**, 13, 813-816.
- [40] M.-T. Maurette, A. Gaset, R. Mathis, A. Lattes, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1975**, 1, 398-404.
- [41] H.J. Roth, A. Brandau, *Arch. Pharm.* **1959**, 12, 761-777.
- [42] R.E. Bowman (the late), H.H. Stroud, *J. Chem. Soc.* **1950**, 1342-1345.
- [43] G.H. Cocolas, E.C. Robinson, W.L. Dewey, T.C. Spaulding, *J. Pharm. Sci.* **1971**, 60, 1749-1752.
- [44] A.H. Beckett, , N.J. Harper, J.W. Clitherow, *J. Pharm. Pharmacol.* **1963**, 15, 349-361.
- [45] W.B. Wheatley, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 2832-2835.
- [46] N.J. Leonard, D. Durand, F. Uchimarui, *J. Org. Chem.* **1967**, 32, 3607-3613.
- [47] W.R. Brode, M.W. Hill, *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, 69, 724.
- [48] I.F. Halverstadt, W.R. Hardie, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 3618-3625.
- [49] A. Kaluszyner, A.B. Galun, *J. Org. Chem.* **1961**, 26, 3536-3537.
- [50] R.T. Majors, H.T. Bonnett, *J. Am. Chem. Soc.* **1935**, 57, 2125.
- [51] J.L. Coke, R.S. Shue, *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 2210-2211.
- [52] E. Furneau, J. Puyal, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1922**, 31, 429.
- [53] J. Campbell, *Proc. Ind. Acad. Sci.* **1949**, 58, 120-123.
- [54] J.G. Cannon, R.V. Smith, G.A. Fischer, *J. Med. Chem.* **1971**, 14, 66-68.
- [55] J.E. Bäckvall, E.E. Björkman, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 2893-2898.
- [56] G.H. Cocolas, E.C. Robinson, *J. Med. Chem.* **1970**, 13, 299-301.
- [57] L. Villa, V. Ferri, *Farmaco Ed. Sci.* **1968**, 23, 441-447.
- [58] A. Biancheria, G. Kegeles, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 5908-5910.
- [59] K.B. Schowen, E.E. Smisman, W. F. Stephen, Jr., *J. Med. Chem.* **1975**, 18, 292-300.

- [60] K.-B. Augustinsson, H. Hasselquist, *Acta Chem. Scand.* **1964**, *18*, 1006-1012.
- [61] A.K. Cho, D.J. Jenden, S.I. Lamb, *J. Med. Chem.* **1972**, *15*, 391-394.
- [62] O.H. Bullit, Jr., J.T. Maynard, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 1370-1371.
- [63] V. Boekelheide, W.J. Linn, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 1286-1290.
- [64] G. Kobayashi, S. Furukawa, *Chem. Pharm. Bull.* **1953**, *1*, 347-349.
- [65] F.P. Doyle, M.D. Mehta, G.S. Sach, J.L. Pearson, *J. Chem. Soc.* **1958**, 4458-4464.
- [66] R.F. Feldkamp, J.A. Faust, A.J. Cushman, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 3831-3833.
- [67] R.R. Renshaw, W.E. Cass, *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 1195-1198.
- [68] C. Piechucki, J. Michalski, *Synth. Commun.* **1973**, 204-206.
- [69] H.L. Nyquist, D.A. Davenport, P.Y. Han, J.G. Shih, T.G. Speechly, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1449-1456.
- [70] Th. Kauffmann, W. Fauß, *Chem. Ber.* **1985**, *118*, 2331-2339.
- [71] N.-Å. Bergmann, T. Halvarsson, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2138-2142.
- [72] E.M. Kaiser, J.D. Petty, *Synthesis* **1975**, 705-706.
- [73] W. Czuba, C. Walkowicz, *Pol. J. Chem.* **1983**, *57*, 333-339.
- [74] M. Ferles, S. Kafka, A. Šilhánková, M. Šputová, *Coll. Czech. Chem. Commun.* **1981**, *46*, 1167-1170.
- [75] R. Levine, J.K. Seed, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 5614-5616.
- [76] L.B. Dimitriev, I.I. Grandberg, V.A. Moskalenko, *Chem. Heterocycl. Compd.* **1970**, *6*, 1544-1549.
- [77] V. Horstmann, G. Häfelinger, *Z. Naturforsch.* **1985**, *40b*, 1401-1408.
- [78] F.H. McMillan, J.A. King, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 3165-3168.
- [79] Y. Nagai, H. Uno, S. Umemoto, *Chem. Pharm. Bull.* **1979**, *27*, 1159-1168.
- [80] N. J. Lewis, K.K. Barker, R.M. Fox, Jr., M.P. Mertes, *J. Med. Chem.* **1973**, *16*, 156-159.
- [81] S. Takemura, Y. Miki, F. Komada, K. Takahashi, A. Suzuki, *Chem. Pharm. Bull.* **1979**, *27*, 1893-1900.
- [82] G. Lambrecht, *Arch. Pharm.* **1976**, *309*, 235-239.
- [83] J.B. Robinson, B. Belleau, B. Cox, *J. Med. Chem.* **1969**, *12*, 848-851.
- [84] B. Belleau, P. Pauling, *J. Med. Chem.* **1970**, *13*, 737-738.
- [85] H. Möhrle, F. Specks, *Arch. Pharm.* **1974**, *307*, 550-558.

- [86] A. Burger, R. Walther, *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, 72, 1988.
- [87] D.W. Robertson, E.E. Beedle, J.K. Swartzendruber, N.D. Jones, T.K. Elzey, R.F. Kauffman, H. Wilson, J.S. Hayes, *J. Med. Chem.* **1986**, 29, 635-640.
- [88] U. Eisner, J. Kuthan, *Chem. Rev.* **1972**, 72, 35-41.
- [89] J.G. Cannon, L.D. Milne, *J. Heterocycl. Chem.* **1976**, 13, 685-689.
- [90] K. Tomita, *J. Pharm. Soc. Jpn.* **1951**, 71, 220-223.
- [91] H. Rupe, A. Braun, K. von Zembraski, *Chem. Ber.* **1901**, 34, 3522-3526.
- [92] M.A. Dave, A.B. Kulkarni, *Ind. J. Chem.* **1975**, 13, 33-34.
- [93] C. Aaron, C.C. Barker, *J. Chem. Soc.* **1963**, 2655-2662.
- [94] R.A. Bartsch, B.R. Cho, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 2252-2257.
- [95] W. Meindl, *Arch. Pharm.* **1993**, 326, 277-286.
- [96] E. Ochiai, *J. Org. Chem.* **1953**, 18, 534-551.
- [97] S. Furukawa, *Chem. Pharm. Bull.* **1955**, 3, 413-416.
- [98] P. Pratesi, L. Villa, V. Ferri, *Il Farmaco Ed. Sc.* **1980**, 35, 621-635.
- [99] W. Deuschel, *Helv. Chim. Acta* **1952**, 35, 1587.
- [100] H.J. Den Hertog, H.C. Van der Plas, M.J. Pieterse, J.W. Streef, *Recueil* **1965**, 84, 1575.
- [101] J. Schmidt, *Chem. Ber.* **1902**, 35, 1575-1577.
- [102] T. Naka. S. Kato, *Chem. Ber.* **1973**, 106, 895-901.
- [103] H.C. van der Plas, B. Haase, B. Zuurdeeg, M.C. Vollering, *Recueil* **1966**, 85, 1101-1113.
- [104] T. Sakamoto, T. Sakasai, H. Yoshizawa, K.-I. Tanji, S. Nishimura, H. Yamana, *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, 31, 4554-4560.
- [105] E. Ochiai, H. Yamanaka, *Chem. Pharm. Bull.* **1955**, 3, 175-178.
- [106] T. Sakamoto, H. Yoshizawa, S. Kaneda, Y. Hama, H. Yamanaka, *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, 31, 4533-4538.
- [107] A.O. Koren, A.G. Horti, A.G. Mukhin, D. Gündisch, A.S. Kimes, R.F. Dannels, E.D. London, *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 3690-3698.
- [108] L.H. Sutherland, S.L. Eberlin, J.D. Forsythe, I.F. Halverstadt, J.R. Vaughan, R.C. Clapp, *J. Org. Chem.* **1949**, 14, 235-236.
- [109] C.P. Hutterer, C. Djerassi, W.L. Beears, R.L. Mayer, C.R. Scholz, *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, 68, 1999-2001.
- [110] F.C. Withmore, H.S. Mosher, D.P.J. Goldsmith, A. W. Rytina, *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, 67, 393-395.

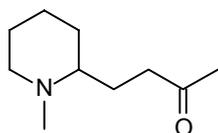
- [111] K.R. Gee, L. Niu, K. Schaper, G.P. Hess, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4260-4263.
- [112] N. Sperber, D. Papa, E. Schwenk, M. Sherlock, R. Fricano, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 5752-5759.
- [113] V.I. Cohen, B. Jin, R.C. Reba, *Liebigs Ann. Chem.* **1993**, 809-810.
- [114] J. Hermez, L. Vasvari-Debreczy, Á. Horvát, M. Balogh, J.Kökösi, C. De Vos, L. Rodriguez, *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 1543-1549.
- [115] E.E. Mikhlina, V. Ya. Vorob'eva, L.N. Yakhontov, *Chem. Heterocycl. Compd.* **1970**, *6*, 457-459.
- [116] E. Profft, F.-J. Becker, *J. Prakt. Chem.* **1965**, *30*, 18-38.
- [117] P. Červinka, *Coll. Czech. Chem. Commun.* **1959**, *24*, 1146-1150.
- [118] H.R. Christen, F. Vögtle, *Organische Chemie - Von den Grundlagen zur Forschung*, 1. Auflage, Otto Salle + Sauerländer Verlag GmbH & Co., Frankfurt am Main **1988**.
- [119] H.U. Sieveking, W. Lüttke, *Liebigs Ann. Chem.* **1977**, 189-203.
- [120] I. Yamamoto, *Agrochem. Jap.* **1996**, *68*, 14-15.
- [121] M.-Y. Liu, J.E. Casida, *Pestic. Biochem. Physiol.* **1993**, *46*, 40-46.
- [122] C. Methfessel, *Pflanzenschutz-Nachrichten Bayer* **1992**, *45*, 369-380.
- [123] C. Methfessel, V. Witzemann, T. Takahashi, M. Mishina, S. Numa, B. Sakmann, *Pflügers Arch.* **1986**, *407*, 577-588.
- [124] Research, *Das Bayer-Forschungsmagazin*, **2001**, *13*, 20-23.
- [125] J.C. Cooper, O. Gutbrod, V. Witzemann, C. Methfessel, *Europ. J. Pharmacol.* **1996**, *309*, 287-298.
- [126] H.-D. Höltje, *Pharmazie in unserer Zeit*, **1975**, *4*, 109-117.
- [127] B. Søkilde, I. Mikkelsen, T.B Stensbøl, S. Ebdrup, P. Krogsgaard-Larsen, E. Falch, *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* **1996**, *329*, 95-104.
- [128] D.A. Dougherty, *Science* **1996**, *271*, 163-168.
- [129] W. Zhong, J.P. Gallivan, Y. Zhang, L. Li, H.A. Lester, D.A. Dougherty, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1998**, *95*, 12088-12093.
- [130] J.P. Gallivan, D.A. Dougherty, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1999**, *96*, 9459-9464
- [131] J.D. Schmitt, C.G.V. Sharples, W.S. Caldwell, *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 3066-3074.
- [132] M.J.S. Dewar, E.G. Zoebisch, E.F. Healy, J.J.P. Stewart, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3902-3909.

- [133] J. Reinhold, *Quantentheorie der Moleküle*, B. G. Teubner, Stuttgart **1994**.
- [134] A. Okazawa, M. Akamatsu, A. Ohoka, H. Nishiwaki, W.-J. Cho, Y. Nakagawa, K. Nishimura, T. Ueno, *Pestic. Sci.* **1998**, *54*, 134-144.
- [135] T. Hayashi, M. Konishi, M. Fukushima, K. Kanehira, T. Hioki, M. Kumada, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2195-2202.
- [136] H.M. Wenghoefer, K.T. Lee, R.M. Spirastano, *J. Heterocycl. Chem.* **1970**, *7*, 1407-1411.
- [137] T. Foster, P.R. West, *Can. J. Chem.* **1973**, *51*, 4009-17.
- [138] F.F. Blicke, J.H. Biel, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 5508-5511.
- [139] A. Fischer, M.J. King, F.P. Robinson, *Can. J. Chem.* **1978**, *56*, 3059-3067.
- [140] S. Golding, A.R. Katritzki, *Can. J. Chem.* **1965**, *43*, 1250-1252.
- [141] D.H. Johnson, *J. Chem. Soc. C* **1967**, 1284-1289.
- [142] G. Kempter, P. Thomas, E. Uhlemann, *Chemical Abstracts* **1966**, *64*, 15857.
- [143] M. Miocque, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1960**, 322-325.
- [144] A. Mizuno, Y. Hamada, T. Shioiri, *Synthesis* **1980**, 1007-1009.
- [145] E. Leete, J.A. Bjorklund, M.M. Couladis, S.H. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9286-9292.
- [146] J. Brain, *J. Chem. Soc.* **1961**, 633-637.
- [147] E. Abele, R. Abele, A. Gaukhman, E. Lukevics, *Chem. Heterocycl. Compd.* (Engl. Trans) **1998**, *34*, 40-43.
- [148] M.R. Del Guidice, G. Settimj, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 4067-80.
- [149] E.C. Taylor, T. Driscoll, *J. Org. Chem* **1960**, *25*, 1716-1717.
- [150] R.R. Renshaw, E.W. Shand, *J. Am. Chem. Soc.* **1932**, *54*, 1474-1475.
- [151] A. Fischer, M.J. King, F.P. Robinson, *Can. J. Chem.* **1978**, *56*, 3068-3071.
- [152] M.M. Baradarani, J.A. Joule, *J. Chem. Soc. Perkin 1*, **1980**, 72-77.
- [153] Y. Torui, K. Tori, *J. Chem. Soc. Perkin 2*, **1975**, 127-133.
- [154] C.A. Grob, A. Kaiser, E. Renk, *Helv. Chim. Acta* **1957**, *40*, 2170-2179.
- [155] J. Schmidt, *Chem. Ber.* **1902**, *35*, 1575-1577.
- [156] J. Zielinski, *Chem. Abstr.* **1970**, *73*, 130899.
- [157] R.W. Bost, O.L. Shealy, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 24-25.
- [158] S. Raynolds, R. Levine, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 1152-1155.
- [159] T. Morikawa, *Chem. Abstr.* **1956**, *50*, 5656.
- [160] K. Jones, R.F. Newton, C.J. Yarnold, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 4133-4140.

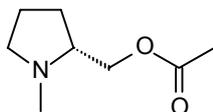
7 Anhang

7.1 Anhang A: quantitative Ergebnisse der Rezeptorbindungs- tests

aminische Vorstufen

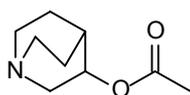


61

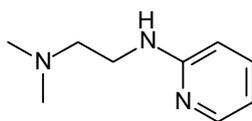


53

$\alpha_3\beta_4$	3,0	$\alpha_3\beta_4$	3,4
$\alpha_4\beta_2$	4,7	$\alpha_4\beta_2$	3,7
α_7	-	α_7	-
RM	4,4	RM	5,2



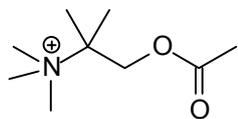
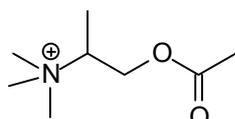
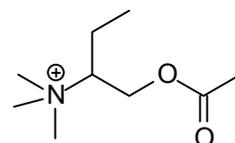
78



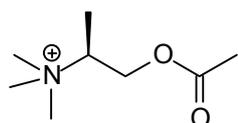
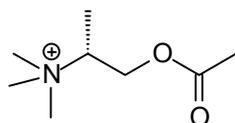
121

$\alpha_3\beta_4$	-	$\alpha_3\beta_4$	+
$\alpha_4\beta_2$	-	$\alpha_4\beta_2$	-
α_7	3,4	α_7	-
RM	++	RM	-

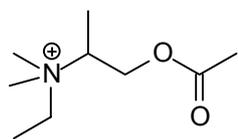
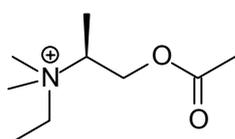
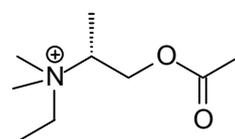
Verbindungen des Strukturtyp I

**24****rac-27****30**

$\alpha_3\beta_4$	3,6	$\alpha_3\beta_4$	5,1	$\alpha_3\beta_4$	3,6
$\alpha_4\beta_2$	-	$\alpha_4\beta_2$	4,7	$\alpha_4\beta_2$	-
α_7	4,5	α_7	4,7	α_7	4,4
RM	++	RM	6,7	RM	+++

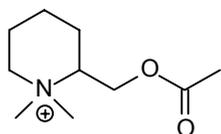
**(S)-27****(R)-27**

$\alpha_3\beta_4$	5,2	$\alpha_3\beta_4$	5,0
$\alpha_4\beta_2$	4,4	$\alpha_4\beta_2$	-
α_7	-	α_7	++
RM	6,7	RM	7,0

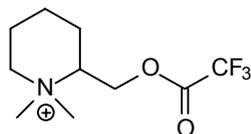
**rac-28****(S)-28****(R)-28**

$\alpha_3\beta_4$	4,3	$\alpha_3\beta_4$	++	$\alpha_3\beta_4$	4,2
$\alpha_4\beta_2$	-	$\alpha_4\beta_2$	-	$\alpha_4\beta_2$	-
α_7	4,1	α_7	4,5	α_7	++
RM	++	RM	5,8	RM	5,9

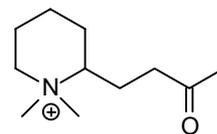
Verbindungen des Strukturtyp II



46

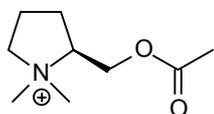


57

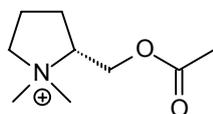


70

$\alpha_3\beta_4$	(+)	$\alpha_3\beta_4$	+	$\alpha_3\beta_4$	-
$\alpha_4\beta_2$	-	$\alpha_4\beta_2$	-	$\alpha_4\beta_2$	-
α_7	3,4	α_7	-	α_7	3,9
RM	6,3	RM	++	RM	-



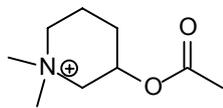
(S)-58



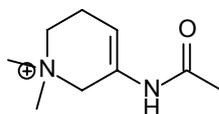
(R)-58

$\alpha_3\beta_4$	5,1	$\alpha_3\beta_4$	4,7
$\alpha_4\beta_2$	3,5	$\alpha_4\beta_2$	-
α_7	4,7	α_7	3,8
RM	6,3	RM	6,3

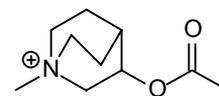
Verbindungen des Strukturtyp III



82



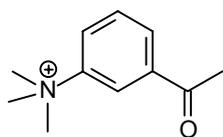
90



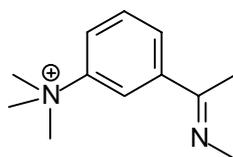
83

$\alpha_3\beta_4$	3,7	$\alpha_3\beta_4$	3,9	$\alpha_3\beta_4$	-
$\alpha_4\beta_2$	-	$\alpha_4\beta_2$	-	$\alpha_4\beta_2$	-
α_7	3,9	α_7	3,5	α_7	4,4
RM	5,4	RM	4,4	RM	4,5

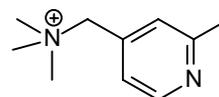
Verbindungen der Strukturtypen IV und V



95



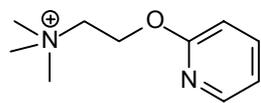
96



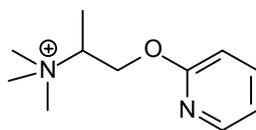
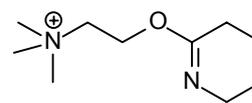
104

$\alpha_3\beta_4$	3,7	$\alpha_3\beta_4$	-	$\alpha_3\beta_4$	-
$\alpha_4\beta_2$	< 2	$\alpha_4\beta_2$	-	$\alpha_4\beta_2$	5,1
α_7	4,3	α_7	3,8	α_7	-
RM	4,6	RM	++	RM	5,9

Verbindungen des Strukturtyp VI

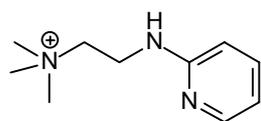


114

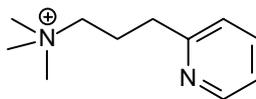
*rac*-117

131

$\alpha_3\beta_4$	3,5	$\alpha_3\beta_4$	+	$\alpha_3\beta_4$	2,8
$\alpha_4\beta_2$	-	$\alpha_4\beta_2$	-	$\alpha_4\beta_2$	4,4
α_7	4,2	α_7	4,9	α_7	-
RM	4,6	RM	+	RM	++(+)



124



126

$\alpha_3\beta_4$	5,1	$\alpha_3\beta_4$	4,8
$\alpha_4\beta_2$	4,4	$\alpha_4\beta_2$	(+)
α_7	3,2	α_7	3,5
RM	3,7	RM	+(+)

Tabelle 27: Rezeptoraktivität (angegeben als pEC_{Ref} Werte) dargestellter Verbindungen der Strukturtypen I bis VI

7.2 Anhang B: Hill-Koeffizienten

Nr.	$\alpha_3\beta_4$	$\alpha_4\beta_2$	α_7	RM
24	1,7	∅	2,0	∅
<i>rac</i> -27	1,9	0,7	1,7	∅
<i>rac</i> -28	1,4	∅	1,8	∅
30	1,5	∅	2,1	∅
(S)-27	1,6	∅	0,7	∅
(S)-28	∅	0,6	1,9	1,5
(R)-27	1,8	0,5	∅	1,4
(R)-28	1,6	∅	∅	1,3
56	∅	∅	1,3	1,4
69	1,2	1,4	∅	1,3
70	∅	∅	1,6	∅
(R)-58	1,7	∅	1,5	1,4
(S)-58	1,6	0,6	2,0	1,0
82	2,4	∅	2,2	1,6
90	1,5	∅	1,8	1,3
83	∅	∅	1,7	1,3
78	∅	∅	1,8	∅
95	1,8	∅	2,7	1,8
97	∅	∅	1,6	∅
104	∅	1,1	∅	1,3
114	1,2	∅	2,3	1,0
<i>rac</i> -117	∅	∅	2,0	∅
124	1,7	1,0	1,1	1,7
126	2,0	∅	1,4	∅
131	0,9	1,4	∅	∅

Tabelle 28: Hill-Koeffizienten der synthetisierten Verbindungen berechnet aus der Steigung der Graphen aus Whole-Cell Voltage-Clamp Untersuchungen

	Nr.	RM		Nr.	RM
Acetylcholin	1	1,74	Cytisin	4	1,63
Nikotin	2	1,55	DMPP	5	1,73
Epibatidin	3	1,74	Anatoxin A	6	1,70

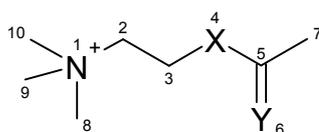
Tabelle 29: Hill Koeffizienten verschiedener Naturstoff-Agonisten des Acetylcholins. Es sind nur die Werte des muskulären Rezeptors angegeben.

7.3 Anhang C: Semiempirische Rechnungen:

Die AM-1 Rechnungen wurden mit dem Programm MOPAC 93 durchgeführt. Es stand ein Rechner mit einem AMD K-7 Duron 750 MHz Prozessor und einem Arbeitsspeicher von 256 MB zur Verfügung.

Geometrie

Um eine schnellere Orientierung innerhalb der Z-Matrix und eine Vergleichbarkeit der Substanzen zu gewährleisten, wird die Numerierung des Gerüst aller Acetylcholinderivate in gleicher Weise vorgenommen.



mit X = O, NH, CH₂ und Y = O, N

in Typ V X = N, CH

Abbildung 21: Numerierung des Grundgerüsts der Acetylcholinderivate zur Durchführung der semiempirischen Rechnungen

Bei *Strukturtyp II* und *III* können die Atome 9,10 bereits Teil des Ringsystems sein, ansonsten wird erst im Anschluß an die Numerierung des Grundgerüsts der rigidisierende Ring, sowie das Substitutionsmuster der offenkettigen Acetylcholin Derivate durchnumeriert.

Es wurden folgende Parameter zur Berechnung der optimierten Geometrie verwendet:

T=100000 AM1 EF PRECICE charge=+1 LET DDMIN=0.0' NOMM

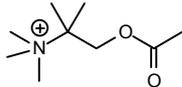
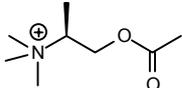
(die Definition charge=+1 erfolgt lediglich bei geladenen Verbindungen, ansonsten entfällt diese Angabe)

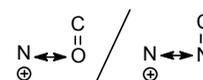
Am Beispiel von Verbindung **131** ergibt sich dann folgende Z-Matrix:

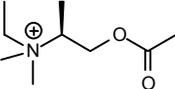
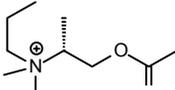
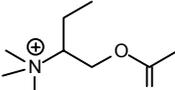
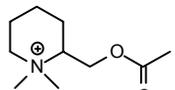
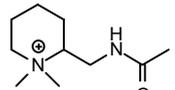
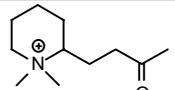
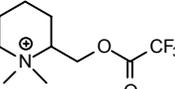
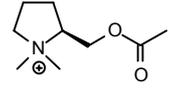
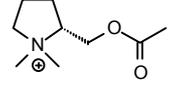
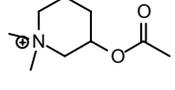
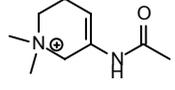
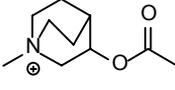
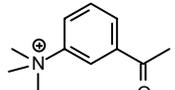
ATOM NUMBER	CHEMICAL SYMBOL	BOND LENGTH (ANGSTROMS)	BOND ANGLE (DEGREES)	TWIST ANGLE (DEGREES)
(I)	NA :I	NB:NA:I	NC:NB:NA:I	NA NB NC
1	N	0.00000 0	000.00000 0	000.00000 0 0 0 0
2	C	1.52000 1	000.00000 0	000.00000 0 1 0 0
3	C	1.38000 1	119.99990 1	000.00000 0 2 1 0
4	O	1.36000 1	119.99990 1	179.99990 1 3 2 1
5	C	1.35990 1	109.47090 1	179.99990 1 4 3 2
6	N	1.32150 1	119.99990 1	179.99990 1 5 4 3
7	C	1.44780 1	120.00000 1	00.00000 1 5 4 3
8	C	1.52000 1	109.47090 1	179.99990 1 1 2 3
9	C	1.52000 1	109.47100 1	-60.00060 1 1 2 3
10	C	1.52000 1	109.47140 1	59.99970 1 1 2 3
11	C	1.37620 1	118.66230 1	00.00000 1 7 5 6
12	C	1.37850 1	118.81650 1	00.00000 1 11 7 5
13	C	1.33350 1	121.16140 1	180.00000 1 6 5 4
14	H	1.08990 1	101.77830 1	-171.17210 1 2 1 9
15	H	1.08990 1	109.47100 1	67.76010 1 2 1 9
16	H	1.09000 1	101.77830 1	179.99990 1 3 2 14
17	H	1.08990 1	109.47100 1	180.00000 1 3 2 15
18	H	1.09000 1	102.84790 1	-112.61890 1 7 5 6

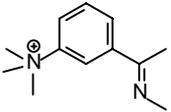
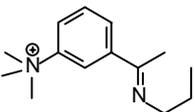
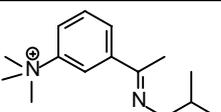
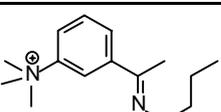
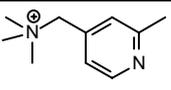
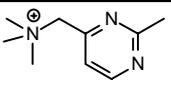
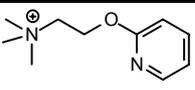
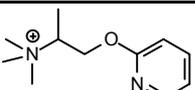
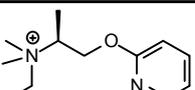
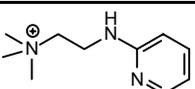
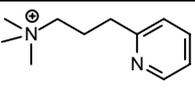
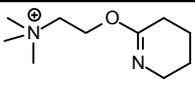
19	H	1.09000	1	109.47090	1	126.59700	1	7	5	6
20	H	1.08990	1	109.47140	1	59.99970	1	8	1	2
21	H	1.08990	1	109.47100	1	-60.00060	1	8	1	2
22	H	1.09000	1	109.47090	1	179.99990	1	8	1	2
23	H	1.09000	1	109.47140	1	59.99970	1	9	1	2
24	H	1.09000	1	109.47090	1	-60.00060	1	9	1	2
25	H	1.08990	1	109.47100	1	180.00000	1	9	1	2
26	H	1.09000	1	109.47130	1	59.99970	1	10	1	2
27	H	1.08990	1	109.47090	1	-60.00060	1	10	1	2
28	H	1.09000	1	109.47100	1	179.99990	1	10	1	2
29	H	1.09000	1	102.72640	1	00.16070	1	11	7	18
30	H	1.09000	1	109.47090	1	-120.65330	1	11	7	18
31	H	1.09000	1	101.65340	1	01.46030	1	12	11	29
32	H	1.09000	1	109.47090	1	-119.64350	1	12	11	29
33	H	1.08990	1	100.78300	1	109.75760	1	13	6	5
34	H	1.08990	1	109.47090	1	-128.86800	1	13	6	5

Physikalische Daten, die mit Hilfe der semiempirischen Rechnungen ermittelt wurden. Sowie die Abstände zwischen den vermuteten aktiven Bindungsstellen der Liganden, nach Geometrieoptimierung gemessen.

Nr.	Struktur	ΔH_f [kcal]	Dipolmoment [D]	Abstand [Å]
24		73,27	10,76	5,89
(S)-27		73,23	10,83	5,78

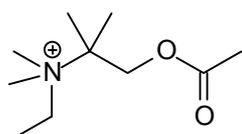
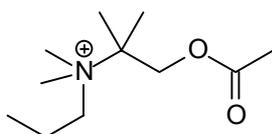
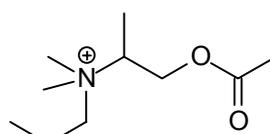
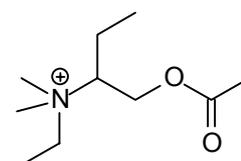
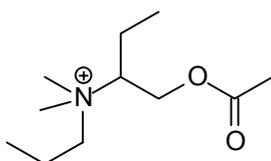
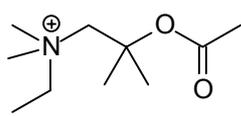
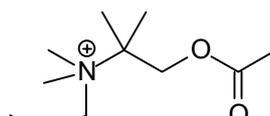
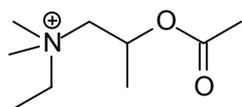
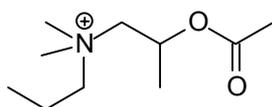
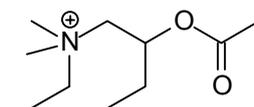
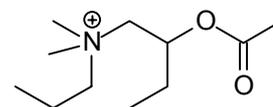
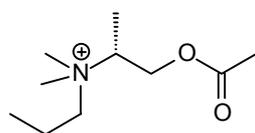
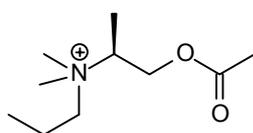
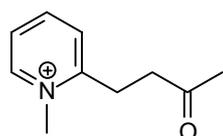
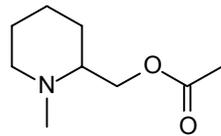
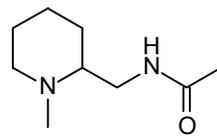
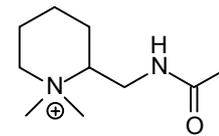


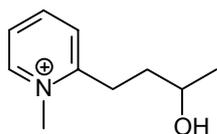
Nr.	Struktur	ΔH_f [kcal]	Dipolmoment [D]	Abstand [Å] 
(S)-28		61,25	7,43	4,79
(R)-29		59,34	8,50	5,81
30		62,11	7,74	4,99
56		57,70	7,21	4,90
65		104,28	8,08	5,09
70		90,61	3,63	3,57
57		-78,01	12,49	4,98
(S)-58		71,42	10,49	5,86
(R)-58		64,84	8,04	5,00
82		69,07	10,81	5,80
90		138,26	10,68	5,76
83		72,03	9,12	5,46
95		159,02	10,89	6,10

Nr.	Struktur	ΔH_f [kcal]	Dipolmoment [D]	Abstand [Å] 
96		205,39	7,72	5,12
97		193,25	10,41	5,16
98		187,55	11,50	5,23
99		186,25	11,75	5,11
104		188,56	10,03	5,16
110a		201,69	9,07	5,18
114		166,07	13,35	5,98
<i>rac</i> -117		150,92	7,51	4,08
<i>(S)</i> -118		144,60	7,83	3,97
124		195,38	9,22	3,86
126		178,07	12,13	5,26
131		119,02	9,75	3,80

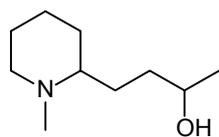
7.4 Anhang D: Formelregister erstmalig dargestellter Verbindungen

Verbindung **110a** besitzt als einzige Ausnahme Chlorid als Anion. Bei allen übrigen Verbindungen ist Iodid das Anion.

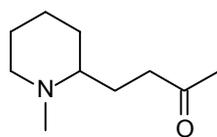
**25****26***rac-29***31****32****37****38****36****38****40****41***(R)-29**(S)-29***62****51****64****65**



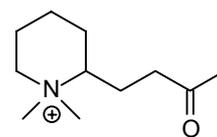
66



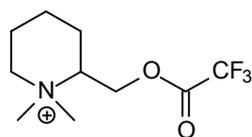
68



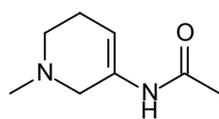
69



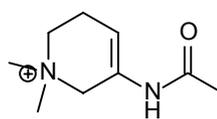
70



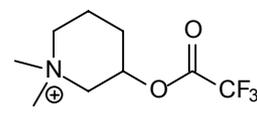
57



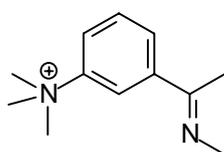
89



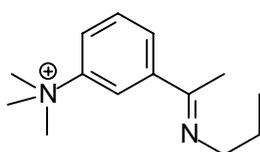
90



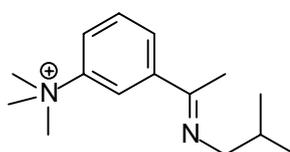
84



96



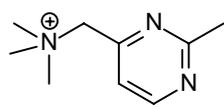
97



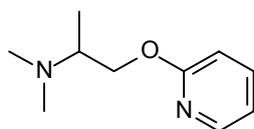
98



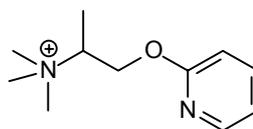
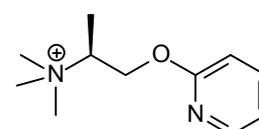
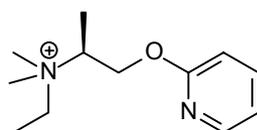
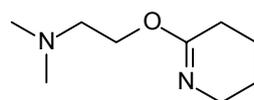
99



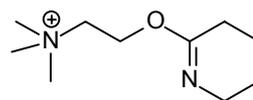
110a



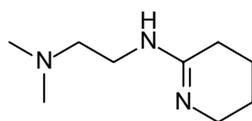
113

*rac*-117*(S)*-117*(S)*-118

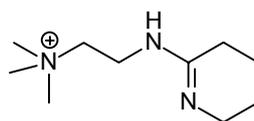
130



131



134



135

7.5 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich ganz besonders bei einigen Damen und Herren bedanken, die durch ihre tatkräftige Unterstützung zum wesentlichen Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Mein besonderer Dank gilt an dieser Stelle Herrn Dr. Peter Jeschke von der Bayer AG, der mir mit seinen fruchtbaren Diskussionen, Anregungen und Tips zur Seite gestanden hat. Ebenso danke ich Herrn Dr. Christoph Methfessel von der Bayer AG für sein aufmerksames Interesse an der Arbeit, sowie den Damen und Herren Frau Dr. Karin Schnizler, Herrn Mike Küster und Frau Silke Seil für die Betreuung und Durchführung der elektrophysiologischen Messungen.

Mein ganz herzlicher Dank gilt Herrn Dr. Stephan Beutner für die Durchsicht des Manuskripts, aber vielmehr noch für die vielen vertrauensvollen und humorvollen Gespräche und E-mails. Dein stets offenes Ohr und die aufbauenden Worte waren sehr hilfreich.

Ein besonders lieber Dank geht an Herrn Dipl.-Chem. Jochen „the Coach“ Hallmann, für die vielen gemeinsamen Stunden nicht nur im Institut, sondern auch bei den unzähligen Momenten des „Rumtobens“ auf dem Rasen. Für Dich ein dickes „Lancers auf ... drei“, es lebe die 55.

Bei Frau Dipl.-Chem. Yasemin Kara möchte ich mich sehr herzlich für die vielen vertrauensvollen Gespräche und den Musik-Service bedanken. Ich freue mich jetzt schon darauf Dich eines Tages genau dann mal wieder zu treffen, wenn wir beide am wenigsten damit rechnen.

Bei den Herren Dr. Michael Dornbusch und Dr. Piet Sauer möchte ich mich für den engen Kontakt, die fachlichen und privaten Diskussionen, sowie für die vielen Unternehmungen auch außerhalb des Instituts bedanken.

Ein ganz liebes Dankeschön geht an Frau Dipl.-Chem. Ines Hernandez Blanco für die fröhlichen Stunden bei diversen Abendessen. Ebenso bedanke ich mich bei

Herrn Dipl.-Chem. Sayed Abdi Madhani Mobarekeh und Herrn Dr. Michael Smouchkin für die fachlichen Diskussionen, sowie bei Frau Dipl.-Chem. Filiz Bley und Herrn Dr. Antonio Perez Galvez für die freundliche Arbeitsatmosphäre auf dem Chefgang.

Ich möchte mich auch bei den geschätzten Mitarbeitern meiner Laboraußenstelle Herrn Dipl.-Chem Pavlos Kolsouzidis, Herrn Dipl.-Chem. Oszkar Keray und Frau Dipl.-Chem. Nicole Kiesendahl für den regen und unkomplizierten Austausch von Chemikalien und Glasgeräten bedanken. Weiterhin möchte ich noch anmerken, daß meine Sangeskünste nie so schrecklich waren, wie Ihr sie dargestellt habt.

Vielen Dank an Herrn Dipl.-Chem. Roger Scherrers und Herrn Dr. Klaus Schaper für die Unterstützung und schnelle Hilfe bei Hardware- und Softwareproblemen.

Bedanken möchte ich mich auch bei den Damen und Herren, Frau Dipl.-Chem. Susanne Frixel, Frau Dipl.-Chem Sonja Köhn, Herrn Dipl.-Chem. Thomas Hoffmann, Herrn Dr. Michael Berghahn und Herrn Dr. Thomas Grawe für die lange Freundschaft und die vielen spannenden und lustigen Stunden während des Studiums.

Einen lieben Dank an Frau Irene Reinartz für die netten Gespräche und die Hilfe in Sekretariatsangelegenheiten sowie an Herrn Eric Schönstein für die gute Unterhaltung in den Mittagspausen und die Organisation der Fußballtipptabelle.

Einen herzlichen Dank an alle Mitglieder des gesamten Arbeitskreises Martin, sowie an alle Kolleginnen und Kollegen des Arbeitskreises Braun für die nette Arbeitsatmosphäre.

Ein dickes Dankeschön auch an alle meine Freunde außerhalb der Chemie sowie meiner Familie. Ihr habt es wunderbar verstanden mir den nötigen Ausgleich zu verschaffen.

Der größte Dank von allen gebührt jedoch Frau Beate Schlichka für die vielen lieben und aufbauenden Worte, das Verständnis und die Unterstützung zu jedem Zeitpunkt.