Untersuchungen zu Struktur und Wirkung allosterisch-potenzierender Liganden am nicotinergen Acetylcholinrezeptor ausgehend von Galantamin

Inaugural-Dissertation

zur

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

vorgelegt von

**Dirk Welsch** 

aus Zweibrücken

Dezember 2006

Aus dem Institut für Pharmazeutische und Medizinische Chemie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Gedruckt mit der Genehmigung der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der

Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Referent: Prof. Dr. Horst Weber Korreferent: Prof. Dr. Uwe Kuckländer

Tag der mündlichen Prüfung: 24.01.07

Die vorliegende Arbeit entstand auf Anregung und unter der Anleitung von

## Herrn Prof. Dr. Horst Weber

am Institut für Pharmazeutische und Medizinische Chemie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.

Für die Unterstützung und Förderung sowie die stete Diskussionsbereitschaft bei der Erstellung dieser Arbeit danke ich Herrn Prof. Dr. H. Weber sehr herzlich.

Herrn Prof. Dr. Uwe Kuckländer danke ich ebenfalls sehr herzlich für die freundliche Übernahme des Korreferats.

Die hier vorgelegte Dissertation habe ich eigenständig und ohne unerlaubte Hilfe angefertigt. Die Dissertation wurde in der vorgelegten oder in ähnlicher Form noch bei keiner anderen Institution eingereicht. Ich habe bisher keine erfolglosen Promotionsversuche unternommen.

Düsseldorf, den 19.12.2006

# **Dirk Welsch**

<u>1</u>	EINLEITUNG	1
1.1	Das Cholinerge Neurotransmitter-System	3
1.1.1	Der Neurotransmitter Acetylcholin (ACh)	4
1.1.2	Die Acetylcholinesterase (AChE)	5
1.1.3	Acetylcholinrezeptoren (Cholinozeptoren)	6
1.1.4	Der muscarinerge Acetylcholinrezeptor (mAChR)	6
1.1.5	Der nicotinerge Acetylcholinrezeptor (nAChR)	7
1.1.5.1	Aufbau des nAChR	7
1.1.5.2	Allosterisch-potenzierende Liganden des nAChR	. 11
1.1.5.3	Nachweis des APL-Mechanismus	. 13
1.2	Morbus Alzheimer (Alzheimer's Disease AD)	. 14
1.2.1	Äthiologie und Pathologie der AD	. 14
1.2.1.1	Extrazelluläre Amyloid-Plaques (Neuritische Plaques)	. 16
1.2.1.2	Intrazellulare Neurofibrillen	. 16
1.2.1.3	Abnahme der Anzahl an nAChR	. 17
1.2.2	Therapie der AD	. 17
1.2.2.1	Donepezil (Aricept <sup>®</sup> )	. 17
1.2.2.2	Rivastigmin (Exelon <sup>®</sup> )	. 18
1.2.2.3	Galantamin (Reminyl <sup>®</sup> )	. 18
1.2.2.4	Besonderheit des Wirkstoffes Galantamin in der Behandlung der AD	. 19
<u>2</u>	ZIELSETZUNG DER ARBEIT	<u>21</u>
<u>3</u>	CHEMISCH-ALLGEMEINER TEIL	<u>29</u>
3.1	Partialstrukturen des Galantamins	. 31
3.1.1	Benzylamin-Derivate als Strukturelement des Galantamins (Typ A)	.31
3.1.2	Derivate des Tetrahydrobenzazepins als Strukturelement des Galantamins (Typ B)	. 35
3.1.2.1	Tetrahydro-1H-2-benzazepin-Zwischenstufe nach Sanchez	. 37
3.1.2.2	Tetrahydro-1 <i>H</i> -2-benzazepin-Synthese nach Caesar	. 39
3.1.2.3	Darstellung der beiden Tetrahydro-1 <i>H</i> -2-benzazepine 13 und 29 in Anlehnung Caesar	an .41
3.1.2.4	<sup>1</sup> H-NMR-Spektren der Tetrahydro-1 <i>H</i> -2-benzazepine	.46
3.1.3	Dibenzofuranol-Derivate als Strukturelement des Galantamins (Typ C)	.54
3.1.3.1	Oxidative Phenolkupplung von p-Kresol zum "Pummerer-Keton" und Variationen Carbonylgruppe	der . 56
3.1.3.2	Synthese des "Pummerer-Ketons"	. 58

I

3.1.3.3	Versuche zur oxidativen Phenolkupplung von 4-Hydroxyphenyle Derivaten	ssigsäure- 69
3.1.3.4	<sup>1</sup> H-NMR-Spektren der "Pummerer-Keton"-Derivate	72
3.2	Derivate des Galantamins	81
3.2.1	Galantaminacetat	81
3.2.2	Galantamin-β-D-Glucosid	
3.2.2.1	Literaturbefunde	
3.2.2.2	Synthese des Galantamin-Glucosids 129 (s. S. 91)	
3.2.3	Spektroskopische Eigenschaften der Galantamin-Derivate	94
3.3	Andere Wirkstoffe mit potentieller Wirkung auf die APL-Bindungsstelle	e 100
3.3.1	Alternative Methode zur Darstellung von Esermethol (139)	102
3.3.1.1	Hydrolyse von Physostigmin	
3.3.1.2	Methylierung von Eserolin	103
<u>4</u>	PHARMAKOLOGISCHER TEIL	105
4.1	Kurze Beschreibung der Patch-Clamp-Technik	
4.2	Ergebnisse der elektrophysiologischen Messungen	108
4.2.1	Konzentrations-Effekt-Kurven	108
4.2.1.1	Einfache Amine (Typ A, Kapitel 3.1.1)	
4.2.1.2	Hydrierte Benzazepine (Typ B, Kapitel 3.1.2)	110
4.2.1.3	Derivate des "Pummerer-Ketons" 70 (Typ C, Kapitel 3.1.3)	112
4.2.1.4	Derivate des Galantamins (Kapitel 3.2)	115
4.2.1.5	Wirkstoffe mit potentieller APL-Wirkung (Kapitel 3.3)	117
4.3	Aktivitätsbewertung nach Krüger	120
4.4	Bewertung und Ausblick	123
4.4.1	Neue potentielle Wirkstoffe	
4.4.2	Potentielle Prodrugs von Galantamin	126
<u>5</u>	ZUSAMMENFASSUNG	127
5.1	Zusammenfassung	129
<u>6</u>	Konkordanz	137
6.1	Strukurformeln und Bezeichnungen	139
<u>7</u>	CHEMISCH-EXPERIMENTELLER TEIL	143
7.1	Verwendete Geräte	145

7.2	Verzeichnis der Abkürzungen	146
7.3	Chemikalien und Materialien	150
7.3.1	Dünnschichtchromatographie	
7.3.2	Ninhydrin-Sprühreagenz	
7.3.3	Säulenchromatographie	
7.3.4	Fließmittel	
7.3.5	Verwendete Chemikalien	151
7.4	Allgemeine Arbeitsvorschriften	153
7.5	Charakterisierung der Substanzen	
7.5.1	Benzylamin-Derivate und Abwandlungen (Kapitel 3.1.1)	
7.5.2	Hydrierte Benzazepin-Derivate (Kapitel 3.1.2)	
7.5.3	Derivate des "Pummerer-Ketons" (Kapitel 3.1.3)	
7.5.4	Galantamin und seine Derivate (Kapitel 3.2)	
7.5.5	Esermethol (Kapitel 3.3.1)	248
<u>8</u>	LITERATURVERZEICHNIS	251

**EINLEITUNG** 

# 1.1 Das cholinerge Neurotransmitter-System



Abbildung 1: Neurotransmitter Acetylcholin (1)

Als cholinerges Neurotransmitter-System wird die chemisch-synaptische Informationsübertragung durch den Neurotransmitter Acetylcholin (1) bezeichnet. Cholinerg sind die postganglionär-parasympathischen Neuronen, zahlreiche Neuronen des Darmnervensystems, sowie die postganglionärsympathischen Neuronen zu den Schweißdrüsen. Cholinerg sind ferner alle präganglionären autonomen Neuronen und die Motoneuronen zur quer gestreiften Muskulatur, deren Zellkörper schon im zentralen Nervensystem (ZNS) liegen. Zwei weitere zentrale cholinerge Systeme seien genannt:

Das Corpus striatum enthält cholinerge Interneuronen. Sie werden normalerweise durch die nigro-striatalen Dopaminneuronen gehemmt und sind bei der Parkinson-Krankheit – durch Degeneration der Dopaminneuronen – enthemmt.

Cholinerge Fasersysteme mit dem Neuropeptid Galanin als Cotransmitter ziehen vom Nucleus basalis Meynert zur Großhirnrinde, sowie von der Formatio septalis medialis zum Hippocampus. Sie sind beteiligt am Gedächtnis sowie am Lernvorgang und degenerieren bei der Alzheimer'schen Krankheit (s. Kapitel 1.2.1).

Die Bezeichnung "cholinerg" schließt somit die gleichzeitige Anwesenheit von anderen Neurotransmittern (NT) nicht aus und ist eher als Vereinfachung zu verstehen. So kommt es auch in exokrinen Drüsen zur Cotransmission mit dem Vasoaktiven Intestinalen Peptid (VIP)<sup>1</sup>.

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> K. Aktories, U. Förstermann, F. Hofmann, K. Starke, *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, **2005**, *9. Auflage*, Urban & Fischer, 115 - 127

# **1.1.1 Der Neurotransmitter Acetylcholin (ACh)**

Der Neurotransmitter Acetylcholin (1) im Cytoplasma der wird Nervenendigungen mittels Cholinacetyltransferase aus Cholin und Acetylsynthetisiert. Cholinacetyltransferase wird Coenzvm A innerhalb des Nervensystems nur in cholinergen Neuronen exprimiert und kann deshalb zu deren histochemischer Charakterisierung genutzt werden.



Abb. 2.8 Synaptische Übertragung durch Acetylcholin. Pfeile bedeuten Stoffbewegungen, Stoffumwandlungen oder Beeinflussungen, + Aktivierung, – Hemmung. Acetylcholin (ACh) wird aus Cholin und Acetyl-Coenzym A (AcCoA) synthetisiert. Im Bild besizt die postsynaptische Zelle Nicotinrezeptoren (N) sowie Muscarinrezeptoren vom Typ M<sub>1</sub>, M<sub>2</sub>, M<sub>3</sub>, M<sub>4</sub> und M<sub>5</sub>. Die M<sub>1</sub>-, M<sub>3</sub>-

und M<sub>5</sub>-Rezeptoren stimulieren über ein G-Protein der G<sub>q</sub>-Familie die phosphatidylinositspezifische Phospholipase C (PI-PLC). M<sub>2</sub>und M<sub>4</sub>-Rezeptoren hemmen über G-Proteine der G<sub>1</sub>-Familie die Adenylylcyclase (AC) oder öffnen K<sup>\*</sup>-Kanäle. Acetylcholin kann seine eigene Freisetzung über präsynaptische Autorezeptoren (A) hemmen oder steigern. Weitere Besprechung im Text.

Abbildung 2: Cholinerge Synapse nach Aktories<sup>1</sup>

Die Geschwindigkeit der Synthese wird durch die Verfügbarkeit des Cholins bestimmt, da Nervenzellen dieses nicht oder kaum selbst bilden. Über einen Carrier wird Cholin mit hoher Affinität aus dem Extrazellulärraum ins Axoninnere transportiert. Im Cytoplasma gebildet, wird Acetylcholin in Speichervesikel aufgenommen. Dazu dient ein weiterer spezifischer Carrier.

Durch den Stimulus eines eintreffenden Aktionspotentials, das hauptsächlich durch spannungsabhängige Na<sup>+</sup>-Kanäle getragen wird, werden im Axolemm spannungsabhängige Ca<sup>2+</sup>-Kanäle geöffnet. Die einströmenden Ca<sup>2+</sup>-Ionen

4

#### **Einleitung**

bewirken die Exocytose der Speichervesikel, Acetylcholin (1) wird in den synaptischen Spalt ausgeschüttet. Der Ca<sup>2+</sup>-Influx verknüpft somit die elektrische Erregung der Membran mit der Exocytose, vermittelt also die elektrosekretorische Kopplung. Diese Exocytose kann durch Botulinus- oder Tetanusneurotoxine gehemmt werden<sup>1</sup>.

Im synaptischen Spalt überträgt ACh durch Bindung an seine Rezeptoren (s. Kapitel 1.1.3) das Signal auf das postsynaptische Neuron.

# **1.1.2** Die Acetylcholinesterase (AChE)

Um die Signalübertragung auf dem chemischen Weg ebenso schnell und kurz zu gestalten - wie es beim elektrischen Signal im Neuron der Fall ist – wird ACh auch schnell wieder aus der Nähe der Rezeptoren entfernt. Daran hat – neben der Diffusion ins Interstitium – die Acetylcholinesterase (AChE) den dominierenden Anteil. Sie ist eines der "schnellsten" Enzyme, fähig jede Sekunde pro Molekül rund 10 000 Moleküle Acetylcholin zu spalten<sup>1</sup>. Ihre Tätigkeit spielt sich im Extrazellulärraum ab. Teils ist das Enzym in der Zellmembran verankert, teils mit einem kollagenartigen Schwanz in der Basalmembran. Die aus 543 Aminosäuren bestehende Hydrolase besitzt in ihrer Struktur eine Einbuchtung, welche tief in das Innere des globulären Enzyms ragt und das aktive Zentrum beherbergt. Letzteres besteht aus der Substrat-Bindungsstelle (anionisches Zentrum) und einer katalytischen Triade (esteratisches Zentrum bestehend aus Ser203, His447, Glu334). Eine starke Ähnlichkeit mit dieser humanen AChE (hAChE) besitzt das analoge Enzym des Zitterrochens "Torpedo californica", das aus 537 Aminosäuren besteht und bei Untersuchungen von Enzym-Inhibitor-Interaktionen sehr hilfreich war<sup>2</sup>.

Nach Ende der Hydrolyse kann das frei werdende Cholin wieder in die Nervenendigung aufgenommen werden und steht einer neuen ACh-Synthese zur Verfügung. AChE kommt außerhalb cholinerger Neuronensysteme z. B. in Erythrocyten vor. Inner- <u>und</u> außerhalb cholinerger Neuronensysteme ist auch eine zweite Cholinesterase verbreitet, die bevorzugt Buttersäureester des Cholins spaltet und deshalb Butyrylcholinesterase (BuChE, aber auch Pseudocholinesterase) genannt wird. AChE und BuChE sind zu etwa 53 % homolog in

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> D. Steinhilber, M. Schubert-Zsilavecz, H.J. Roth, *Medizinische Chemie*, **2005**, *1. Auflage*, Deutscher Apotheker Verlag Stuttgart, 119 - 123

ihrer Aminosäuresequenz. Besonders die Leber und aus der Leber stammend, das Blutplasma enthalten BuChE. Sie trägt physiologisch kaum zur Inaktivierung von ACh bei, ist aber praktisch bedeutsam, weil sie die Muskelrelaxantien Suxamethonium und Mivacuronium spaltet<sup>1</sup> und durch ihre vermehrte Bildung im progredienten Verlauf der Alzheimer'schen Krankheit einen Angriffspunkt für Rivastigmin darstellt (s. Kapitel 1.2.2.2).

## 1.1.3 Acetylcholinrezeptoren (Cholinozeptoren)

Im Jahre 1914 entdeckte Henry Dale, dass es zwei Gruppen von Acetylcholinrezeptoren (AChR, Cholinozeptoren) gibt. Benannt werden diese nach zwei selektiven Agonisten. Der Effekt des Acetylcholins konnte bei einer Gruppe durch Muscarin (Alkaloid des Fliegenpilzes "Amanita muscaria", **2**) imitiert werden, bei der anderen gelang dies durch Nicotin (Alkaloid der Tabakpflanze "Nicotiana tabacum", **3**). Beide Substanzen stellen jedoch kein Substrat der AChE dar, was ihre erhöhte Toxizität erklärt.



Abbildung 3: Selektive Agonisten Muscarin (2) und Nicotin (3) zur Einteilung der AChR

## 1.1.4 Der muscarinerge Acetylcholinrezeptor (mAChR)

Muscarin-Rezeptoren kommen in allen Plasmamembranen von Neuronen vor und in allen Zellen, die parasympathisch oder durch das Darmnervensystem innerviert werden, wie Drüsen-, glatte Muskel- und Herzmuskelzellen. Sie gehören der Klasse der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren (GPCR) an, deren gemeinsames Strukturmerkmal sieben transmembranäre  $\alpha$ -Helices sind, die jeweils aus 20 bis 28 hydrophoben Aminosäuren aufgebaut sind. Es gibt fünf Untertypen M<sub>1</sub> bis M<sub>5</sub>, deren Größe zwischen 460 (M<sub>1</sub>) und 590 Aminosäuren (M<sub>3</sub>) variiert<sup>2</sup>. Der klassische Antagonist Atropin blockiert alle gleich stark. Unterschieden werden sie z. B. durch den Antagonisten Pirenzepin, der zu M<sub>1</sub>-Rezeptoren höhere Affinität besitzt als zu den vier anderen Untertypen<sup>1</sup>.  $M_1$ -Rezeptoren sind im ZNS und in Ganglien lokalisiert, wo sie vor allem an Gedächtnisfunktionen und Lernprozessen beteiligt sind.  $M_2$ -Rezeptoren finden sich am Herzen, wo sie dessen Frequenz erniedrigen.  $M_3$ -Rezeptoren kommen besonders auf Drüsen- und glatten Muskelzellen vor, sie bewirken Sektretion und Kontraktion. Die Aufgabe der im ZNS lokalisierten  $M_4$ -Rezeptoren ist ebenso ungeklärt wie auch die physiologische Bedeutung des  $M_5$ -Rezeptors<sup>2</sup>. Während die ungeradzahligen Muscarin-Rezeptoren  $M_1$ ,  $M_3$  und  $M_5$  an aktivierende  $G_q/G_{11}$ -Proteine gekoppelt sind, agieren die geradzahligen Rezeptoren  $M_2$  und  $M_4$  über inhibitorische  $G_i/G_0$ -Proteine<sup>2</sup>.

# 1.1.5 Der nicotinerge Acetylcholinrezeptor (nAChR)

# 1.1.5.1 Aufbau des nAChR

nAChR stellen ligandengesteuerte Ionenkanäle dar. Sie bestehen aus einem Protein-Pentamer, das ringförmig angeordnet eine zentrale Pore bildet, die im Ruhezustand geschlossen vorliegt<sup>3</sup>.



Abbildung 4: Schematische Darstellung des muskulären nAChR in der Membran (links), Aufsicht vom synaptischen Spalt aus mit hoch- und niedrigaffiner ACh-Bindungsstelle am Rande der entspr. Untereinheiten  $\alpha_H$  und  $\alpha_L$  (rechts oben) nach Hucho<sup>4</sup>

Diese öffnet sich im Gegensatz zu den spannungsabhängigen Ionenkanälen nicht durch ein Aktionspotential, sondern durch Wechselwirkung mit einem

<sup>&</sup>lt;sup>3</sup> J. Lindstrom, *Encyclopia of Life Sci.*, **2001**, publiziert unter www.els.net

<sup>&</sup>lt;sup>4</sup> F. Hucho, C. Weise, Angew. Chem., 2001, 113, 3194 - 3211

Liganden und lässt selektiv Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> und Ca<sup>2+</sup> passieren. Je nach Konzentrationsgradienten erfolgt ein Einströmen bzw. Ausströmen, wodurch die postsynaptische Zelle depolarisiert wird.

Ligandengesteuerte Ionenkanäle werden in drei Superfamilien eingeteilt, wobei der nAChR zur "Cys-loop"-Superfamilie gehört. Gemeinsamkeit aller zugehörigen Familien ist eine charakteristische Disulfidbrücke am extrazellulären N-terminalen Ende jeder Untereinheit<sup>3,4</sup>.

1.	"Cys-loop"-Superfamilie (nAChR, Glycin-Rez., GABA <sub>A</sub> -Rez., einige Serotonin-Rez. (5-HT <sub>3</sub> -Rez.)
2.	Glutamat-Rezeptoren
3.	ATP-gesteuerte Purin-Rezeptoren (P2X-Rez.)

Tabelle 1: Einteilung der liganden-gesteuerten Ionenkanäle in drei Superfamilien<sup>4</sup>

Dabei kann das Pentamer homogen, aber auch heterogen aus folgenden Untereinheiten ( $\alpha$ 1 bis  $\alpha$ 10,  $\beta$ 1 bis  $\beta$ 4,  $\gamma$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$ ) zusammengesetzt sein (s. Abbildung 6, S. 10). Dadurch sind viele Kombinationen möglich, die aber nicht alle funktionell sind<sup>3</sup>.

### • Muskuläre nACh-Rezeptoren:

Der muskuläre nAChR kommt nur peripher vor und setzt sich im adulten Muskelgewebe aus den verschiedenen Unterheiten  $(\alpha 1)_2\beta 1\epsilon\delta$  zusammen, im fetalen aus  $(\alpha 1)_2\beta 1\gamma\delta$  (s. Abbildung 6, S. 10). Sie kommen an der motorischen Endplatte vor und vermitteln die neuromuskuläre Kopplung. Bedingt durch das vermehrte Vorkommen in den elektrischen Organen des Zitteraals ("Electrophorus electricus") und des des Zitterrochens ("Torpedo californica") kann dieser Rezeptortyp in reiner Form und ausreichender Menge isoliert werden und ist dadurch als Prototyp der Ionenkanäle am besten charakterisiert<sup>4</sup>.

Mittels elektronenmikrospischer Messungen konnte seine Gesamtlänge senkrecht durch die Membran von 120 bis 160 Å ermittelt werden. Der extrazelluläre Bereich erstreckt sich dabei über ca. 65 Å, die Membranpassage bemisst ungefähr 40 Å. Der Durchmesser beträgt ca. 80 Å, wobei der wassergefüllte Eingangsbereich zur Pore (Vestibül) ca. 20 bis 25 Å weit ist und sich trichterfömig zum Innern des Rezeptors auf 7 Å (im geöffneten Zustand)

8

verjüngt<sup>3,4,5</sup>. Die Pore wird durch die zweite (M2) der vier transmembranären Bereiche jeder Untereinheit gebildet, wobei die Erweiterung zum Trichter noch das obere Drittel von M1 mit einbezieht. Die Öffnung des Kanals erfolgt dabei durch eine Rotation der M2-Helices<sup>6</sup> und lässt im Falle des muskulären Typs Na<sup>+</sup> und K<sup>+</sup>-Ionen passieren. Abbildung 5 zeigt die vier transmembranären Bereiche M1 bis M4.



Abbildung 5 Darstellung einer  $\alpha$ -Untereinheit entlang der Achse der Pore (senkrechte Linie). W149 = ACh-Bindungsstelle und Cys-loop nach Unwin<sup>5</sup>

Die Acetylcholin-Bindungstelle liegt extrazellulär ca. 35 Å oberhalb der Membranoberfläche und wird der Kation- $\pi$ -Wechselwirkung mit Trp149 zugeschrieben. Sie befindet sich an der Grenzfläche zweier Untereinheiten, wobei der Großteil von der  $\alpha$ 1-Untereinheit (principal face) und ein kleinerer Teil von der angrenzenden Untereinheit (complementary face) ausgebildet wird. Bedingt durch die unterschiedlichen "Nachbarn" ergibt sich eine hoch- und eine niederaffine Bindungsstelle für ACh<sup>4</sup>.

Muskuläre AChR lassen sich mit kompetetiven Antagonisten wie  $\alpha$ -Bungarotoxin oder d-Tubocurarin hemmen<sup>1</sup>.

<sup>&</sup>lt;sup>5</sup> N. Unwin, *J. Mol. Biol.*, **2005**, *346*, 967 - 989

<sup>&</sup>lt;sup>6</sup> S.M. Sine, A.G. Engel, *Nature*, **2006**, *440*, 448 - 455

## • Neuronale nACh-Rezeptoren:

nAChR sind in der Peripherie sehr dominant, während im ZNS die Glutamat-Rezeptoren die am weitesten verbreitete Rezeptorfamilie darstellen. Dennoch spielen die neuronalen AChR im Gehirn eine wichtige Rolle bei lebensnotwendigen Prozessen. Dies ergaben Versuche zu den einzelnen Untereinheiten mit Knock-out-Mäusen, die zum Teil sofort bzw. nach zwei Wochen verstarben<sup>3</sup>.



Abbildung 6: Subtypen der muskulären und neuronalen nACh-Rezeptoren nach Lindstrom<sup>3</sup> MIR = wichtigste immunogene Region (main immunogenic region)

Abbildung 6 zeigt die häufigsten Vertreter der nAChR im ZNS. Der aus fünf identischen Untereinheiten bestehende ( $\alpha$ 7-)<sub>5</sub>-Rezeptor zeigt eine geringe Affinität zu Nicotin, Cytisin (**5**), Epibatidin (**4**) (s. Abbildung 7), aber eine hohe

Ca<sup>2+</sup>-Permeabilität. Er kommt prä-, post- und auch perisynaptisch vor und scheint eine große Rolle in der Entwicklung und Plastizität des ZNS zu spielen, desweiteren bei intrazellulären Prozessen wie Glucose-Aufnahme, Energiestoffwechsel und Apoptose. Unter den Heteromeren besitzt er die größte Affinität für Nicotin und andere Agonisten<sup>7</sup>.



Abbildung 7: Agonisten Epibatidin (4) und Cytisin (5)

Mittlerweile gelang es auch das wasserlösliche ACh-bindende Protein (AChBP) aus der Süßwasserschnecke "Lymnaea stagnalis" zu kristallisieren, so dass dessen hochaufgelöste Röntgenstruktur (2.7 Å) als Modell für die Bindungsdomäne angesehen werden kann. Das AChBP stellt ebenfalls ein Pentamer aus fünf identischen  $\alpha$ -Untereinheiten dar, die eine hohe Homologie zu den humanen, neuronalen Rezeptor-Untereinheiten aufweisen<sup>8</sup>. Auch hier zeigte sich, dass sich die ACh-Bindungsstellen an der Grenzfläche zwischen zwei Untereinheiten befinden und aus einer Anordnung aromatischer Seitengruppen gebildet werden, welche die kationische Ladung des ACh stabilisieren können.

Neuronale nACh-Rezeptoren lassen sich durch den kompetetiven Antagonisten Hexamethonium hemmen<sup>1</sup>.

## 1.1.5.2 Allosterisch-potenzierende Liganden des nAChR

Neben der orthosterischen Bindungsstelle – an der ACh als Agonist bindet – exisiert auf nACh-Rezeptoren noch eine weitere, die allosterische Bindungsstelle. Ein echter "allosterisch-potenzierender Ligand" (APL) ist in der

<sup>&</sup>lt;sup>7</sup> C.W. Ritchie, D. Ames, C.L. Masters, J. Cummings (Hrsg.), *Therapeutic Strategies in Dementia*, **2006**, *1. Auflage*, Kapitel 13 von A. Maelicke

<sup>&</sup>lt;sup>8</sup> 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

Lage, die Wirkung des Agonisten zu verstärken, ohne dabei selbst eine agonistische Wirkung zu besitzen.

Dies trifft auf die bisher bekannten APL-Wirkstoffe nicht immer zu. Physostigmin (**6**) zeigt neben der Hemmung der Acetylcholinesterase (klassisches indirektes Parasympathomimetikum) ebenfalls eine APL-Wirkung am muskulären und neuronalen Typ des nAChR<sup>9</sup>.



Abbildung 8: APL-Verbindungen Physostigmin (6) und Galantamin (7)

Auch für Galantamin (7), das als Alkaloid in den Zwiebeln des kaukasischen Schneeglöckchens ("Galantus woronowii") vorkommt, wurde diese Eigenschaft entdeckt. Allerdings tritt sie nur an neuronalen nAChR auf. Durch neuere Untersuchungen wurde auch gezeigt, dass Galantamin keine Wirkung auf zentrale mAChR ( $M_1$  bis  $M_5$ ) besitzt<sup>10</sup>.

Daneben hemmt Galantamin in moderatem Ausmaß die AChE, eine Eigenschaft, die peripher schon seit langem zur Behandlung der Myasthenia gravis genutzt wurde. Myasthenia gravis ist eine seltene Autoimmunerkrankung, in deren Verlauf Antikörper gegen den muskulären Typ der nAChR gebildet werden, wodurch die Rezeptordichte erniedrigt wird und es zu Muskelschwäche kommt. Mittels der AChE-Hemmung kann der Effekt an den verbliebenen Rezeptoren – durch die erhöhte ACh-Konzentration – verbessert werden.

Später wurden noch weitere Substanzen als APL erkannt, darunter auch viele Verbindungen endogenen Ursprungs, was auf eine modulatorische Aufgabe in Lern- und Denkprozessen hinweisen könnte<sup>7</sup>. Dazu gehören u. a. Steroide,

<sup>&</sup>lt;sup>9</sup> E.F.R. Pereira, M. Alkondon, T. Tano, N.G. Castro, M.M. Fróes-Ferrão, R. Rozental, R.S. Aronstam, A. Schrattenholz, A. Maelicke, E.X. Albuquerque, *J. Receptor Res.*, **1993**, *13*, 413 - 436

<sup>&</sup>lt;sup>10</sup> M. Samochocki, A. Höffle, A. Fehrenbacher, R. Jostock, J. Ludwig, C. Christner, M. Radina, M. Zerlin, C. Ullmer, E.F.R. Pereira, H. Lübbert, E.X. Albuquerque, A. Maelicke, J. *Pharmacol. Exp. Ther.*, **2003**, *305*, 1024 - 1036

Arachidonsäure, Cholin<sup>11</sup> und Serotonin<sup>11</sup>. Als exogen wirksame Substanz wurde auch Codein erkannt (Struktur s. Kapitel 3.2.2).

Die APL-Bindungsstelle kann bisher nur weiträumig eingegrenzt werden. Hierzu nutzte man u. a. Verfahren mit spezifischen Antikörpern, die in räumlicher Nachbarschaft binden und die APL-Bindungsstelle blockieren<sup>12</sup>. Auch Photoaffinitäts-Studien mit radioaktiv markiertem Physostigmin<sup>13</sup> oder Mutationen mit anschließender Kontrolle des APL-Effekts<sup>7</sup>, brachten bisher nur den eindeutigen Beweis, dass die Bindungsstellen für APL und ACh nicht identisch sind.

#### 1.1.5.3 Nachweis des APL-Mechanismus



Abbildung 9: APL-Effekt durch Galantamin (**7**), gemessen an humanen (α4)<sub>2</sub>(β2)<sub>3</sub>-AChR, stabil exprimiert in HEK-293-Zellkulturen nach Samochocki et. al.<sup>10</sup>, s. Text.

Zur Erfassung des APL-Effekts eignet sich besonders die patch-clamp-Messung an Zellen, die den gewünschten neuronalen nAChR-Subtyp

<sup>&</sup>lt;sup>11</sup> E.F.R. Pereira, C. Hilmas, M.D. Santos, M. Alkondon, A. Maelicke, E.X. Albuquerque, *J. Neurobiol.*, **2002**, *53*, 479 - 500

<sup>&</sup>lt;sup>12</sup> B. Schröder, S. Reinhardt-Maelicke, A. Schrattenholz, K.E. McLane, A. Kretschmer, B.M. Conti-Tronconi, A. Maelicke, *J. Biol. Chem.*, **1994**, 269, 10407 - 10416

<sup>&</sup>lt;sup>13</sup> A. Schrattenholz, J. Godova-Zimmermann, H.-J. Schäfer, E.X. Albuquerque, A. Maelicke, *Eur. J. Biochem.*, **1993**, *216*, 671 - 677

exprimieren. Durch die Bindung des Agonisten wird ein Ionenfluss durch die Membran erzielt, dessen Intensität gemessen werden kann, ebenso die Verstärkung des Agonisten-Effekts durch einen APL (weitergehende Erläuterung s. Kapitel 4).

Abbildung 9 (Teil A, von links nach rechts) zeigt das Vorgehen zum Nachweis der APL-Funktion einer Verbindung. Die Anlagerung des Agonisten - meist ACh (1) oder Nicotin (3) verursacht ein Signal in Form eines elektrischen Stromes im pA-Bereich. Bei gleichzeitiger Applikation des Agonisten mit einer APL-Substanz wird das Signal deutlich erhöht. Die Signalverstärkung wird aufgehoben, wenn neben Agonist und APL noch FK1 zugegeben wird. FK1 stellt einen monoklonalen Antikörper dar, der selektiv die Bindungsstelle von Galantamin am nAChR blockiert<sup>12</sup>. Ein reiner APL weist bei alleiniger Gabe keine agonistische Wirkung auf. Die Signalverstärkung ist auch durch Erhöhung der Agonistenkonzentration möglich. Die Möglichkeit irreversibler Veränderungen des Rezeptors kann ausgeschlossen werden, wenn das alleinige Agonisten-Signal vom Anfang der Messung wiederholt werden kann. Durch die Dosis-Wirkungskurve in Teil B wird ersichtlich, dass durch den APL die Bindungsaffinität des Agonisten erhöht wird, da die sigmoide Kurve nach Zusatz des APL's mehr oder weniger stark nach links verschoben wird. Teil C verdeutlicht die Zunahme der Öffnungswahrscheinlichkeit des nAChR durch den APL, gemessen an der Amplitude des Strom-Signals.

Dabei ist der APL-Effekt unabhängig von der Art und Wirkung des Agonisten. Auch Epibatidin (4) und Nicotin (3) zeigen den vergleichbaren Effekt wie ACh.

# 1.2 Morbus Alzheimer (Alzheimer's Disease AD)

# 1.2.1 Äthiologie und Pathologie der AD

Die Krankheit wurde nach ihrem Entdecker Alois Alzheimer benannt, der 1906 erstmals Berichte über "eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde" veröffentlichte.

Die Krankheit ist durch verschiedene histopathologische Charakteristika gekennzeichnet (s. auch Abbildung 10).



Abbildung 10: Entstehung von intrazellulären Neurofibrillen (NFT) und extrazellulären Plaques (SP) im Verlauf der Alzheimer'schen Krankheit nach Förstl<sup>14</sup>

## 1.2.1.1 Extrazelluläre Amyloid-Plaques (Neuritische Plaques)

Im Vergleich zu Gesunden zeigt das Gehirn von Patienten, die an AD erkrankt sind, eine starke Zunahme an extrazellulären  $\beta$ -Amyloid-Ablagerungen (senile plaques, SP)<sup>14</sup>. Diese stellen quasikristalline Peptidablagerungen dar, die durch enzymatische Spaltung aus dem Amyloid-Vorläufer-Protein (amyloid precursor protein, APP) entstanden sind. Dies geschieht unter Einfluss von  $\alpha$ -,  $\beta$ - und  $\gamma$ -Sekretasen. Während die physiologische Spaltung des APP's durch  $\alpha$ - und  $\gamma$ -Sekretase keine schädlichen Auswirkungen hat, führt die pathologische Spaltung durch die  $\gamma$ -Sekretase im Anschluss an die  $\beta$ -Sekretase zu schwerlöslichem  $\beta A_{1-42}$ , das schnell aggregiert und proteolytisch kaum abgebaut wird. Dadurch kommt es zur extrazellulären Anreicherung, die histologisch nachgewiesen werden kann.

## 1.2.1.2 Intrazellulare Neurofibrillen

In den Neuronen sind neurofibrilläre Bündel (neurofibrillary tangles, NFT) nachweisbar, die aus pathologischen, hyperphosphorylierten Tau-Proteinen bestehen. Tau-Proteine sind Bestandteile des Zytoskeletts, die für den Transport innerhalb der Zelle verantwortlich sind. Durch ein Gleichgewicht an phosphorylierenden Tau-Proteinkinasen und dephosphorylierenden Phosphatasen, trägt das physiologische Tau-Protein an fünf Stellen Phosphat-Gruppen und ist zur Anlagerung an Mikrotubili fähig. Bei der AD, aber auch anderen Demenzformen, kommt es durch überexprimierte Kinasen zu hyperphosphorylierten Tau-Proteinen, die nicht mehr an Mikrotubuli binden können<sup>14</sup>. Durch paarweise Aggregation bilden sie nun eine Doppelhelix aus (paired helical filaments, PHF), was eine irreversible Reaktion bedeutet. Bündel dieser PHF entsprechen den histologisch nachweisbaren NFT. Zur Ausbildung dieser Strukturen neigen vor allem Projektionsneuronen, die mit ihren langen Axonen auf den intrazellulären Transport angewiesen sind. Dadurch kommt es zur Störung der Zellfunktion und schließlich zum Zelltod dieser Neuronen, die eine wichtige Verbindung zu tiefer gelegenen Kerngebieten aufbauen.

<sup>&</sup>lt;sup>14</sup> H. Förstl, A. Maelicke, C. Weichel, *Demenz*, **2005**, *1. Auflage*, Georg Thieme Verlag Stuttgart, 32 - 37

#### 1.2.1.3 Abnahme der Anzahl an nAChR

Im Verlauf der Neurodegeneration ist ein Verlust an nAChR zu beobachten, der als ein deutlich besserer Marker für das Ausmaß der AD betrachtet wird, da er mit den klinischen Symptomen korreliert. Insbesondere der ( $\alpha$ 7)<sub>5</sub>-Rezeptor scheint betroffen zu sein. Dagegen ist zumindest in den frühen und mittleren Stadien keine Abnahme an mAChR oder anderen cholinergen Markern – wie Cholinacetyltransferase, AChE oder ACh – zu beobachten, die erst im weit fortgeschrittenen Stadium prägnant werden.

## 1.2.2 Therapie der AD

Die meisten Wirkstoffe, die heute zur Therapie der AD eingesetzt werden, greifen in das cholinerge System ein. Sie sollen nachfolgend kurz besprochen werden.

Außerdem wird mit dem NMDA-Rezeptorantagonisten Memantine (Ebixa<sup>®</sup>, Axura<sup>®</sup>) ein anderer Therapieansatz verfolgt, der jedoch in dieser Arbeit keine Rolle spielt und deshalb nicht weiter erläutert werden soll.

## 1.2.2.1 Donepezil (Aricept<sup>®</sup>)



Abbildung 11: Reversibler AChE-Hemmer Donepezil (8)

Donepezil (**8**) wird als selektiver und reversibler Inhibitor der AChE eingesetzt. Donepezil ist der potenteste AChE-Hemmer unter den AD-Therapeutika und besitzt keine APL-Wirkung<sup>7,10</sup>. Charakteristisch ist seine lange Halbwertszeit von über 70 Stunden, wodurch eine einmalige Gabe pro Tag ermöglicht wird.

## 1.2.2.2 Rivastigmin (Exelon<sup>®</sup>)



Abbildung 12: Irreversibler Pseudo-AChE-Hemmer (S)-Rivastigmin (9)

Rivastigmin wird als (S)-Enantiomer (**9**) als pseudo-irreversibler AChE-Hemmstoff eingesetzt. Die strukturelle Ähnlichkeit mit Physostigmin (**6**) ist offensichtlich. Beide Verbindungen gehören zu den Inhibitoren vom Carbamat-Typ, da durch Ausbildung einer kovalenten Bindung das Enzym carbamoyliert wird, welches sich nur langsam durch Hydrolyse wieder regenerieren kann. Trotz kurzer Halbwertszeit des Wirkstoffes geht man deshalb von einer Hemmung des Zielenzyms im ZNS für mehrere Stunden aus.

Rivastigmin besitzt eine erhöhte Selektivität für die Butyrylcholinesterase, die im Verlauf der Krankheit durch proliferierende Gliazellen – nahe des synaptischen Spalts – vermehrt gebildet wird. Dagegen wird die "echte" AChE erst in späten Stadien der AD vermindert gebildet<sup>15</sup>. Auch Rivastigmin zeigt keine APL-Wirkung<sup>10</sup>.

## 1.2.2.3 Galantamin (Reminyl<sup>®</sup>)



Abbildung 13: Moderater AChE-Inhibitor und APL-Wirkstoff Galantamin (7)

Galantamin (7) zeigt einen dualen Wirkmechanismus, bestehend aus einer moderaten kompetitiven, reversiblen Hemmung der AChE und einem prägnanten APL-Wirkmechanismus. Es unterscheidet sich damit grundsätzlich

<sup>&</sup>lt;sup>15</sup> Fachinformation für medinische Fachkreise, abrufbar über die Homepage des Herstellers Fa. Novartis, Österreich, http://www.exelon.at/download/Exelon%20Folder%20end.pdf

von den übrigen AD-Therapeutika. Die relativ kurze Halbwertszeit von ca. 1 h wird seit einiger Zeit durch eine Retardformulierung ausgeglichen, so dass eine Einmalgabe – wie bei den anderen AD-Therapeutika – möglich wird.

# 1.2.2.4 Besonderheit des Wirkstoffes Galantamin in der Behandlung der AD

## • Vermeidung von Desensibilisierung der nACh-Rezeptoren:

Bedingt durch die nur moderate AChE-Hemmung wird das Phänomen der Densensibilisierung von nAChR vermieden, die bei zu hohen Konzentrationen an ACh nach potenter Hemmung des Enzyms auftritt.

## • Abbau von nAChR:

Der Verlust der nAChR korreliert in jedem Stadium der Krankheit mit deren Progression. Erst später werden ACh und AChE in niedrigeren Konzentrationen gemessen. Somit wirkt Galantamin von Beginn an am besseren Target. Die verringerte Rezeptordichte wird durch das verstärkte Signal der verbliebenen nAChR ausgeglichen, wobei der ACh-Spiegel kaum verändert wird, was für die unerwünschten Nebenwirkungen an den mAChR günstig ist.

2 ZIELSETZUNG DER ARBEIT

Wie in der Einleitung ausführlich dargelegt wurde, wirkt Galantamin (**7**) bei der Therapie der Alzheimer'schen Krankheit über ein duales Prinzip. Die Hemmung der Acetylcholinesterase ist deutlich schwächer ausgeprägt als bei Donepezil (**8**) und Rivastigmin (**9**)<sup>16</sup>, so dass die stationäre Konzentration von Acetylcholin nur wenig erhöht wird.

Durch den dominierenden Mechanismus der allosterisch potenzierenden Liganden wird dennoch das Acetylcholin-Signal am nAChR - bei weitgehend gleichbleibender Neurotransmitter-Konzentration - verstärkt, wodurch die unerwünschten muscarinischen Nebenwirkungen bei gleichem Effekt in den Hintergrund gedrängt werden.

Leider gibt es bisher - anders als zu der Hemmung der Acetylcholin-Esterase<sup>17</sup> zu diesem neuen Prinzip des Galantamins praktisch keine Untersuchungen darüber, welche Strukturelemente für den APL-Effekt verantwortlich sind. Zwar ist kürzlich zu diesem Thema eine Dissertation vorgelegt worden, die sich jedoch vorwiegend mit theoretischen Methoden befasst<sup>18</sup>.



Abbildung 14: Leitstrukturen Galantamin (7) und Morphin (10)

Die strukturelle Ähnlichkeit von Galantamin mit dem Alkaloid Morphin (s. Abbildung 14) und dessen pharmaziegeschichtliche Abwandlung zu den heutigen zentral wirkenden Opioden waren der Anlass für die Ideen zu dieser Arbeit. Durch gezielte Modifizierung bzw. Entfernung von Partialstrukturen wurden essentielle Strukturmerkmale des Morphins erkannt und schließlich

<sup>&</sup>lt;sup>16</sup> J. Marco-Contelles, M.D. Carreiras, C. Rodriguez, M. Villarroya, A.G. Garcia, *Chem. Reviews*, 2006, 106, 116 - 133

<sup>&</sup>lt;sup>17</sup> S.Y. Han, J.E. Sweeney, E.S. Bachman, E.J. Schweiger, G. Forloni, J.T. Coyle, B.M. Davis, M.M. Joullie, *Eur. J. Med. Chem.*, **1992**, *27*, 673 - 687

<sup>&</sup>lt;sup>18</sup> J. Krüger, *Struktur und Funktion Acetylcholin bindender Proteine*, Dissertation, Universität Paderborn, **2006** 

neue und sogar potentere Wirkstoffe entwickelt. Wie in Abbildung 15 gezeigt, war es ein konsequenter Weg über Morphinane, Benzomorphane, Pethidin und Methadon bis hin zum Fentanyl (**11**). Obwohl der Naturstoff ein komplexes 5-Ring-System aufweist, zeigt Fentanyl (**11**, s. Abbildung 16) als relativ einfach gebautes Molekül die 100-fache analgetische Aktivität des Morphins<sup>19</sup>.



Abbildung 15: "Abspecken" des Morphins<sup>19</sup>



11

Abbildung 16: Analgetikum Fentanyl (11) mit 100-facher Morphin-Wirkung

Aus diesem Grunde schien es vielversprechend, die Leitstruktur Galantamin in ähnlicher Weise zu variieren oder zu vereinfachen und die in Abbildung 17 gezeigten Partialstrukturen herauszugreifen.

<sup>&</sup>lt;sup>19</sup> D. Steinhilber, M. Schubert-Zsilavecz, H.J. Roth, *Medizinische Chemie*, **2005**, *1. Auflage*, Deutscher Apotheker Verlag Stuttgart, 181



Abbildung 17: Strukturelemente des Galantamins

Durch diese systematische Vereinfachung der Galantaminstruktur sollten Moleküle ausgesucht und zugänglich gemacht werden, die Aufschluss über die für eine APL-Wirkung essentiellen Strukturelemente geben könnten.

Dabei standen zunächst die Benzylamin-Struktur vom Typ A (**12**) und der hydrierte Benzazepinring vom Typ B (**13**) im Vordergrund des Interesses. Anschließend sollte untersucht werden, ob die hydrierte Dibenzofuranol-Struktur vom Typ C (**14**) ebenfalls als APL fungieren kann, obwohl hier der Aminrest fehlt.

Bei der Entwicklung der Synthesestrategien der einzelnen Strukturtypen wurden aus Gründen der Praktikabilität auch anders substituierte Verbindungen in Betracht gezogen oder auch Variationen der funktionellen Gruppen ins Auge gefasst.

Ein zusätzliches Ziel der Arbeit war die Auswahl von Wirkstoffen, deren Aufbau im weiteren Sinn Ähnlichkeiten zum Galantamin zeigt, so dass der Verdacht einer APL-Wirkung bestand. Dazu wurden auch solche Substanzen ausgewählt, die bereits in der Therapie als Nootropika oder auch für andere Indikationen verwendet werden, über deren Wirkmechanismus jedoch so gut wie nichts bekannt ist. Diese sollten ebenfalls zugänglich gemacht werden und mittels elektrophysiologischer Experimente auf einen eventuell vorhandenen APL-Effekt untersucht werden. Das abschließende Ziel der Arbeit war eine Derivatisierung des Galantamins zu Prodrugs, die selbst möglichst keine oder nur geringe APL-Wirkung zeigen, nach Aufnahme ins ZNS aber wieder zum wirksamen Galantamin umgewandelt werden. Solche Prodrugs könnten die negativen Eigenschaften wie ungünstige Organverteilung oder zu schneller Metabolismus des eigentlichen Wirkstoffes kompensieren und dadurch Vorteile für die Therapie bieten.



Abbildung 18: Ausgewählte Prodrugs des Galantamins

Hierzu wurden zwei verschiedene Methoden gewählt:

Die Acetylierung der alkoholischen Hydroxylgruppe (**15**) könnte ähnliche Effekte haben, wie dies für das Morphin (**10**) bekannt ist. Durch Acetylierung beider Hydroxylgruppen entsteht dort das Diacetylmorphin (Heroin), dessen gesteigerte Lipophilie zu einem beschleunigten Anfluten im limbischen System des ZNS führt.

Als zweites Prinzip wurde die Glucosidierung der Hydroxylgruppe (**16**) gewählt. Glucoside bzw. allgemein Glykoside sind verbreitete Sekundärstoffe in Pflanzen und entwickeln ihre eigentliche Wirkung oft erst nach Abspaltung des Zuckeranteils, wie zum Beispiel Arbutin (Harndesinfiziens als Bestandteil von Bärentraubenblättern<sup>20</sup>) und Amygdalin (cyanogenes Glykosid aus Bittermandeln<sup>21</sup>) in Abbildung 19. Auf der anderen Seite war zu prüfen, ob das Glucosid des Galantamins nicht auch selbst biologisch aktiv ist, wie dies z. B. die Herzglykoside oder die Lignane des Baldrians<sup>22</sup> sind.

<sup>&</sup>lt;sup>20</sup> H. Rimpler (Hrsg.), *Biogene Arzneistoffe*, **1999**, *2. Auflage*, Deutscher Apotheker Verlag Stuttgart, 353

<sup>&</sup>lt;sup>21</sup> K. Aktories, U. Förstermann, F. Hofmann, K. Starke, Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, **2005**, *9. Auflage*, Urban & Fischer, 1081

<sup>&</sup>lt;sup>22</sup> C.E. Müller, B. Schumacher, A. Brattstrom, E.A. Abourashed, U. Koetter, *Life Scienes*, **2004**, *71*, 1939 - 1949



Abbildung 19: Glykosidische "Prodrugs" aus der Natur

Alle bereitgestellten Verbindungen sollten schließlich durch elektrophysiologische Untersuchungen am nicotinergen Acetylcholinrezeptor vom Subtyp ( $\alpha$ 4)<sub>2</sub>( $\beta$ 2)<sub>3</sub> auf das Ausmaß ihres APL-Effektes untersucht werden. Anhand dieser Ergebnisse sollte - wenn möglich - eine Aussage darüber getroffen werden, welche Partialstrukturen des Galantamins als essentiell für die APL-Wirkung zu betrachten sind, welche anderen Wirkstoffe mit Galantamin-Partialstruktur ebenfalls einen APL-Effekt aufweisen und ob Acetat (**15**) und Glucosid (**16**) des Galantamins sich grundsätzlich als Prodrugs eignen.

Somit lassen sich die Zielsetzungen der vorliegenden Arbeit wie folgt zusammenfassen:

- Bereitstellung von Benzylamin-Derivaten als Strukturelement des Galantamins (Typ A)
- Synthese und analytische Charakterisierung ausgewählter Tetrahydro-1H-2-benzazepin-Derivate als Strukturelement des Galantamins (Typ B)
- Synthese, analytische Charakterisierung und Modifizierung von Tetrahydrodibenzofuranol-Derivaten als Strukturelement des Galantamins (Typ C)
- Auswahl und Bereitstellung anderer Wirkstoffe mit Verdacht auf APL-Wirkung
- Synthese und analytische Charakterisierung von Galantaminacetat und Galantamin-Glucosid(en) als potentielle Prodrugs des Galantamins
- Elektrophysiologische Untersuchungen der bereitgestellten Verbindungen auf eine APL-Wirkung am nicotinergen Acetylcholinrezeptor
- Diskussion der erzielten Ergebnisse
**3** CHEMISCH-ALLGEMEINER TEIL

#### 3.1 Partialstrukturen des Galantamins

# 3.1.1 Benzylamin-Derivate als Strukturelement des Galantamins (Typ A)

Wie in Kapitel 2 beschrieben, sollte zuerst die Benzylamin-Partialstruktur vom Typ A untersucht werden.



Abbildung 20: Benzylamin-Partialstruktur des Galantamins vom Typ A

Galantamin stellt ein weitgehend rigides, tetracyclisches Molekül dar, dessen geringe Flexibilität hauptsächlich auf die Konformationsänderungen des hydrierten Azepinrings und des Cyclohexenrings beschränkt ist. Durch Vereinfachung des Moleküls zur Benzylamin-Struktur wird die Beweglichkeit des Aminomethylsubstituenten deutlich gesteigert, was zu einer besseren Annäherung an die APL-Bindungsstelle führen könnte.

Es war anzunehmen, dass neben der Phenolether-Struktur auch ein basischer Stickstoff für eine optimale Wechselwirkung mit der Bindungsstelle notwendig ist. Darüber hinaus konnte gemutmaßt werden, dass auch eine Variation des Abstands der Aminkomponente zum aromatischen Ring wertvolle Hinweise über die strukturellen Erfordernisse geben könnte. Deshalb wurden nicht nur Benzylamin-Derivate, sondern auch Anilin- und Phenylethylamin-Derivate für die Untersuchungen in Betracht gezogen. Die Etherbrücke im Furanring des Galantamins wurde zu einer Methoxygruppe vereinfacht. Desweiteren wurden – falls kommerziell erhältlich – auch Trimethoxy- oder auch Methylendioxy-Derivate ausgewählt. Ein besonderes, quasi cyclisches Benzylamin-Derivat stellte dabei das Dimethoxytetrahydroisochinolin (**27-HCI**, s. Abbildung 25, S. 34) dar, welches in seiner molekularen Flexibilität zwischen Galantamin (**7**) und Dimethoxybenzylamin (**17-HCI**, s. Abbildung 21) liegen dürfte. In früheren Untersuchungen war gezeigt worden, dass bei einer Demethylierung des Galantamins zum sekundären Amin eine Halbierung des APL-Effekts eintritt. Um diesem Umstand Rechnung zu tragen, wurde neben den käuflich erhältlichen primären Aminen exemplarisch bei einer Verbindung das sekundäre Amin und in einem anderen Fall das zugehörige tertiäre Amin dargestellt.

Bedingt durch die einfache Struktur waren fast alle primären Amine kommerziell verfügbar und wurden über den Fachhandel bezogen. Um die Löslichkeit bei kritischen Substanzen zu erhöhen und bei flüssigen Aminen die festen, besser handhabbaren Salze zu erhalten, wurden in diesen Fällen entsprechende Hydrochloride hergestellt. Zu weiteren Eigenschaften der Substanzen wie DC, Elementaranalyse, Schmelzpunkt und ausgewählte Spektren wird an dieser Stelle auf Kapitel 7 verwiesen.

#### **Benzylamin-Derivate:**



Abbildung 21 : Bereitgestellte Benzylamin-Derivate

Da nur **17** und **18** kommerziell verfügbar waren, wurde das sekundäre Amin **19** nicht durch Methylierung von **17**, sondern vorteilhaft auf anderem Weg dargestellt. Dazu wurde Isovanillin (**20**) zu **21** methyliert<sup>23</sup> und anschließend reduktiv aminiert. Die ölige Substanz (**19**) wurde zur Charakterisierung in das kristalline, verbrennungsreine Hydrochlorid (**19-HCI**) überführt (s. Abbildung 22).

<sup>&</sup>lt;sup>23</sup> C.B. de Koning, J.P. Michael, A.L. Rousseau, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2000, 787 -797



Abbildung 22 : Synthese des sekundären Amins (19-HCI)

#### Weitere Amine durch Variation der Benzylamin-Struktur:



Abbildung 23 : Bereitgestellte Anilin-Derivate

Das Anilin **26** – das nicht kommerziell erhältlich war - wurde durch Methylierung des entsprechenden Anilins **24** mit einem Überschuss an Dimethylsulfat als Gemisch mit der quaternisierten Verbindung erhalten, deren Trennung keine Probleme ergab.



<sup>(</sup>a) Dimethylsulfat, DMF, RT

(b) meth. HCI-Lsg., Ether

Abbildung 24 : Darstellung des tertiären Amin-Hydrochlorids (26-HCI)

Die übrigen Verbindungen **27-HCI** und **28-HCI** wurden ebenfalls erworben bzw. aus den entsprechenden Basen erhalten.



27-HCI

Abbildung 25 : 6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-HCl (27-HCl)



#### 28-HCI

Abbildung 26: 3,4-Dimethoxyphenylethylamin-HCl (28-HCl)

# 3.1.2 Derivate des Tetrahydrobenzazepins als Strukturelement des Galantamins (Typ B)

Als zweite vereinfachte Galantamin-Struktur wurde das Tetrahydro-2benzazepin-Derivat (**13**) für die späteren pharmakologischen Untersuchungen ausgewählt. Abbildung 27 zeigt diese Partialstruktur hervorgehoben im Leitmolekül Galantamin (**7**).



Abbildung 27 : Tetrahydrobenzazepin-Partialstruktur vom Typ B

Auch hier wurde der Furanring zur Methoxygruppe vereinfacht. Zusätzlich wurde der Cyclohexenring weggelassen bzw. wie in **29** auf eine Methylgruppe reduziert.



Abbildung 28: 2,3,4,5-Tetrahydro-1H-2-benzazepin-Zielstrukturen

Vorschriften zur Synthese von Tetrahydro-1*H*-2-benzazepinen sind in der Literatur weit verbreitet, wobei überwiegend von substituierten Benzolderivaten ausgegangen wird und dann der hydrierte Azepin-Ring geschlossen wird. Abbildung 29 zeigt einige der bekannten Darstellungsmöglichkeiten, wobei aus Gründen der Übersichtlichkeit auf weitere Substituenten am Aromaten verzichtet wurde.



Abbildung 29 : Einige Darstellungsmöglichkeiten für 2-Benzazepine<sup>24</sup>, modifiziert

Um einen günstigen Weg auszuwählen, sind aber gerade die aromatischen Substituenten bedeutsam. Dies trifft insbesondere für solche Ringschlüsse zu, die unter direkter Beteiligung des Aromaten zustande kommen. Hier sind sie - durch Beeinflussung der Elektronendichte im Ring und ihrer dirigierenden Wirkung - an der elektrophilen Substitution beteiligt und tragen somit maßgeblich zum Gelingen der Reaktionen bei. Vergleichbares gilt auch für die N-C-Ringschlüsse, doch zeigt sich der Substituenten-Einfluss hier schon beim Einführen der aliphatischen Seitenketten in der für den späteren Ringschluss richtigen Position.

Die Recherche nach diesen Benzazepinen mit dem korrekten 6,7-Dimethoxysubstitutionsmuster ergab zwei mögliche Wege.

<sup>&</sup>lt;sup>24</sup> S. Kasparek, Adv. Heterocycl. Chem., **1974**, 17, 45 - 98

#### 3.1.2.1 Tetrahydro-1*H*-2-benzazepin-Zwischenstufe nach Sanchez<sup>25</sup>

Sanchez et. al. befassten sich mit der Totalsynthese des Lycoramins (**30**) - einem Alkaloid aus Amaryllidaceae-Arten, das sich vom Galantamin (**7**) lediglich durch eine hydrierte Doppelbindung unterscheidet.



Abbildung 30: Amaryllidaceae-Alkaloide Lycoramin (30) und Galantamin (7)



Abbildung 31: Darstellung der Benzazepin-Zwischenstufe – enthalten in der Lycoramin-Synthese nach Sanchez<sup>25</sup>

Im Unterschied zu den gängigen Totalsynthesen von Galantamin – bei denen der Benzazepinring meist gleichzeitig mit dem Ring B geschlossen wird – erfolgt der Zugang zum Lycoramin (**30**) nach Sanchez jedoch ausgehend von

<sup>&</sup>lt;sup>25</sup> I.H. Sanchez, J.J. Soria, F.J. Lopez, M.I. Larraza, H.J. Flores, *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 157 - 163

einem "fertigen" Benzazepin-Derivat **33**, das aus Cinnamonitril (**31**) über den in Abbildung 31 gezeigten Weg hergestellt wird.

Daraus würde sich die in Abbildung 32 gezeigte Möglichkeit zur Herstellung von **29** ergeben.



Abbildung 32: Mögliche Darstellung von 29 durch Abwandlung der Lycoramin-Synthese

Zur Darstellung von **13** könnte auf die Aldehydfunktion in **33** verzichtet werden, so dass die Synthese sogar um vier Stufen verkürzt wäre (s. Abbildung 33).



Abbildung 33: Abwandlung der Lycoramin-Synthese zur Darstellung von 13

Der Nachteil einer solchen Strategie wäre allerdings eine Sequenz völlig unterschiedlicher Reaktionsschritte auf dem Weg zu **13** und **29** (vgl. Abbildung

32 und Abbildung 33), mit allen Unwägbarkeiten, die sich daraus ergeben könnten.

#### 3.1.2.2 Tetrahydro-1*H*-2-benzazepin-Synthese nach Caesar<sup>26</sup>

Caesar und Koautoren synthetisierten Tetrahydro-1*H*-2-benzazepine ausgehend vom kommerziell erhältlichen Isovanillin (**20**) (s. Abbildung 34).



Abbildung 34: Tetrahydro-1H-2-benzazepin-Synthese nach Caesar

Der finale Ringschluss erfolgt hierbei durch eine intramolekulare Alkylierung des sekundären Amins **41a**. Caesars Ziel war eine freie Hydroxygruppe in Position 6, die in unserem Falle aber methyliert vorliegen sollte. Somit könnte

<sup>&</sup>lt;sup>26</sup> F. Caesar, A. Mondon, *Chem. Ber.*, **1968**, *101*, 990 - 993

statt der leicht reversiblen Benzylschutzgruppe eine zweite Methoxygruppe eingeführt werden, die im Molekül verbleiben kann.

Auch für die Zielstruktur **29** scheint dieser Weg geeignet, denn durch Ersatz des Allylbromids durch Crotylbromid kann eine zusätzliche Methylgruppe eingeführt werden, die nach der Claisen-Umlagerung zu **45** an der gewünschten Position des Moleküls erscheint.



Abbildung 35: Darstellung von 29 in Anlehnung an Caesar

Die Vorteile dieses Weges liegen in der kommerziellen Verfügbarkeit des Isovanillins (20) und in der Nutzung identischer Reaktionen für beide Zielstrukturen. Somit können die gesammelten praktischen Erfahrungen im Verlauf der Synthese von 13 direkt auf die Darstellung der homologen Verbindung übertragen werden. Aus diesem Grund wurde für die Darstellung von 13 und 29 der Weg nach Caesar ausgewählt.

### 3.1.2.3 Darstellung der beiden Tetrahydro-1*H*-2-benzazepine 13 und 29 in Anlehnung an Caesar<sup>26</sup>

#### - Bildung der Isovanillin-Ether 36 und 44:

Die klassische nucleophile Substitutionsreaktion wurde nach Caesar unter Rückfluss im Lösungsmittel Methanol durchgeführt und zeigte mit Allylbromid fast die theoretische Ausbeute. Bei der Etherbildung mit Crotylbromid brach die Ausbeute jedoch auf fast 60 % ein, obwohl die Reaktionszeit verdreifacht wurde. Durch Verwendung von DMF als Lösungsmittel und eine Erhöhung der Alkenylhalogenid-Menge auf 2,5 Äquivalente konnte die Ausbeute wieder auf ca. 90 % gesteigert werden. Eine Besonderheit lag in der Qualität des Crotylbromids, welches von Aldrich als 85 %-iges Gemisch aus E- und Z-Isomeren **[(E)-50** und **(Z)-50**] im ungefähren Verhältnis 5:1 geliefert wird.



Anteil 85 %



Dies führte zu einem E- und Z-Isomerengemisch des Isovanillinethers, welches im <sup>1</sup>H-NMR gut erkennbar war (s.Abbildung 37).



Abbildung 37: Ausschnitte des <sup>1</sup>H-NMR-Spektrums von **44**, Signale der Methylengruppen und aromatischen Protonen H-2 der Z- und E-Isomere im Verhältnis 1:5



Abbildung 38: E- und Z-Isomere von 44

Auf eine Abtrennung der (Z)-Form konnte verzichtet werden, da bei der nachfolgenden Claisen-Umlagerung die Stereochemie eine untergeordnete Rolle spielt. Das (Z)-Isomer reagiert jedoch langsamer als die (E)-Form<sup>27,28</sup>.

#### - Claisen-Umlagerung mit anschließender Methylierung:

Bei der Claisen-Umlagerung von Phenylallylethern handelt es sich um eine [3,3]-sigmatrope Umlagerung, bei der eine  $\sigma$ -Bindung entlang eines  $\pi$ -Bindungssystems wandert. Über einen sechsgliedrigen Übergangszustand werden primär hochenergetische Isomere **51** und **52** gebildet, die dann zu den Endprodukten **37** und **45** enolisieren.



Abbildung 39: Claisen-Umlagerung von 36 und 44

Die Claisen-Umlagerung wird vorteilhaft nicht in Dimethylanilin (Caesar<sup>26</sup>), sondern in siedendem DMF durchgeführt (de Koning et al.<sup>23</sup>), da hierbei gleiche oder sogar bessere Ausbeuten resultieren und die nachfolgende Methylierung mit Methyliodid ohne aufwändige Isolierung der Phenole (SC!) möglich wird.

<sup>&</sup>lt;sup>27</sup> W.N. White, B.E. Norcross, J. Am. Chem. Soc., **1968**, 83, 1968 - 1974

<sup>&</sup>lt;sup>28</sup> G. Frater, A. Habich, H.-J. Hansen, J. Schmid, *Helv. Chim. Acta*, **1969**, *52*, 335 - 361

Dieses Verfahren wurde deshalb bei der Darstellung von **46** ohne Isolierung von **45** angewandt (s. Abbildung 35).

#### - Reduktive Aminierung von 38b und 46 zu 39b und 47:

In guten Ausbeuten von knapp 80 % wurden die Umsetzungen der Aldehyde **38b** und **46** zu den entsprechenden Iminen und anschließende Reduktion mit Natriumborhydrid - bis zum Erhalt der sekundären Amine **39b** und **47** - durchgeführt. Da die Produkte leicht oxidierbar waren und auch schnell polymerisieren, wurden die Rohprodukte ohne weitere Aufreinigung sofort weiter verarbeitet.

#### - Hydroborierung der Alkene 39b und 47 mit Boran-Triethylamin-Komplex:

Die Hydroborierung ist eine elegante Methode, terminale Alkohole aus Alkenen zu erhalten, im Gegensatz zur säurekatalysierten Addition von Wasser, die bevorzugt sekundäre Alkohole bildet (s. Abbildung 40).



Abbildung 40: Hydroborierung und Hydratisierung von Alken 39b

Sekundäre Alkohole würden jedoch im weiteren Verlauf der Synthese über die entsprechenden sekundären Halogenide zu Tetrahydroisochinolinen und nicht zu den gewünschten Benzazepin-Derivaten führen.

Der Mechanismus der Hydroborierung mit anschließender Oxidation ist gut untersucht<sup>29,30</sup> (s. Abbildung 41). Über sukzessiv gebildete Borane **54** und **55** entsteht schließlich ein Borsäureester **56**, der zu seinen Komponenten **57** und **58** hydrolysiert wird.

<sup>&</sup>lt;sup>29</sup> H.C. Brown, *Boranes in Organic Chemistry*, **1972**, Cornell University Press, 255 - 280

<sup>&</sup>lt;sup>30</sup> K.P.C. Vollhardt, N.E. Schore, Organische Chemie, **1995**, 2. Auflage, VCH Verlag Weinheim, 466f



Abbildung 41: Mechanismus der Hydroborierung

Da Boran nicht frei vorliegt, nutzt man entweder das gasförmige, giftige und träge Diboran B<sub>2</sub>H<sub>6</sub> oder die besser handhabbaren Boran-Komplexe. Oft wird der reaktive Boran-THF-Komplex **59** (s. Abbildung 42) genutzt, doch ist das Reagenz extrem hygroskopisch und wird auch durch Luftsauerstoff schnell abgebaut<sup>31</sup>. Somit muss unter Schutzgas gearbeitet werden und die Dosierung mit Spritzen durch ein Septum erfolgen. Auch wird das Lösungsmittel THF mit der Zeit von Boran zersetzt<sup>32</sup>. Die von Caesar mit einer Ausbeute von 62 % beschriebene Umsetzung des Alkens **39a** mit Boran-THF konnte nicht annähernd zufriedenstellend auf das Alken **39b** übertragen werden. Auch wiederholte Anstrengungen unter Beachtung der optimalen Konditionen brachten nur unzureichende Ausbeuten und komplexe Reaktionsgemische hervor. Teilweise wurde auch ein Verlust des Methylamin-Anteils von **39b** beobachtet. Auch mit dem in situ hergestellten<sup>33</sup> und direkt in der geschlossenen Apparatur verwendeten Boran-THF-Komplex wurden kaum bessere Ergebnisse erzielt.

Deshalb wurde ein anderer Boran-Komplex für die Hydroborierung gewählt, der zwar weniger reaktiv, dafür aber umso stabiler ist. So zeigt der kommerziell verfügbare Boran-Triethylamin-Komplex **60** in neutraler 50 %-iger wässriger

<sup>&</sup>lt;sup>31</sup> H.C. Brown, Organic Syntheses via Boranes, **1975**, John Wiley & Sons, 20

<sup>&</sup>lt;sup>32</sup> J. Kollonitsch, *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, 83, 1515

<sup>&</sup>lt;sup>33</sup> Organikum, 2001, 21. Auflage, Wiley-VCH Verlag Weinheim, 309

Diglyme-Lösung über 12 Stunden bei 25 °C keine Wasserstoff-Freisetzung<sup>34</sup>. Diese Stabilität erfordert evtl. auch höhere Reaktionstemperaturen.



Abbildung 42: Boran-THF-Komplex 59 und Boran-Triethylamin-Komplex 60

Allerdings ergab sich bei der Verwendung von siedendem THF (Sdp. 66 °C) bzw. Toluol (Sdp. 111 °C) keine signifikante Änderung der sehr geringen Ausbeute. Demnach kamen dafür auch andere Ursachen in Frage. So war bekannt, dass die Reaktionszeit durch Zusatz von tertiären Aminen drastisch erhöht wird. Dies spricht dafür, dass nicht der intakte Komplex, sondern die Konzentration an freiem Boran für die Hydroborierung verantwortlich ist. Da **39b** ebenfalls noch komplexierende Strukturelemente enthält (ein sekundäres Amin und zwei Phenolether), könnte dies für die schlechte Umsetzung verantwortlich sein.

Deshalb wurde das Mengenverhältnis von Boran-Komplex / Edukt von anfänglich 1:3 auf 4:1 verändert. Danach ergab sich in siedendem Toluol erstmals eine zufriedenstellende Ausbeute der entsprechenden Alkohole von ca. 40 – 50 % (s. Kapitel 7.5).

# - Umsetzung der Alkohole 40b und 48 zum Alkylchlorid und Ringschluss zu 13 und 29:

Wie in Abbildung 34 (S. 39) gezeigt, wurden die Alkohole durch Thionylchlorid zum entsprechenden Alkylhalogenid umgesetzt und anschließend direkt unter Beachtung des Verdünnungsprinzips eine intramolekulare Alkylierung herbeigeführt, die in guten Ausbeuten zum Ringschluss führte. Durch Überführung der Basen in ihre Hydrochloride konnten schließlich die verbrennungsreinen Endprodukte **13-HCI** und **29-HCI** erhalten werden.

<sup>&</sup>lt;sup>34</sup> H.C. Brown, L.T. Murray, *Inorg. Chem.*, **1984**, 23, 2746 - 2753



13-HCI

29-HCI

Abbildung 43: "Benzazepin"-Hydrochloride 13-HCI und 29-HCI

#### 3.1.2.4 <sup>1</sup>H-NMR-Spektren der Tetrahydro-1*H*-2-benzazepine

Die bei Raumtemperatur aufgenommenen <sup>1</sup>H-NMR-Spektren der Benzazepine zeigten überraschende Ergebnisse: Je nach Art der Substanz und des verwendeten Lösungsmittels ergaben sich z. T. schlecht aufgelöste Signale (vor allem nach D<sub>2</sub>O-Zusatz) und stark differierende chemische Verschiebungen für die einzelnen Protonen, so dass eine Zuordnung zunächst schwierig war.

#### • 6,7-Dimethoxy-2-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-2-benzazepin (13):

In Tabelle 2 sind die <sup>1</sup>H-NMR-Daten von **13** zusammengestellt. Während das Spektrum der Base in DMSO-d<sub>6</sub> keine Besonderheiten aufweist, zeigt das Hydrochlorid in diesem Lösungsmittel bei Raumtemperatur für die aliphatischen Protonen nur sehr breite, nicht aufgelöste Banden. Diese werden bei höherer Messtemperatur schärfer und bilden bei ca. 80 °C die erwarteten Multiplizitäten aus, die von magnetisch äquivalenten Methylenprotonen im Azepinring verursacht werden (s. Tabelle 2). Die aus der Protonierung resultierenden paramagnetischen Verschiebungen  $\Delta\delta$  entsprechen ebenfalls den Erwartungen.

MeO 9 1 CH <sub>3</sub>	<b>13</b> in DMSO-d <sub>6</sub> (22 °C)	<b>13-HCI</b> in DMSO-d <sub>6</sub> (80 °C)		<b>13-HCI</b> in CDCl₃ (22 °C)
	δ [ppm]		Δδ	δ [ppm]
H-1	3.64 (s)	4.34 (s)	+0.70	4.15 ("d") eq
				4.52 (d) ax
H-3	2.8 – 2.9 (m)	3.51 (t)	+0.66	3.4 – 3.6 ax, eq
H-4	1.5 – 1.7 (quint)	1.89 (quint)	+0.29	1.8 ("q") ax
				2.2. (m) eq
H-5	2.8 – 2.9 (m)	3.02 (t)	+0.17	2.66 ("t") ax
				3.35 ("d") eq
H-8, H-9	6.78 (AB)	7.00 (AB)	+0.22	6.88 (AB)
N-CH₃	2.12 (s)	2.62 (s)	+0.50	2.51 (d) 4.2 Hz
OCH <sub>3</sub> (2x)	3.61; 3.75 (s)	3.68; 3.81 (s)		3.79, 3.89 (s)

Tabelle 2: <sup>1</sup>H-NMR-Daten von **13** (Base und Hydrochlorid), chem. Verschiebung in σ (ppm) gegen TMS; Kopplungskonstanten in Hz

Dagegen ist das Spektrum des Hydrochlorids in CDCl<sub>3</sub> auch bei Raumtemperatur gut aufgelöst und zeigt eine magnetische Inäquivalenz für die pseudoaxial (ax) und pseudoequatorial (eq) ausgerichteten Methylenprotonen an den einzelnen Positionen des benzanellierten, perhydrierten Azepiniumrings. Dieser kann nach Untersuchungen von Katritzky und Mitarbeitern<sup>35</sup> zwei enantiomorphe Sessel-Konformationen einnehmen, die sich bei tiefen Temperaturen nur relativ langsam ineinander umlagern, so dass axiale und equatoriale Protonen am gleichen Kohlenstoffatom jeweils getrennt registriert werden.



Abbildung 44: Enantiomorphe Sesselkonformationen der hydrierten 2-Benzazepine nach Katritzky<sup>35</sup>

Erhöht man die Messtemperatur, so verbreitern sich die Signale (die Koaleszenztemperatur der Basen in  $CD_2CI_2$  liegt bei ca. 40 – 50 °C) und bei Raumtemperatur werden alle Methylenprotonen an gleicher Position magnetisch äquivalent.

Im Hydrochlorid **13-HCI** sind die Verhältnisse komplizierter und gleichen denen des Boran-Komplexes, der von Katritzky untersucht wurde<sup>35</sup>. In beiden Fällen erhält man in CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> bzw. CDCl<sub>3</sub> auch schon bei Raumtemperatur gut aufgelöste Spektren, die eine Nichtäquivalenz gleichartiger Methylenprotonen zeigen (s. Abbildung 45).

Zwar liegen im 200 MHz-Spektrum die Signale der beiden H-3-Protonen um ca. 3.5 ppm nicht deutlich getrennt voneinander, doch erscheinen beide Protonen an C-4 und C-5 jeweils deutlich separiert, so dass ihre Zuordnung aufgrund des Kopplungsmusters möglich wird.

<sup>&</sup>lt;sup>35</sup> A.R. Katritzky, N.G. Akhmedov, I. Ghiviriga, R. Maimait, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2, 2002, 1986 - 1993



Abbildung 45: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des Hydrochlorids **13-HCI** in CDCl<sub>3</sub> vor dem D<sub>2</sub>O-Austausch (200 MHz)



Abbildung 46: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des Hydrochlorids **13-HCI** in CDCl<sub>3</sub> nach dem D<sub>2</sub>O-Austausch (200 MHz)

Die axial stehenden Protonen (ax) koppeln nicht nur geminal mit  $^{2}J \sim 14$  Hz. sondern auch mit den vicinalen Protonen in axialer Position mit <sup>3</sup>J ~ 12 Hz (trans-diaxial). Daraus ergibt sich für das axiale H-4ax ein "Quadruplett" mit 3 großen Kopplungen ( ${}^{2}J_{4ax/4eq} \sim 14$  Hz,  ${}^{3}J_{4ax/5ax} \sim 11,5$  Hz,  ${}^{3}J_{4ax/3ax} \sim 11,5$  Hz) und für H-5<sub>ax</sub> eine entsprechende Triplettstruktur, da hier nur zwei große Kopplungen enthalten sind. Dagegen zeigen die eguatorial ausgerichteten Protonen (eq) dort entweder ein Multiplett für H-4<sub>eq</sub> oder eine grobe Dublettstruktur für H-5<sub>ea</sub>, letzteres mit deutlich geringer Halbwertsbreite, da jetzt neben der großen geminalen Kopplung nur noch kleine "gauche"-Kopplungen von ca. 3 Hz enthalten sind. Eine Besonderheit zeigt das diamagnetische verschobene Signal von H-1, das in Analogie zu Literaturangaben<sup>35</sup> eine equatoriale Lage einnehmen soll und durch Kopplungen mit dem NH sowie mit dem H-3 (W-Kopplung) angespalten und verbreitert ist. Nach Zusatz von D<sub>2</sub>O kommt es auch hier - wie in DMSO-d<sub>6</sub> - zu einer starken Verbreiterung der Methylen-Signale durch Koaleszenz, die auf eine höhere Flexibilität des protonierten Azepinrings im dipolaren Lösungmittel hindeutet (s. Abbildung 46).

#### • 6,7-Dimethoxy-2,5-dimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-2-benzazepin (29):

Durch die Einführung eines 5-Methylsubstituenten kommt es offensichtlich zur Stabilisierung einer bevorzugten Konformation des Azepinrings, bei der alle Methylenprotonen an gleicher Position bei Raumtemperatur magnetisch nicht mehr äquivalent sind. Damit treten geminale Kopplungen ( $^{2}$ J = 14.5 Hz) auf, die im Fall der H-1-Protonen zu einem AX-Signal führen, wobei der X-Teil bei höherem Feld durch eine long-range Kopplung mit H-3<sub>eq</sub> zum Doppeldublett aufgespalten ist<sup>35</sup>.

Auch die Signale der Methylenprotonen an C-3 und C-4 sind in beiden Lösungsmitteln gut separiert und lassen sich aufgrund des bereits bei **13** beschriebenen Phänomens an Hand der Aufspaltungsmuster eindeutig zuordnen. Die bevorzugt axial angeordneten Protonen (ax) zeigen neben der großen geminalen Kopplung auch große trans-diaxiale Kopplungen mit den Nachbarprotonen. Daraus resultieren zwar komplex aufgespaltene, aber gut erkennbare "Tripletts" für axiale und "Dubletts" für equatoriale Protonen (eq). Dementsprechend zeigen diese Tripletts deutlich größere Halbwertsbreiten (~ 35 Hz) als die schmaleren "Dubletts" (~ 28 Hz). Diese kommen durch die entsprechenden Kopplungskonstanten zustande, die in ihrer Größenordnung den Literarturangaben<sup>35</sup> entsprechen (s. Tabelle 3).

MeO 9 1 CH <sub>3</sub> MeO 7 8 9 1 CH <sub>3</sub> 1 0 1 1 0 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1		CDCl₃		DMSO-d <sub>6</sub>		
		δ [ppm]	J [Hz]	δ [ppm]	J [Hz]	
H-1	eq	3.49 (dd)	<sup>2</sup> J = 14.5	3.44 (d)	<sup>2</sup> J = 14.5	
			<sup>4</sup> J = 1.2			
	ax	4.09 (d)	<sup>2</sup> J = 14.5	3.93 (d)	<sup>2</sup> J = 14.5	
H-3	eq	2.8 ("d")		2.6 ("d")		
	ax	3.1 ("t")		3.0 ("t")		
H-4	eq	1.7 ("d")		1.6 ("d")		
	ax	2.1 ("t")		1.95 ("t")		
H-5		3.7 (m)		3.7 ("q")		
H-8, H-9		6.72 (AB)	<sup>3</sup> J = 8.3	6.76 (AB)	<sup>3</sup> J = 8.3	
N-CH <sub>3</sub>		2.32 (s)		2.16 (s)		
5-CH₃		1.32 (d)	<sup>3</sup> J = 7.5	1.32 (d)	<sup>3</sup> J = 7.5	
2x -OCH <sub>3</sub>		3.78; 3.84 (s)		3.66; 3.75 (s)		
Kopplungskonstanten nach Literatur <sup>35</sup>						
<sup>2</sup> J ~ 14.5 Hz; <sup>3</sup> J <sub>ax/ax</sub> ~ 12.5 Hz; <sup>3</sup> J <sub>ax/eq</sub> = <sup>3</sup> J <sub>eq/ax</sub> ~ 3.5 Hz; <sup>3</sup> J <sub>eq/eq</sub> ~ 3.2 Hz						

Tabelle 3: <sup>1</sup>H-NMR-Daten von **29** (Base), chem. Verschiebung in  $\delta$  (ppm) gegen TMS; Kopplungskonstanten in Hz

Bedingt durch den 5-Methylsubstituenten treten die beobachteten Effekte nicht erst beim Abkühlen, sondern – unabhängig vom Lösungsmittel – bereits bei Raumtemperatur auf, was gegen eine schnelle Ringinversion des Azepinringes spricht (vgl. Tabelle 3).

Geht man davon aus, dass – wie dies von Katritzky<sup>35</sup> an C-unsubstituierten Benzazepinen nachgewiesen wurde – die N-Methylgruppe vorwiegend axial angeordnet ist, so sprechen die eigenen Befunde an **29** dafür, dass auch die 5-Methylgruppe eine axiale Ausrichtung bevorzugt. Da das Signal für H-5 bei 3.7 ppm von den intensiven Singuletts der beiden Methoxygruppen überlagert wird, ist seine direkte Analyse leider nicht möglich. Hier hilft eine genauere Betrachtung, insbesondere des Signals von <u>H-4<sub>ax</sub></u> weiter, in dem auch die Kopplung mit H-5 enthalten ist. Das Erscheinungsbild eines komplexen "Tripletts" kommt dadurch zustande, dass außer der geminalen Kopplung nur noch <u>eine</u> große trans-diaxiale Kopplung mit H-3<sub>ax</sub> enthalten ist. Die Halbwertsbreite des Signals von H-4<sub>ax</sub> beträgt tatsächlich ca. 34 Hz und spricht ebenfalls dafür, dass die 5-Methylgruppe bevorzugt axial und das H-5 equatorial angeordnet sind (s. Tabelle 4), denn die berechneten Werte stimmen damit gut überein.

Alternative für H- <u>5<sub>eq</sub></u>	Alternative für H- <u>5<sub>ax</sub></u>
<sup>2</sup> J <sub>4ax/4eq</sub> ≈ 14.5 Hz	<sup>2</sup> J <sub>4ax/4eq</sub> ≈ 14.5 Hz
<sup>3</sup> J <sub>4ax/3ax</sub> ≈ 12.5 Hz	<sup>3</sup> J <sub>4ax/3ax</sub> ≈ 12.5 Hz
<sup>3</sup> J <sub>4ax/3eq</sub> ≈ 3.5 Hz	<sup>3</sup> J <sub>4ax/3eq</sub> ≈ 3.5 Hz
<sup>3</sup> J <sub>4ax/5eq</sub> ≈ 3.5 Hz	<sup>3</sup> J <sub>4ax/5ax</sub> ≈ 12.5 Hz
HWB ≈ 34.0 Hz	HWB ≈ 43.0 Hz
$\rightarrow$ "Triplett"-Struktur	$\rightarrow$ "Quadruplett"-Struktur

Tabelle 4: Alternative Berechnung der Halbwertsbreite (HWB) des Signals von H-4<sub>ax</sub> je nach Position von H-5 (Koppl. s. Lit.<sup>35</sup>)

Diese Interpretation wird auch durch das <sup>1</sup>H,<sup>1</sup>H-COSY-Spektrum von **29** bestätigt (s. Abbildung 47). Das intensive Kreuzsignal der 5-Methylgruppe mit H-5 bestätigt zunächst dessen chemische Verschiebung bei 3.7 ppm, die im normalen Spektrum wegen der Überlagerung der beiden Methoxysignalen nur an der Integration zu erkennen ist. Dagegen ist das Kreuzsignal von H-5 mit H-4<sub>ax</sub> (eq/ax-Kopplung) deutlich zu erkennen, jedoch nicht intensiv genug für eine ax/ax-Kopplung. Noch schwächer fällt das Kreuzsignal von H-5 mit H-4<sub>eq</sub> (eq/eq-Kopplung) aus, so dass die equatoriale Position von H-5 damit als gesichert angesehen werden kann.



Abbildung 47 : <sup>1</sup>H,<sup>1</sup>H-COSY-Spektrum (200 MHz) von **29** in CDCl<sub>3</sub>

Die <sup>1</sup>H-NMR-Spektren von **29-HCI** sind unabhängig vom Lösungsmittel so schlecht aufgelöst, dass selbst die N-Methylgruppe bei Raumtemperatur nur ein ganz breites Resonanzsignal ergibt. Beim Erwärmen der Probe in DMSO-d<sub>6</sub> auf ca. 100 °C resultieren scharfe, aber sehr komplex aufgespaltene Signale, deren Analyse jedoch keine neuen Erkenntnisse ergibt (s. Kapitel 7.5).

## 3.1.3 Dibenzofuranol-Derivate als Strukturelement des Galantamins (Typ C)

Als letzte Teilstruktur des Galantamins wurde die des tricyclischen Tetrahydrodibenzofuranol **14** ins Auge gefasst.



Abbildung 48: Tetrahydrodibenzofuranol-Partialstruktur vom Typ C

Bei der Recherche nach dieser Struktur war es von Nutzen, sich mit der Synthese von Galantamin zu befassen. Die Biosynthese in den Amaryllidaceen verläuft über eine oxidative Phenolkupplung der Vorstufe **61**, bei der neben Ring B automatisch auch der Ring D geschlossen wird, da die beiden Aromaten über eine Aminoalkylbrücke verbunden sind<sup>36</sup>.



Abbildung 49: Biosynthese von Galantamin in Leucojum aestivum<sup>36</sup>

Im Einzelnen wird 4'-O-Methylnorbelladin **61** enzymatisch zum nicht fassbaren Dienon **62** umgesetzt, welches spontan (ohne Enzym) in einer Michael-artigen

<sup>&</sup>lt;sup>36</sup> J. Eichhorn, T. Takada, Y. Kita, M.H. Zenk, *Phytochemistry*, **1998**, *49*, 1037 - 1047

Reaktion zum N-Demethylnarwedin **63** weiterreagiert. Durch stereoselektive Reduktion und anschließende Methylierung entsteht Galantamin **7**.

Auch die ersten Totalsynthesen von Galantamin nutzten diesen biomimetischen Ansatz, der in seinen Grundzügen schon früh bekannt war. Lediglich der Zeitpunkt der N-Methylierung wurde in den letzten Jahren revidiert.

So verwundert es nicht, dass auch die ersten Totalsynthesen<sup>16</sup> in den 60er Jahren dieses Verfahren aufgriffen und die oxidative Phenolkupplung mit Kaliumhexacyanoferrat(III) durchführten. Auch heute noch wird dieses Verfahren bei den Synthesen im industriellen Großmaßstab – entwickelt unter der Führung von Jordis und Fröhlich<sup>37</sup> – eingesetzt.

Der zweite nutzbare Ansatz der bekannten Galantamin-Synthesen ist neueren Ursprungs und beinhaltet - zur Ausbildung der Dibenzofuranol-Partialstruktur - die intramolekulare Heck-Reaktion<sup>38</sup>.



Abbildung 50 : Intramolekulare Heck-Reaktion nach Pilger und Fels<sup>38</sup>

Schwierig gestaltete sich hierbei die nachträgliche Einführung der allylischen Hydroxylgruppe, die von Trost<sup>39</sup> jedoch erfolgreich realisiert werden konnte und somit zur ersten Totalsynthese via Heck-Reaktion führte. Die Einführung der Hydroxygruppe erfolgte dabei über eine aufwändige 4-stufige Sequenz, ausgehend vom Epoxid des Cyclohexenrings und Umwandlung des zunächst gebildeten Isogalantamins **67** in Galantamin **7** (s. Abbildung 51).

<sup>&</sup>lt;sup>37</sup> B. Küenburg, L. Czollner, J. Fröhlich, U. Jordis, Org. Process Res. Dev., **1999**, 3, 425 - 431

<sup>&</sup>lt;sup>38</sup> C. Pilger, B. Westermann, U. Flörke, G. Fels, *Synlett*, **2000**, *8*, 1163 - 1165

<sup>&</sup>lt;sup>39</sup> B.M. Trost, F.D. Troste, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 11262 - 11263



Abbildung 51: Einführung der Hydroxygruppe in den Cyclohexenring nach Trost<sup>39</sup>

Die oxidative Kupplung bietet demgegenüber den Vorteil, dass diese Sauerstoff-Funktion, die einen wesentlichen Teil der Partialstruktur vom Typ C ausmacht, schon von Anfang an als Carbonylgruppe im Molekül vorhanden ist. Die geforderte Hydroxylfunktion kann anschließend leicht durch Reduktion erhalten werden.

#### 3.1.3.1 Oxidative Phenolkupplung von p-Kresol zum "Pummerer-Keton" und Variationen der Carbonylgruppe

Eine einfache oxidative Phenol-Kupplung wurde bereits 1922 von Pummerer beschrieben<sup>40</sup>.



Abbildung 52 : Oxidative Phenolkupplung von p-Kresol nach Pummerer

Hierbei wurde p-Kresol (68) mittels Kaliumhexacyanoferrat(III) zum nicht fassbaren Dienon 69 oxidiert, welches sofort zum sogenannten "Pummerer-Keton" (70) cyclisiert. Durch diese Reaktion würde auf elegante Weise 70

<sup>&</sup>lt;sup>40</sup> R. Pummerer, D. Melamed, H. Puttfarcken, *Chem. Ber.*, **1922**, *55*, 3116 - 3132

verfügbar, welches als "Analogon" zum Narwedin (Galantaminon **63**, NCH<sub>3</sub> statt NH, s. S. 54) dienen könnte und dessen Umsetzung mit komplexen Hydriden ohne größere Probleme zum Dibenzofuranol-Derivat **71** führen sollte. Desweiteren ermöglicht die Carbonylgruppe von **70** weitere, im Hinblick auf die Strukturwirkungsbeziehung interessante Abwandlungen, die mit geringem Aufwand eine Fülle verschiedener Produkte liefern sollte. Die angestrebten Strukturvariationen sind in Abbildung 53 dargestellt.



Abbildung 53: Synthesevariationen des "Pummerer-Ketons"

Durch Verwendung des p-Kresols als Edukt der Oxidation werden zwei Methylgruppen in die Dibenzofuranol-Struktur eingeführt. Die Lage der aliphatischen Methylgruppe korreliert sehr gut mit der Struktur des Galantamins (**7**, s. S. 54), da sie die Methylengruppe in Position 9 imitiert. Die Substitution des Aromaten mit einer Methylgruppe hingegen weicht von der Leitstruktur deutlich ab. Die Methoxygruppe des Galantamins fehlt im "Pummerer-Keton", die Methylgruppe steht an der falschen Position und trägt keine Aminogruppe, wie in einem "idealen Pummerer-Keton" **79**, dessen Synthese allerdings nicht trivial sein dürfte.



Abbildung 54: "Ideales Pummerer-Keton"

Dennoch schien dieser Ansatz interessant, da auf diese Weise geklärt werden könnte, ob die aromatischen Substituenten im Galantamin für die APL-Wirkung essentiell sind.

#### 3.1.3.2 Synthese des "Pummerer-Ketons"

Pummerer hatte 1922 von 20 % Ausbeute berichtet, weshalb eine Recherche lohnenswert erschien, ob seither verbesserte Synthesen beschrieben wurden. Der Großteil der Veröffentlichungen verweist auf das Verfahren der Erstveröffentlichung, wobei die Aufreinigung des Rohproduktes nicht mehr durch Destillation im Hochvakuum erfolgt, sondern durch Säulenchromatographie modifiziert wurde. Durch die Verwendung anderer Oxidationsmittel wie Eisen(III)chlorid<sup>41</sup>, Wasserstoffperoxid / Eisensulfat<sup>42</sup> oder Bleitetraacetat<sup>43</sup> wurden keine höheren Umsetzungsraten erzielt, meist sank sogar der Anteil des "Pummerer-Ketons" zu Gunsten des Diphenols (80, s. Abbildung 55). Lediglich eine Arbeitsgruppe berichtete über Ausbeuten von 48 %<sup>44</sup>. Im Gegensatz zu Pummerer wurde statt einer gesättigten eine verdünnte Kaliumhexacynoferrat(III)-Lösung zugetropft, die eine weitere Verdünnung der carbonat-alkalischen Lösung des Kresols bewirkte. Trotz mehrfacher Wiederholung dieser optimierten Literatur-Vorschriften konnten nie höhere Ausbeuten als ca. 20 % erreicht werden. Die dominierenden Produkte bleiben undefinierbare. immer polymere Phenole. neben dem niedermolekularen 2,2'-Di-p-Kresol (80). Auch aus den mechanistischen

<sup>&</sup>lt;sup>41</sup> K. Asakura, E. Honda, S. Osanai, *Chem. Lett.*, **1995**, 583 - 584

<sup>&</sup>lt;sup>42</sup> S.L. Cosgrove, W.A. Waters, *J. Chem. Soc.*, **1951**, 1726 - 1730

<sup>&</sup>lt;sup>43</sup> V. Arkley, F.M. Dean, A. Robertson, P. Sidisunthorn, *J. Chem. Soc.*, **1956**, 2322 - 2328

<sup>&</sup>lt;sup>44</sup> P.L. Majumder, A. Kundu, *J. Indian. Chem. Soc.*, **1984**, *61*, 142 - 145

Überlegungen wird ersichtlich, dass die Ausbeute des Pummerer-Ketons relativ gering bleiben muss (s. Abbildung 55).



Abbildung 55: Theoretische Produktvielfalt nach der [Kaliumhexacyanoferrat(III)]-Oxidation von p-Kresol (68)

Durch enzymatische Reaktion mit  $H_2O_2$  / Peroxidase konnte ebenfalls keine Verbesserung erzielt werden<sup>45</sup>. Zwar ist in der Literatur ein alternativer Weg zur Synthese des "Pummerer-Ketons" beschrieben<sup>46</sup>, der zu höheren Ausbeuten (ca. 50 %) führt, doch erfordert diese Methode einen erheblich höheren Arbeitsaufwand als die oxidative Phenolkupplung. Daher bleibt die von Pummerer beschriebene Methode heute noch – 80 Jahre nach deren Publikation – auch wegen des billigen Edukts die Methode der Wahl. Interessant ist die Stereochemie des Ringschlusses zum "Pummerer-Keton", der ähnlich einer Michael-Reaktion verläuft. Dabei kommt es zur Ausbildung einer cis-Konfiguration<sup>43</sup> der Ringe B und C.

<sup>&</sup>lt;sup>45</sup> P.Pietikäinen, P. Adlercreutz, Appl. Microbiol. Biotechnol., **1990**, 33, 455 - 458

<sup>&</sup>lt;sup>46</sup> J.-M. Vierfond, A. Reynet, H. Moskowitz, C. Thal, Synth. Commun., **1992**, 22, 1783 - 1792



Abbildung 56: Stereochemie des Ringschlusses zum "Pummerer-Keton" 70

Da die Methylgruppe eine Seite des Cyclohexadienon-Rings besetzt, kann der Angriff der phenolischen Hydroxylgruppe nur von der anderen Seite erfolgen. Je nach dem angegriffenen Kohlenstoff in  $\beta$ -Position des  $\alpha$ , $\beta$ -ungesättigten Ketons resultiert zwangsläufig die cis-Konfiguration der beiden Substituenten. Da neben C-4a und C-9b keine weiteren chiralen Zentren im Molekül vorhanden sind, stellen (S,S)-70 und (R,R)-70 Enantiomere dar. Die oxidative Phenolkupplung liefert somit ein optisch inaktives Racemat<sup>43,47,48</sup>. In der Literatur gehen nur wenige Veröffentlichungen auf dieses Phänomen ein. Dort wird meist nur ein Enantiomer dargestellt oder auf die stereochemische Darstellung ganz verzichtet. Dennoch scheint es an dieser Stelle sinnvoll, auf die Stereochemie des "Pummerer-Ketons" hinzuweisen, die bei einer Derivatisierung der Carbonylgruppe zu einem weiteren chiralen Zentrum mit  $\alpha$ -Zusammenhang sei auch auf die Stereochemie von Galantamin und Epigalantamin verwiesen, sowie auf deren Bezifferung im Vergleich mit dem "Pummerer-Keton" und dessen Derivaten (s. Abbildung 57). Zur Vereinfachung wird im Folgenden jedoch anstelle der Racemate immer nur das Enantiomer (S,S-Konfiguration an C-4a und C-9b) exemplarisch dargestellt, dessen

<sup>&</sup>lt;sup>47</sup> W.W. Westerfeld, C. Lowe, *J. Biol. Chem.*, **1942**, *145*, 463 - 470

<sup>&</sup>lt;sup>48</sup> J.G. Bhandarkar, G.W. Kirby, *J. Chem. Soc. C*, **1970**, 1224 - 1227

Konfiguration dem natürlichen Galantamin (S,S-Konfiguration an C-4a und C-8a) entspricht.



Abbildung 57: Vergleich von Stereochemie und Bezifferung des "Pummerer-Ketons" (**70**) mit Galantamin (**7**) und Epigalantamin (**81**)

Eine Auftrennung des "Pummerer-Racemats" durch chirale Chromatographie oder andere Methoden macht jedoch keinen Sinn, da das enantiomerenreine "Pummerer-Keton" **(S,S)-70** durch eine Retro-Michael-Reaktion über phenolische Zwischenstufen unter Racemisierung recyclisieren könnte. Durch Reduktion der Carbonylgruppe zum Alkohol kann es nicht mehr zu dieser Racemisierung kommen und es werden stabile Enantiomere erhalten.

#### - Reduktion von 70 zu den diastereomeren Alkoholen 71 $\alpha$ und 71 $\beta$ :

Die Reduktion des "Pummerer-Ketons" zum sekundären Alkohol wurde schon von Bird untersucht<sup>49</sup>. Dort wird das Pummerer-Keton – nicht unüblich in der Literatur – als <u>ein</u> Enantiomer dargestellt und auf die Problematik des Racemats nicht weiter eingegangen. Durch Umsetzung des Racemats mit komplexen Hydriden resultieren jeweils zwei Diastereomere, die jedoch wiederum als Enantiomerenpaare vorliegen (s. Abbildung 58).

<sup>&</sup>lt;sup>49</sup> C.W. Bird, Y.-P.S. Chauhan, D.R. Turton, *Tetrahedron*, **1981**, *37*, 1277 - 1280



Abbildung 58: Mögliche Produkte bei der Reduktion des "Pummerer-Ketons"

Beide Diastereomere konnten durch Säulenchromatographie getrennt werden. Dabei entspricht nur das Enantiomer (S,S)-71 $\beta$  in seiner Struktur dem Galantamin (7) und (S,S)-71 $\alpha$  dem Epi-Galantamin (81) (s. auch Abbildung 57).

Wie in der Literatur<sup>49</sup> schon erwähnt, kommt es abhängig vom verwendeten komplexen Reduktionsmittel zu unterschiedlichen Anteilen von **71** $\alpha$  und **71** $\beta$ . NaBH<sub>4</sub> führt zu einem Diastereomerenverhältnis von 13:1 zu Gunsten von **71** $\beta$ . Bei Verwendung von LiAIH<sub>4</sub> war dieses Verhältnis ca. 4:1. Der Zusatz von CeCl<sub>3</sub> zu NaBH<sub>4</sub> in Methanol – auch als Luche-Reduktion bezeichnet – äquilibriert dieses Verhältnis auf 1:1. Zwar zielte die Synthese in erster Linie auf den Alkohol mit der Konfiguration des Galantamins, dennoch war auch das Diastereomer von Interesse, da die Auswirkungen der Strukturunterschiede bei der Bindung an den APL-Rezeptor schwer vorhersehbar waren.

#### - Acetylierung der Alkohole 71 $\alpha$ und 71 $\beta$ :

Als Analoga des später beschriebenen Galantaminacetats (**98**) (s. Kapitel 3.2.1) sollten die Acetate der diastereomeren Alkohole dargestellt werden (Abbildung 59).



Abbildung 59: Diastereomere Ester  $72\alpha$  und  $72\beta$ 

#### - Reduktive Aminierung zu 73 und 74:

Als Aza-Analoga des Alkohols **71** wurden die Amine **73** und **74** ausgewählt. Diese sollten durch reduktive Aminierung nach der bewährten Methode von Caesar<sup>26</sup> dargestellt werden.



Abbildung 60: Darstellung der Amine 85 und 86

Diese Methode führte nach Verwendung von 40 %-iger Methylamin-Lösung in guter Ausbeute zu einem basischen Rohprodukt, das durch präparative SC in das analysenreine Hauptprodukt **74** $\beta$  und in ein Gemisch aus **74** $\alpha$  und **84** aufgetrennt wurde (s. Abbildung 61). Letzteres konnte – wohl auch wegen der erheblich geringeren Menge – nicht in die Bestandteile zerlegt werden und wurde spektroskopisch als Gemisch identifiziert (s. Kapitel 7.5).



Abbildung 61: Erhaltene Amine der reduktiven Aminierung des "Pummerer-Ketons" 70

Ganz anders verliefen die Versuche zur Darstellung des primären Amins **73**. Da die analoge Reaktion von **70** mit konzentrierter Ammoniaklösung (25%) negativ verlief, wurde Ammoniak als Gas eingesetzt, doch verlief auch diese Umsetzung ergebnislos. Auch der Zusatz von Ammoniumchlorid brachte keinen Erfolg. Unter Verbrauch des Edukts entstand jeweils nur ein unübersichtliches Gemisch von Zersetzungsprodukten ohne Anteil an definierten Substanzen.

Diese Misserfolge bestätigen Liberaturbefunde<sup>50,51</sup>, nach denen die Synthese von **73** oder ähnlicher Strukturen nicht durch reduktive Aminierung, sondern nur über andere Wege beschrieben wurde. Da diese Methoden jedoch sehr umständlich und aufwändig waren, wurde schließlich auf die Herstellung von **73** verzichtet, da **74** als ähnliche Verbindung vorlag und die pharmakologischen Ergebnisse zunächst abgewartet werden sollten.

Bei der Isolierung der Reaktionsprodukte aus den Methylamin-Ansätzen war aufgefallen, dass das Verhältnis der Diastereomeren **74** $\beta$  zu **74** $\alpha$  von ca. 14 : 1 ähnlich der durch Borhydrid-Reduktioin hergestellten Alkohole **71** $\beta$  und **71** $\alpha$ (s. S. 62) war. Deshalb war es interessant, eine eventuelle Änderung der Anteile unter den Bedingungen einer Luche-Reduktion (Zusatz von Cersalzen) zu untersuchen. Der erhoffte Mengenzuwachs des diastereomeren Amins **74** $\alpha$ konnte aber hierdurch nicht erzielt werden. Zwar liegt das Diastereomeren-Verhältnis nur noch bei ca. 2:1 zugunsten von **74** $\beta$ , jedoch fällt die Gesamtausbeute stark ab, was einen gravierenden Unterschied zur Darstellung der entsprechenden Alkohole durch Luche-Reduktion darstellt. Desweiteren stieg auch der Anteil des gesättigten Amins **84** deutlich an, dessen Trennung

<sup>&</sup>lt;sup>50</sup> W. Fleischhacker, M. Köhl, *Monatsh. Chem.*, **1978**, *109*, 1099 - 1113

<sup>&</sup>lt;sup>51</sup> P. O'Brien, A.C. Childs, G.J. Ensor, C.L. Hill, J.P. Kirby, M.J. Dearden, S.J. Oxenford, C.M. Rosser, *Org. Letters*, **2003**, *5*, 4955 - 4957
von **74** $\alpha$  durch Säulenchromatographie nicht gelang. Eine Extraktion der Basen bei verschiedenen pH-Werten brachte ebenfalls nur eine Anreicherung von **74** $\alpha$ , so dass wenigstens eine Identifizierung durch die <sup>1</sup>H-NMR-Spektren möglich war.

Das nicht ganz analysenreine ölige Amin **74** $\beta$  wurde in das entsprechende Hydrochlorid überführt, das nach dem Umkristallisieren verbrennungsrein vorlag. Eine Besonderheit stellt dabei dessen <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum in DMSO-d<sub>6</sub> dar (s. Kapitel 3.1.3.4).

## - Oxime 76 und O-Methyloxime 77 des "Pummerer-Ketons" 70:

Die Oxime und O-Methyloxime des Ketons **70** wurden ausgewählt, da durch diese funktionellen Gruppen interessante Variationen der elektronischen und stereochemischen Eigenschaften zu erwarten waren. Die Vorschrift der Synthese des Oxims war in der Literatur<sup>52</sup> bekannt, wurde in Anlehnung an andere Darstellungsweisen substituierter Cyclohexenon-Oxime modifiziert<sup>53</sup> und konnte auch auf die O-methylierte Verbindung übertragen werden.



Abbildung 62: Oxim 76 und O-Methyloxim 77 des "Pummerer-Ketons" 70

Lediglich die Menge des Amins wurde auf 4 Äquivalente verdoppelt, ebenso wurde der Anteil der Hilfsbase Natriumacetat auf 6 Äquivalente verdreifacht.

In jedem Fall entstanden Gemische aus (E)- und (Z)-Isomeren, die durch präparative SC an Kieselgel vollständig getrennt werden konnten. In der Literatur wurde bisher keine Trennung beschrieben, da der Mischschmelzpunkt des Oxims bei der Charakterisierung durch verschiedene Derivate als

<sup>&</sup>lt;sup>52</sup> R.O. Hutchins, S.J. Rao, J. Adams, M.K. Hutchins, *J.Org. Chem.*, **1998**, 63, 8077 - 8080

ausreichend erachtet wurde<sup>53,54</sup>. Die Konfiguration konnte mittels <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie für alle 4 Oxim-Derivate ermittelt und für die gut kristallisierbaren O-Methyloxime **(E)-77** und **(Z)-77** darüber hinaus noch durch Röntgenstruktur-Analysen untermauert werden.



Abbildung 63: Kristallstruktur des O-Methyloxims (E)-77 Dank an Prof. Dr. W. Frank für das Anfertigen der Röntgenstruktur



Abbildung 64: Kristallstruktur des O-Methyloxims (Z)-77 Dank an Prof. Dr. W. Frank für das Anfertigen der Röntgenstruktur

<sup>53</sup> S.S. Matharu, D.A. Rowlands, J.B. Taylor, R. Westwood, *J. Med. Chem.*, **1977**, *29*, 197 - 204
<sup>54</sup> R.G.R. Bacon, R. Grime, D.J. Munro, *J. Chem. Soc.*, **1954**, 2275 - 2280

#### - Semicarbazon des "Pummerer-Ketons" 78:

Eine weitere Abwandlung der Carbonylgruppe war die Darstellung des Semicarbazons. Diese räumlich anspruchsvollere Substitution bietet viele Möglichkeiten für polare Wechselwirkungen bei einer möglichen Bindung am APL-Rezeptor und war deshalb von großem Interesse. Die Darstellung erfolgte in Anlehnung an die Literatur<sup>53</sup>. Dort war die Umsetzung des hydrierten "Pummerer-Ketons" beschrieben, die hier auf das ungesättigte Keton **70** übertragen wurden. Bedingt durch die begrenzte Löslichkeit des Edukts in Methanol / Wasser-Gemischen wurde die Umsetzung in reinem Methanol durchgeführt. Das erhaltene Produkt stellte ein Isomerengemisch dar, das vor einer pharmakologischen Prüfung jedoch nicht getrennt werden sollte. Im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum wurde ein (E) / (Z)-Verhältnis von mit 60 : 40 ermittelt.



Abbildung 65: Umsetzung von 70 zum Semicarbazon 78

#### - Versuche zur Ketalbildung des "Pummerer-Ketons" 75

Als letzte Variation des "Pummerer-Ketons" **70** wurde die Ketalbildung mit Ethylenglykol ausgewählt, die in vergleichbarer Weise in der Literatur<sup>55</sup> für das Galantaminon mit 91 % Ausbeute beschrieben war.

<sup>&</sup>lt;sup>55</sup> D. Krikorian, V. Tarpanov, S. Parushev, P. Mechkarova, Synth. Commun., **2000**, 30, 2833 - 2846



Abbildung 66: Umsetzung des "Pummerer-Ketons" mit Ethylenglykol

Überraschenderweise wurde trotz wiederholter Anstrengungen und manigfaltiger Variation der Versuchsbedingungen immer nur eine Ringöffnung mit anschließender Umlagerung zu einem 2,3'-Dikresol-Derivat **85** beobachtet. Schon Pummerer berichtete – im Verlauf der Strukturaufklärung "seines" Ketons – von einer Umlagerung mit Mineralsäure zum 2,3'-Dikresol<sup>56</sup>. Dabei kommt es nach säurekatalysierter Ringöffnung und Enolisierung zu einer Umlagerung des Phenolrestes, um nach Deprotonierung die Aromatisierung des zweiten Ringes zum Dikresol **89b** zu ermöglichen.



Abbildung 67: Postulierter Mechanismus zur säurekatalysierten Bildung des 2,3'-Dikresolethers **89a** 

Bei der Umsetzung mit Ethylenglycol und katalytischen Mengen p-Toluolsulfonsäure in Toluol scheint vor der Umlagerung das Halbacetal **86** gebildet zu

<sup>&</sup>lt;sup>56</sup> R. Pummerer, H. Puttfracken, P. Schopflocher, *Chem. Ber.*, **1925**, *58*, 1808 – 1820

werden. Dieses kann nach Wasserabspaltung eine Enoletherstruktur **88a** ausbilden, die für eine Umlagerung unter Aromatisierung prädestiniert erscheint. Dabei überrascht, dass die Umlagerung erst nach der Halbacetal-Bildung durchlaufen wird, so dass die Enolether-Zwischenstufe **87a / 88a** stabilisierter zu sein scheint als die entsprechende Enolverbindung **87b / 88b**, was im positiven induktiven Effekt der Alkylgruppe begründet sein könnte.

Im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum in CDCl<sub>3</sub> ist das 1,2,4-Substitutionsmuster beider Phenolringe – trotz leichter Überlagerung – am Kopplungsmuster gut erkennbar (s. Kapitel 7.5).

Die Ringöffnung scheint schneller als die Ketalbildung einzutreten, da nur die freie Carbonylgruppe Voraussetzung für die Retro-Michael-Reaktion ist und bei jedem Ansatz nur der Dikresolmonoether **89a** erhalten wurde. Bei Verzicht auf die Katalysatorsäure kommt es zu keiner Reaktion. Auch schwächere Säuren wie Oxalsäure oder das pH-neutrale Ammoniumacetat konnten die Ringöffnung nicht verhindern, weshalb **89a** das einzige Reaktionsprodukt der versuchten Ketalisierung blieb.

Die Beobachtung, dass bei Galantaminon die Ketalbildung ohne Ringöffnung möglich ist, könnte in der Tatsache begründet sein, dass durch den Azepin-Ring die Ringspannung des Furans herabgesetzt wird und somit erst bei höherer Säurekonzentration eine Ringöffnung stattfindet. Erwähnung verdient die Tatsache, dass die Ketalbildung bei einem Derivat des hydrierten "Pummerer-Ketons" unter ähnlichen Bedingungen möglich war<sup>53</sup>, da es hierbei nicht zu der Dienon-Phenol-Umlagerung kommen kann.

## 3.1.3.3 Versuche zur oxidativen Phenolkupplung von 4-Hydroxyphenylessigsäure-Derivaten

Bei der pharmakologischen Prüfung von Galantamin-Abkömmlingen war eine Verbindung mit relativ großem APL-Effekt aufgefallen, die anstelle des cyclischaliphatischen, tertiären Amins einen acyclischen Amid-Substituenten im Molekül aufwies<sup>57</sup>. Modellbetrachtungen legten den Schluss nahe, dass ein "Pummerer-

<sup>&</sup>lt;sup>57</sup> Privatmitteilung A. Maelicke, Johannes-Gutenberg-Universität Mainz, **2004** 

Keton"-Derivat **93** mit entsprechenden Amid-Substituenten evtl. ebenfalls einen APL-Effekt aufweisten könnte.



Abbildung 68: Versuche zur oxidativen Phenolkupplung mit p-Hydroxyphenylessigsäure und deren Derivaten

Nach den insgesamt positiven praktischen Erfahrungen bei der Phenolkupplung schien es lohnenswert, anstelle von p-Kresol die 4-Hydroxyphenylessigsäure **90** oder deren Derivate **92** und **94** als Edukte einzusetzen. So sollten die für eine biologische Prüfung interessanten "Pummerer-Produkte **91**, **93** und **95** zugänglich gemacht werden.

Der Diester **95** ist zwar in der Literatur<sup>58</sup> beschrieben, doch überraschten die dort angegebenen Bedingungen (50 I-Ansätze im 0,25 kg-Maßstab mit Natriumperoxodisulfat / Silbernitrat, 8 % Ausbeute!). Wendet man allerdings die beim p-Kresol bewährte und optimierte Hexacyanoferrat(III)-Oxidation auf die genannten Edukte an, erhält man im Fall von **94** ein positives, jedoch unbefriedigendes Ergebnis. Trotz mehrfach veränderter Bedingungen resultierte nach aufwändiger Prozedur der Isolierung (s. Kapitel 7.5) nur **95** in einer Ausbeute von < 1 %. Die Oxidation der Säure und des Amids führt unter weitgehendem Verbrauch der Edukte jeweils nur zu polymerem Material, aus dem keine definierten Substanzen abgetrennt werden konnten. Auch eine gemischte Phenolkupplung von p-Kresol mit dem Ester **94**, wie sie bei ähnlichen Problemen von Ajao<sup>59</sup> vorgeschlagen wurde, brachte keinen Erfolg (s. Abbildung 69). Wiederum konnten nur Spuren von **95** und eines neuen Produktes **96** gefasst werden, die allerdings nur für eine spektroskopische

<sup>&</sup>lt;sup>58</sup> J.M. Cave, P.D. Kennewell, R. Westwood, R.M. Scrowston, *Heterocycles*, **1994**, *37*, 1083 - 1091

<sup>&</sup>lt;sup>59</sup> J.F. Ajao, Y.-P. Chauhan, C.W. Bird, *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 1367 - 1372

Charakterisierung ausreichten, so dass auf eine pharmakologische Prüfung verzichtet werden musste.



Abbildung 69 : Gemischte Phenolkupplung

Die Gründe für ein Versagen der Phenolkupplung im Fall der Phenylessigsäurederivate sind unklar. Eine sterische Hinderung durch die unterschiedlichen Carbonylsubstituenten an der aromatischen Methylgruppe im Vergleich zum p-Kresol – dürfte eher unwahrscheinlich sein, da homologe Phenylpropionsäurederivate die üblichen Ausbeuten von ca. 15 % ergeben<sup>60</sup>. Nur bei sehr voluminösen para-Substituenten - wie dem tert.-Butylrest - sinkt die Ausbeute gravierend<sup>59</sup>. Deshalb könnte eher eine gesteigerte Aktivität der Methylengruppe bedingt durch die direkte Nachbarschaft der Carbonylgruppe eine mögliche Ursache für den untypischen Verlauf der Phenolkupplung darstellen. So ist bekannt, dass auch ein Benzyl- anstelle des Methyl-Substituenten zu ähnlichen Effekten führt<sup>59</sup>, da es hier ebenfalls zur radikalischen Oxidation an der aktivierten Methylengruppe kommt<sup>61</sup>, in deren Verlauf andere als die üblichen Kupplungsprodukte entstehen dürften.

<sup>&</sup>lt;sup>60</sup> E. Fujita, Pure Appl. Chem., **1981**, 53, 1141 - 1154

<sup>&</sup>lt;sup>61</sup> R. Wandel, Substituenteneinflüsse auf die enzymatische und nicht-enzymatische Oxidation von 1-Methylpyridiniumsalzen, Dissertation, Universität Düsseldorf, **1982** 

### 3.1.3.4 <sup>1</sup>H-NMR-Spektren der "Pummerer-Keton"-Derivate

#### • Longe-range Kopplungen im Cyclohexen-Ring

Im "Pummerer-Keton" (**70**) weisen beide olefinischen Protonen H-1 und H-2 eine long-range-Kopplung auf. Kirby<sup>62</sup> ordnete die größere von ca. 2.0 Hz der Kopplung von H-1 und H-4a zu. Zum Beweis wurden sowohl Galantaminon (Galantaminon **63**, NCH<sub>3</sub> statt NH, s. S. 54) als auch **70** in Methanol-d<sub>4</sub> gelöst.



Abbildung 70: H/D-Austausch des "Pummerer-Ketons" 70

Aufgrund der Gleichgewichtsreaktion von **70** mit **69** (s. Abbildung 70) verschwinden durch H/D-Austausch nur die Signale von H-4 und H-2, so dass sogar im 60 MHz-Spektrum ein übersichtliches AB-Signal für H-1 und H-4a resultiert, aus dem die long-range-Kopplung direkt entnommen werden konnte. Später konnten andere Autoren<sup>63</sup> bei einer Messfrequenz von 100 MHz und mit gezielten Doppelresonanz-Experimenten zeigen, dass auch H-2 und das pseudoequatoriale H-4<sub>eq</sub> eine <sup>4</sup>J-Kopplung von ~ 1 Hz aufweisen.

Für Galantamin (**7**), das eine 3 $\beta$ -OH-Gruppe im Cyclohexenring enthält, wurden ebenfalls ähnliche Kopplungskonstanten ermittelt<sup>64</sup>.

Die im Rahmen dieser Arbeit hergestellten Derivate des "Pummerer-Ketons" wurden bei 200 MHz in verschiedenen Lösungsmitteln gemessen und die

<sup>&</sup>lt;sup>62</sup> G.W. Kirby, H.P. Tiwari, *J. Chem. Soc.*, **1964**, 4655 - 4657

<sup>63</sup> T. Toda, M.C. Woods, K. Takahashi, Tetrahedron, 1971, 27, 5391 - 5399

<sup>&</sup>lt;sup>64</sup> J. Bastida, F. Viladomat, J.M. Llabres, C. Codina, M. Feliz, M. Rubiralta, *Phytochemistry*, **1987**, 26, 1519 - 1524

Spektren ausgewertet. Danach konnten die Literaturbefunde bestätigt und teilweise auf die weitereren Verbindungen übertragen werden (s. Tabelle 5).

Verbindung	Verbindungs- klasse	H-1 ↔ H-4a	$\textbf{H-2}\leftrightarrow\textbf{H-4}_{eq}$	
		<sup>4</sup> J [Hz]	<sup>4</sup> J [Hz]	
70	Keton	2.0	0.8	
Galantamin 7	Alkohol	1.4	1.0	
71β	Alkohol	1.1	1.2	
71α	Alkohol	1.4	1.4	
72β	Ester			
72α	Ester			
74β	Amin	0.9	0.7	
(E)-76	Oxim	1.4		
(Z)-76	Oxim	1.3		
(E)-77	O-Methyloxim	1.3		
(Z)-77	O-Methyloxim	1.3		
(E)-78	Semicarbazon	1.6		
(Z)-78	Semicarbazon	1.6		

Tabelle 5: Long-range Kopplungen der "Pummerer-Keton"-Derivate (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

Mit Ausnahme der diastereomeren Ester **72** war bei allen anderen Derivaten die  ${}^{4}$ J-Kopplung zwischen H-1 und H-4a direkt aus den Spektren zu entnehmen. Dagegen ist die zweite long-range-Kopplung zwischen H-2 und H-4<sub>eq</sub> nur bei den Alkoholen **71** und dem Amin **74** deutlich zu erkennen, während sie in den Spektren der übrigen Verbindungen nicht aufgelöst ist. Dies könnte an einer erhöhten Flexibilität des Cyclohexenrings liegen, wenn der 3-Substituent nicht mehr nur <u>eine</u> bevorzugte Konformation begünstigt.

# <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des Amins 74β unter besonderer Berücksichtigung der long-range-Kopplungen

Das 200 MHz-<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des Amins **74** $\beta$  in CDCl<sub>3</sub> eignet sich – bedingt durch seine gute Auflösung und die weitgehend getrennte Lage aller Protonensignale – besonders gut zum Studium der einzelnen Kopplungen im Cyclohexenring. Dies dürfte an der Stabilisierung einer bevorzugten Konformation durch Ausbildung einer günstigen intramolekulare H-Brücke liegen (s. Abbildung 71).



Abbildung 71: Stabilisierung der Konformation beim Amin 74ß

Dagegen sind die einzelnen Resonanzsignale der übrigen Derivate z. T. nicht so gut separiert oder aufgelöst, so dass eine vollständige Analyse nicht immer möglich ist (s. Kapitel 7.5).

Das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von **74** $\beta$  ist in Abbildung 72 als Übersicht dargestellt. Die exakten Daten sind im experimentellen Teil (Kapitel 7.5) aufgelistet. Singuletts liefern die Methylgruppen bei 1.35 ppm (aliphatische Methylgruppe in Position 9b) und bei 2.46 ppm (N-Methylgruppe). Die 8-Methylgruppe bei 2.29 ppm weist eine Besonderheit auf: Durch <sup>4</sup>J-Kopplungen zu den ortho-Position aromatischen Protonen in zeigt sie eine deutliche Signalverbreiterung, die sich in der verringerten Peakhöhe äußert. Auch die Signale der aromatischen Protonen H-7 und H-9 bei 6.9 ppm zeigen neben den üblichen Kopplungen im Ring diese longe-range-Kopplungen von ca. 0.7 Hz. Meta- und para-Kopplung dieses aromatischen Systems unterscheiden sich dabei kaum und liegen bei 1.3 Hz bzw. 1.2 Hz.



Abbildung 72: 1H-NMR-Spektrum des Amins  $74\beta$  in CDCl<sub>3</sub> (200 MHz)

Das ddd-Signal des Methinprotons H-4a enthält die größeren, vicinalen Kopplungen zu den magnetisch inäquivalenten Protonen H-4<sub>ax</sub> (3.5 Hz) und H-4<sub>eq</sub> (5.6 Hz), sowie die kleine W-Kopplung zu H-1 (0.9 Hz). Letzteres erscheint als "dt"-Signal, da hier neben der vicinalen cis-Kopplung von 10.1 Hz auch die zusätzliche allylische Kopplung mit H-3 von 1.4 Hz enthalten ist. Das komplexe Signal von H-2 (ddd) zeigt neben der cis-Kopplung mit H-1 und der vicinalen Kopplung zu H-3 (4.1 Hz) eine W-Kopplung mit H-4<sub>eq</sub> (0.7 Hz). H-3 liefert das interessanteste Signal des Spektrums (s. Abbildung 72. Vergrößerung). Bedingt durch die vier Kopplungspartner H-1, H-2, H-4<sub>ax</sub> und H-4<sub>eq</sub> ergibt sich ein komplexes Signal, das ohne Vergrößerung eher als "Quadruplett" erscheint. Nach genauer Analyse erkennt man jedoch eine ddt-Aufspaltung, da die vicinalen Kopplungen mit H-3 und H-4<sub>eq</sub> gleich sind (4.1 Hz). Von den möglichen 12 Linien erscheinen durch Überlagerung jedoch nur 10. Das sehr breite Signal von H-4<sub>eq</sub> wird z. T. von der 8-Methylgruppe überlagert, jedoch kann durch die Symmetrie beider Hälften die fehlende Information ausgeglichen werden. Es ergibt sich somit ein dddd-Signal mit Kopplungen von ca. 14, sowie 4 und 5 Hz, und eine long-range-Kopplung von 0.7 Hz (zu H-2), wodurch man makroskopisch durchaus auch ein "Dublett von einem Triplett" erkennt. Diamagnetisch abgesetzt erscheint das Signal des pseudoaxialen Protons H-4<sub>ax</sub> als ddd mit  ${}^{2}J$  = 14.4 Hz,  ${}^{3}J$  = 5.4 Hz (mit H-3) und  ${}^{3}J$  = 3.5 Hz (mit H-4a). Eine W-Kopplung zu H-2 ist hier aufgrund der Bindungswinkel nicht gegeben. Als letztes bleibt das breite Singulett des NH-Protons bei ca. 1.5 ppm zu nennen, dass nach D<sub>2</sub>O-Zusatz ausgetauscht wird.

	Amin <b>74</b> β	Amin-HCl <b>74β-HCl</b>	Δδ	Amin-HCl <b>74β-HCl</b>	Δδ
	CDCl <sub>3</sub>	DMSO-d <sub>6</sub>		DMF-d <sub>7</sub>	
N-CH <sub>3</sub>	2.46	2.51	+0.04	2.67	+0.21
H-1	5.63	6.10	+0.47	6.11	+0.48
H-2	5.89	5.89	0.00	6.11	+0.22
H-3	3.07	3.78	+0.71	3.89	+0.82
H-4ax	2.00	2.06	+0.06	2.41	+0.41
H-4eq	2.26	2.30	+0.04	2.55	+0.29

## • <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des Amin-Hydrochorids 74β-HCl in DMSO-d<sub>6</sub>

Tabelle 6: Chemische Verschiebung von Amin **74**β und **Amin-HCI 74**β-HCI (200 MHz)

Bei dem Vergleich der <sup>1</sup>H-NMR-Spektren von freier Base und Hydrochlorid fällt auf, dass sich die Protonierung abhängig vom Lösungsmittel ganz unterschiedlich auf die Signallagen in Nachbarschaft des Protonierungsortes auswirkt. Während die Verschiebungsinkremente in DMF-d<sub>7</sub> außer bei der N-Methylgruppe im Erwartungsbereich liegen, werden in DMSO-d<sub>6</sub> nur H-1 und H-3 paramagnetisch verschoben. Die Gründe sind nicht klar, weshalb nur gemutmaßt werden kann, dass mit dem Lösungsmittel DMSO-d<sub>6</sub> ein spezieller Komplex evtl. mit dem Protonenchelat des Hydrochlorids gebildet wird, der außer H-1 und H-3 alle anderen Protonen des Cyclohexenrings abschirmt.

# Chemische Verschiebung der olefinischen Protonen H-1 / H-2 und der Methylengruppe (H-4<sub>ax</sub> / H-4<sub>eq</sub>)

Ein Vergleich der <sup>1</sup>H-NMR-Spektren aller "Pummerer-Keton"-Derivate ergab die in Tabelle 7 dargestellten Informationen über den Einfluss der verschiedenen 3-Substituenten auf die chem. Verschiebung der Protonen im Cyclohexen-Ring, in der sich die elektronischen und sterischen Effekte wiederspiegeln (Strukturen s. Abbildung 53; S. 57).

	3-R	H-1	Δδ	H-2	Δδ	H-4 <sub>ax</sub>	Δδ	H-4 <sub>eq</sub>	Δδ
$\Delta\delta$ im Vergleich zu "Pummerer-Keton" 70									
70	=0	6.46		5.92		2.79		3.05	
71β	-OH	5.56	- 0.90	5.88	- 0.04	2.04	- 0.75	2.55	- 0.50
71α	-OH	5.53	- 0.93	5.71	- 0.21	1.77	- 1.02	2.63	- 0.42
72β	-OAc	5.86	- 0.60	5.75	- 0.17	~ 2.2	- 0.59	~ 2.2	- 0.85
72α	-OAc	5.64	- 0.82	5.64	- 0.28	1.89	- 0.90	2.61	- 0.44
74β	-NH <sub>2</sub>	5.63	- 0.83	5.89	- 0.03	2.00	- 0.79	2.26	- 0.79
74β-ΗϹΙ	-N⁺H₃CI	6.10	- 0.36	5.89	- 0.03	2.06	- 0.73	2.31	- 0.74
74α-HCI	-N⁺H₃CI	5.78	-0.68	5.78	- 0.14	2.01	- 0.78	~ 2.6	- 0.45
(E)-76	=N-OH	5.76	- 0.70	6.08	+ 0.16	2.51	- 0.28	3.72	+ 0.67
(Z)-76	=N-OH	5.90	- 0.56	6.73	+ 0.81	2.70	- 0.09	2.98	- 0.07
(E)-77	=N-OMe	5.73	- 0.73	6.07	+ 0.15	2.47	- 0.32	3.64	+ 0.59
(Z)-77	=N-OMe	5.86	- 0.60	6.63	+ 0.71	2.70	- 0.09	2.97	- 0.08
(E)-78	Semicarb.	5.71	- 0.75	5.99	+ 0.07	2.45	- 0.34	3.36	+ 0.31
(Z)-78	Semicarb.	5.93	- 0.53	6.64	+ 0.72	2.80	+ 0.01	2.80	- 0.25

Tabelle 7: Änderung der chemischen Verschiebung von Olefin- und Methylenprotonen durch Substitution am C-3 verschiedener "Pummerer"-Derivate (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

Durch Reduktion der Carbonylgruppe des  $\alpha$ , $\beta$ -ungesättigten Ketons **70** zum allylischen Alkohol **71** wird die starke Tieffeld-Verschiebung von H-1 aufgehoben. Auch die Carbonyl-Derivate **76 – 78** zeigen diesen Effekt, da der Elektronensog der Carbonylgruppe hier ebenfalls wegfällt.

Große Unterschiede in der chem. Verschiebung zeigen hier die Protonen H-2 bzw. H-4 je nachdem, auf welche Seite sich die Substituenten des Imins orientieren. Dieses Phänomen wurde bereits von Rouillard<sup>65</sup> an isomeren Oximen beschrieben, von denen in Abbildung 73 die O-Methyloxime **97** exemplarisch dargestellt sind.



Abbildung 73: Chemische Verschiebung der benachbarten Protonen der (E)- und (Z)-Isomeren des Methyloxims **97** nach Rouillard<sup>65</sup>

Der Tieffeldshift wirkt sich nur auf die Protonen aus, die sich auf der gleichen Seite wie die verschiedenen Imin-Substituenten befinden. Deshalb "wandert" in den (E)-Formen vor allem H-4<sub>eq</sub> zu tieferem Feld im Vergleich zur entsprechenden (Z)-Form (s. Abbildung 74), während bei den (Z)-Isomeren insbesondere H-2 von diesem Effekt betroffen ist (s. Abbildung 75). Somit konnte schon anhand der <sup>1</sup>H-NMR-Spektren vermutet werden, welche Diastereomeren aufweisen. Konfiguration die Am Beispiel der gut kristallisierbaren O-Methyloxime (E)-77 + (Z)-77 bestätigte eine Röntgenstrukturanalyse die spektroskopische Zuordnung. (s. Abbildung 63, S. 66).

<sup>&</sup>lt;sup>65</sup> M. Rouillard, Y.Girault, M. Decouzon, M. Azzaro, Org. Magn. Reson., **1983**, 21, 357 - 360



Abbildung 74: Vergleich der <sup>1</sup>H-NMR-Signale der Methylengruppe H-4 von Pummerer-Keton **70** und dessen O-Methyloxime **77** [CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz]



Abbildung 75: Vergleich der <sup>1</sup>H-NMR-Signale der Olefin-Protonen H-1 und H-2 von "Pummerer-Keton" **70** und dessen O-Methyloxime **77** [CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz]

## • Stellung der Substituenten am gesättigten C-3

Bhandarkar<sup>48</sup> hatte berichtet, dass bei den Alkoholen **71** $\alpha$  und **71** $\beta$  im Cyclohexenring ähnliche Verhältnisse wie in Epigalantamin (**81**) und Galantamin (**7**) vorliegen (s. Abbildung 57, S. 61). Während in **71** $\beta$  durch eine intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung die Hydroxylgruppe bevorzugt eine axiale Stellung einnimmt, liegt sie in **71** $\alpha$  bevorzugt equatorial vor, was durch die große trans-diaxiale Kopplung zwischen H-4<sub>ax</sub> und H-3<sub>ax</sub> bestätigt wird. Für diese Betrachtung wird H-4<sub>ax</sub> herangezogen, dessen Signal bei ca. 2 ppm erscheint und besser ausgewertet werden kann als H-3, das durch die vielen weiteren Kopplungen meist als komplexes Multiplett erscheint. Tabelle 8 zeigt die gemessenen vicinalen Kopplungen der H-4-Protonen und bestätigt vergleichbare Verhältnisse auch für den Ester **72** $\alpha$  und das Amin-Hydrochlorid **74** $\alpha$ -HCI. Daher kann auch bei diesen Verbindungen von einer bevorzugten equatorialen Position des Substituenten an C-3 ausgegangen werden.

3- Subst.	Alkohol		Ester		Amin			
	Gal	71β	<u>71α</u>	72β	<u>72α</u>	74β	74β-ΗϹΙ	<u>74α-HCI</u>
LM		CDCI₃	CDCI₃	CDCI <sub>3</sub>	CDCI₃	CDCI <sub>3</sub>	DMF-d <sub>7</sub>	DMSO-d <sub>6</sub>
	<sup>3</sup> J [Hz]							
нл	5.0	4.8	<u>10.0</u>	5.0	<u>9.6</u>	5.4	5.4	<u>11.3</u>
I I Tax	2.5	2.6	2.7	5.0	3.1	3.5	4.0	2.4
ца	3.7	4.1	4.4	5.0	5.4	5.6	5.0	von
⊓-4 <sub>eq</sub>	1.0	2.4	4.1	5.0	4.4	4.1	5.9	verdeckt

Tabelle 8: Vicinale Kopplungen von H-4<sub>ax+eq</sub> mit H-3 in den <sup>1</sup>H-NMR-Spektren verschiedener "Pummerer-Derivate"

# 3.2 Derivate des Galantamins als potentielle Prodrugs

## 3.2.1 Galantaminacetat



Abbildung 76: Galantamin (7) und Donepezil (8)

Geerts et al. hatten in Versuchen an verschiedenen Nagern gezeigt, dass Galantamin (**7**) im Vergleich zum "reinen" Esterasehemmer Donepezil (**8**) eine deutlich geringere Gehirngängigkeit aufweist<sup>66</sup>. Da Galantamin nur eine moderate Hemmung der Acetylcholinesterase (AChE) bewirkt, sind 3- bis 15-fach höhere Dosierungen notwendig, um den äquivalenten Effekt von Donepezil zu erreichen. Die klinisch belegte, therapeutische Effektivität von Galantamin bei der Behandlung der Alzheimer'schen Demenz lässt sich jedoch dadurch erklären, dass die allosterische Potenzierung am nicotinergen Acetylcholin-Rezeptor (nAChR) schon bei geringeren Konzentrationen im Gehirn zum Tragen kommt. Durch diesen zweiten Wirkmechanismus erreicht Galantamin insgesamt vergleichbare Therapie-Erfolge wie Donepezil<sup>14</sup>.

Dennoch erschien es sinnvoll, durch ein lipophileres Prodrug eine verbesserte Passage der Blut-Hirn-Schranke und damit eine höhere Konzentration im Gehirn zu ermöglichen. Dadurch könnte die zentrale Wirkung als APL gesteigert und die unerwünschten peripheren Nebenwirkungen vermindert werden. Als einfaches Prodrug bietet sich zu diesem Zweck der Ester des Galantamins mit der Essigsäure an, da ein vergleichbares Vorgehen bei Morphin und dessen "Prodrug" Heroin historische Bedeutung hat. Nach Bolus-Gabe in die Halschlagader von Ratten konnte binnen 15 Sekunden eine

<sup>&</sup>lt;sup>66</sup> H. Geerts, P.-O. Guillaumat, C. Grantham, W. Bode, K. Anciaux, S. Sachak, *Brain Res.*, 2005, 1033, 186 - 193

Aufnahme von 68 % der verabreichten Menge Heroin ins Gehirn festgestellt werden, während bei Morphin kein Nachweis möglich war<sup>67</sup>. Diese Ester könnten von der AChE – die in cholinergen Gehirnregionen in hoher Konzentration vorhanden ist – wieder in die eigentliche Wirkform gespalten werden, was bei Esterprodrugs am Beispiel von 5-lod-2'-Desoxyuridin nachgewiesen wurde<sup>68</sup>. Zwar fehlte in diesen Untersuchungen ein Acetat, doch zeigte der vergleichbare Propionsäureester dort mittlere Hydrolyse-Halbwertszeiten, so dass ein Anfluten des intakten Prodrugs im Gehirn realistisch ist, die Freisetzung der eigentlichen Wirkform jedoch in adäquater Zeit erfolgen kann.

Galantamin zeigt im Vergleich zu Donepezil bei der Eliminierung eine deutlich geringere Halbwertszeit (s. Tabelle 9).

Verbindung	Bioverfügb. (%)	t <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)	Hepat. Metab.
Galantamin	85 - 100	0.5 – 1.5	5 - 7	CYP 2D6, CYP 3A4
Donepezil	100	3 – 5	60 – 90	CYP 2D6, CYP 3A4

Tabelle 9: Pharmakokinetische Eigenschaften von Galantamin (7) und Donepezil (8)<sup>69</sup>

Auch hier könnte das "Prodrug-Prinzip" Vorteile bieten, da das freigesetzte Galantamin einen Hemmstoff der AChE darstellt. Somit wäre zu erwarten, dass das wirkungslose Prodrug in großer Menge im Gehirn anflutet und dort bis zu einer Sättigungskonzentration in das aktive Galantamin gespalten wird. Eine schnelle Eliminierung von "freiem" Galantamin wäre dann wegen der Barriere der Blut-Hirn-Schranke vermindert. Alles in allem wäre eine längere Wirksamkeit einer Einzeldosis zu erwarten.

<sup>&</sup>lt;sup>67</sup> W.H. Oldendorf, S. Hyman, L. Braun, S.Z. Oldendorf, Science, **1972**, *178*, 984 - 986

<sup>&</sup>lt;sup>68</sup> M.K. Ghosh, A.K. Mitra, *Pharm. Res.*, **1992**, *9*, 1048 - 1052

<sup>&</sup>lt;sup>69</sup> D. Steinhilber, M. Schubert-Zsilavecz, H.J. Roth, *Medizinische Chemie*, **2005**, *1. Auflage*, Deutscher Apotheker Verlag Stuttgart, 138



Abbildung 77: Darstellung von Galantaminacetat (**98**) nach Han<sup>17</sup>, mod.

Die Darstellung von Galantaminacetat (**98**) und die anschließende Testung auf AChE-Hemmung wurde bereits von Han et. al. beschrieben<sup>17</sup>. Diese Synthese wurde nachgearbeitet, um die Substanz für die elektrophysiologische Messung des APL-Effektes zur Verfügung zu stellen. Dabei wurde Galantamin (**7**) in Dichlormethan mit Acetanhydrid und DMAP als Katalysator umgesetzt. Die Aufreinigung erfolgte per Flash-Chromatographie. In Analogie zu Galantamin selbst wurde auch vom Acetat das Hydrobromid **98-HBr** hergestellt.

## 3.2.2 Galantamin-β-D-Glucosid

Ein weiterer Ansatz für eine Anreicherung von Galantamin im Gehirn war die potentielle Nutzung von Glucose-Transportern. Da Glucose der wichtigste Energielieferant des menschlichen Gehirns ist und trotz der hohen Hydrophilie Blutbahn über Glucose-Transporter aus der erleichtert ins Gehirn aufgenommen wird, könnte durch ein Galantamin-Glucosid evtl. eine erhöhte Konzentration jenseits der Blut-Hirn-Schranke erreicht werden. So ist bekannt, dass die Passage von niedermolekularen Peptiden durch die Blut-Hirn-Schranke mittels Glykosidierung erleichtert wird<sup>70</sup>. Bisher sind 13 Isoformen des Glucose-Transporters (GLUT) bekannt, wobei die wichtigsten Vertreter GLUT1 und GLUT3 darstellen. GLUT1 spielt eine große Rolle beim Transport durch die Endothelialzellen, der eigentlichen Barrierefunktion. GLUT3 steuert hingegen den Transport durch die Plasmamembran von Neuronen und Gliazellen. Die GLUT-Konzentration ist allerdings abhängig vom metabolischen Status der Gehirnregion und sinkt daher bei Morbus Alzheimer<sup>70</sup>. Jedoch betrifft dieses

<sup>&</sup>lt;sup>70</sup> X.L. Guo, G. Meiyu, D. Guanhua, *Biochem. Genet.*, **2005**, *43*, 175 - 187

Phänomen eher GLUT3 und – bedingt durch den extrazellulären Galantamin-Rezeptorbereich – sollte dies keinen zu großen Nachteil darstellen. Dabei wäre es von Bedeutung, dass das Galantaminglucosid von den Glucose-Transportern als geeignetes Substrat erkannt wird, da durch den polaren Zuckeranteil ein passiver Transport noch weiter erschwert wird<sup>71</sup>. Desweiteren sollte das Prodrug nach Aufnahme ins cerebrale Plasma enzymatisch gespalten werden können. Dies wurde bei Daunorubicin-Prodrugs untersucht, die in vitro als Glucosid keine Wirkung zeigten, wohl aber nach der Spaltung durch rekombinante humane  $\beta$ -Glucosidase<sup>72</sup>. Da in der Literatur sowohl aktive Wirkstoff- als auch inaktive Prodrug-Glucoside bekannt sind (s. Kapitel 2), war keine vorherige Prognose zur Eignung eines Galantamin-Glucosids für den beschriebenen Zweck möglich. Daher war es unumgänglich, diese bisher unbekannte Verbindung herzustellen und anschließend die Messung des APL-Effekts vorzunehmen. Weitergehende Untersuchungen zum aktiven Transport und zur metabolischen Stabilität waren kein Thema dieser Arbeit.

#### 3.2.2.1 Literaturbefunde

In der Literatur sind verschiedene Möglichkeiten zur Darstellung von Glykosiden beschrieben. Sehr verbreitet findet man Synthesen für Glucuronide als Metaboliten verschiedener Arzneistoffe mit Hydroxylfunktion. In geringerem Umfang sind auch Glucosid-Synthesen beschrieben<sup>73,74</sup>, die in der Regel geschützte  $\alpha$ -D-Acetobromglucose (**99**, s. Abbildung 78) verwenden, um den Alkohol mittels verschiedener Hilfsreagenzien (Silberoxid, Silbercarbonat) umzusetzen.

Kováč und Rice benutzten Silbertriflat, um die Glucoside des Morphins und Codeins zu synthetisieren<sup>75</sup>. Sie hatten sich sehr ausführlich mit allen Details

<sup>&</sup>lt;sup>71</sup> M.D. Habdgood, D.J. Begley, N.J. Abbott, *Cell. Mol. Neurobiol.*, **2000**, *20*, 231 - 253

<sup>&</sup>lt;sup>72</sup> M. de Graaf, H.M. Pinedo, R. Quadir, H.J. Haisma, E. Boven, *Biochem. Pharmacol.*, **2003**, 65, 1875 - 1881

<sup>&</sup>lt;sup>73</sup> P. Casparis, E. Kühni, E. Leinzinger, *Pharm. Acta Helv.*, **1949**, *24*, 145 - 155

 <sup>&</sup>lt;sup>74</sup> Th. Eicher, H.J. Roth, Synthese, Gewinnung und Charakterisierung von Arzneistoffen, 1986,
1. Auflage, Thieme Verlag Stuttgart, 265 - 269

<sup>&</sup>lt;sup>75</sup> P. Kováč, K.C. Rice, *Heterocycles*, **1995**, *41*, 697 - 707

dieser Synthese beschäftigt und lieferten dadurch wertvolle Hinweise über den Verlauf dieser Reaktion.







Abbildung 79: Produkte im Verlauf der Glucosid-Synthesen nach Kováč und Rice<sup>75</sup>

Durch Umsetzung von 3-O-Acetylmorphin mit Acetobromglucose (**99**) und Silbertriflat erhielten sie den Orthoester **109** als Hauptprodukt und nur geringe Mengen des β-Glucosids **101**. Der Anteil des Orthoesters konnte nach Ersatz von **99** durch das benzoylierte Analogon (**100**) deutlich vermindert werden, so dass etwa gleiche Mengen an Orthoester und den beiden Glucosiden des Morphins resultierten. Da der Orthoester säurekatalytisch in die Glucoside umgewandelt werden kann<sup>76</sup>, verzichteten die Autoren nun auf die übliche Amin-Hilfsbase, so dass ausschließlich die Glucoside als Hauptprodukte erhalten werden konnten. Die Ausbeute lag für das β-Glucosid des Morphins bei 77 % (**101**) und für das α-Anomer (**105**) bei 15 %. Nach Übertragung auf Codein (**113**) konnte das entsprechende β-Glucosid (**103**) in vergleichbaren Ausbeuten erhalten werden. Die Abtrennung des α-Glucosids (**107**) gelang hier nicht, sein Anteil von ca. 3 % konnte aber im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum nachgewiesen

<sup>&</sup>lt;sup>76</sup> G. Wulff, G. Röhle, Angew. Chem., **1974**, 86, 173 - 187

werden. Die Entfernung der Schutzgruppen mittels katalytischer Mengen Methanolat verlief in jedem Fall in hohen Ausbeuten.

## 3.2.2.2 Synthese des Galantamin-Glucosids 129 (s. S. 91)

Überträgt man diese Methoden auf Galantamin, dessen Struktur den Morphin-Alkaloiden auf den ersten Blick sehr ähnlich ist, so könnte auf diesem Weg die Darstellung der gewünschten Glucoside des Galantamins erfolgen. Dabei konnte erwartet werden, dass das  $\beta$ -Glucosid als Hauptprodukt neben geringen Mengen des  $\alpha$ -Glucosids entsteht.



Abbildung 80: Ähnlichkeit in der Struktur von Galantamin (7), Morphin (10) und Codein (113)

Allerdings ließen sich diese Vorschriften überraschenderweise nicht einfach auf Galantamin übertragen, da hierbei die erwarteten Resultate nicht erzielt wurden. Deshalb mussten einzelne Syntheseschritte verändert oder angepasst werden, um die gewünschten Substanzen in die Hand zu bekommen.

# Umsetzung mit 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-α-D-glucopyranosylbromid (α-Acetobromglucose) unter Zusatz von Hilfsbase

Zunächst wurde die einschlägige Literaturvorschrift nach Austausch der Morphin-Alkaloide durch Galantamin exakt nachgearbeitet. Da hiernach außer dem Edukt keines der erwarteten glykosidischen Produkte isoliert werden konnte, wurde Collidin durch die stärkere Hilfsbase Triethylamin ersetzt. Danach konnte zwar ein "zuckerhaltiges" Produkt in einer Ausbeute von ca. 15 % isoliert werden, das allerdings nicht ein Glucosid, sondern das isomere "ortho-Acetat" **114** darstellt, das im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum leicht am typischen Methylsignal bei ca. 1.7 ppm erkennbar ist.



Abbildung 81 : Bildung des Galantamin-β-Glucose-orthoacetats (115)

Trotz intensiver Suche nach weiteren Reaktionsprodukten ergaben sich keine Anzeichen für die Entstehung eines der möglichen Glucoside des Galantamins. Darüber hinaus war erstaunlich, dass nur einer der beiden möglichen Orthoester vorlag. Mechanistische Modellbetrachtungen zeigten, dass durchaus zwei Diastereomere denkbar sind, da der Angriff des Alkohols (Galantamin) am geschützten Zucker grundsätzlich von beiden "Seiten" des Intermediats **117** möglich ist, so dass **120** mit einer endo-Methylgruppe und **121** mit einer exo-Methylgruppe entstehen könnte (s. Abbildung 82).



Abbildung 82: Mögliche Reaktionsprodukte für die Glucoside und Orthoester<sup>76</sup>

Allerdings scheint eine "Seite" aus sterischen Gründen bevorzugt zu sein, so dass nur das Isomer **120** mit einer endo-Methylgruppe entsteht. Auch quantenmechanische "ab initio"-Berechnungen ergeben einen Energieunterschied von 1.9 kcal/mol zugunsten des **(S)-115** im Vergleich zu **(R)-115** (s. Abbildung 83).

# Geometrieoptimierung von Galantamin-Derivaten mit Hilfe von quantenchemischen "ab initio"-Rechenverfahren

- Die Geometrieoptimierung wurde mit dem Programm Spartan (5.1.3) auf SGI Origin2000 durchgeführt
- Resultierende Geometrien:



**Ergebnis:** Die berechnete Energiedifferenz beträgt 1,852 kcal/mol zugunsten des S-Enantiomers

Abbildung 83: Ergebnis der "ab initio"-Geometrieoptimierungen der beiden Diastereomere von 115 Dank an F. Kleis, G. Jessen, Dr. M. Höltje und Prof. Dr. H.-D. Höltje

## Umsetzung mit 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-α-D-glucopyranosylbromid (α-Acetobromglucose) ohne Zusatz von Hilfsbase

Nach Verzicht auf den Zusatz einer Hilfsbase und die daraus resultierende Bromwasserstoff-Freisetzung, konnte das acetylierte  $\beta$ -Glucosid zwar isoliert werden, doch kam es gegen Ende der Reaktion durch das saure Milieu zur Entstehung von nicht gewünschten Nebenprodukten, wie in Abbildung 84 dargestellt. Insgesamt wurden über 70 % des eingesetzten Galantamins zu definierten Produkten umgesetzt, die nach der Aufarbeitung unter Einsatz von mehrfach wiederholter, präparativer SC getrennt und als analysenreine Produkte charakterisiert werden konnten.



Abbildung 84: Produktvielfalt bei der Umsetzung zum Galantamin-Glucosid **122** ohne Zusatz von Base

Die Ausbeute an "geschütztem"  $\beta$ -Glucosid **122** betrug nach Durchführung verschiedener Ansätze max. ca. 25 %. Das entsprechende  $\alpha$ -Glucosid konnte

nicht nachgewiesen werden. Ein Nebenprodukt erwies sich als Galantaminacetat (**98**), das identisch mit dem Produkt aus Kapitel 3.2.1 war. Ähnliche Beobachtungen sind in der Literatur bei Glucosidierungen anderer Allylalkohole beschrieben worden<sup>77</sup>.

Die weiteren Nebenprodukte traten nicht ganz unerwartet auf, da sie bekannten Reaktionen des Galantamins im sauren bzw. alkalischen Milieu entsprechen. säurekatalysierte Wasserabspaltung kam es zur Bildung von Durch Anhydrogalantamin (123), das auch aus Galantamin bei der Umsetzung mit Thionylchlorid und Natriummethanolat entsteht<sup>48</sup>, außerdem mit Kaliumhydroxid und Hydrazinhydrat<sup>78</sup>, sowie bei der Reaktion mit Triphenylphospin und Triimidazol<sup>17</sup>. Allen Reaktionen ist die Eliminierung der Hydroxylgruppe – teils unter vorheriger Umwandlung zu einer besseren Abgangsgruppe – gemeinsam. Eigene Beobachtungen ergaben, dass 123 vor allem in solchen Ansätzen gebildet wird, bei denen sich aufgrund eines größeren Überschusses an Acetobromglucose 99 und Silbertriflat ein stark saures Milieu ausbildete. Da bei Basenzusatz die Umsetzung jedoch auf der Stufe des Orthoesters stehen bleibt, kann ein Verhindern saurer pH-Werte nur durch andere Puffersubstanzen wie z. B. Natriumacetat erfolgen. Als optimal erwies sich ein Zusatz von 5 Äquivalenten Trinatriumphosphat, da hierdurch der schmale pH-Bereich zwischen 5 und 8 am besten eingehalten wird.

Desweiteren konnte Nivalidin (6-O-Methylapogalantamin **124**) aus den Ansätzen isoliert werden. Auch diese Verbindung ist in der Literatur<sup>48,78,79</sup> bekannt. Die Darstellung erfolgt normalerweise in einer säurekatalysierten Umlagerung des Galantamins, wobei in konzentrierter HBr zusätzlich eine Phenolether-Spaltung zum Apogalantamin **125** beobachet wird.

Schließlich konnte auch in allen Ansätzen <u>ohne</u> Hilfsbase immer noch ein geringer Anteil an Orthoester **114** nachgewiesen werden.

<sup>&</sup>lt;sup>77</sup> G. Audran, K. Mori, *Eur. J. Org. Chem.*, **1998**, 57 - 62

<sup>&</sup>lt;sup>78</sup> T. Kametani, K. Yamaki, S. Shibuya, K. Fukumoto, K. Kigasawa, F. Satoh, M. Hiiragi, T. Hayasaka, *J. Chem. Soc. (C)*, **1971**, 590 - 592

<sup>&</sup>lt;sup>79</sup> S. Kobayashi, S. Uyeo, *J. Chem. Soc.*, **1957**, 638 - 645

#### • Umsetzung mit 2,3,4,6-Tetra-O-benzoyl-α-D-glucopyranosylbromid (100)

Die Verwendung des analogen Benzoats <u>anstelle</u> des Acetats brachte keine verbesserten Ergebnisse. Zwar konnte auf diese Weise die Bildung des Orthoesters verhindert werden, allerdings fiel die Ausbeute der gewünschten Glucoside stark ab. Das Hauptprodukt war O-Methylapogalantamin **124** (> 50 %), da die Umlagerung offensichtlich schneller abläuft als die Bildung der Glucoside.



Abbildung 85:  $\alpha$ - und  $\beta$ -Glucosid des Galantamins und ihre benzoylierten Vorstufen

Überraschend war jedoch, dass sich unter diesen Bedingungen nicht nur das geschützte  $\beta$ -Glucosid **128** gebildet hatte, sondern auch das entsprechende anomere  $\alpha$ -Glucosid **126** in vergleichbarer Ausbeute von ca. 6 %.

Durch eine erschwerte Trennung und Aufreinigung (2-fache SC mit verschiedenen Fließmitteln und anschließender Umkristallisation) konnten jedoch nur sehr geringe Mengen erhalten werden, so dass die Abspaltung der Schutzgruppen aus den Rohprodukten erfolgen musste.

#### Methanolyse der geschützten Glucoside

Zur Abspaltung der Acetyl- bzw. Benzoyl-Schutzgruppen durch Methanolyse sind nur katalytische Mengen an Natriummethanolat nötig, um die Reaktion bei Raumtemperatur innerhalb von 3 h quantitativ zu beenden.

Die Deacetylierung des Triacetats **114** verläuft in sehr guten Ausbeuten. Bei der Aufarbeitung der Ansätze zeigte sich, dass eine quantitative Extraktion des

freien Orthoesters **115** mit Diethylether nicht möglich war und das Produkt erst aus kochsalzgesättigter, wässriger Phase bei pH 10 mittels Dichlormethan ausgeschüttelt werden kann. **115** zeigt bei pH-Werten < 5 eine schnelle hydrolytische Zersetzung zu Galantamin (**7**), so dass ein saures Milieu bei der Aufarbeitung unbedingt vermieden werden muss.

Bei allen anderen acylierten Verbindungen (**122**, **128**, **126**) konnten die Schutzgruppen durch Methanolyse in guten Ausbeuten entfernt werden.

Steht eine genügend große Menge (> 200 mg) einer geschützen Vorstufe zur Verfügung, wie dies leider nur beim acetylierten  $\beta$ -Gucosid **122** der Fall war, so ist eine Aufarbeitung ohne Zugabe von Wasser möglich, da das freie  $\beta$ -Glucosid **129** durch Zugabe von Ether direkt aus dem methanolischen Ansatz ausgefällt und bis zur Analysenreinheit umkristallisiert werden kann. Gelingt wegen zu geringen Substanzmengen eine direkte Fällung nicht, so muss eine klassische Extraktion aus überwiegend wässriger Lösung erfolgen. Dabei zeigten sich deutliche Unterschiede in der Lipophilie der Produkte. Während sich der freie Orthoester **115** noch mit reinem Dichlormethan aus NaCl-gesättigter Lösung extrahieren lässt, gelingt dies beim  $\beta$ -Gucosid **129** nur mit einem Gemisch aus Dichlormethan und 10 % Isopropanol-Zusatz.

Durch den Zusatz des Isopropanols im Extrakt wurde allerdings eine Verschleppung des Trocknungsmittels – vor allem bei Verwendung von Natriumsulfat – beobachtet, was die Reindarstellung enorm erschwerte.

Das  $\alpha$ -Glucosid **127** war auf diese Weise jedoch nur in sehr geringen Mengen fassbar, es konnte aber durch <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie eindeutig nachgewiesen werden.

## • DC-Analytik der Zwischen- und Endprodukte

Die Vielzahl der entstehenden Verbindungen im Verlauf dieser "Glucosid"-Synthesen verlangte eine leistungsfähige Analytik zur laufenden Kontrolle der Ansätze, Extrakte und Fraktionen. Bedingt durch die geringe oder gänzlich fehlende Fluoreszenzlöschung der an der Reaktion beteiligten Verbindungen, wurde die Detektion auf den entwickelten DC-Folien durch Ninhydrin-Sprühreagenz und anschließende Trocknung bei 105 °C vorgenommen. Durch unterschiedliche Farbgebung der verschiedenen Verbindungen konnten dadurch – über den R<sub>f</sub>-Wert hinaus – zusätzliche Informationen über die Art der Produkte gewonnen werden. Nach rasch verblassender Färbung entsteht meist eine beständige Fluoreszenz bei 366 nm, so dass hiermit eine weitere Unterscheidung der Substanzen möglich war.

Im Einzelnen zeigte sich folgendes Verhalten bei dieser Detektion:

Acetobromglucose **99**: dunkelbraun, <u>keine</u> Fluoreszenz acetylierter Orthoester **114**: hellbraun, Fluoreszenz acetyliertes Glucosid **122**: gelbbraun, bläuliche Fluoreszenz Glucosid **129**: rotbraun, bläuliche Fluoreszenz Galantaminacetat **98**: gelbbraun, grünliche Fluoreszenz Anhydrogalantamin **123**: rotbraun, <u>keine</u> Fluoreszenz O-Methylapogalantamin **124**: rotbraun, <u>keine</u> Fluoreszenz Galantamin **7**: gelb, bläuliche Fluoreszenz



Abbildung 86: Exemplarische DC-Folien der Synthesen von **122** und **129** nach Ninhydrin-Färbung

## 3.2.3 Spektroskopische Eigenschaften der Galantamin-Derivate

#### • IR-Spektren

Die IR-Spektren der einzelnen Verbindungen sind zwar am Ende charakteristisch für die verschiedenen Strukturen, gestatten allerdings ohne die authentischen Vergleichsspektren nur die grobe Aussage, ob geschützte Derivate oder die freien Glucoside vorliegen. So erkennt man die Acetate an den charakteristischen, intensiven Esterbanden bei 1716 cm<sup>-1</sup> (**98**), 1711 cm<sup>-1</sup> (**98-HBr**), 1747 cm<sup>-1</sup> (**115**) bzw. 1752 cm<sup>-1</sup> (**122**). Alle freien Glucoside bzw. Galantamin selbst zeigen keine Absorption zwischen 2000 und 1620 cm<sup>-1</sup>.

#### • Massenspektren des Orthoesters 115 und des β-Glucosids 129

Das FAB-Massenspektrum des Orthoesters **115** lässt zwar den Mol-Peak bei m/z = 492 erkennen, liefert aber durch die fehlende Fragmentierung keine weiteren Informationen. Für ein El-Spektrum war die Substanz nicht stabil genug.



Abbildung 87: Fragmentbildung des  $\beta$ -Glucosids 129

Anders verhält sich das  $\beta$ -Glucosid **129**. Hier ist im El-Massenspektrum (70 eV) neben dem Mol-Peak bei m/z = 449 das charakteristische Fragment des Galantamins bei m/z = 270 (Basepeak) zu erkennen (s. Abbildung 87).

# <sup>1</sup>H-NMR-Spektren der Orthoester- und Glucosid-Derivate des Galantamins

Die bei 500 MHz aufgenommenen <sup>1</sup>H-NMR-Spektren der dargestellten Verbindung erwiesen sich als das beste Kriterium zur Bestätigung ihrer Struktur. Auch hier ist eine genaue Analyse z. T. schwierig, da sich viele Signale der Protonen im Zucker-Anteil mit denen des Galantamin-Teils überlagern oder nicht gut getrennt sind (z. B. bei den Acetaten).

Dennoch war es möglich, aus der Lage und der Aufspaltung charakteristischer Signale die relevanten Schlussfolgerungen für die Strukturanalyse zu ziehen.

So erkennt man die "typischen" Signale des Galantamins als Komponente der Gesamtstruktur (s. Abbildung 89, am Beispiel von **129**). Hierzu zählen die aromatischen Protonen H-1 und H-2 um 6.6 ppm, sowie die olefinischen H-7 und H-8 im Bereich um 6.0 ppm. Die prägnanten Signale für H-6 und H-4a sind erst <u>nach</u> dem D<sub>2</sub>O-Austausch zu erkennen, da sie nun nicht mehr durch OH-Gruppen überlagert werden (s. Abbildung 90). Die mit D<sub>2</sub>O austauschbaren OH-Signale der Zuckerkomponente liegen im Bereich von 4.3; 4.5 und 5.0 ppm (2x).



Abbildung 88:  $\alpha$ -Glucosid (**130**) und  $\beta$ -Glucosid (**131**) des Methanols

Wie am lang bekannten Beispiel der beiden Glucoside des Methanols zu erkennen ist, zeichnet sich das acetalische Proton H-1' einerseits durch seine relative Tieffeldlage und andererseits durch eine charakteristische Kopplungskonstante aus. Dabei liegt H-1' im  $\beta$ -Glucosid bei ca. 4 ppm und zeigt eine relativ große, trans-diaxiale Kopplung von ca. 8 Hz mit H-2'. Dagegen ist das entsprechende Signal im  $\alpha$ -Glucosid paramagnetisch verschoben (ca. 4.5 ppm) und weist als Dublett nur eine Kopplung von < 4 Hz auf.

Entsprechende gut abgesetzte Signale findet man auch in den Glucosiden des Galantamins (s. Tabelle 10).

	Derivatklasse des Galantamins	Lösungsmittel	δ (ppm)	<sup>3</sup> J (Hz)	Kopplungs- art
122	Gal-β-AcGlc *	CDCI <sub>3</sub>	4.73	8.0	ax, ax
129	Gal-β-Glc <sup>+</sup>	DMSO-d <sub>6</sub>	4.33	7.9	ax, ax
127	Gal-α-Glc ⁺	CDCl <sub>3</sub> + CD <sub>3</sub> OD	4.98	3.8	ax, eq
114	Gal-Ac-o-ester *	DMSO-d <sub>6</sub>	5.66	5.2	Sonderform
115	Gal-o-ester <sup>+</sup>	DMSO-d <sub>6</sub>	5.59	5.1	Sonderform
130	Me-α-Glc *	DMSO-d <sub>6</sub>	4.51	3.5	ax, eq
131	Me-β-Glc *	DMSO-d <sub>6</sub>	4.02	7.8	ax, ax

Tabelle 10: Chem. Verschiebung und Kopplung des acetalischen Protons H-1' verschiedener glykosidischer Galantamin-Derivate (\* 200 MHz, <sup>+</sup> 500 MHz)

Eine Besonderheit zeigen die <sup>1</sup>H-NMR-Spektren der Orthoester **114** und **115**. Außer dem signifikanten Methylsignal bei 1.6 – 1.7 ppm fällt hier ein charakteristisches, tieffeldverschobenes Dublett für H-1' bei ca. 5.6 ppm auf, das eine Kopplung von 5.1 Hz aufweist. Modellbetrachtungen zeigen, dass durch den zusätzlichen, gespannten 5-Ring des Orthoesters die Konformation des Pyranringes so verändert wird, dass dabei der Diederwinkel der koppelnden Protonen verändert wird. Anhand der Karplus-Conroy-Beziehung kann man abschätzen, dass ein Diederwinkel zwischen H-1' und H-2' von ca. 40° vorliegen sollte.



Abbildung 89: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des  $\beta$ -Glucosids **129** <u>vor</u> dem D<sub>2</sub>O-Austausch (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)



Abbildung 90: Vergrößerter Ausschnitt des <sup>1</sup>H-NMR-Spektrums von **129** mit typischen Signalen des Galantamins und des acetalischen Protons <u>nach</u> dem D<sub>2</sub>O-Austausch (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

#### • Synopse

Obwohl in der Literatur Vorschriften für eine effektive Synthese der Glucoside ähnlicher Alkaloide zu finden sind, gestaltete sich die Darstellung der entsprechenden Derivate von Galantamin schwierig.

Erst nach vielen – zum Teil vergeblichen – Versuchen konnten praktikable Methoden erarbeitet werden. Wegen der Empfindlichkeit der Glucoside und der Vielzahl der Nebenprodukte war eine aufwändige Analytik zur laufenden Kontrolle der einzelnen Syntheseschritte und zur Trennung der Substanzen notwendig. Dadurch konnte die Vorschrift zwar optimiert werden, doch blieb die Ausbeute der gewünschten Substanzen deutlich hinter den nach der Literatur zu erwartenden Ergebnissen zurück. Dieser Befund deckt sich mit den eigenen Beobachtungen, dass Galantamin insgesamt eine deutlich geringere Stabilität im Vergleich zu Codein aufweist.



Abbildung 91: Strukturen der dargestellten Verbindungen: Orthoester (**115**),  $\alpha$ -Glucosid (**127**) und  $\beta$ -Glucosid (**129**) des Galantamins

Dennoch war es schließlich möglich, die bisher unbekannten, anomeren Glucoside des Galantamins zu charakterisieren und das entsprechende <u> $\beta$ -Glucosid</u> **129** in solcher Menge herzustellen, dass damit die geplanten pharmakologischen Experimente durchgeführt werden konnten.

# 3.3 Andere Wirkstoffe mit potentieller Wirkung auf die APL-Bindungsstelle

Die in Kapitel 3.1 beschriebenen Partialstrukturen des Galantamins sind in ähnlicher Form auch in anderen Verbindungen zu finden. Deshalb wurden auch die Lysergyl-Derivate **132** – **134** in die Untersuchungen einbezogen, zumal Nicergolin (**132**) schon geraume Zeit als Nootropikum eingesetzt wird, ohne dass man die zugrunde liegende Wirkungsweise kennt. Außer dem Nicotinsäureester selbst, sollte auch der entsprechende Alkohol **133** getestet werden. Als ein echtes Lysergsäure-Derivat wurde Methysergid (**134**) ausgewählt. Zwar hat es als Migräneprophylaktikum eine andere Indikation, aber gerade durch diese zentrale Wirkung erschien die Substanz durchaus interessant in Hinblick auf eine mögliche APL-Wirkung.

Auch beim Apomorphin (**135**) und seinem Dimethylether (**136**), sowie dem als zentrales Analgetikum verwendeten Nefopam (**138**), desweiteren beim Esermethol (**139**), einem abgewandelten Physostigmin, sind die Ähnlichkeiten zum Galantamin oder zum O-Methylapogalantamin (**124**, s. Abbildung 84, S. 89) deutlich zu erkennen.

Dagegen zeigt das Piracetam (**137**) keines der Strukturelemente von Galantamin. Dennoch sollte es bei den Versuchen zum APL-Effekt untersucht werden, da es mengenmäßig das am häufigsten eingesetzte Nootropikum ist, dessen Wirkungsweise jedoch noch immer nicht ganz geklärt ist. Ähnlich dem Galantamin<sup>80</sup> soll es einen positiven Effekt auf die cerebrale Durchblutung und den Glucose-Stoffwechsel aufweisen<sup>81</sup>.

Schließlich sollten auch noch die in einer früheren Dissertation<sup>82</sup> aus rein mechanistischen Überlegungen – durch eine intramolekulare Phenolkupplung – hergestellten spirocyclischen Dienone **Wo 96**, **Wo 97**, **Wo 104** und **Wo 107** auf einen eventuellen Effekt an der allosterischen Bindungsstelle des nicotinergen Acetylcholinrezeptors untersucht werden. Die relative Lage des Dienon-Teils

<sup>&</sup>lt;sup>80</sup> P.J. Modrego, *Curr. Med. Chem.*, **2006**, *13*, 3417 - 3424

<sup>&</sup>lt;sup>81</sup> D. Steinhilber, M. Schubert-Zsilavecz, H.J. Roth, *Medizinische Chemie*, **2005**, *1. Auflage*, Deutscher Apotheker Verlag Stuttgart, 141

<sup>&</sup>lt;sup>82</sup> J. Wolff, *Furo*[2,3-c]*pyridine und Dihydroxybenzophenone – Untersuchungen zur Spirocyclisierung variierter Griseofulvin-Synthone*, Dissertation, Universität Düsseldorf, **1984**
zum Benzofuran zeigte große Ähnlichkeit zum Galantamin bzw. zu den "Pummerer"-Derivaten.

Alle in Abbildung 92 gezeigten Verbindungen wurden entweder von Herstellerfirmen zur Verfügung gestellt oder in einfachen Schritten gemäß den Literaturvorschriften hergestellt (**133**<sup>83</sup>, **136**<sup>84</sup>).

Eine Ausnahme bildete Esermethol (**139**), das erstmals auf einem alternativen Weg zugänglich gemacht wurde.



Abbildung 92: Übersicht der ausgewählten Verbindungen zur Prüfung auf eine potentielle APL-Wirkung

<sup>&</sup>lt;sup>83</sup> F. Gabor, G. Hamilton, F. Pittner, *J. Pharm. Sci.*, **1995**, *84*, 1120 - 1125

<sup>&</sup>lt;sup>84</sup> J.L. Neumeyer, B.R. Neustadt, K.H. Oh, K.K. Weinhardt, C.B. Boyce, J. Med. Chem., **1973**, 16, 1223 - 1228



## 3.3.1 Alternative Methode zur Darstellung von Esermethol (139)

Abbildung 93: Darstellung von Esermethol (139) aus Physostigmin (140)

Physostigmin (140) war eine der ersten Substanzen, bei der ein APL-Effekt entdeckt wurde<sup>9</sup>. Da eine Carbamovlierung des Rezeptors bei dieser Wirkung – im Gegensatz zur Hemmung der Acetylcholinesterase – ausgeschlossen werden konnte, war es von Interesse, ob auch das Esermethol einen solchen Effekt aufweist. Die Darstellung sollte durch Hvdrolvse des Carbaminsäureesters 140 und anschließende Methylierung des phenolischen Eserolins 141 erfolgen. Ein Ether bietet im Gegensatz zum freien Phenol 141 den entscheidenden Vorteil einer lipophilisierten Teilstruktur, die zudem oxidativ stabil ist.

Dabei waren zwei Schwierigkeiten zu bewältigen: Zum einen musste die Oxidation des Eserolins (**141**) zu Rubreserin (**142**) und zum anderen eine gleichzeitige Methylierung des aliphatischen Stickstoffs verhindert werden. Vermutlich aus diesen Gründen findet man in der Literatur keine entsprechenden Vorschriften, sondern nur alternative Zugangswege zu **139**, bei denen der Phenolether bereits <u>vor</u> dem Aufbau des Pyrrolo[2,3-b]indol-Systems enthalten ist<sup>85,86,87</sup>. Da jedoch genügend Physostigmin **140** zur Verfügung stand, sollte der Weg der "späten" Methylierung dennoch versucht werden.

<sup>&</sup>lt;sup>85</sup> A. Huang, J.J. Kodanko, L.E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 14043 - 14053

<sup>&</sup>lt;sup>86</sup> T. Matsuura, L.E. Overman, D.J. Poon, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 6500 - 6503

<sup>&</sup>lt;sup>87</sup> Q.-S. Yu, W.-M. Luo, Y.-Q. Li, *Heterocycles*, **1993**, *36*, 1279 - 1285

#### 3.3.1.1 Hydrolyse von Physostigmin

Zwar verlief die Hydrolyse von **140** in 10 %-iger Natronlauge problemlos und sehr schnell, aber nach mehreren Versuchen war erkennbar, dass die Oxidation zu Rubreserin (**142**, bevorzugte zwitterionische Struktur **143**) und weitere Abbaureaktionen im Alkalischen nicht zu verhindern waren. Dies kam nicht ganz überraschend, da die "Rubreserin-Reaktion" von vielen Pharmakopöen als Nachweisreaktion für **140** angegeben wird. Auch bei sofort anschließender saurer Aufarbeitung war der Großteil des Edukts zu einem komplexen Produktgemisch zersetzt worden.

Die Anwendung eines Eintopfverfahrens (alkalischer Hydrolyse in Anwesenheit der Methylierungsreagenzien Methyliodid bzw. Dimethylsulfat) führte ebenfalls nicht zur gewünschten Verbindung. Da keine definierten Produkte isoliert werden konnten, kommt es wohl zur bevorzugten Quaternisierung mit anschließender Ringöffnung (s. Kapitel 3.3.1.2).

Deshalb sollte die Hydrolyse im Sauren erfolgen, die allerdings erst unter forcierten Bedingungen stattfand (Erhitzen mit konz. Salzsäure). Die relative Stabilität bei saurem Mileu im Vergleich zur massiven hydrolytischen Reaktion im Alkalischen, findet ihren Niederschlag auch in der Empfehlung zur Lagerung von Physostigmin-Zubereitungen bei pH 3<sup>88</sup>.

Zur Isolierung des Eserolins (**141**) war eine zügige Ether-Extraktion unter Schutzgas bei pH 10 notwendig. Dennoch kam es stets auch zu einer unvermeidlichen Oxidation des phenolischen Anilins, so dass die Methylierung umgehend erfolgen musste.

#### 3.3.1.2 Methylierung von Eserolin

Zuerst wurden Methyliodid und Dimethylsulfat erprobt. Allerdings waren nach Aufarbeitung und Extraktion mit Ether keine definierten Produkte zu isolieren. Erst nach Extraktion mit Chloroform konnte Rubreserin (**142/143**) erhalten werden, wobei ein Großteil der stark gefärbten Verbindung in der wässrigen

<sup>&</sup>lt;sup>88</sup> K. Eger, R. Troschütz, H.J. Roth, Arzneistoffanalyse, **1999**, *4. Auflage*, Deutscher Apotheker Verlag Stuttgart, 532

Phase verblieb, was durch die bevorzugte Zwitterionenstruktur **143** zu erklären wäre. Desweiteren war bekannt, dass Eserolin in Anwesenheit von Methyliodid quartäre Salze bildet und mit zusätzlicher Natronlauge unter Ringöffnung weiterreagiert<sup>89</sup> (s. Abbildung 94).



Abbildung 94: Nebenprodukt von Eserolin (141) durch Reaktion mit Methyliodid in Natronlauge

Zur Vermeidung der N-Quaternisierung sollte die Methylierung deshalb mit Diazomethan erfolgen. Da Phenole wesentlich langsamer reagieren als Carbonsäuren (die klassischen Substrate für Diazomethan), war es erforderlich, die frisch hergestellte etherische Diazomethan-Lösung unter Schutzgas über mindestens 24 Stunden bei Raumtemperatur auf das Eserolin einwirken zu lassen.

Danach fiel ein öliges Rohprodukt an, das nach Säulenchromatographie an Kieselgel und Fällung als Fumarat analysenrein war.

Damit konnte erstmals Esermethol (139) auf diesem Weg dargestellt werden.

<sup>&</sup>lt;sup>89</sup> Q.-S. Yu, C. Liu, M. Brzostowska, L. Chrisey, A. Brossi, N.H. Greig, J.R. Atack, T.T. Soncrant, S.I. Rapoport, H.E. Radunz, *Helv. Chim. Acta*, **1991**, *74*, 761 - 766

**4** PHARMAKOLOGISCHER TEIL

# 4.1 Kurze Beschreibung der Patch-Clamp-Technik

Bedingt durch die ein- und ausströmenden Ionen - nach Öffnung der Kanalpore des nAChR – können Änderungen des Membranpotentials bzw. elektrische Ströme mittels Patch-Clamp-Technik gemessen werden. Im Verlauf dieser elektrophysiologischen Messung wird mit einer Kapillare – welche die Messelektrode beinhaltet – eine Zelle "angestochen". Da die Kapillare bei dieser "Whole-Cell"-Methode das entstehende Loch verschlossen hält, bleibt die Zelle ansonsten unversehrt. Durch die nun bestehende Verbindung der Messelektrode zum Zellinnern kann mit Hilfe der Außenelektrode das Membranpotential bzw. nach Öffnung der Ionenkanäle auch ein Stromfluss durch die gesamte Membran der Zelle bestimmt werden.



Abbildung 95: Patch-Clamp-Messung an einer kultivierten Nervenzelle, von deren Zellkörper mit einer Patchpipette abgeleitet wird<sup>90</sup>



Abbildung 96: Patchkonfigurationen: a) Cell-attached b) Whole-Cell c) Inside-out d) Outside-out<sup>90</sup>, modifiziert

<sup>&</sup>lt;sup>90</sup> M. Numberger, A. Draguhn, Patch-Clamp-Technik, **1996**, 1. Auflage, Spektrum Akademischer Verlag Heidelberg

# 4.2 Ergebnisse der elektrophysiologischen Messungen

Zur Bestimmung des APL-Effekts wurde im Verlauf dieser Arbeit der Agonist Nicotin verwendet und die Verstärkung des Antwortsignals nach Zugabe der potentiellen Wirkstoffe ermittelt. Alle Messungen wurden in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Alfred Maelicke am Institut für Physiologische Chemie und Pathobiochemie der Johannes-Gutenberg-Universität in Mainz unter Federführung von Dr. Marek Samochocki durchgeführt. Die Auswertung in Form der Konzentrations-Effekt-Kurven erfolgte mit einer speziellen Software des Mainzer Instituts (s. Abbildung 9 C, S. 13).

Die Messungen erfolgten an HEK-293-Zellen, die den humanen nAChR-Subtyp  $(\alpha 4)_2(\beta 2)_3$  stabil exprimieren. Nicotin wurde gewählt, da es nicht wie ACh hydrolytisch instabil ist und der APL-Effekt für alle Agonisten vergleichbar ist<sup>10</sup>. Es wurde im Whole-Cell-Verfahren gearbeitet. Jeder Messpunkt stellt den Mittelwert aus unabhängigen Messreihen an fünf verschiedenen Zellen dar. Diese waren erforderlich, um eine ausreichende Reproduzierbarkeit zu gewährleisten. Aufgrund zahlreicher Faktoren der Methode, die hier Einfluss nehmen können, kann jeder Messpunkt mit einem Fehler von bis zu ±15 Prozentpunkten behaftet sein. Beim Mittelwert x in der Tabelle ist zu beachten. dem gemessenen Effekt = 100 % dass er aus Nicotinwirkung plus x % "Verstärkung durch APL" (≥ 100 %) gebildet wurde. Allerdings wurde der Übersicht wegen nur die reine Verstärkung angegeben. Deshalb "erscheint" die Standardabweichung in manchen Fällen größer als der angegebene Wert des maximalen APL-Effekts.

## 4.2.1 Konzentrations-Effekt-Kurven

Der typische Kurvenverlauf eines APL-Effektors wie Galantamin zeigt eine maximale Signalverstärkung bei einer Konzentration von 0.5  $\mu$ M. Bei einer Konzentration von 1 nM ist noch keine Verstärkung erkennbar. Bemerkenswert ist bei Galantamin und einigen, relativ wirksamen Verbindungen der Abfall des APL-Effekts ab > 1  $\mu$ M, der einer Hemmung der nACh-Rezeptoren zugeschrieben wird<sup>10</sup>.

In allen Abbildungen der Konzentrations-Effekt-Kurven wurde aus Gründen der Übersichtlichkeit auf die Fehlerbalken der Standardabweichung verzichtet. Die entsprechenden Werte sind jedoch als Prozentpunkte in den Tabellen aufgeführt.

## 4.2.1.1 Einfache Amine (Typ A, Kapitel 3.1.1)

### • Gemessen wurden die folgenden Verbindungen (s. Kapitel 3.1.1):

DMA = 3,4-Dimethoxyanilin (23)

TMA = 3,4,5-Trimethoxyanilin (24)

DW-23 = N,N-Dimethyl-3,4,5-trimethoxyanilin-HCl (26-HCl)

MDA = 3,4-Methylendioxyanilin-HCI (25-HCI)

DMB = 3,4-Dimethoxybenzylamin-HCl (**17-HCl**)

TMB = 3,4,5-Trimethoxybenzylamin-HCl (18-HCl)

DW-21 = N-Methyl-3,4-dimethoxybenzylamin-HCl (19-HCl)

DMP = 3,4-Dimethoxyphenylethylamin-HCl (28-HCl)

DMI = 6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-HCI (27-HCI)



Abbildung 97 : Konzentrations-Effekt-Kurven der einfachen Amine im Vergleich zu Galantamin

Verbindung	max. APL- Effekt in %	s in Prozentpunkten	min. Konzentration des max. APL-Effekts in µM
DMA	7	9	0.5
ТМА	8	9	0.5
DW-23	5	8	0.1
MDA	11	8	10
DMB	8	5	0.5
ТМВ	10	8	0.5
DW-21	8	10	0.5
DMP	10	10	0.5
DMI	11	7	0.5

Tabelle 11: Max. APL-Effekt und zugehörige Konzentration aus Abbildung 97

#### • Ergebnis:

Der Großteil der Verbindungen vom Typ A zeigt bei üblicher Dosierung  $(0.1 - 0.5 \ \mu\text{M})$  einen positiven APL-Effekt zwischen 5 und 10 %. Auch die Effekte von MDA, TMB, DMP und DMI liegen nur knapp über der 10 %-Marke, wobei dieser Effekt bei MDA erst bei sehr hohen Konzentrationen (10  $\mu$ M) zum Tragen kommt. Damit ergibt sich bei dieser Gruppe – wenn überhaupt - nur ein sehr geringer APL-Effekt.

## 4.2.1.2 Hydrierte Benzazepine (Typ B, Kapitel 3.1.2)

## • Gemessen wurden die folgenden Verbindungen (s. Kapitel 3.1.2):

DW-6 = 6,7-Dimethoxy-2-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-2-benzazepin-HCl (**13-HCl**) DW-12 = 6,7-Dimethoxy-2,5-dimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-2-benzazepin-HCl (**29-HCl**)



Abbildung 98: Konzentrations-Effekt-Kurven der hydrierten Benzazepine im Vergleich zu Galantamin

Verbindung	max. APL- Effekt in %	s in Prozent- punkten	min. Konzentration des max. APL- Effekts in µM
DW-6	5	5	1.0
DW12	6	5	0.5

Tabelle 12: Max. APL-Effekt und zugehörige Konzentration aus Abbildung 98

## • Ergebnis:

Beide Verbindungen zeigen mit ca. 5 % Signalverstärkung unter Berücksichtigung der Fehlergrenzen <u>keine APL-Wirkung</u>.

#### 4.2.1.3 Derivate des "Pummerer-Ketons" 70 (Typ C, Kapitel 3.1.3)

#### • Gemessen wurden die folgenden Verbindungen (s. Kapitel 3.1.3):

DW-26 = "Pummer-Keton" = 8,9b-Dimethyl-4a,9b-dihydro-4*H*-dibenzofuran-on (70)

DW-35 alpha = 8,9b-Dimethyl-3,4,4a,9b-tetrahydro-dibenzofuran- $3\alpha$ -ol (71 $\alpha$ )

DW-35 beta = 8,9b-Dimethyl-3,4,4a,9b-tetrahydro-dibenzofuran-3 $\beta$ -ol (**71** $\beta$ )

DW-36 alpha = 8,9b-Dimethyl-3,4,4a,9b-tetrahydro-dibenzofuran- $3\alpha$ -ol-acetat (72 $\alpha$ )

DW-36 beta = 8,9b-Dimethyl-3,4,4a,9b-tetrahydro-dibenzofuran-3 $\beta$ -ol-acetat (**72** $\beta$ )

DW-33 =  $3\beta$ -Methylamino-8,9b-dimethyl-3,4,4a,9b-tetrahydro-dibenzofuran (**74** $\beta$ )

DW-31 = 5'-(2-Hydroxyethoxy)-5,2'-dimethyl-biphenyl-2-ol (85)

DW-29E = (E)-8,9b-Dimethyl-4a,9b-dihydro-4*H*-dibenzofuran-on-oxim [(E)-76]

DW-29Z = (Z)-8,9b-Dimethyl-4a,9b-dihydro-4*H*-dibenzofuran-on-oxim [(Z)-76]

DW-30E = (E)-O-Methyl-8,9b-dimethyl-4a,9b-dihydro-4*H*-dibenzofuran-on-oxim [(E)-77]

DW-30Z = (Z)-O-Methyl-8,9b-dimethyl-4a,9b-dihydro-4*H*-dibenzofuran-on-oxim [(Z)-77]

DW-42 = (E/Z)-8,9b-Dimethyl-4a,9b-dihydro-4H-dibenzofuran-on-semicarbazon

[(E/Z)-78] (60 : 40-Gemisch)

Dabei muss beachtet werden, dass alle Verbindungen, die sich vom "Pummerer-Keton" ableiten (**70** bis **78**) <u>als Racemat</u> vorliegen. In DW-42 liegen sogar die Racemate eines Diastreomerenpaares vor. Lediglich DW-31 (**85**) stellt eine achirale Verbindung dar.

Der Übersicht wegen werden die Carbonylderivate von den reduzierten Derivaten getrennt dargestellt.



Abbildung 99: Konzentrations-Effekt-Kurven der "Pummerer-Derivate" (Teil I) im Vergleich zu Galantamin



Abbildung 100: Konzentrations-Effekt-Kurven der "Pummerer-Derivate" (Teil II) im Vergleich zu Galantamin

Verbindung	Verbindungs- klasse	max. APL- Effekt in %	s in Prozent- punkten	min. Konzentration des max. APL- Effekts in µM
DW-35 alpha	Alkohol	7	6	0.5
DW-35 beta	Alkohol	21	9	0.1
DW-36 alpha	Ester	6	5	0.5
DW-36 beta	Ester	16	9	0.1
DW-33	Amin	17	5	0.5
DW-31	Phenol	14	7	0.1
DW-26	Keton	25	10	0.1
DW-29E	Oxim	30	10	0.5
DW-29Z	Oxim	19	9	0.5
DW-30E	Methyloxim	24	8	0.5
DW-30Z	Methyloxim	22	10	0.5
DW-42	Semicarbazon	25	10	0.05

Tabelle 13: Max. APL-Effekt und zugehörige Konzentration aus Abbildung 99 u. Abbildung 100

## • Ergebnis:

Mit Ausnahme von DW-35 alpha und DW-36 alpha, zeigen alle übrigen geprüften Verbindungen aus dieser Gruppe einen schwachen bis mittleren APL-Effekt. Auffällig ist, dass DW-35 beta mit gleicher Konfiguration der OH-Gruppe wie im Galantamin die beste Wirkung der reduzierten "Pummerer-Derivate" besitzt, wobei der maximale Effekt schon bei 0.1 µM erreicht wird. Der Unterschied zwischen DW-35 alpha und DW-35 beta war auch schon in ähnlicher Form bei den vergleichbaren Epi-Galantamin und Galantamin beobachtet worden (Struktur s. Abbildung 57, S. 61). Überraschenderweise zeigen die Ester DW-36 alpha / beta nur leicht verminderte Effekte im Vergleich

zu den entsprechenden Alkoholen. Auch das Amin DW-33 ist etwas schwächer wirksam als der entsprechende Alkohol DW-35 beta.

Trotz einer völlig andersartigen Struktur besitzt auch das Biphenyl DW-31 einen wenn auch nur schwach ausgeprägten APL-Effekt.

Im Vergleich zu den reduzierten "Pummerer-Derivaten" zeigen die Carbonyl-Derivate insgesamt deutlichere APL-Effekte, die allerdings nie das Maximum von Galantamin erreichen. Interessant ist jedoch die Tatsache, dass der APL-Effekt bei geringerer Dosierung (< 0.1  $\mu$ M) gleich oder sogar größer als der von Galantamin ist (s. Abbildung 100). Eine negative Ausnahme stellt das (Z)-Oxim DW-29Z dar, während hingegen das Semicarbazon DW-42 den Galantamin-Effekt sogar übertrifft. Wenn man bedenkt, dass sich hinter dieser aktiven "Verbindung" ein Gemisch von 4 Substanzen verbirgt (2 Diastereomere jeweils als Racemat), so ist zu erwarten, dass nicht alle gleich an der Wirkung beteiligt sind. Aus diesem Grund wäre es vielversprechend, das Gemisch aufzutrennen und die einzelnen Komponenten einer erneuten Prüfung zu unterziehen.

## 4.2.1.4 Derivate des Galantamins (Kapitel 3.2)

## • Gemessen wurden die folgenden Verbindungen (s. Kapitel 3.2):

Galantaminacetat (98)

DW-41H2O = Galantamin- $\beta$ -D-glucosid-Monohydrat (**129**)

DW-44 = Galantamin-glucose-orthoacetat-Hemihydrat (115)

DW-46 = Anhydrogalantamin-HCl (123-HCl)

DW-47 = O-Methylapogalantamin (124)



Abbildung 101: Konzentrations-Effekt-Kurven der Galantamin-Derivate im Vergleich mit Galantamin

Verbindung	Verbindungs- klasse	max. APL- Effekt in %	s in Prozent- punkten	min. Konzentration des max. APL- Effekts in µM
Galantamin- acetat	Ester	15	12	0.5
DW-41H2O	β-Glucosid	11	6	0.5
DW-44	Orthoester	3	4	1.0
DW-46	Anhydroverb.	25	7	1.0
DW-47	Apoverb.	7	8	0.5

Tabelle 14: Max. APL-Effekt und zugehörige Konzentration aus Abbildung 101

## • Ergebnis:

In dieser Gruppe zeigt DW-47 praktisch keinen APL-Effekt. Der Wegfall der Hydroxylgruppe des Galantamins im Anhydrogalantamin führt zu einer Halbierung des APL-Effekts.

Das Acetat des Galantamins weist noch etwa ein Drittel der Aktivität der Ausgangsverbindung auf. Erwähnenswert ist der besondere Verlauf der Konzentrations-Effekt-Kurve, da hier kein Abfall des Effekts bei höheren Konzentrationen registriert wurde. Dies spricht für eine fehlende inhibitorische Wirkung am nAChR. Das Glucosid DW-41H2O besitzt noch ein Fünftel der Galantamin-Wirkung. Dagegen zeigt der Orthoester DW-44 keinerlei APL-Wirkung mehr.

## 4.2.1.5 Wirkstoffe mit potentieller APL-Wirkung (Kapitel 3.3)

• Gemessen wurden die folgenden Verbindungen (s. Kapitel 3.3):

Nicergolin (**132**) Nicergolin-Alkohol (**133**) Methysergid (**134**) Apomorphin-HCl (**135-HCl**) Dimethylapomorphin (**136**) Piracetam (**137**) Nefopam (**138**) Wo96 Wo97 Wo104 Wo107 Esermetholfumarat (**139-Fum**)



Abbildung 102: Konzentrations-Effekt-Kurven von Wirkstoffen mit potentiellem APL-Effekt (Teil I) im Vergleich mit Galantamin



Abbildung 103: Konzentrations-Effekt-Kurven von Wirkstoffen mit potentiellem APL-Effekt (Teil II) im Vergleich mit Galantamin

Verbindung	max. APL- Effekt in %	s in Prozent- punkten	min. Konzentration des max. APL- Effekts in μM
Nicergolin	21	14	0.5
Nicergolin-Alkohol	27	15	0.5
Methysergid	19	15	0.5
Apomorphin	20	11	1.0
Dimethylapomorphin	7	15	0.5
Piracetam	15	11	0.1
Nefopam	5	16	0.05
Wo96	7	14	0.1
Wo97	2	12	0.5
Wo104	19	11	0.5
Wo107	10	14	0.1
Esermetholfumarat	12	10	0.5

Tabelle 15: Max. APL-Effekt und zugehörige Konzentration aus Abbildung 102 u. Abbildung 103

## • Ergebnis:

Als unwirksam im Hinblick auf einen APL-Effekt sind die Verbindungen Wo96, Wo97, Dimethylapomorphin und Nefopam anzusehen.

Wo107, Esermethol und Piracetam zeigen zwar einen schwachen, aber deutlichen APL-Effekt, der bei den letzteren schon bei geringerer Konzentration (0.1  $\mu$ M) erreicht wird.

Nicergolin, Methysergid und Wo104 bewirken einen moderaten APL-Effekt.

Der beste allosterisch-potenzierende Ligand aus dieser Gruppe ist der Nicergolin-Alkohol mit einem Effekt von 27 % bei einer Konzentration von  $0.5 \ \mu$ M.

# 4.3 Aktivitätsbewertung nach Krüger<sup>18</sup>

Die elektrophysiologischen Messungen wurden im vorhergehenden Kapitel nicht nur – wie bei dieser Art der Experimente üblich – graphisch ausgewertet, sondern stets auch durch zwei Messwerte charakterisiert, bestehend aus dem maximalen APL-Effekt [%] und der zugehörigen minimalen Konzentration [µM]. Krüger hatte bereits in seiner Dissertation<sup>18</sup> auf die Problematik einer solchen Bewertung dieser Parameter hingewiesen, da ein kombinierter Vergleich von Konzentration und Effekt erforderlich ist. So kann es durchaus sinnvoll sein, die maximale Wirksamkeit einer Substanz in % APL-Effekt durch einen Score zu ersetzen, der gleichzeitig die zu Grunde liegende Konzentration mit einbezieht. Damit würde sich die Möglichkeit eröffnen, vielversprechende Wirkstoffe besser zu erkennen, die bereits in geringerer Dosierung einen – wenn auch etwas geringeren – APL-Effekt auslösen und für weitergehende Untersuchungen in Frage kommen. Zu diesem Zweck wurden zwei Verfahren zur Berechnung neuer Kenngrößen vorgeschlagen.

Score (I) APL [%] / c [μM] Score (II) –log(c[M])<sup>.</sup>APL [%]

Bei einem Vergleich von 38 ausgewählten Substanzen mit unterschiedlichen APL-Effekten kam Krüger zu dem Ergebnis, dass (I) eine zu starke Gewichtung der Konzentration ergibt, so dass das Galantamin danach kaum noch als gut wirksame Verbindung erkannt wird. Dagegen scheint Score (II) eher geeignet für eine erste Bewertung der Wirkstoffe (s. Abbildung 104, Abbildung 105, sowie Tabelle 16).



Abbildung 104: Rangfolge des APL-Effekts aller gemessenen Verbindungen aus dieser Arbeit nach Score (I) [APL [%] / c  $\left[\mu M\right]\!]^{18}$ 



Abbildung 105: Rangfolge des APL-Effekts aller gemessenen Vebindungen aus dieser Arbeit nach Score (II) [–log(c[M]) · APL]<sup>18</sup>

Verbindung	max. APL- Effekt	Konz. [µM]	APL / c	-log(c[M])*APL
Galantamin	49	0.5	98	309
DW-29E	30	0.5	60	189
DW-42	25	0.05	500	183
DW-26	25	0.1	250	175
Nicergolin-Alkohol	27	0.5	54	170
DW-30E	24	0.5	48	151
DW-46	25	1.0	25	150
DW-35 beta	21	0.1	210	147
DW-30Z	22	0.5	44	139
Nicergolin	21	0.5	42	132
Apomorphin	20	1.0	20	120
Wo104	19	0.5	38	120
Methysergid	19	0.5	38	120
DW-29Z	19	0.5	38	120
DW-36 beta	16	0.1	160	112
DW-33	17	0.5	34	107
Piracetam	15	0.1	150	105
DW-31	14	0.1	140	98
Galantaminacetat	15	0.5	30	95
Esermetholfumarat	12	0.5	24	76
Wo107	10	0.1	100	70
DW-41H2O	11	0.5	22	69
DMI	11	0.5	22	69
ТМВ	10	0.5	20	63
DMP	10	0.5	20	63
MDA	11	10.	1	55

Pharmakologischer Teil				12:
ТМА	8	0.5	16	50
DW-21	8	0.5	16	50
DMB	8	0.5	16	50
Wo96	7	0.5	14	44
Dimethylapomorphin	7	0.5	14	44
DW47	7	0.5	14	44
DMA	7	0.5	14	44
DW-35 alpha	7	0.5	14	44
DW-36 alpha	6	0.5	12	38
DW12	6	0.5	12	38
Nefopam	5	0.05	100	37
DW-23	5	0.1	50	35
DW-6	5	1.0	5	30
DW-44	3	1.0	3	18
Wo-97	2	0.5	4	13

Tabelle 16: Vergleich der APL-Effekte für sämtliche Verbindungen aus dieser Arbeit

# 4.4 Bewertung und Ausblick

Für eine Bewertung der Ergebnisse aus Tabelle 16 sollten grundsätzlich zwei Aspekte getrennt voneinander betrachtet werden:

- 1) Potentiell neue Wirkstoffe sollten einen möglichst großen APL-Effekt bei möglichst geringer Konzentration aufweisen.
- 2) Potentielle Prodrugs von Galantamin sollten selbst möglichst keinen oder nur einen geringen APL-Effekt aufweisen und sich grundsätzlich in Galantamin umwandeln lassen.

## 4.4.1 Neue potentielle Wirkstoffe

- Nach elektrophysiologischer Untersuchung aller in dieser Arbeit beschriebenen Substanzen muss festgestellt werden, dass der maximale APL-Effekt des Galantamins in keinem Fall auch nur annähernd erreicht wurde. Die in diesem Sinn wirksamsten Verbindungen erreichen jedoch ca. die Hälfte des Galantamin-Effekts.
- In dieser "Spitzengruppe" befinden sich außer dem Anhydrogalantamin und dem Nicergolin-Alkohol – das "Pummerer-Keton" und drei seiner Carbonyl-Derivate. Hier fällt insbesondere das Semicarbazon (DW-42) durch einen großen APL-Effekt bei extrem niedriger Konzentration (0.05 µM) auf, zumal es sich dabei um das Gemisch zweier Diastereomere (E/Z-78) handelt, die ihrerseits Racemate darstellen. Da der APL-Effekt durch Wechselwirkungen an einem Rezeptorprotein zustande kommt, kann man davon ausgehen, dass die in diesem Gemisch enthaltenen vier Verbindungen nicht alle gleich wirksam sind. Deshalb erscheint es vielversprechend, diese Verbindungen in reiner Form zu isolieren und danach den APL-Effekt erneut zu bestimmen. Es kann als wahrscheinlich angenommen werden, dass auf diese Weise ein dem Galantamin ebenbürtiger Wirkstoff gefunden wird.

Da auch bei den übrigen "Pummerer-Derivaten" Racemate vorliegen, würde auch deren Trennung in die Enantiomeren Sinn machen, da die Wirkung des Racemats belegt wurde.

• Weitere 12 Verbindungen zeigten bei der elektrophysiologischen Prüfung immerhin noch ca. ein Drittel der Galantamin-Wirkung.

Die Strukturen in dieser Gruppe sind sehr heterogen. Neben auffällig vielen Derivaten des "Pummerer-Ketons" finden sich hier so bekannte Wirkstoffe wie Nicergolin, Methysergid und Apomorphin. In diesen Verbindungen sind ähnliche Partialstrukturen wie in Galantamin enthalten, wobei auch deren relative Topologie durchaus einen Vergleich zulässt. So finden sich neben einem (hetero-)aromatischen System und dem Aminteil stets auch polare Alkohol-, Ester- oder Amid-Strukturelemente in etwa gleichem Abstand voneinander wieder. Eine gänzlich verschiedene Molekülstruktur weist dagegen das Piracetam auf, dessen APL-Effekt in dieser Arbeit erstmals gezeigt werden konnte.

- In der großen Gruppe der als "nicht-effektiv" zu bezeichnenden Verbindungen mit einem APL-Effekt < 10 % befinden sich vor allem solche Strukturen, die neben einem aromatischen Ringsystem nur den Amin-Anteil des Galantamins aufweisen. Dies allein reicht offensichtlich nicht für eine gute Bindung am Rezeptor aus, da das "polare Standbein" fehlt. Zu dieser Gruppe gehören neben den einfachen araliphatischen Aminen auch die entsprechenden Heterocyclen Tetrahydroisochinolin (DMI), Benzazepin (DW-6, DW-12), Apogalantamin (DW-47) und Nefopam.
- Ein wesentliches Ergebnis der Untersuchungen ergibt sich aus dem Befund, dass für eine gute APL-Wirkung die Aminfunktion des Galantamins offensichtlich zwar hilfreich, aber nicht unbedingt erforderlich ist. Andernfalls kann die relativ gute Wirksamkeit der "Pummerer-Derivate" nicht erklärt werden. Gestützt wird diese These auch durch zwei spirocyclische Benzofuranon-Dienone (Wo104, Wo107) die ebenfalls einen mittleren APL-Effekt aufweisen.
- Fasst man alle strukturellen Erfordernisse zusammen, so scheint es möglich, durch weitere strukturelle Variation am "Pummerer-Keton" neue Wirkstoffe aufzufinden.
- Neben dem anscheinend zwingend erforderlichen elektronenreicharomatischen System und der im Abstand von ca. 5 bis 6 Å entfernten polaren Gruppe mit Akzeptor- und / oder Donorfunktion (zur Ausbildung von polaren Wechselwirkungen, z. B. Ladungen / Wasserstoffbrücken, etc.) sollte eventuell auch ein protonierbares Amin in räumlich günstiger Nachbarschaft dieser beiden Partialstrukturen vorhanden sein. Dabei scheint auch die dreidimensionelle Anordnung dieser Strukturelemente durch mögliche Abweichungen aus einer – durch den Aromaten vorgegebenen – Ebene von Bedeutung zu sein.



Abbildung 106: "Ideale" Topologie eines APL-Effektors

## 4.4.2 Potentielle Prodrugs von Galantamin

Dieser Teilaspekt der Arbeit galt der Frage, ob es Prodrugs gibt, die keinen oder nur einen geringen APL-Effekt evtl. jedoch eine verbesserte Bioverfügbarkeit im ZNS aufweisen. Nach Überwindung der Blut-Hirn-Schranke sollten diese Verbindungen im ZNS zu Galantamin abgebaut werden können.

Drei entsprechende Derivate des Galantamins wurden auf einen APL-Effekt untersucht. Dabei scheint das einfache Acetat nicht als Prodrug geeignet zu sein, da es selbst einen relativ großen APL-Effekt aufweist. Auch das  $\beta$ -Glucosid (DW-41H2O) ist noch überraschend gut wirksam, so dass abgewartet werden muss, ob die Substanz tatsächlich über einen aktiven Transport vermehrt ins ZNS gelangt.

Dagegen gehört der Orthoester DW-44 zu den Verbindungen, die praktisch keinen APL-Effekt aufweisen. Ihre metabolische Stabilität vor einer aktiven Aufnahme ins ZNS vorausgesetzt, könnte sich diese Stubstanz als ein geeignetes Prodrug für Galantamin erweisen.

**ZUSAMMENFASSUNG** 

## 5.1 Zusammenfassung

Das Alzheimer-Therapeutikum Galantamin (7) kombiniert das schon lange bekannte Prinzip einer moderaten Acetylcholinesterase-Hemmung mit dem neuen Wirkprinzip allosterisch-potenzierender Liganden (APL) am nicotinergen Acetylcholinrezeptor (nAChR). Die Verstärkung des Acetylcholin-Signals bei gleichbleibender Konzentration des Neurotransmitters ist die dominierende Eigenschaft von Galantamin, die einer Verminderung der Rezeptordichte im frühen Stadium der Alzheimer'schen Demenz schon von Beginn an gerecht wird. Während es in der Literatur unzählige Arbeiten zu Struktur-Wirkungs-Untersuchungen von Acetylcholinesterase-Hemmern gibt, wurde diese Frage zu allosterisch-potenzierenden Liganden bisher nur theoretisch bearbeitet. Da naturgemäß großes Interesse an der Auffindung neuer APL-Wirkstoffe besteht, sollte in dieser Arbeit experimentell untersucht werden, welche Bedeutung die einzelnen Strukturelemente des Galantamins für die APL-Wirkung besitzen (s. Abbildung 107).



Abbildung 107: Strukturelemente des Galantamins

Im ersten Teil der Arbeit wurden potentielle Wirkstoffe vom Typ A bis C hergestellt und strukturell charakterisiert.

Während einfache Amine vom Typ A meist kommerziell verfügbar waren und nur im Einzelfall hergestellt oder derivatisiert werden mussten, erfolgte die Synthese der hydrierten Benzazepine vom Typ B (s. Abbildung 108) – analog zu Literaturvorschriften – über insgesamt sechs Stufen. Nach gezielter Modifizierung der Hydroborierung durch Verwendung eines geeigneten Boran / Triethylamin-Komplexes in Toluol konnten die Verbindungen **13** und **29** in mittleren Ausbeuten erstmals zugänglich gemacht werden.



Abbildung 108: Hydrierte Benzazepine vom Typ B

Mit Hilfe hochaufgelöster <sup>1</sup>H-NMR-Spektren unter Einbeziehung von 2D-Techniken wurde die Konformation des Azepinrings untersucht. Dabei ergab sich überraschenderweise eine bevorzugt "axiale" Position des Methylsubstituenten im 7-Ring von **29**.

Die zentrale Struktur der Verbindungen vom Typ C stellt das "Pummerer-Keton" **70** dar, das nach den gängigen Methoden hergestellt wurde.



Abbildung 109: Bereitgestellte Variationen der Partialstruktur Typ C des Galantamins

Daraus konnten die in Abbildung 109 gezeigten Derivate – teils in guten Ausbeuten – zugänglich gemacht werden. Die diastereomeren Alkohole **71** konnten, ebenso wie die isomeren (E) / (Z)-Oxime **76** und **77**, durch präparative

Säulenchromatographie getrennt und ihre Konfiguration durch <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie zugeordnet werden. Im Fall der gut kristallisierbaren Methyloxime (E)- und (Z)-77 konnte die Konfiguration darüber hinaus noch durch eine Röntgenstruktur bestätigt werden. Alle Versuche zur Bildung eines Ethylenketals von 70 scheiterten, da hierbei stets nur das veretherte Biphenyl 85 erhalten wurde. Auch die Anstrengungen zur Trennung der bei der Synthese gebildeten isomeren Semicarbazone 78 blieben erfolglos, da kein entsprechendes Trennungssystem gefunden wurde. Bedingt durch den Bildungsmechanismus lag das "Pummerer-Keton" 70 als Racemat vor, ebenso die zugehörigen Derivate. Auf eine Trennung der Racemate in die Enantiomeren, die – mit Ausnahme des "Pummerer-Ketons" selbst – stabil sein sollten, wurde in dieser Arbeit bewusst verzichtet.

Ein weiterer Teil der Arbeit beschäftigte sich mit der Frage nach geeigneten Prodrugs des Galantamins für eine verbesserte Bioverfügbarkeit des Wirkstoffs im ZNS. Dazu wurde ein Essigsäureester des Alkaloids hergestellt, der als lipophiler Wirkstoff – ähnlich wie bei Morphin / Heroin – evtl. besser die Blut-Hirn-Schranke überwinden könnte. Außerdem sollten Glucose-Derivate des Galantamins zugänglich gemacht werden, da diese möglicherweise mit Hilfe entsprechender Transporter über aktive Mechanismen vermehrt ins ZNS gelangen könnten. Solche potentiellen Prodrugs sollten selbst möglichst keinen APL-Effekt aufweisen.

Die Synthese des Acetats **98** verlief ohne Probleme, während die Herstellung des Glucosids einen erheblichen Aufwand erforderte. Auf den ersten Blick zeigt Galantamin große Ähnlichkeit mit Codein, so dass eine einfache Übertragung der literaturbekannten Synthese des Codein-Glucosids auf Galantamin möglich schien. Beim Nacharbeiten der "Codein-Vorschrift" aus der Literatur ergaben sich allerdings mit Galantamin unvorhergesehene Schwierigkeiten. Während dort Ausbeuten von ca. 70 % angegeben werden, entsteht beim Galantamin nur ein Orthoester **114** in sehr geringer Ausbeute neben einer Vielzahl unerwünschter Nebenprodukte (s. Abbildung 110).

131



Abbildung 110: Produktvielfalt im Verlauf der Glucosid-Synthese des Galantamins

Durch systematische Variation der Versuchsbedingungen und Optimierung bei der Aufarbeitung war es am Ende möglich, gezielt die geschützten Glucoside **122** und **114** zu synthetisieren und von den Nebenprodukten abzutrennen. Der Einsatz von benzoylierten anstelle von acetylieren Zuckerderivaten erwies sich als nicht vorteilhaft. Die Entfernung der Schutzgruppe zu den fertigen Glucose-Derivaten (**115**, **127**, **129**) verlief in allen Fällen problemlos.



Abbildung 111: Glucose-Derivate des Galantamins

Wegen der Empfindlichkeit der Glucoside und der Vielzahl der Nebenprodukte war eine aufwändige Analytik zur laufenden Kontrolle der einzelnen Syntheseschritte und zur Trennung der Substanzen notwendig. Zum Abschluss des chemischen Teils der Arbeit wurden die in Abbildung 112 aufgeführten Wirkstoffe als potentielle APL-Verbindungen untersucht. Diese Auswahl erfolgte aufgrund partieller Ähnlichkeiten zum Galantamin oder wegen des therapeutischen Einsatzes dieser Stoffe als Nootropika. Die Substanzen wurden entweder von Herstellerfirmen zur Verfügung gestellt oder aus vorhandenen Vorstufen durch einfache Syntheseschritte hergestellt. Lediglich Esermethol (**139**) wurde auf einem neuen Weg zugänglich gemacht, der zwar nicht unproblematisch ist und nur mittlere Ausbeuten liefert, jedoch insofern günstig war, da genügend Physostigmin als Edukt vorhanden war.



Abbildung 112: Ausgewählte Substanzen mit Verdacht auf APL-Wirkung

Im letzten Teil der Arbeit sind die Untersuchungen zur APL-Wirkung der Verbindungen beschrieben. Die elektrophysiologischen Messungen wurden am  $(\alpha 4)_2(\beta 2)_3$ -Rezeptortyp vorgenommen und die Verstärkung des Nicotin-Signals gemessen. Die Ergebnisse wurden als Konzentrations-Effekt-Kurven im Vergleich zu Galantamin oder in Tabellenform als maximaler APL-Effekt mit zugehöriger minimaler Konzentration wiedergegeben.

Dabei zeigten sich im Einzelnen folgende Effekte:

Die einfachen Amine vom Typ A zeigten – wenn überhaupt – nur einen sehr geringen APL-Effekt. Auch die hydrierten Benzazepine vom Typ B erwiesen sich als wirkungslos am APL-Target. Die "Pummerer-Derivate" vom Typ C

waren vom Ausmaß der Wirkung her in zwei Gruppen einzuteilen. Die reduzierten Derivate zeigten mit ca. 20 % Wirkungsverstärkung einen deutlichen APL-Effekt der z. T. bereits bei geringeren Konzentrationen eintritt als bei Galantamin. Die Carbonylderivate sind noch effektiver. Dennoch konnte die Wirkung des Galantamins (49% APL-Effekt) in keinem Fall erreicht werden.

Bemerkenswert ist der relativ große APL-Effekt von 25 % des Semicarbazons **78**, der bereits bei einer Konzentration von 50 nM eintritt. Deshalb wäre es erstrebenswert, das bei den Versuchen verwendete Gemisch zweier Diastereomerenpaare (4 Verbindungen) in seine Bestandteile zu zerlegen und die Einzelkomponenten auf den APL-Effekt zu testen. Dabei könnte ein dem Galantamin ebenbürtiger Wirkstoff aufgefunden werden.

Auch in der heterogen zusammengesetzten Gruppe von Verbindungen mit Verdacht auf APL-Effekte gab es einige Treffer. Am interessantesten scheint die Tatsache, dass für die als Nootropika eingesetzten Wirkstoffe Piracetam (**137**) und Nicergolin (**132**) erstmals ein – wenn auch bescheidener – APL-Effekt gezeigt werden konnte, der vom Nicergolin-Alkohol (**133**) sogar noch übertroffen wurde (27 % bei 0.5  $\mu$ M).

Bei der Bewertung der Ergebnisse wurden zwei Aspekte unterschieden:

# Potentiell neue APL-Wirkstoffe sollten einen möglichst großen Effekt bei möglichst geringer Konzentration aufweisen.

Obwohl keine der in dieser Arbeit untersuchten Substanzen auch nur annähernd den Effekt des Galantamins erreicht, ergaben die Untersuchungen Hinweise auf neuartige Wirkstoffe, die den APL-Effekt des Galantamins imitieren können. Zwar liegen die erzielten Effekte noch deutlich unter dem der "Muttersubstanz", doch können sie im Einzelfall bereits bei geringerer Konzentration erreicht werden. Dies könnte ein interessanter Ansatz für ihre weitere Entwicklung sein.

Die strukturellen Erfordernisse für eine gute APL-Wirksamkeit wurden ausführlich diskutiert. Dabei ergab sich ein Modell mit einer bestimmten Anordnung verschiedener, essentieller funktioneller Partialstrukturen ( $\pi$ -Überschuss-Aromat / polare Gruppe / aliphatisches Amin), dessen Topologie

umrissen wurde. Damit könnte es zukünftig möglich werden, weitere APL-Wirkstoffe gezielt zu selektieren.

Potentielle Prodrugs von Galantamin sollten selbst möglichst keinen oder nur einen geringen APL-Effekt aufweisen und sich grundsätzlich in Galantamin umwandeln lassen.

Weder das Acetat (**98**) noch das  $\beta$ -Glucosid (**129**) des Galantamins erfüllen diese idealen Voraussetzungen, da sie noch eine deutliche APL-Wirkung aufweisen. Dagegen könnte der Orthoester **115** ein geeignetes Prodrug für Galantamin darstellen, da er praktisch keinen APL-Effekt aufweist.
6 KONKORDANZ

# 6.1 Strukurformeln und Bezeichnungen



NH.









ČH,

(Z)-77 = DW-30Z

ĊН,

(Racemat)

-C сн3



 $NH_2$ 

(E)-78 ===> DW-42<=====(Z)-78

н

CH3

ĊН,

(Racemat)



CH3

(Racemat)

98-HBr = Galantaminacetat

115 = DW-44

129 = DW-41H2O





123 = DW-46







Nicergolin = 132





Methysergid = 134









Nefopam = 138

Dimethylapomorphin = 136

Piracetam = 137



7 CHEMISCH-EXPERIMENTELLER TEIL

# 7.1 Verwendete Geräte

### Elementaranalyse:

Zentrale Einrichtung der WE Chemie / Pharmazie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Elementaranalyse: Perkin Elmer PE 2400 CHN Elemental Analyser

Mikrowaage Perkin Elmer AD-6 Auto Balance

IR-Spektren:

Perkin Elmer FT IR-Spektralphotometer,

Festsubstanzen als KBr-Presslinge, Flüssigkeiten als Lösung mit Chloroform in NaCl-Küvette, Angaben in Wellenzahlen v [cm-1]

Charakterisierung der Schwingungen durch Transmission [%]:

VW	(very weak)	90 – 70
w	(weak)	70 – 50
m	(medium)	50 – 30
S	(strong)	30 – 10
VS	(very strong)	10 – 0
br	(broad)	

### Massenspektren:

Finnigan MAT 4000: Elektronenstoßionisation, Ionisierungsenergie 70 eV
Finnigan MAT 8200: Elektronenstoßionisation, Ionisierungsenergie 70 eV
Angaben als m/z; in Klammern: relative Intensität in %

# NMR-Spektren:

- 1. <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR: Bruker AC-200, Messfrequenz 200 MHz
- 2. <sup>1</sup>H-NMR: Bruker Avance DRX 500, Messfrequenz 500 MHz

Chemische Verschiebung  $\delta$  in ppm gegen TMS als internen Standard, Kopplungskonstanten in Hz

### Schmelzpunkte:

Sanyo Gallenkamp Schmelzpunkt-Bestimmungsapparatur, Angaben in °C, unkorrigiert

# 7.2 Verzeichnis der Abkürzungen

AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
AB	AB-System (NMR)
Abb.	Abbildung
Ac	Acetylgruppe
Ac <sub>2</sub> O	Acetanhydrid
AChE	Acetylcholinesterase
AcOH	Essigsäure
abs.	absolut
arom.	aromatisch
ax	axial
aust.	austauschbar
ber.	berechnet
br	breit
Bz	Benzoylgruppe
Bn	Benzylgruppe
BuChE	Butyrylcholinesterase

bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
<sup>13</sup> C-NMR	<sup>13</sup> C-Kernresonanzspektroskopie
δ	chemische Verschiebung in ppm
d	Dublett
DC	Dünnschichtchromatographie
dd	Dublett vom Dublett
Def.	Deformationsschwingung (IR)
dem.	demineralisiert
d. h.	das heißt
DMAP	4-Dimethylaminopyridin
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
dt	Dublett vom Triplett
d. Th.	der Theorie
EI	Elektronenstoßionisation
eq	equatorial
Et <sub>2</sub> O	Diethylether
EtOAc	Ethylacetat
EtOH	Ethanol
evtl.	eventuell
FM	Fließmittel, Elutionsmittel
gef.	gefunden
GI.	Gleichung
h	Stunde(n)
<sup>1</sup> H-NMR	<sup>1</sup> H-Kernresonanzspektroskopie
Hz	Hertz
i. D.	innerer Säulendurchmesser

<u>148</u>	Chemisch-experimenteller Teil
IR	Infrarotspektroskopie
i. Vak.	im Vakuum
J	Betrag der Kopplungskonstanten
k. A.	keine Angabe
Kap.	Kapitel
konz.	konzentriert
I	Liter
Lit.	Literatur
LM	Lösungsmittel
m	milli, meta, Multiplett (NMR), medium (IR)
$M^{+ullet}$	Molekülkationradikal
Ме	Methylrest
MeOH	Methanol
μ	mikro
min	Minute(n)
Μ	mega
MS	Massenspektroskopie
m/z	Quotient aus Masse und Ladung
ν	Wellenzahl in cm <sup>-1</sup>
NMR	Kernresonanzspektroskopie
0	ortho
org.	organisch
р	para
рА	Picoampere
р. а.	pro analysi
PE	Petrolether 60 - 80
Ph	Phenylrest
ppm	parts per million

q	Quintett
R <sub>f</sub>	Retentionsfaktor
rel.	relativ(e)
RT	Raumtemperatur
S	Singulett (NMR), strong (IR)
S.	siehe
S.	Seite
SC	Säulenchromatographie
Schmp.	Schmelzpunkt
Sdp.	Siedepunkt
sh	shoulder
t	Triplett
Tab.	Tabelle
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Tetramethylsilan
u. a.	unter anderem
Val.	Valenzschwingung (IR)
VS	very strong
VW	very weak
w	weak
UV	Ultraviolett
verd.	verdünnt
vgl.	vergleiche
z. B.	zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem
z. S.	zur Synthese
z. T.	zum Teil

# 7.3 Chemikalien und Materialien

# 7.3.1 Dünnschichtchromatographie

DC-Aluminiumfolien Kieselgel 60 F<sub>254</sub> (Merck Nr. 1.05554)

Die Laufstrecke betrug jeweils 7.0 cm. Die Substanzen wurden meist durch UV-Löschung bei 254 nm detektiert. In Einzelfällen (Glucoside und Orthoester) auch mittels Ninhydrin-Sprühreagenz.

# 7.3.2 Ninhydrin-Sprühreagenz

0.3 g Ninhydrin wird in 100.0 ml 1-Butanol und 3.0 ml Eisessig gelöst. Danach wird im Trockenschrank bei 105 °C getrocknet, bis die Farbreaktion deutlich hervortritt.

# 7.3.3 Säulenchromatographie

Sorbens:

Kieselgel 60 Å, Korngröße 32 – 63 nm, Fa. ICN Biomedicals

# 7.3.4 Fließmittel

für DC und SC [Vol/Vol]

- FM 1 Toluol / Isopropanol / Triethylamin 70:20:10
- FM 2 Toluol / Ethylacetat 80 : 20
- FM 3 Petrolether 60 80 / Ethylacetat 80 : 20
- FM 4 Toluol / Isopropanol / Diethylamin 70:20:10
- FM 5 Toluol / Diethylamin 90 : 10
- FM 6 Toluol / Tritethylamin 95 : 5
- FM 7Toluol / Ethylacetat70 : 30

Chemisch-experimenteller Teil

FM 8	Toluol / Ethylacetat	95 : 5
FM 9	Petrolether 60 – 80 / Ethylacetat	95 : 5
FM 10	Petrolether 60 – 80 / Ethylacetat	70 : 30
FM 11	Petrolether 60 – 80 / Ethylacetat	60 : 40
FM 12	Toluol / Triethylamin	90 : 10
FM 13	Ethylacetat / Methanol	95:5
FM 14	Toluol / Ethylacetat	90 : 10
FM 15	Toluol / Isopropanol / Triethylamin	85 : 10 : 5
FM 16	Dichlormethan / Methnanol	95 : 5
FM 17	Dichlormethan / Methanol	80 : 20
FM 18	Dichlormethan / Methanol	70 : 30
FM 19	Ethylacetat / Methanol	50 : 50

Die Lösungsmittel für die SC wurden vor Gebrauch destilliert.

### 7.3.5 Verwendete Chemikalien

Alle Lösungsmittel wurden in technischer Qualität aus dem zentralen Chemikalienlager der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf bezogen und vor Gebrauch über eine 50 cm lange Vigreux-Kolonne destilliert bzw. – falls erforderlich – absolutiert<sup>91,92</sup>.

Acetanhydrid z.S.	Acros
Acetobrom-α-D-glucose	Fluka
Allylbromid (3-Bromprop-1-en) z.S.	Merck-Schuchardt
Aluminiumoxid, neutral (06300)	Fluka
Boran-Triethylamin-Komplex 97 %	Aldrich
1-Brombut-2-en 85 % (E- / Z-Isomere 5:1)	Aldrich

<sup>&</sup>lt;sup>91</sup> Organikum, **2001**, *21. Auflage*, Wiley-VCH Verlag Weinheim, 741 - 762

<sup>&</sup>lt;sup>92</sup> Lösungsmittel-Reinigung mit Adsorbenzien Woelm, Fa. Woelm

Bromwasserstoffsäure 48 % z.S. Acros Cer(III)-chlorid-Heptahydrat Aldrich Chlorwasserstoff-Gas Messer Griesheim Diazald® Aldrich 4-(Dimethylamino)-pyridin z.S. Merck Dimethylsulfat z.S. Merck Essigsäureanhydrid z.S. Acros Hydroxylamin-HCl z.S. Merck-Schuchardt Isovanillin Aldrich Kaliumcarbonat, wasserfrei p.a. J.T. Baker Magnesiumsulfat wasserfrei p.a. Grüssing Methylamin z.S., 40 %-ige Lsg. in Wasser Acros O-Methylhydroxylamin-HCl z.S. Fluka Methyliodid, stab. z.S. Merck-Schuchardt Natriumacetat, wasserfrei, p.a Fluka Natriumborhydrid z.S. Applichem Natriumhydroxid p.a. J.T. Baker Natriumthiosulfat-Pentahydrat, rein Roth Schwefelsäure, 96 – 98 % p.a. Fluka Semicarbazid-HCl p.a. Merck Silber-trifluormethansulfonat Fluka Merck-Schuchardt Thionylchlorid z.S. Triethylamin z.S. Acros Triethylamin z.S. Acros Wasserstoffperoxid 30% z.S. Merck

# 7.4 Allgemeine Arbeitsvorschriften

### AAV 1: Herstellung methanolischer Chlorwasserstoff-Lösung

Methanol wird vorgelegt und so lange Chlorwasserstoff-Gas hindurchgeleitet, bis die methanolische Lösung deutlich sauer reagiert (pH 1).

# AAV 2: Bildung der Hydrochloride von Aminen unter Verwendung methanolischer Chlorwasserstoff-Lösung

Das Amin wird in Diethylether gelöst und so lange mit methanolischer Chlorwasserstoff-Lösung versetzt bis der anfängliche pH von 8 - 9 auf 4 - 5 gesunken ist. Auftretende Fällungen werden abgetrennt, in allen anderen Fällen bis zur Fällung eingeengt. Das Rohprodukt wird umkristallisiert.

### AAV 3: Herstellung methanolischer Bromwasserstoff-Lösung

Methanol wird vorgelegt und so lange mit 48 %iger Bromwasserstoff-Lösung versetzt, bis die methanolische Lösung deutlich sauer reagiert (pH 1).

# AAV 4: Bildung der Hydrobromide von Aminen unter Verwendung methanolischer Bromwasserstoff-Lösung

Das Amin wird in Diethylether gelöst und so lange mit methanolischer Bromwasserstoff-Lösung versetzt bis der anfängliche pH von 8 - 9 auf 4 - 5 gesunken ist. Auftretende Fällungen werden abgetrennt, in allen anderen Fällen bis zur Fällung eingeengt. Das Rohprodukt wird umkristallisiert.

# 7.5 Charakterisierung der Substanzen

# 7.5.1 Benzylamin-Derivate und Abwandlungen (Kapitel 3.1.1)

3,4-Dimethoxybenzylamin (17)

Veratrylamin



Bezugsquelle: Aldrich

**R**<sub>f</sub> (**DC**): 0.13 (FM 1)

3,4-Dimethoxybenzylamin-HCI (17-HCI)

Veratrylamin-HCI



Darstellung:	AAV 2 aus <b>17</b>			
Ausbeute:	94 % d. Th.			
R <sub>f</sub> -Wert:	0.13	FM 1		
Schmp.:	255 °C (Lit. <sup>93</sup> 257 °C)	(EtOH)		

**MS, m/z (rel. Intensität):** 168 M<sup>+•</sup> (7.4), 167 (46.6), 166 (56.0), 151 (33.7), 136 (100.0), 124 (22.2), 107 (20.0), 92 (18.3), 77 (32.1), 65 (31.3), 51 (40.8)

<sup>93</sup> A.A.L. Challis, G.R. Clemo, J. Chem. Soc., 1947, 613 - 617

#### **Elementaranalyse:**

C <sub>9</sub> H <sub>14</sub> CINO <sub>2</sub> (203.67)	ber.:	%C	53.08	%H	6.93	%N	6.88
	gef.:	%C	53.30	%H	7.22	%N	6.76

#### 3,4,5-Trimethoxybenzylamin (18)



Bezugsquelle: Aldrich

R<sub>f</sub> (DC): 0.14 (FM 1)

#### 3,4,5-Trimethoxybenzylamin-HCI (18-HCI)



Darstellung:	AAV 2 aus <b>18</b>	
Ausbeute:	91 % d. Th.	
R <sub>f</sub> -Wert:	0.14	FM 1
Schmp.:	222 °C	(EtOH)
	(Lit. <sup>94</sup> 205 - 206 °C	С,
	MeOH / EtOAc)	

**MS, m/z (rel. Intensität):** 198 M<sup>+•</sup> (11.5), 197 (100.0), 196 (48.6), 182 (16.1), 181 (23.1), 166 (92.7), 154 (12.2), 96 (13.9), 77 (12.7), 66 (15.6)

<sup>&</sup>lt;sup>94</sup> F. Benington, R.D. Morin, L.C. Clark, *J. Org. Chem.*, **1956**, *21*, 1545 - 1546

#### Elementaranalyse:

C <sub>10</sub> H <sub>16</sub> CINO <sub>3</sub> (233.69)	ber.:	%C	51.40	%Н	6.90	%N	5.99
	gef.:	%C	51.32	%Н	7.03	%N	5.96

3-Hydroxy-4-methoxybenzaldehyd (20)

Isovanillin

Bezugsquelle: Aldrich



**R**<sub>f</sub> (**DC**): 0.35 (FM 2); 0.41 (FM 3)

Schmp.: 115 °C

3,4-Dimethoxybenzaldehyd (21)



# Darstellung:

3.0 g Isovanillin (20) (19.7 mmol) und 9.0 g wasserfreies Kaliumcarbonat (65.2 mmol) werden in 40 ml trockenem DMF gelöst bzw. suspendiert. Nach Zugabe von 5.60 g Methyliodid (39.4 mmol) wird 12 h bei RT gerührt und anschließend das Lösungsmittel abrotiert. Das erhaltene feste Rohprodukt wird mit 150 ml anorganischen Bestandteile abfiltriert. Ether versetzt und die Nach mehrmaligem Waschen der Etherphase über mit Wasser wird Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockene eingeengt.

Schmelzpunkt und spektroskopische Daten entsprechen weitgehend der Literatur<sup>95</sup>.

Ausbeute:	84 % d. Th. (gelblich-weißer Feststof			
R <sub>f</sub> -Wert:	0.45	FM 2		
Schmp.:	42 °C	(Ether)		

IR-Spektrum, KBr, [cm⁻¹]	3440 (w, br), 2998 (s), 1685 (vs), 1587 (vs)
	1513 (vs), 1272 (vs), 1241 (s), 1138 (vs), 1022
	(s), 802 (s)

# <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCI<sub>3</sub>) [ppm]

3.95	S	3H	-OC <u>H</u> ₃	
3.98	S	3H	-OC <u>H</u> ₃	
6.99	d	1H	H-5	<sup>3</sup> J = 8.1 Hz
7.42	d	1H	H-2	<sup>4</sup> J = 2.1 Hz
7.47	dd	1H	H-6	<sup>3</sup> J = 8.1 Hz, <sup>4</sup> J = 2.1 Hz
9.86	S	1H	-C <u>H</u> O	

MS, m/z (rel. Intensität):	167 M <sup>+•+1</sup> (8.1), 166 M <sup>+•</sup> (62.8), 165 (33.0), 151
	(10.6), 137 (4.0), 95 (48.2), 77 (51.1), 50 (100.0)

#### Elementaranalyse:

C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> O <sub>3</sub> (166.18)	ber.:	%C	65.05	%H	6.07
	gef.:	%C	65.23	%H	6.23

<sup>&</sup>lt;sup>95</sup> T. Suzuki, K. Morita, M. Tsuchida, K. Hiroi, *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 1601 - 1602

#### N-Methyl-3,4-dimethoxybenzylamin (19)



#### Darstellung:

Eine Mischung aus 1.8 g **21** (10.8 mmol), 3 ml Methanol und 4.66 ml 40%-ige Methylamin-Lösung (54.0 mmol) wird 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Im Vakuum engt man die Lösung weitgehend ein und löst den öligen Rückstand in 15 ml Ethanol. Anschließend fügt man unter Rühren und Eiskühlung 450 mg Natriumborhydrid (11.9 mmol) hinzu und lässt 12 h reagieren. Nach vorsichtigem Verdünnen mit Wasser und Ansäuern mit 2 N Schwefelsäure auf pH 1 wird mit Ether extrahiert. Aus der sauren Wasserphase wird mittels 10 %-iger Natronlauge die Rohbase abgeschieden, in Ether aufgenommen und über Magensiumsulfat getrocknet.

Die spektroskopischen Daten stimmen weitgehend mit der Literatur überein<sup>96</sup>.

Ausbeute:	61 % d. Th. (g	elbliches Öl)
R <sub>f</sub> -Wert:	0.19	FM 1
	0.30	FM 4

IR-Spektrum, CHCl<sub>3</sub>, [cm<sup>-1</sup>] 3682 (m), 3020 (vs), 2938 (s), 1515 (vs), 1440 (vs), 1263 (vs), 1218 (vs, br), 1140 (vs), 1028 (vs)

#### <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCI<sub>3</sub>) [ppm]

1.58	S	1H	-N <u>H</u> CH₃	(aust. mit D <sub>2</sub> O)
2.46	S	3H	-NHC <u>H</u> ₃	

<sup>&</sup>lt;sup>96</sup> K.A. Neidigh, M.A. Avery, J.S. Williamson, S. Bhattacharyya, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* 1, **1998**, 16, 2527 - 2532

3.69	S	2H	-C <u>H</u> 2-
3.87	S	3H	-OCH <sub>3</sub>
3.89	S	3H	-OCH <sub>3</sub>
6.83 - 6.89	m	3H	H-2, H-5, H-6

**MS, m/z (rel. Intensität):** 181 M+● (20.4), 180 (34.3), 152 (21.4), 151 (100.0), 135 (7.6), 107 (17.6), 77 (20.6), 65 (29.7), 50 (53.3)

**Summenformel:** C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub> (181.24)

#### N-Methyl-3,4-dimethoxybenzylamin-HCI (19-HCI)

	OMe			
	Me	O H CI N H CH <sub>3</sub>		
Darstellung:	AAV 2 aus <b>19</b>			
Ausbeute:	87 % d. Th.			
R <sub>f</sub> -Wert:	0.19	FM 1		
	0.30	FM 4		
Schmp.:	210 °C	(EtOH)		
	(Lit. <sup>97</sup> 205 - 207 °C)			

<sup>&</sup>lt;sup>97</sup> R.F. Borch, M.D. Bernstein, H.D. Durst, *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, 93, 2897 - 2904

IR-Spektrum, KBr, [cm<sup>-1</sup>] 3441 (m, br), 2923 (s), 2755 (s), 2695 (s), 2438 (m), 1734 (w), 1592 (m), 1517 (s), 1423 (s), 1259 (s), 1244 (s), 1164 (s), 1140 (s), 1021 (s), 859 (m), 820 (m)

# <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) [ppm]:

2.47	S	3H	-N <sup>+</sup> H <sub>2</sub> C <u>H</u> <sub>3</sub>	
3.76	S	3H	-OCH <sub>3</sub>	
3.78	S	3H	-OCH <sub>3</sub>	
4.01	S	2H	-CH <sub>2</sub> -	
7.00	AB v. ABX	2H	H-5, H-6	<sup>3</sup> J = 8.2 Hz, <sup>4</sup> J = 1.6 Hz
7.29	d	1H	H-2	<sup>4</sup> J = 1.6 Hz (X v. ABX)
9.35	S	2H	-N <sup>+</sup> <u>H</u> ₂CH₃	

**MS, m/z (rel. Intensität):** 182 (3.2) M<sup>+•</sup>, 181 (36.2), 180 (49.1), 166 (6.8), 151 (100.0), 150 (70.6), 135 (12.0), 107 (24.5), 79 (32.6), 77 (28.2), 64 (61.3), 51 (46.0)

#### Elementaranalyse:

$C_{10}H_{16}CINO_2$ (217.69)	ber.:	%C 55.17	%H 7.41	%N 6.43
	gef.:	%C 55.11	%H 7.47	%N 6.27

3,4-Dimethoxyanilin (23)

Bezugsquelle: Aldrich

**Schmp.:** 89 °C

**R**<sub>f</sub>-Wert: 0.40 (FM 1)



MS, m/z (rel. Intensität):		154 M <sup>+•</sup> +1 (7.8), 153 M <sup>+•</sup> (94.3), 138 (100.0), 110 (87.6), 95 (46.1), 80 (29.1), 67 (46.6), 52 (44.1)					0.0), 110 (44.1)
Elementaranalyse:							
C <sub>8</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>2</sub> (153.18)	ber.:	%C	62.73	%H	7.24	%N	9.14
	gef.:	%C	62.86	%H	7.39	%N	9.02
3,4,5-Trimethoxyanilir	า (24)						
					O 	Ме	
Bezugsquelle: Aldrich				MeC			
Schmp.: 114 °C				MeO		NH.	
<b>R<sub>f</sub>-Wert:</b> 0.37 (FM 1)						2	
<b>MS, m/z (rel. Intensität):</b> 184 M <sup>+•</sup> +1 (4.6), 183 M <sup>+•</sup> (46.3), 168 (100.0), 140 (28.2), 125 (13.1), 110 (28.8), 68 (12.2), 54 (18.9)							
Elementaranalyse:							
C <sub>9</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>3</sub> (183.21)	ber.:	%C	59.00	%H	7.15	%N	7.65

3,4-Methylenoxyanilin (25)



gef.: %C 58.87 %H 7.28 %N 7.53

Bezugsquelle: Aldrich

**R<sub>f</sub> (DC):** 0.50 (FM 1)

## 3,4-Methylenoxyanilin-Hydrochlorid (25-HCl)



Darstellung:	AAV 2 mit <b>25</b>	
Ausbeute:	79 % d. Th.	
R <sub>f</sub> -Wert:	0.50	FM 1
Schmp.:	203 °C (Lit. <sup>98</sup> 198 °C)	(EtOH)

**MS, m/z (rel. Intensität):** 138 M<sup>+•</sup> (8.4), 137 (100.0), 108 (4.8), 79 (54.9), 68 (12.8), 53 (30.2), 52 (69.5)

### Elementaranalyse:

C <sub>7</sub> H <sub>8</sub> CINO <sub>2</sub> (173.60)	ber.:	%C	48.43	%H	4.65	%N	8.07
	gef.:	%C	48.46	%H	4.62	%N	7.96

N,N-Dimethyl-3,4,5-trimethoxyanilin-HCI (26-HCI)



<sup>98</sup> A. Sonn, F. Benirschke, Chem. Ber., **1921**, *54*, 1730 - 1738

### Darstellung:

1.0 g **24** (5.5 mmol) - in 5.0 ml trockenem DMF - wird langsam unter Rühren 1.5 g Dimethylsulfat (11.9 mmol) zugegeben und 12 h weiter bei RT gerührt. Anschließend versetzt man das Reaktionsgemisch unter Eiskühlung mit 100 ml Wasser und rührt 2 h. Danach wird das Gemisch mit 10 %-iger Natronlauge auf pH 12 eingestellt und mit Ether extrahiert. Die vereinigten Etherphasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockene eingeengt.

Rohausbeute: gelbes Öl

Aufreinigung durch SC

Elutionsmittel: Toluol / Triethylamin 95 : 5 (FM 6)

Bildung des Hydrochlorids gemäß AAV 2

Umkristallisation aus Ethanol

Ausbeute:	26 % d. Th.				
R <sub>f</sub> -Wert:	0.61	FM 1			
Schmp.:	168 °C	(EtOH)			

IR-Spektrum, KBr, [cm<sup>-1</sup>] 3438 (s, br), 2945 (s), 2546 (m), 2449 (m), 1614 (vs), 1509 (vs), 1463 (s), 1402 (s), 1336 (s), 1246 (vs), 1125 (vs), 998 (m), 833 (m)

### <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) [ppm]:

3.08	S	6H	-N <sup>+</sup> H(C <u>H</u> <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	
3.65	S	3H	-OCH <sub>3</sub>	
3.81	S	6H	2x -OCH <sub>3</sub>	
4.0 – 4.7	s, br	1H	-N <sup>+</sup> <u>H</u> (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	(aust. mit D <sub>2</sub> O)
7.03	s, br	2H	H-2, H-6	(durch D <sub>2</sub> O schmaler)

CI

**MS, m/z (rel. Intensität):** 212 M<sup>+•</sup> (7.3), 211 (57.0), 197 (13.1), 196 (100.0), 168 (15.1), 138 (13.9), 124 (10.9), 82 (11.0)

Elementaranalyse:							
C <sub>11</sub> H <sub>18</sub> CINO <sub>3</sub> (247.72)	ber.:	%C	53.33	%H	7.32	%N	5.65
	gef.:	%C	53.05	%H	7.41	%N	5.54

6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-HCI (27-HCI)

Bezugsquelle: Aldrich

**Schmp.:** 252 °C

**R**<sub>f</sub>-Wert: 0.16 (FM 1)

**MS, m/z (rel. Intensität):** 194 M<sup>+•</sup> (6.9), 193 (55.9), 192 (91.2), 176 (30.5), 164 (100.0), 149 (17.5), 121 (28.6), 91 (14.0), 77 (24.0), 65 (16.3), 51 (23.7)

MeO

MeO

### Elementaranalyse:

$C_{11}H_{16}CINO_2$ (229.71)	ber.:	%C	57.52	%H	7.02	%N	6.10
	gef.:	%C	57.55	%H	7.26	%N	5.97

### 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethylamin (28)



# 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethylamin-HCI (28-HCI)

					QМе			
				MeO		$Cl^-$		
				Į		// // N	↓ ₊,Η	
						Н		
Darstellung:		AAV 2 a	ius <b>28</b>					
Ausbeute:		93 % d.	Th.					
R <sub>f</sub> -Wert:		0.11			FM 1			
Schmp.:		149 °C (	(Lit. <sup>99</sup> 15	1 °C)	(EtOH)			
MS, m/z (rel. Intensität)	):	182 M <sup>+•</sup>	' (1.3), 1	81 (8.2),	152 (10	0.0), 15	1 (57.6)	,
		137 (21	.4), 107	' (15.3),	91 (10.3)	), 77 (1	1.4), 65	5
		(15.3), 5	51 (15.3)					
Elementaranalyse:								
C <sub>10</sub> H <sub>16</sub> CINO <sub>2</sub> (217.69)	ber.	: %C	55.17	%H	7.41	%N	6.43	
	gef.	: %C	55.16	%H	7.62	%N	6.27	

<sup>&</sup>lt;u>165</u>

<sup>&</sup>lt;sup>99</sup> J.S. Buck, *J. Am. Chem. Soc.*, **1933**, *55*, 2593 - 2597

# 7.5.2 Hydrierte Benzazepin-Derivate (Kapitel 3.1.2)

# O-Allylisovanillin (36)

3-Allyloxy-4-methoxybenzaldehyd



#### Darstellung:

## Methode A nach de Koning<sup>23</sup>:

10.00 g Isovanillin (**20**) (65.7 mmol) - in 125 ml trockenem DMF gelöst - werden mit 22.70 g wasserfreiem Kaliumcarbonat (164.3 mmol) und 19.85 g Allylbromid (164.1 mmol) über Nacht bei RT gerührt. Es wird anschließend abgesaugt, der Filterrückstand mit DMF gewaschen und das Filtrat im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Man nimmt den öligen Rückstand in Ether auf, wäscht zweimal mit 2 N Natronlauge, danach mit Wasser und trocknet über Magnesiumsulfat.

### Methode B in Anlehnung an Caesar<sup>26</sup>:

10.00 g Isovanillin (**20**) (65.7 mmol) in 60 ml Methanol gelöst, werden mit 9.10 g wasserfreiem Kaliumcarbonat (65.8 mmol) und 9.54 g Allylbromid (78.9 mmol) 2 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Erkalten wird abgesaugt, der Filterrückstand mit Methanol gewaschen und das Filtrat im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Man nimmt den öligen Rückstand in Ether auf, wäscht zweimal mit 2 N Natronlauge, danach mit Wasser, trocknet über Magnesiumsulfat und engt zur Trockene ein.

Ausbeute:	99 % d. Th. (M	leth. A), 98% d. Th. (Meth. B)
	(gelbes Öl)	
R <sub>f</sub> -Wert:	0.41	FM 2
	0.47	FM 3

Die spektroskopischen Daten stimmen weitgehend mit der Literatur überein.

IR-Spektrum, CHCI <sub>3</sub> , [cm <sup>-1</sup> ]	3023 (s), 3018 (vs), 2841 (w), 1682 (vs), 1595			
	(vs), 1586 (vs), 1509 (vs), 1441 (s), 1435 (s),			
	1265 (vs), 1133 (vs), 1019 (vs)			

# <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) [ppm]:

3.88	S	3H	-OC <u>H</u> 3	
4.64	dt	2H	H-1'	<sup>3</sup> J = 5.3 Hz, <sup>4</sup> J = 1.6 Hz
5.28	ddd	1H	H-3' (Z)	<sup>3</sup> J = 10.7 Hz, <sup>2</sup> J = 3.6 Hz,
				<sup>4</sup> J = 1.6 Hz
5.41	ddd	1H	H-3' (E)	<sup>3</sup> J = 17.2 Hz, <sup>2</sup> J = 3.6 Hz,
				<sup>4</sup> J = 1.6 Hz
6.06	ddt	1H	H-2'	<sup>3</sup> J = 17.2 Hz, <sup>3</sup> J = 10.7 Hz,
				<sup>3</sup> J = 5.3 Hz
7.19	d	1H	H-5	<sup>3</sup> J = 8.4 Hz
7.40	d	1H	H-2	<sup>4</sup> J = 1.8 Hz
7.57	dd	1H	H-6	<sup>3</sup> J = 8.4 Hz, <sup>4</sup> J = 1.8 Hz
9.83	S	1H	-C <u>H</u> O	

MS, m/z (rel. Intensität):	193 M <sup>+•</sup> +1 (9.2), 192 M <sup>+•</sup> (56.1), 177 (5.8), 151
	(100.0), 121 (12.5), 95 (70.4), 77 (46.3), 41 (72.4)

#### Elementaranalyse:

C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> O <sub>3</sub> (192.22)	ber.:	%C	68.74	%Н	6.29
	gef.:	%C	68.91	%Н	6.54

### 2-Allylisovanillin (37)

2-Allyl-3-hydroxy-4-methoxy-benzaldehyd



#### Darstellung:

10.38 g **36** (54.0 mmol) werden in 15 ml N,N-Dimethylanilin unter Rückfluss und Stickstoff-Einleitung 4,5 h erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird anschließend in 150 ml Ether aufgenommen und mit 2 N Kalilauge erschöpfend extrahiert. Die alkalischen Auszüge säuert man unter Eiskühlung an, nimmt das abgeschiedene Öl in Ether auf, wäscht mit Wasser und trocknet über Magnesiumsulfat.

Rohprodukt: bräunliches Öl

Aufreinigung durch SC

Elutionsmittel: Petrolether 60 - 80 / Ethylacetat 80 : 20 (FM 3)

Umkristallisation aus Ethylacetat / Petrolether 60 - 80

Ausbeute:	48 % d. Th. (gelbliche	-weiße Kristalle)
R <sub>f</sub> -Wert:	0.39	FM 2
	0.43	FM 3
Schmp.:	58 °C (Lit. 58 - 59 °C)	(EtOAc / PE)

Die spektroskopischen Daten stimmen weitgehend mit der Literatur überein.

IR-Spektrum, KBr, [cm⁻¹]	3364 (s, br), 1673 (vs),	1592 (s),	1493 (s),	1440
	(m), 1275 (s), 1247 (s),	1210 (s),	1196 (s),	1083
	(s), 799 (s)			

## <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) [ppm]:

3.79	dt	2H	H-1'	<sup>3</sup> J = 5.9 Hz, <sup>4</sup> J = 1.6 Hz
3.90	S	3H	-OC <u>H</u> 3	

Chemisch-experime	enteller Teil			169
4.87	ddd	1H	H-3' (E)	<sup>3</sup> J = 11.7 Hz, <sup>2</sup> J = 3.6 Hz,
				<sup>4</sup> J = 1.6 Hz
4.92 - 4.97	m	1H	H-3' (Z)	<sup>3</sup> J = 8,5 Hz
5.81 – 6.02	m	1H	H-2'	<sup>3</sup> J = 8,5 Hz
7.06	d	1H	H-5	
7.38	d	1H	H-6	
8.99	S	1H	-OH	(aust. mit D <sub>2</sub> O)
9.98	S	1H	-C <u>H</u> O	
MS, m/z (rel. In	tensität):	193 M⁺ (25.1), (38.0),	<sup>•</sup> +1 (5.7), 192 159 (23.7), 91 (30.1), 77 (	2 M <sup>+•</sup> (60.3), 177 (100.0), 175 149 (35.9), 131 (29.1), 103 (32.0), 51 (24.1)
Elementaranaly	/se:			

C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> O <sub>3</sub> (192.22)	ber.:	%C	68.74	%Н	6.29
	gef.:	%C	68.84	%Н	6.28

# 2-Allyl-3,4-dimethoxybenzaldehyd (38b)



### Darstellung:

#### Methode A aus 36:

12.50 g **36** (65.0 mmol) werden in 140 ml trockenem DMF unter Argon-Schutzatmosphäre und Rühren bei kräftigem Rückfluss 40 h erhitzt. Nach Abkühlen des Reaktionsgemisches werden 22.46 g wasserfreies Kaliumcarbonat (162.5 mmol) und 23.07 g Methyliodid (162.5 mmol) hinzugefügt und 18 h bei RT gerührt.

Das Reaktionsgemisch wird durch Filtration von den anorganischen Feststoffen befreit und zur Trockene eingeengt. Das braune Öl wird in 150 ml Ethylacetat aufgenommen, mit 10 %-iger Natronlauge gewaschen, danach mit Wasser und schließlich über Magnesiumsulfat getrocknet.

Rohprodukt: gelbes Öl

Aufreinigung durch SC

Elutionsmittel: Petrolether 60 - 80 / Ethylacetat 80 : 20 (FM 3)

# Methode B aus 37:

4.14 g **37** (21.5 mmol) und 7.44 g wasserfreies Kaliumcarbonat (53.8 mmol) werden in 40 ml trockenem DMF gelöst bzw. suspendiert. Nach Zugabe von 6.10 g Methyliodid (43.0 mmol) wird 12 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wird durch Filtration von den anorganischen Feststoffen befreit und zur Trockenen eingeengt. Das erhaltene Öl wird in 150 ml Ethylacetat aufgenommen, mit 10 %-iger Natronlauge gewaschen, danach mit Wasser und schließlich über Magnesiumsulfat getrocknet.

Rohausbeute: gelbes Öl

Ausbeute:	65 % d. Th. (N	leth. A aus <b>36</b> )
	98 % d. Th. (N	1eth. B aus <b>37</b> )
R <sub>f</sub> -Wert:	0.50	FM 2
	0.53	FM 3

Die spektroskopischen Daten stimmen weitgehend mit der Literatur überein.

IR-Spektrum, CHCl<sub>3</sub>, [cm<sup>-1</sup>] 3014 (vs), 2941 (m), 1682 (vs), 1588 (vs), 1570 (s), 1489 (vs), 1456 (vs), 1282 (vs), 1258 (vs), 1242 (s), 1086 (vs)

# <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) [ppm]:

3.72	S	3H	-OCH <sub>3</sub>	
3.81	dt	2H	H-1'	<sup>3</sup> J = 5.9 Hz, <sup>4</sup> J = 1.6 Hz
3.91	S	3H	-OCH <sub>3</sub>	
4.87	ddd	1H	H-3' (E)	<sup>3</sup> J(E) = 17.1 Hz,
				<sup>2</sup> J = 3.6 Hz, <sup>4</sup> J = 1.6 Hz
4.98	ddd	1H	H-3' (Z)	<sup>3</sup> J(Z) = 10.2 Hz,
				<sup>2</sup> J = 3.6 Hz, <sup>4</sup> J = 1.6 Hz
5.97	ddt	1H	H-2'	<sup>3</sup> J = 17.1 Hz, <sup>3</sup> J = 10.2 Hz,
				<sup>3</sup> J = 5.9 Hz
7.16	d	1H	H-5	<sup>3</sup> J = 8.7 Hz
7.67	d	1H	H-6	<sup>3</sup> J = 8.7 Hz
10.01	S	1H	-C <u>H</u> O	

**MS, m/z (rel. Intensität):** 207 M<sup>+•</sup>+1 (7.1), 206 M<sup>+•</sup> (53.9), 191 (100.0), 175 (30.4), 163 (21.7), 131 (22.9), 103 (30.7), 91 (34.5), 77 (20.6), 65 (20.1), 51 (17.9)

Summenformel:	$C_{12}H_{14}O_3$	(206.24)
---------------	-------------------	----------

N-Methyl-2-allyl-3,4-dimethoxybenzylamin (39b)



# Darstellung:

Eine Mischung aus 3.0 g **38b** (14.5 mmol), 8 ml Methanol und 6.25 ml 40%-ige Methylamin-Lösung (72.5 mmol) werden 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Im Vakuum engt man die Lösung weitgehend ein und löst den öligen Rückstand in 25 ml Ethanol. Anschließend fügt man unter Rühren und Eiskühlung 600 mg Natriumborhydrid (15.9 mmol) hinzu und lässt 12 h bei RT reagieren.

Nach vorsichtigem Verdünnen mit Wasser und Ansäuern mit 2 N Schwefelsäure auf pH 1 wird mit Ether extrahiert. Aus der sauren Wasserphase wird mittels 10 %-iger Natronlauge die Rohbase abgeschieden, in Ether aufgenommen und über Magensiumsulfat getrocknet.

Ausbeute:	80 % d. Th. (gelbliches Öl)		
R <sub>f</sub> -Wert:	0.57	FM 4	
IR-Spektrum, CHCl <sub>3</sub> , [cm <sup>-1</sup> ]	3327 (w, NH-\	√al.), 3013 (s, CH-\	

Spektrum, CHCl₃, [cm⁻¹]	3327 (w, NH-Val.), 3013 (s, CH-Val. arom. +
	unges.), 2939 (s, CH-Val. aliph.), 1602 (w),
	1579 (w, NH-Def.), 1489 (vs), 1453 (s), 1422
	(m), 1275 (vs), 1208 (vs), 1082 (s)

# <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) [ppm]:

1.50 – 2.20	s, br	1H	-N <u>H</u> CH₃	(aust. mit D <sub>2</sub> O)	
2.26	S	3H	-NHC <u>H</u> ₃		
3.43	dt	2H	H-1'	<sup>3</sup> J = 5.9 Hz, <sup>4</sup> J = 1.6 Hz	
3.52	S	2H	-C <u>H</u> ₂-NHCH₃		
3.68	S	3H	-OCH <sub>3</sub>		
3.77	S	3H	-OCH <sub>3</sub>		
4.86	ddd	1H	H-3' (E)	<sup>3</sup> J(E) = 17.1 Hz,	
				<sup>2</sup> J = 3.6 Hz, <sup>4</sup> J = 1.6 Hz	
4.95	ddd	1H	H-3' (Z)	<sup>3</sup> J(Z) = 10.2 Hz,	
				<sup>2</sup> J = 3.6 Hz, <sup>4</sup> J = 1.6 Hz	
Chemiso	<u>ch-experimer</u>	<u>iteller Teil</u>			173
---------	---------------------	---------------------	-----------------------------------	---	---
	5.92	ddt	1H	H-2'	<sup>3</sup> J = 17.1 Hz, <sup>3</sup> J = 10.2 Hz,
	6.93	AB	2H	H-5, H-6	<sup>3</sup> J = 5.9 Hz <sup>3</sup> J = 8.3 Hz
MS, m	/z (rel. Inte	ensität):	221 M 190 (1 115 (3	l <sup>+•</sup> (2.7), 220 (8 100.0), 178 (20 6.6), 91 (18.2), <sup>-</sup>	3.2), 206 (17.3), 191 (33.1), .6), 175 (53.5), 159 (50.7), 77 (12.2), 44 (52.5), 41 (8.3)
Summ	enformel:		C <sub>13</sub> H <sub>19</sub> N	NO2 (221.30)	

#### 3-[2,3-Dimethoxy-6-(methylaminomethyl)phenyl]-propan-1-ol (40b)



#### Darstellung:

2.53 g **39b** (11.4 mmol) und 230 mg n-Hexan werden in 5 ml trockenem Toluol gelöst. Unter Rühren werden über einen Zeitraum von 30 min 5.41 g Boran-Triethylamin-Komplex 97% (45.6 mmol) in 90 ml trockenem Toluol zugetropft, danach 7 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen werden der Reaktionslösung unter Eiskühlung 12.5 ml 6 N NaOH (75.0 mmol) zugegeben, danach über einen Zeitraum von 30 min 20.0 ml 30 %-ige Wasserstoffperoxid-Lösung (195.8 mmol) zugetropft und über Nacht bei RT gerührt. Man trennt die organische Phase ab und extrahiert die Reaktionslösung noch dreimal mit Ether. Die vereinigten organischen Phasen werden dreimal mit 1 %-iger Schwefelsäure extrahiert, mittels 10 %-iger Natronlauge daraus die Rohbase wieder freigesetzt und in Ether aufgenommen. Es wird über Magnesiumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit.

Ausbeute:	40 % d. Th. (gelbes Öl)		
R <sub>f</sub> -Wert:	0.42	FM 4	
Schmp.:			

IR-Spektrum, CHCl<sub>3</sub>, [cm<sup>-1</sup>] 3683 (m, OH-Val.), 3019 (vs), 2839 (w), 2399 (s), 1601 (w), 1522 (m), 1490 (s), 1421 (s, OH-Def.), 1216 (vs, br), 1022 (m), 929 (s)

## <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) [ppm]:

1.52 – 1.68	m	2H	-CH <sub>2</sub> -C <u>H</u> <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	
2.27	S	3H	-NHC <u>H</u> ₃	
2.62	t	2H	-C <u>H</u> 2-CH2-CH2-	<sup>3</sup> J = 7.7 Hz
3.37	t	2H	-CH <sub>2</sub> -C <u>H</u> 2-OH	<sup>3</sup> J = 6.3 Hz
3.30 - 3.80	s, br	2H	-N <u>H</u> CH <sub>3</sub> , -O <u>H</u>	(aust. mit D <sub>2</sub> O)
3.54	S	2H	-C <u>H</u> 2-NHCH3	
3.69	S	3H	-OCH <sub>3</sub>	
3.76	S	3H	-OCH <sub>3</sub>	
6.90	AB	2H	H-5, H-6	<sup>3</sup> J = 8.5 Hz

**MS, m/z (rel. Intensität):** 239 M<sup>+•</sup> (10.4), 220 (21.9), 208 (93.0), 206 (30.7), 175 (29.5), 164 (57.7), 152 (42.7), 149 (42.5), 105 (23.8), 90 (30.0), 77 (26.1), 66 (32.9), 55 (100.0)

**Summenformel:**  $C_{13}H_{21}NO_3$  (239.32)

#### 6,7-Dimethoxy-2-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-2-benzazepin (13)



#### Darstellung:

1.09 g **40b** (4.6 mmol) - in 3 ml absolutem Chloroform gelöst – werden unter Rühren zu 2.42 ml frisch destilliertem Thionylchlorid (33.3 mmol) getropft. Nach 5 h fügt man 2.4 ml Ethanol zu, erhitzt weitere 2 h zum Sieden, engt im Vakuum zur Trockene ein und löst den Rückstand in 50 ml Methanol-Wasser-Gemisch [50:50]. Die Lösung wird unter starkem Rühren bei 90 °C in 180 ml 0.2 N Natronlauge eingetropft und die Mischung 5 h bei dieser Temperatur gehalten. Man extrahiert die Reaktionslösung dreimal mit Chloroform. Die vereinigten Chloroformauszüge werden dreimal mit 1 %-iger Schwefelsäure extrahiert, mittels 10 %-iger Natronlauge daraus die Rohbase wieder freigesetzt und in Ether aufgenommen. Es wird über Magnesiumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit.

Ausbeute:	55 % d. Th. (z	ähes, gelbes Öl)
R <sub>f</sub> -Wert:	0.65	FM 4
	0.61	FM 5

## <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) [ppm]:

1.5 – 1.7	quint	2H	H-4	
2.12	S	3H	-NHCH <sub>3</sub>	
2.8 – 2.9	m	4H	H-3, H-5	
3.61	S	3H	-OCH <sub>3</sub>	
3.64	S	2H	H-1	
3.75	S	3H	-OCH <sub>3</sub>	
6.78	AB	2H	H-8, H-9	<sup>3</sup> J = 8.1 Hz

MS, m/z (rel. Intensität): 221 M<sup>+•</sup> (100.0), 220 (50.7), 206 (21.5), 190 (38.9), 178 (68.4), 163 (17.4), 147 (13.2), 131 (17.3), 103 (37.0), 91 (41.7), 77 (48.1), 65 (55.6), 52 (52.6)

**Summenformel:** C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub> (221.30)

#### 6,7-Dimethoxy-2-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-2-benzazepin-HCI (13-HCI)



1283 (vs), 1232 (m), 1094 (s), 998 (m), 799 (m)

Darstellung:	AAV 2 aus 13				
Ausbeute:	69 % d. Th. (weiße Kristalle)				
R <sub>f</sub> -Wert:	0.65	FM 4			
	0.61	FM 5			
Schmp.:	209 - 210 °C	(Aceton / Petrolether 60 - 80)			
IR-Spektrum, KBr, [cm <sup>-1</sup> ]	3441 (w, br), 2937 (s), 2689 (m, br, N+H-Val.),				
	1603 (m), 1496 (vs), 1459 (s), 1422 (s), 1404				

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl₃) [ppm]:

1.8	"q"	1H	H-4 <sub>ax</sub>	
2.2	m	1H	H-4 <sub>eq</sub>	
2.51	d	3H	-N <sup>+</sup> H(CH <sub>3</sub> )	<sup>3</sup> J = 4.2 Hz, s mit D <sub>2</sub> O
2.66	"t"	1H	H-5 <sub>ax</sub>	
3.35	"d"	1H	H-5 <sub>eq</sub>	

3.4 – 3.6	m	2H	H-3 <sub>ax</sub> , H-3 <sub>eq</sub>	
3.79	S	ЗH	$-OCH_3$	
3.89	S	ЗH	$-OCH_3$	
4.15	"d"	1H	H-1 <sub>eq</sub>	$^{2}$ J = 14.4 Hz, d mit D <sub>2</sub> O
4.52	d	1H	H-1 <sub>ax</sub>	<sup>2</sup> J = 14.4 Hz
6.88	AB	2H	H-8, H-9	<sup>3</sup> J = 8.3 Hz
12.78	s, br	1H	-N <sup>+</sup> H(CH <sub>3</sub> )	(aust. mit D <sub>2</sub> O)

Nach dem D<sub>2</sub>O-Austausch verbreitern sich alle Signale der aliphatischen Protonen sehr stark, so dass keine Differenzierung mehr möglich ist.

# <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> + <u>D<sub>2</sub>O</u>, 80 °C) [ppm]:

1.89	quint	2H	H-4	
2.62	S	3H	-N⁺H(C <u>H</u> ₃)	
3.02	t	2H	H-5	
3.51	t	2H	H-3	
3.68	S	3H	-OCH <sub>3</sub>	
3.81	S	3H	-OCH <sub>3</sub>	
4.34	S	2H	H-1	
7.00	AB	2H	H arom.	<sup>3</sup> J = 8.4 Hz
10.63	s, br	1H	-N⁺H(CH₃)-	(vor D <sub>2</sub> O-Aust. bei 25 °C)

**MS**, m/z (rel. Intensität): 222 M<sup>+•</sup> (12.1), 221 (94.1), 220 (100.0), 192 (11.9), 190 (43.8), 178 (60.9) 177 (18.1), 163 (16.7), 147 (14.5), 135 (14.5), 107 (18.5), 103 (24.2), 91 (31.5), 77 (27.1)

#### Elementaranalyse:

$C_{13}H_{20}CINO_2$	(257.76)	ber.:	%C	60.58	%Н	7.82	%N	5.43
		gef.:	%C	60.58	%Н	7.59	%N	5.21

# O-Crotylisovanillin (44)



#### Darstellung:

## Methode A nach de Koning:

10.00 g Isovanillin (**20**) (65.7 mmol) - in 125 ml trockenem DMF gelöst - werden mit 22.70 g wasserfreiem Kaliumcarbonat (164.3 mmol) und 26.09 g Crotylbromid 85 % (überwiegend trans, 164.3 mmol) über Nacht bei RT gerührt. Es wird anschließend abgesaugt, der Filterrückstand mit DMF gewaschen und das Filtrat im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Man nimmt den öligen Rückstand in Ether auf, wäscht zweimal mit 2 N Natronlauge, danach mit Wasser und trocknet über Magnesiumsulfat.

# Methode B in Anlehnung an Caesar:

10.00 g Isovanillin (**20**) (65.7 mmol) - in 60 ml Methanol gelöst - werden mit 9.08 g wasserfreiem Kaliumcarbonat (65.7 mmol) und 12.52 g Crotylbromid 85 % (überwiegend trans, 78.8 mmol) 6 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Erkalten wird abgesaugt, der Filterrückstand mit Methanol gewaschen und das Filtrat im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Man nimmt den öligen Rückstand in Ether auf, wäscht zweimal mit 2 N Natronlauge, danach mit Wasser, trocknet über Magnesiumsulfat und engt zur Trockene ein.

Ausbeute:	90 % d. Th. (Me	eth. A), 62 % d. Th. (Meth. B)
	(gelbes Öl)	
R <sub>f</sub> -Wert:	0.44	FM 2
	0.54	FM 3

Die spektroskopischen Daten stimmen weitgehend mit der Literatur überein.

IR-Spektrum, CHCl<sub>3</sub>, [cm<sup>-1</sup>] 3025 (s), 2841 (w), 1686 (vs), 1586 (vs), 1509 (vs), 1441 (vs), 1434 (vs), 1263 (vs), 1238 (vs), 1228 (vs), 1162 (s), 1133 (vs), 1007 (s), 808 (m)

# <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) [ppm]:

1.72	d	3H	H-4'	<sup>3</sup> J = 5.9 Hz
3.87	S	3H	4-OCH <sub>3</sub>	
4.54	"d"	1.7H	H-1' (E-Isomer)	<sup>3</sup> J = 5.7 Hz
4.68	"d"	0.3H	H-1' (Z-Isomer)	<sup>3</sup> J = 5.4 Hz
5.61 – 5.99	m	2H	H-2', H-3'	
7.18	d	1H	H-5	<sup>3</sup> J = 8.3 Hz
7.39	d	0.8H	H-2	<sup>4</sup> J = 1.8 Hz (E-Isomer)
7.42	d	0.2H	H-2	<sup>4</sup> J = 1.8 Hz (Z-Isomer)
7.55	dd	1H	H-6	<sup>3</sup> J = 8.3 Hz, <sup>4</sup> J = 1.8 Hz
9.83	S	1H	-CHO	

**MS, m/z (rel. Intensität):** 206 M<sup>+•</sup> (6.7), 177 (2.4), 153 (11.6), 152 (100.0), 151 (73.8), 123 (8.2), 95 (11.8), 79 (10.6), 55 (80.1)

**Summenformel:**  $C_{12}H_{14}O_3$  (206.24)

#### 3,4-Dimethoxy-2-(1-methylprop-2-enyl)-benzaldehyd (46)



# Darstellung:

8.83 g **44** (42.8 mmol) werden in 90 ml trockenem DMF unter Argon-Schutzatmosphäre und Rühren bei kräftigem Rückfluss 40 h erhitzt. Nach Abkühlen des Reaktionsgemisches werden 14.79 g wasserfreies Kaliumcarbonat (107.0 mmol) und 15.19 g Methyliodid (107.0 mmol) hinzugefügt und weitere 18 h bei RT gerührt.

Das Reaktionsgemisch wird durch Filtration von den anorganischen Feststoffen befreit und zur Trockenen eingeengt. Das braune Öl wird in 150 ml Ethylacetat aufgenommen, mit 10 %-iger Natronlauge gewaschen, danach mit Wasser und schließlich über Magnesiumsulfat getrocknet.

Rohprodukt: gelbbraunes Öl

Aufreinigung durch SC

Elutionsmittel: Petrolether 60 - 80 / Ethylacetat 80 : 20 (FM 3)

Ausbeute:	52 % d. Th. (g	elbes Öl)
R <sub>f</sub> -Wert:	0.52	FM 2
	0.61	FM 3

IR-Spektrum, CHCl₃, [cm <sup>-1</sup> ]	3683 (w), 3020 (vs), 2971 (m), 1678 (vs), 1585
	(vs), 1486 (vs), 1452 (s), 1289 (vs), 1216 (vs,
	br), 928 (s)

# <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) [ppm]:

1.51	d	3H	-CH(C <u>H</u> 3)-	<sup>3</sup> J = 7.2 Hz
3.81	S	3H	-OCH <sub>3</sub>	
3.94	S	3H	-OCH3	
4.51 – 4.63	m	1H	-C <u>H</u> (CH <sub>3</sub> )-	
4.97 – 5.13	m	2H	-CH=C <u>H</u> 2	
6.25	ddd	1H	-C <u>H</u> =CH <sub>2</sub>	<sup>3</sup> J = 17.2 Hz, <sup>3</sup> J = 10.6 Hz,
				<sup>3</sup> J = 4.7 Hz

Chemisch-e	xperimente	ller Teil						181
6.9	91	d	1H	H-5	:	<sup>3</sup> J = 8.6	6 Hz	
7.	72	d	1H	H-6		$^{3}J = 8.6$	6 Hz	
10.2	27	S	1H	-CHO				
<b>MS, m/z (rel. Intensität):</b> 220 M <sup>+•</sup> (25.8), 206 (21.0), 205 (100.0), 19 (32.0), 177 (31.4), 161 (29.1), 145 (15.9), 17 (21.7), 91 (33.2), 65 (34.4), 55 (39.5), 51 (66.7)						191 115 7)		
Elementa	ranalyse	:						
$C_{13}H_{16}O_{3}$	(220.27)	)	ber.:	%C	70.89	%H	7.32	
			gef.:	%C	70.71	%Н	7.30	

N-Methyl-3,4-dimethoxy-2-(1-methylprop-2-enyl)benzylamin (47)



#### Darstellung:

Eine Mischung aus 4.0 g 46 (18.2 mmol), 10 ml Methanol und 7.85 ml 40%-ige Methylamin-Lösung (91.0 mmol) werden 12 h bei RT gerührt. Im Vakuum engt man die Lösung weitgehend ein und löst den öligen Rückstand in 25 ml Ethanol. Anschließend fügt man unter Rühren und Eiskühlung 760 mg Natriumborhydrid (20.1 mmol) hinzu und lässt 12 h reagieren.

Nach vorsichtigem Verdünnen mit Wasser und Ansäuern mit 2 N Schwefelsäure auf pH 1 wird mit Ether extrahiert. Aus der sauren Wasserphase wird mittels 10 %-iger Natronlauge die Rohbase abgeschieden, in Ether aufgenommen und über Magensiumsulfat getrocknet.

+ unges.),

Ausbeute:	77 % d. Th. (gelbliches Öl)				
R <sub>f</sub> -Wert:	0.60	FM 4			
IR-Spektrum, CHCl₃, [cm⁻¹]	3683 (w), 3019 (vs	, CH-Val. arom.			

2938 (s, CH-Val. aliph.), 2838 (m), 1486 (s), 1420 (s), 1271 (s), 1216 (vs, br), 1017 (m, br), 928 (s)

# <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) [ppm]:

1.25 – 1.55	s, br	1H	-N <u>H</u> CH₃	(aust. mit D <sub>2</sub> O)
1.44	d	3H	-CH(C <u>H</u> 3)-CH=	<sup>4</sup> J = 7.2 Hz
2.45	S	3H	-NHC <u>H</u> ₃	
3.68	S	2H	-C <u>H</u> 2-NHCH3	
3.80	S	3H	-OCH <sub>3</sub>	
3.84	S	3H	-OCH <sub>3</sub>	
3.90 - 4.01	m	1H	-C <u>H</u> (CH <sub>3</sub> )-CH=	
4.95 - 5.08	m	2H	-CH=C <u>H</u> 2	
6.22	ddd	1H	-CH <sub>2</sub> -C <u>H</u> =CH <sub>2</sub>	<sup>3</sup> J = 17.7 Hz, <sup>3</sup> J = 10.1 Hz,
				<sup>3</sup> J = 5.8 Hz
6.76	d	1H	H arom.	<sup>3</sup> J = 8.4 Hz
7.01	d	1H	H arom.	<sup>3</sup> J = 8.4 Hz
MS, m/z (rel.	Intensität):	235 M <sup>+•</sup> (3.9), 234 (9.4), 220 (25.4), 218 (2 204 (84.2), 190 (46.1), 189 (89.7), 174 (57.7) (51.7), 158 (44.6), 145 (32.5), 129 (55.6 (68.6), 50 (100.0)		

**Summenformel:**  $C_{14}H_{21}NO_2$  (235.33)



# 3-[2,3-Dimethoxy-6-(methylaminomethyl)phenyl]-butan-1-ol (48)

#### Darstellung:

3.00 g **47** (12.7 mmol) und 260 mg n-Hexan werden in 6 ml trockenem Toluol gelöst. Unter Rühren werden über einen Zeitraum von 30 min 6.02 g Boran-Triethylamin-Komplex 97% (50.8 mmol) in 100 ml trockenem Toluol zugetropft, danach 7 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen werden der Reaktionslösung unter Eiskühlung 14.0 ml 6 N NaOH (84.0 mmol) zugegeben, danach über einen Zeitraum von 30 min 22.2 ml 30 %-ige Wasserstoffperoxid-Lösung (217.2 mmol) zugetropft und über Nacht bei RT gerührt. Man trennt die organische Phase ab und extrahiert die Reaktionslösung noch dreimal mit Ether. Die vereinigten organischen Phasen werden dreimal mit 1 %-iger Schwefelsäure extrahiert, mittels 10 %-iger Natronlauge daraus die Rohbase wieder freigesetzt und in Ether aufgenommen. Es wird über Magnesiumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit.

Ausbeute:	53 % d. Th. (gelbes Ċ	ÖI)
R <sub>f</sub> -Wert:	0.47	FM 4

IR-Spektrum, CHCl<sub>3</sub>, [cm<sup>-1</sup>] 3682 (w, OH-Val.), 3019 (vs), 2839 (m), 1599 (w), 1521 (s), 1486 (s), 1420 (s, OH-Def.), 1216 (vs, br), 1030 (s), 929 (s)

# <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) [ppm]:

	-CH(C <u>H</u> 3)-CH <sub>2</sub> -	3H	d	1.34
	-CH(CH <sub>3</sub> )-C <u>H</u> <sub>2</sub> -	1H	"ddt"	1.81
<sup>2</sup> J = 12.3 Hz, <sup>3</sup> J = 1.6 Hz	-CH(CH <sub>3</sub> )-C <u>H</u> <sub>2</sub> -	1H	"ddt"	2.27

	2.45	S	3H	-CH <sub>2</sub> -NHC <u>H</u> 3	
	3.09	"dt"	1H	-C <u>H</u> (CH <sub>3</sub> )-CH <sub>2</sub> -	<sup>3</sup> J = 12.3 Hz, <sup>3</sup> J = 1.6 Hz
3.22 – 3	3.50	m	2H	-С <u>Н</u> 2-ОН	
	3.40	d	1H	-C <u>H</u> 2-NHCH3	<sup>2</sup> J = 11.8 Hz
	3.83	S	3H	-OCH <sub>3</sub>	
	3.85	S	3H	-OCH <sub>3</sub>	
3.84 – 3	3.91	"d"	1H	-C <u>H</u> 2-NHCH3	teilw. unter OCH <sub>3</sub> -Signal
(	6.80	AB	2H	H-5, H-6	<sup>3</sup> J = 8.4 Hz

Bem.: Signal der NH- und OH-Gruppe nicht sichtbar!

MS, m/z (rel. Intensität):	253 M <sup>+•</sup> (4.3), 234 (8.4), 222 (45.9), 220 (20.5),
	218 (44.4), 204 (34.6), 191 (40.5), 189 (46.0), 174
	(25.2), 164 (33.3), 151 (50.3), 50 (100.0)

Elementaranal	yse:
---------------	------

C14H23NO3	(253.34)	ber.:	%C	66.37	%Н	9.15	%N	5.53
		gef.:	%C	66.17	%Н	9.27	%N	5.30

6,7-Dimethoxy-2,5-dimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-2-benzazepin (29)



#### Darstellung:

1.50 g **48** (5.9 mmol) - in 4 ml absolutem Chloroform gelöst – werden unter Rühren zu 3.12 ml frisch destilliertem Thionylchlorid (43.0 mmol) getropft. Nach 5 h fügt man 3.12 ml Ethanol zu, erhitzt 2 h zum Sieden, engt im Vakuum zur Trockene ein und löst den Rückstand in 65 ml Methanol-Wasser-Gemisch [50:50]. Die Lösung wird unter starkem Rühren bei 90 °C in 235 ml 0.2 N Natronlauge eingetropft und die Mischung weitere 5 h bei dieser Temperatur gehalten. Man extrahiert die Reaktionslösung dreimal mit Chloroform. Die vereinigten Chloroformauszüge werden dreimal mit 1 %-iger Schwefelsäure extrahiert, mittels 10 %-iger Natronlauge daraus die Rohbase wieder freigesetzt und in Ether aufgenommen. Es wird über Magnesiumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit.

Ausbeute:	48 % d. Th. (za	ähes, gelbes Öl)
R <sub>f</sub> -Wert:	0.68	FM 4
	0.63	FM 5

IR-Spektrum, CHCl<sub>3</sub>, [cm<sup>-1</sup>] 3683 (w), 3019 (vs), 2935 (s), 1599 (w), 1487 (s), 1420 (s), 1283 (s), 1216 (vs, br) 1051 (s), 929 (s)

### <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCI<sub>3</sub>) [ppm]:

1.32	d	3H	5-CH <sub>3</sub>	<sup>3</sup> J = 7.5 Hz
1.7	"d"	1H	H-4 <sub>eq</sub>	
2.1	"t"	1H	H-4 <sub>ax</sub>	
2.32	S	3H	-NHCH <sub>3</sub>	
2.8	"d"	1H	H-3 <sub>eq</sub>	
3.10	"t"	1H	H-3 <sub>ax</sub>	
3.49	dd	1H	H-1 <sub>eq</sub>	<sup>2</sup> J = 14.5 Hz, <sup>3</sup> J = 1.2 Hz
3.7	m	1H	H-3	
3.78	S	3H	-OCH <sub>3</sub>	
3.84	S	3H	-OCH <sub>3</sub>	
4.09	d	1H	H-1 <sub>ax</sub>	<sup>2</sup> J = 14.5 Hz
6.72	AB	2H	H-8, H-9	<sup>3</sup> J = 8.3 Hz

1.32	d	3H	5-CH <sub>3</sub>	<sup>3</sup> J = 7.5 Hz
1.6	"d"	1H	H-4 <sub>eq</sub>	
1.95	"t"	1H	H-4 <sub>ax</sub>	
2.16	S	3H	-NHCH <sub>3</sub>	
2.6	"d"	1H	H-3 <sub>eq</sub>	
3.0	"t"	1H	H-3 <sub>ax</sub>	
3.44	d	1H	H-1 <sub>eq</sub>	<sup>2</sup> J = 14.5 Hz
3.66	S	3H	-OCH <sub>3</sub>	
3.7	"q"	1H	H-5	
3.75	S	ЗH	$-OCH_3$	
3.93	d	1H	H-1 <sub>ax</sub>	<sup>2</sup> J = 14.5 Hz
6.76	AB	2H	H-8, H-9	<sup>3</sup> J = 8.3 Hz

# <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) [ppm]:

MS, m/z (rel. Intensität): 235 M<sup>+•</sup> (63.8), 234 (59.3), 220 (37.0), 204 (35.9), 192 (99.3), 191 (44.8), 190 (40.3), 177 (40.6), 160 (37.5), 151 (41.2), 117 (30.0), 95 (41.3), 77 (76.5), 65 (82.6), 54 (92.6), 50 (100.0)

#### **Elementaranalyse:**

C14H21NO2	(235.33)	ber.:	%C	71.46	%H	8.99	%N	5.95
		gef.:	%C	71.35	%H	9.04	%N	5.98

# 6,7-Dimethoxy-2,5-dimethyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-2-benzazepin-HCI (29-HCI)

		MeO N H H
Darstellung:	AAV 2 aus <b>29</b>	
Ausbeute:	92 % d. Th.	
R <sub>f</sub> -Wert:	0.68	FM 4
	0.63	FM 5
Schmp.:	197 - 198 °C	(Aceton / Petrolether 60 - 80)
IR-Spektrum, KBr, [cm <sup>-1</sup> ]	3444 (s), 3393 2574 (s), 2071 1298 (vs), 1282 811 (s)	(s), 2959 (s), 2834 (s), 2634 (s), (w), 1600 (s), 1493 (s), 1457 (s), (vs), 1059 (vs), 1038 (vs), 826 (s),

# <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> + <u>D<sub>2</sub>O</u>, 100 °C) [ppm]:

1.31	d	3H	5-CH <sub>3</sub>
1.9	m	1H	H-4 <sub>eq</sub>
2.2	m	1H	H-4 <sub>ax</sub>
2.67	S	3H	-N⁺H(C <u>H</u> ₃)
3.5	"t"	1H	H-3 <sub>ax</sub>
3.65 – 3.85	m	2H	H-3 <sub>eq</sub> , H-5 <sub>eq</sub>
3.73	S	3H	-OCH <sub>3</sub>
3.83	S	3H	-OCH <sub>3</sub>
4.08	d	1H	H-1 <sub>eq</sub>

4.55	d	1H	H-1 <sub>ax</sub>	
6.95	AB	2H	H-8, H-9	
10.43	s, br	0.5H	-N <sup>+</sup> <u>H</u> (CH <sub>3</sub> )-	(vor D <sub>2</sub> O-Aust. bei 25 °C)
11.62	s, br	0.5H	-N <sup>+</sup> <u>H</u> (CH <sub>3</sub> )-	(vor D <sub>2</sub> O-Aust. bei 25 °C)

MS, m/z (rel. Intensität): 236 M<sup>+•</sup> (5.9), 235 (42.3), 234 (33.4), 220 (19.4), 204 (22.7), 192 (67.8), 177 (26.7), 161 (20.0), 151 (25.7), 146 (15.5), 131 (15.1), 117 (18.4), 91 (47.4), 77 (80.5), 55 (100.0)

#### Elementaranalyse:

$C_{14}H_{22}CINO_2$	(271.79)	ber.:	%C	61.87	%H	8.16	%N	5.15
		gef.:	%C	61.63	%H	8.28	%N	5.26

#### 7.5.3 Derivate des "Pummerer-Ketons" (Kapitel 3.1.3)

8,9b-Dimethyl-4a,9b-dihydro-4*H*-dibenzofuran-3-on (70)



#### **Darstellung:** In Anlehnung an Majumder<sup>44</sup>

90.09 g (0.85 mol) Natriumcarbonat werden in 700 ml gelöst und 5 min mit Argon begast. 10.82 g p-Kresol (**68**, 0.1 mol) werden der begasten Lösung zugegeben und lösen sich nach einiger Zeit, evtl. durch sanftes Erwärmen. Die Lösung wird auf 0 °C abgekühlt. 46.10 g Kaliumhexacyanoferrat(III) (0.14 mol) werden in 700 ml Wasser gelöst und während 30 min langsam zugetropft, die Lösung kräftig gerührt und auf 0 °C gehalten. Nach beendeter Zugabe wird eine 1 h gerührt und danach die die hellgelbe Fällung abgesaugt und getrocknet. Das gelbbraune Rohprodukt wird in Ether gelöst und über eine neutrale Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Säule (Fluka 06300) gereinigt (FM Ether).

Ausbeute:	23 % d. Th. (weiße Kristalle)		
R <sub>f</sub> -Wert:	0.63	FM 1	
	0.44	FM 7	
	0.24	FM 10	
Schmp.:	124 °C (Lit. <sup>40</sup> 124 °C)		
IR-Spektrum, KBr, [cm <sup>-1</sup> ]	3053 (s), 2966 (s), 28 br), 1615 (s), 1492 (vs (s), 1235 (vs), 1163 (vs), 810 (vs)	394 (s), 1842 (w), 1670 (vs, s), 1480 (vs), 1379 (s), 1333 (s), 1127 (s), 1038 (s), 998	

Die spektroskopischen Daten entsprechen weitgehend der Literatur<sup>62,63</sup>.

<sup>1</sup> H-NMR (200 MHz	, CDCl₃) [ppm]:
-----------------------------	-----------------

1.57	S	3H	$9b-CH_3$	
2.32	S	3H	8-CH <sub>3</sub>	
2.79	dd	1H	H-4 <sub>ax</sub>	<sup>2</sup> J = 17.5 Hz, <sup>3</sup> J = 3.8 Hz
3.05	ddd	1H	H-4 <sub>eq</sub>	<sup>2</sup> J = 17.5 Hz, <sup>3</sup> J = 2.9 Hz
				<sup>4</sup> J = 0.8 Hz
4.69	ddd	1H	H-4a	<sup>3</sup> J = 3.8 Hz, <sup>3</sup> J = 2.9 Hz
				<sup>4</sup> J = 2.0 Hz
5.92	dd	1H	H-2	<sup>3</sup> J = 10.2 Hz, <sup>4</sup> J = 0.8 Hz
6.46	dd	1H	H-1	<sup>3</sup> J = 10.2 Hz, <sup>4</sup> J = 2.0 Hz
6.71	dd	1H	H-6	<sup>3</sup> J = 7.7 Hz, <sup>5</sup> J = 1.0 Hz
6.99	dd	1H	H-7	<sup>3</sup> J = 7.7 Hz, <sup>5</sup> J = 1.9 Hz
7.02	d	1H	H-9	<sup>4</sup> J = 1.9 Hz

# <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) [ppm]:

1.55	S	3H	9b-CH <sub>3</sub>	
2.26	S	3H	8-CH <sub>3</sub>	
2.76	ddd	1H	H-4 <sub>eq</sub>	<sup>2</sup> J = 17.3 Hz, <sup>3</sup> J = 2.8 Hz
				<sup>4</sup> J = 0.9 Hz
3.08	dd	1H	H-4 <sub>ax</sub>	<sup>2</sup> J = 17.3 Hz, <sup>3</sup> J = 3.6 Hz
4.71	ddd	1H	H-4a	<sup>3</sup> J = 3.6 Hz, <sup>3</sup> J = 2.8 Hz
				<sup>4</sup> J = 2.0 Hz
5.82	dd	1H	H-2	<sup>2</sup> J = 10.1 Hz, <sup>4</sup> J = 0.9 Hz
6.61	dd	1H	H-1	<sup>2</sup> J = 10.1 Hz, <sup>4</sup> J = 2.0 Hz
6.69	d	1H	H-6	<sup>3</sup> J = 8.1 Hz
6.97	dd	1H	H-7	<sup>3</sup> J = 8.1 Hz, <sup>4</sup> J = 1.9 Hz
7.19	m	1H	H-9	<sup>4</sup> J = 1.9 Hz

# <sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, CDCI<sub>3</sub>) [ppm]:

20.9	C-10	
21.5	C-11	
37.6	C-4	
45.1	C-9b	
86.6	C-4a	
110.1	C-6	
123.2	C-9	
125.8	C-2	
129.7	C-7	
131.1	C-9a	It. Lit. <sup>44</sup>
132.3	C-8	It. Lit. <sup>44</sup>
149.5	C-1	
156.7	C-5a	
194.9	C-3	

Die Zordnung erfolgte – mit Ausnahme von C-8, C-9b – mittels  ${}^{1}H,{}^{1}H$ -COSY und  ${}^{13}C,{}^{1}H$ -COSY.

MS, m/z (rel. Intensität):	215 M <sup>+•</sup> +1 (15.8), 214 M <sup>+•</sup> (100.0), 199 (91.7),
	185 (10.9), 171 (51.4), 159 (14.9), 145 (12.1), 128
	(23.0), 115 (17.7), 77 (11.9), 51 (17.0)

# Elementaranalyse:

$C_{14}H_{14}O_2$	(214.27)	ber.:	%C	78.48	%Н	6.59
		gef.:	%C	78.28	%Н	6.62

#### Reduktion des "Pummerer-Ketons" unter verschiedenen Bedingungen

Nach Bird et al.49

#### Methode A aus 70 mit LiAIH<sub>4</sub>:

428 mg **70** (2.0 mmol) – gelöst in 15 ml absolutem Ether – werden langsam unter Eiskühlung zu einer Lösung aus 428 mg LiAlH<sub>4</sub> (11.3 mmol) in 20 ml absolutem Ether gegeben. Anschließend rührt man 6 h bei RT. Unter Eiskühlung wird mit Wasser das überschüssige Hydrid zerstört und anschließend mit Ether extrahiert. Die vereinigten Etherphase werden mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit.

**Rohausbeute:** hellgelbes Öl (99 % d. Th.), bestehend aus  $71\alpha / 71\beta$ -Diastereomerengemisch ca. 1 : 4 (DC)

#### Methode B aus 70 mit NaBH<sub>4</sub> / CeCl<sub>3</sub> • 7 H<sub>2</sub>O:

1.29 g **70** (6.0 mmol) werden in 40 ml Methanol gelöst und mit 12.66 g CeCl<sub>3</sub> • 7 H<sub>2</sub>O (34.0 mmol) versetzt. Unter Eiskühlung werden portionsweise 1.29 g NaBH<sub>4</sub> (34.0 mmol) zugegeben und über Nacht bei RT gerührt. Die Suspension wird mit Wasser versetzt, vorsichtig mit 2 M Schwefelsäure auf pH 5 eingestellt und 30 min gerührt. Anschließend wird mit Ether extrahiert. Die vereinigten Etherphasen werden mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit.

**Rohausbeute:** hellgelbes OI (97 % d. Th.) bestehend aus  $71\alpha / 71\beta$ -Diastereomerengemisch ca. 1 : 1 (DC)

#### SC-Trennung der diastereomeren Alkohole 71 $\alpha$ und 71 $\beta$

stationäre Phase: Kieselgel Elutionsmittel: Toluol / Ethylacetat 95 : 5 (FM 8) Glassäule: ø 3.0 cm, Füllhöhe 27 cm Reihenfolge der eluierten Fraktionen:  $71\beta \rightarrow 71\alpha$ Umkristallisation aus Petrolether 60 - 80

# 8,9b-Dimethyl-3,4,4a,9b-tetrahydro-dibenzofuran-3β-ol (71β)



Schmelzpunkt und spektroskopische Daten entsprechen weitgehend der Literatur<sup>49</sup>.

Ausbeute:	72 % d. Th. (Meth. A),	46 % d. Th. (Meth. B)
	(helles Öl)	
R <sub>f</sub> -Wert:	0.32	FM 2

IR-Spektrum, CHCI <sub>3</sub> , [cm <sup>-1</sup> ]	3683 (w), 3557 (w), 3020 (vs), 2964 (m), 2926
	(m), 1681 (m), 1522 (m), 1488 (vs), 1424 (s),
	1216 (vs, br), 1050 (vs), 1009 (s), 929 (s)

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCI<sub>3</sub>) [ppm]:

1.37	S	3H	9b-CH <sub>3</sub>	
2.04	ddd	1H	H-4 <sub>ax</sub>	<sup>2</sup> J = 15.3 Hz, <sup>3</sup> J = 4.8 Hz
				<sup>3</sup> J = 2.6 Hz
2.31	S	3H	8-CH <sub>3</sub>	
2.39	d	1H	-0 <u>H</u>	$^{3}$ J = 10.9 Hz (aust. mit D <sub>2</sub> O)
2.55	dddd	1H	H-4 <sub>eq</sub>	<sup>2</sup> J = 15.3 Hz, <sup>3</sup> J = 4.1 Hz
				<sup>3</sup> J = 2.4 Hz, <sup>4</sup> J = 1.2 Hz
4.07 – 4-19	m	1H	H-3	(Vereinfachung nach D <sub>2</sub> O)
4.56 - 4.62	m	1H	H-4a	
5.56	"dt"	1H	H-1	<sup>3</sup> J = 10.0 Hz, <sup>4</sup> J = 1.1 Hz

5.88	ddd	1H	H-2	<sup>3</sup> J = 10.0 Hz, <sup>3</sup> J = 5.1 Hz,
				<sup>4</sup> J = 1.2 Hz
6.71	d	1H	H-6	<sup>3</sup> J = 8.0 Hz
6.96	dd	1H	H-7	<sup>3</sup> J = 8.0 Hz, <sup>4</sup> J = 1.8 Hz
6.98	"S"	1H	H-9	

# <sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) [ppm]:

20.9	C-10	
22.7	C-11	
30.5	C-4	
44.5	C-9b	
62.2	C-3	
87.6	C-4a	
110.0	C-6	
123.4	C-9	
126.4	C-2	
128.8	C-7	
130.9	C-9a*	*können vertauscht sein
132.7	C-1	
134.9	C-8*	*können vertauscht sein
155.7	C-5a	

Die Zordnung erfolgte mittels <sup>1</sup>H, <sup>1</sup>H-COSY und <sup>13</sup>C, <sup>1</sup>H-COSY.

MS, m/z (rel. Intensität):	217 M <sup>+•</sup> +1 (8.5), 216 M <sup>+•</sup> (58.4), 201 (37.9), 184
	(17.3), 183 (100.0), 168 (11.9), 159 (10.8), 145
	(10.4), 115 (10.5), 55 (11.8)

#### Elementaranalyse:

$C_{14}H_{16}O_2$	(216.28)	ber.:	%C	77.75	%H	7.46
		gef.:	%C	77.52	%H	7.51

#### 8,9b-Dimethyl-3,4,4a,9b-tetrahydro-dibenzofuran- $3\alpha$ -ol (71 $\alpha$ )



Schmelzpunkt und spektroskopische Daten entsprechen weitgehend der Literatur<sup>49</sup>.

Ausbeute:	14 % d. Th. (Meth. A), 43 % d. Th. (Meth. B)		
	(farblose Kristalle)		
R <sub>f</sub> -Wert:	0.17	FM 2	
Schmp.:	80 °C (Lit. 80 - 81 °C)	(PE)	

IR-Spektrum, KBr, [cm<sup>-1</sup>] 3683 (w), 3605 (w, sh), 3019 (vs), 2928 (m), 1610 (w), 1522 (m), 1483 (vs), 1423 (s), 1215 (vs, br), 1063 (m), 1024 (s), 929 (s)

## <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) [ppm]:

1.44	S	ЗH	$9b-CH_3$	
1.55	d	1H	-OH	$^{3}$ J = 5.7 Hz (aust. mit D <sub>2</sub> O)
1.77	ddd	1H	H-4 <sub>ax</sub>	<sup>2</sup> J = 13.8 Hz, <sup>3</sup> J = 10.0 Hz
				<sup>3</sup> J = 2.7 Hz

2.2	28	S	3H	8-CH₃	
2.	63 d	ddd	1H	H-4 <sub>eq</sub>	<sup>2</sup> J = 13.8 Hz, <sup>3</sup> J = 5.5 Hz
					<sup>3</sup> J = 4.1 Hz, <sup>4</sup> J = 1.4 Hz
4.45 – 4.	56	m	1H	H-3	
4.57 - 4.	62	m	1H	H-4a	
5.	53	ddd	1H	H-1	<sup>2</sup> J = 10.1 Hz, <sup>4</sup> J = 1.9 Hz
					<sup>4</sup> J = 1.4 Hz
5.	71	"dt"	1H	H-2	<sup>2</sup> J = 10.1 Hz, <sup>3</sup> J = 1.4 Hz
					<sup>4</sup> J = 1.4 Hz
6.	66	d	1H	H-6	<sup>3</sup> J = 8.6 Hz
6.89 – 6.9	95	m	2H	H-7, H-9	
MS, m/z (ı	el. Intens	ität): 2 (* (\$	17 M <sup>+●</sup> +1 16.7), 183 35.8), 133 32.4), 77 (	(9.0), 216 3 (100.0), 1 5 (22.1), 1 (35.9), 55 (3	M <sup>+•</sup> (50.3), 201 (17.8), 184 68 (13.3), 159 (42.4), 145 28 (13.4), 108 (43.6), 91 6.3)
Elementa	ranalyse:				
$C_{14}H_{16}O_2$	(216.28)	ber.:	%C	77.75	%H 7.46

gef.: %C	77.61	%Н	7.47
----------	-------	----	------

#### Acetylierung der Alkohole 71 $\alpha$ und 71 $\beta$

In Anlehnung an Han et al.<sup>17</sup> aus dem Diastereomerengemisch **71** $\alpha$  / **71** $\beta$  (1:1)

433 mg **71-Gemisch** (2.0 mmol) – in 20 ml trockenem Dichlormethan gelöst – werden bei 0 °C unter Rühren und Argon-Begasung 0.25 ml Acetanhydrid (2.6 mmol) zugefügt. Nach Zugabe von 440 mg 4-(Dimethylamino)-pyridin (3.6 mmol) wird noch 10 min bei 0 °C gerührt, dann 1 h bei RT. Es wird das Reaktionsgemisch vom Lösungsmittel befreit und der feste Rückstand in

Ethylacetat aufgenommen. Die organische Phase wird mit 1 %-iger Schwefelsäure gewaschen, anschließend mit Wasser, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakkum vom Lösungsmittel befreit.

**Rohausbeute:** helles Öl (100 % d. Th.), bestehend aus  $72\alpha / 72\beta$ -Diastereomerengemisch ca. 1 : 1 (DC)

# SC-Trennung der diastereomeren Ester 72 $\alpha$ und 72 $\beta$

stat. Phase: Kieselgel

Elutionsmittel: Petrolether 60 - 80 / Ethylacetat 95 : 5 (FM 9)

Glassäule: ø 3.0 cm, Füllhöhe 27 cm

Reihenfolge der eluierten Fraktionen:  $72\alpha \to 72\beta$ 

Umkristallisation Petrolether 60 - 80

# 8,9b-Dimethyl-3,4,4a,9b-tetrahydro-dibenzofuran-3β-ol-acetat (72β)



Schmelzpunkt und spektroskopische Daten entsprechen weitgehend der Literatur<sup>48</sup>.

Ausbeute:	49 % d. Th. (weißer Feststoff)				
R <sub>f</sub> -Wert:	0.51	FM 2			
	0.29	FM 3			

**Schmp.:** 66 °C (Lit.<sup>48</sup> 67 °C)

IR-Spektrum, KBr, [cm<sup>-1</sup>] 3427 (m), 2952 (m), 2926 (m), 1725 (vs), 1492 (s), 1368 (s), 1252 (vs), 1210 (s), 1044 (s), 1015 (s), 811 (s)

# <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) [ppm]:

1.37	S	3H	9b-CH <sub>3</sub>	
2.02	S	3H	-CO-C <u>H</u> ₃	
2.10 – 2.34	"q"	2H	H-4	
2.29	S	3H	8-CH <sub>3</sub>	
4.58	"t"	1H	H-4a	<sup>3</sup> J = 5.0 Hz
5.32	"q"	1H	H-3	
5.75	dd	1H	H-2	<sup>3</sup> J = 10.1 Hz, <sup>3</sup> J = 3.6 Hz
5.86	d	1H	H-1	<sup>3</sup> J = 10.1 Hz
6.70	d	1H	H-6	<sup>3</sup> J = 8.6 Hz
6.91 – 6.97	m	2H	H-7, H-9	

# <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) [ppm]:

1.30	S	3H	9b-CH₃	
1.94	S	3H	-CO-C <u>H</u> 3	
1.97 – 2.21	m (AB)	2H	H-4	<sup>2</sup> J = 14.3 Hz
2.23	S	3H	8-CH <sub>3</sub>	
4.59	dd	1H	H-4a	<sup>3</sup> J = 6.2 Hz, <sup>3</sup> J = 4.3 Hz
5.22	m	1H	H-3	
5.68	dd	1H	H-2	<sup>3</sup> J = 10.0 Hz, <sup>3</sup> J = 3.7 Hz
5.91	"d"	1H	H-1	<sup>3</sup> J = 10.0 Hz

6.65	d	1H	H-6	<sup>3</sup> J = 8.1
6.90	dd	1H	H-7	<sup>3</sup> J = 8.1, <sup>4</sup> J = 1.9 Hz
7.07	d	1H	H9	<sup>4</sup> J = 1.9 Hz

MS, m/z (rel. Intensität):	259 M⁺	•+1	(6.0),	258	M⁺•	(36.3),	236	(21.5),	198
	(13.9),	183	(100.	.0), ´	168	(13.5),	146	(11.4),	128
	(9.2), 1	15 (′	11.3),	105 (	(12.3	), 77 (2	5.2),	51 (15.2	<u>?</u> )

Elementaranalyse:

$C_{16}H_{18}O_3$	(258.32)	ber.:	%C	74.40	%H	7.02
		gef.:	%C	74.31	%H	7.08

8,9b-Dimethyl-3,4,4a,9b-tetrahydro-dibenzofuran-3 $\alpha$ -ol-acetat (72 $\alpha$ )



Schmelzpunkt und spektroskopische Daten entsprechen weitgehend der Literatur<sup>48</sup>.

Ausbeute:	48 % d. Th. (farbloses Öl)					
R <sub>f</sub> -Wert:	0.57	FM 2				
	0.34	FM 3				
IR-Spektrum, CHCl₃, [cm	<sup>-1</sup> ]	3682 (w), 3020 (vs), 2964 (m), 1732 (vs), 1521 (m), 1488 (vs), 1424 (m), 1372 (s), 1220 (vs, br), 1028 (s), 929 (s)				

# <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) [ppm]:

1.44	S	3H	9b-CH₃	
1.89	ddd	1H	H-4 <sub>ax</sub>	<sup>2</sup> J = 13.7 Hz, <sup>3</sup> J = 9.6 Hz,
				<sup>3</sup> J = 3.1 Hz
2.08	S	3H	-CO-C <u>H</u> 3	
2.28	S	3H	8-CH <sub>3</sub>	
2.61	ddd	1H	H-4 <sub>eq</sub>	<sup>2</sup> J = 13.7 Hz, <sup>3</sup> J = 5.4 Hz,
				<sup>3</sup> J = 4.4 Hz
4.60	dd	1H	H-4a	<sup>3</sup> J = 4.4 Hz, <sup>3</sup> J = 3.1 Hz
5.61	dd	1H	H-3	<sup>3</sup> J = 9.6 Hz, <sup>3</sup> J = 5.4 Hz
5.64	S	2H	H-1, H-2	Isochronie in CDCI3
6.67	d	1H	H-6	<sup>3</sup> J = 8.7 Hz
6.90 – 6.96	m	2H	H-7, H-9	

# <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) [ppm]:

1.40	S	3H	9b-CH <sub>3</sub>		
1.86	ddd	1H	H-4 <sub>ax</sub>	<sup>2</sup> J = 13.7 Hz	, <sup>3</sup> J = 10.1 Hz
				<sup>3</sup> J = 3.0 Hz	
2.04	S	3H	-CO- C <u>H</u> ₃		
2.23	S	3H	8-CH <sub>3</sub>		
2.42 – 2.55	m	1H	H-4 <sub>eq</sub>	wird von überlagert!	DMSO-d₅-Signal
4.59	" <b>t</b> "	1H	H-4a	<sup>3</sup> J = 3.0 Hz	
5.30	"dd"	1H	H-3	<sup>3</sup> J = 10.1 Hz	, <sup>3</sup> J = 5.5 Hz
5.62	"dd" (AB)	2H	H-1, H-2	<sup>3</sup> J = 10.2 Hz	

Chemisch-e	xperimenteller T	eil						201
6.6	65 d	1H	H-6	3	J = 8.1	Hz		
6.9	00 dd	1H	H-7	3	J = 8.1	Hz, <sup>4</sup> J =	= 1.8 Hz	
7.0	)5 d	1H	H-9	4	J = 1.8	8 Hz		
MS, m/z (ı	rel. Intensität	:): 259 N	M <sup>+●</sup> +1 (*	12.6), 2	58 M <sup>+•</sup>	<b>'</b> (72.6),	216 (12.	0), 198
		(23.1	), 183	(100.0),	168	(13.2), 1	46 (10.5	5), 115
		(10.1	), 108 (	11.2), 9	1 (12.	9), 77 (1	6.9), 55	(10.0),
		51 (1	3.9)		-		-	
		Υ.	,					
Elementa	ranalyse:							
$C_{16}H_{18}O_3$	(258.32)	ber.:	%C	74.40	%H	7.02		
		gef.:	%C	74.32	%H	6.82		

# Reduktive Aminierung des "Pummerer-Ketons" unter verschiedenen Bedingungen

# Methode A aus 70 mit H<sub>2</sub>N-CH<sub>3</sub> / NaBH<sub>4</sub>:

428 mg **70** (2.0 mmol) – gelöst in 15 ml Methanol – werden mit 2.0 ml 40%-iger Methylamin-Lösung (23.2 mmol) über Nacht bei RT gerührt. Im Vakuum engt man die Lösung zur Trockene ein und löst den Rückstand in 20 ml Methanol. Anschließend fügt man unter Rühren und Eiskühlung 83 mg Natriumborhydrid (2.2 mmol) hinzu und lässt 24 h bei RT reagieren. Nach vorsichtigem Verdünnen mit Wasser und Ansäuern mit 2 N Schwefelsäure auf pH 1 wird mit Ether extrahiert. Aus der sauren Wasserphase wird mittels 10 %-iger Natronlauge die Rohbase abgeschieden, in Ether aufgenommen und über Magensiumsulfat getrocknet.

**Rohausbeute:** gelbes Harz (81 % d. Th.), bestehend aus  $74\alpha+84/74\beta$  - Diastereomerengemisch ca. 1 : 7 (DC)

## Methode B aus 70 mit H<sub>2</sub>N-CH<sub>3</sub> / NaBH<sub>4</sub> / CeCl<sub>3</sub> • 7 H<sub>2</sub>O:

857 mg **70** (4.0 mmol) – gelöst in 30 ml Methanol – werden mit 4.0 ml 40%-iger Methylamin-Lösung (46.4 mmol) über Nacht bei RT gerührt. Im Vakuum engt man die Lösung zur Trockene ein und löst den Rückstand in 10 ml Methanol. Nach Zugabe von 8.44 g CeCl<sub>3</sub> • 7 H<sub>2</sub>O (22.7 mmol) fügt man unter Rühren und Eiskühlung portionsweise 857 mg Natriumborhydrid (22.7 mmol) hinzu und lässt 24 h bei RT reagieren. Nach vorsichtigem Verdünnen mit Wasser und Ansäuern mit 2 N Schwefelsäure auf pH 1 wird mit Ether extrahiert. Aus der sauren Wasserphase wird mittels 10 %-iger Natronlauge die Rohbase abgeschieden, in Ether aufgenommen und über Magensiumsulfat getrocknet.

**Rohausbeute:** gelbes Harz (76 % d. Th.), bestehend aus  $74\alpha+84 / 74\beta$  - Diastereomerengemisch ca. 1 : 1 (DC)

## SC-Trennung der Amine 74 $\alpha$ + 84 und 74 $\beta$

stationäre Phase: Kieselgel

Elutionsmittel: Toluol / Triethylamin 95 : 5 (FM 6)

Glassäule: ø 4.0 cm, Füllhöhe 25 cm

Reihenfolge der eluierten Fraktionen:

 $74\beta$  → Mischfraktion  $74\alpha$  + 84 (1:1! It. <sup>1</sup>H-NMR)

#### Mengenverhältnisse nach SC:

**74**α : **74**β = ca. 1 : 14 (Methode A)

**74**α : **74**β = ca. 1 : 2 (Methode B)

#### Auftrennung der Mischfraktion 74 $\alpha$ + 84:

Lösen in 1 %-iger H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-Lösung, danach mit 10 %-iger NaHCO<sub>3</sub>-Lösung auf pH 7 bringen. Anreicherung des ungesättigten Amins **74** in Ether durch Extraktion. Durch Fällung des Hydrochlorids nach **AAV 2** erhält man die aufgereinigte Substanz **74** $\alpha$ -**HCI**.

Das verbleibende gesättigte Amin **84** kann mit Ether aus wässriger Lösung bei pH 12 erhalten werden. Durch Fällung des Hydrochlorids nach **AAV 2** erhält man die aufgereinigte Substanz **84-HCI**.

3 $\beta$ -Methylamino-8,9b-dimethyl-3,4,4a,9b-tetrahydro-dibenzofuran (74 $\beta$ )



Ausbeute:	48 % d. Th. (	48 % d. Th. (Meth. A), 33 % d. Th. (Meth. B)			
R <sub>f</sub> -Wert:	0.34	FM 1			
	0.17	FM 12			

# <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCI<sub>3</sub>) [ppm]:

1.35	S	3H	9b-CH <sub>3</sub>	
1.47	s, br	1H	-N <u>H</u> -CH₃	(aust. mit D <sub>2</sub> O)
2.00	ddd	1H	H-4 <sub>ax</sub>	<sup>2</sup> J = 14.4 Hz, <sup>3</sup> J = 5.4 Hz,
				<sup>3</sup> J = 3.5 Hz
2.26	dddd	1H	H-4 <sub>eq</sub>	<sup>2</sup> J = 14.4 Hz, <sup>3</sup> J = 5.6 Hz,
				<sup>3</sup> J = 4.1 Hz, <sup>4</sup> J = 0.7 Hz
2.29	S	3H	8-CH <sub>3</sub>	
2.46	S	3H	-NH-C <u>H</u> ₃	
3.07	"q"	1H	H-3	<sup>3</sup> J = 5.4 Hz, <sup>3</sup> J = 4.1 Hz,
				<sup>3</sup> J = 4.1 Hz, <sup>4</sup> J = 1.4 Hz
4.56	ddd	1H	H-4a	<sup>3</sup> J = 5.6 Hz, <sup>3</sup> J = 3.5 Hz,
				<sup>4</sup> J = 0.9 Hz
5.63	"dt"	1H	H-1	<sup>3</sup> J = 10.1 Hz, <sup>4</sup> J = 1.4 Hz,
				<sup>4</sup> J = 0.9 Hz

204				Chemisch-experimenteller Teil
5.89	ddd	1H	H-2	<sup>3</sup> J = 10.1 Hz, <sup>3</sup> J = 4.1 Hz,
				<sup>4</sup> J = 0.7 Hz
6.68	dd	1H	H-6	<sup>3</sup> J = 7.4 Hz, <sup>5</sup> J = 1.2 Hz
6.92	"dd"	1H	H-7	<sup>3</sup> J = 7.4 Hz, <sup>4</sup> J = 1.3 Hz,
				<sup>4</sup> J = 0.7 Hz
6.94	"dd"	1H	H-9	<sup>4</sup> J = 1.3 Hz, <sup>5</sup> J = 1.2 Hz,
				<sup>4</sup> J = 0.7 Hz

**MS, m/z (rel. Intensität):** 230 M<sup>+</sup>•+1 (14.9), 229 M<sup>+</sup>• (80.1), 214 (27.9), 197 (16.1), 183 (38.0), 171 (16.2), 159 (49.6), 145 (27.5), 122 (35.1), 115 (20.7), 106 (27.0), 94 (22.0), 83 (100.0)

**Summenformel:** C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>NO (229.32)

(74β-HCI)

 $3\beta \text{-} Methylamino-8,9b\text{-} dimethyl-3,4,4a,9b\text{-} tetrahydro\text{-} dibenzofuran\text{-} HCI$ 

H, H, H  $H_{1,4a}$   $O_{5}$   $g_{b}$   $g_{b}$  2  $CI^{-}$   $GH_{3}$   $CH_{3}$   $CH_{3}$ C

Darstellung:	AAV 2 aus <b>74</b> β	
Ausbeute:	78 % d. Th.	
R <sub>f</sub> -Wert:	0.34	FM 1
	0.17	FM 12
Schmp.:	209 - 210 °C	(Aceton/Ether)

IR-Spektrum, KBr, [cm<sup>-1</sup>] 3440 (w, br), 2694 (s), 2726 (s, br), 1734 (w), 1610 (m), 1540 (m), 1485 (vs), 1444 (s), 1385 (s), 1233 (s), 1004 (s), 934 (m), 797 (s)

# <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) [ppm]:

1.30	S	3H	9b-CH <sub>3</sub>	
2.06	"quint"	1H	H-4	$^2J\approx 14$ Hz, $^3J\approx 7$ Hz (2x)
2.24	S	3H	8-CH <sub>3</sub>	
2.24 – 2.37	m	1H	H-4	
2.51	S	3H	-N <sup>+</sup> H₂C <u>H</u> ₃	wird von DMSO-d₅-Signal überlagert!
3.70 – 3.86	s, br	1H	H-3	
4.61	dd	1H	H-4a	<sup>3</sup> J = 7.2 Hz, <sup>3</sup> J = 4.0 Hz
5.89	dd	1H	H-2	<sup>3</sup> J = 10.1, <sup>3</sup> J = 3.1 Hz
6.10	dd	1H	H-1	<sup>3</sup> J = 10.1, <sup>4</sup> J = 1.1 Hz
6.69	d	1H	H-6	<sup>3</sup> J = 8.1 Hz
6.95	dd	1H	H-7	<sup>3</sup> J = 8.1 Hz, <sup>4</sup> J = 1.2 Hz
7.11	d	1H	H-9	<sup>4</sup> J = 1.2 Hz
8.86	s, br	1H	-N <sup>+</sup> <u>H</u> ₂CH <sub>3</sub>	
9.07	s, br	1H	-N <sup>+</sup> <u>H</u> ₂CH₃	

## <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMF-d<sub>7</sub>) [ppm]:

1.38	S	3H	9b-CH <sub>3</sub>	
2.27	S	3H	8-CH <sub>3</sub>	
2.33 – 2.62	m	2H	H-4	
2.67	s, br	3H	-N <sup>+</sup> H₂-C <u>H</u> ₃	
3.89	s, br	1H	H-3	
4.67	dd	1H	H-4a	<sup>3</sup> J = 6.1 Hz, <sup>3</sup> J = 4.0 Hz

6.11	"d" (AB)	2H	H-1, H-2	<sup>3</sup> J = 10.3 Hz
6.66	d	1H	H-6	<sup>3</sup> J = 8.1 Hz
6.97	dd	1H	H-7	<sup>3</sup> J = 8.1 Hz, <sup>4</sup> J = 1.5 Hz
7.16	d	1H	H-9	<sup>4</sup> J = 1.5 Hz
9.32	s, br	1H	-N <sup>+</sup> <u>H</u> ₂-CH <sub>3</sub>	(aust. mit D <sub>2</sub> O)
10.12	s, br	1H	-N <sup>+</sup> <u>H</u> ₂-CH <sub>3</sub>	(aust. mit D <sub>2</sub> O)

**MS, m/z (rel. Intensität):** 230 M<sup>+•</sup>+1 (6.5), 229 M<sup>+•</sup> (40.0), 214 (13.8), 183 (18.3), 159 (15.0), 145 (10.0), 122 (18.9), 91 (13.3), 83 (100.0), 70 (14.0), 68 (56.9), 56 (17.3), 51 (14.2)

#### **Elementaranalyse:**

C <sub>15</sub> H <sub>20</sub> CINO	(265.78)	ber.:	%C	67.79	%Н	7.58	%N	5.27
		gef.:	%C	67.56	%Н	7.60	%N	5.21

 $3\alpha$ -Methylamino-8,9b-dimethyl-3,4,4a,9b-tetrahydro-dibenzofuran-HCl (74 $\alpha$ -HCl)



#### Ausbeute:

Base:

~ 3 % d. Th. (Meth. A), 11 % d. Th. (Meth. B)

	Hydrochlorid:			
	$\sim$ 2 % d. Th. (, Meth. B)			
R <sub>f</sub> -Wert:	0.27	FM 1		
	0.10	FM 12		
Schmp.:	118 – 119 °C (HCI)	(Aceton / Ether)		

# <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCI<sub>3</sub>) [ppm]:

1.41	S	3H	9b-CH <sub>3</sub>	
2.01	ddd	1H	H-4 <sub>ax</sub>	<sup>2</sup> J = 13.7 Hz, <sup>3</sup> J = 11.3 Hz,
				<sup>3</sup> J = 2.4 Hz
2.23	S	3H	8-CH <sub>3</sub>	
2.55 – 2.69	m	1H	H-4 <sub>eq</sub>	durch Signale von DMSO-d₅ und N-Methylgruppe über- lagert
2.58	S	3H	-N⁺H₂C <u>H</u>	3
3.79	s,br	1H	H-3	
4.63 - 4.69	m	1H	H-4a	
5.78	dd (AB)	2H	H-1, H-2	<sup>3</sup> J = 10.5 Hz
6.65	d	1H	H-6	<sup>3</sup> J = 8.0 Hz
6.92	dd	1H	H-7	<sup>3</sup> J = 8.0 Hz, <sup>4</sup> J = 1.3 Hz
7.07	d	1H	H-9	<sup>4</sup> J = 1.3 Hz
9.30	s, br	2H	-N <sup>+</sup> H₂CH	<sub>3</sub> (aust. mit D <sub>2</sub> O)

MS, m/z (rel. Intensität):	230 M <sup>+•</sup> +1 (2.9), 229 (7.5), 214 (22.7), 202 (13.2),
	183 (11.2), 159 (23.9), 145 (14.8), 122 (62.2), 107
	(18.0), 94 (10.7), 82 (34.0), 70 (100.0), 57 (54.5)
Summenformel:	C <sub>15</sub> H <sub>20</sub> CINO (265.78)

# Methylamino-8,9b-dimethyl-1,2,3,4,4a,9b-hexahydro-dibenzofuran-HCl

(84-HCI)



Ausbeute:	11 % d. Th. (Rohbase)			
	< 1 % d. Th. (Hydrochlorid, weiße Kris			
R <sub>f</sub> -Wert:	0.27	FM 1		
	0.10	FM 12		
Schmp.:	215 – 216 °C (HCI)	(Aceton / Ether)		

# <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) [ppm]:

1.13	S	3H	$9b-CH_3$	
1.20	"d"	1H	H-1	
1.26 – 1.44	m	1H	H-1	
1.59	"t"	1H	H-2	
1.86 – 1.98	m	1H	H-2	
2.12 – 2.40	m	2H	H-4	durch Signale von DMSO-d₅, 8-CH₃- und N- Methylgruppe überlagert
2.25	S	3H	8-CH <sub>3</sub>	
2.46	S	3H	-N⁺H₂C <u>H</u>	3
3.05	s, br	1H	H-3	
4.45	dd	1H	H-4a	<sup>3</sup> J = 8.6 Hz, <sup>3</sup> J = 6.1 Hz
Chemisch-experim	enteller Teil			209
------------------	---------------	------------------	---	--
6.70	d	1H	H-6	<sup>3</sup> J = 8.0 Hz
6.93	dd	1H	H-7	<sup>3</sup> J = 8.0 Hz, <sup>4</sup> J = 1.1 Hz
7.01	d	1H	H-9	<sup>4</sup> J = 1.1 Hz
8.83	s, br	2H	-N <sup>+</sup> <u>H</u> ₂CH₃	(aust. mit D <sub>2</sub> O)
MS, m/z (rel. Ir	ntensität):	232 M (10.2),	<sup>+•</sup> +1 (4.2), 231 145 (7.8), 91 (6	M <sup>+•</sup> (24.9), 202 (13.8), 159 5.6), 70 (100.0), 57 (54.3)

Summenformel: C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>CINO (267.80)

### Oximierung des "Pummerer-Ketons" 70

In Anlehnung an Hutchins et. al.<sup>52</sup>

Eine Lösung aus 1.112 g Hydroxylamin-HCl (16.0 mmol) und 1.969 g Natriumacetat (24.0 mmol) in 10 ml Wasser wird auf 60 °C erhitzt. 857 mg 70 (4.0 mmol) - in 60 ml Methanol gelöst - werden zugefügt und das Reaktionsgemisch 48 h bei 60 °C gerührt. Nach dem Abkühlen werden 70 ml Wasser hinzugefügt und dreimal mit Ether extrahiert. Die vereinigten Etherphasen werden einmal mit 5 %-iger NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und einmal mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen mit Magnesiumsulfat wird das Lösungsmittel entfernt.

Rohausbeute: gelblich-weiße Kristalle (100 % d. Th.), bestehend aus (E)-76 / (Z)-76 -Diastereomerengemisch ca. 2 : 1 (DC)

### SC-Trennung der Oxime (E)-76 und (Z)-76

stationäre Phase: Kieselgel

Elutionsmittel: Petrolether 60-80 / Ethylacetat 80 : 20 (FM 3)

Glassäule: ø 5.0 cm, Füllhöhe 32 cm

Reihenfolge der eluierten Fraktionen:

(E)-76  $\rightarrow$  (Z)-76

Mengenverhältnisse nach SC:

(E)-76 : (Z)-76 = 2.7 : 1

(E)-8,9b-Dimethyl-4a,9b-dihydro-4*H*-dibenzofuran-3-on-oxim [(E)-76]



Ausbeute:	61 % d. Th. (w	eiße Kristalle)
R <sub>f</sub> -Wert:	0.14	FM 3
	0.21	FM 10
Schmp.:	196 °C	(EtOAc / PE)

### <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) [ppm]:

1.43	S	3H	9b-CH <sub>3</sub>	
2.24	S	3H	8-CH <sub>3</sub>	
2.47	dd	1H	H-4	<sup>2</sup> J = 18.0 Hz, <sup>3</sup> J = 4.0 Hz,
				teilweise durch Signal von DMSO-d₅- überlagert
3.47	dd	1H	H-4	<sup>2</sup> J = 18.0 Hz, <sup>3</sup> J = 2.5 Hz
4.59	ddd	1H	H-4a	<sup>3</sup> J = 4.0 Hz, <sup>3</sup> J = 2.5 Hz,
				<sup>4</sup> J = 1.4 Hz

5.70	dd	1H	H-1	<sup>3</sup> J = 10.1 Hz, <sup>4</sup> J = 1.4 Hz
5.99	d	1H	H-2	<sup>3</sup> J = 10.1 Hz
6.62	d	1H	H-6	<sup>3</sup> J = 8.1 Hz
6.91	dd	1H	H-7	<sup>3</sup> J = 8.1 Hz, <sup>4</sup> J = 1.9 Hz
7.10	d	1H	H-9	<sup>4</sup> J = 1.9 Hz
11.00	S	1H	-0 <u>H</u>	(aust. mit D <sub>2</sub> O)

### <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCI<sub>3</sub>) [ppm]:

1.47	S	3H	9b-CH <sub>3</sub>	
2.30	S	3H	8-CH <sub>3</sub>	
2.51	dd	1H	H-4	<sup>2</sup> J = 18.2 Hz, <sup>3</sup> J = 4.1 Hz
3.72	dd	1H	H-4	<sup>2</sup> J = 18.2 Hz, <sup>3</sup> J = 2.6 Hz
4.60	ddd	1H	H-4a	<sup>3</sup> J = 4.1 Hz, <sup>3</sup> J = 2.6 Hz,
				<sup>4</sup> J = 1.4 Hz
5.76	dd	1H	H-1	<sup>3</sup> J = 10.2 Hz, <sup>4</sup> J = 1.4 Hz
6.08	d	1H	H-2	<sup>3</sup> J = 10.2 Hz
6.68	d	1H	H-6	<sup>3</sup> J = 8.0 Hz
6.95	"d"	1H	H-7	<sup>3</sup> J = 8.0 Hz
6.97	"S"	1H	H-9	
8.15	S	1H	-0 <u>H</u>	(aust. mit D <sub>2</sub> O)

IR-Spektrum, KBr, [cm<sup>-1</sup>] 3267 (s), 2921 (m), 1616 (w), 1490 (s), 1384 (m), 1299 (w), 1236 (s), 1196 (m), 1066 (w), 1006 (s), 962 (vs), 943 (m), 788 (s)

**MS**, m/z (rel. Intensität): 230 M<sup>+•</sup>+1 (15.3), 229 M<sup>+•</sup> (100.0), 214 (99.2), 198 (43.8), 196 (57.1), 182 (17.2), 170 (15.0), 168 (13.5), 153 (12.8), 145 (14.4), 128 (13.4), 115 (22.0), 91 (16.6), 77 (29.0), 71 (11.4)

### Elementaranalyse:

$C_{14}H_{15}NO_2$	(229.28)	ber.:	%C	73.34	%Н	6.59	%N	6.11
		gef.:	%C	73.52	%Н	6.34	%N	5.91

### (Z)-8,9b-Dimethyl-4a,9b-dihydro-4*H*-dibenzofuran-3-on-oxim [(Z)-76]



Ausbeute:	23 % d. Th. (weiße Kri	stalle)
R <sub>f</sub> -Wert:	0.09	FM 3
	0.17	FM 10
Schmp.:	220 °C	(EtOAc / PE)

IR-Spektrum, KBr, [cm⁻¹]	230 M <sup>+•</sup> +1 (15.4), 229 M <sup>+•</sup> (98.6), 214 (100.0),
	198 (54.8), 196 (41.9), 182 (18.2), 170 (13.1), 168
	(11.9), 145 (18.8), 128 (13.3), 115 (26.4), 91
	(20.2), 77 (24.0)

## <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) [ppm]:

1.44	S	3H	$9b-CH_3$	
2.24	S	ЗH	8-CH₃	
2.75	d	2H	H-4	<sup>3</sup> J = 3.2 Hz
4.63	dt	1H	H-4a	<sup>3</sup> J = 3.2 Hz, <sup>4</sup> J = 1.4 Hz

5.87	dd	1H	H-1	<sup>3</sup> J = 10.3 Hz, <sup>4</sup> J = 1.4 Hz
6.56	d	1H	H-2	<sup>3</sup> J = 10.3 Hz
6.63	d	1H	H-6	<sup>3</sup> J = 8.1 Hz
6.92	dd	1H	H-7	<sup>3</sup> J = 8.1 Hz, <sup>4</sup> J = 1.9 Hz
7.10	d	1H	H-9	<sup>4</sup> J = 1.9 Hz
10.72	S	1H	-OH	(aust. mit D <sub>2</sub> O)

### <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCI<sub>3</sub>) [ppm]:

1.48	S	3H	$9b-CH_3$	
2.30	S	3H	8-CH <sub>3</sub>	
2.70	dd	1H	H-4	<sup>2</sup> J = 16.1 Hz, <sup>3</sup> J = 3.5 Hz
2.98	dd	1H	H-4	<sup>2</sup> J = 16.1 Hz, <sup>3</sup> J = 3.5 Hz,
4.63	dt	1H	H-4a	<sup>3</sup> J = 3.5 Hz, <sup>3</sup> J = 3.5 Hz,
				<sup>4</sup> J = 1.3 Hz
5.90	dd	1H	H-1	<sup>3</sup> J = 10.3 Hz, <sup>4</sup> J = 1.3 Hz
6.68	d	1H	H-6	<sup>3</sup> J = 8.7 Hz
6.73	d	1H	H-2	<sup>3</sup> J = 10.3 Hz
6.94	"d"	1H	H-7	$^{3}$ J = 8.7
6.97	"S"	1H	H-9	
7.58	s, br	1H	-OH	(aust. mit D <sub>2</sub> O)

MS, m/z (rel. Intensität): 230 M<sup>+•</sup>+1 (15.4), 229 M<sup>+•</sup> (98.6), 214 (100.0), 198 (54.8), 196 (41.9), 182 (18.2), 170 (13.1), 168 (11.9), 145 (18.8), 128 (13.3), 115 (26.4), 91 (20.2), 77 (24.0)

#### **Elementaranalyse:**

$C_{14}H_{15}NO_2$	(229.28)	ber.:	%C	73.34	%Н	6.59	%N	6.11
		gef.:	%C	73.21	%Н	6.41	%N	5.91

### Darstellung der O-Methyloxime des "Pummerer-Ketons" 70

In Anlehnung an Hutchins et. al.<sup>52</sup>

Eine Lösung aus 1.336 g O-Methylhydroxylamin-HCl (16.0 mmol) und 1.969 g Natriumacetat (24.0 mmol) in 10 ml Wasser wird auf 60 °C erhitzt. 857 mg **70** (4.0 mmol) – in 60 ml Methanol gelöst – werden zugefügt und das Reaktionsgemisch 60 h bei 60 °C gerührt. Nach dem Abkühlen werden 70 ml Wasser hinzugefügt und dreimal mit Ether extrahiert. Die vereinigten Etherphasen werden einmal mit 5 %-iger NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und einmal mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen mit Magnesiumsulfat wird das Lösungsmittel entfernt.

Rohausbeute:gelblich-weiße Kristalle (94 % d. Th.), bestehend aus(E)-77 / (Z)-77 -Diastereomerengemisch ca. 2 : 1 (DC)

### SC-Trennung der Oxime (E)-77 und (Z)-77

stationäre Phase: Kieselgel

Elutionsmittel: Petrolether 60-80 / Ethylacetat 95 : 5 (FM 9)

Glassäule: ø 5.0 cm, Füllhöhe 30 cm

Reihenfolge der eluierten Fraktionen:

(E)-77 → (Z)-77

### Mengenverhältnisse nach SC:

(E)-77 : (Z)-77 = 1.6 : 1

(E)-O-Methyl-8,9b-dimethyl-4a,9b-dihydro-4*H*-dibenzofuran-3-on-oxim

[(E)-77]



Ausbeute:	51 % d. Th. (weiße Kristalle)				
R <sub>f</sub> -Wert:	0.39	FM 3			
	0.48	FM 10			
Schmp.:	104 -105 °C	(EtOAc / PE)			

IR-Spektrum, KBr, [cm<sup>-1</sup>] 3432 (w, br), 2956 (m), 2887 (m), 2360 (w), 2342 (w), 1629 (w), 1488 (vs), 1241 (s), 1051 (vs), 1012 (vs), 900 (s), 796 (vs)

## <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) [ppm]:

1.46	S	3H	9b-CH <sub>3</sub>	
2.30	S	3H	8-CH <sub>3</sub>	
2.47	dd	1H	H-4	<sup>2</sup> J = 18.2 Hz, <sup>3</sup> J = 4.1 Hz
3.64	dd	1H	H-4	<sup>2</sup> J = 18.2 Hz, <sup>3</sup> J = 2.7 Hz
3.92	S	3H	-OC <u>H</u> 3	
4.57	ddd	1H	H-4a	<sup>3</sup> J = 4.1 Hz, <sup>3</sup> J = 2.7 Hz,
				<sup>4</sup> J = 1.3 Hz
5.73	dd	1H	H-1	<sup>3</sup> J = 10.1 Hz, <sup>4</sup> J = 1.3 Hz
6.07	d	1H	H-2	<sup>3</sup> J = 10.1 Hz
6.68	d	1H	H-6	<sup>3</sup> J = 7.7 Hz
6.94	"d"	1H	H-7	<sup>3</sup> J = 7.7 Hz
6.97	"S"	1H	H-9	

MS, m/z (rel. Intensität):	244 M <sup>+•</sup> +1 (22.5), 243 M <sup>+•</sup> (100.0), 228 (78.0),
	196 (64.9), 182 (19.5), 170 (15.4), 168 (15.0), 145
	(18.0), 128 (10.4), 115 (22.1), 105 (10.1), 91
	(22.8), 77 (27.3), 65 (17.1), 51 (36.1)

### Elementaranalyse:

$C_{15}H_{17}NO_2$	(243.31)	ber.:	%C	74.05	%H	7.04	%N	5.76
		gef.:	%C	74.02	%H	6.87	%N	5.56

(Z)-O-Methyl-8,9b-dimethyl-4a,9b-dihydro-4H-dibenzofuran-3-on-oxim

[(Z)-77]



Ausbeute:	32 % d. Th. (weiße Kristalle)				
R <sub>f</sub> -Wert:	0.32	FM 3			
	0.43	FM 10			
Schmp.:	106 – 107 °C	(EtOAc / PE)			

IR-Spektrum, KBr, [cm<sup>-1</sup>] 3432 (m, br), 2954 (m), 2893 (m), 1628 (w), 1488 (s), 1239 (s), 1216 (m), 1058 (vs), 1008 (s), 839 (s), 797 (s)

### <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) [ppm]:

1.47	S	3H	$9b-CH_3$	
2.29	S	3H	8-CH <sub>3</sub>	
2.70	dd	1H	H-4 <sub>ax</sub>	<sup>2</sup> J = 16.1 Hz, <sup>3</sup> J = 3.5 Hz
2.97	ddd	1H	H-4 <sub>eq</sub>	<sup>2</sup> J = 16.1 Hz, <sup>3</sup> J = 3.6 Hz,
				<sup>4</sup> J = 0.6 Hz

Chemisch-experimenteller Teil							217
3.87	S	3H	-OC <u>H</u> ₃				
4.63	ddd	1H	H-4a	<sup>3</sup> J = 3	3.6 Hz,	<sup>3</sup> J = 3	3.5 Hz,
				<sup>4</sup> J =	1.3 Hz		
5.86	dd	1H	H-1	<sup>3</sup> J = 1	10.3 Hz	z, <sup>4</sup> J =	1.3 Hz
6.63	dd	1H	H-2	<sup>3</sup> J = 10.3 Hz, <sup>4</sup> J = 0.6		0.6 Hz	
6.69	d	1H	H-6	<sup>3</sup> J = 8.6 Hz			
6.93	"d"	1H	H-7	<sup>3</sup> J = 8.6 Hz			
6.95	"S"	1H	H-9				
<b>MS, m/z (rel. Intensität):</b> 244 M <sup>+•</sup> +1 (20.3), 243 196 (48.7), 182 (21.2), (16.0), 115 (15.8), 91 (2000)				243 M 2), 170 01 (14.1	I <sup>+●</sup> (10 )(10.1 Ⅰ), 77(	0.0), ), 168 16.3),	228 (77.1), (11.5), 145 51 (18.4)
Elementara	analyse:						
$C_{15}H_{17}NO_2$	(243.31)	ber.:	%C 74.05	%H	7.04	%N	5.76
		gef.:	%C 74.04	%H	6.94	%N	5.52

8,9b-Dimethyl-4a,9b-dihydro-4*H*-dibenzofuran-3-on-semicarbazon [(E/Z)-78]



### **Darstellung:** In Anlehnung an Matharu<sup>53</sup>

429 mg **70** (2.0 mmol) werden in 10 ml Methanol gelöst und 357 mg Semicarbazid-HCl (3.2 mmol) und 443 mg Natriumacetat wasserfrei (5.3 mmol) zugegeben. Es wird 1 h unter Rückfluss erhitzt und nach dem Abkühlen 5 ml Wasser hinzugefügt. Nach 5 min Rühren wird der Niederschlag abfiltriert, mit einem Methanol / Wasser-Gemisch [50:50] gewaschen.

Umkristallisation aus Ethanol / Wasser-Gemisch [50 : 50] ergibt (E) / (Z)-Isomerengemisch 60 : 40

Ausbeute:	92 % d. Th. (weiße Kristalle)				
R <sub>f</sub> -Wert:	0.27 (E)- + (Z)-Isomer	FM 13			
Schmp.:	238 °C	(EtOH / H <sub>2</sub> O)			

IR-Spektrum, KBr, [cm<sup>-1</sup>] 3452 (s), 3198 (m, br), 2963 (m), 2888 (m), 2360 (w), 1693 (vs), 1632 (m), 1580 (s), 1488 (s), 1237 (m), 1114 (m), 1010 (m), 798 (m)

### <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) [ppm]:

1.43	S	1.8H	9b-CH <sub>3</sub> (E)	
1.45	S	1.2H	$9b-CH_3(Z)$	
2.25	S	3.0H	8-CH₃	
2.45	dd	0.6H	H-4 (E)	<sup>2</sup> J = 17.9 Hz, <sup>3</sup> J = 4.3 Hz
2.80	d	0.8H	H-4 <sub>ax+eq</sub> (Z)	<sup>3</sup> J = 3.2 Hz
3.36	dd	0.6H	H-4 (E)	<sup>2</sup> J = 17.9, <sup>3</sup> J = 2.1 Hz
4.59 – 4.68	m	1.0H	H-4a	
5.71	dd	0.6H	H-1 (E)	<sup>2</sup> J = 10.2 Hz, <sup>3</sup> J = 1.6 Hz
5.93	dd	0.4H	H-1 (Z)	<sup>2</sup> J = 10.2 Hz, <sup>3</sup> J = 1.6 Hz
5.99	d	0.6H	H-2 (E)	<sup>2</sup> J = 10.2 Hz
6.33	"d"	2.0H	-NH <sub>2</sub>	$^{3}$ J = 6.4 Hz (aust. mit D <sub>2</sub> O)

6.61	d	1.0H	H-6	<sup>3</sup> J = 8.0 Hz
6.64	d	0.4H	H-2 (Z)	<sup>3</sup> J = 10.2 Hz
6.91	"d"	1.0H	H-7	<sup>3</sup> J = 8.0 Hz
7.11	"S"	1.0H	H-9	
9.56	S	0.6H	-N <u>H</u> - (E)	
9.70	d	0.4H	-N <u>H</u> - (Z)	

**MS, m/z (rel. Intensität):** 272 M<sup>+•</sup>+1 (9.6), 271 M<sup>+•</sup> (45.0), 254 (40.7), 239 (17.4), 228 (61.8), 213 (52.0), 211 (42.3), 196 (100.0), 183 (72.4), 168 (28.6), 159 (19.2), 153 (17.1), 145 (15.0), 128 (19.3), 115 (23.1)

#### **Elementaranalyse:**

$C_{15}H_{17}N_3O_2$ (	271.32)	ber.:	%C	66.40	%Н	6.32	%N	15.49
		gef.:	%C	66.28	%Н	6.42	%N	15.40

5'-(2-Hydroxyethoxy)-5,2'-dimethyl-biphenyl-2-ol (85)



#### Darstellung:

214 mg **70** (1.0 mmol), 909 mg Ethylenglykol (14.6 mmol) und drei Kristalle p-Toluolsulfonsäure in 90 ml Toluol für 4 h unter Rückfluss am Wasserabscheider erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die wässrige Phase abgetrennt und das Reaktionsgemisch mit Wasser, dann mit NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet.

Aufreinigung durch SC

Elutionsmittel: Petrolether 60-80 / Ethylacetat 60 : 40 (FM 11)

Ausbeute:	58 % d. Th. (gelbes Öl)	)
R <sub>f</sub> -Wert:	0.10	FM 10
	0.17	FM 11

IR-Spektrum, CHCl<sub>3</sub>, [cm<sup>-1</sup>] 3683 (m), 3549 (m), 3020 (vs), 2399 (s), 1605 (m), 1495 (s), 1423 (s), 1216 (vs, br), 1042 (m), 928 (s)

### <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) [ppm]:

1.7 – 2.5	s, br	1H	-CH₂O <u>H</u>	(aust. mit D <sub>2</sub> O)
2.10	S	3H	-CH <sub>3</sub>	
2.30	S	3H	-CH <sub>3</sub>	
3.91 – 4.10	m	4H	-C <u>H</u> 2-C <u>H</u> 2-	
6.79	d	1H	H-6' * <sup>1</sup>	<sup>4</sup> J = 2.8 Hz
6.87	d	1H	H-3 * <sup>2</sup>	<sup>3</sup> J = 8.2 Hz
6.89	dd	1H	H-4' * <sup>3</sup>	<sup>3</sup> J = 8.5 Hz, <sup>4</sup> J = 2.8 Hz
6.91	d	1H	H-6 * <sup>1</sup>	<sup>4</sup> J = 2.3 Hz
7.08	dd	1H	H-4 * <sup>3</sup>	<sup>3</sup> J = 8.2 Hz, <sup>4</sup> J = 2.3 Hz
7.22	d	1H	H-3' * <sup>2</sup>	<sup>3</sup> J = 8.5 Hz

\*<sup>1-3</sup> können paarweise vertauscht sein

Bem.: Signal der phenolischen OH-Gruppe nicht sichtbar!

2.02	S	3H	$-CH_3$	
2.22	S	3H	$-CH_3$	
3.69	"t"	2H	-CH <sub>2</sub> -C <u>H</u> <sub>2</sub> -	$^{3}J\approx5.0~Hz$
3.95	"t"	2H	-C <u>H</u> 2-CH2-	$^{3}J\approx5.0~Hz$
4.8	s, br	<1H	-OH	(aust. mit D <sub>2</sub> O)
6.63	d	1H	H-6' * <sup>1</sup>	<sup>3</sup> J = 2.7 Hz
6.75 – 6.83	m	3H	H-3 * <sup>2</sup> ,	
			H-4' * <sup>3</sup> ,	
			H-6 * <sup>1</sup>	
6.96	dd	1H	H-4 * <sup>3</sup>	<sup>3</sup> J = 8.1 Hz, <sup>4</sup> J = 2.3 Hz
7.10	d	1H	H-3' * <sup>2</sup>	<sup>3</sup> J = 8.6 Hz
9.08	S	1H		(langsam aust. mit D <sub>2</sub> O)

\*1-3 können paarweise vertauscht sein

**MS, m/z (rel. Intensität):** 259 M<sup>+•</sup>+1 (18.5), 258 M<sup>+•</sup> (100.0), 214 (71.9), 199 (55.4), 197 (24.5), 195 (24.2), 181 (20.3), 171 (19.3), 152 (14.5), 128 (9.4), 115 (11.2), 91 (10.1)

**Summenformel:**  $C_{16}H_{18}O_3$  (258.32)

## Gemischte Phenolkupplung von p-Kresol mit p-Hydroxyphenylessigsäuremethylester

In Anlehnung an Majumder<sup>44</sup> werden 90.09 g (0.85 mol) Natriumcarbonat in 700 ml gelöst und 5 min mit Argon begast. 5.41 g p-Kresol (**68**, 0.05 mol) und 8.31 g p-Hydroxyphenylessigsäuremethylester (**94**, 0.05 mol) werden der begasten Lösung zugegeben und lösen sich nach einiger Zeit, evtl. durch sanftes Erwärmen. Die Lösung wird auf 0 °C abgekühlt. 46.10 g Kaliumhexacyanoferrat(III) (0.14 mol) werden in 700 ml Wasser gelöst und während 30 min langsam zugetropft, die Lösung kräftig gerührt und auf 0 °C gehalten. Nach beendeter Zugabe wird eine 1 h gerührt und danach die die hellgelbe Fällung abgesaugt und getrocknet. Das gelbbraune Rohprodukt wird in Ethylacetat gelöst, mit 1 %iger-NaOH gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet.

Rohausbeute: 7 % d. Th., bestehehend aus 95 + 96 + undefinierten Substanzen (DC)

### SC-Trennung der Ketone 95 und 96

stat. Phase: Kieselgel

Elutionsmittel: Toluol / Ethylacetat 80 : 20 (FM 14)

Glassäule: ø 4.0 cm, Füllhöhe 30 cm

Reihenfolge der eluierten Fraktionen:

### $\mathbf{96} \rightarrow \mathbf{95}$

8-Methoxycarbonymethyl-9b-methyl-4a,9b-dihydro-4H-dibenzofuran-3-on\*

(96)



\* Die Nomenklatur entspricht nicht den IUPAC-Regeln, wird jedoch aus Gründen der Übersichtlichkeit in Analogie zu den übrigen "Pummerer-Derivaten" gewählt.

Ausbeute:	< 1 % d. Th. (farbloses Öl)			
R <sub>f</sub> -Wert:	0.13	FM 2		

## <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCI<sub>3</sub>) [ppm]:

1.59	S	3H	9b-CH <sub>3</sub>	
2.79	dd	1H	H-4ax	<sup>2</sup> J = 17.4 Hz, <sup>3</sup> J = 3.7
3.05	ddd	1H	H-4eq	<sup>2</sup> J = 17.4 Hz, <sup>3</sup> J = 2.9 Hz,
				<sup>4</sup> J = 0.7 Hz
3.59	S	2H	-C <u>H</u> 2-COOMe	
3.71	S	ЗH	-COOC <u>H</u> ₃	
4.70 – 4.75	m	1H	H-4a	
5.93	dd	1H	H-2	<sup>3</sup> J = 10.1 Hz, <sup>4</sup> J = 0.7 Hz
6.43	dd	1H	H-1	<sup>3</sup> J = 10.1 Hz, <sup>4</sup> J = 1.8 Hz
6.77	d	1H	H-6	<sup>3</sup> J = 8.1 Hz
7.10	dd	1H	H-7	<sup>3</sup> J = 8.1 Hz, <sup>4</sup> J = 1.8 Hz
7.14	"S"	1H	H-9	

MS, m/z (rel. Intensität):	273 M <sup>+</sup>	•+1 (	6.2), 27	2 M <sup>+•</sup>	(35.4),	257	(10.5),	213
	(42.5),	197	(30.1),	149	(33.9),	111	(12.6),	97
	(22.8), 8	85 (3	0.4), 71	(50.7)	, 69 (36.	7), 5	7 (100.0	)

**Summenformel:**  $C_{16}H_{16}O_4$  (272.30)

### 8,9b-Bis(methoxycarbonylmethyl)-4a,9b-dihydro-4H-dibenzofuran-3-on\*





Ausbeute:	< 1 % d. Th. (farbloses Öl)			
R <sub>f</sub> -Wert:	0.07	FM 2		

## <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) [ppm]:

2.99	AB (dd)	2H	H-4	<sup>2</sup> J = 15.2 Hz
3.03	AB ("d")	2H	9b-CH <sub>2</sub> -	
3.58	S	2H	8-CH <sub>2</sub> -	
3.71	S	6H	-COOC <u>H</u> 3	
5.03 – 5.10	m	1H	H-4a	
6.01	d	1H	H-2	<sup>3</sup> J = 10.4 Hz
6.56	"d"	1H	H-1	<sup>3</sup> J = 10.4 Hz
6.78	d	1H	H-6	<sup>3</sup> J = 8.0 Hz
7.08 – 7.18	m	2H	H-7, H-9	<sup>3</sup> J = 8.0 Hz

Die spektroskopischen Daten entsprechen der Literatur<sup>58</sup>.

\* Die Nomenklatur entspricht nicht den IUPAC-Regeln, wird jedoch aus Gründen der Übersichtlichkeit in Analogie zu den übrigen "Pummerer-Derivaten" gewählt. 
 MS, m/z (rel. Intensität):
 330 M<sup>+•</sup> (6.5), 271 (5.5), 257 (18.0), 197 (38.1),

 149 (11.1), 125 (6.9), 111 (14.1), 97 (29.4), 85 (36.7), 83 (32.9), 71 (59.2), 69 (41.6), 57 (100.0)

**Summenformel:**  $C_{18}H_{18}O_6$  (330.34)

### 7.5.4 Galantamin und seine Derivate (Kapitel 3.2)

#### Galantamin (7)



Darstellung:	Aus Galantamin-H	IBr freigesetzt nach Han <sup>17</sup>
Ausbeute:	82 % d. Th.	
	0.00	

R <sub>f</sub> -Wert:	0.36	FM 1
	0.47	FM 4
	0.28	FM 15
	0.42	FM 17
Ninhydrin-Färbung:	gelb, mit Fluoreszenz b	bei 366 nm
Schmp.:	126 – 128 °C	(Aceton / PE)
	(Lit. <sup>17</sup> 127-128 °C)	

IR-Spektrum, KBr, [cm<sup>-1</sup>] 3274 (m, br), 2908 (m), 2800 (m), 1621 (m), 1510 (s), 1440 (s), 1280 (s), 1172 (m), 1084 (s), 1041 (s), 992 (m), 812 (s)

## <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) [ppm]:

1.57	ddd	1H	H-9 <sub>eq</sub>	<sup>2</sup> J = 13.7 Hz, <sup>3</sup> J = 3.9 Hz,
				<sup>3</sup> J = 1.9 Hz
2.01	ddd	1H	H-5 <sub>ax</sub>	<sup>2</sup> J = 15.7 Hz, <sup>3</sup> J = 5.0 Hz,
				<sup>3</sup> J = 2.5 Hz
2.09	ddd	1H	H-9 <sub>ax</sub>	<sup>2</sup> J = 13.7 Hz, <sup>3</sup> J = 12.6 Hz,
				<sup>3</sup> J = 3.4 Hz
2.40	S	3H	N-C <u>H</u> ₃-	
2.42	d	1H	-0 <u>H</u>	$^{3}$ J = 11.2 Hz (aust. mit D <sub>2</sub> O)
				von Signal der N-Methylgruppe überlagert
2.69	ddt	1H	H-5 <sub>eq</sub>	<sup>2</sup> J = 15.7 Hz, <sup>3</sup> J = 3.4 Hz,
				<sup>3</sup> J = 3.4 Hz, <sup>4</sup> J = 1.4 Hz
3.05	"dt"	1H	H-10 <sub>eq</sub>	<sup>2</sup> J = 14.5 Hz, <sup>3</sup> J = 3.9 Hz,
				<sup>3</sup> J = 3.4 Hz, <sup>4</sup> J = 1.0 Hz
3.27	ddd	1H	H-10 <sub>ax</sub>	<sup>2</sup> J = 14.5 Hz, <sup>3</sup> J = 12.6 Hz,
				<sup>3</sup> J = 1.9 Hz
3.68	dd	1H	H-12 <sub>eq</sub>	<sup>2</sup> J = 15.2 Hz, <sup>4</sup> J = 1.0 Hz
3.84	S	3H	-OCH <sub>3</sub>	
4.09	d	1H	H-12 <sub>ax</sub>	<sup>2</sup> J = 15.2 Hz
				von Signal H-6 überlagert
4.07 – 4.20	m	1H	H-6	
4.59 – 4.64	m	1H	H-4a	
5.99	ddd	1H	H-7	<sup>3</sup> J = 10.3 Hz, <sup>3</sup> J = 4.5 Hz,
				<sup>4</sup> J = 1.4 Hz

6.08	dd	1H	H-8	<sup>3</sup> J = 10.3 Hz, <sup>4</sup> J = 1.4 Hz
6.64	dd	2H	H-1, H-2	<sup>3</sup> J = 8.2 Hz
	(AB)			

**MS, m/z (rel. Intensität):** 288 M<sup>+•</sup>+1 (10.3), 287 M<sup>+•</sup> (59.9), 286 (100.0), 270 (11.9), 244 (22.2), 216 (34.7), 211 (15.2), 174 (41.8), 165 (20.7), 115 (33.4), 91 (23.3), 77 (46.5), 65 (43.6), 55 (78.7)

#### **Elementaranalyse:**

$C_{17}H_{21}NO_3$	(287.36)	ber.:	%C 71.06	%H 7.37	%N 4.87
		gef.:	%C 71.03	%H 7.46	%N 4.96

Galantaminacetat (98)



### **Darstellung:** Nach Han<sup>17</sup> aus **7**

575 mg Galantamin (2.0 mmol) werden in 20 ml absolutem Dichlormethan gelöst. Unter Rühren gibt man bei 0 °C und Argon-Begasung 0.25 ml Acetanhydrid (270 mg, 2.6 mmol) gefolgt von 440 mg 4-Dimethylaminopyridin (3.6 mmol) zu. Die Lösung wird 10 min bei 0 °C und dann 60 min bei RT gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer, wird der Rückstand in 40 ml Ethylacetat gelöst, mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet.

Rohausbeute: 100 % d. Th.

Aufreinigung durch Flash-Chromatographie

Elutionsmittel: Aceton

Ausbeute:	73 % d. Th. (weiße Kristalle)			
R <sub>f</sub> -Wert:	0.47	FM 1		
	0.53	FM 4		
	0.51	FM 17		
	0.20	FM 19		
Ninhydrin-Färbung:	gelbbraun, mit grünliche	er Fluoreszenz bei 366 nm		
Schmp.:	130 – 131 °C	(Aceton / PE)		
	(Lit. <sup>17</sup> 129 – 130 °C)			

**IR-Spektrum, KBr, [cm<sup>-1</sup>]:** 2917 (m), 2835 (m), 1716 (vs), 1624 (w), 1508 (s), 1436 (m), 1288 (s), 1221 (vs), 1204 (s), 1053 (s)

## <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCI<sub>3</sub>) [ppm]:

1.56	ddd	1H	H-9 <sub>eq</sub>	<sup>2</sup> J = 13.7 Hz, <sup>3</sup> J = 3.9 Hz,
				<sup>3</sup> J = 1.8 Hz
2.04	S	3H	-CO-CH <sub>3</sub>	
2.01 – 2.22	m	2H	H-9 <sub>ax</sub> ,	teilweise überlagert
			H-5 <sub>ax</sub>	
2.39	S	3H	N-C <u>H</u> ₃	
2.67	dquint	1H	H-5 <sub>eq</sub>	<sup>2</sup> J = 16.3 Hz, <sup>3</sup> J = 3.0 Hz,
				<sup>3</sup> J = 3.0 Hz, <sup>4</sup> J = 1.5 Hz
3.05	"dt"	1H	H-10 <sub>eq</sub>	<sup>2</sup> J = 14.4 Hz, <sup>3</sup> J = 3.9 Hz,
				<sup>3</sup> J = 3.2 Hz
3.30	ddd	1H	H-10 <sub>ax</sub>	<sup>2</sup> J = 14.4 Hz, <sup>3</sup> J = 12.7 Hz,
				<sup>3</sup> J = 1.8 Hz

3.66	d	1H	H-12 <sub>eq</sub>	<sup>2</sup> J = 15.1 Hz
3.84	S	3H	-OCH <sub>3</sub>	
4.12	d	1H	H-12 <sub>ax</sub>	<sup>2</sup> J = 15.1 Hz
4.56	"dt"	1H	H-4a	<sup>3</sup> J = 3.1 Hz, <sup>3</sup> J = 3.0 Hz,
				<sup>4</sup> J = 1.1 Hz
5.33	"dt"	1H	H-6	<sup>3</sup> J = 5.0 Hz, <sup>3</sup> J = 1.5 Hz,
				<sup>3</sup> J = 1.5 Hz
5.88	ddd	1H	H-7	<sup>3</sup> J = 10.3 Hz, <sup>3</sup> J = 5.0 Hz,
				<sup>4</sup> J = 1.0 Hz
6.29	"dt"	1H	H-8	<sup>3</sup> J = 10.3 Hz, <sup>4</sup> J = 1.1 Hz,
				<sup>4</sup> J = 1.1 Hz
6.61	dd (AB)	2H	H-1, H-2	<sup>3</sup> J = 8.1 Hz

MS, m/z (rel. Intensität): 330 M<sup>+•</sup>+1 (6.5), 329 M<sup>+•</sup> (33.0), 328 (45.9), 286 (5.3), 271 (22.4), 270 (100.0), 226 (10.7), 216 (23.2), 211 (11.9), 195 (8.2), 174 (10.2), 165 (14.8), 128 (9.6), 115 (21.9), 91 (14.0), 84 (29.9), 77 (18.9), 55 (34.2)

#### Elementaranalyse:

$C_{19}H_{23}NO_4$	(329.40)	ber.:	%C 69.28	%H 7.04	%N 4.25
		gef.:	%C 69.06	%H 7.06	%N 4.29

### Galantaminacetat-HBr (98-HBr)



Darstellung:

AAV 4 aus 98

Ausbeute:	eute: 93 % d. Th. (weiße Kristalle)		
R <sub>f</sub> -Wert:	0.47	FM 1	
	0.53	FM 4	
Schmp.:	251 °C	(MeOH / Ether)	

IR-Spektrum, KBr, [cm<sup>-1</sup>]: 3434 (m, br), 2956 (m), 2464 (m, br), 1711 (vs), 1625 (m), 1514 (s), 1456 (s), 1375 (m), 1257 (s), 1228 (s), 1062 (m), 1018 (s)

### <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) [ppm]:

1.95	S	3H	-CO-C <u>H</u> 3	
1.99 – 2.16	m	1H	H-9	
2.15 – 2.31	m	1H	H-9	
2.45 – 2.52	s, br	3H	-N⁺H(C <u>H</u> ₃)-	teilweise von DMSO- d₅-Signal verdeckt
2.98	s, br	2H	H-5	
3.50 - 3.65	"d"	1H	H-10	
3.78	S	3H	-OCH <sub>3</sub>	

Chemisch-experiment	Chemisch-experimenteller Teil							
3.78 – 3.90	"d"	1H	H-10	teilweise von OCH <sub>3</sub> - Signal verdeckt				
4.30 - 4.48	"d"	1H	H-12 <sub>eq</sub>					
4.59	"S"	1H	H-4a					
4.80	"S"	1H	H-12 <sub>ax</sub>					
5.22	t	1H	H-6	$^{3}J \approx 5.0 \text{ Hz}$				
5.91	"d"	1H	H-7					
6.40	"d"	1H	H-8					
6.85	dd (AB)	2H	H-1, H-2	<sup>3</sup> J = 8.3 Hz				
9.85	s, br	0.5H	-N <sup>+</sup> <u>H</u> (CH₃)-	(aust. mit D <sub>2</sub> O)				
10.60	s, br	0.5H	-N <sup>+</sup> <u>H</u> (CH <sub>3</sub> )	(aust. mit D <sub>2</sub> O)				

330 M<sup>+•</sup> (5.5), 329 (34.4), 328 (42.2), 286 (10.2), MS, m/z (rel. Intensität): 270 (100.0), 252 (11.5), 240 (10.7), 226 (18.0), 216 (27.2), 213 (18.7), 209 (21.9), 193 (21.4), 181 (18.1), 174 (11.3), 169 (12.4), 165 (24.1), 152 (17.1), 115 (12.9), 79 (27.6), 60 (18.4)

### Elementaranalyse:

C <sub>19</sub> H <sub>24</sub> BrNO <sub>4</sub> (410.31)	ber.:	%C 55.62	%H 5.90	%N 3.41
	gef.:	%C 55.42	%H 5.86	%N 3.15

Galantamin-β-D-triacetylglucose-orthoacetat (114)



**Darstellung:** In Anlehnung an Kováč und Rice<sup>75</sup>

Eine Lösung von 1.00 g Galantamin (3.5 mmol, **7**), 2.86 g Acetobrom- $\alpha$ -D-glucose (7.00 mmol, **99**) und 0.970 ml Triethylamin (7.0 mmol) – in 15 ml absolutem Dichlormethan gelöst – wird unter Rühren zu einer Suspension von 1.80 g Silbertriflat (7.0 mmol) in 10 ml absolutem Dichlormethan gegeben. Die Suspension wird unter Lichtausschluss über 12 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wird über eine Glasfilterfritte (Por. 4) gereinigt und das Filtrat mit 10 %-iger Natriumthiosulfat-Lösung gewaschen, mit Magnesium getrocknet und eingeengt.

Aufreinigung durch SC

Aufreinigung durch Flash-SC

Elutionsmittel: Dichlormethan / Methanol 95 : 5 (FM 16)

Ausbeute:	15 % d. Th. (weißlicher Lack)		
R <sub>f</sub> -Wert:	0.61	FM 17	
Ninhydrin-Färbung:	hellbraun, mit Fl	uoreszenz bei 366 nm	
Schmp.:	102 °C	(PE)	

IR-Spektrum, KBr, [cm<sup>-1</sup>] 3445 (m, br), 2932 (m, br), 1747 (s), 1624 (w), 1507 (m), 1438 (m), 1370 (m), 1229 (s), 1167 (m), 1046 (s), 970 (m)

## <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) [ppm]:

1.44	d	1H	H-9 <sub>eq</sub>	<sup>2</sup> J = 13.6 Hz
1.68	S	3H	ortho-CH <sub>3</sub>	
1.96 – 2.10	m	11H	-CO-C <u>H</u> 3 (3x)	
			H-5 <sub>ax</sub> , H-9 <sub>ax</sub>	
2.23	S	3H	N-CH <sub>3</sub>	
2.33	d	1H	H-5 <sub>eq</sub>	<sup>2</sup> J = 15.8 Hz
2.90	d	1H	H-10 <sub>eq</sub>	<sup>2</sup> J = 14.2 Hz
3.20	"t"	1H	H-10 <sub>ax</sub>	<sup>2</sup> J = 14.2 Hz,
				<sup>3</sup> J = 12.6 Hz
3.55	d	1H	H-12 <sub>eq</sub>	<sup>2</sup> J = 15.4 Hz
3.71	S	3H	-OCH <sub>3</sub>	
3.90	quint	1H	H'	<sup>3</sup> J = 4.4 Hz
4.00 – 4.13	m	3H	H-12 <sub>ax</sub> ,	
			H' (2x)	
4.21	t	1H	H-6	<sup>3</sup> J = 5.0 Hz
4.41 – 4.45	m	2H	H-4a, H'	
4.79	dd	1H	H'	<sup>3</sup> J = 9.6 Hz,
				<sup>3</sup> J = 3.0 Hz
5.02	t	1H	H'	<sup>3</sup> J = 3.0 Hz
5.66	d	1H	H-1'	<sup>3</sup> J = 5.2 Hz
5.71	dd	1H	H-7	<sup>3</sup> J = 10.2 Hz,
				<sup>3</sup> J = 4.5 Hz
6.13	d	1H	H-8	<sup>3</sup> J = 10.2 Hz

6.54	d	1H	H arom.	<sup>3</sup> J = 8.2 Hz
6.68	d	1H	H arom.	<sup>3</sup> J = 8.2 Hz

**Summenformel:** C<sub>31</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>12</sub> (617.66)

Galantamin-glucose-orthoacetat-Hemihydrat (115)



### Darstellung: aus 114

Eine Lösung von 270 mg **114** (0.44 mmol) in 8 ml absolutem Methanol wird nach Zusatz von 0.54 ml 0.1 M Natriummethanolat-Lösung 3 h bei RT gerührt. Es werden 27 ml Wasser zugegeben und nach Sättigung mit Kochsalz dreimal mit Dichlormethan extrahiert, mit Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt.

Ausbeute:	91 % d. Th. (weiße Kristalle)		
R <sub>f</sub> -Wert:	0.21	FM 17	
Ninhydrin-Färbung:	gelbbraun, mit Fluoresze	enz bei 366 nm	
Schmp.:	145 – 146 °C	(Dichlormethan / PE)	

IR-Spektrum, KBr, [cm<sup>-1</sup>]: 3492 (m, br), 2936 (m), 1624 (w), 1506 (m), 1436 (m), 1383 (m), 1269 (m), 1149 (s), 1028 (s), 894 (m)

### <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) [ppm]:

1.44	"d"	1H	H-9 <sub>eq</sub>	<sup>2</sup> J = 13.6 Hz
1.58	S	3H	ortho- $CH_3$	
1.98	"dt"	1H	H-9 <sub>ax</sub>	<sup>2</sup> J = 13.6 Hz, 3J = 12.6 Hz,
				<sup>3</sup> J = 2.5 Hz
2.10	ddd	1H	H-5 <sub>ax</sub>	<sup>2</sup> J = 15.9 Hz, <sup>3</sup> J = 6.0 Hz,
				<sup>3</sup> J = 3.5 Hz
2.22	S	3H	N-CH <sub>3</sub>	
2.31	dt	1H	H-5 <sub>eq</sub>	<sup>2</sup> J = 15.9 Hz, <sup>3</sup> J = 1.3 Hz
2.89	d	1H	H-10 <sub>eq</sub>	<sup>2</sup> J = 14.5 Hz
3.18	d	1H	H-10 <sub>ax</sub>	<sup>2</sup> J = 14.5 Hz, <sup>3</sup> J = 12.6 Hz
3.26	"quint"	1H	H'	<sup>3</sup> J = 9.5 Hz, <sup>3</sup> J = 5.4 Hz
3.36 - 3.41	m	1H	H'	
3.45	quint	1H	H'	<sup>3</sup> J = 6.0 Hz
3.54	d	1H	H-12 <sub>eq</sub>	<sup>2</sup> J = 15.1 Hz
3.59 – 3.64	m	2H	H' (2x)	
3.72	S	3H	-OCH <sub>3</sub>	
4.07	d	1H	H-12 <sub>ax</sub>	<sup>2</sup> J = 15.1 Hz
4.14	t	1H	H'	<sup>3</sup> J = 4.7 Hz
4.18	"t"	1H	H-6	$^{3}J \approx 5 \text{ Hz}$
4.43	m	1H	H-4a	
4.62	t	1H	6'-OH	$^{3}$ J = 5.8 Hz (aust. mit D <sub>2</sub> O)
5.07	d	1H	-OH	$^{3}$ J = 5.7 Hz (aust. mit D <sub>2</sub> O)
5.26	d	1H	-OH	$^{3}$ J = 4.7 Hz (aust. mit D <sub>2</sub> O)

5.59	d	1H	H-1'	<sup>3</sup> J = 5.1 Hz
5.69	dd	1H	H-7	<sup>3</sup> J = 10.4 Hz, <sup>3</sup> J = 4.4 Hz
6.11	d	1H	H-8	<sup>3</sup> J = 10.4 Hz
6.54	d	1H	H arom.	<sup>3</sup> J = 8.2 Hz
6.68	d	1H	H arom.	<sup>3</sup> J = 8.2 Hz

MS, m/z (rel. Intensität):	492 M <sup>+•</sup> (13.4), 491 (3.1), 450 (4.8), 424 (2.8),
(MAT 8200, FAB, NBA-Matrix)	378 (6.2), 346 (2.9), 336 (11.1), 273 (14.9),
	242 (11.4), 228 (8.2), 214 (8.1), 205 (10.6)

#### **Elementaranalyse:**

$C_{25}H_{33}NO_9 \cdot 0.5 H_2O$	ber.:	%C 59.99	%H 6.85	%N 2.80
(500.55)	gef.:	%C 59.98	%H 7.01	%N 2.69

### <u>Glucosidierung von Galantamin 7 mit Acetobromglucose 99 unter Zusatz</u> <u>von Silbertriflat und Trinatriumphosphat</u>

2.46 g Na<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (15.0 mmol) und 1.15 g Silbertriflat (4.5 mmol) werden in 15 ml absolutem Dichlormethan suspendiert. Eine Lösung von 862 mg Galantamin (3.0 mmol, **7**) und 1.85 g Acetobrom- $\alpha$ -D-glucose (4.5 mmol, **99**) in 20 ml absolutem Dichlormethan wird zur Suspension zugegeben und unter Lichtausschluss bei bei RT gerührt. Nach 3.5 h wird mit Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> auf pH 10 eingestellt und das Reaktionsgemisch mittels Glasfilterfritte (Por. 4) von den Feststoffen befreit. Anschließend wäscht man die Lösung mit einer 50:50-Mischung aus 5 %-iger Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>- und 5 %-iger Thiosulfat-Lösung, trocknet über Magnesiumsulfat und entfernt das Lösungsmittel.

Silbertriflat und Na<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> wurden 24 h bei 50 °C und 20 mbar getrocknet.

Rohausbeute: hellgelbes Öl (Rohmasse 2.60 g), bestehend aus:

Acetobromglucose 99, acetylierter Orthoester 114, acetyliertes Glucosid 122, Anhydrogalantamin 123, Galantaminacetat 98 und O-Methylapogalantamin 124 (DC)

# SC-Trennung des acetylierten Glucosids von den Nebenprodukten stationäre Phase: Kieselgel Elutionsmittel: Dichlormethan / Methanol 80 : 20 (FM 17) Glassäule: ø 5.0 cm, Füllhöhe 60 cm Reihenfolge der eluierten Fraktionen: $99 \rightarrow 114 \rightarrow 122 \rightarrow 123 / 98 \rightarrow 124$ Umkristallisation aus Ethylacetat / Petrolether 60 - 80

## SC-Trennung des Gemischs von Galantaminacetat 98 und Anhydrogalantamin 123

stationäre Phase: Kieselgel Elutionsmittel: Ethylacetat / Methanol 70 : 30 Glassäule: ø 4.0 cm, Füllhöhe 30 cm Reihenfolge der eluierten Fraktionen: **123**→ **98** Umkristallisation aus Ethylacetat / Petrolether 60 - 80

### Galantamin- $\beta$ -D-tetraacetylglucosid (122)



Ausbeute:	24 % d. Th. (weiße Kristalle)		
R <sub>f</sub> -Wert:	0.57	FM 17	
Ninhydrin-Färbung:	gelbbraun, bläulic	he Fluoreszenz bei 366 nm	

238	Chemisch-experimenteller Te			
Schmp.:	132 °C	(PE)		
IR-Spektrum, KBr, [cm <sup>-1</sup> ]	3440 (m, br), 29	936 (m, br), 1752 (s), m), 1375 (m), 1230 (s),	1624 (w), 1167 (m),	
	1032 (s)			

## <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) [ppm]:

1.55	dd	1H	H-9 <sub>eq</sub>	<sup>2</sup> J = 13.6 Hz, <sup>3</sup> J = 2.3 Hz
1.95 – 2.15	m	14H	-CO-CH <sub>3</sub> (4x),	
			H-5 <sub>ax</sub> , H-9 <sub>ax</sub>	
2.41	S	ЗH	N-CH <sub>3</sub>	
2.72	"d"	1H	H-5 <sub>eq</sub>	<sup>2</sup> J = 16.3 Hz
3.05	"d"	1H	H-10 <sub>eq</sub>	<sup>2</sup> J = 14.5 Hz
3.27	"t"	1H	H-10 <sub>ax</sub>	<sup>2</sup> J = 14.5 Hz, <sup>3</sup> J = 12.6 Hz
3.70	d	1H	H-12 <sub>eq</sub>	<sup>2</sup> J = 15.1 Hz
3.79	S	3H	-OCH <sub>3</sub>	
3.80 – 3.89	m	1H	H'	
4.12	q	1H	H-6'	<sup>2</sup> J = 14.2 Hz
4.13	"d"	1H	H-12 <sub>ax</sub>	<sup>2</sup> J = 15.1 Hz
4.22 – 4.27	m	1H	H'	
4.32 – 4.40	m	1H	H-6	
4.46 - 4.52	m	1H	H-4a	
4.73	d	1H	H-1'	<sup>3</sup> J = 8.0 Hz
4.93	"t"	1H	H'	<sup>3</sup> J = 9.5 Hz, <sup>3</sup> J = 8.1 Hz
5.05 – 5.21	m	2H	H' (2x)	
5.77	dd	1H	H-7	<sup>3</sup> J = 10.3 Hz, <sup>3</sup> J = 4.3 Hz
6.16	dt	1H	H-8	<sup>3</sup> J = 10.4 Hz, <sup>4</sup> J = 1.2 Hz
6.62	dd (AB)	2H	H arom.	<sup>3</sup> J = 8.2 Hz

**Summenformel:**  $C_{31}H_{39}NO_{12}$  (617.66)

Anhydrogalantamin (123)

5,6-Dehydro-6-deoxo-galantamin



Spektroskopische Daten entsprechen weitgehend der Literatur<sup>17</sup>.

Ausbeute:	17 % d. Th. (farbloses Ö	I)
R <sub>f</sub> -Wert:	0.52	FM 1
	0.51	FM 17
	0.25	FM 19

Ninhydrin-Färbung: rotbraun, keine Fluoreszenz

## <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) [ppm]:

1.67	ddd	1H	H-9 <sub>eq</sub>	<sup>2</sup> J = 13.6 Hz, <sup>3</sup> J = 4.0 Hz,
				<sup>3</sup> J = 1.9 Hz
2.01	"dt"	1H	H-9 <sub>ax</sub>	<sup>2</sup> J = 13.6 Hz, <sup>3</sup> J = 12.8 Hz,
				<sup>3</sup> J = 3.2 Hz
2.39	S	3H	N-CH <sub>3</sub>	
3.03	"dt"	1H	H-10 <sub>eq</sub>	<sup>2</sup> J = 14.6 Hz, <sup>3</sup> J = 4.0 Hz,
				<sup>3</sup> J = 3.2 Hz, <sup>3</sup> J = 1.0 Hz
3.37	ddd	1H	H-10 <sub>ax</sub>	<sup>2</sup> J = 14.6 Hz, <sup>3</sup> J = 12.8 Hz,
				<sup>3</sup> J = 1.9 Hz

3.68	dd	1H	H-12 <sub>eq</sub>	<sup>2</sup> J = 15.1 Hz, <sup>4</sup> J = 1.0 Hz
3.83	S	3H	-OCH <sub>3</sub>	
4.18	d	1H	H-12 <sub>ax</sub>	<sup>2</sup> J = 15.1 Hz
4.82	dd	1H	H-4a	<sup>3</sup> J = 5.4 Hz, <sup>3</sup> J = 1.0 Hz
6.01	ddd	1H	olef. H	<sup>3</sup> J = 9.6 Hz, <sup>3</sup> J = 5.4 Hz,
				<sup>4</sup> J = 1.0 Hz
6.05 - 6.20	m	2H	olef. H	
6.26	ddd	1H	olef. H	<sup>3</sup> J = 9.6 Hz, <sup>3</sup> J = 5.4 Hz,
				<sup>4</sup> J = 1.0 Hz
6.60	S	2H	H-1, H-2	2

**MS, m/z (rel. Intensität):** 270 M<sup>+•</sup>+1 (22.4), 269 M<sup>+•</sup> (100.0), 268 (58.4), 226 (31.3), 211 (47.6), 193 (38.0), 181 (20.8), 165 (57.5), 152 (23.0), 115 (24.5), 77 (21.8), 55 (50.6)

**Summenformel:** C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub> (269.35)

O-Methyl-apogalantamin (124)



Ausbeute:	10 % d. Th. (weiße Kristalle)		
R <sub>f</sub> -Wert:	0.21	FM 17	

Ninhydrin-Färbung: rotbraun, keine Fluoreszenz

Schmp.:	205 ° C
	(Lit. <sup>78</sup> 205 – 206 °C)

IR-Spektrum, KBr, [cm<sup>-1</sup>]: 3442 (m, br), 2940 (s), 1734 (w), 1600 (m), 1482 (s), 1438 (s), 1271 (s), 1234 (s), 1131 (s), 1026 (s), 852 (m)

### <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCI<sub>3</sub>) [ppm]:

2.43	S	3H	N-CH <sub>3</sub>	
2.40 – 2.73	m	3H	H-7, H8*	
3.01	d	1H	H-5	<sup>2</sup> J = 13.5 Hz
3.17 – 3.28	m	1H	H-8, H7*	
3.51	d	1H	H-5	<sup>2</sup> J = 13.5 Hz
3.93	S	3H	-OCH <sub>3</sub>	
5.68	s, br	1H	-OH	(aust. mit D <sub>2</sub> O)
6.91	dd (AB)	2H	H-3, H-4	<sup>3</sup> J = 8.3 Hz
7.26 – 7.45	m	4H	H-9, H-10,	
			H-11 H-12	

\* Zuordnung zwischen H-7 und H-8 können auch vertauscht sein.

MS, m/z (rel. Intensität): 270 M<sup>+•</sup>+1 (12.6), 269 M<sup>+•</sup> (69.7), 268 (42.6), 254 (32.4), 252 (18.8), 226 (76.8), 211 (72.1), 193 (56.1), 181 (15.4), 165 (100.0), 152 (26.8), 128 (10.4), 115 (10.3), 86 (17.5), 77 (18.0), 55 (35.6)

#### **Elementaranalyse:**

$C_{17}H_{19}NO_2$	(269.35)	ber.:	%C 75.81	%H 7.11	%N 5.20
		gef.:	%C 74.99	%H 7.10	%N 4.99

Trotz mehrmaligen Umkristallisierens wich der Kohlenstoffwert um ca. 0.8 % ab!

### Anhydrogalantamin-HCI (123-HCI)

5,6-Dehydro-6-deoxogalantamin-HCI



Darstellung: AAV 2 aus 123

Ausbeute:	59 % d. Th. (weiße Kristalle)
-----------	-------------------------------

- Schmp.: 269 °C (Aceton / PE)
- IR-Spektrum, KBr, [cm<sup>-1</sup>]: 3432 (m, br), 2949 (m), 2428 (s, br), 1734 (w), 1623 (m), 1512 (s), 1439 (s), 1280 (s), 1206 (s), 1032 (s), 904 (s), 804 (s)

### <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) [ppm]:

1.73	"d"	0.5H	H-9eq (I)	$^{2}$ J $\approx$ 14 Hz	
1.89	"d"	0.5H	H-9eq (II)	$^{2}J \approx 14 \text{ Hz}$	
2.11	"d"	0.5H	H-9ax (I)	$^{2}J \approx 14 \text{ Hz}$	
2.25	"d"	0.5H	H-9ax (II)	$^{2}J \approx 14 \text{ Hz}$	
2.48 – 2.53	S	3H	-N⁺H(C <u>H</u> ₃)	teilweise durch Signal v DMSO-d <sub>6</sub> verdeckt!	/on
3.33 – 3.57	m	1H	H-10eq		
3.66 – 3.85	m	1H	H-10ax	teilweise durch Signal o OCH <sub>3</sub> -Gruppe verdeckt!	der
3.76	S	3H	O-CH <sub>3</sub>		
4.18	"d"	0.5H	H-12eq (I)	$^{2}$ J $\approx$ 15 Hz	

4.38	"d"	0.5H	H-12eq (II)	$^2$ J $\approx$ 15 Hz
4.75 – 4.98	m	2H	H-12ax,	
			H-4a	
6.02 – 6.18	m	2H	H olef.	
6.24 – 6.42	m	2H	H olef.	
6.83	S	2H	H arom.	
10.55	s, br	0.5H	-N⁺ <u>H</u> (CH <sub>3</sub> )	(aust. mit D <sub>2</sub> O)
11.84	s, br	0.5H	-N⁺ <u>H(</u> CH₃	(aust. mit D <sub>2</sub> O)

**MS, m/z (rel. Intensität):** 270 M<sup>+•</sup> (18.9), 269 (100.0), 268 (57.5), 254 (15.1), 240 (12.8), 226 (36.9), 211 (59.6), 195 (28.9), 193 (48.3), 181 (24.0), 165 (67.8), 152 (27.7), 141 (13.1), 115 (20.7)

#### Elementaranalyse:

$C_{17}H_{20}CINO_2$	(305.80)	ber.:	%C 66.77	%H 6.59	%N 4.58
		gef.:	%C 66.52	%H 6.82	%N 4.51

Galantamin-β-D-glucosid-Monohydrat (129)



### Darstellung:

Eine Lösung von 240 mg **122** (0.39 mmol) in 20 ml absolutem Methanol wird nach Zusatz von 0.48 ml 0.1 M Natriummethanolat-Lösung 3 h bei RT gerührt. Danach wird im Vakuum zur Trockene eingeengt und in Dichlormethan / Isoproapanol 9 : 1 gelöst. Nach Filtration mittels Glasfilterfritte (Por. 4) wird mit Petrolether 60-80 das Glucosid gefällt und abgesaugt.

Ausbeute:	82 % d. Th. (weiße Kristalle)		
R <sub>f</sub> -Wert:	0.22 FM 18		
Ninhydrin-Färbung:	gelbbraun, mit Fluoreszenz bei 366 nm		
Schmp.:	149 °C	(Dichlormethan / Isopropanol)	

IR-Spektrum, KBr, [cm<sup>-1</sup>]: 3404 (m, br), 2916 (m, br), 1625 (w), 1508 (m), 1439 (m), 1283 (m), 1044 (s), 804 (w), 762 (w)

### <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) [ppm]:

1.46	"d"	1H	H-9 <sub>eq</sub>	<sup>2</sup> J = 13.4 Hz
2.00	dt	1H	H-9 <sub>ax</sub>	<sup>2</sup> J = 13.4 Hz, <sup>3</sup> J = 2.2 Hz
2.06	ddd	1H	H-5 <sub>ax</sub>	<sup>2</sup> J = 16.1 Hz, <sup>3</sup> J = 5.5 Hz,
				<sup>3</sup> J = 3.8 Hz
2.23	S	3H	N-CH <sub>3</sub>	
2.43 – 2.60	m	1H	H-5 <sub>eq</sub>	von DMSO-d5-Signal verdeckt!
2.85 – 2.94	m	2H	H-10 <sub>ax</sub> , F	ť
3.02	dt	1H	H'	<sup>3</sup> J = 9.1 Hz, <sup>3</sup> J = 2.5 Hz
3.11 – 3.22	m	3H	H-10 <sub>eq</sub>	
3.41	"t"	1H	H'	<sup>3</sup> J = 5.5 Hz
3.55	d	1H	H-12 <sub>eq</sub>	<sup>2</sup> J = 15.1 Hz
3.66	"d"	1H	H'	$^{3}$ J = 11.7 Hz, $^{3}$ J = 2.0 Hz (nach
				D <sub>2</sub> O-Austausch)
3.71	S	3H	-OCH <sub>3</sub>	
-------------	-----	----	--------------------	--
4.08	d	1H	H-12 <sub>ax</sub>	<sup>2</sup> J = 15.1 Hz
4.19	"t"	1H	H-6	<sup>3</sup> J = 4.7 Hz
4.30 – 4.35	m	1H	-OH	(aust. mit D <sub>2</sub> O)
4.34	d	1H	H-1'	<sup>3</sup> J = 7.9 Hz
4.44 - 4.48	m	1H	H-4a	
4.49	"t"	1H	-OH	<sup>3</sup> J = 3.1 Hz (aust. mit D <sub>2</sub> O)
4.92	d	1H	-OH	<sup>3</sup> J = 3.5 Hz (aust. mit D <sub>2</sub> O)
4.96	d	1H	-OH	$^{3}$ J = 4.1 Hz (aust. mit D <sub>2</sub> O)
5.90	dd	1H	H-7	<sup>3</sup> J = 10.4 Hz, <sup>3</sup> J = 4.4 Hz
6.12	d	1H	H-8	<sup>3</sup> J = 10.4 Hz
6.56	d	1H	H arom.	<sup>3</sup> J = 8.2 Hz
6.69	d	1H	H arom.	<sup>3</sup> J = 8.2 Hz

## <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> + D<sub>2</sub>O) [ppm]:

1.4	46 '	'd"	1H	H-9 <sub>eq</sub>	<sup>2</sup> J = 13.4 Hz
1.9	98	dt	1H	H-9 <sub>ax</sub>	<sup>2</sup> J = 13.4 Hz, <sup>3</sup> J = 2.2 Hz
2.0	04 d	dd	1H	H-5 <sub>ax</sub>	<sup>2</sup> J = 16.1 Hz, <sup>3</sup> J = 5.7 Hz,
					<sup>3</sup> J = 3.8 Hz
2.2	21	S	3H	N-CH <sub>3</sub>	
2.47 – 2.5	52	m	1H	H-5 <sub>eq</sub>	von DMSO-d5-Signal verdeckt!
2.8	87	"t"	1H	H-10 <sub>ax</sub>	
2.9	90	"t"	1H	H'	<sup>3</sup> J = 7.9 Hz
3.0	02	dt	1H	H'	<sup>3</sup> J = 9.1 Hz
3.11 – 3.1	15	m	1H	H'	
3.7	17	"t"	1H	H'	<sup>3</sup> J = 9.0 Hz
3.7	18	"t"	1H	H-10 <sub>eq</sub>	
3.3	39	dd	1H	H-6'	<sup>3</sup> J = 11.9 Hz, <sup>3</sup> J = 6.3 Hz

3.54	d	1H	H-12 <sub>eq</sub>	<sup>2</sup> J = 15.1 Hz
3.64	dd	1H	H-6'	<sup>3</sup> J = 11.9 Hz, <sup>3</sup> J = 2.0 Hz
3.70	S	3H	-OCH <sub>3</sub>	
4.06	d	1H	H-12 <sub>ax</sub>	<sup>2</sup> J = 15.1 Hz
4.18	"t"	1H	H-6	<sup>3</sup> J = 4.9 Hz
4.33	d	1H	H-1'	<sup>3</sup> J = 7.9 Hz
4.47–4.49	m	1H	H-4a	
5.89	dd	1H	H-7	<sup>3</sup> J = 10.4 Hz, <sup>3</sup> J = 4.7 Hz
6.11	dd	1H	H-8	<sup>3</sup> J = 10.4 Hz, <sup>4</sup> J = 0.9 Hz
6.56	d	1H	H arom.	<sup>3</sup> J = 8.2 Hz
6.69	d	1H	H arom.	<sup>3</sup> J = 8.2 Hz

MS, m/z (rel. Intensität): 449 M<sup>+•</sup> (4.1), 448 (9.4), 287 (21.7), 286 (39.2), 271 (24.3), 270 (100.0), 266 (10.9), 244 (8.8), 226 (12.1), 216 (33.2), 213 (22.5), 198 (9.3), 174 (12.5), 165 (12.9), 115 (12.0)

#### Elementaranalyse:

$C_{23}H_{31}NO_8 \cdot H_2O$	(467.53)	ber.:	%C 59.09	%H 7.11	%N 3.00
		gef.:	%C 58.82	%H 7.34	%N 2.72

#### Galantamin- $\alpha$ -D-glucosid

(127)



Darstellung:	aus Benzoyl-Ans	ätzen analog zu <b>122</b>
Ausbeute:	6 % d. Th.	
R <sub>f</sub> -Wert:	0.19	FM 18
Ninhydrin- Färbung:	gelbbraun, mit Fl	uoreszenz bei 366 nm

# <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub> + CD<sub>3</sub>OD) [ppm]:

1.57	"d"	1H	H-9 <sub>eq</sub>	<sup>2</sup> J = 13.1 Hz
2.00	"d"	1H	H-5 <sub>ax</sub>	<sup>2</sup> J = 16.1 Hz
2.15	"d"	1H	H-9 <sub>ax</sub>	<sup>2</sup> J = 13.1 Hz
2.38	S	3H	N-CH <sub>3</sub>	
2.73	"d"	1H	H-5 <sub>eq</sub>	<sup>2</sup> J = 16.1 Hz
3.04	"d"	1H	H-10 <sub>eq</sub>	<sup>2</sup> J = 13.7 Hz
3.26	"d"	1H	H-10 <sub>ax</sub>	<sup>2</sup> J = 13.7 Hz
3.65	"d"	1H	H-12 <sub>eq</sub>	<sup>2</sup> J = 15.0 Hz
3.34 - 3.43	m	2H	H' (2x)	
3.76 – 3.95	m	3H	H' (3x)	
3.70	d	1H	H'	<sup>3</sup> J = 9.1 Hz
3.81	S	3H	-OCH₃	
4.10	d	1H	H-12 <sub>ax</sub>	<sup>2</sup> J = 15.0 Hz
4.26	"t"	1H	H-6	<sup>3</sup> J = 4.7 Hz
4.53-4.60	m	1H	H-4a	
4.98	d	1H	H-1'	<sup>3</sup> J = 3.8 Hz
5.99	dd	1H	H-7	<sup>3</sup> J = 10.2 Hz, <sup>3</sup> J = 4.9 Hz
6.28	d	1H	H-8	<sup>3</sup> J = 10.4 Hz
6.62	dd (AB)	2H	H arom.	<sup>3</sup> J = 8.3 Hz

#### 7.5.5 Esermethol (Kapitel 3.3.1)

Esermetholfumarat (139-Fum)



#### Darstellung: aus Physostigmin-Salicylat (140-Sal)

827 mg Physostigmin-Salicylat **140-Sal** (2.0 mmol) werden in 20 ml 25 %-iger HCl gelöst und anschließend 30 min unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen des Gemischs wird vorsichtig mit Argon begast, unter Eiskühlung mit konz. Ammoniak auf pH 10.0 eingestellt, mit Ether extrahiert und ohne Waschen und Trocknen sofort im Vakuum auf ca. 20 ml eingeengt.

Sollte Phasenbildung zu erkennen sein, so wird mit Methanol eine homogene Lösung erzeugt. Anschließend wird ether. Diazomethan-Lösung<sup>100</sup> zugesetzt. bis eine bleibende Gelbfärbung (evtl. durch Spuren Rubreserin zu Orange variiert) zu erkennen ist. Die Zugabe wird wiederholt bis per DC die komplette Umsetzung zu erkennen ist (ca. 27 h). Durch Zugabe von Eisessig bis pH 5 wird überschüssiges Diazomethan inaktiviert. Nun wird mit 1 %-iger Schwefelsäure gewaschen. Aus der sauren Wasserphase wird mittels 10 %-iger Natronlauge die Rohbase abgeschieden, in Ether aufgenommen, mit 10 %-iger Natronlauge und Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet.

Rohausbeute: braunes Öl (61 % d. Th.)

#### Aufreinigung durch SC

Elutionsmittel: Toluol / Triethylamin 95 : 5 (FM 6)

aufgereinigte Base: hellbraunes Öl (27 % d. Th.)

#### Fällung als Fumarat:

Die Base wird in Ether gelöst und mit gesättigter, etherischer Fumarsäurelösung bis zur neutralen Reaktion titriert.

**Die Darstellung von Diazomethan** erfolgt durch Umsetzung einer etherischen Lösung von N-Methyl-N-nitroso-p-toluolsulfonamid (Diazald<sup>®</sup>) mit Kaliumhydroxid bei 60 °C, wobei das entstandene Diazomethan zusammen mit Diethylether ständig abdestilliert wird. Die so hergestellte Diazomethanlösung ist in der Kälte mehrere Tage haltbar<sup>100</sup>.

Ausbeute:	11 % d. Th. (hellbraune	e Kristalle)
R <sub>f</sub> -Wert:	0.38	FM 15
Schmp.:	135 °C	(Aceton / PE)
	(Lit. <sup>87</sup> 135 – 136 °C)	

IR-Spektrum, KBr, [cm<sup>-1</sup>] ~3450 (w. br), 2962 (m), 2361 (m), 1700 (m), 1497 (s), 1283 (s), 1224 (s), 1176 (m), 979 (m)

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) [ppm]:

1.3	5	S	3H	3a-CH₃	
1.8	1 de	dd	1H	H-3 <sub>eq</sub>	<sup>2</sup> J = 12.0 Hz, <sup>3</sup> J = 6.5 Hz,
					<sup>3</sup> J = 3.4 Hz
1.8	6 do	dd	1H	H-3 <sub>ax</sub>	<sup>2</sup> J = 12.0 Hz, <sup>3</sup> J = 9.2 Hz,
					<sup>3</sup> J = 6.8 Hz
2.4	4	S	3H	1-CH <sub>3</sub>	
2.43 – 2.5	4	m	1H	H-2	
2.6	9 do	dd	1H	H-2	<sup>2</sup> J = 9.0 Hz, <sup>3</sup> J = 6.8 Hz,

<sup>100</sup> T.J. de Boer, H.J. Backer, Organic Synthesis Coll. Vol. 4, **1963**, 250 - 253

				<sup>3</sup> J = 3.4Hz
2.80	S	3H	8-CH <sub>3</sub>	
3.65	S	3H	-OCH <sub>3</sub>	
4.08	S	1H	H-8a	
6.37	d	1H	H-7	<sup>3</sup> J = 8.5 Hz
6.10	dd	1H	H-6	<sup>3</sup> J = 8.5 Hz, <sup>4</sup> J = 2.6 Hz
6.60	S	2H	H'	
6.67	d	1H	H-4	<sup>4</sup> J = 2.6 Hz

Die sauren Protonen waren nur durch einen breiten HOD-Peak bei 3.34 ppm erkennbar.

**MS, m/z (rel. Intensität):** 233 M<sup>+●</sup> (13.9), 232 (100.0), 217 (20.9), 188 (86.7), 174 (56.6), 160 (51.0), 132 (14.2), 108 (11.8), 98 (20.0)

#### Elementaranalyse:

$C_{18}H_{24}N_2O_5$	(348.41)	ber.:	%C 62.05	%H 6.94	%N 8.04
		gef.:	%C 61.88	%H 7.28	%N 7.96

8 LITERATURVERZEICHNIS

- <sup>1</sup> K. Aktories, U. Förstermann, F. Hofmann, K. Starke, *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, **2005**, *9. Auflage*, Urban & Fischer, 115 127
- <sup>2</sup> D. Steinhilber, M. Schubert-Zsilavecz, H.J. Roth, *Medizinische Chemie*, **2005**, *1. Auflage*, Deutscher Apotheker Verlag Stuttgart, 119 123
- <sup>3</sup> J. Lindstrom, *Encyclopia of Life Sci.*, **2001**, publiziert unter www.els.net
- <sup>4</sup> F. Hucho, C. Weise, *Angew. Chem.*, **2001**, *113*, 3194 3211
- <sup>5</sup> N. Unwin, J. Mol. Biol., **2005**, 346, 967 989
- <sup>6</sup> S.M. Sine, A.G. Engel, *Nature*, **2006**, *440*, 448 455
- <sup>7</sup> C.W. Ritchie, D. Ames, C.L. Masters, J. Cummings (Hrsg.), *Therapeutic Strategies in Dementia*, **2006**, *1. Auflage*, Kapitel 13 von A. Maelicke
- <sup>8</sup> 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
- <sup>9</sup> E.F.R. Pereira, M. Alkondon, T. Tano, N.G. Castro, M.M. Fróes-Ferrão, R. Rozental, R.S. Aronstam, A. Schrattenholz, A. Maelicke, E.X. Albuquerque, *J. Receptor Res.*, **1993**, *13*, 413 436
- <sup>10</sup> M. Samochocki, A. Höffle, A. Fehrenbacher, R. Jostock, J. Ludwig, C. Christner, M. Radina, M. Zerlin, C. Ullmer, E.F.R. Pereira, H. Lübbert, E.X. Albuquerque, A. Maelicke, J. *Pharmacol. Exp. Ther.*, **2003**, *305*, 1024 1036
- <sup>11</sup> E.F.R. Pereira, C. Hilmas, M.D. Santos, M. Alkondon, A. Maelicke, E.X. Albuquerque, *J. Neurobiol.*, **2002**, *53*, 479 500
- <sup>12</sup> B. Schröder, S. Reinhardt-Maelicke, A. Schrattenholz, K.E. McLane, A. Kretschmer, B.M. Conti-Tronconi, A. Maelicke, *J. Biol. Chem.*, **1994**, *269*, 10407 10416
- <sup>13</sup> A. Schrattenholz, J. Godova-Zimmermann, H.-J. Schäfer, E.X. Albuquerque, A. Maelicke, *Eur. J. Biochem.*, **1993**, *216*, 671 677
- <sup>14</sup> H. Förstl, A. Maelicke, C. Weichel, *Demenz*, **2005**, *1. Auflage*, Georg Thieme Verlag Stuttgart, 32 - 37
- <sup>15</sup> Fachinformation für medinische Fachkreise, abrufbar über die Homepage des Herstellers Fa. Novartis, Österreich, http://www.exelon.at/download/Exelon%20Folder%20end.pdf
- <sup>16</sup> J. Marco-Contelles, M.D. Carreiras, C. Rodriguez, M. Villarroya, A.G. Garcia, *Chem. Reviews*, **2006**, *106*, 116 133
- <sup>17</sup> S.Y. Han, J.E. Sweeney, E.S. Bachman, E.J. Schweiger, G. Forloni, J.T. Coyle, B.M. Davis, M.M. Joullie, *Eur. J. Med. Chem.*, **1992**, *27*, 673 687
- <sup>18</sup> J. Krüger, *Struktur und Funktion Acetylcholin bindender Proteine*, Dissertation, Universität Paderborn, **2006**
- <sup>19</sup> D. Steinhilber, M. Schubert-Zsilavecz, H.J. Roth, *Medizinische Chemie*, **2005**, *1. Auflage*, Deutscher Apotheker Verlag Stuttgart, 181
- <sup>20</sup> H. Rimpler (Hrsg.), *Biogene Arzneistoffe*, **1999**, *2. Auflage*, Deutscher Apotheker Verlag Stuttgart, 353
- <sup>21</sup> K. Aktories, U. Förstermann, F. Hofmann, K. Starke, *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, **2005**, *9. Auflage*, Urban & Fischer, 1081
- <sup>22</sup> C.E. Müller, B. Schumacher, A. Brattstrom, E.A. Abourashed, U. Koetter, *Life Scienes*, **2004**, *71*, 1939 1949
- <sup>23</sup> C.B. de Koning, J.P. Michael, A.L. Rousseau, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2000, 787 797
- <sup>24</sup> S. Kasparek, Adv. Heterocycl. Chem., **1974**, 17, 45 98
- <sup>25</sup> I.H. Sanchez, J.J. Soria, F.J. Lopez, M.I. Larraza, H.J. Flores, J. Org. Chem., **1984**, 49, 157 -163

- <sup>26</sup> F. Caesar, A. Mondon, *Chem. Ber.*, **1968**, *101*, 990 993
- <sup>27</sup> W.N. White, B.E. Norcross, *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *83*, 1968 1974
- <sup>28</sup> G. Frater, A. Habich, H.-J. Hansen, J. Schmid, *Helv. Chim. Acta*, **1969**, *5*2, 335 361
- <sup>29</sup> H.C. Brown, *Boranes in Organic Chemistry*, **1972**, Cornell University Press, 255 280
- <sup>30</sup> K.P.C. Vollhardt, N.E. Schore, Organische Chemie, **1995**, 2. Auflage, VCH Verlag Weinheim, 466f
- <sup>31</sup> H.C. Brown, Organic Syntheses via Boranes, **1975**, John Wiley & Sons, 20
- <sup>32</sup> J. Kollonitsch, J. Am. Chem. Soc., **1961**, 83, 1515
- <sup>33</sup> Organikum, 2001, 21. Auflage, Wiley-VCH Verlag Weihnheim, 309
- <sup>34</sup> H.C. Brown, L.T. Murray, *Inorg. Chem.*, **1984**, 23, 2746 2753
- <sup>35</sup> A.R. Katritzky, N.G. Akhmedov, I. Ghiviriga, R. Maimait, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2, 2002, 1986 - 1993
- <sup>36</sup> J. Eichhorn, T. Takada, Y. Kita, M.H. Zenk, *Phytochemistry*, **1998**, *49*, 1037 1047
- <sup>37</sup> B. Küenburg, L. Czollner, J. Fröhlich, U. Jordis, Org. Process Res. Dev., **1999**, 3, 425 431
- <sup>38</sup> C. Pilger, B. Westermann, U. Flörke, G. Fels, Synlett, **2000**, *8*, 1163 1165
- <sup>39</sup> B.M. Trost, F.D. Troste, J. Am. Chem. Soc., 2000, 122, 11262 11263
- <sup>40</sup> R. Pummerer, D. Melamed, H. Puttfarcken, *Chem. Ber.*, **1922**, *55*, 3116 3132
- <sup>41</sup> K. Asakura, E. Honda, S. Osanai, *Chem. Lett.*, **1995**, 583 584
- <sup>42</sup> S.L. Cosgrove, W.A. Waters, *J. Chem. Soc.*, **1951**, 1726 1730
- <sup>43</sup> V. Arkley, F.M. Dean, A. Robertson, P. Sidisunthorn, *J. Chem. Soc.*, **1956**, 2322 2328
- <sup>44</sup> P.L. Majumder, A. Kundu, J. Indian. Chem. Soc., **1984**, 61, 142 145
- <sup>45</sup> P.Pietikäinen, P. Adlercreutz, Appl. Microbiol. Biotechnol., **1990**, 33, 455 458
- <sup>46</sup> J.-M. Vierfond, A. Reynet, H. Moskowitz, C. Thal, Synth. Commun., **1992**, 22, 1783 1792
- <sup>47</sup> W.W. Westerfeld, C. Lowe, *J. Biol. Chem.*, **1942**, *145*, 463 470
- <sup>48</sup> J.G. Bhandarkar, G.W. Kirby, *J. Chem. Soc. C*, **1970**, 1224 1227
- <sup>49</sup> C.W. Bird, Y.-P.S. Chauhan, D.R. Turton, *Tetrahedron*, **1981**, *37*, 1277 1280
- <sup>50</sup> W. Fleischhacker, M. Köhl, *Monatsh. Chem.*, **1978**, *109*, 1099 1113
- <sup>51</sup> P. O'Brien, A.C. Childs, G.J. Ensor, C.L. Hill, J.P. Kirby, M.J. Dearden, S.J. Oxenford, C.M. Rosser, Org. Letters, **2003**, *5*, 4955 - 4957
- <sup>52</sup> R.O. Hutchins, S.J. Rao, J. Adams, M.K. Hutchins, *J.Org. Chem.*, **1998**, *63*, 8077 8080
- <sup>53</sup> S.S. Matharu, D.A. Rowlands, J.B. Taylor, R. Westwood, *J. Med. Chem.*, **1977**, *29*, 197 204
- <sup>54</sup> R.G.R. Bacon, R. Grime, D.J. Munro, *J. Chem. Soc.*, **1954**, 2275 2280
- <sup>55</sup> D. Krikorian, V. Tarpanov, S. Parushev, P. Mechkarova, Synth. Commun., **2000**, 30, 2833 -2846
- <sup>56</sup> R. Pummerer, H. Puttfracken, P. Schopflocher, *Chem. Ber.*, **1925**, *58*, 1808 1820
- <sup>57</sup> Privatmitteilung A. Maelicke, Johannes-Gutenberg-Universität Mainz, 2004

- <sup>58</sup> J.M. Cave, P.D. Kennewell, R. Westwood, R.M. Scrowston, *Heterocycles*, **1994**, 37, 1083 -1091
- <sup>59</sup> J.F. Ajao, Y.-P. Chauhan, C.W. Bird, *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 1367 1372
- <sup>60</sup> E. Fujita, *Pure Appl. Chem.*, **1981**, *53*, 1141 1154
- <sup>61</sup> R. Wandel, Substituenteneinflüsse auf die enzymatische und nicht-enzymatische Oxidation von 1-Methylpyridiniumsalzen, Dissertation, Universität Düsseldorf, **1982**
- <sup>62</sup> G.W. Kirby, H.P. Tiwari, J. Chem. Soc., **1964**, 4655 4657
- <sup>63</sup> T. Toda, M.C. Woods, K. Takahashi, *Tetrahedron*, **1971**, *27*, 5391 5399
- <sup>64</sup> J. Bastida, F. Viladomat, J.M. Llabres, C. Codina, M. Feliz, M. Rubiralta, *Phytochemistry*, **1987**, 26, 1519 1524
- <sup>65</sup> M. Rouillard, Y.Girault, M. Decouzon, M. Azzaro, Org. Magn. Reson., **1983**, 21, 357 360
- <sup>66</sup> H. Geerts, P.-O. Guillaumat, C. Grantham, W. Bode, K. Anciaux, S. Sachak, *Brain Res.*, **2005**, 1033, 186 193
- <sup>67</sup> W.H. Oldendorf, S. Hyman, L. Braun, S.Z. Oldendorf, Science, **1972**, *178*, 984 986
- <sup>68</sup> M.K. Ghosh, A.K. Mitra, *Pharm. Res.*, **1992**, *9*, 1048 1052
- <sup>69</sup> D. Steinhilber, M. Schubert-Zsilavecz, H.J. Roth, *Medizinische Chemie*, **2005**, *1. Auflage*, Deutscher Apotheker Verlag Stuttgart, 138
- <sup>70</sup> X.L. Guo, G. Meiyu, D. Guanhua, *Biochem. Genet.*, **2005**, *43*, 175 187
- <sup>71</sup> M.D. Habdgood, D.J. Begley, N.J. Abbott, *Cell. Mol. Neurobiol.*, **2000**, *20*, 231 253
- <sup>72</sup> M. de Graaf, H.M. Pinedo, R. Quadir, H.J. Haisma, E. Boven, *Biochem. Pharmacol.*, **2003**, 65, 1875 1881
- <sup>73</sup> P. Casparis, E. Kühni, E. Leinzinger, *Pharm. Acta Helv.*, **1949**, *24*, 145 155
- <sup>74</sup> Th. Eicher, H.J. Roth, Synthese, Gewinnung und Charakterisierung von Arzneistoffen, **1986**, 1. Auflage, Thieme Verlag Stuttgart, 265 - 269
- <sup>75</sup> P. Kováč, K.C. Rice, *Heterocycles*, **1995**, *41*, 697 707
- <sup>76</sup> G. Wulff, G. Röhle, Angew. Chem., **1974**, 86, 173 187
- <sup>77</sup> G. Audran, K. Mori, *Eur. J. Org. Chem.*, **1998**, 57 62
- <sup>78</sup> T. Kametani, K. Yamaki, S. Shibuya, K. Fukumoto, K. Kigasawa, F. Satoh, M. Hiiragi, T. Hayasaka, *J. Chem. Soc. (C)*, **1971**, 590 592
- <sup>79</sup> S. Kobayashi, S. Uyeo, *J. Chem. Soc.*, **1957**, 638 645
- <sup>80</sup> P.J. Modrego, Curr. Med. Chem., **2006**, 13, 3417 3424
- <sup>81</sup> D. Steinhilber, M. Schubert-Zsilavecz, H.J. Roth, *Medizinische Chemie*, **2005**, *1. Auflage*, Deutscher Apotheker Verlag Stuttgart, 141
- <sup>82</sup> J. Wolff, *Furo*[2,3-c]*pyridine und Dihydroxybenzophenone Untersuchungen zur Spirocyclisierung variierter Griseofulvin-Synthone*, Dissertation, Universität Düsseldorf, **1984**
- <sup>83</sup> F. Gabor, G. Hamilton, F. Pittner, *J. Pharm. Sci.*, **1995**, *84*, 1120 1125
- <sup>84</sup> J.L. Neumeyer, B.R. Neustadt, K.H. Oh, K.K. Weinhardt, C.B. Boyce, *J. Med. Chem.*, **1973**, *16*, 1223 1228
- <sup>85</sup> A. Huang, J.J. Kodanko, L.E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 14043 14053
- <sup>86</sup> T. Matsuura, L.E. Overman, D.J. Poon, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 6500 6503

- <sup>87</sup> Q.-S. Yu, W.-M. Luo, Y.-Q. Li, *Heterocycles*, **1993**, *36*, 1279 1285
- <sup>88</sup> K. Eger, R. Troschütz, H.J. Roth, *Arzneistoffanalyse*, **1999**, *4. Auflage*, Deutscher Apotheker Verlag Stuttgart, 532
- <sup>89</sup> Q.-S. Yu, C. Liu, M. Brzostowska, L. Chrisey, A. Brossi, N.H. Greig, J.R. Atack, T.T. Soncrant, S.I. Rapoport, H.E. Radunz, Helv. Chim. Acta, 1991, 74, 761 - 766
- <sup>90</sup> M. Numberger, A. Draguhn, *Patch-Clamp-Technik*, **1996**, *1. Auflage*, Spektrum Akademischer Verlag Heidelberg
- <sup>91</sup> Organikum, 2001, 21. Auflage, Wiley-VCH Verlag Weinheim, 741 762
- <sup>92</sup> Lösungsmittel-Reinigung mit Adsorbenzien Woelm, Fa. Woelm
- 93 A.A.L. Challis, G.R. Clemo, J. Chem. Soc., 1947, 613 617
- <sup>94</sup> F. Benington, R.D. Morin, L.C. Clark, J. Org. Chem., **1956**, 21, 1545 1546
- <sup>95</sup> T. Suzuki, K. Morita, M. Tsuchida, K. Hiroi, J. Org. Chem., 2003, 68, 1601 1602
- <sup>96</sup> K.A. Neidigh, M.A. Avery, J.S. Williamson, S. Bhattacharyya, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* 1, **1998**, 16, 2527 - 2532
- <sup>97</sup> R.F. Borch, M.D. Bernstein, H.D. Durst, J. Am. Chem. Soc., **1971**, 93, 2897 2904
- <sup>98</sup> A. Sonn, F. Benirschke, *Chem. Ber.*, **1921**, *54*, 1730 1738
- <sup>99</sup> J.S. Buck, J. Am. Chem. Soc., **1933**, 55, 2593 2597
- <sup>100</sup> T.J. de Boer, H.J. Backer, Organic Synthesis Coll. Vol. 4, **1963**, 250 253

### Danksagung

Mein erster Dank gilt Herrn Prof. Dr. Horst Weber für die Überlassung dieses aktuellen und interessanten Themas, für die erfahrungsreichen Einblicke in andere Arbeitskreise innerhalb der Kooperation und die stetige Unterstützung mit Rat und Tat.

Ich danke Herrn Prof. Dr. Uwe Kuckländer für die Übernahme des Korreferats.

Dr. Marek Samochocki, Dr. Jürgen Ludwig, Dr. Anja Höffle-Maas, Dr. Arno Maus und Prof. Dr. Alfred Maelicke aus dem Institut für Physiologische Chemie und Pathobiochemie der Universität Mainz danke ich für die Unterstützung bei der Elektrophysiologie.

Ich danke Prof. Dr. Walter Frank für das Anfertigen der Röntgenstrukturen.

Herrn Frank Kleis, Frau Gisela Jessen, Dr. Monika Höltje und Prof. Dr. Hans-Dieter Höltje danke ich für die quantenmechanischen Berechnungen.

Dr. Jens Krüger und Prof. Dr. Gregor Fels aus dem Department Chemie der Universität Paderborn danke ich für die gute Zusammenarbeit.

Dr. Dinesh Manvar, Dr. Udo Marquardt, Dr. Klaus Gerdes und Prof. Dr. Ulrich Jordis aus dem Institut für Angewandte Synthesechemie der Technischen Universität Wien danke ich für interessante Einblicke in die Synthese rund um Galantamin.

Allen technischen und wissenschaftlichen Mitarbeitern des Institutes für Pharmazeutische und Medizinische Chemie danke ich herzlich für die Unterstützung dieser Arbeit durch die Anfertigung von Spektren und Analysen. Insbesondere Frau Katrin Christoph für die Aufnahme der IR-Spektren, Frau Gaby Zerta für die schnelle Anfertigung der Elementaranalysen, Herrn Herbert Jansen für die prompte Aufnahme von Massespektren und besonders Herrn Heinz Mathew für die Aufnahme von NMR-Spektren unter Berücksichtigung vieler Spezialwünsche.

Frau Margarete Janoschka danke ich für die tapfere Bereitstellung des "Pummerer-Ketons" – trotz Kresol-Aromas – und anderer Vorstufen.

Ein besonderer Dank gilt Frau Magdalene Matyja für Rat und Tat bei Synthesen und sonstigen Problemen des "Doktoranden-Alltags", sowie für ihre Unterstützung bei der Identifikation der "Glucosid-Nebenprodukte".

Frau Alexandra Hamacher und Prof. Dr. Matthias U. Kassack danke ich für die herzliche "Adoption" im Arbeitskreis Kassack während der Endphase.

Ich danke dem "OC-Team" für eine schöne Zeit im Praktikum. Besonderer Dank gilt Julia Wessel, Edith Tot, Alexandra Hamacher und vor allem Frank Kleis, der mir in der Endphase den Rücken frei gehalten hat.

Desweiteren möchte ich mich ganz herzlich bei allen meinen Kolleginnen und Kollegen des Arbeitskreises Weber für die gute Zusammenarbeit und den Zusammenhalt bedanken, beides blieb oftmals nicht nur auf Fachliches im Rahmen der Uni beschränkt. Julia Wessel und Joachim Schönlau danke ich für eine geniale Zeit im "Dreierlabor", sowie Sabine Plücker, Sylvia Pesch, Carsten Esser, Marc Heipke und vor allem Holger Steinmaß für die Unterstützung in der Endphase.

Ein großer Dank gilt meinen Eltern, die mich – wie immer – auch beim Erreichen dieses Zieles unterstützt haben.

Danke Sönke!

### Lebenslauf

#### Persönliche Daten:

Name:	Dirk Welsch
Geburtsdatum:	11.07.1975
Geburtsort:	Zweibrücken
Familienstand:	ledig

### Schulbildung:

1982 – 1986	Grundschule Blickweiler
1986 – 1995	Von der Leyen-Gymnasium, Blieskastel
Abiturprüfung	Juni 1995

### Hochschulstudium:

Okt. 1996 – März 2001	Studium der Pharmazie an der Albert-Ludwigs- Universität Freiburg i.Br.
April 2001 – Sept. 2001	Pharmaziepraktikum in der Zähringer-Apotheke, Freiburg i.Br.
Okt. 2001 – März 2002	Pharmaziepraktikum bei der Fa. Hoffmann-La Roche, Basel / Schweiz
Pharmazeutische Prüfung:	Mai 2002
Approbation als Apotheker:	Mai 2002

### Wissenschaftliche Tätigkeit:

Juli 2002 – Jan. 2007	Anfertigung der vorliegenden Dissertation am Institut
	für Pharmazeutische und Medizinische Chemie der
	Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf unter Anleitung
	von Herrn Prof. Dr. Horst Weber
Juli 2002 – Nov. 2006	Wissenschaftlicher Angestellter / Assistententätigkeit am Institut für Pharmazeutische und Medizinische
	Chemie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf