

**Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades
der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Ludwig-Maximilians-Universität München**



**Synthese neuer Inhibitoren der humanen
Oxidosqualencyclase**

Annette Felizitas Wolfgardt

aus

Augsburg

2012

Erklärung

Diese Dissertation wurde im Sinne von § 7 der Promotionsordnung vom 28. November 2011 von Herrn Professor Dr. Franz Bracher, Fakultät für Chemie und Pharmazie der Ludwig-Maximilians-Universität München, betreut.

Ehrenwörtliche Versicherung

Ich habe diese Dissertation selbständig und ohne unerlaubte Hilfe erarbeitet.

München, den 18.10.2012



Annette Wolfgardt

Dissertation eingereicht am 19.10.2012

1. Gutachter: Herr Professor Dr. Franz Bracher
2. Gutachter: Herr Professor Dr. Klaus T. Wanner

Mündliche Prüfung am 11.12.2012

Danksagung

Herrn Professor Dr. Franz Bracher danke ich herzlich für seine wertvollen Anregungen und seine stets wohlwollende Unterstützung meiner Arbeit.

Ebenso danke ich den Mitgliedern der Prüfungskommission und insbesondere Herrn Professor Dr. Klaus T. Wanner für die freundliche Übernahme des Co-Referats.

Herrn Christoph Müller und Frau Verena Staudacher danke ich für die Durchführung der Cholesterol- und Ergosterol-Biosynthese-Assays und die graphische Aufbereitung der GC-MS-Chromatogramme.

Herrn Dr. Rainer Wilcken im Arbeitskreis von Herrn Professor Dr. M. F. Böckler, Eberhard Karls Universität, Tübingen, danke ich für die Durchführung der Docking-Studien und die sich daraus ergebenden Vorschläge für die Strukturen weiterer Verbindungen.

Herrn Dr. Marco Keller danke ich für seinen fachlichen Rat, insbesondere in der Einarbeitungszeit, sowie das zur Verfügung stellen von Synthesezwischenstufen.

Der gesamten analytischen Abteilung gilt mein Dank für die Aufnahme der Kernresonanz-, Infrarot- und Massenspektren. Herrn Dr. Lars Allmendinger danke ich besonders für seine stetige Bereitschaft, mich bei der Lösung spektroskopischer Problemstellungen zu unterstützen.

Bei Frau Martina Stadler bedanke ich mich für die Durchführung der MTT- und Agar-Diffusions-Tests.

Herrn Dr. Hans-Jürgen Krauss danke ich für die gute Zusammenarbeit bei der Studentenbetreuung und seine Hilfsbereitschaft - nicht nur bei fachlichen Fragestellungen.

Den Kolleginnen und Kollegen des Arbeitskreises danke ich für die gute Zusammenarbeit und die angenehme Arbeitsatmosphäre.

Mein herzlicher Dank gilt auch meiner Familie für ihre liebevolle Unterstützung.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Die Sterol-Biosynthese	3
1.1.1	Der Prä-Squalen-Abschnitt	3
1.1.1.1	Inhibitoren des Prä-Squalen-Abschnitts	5
1.1.2	Der gemeinsame Post-Squalen-Abschnitt	6
1.1.2.1	Die Oxidosqualencyclasen	7
1.1.2.2	Oxidosqualencyclase-Inhibitoren	10
1.1.3	Der Post-Squalen-Abschnitt der Ergosterol-Biosynthese	13
1.1.3.1	Ergosterol-Biosynthese-Inhibitoren	15
1.1.4	Der Post-Squalen-Abschnitt der Cholesterol-Biosynthese	18
1.1.4.1	Cholesterol-Biosynthese-Inhibitoren	20
2	Themenstellung und Syntheseplanung	23
2.1	Themenstellung	23
2.2	Syntheseplanung	32
2.2.1	Synthese von Strukturanaloga der Leitstrukturen	32
2.2.1.1	Synthese von Strukturanaloga mit verschiedenen Seitenketten	32
2.2.1.2	Synthese von Strukturanaloga mit 1,2,3-Triazol-Partialstruktur	32
2.2.1.3	Synthese von Strukturanaloga mit Alkyl-Aryl-Ether-Partialstruktur	35
2.2.1.4	Synthese von Strukturanaloga mit isomeren Grundkörpern	36
2.2.2	Synthese von Verbindungen mit rigidisierten Grundkörpern	38
3	Synthesen	41
3.1	Beschreibung häufig verwendeter Reaktionen	41
3.1.1	Einführung und Abspaltung der <i>tert</i> -Butylcarbammat-Schutzgruppe bei sekundären Aminen	41
3.1.2	Reduktive Alkylierung von Aminen	41
3.1.2.1	Direkte reduktive Alkylierung	42
3.1.2.2	Indirekte reduktive Alkylierung	42
3.1.2	<i>N</i> -Alkylierung von Aminen	42
3.2	Synthese von Strukturanaloga der Leitstrukturen	43
3.2.1	Synthese von Strukturanaloga der Leitstruktur MK3-14 mit verschiedenen Seitenketten	43
3.2.1.1	Direkte reduktive Alkylierung	45
3.2.1.2	<i>N</i> -Alkylierung	46
3.2.1.3	<i>N</i> -Acylierung	48
3.2.2	Synthese von Strukturanaloga der Leitstruktur MK3-14 mit 1,2,3-Triazol-Partialstruktur	48
3.2.2.1	Synthese der Alkine	49
3.2.2.2	Synthese von 2-(Chlorethyl)-1-methylpiperidin	51

Inhaltsverzeichnis

3.2.2.3	1,3-Dipolare Cycloaddition	52
3.2.3	Synthese von Strukturanaloga der Leitstruktur MK2-90 mit 1,2,3-Triazol-Partialstruktur	54
3.2.3.1	Synthese der Alkine	55
3.2.3.2	Synthese von 3-Chlor-1-methylpiperidin	55
3.2.3.3	1,3-Dipolare Cycloaddition	56
3.2.3.4	Synthese von 3-Azido-1-(<i>tert</i> -butoxycarbonyl)piperidin	63
3.2.3.5	1,3-Dipolare Cycloaddition mit einem <i>N</i> -Boc-Piperidin	64
3.2.3.6	Abspaltung der Boc-Schutzgruppe	65
3.2.3.7	Direkte reduktive <i>N</i> -Methylierung	66
3.2.4	Synthese von Strukturanaloga der Leitstruktur MK3-14 mit Alkyl-Aryl-Ether-Partialstruktur	70
3.2.4.1	Indirekte reduktive Alkylierung	70
3.2.4.2	Direkte reduktive Alkylierung	71
3.2.4.3	Mitsunobu-Reaktion	72
3.2.4.4	Mitsunobu-Reaktion mit einem <i>N</i> -Boc-Piperidin	77
3.2.4.5	Abspaltung der Boc-Schutzgruppe	86
3.2.4.6	Indirekte reduktive <i>N</i> -Methylierung	87
3.2.5	Synthese von Strukturanaloga der Leitstruktur MK3-14 mit isomeren Grundkörpern	90
3.2.5.1	Heck-Reaktion	90
3.2.5.2	Wittig-Reaktion	92
3.2.5.3	Indirekte reduktive Aminierung	93
3.2.5.4	Einführung der Boc-Schutzgruppe	97
3.2.5.5	Katalytische Hydrierung des Pyridinrings und des Alkens	98
3.2.5.6	Direkte reduktive <i>N</i> -Methylierung	102
3.2.5.7	Abspaltung der Boc-Schutzgruppe	104
3.2.5.8	Direkte reduktive Alkylierung	106
3.2.5.9	<i>N</i> -Alkylierung	108
3.2.5.10	<i>N</i> -Acylierung	110
3.2.5.11	Abspaltung der Boc-Schutzgruppe	111
3.2.5.12	Direkte reduktive Alkylierung	112
3.2.6	Synthese von Strukturanaloga der Leitstruktur MK2-90 mit isomeren Grundkörpern	114
3.2.6.1	Suzuki-Miyaura-Reaktion	115
3.2.6.2	Indirekte reduktive Aminierung	116
3.2.6.3	Einführung der Boc-Schutzgruppe	117
3.2.6.4	Katalytische Hydrierung des Pyridinrings	117
3.2.6.5	Direkte reduktive <i>N</i> -Methylierung	117
3.2.6.6	Abspaltung der Boc-Schutzgruppe	118
3.2.6.7	Indirekte reduktive Alkylierung	118
3.2.6.8	<i>N</i> -Alkylierung	120
3.2.6.9	<i>N</i> -Acylierung	121
3.2.6.10	Abspaltung der Boc-Schutzgruppe	121
3.2.6.11	Direkte reduktive Alkylierung	122

Inhaltsverzeichnis

3.3	Synthese von Verbindungen mit rigidisierten Grundkörpern	123
3.3.1	Synthese von Verbindungen mit 3-(2,3-Dihydro-1 <i>H</i> -inden-5-yl)-1-methylpiperidin-Partialstruktur	123
3.3.1.1	Synthese von 5-Bromindan-1-on	123
3.3.1.2	Suzuki-Miyaura-Reaktion	123
3.3.1.3	Indirekte reduktive Aminierung	124
3.3.1.4	Einführung der Boc-Schutzgruppe	124
3.3.1.5	Katalytische Hydrierung des Pyridinrings	125
3.3.1.6	Direkte reduktive <i>N</i> -Methylierung	125
3.3.1.7	Abspaltung der Boc-Schutzgruppe	126
3.3.1.8	Direkte reduktive Alkylierung	126
3.3.1.9	<i>N</i> -Alkylierung	128
3.3.1.10	Abspaltung der Boc-Schutzgruppe	128
3.3.1.11	Direkte reduktive Alkylierung	129
3.3.2	Synthese von Verbindungen mit 4-Methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahydrobenzo[<i>f</i>]chinolin-Partialstruktur	129
3.3.2.1	Synthese des Enamins	130
3.3.2.2	Aza-Anellierung	131
3.3.2.3	Ionische Hydrierung	132
3.3.2.4	Reduktion des Lactams	133
3.3.2.5	Direkte reduktive <i>N</i> -Methylierung	135
3.3.2.6	Formylierung des Aromaten	136
3.3.2.7	Direkte reduktive Aminierung	144
3.3.2.8	Indirekte reduktive Aminierung	146
3.3.2.9	Formylierung des Aromaten	147
3.3.2.10	Direkte reduktive Aminierung	147
4	Biologische Testung	149
4.1	Agar-Diffusionstest	149
4.1.1	Testergebnisse	150
4.1.2	Diskussion der Testergebnisse	154
4.2	MTT-Test	157
4.2.1	Testergebnisse	158
4.2.2	Diskussion der Testergebnisse	160
4.3	Test auf Inhibition der Ergosterol-Biosynthese	160
4.3.1	Testergebnisse	161
4.4	Test auf Inhibition der Cholesterol-Biosynthese	161
4.4.1	Testergebnisse	161
4.4.2	Enzyme der Cholesterol-Biosynthese	164
4.4.2.1	Die humane Sterol- Δ^{24} -Reduktase	164
4.4.2.2	Die humane 7-Dehydrocholesterolreduktase	166
4.4.2.3	Die humane Lathosteroloxidase	168

Inhaltsverzeichnis

4.4.2.4	Die humane Sterol- Δ^{24} -Reduktase	169
4.4.3	Diskussion der Testergebnisse	171
4.5	Aktivitätsbestimmung der Testsubstanzen	181
4.5.1	Markierung des neu synthetisierten Cholesterols mittels 2- ^{13}C -Acetat	182
4.5.2	Proteinbestimmung nach Bradford	183
4.5.3	Testergebnisse	183
4.5.4	Diskussion der Testergebnisse	186
5	Zusammenfassung	189
5.1	Synthesen	191
5.2	Biologische Testung	205
6	Experimenteller Teil	211
6.1	Allgemeine Angaben	211
6.1.1	Geräte	211
6.1.2	Arbeitstechniken	212
6.1.3	Software	212
6.2	Beschreibung der Substanzen	
6.2.1	(2RS)-N-(4-Brombenzyl)-N-methyl-1-{3-[2-(1-methylpiperidin-2-yl)-ethyl]-phenyl}-methanamin (23)	213
6.2.2	(2RS)-N-Methyl-N-{3-[2-(1-methylpiperidin-2-yl)-ethyl]-benzyl}-1-[4-(trifluormethyl)-phenyl]-methanamin (24)	214
6.2.3	(2RS)-N-Methyl-N-{3-[2-(1-methylpiperidin-2-yl)-ethyl]-benzyl}-1-(4-nitrophenyl)-methanamin (25)	215
6.2.4	(2RS)-(E)-N-Methyl-N-{3-[2-(1-methylpiperidin-2-yl)-ethyl]-benzyl}-3-phenyl-prop-2-en-1-amin (26)	217
6.2.5	(2RS)-N-Methyl-N-{3-[2-(1-methylpiperidin-2-yl)-ethyl]-benzyl}-1-(naphthalen-2-yl)-methylanin (27)	218
6.2.6	(2RS)-N-(4-Iodbenzyl)-N-methyl-1-{3-[2-(1-methylpiperidin-2-yl)-ethyl]-phenyl}-methanamin (28)	219
6.2.7	(2RS)-(E)-N-Methyl-N-{3-[2-(1-methylpiperidin-2-yl)-ethyl]-benzyl}-3-phenyl-prop-2-en-1-amin (29)	221
6.2.8	(2RS)-N,4-Dimethyl-N-{3-[2-(1-methylpiperidin-2-yl)-ethyl]-benzyl}-pentan-1-amin (30)	222
6.2.9	(2RS)-4-Chlor-N-methyl-N-{3-[2-(1-methylpiperidin-2-yl)-ethyl]-benzyl}-benzamid (31)	223
6.2.10	(2RS)-N-(4-Chlorbenzyl)-N-methyl-1-{1-[2-(1-methylpiperidin-2-yl)-ethyl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl}-methanamin (44)	224
6.2.11	(2RS)-N-(4-Brombenzyl)-N-methyl-1-{1-[2-(1-methylpiperidin-2-yl)-ethyl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl}-methanamin (45)	225

Inhaltsverzeichnis

6.2.12	(2 <i>RS</i>)- <i>N</i> -Methyl-1-{1-[2-(1-methylpiperidin-2-yl)-ethyl]-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-yl}- <i>N</i> -[4-(trifluormethyl)-benzyl]-methanamin (46)	227
6.2.13	(2 <i>RS</i>)- <i>N</i> -Methyl-1-{1-[2-(1-methylpiperidin-2-yl)-ethyl]-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-yl}-methyl- <i>N</i> -(4-nitrobenzyl)-methanamin (47)	228
6.2.14	(2 <i>RS</i>)-(<i>E</i>)- <i>N</i> -Methyl- <i>N</i> -{1-[2-(1-methylpiperidin-2-yl)-ethyl]-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-yl}-methyl}-3-phenyl-prop-2-en-1-amin (48)	229
6.2.15	(3 <i>RS</i>)- <i>N</i> -(4-Brombenzyl)- <i>N</i> -methyl-1-[1-(1-methylpiperidin-3-yl)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-yl]-methanamin (50a)	230
6.2.16	(2 <i>RS</i>)- <i>N</i> -(4-Brombenzyl)- <i>N</i> -methyl-1-{1-[(1-methylpyrrolidin-2-yl)-methyl]-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-yl}-methanamin (50b)	232
6.2.17	(3 <i>RS</i>)- <i>tert</i> -Butyl-3-{4-[[4-chlorbenzyl)-(methyl)-amino]-methyl}-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-yl}-piperidin-1-carboxylat (54)	233
6.2.18	(3 <i>RS</i>)- <i>tert</i> -Butyl-3-{4-[[4-brombenzyl)-(methyl)-amino]-methyl}-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-yl}-piperidin-1-carboxylat (55)	234
6.2.19	(3 <i>RS</i>)- <i>tert</i> -Butyl-3-{4-[[methyl-[4-(trifluormethyl)-benzyl]-amino]-methyl]-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-yl}-piperidin-1-carboxylat (56)	236
6.2.20	(3 <i>RS</i>)- <i>tert</i> -Butyl 3-{4-[[methyl-(4-nitrobenzyl)-amino]-methyl]-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-yl}-piperidin-1-carboxylat (57)	237
6.2.21	(3 <i>RS</i>)-(<i>E</i>)- <i>tert</i> -Butyl-3-{4-[[cinnamyl-(methyl)-amino]-methyl]-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-yl}-piperidin-1-carboxylat (58)	239
6.2.22	(3 <i>RS</i>)- <i>N</i> -(4-Chlorbenzyl)- <i>N</i> -methyl-1-[1-(piperidin-3-yl)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-yl]-methanamin (59)	240
6.2.23	(3 <i>RS</i>)- <i>N</i> -(4-Brombenzyl)- <i>N</i> -methyl-1-[1-(piperidin-3-yl)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-yl]-methanamin (60)	242
6.2.24	(3 <i>RS</i>)- <i>N</i> -Methyl-1-[1-(piperidin-3-yl)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-yl]- <i>N</i> -[4-(trifluormethyl)-benzyl]-methanamin (61)	243
6.2.25	(3 <i>RS</i>)- <i>N</i> -Methyl- <i>N</i> -(4-nitrobenzyl)-1-[1-(piperidin-3-yl)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-yl]-methanamin (62)	244
6.2.26	(3 <i>RS</i>)-(<i>E</i>)- <i>N</i> -Methyl-3-phenyl- <i>N</i> -{1-(piperidin-3-yl)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-yl]-methyl}-prop-2-en-1-amin (63)	245
6.2.27	(3 <i>RS</i>)- <i>N</i> -(4-Chlorbenzyl)- <i>N</i> -methyl-1-[1-(1-methylpiperidin-3-yl)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-yl]-methanamin (64)	246
6.2.28	(3 <i>RS</i>)- <i>N</i> -Methyl-1-[1-(1-methylpiperidin-3-yl)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-yl]- <i>N</i> -[4-(trifluormethyl)-benzyl]-methanamin (65)	247
6.2.29	(3 <i>RS</i>)- <i>N</i> -Methyl-1-[1-(1-methylpiperidin-3-yl)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-yl]- <i>N</i> -(4-nitrobenzyl)-methanamin (66a)	248
6.2.30	(3 <i>RS</i>)-2-{3-{4-[[Methyl-(4-nitrobenzyl)-amino]-methyl]-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-yl}-piperidin-1-yl}-acetonitril (66b)	250
6.2.31	(3 <i>RS</i>)-(<i>E</i>)- <i>N</i> -Methyl- <i>N</i> -{1-(1-methylpiperidin-3-yl)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-yl]-methyl}-((<i>E</i>)-3-phenyl-prop-2-en-1-amin (67)	251
6.2.32	3-[[4-Chlorbenzyl)-(methyl)-amino]-methyl]-phenol (69)	252
6.2.33	3-[[4-Brombenzyl)-(methyl)-amino]-methyl]-phenol (70)	253
6.2.34	3-[[Methyl-[4-(trifluormethyl)-benzyl]-amino]-methyl]-phenol (71)	254
6.2.35	3-[[Methyl-(4-nitrobenzyl)-amino]-methyl]-phenol (72)	255
6.2.36	(<i>E</i>)-3-[[Cinnamyl-(methyl)-amino]-methyl]-phenol (73)	257

Inhaltsverzeichnis

6.2.37	(2 <i>RS</i>)- <i>N</i> -(4-Chlorbenzyl)- <i>N</i> -methyl-1-{3-[(1-methylpiperidin-2-yl)-methoxy]-phenyl}-methanamin (74a)	258
6.2.38	(3 <i>RS</i>)- <i>N</i> -(4-Chlorbenzyl)- <i>N</i> -methyl-1-{3-[(1-methylazepan-3-yl)-oxy]-phenyl}-methanamin (74b)	259
6.2.39	(2 <i>RS</i>)- <i>N</i> -(4-Brombenzyl)- <i>N</i> -methyl-1-{3-[(1-methylpiperidin-2-yl)-methoxy]-phenyl}-methanamin (75a)	260
6.2.40	(3 <i>RS</i>)- <i>N</i> -(4-Brombenzyl)- <i>N</i> -methyl-1-{3-[(1-methylazepan-3-yl)-oxy]-phenyl}-methanamin (75b)	261
6.2.41	(2 <i>RS</i>)- <i>N</i> -Methyl- <i>N</i> -{3-[(1-methylpiperidin-2-yl)-methoxy]-benzyl}-1-[4-(trifluormethyl)-phenyl]-methanamin (76a)	262
6.2.42	(3 <i>RS</i>)- <i>N</i> -Methyl- <i>N</i> -{3-[(1-methylazepan-3-yl)-oxy]-benzyl}-1-[4-(trifluormethyl)-phenyl]-methanamin (76b)	264
6.2.43	(2 <i>RS</i>)- <i>N</i> -Methyl- <i>N</i> -{3-[(1-methylpiperidin-2-yl)-methoxy]-benzyl}-1-(4-nitrobenzyl)-methanamin (77a)	265
6.2.44	(3 <i>RS</i>)- <i>N</i> -Methyl- <i>N</i> -{3-[(1-methylazepan-3-yl)-oxy]-benzyl}-1-(4-nitrophenyl)-methanamin (77b)	266
6.2.45	(2 <i>RS</i>)-(<i>E</i>)- <i>N</i> -Methyl- <i>N</i> -{3-[(1-methylpiperidin-2-yl)-methoxy]-benzyl}-3-phenyl-prop-2-en-1-amin (78a)	267
6.2.46	(3 <i>RS</i>)-(<i>E</i>)- <i>N</i> -Methyl- <i>N</i> -{3-[(1-methylazepan-3-yl)-oxy]-benzyl}-3-phenyl-prop-2-en-1-amin (78b)	268
6.2.47	<i>N</i> -[3-(<i>tert</i> -Butoxy)-benzyl]-1-(4-chlorphenyl)- <i>N</i> -methyl-methanamin (80)	269
6.2.48	<i>N</i> -(4-Brombenzyl)-1-[3-(<i>tert</i> -butoxy)-phenyl]- <i>N</i> -methyl-methanamin (81)	270
6.2.49	<i>N</i> -[3-(<i>tert</i> -Butoxy)-benzyl]- <i>N</i> -methyl-1-(4-nitrobenzyl)-methanamin (82)	272
6.2.50	(2 <i>S</i>)- <i>tert</i> -Butyl-2-{3-[[4-chlorbenzyl)-(methyl)-amino]-methyl}-phenoxy}-methyl}-pyrrolidin-1-carboxylat (88)	273
6.2.51	<i>tert</i> -Butyl-2-{3-[[4-chlorbenzyl)-(methyl)-amino]-methyl}-phenoxy}-ethyl)-(methyl)-carbammat (89)	274
6.2.52	<i>tert</i> -Butyl-2-{3-[[4-chlorbenzyl)-(methyl)-amino]-methyl}-phenoxy}-ethyl)-carbammat (90)	275
6.2.53	<i>tert</i> -Butyl-3-{3-[[4-chlorbenzyl)-(methyl)-amino]-methyl}-phenoxy}-propyl)-(methyl)-carbammat (91)	276
6.2.54	(2 <i>RS</i>)- <i>tert</i> -Butyl-2-{2-{3-[[4-chlorbenzyl)-(methyl)-amino]-methyl}-phenoxy}-ethyl}-piperidin-1-carboxylat (92)	277
6.2.55	(3 <i>RS</i>)- <i>tert</i> -Butyl-3-{3-[[4-chlorbenzyl)-(methyl)-amino]-methyl}-phenoxy}-piperidin-1-carboxylat (93)	278
6.2.56	(2 <i>S</i>)- <i>N</i> -(4-Chlorbenzyl)- <i>N</i> -methyl-1-[3-(pyrrolidin-2-ylmethoxy)-phenyl]-methanamin (98)	279
6.2.57	2-{3-[[4-Chlorbenzyl)-(methyl)-amino]-methyl}-phenoxy}- <i>N</i> -methyl-ethanamin (99)	280
6.2.58	2-{3-[[4-Chlorbenzyl)-(methyl)-amino]-methyl}-phenoxy}-ethanamin (100)	289
6.2.59	3-{3-[[4-Chlorbenzyl)-(methyl)-amino]-methyl}-phenoxy}- <i>N</i> -methylpropan-1-amin (101)	282
6.2.60	(2 <i>RS</i>)- <i>N</i> -(4-Chlorbenzyl)- <i>N</i> -methyl-1-{3-[2-(piperidin-2-yl)-ethoxy]-phenyl}-methanamin (102)	283

Inhaltsverzeichnis

6.2.61	(3 <i>RS</i>)- <i>N</i> -(4-Chlorbenzyl)- <i>N</i> -methyl-1-[3-(piperidin-3-yloxy)-phenyl]-methanamin (103)	285
6.2.62	(2 <i>S</i>)- <i>N</i> -(4-Chlorbenzyl)- <i>N</i> -methyl-1-{3-[(1-methylpyrrolidin-2-yl)-methoxy]-phenyl}-methanamin (104a)	286
6.2.63	(2 <i>S</i>)-2-{2-[[3-[[4-Chlorbenzyl)-(methyl)-amino]-methyl]-phenoxy]-methyl}-pyrrolidin-1-yl}-acetonitril (104b)	287
6.2.64	{2-{3-[[4-Chlorbenzyl)-(methyl)-amino]-methyl]-phenoxy}- <i>N,N</i> -dimethyl-ethanamin (105a)	288
6.2.65	2-[[2-[[3-[[4-Chlorbenzyl)-(methyl)-amino]-methyl]-phenoxy]-ethyl]-methyl]-amino}-acetonitril (105b)	289
6.2.66	3-[[3-[[4-Chlorbenzyl)-(methyl)-amino]-methyl]-phenoxy]- <i>N,N</i> -dimethyl-propan-1-amin (106a)	290
6.2.67	2-[[3-[[3-[[4-Chlorbenzyl)-(methyl)-amino]-methyl]-phenoxy]-propyl]-methyl]-amino}-acetonitril (106b)	291
6.2.68	(2 <i>RS</i>)- <i>N</i> -(4-Chlorbenzyl)- <i>N</i> -methyl-1-{3-[2-(1-methylpiperidin-2-yl)-ethoxy]-phenyl}-methanamin (107a)	292
6.2.69	(2 <i>RS</i>)-2-{2-[[3-[[4-Chlorbenzyl)-(methyl)-amino]-methyl]-phenoxy]-ethyl}-piperidin-1-yl}-acetonitril (107b)	293
6.2.70	(3 <i>RS</i>)- <i>N</i> -(4-Chlorbenzyl)- <i>N</i> -methyl-1-{3-[(1-methylpiperidin-3-yl)-oxy]-phenyl}-methanamin (108a)	294
6.2.71	2-{3-[[3-[[4-Chlorbenzyl)-(methyl)-amino]-methyl]-phenoxy]-piperidin-1-yl}-acetonitril (108b)	295
6.2.72	(<i>E</i>)-3-[2-(Pyridin-4-yl)-vinyl]-benzaldehyd (109)	296
6.2.73	(<i>Z</i>)-3-[2-(Pyridin-3-yl)-vinyl]-benzaldehyd (115)	297
6.2.74	(<i>Z</i>)- <i>N</i> -Methyl-1-{4-[2-(pyridin-4-yl)-vinyl]-phenyl}-methanamin (116)	298
6.2.75	(<i>Z</i>)- <i>N</i> -Methyl-1-{4-[2-(pyridin-3-yl)-vinyl]-phenyl}-methanamin (117)	299
6.2.76	(<i>E</i>)- <i>N</i> -Methyl-1-{3-[2-(pyridin-4-yl)-vinyl]-phenyl}-methanamin (118)	300
6.2.77	(<i>Z</i>)- <i>N</i> -Methyl-1-{3-[2-(pyridin-3-yl)-vinyl]-phenyl}-methanamin (119)	302
6.2.78	(<i>E</i>)- <i>N</i> -Methyl-1-{4-[2-(pyridin-2-yl)-vinyl]-phenyl}-methanamin (120)	303
6.2.79	(<i>Z</i>)- <i>tert</i> -Butyl-(methyl)-{4-[2-(pyridin-4-yl)-vinyl]-benzyl}-carbammat (121)	304
6.2.80	(<i>Z</i>)- <i>tert</i> -Butyl-(methyl)-{4-[2-(pyridin-3-yl)-vinyl]-benzyl}-carbammat (122)	305
6.2.81	(<i>E</i>)- <i>tert</i> -Butyl-(methyl)-{3-[2-(pyridin-4-yl)-vinyl]-benzyl}-carbammat (123)	306
6.2.82	(<i>Z</i>)- <i>tert</i> -Butyl-(methyl)-{3-[2-(pyridin-3-yl)-vinyl]-benzyl}-carbammat (124)	307
6.2.83	(<i>E</i>)- <i>tert</i> -Butyl-(methyl)-{4-[2-(pyridin-2-yl)-vinyl]-benzyl}-carbammat (125)	309
6.2.84	<i>tert</i> -Butyl-(methyl)-{4-[2-(piperidin-4-yl)-ethyl]-benzyl}-carbammat (126)	310
6.2.85	(3 <i>RS</i>)- <i>tert</i> -Butyl-(methyl)-{4-[2-(piperidin-3-yl)-ethyl]-benzyl}-carbammat (127)	311
6.2.86	<i>tert</i> -Butyl-(methyl)-{3-[2-(piperidin-4-yl)-ethyl]-benzyl}-carbammat (128)	312
6.2.87	(3 <i>RS</i>)- <i>tert</i> -Butyl-(methyl)-{3-[2-(piperidin-3-yl)-ethyl]-benzyl}-carbammat (129)	313
6.2.88	<i>tert</i> -Butyl-(methyl)-{4-[2-(pyridin-2-yl)-ethyl]-benzyl}-carbammat (130)	315
6.2.89	(2 <i>RS</i>)- <i>tert</i> -Butyl-(methyl)-{4-[2-(piperidin-2-yl)-ethyl]-benzyl}-carbammat (131)	316
6.2.90	<i>tert</i> -Butyl-(methyl)-{4-[2-(1-methylpiperidin-4-yl)-ethyl]-benzyl}-carbammat (132a)	317

Inhaltsverzeichnis

6.2.91	<i>tert</i> -Butyl-{4-[2-[1-(cyanomethyl)-piperidin-4-yl]-ethyl]-benzyl}-(methyl)-carbamat (132b)	318
6.2.92	(3 <i>RS</i>)- <i>tert</i> -Butyl-(methyl)-{4-[2-(1-methylpiperidin-3-yl)-ethyl]-benzyl}-carbamat (133a)	319
6.2.93	(3 <i>RS</i>)- <i>tert</i> -Butyl-{4-[2-[1-(cyanomethyl)-piperidin-3-yl]-ethyl]-benzyl}-(methyl)-carbamat (133b)	320
6.2.94	<i>tert</i> -Butyl-(methyl)-{3-[2-(1-methylpiperidin-4-yl)-ethyl]-benzyl}-carbamat (134a)	321
6.2.95	<i>tert</i> -Butyl-{3-[2-[1-(cyanomethyl)-piperidin-4-yl]-ethyl]-benzyl}-(methyl)-carbamat (134b)	323
6.2.96	(3 <i>RS</i>)- <i>tert</i> -Butyl-(methyl)-{3-[2-(1-methylpiperidin-3-yl)-ethyl]-benzyl}-carbamat (135a)	324
6.2.97	(3 <i>RS</i>)- <i>tert</i> -Butyl-{3-[2-[1-(cyanomethyl)-piperidin-3-yl]-ethyl]-benzyl}-(methyl)-carbamat (135b)	325
6.2.98	(2 <i>RS</i>)- <i>tert</i> -Butyl-(methyl)-{4-[2-(1-methylpiperidin-2-yl)-ethyl]-benzyl}-carbamat (136a)	326
6.2.99	(2 <i>RS</i>)- <i>tert</i> -Butyl-{4-[2-[1-(cyanomethyl)-piperidin-2-yl]-ethyl]-benzyl}-(methyl)-carbamat (136b)	327
6.2.100	<i>N</i> -Methyl-1-{4-[2-(1-methylpiperidin-4-yl)-ethyl]-phenyl}-methanamin (137)	328
6.2.101	(3 <i>RS</i>)- <i>N</i> -Methyl-1-{4-[2-(1-methylpiperidin-3-yl)-ethyl]-phenyl}-methanamin (138)	329
6.2.102	<i>N</i> -Methyl-1-{3-[2-(1-methylpiperidin-4-yl)-ethyl]-phenyl}-methanamin (139)	330
6.2.103	(3 <i>RS</i>)- <i>N</i> -Methyl-1-{3-[2-(1-methylpiperidin-3-yl)-ethyl]-phenyl}-methanamin (140)	331
6.2.104	(2 <i>RS</i>)- <i>N</i> -Methyl-1-{4-[2-(1-methylpiperidin-2-yl)-ethyl]-phenyl}-methanamin (141)	333
6.2.105	<i>N</i> -(4-Chlorbenzyl)- <i>N</i> -methyl-1-{4-[2-(1-methylpiperidin-4-yl)-ethyl]-phenyl}-methanamin (142)	334
6.2.106	<i>N</i> -(4-Brombenzyl)- <i>N</i> -methyl-1-{4-[2-(1-methylpiperidin-4-yl)-ethyl]-phenyl}-methanamin (143)	335
6.2.107	<i>N</i> -Methyl- <i>N</i> -{4-[2-(1-methylpiperidin-4-yl)-ethyl]-benzyl}-1-[4-(trifluormethyl)-phenyl]-methanamin (144)	336
6.2.108	<i>N</i> -Methyl- <i>N</i> -{4-[2-(1-methylpiperidin-4-yl)-ethyl]-benzyl}-1-(4-nitrophenyl)-methanamin (145)	337
6.2.109	(<i>E</i>)- <i>N</i> -Methyl- <i>N</i> -{4-[2-(1-methylpiperidin-4-yl)-ethyl]-benzyl}-3-phenyl-prop-2-en-1-amin (146)	339
6.2.110	<i>N</i> -Methyl- <i>N</i> -{4-[2-(1-methylpiperidin-4-yl)-ethyl]-benzyl}-1-(naphthalen-2-yl)-methanamin (147)	340
6.2.111	(3 <i>RS</i>)- <i>N</i> -(4-Chlorbenzyl)- <i>N</i> -methyl-1-{4-[2-(1-methylpiperidin-3-yl)-ethyl]-phenyl}-methanamin (148)	341
6.2.112	(3 <i>RS</i>)- <i>N</i> -(4-Brombenzyl)- <i>N</i> -methyl-1-{4-[2-(1-methylpiperidin-3-yl)-ethyl]-phenyl}-methanamin (149)	342
6.2.113	(3 <i>RS</i>)- <i>N</i> -Methyl- <i>N</i> -{4-[2-(1-methylpiperidin-3-yl)-ethyl]-benzyl}-1-[4-(trifluormethyl)-benzyl]-methanamin (150)	344

Inhaltsverzeichnis

6.2.114	(3 <i>RS</i>)- <i>N</i> -Methyl- <i>N</i> -{4-[2-(1-methylpiperidin-3-yl)-ethyl]-benzyl}-1-(4-nitrophenyl)-methanamin (151)	345
6.2.115	(3 <i>RS</i>)-(E)- <i>N</i> -Methyl- <i>N</i> -{4-[2-(1-methylpiperidin-3-yl)-ethyl]-benzyl}-3-phenyl-prop-2-en-1-amin (152)	346
6.2.116	(3 <i>RS</i>)- <i>N</i> -Methyl- <i>N</i> -{4-[2-(1-methylpiperidin-3-yl)-ethyl]-benzyl}-1-(naphthalen-2-yl)-methanamin (153)	347
6.2.117	<i>N</i> -(4-Chlorbenzyl)- <i>N</i> -methyl-1-{3-[2-(1-methylpiperidin-4-yl)-ethyl]-phenyl}-methanamin (21)	349
6.2.118	<i>N</i> -(4-Brombenzyl)- <i>N</i> -methyl-1-{3-[2-(1-methylpiperidin-4-yl)-ethyl]-phenyl}-methanamin (154)	350
6.2.119	<i>N</i> -Methyl- <i>N</i> -{3-[2-(1-methylpiperidin-4-yl)-ethyl]-benzyl}-1-[4-(trifluormethyl)-phenyl]-methanamin (155)	351
6.2.120	<i>N</i> -Methyl- <i>N</i> -{3-[2-(1-methylpiperidin-4-yl)-ethyl]-benzyl}-1-(4-nitrophenyl)-methanamin (156)	352
6.2.121	(E)- <i>N</i> -Methyl- <i>N</i> -{3-[2-(1-methylpiperidin-4-yl)-ethyl]-benzyl}-3-phenyl-prop-2-en-1-amin (157)	354
6.2.122	<i>N</i> -Methyl- <i>N</i> -{3-[2-(1-methylpiperidin-4-yl)-ethyl]-benzyl}-1-(naphthalen-2-yl)-methanamin (158)	355
6.2.123	(3 <i>RS</i>)- <i>N</i> -(4-Chlorbenzyl)- <i>N</i> -methyl-1-{3-[2-(1-methylpiperidin-3-yl)-ethyl]-phenyl}-methanamin (22)	356
6.2.124	(3 <i>RS</i>)- <i>N</i> -(4-Brombenzyl)- <i>N</i> -methyl-1-{3-[2-(1-methylpiperidin-3-yl)-ethyl]-phenyl}-methanamin (159)	357
6.2.125	(3 <i>RS</i>)- <i>N</i> -Methyl- <i>N</i> -{3-[2-(1-methylpiperidin-3-yl)-ethyl]-benzyl}-1-[4-(trifluormethyl)-phenyl]-methanamin (160)	359
6.2.126	(3 <i>RS</i>)- <i>N</i> -Methyl- <i>N</i> -{3-[2-(1-methylpiperidin-3-yl)-ethyl]-benzyl}-1-(4-nitrophenyl)-methanamin (161)	360
6.2.127	(3 <i>RS</i>)-(E)- <i>N</i> -Methyl- <i>N</i> -{3-[2-(1-methylpiperidin-3-yl)-ethyl]-benzyl}-3-phenyl-prop-2-en-amin (162)	361
6.2.128	(3 <i>RS</i>)- <i>N</i> -Methyl- <i>N</i> -{3-[2-(1-methylpiperidin-3-yl)-ethyl]-benzyl}-1-(naphthalen-2-yl)-methanamin (163)	363
6.2.129	(2 <i>RS</i>)- <i>N</i> -(4-Chlorbenzyl)- <i>N</i> -methyl-1-{4-[2-(1-methylpiperidin-2-yl)-ethyl]-phenyl}-methanamin (164)	364
6.2.130	(2 <i>RS</i>)- <i>N</i> -(4-Brombenzyl)- <i>N</i> -methyl-1-{4-[2-(1-methylpiperidin-2-yl)-ethyl]-phenyl}-methanamin (165)	365
6.2.131	(2 <i>RS</i>)- <i>N</i> -Methyl- <i>N</i> -{4-[2-(1-methylpiperidin-2-yl)-ethyl]-benzyl}-1-[4-(trifluormethyl)-phenyl]-methanamin (166)	366
6.2.132	(2 <i>RS</i>)- <i>N</i> -Methyl- <i>N</i> -{4-[2-(1-methylpiperidin-2-yl)-ethyl]-benzyl}-1-(4-nitrophenyl)-methanamin (167)	368
6.2.133	(2 <i>RS</i>)-(E)- <i>N</i> -Methyl- <i>N</i> -{4-[2-(1-methylpiperidin-2-yl)-ethyl]-benzyl}-3-phenyl-prop-2-en-1-amin (168)	369
6.2.134	(2 <i>RS</i>)- <i>N</i> -Methyl- <i>N</i> -{4-[2-(1-methylpiperidin-2-yl)-ethyl]-benzyl}-1-(naphthalen-2-yl)-methanamin (169)	370
6.2.135	<i>N</i> ,4-Dimethyl- <i>N</i> -{4-[2-(1-methylpiperidin-4-yl)-ethyl]-benzyl}-pentan-1-amin (170)	372
6.2.136	(3 ^{'''} <i>RS</i>)- <i>N</i> ,3,7-Trimethyl- <i>N</i> -{4-[2-(1-methylpiperidin-4-yl)-ethyl]-benzyl}-oct-6-en-1-amin (171)	373

Inhaltsverzeichnis

6.2.137	<i>N</i> -Methyl- <i>N</i> -{4-[2-(1-methylpiperidin-4-yl)-ethyl]-benzyl}-3-phenyl-propan-1-amin (172)	374
6.2.138	(3 <i>RS</i>)- <i>N</i> ,4-Dimethyl- <i>N</i> -{4-[2-(1-methylpiperidin-3-yl)-ethyl]-benzyl}-pentan-1-amin (173)	375
6.2.139	(3 <i>RS</i>)- <i>N</i> -Methyl- <i>N</i> -{4-[2-(1-methylpiperidin-3-yl)-ethyl]-benzyl}-3-phenyl-propan-1-amin (174)	376
6.2.140	<i>N</i> ,4-Dimethyl- <i>N</i> -{3-[2-(1-methylpiperidin-4-yl)-ethyl]-benzyl}-pentan-1-amin (175)	377
6.2.141	(3 <i>RS</i>)- <i>N</i> ,4-Dimethyl- <i>N</i> -{3-[2-(1-methylpiperidin-3-yl)-ethyl]-benzyl}-pentan-1-amin (176)	378
6.2.142	4-Chlor- <i>N</i> -methyl- <i>N</i> -{4-[2-(1-methylpiperidin-4-yl)-ethyl]-benzyl}-benzamid (177)	380
6.2.143	(3 <i>RS</i>)-4-Chlor- <i>N</i> -methyl- <i>N</i> -{4-[2-(1-methylpiperidin-3-yl)-ethyl]-benzyl}-benzamid (178)	381
6.2.144	2-{4-[4-[(Methylamino)-methyl]-phenethyl]-piperidin-1-yl}-acetonitril (179)	382
6.2.145	(3 <i>RS</i>)-2-{3-[4-[(Methylamino)-methyl]-phenethyl]-piperidin-1-yl}-acetonitril (180)	383
6.2.146	2-{4-[3-[(Methylamino)-methyl]-phenethyl]-piperidin-1-yl}-acetonitril (181)	385
6.2.147	(3 <i>RS</i>)-2-{3-[3-[(Methylamino)-methyl]-phenethyl]-piperidin-1-yl}-acetonitril (182)	386
6.2.148	(2 <i>RS</i>)-2-{2-[4-[(Methylamino)-methyl]-phenethyl]-piperidin-1-yl}-acetonitril (183)	387
6.2.149	2-{4-[4-[(4-Chlorbenzyl)-(methyl)-amino]-methyl]-phenethyl}-piperidin-1-yl}-acetonitril (184)	388
6.2.150	(3 <i>RS</i>)-2-{3-[4-[(4-Chlorbenzyl)-(methyl)-amino]-methyl]-phenethyl}-piperidin-1-yl}-acetonitril (185)	389
6.2.151	2-{4-[3-[(4-Chlorbenzyl)-(methyl)-amino]-methyl]-phenethyl}-piperidin-1-yl}-acetonitril (186)	391
6.2.152	(3 <i>RS</i>)-2-{3-[3-[(4-Chlorbenzyl)-(methyl)-amino]-methyl]-phenethyl}-piperidin-1-yl}-acetonitril (187)	392
6.2.153	2-{3-[3-[[Methyl-[4-(trifluormethyl)-benzyl]-amino]-methyl]-phenethyl]-piperidin-1-yl}-acetonitril (188)	393
6.2.154	(2 <i>RS</i>)-2-{2-[4-[(4-Chlorbenzyl)-(methyl)-amino]-methyl]-phenethyl}-piperidin-1-yl}-acetonitril (189)	394
6.2.155	<i>tert</i> -Butyl-(methyl)-[4-(pyridin-4-yl)-benzyl]-carbammat (193)	396
6.2.156	<i>tert</i> -Butyl-(methyl)-[4-(piperidin-4-yl)-benzyl]-carbammat (194)	397
6.2.157	<i>tert</i> -Butyl-(methyl)-[4-(1-methylpiperidin-4-yl)-benzyl]-carbammat (195a)	398
6.2.158	<i>tert</i> -Butyl-[4-[1-(cyanomethyl)-piperidin-4-yl]-benzyl]-(methyl)-carbammat (195b)	399
6.2.159	<i>N</i> -Methyl-1-[4-(1-methylpiperidin-4-yl)-phenyl]-methanamin (196)	400
6.2.160	<i>N</i> -(4-Chlorbenzyl)- <i>N</i> -methyl-1-[4-(1-methylpiperidin-4-yl)-phenyl]-methanamin (197)	401
6.2.161	<i>N</i> -(4-Brombenzyl)- <i>N</i> -methyl-1-[4-(1-methylpiperidin-4-yl)-phenyl]-methanamin (198)	402

Inhaltsverzeichnis

6.2.162	<i>N</i> -Methyl- <i>N</i> -[4-(1-methylpiperidin-4-yl)-benzyl]-1-[4-(trifluormethyl)-phenyl]-methanamin (199)	403
6.2.163	<i>N</i> -Methyl- <i>N</i> -[4-(1-methylpiperidin-4-yl)-benzyl]-1-(4-nitrophenyl)-methanamin (200)	404
6.2.164	(<i>E</i>)- <i>N</i> -Methyl- <i>N</i> -[4-(1-methylpiperidin-4-yl)-benzyl]-3-phenyl-prop-2-en-1-amin (201)	406
6.1.165	<i>N</i> -Methyl- <i>N</i> -[4-(1-methylpiperidin-4-yl)-benzyl]-1-(naphthalen-2-yl)-methanamin (202)	407
6.2.166	<i>N</i> ,4-Dimethyl- <i>N</i> -[4-(1-methylpiperidin-4-yl)-benzyl]-pentan-1-amin (203)	408
6.2.167	(3'' <i>RS</i>)- <i>N</i> ,3,7-Trimethyl- <i>N</i> -[4-(1-methylpiperidin-4-yl)-benzyl]-oct-6-en-1-amin (204)	409
6.2.168	<i>N</i> -Methyl- <i>N</i> -[4-(1-methylpiperidin-4-yl)-benzyl]-3-phenyl-propan-1-amin (205)	410
6.2.169	4-Chlor- <i>N</i> -methyl- <i>N</i> -[4-(1-methylpiperidin-4-yl)-benzyl]-benzamid (206)	411
6.2.170	2-{4-[4-[(Methylamino)-methyl]-phenyl]-piperidin-1-yl}-acetonitril (207)	413
6.2.171	2-{4-[4-[(4-Chlorbenzyl)-(methyl)-amino]-methyl]-phenyl}-piperidin-1-yl}-acetonitril (208)	414
6.2.172	2-{4-[4-[(Methyl-[4-(trifluormethyl)-benzyl]-amino)-methyl]-phenyl]-piperidin-1-yl}-acetonitril (209)	415
6.2.173	5-(Pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -inden-1-on (210)	416
6.2.174	(1' <i>RS</i>)- <i>N</i> -Methyl-5-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -inden-1-amin (211a)	417
6.2.175	(1' <i>RS</i>)-5-(Pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -inden-1-ol (211b)	418
6.2.176	(1' <i>RS</i>)- <i>tert</i> -Butyl-methyl-[5-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -inden-1-yl]-carbammat (212)	419
6.2.177	<i>tert</i> -Butyl-methyl-[5-(piperidin-3-yl)-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -inden-1-yl]-carbammat (racemisches Diastereomerengemisch) (213)	421
6.2.178	<i>tert</i> -Butyl-methyl-[5-(1-methylpiperidin-3-yl)-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -inden-1-yl]-carbammat (racemisches Diastereomerengemisch) (214a)	422
6.2.179	<i>tert</i> -Butyl-[5-[1-(cyanomethyl)-piperidin-3-yl]-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -inden-1-yl]-methyl-carbammat (racemisches Diastereomerengemisch) (214b)	423
6.2.180	<i>N</i> -Methyl-5-(1-methylpiperidin-3-yl)-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -inden-1-amin (racemisches Diastereomerengemisch) (215)	424
6.2.181	<i>N</i> -(4-Chlorbenzyl)- <i>N</i> -methyl-5-(1-methylpiperidin-3-yl)-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -inden-1-amin (racemisches Diastereomerengemisch) (216)	426
6.2.182	<i>N</i> -(4-Brombenzyl)- <i>N</i> -methyl-5-(1-methylpiperidin-3-yl)-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -inden-1-amin (racemisches Diastereomerengemisch) (217)	427
6.2.183	<i>N</i> -Methyl-5-(1-methylpiperidin-3-yl)- <i>N</i> -[4-(trifluormethyl)-benzyl]-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -inden-1-amin (racemisches Diastereomerengemisch) (218)	428
6.2.184	<i>N</i> -Methyl-5-(1-methylpiperidin-3-yl)- <i>N</i> -(4-nitrobenzyl)-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -inden-1-amin (racemisches Diastereomerengemisch) (219)	429
6.2.185	<i>N</i> -Cinnamyl- <i>N</i> -methyl-5-(1-methylpiperidin-3-yl)-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -inden-1-amin (racemisches Diastereomerengemisch) (220)	431
6.2.186	<i>N</i> -Methyl-5-(1-methylpiperidin-3-yl)- <i>N</i> -(naphthalen-2-yl-methyl)-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -inden-1-amin (racemisches Diastereomerengemisch) (221)	432

Inhaltsverzeichnis

6.2.187	<i>N</i> -Methyl- <i>N</i> -(4-methylpentyl)-5-(1-methylpiperidin-3-yl)-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -inden-1-amin (racemisches Diastereomerengemisch) (222)	433
6.2.188	2-{3-[1-(Methylamino)-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -inden-5-yl]-piperidin-1-yl}-acetonitril (racemisches Diastereomerengemisch) (223)	434
6.2.189	2-{3-[1-(4-Chlorbenzyl)-(methyl)-amino]-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -inden-5-yl]-piperidin-1-yl}-acetonitril (racemisches Diastereomerengemisch) (224)	435
6.2.190	8-Brom-1,2,5,6-tetrahydrobenzo[<i>f</i>]chinolin-3(4 <i>H</i>)-on (226)	437
6.2.191	(4 <i>aRS</i> , 10 <i>bRS</i>)-8-Brom-1,4,4 <i>a</i> ,5,6,10 <i>b</i> -hexahydrobenzo[<i>f</i>]chinolin-3(2 <i>H</i>)-on (227a)	438
6.2.192	(4 <i>aRS</i> , 10 <i>bRS</i>)-8-Brom-1,2,3,4,4 <i>a</i> ,5,6,10 <i>b</i> -octahydrobenzo[<i>f</i>]chinolin (229)	439
6.2.193	(4 <i>aRS</i> , 10 <i>bRS</i>)-8-Brom-4-methyl-1,2,3,4,4 <i>a</i> ,5,6,10 <i>b</i> -octahydrobenzo[<i>f</i>]chinolin (230a)	440
6.2.194	(4 <i>aRS</i> , 10 <i>bRS</i>)-2-(8-Brom-1,2,3,5,6,10 <i>b</i> -hexahydrobenzo[<i>f</i>]chinolin-4(4 <i>aH</i>)-yl)-acetonitril (230b)	441
6.2.195	(4 <i>aRS</i> , 10 <i>bRS</i>)-8-Butyl-4-methyl-1,2,3,4,4 <i>a</i> ,5,6,10 <i>b</i> -octahydrobenzo[<i>f</i>]chinolin (232)	442
6.2.196	(4 <i>aRS</i> , 10 <i>bRS</i>)-4-Methyl-1,2,3,4,4 <i>a</i> ,5,6,10 <i>b</i> -octahydrobenzo[<i>f</i>]chinolin-8-carbaldehyd (233)	444
6.2.197	(4 <i>aRS</i> , 10 <i>bRS</i>)- <i>N</i> -(4-Chlorbenzyl)- <i>N</i> -methyl-1-(4-methyl-1,2,3,4,4 <i>a</i> ,5,6,10 <i>b</i> -octahydrobenzo[<i>f</i>]chinolin-8-yl)-methanamin (234)	445
6.2.198	(4 <i>aRS</i> , 10 <i>bRS</i>)- <i>N</i> -(4-Brombenzyl)- <i>N</i> -methyl-1-(4-methyl-1,2,3,4,4 <i>a</i> ,5,6,10 <i>b</i> -octahydrobenzo[<i>f</i>]chinolin-8-yl)-methanamin (235)	446
6.2.199	(4 <i>aRS</i> , 10 <i>bRS</i>)- <i>N</i> -Methyl-1-(4-methyl-1,2,3,4,4 <i>a</i> ,5,6,10 <i>b</i> -octahydrobenzo[<i>f</i>]chinolin-8-yl)- <i>N</i> -[4-(trifluormethyl)-benzyl]-methanamin (236)	447
6.2.200	(4 <i>aRS</i> , 10 <i>bRS</i>)- <i>N</i> -Methyl-1-(4-methyl-1,2,3,4,4 <i>a</i> ,5,6,10 <i>b</i> -octahydrobenzo[<i>f</i>]chinolin-8-yl)- <i>N</i> -(4-nitrobenzyl)-methanamin (237)	449
6.2.201	(4 <i>aRS</i> , 10 <i>bRS</i>)-(<i>E</i>)- <i>N</i> -Methyl- <i>N</i> -[(4-methyl-1,2,3,4,4 <i>a</i> ,5,6,10 <i>b</i> -octahydrobenzo[<i>f</i>]chinolin-8-yl)-methyl]-3-phenyl-prop-2-en-1-amin (238)	450
6.2.202	(4 <i>aRS</i> , 10 <i>bRS</i>)- <i>N</i> -(4-Chlorbenzyl)-1-(4-methyl-1,2,3,4,4 <i>a</i> ,5,6,10 <i>b</i> -octahydrobenzo[<i>f</i>]chinolin-8-yl)-methanamin (239)	451
6.2.203	6-(Pyrrolidin-1-yl)-2-naphthaldehyd (240)	452
6.2.204	<i>N</i> -(4-Chlorbenzyl)- <i>N</i> -methyl-1-[6-(pyrrolidin-1-yl)-naphthalin-2-yl]-methanamin (241)	454
6.3	Biologische Testmethoden	457
6.3.1	Agar-Diffusionstest	457
6.3.2	MTT-Test	458
6.3.3	Test auf Inhibition der Ergosterol-Biosynthese	458
6.3.3.1	Inkubation mit den Testsubstanzen und Bestimmung der MHK	458
6.3.3.2	Sterolextraktion und GC-MS-Analytik der Zellextrakte	460
6.3.4	Test auf Inhibition der Cholesterol-Biosynthese	462
6.3.4.1	Herstellung der Substanzlösungen und Inkubation mit den Testsubstanzen	462

Inhaltsverzeichnis

6.3.4.2	Sterolextraktion und GC-MS-Analytik der Zellextrakte	462
6.3.5	Aktivitätsbestimmung der Testsubstanzen	463
6.3.5.1	Materialien und Geräte	463
6.3.5.2	Durchführung	464
6.3.6	Proteinbestimmung nach Bradford	464
6.3.6.1	Materialien und Geräte	464
6.3.6.2	Erstellung der Kalibriergeraden	465
6.3.6.3	Vermessung der Probenlösungen	465
7	Anhang	467
7.1	Abkürzungsverzeichnis	467
8	Literaturverzeichnis	473

1 Einleitung

Moleküle mit Sterol-Grundkörper sind von großer Bedeutung für die Aufrechterhaltung der Lebensvorgänge aller Lebewesen, deren Zellen einen Zellkern besitzen (Eukaryonten). Zu diesen gehören alle Tiere und Pflanzen, Pilze sowie einige einzellige Lebewesen. Ein zentraler Schritt in der Sterol-Biosynthese bei Tieren, Pilzen und Einzellern ist die enzymatische Cyclisierung des offenkettigen 2,3-Oxidosqualens zu Lanosterol.

Tiere setzen Lanosterol weiter um zu Cholesterol. Diese Verbindung ist für das Funktionieren vieler Lebensvorgänge unerlässlich. So ist es Ausgangsverbindung für die Biosynthese von Steroidhormonen und Gallensäuren und ein wichtiger Bestandteil der Plasmamembran.^[1, 2]

Es erhöht deren Stabilität und trägt zusammen mit Proteinen zum Ein- und Austransport von Stoffen durch die Zellmembran bei.

Die Aufklärung der Struktur, der Biosynthese und der metabolischen Regulation von Cholesterol war deshalb bereits in der Vergangenheit Gegenstand intensiver Forschung. Meilensteine waren die Strukturaufklärung von Cholesterol, begonnen durch *Windaus* (Nobelpreis für Chemie 1928) und vollendet durch *Wieland* (Nobelpreis für Chemie 1927), sowie um 1950 die Aufklärung der Biosynthese durch *Bloch* und *Lynen* (Nobelpreis für Medizin 1964). *Woodward* gelang 1951 die erste Totalsynthese von Cholesterol. Für seine Arbeiten auf dem Gebiet der Naturstoffsynthesen erhielt er 1965 den Nobelpreis für Chemie.^[3]

Pilze und Protozoen stellen aus Lanosterol das Ergosterol her. Diese Verbindung wird in die Zellmembranen eingebaut und hat dort die gleichen Aufgaben wie das Cholesterol bei Tieren.^[4]

In Pflanzen entsteht bei der Cyclisierungsreaktion aus 2,3-Oxidosqualen anstelle des Lanosterols zunächst Cycloartenol, das in der Folge zu Sitosterol und anderen Phytosterolen umgesetzt wird. Phytosterole sind Bestandteil der Lipiddoppelschicht höherer Pflanzen und Ausgangsverbindungen von Phytohormonen, die für das Pflanzenwachstum erforderlich sind.^[5]

In Prokaryonten wird Squalen, die Vorstufe von 2,3-Oxidosqualen, von der Squalen-Hopen-Cyclase direkt zu Hopen und Diploterol umgesetzt.^[6]

1 Einleitung

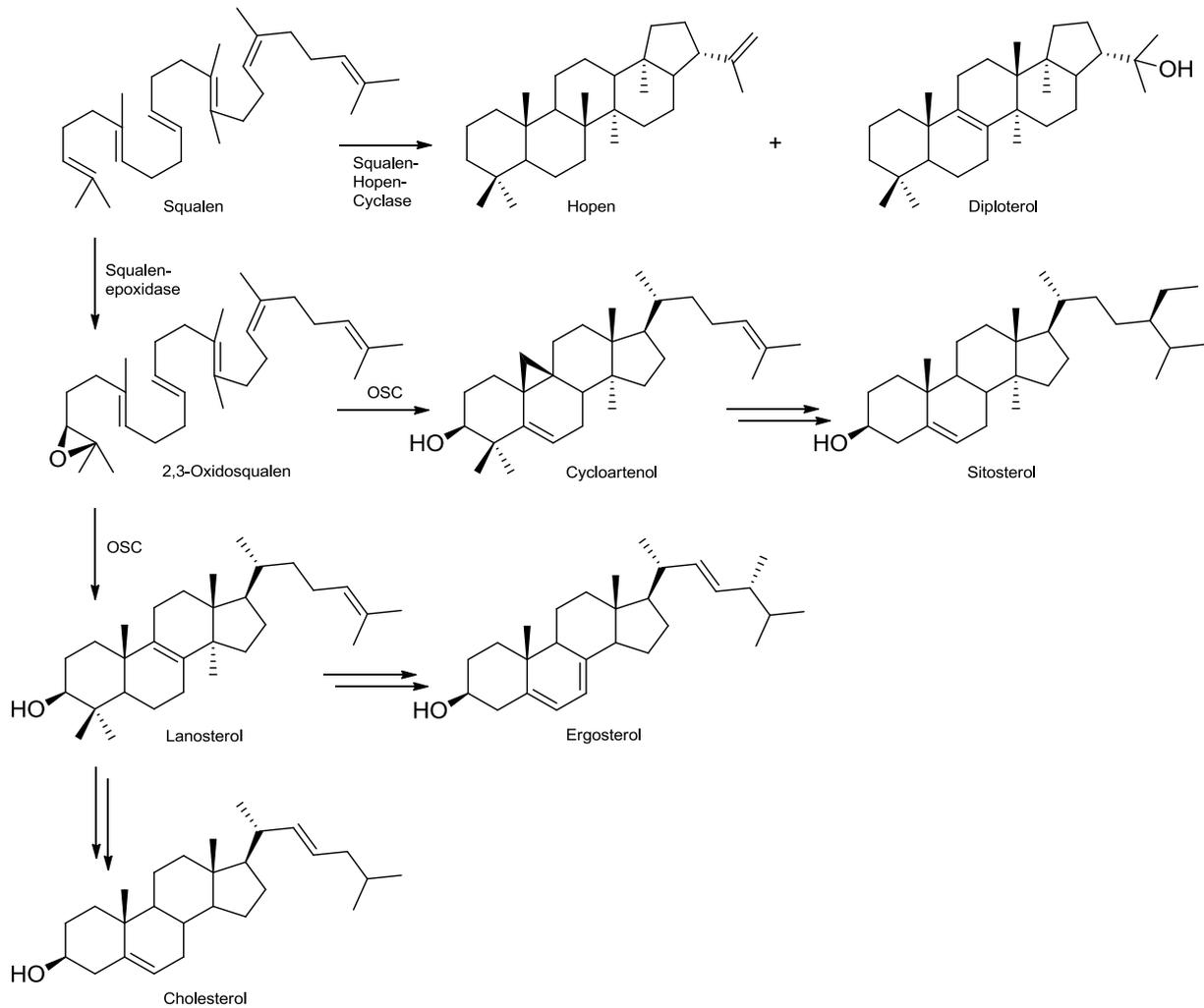


Abb. 1: Übersicht über die Sterol-Biosynthese

Die Enzyme, die das offenkettige 2,3-Oxidosqualen zu Lanosterol (Tiere, Pilze, Protozoen) bzw. Cycloartenol (Pflanzen) cyclisieren, sind die Oxidosqualencyclasen (OSC). Durch verschiedene Untersuchungen konnten bereits wichtige Erkenntnisse über den Ablauf der Cyclisierungsreaktion gewonnen werden.^[7, 8] Thoma et al.^[9] gelang im Jahr 2004 erstmals die Co-Kristallisation der humanen OSC mit Lanosterol, wodurch Einblicke in die Funktion des aktiven Zentrums ermöglicht wurden. Gleichwohl konnte der äußerst komplexe Ablauf der Cyclisierung bislang nicht vollständig aufgeklärt werden.

Störungen des Cholesterol-Haushalts sind beim Menschen Ursache für eine Reihe von Erkrankungen. Am bekanntesten ist die Hypercholesterolämie, die zur Entwicklung einer Arteriosklerose führen kann – eine der Hauptursachen für Blutgefäßerkrankungen, auch solche des Herzens. Mehrere Studien belegen den Zusammenhang zwischen der Höhe des Cholesterolspiegels im Blut und der Sterblichkeit durch Erkrankungen der Herzkranzgefäße.^[10] Menschen mit hohen Cholesterolspiegeln können auch Veränderungen im Gehirn entwickeln, die für die Alzheimer-Erkrankung charakteristisch sind.^[11, 12]

Die medikamentöse Behandlung eines erhöhten Cholesterol-Blutspiegels kann somit einen wesentlichen Beitrag zur Verbesserung der Gesundheit der alternden Bevölkerung leisten. Im Mittelpunkt des Interesses der Forschung stehen dabei Wirkstoffe, die die Biosynthese

des Cholesterols möglichst ohne unerwünschte Nebenwirkungen hemmen. Hierbei bieten Inhibitoren der humanen OSC wegen der zentralen Rolle dieses Enzyms in der Cholesterol-Biosynthese einen interessanten Ansatzpunkt. Im Blickpunkt steht dabei die Entwicklung neuer wirksamer und kostengünstiger Hemmstoffe für therapeutische Zwecke.

Inhibitoren der fungalen OSC können darüber hinaus als Wirkstoffe zur Behandlung von Pilzkrankungen (Mykosen) beim Menschen in Betracht kommen. Diese Infektionen haben in den letzten Jahren an Zahl und Bedeutung zugenommen. Angesichts der steigenden Anzahl immunsupprimierter Patienten stellen sowohl oberflächliche Haut- und Schleimhaut-Mykosen als auch lebensbedrohliche systemische Mykosen eine therapeutische Herausforderung dar. Zudem wird die Problematik durch das vermehrte Auftreten von Resistenzen verschärft.^[13] Auch aufgrund der begrenzten Wirkmechanismen und -spektren von derzeit eingesetzten Antimykotika ist die Suche nach Inhibitoren mit neuen Angriffspunkten von großem Interesse.

Ein weiteres Anwendungsgebiet von Inhibitoren der Sterol-Biosynthese sind Protozoeninfektionen.^[14, 15] Die dadurch verursachten Erkrankungen wie Leishmaniose, Chagas-Krankheit und andere Trypanosomosen zählen zu den „vernachlässigten Krankheiten“. Dies ist eine Gruppe von tropischen Krankheiten, die in ärmeren Ländern oder Bevölkerungsgruppen vorkommen, jedoch weit verbreitet sind. Zur Therapie stehen nur sehr wenige Wirkstoffe zur Verfügung, da die Entwicklung von Medikamenten den Pharmaunternehmen lange Zeit keine Gewinne verhiess.

Ferner besteht die Notwendigkeit der Entwicklung neuer fungizider und herbizider Verbindungen zum Einsatz im Agrikulturbereich.

1.1. Die Sterol-Biosynthese

Die Biosynthese von Cholesterol bei Tieren und Ergosterol bei Pilzen kann in einen Prä-Squalen-Abschnitt und einen Post-Squalen-Abschnitt unterteilt werden. Der Prä-Squalen-Abschnitt verläuft in tierischen und fungalen Zellen gleich.

1.1.1 Der Prä-Squalen-Abschnitt

In diesem Abschnitt der Sterol-Biosynthese wird das aliphatische Triterpen Squalen gebildet. Der Aufbau dieses C₃₀-Körpers erfolgt nicht durch fortgesetzte lineare Verknüpfung von sechs C₅-Bausteinen (Isopren-Einheit), sondern durch 1,1'-Verknüpfung zweier Sesquiterpene. Squalen ist die Muttersubstanz aller Steroide.

Der erste biosynthetische Schritt ist die Bildung von 3-Isopentenylidiphosphat aus drei Acetyl-CoA-Einheiten. Zunächst lagern sich zwei Acetyl-CoA-Einheiten unter Katalyse des Enzyms Thiolase (**a**) zum Acetacetyl-CoA zusammen. Dieses wird, katalysiert durch die HMG-CoA-Synthase (**b**), mit einem dritten Molekül Acetyl-CoA zum Hydroxymethylglutaryl-CoA (HMG-CoA) verknüpft. Dieses Zwischenprodukt wird unter Abspaltung von CoA-SH zu Mevalonat reduziert. Dieser NADPH-abhängige Schritt wird durch die HMG-CoA-Reduktase (**c**) katalysiert und ist ein wichtiger Kontrollpunkt der Sterol-Biosynthese. Mevalonat wird in drei ATP-abhängigen Reaktionen weiter umgesetzt. Die schrittweise dreifache Phosphorylierung führt zu 3'-Phospho-5'-pyrophosphomevalonat (**3'-P-5'-PPM**). Katalysiert wird diese

1 Einleitung

Umsetzung durch die Mevalonatkinase (**d**) und die Phosphomevalonatkinase (**e**). **3'-P-5'-PPM** wird durch die Pyrophosphomevalonat-Decarboxylase (**f**) decarboxyliert und unter Mitnahme des aus der Hydroxylgruppe stammenden Sauerstoffs dephosphoryliert. Das entstehende 3-Isopentenylidiphosphat (**IPP**) wird auch als „aktives Isopren“ bezeichnet. **IPP** liegt katalysiert durch die Pyrophosphomevalonat-Isomerase (**g**) im Gleichgewicht mit Dimethylallyldiphosphat (**DMAPP**) vor.^[10]

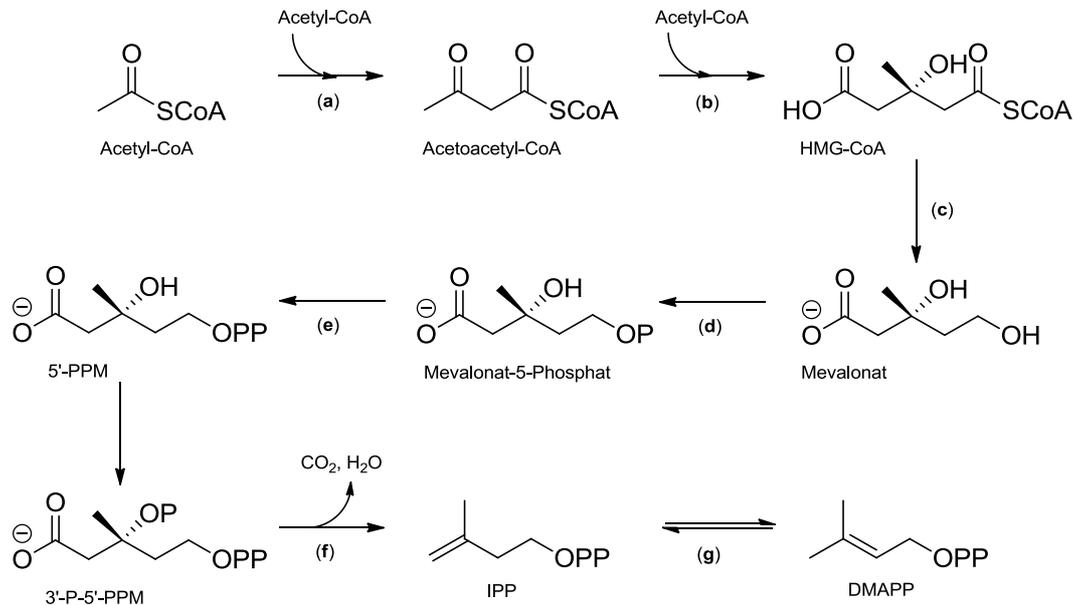


Abb. 2: Biosynthese von Isopren-Bausteinen aus Acetyl-CoA im Prä-Squalen-Abschnitt

Aktive Isoprenreste haben die Fähigkeit zur enzymkatalysierten Kondensation zu Polymeren, den Isoprenlipiden. Das bei der Sterol-Biosynthese auftretende Isoprenlipid ist das Squalen. Es wird über die Reaktionssequenz C₅ → C₁₀ → C₁₅ → C₃₀ synthetisiert. Die beiden isomeren C₅-Einheiten **IPP** und **DMAPP** kondensieren Prenyltransferase-katalysiert (**h**) zur C₁₀-Verbindung Geranylpyrophosphat unter Abspaltung einer Pyrophosphatgruppe. Nach dem gleichen Mechanismus katalysiert die Prenyltransferase (**h**) die Kondensation von Geranylpyrophosphat mit einem weiteren Isopentenylidiphosphat zu dem aus 15 C-Atomen bestehenden Farnesylpyrophosphat (**FPP**).^[10]

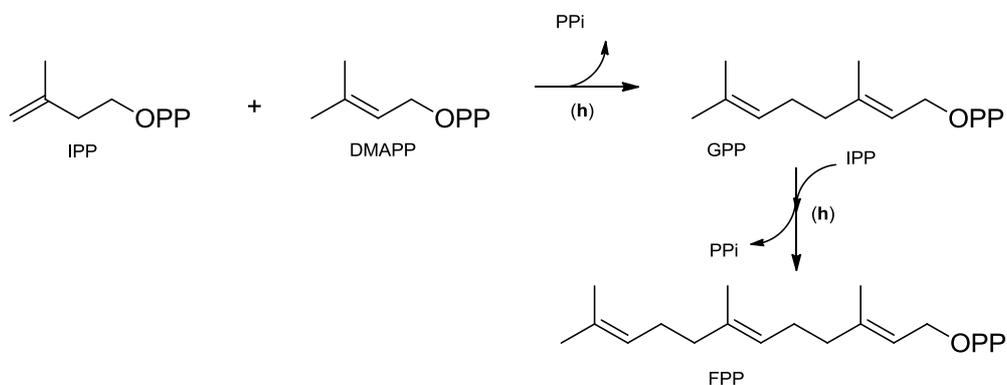


Abb. 3: Biosynthese von Farnesylpyrophosphat (**FPP**) aus Isopren-Bausteinen

1 Einleitung

Der letzte Syntheseschritt zum Squalen ist eine reduktive Kondensation zweier Moleküle Farnesylpyrophosphat, der durch die Squalensynthase (i) katalysiert wird.^[10]

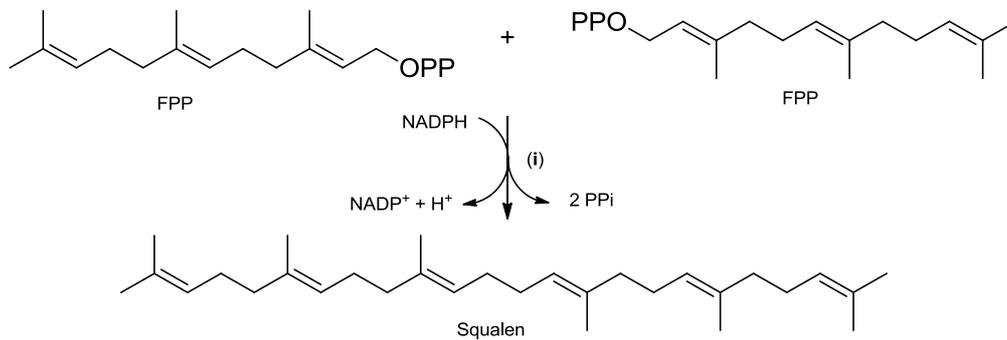


Abb. 4: Bildung von Squalen aus Farnesylpyrophosphat (FPP)

1.1.1.1 Inhibitoren des Prä-Squalen-Abschnitts

Für jedes Enzym des Prä-Squalen-Abschnitts der Sterol-Biosynthese sind Inhibitoren bekannt, wobei je nach Art des Inhibitors humane oder fungale Enzyme gehemmt werden.^[16] Diese werden jedoch therapeutisch größtenteils nicht eingesetzt. Der Prä-Squalen-Abschnitt ist aber hinsichtlich der Cholesterol-Biosynthese von medizinischer Bedeutung. Eine effektive Möglichkeit zur Senkung eines erhöhten Cholesterol-Blutspiegels besteht in der Hemmung der HMG-CoA-Reduktase, die, wie beschrieben, HMG-CoA in Mevalonsäure überführt.

Sinkt durch die Hemmung dieses Enzyms die intrahepatozytäre Cholesterol-Konzentration in der Leber, wird über einen Feedback-Mechanismus die LDL-Rezeptordichte erhöht, damit mehr Cholesterol aus dem Blut aufgenommen werden kann. Folglich nehmen die LDL-Konzentration und die Gesamt-Cholesterol-Konzentration im Blut ab. Zusätzlich wird die HDL-Konzentration etwas erhöht und die Triglycerid-Konzentration in Abhängigkeit vom Ausgangswert gesenkt.

Ein hochwirksamer, kompetitiver Inhibitor der HMG-CoA-Reduktase ist Lovastatin, welches aus dem Bodenpilz *Aspergillus terreus* isoliert wurde. Neuere Analogpräparate sind beispielsweise Simvastatin, Fluvastatin, und Pravastatin.^[17]

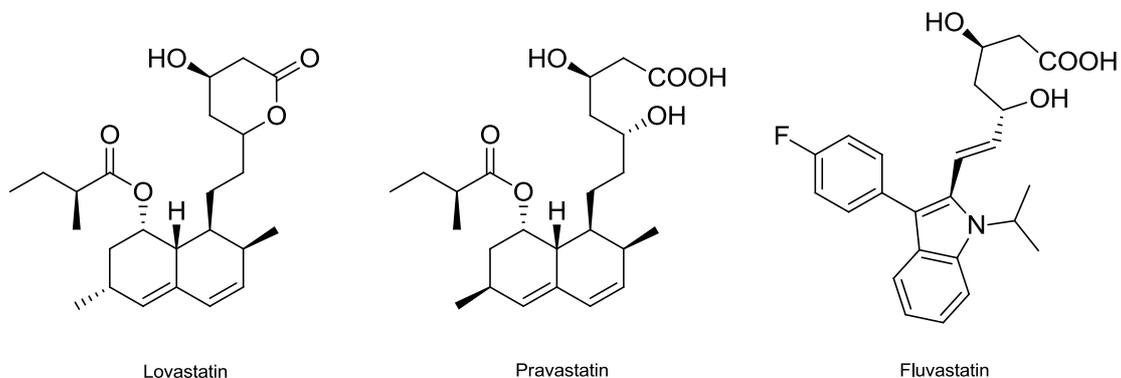


Abb. 5: Inhibitoren der HMG-CoA-Reduktase (Auswahl)

1 Einleitung

Statine sind zur Behandlung der Hypercholesterolämie zugelassen. Die dosisabhängige Senkung des LDL- sowie des Gesamt-Cholesterolspiegels liegt bei allen Substanzen zwischen 20 und 60 %.^[17] In mehreren großen klinischen Studien wurden die positiven Effekte der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren bezüglich Morbidität und Mortalität nachgewiesen.^[18, 19]

Die Wirkstoffe sind im Allgemeinen gut verträglich, jedoch greift die Hemmung der Cholesterols-Biosynthese durch Statine in zahlreiche Zellfunktionen ein. Da auch die Biosynthese von Mevalonat-Folgeprodukten größtenteils unterbleibt, ist die Bildung von Geranyl- und Farnesyl-Zwischenstufen stark eingeschränkt. Diese sind wichtige Signaltransduktions-Moleküle. Ferner sind Nicht-Sterol-Isoprenoide essentiell für die Funktion der Protein-Prenylierung, die Herstellung von dem an der Glykoprotein-Synthese beteiligten Dolichol und von Coenzym Q 10^[20].

Zudem werden durch die HMG-CoA-Reduktase-Hemmung Enzyme der Cholesterols-Biosynthese wie die HMG-CoA-Reduktase selbst, die Squalensynthese und die Oxidosqualencyclase hochreguliert^[21, 22], wodurch der Gesamteffekt der Statine auf die Cholesterols-Produktion abgeschwächt wird.

1.1.2 Der gemeinsame Post-Squalen-Abschnitt

Der Post-Squalen-Abschnitt beginnt in tierischen und fungalen Zellen mit der Epoxidierung des Squalens zum 2,3-Oxidosqualen. Diese Reaktion wird durch die Squalenepoxidase katalysiert, als Oxidationsmittel dient Sauerstoff. Die Squalenepoxidase ist auch in der Lage, 2,3-Oxidosqualen in 2,3;22,23-Dioxidosqualen umzuwandeln.^[23]

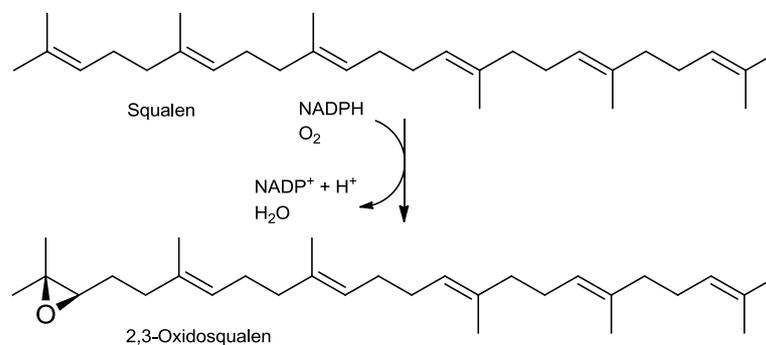


Abb. 6: Biosynthese von 2,3-Oxidosqualen

Auch für die Squalenepoxidase sind Inhibitoren bekannt. Thiocarbamate wie Tolciclat hemmen vorwiegend die fungale Squalenepoxidase.^[16] Auch Allylamine wie Terbinafin und Naftifin hemmen das fungale Enzym und werden zur Behandlung oberflächlicher und systemischer Mykosen eingesetzt (siehe Abschnitt 1.1.3.1). Ein weiterer Vertreter aus der Stoffklasse der Allylamine ist NB 598^[24], der jedoch die humane Squalenepoxidase inhibiert.

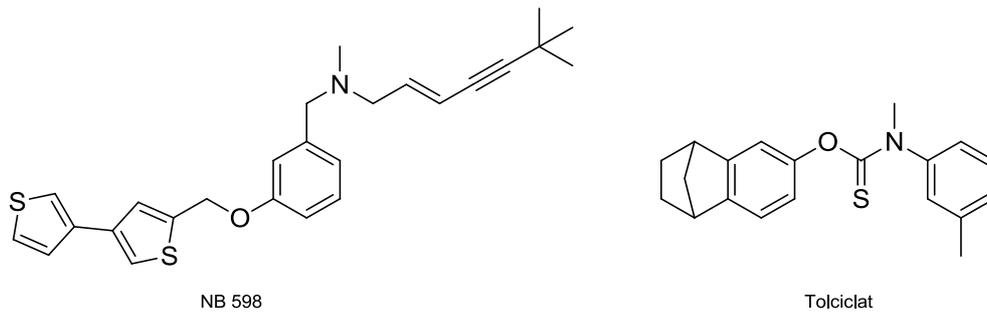


Abb. 7: Inhibitoren der Squalenepoxidase

1.1.2.1 Die Oxidosqualencyclasen

Das gebildete 2,3-Oxidosqualen ist das Substrat der Oxidosqualencyclasen. Diese Enzyme katalysieren in Protozoen, Pilzen und Tieren die Cyclisierung von 2,3-Oxidosqualen zu Lanosterol. Diese Reaktion ist eine der interessantesten und komplexesten Syntheseleistungen der Natur. In einer einzigen Reaktion werden formal vier neue C-C-Bindungen geknüpft und sieben Stereozentren aufgebaut.

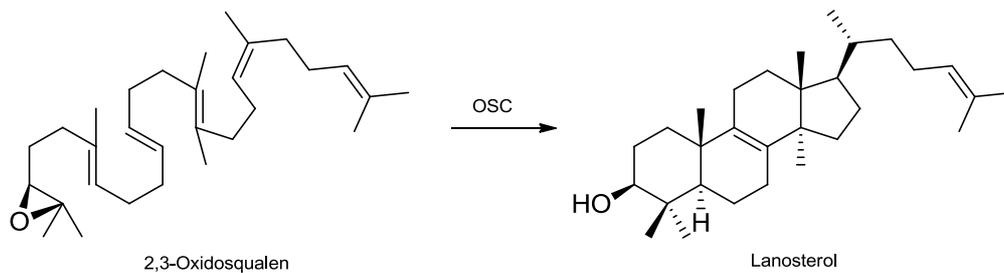
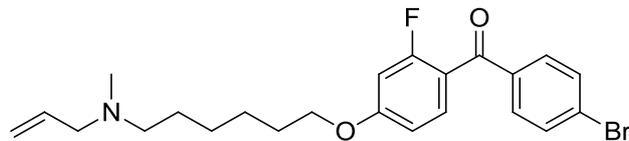
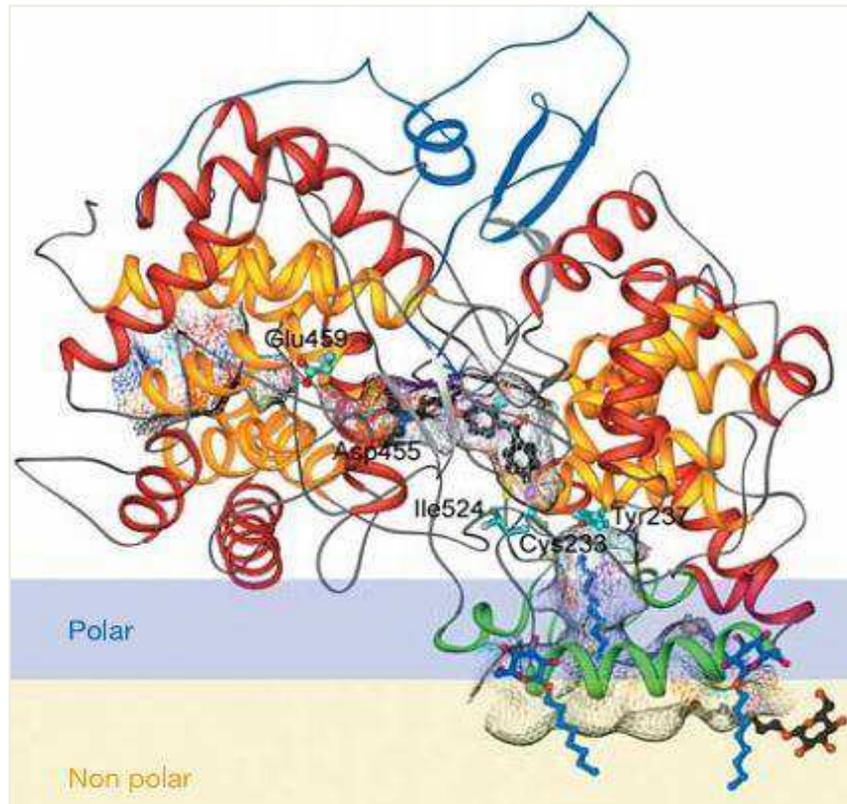


Abb. 8: Biosynthese von Lanosterol

Die Kristallstruktur der humanen Oxidosqualencyclase in Co-Kristallisation mit dem Inhibitor **Ro 48-8071** (siehe Abb. 9) wurde 2004 von *Thoma et al.* veröffentlicht.^[9] Die humane OSC ist ein monomeres, membrangebundenes Enzym, das aus zwei großen α -Domänen und drei kleineren β -Strukturen besteht.

1 Einleitung



Ro 48-8071

Abb. 9: Kristallstruktur der humanen Oxidosqualencyclase mit dem Inhibitor **Ro 48-8071** (schwarz) im aktiven Zentrum^[9]

Das aktive Zentrum ist im Molekülzentrum zwischen den Domänen 1 und 2 lokalisiert. Das aminoternale Ende füllt den Platz zwischen den beiden Domänen aus und stabilisiert deren Ausrichtung zueinander. Die membrangebundene Region befindet sich in Domäne 2. Sie besteht aus einem Plateau und einem Kanal, der zum aktiven Zentrum führt. Durch diesen kann das Substrat 2,3-Oxidosqualen in das aktive Zentrum gelangen.

Der Mechanismus der Polycyclisierungsreaktion von 2,3-Oxidosqualen zu Lanosterol verläuft über zahlreiche Reaktionsschritte (siehe Abb. 10), ist jedoch nicht vollständig aufgeklärt. Zunächst wird das Substrat im aktiven Zentrum zu einer Sessel-Boot-Sessel-Konformation vorgefaltet. In dieser erzwungenen, energetisch ungünstigen Konformation wird die Methylgruppe an C-10 unter die Molekülebene gedrückt. Diese Konformation ist Voraussetzung für die spätere Bildung des Rings B.

Die Cyclisierungskaskade wird durch die elektrophile Aktivierung des Epoxids (I) eingeleitet. Dieses wird durch Asp 455 protoniert. Die Aminosäuren Cys 456 und Cys 533 erhöhen dabei über Wasserstoffbrücken die Acidität von Asp 455. Die Öffnung des Epoxids und die Bildung des Rings A verlaufen vermutlich konzertiert.

1 Einleitung

Die Bildung des Rings B (**III**) läuft ab, sobald die positive Ladung an C-6 (pro C-10 bezogen auf das Sterol-Grundgerüst) entstanden ist (**II**). Noch gibt es keine endgültige Erklärung des Mechanismus der Bildung von Ring C (**V**). Eine direkte Bildung des Rings C entspräche einer Anti-Markownikow-Addition des Carbeniumions an C-10 an die Doppelbindung. Corey et al. postulierten, dass zunächst gemäß der Regeln von Markownikow ein 6-6-5-Ringsystem (**IV**) entsteht, welches dann zu einem 6-6-6-Ringsystem (**V**) erweitert wird.^[25]

Nach Ringschluss des fünfgliedrigen D-Rings entsteht das Protosterol-Kation (**VI**) mit einer positiven Ladung an C-20. Daraus wird abschließend über eine Reihe von Gerüstumlagerungen Lanosterol (**VII**) gebildet. Hierbei kommt es zu vier 1,2-*trans* Wagner-Meerwein-Umlagerungen. Nach einer ersten Hydridwanderung des 17 β -H nach C-20 kommt es zu einer anschließenden Wanderung des 13 α -H nach C-17. Es folgt eine Umlagerung der 14 β -Methylgruppe nach C-13 und der 8 α -Methylgruppe nach C-14. Das hieraus resultierende C-8-Carbokation wird durch die terminale Abspaltung des 9 β -Protons stabilisiert.

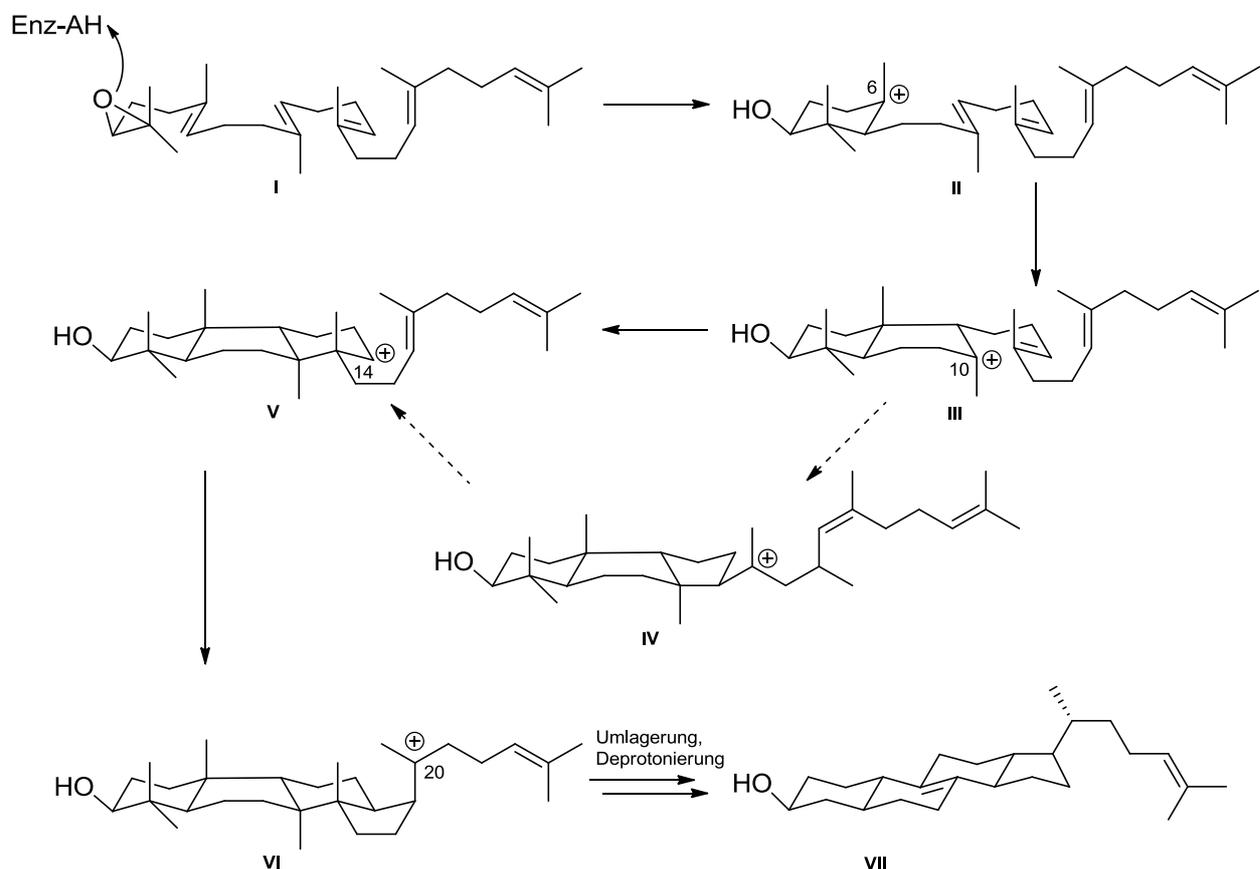


Abb. 10: Cyclisierungskaskade von 2,3-Oxidosqualen zu Lanosterol^[9]

Während der Cyclisierungskaskade werden an den Positionen C-2, C-6 (pro C-10), C-10 (pro C-8) und C-14 (pro C-13) des 2,3-Oxidosqualens carbokationische Zwischenstufen durchlaufen. Die Carbokationen an C-6 und C-10 werden von den Aminosäuren Phe 444, Tyr 503 und Trp 581 im aktiven Zentrum durch Kation- π -Interaktionen stabilisiert. His 232 und Phe 696 gehen Kation- π -Wechselwirkungen mit dem C-14-Carbokation und dem C-20-Protosterolkation ein.^[9]

1 Einleitung

Für die Polycyclisierungsreaktion ist es von großer Bedeutung, dass das aktive Zentrum des Enzyms hydrophob ist. So werden die intermediär gebildeten Carbokationen gegen Anlagerung von Wasser und damit einen vorzeitigen Abbruch der Cyclisierungskaskade abgeschirmt. Ferner ist die fast vollständige Abwesenheit basischer Reste im aktiven Zentrum wichtig, um eine vorzeitige Deprotonierung der Carbokationen zu vermeiden. Dies hätte die Bildung von Olefinen und damit ebenfalls einen Abbruch der Cyclisierungskaskade zur Folge.

Lanosterol ist die letzte gemeinsame Synthesestufe der Ergosterol- und Cholesterol-Biosynthese. Es wird in Pilzen und Protozoen weiter zu Ergosterol und in Tieren weiter zu Cholesterol umgesetzt.

1.1.2.2 Oxidosqualencyclase-Inhibitoren

Bei der Cyclisierung von 2,3-Oxidosqualen zu Lanosterol treten mehrere carbokationische Zwischenstufen, sogenannte High Energy Intermediates (*HEIs*) auf. Gemäß dem Hammond-Postulat sind *HEIs* guten Annäherungen an den enzymgebundenen Übergangszustand (Transition State, TS), der eine hohe Affinität zum Enzym hat.

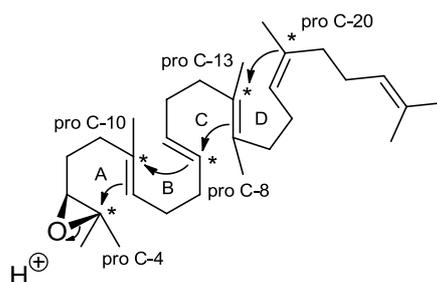


Abb. 11: Schematische Darstellung der Cyclisierung von 2,3-Oxidosqualen zu Lanosterol (die mit * gekennzeichneten Kohlenstoffatome markieren die Positionen, an denen carbokationische Zwischenstufen im Laufe des Cyclisierungsprozesses auftreten)

Analoga der *HEIs* erwiesen sich oft als stärkere Enzyminhibitoren als die Analoga der Substrate des jeweiligen Enzyms. Durch Moleküle, die an bestimmten Stellen sp^3 -hybridisierte protonierte Aminogruppen enthalten, können die carbokationischen *HEIs* initiiert werden. Die positive Ladung am protonierten Stickstoff soll dem jeweiligen kationischen Zentrum der Cyclisierungsreaktion entsprechen. Auf diese Art und Weise soll der Inhibitor eine hohe Affinität zum aktiven Zentrum haben und folglich zu einer Inhibition des Enzyms führen.

Inhibitoren der Oxidosqualencyclasen sind für die Entwicklung neuer Wirkstoffe interessant. Da es im Bereich der Ergosterol-Biosynthese nur eine überschaubare Zahl an Inhibitoren gibt, besteht der Bedarf an weiteren Wirkstoffen zur Behandlung von Pilzkrankheiten und Protozoeninfektionen. Hinsichtlich der Cholesterol-Biosynthese ist die Entwicklung neuartiger Inhibitoren zur Behandlung Cholesterol-abhängiger Krankheiten von Interesse.

1 Einleitung

Im Folgenden werden einige Verbindungsklassen vorgestellt, die als OSC-Inhibitoren wirksam sind. Dazu werden jeweils exemplarisch einige Verbindungen gezeigt.

Die ersten OSC-Inhibitoren, die auf dem Konzept der *HEI*-Analoge beruhen, wurden 1983 von *Cattel et al.*^[26] und *Benveniste et al.*^[27] veröffentlicht. Es handelt sich um Abwandlungen des 2-Aza-2,3-dihydrosqualens, die verschiedene Alkylsubstituenten am Stickstoff tragen (**1**, **2**). Die Verbindungen stellen Analoga des C-2-Carbokations dar und hemmen die OSC von Tieren, Hefen und höheren Pflanzen, zudem aber auch die Squalenepoxidase. Strukturverwandte Verbindungen (**3**, **4**) imitieren das carbokationische *HEI* an C-8 und C-20. Verbindung **3** ist als Inhibitor der OSC in Tieren und Hefen wirksam, Verbindung **4** hemmt vorwiegend die tierische OSC.^[8] Hier lassen sich bereits unterschiedliche Selektivitäten gegenüber den funktionsgleichen Enzymen aus verschiedenen Lebewesen erkennen.

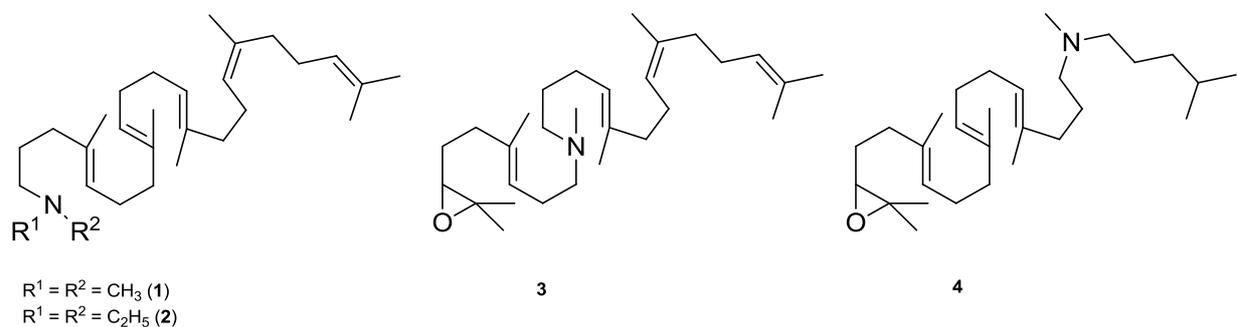


Abb. 12: Azasqualene

Später wurden monocyclische Verbindungen synthetisiert, die den Ring A des Sterol-Grundgerüsts nachahmen (**5**, **6**). Die Seitenkette ist wiederum Squalen-ähnlich gestaltet und deckt die Ringe B, C und D ab. Die Verbindungen enthalten einen protonierbaren Stickstoff, der dem Carbokation an Position C-10 entspricht. Sie hemmen sowohl die tierische als auch die fungale OSC.^[28]

Bei den Pyridinium-Verbindungen **7** und **8** liegt der Stickstoff bereits quartär vor. Diese Verbindungen wurden erfolgreich an *Candida albicans*^[29] sowie an *Trypanosoma cruzi*^[30], dem Erreger der Chagas-Krankheit, getestet.

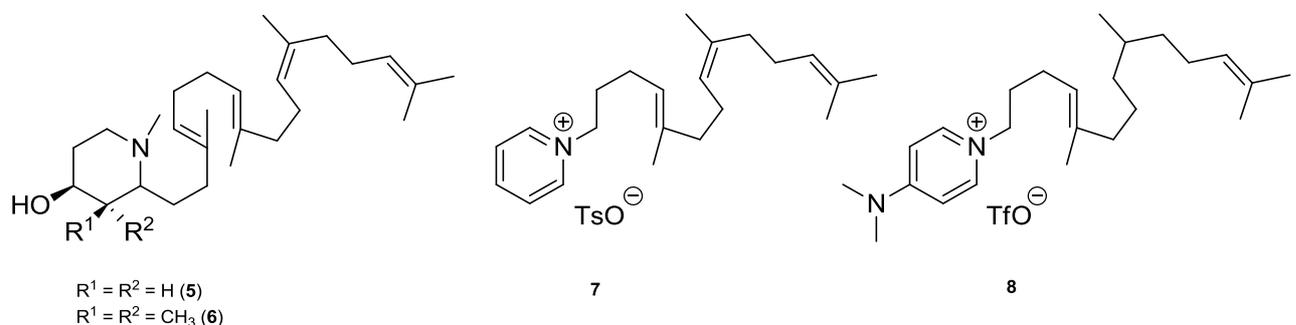


Abb. 13: Monocyclische Aminoalkyl-Derivate

1 Einleitung

Ferner wurden verschiedene Prototypen von Inhibitoren der humanen OSC entwickelt, die durch protonierbare Stickstoffe ein oder mehrere *HEIs* nachahmen können. Diese lassen sich wie folgt unterteilen:

A) offenkettige Alkylamine (**BIBX 79**, Fa. Boehringer-Ingelheim und **Ro 48-8071**, Fa. Hoffmann La Roche)^[31, 20]

B) Chinuclidine (**9**, Fa. Astra Zeneca)^[32]

C) Octahydroisochinoline (**10**, Fa. Solvay)^[33]

D) Aminoalkylpiperidine und Piperidinylpiperidine (**11 - 16**, Fa. Solvay)^[33]

E) Pyridine und Pyrimidine (**17, 18**, Fa. Astra Zeneca)^[34]

F) Oxazolin-Derivate (BIBB 515, Fa. Boehringer-Ingelheim)^[35]

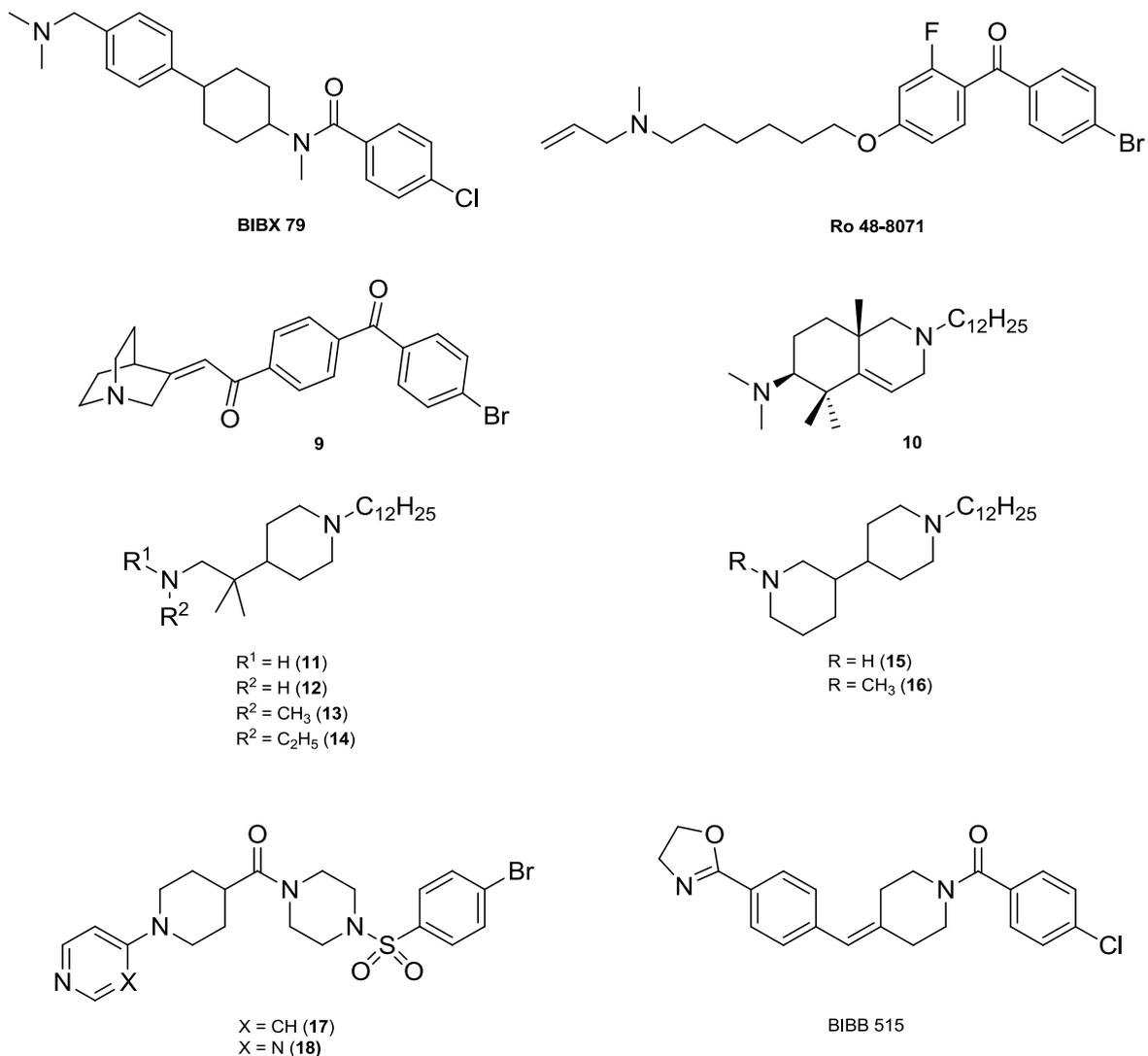


Abb. 14: Literaturbekannte Inhibitoren der humanen OSC

Als wichtigstes gemeinsames Strukturelement dieser Verbindungen ist der unter physiologischen Bedingungen protonierbare Stickstoff an einem Ende des Moleküls zu nennen. Des Weiteren enthalten die Verbindungen lipophile und aromatische Partialstrukturen, teilweise mit elektronenziehenden Substituenten. In der Nähe der aromatischen Domäne sind zum Teil elektrophile Gruppen zu finden.^[36]

Im Arbeitskreis von Herrn Prof. Dr. F. Bracher wurden ebenfalls bereits eine Reihe von OSC-Inhibitoren synthetisiert, auf die in Kapitel 2 näher eingegangen wird.

Ein weiterer interessanter Forschungsansatz ist die Synthese von irreversiblen OSC-Inhibitoren. Es handelt sich dabei um Verbindungen, die kovalente Bindungen mit Thiolgruppen eingehen können. Dabei wird insbesondere auf die Thiolgruppe in Cystein-Resten abgezielt. Bei Maleimid-Derivaten kann eine Michael-Addition stattfinden. Verbindung **19** wurde als irreversibler Inhibitor der tierischen OSC identifiziert. Verbindungen mit Disulfid-Partialstruktur können über eine Disulfid-Austauschreaktion eine kovalente Bindung mit dem Enzym eingehen. Verbindung **20** ist jedoch nur als irreversibler Inhibitor der fungalen OSC wirksam.^[8]

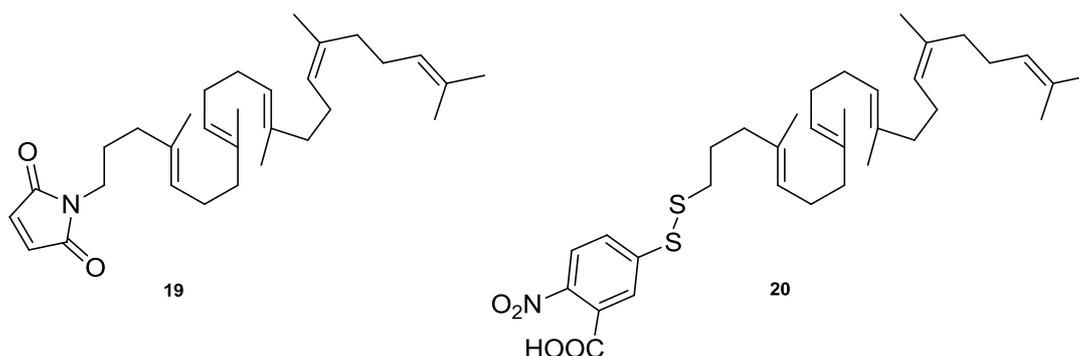


Abb. 15: Maleimid-Derivat **19** und Disulfid **20**

Durch Hemmung der humanen OSC kann die Cholesterol-Produktion effektiv gesenkt werden. Dabei treten Nebenwirkungen, wie sie bei der Gabe von Statinen beobachtet wurden, nicht auf. Die Biosynthese von Nicht-Sterol-Isoprenoiden wird nicht beeinträchtigt. Eine Hemmung der OSC führt, anders als bei Statinen, nicht zu einer Steigerung der Enzymaktivität anderer an der Cholesterol-Biosynthese beteiligter Enzyme.^[37]

Ein gewichtiger Nachteil der Oxidosqualencyclase-Inhibitoren ist jedoch ihre Katarakt-induzierende Wirkung. Diese führt zu irreversiblen Linsenschäden. Es ist jedoch nicht abschließend geklärt, ob dies eine gemeinsame Nebenwirkung aller OSC-Inhibitoren ist, oder ob sie durch geeignete Strukturmodifikationen umgangen werden kann.^[38] Als weitere Nebenwirkungen wurden Hautveränderungen und Lebertoxizität beobachtet.^[39]

1.1.3 Der Post-Squalen-Abschnitt der Ergosterol-Biosynthese

Im Post-Squalen-Abschnitt der Ergosterol-Biosynthese wird ausgehend von Squalen in elf Reaktionsschritten Ergosterol aufgebaut (siehe Abb. 16). Die vorkommenden Enzyme sind spezifisch, auch wenn Enzyme mit gleicher Funktion auch in der Cholesterol-Biosynthese

1 Einleitung

vorkommen. Sie katalysieren Reduktionen, Oxidationen, Methylierungen und Demethylierungen sowie die Isomerisierung von Doppelbindungen.

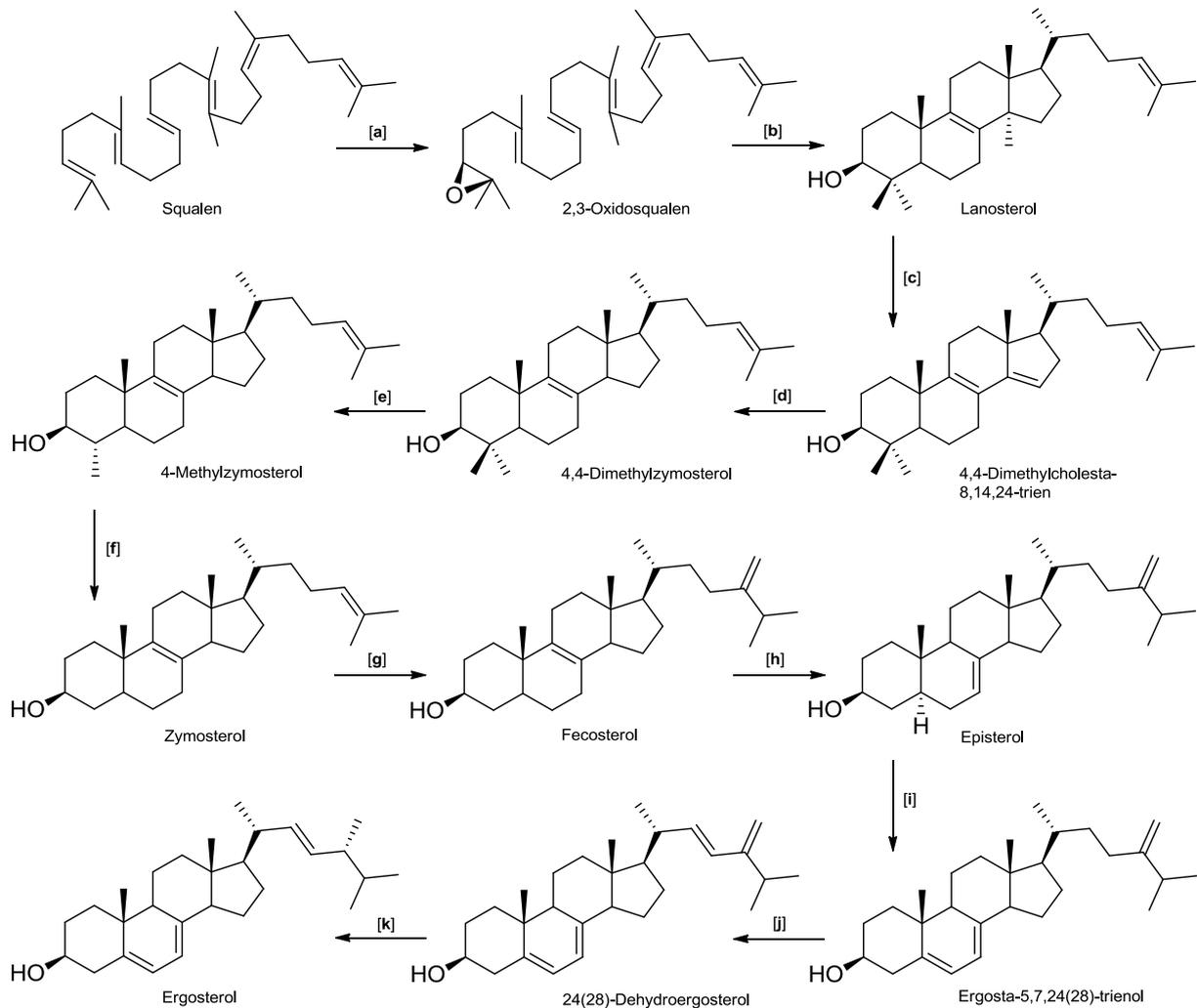


Abb. 16: Post-Squalen-Abschnitt der Ergosterol-Biosynthese

Tabelle 1 fasst die Reaktionsschritte und die daran beteiligten Enzyme bzw. Enzymsysteme zusammen.

1 Einleitung

Tabelle 1: Reaktionsschritte und Enzym(-systeme) des Post-Squalen-Abschnitts der Cholesterol-Biosynthese

	Reaktionsschritt	Enzym(-system)
[a]	Oxidation von Squalen zu 2,3-Oxidosqualen	Squalenepoxidase
[b]	Cyclisierung von 2,3-Oxidosqualen zu Lanosterol	Oxidosqualencyclase
[c]	Demethylierung (C-14) von Lanosterol zu 4,4-Dimethylcholesta-8,14,24-trien	CytochromP ₄₅₀ -Sterol-C-14-Demethylase
[d]	Reduktion der Δ^{14} -Doppelbindung zu 4,4-Dimethylzymosterol	Sterol- Δ^{14} -Reduktase
[e]	Abspaltung der 4 α -Methylgruppe zu 4-Methylzymostenol und Konversion von 4 β -Methyl zu 4 α -Methyl	Sterol-C-4-Demethylase-Komplex: - C-4-Methyl-Sterol-mono-oxygenase - Sterol-C-4-Decarboxylase - 3-Keto-Sterol-Reduktase
[f]	Abspaltung der 4-Methylgruppe zu Zymostenol	Sterol-C-4-Demethylase-Komplex: - C-4-Methyl-Sterol-mono-oxygenase - Sterol-C-4-Decarboxylase - 3-Keto-Sterol-Reduktase
[g]	Methylierung an C-24 zu Fecosterol	C-24-Methyltransferase
[h]	Isomerisierung der Δ^8 -Doppelbindung zu Episterol	Sterol- $\Delta^{8,7}$ -Isomerase
[i]	Einführung der Δ^5 -Doppelbindung zu Ergosta-5,7,24(28)-trienol	Sterol- Δ^5 -Desaturase: - Sterol-C-6(5)-Hydroxylase - 6(5) α -Hydroxysterol-Dehydratase
[j]	Einführung der Δ^{22} -Doppelbindung zu 24(28)-Dehydroergosterol	CytochromP ₄₅₀ -Sterol-C-22-Desaturase
[k]	Reduktion der $\Delta^{24(28)}$ -Doppelbindung zu Ergosterol	Sterol- $\Delta^{24(28)}$ -Reduktase

1.1.3.1 Ergosterol-Biosynthese-Inhibitoren

Die Ergosterol-Biosynthese ist die „Achillesferse“ von Pilzen und Hefen. Ergosterol wird in den Phospholipid-Bilayer der fungalen Zellemembran eingebaut und trägt zur Modulation der Membranfluidität bei. Es sorgt für die nötige Festigkeit und Struktur, die Membranpermeabilität und eine optimale Funktion der membranständigen Enzyme. Inhibitoren der Ergosterol-Biosynthese werden therapeutisch als Antimykotika eingesetzt. Eine Beeinträchtigung der Ergosterol-Biosynthese führt zu einem Mangel an Ergosterol und einer Akkumulation von Biosynthesestufen und somit zu einer veränderten Lipidzusammensetzung der Zellmembran der Pilze. Dies führt zu einer Beeinträchtigung der Funktion membranständiger Enzyme und kann auch einen Austritt essenzieller Zellbestandteile aufgrund erhöhter Membranpermeabilität verursachen. Letztendlich kommt es zu einer Wachstumshemmung oder zum Absterben der Pilze. Drei wichtige Klassen von Antimykotika hemmen unterschiedliche Enzyme der Ergosterol-Biosynthese. Im Folgenden werden diese Substanzklassen näher beschrieben.

A) Allylamine

Substanzen aus der Stoffklasse der Allylamine interferieren mit der Ergosterol-Biosynthese in einem frühen Stadium. Sie sind nicht-kompetitive Inhibitoren der fungalen Squalenepoxidase [a], die, wie beschrieben, Squalen in 2,3-Oxidosqualen überführt. Infolge des Ergosterolmangels wirken die Allylamine auf zahlreiche Pilze fungistatisch. Die fungizide Wirkung kommt durch Akkumulation von Squalen zustande.

Therapeutisch eingesetzte Vertreter dieser Substanzklasse sind Terbinafin und Naftifin (siehe Abb. 17).^[4, 40]

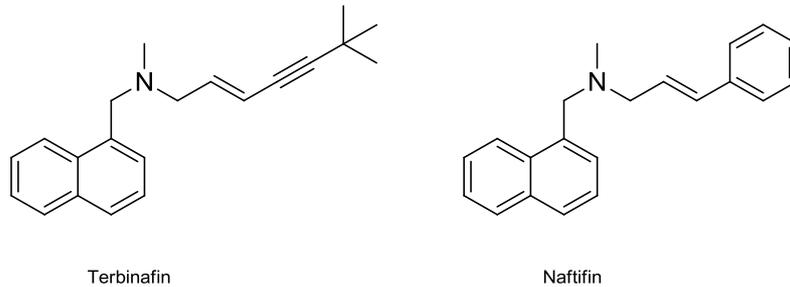


Abb. 17: Allylamine

Obwohl die Epoxidierung von Squalen sowohl in der Ergosterol- als auch in der Cholesterol-Biosynthese vorkommt, wirken die in Abbildung 17 gezeigten Allylamine selektiv gegen Pilze. Die Enzyminhibitoren besitzen eine höhere Affinität zur fungalen Squalenepoxidase als zum humanen Enzym. Beim Allylamin NB 598 (siehe Abb. 7) ist diese Selektivität jedoch genau umgekehrt (siehe Abschnitt 1.1.2). Dies zeigt, dass zwei Enzyme, die die gleiche Reaktion in unterschiedlichen Organismen katalysieren, aufgrund ihres unterschiedlichen Aufbaus durch gezielt entwickelte Inhibitoren unterschiedlich stark gehemmt werden können.

B) Azole

Die Stoffklasse der Azole lässt sich chemisch in zwei große Klassen unterteilen, die Imidazole und die Triazole. Vertreter dieser Wirkstoffklassen sind beispielsweise Clotrimazol, Fluconazol und Itraconazol (siehe Abb. 18). Beide Klassen wirken fungistatisch sowie in hohen Konzentrationen teils fungizid.^[4, 40] Einige Azole wurden zudem erfolgreich gegen *T. cruzi* getestet.^[41]

1 Einleitung

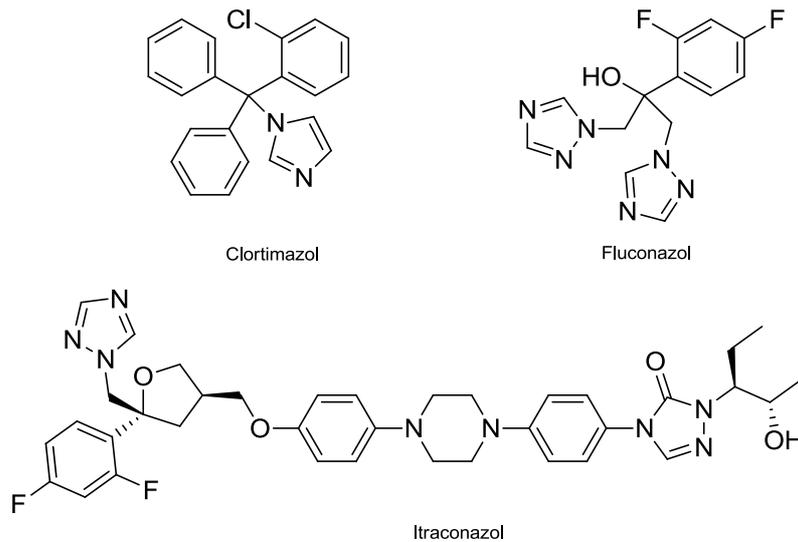


Abb. 18: Azole

Der Angriff der Azole erfolgt an der Cytochrom P_{450} -Sterol-C-14-Demethylase **[c]**. Diese Monooxygenase katalysiert die Umwandlung von Lanosterol zu 4,4-Dimethylcholesta-8,14,24-trien durch oxidative Demethylierung an C-14. Der Stickstoff-Heterocyclus der Azole hat eine hohe Affinität zum Häm-Eisen von Cytochrom P_{450} des Enzyms. In der Pilzzelle kommt es dadurch zur Akkumulation von Lanosterol und einem Auftreten abnormer Sterole. Die Einlagerung falscher Sterole stört die normale Membranfunktion und insbesondere die Funktion membranständiger Enzyme.^[4, 40]

C) Morpholine

Amorolfin (siehe Abb. 19) ist der einzige derzeit humanmedizinisch eingesetzte Vertreter der Morpholine. Strukturverwandte Verbindungen dienen zur Pilzbekämpfung in der Tiermedizin und im Pflanzenschutz. Die Morpholine hemmen zwei verschiedene Enzyme der Ergosterol-Biosynthese, woraus ein synergistischer Effekt resultiert. Die Sterol- Δ^{14} -Reduktase **[d]** katalysiert die Reduktion der Doppelbindung zwischen C-14 und C-15. Die Reduktion verläuft über die Protonierung an C-15, wodurch ein mesomeriestabilisiertes Carbokation an C-14 (*HEI*) entsteht. Dieses wird dann durch Hydridtransfer von NADPH zum gesättigten Produkt 4,4-Dimethylzymosterol umgesetzt.

Die Doppelbindungsisomerisierung von der Δ^8 - in die Δ^7 -Position durch die Sterol- $\Delta^{8,7}$ -Isomerase **[h]** verläuft ebenfalls über eine kationische Zwischenstufe. Zunächst wird an C-9 protoniert und anschließend durch Abspaltung eines Protons das Isomerisierungsprodukt Episterol gebildet.^[4, 40]

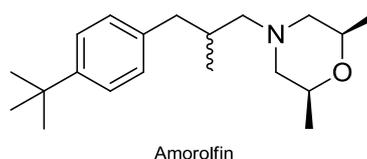


Abb. 19: Morpholine

1 Einleitung

Das Wirkprinzip der Morpholine beruht auf der Imitation der beiden kationischen *HEIs* durch den unter physiologischen Bedingungen protonierten Morpholin-Stickstoff. Es gibt aber zwischen den genannten Vertretern Unterschiede bezüglich der Affinitäten für das jeweilige Enzym. Die fungistatische Wirkung ist auf eine Verarmung an Ergosterol und die Einlagerung abnormer Sterole in die Zellmembran zurückzuführen.^[4, 40]

In Protozoen erfüllt Ergosterol im Wesentlichen dieselben Aufgaben wie in Pilzen. Es ist Bestandteil der Mitochondrienmembran und der Zellmembran und ist essentiell für deren Struktur und Funktion. Eine Beeinflussung der Ergosterol-Biosynthese der Protozoen hat Auswirkungen auf das Wachstum, die Feinstruktur der Zellorganellen sowie die Lipidzusammensetzung der Organismen.^[14]

Ein weiteres interessantes Target für potentielle Enzyminhibitoren ist hier die C-24-Methyltransferase, die den letzten Schritt der Ergosterol-Biosynthese katalysiert. Der Vorteil besteht darin, dass eine derartige Umsetzung in tierischen (Wirts-)Zellen nicht stattfindet, da 24-Methyl-Sterole dort nicht vorkommen. Das Enzym kann beispielsweise durch 22,26-Azasterol in *Pneumocystis carinii* und *Trypanosoma cruzi* gehemmt werden.^[42, 43]

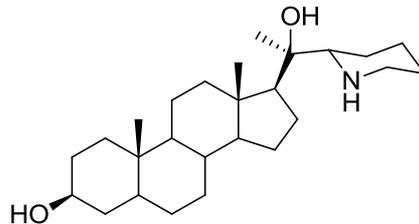


Abb. 20: 22,26-Azasterol

1.1.4 Der Post-Squalen-Abschnitt der Cholesterol-Biosynthese

Der Post-Squalen-Abschnitt der Cholesterol-Biosynthese beginnt, wie bereits beschrieben, mit der Epoxidierung von Squalen zu 2,3-Oxidosqualen. Dieses wird zu Lanosterol cyclisiert. Lanosterol wird im Folgenden durch eine Reihe von Reduktionen, Demethylierungen und Doppelbindungs-Isomerisierung zum C₂₇-Sterol Cholesterol umgewandelt (siehe Abb. 21).

1 Einleitung

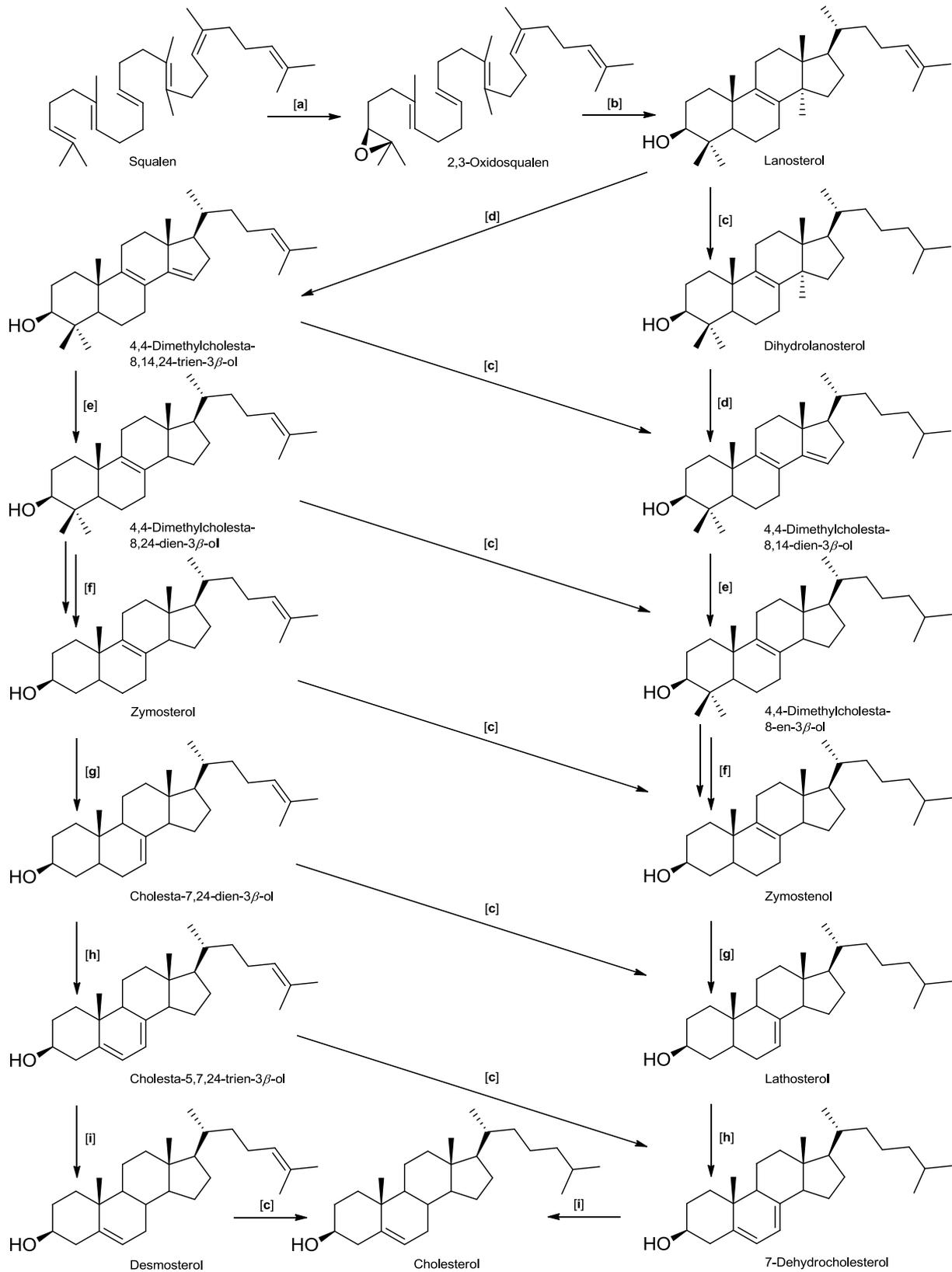


Abb. 21: Post-Squalen-Abschnitt der Cholesterol-Biosynthese^[44]

linke Spalte: „Bloch“-Reaktionsweg, rechte Spalte: „Kandutsch-Russel“-Reaktionsweg

1 Einleitung

Für den Post-Squalen-Abschnitt wurden von *Bloch*^[45] sowie *Kandutsch* und *Ruszel*^[46] zwei alternative Reaktionswege postuliert. Diese Reaktionswege unterscheiden sich im Zeitpunkt der Reduktion der Δ^{24} -Doppelbindung. Die Sterol- Δ^{24} -Reduktase **[c]** besitzt nur eine geringe Substratspezifität, so dass alle Zwischenstufen des „Bloch“-Reaktionswegs in die des „Kandutsch-Ruszel“-Reaktionswegs überführt werden können. An den jeweils neun Reaktionsschritten sind genauso viele Enzyme bzw. Enzymsysteme beteiligt (siehe Tabelle 2). Die Enzyme kommen nur in der Cholesterol-Biosynthese vor, gehören aber teilweise zu der gleichen Enzymklasse wie die Enzyme der Ergosterol-Biosynthese. Beispiele hierfür sind die Squalenepoxidase, Sterol- Δ^{14} -Reduktase oder die Sterol- $\Delta^{8,7}$ -Isomerase.

Tabelle 2: Reaktionsschritte und Enzym(-systeme) des Post-Squalen-Abschnitts der Cholesterol-Biosynthese

	Reaktionsschritt	Enzym(-system)
[a]	Oxidation von Squalen zu 2,3-Oxidosqualen	Squalenepoxidase
[b]	Cyclisierung von 2,3-Oxidosqualen zu Lanosterol	Oxidosqualencyclase
[c]	Reduktion der Δ^{24} -Doppelbindung zu - Dihydrolanosterol - Substrate des „Bloch“-Reaktionswegs zu den entsprechenden Substraten des „Kandutsch-Ruszel“-Reaktionswegs	Sterol- Δ^{24} -Reduktase
[d]	Demethylierung (C-14) von Lanosterol zu - 4,4-Dimethylcholesta-8,14-dien-3 β -ol - 4,4-Dimethylcholesta-8,14,24-trien-3 β -ol	CytochromP ₄₅₀ -Sterol-C-14-Demethylase
[e]	Reduktion der Δ^{14} -Doppelbindung zu - 4,4-Dimethylcholesta-8-en-3 β -ol - 4,4-Dimethylcholesta-8,24-dien-3 β -ol	Sterol- Δ^{14} -Reduktase
[f]	Abspaltung der 4-Methylgruppen zu - Zymostenol - Zymosterol	Sterol-C-4-Demethylase-Komplex: - C-4-Methyl-Sterol-mono-oxygenase - Sterol-C-4-Decarboxylase - 3-Keto-Sterol-Reduktase
[g]	Isomerisierung der Δ^8 -Doppelbindung zu - Lathosterol - Cholesta-7,24-dien-3 β -ol	Sterol- $\Delta^{8,7}$ -Isomerase
[h]	Einführung der Δ^5 -Doppelbindung zu - 7-Dehydrocholesterol - Cholesta-5,7,24-trien-3 β -ol	Lathosteroloxidase
[i]	Reduktion der Δ^7 -Doppelbindung zu - Cholesterol - Desmosterol	7-Dehydrocholesterolreduktase

1.1.4.1 Inhibitoren der Cholesterol-Biosynthese

Für jedes Enzym des Post-Squalen-Abschnitts der Cholesterol-Biosynthese sind Inhibitoren bekannt. Inhibitoren der Squalenepoxidase und der Oxidosqualencyclase wurden bereits

1 Einleitung

unter 1.1.2 vorgestellt. Die Inhibitoren der Enzyme ab Lanosterol sind in Tabelle 3 zusammengefasst. Abbildung 22 zeigt einige dieser Enzyminhibitoren.

Tabelle 3: Enzym(-systeme) und literaturbekannte Inhibitoren des Post-Squalen-Abschnitts der Cholesterol-Biosynthese

	Enzym(-system)	Enzyminhibitoren
[c]	Sterol- Δ^{24} -Reduktase	U18666A, Triparanol, Trifluoperazin ^[47, 48]
[d]	CytochromP ₄₅₀ -Sterol-C-14-Demethylase	Azalanstat (RS-21607) ^[49] , Clotrimazol ^[50, 51]
[e]	Sterol- Δ^{14} -Reduktase	AY 9944 ^[52, 53]
[f]	Sterol-C-4-Demethylase-Komplex: - C-4-Methyl-Sterol-mono-oxygenase - Sterol-C-4-Decarboxylase - 3-Keto-Sterol-Reduktase	3-Amino-1,2,3-triazol (Amitrol) ^[54] , 4 α -(Cyanomethyl)-5 α -cholestan-3 β -ol ^[55]
[g]	Sterol- $\Delta^{8,7}$ -Isomerase	AY 9944, U18666A, Triparanol, Tamoxifen, Opipramol, Amiodaron, Tridemorph ^[52]
[h]	Lathosteroloxidase	Dithiothreitol ^[56] , Triarimol ^[57] , Lathosterol-Seitenkettenamide ^[58]
[i]	7-Dehydrocholesterolreduktase	AY 9944 ^[52, 53] , BM 15.766 ^[59, 60]

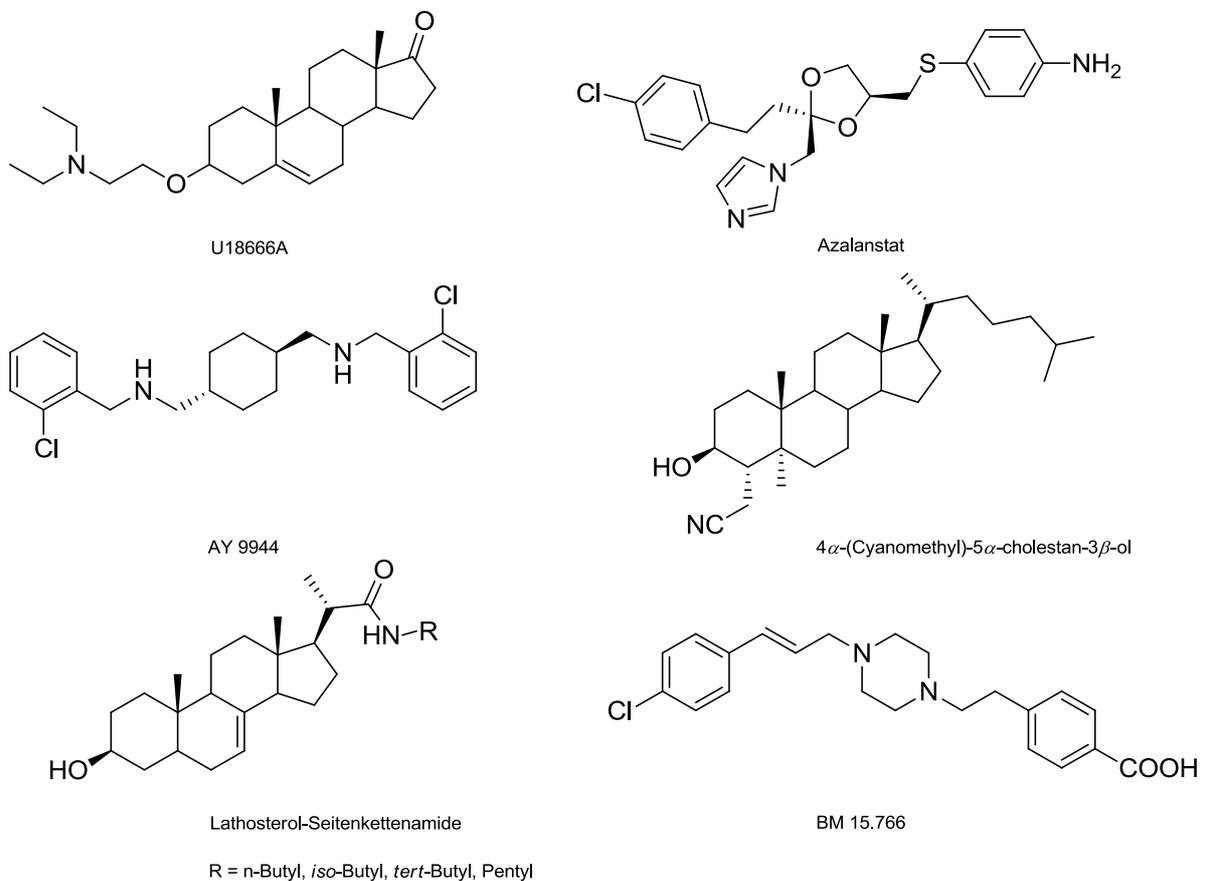


Abb. 22: Enzyminhibitoren des Post-Squalen-Abschnitts der Cholesterol-Biosynthese (Auswahl)

1 Einleitung

Die selektive Hemmung eines einzelnen Enzyms der Cholesterol-Biosynthese ist jedoch schwierig. Beispielsweise treten bei einigen Reaktionen weitere carbokationische Zwischenstufen auf. Bei der Reduktion der Δ^{24} - bzw. Δ^{14} -Doppelbindung entsteht intermediär ein *HEI* an C-25 bzw. C-14. Während der Isomerisierung der $\Delta^{8,7}$ -Doppelbindung durch die Sterol- $\Delta^{8,7}$ -Isomerase ist die positive Ladung zwischenzeitlich an C-8 lokalisiert. Bei der enzymatischen Reduktion der Δ^7 -Doppelbindung tritt ein *HEI* an C-7 auf. Da die *HEIs* räumlich eng benachbart sind, können Inhibitoren, die diese *HEIs* imitieren, die Hemmung mehrerer Enzyme auslösen.

AY 9944 hemmt beispielsweise die 7-Dehydrocholesterolreduktase, in höheren Konzentrationen aber auch die Sterol- Δ^{14} -Reduktase und die Sterol- $\Delta^{8,7}$ -Isomerase.^[52, 53] Auch U18666A ist sowohl an der Sterol- Δ^{24} -Reduktase als auch an der Sterol- $\Delta^{8,7}$ -Isomerase wirksam.^[52]

Auch die selektive Inhibition von funktionsgleichen Enzymen der Cholesterol-Biosynthese und der Ergosterol-Biosynthese ist nicht immer möglich. Enzyme, die denselben Reaktionsschritt katalysieren, weisen auch strukturelle Gemeinsamkeiten des aktiven Zentrums auf. Daher können Inhibitoren sowohl einen Effekt auf die Cholesterol- als auch auf die Ergosterol-Biosynthese ausüben.

Die als Inhibitoren der Ergosterol-Biosynthese bekannten Azole haben beispielsweise in höheren Konzentrationen auch Affinität zur humanen CytochromP₄₅₀-Sterol-C-14-Demethylase, wie es für Clotrimazol gezeigt werden konnte.^[50, 51] Auch der CytochromP₄₅₀-Sterol-C-14-Demethylase-Inhibitor Azalanstat gehört zur Verbindungsklasse der Azole, hat jedoch eine höhere Affinität zum humanen Enzym.^[49] Das als Fungizid verwendete Tridemorph hemmt die humane ebenso wie die fungale Sterol- $\Delta^{8,7}$ -Isomerase.^[52]

Im Bereich der Ergosterol- und Cholesterol-Biosynthese ist das Potenzial der Entwicklung neuer Wirkstoffe noch lange nicht ausgeschöpft. Bisher ist nur eine überschaubare Anzahl von Medikamenten auf dem Markt. Daher ist es naheliegend, auf Basis der bekannten Enzym-Targets neue Inhibitoren zu entwickeln. Dabei liegt ein besonderes Forschungsinteresse auf der Findung von Wirkstoffen mit möglichst großer Reaktions- und Organismenselektivität.

2 Themenstellung und Syntheseplanung

2.1 Themenstellung

Wie bereits eingangs beschrieben stellen die Oxidosqualencyclasen interessante Targets zur Entwicklung neuer Wirkstoffe dar. In Zuge der enzymatisch katalysierten Cyclisierung des offenkettigen 2,3-Oxidosqualens zu Lanosterol, welches die typische tetracyclische Sterol-Grundstruktur aufweist, werden eine Reihe von carbokationischen Zwischenstufen durchlaufen. Diese sogenannten *High Energy Intermediates* weisen eine höhere Bindungsaffinität zum Enzym auf als dessen Substrat.

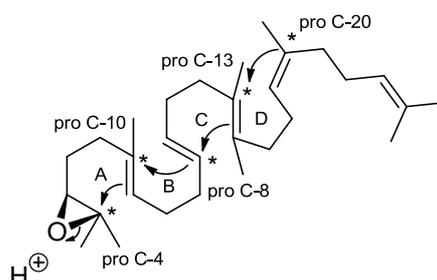


Abb. 23: Schematische Darstellung der Cyclisierungskaskade von 2,3-Oxidosqualen zu Lanosterol (die mit * gekennzeichneten Kohlenstoffatome markieren die Positionen, an denen carbokationische Zwischenstufen im Laufe des Cyclisierungsprozesses auftreten)

Durch Moleküle, die an bestimmten Stellen sp^3 -hybridisierte protonierte Aminogruppen enthalten, können die *HEIs* imitiert werden. Die positive Ladung am protonierten Stickstoff soll dem jeweiligen kationischen Zentrum der Cyclisierungsreaktion entsprechen und auf diese Art und Weise eine Inhibition des Enzyms erzielen. Basierend auf diesem Konzept synthetisierte Lange^[61] erste OSC-Inhibitoren. Diese Moleküle haben ihren präparativen Ursprung im Windaus Keton und decken die Ringe C und D sowie die Seitenkette des Sterols ab. Sie enthalten zudem einen protonierbaren Stickstoff, der das Carbokation an pro C-10 bzw. pro C-4 imitieren soll.

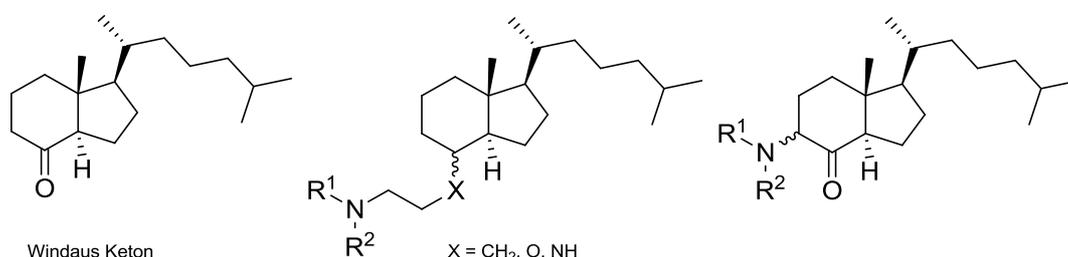


Abb. 24: Windaus Keton und davon abgeleitete Strukturklassen

Das Syntheseedukt für obige Strukturklassen ist Vitamin D₃, aus dem durch Ozonolyse Windaus Keton gewonnen wird. Vitamin D₃ ist zum einen ein hochpreisiges Ausgangsmaterial, zum anderen weist das Ozonolyseprodukt Windaus Keton nur wenige zur Funktionalisierung geeignete Molekülpositionen auf.

2 Themenstellung und Syntheseplanung

Ausgehend von weniger komplexen, achiralen und kostengünstigeren Edukten konnte Keller^[62] Verbindungen der Grundkörper-Typen I, II und III (siehe Abb. 24) synthetisieren, die als selektive Inhibitoren der humanen OSC identifiziert wurden. Diese Verbindungen ahmen die Ringe A und C des Sterol-Grundkörpers nach, je nach Art der Verknüpfung wird Ring B angedeutet. Alle Verbindungstypen enthalten zwei protonierbare Stickstoffatome an den Molekülpositionen, die den *HE*'s an pro C-4 und pro C-20 entsprechen. Als potente *h*-OSC-Inhibitoren erwiesen sich Verbindungen, in denen ein aromatischer Rest die Alkylseitenkette des Sterols ersetzt. Die 4-Chlorbenzyl-substituierten Verbindungen **MK3-14** (Grundkörper Typ I) und **MK2-90** (Grundkörper Typ III) zeigten die stärkste Hemmung der Gesamt-Cholesterol-Biosynthese.

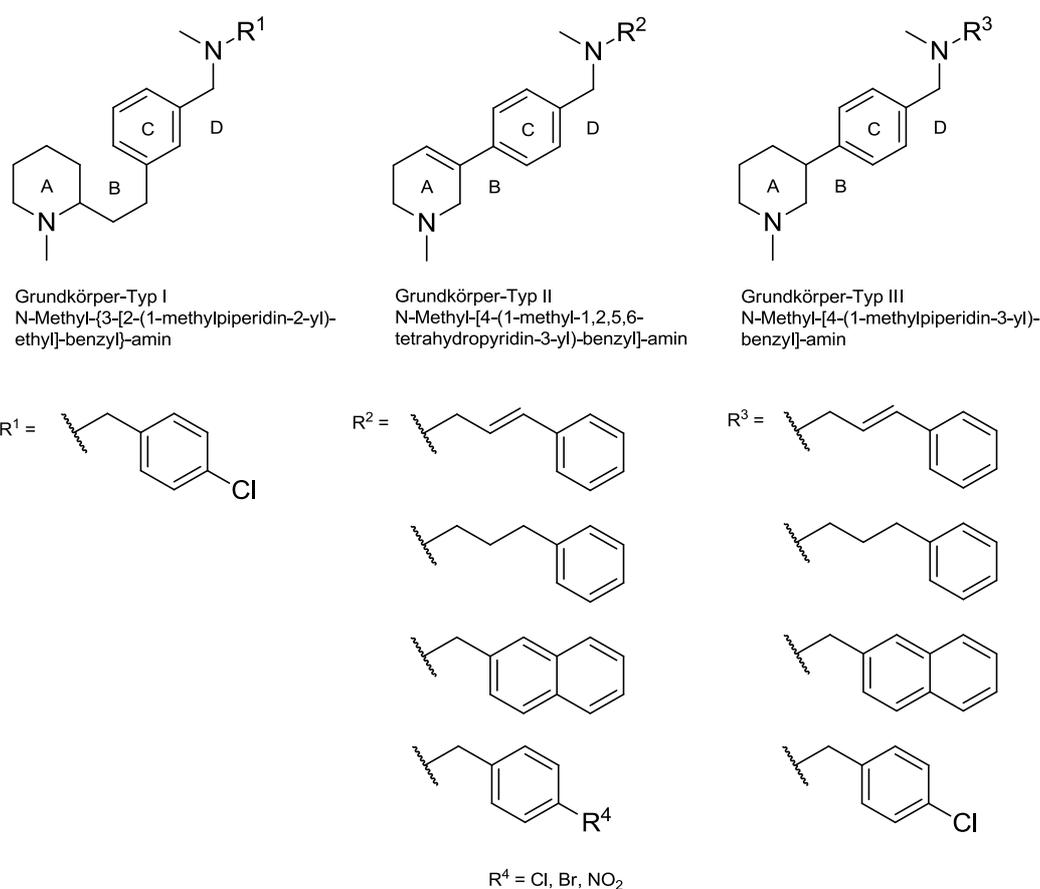


Abb. 25: *h*-OSC-Inhibitoren von Keller^[62]

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, durch strukturelle Modifikationen der beiden Leitstrukturen **MK3-14** und **MK2-90** zu neuartigen und selektiven *h*-OSC-Inhibitoren zu gelangen.

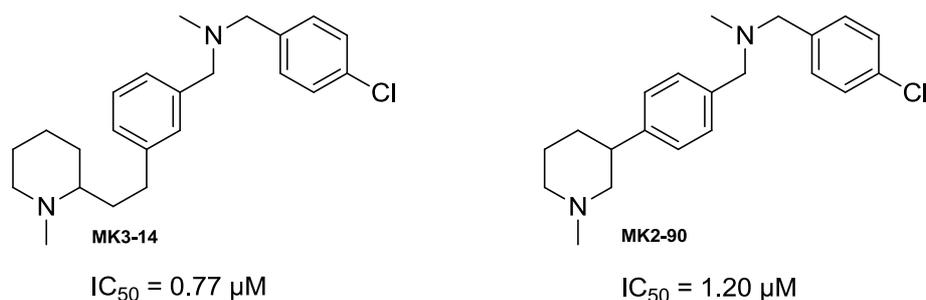


Abb. 26: Leitstrukturen **MK3-14** und **MK2-90**; die angegebenen IC_{50} -Werte beziehen sich auf die Hemmung der Gesamt-Cholesterol-Biosynthese in einem zellulären Assay

Zunächst sollten weitere Analoga der Leitstruktur **MK3-14** synthetisiert werden, die in der aromatischen Seitenkette variieren, da bisher nur **MK3-14** als einzige Verbindung dieser Stoffklasse beschrieben worden war. Anstelle des 4-Chlorbenzylrestes sollten unterschiedliche Substituenten eingeführt werden, vor allem solche, die sich bei den Verbindungen des Grundkörper-Typs II und III als für die biologische Aktivität vorteilhaft erwiesen hatten.

Darüber hinaus sollte versucht werden, Modifikationen der Leitstrukturen herzustellen. Das Molekülgerüst sollte an bestimmten Positionen gezielt verändert werden (siehe Abb. 27), um präparativ besser zugängliche Verbindungen zu erhalten. Als Analoga der beiden Leitstrukturen sollten Moleküle mit 1,2,3-Triazol anstelle des disubstituierten Aromaten im Molekülzentrum synthetisiert werden, da dieser Heterocyclus mittels 1,3-dipolarer Cycloaddition leicht und mit guten Ausbeuten aufgebaut werden kann.

Des Weiteren sollte die Ethyl-Partialstruktur (-CH₂-CH₂-) aus **MK3-14** durch einen Ether (-CH₂-O-) ersetzt werden, der durch eine klassische Ethersynthese hergestellt werden könnte. Für die jeweiligen Strukturvarianten sollten Synthesen entwickelt werden, die möglichst effizient im Sinne einer Zeit- und Kostenersparnis durchgeführt werden können.

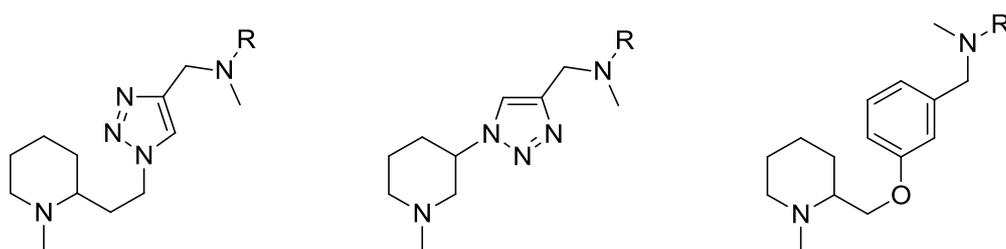


Abb. 27: Geplante Strukturanaloga von **MK3-14** und **MK2-90**

Um das Wirkpotential der Leitstruktur **MK3-14** noch umfassender auszuloten, wurden Docking-Experimente von Herrn Dr. R. Wilcken im Arbeitskreis von Herrn Prof. Dr. F. M. Böckler, Eberhard Karls Universität Tübingen, durchgeführt. Die von *Thoma et al.*^[9] aufgeklärte Kristallstruktur der humanen Oxidosqualencyclase in Co-Kristallisation mit dem literaturbekannten Inhibitor **Ro 48-8071**^[20] wurde aus der „Protein Data Bank“ (PDB)^[63] entnommen. Ausgehend von dieser Kristallstruktur wurden verschiedene Moleküle mit Hilfe des Programms „GOLD“^[64, 65] in das aktive Zentrum des Enzyms gedockt, um Wechselwirkungen zwischen Aminosäuren des aktiven Zentrums und der gedockten

Verbindung zu erkennen. Anhand der dreidimensionalen Anordnung der Aminosäuren und der sich daraus ergebenden Interaktionen mit den bekannten *h*-OSC-Inhibitoren sollten Vorschläge für weitere Strukturvariationen gemacht werden. Es werden dabei möglichst viele Interaktionen zwischen Inhibitormolekül und Enzym, beispielsweise Wasserstoffbrücken, ionische Wechselwirkungen oder π,π -Wechselwirkungen, angestrebt.

In Abbildung 28 sind die Interaktionen der beiden bekannten OSC-Inhibitoren **Ro 48-8071** und **MK3-14** mit den Aminosäuren des aktiven Zentrum schematisch dargestellt.^[62]

Die Carbonylgruppe der Benzophenon-Partialstruktur von **Ro 48-8071** bildet eine Wasserstoffbrücke zu einem Wasser-Molekül aus, welches seinerseits mit dem Amidstickstoff von Ile 338 wechselwirkt. Der Fluoraromat befindet sich in einer Art Sandwich-Anordnung zwischen den aromatischen Resten von Phe 696 und His 232. Die unter physiologischen Bedingungen protonierte tertiäre Aminogruppe bildet eine Ion-Ion-Wechselwirkung zur Carbonsäure-Gruppe von Asp 455 aus und wird darüber hinaus durch Kation- π -Interaktion mit mehreren aromatischen Aminosäureresten, beispielsweise Trp 387, stabilisiert. Der terminale Phenylring tritt mit den Aminosäuren Trp 192, Trp 230 und Phe 521 in Wechselwirkung, wobei der Bromsubstituent zusätzlich mit Ile 524, Tyr 237 und Cys 233 interagiert.^[9]

Für die Docking-Studien von **MK3-14** wurden sowohl das *R*- als auch das *S*-Enantiomer verwendet, diese verhielten sich jedoch gleich. In Abbildung 28 ist deshalb nur eines der Enantiomere gezeigt. Die beiden protonierten tertiären Amine von **MK3-14** gehen jeweils eine Kation- π -Wechselwirkung mit einem Phenylalaninrest (Phe 444 und Phe 521) ein. Der zentrale Aromat interagiert über π -Stacking mit Phe 696, welches durch die optimale räumliche Anordnung eine Fixierung des Liganden im aktiven Zentrum bewirken kann

2 Themenstellung und Syntheseplanung

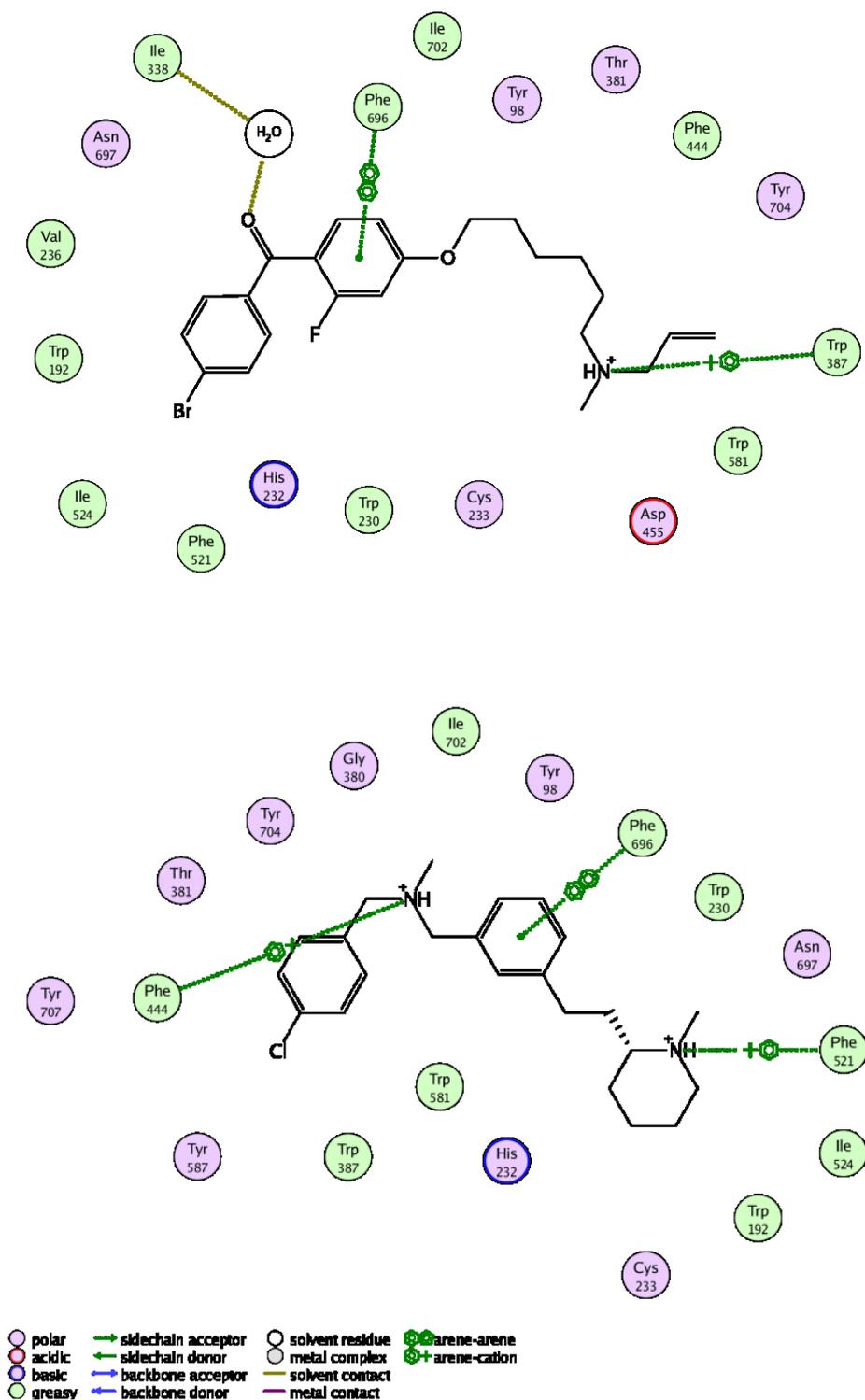


Abb. 28: Schematische Darstellung der Wechselwirkungen von **Ro 48-8071** (oben) basierend auf Kristallstrukturdaten und **MK3-14** (unten, nur *R*-Enantiomer abgebildet) basierend auf Docking-Studien im aktiven Zentrum der *h*-OSC

Des Weiteren wurden Konstitutionsisomere von **MK3-14**, bei denen der Piperidin-Stickstoff um eine bzw. zwei Positionen verschoben ist, im aktiven Zentrum des Enzyms gedockt, um deren Eignung als *h*-OSC-Inhibitoren abschätzen zu können. Abbildung 30 zeigt die Wechselwirkungen dieser beiden Konstitutionsisomere **21** und **22** im aktiven Zentrum der *h*-

OSC. Für Isomer **22** wurden beide Enantiomere gedockt, es waren jedoch keine Unterschiede zu erkennen. Isomer **21** ist achiral.

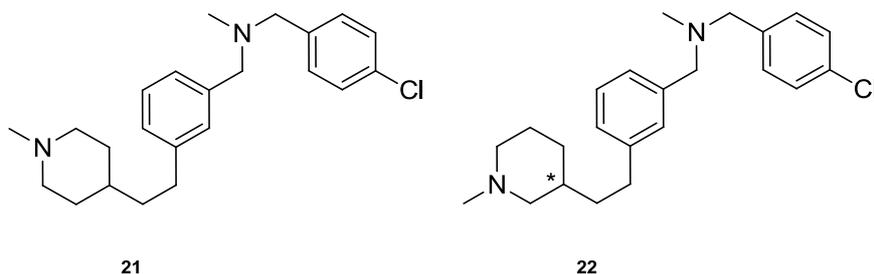


Abb. 29: Konstitutionsisomere **21** und **22**

Aus den Docking-Studien geht hervor, dass die Wechselwirkung mit Phe 696 entweder in Form einer π,π -Interaktion zum zentralen Phenylring (**22**) oder als Kation- π -Wechselwirkung mit dem protonierten Seitenketten-Amin (**21**) erhalten bleibt. Bei **21** besteht eine zweite Kation- π -Wechselwirkung mit His 232. Das während der Cyclisierungskaskade von 2,3-Oxidosqualen zu Lanosterol auftretende Carbokation an C-20 wird durch Phe 696 und His 232 stabilisiert.

Der Piperidin-Stickstoff bildet Kation- π -Wechselwirkungen zu Trp 387 (**21**) bzw. Trp 581 (**22**) aus. Auch das protonierte Amin von **Ro 48-8071** interagiert mit Trp 387. Der Piperidin-Stickstoff von **21** bildet zusätzlich eine Ion-Ion-Wechselwirkung zu Asp 455 aus. Diese Aminosäure startet die Cyclisierungskaskade von 2,3-Oxidosqualen durch Protonierung des Epoxidrings.

2 Themenstellung und Syntheseplanung

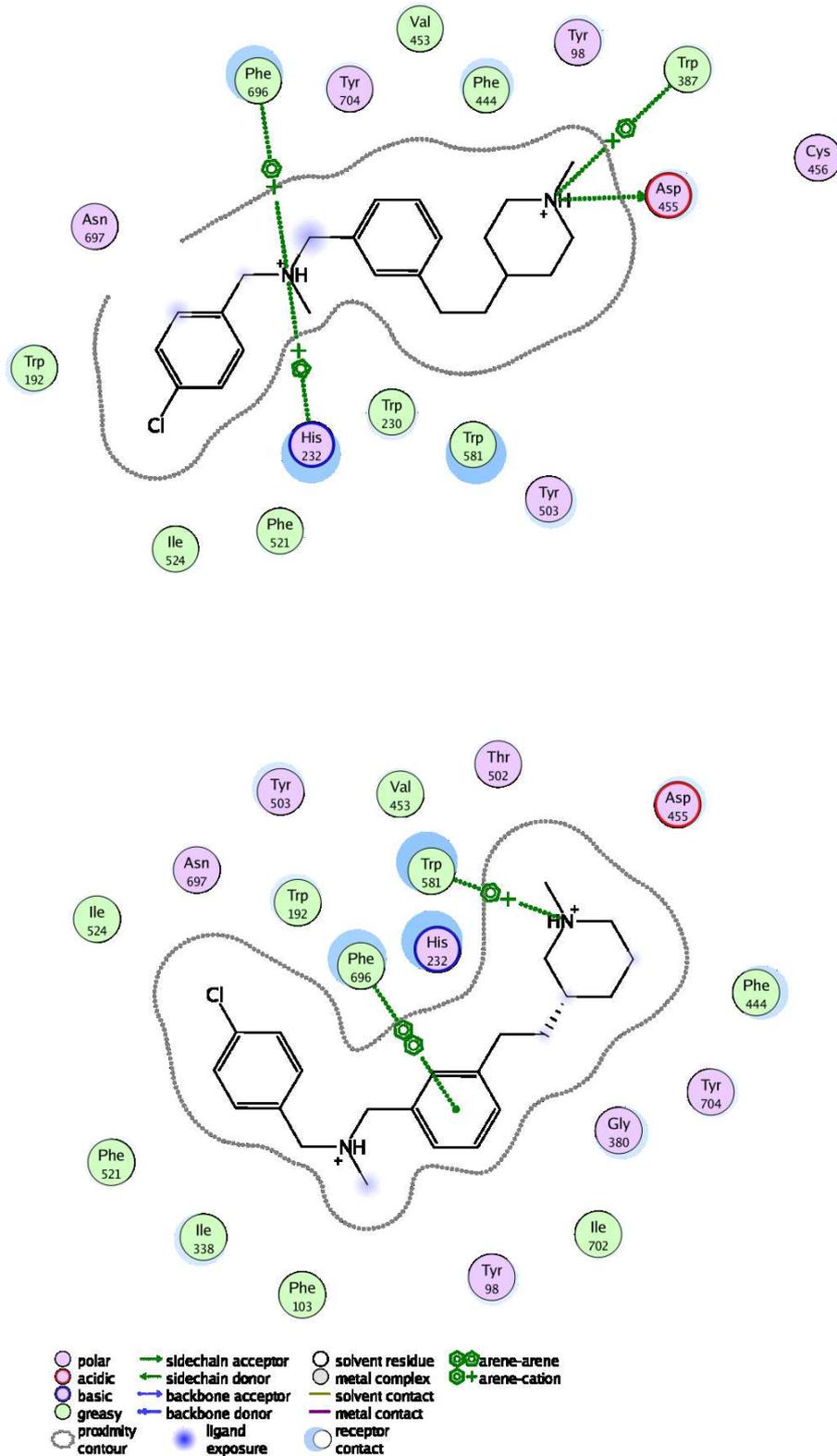


Abb. 30: Schematische Darstellung der Wechselwirkungen von **21** (oben) und **22** (unten, nur *R*-Enantiomer abgebildet) im aktiven Zentrum der *h*-OSC basierend auf Docking-Studien

Offenbar ist Isomer **21** in der Lage, über ähnliche Wechselwirkungen, wie sie während der enzymatischen Cyclisierung von 2,3-Oxidosqualen zu Lanosterol auftreten, im aktiven

Zentrum der *h*-OSC zu binden. Der Bindungsmodus scheint außerdem sehr ähnlich dem von **Ro 48-8071** zu sein, wie aus Abbildung 30 hervorgeht. Überlagert man die Kristallstruktur der Co-Kristallisation des Enzyms mit **Ro 48-8071** mit den Ergebnissen der Docking-Studie zu **21**, so ist die große Ähnlichkeit hinsichtlich der räumlichen Anordnung der Moleküle im aktiven Zentrum zu erkennen (siehe Abb. 31). Insbesondere der Stickstoff des aliphatischenamins aus **Ro 48-8071** und der Piperidin-Stickstoff aus **21**, die auf der rechten Bildseite zu sehen sind, scheinen eine beinahe identische Position einzunehmen.

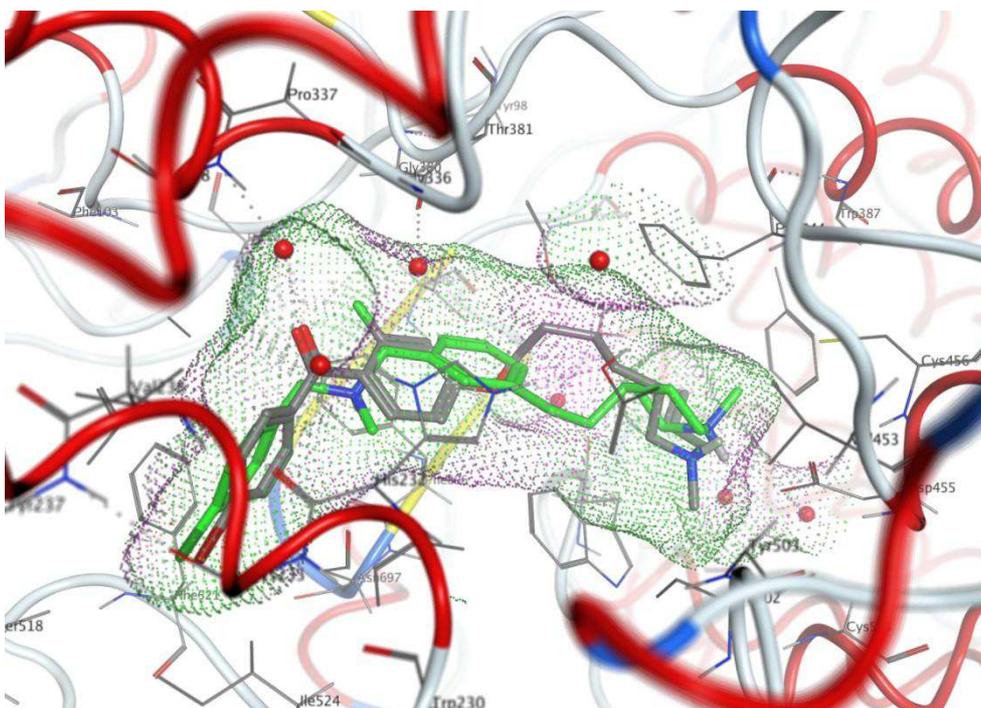


Abb. 31: Vergrößerter Ausschnitt der überlagerten Kristallstruktur der Co-Kristallisation der *h*-OSC mit **Ro 48-8071** (grau) und den Ergebnissen der Docking-Studie von **21** (grün)

Aus dem Ergebnis der Docking-Studien zeichnete sich ab, dass der potentielle Inhibitor noch besser in die Enzymtasche passen würde, wenn das Molekül insgesamt etwas weiter „in die Länge gestreckt“ würde. Dadurch vergrößert sich der Abstand der beiden Stickstoffatome, die im protonierten Zustand die carbokationischen *HEIs* imitieren sollen.

Eine solche Abstandsvergrößerung kann einerseits durch die beschriebene Verschiebung der Position des Stickstoffs im Piperidin-Ring erreicht werden. Andererseits kann durch eine *para*- statt *meta*-Disubstitution des zentralen Aromaten der Abstand zwischen den beiden tertiären Aminogruppen vergrößert werden. Schließlich können beide Variationen miteinander kombiniert werden, so dass daraus zusätzlich zum Grundkörper der Leitstruktur fünf weitere isomere Grundstrukturen resultieren (siehe Abb. 32). Diese sollten jeweils mit unterschiedlichen Seitenketten versehen werden.

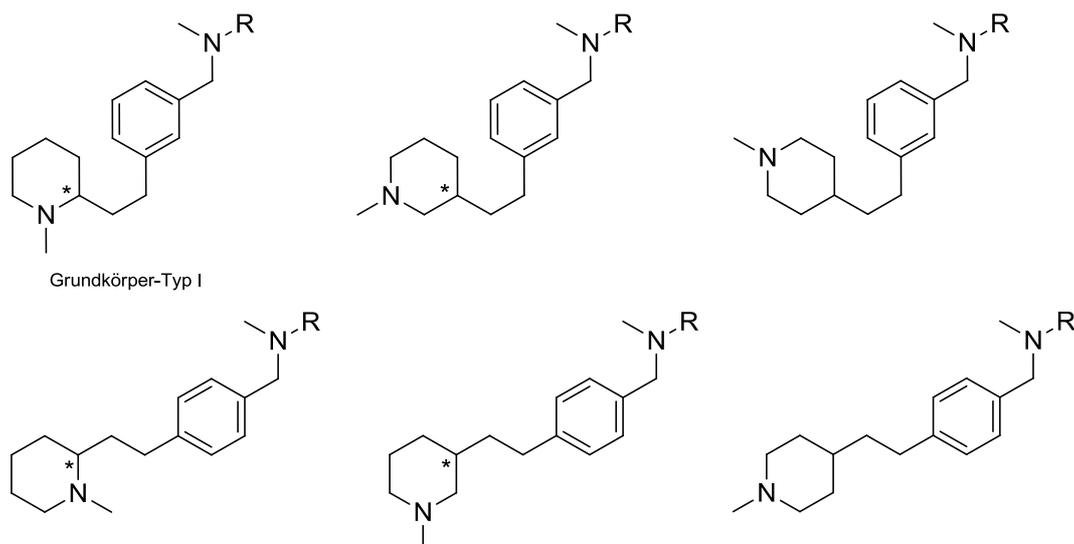


Abb. 32: Grundkörper-Typ I und isomere Grundkörper mit variabler Seitenkette

In Analogie dazu sollten Verbindungen mit isomeren Grundkörpern des Typs III synthetisiert werden, die sich hinsichtlich der Position des Piperidin-Stickstoffs unterscheiden (siehe Abb. 33).

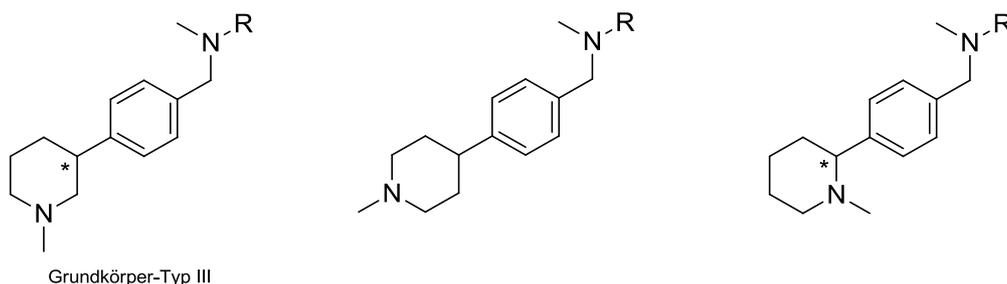


Abb. 33: Grundkörper-Typ III und isomere Grundkörper mit variabler Seitenkette

Schließlich sollten Verbindungen hergestellt werden, die eine rigidere Molekülgeometrie durch zusätzliche Carbocyclen aufweisen. Somit lassen diese Zielstrukturen eine größere Ähnlichkeit zum Sterol-Grundgerüst erkennen.

Einerseits sollten von der Leitstruktur **MK2-90** abgeleitete Moleküle mit einem zusätzlichen, dem D-Ring des Sterols entsprechenden Cyclopentan-Ring synthetisiert werden. Andererseits sollte die direkte Verknüpfung aus **MK2-90** mit der C₂-Brücke aus **MK3-14** kombiniert werden, so dass ein zusätzlicher Ring zwischen Piperidin und disubstituiertem Benzol entsteht. So wären die Ringe A, B und C des Sterols durch einen Tricyclus abgedeckt.

Alle neuen Strukturklassen sollten hinsichtlich ihrer biologischen Aktivität erforscht werden.

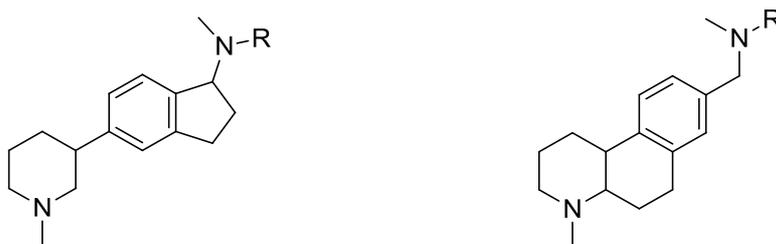


Abb. 34: Geplante Verbindungen mit rigidisierten Grundkörpern

2.2 Syntheseplanung

2.2.1 Synthese von Strukturanaloga der Leitstrukturen

2.2.1.1 Synthese von Strukturanaloga mit verschiedenen Seitenketten

Zur Synthese von Strukturanaloga der Leitstruktur **MK3-14** stand die Zwischenstufe **MK3-13** bereits zur Verfügung. Die verschiedenen Seitenketten sollten je nach Verfügbarkeit der Edukte mittels direkter reduktiver Alkylierung mit Aldehyden oder *N*-Alkylierung mit Alkylbromiden eingeführt werden.

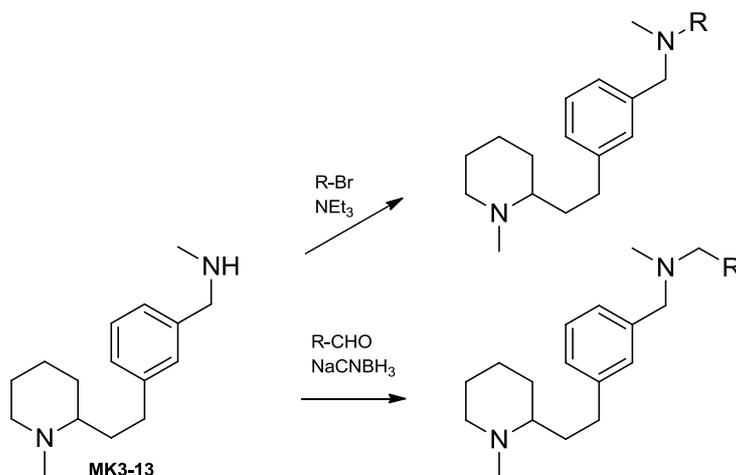


Abb. 35: Geplante Synthese von Strukturanaloga der Leitstruktur **MK3-14**

2.2.1.2 Synthese von Strukturanaloga mit 1,2,3-Triazol-Partialstruktur

Abbildung 36 zeigt die Synthese der Leitstruktur **MK3-14** nach Keller^[62]. Sie beginnt mit der Aryl-Alkin-Verknüpfung von 2-Ethynylpyridin mit 3-Iodobenzaldehyd durch Sonogashira-Kupplung. Da hierfür verhältnismäßig teure Palladium-haltige Katalysatoren benötigt werden, lag der Gedanke nahe, unter Umgehung dieses Reaktionsschritts vorzugehen. Indem man eine der retrosynthetischen Schnittstellen nicht zwischen den beiden Aromaten ansetzt, sondern einen der beiden neu aufbaut, sollte der palladiumkatalysierte Kupplungsschritt entfallen.

2 Themenstellung und Synthesepanung

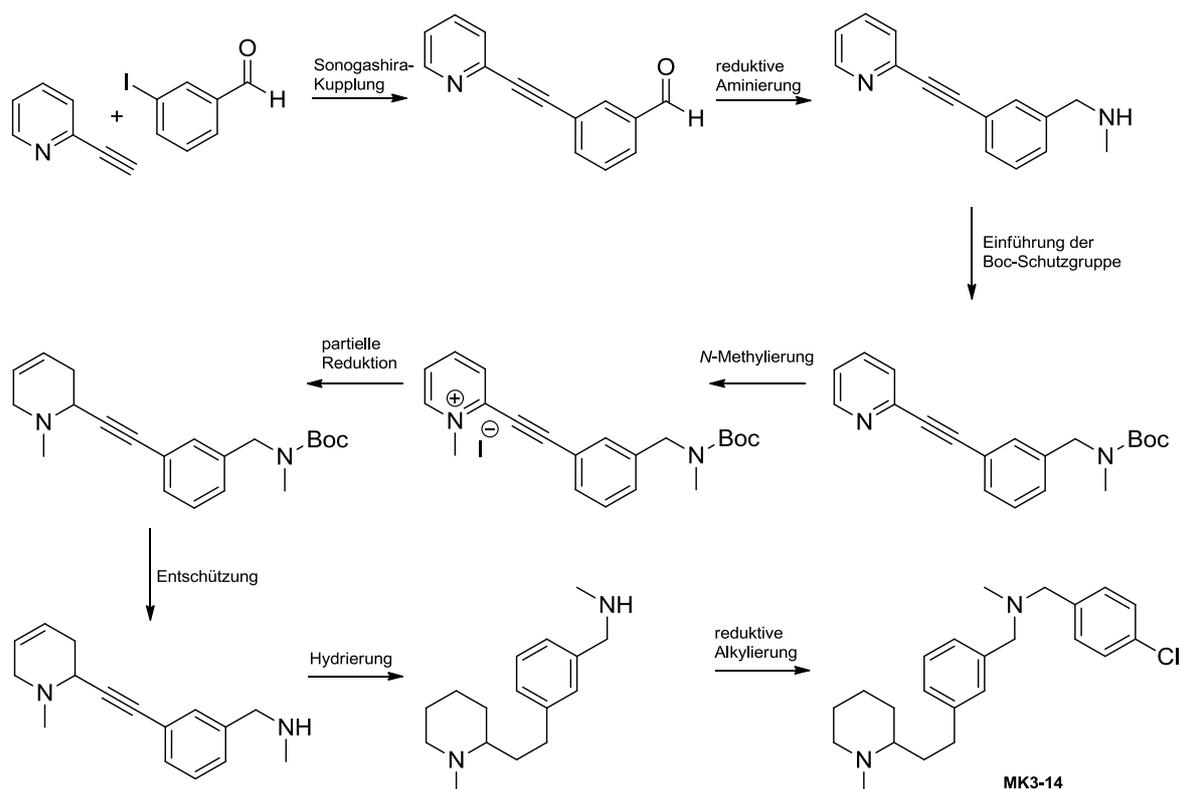


Abb. 36: Synthese von **MK3-14** nach Keller^[62]

Der zentrale Aromat des Moleküls sollte daher durch ein 1,2,3-Triazol ersetzt werden, welches aus einem Alkin und einem organischen Azid mittels 1,3-dipolarer Cycloaddition aufgebaut werden kann. Hier könnte auch direkt mit einem Piperidin-Derivat gearbeitet werden, wodurch die Hydrierung des Pyridinrings zum Piperidin aus der ursprünglichen Synthese wegfällt. Bei geeigneten Substitutionsmustern und Reaktionsfolgen könnte zudem auf den Einsatz der Boc-Schutzgruppe verzichtet werden.

Das zur Triazol-Synthese benötigte organische Azid sowie das variabel substituierte Alkin sollten getrennt voneinander synthetisiert werden. Im letzten Syntheseschritt sollte die Cycloaddition erfolgen.

Ausgehend von 2-(1-Methylpiperidin-2-yl)-ethanol sollte die Hydroxy-Gruppe zunächst mit Thionylchlorid in eine geeignete Abgangsgruppe umgewandelt werden, welche im zweiten Schritt mit Natriumazid substituiert werden sollte.

Das jeweilige Alkin sollte ausgehend von einem Aldehyd mittels reduktiver Aminierung zum sekundären Amin und nachfolgende N-Alkylierung mit Propargylbromid zum tertiären Amin aufgebaut werden. Abschließend sollte unter Kupfer(I)-Katalyse die gezielte Synthese der 1,4-disubstituierten 1,2,3-Triazole erfolgen. Da organische Azide instabil sind, würde sich auch eine *in-situ*-Erzeugung derselben mit anschließender sofortiger Cycloaddition unter Mikrowellenbedingungen anbieten.^[66] Die Synthese wäre somit von sieben auf vier Stufen verkürzt.

2 Themenstellung und Synthepplanung

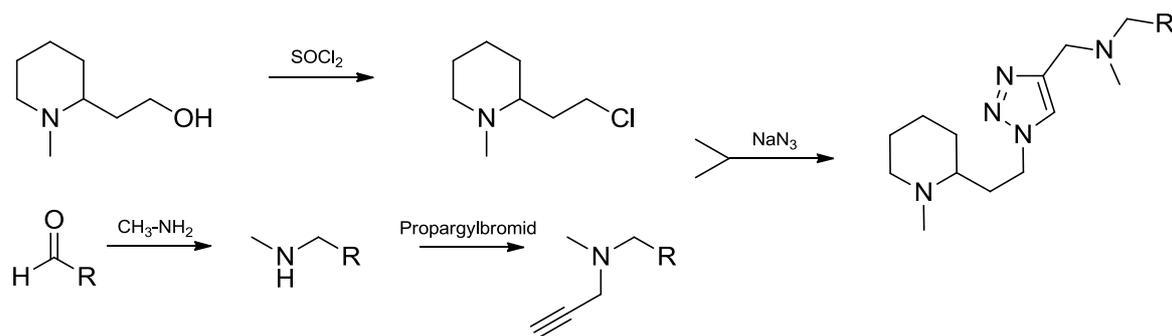


Abb. 37: Geplante Synthese von Verbindungen mit 1,2,3-Triazol-Partialstruktur

Abbildung 38 zeigt die Synthese des *h*-OSC-Inhibitors **MK2-90** nach Keller^[62]. Sie beginnt mit einer Suzuki-Kupplung und folgt ansonsten dem in Abbildung 36 gezeigten Schema zur Synthese von **MK3-14**.

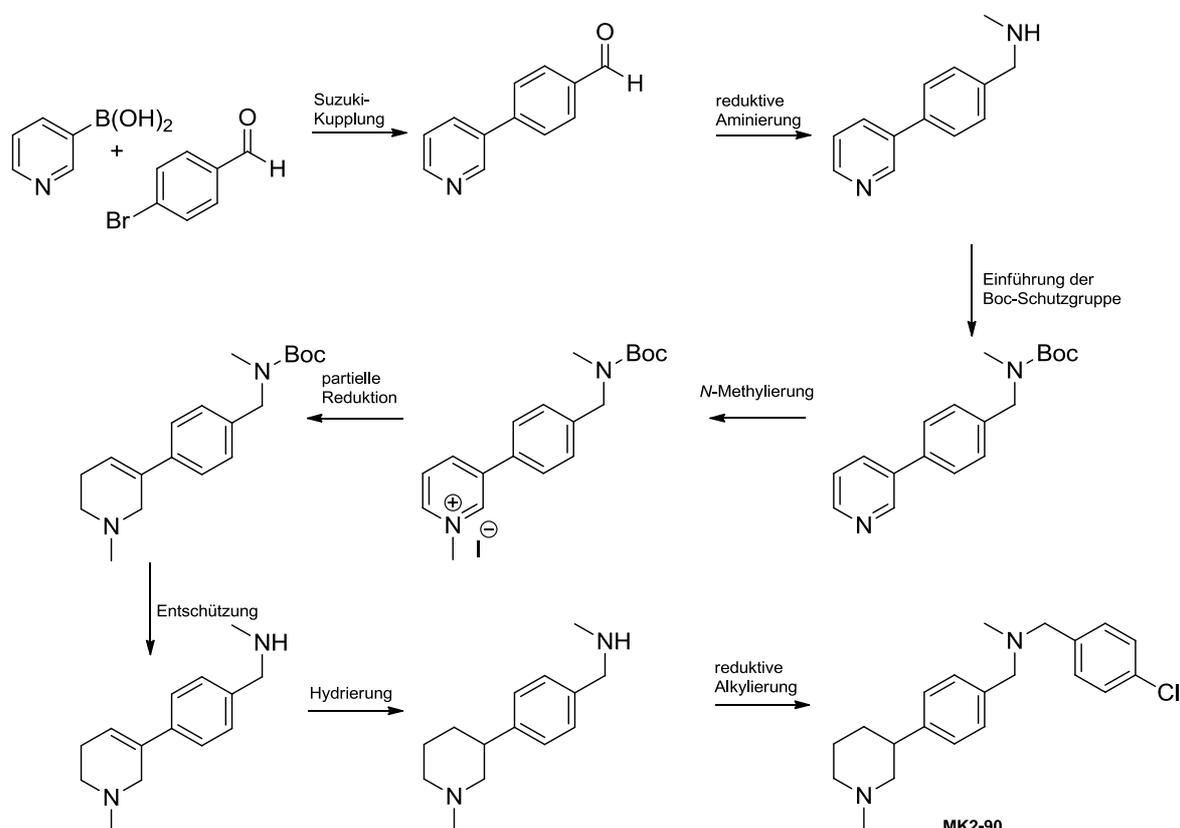


Abb. 38: Synthese von **MK2-90** nach Keller^[62]

Hier sollte ebenfalls der zentrale Phenylring des Moleküls durch ein 1,2,3-Triazol ersetzt werden, woraus eine effizientere Synthese resultieren sollte. Wiederum sollten geeignet substituierte Alkine und Azide zum Einsatz kommen, um im letzten Syntheseschritt die Cycloaddition durchzuführen.

Das Alkin sollte auf demselben Weg wie oben beschrieben aufgebaut werden. Die Azidkomponente sollte aus 3-Hydroxy-*N*-methylpiperidin über Halogenierung und anschließende *in-situ*-Erzeugung des organischen Azids durch S_N2 -Reaktion hergestellt

werden. Der Ringschluss zum 1,4-disubstituierten 1,2,3-Triazol sollte unter Mikrowellenbedingungen und Kupfer(I)-Katalyse zustande kommen.

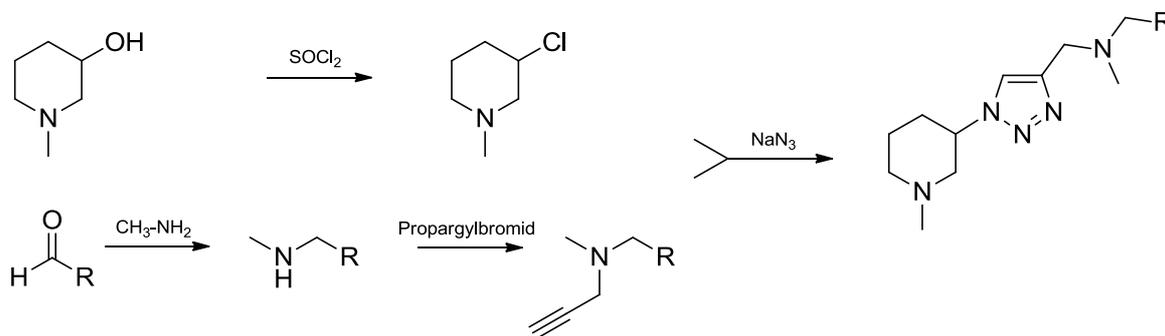


Abb. 39: Geplante Synthese von Verbindungen mit 1,2,3-Triazol-Partialstruktur

2.2.1.3 Synthese von Strukturanaloga mit Alkyl-Aryl-Ether-Partialstruktur

Eine weitere Möglichkeit zur Vermeidung einer Palladium-katalysierten Kupplung ist die Variation der C_2 -Brücke. Bei formalem Austausch einer der Methylengruppen gegen Sauerstoff ($-\text{CH}_2\text{-CH}_2- \rightarrow -\text{CH}_2\text{-O-}$) müsste man zur Verknüpfung der beiden Ringe nur eine Ethersynthese bewerkstelligen. Auch hier könnte man direkt mit einem Piperidin-Derivat arbeiten und die Syntheseabfolge so wählen, dass keine Schutzgruppe notwendig ist. Damit könnte man auf die katalytische Hydrierung und die zwei durch die Schutzgruppenreaktion bedingten Syntheseschritte verzichten.

Zum Aufbau eines Alkyl-Aryl-Ethers eignet sich die Mitsunobu-Reaktion, bei der von einem aliphatischen Alkohol und einer phenolischen OH-Gruppe ausgegangen werden kann. Als aliphatische Alkohol-Komponente sollte (1-Methylpiperidin-2-yl)-methanol dienen. Der restliche Molekülteil inklusive benzylischem Amin sollte wiederum mittels zweier aufeinander folgender reduktiver C-N-Verknüpfungen hergestellt werden. Ausgehend vom entsprechenden Aldehyd sollte zunächst mit Methylamin reduktiv aminiert und anschließend mit 3-Hydroxybenzaldehyd reduktiv alkyliert werden. Eine derartige Syntheseplanung würde die Synthese auf drei Schritte beschränken und Verbindungen hervorbringen, deren Grundkörper sich in nur an einer einzigen Molekülposition vom Grundkörper der Leitstruktur **MK3-14** unterscheidet.

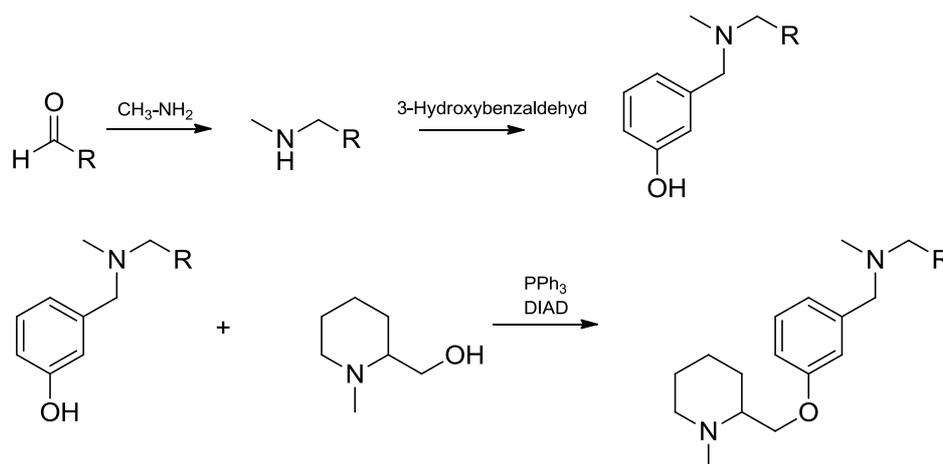


Abb. 40: Geplante Synthese der Alkyl-Aryl-Ether

2.2.1.4 Synthese von Strukturanaloga mit isomeren Grundkörpern

Ein weiterer Schwerpunkt dieser Arbeit sollte auf der Synthese von Konstitutionsisomeren des jeweiligen Grundkörpers der beiden Leitstrukturen mit variabler Seitenkette liegen. Da der Grundkörper von **MK3-14** jeweils nur geringfügig abgewandelt ist, sollte größtenteils auf die bereits etablierte Syntheseabfolge nach *Keller* zurückgegriffen werden.

Die C₂-Kette zwischen dem Aryl- und dem später zu hydrierenden Pyridinring wurde von *Keller* durch Sonogashira-Reaktion mit nachfolgender katalytischer Hydrierung des entstandenen Alkins aufgebaut. Aufgrund der abgewandelten Zielstrukturen wären vergleichsweise teure Edukte für eine analoge Synthese benötigt worden. Es sollten aus Kostengründen alternative Reaktionswege für die Verknüpfung der beiden Aromaten gefunden werden. Eine Möglichkeit besteht in der Verbindung der beiden Aromaten über ein Alken, d.h. dem Aufbau eines Stilben-artigen Grundkörpers. Hierfür sollten, je nach Verfügbarkeit der Edukte, im ersten Syntheseschritt die Heck- oder die Wittig-Reaktion angewendet werden.

An der freien Benzaldehyd-Gruppe sollte dann reduktiv aminiert und mit der Boc-Gruppe geschützt werden. Als nächstes sollte die selektive Funktionalisierung des Stickstoffs im Heterocyclus erfolgen. Bei der Synthese von **MK3-14** wurde der Pyridin-Stickstoff zunächst mit Methyljodid methyliert und das Pyridiniumsalz mit Natriumborhydrid zum Tetrahydropyridin reduziert. Dies hatte den Hintergrund, dass man auch die Tetrahydropyridine auf ihre biologische Aktivität hin untersuchen wollte. In einem nachfolgenden Hydrierungsschritt wurde die verbleibende Dreifachbindung mit Wasserstoff und Palladium auf Aktivkohle abgesättigt. Da sich herausstellte, dass die *N*-Methylpiperidine den *N*-Methyltetrahydropyridinen hinsichtlich des enzyminhibitorischen Potentials überlegen sind, sollte nun auf die partiell hydrierten Produkte verzichtet werden und die Hydrierung direkt vom Pyridin zum Piperidin ablaufen. Dies sollte mit Wasserstoff und Palladium auf Aktivkohle bei erhöhtem Druck erreicht werden. Im Zuge dieser Hydrierung würde auch die Alken-Doppelbindung mit abgesättigt. Die Methylierung des Piperidin-Stickstoffs sollte danach reduktiv mit Formaldehyd erfolgen. Nach Abspaltung der Boc-Schutzgruppe sollte anschließend über reduktive Alkylierung mit 4-Chlorbenzaldehyd und weiteren unterschiedlich substituierten aromatischen Aldehyden der Aufbau des tertiären Amins der Seitenkette möglich sein. Die Anzahl der Syntheseschritte bleibt unverändert.

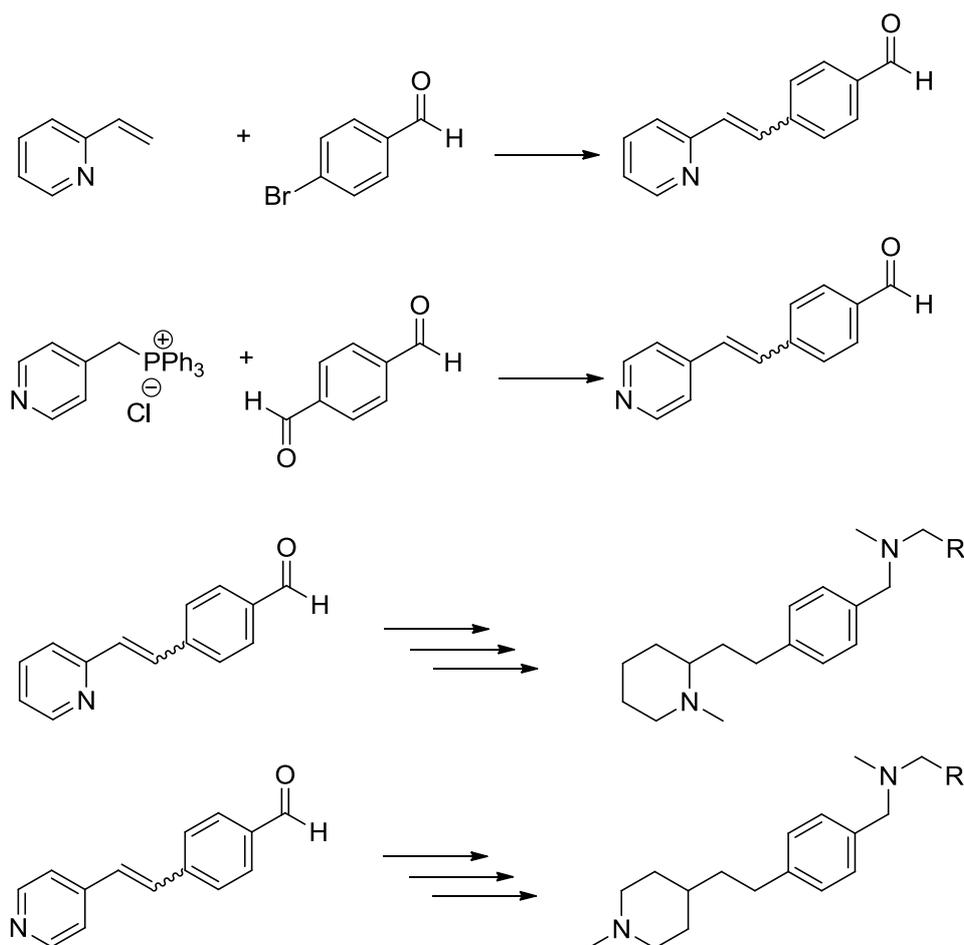


Abb. 41: Geplante Synthese von Verbindungen mit isomeren Grundkörpern des Grundkörper-Typs I und variabler Seitenkette (exemplarisch gezeigt an zwei möglichen Strukturvarianten)

Auch vom Grundkörper der Leitstruktur **MK2-90** sollten Verbindungen mit isomeren Grundkörpern und unterschiedlichen Seitenketten synthetisiert werden. Hier sollten Strukturvarianten synthetisiert werden, bei denen die Position des Piperidin-Stickstoffs variiert. Aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit der Zielstrukturen zur Leitstruktur **MK2-90** sollte wieder nach dem bereits etablierten Reaktionsschema vorgegangen werden.

Im ersten Syntheseschritt sollte wie bei *Keller* das Biaryl-System durch Suzuki-Kupplung aufgebaut werden. Dann sollte wiederum eine reduktive Aminierung am Aldehyd und Schützung des sekundären Amins folgen. Daraufhin sollte, anders als bei *Keller*, eine direkte Hydrierung des Pyridins zum Piperidin bei erhöhtem Wasserstoffdruck mittels Pd/C durchgeführt werden. Nach reduktiver Methylierung des Piperidin-Stickstoffs und Abspaltung der Schutzgruppe sollte wie zuvor der variabel substituierte Rest mittels reduktiver Alkylierung angefügt werden.

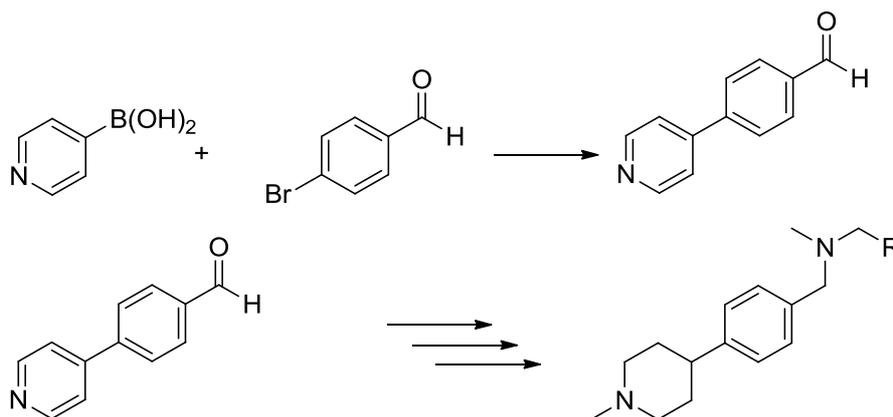


Abb. 42: Geplante Synthese von Verbindungen mit isomeren Grundkörpern des Grundkörper-Typs III und variabler Seitenkette (exemplarisch gezeigt an einer möglichen Strukturvariante)

2.2.2 Synthese von Verbindungen mit rigidisierten Grundkörpern

Die erste Zielstruktur aus dieser Verbindungsklasse sollte bezüglich der Ringverknüpfung zwischen den Äquivalenten der Ringe A und C des Sterol-Grundkörpers der Leitstruktur **MK2-90** nachempfunden sein, jedoch einen zusätzlichen Fünfring tragen, welcher den D-Ring des Sterols verkörpert. Durch die Wahl eines geeigneten Edukts sollte dieser Cyclopentan-Ring nicht neu aufgebaut werden, sondern von Synthesebeginn an Teil des Molekülgerüsts sein. So könnte auf die bereits etablierte Synthesefolge zurückgegriffen werden. Als Edukt sollte 5-Bromindan-1-on Verwendung finden, mit dem im ersten Schritt eine Suzuki-Kupplung mit 3-Pyridinboronsäure durchgeführt werden sollte. Das tertiäre Amin sollte hier aus dem Keton aufgebaut werden. Im Folgenden sollte wie in Abschnitt 2.2.1.4 beschrieben verfahren werden, um nach sieben Synthesestufen zu den in der Seitenkette unterschiedlich substituierten Zielverbindungen zu gelangen.

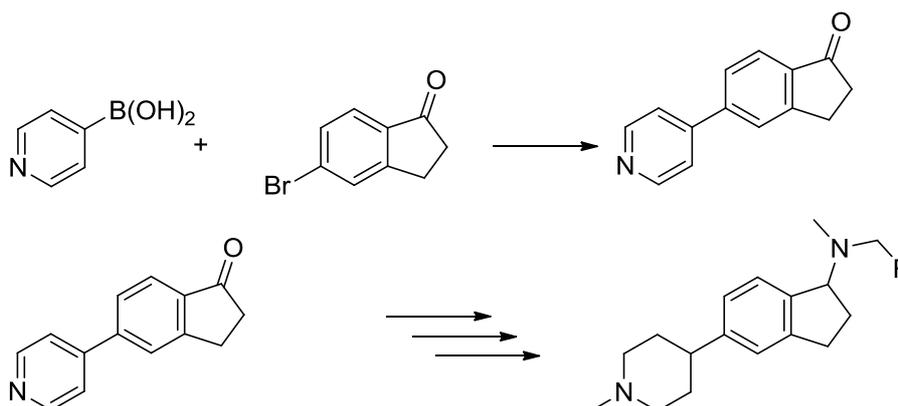


Abb. 43: Geplante Synthese von Verbindungen mit 3-(2,3-Dihydro-1*H*-inden-5-yl)-1-methylpiperidin-Partialstruktur

Die zweite Struktur mit rigidisiertem Grundkörper stellt eine Kombination der Grundkörper der beiden Leitstrukturen dar. Daraus ergibt sich ein weiterer Sechsering zwischen Piperidin und Aromat, der nun auch den vorher nur partiell vorhandenen Ring B des Sterol-Grundgerüsts abbildet. Die Zielstruktur enthält zwei Stereozentren an den Positionen 4a und 10b, so dass die Octahydrobenzo[*f*]chinolin-Partialstruktur *cis*- oder *trans*-konfiguriert sein

2 Themenstellung und Syntheseplanung

und jeweils in zwei enantiomeren Formen vorliegen kann. Hier sollten Reaktionen Anwendung finden, bei denen vorwiegend oder ausschließlich eine der beiden Verknüpfungsmöglichkeiten entsteht. Aufgrund der größeren Ähnlichkeit mit physiologisch vorkommenden Sterolen sollte idealerweise die *trans*-Variante synthetisiert werden.

Zunächst sollte als geeignete, variable funktionalisierbare tricyclische Zwischenstufe 8-Brom-4-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahydrobenzo[*f*]chinolin synthetisiert werden. In Anlehnung an eine Literaturvorschrift^[67] sollte ausgehend von 6-Brom-2-tetralon dessen Pyrrolidin-Enamin hergestellt werden. Über eine Aza-Anellierung mit Acrylamid sollte der dritte Ring geschlossen werden, der den späteren Aminstickstoff in Form eines Lactams beinhaltet. Mittels ionischer Hydrierung sollte die verbleibende Doppelbindung abgesättigt werden. Diese Methode bietet laut Literatur^[67] gegenüber anderen Reduktionen den Vorteil, dass vorwiegend oder ausschließlich das *trans*-Reaktionsprodukt entsteht. Danach sollte die Carbonylgruppe des Lactams reduziert und die daraus resultierende Piperidin-Partialstruktur am Stickstoff reaktiv methyliert werden. Anschließend sollte über den Halogenaromaten die Seitenkette mittels Formylierung und reduktiver Aminierung ergänzt werden.

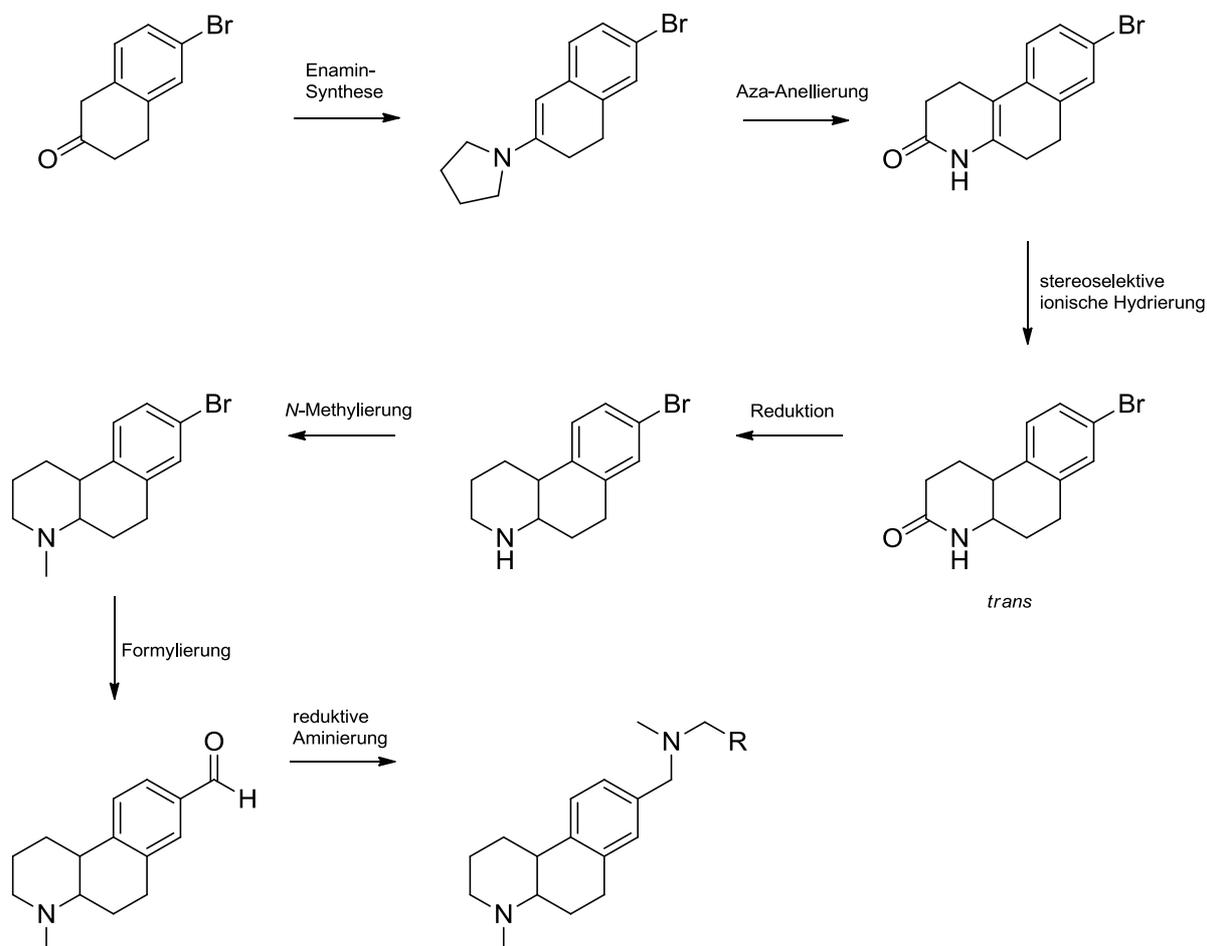


Abb. 44: Geplante Synthese von Verbindungen mit 4-Methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahydrobenzo[*f*]chinolin-Partialstruktur

3 Synthesen

3.1 Beschreibung häufig verwendeter Reaktionen

Bevor auf die Synthesen im Einzelnen eingegangen wird, werden im Folgenden einige der bei den Synthesen häufig verwendeten Reaktionen beschrieben.

3.1.1 Einführung und Abspaltung der *tert*-Butylcarbammat-Schutzgruppe bei sekundären Aminen

Einige der in dieser Arbeit hergestellten Zwischenstufen enthalten aliphatische sekundäre Amine, die in zwei Formen vorkommen können: zum einen als Teil eines Piperidin-Rings und zum anderen als benzylisches Amin. Je nach Syntheseweg bestand der Bedarf, eine dieser beiden Formen mit einer Schutzgruppe zu versehen, um gezielt die jeweils andere stickstoffhaltige Gruppe selektiv funktionalisieren zu können. Die Schutzgruppe sollte in hohen Ausbeuten angebracht werden können, unter den Bedingungen der Folgereaktionen stabil sein und nach Bedarf vollständig wieder entfernt werden können. Hierfür wurde als bewährte Schutzgruppe die *tert*-Butylcarbammat-Gruppe (Boc-Schutzgruppe)^[68, 69] ausgewählt. Sie kann leicht eingeführt werden, indem das zu schützende sekundäre Amin mit Di-*tert*-butyldicarbonat zum Carbamat umgesetzt wird.^[70] Als Hilfsbase wird Triethylamin zugesetzt. Das neben dem Carbamat entstehende *tert*-Butylcarbonat zerfällt zu *tert*-Butanol und Kohlendioxid:

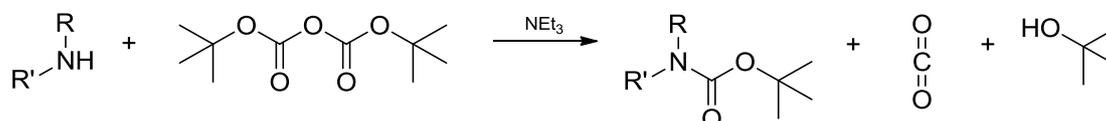


Abb. 45: Einführung einer *tert*-Butylcarbammat-Schutzgruppe an sekundären Aminen

Die Boc-Schutzgruppe kann mit starken Säuren, wie z. B. Trifluoressigsäure wieder entfernt werden, wobei sich die Schutzgruppe zu Isobuten und Kohlendioxid zersetzt^[71].

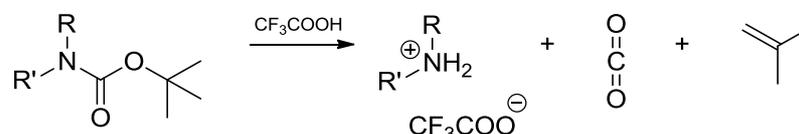


Abb. 46: Abspaltung und Zersetzung der *tert*-Butylcarbammat-Schutzgruppe

3.1.2 Reduktive Alkylierung von Aminen

Ammoniak, primäre oder sekundäre Amine können mit Aldehyden oder Ketonen zu Iminen bzw. Iminiumsalzen oder Enaminen umgesetzt werden, die mit Reduktionsmitteln zu den entsprechenden primären, sekundären bzw. tertiären Aminen umgewandelt werden können. Je nach dem Zeitpunkt der Zugabe des Reduktionsmittels unterscheidet man die direkte und die indirekte reduktive Alkylierung.^[72]

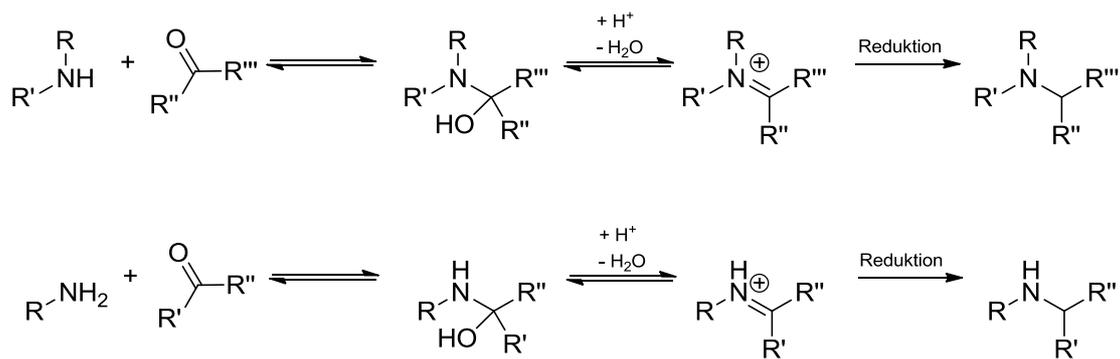


Abb. 47: reduktive Alkylierung von primären und sekundären Aminen

3.1.2.1 Direkte reduktive Alkylierung

Bei dieser Methode wird ein geeignetes Reduktionsmittel bereits zu Beginn der Reaktion zugegeben. In dieser Arbeit wurde die direkte reduktive Alkylierung im Wesentlichen dazu verwendet, um Piperiden-Derivate mit Formaldehyd am Stickstoff zu methylieren sowie sekundäre Amine mit aromatischen Aldehyden zu alkylieren und auf diese Weise in tertiäre Amine umzuwandeln. Als selektives Reduktionsmittel wurde Natriumcyanoborhydrid gewählt, das in Abhängigkeit vom pH-Wert ein unterschiedliches Reduktionsverhalten aufweist: Während es bei pH-Werten von 3 - 4 auch Aldehyde und Ketone reduziert^[73], verringert sich mit steigendem pH-Wert die Reaktivität gegenüber Carbonylverbindungen. Bei pH-Werten von 6 - 8 reduziert Natriumcyanoborhydrid noch durch Protonierung von Iminen gebildete Iminium-Ionen, aber nicht mehr Carbonylgruppen.^[74] Durch Zugabe von Essigsäure wurde der pH-Bereich so eingestellt, dass selektiv die als Zwischenstufen entstandenen Iminiumionen reduziert wurden.

3.1.2.2 Indirekte reduktive Alkylierung

Bei der stufenweise stattfindenden indirekten Alkylierung wird das Reduktionsmittel erst zugesetzt, nachdem der Aldehyd oder das Keton mit dem Amin zum Imin bzw. Enamin reagiert hat. Je elektrophiler die Carbonylverbindung und je nucleophiler das Amin ist, desto rascher erfolgt die Kondensation. Bei reaktionsträgen Komponenten kann die Umsetzung durch Zugabe katalytischer Mengen von Magnesiumperchlorat in Dichlorethan beschleunigt werden.^[75] Das Magnesiumion fungiert als Lewis-Säure und verstärkt durch vorübergehende Komplexbildung mit dem Carbonylsauerstoff das elektrophile Verhalten der Carbonylverbindung. Als Reduktionsmittel wurde Natriumborhydrid eingesetzt. Im Rahmen dieser Arbeit wurde diese Methode im Wesentlichen zur reduktiven Verknüpfung von Methylamin mit substituierten Benzaldehyden, Zimtaldehyd und Indanon-Derivaten zur Bildung von sekundären Aminen verwendet. Durch die stufenweise Reaktion wird die Bildung von tertiären Aminen als unerwünschte Nebenprodukte verhindert.

3.1.2 N-Alkylierung von Aminen

Durch Umsetzung mit Alkylhalogeniden lassen sich sekundäre Amine ebenfalls zu tertiären Aminen umsetzen.^[76] Dabei wird das Halogenid nucleophil durch das Amin substituiert. Die

Reaktion verläuft nach einem S_N2-Mechanismus, wobei die Verwendung dipolarer aprotischer Lösemittel wie *N,N*-Dimethylformamid den Reaktionsverlauf begünstigt.^[77] Das Lösemittel schirmt weder das austretende Nucleofug noch das angreifende Nucleophil mit einer Solvathülle voneinander ab. Als Hilfsbase zur Neutralisation des bei der Reaktion freiwerdenden Halogenwasserstoffs wurde Triethylamin eingesetzt. So lassen sich Reste an sekundäre Amine binden, die nicht in Form von Carbonylverbindungen für reduktive Alkylierungen zur Verfügung stehen. Die gebildeten tertiären Amine könnten theoretisch zu quartären Ammonium-Verbindungen weiterreagieren, was aber in der Regel aufgrund sterischer Hinderung unterbleibt.

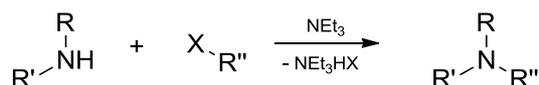


Abb. 48: *N*-Alkylierung mit Alkylhalogeniden (X = Cl, Br, I)

3.2 Synthese von Strukturanaloga der Leitstrukturen

3.2.1 Synthese von Strukturanaloga der Leitstruktur MK3-14 mit unterschiedlichen Seitenketten

Erstes Ziel dieser Arbeit war es, weitere Analoga der Leitstruktur **MK3-14** herzustellen. Während zur Leitstruktur **MK2-90** bereits neun verwandte Verbindungen von *Keller* beschrieben waren^[62], existierte bisher nur eine Zielverbindung aus der Stoffklasse der *N*-Methyl-3-[2-(1-methylpiperidin-2-yl)-ethyl]-benzyl-amine, nämlich die Leitstruktur selbst. Die Substanzbibliothek sollte in dieser Richtung erweitert werden, um noch mehr potentielle OSC-Inhibitoren für eine biologische Testung zur Verfügung zu haben und anhand der Testergebnisse Struktur-Aktivitäts-Beziehungen analysieren zu können.

Die Leitstruktur trägt einen 4-Chlorbenzylrest, welcher an den literaturbekannten OSC-Inhibitor **BIBX 79**^[31] angelehnt ist. Die neuen Strukturanaloga von **MK3-14** sollten sich in dieser Aminseitenkette unterscheiden.

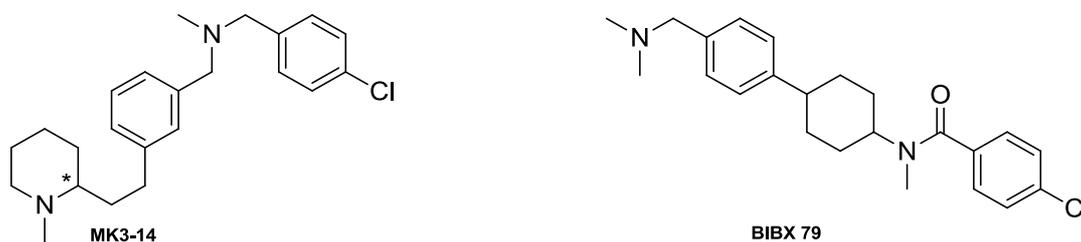


Abb. 49: Bekannte OSC-Inhibitoren **MK3-14** und **BIBX 79**

Zunächst sollten andere aromatische Reste in der Seitenkette Verwendung finden, insbesondere solche, die schon aus der Stoffklasse der *N*-Methyl-[4-(1-methylpiperidin-3-yl)]-benzyl-amine, zu denen **MK2-90** zählt, positiv im Cholesterin-Biosynthese-Assay aufgefallen waren. Hier fiel die Wahl auf den Cinnamyl-, 2-Naphthylmethyl-, 3-Phenylpropyl- und 4-

3 Synthesen

Nitrobenzylrest. Als aliphatische Seitenkette sollte ein 4-Methylpentylrest zum Einsatz kommen, da dieser die stärkste Ähnlichkeit mit der typischen Sterolseitenkette aufweist. Angelehnt an **BIBX 79** sollte zudem ein Benzoylrest eingebaut werden. Bei den sich daraus ergebenden Amiden ist der Stickstoff zwar unter physiologischen Bedingungen nicht mehr protonierbar, jedoch könnte die zusätzliche Carbonylgruppe über Wasserstoffbrücken in Wechselwirkung mit den Aminosäuren im aktiven Zentrum des Enzyms treten.

Des Weiteren wurde bezüglich der Seitenkette ein Ergebnis aus den von Herrn Dr. R. Wilcken im Arbeitskreis von Herrn Prof. Dr. F. M. Böckler, Eberhard Karls Universität Tübingen, durchgeführten Docking-Studien aufgegriffen.

Die Kristallstruktur der humanen Oxidosqualencyclase in Co-Kristallisation mit dem Inhibitor **Ro 48-8071** wurde mit dem Ergebnis der Docking-Studie der Leitstruktur **MK3-14** überlagert. Abbildung 50 zeigt einen Einblick in die Bindungstasche.

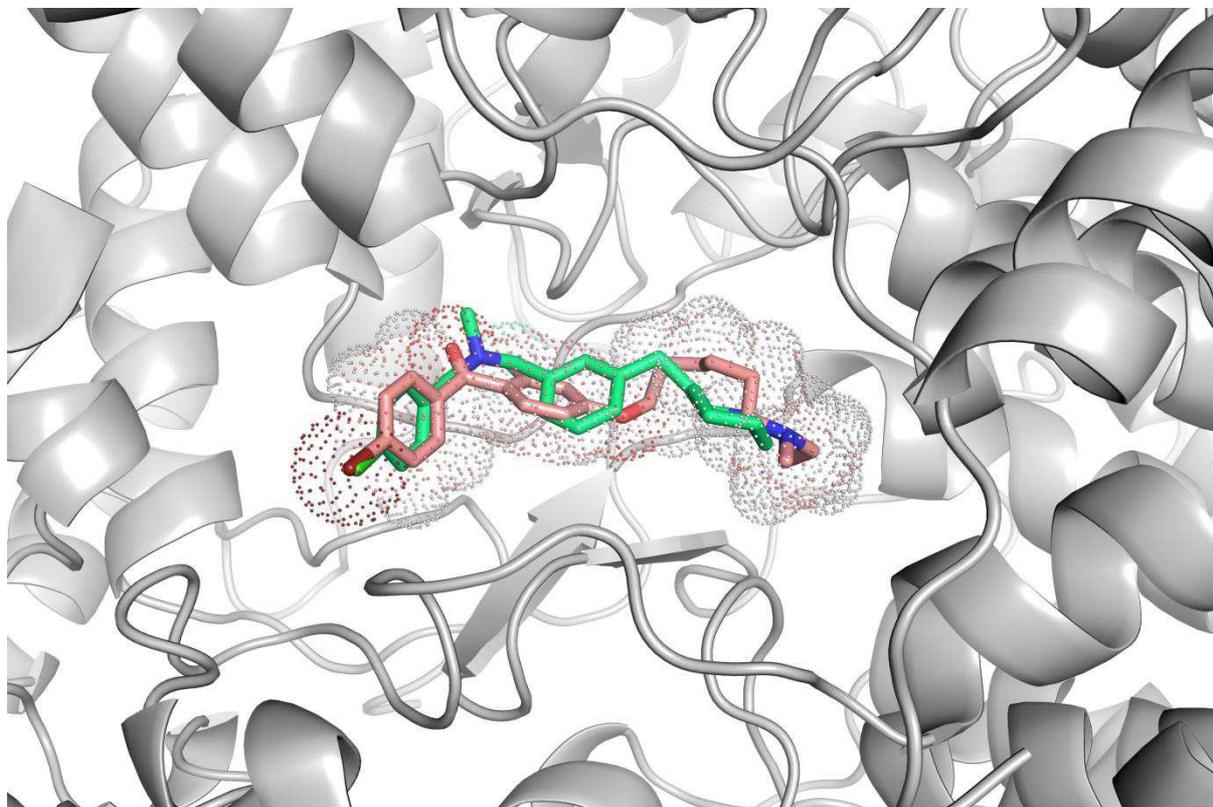


Abb. 50: Vergrößerter Ausschnitt der überlagerten Kristallstruktur der Co-Kristallisation der *h*-OSC mit **Ro 48-8071** (rosa) und den Ergebnissen der Docking-Studie zu **MK3-14** (grün)

Vergleicht man die Position der Benzylamino-Seitenkette von **MK3-14** mit der Benzophenon-Partialstruktur von **Ro 48-8071**, stellt man fest, dass sich diese an derselben Position befinden. Dabei überlagern sich die Halobenzenelemente, wobei **Ro 48-8071** einen Brom- und **MK3-14** einen Chlorsubstituenten trägt. Hier lag es nahe, ein Strukturanalogon von **MK3-14** mit Brom an Stelle von Chlor zu synthetisieren.

Die Bindungstasche bietet zwischen den Aminosäuren Tyr 237, Cys 233 und Ile 524 genug Platz (siehe Abb. 51), so dass der Chlorsubstituent auch durch ein größeres Halogen wie Iod

oder eine Trifluormethylgruppe ausgetauscht werden kann. Auch diese Strukturanaloga sollten synthetisiert werden.

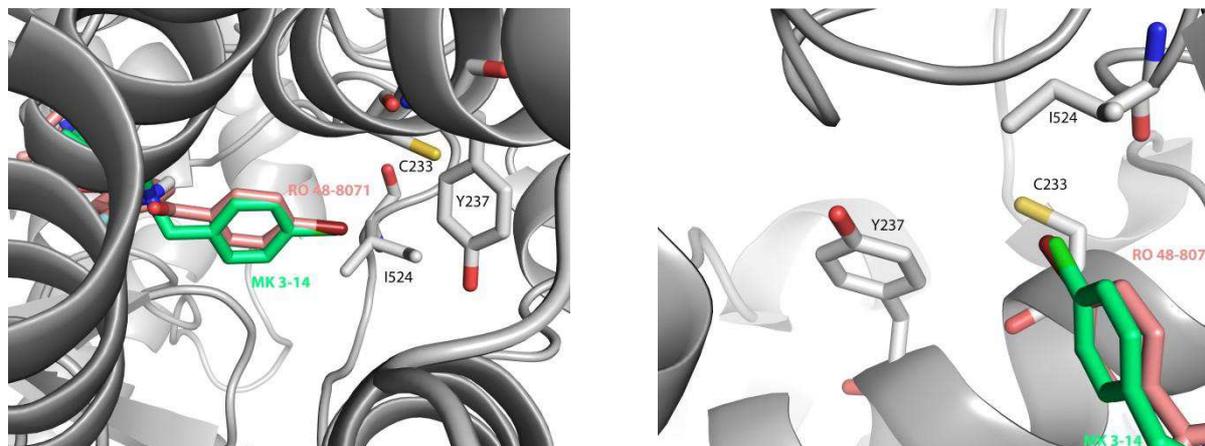


Abb. 51: Vergrößerte Ausschnitte der überlagerten Kristallstruktur der Co-Kristallisation der *h*-OSC mit **Ro 48-8071** (rosa) und den Ergebnissen der Docking-Studie zu **MK3-14** (grün); gezeigt sind die Brombenzoyl-Partialstruktur von **Ro 48-8071** und die Chlorbenzoyl-Seitenkette von **MK3-14** aus zwei unterschiedlichen Blickrichtungen

Die Synthesezwischenstufe **MK3-13** aus der Arbeit von *Keller* stand bereits als Syntheseedukt zur Verfügung, so dass nur der jeweils letzte Syntheseschritt, die Einführung der entsprechenden Reste am sekundären Amin, durchgeführt werden musste. Wie bei *Keller* beschrieben^[62], kann die Seitenkette durch direkte reduktive *N*-Alkylierung mit dem entsprechenden Aldehyd oder durch *N*-Alkylierung mit einem Halogenalkan angefügt werden.

3.2.1.1 Direkte reduktive Alkylierung

Durch reduktive *N*-Alkylierungsreaktionen wurden die Zielverbindungen **23**, **24**, **25**, **26** und **27** hergestellt. Dazu wurde das sekundäre Amin **MK3-13** in Methanol gelöst, mit Eisessig auf pH 5-6 angesäuert, mit dem jeweiligen Aldehyd versetzt und Natriumcyanborhydrid als Reduktionsmittel zugegeben. Die Reaktionslösungen wurden über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde basisch aufgearbeitet und die Rohprodukte durch Säulenchromatographie aufgereinigt.

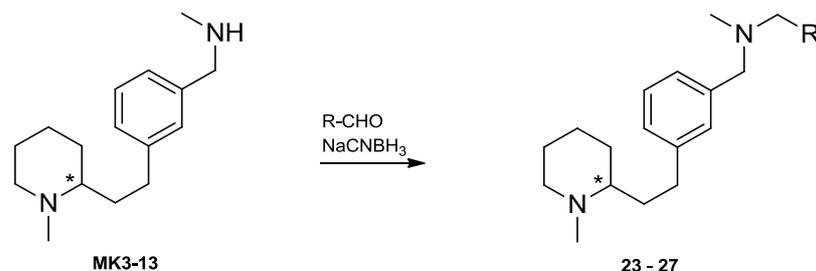


Abb. 52: Direkte reduktive Alkylierung des sekundären Amins **MK3-13** mit verschiedenen Aldehyden (siehe Tabelle 4)

3 Synthesen

Die gewünschten Produkte wurden in Ausbeuten zwischen 19 und 48 % erhalten. Eine Übersicht über Reaktionsbedingungen, Reaktionsprodukte und Ausbeuten bietet nachfolgende Tabelle.

Tabelle 4: Übersicht über Reaktionsparameter und Ausbeuten der direkten reduktiven Alkylierung

Edukte	Reaktionsbedingungen	Produkt	Ausbeute
MK3-13 , 4-Brombenzaldehyd	NaCNBH ₃ , MeOH, AcOH, 18 h, RT	23	40 %
MK3-13 , 4-(Trifluormethyl)benzaldehyd	NaCNBH ₃ , MeOH, AcOH, 18 h, RT	24	31 %
MK3-13 , 4-Nitrobenzaldehyd	NaCNBH ₃ , MeOH, AcOH, 18 h, RT	25	19 %
MK3-13 , Zimtaldehyd	NaCNBH ₃ , MeOH, AcOH, 18 h, RT	26	38 %
MK3-13 , 2-Naphthaldehyd	NaCNBH ₃ , MeOH, AcOH, 18 h, RT	27	48 %

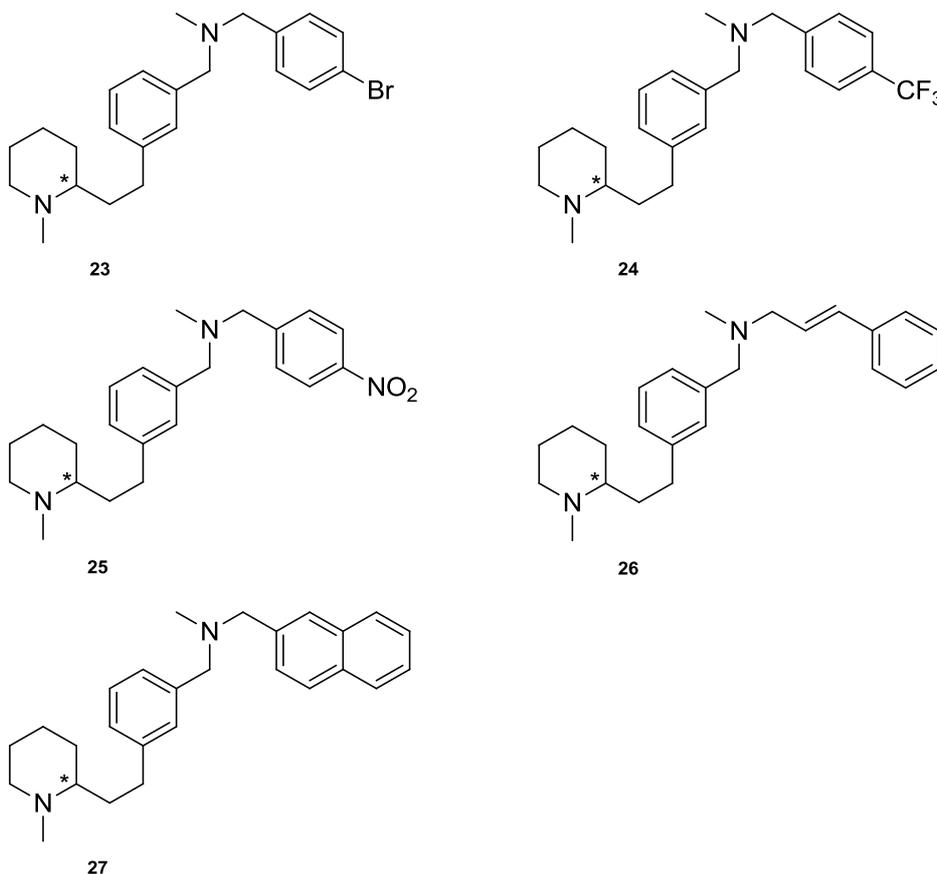


Abb. 53: Durch direkte reduktive Aminierung hergestellte Analoga von **MK3-14**

3.2.1.2 *N*-Alkylierung

Der Iodbenzyl-, 3-Phenylpropyl- und der 4-Methylpentylrest wurden durch *N*-Alkylierung eingeführt, da die entsprechenden Halogenverbindungen kommerziell erhältlich sind. Dazu

3 Synthesen

wurde das sekundäre Amin **MK3-13** in *N,N*-Dimethylformamid gelöst und mit 4-Iodbenzylbromid bzw. 3-Phenylpropylbromid oder 1-Brom-4-methylpentan sowie Triethylamin als Hilfsbase versetzt. Die Reaktionsgemische wurden über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Aufreinigung wurden die Zielverbindungen **28**, **29** und **30** in mäßigen Ausbeuten erhalten.

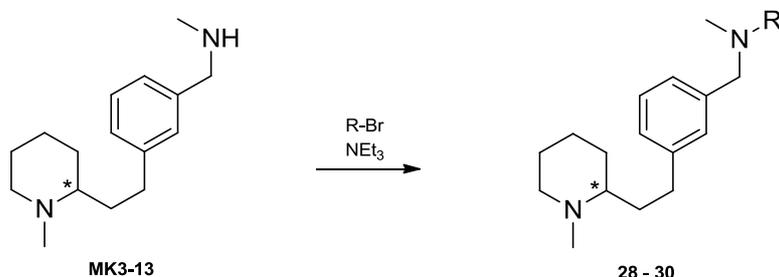


Abb. 54: *N*-Alkylierung des sekundären Amins **MK3-13** mit verschiedenen Alkylbromiden (siehe Tabelle 5)

Die Parameter der Alkylierungsreaktion sind in folgender Tabelle aufgelistet.

Tabelle 5: Übersicht über Reaktionsparameter und Ausbeuten der *N*-Alkylierung

Edukte	Reaktionsbedingungen	Produkt	Ausbeute
MK3-13 , 4-Iodbenzylbromid	NEt ₃ , DMF, 18 h, RT	28	42 %
MK3-13 , 3-Phenylpropylbromid	NEt ₃ , DMF, 18 h, RT	29	25 %
MK3-13 , 1-Brom-4-methylpentan	NEt ₃ , DMF, 18 h, RT	30	28 %

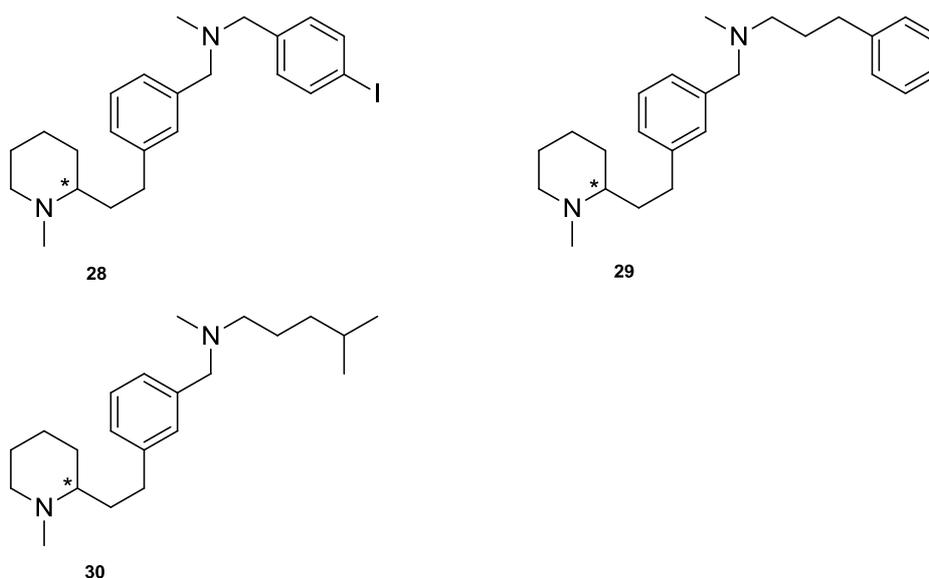


Abb. 55: Durch *N*-Alkylierung hergestellte Analoga von **MK3-14**

3.2.1.3 *N*-Acylierung

Das sekundäre Amin **MK3-13** bot auch die Möglichkeit einer *N*-Acylierung zum Amid. Die Reaktion wurde mit 4-Chlorbenzoylchlorid und Triethylamin als Hilfsbase durchgeführt. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht gerührt und nach basischer Aufarbeitung und säulenchromatographischer Aufreinigung wurde das Produkt **31** erhalten (Ausbeute: 65 %).

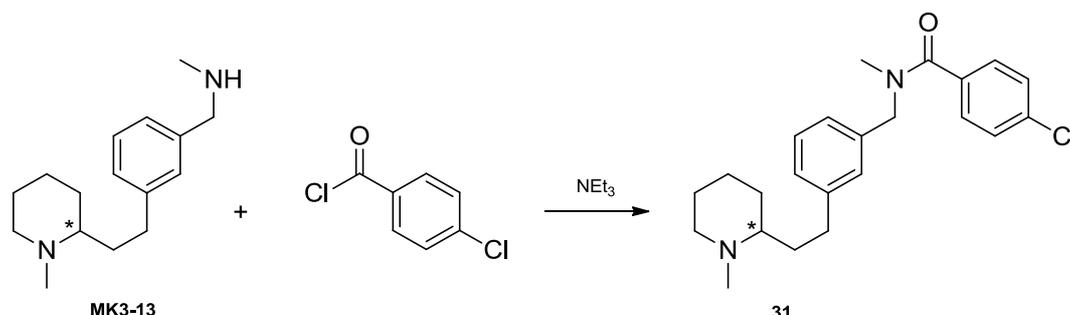


Abb. 56: *N*-Acylierung des sekundären Amins **MK3-13** mit 4-Chlorbenzoylchlorid

Die synthetisierten Analoga der Leitstruktur **MK3-14** besitzen an Position C-2 ein Chiralitätszentrum. Da die Synthese nicht enantioselektiv verlief, liegen alle Zielverbindungen als Racemate vor.

3.2.2 Synthese von Strukturanaloga der Leitstruktur **MK3-14** mit 1,2,3-Triazol-Partialstruktur

Im Molekülgerüst der Leitstruktur **MK3-14** sollten einzelne Strukturelemente verändert werden, um Modifikationen des Grundkörper-Typs I (siehe Abb. 57) zu erhalten, deren Synthese vereinfacht und kostengünstig gestaltet werden könnte. Der zentrale 1,4-disubstituierte Aromat, welcher den Ring C des Sterol-Grundgerüsts repräsentiert, sollte durch ein 1,2,3-Triazol ersetzt werden. Dieser ebenfalls aromatische Heterocyclus ist präparativ gut zugänglich und lässt sich mit Hilfe der zur „Click-Chemistry“^[78] gehörenden 1,3-dipolaren Cycloaddition synthetisieren. Das 1,4-disubstituierte 1,2,3-Triazol wird dabei aus einem geeignet substituierten Alkin und einem organischen Azid aufgebaut, welche zunächst hergestellt werden sollten. Im letzten Syntheseschritt sollte die Cycloaddition stattfinden. Trotz der dieser Variation am Molekülgerüst sollte die biologische Wirksamkeit und Selektivität der Zielverbindungen unverändert bleiben.



Abb. 57: Grundkörper-Typ I und davon abgeleitete 1,2,3-Triazol-Derivate mit variabler Seitenkette

3.2.2.1 Synthese der Alkine

Es sollten auch auf diesem Syntheseweg mehrere Strukturanaloga produziert werden, die sich wiederum in der Amin-Seitenkette unterscheiden. Beibehalten wurden die benzylichen Reste mit 4-Chlor-, 4-Brom-, 4-Trifluormethyl- und 4-Nitrosubstituent und der Cinnamylrest. Das jeweilige Seitenkettenäquivalent sollte zusammen mit dem Alkin eingebracht werden.

A) Indirekte reduktive Aminierung

Ausgehend vom jeweiligen *para*-substituierten Benzaldehyd bzw. Zimtaldehyd wurden zunächst sekundäre Amine hergestellt. Dies erfolgte mittels indirekter reduktiver Aminierung. Dazu wurde der jeweilige Aldehyd zusammen mit Methylaminhydrochlorid, welches durch Zusatz von Triethylamin in situ zu Methylamin deprotoniert wurde, in Ethanol gelöst. Die Iminbildung wurde während einer Reaktionszeit von 18 Stunden bei Raumtemperatur durch die Lewisäure Titan(IV)isopropoxid katalysiert. Nach erfolgter Umsetzung der Aldehyde zu Iminen wurden diese mit Natriumborhydrid über einen Zeitraum von fünf Stunden zu den sekundären Aminen **32**^[79], **33**^[79], **34**^[79], **35**^[80] und **36**^[81] reduziert. Nach Aufarbeitung der Reaktionsansätze wurden die literaturbekannten Amine gewonnen. Eine weitere Aufreinigung war nicht notwendig.

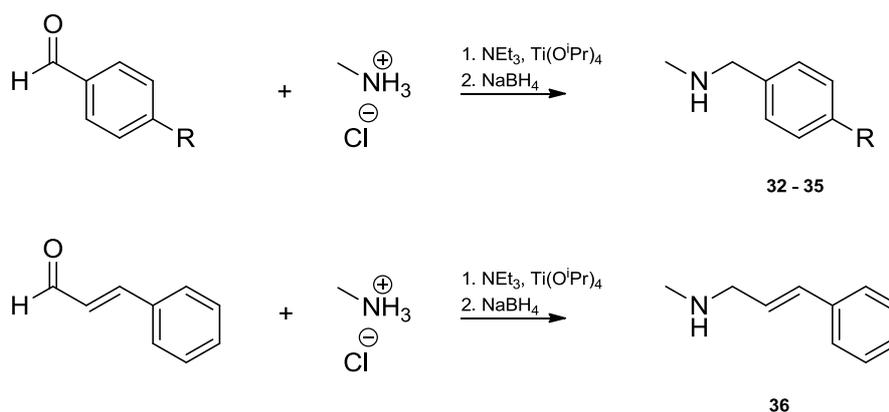


Abb. 58: Indirekte reduktive Aminierung verschiedener Aldehyde mit Methylamin (R = Cl (**32**), Br (**33**), CF₃ (**34**), NO₂ (**35**))

Im Folgenden sind die verwendeten Aldehyde mit Reaktionsbedingungen und Ausbeuten aufgeführt.

3 Synthesen

Tabelle 6: Übersicht über Reaktionsparameter und Ausbeuten der indirekten reduktiven Aminierung

Edukte	Reaktionsbedingungen	Produkt	Ausbeute
4-Chlorbenzaldehyd, H ₃ C-NH ₂ · HCl	1. NEt ₃ , Ti(O ⁱ Pr) ₄ , EtOH, 18 h, RT 2. NaBH ₄ , 5 h, RT	32	61 %
4-Brombenzaldehyd, H ₃ C-NH ₂ · HCl	1. NEt ₃ , Ti(O ⁱ Pr) ₄ , EtOH, 18 h, RT 2. NaBH ₄ , 5 h, RT	33	64 %
4-(Trifluormethyl)benzaldehyd, H ₃ C-NH ₂ · HCl	1. NEt ₃ , Ti(O ⁱ Pr) ₄ , EtOH, 18 h, RT 2. NaBH ₄ , 5 h, RT	34	43 %
4-Nitrobenzaldehyd, H ₃ C-NH ₂ · HCl	1. NEt ₃ , Ti(O ⁱ Pr) ₄ , EtOH, 18 h, RT 2. NaBH ₄ , 5 h, RT	35	72 %
Zimtaldehyd, H ₃ C-NH ₂ · HCl	1. NEt ₃ , Ti(O ⁱ Pr) ₄ , EtOH, 18 h, RT 2. NaBH ₄ , 5 h, RT	36	39 %

B) N-Alkylierung

Im zweiten Schritt wurde der Propargylrest mittels N-Alkylierung unter Literaturbedingungen^[82] eingeführt. Diese verläuft nach einem S_N2-Mechanismus unter Bildung des tertiären Amins. Das jeweilige sekundäre Amin wurde in wasserfreiem Toluol gelöst und mit Propargylbromid versetzt. Die Hilfsbase Triethylamin diente dazu, den bei der Reaktion entstandenen Bromwasserstoff abzufangen. Die Reaktionsprodukte **37**, **38**, **39**, **40** und **41** sind bereits literaturbekannt.^[83, 84, 85]

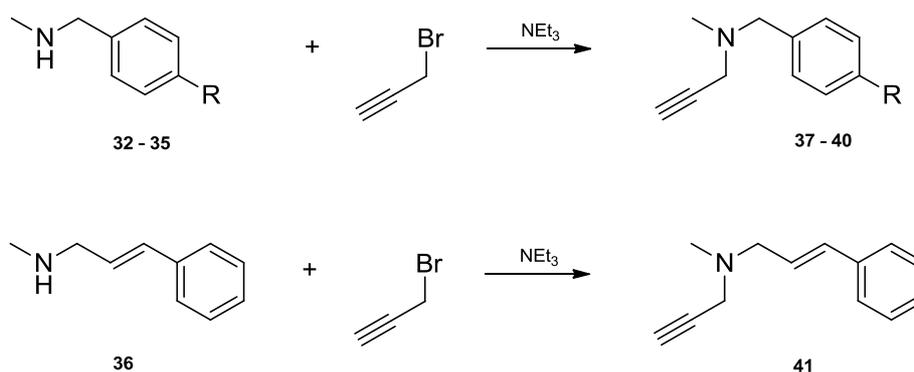


Abb. 59: N-Alkylierung der sekundären Amine **32**, **33**, **34**, **35** und **36** mit Propargylbromid (R = Cl (**32**, **37**), Br (**33**, **38**), CF₃ (**34**, **39**), NO₂ (**35**, **40**))

Eine Übersicht über Produkte und Ausbeuten gibt nachfolgende Tabelle.

3 Synthesen

Tabelle 7: Übersicht über Reaktionsparameter und Ausbeuten der *N*-Alkylierung

Edukte	R =	Reaktionsbedingungen	Produkt	Ausbeute
32 , Propargylbromid	Cl	NEt ₃ , Toluol, 18 h, 120 °C	37	48 %
33 , Propargylbromid	Br	NEt ₃ , Toluol, 18 h, 120 °C	38	73 %
34 , Propargylbromid	CF ₃	NEt ₃ , Toluol, 18 h, 120 °C	39	38 %
35 , Propargylbromid	NO ₂	NEt ₃ , Toluol, 18 h, 120 °C	40	64 %
36 , Propargylbromid		NEt ₃ , Toluol, 18 h, 120 °C	41	65 %

3.2.2.2 Synthese von 2-(Chlorethyl)-1-methylpiperidin

Alkylazide sind relativ instabil und reagieren leicht, teilweise sogar explosionsartig, unter Abspaltung von N₂ zu reaktiven Nitrenen. Um einen derartigen Zerfall zu vermeiden, empfiehlt es sich, ein organisches Azid nach dessen Herstellung direkt weiter umzusetzen. Noch besser ist die *in-situ*-Erzeugung dieser empfindlichen Zwischenstufe. *Castagnolo et al.*^[66] publizierten diesbezüglich eine Arbeitsvorschrift, die sich der Mikrowellen-Technik bedient. Das organische Azid wird dabei zunächst in einer S_N2-Reaktion aus einem Alkylhalogenid und einem anorganischen Azidsalz, hier Natriumazid, erzeugt. Dies geschieht bereits in Gegenwart des Alkins und Kupfer(I)-ionen als Katalysator, wodurch die Cyclisierung zum 1,2,3-Triazol sofort eintritt.

Ausgehend vom kommerziell erhältlichen 2-(Piperidin-2-yl)ethanol wurde zunächst eine reduktive *N*-Methylierung am Piperidin-Stickstoff durch die Leuckart-Wallach-Reaktion^[86, 87] vorgenommen. Dazu wurde der Aminoalkohol mit Formaldehyd und Ameisensäure acht Stunden zum Rückfluss erhitzt, wobei die Ameisensäure in diesem Fall als Reduktionsmittel fungierte. Das literaturbekannte Produkt **42**^[87] fiel in 72 % Ausbeute an.

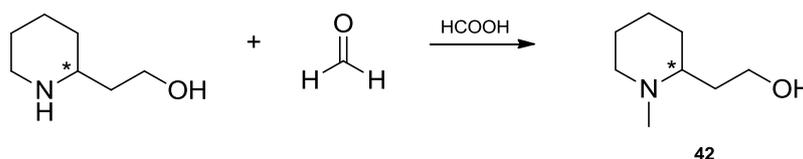


Abb. 60: Leuckart-Wallach-Reaktion mit Formaldehyd und Ameisensäure an 2-(Piperidin-2-yl)ethanol

Um Verbindung **42** für eine anschließende S_N2-Reaktion zugänglich zu machen, musste anstelle des aliphatischen Alkohols zunächst eine gute Abgangsgruppe geschaffen werden. Ein gebräuchliches Verfahren besteht in der Umwandlung von Alkoholen in Alkylchloride mit Thionylchlorid. Als gasförmige Nebenprodukte entstehen Schwefeldioxid und Chlorwasserstoff. Die Umsetzung in Dichlormethan als Lösemittel verläuft als S_Ni-Reaktion. Zunächst entsteht ein kurzlebiges Alkyl(chlorsulfit), welches sich unter gleichzeitiger Lösung der C-O- und der S-Cl-Bindung zersetzt. Noch bevor ein Kontaktionenpaar aus sekundärem Carbenium-Ion und Chlorsulfit-Anion entsteht, wird die S_N-Reaktion durch die Wanderung des Cl-Atoms samt vormals bindendem Elektronenpaar vom Schwefel zum Kohlenstoff vollendet.^[88]

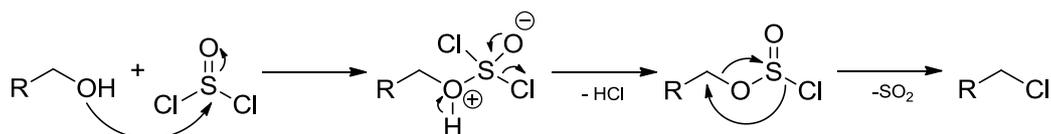


Abb. 61: Umsetzung von Alkoholen mit Thionylchlorid

40 wurde in wasserfreiem Dichlormethan gelöst, mit Thionylchlorid versetzt und drei Stunden zum Rückfluss erhitzt. Da diese Reaktion nahezu quantitativ verlief und Alkylhalogenide sehr reaktiv sind, wurde das erhaltene Produkt **43**^[89] nach alkalischer Aufarbeitung ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt.

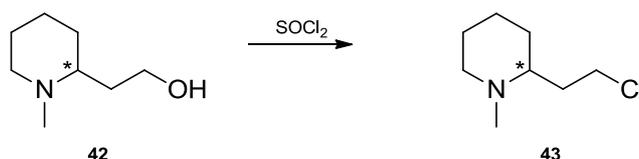


Abb. 62: Halogenierung des primären Alkohols **42** mit Thionylchlorid

3.2.2.3 1,3-Dipolare Cycloaddition

Durch die Reaktion eines 1,3-Dipols, der aus Kombinationen von Kohlenstoff-, Stickstoff- und Sauerstoffatomen bestehen und durch eine zwitterionische All-Oktett-Grenzformel beschrieben werden kann, mit einem Dipolarophil, einem Mehrfachbindungssystem wie z. B. einem Alken oder Alkin, erhält man fünfgliedrige Heterocyclen^[90]. In dieser Arbeit wurden als 1,3-Dipole organische Azide und als Dipolarophile monosubstituierte Alkine eingesetzt. Die Reaktion wird auch als Azid/Alkin-Click-Reaktion bezeichnet^[78]. Die drei Stickstoffatome des Azids sind normalerweise linear angeordnet. Um im Aktivierungszustand mit der π -Bindung des Alkins in gleichzeitigen Kontakt kommen zu können, müssen sie abgewinkelt werden. Für das Abwinkeln der Stickstoffkette ist jedoch nur wenig Energie erforderlich. Bei der Cycloaddition greifen die beiden ladungstragenden Stickstoffatome zur gleichen Zeit am Alkin an. Unter synchroner Elektronenverschiebung entstehen zwei neue σ -Bindungen. Die drei Stickstoffatome bilden ein stabiles Elektronen-Oktett. Das Produkt ist ein 1,2,3-Triazol. Die Cycloadditionen von Aziden mit monosubstituierten Alkinen werden gewöhnlich durch mehrstündiges Rühren bei Raumtemperatur der Ausgangsverbindungen in einer 1:1-Mischung aus Wasser und n-Butanol als Lösemittel durchgeführt. Als Reaktionsprodukt ist sowohl ein 1,4-disubstituiertes Triazol als auch ein 1,5-disubstituiertes denkbar. Unter dem katalytischen Einfluss von Kupfer(I)-Ionen, *in situ* hergestellt aus Kupfer(II)sulfat und Natriumascorbat als Reduktionsmittel, bildet sich jedoch nur das 1,4-disubstituierte Triazol.^[91] Ein Kupfer(I)-Ion, welches durch das Lösungsmittel (häufig Wasser) komplexiert vorliegt (**A**), reagiert im ersten Schritt mit dem Alkin unter Bildung eines Kupfer-Acetylids (**B**). Das Azid bindet über den Kohlenstoff-gebundenen Stickstoff an den Kupferkomplex und ersetzt dabei einen weiteren Liganden (**C**). Anschließend folgt die Bildung eines cyclischen, sechsgliedrigen Kupfer(III)-Komplexes (**D**) durch Bindungsknüpfung ausgehend vom endständigen Stickstoff des Azids zum Kohlenstoff des Alkins. Eine Ringverengung zum Triazolyl-Kupfer-Derivat (**E**) und anschließende Protonolyse ergibt das 1,4-disubstituierte 1,2,3-Triazol und schließt mit der Freisetzung von Cu(I) den katalytischen Cyclus.^[92]

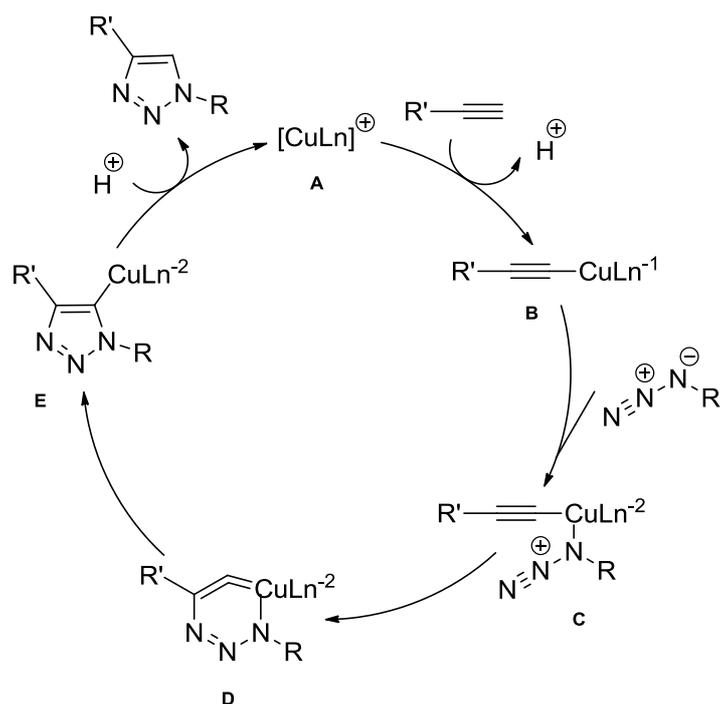


Abb. 63: Kupfer(I)-katalysierte 1,3-dipolare Cycloaddition

1,3-Dipolare Cycloadditionen lassen sich mit Hilfe der Mikrowellentechnologie unter Verkürzung der Reaktionszeiten und Verbesserung der Ausbeuten durchführen.^[93] Auf diese Art und Weise können auch die für die Reaktion benötigten 1,3-Dipole *in situ* generiert werden.

Nach der Methode von *Castagnolo et al.*^[66] erfolgte die Reaktion im Druckbehälter unter Mikrowellenbedingungen (100 Watt, 6 bar) bei 125 °C und einer Reaktionszeit von zehn Minuten. Eingesetzt wurden das Alkylhalogenid **43**, das jeweilige Alkin, Natriumazid sowie Kupfer(II)sulfat und Natriumascorbat. Die Reaktion lieferte überwiegend gute Ausbeuten (siehe Tabelle 8), so dass teilweise keine weitere Aufreinigung der Endprodukte erforderlich war.

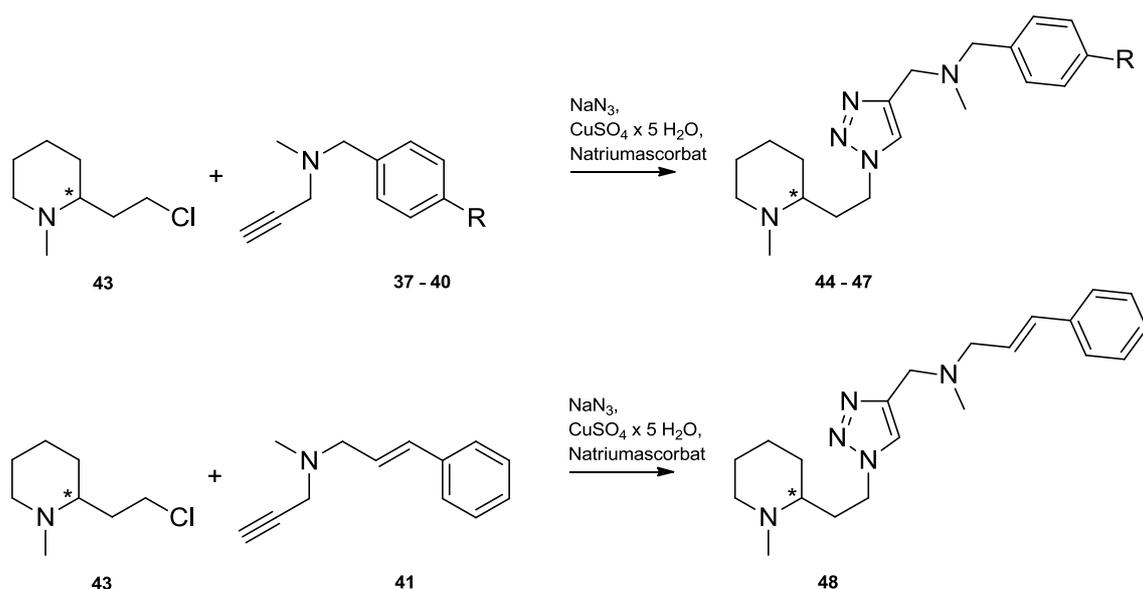


Abb. 64: Cu(I)-katalysierte 1,3-dipolare Cycloaddition unter Mikrowellenbedingungen (R = Cl (37, 44), Br (38, 45), CF₃ (39, 46), NO₂ (40, 47))

Tabelle 8: Übersicht über Reaktionsparameter und Ausbeuten der 1,3-dipolaren Cycloaddition

Edukte	R =	Reaktionsbedingungen	Produkt	Ausbeute
43, 37, NaN ₃ , CuSO ₄ , Natriumascorbat	Cl	n-BuOH/H ₂ O, 10 min, 125 °C, MW (100 W, 6 bar)	44	72 %
43, 38, NaN ₃ , CuSO ₄ , Natriumascorbat	Br	n-BuOH/H ₂ O, 10 min, 125 °C, MW (100 W, 6 bar)	45	56 %
43, 39, NaN ₃ , CuSO ₄ , Natriumascorbat	CF ₃	n-BuOH/H ₂ O, 10 min, 125 °C, MW (100 W, 6 bar)	46	80 %
43, 40, NaN ₃ , CuSO ₄ , Natriumascorbat	NO ₂	n-BuOH/H ₂ O, 10 min, 125 °C, MW (100 W, 6 bar)	47	70 %
43, 41, NaN ₃ , CuSO ₄ , Natriumascorbat		n-BuOH/H ₂ O, 10 min, 125 °C, MW (100 W, 6 bar)	48	58 %

Der gewählte Syntheseweg führte somit von relativ einfachen Ausgangsverbindungen in fünf Stufen zu den angestrebten Verbindungen. Die Zielverbindungen liegen wegen des Asymmetriezentrums an C-2 des Piperidinrings als Racemate vor.

3.2.3 Synthese von Strukturanaloga der Leitstruktur MK2-90 mit 1,2,3-Triazol-Partialstruktur

Von der Leitstruktur **MK2-90**, bei der der Methylpiperidin-Ring direkt am Aromaten gebunden ist, sollten strukturanaloge Verbindungen mit 1,2,3-Triazol-Partialstruktur und variabler Seitenkette synthetisiert werden. Dies sollte zu einer möglichst wenig aufwändigen Synthese und damit einhergehender Kosten- und Zeitersparnis führen. Es sollte nach demselben Syntheschema vorgegangen werden, nach dem die **MK3-14**-Strukturanaloga mit 1,2,3-Triazol-Partialstruktur hergestellt worden waren (siehe Abschnitt 3.2.2). Das organische Azid sollte wie zuvor *in situ* unter Mikrowellenbedingungen^[66] generiert werden und mit einem geeignet substituierten Alkin direkt zum 1,2,3-Triazol weiterreagieren.

Für die zusammen mit dem Alkin eingebrachte Seitenkette sollten wiederum der 4-Chlorbenzyl-, 4-Brombenzyl-, 4-(Trifluormethyl)benzyl-, 4-Nitrobenzyl- und Cinnamylrest verwendet werden.



Abb. 65: Grundkörper-Typ III und davon abgeleitete 1,2,3-Triazol-Derivate mit variabler Seitenkette

3.2.3.1 Synthese der Alkine

Die Synthese der Alkine ausgehend von verschiedenen aromatischen Aldehyden ist bereits in Abschnitt 3.2.2.1 beschrieben. 4-Chlor-, 4-Brom-, 4-Trifluormethyl- und 4-Nitrobenzaldehyd sowie Zimtaldehyd wurden jeweils mit Methylamin zum Imin kondensiert, welches mit Natriumborhydrid zum jeweiligen sekundären Amin reduziert wurde. Die sekundären Benzylamine **32**^[79], **33**^[79], **34**^[79], **35**^[80] und **36**^[81] wurden in einem zweiten Reaktionsschritt mit Propargylbromid *N*-alkyliert. Diese S_N2-Reaktion führte zu den Produkten **37**^[83], **38**^[83], **39**^[84], **40**^[83] und **41**^[85].

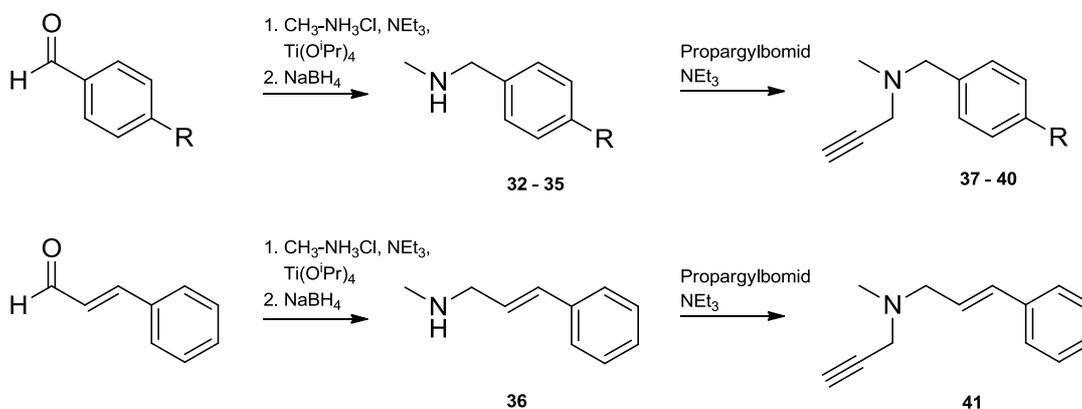


Abb. 66: Indirekte reduktive Aminierung verschiedener Aldehyde mit Methylamin und *N*-Alkylierung der sekundären Benzylamine mit Propargylbromid (R = Cl (**32**, **37**), Br (**33**, **38**), CF₃ (**34**, **39**), NO₂ (**35**, **40**))

3.2.3.2 Synthese von 3-Chlor-1-methylpiperidin

Um die instabile Alkylazid-Zwischenstufe so wenig wie möglich handhaben zu müssen, wurde wieder nach der Arbeitsvorschrift von *Castagnolo et al.*^[66] vorgegangen. Das Azid sollte dabei im Druckbehälter unter Mikrowellenbedingungen *in situ* erzeugt und noch im selben Reaktionsansatz mit dem Alkin zur Reaktion gebracht werden.

1-Methylpiperidin-3-ol wurde zunächst in wasserfreiem Dichlormethan gelöst, mit Thionylchlorid versetzt und drei Stunden zum Rückfluss erhitzt. Da die Reaktion nicht

quantitativ erfolgte, Edukt und Produkt aber säulenchromatographisch nicht getrennt werden konnten, wurde die Reaktion mit einem größeren Thionylchlorid-Überschuss (3 Äquivalente) im Druckbehälter unter Mikrowellenbedingungen (70 Watt, 5 bar) durchgeführt. Die Reaktionszeit betrug zehn Minuten bei einer Temperatur von 50 °C. Dadurch konnte eine vollständige Umsetzung zum Alkylhalogenid **49** erreicht werden. Dieses wurde nach alkalischer Aufarbeitung ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt.

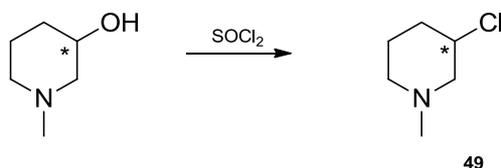


Abb. 67: Halogenierung des sekundären Alkohols 1-Methylpiperidin-3-ol mit Thionylchlorid

3.2.3.3 1,3-Dipolare Cycloaddition

Im nächsten Syntheseschritt sollte die Cyclisierung zum 1,2,3-Triazol erfolgen (siehe Abschnitt 3.2.2.3). Die Reaktion wurde im Druckbehälter unter Mikrowellenbedingungen (100 Watt, 6 bar) bei 125 °C und einer Reaktionszeit von zehn Minuten durchgeführt. Eingesetzt wurden das Alkylhalogenid **49**, das Alkin **38** (R = Br), Natriumazid sowie Kupfer(II)sulfat und Natriumascorbat.

Im Gaschromatogramm, welches aus dem Reaktionsansatz zur Reaktionskontrolle aufgenommen wurde, zeigten sich jedoch zwei Signale mit einer ähnlichen Retentionszeit ($t_R = 35.09$ min und $t_R = 35.86$ min) mit nahezu identischem Massenspektrum (siehe Abb. 68).

3 Synthesen

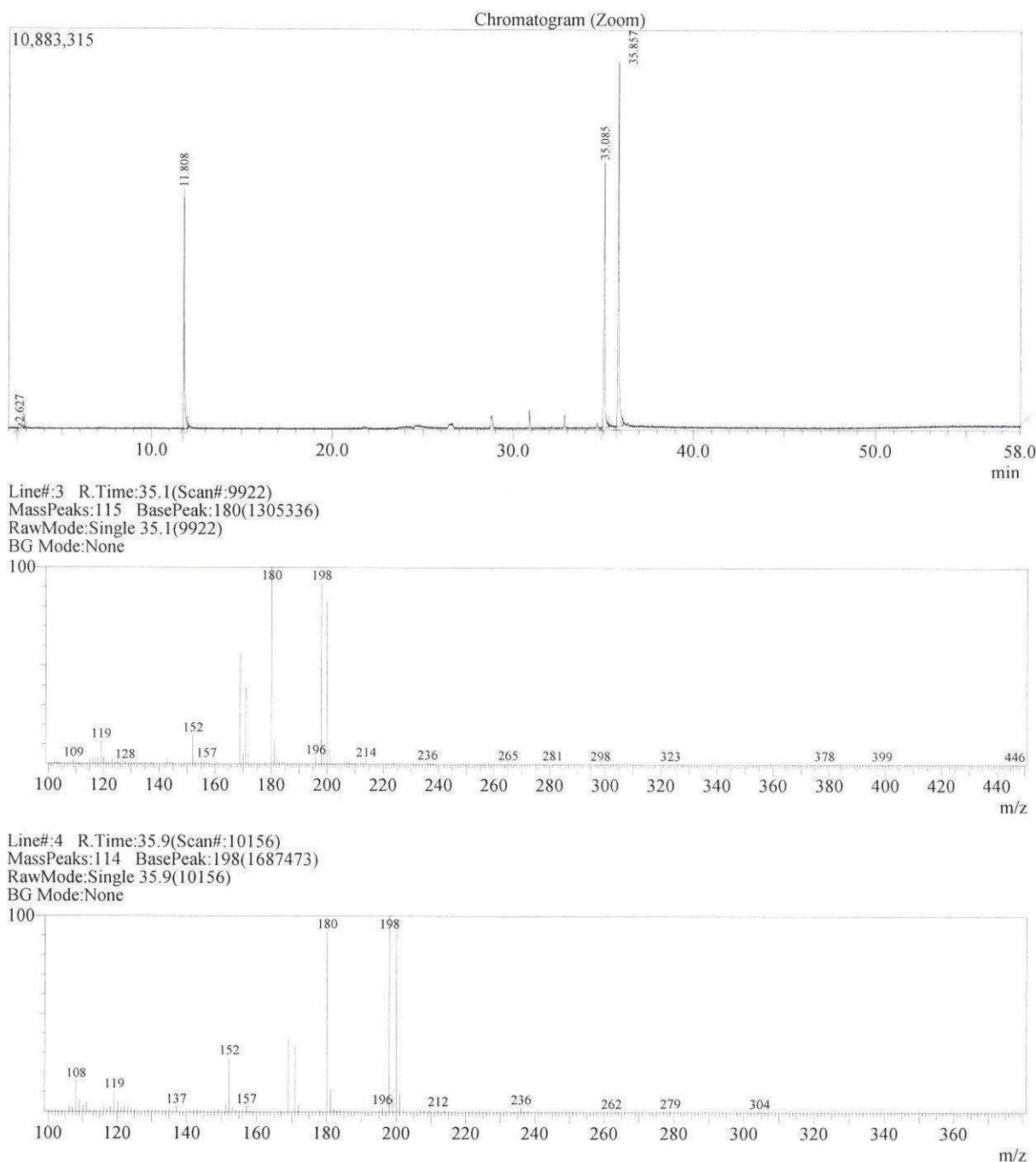


Abb. 68: Ausschnitt aus dem Gaschromatogramm des Reaktionsansatzes (oben) und Massenspektren der Signale bei $t_R = 35.09$ min (Mitte) und $t_R = 35.86$ min (unten). Der Reaktionsansatz enthält einen Rest des Edukts **38** ($t_R = 11.8$ min)

Auch im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum aus der Rohsubstanz tauchte ein in großen Teilen doppelter Signalsatz auf (siehe Abb. 69). Deutlich erkennbar ist das doppelt vorhandene aromatische Triazol-Proton bei $\delta = 7.65$ ppm und $\delta = 7.60$ ppm. Dies weist darauf hin, dass wie beabsichtigt eine 1,2,3-Triazol-Partialstruktur entstanden war. Aufgrund der doppelten Signale des 1,4-disubstituierten Benzolrings der Seitenkette und der Methylene- und Methylgruppen lag die Vermutung nahe, dass sich während des Reaktionsverlaufs zwei isomere Produkte gebildet hatten.

3 Synthesen

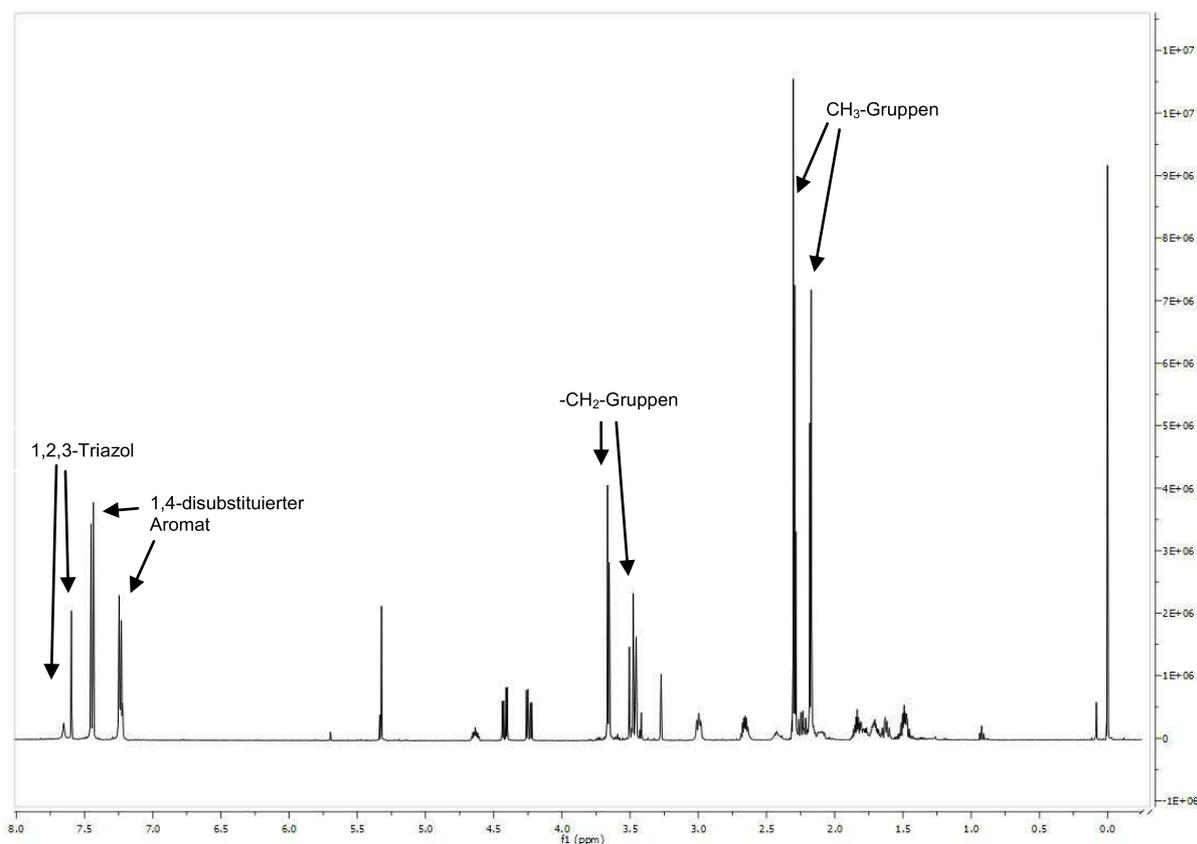


Abb. 69: ^1H -NMR-Spektrum des Isomerengemischs **50a** und **50b**

Die Ursache hierfür liegt in der Struktur der Azid-Vorstufe 3-Chlor-1-methylpiperidin (**49**). Eine Publikation von *Hammer et. al.*^[94] beschäftigt sich mit derartigen β -Chloraminen. Es wurde festgestellt, dass diese nucleophilen Nachbargruppeneffekten unterliegen. Mit dem Piperidin-Stickstoff befindet sich ein Nucleophil in unmittelbarer Nähe der Abgangsgruppe an C-3. Noch vor der geplanten S_{N} -Reaktion zwischen Alkylhalogenid und Azid-Anion kann deshalb eine intramolekulare Substitution erfolgen.

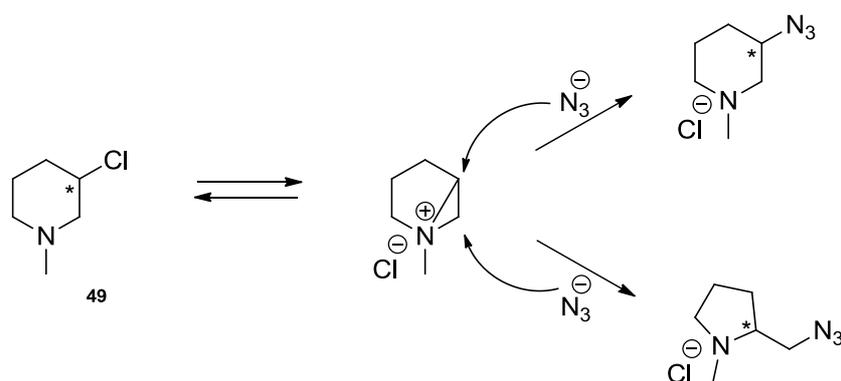


Abb. 70: Intramolekulare S_{N} -Reaktion von 3-Chlor-1-methylpiperidin und nucleophiler Angriff des Azid-Anions an C-2 bzw. C-3

So kann auch die Entstehung des Nebenprodukts mechanistisch erklärt werden. Vor der Cycloaddition zwischen dem organischen Azid und dem Alkin sollte die *in-situ*-Erzeugung

3 Synthesen

des Azids mittels S_N2 -Reaktion erfolgen. Das Azid-Anion greift nucleophil am C-3 des Piperidins an, das an dieser Stelle gebundene Chlor fungiert als Abgangsgruppe. Aufgrund seiner räumlichen Nähe zur Abgangsgruppe kann jedoch der Piperidin-Stickstoff schon vor der Reaktion mit dem anionischen Nucleophil intramolekular am C-3 angreifen. Das daraus resultierende quartäre Aziridinium-Intermediat besitzt aufgrund seiner Ringspannung und Ladungsverteilung ein hohes Reaktionspotential und kann nun wiederum vom Azid-Anion an zwei möglichen Positionen geöffnet werden.

Wird das Aziridinium-Intermediat an C-3 durch N_3^- angegriffen, wird die durch intramolekulare Substitution entstandene C-3-Stickstoff-Bindung wieder gelöst und es entsteht das gewünschte 3-Azido-1-methylpiperidin.

Wird das Intermediat am C-2 angegriffen, bleibt die durch intramolekulare Substitution geknüpfte Bindung zwischen dem Piperidin-Stickstoff und dem C-3 erhalten, die ursprüngliche C-2-Stickstoff-Bindung wird jedoch aufgebrochen. Daraus ergibt sich eine Ringverengung des Piperidins um zum Pyrrolidin, welches nun in Position 2 eine Azidomethyl-Gruppe trägt.

Damit lagen zwei isomere organische Azide in der Reaktionsmischung vor, die mit dem in der Reaktionsmischung anwesenden Alkin unter Kupfer(I)-Katalyse zu den jeweiligen 1,2,3-Triazolen weiterreagierten. Daraus resultierten schließlich zwei isomere Reaktionsprodukte.

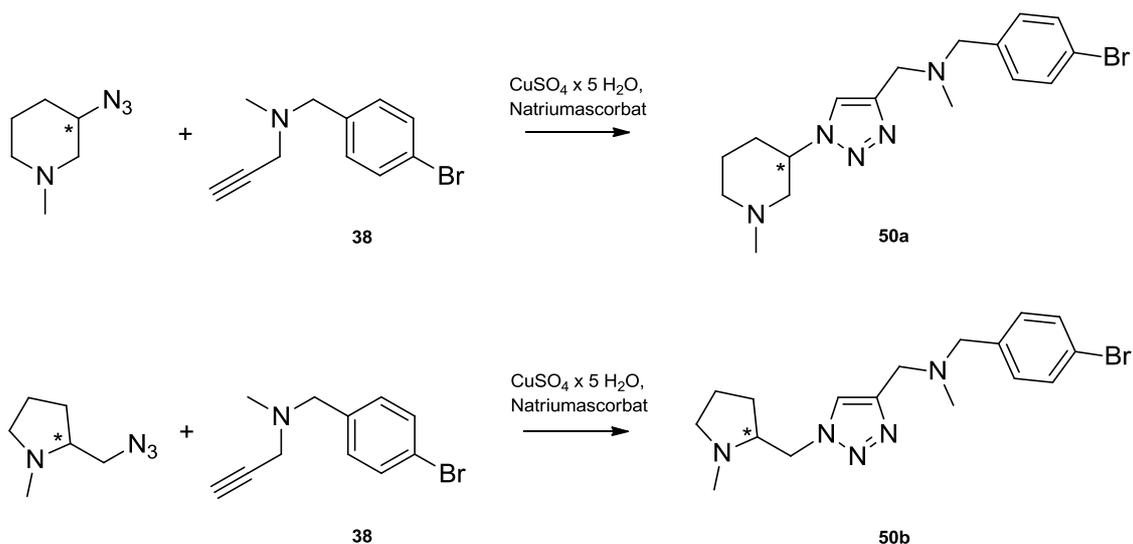


Abb. 71: 1,3-Dipolare Cycloaddition der isomeren Organoazide

Nach säulenchromatographischer Trennung der Konstitutionsisomere konnten die beiden Produkte anhand ihrer 1H -NMR-Spektren identifiziert werden (siehe Abb. 72). Beide Verbindungen enthalten aliphatische Protonen am Piperidin- bzw. Pyrrolidinring. Bei Verbindung **50a** ist der Piperidin-Ring an C-3 direkt mit dem aromatischen 1,2,3-Triazol verbunden, wodurch das Signal des Protons an Position 3 stark tieffeldverschoben ist ($\delta = 4.64$ ppm). Bei Verbindung **50b** ist der Pyrrolidinring über eine Methylengruppe mit dem 1,2,3-Triazol verbunden. Die Signale der beiden Methylenprotonen sind ebenfalls stark tieffeldverschoben ($\delta = 4.42$ ppm und $\delta = 4.24$ ppm).

An Position 2 bzw. 3 der beiden Reaktionsprodukte befindet sich jeweils ein chirales Zentrum. Deshalb sind die aliphatischen Protonen – mit Ausnahme der Methylprotonen –

3 Synthesen

diastereotop und ihre Signale im ^1H -NMR-Spektrum spalten auf. Man erhält für die aliphatischen Protonen jeweils getrennte Signale, es sei denn, ihre Resonanzfrequenzen sind durch Zufall gleich, also isochron. Die Resonanzfrequenzen der Methylenprotonen des Piperidin- und Pyrrolidinrings sind sehr unterschiedlich, so dass die chemische Verschiebung der diastereotopen Protonen eine Differenz von bis zu 0.8 ppm aufweist.

3 Synthesen

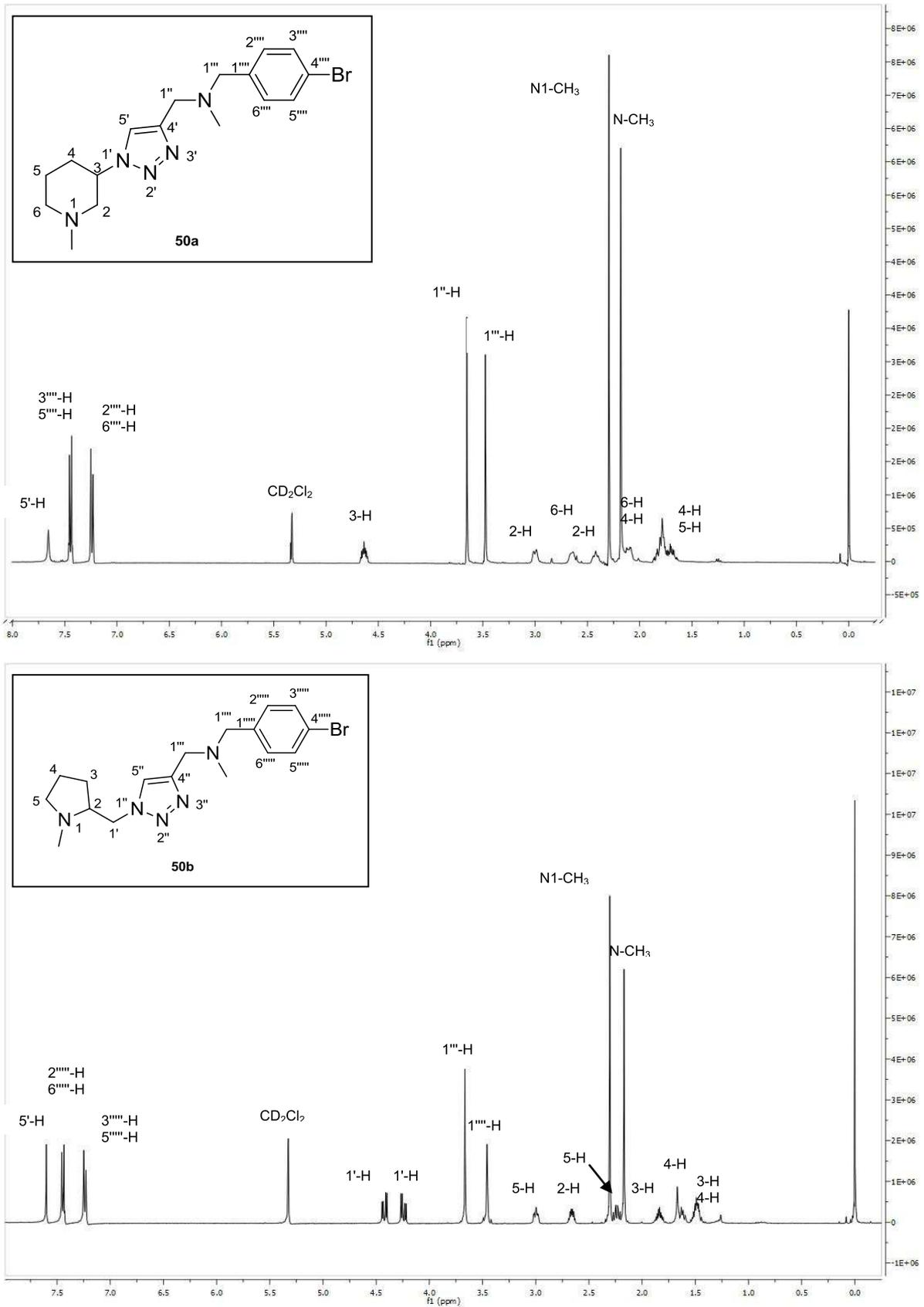


Abb. 72: $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der Verbindungen **50a** (oben) und **50b** (unten) im Vergleich

3 Synthesen

Anhand der Ausbeuten und der Signalverhältnisse im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Rohsubstanz (siehe Abb. 69) ließ sich feststellen, dass Piperidin- und Pyrrolidin-Derivat etwa im Verhältnis 1:2 anfielen.

Im Rückblick auf Abschnitt 3.2.2.3 lässt sich feststellen, dass es bei der dort beschriebenen 1,3-dipolaren Cycloaddition (siehe Abb. 64) nicht zum Auftreten zweier isomerer Reaktionsprodukte kam. Die in diesem Abschnitt beschriebene und die unter 3.2.2.3 beschriebene 1,3-dipolare Cycloaddition unterscheiden sich nur dadurch, dass das organische Azid separat unmittelbar vor der Cycloaddition oder *in situ* generiert wurde. Ansonsten liegt der gleiche Reaktionsverlauf vor, wobei der nucleophile Piperidin-Stickstoff zwei bzw. drei C-Atomen von der Azidgruppe entfernt ist.

Durch eine intramolekulare Substitution kam es offensichtlich bei **49** zur Bildung einer Aziridinium-Verbindung, die zu zwei isomeren Aziden weiterreagieren konnte (siehe Abb. 70). Eine gleichartige Substitutionsreaktion von **43** hätte die Bildung einer Azetidinium-Verbindung zur Folge gehabt, die Bildungsrate derartiger Heterocyclen ist jedoch sehr gering.^[95]

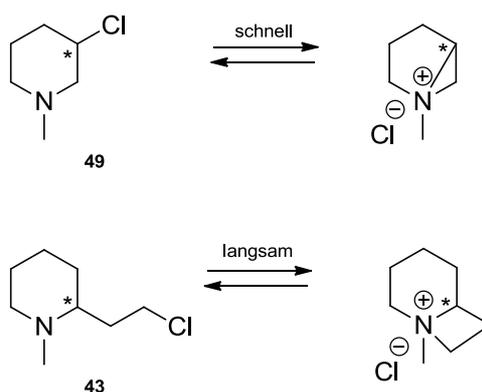
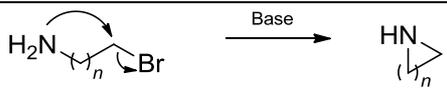
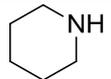
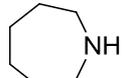


Abb. 73: Intramolekulare nucleophile Substitution

Wie aus Tabelle 9 zu entnehmen ist, ist die relative Bildungsrate gesättigter fünf- und sechsgliedriger Cyclen am höchsten. Bei Ringen dieser Größe liegt kaum Ringspannung vor, zudem können die reaktiven Atome am Ende der jeweiligen offenkettigen Form für den Ringschluss günstige benachbarte Positionen einnehmen. Auch beim Ringschluss von dreigliedrigen Cyclen befinden sich die miteinander reagierenden Atome der offenkettigen Form in räumlicher Nähe zueinander, so dass sich diese trotz der Ringspannung schnell bilden können. Der Ringschluss viergliedriger Cyclen sowie Cyclen mittlerer Größe ($\text{C}_7 - \text{C}_{10}$) erfolgt aufgrund der ungünstigen Position der reaktiven Atome am Kettenende nur langsam. Bei viergliedrigen Cyclen liegt zudem noch eine signifikante Ringspannung vor, was den Ringschluss zusätzlich erschwert.

3 Synthesen

Tabelle 9: Übersicht über den Zusammenhang zwischen Ringgröße und Reaktivität bei der Bildung stickstoffhaltiger Heterocyklen^[95]

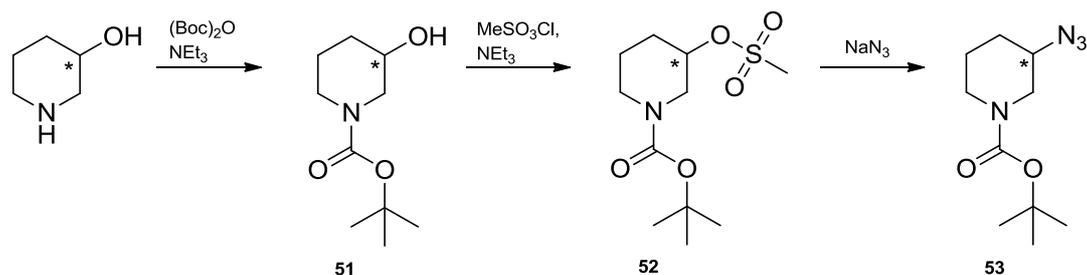
		
Ringgröße	Produkt	relative Bildungsrate
3		0.07
4		0.0001
5		100
6		1
7		0.002

Die Synthese der direkt verknüpften Strukturanaloga mit 1,2,3-Triazol-Partialstruktur konnte zwar auf fünf Schritte verkürzt werden, jedoch war die säulenchromatographische Auftrennung der Isomere **50a** und **50b** nur schlecht und mit geringen Ausbeuten möglich. Für eine effizientere Synthese von Verbindungen des Typs **50a** musste deshalb die Synthesestrategie geändert werden. Um die Nucleophilie des Piperidin-Stickstoffs vorübergehend auszuschalten, sollte mit der Boc-Schutzgruppe gearbeitet werden. Dadurch ist der Piperidin-Stickstoff vorübergehend in Form eines Carbamats gebunden und kann nicht mehr mit der Abgangsgruppe an C-3 reagieren. Nach erfolgter Cycloaddition zum 1,2,3-Triazol sollte die Schutzgruppe wieder vom Piperidinstickstoff abgespalten werden und dieser dann durch direkte reduktive *N*-Methylierung in das tertiäre Amin umgewandelt werden.

Zur Synthese der Azid-Komponente wurde auf eine Literaturvorschrift von *Bernet et al.*^[96] zurückgegriffen. Darin wird das organische Azid über eine Mesilat-Abgangsgruppe hergestellt, d.h. nicht *in situ* erzeugt, so dass die Mikrowellen-Methode zur Cycloaddition hier nicht angewendet werden konnte. Die Herstellung der Alkin-Komponente erfolgte wie bereits in Abschnitt 3.1.2 beschrieben.

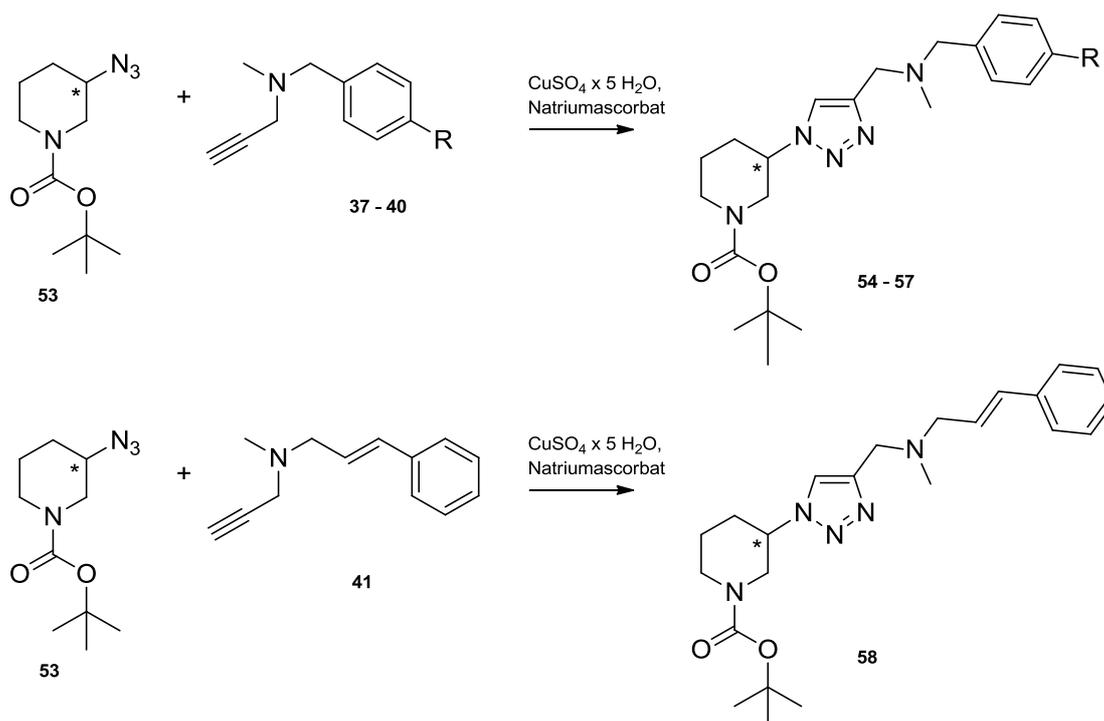
3.2.3.4 Synthese von 3-Azido-1-(*tert*-butoxycarbonyl)piperidin

Wie von *Bernet et al.*^[96] veröffentlicht, wurde Piperidin-3-ol durch Reaktion mit Di-*tert*-butyldicarbonat mit einer Boc-Schutzgruppe am Stickstoff versehen. Hierauf wurde die Hydroxy-Gruppe mit Methansulfonylchlorid in eine Abgangsgruppe umgewandelt. Anschließend wurde eine S_N2-Reaktion mit Natriumazid zur Zwischenstufe **53** durchgeführt. 3-Hydroxypiperidin wurde als Racemat eingesetzt, demzufolge liegen alle im weiteren Syntheseverlauf auftretenden Zwischen- und Endprodukte ebenfalls als Racemate vor.

Abb. 74: Synthese der Azidkomponente nach *Bernet et al.*^[96]

3.2.3.5 1,3-Dipolare Cycloaddition mit einem *N*-Boc-Piperidin

Das frisch hergestellte Azid **53** wurde mit 1.1 Äquivalenten des jeweiligen Alkins und katalytischen Mengen Kupfer(II)sulfat und Natriumascorbat in einer 1:1-Mischung aus *n*-Butanol und Wasser über Nacht bei Raumtemperatur gerührt.^[97] Die Synthese der 1,4-disubstituierten 1,2,3-Triazole gelang mit mäßigen bis guten Ausbeuten ohne das Auftreten von Nebenprodukten.

Abb. 75: 1,3-Dipolare Cycloaddition (R = Cl (**37**, **54**), Br (**38**, **55**), CF₃ (**39**, **56**), NO₂ (**40**, **57**))

In nachfolgender Tabelle sind Reaktionsbedingungen und Ausbeuten zusammengefasst.

3 Synthesen

Tabelle 10: Übersicht über Reaktionsparameter und Ausbeuten der 1,3-dipolaren Cycloaddition

Edukte	R =	Reaktionsbedingungen	Produkt	Ausbeute
53, 37, CuSO ₄ , Natriumascorbat	Cl	n-BuOH/H ₂ O, 18 h, RT	54	58 %
53, 38, CuSO ₄ , Natriumascorbat	Br	n-BuOH/H ₂ O, 18 h, RT	55	53 %
53, 39, CuSO ₄ , Natriumascorbat	CF ₃	n-BuOH/H ₂ O, 18 h, RT	56	37 %
53, 40, CuSO ₄ , Natriumascorbat	NO ₂	n-BuOH/H ₂ O, 18 h, RT	57	46 %
53, 41, CuSO ₄ , Natriumascorbat		n-BuOH/H ₂ O, 18 h, RT	58	29 %

3.2.3.6 Abspaltung der Boc-Schutzgruppe

Nach abgeschlossener Cycloaddition konnte die Boc-Schutzgruppe entfernt werden. Die jeweilige zu entschützende Verbindung wurde im möglichst wenig Dichlormethan gelöst und mit dem gleichen Volumen Trifluoressigsäure versetzt. Dann wurde bis zur Beendigung der Gasentwicklung gerührt. Nach Alkalisieren der Reaktionsmischung und Extraktion mit Dichlormethan konnten die sekundären Amine **59**, **60**, **61**, **62** und **63** gewonnen werden.

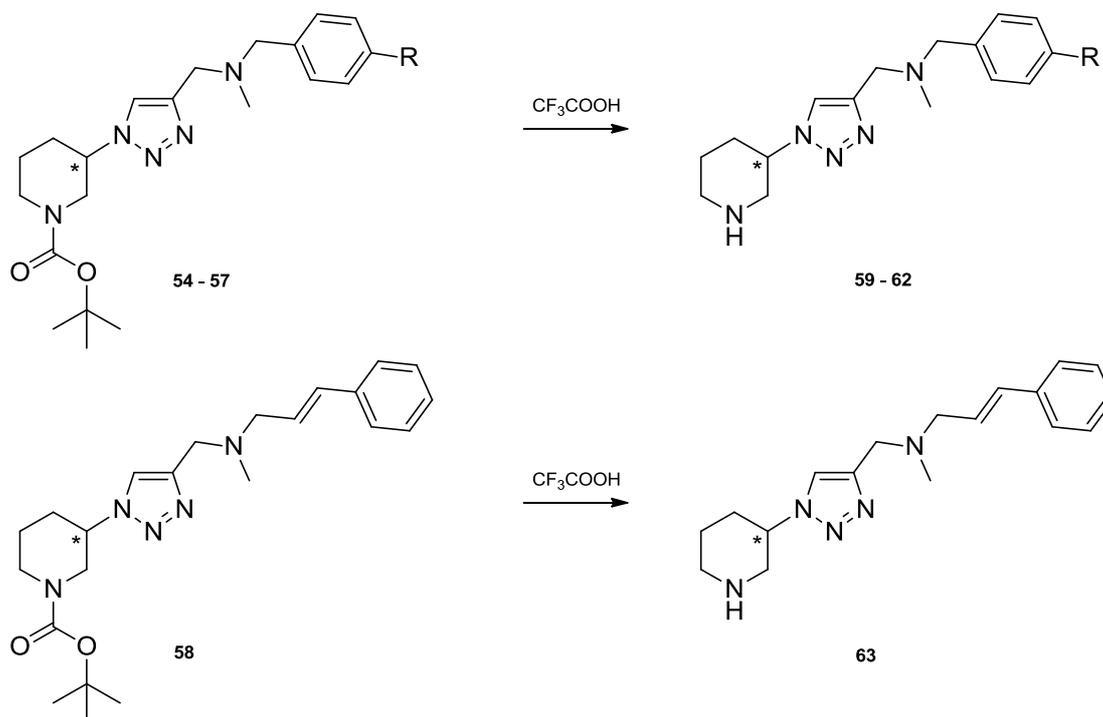


Abb. 76: Entfernung der Boc-Schutzgruppe mit Trifluoressigsäure (R = Cl (**54**, **59**), Br (**55**, **60**), CF₃ (**56**, **61**), NO₂ (**57**, **62**))

Im Folgenden eine Übersicht über Produkte und Ausbeuten:

3 Synthesen

Tabelle 11: Übersicht über Reaktionsparameter und Ausbeuten der Entfernung der Schutzgruppe

Edukte	R =	Reaktionsbedingungen	Produkt	Ausbeute
54	Cl	CF ₃ COOH, CH ₂ Cl ₂ , 1 h, RT	59	78 %
55	Br	CF ₃ COOH, CH ₂ Cl ₂ , 1 h, RT	60	77 %
56	CF ₃	CF ₃ COOH, CH ₂ Cl ₂ , 1 h, RT	61	90 %
57	NO ₂	CF ₃ COOH, CH ₂ Cl ₂ , 1 h, RT	62	96 %
58		CF ₃ COOH, CH ₂ Cl ₂ , 1 h, RT	63	72 %

3.2.3.7. Direkte reduktive *N*-Methylierung

Die sekundären Amine wurden abschließend jeweils mit Formaldehyd und Natriumcyanoborhydrid bei pH 5-6 in essigsaurer methanolischer Lösung zu den *N*-Methylpiperidinen **64**, **50a**, **65**, **66** und **67** umgesetzt.

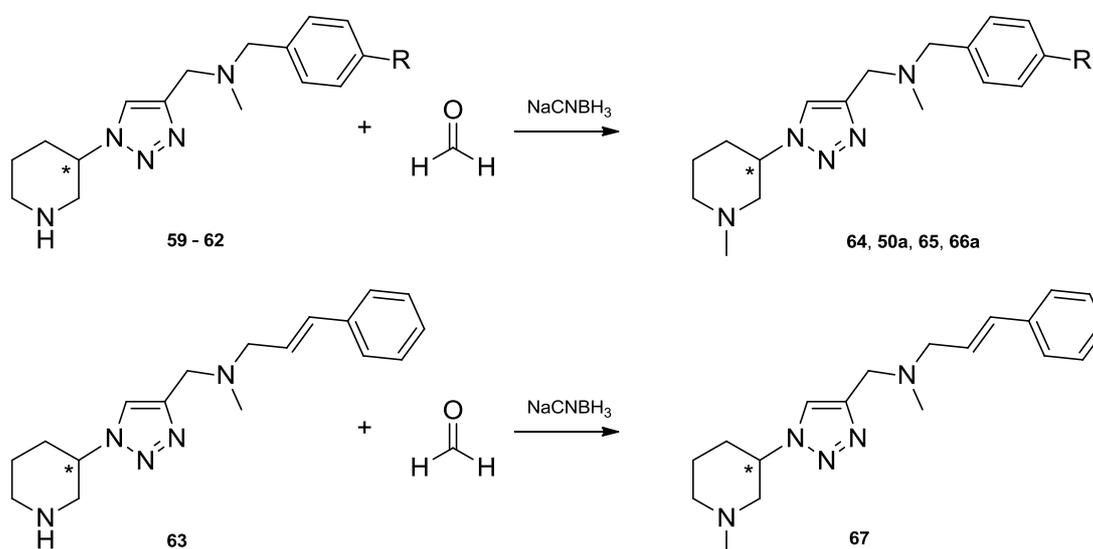


Abb. 77: Direkte reduktive *N*-Methylierung mit Formaldehyd (R = Cl (**59**, **64**), Br (**60**, **50a**), CF₃ (**61**, **65**), NO₂ (**62**, **66a**))

Tabelle 12: Übersicht über Reaktionsparameter und Ausbeuten der direkten reduktiven *N*-Methylierung

Edukte	R =	Reaktionsbedingungen	Produkt	Ausbeute
59 , Formaldehyd	Cl	NaCNBH ₃ , MeOH, AcOH, 3 h, RT	64	45 %
60 , Formaldehyd	Br	NaCNBH ₃ , MeOH, AcOH, 3 h, RT	50a	71 %
61 , Formaldehyd	CF ₃	NaCNBH ₃ , MeOH, AcOH, 3 h, RT	65	76 %
62 , Formaldehyd	NO ₂	NaCNBH ₃ , MeOH, AcOH, 3 h, RT	66a	96 %
63 , Formaldehyd		NaCNBH ₃ , MeOH, AcOH, 3 h, RT	67	44 %

Bei der Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie fiel bei der Nitroverbindung **66a** ein weiterer UV-löschender Fleck auf. Durch säulenchromatographische Aufreinigung konnte dieser isoliert und mit spektroskopischen Methoden analysiert werden.

Zunächst wurden die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der zunächst unbekanntes Verbindung **66b** und des Zielprodukts **66a** verglichen (siehe Abb. 78). Man kann erkennen, dass eine der beiden Methylgruppen, nämlich die am Piperidin-Stickstoff, im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **66b** nicht mehr vorhanden ist. Stattdessen zeigt sich ein zusätzliches Singulett mit einem Flächenintegral von 2 H bei $\delta = 3.61$ ppm, das einer Methylengruppe entsprechen könnte. Alle übrigen Signale weisen jeweils die gleiche Summe an Protonen auf, unterscheiden sich jedoch leicht hinsichtlich ihrer chemischen Verschiebungen.

3 Synthesen

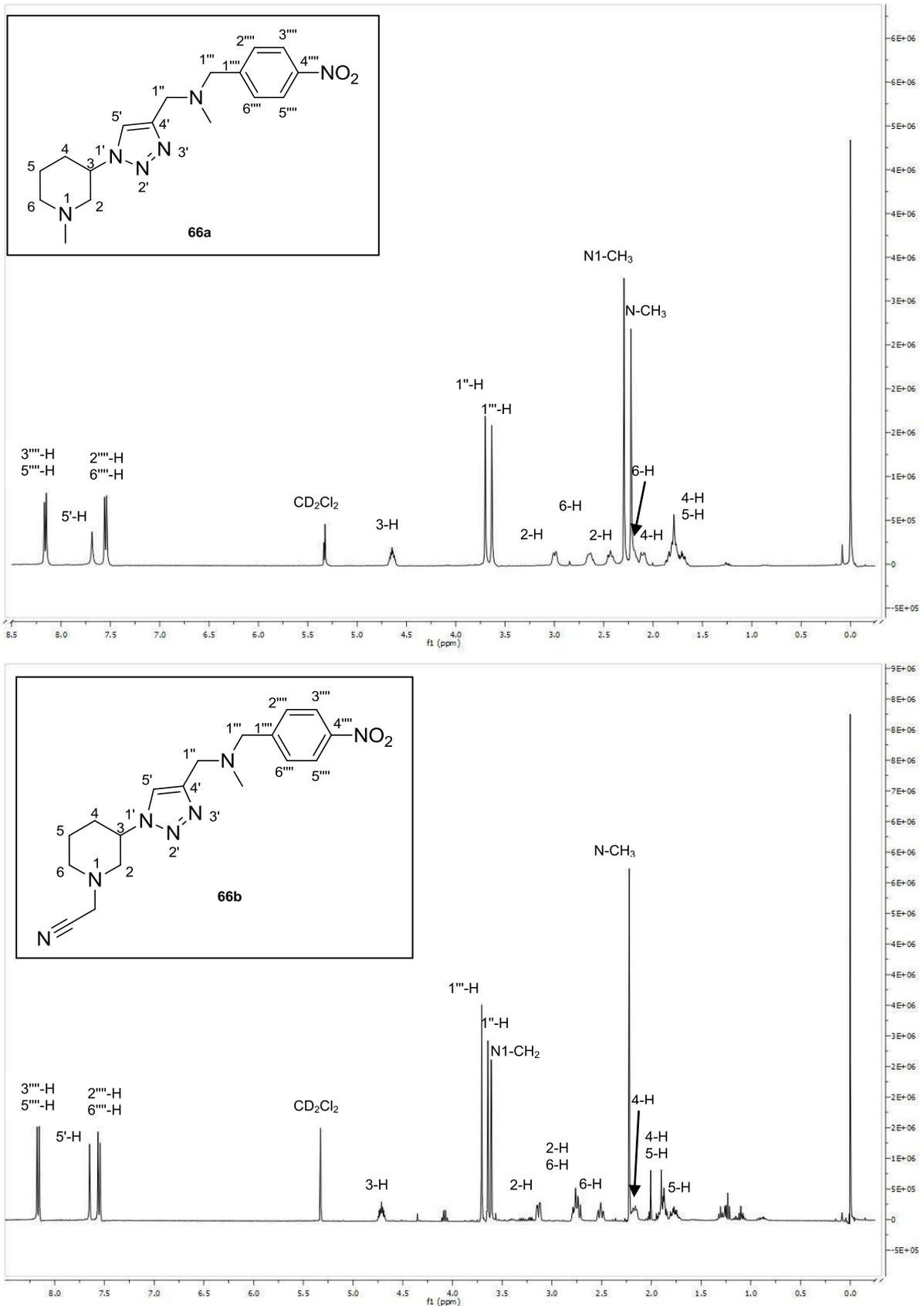


Abb. 78: ¹H-NMR-Spektren der Verbindungen **66a** (oben) und **66b** (unten) im Vergleich

Beim Vergleich der ¹³C-NMR-Spektren (nicht abgebildet) fiel besonders die unterschiedlichen chemischen Verschiebungen der Kohlenstoffe C-2 und C-6 des Piperidinrings auf. Diese

3 Synthesen

sind im ^{13}C -NMR-Spektrum von **66a** stärker tieffeldverschoben als im ^{13}C -NMR-Spektrum von **66b**, während die übrigen ^{13}C -Signale in beiden Spektren nahezu übereinstimmen. Das spricht dafür, dass es am Piperidin-Stickstoff zu einer Veränderung gekommen ist. Außerdem taucht im ^{13}C -NMR-Spektrum von **66b** ein zusätzlicher quartärer Kohlenstoff bei $\delta = 114.8$ ppm auf. Diese chemische Verschiebung ist typisch für Nitrile. Aus dem HMBC-Spektrum (nicht abgebildet) war zu ermitteln, dass dieser quartäre Kohlenstoff der zusätzlichen Methylengruppe benachbart ist. Anhand der chemischen Verschiebungen in den Kernresonanzspektren und der Ergebnisse der Massenspektrometrie ließ sich schlussfolgern, dass das Nebenprodukt am Piperidin-Stickstoff eine Cyanomethyl-Gruppe trägt. Es hatte also zusätzlich zur beabsichtigten *N*-Methylierung eine *N*-Cyanomethylierung stattgefunden, wobei die Cyano-Gruppe dem zur Reduktion eingesetzten Natriumcyanoborhydrid und die Methylengruppe dem Formaldehyd entstammt.

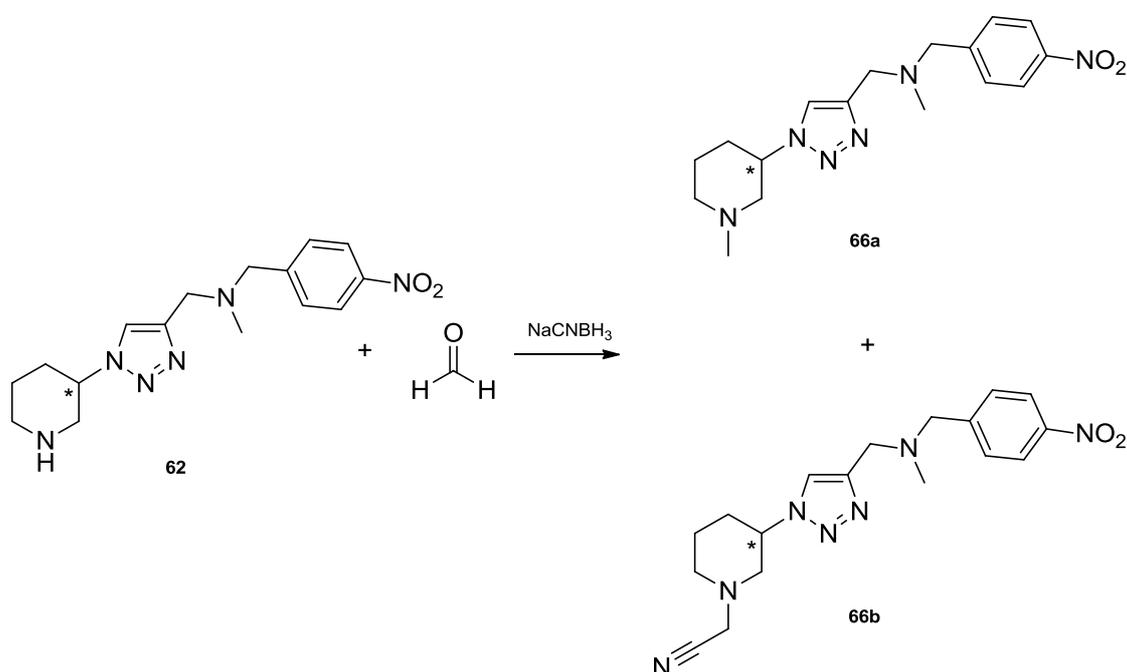


Abb. 79: Direkte reduktive *N*-Methylierung mit Formaldehyd

Das Prinzip dieser Nebenreaktion ist bereits literaturbekannt. Laut *Gidley et al.*^[98] ist die Bildung von Cyanomethyl-Nebenprodukten unter den beschriebenen Reaktionsbedingungen irreversibel, tritt aber bei Verwendung Cyanid-freier Hydridreagenzien, wie beispielsweise Natriumborhydrid, nicht auf. Die Cyanomethyl-Nebenprodukte weisen eine begrenzte Stabilität auf, da sie bei pH 7 langsam bzw. bei pH < 3 schnell zurück zum sekundären Amin hydrolysiert werden. Cyanomethylverbindungen sind gezielt durch Cyanidionen-Zusatz ohne Hydridreagenzien herstellbar, andererseits durch Zusatz von Ni^{2+} oder anderen Kationen zur Komplexbildung der Cyanidionen vermeidbar. *Gidley et al.* schlagen eine Verwendung der Cyanomethyl-Gruppe als Schutzgruppe oder weitere Modifizierung, z.B. Hydrolyse zur Carbonsäure vor.

Es ist anzunehmen, dass derartige Nebenprodukte in geringen Mengen auch bei der direkten reduktiven *N*-Methylierung der anderen Piperidin-Derivate entstanden. Diese wurden jedoch nicht isoliert und charakterisiert, da das Nebenprodukt erst bei der Synthese der Nitroverbindung auffiel.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass diese aufgrund der Boc-Schutzgruppe um zwei Schritte verlängerte Synthese selektiv zu einem der zuvor entstandenen Strukturisomere führte. Eine unerwünschte Ringverengung vom Piperidin zum Pyrrolidin konnte so vermieden werden. Die Zielverbindungen tragen nun anstelle des zentralen 1,4-disubstituierten Benzolrings einen ebenfalls aromatisches 1,4-disubstituiertes 1,2,3-Triazol. Im Vergleich zur Synthese des bekannten *h*-OSC-Inhibitors **MK2-90** (sieben Synthesestufen) konnte mit insgesamt acht Synthesestufen keine Verkürzung erreicht werden.

3.2.4 Synthese von Strukturanaloga der Leitstruktur **MK3-14** mit Alkyl-Aryl-Ether-Partialstruktur

Durch eine weitere gezielte Veränderung am Molekülgerüst der Leitstruktur **MK3-14** sollte ebenfalls eine möglichst effiziente Syntheseroute etabliert werden. Nun sollten der Piperidinring und der zentrale Aromat nicht mehr über eine C₂-Brücke, sondern über einen bioisosteren Alkyl-Aryl-Ether verbunden werden. Die Einführung der (-CH₂-O-)Gruppe an dieser Stelle des Molekülgerüsts ließ insbesondere eine Verringerung der Anzahl der Syntheseschritte erwarten.



Abb. 80: Grundkörper-Typ I und davon abgeleitete Alkyl-Aryl-Ether mit variabler Seitenkette

Der zentrale Baustein für die Synthese sollte 3-Hydroxybenzaldehyd sein. Über die Aldehyd-Funktion sollte mittels reduktiver Aminierung das tertiäre Seitenketten-Amin synthetisiert werden. Der Alkyl-Aryl-Ether sollte an der phenolischen OH-Gruppe mittels einer Mitsunobu-Reaktion^[99] aufgebaut werden.

3.2.4.1 Indirekte reduktive Aminierung

Zunächst wurde 3-Hydroxybenzaldehyd in einer indirekten reduktiven Aminierung mit Methylamin umgesetzt. Das resultierende Reaktionsprodukt **68**^[100] konnte jedoch nach beendeter Reaktion nicht mit Dichlormethan oder Ethylacetat extrahiert werden. Verbindung **68** ist sehr gut wasserlöslich und kann beispielsweise mit *n*-Butanol extrahiert werden.^[100] Dieser lässt sich jedoch aufgrund seines hohen Siedepunkts nur schwer abdestillieren.

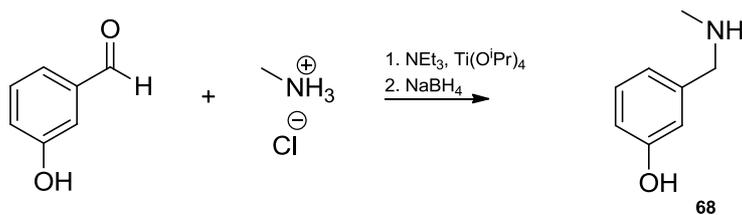


Abb. 81: Indirekte reduktive Aminierung von 3-Hydroxybenzaldehyd mit Methylamin

Angesichts der beschriebenen Schwierigkeiten bei der Aufarbeitung des Reaktionsansatzes wurde die Synthesestrategie geändert. Es sollte nun vom jeweiligen *para*-substituierten aromatischen Aldehyd ausgegangen werden, welcher im Zielmolekül als Seitenketten-Baustein dient.

4-Chlorbenzaldehyd, 4-Brombenzaldehyd, 4-(Trifluormethyl)benzaldehyd, 4-Nitrobenzaldehyd und Zimtaldehyd wurden wie in Abschnitt 3.2.2.1 beschrieben zu den sekundären Methylaminen **32**^[79], **33**^[79], **34**^[79], **35**^[80], **36**^[81] umgesetzt.

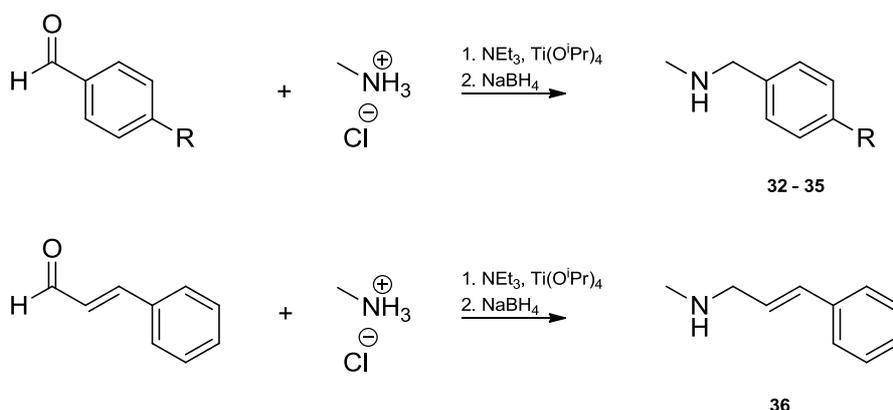


Abb. 82: Indirekte reduktive Aminierung verschiedener Aldehyde mit Methylamin (R = Cl (**32**), Br (**33**), CF₃ (**34**), NO₂ (**35**))

3.2.4.2 Direkte reduktive Alkylierung

Durch eine direkte reduktive Alkylierung mit 3-Hydroxybenzaldehyd wurden die sekundären Amine **32**, **33**, **34**, **35** und **36** zu tertiären Aminen umgesetzt. Unter Zugabe von Natriumcyanoborhydrid als Reduktionsmittel wurden die fünf sekundären Amine jeweils 18 Stunden bei Raumtemperatur umgesetzt. Die säulenchromatographische Aufreinigung lieferte die gewünschten Zwischenprodukte **69**, **70**, **71**, **72** und **73** in guten Ausbeuten.

3 Synthesen

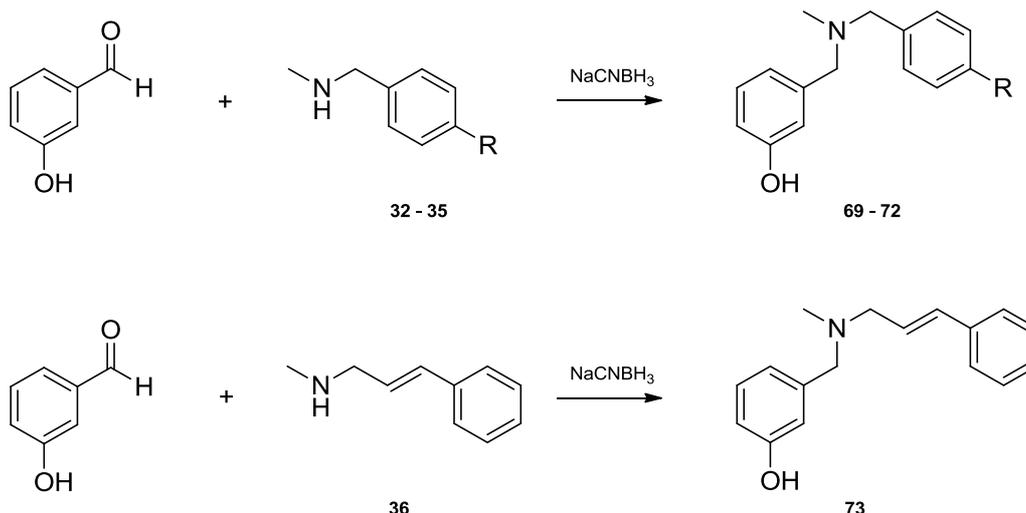


Abb. 83: Direkte reduktive Alkylierung der *N*-Methylbenzylamine **32**, **31**, **34**, **35** und des Cinnamylderivats **36** mit 3-Hydroxybenzaldehyd (R = Cl (**32**, **69**), Br (**33**, **70**), CF₃ (**34**, **71**), NO₂ (**35**, **72**))

In Tabelle 13 sind Reaktionsbedingungen und Ausbeuten aufgeführt.

Tabelle 13: Übersicht über Reaktionsparameter und Ausbeuten der direkten reduktiven Alkylierung

Edukte	R =	Reaktionsbedingungen	Produkt	Ausbeute
32 , 3-Hydroxybenzaldehyd	Cl	NaCNBH ₃ , MeOH, AcOH, 18 h, RT	69	83 %
33 , 3-Hydroxybenzaldehyd	Br	NaCNBH ₃ , MeOH, AcOH, 18 h, RT	70	79 %
34 , 3-Hydroxybenzaldehyd	CF ₃	NaCNBH ₃ , MeOH, AcOH, 18 h, RT	71	85 %
35 , 3-Hydroxybenzaldehyd	NO ₂	NaCNBH ₃ , MeOH, AcOH, 18 h, RT	72	89 %
36 , 3-Hydroxybenzaldehyd		NaCNBH ₃ , MeOH, AcOH, 18 h, RT	73	42 %

Die entstandenen Produkte beinhalten zwar eine saure sowie eine basische funktionelle Gruppe, lassen sich aber gut in organischen Lösemitteln lösen. Grund hierfür dürfte die Größe des Moleküls und die damit einhergehende gesteigerte Lipophilie sein.

3.2.4.3 Mitsunobu-Reaktion

Die Mitsunobu-Reaktion ermöglicht die Umwandlung von Alkoholen zu Estern, Ethern, Aminen und Thioethern unter Verwendung der Reagenzien Triphenylphosphin und Diethylazodicarboxylat (DEAD) oder Di-*iso*-propylazodicarboxylat (DIAD).^[99] Man kann die Mitsunobu-Reaktion als Kondensation eines Alkohols mit einem Nucleophil betrachten. Das Triphenylphosphin/DEAD bzw. DIAD-System stellt ein Redox-System dar, wobei formal das Triphenylphosphin zu Triphenylphosphinoxid oxidiert wird und DEAD bzw. DIAD zu dem entsprechenden Hydrazin-Derivat reduziert wird. Die Reaktion läuft nach einem S_N2-Mechanismus ab.

3 Synthesen

Bei dieser Reaktion können unter anderem Phenole alkyliert und damit in Alkyl-Aryl-Ether verwandelt werden. Diese Möglichkeit wurde im Rahmen dieser Arbeit genutzt, wobei als Reagenzien Triphenylphosphin und DIAD eingesetzt wurden. Die Reaktion verläuft mechanistisch in mehreren Schritten: Zunächst reagiert Triphenylphosphin mit DIAD zum zwitterionischen Intermediat (**A**). Dieses wird durch eine azide Komponente, in diesem Fall dem aliphatischen Alkohol, protoniert. Das resultierende quartäre Phosphoniumsalz (**B**) reagiert mit dem Phenol zum Hydrazinderivat (**C**) und dem Alkoxyphosphoniumsalz (**D**). Damit ist der aliphatische Alkohol für eine S_N2 -Reaktion aktiviert. Durch Rückseitenangriff des Phenolat-Ions wird die Abgangsgruppe Triphenylphosphinoxid verdrängt und man erhält das Alkylierungsprodukt (**E**).^[101]

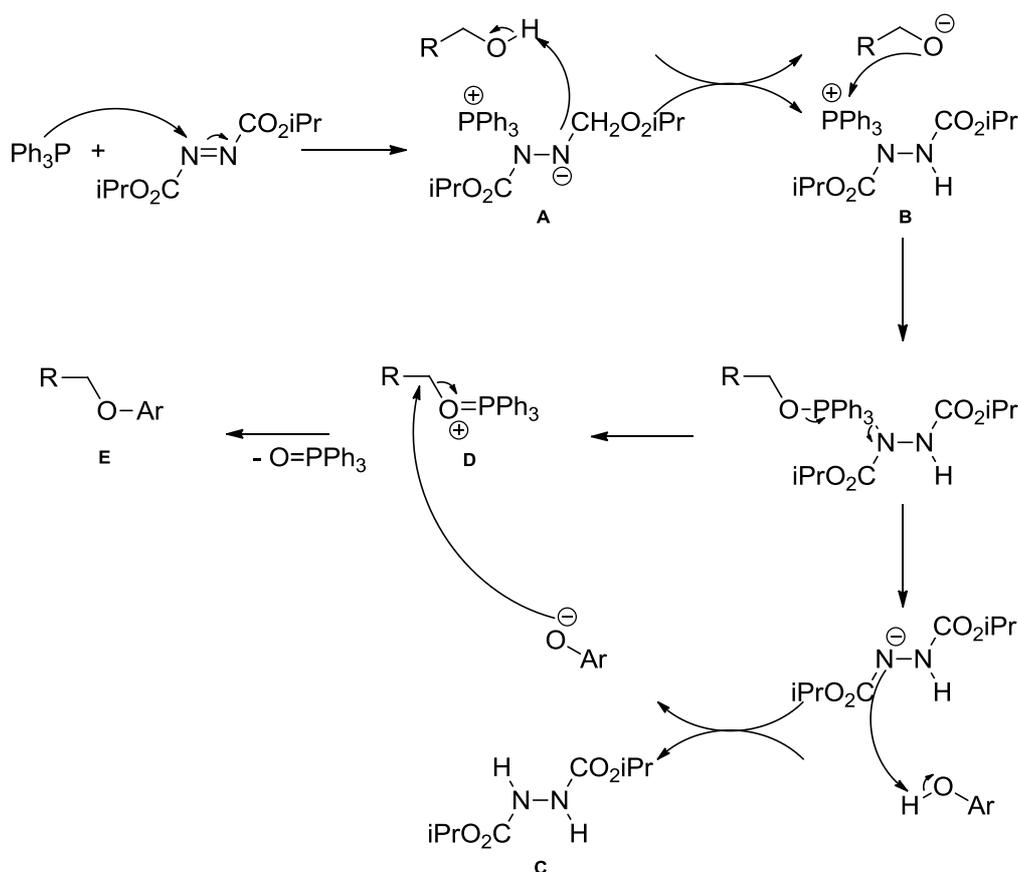


Abb. 84: Mechanismus der Mitsunobu-Reaktion zur Ethersynthese

Als Alkoholkomponente wurde (1-Methylpiperidin-2-yl)methanol eingesetzt. Als Nucleophil sollte die phenolische OH-Gruppe der Zwischenprodukte **69**, **70**, **71**, **72** und **73** reagieren. Die Reaktion fand in Gegenwart zweier tertiärer Aminogruppen statt, die ebenfalls aufgrund ihrer freien Elektronenpaare nucleophile Eigenschaften haben. Insbesondere durch den Piperidin-Stickstoff in Nachbarschaft zur Abgangsgruppe stand zu befürchten, dass es wie bereits während der Triazol-Synthesen, zu einem unerwünschten Reaktionsverlauf kommen könnte.

Bei der Reaktionskontrolle mit Dünnschichtchromatographie zeigten sich in dem Bereich, in dem das Reaktionsprodukt erwartet wurde, zwei sehr nah beieinander liegende UV-löschende Zonen. Diese konnten zunächst nur äußerst schlecht, letztendlich aber nahezu quantitativ durch Säulenchromatographie getrennt werden. Von beiden isolierten Fraktionen

3 Synthesen

wurden zunächst $^1\text{H-NMR}$ -Spektren aufgenommen, hier am Beispiel der Verbindungen **74a** und **74b** exemplarisch dargestellt.

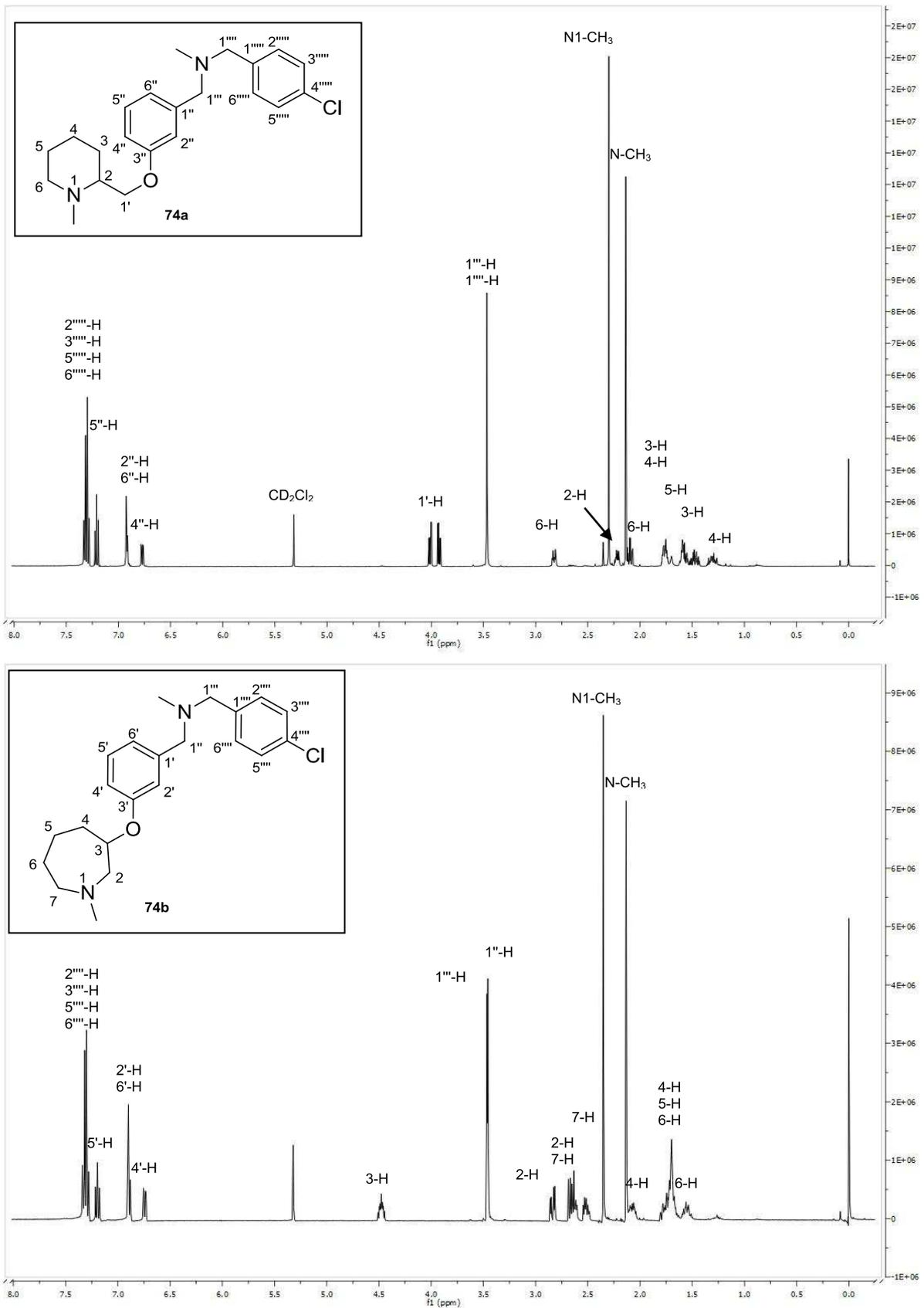


Abb. 85: $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der Verbindungen **74a** (oben) und **74b** (unten) im Vergleich

3 Synthesen

Hierbei wurde festgestellt, dass die beiden isolierten Verbindungen hinsichtlich der Summe aller Flächenintegrale der Protonen identisch waren und diese auch der im Zielmolekül erwarteten entsprach. In beiden Spektren sind die Protonen der beiden Aromaten sowie der beiden Methylene- und Methylgruppen gut zu erkennen. Hier zeigen sich aber bereits leicht unterschiedliche chemische Verschiebungen der einzelnen Signale. Bei den restlichen, den aliphatischen Protonen in der Nähe des Piperidinstickstoffs zuordbaren Signalen unterscheiden sich beide Spektren jedoch stark. Am auffälligsten sind die eher tieffeldverschobenen Protonen zwischen $\delta = 3.8$ und 4.6 ppm. Im ersten Spektrum befinden sich hier zwei Protonen, während sich im zweiten Spektrum dort nur ein Proton findet. Anhand des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums ließ sich also feststellen, dass sich die beiden Reaktionsprodukte im aliphatischen Molekülteil rund um den ursprünglichen Piperidin-Stickstoff unterscheiden mussten. Das Massenspektrum zeigte für beide Verbindungen die gleiche Masse. Die Vermutung lag nahe, dass zwei Konstitutionsisomere entstanden waren und somit eine Umlagerung während der Mitsunobu-Reaktion stattgefunden haben musste.

Mechanistisch kann dies wie folgt erklärt werden: Noch bevor das nucleophile Phenolat am Oxyphosphoniumsalz angreifen konnte, kam es zu einer intramolekularen $\text{S}_{\text{N}}\text{i}$ -Reaktion. Hierbei fungierte der Piperidin-Stickstoff als Nucleophil und es entstand ein quartäres Intermediat mit Aziridinium-Partialstruktur. Dieses konnte nun vom Phenolat an zwei verschiedenen Stellen geöffnet werden.

Eine Möglichkeit bestand an der Methylengruppe des Aziridinium-Ring. Dadurch entstanden die gewünschten 2-Aryloxymethylpiperidine.

Eine zweite Möglichkeit bestand im tertiären Kohlenstoff am Piperidin-Ring (Position 2). Hierdurch wurde der Piperidinring um ein Kohlenstoffatom zum Azepan erweitert. Das resultierende Produkt war somit ein Strukturisomer des gewünschten.

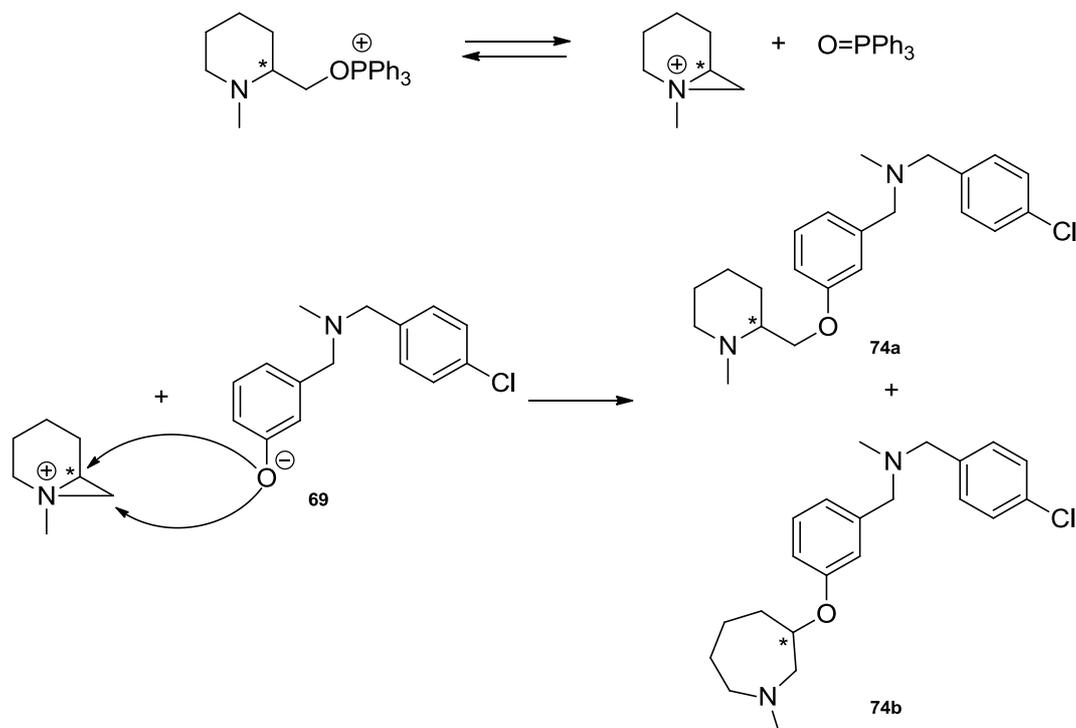


Abb. 86: Ringerweiterung im Verlauf der Mitsunobu-Reaktion (exemplarisch gezeigt an **69**)

3 Synthesen

Nun konnten auch die Signale in den beiden $^1\text{H-NMR}$ -Spektren zugeordnet werden: Das erste Spektrum gehört zum gewünschten Produkt **74a**. Die beidem tieffeldverschobenen Signale bei $\delta = 4.01$ ppm und $\delta = 3.93$ ppm entsprechen den Methylenprotonen der (-CH₂-O)-Gruppe. Das zweite Spektrum entstammt der durch Umlagerung entstandenen Verbindung **74b**. Direkt am Sauerstoff und damit tieffeldverschoben sitzt nur ein Proton, 3-H bei $\delta = 4.48$ ppm. Dieses Reaktionsverhalten trat bei allen fünf Phenolen gleichermaßen auf, so dass immer zwei isomere Reaktionsprodukte entstanden. Anhand der Ausbeuten wurde berechnet, dass 2-Aryloxymethyl-piperidin und 2-Aryloxymethyl-azepan jeweils im Verhältnis von ca. 2:3 anfielen.

Im Ergebnis konnte die Synthese der angestrebten Verbindungen in drei Schritten erreicht werden. Die Ausbeuten im letzten Schritt werden jedoch durch die beschriebene Umlagerungsreaktion und den Umstand geschmälert, dass sich die beiden isomeren Produkte säulenchromatographisch nur schwer trennen ließen. Tabelle 14 fasst die Reaktionsparameter und Produkte zusammen.

Tabelle 14: Übersicht über Reaktionsparameter und Ausbeuten der Mitsunobu-Reaktion

Edukte	R =	Reaktionsbedingungen	Produkte	Ausbeute
69 , (1-Methylpiperidin-2-yl)methanol	Cl	PPh ₃ , DIAD, THF, 18 h, RT	74a 74b	24 % 35 %
70 , (1-Methylpiperidin-2-yl)methanol	Br	PPh ₃ , DIAD, THF, 18 h, RT	75a 75b	28 % 39 %
71 , (1-Methylpiperidin-2-yl)methanol	CF ₃	PPh ₃ , DIAD, THF, 18 h, RT	76a 76b	25 % 41 %
72 , (1-Methylpiperidin-2-yl)methanol	NO ₂	PPh ₃ , DIAD, THF, 18 h, RT	77a 77b	18 % 34 %
73 , (1-Methylpiperidin-2-yl)methanol		PPh ₃ , DIAD, THF, 18 h, RT	78a 78b	16 % 25 %

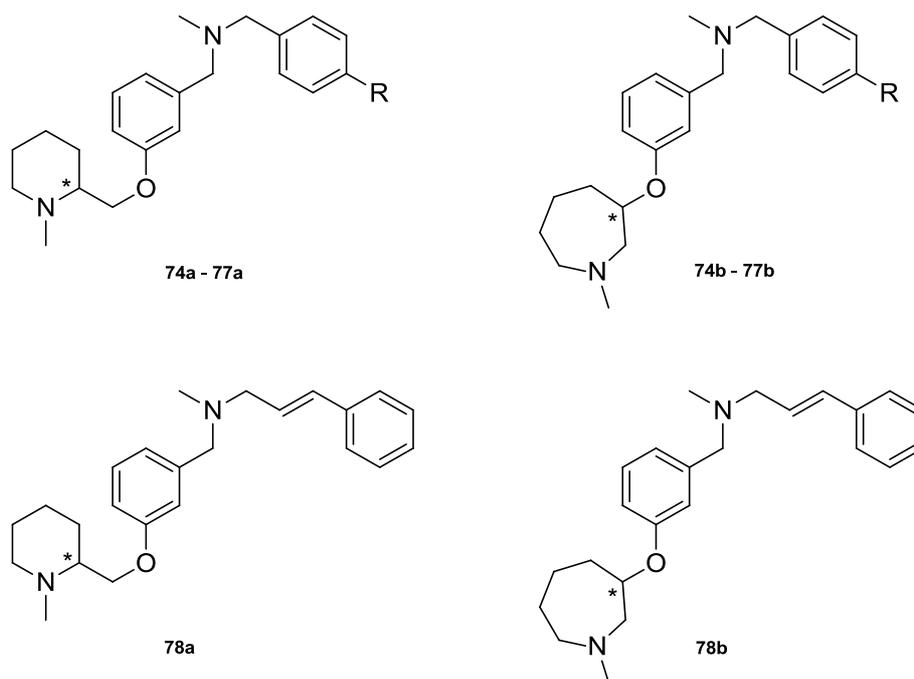


Abb. 87: Reaktionsprodukte der Mitsunobu-Reaktion (R = Cl (**74a**, **74b**), Br (**75a**, **75b**), CF₃ (**76a**, **76b**), NO₂ (**77a**, **77b**))

Die Zielmoleküle fallen als Racemate an, da sich sowohl im Piperidin-Ring (Position 2) als auch im Azepan-Ring (Position 3) ein chirales Kohlenstoffatom befindet.

3.2.4.4 Mitsunobu Reaktion mit einem *N*-Boc-Piperidin

Um die unerwünschte Umlagerung im letzten Syntheseschritt zu vermeiden, wurde statt des (1-Methylpiperidin-2-yl)methanol der entsprechende am Stickstoff Boc-geschützte Aminoalkohol **79** eingesetzt. Dieser wurde zunächst aus Piperidin-2-yl-methanol nach Literaturvorschrift^[102] hergestellt. Dadurch ist der Stickstoff temporär als Carbamat gebunden und sollte während der Ethersynthese nicht als Nucleophil reagieren. Nach erfolgter Mitsunobu-Reaktion sollte dann die Schutzgruppe abgespalten und der Piperidin-Stickstoff mit Formaldehyd und Natriumcyanoborhydrid als Reduktionsmittel methyliert werden. Dieser Syntheseversuch wurde zunächst mit dem Phenol-Derivat **69** durchgeführt.

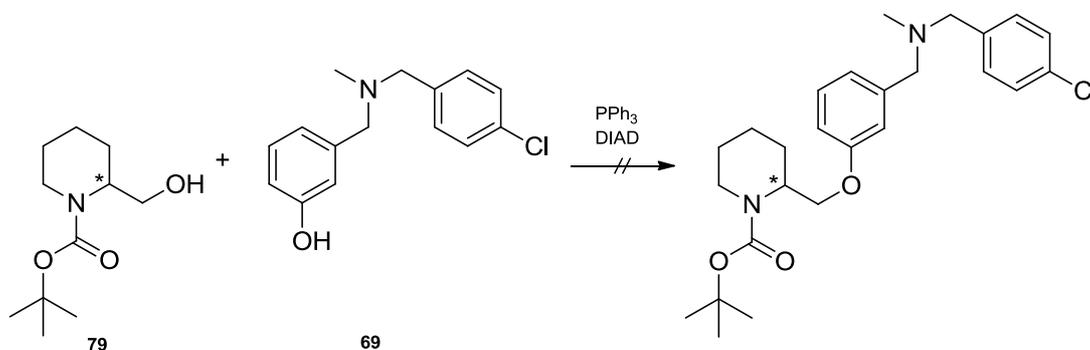


Abb. 88: Syntheseversuch mit *N*-Boc-[2-(hydroxymethyl)]piperidin (**79**)

3 Synthesen

Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Aufreinigung konnte jedoch nicht das gewünschte Produkt isoliert werden. Stattdessen wurde eine Verbindung gewonnen, von der folgendes $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum erhalten wurde:

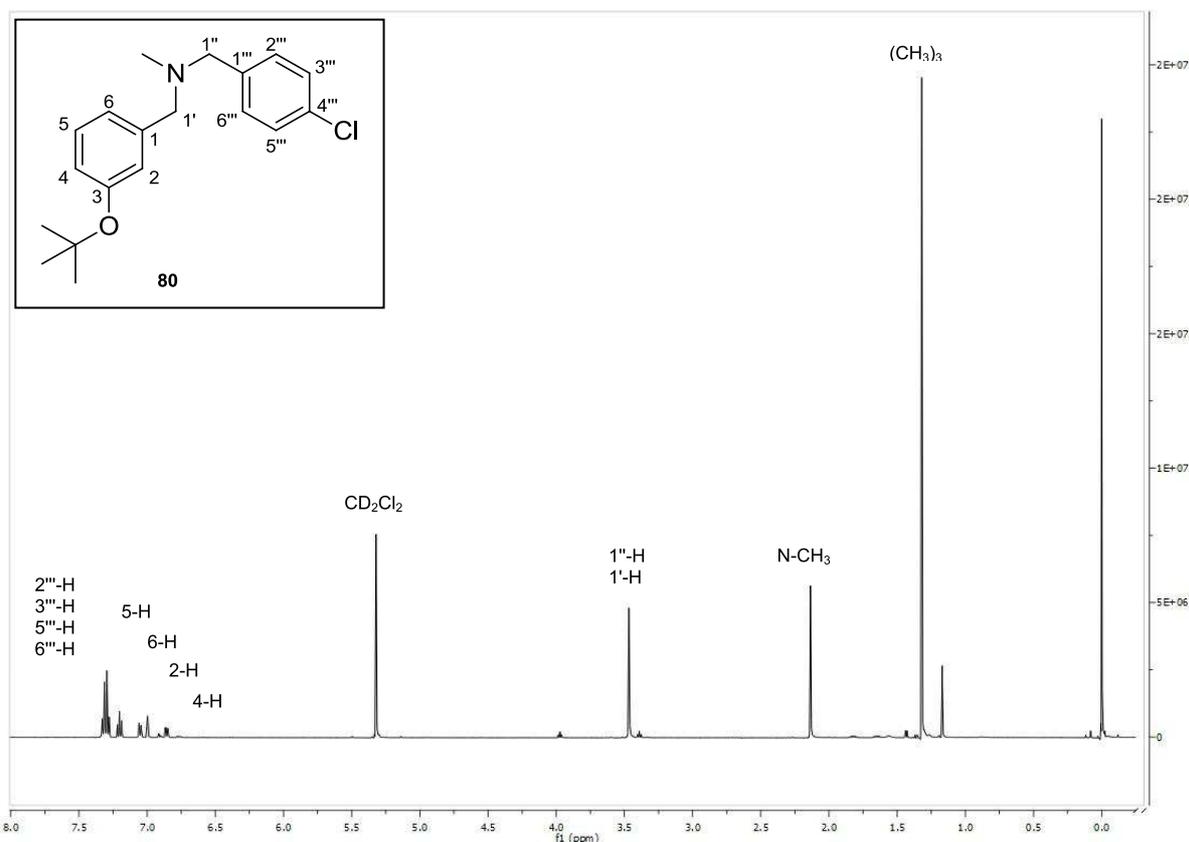


Abb. 89: Ausschnitt aus dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **80**

Darauf sind sowohl die Multipletts der beiden Aromaten (8 Protonen) als auch das Singulett der Methylgruppe bei $\delta = 2.13$ ppm und die zu einem Singulett zusammenfallenden Signale der beiden Methylengruppen bei $\delta = 3.47$ ppm aus dem Edukt **69** zu erkennen. Bei $\delta = 1.32$ ppm befindet sich außerdem ein Singulett mit Flächenintegral 9 H, welches einer *tert*-Butyl-Gruppe entspricht. Sämtliche aliphatische Protonen, die für den Piperidin-Teil des Moleküls zu erwarten gewesen wären, fehlen vollständig.

Um die entstandene Substanz genauer zu analysieren, wurden Massenspektren aufgenommen. Durch Elektronenstoß-Ionisation (EI) wurde ein Molekülpeak von 320 erhalten. Die gewünschte Zielverbindung besitzt jedoch eine Molmasse von 459 g/mol. Aus den Ergebnissen der spektroskopischen Analytik konnte demnach gefolgert werden, dass nicht die geplante Mitsunobu-Reaktion abgelaufen war, sondern offenbar der *tert*-Butyl-Rest aus der Boc-Schutzgruppe auf das Edukt **69** übertragen wurde. Da noch acht aromatische H-Atome im Produkt zu finden sind, muss die *tert*-Butyl-Gruppe an das Sauerstoffatom gebunden sein. Die Ausbeute des Aryl-*tert*-Butylethers **80** betrug 29 %.

3 Synthesen

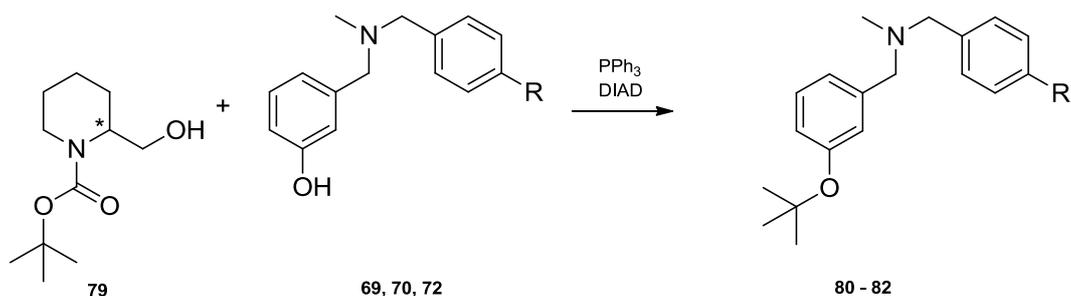


Abb. 90: Unerwarteter Reaktionsverlauf der Mitsunobu-Reaktion mit **79** (R = Cl (**69**, **80**), Br (**70**, **81**), NO₂ (**72**, **82**))

Die Reaktion wurde in der gleichen Art und Weise mit den Phenolen **70** und **72** durchgeführt, wobei ebenfalls die analogen Aryl-*tert*-Butylether **81** und **82** entstanden. Reaktionsparameter und Ausbeuten sind in Tabelle 15 zusammengefasst.

Tabelle 15: Übersicht über Reaktionsparameter und Ausbeuten der Mitsunobu-Reaktion

Edukte	R =	Reaktionsbedingungen	Produkt	Ausbeute
69, 79	Cl	PPh ₃ , DIAD, THF, 18 h, RT	80	29 %
70, 79	Br	PPh ₃ , DIAD, THF, 18 h, RT	81	29 %
72, 79	NO ₂	PPh ₃ , DIAD, THF, 18 h, RT	82	28 %

Um nähere Erkenntnisse über diese unerwartete Reaktion zu gewinnen, wurde zunächst ein Kontrollexperiment durchgeführt. Es sollte damit ausgeschlossen werden, dass *tert*-Butanol, welches als Verunreinigung oder Zersetzungsprodukt aus dem *N*-Boc-piperidin in der Lösung hätte vorhanden sein können, als Quelle der *tert*-Butyl-Gruppe diene. **69** wurde mit *tert*-Butanol und den Mitsunobu-Reagenzien (DIAD, Triphenylphosphin) versetzt und unter denselben Bedingungen über Nacht gerührt. Es konnten jedoch nicht einmal Spuren des Produkts **80** detektiert werden. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit der bekannten Reaktionsträgheit von tertiären Alkoholen bei Mitsunobu-Reaktionen.^[103, 104] Folglich entstammte die *tert*-Butyl-Gruppe bei den obigen Reaktionen dem *N*-Boc-Piperidin-2-yl-methanol (**79**).

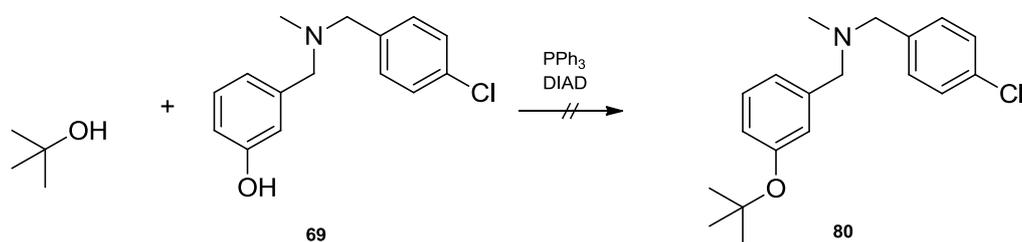


Abb. 91: Kontrollexperiment mit *tert*-Butanol

Als nächstes galt es herauszufinden, ob auch andere *N*-Boc-Aminoalkohole unter denselben Bedingungen dieses Reaktionsverhalten zeigen und ebenfalls aromatische *tert*-Butylether erhalten werden. Dazu wurde das Edukt **69** mit sechs weiteren, der Verbindung **79** ähnlichen *N*-Boc-Aminoalkoholen umgesetzt. Darunter befanden sich das um einen Ring-Kohlenstoff verkleinerte Pyrrolidin-Derivat **83**, die offenkettigen Verbindungen **84**, **85** und **86**, das seitenkettenhomologe Piperidin-Derivat **87** sowie das Piperidin-Derivat **51**, bei dem die

3 Synthesen

Hydroxygruppe direkt am Piperidinring gebunden ist und damit eine möglicherweise andere Reaktivität zu erwarten ist.

Bei allen sechs Reaktionen entstanden die klassischen Mitsunobu-Produkte, in keinem Reaktionsansatz konnte der Aryl-*tert*-Butylether **80** detektiert werden.

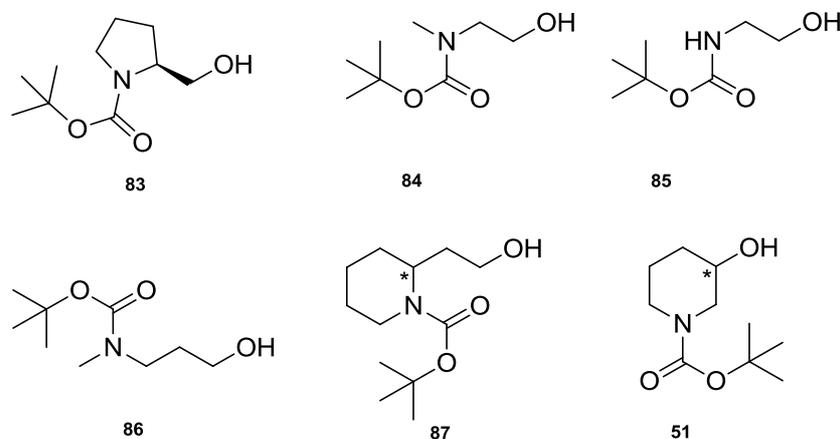


Abb. 92: Verwendete *N*-Boc-Aminoalkohole

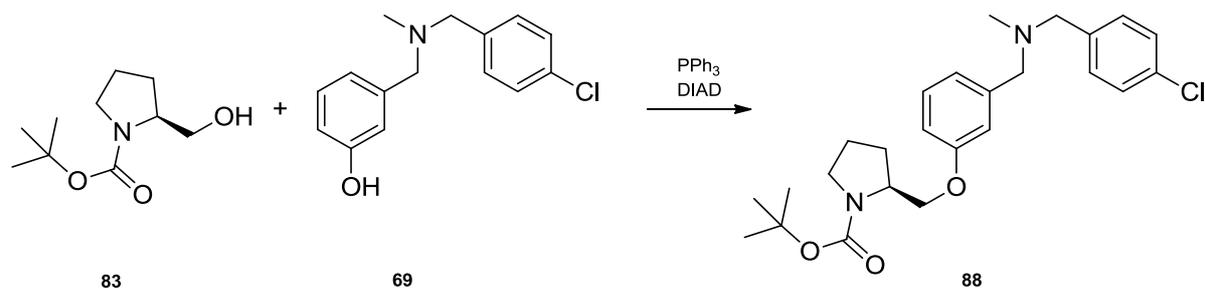


Abb. 93: Mitsunobu-Reaktion von **69** mit verschiedenen *N*-Boc-Aminoalkoholen (exemplarisch gezeigt an **83**)

Tabelle 16: Übersicht über Reaktionsparameter und Ausbeuten der Mitsunobu-Reaktion

Edukte	Reaktionsbedingungen	Produkt	Ausbeute
69, 83	PPh ₃ , DIAD, THF, 18 h, RT	88	39 %
69, 84	PPh ₃ , DIAD, THF, 18 h, RT	89	73 %
69, 85	PPh ₃ , DIAD, THF, 18 h, RT	90	73 %
69, 86	PPh ₃ , DIAD, THF, 18 h, RT	91	66 %
69, 87	PPh ₃ , DIAD, THF, 18 h, RT	92	78 %
69, 51	PPh ₃ , DIAD, THF, 18 h, RT	93	37 %

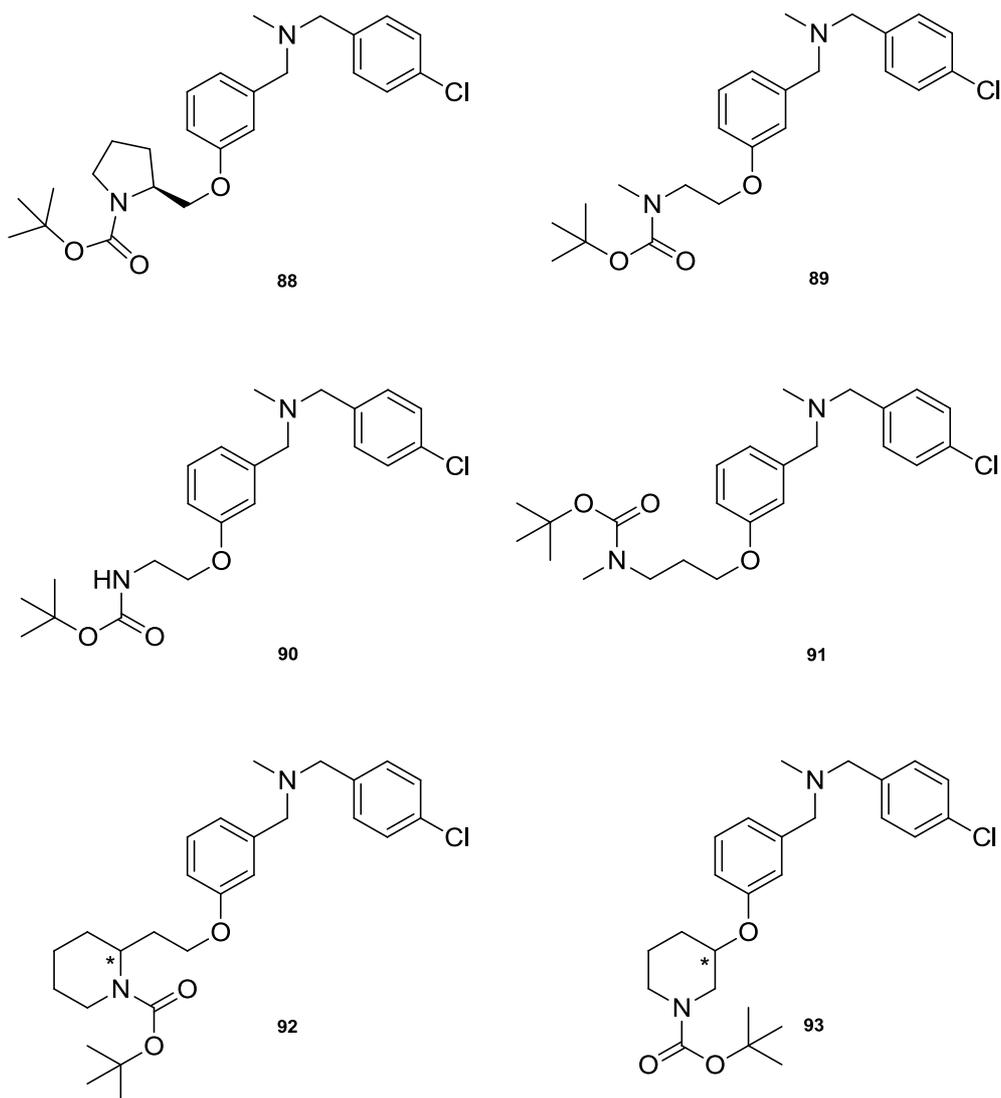


Abb. 94: Reaktionsprodukte der Mitsunobu-Reaktion

In einer zweiten Versuchsreihe sollte ermittelt werden, ob auch andere Phenole durch **79** *tert*-butyliert werden können. Dafür wurden 2-Naphthol, Vanillin und Ethyl-4-hydroxybenzoat unter identischen Reaktionsbedingungen mit **79** umgesetzt. Hiermit konnte zusätzlich ausprobiert werden, welche Rolle zusätzliche funktionelle Gruppen, hier aromatische Aldehyde und Carbonsäureester, für die Reaktion spielen. Es resultierten die Aryl-*tert*-Butylether **94**^[105], **95**^[106] und **96** in 20 - 30 % Ausbeute.

3 Synthesen

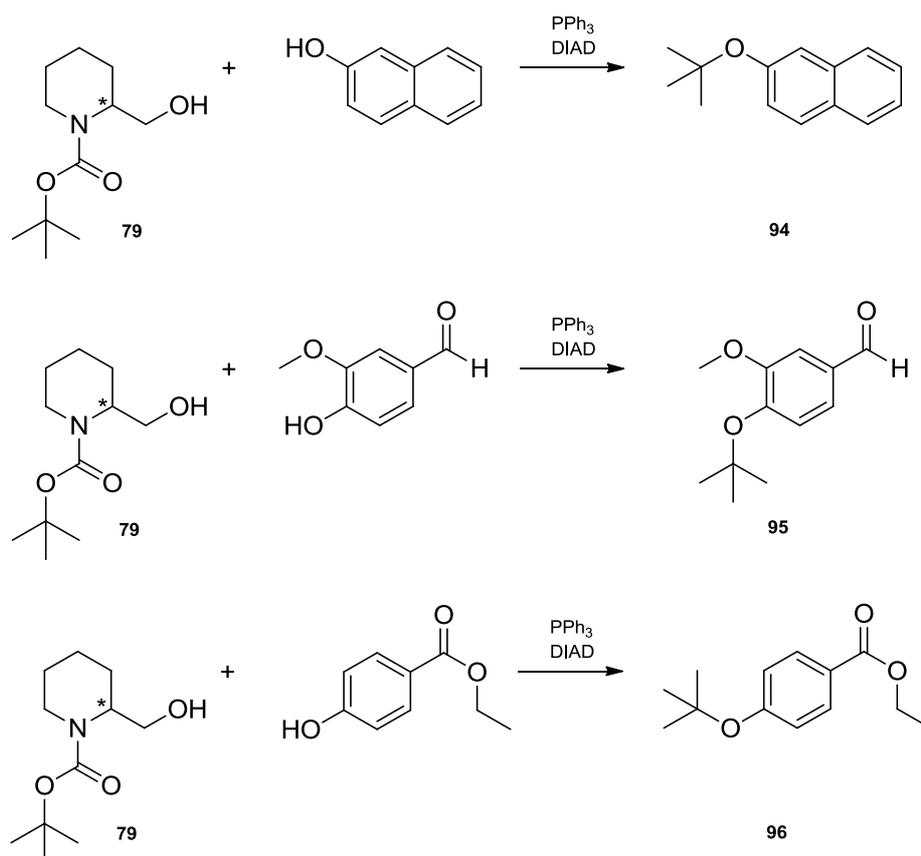


Abb. 95: Mitsunobu-Reaktion von **79** mit verschiedenen Phenolen

Tabelle 17: Übersicht über Reaktionsparameter und Ausbeuten der Mitsunobu-Reaktion

Edukte	Reaktionsbedingungen	Produkt	Ausbeute
79 , 2-Naphthol	PPh ₃ , DIAD, THF, 18 h, RT	94	30 %
79 , Vanillin	PPh ₃ , DIAD, THF, 18 h, RT	95	21 %
79 , Ethyl-4-hydroxybenzoat	PPh ₃ , DIAD, THF, 18 h, RT	96	21 %

Die Reaktion von Phenolen mit *N*-Boc-Piperidin-2-yl-methanol (**79**) und Triphenylphosphin/DIAD ist offensichtlich ein neues Verfahren zur Synthese von Aryl-*tert*-Butylethern. Diese Reaktion ist hoch spezifisch bezüglich des Boc-Aminoalkohols **79**, da nur diese eine Verbindung die beschriebene *tert*-Butylierungsreaktion eingeht.

Hinsichtlich des Reaktionsmechanismus ist folgender Ablauf denkbar: Zunächst wird die aliphatische Hydroxygruppe in Form eines Oxyphosphonium-Intermediats aktiviert, was mit der Entstehung eines Phenolats einhergeht und dem ersten Schritt einer klassischen Mitsunobu-Reaktion entspricht. Als nächstes findet ein nucleophiler Angriff des Carbonyl-Sauerstoffs am Methylen-Kohlenstoff der aktivierten Seitenkette statt. Dadurch zerfällt das Molekül in Triphenylphosphinoxid, das cyclische Carbamat **97** und ein *tert*-Butyl-Kation. Letzteres reagiert nun mit dem Phenolat zum Aryl-*tert*-Butylether. Der beschriebene Nachbargruppeneffekt^[107] ist offensichtlich extrem abhängig von der Struktur von **79**, da weder homologe noch offenkettige Analoga vergleichbar reagieren.

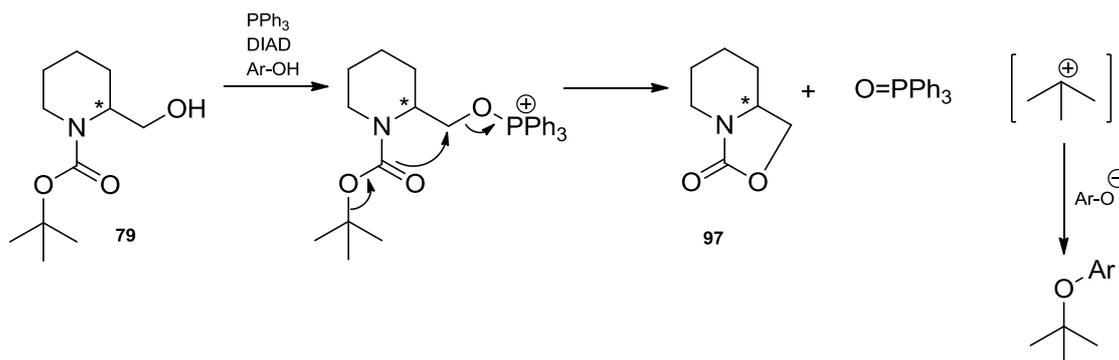
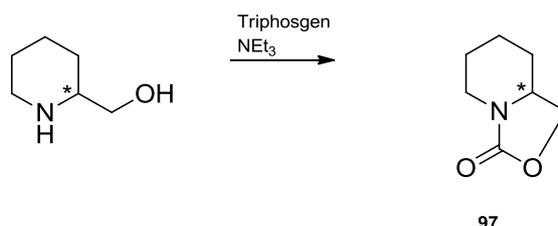


Abb. 96: Postulierter Reaktionsmechanismus

Um diese Hypothese zu stützen sollte versucht werden, das postulierte cyclische Carbamat im Reaktionsansatz mittels GC-MS nachzuweisen. Um die Retentionszeit mit zugehörigem Massenspektrum im Chromatogramm eindeutig zuzuordnen zu können, wurde das cyclische Carbamat zunächst als Referenzsubstanz synthetisiert.

2-Aminoalkohole können mit Bis(trichlormethyl)carbonat („Triphosgen“) in wässriger Natriumcarbonatlösung zu Oxazolidin-2-onen cyclisiert werden.^[108, 109] Piperidin-2-yl-methanol wurde in Anlehnung an diese Methode in wasserfreiem Dichlormethan unter Triethylamin-Zusatz zum cyclischen Carbamat **97** umgesetzt. Triphosgen wird hier als synthetisches Äquivalent von Phosgen eingesetzt. Es bietet gegenüber dem toxischen Phosgengas mehrere Vorteile: Als thermisch weitgehend stabiler Feststoff kann es sicher transportiert, gelagert und angewendet werden. Zudem lässt es sich exakt abwiegen und dosieren und ist in gängigen organischen Lösemitteln löslich.^[108]

Nach der säulenchromatographischen Aufreinigung wurde das Lösemittel anschließend nicht vollständig entfernt, da das Produkt **97** zur Polymerisation neigt.^[110]

Abb. 97: Synthese von **97** als Referenzsubstanz

Die Referenzsubstanz und eine Probe aus dem eingangs beschriebenen Reaktionsansatz wurden im GC-MS vermessen und die Chromatogramme und Massenspektren miteinander verglichen. Die Referenzsubstanz erscheint im Chromatogramm nach einer Retentionszeit von $t_R = 5.7$ Minuten. Im zugehörigen Massenspektrum ist deutlich das der Molekülmasse entsprechende Signal von 141 g/mol zu erkennen (siehe Abb. 98). Im Chromatogramm des Reaktionsansatzes ist ein Signal bei derselben Retentionszeit vorhanden. Das zugehörige Massenspektrum ist mit dem der Referenzsubstanz identisch. Alle weiteren Signale des Chromatogramms können eindeutig den anderen Reaktionskomponenten zugeordnet werden (siehe Abb. 99).

3 Synthesen

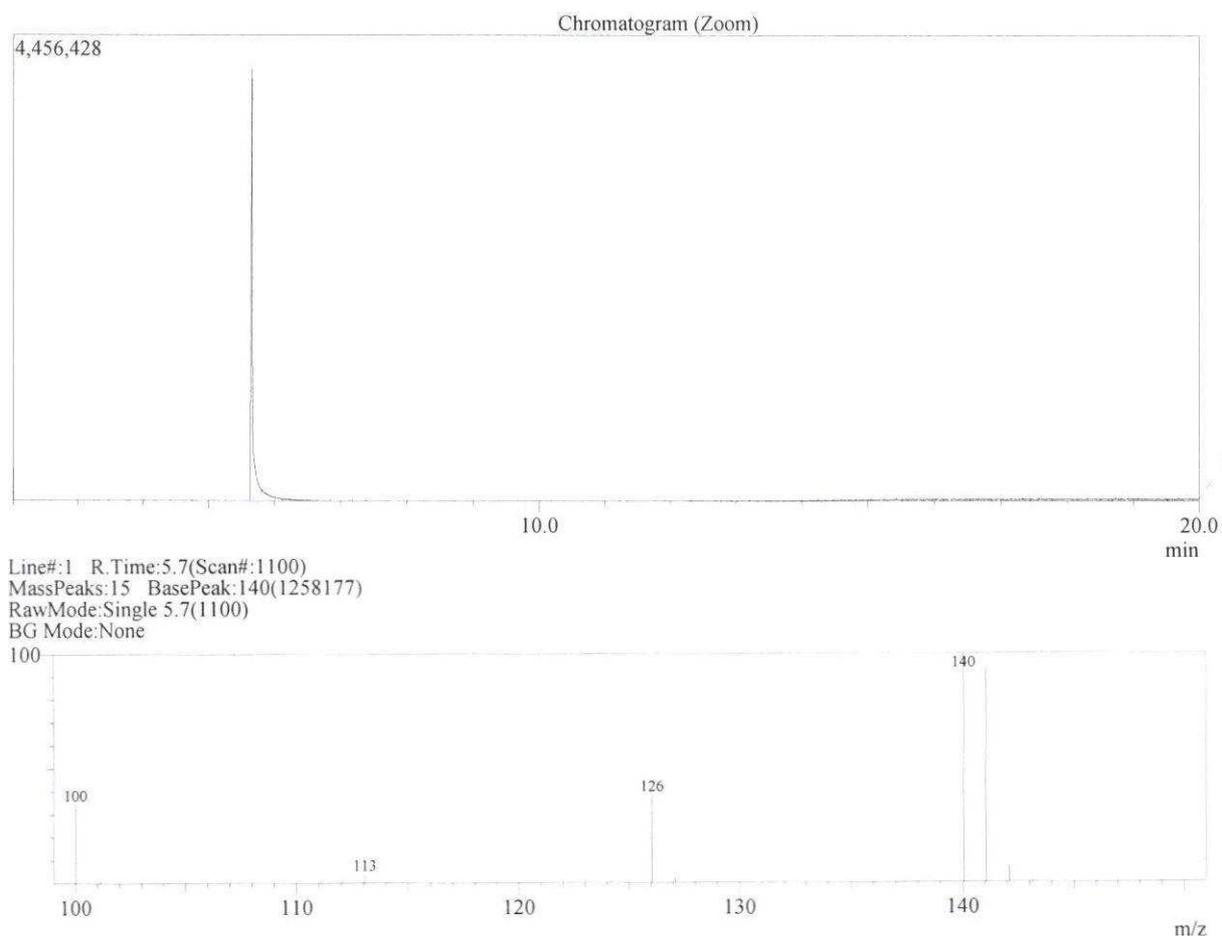


Abb. 98: Ausschnitt aus dem Gaschromatogramm von **97** (oben) und Massenspektrum des Signals bei $t_R = 5.7$ min (unten)

3 Synthesen

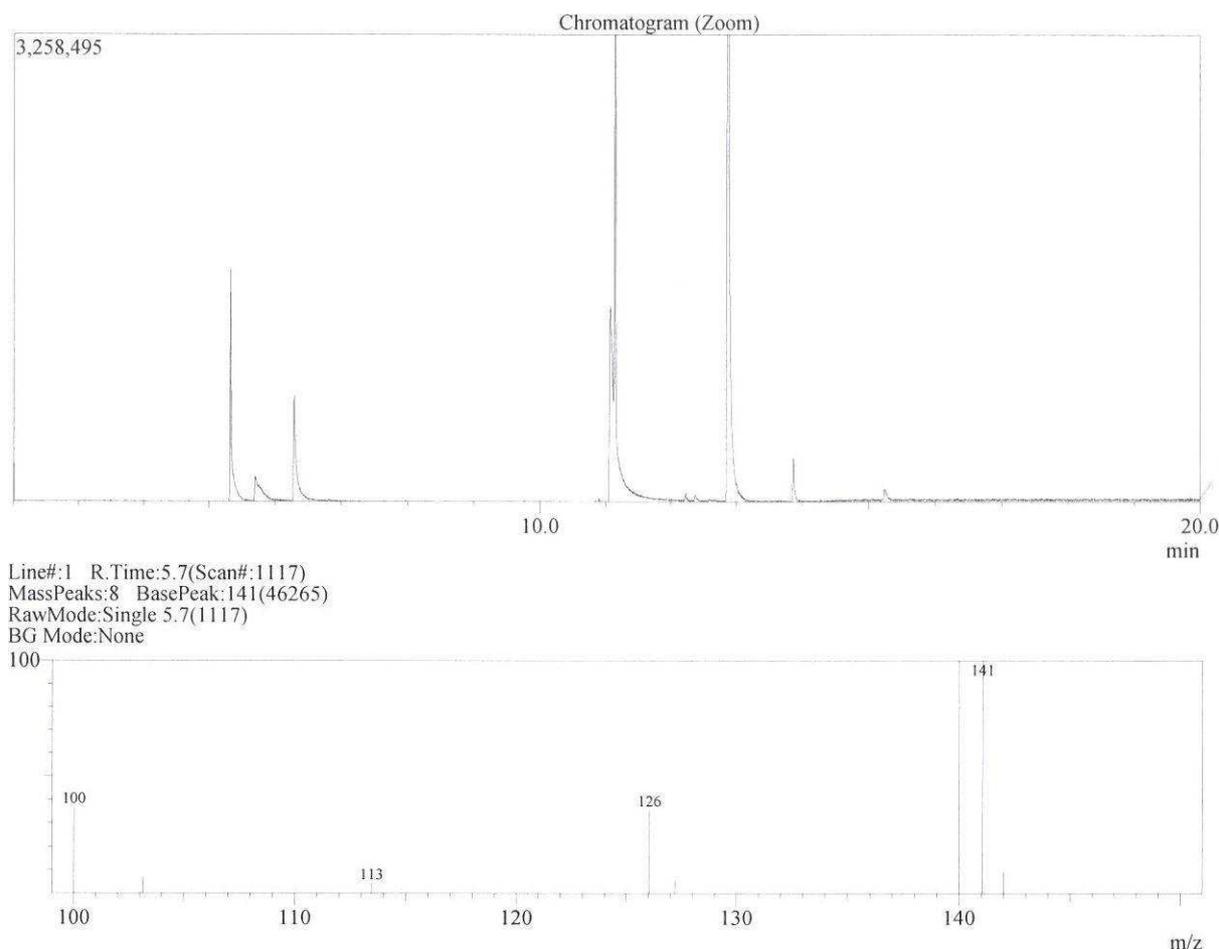


Abb. 99: Ausschnitt aus dem Gaschromatogramm des Reaktionsansatzes (oben) und Massenspektrum des Signals bei $t_R = 5.7$ min (unten)

Zuordnung der Signale: Zum Hydrazinderivat reduziertes DIAD ($t_R = 5.3$ min), Rest des Edukts **79** ($t_R = 6.3$ min), Rest des Edukts **69** ($t_R = 11.1$ min), Produkt **78** ($t_R = 11.2$ min), Triphenylphosphinoxid ($t_R = 12.9$ min)

Schließlich sollte noch eine Verbesserung der Ausbeute erzielt werden. Da diese bei allen Beispielen in einer Größenordnung von ca. 20 – 30 % lag, wurde zunächst die Anzahl der Reaktionsäquivalente des Butylierungsreagenzes und der Mitsunobu-Reagenzien auf je drei Äquivalente erhöht. Dies führte jedoch zu keiner Veränderung der Ausbeute. Da das intermediär auftretende *tert*-Butyl-Kation zum unreaktiven *tert*-Butanol oder zu flüchtigem Isobuten weiterreagieren könnte, sollte versucht werden, durch Arbeiten in möglichst hohen Konzentrationen eine höhere Ausbeute zu erzielen. Die Edukte und Reagenzien wurden nun wieder im 1:1:1:1-Verhältnis eingesetzt und mit möglichst wenig trockenem THF bzw. in einer Schmelze auf dem Ölbad (ca. 80 °C) oder unter Mikrowellenbedingungen (zehn Minuten bei ca. 80 °C, 100 Watt, 5 bar) umgesetzt. Während durch Verringerung der Lösemittelmenge keine Verbesserung der Ausbeute eintrat, konnte nach Aufarbeitung der Schmelzen kein Produkt isoliert werden.

Zuletzt sollte ein Optimierungsversuch unter Wechsel des Lösemittels durchgeführt werden. Der Gedanke lag nahe, die Reaktivität des kurzlebigen *tert*-Butylkations zu erhalten und Isobuten als Lösemittel einzusetzen. Falls die positive Ladung des *tert*-Butyl-Kations durch Reaktion mit dem Lösemittel verloren ginge, so würde daraus in diesem Fall wiederum ein *tert*-Butyl-Kation entstehen. Isobuten ist bei Raumtemperatur gasförmig und kondensiert bei -6 °C. Es wurden die Edukte **69** und **79** mit Triphenylphosphin im ausgeheizten

Schlenk Kolben vorgelegt und dieser auf $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt. Dann wurde das Gas einkondensiert und DIAD zugetropft. Die Mischung wurde langsam auf $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt und über Nacht gerührt. Es konnte kein Reaktionsprodukt gewonnen werden. Bei der Durchführung des Experiments fiel bereits die unvollständige Löslichkeit der Feststoffe in Isobuten auf. Darüber hinaus könnte auch die niedrige Reaktionstemperatur eine Umsetzung der Edukte behindert haben. Die Versuche zur Optimierung der Ausbeute wurden nicht weiter verfolgt.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass ein neues Verfahren zur Synthese von Aryl-*tert*-Butylethern entwickelt wurde. Die Ausbeuten sind jedoch nur mäßig und daher für eine Routineanwendung, beispielsweise in der Schutzgruppenchemie, nicht attraktiv. Das Verfahren bietet dennoch den Vorteil, dass es unter neutralen Bedingungen abläuft. Alle bisherigen Methoden zur Synthese von Aryl-*tert*-Butylethern werden unter basischen^[105, 111, 112] oder sauren^[113, 114] Bedingungen durchgeführt. Das im Rahmen dieser Arbeit entwickelte Verfahren kann demnach als Alternative gewählt werden, wenn in Gegenwart von anderen sehr säureempfindlichen funktionellen Gruppen gearbeitet werden soll.

3.2.4.5 Abspaltung der Boc-Schutzgruppe

Um aus den Reaktionsprodukten der klassischen Mitsunobu-Reaktion weitere Testsubstanzen und damit potentielle OSC-Inhibitoren zu gewinnen, wurden diese wie folgt weiter umgesetzt:

Zuerst wurde die Boc-Schutzgruppe mit Trifluoressigsäure entfernt. Das jeweilige Boc-geschützte Amin wurde in möglichst wenig Dichlormethan gelöst und mit dem gleichen Volumen an Trifluoressigsäure versetzt. Nach einer Stunde Reaktionszeit konnten die freien sekundären Amine **98**, **99**, **102**, **102** und **103** sowie das primäre Amin **100** durch basische Aufarbeitung in sehr guten Ausbeuten gewonnen werden. Eine weitere Aufreinigung war nicht notwendig.

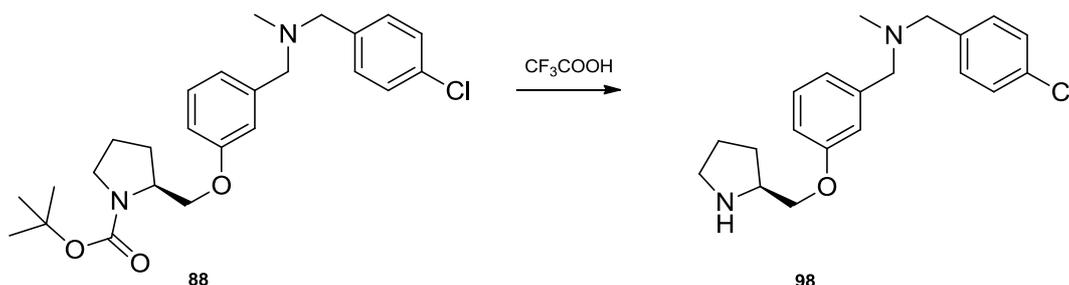
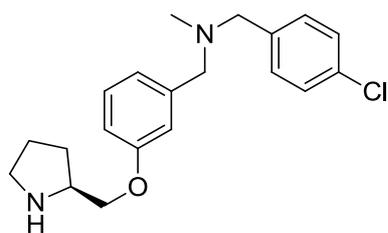


Abb. 100: Entschützung mit Trifluoressigsäure (exemplarisch gezeigt an **88**)

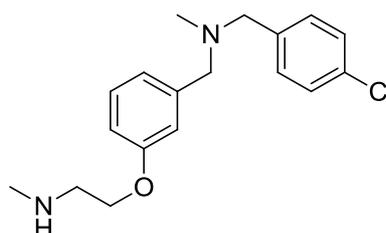
3 Synthesen

Tabelle 18: Übersicht über Reaktionsparameter und Ausbeuten der Schutzgruppen-Abspaltung

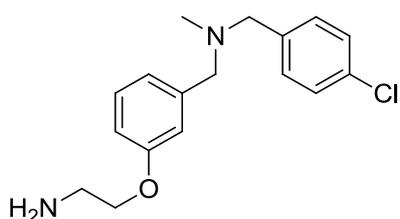
Edukte	Reaktionsbedingungen	Produkt	Ausbeute
88	CF ₃ COOH, CH ₂ Cl ₂ , 1 h, RT	98	93 %
89	CF ₃ COOH, CH ₂ Cl ₂ , 1 h, RT	99	78 %
90	CF ₃ COOH, CH ₂ Cl ₂ , 1 h, RT	100	89 %
91	CF ₃ COOH, CH ₂ Cl ₂ , 1 h, RT	101	91 %
92	CF ₃ COOH, CH ₂ Cl ₂ , 1 h, RT	102	95 %
93	CF ₃ COOH, CH ₂ Cl ₂ , 1 h, RT	103	93 %



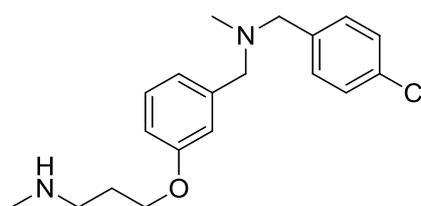
98



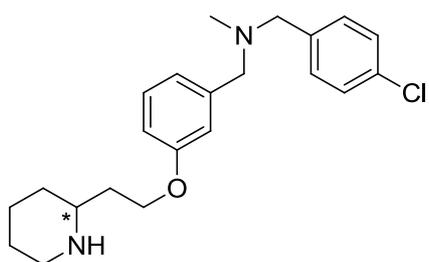
99



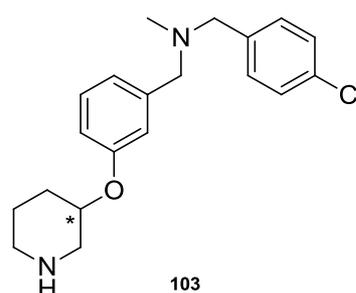
100



101



102



103

Abb. 101: Reaktionsprodukte der Schutzgruppen-Abspaltung

3.2.4.6 Indirekte reduktive N-Methylierung

Die sekundären Amine wurden mit Formaldehyd reduktiv N-methyliert, wobei wiederum, wie in Abschnitt 3.2.3.7 beschrieben, cyanomethylierte Nebenprodukte beobachtet wurden. Das primäre Amin **100** wurde nicht weiter umgesetzt.

3 Synthesen

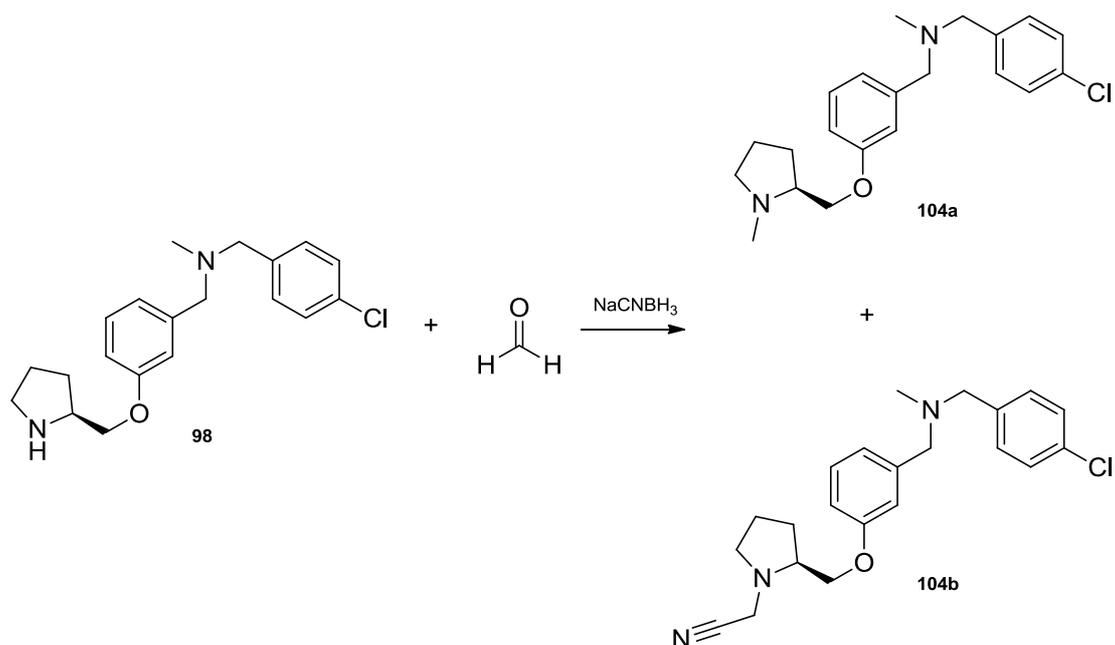


Abb. 102: Direkte reduktive *N*-Methylierung (exemplarisch gezeigt an **98**)

Tabelle 19: Übersicht über Reaktionsparameter und Ausbeuten der direkten reduktiven *N*-Methylierung

Edukte	Reaktionsbedingungen	Produkte	Ausbeute
98 , Formaldehyd	NaCNBH_3 , MeOH, 3 h, RT	104a 104b	72 % 10 %
99 , Formaldehyd	NaCNBH_3 , MeOH, 3 h, RT	105a 105b	69 % 7 %
101 , Formaldehyd	NaCNBH_3 , MeOH, 3 h, RT	106a 106b	77 % 8 %
102 , Formaldehyd	NaCNBH_3 , MeOH, 3 h, RT	107a 107b	66 % 3 %
103 , Formaldehyd	NaCNBH_3 , MeOH, 3 h, RT	108a 108b	68 % 7 %

3 Synthesen

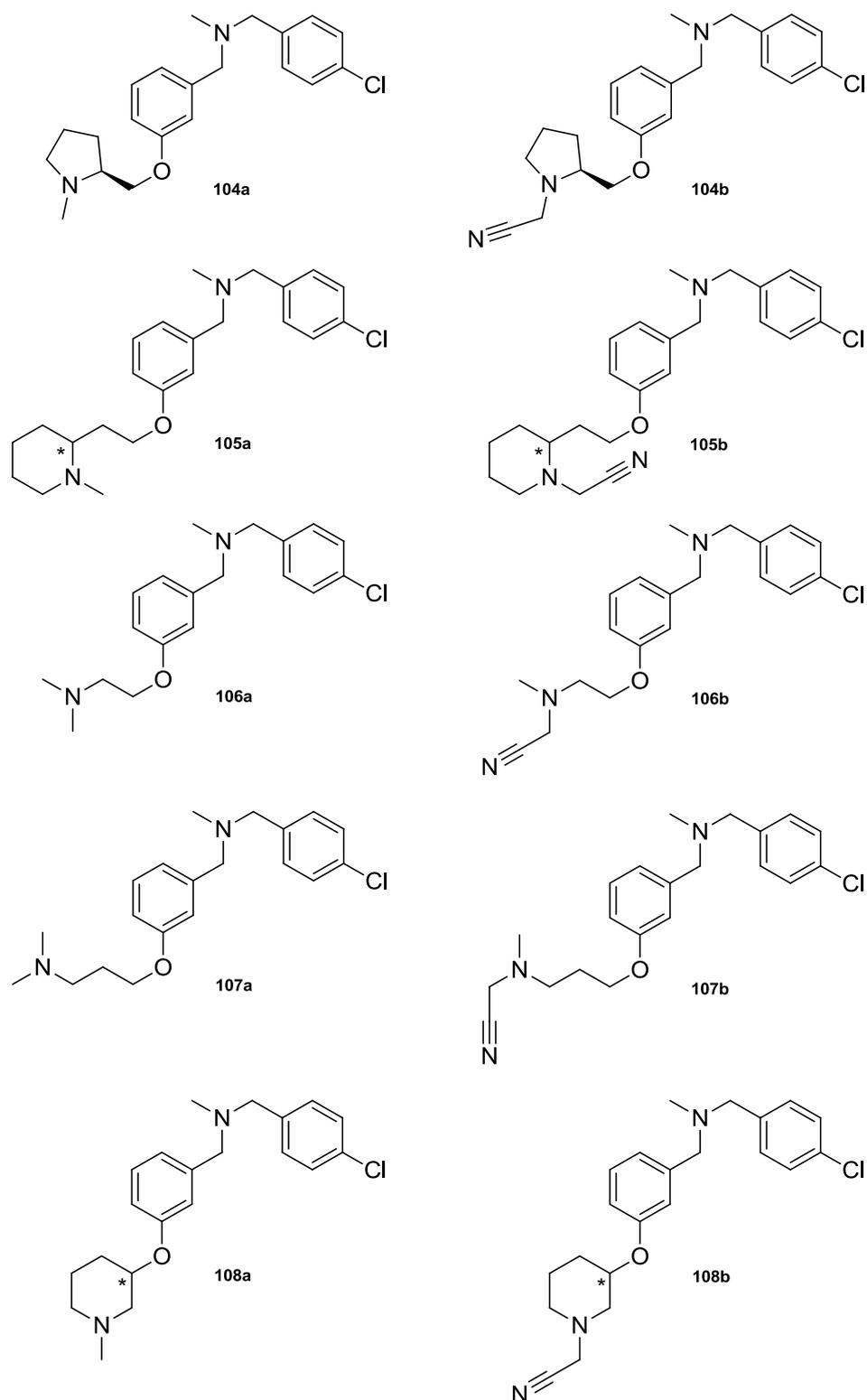


Abb. 103: Reaktionsprodukte der direkten reduktiven *N*-Methylierung

Die resultierenden Verbindungen sind insofern mit der Leitstruktur **MK3-14** vergleichbar, als dass sie zwei protonierbare Stickstoffe in Form von tertiären Aminen enthalten. Hinsichtlich des benzylichen Amins der Seitenkette sind sie mit der Leitstruktur deckungsgleich. Der zweite Stickstoff ist über eine Alkyl-Aryl-Ether-Partialstruktur mit dem zentralen Aromaten verknüpft, wobei der Abstand je nach Länge der Alkyleinheit variiert. Der zweite Stickstoff ist

nur in einigen Fällen Teil eines Piperidins oder Pyrrolidins, ansonsten ist er Bestandteil offenkettiger Alkylamine.

3.2.5 Synthese von Strukturanaloga der Leitstruktur MK3-14 mit isomeren Grundkörpern

Mit Hilfe von Docking-Studien (siehe Abschnitt 2.1) konnten Strukturvorschläge für weitere potentielle Inhibitoren der *h*-OSC gemacht werden. Verbindungen, deren Grundkörper ein Konstitutionsisomer des Grundkörpers Typ I darstellen, könnten möglicherweise noch besser im aktiven Zentrum des Enzyms Platz finden und eine Enzyminhibition auslösen. Grundkörper Typ I kann dabei hinsichtlich der Position des Piperidinstickstoffs sowie des Disubstitutionsmusters des zentralen Aromaten (*meta* oder *para*) variiert werden (siehe Abb. 104).

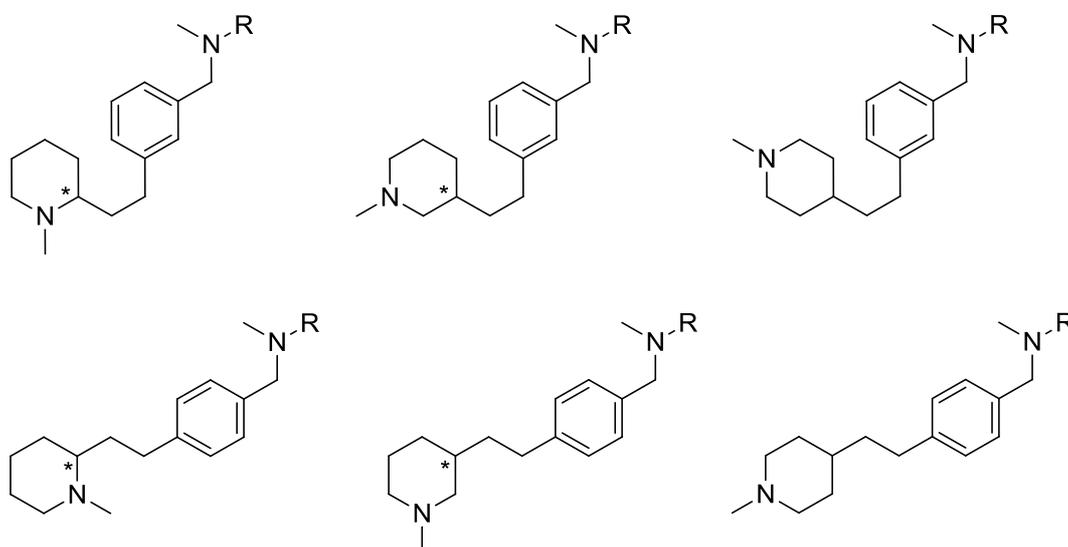


Abb. 104: Grundkörper-Typ I und isomere Grundkörper mit variabler Seitenkette

Zuerst sollten der zentrale Aromat des Moleküls und der später zu hydrierende Pyridinring über eine ungesättigte C₂-Einheit verknüpft werden. Zum Aufbau eines solchen Stilbenartigen Grundkörpers stehen verschiedene Reaktionsmöglichkeiten zur Verfügung. Für die vorliegenden Synthesen wurden je nach Verfügbarkeit und Preis der Edukte die Wittig- bzw. Heck-Reaktion gewählt.

3.2.5.1 Heck-Reaktion

Bestimmte Olefine lassen sich bei Anwesenheit von katalytischen Mengen Palladium(II)acetat und Triphenylphosphin sowie stöchiometrischen Mengen an Triethylamin in *N,N*-Dimethylformamid als Lösemittel mit Arylbromiden und -iodiden arylieren.^[115, 116] Als Reaktionspartner wurden in dieser Arbeit Vinylpyridine und Brombenzaldehyde eingesetzt.

Der katalytische Cyclus der Heck-Reaktion lässt sich in vier Abschnitte einteilen. Zunächst wird aus dem Palladium(0)-Komplex (**A**) und dem Aromaten durch oxidative Addition eine Arylpalladiumkomplex (**B**) gebildet. An diesen wird das Alken addiert. Als nächstes erfolgt die

3 Synthesen

β -Eliminierung des Palladiumkomplexes (**C**) unter Freisetzung des substituierten Alkens. Schließlich wird der Palladium-Ligandenkomplex (**D**) durch Umsetzung mit einer Base regeneriert. Stereogene C=C-Doppelbindungen entstehen dabei in der Regel *E*-selektiv, da sich bei der β -Eliminierung des Hydrido-Palladium(II)-Komplexes das stabilere *E*-Olefin schneller bildet als das *Z*-Isomer.

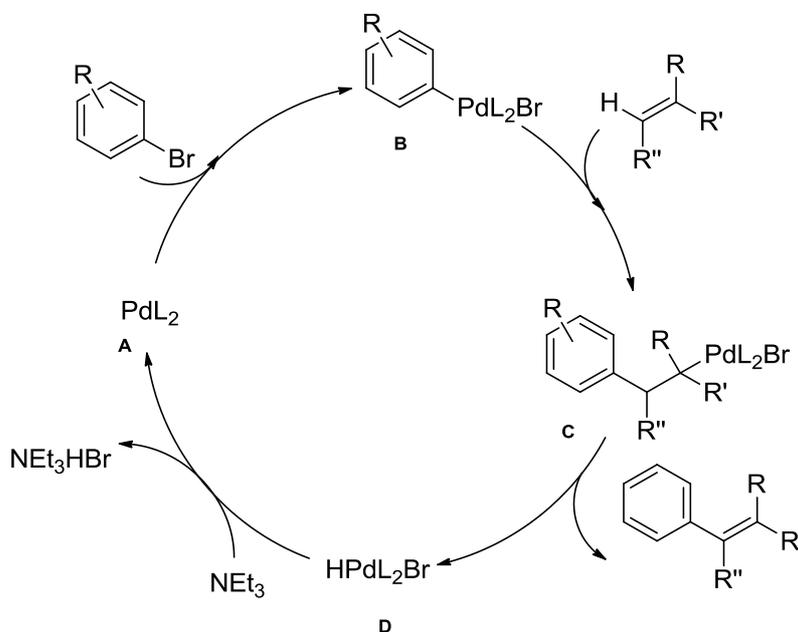


Abb. 105: Mechanismus der Heck-Reaktion eines Bromaromaten mit einem Alken

Hier wurde von 4- bzw. 2-Vinylpyridin und 3- bzw. 4-Brombenzaldehyd ausgegangen. Als Katalysator wurde Palladium(II)acetat (1 %) mit Triphenylphosphin (2 %) verwendet. Außerdem wurde eine stöchiometrische Menge Triethylamin zugesetzt, die für die Regenerierung des Katalysators notwendig ist.

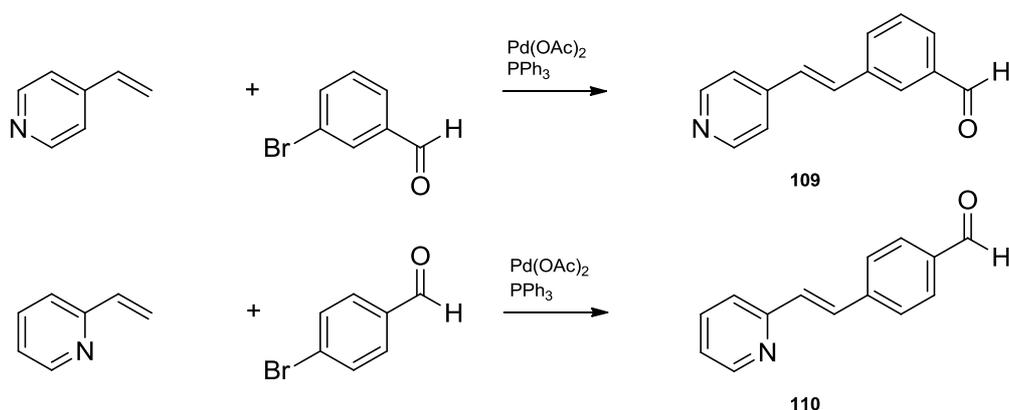


Abb. 106: Heck-Reaktion

Über Reaktionsbedingungen und Ausbeuten informiert Tabelle 20.

3 Synthesen

Tabelle 20: Übersicht über Reaktionsparameter und Ausbeuten der Heck-Reaktion

Edukte	Reaktionsbedingungen	Produkt	Ausbeute
4-Vinylpyridin, 3-Brombenzaldehyd	Pd(OAc) ₂ , PPh ₃ , NEt ₃ , DMF, 48 h, 95 °C	109	28 %
2-Vinylpyridin, 4-Brombenzaldehyd	Pd(OAc) ₂ , PPh ₃ , NEt ₃ , DMF, 48 h, 95 °C	110	65 %

Aus den ¹H-NMR-Spektren der Reaktionsprodukte konnten für die Signale der Alken-Protonen die Kopplungskonstanten $J = 16.4$ Hz (**109**) und $J = 16.1$ Hz (**110**) ermittelt werden. Diese befinden sich in einer Größenordnung, die für *E*-konfigurierte Olefine typisch ist.^[117]

3.2.5.2 Wittig-Reaktion

Für die C-C-verknüpfende Olefinsynthese eignet sich die Wittig-Reaktion.^[118] Sie geht von einem Phosphonium-Ylid und einer Carbonylverbindung aus. Das negativ polarisierte Ylid-Kohlenstoffatom ist nucleophil und kann die Carbonylgruppe angreifen, wohingegen das positiv geladene Phosphoratom das Carbonyl-Sauerstoffatom attackiert. Als kurzlebige Vierring-Zwischenstufe entsteht ein Oxaphosphetan, ein neutraler Heterocyclus, der Phosphor und Sauerstoff enthält. Dieses zerfällt im nächsten Schritt in Triphenylphosphinoxid und ein Alken.

Das Phosphonium-Ylid wird *in situ* dargestellt. Dabei reagieren P-Ylide mit C=O-Doppelbindungen umso schneller, je elektrophiler diese sind. Semistabile P-Ylide, zu denen wohl auch die eingesetzten Pyridinylmethyltriphenylphosphoniumchloride zu rechnen sind, liefern typischerweise 1,2-disubstituierte Alkene als *E/Z*-Gemische.

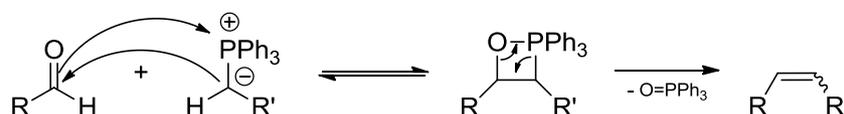


Abb. 107: Mechanismus der Wittig-Reaktion

Die Phosphoniumsalze 4-Pyridinylmethyltriphenylphosphoniumchlorid (**111**) und 3-Pyridinylmethyltriphenylphosphoniumchlorid (**112**) wurden zunächst nach Literaturvorschrift hergestellt.^[119]

Als Aldehydkomponente wurde Terephthalaldehyd bzw. Isophthalaldehyd verwendet, wobei die Reaktion jeweils nur an einer der beiden Aldehydfunktionen stattfinden sollte. Dies wird nach einer Vorschrift von *Abbate et al.*^[120] durch einen 5:1-Überschuss an Dialdehyd gegenüber dem Wittig-Reagenz erreicht. Es entstanden die Verbindungen **113**^[120], **114**^[120] und **115**.

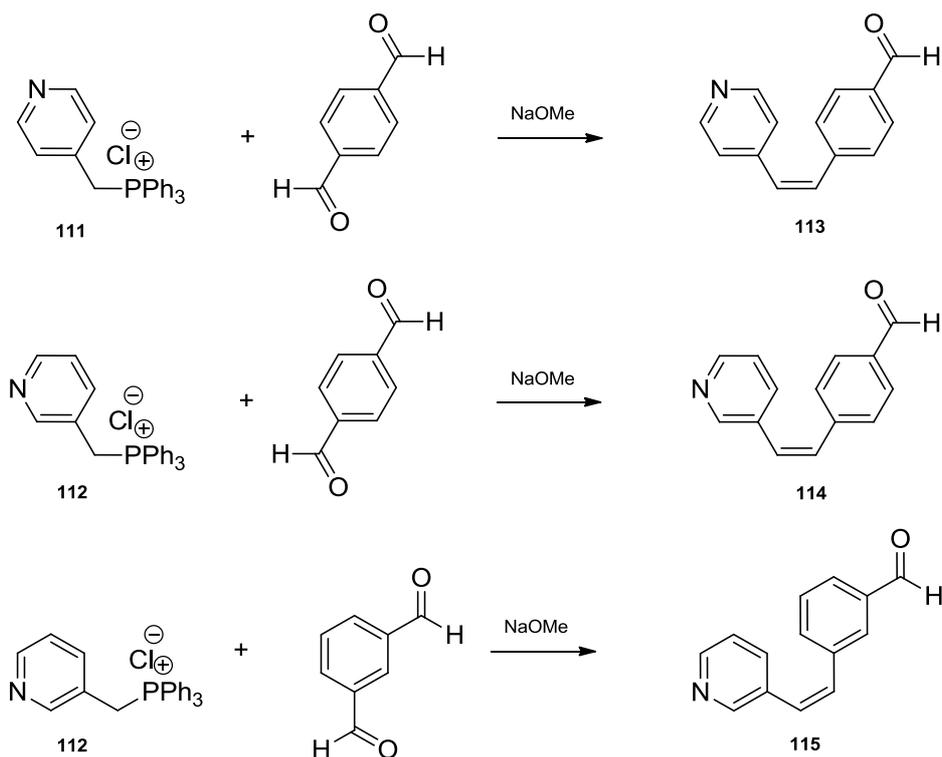


Abb. 108: Wittig-Reaktion

Tabelle 21 gibt Auskunft über Reaktionsbedingungen und Ausbeuten.

Tabelle 21: Übersicht über Reaktionsparameter und Ausbeuten der Wittig-Reaktion

Edukte	Reaktionsbedingungen	Produkt	Ausbeute
111 , Terephthalaldehyd	MeONa, MeOH, 3 h, 70 °C	113	54 %
112 , Terephthalaldehyd	MeONa, MeOH, 3 h, 70 °C	114	44 %
112 , Isophthalaldehyd	MeONa, MeOH, 3 h, 70 °C	115	45 %

Grundsätzlich sind bei Wittig-Reaktionen zwei isomere Produkte zu erwarten. Entweder ist die entstandene Doppelbindung *E*- oder *Z*-konfiguriert. Bei der Reaktion von 4- bzw. 3-Pyridinylmethyltriphenylphosphoniumchlorid mit Terephthalaldehyd oder Isophthalaldehyd konnten, wie in der Literaturvorschrift^[120] beschrieben, nach säulenchromatographischer Aufreinigung nur die *Z*-Isomere isoliert werden.

Die Verbindungen weisen mit $J = 12.3$ Hz (**113**, **114**) bzw. $J = 12.2$ Hz (**115**) deutlich kleinere Kopplungskonstanten der Alken-Protonen auf als die Heck-Reaktionsprodukte. Dies weist auf eine *Z*-Konfiguration der Doppelbindung zwischen Pyridin- und Phenylring hin. Auf der nächsten Reaktionsstufe wurde dies mittels NOE-Experiment bewiesen (siehe Abschnitt 3.2.5.3).

3.2.5.3 Indirekte reduktive Aminierung

Im nächsten Syntheseschritt wurde der zweite Stickstoff in das Molekül eingebracht. Dies geschah mit Hilfe einer indirekten reduktiven Aminierung am aromatischen Aldehyd. Zunächst wurde dieser mit Methylamin zu einem Imin kondensiert. Methylamin wurde in

3 Synthesen

Form seines Hydrochlorids zur Reaktionsmischung zugegeben und *in situ* durch Triethylamin-Zusatz freigesetzt. Um die Iminbildung zu begünstigen, wurde die Lewisäure Magnesiumperchlorat zugesetzt. Nach 18-stündiger Reaktionszeit bei Raumtemperatur wurde Natriumborhydrid zugegeben, um das entstandene Imin zum sekundären Amin zu reduzieren. Eine zeitversetzte Zugabe des Reduktionsmittels verhindert die Bildung von tertiären Aminen als Nebenprodukte. Nach weiteren fünf Stunden Reaktionszeit, Aufarbeitung und Aufreinigung konnten die Amine **116**, **117**, **118**, **119** und **120** erhalten werden.

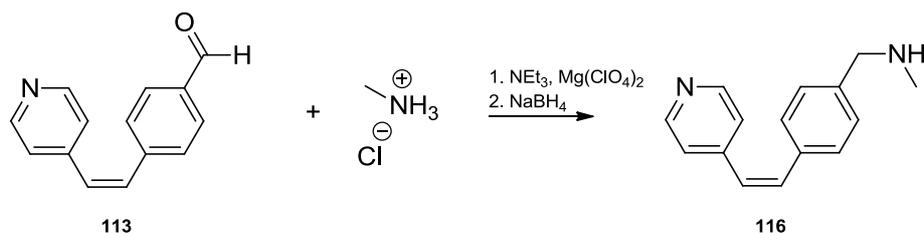


Abb. 109: Indirekte reduktive Aminierung mit Methylamin (exemplarisch gezeigt an **113**)

Aus nachfolgender Tabelle gehen Reaktionsbedingungen und Ausbeuten hervor.

Tabelle 22: Übersicht über Reaktionsparameter und Ausbeuten der indirekten reduktiven Aminierung

Edukte	Reaktionsbedingungen	Produkt	Ausbeute
113 , H ₃ C-NH ₂ · HCl	1. NEt ₃ , Mg(ClO ₄) ₂ , DCE, 18 h, RT 2. NaBH ₄ , MeOH, 5 h, RT	116	62 %
114 , H ₃ C-NH ₂ · HCl	1. NEt ₃ , Mg(ClO ₄) ₂ , DCE, 18 h, RT 2. NaBH ₄ , MeOH, 5 h, RT	117	55 %
109 , H ₃ C-NH ₂ · HCl	1. NEt ₃ , Mg(ClO ₄) ₂ , DCE, 18 h, RT 2. NaBH ₄ , MeOH, 5 h, RT	118	61 %
115 , H ₃ C-NH ₂ · HCl	1. NEt ₃ , Mg(ClO ₄) ₂ , DCE, 18 h, RT 2. NaBH ₄ , MeOH, 5 h, RT	119	77 %
110 , H ₃ C-NH ₂ · HCl	1. NEt ₃ , Mg(ClO ₄) ₂ , DCE, 18 h, RT 2. NaBH ₄ , MeOH, 5 h, RT	120	77 %

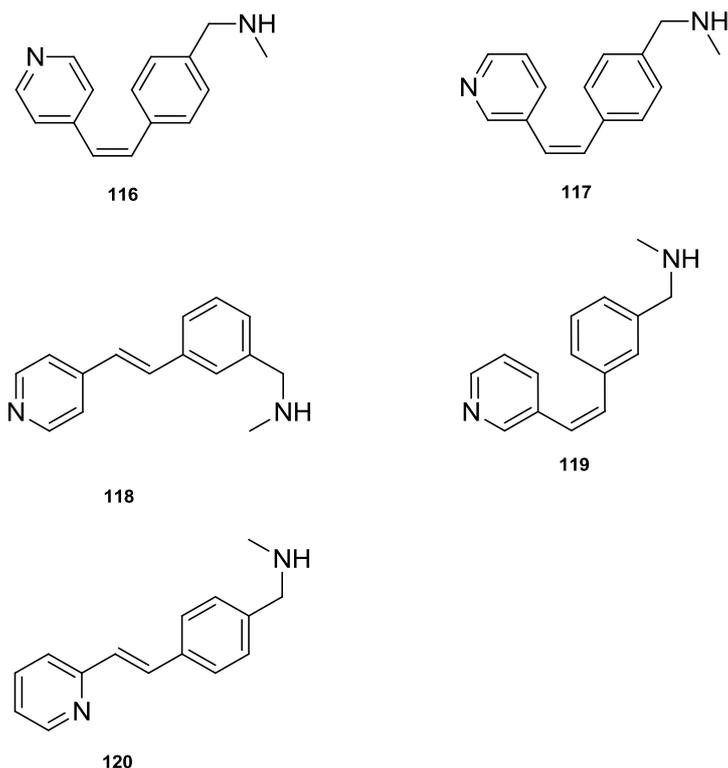


Abb. 110: Reaktionsprodukte der indirekten reduktiven Aminierung

Um die vermutete relative Stereochemie für die *Z*-Konfiguration der Produkte **116**, **117** und **119** eindeutig zu belegen, wurden für die Verbindung **116** exemplarisch NOE-Experimente durchgeführt. Strahlt man auf die Frequenz des 2'-H ($\delta = 6.50$ ppm) ein, kommt es zur Signalverstärkung bei $\delta = 6.78$ ppm (1'-H), wie es bei einer Verbindung mit *Z*-konfigurierter Doppelbindung zu erwarten ist. Zusätzlich ist ein NOE zu den benachbarten Protonen des Pyridinrings (3-H, 5-H, $\delta = 7.12$ ppm) zu beobachten. Bei einer Verbindung mit *E*-konfigurierter Doppelbindung sollte auch ein NOE zu Protonen des Phenylrings beobachtbar sein, was hier nicht der Fall war.

Strahlt man auf die Frequenz des 1'-H ($\delta = 6.78$ ppm) ein, kommt es wie erwartet zur Signalverstärkung bei $\delta = 6.50$ ppm (2'-H). Es ist hier ein NOE zu Protonen des Phenylrings ($\delta = 7.19$ ppm) zu beobachten, jedoch nicht zu Protonen des Pyridinrings.

3 Synthesen

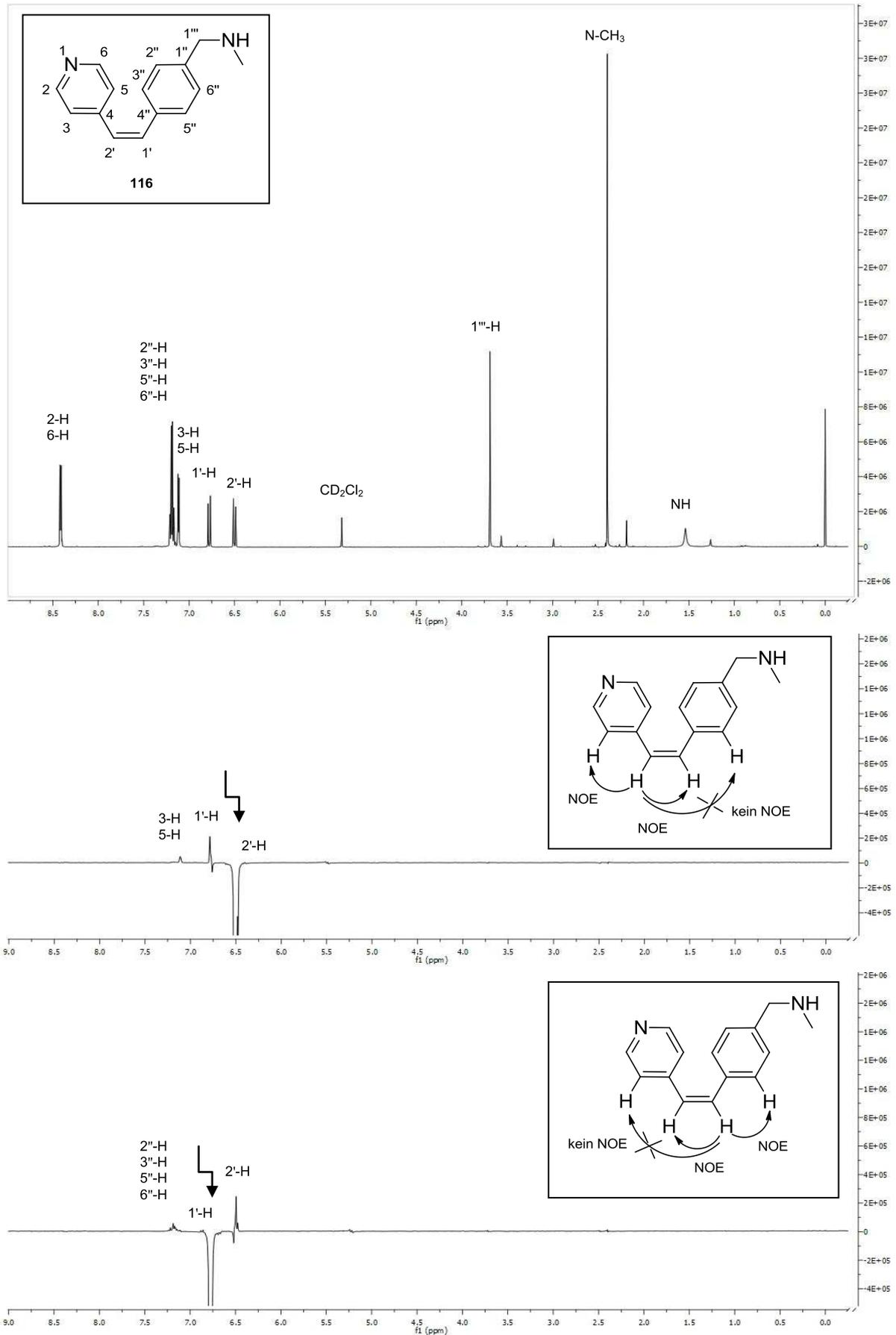


Abb. 111: Ausschnitt aus dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (oben) und den DPGSE-NOE-Spektren (unten) von **116**

3.2.5.4 Einführung der Boc-Schutzgruppe

Die beiden im Molekül enthaltenen Stickstoffe mussten nun unabhängig voneinander funktionalisiert werden. Der Pyridin-Stickstoff sollte zunächst in ein aliphatisches tertiäres Amin umgewandelt werden. Hierzu war es notwendig, vorher den sekundären Aminstickstoff zu schützen. Im nächsten Syntheseschritt wurde dieser daher mit der Boc-Schutzgruppe versehen. Dadurch ist er vorübergehend als Carbamat gebunden und besitzt nicht mehr die Reaktivität einesamins.

Das jeweilige sekundäre Amin wurde in Methanol gelöst, mit Triethylamin und Di-*tert*-butyldicarbonat versetzt und drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt.^[62] Nach anschließender Aufarbeitung und Aufreinigung erhielt man die Boc-geschützten Verbindungen **121**, **122**, **123**, **124** und **125**.

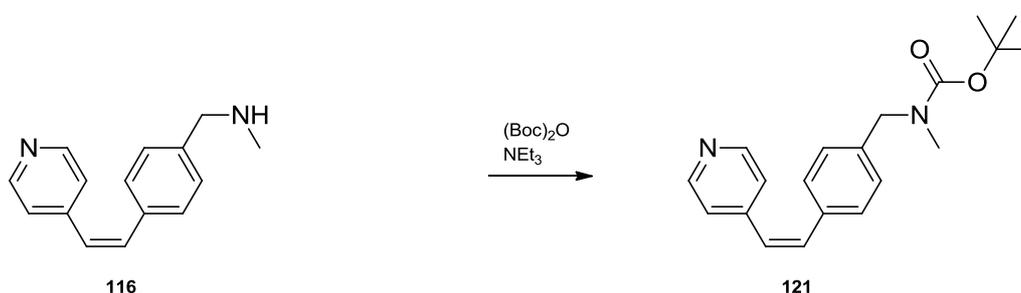


Abb. 112: Einführung der Boc-Schutzgruppe (exemplarisch gezeigt an **116**)

Reaktionsbedingungen und Ausbeuten sind nachfolgend aufgelistet.

Tabelle 23: Übersicht über Reaktionsparameter und Ausbeuten der Schutzgruppen-Reaktion

Edukte	Reaktionsbedingungen	Produkt	Ausbeute
116 , Di- <i>tert</i> -butyldicarbonat	NEt ₃ , MeOH, 3 h, RT	121	81 %
117 , Di- <i>tert</i> -butyldicarbonat	NEt ₃ , MeOH, 3 h, RT	122	84 %
118 , Di- <i>tert</i> -butyldicarbonat	NEt ₃ , MeOH, 3 h, RT	123	85 %
119 , Di- <i>tert</i> -butyldicarbonat	NEt ₃ , MeOH, 3 h, RT	124	85 %
120 , Di- <i>tert</i> -butyldicarbonat	NEt ₃ , MeOH, 3 h, RT	125	96 %

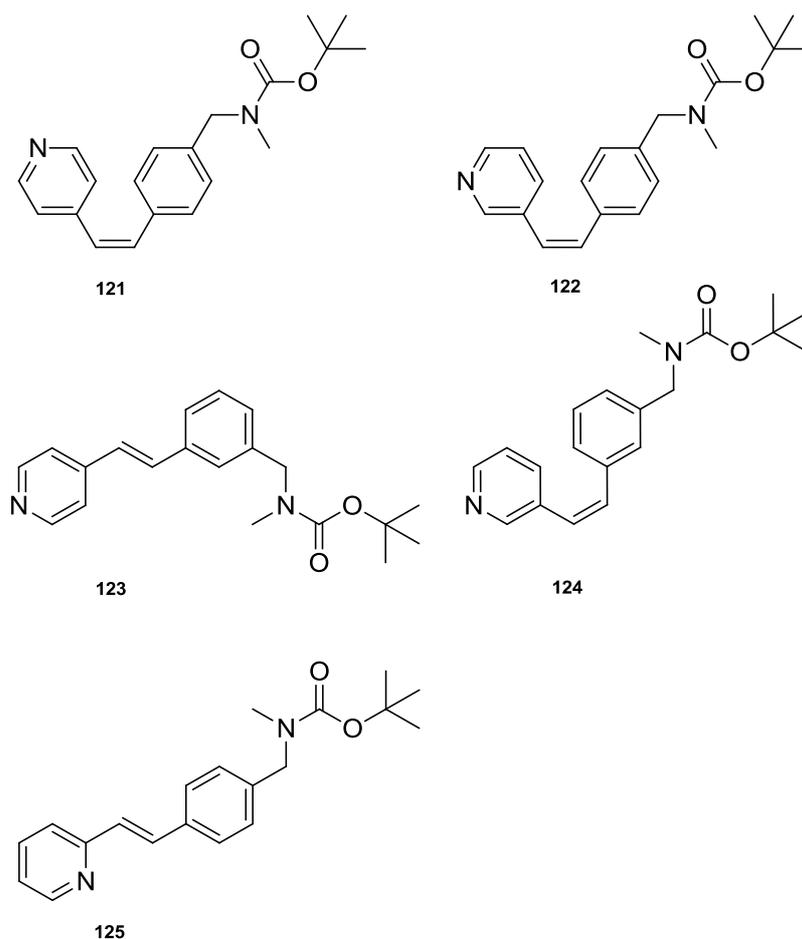


Abb. 113: Reaktionsprodukte mit Boc-Schutzgruppe

3.2.5.5 Katalytische Hydrierung des Pyridinrings und des Alkens

Pyridin-Derivate können an Palladium auf Aktivkohle zu Piperidin-Derivaten und Alkene zu Alkanen hydriert werden.^[121, 122] Im Falle der vorliegenden Styrylpyridin-Partialstrukturen verläuft die Hydrierung nicht vollständig und mit schlechten Ausbeuten. Es entstehen Phenethylpyridine als Nebenprodukte, bei denen zwar die Doppelbindung, nicht aber der aromatische Heterocyclen abgesättigt ist.^[123] Keller gelang die Hydrierung analoger Verbindungen bei erhöhtem Wasserstoffdruck (40 – 60 bar) mit guten Ausbeuten.^[62] Die ebenfalls im Molekülgerüst vorhandenen, stärker mesomeriestabilisierten Benzolringe bleiben dagegen unter diesen Bedingungen erhalten. Pyridin-Derivate lassen sich in Vergleich zu Benzol-Derivaten leichter hydrieren, weil die Verteilung der Elektronendichte im Ring aufgrund der Elektronegativität des Stickstoffs nicht gleichmäßig ist.^[124] Vielmehr besitzt der Stickstoff die höchste Elektronendichte und die Ring-C-Atome eine im Verhältnis zu Benzol verringerte Elektronendichte.

Der Mechanismus der *cis*-selektiven heterogenen katalytischen Hydrierung von Alkenen an elementarem Palladium geht aus Abbildung 114 hervor. Zunächst wird ein Wasserstoffmolekül, das in der flüssigen Phase gelöst ist, kovalent an die Katalysatoroberfläche gebunden. Das Alken (**A**) bindet sich in Form eines π -Komplexes reversibel an die Katalysatoroberfläche (**B**). Nun folgt eine Art *cis*-selektiver

3 Synthesen

Hydropalladierung des Alkens. An das eine Ende der C=C-Doppelbindung bindet ein Palladiumatom, an das andere Ende das zuvor am benachbarten Palladiumatom gebundene H-Atom. Das Hydropalladierungsprodukt (**C**) kann weiterreagieren, wenn ein H-Atom an die der neu geknüpften Pd-C-Bindung benachbarte Oberflächenposition gewandert ist. Aus der dann vorliegenden Zwischenstufe (**D**) wird das Alkan (**E**) abgespalten.^[125]

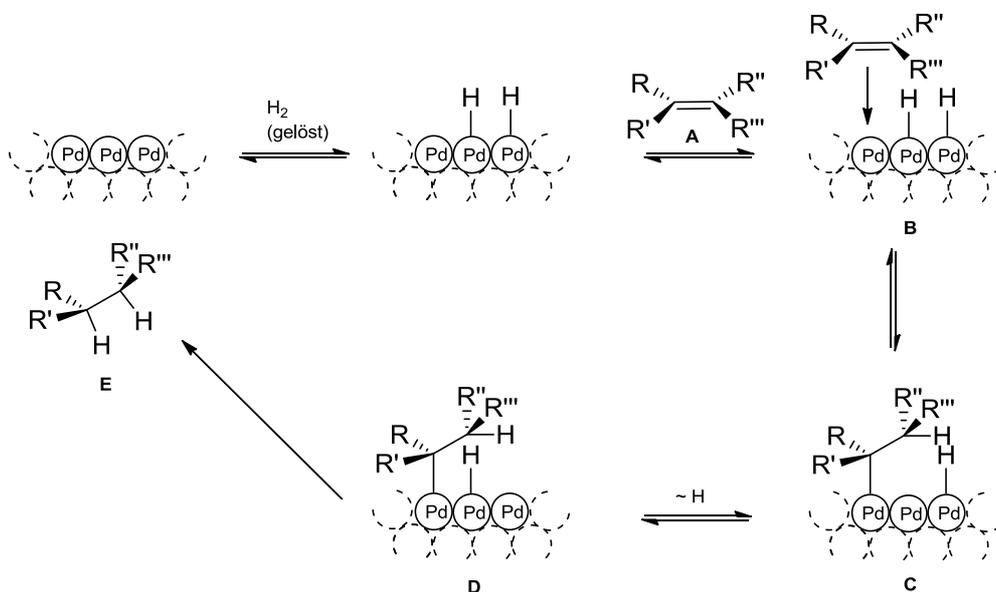


Abb. 114: Mechanismus der heterogenen katalytischen Hydrierung von C=C-Doppelbindungen an Palladium

Das jeweilige Edukt wurde in Methanol gelöst und mit Palladium auf Aktivkohle und Eisessig versetzt. Die Reaktionslösung wurde mit Wasserstoffgas unter Druck (25 - 40 bar) gesetzt und 24 oder 48 Stunden gerührt. Trotz dieser langen Reaktionszeiten und starkem Rühren funktionierte die Hydrierung nicht mit jedem der Isomere gleich gut. Während **126**, **127**, **128** und **129** mit Ausbeuten zwischen 46 % und 65 % anfielen, konnte bei der Hydrierung von **125** zunächst nicht das gewünschte Produkt erhalten werden.

125 wurde zunächst 48 h bei einem Wasserstoff-Überdruck von ca. 40 bar unter Zugabe von Palladium auf Aktivkohle stark gerührt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Aufreinigung dieses Reaktionsansatzes wurde ein ¹H-NMR-Spektrum aufgenommen (siehe Abb. 115).

3 Synthesen

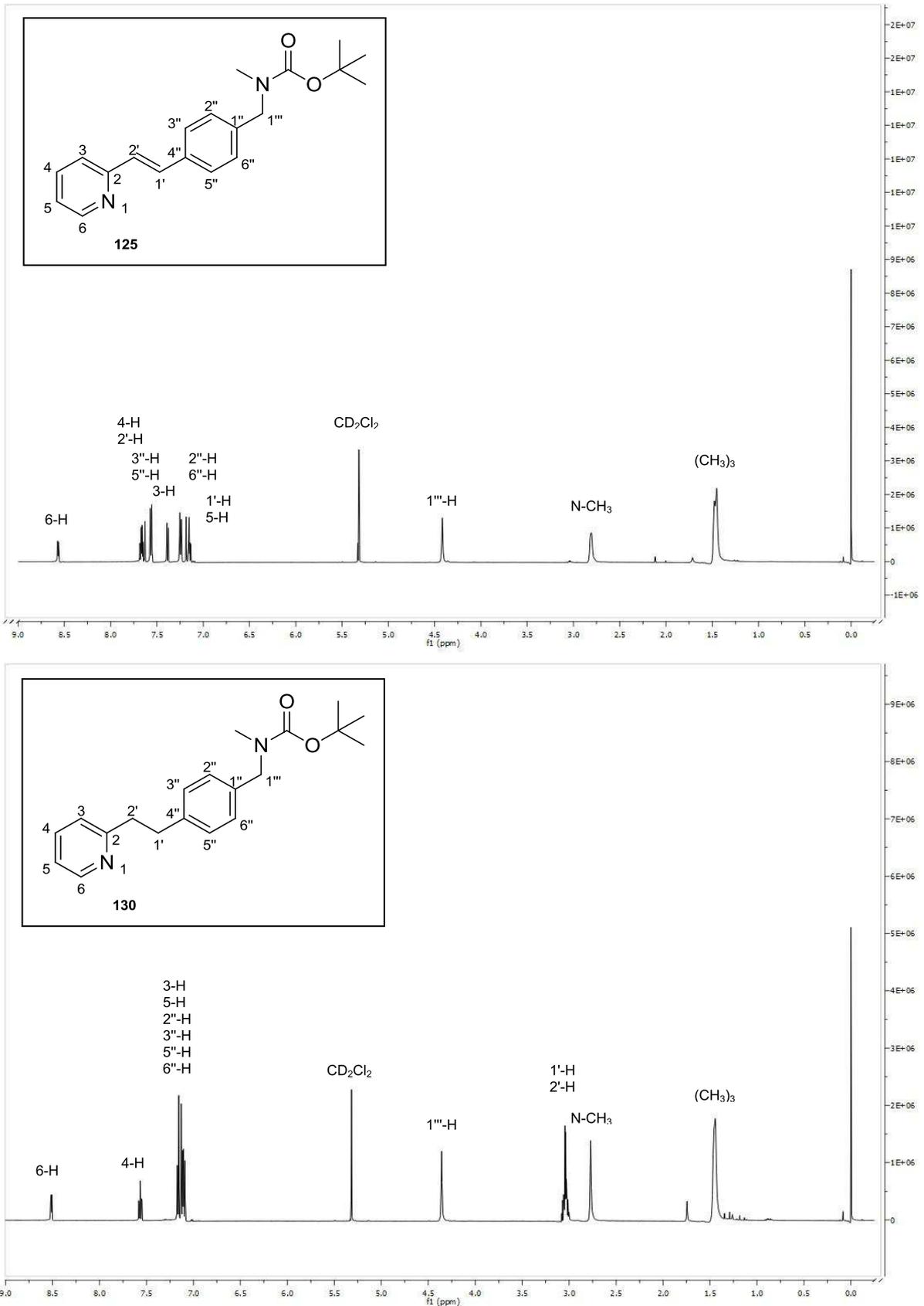


Abb. 115: ¹H-NMR-Spektren der Verbindungen **125** (oben) und **130** (unten) im Vergleich

Beim Vergleich mit dem ¹H-NMR-Spektrum des Edukts **125** konnte festgestellt werden, dass die beiden Signale der Alken-Protonen verschwunden waren. Jedoch war ein neues

3 Synthesen

Multipllett mit Flächenintegral 4 H bei $\delta = 3.04$ ppm zu sehen. Die aromatischen Pyridin-Protonen waren nach wie vor vorhanden, jedoch mit anderen chemischen Verschiebungen als im Edukt. Dies ließ vermuten, dass bei der katalytischen Hydrierung nur die olefinische Doppelbindung, nicht aber der Aromat zur Reaktion gebracht werden konnten. Massenspektrometrische Untersuchungen ergaben eine Molmasse von 326 g/mol, was der Masse des genannten unvollständig hydrierten Produkts entspricht.

Um dennoch eine vollständige Hydrierung der Pyridin-Partialstruktur zu erreichen, wurde die Reaktionszeit auf 96 Stunden verlängert. Dadurch entstand letztendlich die gewünschte Verbindung **131**, die Ausbeute liegt mit 29 % jedoch trotzdem deutlich unterhalb der der übrigen Reaktionsprodukte.

Durch Hydrierung der Pyridin-Partialstruktur bei **122**, **124** und **125** wird an Position 2 bzw. 3 ein Stereozentrum generiert. Die Reaktionsprodukte **127**, **129** und **131** fallen als Racemate an. Demnach liegen alle von diesen Edukten abgeleiteten Zwischen- und Endprodukte als (*RS*)-Gemische vor.

Bei Hydrierung des Pyridin-Rings in **121** und **123** entstehen die symmetrischen und damit achiralen Reaktionsprodukte **126** und **128**.

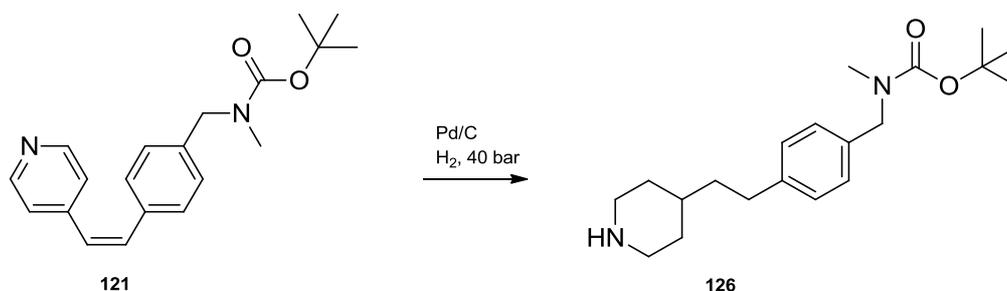


Abb. 116: Katalytische Hydrierung (exemplarisch gezeigt an **121**)

Reaktionsbedingungen und Ausbeuten lassen sich aus Tabelle 24 entnehmen.

Tabelle 24: Übersicht über Reaktionsparameter und Ausbeuten der katalytischen Hydrierung

Edukte	Reaktionsbedingungen	Produkt	Ausbeute
121	Pd/C, H ₂ , 25 bar, 24 h, RT	126	65 %
122	Pd/C, H ₂ , 30 bar, 24 h, RT	127	55 %
123	Pd/C, H ₂ , 40 bar, 48 h, RT	128	64 %
124	Pd/C, H ₂ , 40 bar, 48 h, RT	129	46 %
125	Pd/C, H ₂ , 40 bar, 48 h, RT	130	83 %
	Pd/C, H ₂ , 40 bar, 96 h, RT	131	29 %

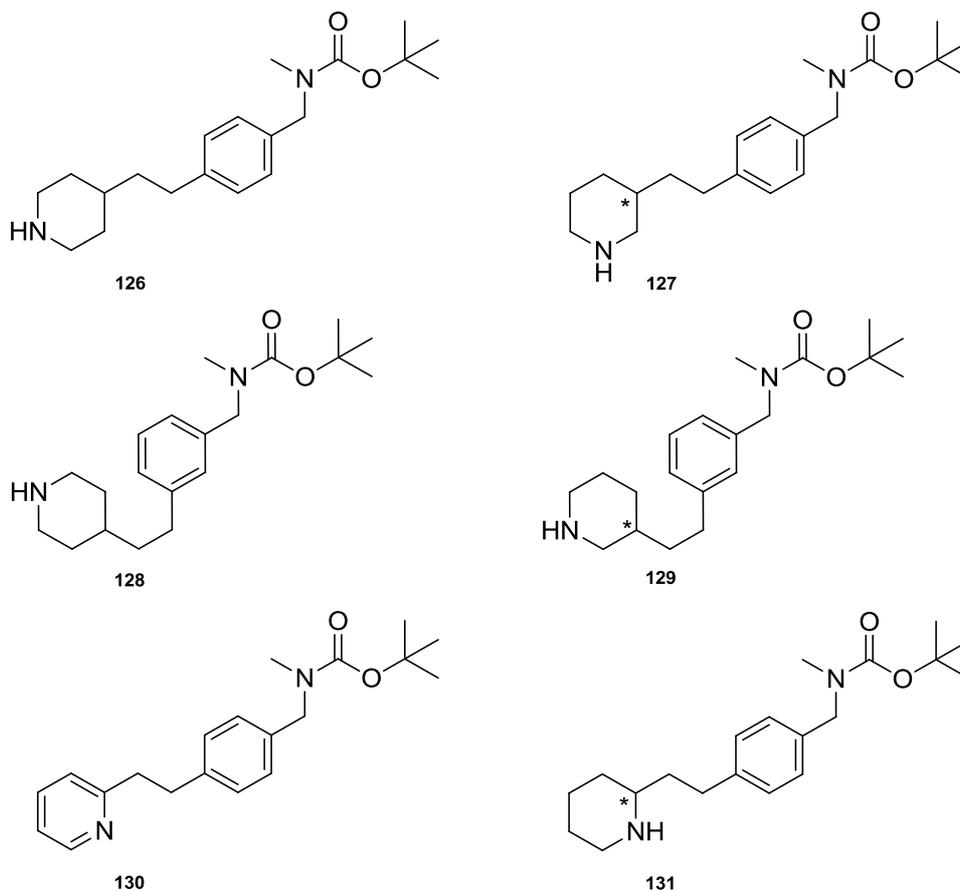


Abb. 117: Reaktionsprodukte der katalytischen Hydrierung

3.2.5.6 Direkte reduktive *N*-Methylierung

Als nächstes wurde der Piperidin-Stickstoff reaktiv methyliert. Als C₁-Baustein diente Formaldehyd, als Reduktionsmittel wurde Natriumcyanoborhydrid zugesetzt. Um eine Reduktion des Formaldehyds zu verhindern, wurde eine geringe Menge Essigsäure zugesetzt. Reaktionsprodukte waren die *N*-Methylpiperidine **132a**, **133a**, **134a**, **135a** und **136a** (siehe Abb. 118).

Wie bereits in Abschnitt 3.2.3.7 beschrieben, trat auch hier mit 13 – 19 % Ausbeute eine *N*-Cyanomethylierung als Nebenreaktion auf. Dies führte zu den entsprechenden Nebenprodukten **132b**, **133b**, **134b**, **135b** und **136b**.

3 Synthesen

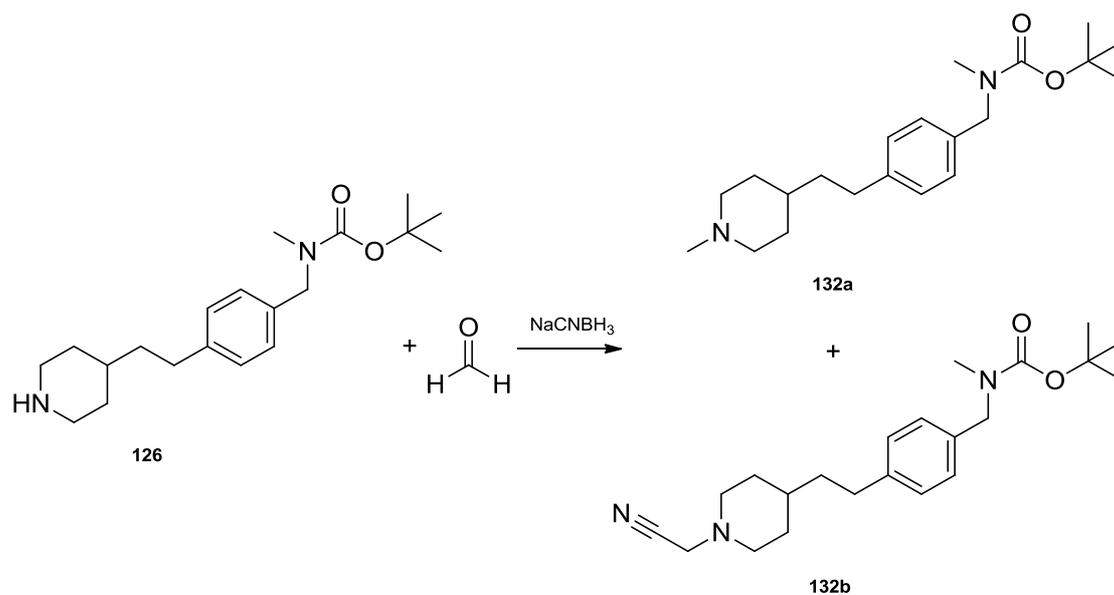
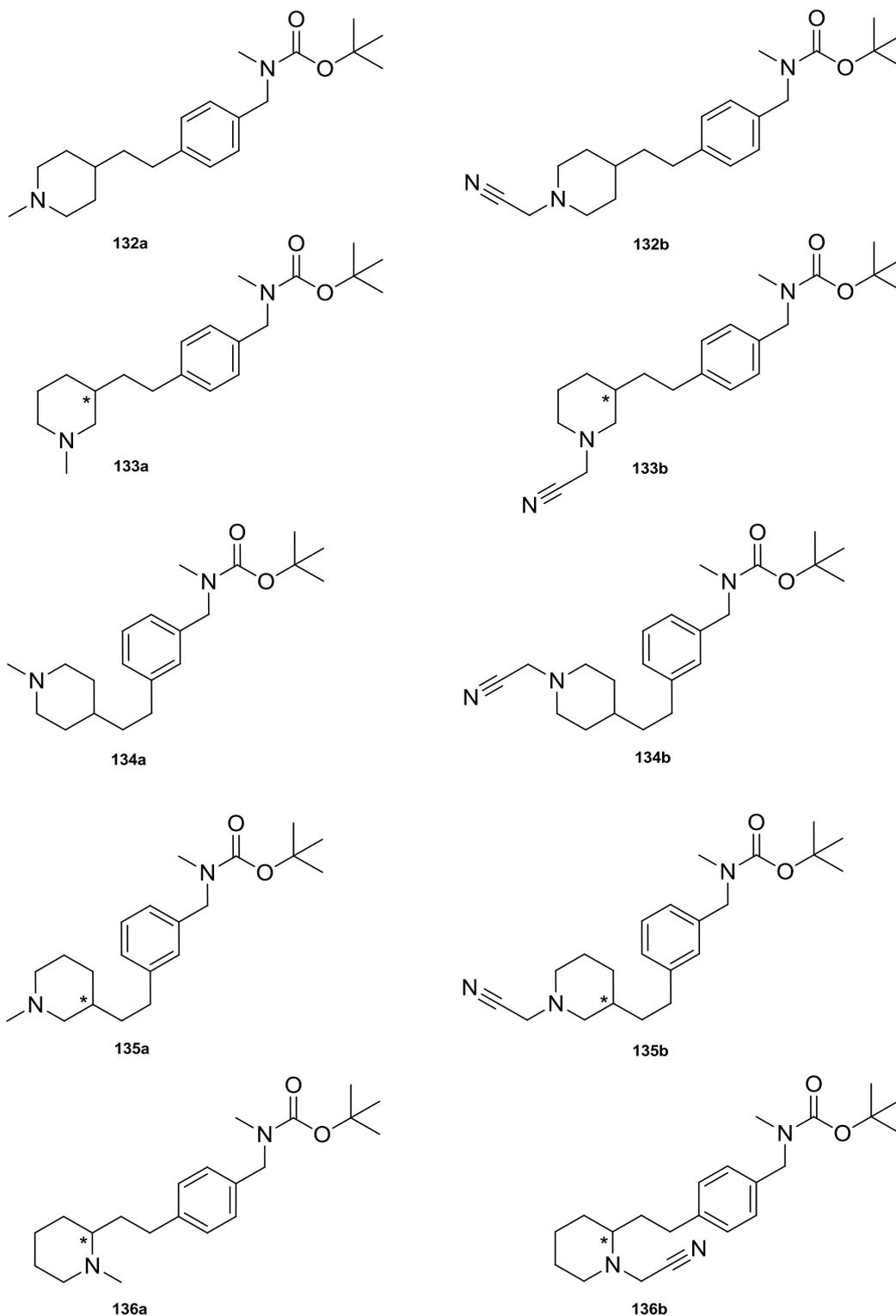


Abb. 118: Direkte reduktive Methylierung mit Formaldehyd (exemplarisch gezeigt an **126**)

Tabelle 25: Übersicht über Reaktionsparameter und Ausbeuten der direkten reduktiven Methylierung

Edukte	Reaktionsbedingungen	Produkte	Ausbeute
126 , Formaldehyd	NaCNBH_3 , MeOH, AcOH, 3 h, RT	132a 132b	85 % 14 %
127 , Formaldehyd	NaCNBH_3 , MeOH, AcOH, 3 h, RT	133a 133b	75 % 15 %
128 , Formaldehyd	NaCNBH_3 , MeOH, AcOH, 3 h, RT	134a 134b	75 % 17 %
129 , Formaldehyd	NaCNBH_3 , MeOH, AcOH, 3 h, RT	135a 135b	77 % 19 %
131 , Formaldehyd	NaCNBH_3 , MeOH, AcOH, 3 h, RT	136a 136b	76 % 13 %

Abb. 119: Reaktionsprodukte der direkten reduktiven *N*-Methylierung

3.2.5.7 Abspaltung der Boc-Schutzgruppe

Nachdem die Funktionalisierung des Piperidin-Stickstoffs abgeschlossen war, konnte nun die Schutzgruppe am sekundären Amin wieder entfernt werden. Dazu wurden die Boc-geschützten Amine jeweils in Dichlormethan gelöst und mit Trifluoressigsäure versetzt. Die

3 Synthesen

Schutzgruppe zersetzt sich zu Kohlendioxid und Isobuten, welche als Gase aus der Reaktionsmischung entweichen. Man erhielt nach basischer Aufarbeitung die freien sekundären Amine **137**, **138**, **139**, **140** und **141** in sehr guten Ausbeuten.

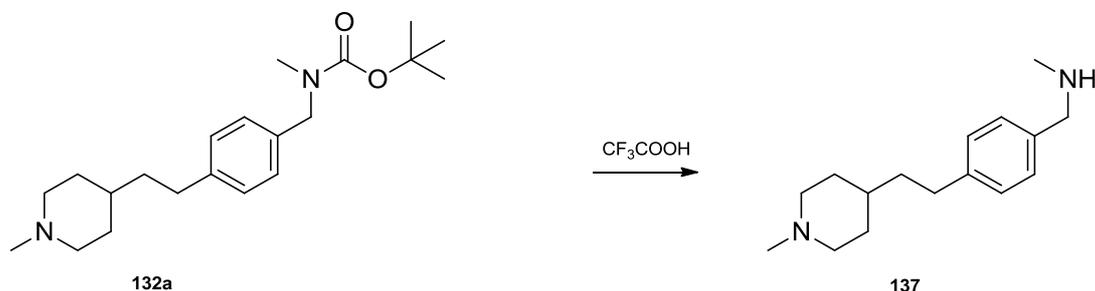


Abb. 120: Entfernung der Schutzgruppe (exemplarisch gezeigt an **131a**)

Tabelle 26: Übersicht über Reaktionsparameter und Ausbeuten der Schutzgruppen-Abspaltung

Edukte	Reaktionsbedingungen	Produkt	Ausbeute
132a	CF ₃ COOH, CH ₂ Cl ₂ , 1 h, RT	137	92 %
133a	CF ₃ COOH, CH ₂ Cl ₂ , 1 h, RT	138	95 %
134a	CF ₃ COOH, CH ₂ Cl ₂ , 1 h, RT	139	98 %
135a	CF ₃ COOH, CH ₂ Cl ₂ , 1 h, RT	140	100 %
136a	CF ₃ COOH, CH ₂ Cl ₂ , 1 h, RT	141	96 %

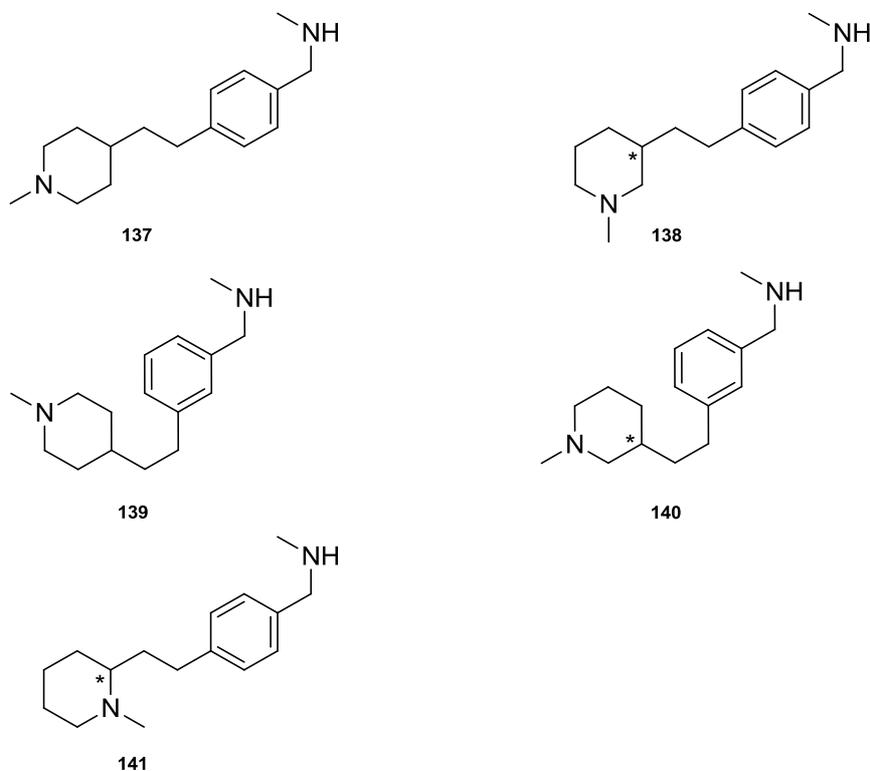


Abb. 121: Reaktionsprodukte der Schutzgruppen-Abspaltung

3.2.5.8 Direkte reduktive Alkylierung

Im letzten Syntheseschritt wurden die freien sekundären Amine mittels direkter reduktiver Alkylierung zu tertiären Aminen umgesetzt. Als Aldehyd-Komponenten für die Reaktion wurden die bereits in den vorangegangenen Synthesen verwendeten *para*-substituierten Benzaldehyde, Zimtaldehyd und 2-Naphthaldehyd verwendet. Als Reduktionsmittel diente Natriumcyanoborhydrid. Um eine selektive Reduktion der Iminium-Partialstruktur zu ermöglichen und eine Reduktion der Aldehyd-Komponente zum Alkohol zu vermeiden wurde Essigsäure zugesetzt.

Die Ausbeuten lagen im Bereich von 20 – 95 %, wobei die Reaktionen der sekundären Amine mit 4-Nitrobenzaldehyd nur schlechte Ausbeuten ergaben. Dies kann dadurch erklärt werden, dass trotz geeigneter Reaktionsbedingungen ein Teil des 4-Nitrobenzaldehyds zum (4-Nitrophenyl)methanol reduziert wurde. Dieser konnte einerseits nicht mehr mit dem Amin reagieren, andererseits konnten (4-Nitrophenyl)methanol und das jeweilige gewünschte Reaktionsprodukt säulenchromatographisch nur schlecht getrennt werden.

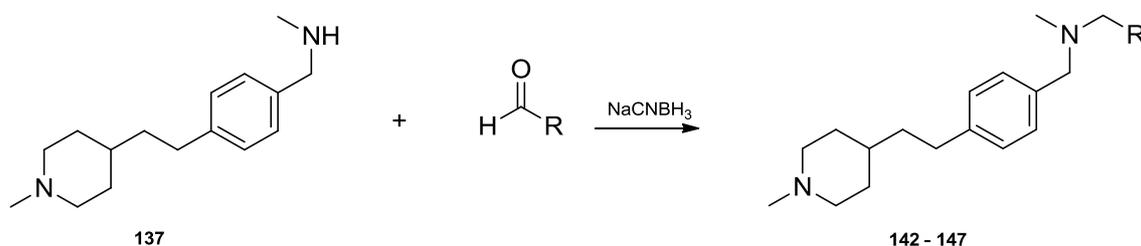


Abb. 122: Direkte reduktive Alkylierung (exemplarisch gezeigt an 136; siehe Tabelle 27)

3 Synthesen

Tabelle 27: Übersicht über Reaktionsparameter und Ausbeuten der direkten reduktiven Alkylierung

Edukte	Grundkörper	Seitenkette	Produkt	Ausbeute
137 , 4-Chlorbenzaldehyd	Typ A	Typ a	142	65 %
137 , 4-Brombenzaldehyd	Typ A	Typ b	143	68 %
137 , 4-(Trifluormethyl)benzaldehyd	Typ A	Typ c	144	70 %
137 , 4-Nitrobenzaldehyd	Typ A	Typ d	145	24 %
137 , Zimtaldehyd	Typ A	Typ e	146	50 %
137 , 2-Naphthaldehyd	Typ A	Typ f	147	64 %
138 , 4-Chlorbenzaldehyd	Typ B	Typ a	148	69 %
138 , 4-Brombenzaldehyd	Typ B	Typ b	149	75 %
138 , 4-(Trifluormethyl)benzaldehyd	Typ B	Typ c	150	69 %
138 , 4-Nitrobenzaldehyd	Typ B	Typ d	151	20 %
138 , Zimtaldehyd	Typ B	Typ e	152	63 %
138 , 2-Naphthaldehyd	Typ B	Typ f	153	32 %
139 , 4-Chlorbenzaldehyd	Typ C	Typ a	21	75 %
139 , 4-Brombenzaldehyd	Typ C	Typ b	154	80 %
139 , 4-(Trifluormethyl)benzaldehyd	Typ C	Typ c	155	75 %
139 , 4-Nitrobenzaldehyd	Typ C	Typ d	156	47 %
139 , Zimtaldehyd	Typ C	Typ e	157	85 %
139 , 2-Naphthaldehyd	Typ C	Typ f	158	67 %
140 , 4-Chlorbenzaldehyd	Typ D	Typ a	22	71 %
140 , 4-Brombenzaldehyd	Typ D	Typ b	159	69 %
140 , 4-(Trifluormethyl)benzaldehyd	Typ D	Typ c	160	71 %
140 , 4-Nitrobenzaldehyd	Typ D	Typ d	161	23 %
140 , Zimtaldehyd	Typ D	Typ e	162	62 %
140 , 2-Naphthaldehyd	Typ D	Typ f	163	73 %
141 , 4-Chlorbenzaldehyd	Typ E	Typ a	164	95 %
141 , 4-Brombenzaldehyd	Typ E	Typ b	165	85 %
141 , 4-(Trifluormethyl)benzaldehyd	Typ E	Typ c	166	85 %
141 , 4-Nitrobenzaldehyd	Typ E	Typ d	167	33 %
141 , Zimtaldehyd	Typ E	Typ e	168	42 %
141 , 2-Naphthaldehyd	Typ E	Typ f	169	88 %

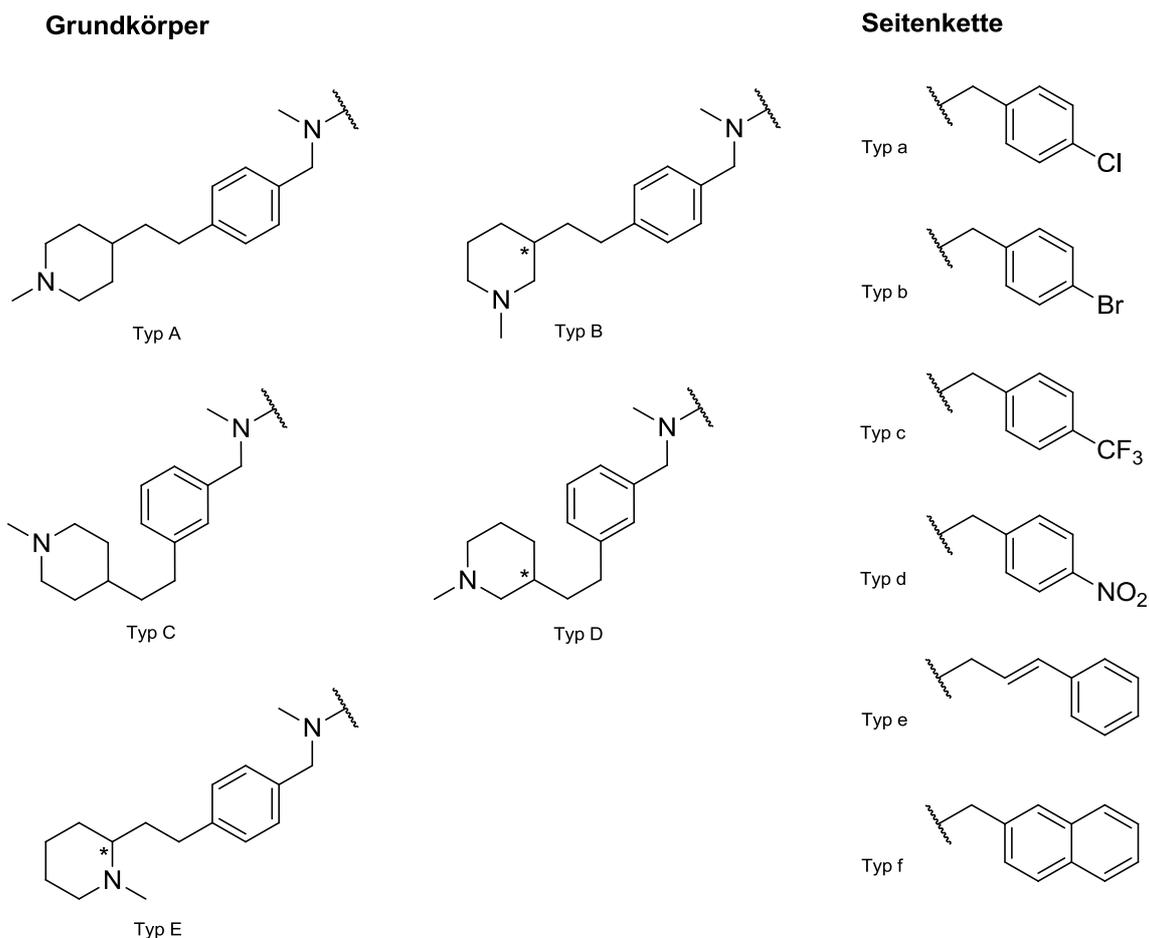
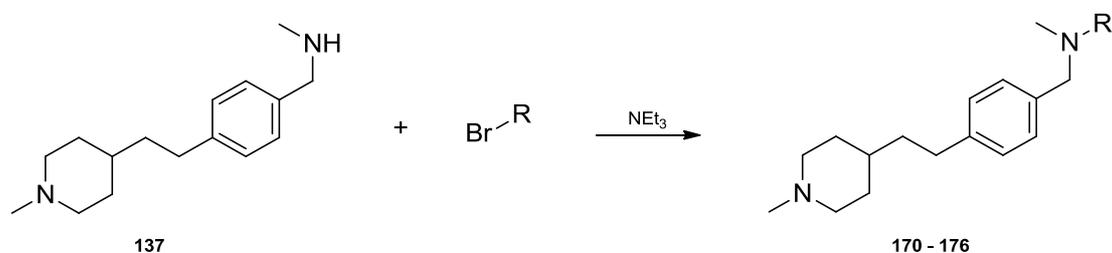


Abb. 123: Grundkörper und unterschiedliche Seitenketten der Zielverbindungen

3.2.5.9 *N*-Alkylierung

Aliphatische *N*-Substituenten wurden in die Seitenkette mittels *N*-Alkylierung eingeführt. Das jeweilige sekundäre Amin wurde mit 1-Brom-4-methylpentan, Citronellylbromid bzw. 3-Phenylpropylbromid in *N,N*-Dimethylformamid als Lösemittel versetzt. Als Hilfsbase wurde Triethylamin verwendet. Nach Aufarbeitung und Aufreinigung mittels Säulenchromatographie konnten die Reaktionsprodukte **170**, **171**, **172**, **173**, **174**, **175** und **176** in mäßigen Ausbeuten gewonnen werden.

Abb. 124: *N*-Alkylierung mit Alkylbromiden (exemplarisch gezeigt an **137**; siehe Tabelle 28)

Bei der Umsetzung von **137** mit 1-Brom-3methylbut-2-en konnte allerdings kein Produkt isoliert werden.

3 Synthesen

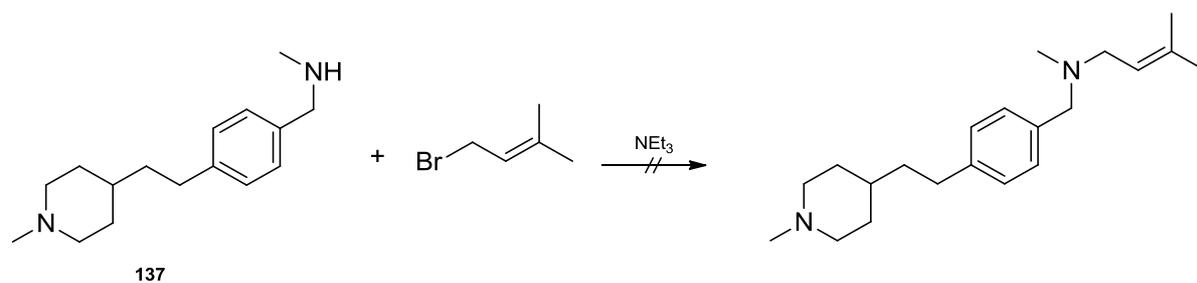
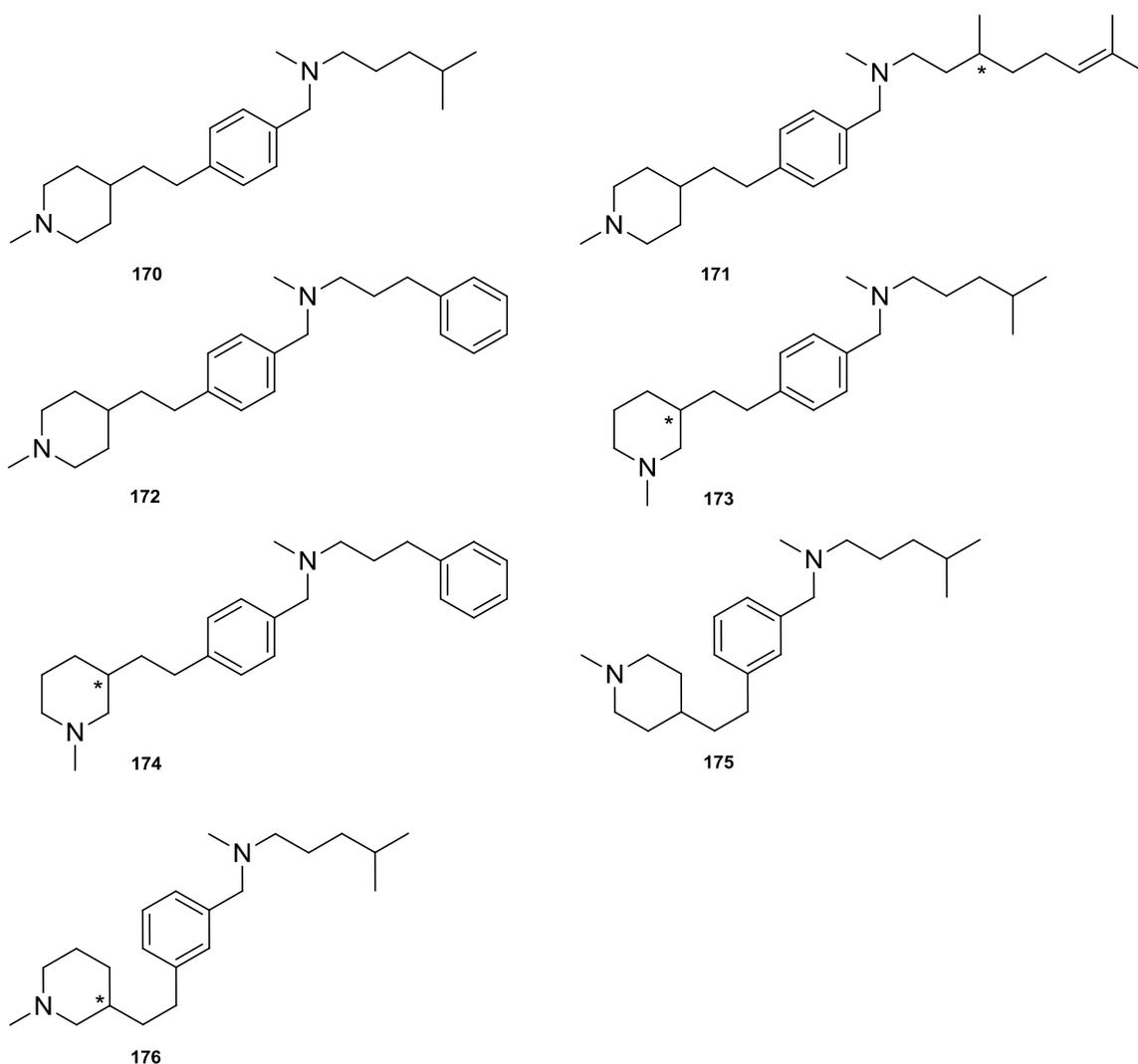


Abb. 125: Syntheseversuch mit 1-Brom-3-methylbut-2-en

Tabelle 28: Übersicht über Reaktionsparameter und Ausbeuten der *N*-Alkylierung

Edukte	Reaktionsbedingungen	Produkt	Ausbeute
137, 1-Brom-4-methylpentan	NEt ₃ , DMF, 18 h, RT	170	32 %
137, 1-Brom-3-methyl-but-2-en	NEt ₃ , DMF, 18 h, RT	--	--
137, Citronellylbromid	NEt ₃ , DMF, 18 h, RT	171	33 %
137, 3-Phenylpropylbromid	NEt ₃ , DMF, 18 h, RT	172	37 %
138, 1-Brom-4-methylpentan	NEt ₃ , DMF, 18 h, RT	173	28 %
138, 3-Phenylpropylbromid	NEt ₃ , DMF, 18 h, RT	174	44 %
139, 1-Brom-4-methylpentan	NEt ₃ , DMF, 18 h, RT	175	38 %
140, 1-Brom-4-methylpentan	NEt ₃ , DMF, 18 h, RT	176	42 %

Abb. 126: Reaktionsprodukte der *N*-Alkylierung

3.2.5.10 *N*-Acylierung

Die Zwischenprodukte **137** und **138** wurden mittels *N*-Acylierung zu 4-Chlorbenzamidinen umgesetzt. Als Säurechlorid wurde 4-Chlorbenzoylchlorid zum jeweiligen Edukt gegeben und die Mischung mit Triethylamin-Zusatz über Nacht gerührt. Nach anschließender Aufarbeitung und Aufreinigung konnten die Amide **177** und **178** gewonnen werden. Bei diesen Verbindungen ist der Seitenketten-Stickstoff als Teil eines Carbonsäureamids nicht mehr basisch. Eine Benzoyl-Partialstruktur findet sich jedoch auch in den literaturbekannten *h*-OSC-Inhibitoren **BIBX 79** und **Ro 48-8071**.

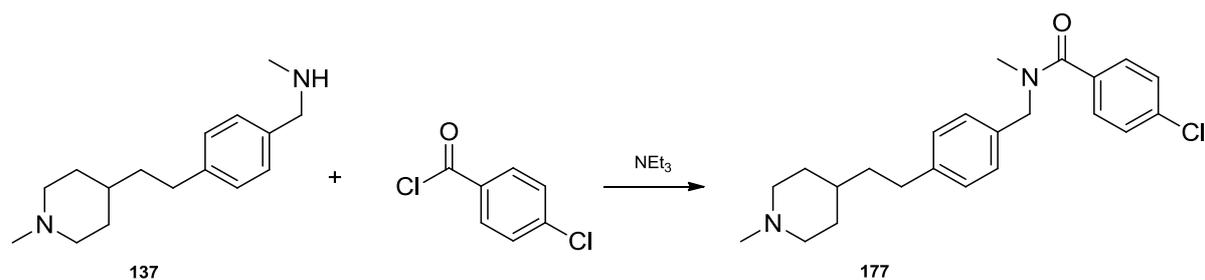


Abb. 127: *N*-Acylierung mit 4-Chlorbenzoylchlorid (exemplarisch gezeigt an **137**)

Tabelle 29: Übersicht über Reaktionsparameter und Ausbeuten der *N*-Alkylierung

Edukte	Reaktionsbedingungen	Produkt	Ausbeute
137 , 4-Chlorbenzoylchlorid	NEt ₃ , Dimethoxyethan, 18 h, RT	177	76 %
138 , 4-Chlorbenzoylchlorid	NEt ₃ , Dimethoxyethan, 18 h, RT	178	58 %

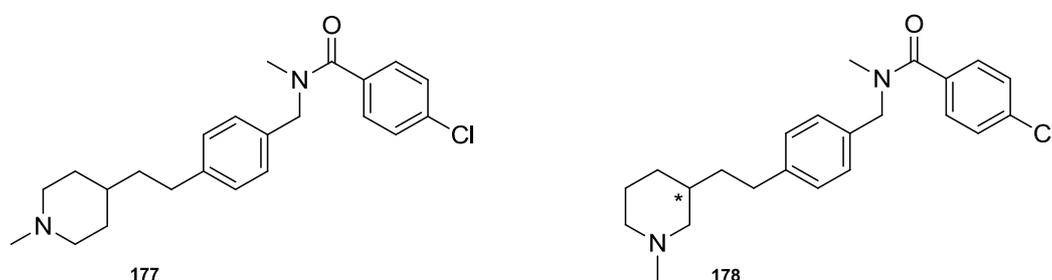


Abb. 128: Reaktionsprodukte der *N*-Acylierung

3.3.1.11 Abspaltung der Boc-Schutzgruppe

Die aus der direkten reduktiven Methylierung am Piperidinstickstoff hervorgegangenen *N*-cyanomethylierten Nebenprodukte wurden in der gleichen Art und Weise wie die *N*-Methyl-Derivate weiter umgesetzt. Zunächst wurde die Boc-Schutzgruppe mit Trifluoressigsäure abgespalten. *N*-Cyanomethyl-Verbindungen sind laut *Gidley et al.*^[98] säurelabil und können bei pH < 3 zu sekundären Aminen hydrolysiert werden. Die Schutzgruppe wurde jedoch hier im wasserfreien Milieu entfernt, so dass die *N*-Cyanomethyl-Partialstruktur erhalten blieb. Die sekundären Amine **179**, **180**, **181**, **182** und **183** konnten in sehr guten Ausbeuten erhalten werden.

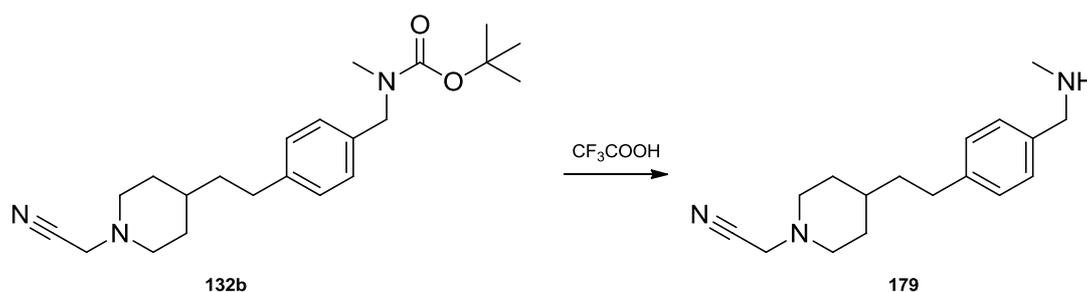


Abb. 129: Entfernung der Schutzgruppe (exemplarisch gezeigt an **132b**)

3 Synthesen

Tabelle 30: Übersicht über Reaktionsparameter und Ausbeuten der Schutzgruppen-Abspaltung

Edukte	Reaktionsbedingungen	Produkt	Ausbeute
132b	CF ₃ COOH, CH ₂ Cl ₂ , 1 h, RT	179	97 %
133b	CF ₃ COOH, CH ₂ Cl ₂ , 1 h, RT	180	95 %
134b	CF ₃ COOH, CH ₂ Cl ₂ , 1 h, RT	181	93 %
135b	CF ₃ COOH, CH ₂ Cl ₂ , 1 h, RT	182	93 %
136b	CF ₃ COOH, CH ₂ Cl ₂ , 1 h, RT	183	90 %

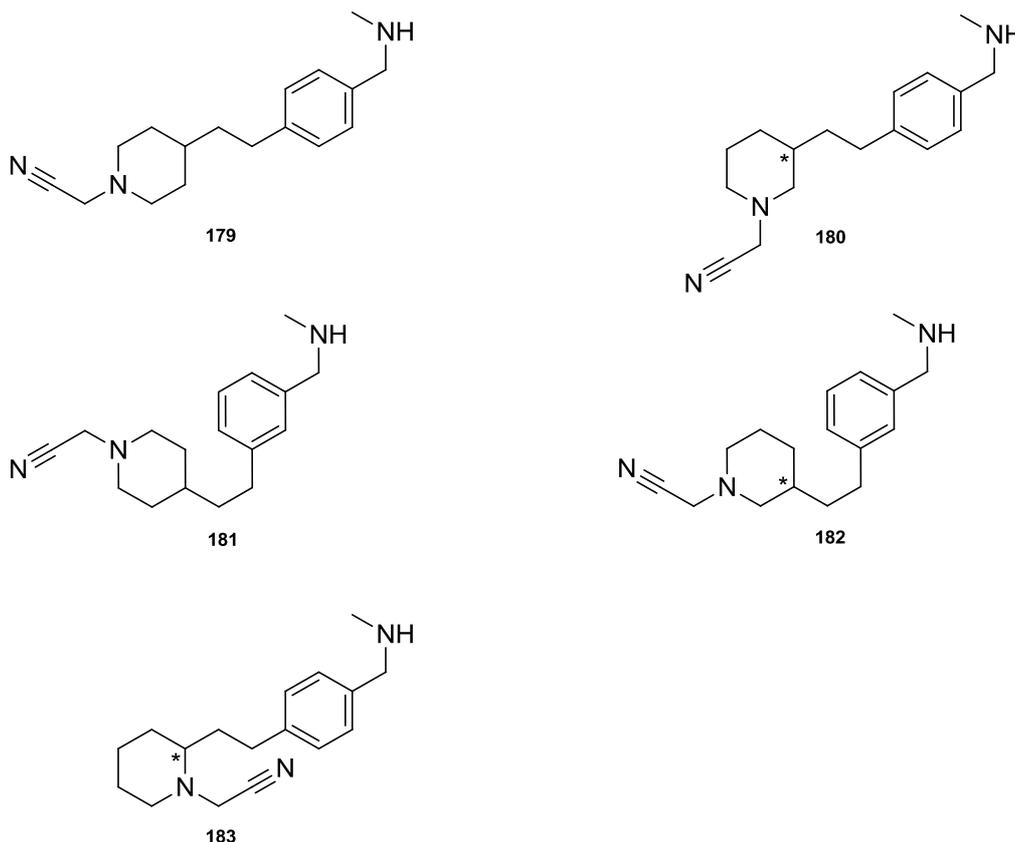


Abb. 130: Reaktionsprodukte der Schutzgruppen-Abspaltung

3.2.5.12 Direkte reduktive Alkylierung

Anschließend wurden die freien sekundären Amine mit 4-Chlorbenzaldehyd bzw. 4-(Trifluormethyl)benzaldehyd reaktiv *N*-alkyliert. Da die Edukte nicht in ausreichender Menge vorhanden waren, konnte die direkte reduktive Alkylierung nur mit den beiden genannten Aldehyden durchgeführt werden.

3 Synthesen

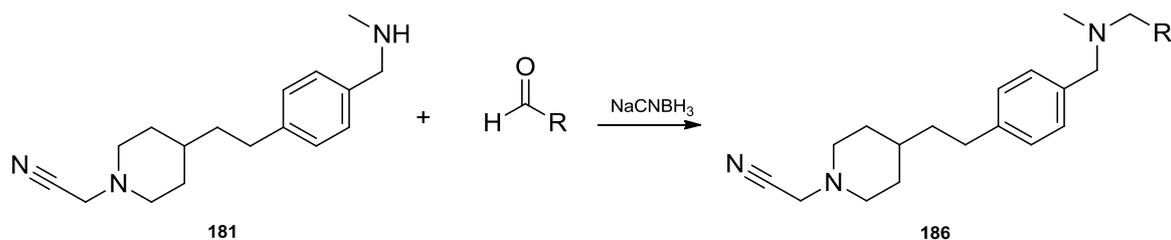


Abb. 131: Direkte reduktive Alkylierung (exemplarisch gezeigt an **181**; siehe Tabelle 31)

Tabelle 31: Übersicht über Reaktionsparameter und Ausbeuten der direkten reduktiven Alkylierung

Edukte	Reaktionsbedingungen	Produkt	Ausbeute
179 , 4-Chlorbenzaldehyd	NaCNBH ₃ , MeOH, AcOH, 18 h, RT	184	67 %
180 , 4-Chlorbenzaldehyd	NaCNBH ₃ , MeOH, AcOH, 18 h, RT	185	30 %
181 , 4-Chlorbenzaldehyd	NaCNBH ₃ , MeOH, AcOH, 18 h, RT	186	27 %
182 , 4-Chlorbenzaldehyd	NaCNBH ₃ , MeOH, AcOH, 18 h, RT	187	83 %
182 , 4-(Trifluormethyl)benzaldehyd	NaCNBH ₃ , MeOH, AcOH, 18 h, RT	188	83 %
183 , 4-Chlorbenzaldehyd	NaCNBH ₃ , MeOH, AcOH, 18 h, RT	189	27 %

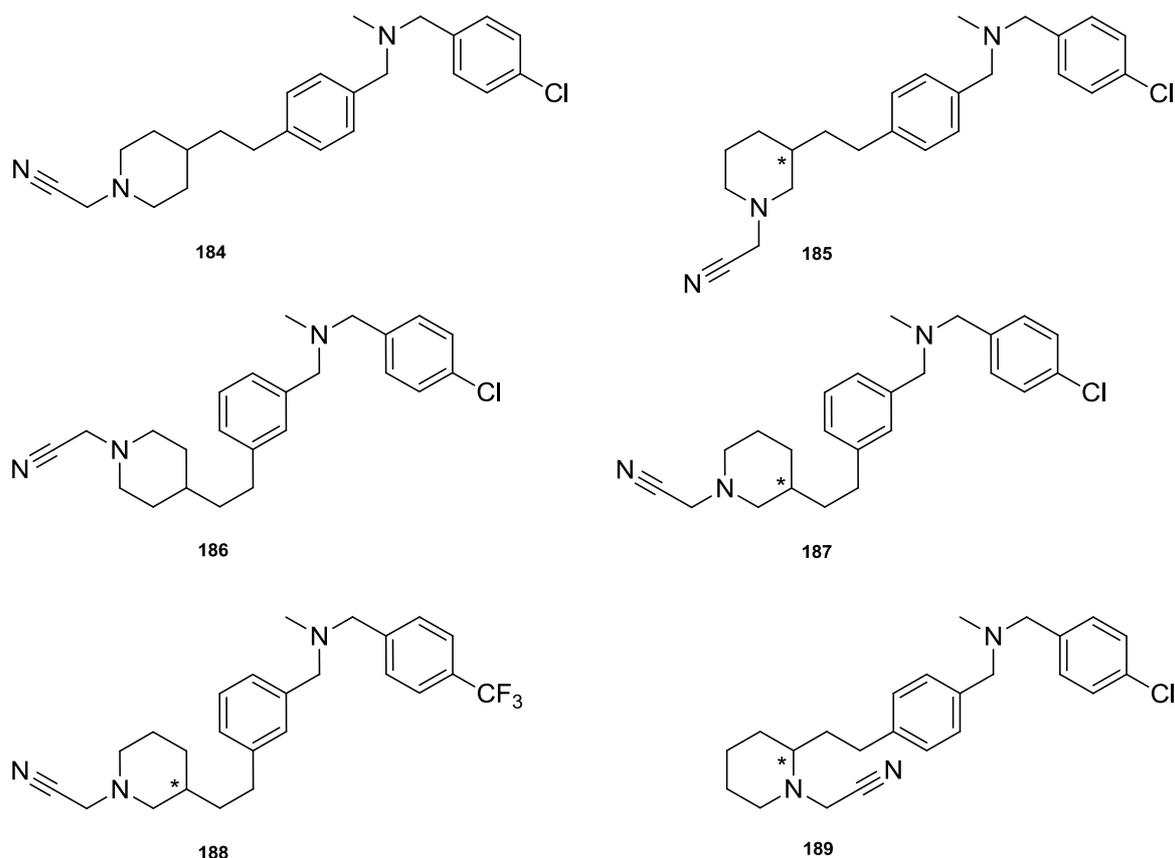


Abb. 132: Reaktionsprodukte der direkten reduktiven Alkylierung

3.2.6 Synthese von Strukturanaloga der Leitstruktur MK2-90 mit isomeren Grundkörpern

Wie beim Grundkörper der Leitstruktur **MK3-14** sind auch vom Grundkörper der Leitstruktur **MK2-90** Konstitutionsisomere denkbar. Der Piperidin-Ring und der zentrale *para*-disubstituierte Aromat des Moleküls sind hier direkt miteinander verbunden. Es ist einerseits ein Wechsel von der *para*- zur *meta*-Disubstitution am zentralen Aromaten vorstellbar, andererseits eine verschobene Position des Stickstoffs im Piperidin-Ring. Hier sollte sich auf die isomeren Grundkörper mit unterschiedlichen Stickstoff-Positionen konzentriert werden.

Die daraus resultierenden Grundkörper (siehe Abb. 133) sind, bedingt durch die direkte Ringverknüpfung, weniger flexibel als die C₂-verbrückten Grundkörper (vgl. Abschnitt 3.2.5).

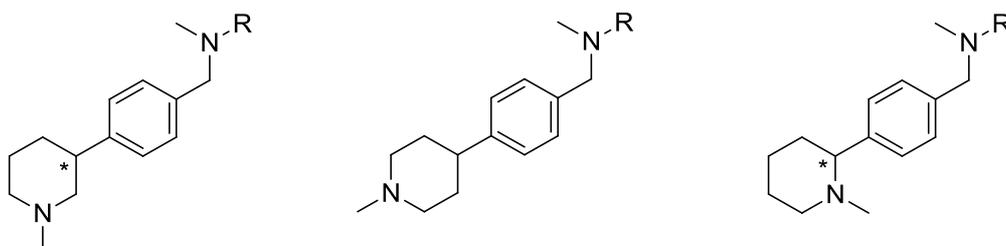


Abb. 133: Grundkörper-Typ III und isomere Grundkörper mit variabler Seitenkette

Zunächst sollten mittels Suzuki-Reaktion Aryl-Pyridine hergestellt werden. Hinsichtlich des weiteren Syntheseablaufs sollte nach dem bereits etablierten Syntheschema der C₂-verbrückten Verbindungen vorgegangen werden (siehe Abschnitt 3.2.5), wobei der Pyridinring im Verlauf der Synthese zum Piperidin hydriert wird.

3.2.6.1 Suzuki-Miyaura-Reaktion

Arylboronsäuren können in Anwesenheit katalytischer Mengen an komplexgebundenem Palladium(0) z.B. mit Arylbromiden oder -iodiden zu unsymmetrischen Biarylen verknüpft werden.^[126, 127] Häufig wird Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) als Katalysator verwendet. Von diesem dissoziieren in Lösung ein oder auch zwei Triphenylphosphin-Liganden ab. Pd(PPh₃)₂ (**A**) bildet als eigentlicher Katalysator zunächst einen π-Komplex mit dem Arylhalogenid. Es folgt eine oxidative Addition des Arylhalogenids, bei der sich die Oxidationszahl des Palladiums auf +2 erhöht (**B**). Danach kommt es zur Transmetallierung: Der Arylrest wird vom Bor auf das Palladium übertragen. Dadurch entsteht eine Palladium(II)-Spezies, die bereits die beiden zu verknüpfenden Reste enthält (**C**). Im nächsten Schritt verbinden sich die beiden Arylreste. Die Oxidationszahl des Palladium geht dabei wieder auf 0 zurück. Das zunächst noch als π-Komplex an das Palladium gebundene Kupplungsprodukt (**D**) dissoziiert schließlich ab, wobei der Katalysator Pd(PPh₃)₂ wieder freigesetzt wird.^[128] In dieser Arbeit konnte die Kupplung mit Pyridylboronsäuren und Brombenzaldehyden erfolgreich durchgeführt werden.

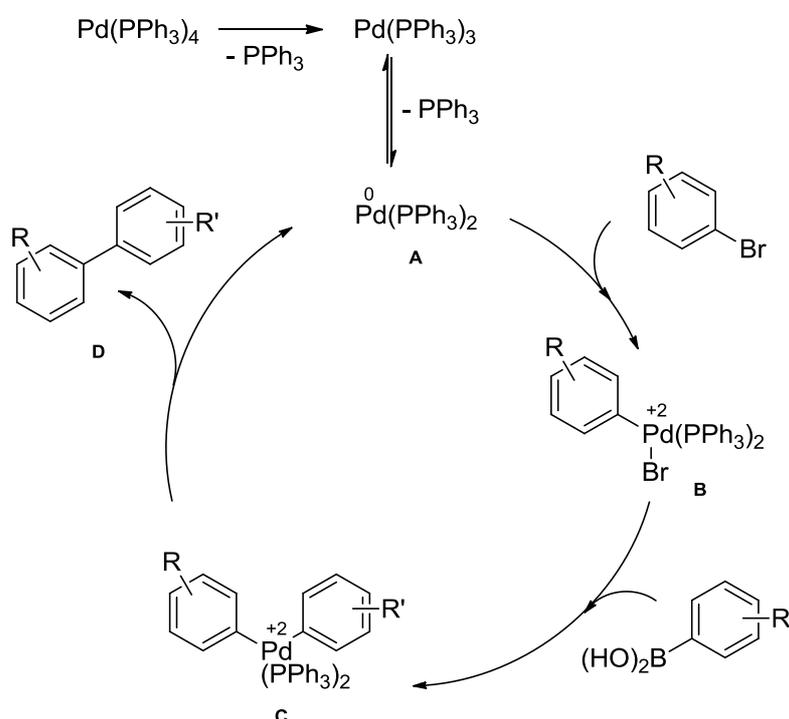


Abb. 134: Mechanismus der Suzuki-Kupplung einer Arylboronsäure mit einem Arylbromid

4-Brombenzaldehyd und 4-Pyridinboronsäure wurden in 2 M Natriumcarbonatlösung und 1,4-Dioxan suspendiert. Als Katalysator wurde Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) eingesetzt. Die Reaktion wurde im Druckbehältnis unter Mikrowellenbedingungen (100 Watt,

3 Synthesen

5 bar) bei 95 °C über 15 Minuten durchgeführt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung konnte die literaturbekannte Verbindung **190**^[129] erhalten werden (Ausbeute: 65 %).

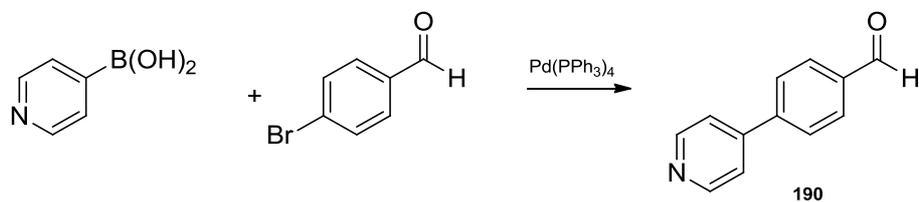


Abb. 135: Suzuki-Kupplung zwischen 4-Pyridinboronsäure und 4-Brombenzaldehyd

Verbindung **190** wurde in der Literatur bereits mehrfach durch Suzuki-Kupplung des entsprechenden Brompyridins mit 4-(Formylphenyl)boronsäure hergestellt.^[130, 131] Die Synthese aus den in dieser Arbeit verwendeten Edukten wurde von Shore et al. in einem Mikroreaktor mit Palladium-beschichteten Kapillaren unter Mikrowellen-Einstrahlung durchgeführt.^[132]

Zur Synthese des Isomers **191** wurden 2-Pyridinboronsäure (MIDA-Ester) und 4-Brombenzaldehyd verwendet. Die Edukte wurden ebenfalls unter den oben beschriebenen Reaktionsbedingungen umgesetzt, wobei unter den alkalischen Bedingungen die Boronsäure aus dem MIDA-Boronat freigesetzt wird. Es konnte jedoch nicht das gewünschte Produkt gewonnen werden. In diesem Fall hatte keine Umsetzung der Edukte stattgefunden.

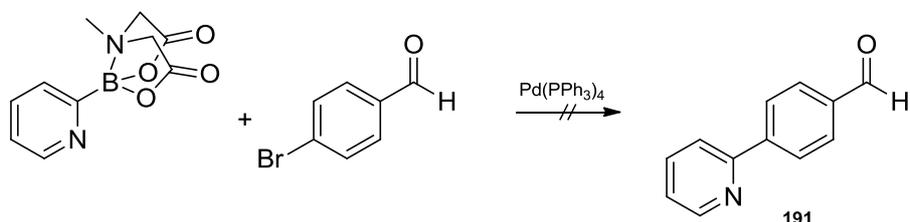


Abb. 136: Versuch der Suzuki-Kupplung zwischen 4-Pyridinboronsäure und 4-Brombenzaldehyd

Die Synthese von Verbindungen dieser Stoffklasse wurde nicht weiter verfolgt. Zudem ist diese Strukturvariante hinsichtlich des Ziels, die beiden Stickstoff-Funktionalitäten im Molekül weiter voneinander zu entfernen, von untergeordnetem Interesse.

3.2.6.2 Indirekte reduktive Aminierung

Zur Einführung der basischen Seitenkette in das Molekül wurde aus dem Aldehyd zuerst das sekundäre Methylaminderivat durch indirekte reduktive Aminierung hergestellt. Dazu wurde **190** zusammen mit Methylaminhydrochlorid und einer katalytischen Menge Magnesiumperchlorat in Dichlorethan gelöst. Triethylamin wurde zugesetzt, um Methylamin *in situ* freizusetzen. Nach erfolgter Umsetzung des Aldehyds zum Imin wurde mit Natriumborhydrid über einen Zeitraum von fünf Stunden zum sekundären Amin **192**^[133] reduziert (Ausbeute: 92 %).

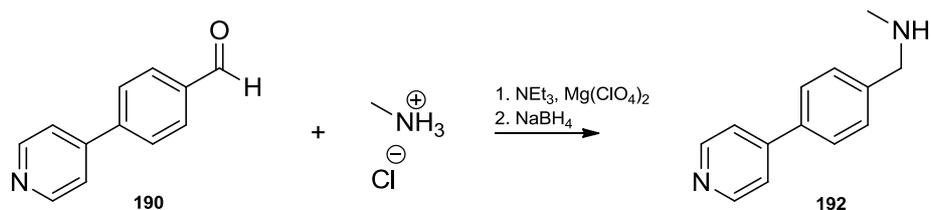


Abb. 137: Indirekte reduktive Aminierung von **190** mit Methylamin

3.2.6.3 Einführung der Boc-Schutzgruppe

Die sekundäre Aminogruppe der Seitenkette musste geschützt werden, um selektiv den Pyridinstickstoff funktionalisieren zu können. Dies erfolgte durch Umsetzung von **192** mit Di-*tert*-butyldicarbonat. Das Boc-geschützte Derivat **193** entstand in 88 % Ausbeute.

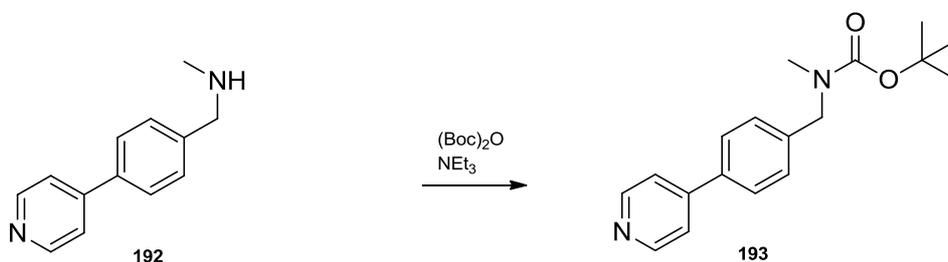


Abb. 138: Schützung des sekundären Amins von **192** mit der Boc-Schutzgruppe

3.2.6.4 Katalytische Hydrierung des Pyridinrings

194 wurde in Methanol gelöst und mit Palladium auf Aktivkohle und Eisessig versetzt. Die Reaktionslösung wurde in einer Druckapparatur mit Wasserstoff bei einem Druck von 40 bar 48 Stunden stark gerührt. Nach Entfernung des Katalysators und säulenchromatographischer Aufreinigung wurde das Piperidinderivat **194** in 29 % Ausbeute erhalten. Ein großer Teil an nicht umgesetztem Edukt **193** konnte zurückgewonnen werden.

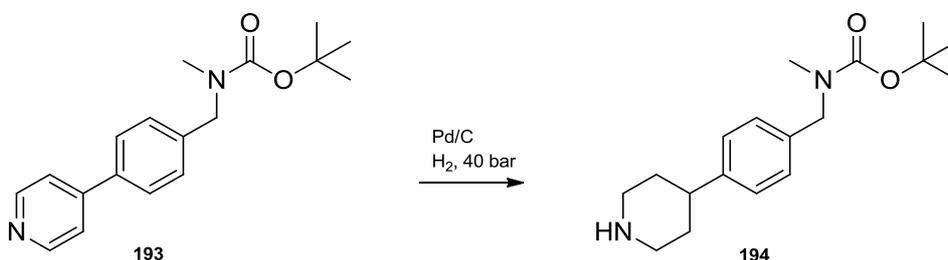


Abb. 139: Katalytische Hydrierung von **193**

3.2.6.5 Direkte reduktive N-Methylierung

In früheren Forschungsarbeiten des Arbeitskreises von Herrn Prof. Dr. F. Bracher konnte ermittelt werden, dass die beste Enzyminhibition durch tertiäre, protonierbare Amine erreicht wird.^[62] Der Piperidin-Stickstoff wurde deshalb im nächsten Syntheseschritt durch direkte

reduktive Alkylierung methyliert. **194** wurde mit Formaldehyd, Natriumcyanoborhydrid als Reduktionsmittel und einer geringen Menge Essigsäure versetzt und drei Stunden bei Raumtemperatur zum tertiären Amin **195a** umgesetzt (Ausbeute: 70 %). Zudem entstand das cyanomethylierte Nebenprodukt **195b** mit 18 % Ausbeute.

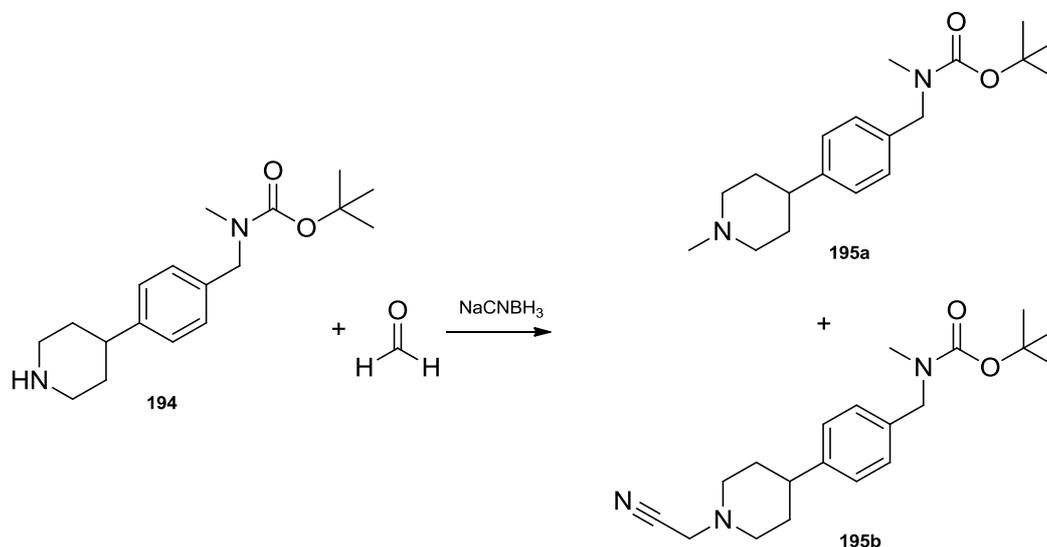


Abb. 140: Direkte reduktive N-Methylierung von **194**

3.2.6.6 Abspaltung der Boc-Schutzgruppe

Um die Boc-Schutzgruppe abzuspalten, wurde **195a** in Dichlormethan gelöst und mit dem gleichen Volumen an Trifluoressigsäure versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach Aufarbeitung mit gesättigter Natriumcarbonatlösung wurde das sekundäre Amin **196** erhalten (Ausbeute: 75 %). Das Produkt konnte ohne Aufreinigung weiter verwendet werden.

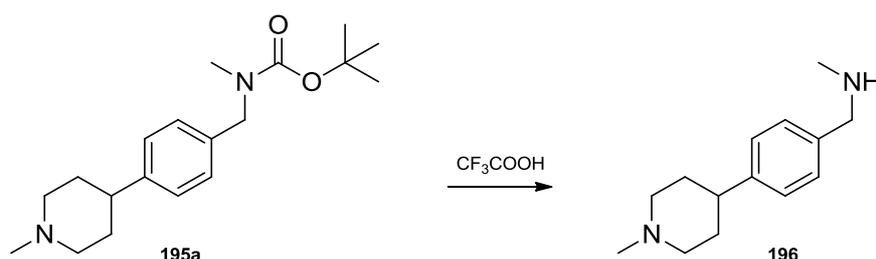


Abb. 141: Entschützung mit Trifluoressigsäure

3.2.6.7 Indirekte reduktive Alkylierung

In weiteren direkten reduktiven Alkylierungsreaktionen wurde das sekundäre Amin **196** mit verschiedenen Aldehyden (4-Chlorbenzaldehyd, 4-Brombenzaldehyd, 4-(Trifluormethyl)benzaldehyd, 4-Nitrobenzaldehyd, Zimtaldehyd) umgesetzt und so die Zielverbindungen **197**, **198**, **199**, **200**, **201** und **202** in guten Ausbeuten gewonnen.

3 Synthesen

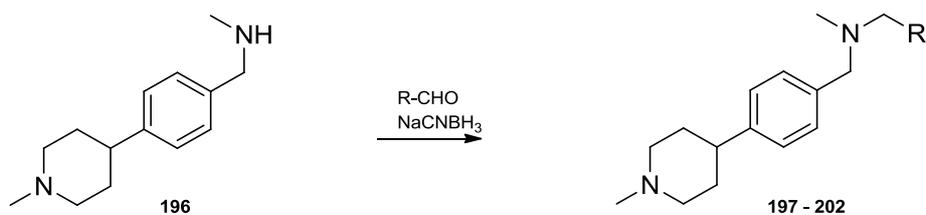


Abb. 142: Direkte reduktive Alkylierung von **195** mit verschiedenen Aldehyden (siehe Tabelle 32)

Tabelle 32 fasst Reaktionsbedingungen und Ausbeuten des letzten Syntheseschritts zusammen.

Tabelle 32: Übersicht über Reaktionsparameter und Ausbeuten der direkten reduktiven Alkylierung

Edukte	Reaktionsbedingungen	Produkt	Ausbeute
196 , 4-Chlorbenzaldehyd	NaCNBH ₃ , MeOH, AcOH, 18 h, RT	197	74 %
196 , 4-Brombenzaldehyd	NaCNBH ₃ , MeOH, AcOH, 18 h, RT	198	67 %
196 , 4-(Trifluormethyl)benzaldehyd	NaCNBH ₃ , MeOH, AcOH, 18 h, RT	199	89 %
196 , 4-Nitrobenzaldehyd	NaCNBH ₃ , MeOH, AcOH, 18 h, RT	200	52 %
196 , Zimtaldehyd	NaCNBH ₃ , MeOH, AcOH, 18 h, RT	201	56 %
196 , 2-Naphthaldehyd	NaCNBH ₃ , MeOH, AcOH, 18 h, RT	202	70 %

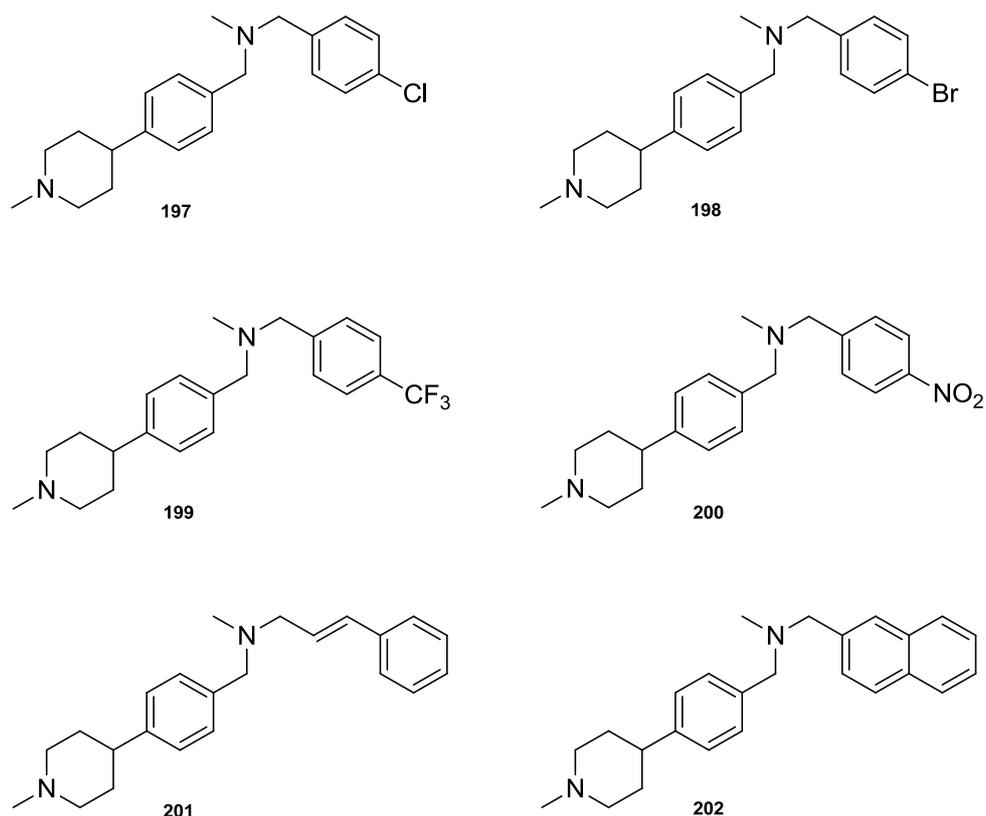
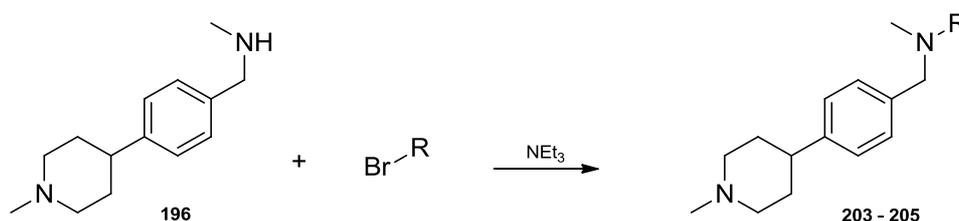


Abb. 143: Reaktionsprodukte der direkten reduktiven Alkylierung

3.2.6.8 *N*-Alkylierung

Aliphatische *N*-Substituenten, die nicht als Aldehyde vorhanden waren, wurden mittels *N*-Alkylierung eingeführt. **196** wurde mit 1-Brom-4-methylpentan, Citronellylbromid bzw. 3-Phenylpropylbromid in *N,N*-Dimethylformamid als Lösemittel versetzt. Als Hilfsbase wurde Triethylamin zugesetzt. Nach Aufarbeitung und Aufreinigung mittels Säulenchromatographie konnten die Reaktionsprodukte **203**, **204** und **205** gewonnen werden.

Abb. 144: *N*-Alkylierung mit Alkylbromiden (siehe Tabelle 33)Tabelle 33: Übersicht über Reaktionsparameter und Ausbeuten der *N*-Alkylierung

Edukte	Reaktionsbedingungen	Produkt	Ausbeute
196 , 1-Brom-4-methylpentan	NEt ₃ , DMF, 18 h, RT	203	47 %
196 , Citronellylbromid	NEt ₃ , DMF, 18 h, RT	204	37 %
196 , 3-Phenylpropylbromid	NEt ₃ , DMF, 18 h, RT	205	41 %

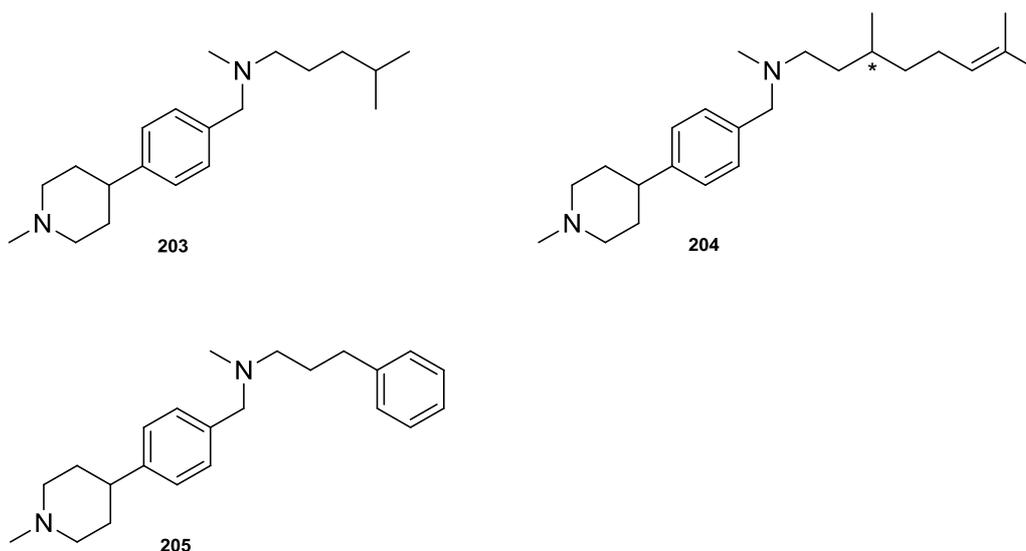


Abb. 145: Reaktionsprodukte der *N*-Alkylierung

3.2.6.9 *N*-Acylierung

Mittels *N*-Alkylierung konnte **196** mit einer Amid-Seitenkette versehen werden. Dazu wurde **196** mit 4-Chlorbenzoylchlorid versetzt und die Mischung unter Zusatz von Triethylamin über Nacht gerührt. Nach anschließender Aufarbeitung und Aufreinigung konnte das Amid **206** in sehr guter Ausbeute (91 %) gewonnen werden.

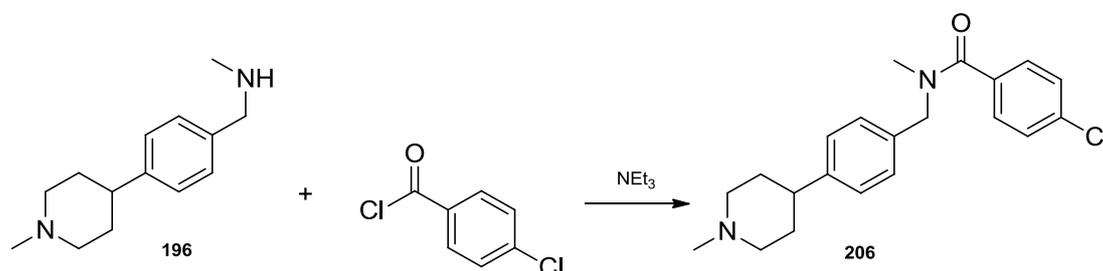


Abb. 146: *N*-Acylierung mit 4-Chlorbenzoylchlorid

3.2.6.10 Abspaltung der Boc-Schutzgruppe

Das *N*-cyanomethylierte Nebenprodukt **195b**, wurde auf demselben Syntheseweg wie die *N*-Methyl-Derivate weiter umgesetzt. Zunächst wurde ebenfalls die Boc-Schutzgruppe in Dichlormethan mit Trifluoressigsäure abgespalten. Da es sich hierbei um ein wasserfreies Reaktionsmedium handelt, blieb die ansonsten säurelabile Cyanomethylfunktion des Moleküls erhalten. Nach Aufarbeitung mit gesättigter Natriumcarbonatlösung wurde **207** gewonnen (Ausbeute: 96 %).

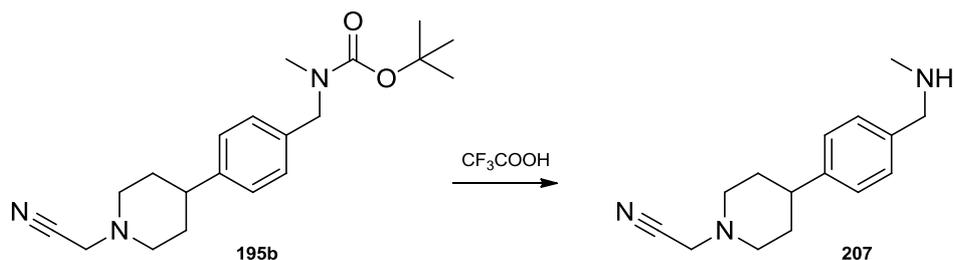


Abb. 147: Abspaltung der Boc-Schutzgruppe

3.2.6.11 Direkte reduktive Alkylierung

In weiteren direkten reduktiven Alkylierungsreaktionen wurde das sekundäre Amin **207** mit 4-Chlorbenzaldehyd sowie 4-(Trifluormethyl)benzaldehyd umgesetzt und so die Produkte **208** und **209** erhalten.

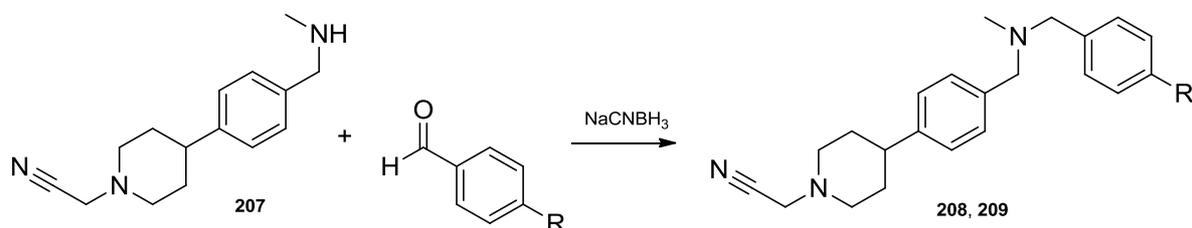
Abb. 148: Direkte reduktive Alkylierung (R = Cl (**208**), CF₃ (**209**))

Tabelle 34: Übersicht über Reaktionsparameter und Ausbeuten der direkten reduktiven Alkylierung

Edukte	Reaktionsbedingungen	Produkt	Ausbeute
207 , 4-Chlorbenzaldehyd	NaCNBH ₃ , MeOH, AcOH, 18 h, RT	208	58 %
207 , 4-(Trifluormethyl)benzaldehyd	NaCNBH ₃ , MeOH, AcOH, 18 h, RT	209	63 %

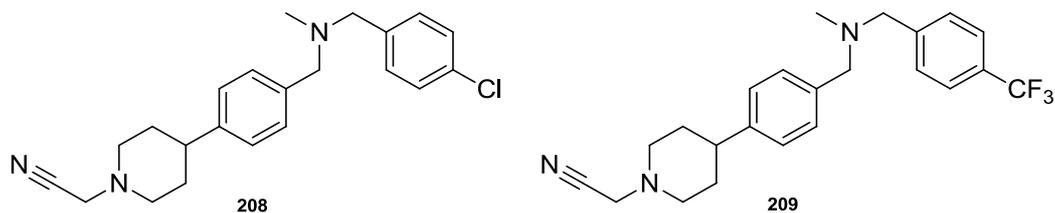


Abb. 149: Reaktionsprodukte der direkten reduktiven Alkylierung

3.3 Synthese von Verbindungen mit rigidisierten Grundkörpern

3.3.1 Synthese von Verbindungen mit 3-(2,3-Dihydro-1*H*-inden-5-yl)-1-methylpiperidin-Partialstruktur

Die bisher synthetisierten Verbindungen ahmten nur die Ringe A und C des Sterol-Grundgerüsts nach. Deshalb sollte nun durch die Einführung eines zusätzlichen anellierten Fünfrings auch Ring D imitiert werden. Durch geeignete Wahl der Edukte sollte der zusätzliche Fünfring bereits von Beginn an Teil des Molekülgerüsts sein, um die Synthese in Anlehnung an das bereits etablierte Verfahren durchführen zu können.

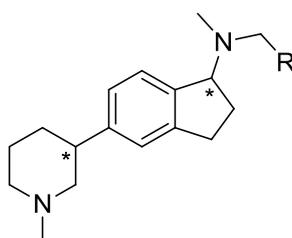


Abb. 150: Verbindungen mit rigidisiertem Grundkörper und variabler Seitenkette

3.3.1.1 Synthese von 5-Bromindan-1-on

Aufgrund der hohen Beschaffungskosten des benötigten Edukts 5-Bromindan-1-on wurde dieses zunächst nach einer literaturbekannten Synthese selbst hergestellt.^[134] Dabei wird das offenkettige 1-(4-Bromphenyl)-3-chlorpropan-1-on durch intramolekulare Friedel-Crafts-Alkylierung cyclisiert. Die Reaktion verläuft bei 180 °C in einer Schmelze aus Aluminiumtrichlorid und Natriumchlorid. Um Mehrfachalkylierungen bzw. intermolekulare Alkylierungen zu vermeiden, wurde 4-Brom-3-chlorpropiophenon langsam spatelweise zur Schmelze zugegeben.

Nach säulenchromatographischer Aufreinigung konnte 5-Bromindan-1-on mit 35 % Ausbeute erhalten werden.

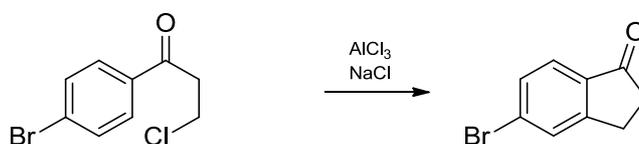


Abb. 151: Intramolekulare Friedel-Crafts-Alkylierung in der Schmelze

3.3.1.2 Suzuki-Miyaura-Reaktion

Zum Aufbau des Biarylsystems wurde auch hier die Suzuki-Miyaura-Reaktion^[126, 127] verwendet (siehe Abschnitt 3.2.6.1). Edukte waren 3-Pyridinboronsäure und 5-Bromindan-1-on.

Die Reaktion wurde im Druckbehälter unter Mikrowellenbedingungen (100 Watt, 5 bar) bei 95 °C über 15 Minuten durchgeführt. Als Lösemittel wurde 1,4-Dioxan und 2 M Natriumcarbonatlösung 1:1 verwendet, so dass 3-Pyridinboronsäure durch basische

Hydrolyse *in situ* aus 3-Pyridylboroxin erzeugt wurde. Als Katalysator wurde Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) eingesetzt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung konnte das Produkt **210** in 83 % Ausbeute erhalten werden.

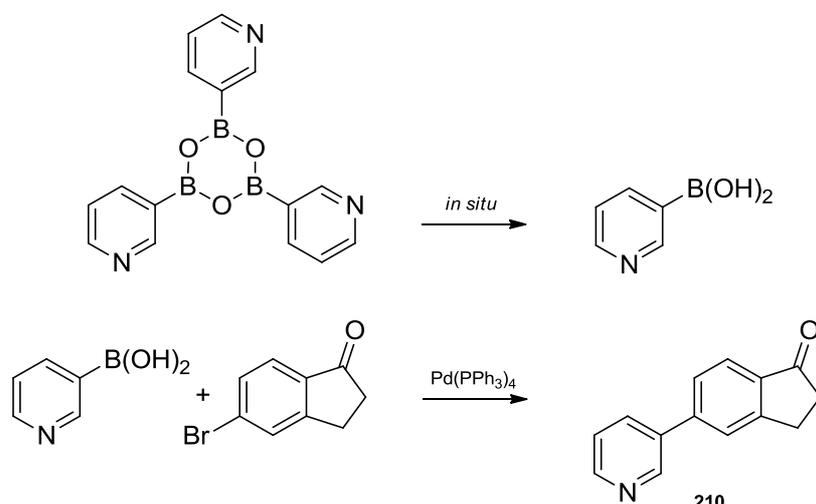


Abb. 152: Suzuki-Kupplung zwischen 3-Pyridinboronsäure und 5-Bromindan-1-on

3.3.1.3 Indirekte reduktive Aminierung

Durch indirekte reduktive Aminierung mit Methylamin wurde der zweite Stickstoff in das Molekül eingebaut. Zunächst wurde das Keton **210** mit *in situ* erzeugtem Methylamin unter Magnesiumperchlorat-Katalyse zum Imin umgesetzt und dieses dann mit Natriumborhydrid zum sekundären Amin reduziert. Nach säulenchromatischer Aufreinigung wurde **211a** gewonnen (Ausbeute: 69 %). Die Verbindung hat an C-1' ein chirales Zentrum und fällt als Racemat an.

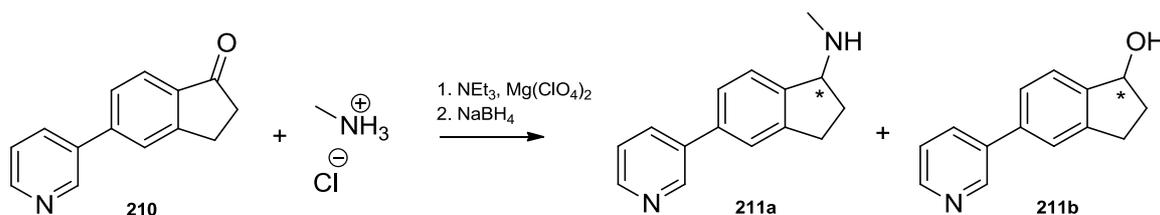
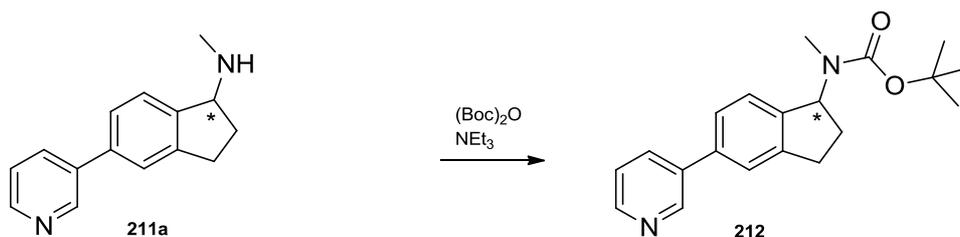


Abb. 153: Indirekte reduktive Aminierung von **210** mit Methylamin

Durch die reduktiven Bedingungen im Reaktionsgemisch wurde auch nicht umgesetztes Keton **210** zum sekundären Alkohol **211b** reduziert (Ausbeute: 8 %).

3.3.1.4 Einführung der Boc-Schutzgruppe

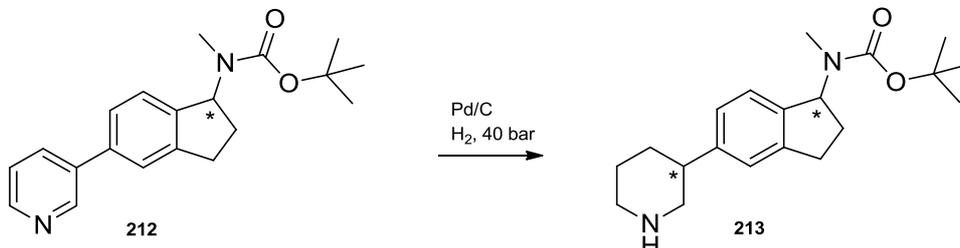
Um selektiv den Pyridinstickstoff funktionalisieren zu können, musste das sekundäre Amin in der Seitenkette geschützt werden. Dies erfolgte durch Umsetzung von **211a** mit Di-*tert*-butyldicarbonat zum Boc-geschützten Derivat **212** (Ausbeute: 87 %).

Abb. 154: Schützung von **211a** mit der Boc-Schutzgruppe

3.3.1.5 Katalytische Hydrierung des Pyridinrings

Der im Pyridinring enthaltene Stickstoff soll unter physiologischen Bedingungen protonierbar sein, um eine OSC-Inhibition durch Mimikry eines carbokationischen *HEI* zu erreichen. Durch Hydrierung des Pyridinrings zum Piperidin ist der darin enthaltene Stickstoff nicht mehr Teil eines aromatischen Systems und gewinnt dadurch an Basizität. Dadurch wird eine Protonierung auch bei physiologischem pH-Wert ermöglicht.

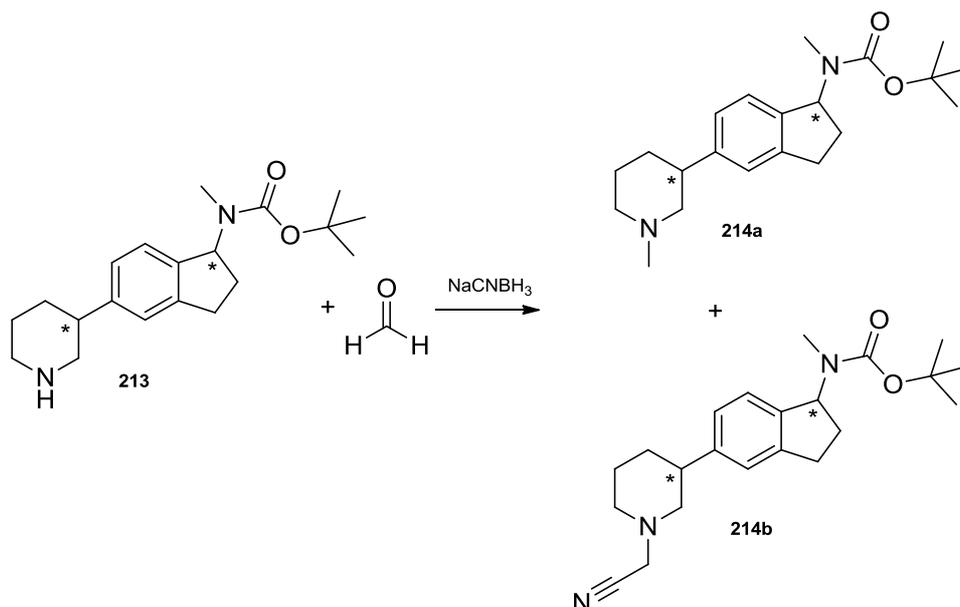
Verbindung **212** wurde in Methanol gelöst und mit Eisessig und Palladium auf Aktivkohle versetzt. Die Reaktionslösung wurde in einer Druckapparatur mit Wasserstoff bei einem Druck von 40 bar 24 Stunden stark gerührt. Nach Entfernung des Katalysators und säulenchromatographischer Aufreinigung wurde die gewünschte Verbindung **213** in 29 % Ausbeute erhalten. Ein großer Teil an nicht umgesetztem Edukt **212** konnte zurückgewonnen werden.

Abb. 155: Katalytische Hydrierung von **212**

Mit der Absättigung des Pyridinrings entsteht zusätzlich zum bereits vorhandenen Stereozentrum an C-1' ein weiteres an C-3. Bei der Reaktion entsteht demnach ein racemisches Diastereomergemisch.

3.3.1.6 Direkte reduktive N-Methylierung

Durch direkte reduktive Alkylierung wurde der Piperidin-Stickstoff methyliert. **213** wurde mit Formaldehyd, Natriumcyanoborhydrid als Reduktionsmittel und Essigsäure versetzt und drei Stunden bei Raumtemperatur umgesetzt. Das tertiäre Amin **214a** wurde in 78 % Ausbeute erhalten. Zudem entstand das cyanomethylierte Nebenprodukt **214b** mit 16 % Ausbeute. Das Zustandekommen von Nebenprodukten dieser Art wurde bereits in Abschnitt 3.2.3.7 diskutiert.

Abb. 156: Direkte reduktive *N*-Methylierung von **213**

3.3.1.7 Abspaltung der Boc-Schutzgruppe

214a wurde in Dichlormethan gelöst und mit dem gleichen Volumen an Trifluoressigsäure versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Dabei kam es zur Abspaltung der Schutzgruppe unter Freisetzung der Gase Kohlendioxid und Isobuten. Nach Aufarbeitung mit gesättigter Natriumcarbonatlösung wurde das sekundäre Amin **215** erhalten (Ausbeute: 97 %) und konnte ohne Aufreinigung direkt weiter umgesetzt werden.

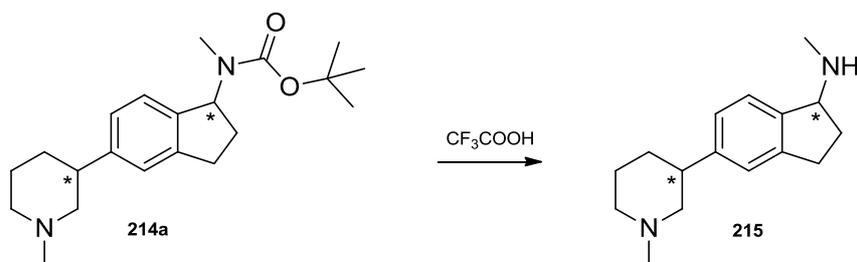


Abb. 157: Entschützung mit Trifluoressigsäure

3.3.1.8 Direkte reduktive Alkylierung

In weiteren direkten reduktiven Alkylierungsreaktionen wurde das sekundäre Amin **215** mit verschiedenen Aldehyden umgesetzt und so die Zielverbindungen **216**, **217**, **218**, **219**, **220** und **221** erhalten.

3 Synthesen

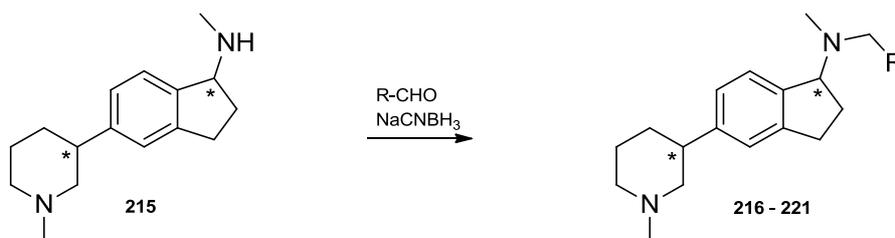


Abb. 158: Direkte reduktive Alkylierung von **215** mit verschiedenen Aldehyden (siehe Tabelle 35)

In Tabelle 35 sind Reaktionsparameter und Ausbeuten zusammengefasst.

Tabelle 35: Übersicht über Reaktionsparameter und Ausbeuten der direkten reduktiven Alkylierung

Edukte	Reaktionsbedingungen	Produkt	Ausbeute
215 , 4-Chlorbenzaldehyd	NaCNBH ₃ , MeOH, AcOH, 18 h, RT	216	71 %
215 , 4-Brombenzaldehyd	NaCNBH ₃ , MeOH, AcOH, 18 h, RT	217	26 %
215 , 4-(Trifluormethyl)benzaldehyd	NaCNBH ₃ , MeOH, AcOH, 18 h, RT	218	31 %
215 , 4-Nitrobenzaldehyd	NaCNBH ₃ , MeOH, AcOH, 18 h, RT	219	23 %
215 , Zimtaldehyd	NaCNBH ₃ , MeOH, AcOH, 18 h, RT	220	18 %
215 , 2-Naphthaldehyd	NaCNBH ₃ , MeOH, AcOH, 18 h, RT	221	51 %

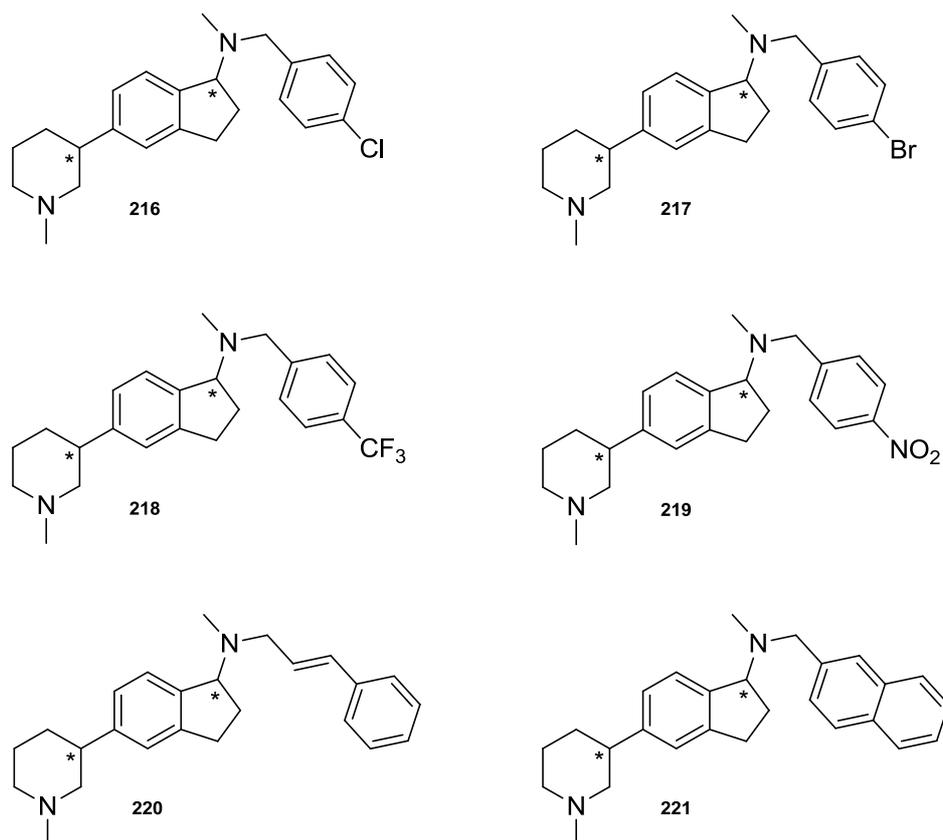


Abb. 159: Reaktionsprodukte der direkten reduktiven Alkylierung

3.3.1.9 *N*-Alkylierung

215 wurde außerdem mittels *N*-Alkylierung zum tertiären aliphatischen Amin **222** umgesetzt (Ausbeute: 27 %).

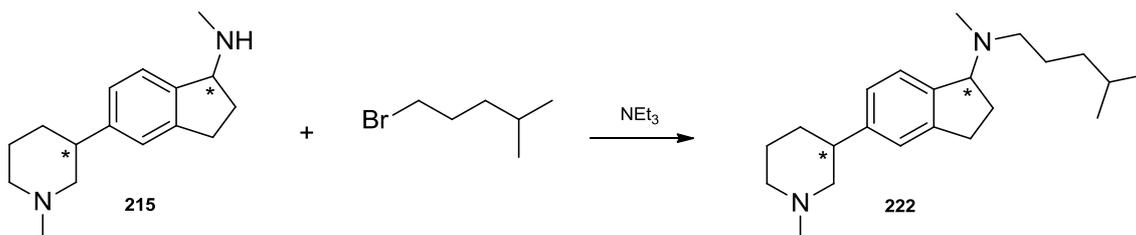


Abb. 160: *N*-Alkylierung von **215** mit 1-Brom-4-methylpentan

Auf einem bereits etablierten Syntheseweg konnten Moleküle geschaffen werden, die zusätzlich zum Ring A und C auch Ring D der Sterol-Grundstruktur abbilden. Neben einer geringfügigen Rigidisierung des Moleküls geht damit auch das Auftreten eines zweiten Stereozentrums einher. Die Diastereomere konnten nicht getrennt werden.

3.3.1.10 Abspaltung der Boc-Schutzgruppe

Das Nebenprodukt der Piperidin-Methylierung **214b** wurde auf demselben Weg weiter umgesetzt. Zunächst wurde wie vorangegangen beschrieben ebenfalls die Boc-

Schutzgruppe in Dichlormethan mit Trifluoressigsäure abgespalten. Da es sich hierbei um ein wasserfreies Reaktionsmedium handelt, blieb die ansonsten säurelabile Cyanomethylfunktion des Moleküls erhalten. Nach Aufarbeitung mit gesättigter Natriumcarbonatlösung erhielt man **223** (Ausbeute: 96 %).

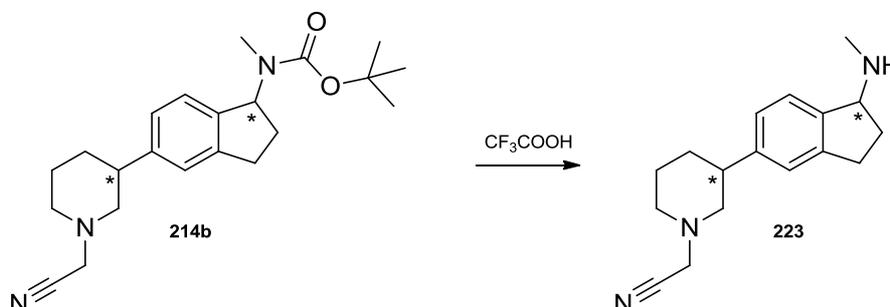


Abb. 161: Abspaltung der Boc-Schutzgruppe

3.3.1.1 Direkte reduktive Alkylierung

In einer direkten reduktiven Alkylierungsreaktion wurde das sekundäre Amin **223** mit 4-Chlorbenzaldehyd umgesetzt und so das Cyanomethyl-Derivat **224** erhalten (Ausbeute: 35 %). Aufgrund der geringen Menge an **214b** konnte die Zwischenstufe **223** nicht mit weiteren Aldehyden umgesetzt werden.

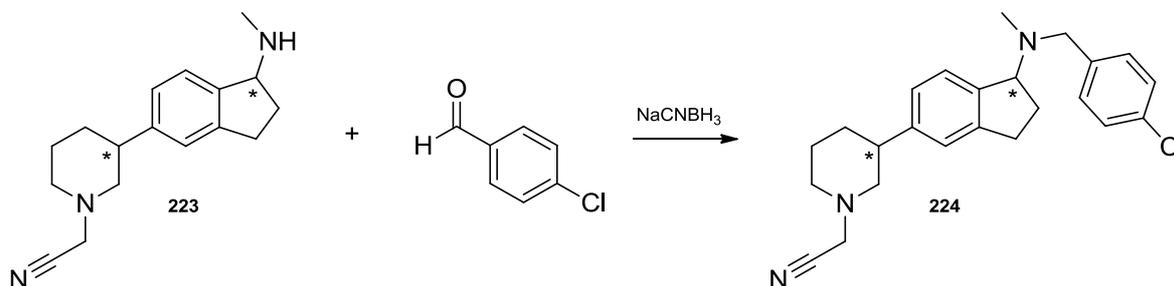


Abb. 162: Direkte reduktive Alkylierung

3.3.2 Synthese von Verbindungen mit 4-Methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahydrobenzo[f]chinolin-Partialstruktur

Die Grundkörper der beiden Leitstrukturen **MK3-14** und **MK2-90** sollten nun miteinander kombiniert werden, d.h. es sollten Moleküle geschaffen werden, die sowohl die C₂-Brücke aus Grundkörper-Typ I als auch die direkte Ringverknüpfung aus Grundkörper-Typ III enthalten. Daraus ergibt sich ein weiterer geschlossener 6-gliedriger Ring zwischen Piperidin und Aromat, der nun auch den vorher nur partiell vorhandenen Ring B des Sterol-Grundgerüsts abbildet. Dieser tricyclische Grundkörper weist gegenüber den beiden Leitstrukturen sowohl eine höhere Rigidität als auch eine größere Annäherung an die Sterol-Grundstruktur auf. Die Zielstruktur enthält zwei Stereozentren, so dass die Ringe A und B *cis*- oder *trans*-verknüpft sein und beide Isomere zudem in zwei enantiomeren Formen vorliegen können. Hier sollten Reaktionen Anwendung finden, bei denen vorwiegend oder ausschließlich eine der beiden Verknüpfungsmöglichkeiten entsteht. Aufgrund der größeren

Ähnlichkeit mit physiologisch vorkommenden Sterolen sollte idealerweise die *trans*-Variante synthetisiert werden.

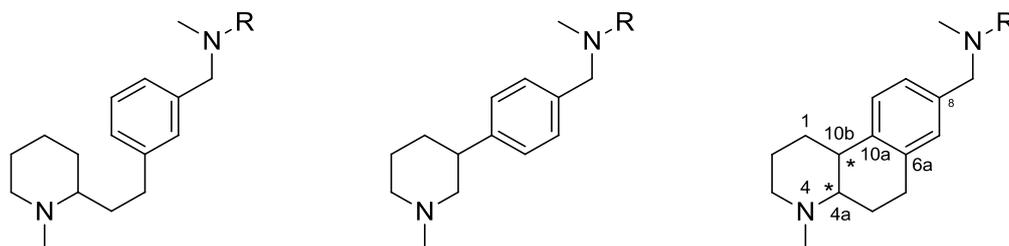


Abb. 163: Grundkörper Typ I und Typ III und tricyclischer Grundkörper; an Position 4a und 10b befinden sich Stereozentren (*)

Hinsichtlich der Synthesepfung konnte nun nicht mehr auf die bereits etablierte Abfolge zurückgegriffen werden, sondern es musste ein in weiten Teilen neu konzipierter Syntheseweg gewählt werden. Zunächst sollte das tricyclische System, ein 4-Methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahydrobenzo[*f*]chinolin, in Anlehnung an eine Literaturvorschrift^[67] aufgebaut werden. Dieser Tricyclus sollte an C-8 einen Brom-Substituenten tragen, der eine Anfüpfung der Amin-Seitenkette ermöglicht.

3.3.2.1 Synthese des Enamins

Syntheseedukt war kommerziell erhältliches 6-Brom-2-tetralon, ein partiell gesättigter Bicyclus, der bereits die späteren Ringe B und C der Zielstruktur beinhaltet. Dieses wurde zunächst nach einer Synthesevorschrift von *Stork et al.*^[135] zum Pyrrolidin-Enamin **225a** umgesetzt. 6-Brom-2-tetralon wurde dazu mit Pyrrolidin und einer katalytischen Menge *para*-Toluolsulfonsäure in Benzol am Wasserabscheider zum Rückfluss erhitzt.

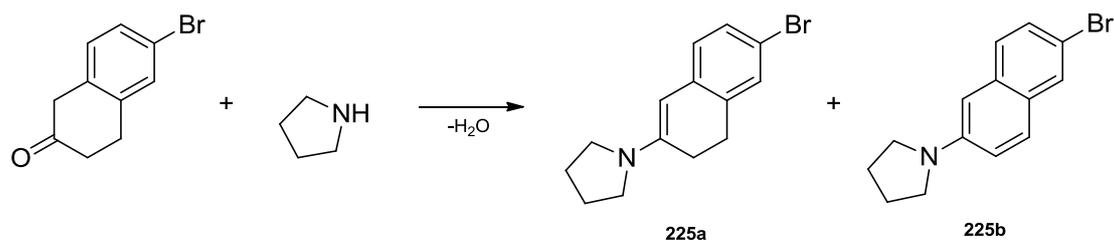


Abb. 164: Synthese des Enamins nach *Stork et al.*^[135]

Enamine sind instabile, hydrolyseanfällige Verbindungen und sollten direkt weiter umgesetzt werden. In diesem Fall war das entstandene Pyrrolidin-Enamin **225a** zusätzlich oxidationsanfällig, da es sich hierbei um ein Dihydronaphthalin-System handelt.

Im Dünnschicht-Chromatogramm des Reaktionsansatzes fiel eine zusätzliche UV-löschende Bande auf, die säulenchromatographisch isoliert wurde. Im ¹H-NMR-Spektrum dieser Verbindung (siehe Abb. 165) sind sechs aromatische und acht aliphatische Protonen zu erkennen. Das gewünschte Produkt **225a** enthält jedoch ein olefinisches, drei aromatische und zwölf aliphatische Protonen.

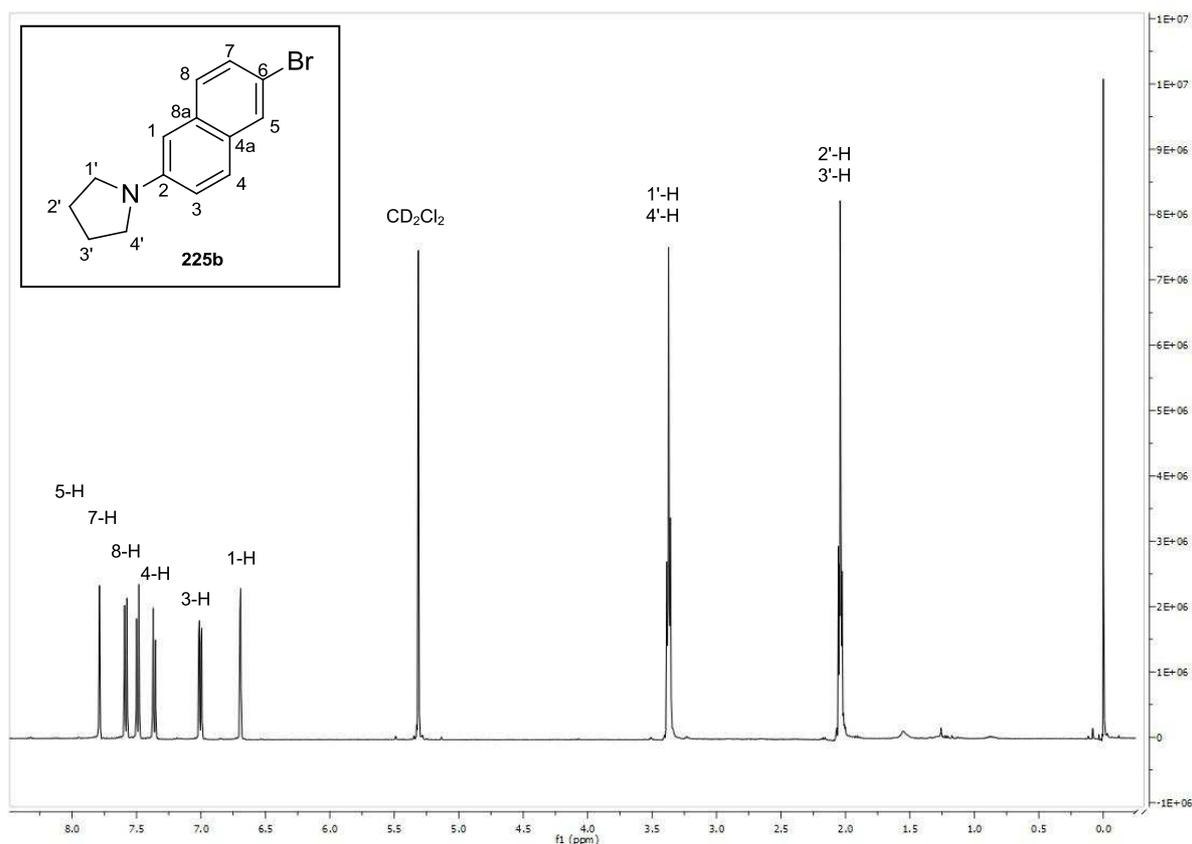


Abb. 165: ^1H -NMR-Spektrum des Nebenprodukts **225b**

Durch Abspaltung zweier weiterer Wasserstoffatome war die Dihydronaphthalin-Partialstruktur zum Naphthalin dehydriert worden. Verbindung **225b** ist literaturbekannt.^[136] Daraufhin wurde am Wasserabscheider unter Stickstoffatmosphäre gearbeitet, wodurch die Oxidation des Enamins und der dadurch bedingte Verlust an Ausbeute vermieden werden konnte.

3.3.2.2. Aza-Anellierung

Das Enamin **225a** wurde ohne Aufreinigung direkt weiter umgesetzt und diente im nächsten Schritt als Reaktionspartner in einer Michael-Addition mit Acrylamid mit anschließender Cyclisierung zum Lactam. **225a** wurde mit einem Überschuss (drei Äquivalente) Acrylamid versetzt. Die Reaktion läuft bei 100 °C in der Schmelze ab. Die Mischung wurde vor dem Erkalten auf 130 °C erwärmt, um überschüssiges Acrylamid zu polymerisieren. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Aufreinigung wurde das Lactam **226** gewonnen (Ausbeute: 42 %).

Diese als „Aza-Anellierung“ bekannte Reaktion wurde von *Stork et al.*^[137] beschrieben und dient der Anellierung eines Piperidon-Rings ausgehend von einem Keton. Der β -Kohlenstoff des Enamins hat nucleophilen Charakter und ist in der Lage, Michael-Systeme anzugreifen. Ein solches stellt Acrylamid dar, welches im ersten Schritt an die nucleophile β -Position addiert wird. Wenn die dadurch entstehende Iminium-Zwischenstufe nun wässrig aufgearbeitet würde, erhielte man ein in α -Position alkyliertes Keton. Im vorliegenden Fall erfolgte jedoch die Weiterreaktion durch nucleophilen Angriff der Amidgruppe am

intermediären Iminiumion und Abspaltung von Pyrrolidin. Damit wurde der dritte Ring geschlossen und eine Lactamgruppe in das Molekül eingebracht.

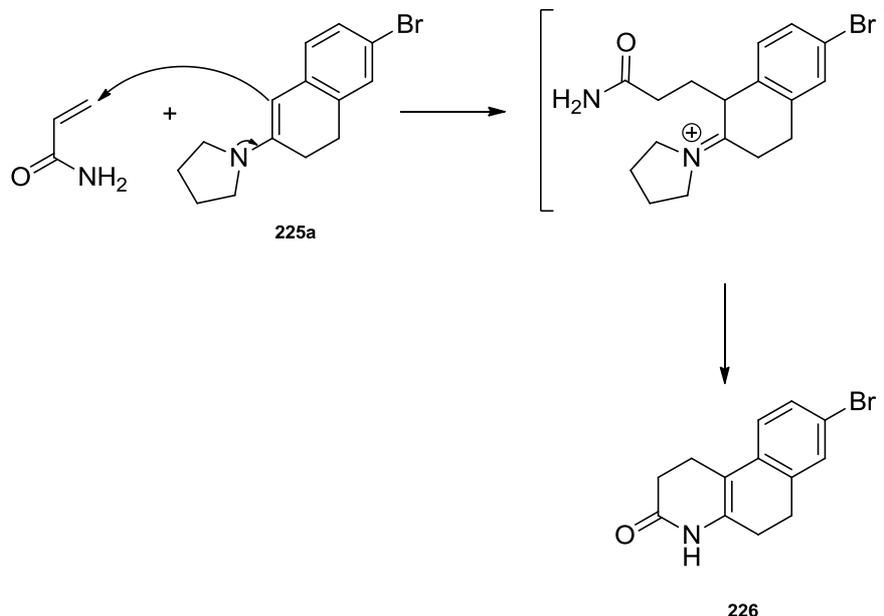


Abb. 166: Aza-Anellierung

3.3.2.3 Ionische Hydrierung

Im nächsten Syntheseschritt sollte die Enamid-Doppelbindung zwischen Ring A und B von **226** abgesättigt werden. Dies hat zur Folge, dass zwei neue Stereozentren an den Positionen 4a und 10b entstehen. Daraus resultieren vier mögliche Stereoisomere, von denen je zwei hinsichtlich der Octahydrobenzo[*f*]chinolin-Partialstruktur *trans*- bzw. *cis*-verknüpft sind. Es sollte eine Reduktionsmethode angewendet werden, die möglichst nur das gewünschte *trans*-Produkt (in racemischer Form) ergibt. Die Generierung eines *cis-trans*-Gemisches hätte einen erheblichen Aufwand zur Isomerentrennung verursacht, eventuell wäre eine Trennung mit Standardmethoden sogar unmöglich gewesen. Eine weitere zu berücksichtigende Funktionalität war der Halogensubstituent am Aromaten, welcher zur weiteren Funktionalisierung erhalten bleiben musste.

Laut *Tagmatarchis et al.*^[67] bietet die „ionische Hydrierung“ mit Triethylsilan und Trifluoressigsäure den Vorteil, dass bei vergleichbaren cyclischen Enamiden ausschließlich das *trans*-Isomer entsteht.

Es handelt sich hierbei um eine nicht-katalytische Hydrierung unter milden Bedingungen.^[138, 139, 140] Zum Einsatz kommt ein hydrierendes Reagenzienpaar, bestehend aus einem Protonen-Donator (meist Trifluoressigsäure) und einem Hydrid-Ionen-Donator (meist ein Organosilan). Die Hydrierung von Mehrfachbindungen, z.B. C=C, C=N oder C=O, erfolgt durch elektrophilen Angriff eines Protons und Bildung eines protonierten Intermediats, welches mit einem Hydrid-Ion aus dem Organosilan zur Einfachbindung weiterreagiert. Des Weiteren ist die heterolytische Spaltung von z.B. C-OR Einfachbindungen möglich, ebenfalls durch Protonierung und Bindungsspaltung mit anschließendem Hydridtransfer. Die ionische Hydrierung zeichnet sich durch hohe Chemoselektivität (Möglichkeit zur gezielten Hydrierung

bestimmter Bindungen) und hohe Stereoselektivität (*trans*-Addition) unter geeigneten Reaktionsbedingungen aus.^[138]

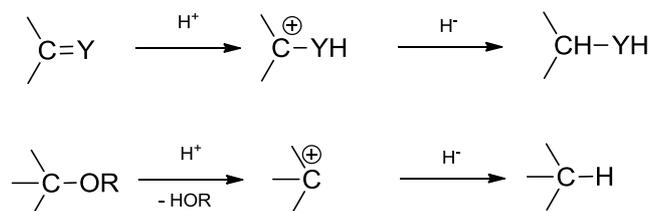


Abb. 167: Ionische Hydrierung

Nach Aufnahme eines ¹H-NMR-Spektrums aus dem Rohprodukt musste jedoch festgestellt werden, dass sowohl das *trans*- als auch das *cis*-Produkt **227a** und **227b** entstanden waren. Zu diesem Zeitpunkt ließ sich nur feststellen, dass das Verhältnis der beiden Isomere ca. 3:1 betrug, nicht aber, welches der beiden vorwiegend vorlag. Durch Umkristallisation konnte das im Überschuss vorhandene Isomer in reiner Form gewonnen werden (Ausbeute: 42 %). Da sich die ¹H-NMR-Signale als ungünstig für NOE-Experimente zur Aufklärung der relativen Stereochemie erwiesen, wurde die Synthese zunächst weiter fortgesetzt. Die Strukturaufklärung erfolgte auf einer späteren Synthesestufe anhand geeigneter NMR-Spektren (siehe Abschnitt 3.3.2.6). Dadurch konnte festgestellt werden, dass tatsächlich vorwiegend das *trans*-Enantiomergemisch entstanden war.

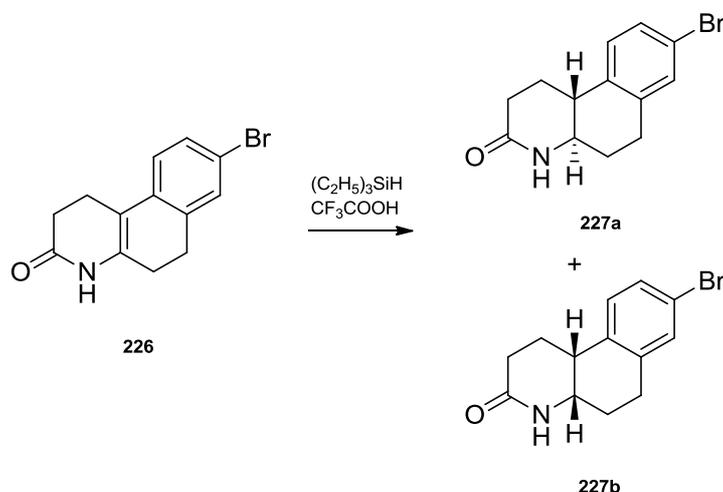


Abb. 168: Ionische Hydrierung mit Triethylsilan und Trifluoressigsäure (jeweils nur ein Enantiomer abgebildet)

3.3.2.4 Reduktion des Lactams

Durch Reduktion der Lactam-Carbonylgruppe wurde der Stickstoff zum sekundären Amin und damit hinsichtlich seiner Funktion im Zielmolekül basisch und protonierbar. Die Methode von *Tagmatarchis* et al.^[67] sieht die Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid vor. Die Reaktion wurde zunächst am nicht umkristallisierten *cis-trans*-Gemisch durchgeführt. Es musste jedoch festgestellt werden, dass nicht nur die Carbonylgruppe reduziert wurde, sondern auch der Bromsubstituent am Aromaten quantitativ durch Wasserstoff ersetzt wurde.

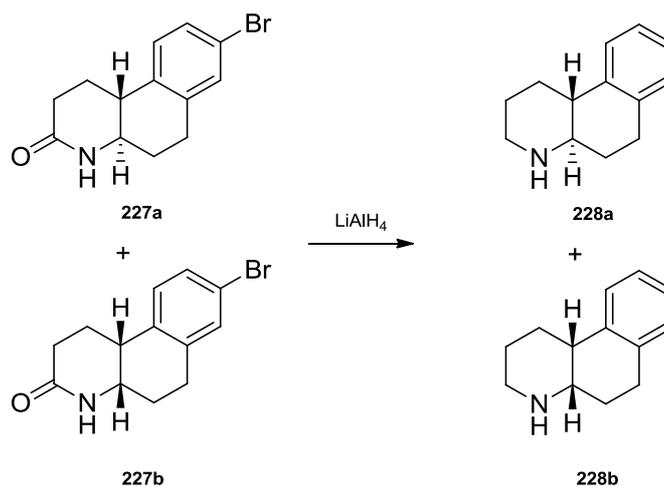


Abb. 169: Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid (jeweils nur ein Enantiomer abgebildet)

Die reduktive Dehalogenierung von Alkyl-, Vinyl- oder Arylhalogeniden mit Lithiumaluminiumhydrid ist bereits literaturbekannt.^[141, 142] Am leichtesten lassen sich die Iod- und Bromverbindungen zu den entsprechenden Kohlenwasserstoffen umsetzen. Derartige Reaktionen verlaufen vermutlich nach einem radikalischen Mechanismus.^[143]

Das aus der Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid resultierende 1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahydrobenzo[*f*]chinolin lag als *cis-trans*-Gemisch vor, wobei die beiden literaturbekannten Isomere^[144] säulenchromatographisch nicht getrennt werden konnten. Die Verbindungen waren mangels Bromsubstituent jedoch nicht mehr für weitere Syntheseschritte verwendbar, so dass auf eine alternative Reduktionsmethode zurückgegriffen werden musste.

Eine schonendere Möglichkeit bietet die Verwendung von Boran-THF-Addukt. Mit diesem Reduktionsmittel gelingt laut Literatur^[145, 146] die Reduktion eines Carbonsäureamids in Gegenwart eines Arylbromids. Die Reduktion einer Lactamgruppe neben zwei aromatischen Chlor-Resten mit dieser Methode war im Arbeitskreis bereits gelungen.^[147]

Die Reduktion mit Boran-THF-Addukt wurde am reinen *trans*-Enantiomergemisch **227a** durch vierstündiges Rückflusserhitzen in trockenem THF durchgeführt und ergab Verbindung **229** mit 87 % Ausbeute.

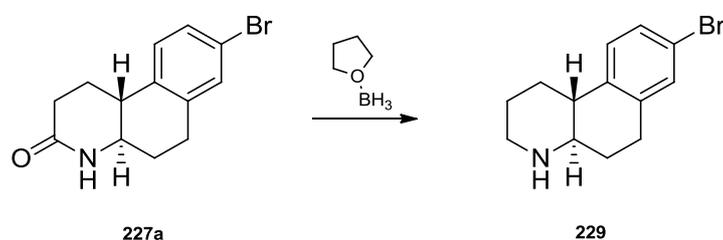


Abb. 170: Selektive Reduktion mit Boran-THF-Addukt (jeweils nur ein Enantiomer abgebildet)

3.3.2.5 Direkte reduktive *N*-Methylierung

Wie bei den vorangegangenen Synthesen erfolgte auch hier eine reduktive *N*-Methylierung des sekundärenamins von **229** mit Formaldehyd und Natriumcyanoborhydrid in Methanol und Essigsäure zum tertiären Amin **230a** (Ausbeute: 89 %). Damit war der Aufbau des tetracyclischen Grundkörpers abgeschlossen. Wie bereits bei analogen Reaktionen trat auch hier ein cyanomethyliertes Nebenprodukt **230b** auf (Ausbeute: 6 %).

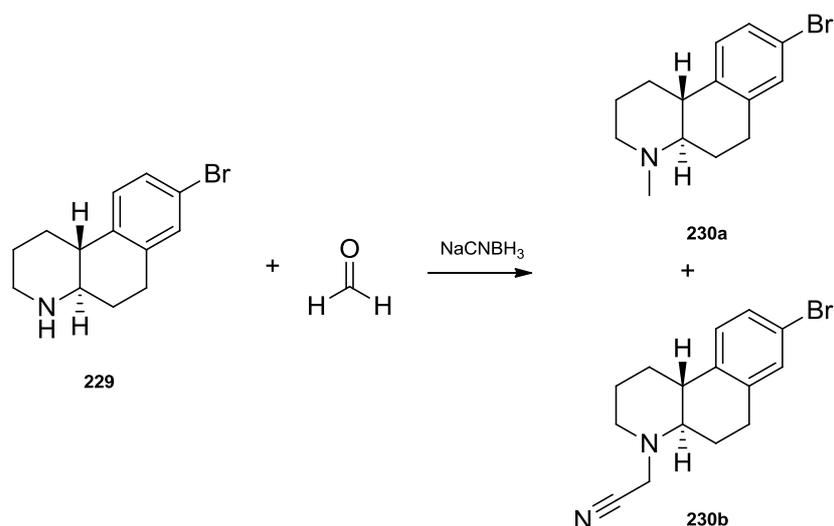


Abb. 171: Direkte reduktive *N*-Methylierung von **229** (jeweils nur ein Enantiomer abgebildet)

Das aus der Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid entstandene *cis-trans*-Gemisch **228a/228b** wurde ebenfalls mittels direkter reduktiver *N*-Methylierung umgesetzt, um Verbindungen ohne Seitenkette für die biologische Testung zu erhalten. Anschließend konnten das *cis*- und *trans*-Isomer (jeweils racemisch vorliegend) säulenchromatographisch getrennt werden. Die Verbindungen **231a** (Ausbeute: 28 %) und **231b** (Ausbeute: 16 %) sind literaturbekannt.^[148] Aufgrund der geringen Größe des Reaktionsansatzes konnte hier kein cyanomethyliertes Nebenprodukt isoliert werden.

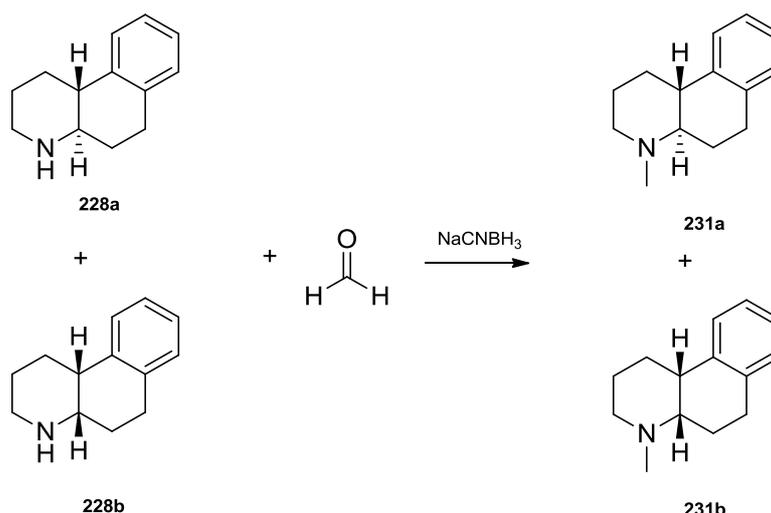


Abb. 172: Direkte reduktive *N*-Methylierung des *cis-trans*-Gemischs **228a/228b** (jeweils nur ein Enantiomer abgebildet)

3.3.2.6 Formylierung des Aromaten

Zum Abschluss der Synthese musste nun noch eine Aminomethyl-Gruppe an C-8 eingeführt und die bekannte Benzylamin-Partialstruktur als Analogon zur Sterol-Seitenkette aufgebaut werden. Hierfür sollte der Bromaromat zuerst an C-8 formyliert werden, um anschließend analog zu den bereits durchgeführten Synthesen die Seitenkette mittels reduktiver Aminierung aufbauen zu können.

Die Reaktion beginnt mit einem Brom-Lithium-Austausch durch Zusatz von *n*-Butyllithium. Dadurch erhält die entsprechende Position am Aromaten nucleophilen Charakter und kann im nächsten Schritt das zugesetzte *N,N*-Dimethylformamid am Carbonylkohlenstoff angreifen. Als Zwischenprodukt entsteht ein α -Aminoalkoxid (**A**), das im wasserfreien Medium stabil ist. Während der wässrigen Aufarbeitung entsteht daraus das instabile Halbamin (**B**), welches zum aromatischen Aldehyd (**C**) und *N,N*-Dimethylamin (**D**) zerfällt.

3 Synthesen

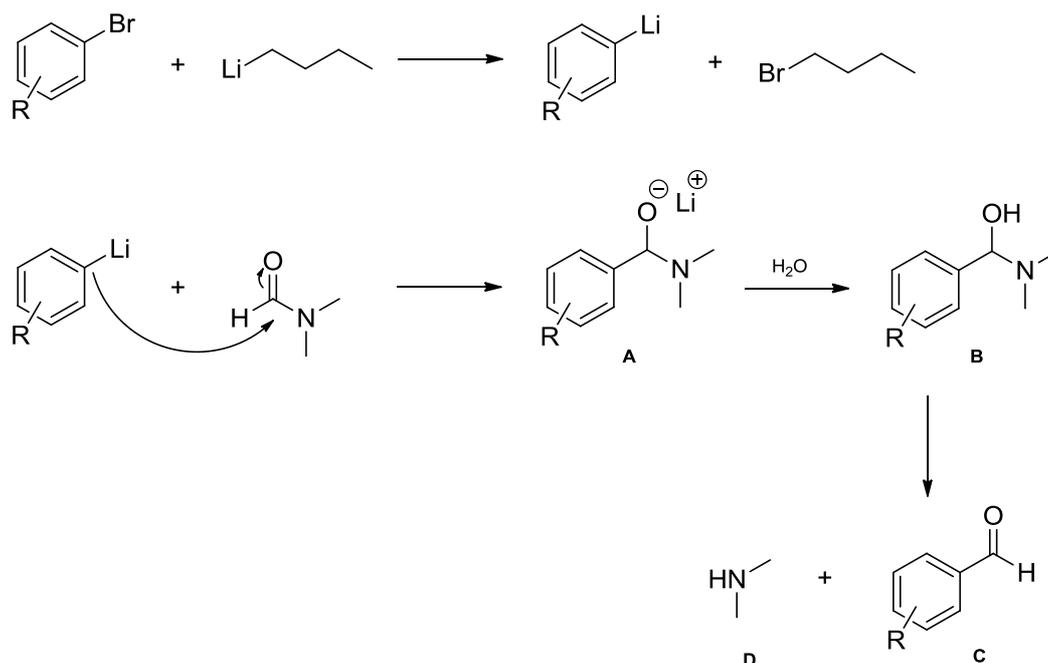


Abb. 173: Mechanismus der Formylierung am Aromaten

Zunächst wurde nach einer Methode von *Kawasaki et al.*^[149] vorgegangen, bei der der Brom-Lithium-Austausch mit n-Butyllithium bei 0 °C stattfinden sollte. Danach wurde die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmt und *N,N*-Dimethylformamid zugegeben. Nach Aufarbeitung und säulenchromatischer Aufreinigung konnte im ¹H-NMR-Spektrum (siehe Abb. 174) des Reaktionsprodukts jedoch kein Aldehyd-Proton, welches sich typischerweise bei ca. $\delta = 10$ ppm befindet, festgestellt werden. Stattdessen zeigten sich zu einem n-Butylrest passende Signale bei $\delta = 2.52$ ppm (m, 2 H), $\delta = 1.53$ ppm (m, 2 H), $\delta = 1.34$ ppm (m, 2 H) und $\delta = 0.92$ ppm (t, 3 H).

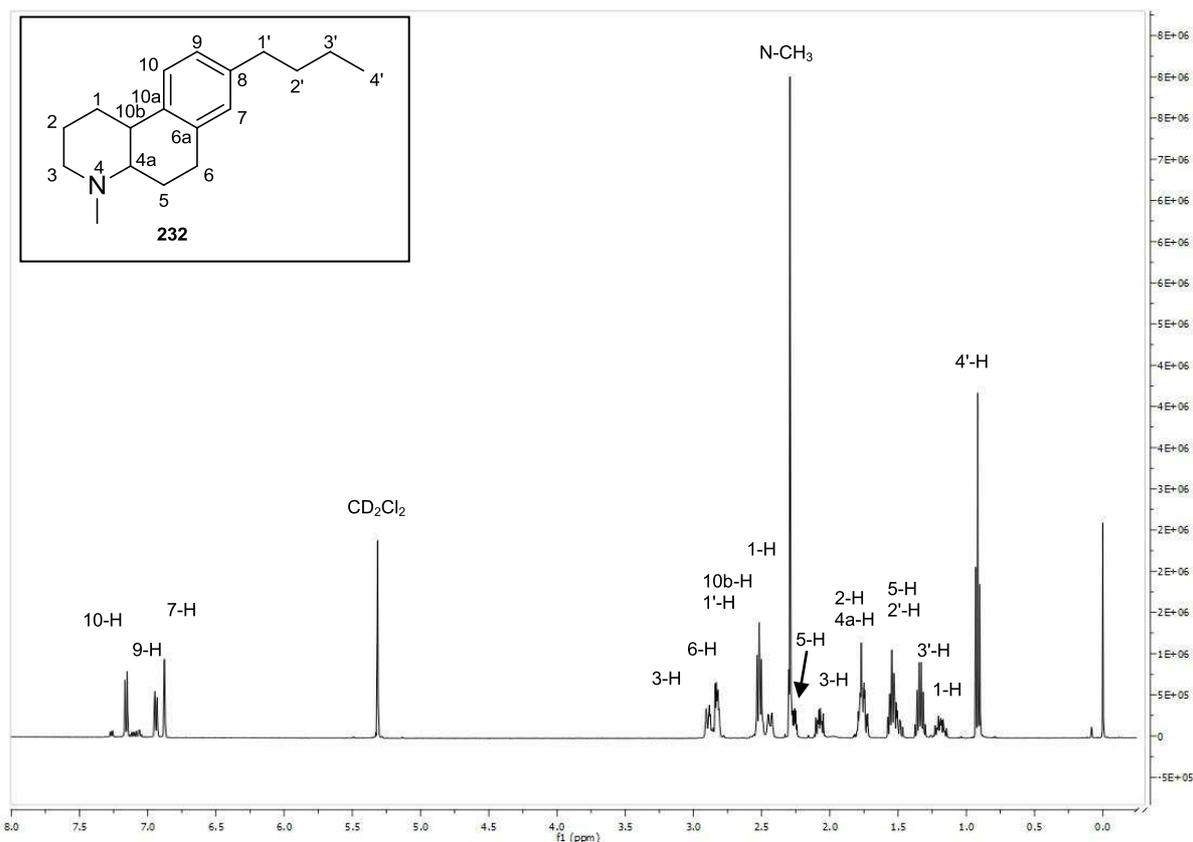


Abb. 174: Ausschnitt aus dem ^1H -NMR-Spektrum von **232**

Aufgrund der Tatsache, dass die drei aromatischen Protonen noch detektierbar waren, konnte sich am Substitutionsmuster des Aromaten nichts geändert haben. Im Massenspektrum (CI) zeigte sich ein Molekülpeak von 258, welcher weder dem Edukt (279 g/mol) noch dem gewünschten Produkt (229 g/mol) entsprach. Daraus folgte, dass der Aromat an C-8 statt des erwarteten Formyl- nun einen n-Butylrest trug, der aus dem eingesetzten Reagenz n-Butyllithium stammte.

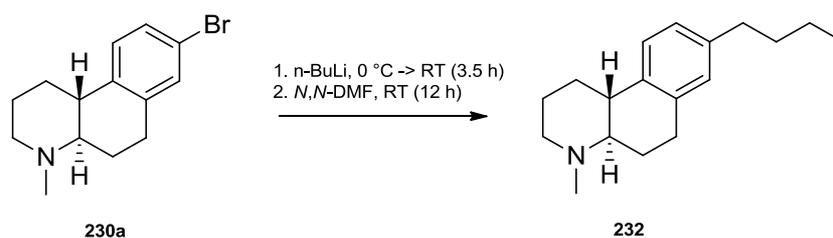


Abb. 175: Versuch der Formylierung des Bromaromaten bei 0 °C (jeweils nur ein Enantiomer abgebildet)

Offensichtlich war also schon beim ersten Schritt eine C-C-Kupplung abgelaufen. Derartige Butylierungsreaktionen wurden bereits in mehreren Publikationen beschrieben.^[150, 151, 152] Mechanistisch ähnelt die Reaktion einer Wurtz-Fittig-Kupplung.^[153] Im ersten Reaktionsschritt wird das aromatisch gebundene Brom mittels n-Butyllithium gegen Lithium ausgetauscht. Dabei entsteht Butylbromid, welches im zweiten Reaktionsschritt von der metallorganischen Verbindung nucleophil angegriffen wird. Unter Substitution des Halogens kommt es zur Alkyl-Aryl-Kupplung.

3 Synthesen

Diese Reaktion tritt bei Raumtemperatur bzw. 0 °C^[154, 155] ebenso auf wie bei tieferen Temperaturen von -30 °C^[156] oder -78 °C^[157]. Je nach Reaktionsbedingungen handelt es sich um eine unerwünschte Nebenreaktion oder eine gezielte Herstellung des n-Butyl-Produkts.

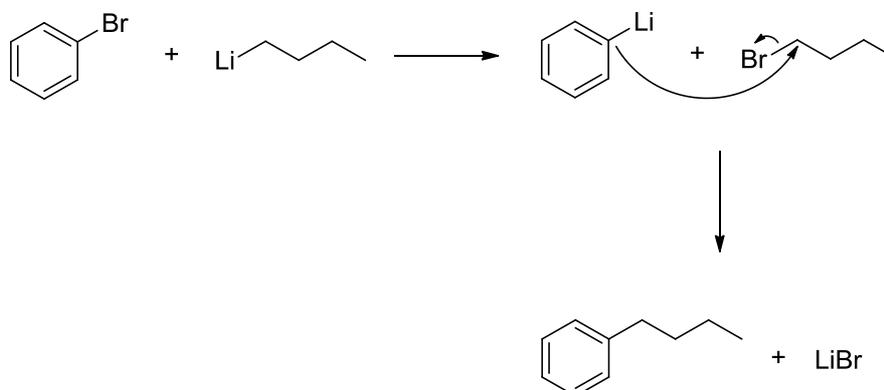


Abb. 176: Brom-Lithium-Austausch und Alkyl-Aryl-Kupplung

Daraufhin wurde unter Verwendung derselben Reagenzien die Reaktion des Arylbromids mit n-Butyllithium bei tieferen Temperaturen (-78 °C) durchgeführt.^[158] *N,N*-Dimethylformamid wurde ebenfalls bei -78 °C zugegeben und die Reaktionsmischung über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt, was zum gewünschten Produkt **233** führte (Ausbeute: 39 %).

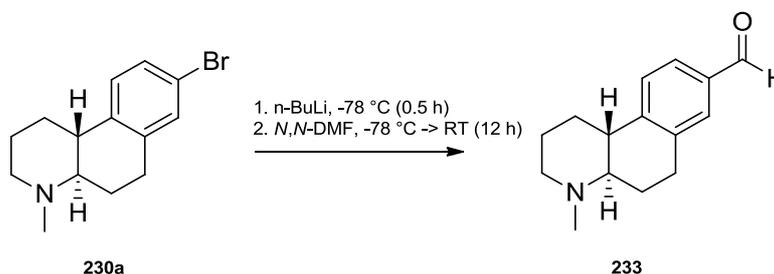


Abb. 177: Formylierung des Bromaromaten bei -78 °C (jeweils nur ein Enantiomer abgebildet)

Das ¹H-NMR-Spektrum der Zwischenstufe **233** erwies sich als geeignet für die Aufklärung der Ringverknüpfung mittels NMR-Spektroskopie.

Im dritten Syntheseschritt, der ionischen Hydrierung der Enamid-Partialstruktur, waren zwei neue Stereozentren an den Positionen 4a und 10b entstanden. Dies führt dazu, dass die beiden Ringe der Octahydrobenzo[*f*]chinolin-Partialstruktur *cis*- oder *trans*-verknüpft sein können (siehe Abb. 178). Bei der Reaktion waren beide Produkte in einem 3:1-Verhältnis entstanden. Da der Literaturvorschrift von *Tagmatarchis et al.*^[67] zufolge bei analogen Reaktionen ausschließlich das *trans*-Isomer entsteht, lag die Vermutung nahe, dass dieses auch hier das Hauptprodukt darstellte. Das als Hauptprodukt anfallende Isomer konnte durch Umkristallisation aufgereinigt werden und wurde wie beschrieben weiter umgesetzt (siehe Abschnitte 3.4.2.4 – 3.4.2.6).

Da sich die relative Stereochemie im weiteren Verlauf der Synthese nicht änderte, war es ausreichend, den Nachweis der Stereochemie aller Synthesestufen an einer Struktur zu führen.

3 Synthesen

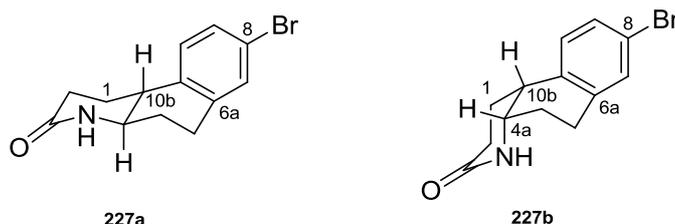


Abb. 178: Reaktionsprodukte der ionischen Hydrierung (jeweils nur ein Enantiomer abgebildet)

Die naheliegendste Methode zum Nachweis der relativen Stereochemie ist das NOE-Experiment. Dadurch kann eine Kopplung der Protonen 4a-H und 10b-H bewiesen (*cis*) oder ausgeschlossen (*trans*) werden. Für eine derartige Messung müssen die Signale dieser beiden Protonen im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum vollständig von den anderen Signalen getrennt sein. Dies ist bei keinem Synthesezwischenprodukt der Fall. Auch im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Verbindung **233** wird das Signal von 4a-H von den Signalen der beiden Protonen in Position 2 bei $\delta = 1.81$ ppm überlagert (siehe Abb. 179). Ein NOE-Experiment wäre deshalb nicht aussagekräftig, weil nicht eindeutig festgestellt werden könnte, welches Proton in Resonanz tritt.

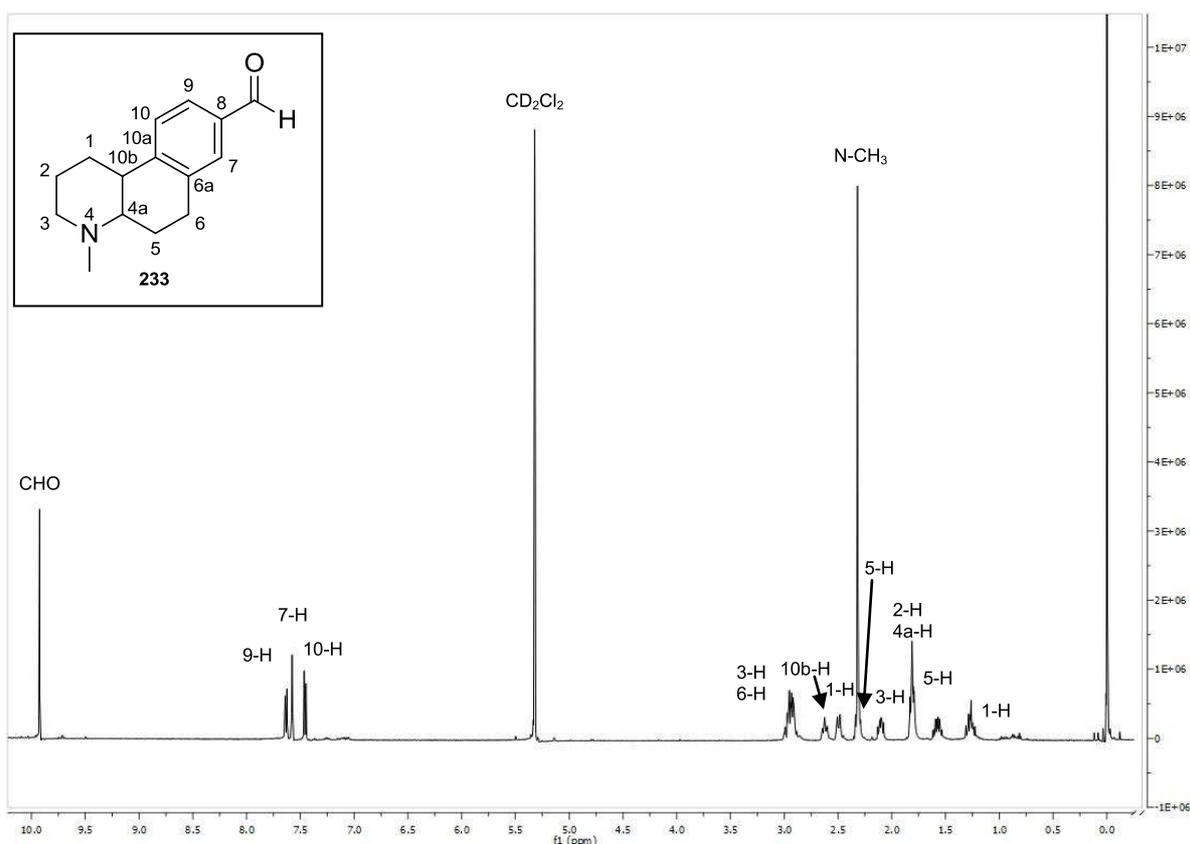


Abb. 179: Ausschnitt aus dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **233**

Eine weitere Methode bietet das phasensensitive doppelquantengefilterte COSY-Experiment (DQF-COSY). Es handelt sich dabei um eine Variante des COSY-Experiments, mit dem sich Kopplungskonstanten in komplexen Multipletts bestimmen und zuordnen lassen. Koppelnde Protonen sind verbunden durch Kreuzpeaks. Die Spektren, die man damit erhält, zeigen teils

3 Synthesen

In-Phasen und teils Anti-Phasen Aufspaltungen. Die Anti-Phasen Aufspaltung wird durch die aktive Kopplung erzeugt, d.h. die Kopplung, die diesen Kreuzpeak generiert. Die In-Phasen Aufspaltung wird durch die Kopplung zu allen anderen Protonen erzeugt.

Für die Messungen wird davon ausgegangen, dass Ring A als Sessel vorliegt, wobei die Protonen 10b-H und 4a-H axial orientiert sind. Betrachtet man die *trans*-Verbindung von 10b-H aus, so würde man drei Kopplungen zu den Protonen 4a-H, 1-H_{ax} und 1-H_{äq} erwarten, davon zwei axial-axiale (zu 4a-H und 1-H_{ax}) mit großer und eine axial-äquatoriale (zu 1-H_{äq}) mit kleiner Kopplungskonstante. Das Signal des Protons 10b-H im ¹H-NMR-Spektrum sieht auf den ersten Blick wie ein Doppeltriplett (dt) aus. Es handelt sich aber um ein Dublett eines Dubletts (ddd) mit zwei sehr ähnlichen großen Kopplungskonstanten (ca. 11 Hz) und einer kleinen (ca. 6 Hz). Dies ist bereits ein erster Hinweis auf die *trans*-Stereochemie, da beim entsprechenden *cis*-Isomer die Kopplungskonstanten genau gegenteilig verteilt sein müssten.

Im phasensensitiven DQF-COSY können die Kopplungen von 10b-H zu den einzelnen Nachbarprotonen noch genauer untersucht werden. Abbildung 180 zeigt ein solches Spektrum für die Verbindung **233**.

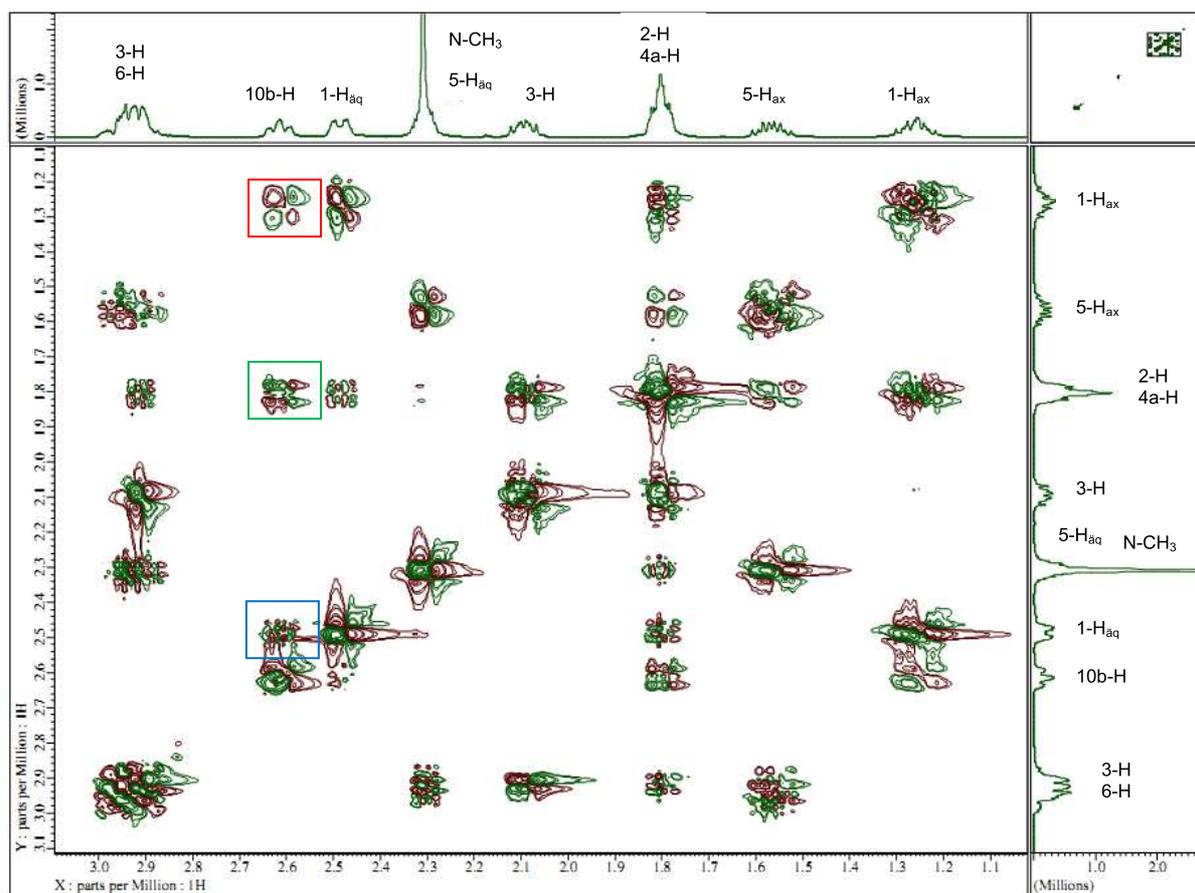


Abb. 180: Phasensensitives DQF-COSY-Spektrum von **233**

Die entsprechenden Vergrößerungen der Kreuzpeaks der Kopplungen von 10b-H zu 4a-H, von 10b-H zu 1_{ax}-H und von 10b-H zu 1_{äq}-H sind in Abbildung 181 - 183 gezeigt. Bei vicinalen axial-axialen Kopplungen sind die Kopplungskonstanten typischerweise größer als bei äquatorial-axialen und äquatorial-äquatorialen Kopplungen.

3 Synthesen

In Abbildung 181 kann man die entsprechend große 3J -Kopplung (ca. 11 Hz) von 10b-H zu 4-H erkennen (rot-grüne Konturen), was belegt, dass die Protonen beide axial orientiert sind. Zwar wird das Signal von 4a-H durch das von 2-H_{ax} und 2-äq-H_{äq} überlagert, die Protonen in 2-Position sind aber für eine Kopplung zu weit von 10b-H entfernt.

In Abbildung 182 ist die ebenfalls relativ große 3J -Kopplung von 10b-H zu 1-H_{ax} (ca. 11 Hz) zu sehen. Durch das Zusammenfallen von aktiver und passiver Kopplung addieren sich die Signale zu 22 Hz. Die beiden Protonen 10b-H zu 1-H_{ax} stehen demnach auch axial.

Aus Abbildung 183 geht hervor, dass die dort gezeigte aktive Kopplung von 10b-H zu 1-H_{äq} nur eine relativ kleine Kopplungskonstante (ca. 6 Hz) besitzt, was typisch für axial-äquatoriale Kopplungen ist, so wie es im Falle der 3J -Kopplung dieser beiden Protonen zu erwarten war.

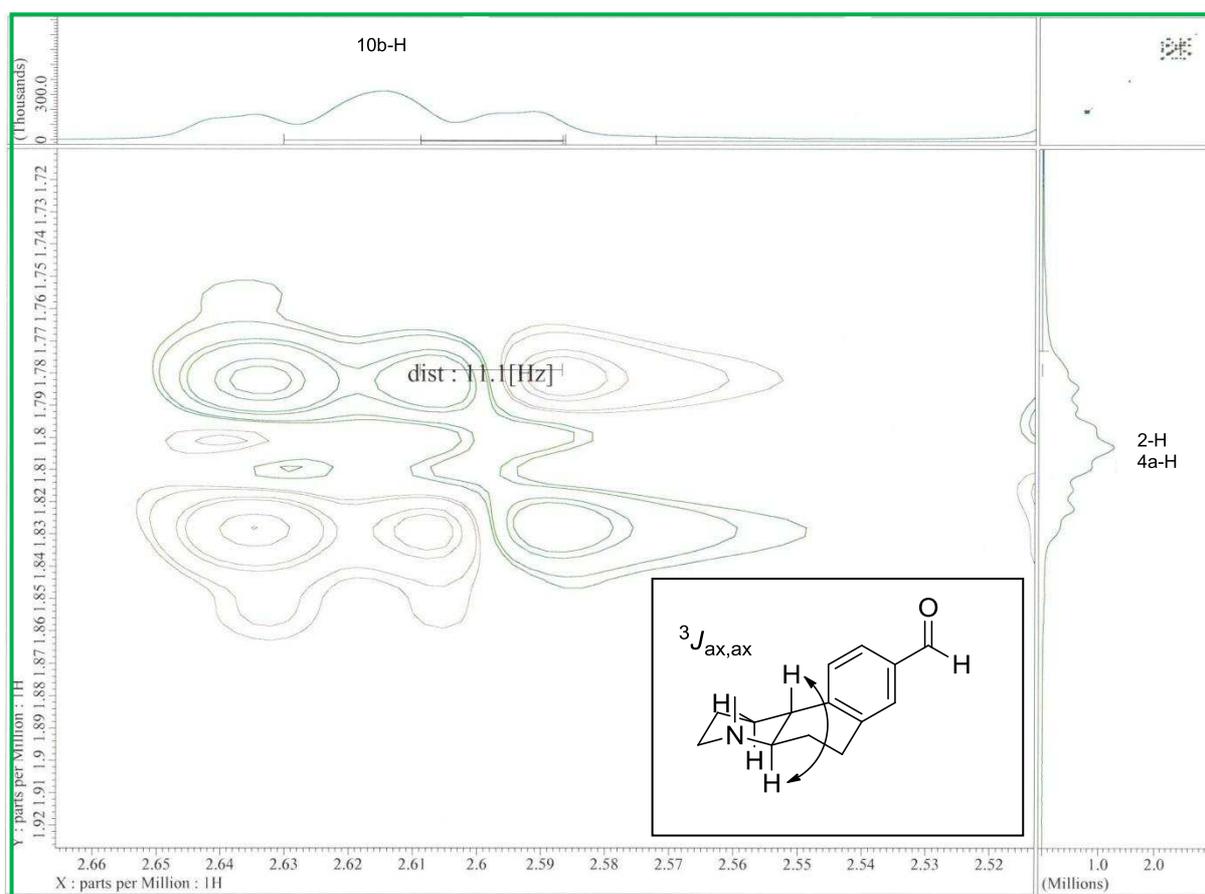


Abb. 181: Vergrößerung des Kreuzpeaks der Kopplung von 10b-H zu 4-H

3 Synthesen

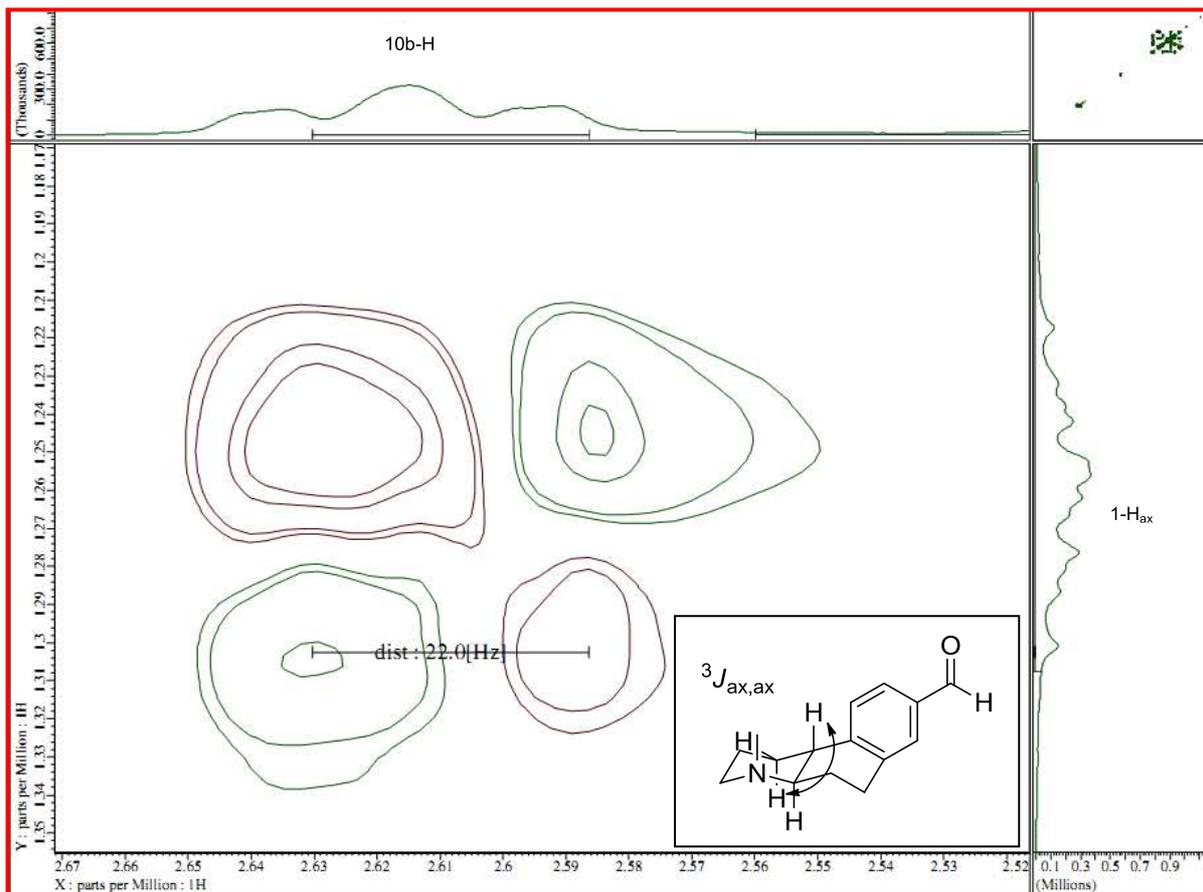


Abb. 182: Vergrößerung des Kreuzpeaks der Kopplung von 10b-H zu 1-H_{ax}

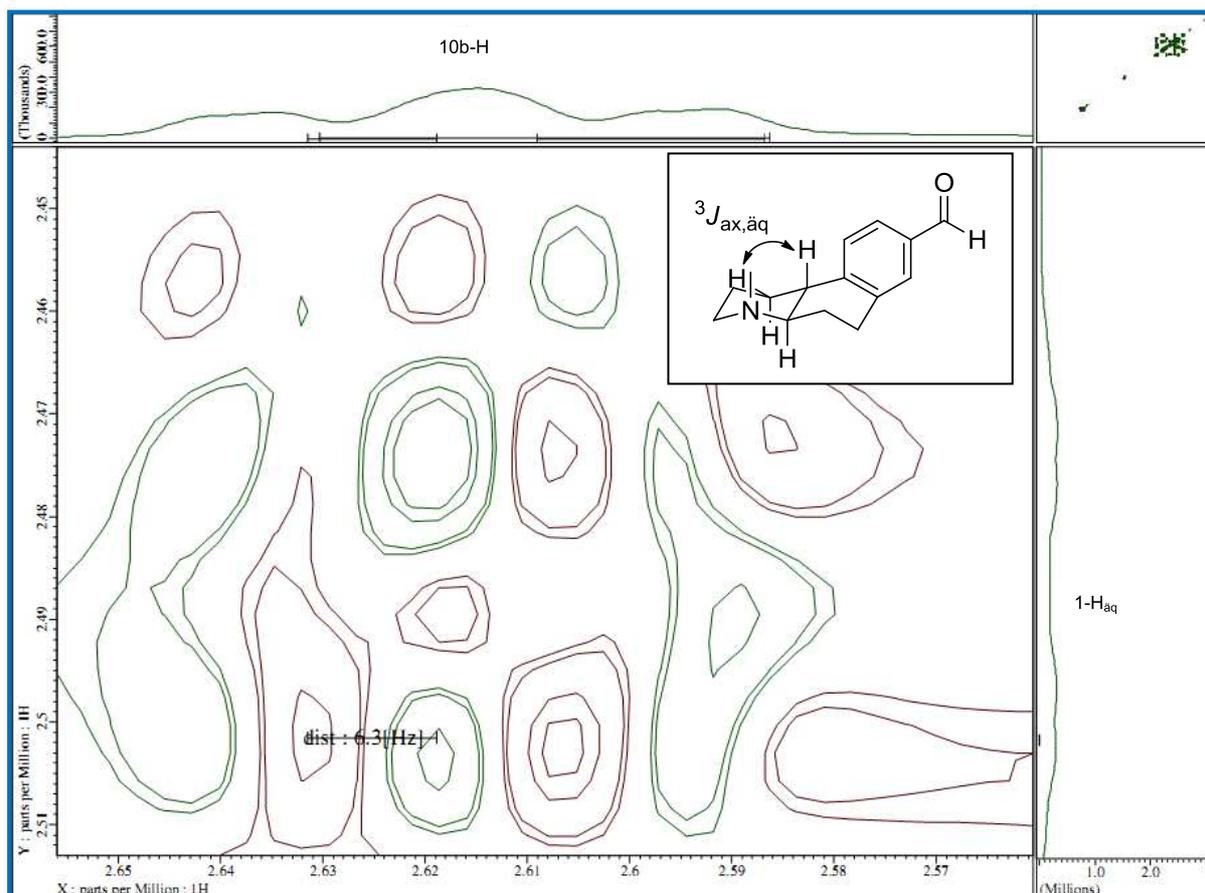


Abb. 183: Vergrößerung des Kreuzpeaks der Kopplung von 10b-H zu 1-H_{äq}

Die Genauigkeit der Bestimmung der Kopplungskonstanten hängt von der digitalen Auflösung ab, die durch die Zahl der Datenpunkte determiniert ist. In diesem Fall wurde das Spektrum mit einer 4096 x 512 zweidimensionalen Datenmatrix aufgenommen, was eine Genauigkeit auf f_1 von 1.3 Hz liefert.

Die im phasensensitiven DQF-COSY beobachteten Kopplungskonstanten bestätigen die Vermutung, dass die Octahydrobenzo[*f*]chinolin-Partialstruktur *trans*-konfiguriert ist. Dies entspricht der für die Zielverbindungen gewünschten Stereochemie.

3.3.2.7 Direkte reduktive Aminierung

Der aromatische Aldehyd **233** konnte nun mittels reduktiver Aminierung in die Zielverbindungen überführt werden. Da die indirekte reduktive Aminierung mit Methylamin bei analogen Reaktionen nur mäßige Ausbeuten lieferte, wurden die bereits zuvor (siehe Abschnitt 3.3.2.1) synthetisierten sekundären *N*-Methyl-benzylamine **32** – **36** eingesetzt. Statt des Aufbaus der Seitenkette in zwei Reaktionsschritten (indirekte reduktive Aminierung mit Methylamin, danach direkte reduktive Alkylierung mit einem aromatischen Aldehyd) konnte sofort eine direkte reduktive Aminierung mit Natriumcyanoborhydrid als Reduktionsmittel durchgeführt werden. Damit konnten die Ausbeuten der Zielstrukturen verbessert und der zeitliche und finanzielle Syntheseaufwand begrenzt werden.

3 Synthesen

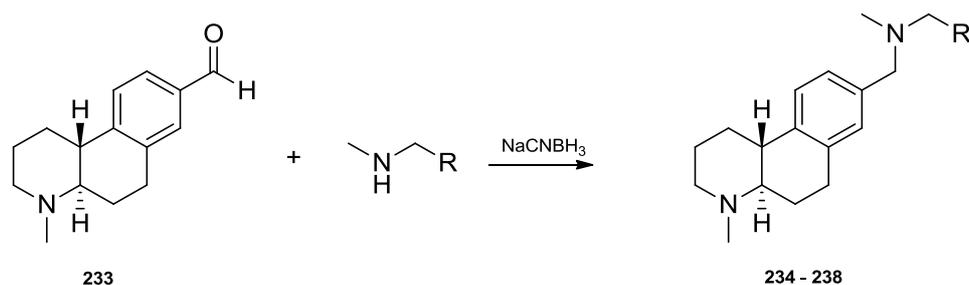


Abb. 184: Direkte reduktive Aminierung (jeweils nur ein Enantiomer abgebildet; siehe Tabelle 36)

Tabelle 36 gibt Auskunft über Reaktionsparameter und Zielverbindungen.

Tabelle 36: Übersicht über Reaktionsparameter und Ausbeuten der direkten reduktiven Aminierung

Edukte	Reaktionsbedingungen	Produkt	Ausbeute
233, 32	NaCNBH ₃ , MeOH, AcOH, 18 h, RT	234	59 %
233, 33	NaCNBH ₃ , MeOH, AcOH, 18 h, RT	235	36 %
233, 34	NaCNBH ₃ , MeOH, AcOH, 18 h, RT	236	54 %
233, 35	NaCNBH ₃ , MeOH, AcOH, 18 h, RT	237	54 %
233, 36	NaCNBH ₃ , MeOH, AcOH, 18 h, RT	238	45 %

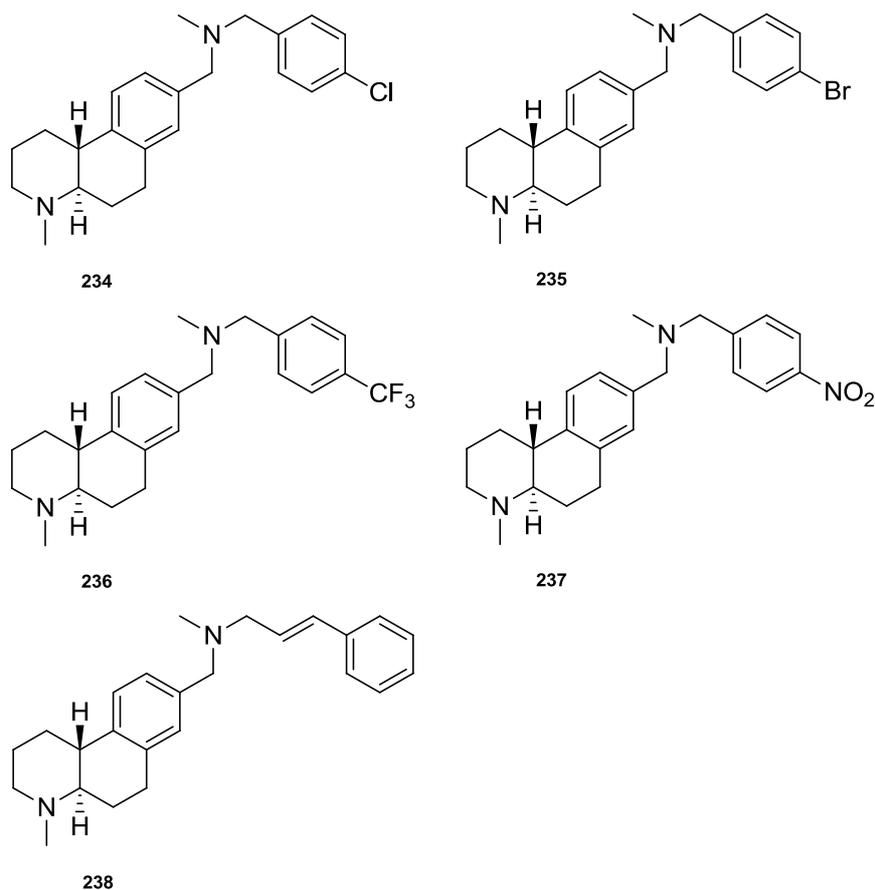


Abb. 185: Reaktionsprodukte der direkten reduktiven Aminierung (jeweils nur ein Enantiomer abgebildet)

3.3.2.8 Indirekte reduktive Aminierung

Der gewählte Syntheseweg bietet die Möglichkeit, auch ein sekundäres Amin in der benzylicchen Seitenkette einzuführen. Der Aldehyd **233** wurde zunächst mit 4-Chlorbenzylamin zum Imin kondensiert und dieses anschließend mit Natriumborhydrid reduziert (Ausbeute: 88 %).

Die Zielverbindungen **234** und **239** unterschieden sich nur um eine Methylgruppe und können im Rahmen der biologischen Testung hinsichtlich ihrer Wirksamkeit verglichen werden.

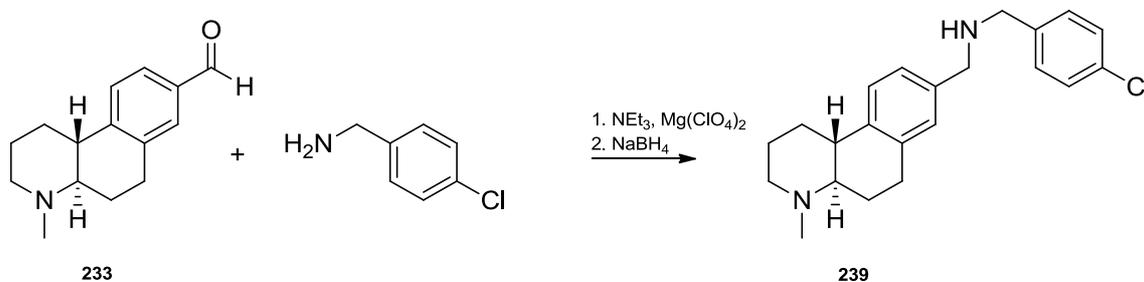


Abb. 186: Indirekte reduktive Aminierung mit 4-Chlorbenzylamin (jeweils nur ein Enantiomer abgebildet)

3.3.2.9 Formylierung des Aromaten

Um eine weitere Testsubstanz und möglichen OSC-Inhibitor zu erhalten, wurde das Nebenprodukt **225b** der Enamin-Synthese ebenfalls weiter umgesetzt. Zwar bot der Pyrrolidin-Stickstoff keine Möglichkeit der weiteren Funktionalisierung, jedoch konnten über den Bromsubstituenten weitere Modifikationen stattfinden.

Zunächst wurde die Bromnaphthalin-Partialstruktur wie unter 3.3.2.6 beschrieben formyliert. Bei einer Reaktionstemperatur von $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ konnte **225b** zum 2-Naphthaldehyd-Derivat **240** umgesetzt werden (Ausbeute: 66 %).

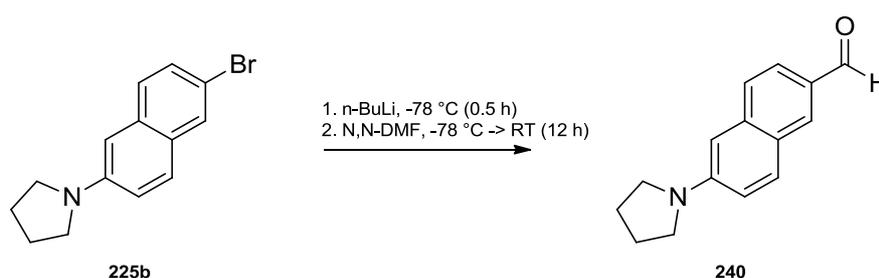


Abb. 187: Formylierung des Bromnaphthalins **225b** bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$

3.3.2.10 Direkte reduktive Aminierung

Anschließend wurde die Zwischenstufe **240** mittels reduktiver Aminierung mit dem sekundären Benzylamin **32** in die Verbindung **241** überführt (Ausbeute: 86 %).

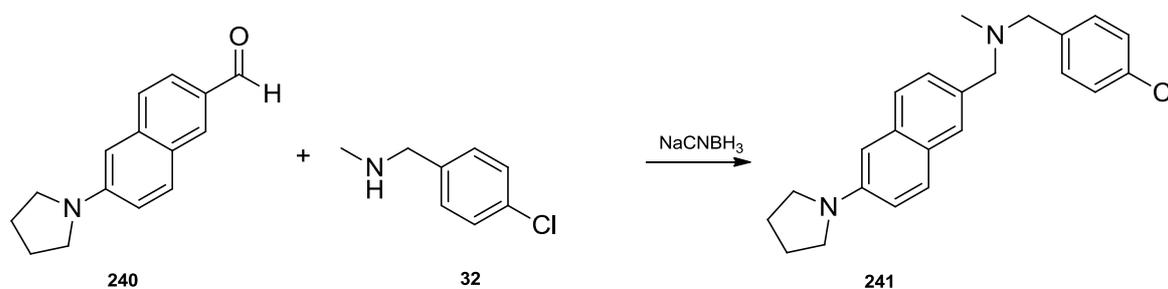


Abb. 188: Direkte reduktive Aminierung von **240** mit **32**

Das Molekül trägt die gleiche Amin-Seitenkette wie die Zielstrukturen **234** – **238** mit einem protonierbaren Stickstoff. Der zweite Stickstoff im Molekül ist nicht als Piperidin bzw. Octahydrobenzo[*f*]chinolin gebunden, sondern in Form eines Aryl-Pyrrolidins. Dieser Stickstoff (pK_a ca. 4.5) ist unter physiologischen Bedingungen nicht protonierbar, so dass damit kein während der Cyclisierungskaskade auftretendes Carbokation initiiert werden kann.

4 Biologische Testung

Die im Rahmen dieser Arbeit synthetisierten Zielverbindungen sowie ausgewählte Synthesewenstufen wurden auf ihre biologischen Aktivitäten untersucht. Dabei kamen die nachstehend aufgeführten Testsysteme zum Einsatz.

4.1 Agar-Diffusionstest

Der Agar-Diffusionstest ist ein Standardverfahren zur Untersuchung chemischer Substanzen auf ihre antimikrobielle Aktivität. Hierbei wird der Durchmesser eines Hemmhofs bestimmt, der sich bei der Anzucht von ausgesuchten Modellkeimen auf Agar-haltigem Nährboden in Anwesenheit der zu untersuchenden Substanz ausbildet. Das Testverfahren eignet sich lediglich zum Erkennen einer grundsätzlichen Aktivität gegenüber Bakterien, Hefen oder Pilzen. Eine Quantifizierung des antimikrobiellen Effekts ist nur bedingt möglich, da unter anderem die Diffusion im wasserhaltigen Nähragar eine entscheidende Rolle bei der Durchführung des Tests spielt. Zur genauen Bestimmung des Wirkmechanismus müssen die im Agar-Diffusionstest positiv getesteten Verbindungen weitergehenden Untersuchungen unterzogen werden.

Folgende Mikroorganismen wurden für die Testung verwendet:

Name	DSMZ-Nummer	Art des Keimes
<i>Escherichia coli</i>	436	gramnegatives Bakterium
<i>Pseudomonas antimicrobia</i>	8361	gramnegatives Bakterium
<i>Pseudomonas marginalis</i>	7527	gramnegatives Bakterium
<i>Staphylococcus equorum</i>	20675	grampositives Bakterium
<i>Streptococcus entericus</i>	14446	grampositives Bakterium
<i>Yarrowia lipolytica</i>	1345	Hefe
<i>Candida glabrata</i>	11226	Hefe
<i>Aspergillus niger</i>	1988	Schimmelpilz
<i>Hyphopichia burtonii</i>	70663	Dermatophyt

Aufgrund einer Änderung in der Gefahrenklassifizierung wurde im Laufe dieser Arbeit der Modellkeim *Pseudomonas antimicrobia* durch *Pseudomonas marginalis* ersetzt. Als Referenzsubstanzen wurden das Antibiotikum Tetracyclin-Hydrochlorid und das Antimykotikum Clotrimazol verwendet. Auch die OSC-Inhibitoren **BIBX 79** und **Ro 48-8071** wurden getestet, obwohl **BIBX 79** als selektiver Inhibitor der humanen OSC beschrieben ist und daher keine Beeinflussung des Keimwachstums im Agar-Diffusionstest zu erwarten ist. Die praktische Durchführung des Testverfahrens ist im Experimentellen Teil dieser Arbeit beschrieben.

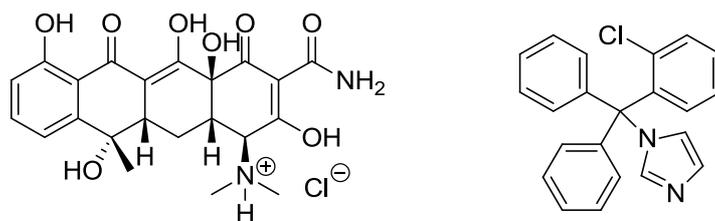


Abb. 189: Referenzsubstanzen Tetracyclin-Hydrochlorid und Clotrimazol

4.1.1 Testergebnisse

In nachfolgender Tabelle sind die ermittelten Hemmhof-Durchmesser aufgeführt. Die Angabe erfolgt in Millimeter (mm), wobei zwischen totaler Wachstumshemmung (TH) und eingeschränkter Wachstumshemmung (WH) unterschieden wird. Wenn keine Beeinflussung des Keimwachstums beobachtet wurde, ist dies durch Striche (--) gekennzeichnet. Wurde eine Substanz an einem Keim nicht getestet, wird dies in der Tabelle mit „k. T.“ (keine Testung) angegeben.

Tabelle 37: Ergebnisse des Agar-Diffusionstests

Substanz	<i>Escherichia coli</i>	<i>Pseudomonas antimicrobia</i>	<i>Pseudomonas marginalis</i>	<i>Staphylococcus equorum</i>	<i>Streptococcus entericus</i>	<i>Yarrowia lipolytica</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Aspergillus niger</i>	<i>Hyphopichia burtonii</i>
Referenzen									
Tetracyclin-HCl	25 TH	32 TH	32 TH	28 TH	27 TH	k. T.	k. T.	k. T.	k. T.
Clotrimazol	k. T.	k. T.	k. T.	k. T.	k. T.	19 TH 27 WH	18 TH	15 TH 22 WH	27 TH
BIBX 79	--	--	k. T.	--	--	--	--	--	12 WH
Ro 48-8071	9 TH	10 TH	k. T.	8 TH	10 TH	8 TH 12 WH	14 TH	10 TH 21 WH	11 TH
Leitstrukturen									
MK3-14	--	--	k. T.	--	--	--	--	--	--
MK2-90	--	--	k. T.	--	--	--	--	--	--
Strukturanaloga mit 1,2,3-Triazol-Partialstruktur									
44	--	--	k. T.	--	--	--	--	--	--
45	--	--	k. T.	--	--	--	--	--	--
46	--	--	k. T.	--	--	--	--	--	--
47	--	--	k. T.	--	--	--	--	--	--
48	--	--	k. T.	--	--	--	--	--	--
50a	--	--	k. T.	--	--	--	--	--	--
50b	k. T.	k. T.	k. T.	k. T.	k. T.	k. T.	k. T.	k. T.	k. T.
59	--	--	k. T.	--	--	--	--	--	--
60	--	--	k. T.	--	--	--	--	--	--
61	--	--	k. T.	--	--	--	--	--	--

4 Biologische Testung

62	--	--	k. T.	--	--	--	--	--	--
63	--	--	k. T.	--	--	--	--	--	--
64	--	--	k. T.	--	--	--	--	--	--
65	--	--	k. T.	--	--	--	--	--	--
66a	--	--	k. T.	--	--	--	--	--	--
66b	k. T.	k. T.	k. T.	k. T.	k. T.				
67	--	--	k. T.	--	--	--	--	--	20 TH
Phenole									
69	--	--	k. T.	--	--	--	10 TH	--	8 TH
70	--	--	k. T.	--	--	--	10 TH	--	--
71	--	--	k. T.	--	--	--	10 TH	--	8 TH
72	--	--	k. T.	--	--	--	--	--	8 TH
73	--	--	k. T.	--	--	--	--	--	--
Strukturanaloga mit Alkyl-Aryl-Ether-Partialstruktur									
74a	--	--	k. T.	--	--	--	--	--	--
74b	--	--	k. T.	--	--	--	--	--	8 TH
75a	--	--	k. T.	--	--	--	--	--	--
75b	--	--	k. T.	--	--	--	--	--	--
76a	--	--	k. T.	--	--	--	--	--	--
76b	--	--	k. T.	--	--	--	8 TH	--	8 TH
77a	--	--	k. T.	--	--	--	--	--	--
77b	--	--	k. T.	--	--	--	--	--	--
78a	--	12 TH	k. T.	--	12 TH	--	--	--	--
78b	--	15 TH	k. T.	--	18 TH	--	--	--	--
98	--	k. T.	--	--	10 TH 20 WH	--	--	--	--
99	--	k. T.	--	--	13 WH	--	--	--	11 TH
100	--	k. T.	--	--	15 WH	--	--	--	10 TH
101	--	k. T.	--	--	22 WH	--	--	--	10 TH
102	10 TH	k. T.	--	12 TH	16 TH	--	7 TH	--	8 WH
103	--	k. T.	--	10 WH	8 TH 18 WH	--	--	--	10 WH
104a	--	k. T.	--	10 WH	10 TH 18 WH	--	--	--	--
104b	--	k. T.	--	--	--	--	--	--	--
105a	--	k. T.	--	--	13 WH	--	--	--	12 TH
105b	--	k. T.	--	--	15 WH	--	--	--	--
106a	--	k. T.	--	--	15 WH	--	--	--	--
106b	8 TH	k. T.	--	--	20 WH	10 TH	--	--	11 TH
107a	10 TH	k. T.	8 TH	15 TH	20 TH	8 TH	12 TH	--	15 WH
107b	--	k. T.	--	--	7 TH	--	7 TH	--	7 TH
108a	--	k. T.	--	--	15 WH	10 WH	--	--	10 TH
108b	--	k. T.	--	--	13 WH	--	--	--	--
Aryl-tert-Butylether									
80	--	--	k. T.	--	--	--	--	--	--

4 Biologische Testung

81	--	--	k. T.	--	--	--	--	--	--
82	--	--	k. T.	--	--	--	--	--	--
Strukturanaloga von MK3-14 mit verschiedenen Seitenketten									
23	7 TH 15 WH	--	k. T.	8 TH	8 TH	--	15 TH	--	7 TH
24	12 TH	k. T.	15 WH	15 TH	22 TH	10 TH	13 TH	--	15 TH
25	--	k. T.	--	--	10 TH	--	--	--	13 WH
26	--	k. T.	--	12 TH	18 TH	--	--	--	12 TH
27	8 TH	k. T.	--	10 TH	16 TH	15 TH 20 WH	10 TH	--	20 TH
28	7 TH 15 WH	--	k. T.	12 TH	15 TH	--	15 TH	--	10 TH
29	--	k. T.	18 WH	--	15 TH	--	--	--	11 TH
30	--	k. T.	--	--	--	--	--	--	--
31	--	k. T.	10 WH	--	15 TH	--	--	--	--
Strukturanaloga von MK3-14 mit isomeren Grundkörpern									
142	8 TH	12 TH	k. T.	12 TH	--	10 TH 40 WH	7 TH	--	26 TH
143	7 TH	13 TH	k. T.	10 TH	--	10 TH 38 WH	7 TH	--	25 TH
144	13 TH	16 TH	k. T.	16 TH	8 TH	12 TH 30 WH	10 TH	--	30 TH
145	--	--	k. T.	--	--	15 WH	--	--	10 WH
146	--	--	k. T.	--	--	8 TH 20 WH	7 TH	--	23 TH
147	8 TH	k. T.	18 WH	10 TH	18 TH	30 TH	8 TH	--	25 TH
148	8 TH	14 TH	k. T.	--	7 TH	12 TH 25 WH	8 TH	--	23 TH
149	12 TH	16 TH	k. T.	13 TH	8 TH	14 TH 30 WH	12 TH	--	27 TH
150	14 TH	16 TH	k. T.	15 TH	10 TH	12 TH 25 WH	10 TH	--	25 TH
151	13 TH	--	k. T.	--	--	10 WH	10 TH	--	19 TH
152	--	k. T.	--	8 TH	12 TH	--	--	--	13 TH
153	8 TH	k. T.	18 WH	10 TH	18 TH	20 TH	10 TH	--	20 TH
21	10 TH	k. T.	--	15 TH	18 TH	--	15 TH	--	12 TH
154	12 TH	k. T.	--	20 TH	20 TH	10 WH	18 TH	--	18 TH
155	14 TH	k. T.	7 TH	17 TH	20 TH	15 TH 18 WH	22 TH	--	20 TH
156	8 TH	k. T.	--	15 TH	12 TH	10 WH	14 TH	--	16 TH
157	--	k. T.	--	15 TH	18 TH	--	10 TH	--	15 TH
158	10 TH	k. T.	20 WH	15 TH	20 TH	15 TH 18 WH	14 TH	--	16 TH
22	11 TH	k. T.	--	15 TH	20 TH	10 TH	15 TH	--	16 TH
159	10 TH	k. T.	--	15 TH	18 TH	8 TH	10 TH	--	20 TH

4 Biologische Testung

160	10 TH	k. T.	--	15 TH	18 TH	12 TH	15 TH	--	18 TH
161	10 TH	k. T.	--	10 TH	10 TH	--	11 TH	--	11 TH
162	10 TH	k. T.	--	13 TH	15 TH	--	--	--	14 TH
163	8 TH	k. T.	20 WH	12 TH	19 TH	15 TH	10 TH	--	20 TH
164	--	k. T.	--	--	12 WH	15 WH	8 WH	--	25 TH
165	--	k. T.	--	8 TH	14 TH	15 TH 25 WH	12 TH	--	30 TH
166	--	k. T.	--	--	10 TH	16 WH	10 WH	--	27 TH
167	--	k. T.	--	--	--	15 WH	10 WH	--	24 TH
168	--	k. T.	--	8 TH	--	--	--	--	22 TH
169	10 TH	k. T.	15 WH	--	20 TH	22 TH 30 WH	10 WH	--	25 TH
170	--	k. T.	--	--	--	--	--	--	--
171	--	k. T.	--	15 TH	15 TH	10 TH	15 TH	--	23 TH
172	--	k. T.	18 WH	10 TH	16 WH	14 TH 25 WH	8 TH	--	15 TH
173	--	k. T.	--	--	--	--	--	--	--
174	--	k. T.	12 WH	10 TH	16 WH	--	--	--	10 TH
175	--	k. T.	--	--	--	--	--	--	--
176	--	k. T.	--	--	--	--	--	--	10 WH
177	--	k. T.	15 WH	--	8 TH	15 TH 25 WH	--	--	14 WH
178	--	k. T.	12 WH	--	8 TH 20 WH	15 WH	--	--	15 WH
184	--	k. T.	--	--	--	--	--	--	--
185	--	k. T.	--	--	--	--	--	--	--
186	--	k. T.	--	--	--	--	--	--	--
187	--	k. T.	--	--	--	--	--	--	--
188	--	k. T.	--	--	--	--	--	--	--
189	--	k. T.	--	--	--	--	--	--	--
Strukturanaloga von MK2-90 mit isomerem Grundkörper									
197	--	k. T.	--	--	--	--	--	--	8 TH
198	8 TH	k. T.	14 WH	8 TH	15 TH	10 WH	15 TH	--	10 TH
199	8 TH	k. T.	14 WH	8 TH	15 TH	10 TH 18 WH	15 TH	--	15 TH
200	--	k. T.	--	--	--	--	10 TH	--	8 TH
201	--	k. T.	--	--	15 TH	--	--	--	8 TH
202	10 TH	k. T.	18 WH	10 TH	16 TH	15 TH 18 WH	10 TH	--	16 TH
203	--	k. T.	--	--	--	--	--	--	--
204	--	k. T.	7 TH	12 TH	15 TH	--	12 TH	--	15 TH
205	--	k. T.	--	--	--	--	--	--	--
206	--	k. T.	--	--	--	--	--	--	--
208	--	k. T.	--	--	--	--	--	--	--
209	--	k. T.	--	--	--	--	--	--	--

4 Biologische Testung

Verbindungen mit rigidisierten Grundkörpern									
216	8 TH	k. T.	--	8 TH	18 TH	10 TH	10 TH	--	17 TH
217	8 TH	k. T.	--	8 TH	18 TH	10 TH	11 TH	--	20 TH
218	10 TH	k. T.	--	7 TH	19 TH	15 TH	11 TH	--	15 TH
219	8 TH	k. T.	--	--	10 TH	--	10 WH	--	15 TH
220	--	k. T.	--	--	19 TH	--	--	--	15 TH
221	10 TH	k. T.	20 WH	12 TH	15 TH	20 TH 23 WH	14 TH	--	15 TH
222	--	k. T.	--	--	--	--	--	--	10 WH
224	--	k. T.	--	--	--	--	--	--	--
230a	--	k. T.	--	15 TH	15 TH	10 WH	--	--	15 TH
231a	--	k. T.	--	--	--	--	--	--	--
231b	--	k. T.	--	--	--	--	--	--	--
232	--	k. T.	--	--	--	--	--	--	--
234	--	k. T.	--	10 TH	22 TH	15 WH	--	--	12 TH
235	11 TH	k. T.	8 TH	13 TH	22 TH	15 TH	15 TH	--	15 TH
236	11 TH	k. T.	14 WH	16 TH	20 TH	18 TH	18 TH	--	19 TH
237	7 TH	k. T.	--	--	8 TH	--	12 TH	--	10 WH
238	--	k. T.	--	--	18 TH	--	7 TH	--	10 WH
239	--	k. T.	--	10 TH	15 TH 25 WH	--	--	--	15 TH
241	--	k. T.	--	--	--	--	--	--	--

4.1.2 Diskussion der Testergebnisse

Zum Vergleich wurden die Testergebnisse von **MK3-14** und **MK2-90** in der Tabelle mit aufgeführt. Wie zu erkennen ist, zeigen beide Substanzen hier keinerlei antimikrobielle Aktivität. Eine Hemmung des Pilzwachstums im Agar-Diffusionstest könnte auf eine Hemmung der fungalen Oxidosqualencyclase zurückzuführen sein. Da bei **MK3-14** und **MK2-90** hier kein Effekt beobachtet werden konnte, wurde daraus geschlossen, dass diese Substanzen selektive Inhibitoren der humanen Oxidosqualencyclase sind.

Auch der *h*-OSC-Inhibitor **BIBX 79** zeigt wie erwartet im Agar-Diffusionstest kaum antimikrobielle Eigenschaften. Er hemmt nur partiell das Wachstum von *Hyphopichia burtonii*. **Ro 48-8071** ist ebenfalls ein Inhibitor der humanen OSC, hemmt diese jedoch nicht selektiv. Von der Substanz ist bekannt, dass sie ebenfalls die fungale OSC inhibiert. Im Agar-Diffusionstest ist dies an den ausgebildeten Hemmhöfen bei allen Modellkeimen in Anwesenheit dieser Substanz zu erkennen.

Die im Rahmen dieser Arbeit synthetisierten Substanzen mit 1,2,3-Triazol-Partialstruktur zeigen im Agar-Diffusionstest keine antimikrobielle Aktivität. Es besteht kein Unterschied zwischen den Piperidin-Derivaten (Synthesestufen) **59**, **60**, **61**, **62**, **63** und den *N*-Methylpiperidin-Derivaten **64**, **50a**, **65**, **66a**, **67**. **50b** und **66b** konnten aufgrund der zu geringen Substanzmenge nicht getestet werden.

Die Phenole **69**, **70**, **71**, **72** und **73** sind Synthesestufen der Alkyl-Aryl-Ether. Bei diesen Verbindungen ist nur eine unwesentliche Hemmung des Keimwachstums zu beobachten. Nur bei den Modellkeimen *Candida glabrata* und *Hyphopichia burtonii* sind Hemmhöfe mit geringen Durchmessern vorhanden.

4 Biologische Testung

Aus der Stoffklasse der Alkyl-Aryl-Ether wurden Verbindungen mit Pyrrolidin-, Piperidin- und Aminoalkyl-Partialstrukturen getestet, außerdem die dazugehörigen *N*-methylierten und *N*-cyanomethylierten Derivate sowie **100**, das als einzige Verbindung ein primäres Amin trägt. Bei den Substanzen aus dieser Verbindungsgruppe sind insbesondere bei den Modellkeimen *Streptococcus entericus* und *Hyphopichia burtonii* ausgeprägte Hemmhöfe zu sehen. Es ist jedoch keine generelle Aktivität gegenüber Pilzen oder grampositiven Bakterien erkennbar. Verbindung **107a** (siehe Abb. 190) sticht besonders hervor, da sie das Keimwachstum fast aller Modellkeime hemmt. Es können jedoch keine Aussagen bezüglich des Wirkmechanismus getroffen werden.

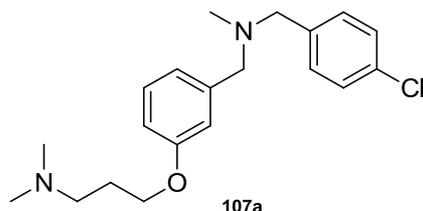


Abb. 190: Verbindung **107a** aus der Stoffklasse der Alkyl-Aryl-Ether

Außerdem wurden aus derselben Stoffklasse die Isomerenpaare mit *N*-Methylpiperidin bzw. *N*-Methylazepan-Partialstruktur (**74a/74b**, **75a/75b**, **76a/76b**, **77a/77b**, **78a/78b**) untersucht. Diese Verbindungen zeigen jedoch kaum antimikrobielle Eigenschaften.

Auch die Aryl-*tert*-Butylether **80**, **81** und **82** sind nicht antimikrobiell wirksam. Dieses Ergebnis ist in Anbetracht der hohen Zytotoxizität von **80** (siehe Abschnitt 4.2) überraschend. Die Analoga der Leitstruktur **MK3-14** mit unterschiedlichen Seitenketten oder isomeren Grundkörpern weisen deutliche antimikrobielle Aktivitäten auf. Häufig entstanden Hemmhöfe mit Durchmessern von 15 bis 30 mm. Die Ergebnisse sind insofern interessant, als dass **MK3-14** selbst keinerlei antimikrobielle Eigenschaften im Agar-Diffusionstest zeigte und infolgedessen als selektiver *h*-OSC-Inhibitor eingeordnet wurde. Offenbar reichen schon geringe Veränderungen am Molekül, wie eine andere Seitenkette oder veränderte Positionen der Stickstoffatome aus, um das antimikrobielle Verhalten einer Substanz zu beeinflussen. Hinsichtlich der enzymatischen Selektivität der untersuchten Verbindungen kann jedoch keine Aussage getroffen werden. Eine Hemmung des Pilzwachstums im Agar-Diffusionstest muss nicht zwingend durch Inhibition der fungalen OSC oder eines anderen Enzyms der Ergosterol-Biosynthese ausgelöst sein. Ob die humane OSC durch die jeweilige Substanz selektiv inhibiert wird, ist in diesem Testsystem nicht feststellbar. Während alle Verbindungen mit benzyliischen Seitenketten etwa gleich starke antimikrobielle Eigenschaften aufweisen, stechen hier vor allem die Verbindungen mit 2-Naphthylmethylrest (**27**, **147**, **153**, **158**, **163**, **169**) hervor, die jeweils das Wachstum fast aller Keime inhibieren.

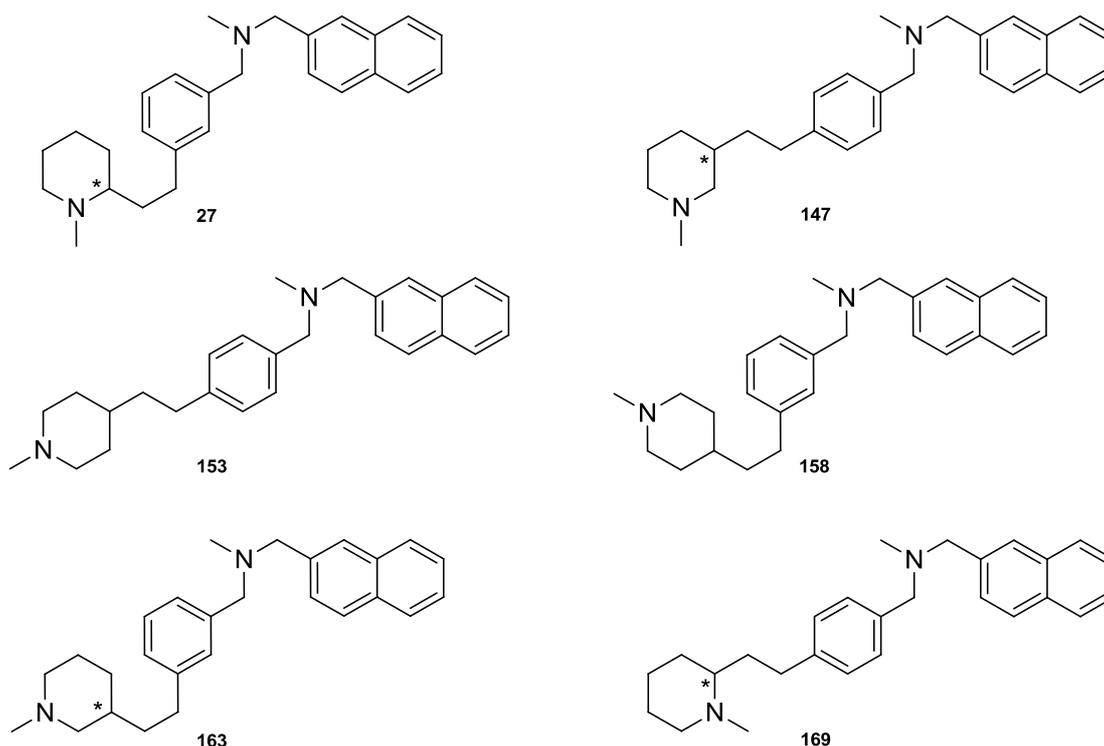


Abb. 191: Strukturanaloga von **MK3-14** mit 2-Naphthylmethylrest

Verbindung **171** trägt als einzige Substanz einen Citronellylrest und ruft, ebenso wie die Amide **31**, **177** und **178** bei mehreren Keimen eine Wachstumshemmung hervor. Verbindungen mit Cyanomethylrest am Piperidin und Verbindungen mit Isohexyl-Seitenkette wirken dagegen kaum auf die Modellkeime.

MK2-90 wurde wie oben geschildert aufgrund ihrer mangelnden Aktivität im Agar-Diffusionstest als selektiver *h*-OSC-Inhibitor eingeordnet. Bei den untersuchten Analoga dieser Leitstruktur mit isomerem Grundkörper sind im Wesentlichen dieselben Effekte wie bei den **MK3-14**-Analoga feststellbar. Bis auf die Cyanomethyl-Derivate treten bei allen Substanzen Hemmhöfe auf. Diese sind beim 2-Naphthylmethyl-Derivat **202** am stärksten ausgeprägt.

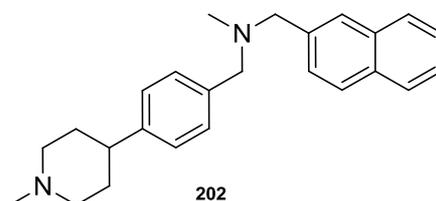


Abb. 192: Strukturanalogon von **MK2-90** mit 2-Naphthylmethylrest

Interessant sind die Testergebnisse von Verbindung **197**, dem Konstitutionsisomer der Leitstruktur **MK2-90**. Die Isomere unterscheiden sich in der Position des methylierten Piperidinstickstoffs. Eine Beeinflussung des Keimwachstums ist, genauso wie bei **MK2-90**, nicht feststellbar. Es könnte sich also bei **197** um einen selektiven Inhibitor der humanen Oxidosqualencyclase handeln.

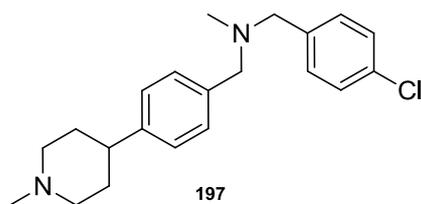


Abb. 193: Verbindung 197

Verbindungen, die einen zusätzlichen Ring enthalten, der entweder Ring B oder Ring D der Sterols entspricht, führen ebenfalls bei zahlreichen Modellkeimen zu einer Wachstumshemmung. Die Cyanomethyl- und Isohexyl-Derivate sind dagegen unwirksam. Verbindungen, die nur den tricyclischen Grundkörper (**231a**, **231b**) bzw. einen butylierten Aromaten (**232**) aufweisen, sind ebenfalls nicht wirksam.

Bei keiner der getesteten Verbindungen trat eine Wachstumshemmung von *Aspergillus niger* auf.

Zu berücksichtigen ist, dass die angegebenen Hemmhofdurchmesser aus Einzelbestimmungen stammen. Bei der Auswertung muss ferner berücksichtigt werden, dass die Testsubstanzen in größerer Menge aufgetragen wurden als die Referenzen. Das Ausmessen der Bereiche mit totaler Wachstumshemmung (TH) und eingeschränkter Wachstumshemmung (WH) wird zudem nicht mit instrumentellen Methoden durchgeführt.

4.2 MTT-Test

Der MTT-Test nach *Mosmann*^[159] erlaubt die Bestimmung der zytotoxischen Aktivität von Substanzen. Das Prinzip dieser Methode beruht auf der Reduktion des wasserlöslichen gelben Tetrazoliumsalses 3-[4,5-Dimethylthiazol-2-yl]-2,5-diphenyltetrazoliumbromid (MTT) zu wasserunlöslichen violetten Formazankristallen.

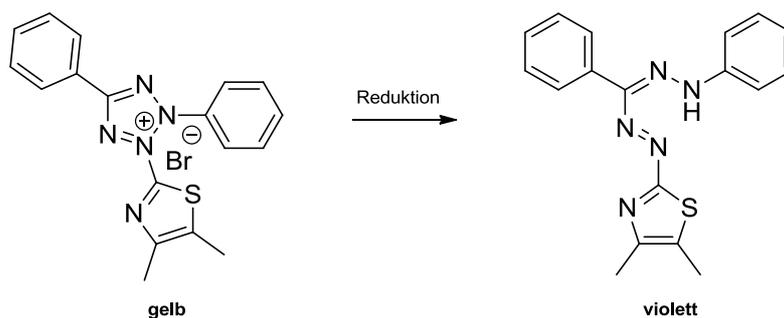


Abb. 194: Reduktion des Tetrazoliumsalses zu Formazan

Diese Reaktion wird durch Enzyme des Endoplasmatischen Reticulums in Anwesenheit von Reduktionsäquivalenten katalysiert. Diese Enzyme sind nur in vitalen Zellen aktiv, so dass die Reduktion von MTT zum Formazan als Maß für die Viabilität der Zellen dient. Die Menge des gebildeten Formazans kann photometrisch bei einer Wellenlänge von 550 – 600 nm bestimmt werden, da das Substrat MTT in diesem Bereich nicht absorbiert.^[160]

4 Biologische Testung

Der Test wurde an humanen Leukämiezellen der Linie HL-60 durchgeführt, als Positivkontrolle kam das nichtionische Detergens Triton® X-100, als Referenzsubstanz das Cytostatikum Cisplatin zum Einsatz. Genaue Angaben zur praktischen Durchführung sind im Experimentellen Teil dieser Arbeit zu finden.

4.2.1 Testergebnisse

Die nachfolgende Tabelle zeigt die ermittelten IC₅₀-Werte in µM für die getesteten Substanzen. Die Berechnung der IC₅₀-Werte erfolgte mit der Software Prism® 4.

Tabelle 38: Ergebnisse des MTT-Tests

Substanz	IC ₅₀ -Wert [µM]	Substanz	IC ₅₀ -Wert [µM]
Referenz		74b	> 50
Cisplatin	5	75a	> 50
Leitstrukturen		75b	> 50
MK3-14	> 50	76a	34
MK2-90	> 50	76b	34
Strukturanaloga mit 1,2,3-Triazol-Partialstruktur		77a	29
		77b	> 50
44	> 50	78a	> 50
45	> 50	78b	> 50
46	> 50	98	> 50
47	40	99	> 50
48	> 50	100	> 50
50a	> 50	101	> 50
50b	> 50	102	30
59	> 50	103	49
60	> 50	104a	37
61	> 50	104b	> 50
62	> 50	105a	> 50
63	> 50	105b	28
64	> 50	106a	> 50
65	> 50	106b	> 50
66a	> 50	107a	> 50
66b	> 50	107b	38
67	> 50	108a	> 50
Phenole		108b	28
69	> 50	Aryl-tert-Butylether	
70	> 50	80	19
71	34	81	7
72	36	82	42
73	> 50	Strukturanaloga von MK3-14 mit verschiedenen Seitenketten	
Strukturanaloga mit Alkyl-Aryl-Ether-Partialstruktur		23	> 50
74a	> 50	24	> 50

4 Biologische Testung

25	30	176	> 50
26	> 50	177	> 50
27	42	178	> 50
28	19	184	> 50
29	> 50	185	> 50
30	> 50	186	21
31	> 50	187	34
Strukturanaloga von MK3-14 mit isomeren Grundkörpern		188	> 50
		189	22
142	> 50	Strukturanaloga von MK2-90 mit isomerem Grundkörper	
143	19		
144	12	197	> 50
145	> 50	198	> 50
146	> 50	199	27
147	37	200	> 50
148	15	201	> 50
149	19	201	> 50
150	15	203	> 50
151	50	204	> 50
152	29	205	> 50
153	32	206	> 50
21	33	208	34
154	> 50	209	42
155	28	Verbindungen mit rigidisierten Grundkörpern	
156	> 50		
157	> 50	216	> 50
158	30	217	> 50
22	> 50	218	47
159	> 50	219	> 50
160	33	220	> 50
161	38	221	> 50
162	> 50	222	> 50
163	> 50	224	27
164	41	230a	35
165	> 50	231a	> 50
166	27	231b	> 50
167	> 50	232	> 50
168	31	234	> 50
169	> 50	235	> 50
170	> 50	236	> 50
171	35	237	> 50
172	> 50	238	42
173	> 50	239	> 50
174	> 50	241	> 50
175	> 50		

4.2.2 Diskussion der Testergebnisse

IC₅₀-Werte in der Größenordnung von $\leq 5 \mu\text{M}$, dem Wert des Cytostatikums Cisplatin, können als Hinweis auf eine signifikante Zytotoxizität gelten. Bei einem Großteil der getesteten Substanzen liegt der IC₅₀-Wert oberhalb von $50 \mu\text{M}$. Diese Substanzen sind demnach als nicht zytotoxisch einzustufen. Die meisten restlichen Substanzen liegen mit IC₅₀-Werten von $\geq 19 \mu\text{M}$ ebenfalls im nicht signifikant zytotoxischen Bereich. Ausnahmen bilden die Verbindungen **81** (IC₅₀ = $7 \mu\text{M}$) aus der Stoffklasse der Aryl-*tert*-Butylether sowie **144** (IC₅₀ = $12 \mu\text{M}$), **148** (IC₅₀ = $15 \mu\text{M}$) und **150** (IC₅₀ = $15 \mu\text{M}$), die zu den **MK3-14**-Strukturanaloga mit isomeren Grundkörpern zählen. **144**, **148** und **150** sind als leicht zytotoxisch und **81** als zytotoxisch einzustufen. Aussagen zum zugrundeliegenden Wirkmechanismus können jedoch nicht getroffen werden.

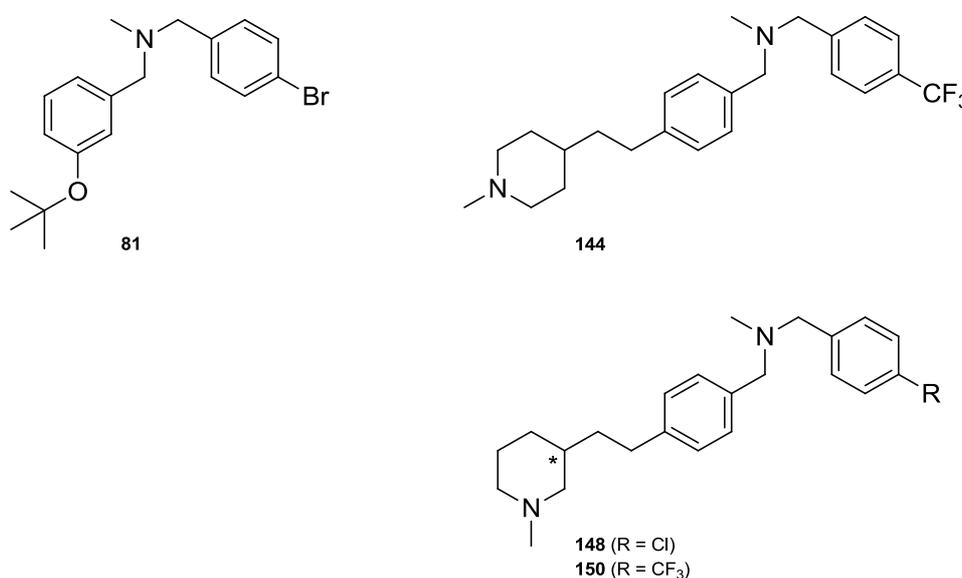


Abb. 195: Verbindungen **81**, **144**, **148** und **150**

Darüber hinausgehende zytotoxische Tendenzen bezüglich einzelner Strukturklassen oder Strukturelemente sind nicht festzustellen. Zu berücksichtigen ist, dass die angegebenen Werte für die Testsubstanzen aus Einzelbestimmungen stammen.

4.3 Test auf Inhibition der Ergosterol-Biosynthese

Ausgewählte Testsubstanzen, die im Agar-Diffusionstest einen signifikanten antimikrobiellen Effekt gezeigt haben, wurden einem arbeitskreisinternen Testsystem unterzogen, um einen Effekt auf die Ergosterol-Biosynthese von Pilzen zu untersuchen. Das von Müller^[161] entwickelte und von Giera^[162] weiter ausgearbeitete Testsystem lässt eine Inhibition der Ergosterol-Biosynthese auf enzymatischer Ebene erkennen. Als Modellorganismen wurden *Yarrowia lipolytica*, *Candida glabrata* und *Saccharomyces cerevisiae* verwendet, da diese in kurzer Zeit ausreichend Biomasse produzieren und sich durch Membranfiltration leicht vom Kulturmedium abtrennen lassen. Die Inkubation der Hefen mit Sterol-Biosynthese-Inhibitoren führt zu einem Mangel an Ergosterol, einer Akkumulation von Biosynthesestufen und/oder

zur Bildung abnormer Sterole. Aus dem resultierenden Sterolmuster lassen sich, durch Vergleich mit Sterolmustern, die von Inhibitoren bekannter Zielenzyme erzeugt werden, Rückschlüsse auf das inhibierte Zielenzym ziehen.

4.3.1 Testergebnisse

Für die hier untersuchten Verbindungen (**48, 69, 71, 72, 73, 74a, 74b, 77b, 142, 143, 144, 145, 146, 148, 149, 150**) konnte keine Enzyminhibition nachgewiesen werden. Die Substanzen hemmen demnach nicht die Ergosterol-Biosynthese, ihr antimykotischer Effekt muss also auf anderen Wirkprinzipien beruhen.

Die Testergebnisse der restlichen bereits im Agar-Diffusions- und MTT-Test untersuchten Verbindungen stehen gegenwärtig noch aus.

4.4 Test auf Inhibition der Cholesterol-Biosynthese

Dieser von *Giera et al.*^[44] im Arbeitskreis von Herrn Prof. Dr. F. Bracher entwickelte Assay dient dem Screening nach Cholesterol-Biosynthese-Inhibitoren des Post-Squalen-Abschnitts. Es handelt sich hierbei um einen Ganzzell-Assay, der an HL 60-Zellen durchgeführt wird. Die Zellen werden mit der Testsubstanz inkubiert. Die Hemmung eines oder mehrerer Enzyme lässt in der Regel das jeweilige Substrat in der Zelle akkumulieren, da es durch die Hemmung des Enzyms nicht komplett weiter umgesetzt werden kann. Nach dem Zellaufschluss werden die unverseifbaren Lipide extrahiert, aufgereinigt, derivatisiert und mittels GC-MS analysiert. Werden die HL 60-Zellen beispielsweise mit dem *h*-OSC-Inhibitor **BIBX 79**^[31] inkubiert, so lässt sich akkumuliertes 2,3-Oxidosqualen, das Substrat der *h*-OSC, detektieren. Zur Validierung des Testsystems wurden die Zellen mit verschiedenen bekannten Inhibitoren von Enzymen des Post-Squalen-Abschnitts inkubiert und die im Vergleich zu einer Negativkontrolle veränderten Sterolmuster ausgewertet. Anhand dieser spezifischen Sterolmuster können Substanzen, die das gleiche Enzym inhibieren, eindeutig identifiziert werden. Die praktische Durchführung des Cholesterol-Biosynthese-Assays wird im Experimentellen Teil beschrieben.

Mit Hilfe dieses Testsystems wurde ein Teil der in dieser Arbeit synthetisierten Zielverbindungen und ausgewählte Synthesezwischenstufen auf ihre Aktivität gegenüber Enzymen des Post-Squalen-Abschnitts der Cholesterol-Biosynthese untersucht.

4.4.1 Testergebnisse

Die folgende Tabelle fasst die Ergebnisse des Tests auf Inhibition der Cholesterol-Biosynthese zusammen.

Tabelle 39: Testergebnisse des Cholesterol-Biosynthese-Assays

Substanz	Identifizierte Sterole	Identifizierte Enzyme
Strukturanaloga mit 1,2,3-Triazol-Partialstruktur		
44	unbekannte Sterole	Multienzymhemmung
45	Zymostenol und weitere Sterole	Multienzymhemmung

4 Biologische Testung

46	Zymosterol, Zymostenol, 7-Dehydrocholesterol und weitere Sterole	Multienzymhemmung
47	Zymosterol, Zymostenol, 7-Dehydrocholesterol und weitere Sterole	Multienzymhemmung
48	keine Akkumulation	nicht erkennbar
50a	7-Dehydrocholesterol	7-Dehydrocholesterolreduktase (leichte Hemmung)
59	7-Dehydrocholesterol	7-Dehydrocholesterolreduktase (leichte Hemmung)
60	7-Dehydrocholesterol	7-Dehydrocholesterolreduktase (leichte Hemmung)
61	7-Dehydrocholesterol	7-Dehydrocholesterolreduktase (leichte Hemmung)
62	7-Dehydrocholesterol	7-Dehydrocholesterolreduktase (leichte Hemmung)
63	7-Dehydrocholesterol	7-Dehydrocholesterolreduktase (leichte Hemmung)
64	7-Dehydrocholesterol	7-Dehydrocholesterolreduktase (leichte Hemmung)
65	7-Dehydrocholesterol	7-Dehydrocholesterolreduktase (leichte Hemmung)
66a	7-Dehydrocholesterol	7-Dehydrocholesterolreduktase (leichte Hemmung)
67	7-Dehydrocholesterol	7-Dehydrocholesterolreduktase (leichte Hemmung)
Phenole		
69	Zymostenol, Lathosterol	Multienzymhemmung (u. a. Sterol- $\Delta^{8/7}$ -Isomerase, Lathosteroloxidase)
70	Zymostenol, Lathosterol	Multienzymhemmung (u. a. Sterol- $\Delta^{8/7}$ -Isomerase, Lathosteroloxidase)
71	Lathosterol und weitere Sterole	Multienzymhemmung
72	Zymostenol, Lathosterol	Multienzymhemmung (u. a. Sterol- $\Delta^{8/7}$ -Isomerase, Lathosteroloxidase)
73	Lathosterol und weitere Sterole	Multienzymhemmung
Strukturanaloga mit Alkyl-Aryl-Ether-Partialstruktur		
74a	unbekannte Sterole	Multienzymhemmung (konzentrationsabhängig)
74b	2,3-Oxidosqualen	OSC
75a	Zymosterol, Zymostenol, 7-Dehydrocholesterol	Multienzymhemmung (konzentrationsabhängig)
75b	keine Akkumulation	nicht erkennbar

4 Biologische Testung

76a	Zymosterol, Zymostenol, 7-Dehydrocholesterol	Multienzymhemmung (konzentrationsabhängig)
76b	2,3-Oxidosqualen	OSC
77a	unbekannte Sterole	Multienzymhemmung (konzentrationsabhängig)
77b	2,3-Oxidosqualen	OSC
78a	Zymosterol, 7-Dehydrocholesterol	Multienzymhemmung (konzentrationsabhängig)
78b	Zymosterol, 7-Dehydrocholesterol	7-Dehydrocholesterolreduktase
99	Cholesta-5,7,24-trien-3 β -ol, Desmosterol	Sterol- Δ^{24} -Reduktase
100	keine Akkumulation	nicht erkennbar
104a	Zymosterol, Zymostenol, Cholesta-5,7,24-trien-3 β -ol, 7-Dehydrocholesterol	Multienzymhemmung
105a	Cholesta-5,7,24-trien-3 β -ol, Desmosterol	Sterol- Δ^{24} -Reduktase
106a	keine Akkumulation	nicht erkennbar
107a	Zymostenol, 7-Dehydrocholesterol	Multienzymhemmung
108a	Keine Akkumulation	nicht erkennbar
Aryl-tert-Butylether		
80	Zymostenol, 7-Dehydrocholesterol	Multienzymhemmung
81	unbekannte Sterole	Multienzymhemmung
82	Zymostenol	Sterol- $\Delta^{8/7}$ -Isomerase
Strukturanaloga von MK3-14 mit unterschiedlichen Seitenketten		
23	2,3-Oxidosqualen, Zymostenol	Multienzymhemmung
28	2,3-Oxidosqualen, Zymostenol	Multienzymhemmung
31	2,3-Oxidosqualen	OSC
Strukturanaloga von MK3-14 mit isomeren Grundkörpern		
142	2,3-Oxidosqualen	OSC
143	2,3-Oxidosqualen	OSC
144	2,3-Oxidosqualen	OSC
145	2,3-Oxidosqualen	OSC
146	2,3-Oxidosqualen	OSC
147	Desmosterol	Sterol- Δ^{24} -Reduktase
148	2,3-Oxidosqualen	OSC
149	2,3-Oxidosqualen	OSC
150	2,3-Oxidosqualen	OSC
151	2,3-Oxidosqualen	OSC
152	2,3-Oxidosqualen	OSC
21	2,3-Oxidosqualen	OSC
22	2,3-Oxidosqualen	OSC
164	2,3-Oxidosqualen	OSC

4 Biologische Testung

170	2,3-Oxidosqualen	OSC
171	keine Akkumulation	nicht erkennbar
172	keine Akkumulation	nicht erkennbar
177	keine Akkumulation	nicht erkennbar
178	2,3-Oxidosqualen, Desmosterol	Multienzymhemmung (konzentrationsabhängig)
184	2,3-Oxidosqualen	OSC
Strukturanaloga von MK2-90 mit isomerem Grundkörper		
197	2,3-Oxidosqualen	OSC
198	2,3-Oxidosqualen	OSC
200	keine Akkumulation	nicht erkennbar
201	keine Akkumulation	nicht erkennbar
202	keine Akkumulation	nicht erkennbar
208	2,3-Oxidosqualen	OSC
Verbindungen mit rigidisierten Grundkörpern		
216	2,3-Oxidosqualen	OSC
217	2,3-Oxidosqualen	OSC
219	2,3-Oxidosqualen	OSC
230a	Zymosterol, Zymostenol	Sterol- $\Delta^{8/7}$ -Isomerase
231a	Zymosterol, Zymostenol	Sterol- $\Delta^{8/7}$ -Isomerase
231b	Zymosterol, Zymostenol	Sterol- $\Delta^{8/7}$ -Isomerase
232	Zymosterol, Zymostenol, 7-Dehydrocholesterol	Multienzymhemmung
234	Zymostenol	Sterol- $\Delta^{8/7}$ -Isomerase
239	7-Dehydrocholesterol	7-Dehydrocholesterolreduktase (leichte Hemmung)
241	Zymosterol, Zymostenol, 7-Dehydrocholesterol	Multienzymhemmung

4.4.2 Enzyme der Cholesterol-Biosynthese

Zum besseren Verständnis werden zunächst die durch diverse Testsubstanzen inhibierten Enzyme der Cholesterol-Biosynthese kurz vorgestellt.

4.4.2.1 Die humane Sterol- $\Delta^{8,7}$ -Isomerase

Die humane Sterol- $\Delta^{8,7}$ -Isomerase katalysiert die Isomerisierung der Doppelbindung von Position Δ^8 nach Δ^7 . Dies erfolgt über einen reversiblen zweistufigen Reaktionsmechanismus. Zunächst wird ein Proton, welches aus einem Wasser-Molekül stammt, an Position C-9 addiert. Dadurch wird an C-8 ein Carbeniumion generiert, das unter Abspaltung des 7β -Protons zum Δ^7 -Isomer weiterreagiert. Es handelt sich um eine *trans*-Additions-Eliminationsreaktion.^[163]

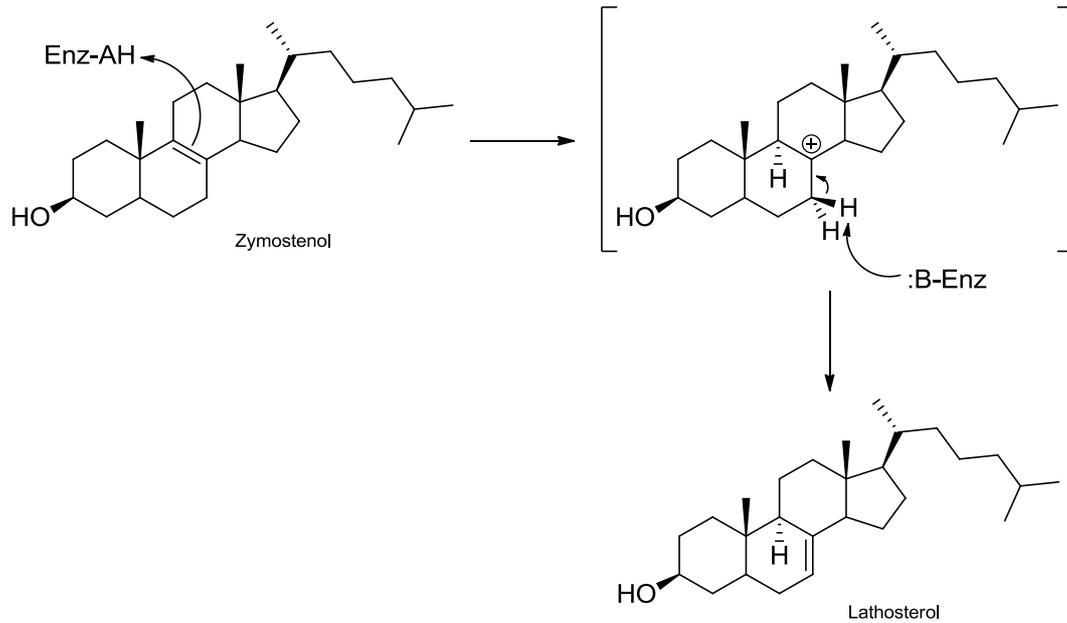


Abb. 196: Mechanismus der Isomerisierung der Δ^8 -Doppelbindung durch die Sterol- $\Delta^{8,7}$ -Isomerase (exemplarisch gezeigt an Zymostenol)

Die Sterol- $\Delta^{8,7}$ -Isomerase ist in der Lage, verschiedene C-14-demethylierte Sterole umzusetzen, allerdings werden Zymosterol und Zymostenol als Substrate bevorzugt.^[164] Ferner ist eine 3β -Hydroxygruppe und das Fehlen einer 4α - und einer 14α -Methylgruppe Voraussetzung für die Enzymkatalyse. Auch $\Delta^{8,14}$ -Sterole und $\Delta^{8(14)}$ -Sterole werden nicht umgesetzt.^[165]

Für die Sterol- $\Delta^{8,7}$ -Isomerase sind mehrere Inhibitoren bekannt, beispielsweise AY 9944, U18666A und Triparanol.^[52] All diese Substanzen sind jedoch keine selektiven Inhibitoren der Sterol- $\Delta^{8,7}$ -Isomerase. So hemmt AY 9944 auch die Sterol- Δ^{14} -Reduktase und in niedrigen Konzentrationen die 7-Dehydrocholesterolreduktase.^[52, 53] Dies kann dadurch erklärt werden, dass bei den von diesen Enzymen katalysierten Reaktionen räumlich benachbarte kationische *HEIs* auftreten. U18666A und Triparanol sind auch an der Sterol- Δ^{24} -Reduktase wirksam.^[47, 48] Weitere nicht selektive Inhibitoren der Sterol- $\Delta^{8,7}$ -Isomerase sind Tamoxifen, Amiodaron und Opipramol.^[52]

Im Arbeitskreis von Herrn Prof. Dr. F. Bracher war es bereits gelungen, hochpotente selektive Inhibitoren der humanen Sterol- $\Delta^{8,7}$ -Isomerase zu synthetisieren (siehe Abb. 197).^[166] Die Substanzen sind Derivate von Windaus Keton, die protonierbare Stickstoffatome enthalten und damit auf dem Konzept der *HEI*-Analoge basieren.

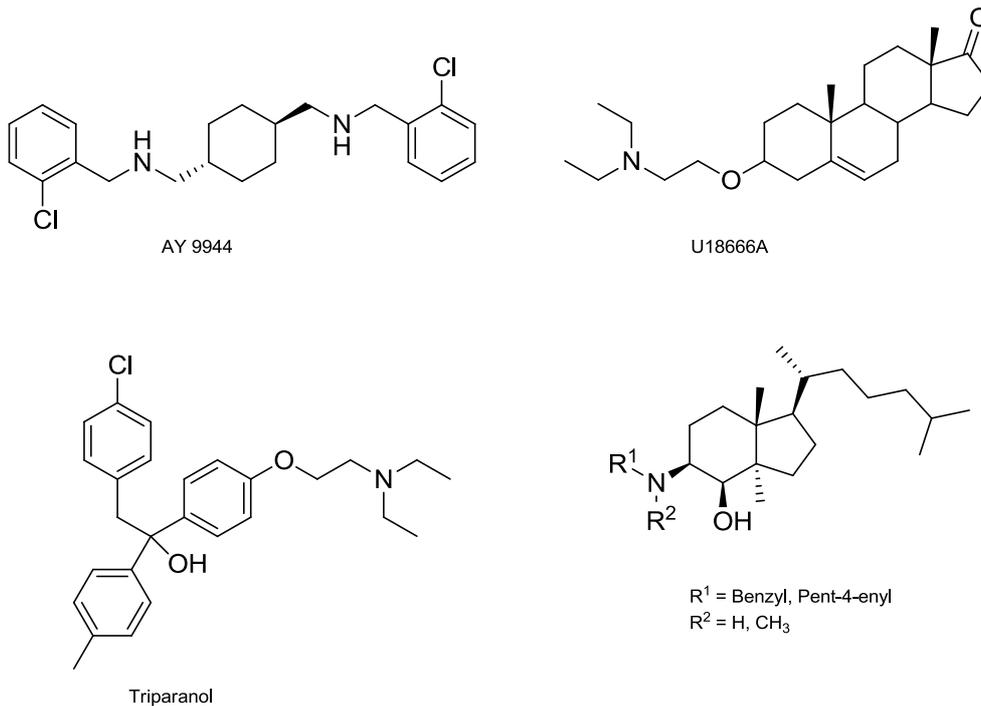


Abb. 197: Inhibitoren der Sterol- $\Delta^{8,7}$ -Isomerase

4.4.2.2 Die humane 7-Dehydrocholesterolreduktase

Die 7-Dehydrocholesterolreduktase ist das vorletzte Enzym des Bloch- bzw. das letzte Enzym des Kandutsch-Russel-Reaktionswegs. Katalysiert wird die Reduktion der Δ^7 -Doppelbindung in Cholesta-5,7,24-trien-3 β -ol bzw. 7-Dehydrocholesterol. Das Enzym benötigt NADPH als Cofaktor. Ferner ist das Vorhandensein einer Δ^5 -Doppelbindung für die enzymatische Umsetzung notwendig.^[58]

Die Reduktion verläuft ebenfalls über ein kationisches *HEI*. Zunächst wird an C-8 β protoniert, wodurch ein mesomeriestabilisiertes Allylkation entsteht. Anschließend kommt es zum Hydridtransfer aus NADPH in Position C-7 α .^[167]

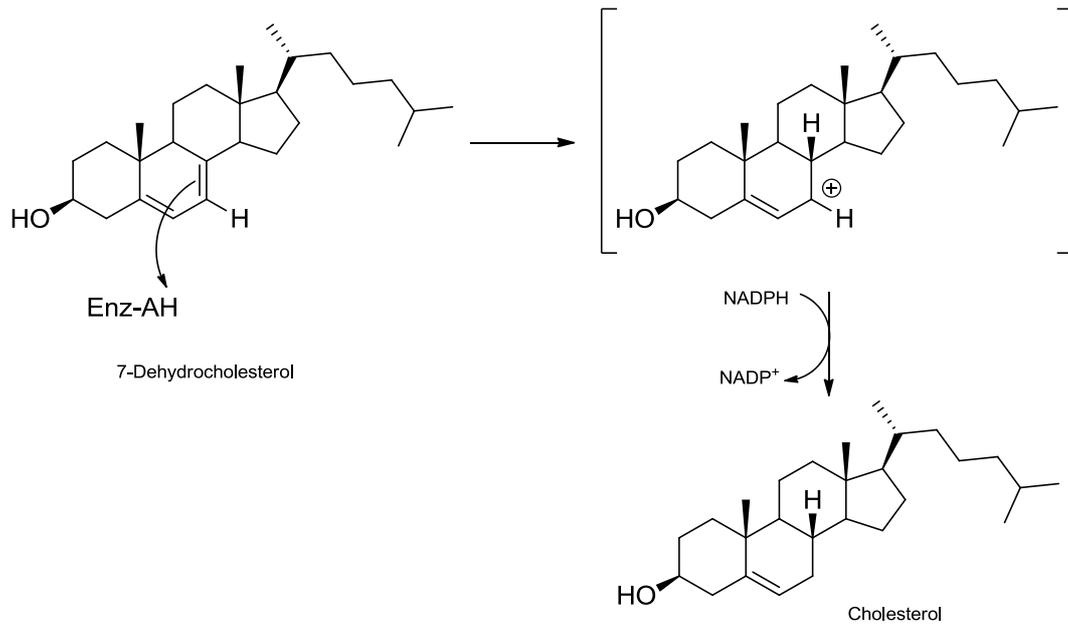


Abb. 198: Mechanismus der Reduktion der Δ^7 -Doppelbindung durch die 7-Dehydrocholesterolreduktase (exemplarisch gezeigt an 7-Dehydrocholesterol)

Für die 7-Dehydrocholesterolreduktase sind nur wenige Inhibitoren bekannt. Die zuvor genannte Substanz AY 9944 hemmt das Enzym in niedrigen Konzentrationen, ist jedoch in höheren Konzentrationen auch an der Sterol- $\Delta^{8,7}$ -Isomerase und an der Sterol- Δ^{14} -Reduktase wirksam.^[53, 167] Andere bekannte Inhibitoren sind BM 15.766, eine Substanz der Firma Boehringer Mannheim^[59, 60], sowie YM 9429.^[168] Der erste selektive und potente Inhibitor dieses Enzyms wurde kürzlich im Arbeitskreis von Herrn Prof. Dr. F. Bracher zusammen mit der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. P. Imming (Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg) beschrieben.^[169] Gemeinsames Strukturelement dieser Verbindungen ist der Phenethyltetrahydroisochinolin-Grundkörper.

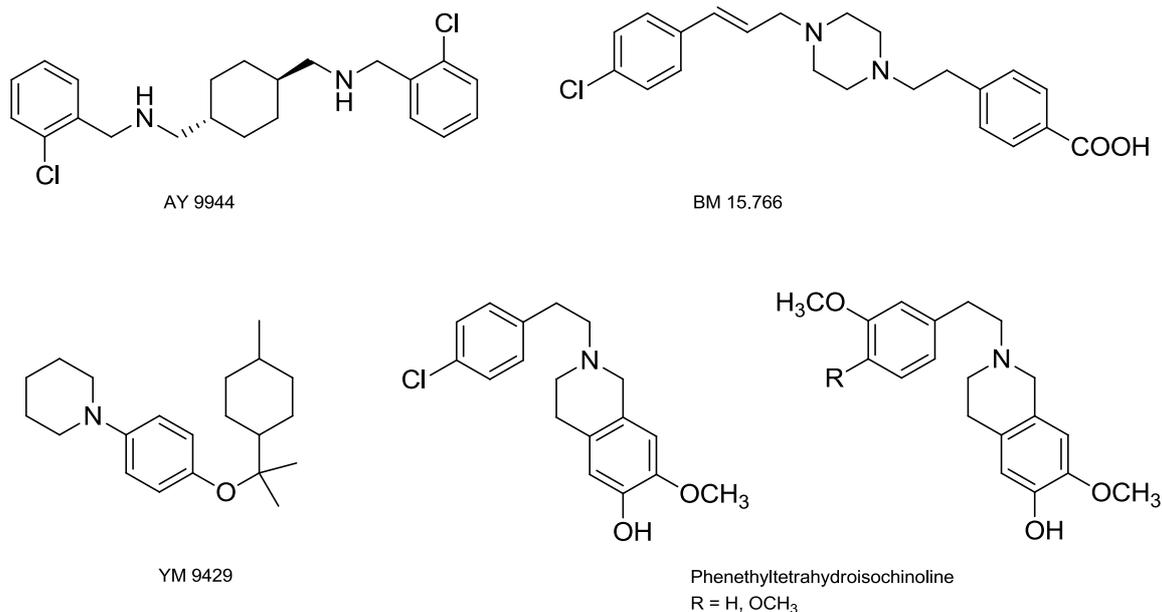


Abb. 199: Inhibitoren der 7-Dehydrocholesterolreduktase

4.4.2.3 Die humane Lathosteroloxidase

Die Lathosteroloxidase katalysiert die Einführung der Doppelbindung in der Δ^5 -Position. Cholesta-7,24-dien- 3β -ol wird im „Bloch“-Reaktionsweg zu Cholesta-5,7,24-trien- 3β -ol umgesetzt. Im „Kandutsch-Russel“-Reaktionsweg wird Lathosterol zu 7-Dehydrocholesterol umgesetzt.

Das Enzymsystem besteht aus einer NADH-Cytochrom b_5 -Reduktase, Cytochrom b_5 und der terminalen Desaturase.^[170] Die unter aeroben Bedingungen ablaufende Reaktion benötigt NADH oder NADPH als Cofaktor. Der genaue Reaktionsmechanismus ist nicht geklärt. Von *Rahier* wurde postuliert^[171], dass es zunächst zu einer Elimination des Protons an C-6 α durch einen Eisen-gebundenen Sauerstoff kommt. Das daraus resultierende C-6-Radikal reagiert zum Δ^5 -ungesättigten Produkt.

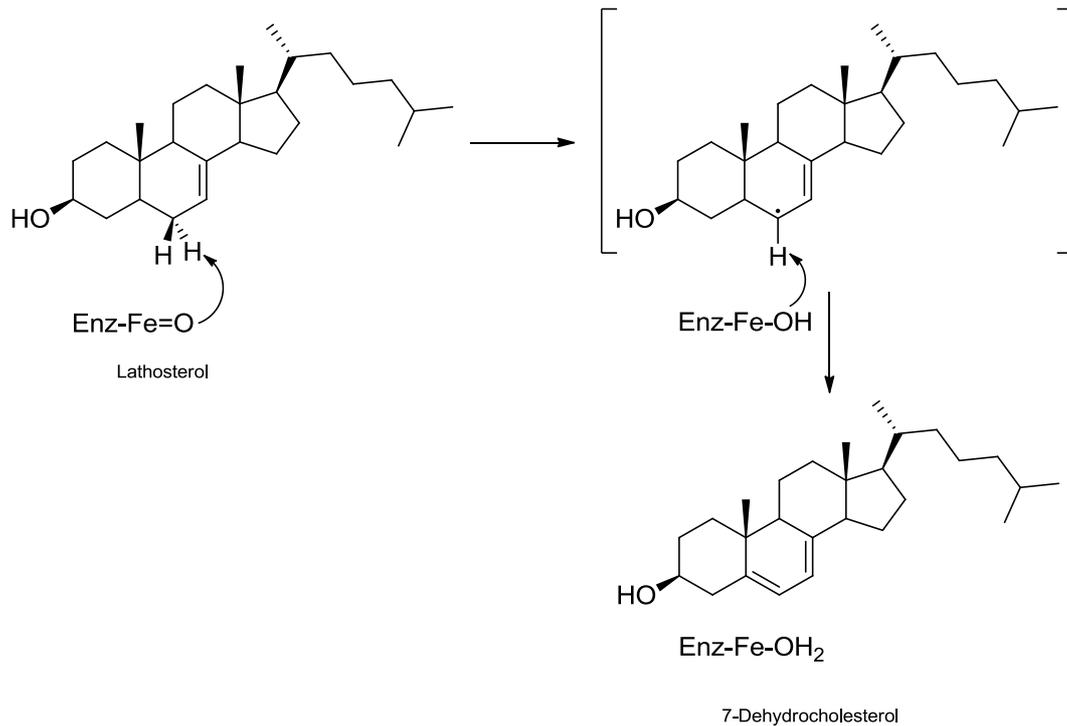


Abb. 200: postulierter Mechanismus der Einführung der Δ^5 -Doppelbindung durch die Lathosteroloxidase (exemplarisch gezeigt an Lathosterol)

Für die humane Lathosteroloxidase sind nur wenige Inhibitoren bekannt. Dithiothreitol und Triarimol sind schwache und unspezifische Inhibitoren.^[56, 57] Im Arbeitskreis von Herrn Prof. Dr. F. Bracher war es bereits gelungen, potente selektive Inhibitoren des Enzyms zu synthetisieren.^[58] Bei diesen Substanzen handelt es sich um Substratanaloga mit Carbonsäureamid-Partialstruktur in der Seitenkette.

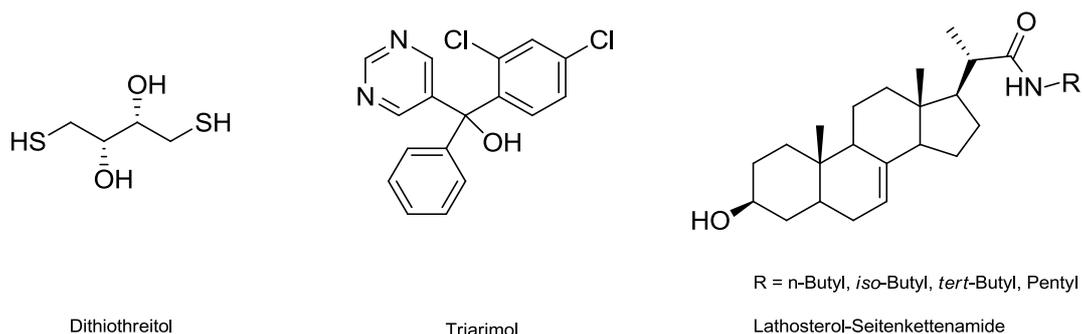


Abb. 201: Inhibitoren der Lathosteroloxidase

4.4.2.4 Die humane Sterol- Δ^{24} -Reduktase

Die Sterol- Δ^{24} -Reduktase verknüpft den „Bloch“-Reaktionsweg mit dem „Kandutsch-Russel“-Reaktionsweg des Post-Squalen-Abschnitts der Cholesterol-Biosynthese. Das Enzym katalysiert die Reduktion der Δ^{24} -Doppelbindung und weist eine geringe Substratspezifität auf.^[16] Alle Δ^{24} -Sterole des Post-Squalen-Abschnitts können umgesetzt werden.

4 Biologische Testung

Auch die Reduktion der Δ^{24} -Doppelbindung verläuft über ein kationisches *HEI*. Zunächst wird ein Proton in Position 24 elektrophil addiert, danach erfolgt eine Hydridaddition in Position 25. Das addierte Hydrid stammt aus NADPH.

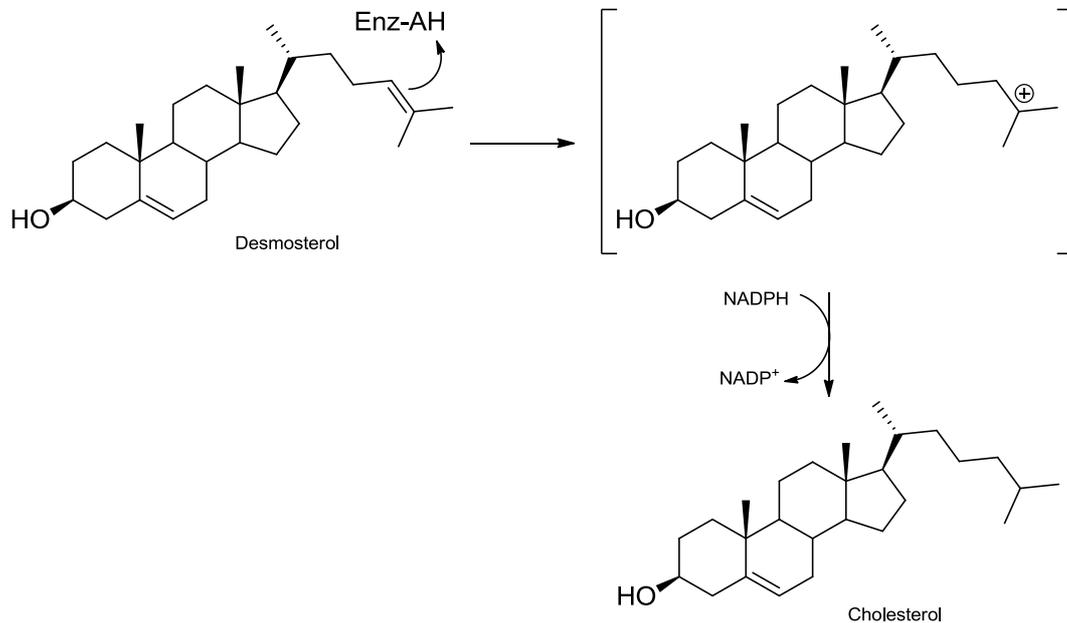


Abb. 202: Mechanismus der Reduktion der Δ^{24} -Doppelbindung durch die Sterol- Δ^{24} -Reduktase (exemplarisch gezeigt an Desmosterol)

Δ^{22} -Sterole wie Ergosterol oder Cholesta-5,22-dien-3 β -ol hemmen die Sterol- Δ^{24} -Reduktase kompetitiv.^[172] Weitere beschriebene Inhibitoren sind Trifluoperazin^[48] und Triparanol^[47] sowie der Multienzym-Inhibitor U18666A^[47]. Im Arbeitskreis von Herrn Prof. Dr. F. Bracher konnten bereits seitenkettenfunktionalisierte Steroide mit selektiver inhibitorischer Aktivität gegenüber der humanen Sterol- Δ^{24} -Reduktase synthetisiert werden (siehe Abb. 203).^[173]

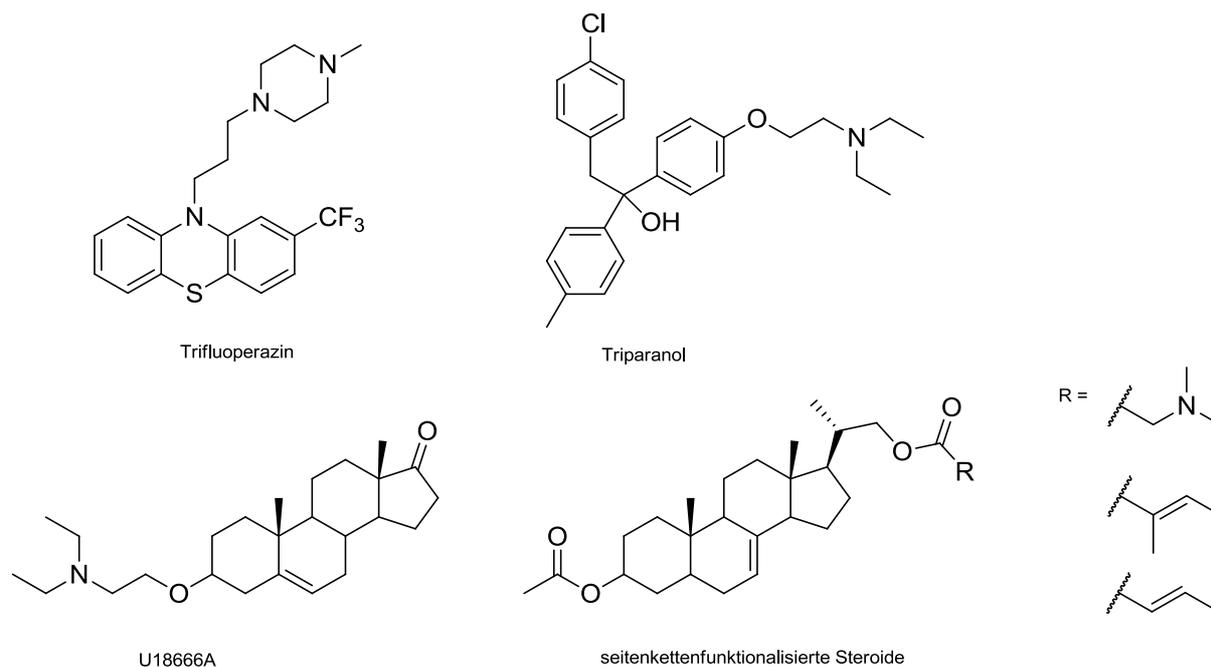


Abb. 203: Inhibitoren der Sterol- Δ^{24} -Reduktase

4.4.3 Diskussion der Testergebnisse

In diesem Abschnitt werden die qualitativen Ergebnisse der Testung diskutiert. Gefunden wurden sowohl selektive Inhibitoren bestimmter Enzyme der Cholesterol-Biosynthese als auch Multienzyminhibitoren.

Im Testsystem wurden zunächst Verbindungen aus der Strukturklasse der 1,2,3-Triazole untersucht. In den Chromatogrammen, die nach Inkubation der HL 60-Zellen mit den C₂-verbrückten 1,2,3-Triazol-Derivaten **44**, **45**, **46** und **47** erhalten wurden, ist eine Akkumulation verschiedener Sterole sichtbar. Beim Cinnamyl-Derivat **48** war dagegen keine Sterol-Akkumulation erkennbar, somit hemmt diese Verbindung keines der Enzyme des Post-Squalen-Abschnitts.

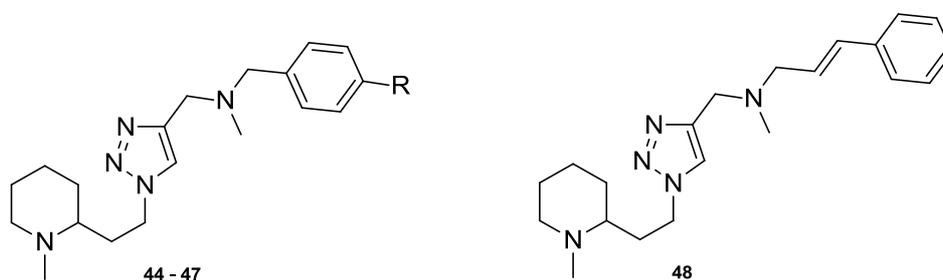


Abb. 204: Strukturanaloga von **MK3-14** mit 1,2,3-Triazol-Partialstruktur (R = Cl, Br, CF₃, NO₂)

Abbildung 205 zeigt exemplarisch einen Ausschnitt aus den Chromatogrammen der unverseifbaren Anteile der HL 60-Zellen nach Inkubation mit **46** bzw. **BIBX 79**.

4 Biologische Testung

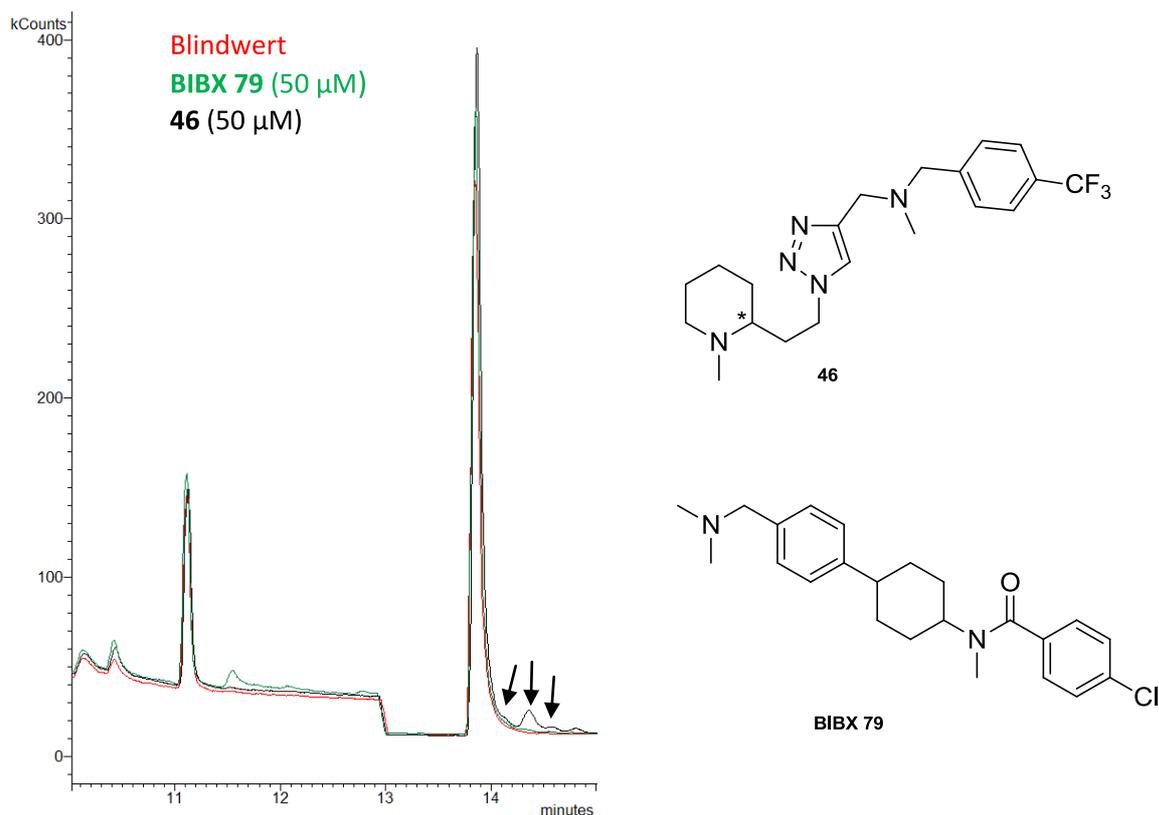


Abb. 205: Ausschnitt aus den übereinandergelegten Gaschromatogrammen der unverseifbaren Anteile der HL 60-Zellen nach Inkubation mit **46** und **BIBX 79**

Nach Inkubation der Zellen mit **BIBX 79** sind drei Signale zu sehen. Cholestan ($t_R = 11.12$ min) wurde als interner Standard zugesetzt. Bei $t_R = 13.85$ min wird Cholesterin detektiert. Bei $t_R = 11.53$ min wird 2,3-Oxidosqualen detektiert, welches sich aufgrund einer Hemmung der OSC anreichern konnte. Im Chromatogramm der unverseifbaren Anteile der HL 60-Zellen nach Inkubation mit Testsubstanz **46** tauchen jedoch zusätzliche Signale auf, die den Cholesterin-Biosynthese-Zwischenstufen Zymostenol ($t_R = 14.12$ min), 7-Dehydrocholesterin ($t_R = 14.39$ min) und Zymosterol ($t_R = 14.57$ min) zugeordnet werden konnten. Zymostenol und Zymosterol sind Substrate der Sterol- $\Delta^{8/7}$ -Isomerase, 7-Dehydrocholesterin ist das Substrat der 7-Dehydrocholesterinreduktase. Daraus konnte geschlossen werden, dass die Testsubstanz mehrere Enzyme inhibiert.

Anhand der Chromatogramme der unverseifbaren Anteile der HL 60-Zellen nach Inkubation mit den jeweiligen direkt verknüpften 1,2,3-Triazol-Derivaten (**59**, **60**, **61**, **62**, **63**, **64**, **50a**, **65**, **66a** und **67**) konnte eine selektive aber schwache Hemmung der 7-Dehydrocholesterinreduktase festgestellt werden.

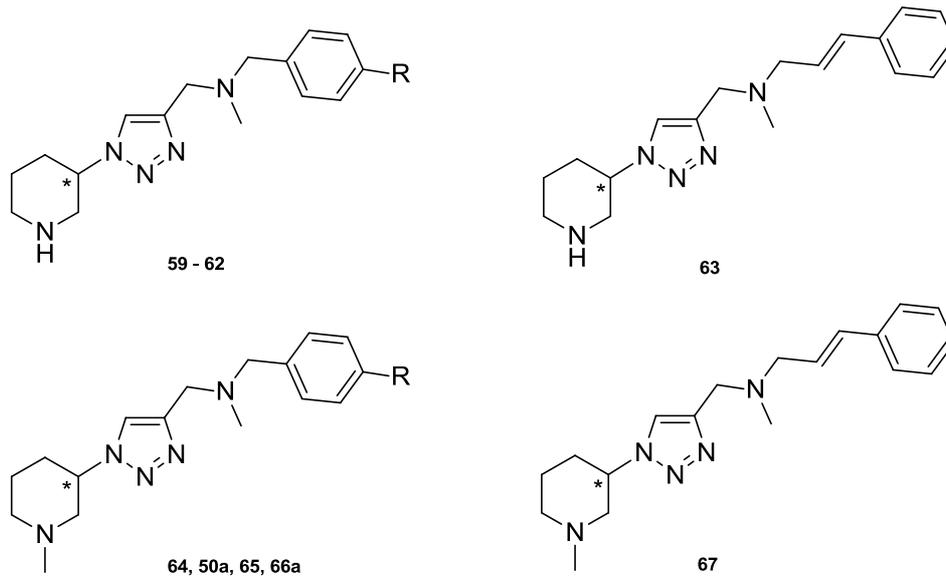


Abb. 206: Strukturanaloga von **MK2-90** mit 1,2,3-Triazol-Partialstruktur (R = Cl, Br, CF₃, NO₂)

Abbildung 207 zeigt exemplarisch einen Ausschnitt aus dem Chromatogramm der unverseifbaren Anteile der HL 60-Zellen nach Inkubation mit **64**.

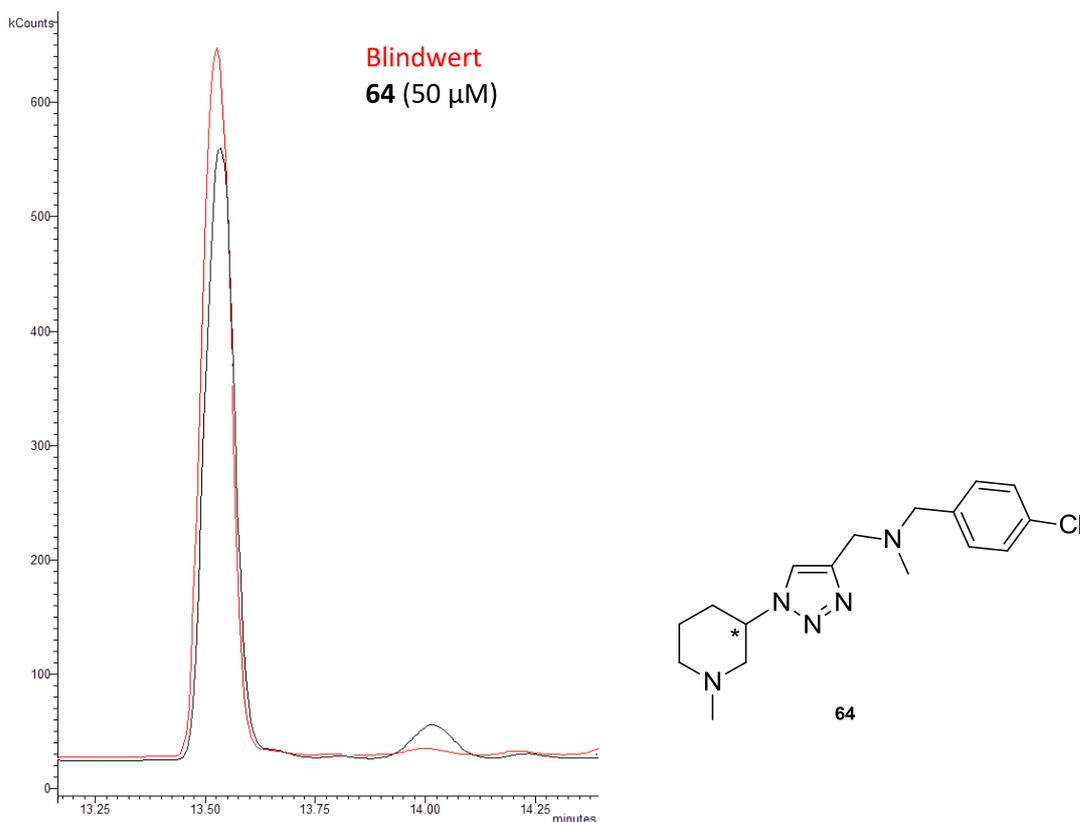


Abb. 207: Ausschnitt aus dem Gaschromatogramm der unverseifbaren Anteile der HL 60-Zellen nach Inkubation mit **64**

Es ist wiederum das Signal von Cholesterin ($t_R = 13.85$ min) zu sehen. Bei $t_R = 14.02$ min ist bei den mit der Testsubstanz behandelten Zellen ein zusätzliches kleines Signal vorhanden.

Dieses konnte akkumuliertem 7-Dehydrocholesterol zugeordnet werden. Die Substanzen hemmen demnach die 7-Dehydrocholesterolreduktase. Da es zu keiner Akkumulation weiterer Sterole kam, ist von einer selektiven Hemmung auszugehen. Anhand der relativen Flächen der Signale (Cholesterol vs. Akkumulierende Sterole) lassen sich halbquantitative Aussagen über die Aktivität der Testsubstanzen treffen. Hier scheint nur eine schwache Enzymhemmung vorzuliegen.

Es besteht kein Unterschied zwischen den Zielverbindungen **64**, **50a**, **65**, **66a** und **67** und deren unmethylierten Vorstufen **59**, **60**, **61**, **62** und **63** hinsichtlich des Effekts auf die Cholesterol-Biosynthese. Alle Substanzen hemmen selektiv die 7-Dehydrocholesterolreduktase.

Die Phenole, einige Alkyl-Aryl-Ether und die Aryl-*tert*-Butylether wurden ebenfalls im Cholesterol-Biosynthese-Assay untersucht. In den Chromatogrammen der meisten dieser Verbindungen wurde ebenfalls eine Akkumulation mehrerer Sterole festgestellt, darunter 2,3-Oxidosqualen, Zymostenol, Zymosterol, Lathosterol, 7-Dehydrocholesterol sowie nicht identifizierte Sterole. Aufgrund dieser Ergebnisse wurde für die entsprechenden Verbindungen auf eine Multienzymhemmung geschlossen.

Bei den Phenolen **69**, **70** und **72** überwiegt die Akkumulation von Zymostenol ($t_R = 14.12$ min), dem Substrat der Sterol- $\Delta^{8,7}$ -Isomerase und Lathosterol ($t_R = 14.52$ min), dem Substrat der Lathosteroloxidase. Jedoch liegt auch hier keine selektive Hemmung eines einzelnen Enzyms vor.

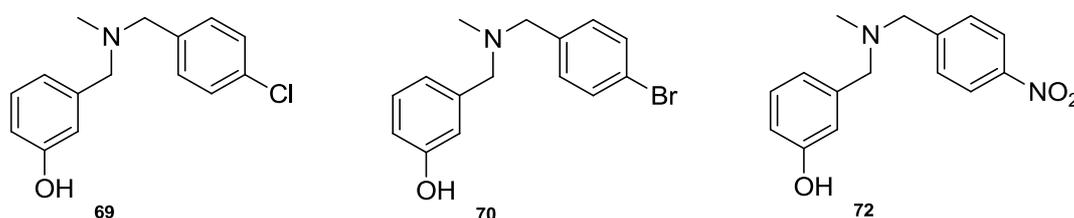


Abb. 208: Phenole **69**, **70** und **72**

Interessant sind die Testergebnisse der *N*-Methylpiperidin/*N*-Methylazepan-Isomerenpaare aus der Stoffklasse der Alkyl-Aryl-Ether. Bei den meisten Verbindungen wurde wiederum die Akkumulation mehrerer Sterole im Chromatogramm beobachtet, die diesbezügliche Multienzymhemmung scheint aber bei den Methylpiperidinen konzentrationsabhängig zu sein. Bei einer höheren Inhibitorkonzentrationen werden hier mehrere Enzyme gehemmt, da der Inhibitor im Überschuss vorliegt und auch an Enzyme binden kann, zu denen seine Affinität geringer ist.

Bei den *N*-Methylazepanen **74b**, **76b** und **77b** konnte ausschließlich eine Akkumulation von 2,3-Oxidosqualen detektiert werden, was bedeutet, dass die Verbindungen selektiv die Oxidosqualencyclase hemmen. Diese Verbindungen traten als Nebenprodukte bei den Synthesen der *N*-Methylpiperidine auf, sind aber im Gegensatz zu den gewünschten Zielverbindungen selektive *h*-OSC-Inhibitoren.

4 Biologische Testung

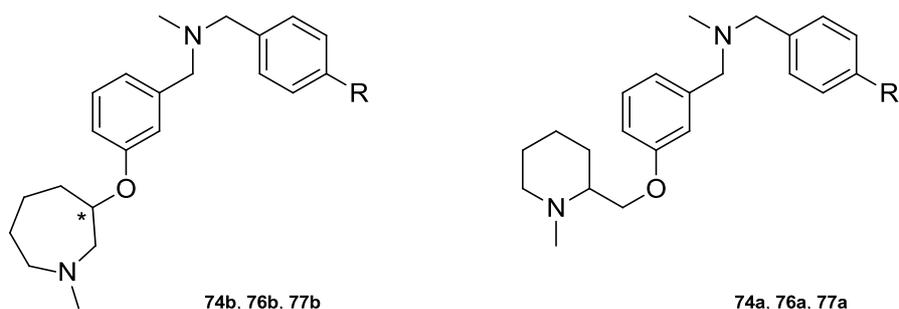


Abb. 209: OSC-Inhibitoren mit Alkyl-Aryl-Ether-Partialstruktur: *N*-Methylazepane (links); zum Vergleich sind die isomeren *N*-Methylpiperidine (rechts) abgebildet (R = Cl, CF₃, NO₂)

Bei weiteren Strukturanaloga mit Alkyl-Aryl-Ether-Partialstruktur konnte keine Enzymhemmung (**100**, **106a**, **108a**), eine Multienzymhemmung (**104a**, **107a**) bzw. eine selektive Inhibition der Sterol- Δ^{24} -Reduktase (**99**, **105a**) festgestellt werden.

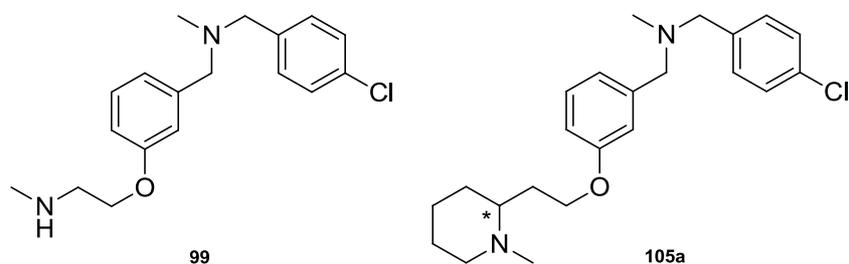


Abb. 210: Inhibitoren der Sterol- Δ^{24} -Reduktase mit Alkyl-Aryl-Ether-Partialstruktur

Die Aryl-*tert*-Butylether lösen ebenfalls eine Multienzymhemmung aus, bei Verbindung **82** akkumulierte jedoch ausschließlich Zymostenol ($t_R = 14.12$ min). Die Verbindung kann demnach als selektiver Sterol- $\Delta^{8/7}$ -Isomerase-Inhibitor eingeordnet werden.

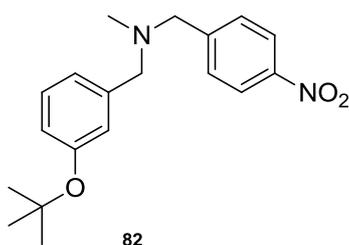


Abb. 211: Verbindungen **82** aus der Stoffklasse der Aryl-*tert*-Butylether

Aus der Strukturklasse der **MK3-14**-Analoga mit unterschiedlichen Seitenketten und isomeren Grundkörpern wurden bislang aus technischen Gründen nur wenige Verbindungen getestet. Zunächst wurden das Brom- und Iod-Analogon der Leitstruktur genauer untersucht. Während im Chromatogramm von **MK3-14** ausschließlich die Akkumulation von 2,3-Oxidosqualen detektiert wurde, treten bei den Verbindungen **23** und **28** zusätzlich weitere Signale unbekannter Sterole auf (siehe Abb. 212). Diese Verbindungen sind also nicht mehr selektive Inhibitoren der humanen OSC.

4 Biologische Testung

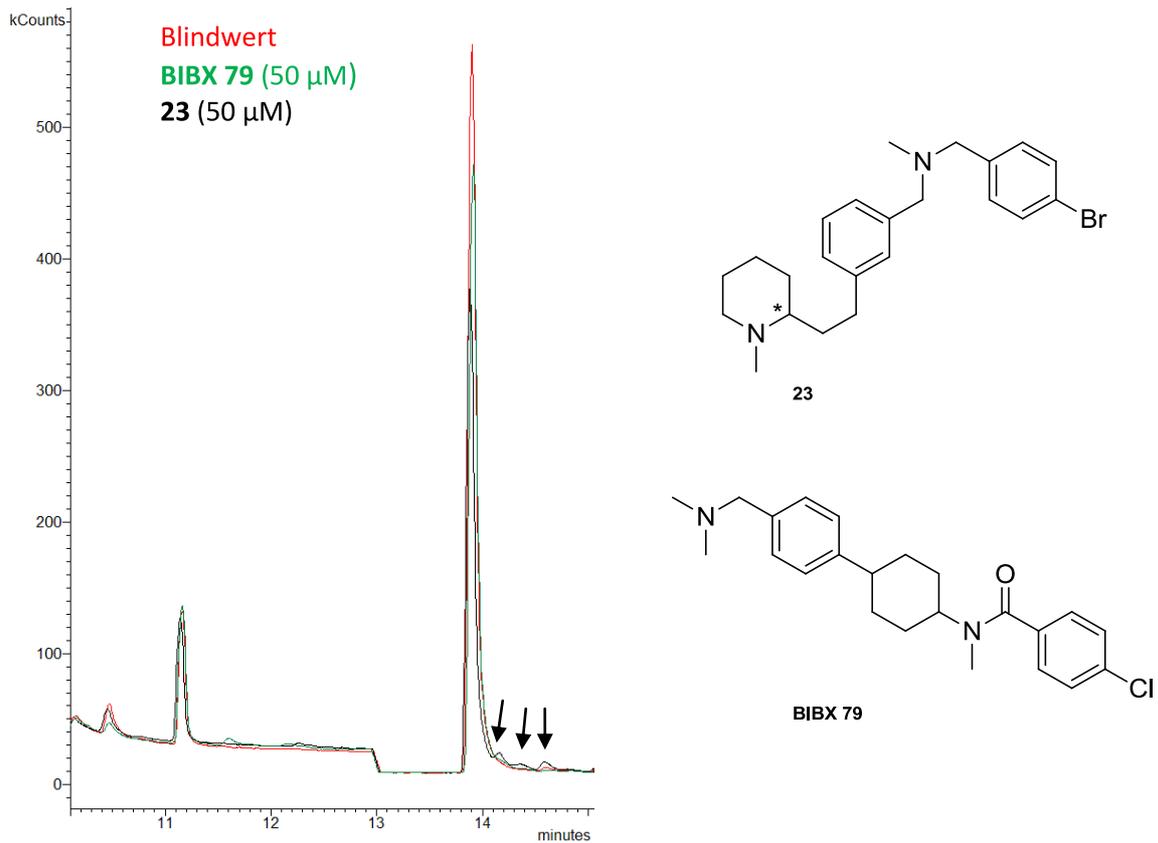


Abb. 212: Ausschnitt aus den übereinandergelegten Gaschromatogrammen der unverseifbaren Anteile der HL 60-Zellen nach Inkubation mit **23** und **BIBX 79**

Andererseits wurden einige Strukturanaloga von **MK3-14** und **MK2-90** mit isomeren Grundkörpern getestet. Sowohl bei Verbindungen die das *para*-Disubstitutionsmuster am zentralen Aromaten aufweisen (**142 – 146**, **148 – 152**, **164**), als auch bei solchen mit *meta*-Disubstitutionsmuster (**21**, **22**) war eine Akkumulation von 2,3-Oxidosqualen zu erkennen.

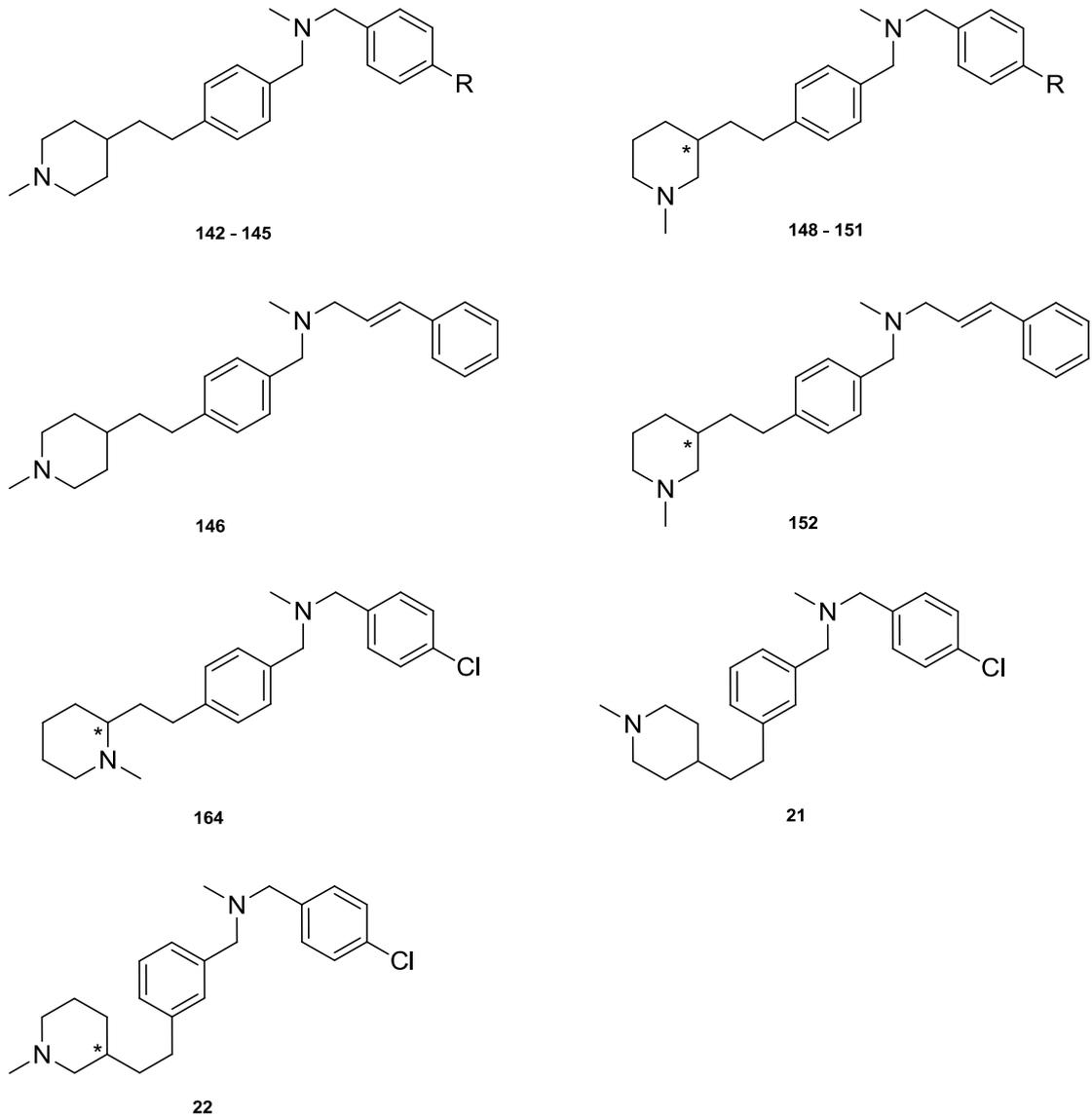


Abb. 213: Strukturanaloga von **MK3-14** mit isomeren Grundkörpern (R = Cl, Br, CF₃, NO₂)

In Abbildung 214 ist exemplarisch ein Ausschnitt aus den Chromatogrammen der unverseifbaren Anteile der HL 60-Zellen nach Inkubation mit **145** bzw. **BIBX 79** gezeigt (Cholestan $t_R = 10.85$ min, 2,3-Oxidosqualen $t_R = 11.30$ min).

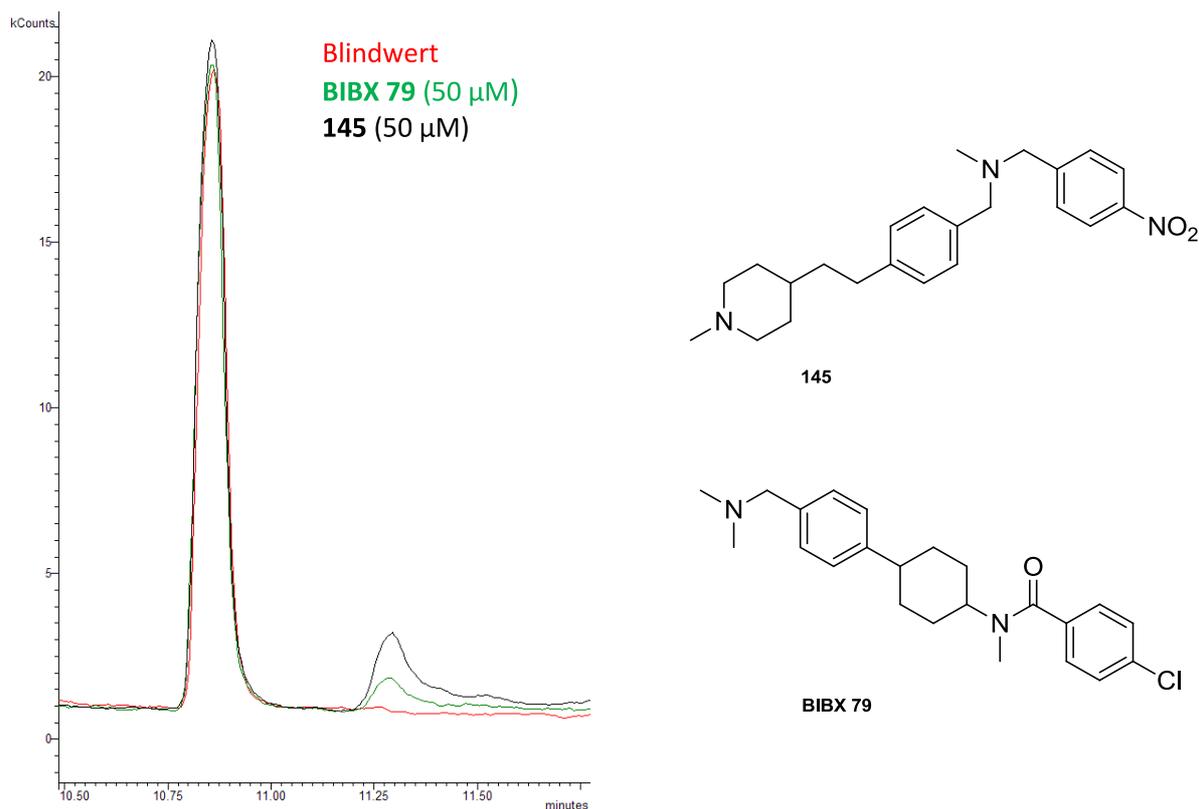


Abb. 214: Ausschnitt aus den übereinandergelegten Gaschromatogrammen der unverseifbaren Anteile der HL 60-Zellen nach Inkubation mit **145** und **BIBX 79**

Die Substanzen inhibieren demnach die Oxidosqualencyclase. Das Cyanomethyl-Derivat **184** wirkt ebenfalls OSC-inhibitorisch. Da aus den Chromatogrammen bereits ersichtlich war, dass eine relativ starke Anreicherung von 2,3-Oxidosqualen erfolgte, wurden die Substanzen zusätzlich einer Aktivitätsbestimmung unterzogen, um den Effekt auf die Gesamt-Cholesterol-Biosynthese zu quantifizieren (siehe Abschnitt 6.3.5).

Anhand weiterer Strukturanaloga von **MK3-14**, die alle denselben Grundkörper (Typ A) enthalten, wird deutlich, dass die Seitenkette eine entscheidende Rolle für die Enzymhemmung spielt. Verbindungen mit in Position 4 substituiertem Benzylrest (**142 – 145**) und Cinnamylrest (**146**) hemmen die OSC. Bei Strukturanaloga mit anderen aromatischen Seitenketten wie dem Phenylpropyl- (**172**) oder 2-Naphthylmethylrest (**147**) ist dagegen keine Enzyminhibition (**172**) bzw. eine Inhibition der Sterol- Δ^{24} -Reduktase (**147**) zu beobachten. Verbindung **170** mit Isohexylrest ist ebenfalls ein OSC-Inhibitor, was zeigt, dass auch eine aliphatische Seitenkette im Inhibitormolekül enthalten sein kann. Verbindung **171** mit dem etwas längeren Citronellylrest ist dagegen unwirksam.

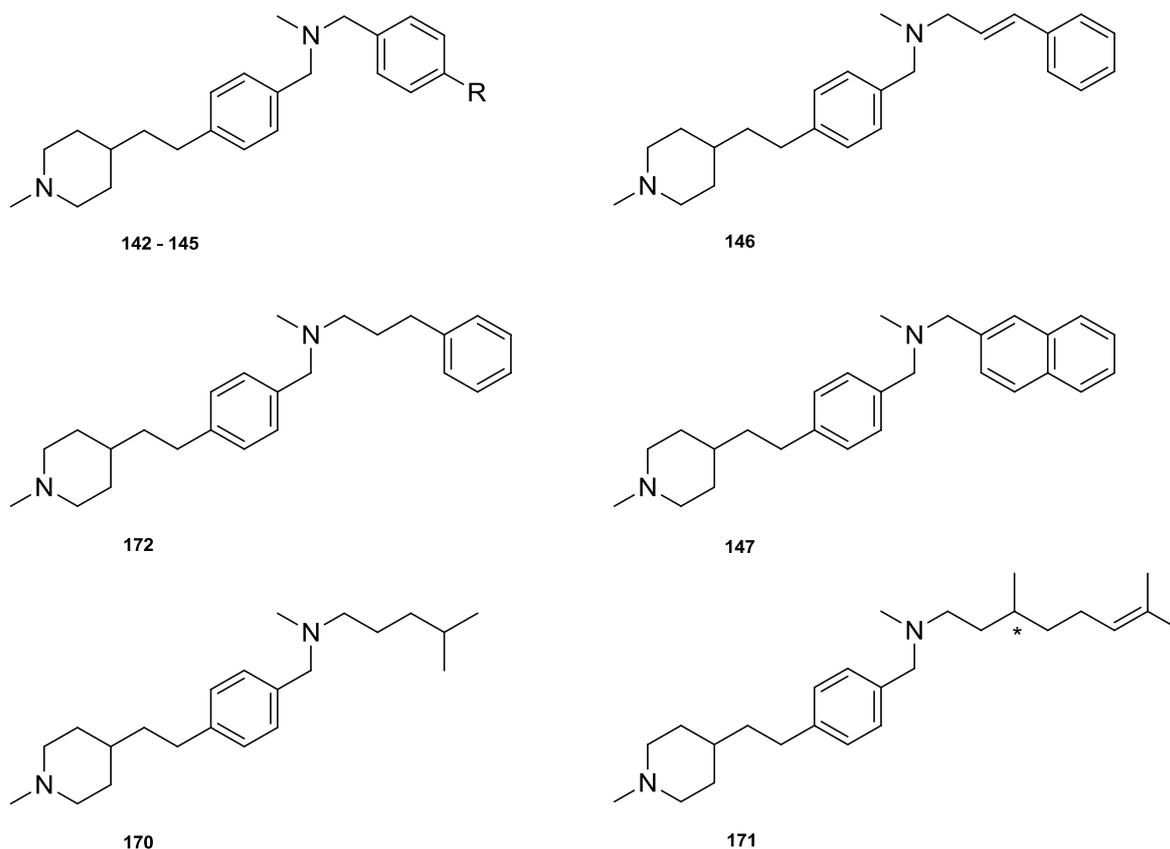


Abb. 215: Strukturanaloga von **MK3-14** mit demselben Grundkörper (Typ A) und verschiedenen Seitenketten

Vergleicht man die Verbindungen mit Carbonsäureamid-Seitenkette, stellt man unterschiedliche Aktivitäten im Cholesterin-Assay fest. Verbindung **177** löst keine Enzyminhibition aus, Verbindung **178** bewirkt eine Multienzymhemmung. Das Amid **31** hemmt selektiv die Oxidosqualencyclase, obwohl der Amid-Stickstoff nicht protoniert vorliegt und dadurch kein carbokationisches *HEI* initiiert werden kann. Jedoch könnte die Carbonylgruppe in Wechselwirkung mit dem aktiven Zentrum des Enzyms treten. Eine ähnliche Partialstruktur findet sich auch im *h*-OSC-Inhibitor **BIBX 79**.

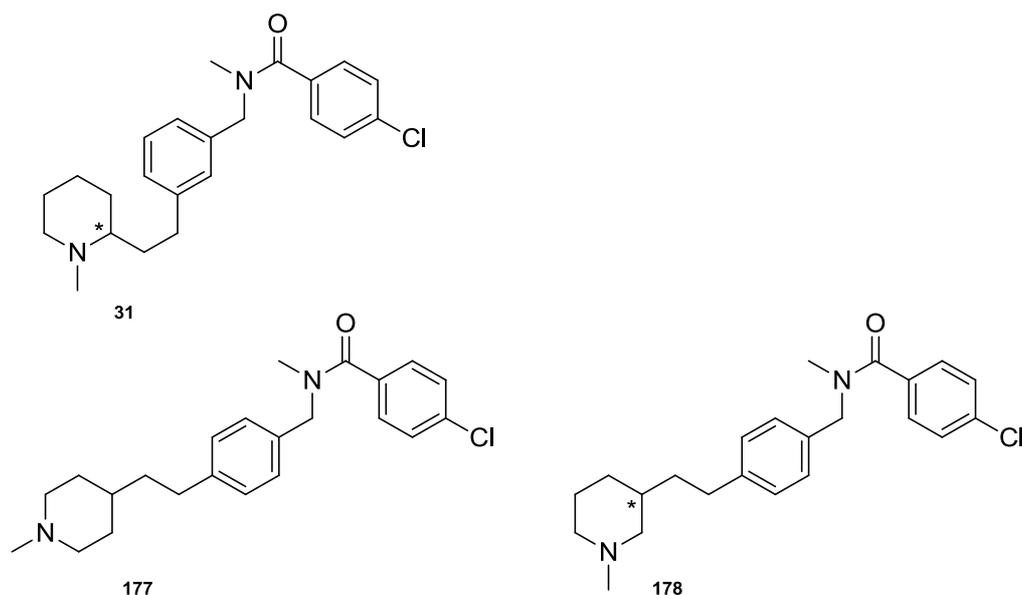


Abb. 216: Verbindungen mit Carbonsäureamid-Seitenkette

Auch Verbindung **197**, das Konstitutionsisomer der Leitstruktur **MK2-90** hemmt die OSC. Die Verbindungen mit Brom- statt des Chlorsubstituenten in der Seitenkette (**198**) sowie mit Cyanomethyl-substituiertem Piperidin-Stickstoff (**208**) wirken ebenfalls OSC-inhibitorisch. Allerdings scheint auch hier die Seitenkette einen Einfluss auf die biologische Aktivität der Substanzen zu haben. Nach Inkubation der Zellen mit den Verbindungen mit 4-Nitrobenzyl-, Cinnamyl- und 2-Naphthylmethylrest (**200**, **201**, **202**) war keine Sterol-Akkumulation zu beobachten.

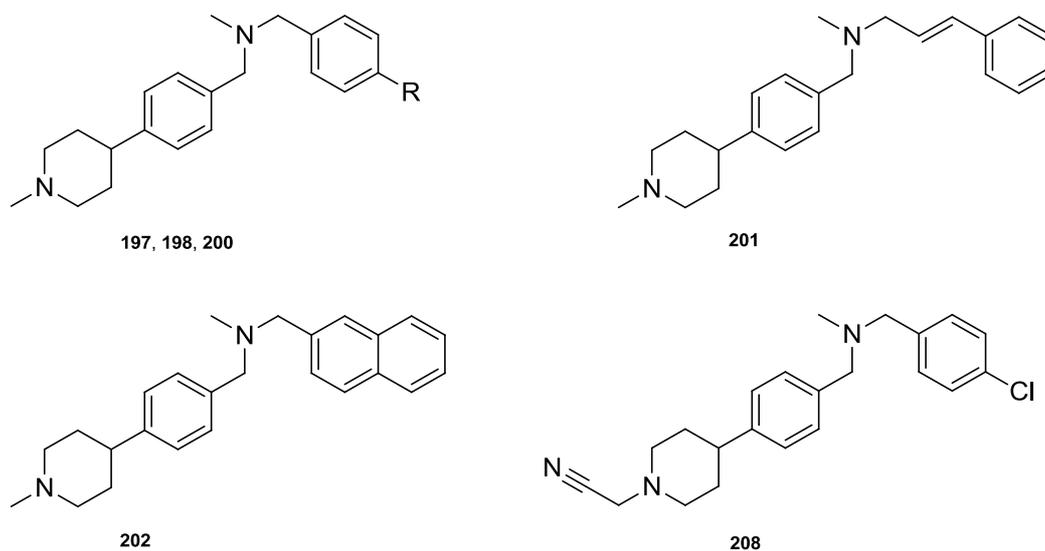


Abb. 217: Strukturanaloga von **MK2-90** mit isomerem Grundkörper (R = Cl, Br, NO₂)

Aus den Chromatogrammen der unverseifbaren Anteile der HL 60-Zellen nach Inkubation mit den rigidisierten Verbindungen **216**, **217** und **219** geht ebenfalls eine Akkumulation von 2,3-Oxidosqualen und damit eine OSC-Inhibition hervor.

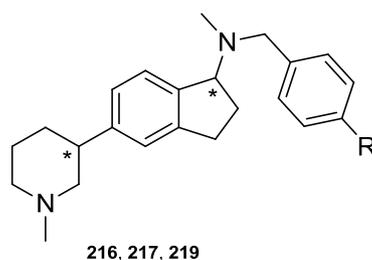


Abb. 218: OSC-Inhibitoren mit 3-(2,3-Dihydro-1*H*-inden-5-yl)-1-methylpiperidin-Partialstruktur (R = Cl, Br, NO₂)

Die noch stärker rigidisierten Verbindungen mit 4-Methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahydrobenzo[*f*]chinolin-Partialstruktur erwiesen sich jedoch nicht als OSC-Inhibitoren. Bei Substanzen aus dieser Verbindungsklasse trat überwiegend eine Hemmung der Sterol- $\Delta^{8,7}$ -Isomerase auf (**230a**, **231a**, **231b**, **234**). Interessant ist der Vergleich der Verbindungen **234** und **239**, welche sich nur um eine Methylgruppe unterscheiden. Während **234** die Sterol- $\Delta^{8,7}$ -Isomerase hemmt, ist **239** ein Inhibitor der 7-Dehydrocholesterolreduktase. Die Hemmung der 7-Dehydrocholesterolreduktase ist jedoch nur schwach ausgeprägt.

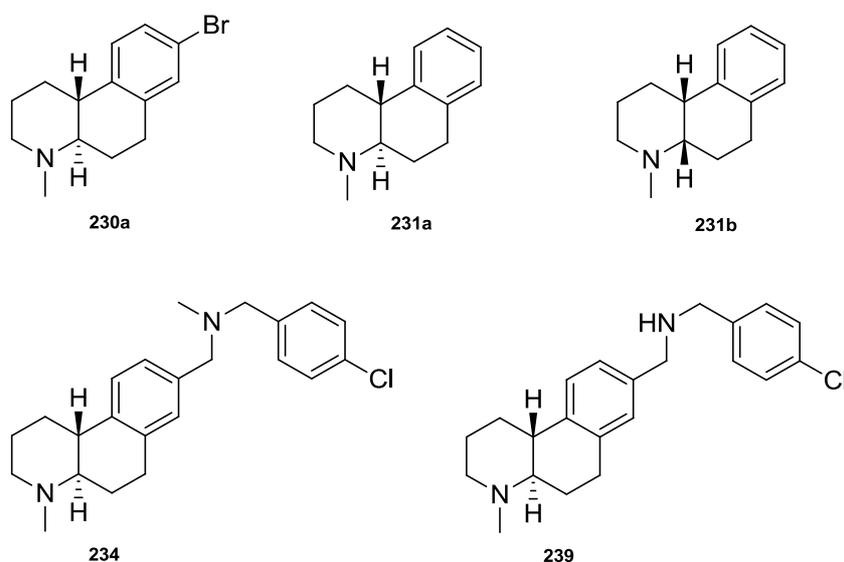


Abb. 219: Verbindungen mit 4-Methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahydrobenzo[*f*]chinolin-Partialstruktur (jeweils nur ein Enantiomer abgebildet)

Die Testergebnisse der restlichen bereits im Agar-Diffusions- und MTT-Test untersuchten Verbindungen stehen gegenwärtig noch aus.

4.5 Aktivitätsbestimmung der Testsubstanzen

Eine Enzymhemmung im Post-Squalen-Abschnitt der Cholesterol-Biosynthese wird wie beschrieben über die Detektion verschiedener akkumulierter Sterole nach Inkubation der Zellen mit der jeweiligen Testsubstanz identifiziert. Um die Aktivität der jeweiligen Testsubstanz zu ermitteln, wird ein von Giera^[162] im Arbeitskreis von Herrn Prof. Dr. F. Bracher entwickeltes Verfahren verwendet. Dieses basiert auf der Bestimmung der

Reduktion der Biosynthese von Cholesterol unter Inkubation mit dem Inhibitor. Es handelt sich hierbei um einen Ganzzell-Assay. Die Möglichkeit der Testung am isolierten Enzym besteht im Arbeitskreis von Herrn Prof. Dr. F. Bracher nicht. Eine genaue Beschreibung der Durchführung findet sich im Experimentellen Teil dieser Arbeit.

Eine Aktivitätsbestimmung wurde nur bei einigen der selektiven Inhibitoren der *h*-OSC durchgeführt, bei denen schon im qualitativen Assay bei visueller Betrachtung der Chromatogramme eine starke Anreicherung von 2,3-Oxidosqualen beobachtet werden konnte. Die selektiven Inhibitoren der Sterol- $\Delta^{8,7}$ -Isomerase, Sterol- Δ^{24} -Reduktase und 7-Dehydrocholesterolreduktase erwiesen sich bei semiquantitativer Beurteilung der Chromatogramme als schwächer wirksam im Vergleich zu den bereits bekannten Inhibitoren des jeweiligen Enzyms aus dem Arbeitskreis von Herrn Prof. Dr. F. Bracher. Daher wurden sie nicht dem aufwändigen quantitativen Assay unterzogen.

4.5.1 Markierung des neu synthetisierten Cholesterols mittels 2-¹³C-Acetat

Für eine Quantifizierung der Enzymhemmung ist es notwendig, während der Inkubation neu synthetisiertes Cholesterol von bereits in der Zelle vorhandenem „Matrixcholesterol“ zu unterscheiden. Dies gelingt durch Inkubation der Zellen mit Natrium 2-¹³C-Acetat. Die Bildung von Cholesterol-Isotopen durch den Einbau von ¹³C kann man sich mit Hilfe der Massenspektrometrie zu Nutze machen. Cholesterol besteht aus insgesamt 27 Kohlenstoffatomen, die ursprünglich alle aus Acetat-Einheiten stammen. Maximal 13 der 2-¹³C-Acetat-Kohlenstoffe können dabei in das Biosyntheseprodukt Cholesterol eingebaut werden. Im Versuch konnten jedoch keine Cholesterol-Isotopen mit höheren Massen als [M+11]⁺ detektiert werden. Im Durchschnitt werden fünf bis sechs 2-¹³C-Acetat-Einheiten eingebaut. Die Zellen werden mit der jeweiligen Testsubstanz unter Zugabe von Natrium 2-¹³C-Acetat inkubiert. Das verwendete Medium enthält kein Acetat, so dass den Zellen nur das 2-¹³C-Acetat zur Verfügung steht. Nach Lyse der Zellen werden entsprechende Proben mittels GC und Massenspektrometrie analysiert. Damit ist eine Bestimmung von markiertem Cholesterol neben nativ vorhandenem „Matrixcholesterol“ möglich.

Um die Aktivitätsbestimmung der Testsubstanzen durchführen zu können, wurde für eine unbehandelte Kontrollprobe eine Inhibition von 0 % festgesetzt und im Verhältnis dazu die prozentuale Inhibition für verschiedene getestete Substanzkonzentrationen berechnet. In der Gleichung wird auch die Proteinkonzentration der Probe berücksichtigt, die mittels Bradford-Assay bestimmt wurde (siehe Abschnitt 4.5.2).

$$\% \text{ Inhibition} = \left[1 - \left(\frac{A_S \cdot A_{I.S.C.} \cdot PC_C}{A_C \cdot A_{I.S.S.} \cdot PC_S} \right) \right] \cdot 100$$

Abb. 220: Formel zur Berechnung der prozentualen Inhibition; A_S Fläche Probe, A_{I.S.C.} I.S. Kontrolle, PC_C Proteingehalt Kontrolle, A_C Fläche Kontrolle, A_{I.S.S.} Fläche I.S. Probe, PC_S Proteingehalt Probe

Die erhaltenen Werte können nun in einem „sigmoidalen dose response“ Modell mit variabler Steigung ausgewertet werden. Dieses Modell beschreibt die Abhängigkeit des „response“ als eine Funktion des Logarithmus der Konzentration („dose“).^[174] Es wird die prozentuale Inhibition (y-Achse) gegen den Logarithmus der verwendeten Konzentration (x-Achse)

aufgetragen. Die IC_{50} (Inhibitor-Konzentration, die eine 50 %ige Inhibition verursacht) ergibt sich als diejenige Konzentration, die genau zwischen dem höchsten Wert (100 % Inhibition) und dem niedrigsten Wert (0 % Inhibition) liegt. Die Auswertung erfolgt mit dem Programm Graph Pad Prism® 4. In Abbildung 221 ist ein solcher Graph exemplarisch dargestellt.

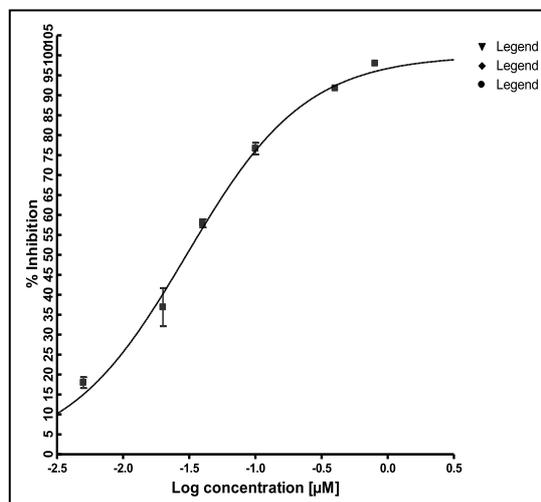


Abb. 221: Konzentrations-Wirkungs-Kurve von 144

4.5.2 Proteinbestimmung nach Bradford

Beim verwendeten Testsystem handelt es sich um ein biologisches System mit lebenden Zellen, welches während der Testdauer (24 h) seine Biomasse etwa verdoppelt. Es muss eine Korrektur der Werte der gebildeten Cholesterol-Isotope bezüglich der vorhandenen Biomasse erfolgen, da nicht davon ausgegangen werden kann, dass sich unter Kontroll- und Inhibitionsbedingungen ein jeweils gleicher Zuwachs an Biomasse ergibt. Hierfür wurde der Bradford-Assay^[175] zur Bestimmung der Biomasse in Form der löslichen Proteine angewendet. Die Methode beruht auf einer Änderung des Absorptionsmaximums (470 nm → 595 nm) des Farbstoffs Coomassie Blue durch Bindung an Proteine.^[176] Die Methode muss im Sauren^[177] (das Bradford-Reagenz enthält 60 – 80 % Phosphorsäure) durchgeführt werden. Nach der Zellyse mit Natronlauge muss das Zelllysate deshalb mit Salzsäure neutralisiert werden, bevor das Bradford-Reagenz zugegeben wird. Als Referenzprotein wurde BSA (Bovines Serum Albumin) gewählt, folglich werden keine absoluten Werte erhalten. Die Methode ist schnell, empfindlich und im 96 Well Format einfach anzuwenden. Der Proteingehalt der Proben, der mit der Biomasse korreliert, kann mit dem Bradford-Assay ermittelt und in die Berechnung der prozentualen Enzyminhibition einbezogen werden.

4.5.3 Testergebnisse

In Tabelle 40 sind die Ergebnisse der Aktivitätsbestimmung der bisher untersuchten Testsubstanzen zusammengefasst. Alle hier aufgeführten Substanzen sind Inhibitoren der *h*-OSC. Die Aktivitätsbestimmung erfolgte an einem Ganzzell-Assay und wurde jeweils auf die Gesamt-Cholesterol-Produktion bezogen. Die Aktivitäten der literaturbekannten *h*-OSC-Inhibitoren **BIBX 79** und **Ro 48-8071** sowie **MK3-14** und **MK2-90** sind ebenfalls angegeben, um die Größenordnung der inhibitorischen Aktivität der Testsubstanzen einordnen zu

4 Biologische Testung

können. Die prozentuale Inhibition ergibt sich durch Einsetzen der Flächenintegrale von Cholesterol und internem Standard aus den GC-MS-Chromatogrammen in die Formel aus Abbildung 220. Für einige Verbindungen wurde zusätzlich der IC_{50} -Wert bestimmt. Dieser wird durch Auftragen der prozentualen Inhibition bei verschiedenen Substanzkonzentrationen gegen den Logarithmus der Konzentration ermittelt. Die Konzentration bei einer 50 %igen Inhibition wird anschließend ausgelesen und umgerechnet. Alle angegebenen Werte stammen aus Einzelbestimmungen. Um genauere Daten zu erhalten, müssten die Bestimmungen mehrmals wiederholt werden.

Tabelle 40: Testergebnisse der Aktivitätsbestimmung

Substanz	IC_{50} [μM]	%-Inhibition bei $c = 1 \mu M$
BIBX 79	0.31	59.3 \pm 8.0
Ro 48-8071	0.092	90.0 \pm 6.4
MK3-14	0.77	72.8 \pm 2.9
MK2-90	1.20	54.8 \pm 18.7
74b		78.1 \pm 1.4
76b		84.3 \pm 11.6
31		71.1 \pm 30.2
142	0.011	95.2 \pm 0.6
143		97.1 \pm 0.4
144	0.030	97.7 \pm 0.7
145		95.9 \pm 0.6
148	0.097	92.3 \pm 1.4
149		94.4 \pm 1.0
150		93.2 \pm 1.2
151		89.9 \pm 1.3
21	0.017	97.5 \pm 1.6
22	0.172	74.4 \pm 19.6
164	0.125	88.7 \pm 18.8
170		96.7 \pm 1.0
184		86.1 \pm 2.2
197	0.261	86.8 \pm 5.7
208		95.3 \pm 1.0
216		73.4 \pm 12.6

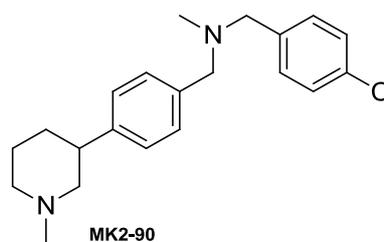
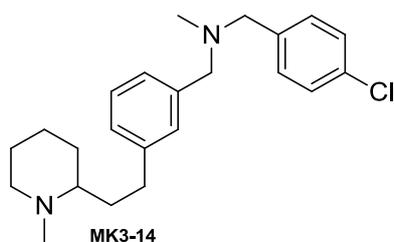
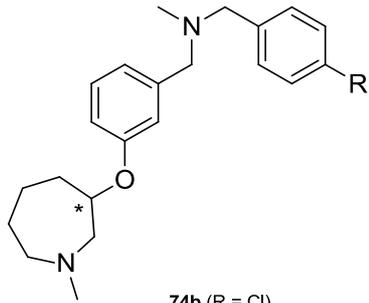
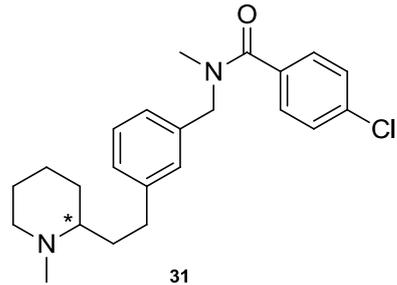


Abb. 222: Getestete Verbindungen

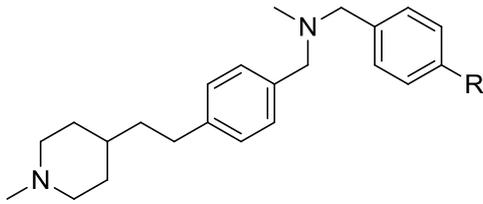
4 Biologische Testung



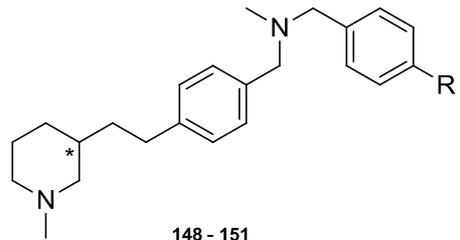
74b (R = Cl)
76b (R = CF₃)



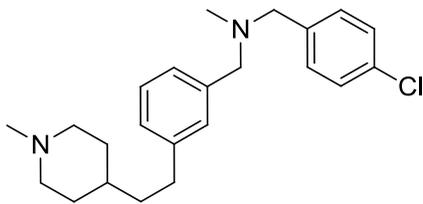
31



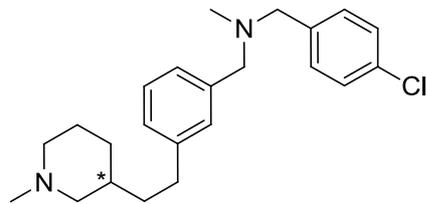
142 - 145
(R = Cl, Br, CF₃, NO₂)



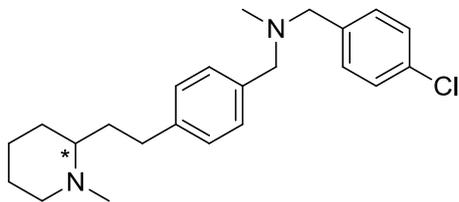
148 - 151
(R = Cl, Br, CF₃, NO₂)



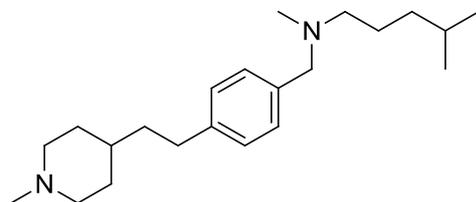
21



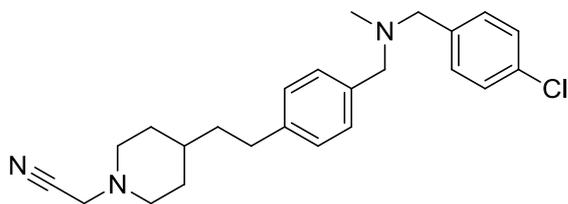
22



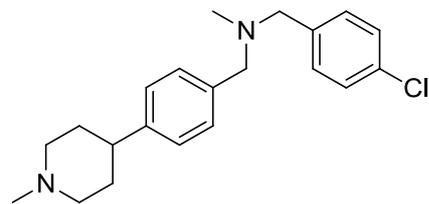
164



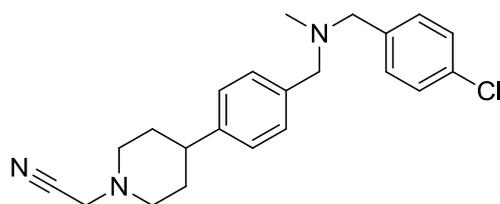
170



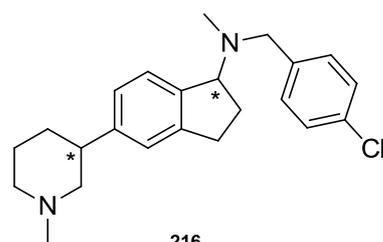
184



197



208



216

Abb. 222: Getestete Verbindungen (Fortsetzung)

4.5.4 Diskussion der Testergebnisse

Im Vergleich mit der aktivsten Referenzsubstanz **Ro 48-8071** ist bei den meisten der getesteten Verbindungen eine prozentuale Inhibition gleicher Größenordnung feststellbar. Insbesondere die Strukturanaloga von **MK3-14** mit isomeren Grundkörpern erzielten größtenteils eine prozentuale Inhibition von über 90 %. Damit schneiden sie bereits deutlich besser ab als **MK3-14**. Dies wird auch beim Vergleich der IC_{50} -Werte deutlich. Um die Verbindungen untereinander vergleichen zu können, wurden hauptsächlich die Konstitutionsisomere mit 4-Chlorbenzylrest in der Seitenkette analysiert.

Die bestimmten IC_{50} -Werte liegen alle im niedrigen nanomolaren Bereich. Diese sind damit zum Teil deutlich niedriger als der IC_{50} -Wert von **BIBX 79**. Der IC_{50} -Wert von **Ro 48-8071** liegt ebenfalls im nanomolaren Bereich, die Substanz hemmt jedoch auch die fungale OSC und ist demnach nicht selektiv. Verbindungen **142** und **148** wurden bereits als selektive Inhibitoren der humanen OSC identifiziert (siehe Abschnitt 4.3), bei den Verbindungen **21**, **22**, **164** und **197** ist noch keine Aussage bezüglich der Organismenselektivität möglich.

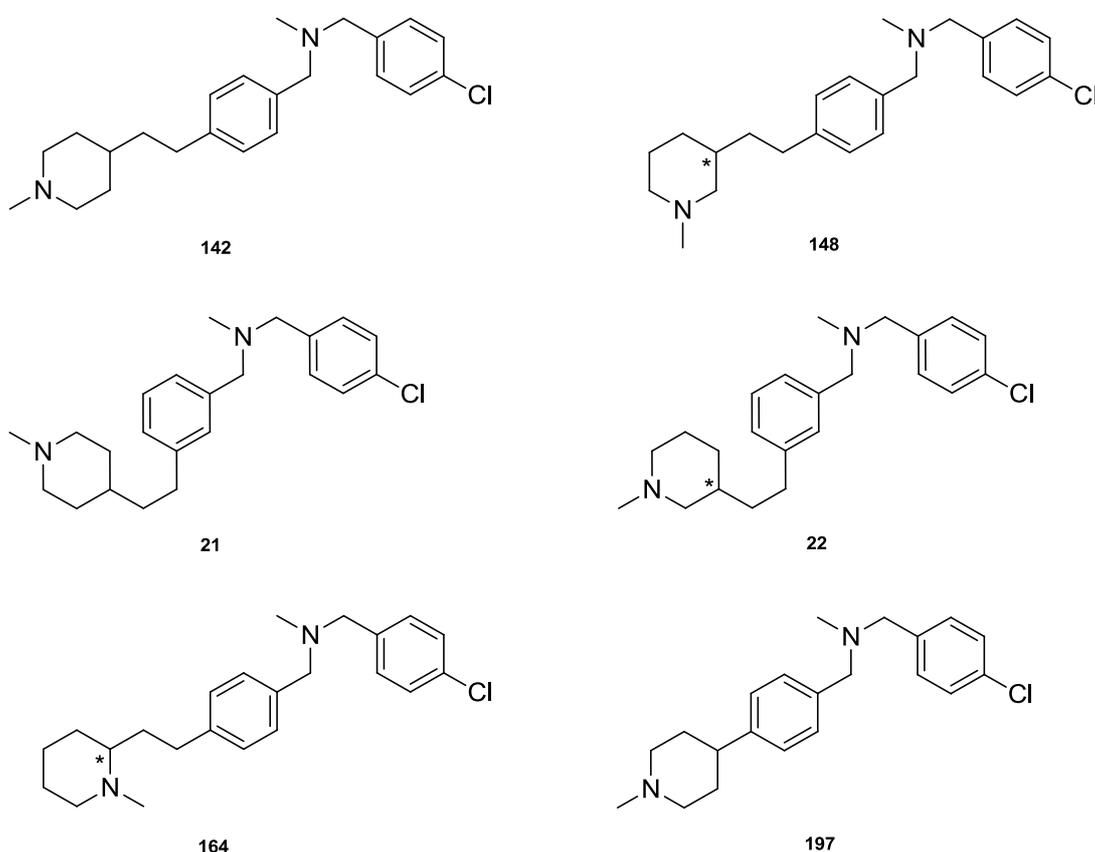


Abb. 223: Konstitutionsisomere von **MK3-14** und **MK2-90**

Die noch nicht bestimmten IC_{50} -Werte der übrigen Substanzen mit hoher prozentualer Inhibition dürften in einem ähnlichen Bereich liegen.

Hier zeigt sich, dass bereits kleine Veränderungen am Molekülgerüst der Leitstruktur, wie die *para*- statt *meta*-Disubstitution am zentralen Aromaten, eine Veränderung der Position des Methylpiperidin-Stickstoffs oder eine Variation des Restes an der benzyliischen Seitenkette

eine signifikante Steigerung der Enzymhemmung bei gleichbleibender Selektivität bewirken konnten.

5 Zusammenfassung

Für die Entwicklung von Inhibitoren der Ergosterol- und Cholesterol-Biosynthese stellt die Oxidosqualencyclase ein interessantes Target dar. Dieses Enzym katalysiert die Cyclisierung des offenkettigen 2,3-Oxidosqualens zum tetracyclischen Lanosterol.

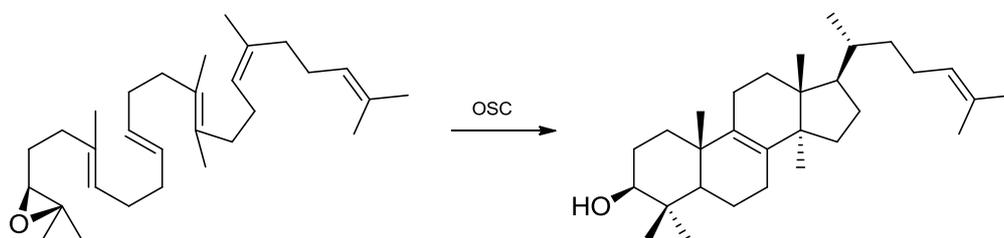


Abb. 224: Cyclisierung von 2,3-Oxidosqualen zu Lanosterol durch die Oxidosqualencyclase

In vorangegangenen Arbeiten im Arbeitskreis von Herrn Prof. Dr. F. Bracher konnten von *Lange* ausgehend von Windaus Keton, einem durch Ozonolyse von Cholecalciferol (Vitamin D₃) erhältlichen Grundkörper, eine Reihe von OSC-Inhibitoren synthetisiert werden.

Nachteile dieser Stoffklasse sind die hohen Kosten für die Edukte, die Neigung der Verbindungen zur Epimerisierung an C-3 und die begrenzten Möglichkeiten der Funktionalisierung von Windaus Keton.

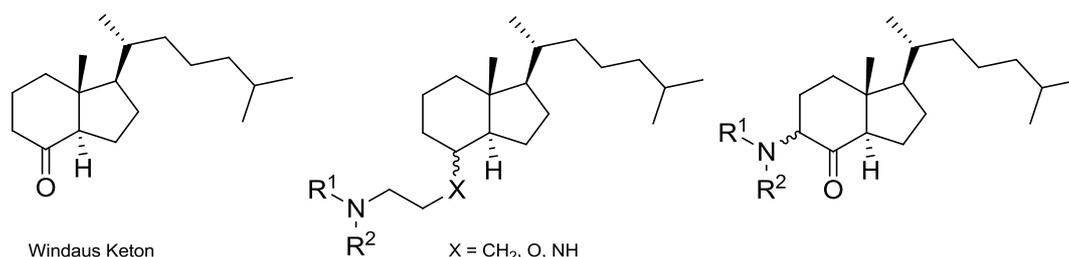


Abb. 225: Windaus Keton und davon abgeleitete Strukturklassen

Keller gelang die Synthese selektiver Inhibitoren der humanen Oxidosqualencyclase ausgehend von achiralen und kostengünstigen Edukten. Seine Verbindungen beruhen, wie die von Windaus Keton abgeleiteten Verbindungen, auf dem Konzept der *High Energy Intermediate*-Analoga. Während der enzymkatalysierten Cyclisierung von 2,3-Oxidosqualen zu Lanosterol werden mehrere kationische *HEIs* durchlaufen. Als *HEI*-Analoga dienen Verbindungen, die an bestimmten Stellen sp³-hybridisierte protonierte Aminogruppen enthalten, welche den jeweiligen carbokationischen Zentren der *HEIs* entsprechen. *HEI*-Analoga erwiesen sich oft als stärkere Enzyminhibitoren als die Analoga der Substrate des jeweiligen Enzyms.

5 Zusammenfassung

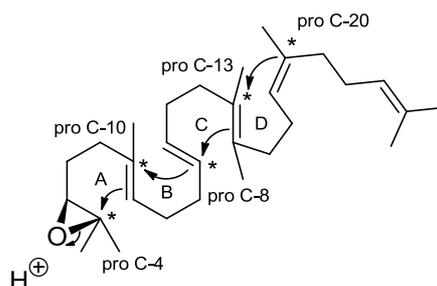


Abb. 226: Schematische Darstellung der Cyclisierungskaskade von 2,3-Oxidosqualen zu Lanosterol (die mit * gekennzeichneten Kohlenstoffatome markieren die Positionen, an denen carbokationische Zwischenstufen im Laufe des Cyclisierungsprozesses auftreten)

Die von *Keller* synthetisierten Verbindungen bestehen aus den Grundkörpern der Typen I, II oder III, jeweils mit variabler Seitenkette. Von den Grundkörpern werden jeweils die Ringe A und C des Sterol-Grundkörpers imitiert, je nach Art der Verknüpfung wird Ring B angedeutet. Die beiden protonierbaren Stickstoffatome befinden sich an den Positionen, die den Carbokationen an C-2 und C-20 in der Cyclisierungskaskade entsprechen. Verbindungen, die eine aromatische Seitenkette, beispielsweise einen 4-Chlorbenzyl-, Cinnamyl- oder 2-Naphthylmethylrest tragen, wurden von *Keller* als selektive *h*-OSC-Inhibitoren identifiziert.

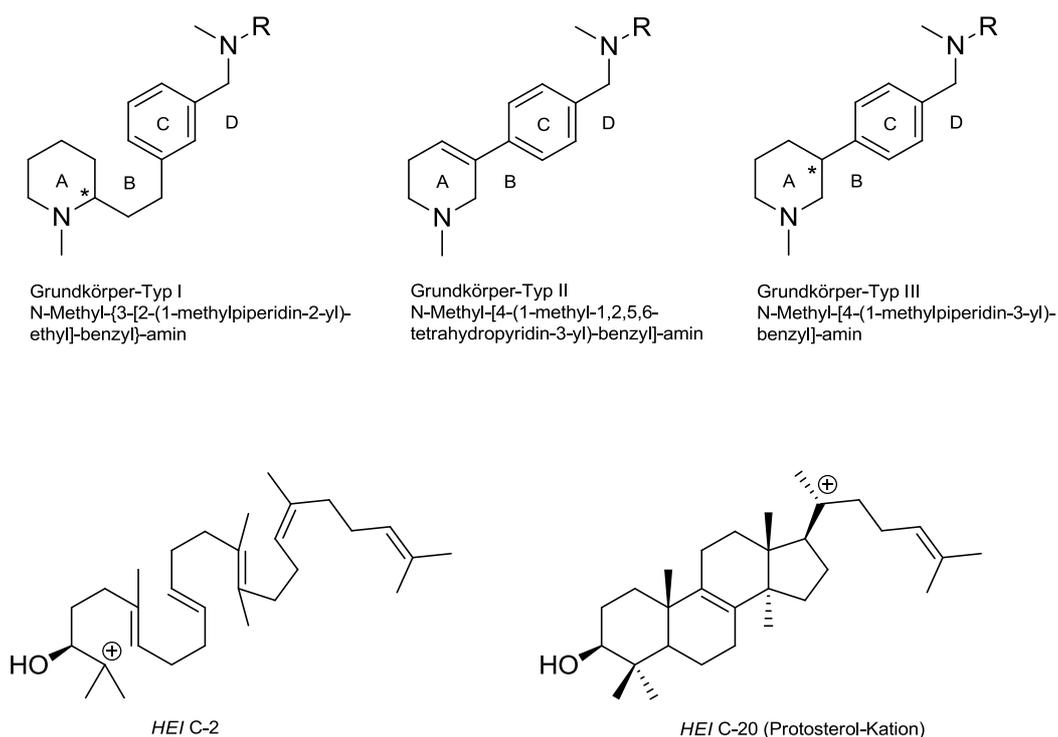


Abb. 227: Grundkörper der *h*-OSC-Inhibitoren von *Keller* und *HEI* an C-2 und C-20

Aus diesen Verbindungsklassen zeigten **MK3-14** und **MK2-90**, beide mit 4-Chlorbenzylrest, die stärkste Hemmung der Gesamt-Cholesterol-Biosynthese in einem zellulären Assay und dienten als Leitstrukturen für diese Arbeit.

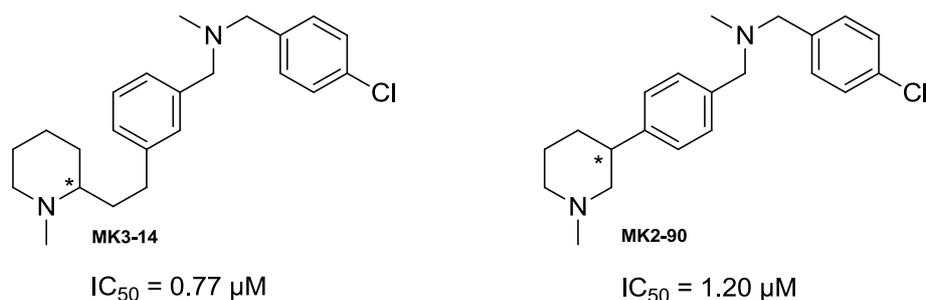


Abb. 228: Leitstrukturen **MK3-14** und **MK2-90**; die angegebenen IC_{50} -Werte beziehen sich auf die Hemmung der Gesamt-Cholesterol-Biosynthese in einem zellulären Assay

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, durch strukturelle Modifikationen der beiden Leitstrukturen zu neuartigen und selektiven *h*-OSC-Inhibitoren zu gelangen.

Zunächst sollten weitere Verbindungen des Grundkörper-Typs I mit verschiedenen Seitenketten synthetisiert werden, da aus dieser Stoffklasse bisher nur die Leitstruktur **MK3-14** beschrieben war.

Ferner sollten weitere Strukturanaloga von **MK3-14** und **MK2-90** synthetisiert werden.

Für die Analoga sollten Synthesewege entwickelt werden, die möglichst noch effizienter und kostengünstiger sind als die Synthesen der Leitstrukturen von *Keller*. Dabei sollte die selektive *h*-OSC-Inhibition erhalten bleiben.

Andererseits sollten, basierend auf Docking-Studien, weitere strukturanaloge selektive *h*-OSC-Inhibitoren mit möglichst hoher Aktivität gefunden werden.

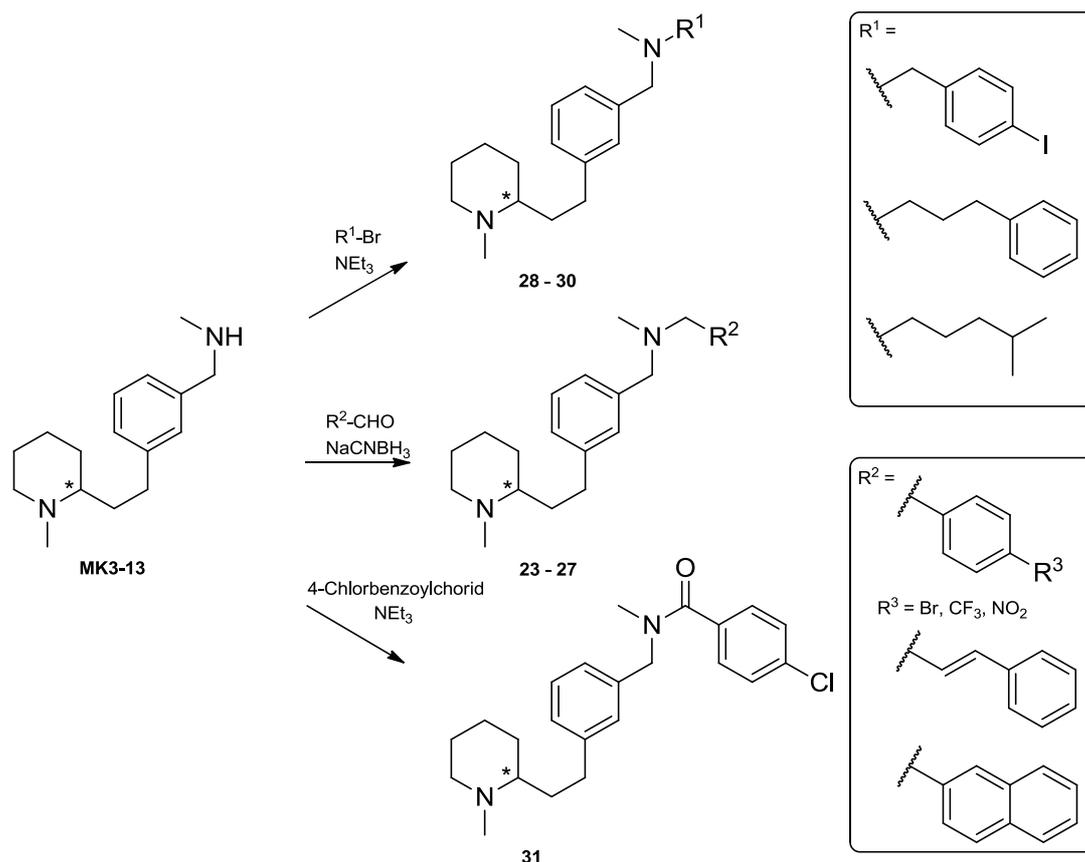
Dazu sollten die Grundkörper-Typen I und III gezielt variiert werden und wiederum verschiedene Reste in der Seitenkette eingeführt werden. Eine effiziente Synthese ausgehend von kostengünstigen Edukten sollte durch eine 1,2,3-Triazol-Partialstruktur an Stelle des zentralen Aromaten in Grundkörper-Typ I und III bzw. eine Ether- statt einer C_2 -Brücke im Grundkörper-Typ I erreicht werden. Dadurch sollte insbesondere die Anzahl der Syntheseschritte verringert werden.

Um die Aktivität der Verbindungen an der humanen Oxidosqualencyclase zu steigern, sollten Verbindungen mit isomeren Grundkörpern des Typs I und III synthetisiert werden. Durch eine Veränderung insbesondere des Abstands der beiden Stickstoffe voneinander sollte eine noch stärkere Inhibition der *h*-OSC erzielt werden.

Schließlich sollten Verbindungen mit rigidisierten Grundkörpern synthetisiert werden, die zusätzlich zu den in den Grundkörper-Typen I und III enthaltenen Ringe A und C entweder Ring B oder Ring D des Sterols imitieren sollten.

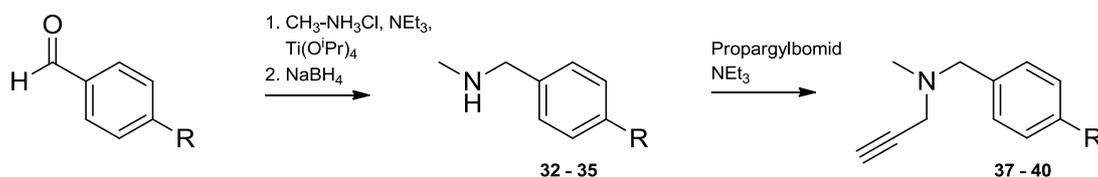
5.1 Synthesen

Zur Synthese von Strukturanaloga der Leitstruktur **MK3-14** stand die Synthesevorstufe **MK3-13** bereits zur Verfügung. Die neuen Seitenketten wurden mittels direkter reduktiver Alkylierung, *N*-Alkylierung oder *N*-Acylierung eingeführt. Dabei wurden die aromatischen Seitenketten aus der Verbindungsklasse der *N*-Methyl-[4-(1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)-benzyl]-amine (Grundkörper-Typ II) und der *N*-Methyl-[4-(1-methylpiperidin-3-yl)-benzyl]-amine (Grundkörper-Typ III) übernommen, die sich bei *Keller* als für die OSC-Inhibition vorteilhaft erwiesen hatten.

Abb. 229: Synthese von Strukturanaloga der Leitstruktur **MK3-14** mit verschiedenen Seitenketten

Sowohl von Verbindungen des Grundkörper-Typs I als auch des Grundkörper-Typs III wurden in einem weiteren Ansatz Strukturanaloga mit unterschiedlichen Seitenketten synthetisiert, die statt des zentralen Benzolrings ein 1,2,3-Triazol enthalten. Dieser stickstoffhaltige Heterocyclus lässt sich mittels der Kupfer(I)-katalysierten 1,3-dipolaren Cycloaddition aus einem geeignet substituierten Alkin und einem organischen Azid aufbauen.

Zur Synthese der Alkin-Komponenten wurde von verschiedenen Aldehyden ausgegangen, die bereits die spätere aromatische Seitenkette der jeweiligen Zielverbindung beinhalten. Die Aldehyde wurden mit Methylamin reaktiv zu sekundären Benzylaminen umgesetzt. Diese wurden anschließend mit Propargylbromid zu tertiären Aminen *N*-alkyliert.

Abb. 230: Synthese der Alkine (R = Cl (**32**, **37**), Br (**33**, **38**), CF₃ (**34**, **39**), NO₂ (**35**, **40**))

Die Synthese der Azid-Komponenten erfolgte ausgehend von 2-(Piperidin-2-yl)ethanol bzw. 1-Methylpiperidin-3-ol. 2-(Piperidin-2-yl)ethanol wurde zunächst mittels Leuckart-Wallach-

5 Zusammenfassung

Reaktion in das *N*-methylierte Derivat **42** überführt. **42** und 1-Methylpiperidin-3-ol wurden dann jeweils mit Thionylchlorid zu den Alkylchloriden **43** und **49** umgesetzt.

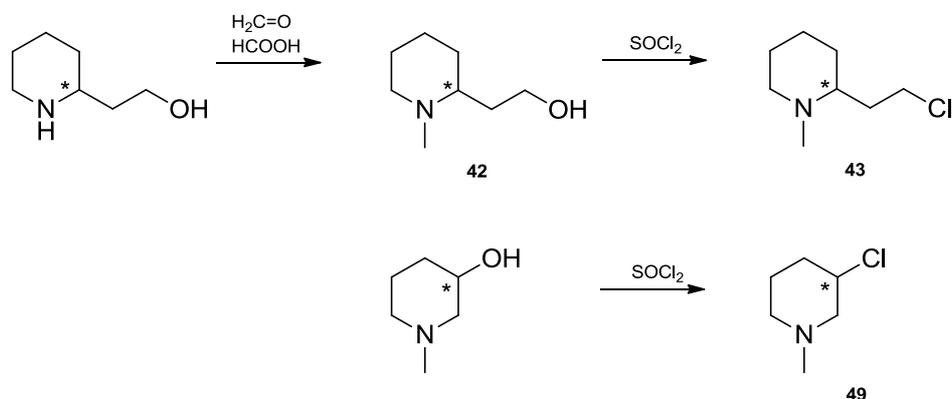


Abb. 231: Synthese von 2-(Chlorethyl)-1-methylpiperidin (**43**) und 3-Chlor-1-methylpiperidin (**49**)

Da organische Azide nur begrenzt stabil sind, wurden diese jeweils *in situ* erzeugt und gleich mit den entsprechenden Alkinen umgesetzt. Die Umsetzung von **43** und **49** mit Natriumazid erfolgte unter Mikrowellenbedingungen, wobei das jeweilige Alkin und die Reagenzien Kupfer(II)sulfat und Natriumascorbat ebenfalls der Reaktionsmischung hinzugefügt wurden. Unmittelbar nach der S_N2-Reaktion konnte somit die Kupfer(I)-katalysierte 1,3-dipolare Cycloaddition zwischen Azid- und Alkin Komponente zu den 1,2,3-Triazolen ablaufen.

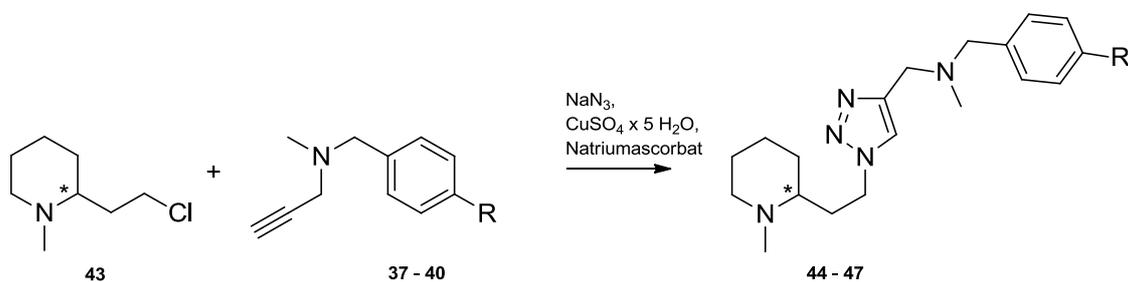
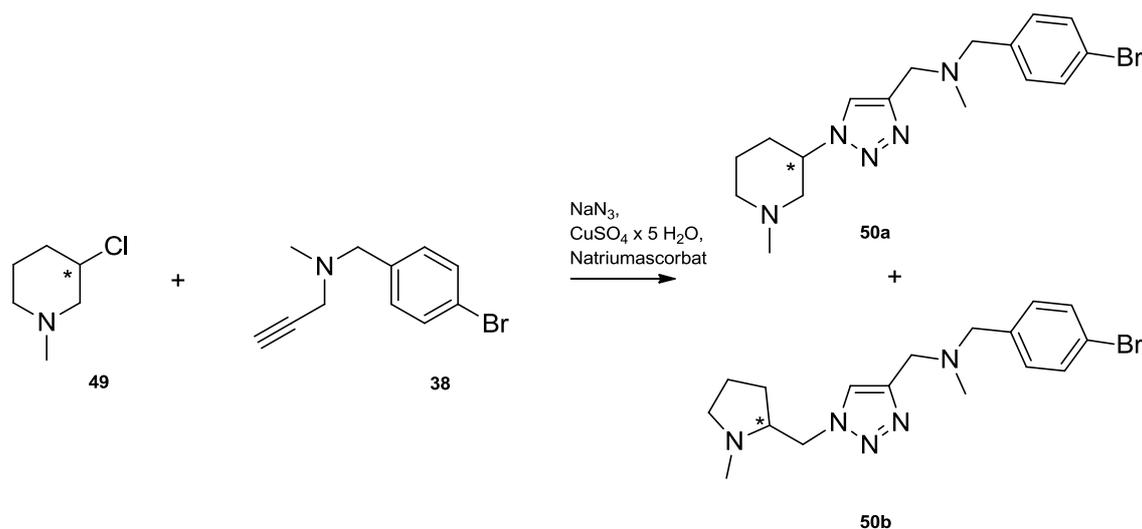


Abb. 232: 1,3-Dipolare Cycloaddition ausgehend von **43** (R = Cl (**37, 44**), Br (**38, 45**), CF₃ (**39, 46**), NO₂ (**40, 47**))

Abb. 233: 1,3-Dipolare Cycloaddition ausgehend von **49**

Bei den C₂-verbrückten Strukturanaloga konnten die gewünschten Zielverbindungen **44** – **47** in mäßigen bis guten Ausbeuten gewonnen werden.

Bei den direkt verknüpften Strukturanaloga fiel schon im ersten Reaktionsansatz auf, dass zwei isomere Reaktionsprodukte (**50a** und **50b**) entstanden waren. Wegen des nucleophilen Nachbargruppeneffekts des Piperidin-Stickstoffs war hier zuerst eine intramolekulare Substitutionsreaktion mit der Halogen-Abgangsgruppe an C-3 eingetreten. Das quartäre Aziridinium-Intermediat konnte nun vom Azid-Anion an C-2 oder C-3 nucleophil geöffnet werden, was entweder zum gewünschten Reaktionsprodukt **50a** oder zu dessen Isomer **50b** führte. Piperidin- und Pyrrolidin-Derivat fielen etwa im Verhältnis 1:2 an.

Da die beiden isomeren Reaktionsprodukte säulenchromatographisch nur schlecht und mit geringen Ausbeuten getrennt werden konnten, wurde die Synthesestrategie geändert. Es wurde nun von Piperidin-3-ol ausgegangen welches am Stickstoff mit der Boc-Schutzgruppe geschützt wurde. Das organische Azid **53** wurde nun nicht *in situ* erzeugt, sondern unmittelbar vor der Cycloaddition hergestellt und ohne weitere Aufreinigung direkt zu den 1,2,3-Triazolen umgesetzt.

Danach wurde die Boc-Schutzgruppe mit Trifluoressigsäure abgespalten und die Piperidin-Derivate mit Formaldehyd reaktiv zu den Zielverbindungen *N*-methyliert. Auf diese Weise konnten die Piperidin-3-yltriazole **64**, **50a**, **65** und **66a** isomerenrein gewonnen werden.

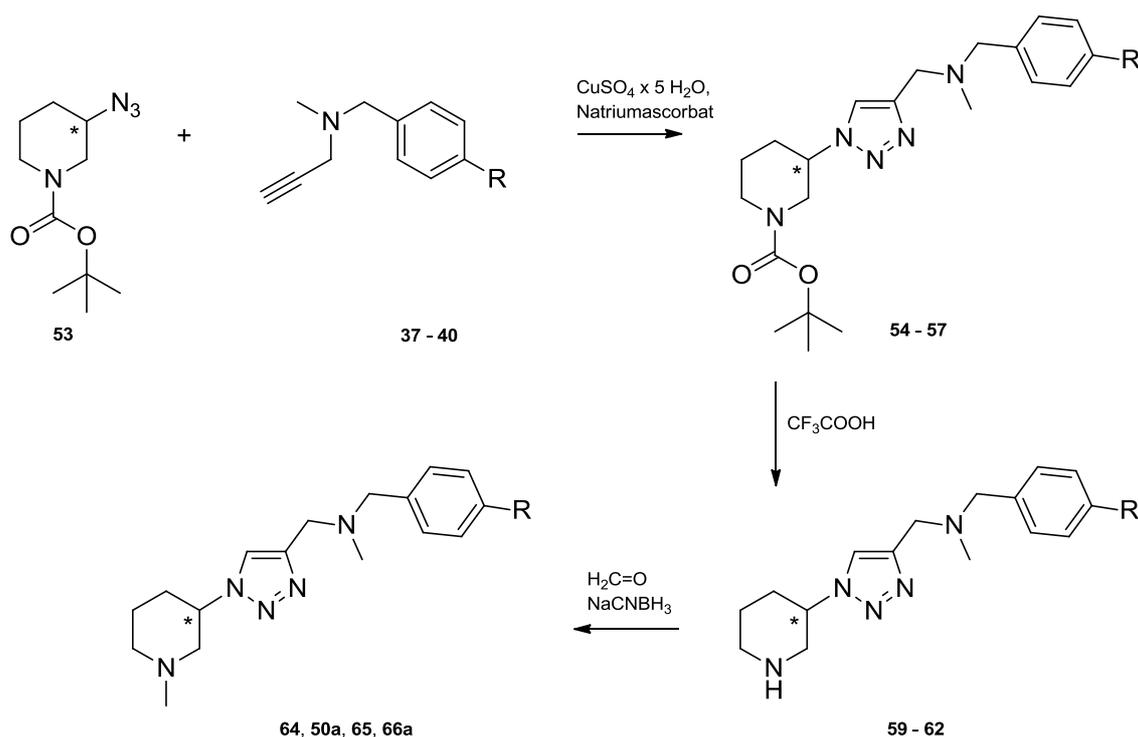


Abb. 234: 1,3-Dipolare Cycloaddition mit **53**, Entfernung der Boc-Schutzgruppe mit Trifluoressigsäure und direkte reduktive N-Methylierung mit Formaldehyd (R = Cl (**37**, **54**, **59**, **64**), Br (**38**, **55**, **60**, **50a**), CF_3 (**39**, **56**, **61**, **65**), NO_2 (**40**, **57**, **62**, **66a**))

Mit fünf bzw. sechs Synthesestufen konnte im Vergleich zur Synthese der Leitstrukturen (je acht Synthesestufen) eine Verkürzung der Synthese erreicht werden. Allerdings traten bei den direkt verknüpften Strukturanaloga im letzten Syntheseschritt zwei isomere Reaktionsprodukte auf, die sich nur schlecht trennen ließen. Die daraufhin entwickelte Synthesestrategie mit Boc-geschütztem Piperidin-Stickstoff führte in acht Synthesestufen zu den gewünschten Zielverbindungen.

Eine weitere Möglichkeit zur Verkürzung der Synthese stellte der formale Austausch der Ethylenbrücke ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$) aus Grundkörper-Typ I durch eine bioisostere Etherbrücke ($-\text{CH}_2-\text{O}-$) dar. Diese sollte mittels Mitsunobu-Reaktion aus einem Hydroxymethylpiperidin und einem Phenol aufgebaut werden.

Zunächst wurden die Phenol-Komponenten synthetisiert, die den zentralen Aromaten und das substituierte Benzylamin beinhaltet. Ausgegangen wurde von verschiedenen substituierten Benzaldehyden bzw. Zimtaldehyd, die mit Methylamin und Natriumborhydrid zu sekundären Benzylaminen **32** – **35** umgesetzt wurden. Diese wurden jeweils mit 3-Hydroxybenzaldehyd zu den Phenolen **69** – **72** reduktiv alkyliert.

5 Zusammenfassung

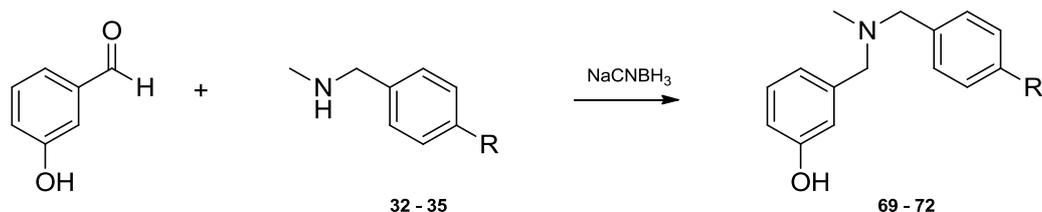


Abb. 235: Synthese der Phenole (R = Cl (**32**, **69**), Br (**33**, **70**), CF₃ (**34**, **71**), NO₂ (**35**, **72**))

Als Alkoholkomponente wurde (1-Methylpiperidin-2-yl)methanol eingesetzt. Dieser wurde mit dem jeweiligen Phenol und den Mitsunobu-Reagenzien Triphenylphosphin und Di-*iso*-propylazodicarboxylat bei Raumtemperatur umgesetzt. Dabei wird die aliphatische Hydroxygruppe aktiviert und kann durch die phenolische Hydroxygruppe nucleophil substituiert werden. Auch hier kam es durch den nucleophilen Piperidinstickstoff in Nachbarschaft der Abgangsgruppe zunächst zur intramolekularen S_N2-Reaktion. Eine Ringöffnung des quartären Intermediats war an zwei Positionen möglich, so dass zwei isomere Reaktionsprodukte resultierten. Das gewünschte 2-(Aryloxymethyl)-piperidin und das ringerweiterte 2-(Aryloxymethyl)-azepan entstanden jeweils im Verhältnis von ca. 2:3, wobei die Isomere nahezu quantitativ getrennt werden konnten.

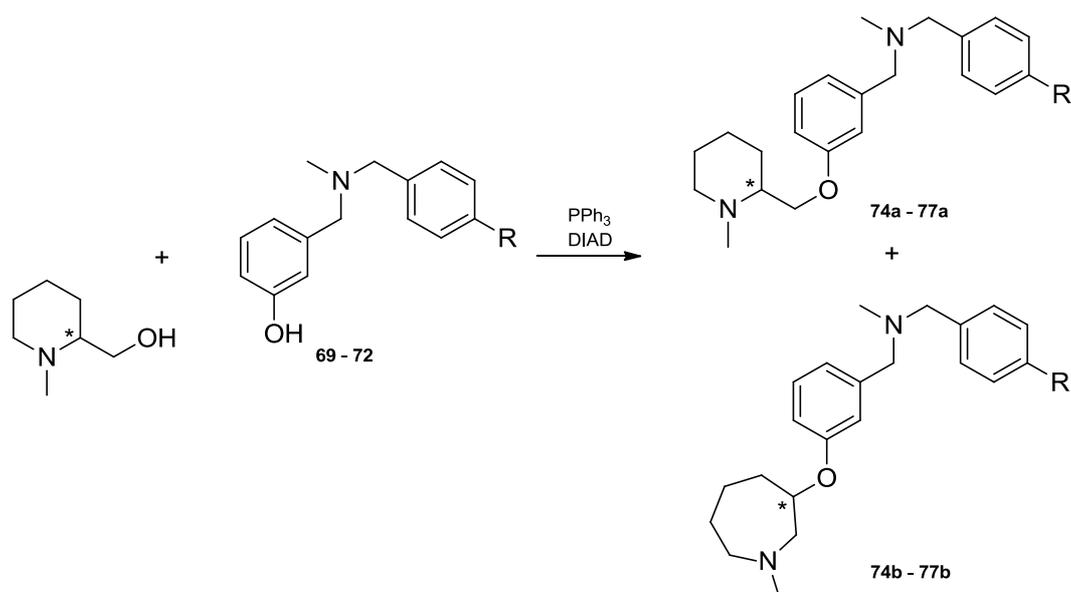


Abb. 236: Mitsunobu-Reaktion mit (1-Methylpiperidin-2-yl)methanol (R = Cl (**69**, **74a**, **74b**), Br (**70**, **75a**, **75b**), CF₃ (**71**, **76a**, **76b**), NO₂ (**72**, **77a**, **77b**))

Im Ergebnis konnte die Synthese der **MK3-14**-Strukturanaloga mit Alkyl-Aryl-Ether-Partialstruktur in nur drei Schritten erreicht werden. Die Ausbeuten im letzten Schritt wurden jedoch durch die beschriebene Umlagerungsreaktion und die aufwändige Trennung der beiden isomeren Produkte geschmälert.

Um die Synthese effizienter zu gestalten und den Nachbargruppeneffekt des Piperidinstickstoffs zu unterdrücken, wurde statt des (1-Methylpiperidin-2-yl)methanol der entsprechende am Stickstoff Boc-geschützte Aminoalkohol **79** eingesetzt. Dieser wurde

jeweils mit den Mitsunobu-Reagenzien und den Phenolkomponenten **69**, **70** und **72** umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung konnte jedoch bei keinem der Reaktionsansätze der gewünschte Alkyl-Aryl-Ether isoliert werden, sondern jeweils eine zunächst unbekannte Verbindung. Anhand der spektroskopischen Daten konnte ermittelt werden, dass unter den Reaktionsbedingungen eine *tert*-Butylierung der phenolischen Hydroxygruppe stattgefunden hatte, wobei der *tert*-Butylrest der Boc-Schutzgruppe entstammte.

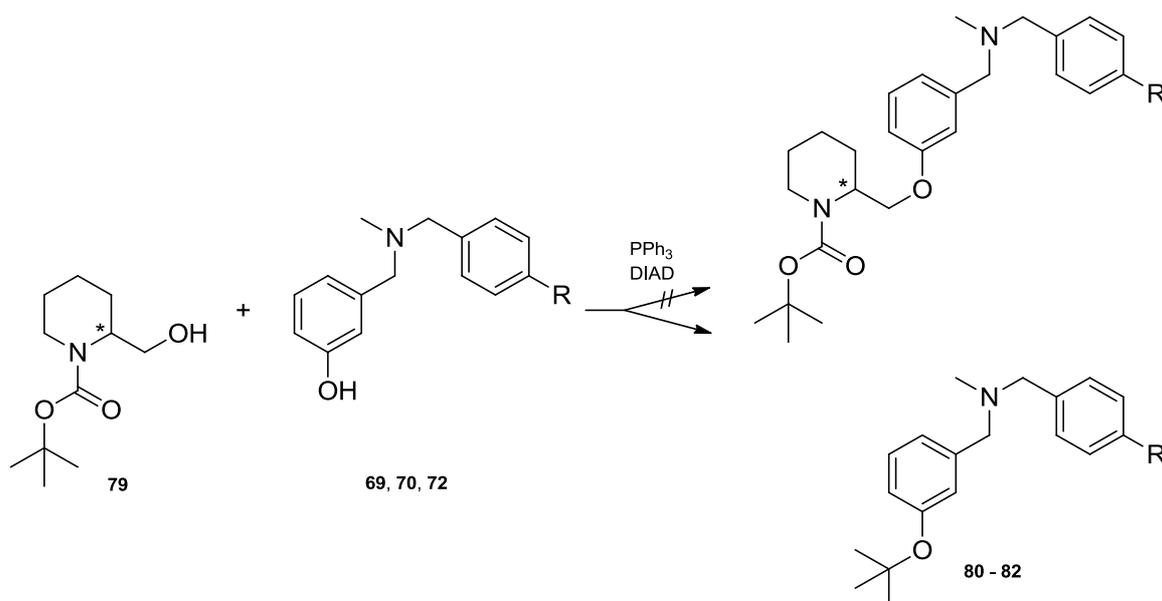


Abb. 237: Mitsunobu-Reaktion mit *N*-Boc-[2-(hydroxymethyl)]piperidin (**79**) (R = Cl (**69**, **80**), Br (**70**, **81**), NO₂ (**72**, **82**))

Diese Nebenreaktion wurde hinsichtlich des Mechanismus, ihrer Anwendungsmöglichkeiten in der Schutzgruppentechnik und ihrer Grenzen näher untersucht (siehe Abschnitt 3.2.4.3).

Um weitere, möglichst noch stärker wirksame *h*-OSC-Inhibitoren zu finden, wurden im Arbeitskreis von Herrn Prof. Dr. F. M. Böckler, Eberhard Karls Universität Tübingen, Docking-Studien durchgeführt. Diese basieren auf der literaturbekannten Kristallstruktur der humanen Oxidosqualencyclase und zielten auf eine Strukturoptimierung der Leitstrukturen **MK3-14** und **MK2-90** ab. Das Ergebnis dieser Docking-Studien war, dass aus einer Variation der Position des Piperidinstickstoffs oder einer Veränderung des Substitutionsmusters des zentralen Aromaten Moleküle mit möglicherweise noch höherer Aktivität an der *h*-OSC resultieren könnten. Derartige Strukturvariationen führen zu Molekülen mit isomeren Grundkörpern der Typen I und III.

Zur Synthese dieser Verbindungen wurde prinzipiell auf die bereits etablierte Syntheseabfolge von *Keller* zurückgegriffen.

Die zunächst noch ungesättigte C₂-Brücke aus Grundkörper-Typ I wurde je nach Verfügbarkeit und Preis der Edukte mittels Heck- oder Wittig-Reaktion aufgebaut. In der Heck-Variante wurden Vinylpyridine mit Brombenzaldehyden zu Azastilbenen gekoppelt.

5 Zusammenfassung

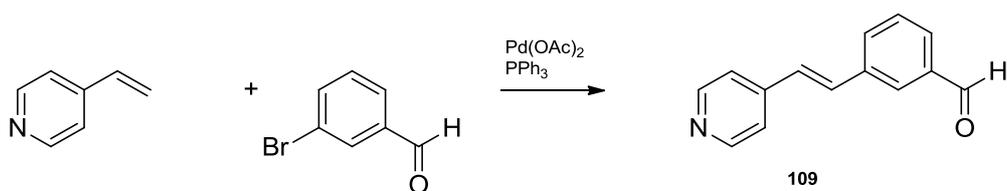


Abb. 238: Heck-Reaktion (exemplarisch gezeigt an einer Strukturvariante)

Bei der Wittig-Variante wurden Pyridinylmethyltriphenylphosphoniumchloride mit Dialdehyden umgesetzt. Terephthalaldehyd bzw. Isophthalaldehyd wurden im Überschuss zugesetzt, um eine Reaktion an der zweiten Aldehydgruppe zu vermeiden.

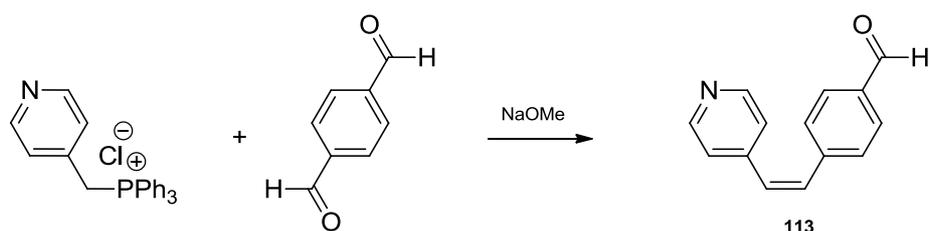


Abb. 239: Wittig-Reaktion (exemplarisch gezeigt an einer Strukturvariante)

Durch indirekte reduktive Aminierung der Aldehydfunktion wurden sekundäre Methyamine erhalten. Damit der Pyridinstickstoff unabhängig vom sekundären Amin der Seitenkette funktionalisiert werden konnte, wurde das sekundäre Amin in der Seitenkette mit einer Boc-Schutzgruppe versehen.

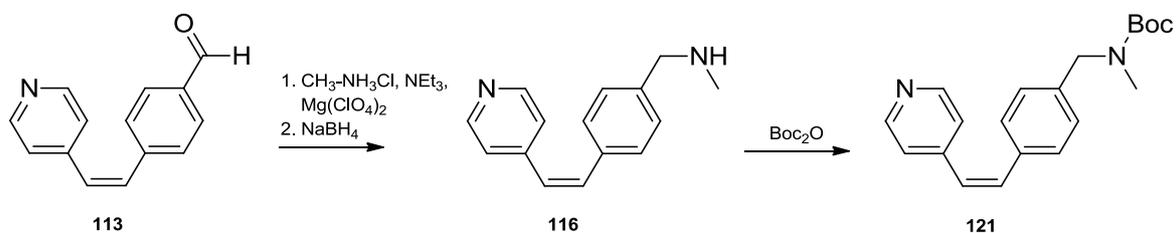


Abb. 240: Indirekte reduktive Aminierung mit Methylamin und Einführung der Boc-Schutzgruppe (exemplarisch gezeigt an einer Strukturvariante)

Die katalytische Hydrierung von Pyridinring und Alken mit Wasserstoff und Palladium auf Aktivkohle lieferte Piperidinyethyl-Derivate. Diese wurden anschließend mit Formaldehyd am Piperidinstickstoff reduktiv N-methyliert.

5 Zusammenfassung

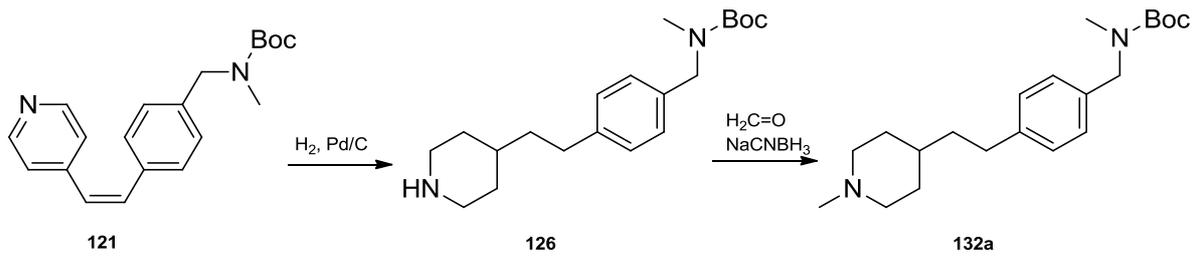


Abb. 241: Katalytische Hydrierung und direkte reduktive *N*-Methylierung (exemplarisch gezeigt an einer Strukturvariante)

Nach Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mit Trifluoressigsäure konnten die sekundären Amine durch *N*-Alkylierung mit Alkylbromiden bzw. reduktiven Alkylierungen mit Aldehyden zu tertiären Aminen oder durch *N*-Acylierung mit 4-Chlorbenzoylchlorid zu Amiden umgesetzt werden.

5 Zusammenfassung

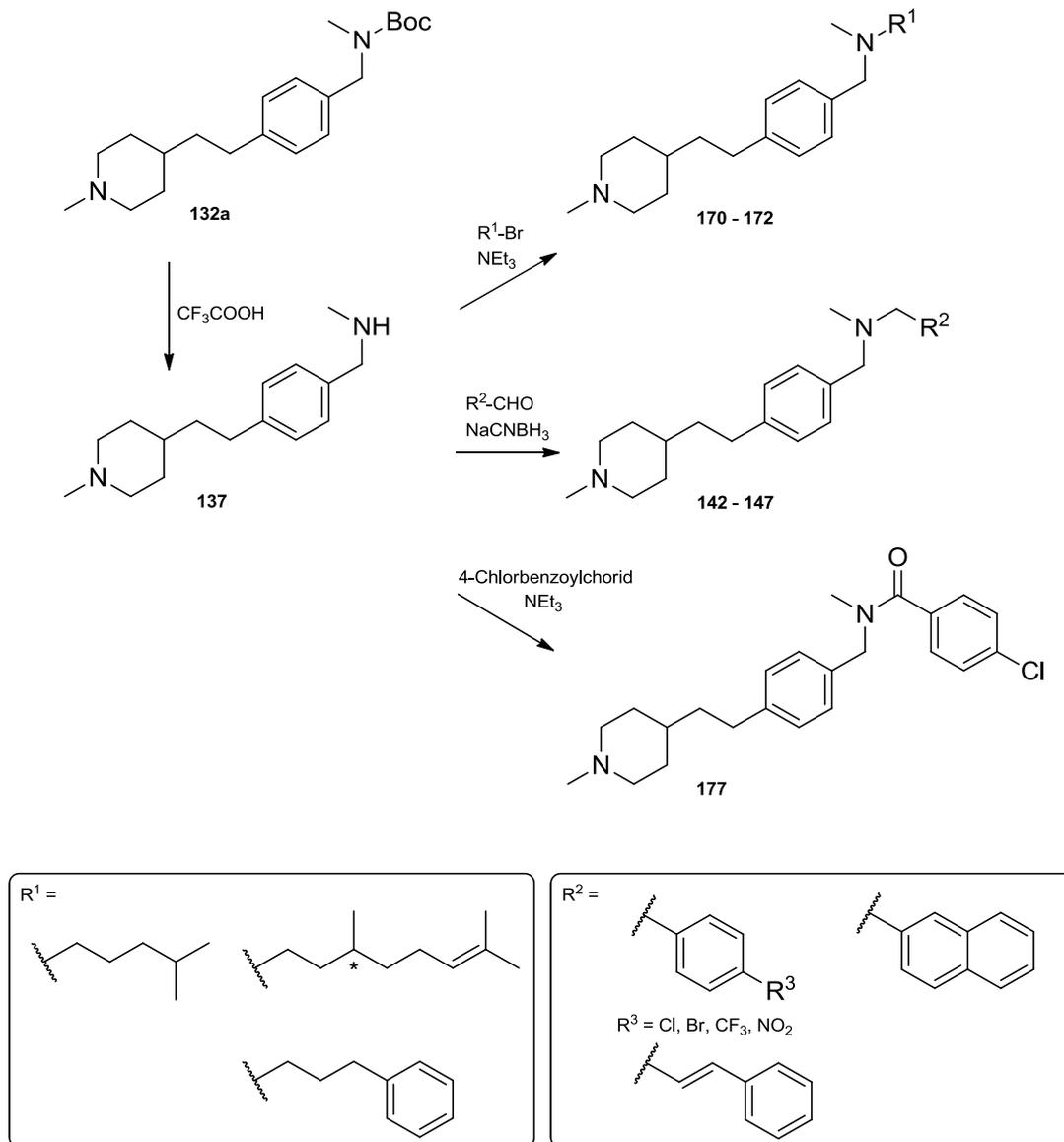


Abb. 242: Abspaltung der Boc-Schutzgruppe und Funktionalisierung des sekundären Amins (exemplarisch gezeigt an einer Strukturvariante)

Die so hergestellten Verbindungen bestehen, wie nachfolgend abgebildet, aus verschiedenen isomeren Grundkörpern und unterschiedlichen Seitenketten.

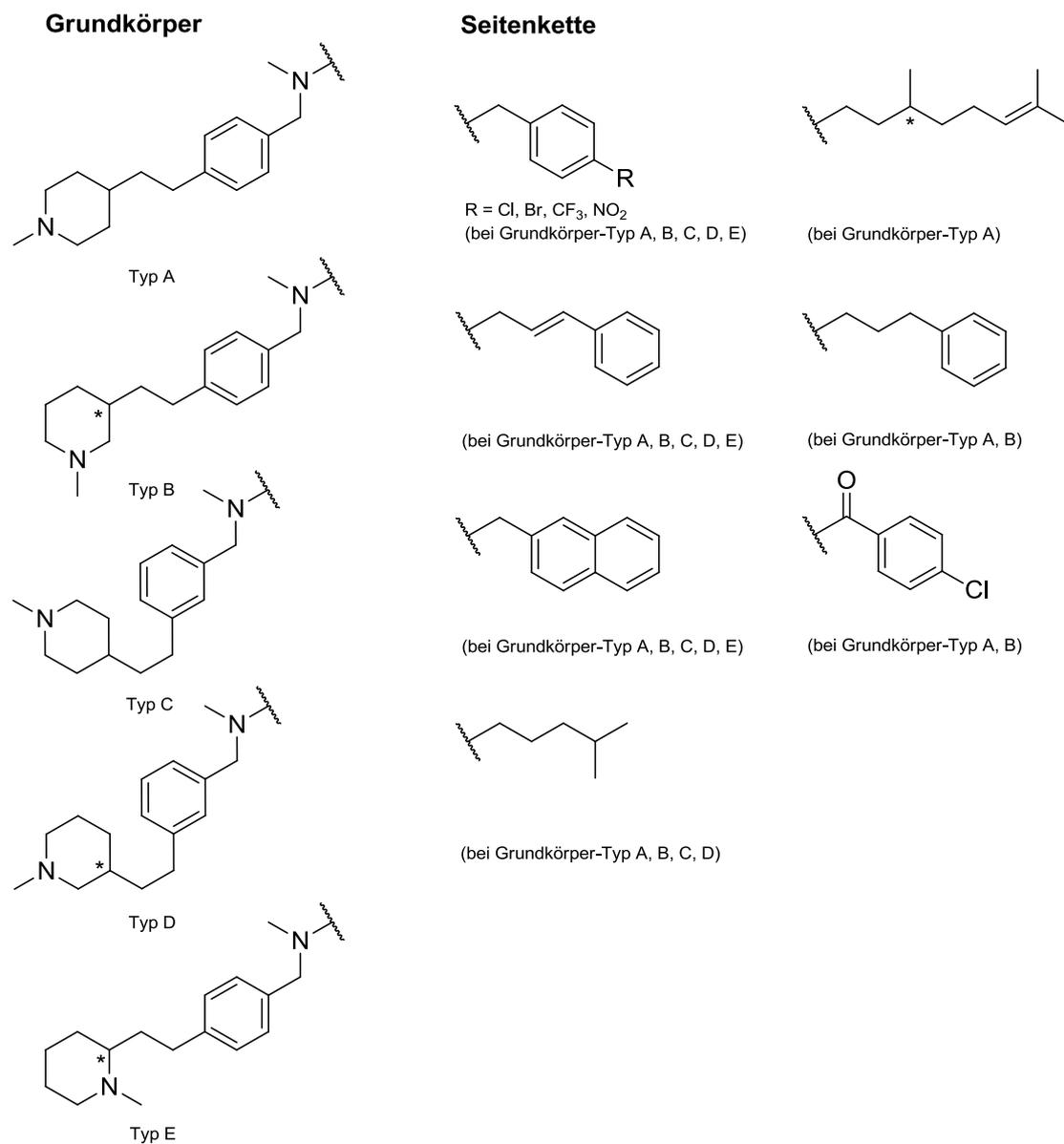


Abb. 243: Strukturanaloga der Leitstruktur **MK3-14** mit isomeren Grundkörpern

Die direkte Aryl-Aryl-Verbindung zu Isomeren des Grundkörper-Typs III wurde mittels Suzuki-Kupplung von 4-Pyridinboronsäure und 4-Brombenzaldehyd hergestellt. Das Biaryl **190** wurde dann auf demselben Syntheseweg wie die zuvor beschriebenen C₂-verbrückten Strukturanaloga zu den Zielverbindungen umgesetzt.

5 Zusammenfassung

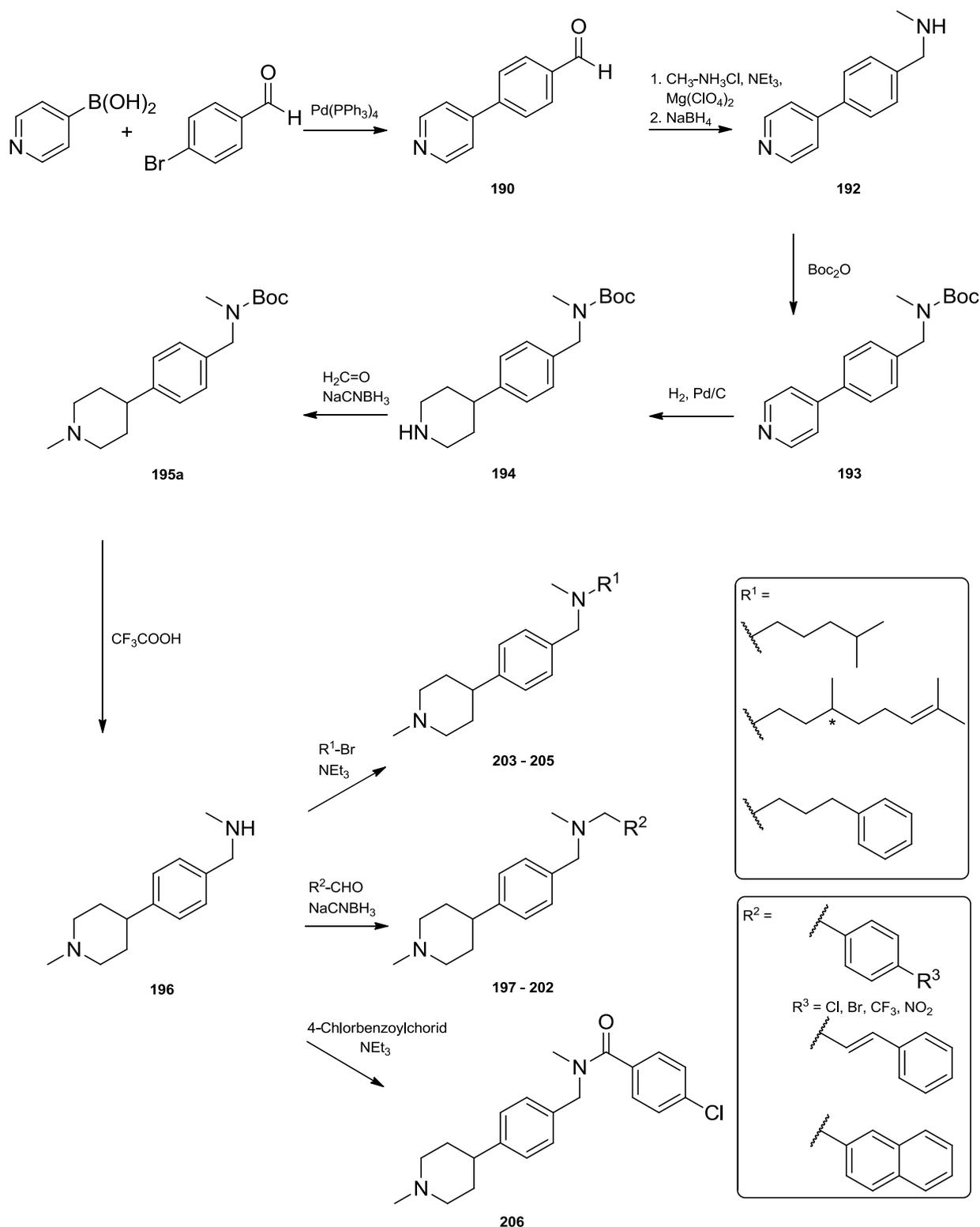


Abb. 244: Synthese Strukturanaloga der Leitstrukturen **MK2-90** mit isomerem Grundkörper

Ferner wurden Verbindungen mit rigidisierten Grundkörpern synthetisiert, die ebenfalls strukturell mit den Leitstrukturen verwandt sind. **MK3-14** und **MK2-90** imitieren bereits die Ringe A und C des Sterol-Grundgerüsts. Aus dieser Stoffklasse wurden zunächst Verbindungen mit 3-(2,3-Dihydro-1*H*-inden-5-yl)-1-methylpiperidin-Partialstruktur synthetisiert. Diese enthalten formal die Ringe A, C und D, die Seitenkette ist variabel.

Das hierfür benötigte Edukt 5-Bromindan-1-on wurde durch intramolekulare Friedel-Crafts-Reaktion aus 1-(4-Bromphenyl)-3-chlorpropan-1-on hergestellt. Somit war der zusätzliche Fünfring bereits zu Beginn der Synthese Teil des Molekülgerüsts und es konnte nach dem bereits etablierten Syntheschema vorgegangen werden.

5-Bromindan-1-on und 3-Pyridinboronsäure wurden mittels Suzuki-Kupplung zum Biaryl **210** verknüpft. An der Ketogruppe wurde mit Methylamin und Natriumborhydrid reduktiv zu **211a** aminiert. Um den Pyridin-Stickstoff selektiv funktionalisieren zu können, wurde das sekundäre Amin mit der Boc-Schutzgruppe geschützt. Der Pyridinring von **212** wurde mit Wasserstoff und Palladium auf Aktivkohle bei einem Druck von ca. 40 bar katalytisch zum Piperidin **213** hydriert. Dieses wurde am Piperidinstickstoff mit Formaldehyd und Natriumcyanoborhydrid reduktiv zu **214a** *N*-methyliert. Die Schutzgruppe wurde mit Trifluoressigsäure abgespalten und am freien sekundären Amin von **215** wurden verschiedene Seitenketten mittels reduktiver Alkylierung oder *N*-Alkylierung eingeführt.

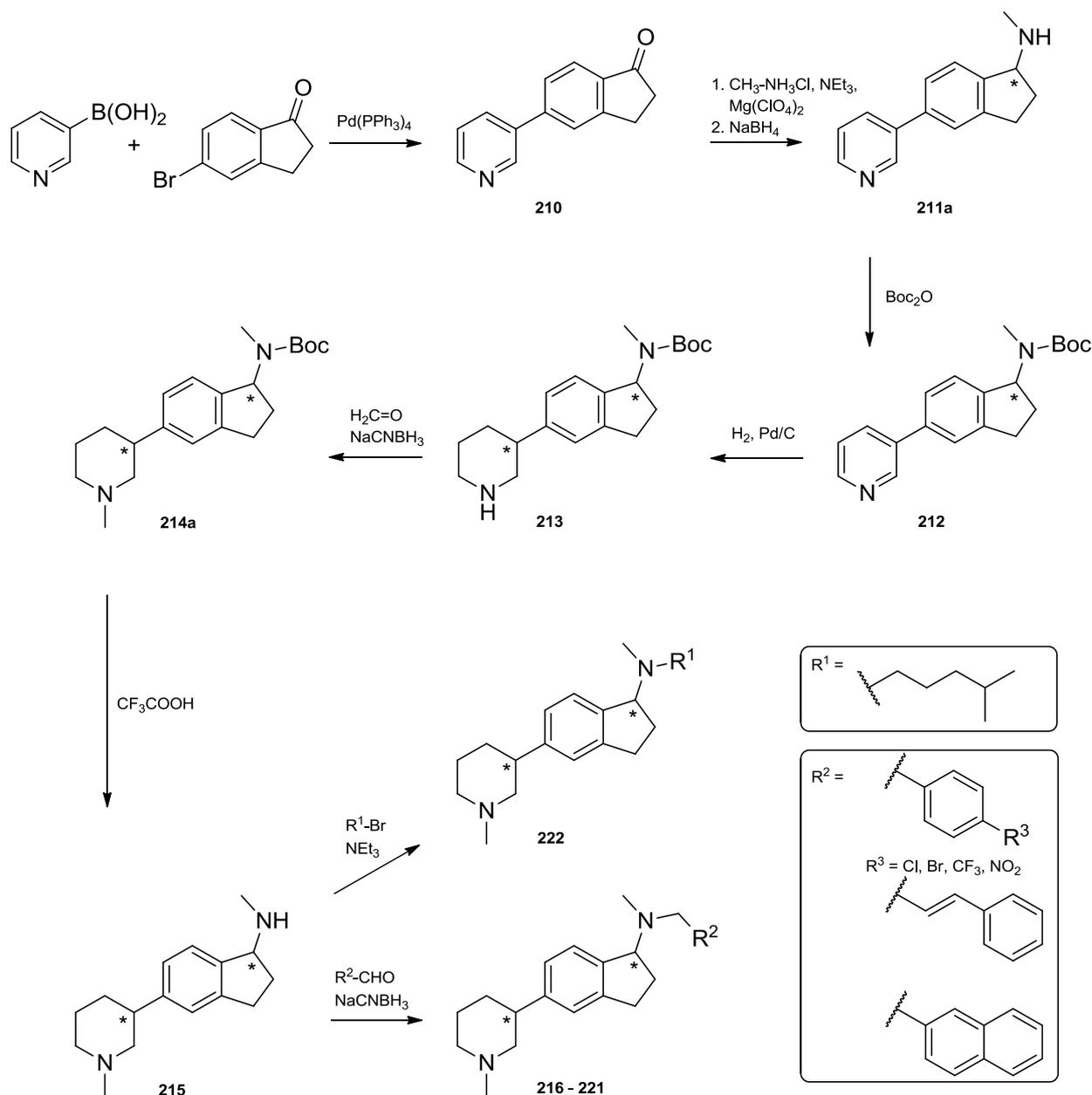


Abb. 245: Synthese von Verbindungen mit 3-(2,3-Dihydro-1H-inden-5-yl)-1-methylpiperidin-Partialstruktur

Verbindungen mit 4-Methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahydrobenzo[*f*]chinolin-Partialstruktur imitieren die Ringe A, B und C des Sterol-Grundgerüsts. Es wurde hier ein in weiten Teilen neu konzipierter Syntheseweg gewählt, bei dem von 6-Brom-2-tetralon ausgegangen wurde. Dieses Edukt wurde mit Pyrrolidin zum Enamin **225a** umgesetzt. In einer Aza-Anellierung mit Acrylamid konnte der dritte Ring in Form eines Lactams anelliert werden (**226**). Die Doppelbindung zwischen den Ringen A und B wurde mittels ionischer Hydrierung abgesättigt, wobei als Hauptprodukt das *trans*-Isomer **227a** entstand. Die Reduktion des Lactams führte zum 1,2,3,4,4a,5,6,10b-Octahydrobenzo[*f*]chinolin-Derivat **229**. Dieses wurde am Stickstoff mit Formaldehyd reaktiv zu **230a** *N*-methyliert. Über den Brom-Substituenten am aromatischen Ring konnte über einen Brom-Lithium-Austausch und Formylierung mit *N,N*-Dimethylformamid der Aldehyd **233** aufgebaut werden. Dieser wurde mit verschiedenen sekundären Aminen zu den Zielverbindungen **234 - 238** umgesetzt.

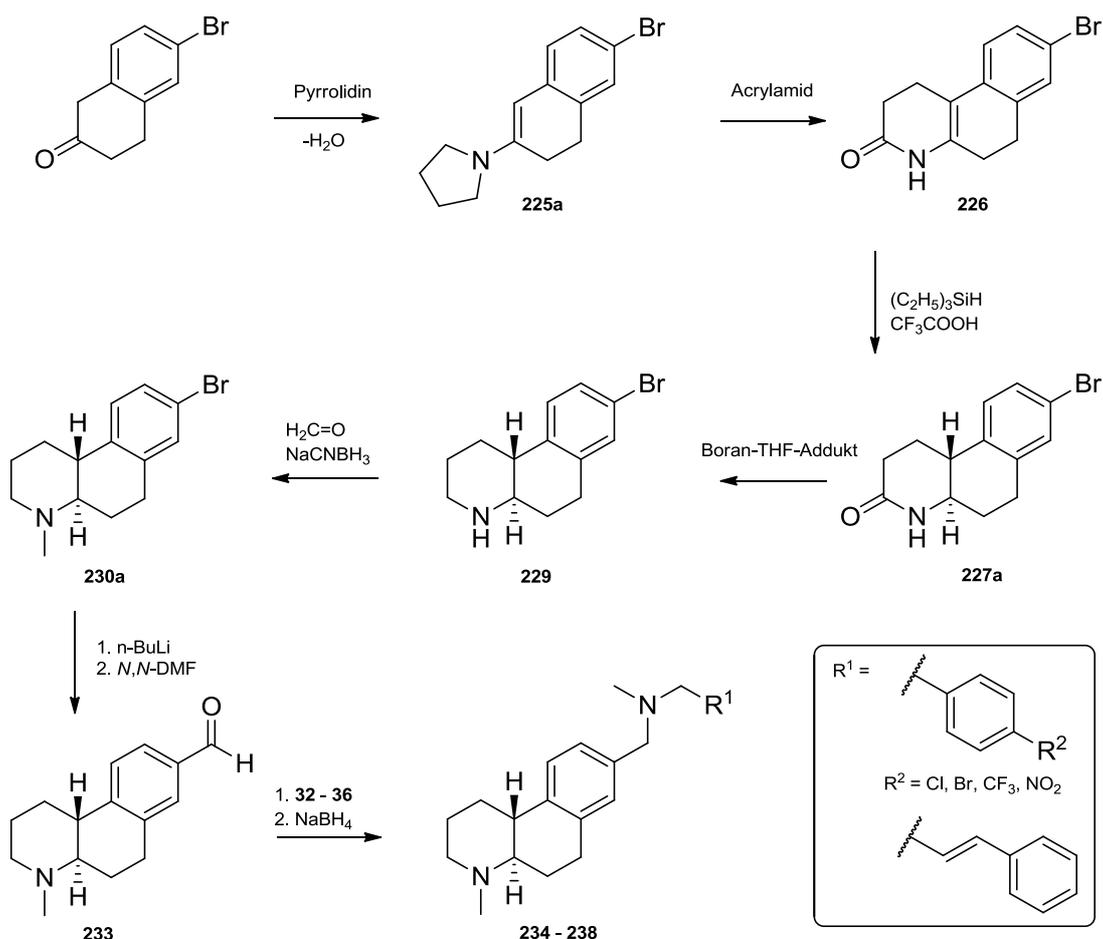


Abb. 246: Synthese von Verbindungen mit 4-Methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahydrobenzo[f]chinolin-Partialstruktur (jeweils nur ein Enantiomer abgebildet)

5.2 Biologische Testung

Die im Rahmen dieser Arbeit synthetisierten Zielverbindungen sowie einige Synthesewenstufen wurden zur Untersuchung ihrer biologischen Aktivität in verschiedenen Testsystemen geprüft.

Im Agar-Diffusionstest wurden die Verbindungen hinsichtlich ihrer antimikrobiellen Aktivität an verschiedenen Modellkeimen (Bakterien, Hefen und Pilze) getestet.

Da die Leitstrukturen **MK3-14** und **MK2-90** keinerlei Hemmung des Keimwachstums gezeigt hatten, waren diese Substanzen als selektive Inhibitoren der humanen Oxidosqualencyclase eingeordnet worden. Eine Hemmung des Pilzwachstums im Agar-Diffusionstest könnte auf eine Hemmung der fungalen Oxidosqualencyclase zurückzuführen sein.

Von den im Rahmen dieser Arbeit synthetisierten Verbindungen zeigten die 1,2,3-Triazol-Derivate ebenfalls keine und die Phenole nur geringfügige antimikrobielle Eigenschaften. Verbindungen aus der Stoffklasse der Alkyl-Aryl-Ether und Verbindungen mit rigidisierten Grundkörpern hemmten das Keimwachstum einiger Modellkeime, jedoch war keine generelle Aktivität gegenüber Bakterien, Pilzen oder Hefen erkennbar.

Insbesondere bei den Strukturanaloga der Leitstrukturen **MK3-14** und **MK2-90** mit isomeren Grundkörpern war eine ausgeprägte antimikrobielle Aktivität feststellbar. Häufig entstanden Hemmhöfe mit großen Durchmessern, wobei eine Hemmung des Pilzwachstums im Agar-Diffusionstest nicht zwingend durch Inhibition der fungalen OSC oder eines anderen Enzyms der Ergosterol-Biosynthese ausgelöst sein muss. Verbindungen mit 2-Naphthylmethylrest stachen besonders hervor, da sie das Wachstum fast aller Modellkeime hemmten.

Im MTT-Test wurden die Substanzen hinsichtlich ihrer zytotoxischen Aktivität getestet. Die meisten Substanzen liegen mit IC_{50} -Werten von $\geq 19 \mu\text{M}$ im nicht signifikant zytotoxischen Bereich. Im Hinblick auf die Verwendung der Substanzen als cholesterolsenkende Wirkstoffe ist eine niedrige Zytotoxizität von Vorteil. Die **MK3-14**-Strukturanaloga **144**, **148** und **150** sind mit IC_{50} -Werten von $12 - 15 \mu\text{M}$ als leicht zytotoxisch und **81** aus der Substanzklasse der Aryl-*tert*-Butylether mit einem IC_{50} -Wert von $7 \mu\text{M}$ als zytotoxisch einzustufen. Aussagen zum zugrundeliegenden Wirkmechanismus können jedoch nicht getroffen werden.

Zur Untersuchung eines Effekts auf die Ergosterol- bzw. Cholesterol-Biosynthese wurden die Substanzen den im Arbeitskreis von Herrn Prof. Dr. F. Bracher entwickelten Ergosterol- und Cholesterol-Biosynthese-Assays unterzogen. Durch die Hemmung eines oder mehrerer Enzyme der Sterol-Biosynthese kommt es zu typischen Veränderungen im Sterolmuster. Durch die Detektion von akkumulierenden Sterolen mittels GC-MS können aktive Substanzen und deren Zielenzyme identifiziert werden.

Einige der im Rahmen dieser Arbeit synthetisierten Substanzen wurden im Ergosterol-Biosynthese-Assay getestet. Es konnte keine Sterol-Akkumulation und damit keine Enzymhemmung festgestellt werden.

Im Cholesterol-Biosynthese-Assay wurde bei den meisten der getesteten Substanzen die Anreicherung mehrerer Sterole und damit eine Multienzymhemmung festgestellt. Inhibierte Enzyme sind u.a. die Oxidosqualencyclase, Sterol- Δ^{24} -Reduktase, Sterol- $\Delta^{8/7}$ -Isomerase, Lathosteroloxidase und 7-Dehydrocholesterolreduktase.

Während die Leitstruktur **MK3-14** als selektiver Inhibitor der *h*-OSC wirksam war, verursachten Strukturanaloga mit Brom- bzw. Iodsubstituenten (**23**, **28**) statt des Chlors in der Seitenkette bereits eine Inhibition mehrerer Enzyme.

Für einige Verbindungen aus der Substanzklasse der direkt verknüpften 1,2,3-Triazol-Derivate (z.B. **59** – **62**) konnte eine selektive aber nur schwache Enzymhemmung der humanen 7-Dehydrocholesterolreduktase festgestellt werden.

Die getesteten Analoga von **MK3-14** und **MK2-90** mit isomeren Grundkörpern hemmen größtenteils wie beabsichtigt selektiv die OSC im Cholesterol-Biosynthese-Assay. Da bei den im Ergosterol-Biosynthese-Assay getesteten Substanzen keine Enzyminhibition beobachtet werden konnte, sind diese Verbindungen somit selektive Inhibitoren der humanen Oxidosqualencyclase (siehe Abb. 247). Bezüglich der übrigen, noch nicht im Ergosterol-Biosynthese-Assay getesteten *h*-OSC-Inhibitoren kann noch keine Aussage über die Organismenselektivität getroffen werden.

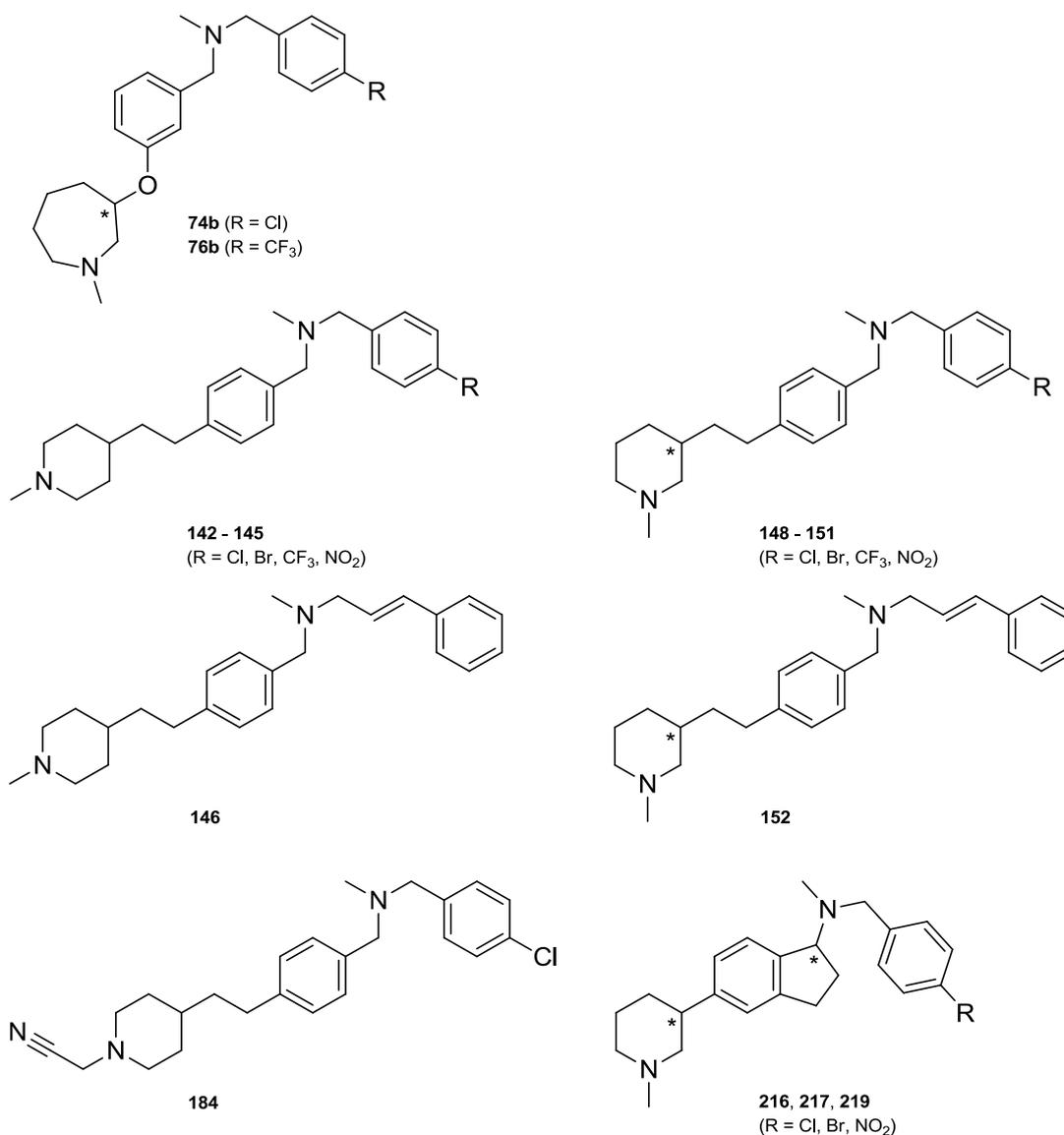


Abb. 247: Selektive Inhibitoren der humanen Oxidosqualencyclase

Auch für einige Verbindungen mit Alkyl-Aryl-Ether-Partialstruktur (**74b**, **76b**, **77b**) konnte eine selektive OSC-Hemmung im Cholesterol-Biosynthese-Assay festgestellt werden. Weitere Vertreter dieser Verbindungsklasse (**99**, **105a**) konnten als selektive Inhibitoren der humanen Sterol- Δ^{24} -Reduktase identifiziert werden.

Die im Cholesterol-Biosynthese-Assay getesteten Verbindungen mit 3-(2,3-Dihydro-1*H*-inden-5-yl)-1-methylpiperidin-Partialstruktur (**216**, **217**, **219**), welche rigidisierte Analoga der Leitstruktur **MK2-90** mit formal vorhandenem B-, C-, und D-Ring-Motiv von Steroiden darstellen, hemmen selektiv die OSC. Die meisten noch stärker rigidisierten Verbindungen mit 4-Methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahydrobenzo[*f*]chinolin-Partialstruktur (z.B. **233**), welche formal die Ringe A, B und C von Sterolen enthalten, hemmen in diesem Assay selektiv die Sterol- $\Delta^{8/7}$ -Isomerase.

Für einige ausgewählte Substanzen, die im Cholesterol-Biosynthese-Assay als *h*-OSC-Inhibitoren identifiziert wurden, wurde die prozentuale Inhibition der Gesamt-Cholesterol-Biosynthese bei einer Substanzkonzentration von 1 μ M bestimmt. Hier wurden hauptsächlich

Strukturanaloga der Leitstruktur **MK3-14** mit isomeren Grundkörpern getestet. Die meisten Substanzen riefen eine prozentuale Inhibition von > 90 % hervor und übertreffen damit **MK3-14** und **MK2-90** sowie den literaturbekannten *h*-OSC-Inhibitor **BIBX 79**.

Um die inhibitorische Aktivität der Substanzen noch näher zu untersuchen, wurde bei einigen Verbindungen die prozentuale Inhibition bei verschiedenen Substanzkonzentrationen ermittelt und daraus durch graphische Auswertung für die jeweilige Substanz ein IC_{50} -Wert bestimmt. Die IC_{50} -Werte, welche sich auf die Gesamt-Cholesterol-Biosynthese beziehen, liegen alle im niedrigen nanomolaren Bereich. Der literaturbekannte Inhibitor **Ro 48-8071** ist etwa gleich stark wirksam ($IC_{50} = 0.092 \mu\text{M}$), hemmt jedoch die humane und fungale OSC. Die Verbindungen **142** und **148** wurden bereits als selektive Inhibitoren der humanen OSC identifiziert, bei den Verbindungen **21**, **22**, **164** und **197** ist noch keine Aussage bezüglich der Organismenselektivität möglich.

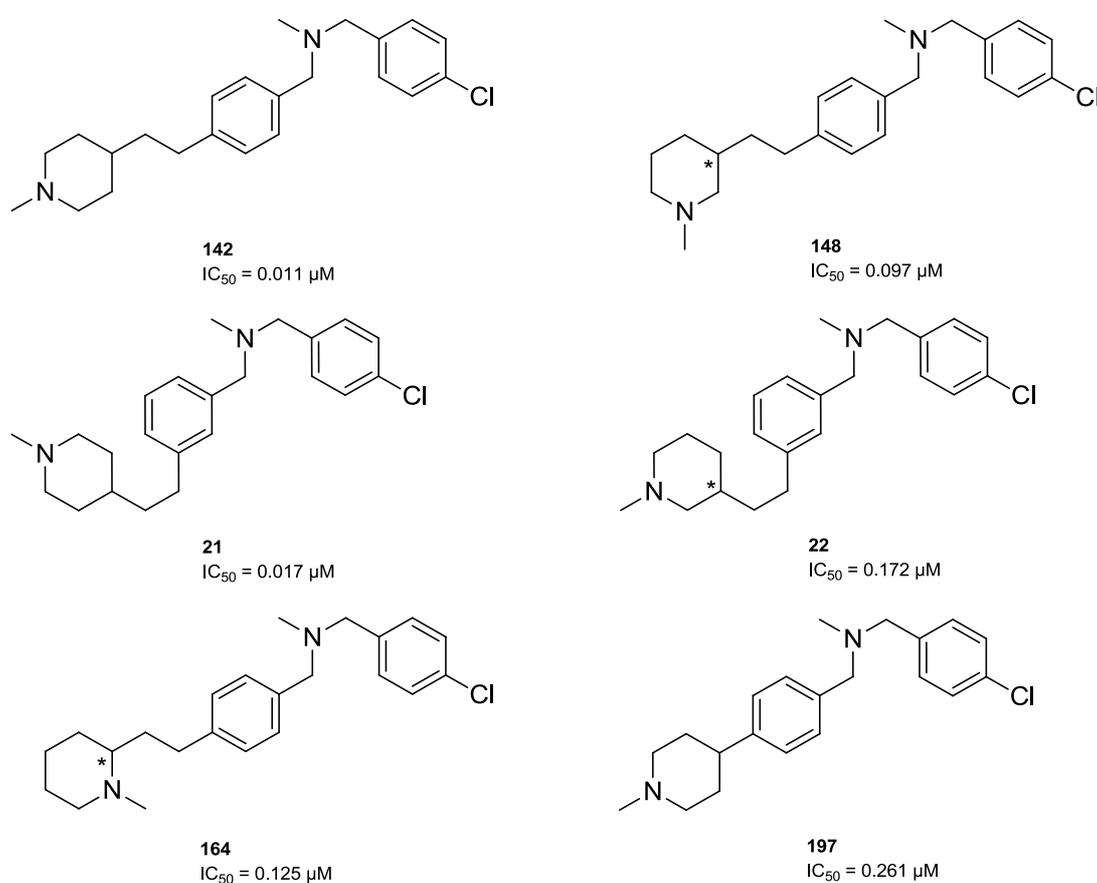


Abb. 248: Konstitutionsisomere von **MK3-14** und **MK2-90** und deren IC_{50} -Werte bezogen auf die Gesamt-Cholesterol-Biosynthese

Weitere Testergebnisse des Ergosterol- und des Cholesterol-Biosynthese-Assays sowie der Aktivitätsbestimmung stehen gegenwärtig noch aus.

Abschließend lässt sich festhalten, dass es gelungen ist, ausgehend von einfachen und kostengünstigen Bausteinen weitere selektive Inhibitoren der humanen Oxidosqualencyclase zu entwickeln. Die Strukturoptimierung der Leitstrukturen konnte mit Docking-Studien unterstützt werden. Bereits kleine Veränderungen am Molekülgerüst, wie die *para*- statt *meta*-Disubstitution des zentralen Aromaten, eine Veränderung der Position des

Methylpiperidin-Stickstoffs oder eine Variation des Restes an der benzylichen Seitenkette, führten teils zu einer signifikanten Steigerungen der Enzymhemmung bei gleichbleibender Selektivität.

6 Experimenteller Teil

6.1 Allgemeine Angaben

6.1.1 Geräte

6.1.1.1 GC-MS

Die GC-MS-Sterolanalytik erfolgte mit dem System Varian GC 3800 (Fa. Varian, Darmstadt, Deutschland) gekoppelt mit dem MS-Detektor Ion trap Saturn (Fa. Varian, Darmstadt, Deutschland). Zur Reaktionskontrolle wurde das System Shimadzu GC 17-A mit Shimadzu GCMS OP-5000 (Fa. Shimadzu, Kyoto, Japan) verwendet.

6.1.1.2 NMR-Spektren

Die Spektren wurden mit den Spektrometern Jeol JNMR-GSX 400 ($^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, $^{13}\text{C-NMR}$: 100 MHz) oder Jeol JNMR-GSX 500 ($^1\text{H-NMR}$: 500 MHz, $^{13}\text{C-NMR}$: 125 MHz) (Fa. Jeol, Peabody, USA) aufgenommen. Diese Kernresonanzspektrometer kamen ebenso bei DEPT-, COSY-, NOE-, HMQC- und HMBC-Spektren zum Einsatz.

Die chemischen Verschiebungen δ sind in parts per million [ppm] angegeben und beziehen sich auf eine Skala mit Tetramethylsilan (TMS, $\delta = 0.00$ ppm) als internem Standard. Die Kopplungskonstanten (J) sind in Hertz [Hz] angegeben. Als Lösungsmittel wurden CD_2Cl_2 oder CDCl_3 verwendet.

6.1.1.3 IR-Spektren

Feststoffe wurden als KBr-Pressling, ölige bzw. flüssige Substanzen wurden als Film zwischen zwei NaCl-Platten mit den IR-Spektrometern Perkin-Elmer FT-IR Paragon 1000 (Fa. Perkin Elmer, Waltham, USA) oder Jasco FT-IR 410 (Fa. Jasco, Easton, USA) vermessen

6.1.1.4 Massenspektren

Die Spektren wurden mit dem Massenspektrometer Hewlett Packard 5989 A mit folgenden Techniken aufgenommen: Elektronenstoß-Ionisation (EI) bei 70 eV Anregungsenergie oder Chemische Ionisation (CI) mit Methan als Reaktandgas (Fa. Agilent Technologies, Palo Alto, USA). Die hochauflösende Masse wurde durch Elektronenstoß-Ionisation bestimmt, dabei wurde als Gerät das GC/MS-System JMS-GCmate II (Fa. Jeol, Peabody, USA) eingesetzt.

6.1.1.5 Schmelzpunkte

Die Bestimmung der Schmelzpunkte erfolgte mit einem Büchi Melting Point B-540 (Fa. Büchi, Flawil, Schweiz). Die Werte sind in Grad Celsius [$^{\circ}\text{C}$] angegeben und wurden nicht korrigiert.

6.1.2 Arbeitstechniken

6.1.2.1 Labormikrowelle

Synthesen unter Verwendung der Mikrowellen-Technik wurden mit dem single-mode Mikrowellenreaktor Discover (Fa. CEM, Matthews, USA) durchgeführt. Die verwendeten Reaktionsbedingungen finden sich in der Beschreibung der jeweiligen Substanz.

6.1.2.2 Dünnschichtchromatographie

Es wurden DC-Fertigfolien Polygram® SIL G/UV₂₅₄ (Schichtdicke 0.2 mm, Format 40 x 80 mm) (Fa. Macherey-Nagel, Düren, Deutschland) verwendet. Die Detektion erfolgte durch Betrachten unter UV-Licht bei $\lambda = 254$ nm sowie durch Eintauchen in geeignete Reagenzien und anschließendes Erhitzen.

6.1.2.3 Säulenchromatographie

Für die säulenchromatographische Aufreinigung der Rohprodukte wurde Kieselgel 60 der mittleren Korngröße 0.040 – 0.063 mm (Fa. Merck, Darmstadt, Deutschland) als Sorbens verwendet. Die Zusammensetzung der verwendeten Elutionsmittel findet sich in der Beschreibung der jeweiligen Substanz. Bei den angegebenen Mischungsverhältnissen handelt es sich um Volumenanteile.

6.1.2.4 Trocknung der Lösemittel

Tetrahydrofuran wurde über Natrium-Benzophenon-Ketyl zum Rückfluss erhitzt und abdestilliert.

Dichlormethan wurde über K_2CO_3 zum Rückfluss erhitzt und abdestilliert.

Toluol wurde über elementarem Natrium zum Rückfluss erhitzt und abdestilliert.

N,N-Dimethylformamid wurde in extra trockener Qualität über Molsieb in mit Septum verschlossenen Gebinden bezogen und direkt verwendet.

Alle weiteren Lösemittel wurden in der handelsüblichen Qualität ohne weitere Vorbehandlung eingesetzt.

6.1.3 Software

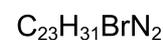
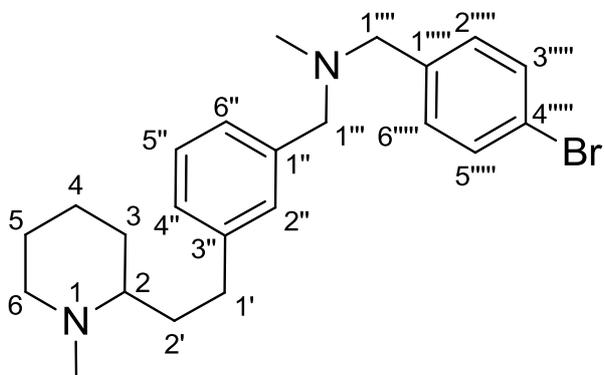
Microsoft Office XP (Fa. Microsoft, Redmond, USA)

MestRENova 5.1.1. (Fa. Mestrelab Research, Santiago de Compostela, Spanien)

ChemDraw Ultra 10.0 (Fa. CambridgeSoft, Cambridge, UK)

6.2 Beschreibung der Substanzen

6.2.1 (2RS)-N-(4-Brombenzyl)-N-methyl-1-{3-[2-(1-methylpiperidin-2-yl)-ethyl]-phenyl}-methanamin (23)



$$M_r = 415.41 \text{ g/mol}$$

Zu einer Lösung von 149 mg (0.605 mmol) **MK3-13** in 5 mL Methanol werden 289 mg (1.56 mmol) 4-Brombenzaldehyd, 20 μL (0.46 mmol) Essigsäure und 80 mg (1.2 mmol) Natriumcyanoborhydrid gegeben. Die Mischung wird 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach positiver Reaktionskontrolle mittels GC-MS wird das Lösemittel abdestilliert und der Rückstand in 30 mL gesättigter Natriumcarbonatlösung aufgenommen. Das Gemisch wird 3 x mit je 20 mL Dichlormethan ausgeschüttelt, die vereinten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Säulenchromatographie (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol 9:1 und 1 % EDMA) aufgereinigt.

Ausbeute: 100 mg (0.241 mmol/ 40 %)

farbloses Öl

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 400 MHz) = 7.46 – 7.42 (m, 2 H, 3'''-H, 5'''-H), 7.28 – 7.24 (m, 2 H, 2'''-H, 6'''-H), 7.22 (t, 1 H, $J = 7.4$ Hz, 5''-H), 7.19 – 7.14 (m, 2 H, 2''-H, 6''-H), 7.08 (d, 1 H, $J = 7.4$ Hz, 4''-H), 3.48 (s, 2 H, 1'''-H), 3.44 (s, 2 H, 1''-H), 2.90 – 2.82 (m, 1 H, 6-H), 2.75 – 2.65 (m, 1 H, 1'-H), 2.58 – 2.50 (m, 1 H, 1'-H), 2.28 (s, 3 H, N1- CH_3), 2.20 – 2.08 (m, 4 H, 6-H, N- CH_3), 2.08 – 1.97 (m, 1 H, 2-H), 1.92 – 1.81 (m, 1 H, 2'-H), 1.80 – 1.67 (m, 3 H, 2'-H, 3-H, 4-H), 1.66 – 1.55 (m, 2 H, 5-H), 1.51 – 1.38 (m, 1 H, 3-H), 1.35 – 1.22 (m, 1 H, 4-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 100 MHz) = 142.0 (C-3''), 138.6 (C-1''), 138.1 (C-1'''), 130.4 (C-3''', C-5'''), 129.9 (C-2''', C-6'''), 128.1 (C-2''), 127.4 (C-5''), 126.2 (C-4''), 125.5 (C-6''), 119.6 (C-4'''), 62.6 (C-2), 61.0 (C-1''), 60.1 (C-1'''), 56.1 (C-6), 41.5 (N1- CH_3), 41.2 (N- CH_3), 33.8 (C-2'), 30.3 (C-1'), 29.3 (C-3), 24.6 (C-5), 23.4 (C-4)

6 Experimenteller Teil

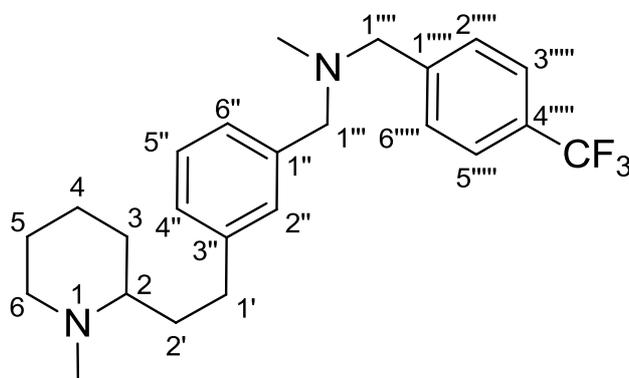
IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3385, 3023, 2933, 2854, 2780, 2708, 1607, 1589, 1486, 1452, 1363, 1286, 1135, 1100, 1069, 1051, 1031, 1011, 984, 941, 890, 861, 833, 798, 744, 702

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 417 [M⁺ + H] (98), 415 [M⁺ + H] (100), 217 (36)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 217 (10), 98 (100)

HR-MS (EI): m/z = 414.16691 (berechnet für C₂₃H₃₁BrN₂: 414.16706)

6.2.2 (2RS)-N-Methyl-N-{3-[2-(1-methylpiperidin-2-yl)-ethyl]-benzyl}-1-[4-(trifluormethyl)-phenyl]-methanamin (24)



C₂₄H₃₁F₃N₂

M_r = 404.52 g/mol

Zu einer Lösung von 20 mg (0.081 mmol) **MK3-13** in 1 mL Methanol werden 35 mg (0.20 mmol) 4-(Trifluormethyl)benzaldehyd, 20 μ L (0.46 mmol) Essigsäure und 10 mg (0.16 mmol) Natriumcyanoborhydrid gegeben. Die Mischung wird 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach positiver Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie wird das Lösemittel abdestilliert und der Rückstand in 30 mL gesättigter Natriumcarbonatlösung aufgenommen. Das Gemisch wird 3 x mit je 20 mL Dichlormethan ausgeschüttelt, die vereinten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Säulenchromatographie (Kieselgel, Ethylacetat/Isohexan 9:1 und 2 % NEt₃) aufgereinigt.

Ausbeute: 10 mg (0.025 mmol/ 31 %)

farbloses Öl

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ (ppm, 400 MHz) = 7.60 – 7.56 (m, 2 H, 3'''-H, 5'''-H), 7.53 – 7.49 (m, 2 H, 2'''-H, 6'''-H), 7.22 (t, 1 H, J = 7.5 Hz, 5''-H), 7.20 – 7.19 (m, 1 H, 2''-H), 7.18 – 7.15 (m, 1 H, 6''-H), 7.09 – 7.06 (m, 1 H, 4''-H), 3.55 (s, 2 H, 1'''-H), 3.51 (s, 2 H, 1''-H), 2.82 – 2.76 (m, 1 H, 6-H), 2.72 – 2.64 (m, 1 H, 1'-H), 2.58 – 2.50 (m, 1 H, 1'-H), 2.22 (s, 3 H, N1-CH₃), 2.16 (s, 3 H, N-CH₃), 2.06 – 1.99 (m, 1 H, 6-H), 1.93 – 1.86 (m, 1 H, 2-H),

6 Experimenteller Teil

1.85 – 1.77 (m, 1 H, 2'-H), 1.75 – 1.63 (m, 3 H, 2'-H, 3-H, 4-H), 1.59 – 1.47 (m, 2 H, 5-H), 1.43 – 1.33 (m, 1 H, 3-H), 1.30 – 1.21 (m, 1 H, 4-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 100 MHz) = 144.7 (q, $J = 1.3$ Hz, C-1'''''), 143.7 (C-3''), 139.6 (C-1''), 129.4 (C-2''''', C-6'''''), 129.2 (q, $J = 32.2$ Hz, C-4'''''), 129.2 (C-2''), 128.5 (C-5''), 127.4 (C-4''), 126.5 (C-6''), 125.4 (q, $J = 3.8$ Hz, C-3''''', C-5'''''), 124.9 (q, $J = 271.8$ Hz, CF_3), 63.7 (C-2), 62.3 (C-1'''), 61.5 (C-1'''''), 57.5 (C-6), 43.2 (N1- CH_3), 42.5 (N- CH_3), 35.5 (C-2'), 31.4 (C-1'), 31.0 (C-3), 26.4 (C-5), 25.0 (C-4)

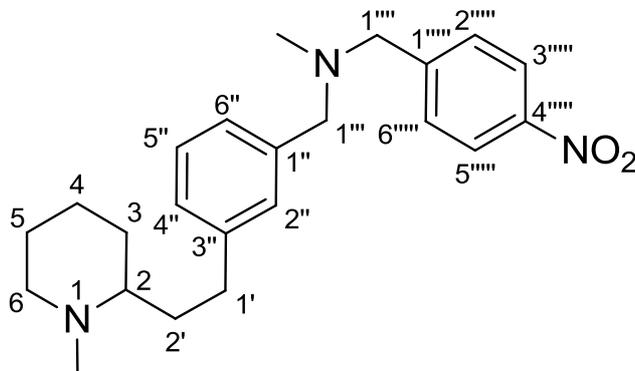
IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3019, 2934, 2852, 2785, 1618, 1444, 1326, 1216, 1163, 1125, 1066, 1018, 755

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 405 [$\text{M}^+ + \text{H}$] (100), 385 (12)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 98 (100)

HR-MS (EI): $m/z = 404.2439$ (berechnet für $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_2$: 404.2439)

6.2.3 (2RS)-N-Methyl-N-{3-[2-(1-methylpiperidin-2-yl)-ethyl]-benzyl}-1-(4-nitrophenyl)-methanamin (25)



$\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_2$

$M_r = 381.52$ g/mol

6 Experimenteller Teil

Zu einer Lösung von 40 mg (0.16 mmol) **MK3-13** in 1 mL Methanol werden 61 mg (0.41 mmol) 4-Nitrobenzaldehyd, 20 μ L (0.46 mmol) Essigsäure und 20 mg (0.32 mmol) Natriumcyanoborhydrid gegeben. Die Mischung wird 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach positiver Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie wird das Lösemittel abdestilliert und der Rückstand in 30 mL gesättigter Natriumcarbonatlösung aufgenommen. Das Gemisch wird 3 x mit je 20 mL Dichlormethan ausgeschüttelt, die vereinten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Säulenchromatographie (Kieselgel, Ethylacetat/Isohexan 9:1 und 2 % NEt_3) aufgereinigt.

Ausbeute: 12 mg (0.031 mmol/ 19 %)

gelbes Öl

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 500 MHz) = 8.18 – 8.14 (m, 2 H, 3''''-H, 5''''-H), 7.58 – 7.54 (m, 2 H, 2''''-H, 6''''-H), 7.23 (t, 1 H, $J = 7.5$ Hz, 5''-H), 7.20 – 7.19 (m, 1 H, 2''-H), 7.18 – 7.16 (m, 1 H, 6''-H), 7.10 – 7.07 (m, 1 H, 4''-H), 3.58 (s, 2 H, 1''''-H), 3.52 (s, 2 H, 1'''-H), 2.82 – 2.77 (m, 1 H, 6-H), 2.72 – 2.64 (m, 1 H, 1'-H), 2.58 – 2.50 (m, 1 H, 1'-H), 2.22 (s, 3 H, N1-CH_3), 2.17 (s, 3 H, N-CH_3), 2.07 – 2.00 (m, 1 H, 6-H), 1.93 – 1.87 (m, 1 H, 2-H), 1.85 – 1.77 (m, 1 H, 2'-H), 1.75 – 1.63 (m, 3 H, 2'-H, 3-H, 4-H), 1.59 – 1.47 (m, 2 H, 5-H), 1.43 – 1.34 (m, 1 H, 3-H), 1.31 – 1.22 (m, 1 H, 4-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 100 MHz) = 148.3 (C-1'''''), 147.4 (C-4'''''), 143.7 (C-3''), 139.4 (C-1''), 129.7 (C-2''''', C-6'''''), 129.2 (C-2''), 128.6 (C-5''), 127.5 (C-4''), 126.5 (C-6''), 123.8 (C-3''''', C-5'''''), 63.7 (C-2), 62.3 (C-1'''), 61.2 (C-1'''), 57.5 (C-6), 43.1 (N1-CH_3), 42.6 (N-CH_3), 35.4 (C-2'), 31.4 (C-1'), 31.0 (C-3), 26.3 (C-5), 25.0 (C-4)

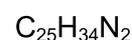
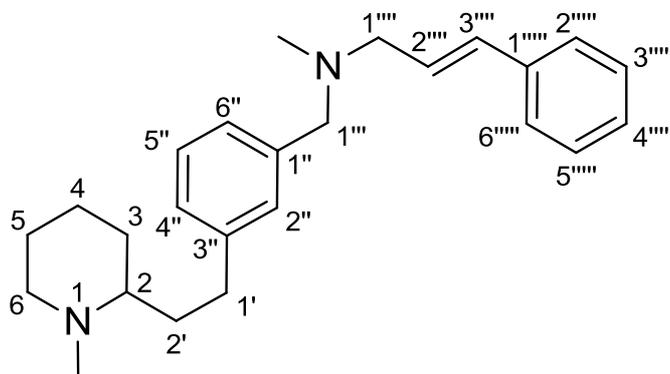
IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2933, 2853, 2781, 1605, 1519, 1443, 1344, 1108, 1030

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 382 [$\text{M}^+ + \text{H}$] (100), 245 (6)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 245 (8), 98 (100)

HR-MS (EI): $m/z = 381.2416$ (berechnet für $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_2$: 381.2416)

6.2.4 (2*RS*)-(E)-*N*-Methyl-*N*-{3-[2-(1-methylpiperidin-2-yl)-ethyl]-benzyl}-3-phenyl-prop-2-en-1-amin (26)



$$M_r = 362.56 \text{ g/mol}$$

Zu einer Lösung von 40 mg (0.16 mmol) **MK3-13** in 1 mL Methanol werden 54 mg (0.41 mmol) Zimtaldehyd, 20 μL (0.46 mmol) Essigsäure und 20 mg (0.32 mmol) Natriumcyanoborhydrid gegeben. Die Mischung wird 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach positiver Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie wird das Lösemittel abdestilliert und der Rückstand in 30 mL gesättigter Natriumcarbonatlösung aufgenommen. Das Gemisch wird 3 x mit je 20 mL Dichlormethan ausgeschüttelt, die vereinten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Säulenchromatographie (Kieselgel, Ethylacetat/Isohexan 9:1 und 2 % NEt_3) aufgereinigt.

Ausbeute: 22 mg (0.061 mmol/ 38 %)

orangefelbes Öl

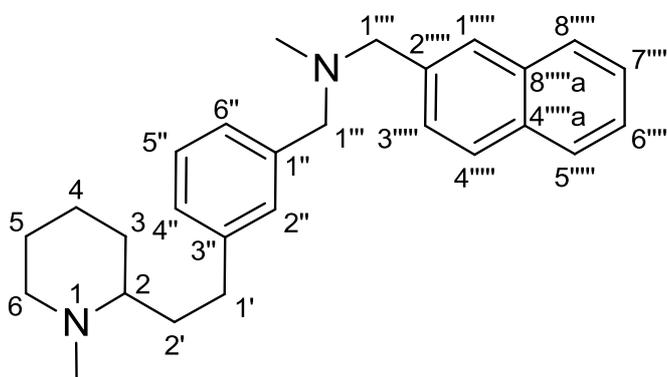
$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 500 MHz) = 7.40 – 7.36 (m, 2 H, 2''''-H, 6''''-H), 7.33 – 7.28 (m, 2 H, 3''''-H, 5''''-H), 7.24 – 7.19 (m, 2 H, 5''-H, 4''''-H), 7.19 – 7.16 (m, 1 H, 2''-H), 7.16 – 7.11 (m, 1 H, 6''-H), 7.09 – 7.05 (m, 1 H, 4''-H), 6.54 (d, 1 H, $J = 15.9$ Hz, 3'''-H), 6.31 (dt, 1 H, $J_1 = 15.9$ Hz, $J_2 = 6.6$ Hz, 2'''-H), 3.50 (s, 2 H, 1'''-H), 3.16 (dd, 2 H, $J_1 = 6.6$ Hz, $J_2 = 1.3$ Hz, 1''''-H), 2.82 – 2.76 (m, 1 H, 6-H), 2.71 – 2.60 (m, 1 H, 1'-H), 2.58 – 2.49 (m, 1 H, 1'-H), 2.22 (s, 3 H, N1-CH_3), 2.20 (s, 3 H, N-CH_3), 2.07 – 1.99 (m, 1 H, 6-H), 1.93 – 1.86 (m, 1 H, 2-H), 1.86 – 1.78 (m, 1 H, 2'-H), 1.75 – 1.63 (m, 3 H, 3-H, 4-H, 2'-H), 1.58 – 1.47 (m, 2 H, 5-H), 1.43 – 1.34 (m, 1 H, 3-H), 1.31 – 1.22 (m, 1 H, 4-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 100 MHz) = 143.5 (C-3''), 139.8 (C-1''), 137.7 (C-1''''), 132.5 (C-3'''), 129.4 (C-2''), 128.9 (C-3''', C-5'''), 128.4 (C-5'', C-2'''), 127.7 (C-4'''), 127.3 (C-4''), 126.7 (C-6''), 126.6 (C-2''', C-6'''), 63.7 (C-2), 62.2 (C-1'''), 60.2 (C-1'''), 57.5 (C-6), 43.1 (N1-CH_3), 42.4 (N-CH_3), 35.5 (C-2'), 31.4 (C-1'), 31.0 (C-3), 26.3 (C-5), 25.0 (C-4)

6 Experimenteller Teil

IR (NaCl):	$\tilde{\nu}$ (cm ⁻¹) = 2933, 2854, 2778, 1605, 1449, 1363, 1345, 1265, 1124, 1030, 967
MS (CI):	m/z (rel. Int. in %) = 363 [M ⁺ + H] (100), 259 (18), 217 (12)
MS (EI):	m/z (rel. Int. in %) = 362 [M ⁺] (2), 217 (10), 98 (100)
HR-MS (EI):	m/z = 362.2723 (berechnet für C ₂₅ H ₃₄ N ₂ : 362.2722)

6.2.5 (2*RS*)-*N*-Methyl-*N*-{3-[2-(1-methylpiperidin-2-yl)-ethyl]-benzyl}-1-(naphthalen-2-yl)-methylamin (27)



C₂₇H₃₄N₂

M_r = 386.59 g/mol

Zu einer Lösung von 20 mg (0.081 mmol) **MK3-13** in 1 mL Methanol werden 31 mg (0.20 mmol) 2-Naphthaldehyd, 20 μ L (0.46 mmol) Essigsäure und 10 mg (0.16 mmol) Natriumcyanoborhydrid gegeben. Die Mischung wird 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach positiver Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie wird das Lösemittel abdestilliert und der Rückstand in 30 mL gesättigter Natriumcarbonatlösung aufgenommen. Das Gemisch wird 3 x mit je 20 mL Dichlormethan ausgeschüttelt, die vereinten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (Kieselgel, Ethylacetat/Isohexan 9:1 und 2 % NEt₃) aufgereinigt.

Ausbeute: 15 mg (0.039 mmol/ 48 %)

farbloses Öl

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ (ppm, 400 MHz) = 7.85 – 7.76 (m, 4 H, 3''''-H, 4''''-H, 5''''-H, 8''''-H), 7.57 – 7.53 (m, 1 H, 1''''-H), 7.49 – 7.41 (m, 2 H, 6''''-H, 7''''-H), 7.27 – 7.17 (m, 3 H, 2''-H, 5''-H, 6''-H), 7.10 – 7.06 (m, 1 H, 4''-H), 3.65 (s, 2 H, 1'''-H), 3.53 (s, 2 H, 1''-H), 2.84 – 2.77 (m, 1 H, 6-H), 2.74 – 2.64 (m, 1 H, 1'-H), 2.59 – 2.50 (m, 1 H, 1'-H), 2.23 (s, 3 H, N1-CH₃), 2.18 (s, 3 H, N-CH₃), 2.08 – 2.00 (m, 1 H, 6-H), 1.95 – 1.88 (m, 1 H, 2-H), 1.86 –

1.78 (m, 1 H, 2'-H), 1.77 – 1.64 (m, 3 H, 3-H, 4-H, 2'-H), 1.58 – 1.47 (m, 2 H, 5-H), 1.46 – 1.34 (m, 1 H, 3-H), 1.32 – 1.21 (m, 1 H, 4-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 100 MHz) = 143.5 (C-3''), 139.9 (C-1''), 137.8 (C-2'''), 133.8 (C-8''''a), 133.2 (C-4''''a), 129.3 (C-2''), 128.5 (C-5''), 128.1 – 127.6 (5 C, C-1''', C-3''', C-4''', C-5''', C-8''''), 127.3 (C-4''), 126.6 (C-6''), 126.3 (C-7'''), 125.8 (C-6'''), 63.7 (C-2), 62.4 (C-1'''), 62.3 (C-1'''), 57.5 (C-6), 43.1 (N1-CH₃), 42.5 (N-CH₃), 35.4 (C-2'), 31.4 (C-1'), 30.9 (C-3), 26.3 (C-5), 24.9 (C-4)

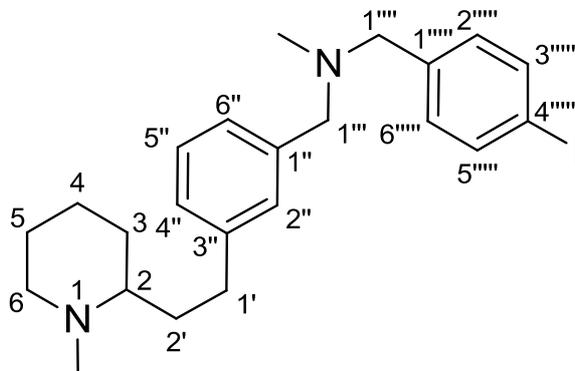
IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2932, 2853, 2779, 2359, 2341, 1603, 1442, 1363, 1267, 1123, 1030, 816

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 387 [$\text{M}^+ + \text{H}$] (100), 141 (14)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 217 (12), 98 (100)

HR-MS (EI): m/z = 386.2728 (berechnet für $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_2$: 386.2722)

6.2.6 (2RS)-N-(4-Iodobenzyl)-N-methyl-1-{3-[2-(1-methylpiperidin-2-yl)-ethyl]-phenyl}-methanamin (28)



$\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{IN}_2$

$M_r = 462.42 \text{ g/mol}$

6 Experimenteller Teil

Zu einer Lösung von 186 mg (0.755 mmol) **MK3-13** in 3 mL *N,N*-Dimethylformamid werden 157 μ L (1.13 mmol) Triethylamin gegeben. Anschließend werden 224 mg (0.755 mmol) 4-Iodbenzylbromid zugegeben und weitere 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach positiver Reaktionskontrolle mittels GC-MS wird das Lösemittel im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wird in 30 mL gesättigter Natriumcarbonatlösung aufgenommen und 3 x mit je 30 mL Dichlormethan ausgeschüttelt. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösemittel wird im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Säulenchromatographie (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol 9:1 und 1 % EDMA) aufgereinigt.

Ausbeute: 145 mg (0.314 mmol/ 42 %)

farbloses Öl

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 400 MHz) = 7.68 – 7.63 (m, 2 H, 3''''-H, 5''''-H), 7.23 (t, 1 H, J = 7.4 Hz, 5''-H), 7.20 – 7.16 (m, 2 H, 2''-H, 6''-H), 7.16 – 7.11 (m, 2 H, 2''''-H, 6''''-H), 7.09 (d, 1 H, J = 7.4 Hz, 4''-H), 3.48 (s, 2 H, 1''-H), 3.44 (s, 2 H, 1''''-H), 3.10 – 3.01 (m, 1 H, 6-H), 2.82 – 2.70 (m, 1 H, 1'-H), 2.62 – 2.51 (m, 1 H, 1'-H), 2.50 – 2.34 (m, 5 H, 2-H, 6-H, N1-CH₃), 2.13 (s, 3 H, N-CH₃), 2.08 – 1.96 (m, 1 H, 2'-H), 1.93 – 1.84 (m, 2 H, 2'-H, 3-H), 1.84 – 1.75 (m, 2 H, 3-H, 4-H), 1.75 – 1.58 (m, 2 H, 5-H), 1.44 – 1.28 (m, 1 H, 4-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 100 MHz) = 140.8 (C-3''), 138.8 (C-1'', C-1''''), 136.4 (C-3''''), C-5''''), 130.1 (C-2''''), C-6''''), 128.0 (C-2''), 127.5 (C-5''), 126.1 (C-4''), 125.8 (C-6''), 91.1 (C-4''''), 62.8 (C-2), 61.0 (C-1'''), 60.3 (C-1'''), 55.3 (C-6), 41.2 (N-CH₃), 40.2 (N1-CH₃), 32.2 (C-2'), 30.5 (C-1'), 27.8 (C-3), 23.0 (C-5), 22.2 (C-4)

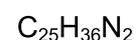
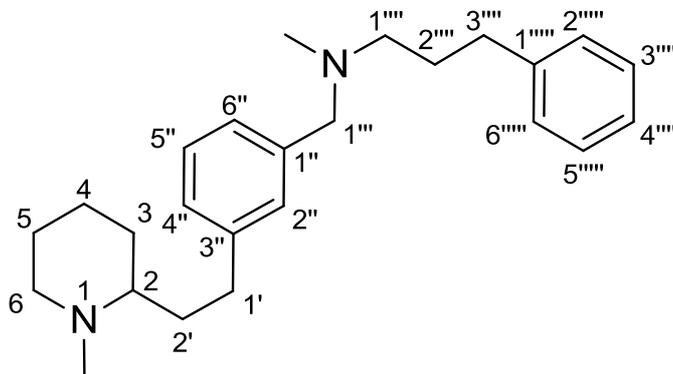
IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3417, 2934, 2854, 2839, 2781, 2703, 2649, 2604, 2493, 1607, 1588, 1482, 1452, 1398, 1363, 1283, 1264, 1192, 1124, 1098, 1057, 1030, 1007, 862, 831, 794, 753, 703, 658

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 463 [M^+ + H] (100), 217 (14)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 217 (8), 98 (100)

HR-MS (EI): m/z = 462.15377 (berechnet für $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_2$: 462.15323)

6.2.7 (2RS)-(E)-N-Methyl-N-{3-[2-(1-methylpiperidin-2-yl)-ethyl]-benzyl}-3-phenyl-prop-2-en-1-amin (29)



$$M_r = 364.58 \text{ g/mol}$$

Zu einer Lösung von 20 mg (0.081 mmol) **MK3-13** in 1 mL *N,N*-Dimethylformamid werden 20 μL (0.12 mmol) Triethylamin gegeben. Anschließend werden 16 mg (0.080 mmol) 3-Phenylpropylbromid zugegeben und es wird weitere 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach positiver Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie wird das Lösemittel im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (Kieselgel, Isohexan/Ethylacetat 1:1 und 1 % NEt_3) aufgereinigt.

Ausbeute: 8 mg (0.02 mmol/ 25 %)

gelbes Öl

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 400 MHz) = 7.28 – 7.05 (m, 9 H, 2''-H, 4''-H, 5''-H, 6''-H, 2''''-H, 3''''-H, 4''''-H, 5''''-H, 6''''-H), 3.43 (s, 2 H, 1'''-H), 2.83 – 2.76 (m, 1 H, 6-H), 2.72 – 2.60 (m, 3 H, 1'-H, 3'''-H), 2.58 – 2.48 (m, 1 H, 1'-H), 2.41 – 2.35 (m, 2 H, 1'''-H), 2.22 (s, 3 H, N1- CH_3), 2.15 (s, 3 H, N- CH_3), 2.07 – 1.99 (m, 1 H, 6-H), 1.93 – 1.85 (m, 1 H, 2-H), 1.85 – 1.76 (m, 3 H, 2'-H, 2''-H), 1.75 – 1.62 (m, 3 H, 3-H, 4-H, 2'-H), 1.58 – 1.48 (m, 2 H, 5-H), 1.44 – 1.33 (m, 1 H, 3-H), 1.31 – 1.21 (m, 1 H, 4-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 100 MHz) = 143.5 (C-3''), 143.2 (C-1''''), 140.1 (C-1''), 129.3 (C-2''), 128.8 (C-2''''), C-6''''), 128.6 (C-3''''), C-5''''), 128.4 (C-5''), 127.2 (C-4''), 126.7 (C-6''), 126.0 (C-4''''), 63.7 (C-2), 62.7 (C-1'''), 57.5 (C-6), 57.3 (C-1'''), 43.1 (N1- CH_3), 42.3 (N- CH_3), 35.5 (C-2'), 33.9 (C-3'''), 31.4 (C-1'), 31.0 (C-3), 29.8 (C-2'''), 26.3 (C-5), 25.0 (C-4)

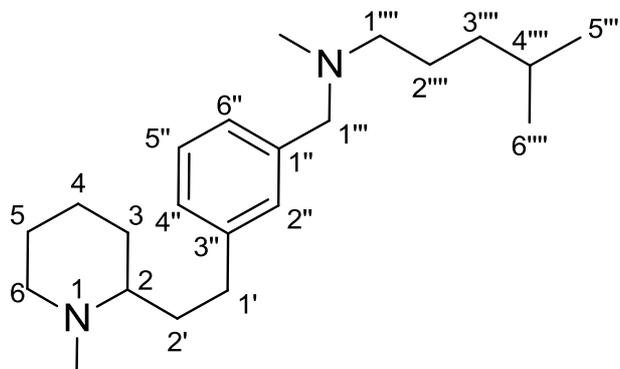
IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2933, 2854, 2778, 2361, 2342, 1605, 1451, 1375, 1265, 1123, 1030

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 365 [$\text{M}^+ + \text{H}$] (100), 217 (22), 142 (14)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 217 (12), 98 (100)

HR-MS (EI): $m/z = 364.2886$ (berechnet für $C_{25}H_{36}N_2$: 364.2879)

6.2.8 (2*RS*)-*N*,4-Dimethyl-*N*-{3-[2-(1-methylpiperidin-2-yl)-ethyl]-benzyl}-pentan-1-amin (30)



$C_{22}H_{38}N_2$

$M_r = 330.56$ g/mol

Zu einer Lösung von 40 mg (0.16 mmol) **MK3-13** in 1 mL *N,N*-Dimethylformamid werden 34 μ L (0.24 mmol) Triethylamin gegeben. Anschließend werden 27 mg (0.76 mmol) 1-Brom-4-methylpentan zugegeben und es wird weitere 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach positiver Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie wird das Lösemittel im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Säulenchromatographie (Kieselgel, Ethylacetat/Isohexan 1:1 und 1 % NEt_3) aufgereinigt.

Ausbeute: 15 mg (0.045 mmol/ 28 %)

gelbes Öl

1H -NMR (CD_2Cl_2): δ (ppm, 500 MHz) = 7.21 – 7.17 (m, 1 H, 5''-H), 7.15 – 7.13 (m, 1 H, 2''-H), 7.11 – 7.08 (m, 1 H, 6''-H), 7.07 – 7.04 (m, 1 H, 4''-H), 3.42 (s, 2 H, 1'''-H), 2.82 – 2.76 (m, 1 H, 6-H), 2.70 – 2.62 (m, 1 H, 1'-H), 2.57 – 2.49 (m, 1 H, 1'-H), 2.33 – 2.28 (m, 2 H, 1'''-H), 2.22 (s, 3 H, N1- CH_3), 2.13 (s, 3 H, N- CH_3), 2.07 – 2.00 (m, 1 H, 6-H), 1.92 – 1.86 (m, 1 H, 2-H), 1.85 – 1.77 (m, 1 H, 2'-H), 1.75 – 1.63 (m, 3 H, 3-H, 4-H, 2'-H), 1.59 – 1.44 (m, 5 H, 5-H, 2'''-H, 4'''-H), 1.43 – 1.33 (m, 1 H, 3-H), 1.31 – 1.21 (m, 1 H, 4-H), 1.21 – 1.14 (m, 2 H, 3'''-H), 0.88 (d, 6 H, $J = 6.6$ Hz, 5'''-H, 6'''-H)

^{13}C -NMR (CD_2Cl_2): δ (ppm, 100 MHz) = 143.4 (C-4''), 140.2 (C-1''), 129.3 (C-2''), 128.3 (C-5''), 127.1 (C-4''), 126.6 (C-6''), 63.7 (C-2), 62.7 (C-1'''), 58.2 (C-1'''), 57.5 (C-6), 43.2 (N1- CH_3), 42.2 (N- CH_3), 37.0 (C-3'''), 35.5 (C-2'), 31.4 (C-1'), 31.0 (C-3), 28.4 (C-4'''), 26.3 (C-5), 25.7 (C-2'''), 25.0 (C-4), 22.8 (C-5''', C-6''')

6 Experimenteller Teil

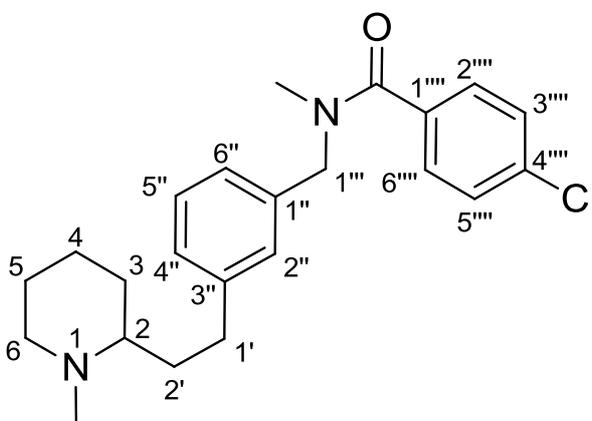
IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2934, 2866, 2779, 2360, 2342, 1451, 1365, 1265, 1155, 1118, 1031, 754

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 331 [M⁺ + H] (100), 217 (12)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 217 (14), 98 (100)

HR-MS (EI): m/z = 330.3039 (berechnet für C₂₂H₃₈N₂: 330.3035)

6.2.9 (2RS)-4-Chlor-N-methyl-N-{3-[2-(1-methylpiperidin-2-yl)-ethyl]-benzyl}-benzamid (31)



C₂₃H₂₉ClN₂O

M_r = 384.95 g/mol

Zu einer Lösung von 30 mg (0.12 mmol) **MK3-13** in 1 mL Dimethoxyethan werden 34 μ L (0.24 mmol) Triethylamin gegeben. Anschließend werden 31 μ L (0.24 mmol) 4-Chlorbenzoylchlorid zugegeben und es wird weitere 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach positiver Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie wird das Lösemittel im Vakuum abdestilliert und der Rückstand in 30 mL gesättigter Natriumcarbonatlösung aufgenommen. Das Gemisch wird 3 x mit je 20 mL Dichlormethan ausgeschüttelt, die vereinten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (Kieselgel, Ethylacetat/Isohexan 9:1 und 2 % NEt₃) aufgereinigt.

Ausbeute: 30 mg (0.078 mmol/ 65 %)

gelbes Öl

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ (ppm, 400 MHz) = 7.44 – 7.33 (m, 4 H, 2'''-H, 3'''-H, 5'''-H, 6'''-H), 7.30 – 7.23 (m, 1 H, 5''-H), 7.19 – 7.10 (m, 2 H, 2''-H, 6''-H), 7.01 – 6.94 (m, 1 H, 4''-H), 4.68 (s, 0.55 · 2 H, 1'''-H), 4.45 (s, 0.45 · 2 H, 1''-H), 2.98 (s, 0.45 · 3 H, N-CH₃), 2.84 (s, 0.55 · 3 H, N-CH₃), 2.83 – 2.76 (m, 1 H, 6-H), 2.75 – 2.63 (m, 1 H, 1'-H), 2.61 – 2.49 (m, 1 H, 1'-H), 2.22 (s, 3 H, N1-CH₃), 2.08 – 1.99 (m, 1 H, 6-H), 1.94 – 1.86 (m, 1 H, 2-H),

1.85 – 1.61 (m, 4 H, 3-H, 4-H, 2'-H), 1.61 – 1.47 (m, 2 H, 5-H), 1.44 – 1.32 (m, 1 H, 3-H), 1.32 – 1.21 (m, 1 H, 4-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 100 MHz) = 171.8 (C=O), 144.3 (C-4''), 137.1 (C-1''), 135.7 (C-4'''), 135.5 (C-1'''), 129.0 (C-2''', C-3''', C-5''', C-6'''), 127.9 (C-5''), 127.1 (C-2''), 125.7 (C-6''), 124.4 (C-4''), 63.6 (C-2), 57.5 (C-6), 55.3 (C-1'', Rotamer 1), 51.1 (C-1'', Rotamer 2), 43.1 (N1-CH₃), 37.3 (N-CH₃, Rotamer 2), 35.4 (C-2'), 33.5 (N-CH₃, Rotamer 1), 31.4 (C-1'), 31.0 (C-3), 26.3 (C-5), 25.0 (C-4)

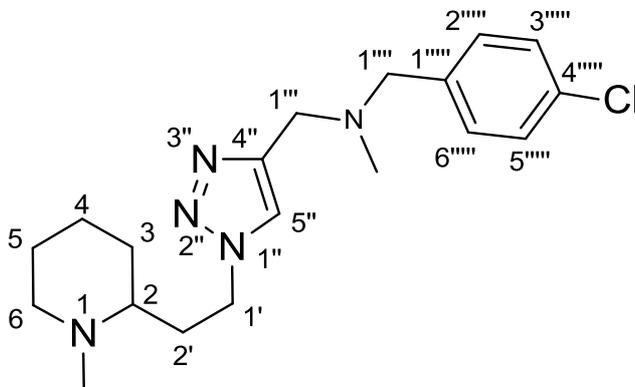
IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2931, 2854, 2777, 1637, 1448, 1400, 1263, 1090, 1068, 1016, 838

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 387 [$\text{M}^+ + \text{H}$] (12), 385 [$\text{M}^+ + \text{H}$] (100), 139 (16)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 89 (100)

HR-MS (EI): m/z = 384.1970 (berechnet für $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{ClN}_2\text{O}$: 384.1968)

6.2.10 (2RS)-N-(4-Chlorbenzyl)-N-methyl-1-{1-[2-(1-methylpiperidin-2-yl)-ethyl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl}-methanamin (44)



$\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{ClN}_5$

$M_r = 361.92 \text{ g/mol}$

164 mg (1.02 mmol) **43**, 217 mg (1.12 mmol) **37** und 73 mg (1.1 mmol) Natriumazid werden in 2 mL einer 1:1 Mischung aus Wasser und n-Butanol suspendiert. Es werden 20 mg (0.10 mmol) Natriumascorbat und 2.5 mg (0.010 mmol) $\text{CuSO}_4 \times 5 \text{ H}_2\text{O}$ hinzugefügt. Die Mischung wird in ein Druckbehältnis mit Rührfisch gegeben und im verschlossenen Behältnis bei 125 °C 10 Minuten unter Mikrowellenbedingungen (100 W, 6 bar) gerührt. Die erkaltete Reaktionslösung wird anschließend mit 20 mL einer gesättigten Natriumcarbonatlösung versetzt und die Lösung 3 x mit je 20 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinten

6 Experimenteller Teil

organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösemittel wird anschließend abdestilliert.

Ausbeute: 266 mg (0.735 mmol/ 72 %)

braunes Öl

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 400 MHz) = 7.48 (s, 1 H, 5''-H), 7.33 – 7.26 (m, 4 H, 2''''-H, 3''''-H, 5''''-H, 6''''-H), 4.47 – 4.29 (m, 2 H, 1'-H), 3.66 (s, 2 H, 1'''-H), 3.49 (s, 2 H, 1''''-H), 2.84 – 2.77 (m, 1 H, 6-H), 2.22 (s, 3 H, N1-CH₃), 2.17 (s, 3 H, N-CH₃), 2.11 – 2.01 (m, 3 H, 2'-H, 6-H), 2.01 – 1.94 (m, 1 H, 2- H), 1.75 – 1.66 (m, 1 H, 4-H), 1.64 – 1.58 (m, 1 H, 3-H), 1.57 – 1.44 (m, 2 H, 5-H), 1.42 – 1.31 (m, 1 H, 3-H), 1.31 – 1.19 (m, 1 H, 4-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 125 MHz) = 145.4 (C-4''), 138.4 (C-1''''), 132.8 (C-4''''), 130.7 (C-3''''), (C-5''''), 128.6 (C-2''''), (C-6''''), 122.9 (C-5''), 61.3 (C-2), 60.8 (C-1'''), 57.1 (C-6), 52.5 (C-1''), 46.8 (C-1'), 42.9 (N1-CH₃), 42.2 (N-CH₃), 33.9 (C-2'), 30.7 (C-3), 25.8 (C-5), 24.7 (C-4)

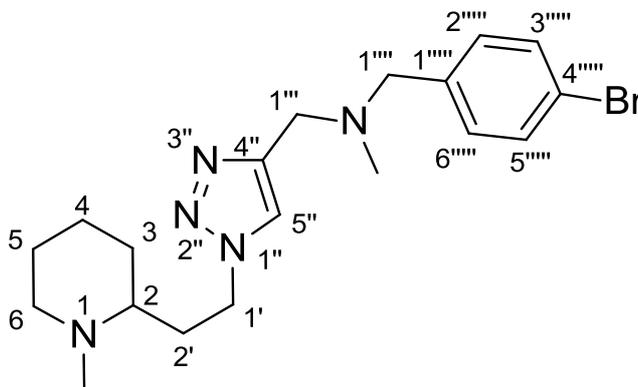
IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2934, 2853, 2782, 2094, 1674, 1490, 1543, 1406, 1374, 1272, 1212, 1124, 1088, 1033, 1014, 868, 835, 803

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 364 [$\text{M}^+ + \text{H}$] (34), 362 [$\text{M}^+ + \text{H}$] (100), 208 (14), 126 (54)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 208 (10), 126 (46), 98 (100)

HR-MS (EI): m/z = 361.2044 (berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{ClN}_5$: 361.2033)

6.2.11 (2RS)-N-(4-Brombenzyl)-N-methyl-1-{1-[2-(1-methylpiperidin-2-yl)-ethyl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl}-methanamin (45)



$\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{BrN}_5$

$M_r = 406.37 \text{ g/mol}$

6 Experimenteller Teil

250 mg (1.55 mmol) **43**, 404 mg (1.70 mmol) **38** und 110 mg (1.70 mmol) Natriumazid werden in 3 mL einer 1:1-Mischung aus Wasser und n-Butanol suspendiert. Es werden 31 mg (0.16 mmol) Natriumascorbat und 4 mg (0.02 mmol) $\text{CuSO}_4 \times 5 \text{H}_2\text{O}$ hinzugefügt. Die Mischung wird in ein Druckbehältnis mit Rührfisch gegeben und im verschlossenen Behältnis bei 125 °C 10 Minuten unter Mikrowellenbedingungen (100 Watt, 6 bar) gerührt. Die erkaltete Reaktionslösung wird anschließend mit 20 mL einer gesättigten Natriumcarbonatlösung versetzt und die Lösung 3 x mit je 20 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösemittel wird anschließend abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol 9:1 und 2 % EDMA) aufgereinigt.

Ausbeute: 351 mg (0.864 mmol/ 56 %)

braunes Öl

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 400 MHz) = 7.48 (s, 1 H, 5''-H), 7.46 – 7.42 (m, 2 H, 3''''-H, 5''''-H), 7.27 – 7.21 (m, 2 H, 2''''-H, 6''''-H), 4.46 – 4.30 (m, 2 H, 1'-H), 3.66 (s, 2 H, 1'''-H), 3.48 (s, 2 H, 1''''-H), 2.84 – 2.77 (m, 1 H, 6-H), 2.22 (s, 3 H, N1- CH_3), 2.17 (s, 3 H, N- CH_3), 2.10 – 2.01 (m, 3 H, 2'-H, 6-H), 2.01 – 1.93 (m, 1 H, 2-H), 1.75 – 1.66 (m, 1 H, 4-H), 1.64 – 1.57 (m, 1 H, 3-H), 1.56 – 1.44 (m, 2 H, 5-H), 1.42 – 1.31 (m, 1 H, 3-H), 1.31 – 1.18 (m, 1 H, 4-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 125 MHz) = 145.3 (C-4''), 138.9 (C-1'''''), 131.6 (C-3''''', C-5'''''), 131.0 (C-2''''', C-6'''''), 122.9 (C-5''), 120.9 (C-4'''''), 61.3 (C-2), 60.8 (C-1'''''), 57.1 (C-6), 52.5 (C-1'''), 46.8 (C-1'), 42.9 (N1- CH_3), 42.2 (N- CH_3), 33.9 (C-2'), 30.7 (C-3), 25.8 (C-5), 24.7 (C-4)

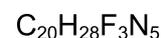
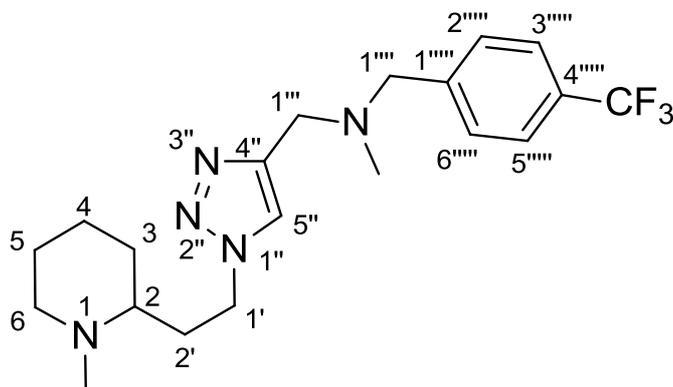
IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2934, 2851, 2781, 2093, 1675, 1637, 1591, 1486, 1450, 1402, 1374, 1273, 1211, 1124, 1069, 1033, 1010, 866, 798

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 408 [$\text{M}^+ + \text{H}$] (98), 406 [$\text{M}^+ + \text{H}$] (100), 208 (22), 126 (84)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 208 (10), 126 (35), 98 (100)

HR-MS (EI): m/z = 405.1529 (berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{BrN}_5$: 405.1528)

6.2.12 (2*RS*)-*N*-Methyl-1-{1-[2-(1-methylpiperidin-2-yl)-ethyl]-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl}-*N*-[4-(trifluormethyl)-benzyl]-methanamin (46)



$$M_r = 395.47 \text{ g/mol}$$

162 mg (1.00 mmol) **43**, 250 mg (1.10 mmol) **39** und 65 mg (1.0 mmol) Natriumazid werden in 2 mL einer 1:1 Mischung aus Wasser und n-Butanol suspendiert. Es werden 20 mg (0.10 mmol) Natriumascorbat und 2.5 mg (0.010 mmol) $\text{CuSO}_4 \times 5 \text{ H}_2\text{O}$ hinzugefügt. Die Mischung wird in ein Druckbehältnis mit Rührfisch gegeben und im verschlossenen Behältnis bei 125 °C 10 Minuten unter Mikrowellenbedingungen (100 Watt, 6 bar) gerührt. Die erkaltete Reaktionslösung wird anschließend mit 20 mL einer gesättigten Natriumcarbonatlösung versetzt und die Lösung 3 x mit je 20 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösemittel wird anschließend abdestilliert.

Ausbeute: 318 mg (0.804 mmol/ 80 %)

braunes Öl

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 500 MHz) = 7.61 – 7.56 (m, 2 H, 3''''-H, 5''''-H), 7.52 – 7.47 (m, 3 H, 5''-H, 2''''-H, 6''''-H), 4.46 – 4.31 (m, 2 H, 1'-H), 3.69 (s, 2 H, 1'''-H), 3.59 (s, 2 H, 1''''-H), 2.83 – 2.78 (m, 1 H, 6-H), 2.22 (s, 3 H, N1- CH_3), 2.20 (s, 3 H, N- CH_3), 2.10 – 2.01 (m, 3 H, 2'-H, 6-H), 2.01 – 1.95 (m, 1 H, 2-H), 1.74 – 1.67 (m, 1 H, 4-H), 1.63 – 1.57 (m, 1 H, 3-H), 1.56 – 1.44 (m, 2 H, 5-H), 1.41 – 1.32 (m, 1 H, 3-H), 1.30 – 1.20 (m, 1 H, 4-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 100 MHz) = 145.2 (C-4''), 144.2 (q, $J = 1.3 \text{ Hz}$, C-1''''), 129.5 (C-2''''', C-6'''''), 128.1 (q, $J = 32.1 \text{ Hz}$, C-4'''''), 124.3 (q, $J = 3.8 \text{ Hz}$, C-3''''', C-5'''''), 123.7 (q, $J = 271.7 \text{ Hz}$, CF_3), 122.9 (C-5''), 61.3 (C-2), 61.0 (C-1''''), 57.1 (C-6), 52.6 (C-1'''), 46.8 (C-1'), 42.9 (N1- CH_3), 42.3 (N- CH_3), 33.9 (C-2'), 30.7 (C-3), 25.8 (C-5), 24.7 (C-4)

IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2936, 2853, 2784, 1619, 1454, 1416, 1326, 1272, 1212, 1162, 1123, 1105, 1066, 1034, 1017, 870, 844, 819

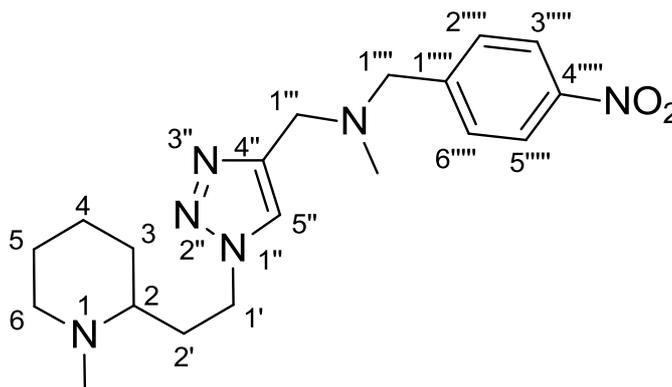
6 Experimenteller Teil

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 396 [$M^+ + H$] (18), 126 (100)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 126 (31), 98 (100)

HR-MS (EI): m/z = 395.2311 (berechnet für $C_{20}H_{28}F_3N_5$: 395.2297)

6.2.13 (2RS)-N-Methyl-1-{1-[2-(1-methylpiperidin-2-yl)-ethyl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl}-methyl-N-(4-nitrobenzyl)-methanamin (47)



$C_{19}H_{28}N_6O_2$

$M_r = 372.47$ g/mol

180 mg (1.11 mmol) **43**, 250 mg (1.22 mmol) **40** und 80 mg (1.2 mmol) Natriumazid werden in 2 mL einer 1:1 Mischung aus Wasser und n-Butanol suspendiert. Es werden 22 mg (0.11 mmol) Natriumascorbat und 2.5 mg (0.010 mmol) $CuSO_4 \times 5 H_2O$ hinzugefügt. Die Mischung wird in ein Druckbehältnis mit Rührfisch gegeben und im verschlossenen Behältnis bei 125 °C 10 Minuten unter Mikrowellenbedingungen (100 Watt, 6 bar) gerührt. Die erhaltene Reaktionslösung wird anschließend mit 20 mL einer gesättigten Natriumcarbonatlösung versetzt und die Lösung 3 x mit je 20 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösemittel wird anschließend abdestilliert.

Ausbeute: 291 mg (0.781 mmol/ 70 %)

braunes Öl

1H -NMR (CD_2Cl_2): δ (ppm, 400 MHz) = 8.19 – 8.13 (m, 2 H, 3''''-H, 5''''-H), 7.58 – 7.52 (m, 2 H, 2''''-H, 6''''-H), 7.51 (s, 1 H, 5''-H), 4.48 – 4.31 (m, 2 H, 1'-H), 3.70 (s, 2 H, 1''-H), 3.63 (s, 2 H, 1'''-H), 2.86 – 2.78 (m, 1 H, 6-H), 2.23 (s, 3 H, N1- CH_3), 2.21 (s, 3 H, N- CH_3), 2.12 – 2.05 (m, 3 H, 2'-H, 6-H), 2.05 – 1.96 (m, 1 H, 2-H), 1.75 – 1.67 (m, 1 H, 4-H), 1.65 – 1.58 (m, 1 H, 3-H), 1.57 – 1.45 (m, 2 H, 5-H), 1.43 – 1.33 (m, 1 H, 3-H), 1.32 – 1.20 (m, 1 H, 4-H)

6 Experimenteller Teil

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 100 MHz) = 147.9 (C-4'''''), 147.5 (C-1'''''), 145.0 (C-4''), 129.8 (C-2''''', C-6'''''), 123.8 (C-3''''', C-5'''''), 123.0 (C-5''), 61.3 (C-2), 60.7 (C-1'''''), 57.1 (C-6), 52.6 (C-1'''), 46.8 (C-1'), 42.8 (N1-CH₃), 42.3 (N-CH₃), 33.8 (C-2'), 30.5 (C-3), 25.7 (C-5), 24.7 (C-4)

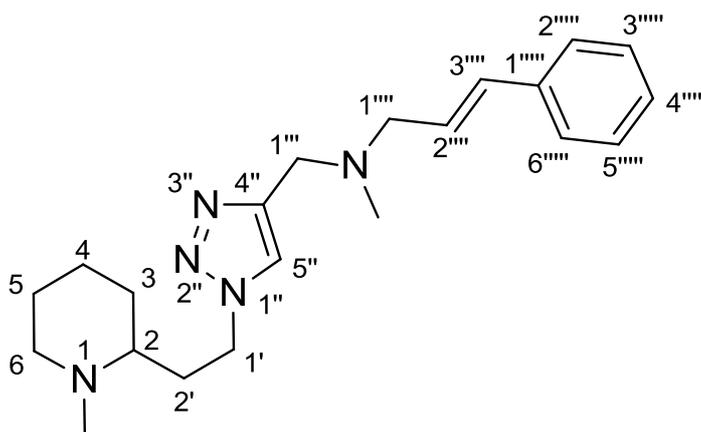
IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2934, 2852, 2782, 2362, 2344, 1598, 1518, 1450, 1344, 1108, 1034, 1014, 860, 842, 817, 806, 740

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 373 [$\text{M}^+ + \text{H}$] (100), 238 (10), 126 (34)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 236 (10), 126 (16), 98 (100)

HR-MS (EI): m/z = 372.2297 (berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_2$: 372.2274)

6.2.14 (2RS)-(E)-N-Methyl-N-{{1-[2-(1-methylpiperidin-2-yl)-ethyl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl}-methyl}-3-phenyl-prop-2-en-1-amin (48)



$\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{N}_5$

$M_r = 353.51 \text{ g/mol}$

198 mg (1.22 mmol) **43**, 250 mg (1.35 mmol) **41** und 80 mg (1.2 mmol) Natriumazid werden in 3 mL einer 1:1 Mischung aus Wasser und n-Butanol suspendiert. Es werden 24 mg (0.12 mmol) Natriumascorbat und 2.5 mg (0.010 mmol) $\text{CuSO}_4 \times 5 \text{ H}_2\text{O}$ hinzugefügt. Die Mischung wird in ein Druckbehältnis mit Rührfisch gegeben und im verschlossenen Behältnis bei 125 °C 10 Minuten unter Mikrowellenbedingungen (100 Watt, 6 bar) gerührt. Die erkaltete Reaktionslösung wird anschließend mit 20 mL einer gesättigten Natriumcarbonatlösung versetzt und die Lösung 3 x mit je 20 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösemittel wird anschließend abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (Kieselgel, Dichlormethan/Methanol 19:1 und 2 % EDMA) aufgereinigt.

Ausbeute: 250 mg (0.707 mmol/ 58 %)

braunes Öl

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 400 MHz) = 7.49 (s, 1 H, 5''-H) 7.41 – 7.37 (m, 2 H, 2''''-H, 6''''-H), 7.33 – 7.28 (m, 2 H, 3''''-H, 5''''-H), 7.25 – 7.19 (m, 1 H, 4''''-H), 6.54 (d, 1 H, $J = 16.0$ Hz, 3'''-H), 6.28 (dt, 1 H, $J_1 = 16.0$ Hz, $J_2 = 6.6$ Hz, 2'''-H), 4.46 – 4.30 (m, 2 H, 1'-H), 3.67 (s, 2 H, 1'''-H), 3.18 (dd, 2 H, $J_1 = 6.6$ Hz, $J_2 = 1.3$ Hz, 1''''-H), 2.84 – 2.77 (m, 1 H, 6-H), 2.24 (s, 3 H, N-CH₃), 2.22 (s, 3 H, N1-CH₃), 2.10 – 2.01 (m, 3 H, 2'-H, 6-H), 2.01 – 1.93 (m, 1 H, 2-H), 1.76 – 1.65 (m, 1 H, 4-H), 1.64 – 1.57 (m, 1 H, 3-H), 1.57 – 1.44 (m, 2 H, 5-H), 1.42 – 1.31 (m, 1 H, 3-H), 1.31 – 1.19 (m, 1 H, 4-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 100 MHz) = 145.5 (C-4''), 137.6 (C-1''''), 132.7 (C-3''''), 128.9 (C-3''''), C-5''''), 128.1 (C-4''''), 127.7 (C-2''''), 126.6 (C-2''''), C-6''''), 122.9 (C-5'''), 61.3 (C-2), 59.9 (C-1'''), 57.2 (C-6), 52.5 (C-1'''), 46.8 (C-1'), 42.9 (N1-CH₃), 42.2 (N-CH₃), 33.9 (C-2'), 30.7 (C-3), 25.9 (C-5), 24.8 (C-4)

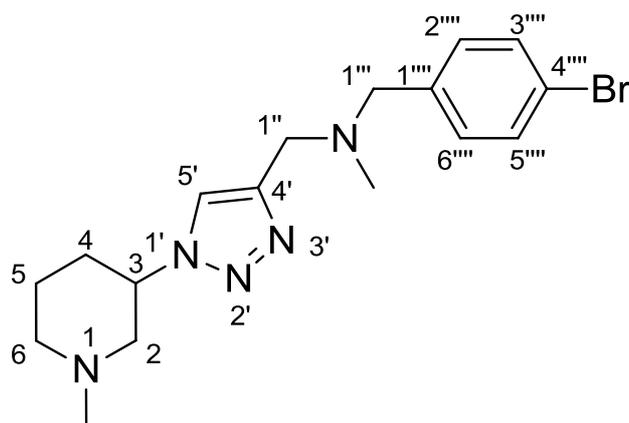
IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3134, 3081, 3058, 3025, 2934, 2852, 2781, 2359, 2341, 2094, 1599, 1494, 1450, 1373, 1332, 1272, 1212, 1124, 1047, 1033, 968, 743, 693

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 354 [$\text{M}^+ + \text{H}$] (100), 146 (48), 126 (90)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 146 (82), 98 (100)

HR-MS (EI): $m/z = 353.2579$ (berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{N}_5$: 353.2579)

6.2.15 (3RS)-N-(4-Brombenzyl)-N-methyl-1-[1-(1-methylpiperidin-3-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]-methanamin (50a)



$\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{BrN}_5$

$M_r = 378.32$ g/mol

Variante 1:

170 mg (1.27 mmol) **49**, 333 mg (1.40 mmol) **38** und 91 mg (1.4 mmol) Natriumazid werden in 3 mL einer 1:1 Mischung aus Wasser und n-Butanol suspendiert. Es werden 28 mg (0.14 mmol) Natriumascorbat und 4 mg (0.01 mmol) $\text{CuSO}_4 \times 5 \text{H}_2\text{O}$ hinzugefügt. Die Mischung wird in ein Druckbehältnis mit Rührfisch gegeben und im verschlossenen Behältnis bei 125 °C 10 Minuten unter Mikrowellenbedingungen (100 Watt, 6 bar) gerührt. Die erkaltete Reaktionslösung wird anschließend mit 20 mL einer gesättigten Natriumcarbonatlösung versetzt und die Lösung 3 x mit je 20 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird anschließend abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels 2 Flash-Chromatographien (1. Kieselgel, Dichlormethan/Methanol 19:1 und 2 % EDMA, 2. Kieselgel, Ethylacetat mit 2 % MeOH und 2 % NEt_3) aufgereinigt. Es wird neben der gewünschten Verbindung auch **50b** erhalten.

Elutionsreihenfolge: 1. **50b**, 2. **50a**

Ausbeute: 60 mg (0.16 mmol/ 13 %)

farbloses Öl

Variante 2:

134 mg (0.368 mmol) **60** werden in 1.5 mL Methanol gelöst und mit Eisessig auf pH 4-5 angesäuert. Es werden 137 μL (1.84 mmol) wässrige Formaldehydlösung (37 %) und 58 mg (0.92 mmol) Natriumcyanoborhydrid zugegeben und 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach positiver Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie wird das Lösemittel abdestilliert, der Rückstand in 30 mL einer gesättigten Natriumcarbonatlösung aufgenommen und 3 x mit je 30 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird anschließend abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (Ethylacetat/Methanol 9:1 und 2 % EDMA) aufgereinigt.

Ausbeute: 98 mg (0.26 mmol/ 71 %)

farbloses Öl

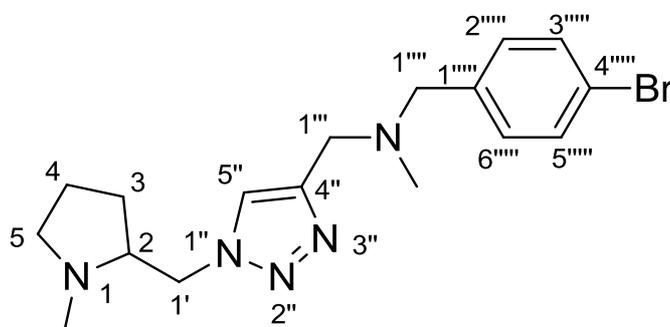
$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 400 MHz) = 7.66 (s, 1 H, 5'-H), 7.47 – 7.42 (m, 2 H, 3'''-H, 5'''-H), 7.26 – 7.21 (m, 2 H, 2'''-H, 6'''-H), 4.68 – 4.58 (m, 1 H, 3-H), 3.65 (s, 2 H, 1''-H), 3.48 (s, 2 H, 1'''-H), 3.04 – 2.96 (m, 1 H, 2-H), 2.69 – 2.59 (m, 1 H, 6-H), 2.47 – 2.37 (m, 1 H, 2-H), 2.29 (s, 3 H, N1- CH_3), 2.23 – 2.14 (m, 4 H, 6-H, N- CH_3), 2.14 – 2.05 (m, 1 H, 4-H), 1.88 – 1.62 (m, 3 H, 4-H, 5-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 100 MHz) = 144.7 (C-4'), 138.9 (C-1'''), 131.6 (C-3''', C-5'''), 131.1 (C-2''', C-6'''), 121.9 (C-5'), 120.9 (C-4'''), 60.9 (C-1'''), 60.8 (C-2), 57.6 (C-3), 55.5 (C-6), 52.5 (C-1''), 46.4 (N1- CH_3), 42.3 (N- CH_3), 30.5 (C-4), 23.9 (C-5)

6 Experimenteller Teil

IR (NaCl):	$\tilde{\nu}$ (cm ⁻¹) = 2942, 2844, 2789, 1486, 1452, 1402, 1369, 1328, 1285, 1223, 1168, 1120, 1095, 1069, 1047, 1010, 986, 868, 799, 755
MS (CI):	m/z (rel. Int. in %) = 380 [M ⁺ + H] (100), 378 [M ⁺ + H] (94), 180 (10), 152 (16)
MS (EI):	m/z (rel. Int. in %) = 200 (14), 198 (12), 180 (18), 98 (100)
HR-MS (EI):	m/z = 377.1204 (berechnet für C ₁₇ H ₂₄ BrN ₅ : 377.1215)

6.2.16 (2RS)-N-(4-Brombenzyl)-N-methyl-1-{1-[(1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl}-methanamin (50b)



C₁₇H₂₄BrN₅

M_r = 378.32 g/mol

Die Substanz fällt als Nebenprodukt bei der Darstellung von **50a** nach **Variante 1** an.

Ausbeute: 128 mg (0.338 mmol/ 27 %)

farbloses Öl

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ (ppm, 400 MHz) = 7.60 (s, 1 H, 5''-H), 7.47 – 7.42 (m, 2 H, 3''''-H, 5''''-H), 7.26 – 7.21 (m, 2 H, 2''''-H, 6''''-H), 4.42 (dd, 1 H, J_1 = 13.9 Hz, J_2 = 4.5 Hz, 1'-H), 4.24 (dd, 1 H, J_1 = 13.9 Hz, J_2 = 4.5 Hz, 1'-H), 3.67 (s, 2 H, 1'''-H), 3.45 (s, 2 H, 1''''-H), 3.04 – 2.96 (m, 1 H, 5-H), 2.70 – 2.62 (m, 1 H, 2-H), 2.30 (s, 3 H, N1-CH₃), 2.28 – 2.19 (m, 1 H, 5-H), 2.17 (s, 3 H, N-CH₃), 1.89 – 1.78 (m, 1 H, 3-H), 1.69 – 1.57 (m, 1 H, 4-H), 1.55 – 1.42 (m, 2 H, 3-H, 4-H)

¹³C-NMR (CD₂Cl₂): δ (ppm, 100 MHz) = 144.8 (C-4''), 138.9 (C-1''''), 131.6 (C-3''''), C-5''''), 131.1 (C-2''''), C-6''''), 124.2 (C-5''), 120.9 (C-4'''), 64.1 (C-2), 60.7 (C-1'''), 57.7 (C-5), 53.1 (C-1'), 52.4 (C-1'''), 42.1 (N-CH₃), 41.1 (N1-CH₃), 28.7 (C-3), 23.3 (C-4)

IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2945, 2876, 2845, 2786, 2360, 2342, 1486, 1455, 1402, 1366, 1331, 1221, 1126, 1069, 1045, 1010, 868, 799

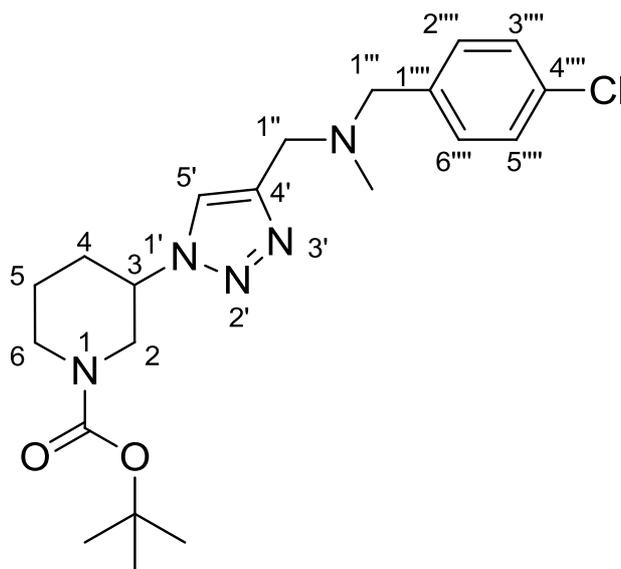
6 Experimenteller Teil

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 380 [$M^+ + H$] (100), 378 [$M^+ + H$] (60), 180 (14)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 200 (4), 180 (6), 98 (32), 84 (100)

HR-MS (EI): m/z = 377.1263 (berechnet für $C_{17}H_{24}BrN_5$: 377.1215)

6.2.17 (3RS)-tert-Butyl-3-{4-[[4-(4-chlorbenzyl)-(methyl)-amino]-methyl]-1H-1,2,3-triazol-1-yl}-piperidin-1-carboxylat (54)



$C_{21}H_{30}ClN_5O_2$

$M_r = 419.96$ g/mol

1.53 g (5.48 mmol) **52** werden in trockenem *N,N*-Dimethylformamid gelöst und mit 1.07 g (16.4 mmol) Natriumazid versetzt. Die Mischung wird 90 Minuten bei 100 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wird mit Diethylether verdünnt und die organische Phase wird mit 2 M Natriumcarbonatlösung und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird anschließend abdestilliert. Der Rückstand wird ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt.

Es werden 5 mL einer 1:1 Mischung aus *n*-Butanol und Wasser und 707 mg (3.65 mmol) **37** zugegeben und die Lösung wird mit 72 mg (0.37 mmol) Natriumascorbat und 9 mg (0.04 mmol) $CuSO_4 \cdot 5 H_2O$ versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 14 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch mit 20 mL einer gesättigten Natriumcarbonatlösung versetzt und 3 x mit je 20 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird anschließend abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (Kieselgel, Ethylacetat/Isohexan 1:1 und 2 % EDMA) aufgereinigt.

Ausbeute: 889 mg (2.12 mmol/ 58 %)

hellgelbes Öl

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 500 MHz) = 7.55 (s, 1 H, 5'-H), 7.32 – 7.27 (m, 4 H, 2''''-H, 3''''-H, 5''''-H, 6''''-H), 4.51 – 4.43 (m, 1 H, 3-H), 4.24 – 4.17 (m, 1 H, 2-H), 3.91 – 3.81 (m, 1 H, 6-H), 3.66 (s, 2 H, 1''-H), 3.50 (s, 2 H, 1'''-H), 3.39 – 3.31 (m, 1 H, 2-H), 3.09 – 2.97 (m, 1 H, 6-H), 2.28 – 2.20 (m, 1 H, 4-H), 2.18 (s, 3 H, N-CH₃), 2.16 – 2.06 (m, 1 H, 4-H), 1.81 – 1.73 (m, 1 H, 5-H), 1.66 – 1.55 (m, 1 H, 5-H), 1.44 (s, 9 H, C(CH₃)₃)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 100 MHz) = 154.7 (C=O), 145.0 (C-4'), 138.3 (C-1''''), 132.8 (C-4'''), 130.7 (C-2''', C-6'''), 128.6 (C-3''', C-5'''), 121.7 (C-5'), 80.4 (C(CH₃)₃), 61.0 (C-1'''), 56.7 (C-3), 52.5 (C-1''), 48.7 (C-2), 44.0 (C-6), 42.2 (N-CH₃), 31.1 (C-4), 28.5 (C(CH₃)₃), 23.9 (C-5)

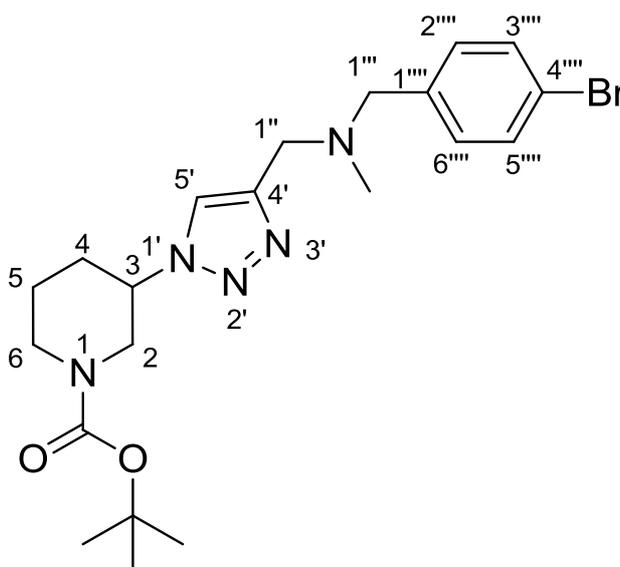
IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2975, 2934, 2861, 2799, 1694, 1489, 1421, 1365, 1267, 1243, 1174, 1151, 1044, 1014, 982, 863, 803

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 422 [M^+ + H] (34), 420 [M^+ + H] (100), 364 (14), 266 (6), 154 (12), 128 (14)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 266 (34), 210 (28), 154 (100), 128 (96), 84 (84), 57 (68)

HR-MS (EI): m/z = 419.2070 (berechnet für C₂₁H₃₀BrN₅O₂: 419.2088)

6.2.18 (3RS)-tert-Butyl-3-{4-[[4-brombenzyl)-(methyl)-amino]-methyl]-1H-1,2,3-triazol-1-yl}-piperidin-1-carboxylat (55)



C₂₁H₃₀BrN₅O₂

M_r = 464.41 g/mol

6 Experimenteller Teil

629 mg (2.25 mmol) **52** werden in trockenem *N,N*-Dimethylformamid gelöst und mit 438 mg (6.75 mmol) Natriumazid versetzt. Die Mischung wird 90 Minuten bei 100 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wird mit Diethylether verdünnt und die organische Phase wird mit 2 M Natriumcarbonatlösung und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird anschließend abdestilliert. Der Rückstand wird ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt.

Es werden 4 mL einer 1:1 Mischung aus *n*-Butanol und Wasser und 368 mg (1.50 mmol) **38** zugegeben und die Lösung wird mit 30 mg (0.15 mmol) Natriumascorbat und 5 mg (0.02 mmol) $\text{CuSO}_4 \times 5 \text{H}_2\text{O}$ versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 14 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch mit 20 mL einer gesättigten Natriumcarbonatlösung versetzt und 3 x mit je 20 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird anschließend abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (Kieselgel, Ethylacetat/Isohexan 1:1 und 2 % EDMA) aufgereinigt.

Ausbeute: 551 mg (1.19 mmol/ 53 %)

farbloses Öl

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 500 MHz) = 7.54 (s, 1 H, 5'-H), 7.46 – 7.43 (m, 2 H, 3''''-H, 5''''-H), 7.26 – 7.23 (m, 2 H, 2''''-H, 6''''-H), 4.50 – 4.43 (m, 1 H, 3-H), 4.25 – 4.17 (m, 1 H, 2-H), 3.91 – 3.81 (m, 1 H, 6-H), 3.66 (s, 2 H, 1''-H), 3.49 (s, 2 H, 1'''-H), 3.38 – 3.31 (m, 1 H, 2-H), 3.09 – 2.97 (m, 1 H, 6-H), 2.28 – 2.20 (m, 1 H, 4-H), 2.18 (s, 3 H, N- CH_3), 2.16 – 2.05 (m, 1 H, 4-H), 1.82 – 1.71 (m, 1 H, 5-H), 1.68 – 1.57 (m, 1 H, 5-H), 1.44 (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$)

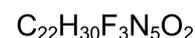
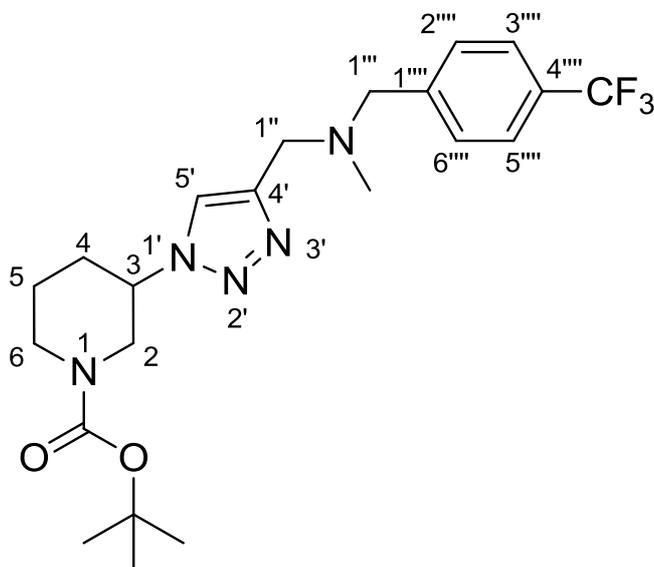
$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 100 MHz) = 154.7 (C=O), 145.0 (C-4'), 138.8 (C-1''''), 131.6 (C-3''', C-5'''), 131.1 (C-2''', C-6'''), 121.8 (C-5'), 120.9 (C-4'''), 80.3 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 61.0 (C-1'''), 56.7 (C-3), 52.5 (C-1''), 48.8 (C-2), 44.2 (C-6), 42.2 (N- CH_3), 31.1 (C-4), 28.5 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 23.9 (C-5)

IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2975, 2933, 2960, 2800, 1693, 1486, 1422, 1366, 1267, 1243, 1173, 1151, 1069, 1044, 1011, 981, 755

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 466 [$\text{M}^+ + \text{H}$] (94), 464 [$\text{M}^+ + \text{H}$] (100), 410 (16), 408 (16), 266 (14), 200 (8), 128 (20)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 266 (38), 200 (58), 198 (60), 128 (100), 84 (80), 57 (74)

HR-MS (EI): m/z = 463.1578 (berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{BrN}_5\text{O}_2$: 463.1583)

6.2.19 (3*RS*)-*tert*-Butyl-3-{4-{{methyl-[4-(trifluormethyl)-benzyl]-amino}-methyl}-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl}-piperidin-1-carboxylat (56)


$$M_r = 453.51 \text{ g/mol}$$

1.27 g (4.56 mmol) **52** werden in trockenem *N,N*-Dimethylformamid gelöst und mit 889 mg (13.7 mmol) Natriumazid versetzt. Die Mischung wird 90 Minuten bei 100 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wird mit Diethylether verdünnt und die organische Phase wird mit 2 M Natriumcarbonatlösung und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird anschließend abdestilliert. Der Rückstand wird ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt.

Es werden 5 mL einer 1:1 Mischung aus *n*-Butanol und Wasser und 691 mg (3.04 mmol) **39** zugegeben und die Lösung wird mit 60 mg (0.30 mmol) Natriumascorbat und 7 mg (0.03 mmol) $\text{CuSO}_4 \times 5 \text{ H}_2\text{O}$ versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 14 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch mit 20 mL einer gesättigten Natriumcarbonatlösung versetzt und 3 x mit je 20 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird anschließend abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (Kieselgel, Ethylacetat/Isohexan 1:1 und 2 % EDMA) aufgereinigt.

Ausbeute: 772 mg (1.70 mmol/ 37 %)

gelbes Öl

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 400 MHz) = 7.60 – 7.56 (m, 3 H, 5'-H, 3'''-H, 5'''-H), 7.52 – 7.48 (m, 2 H, 2'''-H, 6'''-H), 4.52 – 4.43 (m, 1 H, 3-H), 4.24 – 4.17 (m, 1 H, 2-H), 3.90 – 3.80 (m, 1 H, 6-H), 3.69 (s, 2 H, 1''-H), 3.60 (s, 2 H, 1'''-H), 3.40 – 3.32 (m, 1 H, 2-H), 3.10 – 2.98 (m, 1 H, 6-H), 2.27 – 2.21 (m, 1 H, 4-H), 2.20 (s, 3 H, N- CH_3), 2.17 – 2.07 (m, 1 H, 4-H), 1.82 – 1.71 (m, 1 H, 5-H), 1.66 – 1.57 (m, 1 H, 5-H), 1.44 (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 100 MHz) = 154.7 (C=O), 144.9 (C-4'), 144.2 (q, J = 1.3 Hz, C-1'''), 129.5 (C-2''', C-6'''), 129.3 (q, J = 32.0 Hz, C-4'''), 125.5 (q, J = 3.9 Hz, C-3''', C-5'''), 124.9 (q, J = 271.8 Hz, CF_3), 121.8 (C-5'), 80.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 61.1 (C-1'''), 56.7 (C-3), 52.6 (C-1''), 48.4 (C-2), 44.6 (C-6), 42.3 (N- CH_3), 31.1 (C-4), 28.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 23.9 (C-5)

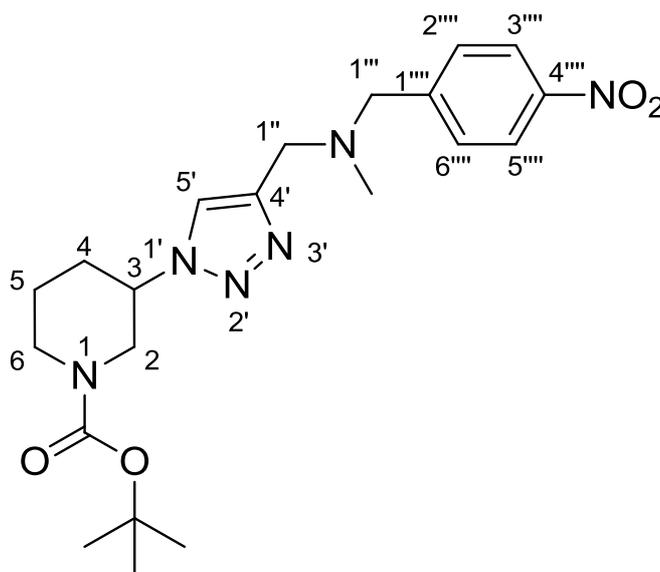
IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2976, 2944, 2863, 2802, 1738, 1694, 1420, 1366, 1326, 1267, 1243, 1158, 1123, 1066, 1017, 982, 862, 820

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 454 [$\text{M}^+ + \text{H}$] (100), 398 (18), 266 (10), 128 (12)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 266 (32), 210 (34), 188 (35), 159 (14), 128 (100), 84 (82), 57 (54)

HR-MS (EI): m/z = 453.2350 (berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2$: 453.2352)

6.2.20 (3*RS*)-*tert*-Butyl 3-{4-[[methyl-(4-nitrobenzyl)-amino]-methyl]-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl}-piperidin-1-carboxylat (57)



$\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_4$

$M_r = 430.51 \text{ g/mol}$

1.21 g (4.32 mmol) **52** werden in trockenem *N,N*-Dimethylformamid gelöst und mit 843 mg (13.0 mmol) Natriumazid versetzt. Die Mischung wird 90 Minuten bei 100 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wird mit Diethylether verdünnt und die organische Phase wird mit 2 M Natriumcarbonatlösung und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird anschließend abdestilliert. Der Rückstand wird ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt.

6 Experimenteller Teil

Es werden 6 mL einer 1:1 Mischung aus n-Butanol und Wasser und 589 mg (2.88 mmol) **40** zugegeben und die Lösung wird mit 57 mg (0.29 mmol) Natriumascorbat und 7 mg (0.03 mmol) $\text{CuSO}_4 \times 5 \text{H}_2\text{O}$ versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 14 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch mit 20 mL einer gesättigten Natriumcarbonatlösung versetzt und 3 x mit je 20 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird anschließend abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (Kieselgel, Ethylacetat/Isohexan 1:1 und 2 % EDMA) aufgereinigt.

Ausbeute: 860 mg (2.00 mmol/ 46 %)

gelbes Öl

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 400 MHz) = 8.19 – 8.14 (m, 2 H, 3''''-H, 5''''-H), 7.59 (s, 1 H, 5'-H), 7.58 – 7.53 (m, 2 H, 2''''-H, 6''''-H), 4.53 – 4.43 (m, 1 H, 3-H), 4.24 – 4.16 (m, 1 H, 2-H), 3.91 – 3.78 (m, 1 H, 6-H), 3.71 (s, 2 H, 1''-H), 3.64 (s, 2 H, 1'''-H), 3.42 – 3.32 (m, 1 H, 2-H), 3.11 – 2.99 (m, 1 H, 6-H), 2.29 – 2.23 (m, 1 H, 4-H), 2.22 (s, 3 H, N- CH_3), 2.20 – 2.07 (m, 1 H, 4-H), 1.82 – 1.72 (m, 1 H, 5-H), 1.69 – 1.55 (m, 1 H, 5-H), 1.44 (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$)

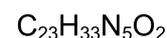
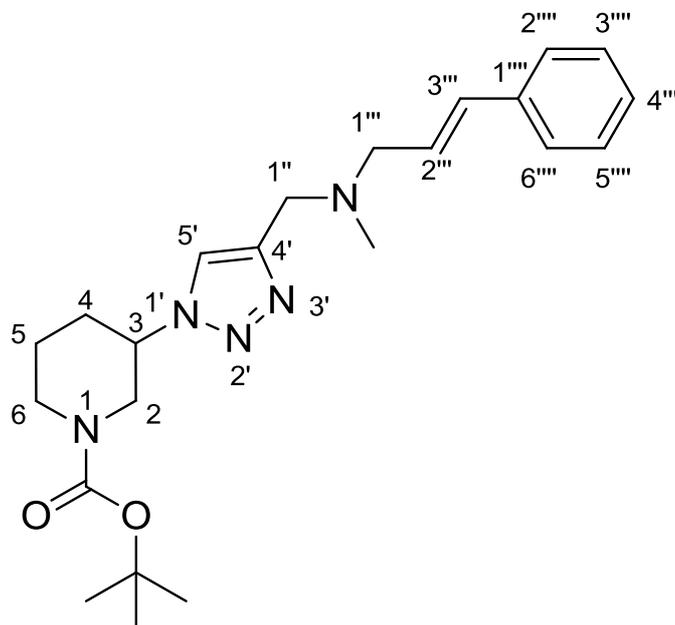
$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 125 MHz) = 154.8 (C=O), 147.8 (C-4''''), 147.5 (C-1''''), 144.7 (C-4'), 129.8 (C-2''''), 129.8 (C-6''''), 123.8 (C-3''''), 123.8 (C-5''''), 121.9 (C-5'), 80.4 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 60.8 (C-1'''), 56.7 (C-3), 52.6 (C-1''), 48.8 (C-2), 44.4 (C-6), 42.4 (N- CH_3), 31.1 (C-4), 28.5 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 23.9 (C-5)

IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2975, 2944, 2861, 2803, 1693, 1605, 1519, 1422, 1366, 1345, 1267, 1243, 1173, 1151, 1039, 861, 756, 712

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 431 [$\text{M}^+ + \text{H}$] (24), 375 (100), 266 (10), 128 (22)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 266 (28), 210 (34), 165 (14), 128 (100), 84 (80), 57 (60)

HR-MS (EI): m/z = 430.2323 (berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_4$: 430.2329)

6.2.21 (3*RS*)-(E)-tert-Butyl-3-{4-[[cinnamyl-(methyl)-amino]-methyl-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]}-piperidin-1-carboxylat (58)


$$M_r = 411.55 \text{ g/mol}$$

880 mg (3.15 mmol) **52** werden in trockenem *N,N*-Dimethylformamid gelöst und mit 614 mg (9.44 mmol) Natriumazid versetzt. Die Mischung wird 90 Minuten bei 100 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wird mit Diethylether verdünnt und die organische Phase wird mit 2 M Natriumcarbonatlösung und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird anschließend abdestilliert. Der Rückstand wird ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt.

Es werden 4 mL einer 1:1 Mischung aus *n*-Butanol und Wasser und 389 mg (2.10 mmol) **41** zugegeben und die Lösung wird mit 42 mg (0.21 mmol) Natriumascorbat und 5 mg (0.02 mmol) $\text{CuSO}_4 \times 5 \text{ H}_2\text{O}$ versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 14 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch mit 20 mL einer gesättigten Natriumcarbonatlösung versetzt und 3 x mit je 20 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird anschließend abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (Kieselgel, Ethylacetat/Isohexan 1:1 und 2 % EDMA) aufgereinigt.

Ausbeute: 378 mg (0.918 mmol/ 29 %)

hellbraunes Öl

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 400 MHz) = 7.57 (s, 1 H, 5'-H), 7.42 – 7.37 (m, 2 H, 2'''-H, 6'''-H), 7.34 – 7.28 (m, 2 H, 3'''-H, 5'''-H), 7.25 – 7.19 (m, 1 H, 4'''-H), 6.55 (d, 1 H, $J = 15.9$ Hz, 3'''-H), 6.28 (dt, 1 H, $J_1 = 15.9$ Hz, $J_2 = 6.6$ Hz, 3'''-H), 4.51 – 4.42 (m, 1 H, 3-H), 4.27 – 4.17 (m, 1 H, 2-H), 3.92 – 3.81 (m, 1 H, 6-H), 3.68 (s, 2 H, 1''-H), 3.38 – 3.28 (m, 1 H, 2-H), 3.19 (dd, 2 H,

$J_1 = 6.6 \text{ Hz}$, $J_2 = 1.1 \text{ Hz}$, 1'''-H), 3.08 – 2.94 (m, 1 H, 6-H), 2.27 – 2.19 (m, 4 H, 4-H, N-CH₃), 2.18 – 2.00 (m, 1 H, 4-H), 1.85 – 1.70 (m, 1 H, 5-H), 1.67 – 1.54 (m, 1 H, 5-H), 1.44 (s, 9 H, C(CH₃)₃)

¹³C-NMR (CD₂Cl₂): δ (ppm, 100 MHz) = 154.7 (C=O), 145.2 (C-4'), 137.5(C-1'''), 132.8 (C-3'''), 128.9 (C-3''', C-5'''), 128.0 (C-2'''), 127.8 (C-4'''), 126.6 (C-2''', C-6'''), 121.7 (C-5'), 80.3 (C(CH₃)₃), 60.0 (C-1'''), 56.6 (C-3), 52.5 (C-1''), 49.2 (C-2), 44.5 (C-6), 42.3 (N-CH₃), 31.2 (C-4), 28.5 (C(CH₃)₃), 23.9 (C-5)

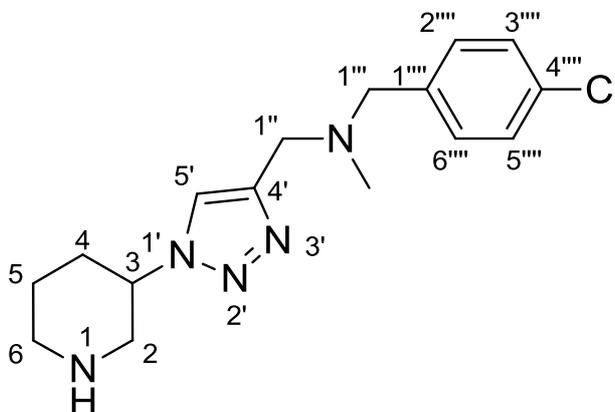
IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3135, 3082, 3059, 3024, 2975, 2945, 2864, 2796, 2361, 2341, 1737, 1693, 1449, 1421, 1366, 1267, 1243, 1173, 1151, 1046, 981, 971, 862, 749, 694

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 412 [M⁺ + H] (100), 356 (14), 308 (10), 146 (44)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 146 (100), 117 (10), 57 (18)

HR-MS (EI): m/z = 411.2645 (berechnet für C₂₃H₃₃N₅O₂: 411.2634)

6.2.22 (3RS)-N-(4-Chlorbenzyl)-N-methyl-1-[1-(piperidin-3-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]-methanamin (59)



C₁₆H₂₂ClN₅

$M_r = 319.84 \text{ g/mol}$

6 Experimenteller Teil

500 mg (1.19 mmol) **54** werden in 7 mL Dichlormethan gelöst und mit 7 mL Trifluoressigsäure versetzt. Das Reaktionsgemisch wird eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach positiver Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie wird die Reaktionslösung vorsichtig mit gesättigter Natriumcarbonatlösung alkalisiert. Das Gemisch wird 3 x mit je 30 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird anschließend abdestilliert.

Ausbeute: 298 mg (0.932 mmol/ 78 %)

gelbes Harz

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 400 MHz) = 7.61 (s, 1 H, 5'-H), 7.33 – 7.27 (m, 4 H, 2'''-H, 3'''-H, 5'''-H, 6'''-H), 4.64 – 4.54 (m, 1 H, 3-H), 3.69 (s, 2 H, 1''-H), 3.54 (s, 2 H, 1'''-H), 3.49 – 3.42 (m, 1 H, 2-H), 3.17 – 3.05 (m, 2 H, 2-H, 6-H), 2.85 – 2.75 (m, 1 H, 6-H), 2.29 – 2.22 (m, 1 H, 4-H), 2.21 (s, 3 H, N- CH_3), 2.06 – 1.94 (m, 1 H, 4-H), 1.90 – 1.80 (m, 1 H, 5-H), 1.78 – 1.65 (m, 1 H, 5-H)

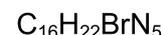
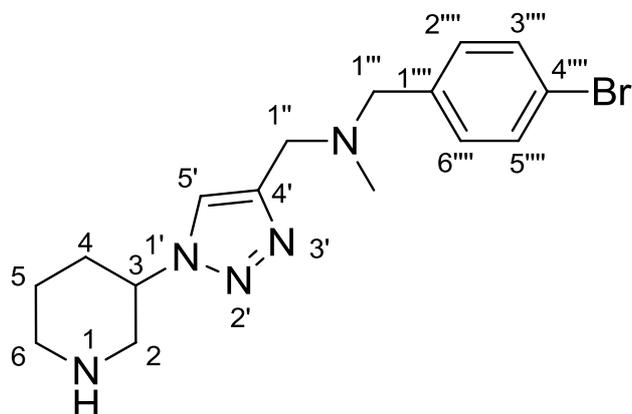
$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 100 MHz) = 144.9 (C-4'), 137.9 (C-1'''), 133.0 (C-4'''), 130.8 (C-2''', C-6'''), 128.7 (C-3''', C-5'''), 122.1 (C-5'), 60.9 (C-1'''), 56.8 (C-3), 52.3 (C-1''), 50.7 (C-2), 45.5 (C-6), 42.1 (N- CH_3), 31.1 (C-4), 24.1 (C-5)

IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2943, 2848, 2796, 2361, 1676, 1489, 1454, 1364, 1200, 1123, 1087, 1045, 1014, 802, 753

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 322 [M^+ + H] (34), 320 [M^+ + H] (100), 166 (8), 84 (34)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 166 (20), 156 (10), 154 (34), 125 (16), 84 (100), 56 (13)

HR-MS (EI): m/z = 319.1547 (berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{ClN}_5$: 319.1564)

6.2.23 (3*RS*)-*N*-(4-Brombenzyl)-*N*-methyl-1-[1-(piperidin-3-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl]-methanamin (60)


$$M_r = 364.29 \text{ g/mol}$$

431 mg (0.928 mmol) **55** werden in 9 mL Dichlormethan gelöst und mit 9 mL Trifluoressigsäure versetzt. Das Reaktionsgemisch wird eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach positiver Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie wird die Reaktionslösung vorsichtig mit gesättigter Natriumcarbonatlösung alkalisiert. Das Gemisch wird 3 x mit je 30 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird anschließend abdestilliert.

Ausbeute: 261 mg (0.716 mmol/ 77 %)

hellbraunes Öl

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 500 MHz) = 7.58 (s, 1 H, 5'-H), 7.47 – 7.42 (m, 2 H, 3'''-H, 5'''-H), 7.26 – 7.22 (m, 2 H, 2'''-H, 6'''-H), 4.56 – 4.47 (m, 1 H, 3-H), 3.66 (s, 2 H, 1''-H), 3.49 (s, 2 H, 1'''-H), 3.41 – 3.36 (m, 1 H, 2-H), 3.05 – 2.98 (m, 2 H, 2-H, 6-H), 2.82 (s, 1 H, NH), 2.76 – 2.68 (m, 1 H, 6-H), 2.27 – 2.20 (m, 1 H, 4-H), 2.18 (s, 3 H, N-CH₃), 2.02 – 1.92 (m, 1 H, 4-H), 1.85 – 1.77 (m, 1 H, 5-H), 1.69 – 1.58 (m, 1 H, 5-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 125 MHz) = 144.8 (C-4'), 138.8 (C-1'''), 131.6 (C-3''', C-5'''), 131.2 (C-2''', C-6'''), 121.7 (C-5'), 121.0 (C-4'''), 60.9 (C-1'''), 57.8 (C-3), 52.2 (C-1''), 51.9 (C-2), 46.1 (C-6), 42.2 (N-CH₃), 31.6 (C-4), 25.2 (C-5)

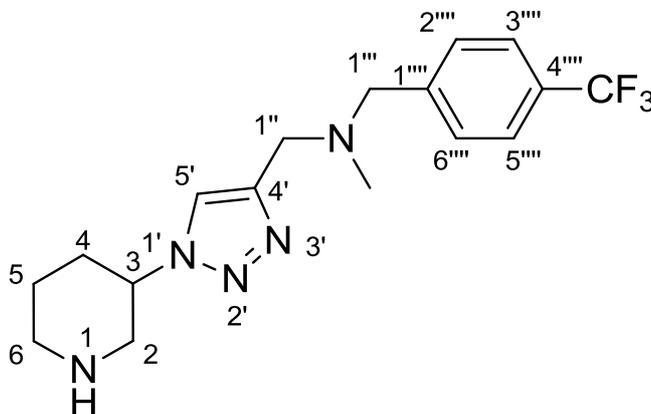
IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2944, 2846, 2800, 1674, 1591, 1486, 1453, 1403, 1199, 1124, 1069, 1046, 1010, 866, 799, 753

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 366 [$\text{M}^+ + \text{H}$] (88), 364 [$\text{M}^+ + \text{H}$] (100), 166 (22), 84 (74)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 277 (94), 202 (2), 200 (22), 166 (18), 84 (100)

HR-MS (EI): $m/z = 363.1065$ (berechnet für $C_{16}H_{22}BrN_5$: 363.1059)

6.2.24 (3RS)-N-Methyl-1-[1-(piperidin-3-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]-N-[4-(trifluormethyl)-benzyl]-methanamin (61)



$C_{17}H_{22}F_3N_5$

$M_r = 353.39$ g/mol

613 mg (1.35 mmol) **56** werden in 10 mL Dichlormethan gelöst und mit 10 mL Trifluoressigsäure versetzt. Das Reaktionsgemisch wird eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach positiver Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie wird die Reaktionslösung vorsichtig mit gesättigter Natriumcarbonatlösung alkalisiert. Das Gemisch wird 3 x mit je 30 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird anschließend abdestilliert.

Ausbeute: 432 mg (1.22 mmol/ 90 %)

hellbraunes Öl

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 500 MHz) = 7.61 (s, 1 H, 5'-H), 7.60 – 7.56 (m, 2 H, 3'''-H, 5'''-H), 7.51 – 7.48 (m, 2 H, 2'''-H, 6'''-H), 4.54 – 4.46 (m, 1 H, 3-H), 3.68 (s, 2 H, 1''-H), 3.60 (s, 2 H, 1'''-H), 3.40 – 3.34 (m, 1 H, 2-H), 3.05 – 2.96 (m, 2 H, 2-H, 6-H), 2.73 – 2.66 (m, 1 H, 6-H), 2.27 – 2.21 (m, 1 H, 4-H), 2.20 (s, 3 H, N-CH₃), 2.02 – 1.92 (m, 1 H, 4-H), 1.85 – 1.77 (m, 1 H, 5-H), 1.68 – 1.57 (m, 1 H, 5-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 100 MHz) = 144.7 (C-4'), 144.2 (C-1'''), 129.6 (C-2''', C-6'''), 129.3 (q, $J = 31.8$ Hz, C-4'''), 125.5 (q, $J = 3.9$ Hz, C-3''', C-5'''), 124.9 (q, $J = 272.0$ Hz, CF₃), 121.7 (C-5'), 61.1 (C-1''), 58.0 (C-3), 52.6 (C-1'), 52.1 (C-2), 46.2 (C-6), 42.3 (N-CH₃), 31.7 (C-4), 25.4 (C-5)

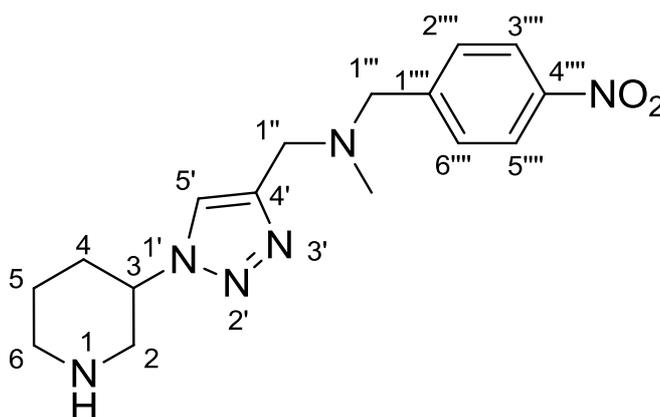
IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2946, 2852, 2803, 1736, 1619, 1453, 1416, 1326, 1162, 1121, 1066, 1017, 870, 819

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 354 [$\text{M}^+ + \text{H}$] (100), 314 (8), 166 (12)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 188 (10), 166 (20), 84 (100)

HR-MS (EI): m/z = 353.1823 (berechnet für $C_{17}H_{22}F_3N_5$: 353.1827)

6.2.25 (3*RS*)-*N*-Methyl-*N*-(4-nitrobenzyl)-1-[1-(piperidin-3-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl]-methanamin (62)



$C_{16}H_{22}N_6O_2$

M_r = 330.39 g/mol

500 mg (1.16 mmol) **57** werden in 7 mL Dichlormethan gelöst und mit 7 mL Trifluoressigsäure versetzt. Das Reaktionsgemisch wird eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach positiver Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie wird die Reaktionslösung vorsichtig mit gesättigter Natriumcarbonatlösung alkalisiert. Das Gemisch wird 3 x mit je 30 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel anschließend abdestilliert.

Ausbeute: 367 mg (1.11 mmol/ 96 %)

oranges Öl

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 500 MHz) = 8.18 – 8.14 (m, 2 H, 3'''-H, 5'''-H), 7.61 (s, 1 H, 5'-H), 7.57 – 7.53 (m, 2 H, 2'''-H, 6'''-H), 4.53 – 4.45 (m, 1 H, 3-H), 3.70 (s, 2 H, 1''-H), 3.64 (s, 2 H, 1'''-H), 3.39 – 3.33 (m, 1 H, 2-H), 3.03 – 2.96 (m, 2 H, 2-H, 6-H), 2.74 – 2.66 (m, 1 H, 6-H), 2.27 – 2.23 (m, 1 H, 4-H), 2.22 (s, 3 H, N- CH_3), 2.02 – 1.90 (m, 1 H, 4-H), 1.84 – 1.75 (m, 1 H, 5-H), 1.67 – 1.54 (m, 1 H, 5-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 100 MHz) = 147.8 (C-1'''), 147.5 (C-4'''), 144.5 (C-4'), 129.9 (C-2''', C-6'''), 123.8 (C-3''', C-5'''), 121.7 (C-5'), 60.8 (C-1'''), 57.9 (C-3), 52.6 (C-1''), 52.0 (C-2), 46.2 (C-6), 42.4 (N- CH_3), 31.7 (C-4), 25.3 (C-5)

IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2941, 2850, 2801, 1735, 1599, 1518, 1451, 1344, 1109, 1044, 861, 740

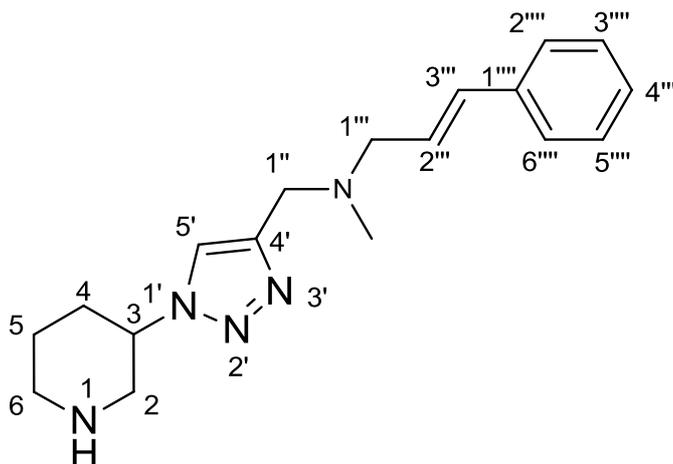
6 Experimenteller Teil

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 331 [$M^+ + H$] (100), 166 (12)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 166 (18), 84 (100)

HR-MS (EI): m/z = 330.1826 (berechnet für $C_{16}H_{22}N_6O_2$: 330.1804)

6.2.26 (3RS)-(E)-N-Methyl-3-phenyl-N-[[1-(piperidin-3-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]-methyl]-prop-2-en-1-amin (63)



$C_{18}H_{25}N_5$

$M_r = 311.43$ g/mol

247 mg (0.600 mmol) **58** werden in 6 mL Dichlormethan gelöst und mit 6 mL Trifluoressigsäure versetzt. Das Reaktionsgemisch wird eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach positiver Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie wird die Reaktionslösung vorsichtig mit gesättigter Natriumcarbonatlösung alkalisiert. Das Gemisch wird 3 x mit je 30 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird anschließend abdestilliert.

Ausbeute: 135 mg (0.433 mmol/ 72 %)

hellbraunes Öl

1H -NMR (CD_2Cl_2): δ (ppm, 500 MHz) = 7.63 (s, 1 H, 5'-H), 7.41 – 7.37 (m, 2 H, 2'''-H, 6'''-H), 7.33 – 7.29 (m, 2 H, 3'''-H, 5'''-H), 7.25 – 7.20 (m, 1 H, 4'''-H), 6.56 (d, 1 H, $J = 15.9$ Hz, 3'''-H), 6.29 (dt, 1 H, $J_1 = 15.9$ Hz, $J_2 = 6.7$ Hz, 2'''-H), 4.52 – 4.44 (m, 1 H, 3-H), 3.71 (s, 2 H, 1''-H), 3.38 – 3.33 (m, 1 H, 2-H), 3.22 (dd, 2 H, $J_1 = 6.7$ Hz, $J_2 = 1.3$ Hz, 1'''-H), 3.02 – 2.95 (m, 2 H, 2-H, 6-H), 2.72 – 2.65 (m, 1 H, 6-H), 2.48 (s, 1 H, NH), 2.27 (s, 3 H, N-CH₃), 2.25 – 2.18 (m, 1 H, 4-H), 2.00 – 1.90 (m, 1 H, 4-H), 1.83 – 1.75 (m, 1 H, 5-H), 1.67 – 1.54 (m, 1 H, 5-H)

^{13}C -NMR (CD_2Cl_2): δ (ppm, 125 MHz) = 144.6 (C-4'), 137.5 (C-1'''), 133.2 (C-3'''), 128.9 (C-3''', C-5'''), 127.8 (C-4'''), 127.5 (C-2'''), 126.7 (C-2''', C-6'''), 121.8

(C-5'), 59.8 (C-1'''), 58.1 (C-3), 52.4 (C-1''), 52.2 (C-2), 46.3 (C-6), 42.1 (N-CH₃), 31.7 (C-4), 25.5 (C-5)

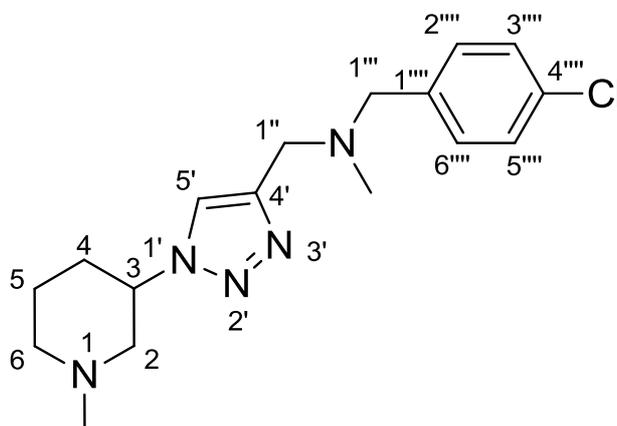
IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3135, 3081, 3058, 3025, 2943, 2852, 2797, 2360, 2341, 1735, 1687, 1495, 1449, 1364, 1331, 1199, 1123, 1047, 970, 745, 693

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 312 [M⁺ + H] (100), 208 (10), 146 (32)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 146 (100), 117 (10), 84 (42)

HR-MS (EI): m/z = 311.2091 (berechnet für C₁₈H₂₅N₅: 311.2110)

6.2.27 (3*RS*)-*N*-(4-Chlorbenzyl)-*N*-methyl-1-[1-(1-methylpiperidin-3-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl]-methanamin (64)



C₁₇H₂₄ClN₅

M_r = 333.87 g/mol

100 mg (0.313 mmol) **59** werden in 1 mL Methanol gelöst und mit Eisessig auf pH 4-5 angesäuert. Es werden 117 μ L (1.57 mmol) wässrige Formaldehydlösung (37 %) und 49 mg (0.78 mmol) Natriumcyanoborhydrid zugegeben und es wird 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach positiver Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie wird das Lösemittel abdestilliert, der Rückstand in 30 mL einer gesättigten Natriumcarbonatlösung aufgenommen und 3 x mit je 30 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird anschließend abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (Ethylacetat/Methanol 9:1 und 2 % EDMA) aufgereinigt.

Ausbeute: 47 mg (0.14 mmol/ 45 %)

gelbes Öl

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ (ppm, 400 MHz) = 7.65 (s, 1 H, 5'-H), 7.30 – 7.28 (m, 4 H, 2''''-H, 3''''-H, 5''''-H, 6''''-H), 4.68 – 4.59 (m, 1 H, 3-H), 3.65 (s, 2 H, 1''-H), 3.49 (s,

2 H, 1'''-H), 3.03 – 2.96 (m, 1 H, 2-H), 2.69 – 2.60 (m, 1 H, 6-H), 2.47 – 2.37 (m, 1 H, 2-H), 2.29 (s, 3 H, N1-CH₃), 2.21 – 2.14 (m, 4 H, 6-H, N-CH₃), 2.14 – 2.05 (m, 1 H, 4-H), 1.88 – 1.63 (m, 3 H, 4-H, 5-H)

¹³C-NMR (CD₂Cl₂): δ (ppm, 125 MHz) = 144.7 (C-4'), 138.4 (C-1'''), 132.8 (C-4'''). 130.7 (C-2''', C-6'''), 128.6 (C-3''', C-5'''), 121.9 (C-5'), 60.9 (C-1'''), 60.8 (C-2), 57.6 (C-3), 55.5 (C-6), 52.5 (C-1''), 46.6 (N1-CH₃), 42.3 (N-CH₃), 30.6 (C-4), 23.9 (C-5)

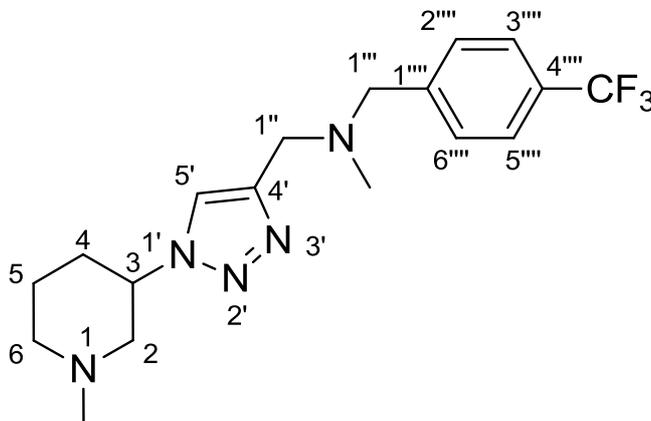
IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2941, 2844, 2789, 2360, 2341, 1489, 1451, 1368, 1328, 1285, 1222, 1168, 1093, 1047, 1013, 986, 802

MS (CI): *m/z* (rel. Int. in %) = 336 [M⁺ + H] (34), 334 [M⁺ + H] (100), 180 (10), 152 (8)

MS (EI): *m/z* (rel. Int. in %) = 180 (16), 154 (22), 125 (10), 98 (100)

HR-MS (EI): *m/z* = 333.1728 (berechnet für C₁₇H₂₄ClN₅: 333.1720)

6.2.28 (3RS)-N-Methyl-1-[1-(1-methylpiperidin-3-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]-N-[4-(trifluormethyl)-benzyl]-methanamin (65)



C₁₈H₂₄F₃N₅

M_r = 367.42 g/mol

177 mg (0.501 mmol) **61** werden in 2 mL Methanol gelöst und mit Eisessig auf pH 4-5 angesäuert. Es werden 186 µL (2.50 mmol) wässrige Formaldehydlösung (37 %) und 79 mg (1.3 mmol) Natriumcyanoborhydrid zugegeben und 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach positiver Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie wird das Lösemittel abdestilliert, der Rückstand in 30 mL einer gesättigten Natriumcarbonatlösung aufgenommen und 3 x mit je 30 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird anschließend abdestilliert. Das

Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (Ethylacetat/Methanol 9:1 und 2 % EDMA) aufgereinigt.

Ausbeute: 139 mg (0.38 mmol/ 76 %)

farbloses Öl

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 500 MHz) = 7.68 (s, 1 H, 5'-H), 7.60 – 7.56 (m, 2 H, 3''''-H, 5''''-H), 7.51 – 7.47 (m, 2 H, 2''''-H, 6''''-H), 4.68 – 4.60 (m, 1 H, 3-H), 3.68 (s, 2 H, 1''-H), 3.59 (s, 2 H, 1'''-H), 3.03 – 2.96 (m, 1 H, 2-H), 2.68 – 2.61 (m, 1 H, 6-H), 2.47 – 2.39 (m, 1 H, 2-H), 2.29 (s, 3 H, N1-CH₃), 2.24 – 2.14 (m, 4 H, 6-H, N-CH₃), 2.14 – 2.05 (m, 1 H, 4-H), 1.87 – 1.63 (m, 3 H, 4-H, 5-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 100 MHz) = 144.6 (C-4'), 144.2 (q, $J = 1.4$ Hz, C-1''''), 129.6 (C-2''''), 129.2 (q, $J = 32.0$ Hz, C-4''''), 125.5 (q, $J = 3.8$ Hz, C-3''''), 124.9 (q, $J = 271.5$ Hz, CF₃), 122.0 (C-5'), 61.1 (C-1'''), 60.8 (C-2), 57.6 (C-3), 55.5 (C-6), 52.6 (C-1''), 46.4 (N1-CH₃), 42.3 (N-CH₃), 30.5 (C-4), 23.9 (C-5)

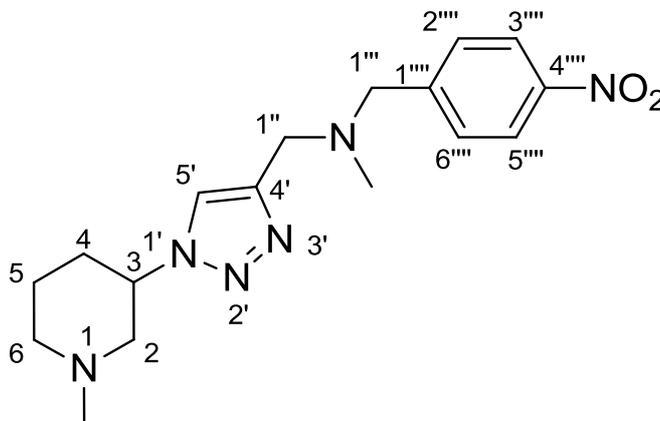
IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2944, 2847, 2791, 2360, 2342, 1618, 1450, 1416, 1326, 1163, 1122, 1066, 1017, 986, 870, 819

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 368 [$\text{M}^+ + \text{H}$] (100), 348 (8), 180 (8)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 188 (8), 180 (18), 98 (100)

HR-MS (EI): $m/z = 367.1984$ (berechnet für C₁₈H₂₄F₃N₅: 367.1984)

6.2.29 (3RS)-N-Methyl-1-[1-(1-methylpiperidin-3-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]-N-(4-nitrobenzyl)-methanamin (66a)



C₁₇H₂₄N₆O₂

$M_r = 344.42$ g/mol

6 Experimenteller Teil

200 mg (0.605 mmol) **62** werden in 2 mL Methanol gelöst und mit Eisessig auf pH 4-5 angesäuert. Es werden 245 μ L (3.03 mmol) wässrige Formaldehydlösung (37 %) und 95 mg (1.5 mmol) Natriumcyanoborhydrid zugegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach positiver Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie wird das Lösemittel abdestilliert, der Rückstand in 30 mL einer gesättigten Natriumcarbonatlösung aufgenommen und 3 x mit je 30 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird anschließend abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (Ethylacetat/Methanol 9:1 und 2 % EDMA) aufgereinigt. Es wird neben der gewünschten Verbindung auch **66b** erhalten.

Elutionsreihenfolge: 1. **66b**, 2. **66a**

Ausbeute: 201 mg (0.584 mmol/ 96 %)

gelbes Öl

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 400 MHz) = 8.18 – 8.13 (m, 2 H, 3^{'''}-H, 5^{'''}-H), 7.69 (s, 1 H, 5'-H), 7.57 – 7.52 (m, 2 H, 2^{'''}-H, 6^{'''}-H), 4.69 – 4.59 (m, 1 H, 3-H), 3.70 (s, 2 H, 1^{''}-H), 3.64 (s, 2 H, 1^{'''}-H), 3.03 – 2.95 (m, 1 H, 2-H), 2.69 – 2.59 (m, 1 H, 6-H), 2.48 – 2.38 (m, 1 H, 2-H), 2.29 (s, 3 H, N1-CH₃), 2.24 – 2.14 (m, 4 H, 6-H, N-CH₃), 2.14 – 2.05 (m, 1 H, 4-H), 1.88 – 1.63 (m, 3 H, 4-H, 5-H)

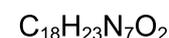
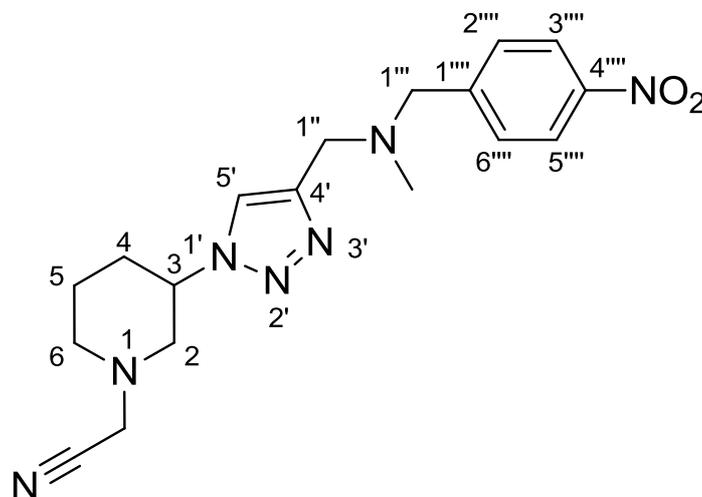
$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 125 MHz) = 147.9 (C-1^{'''}), 147.5 (C-4^{'''}), 144.3 (C-4'). 129.9 (C-2^{'''}, C-6^{'''}), 123.8 (C-3^{'''}, C-5^{'''}), 122.0 (C-5'), 60.8 (C-1^{''}), 60.7 (C-2), 57.6 (C-3), 55.5 (C-6), 52.7 (C-1^{''}), 46.4 (N1-CH₃), 42.4 (N-CH₃), 30.6 (C-4), 23.9 (C-5)

IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2942, 2847, 2789, 2361, 2343, 1604, 1518, 1450, 1345, 1223, 1168, 1109, 1047, 860, 740

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 345 [M^+ + H] (100), 180 (8)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 180 (18), 98 (100)

HR-MS (EI): m/z = 344.1964 (berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_2$: 344.1961)

6.2.30 (3*RS*)-2-{3-[4-[[Methyl-(4-nitrobenzyl)-amino]-methyl]-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl]-piperidin-1-yl}-acetonitril (66b)


$$M_r = 369.43 \text{ g/mol}$$

Die Substanz fällt als Nebenprodukt bei der Darstellung von **66a** an.

Ausbeute: 10 mg (0.027 mmol/ 4 %)

gelbes Öl

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 400 MHz) = 8.19 – 8.14 (m, 2 H, 3''''-H, 5''''-H), 7.65 (s, 1 H, 5'-H), 7.58 – 7.53 (m, 2 H, 2''''-H, 6''''-H), 4.76 – 4.66 (m, 1 H, 3-H), 3.71 (s, 2 H, 1'''-H), 3.64 (s, 2 H, 1''-H), 3.63 (d, 1 H, $J = 17.2$ Hz, N1-CH₂), 3.59 (d, 1 H, $J = 17.2$ Hz, N1-CH₂), 3.16 – 3.10 (m, 1 H, 2-H), 2.81 – 2.69 (m, 2 H, 2-H, 6-H), 2.56 – 2.46 (m, 1 H, 6-H), 2.22 (s, 3 H, N1-CH₃), 2.20 – 2.12 (m, 1 H, 4-H), 1.96 – 1.83 (m, 2 H, 4-H, 5-H), 1.82 – 1.69 (m, 1 H, 5-H)

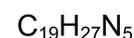
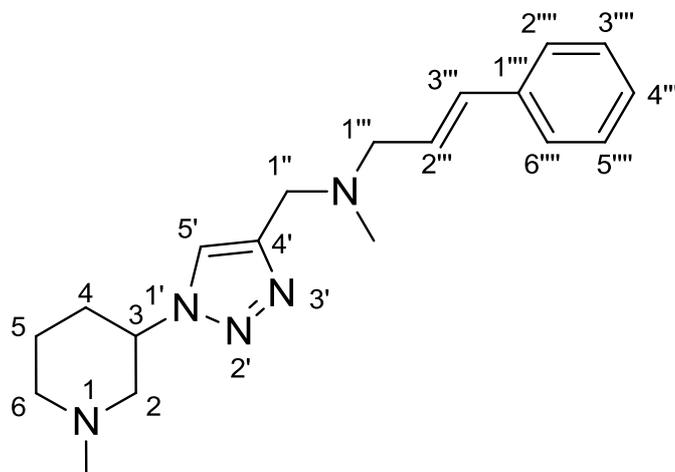
$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 125 MHz) = 147.8 (C-1'''), 147.5 (C-4'''), 144.8 (C-4'). 129.8 (C-2''', C-6'''), 123.8 (C-3''', C-5'''), 121.7 (C-5'), 114.8 (C \equiv N), 60.8 (C-1''), 57.4 (C-2), 57.1 (C-3), 52.6 (C-1'''), 52.1 (C-6), 46.5 (N1-CH₂), 42.4 (N-CH₃), 30.0 (C-4), 23.6 (C-5)

IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2946, 2849, 2808, 1604, 1519, 1453, 1345, 1220, 1109, 1101, 1046, 860, 741

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 370 [$\text{M}^+ + \text{H}$] (100), 343 (40), 205 (10), 123 (24)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 205 (26), 165 (12), 135 (18), 123 (100)

HR-MS (EI): m/z = 369.1888 (berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_7\text{O}_2$: 369.1913)

6.2.31 (3*RS*)-(E)-N-Methyl-N-[[1-(1-methylpiperidin-3-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl]-methyl]-((E)-3-phenyl-prop-2-en-1-amin (67)


$$M_r = 325.46 \text{ g/mol}$$

100 mg (0.321 mmol) **63** werden in 1 mL Methanol gelöst und mit Eisessig auf pH 4-5 angesäuert. Es werden 120 μL (1.60 mmol) wässrige Formaldehydlösung (37 %) und 50 mg (0.80 mmol) Natriumcyanoborhydrid zugegeben und 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach positiver Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie wird das Lösemittel abdestilliert, der Rückstand in 30 mL einer gesättigten Natriumcarbonatlösung aufgenommen und 3 x mit je 30 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird anschließend abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (Ethylacetat/Methanol 9:1 und 2 % EDMA) aufgereinigt.

Ausbeute: 47 mg (0.14 mmol/ 44 %)

hellgelbes Öl

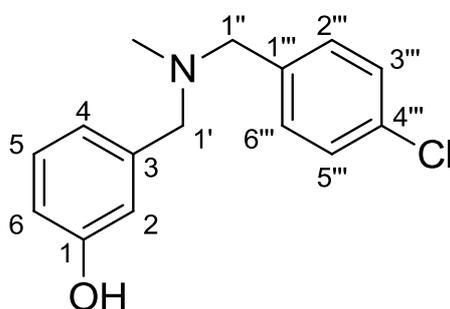
$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 400 MHz) = 7.67 (s, 1 H, 5'-H), 7.42 – 7.37 (m, 2 H, 2''''-H, 6''''-H), 7.34 – 7.28 (m, 2 H, 3''''-H, 5''''-H), 7.25 – 7.19 (m, 1 H, 4''''-H), 6.54 (d, 1 H, $J = 15.9$ Hz, 3'''-H), 6.28 (dt, 1 H, $J_1 = 15.9$ Hz, $J_2 = 6.6$ Hz, 2'''-H), 4.69 – 4.59 (m, 1 H, 3-H), 3.37 (s, 2 H, 1''-H), 3.18 (dd, 2 H, $J_1 = 6.6$ Hz, $J_2 = 1.2$ Hz, 1'''-H), 3.03 – 2.95 (m, 1 H, 2-H), 2.69 – 2.58 (m, 1 H, 6-H), 2.46 – 2.37 (m, 1 H, 2-H), 2.29 (s, 3 H, N1- CH_3), 2.24 (s, 3 H, N- CH_3), 2.21 – 2.14 (m, 1 H, 6-H), 2.14 – 2.04 (m, 1 H, 4-H), 1.92 – 1.62 (m, 3 H, 4-H, 5-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 125 MHz) = 144.9 (C-4'), 137.6 (C-1'''), 132.7 (C-3'''), 128.9 (C-3''', C-5'''), 128.1 (C-2'''), 127.8 (C-4'''), 126.6 (C-2''', C-6'''), 121.9 (C-5'), 60.8 (C-2), 59.9 (C-1'''), 57.5 (C-3), 55.5 (C-6), 52.6 (C-1''), 46.4 (N1- CH_3), 42.3 (N- CH_3), 30.6 (C-4), 23.9 (C-5)

6 Experimenteller Teil

IR (NaCl):	$\tilde{\nu}$ (cm ⁻¹) = 3135, 3081, 3058, 3026, 2941, 2844, 2789, 1598, 1495, 1449, 1368, 1327, 1222, 1168, 1121, 1094, 1047, 969, 873, 807, 744, 693
MS (CI):	m/z (rel. Int. in %) = 326 [M ⁺ + H] (100), 222 (6), 146 (28)
MS (EI):	m/z (rel. Int. in %) = 180 (6), 146 (100), 117 (8), 98 (52)
HR-MS (EI):	m/z = 325.2252 (berechnet für C ₁₉ H ₂₇ N ₅ : 325.2266)

6.2.32 3-[[[(4-Chlorbenzyl)-(methyl)-amino]-methyl]-phenol (69)



C₁₅H₁₆ClNO

M_r = 261.75 g/mol

Zu einer Lösung von 1.37 g (8.83 mmol) **32** in 5 mL Methanol gibt man 2.67 g (21.9 mmol) 3-Hydroxybenzaldehyd, 0.38 mL (6.7 mmol) Essigsäure und 1.11 g (17.7 mmol) Natriumcyanoborhydrid und rührt die Mischung 18 Stunden bei Raumtemperatur. Nach positiver Reaktionskontrolle mittels GC-MS wird das Lösemittel abdestilliert und der Rückstand in 30 mL gesättigter Natriumcarbonatlösung aufgenommen. Das Gemisch wird 3 x mit je 30 mL Dichlormethan ausgeschüttelt, die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (Kieselgel, Ethylacetat/Isohexan 1:1 und 2 % EDMA) aufgereinigt.

Ausbeute: 1.82 g (6.95 mmol/ 79 %)

farbloser Feststoff

Schmelzpunkt: 61 – 63 °C

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ (ppm, 500 MHz) = 7.34 – 7.26 (m, 4 H, 2'''-H, 3'''-H, 5'''-H, 6'''-H), 7.16 (t, 1 H, J = 7.8 Hz, 5-H), 6.90 – 6.87 (m, 1 H, 4-H), 6.87 – 6.85 (m, 1 H, 2-H), 6.73 – 6.70 (m, 1 H, 6-H), 3.47 (s, 2 H, 1''-H), 3.44 (s, 2 H, 1'-H), 2.13 (s, 3 H, N-CH₃)

6 Experimenteller Teil

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 100 MHz) = 156.5 (C-1), 141.5 (C-3), 138.5 (C-1'''), 132.8 (C-4'''), 130.7 (C-2''', C-6'''), 129.7 (C-5), 128.6 (C-3''', C-5'''), 121.3 (C-4), 116.1 (C-2), 114.4 (C-6), 61.9 (C-1'), 61.3 (C-1''), 42.3 (N-CH₃)

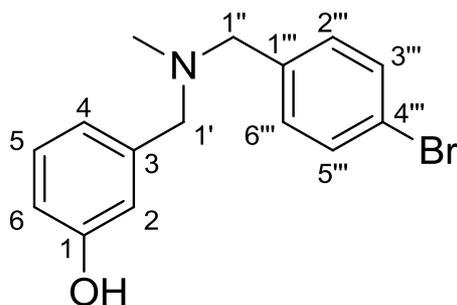
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3047, 2949, 2841, 1792, 1597, 1589, 1489, 1456, 1365, 1273, 1157, 1089, 1015, 876, 851, 801, 756, 694

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 264 [$\text{M}^+ + \text{H}$] (32), 262 [$\text{M}^+ + \text{H}$] (100), 154 (8), 125 (8), 107 (8)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 261 [$\text{M}^{+\bullet}$] (12), 168 (16), 156 (34), 154 (88), 127 (34), 125 (100), 107 (92), 89 (14), 77 (20)

HR-MS (EI): m/z = 261.0932 (berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{ClNO}$: 261.0920)

6.2.33 3-[[[4-Brombenzyl)-(methyl)-amino]-methyl]-phenol (70)



$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{BrNO}$

$M_r = 306.20$ g/mol

Zu einer Lösung von 1.33 g (6.65 mmol) **33** in 5 mL Methanol gibt man 2.01 g (16.5 mmol) 3-Hydroxybenzaldehyd, 0.29 mL (5.1 mmol) Essigsäure und 0.83 g (13 mmol) Natriumcyanoborhydrid und rührt die Mischung 18 Stunden bei Raumtemperatur. Nach positiver Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie wird das Lösemittel abdestilliert und der Rückstand in 30 mL gesättigter Natriumcarbonatlösung aufgenommen. Das Gemisch wird 3 x mit je 30 mL Dichlormethan ausgeschüttelt, die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (Kieselgel, Ethylacetat/Isohexan 1:1 und 2 % EDMA) aufgereinigt.

Ausbeute: 1.68 g (5.49 mmol/ 83 %)

farbloser Feststoff

Schmelzpunkt: 58 – 60 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 400 MHz) = 7.47 – 7.42 (m, 2 H, 3'''-H, 5'''-H), 7.29 – 7.24 (m, 2 H, 2'''-H, 6'''-H), 7.17 (t, 1 H, $J = 7.8$ Hz, 5-H), 6.89 – 6.85 (m, 1 H, 6-

H), 6.85 – 6.83 (m, 1 H, 2-H), 6.71 – 6.67 (m, 1 H, 4-H), 3.46 (s, 2 H, 1''-H), 3.45 (s, 2 H, 1'-H), 2.13 (s, 3 H, N-CH₃)

¹³C-NMR (CD₂Cl₂): δ (ppm, 125 MHz) = 156.9 (C-1), 141.6 (C-3), 139.1 (C-4'''), 131.6 (C-3''', C-5'''), 131.1 (C-2''', C-6'''), 129.7 (C-5), 121.0 (C-4), 120.8 (C-1'''), 116.1 (C-2), 114.4 (C-6), 61.9 (C-1'), 61.4 (C-1''), 42.3 (N-CH₃)

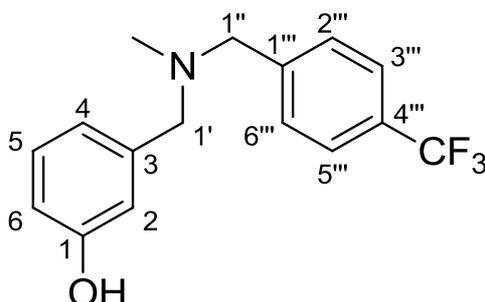
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3042, 2978, 2946, 2839, 2789, 2706, 2596, 1589, 1486, 1458, 1402, 1364, 1273, 1154, 1131, 1070, 1011, 877, 850, 796, 756, 695

MS (CI): *m/z* (rel. Int. in %) = 308 [M⁺ + H] (66), 306 [M⁺ + H] (100), 200 (10), 150 (26), 107 (20)

MS (EI): *m/z* (rel. Int. in %) = 307 [M⁺] (10), 305 [M⁺] (12), 200 (72), 198 (84), 171 (48), 169 (48), 107 (100), 90 (32)

HR-MS (EI): *m/z* = 305.0401 (berechnet für C₁₅H₁₆BrNO: 305.0415)

6.2.34 3-{{Methyl-[4-(trifluormethyl)-benzyl]-amino}-methyl}-phenol (71)



C₁₆H₁₆F₃NO

M_r = 295.31 g/mol

Zu einer Lösung von 1.20 g (6.34 mmol) **34** in 5 mL Methanol gibt man 1.92 g (15.7 mmol) 3-Hydroxybenzaldehyd, 0.28 mL (4.9 mmol) Essigsäure und 0.80 g (13 mmol) Natriumcyanoborhydrid und rührt die Mischung 18 Stunden bei Raumtemperatur. Nach positiver Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie wird das Lösemittel abdestilliert und der Rückstand in 30 mL gesättigter Natriumcarbonatlösung aufgenommen. Das Gemisch wird 3 x mit je 30 mL Dichlormethan ausgeschüttelt, die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (Kieselgel, Ethylacetat/Isohexan 1:1 und 2 % EDMA) aufgereinigt.

Ausbeute: 1.60 g (5.42 mmol/ 85 %)

farbloses Öl

6 Experimenteller Teil

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 500 MHz) = 7.60 – 7.56 (m, 2 H, 3'''-H, 5'''-H), 7.53 – 7.50 (m, 2 H, 2'''-H, 6'''-H), 7.18 (t, 1 H, $J = 7.8$ Hz, 5-H), 6.92 – 6.90 (m, 1 H, 4-H), 6.88 – 6.86 (m, 1 H, 2-H), 6.72 – 6.69 (m, 1 H, 6-H), 3.57 (s, 2 H, 1''-H), 3.48 (s, 2 H, 1'-H), 2.16 (s, 3 H, N- CH_3)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 100 MHz) = 156.3 (C-3), 144.3 (q, $J = 1.3$ Hz, C-1'''), 141.5 (C-1), 129.8 (C-5), 129.5 (C-2''', C-6'''), 129.3 (q, $J = 32.2$ Hz, C-4'''), 125.5 (q, $J = 3.8$ Hz, C-3''', C-5), 124.9 (q, $J = 271.6$ Hz, CF_3), 121.5 (C-4), 116.0 (C-2), 114.4 (C-6), 62.0 (C-1'), 61.6 (C-1''), 42.4 (N- CH_3)

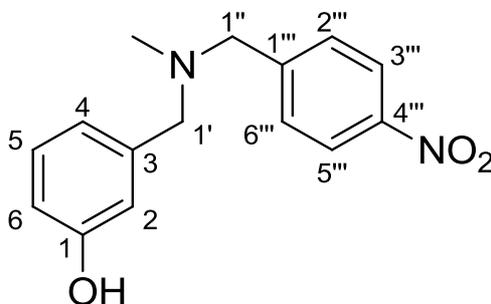
IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3047, 2951, 2843, 2795, 1925, 1704, 1620, 1599, 1590, 1486, 1462, 1455, 1416, 1326, 1275, 1162, 1125, 1106, 1067, 1018, 859, 818, 786, 758, 695

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 296 [$\text{M}^+ + \text{H}$] (100), 276 (12), 107 (8)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 295 [$\text{M}^{+\bullet}$] (14), 202 (28), 188 (90), 159 (66), 150 (16), 107 (100), 77 (22)

HR-MS (EI): $m/z = 295.1185$ (berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}$: 295.1184)

6.2.35 3-[[Methyl-(4-nitrobenzyl)-amino]-methyl]-phenol (72)



$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$

$M_r = 272.31$ g/mol

6 Experimenteller Teil

Zu einer Lösung von 1.38 g (8.32 mmol) **35** in 5 mL Methanol gibt man 2.52 g (20.6 mmol) 3-Hydroxybenzaldehyd, 0.36 mL (6.3 mmol) Essigsäure und 1.04 g (16.6 mmol) Natriumcyanoborhydrid und rührt die Mischung 18 Stunden bei Raumtemperatur. Nach positiver Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie wird das Lösemittel abdestilliert und der Rückstand in 30 mL gesättigter Natriumcarbonatlösung aufgenommen. Das Gemisch wird 3 x mit je 30 mL Dichlormethan ausgeschüttelt, die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (Kieselgel, Ethylacetat/Isohexan 1:1 und 2 % EDMA) aufgereinigt.

Ausbeute: 2.01 g (7.38 mmol/ 89 %)

oranger Feststoff

Schmelzpunkt: 106 – 108 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 500 MHz) = 8.18 – 8.14 (m, 2 H, 3''-H, 5''-H), 7.59 – 7.54 (m, 2 H, 2''-H, 6''-H), 7.18 (t, 1 H, $J = 7.9$ Hz, 5-H), 6.93 – 6.90 (m, 1 H, 4-H), 6.89 – 6.87 (m, 1 H, 2-H), 6.73 – 6.70 (m, 1 H, 6-H), 3.60 (s, 2 H, 1''-H), 3.50 (s, 2 H, 1'-H), 2.17 (s, 3 H, N- CH_3)

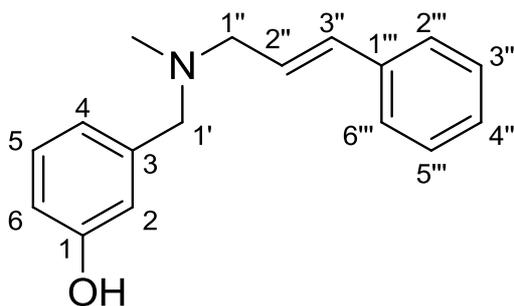
$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 100 MHz) = 156.3 (C-1), 148.0 (C-1'''), 147.5 (C-4'''), 141.4 (C-3), 129.8 (C-5), 129.8 (C-2''', C-6'''), 123.8 (C-3''', C-5'''), 121.5 (C-4), 115.9 (C-2), 114.4 (C-6), 62.1 (C-1'), 61.3 (C-1''), 42.5 (N- CH_3)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3073, 2982, 2925, 2849, 2362, 2343, 1607, 1585, 1513, 1486, 1341, 1292, 1230, 1099, 1005, 872, 856, 828, 799, 785, 762, 745, 703, 694

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 273 [$\text{M}^+ + \text{H}$] (100), 138 (20), 107 (8)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 272 [$\text{M}^{+\bullet}$] (14), 179 (26), 165 (68), 136 (26), 108 (100), 77 (22)

HR-MS (EI): $m/z = 272.1160$ (berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$: 272.1161)

6.2.36 (*E*)-3-[[Cinnamyl-(methyl)-amino]-methyl]-phenol (73)C₁₇H₁₉NO $M_r = 253.35$ g/mol

Zu einer Lösung von 1.27 g (8.63 mmol) **36** in 5 mL Methanol gibt man 2.61 g (21.4 mmol) 3-Hydroxybenzaldehyd, 0.37 mL (6.47 mmol) Essigsäure und 1.08 g (17.2 mmol) Natriumcyanoborhydrid und rührt die Mischung 18 Stunden bei Raumtemperatur. Nach positiver Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie wird das Lösemittel abdestilliert und der Rückstand in 30 mL gesättigter Natriumcarbonatlösung aufgenommen. Das Gemisch wird 3 x mit je 30 mL Dichlormethan ausgeschüttelt, die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (Kieselgel, Ethylacetat/Isohexan 9:1 und 2 % EDMA) aufgereinigt.

Ausbeute: 0.90 g (3.6 mmol/ 42 %)

gelbes Öl

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ (ppm, 500 MHz) = 7.37 – 7.33 (m, 2 H, 3'''-H, 5'''-H), 7.32 – 7.26 (m, 2 H, 2'''-H, 6'''-H), 7.24 – 7.18 (m, 1 H, 4'''-H), 7.15 (t, 1 H, $J = 7.8$ Hz, 5-H), 6.87 – 6.83 (m, 1 H, 4-H), 6.83 – 6.80 (m, 1 H, 2-H), 6.73 – 6.69 (m, 1 H, 6-H), 6.52 (d, 1 H, $J = 15.9$ Hz, 3''-H), 6.29 (dt, 1 H, $J_1 = 15.9$ Hz, $J_2 = 6.7$ Hz, 2''-H), 3.49 (s, 2 H, 1'-H), 3.19 (dd, 2 H, $J_1 = 6.7$ Hz, $J_2 = 1.2$ Hz, 1''-H), 2.21 (s, 3 H, N-CH₃)

¹³C-NMR (CD₂Cl₂): δ (ppm, 100 MHz) = 156.8 (C-1), 140.7 (C-3), 137.4 (C-1'''), 133.3 (C-3''), 129.7 (C-5), 128.9 (C-2''', C-6'''), 127.8 (C-4'''), 127.3 (C-2''), 126.7 (C-3''', C-5'''), 121.7 (C-4), 116.7 (C-2), 114.9 (C-6), 61.9 (C-1'), 60.1 (C-1''), 42.2 (N-CH₃)

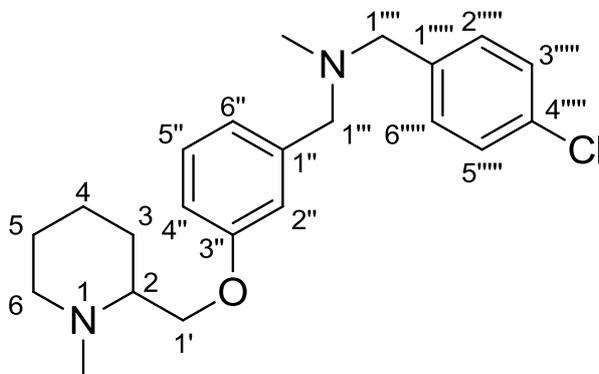
IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3058, 3026, 2951, 2878, 2836, 2797, 1731, 1694, 1598, 1588, 1494, 1485, 1462, 1455, 1366, 1276, 1158, 999, 970, 878, 858, 786, 747, 693

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 254 [M⁺ + H] (100), 162 (16), 150 (34), 117 (26)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 253 [M⁺] (20), 162 (100), 150 (14), 146 (60), 107 (100), 91 (30), 77 (24)

HR-MS (EI): $m/z = 253.1459$ (berechnet für $C_{17}H_{19}NO$: 253.1467)

6.2.37 (2RS)-N-(4-Chlorbenzyl)-N-methyl-1-{3-[(1-methylpiperidin-2-yl)methoxy]-phenyl}-methanamin (74a)



$C_{22}H_{29}ClN_2O$

$M_r = 372.94$ g/mol

Zu einer gerührten Lösung von 1.53 g (5.85 mmol) **69**, 0.76 g (5.9 mmol) 1-Methyl-2-piperidinmethanol und 1.53 g (5.85 mmol) Triphenylphosphin in ca. 7 mL trockenem THF werden langsam 1.18 g (5.85 mmol) Di-*iso*-propylazodicarboxylat zugetropft. Die Mischung wird 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Reaktionskontrolle mittels GC-MS wird das Lösemittel abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels 2 Flash-Chromatographien (Kieselgel, 1. Isohexan/Ethylacetat 6:4 und 2 % EDMA, 2. Isohexan/Ethylacetat 9:1 und 2 % EDMA) aufgereinigt. Es wird neben der gewünschten Verbindung auch **74b** erhalten.

Elutionsreihenfolge: 1. **74b**, 2. **74a**

Ausbeute: 525 mg (1.41 mmol/ 24 %)

farbloses Öl

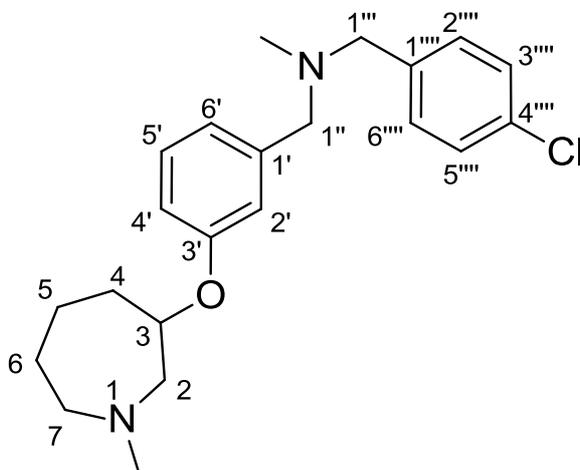
$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 500 MHz) = 7.34 – 7.27 (m, 4 H, 2''''-H, 3''''-H, 5''''-H, 6''''-H), 7.21 (t, 1 H, $J = 8.1$ Hz, 5''-H), 6.93 – 6.90 (m, 2 H, 2''-H, 6''-H), 6.79 – 6.75 (m, 1 H, 4''-H), 4.01 (dd, 1 H, $J_1 = 9.8$ Hz, $J_2 = 4.3$ Hz, 1'-H), 3.93 (dd, 1 H, $J_1 = 9.8$ Hz, $J_2 = 4.3$ Hz, 1'-H), 3.47 (s, 4 H, 1'''-H, 1''''-H), 2.85 – 2.79 (m, 1 H, 6-H), 2.30 (s, 3 H, N1-CH₃), 2.25 – 2.18 (m, 1 H, 2-H), 2.14 (s, 3 H, N-CH₃), 2.12 – 2.06 (m, 1 H, 6-H), 1.80 – 1.72 (m, 2 H, 3-H), 1.62 – 1.53 (m, 2 H, 4-H, 5-H), 1.51 – 1.42 (m, 1 H, 3-H), 1.36 – 1.25 (m, 1 H, 4-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 100 MHz) = 159.5 (C-3'''), 141.5 (C-1'''), 138.8 (C-1''''), 132.7 (C-4''''), 130.6 (C-3''''', C-5'''''), 129.5 (C-5'''), 128.6 (C-2''''', C-6'''''), 121.4 (C-6'''), 115.2 (C-2'''), 113.3 (C-4'''), 71.0 (C-1'), 63.5 (C-2), 62.1 (C-1'''), 61.3 (C-1''''), 57.6 (C-6), 43.9 (N1-CH₃), 42.4 (N-CH₃), 30.0 (C-3), 26.3 (C-5), 24.6 (C-4)

6 Experimenteller Teil

IR (NaCl):	$\tilde{\nu}$ (cm ⁻¹) = 2934, 2853, 2783, 2360, 2341, 1585, 1488, 1444, 1364, 1258, 1154, 1088, 1030, 1015, 876, 803
MS (CI):	m/z (rel. Int. in %) = 375 [M ⁺ + H] (34), 373 [M ⁺ + H] (100), 261 (2), 112 (60)
MS (EI):	m/z (rel. Int. in %) = 98 (100), 70 (6)
HR-MS (EI):	m/z = 372.1952 (berechnet für C ₂₂ H ₂₉ ClN ₂ O: 372:1968)

6.2.38 (3RS)-N-(4-Chlorbenzyl)-N-methyl-1-{3-[(1-methylazepan-3-yl)-oxy]-phenyl}-methanamin (74b)



C₂₂H₂₉ClN₂O

$M_r = 372.94$ g/mol

Die Substanz fällt bei der Darstellung von **74a** an.

Ausbeute: 771 mg (2.07 mmol/ 35 %)

farbloses Öl

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ (ppm, 400 MHz) = 7.35 – 7.27 (m, 4 H, 2''''-H, 3''''-H, 5''''-H, 6''''-H), 7.19 (t, 1 H, $J = 7.7$ Hz, 5'-H), 6.92 – 6.87 (m, 2 H, 2'-H, 6'-H), 6.77 – 6.72 (m, 1 H, 4'-H), 4.51 – 4.43 (m, 1 H, 3-H), 3.47 (s, 2 H, 1'''-H), 3.46 (s, 2 H, 1''-H), 2.84 (dd, 1 H, $J_1 = 13.5$ Hz, $J_2 = 4.1$ Hz, 2-H), 2.70 – 2.58 (m, 2 H, 2-H, 7-H), 2.56 – 2.47 (m, 1 H, 7-H), 2.35 (s, 3 H, N1-CH₃), 2.13 (s, 3 H, N-CH₃), 2.11 – 2.02 (m, 1 H, 4-H), 1.82 – 1.62 (m, 4 H, 4-H, 5-H, 6-H), 1.61 – 1.48 (m, 1 H, 6-H)

¹³C-NMR (CD₂Cl₂): δ (ppm, 100 MHz) = 158.2 (C-3'), 141.6 (C-1'), 138.8 (C-1'''), 132.7 (C-4'''), 130.6 (C-2''', C-6'''), 129.5 (C-5'), 128.6 (C-3''', C-5'''), 121.3 (C-6'), 116.5 (C-2'), 114.7 (C-4'), 76.9 (C-3), 62.1 (C-1''), 61.8 (C-2), 61.3

6 Experimenteller Teil

(C-1'''), 59.7 (C-7), 48.0 (N1-CH₃), 42.3 (N-CH₃), 33.2 (C-4), 29.4 (C-5), 22.1 (C-6)

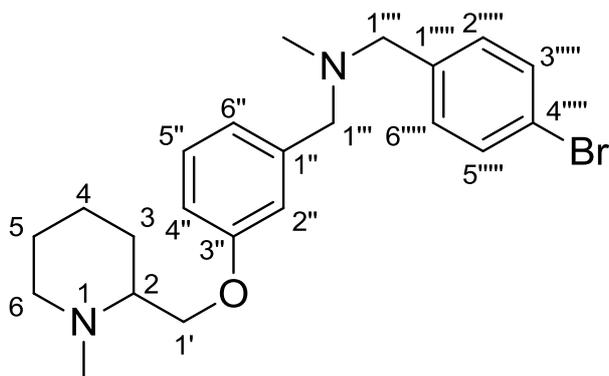
IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2937, 2842, 2787, 2360, 2341, 1597, 1583, 1488, 1449, 1364, 1258, 1149, 1121, 1088, 1029, 1014, 802, 783, 694

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 375 [M⁺ + H] (10), 373 [M⁺ + H] (40), 219 (6), 112 (100)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 219 (100), 170 (8), 125 (58)

HR-MS (EI): m/z = 372.1987 (berechnet für C₂₂H₂₉ClN₂O: 372.1968)

6.2.39 (2RS)-N-(4-Brombenzyl)-N-methyl-1-{3-[(1-methylpiperidin-2-yl)-methoxy]-phenyl}-methanamin (75a)



C₂₂H₂₉BrN₂O

M_r = 417.39 g/mol

Zu einer gerührten Lösung von 1.34 g (4.37 mmol) **70**, 0.56 g (4.4 mmol) 1-Methyl-2-piperidinmethanol und 1.15 g (4.37 mmol) Triphenylphosphin in ca. 7 mL trockenem THF werden langsam 0.88 g (4.4 mmol) Di-*iso*-propylazodicarboxylat zugetropft. Die Mischung wird 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Reaktionskontrolle mittels GC-MS wird das Lösemittel abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels 2 Flash-Chromatographien (Kieselgel, 1.Ethylacetat/Isohexan 7:3 und 2 % EDMA, 2. Isohexan/Ethylacetat 9:1 und 2 % EDMA) aufgereinigt. Es wird neben der gewünschten Verbindung auch **75b** erhalten.

Elutionsreihenfolge: 1. **75b**, 2. **75a**

Ausbeute: 511 mg (1.22 mmol/ 28 %)

hellgelbes Öl

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ (ppm, 500 MHz) = 7.46 – 7.42 (m, 2 H, 3''''-H, 5''''-H), 7.28 – 7.25 (m, 2 H, 2''''-H, 6''''-H), 7.21 (t, 1 H, J = 8.0 Hz, 5''-H), 6.93 – 6.90 (m, 2 H, 2''-H, 6''-H), 6.79 – 6.75 (m, 1 H, 4''-H), 4.01 (dd, 1 H, J_1 = 9.7 Hz, J_2 =

4.3 Hz, 1'-H), 3.93 (dd, 1 H, $J_1 = 9.7$ Hz, $J_2 = 4.3$ Hz, 1'-H), 3.47 (s, 2 H, 1'''-H), 3.45 (s, 2 H, 1''''-H), 2.85 – 2.80 (m, 1 H, 6-H), 2.30 (s, 3 H, N1-CH₃), 2.25 – 2.19 (m, 1 H, 2-H), 2.14 (s, 3 H, N-CH₃), 2.13 – 2.06 (m, 1 H, 6-H), 1.80 – 1.70 (m, 2 H, 3-H), 1.63 – 1.53 (m, 2 H, 4-H, 5-H), 1.52 – 1.42 (m, 1 H, 3-H), 1.36 – 1.25 (m, 1 H, 4-H)

¹³C-NMR (CD₂Cl₂): δ (ppm, 100 MHz) = 159.5 (C-3''), 141.5 (C-1''), 139.3 (C-1'''''), 131.6 (C-3''''', C-5'''''), 131.0 (C-2''''', C-6'''''), 129.5 (C-5''), 121.5 (C-6''), 120.8 (C-4'''''), 115.3 (C-2''), 113.3 (C-4''), 71.0 (C-1'), 63.5 (C-2), 62.2 (C-1'''), 61.4 (C-1'''''), 57.6 (C-6), 43.9 (N1-CH₃), 42.4 (N-CH₃), 30.0 (C-3), 26.3 (C-5), 24.6 (C-4)

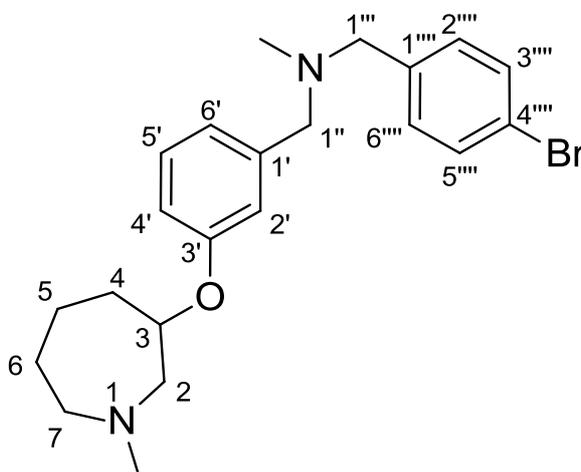
IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2934, 2853, 2784, 1585, 1487, 1454, 1402, 1363, 1259, 1154, 1135, 1069, 1069, 1030, 1011, 875, 837, 797, 748

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 419 [M⁺ + H] (98), 417 [M⁺ + H] (100), 112 (70)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 98 (100)

HR-MS (EI): m/z = 416.1451 (berechnet für C₂₂H₂₉N₂OBr: 416.1463)

6.2.40 (3RS)-N-(4-Brombenzyl)-N-methyl-1-{3-[(1-methylazepan-3-yl)-oxy]-phenyl}-methanamin (75b)



C₂₂H₂₉BrN₂O

M_r = 417.39 g/mol

Die Substanz fällt bei der Darstellung von **75a** an.

Ausbeute: 706 mg (1.69 mmol/ 39 %)

hellgelbes Öl

6 Experimenteller Teil

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 400 MHz) = 7.47 – 7.42 (m, 2 H, 3''''-H, 5''''-H), 7.29 – 7.25 (m, 2 H, 2''''-H, 6''''-H), 7.20 (t, 1 H, $J = 7.6$ Hz, 5'-H), 6.91 – 6.87 (m, 2 H, 2'-H, 6'-H), 6.77 – 6.72 (m, 1 H, 4'-H), 4.52 – 4.43 (m, 1 H, 3-H), 3.46 (s, 2 H, 1''-H), 3.45 (s, 2 H, 1'''-H), 2.84 (dd, 1 H, $J_1 = 13.6$ Hz, $J_2 = 4.2$ Hz, 2-H), 2.70 – 2.59 (m, 2 H, 2-H, 7-H), 2.56 – 2.47 (m, 1 H, 7-H), 2.35 (s, 3 H, N1-CH₃), 2.13 (s, 3 H, N-CH₃), 2.11 – 2.02 (m, 1 H, 4-H), 1.81 – 1.64 (m, 4 H, 4-H, 5-H, 6-H), 1.64 – 1.49 (m, 1 H, 6-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 100 MHz) = 158.2 (C-3'), 141.5 (C-1'), 139.3 (C-1''''), 131.6 (C-3''''), C-5''''), 131.0 (C-2''''), C-6''''), 129.5 (C-5'), 121.3 (C-6'), 120.8 (C-4''''), 116.5 (C-2'), 114.7 (C-4'), 76.9 (C-3), 62.1 (C-1''), 61.8 (C-2), 61.4 (C-1'''), 59.7 (C-7), 48.0 (N1-CH₃), 42.4 (N-CH₃), 33.2 (C-4), 29.4 (C-5), 22.1 (C-6)

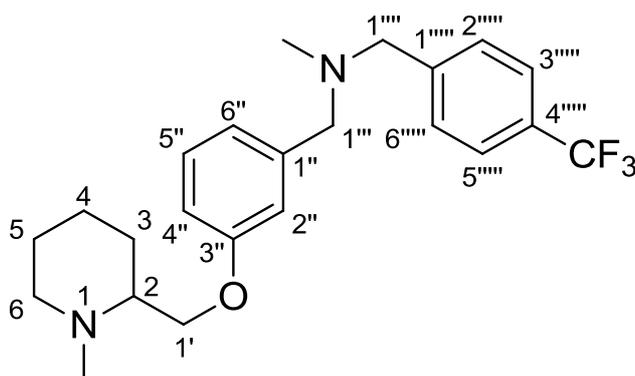
IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2936, 2843, 2786, 1597, 1583, 1486, 1447, 1363, 1257, 1149, 1069, 1029, 1011, 879, 799, 784

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 419 [$\text{M}^+ + \text{H}$] (20), 417 [$\text{M}^+ + \text{H}$] (22), 112 (100)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 219 (40), 112 (100)

HR-MS (EI): $m/z = 416.1480$ (berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{OBr}$: 416.1463)

6.2.41 (2RS)-N-Methyl-N-{3-[(1-methylpiperidin-2-yl)-methoxy]-benzyl}-1-[4-(trifluormethyl)-phenyl]-methanamin (76a)



$\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$

$M_r = 406.50$ g/mol

Zu einer gerührten Lösung von 1.43 g (4.84 mmol) **71**, 0.63 g (4.8 mmol) 1-Methyl-2-piperidinmethanol und 1.27 g (4.84 mmol) Triphenylphosphin in ca. 5 mL trockenem THF werden langsam 0.98 g (4.8 mmol) Di-*iso*-propylazodicarboxylat zugetropft. Die Mischung wird 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Reaktionskontrolle mittels GC-MS wird das Lösemittel abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels 2 Flash-Chromatographien

6 Experimenteller Teil

(Kieselgel, 1. Ethylacetat/Isohexan 1:1 und 2 % EDMA, 2. Isohexan/Ethylacetat 9:1 und 2 % EDMA) aufgereinigt. Es wird neben der gewünschten Verbindung auch **76b** erhalten.

Elutionsreihenfolge: 1. **76b**, 2. **76a**

Ausbeute: 484 mg (1.19 mmol/ 25 %)

farbloses Öl

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 400 MHz) = 7.61 – 7.56 (m, 2 H, 3''''-H, 5''''-H), 7.54 – 7.50 (m, 2 H, 2''''-H, 6''''-H), 7.22 (t, 1 H, $J = 8.1$ Hz, 5''-H), 6.95 – 6.92 (m, 2 H, 2''-H, 6''-H), 6.80 – 6.76 (m, 1 H, 4''-H), 4.01 (dd, 1 H, $J_1 = 9.7$ Hz, $J_2 = 4.3$ Hz, 1'-H), 3.93 (dd, 1 H, $J_1 = 9.7$ Hz, $J_2 = 4.3$ Hz, 1'-H), 3.56 (s, 2 H, 1''''-H), 3.50 (s, 2 H, 1'''-H), 2.86 – 2.79 (m, 1 H, 6-H), 2.30 (s, 3 H, N1- CH_3), 2.27 – 2.18 (m, 1 H, 2-H), 2.16 (s, 3 H, N- CH_3), 2.14 – 2.05 (m, 1 H, 6-H), 1.81 – 1.72 (m, 2 H, 3-H), 1.62 – 1.53 (m, 2 H, 4-H, 5-H), 1.53 – 1.41 (m, 1 H, 3-H), 1.36 – 1.18 (m, 1 H, 4-H)

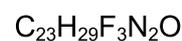
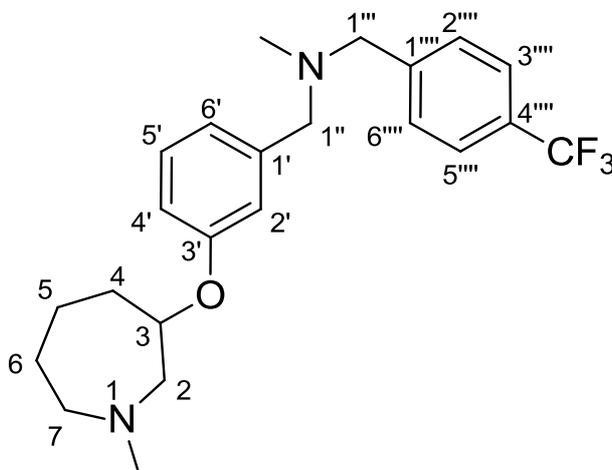
$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 100 MHz) = 159.5 (C-3''), 144.6 (q, $J = 1.4$ Hz, C-1''''), 141.4 (C-1''), 129.5 (C-5''), 129.4 (C-2''''', C-6'''''), 129.2 (q, $J = 32.0$ Hz, C-4'''''), 125.5 (q, $J = 3.8$ Hz, C-3''''', C-5'''''), 124.9 (q, $J = 271.8$ Hz, CF_3), 121.4 (C-6''), 115.2 (C-2''), 113.3 (C-4''), 71.0 (C-1'), 63.5 (C-2), 62.2 (C-1'''), 61.5 (C-1''''), 57.6 (C-6), 43.9 (N1- CH_3), 42.5 (N- CH_3), 29.9 (C-3), 26.3 (C-5), 24.6 (C-4)

IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2936, 2854, 2787, 2361, 1600, 1585, 1487, 1449, 1326, 1260, 1162, 1124, 1066, 1030, 1018

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 407 [$\text{M}^+ + \text{H}$] (52), 387 (10), 112 (100)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 386 (34), 159 (22), 98 (100)

HR-MS (EI): $m/z = 406.2214$ (berechnet für $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{OF}_3$: 406.2232)

6.2.42 (3*RS*)-*N*-Methyl-*N*-{3-[(1-methylazepan-3-yl)-oxy]-benzyl}-1-[4-(trifluormethyl)-phenyl]-methanamin (76b)


$$M_r = 406.50 \text{ g/mol}$$

Die Substanz fällt bei der Darstellung von **76a** an.

Ausbeute: 800 mg (1.97 mmol/ 41 %)

farbloses Öl

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 400 MHz) = 7.60 – 7.56 (m, 2 H, 3'''-H, 5'''-H), 7.54 – 7.50 (m, 2 H, 2'''-H, 6'''-H), 7.20 (t, 1 H, $J = 7.8$ Hz, 5'-H), 6.93 – 6.88 (m, 2 H, 2'-H, 6'-H), 6.77 – 6.73 (m, 1 H, 4'-H), 4.52 – 4.44 (m, 1 H, 3-H), 3.56 (s, 2 H, 1'''-H), 3.49 (s, 2 H, 1''-H), 2.88 – 2.79 (m, 1 H, 2-H), 2.70 – 2.59 (m, 2 H, 2-H, 7-H), 2.55 – 2.47 (m, 1 H, 7-H), 2.35 (s, 3 H, N1- CH_3), 2.16 (s, 3 H, N- CH_3), 2.12 – 2.02 (m, 1 H, 4-H), 1.82 – 1.63 (m, 4 H, 4-H, 5-H, 6-H), 1.63 – 1.48 (m, 1 H, 6-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 100 MHz) = 158.3 (C-3'), 144.6 (q, $J = 1.3$ Hz, C-1'''), 141.4 (C-1'), 129.5 (C-5'), 129.4 (C-2''', C-6'''), 129.2 (q, $J = 32.2$ Hz, C-4'''), 125.4 (q, $J = 3.8$ Hz, C-3''', C-5'''), 124.9 (q, $J = 271.7$ Hz, CF_3), 121.3 (C-6'), 116.5 (C-2'), 114.7 (C-4'), 76.9 (C-3), 62.2 (C-1''), 61.8 (C-2), 61.5 (C-1'''), 59.7 (C-7), 48.0 (N1- CH_3), 42.4 (N- CH_3), 33.2 (C-4), 29.4 (C-5), 22.1 (C-6)

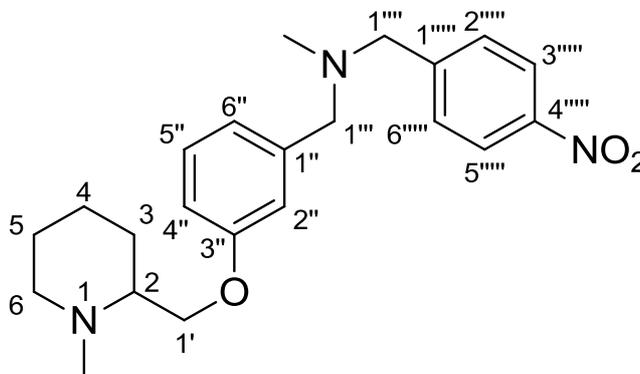
IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2937, 2844, 2788, 2360, 1598, 1583, 1485, 1448, 1325, 1259, 1162, 1124, 1066, 1017

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 407 [$\text{M}^+ + \text{H}$] (42), 387 (6), 112 (100)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 386 (100), 247 (20), 217 (26), 159 (62), 109 (22)

HR-MS (EI): $m/z = 406.2245$ (berechnet für $C_{23}H_{29}N_2OF_3$: 406.2232)

6.2.43 (2RS)-N-Methyl-N-{3-[(1-methylpiperidin-2-yl)-methoxy]-benzyl}-1-(4-nitrobenzyl)-methanamin (77a)



$C_{22}H_{29}N_3O_3$

$M_r = 383.49$ g/mol

Zu einer gerührten Lösung von 1.75 g (6.43 mmol) **72**, 0.83 g (6.4 mmol) 1-Methyl-2-piperidinmethanol und 1.69 g (6.43 mmol) Triphenylphosphin in ca. 7 mL trockenem THF werden langsam 1.30 g (6.43 mmol) Di-*iso*-propylazodicarboxylat zugetropft. Die Mischung wird 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Reaktionskontrolle mittels GC-MS wird das Lösemittel abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels 2 Flash-Chromatographien (Kieselgel, 1. Ethylacetat/Isohexan 7:3 und 2 % EDMA, 2. Isohexan/Ethylacetat 9:1 und 2 % EDMA) aufgereinigt. Es wird neben der gewünschten Verbindung auch **77b** erhalten.

Elutionsreihenfolge: 1. **77b**, 2. **77a**

Ausbeute: 450 mg (1.17 mmol/ 18 %)

gelbes Öl

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 400 MHz) = 8.19 – 8.14 (m, 2 H, 3''''-H, 5''''-H), 7.60 – 7.54 (m, 2 H, 2''''-H, 6''''-H), 7.23 (t, 1 H, $J = 8.0$ Hz, 5''-H), 6.96 – 6.92 (m, 2 H, 2''-H, 6''-H), 6.80 – 6.76 (m, 1 H, 4''-H), 4.01 (dd, 1 H, $J_1 = 9.7$ Hz, $J_2 = 4.3$ Hz, 1'-H), 3.93 (dd, 1 H, $J_1 = 9.7$ Hz, $J_2 = 4.3$ Hz, 1'-H), 3.59 (s, 2 H, 1''''-H), 3.52 (s, 2 H, 1'''-H), 2.86 – 2.79 (m, 1 H, 6-H), 2.30 (s, 3 H, N1- CH_3), 2.26 – 2.19 (m, 1 H, 2-H), 2.18 (s, 3 H, N- CH_3), 2.13 – 2.05 (m, 1 H, 6-H), 1.80 – 1.72 (m, 2 H, 3-H), 1.63 – 1.53 (m, 2 H, 4-H, 5-H), 1.54 – 1.42 (m, 1 H, 3-H), 1.37 – 1.19 (m, 1 H, 4-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 100 MHz) = 159.6 (C-3''), 148.2 (C-1''''), 147.5 (C-4''''), 141.2 (C-1''), 129.7 (C-2''''), 129.6 (C-5''''), 123.8 (C-3''''), 121.4 (C-6''), 115.3 (C-2''), 113.4 (C-4''), 71.0 (C-1'), 63.5 (C-2), 62.4 (C-1'''), 61.3 (C-1'''), 57.6 (C-6), 43.9 (N1- CH_3), 42.6 (N- CH_3), 30.0 (C-3), 26.3 (C-5), 24.6 (C-4)

6 Experimenteller Teil

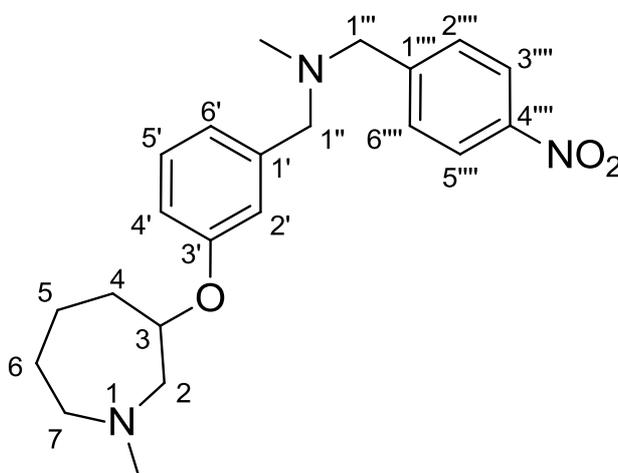
IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2935, 2853, 2786, 1743, 1704, 1600, 1520, 1488, 1453, 1344, 1260, 1154, 1109, 1030, 859, 783, 740, 694

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 384 [M⁺ + H] (100), 316 (10), 112 (32)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 98 (100), 70 (6)

HR-MS (EI): m/z = 383.2210 (berechnet für C₂₂H₂₉N₃O₃: 383.2209)

6.2.44 (3RS)-N-Methyl-N-{3-[(1-methylazepan-3-yl)-oxy]-benzyl}-1-(4-nitrophenyl)-methanamin (77b)



C₂₂H₂₉N₃O₃

M_r = 383.49 g/mol

Die Substanz fällt bei der Darstellung von **77a** an.

Ausbeute: 834 mg (2.17 mmol/ 34 %)

gelbes Öl

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ (ppm, 400 MHz) = 8.19 – 8.13 (m, 2 H, 3'''-H, 5'''-H), 7.60 – 7.54 (m, 2 H, 2'''-H, 6'''-H), 7.21 (t, 1 H, $J = 7.7$ Hz, 5'-H), 6.94 – 6.89 (m, 2 H, 2'-H, 6'-H), 6.78 – 6.74 (m, 1 H, 4'-H), 4.53 – 4.43 (m, 1 H, 3-H), 3.60 (s, 2 H, 1''-H), 3.51 (s, 2 H, 1'-H), 2.84 (dd, 1 H, $J_1 = 13.5$ Hz, $J_2 = 4.0$ Hz, 2-H), 2.70 – 2.60 (m, 2 H, 2-H, 7-H), 2.56 – 2.46 (m, 1 H, 7-H), 2.35 (s, 3 H, N1-CH₃), 2.18 (s, 3 H, N-CH₃), 2.13 – 2.03 (m, 1 H, 4-H), 1.82 – 1.63 (m, 4 H, 4-H, 5-H, 6-H), 1.62 – 1.49 (m, 1 H, 6-H)

¹³C-NMR (CD₂Cl₂): δ (ppm, 100 MHz) = 158.3 (C-3'), 148.3 (C-1'''), 147.4 (C-4'''), 141.2 (C-1'), 129.7 (C-2''', C-6'''), 129.6 (C-5'), 124.1 (C-3''', C-5'''), 121.3 (C-6'), 116.5 (C-2'), 114.8 (C-4'), 76.9 (C-3), 62.3 (C-1''), 61.8 (C-2),

6 Experimenteller Teil

61.3 (C-1'''), 59.7 (C-7), 48.0 (N1-CH₃), 42.6 (N-CH₃), 33.2 (C-4), 29.4 (C-5), 22.1 (C-6)

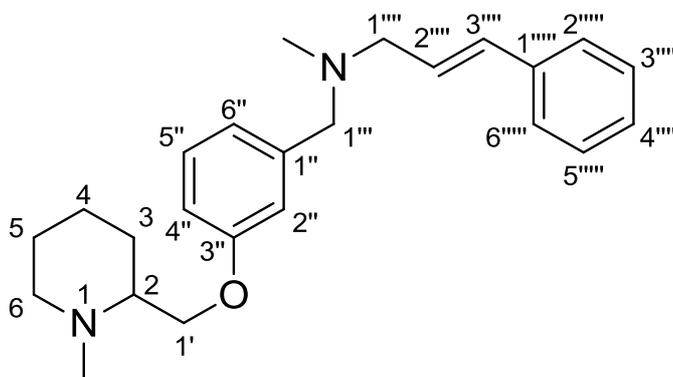
IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2938, 2846, 2791, 2360, 1599, 1583, 1520, 1486, 1449, 1344, 1258, 1149, 1109, 1030, 1014, 859, 785, 740, 695

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 384 [M⁺ + H] (62), 247 (6), 112 (100)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 247 (100), 135 (12), 106 (24)

HR-MS (EI): m/z = 383.2195 (berechnet für C₂₂H₂₉N₃O₃: 383.2209)

6.2.45 (2*RS*)-(E)-N-Methyl-N-{3-[(1-methylpiperidin-2-yl)-methoxy]-benzyl-3-phenyl-prop-2-en-1-amin (78a)



C₂₄H₃₂N₂O

M_r = 364.54 g/mol

Zu einer gerührten Lösung von 0.73 g (2.9 mmol) **73**, 0.37 g (2.9 mmol) 1-Methyl-2-piperidinmethanol und 0.76 g (2.9 mmol) Triphenylphosphin in ca. 5 mL trockenem THF werden langsam 0.59 g (2.9 mmol) Di-*iso*-propylazodicarboxylat zugetropft. Die Mischung wird 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Reaktionskontrolle mittels GC-MS wird das Lösemittel abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels 2 Flash-Chromatographien (Kieselgel, 1. Ethylacetat/Isohexan 1:1 und 2 % EDMA, 2. Isohexan/Ethylacetat 9:1 und 2 % EDMA) aufgereinigt. Es wird neben der gewünschten Verbindung auch **78b** erhalten.

Elutionsreihenfolge: 1. **78b**, 2. **78a**

Ausbeute: 173 mg (0.475 mmol/ 16 %)

hellgelbes Öl

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ (ppm, 500 MHz) = 7.41 – 7.37 (m, 2 H, 2''''-H, 6''''-H), 7.32 – 7.28 (m, 2 H, 3''''-H, 5''''-H), 7.24 – 7.19 (m, 2 H, 5''-H, 4''''-H), 6.92 – 6.89 (m, 2 H, 2''-H, 6''-H), 6.79 – 6.75 (m, 1 H, 4''-H), 6.54 (d, 1 H, J = 16.0 Hz, 3''''-H), 6.31 (dt, 1 H, J_1 = 16.0 Hz, J_2 = 6.6 Hz, 2''''-H), 4.01 (dd, 1 H, J_1

= 9.7 Hz, $J_2 = 4.3$ Hz, 1'-H), 3.93 (dd, 1 H, $J_1 = 9.7$ Hz, $J_2 = 4.3$ Hz, 1'-H), 3.50 (s, 2 H, 1'''-H), 3.50 (dd, 2 H, $J_1 = 6.6$ Hz, $J_2 = 1.3$ Hz, 1''''-H), 2.85 – 2.79 (m, 1 H, 6-H), 2.30 (s, 3 H, N1-CH₃), 2.28 – 2.22 (m, 1 H, 2-H), 2.21 (s, 3 H, N-CH₃), 2.13 – 2.06 (m, 1 H, 6-H), 1.80 – 1.67 (m, 2 H, 3-H), 1.62 – 1.52 (m, 2 H, 4-H, 5-H), 1.52 – 1.42 (m, 1 H, 3-H), 1.36 – 1.16 (m, 1 H, 4-H)

¹³C-NMR (CD₂Cl₂): δ (ppm, 100 MHz) = 159.5 (C-3''), 141.6 (C-1''), 137.7 (C-1'''''), 132.6 (C-3'''''), 129.4 (C-5''), 128.9 (C-3''''', C-5'''''), 128.4 (C-2'''''), 127.7 (C-4'''''), 126.6 (C-2''''', C-6'''''), 121.6 (C-6''), 115.3 (C-2''), 113.3 (C-4''), 71.0 (C-1'), 63.5 (C-2), 62.1 (C-1'''), 60.2 (C-1'''''), 57.6 (C-6), 43.9 (N1-CH₃), 42.4 (N-CH₃), 29.9 (C-3), 26.3 (C-5), 24.6 (C-4)

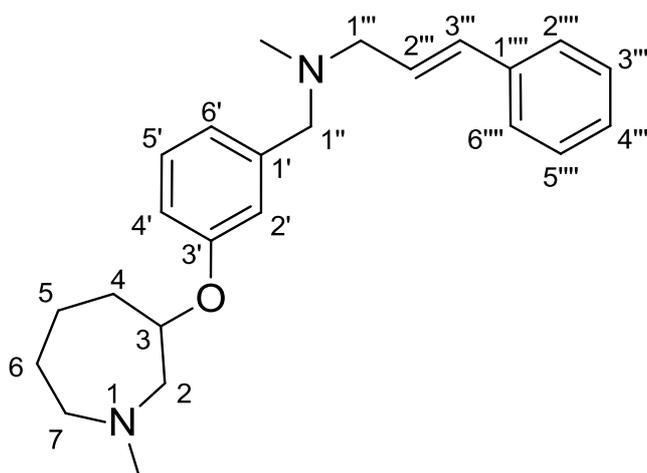
IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2978, 2934, 2855, 2784, 2361, 2343, 1737, 1713, 1599, 1585, 1487, 1450, 1373, 1266, 1154, 1110, 1030, 968, 883, 744, 693

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 365 [M⁺ + H] (100), 316 (100), 261 (24), 117 (24), 112 (58)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 364 [M⁺] (2), 98 (100)

HR-MS (EI): m/z = 364.2520 (berechnet für C₂₄H₃₂N₂O: 364.2515)

6.2.46 (3RS)-(E)-N-Methyl-N-{3-[(1-methylazepan-3-yl)-oxy]-benzyl}-3-phenyl-prop-2-en-1-amin (78b)



C₂₄H₃₂N₂O

$M_r = 364.54$ g/mol

Die Substanz fällt bei der Darstellung von **78a** an.

Ausbeute: 268 mg (0.735 mmol/ 25 %)

hellgelbes Öl

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 500 MHz) = 7.41 – 7.37 (m, 2 H, 2''''-H, 6''''-H), 7.33 – 7.28 (m, 2 H, 3''''-H, 5''''-H), 7.24 – 7.17 (m, 2 H, 5'-H, 4''''-H), 6.90 – 6.86 (m, 2 H, 2'-H, 6'-H), 6.77 – 6.72 (m, 1 H, 4'-H), 6.54 (d, 1 H, $J = 15.7$ Hz, 3'''-H), 6.31 (dt, 1 H, $J_1 = 15.7$ Hz, $J_2 = 6.5$ Hz, 2'''-H), 4.51 – 4.45 (m, 1 H, 3-H), 3.49 (s, 2 H, 1''-H), 3.16 (dd, 2 H, $J_1 = 6.5$ Hz, $J_2 = 1.3$ Hz, 1'''-H), 2.87 – 2.81 (m, 1 H, 2-H), 2.69 – 2.59 (m, 2 H, 2-H, 7-H), 2.55 – 2.47 (m, 1 H, 7-H), 2.36 (s, 3 H, N1-CH₃), 2.21 (s, 3 H, N-CH₃), 2.12 – 2.04 (m, 1 H, 4-H), 1.81 – 1.65 (m, 4 H, 4-H, 5-H, 6-H), 1.60 – 1.51 (m, 1 H, 6-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 100 MHz) = 158.2 (C-3'), 141.6 (C-1'), 137.7 (C-1'''), 132.5 (C-3'''), 129.5 (C-5'), 128.9 (C-3''', C-5'''), 128.4 (C-2'''), 127.7 (C-4'''), 126.6 (C-2''', C-6'''), 121.5 (C-6'), 116.6 (C-2'), 114.7 (C-4'), 76.9 (C-3), 62.1 (C-1''), 61.7 (C-2), 60.2 (C-1'''), 59.7 (C-7), 48.0 (N1-CH₃), 42.4 (N-CH₃), 33.2 (C-4), 29.4 (C-5), 22.1 (C-6)

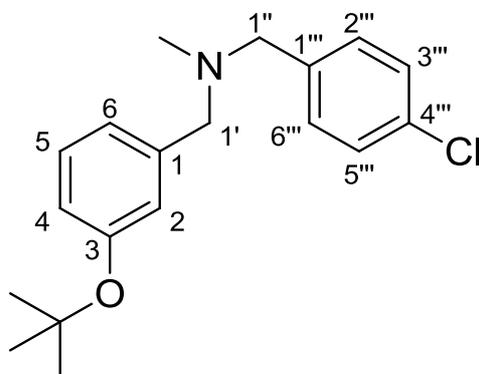
IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3059, 3026, 2936, 2843, 2785, 2363, 2342, 1706, 1598, 1583, 1485, 1149, 1363, 1260, 1149, 1121, 1028, 969, 742, 692

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 365 [$\text{M}^+ + \text{H}$] (50), 261 (10), 219 (6), 112 (100)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 364 [$\text{M}^{+\cdot}$] (4), 219 (38), 146 (14), 112 (100), 98 (16)

HR-MS (EI): $m/z = 364.2510$ (berechnet für $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}$: 364.2515)

6.2.47 *N*-[3-(*tert*-Butoxy)-benzyl]-1-(4-chlorphenyl)-*N*-methylmethanamin (**80**)



$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{ClNO}$

$M_r = 317.86$ g/mol

6 Experimenteller Teil

Zu einer gerührten Lösung von 1.01 g (3.86 mmol) **69**, 0.83 g (3.9 mmol) **79** und 1.01 g (3.86 mmol) Triphenylphosphin in ca. 7 mL trockenem THF werden langsam 0.78 g (3.9 mmol) Di-*iso*-propylazodicarboxylat zugetropft. Die Mischung wird 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Reaktionskontrolle mittels GC-MS wird das Lösemittel abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (Kieselgel, Isohexan und 2 % EDMA) aufgereinigt.

Ausbeute: 419 mg (1.12 mmol/ 29 %)

hellgelbes Öl

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 400 MHz) = 7.34 – 7.27 (m, 4 H, 2'''-H, 3'''-H, 5'''-H, 6'''-H), 7.20 (t, 1 H, $J = 7.8$ Hz, 5-H), 7.07 – 7.03 (m, 1 H, 6-H), 7.01 – 6.99 (m, 1 H, 2-H), 6.87 – 6.84 (m, 1 H, 4-H), 3.47 (s, 4 H, 1'-H, 1''-H), 2.13 (s, 3 H, N-CH₃), 1.32 (s, 9 H, (C(CH₃)₃))

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 125 MHz) = 155.9 (C-3), 140.8 (C-1), 138.8 (C-1'''), 132.7 (C-4'''), 130.6 (C-2''', C-6'''), 128.9 (C-5), 128.6 (C-3''', C-5'''), 124.9 (C-2), 124.1 (C-6), 123.0 (C-4), 78.5 (C(CH₃)₃), 62.0 (C-1'), 61.2 (C-1''), 42.3 (N-CH₃), 29.0 (C(CH₃)₃)

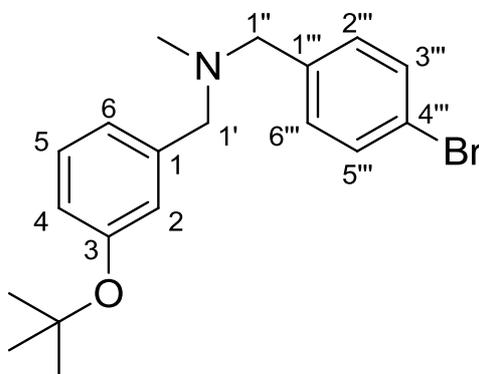
IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2977, 2932, 2873, 2839, 2786, 2705, 1691, 1600, 1585, 1489, 1456, 1365, 1260, 1177, 1145, 1088, 1015, 963, 802, 695

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 320 [$\text{M}^+ + \text{H}$] (34), 318 [$\text{M}^+ + \text{H}$] (100), 264 (24), 262 (74), 154 (14), 108 (12)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 156 (28), 154 (100), 125 (58), 108 (74), 57 (38)

HR-MS (EI): $m/z = 317.1554$ (berechnet für C₁₉H₂₄BrNO: 317.1546)

6.2.48 *N*-(4-Brombenzyl)-1-[3-(*tert*-butoxy)-phenyl]-*N*-methylmethanamin (**81**)



C₁₉H₂₄BrNO

$M_r = 362.31$ g/mol

6 Experimenteller Teil

Zu einer gerührten Lösung von 1.61 g (5.25 mmol) **70**, 1.13 g (5.25 mmol) **79** und 1.38 g (5.25 mmol) Triphenylphosphin in ca. 7 mL trockenem THF werden langsam 1.06 g (5.25 mmol) Di-*iso*-propylazodicarboxylat zugetropft. Die Mischung wird 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Reaktionskontrolle mittels GC-MS wird das Lösemittel abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (Kieselgel, Isohexan und 2 % EDMA) aufgereinigt.

Ausbeute: 545 mg (1.50 mmol/ 29 %)

farbloses Öl

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 500 MHz) = 7.45 – 7.42 (m, 2 H, 3''-H, 5''-H), 7.28 – 7.25 (m, 2 H, 2''-H, 6''-H), 7.20 (t, 1 H, $J = 7.8$ Hz, 5-H), 7.06 – 7.03 (m, 1 H, 6-H), 7.00 – 6.99 (m, 1 H, 2-H), 6.87 – 6.84 (m, 1 H, 4-H), 3.47 (s, 2 H, 1'-H), 3.45 (s, 2 H, 1''-H), 2.13 (s, 3 H, N-CH₃), 1.32 (s, 9 H, (C(CH₃)₃))

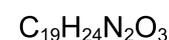
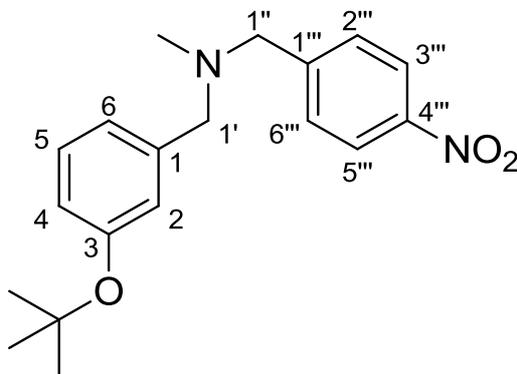
$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 100 MHz) = 155.9 (C-3), 140.8 (C-1), 139.3 (C-1'''), 131.6 (C-3''', C-5'''), 131.0 (C-2''', C-6'''), 128.9 (C-5), 124.9 (C-2), 124.1 (C-6), 123.0 (C-4), 120.8 (C-4'''), 78.5 (C(CH₃)₃), 62.0 (C-1'), 61.3 (C-1''), 42.3 (N-CH₃), 29.0 (C(CH₃)₃)

IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3027, 2976, 2930, 2873, 2840, 2785, 1693, 1601, 1585, 1485, 1455, 1365, 1260, 1176, 1145, 1070, 1011, 856, 798, 695

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 364 [$\text{M}^+ + \text{H}$] (34), 362 [$\text{M}^+ + \text{H}$] (100), 308 (62), 306 (66), 198 (20), 108 (36)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 305 (8), 200 (58), 198 (60), 171 (30), 169 (30), 108 (100), 57 (40)

HR-MS (EI): $m/z = 361.1058$ (berechnet für C₁₉H₂₄BrNO: 361.1041)

6.2.49 N-[3-(*tert*-Butoxy)-benzyl]-N-methyl-1-(4-nitrobenzyl)-methanamin (82)


$$M_r = 328.41 \text{ g/mol}$$

Zu einer gerührten Lösung von 1.90 g (6.96 mmol) **72**, 1.50 g (6.96 mmol) **79** und 1.83 g (6.96 mmol) Triphenylphosphin in ca. 7 mL trockenem THF werden langsam 1.41 g (6.96 mmol) Di-*iso*-propylazodicarboxylat zugetropft. Die Mischung wird 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Reaktionskontrolle mittels GC-MS wird das Lösemittel abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (Kieselgel, Isohexan und 2 % EDMA) aufgereinigt.

Ausbeute: 632 mg (1.92 mmol/ 28 %)

gelbes Öl

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 400 MHz) = 8.18 – 8.13 (m, 2 H, 3''-H, 5''-H), 7.59 – 7.54 (m, 2 H, 2''-H, 6''-H), 7.21 (t, 1 H, $J = 7.7$ Hz, 5-H), 7.09 – 7.05 (m, 1 H, 6-H), 7.03 – 7.01 (m, 1 H, 2-H), 6.89 – 6.85 (m, 1 H, 4-H), 3.59 (s, 2 H, 1''-H), 3.52 (s, 2 H, 1'-H), 2.18 (s, 3 H, N-CH₃), 1.32 (s, 9 H, (C(CH₃)₃))

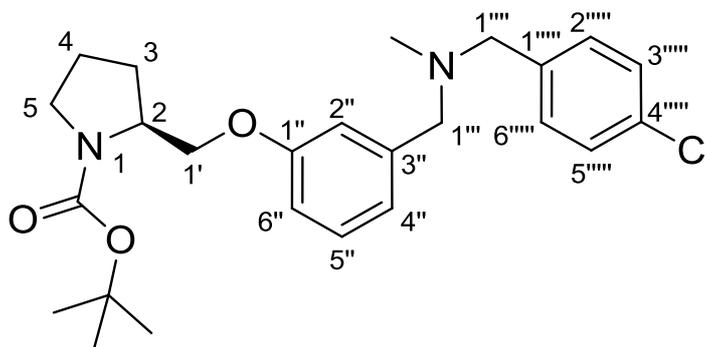
$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 100 MHz) = 156.0 (C-3), 148.3 (C-1'''), 147.5 (C-4'''), 140.5 (C-1), 129.7 (C-2''', C-6'''), 129.0 (C-5), 124.9 (C-2), 124.1 (C-6), 123.8 (C-3''', C-5'''), 123.2 (C-4), 78.6 (C(CH₃)₃), 62.2 (C-1'), 61.2 (C-1''), 42.5 (N-CH₃), 29.0 (C(CH₃)₃)

IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2976, 2933, 2778, 1687, 1601, 1585, 1520, 1484, 1455, 1365, 1345, 1260, 1176, 1145, 1031, 859, 740, 695

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 329 [$\text{M}^+ + \text{H}$] (30), 273 (100), 179 (4), 108 (10)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 272 (18), 179 (18), 165 (60), 136 (14), 108 (100), 78 (12), 57 (28)

HR-MS (EI): $m/z = 328.1800$ (berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$: 328.1787)

6.2.50 (2S)-tert-Butyl-2-{{3-[[4-chlorbenzyl)-(methyl)-amino]-methyl]-phenoxy}-methyl}-pyrrolidin-1-carboxylat (88)


$$M_r = 445.01 \text{ g/mol}$$

Zu einer gerührten Lösung von 200 mg (0.764 mmol) **69**, 153 mg (0.764 mmol) **83** und 199 mg (0.764 mmol) Triphenylphosphin in ca. 4 mL trockenem THF werden langsam 154 mg (0.764 mmol) Di-*iso*-propylazodicarboxylat zugetropft. Die Mischung wird 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie wird das Lösemittel abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (Kieselgel, Isohexan und 2 % NEt₃) aufgereinigt.

Ausbeute: 133 mg (0.30 mmol/ 39 %)

farbloses Öl

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ (ppm, 400 MHz) = 7.34 – 7.27 (m, 4 H, 2''''-H, 3''''-H, 5''''-H, 6''''-H), 7.24 – 7.18 (m, 1 H, 5''-H), 6.95 – 6.90 (m, 2 H, 2''-H, 4''-H), 6.85 – 6.78 (m, 1 H, 6''-H), 4.16 – 4.05 (m, 2 H, 2-H, 1'-H), 3.93 – 3.74 (m, 1 H, 1'-H), 3.46 (s, 4 H, 1'''-H, 1''''-H), 3.40 – 3.28 (m, 2 H, 5-H), 2.13 (s, 3 H, N-CH₃), 2.06 – 1.90 (m, 3 H, 3-H, 4-H), 1.89 – 1.79 (m, 1 H, 4-H), 1.45 (s, 9 H, C(CH₃)₃)

¹³C-NMR (CD₂Cl₂): δ (ppm, 100 MHz) = 159.4 (C-1''), 153.0 (C=O), 141.5 (C-3''), 138.7 (C-1''''), 132.7 (C-4''''), 130.6 (C-2''''), 129.5 (C-5''), 128.6 (C-3''''), C-5''''), 121.6 (C-4''), 115.4 (C-2''), 113.2 (C-6''), 79.5 (C(CH₃)₃), 68.6 (C-1'), 62.1 (C-1'''), 61.3 (C-1''''), 56.5 (C-2), 47.1 (C-5), 42.3 (N-CH₃), 28.8 (C-3), 28.6 (C(CH₃)₃), 23.7 (C-4)

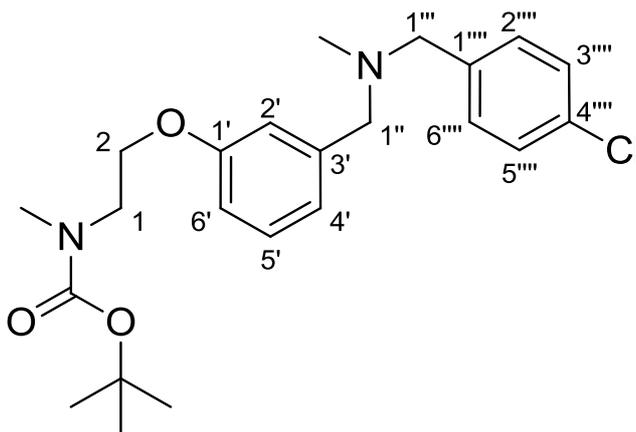
IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2975, 2930, 2876, 2786, 2360, 1693, 1599, 1585, 1489, 1453, 1392, 1365, 1255, 1167, 1106, 1015

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 447 [M⁺ + H] (36), 445 [M⁺ + H] (100), 391 (6), 389 (20), 156 (12), 154 (32)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 389 (6), 387 (16), 156 (28), 154 (84), 128 (26), 114 (60), 70 (100)

HR-MS (EI): m/z = 444.2160 (berechnet für $C_{25}H_{33}ClN_2O_3$: 444.2180)

6.2.51 *tert*-Butyl- $\{2\text{-}\{3\text{-}\{[(4\text{-chlorbenzyl})\text{-}(methyl)\text{-}amino]\text{-}methyl\}\text{-}phenoxy\}\text{-}ethyl\}\text{-}(methyl)\text{-}carbamate$ (89)



$C_{23}H_{31}ClN_2O_3$

M_r = 418.97 g/mol

Zu einer gerührten Lösung von 400 mg (1.53 mmol) **69**, 268 mg (1.53 mmol) **84** und 398 mg (1.53 mmol) Triphenylphosphin in ca. 4 mL trockenem THF werden langsam 308 mg (1.53 mmol) Di-*iso*-propylazodicarboxylat zugetropft. Die Mischung wird 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie wird das Lösemittel abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (Kieselgel, Isohexan und 2 % NEt_3) aufgereinigt.

Ausbeute: 471 mg (1.12 mmol/ 73 %)

farbloses Öl

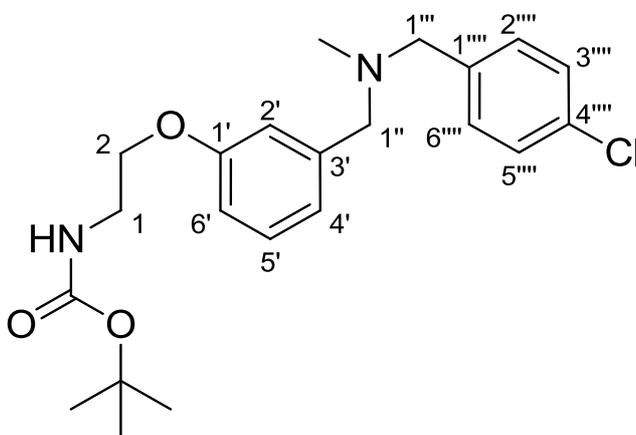
1H -NMR (CD_2Cl_2): δ (ppm, 500 MHz) = 7.34 – 7.27 (m, 4 H, 2'''-H, 3'''-H, 5'''-H, 6'''-H), 7.24 – 7.19 (m, 1 H, 5'-H), 6.95 – 6.91 (m, 2 H, 2'-H, 4'-H), 6.79 – 6.76 (m, 1 H, 6'-H), 4.12 – 4.03 (m, 2 H, 2-H), 3.61 – 3.54 (m, 2 H, 1-H), 3.47 (s, 2 H, 1'-H), 3.46 (s, 2 H, 1''-H), 2.95 (s, 3 H, N1- CH_3), 2.13 (s, 3 H, N- CH_3), 1.43 (s, 9 H, $C(CH_3)_3$)

^{13}C -NMR (CD_2Cl_2): δ (ppm, 125 MHz) = 159.3 (C-1'), 155.9 (C=O), 141.6 (C-3'), 138.8 (C-1'''), 132.7 (C-4'''), 130.6 (C-2''', C-6'''), 129.5 (C-5'), 128.6 (C-3''', C-5'''), 121.7 (C-4'), 115.2 (C-2'), 113.2 (C-6'), 79.6 ($C(CH_3)_3$), 66.9 (C-2, Rotamer 1), 66.5 (C-2, Rotamer 2), 62.1 (C-1''), 61.3 (C-1'''), 48.7 (C-1), 42.4 (N- CH_3), 35.9 (N1- CH_3), 28.5 ($C(CH_3)_3$)

6 Experimenteller Teil

IR (NaCl):	$\tilde{\nu}$ (cm ⁻¹) = 2976, 2928, 2787, 1695, 1585, 1488, 1451, 1390, 1365, 1259, 1154, 1015
MS (CI):	m/z (rel. Int. in %) = 421 [M ⁺ + H] (34), 419 [M ⁺ + H] (100), 365 (14), 363 (46), 262 (26), 156 (18), 154 (70), 125 (16), 102 (32)
MS (EI):	m/z (rel. Int. in %) = 363 (6), 361 (16), 156 (34), 154 (100), 125 (56), 102 (78), 57 (94)
HR-MS (EI):	m/z = 418.2023 (berechnet für C ₂₃ H ₃₁ ClN ₂ O ₃ : 418.2023)

6.2.52 *tert*-Butyl- $\{2\text{-}\{3\text{-}\{[(4\text{-chlorbenzyl})\text{-}(methyl)\text{-}amino]\text{-methyl}\}\text{-phenoxy}\}\text{-ethyl}\}\text{-carbamate (90)$



$$M_r = 404.94 \text{ g/mol}$$

Zu einer gerührten Lösung von 400 mg (1.53 mmol) **69**, 247 mg (1.53 mmol) **85** und 398 mg (1.53 mmol) Triphenylphosphin in ca. 4 mL trockenem THF werden langsam 308 mg (1.53 mmol) Di-*iso*-propylazodicarboxylat zugetropft. Die Mischung wird 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie wird das Lösemittel abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (Kieselgel, Isohexan und 2 % NEt₃) aufgereinigt.

Ausbeute: 471 mg (1.12 mmol/ 73 %)

farbloses Öl

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ (ppm, 500 MHz) = 7.34 – 7.28 (m, 4 H, 2'''-H, 3'''-H, 5'''-H, 6'''-H), 7.24 – 7.20 (m, 1 H, 5'-H), 6.96 – 6.91 (m, 2 H, 2'-H, 4'-H), 6.79 – 6.76 (m, 1 H, 6'-H), 5.03 (s, 1 H, NH), 4.02 – 3.98 (m, 2 H, 2-H), 3.52 – 3.48 (m, 2 H, 1-H), 3.47 (s, 4 H, 1''-H, 1'''-H), 2.13 (s, 3 H, N-CH₃), 1.43 (s, 9 H, C(CH₃)₃)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 125 MHz) = 159.2 (C-1'), 156.2 (C=O), 141.7 (C-3'), 138.7 (C-1'''), 132.7 (C-4'''), 130.6 (C-2''', C-6'''), 129.6 (C-5'), 128.6 (C-3''', C-5'''), 121.8 (C-4'), 115.2 (C-2'), 113.2 (C-6'), 79.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 67.5 (C-2), 62.1 (C-1''), 61.4 (C-1'''), 42.3 (N-CH₃), 40.6 (C-1), 28.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$)

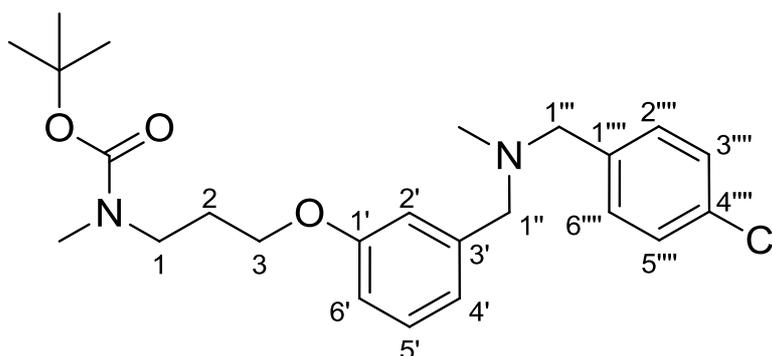
IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3354, 2977, 2932, 2877, 2787, 1710, 1702, 1585, 1508, 1490, 1450, 1365, 1252, 1167, 1014, 803

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 407 [$\text{M}^+ + \text{H}$] (40), 405 [$\text{M}^+ + \text{H}$] (100), 349 (50), 156 (18), 154 (72)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 349 (8), 347 (22), 194 (12), 156 (28), 154 (100), 127 (24), 125 (80), 108 (44), 88 (46), 57 (60)

HR-MS (EI): m/z = 404.1876 (berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{ClN}_2\text{O}_3$: 404.1867)

6.2.53 *tert*-Butyl-{3-{3-[[4-chlorbenzyl)-(methyl)-amino]-methyl]-phenoxy}-propyl}-(methyl)-carbamat (91)



$\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{ClN}_2\text{O}_3$

$M_r = 433.00$ g/mol

Zu einer gerührten Lösung von 200 mg (0.764 mmol) **69**, 145 mg (0.764 mmol) **86** und 199 mg (0.764 mmol) Triphenylphosphin in ca. 4 mL trockenem THF werden langsam 154 mg (0.764 mmol) Di-*iso*-propylazodicarboxylat zugetropft. Die Mischung wird 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie wird das Lösemittel abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (Kieselgel, Isohexan und 2 % NEt_3) aufgereinigt.

Ausbeute: 220 mg (0.508 mmol/ 66 %)

farbloses Öl

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 400 MHz) = 7.34 – 7.27 (m, 4 H, 2'''-H, 3'''-H, 5'''-H, 6'''-H), 7.24 – 7.19 (m, 1 H, 5'-H), 6.94 – 6.90 (m, 2 H, 2'-H, 4'-H), 6.79 – 6.74 (m, 1 H, 6'-H), 3.96 (t, 2 H, $J = 6.2$ Hz, 3-H), 3.46 (s, 4 H, 1''-H, 1'''-H),

3.39 (t, 2 H, $J = 6.9$ Hz, 1-H), 2.84 (s, 3 H, N1-CH₃), 2.03 – 1.93 (m, 2 H, 2-H), 1.44 – 1.35 (m, 9 H, C(CH₃)₃)

¹³C-NMR (CD₂Cl₂): δ (ppm, 125 MHz) = 159.5 (C-1'), 156.0 (C=O), 141.5 (C-3'), 138.8 (C-1'''), 132.7 (C-4'''), 130.6 (C-2''', C-6'''), 129.5 (C-5'), 128.6 (C-3''', C-5'''), 121.4 (C-4'), 115.1 (C-2'), 113.2 (C-6'), 79.3 (C(CH₃)₃), 65.6 (C-3), 62.2 (C-1''), 61.3 (C-1'''), 46.2 (C-1), 42.3 (N-CH₃), 34.6 (N1-CH₃), 28.5 (C(CH₃)₃), 28.3 (C-2)

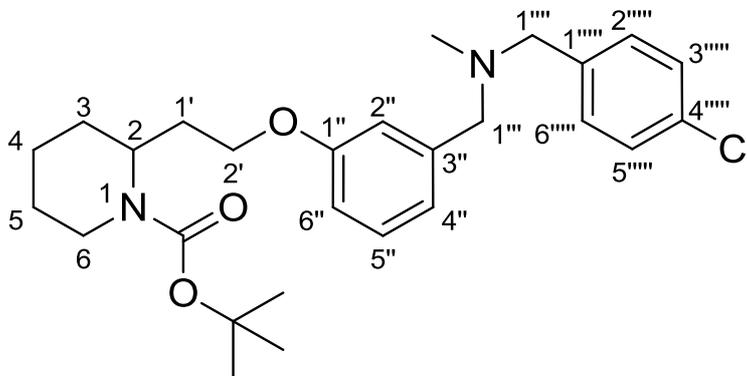
IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2926, 1694, 1599, 1488, 1451, 1392, 1365, 1261, 1152

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 435 [M⁺ + H] (40), 433 [M⁺ + H] (100), 379 (8), 377 (18), 156 (10), 154 (16)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 377 (8), 375 (18), 156 (30), 154 (100), 116 (68), 57 (78)

HR-MS (EI): $m/z = 432.2186$ (berechnet für C₂₄H₃₃ClN₂O₃: 432.2180)

6.2.54 (2RS)-tert-Butyl-2-{2-{3-[[4-chlorbenzyl)-(methyl)-amino]-methyl}-phenoxy}-ethyl}-piperidin-1-carboxylat (92)



C₂₇H₃₇ClN₂O₃

$M_r = 473.06$ g/mol

Zu einer gerührten Lösung von 200 mg (0.764 mmol) **69**, 174 mg (0.764 mmol) **87** und 199 mg (0.764 mmol) Triphenylphosphin in ca. 4 mL trockenem THF werden langsam 154 mg (0.764 mmol) Di-*iso*-propylazodicarboxylat zugetropft. Die Mischung wird 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie wird das Lösemittel abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (Kieselgel, Isohexan und 2 % NEt₃) aufgereinigt.

Ausbeute: 281 mg (0.594 mmol/ 78 %)

farbloses Öl

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 400 MHz) = 7.33 – 7.27 (m, 4 H, 2''''-H, 3''''-H, 5''''-H, 6''''-H), 7.23 – 7.17 (m, 1 H, 5''-H), 6.93 – 6.88 (m, 2 H, 2''-H, 4''-H), 6.77 – 6.72 (m, 1 H, 6''-H), 4.52 – 4.42 (m, 1 H, 2-H), 4.05 – 3.86 (m, 3 H, 6-H, 2'-H), 3.46 (s, 4 H, 1'''-H, 1''''-H), 2.86 – 2.74 (m, 1 H, 6-H), 2.29 – 2.16 (m, 1 H, 1'-H), 2.12 (s, 3 H, N-CH₃), 1.89 – 1.78 (m, 1 H, 1'-H), 1.68 – 1.53 (m, 6 H, 3-H, 4-H, 5-H), 1.36 (s, 9 H, C(CH₃)₃)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 100 MHz) = 159.5 (C-1''), 155.2 (C=O), 141.5 (C-3''), 138.7 (C-1''''), 132.7 (C-4''''), 130.6 (C-2''''), C-6''''), 129.5 (C-5''), 128.6 (C-3''''), C-5''''), 121.3 (C-4''), 115.1 (C-2''), 113.2 (C-6''), 79.2 (C(CH₃)₃), 65.6 (C-2'), 62.2 (C-1'''), 61.3 (C-1''''), 48.2 (C-2), 42.3 (N-CH₃), 39.0 (C-6), 30.0 (C-1'), 29.4 (C-3), 28.5 (C(CH₃)₃), 26.1 (C-5), 19.5 (C-4)

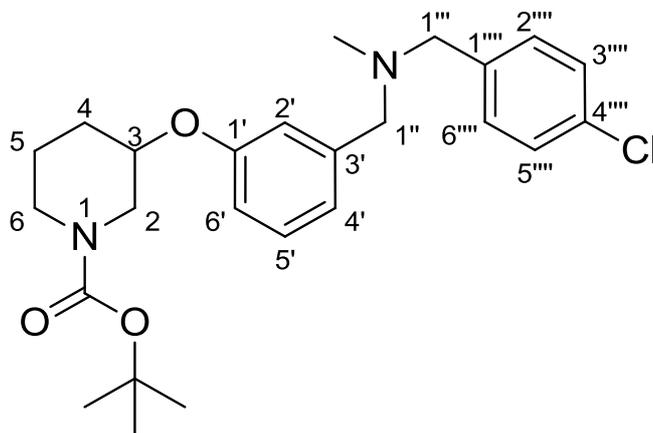
IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2977, 2932, 2867, 2786, 1697, 1444, 1418, 1366, 1271, 1240, 1167, 1138, 1052, 755

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 475 [M⁺ + H] (34), 473 [M⁺ + H] (100), 156 (18)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 415 (10), 154 (100), 125 (38), 84 (50), 57 (58)

HR-MS (EI): m/z = 472.2491 (berechnet für C₂₇H₃₇ClN₂O₃: 472.2493)

6.2.55 (3*RS*)-*tert*-Butyl-3-{3-[(4-chlorbenzyl)-(methyl)-amino]-methyl}-phenoxy}-piperidin-1-carboxylat (93)



C₂₅H₃₃ClN₂O₃

M_r = 445.01 g/mol

Zu einer gerührten Lösung von 200 mg (0.764 mmol) **69**, 153 mg (0.764 mmol) **51** und 199 mg (0.764 mmol) Triphenylphosphin in ca. 4 mL trockenem THF werden langsam 154 mg (0.764 mmol) Di-*iso*-propylazodicarboxylat zugetropft. Die Mischung wird 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie wird

das Lösemittel abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (Kieselgel, Isohexan und 2 % NEt₃) aufgereinigt.

Ausbeute: 124 mg (0.279 mmol/ 37 %)

farbloses Öl

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ (ppm, 500 MHz) = 7.34 – 7.27 (m, 4 H, 2''''-H, 3''''-H, 5''''-H, 6''''-H), 7.24 – 7.19 (m, 1 H, 5'-H), 6.95 – 6.91 (m, 2 H, 2'-H, 4'-H), 6.82 – 6.78 (m, 1 H, 6'-H), 4.30 – 4.22 (m, 1 H, 3-H), 4.03 – 3.00 (m, 4 H, 2-H, 6-H), 3.47 (s, 4 H, 1''-H, 1'''-H), 2.14 (s, 3 H, N-CH₃), 2.06 – 1.96 (m, 1 H, 4-H), 1.87 – 1.65 (m, 1 H, 4-H), 1.55 – 1.39 (m, 2 H, 5-H), 1.39 – 1.25 (m, 9 H, C(CH₃)₃)

¹³C-NMR (CD₂Cl₂): δ (ppm, 100 MHz) = 157.9 (C-1'), 155.0 (C=O), 141.7 (C-3'), 138.7 (C-1''''), 132.7 (C-4''''), 130.6 (C-2''''', C-6'''''), 129.6 (C-5'), 128.6 (C-3''''', C-5'''''), 121.7 (C-4'), 116.5 (C-2'), 114.4 (C-6'), 79.6 (C(CH₃)₃), 71.3 (C-3), 62.1 (C-1''), 61.3 (C-1'''), 47.8 (C-2), 43.9 (C-6), 42.4 (N-CH₃), 30.4 (C-4), 28.4 (C(CH₃)₃), 22.6 (C-5)

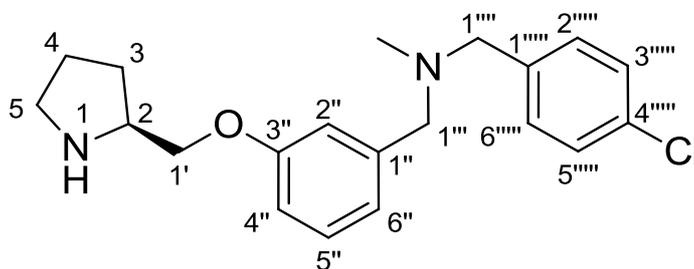
IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2975, 2929, 2860, 2786, , 1694, 1584, 1488, 1446, 1422, 1365, 1258, 1146, 1088, 1014, 880

MS (CI): *m/z* (rel. Int. in %) = 447 [M⁺ + H] (38), 445 [M⁺ + H] (100), 391 (10), 389 (30)

MS (EI): *m/z* (rel. Int. in %) = 389 (4), 387 (14), 156 (32), 154 (100), 125 (36), 84 (68), 57 (62)

HR-MS (EI): *m/z* = 444.2179 (berechnet für C₂₅H₃₃ClN₂O₃: 444.2180)

6.2.56 (2S)-N-(4-Chlorbenzyl)-N-methyl-1-[3-(pyrrolidin-2-ylmethoxy)phenyl]-methanamin (98)



C₂₀H₂₅ClN₂O

M_r = 344.89 g/mol

100 mg (0.225 mmol) **88** werden in 2 mL Dichlormethan gelöst und mit 2 mL Trifluoressigsäure versetzt. Das Reaktionsgemisch wird eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach positiver Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie wird die Reaktionslösung vorsichtig mit gesättigter Natriumcarbonatlösung alkalisiert. Das Gemisch wird 3 x mit je 20 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird anschließend abdestilliert.

Ausbeute: 73 mg (0.21 mmol/ 93 %)

hellbraunes Öl

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 400 MHz) = 7.34 – 7.27 (m, 4 H, 2''''-H, 3''''-H, 5''''-H, 6''''-H), 7.23 – 7.18 (m, 1 H, 5''-H), 6.96 – 6.93 (m, 1 H, 4''-H), 6.93 – 6.91 (m, 1 H, 2''-H), 6.79 – 6.75 (m, 1 H, 6''-H), 6.10 (br s, 1 H, NH), 4.04 – 3.94 (m, 2 H, 1'-H), 3.72 – 3.64 (m, 1 H, 2-H), 3.46 (s, 4 H, 1'''-H, 1''''-H), 3.13 – 3.01 (m, 2 H, 5-H), 2.12 (s, 3 H, N-CH₃), 2.07 – 1.98 (m, 1 H, 3-H), 1.97 – 1.79 (m, 2 H, 4-H), 1.75 – 1.65 (m, 1 H, 3-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 125 MHz) = 159.0 (C-3''), 141.7 (C-1''), 138.7 (C-1''''), 132.7 (C-4''''), 130.6 (C-2''''), 129.6 (C-5''), 128.6 (C-3''''), 122.0 (C-4''), 115.3 (C-2''), 113.4 (C-6''), 69.5 (C-1'), 62.1 (C-1'''), 61.4 (C-1''''), 58.4 (C-2), 46.4 (C-5), 42.3 (N-CH₃), 27.9 (C-3), 25.0 (C-4)

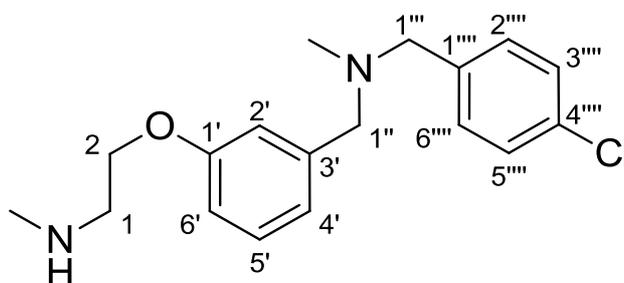
IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2924, 2875, 2843, 2786, 2360, 1685, 1676, 1598, 1585, 1489, 1448, 1259, 1200, 1170, 1131, 1088, 1014

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 347 [$\text{M}^+ + \text{H}$] (46), 345 [$\text{M}^+ + \text{H}$] (100), 275 (6), 191 (24)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 276 (6), 274 (14), 191 (20), 125 (18), 70 (100)

HR-MS (EI): m/z = 344.1656 (berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}$: 344.1655)

6.2.57 2-{3-[[4-Chlorbenzyl)-(methyl)-amino]-methyl}-phenoxy}-N-methylethanamin (99)



$\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}$

$M_r = 318.85 \text{ g/mol}$

440 mg (1.05 mmol) **89** werden in 3 mL Dichlormethan gelöst und mit 3 mL Trifluoressigsäure versetzt. Das Reaktionsgemisch wird eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach positiver Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie wird die Reaktionslösung vorsichtig mit gesättigter Natriumcarbonatlösung alkalisiert. Das Gemisch wird 3 x mit je 30 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird anschließend abdestilliert.

Ausbeute: 260 mg (0.815 mmol/ 78 %)

hellbraunes Öl

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 500 MHz) = 7.34 – 7.27 (m, 4 H, 2''''-H, 3''''-H, 5''''-H, 6''''-H), 7.23 – 7.19 (m, 1 H, 5'-H), 6.95 – 6.91 (m, 2 H, 2'-H, 4'-H), 6.79 – 6.76 (m, 1 H, 6'-H), 4.08 – 4.04 (m, 2 H, 2-H), 3.47 (s, 4 H, 1''-H, 1'''-H), 3.21 (br s, 1 H, NH), 3.00 – 2.95 (m, 2 H, 1-H), 2.48 (s, 3 H, N1-CH₃), 2.13 (s, 3 H, N-CH₃)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 100 MHz) = 159.3 (C-1'), 141.6 (C-3'), 138.7 (C-1''''), 132.7 (C-4''''), 130.6 (C-2''''), C-6''''), 129.5 (C-5'), 128.6 (C-3''''), C-5''''), 121.7 (C-4'), 115.2 (C-2'), 113.3 (C-6'), 66.9 (C-2), 62.1 (C-1''), 61.3 (C-1'''), 50.9 (C-1), 42.3 (N-CH₃), 36.1 (N1-CH₃)

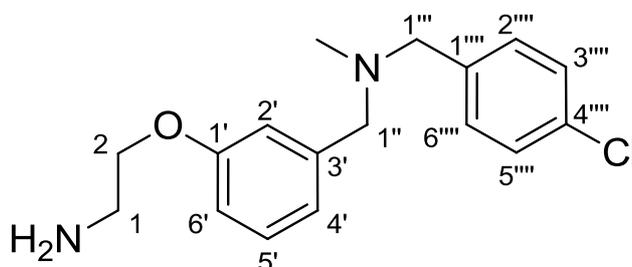
IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2932, 2878, 2841, 2789, 1690, 1598, 1585, 1489, 1448, 1364, 1262, 1201, 1154, 1131, 1088, 1046, 1015, 801

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 321 [$\text{M}^+ + \text{H}$] (38), 319 [$\text{M}^+ + \text{H}$] (100), 165 (24), 125 (6)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 276 (10), 274 (26), 165 (90), 156 (18), 154 (38), 127 (26), 125 (88), 58 (100)

HR-MS (EI): m/z = 318.1498 (berechnet für C₁₈H₂₃ClN₂O: 318.1499)

6.2.58 2-{3-[[4-Chlorbenzyl)-(methyl)-amino]-methyl]-phenoxy}-ethanamin (100)



C₁₇H₂₁ClN₂O

M_r = 304.82 g/mol

450 mg (1.11 mmol) **90** werden in 4 mL Dichlormethan gelöst und mit 4 mL Trifluoressigsäure versetzt. Das Reaktionsgemisch wird eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach positiver Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie wird die Reaktionslösung vorsichtig mit gesättigter Natriumcarbonatlösung alkalisiert. Das Gemisch wird 3 x mit je 30 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird anschließend abdestilliert.

Ausbeute: 300 mg (0.984 mmol/ 89 %)

hellbraunes Öl

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 500 MHz) = 7.34 – 7.27 (m, 4 H, 2'''-H, 3'''-H, 5'''-H, 6'''-H), 7.23 – 7.19 (m, 1 H, 5'-H), 6.95 – 6.92 (m, 2 H, 2'-H, 4'-H), 6.80 – 6.76 (m, 1 H, 6'-H), 3.98 (t, 2 H, $J = 5.2$ Hz, 2-H), 3.47 (s, 4 H, 1''-H, 1'''-H), 3.05 (t, 2 H, $J = 5.2$ Hz, 1-H), 2.48 (s, 2 H, NH_2), 2.13 (s, 3 H, N-CH_3)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 125 MHz) = 159.4 (C-1'), 141.5 (C-3'), 128.6 (C-1'''), 132.7 (C-4'''), 130.6 (C-2''', C-6'''), 129.6 (C-5'), 128.6 (C-3''', C-6'''), 121.7 (C-4'), 115.2 (C-2'), 113.3 (C-6'), 69.9 (C-2), 62.1 (C-1''), 61.3 (C-1'''), 42.3 (N-CH_3), 41.7 (C-1)

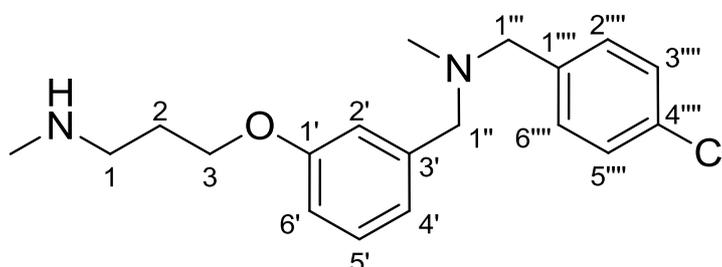
IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2939, 2875, 2841, 2787, 1726, 1692, 1600, 1585, 1489, 1448, 1364, 1260, 1154, 1029, 1015, 802

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 307 [$\text{M}^+ + \text{H}$] (16), 305 [$\text{M}^+ + \text{H}$] (100), 156 (10), 154 (80), 125 (26)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 156 (32), 154 (100), 127 (24), 125 (74), 108 (24), 89 (18)

HR-MS (EI): $m/z = 304.1346$ (berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}$: 304.1342)

6.2.59 3-{3-[[4-Chlorbenzyl)-(methyl)-amino]-methyl]-phenoxy}-*N*-methylpropan-1-amin (101)



$\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}$

$M_r = 332.88$ g/mol

6 Experimenteller Teil

200 mg (0.462 mmol) **91** werden in 3 mL Dichlormethan gelöst und mit 3 mL Trifluoressigsäure versetzt. Das Reaktionsgemisch wird eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach positiver Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie wird die Reaktionslösung vorsichtig in einen Scheidetrichter getropft, der 30 mL gesättigte Natriumcarbonatlösung enthält. Das Gemisch wird 3 x mit je 30 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird anschließend abdestilliert.

Ausbeute: 140 mg (0.421 mmol/ 91 %)

hellbraunes Öl

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 400 MHz) = 7.34 – 7.27 (m, 4 H, 2''''-H, 3''''-H, 5''''-H, 6''''-H), 7.24 – 7.18 (m, 1 H, 5'-H), 7.05 (br s, 1 H, NH), 6.96 – 6.92 (m, 1 H, 4'-H), 6.92 – 6.89 (m, 1 H, 2'-H), 6.79 – 6.74 (m, 1 H, 6'-H), 4.04 (t, 2 H, J = 5.9 Hz, 3-H), 3.46 (s, 4 H, 1''-H, 1'''-H), 3.06 (t, 2 H, J = 7.2 Hz, 1-H), 2.62 (s, 3 H, N-CH₃), 2.17 – 2.09 (m, 5 H, 2-H, N1-CH₃)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 125 MHz) = 159.1 (C-1'), 141.6 (C-3'), 138.7 (C-1''''), 132.7 (C-4''''), 130.6 (C-2''''), C-6''''), 129.6 (C-5'), 128.6 (C-3''''), C-5''''), 121.9 (C-4'), 115.2 (C-2'), 113.2 (C-6'), 65.6 (C-3), 62.1 (C-1''), 61.3 (C-1'''), 47.9 (C-1), 42.3 (N-CH₃), 34.2 (N1-CH₃), 27.3 (C-2)

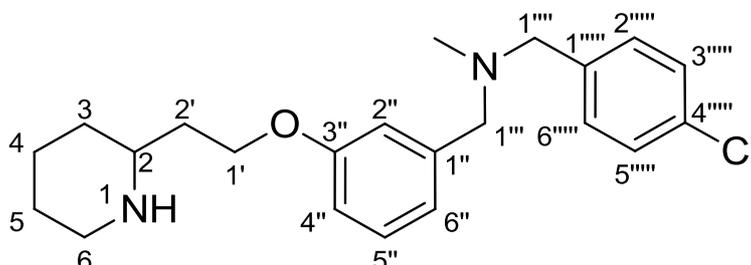
IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2922, 2847, 2787, 1677, 1599, 1489, 1446, 1261, 1202, 1177, 1133, 1015

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 335 [M^+ + H] (28), 333 [M^+ + H] (100), 179 (38)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 179 (100), 154 (18), 127 (16), 125 (50), 72 (86)

HR-MS (EI): m/z = 332.1647 (berechnet für C₁₉H₂₅ClN₂O: 332.1655)

6.2.60 (2*RS*)-*N*-(4-Chlorbenzyl)-*N*-methyl-1-{3-[2-(piperidin-2-yl)-ethoxy]-phenyl}-methanamin (102)



C₂₂H₂₉ClN₂O

M_r = 372.94 g/mol

6 Experimenteller Teil

100 mg (0.211 mmol) **92** werden in 2 mL Dichlormethan gelöst und mit 2 mL Trifluoressigsäure versetzt. Das Reaktionsgemisch wird eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach positiver Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie wird die Reaktionslösung vorsichtig mit gesättigter Natriumcarbonatlösung alkalisiert. Das Gemisch wird 3 x mit je 20 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird anschließend abdestilliert.

Ausbeute: 73 mg (0.20 mmol/ 95 %)

hellbraunes Öl

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 400 MHz) = 7.34 – 7.26 (m, 4 H, 2''''-H, 3''''-H, 5''''-H, 6''''-H), 7.23 – 7.18 (m, 1 H, 5''-H), 6.95 – 6.89 (m, 2 H, 2''-H, 6''-H), 6.79 – 6.74 (m, 1 H, 4''-H), 4.67 (s, 1 H, NH), 4.10 – 3.99 (m, 2 H, 1'-H), 3.46 (s, 4 H, 1'''-H, 1''''-H), 3.17 – 3.10 (m, 1 H, 6-H), 2.93 – 2.84 (m, 1 H, 2-H), 2.74 – 2.64 (m, 1 H, 6-H), 2.13 (s, 3 H, N-CH₃), 2.00 – 1.84 (m, 2 H, 2'-H), 1.84 – 1.74 (m, 2 H, 3-H, 4-H), 1.68 – 1.59 (m, 1 H, 5-H), 1.55 – 1.36 (m, 2 H, 4-H, 5-H), 1.37 – 1.24 (m, 1 H, 3-H)

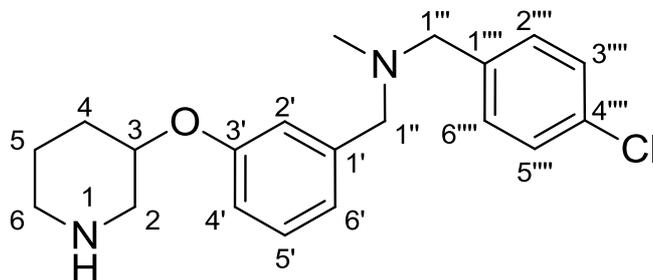
$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 100 MHz) = 159.3 (C-3''), 141.6 (C-1''), 138.8 (C-1''''), 132.7 (C-4''''), 130.6 (C-2''''), 129.5 (C-5''), 128.6 (C-3''''), 125.6 (C-5''''), 121.6 (C-6''), 115.2 (C-2''), 113.2 (C-4''), 65.3 (C-1'), 62.1 (C-1'''), 61.3 (C-1'''), 55.1 (C-2), 46.7 (C-6), 42.3 (N-CH₃), 35.9 (C-2'), 32.1 (C-3), 25.6 (C-5), 24.5 (C-4)

IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2932, 2843, 2787, 1675, 1599, 1585, 1489, 1445, 1261, 1201, 1152, 1133, 1088, 1014, 800

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 375 [$\text{M}^+ + \text{H}$] (32), 373 [$\text{M}^+ + \text{H}$] (100), 219 (20)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 219 (92), 125 (24), 84 (100)

HR-MS (EI): m/z = 372.1968 (berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{ClN}_2\text{O}$: 372.1968)

6.2.61 (3*RS*)-*N*-(4-Chlorbenzyl)-*N*-methyl-1-[3-(piperidin-3-yloxy)-phenyl]-methanamin (103)


$$M_r = 344.89 \text{ g/mol}$$

100 mg (0.225 mmol) **93** werden in 2 mL Dichlormethan gelöst und mit 2 mL Trifluoressigsäure versetzt. Das Reaktionsgemisch wird eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach positiver Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie wird die Reaktionslösung vorsichtig mit gesättigter Natriumcarbonatlösung alkalisiert. Das Gemisch wird 3 x mit je 20 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird anschließend abdestilliert.

Ausbeute: 73 mg (0.21 mmol/ 93 %)

hellbraunes Öl

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 500 MHz) = 7.35 – 7.26 (m, 4 H, 2''''-H, 3''''-H, 5''''-H, 6''''-H), 7.23 – 7.19 (m, 1 H, 5'-H), 6.96 – 6.92 (m, 2 H, 2'-H, 6'-H), 6.82 – 6.78 (m, 1 H, 4'-H), 4.42 – 4.35 (m, 1 H, 3-H), 3.46 (s, 4 H, 1''-H, 1'''-H), 3.23 – 3.16 (m, 1 H, 2-H), 2.96 – 2.81 (m, 3 H, 2-H, 6-H), 2.13 (s, 3 H, N-CH₃), 2.02 – 1.93 (m, 1 H, 4-H), 1.91 – 1.83 (m, 1 H, 5-H), 1.81 – 1.72 (m, 1 H, 4-H), 1.62 – 1.53 (m, 1 H, 5-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 100 MHz) = 157.5 (C-3'), 141.7 (C-1'), 138.7 (C-1'''), 132.7 (C-4'''), 130.6 (C-2''', C-6'''), 129.7 (C-5'), 128.6 (C-3''', C-5'''), 122.0 (C-6'), 116.7 (C-2'), 114.8 (C-4'), 71.3 (C-3), 62.0 (C-1''), 61.3 (C-1'''), 49.6 (C-2), 45.7 (C-6), 42.3 (N-CH₃), 29.2 (C-4), 22.7 (C-5)

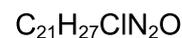
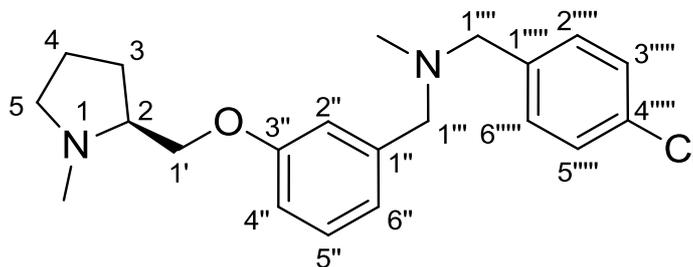
IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2941, 2841, 2787, 1679, 1598, 1584, 1488, 1445, 1364, 1257, 1200, 1088, 1014, 800

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 347 [$\text{M}^+ + \text{H}$] (30), 345 [$\text{M}^+ + \text{H}$] (100), 264 (4), 262 (16), 191 (20)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 191 (28), 154 (10), 125 (18), 84 (100)

HR-MS (EI): m/z = 344.1654 (berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}$: 344.1655)

6.2.62 (2S)-N-(4-Chlorbenzyl)-N-methyl-1-{3-[(1-methylpyrrolidin-2-yl)-methoxy]-phenyl}-methanamin (104a)



$$M_r = 358.92 \text{ g/mol}$$

315 mg (0.913 mmol) **98** werden in 3 mL Methanol gelöst und mit Eisessig auf pH 4-5 angesäuert. Es werden 340 μL (4.57 mmol) wässrige Formaldehydlösung (37 %) und 143 mg (2.28 mmol) Natriumcyanoborhydrid zugegeben und 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach positiver Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie wird das Lösemittel abdestilliert, der Rückstand in 30 mL einer gesättigten Natriumcarbonatlösung aufgenommen und 3 x mit je 30 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird anschließend abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (Ethylacetat/Isohexan 9:1 und 2 % NEt_3) aufgereinigt. Es wird neben der gewünschten Verbindung auch **104b** erhalten.

Elutionsreihenfolge: 1. **104b**, 2. **104a**

Ausbeute: 237 mg (0.660 mmol/ 72 %)

farbloses Öl

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 400 MHz) = 7.34 – 7.27 (m, 4 H, 2''''-H, 3''''-H, 5''''-H, 6''''-H), 7.24 – 7.18 (m, 1 H, 5''-H), 6.94 – 6.90 (m, 2 H, 2''-H, 6''-H), 6.80 – 6.75 (m, 1 H, 4''-H), 3.99 – 3.93 (m, 1 H, 1'-H), 3.86 – 3.80 (m, 1 H, 1'-H), 3.46 (s, 4 H, 1'''-H, 1''''-H), 3.07 – 3.00 (m, 1 H, 5-H), 2.63 – 2.55 (m, 1 H, 2-H), 2.42 (s, 3 H, N1- CH_3), 2.29 – 2.20 (m, 1 H, 5-H), 2.13 (s, 3 H, N- CH_3), 2.05 – 1.94 (m, 1 H, 3-H), 1.85 – 1.62 (m, 3 H, 3-H, 4-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 100 MHz) = 159.6 (C-3'''), 141.5 (C-1'''), 138.7 (C-1'''''), 132.7 (C-4'''''), 130.6 (C-2''''', C-6'''''), 129.5 (C-5'''), 128.6 (C-3''''', C-5'''''), 121.4 (C-6'''), 115.2 (C-2'''), 113.2 (C-4'''), 71.5 (C-1'), 64.7 (C-2), 62.2 (C-1'''), 61.3 (C-1'''''), 58.1 (C-5), 42.3 (N- CH_3), 41.8 (N1- CH_3), 29.2 (C-3), 23.4 (C-4)

IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2944, 2872, 2840, 2782, 1598, 1585, 1489, 1448, 1362, 1261, 1152, 1088, 1035, 1015, 802

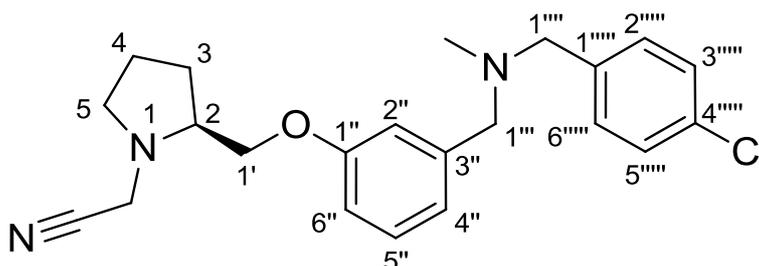
6 Experimenteller Teil

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 361 [$M^+ + H$] (38), 359 [$M^+ + H$] (100), 247 (4), 125 (6)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 127 (2), 125 (4), 84 (100)

HR-MS (EI): m/z = 358.1814 (berechnet für $C_{21}H_{27}ClN_2O$: 358.1812)

6.2.63 (2S)-2-{2-[[3-[(4-Chlorbenzyl)-(methyl)-amino]-methyl]-phenoxy]-methyl}-pyrrolidin-1-yl]-acetonitril (104b)



$C_{22}H_{26}ClN_3O$

$M_r = 383.93$ g/mol

Die Substanz fällt als Nebenprodukt bei der Darstellung von **104a** an.

Ausbeute: 34 mg (0.089 mmol/ 10 %)

hellgelbes Öl

1H -NMR (CD_2Cl_2): δ (ppm, 400 MHz) = 7.34 – 7.27 (m, 4 H, 2''''-H, 3''''-H, 5''''-H, 6''''-H), 7.25 – 7.20 (m, 1 H, 5''-H), 6.96 – 6.91 (m, 2 H, 2''-H, 4''-H), 6.80 – 6.75 (m, 1 H, 6''-H), 4.04 – 3.94 (m, 2 H, 1'-H, N1- CH_2), 3.90 – 3.83 (m, 1 H, 1'-H), 3.76 (d, 1 H, $J = 17.3$ Hz, N1- CH_2), 3.47 (s, 2 H, 1'''-H), 3.47 (s, 2 H, 1'''-H), 3.14 – 3.01 (m, 2 H, 2-H, 5-H), 2.73 – 2.63 (m, 1 H, 5-H), 2.14 (s, 3 H, N- CH_3), 2.09 – 2.01 (m, 1 H, 3-H), 1.90 – 1.79 (m, 2 H, 4-H), 1.71 – 1.60 (m, 1 H, 3-H)

^{13}C -NMR (CD_2Cl_2): δ (ppm, 100 MHz) = 159.2 (C-1''), 141.6 (C-3''), 138.6 (C-1'''), 132.7 (C-4'''), 130.6 (C-2''', C-6'''), 129.6 (C-5''), 128.6 (C-3''', C-5'''), 121.8 (C-4''), 116.3 (C \equiv N), 115.1 (C-2''), 113.2 (C-6''), 72.0 (C-1'), 62.1 (C-1''), 61.3 (C-1'''), 60.6 (C-2), 54.5 (C-5), 42.3 (N- CH_3), 42.2 (N1- CH_3), 28.4 (C-3), 23.5 (C-4)

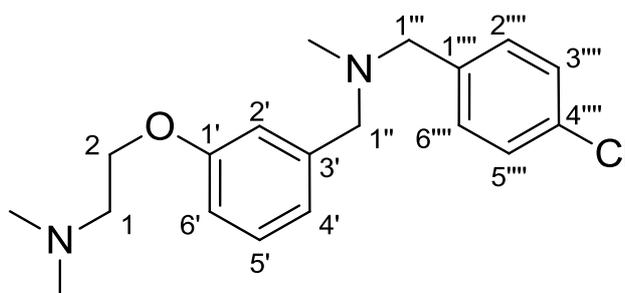
IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2923, 2873, 2838, 2788, 2342, 1598, 11585, 1489, 1447, 1364, 1260, 1154, 1133, 1088, 1031, 1014

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 386 [$M^+ + H$] (14), 384 [$M^+ + H$] (54), 359 (38), 357 (22), 262 (14), 125 (14)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 125 (12), 109 (100)

HR-MS (EI): m/z = 383.1768 (berechnet für $C_{22}H_{26}ClN_3O$: 383.1764)

6.2.64 {2-{3-[[4-Chlorbenzyl)-(methyl)-amino]-methyl]-phenoxy}-*N,N*-dimethyl-ethanamin (105a)



$C_{19}H_{25}ClN_2O$

$M_r = 332.88$ g/mol

240 mg (0.753 mmol) **99** werden in 3 mL Methanol gelöst und mit Eisessig auf pH 4-5 angesäuert. Es werden 280 μ L (3.76 mmol) wässrige Formaldehydlösung (37 %) und 118 mg (1.88 mmol) Natriumcyanoborhydrid zugegeben und 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach positiver Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie wird das Lösemittel abdestilliert, der Rückstand in 30 mL einer gesättigten Natriumcarbonatlösung aufgenommen und 3 x mit je 30 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird anschließend abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (Ethylacetat/Isohexan 9:1 und 2 % NEt_3) aufgereinigt. Es wird neben der gewünschten Verbindung auch **105b** erhalten.

Elutionsreihenfolge: 1. **105b**, 2. **105a**

Ausbeute: 174 mg (0.523 mmol/ 69 %)

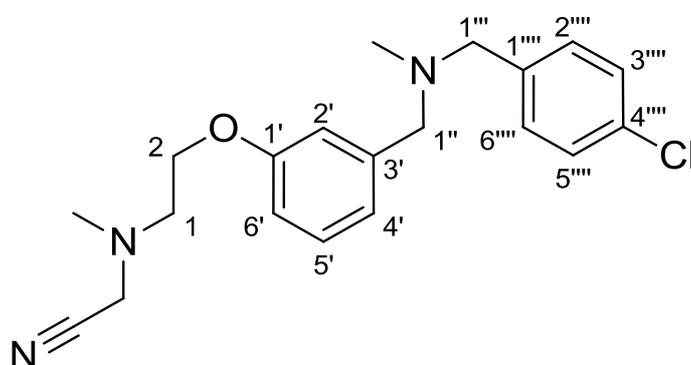
farbloses Öl

1H -NMR (CD_2Cl_2): δ (ppm, 500 MHz) = 7.34 – 7.27 (m, 4 H, 2'''-H, 3'''-H, 5'''-H, 6'''-H), 7.23 – 7.19 (m, 1 H, 5'-H), 6.94 – 6.91 (m, 2 H, 2'-H, 4'-H), 6.79 – 6.76 (m, 1 H, 6'-H), 4.04 (t, 2 H, $J = 5.8$ Hz, 2-H), 3.47 (s, 2 H, 1''-H), 3.46 (s, 2 H, 1'''-H), 2.68 (t, 2 H, $J = 5.8$ Hz, 1-H), 2.29 (s, 6 H, N1- CH_3), 2.13 (s, 3 H, N- CH_3)

^{13}C -NMR (CD_2Cl_2): δ (ppm, 100 MHz) = 159.4 (C-1'), 141.5 (C-3'), 138.8 (C-1'''), 132.7 (C-4'''), 130.6 (C-2''', C-6'''), 129.5 (C-5'), 128.6 (C-3''', C-5'''), 121.5 (C-4'), 115.2 (C-2'), 113.2 (C-6'), 66.4 (C-2), 62.1 (C-1''), 61.3 (C-1'''), 58.7 (C-1), 46.0 (N1- CH_3), 42.3 (N- CH_3)

IR (NaCl):	$\tilde{\nu}$ (cm ⁻¹) = 2942, 2819, 2774, 1598, 1584, 1489, 1453, 1364, 1268, 1154, 1088, 1034, 1015, 802
MS (CI):	m/z (rel. Int. in %) = 335 [M ⁺ + H] (34), 333 [M ⁺ + H] (100), 179 (16)
MS (EI):	m/z (rel. Int. in %) = 179 (14), 58 (100)
HR-MS (EI):	m/z = 332.1655 (berechnet für C ₁₉ H ₂₅ ClN ₂ O: 322.1655)

6.2.65 2-{{2-{{3-{{[(4-Chlorbenzyl)-(methyl)-amino]-methyl]-phenoxy}-ethyl}}-(methyl)-amino}-acetonitril (105b)



C₂₀H₂₄ClN₃O

M_r = 357.89 g/mol

Die Substanz fällt als Nebenprodukt bei der Darstellung von **105a** an.

Ausbeute: 19 mg (0.053 mmol/ 7 %)

gelbbraunes Öl

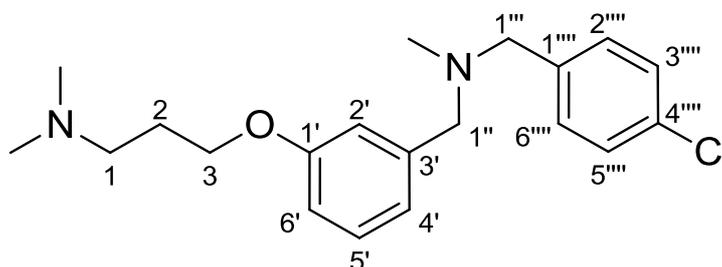
¹ H-NMR (CD ₂ Cl ₂):	δ (ppm, 500 MHz) = 7.34 – 7.28 (m, 4 H, 2'''-H, 3'''-H, 5'''-H, 6'''-H), 7.25 – 7.21 (m, 1 H, 5'-H), 6.96 – 6.92 (m, 2 H, 2'-H, 4'-H), 6.80 – 6.76 (m, 1 H, 6'-H), 4.08 (t, 2 H, J = 5.2 Hz, 2-H), 3.66 (s, 2 H, N1-CH ₂), 3.47 (s, 2 H, 1''-H), 3.47 (s, 2 H, 1'''-H), 2.89 (t, 2 H, J = 5.2 Hz, 1-H), 2.45 (s, 3 H, N1-CH ₃), 2.14 (s, 3 H, N-CH ₃)
¹³ C-NMR (CD ₂ Cl ₂):	δ (ppm, 100 MHz) = 159.0 (C-1'), 141.7 (C-3'), 138.7 (C-1'''), 132.7 (C-4'''), 130.6 (C-2''', C-6'''), 129.6 (C-5'), 128.6 (C-3''', C-5'''), 121.8 (C-4'), 115.3 (C≡N), 115.2 (C-2'), 113.2 (C-6'), 66.4 (C-2), 62.1 (C-1''), 61.3 (C-1'''), 55.0 (C-1), 46.0 (N1-CH ₂), 42.9 (N1-CH ₃), 42.3 (N-CH ₃)
IR (NaCl):	$\tilde{\nu}$ (cm ⁻¹) = 2946, 2876, 2841, 2788, 1710, 1598, 1585, 1489, 1450, 1364, 1268, 1153, 1088, 1044, 1015, 804

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 360 [$M^+ + H$] (16), 358 [$M^+ + H$] (54), 333 (36), 331 (100), 177 (8)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 359 [M^{++}] (6), 357 [M^{++}] (14), 177 (28), 127 (16), 125 (50), 97 (62), 83 (100)

HR-MS (EI): m/z = 357.1608 (berechnet für $C_{20}H_{24}ClN_3O$: 357.1608)

6.2.66 3-{3-[[4-Chlorbenzyl)-(methyl)-amino]-methyl]-phenoxy}-*N,N*-dimethyl-propan-1-amin (106a)



$C_{20}H_{27}ClN_2O$

$M_r = 346.90$ g/mol

350 mg (1.05 mmol) **99** werden in 3 mL Methanol gelöst und mit Eisessig auf pH 4-5 angesäuert. Es werden 390 μ L (1.05 mmol) wässrige Formaldehydlösung (37 %) und 165 mg (1.05 mmol) Natriumcyanoborhydrid zugegeben und 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach positiver Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie wird das Lösemittel abdestilliert, der Rückstand in 30 mL einer gesättigten Natriumcarbonatlösung aufgenommen und 3 x mit je 30 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird anschließend abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (Ethylacetat/Isohexan 9:1 und 2 % NEt_3) aufgereinigt. Es wird neben der gewünschten Verbindung auch **106b** erhalten.

Elutionsreihenfolge: 1. **106b**, 2. **106a**

Ausbeute: 282 mg (0.813 mmol/ 77 %)

farbloses Öl

1H -NMR (CD_2Cl_2): δ (ppm, 400 MHz) = 7.34 – 7.27 (m, 4 H, 2'''-H, 3'''-H, 5'''-H, 6'''-H), 7.23 – 7.18 (m, 1 H, 5'-H), 6.93 – 6.89 (m, 2 H, 2'-H, 4'-H), 6.79 – 6.75 (m, 1 H, 6'-H), 4.00 (t, 2 H, $J = 6.5$ Hz, 3-H), 3.46 (s, 4 H, 1''-H, 1'''-H), 2.40 (t, 2 H, $J = 7.0$ Hz, 1-H), 2.21 (s, 6 H, $N1-CH_3$), 2.13 (s, 3 H, $N-CH_3$), 1.95 – 1.87 (m, 2 H, 2-H)

^{13}C -NMR (CD_2Cl_2): δ (ppm, 125 MHz) = 159.6 (C-1'), 141.5 (C-3'), 138.8 (C-1'''), 132.7 (C-4'''), 130.6 (C-2''', C-6'''), 129.5 (C-5'), 128.6 (C-3''', C-5'''), 121.3 (C-

6 Experimenteller Teil

4'), 115.2 (C-2'), 113.3 (C-6'), 66.5 (C-3), 62.2 (C-1''), 61.3 (C-1'''), 56.6 (C-1), 45.6 (N1-CH₃), 42.3 (N-CH₃), 27.9 (C-2)

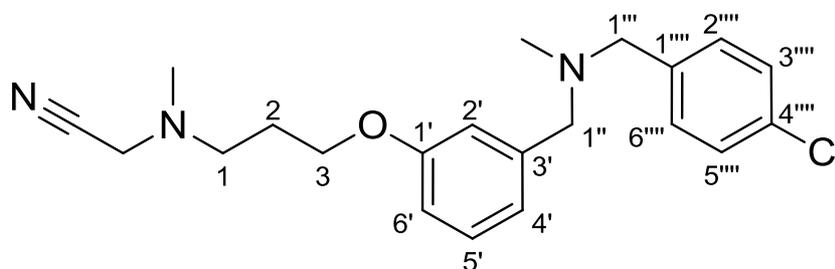
IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2942, 2815, 2784, 1599, 1584, 1489, 1450, 1364, 1261, 1154, 1088, 1059, 1015

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 349 [M⁺ + H] (32), 347 [M⁺ + H] (100), 193 (60)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 193 (22), 58 (100)

HR-MS (EI): m/z = 346.1814 (berechnet für C₂₀H₂₇ClN₂O: 346.1812)

6.2.67 2-{{3-{{3-{{(4-Chlorbenzyl)-(methyl)-amino}-methyl}-phenoxy}-propyl}}-(methyl)-amino}-acetonitril (106b)



C₂₁H₂₆ClN₃O

M_r = 371.91 g/mol

Die Substanz fällt als Nebenprodukt bei der Darstellung von **106a** an.

Ausbeute: 31 mg (0.083 mmol/ 8 %)

gelbbraunes Öl

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ (ppm, 500 MHz) = 7.34 – 7.28 (m, 4 H, 2''''-H, 3''''-H, 5''''-H, 6''''-H), 7.23 – 7.19 (m, 1 H, 5'-H), 6.94 – 6.91 (m, 2 H, 2'-H, 4'-H), 6.79 – 6.75 (m, 1 H, 6'-H), 4.01 (t, 2 H, J = 6.2 Hz, 3-H), 3.56 (s, 2 H, N-CH₂), 3.47 (s, 4 H, 1''-H, 1'''-H), 2.63 (t, 2 H, J = 7.1 Hz, 1-H), 2.37 (s, 3 H, N1-CH₃), 2.14 (s, 3 H, N-CH₃), 1.96 – 1.90 (m, 2 H, 2-H)

¹³C-NMR (CD₂Cl₂): δ (ppm, 100 MHz) = 159.4 (C-1'), 141.5 (C-3'), 138.7 (C-1'''), 132.7 (C-4'''), 130.6 (C-2''', C-6'''), 129.5 (C-5'), 128.6 (C-3''', C-5'''), 121.5 (C-4'), 115.2 (C-2', C≡N), 113.2 (C-6'), 65.7 (C-1), 62.1 (C-1''), 61.3 (C-1'''), 52.8 (C-3), 45.8 (N1-CH₂), 42.4 (N-CH₃), 42.1 (N1-CH₃), 27.7 (C-2)

IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2974, 2875, 2841, 2788, 1599, 1584, 1489, 1450, 1261, 1152, 1087, 1055, 1014, 803

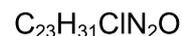
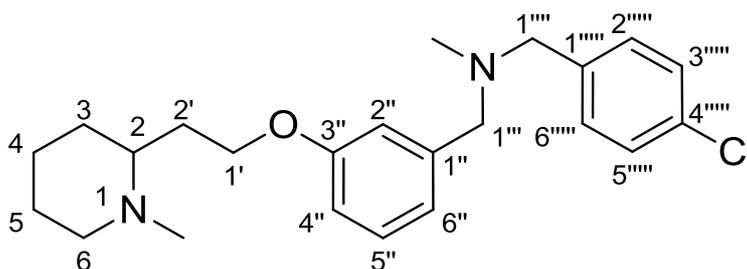
6 Experimenteller Teil

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 374 [$M^+ + H$] (12), 372 [$M^+ + H$] (34), 347 (30), 345 (100), 154 (8), 125 (10)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 154 (14), 127 (12), 125 (36), 83 (42), 58 (100)

HR-MS (EI): m/z = 371.1765 (berechnet für $C_{21}H_{26}ClN_3O$: 371.1764)

6.2.68 (2RS)-N-(4-Chlorbenzyl)-N-methyl-1-{3-[2-(1-methylpiperidin-2-yl)-ethoxy]-phenyl}-methanamin (107a)



M_r = 386.97 g/mol

525 mg (1.41 mmol) **102** werden in 3 mL Methanol gelöst und mit Eisessig auf pH 4-5 angesäuert. Es werden 524 μ L (7.04 mmol) wässrige Formaldehydlösung (37 %) und 222 mg (3.50 mmol) Natriumcyanoborhydrid zugegeben und 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach positiver Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie wird das Lösemittel abdestilliert, der Rückstand in 30 mL einer gesättigten Natriumcarbonatlösung aufgenommen und 3 x mit je 30 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird anschließend abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (Ethylacetat/Isohexan 9:1 und 2 % NEt_3) aufgereinigt. Es wird neben der gewünschten Verbindung auch **107b** erhalten.

Elutionsreihenfolge: 1. **107b**, 2. **107a**

Ausbeute: 358 mg (0.925 mmol/ 66 %)

farbloses Öl

1H -NMR (CD_2Cl_2): δ (ppm, 500 MHz) = 7.34 – 7.27 (m, 4 H, 2''''-H, 3''''-H, 5''''-H, 6''''-H), 7.23 – 7.18 (m, 1 H, 5''-H), 6.93 – 6.90 (m, 2 H, 2''-H, 6''-H), 6.79 – 6.75 (m, 1 H, 4''-H), 4.07 – 3.97 (m, 2 H, 1'-H), 3.47 (s, 2 H, 1''-H), 3.46 (s, 2 H, 1'''-H), 2.84 – 2.77 (m, 1 H, 6-H), 2.24 (s, 3 H, N1- CH_3), 2.14 (s, 3 H, N- CH_3), 2.10 – 2.01 (m, 3 H, 2-H, 6-H, 2'-H), 1.92 – 1.83 (m, 1 H, 2'-H), 1.74 – 1.62 (m, 2 H, 3-H, 4-H), 1.60 – 1.46 (m, 2 H, 5-H), 1.43 – 1.34 (m, 1 H, 3-H), 1.33 – 1.20 (m, 1 H, 4-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 100 MHz) = 159.6 (C-3''), 141.5 (C-1''), 138.8 (C-1'''), 132.7 (C-4'''), 130.6 (C-2''', C-6'''), 129.5 (C-5''), 128.6 (C-3''', C-5'''), 121.3 (C-6''), 115.1 (C-2''), 113.3 (C-4''), 65.3 (C-1'), 62.1 (C-1'''), 61.5 (C-2), 61.3 (C-1'''), 57.4 (C-6), 43.2 (N1-CH₃), 42.4 (N-CH₃), 32.7 (C-2'), 31.4 (C-3), 26.2 (C-5), 24.8 (C-4)

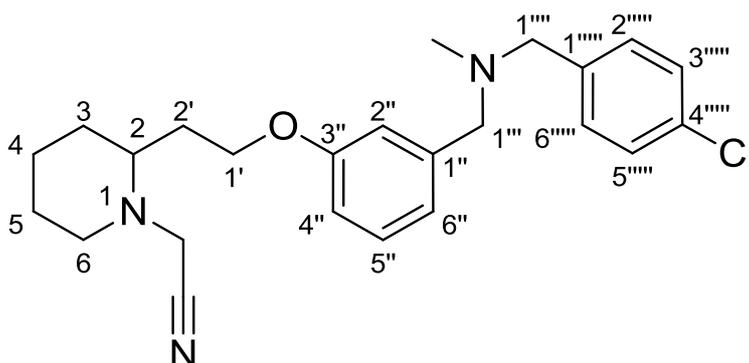
IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2933, 2852, 2781, 1598, 1584, 1489, 1449, 1364, 1267, 1153, 1088, 1032, 1015

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 389 [$\text{M}^+ + \text{H}$] (64), 387 [$\text{M}^+ + \text{H}$] (100), 233 (38), 126 (32)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 233 (8), 98 (100)

HR-MS (EI): m/z = 386.2127 (berechnet für $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{ClN}_2\text{O}$: 386.2125)

6.2.69 (2RS)-2-{2-[2-{3-[[4-Chlorbenzyl)-(methyl)-amino]-methyl]-phenoxy}-ethyl]-piperidin-1-yl}-acetonitril (107b)



$\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{ClN}_3\text{O}$

$M_r = 411.98$ g/mol

Die Substanz fällt als Nebenprodukt bei der Darstellung von **107a** an.

Ausbeute: 19 mg (0.046 mmol/ 3 %)

hellgelbes Öl

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 500 MHz) = 7.34 – 7.28 (m, 4 H, 2''''-H, 3''''-H, 5''''-H, 6''''-H), 7.23 – 7.19 (m, 1 H, 5''-H), 6.94 – 6.91 (m, 2 H, 2''-H, 4''-H), 6.79 – 6.75 (m, 1 H, 6''-H), 4.07 – 3.98 (m, 2 H, 2'-H), 3.92 (d, 1 H, $J = 17.5$ Hz, N1-CH₂), 3.47 (s, 2 H, 1'''-H), 3.46 (s, 2 H, 1''''-H), 3.44 (d, 1 H, $J = 17.5$ Hz, N1-CH₂), 2.82 – 2.76 (m, 1 H, 6-H), 2.53 – 2.43 (m, 2 H, 2-H, 6-H), 2.14 (s, 3 H, N-CH₃), 2.10 – 2.02 (m, 1 H, 1'-H), 1.92 – 1.84 (m, 1 H, 1'-H), 1.79 – 1.71 (m, 2 H, 3-H, 4-H), 1.71 – 1.64 (m, 1 H, 5-H), 1.61 – 1.49 (m, 1 H, 5-H), 1.45 – 1.24 (m, 2 H, 3-H, 4-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 100 MHz) = 159.3 (C-1''), 141.6 (C-3''), 138.7 (C-1'''), 132.7 (C-4'''), 130.6 (C-2''', C-6'''), 129.5 (C-5''), 128.6 (C-3''', C-5'''), 121.6 (C-4''), 115.2 (C \equiv N), 115.1 (C-2''), 113.3 (C-6''), 64.5 (C-2'), 62.1 (C-1'''), 61.3 (C-1'''), 57.8 (C-2), 54.5 (C-6), 43.5 (N1-CH₂), 42.4 (N-CH₃), 32.5 (C-1'), 31.3 (C-3), 26.1 (C-5), 24.4 (C-4)

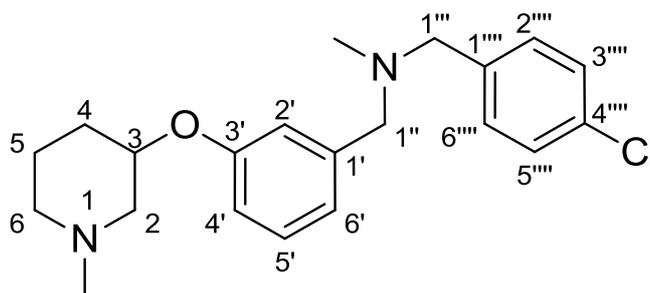
IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2937, 2853, 2787, 2360, 2341, 1598, 1584, 1489, 1445, 1364, 1260, 1152, 1129, 1088, 1028, 1014

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 414 [$\text{M}^+ + \text{H}$] (6), 412 [$\text{M}^+ + \text{H}$] (32), 387 (54), 385 (100), 125 (6), 123 (16)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 413 [$\text{M}^{+\bullet}$] (4), 411 [$\text{M}^{+\bullet}$] (12), 154 (12), 123 (96), 98 (100)

HR-MS (EI): m/z = 411.2076 (berechnet für $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{ClN}_3\text{O}$: 411.2077)

6.2.70 (3RS)-N-(4-Chlorbenzyl)-N-methyl-1-{3-[(1-methylpiperidin-3-yl)-oxy]-phenyl}-methanamin (108a)



$\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}$

$M_r = 358.92$ g/mol

226 mg (0.655 mmol) **103** werden in 3 mL Methanol gelöst und mit Eisessig auf pH 4-5 angesäuert. Es werden 244 μL (3.28 mmol) wässrige Formaldehydlösung (37 %) und 103 mg (1.60 mmol) Natriumcyanoborhydrid zugegeben und 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach positiver Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie wird das Lösemittel abdestilliert, der Rückstand in 30 mL einer gesättigten Natriumcarbonatlösung aufgenommen und 3 x mit je 30 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird anschließend abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (Ethylacetat/Isohexan 9:1 und 2 % NEt_3) aufgereinigt. Es wird neben der gewünschten Verbindung auch **108b** erhalten.

Elutionsreihenfolge: 1. **108b**, 2. **108a**

Ausbeute: 160 mg (0.446 mmol/ 68 %)

farbloses Öl

6 Experimenteller Teil

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 400 MHz) = 7.34 – 7.27 (m, 4 H, 2''''-H, 3''''-H, 5''''-H, 6''''-H), 7.22 – 7.17 (m, 1 H, 5'-H), 6.95 – 6.92 (m, 1 H, 2'-H), 6.92 – 6.89 (m, 1 H, 6'-H), 6.81 – 6.76 (m, 1 H, 4'-H), 4.40 – 4.31 (m, 1 H, 3-H), 3.46 (s, 4 H, 1''-H, 1'''-H), 2.94 – 2.85 (m, 1 H, 2-H), 2.61 – 2.52 (m, 1 H, 6-H), 2.24 (s, 3 H, N1-CH₃), 2.13 (s, 3 H, N-CH₃), 2.11 – 2.02 (m, 2 H, 2-H, 6-H), 2.02 – 1.93 (m, 1 H, 4-H), 1.83 – 1.73 (m, 1 H, 5-H), 1.66 – 1.53 (m, 1 H, 5-H), 1.48 – 1.36 (m, 1 H, 4-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 125 MHz) = 158.2 (C-3'), 141.6 (C-1'), 138.8 (C-1''''), 132.7 (C-4''''), 130.6 (C-2''''), C-6''''), 129.5 (C-5'), 128.6 (C-3''''), C-5''''), 121.6 (C-6'), 116.6 (C-2'), 114.7 (C-4'), 73.1 (C-3), 62.1 (C-1''), 61.3 (C-1'''), 60.2 (C-2), 55.8 (C-6), 46.5 (N1-CH₃), 42.4 (N-CH₃), 29.8 (C-4), 23.5 (C-5)

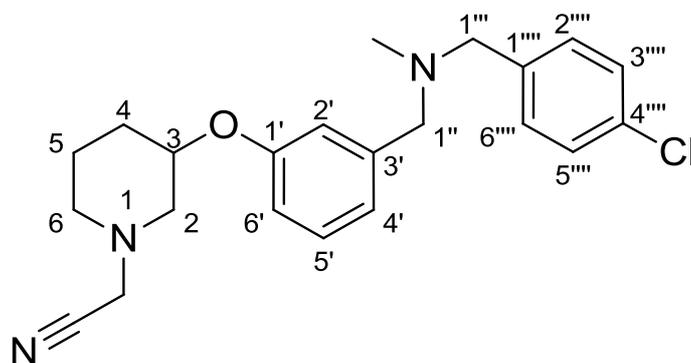
IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2940, 2841, 2784, 2362, 1598, 1583, 1487, 1445, 1365, 1259, 1136, 1097, 1088, 1015, 802

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 361 [$\text{M}^+ + \text{H}$] (34), 359 [$\text{M}^+ + \text{H}$] (100), 205 (26)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 233 (16), 205 (38), 98 (100)

HR-MS (EI): m/z = 358.1814 (berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}$: 358.1812)

6.2.71 2-{3-{3-[[4-Chlorbenzyl)-(methyl)-amino]-methyl]-phenoxy}-piperidin-1-yl}-acetonitril (108b)



$\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{ClN}_3\text{O}$

$M_r = 383.93$ g/mol

Die Substanz fällt als Nebenprodukt bei der Darstellung von **108a** an.

Ausbeute: 19 mg (0.049 mmol/ 7 %)

gelbbraunes Öl

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 500 MHz) = 7.34 – 7.28 (m, 4 H, 2''''-H, 3''''-H, 5''''-H, 6''''-H), 7.23 – 7.19 (m, 1 H, 5'-H), 6.95 – 6.92 (m, 2 H, 2'-H, 4'-H), 6.80 – 6.77

6 Experimenteller Teil

(m, 1 H, 6'-H), 4.44 – 4.39 (m, 1 H, 3-H), 3.56 (s, 1 H, $J = 17.1$ Hz, N1-CH₂), 3.53 (d, 1 H, $J = 17.1$ Hz, N1-CH₂), 3.47 (s, 4 H, 1''-H, 1'''-H), 2.95 – 2.90 (m, 1 H, 2-H), 2.67 – 2.61 (m, 1 H, 6-H), 2.52 – 2.42 (m, 2 H, 2-H, 6-H), 2.14 (s, 3 H, N-CH₃), 2.01 – 1.93 (m, 1 H, 4-H), 1.93 – 1.85 (m, 1 H, 5-H), 1.69 – 1.51 (m, 2 H, 4-H, 5-H)

¹³C-NMR (CD₂Cl₂): δ (ppm, 100 MHz) = 157.8 (C-1'), 141.7 (C-3'), 138.8 (C-1'''), 132.7 (C-4'''), 130.6 (C-2''', C-6'''), 129.6 (C-5'), 128.6 (C-3''', C-5'''), 121.9 (C-4'), 116.6 (C-2'), 115.0 (C \equiv N), 114.7 (C-6'), 72.4 (C-3), 62.0 (C-1''), 61.3 (C-1'''), 56.5 (C-2), 52.4 (C-6), 46.7 (N1-CH₂), 42.4 (N-CH₃), 29.1 (C-4), 22.7 (C-5)

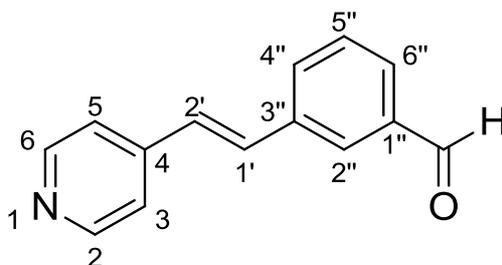
IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2944, 2792, 2362, 1598, 1584, 1488, 1444, 1364, 1258, 1158, 1105, 1031, 1015, 803

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 386 [M⁺ + H] (20), 384 [M⁺ + H] (58), 359 (50), 357 (100), 125 (12), 123 (42)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 385 [M⁺] (4), 383 [M⁺] (16), 231 (10), 154 (12), 125 (30), 123 (100)

HR-MS (EI): $m/z = 383.1760$ (berechnet für C₂₂H₂₆ClN₃O: 383.1764)

6.2.72 (E)-3-[2-(Pyridin-4-yl)-vinyl]-benzaldehyd (109)



C₁₄H₁₁NO

$M_r = 209.25$ g/mol

1.00 g (9.50 mmol) 4-Vinylpyridin und 2.64 g (14.3 mmol) 3-Brombenzaldehyd werden zusammen mit 107 mg (0.477 mmol) Pd(OAc)₂, 249 mg (0.949 mmol) Triphenylphosphin und 2.63 mL (19.0 mmol) Triethylamin in 5 mL trockenem DMF gelöst und 48 Stunden bei 95 °C gerührt. Das Lösemittel wird im Vakuum abdestilliert und das Rohprodukt mittels Flash-Chromatographie (Kieselgel, Dichlormethan/Ethylacetat 8:2) aufgereinigt.

Ausbeute: 563 mg (2.70 mmol/ 28 %)

gelber Feststoff

Schmelzpunkt: 86 - 89 °C

6 Experimenteller Teil

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 500 MHz) = 10.05 (s, 1 H, CHO), 8.58 (dd, 2 H, $J_1 = 4.5$ Hz, $J_2 = 1.6$ Hz, 2-H, 6-H), 8.08 – 8.05 (m, 1 H, 2''-H), 7.84 – 7.81 (m, 2 H, 4''-H, 6''-H), 7.58 (t, 1 H, $J = 7.7$ Hz, 5''-H), 7.42 – 7.36 (m, 3 H, 2'-H, 3-H, 5-H), 7.17 (d, 1 H, $J = 16.4$ Hz, 1'-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 125 MHz) = 192.4 (CHO), 150.7 (C-2, C-6), 144.3 (C-4), 137.7 (C-3''), 137.4 (C-1''), 133.0 (C-4''), 131.8 (C-2'), 130.1 (C-6''), 130.0 (C-5''), 128.2 (C-1'), 127.9 (C-2''), 121.3 (C-3, C-5)

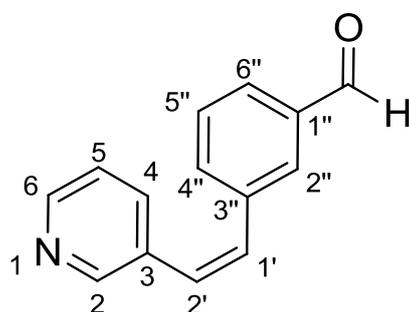
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3048, 3007, 2842, 2734, 1693, 1591, 1412, 1385, 1283, 1218, 1149, 987, 979, 812, 779, 684, 649

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 210 [$\text{M}^+ + \text{H}$] (100)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 209 [M^{+}] (64), 191 (18), 180 (100), 152 (44), 76 (24), 51 (20)

HR-MS (EI): $m/z = 209.0828$ (berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NO}$: 209.0841)

6.2.73 (Z)-3-[2-(Pyridin-3-yl)-vinyl]-benzaldehyd (115)



$\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NO}$

$M_r = 209.25$ g/mol

1.00 g (2.57 mmol) 3-Pyridinylmethyltriphenylphosphoniumchlorid (**112**) und 1.72 g (12.8 mmol) Isophthaldialdehyd werden zusammen in 20 mL Methanol gelöst. 0.17 g (3.1 mmol) Natriummethanolat werden langsam zugegeben und die Mischung 3 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur werden 30 mL Wasser zugegeben und 3 x mit je 30 mL Dichlormethan ausgeschüttelt. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (Kieselgel Dichlormethan/Ethylacetat 8:2) aufgereinigt.

Ausbeute: 241 mg (1.15 mmol/ 45 %)

gelbes Öl

6 Experimenteller Teil

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 500 MHz) = 9.90 (s, 1 H, CHO), 8.43 – 8.42 (m, 1 H, 2-H), 8.41 (dd, 1 H, $J_1 = 4.8$ Hz, $J_2 = 1.6$ Hz, 6-H), 7.75 – 7.72 (m, 1 H, 6''-H), 7.72 – 7.70 (m, 1 H, 2''-H), 7.51 – 7.46 (m, 2 H, 4-H, 4''-H), 7.42 (t, 1 H, $J = 7.6$ Hz, 5''-H), 7.17 – 7.12 (m, 1 H, 5-H), 6.81 (d, 1 H, $J = 12.2$ Hz, 1'-H), 6.69 (d, 1 H, $J = 12.2$ Hz, 2'-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 100 MHz) = 192.3 (CHO), 150.4 (C-2), 148.8 (C-6), 138.1 (C-3), 137.2 (C-1''), 136.0 (C-4), 134.9 (C-4''), 132.8 (C-3''), 131.3 (C-1'), 130.3 (C-2''), 129.6 (C-5''), 128.9 (C-6''), 128.5 (C-2'), 123.5 (C-5)

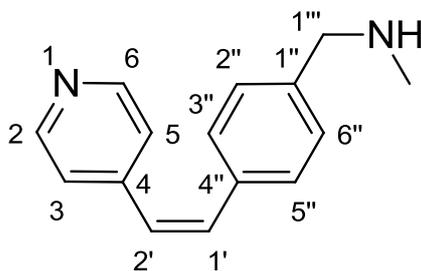
IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3023, 2925, 2827, 2729, 1699, 1597, 1579, 1565, 1478, 1415, 1298, 1239, 1127, 1024, 847, 801

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 210 [$\text{M}^+ + \text{H}$] (100)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 209 [M^+] (82), 180 (100), 152 (42), 76 (26), 51 (20)

HR-MS (EI): $m/z = 209.0854$ (berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NO}$: 209.0841)

6.2.74 (Z)-N-Methyl-1-{4-[2-(pyridin-4-yl)-vinyl]-phenyl}-methanamin (116)



$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2$

$M_r = 224.31$ g/mol

6 Experimenteller Teil

445 mg (2.13 mmol) **113** werden in 3 mL Dichlorethan gelöst, mit 718 mg (10.7 mmol) Methylaminhydrochlorid, 1.47 mL (10.6 mmol) Triethylamin und 24 mg (0.11 mmol) Magnesiumperchlorat versetzt und 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Lösemittel am Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wird mit 3 mL Methanol aufgenommen, mit 153 mg (4.05 mmol) Natriumborhydrid versetzt und 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Abdestillation des Lösemittels wird der Rückstand in 30 mL einer gesättigten Natriumcarbonatlösung aufgenommen und 3 x mit je 30 mL Dichlormethan ausgeschüttelt. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (Kieselgel Dichlormethan/Ethylacetat 8:2 und 2 % EDMA) aufgereinigt.

Ausbeute: 297 mg (1.32 mmol/ 62 %)

gelbes Öl

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 500 MHz) = 8.41 (dd, 2 H, $J_1 = 4.5$ Hz, $J_2 = 1.6$ Hz, 2-H, 6-H), 7.22 – 7.16 (m, 4 H, 2''-H, 3''-H, 5''-H, 6''-H), 7.13 – 7.10 (m, 2 H, 3-H, 5-H), 6.78 (d, 1 H, $J = 12.3$ Hz, 1'-H). 6.50 (d, 1 H, $J = 12.3$ Hz, 2'-H), 3.69 (s, 2 H, 1'''-H), 2.40 (s, 3 H, N-CH₃), 1.54 (s, 1 H, NH)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 100 MHz) = 150.2 (C-2, C-6), 145.4 (C-4), 140.6 (C-1''), 135.2 (C-4''), 134.0 (C-1'), 129.1 (C-3'', C-5''), 128.6 (C-2'', C-6''), 127.7 (C-2'), 123.8 (C-3, C-5), 55.9 (C-1'''), 36.1 (N-CH₃)

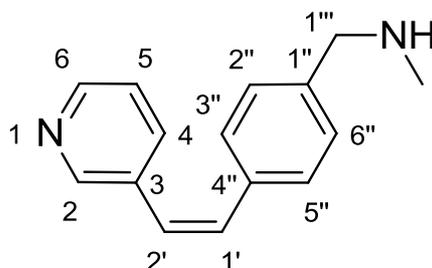
IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3019, 2926, 2847, 2789, 2360, 2342, 1594, 1542, 1508, 1410, 1352, 1216, 1103, 1019, 991, 887, 822

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 225 [$\text{M}^+ + \text{H}$] (100), 194 (8)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 209 (10), 195 (100), 169 (50), 101 (16)

HR-MS (EI): $m/z = 224.1286$ (berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2$: 224.1314)

6.2.75 (Z)-N-Methyl-1-{4-[2-(pyridin-3-yl)-vinyl]-phenyl}-methanamin (117)



$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2$

$M_r = 224.31$ g/mol

6 Experimenteller Teil

230 mg (1.10 mmol) **114** werden in 2 mL Dichlorethan gelöst, mit 371 mg (5.50 mmol) Methylaminhydrochlorid, 0.76 mL (5.5 mmol) Triethylamin und 12 mg (0.054 mmol) Magnesiumperchlorat versetzt und 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Lösemittel am Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wird mit 2 mL Methanol aufgenommen, mit 79 mg (2.1 mmol) Natriumborhydrid versetzt und 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Abdestillation des Lösemittels wird der Rückstand in 30 mL einer gesättigten Natriumcarbonatlösung aufgenommen und 3 x mit je 30 mL Dichlormethan ausgeschüttelt. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (Kieselgel Dichlormethan/Ethylacetat 8:2 und 2 % EDMA) aufgereinigt.

Ausbeute: 136 mg (0.606 mmol/ 55 %)

gelbes Öl

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 400 MHz) = 8.45 – 8.42 (m, 1 H, 2-H), 8.38 (dd, 1 H, $J_1 = 4.8$ Hz, $J_2 = 1.6$ Hz, 6-H), 7.56 – 7.51 (m, 1 H, 4-H), 7.22 – 7.15 (m, 4 H, 2''-H, 3''-H, 5''-H, 6''-H), 7.15 – 7.11 (m, 1 H, 5-H), 6.74 (d, 1 H, $J = 12.2$ Hz, 1'-H). 6.54 (d, 1 H, $J = 12.2$ Hz, 2'-H), 3.68 (s, 2 H, 1'''-H), 2.39 (s, 3 H, N-CH₃), 1.48 (s, 1 H, NH)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 125 MHz) = 150.5 (C-2), 148.4 (C-6), 140.3 (C-4''), 136.1 (C-4), 135.6 (C-1''), 133.5 (C-3), 132.7 (C-1'), 129.1 (C-3'', C-5''), 128.6 (C-2'', C-6''), 126.7 (C-2'), 123.4 (C-5), 55.9 (C-1'''), 36.1 (N-CH₃)

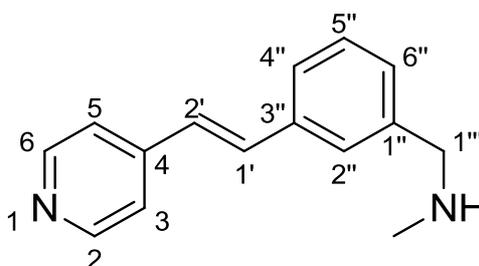
IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3079, 3021, 2967, 2931, 2844, 2789, 1585, 1565, 1508, 1474, 1444, 1421, 1408, 1352, 1126, 1102, 1024, 954, 878, 814, 711

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 225 [$\text{M}^+ + \text{H}$] (100), 194 (14)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 195 (100), 182 (20)

HR-MS (EI): $m/z = 224.1310$ (berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2$: 224.1314)

6.2.76 (*E*)-*N*-Methyl-1-{3-[2-(pyridin-4-yl)-vinyl]-phenyl}-methanamin (118)



$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2$

$M_r = 224.31$ g/mol

6 Experimenteller Teil

100 mg (0.478 mmol) **109** werden in 1.5 mL Dichlorethan gelöst, mit 161 mg (2.40 mmol) Methylaminhydrochlorid, 330 μ L (2.40 mmol) Triethylamin und 5 mg (0.02 mmol) Magnesiumperchlorat versetzt und 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Lösemittel am Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wird mit 1.5 mL Methanol aufgenommen, mit 34 mg (0.91 mmol) Natriumborhydrid versetzt und 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Abdestillation des Lösemittels wird der Rückstand in 20 mL einer gesättigten Natriumcarbonatlösung aufgenommen und 3 x mit je 20 mL Dichlormethan ausgeschüttelt. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (Kieselgel Ethylacetat/Isohexan/ NEt_3 7:2:1) aufgereinigt.

Ausbeute: 66 mg (0.29 mmol/ 61 %)

gelbes Öl

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 500 MHz) = 8.54 (dd, 2 H, $J_1 = 4.5$ Hz, $J_2 = 1.6$ Hz, 2-H, 6-H), 7.55 – 7.53 (m, 1 H, 2''-H), 7.45 – 7.42 (m, 1 H, 4''-H), 7.38 (dd, 2 H, $J_1 = 4.5$ Hz, $J_2 = 1.6$ Hz, 3-H, 5-H), 7.36 – 7.31 (m, 2 H, 2'-H, 5''-H), 7.30 – 7.26 (m, 1 H, 6''-H), 7.07 (d, 1 H, $J = 16.4$ Hz, 1'-H), 3.76 (s, 2 H, 1'''-H), 2.43 (s, 3 H, N- CH_3), 1.53 (s, 1 H, NH)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 100 MHz) = 150.6 (C-2, C-6), 144.9 (C-4), 141.6 (C-1''), 136.6 (C-3''), 133.4 (C-2'), 129.1 (C-6''), 129.0 (C-5''), 127.1 (C-2''), 126.3 (C-1'), 126.0 (C-4''), 121.1 (C-3, C-5), 56.1 (C-1'''), 36.2 (N- CH_3)

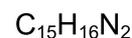
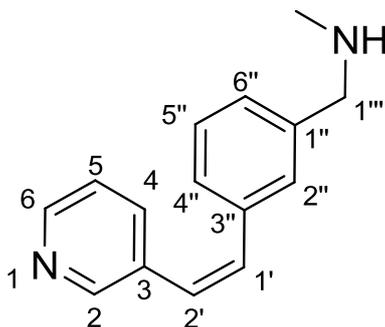
IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3027, 2927, 2846, 2788, 2361, 2343, 1636, 1594, 1549, 1413, 1217, 990, 966, 858, 808, 693

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 225 [$\text{M}^+ + \text{H}$] (100)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 224 (36) [$\text{M}^{+\bullet}$], 223 (32), 195 (100), 180 (18), 152 (10)

HR-MS (EI): $m/z = 224.1308$ (berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2$: 224.1314)

6.2.77 (Z)-N-Methyl-1-{3-[2-(pyridin-3-yl)-vinyl]-phenyl}-methanamin (119)

 $M_r = 224.31$ g/mol

643 mg (3.07 mmol) **115** werden in 5 mL Dichlorethan gelöst, mit 1.04 g (15.4 mmol) Methylaminhydrochlorid, 2.13 mL (15.4 mmol) Triethylamin und 34 mg (0.15 mmol) Magnesiumperchlorat versetzt und 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Lösemittel am Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wird mit 5 mL Methanol aufgenommen, mit 221 mg (5.83 mmol) Natriumborhydrid versetzt und 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Abdestillation des Lösemittels wird der Rückstand in 30 mL einer gesättigten Natriumcarbonatlösung aufgenommen und 3 x mit je 30 mL Dichlormethan ausgeschüttelt. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (Kieselgel Ethylacetat/Isohexan/NEt₃ 7:2:1) aufgereinigt.

Ausbeute: 531 mg (2.37 mmol/ 77 %)

hellbraunes Öl

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ (ppm, 500 MHz) = 8.44 – 8.42 (m, 1 H, 2-H), 8.37 (dd, 1 H, $J_1 = 4.8$ Hz, $J_2 = 1.6$ Hz, 6-H), 7.53 – 7.50 (m, 1 H, 4-H), 7.22 – 7.16 (m, 3 H, 2''-H, 5''-H, 6''-H), 7.13 – 7.07 (m, 2 H, 5-H, 4''-H), 6.76 (d, 1 H, $J = 12.2$ Hz, 1'-H), 6.55 (d, 1 H, $J = 12.2$ Hz, 2'-H), 3.62 (s, 2 H, 1'''-H), 2.33 (s, 3 H, N-CH₃), 1.26 (s, 1 H, NH)

¹³C-NMR (CD₂Cl₂): δ (ppm, 100 MHz) = 150.5 (C-2), 148.4 (C-6), 141.4 (C-1''), 137.1 (C-3''), 136.0 (C-4), 133.4 (C-3), 132.9 (C-1'), 128.9 (C-2''), 128.8 (C-5''), 127.8 (C-6''), 127.5 (C-4''), 126.9 (C-2'), 123.3 (C-5), 56.0 (C-1'''), 36.1 (N-CH₃)

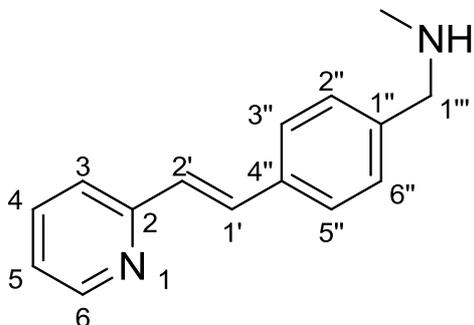
IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3012, 2965, 2932, 2842, 2786, 1642, 1601, 1584, 1565, 1477, 1438, 1414, 1350, 1126, 1101, 1025, 844, 798, 710

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 225 [M⁺ + H] (100), 195 (8)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 224 [M⁺] (14), 195 (100), 180 (22)

HR-MS (EI): $m/z = 224.1323$ (berechnet für $C_{15}H_{16}N_2$: 224.1314)

6.2.78 (*E*)-*N*-Methyl-1-{4-[2-(pyridin-2-yl)-vinyl]-phenyl}-methanamin (120)



$C_{15}H_{16}N_2$

$M_r = 224.31$ g/mol

1.29 g (6.17 mmol) **110** werden in 5 mL Dichlorethan gelöst, mit 2.08 g (31.0 mmol) Methylaminhydrochlorid, 4.28 mL (31.0 mmol) Triethylamin und 69 mg (0.31 mmol) Magnesiumperchlorat versetzt und 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Lösemittel am Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wird mit 5 mL Methanol aufgenommen, mit 443 mg (12.0 mmol) Natriumborhydrid versetzt und 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Abdestillation des Lösemittels wird der Rückstand in 30 mL einer gesättigten Natriumcarbonatlösung aufgenommen und 3 x mit je 30 mL Dichlormethan ausgeschüttelt. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (Kieselgel Ethylacetat/Isohexan/ NEt_3 7:2:1) aufgereinigt.

Ausbeute: 1.07 g (4.77 mmol/ 77 %)

gelbes Wachs

1H -NMR (CD_2Cl_2): δ (ppm, 500 MHz) = 8.58 – 8.55 (m, 1 H, 6-H), 7.68 – 7.61 (m, 2 H, 4-H, 2'-H), 7.57 – 7.53 (m, 2 H, 3''-H, 5''-H), 7.40 – 7.36 (m, 1 H, 3-H), 7.35 – 7.31 (m, 2 H, 2''-H, 6''-H), 7.18 – 7.12 (m, 2 H, 5-H, 1'-H), 3.73 (s, 2 H, 1'''-H), 2.41 (s, 3 H, N- CH_3), 1.50 (s, 1 H, NH)

^{13}C -NMR (CD_2Cl_2): δ (ppm, 100 MHz) = 156.0 (C-2), 150.0 (C-6), 141.5 (C-1''), 136.8 (C-4), 135.7 (C-4''), 132.6 (C-2'), 128.9 (C-2'', C-6''), 128.0 (C-1'), 127.4 (C-3'', C-5''), 122.4 (C-5), 122.4 (C-3), 56.0 (C-1'''), 36.2 (N- CH_3)

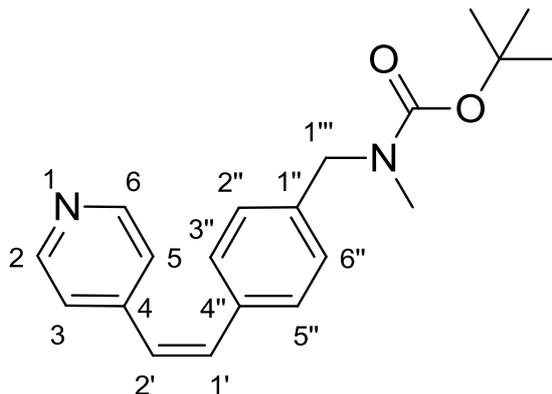
IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3047, 3031, 3003, 2969, 2930, 2845, 2790, 2360, 2342, 1636, 1584, 1561, 1509, 1469, 1432, 1149, 1103, 989, 972, 820, 741

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 225 [$M^+ + H$] (100), 194 (46)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 224 [M^{+}] (40), 223 (100), 209 (12), 193 (50), 182 (54), 167 (14)

HR-MS (EI): m/z = 224.1317 (berechnet für $C_{15}H_{16}N_2$: 224.1314)

6.2.79 (Z)-tert-Butyl-(methyl)-{4-[2-(pyridin-4-yl)-vinyl]-benzyl}-carbammat (121)



$C_{20}H_{24}N_2O_2$

M_r = 324.43 g/mol

290 mg (1.29 mmol) **116** werden zusammen mit 564 mg (2.59 mmol) Di-*tert*-butyldicarbonat und 36 μ L (2.6 mmol) Triethylamin in 2.5 mL Methanol gelöst und 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach positiver Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie wird das Lösemittel am Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wird in 20 mL einer gesättigten Natriumcarbonatlösung aufgenommen und 3 x mit je 20 mL Dichlormethan ausgeschüttelt. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (Kieselgel Isohexan/Ethylacetat 7:3 und 2 % EDMA) aufgereinigt.

Ausbeute: 338 mg (1.04 mmol/ 81 %)

hellbraunes Öl

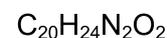
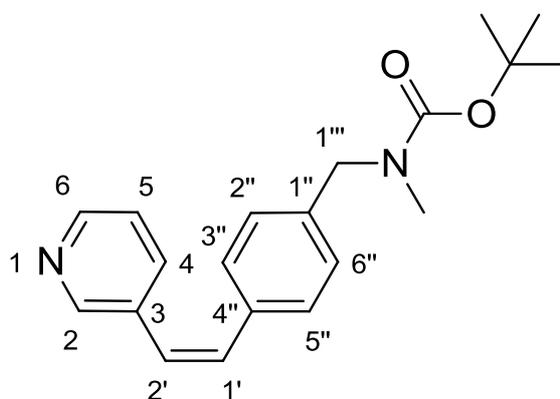
$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 400 MHz) = 8.42 (dd, 2 H, J_1 = 4.5 Hz, J_2 = 1.6 Hz, 2-H, 6-H), 7.22 – 7.16 (m, 2 H, 3''-H, 5''-H), 7.14 – 7.07 (m, 4 H, 3-H, 5-H, 2''-H, 6''-H), 6.78 (d, 1 H, J = 12.3 Hz, 1'-H). 6.52 (d, 1 H, J = 12.3 Hz, 2'-H), 4.36 (br s, 2 H, 1'''-H), 2.84 – 2.74 (m, 3 H, N- CH_3), 1.50 – 1.37 (m, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 100 MHz) = 155.9 (C=O), 150.2 (C-2, C-6), 145.4 (C-4), 138.6 (C-1''), 135.5 (C-4''), 133.9 (C-1'), 129.3 (C-3'', C-5''), 127.9 (C-2'), 127.8 (C-2'', C-6''), 123.8 (C-3, C-5), 79.8 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 52.7 (C-1''', Rotamer 1), 51.9 (C-1''', Rotamer 2), 34.3 (N- CH_3), 28.5 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$)

6 Experimenteller Teil

IR (NaCl):	$\tilde{\nu}$ (cm ⁻¹) = 3013, 2975, 2929, 1693, 1594, 1480, 1453, 1391, 1365, 1246, 1172, 1143, 879, 770
MS (CI):	m/z (rel. Int. in %) = 325 [M ⁺ + H] (100), 269 (24), 224 (14)
MS (EI):	m/z (rel. Int. in %) = 324 [M ⁺] (4), 268 (52), 223 (34), 195 (20)
HR-MS (EI):	m/z = 324.1839 (berechnet für C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O ₂ : 324.1838)

6.2.80 (Z)-tert-Butyl-(methyl)-{4-[2-(pyridin-3-yl)-vinyl]-benzyl}-carbammat (122)



$$M_r = 324.43 \text{ g/mol}$$

516 mg (2.30 mmol) **117** werden zusammen mit 1.00 g (4.60 mmol) Di-*tert*-butyldicarbonat und 64 μL (4.6 mmol) Triethylamin in 3 mL Methanol gelöst und 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach positiver Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie wird das Lösemittel am Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wird in 20 mL einer gesättigten Natriumcarbonatlösung aufgenommen und 3 x mit je 20 mL Dichlormethan ausgeschüttelt. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (Kieselgel Isohexan/Ethylacetat 7:3 und 2 % EDMA) aufgereinigt.

Ausbeute: 629 mg (1.94 mmol/ 84 %)

gelbes Öl

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ (ppm, 500 MHz) = 8.46 – 8.42 (m, 1 H, 2-H), 8.38 (dd, 1 H, $J_1 = 4.8$ Hz, $J_2 = 1.6$ Hz, 6-H), 7.54 – 7.50 (m, 1 H, 4-H), 7.20 – 7.16 (m, 2 H, 3''-H, 5''-H), 7.15 – 7.12 (m, 1 H, 5-H), 7.12 - 7.08 (m, 2 H, 2''-H, 6''-H), 6.73 (d, 1 H, $J = 12.2$ Hz, 1'-H). 6.55 (d, 1 H, $J = 12.2$ Hz, 2'-H), 4.36 (br s, 2 H, 1'''-H), 2.79 (br s, 3 H, N-CH₃), 1.49 – 1.37 (m, 9 H, C(CH₃)₃)

6 Experimenteller Teil

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 125 MHz) = 155.9 (C=O), 150.5 (C-2), 148.5 (C-6), 138.3 (C-1''), 136.0 (C-4), 135.9 (C-4''), 133.5 (C-3), 132.5 (C-1'), 129.2 (C-3'', C-5''), 127.8 (C-2'', C-6''), 126.8 (C-2'), 123.4 (C-5), 79.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 52.7 (C-1''', Rotamer 1), 51.9 (C-1''', Rotamer 2), 34.3 (N- CH_3), 28.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$)

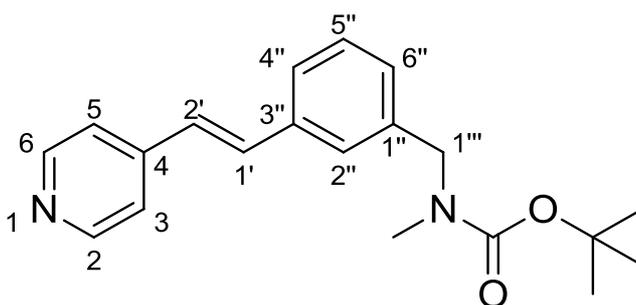
IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3081, 3006, 2975, 2929, 1694, 1479, 1391, 1365, 1246, 1173, 1144, 1024, 879, 771

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 325 [$\text{M}^+ + \text{H}$] (100), 269 (30)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 324 [$\text{M}^{+\bullet}$] (16), 268 (40), 223 (42), 195 (62), 57 (100)

HR-MS (EI): m/z = 324.1839 (berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$: 324.1838)

6.2.81 (*E*)-*tert*-Butyl-(methyl)-{3-[2-(pyridin-4-yl)-vinyl]-benzyl}-carbamat (123)



$\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$

$M_r = 324.43$ g/mol

50 mg (0.22 mmol) **118** werden zusammen mit 97 mg (0.45 mmol) Di-*tert*-butyldicarbonat und 62 μL (0.45 mmol) Triethylamin in 1.5 mL Methanol gelöst und 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach positiver Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie wird das Lösemittel am Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wird in 20 mL einer gesättigten Natriumcarbonatlösung aufgenommen und 3 x mit je 20 mL Dichlormethan ausgeschüttelt. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (Kieselgel Ethylacetat/Isohexan 1:1 und 2 % NEt_3) aufgereinigt.

Ausbeute: 65 mg (0.20 mmol/ 85 %)

gelbes Öl

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 400 MHz) = 8.55 (dd, 2 H, $J_1 = 4.5$ Hz, $J_2 = 1.6$ Hz, 2-H, 6-H), 7.49 – 7.45 (m, 1 H, 4''-H), 7.42 (s, 1 H, 2''-H), 7.40 – 7.30 (m, 4 H, 3-

H, 5-H, 2'-H, 5''-H), 7.23 – 7.17 (m, 1 H, 6''-H), 7.06 (d, 1 H, $J = 16.4$ Hz, 1'-H), 4.44 (s, 2 H, 1'''-H), 2.86 – 2.78 (m, 3 H, N-CH₃), 1.53 – 1.41 (m, 9 H, C(CH₃)₃)

¹³C-NMR (CD₂Cl₂): δ (ppm, 100 MHz) = 156.2 (C=O), 150.6 (C-2, C-6), 144.8 (C-4), 139.6 (C-1''), 136.9 (C-3''), 133.2 (C-2'), 129.4 (C-5''), 128.2 (C-6''), 126.5 (C-1', C-2''), 126.1 (C-4''), 121.2 (C-3, C-5), 79.8 (C(CH₃)₃), 52.8 (C-1''', Rotamer 1), 52.1 (C-1''', Rotamer 2), 34.3 (N-CH₃), 28.6 (C(CH₃)₃)

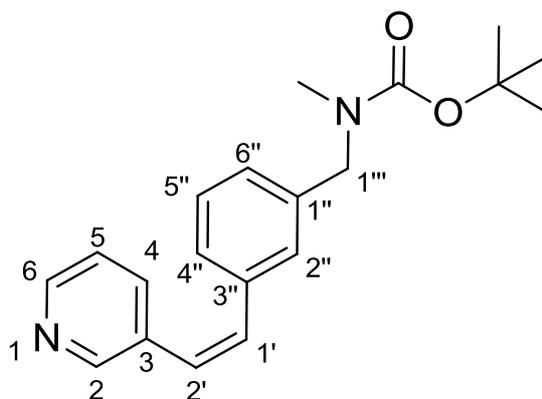
IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3028, 3007, 2975, 2929, 2363, 2342, 1692, 1594, 1481, 1392, 1365, 1246, 1171, 1145, 967, 873, 809, 771

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 325 [M⁺ + H] (200), 269 (100), 195 (10)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 268 (16), 223 (10), 195 (30), 57 (100)

HR-MS (EI): $m/z = 324.1831$ (berechnet für C₂₀H₂₄N₂O₂: 324.1838)

6.2.82 (Z)-tert-Butyl-(methyl)-{3-[2-(pyridin-3-yl)-vinyl]-benzyl}-carbammat (124)



C₂₀H₂₄N₂O₂

$M_r = 324.43$ g/mol

6 Experimenteller Teil

504 mg (2.25 mmol) **119** werden zusammen mit 981 mg (4.49 mmol) Di-*tert*-butyldicarbonat und 620 μ L (4.49 mmol) Triethylamin in 5 mL Methanol gelöst und 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach positiver Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie wird das Lösemittel am Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wird in 30 mL einer gesättigten Natriumcarbonatlösung aufgenommen und 3 x mit je 30 mL Dichlormethan ausgeschüttelt. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (Kieselgel Isohexan/Ethylacetat 7:3 und 2 % NEt_3) aufgereinigt.

Ausbeute: 621 mg (1.91 mmol/ 85 %)

hellgelbes Öl

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 500 MHz) = 8.43 – 8.41 (m, 1 H, 2-H), 8.38 (dd, 1 H, $J_1 = 4.8$ Hz, $J_2 = 1.6$ Hz, 6-H), 7.52 – 7.48 (m, 1 H, 4-H), 7.22 (t, 1 H, $J = 7.6$ Hz, 5"-H), 7.14 – 7.02 (m, 4 H, 5-H, 2"-H, 4"-H, 6"-H), 6.75 (d, 1 H, $J = 12.2$ Hz, 1'-H), 6.57 (d, 1 H, $J = 12.2$ Hz, 2'-H), 4.30 (s, 2 H, 1'''-H), 2.72 – 2.65 (m, 3 H, N- CH_3), 1.46 – 1.35 (m, 9 H, C(CH_3)₃)

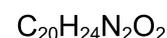
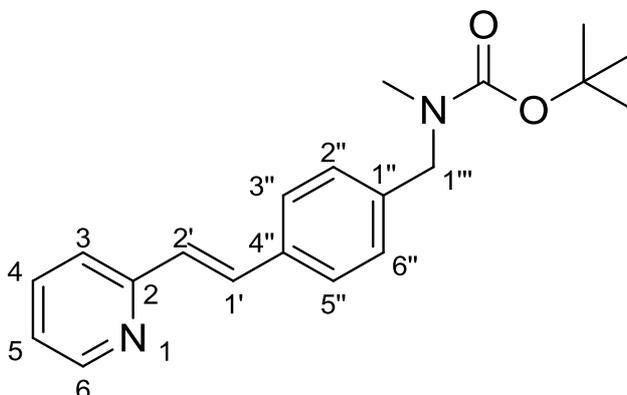
$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 100 MHz) = 155.5 (C=O), 150.5 (C-2), 148.5 (C-6), 139.1 (C-1"), 137.3 (C-3"), 136.0 (C-4), 133.3 (C-3), 132.7 (C-1'), 129.0 (C-5"), 128.1 (C-2"), 127.9 (C-6"), 127.1 (C-2', C-4"), 123.3 (C-5), 79.7 (C(CH_3)₃), 52.7 (C-1''', Rotamer 1), 51.9 (C-1''', Rotamer 2), 34.1 (N- CH_3), 28.5 C(CH_3)₃)

IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3008, 2975, 2929, 1694, 1602, 1584, 1565, 1479, 1391, 1365, 1246, 1174, 1146, 1025, 874, 797, 771, 710

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 325 [$\text{M}^+ + \text{H}$] (100), 269 (68), 225 (8), 195 (8)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 324 [$\text{M}^{+\bullet}$] (8), 268 (12), 223 (24), 195 (58), 57 (100)

HR-MS (EI): $m/z = 324.1814$ (berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$: 324.1838)

6.2.83 (*E*)-*tert*-Butyl-(methyl)-{4-[2-(pyridin-2-yl)-vinyl]-benzyl}-carbamate (125)


$$M_r = 324.43 \text{ g/mol}$$

75 mg (0.33 mmol) **120** werden zusammen mit 146 mg (0.669 mmol) Di-*tert*-butyldicarbonat und 90 μL (0.67 mmol) Triethylamin in 5 mL Methanol gelöst und 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach positiver Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie wird das Lösemittel am Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wird in 30 mL einer gesättigten Natriumcarbonatlösung aufgenommen und 3 x mit je 30 mL Dichlormethan ausgeschüttelt. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (Kieselgel Isohexan/Ethylacetat 7:3 und 2 % NEt_3) aufgereinigt.

Ausbeute: 103 mg (0.317 mmol/ 96 %)

hellgelbes Öl

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 500 MHz) = 8.58 – 8.55 (m, 1 H, 6-H), 7.69 – 7.62 (m, 2 H, 4-H, 2'-H), 7.58 – 7.55 (m, 2 H, 3''-H, 5''-H), 7.40 – 7.37 (m, 1 H, 3-H), 7.26 – 7.23 (m, 2 H, 2''-H, 6''-H), 7.19 – 7.13 (m, 2 H, 5-H, 1'-H), 4.42 (s, 2 H, 1'''-H), 2.81 (s, 3 H, N- CH_3), 1.50 – 1.42 (m, 9 H, C(CH_3) $_3$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 125 MHz) = 155.9 (C=O, C-2), 150.1 (C-6), 139.1 (C-1''), 136.8 (C-4), 136.0 (C-4''), 132.4 (C-2'), 128.2 (C-1', C-2'', C-6''), 127.6 (C-3'', C-5''), 122.5 (C-5), 122.4 (C-3), 79.8 (C(CH_3) $_3$), 52.7 (C-1''', Rotamer 1), 52.0 (C-1''', Rotamer 2), 34.2 (N- CH_3), 28.5 (C(CH_3) $_3$)

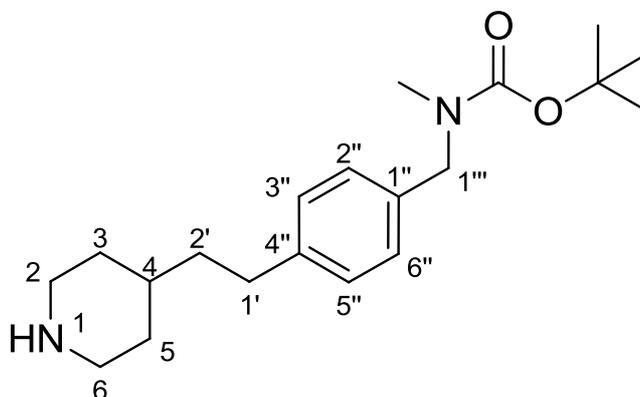
IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3004, 2975, 2929, 2361, 2341, 1693, 1584, 1469, 14332, 1391, 1365, 1243, 1171, 1144, 970, 879

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 325 [$\text{M}^+ + \text{H}$] (92), 269 (100), 182 (30)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 324 [$\text{M}^{+\cdot}$] (4), 267 (100), 223 (42), 194 (22), 57 (66)

HR-MS (EI): $m/z = 324.1836$ (berechnet für $C_{20}H_{24}N_2O_2$: 324.1838)

6.2.84 *tert*-Butyl-(methyl)-{4-[2-(piperidin-4-yl)-ethyl]-benzyl}-carbammat (126)



$C_{20}H_{32}N_2O_2$

$M_r = 332.49$ g/mol

840 mg (2.59 mmol) **121** werden in 5 mL Methanol gelöst, mit 50 mL Eisessig und 50 mg 10 %igem Palladium auf Aktivkohle versetzt. Der Ansatz wird in einer Druckapparatur mit Wasserstoff bei einem Druck von 25 bar 24 Stunden stark gerührt. Nach Abschluss der Reaktion wird der Katalysator über Celit abfiltriert und die verbleibende Lösung mit NaOH-Plätzchen auf einen pH-Wert von 10-12 gebracht. Das Gemisch wird 3 x mit je 30 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (Kieselgel Dichlormethan/Methanol 19:1 und 10 % NEt_3) aufgereinigt.

Ausbeute: 557 mg (1.68 mmol/ 65 %)

farbloses Öl

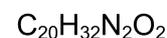
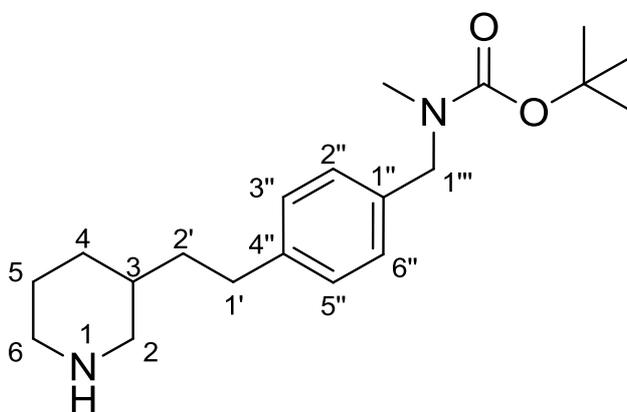
1H -NMR (CD_2Cl_2): δ (ppm, 400 MHz) = 7.16 – 7.10 (m, 4 H, 2''-H, 3''-H, 5''-H, 6''-H), 4.36 (s, 2 H, 1'''-H), 3.04 – 2.97 (m, 2 H, 2-H, 6-H), 2.77 (s, 3 H, N- CH_3), 2.64 – 2.57 (m, 2 H, 1'-H), 2.53 (dt, 2 H, $J_1 = 12.1$ Hz, $J_2 = 2.5$ Hz, 2-H, 6-H), 1.82 (s, 1 H, NH), 1.73 – 1.64 (m, 2 H, 3-H, 5-H), 1.56 – 1.49 (m, 2 H, 2'-H), 1.45 (br s, 9 H, $C(CH_3)_3$), 1.36 (m, 2 H, 4-H), 1.15 – 1.02 (m, 2 H, 3-H, 5-H)

^{13}C -NMR (CD_2Cl_2): δ (ppm, 100 MHz) = 156.1 (C=O), 142.3 (C-4''), 136.0 (C-1''), 128.8 (C-3'', C-5''), 127.8 (C-2'', C-6''), 79.6 ($C(CH_3)_3$), 52.6 (C-1''', Rotamer 1), 51.9 (C-1''', Rotamer 2), 47.0 (C-2, C-6), 39.6 (C-2'), 36.3 (C-4), 34.1 (N- CH_3), 33.9 (C-3, C-5), 32.8 (C-1'), 28.6 ($C(CH_3)_3$)

6 Experimenteller Teil

IR (NaCl):	$\tilde{\nu}$ (cm ⁻¹) = 3049, 3006, 2974, 2923, 2851, 2807, 2732, 2630, 1696, 1513, 1480, 1453, 1391, 1365, 1245, 1173, 1143, 880, 770
MS (CI):	m/z (rel. Int. in %) = 333 [M ⁺ + H] (100), 277 (94)
MS (EI):	m/z (rel. Int. in %) = 332 [M ⁺] (4), 231 (10), 202 (10), 85 (100), 57 (44)
HR-MS (EI):	m/z = 332.2450 (berechnet für C ₂₀ H ₃₂ N ₂ O ₂ : 332.2464)

6.2.85 (3RS)-tert-Butyl-(methyl)-{4-[2-(piperidin-3-yl)-ethyl]-benzyl}-carbammat (127)



$$M_r = 332.49 \text{ g/mol}$$

100 mg (0.308 mmol) **122** werden in 5 mL Methanol gelöst, mit 50 mL Eisessig und 50 mg 10 %igem Palladium auf Aktivkohle versetzt. Der Ansatz wird in einer Druckapparatur mit Wasserstoff bei einem Druck von 30 bar 24 Stunden stark gerührt. Nach Abschluss der Reaktion wird der Katalysator über Celit abfiltriert und die verbleibende Lösung mit NaOH-Plätzchen auf einen pH-Wert von 10-12 gebracht. Das Gemisch wird 3 x mit je 30 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (Kieselgel Dichlormethan/Methanol 19:1 und 10 % NEt₃) aufgereinigt.

Ausbeute: 58 mg (0.17 mmol/ 55 %)

beiges Öl

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ (ppm, 500 MHz) = 7.17 – 7.10 (m, 4 H, 2''-H, 3''-H, 5''-H, 6''-H), 4.36 (s, 2 H, 1'''-H), 3.09 – 3.03 (m, 1 H, 2-H), 3.00 – 2.94 (m, 1 H, 6-H), 2.77 (s, 3 H, N-CH₃), 2.64 – 2.55 (m, 2 H, 1'-H), 2.51 (dt, 1 H, $J_1 = 12.0$ Hz, $J_2 = 2.9$ Hz, 6-H), 2.29 – 2.22 (m, 1 H, 2-H), 1.90 – 1.83 (m, 1 H, 4-H), 1.66 – 1.59 (m, 1 H, 5-H), 1.53 – 1.33 (m, 13 H, 3-H, 5-H, 2'-H, C(CH₃)₃), 1.11 – 1.01 (m, 1 H, 4-H)

6 Experimenteller Teil

^{13}C -NMR (CD_2Cl_2): δ (ppm, 100 MHz) = 155.9 (C=O), 142.1 (C-4''), 136.1 (C-1''), 128.8 (C-3'', C-5''), 127.8 (C-2'', C-6''), 79.6 ($\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 52.6 (C-2, C-1''', Rotamer 1), 51.9 (C-1''', Rotamer 2), 47.0 (C-6), 36.8 (C-2'), 36.7 (C-3), 34.1 (N-CH₃), 33.0 (C-1'), 31.6 (C-4), 28.6 ($\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 26.4 (C-5)

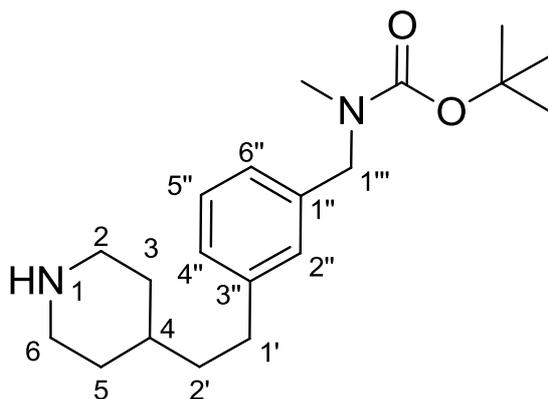
IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3006, 2974, 2927, 2851, 2800, 2728, 1694, 1513, 1480, 1453, 1391, 1365, 1243, 1173, 1143, 879, 770

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 333 [$\text{M}^+ + \text{H}$] (100), 277 (30)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 332 [$\text{M}^{+\bullet}$] (6), 231 (8), 202 (10), 85 (100), 57 (36)

HR-MS (EI): m/z = 332.2475 (berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2$: 332.2464)

6.2.86 *tert*-Butyl-(methyl)-{3-[2-(piperidin-4-yl)-ethyl]-benzyl}-carbammat (128)



$\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2$

$M_r = 332.49$ g/mol

554 mg (1.70 mmol) **123** werden in 5 mL Methanol gelöst, mit 50 mL Eisessig und 50 mg 10 %igem Palladium auf Aktivkohle versetzt. Der Ansatz wird in einer Druckapparatur mit Wasserstoff bei einem Druck von 40 bar 48 Stunden stark gerührt. Nach Abschluss der Reaktion wird der Katalysator über Celit abfiltriert und die verbleibende Lösung mit NaOH-Plätzchen auf einen pH-Wert von 10-12 gebracht. Das Gemisch wird 3 x mit je 30 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (Kieselgel Dichlormethan/ NEt_3 9:1) aufgereinigt.

Ausbeute: 362 mg (1.09 mmol/ 64 %)

farbloses Öl

^1H -NMR (CD_2Cl_2): δ (ppm, 500 MHz) = 7.22 (t, 1 H, $J = 7.5$ Hz, 5''-H), 7.09 – 7.06 (m, 1 H, 4''-H), 7.05 – 7.01 (m, 2 H, 2''-H, 6''-H), 4.37 (s, 2 H, 1''-H), 3.04 – 2.97

6 Experimenteller Teil

(m, 2 H, 2-H, 6-H), 2.78 (s, 3 H, N-CH₃), 2.63 – 2.58 (m, 2 H, 1'-H), 2.53 (dt, 2 H, $J_1 = 12.1$ Hz, $J_2 = 2.6$ Hz, 2-H, 6-H), 1.79 (s, 1 H, NH), 1.72 – 1.66 (m, 2 H, 3-H, 5-H), 1.55 – 1.49 (m, 2 H, 2'-H), 1.45 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 1.41 – 1.31 (m, 1 H, 4-H), 1.14 – 1.04 (m, 2 H, 3-H, 5-H)

¹³C-NMR (CD₂Cl₂): δ (ppm, 125 MHz) = 156.1 (C=O), 143.5 (C-3''), 138.7 (C-1''), 128.8 (C-5''), 127.8 (C-2''), 127.5 (C-4''), 125.1 (C-6''), 79.6 (C(CH₃)₃), 52.9 (C-1''', Rotamer 1), 52.1 (C-1''', Rotamer 2), 45.9 (C-2, C-6), 39.0 (C-2'), 35.7 (C-4), 34.2 (N-CH₃), 33.1 (C-1'), 32.6 (C-3, C-5), 28.6 (C(CH₃)₃)

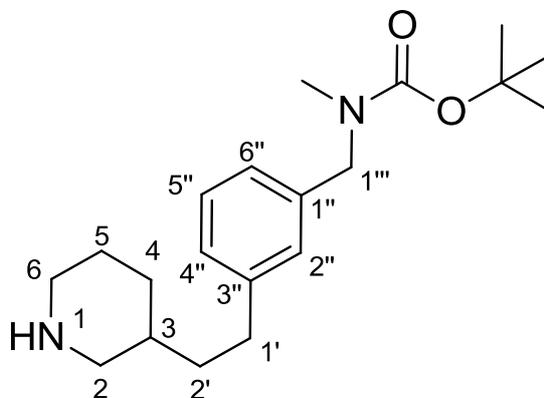
IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2973, 2926, 2853, 2790, 2735, 1696, 1607, 1481, 1451, 1391, 1365, 1245, 1174, 1143, 873, 770, 705

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 333 [M⁺ + H] (100), 277 (38)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 332 [M⁺] (4), 231 (10), 98 (20), 85 (100), 57 (52)

HR-MS (EI): m/z = 332.2458 (berechnet für C₂₀H₃₂N₂O₂: 332.2464)

6.2.87 (3RS)-tert-Butyl-(methyl)-{3-[2-(piperidin-3-yl)-ethyl]-benzyl}-carbammat (129)



C₂₀H₃₂N₂O₂

$M_r = 332.49$ g/mol

6 Experimenteller Teil

1.27 g (3.91 mmol) **124** werden in 5 mL Methanol gelöst, mit 50 mL Eisessig und 50 mg 10 %igem Palladium auf Aktivkohle versetzt. Der Ansatz wird in einer Druckapparatur mit Wasserstoff bei einem Druck von 40 bar 48 Stunden stark gerührt. Nach Abschluss der Reaktion wird der Katalysator über Celit abfiltriert und die verbleibende Lösung mit NaOH-Plätzchen auf einen pH-Wert von 10-12 gebracht. Das Gemisch wird 3 x mit je 30 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (Kieselgel Dichlormethan/NEt₃ 9:1) aufgereinigt.

Ausbeute: 599 mg (1.80 mmol/ 46 %)

weißes Wachs

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ (ppm, 500 MHz) = 7.24 – 7.20 (m, 1 H, 5''-H), 7.09 – 7.06 (m, 1 H, 4''-H), 7.04 – 7.01 (m, 2 H, 2''-H, 6''-H), 4.37 (s, 2 H, 1'''-H), 3.06 – 3.00 (m, 1 H, 2-H), 2.98 – 2.92 (m, 1 H, 6-H), 2.78 (s, 3 H, N-CH₃), 2.65 – 2.53 (m, 2 H, 1'-H), 2.53 – 2.46 (m, 1 H, 6-H), 2.28 – 2.20 (m, 1 H, 2-H), 2.09 (s, 1 H, NH), 1.90 – 1.82 (m, 1 H, 4-H), 1.66 – 1.58 (m, 1 H, 5-H), 1.52 – 1.35 (m, 13 H, 3-H, 5-H, 2'-H, C(CH₃)₃), 1.10 – 1.00 (m, 1 H, 4-H)

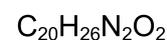
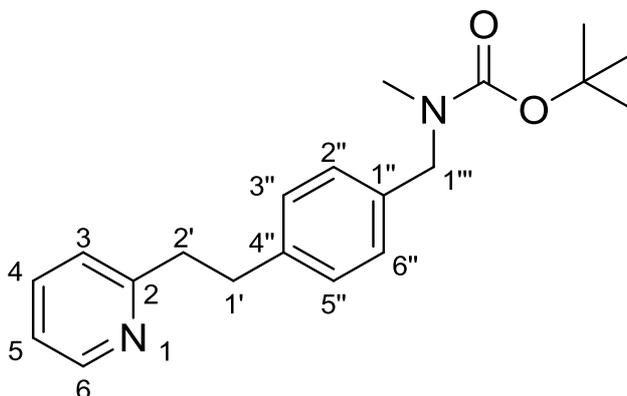
¹³C-NMR (CD₂Cl₂): δ (ppm, 125 MHz) = 156.1 (C=O), 143.3 (C-3''), 138.8 (C-1''), 128.8 (C-5''), 127.7 (C-2''), 127.5 (C-4''), 125.2 (C-6''), 79.6 (C(CH₃)₃), 53.1 (C-1''', Rotamer 1), 52.2 (C-1''', Rotamer 2), 52.2 (C-2), 46.6 (C-6), 36.7 (C-2'), 36.3 (C-3), 34.2 (N-CH₃), 33.3 (C-1'), 31.3 (C-4), 28.6 (C(CH₃)₃), 25.8 (C-5)

IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2973, 2928, 2853, 2782, 1694, 1481, 1453, 1392, 1365, 1174, 873, 767

MS (CI): *m/z* (rel. Int. in %) = 333 [M⁺ + H] (100), 277 (18)

MS (EI): *m/z* (rel. Int. in %) = 231 (8), 201 (8), 105 (8), 96 (18), 85 (100), 57 (48)

HR-MS (EI): *m/z* = 332.2451 (berechnet für C₂₀H₃₂N₂O₂: 332.2464)

6.2.88 *tert*-Butyl-(methyl)-{4-[2-(pyridin-2-yl)-ethyl]-benzyl}-carbammat (130)

$M_r = 326.44 \text{ g/mol}$

3.09 g (9.52 mmol) **125** werden in 5 mL Methanol gelöst, mit 50 mL Eisessig und 50 mg 10 %igem Palladium auf Aktivkohle versetzt. Der Ansatz wird in einer Druckapparatur mit Wasserstoff bei einem Druck von 40 bar 48 Stunden stark gerührt. Nach Abschluss der Reaktion wird der Katalysator über Celit abfiltriert und die verbleibende Lösung mit NaOH-Plätzchen auf einen pH-Wert von 10-12 gebracht. Das Gemisch wird 3 x mit je 30 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer abdestilliert.

Ausbeute: 2.59 g (7.93 mmol/ 83 %)

hellbraunes Öl

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ (ppm, 500 MHz) = 8.53 – 8.50 (m, 1 H, 6-H), 7.56 (dt, 1 H, $J_1 = 7.7$ Hz, $J_2 = 1.9$ Hz, 4-H), 7.18 – 7.15 (m, 2 H, 3''-H, 5''-H), 7.14 – 7.09 (m, 4 H, 3-H, 5-H, 2''-H, 6''-H), 4.36 (s, 2 H, 1'''-H), 3.09 – 2.99 (m, 4 H, 1'-H, 2'-H), 2.77 (s, 3 H, N-CH₃), 1.44 (s, 9 H, C(CH₃)₃)

¹³C-NMR (CD₂Cl₂): δ (ppm, 100 MHz) = 161.7 (C-2), 155.9 (C=O), 149.6 (C-6), 141.1 (C-4''), 136.5 (C-4), 136.3 (C-1''), 128.9 (C-3'', C-5''), 127.8 (C-2'', C-6''), 123.2 (C-3), 121.5 (C-5), 79.6 (C(CH₃)₃), 52.6 (C-1''', Rotamer 1), 51.9 (C-1''', Rotamer 2), 40.4 (C-2'), 35.8 (C-1'), 34.1 (N-CH₃), 28.5 (C(CH₃)₃)

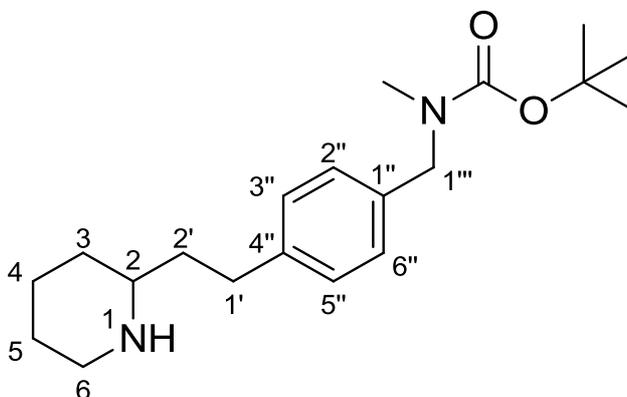
IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3050, 3007, 2975, 2928, 2863, 1694, 1590, 1569, 1475, 1452, 1434, 1391, 1365, 1244, 1172, 1143, 879

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 327 [M⁺ + H] (100), 271 (78), 196 (14)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 326 [M⁺] (12), 270 (46), 225 (44), 196 (32), 133 (26), 93 (66), 57 (100)

HR-MS (EI): $m/z = 326.1998$ (berechnet für $C_{20}H_{26}N_2O_2$: 326.1994)

6.2.89 (2RS)-tert-Butyl-(methyl)-{4-[2-(piperidin-2-yl)-ethyl]-benzyl}-carbamat (131)



$C_{20}H_{32}N_2O_2$

$M_r = 332.49$ g/mol

2.27 g (7.00 mmol) **125** werden in 5 mL Methanol gelöst, mit 50 mL Eisessig und 50 mg 10 %igem Palladium auf Aktivkohle versetzt. Der Ansatz wird in einer Druckapparatur mit Wasserstoff bei einem Druck von 40 bar 96 Stunden stark gerührt. Nach Abschluss der Reaktion wird der Katalysator über Celit abfiltriert und die verbleibende Lösung mit NaOH-Plätzchen auf einen pH-Wert von 10-12 gebracht. Das Gemisch wird 3 x mit je 30 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (Kieselgel Dichlormethan/Isohexan 1:1 und 10 % NEt_3) aufgereinigt.

Ausbeute: 676 mg (2.03 mmol/ 29 %)

hellbraunes Öl

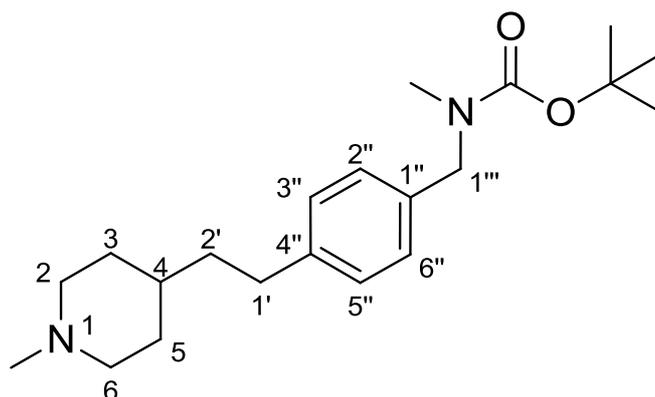
1H -NMR (CD_2Cl_2): δ (ppm, 400 MHz) = 7.17 – 7.10 (m, 4 H, 2''-H, 3''-H, 5''-H, 6''-H), 4.36 (s, 2 H, 1'''-H), 3.04 – 2.97 (m, 1 H, 6-H), 2.77 (s, 3 H, N- CH_3), 2.69 – 2.53 (m, 3 H, 6-H, 1'-H), 2.49 – 2.40 (m, 1 H, 2-H), 1.79 – 1.73 (m, 1 H, 4-H), 1.70 – 1.63 (m, 1 H, 3-H), 1.63 – 1.51 (m, 3 H, 5-H, 2'-H), 1.45 (s, 9 H, $C(CH_3)_3$), 1.38 – 1.25 (m, 2 H, 4-H, 5-H), 1.13 – 1.01 (m, 1 H, 3-H)

^{13}C -NMR (CD_2Cl_2): δ (ppm, 100 MHz) = 156.0 (C=O), 142.0 (C-4''), 136.0 (C-1''), 128.8 (C-3'', C-5''), 127.8 (C-2'', C-6''), 79.6 ($\underline{C}(CH_3)_3$), 56.9 (C-4), 52.6 (C-1''', Rotamer 1), 51.9 (C-1''', Rotamer 2), 47.5 (C-6), 39.7 (C-2'), 34.1 (N- CH_3), 33.4 (C-3), 32.3 (C-1'), 28.5 ($\underline{C}(CH_3)_3$), 27.2 (C-5), 25.4 (C-4)

IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3006, 2974, 2929, 2853, 2797, 2740, 1696, 1479, 1451, 1391, 1365, 1244, 1173, 1143, 879

MS (CI):	m/z (rel. Int. in %) = 333 [$M^+ + H$] (100), 277 (40)
MS (EI):	m/z (rel. Int. in %) = 84 (100)
HR-MS (EI):	m/z = 332.2459 (berechnet für $C_{20}H_{32}N_2O_2$: 332.2464)

6.2.90 *tert*-Butyl-(methyl)-{4-[2-(1-methylpiperidin-4-yl)-ethyl]-benzyl}-carbammat (132a)


 $C_{21}H_{34}N_2O_2$
 $M_r = 346.52$ g/mol

455 mg (1.37 mmol) **126** werden in 2 mL Methanol gelöst und mit Eisessig auf pH 4-5 angesäuert. Es werden 510 μ L (6.85 mmol) wässrige Formaldehydlösung (37 %) und 215 mg (3.43 mmol) Natriumcyanoborhydrid zugegeben und 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach positiver Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie wird das Lösemittel abdestilliert, der Rückstand in 30 mL einer gesättigten Natriumcarbonatlösung aufgenommen und 3 x mit je 30 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird anschließend abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (Ethylacetat/Isohexan 1:1 und 2 % NEt_3) aufgereinigt. Es wird neben der gewünschten Verbindung auch **132b** erhalten.

Elutionsreihenfolge: 1. **132b**, 2. **132a**

Ausbeute: 403 mg (1.16 mmol/ 85 %)

farbloses Öl

1H -NMR (CD_2Cl_2): δ (ppm, 500 MHz) = 7.16 – 7.11 (m, 4 H, 2''-H, 3''-H, 5''-H, 6''-H), 4.36 (s, 2 H, 1'''-H), 2.81 – 2.74 (m, 5 H, 2-H, 6-H, N- CH_3), 2.63 – 2.57 (m, 2 H, 1'-H), 2.18 (s, 3 H, N1- CH_3), 1.88 – 1.80 (m, 2 H, 2-H, 6-H), 1.73 – 1.67 (m, 2 H, 3-H, 5-H), 1.56 – 1.49 (m, 2 H, 2'-H), 1.45 (br s, 9 H, $C(CH_3)_3$), 1.29 – 1.19 (m, 3 H, 3-H, 4-H, 5-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 100 MHz) = 156.1 (C=O), 142.3 (C-4''), 136.0 (C-1''), 128.8 (C-3'', C-5''), 127.8 (C-2'', C-6''), 79.6 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 56.3 (C-2, C-6), 52.6 (C-1''', Rotamer 1), 51.9 (C-1''', Rotamer 2), 46.7 (N1-CH₃), 38.9 (C-2'), 35.3 (C-4), 34.1 (N-CH₃), 33.1 (C-1'), 32.8 (C-3, C-5), 28.6 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$)

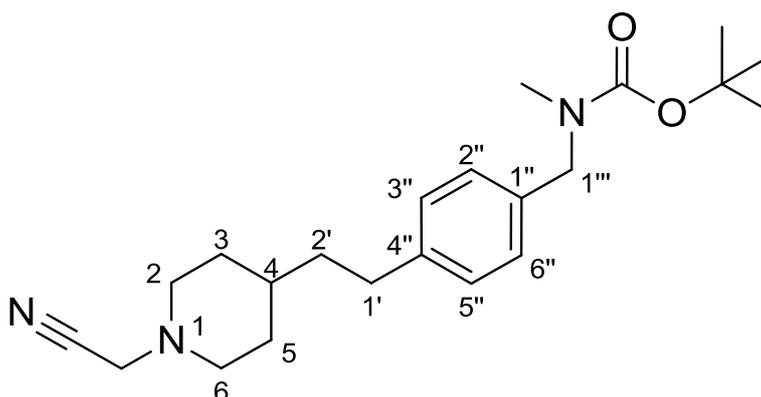
IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3049, 3007, 2973, 2930, 2849, 2779, 2735, 2680, 1697, 1513, 1453, 1391, 1365, 1280, 1244, 1173, 1143, 880, 770

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 347 [$\text{M}^+ + \text{H}$] (100), 291 (38), 125 (12)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 346 [$\text{M}^{+\bullet}$] (8), 245 (12), 216 (10), 125 (22), 99 (100), 57 (42)

HR-MS (EI): m/z = 346.2609 (berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_2$: 346.2620)

6.2.91 *tert*-Butyl-{4-{2-[1-(cyanomethyl)-piperidin-4-yl]-ethyl}-benzyl}-(methyl)-carbammat (132b)



$\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_2$

$M_r = 371.53$ g/mol

Die Substanz fällt als Nebenprodukt bei der Darstellung von **132a** an

Ausbeute: 71 mg (0.19 mmol/ 14 %)

farbloses Öl

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 500 MHz) = 7.16 – 7.11 (m, 4 H, 2''-H, 3''-H, 5''-H, 6''-H), 4.36 (s, 2 H, 1'''-H), 3.50 (s, 2 H, N1-CH₂), 2.81 – 2.74 (m, 5 H, 2-H, 6-H, N-CH₃), 2.63 – 2.58 (m, 2 H, 1'-H), 2.29 – 2.22 (m, 2 H, 2-H, 6-H), 1.81 – 1.74 (m, 2 H, 3-H, 5-H), 1.58 – 1.51 (m, 2 H, 2'-H), 1.45 (br s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.32 – 1.20 (m, 3 H, 3-H, 4-H, 5-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 100 MHz) = 156.1 (C=O), 142.0 (C-4''), 136.1 (C-1''), 128.8 (C-3'', C-5''), 127.8 (C-2'', C-6''), 115.5 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 79.6 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 52.9 (C-2,

C-6), 52.6 (C-1''', Rotamer 1), 51.9 (C-1''', Rotamer 2), 46.8 (N-CH₂), 38.7 (C-2'), 34.7 (C-4), 34.1 (N-CH₃), 33.0 (C-1'), 32.4 (C-3, C-5), 28.6 (C(CH₃)₃)

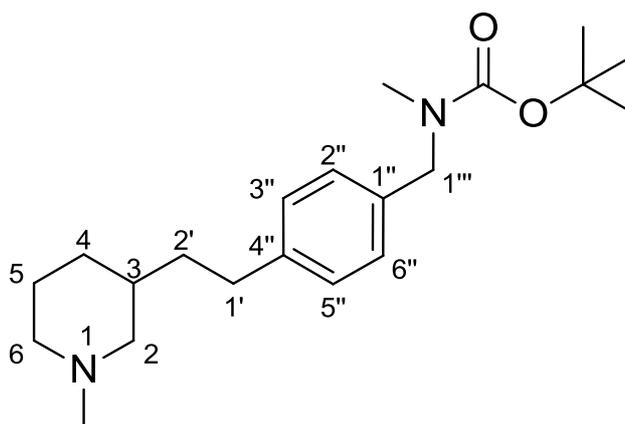
IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3007, 2973, 2929, 2852, 2813, 2757, 1693, 1512, 1452, 1392, 1365, 1314, 1243, 1172, 1142, 1021, 879, 769

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 372 [M⁺ + H] (4), 345 (100), 316 (12), 289 (100), 271 (20)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 345 (3), 288 (16), 271 (828), 243 (20), 57 (100)

HR-MS (EI): m/z = 371.2558 (berechnet für C₂₂H₃₃N₃O₂: 371.2573)

6.2.92 (3*RS*)-*tert*-Butyl-(methyl)-{4-[2-(1-methylpiperidin-3-yl)-ethyl]-benzyl}-carbammat (133a)



C₂₁H₃₄N₂O₂

M_r = 346.52 g/mol

204 mg (0.614 mmol) **127** werden in 2 mL Methanol gelöst und mit Eisessig auf pH 4-5 angesäuert. Es werden 229 μ L (3.07 mmol) wässrige Formaldehydlösung (37 %) und 97 mg (1.5 mmol) Natriumcyanoborhydrid zugegeben und 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach positiver Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie wird das Lösemittel abdestilliert, der Rückstand in 30 mL einer gesättigten Natriumcarbonatlösung aufgenommen und 3 x mit je 30 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird anschließend abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (Ethylacetat/Isohexan 1:1 und 2 % NEt₃) aufgereinigt. Es wird neben der gewünschten Verbindung auch **133b** erhalten.

Elutionsreihenfolge: 1. **133b**, 2. **133a**

Ausbeute: 160 mg (0.462 mmol/ 75 %)

farbloses Öl

6 Experimenteller Teil

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 500 MHz) = 7.16 – 7.11 (m, 4 H, 2''-H, 3''-H, 5''-H, 6''-H), 4.36 (s, 2 H, 1'''-H), 2.88 – 2.82 (m, 1 H, 2-H), 2.81 – 2.74 (m, 4 H, 6-H, N-CH₃), 2.66 – 2.54 (m, 2 H, 1'-H), 2.24 (s, 3 H, N1-CH₃), 1.93 – 1.86 (m, 1 H, 6-H), 1.83 – 1.75 (m, 1 H, 4-H), 1.69 – 1.52 (m, 4 H, 2-H, 3-H, 5-H), 1.52 – 1.39 (m, 11 H, 2'-H, C(CH₃)₃), 0.94 – 0.84 (m, 1 H, 4-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 100 MHz) = 156.9 (C=O), 142.1 (C-4''), 136.0 (C-1''), 128.8 (C-3'', C-5''), 127.8 (C-2'', C-6''), 79.6 (C(CH₃)₃), 62.4 (C-2), 56.5 (C-6), 52.5 (C-1'', Rotamer 1), 51.9 (C-1'', Rotamer 2), 46.5 (N1-CH₃), 36.9 (C-2'), 36.0 (C-3), 34.0 (N-CH₃), 33.1 (C-1'), 30.6 (C-4), 28.6 (C(CH₃)₃), 25.5 (C-5)

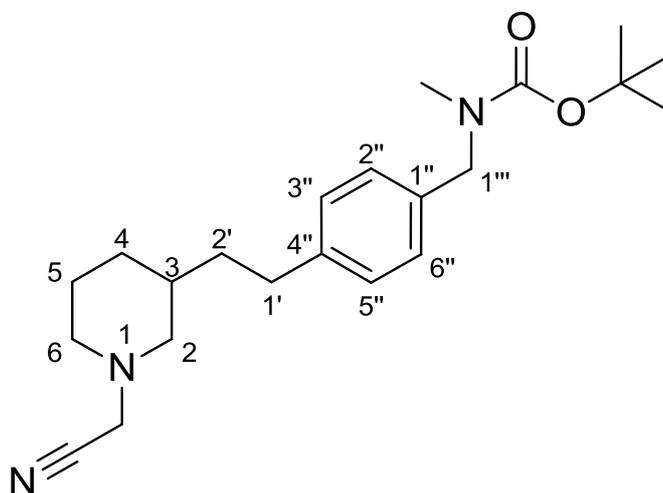
IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3049, 3007, 2973, 2930, 2853, 2775, 1694, 1514, 1479, 1454, 1391, 1365, 1243, 1173, 1143, 880, 772

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 347 [$\text{M}^+ + \text{H}$] (100), 291 (26)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 346 [M^+] (4), 245 (6), 216 (10), 99 (100), 58 (52)

HR-MS (EI): m/z = 346.2623 (berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_2$: 346.2620)

6.2.93 (3RS)-tert-Butyl-{4-{2-[1-(cyanomethyl)-piperidin-3-yl]-ethyl}-benzyl}-(methyl)-carbammat (133b)



$\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_2$

$M_r = 371.53 \text{ g/mol}$

Die Substanz fällt als Nebenprodukt bei der Darstellung von **133a** an

Ausbeute: 35 mg (0.094 mmol/ 15 %)

farbloses Öl

6 Experimenteller Teil

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 500 MHz) = 7.16 – 7.11 (m, 4 H, 2''-H, 3''-H, 5''-H, 6''-H), 4.36 (s, 2 H, 1'''-H), 3.50 (s, 2 H, N1-CH₂), 2.80 – 2.74 (m, 4 H, 2-H, N-CH₃), 2.75 – 2.68 (m, 1 H, 6-H), 2.67 – 2.55 (m, 2 H, 1'-H), 2.23 (dt, 1 H, $J_1 = 11.1$ Hz, $J_2 = 2.9$ Hz, 6-H), 2.02 – 1.95 (m, 1 H, 2-H), 1.83 – 1.76 (m, 1 H, 4-H), 1.76 – 1.68 (m, 1 H, 5-H), 1.65 – 1.49 (m, 4 H, 3-H, 5-H, 2'-H), 1.45 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 1.00 – 0.90 (m, 1 H, 4-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 100 MHz) = 156.1 (C=O), 141.9 (C-4''), 136.1 (C-1''), 128.7 (C-3'', C-5''), 127.8 (C-2'', C-6''), 115.4 (C \equiv N), 79.6 (C(CH₃)₃), 59.0 (C-2), 53.2 (C-6), 52.6 (C-1''', Rotamer 1), 51.9 (C-1''', Rotamer 2), 47.1 (N1-CH₂), 36.5 (C-2'), 36.1 (C-3), 34.1 (N-CH₃), 33.0 (C-1'), 30.3 (C-4), 28.5 (C(CH₃)₃), 25.4 (C-5)

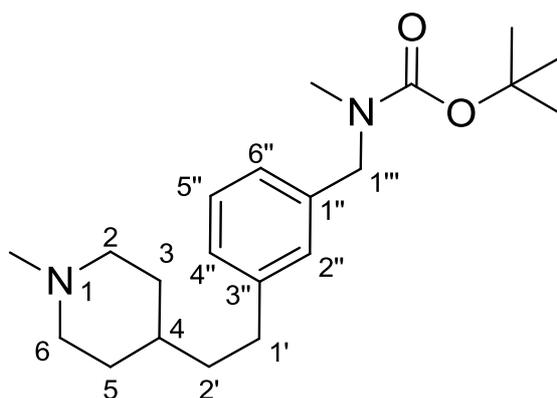
IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2974, 2931, 2853, 2806, 1693, 1451, 1391, 1365, 1244, 1171, 1143, 878

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 372 [$\text{M}^+ + \text{H}$] (6), 345 (100), 316 (12), 289 (84), 271 (14)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 314 (8), 271 (50), 240 (32), 96 (30), 57 (100)

HR-MS (EI): $m/z = 371.2564$ (berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_2$: 371.2573)

6.2.94 *tert*-Butyl-(methyl)-{3-[2-(1-methylpiperidin-4-yl)-ethyl]-benzyl}-carbammat (134a)



$\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_2$

$M_r = 346.52$ g/mol

342 mg (1.03 mmol) **128** werden in 3 mL Methanol gelöst und mit Eisessig auf pH 4-5 angesäuert. Es werden 383 μL (5.13 mmol) wässrige Formaldehydlösung (37 %) und 162 mg (2.58 mmol) Natriumcyanoborhydrid zugegeben und 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach positiver Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie wird das

6 Experimenteller Teil

Lösemittel abdestilliert, der Rückstand in 30 mL einer gesättigten Natriumcarbonatlösung aufgenommen und 3 x mit je 30 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird anschließend abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (Ethylacetat/Isohexan 1:1 und 2 % NEt₃) aufgereinigt. Es wird neben der gewünschten Verbindung auch **134b** erhalten.

Elutionsreihenfolge: 1. **134b**, 2. **134a**

Ausbeute: 269 mg (0.776 mmol/ 75 %)

farbloses Öl

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ (ppm, 500 MHz) = 7.22 (t, 1 H, *J* = 7.5 Hz, 5''-H), 7.09 – 7.06 (m, 1 H, 4''-H), 7.04 – 7.00 (m, 2 H, 2''-H, 6''-H), 4.37 (s, 2 H, 1'''-H), 2.81 – 2.74 (m, 5 H, 2-H, 6-H, N-CH₃), 2.63 – 2.58 (m, 2 H, 1'-H), 2.18 (s, 3 H, N1-CH₃), 1.87 – 1.79 (m, 2 H, 2-H, 6-H), 1.71 – 1.66 (m, 2 H, 3-H, 5-H), 1.56 – 1.49 (m, 2 H, 2'-H), 1.45 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 1.29 – 1.19 (m, 3 H, 3-H, 4-H, 5-H)

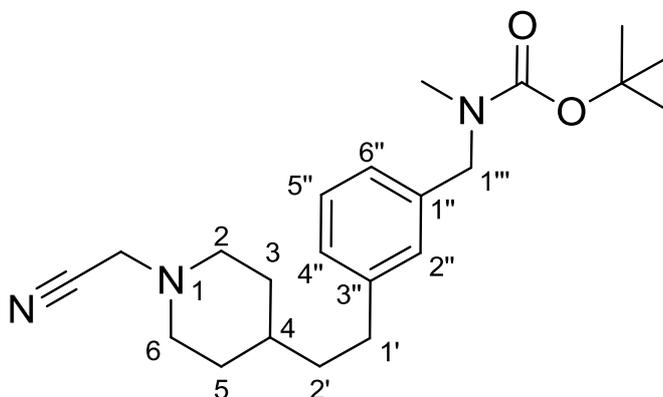
¹³C-NMR (CD₂Cl₂): δ (ppm, 100 MHz) = 156.1 (C=O), 143.7 (C-3''), 138.7 (C-1''), 128.7 (C-5''), 127.8 (C-2''), 127.5 (C-4''), 125.0 (C-6''), 79.6 (C(CH₃)₃), 56.4 (C-2, C-6), 52.9 (C-1''', Rotamer 1), 52.1 (C-1''', Rotamer 2), 46.7 (N1-CH₃), 38.9 (C-2'), 35.3 (C-4), 34.2 (N-CH₃), 33.4 (C-1'), 32.8 (C-3, C-5), 28.6 (C(CH₃)₃),

IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3004, 2973, 2930, 2847, 2778, 2735, 2680, 1698, 1607, 1481, 1450, 1391, 1365, 1280, 1245, 11757, 1144, 873, 771, 704

MS (CI): *m/z* (rel. Int. in %) = 347 [M⁺ + H] (100), 291 (16)

MS (EI): *m/z* (rel. Int. in %) = 346 [M⁺⁺] (6), 245 (14), 112 (20), 99 (100), 70 (22), 57 (34)

HR-MS (EI): *m/z* = 346.2615 (berechnet für C₂₁H₃₄N₂O₂: 346.2620)

**6.2.95 tert-Butyl-{3-{2-[1-(cyanomethyl)-piperidin-4-yl]-ethyl}-benzyl}-
(methyl)-carbamat (134b)**

 $C_{22}H_{33}N_3O_2$
 $M_r = 371.53 \text{ g/mol}$

Die Substanz fällt als Nebenprodukt bei der Darstellung von **134a** an.

Ausbeute: 62 mg (0.17 mmol/ 17 %)

farbloses Öl

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 500 MHz) = 7.25 – 7.21 (m, 1 H, 5''-H), 7.09 – 7.06 (m, 1 H, 4''-H), 7.05 – 7.01 (m, 2 H, 2''-H, 6''-H), 4.37 (s, 2 H, 1'''-H), 3.49 (s, 2 H, N1-CH₂), 2.82 – 2.72 (m, 5 H, 2-H, 6-H, N-CH₃), 2.64 – 2.58 (m, 2 H, 1'-H), 2.29 – 2.20 (m, 2 H, 2-H, 6-H), 1.79 – 1.72 (m, 2 H, 3-H, 5-H), 1.57 – 1.50 (m, 2 H, 2'-H), 1.45 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 1.32 – 1.20 (m, 3 H, 3-H, 4-H, 5-H)

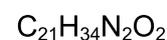
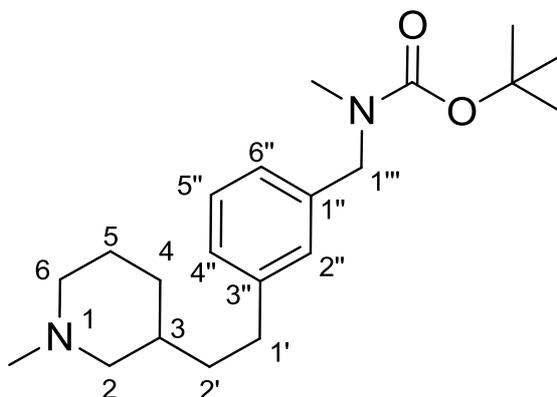
$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 100 MHz) = 156.1 (C=O), 143.4 (C-3''), 138.8 (C-1''), 128.8 (C-5''), 127.7 (C-2''), 127.5 (C-4''), 125.1 (C-6''), 115.5 (C≡N), 79.6 (C(CH₃)₃), 52.9 (C-2, C-6, C-1''', Rotamer 1), 52.1 (C-1''', Rotamer 2), 46.8 (N1-CH₂), 38.7 (C-2'), 34.8 (C-4), 34.2 (N-CH₃), 33.4 (C-1'), 32.4 (C-3, C-5), 28.6 (C(CH₃)₃),

IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2973, 2927, 2853, 2815, 1694, 1481, 1453, 1422, 1392, 1366, 1314, 1245, 1174, 1142, 872, 769

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 372 [M⁺ + H] (18), 345 (100), 316 (36), 289 (66), 271 (22)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 214 (8), 287 (18), 271 (36), 243 (16), 231 (24), 135 (26), 96 (32), 57 (100)

HR-MS (EI): m/z = 371.2572 (berechnet für C₂₂H₃₃N₃O₂: 371.2573)

6.2.96 (3*RS*)-*tert*-Butyl-(methyl)-{3-[2-(1-methylpiperidin-3-yl)-ethyl]-benzyl}-carbamate (135a)


$$M_r = 346.52 \text{ g/mol}$$

577 mg (1.74 mmol) **129** werden in 3 mL Methanol gelöst und mit Eisessig auf pH 4-5 angesäuert. Es werden 650 μL (8.68 mmol) wässrige Formaldehydlösung (37 %) und 273 mg (4.35 mmol) Natriumcyanoborhydrid zugegeben und es wird 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach positiver Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie wird das Lösemittel abdestilliert, der Rückstand in 30 mL einer gesättigten Natriumcarbonatlösung aufgenommen und 3 x mit je 30 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird anschließend abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (Ethylacetat/Isohexan 1:1 und 2 % NEt_3) aufgereinigt. Es wird neben der gewünschten Verbindung auch **135b** erhalten.

Elutionsreihenfolge: 1. **135b**, 2. **135a**

Ausbeute: 466 mg (1.34 mmol/ 77 %)

farbloses Öl

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 500 MHz) = 7.22 (t, 1 H, $J = 7.5$ Hz, 5''-H), 7.09 – 7.06 (m, 1 H, 4''-H), 7.04 – 7.01 (m, 2 H, 2''-H, 6''-H), 4.37 (s, 2 H, 1'''-H), 2.81 – 2.74 (m, 4 H, 2-H, N- CH_3), 2.75 – 2.68 (m, 1 H, 6-H), 2.67 – 2.55 (m, 2 H, 1'-H), 2.18 (s, 3 H, N1- CH_3), 1.84 – 1.73 (m, 2 H, 4-H, 6-H), 1.67 – 1.59 (m, 1 H, 5-H), 1.59 – 1.39 (m, 14 H, 2-H, 3-H, 5-H, 2'-H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.93 – 0.81 (m, 1 H, 4-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 100 MHz) = 156.2 (C=O), 143.6 (C-3''), 138.7 (C-1''), 128.7 (C-5''), 127.8 (C-2''), 125.1 (C-6''), 79.6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 62.7 (C-2), 56.7 (C-6), 52.9 (C-1''', Rotamer 1), 52.2 (C-1''', Rotamer 2), 46.9 (N1- CH_3), 37.0 (C-2'), 36.3 (C-3), 34.1 (N- CH_3), 33.5 (C-1'), 30.8 (C-4), 28.6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 25.8 (C-5)

6 Experimenteller Teil

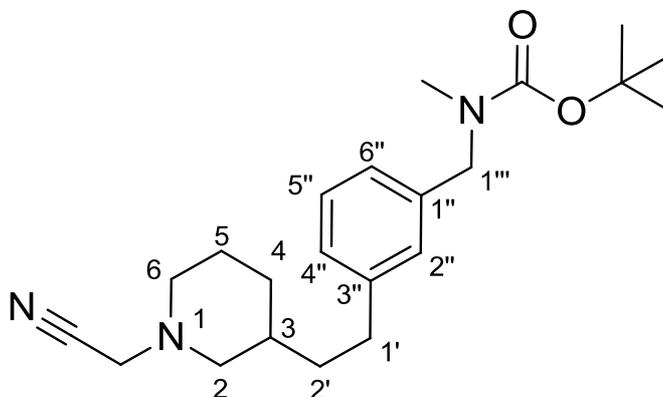
IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3004, 2972, 2931, 2852, 2775, 1697, 1480, 1448, 1391, 1365, 1244, 1175, 1144, 873, 770, 704

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 347 [M⁺ + H] (100), 291 (12)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 346 [M⁺] (12), 245 (14), 110 (14), 99 (100), 84 (16), 58 (46)

HR-MS (EI): m/z = 346.2630 (berechnet für C₂₁H₃₄N₂O₂: 346.2620)

6.2.97 (3RS)-tert-Butyl- $\{3\text{-}\{2\text{-}[1\text{-}(\text{cyanomethyl})\text{-piperidin-3-yl}\text{-ethyl}\text{-benzyl}\}\text{-}(\text{methyl})\text{-carbamate (135b)}$



C₂₂H₃₃N₃O₂

M_r = 371.53 g/mol

Die Substanz fällt als Nebenprodukt bei der Darstellung von **135a** an.

Ausbeute: 123 mg (3.30 mmol/ 19 %)

farbloses Öl

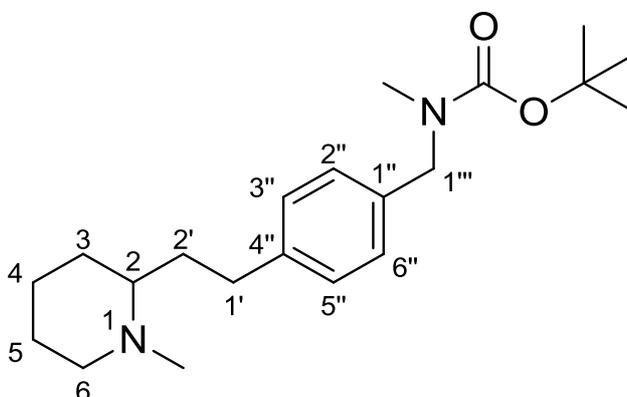
¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ (ppm, 400 MHz) = 7.27 – 7.20 (m, 1 H, 5''-H), 7.11 – 7.06 (m, 1 H, 4''-H), 7.06 – 7.01 (m, 2 H, 2''-H, 6''-H), 4.37 (s, 2 H, 1'''-H), 3.50 (s, 2 H, N1-CH₂), 2.83 – 2.74 (m, 4 H, 2-H, N-CH₃), 2.74 – 2.68 (m, 1 H, 6-H), 2.66 – 2.56 (m, 2 H, 1'-H), 2.23 (dt, 1 H, J_1 = 11.2 Hz, J_2 = 2.8 Hz, 6-H), 1.98 (t, 1 H, J = 10.3 Hz, 2-H), 1.85 – 1.75 (m, 1 H, 4-H), 1.75 – 1.67 (m, 1 H, 5-H), 1.66 – 1.37 (m, 13 H, 3-H, 5-H, 2'-H, C(CH₃)₃), 1.01 – 0.89 (m, 1 H, 4-H)

¹³C-NMR (CD₂Cl₂): δ (ppm, 125 MHz) = 156.2 (C=O), 143.3 (C-3''), 138.8 (C-1''), 128.8 (C-5''), 128.5 (C-2''), 127.5 (C-4''), 125.1 (C-6''), 115.4 (C≡N), 79.6 (C(CH₃)₃), 59.0 (C-2), 53.2 (C-6), 52.9 (C-1''', Rotamer 1), 52.2 (C-1''', Rotamer 2), 47.4 (N-CH₂), 36.5 (C-2'), 36.1 (C-3), 34.2 (N-CH₃), 33.4 (C-1'), 30.3 (C-4), 28.6 (C(CH₃)₃), 25.4 (C-5)

6 Experimenteller Teil

IR (NaCl):	$\tilde{\nu}$ (cm ⁻¹) = 3004, 2974, 2932, 2855, 285, 2763, 2735, 2359, 2342, 1693, 1481, 1451, 1421, 1392, 1365, 1245, 1167, 1144, 873, 772, 704
MS (CI):	m/z (rel. Int. in %) = 372 [M ⁺ + H] (38), 345 (100), 316 (24), 289 (48), 271 (30)
MS (EI):	m/z (rel. Int. in %) = 314 (14), 271 (74), 243 (24), 231 (14), 211 (16), 135 (14), 110 (22), 97 (26), 83 (24), 57 (100)
HR-MS (EI):	m/z = 371.2568 (berechnet für C ₂₂ H ₃₃ N ₃ O ₂ : 371.2573)

6.2.98 (2RS)-tert-Butyl-(methyl)-{4-[2-(1-methylpiperidin-2-yl)-ethyl]-benzyl}-carbamat (136a)



C₂₁H₃₄N₂O₂

M_r = 346.52 g/mol

644 mg (1.94 mmol) **131** werden in 3 mL Methanol gelöst und mit Eisessig auf pH 4-5 angesäuert. Es werden 721 μ L (9.68 mmol) wässrige Formaldehydlösung (37 %) und 305 mg (4.85 mmol) Natriumcyanoborhydrid zugegeben und 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach positiver Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie wird das Lösemittel abdestilliert, der Rückstand in 30 mL einer gesättigten Natriumcarbonatlösung aufgenommen und 3 x mit je 30 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird anschließend abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (Ethylacetat/Isohexan 1:1 und 2 % NEt₃) aufgereinigt. Es wird neben der gewünschten Verbindung auch **136b** erhalten.

Elutionsreihenfolge: 1. **136b**, 2. **136a**

Ausbeute: 510 mg (1.47 mmol/ 76 %)

farbloses Öl

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ (ppm, 500 MHz) = 7.17 – 7.11 (m, 4 H, 2''-H, 3''-H, 5''-H, 6''-H), 4.36 (s, 2 H, 1'''-H), 2.82 – 2.75 (m, 4 H, 6-H, N-CH₃), 2.71 – 2.62 (m, 1 H,

^1H -NMR (CD₂Cl₂): 2.57 – 2.48 (m, 1 H, 1'-H), 2.22 (s, 3 H, N1-CH₃), 2.07 – 2.00 (m, 1 H, 6-H), 1.92 – 1.86 (m, 1 H, 2-H), 1.84 – 1.76 (m, 1 H, 2'-H), 1.74 – 1.63 (m, 3 H, 3-H, 4-H, 2'-H), 1.58 – 1.49 (m, 1 H, 5-H), 1.49 – 1.42 (m, 10 H, 5-H, C(CH₃)₃), 1.43 – 1.34 (m, 1 H, 3-H), 1.31 – 1.20 (m, 1 H, 4-H)

^{13}C -NMR (CD₂Cl₂): δ (ppm, 100 MHz) = 156.0 (C=O), 142.5 (C-4''), 136.0 (C-1'''), 128.8 (C-3'', C-5''), 127.8 (C-2'', C-6''), 79.6 (C(CH₃)₃), 63.7 (C-2), 57.5 (C-6), 52.6 (C-1''', Rotamer 1), 51.9 (C-1''', Rotamer 2), 43.1 (N1-CH₃), 35.4 (C-2'), 34.1 (N-CH₃), 31.1 (C-3), 31.0 (C-1'), 28.6 (C(CH₃)₃), 26.3 (C-5), 25.0 (C-4)

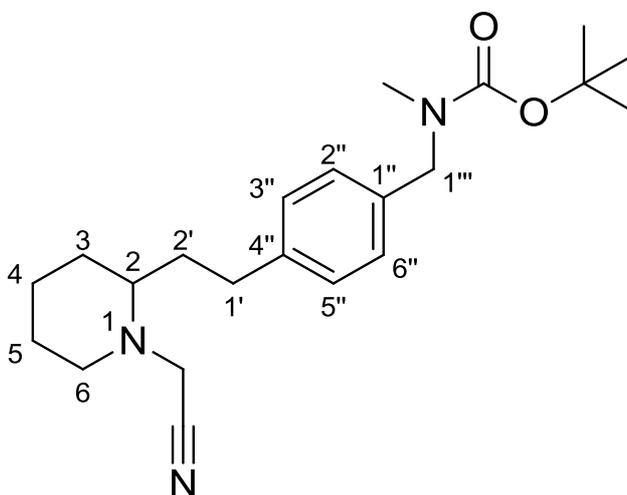
IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3006, 2975, 2933, 2856, 2777, 2711, 1698, 1513, 1479, 1451, 1391, 1365, 1244, 1173, 1141, 1049, 1031, 880, 769

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 347 [M⁺ + H] (56), 291 (100), 247 (12), 216 (12)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 216 (2), 98 (100)

HR-MS (EI): m/z = 346.2621 (berechnet für C₂₁H₃₄N₂O₂: 346.2620)

6.2.99 (2RS)-tert-Butyl-{4-{2-[1-(cyanomethyl)-piperidin-2-yl]-ethyl}-benzyl}-(methyl)-carbamate (136b)



C₂₂H₃₃N₃O₂

M_r = 371.53 g/mol

Die Substanz fällt als Nebenprodukt bei der Darstellung von **136a** an.

Ausbeute: 93 mg (0.25 mmol/ 13 %)

farbloses Öl

6 Experimenteller Teil

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 500 MHz) = 7.18 – 7.13 (m, 4 H, 2''-H, 3''-H, 5''-H, 6''-H), 4.36 (s, 2 H, 1'''-H), 3.84 (d, 1 H, $J = 17.5$ Hz, N1-CH₂), 3.41 (d, 1 H, $J = 17.5$ Hz, N1-CH₂), 2.80 – 2.74 (m, 4 H, 6-H, N-CH₃), 2.69 – 2.53 (m, 2 H, 1'-H), 2.49 – 2.41 (m, 1 H, 6-H), 2.38 – 2.31 (m, 1 H, 2-H), 1.87 – 1.80 (m, 1 H, 2'-H), 1.80 – 1.73 (m, 2 H, 3-H, 4-H), 1.72 – 1.63 (m, 2 H, 5-H, 2'-H), 1.61 – 1.50 (m, 1 H, 5-H), 1.46 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 1.43 – 1.36 (m, 1 H, 3-H), 1.36 – 1.26 (m, 1 H, 4-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 100 MHz) = 156.0 (C=O), 141.7 (C-4''), 136.3 (C-1''), 128.8 (C-3'', C-5''), 127.9 (C-2'', C-6''), 115.2 (C≡N), 79.6 (C(CH₃)₃), 59.5 (C-2), 54.6 (C-6), 52.6 (C-1''', Rotamer 1), 51.9 (C-1''', Rotamer 2), 43.3 (N1-CH₃), 35.0 (C-2'), 34.1 (N-CH₃), 30.8 (C-3), 30.6 (C-1'), 28.6 (C(CH₃)₃), 26.2 (C-5), 24.5 (C-4)

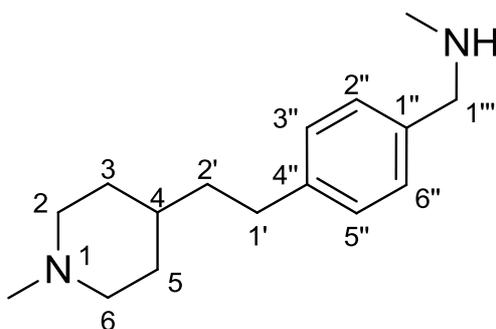
IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3006, 2973, 2936, 2860, 2807, 1693, 1513, 1480, 1451, 1421, 1391, 1365, 1305, 1245, 1173, 1143, 879, 771

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 372 [$\text{M}^+ + \text{H}$] (6), 345 (88), 289 (100), 123 (68)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 271 (8), 123 (100), 98 (12), 57 (12)

HR-MS (EI): $m/z = 371.2569$ (berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2$: 371.2573)

6.2.100 *N*-Methyl-1-{4-[2-(1-methylpiperidin-4-yl)-ethyl]-phenyl}-methanamin (137)



$\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{N}_2$

$M_r = 246.40$ g/mol

774 mg (2.20 mmol) **132a** werden in 10 mL Dichlormethan gelöst und mit 10 mL Trifluoressigsäure versetzt. Das Reaktionsgemisch wird eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach positiver Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie wird die Reaktionslösung vorsichtig mit gesättigter Natriumcarbonatlösung alkalisiert. Das Gemisch wird 3 x mit je 30 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird anschließend abdestilliert.

Ausbeute: 497 mg (2.02 mmol/ 92 %)

beiges Wachs

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 500 MHz) = 7.23 – 7.20 (m, 2 H, 2''-H, 6''-H), 7.15 – 7.12 (m, 2 H, 3''-H, 5''-H), 3.98 (br s, 1 H, NH), 3.69 (s, 2 H, 1'''-H), 2.95 – 2.89 (m, 2 H, 2-H, 6-H), 2.62 – 2.57 (m, 2 H, 1'-H), 2.40 (s, 3 H, N-CH₃), 2.29 (s, 3 H, N1-CH₃), 2.04 – 1.97 (m, 2 H, 2-H, 6-H), 1.77 – 1.70 (m, 2 H, 3-H, 5-H), 1.57 – 1.50 (m, 2 H, 2'-H), 1.37 – 1.23 (m, 3 H, 3-H, 4-H, 5-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 100 MHz) = 142.1 (C-4''), 137.0 (C-1''), 128.8 (C-2'', C-6''), 128.7 (C-3'', C-5''), 56.0 (C-2, C-6), 55.6 (C-1'''), 46.0 (N1-CH₃), 38.6 (C-2'), 35.6 (N-CH₃), 34.8 (C-4), 33.0 (C-1'), 32.0 (C-3, C-5)

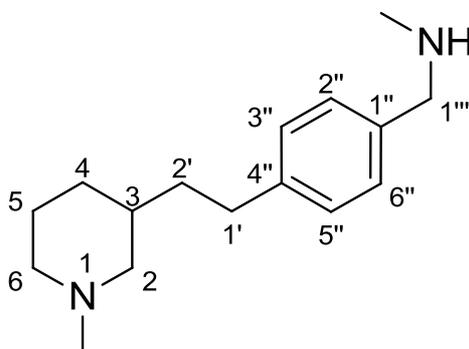
IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2929, 2850, 2792, 1679, 1513, 1452, 1378, 1278, 1201, 1176, 1132, 1070, 1037, 977, 800, 754, 719

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 247 [$\text{M}^+ + \text{H}$] (100), 215 (8)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 246 [M^{++}] (12), 215 (86), 112 (34), 98 (100), 50 (70), 58 (24)

HR-MS (EI): m/z = 246.2091 (berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{N}_2$: 246.2096)

6.2.101 (3RS)-N-Methyl-1-{4-[2-(1-methylpiperidin-3-yl)-ethyl]-phenyl}-methanamin (138)



$\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{N}_2$

$M_r = 246.40$ g/mol

6 Experimenteller Teil

281 mg (0.811 mmol) **133a** werden in 5 mL Dichlormethan gelöst und mit 5 mL Trifluoressigsäure versetzt. Das Reaktionsgemisch wird eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach positiver Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie wird die Reaktionslösung vorsichtig mit gesättigter Natriumcarbonatlösung alkalisiert. Das Gemisch wird 3 x mit je 30 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird anschließend abdestilliert.

Ausbeute: 190 mg (0.771 mmol/ 95 %)

orangebraunes Öl

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 400 MHz) = 7.23 – 7.19 (m, 2 H, 2''-H, 6''-H), 7.15 – 7.11 (m, 2 H, 3''-H, 5''-H), 3.68 (s, 2 H, 1'''-H), 3.26 (br s, 1 H, NH), 2.89 – 2.84 (m, 1 H, 2-H), 2.84 – 2.77 (m, 1 H, 6-H), 2.68 – 2.52 (m, 2 H, 1'-H), 2.40 (s, 3 H, N-CH₃), 2.25 (s, 3 H, N1-CH₃), 1.95 – 1.85 (m, 1 H, 6-H), 1.83 – 1.74 (m, 1 H, 4-H), 1.70 – 1.52 (m, 6 H, 2-H, 3-H, 5-H, 2'-H), 0.95 – 0.81 (m, 1 H, 4-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 100 MHz) = 141.9 (C-4''), 137.5 (C-1''), 128.7 (C-2'', C-3'', C-5'', C-6''), 62.3 (C-2), 56.5 (C-6), 55.7 (C-1'''), 46.5 (N1-CH₃), 36.8 (C-2'), 35.9 (C-3), 35.8 (N-CH₃), 33.1 (C-1'), 30.5 (C-4), 25.5 (C-5)

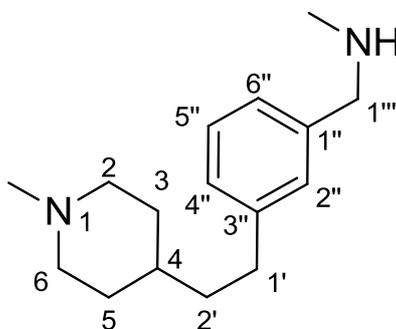
IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3397, 2933, 2852, 2788, 1681, 1513, 1465, 1201, 1176, 1132, 1060, 1022, 831, 800, 754, 721

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 247 [$\text{M}^+ + \text{H}$] (100), 216 (4)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 217 (40), 112 (14), 110 (20), 97 (68), 84 (25), 70 (22), 58 (100)

HR-MS (EI): m/z = 246.2141 (berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{N}_2$: 246.2096)

6.2.102 *N*-Methyl-1-{3-[2-(1-methyl-piperidin-4-yl)-ethyl]-phenyl}-methanamin (139)



$\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{N}_2$

$M_r = 246.40 \text{ g/mol}$

6 Experimenteller Teil

243 mg (0.701 mmol) **134a** werden in 3 mL Dichlormethan gelöst und mit 3 mL Trifluoressigsäure versetzt. Das Reaktionsgemisch wird eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach positiver Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie wird die Reaktionslösung vorsichtig mit gesättigter Natriumcarbonatlösung alkalisiert. Das Gemisch wird 3 x mit je 30 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird anschließend abdestilliert.

Ausbeute: 170 mg (0.690 mmol/ 98 %)

farbloses Öl

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 400 MHz) = 7.22 (t, 1 H, $J = 7.5$ Hz, 5''-H), 7.15 – 7.13 (m, 1 H, 2''-H), 7.13 – 7.09 (m, 1 H, 6''-H), 7.08 – 7.04 (m, 1 H, 4''-H), 3.69 (s, 2 H, 1'''-H), 3.23 (s, 1 H, NH), 2.90 – 2.83 (m, 2 H, 2-H, 6-H), 2.64 – 2.56 (m, 2 H, 1'-H), 2.40 (s, 3 H, N-CH₃), 2.25 (s, 3 H, N1-CH₃), 1.99 – 1.89 (m, 2 H, 2-H, 6-H), 1.76 – 1.69 (m, 2 H, 3-H, 5-H), 1.58 – 1.50 (m, 2 H, 2'-H), 1.36 – 1.22 (m, 3 H, 3-H, 4-H, 5-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 100 MHz) = 143.4 (C-3''), 140.2 (C-1''), 128.7 (C-2''), 128.6 (C-5''), 127.4 (C-4''), 126.0 (C-6''), 56.1 (C-2, C-6), 56.0 (C-1'''), 46.2 (N1-CH₃), 38.7 (C-2'), 35.9 (N-CH₃), 35.0 (C-4), 33.4 (C-1'), 32.3 (C-3, C-5)

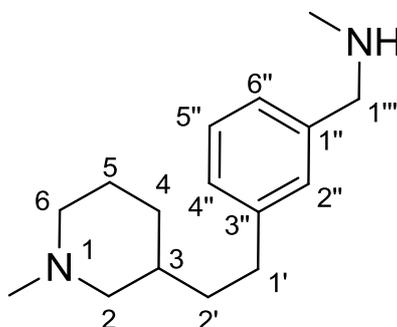
IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2930, 2845, 2779, 2734, 2683, 2362, 2343, 1686, 1450, 1378, 1279, 1200, 1169, 1143, 1129, 798, 701

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 247 [$\text{M}^+ + \text{H}$] (100), 215 (6)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 246 [M^+] (18), 217 (88), 112 (30), 98 (100), 70 (56), 58 (34)

HR-MS (EI): $m/z = 246.2090$ (berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{N}_2$: 246.2096)

6.2.103 (3RS)-N-Methyl-1-{3-[2-(1-methylpiperidin-3-yl)-ethyl]-phenyl}-methanamin (140)



$\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{N}_2$

$M_r = 246.40$ g/mol

6 Experimenteller Teil

438 mg (1.26 mmol) **135a** werden in 5 mL Dichlormethan gelöst und mit 5 mL Trifluoressigsäure versetzt. Das Reaktionsgemisch wird eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach positiver Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie wird die Reaktionslösung vorsichtig mit gesättigter Natriumcarbonatlösung alkalisiert. Das Gemisch wird 3 x mit je 30 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird anschließend abdestilliert.

Ausbeute: 310 mg (1.26 mmol/ 100 %)

braunes Öl

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 500 MHz) = 7.22 (t, 1 H, $J = 7.5$ Hz, 5''-H), 7.17 – 7.15 (m, 1 H, 2''-H), 7.13 – 7.10 (m, 1 H, 6''-H), 7.08 – 7.05 (m, 1 H, 4''-H), 3.90 (s, 1 H, NH), 3.73 (d, 1 H, $J = 13.1$ Hz, 1'''-H), 3.70 (d, 1 H, $J = 13.1$ Hz, 1'''-H), 2.93 – 2.87 (m, 1 H, 2-H), 2.86 – 2.80 (m, 1 H, 6-H), 2.67 – 2.55 (m, 2 H, 1'-H), 2.42 (s, 3 H, N-CH₃), 2.28 (s, 3 H, N1-CH₃), 1.98 – 1.90 (m, 1 H, 6-H), 1.82 – 1.75 (m, 1 H, 4-H), 1.72 – 1.45 (m, 6 H, 2-H, 3-H, 5-H, 2'-H), 0.95 – 0.85 (m, 1 H, 4-H)

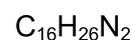
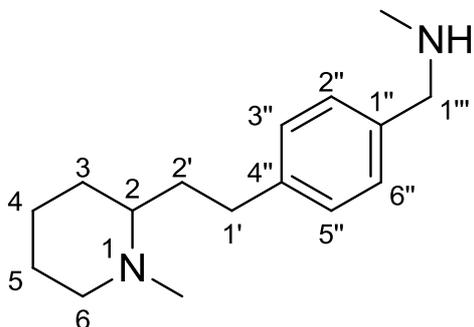
$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 125 MHz) = 143.2 (C-3''), 140.1 (C-1''), 128.7 (C-2'', C-5''), 127.4 (C-4''), 126.0 (C-6''), 62.2 (C-2), 56.4 (C-6), 56.0 (C-1'''), 46.4 (N1-CH₃), 36.7 (C-2'), 35.9 (N-CH₃), 35.8 (C-3), 33.4 (C-1'), 30.5 (C-4), 25.3 (C-5)

IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3022, 2931, 2850, 2777, 1688, 1464, 1447, 1284, 1200, 1172, 1129, 797, 719, 702

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 247 [$\text{M}^+ + \text{H}$] (100), 215 (6)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 215 (52), 110 (76), 97 (64), 58 (100)

HR-MS (EI): $m/z = 246.2084$ (berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{N}_2$: 246.2096)

6.2.104 (2*RS*)-*N*-Methyl-1-{4-[2-(1-methylpiperidin-2-yl)-ethyl]-phenyl}-methanamin (141)


$$M_r = 246.40 \text{ g/mol}$$

487 mg (1.41 mmol) **136a** werden in 4 mL Dichlormethan gelöst und mit 4 mL Trifluoressigsäure versetzt. Das Reaktionsgemisch wird eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach positiver Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie wird die Reaktionslösung vorsichtig mit gesättigter Natriumcarbonatlösung alkalisiert. Das Gemisch wird 3 x mit je 30 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird anschließend abdestilliert.

Ausbeute: 336 mg (1.36 mmol/ 96 %)

hellbraunes Öl

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 500 MHz) = 7.22 – 7.20 (m, 2 H, 2''-H, 6''-H), 7.16 – 7.13 (m, 2 H, 3''-H, 5''-H), 3.67 (s, 2 H, 1'''-H), 2.86 – 2.80 (m, 1 H, 6-H), 2.70 – 2.62 (m, 1 H, 1'-H), 2.56 – 2.48 (m, 1 H, 1'-H), 2.39 (s, 3 H, N-CH₃), 2.25 (s, 3 H, N1-CH₃), 2.13 – 2.06 (m, 2 H, 6-H, NH), 2.00 – 1.93 (m, 1 H, 2-H), 1.87 – 1.78 (m, 1 H, 2'-H), 1.76 – 1.66 (m, 3 H, 3-H, 4-H, 2'-H), 1.60 – 1.51 (m, 2 H, 5-H), 1.46 – 1.36 (m, 1 H, 3-H), 1.33 – 1.22 (m, 1 H, 4-H)

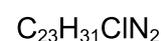
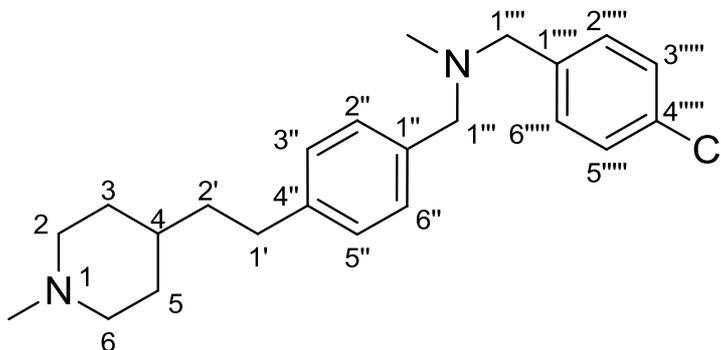
$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 125 MHz) = 141.9 (C-4''), 138.3 (C-1''), 128.6 (C-3'', C-5''), 128.5 (C-2'', C-6''), 63.7 (C-2), 57.4 (C-6), 56.1 (C-1'''), 42.9 (N1-CH₃), 36.2 (N-CH₃), 35.2 (C-2'), 31.1 (C-1'), 30.7 (C-3), 26.0 (C-5), 24.7 (C-4)

IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2933, 2854, 2776, 2281, 1687, 1511, 1442, 1375, 1201, 1126, 1031

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 247 [$\text{M}^+ + \text{H}$] (100), 216 (10)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 98 (100), 70 (8)

HR-MS (EI): m/z = 246.2093 (berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{N}_2$: 246.2096)

6.2.105 N-(4-Chlorbenzyl)-N-methyl-1-{4-[2-(1-methylpiperidin-4-yl)-ethyl]-phenyl}-methanamin (142)


$$M_r = 370.96 \text{ g/mol}$$

Zu einer Lösung von 50 mg (0.20 mmol) **137** in 1 mL Methanol werden 71 mg (0.51 mmol) 4-Chlorbenzaldehyd, 20 μl (0.46 mmol) Essigsäure und 26 mg (0.41 mmol) Natriumcyanoborhydrid gegeben. Die Mischung wird 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach positiver Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie wird das Lösemittel abdestilliert und der Rückstand in 20 mL gesättigter Natriumcarbonatlösung aufgenommen. Das Gemisch wird 3 x mit je 20 mL Dichlormethan ausgeschüttelt, die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (Kieselgel, Ethylacetat/Isohexan 9:1 und 2 % NEt_3) aufgereinigt.

Ausbeute: 42 mg (0.13 mmol/ 65 %)

farbloser Feststoff

Schmelzpunkt: 32 – 33 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 500 MHz) = 7.33 – 7.27 (m, 4 H, 2''''-H, 3''''-H, 5''''-H, 6''''-H), 7.25 – 7.22 (m, 2 H, 2''-H, 6''-H), 7.14 – 7.12 (m, 2 H, 3''-H, 5''-H), 3.46 (s, 2 H, 1'''-H), 3.45 (s, 2 H, 1''''-H), 2.79 – 2.74 (m, 2 H, 2-H, 6-H), 2.62 – 2.57 (m, 2 H, 1'-H), 2.17 (s, 3 H, N1- CH_3), 2.12 (s, 3 H, N- CH_3), 1.85 – 1.79 (m, 2 H, 2-H, 6-H), 1.72 – 1.66 (m, 2 H, 3-H, 5-H), 1.55 – 1.49 (m, 2 H, 2'-H), 1.28 – 1.19 (m, 3 H, 3-H, 4-H, 5-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 100 MHz) = 142.1 (C-4''), 138.9 (C-1''''), 136.9 (C-1''), 132.6 (C-4''''), 130.6 (C-2''''), 129.2 (C-2'', C-6''), 128.6 (C-3''''), 128.5 (C-3'', C-5''), 61.9 (C-1'''), 61.3 (C-1''''), 56.4 (C-2, C-6), 46.7 (N1- CH_3), 42.3 (N- CH_3), 39.0 (C-2'), 35.3 (C-4), 33.2 (C-1'), 32.9 (C-3, C-5)

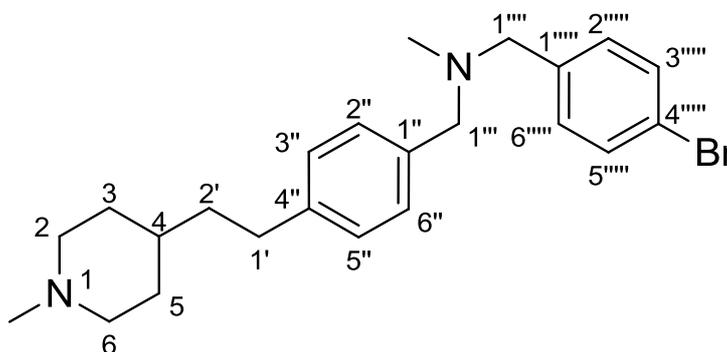
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2929, 2842, 2778, 2734, 2678, 1511, 1489, 1454, 1377, 1363, 1280, 1143, 1087, 1014, 979, 872, 803

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 373 [$M^+ + H$] (38), 371 [$M^+ + H$] (100), 245 (8), 217 (36), 168 (8), 125 (12)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 245 (34), 217 (100), 125 (30), 98 (66), 70 (40), 58 (20)

HR-MS (EI): m/z = 370.2145 (berechnet für $C_{23}H_{31}ClN_2$: 370.2176)

6.2.106 *N*-(4-Brombenzyl)-*N*-methyl-1-{4-[2-(1-methylpiperidin-4-yl)-ethyl]-phenyl}-methanamin (143)



$C_{23}H_{31}BrN_2$

$M_r = 415.42$ g/mol

Zu einer Lösung von 50 mg (0.20 mmol) **137** in 1 mL Methanol werden 94 mg (0.51 mmol) 4-Brombenzaldehyd, 20 μ l (0.46 mmol) Essigsäure und 26 mg (0.41 mmol) Natriumcyanoborhydrid gegeben. Die Mischung wird 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach positiver Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie wird das Lösemittel abdestilliert und der Rückstand in 20 mL gesättigter Natriumcarbonatlösung aufgenommen. Das Gemisch wird 3 x mit je 20 mL Dichlormethan ausgeschüttelt, die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (Kieselgel, Ethylacetat/Isohexan 9:1 und 2 % NEt_3) aufgereinigt.

Ausbeute: 57 mg (0.14 mmol/ 68 %)

farbloses Öl

1H -NMR (CD_2Cl_2): δ (ppm, 400 MHz) = 7.46 – 7.42 (m, 2 H, 3'''-H, 5'''-H), 7.28 – 7.22 (m, 4 H, 2''-H, 6''-H, 2''''-H, 6''''-H), 7.15 – 7.11 (m, 2 H, 3''-H, 5''-H), 3.46 (s, 2 H, 1'''-H), 3.44 (s, 2 H, 1''''-H), 2.80 – 2.73 (m, 2 H, 2-H, 6-H), 2.62 – 2.56 (m, 2 H, 1'-H), 2.18 (s, 3 H, N1- CH_3), 2.11 (s, 3 H, N- CH_3), 1.86 – 1.78 (m, 2 H, 2-H, 6-H), 1.72 – 1.65 (m, 2 H, 3-H, 5-H), 1.56 – 1.48 (m, 2 H, 2'-H), 1.30 – 1.17 (m, 3 H, 3-H, 4-H, 5-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 100 MHz) = 142.1 (C-4''), 139.4 (C-1'''), 136.9 (C-1''), 131.6 (C-3''', C-5'''), 131.0 (C-2''', C-6'''), 129.2 (C-2'', C-6''), 128.5 (C-3'', C-5''), 120.7 (C-4'''), 61.9 (C-1'''), 61.3 (C-1'''), 56.4 (C-2, C-6), 46.7 (N1-CH₃), 42.3 (N-CH₃), 39.0 (C-2'), 35.3 (C-4), 33.1 (C-1'), 32.9 (C-3, C-5)

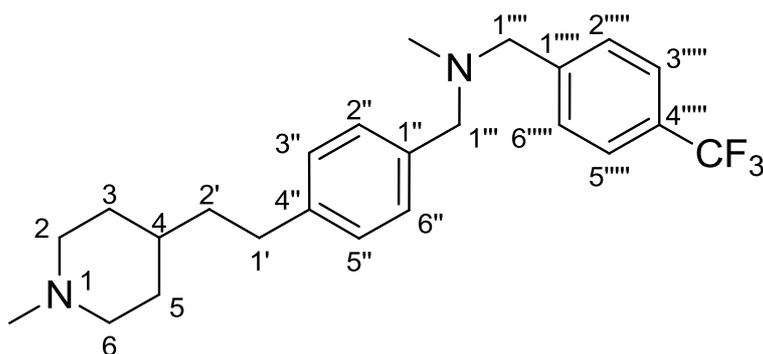
IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3089, 3046, 3020, 3009, 2930, 2843, 2779, 2735, 2680, 1512, 1486, 1454, 1378, 1363, 1280, 1144, 1070, 1011, 980, 799

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 417 [$\text{M}^+ + \text{H}$] (100), 415 [$\text{M}^+ + \text{H}$] (84), 217 (20)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 245 (36), 217 (100), 171 (10), 98 (54), 70 (38), 58 (18)

HR-MS (EI): m/z = 414.1628 (berechnet für $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{BrN}_2$: 414.1671)

6.2.107 *N*-Methyl-*N*-{4-[2-(1-methylpiperidin-4-yl)-ethyl]-benzyl}-1-[4-(trifluormethyl)-phenyl]-methanamin (144)



$\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_2$

$M_r = 404.52$ g/mol

Zu einer Lösung von 50 mg (0.20 mmol) **137** in 1 mL Methanol werden 88 mg (0.51 mmol) 4-(Trifluormethyl)benzaldehyd, 20 μL (0.46 mmol) Essigsäure und 26 mg (0.41 mmol) Natriumcyanoborhydrid gegeben. Die Mischung wird 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach positiver Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie wird das Lösemittel abdestilliert und der Rückstand in 20 mL gesättigter Natriumcarbonatlösung aufgenommen. Das Gemisch wird 3 x mit je 20 mL Dichlormethan ausgeschüttelt, die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (Kieselgel, Ethylacetat/Isohexan 9:1 und 2 % NEt_3) aufgereinigt.

Ausbeute: 56 mg (0.14 mmol/ 70 %)

farbloser Feststoff

6 Experimenteller Teil

Schmelzpunkt: 35 – 37 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 400 MHz) = 7.60 – 7.56 (m, 2 H, 3''''-H, 5''''-H), 7.53 – 7.49 (m, 2 H, 2''''-H, 6''''-H), 7.28 – 7.24 (m, 2 H, 2''-H, 6''-H), 7.16 – 7.12 (m, 2 H, 3''-H, 5''-H), 3.54 (s, 2 H, 1'''-H), 3.48 (s, 2 H, 1''-H), 2.80 – 2.73 (m, 2 H, 2-H, 6-H), 2.63 – 2.56 (m, 2 H, 1'-H), 2.17 (s, 3 H, N1-CH₃), 2.14 (s, 3 H, N-CH₃), 1.86 – 1.78 (m, 2 H, 2-H, 6-H), 1.72 – 1.65 (m, 2 H, 3-H, 5-H), 1.56 – 1.48 (m, 2 H, 2'-H), 1.29 – 1.18 (m, 3 H, 3-H, 4-H, 5-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 100 MHz) = 144.7 (q, J = 1.4 Hz, C-1'''''), 142.2 (C-4''), 136.8 (C-1''), 129.4 (C-2''''', C-6'''''), 129.2 (C-2'', C-6''), 129.2 (q, J = 32.1 Hz, C-4'''''), 128.6 (C-3'', C-5''), 125.4 (q, J = 3.8 Hz, C-3''''', C-5'''''), 124.9 (q, J = 271.8 Hz, CF₃), 62.0 (C-1'''), 61.5 (C-1'''), 56.4 (C-2, C-6), 46.7 (N1-CH₃), 42.4 (N-CH₃), 39.0 (C-2'), 35.3 (C-4), 33.2 (C-1'), 32.9 (C-3, C-5)

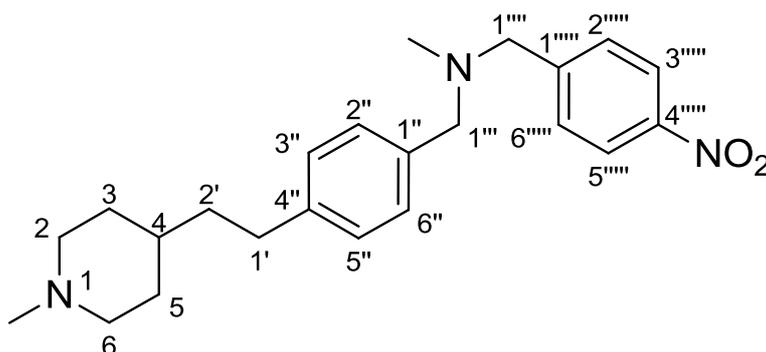
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2928, 2844, 2779, 2735, 2679, 2357, 2342, 1617, 1512, 1454, 1414, 1325, 1280, 1162, 1124, 1065, 1017, 980, 819

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 405 [M⁺ + H] (100), 385 (16)245 (6), 202 (8)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 245 (60), 217 (78)159 (20), 98 (100), 70 (52), 58 (28)

HR-MS (EI): m/z = 404.2425 (berechnet für C₂₄H₃₁F₃N₂: 404.2439)

6.2.108 *N*-Methyl-*N*-{4-[2-(1-methylpiperidin-4-yl)-ethyl]-benzyl}-1-(4-nitrophenyl)-methanamin (145)



C₂₃H₃₁N₃O₂

M_r = 381.52 g/mol

Zu einer Lösung von 50 mg (0.20 mmol) **137** in 1 mL Methanol werden 77 mg (0.51 mmol) 4-Nitrobenzaldehyd, 20 μl (0.46 mmol) Essigsäure und 26 mg (0.41 mmol)

6 Experimenteller Teil

Natriumcyanoborhydrid gegeben. Die Mischung wird 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach positiver Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie wird das Lösemittel abdestilliert und der Rückstand in 20 mL gesättigter Natriumcarbonatlösung aufgenommen. Das Gemisch wird 3 x mit je 20 mL Dichlormethan ausgeschüttelt, die vereinten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (Kieselgel, Ethylacetat/Isohexan 9:1 und 2 % NEt₃) aufgereinigt.

Ausbeute: 18 mg (0.047 mmol/ 24 %)

gelbes Öl

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ (ppm, 400 MHz) = 8.19 – 8.13 (m, 2 H, 3''''-H, 5''''-H), 7.58 – 7.53 (m, 2 H, 2''''-H, 6''''-H), 7.28 – 7.23 (m, 2 H, 2''-H, 6''-H), 7.17 – 7.12 (m, 2 H, 3''-H, 5''-H), 3.58 (s, 2 H, 1''''-H), 3.50 (s, 2 H, 1'''-H), 2.80 – 2.73 (m, 2 H, 2-H, 6-H), 2.63 – 2.56 (m, 2 H, 1'-H), 2.17 (s, 3 H, N1-CH₃), 2.16 (s, 3 H, N-CH₃), 1.86 – 1.77 (m, 2 H, 2-H, 6-H), 1.73 – 1.64 (m, 2 H, 3-H, 5-H), 1.56 – 1.47 (m, 2 H, 2'-H), 1.30 – 1.16 (m, 3 H, 3-H, 4-H, 5-H)

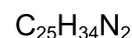
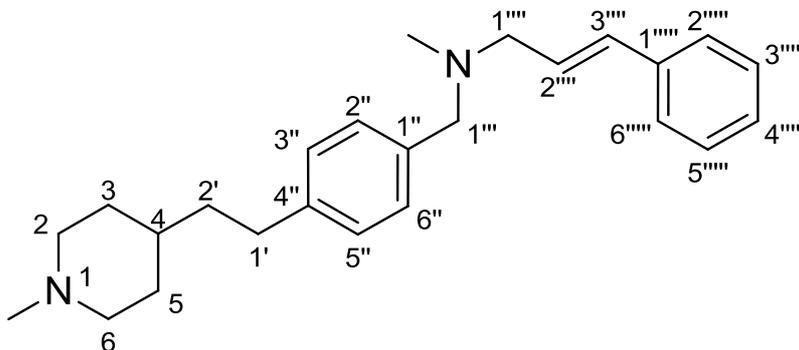
¹³C-NMR (CD₂Cl₂): δ (ppm, 100 MHz) = 148.3 (C-1'''''), 147.4 (C-4'''''), 142.3 (C-4''), 136.6 (C-1''), 129.7 (C-2''''', C-6'''''), 129.2 (C-2'', C-6''), 128.6 (C-3'', C-5''), 123.8 (C-3''''', C-5'''''), 62.1 (C-1'''), 61.2 (C-1'''''), 56.4 (C-2, C-6), 46.7 (N1-CH₃), 42.5 (N-CH₃), 39.0 (C-2'), 35.3 (C-4), 33.2 (C-1'), 32.8 (C-3, C-5)

IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2931, 2846, 2780, 2736, 2681, 1604, 1519, 1454, 1344, 1280, 1144, 1108, 1070, 1030, 1015, 979, 844, 808, 740

MS (CI): *m/z* (rel. Int. in %) = 382 [M⁺ + H] (100), 364 (4)

MS (EI): *m/z* (rel. Int. in %) = 364 (80), 245 (44), 216 (18), 98 (100), 70 (54), 58 (27)

HR-MS (EI): *m/z* = 381.2446 (berechnet für C₂₃H₃₁N₃O₂: 381.2416)

6.2.109 (E)-N-Methyl-N-{4-[2-(1-methylpiperidin-4-yl)-ethyl]-benzyl}-3-phenyl-prop-2-en-1-amin (146)


$$M_r = 362.56 \text{ g/mol}$$

Zu einer Lösung von 50 mg (0.20 mmol) **137** in 1 mL Methanol werden 67 mg (0.51 mmol) Zimtaldehyd, 20 μL (0.46 mmol) Essigsäure und 26 mg (0.41 mmol) Natriumcyanoborhydrid gegeben. Die Mischung wird 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach positiver Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie wird das Lösemittel abdestilliert und der Rückstand in 20 mL gesättigter Natriumcarbonatlösung aufgenommen. Das Gemisch wird 3 x mit je 20 mL Dichlormethan ausgeschüttelt, die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (Kieselgel, Ethylacetat/Isohexan 9:1 und 2 % NEt_3) aufgereinigt.

Ausbeute: 35 mg (0.10 mmol/ 50 %)

oranges Öl

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 400 MHz) = 7.40 – 7.37 (m, 2 H, 2''''-H, 6''''-H), 7.33 – 7.27 (m, 2 H, 3''''-H, 5''''-H), 7.24 – 7.18 (m, 3 H, 2''-H, 6''-H, 4''''-H), 7.15 – 7.11 (m, 2 H, 3''-H, 5''-H), 6.54 (d, 1 H, $J = 15.9$ Hz, 3'''-H), 6.30 (dt, 1 H, $J_1 = 15.9$ Hz, $J_2 = 6.6$ Hz, 2'''-H), 3.48 (s, 2 H, 1'''-H), 3.15 (dd, 2 H, $J_1 = 6.6$ Hz, $J_2 = 1.3$ Hz, 1''''-H), 2.81 – 2.74 (m, 2 H, 2-H, 6-H), 2.63 – 2.56 (m, 2 H, 1'-H), 2.18 (s, 3 H, N- CH_3), 2.18 (s, 3 H, N1- CH_3), 1.87 – 1.79 (m, 2 H, 2-H, 6-H), 1.73 – 1.65 (m, 2 H, 3-H, 5-H), 1.56 – 1.48 (m, 2 H, 2'-H), 1.30 – 1.17 (m, 3 H, 3-H, 4-H, 5-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 125 MHz) = 142.0 (C-4''), 137.7 (C-1'''''), 137.0 (C-1''), 132.5 (C-3'''''), 129.3 (C-2'', C-6''), 128.9 (C-3''''', C-5'''''), 128.5 (C-3'', C-5'', C-2'''''), 127.7 (C-4'''''), 126.6 (C-2''''', C-6'''''), 61.9 (C-1'''), 60.2 (C-1'''''), 56.4 (C-2, C-6), 46.7 (N1- CH_3), 42.3 (N- CH_3), 39.0 (C-2'), 35.3 (C-4), 33.2 (C-1'), 32.9 (C-3, C-5)

IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3023, 2929, 2844, 2778, 1511, 1494, 1450, 1378, 1363, 1280, 1143, 1103, 1070, 1018, 968, 877, 808, 742, 692

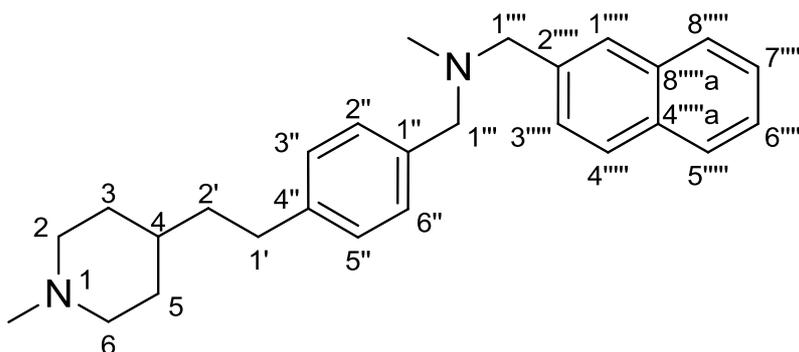
6 Experimenteller Teil

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 363 [$M^+ + H$] (100), 259 (14)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 362 [M^{+*}] (14), 271 (20), 245 (32), 217 (100), 146 (24), 117 (50), 96 (76), 70 (46)

HR-MS (EI): m/z = 362.2753 (berechnet für $C_{25}H_{34}N_2$: 362.2722)

6.2.110 *N*-Methyl-*N*-{4-[2-(1-methylpiperidin-4-yl)-ethyl]-benzyl}-1-(naphthalen-2-yl)-methanamin (147)



$C_{27}H_{34}N_2$

$M_r = 386.59$ g/mol

Zu einer Lösung von 20 mg (0.081 mmol) **137** in 1 mL Methanol werden 31 mg (0.20 mmol) 2-Naphthaldehyd, 20 μ L (0.46 mmol) Essigsäure und 10 mg (0.16 mmol) Natriumcyanoborhydrid gegeben. Die Mischung wird 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach positiver Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie wird das Lösemittel abdestilliert und der Rückstand in 30 mL gesättigter Natriumcarbonatlösung aufgenommen. Das Gemisch wird 3 x mit je 20 mL Dichlormethan ausgeschüttelt, die vereinten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (Kieselgel, Ethylacetat/Isohexan 9:1 und 2 % NEt_3) aufgereinigt.

Ausbeute: 20 mg (0.052 mmol/ 64 %)

farbloses Öl

1H -NMR (CD_2Cl_2): δ (ppm, 400 MHz) = 7.85 – 7.79 (m, 4 H, 3''''-H, 4''''-H, 5''''-H, 8''''-H), 7.56 – 7.53 (m, 1 H, 1''''-H), 7.49 – 7.41 (m, 2 H, 6''''-H, 7''''-H), 7.31 – 7.26 (m, 2 H, 2''-H, 6''-H), 7.16 – 7.12 (m, 2 H, 3''-H, 5''-H), 3.65 (s, 2 H, 1'''-H), 3.52 (s, 2 H, 1''''-H), 2.81 – 2.74 (m, 2 H, 2-H, 6-H), 2.62 – 2.56 (m, 2 H, 1'-H), 2.18 (s, 3 H, N1- CH_3), 2.17 (s, 3 H, N- CH_3), 1.87 – 1.79 (m, 2 H, 2-H, 6-H), 1.72 – 1.65 (m, 2 H, 3-H, 5-H), 1.56 – 1.48 (m, 2 H, 2'-H), 1.30 – 1.17 (m, 2 H, 3-H, 5-H)

6 Experimenteller Teil

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 100 MHz) = 142.0 (C-4''), 137.8 (C-2'''), 137.1 (C-1''), 133.8 (C-8'''), 133.1 (C-4'''), 129.3 (C-2'', C-6''), 128.5 (C-3'', C-5''), 128.1 – 127.6 (5 C, C-1''', C-3''', C-4''', C-5''', C-8'''), 126.2 (C-7'''), 125.8 (C-6'''), 62.3 (C-1'''), 62.1 (C-1'''), 56.3 (C-2, C-6), 46.6 (N1-CH₃), 42.4 (N-CH₃), 39.9 (C-2'), 35.3 (C-4), 33.2 (C-1'), 32.8 (C-3, C-5)

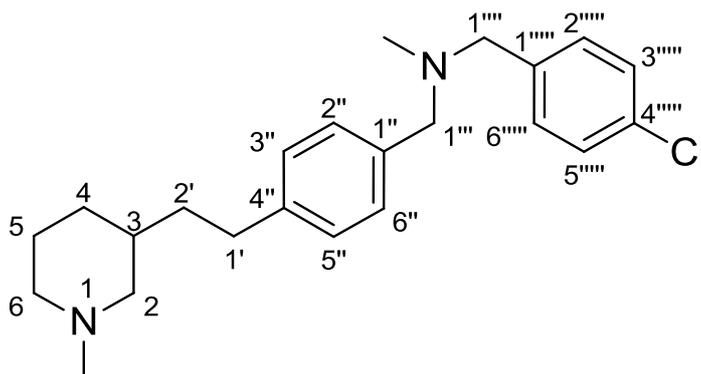
IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2928, 2843, 2779, 1510, 1454, 1378, 1364, 1280, 1143, 1020, 816

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 387 [$\text{M}^+ + \text{H}$] (100), 245 (8), 184 (14), 141 (10)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 245 (32), 217 (100), 141 (60), 96 (44), 70 (34)

HR-MS (EI): m/z = 386.2722 (berechnet für $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_2$: 386.2722)

6.2.111 (3RS)-N-(4-Chlorbenzyl)-N-methyl-1-{4-[2-(1-methylpiperidin-3-yl)-ethyl]-phenyl}-methanamin (148)



$\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{ClN}_2$

$M_r = 370.96 \text{ g/mol}$

Zu einer Lösung von 40 mg (0.16 mmol) **138** in 1 mL Methanol werden 57 mg (0.41 mmol) 4-Chlorbenzaldehyd, 20 μl (0.46 mmol) Essigsäure und 20 mg (0.32 mmol) Natriumcyanoborhydrid gegeben. Die Mischung wird 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach positiver Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie wird das Lösemittel abdestilliert und der Rückstand in 20 mL gesättigter Natriumcarbonatlösung aufgenommen. Das Gemisch wird 3 x mit je 20 mL Dichlormethan ausgeschüttelt, die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (Kieselgel, Ethylacetat/Isohexan 9:1 und 2 % NEt_3) aufgereinigt.

Ausbeute: 42 mg (0.11 mmol/ 69 %)

farbloses Öl

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 400 MHz) = 7.34 – 7.27 (m, 4 H, 2''''-H, 3''''-H, 5''''-H, 6''''-H), 7.26 – 7.22 (m, 2 H, 2''-H, 6''-H), 7.15 – 7.11 (m, 2 H, 3''-H, 5''-H), 3.46 (s, 2 H, 1'''-H), 3.45 (s, 2 H, 1''''-H), 2.80 – 2.75 (m, 1 H, 2-H), 2.73 – 2.66 (m, 1 H, 6-H), 2.66 – 2.53 (m, 2 H, 1'-H), 2.17 (s, 3 H, N1-CH₃), 2.11 (s, 3 H, N-CH₃), 1.83 – 1.71 (m, 2 H, 4-H, 6-H), 1.67 – 1.58 (m, 1 H, 5-H), 1.58 – 1.43 (m, 5 H, 2-H, 3-H, 5-H, 2'-H), 0.92 – 0.79 (m, 1 H, 4-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 100 MHz) = 142.0 (C-4''), 138.9 (C-1'''''), 137.0 (C-1''), 132.6 (C-4'''''), 130.6 (C-2''''', C-6'''''), 129.2 (C-2'', C-6''), 128.6 (C-3''''', C-5'''''), 128.5 (C-3'', C-5''), 62.8 (C-2), 61.9 (C-1'''), 61.3 (C-1'''''), 56.7 (C-6), 46.9 (N1-CH₃), 42.3 (N-CH₃), 37.0 (C-2'), 36.3 (C-3), 33.2 (C-1'), 30.9 (C-4), 25.9 (C-5)

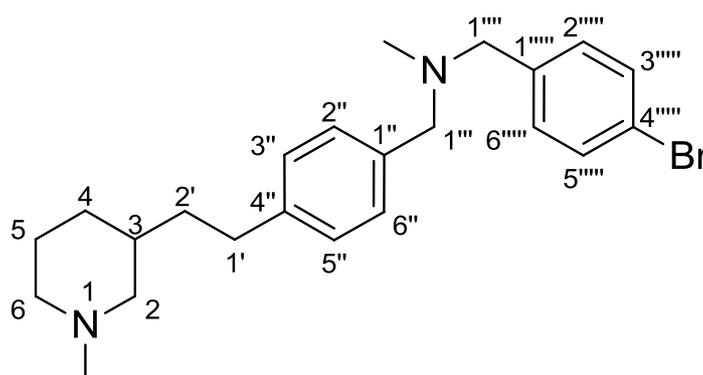
IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3089, 3048, 2928, 2843, 2774, 2710, 1597, 1512, 1490, 1462, 1455, 1446, 1365, 1284, 1159, 1147, 1130, 1090, 1015, 983, 871, 803

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 373 [$\text{M}^+ + \text{H}$] (36), 371 [$\text{M}^+ + \text{H}$] (100), 217 (24)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 245 (12), 217 (100), 127 (12), 125 (28), 97 (62), 58 (70)

HR-MS (EI): m/z = 370.2174 (berechnet für $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{ClN}_2$: 370.2176)

6.2.112 (3RS)-N-(4-Brombenzyl)-N-methyl-1-{4-[2-(1-methylpiperidin-3-yl)-ethyl]-phenyl}-methanamin (149)



$\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{BrN}_2$

$M_r = 415.42$ g/mol

Zu einer Lösung von 50 mg (0.20 mmol) **138** in 1 mL Methanol werden 94 mg (0.51 mmol) 4-Brombenzaldehyd, 20 μL (0.46 mmol) Essigsäure und 26 mg (0.41 mmol) Natriumcyanoborhydrid gegeben. Die Mischung wird 18 Stunden bei Raumtemperatur

6 Experimenteller Teil

gerührt. Nach positiver Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie wird das Lösemittel abdestilliert und der Rückstand in 20 mL gesättigter Natriumcarbonatlösung aufgenommen. Das Gemisch wird 3 x mit je 20 mL Dichlormethan ausgeschüttelt, die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (Kieselgel, Ethylacetat/Isohexan 9:1 und 2 % NEt₃) aufgereinigt.

Ausbeute: 64 mg (0.15 mmol/ 75 %)

gelbes Öl

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ (ppm, 500 MHz) = 7.46 – 7.42 (m, 2 H, 3''''-H, 5''''-H), 7.28 – 7.22 (m, 4 H, 2''-H, 6''-H, 2''''-H, 6''''-H), 7.15 – 7.11 (m, 2 H, 3''-H, 5''-H), 3.46 (s, 2 H, 1''-H), 3.44 (s, 2 H, 1''''-H), 2.80 – 2.74 (m, 1 H, 2-H), 2.74 – 2.67 (m, 1 H, 6-H), 2.65 – 2.54 (m, 2 H, 1'-H), 2.17 (s, 3 H, N1-CH₃), 2.12 (s, 3 H, N-CH₃), 1.83 – 1.72 (m, 2 H, 4-H, 6-H), 1.66 – 1.59 (m, 1 H, 5-H), 1.58 – 1.42 (m, 5 H, 2-H, 3-H, 5-H, 2'-H), 0.90 – 0.81 (m, 1 H, 4-H)

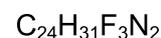
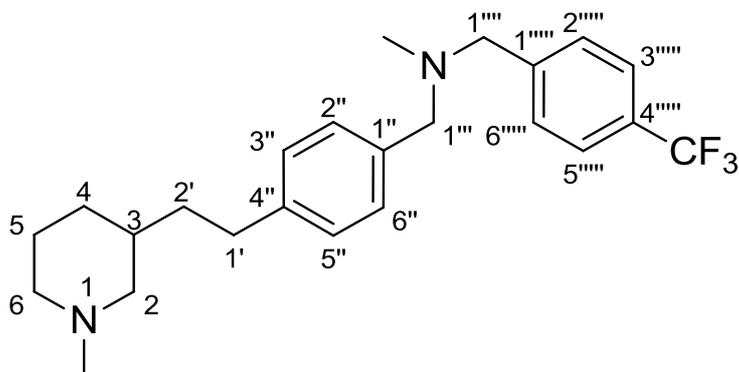
¹³C-NMR (CD₂Cl₂): δ (ppm, 100 MHz) = 142.0 (C-4''), 139.4 (C-1''''), 136.9 (C-1''), 131.5 (C-3''''), 131.0 (C-2''''), 129.2 (C-2'', C-6''), 128.5 (C-3'', C-5''), 120.7 (C-4''''), 62.8 (C-2), 61.9 (C-1'''), 61.3 (C-1''''), 56.7 (C-6), 46.9 (N1-CH₃), 42.3 (N-CH₃), 37.0 (C-2'), 36.3 (C-3), 33.2 (C-1'), 30.9 (C-4), 25.9 (C-5)

IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3046, 3018, 2929, 2846, 2774, 2709, 1899, 1591, 1512, 1486, 1454, 1364, 1284, 1130, 1096, 1069, 1011, 981, 872, 829, 799

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 417 [M⁺ + H] (84), 415 [M⁺ + H] (100), 217 (40)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 245 (24), 217 (100), 97 (44), 58 (56)

HR-MS (EI): m/z = 414.1682 (berechnet für C₂₃H₃₁BrN₂: 414.1671)

6.2.113 (3*RS*)-*N*-Methyl-*N*-{4-[2-(1-methylpiperidin-3-yl)-ethyl]-benzyl}-1-[4-(trifluormethyl)-benzyl]-methanamin (150)


$$M_r = 404.52 \text{ g/mol}$$

Zu einer Lösung von 40 mg (0.16 mmol) **138** in 1 mL Methanol werden 71 mg (0.41 mmol) 4-(Trifluormethyl)benzaldehyd, 20 μL (0.46 mmol) Essigsäure und 20 mg (0.32 mmol) Natriumcyanoborhydrid gegeben. Die Mischung wird 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach positiver Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie wird das Lösemittel abdestilliert und der Rückstand in 20 mL gesättigter Natriumcarbonatlösung aufgenommen. Das Gemisch wird 3 x mit je 20 mL Dichlormethan ausgeschüttelt, die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (Kieselgel, Ethylacetat/Isohexan 9:1 und 2 % NEt_3) aufgereinigt.

Ausbeute: 45 mg (0.11 mmol/ 69 %)

gelbes Öl

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 400 MHz) = 7.60 – 7.56 (m, 2 H, 3''''-H, 5''''-H), 7.53 – 7.49 (m, 2 H, 2''''-H, 6''''-H), 7.28 – 7.24 (m, 2 H, 2''-H, 6''-H), 7.16 – 7.11 (m, 2 H, 3''-H, 5''-H), 3.54 (s, 2 H, 1''''-H), 3.49 (s, 2 H, 1'''-H), 2.80 – 2.74 (m, 1 H, 2-H), 2.73 – 2.66 (m, 1 H, 6-H), 2.66 – 2.53 (m, 2 H, 1'-H), 2.17 (s, 3 H, N1- CH_3), 2.14 (s, 3 H, N- CH_3), 1.84 – 1.71 (m, 2 H, 4-H, 6-H), 1.66 – 1.58 (m, 1 H, 5-H), 1.58 – 1.41 (m, 5 H, 2-H, 3-H, 5-H, 2'-H), 0.92 – 0.79 (m, 1 H, 4-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 100 MHz) = 144.7 (q, $J = 1.3$ Hz, C-1''''), 142.1 (C-4''), 136.8 (C-1''), 129.4 (C-2''''), 129.2 (C-2'', C-6''), 129.2 (q, $J = 31.9$ Hz, C-4''''), 128.6 (C-3'', C-5''), 125.4 (q, $J = 3.8$ Hz, C-3''''), 124.9 (q, $J = 271.6$ Hz, CF_3), 62.8 (C-2), 62.0 (C-1'''), 61.5 (C-1''''), 56.7 (C-6), 46.9 (N1- CH_3), 42.4 (N- CH_3), 37.0 (C-2'), 36.3 (C-3), 33.2 (C-1'), 30.9 (C-4), 25.9 (C-5)

IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2932, 2850, 2776, 1618, 1512, 1447, 1414, 1326, 1162, 1126, 1066, 1018, 819

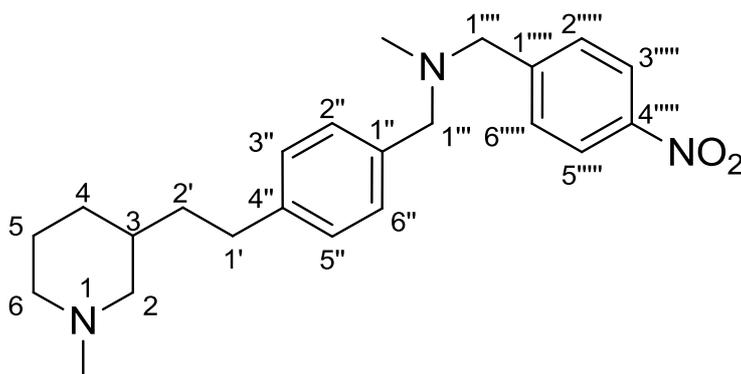
6 Experimenteller Teil

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 405 [$M^+ + H$] (100), 385 (14)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 245 (58), 217 (89), 159 (20), 97 (82), 70 (24), 58 (100)

HR-MS (EI): m/z = 404.2392 (berechnet für: $C_{24}H_{31}F_3N_2$: 404.2439)

6.2.114 (3*RS*)-*N*-Methyl-*N*-{4-[2-(1-methylpiperidin-3-yl)-ethyl]-benzyl}-1-(4-nitrophenyl)-methanamin (151)



$C_{23}H_{31}N_3O_2$

$M_r = 381.52$ g/mol

Zu einer Lösung von 50 mg (0.20 mmol) **138** in 1 mL Methanol werden 77 mg (0.51 mmol) 4-Nitrobenzaldehyd, 20 μ l (0.46 mmol) Essigsäure und 26 mg (0.41 mmol) Natriumcyanoborhydrid gegeben. Die Mischung wird 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach positiver Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie wird das Lösemittel abdestilliert und der Rückstand in 20 mL gesättigter Natriumcarbonatlösung aufgenommen. Das Gemisch wird 3 x mit je 20 mL Dichlormethan ausgeschüttelt, die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels 2 Flash-Chromatographien (Kieselgel, 1. Ethylacetat/Isohexan 9:1 und 2 % NEt_3 , 2. Dichlormethan/Ethylacetat 19:1 und 2 % NEt_3) aufgereinigt.

Ausbeute: 15 mg (0.039 mmol/ 20 %)

gelbes Öl

1H -NMR (CD_2Cl_2): δ (ppm, 400 MHz) = 8.18 – 8.14 (m, 2 H, 3''''-H, 5''''-H), 7.59 – 7.53 (m, 2 H, 2''''-H, 6''''-H), 7.29 – 7.24 (m, 2 H, 2''-H, 6''-H), 7.17 – 7.11 (m, 2 H, 3''-H, 5''-H), 3.58 (s, 2 H, 1''''-H), 3.51 (s, 2 H, 1'''-H), 2.81 – 2.76 (m, 1 H, 2-H), 2.74 – 2.67 (m, 1 H, 6-H), 2.67 – 2.53 (m, 2 H, 1'-H), 2.18 (s, 3 H, N1- CH_3), 2.16 (s, 3 H, N- CH_3), 1.86 – 1.71 (m, 2 H, 4-H, 6-H), 1.67 – 1.58 (m, 1 H, 5-H), 1.58 – 1.43 (m, 5 H, 2-H, 3-H, 5-H, 2'-H), 0.92 – 0.79 (m, 1 H, 4-H)

6 Experimenteller Teil

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 100 MHz) = 148.4 (C-1'''''), 147.4 (C-4'''''), 142.2 (C-4''), 136.6 (C-1''), 129.7 (C-2''''', C-6'''''), 129.2 (C-2'', C-6''), 128.6 (C-3'', C-5''), 123.8 (C-3''''', C-5'''''), 62.7 (C-2), 62.1 (C-1'''), 61.2 (C-1'''''), 56.7 (C-6), 46.9 (N1-CH₃), 42.5 (N-CH₃), 37.0 (C-2'), 36.3 (C-3), 33.2 (C-1'), 30.9 (C-4), 25.9 (C-5)

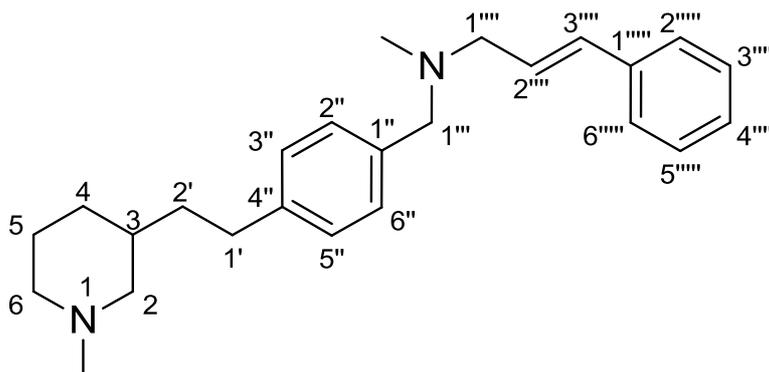
IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2930, 2849, 2776, 1603, 1519, 1456, 1344, 1106, 1029, 845, 739

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 382 [$\text{M}^+ + \text{H}$] (100), 245 (8)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 364 (20), 245 (70), 216 (24), 97 (74), 58 (100)

HR-MS (EI): m/z = 381.2440 (berechnet für: $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_2$: 381.2416)

6.2.115 (3RS)-(E)-N-Methyl-N-{4-[2-(1-methylpiperidin-3-yl)-ethyl]-benzyl}-3-phenyl-prop-2-en-1-amin (152)



$\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{N}_2$

$M_r = 362.56 \text{ g/mol}$

Zu einer Lösung von 40 mg (0.16 mmol) **138** in 1 mL Methanol werden 54 mg (0.41 mmol) Zimtaldehyd, 20 μl (0.46 mmol) Essigsäure und 20 mg (0.32 mmol) Natriumcyanoborhydrid gegeben. Die Mischung wird 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach positiver Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie wird das Lösemittel abdestilliert und der Rückstand in 20 mL gesättigter Natriumcarbonatlösung aufgenommen. Das Gemisch wird 3 x mit je 20 mL Dichlormethan ausgeschüttelt, die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (Kieselgel, Ethylacetat/Isohexan 9:1 und 2 % NEt_3) aufgereinigt.

Ausbeute: 37 mg (0.10 mmol/ 63 %)

oranges Öl

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 500 MHz) = 7.40 – 7.37 (m, 2 H, 2''''-H, 6''''-H), 7.32 – 7.28 (m, 2 H, 3''''-H, 5''''-H), 7.25 – 7.17 (m, 3 H, 2''-H, 6''-H, 4''''-H), 7.15 – 7.10 (m, 2 H, 3''-H, 5''-H), 6.53 (d, 1 H, $J = 15.9$ Hz, 3'''-H), 6.30 (dt, 1 H, $J_1 = 15.9$ Hz, $J_2 = 6.6$ Hz, 2'''-H), 3.48 (s, 2 H, 1'''-H), 3.15 (dd, 2 H, $J_1 = 6.6$ Hz, $J_2 = 1.3$ Hz, 1''''-H), 2.81 – 2.74 (m, 1 H, 2-H), 2.74 – 2.67 (m, 1 H, 6-H), 2.66 – 2.54 (m, 2 H, 1'-H), 2.18 (s, 3 H, N-CH₃), 2.18 (s, 3 H, N1-CH₃), 1.84 – 1.72 (m, 3 H, 4-H, 6-H), 1.66 – 1.59 (m, 1 H, 5-H), 1.59 – 1.42 (m, 5 H, 2-H, 3-H, 5-H, 2'-H), 0.91 – 0.81 (m, 1 H, 4-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 100 MHz) = 142.0 (C-4''), 137.7 (C-1''''), 137.0 (C-1''), 132.4 (C-3''''), 129.3 (C-2'', C-6''), 128.9 (C-3''''', C-5'''''), 128.5 (C-3'', C-5'', C-2''''), 127.7 (C-4'''''), 126.6 (C-2''''', C-6'''''), 62.8 (C-2), 61.91 (C-1''), 60.1 (C-1''''), 56.7 (C-6), 46.9 (N1-CH₃), 42.3 (N-CH₃), 37.00 (C-2'), 36.3 (C-3), 33.2 (C-1'), 30.9 (C-4), 25.9 (C-5)

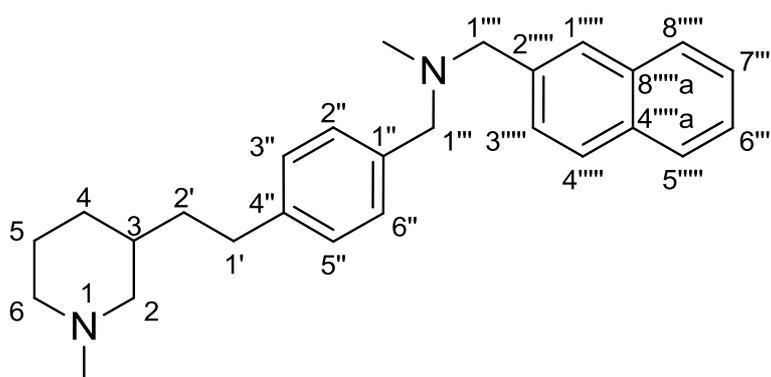
IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3024, 2931, 2849, 2776, 2360, 2342, 1512, 1495, 1449, 1364, 1129, 1019, 967, 742, 692

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 363 [$\text{M}^+ + \text{H}$] (100), 259 (30), 217 (14), 117 (12)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 362 [M^{+}] (8), 259 (10), 245 (18), 217 (100), 146 (32), 117 (30), 97 (40), 58 (47)

HR-MS (EI): $m/z = 362.2727$ (berechnet für $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{N}_2$: 362.2722)

6.2.116 (3RS)-N-Methyl-N-{4-[2-(1-methylpiperidin-3-yl)-ethyl]-benzyl}-1-(naphthalen-2-yl)-methanamin (153)



$\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_2$

$M_r = 386.59$ g/mol

Zu einer Lösung von 20 mg (0.081 mmol) **138** in 1 mL Methanol werden 31 mg (0.20 mmol) 2-Naphthaldehyd, 20 μL (0.46 mmol) Essigsäure und 10 mg (0.16 mmol) Natriumcyanoborhydrid gegeben. Die Mischung wird 18 Stunden bei Raumtemperatur

6 Experimenteller Teil

gerührt. Nach positiver Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie wird das Lösemittel abdestilliert und der Rückstand in 30 mL gesättigter Natriumcarbonatlösung aufgenommen. Das Gemisch wird 3 x mit je 20 mL Dichlormethan ausgeschüttelt, die vereinten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (Kieselgel, Ethylacetat/Isohexan 9:1 und 2 % NEt₃) aufgereinigt.

Ausbeute: 10 mg (0.026 mmol/ 32 %)

farbloses Öl

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ (ppm, 500 MHz) = 7.84 – 7.79 (m, 4 H, 3''''-H, 4''''-H, 5''''-H, 8''''-H), 7.56 – 7.53 (m, 1 H, 1''''-H), 7.48 – 7.41 (m, 2 H, 6''''-H, 7''''-H), 7.30 – 7.27 (m, 2 H, 2''-H, 6''-H), 7.16 – 7.12 (m, 2 H, 3''-H, 5''-H), 3.65 (s, 2 H, 1'''-H), 3.52 (s, 2 H, 1''-H), 2.80 – 2.76 (m, 1 H, 2-H), 2.73 – 2.68 (m, 1 H, 6-H), 2.65 – 2.54 (m, 2 H, 1'-H), 2.18 (s, 3 H, N1-CH₃), 2.17 (s, 3 H, N-CH₃), 1.84 – 1.73 (m, 2 H, 4-H, 6-H), 1.65 – 1.59 (m, 1 H, 5-H), 1.59 – 1.45 (m, 5 H, 2-H, 3-H, 5-H, 2'-H), 0.91 – 0.81 (m, 1 H, 4-H)

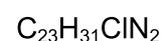
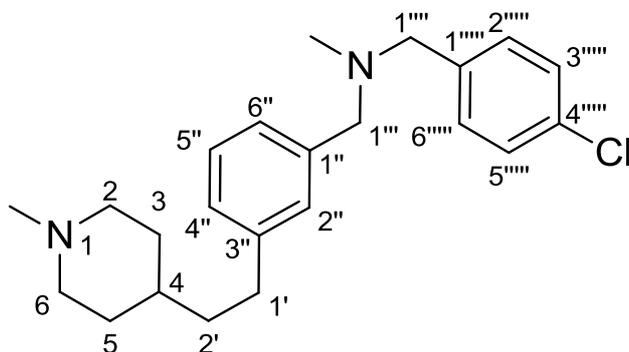
¹³C-NMR (CD₂Cl₂): δ (ppm, 100 MHz) = 142.0 (C-4''), 137.9 (C-2'''''), 137.2 (C-1''), 133.8 (C-8''''a), 133.2 (C-4''''a), 129.3 (C-2'', C-6''), 128.5 (C-3'', C-5''), 128.1 – 127.6 (5 C, C-1''''', C-3''''', C-4''''', C-5''''', C-8'''''), 126.2 (C-7'''''), 125.8 (C-6'''''), 62.7 (C-2), 62.3 (C-1'''), 62.1 (C-1''), 56.7 (C-6), 46.9 (N1-CH₃), 42.4 (N-CH₃), 37.0 (C-2'), 36.3 (C-3), 33.2 (C-1'), 30.9 (C-4), 25.9 (C-5)

IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2929, 2848, 2775, 1510, 1454, 1363, 1282, 1126, 1020, 815

MS (CI): *m/z* (rel. Int. in %) = 387 [M⁺ + H] (100), 217 (22), 184 (10), 141 (8)

MS (EI): *m/z* (rel. Int. in %) = 245 (18), 217 (100), 141 (42), 97 (36), 58 (46)

HR-MS (EI): *m/z* = 386.2723 (berechnet für C₂₇H₃₄N₂: 386.2722)

6.2.117 N-(4-Chlorbenzyl)-N-methyl-1-{3-[2-(1-methylpiperidin-4-yl)-ethyl]-phenyl}-methanamin (21)


$$M_r = 370.96 \text{ g/mol}$$

Zu einer Lösung von 50 mg (0.20 mmol) **139** in 1 mL Methanol werden 94 mg (0.51 mmol) 4-Chlorbenzaldehyd, 20 μL (0.46 mmol) Essigsäure und 26 mg (0.41 mmol) Natriumcyanoborhydrid gegeben. Die Mischung wird 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach positiver Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie wird das Lösemittel abdestilliert und der Rückstand in 20 mL gesättigter Natriumcarbonatlösung aufgenommen. Das Gemisch wird 3 x mit je 20 mL Dichlormethan ausgeschüttelt, die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (Kieselgel, Ethylacetat/Isohexan 1:1 und 2 % NEt_3) aufgereinigt.

Ausbeute: 55 mg (0.15 mmol/ 75 %)

farbloses Öl

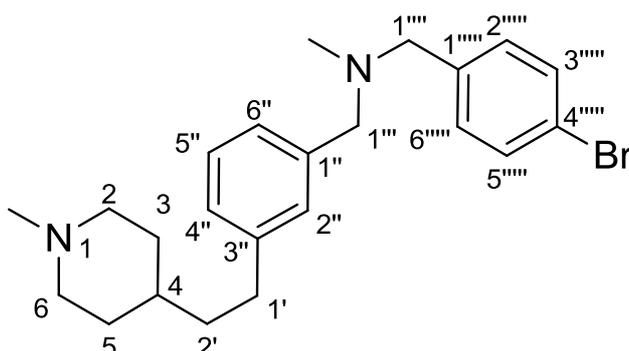
$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 500 MHz) = 7.33 – 7.27 (m, 4 H, 2''''-H, 3''''-H, 5''''-H, 6''''-H), 7.21 (t, 1 H, $J = 7.5$ Hz, 5''-H), 7.17 – 7.16 (m, 1 H, 2''-H), 7.16 – 7.13 (m, 1 H, 6''-H), 7.07 – 7.04 (m, 1 H, 4''-H), 3.47 (s, 2 H, 1'''-H), 3.45 (s, 2 H, 1''''-H), 2.80 – 2.74 (m, 2 H, 2-H, 6-H), 2.63 – 2.59 (m, 2 H, 1'-H), 2.17 (s, 3 H, N1- CH_3), 2.13 (s, 3 H, N- CH_3), 1.85 – 1.77 (m, 2 H, 2-H, 6-H), 1.72 – 1.66 (m, 2 H, 3-H, 5-H), 1.56 – 1.50 (m, 2 H, 2'-H), 1.28 – 1.18 (m, 3 H, 3-H, 4-H, 5-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 100 MHz) = 143.4 (C-3''), 139.6 (C-1''), 138.8 (C-1''''), 132.7 (C-4''''), 130.6 (C-2''''), 129.3 (C-2''), 128.6 (C-3''''), 128.5 (C-5''), 127.3 (C-4''), 126.5 (C-6''), 62.2 (C-1'''), 61.3 (C-1''''), 56.4 (C-2, C-6), 46.7 (N1- CH_3), 42.3 (N- CH_3), 39.0 (C-2'), 35.2 (C-4), 33.4 (C-1'), 32.9 (C-3, C-5)

IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3025, 2931, 2842, 2780, 2735, 1607, 1489, 1455, 1445, 1378, 1364, 1280, 1144, 1088, 1029, 1015, 980, 802, 702

MS (CI):	m/z (rel. Int. in %) = 373 [$M^+ + H$] (40), 371 [$M^+ + H$] (100), 217 (26)
MS (EI):	m/z (rel. Int. in %) = 245 (26), 217 (100), 125 (30), 96 (48), 70 (40), 55 (18)
HR-MS (EI):	m/z = 370.2176 (berechnet für $C_{23}H_{31}ClN_2$: 370.2176)

6.2.118 *N*-(4-Brombenzyl)-*N*-methyl-1-{3-[2-(1-methylpiperidin-4-yl)-ethyl]-phenyl}-methanamin (154)



$C_{23}H_{31}BrN_2$

$M_r = 415.42$ g/mol

Zu einer Lösung von 50 mg (0.20 mmol) **139** in 1 mL Methanol werden 71 mg (0.51 mmol) 4-Brombenzaldehyd, 20 μ L (0.46 mmol) Essigsäure und 26 mg (0.41 mmol) Natriumcyanoborhydrid gegeben. Die Mischung wird 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach positiver Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie wird das Lösemittel abdestilliert und der Rückstand in 20 mL gesättigter Natriumcarbonatlösung aufgenommen. Das Gemisch wird 3 x mit je 20 mL Dichlormethan ausgeschüttelt, die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (Kieselgel, Ethylacetat/Isohexan 9:1 und 2 % NEt_3) aufgereinigt.

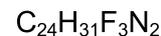
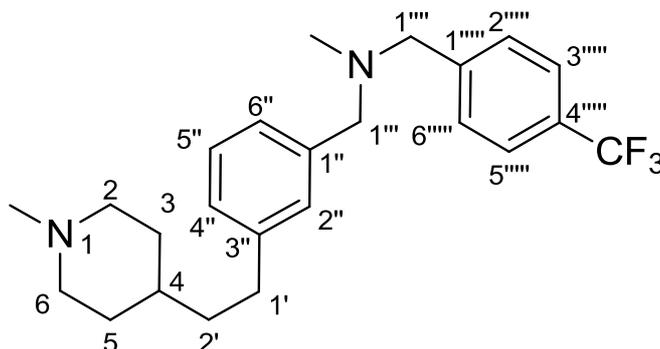
Ausbeute: 66 mg (0.16 mmol/ 80 %)

farbloses Öl

1H -NMR (CD_2Cl_2): δ (ppm, 400 MHz) = 7.46 – 7.42 (m, 2 H, 2'''-H, 6'''-H), 7.28 – 7.24 (m, 2 H, 3'''-H, 5'''-H), 7.21 (t, 1 H, $J = 7.5$ Hz, 5''-H), 7.18 – 7.16 (m, 1 H, 2''-H), 7.16 – 7.13 (m, 1 H, 6''-H), 7.08 – 7.04 (m, 1 H, 4''-H), 3.47 (s, 2 H, 1'''-H), 3.44 (s, 2 H, 1'''-H), 2.81 – 2.73 (m, 2 H, 2-H, 6-H), 2.64 – 2.57 (m, 2 H, 1'-H), 2.18 (s, 3 H, $N1-CH_3$), 2.13 (s, 3 H, $N-CH_3$), 1.85 – 1.76 (m, 2 H, 2-H, 6-H), 1.72 – 1.65 (m, 2 H, 3-H, 5-H), 1.57 – 1.49 (m, 2 H, 2'-H), 1.30 – 1.16 (m, 3 H, 3-H, 4-H, 5-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_2Cl_2):	δ (ppm, 125 MHz) = 143.4 (C-3''), 139.6 (C-1''), 139.3 (C-1'''), 131.6 (C-2''', C-6'''), 131.0 (C-3''', C-5'''), 129.3 (C-2''), 128.5 (C-5''), 127.3 (C-4''), 126.5 (C-6''), 120.8 (C-4'''), 62.2 (C-1''), 61.3 (C-1'''), 56.4 (C-2, C-6), 46.7 (N1-CH ₃), 42.3 (N-CH ₃), 39.0 (C-2'), 35.3 (C-4), 33.5 (C-1'), 32.9 (C-3, C-5)
IR (NaCl):	$\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3023, 2930, 2841, 2779, 2735, 2679, 1607, 1590, 1486, 1454, 1378, 1363, 1280, 1144, 1097, 1070, 1029, 1011, 796, 702
MS (CI):	m/z (rel. Int. in %) = 417 [$\text{M}^+ + \text{H}$] (92), 415 [$\text{M}^+ + \text{H}$] (100), 245 (12), 217 (26)
MS (EI):	m/z (rel. Int. in %) = 335 (12), 245 (30), 217 (100), 96 (44), 70 (36), 55 (20)
HR-MS (EI):	m/z = 414.1666 (berechnet für $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{BrN}_2$: 414.1671)

6.2.119 *N*-Methyl-*N*-{3-[2-(1-methylpiperidin-4-yl)-ethyl]-benzyl}-1-[4-(trifluormethyl)-phenyl]-methanamin (155)



$$M_r = 404.52 \text{ g/mol}$$

Zu einer Lösung von 50 mg (0.20 mmol) **139** in 1 mL Methanol werden 88 mg (0.51 mmol) 4-(Trifluormethyl)benzaldehyd, 20 μL (0.46 mmol) Essigsäure und 26 mg (0.41 mmol) Natriumcyanoborhydrid gegeben. Die Mischung wird 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach positiver Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie wird das Lösemittel abdestilliert und der Rückstand in 20 mL gesättigter Natriumcarbonatlösung aufgenommen. Das Gemisch wird 3 x mit je 20 mL Dichlormethan ausgeschüttelt, die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (Kieselgel, Ethylacetat/Isohexan 9:1 und 2 % NEt_3) aufgereinigt.

Ausbeute: 59 mg (0.15 mmol/ 75 %)

farbloses Öl

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 400 MHz) = 7.61 – 7.56 (m, 2 H, 3''''-H, 5''''-H), 7.54 – 7.49 (m, 2 H, 2''''-H, 6''''-H), 7.22 (t, 1 H, $J = 7.5$ Hz, 5''-H), 7.20 – 7.14 (m, 2 H, 2''-H, 6''-H), 7.09 – 7.05 (m, 1 H, 4''-H), 3.55 (s, 2 H, 1'''-H), 3.50 (s, 2 H, 1''-H), 2.80 – 2.73 (m, 2 H, 2-H, 6-H), 2.65 – 2.58 (m, 2 H, 1'-H), 2.17 (s, 3 H, N1-CH₃), 2.15 (s, 3 H, N-CH₃), 1.85 – 1.76 (m, 2 H, 2-H, 6-H), 1.72 – 1.65 (m, 2 H, 3-H, 5-H), 1.57 – 1.49 (m, 2 H, 2'-H), 1.30 – 1.16 (m, 3 H, 3-H, 4-H, 5-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 125 MHz) = 144.7 (q, $J = 1.4$ Hz, C-1''''), 143.4 (C-3''), 139.6 (C-1''), 139.3 (C-1'''''), 129.4 (C-2''''', C-6'''''), 129.3 (C-2''), 129.2 (q, $J = 32.3$ Hz, C-4'''''), 128.5 (C-5''), 127.4 (C-4''), 126.5 (C-6''), 125.4 (q, $J = 3.8$ Hz, C-3''''', C-5'''''), 124.9 (q, $J = 271.5$ Hz, CF₃), 62.4 (C-1'''), 61.5 (C-1''''), 56.4 (C-2, C-6), 46.7 (N1-CH₃), 42.4 (N-CH₃), 39.0 (C-2'), 35.3 (C-4), 33.5 (C-1'), 32.9 (C-3, C-5)

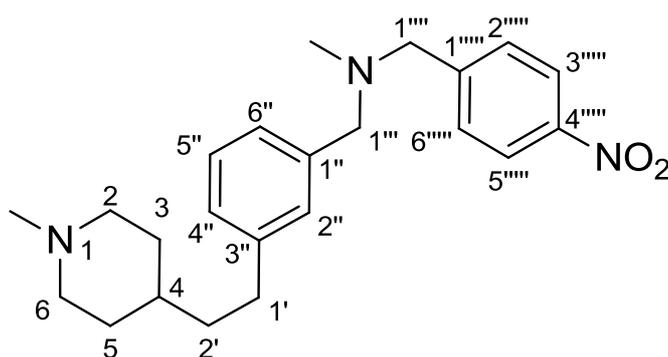
IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3023, 2932, 2844, 2781, 2736, 2681, 1618, 1455, 1414, 1326, 1280, 1162, 1125, 1105, 1066, 1018, 818

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 405 [$\text{M}^+ + \text{H}$] (100), 385 (20), 215 (10)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 384 (18), 245 (48), 215 (100), 159 (20), 108 (20), 98 (62), 70 (62)

HR-MS (EI): $m/z = 404.2435$ (berechnet für C₂₄H₃₁F₃N₂: 404.2439)

6.2.120 *N*-Methyl-*N*-{3-[2-(1-methylpiperidin-4-yl)-ethyl]-benzyl}-1-(4-nitrophenyl)-methanamin (156)



C₂₃H₃₁N₃O₂

$M_r = 381.52$ g/mol

Zu einer Lösung von 100 mg (0.406 mmol) **139** in 2 mL Methanol werden 153 mg (1.01 mmol) 4-Nitrobenzaldehyd, 40 μL (0.92 mmol) Essigsäure und 51 mg (0.81 mmol) Natriumcyanoborhydrid gegeben. Die Mischung wird 18 Stunden bei Raumtemperatur

6 Experimenteller Teil

gerührt. Nach positiver Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie wird das Lösemittel abdestilliert und der Rückstand in 20 mL gesättigter Natriumcarbonatlösung aufgenommen. Das Gemisch wird 3 x mit je 20 mL Dichlormethan ausgeschüttelt, die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (Kieselgel, Ethylacetat/Isohexan 9:1 und 2 % NEt₃) aufgereinigt.

Ausbeute: 71 mg (0.19 mmol/ 47 %)

gelbes Öl

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ (ppm, 400 MHz) = 8.19 – 8.14 (m, 2 H, 3''''-H, 5''''-H), 7.59 – 7.54 (m, 2 H, 2''''-H, 6''''-H), 7.23 (t, 1 H, $J = 7.4$ Hz, 5''-H), 7.20 – 7.14 (m, 2 H, 2''-H, 6''-H), 7.09 – 7.06 (m, 1 H, 4''-H), 3.58 (s, 2 H, 1''''-H), 3.52 (s, 2 H, 1'''-H), 2.81 – 2.73 (m, 2 H, 2-H, 6-H), 2.65 – 2.58 (m, 2 H, 1'-H), 2.17 (s, 3 H, N1-CH₃), 2.17 (s, 3 H, N-CH₃), 1.86 – 1.77 (m, 2 H, 2-H, 6-H), 1.72 – 1.65 (m, 2 H, 3-H, 5-H), 1.57 – 1.49 (m, 2 H, 2'-H), 1.30 – 1.17 (m, 3 H, 3-H, 4-H, 5-H)

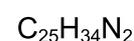
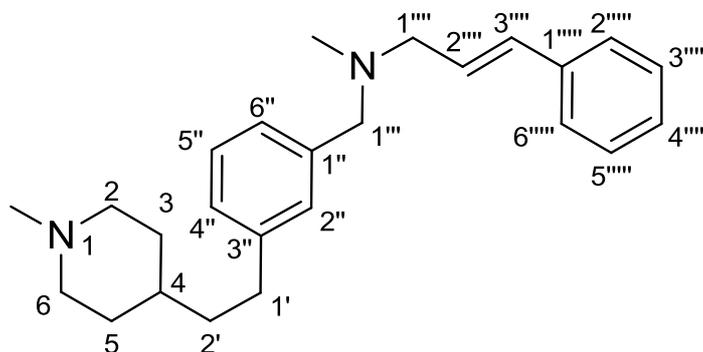
¹³C-NMR (CD₂Cl₂): δ (ppm, 125 MHz) = 148.3 (C-1'''''), 147.5 (C-4'''''), 143.5 (C-3''), 139.3 (C-1''), 129.7 (C-2''''', C-6'''''), 129.3 (C-2''), 128.6 (C-5''), 127.5 (C-4''), 126.5 (C-6''), 123.8 (C-3''''', C-5'''''), 62.5 (C-1'''), 61.2 (C-1'''''), 56.4 (C-2, C-6), 46.7 (N1-CH₃), 42.5 (N-CH₃), 39.0 (C-2'), 35.3 (C-4), 33.4 (C-1'), 32.8 (C-3, C-5)

IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3055, 3023, 2930, 2844, 2780, 2734, 2680, 1605, 1520, 1454, 1344, 1280, 1143, 1108, 1030, 1014, 860, 740, 702

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 382 [M⁺ + H] (100), 245 (14)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 245 (100), 217 (18), 183 (14), 106 (16), 98 (34), 70 (34)

HR-MS (EI): $m/z = 381.2406$ (berechnet für C₂₃H₃₁N₃O₂: 381.2416)

6.2.121 (E)-N-Methyl-N-{3-[2-(1-methylpiperidin-4-yl)-ethyl]-benzyl}-3-phenyl-prop-2-en-1-amin (157)


$$M_r = 362.56 \text{ g/mol}$$

Zu einer Lösung von 50 mg (0.20 mmol) **139** in 1 mL Methanol werden 67 mg (0.51 mmol) Zimtaldehyd, 20 μL (0.46 mmol) Essigsäure und 26 mg (0.41 mmol) Natriumcyanoborhydrid gegeben. Die Mischung wird 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach positiver Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie wird das Lösemittel abdestilliert und der Rückstand in 20 mL gesättigter Natriumcarbonatlösung aufgenommen. Das Gemisch wird 3 x mit je 20 mL Dichlormethan ausgeschüttelt, die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (Kieselgel, Ethylacetat/Isohexan 9:1 und 2 % NEt_3) aufgereinigt.

Ausbeute: 63 mg (0.17 mmol/ 85 %)

farbloses Öl

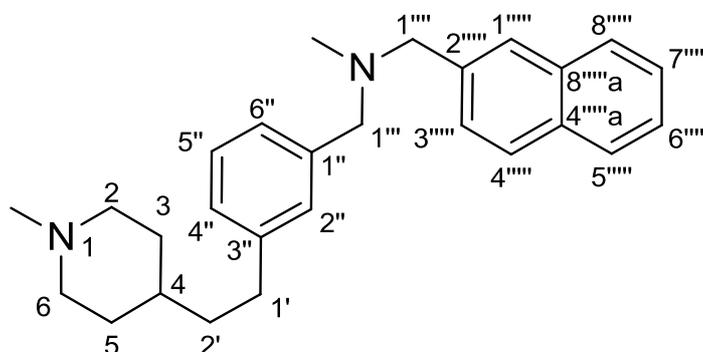
$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 400 MHz) = 7.40 – 7.37 (m, 2 H, 2''''-H, 6''''-H), 7.33 – 7.28 (m, 2 H, 3''''-H, 5''''-H), 7.24 – 7.17 (m, 2 H, 5''-H, 4''''-H), 7.17 – 7.14 (m, 1 H, 2''-H), 7.14 – 7.11 (m, 1 H, 6''-H), 7.08 – 7.03 (m, 1 H, 4''-H), 6.54 (d, 1 H, $J = 15.9$ Hz, 3'''-H), 6.31 (dt, 1 H, $J_1 = 15.9$ Hz, $J_2 = 6.6$ Hz, 2'''-H), 3.50 (s, 2 H, 1'''-H), 3.16 (dd, 2 H, $J_1 = 6.6$ Hz, $J_2 = 1.3$ Hz, 1''''-H), 2.80 – 2.74 (m, 2 H, 2-H, 6-H), 2.65 – 2.58 (m, 2 H, 1'-H), 2.19 (s, 3 H, N-CH_3), 2.17 (s, 3 H, N1-CH_3), 1.86 – 1.77 (m, 2 H, 2-H, 6-H), 1.72 – 1.66 (m, 2 H, 3-H, 5-H), 1.56 – 1.50 (m, 2 H, 2'-H), 1.29 – 1.16 (m, 3 H, 3-H, 4-H, 5-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 125 MHz) = 143.4 (C-3''), 139.8 (C-1''), 137.7 (C-1''''), 132.5 (C-3'''), 129.4 (C-2''), 128.9 (C-3''', C-5'''), 128.4 (C-2'''), 128.4 (C-5''), 127.7 (C-4'''), 127.3 (C-4''), 126.7 (C-6''), 126.6 (C-2''', C-6'''), 62.2 (C-1'''), 60.2 (C-1'''), 56.4 (C-2, C-6), 46.7 (N1-CH_3), 42.4 (N-CH_3), 39.0 (C-2'), 35.4 (C-4), 33.5 (C-1'), 32.9 (C-3, C-5)

6 Experimenteller Teil

IR (NaCl):	$\tilde{\nu}$ (cm ⁻¹) = 3081, 3057, 3025, 2931, 2841, 2779, 2735, 2680, 1606, 1589, 1494, 1450, 1378, 1363, 1280, 1144, 1070, 1027, 968, 742
MS (CI):	m/z (rel. Int. in %) = 363 [M ⁺ + H] (100), 259 (24), 215 (16), 146 (14), 117 (16)
MS (EI):	m/z (rel. Int. in %) = 362 [M ⁺] (12), 259 (26), 245 (42), 217 (100), 170 (26), 146 (78), 117 (70), 96 (80), 70 (76)
HR-MS (EI):	m/z = 362.2724 (berechnet für C ₂₅ H ₃₄ N ₂ : 362.2722)

6.2.122 *N*-Methyl-*N*-{3-[2-(1-methylpiperidin-4-yl)-ethyl]-benzyl}-1-(naphthalen-2-yl)-methanamin (158)



C₂₇H₃₄N₂

M_r = 386.59 g/mol

Zu einer Lösung von 20 mg (0.081 mmol) **139** in 1 mL Methanol werden 31 mg (0.20 mmol) 2-Naphthaldehyd, 20 μ L (0.46 mmol) Essigsäure und 10 mg (0.16 mmol) Natriumcyanoborhydrid gegeben. Die Mischung wird 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach positiver Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie wird das Lösemittel abdestilliert und der Rückstand in 30 mL gesättigter Natriumcarbonatlösung aufgenommen. Das Gemisch wird 3 x mit je 20 mL Dichlormethan ausgeschüttelt, die vereinten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (Kieselgel, Ethylacetat/Isohexan 9:1 und 2 % NEt₃) aufgereinigt.

Ausbeute: 21 mg (0.054 mmol/ 67 %)

farbloses Öl

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ (ppm, 500 MHz) = 7.84 – 7.80 (m, 4 H, 3''''-H, 4''''-H, 5''''-H, 8''''-H), 7.56 – 7.53 (m, 1 H, 1''''-H), 7.48 – 7.41 (m, 2 H, 6''''-H, 7''''-H), 7.25 – 7.17 (m, 3 H, 2''-H, 5''-H, 6''-H), 7.08 – 7.05 (m, 1 H, 4''-H), 3.65 (s, 2 H, 1'''-H), 3.53 (s, 2 H, 1''-H), 2.80 – 2.75 (m, 2 H, 2-H, 6-H), 2.65 – 2.59 (m, 2 H, 1'-H), 2.18 (s, 3 H, N-CH₃), 2.18 (s, 3 H, N1-CH₃), 1.87 – 1.79

(m, 2 H, 2-H, 6-H), 1.73 – 1.67 (m, 2 H, 3-H, 5-H), 1.58 – 1.52 (m, 2 H, 2'-H), 1.30 – 1.19 (m, 3 H, 3-H, 4-H, 5-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 100 MHz) = 143.3 (C-3''), 139.8 (C-1''), 137.8 (C-2'''), 133.8 (C-8''''a), 133.2 (C-4''''a), 129.4 (C-2''), 128.4 (C-5''), 128.1 – 127.6 (5 C, C-1''', C-3''', C-4''', C-5''', C-8'''), 127.3 (C-4''), 126.6 (C-6''), 126.3 (C-7'''), 125.8 (C-6'''), 62.4 (C-1'''), 62.3 (C-1'''), 56.3 (C-2, C-6), 46.6 (N1-CH₃), 42.5 (N-CH₃), 39.0 (C-2'), 35.3 (C-4), 33.5 (C-1'), 32.8 (C-3, C-5)

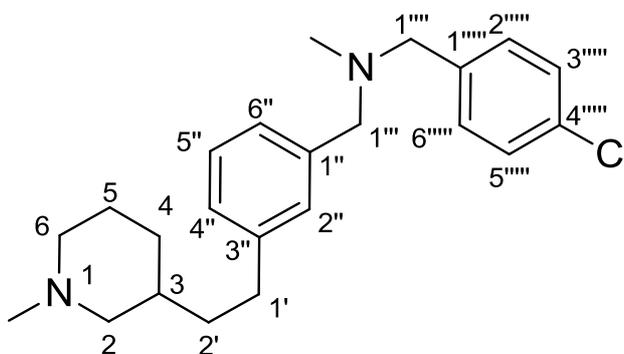
IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2927, 2842, 2780, 1603, 1453, 1378, 1363, 1279, 1143, 1125, 1029, 916

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 387 [$\text{M}^+ + \text{H}$] (100), 373 (12), 245 (8), 217 (24), 170 (14), 141 826)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 245 (28), 217 (100), 170 (44), 141 (74), 96 (46), 70 (42)

HR-MS (EI): m/z = 386.2721 (berechnet für $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_2$: 386.2722)

6.2.123 (3RS)-N-(4-Chlorbenzyl)-N-methyl-1-{3-[2-(1-methylpiperidin-3-yl)-ethyl]-phenyl}-methanamin (22)



$\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{ClN}_2$

$M_r = 370.96 \text{ g/mol}$

Zu einer Lösung von 100 mg (0.406 mmol) **140** in 2 mL Methanol werden 142 mg (1.01 mmol) 4-Chlorbenzaldehyd, 40 μL (0.92 mmol) Essigsäure und 51 mg (0.81 mmol) Natriumcyanoborhydrid gegeben. Die Mischung wird 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach positiver Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie wird das Lösemittel abdestilliert und der Rückstand in 20 mL gesättigter Natriumcarbonatlösung aufgenommen. Das Gemisch wird 3 x mit je 20 mL Dichlormethan ausgeschüttelt, die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel

6 Experimenteller Teil

wird im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (Kieselgel, Ethylacetat/Isohexan 1:1 und 2 % NEt₃) aufgereinigt.

Ausbeute: 107 mg (0.289 mmol/ 71 %)

farbloses Öl

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ (ppm, 500 MHz) = 7.33 – 7.27 (m, 4 H, 2''''-H, 3''''-H, 5''''-H, 6''''-H), 7.21 (t, 1 H, *J* = 7.5 Hz, 5''-H), 7.18 – 7.16 (m, 1 H, 2''-H), 7.16 – 7.13 (m, 1 H, 6''-H), 7.07 – 7.04 (m, 1 H, 4''-H), 3.47 (s, 2 H, 1'''-H), 3.45 (s, 2 H, 1''''-H), 2.81 – 2.73 (m, 1 H, 2-H), 2.73 – 2.67 (m, 1 H, 6-H), 2.66 – 2.55 (m, 2 H, 1'-H), 2.18 (s, 3 H, N1-CH₃), 2.13 (s, 3 H, N-CH₃), 1.84 – 1.72 (m, 2 H, 4-H, 6-H), 1.66 – 1.59 (m, 1 H, 5-H), 1.59 – 1.44 (m, 5 H, 2-H, 3-H, 5-H, 2'-H), 0.91 – 0.81 (m, 1 H, 4-H)

¹³C-NMR (CD₂Cl₂): δ (ppm, 100 MHz) = 143.3 (C-3'''), 139.7 (C-1''), 138.8 (C-1'''''), 132.7 (C-4'''''), 130.6 (C-2''''', C-6'''''), 129.2 (C-2''), 128.6 (C-3''''', C-5'''''), 128.5 (C-5''), 127.3 (C-4''), 126.6 (C-6''), 62.8 (C-2), 62.2 (C-1'''), 61.3 (C-1'''''), 56.7 (C-6), 46.9 (N1-CH₃), 42.3 (N-CH₃), 37.0 (C-2'), 36.4 (C-3), 33.5 (C-1'), 30.9 (C-4), 25.9 (C-5)

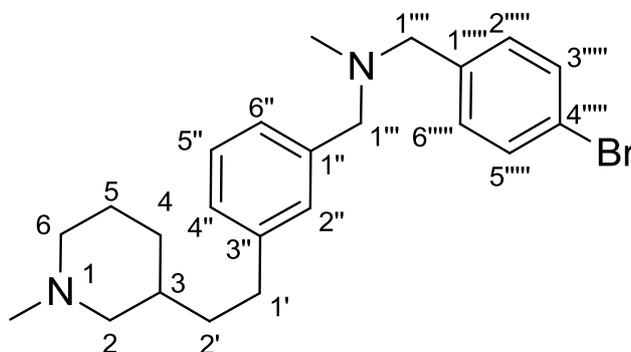
IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3025, 2931, 2842, 2777, 2709, 1606, 1489, 1462, 1446, 1364, 1284, 1160, 1147, 1130, 1088, 1028, 1015, 861, 802, 702

MS (CI): *m/z* (rel. Int. in %) = 373 [M⁺ + H] (26), 371 [M⁺ + H] (100), 217 (26)

MS (EI): *m/z* (rel. Int. in %) = 245 (20), 217 (100), 125 (18), 110 (28), 97 (24), 58 (46)

HR-MS (EI): *m/z* = 370.2166 (berechnet für C₂₃H₃₁ClN₂: 370.2176)

6.2.124 (3*RS*)-*N*-(4-Brombenzyl)-*N*-methyl-1-{3-[2-(1-methylpiperidin-3-yl)-ethyl]-phenyl}-methanamin (159)



C₂₃H₃₁BrN₂

M_r = 415.42 g/mol

6 Experimenteller Teil

Zu einer Lösung von 100 mg (0.406 mmol) **140** in 2 mL Methanol werden 188 mg (1.01 mmol) 4-Brombenzaldehyd, 40 μ L (0.92 mmol) Essigsäure und 51 mg (0.81 mmol) Natriumcyanoborhydrid gegeben. Die Mischung wird 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach positiver Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie wird das Lösemittel abdestilliert und der Rückstand in 20 mL gesättigter Natriumcarbonatlösung aufgenommen. Das Gemisch wird 3 x mit je 20 mL Dichlormethan ausgeschüttelt, die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (Kieselgel, Ethylacetat/Isohexan 9:1 und 2 % NEt_3) aufgereinigt.

Ausbeute: 116 mg (0.279 mmol/ 69 %)

farbloses Öl

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 500 MHz) = 7.46 – 7.43 (m, 2 H, 3''''-H, 5''''-H), 7.28 – 7.24 (m, 2 H, 2''''-H, 6''''-H), 7.21 (t, 1 H, $J = 7.5$ Hz, 5''-H), 7.17 – 7.16 (m, 1 H, 2''-H), 7.16 – 7.13 (m, 1 H, 6''-H), 7.07 – 7.04 (m, 1 H, 4''-H), 3.47 (s, 2 H, 1'''-H), 3.44 (s, 2 H, 1''''-H), 2.80 – 2.74 (m, 1 H, 2-H), 2.73 – 2.67 (m, 1 H, 6-H), 2.67 – 2.56 (m, 2 H, 1'-H), 2.18 (s, 3 H, N1-CH_3), 2.13 (s, 3 H, N-CH_3), 1.84 – 1.73 (m, 2 H, 4-H, 6-H), 1.66 – 1.59 (m, 1 H, 5-H), 1.59 – 1.44 (m, 5 H, 2-H, 3-H, 5-H, 2'-H), 0.92 – 0.81 (m, 1 H, 4-H)

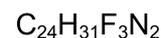
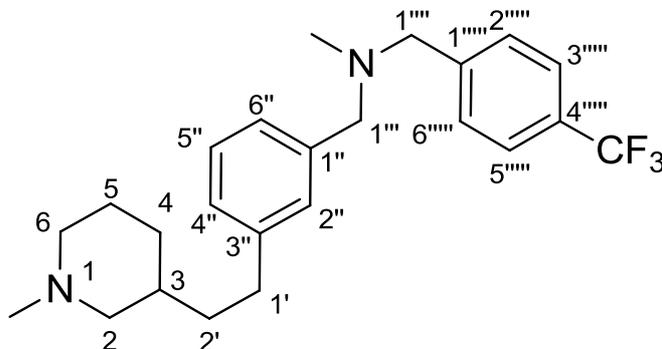
$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 125 MHz) = 143.3 (C-3''), 139.7 (C-1''), 139.3 (C-1''''), 131.6 (C-3''''), 131.0 (C-2''''), 129.2 (C-2''), 128.5 (C-5''), 127.3 (C-4''), 126.6 (C-6''), 120.8 (C-4''''), 62.8 (C-2), 62.2 (C-1'''), 61.3 (C-1'''), 56.7 (C-6), 47.0 (N1-CH_3), 42.3 (N-CH_3), 37.0 (C-2'), 36.4 (C-3), 33.6 (C-1'), 30.9 (C-4), 25.9 (C-5)

IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3023, 2931, 2842, 2777, 1607, 1590, 1486, 1445, 1363, 1284, 1160, 1147, 1130, 1098, 1069, 1028, 1011, 797, 702

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 417 [$\text{M}^+ + \text{H}$] (90), 415 [$\text{M}^+ + \text{H}$] (100), 217 (32)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 335 (10), 245 (20), 217 (100), 110 (34), 97 (24), 58 (58)

HR-MS (EI): $m/z = 414.1637$ (berechnet für $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{BrN}_2$: 414.1671)

6.2.125 (3*RS*)-*N*-Methyl-*N*-{3-[2-(1-methylpiperidin-3-yl)-ethyl]-benzyl}-1-[4-(trifluormethyl)-phenyl]-methanamin (160)


$$M_r = 404.52 \text{ g/mol}$$

Zu einer Lösung von 100 mg (0.406 mmol) **140** in 2 mL Methanol werden 176 mg (1.01 mmol) 4-(Trifluormethyl)benzaldehyd, 40 μL (0.92 mmol) Essigsäure und 51 mg (0.81 mmol) Natriumcyanoborhydrid gegeben. Die Mischung wird 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach positiver Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie wird das Lösemittel abdestilliert und der Rückstand in 20 mL gesättigter Natriumcarbonatlösung aufgenommen. Das Gemisch wird 3 x mit je 20 mL Dichlormethan ausgeschüttelt, die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (Kieselgel, Ethylacetat/Isohexan 9:1 und 2 % NEt_3) aufgereinigt.

Ausbeute: 116 mg (0.287 mmol/ 71 %)

hellgelbes Öl

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 400 MHz) = 7.60 – 7.56 (m, 2 H, 3'''-H, 5'''-H), 7.53 – 7.49 (m, 2 H, 2'''-H, 6'''-H), 7.22 (t, 1 H, $J = 7.4$ Hz, 5''-H), 7.20 – 7.14 (m, 2 H, 2''-H, 6''-H), 7.08 – 7.05 (m, 1 H, 4''-H), 3.54 (s, 2 H, 1'''-H), 3.50 (s, 2 H, 1''-H), 2.81 – 2.73 (m, 1 H, 2-H), 2.73 – 2.67 (m, 1 H, 6-H), 2.66 – 2.57 (m, 2 H, 1'-H), 2.17 (s, 3 H, N1-CH_3), 2.15 (s, 3 H, N-CH_3), 1.84 – 1.72 (m, 2 H, 4-H, 6-H), 1.66 – 1.59 (m, 1 H, 5-H), 1.59 – 1.43 (m, 5 H, 2-H, 3-H, 5-H, 2'-H), 0.93 – 0.79 (m, 1 H, 4-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 125 MHz) = 144.7 (q, $J = 1.4$ Hz, C-1'''), 143.4 (C-3''), 139.6 (C-1''), 129.4 (C-2''', C-6'''), 129.2 (q, $J = 32.2$ Hz, C-4'''), 129.2 (C-2''), 128.5 (C-5''), 127.4 (C-4''), 126.6 (C-6''), 125.5 (q, $J = 3.8$ Hz, C-3''', C-5'''), 125.9 (q, $J = 271.8$ Hz, CF_3), 62.8 (C-2), 62.3 (C-1''), 61.5

6 Experimenteller Teil

(C-1'''), 56.7 (C-6), 46.9 (N1-CH₃), 42.5 (N-CH₃), 37.0 (C-2'), 36.3 (C-3), 33.5 (C-1'), 30.9 (C-4), 25.9 (C-5)

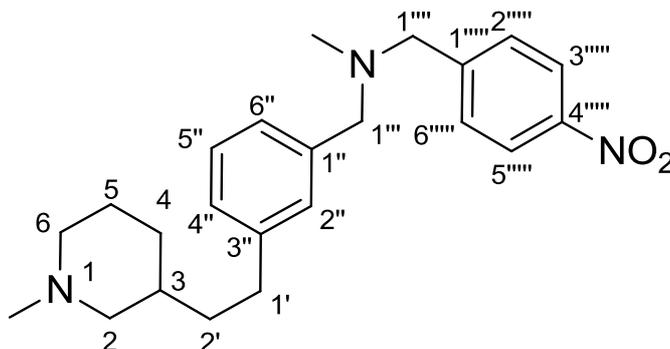
IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2932, 2847, 2778, 2710, 1618, 1463, 1447, 1414, 1366, 1326, 1162, 1125, 1105, 1066, 1018, 818, 788, 702

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 405 [M⁺ + H] (100), 385 (20), 215 (12)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 384 (34), 245 (34), 215 (76), 159 (20), 110 (58), 97 (42), 58 (100)

HR-MS (EI): m/z = 404.2417 (berechnet für C₂₄H₃₁F₃N₂: 404.2439)

6.2.126 (3RS)-N-Methyl-N-{3-[2-(1-methylpiperidin-3-yl)-ethyl]-benzyl}-1-(4-nitrophenyl)-methanamin (161)



C₂₃H₃₁N₃O₂

M_r = 381.52 g/mol

Zu einer Lösung von 100 mg (0.406 mmol) **140** in 2 mL Methanol werden 153 mg (1.01 mmol) 4-Nitrobenzaldehyd, 40 μ L (0.92 mmol) Essigsäure und 51 mg (0.81 mmol) Natriumcyanoborhydrid gegeben. Die Mischung wird 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach positiver Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie wird das Lösemittel abdestilliert und der Rückstand in 20 mL gesättigter Natriumcarbonatlösung aufgenommen. Das Gemisch wird 3 x mit je 20 mL Dichlormethan ausgeschüttelt, die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (Kieselgel, Ethylacetat/Isohexan 9:1 und 2 % NEt₃) aufgereinigt.

Ausbeute: 36 mg (0.094 mmol/ 23 %)

gelbes Öl

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ (ppm, 500 MHz) = 8.18 – 8.14 (m, 2 H, 3''''-H, 5''''-H), 7.58 – 7.54 (m, 2 H, 2''''-H, 6''''-H), 7.23 (t, 1 H, J = 7.4 Hz, 5''-H), 7.20 – 7.15 (m, 2 H, 2''-H, 6''-H), 7.09 – 7.06 (m, 1 H, 4''-H), 3.58 (s, 2 H, 1''''-H), 3.52 (s, 2

6 Experimenteller Teil

H, 1'''-H), 2.81 – 2.74 (m, 1 H, 2-H), 2.74 – 2.67 (m, 1 H, 6-H), 2.67 – 2.56 (m, 2 H, 1'-H), 2.18 (s, 3 H, N1-CH₃), 2.17 (s, 3 H, N-CH₃), 1.84 – 1.72 (m, 2 H, 4-H, 6-H), 1.66 – 1.59 (m, 1 H, 5-H), 1.59 – 1.43 (m, 5 H, 2-H, 3-H, 5-H, 2'-H), 0.92 – 0.82 (m, 1 H, 4-H)

¹³C-NMR (CD₂Cl₂): δ (ppm, 100 MHz) = 148.3 (C-1'''''), 147.4 (C-4'''''), 143.4 (C-3'''), 139.4 (C-1'''), 129.7 (C-2''''', C-6'''''), 129.2 (C-2'''), 128.6 (C-5'''), 127.5 (C-4'''), 126.6 (C-6'''), 123.8 (C-3''''', C-5'''''), 62.8 (C-2), 62.4 (C-1'''), 61.2 (C-1'''''), 56.7 (C-6), 46.9 (N1-CH₃), 42.6 (N-CH₃), 37.0 (C-2'), 36.3 (C-3), 33.5 (C-1'), 30.8 (C-4), 25.8 (C-5)

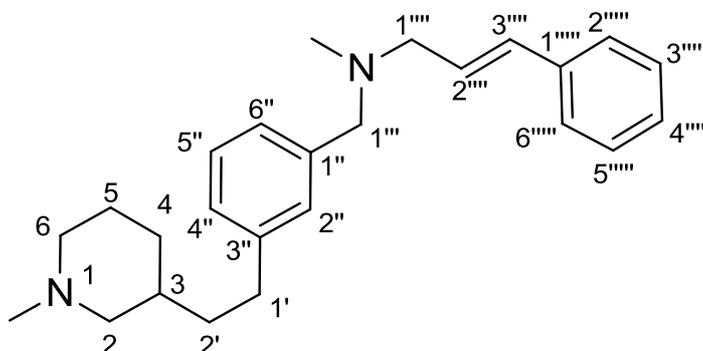
IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2931, 2847, 2777, 1605, 1519, 1446, 1344, 1284, 1193, 1108, 1099, 1029, 984, 860, 740, 701

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 382 [M⁺ + H] (100), 245 (18)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 245 (100), 217 (18), 110 (30), 58 (44)

HR-MS (EI): m/z = 381.2401 (berechnet für C₂₃H₃₁N₃O₂: 381.2416)

6.2.127 (3RS)-(E)-N-Methyl-N-{3-[2-(1-methylpiperidin-3-yl)-ethyl]-benzyl}-3-phenyl-prop-2-en-amin (162)



C₂₅H₃₄N₂

M_r = 362.56 g/mol

Zu einer Lösung von 100 mg (0.406 mmol) **140** in 2 mL Methanol werden 133 mg (1.01 mmol) Zimtaldehyd, 40 μ L (0.92 mmol) Essigsäure und 51 mg (0.81 mmol) Natriumcyanoborhydrid gegeben. Die Mischung wird 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach positiver Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie wird das Lösemittel abdestilliert und der Rückstand in 20 mL gesättigter Natriumcarbonatlösung aufgenommen. Das Gemisch wird 3 x mit je 20 mL Dichlormethan ausgeschüttelt, die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel

6 Experimenteller Teil

wird im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (Kieselgel, Ethylacetat/Isohexan 9:1 und 2 % NEt₃) aufgereinigt.

Ausbeute: 91 mg (0.25 mmol/ 62 %)

hell oranges Öl

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ (ppm, 400 MHz) = 7.41 – 7.37 (m, 2 H, 2''''-H, 6''''-H), 7.34 – 7.27 (m, 2 H, 3''''-H, 5''''-H), 7.26 – 7.18 (m, 2 H, 5''-H, 4''''-H), 7.18 – 7.10 (m, 2 H, 2''-H, 6''-H), 7.08 – 7.03 (m, 1 H, 4''-H), 6.54 (d, 1 H, $J = 15.9$ Hz, 3''-H), 6.31 (dt, 1 H, $J_1 = 15.9$ Hz, $J_2 = 6.6$ Hz, 2''-H), 3.49 (s, 2 H, 1''-H), 3.15 (dd, 2 H, $J_1 = 6.6$ Hz, $J_2 = 1.2$ Hz, 1''''-H), 2.83 – 2.73 (m, 1 H, 2-H), 2.73 – 2.67 (m, 1 H, 6-H), 2.66 – 2.56 (m, 2 H, 1'-H), 2.19 (s, 3 H, N-CH₃), 2.18 (s, 3 H, N1-CH₃), 1.84 – 1.73 (m, 2 H, 4-H, 6-H), 1.66 – 1.58 (m, 1 H, 5-H), 1.58 – 1.42 (m, 5 H, 2-H, 3-H, 5-H, 2'-H), 0.93 – 0.80 (m, 1 H, 4-H)

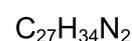
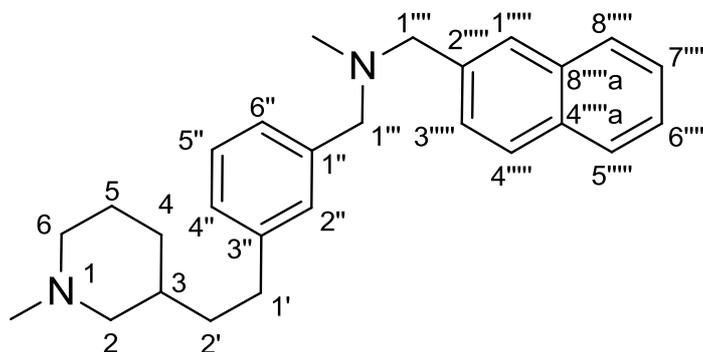
¹³C-NMR (CD₂Cl₂): δ (ppm, 100 MHz) = 143.3 (C-3''), 139.8 (C-1''), 137.7 (C-1''''), 132.5 (C-3''''), 129.3 (C-2''), 128.9 (C-3''''', C-5'''''), 128.4 (C-3'', C-2'''''), 127.7 (C-4'''''), 127.3 (C-4''), 126.7 (C-6''), 126.6 (C-2''''', C-6'''''), 62.8 (C-2), 62.2 (C-1'''), 60.2 (C-1'''''), 56.7 (C-6), 46.9 (N1-CH₃), 42.4 (N-CH₃), 37.1 (C-2'), 36.4 (C-3), 33.6 (C-1'), 30.9 (C-4), 25.9 (C-5)

IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3057, 3025, 2931, 2848, 2776, 1605, 1494, 1448, 1364, 1284, 1159, 1147, 1127, 1098, 1061, 1026, 967, 783, 741, 692

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 363 [M⁺ + H] (100), 259 (16), 217 (12)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 362 [M⁺] (12), 273 (12), 259 (16), 245 (24), 217 (100), 146 (100), 110 (90), 97 (38), 58 (86)

HR-MS (EI): $m/z = 362.2733$ (berechnet für C₂₅H₃₄N₂: 362.2722)

6.2.128 (3*RS*)-*N*-Methyl-*N*-{3-[2-(1-methylpiperidin-3-yl)-ethyl]-benzyl}-1-(naphthalen-2-yl)-methanamin (163)


$$M_r = 386.59 \text{ g/mol}$$

Zu einer Lösung von 20 mg (0.081 mmol) **140** in 1 mL Methanol werden 31 mg (0.20 mmol) 2-Naphthaldehyd, 20 μL (0.46 mmol) Essigsäure und 10 mg (0.16 mmol) Natriumcyanoborhydrid gegeben. Die Mischung wird 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach positiver Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie wird das Lösemittel abdestilliert und der Rückstand in 30 mL gesättigter Natriumcarbonatlösung aufgenommen. Das Gemisch wird 3 x mit je 20 mL Dichlormethan ausgeschüttelt, die vereinten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (Kieselgel, Ethylacetat/Isohexan 9:1 und 2 % NEt_3) aufgereinigt.

Ausbeute: 23 mg (0.059 mmol/ 73 %)

farbloses Öl

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 500 MHz) = 7.84 – 7.80 (m, 4 H, 3''''-H, 4''''-H, 5''''-H, 8''''-H), 7.56 – 7.53 (m, 1 H, 1''''-H), 7.48 – 7.41 (m, 2 H, 6''''-H, 7''''-H), 7.24 – 7.17 (m, 3 H, 2''-H, 5''-H, 6''-H), 7.08 – 7.04 (m, 1 H, 4''-H), 3.65 (s, 2 H, 1''''-H), 3.53 (s, 2 H, 1'''-H), 2.82 – 2.75 (m, 1 H, 2-H), 2.74 – 2.68 (m, 1 H, 6-H), 2.68 – 2.57 (m, 2 H, 1'-H), 2.18 (s, 3 H, N1- CH_3), 2.18 (s, 3 H, N- CH_3), 1.85 – 1.74 (m, 2 H, 4-H, 6-H), 1.66 – 1.59 (m, 1 H, 5-H), 1.59 – 1.45 (m, 5 H, 2-H, 3-H, 5-H, 2'-H), 0.93 – 0.82 (m, 1 H, 4-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 100 MHz) = 143.3 (C-3'''), 139.9 (C-1''), 137.8 (C-2'''''), 133.8 (C-8''''a), 133.2 (C-4''''a), 129.3 (C-2''), 128.5 (C-5''), 128.1 – 127.7 (5 C, C-1''''', C-3''''', C-4''''', C-5''''', C-8'''''), 127.3 (C-4''), 126.7 (C-6''), 126.2 (C-7'''''), 125.8 (C-6'''''), 62.7 (C-2), 62.4 (C-1'''), 62.3 (C-1'''''), 56.6 (C-6), 46.8 (N1- CH_3), 42.5 (N- CH_3), 37.0 (C-2'), 36.3 (C-3), 33.6 (C-1'), 30.8 (C-4), 25.8 (C-5)

IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3053, 2929, 2848, 2777, 1603, 1446, 1363, 1126, 1027, 816

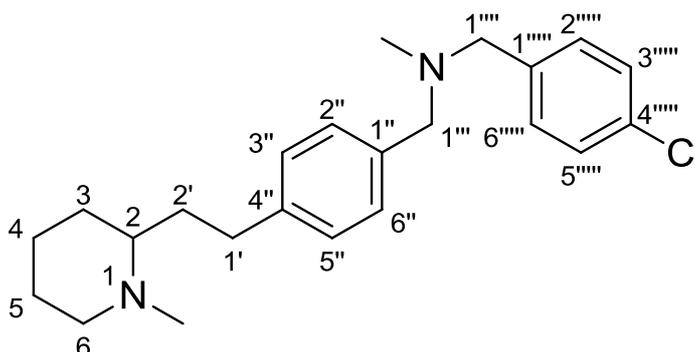
6 Experimenteller Teil

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 387 [$M^+ + H$] (100), 217 (26), 141 (36)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 386 [M^{+}] (2), 217 (100), 170 (826), 141 (42), 110 (32), 58 (50)

HR-MS (EI): m/z = 386.2722 (berechnet für $C_{27}H_{34}N_2$: 386.2722)

6.2.129 (2RS)-N-(4-Chlorbenzyl)-N-methyl-1-{4-[2-(1-methylpiperidin-2-yl)-ethyl]-phenyl}-methanamin (164)



$C_{23}H_{31}ClN_2$

$M_r = 370.96$ g/mol

Zu einer Lösung von 50 mg (0.20 mmol) **141** in 1 mL Methanol werden 71 mg (0.51 mmol) 4-Chlorbenzaldehyd, 20 μ L (0.46 mmol) Essigsäure und 26 mg (0.41 mmol) Natriumcyanoborhydrid gegeben. Die Mischung wird 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach positiver Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie wird das Lösemittel abdestilliert und der Rückstand in 20 mL gesättigter Natriumcarbonatlösung aufgenommen. Das Gemisch wird 3 x mit je 20 mL Dichlormethan ausgeschüttelt, die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (Kieselgel, Ethylacetat/Isohexan 9:1 und 2 % NEt_3) aufgereinigt.

Ausbeute: 69 mg (0.19 mmol/ 95 %)

farbloses Öl

1H -NMR (CD_2Cl_2): δ (ppm, 500 MHz) = 7.33 – 7.27 (m, 4 H, 2''''-H, 3''''-H, 5''''-H, 6''''-H), 7.26 – 7.23 (m, 2 H, 2''-H, 6''-H), 7.16 – 7.13 (m, 2 H, 3''-H, 5''-H), 3.46 (s, 2 H, 1'''-H), 3.45 (s, 2 H 1''''-H), 2.82 – 2.76 (m, 1 H, 6-H), 2.70 – 2.62 (m, 1 H, 1'-H), 2.56 – 2.48 (m, 1 H, 1'-H), 2.21 (s, 3 H, N1- CH_3), 2.12 (s, 3 H, N- CH_3), 2.07 – 2.00 (m, 1 H, 6-H), 1.93 – 1.86 (m, 1 H, 2-H), 1.84 – 1.76 (m, 1 H, 2'-H), 1.75 – 1.63 (m, 3 H, 3-H, 4-H, 2'-H), 1.58 – 1.47 (m, 2 H, 5-H), 1.43 – 1.34 (m, 1 H, 3-H), 1.31 – 1.20 (m, 1 H, 4-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 100 MHz) = 142.3 (C-1'''''), 138.9 (C-1'''), 137.0 (C-4''), 132.6 (C-4'''''), 130.6 (C-2''''', C-6'''''), 129.2 (C-2'', C-6''), 128.6 (C-3''''', C-5'''''), 128.5 (C-3'', C-5''), 63.7 (C-2), 61.9 (C-1'''), 61.3 (C-1'''''), 57.5 (C-6), 43.1 (N1-CH₃), 42.3 (N-CH₃), 35.4 (C-2'), 31.1 (C-1'), 31.0 (C-3), 26.3 (C-5), 25.0 (C-4)

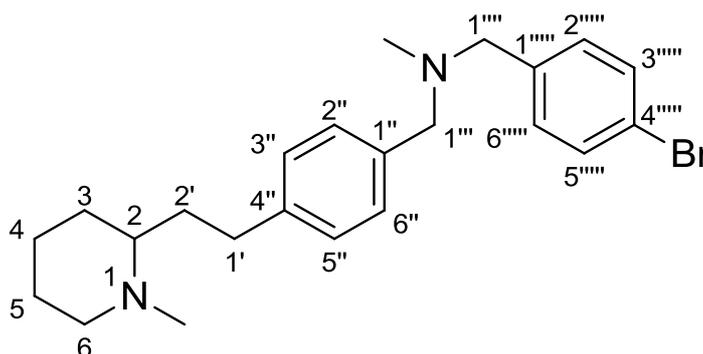
IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2977, 2933, 2853, 2778, 2709, 1512, 1490, 1451, 1417, 1405, 1364, 1345, 1136, 1124, 1088, 1030, 1014, 874, 804

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 373 [$\text{M}^+ + \text{H}$] (34), 371 [$\text{M}^+ + \text{H}$] (100), 216 (8), 168 (8)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 98 (100), 70 (8)

HR-MS (EI): m/z = 370.2190 (berechnet für $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{ClN}_2$: 370.2176)

6.2.130 (2RS)-N-(4-Brombenzyl)-N-methyl-1-{4-[2-(1-methylpiperidin-2-yl)ethyl]-phenyl}-methanamin (165)



$\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{BrN}_2$

$M_r = 415.42 \text{ g/mol}$

Zu einer Lösung von 50 mg (0.20 mmol) **141** in 1 mL Methanol werden 94 mg (0.51 mmol) 4-Brombenzaldehyd, 20 μL (0.46 mmol) Essigsäure und 26 mg (0.41 mmol) Natriumcyanoborhydrid gegeben. Die Mischung wird 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach positiver Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie wird das Lösemittel abdestilliert und der Rückstand in 20 mL gesättigter Natriumcarbonatlösung aufgenommen. Das Gemisch wird 3 x mit je 20 mL Dichlormethan ausgeschüttelt, die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (Kieselgel, Ethylacetat/Isohexan 9:1 und 2 % NEt_3) aufgereinigt.

Ausbeute: 72 mg (0.17 mmol/ 85 %)

farbloses Öl

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 500 MHz) = 7.46 – 7.42 (m, 2 H, 3''''-H, 5''''-H), 7.28 – 7.22 (m, 4 H, 2''-H, 6''-H, 2''''-H, 6''''-H), 7.16 – 7.12 (m, 2 H, 3''-H, 5''-H), 3.46 (s, 2 H, 1''-H), 3.44 (s, 2 H, 1''''-H), 2.82 – 2.76 (m, 1 H, 6-H), 2.70 – 2.62 (m, 1 H, 1'-H), 2.56 – 2.48 (m, 1 H, 1'-H), 2.22 (s, 3 H, N1-CH₃), 2.12 (s, 3 H, N-CH₃), 2.07 – 2.00 (m, 1 H, 6-H), 1.93 – 1.86 (m, 1 H, 2-H), 1.84 – 1.76 (m, 1 H, 2'-H), 1.75 – 1.61 (m, 3 H, 3-H, 4-H, 2'-H), 1.59 – 1.45 (m, 2 H, 5-H), 1.43 – 1.33 (m, 1 H, 3-H), 1.31 – 1.20 (m, 1 H, 4-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 100 MHz) = 142.3 (C-4''), 139.4 (C-1''''), 136.9 (C-1''), 131.6 (C-3''''), (C-5''''), 131.0 (C-2''''), (C-6''''), 129.2 (C-2''), (C-6''), 128.5 (C-3''), (C-5''), 120.8 (C-4'''), 63.7 (C-2), 61.9 (C-1'''), 61.3 (C-1'''), 57.5 (C-6), 43.1 (N1-CH₃), 42.3 (N-CH₃), 35.4 (C-2'), 31.1 (C-1'), 31.0 (C-3), 26.3 (C-5), 25.0 (C-4)

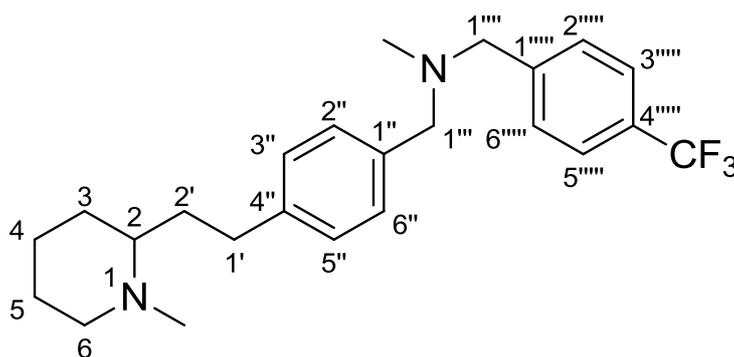
IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2978, 2933, 2853, 2778, 2708, 1512, 1486, 1452, 1364, 1345, 1285, 1264, 1136, 1124, 1069, 1030, 1011, 874, 826, 801

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 417 [$\text{M}^+ + \text{H}$] (96), 415 [$\text{M}^+ + \text{H}$] (100), 216 (14)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 98 (100)

HR-MS (EI): m/z = 414.1674 (berechnet für $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{BrN}_2$: 414.1671)

6.2.131 (2RS)-N-Methyl-N-{4-[2-(1-methylpiperidin-2-yl)-ethyl]-benzyl}-1-[4-(trifluormethyl)-phenyl]-methanamin (166)



$\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_2$

M_r = 404.52 g/mol

Zu einer Lösung von 50 mg (0.20 mmol) **141** in 1 mL Methanol werden 88 mg (0.51 mmol) 4-(Trifluormethyl)benzaldehyd, 20 μL (0.46 mmol) Essigsäure und 26 mg (0.41 mmol) Natriumcyanoborhydrid gegeben. Die Mischung wird 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach positiver Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie wird das

6 Experimenteller Teil

Lösemittel abdestilliert und der Rückstand in 20 mL gesättigter Natriumcarbonatlösung aufgenommen. Das Gemisch wird 3 x mit je 20 mL Dichlormethan ausgeschüttelt, die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (Kieselgel, Ethylacetat/Isohexan 9:1 und 2 % NEt_3) aufgereinigt.

Ausbeute: 70 mg (0.17 mmol/ 85 %)

hellgelbes Öl

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 500 MHz) = 7.60 – 7.56 (m, 2 H, 3''''-H, 5''''-H), 7.53 – 7.49 (m, 2 H, 2''''-H, 6''''-H), 7.28 – 7.24 (m, 2 H, 2''-H, 6''-H), 7.17 – 7.13 (m, 2 H, 3''-H, 5''-H), 3.55 (s, 2 H, 1''''-H), 3.49 (s, 2 H, 1'''-H), 2.83 – 2.76 (m, 1 H, 6-H), 2.71 – 2.61 (m, 1 H, 1'-H), 2.57 – 2.47 (m, 1 H, 1'-H), 2.22 (s, 3 H, N1- CH_3), 2.15 (s, 3 H, N- CH_3), 2.07 – 1.99 (m, 1 H, 6-H), 1.93 – 1.86 (m, 1 H, 2-H), 1.85 – 1.75 (m, 1 H, 2'-H), 1.75 – 1.62 (m, 3 H, 3-H, 4-H, 2'-H), 1.58 – 1.46 (m, 2 H, 5-H), 1.44 – 1.33 (m, 1 H, 3-H), 1.32 – 1.18 (m, 1 H, 4-H)

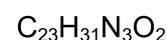
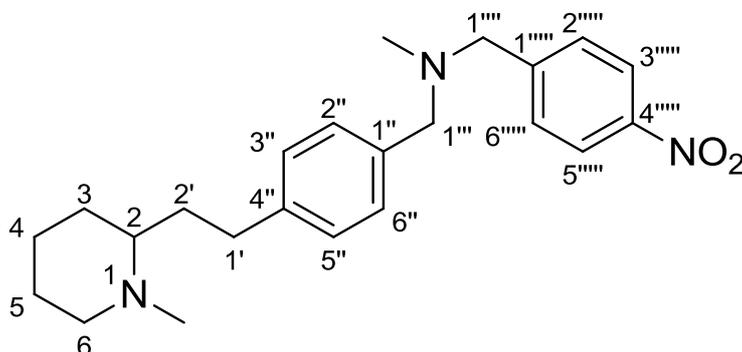
$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 100 MHz) = 144.7 (q, $J = 1.4$ Hz, C-1''''), 142.4 (C-4''), 136.8 (C-1''), 129.4 (C-2''''', C-6'''''), 129.2 (C-2'', C-6''), 129.2 (q, $J = 31.8$ Hz, C-4'''''), 128.6 (C-3'', C-5''), 125.4 (q, $J = 3.9$ Hz, C-3''''', C-5'''''), 124.9 (q, $J = 271.9$ Hz, CF_3), 63.7 (C-2), 62.0 (C-1'''), 61.5 (C-1'''''), 57.5 (C-6), 43.1 (N1- CH_3), 42.4 (N- CH_3), 35.4 (C-2'), 31.1 (C-1'), 31.0 (C-3), 26.3 (C-5), 25.0 (C-4)

IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2935, 1854, 2778, 1617, 1511, 1454, 1415, 1365, 1324, 1267, 1162, 1124, 1105, 1066, 1031, 1018, 981, 950, 875, 819, 725

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 405 [$\text{M}^+ + \text{H}$] (100), 385 (14), 216 (10)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 89 (100)

HR-MS (EI): $m/z = 404.2448$ (berechnet für $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_2$: 404.2439)

6.2.132 (2*RS*)-*N*-Methyl-*N*-{4-[2-(1-methylpiperidin-2-yl)-ethyl]-benzyl}-1-(4-nitrophenyl)-methanamin (167)


$$M_r = 381.52 \text{ g/mol}$$

Zu einer Lösung von 50 mg (0.20 mmol) **141** in 1 mL Methanol werden 77 mg (0.51 mmol) 4-Nitrobenzaldehyd, 20 μL (0.46 mmol) Essigsäure und 26 mg (0.41 mmol) Natriumcyanoborhydrid gegeben. Die Mischung wird 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach positiver Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie wird das Lösemittel abdestilliert und der Rückstand in 20 mL gesättigter Natriumcarbonatlösung aufgenommen. Das Gemisch wird 3 x mit je 20 mL Dichlormethan ausgeschüttelt, die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels 2 Flash-Chromatographien (Kieselgel, 1. Ethylacetat/Isohexan 9:1 und 2 % NEt_3 , 2. Dichlormethan/Isohexan 1:1 und 2% NEt_3) aufgereinigt.

Ausbeute: 25mg (0.066 mmol/ 33 %)

gelbes Öl

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 400 MHz) = 8.18 – 8.14 (m, 2 H, 3''''-H, 5''''-H), 7.58 – 7.54 (m, 2 H, 2''''-H, 6''''-H), 7.29 – 7.24 (m, 2 H, 2''-H, 6''-H), 7.18 – 7.13 (m, 2 H, 3''-H, 5''-H), 3.58 (s, 2 H, 1''''-H), 3.51 (s, 2 H, 1''-H), 2.83 – 2.76 (m, 1 H, 6-H), 2.72 – 2.61 (m, 1 H, 1'-H), 2.58 – 2.47 (m, 1 H, 1'-H), 2.22 (s, 3 H, N1- CH_3), 2.16 (s, 3 H, N- CH_3), 2.08 – 1.99 (m, 1 H, 6-H), 1.94 – 1.86 (m, 1 H, 2-H), 1.85 – 1.75 (m, 1 H, 2'-H), 1.75 – 1.62 (m, 3 H, 3-H, 4-H, 2'-H), 1.59 – 1.46 (m, 2 H, 5-H), 1.45 – 1.33 (m, 1 H, 3-H), 1.32 – 1.19 (m, 1 H, 4-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 100 MHz) = 148.4 (C-1''''), 147.5 (C-4''''), 142.5 (C-4''), 136.6 (C-1''), 129.7 (C-2''''), (C-6''''), 129.2 (C-2'', C-6''), 128.6 (C-3'', C-5''), 123.8 (C-3''''), (C-5''''), 63.7 (C-2), 62.1 (C-1'''), 61.2 (C-1'''), 57.5 (C-6), 43.1 (N1- CH_3), 42.5 (N- CH_3), 35.4 (C-2'), 31.1 (C-1'), 31.0 (C-3), 26.3 (C-5), 25.0 (C-4)

6 Experimenteller Teil

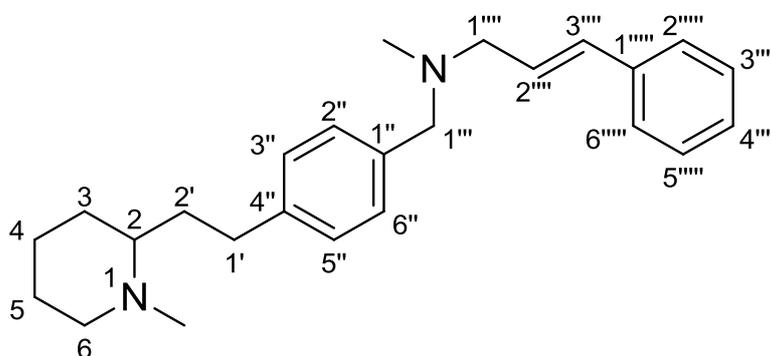
IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2933, 2778, 2360, 1602, 1519, 1452, 1344, 1124, 1031, 844, 740

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 382 [M⁺ + H] (100)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 381 [M⁺] (2), 98 (100)

HR-MS (EI): m/z = 381.2432 (berechnet für C₂₃H₃₁N₃O₂: 381.2416)

6.2.133 (2RS)-(E)-N-Methyl-N-{4-[2-(1-methylpiperidin-2-yl)-ethyl]-benzyl}-3-phenyl-prop-2-en-1-amin (168)



C₂₅H₃₄N₂

M_r = 362.56 g/mol

Zu einer Lösung von 50 mg (0.20 mmol) **141** in 1 mL Methanol werden 67 mg (0.51 mmol) Zimtaldehyd, 20 μ L (0.46 mmol) Essigsäure und 26 mg (0.41 mmol) Natriumcyanoborhydrid gegeben. Die Mischung wird 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach positiver Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie wird das Lösemittel abdestilliert und der Rückstand in 20 mL gesättigter Natriumcarbonatlösung aufgenommen. Das Gemisch wird 3 x mit je 20 mL Dichlormethan ausgeschüttelt, die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (Kieselgel, Ethylacetat/Isohexan 9:1 und 2 % NEt₃) aufgereinigt.

Ausbeute: 30 mg (0.083 mmol/ 42 %)

farbloses Öl

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ (ppm, 500 MHz) = 7.40 – 7.37 (m, 2 H, 2''''-H, 6''''-H), 7.33 – 7.27 (m, 2 H, 3''''-H, 5''''-H), 7.25 – 7.18 (m, 3 H, 2''-H, 6''-H, 4''''-H), 7.16 – 7.11 (m, 2 H, 3''-H, 5''-H), 6.53 (d, 1 H, J = 15.9 Hz, 3'''-H), 6.30 (dt, 1 H, J_1 = 15.9 Hz, J_2 = 6.6 Hz, 2'''-H), 3.49 (s, 2 H, 1'''-H), 3.15 (dd, 2 H, J_1 = 6.6 Hz, J_2 = 1.4 Hz, 1''''-H), 2.82 – 2.76 (m, 1 H, 6-H), 2.70 – 2.62 (m, 1 H, 1'-H), 2.57 – 2.48 (m, 1 H, 1'-H), 2.22 (s, 3 H, N1-CH₃), 2.19 (s, 3 H, N-CH₃), 2.07 – 2.00 (m, 1 H, 6-H), 1.93 – 1.87 (m, 1 H, 2-H), 1.85 –

1.77 (m, 1 H, 2'-H), 1.75 – 1.63 (m, 3 H, 3-H, 4-H, 2'-H), 1.58 – 1.47 (m, 2 H, 5-H), 1.43 – 1.34 (m, 1 H, 3-H), 1.31 – 1.20 (m, 1 H, 4-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 100 MHz) = 142.2 (C-4''), 137.7 (C-1'''''), 137.0 (C-1''), 132.5 (C-3'''''), 129.4 (C-2'', C-6''), 128.9 (C-3''''', C-5'''''), 128.5 (C-3'', C-5'', C-2'''''), 127.6 (C-4'''''), 126.6 (C-2''''', C-6'''''), 63.7 (C-2), 61.9 (C-1'''), 60.1 (C-1'''''), 57.5 (C-6), 43.1 (N1-CH₃), 42.3 (N-CH₃), 35.4 (C-2'), 31.1 (C-1'), 31.0 (C-3), 26.3 (C-5), 24.9 (C-4)

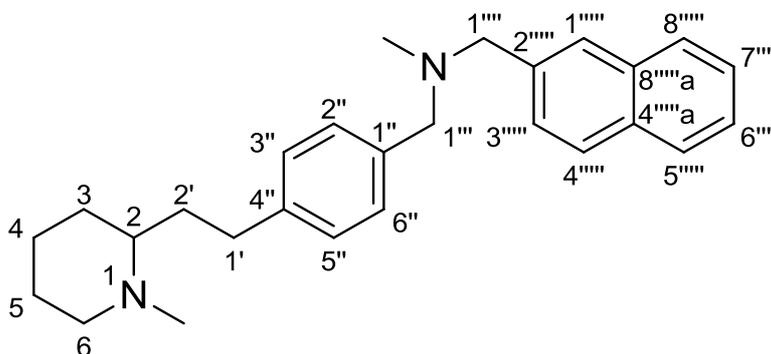
IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3023, 2933, 2854, 2776, 2360, 1598, 1511, 1494, 1450, 1419, 1363, 1263, 1124, 1051, 1029, 966, 877, 804, 742, 692

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 363 [$\text{M}^+ + \text{H}$] (100), 259 (24), 117 (16)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 98 (100)

HR-MS (EI): m/z = 362.2729 (berechnet für $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{N}_2$: 362.2722)

6.2.134 (2RS)-N-Methyl-N-{4-[2-(1-methylpiperidin-2-yl)-ethyl]-benzyl}-1-(naphthalen-2-yl)-methanamin (169)



$\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_2$

$M_r = 386.59 \text{ g/mol}$

6 Experimenteller Teil

Zu einer Lösung von 20 mg (0.081 mmol) **141** in 1 mL Methanol werden 31 mg (0.20 mmol) 2-Naphthaldehyd, 20 μ L (0.46 mmol) Essigsäure und 10 mg (0.16 mmol) Natriumcyanoborhydrid gegeben. Die Mischung wird 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach positiver Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie wird das Lösemittel abdestilliert und der Rückstand in 30 mL gesättigter Natriumcarbonatlösung aufgenommen. Das Gemisch wird 3 x mit je 20 mL Dichlormethan ausgeschüttelt, die vereinten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (Kieselgel, Ethylacetat/Isohexan 9:1 und 2 % NEt₃) aufgereinigt.

Ausbeute: 27 mg (0.070 mmol/ 88 %)

farbloses Öl

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ (ppm, 500 MHz) = 7.84 – 7.79 (m, 4 H, 3''''-H, 4''''-H, 5''''-H, 8''''-H), 7.56 – 7.53 (m, 1 H, 1''''-H), 7.48 – 7.41 (m, 2 H, 6''''-H, 7''''-H), 7.31 – 7.27 (m, 2 H, 2''-H, 6''-H), 7.17 – 7.14 (m, 2 H, 3''-H, 5''-H), 3.65 (s, 2 H, 1'''-H), 3.52 (s, 2 H, 1''-H), 2.83 – 2.76 (m, 1 H, 6-H), 2.70 – 2.63 (m, 1 H, 1'-H), 2.56 – 2.49 (m, 1 H, 1'-H), 2.22 (s, 3 H, N1-CH₃), 2.17 (s, 3 H, N-CH₃), 2.08 – 2.01 (m, 1 H, 6-H), 1.94 – 1.88 (m, 1 H, 2-H), 1.85 – 1.77 (m, 1 H, 2'-H), 1.74 – 1.63 (m, 3 H, 3-H, 4-H, 2'-H), 1.57 – 1.46 (m, 2 H, 5-H), 1.44 – 1.34 (m, 1 H, 3-H), 1.31 – 1.20 (m, 1 H, 4-H)

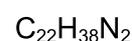
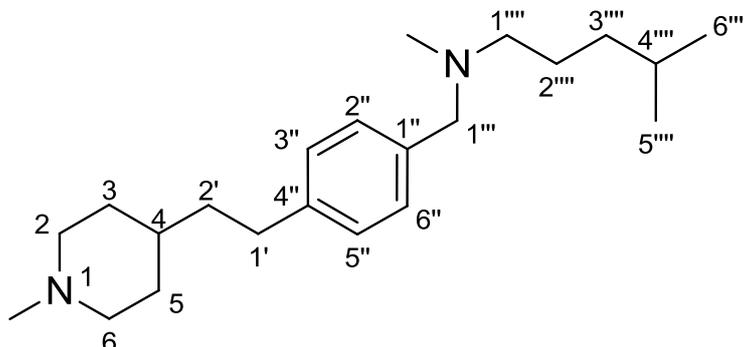
¹³C-NMR (CD₂Cl₂): δ (ppm, 100 MHz) = 142.2 (C-4''), 127.8 (C-2''''), 137.1 (C-1''), 133.8 (C-8''''a), 133.2 (C-4''''a), 129.3 (C-2'', C-6''), 128.5 (C-3'', C-5''), 128.1 – 127.6 (5 C, C-1''''', C-3''''', C-4''''', C-5''''', C-8'''''), 126.2 (C-7'''''), 125.8 (C-6'''''), 63.7 (C-2), 62.3 (C-1'''''), 62.0 (C-1'''), 57.4 (C-6), 43.0 (N1-CH₃), 42.4 (N-CH₃), 35.3 (C-2'), 31.1 (C-1'), 30.9 (C-3), 26.2 (C-5), 24.9 (C-4)

IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3053, 2933, 2854, 2779, 1635, 1510, 1542, 1363, 1269, 1124, 1030, 850

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 387 [M⁺ + H] (100), 216 (4), 184 (8), 141 (10)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 141 (4), 98 (100)

HR-MS (EI): m/z = 386.2720 (berechnet für C₂₇H₃₄N₂: 386.2722)

6.2.135 N,4-Dimethyl-N-{4-[2-(1-methylpiperidin-4-yl)-ethyl]-benzyl}-pentan-1-amin (170)


$$M_r = 330.56 \text{ g/mol}$$

Zu einer Lösung von 40 mg (0.16 mmol) **137** in 1 mL *N,N*-Dimethylformamid werden 34 μl (0.24 mmol) Triethylamin gegeben. Anschließend werden 27 mg (0.16 mmol) 1-Brom-4-methylpentan zugegeben und es wird weitere 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach positiver Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie wird das Lösemittel im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (Kieselgel, Ethylacetat/Isohexan 1:1 und 1 % NEt_3) aufgereinigt.

Ausbeute: 17 mg (0.051 mmol/ 32 %)

gelbes Öl

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 500 MHz) = 7.20 – 7.17 (m, 2 H, 2''-H, 6''-H), 7.12 – 7.09 (m, 2 H, 3''-H, 5''-H), 3.40 (s, 2 H, 1'''-H), 2.80 – 2.74 (m, 2 H, 2-H, 6-H), 2.62 – 2.56 (m, 2 H, 1'-H), 2.32 – 2.27 (m, 2 H, 1''''-H), 2.18 (s, 3 H, N1- CH_3), 2.12 (s, 3 H, N- CH_3), 1.87 – 1.79 (m, 2 H, 2-H, 6-H), 1.72 – 1.65 (m, 2 H, 3-H, 5-H), 1.56 – 1.44 (m, 5 H, 2'-H, 2''''-H, 4''''-H), 1.28 – 1.14 (m, 5 H, 3-H, 4-H, 5-H, 3''''-H), 0.87 (d, 6 H, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 5''''-H, 6''''-H)

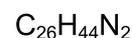
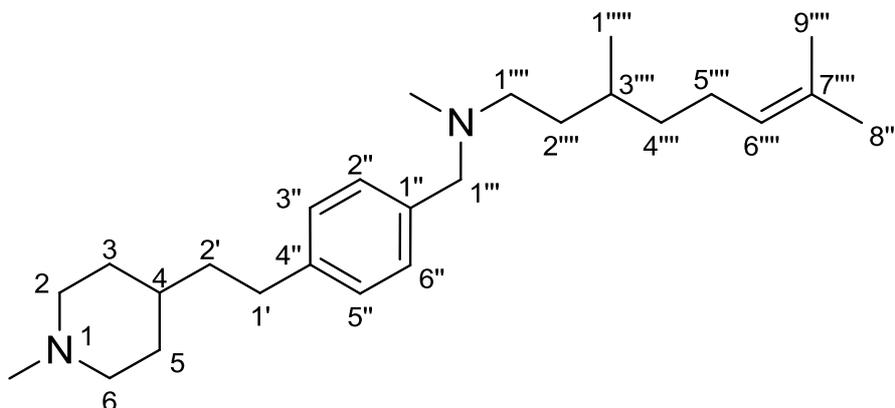
$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 100 MHz) = 141.8 (C-4''), 137.3 (C-1''), 129.3 (C-2'', C-6''), 128.4 (C-3'', C-5''), 62.4 (C-1'''), 58.2 (C-1'''), 56.4 (C-2, C-6), 46.7 (N1- CH_3), 42.3 (N- CH_3), 39.0 (C-2'), 37.0 (C-3'''), 35.3 (C-4), 33.1 (C-1'), 32.8 (C-3, C-5), 28.4 (C-4'''), 25.7 (C-2'''), 22.8 (C-5''', C-6''')

IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2931, 2867, 2844, 2778, 2680, 2360, 1658, 1511, 1463, 1378, 1365, 1280, 1197, 1143, 1103, 1070, 1018, 979, 873, 806, 771

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 331 [$\text{M}^+ + \text{H}$] (100), 259 (12), 128 (12)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 330 [M^+] (4), 259 (80), 216 (100), 96 (58)

HR-MS (EI): $m/z = 330.3040$ (berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{38}\text{N}_2$: 330.3035)

6.2.136 (3''''*RS*)-*N*,3,7-Trimethyl-*N*-{4-[2-(1-methylpiperidin-4-yl)-ethyl]-benzyl}-oct-6-en-1-amin (171)


$$M_r = 384.65 \text{ g/mol}$$

Zu einer Lösung von 40 mg (0.16 mmol) **137** in 1 mL *N,N*-Dimethylformamid werden 34 μl (0.24 mmol) Triethylamin gegeben. Die Mischung wird 10 Minuten gerührt. Anschließend werden 36 mg (0.16 mmol) Citronellylbromid zugegeben und es wird weitere 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach positiver Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie wird das Lösemittel im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (Kieselgel, Isohexan/Ethylacetat 7:3 und 2 % NEt_3) aufgereinigt.

Ausbeute: 20 mg (0.052 mmol/ 33 %)

gelbes Öl

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 400 MHz) = 7.20 – 7.17 (m, 2 H, 2''-H, 6''-H), 7.12 – 7.09 (m, 2 H, 3''-H, 5''-H), 5.13 – 5.06 (m, 1 H, 6''''-H), 3.42 (d, 1 H, $J = 13.0$ Hz, 1''-H), 3.37 (d, 1 H, $J = 13.0$ Hz, 1''-H), 2.81 – 2.73 (m, 2 H, 2-H, 6-H), 2.63 – 2.54 (m, 2 H, 1'-H), 2.34 (t, 2 H, $J = 7.3$ Hz, 1''''-H), 2.18 (s, 3 H, N1- CH_3), 2.11 (s, 3 H, N- CH_3), 2.06 – 1.89 (m, 2 H, 5''''-H), 1.87 – 1.77 (m, 2 H, 2-H, 6-H), 1.73 – 1.65 (m, 5 H, 3-H, 5-H, 8''''-H), 1.59 (s, 3 H, 9''''-H), 1.57 – 1.43 (m, 5 H, 2'-H, 2''''-H, 3''''-H), 1.36 – 1.07 (m, 5 H, 3-H, 4-H, 5-H, 4''''-H), 0.85 (d, 3 H, $J = 6.6$ Hz, 1''''-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 100 MHz) = 141.8 (C-4''), 137.3 (C-1''), 131.3 (C-7'''), 129.3 (C-2'', C-6''), 128.4 (C-3'', C-5''), 125.3 (C-6'''), 62.5 (C-1'''), 56.4 (C-2, C-6), 55.8 (C-1'''), 46.7 (N1- CH_3), 42.3 (N- CH_3), 39.0 (C-2'), 37.6 (C-4'''), 35.3 (C-4), 34.8 (C-2'''), 33.1 (C-1'), 32.9 (C-3, C-5), 31.1 (C-3'''), 25.9 (C-8'''), 25.8 (C-5'''), 19.8 (C-1'''), 17.7 (C-9''')

IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2925, 2848, 2778, 2360, 1511, 1454, 1376, 1280, 1143, 1070

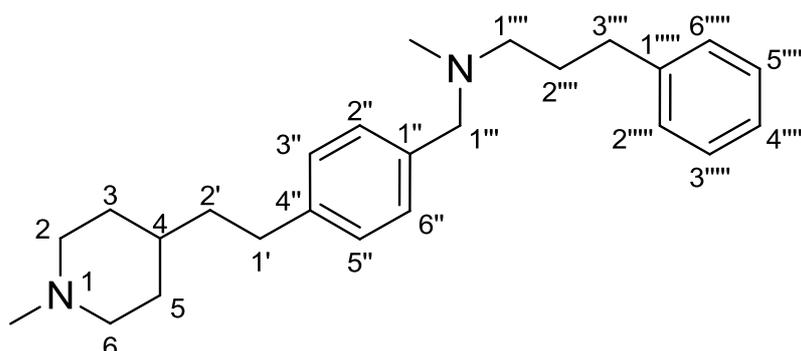
6 Experimenteller Teil

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 385 [$M^+ + H$] (100), 259 (8), 182 (8)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 384 [$M^{+\bullet}$] (8), 299 (46), 216 (100), 108 (24), 96 (64), 70 (24)

HR-MS (EI): m/z = 384.3505 (berechnet für $C_{26}H_{44}N_2$: 384.3505)

6.2.137 *N*-Methyl-*N*-{4-[2-(1-methylpiperidin-4-yl)-ethyl]-benzyl}-3-phenylpropan-1-amin (172)



$C_{25}H_{36}N_2$

$M_r = 364.58$ g/mol

Zu einer Lösung von 20 mg (0.081 mmol) **137** in 1 mL *N,N*-Dimethylformamid werden 20 μ L (0.12 mmol) Triethylamin gegeben. Anschließend werden 16 mg (0.080 mmol) 3-Phenylpropylbromid zugegeben und es wird weitere 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach positiver Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie wird das Lösemittel im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (Kieselgel, Isohexan/Ethylacetat 1:1 und 1 % NEt_3) aufgereinigt.

Ausbeute: 11 mg (0.030 mmol/ 37 %)

gelbes Öl

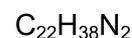
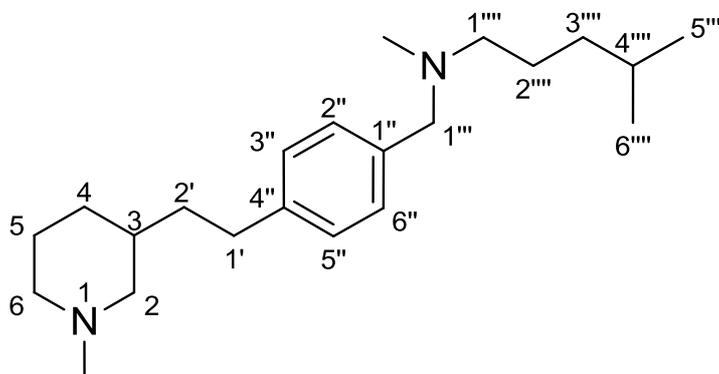
1H -NMR (CD_2Cl_2): δ (ppm, 500 MHz) = 7.27 – 7.09 (m, 9 H, 2''-H, 4''-H, 5''-H, 6''-H, 2''''-H, 3''''-H, 4''''-H, 5''''-H, 6''''-H), 3.42 (s, 2 H, 1'''-H), 2.80 – 2.75 (m, 2 H, 2-H, 6-H), 2.66 – 2.57 (m, 4 H, 1'-H, 3'''-H), 2.40 – 2.35 (m, 2 H, 1''''-H), 2.18 (s, 3 H, N1- CH_3), 2.14 (s, 3 H, N- CH_3), 1.88 – 1.75 (m, 4 H, 2-H, 6-H, 2''''-H), 1.73 – 1.66 (m, 2 H, 3-H, 5-H), 1.56 – 1.49 (m, 2 H, 2'-H), 1.30 – 1.19 (m, 3 H, 3-H, 4-H, 5-H)

^{13}C -NMR (CD_2Cl_2): δ (ppm, 100 MHz) = 143.2 (C-1''''), 141.9 (C-4''), 137.3 (C-1''), 129.3 (C-2'', C-6''), 128.8 (C-2''''), 128.6 (C-3'', C-5''), 128.4 (C-3''''), 126.0 (C-4'''), 62.4 (C-1'''), 57.2 (C-1''''), 56.4 (C-2, C-6), 46.7 (N1- CH_3), 42.2 (N- CH_3), 39.0 (C-2'), 35.3 (C-4), 33.9 (C-3'''), 33.2 (C-1'), 32.9 (C-3, C-5), 29.8 (C-2''')

6 Experimenteller Teil

IR (NaCl):	$\tilde{\nu}$ (cm ⁻¹) = 3024, 2929, 2852, 2781, 1664, 1512, 1454, 1379, 1281, 1144, 1070, 1030, 802
MS (CI):	m/z (rel. Int. in %) = 365 [M ⁺ + H] (100), 259 (6), 216 (12), 162 (20)
MS (EI):	m/z (rel. Int. in %) = 259 (44), 216 (80), 96 (100)
HR-MS (EI):	m/z = 364.2878 (berechnet für C ₂₅ H ₃₆ N ₂ : 364.2879)

6.2.138 (3*RS*)-*N*,4-Dimethyl-*N*-{4-[2-(1-methylpiperidin-3-yl)-ethyl]-benzyl}-pentan-1-amin (173)



$$M_r = 330.56 \text{ g/mol}$$

Zu einer Lösung von 40 mg (0.16 mmol) **138** in 1 mL *N,N*-Dimethylformamid werden 34 μl (0.24 mmol) Triethylamin gegeben. Anschließend werden 27 mg (0.16 mmol) 1-Brom-4-methylpentan zugegeben und es wird weitere 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach positiver Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie wird das Lösemittel im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (Kieselgel, Ethylacetat/Isohexan 1:1 und 1 % NEt₃) aufgereinigt.

Ausbeute: 15 mg (0.045 mmol/ 28 %)

gelbes Öl

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ (ppm, 500 MHz) = 7.20 – 7.17 (m, 2 H, 2''-H, 6''-H), 7.13 – 7.09 (m, 2 H, 3''-H, 5''-H), 3.40 (s, 2 H, 1'''-H), 2.81 – 2.74 (m, 1 H, 2-H), 2.73 – 2.67 (m, 1 H, 6-H), 2.65 – 2.54 (m, 2 H, 1'-H), 2.33 – 2.27 (m, 2 H, 1'''-H), 2.18 (s, 3 H, N1-CH₃), 2.11 (s, 3 H, N-CH₃), 1.84 – 1.72 (m, 2 H, 4-H, 6-H), 1.66 – 1.59 (m, 1 H, 5-H), 1.59 – 1.44 (m, 8 H, 2-H, 3-H, 5-H, 2'-H, 2'''-H, 4'''-H), 1.21 – 1.14 (m, 2 H, 3'''-H), 0.93 – 0.81 (m, 7 H, 4-H, 5'''-H, 6'''-H)

¹³C-NMR (CD₂Cl₂): δ (ppm, 100 MHz) = 141.8 (C-4''), 127.4 (C-1''), 129.3 (C-2'', C-6''), 128.4 (C-3'', C-5''), 62.8 (C-2), 62.4 (C-1'''), 58.2 (C-1'''), 56.7 (C-6),

6 Experimenteller Teil

46.9 (N1-CH₃), 42.2 (N-CH₃), 37.0 (C-2', C-3'''), 36.3 (C-3), 33.2 (C-1'), 30.9 (C-4), 28.4 (C-4'''), 25.9 (C-5), 25.7 (C-2'''), 22.8 (C-5''', C-6''')

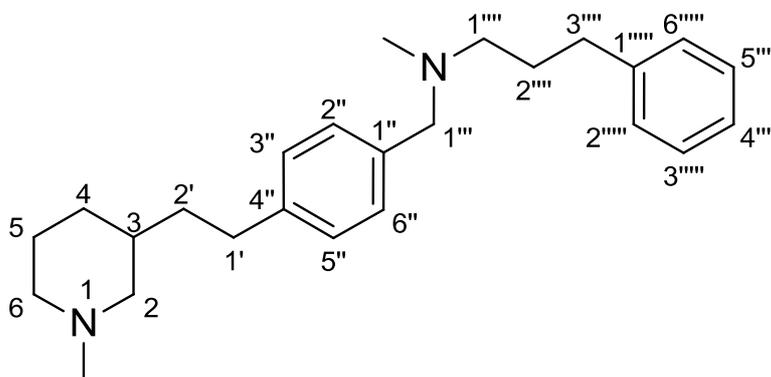
IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2931, 2868, 2850, 2776, 1512, 1463, 1365, 1160, 1095, 1061, 1020

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 331 [M⁺ + H] (100), 259 (12), 217 (18)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 259 (54), 216 (100), 97 (50), 58 (30)

HR-MS (EI): m/z = 330.3030 (berechnet für C₂₂H₃₈N₂: 330.3035)

6.2.139 (3*RS*)-*N*-Methyl-*N*-{4-[2-(1-methylpiperidin-3-yl)-ethyl]-benzyl}-3-phenyl-propan-1-amin (174)



C₂₅H₃₆N₂

M_r = 364.58 g/mol

Zu einer Lösung von 20 mg (0.081 mmol) **138** in 1 mL *N,N*-Dimethylformamid werden 20 μ L (0.12 mmol) Triethylamin gegeben. Anschließend werden 16 mg (0.080 mmol) 3-Phenylpropylbromid zugegeben und es wird weitere 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach positiver Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie wird das Lösemittel im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Isohexan/Ethylacetat 1:1 und 1 % NEt₃) aufgereinigt.

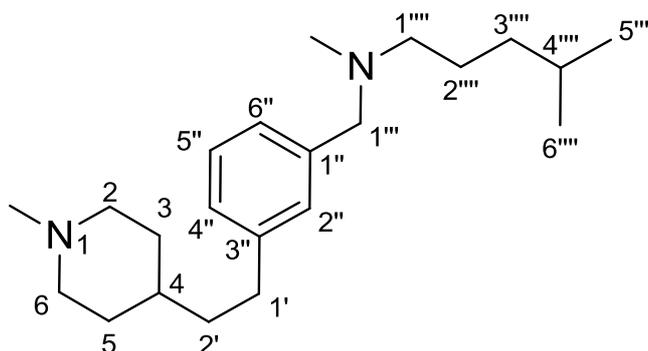
Ausbeute: 13 mg (0.036 mmol/ 44 %)

gelbes Öl

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ (ppm, 500 MHz) = 7.27 – 7.10 (m, 9 H, 2''-H, 4''-H, 5''-H, 6''-H, 2''''-H, 3''''-H, 4''''-H, 5''''-H, 6''''-H), 3.42 (s, 2 H, 1'''-H), 2.82 – 2.75 (m, 1 H, 2-H), 2.74 – 2.68 (m, 1 H, 6-H), 2.66 – 2.56 (m, 4 H, 1'-H, 3'''-H), 2.40 – 2.35 (m, 2 H, 1''''-H), 2.18 (s, 3 H, N1-CH₃), 2.14 (s, 3 H, N-CH₃), 1.85 – 1.73 (m, 4 H, 4-H, 6-H, 2''''-H), 1.66 – 1.60 (m, 1 H, 5-H), 1.59 – 1.44 (m, 5 H, 2-H, 3-H, 5-H, 2'-H), 0.92 – 0.81 (m, 1 H, 4-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_2Cl_2):	δ (ppm, 100 MHz) = 143.2 (C-1'''''), 141.8 (C-3''), 137.3 (C-1''), 129.3 (C-2'', C-6''), 128.8 (C-2''''', C-6'''''), 128.6 (C-3'', C-5''), 128.4 (C-3''''', C-5'''''), 126.0 (C-4'''''), 62.8 (C-2), 62.4 (C-1'''), 57.2 (C-1'''''), 56.7 (C-6), 46.9 (N1-CH ₃), 42.2 (N-CH ₃), 37.0 (C-2'), 36.4 (C-3), 33.9 (C-3'''''), 33.2 (C-1'), 30.9 (C-4), 29.8 (C-2'''''), 25.9 (C-5)
IR (NaCl):	$\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3024, 2931, 2852, 2779, 1655, 1512, 1454, 1365, 1259, 1020, 800
MS (CI):	m/z (rel. Int. in %) = 365 [$\text{M}^+ + \text{H}$] (100), 351 (10), 273 (8), 259 (8), 217 (22), 162 (12)
MS (EI):	m/z (rel. Int. in %) = 364 [$\text{M}^{+\bullet}$] (2), 273 (20), 259 (40), 217 (100), 97 (72), 58 (56)
HR-MS (EI):	m/z = 364.2882 (berechnet für $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{N}_2$: 364.2879)

6.2.140 *N,N*-Dimethyl-*N*-{3-[2-(1-methylpiperidin-4-yl)-ethyl]-benzyl}-pentan-1-amin (175)



$\text{C}_{22}\text{H}_{38}\text{N}_2$

$M_r = 330.56 \text{ g/mol}$

Zu einer Lösung von 40 mg (0.16 mmol) **139** in 1 mL *N,N*-Dimethylformamid werden 34 μL (0.24 mmol) Triethylamin gegeben. Anschließend werden 27 mg (0.16 mmol) 1-Brom-4-methylpentan zugegeben und es wird weitere 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach positiver Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie wird das Lösemittel im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (Kieselgel, Ethylacetat/Isohexan 1:1 und 1 % NEt_3) aufgereinigt.

Ausbeute: 20 mg (0.061 mmol/ 38 %)

gelbes Öl

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 500 MHz) = 7.21 – 7.17 (m, 1 H, 5''-H), 7.13 – 7.12 (m, 1 H, 2''-H), 7.10 – 7.07 (m, 1 H, 6''-H), 7.05 – 7.03 (m, 1 H, 4''-H), 3.41 (s, 2 H,

6 Experimenteller Teil

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): 1''-H), 2.79 – 2.74 (m, 2 H, 2-H, 6-H), 2.62 – 2.57 (m, 2 H, 1'-H), 2.33 – 2.28 (m, 2 H, 1''''-H), 2.18 (s, 3 H, N1-CH₃), 2.13 (s, 3 H, N-CH₃), 1.86 – 1.78 (m, 2 H, 2-H, 6-H), 1.72 – 1.66 (m, 2 H, 3-H, 5-H), 1.56 – 1.44 (m, 5 H, 2'-H, 2''''-H, 4''''-H), 1.28 – 1.15 (m, 5 H, 3-H, 4-H, 5-H, 3''''-H), 0.88 (d, 6 H, $J = 6.6$ Hz, 5''''-H, 6''''-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 125 MHz) = 143.2 (C-3''), 140.1 (C-1''), 129.3 (C-2''), 128.3 (C-5''), 127.1 (C-4''), 126.6 (C-6''), 62.8 (C-1'''), 58.2 (C-1''''), 56.4 (C-2, C-6), 46.7 (N1-CH₃), 42.2 (N-CH₃), 39.0 (C-2'), 37.1 (C-3'''), 35.4 (C-4), 33.5 (C-1'), 32.9 (C-3, C-5), 28.4 (C-4'''), 25.7 (C-2'''), 22.8 (C-5''', C-6''')

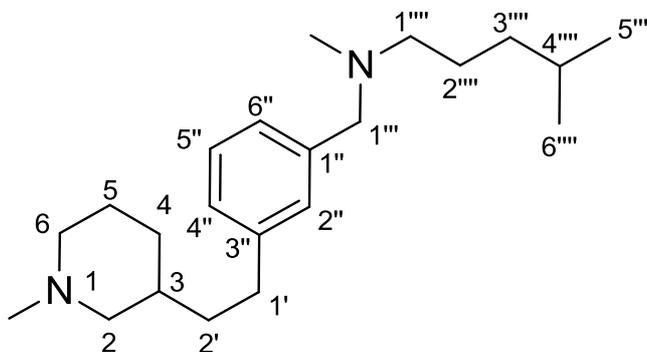
IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2931, 2868, 2845, 2279, 2735, 2686, 2359, 2342, 1607, 1146, 1378, 1365, 1280, 1144, 1070

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 331 [$\text{M}^+ + \text{H}$] (100), 259 (8), 217 (8)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 330 [M^+] (14), 259 (100), 217 (92), 183 (30), 108 (38), 96 (48), 70 (54)

HR-MS (EI): $m/z = 330.3033$ (berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{38}\text{N}_2$: 330.3035)

6.2.141 (3RS)-N,4-Dimethyl-N-{3-[2-(1-methylpiperidin-3-yl)-ethyl]-benzyl}-pentan-1-amin (176)



$\text{C}_{22}\text{H}_{38}\text{N}_2$

$M_r = 330.56$ g/mol

6 Experimenteller Teil

Zu einer Lösung von 40 mg (0.16 mmol) **140** in 1 mL *N,N*-Dimethylformamid werden 34 μ L (0.24 mmol) Triethylamin gegeben. Anschließend werden 27 mg (0.16 mmol) 1-Brom-4-methylpentan zugegeben und es wird weitere 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach positiver Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie wird das Lösemittel im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (Kieselgel, Ethylacetat/Isohexan 1:1 und 1 % NEt₃) aufgereinigt.

Ausbeute: 22 mg (0.067 mmol/ 42 %)

gelbes Öl

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ (ppm, 400 MHz) = 7.21 – 7.17 (m, 1 H, 5''-H), 7.14 – 7.11 (m, 1 H, 2''-H), 7.10 – 7.07 (m, 1 H, 6''-H), 7.06 – 7.02 (m, 1 H, 4''-H), 3.41 (s, 2 H, 1'''-H), 2.80 – 2.75 (m, 1 H, 2-H), 2.73 – 2.67 (m, 1 H, 6-H), 2.66 – 2.55 (m, 2 H, 1'-H), 2.33 – 2.27 (m, 2 H, 1''''-H), 2.18 (s, 3 H, N1-CH₃), 2.13 (s, 3 H, N-CH₃), 1.84 – 1.72 (m, 2 H, 4-H, 6-H), 1.67 – 1.58 (m, 1 H, 5-H), 1.59 – 1.44 (m, 8 H, 2-H, 3-H, 5-H, 2''-H, 2''''-H, 4''''-H), 1.21 – 1.14 (m, 2 H, 3''''-H), 0.92 – 0.82 (m, 7 H, 4-H, 5''''-H, 6''''-H)

¹³C-NMR (CD₂Cl₂): δ (ppm, 100 MHz) = 143.2 (C-3''), 140.1 (C-1''), 129.3 (C-2''), 128.3 (C-5''), 127.1 (C-4''), 126.6 (C-6''), 62.8 (C-1'''), 62.7 (C-2), 58.2 (C-1''''), 56.7 (C-6), 46.9 (N1-CH₃), 42.4 (N-CH₃), 37.1 (C-2'), 37.0 (C-3''''), 36.4 (C-3), 33.6 (C-1'), 30.9 (C-4), 28.4 (C-4''''), 25.9 (C-5), 25.6 (C-2''''), 22.8 (C-5''''), C-6''''

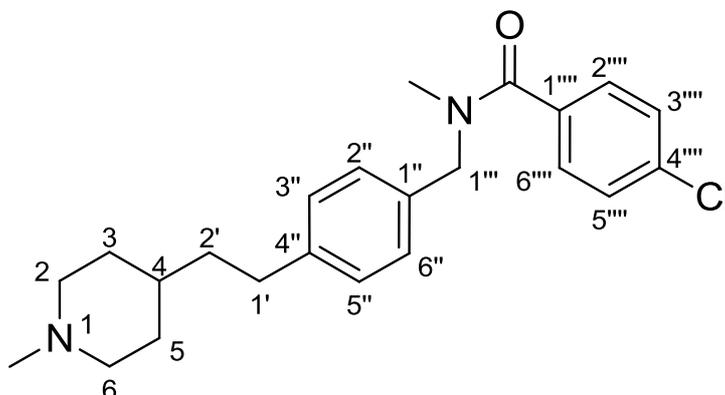
IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3019, 2935, 2870, 2853, 2787, 1713, 1441, 1421, 1363, 1220, 1091, 755

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 331 [M⁺ + H] (100), 259 (10), 217 (14)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 330 [M⁺] (6), 259 (80), 217 (100), 110 (86), 58 (76)

HR-MS (EI): m/z = 330.3034 (berechnet für C₂₂H₃₈N₂: 330.3035)

6.2.142 4-Chlor-*N*-methyl-*N*-{4-[2-(1-methylpiperidin-4-yl)-ethyl]-benzyl}-benzamid (177)



$$M_r = 384.95 \text{ g/mol}$$

Zu einer Lösung von 30 mg (0.12 mmol) **137** in 1 mL Dimethoxyethan werden 34 μL (0.24 mmol) Triethylamin gegeben. Anschließend werden 31 μL (0.24 mmol) 4-Chlorbenzoylchlorid zugegeben und es wird weitere 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach positiver Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie wird das Lösemittel im Vakuum abdestilliert und der Rückstand in 30 mL gesättigter Natriumcarbonatlösung aufgenommen. Das Gemisch wird 3 x mit je 20 mL Dichlormethan ausgeschüttelt, die vereinten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (Kieselgel, Ethylacetat/Isohexan 9:1 und 2 % NEt_3) aufgereinigt.

Ausbeute: 35 mg (0.091 mmol/ 76 %)

gelbes Öl

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 400 MHz) = 7.44 – 7.33 (m, 4 H, 2''''-H, 3''''-H, 5''''-H, 6''''-H), 7.28 – 7.01 (m, 4 H, 2''-H, 3''-H, 5''-H, 6''-H), 4.66 (s, 0.55 · 2 H, 1'''-H), 4.43 (s, 0.45 · 2 H, 1''-H), 2.96 (s, 0.45 · 3 H, N- CH_3), 2.83 (s, 0.55 · 3 H, N- CH_3), 2.81 – 2.74 (m, 2 H, 2-H, 6-H), 2.65 – 2.57 (m, 2 H, 1'-H), 2.18 (s, 3 H, N1- CH_3), 1.88 – 1.78 (m, 2 H, 2-H, 6-H), 1.74 – 1.65 (m, 2 H, 3-H, 5-H), 1.57 – 1.48 (m, 2 H, 2'-H), 1.31 – 1.17 (m, 3 H, 3-H, 4-H, 5-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 100 MHz) = 171.0 (C=O), 142.9 (C-4''), 135.7 (C-4'''), 135.5 (C-1'''), 134.5 (C-1''), 129.2 – 127.1 (8 C, C-2'', C-3'', C-5'', C-6'', C-2''', C-3''', C-5''', C-6'''), 56.4 (C-2, C-6), 55.2 (C-1''', Rotamer 1), 50.9 (C-1'', Rotamer 2), 46.7 (N1- CH_3), 38.9 (C-2'), 37.3 (N- CH_3 , Rotamer 2), 35.3 (C-4), 33.4 (N- CH_3 , Rotamer 1), 33.1 (C-1'), 32.9 (C-3, C-5)

IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2925, 2850, 2781, 1635, 1450, 1400, 1279, 1090, 1068, 1016, 838

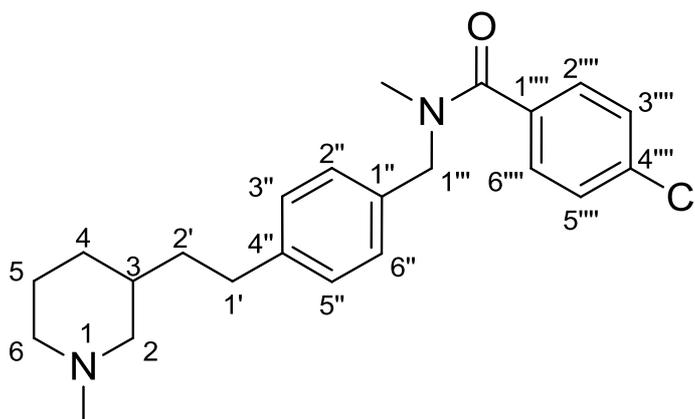
6 Experimenteller Teil

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 387 [$M^+ + H$] (42), 385 [$M^+ + H$] (100), 259 (14), 126 (12), 139 (34)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 215 (28), 112 (20), 99 (100)

HR-MS (EI): m/z = 384.1969 (berechnet für $C_{23}H_{29}ClN_2O$: 384.1968)

6.2.143 (3*RS*)-4-Chlor-*N*-methyl-*N*-{4-[2-(1-methylpiperidin-3-yl)-ethyl]-benzyl}-benzamid (178)



$C_{23}H_{29}ClN_2O$

$M_r = 384.95$ g/mol

Zu einer Lösung von 30 mg (0.12 mmol) **138** in 1 mL Dimethoxyethan werden 34 μ L (0.24 mmol) Triethylamin gegeben. Anschließend werden 31 μ L (0.24 mmol) 4-Chlorbenzoylchlorid zugegeben und es wird weitere 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach positiver Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie wird das Lösemittel im Vakuum abdestilliert und der Rückstand in 30 mL gesättigter Natriumcarbonatlösung aufgenommen. Das Gemisch wird 3 x mit je 20 mL Dichlormethan ausgeschüttelt, die vereinten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (Kieselgel, Ethylacetat/Isohexan 9:1 und 2 % NEt_3) aufgereinigt.

Ausbeute: 27 mg (0.070 mmol/ 58 %)

gelbes Öl

1H -NMR (CD_2Cl_2): δ (ppm, 500 MHz) = 7.43 – 7.33 (m, 4 H, 2'''-H, 3'''-H, 5'''-H, 6'''-H), 7.26 – 7.03 (m, 4 H, 2''-H, 3''-H, 5''-H, 6''-H), 4.66 (s, 0.55 · 2 H, 1'''-H), 4.43 (s, 0.45 · 2 H, 1''-H), 2.96 (s, 0.45 · 3 H, N-CH₃), 2.83 (s, 0.55 · 3 H, N-CH₃), 2.80 – 2.74 (m, 1 H, 2-H), 2.73 – 2.67 (m, 1 H, 6-H), 2.66 – 2.56 (m, 2 H, 1'-H), 2.18 (s, 3 H, N1-CH₃), 1.84 – 1.72 (m, 2 H, 4-H, 6-H), 1.66 - 1.59 (m, 1 H, 5-H), 1.59 – 1.44 (m, 5 H, 2-H, 3-H, 5-H, 2'-H), 0.92 – 0.80 (m, 1 H, 4-H)

6 Experimenteller Teil

^{13}C -NMR (CD_2Cl_2): δ (ppm, 100 MHz) = 170.8 (C=O), 142.7 (C-4''), 135.7 (C-4''), 135.5 (C-1'''), 134.5 (C-1'''), 129.1 – 127.5 (8 C, C-2'', C-3'', C-5'', C-6'', C-2''', C-3''', C-5''', C-6'''), 62.8 (C-2), 56.7 (C-6), 55.2 (C-1''', Rotamer 1), 50.9 (C-1''', Rotamer 2), 46.9 (N1-CH₃), 37.2 (N-CH₃, Rotamer 2), 36.9 (C-2'), 36.2 (C-3), 33.4 (N-CH₃, Rotamer 1), 33.2 (C-1'), 30.9 (C-4), 25.9 (C-5)

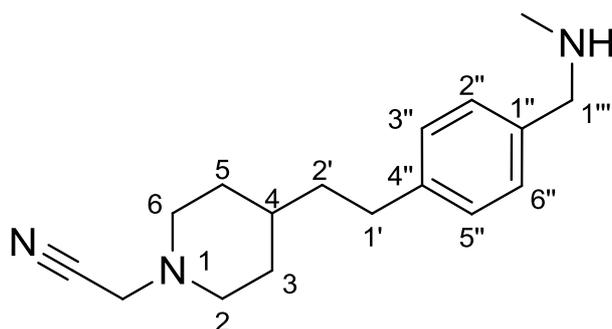
IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2929, 2850, 2777, 2360, 1635, 1448, 1400, 1261, 1090, 1066, 1014, 838

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 387 [$\text{M}^+ + \text{H}$] (64), 385 [$\text{M}^+ + \text{H}$] (100), 216 (18)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 215 (12), 139 (16), 112 (18), 97 (100)

HR-MS (EI): m/z = 384.1969 (berechnet für $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{ClN}_2\text{O}$: 384.1968)

6.2.144 2-{4-[4-[(Methylamino)-methyl]-phenethyl]-piperidin-1-yl}-acetonitril (179)



$\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{N}_3$

$M_r = 271.41$ g/mol

100 mg (0.269 mmol) **132b** werden in 2 mL Dichlormethan gelöst und mit 2 mL Trifluoressigsäure versetzt. Das Reaktionsgemisch wird eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach positiver Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie wird die Reaktionslösung vorsichtig mit gesättigter Natriumcarbonatlösung alkalisiert. Das Gemisch wird 3 x mit je 20 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird anschließend abdestilliert.

Ausbeute: 71 mg (0.26 mmol/ 97 %)

beiger Feststoff

Schmelzpunkt: 49 – 55 °C

^1H -NMR (CD_2Cl_2): δ (ppm, 500 MHz) = 7.24 – 7.21 (m, 2 H, 2''-H, 6''-H), 7.16 – 7.13 (m, 2 H, 3''-H, 5''-H), 4.10 (br s, 1 H, NH), 3.72 (s, 2 H, 1'''-H), 3.49 (s, 2 H,

N1-CH₂), 2.80 – 2.75 (m, 2 H, 2-H, 6-H), 2.62 – 2.57 (m, 2 H, 2'-H), 2.41 (s, 3 H, N-CH₃), 2.28 – 2.21 (m, 2 H, 2-H, 6-H), 1.80 – 1.72 (m, 2 H, 3-H, 5-H), 1.57 – 1.49 (m, 2 H, 1'-H), 1.31 – 1.21 (m, 3 H, 3-H, 4-H, 5-H)

¹³C-NMR (CD₂Cl₂): δ (ppm, 100 MHz) = 142.4 (C-4''), 135.8 (C-1''), 129.0 (C-2'', C-6''), 128.8 (C-3'', C-5''), 115.5 (C≡N), 55.1 (C-1'''), 52.9 (C-2, C-6), 46.8 (N1-CH₂), 38.6 (C-1'), 35.1 (C-4), 34.8 (N-CH₃), 33.0 (C-2'), 32.4 (C-3, C-5)

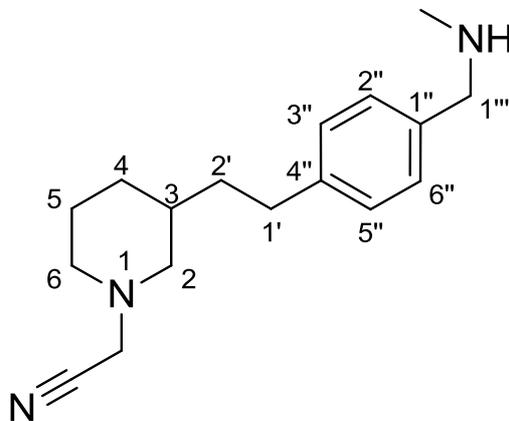
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3008, 2927, 2850, 2810, 1686, 1513, 1466, 1453, 1421, 1315, 1200, 1131, 975, 858, 824, 719

MS (CI): *m/z* (rel. Int. in %) = 272 [M⁺ + H] (6), 245 (100)

MS (EI): *m/z* (rel. Int. in %) = 271 [M⁺] (100), 245 (42), 240 (72), 210 (64), 135 (52), 121 (60), 104 (80)

HR-MS (EI): *m/z* = 271.2054 (berechnet für C₁₇H₂₅N₃: 271.2048)

6.2.145 (3*RS*)-2-{3-{4-[(Methylamino)-methyl]-phenethyl}-piperidin-1-yl}-acetonitril (180)



C₁₇H₂₅N₃

M_r = 271.41 g/mol

6 Experimenteller Teil

72 mg (0.19 mmol) **133b** werden in 1 mL Dichlormethan gelöst und mit 1 mL Trifluoressigsäure versetzt. Das Reaktionsgemisch wird eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach positiver Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie wird die Reaktionslösung vorsichtig mit gesättigter Natriumcarbonatlösung alkalisiert. Das Gemisch wird 3 x mit je 20 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird anschließend abdestilliert.

Ausbeute: 50 mg (0.18 mmol/ 95 %)

hellbraunes Öl

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 500 MHz) = 7.28 – 7.25 (m, 2 H, 2''-H, 6''-H), 7.19 – 7.16 (m, 2 H, 3''-H, 5''-H), 3.81 (s, 2 H, 1'''-H), 3.50 (s, 2 H, N1-CH₂), 2.78 – 2.67 (m, 2 H, 2-H, 6-H), 2.65 – 2.52 (m, 2 H, 1'-H), 2.43 (s, 3 H, N-CH₃), 2.22 (dt, 1 H, $J_1 = 11.1$ Hz, $J_2 = 2.8$ Hz, 6-H), 1.96 (t, 1 H, $J = 10.3$ Hz, 2-H), 1.80 – 1.75 (m, 1 H, 4-H), 1.75 – 1.67 (m, 1 H, 5-H), 1.62 – 1.44 (m, 4 H, 3-H, 5-H, 2'-H), 0.98 – 0.87 (m, 1 H, 4-H)

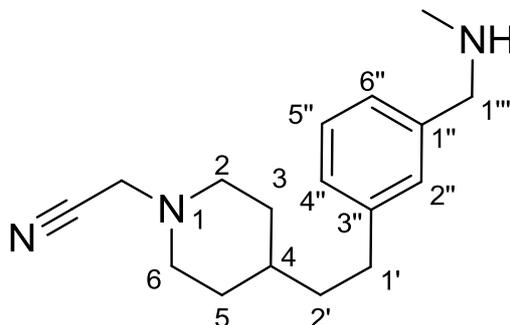
$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 100 MHz) = 143.4 (C-4''), 132.2 (C-1''), 129.7 (C-2'', C-6''), 129.1 (C-3'', C-5''), 115.4 (C \equiv N), 58.9 (C-2), 53.8 (C-1'''), 53.2 (C-6), 47.0 (N1-CH₂), 36.4 (C-2'), 36.1 (C-3), 33.6 (N-CH₃), 33.1 (C-1'), 30.2 (C-4), 25.4 (C-5)

IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2933, 2853, 2804, 2765, 1678, 1466, 1453, 1422, 1201, 1177, 1132, 831, 799, 720

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 272 [$\text{M}^+ + \text{H}$] (10), 245 (100)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 271 [$\text{M}^{+\bullet}$] (100), 240 (44), 201 (28), 135 (28), 121 (38), 96 (68), 83 (54), 69 (44), 58 (60)

HR-MS (EI): $m/z = 271.2045$ (berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{N}_3$: 271.2047)

6.2.146 2-{4-[3-[(Methylamino)-methyl]-phenethyl]-piperidin-1-yl}-acetonitril (181)

 $C_{17}H_{25}N_3$
 $M_r = 271.41 \text{ g/mol}$

100 mg (0.269 mmol) **134b** werden in 2 mL Dichlormethan gelöst und mit 2 mL Trifluoressigsäure versetzt. Das Reaktionsgemisch wird eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach positiver Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie wird die Reaktionslösung vorsichtig mit gesättigter Natriumcarbonatlösung alkalisiert. Das Gemisch wird 3 x mit je 20 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird anschließend abdestilliert.

Ausbeute: 69 mg (0.25 mmol/ 93 %)

farbloses Öl

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 500 MHz) = 7.23 (t, 1 H, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 5''-H), 7.17 – 7.15 (m, 1 H, 2''-H), 7.14 – 7.11 (m, 1 H, 6''-H), 7.10 – 7.07 (m, 1 H, 4''-H), 3.73 (s, 2 H, 1'''-H), 3.50 (s, 2 H, N1- CH_2), 2.81 – 2.75 (m, 2 H, 2-H, 6-H), 2.64 – 2.58 (m, 2 H, 1'-H), 2.41 (s, 3 H, N- CH_3), 2.29 – 2.22 (m, 2 H, 2-H, 6-H), 1.80 – 1.74 (m, 2 H, 3-H, 5-H), 1.57 – 1.51 (m, 2 H, 2'-H), 1.32 – 1.21 (m, 3 H, 3-H, 4-H, 5-H)

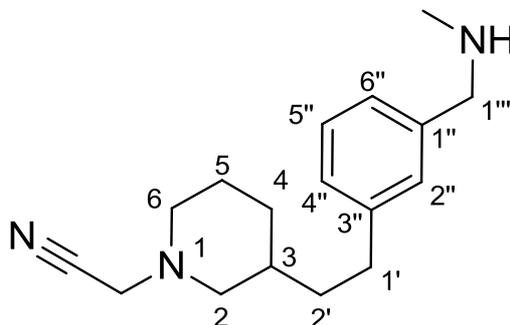
$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 125 MHz) = 143.5 (C-3''), 138.9 (C-1''), 128.9 (C-2''), 128.8 (C-5''), 127.7 (C-4''), 126.2 (C-6''), 115.5 (C \equiv N), 55.6 (C-1'''), 52.9 (C-2, C-6), 46.8 (N1- CH_2), 38.6 (C-2'), 35.3 (N- CH_3), 34.9 (C-4), 33.3 (C-1'), 32.4 (C-3, C-5)

IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3023, 2929, 2850, 2808, 1686, 1466, 1451, 1421, 1315, 1200, 1172, 1130, 1107, 976, 859, 798, 719, 703

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 272 [$\text{M}^+ + \text{H}$] (10), 245 (100)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 271 [$\text{M}^{+\cdot}$] (18), 231 (100), 183 (24), 135 (54), 121 (36), 105 (38), 69 (40)

HR-MS (EI): $m/z = 271.2049$ (berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{N}_3$: 271.2048)

6.2.147 (3RS)-2-{3-[3-[(Methylamino)-methyl]-phenethyl]-piperidin-1-yl}-acetonitril (182)
C₁₇H₂₅N₃ $M_r = 271.41$ g/mol

206 mg (0.554 mmol) **135b** werden in 3 mL Dichlormethan gelöst und mit 3 mL Trifluoressigsäure versetzt. Das Reaktionsgemisch wird eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach positiver Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie wird die Reaktionslösung vorsichtig mit gesättigter Natriumcarbonatlösung alkalisiert. Das Gemisch wird 3 x mit je 20 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird anschließend abdestilliert.

Ausbeute: 140 mg (0.516 mmol/ 93 %)

orangebraunes Öl

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ (ppm, 400 MHz) = 7.25 – 7.20 (m, 1 H, 5''-H), 7.16 – 7.14 (m, 1 H, 2''-H), 7.14 – 7.10 (m, 1 H, 6''-H), 7.09 – 7.05 (m, 1 H, 4''-H), 3.71 (s, 2 H, 1'''-H), 3.50 (s, 2 H, N1-CH₂), 2.90 (s, 1 H, NH), 2.81 – 2.75 (m, 1 H, 2-H), 2.75 – 2.67 (m, 1 H, 6-H), 2.67 – 2.55 (m, 2 H, 1'-H), 2.41 (s, 3 H, N-CH₃), 2.23 (dt, 1 H, $J_1 = 11.2$ Hz, $J_2 = 2.9$ Hz, 6-H), 1.98 (t, 1 H, $J = 10.3$ Hz, 2-H), 1.84 – 1.76 (m, 1 H, 4-H), 1.76 – 1.67 (m, 1 H, 5-H), 1.64 – 1.47 (m, 4 H, 3-H, 5-H, 2'-H), 1.01 – 0.89 (m, 1 H, 4-H)

¹³C-NMR (CD₂Cl₂): δ (ppm, 100 MHz) = 143.2 (C-3''), 139.7 (C-1''), 128.7 (C-2'', C-5''), 127.5 (C-4''), 126.1 (C-6''), 115.5 (C≡N), 59.0 (C-2), 55.8 (C-1'''), 53.2 (C-6), 47.0 (N1-CH₂), 36.5 (C-2'), 36.2 (C-3), 35.6 (N-CH₃), 33.4 (C-1'), 30.3 (C-4), 25.4 (C-5)

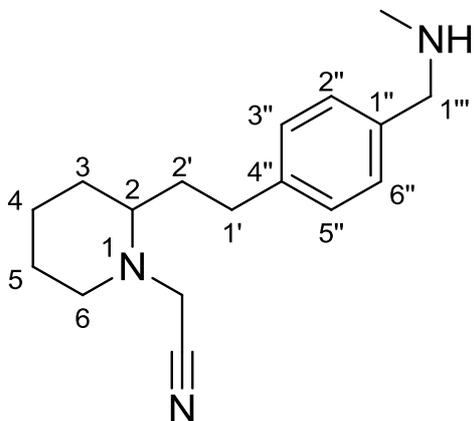
IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2933, 2853, 2798, 1678, 1607, 1486, 1466, 1449, 1421, 1349, 1312, 1200, 1164, 1131, 1105, 1087, 1041, 873, 793, 702

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 272 [M⁺ + H] (8), 245 (100)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 271 [M⁺] (100), 245 (66), 231 (46), 211 (38), 135 (52), 110 (54), 96 (62), 83 (78), 58 (100)

HR-MS (EI): $m/z = 271.2052$ (berechnet für $C_{17}H_{25}N_3$: 271.2048)

6.2.148 (2RS)-2-{2-[4-[(Methylamino)-methyl]-phenethyl]-piperidin-1-yl}-acetonitril (183)



$C_{17}H_{25}N_3$

$M_r = 271.41$ g/mol

73 mg (0.20 mmol) **136b** werden in 1 mL Dichlormethan gelöst und mit 1 mL Trifluoressigsäure versetzt. Das Reaktionsgemisch wird eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach positiver Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie wird die Reaktionslösung vorsichtig mit gesättigter Natriumcarbonatlösung alkalisiert. Das Gemisch wird 3 x mit je 30 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird anschließend abdestilliert.

Ausbeute: 50 mg (0.18 mmol/ 90 %)

hellbraunes Öl

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 500 MHz) = 7.25 – 7.22 (m, 2 H, 2''-H, 6''-H), 7.17 – 7.14 (m, 2 H, 3''-H, 5''-H), 3.84 (d, 1 H, $J = 17.5$ Hz, N1- CH_2), 3.70 (s, 2 H, 1'''-H), 3.41 (d, 1 H, $J = 17.5$ Hz, N1- CH_2), 2.80 – 2.75 (m, 1 H, 6-H), 2.70 (s, 1 H, NH), 2.67 – 2.52 (m, 2 H, 1'-H), 2.48 – 2.41 (m, 1 H, 6-H), 2.40 (s, 3 H, N- CH_3), 2.38 – 2.30 (m, 1 H, 2-H), 1.87 – 1.72 (m, 3 H, 3-H, 4-H, 2'-H), 1.72 – 1.62 (m, 2 H, 5-H, 2'-H), 1.60 – 1.50 (m, 1 H, 5-H), 1.45 – 1.25 (m, 2 H, 3-H, 4-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 100 MHz) = 141.7 (C-4''), 137.2 (C-1''), 128.9 (C-2'', C-6''), 128.7 (C-3'', C-5''), 115.2 (C \equiv N), 59.5 (C-2), 55.5 (C-1'''), 54.6 (C-6), 43.3 (N1- CH_2), 35.6 (N- CH_3), 35.0 (C-2'), 30.8 (C-3), 30.6 (C-1'), 26.2 (C-5), 24.5 (C-4)

IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2937, 2857, 2802, 1687, 1513, 1444, 1355, 1305, 1199, 1128, 823

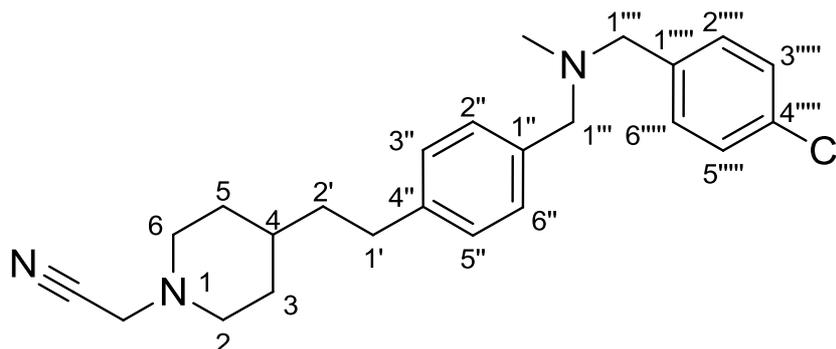
6 Experimenteller Teil

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 272 [$M^+ + H$] (14), 245 (100), 123 (16)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 271 [$M^{+•}$] (6), 123 (100)

HR-MS (EI): m/z = 271.2047 (berechnet für $C_{17}H_{25}N_3$: 271.2048)

6.2.149 2-{4-[4-{{(4-Chlorbenzyl)-(methyl)-amino}-methyl}-phenethyl]-piperidin-1-yl}-acetonitril (184)



$C_{24}H_{30}ClN_3$

$M_r = 395.98$ g/mol

Zu einer Lösung von 40 mg (0.15 mmol) **179** in 1 mL Methanol werden 52 mg (0.37 mmol) 4-Chlorbenzaldehyd, 20 μ L (0.46 mmol) Essigsäure und 18 mg (0.29 mmol) Natriumcyanoborhydrid gegeben. Die Mischung wird 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach positiver Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie wird das Lösemittel abdestilliert und der Rückstand in 20 mL gesättigter Natriumcarbonatlösung aufgenommen. Das Gemisch wird 3 x mit je 20 mL Dichlormethan ausgeschüttelt, die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (Kieselgel, Ethylacetat/Isohexan 1:1 und 2 % NEt_3) aufgereinigt.

Ausbeute: 41 mg (0.10 mmol/ 67 %)

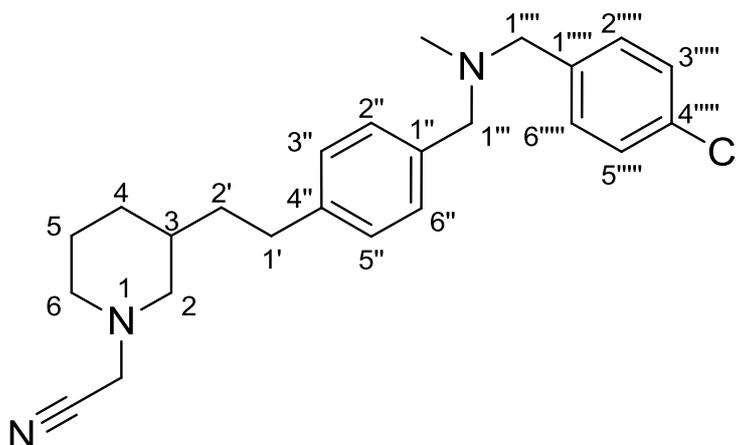
farbloser Feststoff

Schmelzpunkt: 85 – 87 °C

1H -NMR (CD_2Cl_2): δ (ppm, 500 MHz) = 7.33 – 7.27 (m, 4 H, 2''''-H, 3''''-H, 5''''-H, 6''''-H), 7.26 – 7.23 (m, 2 H, 2''-H, 6''-H), 7.14 – 7.11 (m, 2 H, 3''-H, 5''-H), 3.48 (s, 2 H, N1- CH_2), 3.46 (s, 2 H, 1'''-H), 3.45 (s, 2 H, 1''''-H), 2.80 – 2.74 (m, 2 H, 2-H, 6-H), 2.63 – 2.57 (m, 2 H, 2'-H), 2.28 – 2.22 (m, 2 H, 2-H, 6-H), 2.12 (s, 3 H, N- CH_3), 1.80 – 1.74 (m, 2 H, 3-H, 5-H), 1.57 – 1.51 (m, 2 H, 1'-H), 1.31 – 1.21 (m, 3 H, 3-H, 4-H, 5-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_2Cl_2):	δ (ppm, 100 MHz) = 141.8 (C-4''), 138.8 (C-1'''), 137.0 (C-1''), 132.6 (C-4'''), 130.6 (C-2''', C-6'''), 129.2 (C-2'', C-6''), 128.6 (C-3''', C-5'''), 128.5 (C-3'', C-5''), 115.5 (C \equiv N), 61.9 (C-1'''), 61.3 (C-1'''), 52.9 (C-2, C-6), 46.8 (N1-CH ₂), 42.3 (N-CH ₃), 38.7 (C-1'), 34.8 (C-4), 33.0 (C-2'), 32.4 (C-3, C-5)
IR (KBr):	$\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2925, 2848, 2802, 1725, 1512, 1489, 1454, 1420, 1364, 1315, 1131, 1088, 1014, 803
MS (CI):	m/z (rel. Int. in %) = 398 [$\text{M}^+ + \text{H}$] (8), 396 [$\text{M}^+ + \text{H}$] (26), 371 (36), 369 (100)
MS (EI):	m/z (rel. Int. in %) = 397 [$\text{M}^{+\bullet}$] (21), 395 [$\text{M}^{+\bullet}$] (64), 360 (32), 243 (68), 215 (80), 154 (46), 127 (28), 125 (100)
HR-MS (EI):	m/z = 395.2129 (berechnet für $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{ClN}_3$: 395.2128)

6.2.150 (3RS)-2-{3-{4-[(4-Chlorbenzyl)-(methyl)-amino]-methyl}-phenethyl}-piperidin-1-yl}-acetonitril (185)



$\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{ClN}_3$

$M_r = 395.98 \text{ g/mol}$

6 Experimenteller Teil

Zu einer Lösung von 40 mg (0.15 mmol) **180** in 1 mL Methanol werden 52 mg (0.37 mmol) 4-Chlorbenzaldehyd, 20 μ L (0.46 mmol) Essigsäure und 18 mg (0.29 mmol) Natriumcyanoborhydrid gegeben. Die Mischung wird 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach positiver Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie wird das Lösemittel abdestilliert und der Rückstand in 20 mL gesättigter Natriumcarbonatlösung aufgenommen. Das Gemisch wird 3 x mit je 20 mL Dichlormethan ausgeschüttelt, die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (Kieselgel, Ethylacetat/Isohexan 1:1 und 2 % NEt_3) aufgereinigt.

Ausbeute: 18 mg (0.045 mmol/ 30 %)

farbloses Öl

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 500 MHz) = 7.33 – 7.27 (m, 4 H, 2''''-H, 3''''-H, 5''''-H, 6''''-H), 7.27 – 7.23 (m, 2 H, 2''-H, 6''-H), 7.15 – 7.12 (m, 2 H, 3''-H, 5''-H), 3.50 (s, 2 H, N1- CH_2), 3.46 (s, 2 H, 1'''-H), 3.45 (s, 2 H, 1''''-H), 2.80 – 2.75 (m, 1 H, 2-H), 2.74 – 2.68 (m, 1 H, 6-H), 2.66 – 2.55 (m, 2 H, 1'-H), 2.22 (dt, 1 H, $J_1 = 11.1$ Hz, $J_2 = 2.8$ Hz, 6-H), 2.12 (s, 3 H, N- CH_3), 1.98 (t, 1 H, $J = 10.3$ Hz, 2-H), 1.82 – 1.75 (m, 1 H, 4-H), 1.75 – 1.68 (m, 1 H, 5-H), 1.64 – 1.47 (m, 4 H, 3-H, 5-H, 2'-H), 0.99 – 0.89 (m, 1 H, 4-H)

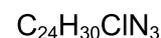
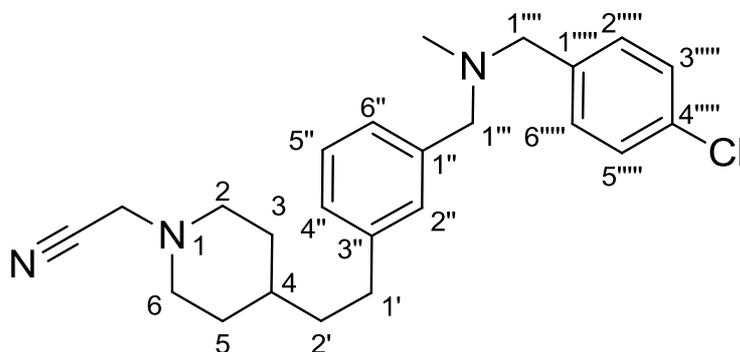
$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 100 MHz) = 141.7 (C-4''), 138.8 (C-1'''''), 137.1 (C-1''), 132.6 (C-4'''''), 130.6 (C-2''''', C-6'''''), 129.2 (C-2'', C-6''), 128.6 (C-3''''', C-5'''''), 128.5 (C-3'', C-5''), 115.4 (C \equiv N), 61.9 (C-1'''), 61.3 (C-1'''''), 59.0 (C-2), 53.2 (C-6), 47.1 (N1- CH_2), 42.3 (N- CH_3), 36.5 (C-2'), 36.1 (C-3), 33.1 (C-1'), 30.3 (C-4), 25.4 (C-5)

IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2930, 2852, 2797, 1674, 1512, 1489, 1453, 1420, 1364, 1089, 1014, 873, 805

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 398 [$\text{M}^+ + \text{H}$] (10), 396 [$\text{M}^+ + \text{H}$] (32), 371 (26), 369 (100)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 397 [$\text{M}^{+\cdot}$] (16), 395 [$\text{M}^{+\cdot}$] (44), 360 (22), 243 (60), 215 (42), 154 (42), 127 (32), 125 (100), 58 (70)

HR-MS (EI): $m/z = 395.2126$ (berechnet für $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{ClN}_3$: 395.2128)

6.2.151 2-{4-{3-[[4-Chlorbenzyl)-(methyl)-amino]-methyl]-phenethyl}-piperidin-1-yl}-acetonitril (186)


$$M_r = 395.98 \text{ g/mol}$$

Zu einer Lösung von 50 mg (0.18 mmol) **181** in 1 mL Methanol werden 65 mg (0.46 mmol) 4-Chlorbenzaldehyd, 20 μ L (0.46 mmol) Essigsäure und 23 mg (0.37 mmol) Natriumcyanoborhydrid gegeben. Die Mischung wird 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach positiver Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie wird das Lösemittel abdestilliert und der Rückstand in 20 mL gesättigter Natriumcarbonatlösung aufgenommen. Das Gemisch wird 3 x mit je 20 mL Dichlormethan ausgeschüttelt, die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels 2 Flash-Chromatographien (Kieselgel, 1. Ethylacetat/Isohexan 1:1 und 2 % NEt_3 , 2. Dichlormethan/Ethylacetat 9:1 und 2 % NEt_3) aufgereinigt.

Ausbeute: 19 mg (0.048 mmol/ 27 %)

farbloses Öl

1H -NMR (CD_2Cl_2): δ (ppm, 400 MHz) = 7.34 – 7.27 (m, 4 H, 2''''-H, 3''''-H, 5''''-H, 6''''-H), 7.22 (t, 1 H, $J = 7.5$ Hz, 5''-H), 7.18 – 7.13 (m, 2 H, 2''-H, 6''-H), 7.08 – 7.04 (m, 1 H, 4''-H), 3.50 (s, 2 H, N1- CH_2), 3.47 (s, 2 H, 1'''-H), 3.46 (s, 2 H, 1''''-H), 2.82 – 2.73 (m, 2 H, 2-H, 6-H), 2.65 – 2.58 (m, 2 H, 1'-H), 2.28 – 2.20 (m, 2 H, 2-H, 6-H), 2.13 (s, 3 H, N- CH_3), 1.82 – 1.72 (m, 2 H, 3-H, 5-H), 1.59 – 1.50 (m, 2 H, 2'-H), 1.34 – 1.20 (m, 3 H, 3-H, 4-H, 5-H)

^{13}C -NMR (CD_2Cl_2): δ (ppm, 100 MHz) = 143.1 (C-3''), 139.7 (C-1''), 138.8 (C-1''''), 132.7 (C-4''''), 130.6 (C-2''''), 129.2 (C-2''), 128.6 (C-3''''), 128.5 (C-5''), 127.3 (C-4''), 126.6 (C-6''), 115.5 (C \equiv N), 62.2 (C-1'''), 61.3 (C-1''''), 52.9 (C-2, C-6), 46.8 (N1- CH_2), 42.3 (N- CH_3), 38.7 (C-2'), 34.8 (C-4), 33.4 (C-1'), 32.4 (C-3, C-5)

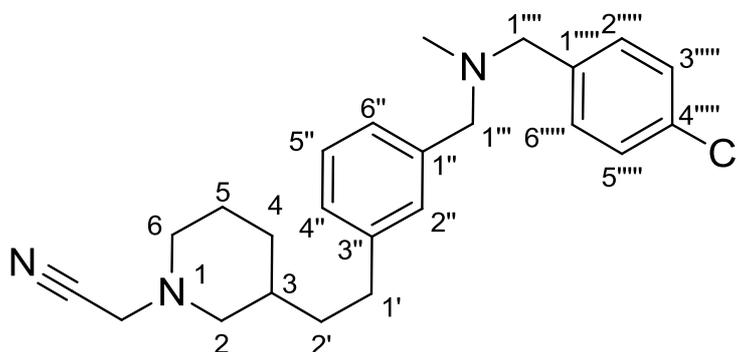
IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3026, 2925, 2846, 2802, 1677, 1606, 1489, 1454, 1364, 1314, 1130, 1087, 1014, 860, 803, 703

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 398 [$M^+ + H$] (4), 396 [$M^+ + H$] (12), 371 (20), 369 (100), 154 (18)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 395 [$M^{+\bullet}$] (8), 371 (8), 369 (22), 357 (8), 355 (28), 243 (44), 215 (24), 156 (36), 154 (100), 125 (84), 105 (24), 58 (26)

HR-MS (EI): m/z = 395.2121 (berechnet für $C_{24}H_{30}ClN_3$: 395.2128)

6.2.152 (3*RS*)-2-{3-{3-[(4-Chlorbenzyl)-(methyl)-amino]-methyl}-phenethyl}-piperidin-1-yl}-acetonitril (187)



$C_{24}H_{30}ClN_3$

$M_r = 395.98$ g/mol

Zu einer Lösung von 50 mg (0.18 mmol) **182** in 1 mL Methanol werden 65 mg (0.46 mmol) 4-Chlorbenzaldehyd, 20 μ L (0.46 mmol) Essigsäure und 23 mg (0.37 mmol) Natriumcyanoborhydrid gegeben. Die Mischung wird 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach positiver Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie wird das Lösemittel abdestilliert und der Rückstand in 20 mL gesättigter Natriumcarbonatlösung aufgenommen. Das Gemisch wird 3 x mit je 20 mL Dichlormethan ausgeschüttelt, die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (Kieselgel, Ethylacetat/Isohexan 1:1 und 2 % NEt_3) aufgereinigt.

Ausbeute: 59 mg (0.15 mmol/ 83 %)

farbloses Öl

1H -NMR (CD_2Cl_2): δ (ppm, 500 MHz) = 7.33 – 7.28 (m, 4 H, 2''''-H, 3''''-H, 5''''-H, 6''''-H), 7.22 (t, 1 H, $J = 7.4$ Hz, 5''-H), 7.18 – 7.14 (m, 2 H, 2''-H, 6''-H), 7.08 – 7.04 (m, 1 H, 4''-H), 3.49 (s, 2 H, N1- CH_2), 3.48 (s, 2 H, 1'''-H), 3.46 (s, 2 H, 1''''-H), 2.80 – 2.74 (m, 1 H, 2-H), 2.71 (m, 1 H, 6-H), 2.67 – 2.57 (m, 2 H, 1'-H), 2.23 (dt, 1 H, $J_1 = 11.2$ Hz, $J_2 = 2.9$ Hz, 6-H), 2.13 (s, 3 H, N- CH_3), 1.98 (t, 1 H, $J = 10.3$ Hz, 2-H), 1.83 – 1.76 (m, 1 H, 4-H), 1.75 – 1.68 (m, 1 H, 5-H), 1.65 – 1.48 (m, 4 H, 3-H, 5-H, 2'-H), 1.00 – 0.90 (m, 1 H, 4-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 125 MHz) = 143.3 (C-3''), 139.7 (C-1''), 138.8 (C-1'''), 132.7 (C-4'''), 130.6 (C-2''', C-6'''), 129.2 (C-2''), 128.6 (C-3''', C-5'''), 128.5 (C-5''), 127.3 (C-4''), 126.6 (C-6''), 115.4 (C \equiv N), 62.8 (C-2), 62.2 (C-1''), 61.3 (C-1'''), 56.7 (C-6), 46.9 (N1-CH $_2$), 42.3 (N-CH $_3$), 37.0 (C-2'), 36.4 (C-3), 33.5 (C-1'), 30.9 (C-4), 25.9 (C-5)

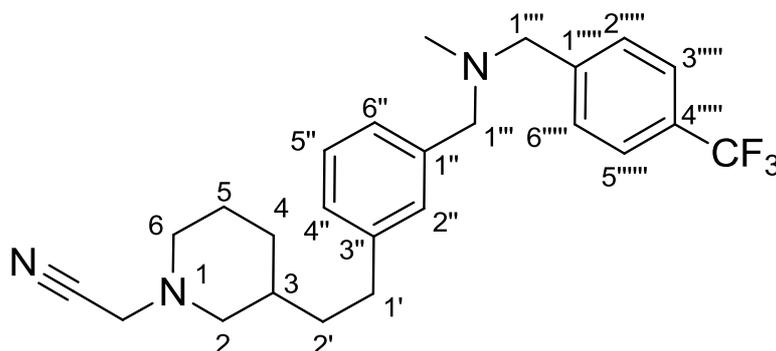
IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3025, 2933, 2852, 2793, 1677, 1606, 1489, 1451, 1363, 1310, 1163, 1132, 1087, 1014, 802, 702

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 398 [$\text{M}^+ + \text{H}$] (8), 396 [$\text{M}^+ + \text{H}$] (26), 371 (50), 369 (100), 154 (16)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 397 [$\text{M}^{+\bullet}$] (12), 395 [$\text{M}^{+\bullet}$] (30), 371 (6), 369 (24), 243 (56), 215 (22), 156 (36), 154 (100), 125 (80), 105 (32), 58 (54)

HR-MS (EI): m/z = 395.2123 (berechnet für $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{ClN}_3$: 395.2128)

6.2.153 2-{3-[3-{{Methyl-[4-(trifluormethyl)-benzyl]-amino}-methyl}-phenethyl]-piperidin-1-yl}-acetonitril (188)



$\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_3$

$M_r = 429.53 \text{ g/mol}$

Zu einer Lösung von 50 mg (0.18 mmol) **182** in 1 mL Methanol werden 80 mg (0.46 mmol) 4-(Trifluormethyl)benzaldehyd, 20 μL (0.46 mmol) Essigsäure und 23 mg (0.37 mmol) Natriumcyanoborhydrid gegeben. Die Mischung wird 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach positiver Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie wird das Lösemittel abdestilliert und der Rückstand in 20 mL gesättigter Natriumcarbonatlösung aufgenommen. Das Gemisch wird 3 x mit je 20 mL Dichlormethan ausgeschüttelt, die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (Kieselgel, Ethylacetat/Isohexan 1:1 und 2 % NEt_3) aufgereinigt.

Ausbeute: 66 mg (0.15 mmol/ 83 %)

farbloses Öl

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 400 MHz) = 7.61 – 7.56 (m, 2 H, 3''''-H, 5''''-H), 7.54 – 7.49 (m, 2 H, 2''''-H, 6''''-H), 7.26 – 7.20 (m, 1 H, 5''-H), 7.20 – 7.15 (m, 2 H, 2''-H, 6''-H), 7.09 – 7.05 (m, 1 H, 4''-H), 3.55 (s, 2 H, 1'''-H), 3.50 (s, 2 H, 1''-H), 3.50 (s, 2 H, N1-CH₂), 2.80 – 2.75 (m, 1 H, 2-H), 2.75 – 2.67 (m, 1 H, 6-H), 2.67 – 2.57 (m, 2 H, 1'-H), 2.23 (dt, 1 H, $J_1 = 11.2$ Hz, $J_2 = 2.9$ Hz, 6-H), 2.15 (s, 3 H, N-CH₃), 1.98 (t, 1 H, $J = 10.3$ Hz, 2-H), 1.84 – 1.76 (m, 1 H, 4-H), 1.75 – 1.67 (m, 1 H, 5-H), 1.67 – 1.46 (m, 4 H, 3-H, 5-H, 2'-H), 1.01 – 0.89 (m, 1 H, 4-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 125 MHz) = 144.6 (q, $J = 1.4$ Hz, C-1'''''), 143.0 (C-3'''), 139.6 (C-1''), 129.4 (C-2''''', C-6'''''), 129.2 (q, $J = 31.8$ Hz, C-4'''''), 129.2 (C-2''), 128.6 (C-5''), 127.4 (C-4''), 126.7 (C-6''), 125.4 (q, $J = 3.9$ Hz, C-3''''', C-5'''''), 124.9 (q, $J = 271.6$ Hz, CF₃), 115.4 (C≡N), 62.3 (C-1'''), 61.5 (C-1'''''), 59.0 (C-2), 53.2 (C-6), 47.1 (N1-CH₂), 42.4 (N-CH₃), 36.6 (C-2'), 36.1 (C-3), 33.4 (C-1'), 30.3 (C-4), 25.4 (C-5)

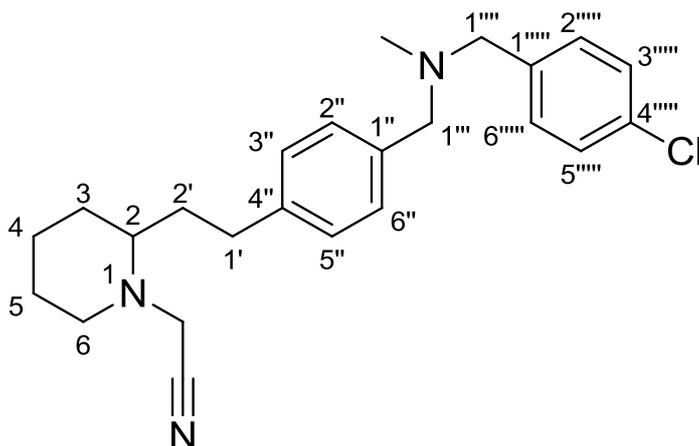
IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3023, 2934, 2853, 2797, 2361, 2341, 1677, 1618, 1453, 1415, 1326, 1163, 1124, 1105, 1066, 1018, 868, 819, 703

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 430 [M⁺ + H] (20), 410 (14), 403 (100)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 429 [M⁺] (46), 409 (100), 369 (24), 243 (52), 215 (22), 202 (22), 159 (56), 135 (24), 105 (46), 83 (36), 58 (70)

HR-MS (EI): $m/z = 429.2397$ (berechnet für C₂₅H₃₀F₃N₃: 429.2392)

6.2.154 (2RS)-2-{2-[4-[(4-Chlorbenzyl)-(methyl)-amino]-methyl]-phenethyl}-piperidin-1-yl}-acetonitril (189)



C₂₄H₃₀ClN₃

$M_r = 395.98$ g/mol

6 Experimenteller Teil

Zu einer Lösung von 40 mg (0.15 mmol) **183** in 1 mL Methanol werden 52 mg (0.37 mmol) 4-Chlorbenzaldehyd, 20 μ L (0.46 mmol) Essigsäure und 18 mg (0.29 mmol) Natriumcyanoborhydrid gegeben. Die Mischung wird 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach positiver Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie wird das Lösemittel abdestilliert und der Rückstand in 20 mL gesättigter Natriumcarbonatlösung aufgenommen. Das Gemisch wird 3 x mit je 20 mL Dichlormethan ausgeschüttelt, die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (Kieselgel, Ethylacetat/Isohexan 1:1 und 2 % NEt_3) aufgereinigt.

Ausbeute: 16 mg (0.040 mmol/ 27 %)

farbloses Öl

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 400 MHz) = 7.34 – 7.28 (m, 4 H, 2''''-H, 3''''-H, 5''''-H, 6''''-H), 7.28 – 7.24 (m, 2 H, 2''-H, 6''-H), 7.17 – 7.13 (m, 2 H, 3''-H, 5''-H), 3.85 (d, 1 H, $J = 17.5$ Hz, N1- CH_2), 3.47 (s, 2 H, 1'''-H), 3.45 (s, 2 H, 1''''-H), 3.41 (d, 1 H, $J = 17.5$ Hz, N1- CH_2), 2.81 – 2.74 (m, 1 H, 6-H), 2.69 – 2.52 (m, 2 H, 1'-H), 2.49 – 2.40 (m, 1 H, 6-H), 2.38 – 2.30 (m, 1 H, 2-H), 2.12 (s, 3 H, N- CH_3), 1.88 – 1.81 (m, 1 H, 2'-H), 1.81 – 1.71 (m, 2 H, 3-H, 4-H), 1.71 – 1.60 (m, 2 H, 5-H, 2'-H), 1.61 – 1.48 (m, 1 H, 5-H), 1.45 – 1.25 (m, 2 H, 3-H, 4-H)

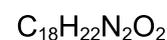
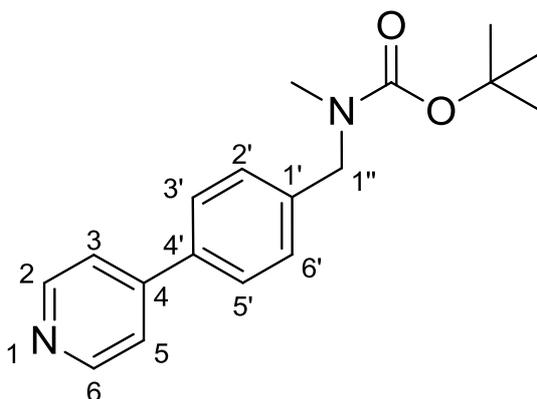
$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 100 MHz) = 141.5 (C-4''), 138.8 (C-1''''), 137.3 (C-1''), 132.7 (C-4''''), 130.6 (C-2''''), 129.3 (C-2'', C-6''), 128.6 (C-3''''), 128.5 (C-3'', C-5''), 115.2 (C \equiv N), 61.9 (C-1'''), 61.3 (C-1''''), 59.6 (C-2), 54.6 (C-6), 43.3 (N1- CH_2), 42.3 (N- CH_3), 35.0 (C-2'), 30.8 (C-1'), 30.6 (C-3), 26.2 (C-5), 24.5 (C-4)

IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2937, 2856, 2794, 2358, 1511, 1488, 1452, 1363, 1305, 1176, 1128, 1087, 1014, 981, 871, 804

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 398 [$\text{M}^+ + \text{H}$] (18), 396 [$\text{M}^+ + \text{H}$] (46), 371 (38), 369 (100), 125 (10), 123 (44)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 397 [$\text{M}^{+\cdot}$] (4), 395 [$\text{M}^{+\cdot}$] (14), 123 (100)

HR-MS (EI): $m/z = 395.2134$ (berechnet für $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{ClN}_3$: 395.2128)

6.2.155 *tert*-Butyl-(methyl)-[4-(pyridin-4-yl)-benzyl]-carbamat (193)

$M_r = 298.39 \text{ g/mol}$

200 mg (1.01 mmol) **192** werden zusammen mit 440 mg (2.02 mmol) Di-*tert*-butyldicarbonat und 280 μL (2.02 mmol) Triethylamin in 3 mL Methanol gelöst und 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach positiver Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie wird das Lösemittel am Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wird in 30 mL einer gesättigten Natriumcarbonatlösung aufgenommen und 3 x mit je 30 mL Dichlormethan ausgeschüttelt. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (Kieselgel Ethylacetat/Isohexan 1:1 und 2 % NEt₃) aufgereinigt.

Ausbeute: 264 mg (0.885 mmol/ 88 %)

gelbes Öl

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ (ppm, 400 MHz) = 8.62 (dd, 2 H, $J_1 = 4.5 \text{ Hz}$, $J_2 = 1.6 \text{ Hz}$, 2-H, 6-H), 7.68 – 7.62 (m, 2 H, 3'-H, 5'-H), 7.52 (dd, 2 H, $J_1 = 4.5 \text{ Hz}$, $J_2 = 1.6 \text{ Hz}$, 3-H, 5-H), 7.38 – 7.32 (m, 2 H, 2'-H, 6'-H), 4.47 (s, 2 H, 1''-H), 2.83 (s, 3 H, N-CH₃), 1.53 – 1.39 (m, 9 H, C(CH₃)₃)

¹³C-NMR (CD₂Cl₂): δ (ppm, 125 MHz) = 156.4 (C=O), 150.7 (C-2, C-6), 148.1 (C-4), 140.0 (C-1'), 137.3 (C-4'), 128.5 (C-2', C-6'), 127.5 (C-3', C-5'), 121.8 (C-3, C-5), 79.9 (C(CH₃)₃), 52.6 (C-1'', Rotamer 1), 52.0 (C-1'', Rotamer 2), 34.3 (N-CH₃), 28.5 (C(CH₃)₃)

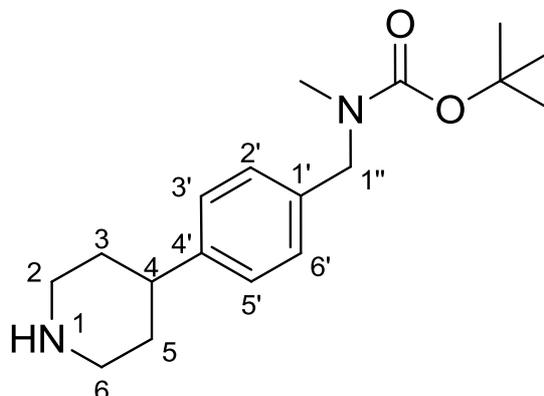
IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3028, 2974, 2928, 2358, 1690, 1597, 1487, 1391, 1365, 1245, 1171, 1145, 879, 801

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 299 [M⁺ + H] (100), 243 (68)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 242 (48), 197 (14), 168 (34), 57 (100)

HR-MS (EI): $m/z = 298.1652$ (berechnet für $C_{18}H_{22}N_2O_2$: 298.1681)

6.2.156 *tert*-Butyl-(methyl)-[4-(piperidin-4-yl)-benzyl]-carbamate (**194**)



$C_{18}H_{28}N_2O_2$

$M_r = 304.44$ g/mol

1.96 g (6.57 mmol) **193** werden in 5 mL Methanol gelöst, mit 50 mL Eisessig und 50 mg 10 %igem Palladium auf Aktivkohle versetzt. Der Ansatz wird in einer Druckapparatur mit Wasserstoff bei einem Druck von 40 bar 48 Stunden stark gerührt. Nach Abschluss der Reaktion wird der Katalysator über Celit abfiltriert und die verbleibende Lösung mit NaOH-Plättchen auf einen pH-Wert von 10-12 gebracht. Das Gemisch wird 3 x mit je 30 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (Kieselgel Dichlormethan/ NEt_3 9:1) aufgereinigt.

Ausbeute: 578 mg (1.90 mmol/ 29 %)

hellbraunes Öl

1H -NMR (CD_2Cl_2): δ (ppm, 500 MHz) = 7.20 – 7.14 (m, 4 H, 2'-H, 3'-H, 5'-H, 6'-H), 4.36 (s, 2 H, 1''-H), 3.16 – 3.10 (m, 2 H, 2-H, 6-H), 2.78 (s, 3 H, N- CH_3), 2.73 – 2.66 (m, 2 H, 2-H, 6-H), 2.63 – 2.55 (m, 1 H, 4-H), 1.80 – 1.74 (m, 3 H, 3-H, 5-H, NH), 1.63 – 1.52 (m, 2 H, 3-H, 5-H), 1.46 (s, 9 H, $C(CH_3)_3$)

^{13}C -NMR (CD_2Cl_2): δ (ppm, 100 MHz) = 156.5 (C=O), 146.4 (C-4'), 136.4 (C-1'), 127.9 (C-2', C-6'), 127.3 (C-3', C-5'), 79.6 ($C(CH_3)_3$), 52.5 (C-1'', Rotamer 1), 51.9 (C-1'', Rotamer 2), 47.5 (C-2, C-6), 43.2 (C-4), 35.0 (C-3, C-5), 34.0 (N- CH_3), 28.6 ($C(CH_3)_3$)

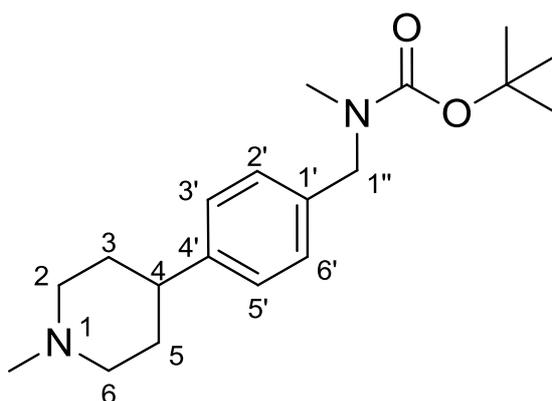
IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2974, 2930, 2851, 2807, 2735, 1694, 1480, 1449, 1391, 1365, 1246, 1173, 1143, 880

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 305 [$M^+ + H$] (22), 249 (100), 174 (14)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 304 [M^{+}] (2), 248 (34), 203 (16), 83 (52), 57 (100)

HR-MS (EI): m/z = 304.2148 (berechnet für $C_{18}H_{28}N_2O_2$: 304.2151)

6.2.157 *tert*-Butyl-(methyl)-[4-(1-methylpiperidin-4-yl)-benzyl]-carbamat (195a)



$C_{19}H_{30}N_2O_2$

M_r = 318.46 g/mol

185 mg (0.608 mmol) **194** werden in 2 mL Methanol gelöst und mit Eisessig auf pH 4-5 angesäuert. Es werden 226 μ L (3.03 mmol) wässrige Formaldehydlösung (37 %) und 95 mg (1.5 mmol) Natriumcyanoborhydrid zugegeben und 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach positiver Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie wird das Lösemittel abdestilliert, der Rückstand in 20 mL einer gesättigten Natriumcarbonatlösung aufgenommen und 3 x mit je 20 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird anschließend abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (Ethylacetat/Isohexan 1:1 und 2 % NEt_3) aufgereinigt. Es wird neben der gewünschten Verbindung auch **195b** erhalten.

Elutionsreihenfolge: 1. **195b**, 2. **195a**

Ausbeute: 136 mg (0.427 mmol/ 70 %)

farbloses Öl

1H -NMR (CD_2Cl_2): δ (ppm, 500 MHz) = 7.21 – 7.18 (m, 2 H, 3'-H, 5'-H), 7.16 – 7.13 (m, 2 H, 2'-H, 6'-H), 4.36 (s, 2 H, 1''-H), 2.94 – 2.89 (m, 2 H, 2-H, 6-H), 2.77 (s, 3 H, N- CH_3), 2.49 – 2.41 (m, 1 H, 4-H), 2.25 (s, 3 H, N1- CH_3), 2.04 – 1.97 (m, 2 H, 2-H, 6-H), 1.81 – 1.68 (m, 4 H, 3-H, 5-H), 1.45 (s, 9 H, $C(CH_3)_3$)

^{13}C -NMR (CD_2Cl_2): δ (ppm, 100 MHz) = 156.3 (C=O), 146.0 (C-4'), 136.4 (C-1'), 127.8 (C-2', C-6'), 127.3 (C-3', C-5'), 79.6 ($\underline{C}(CH_3)_3$), 56.7 (C-2, C-6), 52.5 C-1'',

6 Experimenteller Teil

Rotamer 1), 51.9 (C-1", Rotamer 2), 46.7 (N1-CH₃), 42.1 (C-4), 34.0 (C-3, C-5. N-CH₃), 28.6 (C(CH₃)₃)

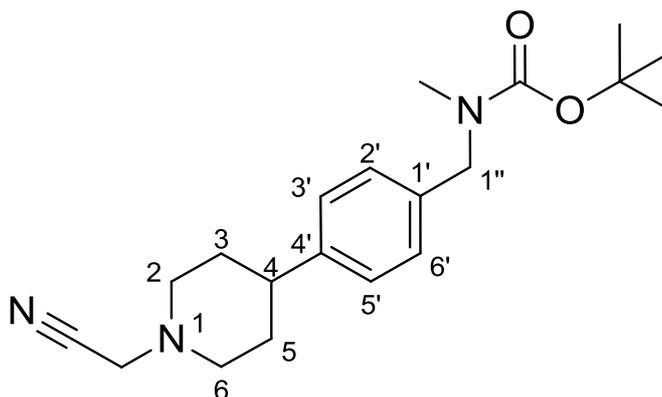
IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2973, 2934, 2846, 2780, 2735, 2678, 2361, 2342, 1697, 1448, 1420, 1391, 1365, 1278, 1246, 1174, 1142, 880

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 319 [M⁺ + H] (74), 263 (100), 188 (20)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 318 [M⁺] (18), 261 (22), 217 (18), 97 (100), 70 (64), 57 (70)

HR-MS (EI): m/z = 318.2294 (berechnet für C₁₉H₃₀N₂O₂: 318.2307)

6.2.158 *tert*-Butyl-{4-[1-(cyanomethyl)-piperidin-4-yl]-benzyl}-(methyl)-carbammat (195b)



C₂₀H₂₉N₃O₂

M_r = 343.47 g/mol

Die Substanz fällt als Nebenprodukt bei der Darstellung von **195a** an.

Ausbeute: 38 mg (0.11 mmol/ 18 %)

farbloser Feststoff

Schmelzpunkt: 69 – 71 °C

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ (ppm, 400 MHz) = 7.21 – 7.18 (m, 2 H, 3'-H, 5'-H), 7.18 – 7.14 (m, 2 H, 2'-H, 6'-H), 4.37 (s, 2 H, 1''-H), 3.56 (s, 2 H, N1-CH₂), 2.94 – 2.87 (m, 2 H, 2-H, 6-H), 2.78 (s, 3 H, N-CH₃), 2.57 – 2.48 (m, 1 H, 4-H), 2.47 – 2.39 (m, 2 H, 2-H, 6-H), 1.91 – 1.83 (m, 2 H, 3-H, 5-H), 1.83 – 1.71 (m, 2 H, 3-H, 5-H), 1.45 (s, 9 H, C(CH₃)₃)

¹³C-NMR (CD₂Cl₂): δ (ppm, 100 MHz) = 156.3 (C=O), 145.2 (C-4'), 136.7 (C-1'), 127.9 (C-2', C-6'), 127.3 (C-3', C-5'), 115.4 (C≡N), 79.7 (C(CH₃)₃), 53.3 (C-2, C-

6 Experimenteller Teil

6), 52.6 (C-1'', Rotamer 1), 51.9 (C-1'', Rotamer 2), 46.8 (N1-CH₂), 41.5 (C-4), 34.1 (N-CH₃), 33.5 (C-3, C-5), 28.5 (C(CH₃)₃)

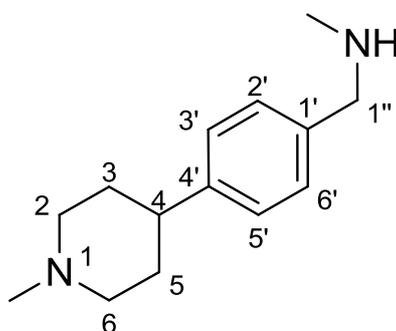
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3006, 2974, 2935, 2853, 2811, 2758, 2709, 2361, 2339, 1692, 1449, 1420, 1391, 1365, 1314, 1244, 1172, 1141, 995, 878

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 344 [M⁺ + H] (4), 317 (100), 261 (100)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 317 (4), 260 (48), 215 (20), 95 (22), 57 (100)

HR-MS (EI): m/z = 343.2243 (berechnet für C₂₀H₂₉N₃O₂: 343.2260)

6.2.159 *N*-Methyl-1-[4-(1-methylpiperidin-4-yl)-phenyl]-methanamin (196)



C₁₄H₂₂N₂

M_r = 218.34 g/mol

118 mg (0.371 mmol) **195a** werden in 2 mL Dichlormethan gelöst und mit 2 mL Trifluoressigsäure versetzt. Das Reaktionsgemisch wird eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach positiver Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie wird die Reaktionslösung vorsichtig mit gesättigter Natriumcarbonatlösung alkalisiert. Das Gemisch wird 3 x mit je 20 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird anschließend abdestilliert.

Ausbeute: 62 mg (0.28 mmol/ 75 %)

farbloses Wachs

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ (ppm, 500 MHz) = 7.25 – 7.22 (m, 2 H, 2'-H, 6'-H), 7.20 – 7.17 (m, 2 H, 3'-H, 5'-H), 3.68 (s, 2 H, 1''-H), 2.96 – 2.91 (m, 2 H, 2-H, 6-H), 2.62 (s, 1 H, NH), 2.49 – 2.41 (m, 1 H, 4-H), 2.40 (s, 3 H, N-CH₃), 2.27 (s, 3 H, N1-CH₃), 2.07 – 1.99 (m, 2 H, 2-H, 6-H), 1.81 – 1.70 (m, 4 H, 3-H, 5-H)

¹³C-NMR (CD₂Cl₂): δ (ppm, 100 MHz) = 145.7 (C-4'), 138.2 (C-1'), 128.7 (C-2', C-6'), 127.2 (C-3', C-5'), 56.7 (C-2, C-6), 55.8 (C-1''), 46.5 (N1-CH₃), 42.0 (C-4), 36.0 (N-CH₃), 33.8 (C-3, C-5)

6 Experimenteller Teil

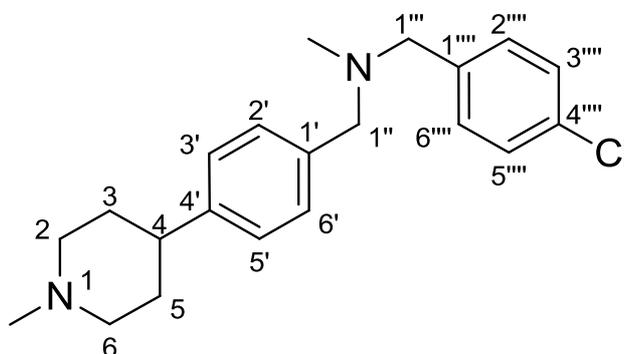
IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3012, 2934, 2844, 2780, 2735, 2680, 2361, 2342, 1688, 1514, 1464, 1445, 1378, 1200, 1133, 994, 824, 764

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 219 [M⁺ + H] (100), 188 (24)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 218 [M⁺] (40), 187 (8), 97 (56), 82 (14), 70 (100), 57 (38)

HR-MS (EI): m/z = 218.1832 (berechnet für C₁₄H₂₂N₂: 218.1783)

6.2.160 *N*-(4-Chlorbenzyl)-*N*-methyl-1-[4-(1-methylpiperidin-4-yl)-phenyl]-methanamin (197)



C₂₁H₂₇ClN₂

M_r = 342.92 g/mol

Zu einer Lösung von 50 mg (0.23 mmol) **196** in 1 mL Methanol werden 80 mg (0.57 mmol) 4-Chlorbenzaldehyd, 20 μ L (0.46 mmol) Essigsäure und 29 mg (0.46 mmol) Natriumcyanoborhydrid gegeben. Die Mischung wird 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach positiver Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie wird das Lösemittel abdestilliert und der Rückstand in 20 mL gesättigter Natriumcarbonatlösung aufgenommen. Das Gemisch wird 3 x mit je 20 mL Dichlormethan ausgeschüttelt, die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (Kieselgel, Ethylacetat/Isohexan 9:1 und 2 % NEt₃) aufgereinigt.

Ausbeute: 58 mg (0.17 mmol/ 74 %)

farbloses Öl

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ (ppm, 400 MHz) = 7.34 – 7.25 (m, 6 H, 2'-H, 6'-H, 2''-H, 3''-H, 5''-H, 6''-H), 7.20 – 7.16 (m, 2 H, 3'-H, 5'-H), 3.46 (s, 2 H, 1''-H), 3.45 (s, 2 H, 1'''-H), 2.94 – 2.87 (m, 2 H, 2-H, 6-H), 2.48 – 2.39 (m, 1 H, 4-H), 2.24 (s, 3 H, N1-CH₃), 2.12 (s, 3 H, N-CH₃), 2.03 – 1.94 (m, 2 H, 2-H, 6-H), 1.80 – 1.67 (m, 4 H, 3-H, 5-H)

6 Experimenteller Teil

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 100 MHz) = 145.8 (C-4'), 138.9 (C-1'''), 137.4 (C-1'), 132.6 (C-4'''), 130.6 (C-2''', C-6'''), 129.2 (C-2', C-6'), 128.6 (C-3''', C-5'''), 127.1 (C-3', C-5'), 61.9 (C-1''), 61.3 (C-1'''), 56.8 (C-2, C-6), 46.7 (N1-CH₃), 42.3 (N-CH₃), 42.2 (C-4), 34.1 (C-3, C-5)

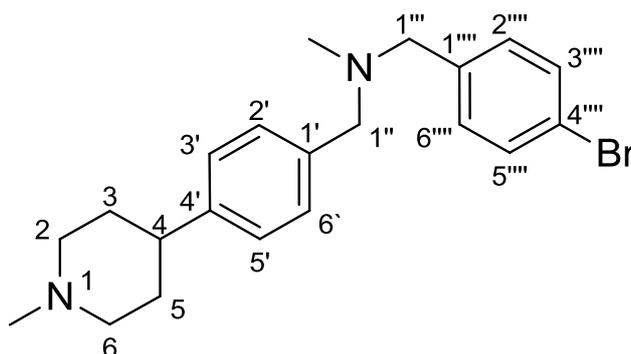
IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3022, 2934, 2883, 2842, 2780, 2735, 2679, 1513, 1489, 1461, 1445, 1378, 1364, 1279, 1134, 1087, 1068, 1031, 1015, 994, 837, 803

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 345 [$\text{M}^+ + \text{H}$] (40), 343 [$\text{M}^+ + \text{H}$] (100), 188 (14)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 344 [M^{++}] (12), 342 [M^{++}] (34), 188 (18), 127 (8), 125 (24), 97 (76), 70 (100)

HR-MS (EI): m/z = 342.1865 (berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{ClN}_2$: 342.1863)

6.2.161 *N*-(4-Brombenzyl)-*N*-methyl-1-[4-(1-methylpiperidin-4-yl)-phenyl]-methanamin (198)



$\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{BrN}_2$

$M_r = 387.37$ g/mol

Zu einer Lösung von 40 mg (0.18 mmol) **196** in 1 mL Methanol werden 85 mg (0.46 mmol) 4-Brombenzaldehyd, 20 μL (0.46 mmol) Essigsäure und 23 mg (0.37 mmol) Natriumcyanoborhydrid gegeben. Die Mischung wird 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach positiver Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie wird das Lösemittel abdestilliert und der Rückstand in 20 mL gesättigter Natriumcarbonatlösung aufgenommen. Das Gemisch wird 3 x mit je 20 mL Dichlormethan ausgeschüttelt, die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (Kieselgel, Ethylacetat/Isohexan 9:1 und 2 % NEt_3) aufgereinigt.

Ausbeute: 47 mg (0.12 mmol/ 67 %)

farbloses Öl

6 Experimenteller Teil

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 400 MHz) = 7.46 – 7.42 (m, 2 H, 3'''-H, 5'''-H), 7.29 – 7.24 (m, 4 H, 2'-H, 6'-H, 2''''-H, 6''''-H), 7.20 – 7.16 (m, 2 H, 3'-H, 5'-H), 3.46 (s, 2 H, 1''-H), 3.44 (s, 2 H, 1'''-H), 2.94 – 2.87 (m, 2 H, 2-H, 6-H), 2.49 – 2.39 (m, 1 H, 4-H), 2.24 (s, 3 H, N1-CH₃), 2.12 (s, 3 H, N-CH₃), 2.03 – 1.94 (m, 2 H, 2-H, 6-H), 1.81 – 1.67 (m, 4 H, 3-H, 5-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 100 MHz) = 145.8 (C-4'), 139.4 (C-1'''), 137.4 (C-1'), 131.6 (C-3''', C-5'''), 131.0 (C-2''', C-6'''), 129.2 (C-2', C-6'), 127.1 (C-3', C-5'), 120.7 (C-4'''), 61.9 (C-1''), 61.3 (C-1'''), 56.8 (C-2, C-6), 46.7 (N1-CH₃), 42.3 (N-CH₃), 42.1 (C-4), 34.0 (C-3, C-5)

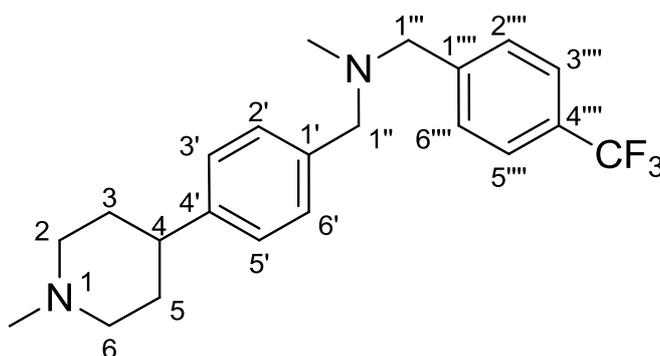
IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2934, 2882, 2842, 2780, 2734, 2679, 1513, 1486, 1460, 1444, 1402, 1377, 1363, 1279, 1192, 1134, 1069, 1031, 1011, 994, 799

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 389 [$\text{M}^+ + \text{H}$] (84), 387 [$\text{M}^+ + \text{H}$] (100), 188 (10), 83 (16)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 388 [$\text{M}^{+\bullet}$] (32), 386 [$\text{M}^{+\bullet}$] (32), 188 (18), 97 (84), 70 (100)

HR-MS (EI): m/z = 386.1348 (berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{BrN}_2$: 386.1358)

6.2.162 *N*-Methyl-*N*-[4-(1-methylpiperidin-4-yl)-benzyl]-1-[4-(trifluormethyl)-phenyl]-methanamin (199)



$\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_2$

$M_r = 376.47 \text{ g/mol}$

Zu einer Lösung von 40 mg (0.18 mmol) **196** in 1 mL Methanol werden 80 mg (0.46 mmol) 4-(Trifluormethyl)benzaldehyd, 20 μL (0.46 mmol) Essigsäure und 23 mg (0.37 mmol) Natriumcyanoborhydrid gegeben. Die Mischung wird 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach positiver Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie wird das Lösemittel abdestilliert und der Rückstand in 20 mL gesättigter Natriumcarbonatlösung

6 Experimenteller Teil

aufgenommen. Das Gemisch wird 3 x mit je 20 mL Dichlormethan ausgeschüttelt, die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (Kieselgel, Ethylacetat/Isohexan 9:1 und 2 % NEt₃) aufgereinigt.

Ausbeute: 62 mg (0.16 mmol/ 89 %)

farbloser Feststoff

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ (ppm, 500 MHz) = 7.59 – 7.56 (m, 2 H, 3''''-H, 5''''-H), 7.53 – 7.50 (m, 2 H, 2''''-H, 6''''-H), 7.30 – 7.26 (m, 2 H, 2'-H, 6'-H), 7.20 – 7.17 (m, 2 H, 3'-H, 5'-H), 3.55 (s, 2 H, 1'''-H), 3.49 (s, 2 H, 1''-H), 2.93 – 2.88 (m, 2 H, 2-H, 6-H), 2.48 – 2.40 (m, 1 H, 4-H), 2.24 (s, 3 H, N1-CH₃), 2.15 (s, 3 H, N-CH₃), 2.02 – 1.95 (m, 2 H, 2-H, 6-H), 1.80 – 1.68 (m, 4 H, 3-H, 5-H)

¹³C-NMR (CD₂Cl₂): δ (ppm, 100 MHz) = 145.9 (C-4'), 144.7 (q, *J* = 1.5 Hz, C-1''''), 137.3 (C-1'), 129.4 (C-2''''), C-6''''), 129.2 (C-2', C-6'), (q, *J* = 31.9 Hz, C-4''''), 127.1 (C-3', C-5'), 125.4 (q, *J* = 3.8 Hz, C-3''''), C-5''''), 124.9 (q, *J* = 271.9 Hz, CF₃), 62.0 (C-1''), 61.5 (C-1'''), 56.8 (C-2, C-6), 46.7 (N1-CH₃), 42.4 (N-CH₃), 42.2 (C-4), 34.0 (C-3, C-5)

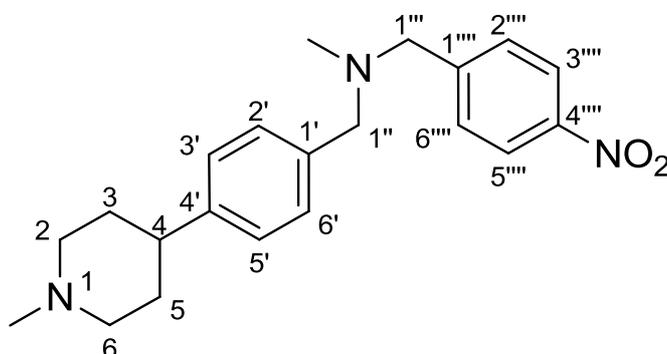
IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2936, 2844, 2781, 2735, 2679, 1618, 1513, 1459, 1445, 1415, 1378, 1326, 1279, 1162, 1125, 1105, 1066, 1017, 820

MS (CI): *m/z* (rel. Int. in %) = 377 [M⁺ + H] (100), 357 (20), 202 (10)

MS (EI): *m/z* (rel. Int. in %) = 376 [M⁺] (100), 159 (26), 97 (98), 70 (98)

HR-MS (EI): *m/z* = 376.2114 (berechnet für C₂₂H₂₇F₃N₂: 376.2126)

6.2.163 *N*-Methyl-*N*-[4-(1-methylpiperidin-4-yl)-benzyl]-1-(4-nitrophenyl)-methanamin (200)



C₂₁H₂₇N₃O₂

M_r = 353.47 g/mol

6 Experimenteller Teil

Zu einer Lösung von 40 mg (0.18 mmol) **196** in 1 mL Methanol werden 69 mg (0.46 mmol) 4-Nitrobenzaldehyd, 20 μ L (0.46 mmol) Essigsäure und 23 mg (0.37 mmol) Natriumcyanoborhydrid gegeben. Die Mischung wird 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach positiver Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie wird das Lösemittel abdestilliert und der Rückstand in 20 mL gesättigter Natriumcarbonatlösung aufgenommen. Das Gemisch wird 3 x mit je 20 mL Dichlormethan ausgeschüttelt, die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (Kieselgel, Ethylacetat/Isohexan 9:1 und 2 % NEt_3) aufgereinigt.

Ausbeute: 33 mg (0.093 mmol/ 52 %)

gelbes Öl

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 500 MHz) = 8.18 – 8.14 (m, 2 H, 3^{''''}-H, 5^{''''}-H), 7.58 – 7.54 (m, 2 H, 2^{''''}-H, 6^{''''}-H), 7.30 – 7.27 (m, 2 H, 2'-H, 6'-H), 7.21 – 7.17 (m, 2 H, 3'-H, 5'-H), 3.58 (s, 2 H, 1^{'''}-H), 3.51 (s, 2 H, 1^{''}-H), 2.94 – 2.88 (m, 2 H, 2-H, 6-H), 2.48 – 2.40 (m, 1 H, 4-H), 2.25 (s, 3 H, N1- CH_3), 2.17 (s, 3 H, N- CH_3), 2.03 – 1.96 (m, 2 H, 2-H, 6-H), 1.80 – 1.68 (m, 4 H, 3-H, 5-H)

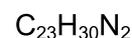
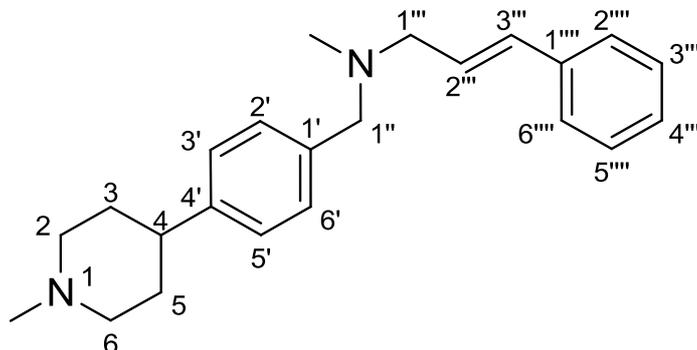
$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 100 MHz) = 148.3 (C-1^{''''}), 147.4 (C-4^{''''}), 146.0 (C-4'), 137.1 (C-1'), 129.7 (C-2^{''''}, C-6^{''''}), 129.2 (C-2', C-6'), 127.2 (C-3', C-5'), 123.8 (C-3^{''''}, C-5^{''''}), 62.1 (C-1^{''}), 61.2 (C-1^{'''}), 56.7 (C-2, C-6), 46.7 (N1- CH_3), 42.5 (N- CH_3), 42.1 (C-4), 34.0 (C-3, C-5)

IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2935, 2845, 2782, 2735, 2680, 1605, 1519, 1462, 1446, 1378, 1345, 1279, 1193, 1133, 1108, 1032, 1015, 994, 976, 845, 820, 740

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 354 [M^+ + H] (100)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 353 [$\text{M}^{+\bullet}$] (6), 336 (36), 318 (18), 97 (24), 70 (100)

HR-MS (EI): m/z = 353.2095 (berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2$: 353.2103)

6.2.164 (E)-N-Methyl-N-[4-(1-methylpiperidin-4-yl)-benzyl]-3-phenyl-prop-2-en-1-amin (201)


$$M_r = 334.51 \text{ g/mol}$$

Zu einer Lösung von 40 mg (0.18 mmol) **196** in 1 mL Methanol werden 61 mg (0.46 mmol) Zimtaldehyd, 20 μL (0.46 mmol) Essigsäure und 23 mg (0.37 mmol) Natriumcyanoborhydrid gegeben. Die Mischung wird 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach positiver Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie wird das Lösemittel abdestilliert und der Rückstand in 20 mL gesättigter Natriumcarbonatlösung aufgenommen. Das Gemisch wird 3 x mit je 20 mL Dichlormethan ausgeschüttelt, die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (Kieselgel, Ethylacetat/Isohexan 9:1 und 2 % NEt_3) aufgereinigt.

Ausbeute: 35 mg (0.10 mmol/ 56 %)

farbloses Öl

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 400 MHz) = 7.41 – 7.36 (m, 2 H, 2'''-H, 6'''-H), 7.33 – 7.28 (m, 2 H, 3'''-H, 5'''-H), 7.27 – 7.20 (m, 3 H, 2'-H, 6'-H, 4'''-H), 7.20 – 7.14 (m, 2 H, 3'-H, 5'-H), 6.54 (d, 1 H, $J = 15.9$ Hz, 3'''-H), 6.30 (dt, 1 H, $J_1 = 15.9$ Hz, $J_2 = 6.6$ Hz, 2'''-H), 3.49 (s, 2 H, 1''-H), 3.15 (dd, 2 H, $J_1 = 6.6$ Hz, $J_2 = 1.2$ Hz, 1'''-H), 2.94 – 2.87 (m, 2 H, 2-H, 6-H), 2.49 – 2.39 (m, 1 H, 4-H), 2.25 (s, 3 H, N1- CH_3), 2.19 (s, 3 H, N- CH_3), 2.03 – 1.95 (m, 2 H, 2-H, 6-H), 1.82 – 1.66 (m, 4 H, 3-H, 5-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 100 MHz) = 145.7 (C-4'), 137.7 (C-1'''), 137.5 (C-1'), 132.4 (C-3'''), 129.4 (C-2', C-6'), 128.9 (C-3''', C-5'''), 128.5 (C-2'''), 127.7 (C-4'''), 127.0 (C-3', C-5'), 126.6 (C-2''', C-6'''), 61.9 (C-1''), 60.2 (C-1'''), 56.8 (C-2, C-6), 46.7 (N1- CH_3), 42.4 (N- CH_3), 42.1 (C-4), 34.0 (C-3, C-5)

IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3057, 3024, 2934, 2842, 2779, 2734, 2678, 1512, 1495, 1462, 1447, 1377, 1279, 1134, 1068, 1030, 1018, 994, 967, 742, 692

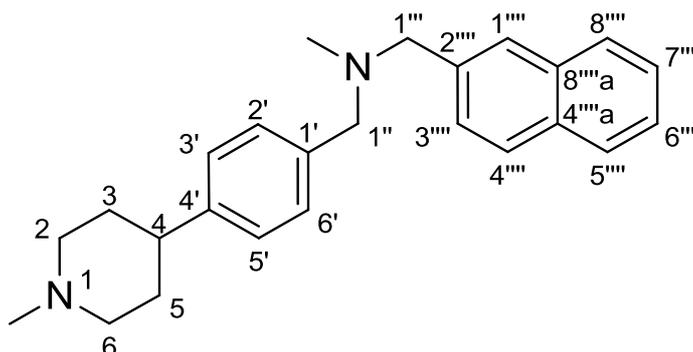
6 Experimenteller Teil

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 335 [$M^+ + H$] (100), 231 (26)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 334 [M^{+*}] (18), 243 (58), 231 (38), 188 (100), 117 (42), 97 (68), 79 (68)

HR-MS (EI): m/z = 334.2403 (berechnet für $C_{23}H_{30}N_2$: 334.2409)

6.1.165 *N*-Methyl-*N*-[4-(1-methylpiperidin-4-yl)-benzyl]-1-(naphthalen-2-yl)-methanamin (202)



$C_{25}H_{30}N_2$

$M_r = 358.53$ g/mol

Zu einer Lösung von 20 mg (0.092 mmol) **196** in 1 mL Methanol werden 36 mg (0.23 mmol) 2-Naphthaldehyd, 20 μ L (0.46 mmol) Essigsäure und 11 mg (0.18 mmol) Natriumcyanoborhydrid gegeben. Die Mischung wird 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach positiver Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie wird das Lösemittel abdestilliert und der Rückstand in 30 mL gesättigter Natriumcarbonatlösung aufgenommen. Das Gemisch wird 3 x mit je 20 mL Dichlormethan ausgeschüttelt, die vereinten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (Kieselgel, Ethylacetat/Isohexan 9:1 und 2 % NEt_3) aufgereinigt.

Ausbeute: 23 mg (0.064 mmol/ 70 %)

farbloses Öl

1H -NMR (CD_2Cl_2): δ (ppm, 500 MHz) = 7.84 – 7.79 (m, 4 H, 3''''-H, 4''''-H, 5''''-H, 8''''-H), 7.56 – 7.53 (m, 1 H, 1''''-H), 7.48 – 7.41 (m, 2 H, 6''''-H, 7''''-H), 7.32 – 7.29 (m, 2 H, 2'-H, 6'-H), 7.21 – 7.17 (m, 2 H, 3'-H, 5'-H), 3.65 (s, 2 H, 1''-H), 3.52 (s, 2 H, 1''-H), 2.93 – 2.88 (m, 2 H, 2-H, 6-H), 2.48 – 2.40 (m, 1 H, 4-H), 2.24 (s, 3 H, N1- CH_3), 2.17 (s, 3 H, N- CH_3), 2.02 – 1.96 (m, 2 H, 2-H, 6-H), 1.81 – 1.68 (m, 4 H, 3-H, 5-H)

^{13}C -NMR (CD_2Cl_2): δ (ppm, 125 MHz) = 145.8 (C-4'), 137.9 (C-2'''), 137.6 (C-1'), 133.8 (C-8''''a), 133.2 (C-4''''a), 129.3 (C-2', C-6'), 128.1 – 127.6 (5 C, C-1''', C-

3''', C-4''', C-5''', C-8'''), 127.1 (C-3', C-5'), 126.3 (C-7'''), 125.8 (C-6'''), 62.3 (C-1'''), 62.1 (C-1''), 56.8 (C-2, C-6), 46.7 (N1-CH₃), 42.4 (N-CH₃), 42.2 (C-4), 34.1 (C-3, C-5)

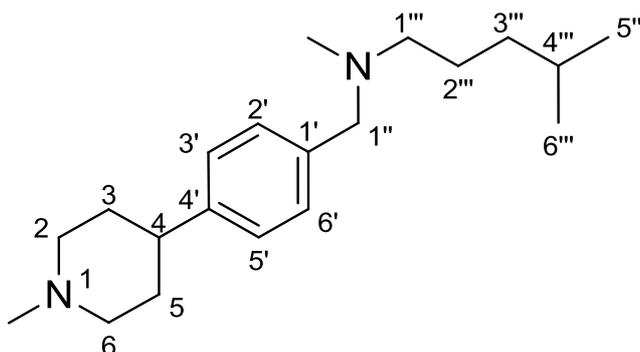
IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2933, 2842, 2780, 2735, 1509, 1459, 1444, 1377, 1278, 1133, 1031, 993, 816

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 359 [M⁺ + H] (100), 217 (8), 184 (12), 141 (12)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 358 [M⁺] (20), 217 (60), 188 (26), 141 (62), 97 (62), 70 (100)

HR-MS (EI): m/z = 358.2409 (berechnet für C₂₅H₃₀N₂: 358.2409)

6.2.166 *N*,4-Dimethyl-*N*-[4-(1-methylpiperidin-4-yl)-benzyl]-pentan-1-amin (203)



C₂₀H₃₄N₂

M_r = 302.51 g/mol

Zu einer Lösung von 30 mg (0.14 mmol) **196** in 1 ml *N,N*-Dimethylformamid werden 29 μ l (0.21 mmol) Triethylamin gegeben. Anschließend werden 23 mg (0.14 mmol) 1-Brom-4-methylpentan zugegeben und es wird weitere 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach positiver Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie wird das Lösemittel im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (Kieselgel, Isohexan/Ethylacetat 1:1 und 1 % NEt₃) aufgereinigt.

Ausbeute: 20 mg (0.066 mmol/ 47 %)

gelbes Öl

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ (ppm, 500 MHz) = 7.22 – 7.19 (m, 2 H, 2'-H, 6'-H), 7.17 – 7.14 (m, 2 H, 3'-H, 5'-H), 3.39 (s, 2 H, 1''-H), 2.93 – 2.87 (m, 2 H, 2-H, 6-H), 2.47 – 2.38 (m, 1 H, 4-H), 2.30 (t, 2 H, J = 7.5 Hz, 1'''-H), 2.24 (s, 3 H, N1-CH₃), 2.11 (s, 3 H, N-CH₃), 2.03 – 1.95 (m, 2 H, 2-H, 6-H), 1.81 – 1.67

(m, 4 H, 3-H, 5-H), 1.56 – 1.43 (m, 3 H, 2'''-H, 4'''-H), 1.20 – 1.13 (m, 2 H, 3'''-H), 0.86 (d, 6 H, $J = 6.6$ Hz, 5'''-H, 6'''-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 100 MHz) = 145.6 (C-4'), 137.8 (C-1'), 129.3 (C-2', C-6'), 126.9 (C-3', C-5'), 62.4 (C-1''), 58.3 (C-1'''), 56.8 (C-2, C-6), 46.7 (N1-CH₃), 42.3 (C-4), 42.1 (N-CH₃), 37.0 (C-3'''), 34.1 (C-3, C-5), 28.4 (C-4'''), 25.7 (C-2'''), 22.8 (C-5''', C-6''')

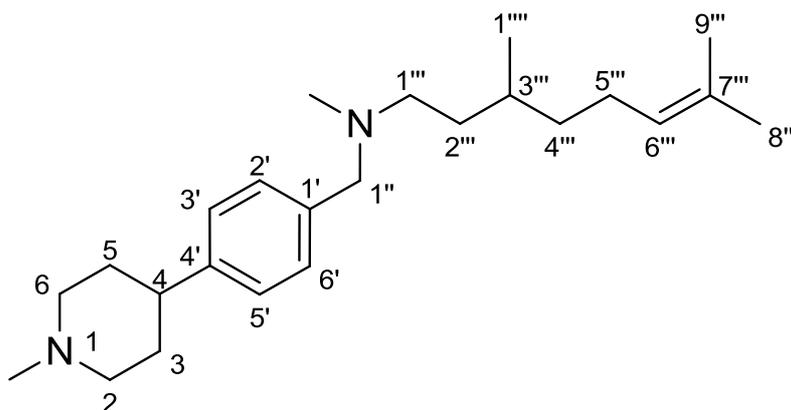
IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2935, 2868, 2844, 2779, 1512, 1465, 1446, 1378, 1365, 1279, 1135, 1068

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 303 [$\text{M}^+ + \text{H}$] (44), 231 (8), 57 (100)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 302 [$\text{M}^{+\cdot}$] (8), 231 (64), 188 (100)

HR-MS (EI): $m/z = 302.2710$ (berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{N}_2$: 302.2722)

6.2.167 (3'''*RS*)-*N*,3,7-Trimethyl-*N*-[4-(1-methylpiperidin-4-yl)-benzyl]-oct-6-en-1-amin (204)



$\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{N}_2$

$M_r = 356.60$ g/mol

Zu einer Lösung von 20 mg (0.092 mmol) **196** in 1 mL *N,N*-Dimethylformamid werden 19 μl (0.14 mmol) Triethylamin gegeben. Die Mischung wird 10 Minuten gerührt. Anschließend werden 20 mg (0.092 mmol) Citronellylbromid zugegeben und es wird weitere 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach positiver Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie wird das Lösemittel im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (Kieselgel, Isohexan/Ethylacetat 7:3 und 2 % NEt_3) aufgereinigt.

Ausbeute: 12 mg (0.034 mmol/ 37 %)

gelbes Öl

6 Experimenteller Teil

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 500 MHz) = 7.23 – 7.20 (m, 2 H, 2'-H, 6'-H), 7.18 – 7.14 (m, 2 H, 3'-H, 5'-H), 5.12 – 5.07 (m, 1 H, 6'''-H), 3.43 (d, 1 H, $J = 13.1$ Hz, 1''-H), 3.38 (d, 1 H, $J = 13.1$ Hz, 1''-H), 2.96 – 2.87 (m, 2 H, 2-H, 6-H), 2.49 – 2.39 (m, 1 H, 4-H), 2.39 – 2.31 (m, 2 H, 1'''-H), 2.25 (s, 3 H, N1- CH_3), 2.11 (s, 3 H, N- CH_3), 2.07 – 1.90 (m, 4 H, 2-H, 6-H, 5'''-H), 1.81 – 1.68 (m, 4 H, 3-H, 5-H), 1.67 (s, 3 H, 8'''-H), 1.59 (s, 3 H, 9'''-H), 1.58 – 1.42 (m, 3 H, 2'''-H, 3'''-H), 1.36 – 1.20 (m, 2 H, 4'''-H), 0.85 (d, 3 H, $J = 6.6$ Hz, 1''''-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 100 MHz) = 145.5 (C-4'), 137.8 (C-1'), 131.3 (C-7'''), 129.3 (C-2', C-6'), 126.9 (C-3', C-5'), 125.3 (C-6'''), 62.4 (C-1''), 56.8 (C-2, C-6), 55.9 (C-1'''), 46.6 (N1- CH_3), 42.3 (N- CH_3), 42.1 (C-4), 37.6 (C-4'''), 34.8 (C-2'''), 34.0 (C-3, C-5), 31.1 (C-3'''), 25.9 (C-8'''), 25.8 (C-5'''), 19.8 (C-1''''), 17.7 (C-9''')

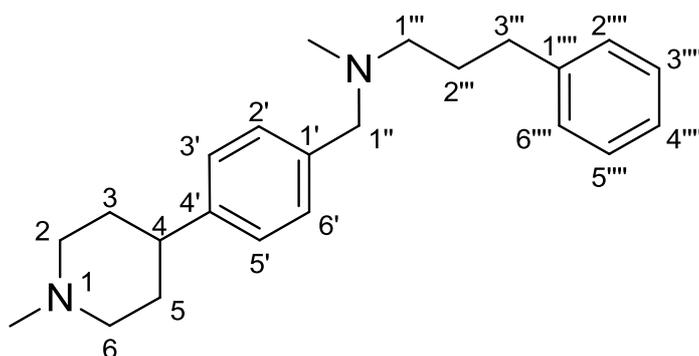
IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2931, 2851, 2780, 1460, 1377, 1279, 1134, 1068

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 357 [$\text{M}^+ + \text{H}$] (46), 57 (100)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 356 [$\text{M}^{+\cdot}$] (10), 271 (30), 231 (38), 188 (100)

HR-MS (EI): $m/z = 356.3184$ (berechnet für $\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{N}_2$: 356.3191)

6.2.168 *N*-Methyl-*N*-[4-(1-methylpiperidin-4-yl)-benzyl]-3-phenylpropan-1-amin (205)



$\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{N}_2$

$M_r = 336.52$ g/mol

Zu einer Lösung von 25 mg (0.11 mmol) **196** in 1 mL *N,N*-Dimethylformamid werden 23 μL (0.17 mmol) Triethylamin gegeben. Anschließend werden 22 mg (0.11 mmol) 3-Phenylpropylbromid zugegeben und es wird weitere 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach positiver Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie wird das

6 Experimenteller Teil

Lösemittel im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (Kieselgel, Isohexan/Ethylacetat 1:1 und 1 % NEt₃) aufgereinigt.

Ausbeute: 15 mg (0.045 mmol/ 41 %)

gelbes Öl

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ (ppm, 400 MHz) = 7.27 – 7.21 (m, 4 H, 2'-H, 6'-H, 3'''-H, 5'''-H), 7.19 – 7.12 (m, 5 H, 3'-H, 5'-H, 2'''-H, 4'''-H, 6'''-H), 3.42 (s, 2 H, 1''-H), 2.95 – 2.88 (m, 2 H, 2-H, 6-H), 2.66 – 2.60 (m, 2 H, 3'''-H), 2.50 – 2.40 (m, 1 H, 4-H), 2.37 (t, 2 H, *J* = 7.1 Hz, 1'''-H), 2.25 (s, 3 H, N1-CH₃), 2.14 (s, 3 H, N-CH₃), 2.04 – 1.96 (m, 2 H, 2-H, 6-H), 1.84 – 1.68 (m, 6 H, 3-H, 5-H, 2'''-H)

¹³C-NMR (CD₂Cl₂): δ (ppm, 100 MHz) = 145.6 (C-4'), 143.1 (C-1'''), 137.7 (C-1'), 129.3 (C-2', C-6'), 128.8 (C-2''', C-6'''), 128.6 (C-3''', C-5'''), 127.(C-3', C-5'), 126.0 (C-4'''), 62.4 (C-1''), 57.2 (C-1'''), 56.8 (C-2, C-6), 46.7 (N1-CH₃), 42.2 (N-CH₃), 42.1 (C-4), 34.0 (C-3, C-5), 33.8 (C-3'''), 29.8 (C-2''')

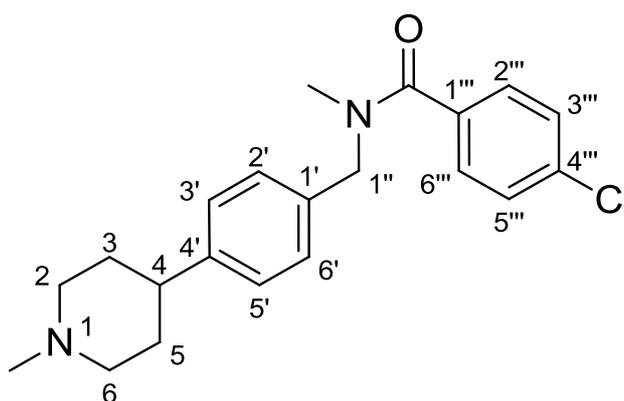
IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2934, 2846, 2779, 1453, 1378, 1279, 1134, 1068, 1030

MS (CI): *m/z* (rel. Int. in %) = 337 [M⁺ + H] (80), 231 (8), 57 (100)

MS (EI): *m/z* (rel. Int. in %) = 336 [M⁺] (14), 231 (74), 188 (100)

HR-MS (EI): *m/z* = 336.2560 (berechnet für C₂₃H₃₃N₂: 336.2565)

6.2.169 4-Chlor-*N*-methyl-*N*-[4-(1-methylpiperidin-4-yl)-benzyl]-benzamid (206)



C₂₁H₂₅ClN₂O

M_r = 356.90 g/mol

Zu einer Lösung von 20 mg (0.092 mmol) **196** in 1 mL Dimethoxyethan werden 19 µL (0.14 mmol) Triethylamin gegeben. Anschließend werden 18 µL (0.14 mmol) 4-Chlorbenzoylchlorid

6 Experimenteller Teil

zugegeben und es wird weitere 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach positiver Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie wird das Lösemittel im Vakuum abdestilliert und der Rückstand in 30 mL gesättigter Natriumcarbonatlösung aufgenommen. Das Gemisch wird 3 x mit je 20 mL Dichlormethan ausgeschüttelt, die vereinten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (Kieselgel, Ethylacetat/Isohexan 9:1 und 2 % NEt₃) aufgereinigt.

Ausbeute: 30 mg (0.084 mmol/ 91 %)

gelbes Öl

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ (ppm, 500 MHz) = 7.44 – 7.32 (m, 4 H, 2'''-H, 3'''-H, 5'''-H, 6'''-H), 7.30 – 7.04 (m, 4 H, 2'-H, 3'-H, 5'-H, 6'-H), 4.66 (s, 0.55 · 2 H, 1''-H), 4.44 (s, 0.45 · 2 H, 1''-H), 2.99 – 2.92 (m, 2 H, 2-H, 6-H), 2.95 (s, 0.45 · 3 H, N-CH₃), 2.83 (s, 0.55 · 3 H, N-CH₃), 2.53 – 2.43 (m, 1 H, 4-H), 2.27 (s, 3 H, N-CH₃), 2.09 – 1.99 (m, 2 H, 2-H, 6-H), 1.82 – 1.71 (m, 4 H, 3-H, 5-H)

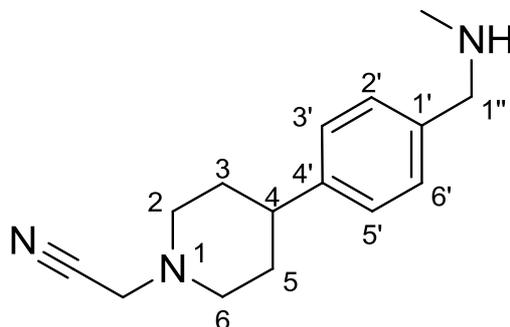
¹³C-NMR (CD₂Cl₂): δ (ppm, 100 MHz) = 171.0 (C=O), 146.3 (C-4'), 135.7 (C-4'''), 135.4 (C-4'''), 134.6 (C-1'), 129.0 – 127.1 (8 C, C-2', C-3', C-5', C-6', C-2''', C-3''', C-5''', C-6'''), 56.5 (C-2, C-6), 55.1 (C-1'', Rotamer 1), 50.9 (C-1'', Rotamer 2), 46.2 (N1-CH₃), 42.0 (C-4), 37.4 (N-CH₃, Rotamer 2), 33.7 (C-3, C-5), 33.4 (N-CH₃, Rotamer 1)

IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2932, 2851, 2782, 1634, 1596, 1446, 1401, 1378, 1277, 1090, 1068, 1015, 839

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 359 [M⁺ + H] (14), 357 [M⁺ + H] (40), 57 (100)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 358 [M⁺] (24), 356 [M⁺] (66), 217 (16), 187 (80), 141 (16), 139 (46), 97 (70), 70 (100)

HR-MS (EI): m/z = 356.1650 (berechnet für C₂₁H₂₅ClN₂O: 356.1655)

6.2.170 2-{4-[4-[(Methylamino)-methyl]-phenyl]-piperidin-1-yl}-acetonitril (207)
C₁₅H₂₁N₃*M_r* = 243.55 g/mol

185 mg (0.539 mmol) **195b** werden in 3 mL Dichlormethan gelöst und mit 3 mL Trifluoressigsäure versetzt. Das Reaktionsgemisch wird eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach positiver Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie wird die Reaktionslösung vorsichtig mit gesättigter Natriumcarbonatlösung alkalisiert. Das Gemisch wird 3 x mit je 30 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird anschließend abdestilliert.

Ausbeute: 126 mg (0.517 mmol/ 96 %)

farbloses Öl

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ (ppm, 500 MHz) = 7.28 – 7.24 (m, 2 H, 2'-H, 6'-H), 7.21 – 7.16 (m, 2 H, 3'-H, 5'-H), 3.70 (s, 2 H, 1''-H), 3.56 (s, 2 H, N1-CH₂), 2.94 – 2.87 (m, 2 H, 2-H, 6-H), 2.66 (s, 1 H, NH), 2.56 – 2.47 (m, 1 H, 4-H), 2.46 – 2.38 (m, 2 H, 2-H, 6-H), 2.40 (s, 3 H, N-CH₃), 1.90 – 1.83 (m, 2 H, 3-H, 5-H), 1.83 – 1.69 (m, 2 H, 3-H, 5-H)

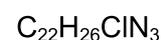
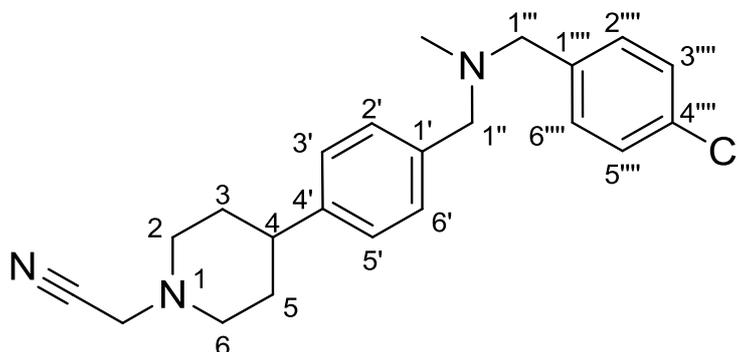
¹³C-NMR (CD₂Cl₂): δ (ppm, 100 MHz) = 145.2 (C-4'), 137.8 (C-1'), 128.9 (C-2', C-6'), 127.2 (C-3', C-5'), 115.4 (C≡N), 55.6 (C-1''), 53.3 (C-2, C-6), 46.8 (N1-CH₂), 41.5 (C-4), 35.7 (N-CH₃), 33.5 (C-3, C-5)

IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2937, 2849, 2805, 2761, 1673, 1514, 1466, 1445, 1422, 1390, 1364, 1315, 1201, 1138, 1113, 1100, 1035, 995

MS (CI): *m/z* (rel. Int. in %) = 244 [M⁺ + H] (34), 217 (100)

MS (EI): *m/z* (rel. Int. in %) = 243 [M⁺] (46), 217 (72), 172 (38), 120 (54), 95 (100), 70 (68)

HR-MS (EI): *m/z* = 243.1740 (berechnet für C₁₅H₂₁N₃: 243.1735)

6.2.171 2-{4-[4-{{(4-Chlorbenzyl)-(methyl)-amino]-methyl}-phenyl]-piperidin-1-yl}-acetonitril (208)


$$M_r = 367.93 \text{ g/mol}$$

Zu einer Lösung von 40 mg (0.16 mmol) **207** in 1 mL Methanol werden 58 mg (0.41 mmol) 4-Chlorbenzaldehyd, 20 μL (0.46 mmol) Essigsäure und 21 mg (0.33 mmol) Natriumcyanoborhydrid gegeben. Die Mischung wird 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach positiver Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie wird das Lösemittel abdestilliert und der Rückstand in 20 mL gesättigter Natriumcarbonatlösung aufgenommen. Das Gemisch wird 3 x mit je 20 mL Dichlormethan ausgeschüttelt, die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (Kieselgel, Ethylacetat/Isohexan 1:1 und 2 % NEt_3) aufgereinigt.

Ausbeute: 34 mg (0.092 mmol/ 58 %)

farbloser Feststoff

Schmelzpunkt: 94 – 96 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 500 MHz) = 7.33 – 7.26 (m, 6 H, 2'-H, 6'-H, 2''''-H, 3''''-H, 5''''-H, 6''''-H), 7.20 – 7.16 (m, 2 H, 3'-H, 5'-H), 3.55 (s, 2 H, N1- CH_2), 3.47 (s, 2 H, 1''-H), 3.46 (s, 2 H, 1'''-H), 2.93 – 2.88 (m, 2 H, 2-H, 6-H), 2.56 – 2.48 (m, 1 H, 4-H), 2.46 – 2.39 (m, 2 H, 2-H, 6-H), 2.12 (s, 3 H, N- CH_3), 1.90 – 1.84 (m, 2 H, 3-H, 5-H), 1.83 – 1.72 (m, 2 H, 3-H, 5-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 100 MHz) = 145.0 (C-4'), 138.8 (C-1'''), 137.7 (C-1'), 132.7 (C-4'''), 130.6 (C-2''', C-6'''), 129.3 (C-2', C-6'), 128.6 (C-3''', C-5'''), 127.0 (C-3', C-5'), 115.4 (C \equiv N), 61.8 (C-1''), 61.3 (C-1'''), 53.3 (C-2, C-6), 46.8 (N1- CH_2), 42.3 (N- CH_3), 41.6 (C-4), 33.6 (C-3, C-5)

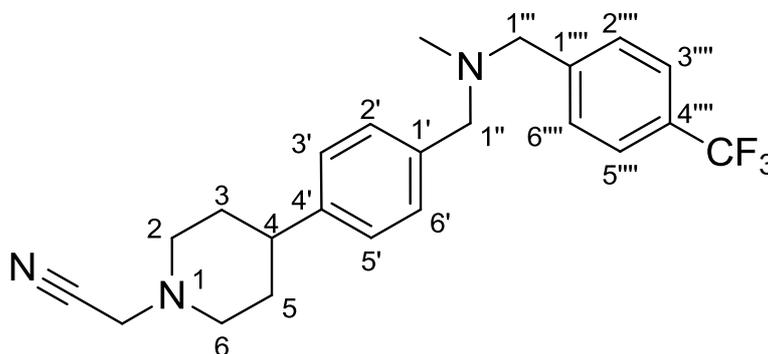
IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2938, 2844, 2805, 2707, 1676, 1513, 1489, 1464, 1445, 1420, 1364, 1314, 1138, 1089, 1031, 1014, 995, 805

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 370 [$M^+ + H$] (18), 368 [$M^+ + H$] (48), 343 (30), 341 (100)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 369 [M^{++}] (20), 367 [M^{++}] (62), 343 (12), 341 (34), 215 (38), 213 (52), 187 (52), 168 (48), 154 (74), 125 (100), 95 (44)

HR-MS (EI): m/z = 367.1811 (berechnet für $C_{22}H_{26}ClN_3$: 367.1815)

6.2.172 2-{4-[4-{{Methyl-[4-(trifluormethyl)-benzyl]-amino}-methyl}-phenyl]-piperidin-1-yl}-acetonitril (209)



$C_{23}H_{26}F_3N_3$

$M_r = 401.48$ g/mol

Zu einer Lösung von 40 mg (0.16 mmol) **209** in 1 mL Methanol werden 71 mg (0.41 mmol) 4-Trifluormethylbenzaldehyd, 20 μ L (0.46 mmol) Essigsäure und 21 mg (0.33 mmol) Natriumcyanoborhydrid gegeben. Die Mischung wird 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach positiver Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie wird das Lösemittel abdestilliert und der Rückstand in 20 mL gesättigter Natriumcarbonatlösung aufgenommen. Das Gemisch wird 3 x mit je 20 mL Dichlormethan ausgeschüttelt, die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (Kieselgel, Ethylacetat/Isohexan 1:1 und 2 % NEt_3) aufgereinigt.

Ausbeute: 42 mg (0.10 mmol/ 63 %)

farbloses Wachs

1H -NMR (CD_2Cl_2): δ (ppm, 500 MHz) = 7.59 – 7.56 (m, 2 H, C-3''', C-5'''), 7.53 – 7.50 (m, 2 H, 2'''-H, 6'''-H), 7.31 – 7.28 (m, 2 H, 2'-H, 6'-H), 7.20 – 7.17 (m, 2 H, 3'-H, 5'-H), 3.56 (s, 2 H, N1- CH_2), 3.56 (s, 2 H, 1'''-H), 3.50 (s, 2 H, 1''-H), 2.93 – 2.87 (m, 2 H, 2-H, 6-H), 2.56 – 2.48 (m, 1 H, 4-H), 2.46 – 2.39 (m, 2 H, 2-H, 6-H), 2.15 (s, 3 H, N- CH_3), 1.90 – 1.83 (m, 2 H, 3-H, 5-H), 1.82 – 1.72 (m, 2 H, 3-H, 5-H)

6 Experimenteller Teil

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 100 MHz) = 145.1 (C-4'), 144.7 (q, $J = 1.4$ Hz, C-1'''), 137.6 (C-1'), 129.4 (C-2''', C-6'''), 129.3 (C-2', C-6'), 129.2 (q, $J = 32.3$ Hz, C-4'''), 127.1 (C-3', C-5'), 125.4 (q, $J = 3.9$ Hz, C-3''', C-5'''), 124.9 (q, $J = 271.8$ Hz, CF_3), 115.4 (C \equiv N), 62.0 (C-1''), 61.5 (C-1'''), 53.3 (C-2, C-6), 46.8 (N1-CH₂), 42.4 (N-CH₃), 41.6 (C-4), 33.6 (C-3, C-5)

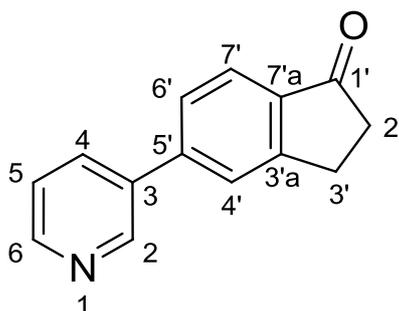
IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2980, 2948, 2938, 2921, 2813, 2794, 2755, 1676, 1619, 1513, 1467, 1458, 1444, 1415, 1329, 1165, 1138, 1106, 1063, 1032, 1019, 996, 871, 816

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 402 [$\text{M}^+ + \text{H}$] (50), 375 (100), 202 (10)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 401 [$\text{M}^{+\bullet}$] (98), 375 (72), 256 (24), 202 (80), 188 (100), 159 (76), 95 (70), 70 (58)

HR-MS (EI): $m/z = 401.2080$ (berechnet für $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_3$: 401.2079)

6.2.173 5-(Pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-on (210)



$\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NO}$

$M_r = 209.25$ g/mol

350 mg (1.66 mmol) 5-Bromindan-1-on, 261 mg (0.829 mmol) 3-Pyridylboroxin und 50 mg (0.043 mmol) Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium(0) werden in einem Druckbehältnis mit 5 mL 1,4-Dioxan versetzt. 2 mL einer 2 M wässrigen Natriumcarbonatlösung werden zugegeben und das Gefäß druckdicht verschlossen. Die Reaktion verläuft 15 Minuten unter Mikrowellenbedingungen (100 Watt, 5 bar) bei 95 °C. Nach positiver Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie wird das Lösemittel am Vakuum abdestilliert, der Rückstand in einer 1:1-Mischung aus Dichlormethan und Methanol aufgenommen und durch Celit filtriert. Nach Abdestillation des Lösemittels wird das Rohprodukt mittels Flash-Chromatographie (Kieselgel, Ethylacetat/Isohexan 1:1 und 2 % NEt_3) aufgereinigt.

Ausbeute: 287 mg (1.37 mmol/ 83 %)

hellgelber Feststoff

Schmelzpunkt: 121 – 123 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 500 MHz) = 8.89 (dd, 1 H, $J_1 = 2.4$ Hz, $J_2 = 0.7$ Hz, 2-H), 8.63 (dd, 1 H, $J_1 = 4.8$ Hz, $J_2 = 1.6$ Hz, 6-H), 7.95 (ddd, 1 H, $J_1 = 7.9$ Hz, $J_2 = 2.4$ Hz, $J_3 = 1.6$ Hz, 4-H), 7.82 – 7.79 (m, 1 H, 7'-H), 7.73 – 7.71 (m, 1 H, 4'-H), 7.63 – 7.59 (m, 1 H, 6'-H), 7.41 (ddd, 1 H, $J_1 = 7.9$ Hz, $J_2 = 4.8$ Hz, $J_3 = 0.9$ Hz, 5-H), 3.24 – 3.19 (m, 2 H, 3'-H), 2.74 – 2.70 (m, 2 H, 2'-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 100 MHz) = 206.4 (C=O), 156.6 (C-7'a), 149.8 (C-6), 148.9 (C-2), 144.5 (C-5'), 137.1 (C-3'a), 136.1 (C-3), 135.0 (C-4), 127.0 (C-6'), 125.8 (C-4'), 124.4 (C-7'), 124.0 (C-5), 36.9 (C-2'), 26.3 (C-3')

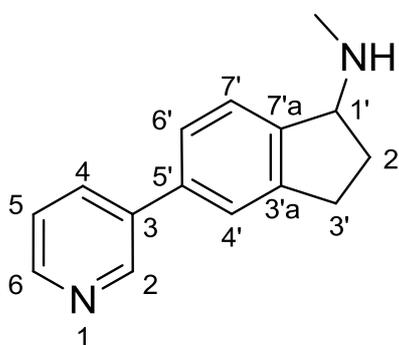
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3063, 3020, 2057, 2926, 2855, 2360, 2342, 1700, 1608, 1494, 1438, 1400, 1314, 1274, 1246, 1210, 1111, 1026, 910, 853, 803, 709

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 210 [$\text{M}^+ + \text{H}$] (100)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 209 [$\text{M}^{+\bullet}$] (100), 181 (56), 152 (22)

HR-MS (EI): m/z = 209.0887 (berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NO}$: 209.0841)

6.2.174 (1'*RS*)-*N*-Methyl-5-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-amin (211a)



$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2$

$M_r = 224.31$ g/mol

400 mg (1.91 mmol) **210** werden in 5 mL Dichlorethan gelöst, mit 645 mg (9.56 mmol) Methylaminhydrochlorid, 1.32 mL (9.56 mmol) Triethylamin und 21 mg (0.10 mmol) Magnesiumperchlorat versetzt und 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Lösemittel am Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wird in 5 mL Methanol aufgenommen, mit 137 mg (3.63 mmol) Natriumborhydrid versetzt und 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Abdestillation des Lösemittels wird der Rückstand in 30 mL einer gesättigten Natriumcarbonatlösung aufgenommen und 3 x mit je 30 mL Dichlormethan ausgeschüttelt. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet

und das Lösemittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (Kieselgel, Ethylacetat/Isohexan/ NEt_3 7:2:1) aufgereinigt. Es wird neben der gewünschten Verbindung auch **211b** erhalten.

Elutionsreihenfolge: 1. **211b**, 2. **211a**

Ausbeute: 295 mg (1.32 mmol/ 69 %)

dunkelbraunes Öl

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 500 MHz) = 8.81 (dd, 1 H, $J_1 = 2.4$ Hz, $J_2 = 0.8$ Hz, 2-H), 8.54 (dd, 1 H, $J_1 = 4.8$ Hz, $J_2 = 1.6$ Hz, 6-H), 7.87 (ddd, 1 H, $J_1 = 7.9$ Hz, $J_2 = 2.4$ Hz, $J_3 = 1.6$ Hz, 4-H), 7.47 – 7.45 (m, 1 H, 4'-H), 7.43 – 7.41 (m, 2 H, 6'-H, 7'-H), 7.34 (ddd, 1 H, $J_1 = 7.9$ Hz, $J_2 = 4.8$ Hz, $J_3 = 0.9$ Hz, 5-H), 4.17 (t, 1 H, $J = 6.5$ Hz, 1'-H), 3.08 – 3.01 (m, 1 H, 2'-H), 2.91 – 2.83 (m, 1 H, 2'-H), 2.49 (s, 3 H, N- CH_3), 2.47 – 2.39 (m, 1 H, 3'-H), 1.89 – 1.81 (m, 1 H, 3'-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 125 MHz) = 148.7 (C-2, C-6), 146.0 (C-7'a), 145.3 (C-3'a), 137.5 (C-5'), 137.2 (C-3), 134.5 (C-4), 125.6 (C-6'), 125.1 (C-7'), 123.8 (C-5, C-4'), 65.0 (C-1'), 34.1 (N- CH_3), 33.6 (C-2'), 30.7 (C-3')

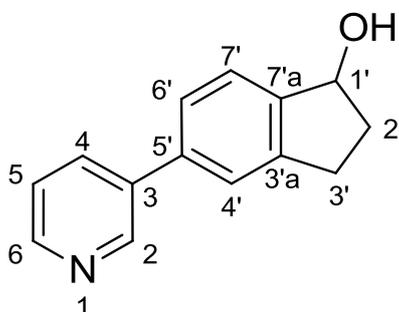
IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3028, 2933, 2848, 2790, 1724, 1672, 1644, 1611, 1582, 1472, 1449, 1434, 1397, 1334, 1187, 1114, 1096, 1025, 1015, 886, 802, 711

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 225 [$\text{M}^+ + \text{H}$] (100), 194 (32)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 224 [M^{*+}] (32), 223 (100), 209 (34), 194 (80)

HR-MS (EI): $m/z = 244.1311$ (berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2$: 224.1314)

6.2.175 (1'*RS*)-5-(Pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-ol (**211b**)



$\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}$

$M_r = 211.27$ g/mol

6 Experimenteller Teil

Das Produkt fällt als Nebenprodukt bei der Darstellung von **211a** an.

Ausbeute: 33 mg (0.16 mmol/ 8 %)

hellbrauner Feststoff

Schmelzpunkt: 103 – 105 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 400 MHz) = 8.65 – 8.61 (m, 1 H, 2-H), 8.52 (dd, 1 H, $J_1 = 4.8$ Hz, $J_2 = 1.6$ Hz, 6-H), 7.89 – 7.83 (m, 1 H, 4-H), 7.52 – 7.47 (m, 1 H, 7'-H), 7.45 – 7.39 (m, 2 H, 4'-H, 6'-H), 7.38 – 7.32 (m, 1 H, 5-H), 5.27 (t, 1 H, $J = 6.5$ Hz, 1'-H), 3.11 – 3.01 (m, 1 H, 3'-H), 2.91 – 2.80 (m, 1 H, 3'-H), 2.57 – 2.46 (m, 1 H, 2'-H), 2.02 – 1.92 (m, 1 H, 2'-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 100 MHz) = 148.5 (C-2, C-6), 146.0 (C-7'a), 145.0 (C-3'a), 138.2 (C-5'), 137.2 (C-3), 134.8 (C-4), 126.1 (C-6'), 125.2 (C-7'), 123.9 (C-5, C-4'), 76.2 (C-1'), 36.5 (C-2'), 30.2 (C-3')

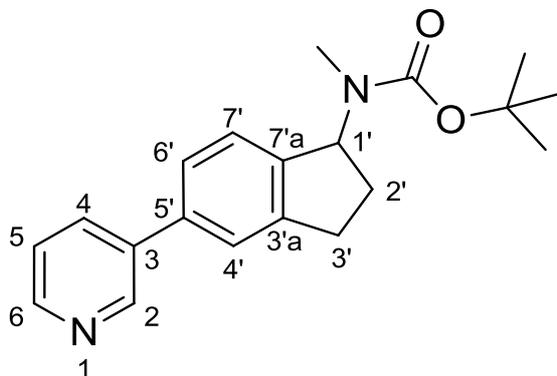
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3240, 3054, 3038, 2961, 2928, 2844, 1588, 1578, 1568, 1473, 1439, 1427, 1397, 1301, 1187, 1174, 1144, 1046, 1017, 965, 931, 883, 803, 711

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 212 [$\text{M}^+ + \text{H}$] (100), 194 (34)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 211 [$\text{M}^{+\bullet}$] (96), 210 (100), 194 (32), 167 (28), 133 (50)

HR-MS (EI): $m/z = 211.0997$ (berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}$: 211.0997)

6.2.176 (1'*RS*)-*tert*-Butyl-methyl-[5-(pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]-carbammat (212)



$\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$

$M_r = 324.43$ g/mol

6 Experimenteller Teil

311 mg (1.39 mmol) **211a** werden zusammen mit 605 mg (2.77 mmol) Di-*tert*-butyldicarbonat und 384 μ L (2.77 mmol) Triethylamin in 3 mL Methanol gelöst und 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach positiver Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie wird das Lösemittel am Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wird in 20 mL einer gesättigten Natriumcarbonatlösung aufgenommen und 3 x mit je 20 mL Dichlormethan ausgeschüttelt. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (Kieselgel, Ethylacetat/Isohexan 1:1 und 2 % NEt₃) aufgereinigt.

Ausbeute: 393 mg (1.21 mmol/ 87 %)

dunkelbrauner Feststoff

Schmelzpunkt: 75 – 77 °C

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ (ppm, 400 MHz) = 8.84 – 8.81 (m, 1 H, 2-H), 8.55 (dd, 1 H, $J_1 = 4.8$ Hz, $J_2 = 1.6$ Hz, 6-H), 7.91 – 7.86 (m, 1 H, 4-H), 7.47 (s, 1 H, 4'-H), 7.44 (d, 1 H, $J = 8.0$ Hz, 6'-H), 7.36 (ddd, 1 H, $J_1 = 7.9$ Hz, $J_2 = 4.8$ Hz, $J_3 = 0.7$ Hz, 5-H), 7.28 – 7.20 (m, 1 H, 7'-H), 5.92 – 5.83 (m, 0.5 H, 1'-H, Rotamer 1), 5.74 – 5.65 (m, 0.5 H, 1'-H, Rotamer 2), 3.11 – 2.99 (m, 1 H, 2'-H), 2.99 – 2.86 (m, 1 H, 2'-H), 2.63 – 2.57 (m, 3 H, N-CH₃), 2.46 – 2.33 (m, 1 H, 3'-H), 2.09 – 1.93 (m, 1 H, 3'-H), 1.55 – 1.43 (m, 9 H, C(CH₃)₃)

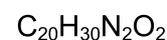
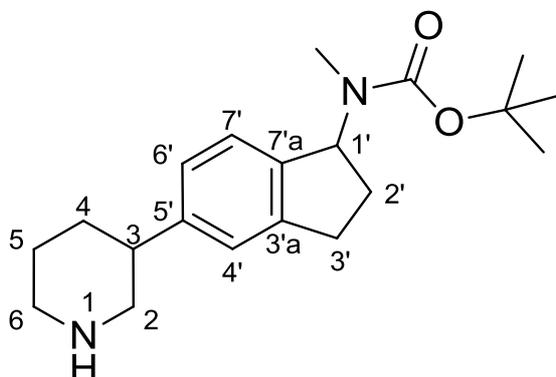
¹³C-NMR (CD₂Cl₂): δ (ppm, 125 MHz) = 156.1 (C=O), 148.8 (C-6), 148.7 (C-2), 145.1 (C-7'a, Rotamer 1), 144.7 (C-7'a, Rotamer 2), 142.6 (C-3'a), 137.8 (C-5'), 137.0 (C-3), 134.6 (C-4), 126.0 (C-6'), 125.0 (C-7'), 124.0 (C-4'), 123.9 (C-5), 79.7 (C(CH₃)₃), 61.8 (C-1', Rotamer 2), 60.6 (C-1', Rotamer 1), 30.6 (C-3'), 29.8 (C-2', Rotamer 1), 29.3 (C-2', Rotamer 2, N-CH₃), 28.6 (C(CH₃)₃)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3009, 2970, 2936, 2848, 2363, 2344, 1676, 1582, 1474, 1438, 1388, 1366, 1326, 1154, 1132, 905, 805, 714

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 325 [M⁺ + H] (100), 269 (34), 194 (28)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 268 (36), 193 (100), 57 (86)

HR-MS (EI): m/z = 324.1851 (berechnet für C₂₀H₂₄N₂O₂: 324.1838)

6.2.177 tert-Butyl-methyl-[5-(piperidin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-carbamat (racemisches Diastereomergemisch) (213)


$$M_r = 330.47 \text{ g/mol}$$

583 mg (1.80 mmol) **212** werden in 5 mL Methanol gelöst, mit 50 mL Eisessig und 50 mg 10 %igem Palladium auf Aktivkohle versetzt. Der Ansatz wird in einer Druckapparatur mit Wasserstoff bei einem Druck von 40 bar 24 Stunden intensiv gerührt. Nach Abschluss der Reaktion wird der Katalysator über Celit abfiltriert und die verbleibende Lösung mit NaOH-Plätzchen auf einen pH-Wert von 10-12 gebracht. Das Gemisch wird 3 x mit je 30 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (Kieselgel, Dichlormethan/ NEt_3 9:1) aufgereinigt.

Ausbeute: 174 mg (0.527 mmol/ 29 %)

gelber Feststoff

Schmelzpunkt: 69 – 71 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 500 MHz) = 7.08 (s, 1 H, 4'-H), 7.04 (s, 2 H, 6'-H, 7'-H), 5.81 – 5.73 (m, 0.5 H, 1'-H, Rotamer 2), 5.65 – 5.57 (m, 0.5 H, 1'-H, Rotamer 1), 3.11 – 3.01 (m, 2 H, 2-H, 6-H), 2.98 – 2.89 (m, 1 H, 3'-H), 2.86 – 2.74 (m, 1 H, 3'-H), 2.68 – 2.48 (m, 6 H, 2-H, 3-H, 6-H, N- CH_3), 2.38 – 2.26 (m, 1 H, 2'-H), 2.07 – 1.83 (m, 2 H, 5-H, 2'-H), 1.77 – 1.70 (m, 1 H, 4-H), 1.65 – 1.52 (m, 2 H, 4-H, 5-H), 1.52 – 1.40 (m, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$),

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 100 MHz) = 156.5 (C=O), 144.7 (C-5'), 144.3 (C-7'a), 140.4 (C-3'a), 125.9 (C-6'), 124.3 (C-7'), 123.8 (C-4'), 79.5 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 61.7 (C-1', Rotamer 1), 60.6 (C-1', Rotamer 2), 54.0 (C-2), 46.6 (C-6), 44.1 (C-3), 32.6 (C-5), 30.6 (C-3'), 29.8 (C-2', Rotamer 1), 29.4 (C-2', Rotamer 2), 29.2 (N- CH_3), 28.6 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 27.1 (C-4)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2973, 2932, 2852, 2783, 2497, 2409, 2363, 2345, 1693, 1479, 1438, 1392, 1365, 1332, 1153, 1129, 1041, 905, 822, 770

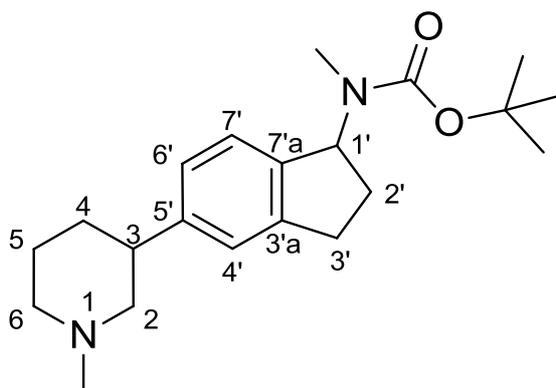
6 Experimenteller Teil

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 331 [$M^+ + H$] (58), 275 (100), 200 (24)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 274 (34), 229 (46), 199 (18), 156 (30), 130 (22), 83 (20), 57 (100)

HR-MS (EI): m/z = 330.2291 (berechnet für $C_{20}H_{30}N_2O_2$: 330.2307)

6.2.178 *tert*-Butyl-methyl-[5-(1-methylpiperidin-3-yl)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl]-carbamat (racemisches Diastereomergemisch) (**214a**)



$C_{21}H_{32}N_2O_2$

$M_r = 344.50$ g/mol

315 mg (0.953 mmol) **213** werden in 2 mL Methanol gelöst und mit Eisessig auf pH 4-5 angesäuert. Es werden 355 μ L (4.76 mmol) wässrige Formaldehydlösung (37 %) und 149 mg (2.38 mmol) Natriumcyanoborhydrid zugegeben und es wird 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach positiver Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie wird das Lösemittel abdestilliert, der Rückstand in 30 mL einer gesättigten Natriumcarbonatlösung aufgenommen und 3 x mit je 30 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird anschließend abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (Ethylacetat/Isohexan 1:1 und 2 % NEt_3) aufgereinigt. Es wird neben der gewünschten Verbindung auch **214b** erhalten.

Elutionsreihenfolge: 1. **214b**, 2. **214a**

Ausbeute: 255 mg (0.740 mmol/ 78 %)

farbloses Öl

1H -NMR (CD_2Cl_2): δ (ppm, 500 MHz) = 7.10 (s, 1 H, 4'-H), 7.09 – 7.02 (m, 2 H, 6'-H, 7'-H), 5.80 – 5.73 (m, 0.5 H, 1'-H, Rotamer 1), 5.64 – 5.57 (m, 0.5 H, 1'-H, Rotamer 2), 2.98 – 2.73 (m, 5 H, 2-H, 3-H, 6-H, 3'-H), 2.58 – 2.50 (m, 3 H, N- CH_3), 2.37 – 2.27 (m, 1 H, 2'-H), 2.23 (s, 3 H, N1- CH_3), 1.98 –

1.81 (m, 4 H, 2-H, 4-H, 6-H, 2'-H), 1.78 – 1.61 (m, 2 H, 5-H), 1.51 – 1.43 (m, 9 H, C(CH₃)₃), 1.44 – 1.33 (m, 1 H, 4-H)

¹³C-NMR (CD₂Cl₂): δ (ppm, 125 MHz) = 156.4 (C=O), 145.0 (C-3'a), 144.0 (C-7'a), 140.3 (C-5'), 126.0 (C-4'), 124.2 (C-7'), 124.0 (C-6'), 79.5 (C(CH₃)₃), 63.8 (C-2), 61.7 (C-1', Rotamer 2), 60.6 (C-1', Rotamer 1), 56.2 (C-6), 46.8 (N1-CH₃), 43.3 (C-3), 31.7 (C-4), 30.6 (C-3'), 29.6 (C-2'), 29.2 (N-CH₃), 28.6 (C(CH₃)₃), 26.3 (C-5)

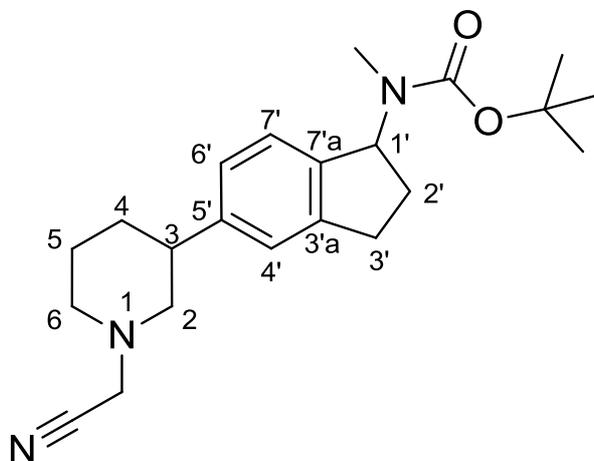
IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3004, 2970, 2933, 2852, 2777, 2714, 1693, 1439, 1391, 1365, 1331, 1152, 1130, 1060, 1026

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 345 [M⁺ + H] (80), 289 (100), 214 (28)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 344 [M⁺] (2), 288 (10), 243 (12), 58 (100)

HR-MS (EI): m/z = 344.2465 (berechnet für C₂₁H₃₂N₂O₂: 344.2464)

6.2.179 *tert*-Butyl- $\{5$ -[1-(cyanomethyl)-piperidin-3-yl]-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl $\}$ -(methyl)-carbamat (racemisches Diastereomeregemisch) (214b)



C₂₂H₃₁N₃O₂

M_r = 369.51 g/mol

Die Substanz fällt als Nebenprodukt bei der Darstellung von **214a** an.

Ausbeute: 55 mg (0.15 mmol/ 16 %)

farbloses Öl

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ (ppm, 500 MHz) = 7.12 (s, 1 H, 4'-H), 7.10 – 7.03 (m, 2 H, 6'-H, 7'-H), 5.81 – 5.75 (m, 0.5 H, 1'-H, Rotamer 1), 5.64 – 5.58 (m, 0.5 H, 1'-H, Rotamer 2), 3.57 (d, 1 H, J = 17.0 Hz, N1-CH₂), 3.53 (d, 1 H, J = 17.0

6 Experimenteller Teil

Hz, N1-CH₂), 2.98 – 2.89 (m, 1 H, 3'-H), 2.89 – 2.76 (m, 4 H, 2-H, 3-H, 6-H, 3'-H), 2.58 – 2.49 (m, 3 H, N-CH₃), 2.38 – 2.27 (m, 3 H, 2-H, 6-H, 2'-H), 1.99 – 1.79 (m, 3 H, 4-H, 5-H, 2'-H), 1.76 – 1.65 (m, 1 H, 5-H), 1.53 – 1.38 (m, 10 H, 4-H, C(CH₃)₃)

¹³C-NMR (CD₂Cl₂): δ (ppm, 100 MHz) = 156.4 (C=O), 144.1 (C-7'a), 143.9 (C-3'a), 140.7 (C-5'), 126.1 (C-6'), 124.4 (C-7'), 123.9 (C-4'), 115.3 (C≡N), 79.5 (C(CH₃)₃), 61.7 (C-1', Rotamer 2), 60.5 (C-1', Rotamer 1), 60.0 (C-2), 52.8 (C-6), 46.9 (N1-CH₂), 43.1 (C-3), 31.2 (C-4), 30.5 (C-3'), 29.6 (C-2'), 29.2 (N-CH₃), 28.6 (C(CH₃)₃), 25.9 (C-5)

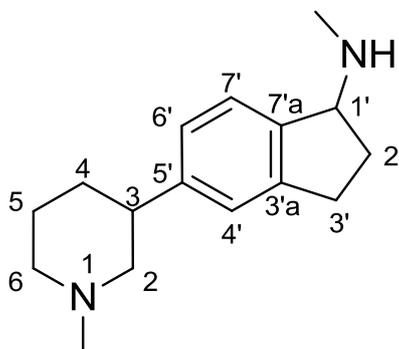
IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2972, 2934, 2855, 2807, 1689, 1479, 1439, 1392, 1365, 1332, 1153, 1131, 1098

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 370 [M⁺ + H] (4), 343 (92), 214 (8), 287 (100), 239 (12)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 342 (12), 286 (100), 241 (24)

HR-MS (EI): m/z = 369.2425 (berechnet für C₂₂H₃₁N₃O₂: 369.2416)

6.2.180 *N*-Methyl-5-(1-methylpiperidin-3-yl)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-amin (racemisches Diastereomerengemisch) (215)



C₁₆H₂₄N₂

M_r = 244.38 g/mol

6 Experimenteller Teil

227 mg (0.659 mmol) **214a** werden in 3 mL Dichlormethan gelöst und mit 3 mL Trifluoressigsäure versetzt. Das Reaktionsgemisch wird eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach positiver Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie wird die Reaktionslösung vorsichtig mit gesättigter Natriumcarbonatlösung alkalisiert. Das Gemisch wird 3 x mit je 30 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird anschließend abdestilliert.

Ausbeute: 156 mg (0.638 mmol/ 97 %)

braunes Öl

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 500 MHz) = 7.26 – 7.23 (m, 1 H, 7'-H), 7.11 (s, 1 H, 4'-H), 7.06 – 7.03 (m, 1 H, 6'-H), 4.12 (t, 1 H, $J = 6.3$ Hz, 1'-H), 2.99 – 2.91 (m, 1 H, 3'-H), 2.91 – 2.84 (m, 2 H, 2-H, 6-H), 2.83 – 2.73 (m, 2 H, 3-H, 3'-H), 2.45 (s, 3 H, N-CH₃), 2.41 – 2.30 (m, 1 H, 2'-H), 2.26 (s, 3 H, N1-CH₃), 1.98 – 1.89 (m, 2 H, 2-H, 6-H), 1.89 – 1.63 (m, 4 H, 4-H, 5-H, 2'-H), 1.44 – 1.34 (m, 1 H, 4-H)

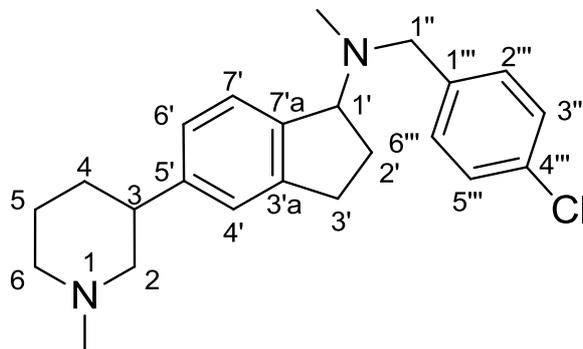
$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 125 MHz) = 144.8 (C-7'a), 144.5 (C-3'a), 143.0 (C-5'), 125.7 (C-6'), 124.5 (C-7'), 123.9 (C-4'), 64.8 (C-1'), 63.6 (C-2), 56.2 (C-6), 46.6 (N1-CH₃), 43.1 (C-3), 33.6 (N-CH₃), 33.0 (C-2'), 31.6 (C-4), 30.7 (C-3'), 26.1 (C-5)

IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3007, 2933, 2850, 2778, 2715, 1686, 1613, 1464, 1447, 1284, 1199, 1163, 1128, 1092, 1060, 1026, 825, 719

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 245 [$\text{M}^+ + \text{H}$] (94), 214 (100)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 244 [M^{*+}] (10), 179 (14), 170 (14), 58 (100)

HR-MS (EI): $m/z = 244.1952$ (berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_2$: 244.1940)

6.2.181 N-(4-Chlorbenzyl)-N-methyl-5-(1-methylpiperidin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-amin (racemisches Diastereomerengemisch) (216)


$$M_r = 368.95 \text{ g/mol}$$

Zu einer Lösung von 50 mg (0.21 mmol) **215** in 1 mL Methanol werden 72 mg (0.51 mmol) 4-Chlorbenzaldehyd, 20 μl (0.46 mmol) Essigsäure und 26 mg (0.41 mmol) Natriumcyanoborhydrid gegeben. Die Mischung wird 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach positiver Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie wird das Lösemittel abdestilliert und der Rückstand in 20 mL gesättigter Natriumcarbonatlösung aufgenommen. Das Gemisch wird 3 x mit je 20 mL Dichlormethan ausgeschüttelt, die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (Kieselgel, Ethylacetat/Isohexan 1:1 und 2 % NEt_3) aufgereinigt.

Ausbeute: 56 mg (0.15 mmol/ 71 %)

farbloses Öl

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 500 MHz) = 7.35 – 7.30 (m, 3 H, 7'-H, 2'''-H, 6'''-H), 7.29 – 7.26 (m, 2 H, 3'''-H, 5'''-H), 7.09 – 7.05 (m, 2 H, 4'-H, 6'-H), 4.41 (t, 1 H, $J = 7.3$ Hz, 1'-H), 3.53 (d, 1 H, $J = 13.6$ Hz, 1''-H), 3.40 (d, 1 H, $J = 13.6$ Hz, 1''-H), 2.95 – 2.73 (m, 5 H, 2-H, 3-H, 6-H, 3'-H), 2.22 (s, 3 H, N1- CH_3), 2.12 (s, 3 H, N- CH_3), 2.10 – 2.04 (m, 2 H, 2'-H), 1.94 – 1.81 (m, 3 H, 2-H, 4-H, 6-H), 1.77 – 1.60 (m, 2 H, 5-H), 1.44 – 1.34 (m, 1 H, 4-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 100 MHz) = 144.8 (C-7'a), 144.4 (C-3'a), 142.2 (C-5'), 139.6 (C-1'''), 132.5 (C-4'''), 130.4 (C-2''', C-6'''), 128.5 (C-3''', C-5'''), 125.8 (C-6'), 125.0 (C-7'), 123.7 (C-4'), 69.4 (C-1'), 63.8 (C-2), 57.0 (C-1''), 56.2 (C-6), 46.8 (N1- CH_3), 43.3 (C-3), 37.9 (N- CH_3), 31.7 (C-4), 31.0 (C-3'), 26.3 (C-5), 24.1 (C-2')

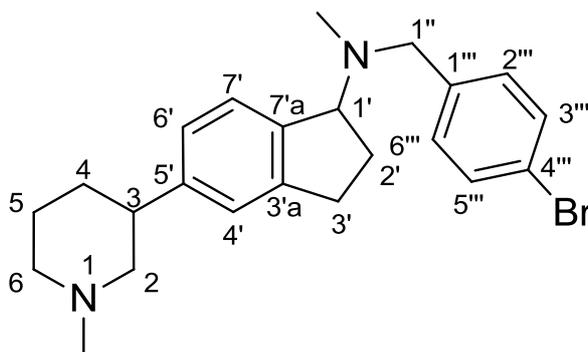
IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2934, 2847, 2779, 2713, 1612, 1489, 1448, 1368, 1347, 1284, 1162, 1128, 1091, 1042, 1014, 821, 802

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 371 [$\text{M}^+ + \text{H}$] (22), 369 [$\text{M}^+ + \text{H}$] (70), 214 (100)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 214 (14), 58 (100)

HR-MS (EI): m/z = 368.1999 (berechnet für $C_{23}H_{29}ClN_2$: 368.2019)

6.2.182 *N*-(4-Brombenzyl)-*N*-methyl-5-(1-methylpiperidin-3-yl)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-amin (racemisches Diastereomerengemisch) (217)



$C_{23}H_{29}BrN_2$

$M_r = 413.40$ g/mol

Zu einer Lösung von 40 mg (0.16 mmol) **215** in 1 mL Methanol werden 76 mg (0.41 mmol) 4-Brombenzaldehyd, 20 μ l (0.46 mmol) Essigsäure und 21 mg (0.33 mmol) Natriumcyanoborhydrid gegeben. Die Mischung wird 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach positiver Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie wird das Lösemittel abdestilliert und der Rückstand in 20 mL gesättigter Natriumcarbonatlösung aufgenommen. Das Gemisch wird 3 x mit je 20 mL Dichlormethan ausgeschüttelt, die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (Kieselgel, Ethylacetat/Isohexan 9:1 und 2 % NEt_3) aufgereinigt.

Ausbeute: 17 mg (0.041 mmol/ 26 %)

farbloses Öl

1H -NMR (CD_2Cl_2): δ (ppm, 500 MHz) = 7.45 – 7.41 (m, 2 H, 3'''-H, 5'''-H), 7.31 (d, 1 H, J = 7.6 Hz, 7'-H), 7.29 – 7.26 (m, 2 H, 2'''-H, 6'''-H), 7.09 – 7.05 (m, 2 H, 4'-H, 6'-H), 4.41 (t, 1 H, J = 7.2 Hz, 1'-H), 3.52 (d, 1 H, J = 13.6 Hz, 1''-H), 3.39 (d, 1 H, J = 13.6 Hz, 1''-H), 2.94 – 2.73 (m, 5 H, 2-H, 3-H, 6-H, 3'-H), 2.22 (s, 3 H, N1- CH_3), 2.12 (s, 3 H, N- CH_3), 2.10 – 2.04 (m, 2 H, 2'-H), 1.93 – 1.80 (m, 3 H, 2-H, 4-H, 6-H), 1.77 – 1.61 (m, 2 H, 5-H), 1.43 – 1.33 (m, 1 H, 4-H)

^{13}C -NMR (CD_2Cl_2): δ (ppm, 125 MHz) = 144.8 (C-7'a), 144.4 (C-3'a), 142.2 (C-5'), 140.1 (C-1'''), 131.5 (C-3''', C-5'''), 130.7 (C-2''', C-6'''), 125.8 (C-6'), 125.0 (C-7'), 123.7 (C-4'), 120.5 (C-4'''), 69.4 (C-1'), 63.8 (C-2), 57.1 (C-1''), 56.3

(C-6), 46.8 (N1-CH₃), 43.3 (C-3), 37.9 (N-CH₃), 31.7 (C-4), 31.0 (C-3'), 26.3 (C-5), 24.1 (C-2')

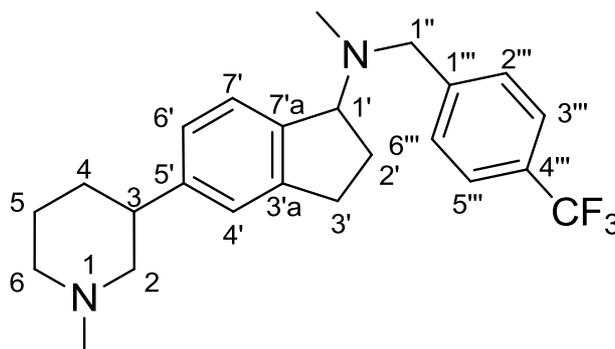
IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3011, 2933, 2847, 2779, 2714, 1613, 1486, 1463, 1448, 1402, 1368, 1284, 1162, 1149, 1128, 1093, 1069, 1042, 1011, 821, 799

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 415 [M⁺ + H] (100), 413 [M⁺ + H] (88), 403 (38), 261 (24), 335 (50), 287 (20), 257 (16), 245 (20), 214 (100), 186 (20)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 214 (16), 58 (100)

HR-MS (EI): m/z = 412.1511 (berechnet für C₂₃H₂₉BrN₂: 412.1514)

6.2.183 N-Methyl-5-(1-methylpiperidin-3-yl)-N-[4-(trifluormethyl)-benzyl]-2,3-dihydro-1H-inden-1-amin (racemisches Diastereomergemisch) (218)



C₂₄H₂₉F₃N₂

M_r = 402.51 g/mol

Zu einer Lösung von 40 mg (0.16 mmol) **215** in 1 mL Methanol werden 71 mg (0.41 mmol) 4-(Trifluormethyl)benzaldehyd, 20 μ l (0.46 mmol) Essigsäure und 21 mg (0.33 mmol) Natriumcyanoborhydrid gegeben. Die Mischung wird 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach positiver Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie wird das Lösemittel abdestilliert und der Rückstand in 20 mL gesättigter Natriumcarbonatlösung aufgenommen. Das Gemisch wird 3 x mit je 20 mL Dichlormethan ausgeschüttelt, die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (Kieselgel, Ethylacetat/Isohexan 9:1 und 2 % NEt₃) aufgereinigt.

Ausbeute: 20 mg (0.050 mmol/ 31 %)

gelbes Öl

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 500 MHz) = 7.59 – 7.55 (m, 2 H, 3'''-H, 5'''-H), 7.55 – 7.51 (m, 2 H, 2'''-H, 6'''-H), 7.33 (d, 1 H, $J = 7.7$ Hz, 7'-H), 7.10 – 7.05 (m, 2 H, 4'-H, 6'-H), 4.43 (t, 1 H, $J = 7.3$ Hz, 1'-H), 3.63 (d, 1 H, $J = 13.9$ Hz, 1''-H), 3.50 (d, 1 H, $J = 13.9$ Hz, 1''-H), 2.96 – 2.72 (m, 5 H, 2-H, 3-H, 6-H, 3'-H), 2.22 (s, 3 H, N1- CH_3), 2.15 (s, 3 H, N- CH_3), 2.12 – 2.06 (m, 2 H, 2'-H), 1.94 – 1.80 (m, 3 H, 2-H, 4-H, 6-H), 1.77 – 1.61 (m, 2 H, 5-H), 1.44 – 1.33 (m, 1 H, 4-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 125 MHz) = 145.4 (q, $J = 1.3$ Hz, C-1'''), 144.9 (C-7'a), 144.4 (C-3'a), 142.1 (C-5'), 129.2 (C-2''', C-6'''), 129.0 (q, $J = 32.3$ Hz, C-4'''), 125.8 (C-6'), 125.4 (q, $J = 3.8$ Hz, C-3''', C-5'''), 125.0 (C.7'), 124.9 (q, $J = 272.0$ Hz, CF_3), 123.7 (C-4'), 69.6 (C-1'), 63.8 (C-2), 57.2 (C-1''), 56.3 (C-6), 46.8 (N1- CH_3), 43.3 (C-3), 38.1 (N- CH_3), 31.7 (C-4), 31.0 (C-3'), 26.3 (C-5), 24.1 (C-2')

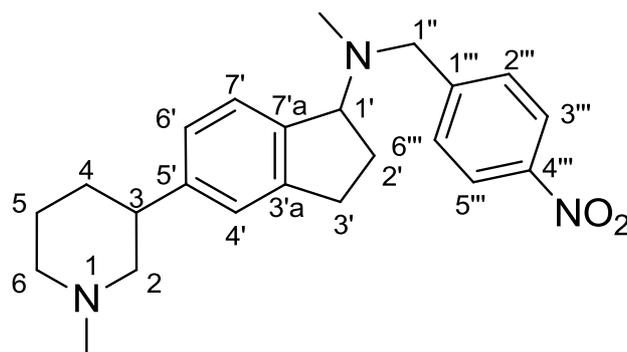
IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2935, 2850, 2779, 1617, 1464, 1449, 1325, 1162, 1124, 1104, 1066, 1043, 1018, 821

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 403 [$\text{M}^+ + \text{H}$] (100), 383 (10), 214 (50)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 402 [$\text{M}^{+\cdot}$] (8), 214 (16), 58 (100)

HR-MS (EI): $m/z = 402.2284$ (berechnet für $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_2$: 402.2283)

6.2.184 *N*-Methyl-5-(1-methylpiperidin-3-yl)-*N*-(4-nitrobenzyl)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-amin (racemisches Diastereomergemisch) (219)



$\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2$

$M_r = 379.51$ g/mol

Zu einer Lösung von 40 mg (0.16 mmol) **215** in 1 mL Methanol werden 62 mg (0.41 mmol) 4-Nitrobenzaldehyd, 20 μl (0.46 mmol) Essigsäure und 21 mg (0.33 mmol) Natriumcyanoborhydrid gegeben. Die Mischung wird 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach positiver Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie wird das

6 Experimenteller Teil

Lösemittel abdestilliert und der Rückstand in 20 mL gesättigter Natriumcarbonatlösung aufgenommen. Das Gemisch wird 3 x mit je 20 mL Dichlormethan ausgeschüttelt, die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels 2 Flash-Chromatographien (Kieselgel, 1. Ethylacetat/Isohexan 9:1 und 2 % NEt₃, 2. Dichlormethan/Isohexan 1:1 und 2% NEt₃) aufgereinigt.

Ausbeute: 14 mg (0.037 mmol/ 23 %)

oranges Öl

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ (ppm, 400 MHz) = 8.18 – 8.12 (m, 2 H, 3'''-H, 5'''-H), 7.61 – 7.55 (m, 2 H, 2'''-H, 6'''-H), 7.33 (d, 1 H, J = 7.6 Hz, 7'-H), 7.12 – 7.05 (m, 2 H, 4'-H, 6'-H), 4.44 (t, 1 H, J = 7.2 Hz, 1'-H), 3.66 (d, 1 H, J = 14.5 Hz, 1''-H), 3.54 (d, 1 H, J = 14.5 Hz, 1''-H), 2.98 – 2.73 (m, 5 H, 2-H, 3-H, 6-H, 3'-H), 2.23 (s, 3 H, N1-CH₃), 2.17 (s, 3 H, N-CH₃), 2.14 – 2.02 (m, 2 H, 2'-H), 1.95 – 1.80 (m, 3 H, 2-H, 4-H, 6-H), 1.80 – 1.60 (m, 2 H, 5-H), 1.45 – 1.32 (m, 1 H, 4-H)

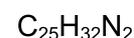
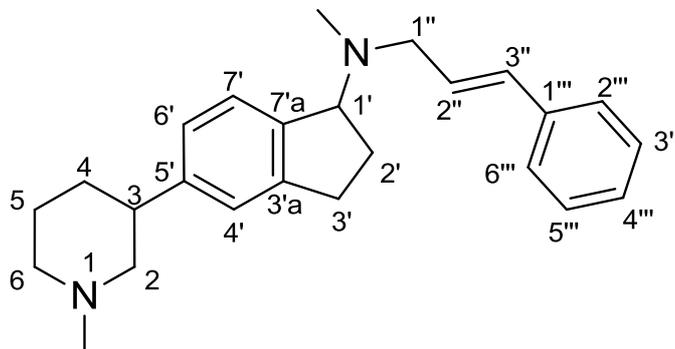
¹³C-NMR (CD₂Cl₂): δ (ppm, 100 MHz) = 149.1 (C-1'''), 147.4 (C-4'''), 145.0 (C-7'a), 144.4 (C-3'a), 142.0 (C-5'), 129.5 (C-2''', C-6'''), 125.9 (C-6'), 125.0 (C-7'), 123.7 (C-4', C-3''', C-5'''), 69.7 (C-1'), 63.8 (C-2), 57.0 (C-1''), 56.2 (C-6), 46.8 (N1-CH₃), 43.3 (C-3), 38.3 (N-CH₃), 31.7 (C-4), 31.0 (C-3'), 26.3 (C-5), 24.2 (C-2')

IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2933, 2849, 2779, 1605, 1519, 1463, 1448, 1343, 1162, 1128, 1108, 1092, 1060, 1043, 1026, 1014, 846

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 380 [M⁺ + H] (100), 214 (22)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 379 [M⁺] (2), 362 (8), 58 (100)

HR-MS (EI): m/z = 379.2244 (berechnet für C₂₃H₂₉N₃O₂: 379.2260)

6.2.185 N-Cinnamyl-N-methyl-5-(1-methylpiperidin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-amin (racemisches Diastereomeregemisch) (220)


$$M_r = 360.55 \text{ g/mol}$$

Zu einer Lösung von 80 mg (0.33 mmol) **215** in 1 mL Methanol werden 108 mg (0.817 mmol) Zimtaldehyd, 20 μl (0.46 mmol) Essigsäure und 41 mg (0.66 mmol) Natriumcyanoborhydrid gegeben. Die Mischung wird 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach positiver Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie wird das Lösemittel abdestilliert und der Rückstand in 20 mL gesättigter Natriumcarbonatlösung aufgenommen. Das Gemisch wird 3 x mit je 20 mL Dichlormethan ausgeschüttelt, die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels 2 Flash-Chromatographien (Kieselgel, 1. Ethylacetat/Isohexan 9:1 und 2 % NEt_3 , 2. Dichlormethan/Ethylacetat 1:1 und 2% NEt_3) aufgereinigt.

Ausbeute: 22 mg (0.061 mmol/ 18 %)

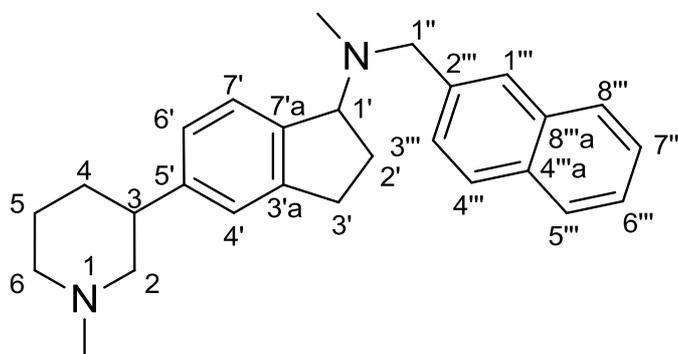
oranges Öl

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 500 MHz) = 7.40 – 7.36 (m, 2 H, 2''-H, 6'''-H), 7.32 – 7.25 (m, 3 H, 7'-H, 3'''-H, 5'''-H), 7.23 – 7.18 (m, 1 H, 4'''-H), 7.09 – 7.05 (m, 2 H, 4'-H, 6'-H), 6.54 (d, 1 H, $J = 15.9$ Hz, 3''-H), 6.31 – 6.23 (m, 1 H, 2''-H) 4.43 (t, 1 H, $J = 7.2$ Hz, 1'-H), 3.27 – 3.21 (m, 1 H, 1''-H), 3.17 – 3.11 (m, 1 H, 1''-H), 2.93 – 2.73 (m, 5 H, 2-H, 3-H, 6-H, 3'-H), 2.23 (s, 3 H, N1- CH_3), 2.18 (s, 3 H, N- CH_3), 2.09 – 1.99 (m, 2 H, 2'-H), 1.94 – 1.81 (m, 3 H, 2-H, 4-H, 6-H), 1.78 – 1.61 (m, 2 H, 5-H), 1.44 – 1.34 (m, 1 H, 4-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 100 MHz) = 144.7 (C-3'a), 144.4 (C-7'a), 142.2 (C-5'), 137.8 (C-1'''), 131.7 (C-3''), 129.5 (C-2''), 128.9 (C-3''', C-5'''), 127.6 (C-4'''), 126.6 (C-2''', C-6'''), 125.7 (C-6'), 125.1 (C-7'), 123.6 (C-4'), 69.2 (C-1'), 63.8 (C-2), 56.6 (C-1''), 56.2 (C-6), 46.8 (N1- CH_3), 43.3 (C-3), 37.6 (N- CH_3), 31.7 (C-4), 31.0 (C-3'), 26.3 (C-5), 24.4 (C-2')

IR (NaCl):	$\tilde{\nu}$ (cm ⁻¹) = 3024, 2933, 2848, 2778, 2713, 1612, 1493, 1463, 1447, 1368, 1284, 1244, 1196, 1162, 1128, 1092, 1060, 1026, 965, 821, 742, 692
MS (CI):	m/z (rel. Int. in %) = 361 [M ⁺ + H] (100), 257 (12), 214 (32)
MS (EI):	m/z (rel. Int. in %) = 360 [M ⁺] (4), 269 (6), 214 (16), 58 (100)
HR-MS (EI):	m/z = 360.2564 (berechnet für C ₂₅ H ₃₂ N ₂ : 360.2566)

6.2.186 *N*-Methyl-5-(1-methylpiperidin-3-yl)-*N*-(naphthalen-2-yl-methyl)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-amin (racemisches Diastereomeregemisch) (221)



C₂₇H₃₂N₂

M_r = 384.57 g/mol

Zu einer Lösung von 20 mg (0.082 mmol) **215** in 1 mL Methanol werden 31 mg (0.20 mmol) 2-Naphthaldehyd, 20 μ L (0.46 mmol) Essigsäure und 10 mg (0.16 mmol) Natriumcyanoborhydrid gegeben. Die Mischung wird 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach positiver Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie wird das Lösemittel abdestilliert und der Rückstand in 30 mL gesättigter Natriumcarbonatlösung aufgenommen. Das Gemisch wird 3 x mit je 20 mL Dichlormethan ausgeschüttelt, die vereinten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (Kieselgel, Ethylacetat/Isohexan 9:1 und 2 % NEt₃) aufgereinigt.

Ausbeute: 16 mg (0.042 mmol/ 51 %)

farbloses Öl

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ (ppm, 500 MHz) = 7.83 – 7.78 (m, 4 H, 3'''-H, 4'''-H, 5'''-H, 8'''-H), 7.58 – 7.55 (m, 1 H, 1'''-H), 7.48 – 7.38 (m, 3 H, 7'-H, 6'''-H, 7'''-H), 7.11 – 7.08 (m, 2 H, 4'-H, 6'-H), 4.48 (t, 1 H, J = 7.3 Hz, 1'-H), 3.74 (d, 1 H, J = 13.4 Hz, 1''-H), 3.60 (d, 1 H, J = 13.4 Hz, 1''-H), 2.98 – 2.74 (m, 5 H, 2-H, 3-H, 6-H, 3'-H), 2.24 (s, 3 H, N1-CH₃), 2.17 (s, 3 H, N-CH₃), 1.96 –

1.82 (m, 3 H, 2-H, 4-H, 6-H), 1.78 – 1.63 (m, 2 H, 5-H), 1.45 – 1.34 (m, 1 H, 4-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 100 MHz) = 144.7 (C-3'a), 144.5 (C-5'), 142.4 (C-7'a), 138.5 (C-2'''), 133.8 (C-8'''), 133.2 (C-4'''), 128.1 – 127.3 (5 C, C-1''', C-3''', C-4''', C-5''', C-8'''), 126.2 (C-7'''), 125.8 (C-6'), 125.7 (C-6'''), 125.2 (C-7'), 123.7 (C-4'), 69.5 (C-1'), 63.9 (C-2), 58.0 (C-1''), 56.2 (C-6), 46.6 (N1-CH₃), 43.2 (C-3), 38.0 (N-CH₃), 31.7 (C-4), 31.1 (C-3'), 26.2 (C-5), 24.1 (C-2')

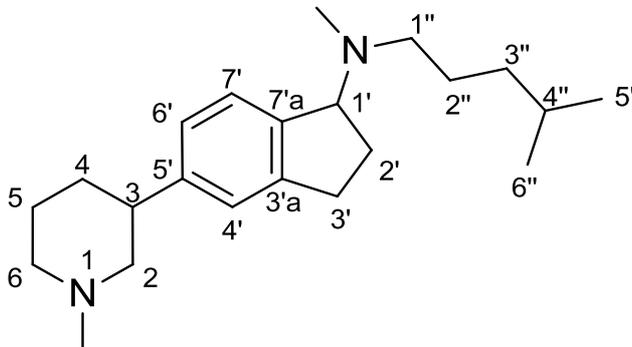
IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2933, 2848, 2779, 2361, 2342, 1508, 1448, 1364, 1284, 1162, 1125, 1091, 1042, 817

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 385 [$\text{M}^+ + \text{H}$] (40), 243 (4), 214 (100), 141 (10)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 384 [$\text{M}^{+\cdot}$] (6), 243 (12), 141 (6), 58 (100)

HR-MS (EI): m/z = 384.2573 (berechnet für $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_2$: 384.2566)

6.2.187 *N*-Methyl-*N*-(4-methylpentyl)-5-(1-methylpiperidin-3-yl)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-amin (racemisches Diastereomerengemisch) (222)



$\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{N}_2$

$M_r = 328.55 \text{ g/mol}$

Zu einer Lösung von 40 mg (0.16 mmol) **215** in 1 mL *N,N*-Dimethylformamid werden 34 μl (0.24 mmol) Triethylamin gegeben. Anschließend werden 27 mg (0.76 mmol) 1-Brom-4-methylpentan zugegeben und es wird weitere 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach positiver Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie wird das Lösemittel im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (Kieselgel, Ethylacetat/Isohexan 1:1 und 1 % NEt_3) aufgereinigt.

Ausbeute: 14 mg (0.043 mmol/ 27 %)

gelbes Öl

6 Experimenteller Teil

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 400 MHz) = 7.22 – 7.18 (m, 1 H, 7'-H), 7.08 – 7.01 (m, 2 H, 4'-H, 6'-H), 4.34 (t, 1 H, J = 7.2 Hz, 1'-H), 2.92 – 2.80 (m, 3 H, 2-H, 6-H, 3'-H), 2.80 – 2.69 (m, 2 H, 3-H, 3'-H), 2.38 – 2.31 (m, 2 H, 1''-H), 2.23 (s, 3 H, N1-CH₃), 2.13 (s, 3 H, N-CH₃), 2.05 – 1.95 (m, 2 H, 2'-H), 1.95 – 1.80 (m, 3 H, 2-H, 4-H, 6-H), 1.79 – 1.60 (m, 2 H, 5-H), 1.58 – 1.33 (m, 4 H, 4-H, 2''-H, 4''-H), 1.23 – 1.11 (m, 2 H, 3''-H), 0.87 (d, 6 H, J = 6.6 Hz, 5''-H, 6''-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 125 MHz) = 144.5 (C-7'a), 144.4 (C-3'a), 142.5 (C-5), 125.6 (C-6'), 125.2 (C-7'), 123.6 (C-4'), 69.7 (C-1'), 63.9 (C-2), 56.3 (C-6), 54.4 (C-1''), 46.8 (N1-CH₃), 43.3 (C-3), 37.6 (N-CH₃), 37.0 (C-3''), 81.8 (C-4), 31.0 (C-3'), 28.4 (C-4''), 26.5 (C-2''), 26.3 (C-5), 24.2 (C-2'), 22.8 (C-5'', C-6'')

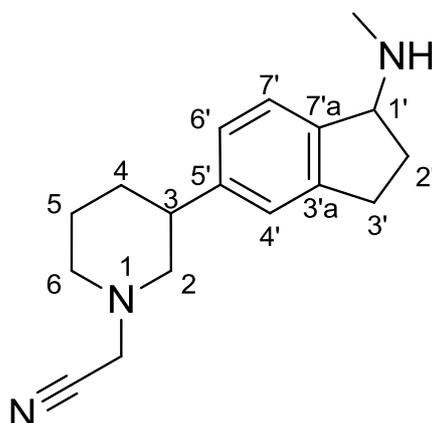
IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3018, 2936, 2868, 2851, 2789, 1712, 1466, 1449, 1216, 1162, 1128, 1092, 1060, 755

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 329 [$\text{M}^+ + \text{H}$] (86), 257 (12), 214 (100)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 257 (12), 214 (56), 58 (100)

HR-MS (EI): m/z = 328.2878 (berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{N}_2$: 328.2879)

6.2.188 2-{3-[1-(Methylamino)-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl]-piperidin-1-yl}-acetonitril (racemisches Diastereomerengemisch) (223)



$\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_3$

M_r = 269.39 g/mol

100 mg (0.271 mmol) **214b** werden in 1.5 mL Dichlormethan gelöst und mit 1.5 mL Trifluoressigsäure versetzt. Das Reaktionsgemisch wird eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach positiver Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie wird die Reaktionslösung vorsichtig mit gesättigter Natriumcarbonatlösung alkalisiert. Das Gemisch

6 Experimenteller Teil

wird 3 x mit je 20 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird anschließend abdestilliert.

Ausbeute: 71 mg (0.26 mmol/ 96 %)

braunes Öl

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 500 MHz) = 7.32 – 7.28 (m, 1 H, 7'-H), 7.14 (s, 1 H, 4'-H), 7.09 – 7.06 (m, 1 H, 6'-H), 4.66 (br s, 1 H, NH), 4.22 – 4.18 (m, 1 H, 1'-H), 3.56 (d, 1 H, $J = 17.0$ Hz, N1- CH_2), 3.51 (d, 1 H, $J = 17.0$ Hz, N1- CH_2), 3.05 – 2.95 (m, 1 H, 3'-H), 2.86 – 2.75 (m, 4 H, 2-H, 3-H, 6-H, 3'-H), 2.45 (d, 3 H, $J = 0.7$ Hz, N- CH_3), 2.42 – 2.27 (m, 3 H, 2-H, 6-H, 2'-H), 1.96 – 1.78 (m, 3 H, 4-H, 5-H, 2'-H), 1.76 – 1.64 (m, 1 H, 5-H), 1.51 – 1.38 (m, 1 H, 4-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 125 MHz) = 144.9 (C-7'a), 144.6 (C-3'a), 141.4 (C-5'), 126.0 (C-6'), 125.0 (C-7'), 124.0 (C-4'), 115.3 (C \equiv N), 64.4 (C-1'), 59.9 (C-2), 52.7 (C-6), 46.9 (N1- CH_2), 43.1 (C-3), 32.7 (N- CH_3), 32.0 (C-2'), 31.2 (C-4), 30.7 (C-3'), 25.8 (C-5)

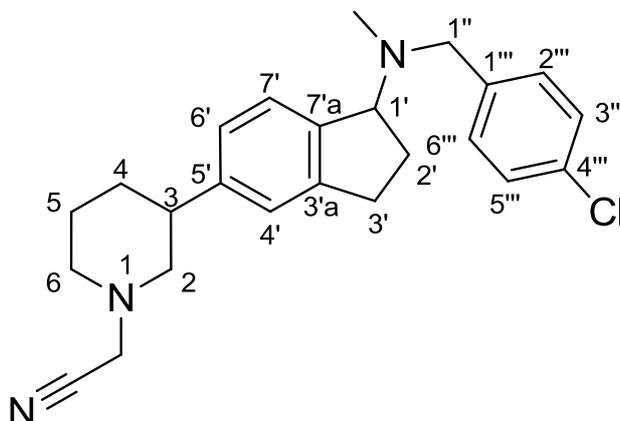
IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2934, 2854, 2801, 1677, 1491, 1466, 1449, 1422, 1323, 1200, 1165, 1132, 1096, 1039, 826, 753, 719

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 270 [$\text{M}^+ + \text{H}$] (26), 243 (100), 212 (6)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 241 (20), 212 (28), 83 (100)

HR-MS (EI): $m/z = 269.1902$ (berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_3$: 269.1892)

6.2.189 2-{3-[[1-(4-Chlorbenzyl)-(methyl)-amino]-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl]-piperidin-1-yl}-acetonitril (racemisches Diastereomergemisch) (224)



$\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{ClN}_3$

$M_r = 393.96$ g/mol

6 Experimenteller Teil

Zu einer Lösung von 40 mg (0.15 mmol) **223** in 1 mL Methanol werden 52 mg (0.37 mmol) 4-Chlorbenzaldehyd, 20 μ l (0.46 mmol) Essigsäure und 19 mg (0.30 mmol) Natriumcyanoborhydrid gegeben. Die Mischung wird 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach positiver Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie wird das Lösemittel abdestilliert und der Rückstand in 20 mL gesättigter Natriumcarbonatlösung aufgenommen. Das Gemisch wird 3 x mit je 20 mL Dichlormethan ausgeschüttelt, die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (Kieselgel, Ethylacetat/Isohexan 1:1 und 2 % NEt_3) aufgereinigt.

Ausbeute: 21 mg (0.053 mmol/ 35 %)

farbloses Öl

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 400 MHz) = 7.36 – 7.31 (m, 3 H, 7'-H, 2'''-H, 6'''-H), 7.31 – 7.26 (m, 2 H, 3'''-H, 5'''-H), 7.12 – 7.06 (m, 2 H, 4'-H, 6'-H), 4.42 (t, 1 H, J = 7.2 Hz, 1'-H), 3.60 – 3.48 (m, 3 H, N1- CH_2 , 1''-H), 3.40 (d, 1 H, J = 13.6 Hz, 1''-H), 2.97 – 2.74 (m, 5 H, 2-H, 3-H, 6-H, 3'-H), 2.38 – 2.27 (m, 2 H, 2-H, 6-H), 2.12 (s, 3 H, N- CH_3), 2.11 – 2.03 (m, 2 H, 2'-H), 1.91 – 1.79 (m, 2 H, 4-H, 5-H), 1.78 – 1.62 (m, 1 H, 5-H), 1.56 – 1.38 (m, 1 H, 4-H)

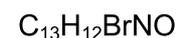
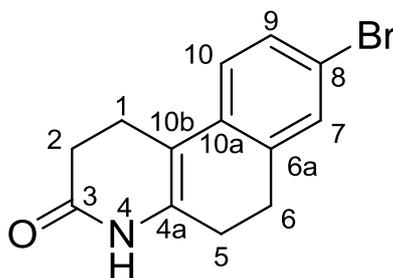
$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 100 MHz) = 144.6 (C-7'a), 143.8 (C-3'a), 142.6 (C-5'), 139.5 (C-1'''), 132.5 (C-4'''), 130.4 (C-2''', C-6'''), 128.6 (C-3''', C-5'''), 125.9 (C-6'), 125.2 (C-7'), 123.6 (C-4'), 115.4 (C \equiv N), 69.4 (C-1'), 60.1 (C-2), 57.0 (C-1''), 52.8 (C-6), 46.9 (N1- CH_2), 43.1 (C-3), 37.9 (N- CH_3), 31.2 (C-4), 31.0 (C-3'), 25.9 (C-5), 24.0 (C-2')

IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2935, 2852, 2806, 2363, 2344, 1664, 1641, 1560, 1489, 1449, 1419, 1405, 1162, 1094, 1040, 1014, 825, 803

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 396 [$\text{M}^+ + \text{H}$] (20), 394 [$\text{M}^+ + \text{H}$] (64), 369 (36), 367 (100), 239 (34), 212 (22), 156 (24)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 395 [M^{++}] (6), 393 [M^{++}] (20), 268 (16), 239 (32), 212 (92), 83 (100)

HR-MS (EI): m/z = 393.1971 (berechnet für $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{ClN}_3$: 393.1972)

6.2.190 8-Brom-1,2,5,6-tetrahydrobenzo[*f*]chinolin-3(4*H*)-on (226)

$M_r = 278.15 \text{ g/mol}$

6-Brom-2-tetralon wird nach einer Synthesevorschrift von *Stork et al.*^[135] zum Pyrrolidin-Enamin **225a** umgesetzt. 500 mg (2.22 mmol) 6-Brom-2-tetralon werden mit 270 μL (3.33 mmol) Pyrrolidin und einer katalytischen Menge *para*-Toluolsulfonsäure in 25 mL Benzol am Wasserabscheider 3 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen der Mischung auf Raumtemperatur wird das Lösemittel im Vakuum abdestilliert.

Das Rohprodukt und 473 mg (6.66 mmol) Acrylamid werden in einen Schlenk Kolben gegeben. Die Mischung wird unter Stickstoffatmosphäre eine Stunde bei 100 °C gerührt. Anschließend wird die Schmelze 15 Minuten auf 130 °C erhitzt und danach auf Raumtemperatur abgekühlt. Es wird Wasser (ca. 20 mL) und tropfenweise Essigsäure (ca 1 mL) zugesetzt und 30 Minuten gerührt. Das Gemisch wird 3 x mit je 30 mL Ethylacetat ausgeschüttelt, die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (Kieselgel, Ethylacetat/Isohexan 1:1 und 2 % NEt₃) aufgereinigt. Es wird neben der gewünschten Verbindung auch die literaturbekannte Verbindung **225b**^[136] erhalten (Ausbeute: 7 %).

Elutionsreihenfolge: 1. **225b**, 2. **226**

Ausbeute: 260 mg (0.935 mmol/ 42 %)

weißer Feststoff

Schmelzpunkt: 217 – 219 °C

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm, 500 MHz) = 7.94 (s, 1 H, NH), 7.25 – 7.21 (m, 1 H, 9-H), 7.18 – 7.17 (m, 1 H, 7-H), 6.87 (d, 1 H, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 10-H), 2.83 – 2.77 (m, 2 H, 6-H), 2.76 – 2.40 (m, 4 H, 1-H, 2-H), 2.33 – 2.27 (m, 2 H, 5-H)

¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm, 100 MHz) = 171.6 (C=O), 135.2 (C-6a), 133.6 (C-10a), 133.2 (C-4a), 130.5 (C-7), 129.8 (C-9), 122.9 (C-10), 118.8 (C-8), 108.3 (C-10b), 30.7 (C-1), 27.9 (C-6), 25.8 (C-5), 20.9 (C-2)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3211, 3096, 2925, 2854, 1678, 1651, 1483, 1379, 1335, 1202, 993, 797

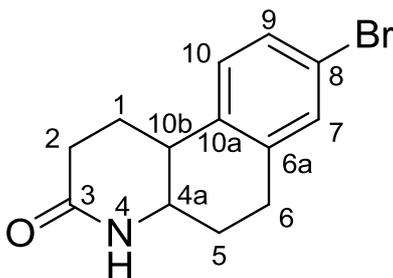
6 Experimenteller Teil

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 280 [$M^+ + H$] (94), 278 [$M^+ + H$] (100), 199 (22)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 277 [M^+] (100), 237 (18), 115 (22), 84 (24)

HR-MS (EI): m/z = 277.0103 (berechnet für $C_{13}H_{12}BrNO$: 277.0102)

6.2.191 (4a*RS*,10b*RS*)-8-Brom-1,4,4a,5,6,10b-hexahydrobenzo[*f*]chinolin-3(2*H*)-on (227a)



$C_{13}H_{14}BrNO$

M_r = 280.17 g/mol

940 mg (3.38 mmol) **226** werden in 10 mL trockenem Dichlormethan gelöst und mit 3.99 mL (25.0 mmol) Triethylsilan versetzt. Die Mischung wird auf 0 °C gekühlt und 7.60 mL (102 mmol) Trifluoressigsäure werden langsam zugetropft. Die Reaktionsmischung wird 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird das Gemisch mit 20 mL gesättigter Natriumcarbonatlösung und 20 mL gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösemittel wird im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels Umkristallisation aus Dichlormethan aufgereinigt.

Ausbeute: 395 mg (1.41 mmol/ 42 %)

weißer Feststoff

Schmelzpunkt: 252 – 254 °C

1H -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm, 500 MHz) = 7.33 – 7.30 (m, 1 H, 9-H), 7.28 – 7.27 (m, 1 H, 7-H), 7.16 (d, 1 H, J = 8.2 Hz, 10-H), 6.45 (s, 1 H, NH), 3.39 – 3.31 (m, 1 H, 4a-H), 2.99 – 2.92 (m, 2 H, 6-H), 2.71 – 2.52 (m, 4 H, 1-H, 2-H, 10b-H), 2.09 – 2.01 (m, 1 H, 5-H), 1.89 – 1.78 (m, 1 H, 5-H), 1.76 – 1.64 (m, 1 H, 1-H)

^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ (ppm, 100 MHz) = 172.1 (C=O), 137.9 (C-6a), 135.0 (C-10a), 131.8 (C-7), 129.2 (C-9), 127.3 (C-10), 120.5 (C-8), 54.9 (C-4a), 40.4 (C-10b), 31.3 (C-2), 29.7 (C-5), 27.9 (C-6), 25.0 (C-1)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3193, 3050, 2933, 2885, 1648, 1476, 1403, 1369, 1263, 1209, 1174, 1142, 791

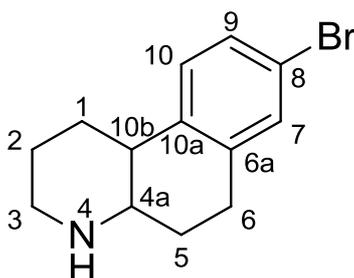
6 Experimenteller Teil

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 282 [$M^+ + H$] (92), 280 [$M^+ + H$] (100)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 281 [$M^{+\bullet}$] (40), 279 [$M^{+\bullet}$] (48), 184 (28), 115 (34), 73 (100)

HR-MS (EI): m/z = 279.0259 (berechnet für $C_{13}H_{14}BrNO$: 279.0259)

6.2.192 (4a*RS*,10b*RS*)-8-Brom-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahydrobenzo[*f*]chinolin (229)



$C_{13}H_{16}BrN$

M_r = 266.18 g/mol

350 mg (1.25 mmol) **227a** werden in 5 mL trockenem THF gelöst und mit 10 mL 1 M Boran-Tetrahydrofuran-Komplex-Lösung unter Stickstoffatmosphäre 4 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Man lässt abkühlen und versetzt tropfenweise bis zur Beendigung der Gasentwicklung mit 37 %iger Salzsäure. Man gibt 30 mL Wasser zu und erhitzt das Reaktionsgemisch erneut 2 Stunden zum Rückfluss. Anschließend kühlt man 10 Minuten im Eisbad ab und alkalisiert mit festem Natriumhydroxid. Es wird dreimal mit je 30 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird anschließend abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (Kieselgel, Dichlormethan und 2 % NEt_3) aufgereinigt.

Ausbeute: 290 mg (1.09 mmol/ 87 %)

gelber Feststoff

Schmelzpunkt: 88 – 90 °C

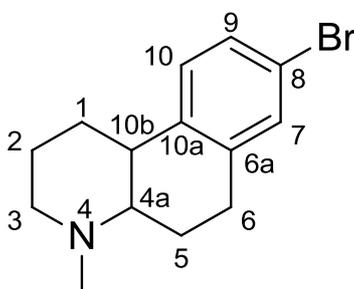
1H -NMR (CD_2Cl_2): δ (ppm, 400 MHz) = 7.26 – 7.23 (m, 1 H, 9-H), 7.23 – 7.21 (m, 1 H, 7-H), 7.13 (d, 1 H, J = 8.2 Hz, 10-H), 3.12 – 3.04 (m, 1 H, 3-H), 2.97 – 2.79 (m, 2 H, 6-H), 2.71 – 2.63 (m, 1 H, 3-H), 2.48 – 2.39 (m, 2 H, 1-H, 4a-H), 2.33 – 2.24 (m, 1 H, 10b-H), 1.88 – 1.76 (m, 2 H, 2-H, 5-H), 1.73 – 1.53 (m, 2 H, 2-H, 5-H), 1.29 – 1.16 (m, 1 H, 1-H)

^{13}C -NMR (CD_2Cl_2): δ (ppm, 125 MHz) = 139.5 (C-6a), 138.9 (C-10a), 131.7 (C-7), 128.9 (C-9), 127.6 (C-10), 119.6 (C-8), 59.5 (C-4a), 47.3 (C-3), 43.5 (C-10b), 30.7 (C-5), 29.8 (C-1), 29.1 (C-6), 27.4 (C-2)

6 Experimenteller Teil

IR (KBr):	$\tilde{\nu}$ (cm ⁻¹) = 2931, 2854, 2794, 2740, 2718, 1587, 1477, 1435, 1328, 1265, 1197, 1140, 1128, 1075, 1023, 874, 813
MS (CI):	m/z (rel. Int. in %) = 268 [M ⁺ + H] (100), 266 [M ⁺ + H] (86), 265 (10), 186 (28)
MS (EI):	m/z (rel. Int. in %) = 267 [M ⁺] (98), 265 [M ⁺] (100), 224 (32), 222 (32), 129 (66), 115 (48), 69 (88), 56 (76)
HR-MS (EI):	m/z = 265.0466 (berechnet für C ₁₃ H ₁₆ BrN: 265.0466)

6.2.193 (4a*RS*,10b*RS*)-8-Brom-4-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahydrobenzo[*f*]chinolin (230a)



C₁₄H₁₈BrN

M_r = 280.21 g/mol

290 mg (1.09 mmol) **229** werden in 3 mL Methanol gelöst und mit Eisessig auf pH 4-5 angesäuert. Es werden 406 μ L (5.45 mmol) wässrige Formaldehydlösung (37 %) und 171 mg (2.73 mmol) Natriumcyanoborhydrid zugegeben und 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach positiver Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie wird das Lösemittel abdestilliert, der Rückstand in 30 mL einer gesättigten Natriumcarbonatlösung aufgenommen und 3 x mit je 30 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird anschließend abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (Ethylacetat/Isohexan 1:1 und 2 % NEt₃) aufgereinigt. Es wird neben der gewünschten Verbindung auch **230b** erhalten.

Elutionsreihenfolge: 1. **230b**, 2. **230a**

Ausbeute: 273 mg (0.974 mmol/ 89 %)

hellgelbes Öl

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ (ppm, 500 MHz) = 7.26 – 7.23 (m, 1 H, 9-H), 7.22 – 7.20 (m, 1 H, 7-H), 7.15 (d, 1 H, J = 8.2 Hz, 10-H), 2.93 – 2.87 (m, 1 H, 3-H), 2.86 – 2.80 (m, 2 H, 6-H), 2.53 – 2.46 (m, 1 H, 10b-H), 2.44 – 2.37 (m, 1 H, 1-H), 2.30 (s, 3 H, N-CH₃), 2.29 – 2.23 (m, 1 H, 5-H), 2.12 – 2.05 (m, 1 H,

3-H), 1.81 – 1.71 (m, 3 H, 2-H, 4a-H), 1.57 – 1.47 (m, 1 H, 5-H), 1.25 – 1.15 (m, 1 H, 1-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 100 MHz) = 139.3 (C-6a), 139.0 (C-10a), 131.3 (C-7), 129.0 (C-9), 127.9 (C-10), 119.6 (C-8), 66.7 (C-4a), 57.5 (C-3), 43.0 (N- CH_3), 42.3 (C-10b), 29.8 (C-1), 29.1 (C-6), 26.9 (C-5), 25.9 (C-2)

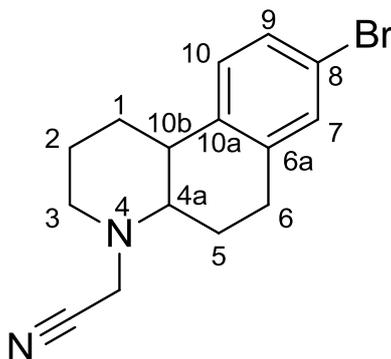
IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2933, 2852, 2778, 1589, 1480, 1460, 1437, 1374, 1272, 1163, 1120, 1059, 1031, 966, 877, 847, 818

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 282 [$\text{M}^+ + \text{H}$] (98), 280 [$\text{M}^+ + \text{H}$] (100), 201 (12)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 281 [M^{++}] (30), 279 [M^{++}] (30), 129 (22), 96 (22), 83 (100), 70 (24)

HR-MS (EI): m/z = 279.0623 (berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{BrN}$: 279.0623)

6.2.194 (4a*RS*,10b*RS*)-2-(8-Brom-1,2,3,5,6,10b-hexahydrobenzo[*f*]chinolin-4(4a*H*)-yl)-acetonitril (230b)



$\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{BrN}_2$

$M_r = 305.22 \text{ g/mol}$

Die Substanz fällt als Nebenprodukt bei der Darstellung von **230a** an.

Ausbeute: 21 mg (0.069 mmol/ 6 %)

hellgelber Feststoff

Schmelzpunkt: 83 – 85 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 500 MHz) = 7.28 – 7.25 (m, 1 H, 9-H), 7.25 – 7.23 (m, 1 H, 7-H), 7.16 (d, 1 H, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 10-H), 3.99 (d, 1 H, $J = 17.7 \text{ Hz}$, N- CH_2), 3.50 (d, 1 H, $J = 17.7 \text{ Hz}$, N- CH_2), 2.98 – 2.83 (m, 3 H, 3-H, 6-H), 2.62 – 2.49 (m, 2 H, 3-H, 10b-H), 2.47 – 2.41 (m, 1 H, 1-H), 2.26 – 2.13 (m,

6 Experimenteller Teil

2 H, 4a-H, 5-H), 1.92 – 1.75 (m, 2 H, 2-H), 1.65 – 1.48 (m, 1 H, 5-H), 1.33 – 1.22 (m, 1 H, 1-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 100 MHz) = 138.7 (C-6a), 138.1 (C-10b), 131.4 (C-7), 129.2 (C-9), 127.8 (C-10), 119.9 (C-8), 114.9 (C \equiv N), 62.5 (C-4a), 54.6 (C-3), 42.9 (N-CH $_2$), 42.5 (C-10b), 29.4 (C-1), 28.7 (C-6), 26.3 (C-5), 25.8 (C-2)

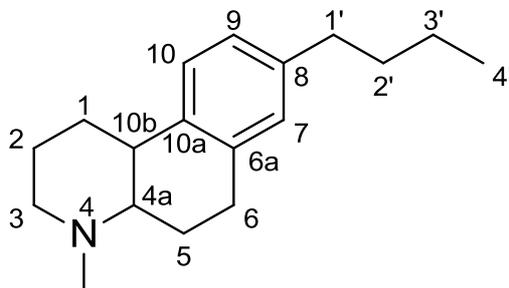
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2936, 2914, 2850, 2836, 2791, 2229, 1589, 1480, 1435, 1306, 1246, 1123, 1100, 946, 885, 849, 813, 774

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 307 [$\text{M}^+ + \text{H}$] (32), 305 [$\text{M}^+ + \text{H}$] (6), 280 (100), 278 (100)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 306 [$\text{M}^{+\bullet}$] (94), 304 [$\text{M}^{+\bullet}$] (100), 198 (28), 196 (32), 129 (42), 128 (52), 108 (44)

HR-MS (EI): m/z = 304.0578 (berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{BrN}_2$: 304.0575)

6.2.195 (4a*RS*,10b*RS*)-8-Butyl-4-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahydrobenzo[*f*]chinolin (232)



$\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{N}$

$M_r = 257.42 \text{ g/mol}$

6 Experimenteller Teil

100 mg (0.357 mmol) **230a** werden in 2 mL trockenem THF gelöst, auf 0 °C abgekühlt und tropfenweise mit 223 μ L (0.357 mmol) 1.6 M n-Butyllithium in Hexan versetzt. Die Lösung wird 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, danach mit 30 μ L trockenem *N,N*-Dimethylformamid versetzt und nochmals 12 Stunden gerührt. Anschließend wurden 10 mL 1 M Salzsäure zugesetzt und die Lösung 15 Minuten gerührt. Der pH-Wert wird mit gesättigter Natriumcarbonatlösung auf 11-13 eingestellt und Das Gemisch wird 3 x mit je 20 mL Dichlormethan ausgeschüttelt, die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels 2 Flash-Chromatographien (Kieselgel, 1. Ethylacetat und 2 % NEt_3 , 2. Dichlormethan/Ethylacetat 1:1 und 2 % NEt_3) aufgereinigt.

Ausbeute: 25 mg (0.10 mmol/ 28 %)

farbloses Öl

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 500 MHz) = 7.16 (d, 1 H, J = 8.0 Hz, 10-H), 6.96 – 6.92 (m, 1 H, 9-H), 6.88 (s, 1 H, 7-H), 2.93 – 2.87 (m, 1 H, 3-H), 2.85 – 2.79 (m, 2 H, 6-H), 2.55 – 2.48 (m, 3 H, 10b-H, 1'-H), 2.47 – 2.40 (m, 1 H, 1-H), 2.29 (s, 3 H, N- CH_3), 2.28 – 2.23 (m, 1 H, 5-H), 2.11 – 2.04 (m, 1 H, 3-H), 1.81 – 1.71 (m, 3 H, 4a-H, 2-H), 1.58 – 1.46 (m, 3 H, 5-H, 2'-H), 1.39 – 1.29 (m, 2 H, 3'-H), 1.24 – 1.13 (m, 1 H, 1-H), 0.92 (t, 3 H, J = 7.4 Hz, 4'-H)

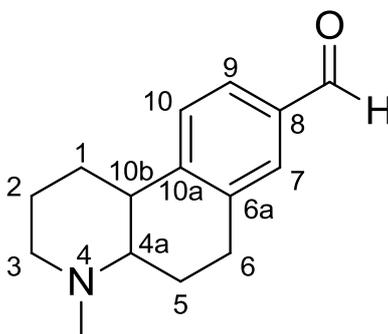
$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 125 MHz) = 140.6 (C-8), 137.0 (C-10a), 136.4 (C-6a), 128.7 (C-7), 126.2 (C-9), 125.7 (C-10), 67.3 (C-4a), 57.9 (C-3), 43.0 (N- CH_3), 42.5 (C-10b), 35.5 (C-1'), 34.2 (C-2'), 30.0 (C-1), 29.4 (C-6), 27.3 (C-5), 26.2 (C-2), 22.9 (C-3'), 14.2 (C-4')

IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2926, 2854, 2779, 1728, 1608, 1461, 1440, 1374, 1274, 1117, 1059, 1030, 824

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 258 [M^+ + H] (2), 232 (14), 214 (100)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 231 (92), 217 (14), 129 (20), 96 (24), 83 (100)

HR-MS (EI): m/z = 257.2134 (berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{N}$: 257.2143)

6.2.196 (4a*RS*,10b*RS*)-4-Methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahydrobenzo[*f*]chinolin-8-carbaldehyd (233)
C₁₅H₁₉NO $M_r = 229.32 \text{ g/mol}$

100 mg (0.357 mmol) **230a** werden in 2 mL trockenem THF gelöst, auf -78 °C abgekühlt und tropfenweise mit 223 μL (0.357 mmol) 1.6 M *n*-Butyllithium in Hexan versetzt. Die Lösung wird 30 Minuten bei -78 °C gerührt, danach mit 30 μL trockenem *N,N*-Dimethylformamid versetzt. Die Lösung wird weitere 30 Minuten bei -78 °C gerührt und dann über einen Zeitraum von 12 Stunden langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Anschließend werden 10 mL 1 M Salzsäure zugesetzt und die Lösung 15 Minuten gerührt. Der pH-Wert wird mit gesättigter Natriumcarbonatlösung auf 11-13 eingestellt und Das Gemisch wird 3 x mit je 20 mL Dichlormethan ausgeschüttelt, die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (Kieselgel, Dichlormethan/Ethylacetat 1:1 und 2 % NEt₃) aufgereinigt.

Ausbeute: 33 mg (0.14 mmol/ 39 %)

gelber Feststoff

Schmelzpunkt: 42 – 44 °C

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ (ppm, 500 MHz) = 9.92 (s, 1 H, CHO), 7.65 – 7.62 (m, 1 H, 9-H), 7.58 (s, 1 H, 7-H), 7.46 (d, 1 H, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 10-H), 3.01 – 2.87 (m, 3 H, 3-H, 6-H), 2.66 – 2.57 (m, 1 H, 10b-H), 2.53 – 2.45 (m, 1 H, 1-H), 2.36 – 2.27 (m, 4 H, 5-H, N-CH₃), 2.14 – 2.05 (m, 1 H, 3-H), 1.85 – 1.77 (m, 3 H, 2-H, 4a-H), 1.63 – 1.50 (m, 1 H, 5-H), 1.33 – 1.20 (m, 1 H, 1-H)

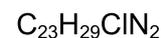
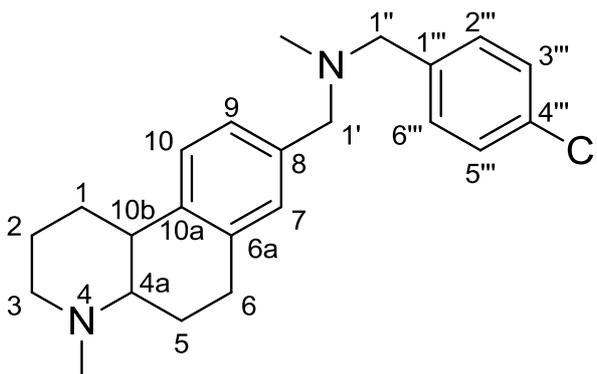
¹³C-NMR (CD₂Cl₂): δ (ppm, 125 MHz) = 192.5 (CHO), 147.2 (C-10a), 137.9 (C-6a), 134.7 (C-8), 129.9 (C-9), 127.3 (C-7), 126.7 (C-10), 66.6 (C-4a), 57.7 (C-3), 43.2 (C-10b), 43.0 (N-CH₃), 29.8 (C-1), 29.2 (C-6), 26.9 (C-5), 26.1 (C-2)

IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2934, 2853, 2780, 2724, 1697, 1606, 1572, 1461, 1435, 1375, 1273, 1233, 1222, 1157, 1131, 1120, 1032, 829

6 Experimenteller Teil

MS (CI):	m/z (rel. Int. in %) = 230 [$M^+ + H$] (100)
MS (EI):	m/z (rel. Int. in %) = 229 [M^{+}] (100), 128 (22), 83 (82)
HR-MS (EI):	m/z = 229.1469 (berechnet für $C_{15}H_{19}NO$: 229.1467)

6.2.197 (4aRS,10bRS)-N-(4-Chlorbenzyl)-N-methyl-1-(4-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahydrobenzo[*f*]chinolin-8-yl)-methanamin (234)



$M_r = 368.95$ g/mol

Zu einer Lösung von 20 mg (0.087 mmol) **233** in 1 mL Methanol werden 34 mg (0.22 mmol) 1-(4-Chlorphenyl)-*N*-methylmethanamin (**32**), 20 μ l (0.46 mmol) Essigsäure und 14 mg (0.22 mmol) Natriumcyanoborhydrid gegeben. Die Mischung wird 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach positiver Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie wird das Lösemittel abdestilliert und der Rückstand in 20 mL gesättigter Natriumcarbonatlösung aufgenommen. Das Gemisch wird 3 x mit je 20 mL Dichlormethan ausgeschüttelt, die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (Kieselgel, Ethylacetat/Methanol 19:1 und 2 % NEt_3) aufgereinigt.

Ausbeute: 19 mg (0.051 mmol/ 59 %)

farbloses Öl

1H -NMR (CD_2Cl_2): δ (ppm, 500 MHz) = 7.33 – 7.27 (m, 4 H, 2'''-H, 3'''-H, 5'''-H, 6'''-H), 7.22 (d, 1 H, $J = 8.0$ Hz, 10-H), 7.12 – 7.09 (m, 1 H, 9-H), 7.03 (s, 1 H, 7-H), 3.45 (s, 2 H, 1''-H), 3.43 (s, 2 H, 1'-H), 2.94 – 2.88 (m, 1 H, 3-H), 2.88 – 2.82 (m, 2 H, 6-H), 2.59 – 2.51 (m, 1 H, 10b-H), 2.49 – 2.42 (m, 1 H, 1-H), 2.32 – 2.24 (m, 4 H, 5-H, N4- CH_3), 2.13 – 2.04 (m, 4 H, 3-H, N- CH_3), 1.82 – 1.74 (m, 3 H, 2-H, 4a-H), 1.58 – 1.48 (m, 1 H, 5-H), 1.25 – 1.16 (m, 1 H, 1-H)

^{13}C -NMR (CD_2Cl_2): δ (ppm, 100 MHz) = 138.9 (C-1'''), 138.4 (C-10a), 136.9 (C-8), 136.4 (C-6a), 132.6 (C-4'''), 130.6 (C-2''', C-6'''), 129.2 (C-7), 128.6 (C-3''', C-

6 Experimenteller Teil

5'''), 126.7 (C-9), 125.7 (C-10), 67.2 (C-4a), 61.9 (C-1'), 61.3 (C-1''), 57.8 (C-3), 42.9 (N-CH₃), 42.5 (C-10b), 42.3 (N-CH₃), 30.0 (C-1), 29.4 (C-6), 27.2 (C-5), 26.1 (C-2)

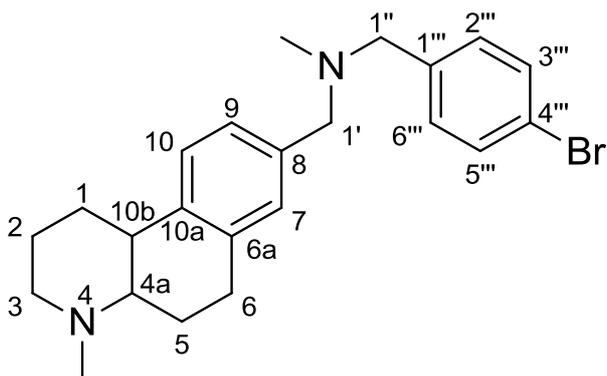
IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3019, 2939, 2856, 2791, 1711, 1490, 1462, 1216, 1117, 1089, 1030, 1015, 755

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 367 (64), 223 (90), 202 (84), 184 (94), 154 (100), 102 (94)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 370 [M⁺] (12), 368 [M⁺] (34), 214 (100), 125 (16)

HR-MS (EI): m/z = 368.2019 (berechnet für C₂₃H₂₉ClN₂: 368.2019)

6.2.198 (4aRS,10bRS)-N-(4-Brombenzyl)-N-methyl-1-(4-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahydrobenzo[f]chinolin-8-yl)-methanamin (235)



C₂₃H₂₉BrN₂

M_r = 413.40 g/mol

Zu einer Lösung von 20 mg (0.087 mmol) **233** in 1 mL Methanol werden 44 mg (0.22 mmol) 1-(4-Bromphenyl)-N-methylmethanamin (**33**), 20 μ l (0.46 mmol) Essigsäure und 14 mg (0.22 mmol) Natriumcyanoborhydrid gegeben. Die Mischung wird 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach positiver Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie wird das Lösemittel abdestilliert und der Rückstand in 20 mL gesättigter Natriumcarbonatlösung aufgenommen. Das Gemisch wird 3 x mit je 20 mL Dichlormethan ausgeschüttelt, die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (Kieselgel, Ethylacetat/Methanol 19:1 und 2 % NEt₃) aufgereinigt.

Ausbeute: 13 mg (0.031 mmol/ 36 %)

farbloses Öl

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ (ppm, 400 MHz) = 7.46 – 7.41 (m, 2 H, 2''-H, 6''-H), 7.27 – 7.23 (m, 2 H, 3''-H, 5''-H), 7.21 (d, 1 H, J = 8.0 Hz, 10-H), 7.12 – 7.09 (m, 1 H,

9-H), 7.03 (s, 1 H, 7-H), 3.43 (s, 2 H, 1'-H), 3.43 (s, 2 H, 1''-H), 2.94 – 2.88 (m, 1 H, 3-H), 2.88 – 2.82 (m, 2 H, 6-H), 2.59 – 2.49 (m, 1 H, 10b-H), 2.49 – 2.41 (m, 1 H, 1-H), 2.32 – 2.23 (m, 4 H, 5-H, N4-CH₃), 2.14 – 2.04 (m, 4 H, 3-H, N-CH₃), 1.82 – 1.73 (m, 3 H, 2-H, 4a-H), 1.59 – 1.46 (m, 1 H, 5-H), 1.27 – 1.14 (m, 1 H, 1-H)

¹³C-NMR (CD₂Cl₂): δ (ppm, 100 MHz) = 139.4 (C-1'''), 138.5 (C-10a), 136.9 (C-8), 136.5 (C-6a), 131.6 (C-3''', C-5'''), 131.0 (C-2''', C-6'''), 129.2 (C-7), 126.7 (C-9), 125.7 (C-10), 120.8 (C-4'''), 67.3 (C-4a), 61.9 (C-1'), 61.4 (C-1''), 57.9 (C-3), 43.0 (N4-CH₃), 42.6 (C-10b), 42.3 (N-CH₃), 30.0 (C-1), 29.4 (C-6), 27.2 (C-5), 26.1 (C-2)

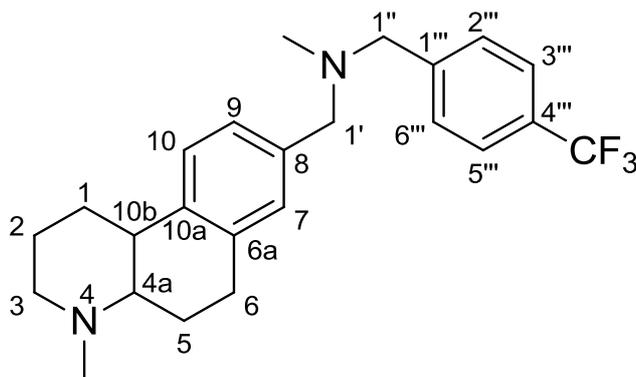
IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2933, 2851, 2779, 2361, 2340, 1560, 1486, 1458, 1362, 1119, 1069, 1031, 1011, 826, 799

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 415 [M⁺ + H] (84), 413 [M⁺ + H] (100), 214 (46)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 414 [M⁺] (22), 412 [M⁺] (26), 214 (100)

HR-MS (EI): m/z = 412.1515 (berechnet für C₂₃H₂₉BrN₂: 412.1514)

6.2.199 (4aRS,10bRS)-N-Methyl-1-(4-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahydrobenzo[*f*]chinolin-8-yl)-N-[4-(trifluormethyl)-benzyl]-methanamin (236)



C₂₄H₂₉F₃N₂

M_r = 402.51 g/mol

Zu einer Lösung von 20 mg (0.087 mmol) **233** in 1 mL Methanol werden 41 mg (0.22 mmol) *N*-Methyl-1-[4-(trifluormethyl)phenyl]methanamin (**34**), 20 µl (0.46 mmol) Essigsäure und 14 mg (0.22 mmol) Natriumcyanoborhydrid gegeben. Die Mischung wird 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach positiver Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie wird das Lösemittel abdestilliert und der Rückstand in 20 mL gesättigter Natriumcarbonatlösung aufgenommen. Das Gemisch wird 3 x mit je 20 mL

6 Experimenteller Teil

Dichlormethan ausgeschüttelt, die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (Kieselgel, Ethylacetat/Methanol 19:1 und 2 % NEt₃) aufgereinigt.

Ausbeute: 19 mg (0.047 mmol/ 54 %)

hellgelbes Öl

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ (ppm, 500 MHz) = 7.59 – 7.56 (m, 2 H, 3''-H, 5''-H), 7.52 – 7.49 (m, 2 H, 2''-H, 6''-H), 7.22 (d, 1 H, J = 8.0 Hz, 10-H), 7.14 – 7.11 (m, 1 H, 9-H), 7.05 (s, 1 H, 7-H), 3.54 (s, 2 H, 1''-H), 3.46 (s, 2 H, 1'-H), 2.93 – 2.88 (m, 1 H, 3-H), 2.88 – 2.83 (m, 2 H, 6-H), 2.58 – 2.50 (m, 1 H, 10b-H), 2.49 – 2.42 (m, 1 H, 1-H), 2.32 – 2.25 (m, 4 H, 5-H, N4-CH₃), 2.14 (s, 3 H, N-CH₃), 2.12 – 2.05 (m, 1 H, 3-H), 1.82 – 1.73 (m, 3 H, 2-H, 4a-H), 1.57 – 1.47 (m, 1 H, 5-H), 1.25 – 1.15 (m, 1 H, 1-H)

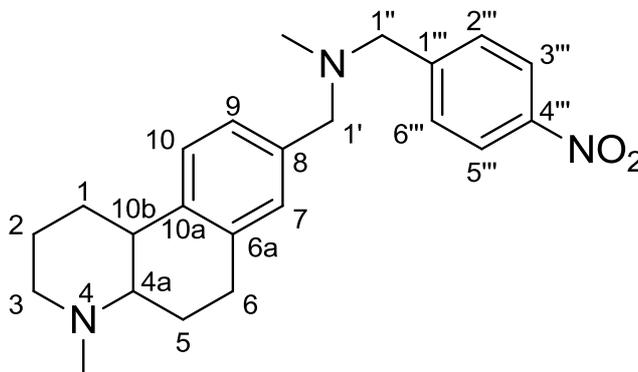
¹³C-NMR (CD₂Cl₂): δ (ppm, 125 MHz) = 144.7 (q, J = 1.4 Hz, C-1'''), 138.6 (C-10a), 136.8 (C-8), 136.5 (C-6a), 129.4 (C-2'', C-6''), 129.2 (q, J = 32.1 Hz, C-4'''), 129.2 (C-7), 126.7 (C-9), 125.8 (C-10), 125.4 (q, J = 3.8 Hz, C-3'', C-5'''), 124.9 (q, J = 271.8 Hz, CF₃), 67.3 (C-4a), 62.0 (C-1'), 61.6 (C-1''), 57.9 (C-3), 43.0 (N4-CH₃), 42.6 (C-10b), 42.4 (N-CH₃), 30.0 (C-1), 29.4 (C-6), 27.3 (C-5), 26.2 (C-2)

IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2926, 2852, 2780, 2359, 1618, 1460, 1325, 1161, 1122, 1104, 1066, 1018

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 403 [M⁺ + H] (100), 214 (20)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 402 [M⁺] (46), 214 (100)

HR-MS (EI): m/z = 402.2285 (berechnet für C₂₄H₂₉F₃N₂: 402.2283)

6.2.200 (4a*RS*,10b*RS*)-*N*-Methyl-1-(4-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahydrobenzo[*f*]chinolin-8-yl)-*N*-(4-nitrobenzyl)-methanamin (237)


$$M_r = 379.51 \text{ g/mol}$$

Zu einer Lösung von 20 mg (0.087 mmol) **233** in 1 mL Methanol werden 25 mg (0.22 mmol) *N*-Methyl-1-(4-nitrophenyl)methanamin (**35**), 20 μl (0.46 mmol) Essigsäure und 14 mg (0.22 mmol) Natriumcyanoborhydrid gegeben. Die Mischung wird 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach positiver Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie wird das Lösemittel abdestilliert und der Rückstand in 20 mL gesättigter Natriumcarbonatlösung aufgenommen. Das Gemisch wird 3 x mit je 20 mL Dichlormethan ausgeschüttelt, die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (Kieselgel, Ethylacetat/Methanol 19:1 und 2 % NEt_3) aufgereinigt.

Ausbeute: 18 mg (0.047 mmol/ 54 %)

gelbes Öl

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 500 MHz) = 8.18 – 8.13 (m, 2 H, 2'''-H, 6'''-H), 7.57 – 7.54 (m, 2 H, 3'''-H, 5'''-H), 7.23 (d, 1 H, $J = 8.0$ Hz, 10-H), 7.14 – 7.11 (m, 1 H, 9-H), 7.05 (s, 1 H, 7-H), 3.58 (s, 2 H, 1''-H), 3.48 (s, 2 H, 1'-H), 2.94 – 2.88 (m, 1 H, 3-H), 2.88 – 2.83 (m, 2 H, 6-H), 2.59 – 2.51 (m, 1 H, 10b-H), 2.49 – 2.43 (m, 1 H, 1-H), 2.32 – 2.25 (m, 4 H, 5-H, N4- CH_3), 2.16 (s, 3 H, N- CH_3), 2.12 – 2.05 (m, 1 H, 3-H), 1.82 – 1.73 (m, 3 H, 2-H, 4a-H), 1.58 – 1.48 (m, 1 H, 5-H), 1.25 – 1.16 (m, 1 H, 1-H)

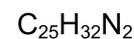
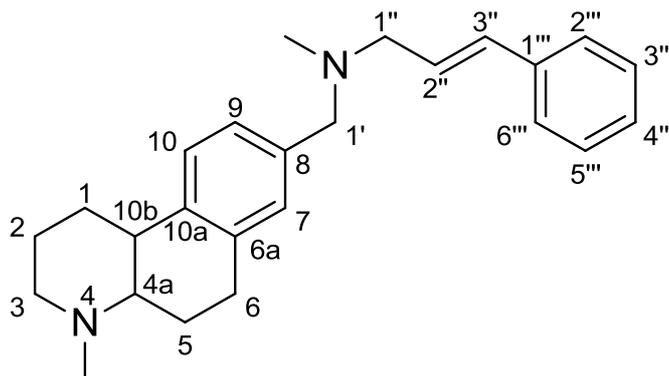
$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 125 MHz) = 148.4 (C-1'''), 147.5 (C-4'''), 138.7 (C-10a), 136.6 (C-8), 136.5 (C-6a), 129.7 (C-3''', C-5'''), 129.2 (C-7), 126.7 (C-9), 125.8 (C-10), 123.7 (C-2''', C-6'''), 67.2 (C-4a), 62.1 (C-1'), 61.3 (C-1''), 57.8 (C-3), 42.9 (N4- CH_3), 42.6 (C-10b), 42.5 (N- CH_3), 30.0 (C-1), 29.4 (C-6), 27.2 (C-5), 26.1 (C-2)

IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2933, 2851, 2780, 2361, 2340, 1600, 1519, 1459, 1344, 1119, 1031, 843, 739

6 Experimenteller Teil

MS (CI):	m/z (rel. Int. in %) = 380 [$M^+ + H$] (100), 214 (6)
MS (EI):	m/z (rel. Int. in %) = 379 [M^{+}] (24), 362 (38), 214 (100)
HR-MS (EI):	m/z = 379.2259 (berechnet für $C_{23}H_{29}N_3O_2$: 379.2260)

6.2.201 (4aRS,10bRS)-(E)-N-Methyl-N-[(4-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahydrobenzo[*f*]chinolin-8-yl)-methyl]-3-phenyl-prop-2-en-1-amin (238)



$$M_r = 360.55 \text{ g/mol}$$

Zu einer Lösung von 20 mg (0.087 mmol) **233** in 1 mL Methanol werden 32 mg (0.22 mmol) (*E*)-*N*-methyl-3-phenylprop-2-en-1-amin (**36**), 20 μ l (0.46 mmol) Essigsäure und 14 mg (0.22 mmol) Natriumcyanoborhydrid gegeben. Die Mischung wird 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach positiver Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie wird das Lösemittel abdestilliert und der Rückstand in 20 mL gesättigter Natriumcarbonatlösung aufgenommen. Das Gemisch wird 3 x mit je 20 mL Dichlormethan ausgeschüttelt, die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (Kieselgel, Ethylacetat/Methanol 19:1 und 2 % NEt_3) aufgereinigt.

Ausbeute: 14 mg (0.039 mmol/ 45 %)

gelbes Öl

1H -NMR (CD_2Cl_2): δ (ppm, 500 MHz) = 7.40 – 7.36 (m, 2 H, 2'''-H, 6'''-H), 7.32 – 7.28 (m, 2 H, 3'''-H, 5'''-H), 7.23 – 7.18 (m, 2 H, 10-H, 4'''-H), 7.11 – 7.07 (m, 1 H, 9-H), 7.03 (s, 1 H, 7-H), 6.53 (d, 1 H, $J = 15.9$ Hz, 3''-H), 6.30 (dt, 1 H, $J_1 = 15.9$ Hz, $J_2 = 6.6$ Hz, 2''-H), 3.45 (s, 2 H, 1'-H), 3.14 (dd, 2 H, $J_1 = 6.6$ Hz, $J_2 = 1.2$ Hz, 1''-H), 2.93 – 2.88 (m, 1 H, 3-H), 2.88 – 2.82 (m, 2 H, 6-H), 2.59 – 2.51 (m, 1 H, 10b-H), 2.49 – 2.43 (m, 1 H, 1-H), 2.32 – 2.24 (m, 4 H, 5-H, N4- CH_3), 2.18 (s, 3 H, N- CH_3), 2.13 – 2.05 (m, 1 H, 3-H), 1.82 – 1.73 (m, 3 H, 2-H, 4a-H), 1.58 – 1.48 (m, 1 H, 5-H), 1.27 – 1.15 (m, 1 H, 1-H)

6 Experimenteller Teil

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 100 MHz) = 138.4 (C-10a), 137.7 (C-1'''), 137.0 (C-8), 136.4 (C-6a), 132.5 (C-3'''), 129.3 (C-7), 128.9 (C-3''', C-5'''), 128.5 (C-2''), 127.7 (C-4'''), 126.8 (C-9), 126.6 (C-2''', C-6'''), 125.7 (C-10), 67.2 (C-4a), 61.9 (C-1'), 60.2 (C-1''), 57.9 (C-3), 43.0 (N4-CH₃), 42.5 (C-10b), 42.4 (N-CH₃), 30.0 (C-1), 29.4 (C-6), 27.2 (C-5), 26.1 (C-2)

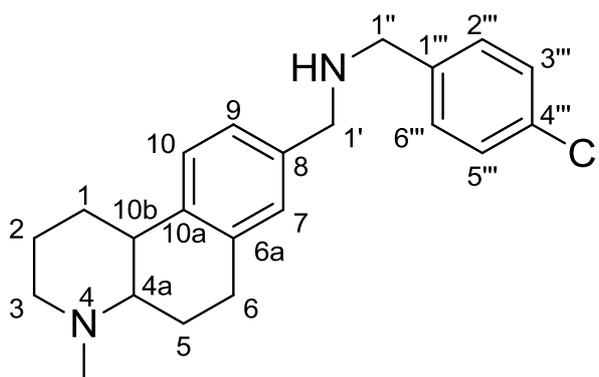
IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2932, 2852, 2778, 1496, 1459, 1449, 1363, 1272, 1120, 1029, 968, 741

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 361 [$\text{M}^+ + \text{H}$] (100), 257 (14), 214 (8)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 360 [$\text{M}^{+\bullet}$] (32), 269 (36), 214 (100), 157 (26), 146 (24), 117 (30)

HR-MS (EI): m/z = 360.2565 (berechnet für $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_2$: 360.2566)

6.2.202 (4aRS,10bRS)-N-(4-Chlorbenzyl)-1-(4-methyl-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahydrobenzo[f]chinolin-8-yl)-methanamin (239)



$\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{ClN}_2$

$M_r = 354.93$ g/mol

37 mg (0.16 mmol) **233** werden in 2 mL Dichlorethan gelöst, mit 114 mg (0.805 mmol) 4-Chlorbenzylamin und 2 mg (0.01 mmol) Magnesiumperchlorat versetzt und 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Lösemittel am Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wird mit 2 mL Methanol aufgenommen, mit 12 mg (0.30 mmol) Natriumborhydrid versetzt und 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Abdestillation des Lösemittels wird der Rückstand in 20 mL einer gesättigten Natriumcarbonatlösung aufgenommen und 3 x mit je 20 mL Dichlormethan ausgeschüttelt. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (Kieselgel Ethylacetat/ NEt_3 9:1) aufgereinigt.

Ausbeute: 50 mg (0.14 mmol/ 88 %)

gelbes Öl

6 Experimenteller Teil

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 400 MHz) = 7.33 – 7.25 (m, 4 H, 2''-H, 3''-H, 5''-H, 6''-H), 7.22 (d, 1 H, $J = 8.0$ Hz, 10-H), 7.10 – 7.06 (m, 1 H, 9-H), 7.02 (s, 1 H, 7-H), 3.75 (s, 2 H, 1''-H), 3.69 (s, 2 H, 1'-H), 2.93 – 2.81 (m, 3 H, 3-H, 6-H), 2.57 – 2.49 (m, 1 H, 10b-H), 2.49 – 2.41 (m, 1 H, 1-H), 2.29 (s, 3 H, N4- CH_3), 2.29 – 2.23 (m, 1 H, 5-H), 2.12 – 2.03 (m, 1 H, 3-H), 1.82 – 1.71 (m, 3 H, 2-H, 4a-H), 1.63 – 1.45 (m, 2 H, 5-H, NH), 1.26 – 1.13 (m, 1 H, 1-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 100 MHz) = 139.9 (C-1'''), 138.5 (C-6a), 138.1 (C-8), 136.6 (C-10a), 132.6 (C-4'''), 129.9 (C-2''', C-6'''), 128.7 (C-3''', C-5'''), 128.4 (C-7), 125.9 (C-9), 125.9 (C-10), 67.2 (C-4a), 57.9 (C-3), 53.2 (C-1'), 52.8 (C-1''), 43.0 (N4- CH_3), 42.6 (C-10b), 30.0 (C-1), 29.4 (C-6), 27.2 (C-5), 26.2 (C-2)

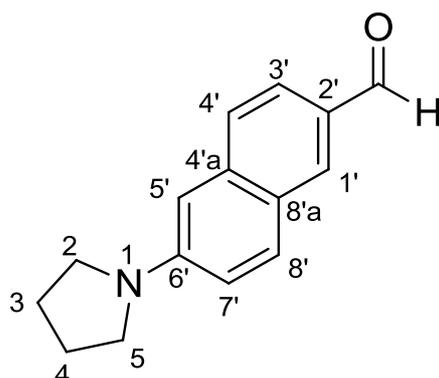
IR (NaCl): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2922, 2851, 2779, 2360, 1562, 1490, 1459, 1439, 1118, 1090, 1014, 824

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 357 [$\text{M}^+ + \text{H}$] (32), 355 [$\text{M}^+ + \text{H}$] (100), 214 (40)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 356 [M^{++}] (36), 354 [M^+] (100), 214 (92), 127 (22), 125 (46), 83 (70)

HR-MS (EI): $m/z = 354.1868$ (berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{ClN}_2$: 354.1863)

6.2.203 6-(Pyrrolidin-1-yl)-2-naphthaldehyd (240)



$\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}$

$M_r = 225.29$ g/mol

130 mg (0.473 mmol) **225b** werden in 2 mL trockenem THF gelöst, auf -78 °C abgekühlt und tropfenweise mit 295 μL (0.473 mmol) 1.6 M n-Butyllithium in Hexan versetzt. Die Lösung wird 30 Minuten bei -78 °C gerührt, danach mit 40 μL trockenem *N,N*-Dimethylformamid versetzt. Die Lösung wird weitere 30 Minuten bei -78 °C gerührt und dann über einen Zeitraum von 12 Stunden langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Anschließend werden 10

6 Experimenteller Teil

mL 1 M Salzsäure zugesetzt und die Lösung 15 Minuten gerührt. Der pH-Wert wird mit gesättigter Natriumcarbonatlösung auf 11-13 eingestellt und Das Gemisch wird 3 x mit je 20 mL Dichlormethan ausgeschüttelt, die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (Kieselgel, Ethylacetat/Isohexan 7:3 und 2 % NEt₃) aufgereinigt.

Ausbeute: 70 mg (0.31 mmol/ 66 %)

gelber Feststoff

Schmelzpunkt: 122 – 124 °C

¹H-NMR (CD₂Cl₂): δ (ppm, 500 MHz) = 9.95 (s, 1 H, CHO), 8.13 – 8.10 (m, 1 H, 1'-H), 7.83 – 7.79 (m, 1 H, 8'-H), 7.77 – 7.72 (m, 1 H, 3'-H), 7.64 – 7.60 (m, 1 H, 4'-H), 7.05 – 7.02 (m, 1 H, 7'-H), 6.76 – 6.73 (m, 1 H, 5'-H), 3.45 – 3.40 (m, 4 H, 2-H, 5-H), 2.09 – 2.02 (m, 4 H, 3-H, 4-H)

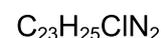
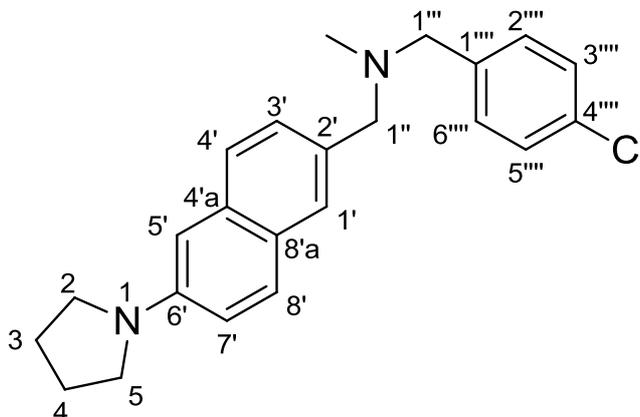
¹³C-NMR (CD₂Cl₂): δ (ppm, 100 MHz) = 191.7 (CHO), 148.7 (C-6'), 129.2 (C-4'a), 135.3 (C-1'), 131.2 (C-8'), 130.4 (C-2'), 126.7 (C-4'), 125.0 (C-8'a), 123.6 (C-3'), 116.8 (C-7'), 104.7 (C-5'), 48.1 (C-2, C-5), 25.9 (C-3, C-4)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2967, 2902, 2841, 1685, 1621, 1511, 1483, 1399, 1364, 1203, 1166, 1124, 915, 893, 847, 807

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 226 [M⁺ + H] (100)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 225 [M⁺] (100), 169 (22)

HR-MS (EI): m/z = 225.1160 (berechnet für C₁₅H₁₅NO: 225.1154)

6.2.204 N-(4-Chlorbenzyl)-N-methyl-1-[6-(pyrrolidin-1-yl)-naphthalin-2-yl]-methanamin (241)


$$M_r = 364.92 \text{ g/mol}$$

Zu einer Lösung von 50 mg (0.22 mmol) **240** in 1 mL Methanol werden 86 mg (0.56 mmol) 1-(4-Chlorphenyl)-N-methylmethanamin (**32**), 20 μL (0.46 mmol) Essigsäure und 35 mg (0.56 mmol) Natriumcyanoborhydrid gegeben. Die Mischung wird 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach positiver Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie wird das Lösemittel abdestilliert und der Rückstand in 20 mL gesättigter Natriumcarbonatlösung aufgenommen. Das Gemisch wird 3 x mit je 20 mL Dichlormethan ausgeschüttelt, die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (Kieselgel, Isohexan/Ethylacetat 9:1 und 2 % NEt_3) aufgereinigt.

Ausbeute: 70 mg (0.19 mmol/ 86 %)

gelber Feststoff

Schmelzpunkt: 96 – 98 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 500 MHz) = 7.66 – 7.63 (m, 1 H, 8'-H), 7.59 – 7.56 (m, 1 H, 4'-H), 7.56 – 7.54 (m, 1 H, 1'-H), 7.38 – 7.35 (m, 1 H, 3'-H), 7.35 – 7.32 (m, 2 H, 2'''-H, 6'''-H), 7.31 – 7.28 (m, 2 H, 3'''-H, 5'''-H), 7.00 – 6.96 (m, 1 H, 7'-H), 6.74 – 6.72 (m, 1 H, 5'-H), 3.57 (s, 2 H, 1''-H), 3.49 (s, 2 H, 1'''-H), 3.41 – 3.35 (m, 4 H, 2-H, 5-H), 2.15 (s, 3 H, N- CH_3), 2.07 – 2.00 (m, 4 H, 3-H, 4-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ (ppm, 100 MHz) = 146.4 (C-6'), 139.0 (C-1'''), 125.0 (C-4'a), 132.6 (C-4'''), 132.2 (C-2'), 130.7 (C-2''', C-6'''), 128.8 (C-8'), 128.6 (C-3''', C-5'''), 128.0 (C-3'), 127.7 (C-1'), 126.3 (C-8'a), 126.0 (C-4'), 116.1 (C-7'), 104.8 (C-5'), 62.4 (C-1''), 61.3 (C-1'''), 48.2 (C-2, C-5), 42.3 (N- CH_3), 25.9 (C-3, C-4)

6 Experimenteller Teil

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2951, 2870, 2834, 2769, 1631, 1607, 1509, 1484, 1454, 1402, 1356, 1332, 1150, 1027, 1015, 838, 808

MS (CI): m/z (rel. Int. in %) = 367 [M⁺ + H] (4), 365 [M⁺ + H] (100), 210 (100)

MS (EI): m/z (rel. Int. in %) = 366 [M⁺] (4), 364 [M⁺] (14), 210 (100)

HR-MS (EI): m/z = 364.1706 (berechnet für C₂₃H₂₅ClN₂: 364.1706)

6.3 Biologische Testmethoden

Die verwendeten Testverfahren wurden im Arbeitskreis von Frau Martina Stadler (Agar-Diffusions- und MTT-Test) sowie Herrn Christoph Müller und Frau Verena Staudacher (Ergosterol- und Cholesterol-Biosynthese-Assay) durchgeführt.

6.3.1 Agar-Diffusionstest

Von den zu testenden Substanzen werden 1 %ige (m/V) Lösungen in DCM oder bei schwerlöslichen Verbindungen in DMSO hergestellt. Jeweils 5 µL der Stammlösung der Testsubstanzen werden auf Rundfilter (Ø 6 mm, Fa. Schleicher & Schuell, Dassel, Deutschland) aufgetragen (50 µg Substanz/ Filter). Als Referenzsubstanzen werden Tetracyclin-Hydrochlorid und Clotrimazol verwendet. Jeweils 2.5 µL von 1 %igen (m/V) Lösungen dieser Substanzen werden ebenfalls auf Rundfilter aufgetragen (25 µg Substanz/ Filter). Das Lösemittel wird nach dem Auftragen über Nacht verdampft. Bei Verwendung von DMSO als Lösemittel werden auch Rundfilter mit 5 µL DMSO als Blindwert präpariert. Bei der Testung wird mit diesem Blindwert bestätigt, dass eventuelle DMSO-Rückstände keinen unerwünschten Einfluss auf das Wachstum von Bakterien oder Pilzen sowie die Gelstruktur haben.

Die Pilze, Hefen und Bakterien wurden von der DSMZ (Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH, Braunschweig, Deutschland) bezogen und zunächst nach der mitgelieferten Vorschrift in einer Flüssigkultur angezüchtet. Die sterilen Arbeiten werden unter der Laminar-Airflow-Werkbank vom Typ Herasafe (Fa. Heraeus, Hanau, Deutschland) durchgeführt. Für *Escherichia coli*, *Pseudomonas antimicrobia*, *Pseudomonas marginalis*, *Staphylococcus equorum*, *Streptococcus entericus*, *Yarrowia lipolytica*, *Candida glabrata* und *Hyphopichia burtonii* dient als Nährmedium ein AC-Agar (Fa. Sigma Aldrich, St. Louis, USA).

35.2 g AC-Agar und 2 g Agar, der zur Verfestigung dient, werden in einem Liter Wasser (dest.) suspendiert und anschließend autoklaviert. Unter sterilen Bedingungen werden je 15 mL des noch warmen, flüssigen Agars in Petrischalen gefüllt und ca. 30 min stehen gelassen.

Für *Aspergillus niger* wird ein Potato-Agar verwendet. Dazu werden 39 g Potato Dextrose Agar und 1 g Agar, der zur Verfestigung dient, in einem Liter Wasser (dest.) suspendiert und autoklaviert. Unter sterilen Bedingungen werden je 15 mL des noch warmen und flüssigen Agars in Petrischalen gefüllt und ca. 30 min stehen gelassen. Unter sterilen Arbeitsbedingungen wird der entsprechende Keim mit einer Metallöse auf das jeweilige Nährmedium aufgetragen und die Platte sofort mit je vier Substanzplättchen belegt. Als Kontrolle werden zudem die genannten Referenzsubstanzen und die nur mit dem Lösemittel präparierten Plättchen aufgetragen. Danach erfolgt die Inkubation in einem Trockenschrank bei einer Bruttemperatur von 32.1 °C für Bakterien und 28.0 °C für Pilze. Nach 36 Stunden erfolgt die Auswertung der Testergebnisse durch manuelles Ausmessen der Durchmesser der Hemmhöfe.

Die in Kapitel 4 angegebenen Werte für die Testsubstanzen stammen aus Einzelbestimmungen. Die Angaben für die Referenzsubstanz Tetracyclin-Hydrochlorid am neuen Modellkeim *Pseudomonas marginalis* stellen Mittelwerte aus zwei Bestimmungen dar, für den Modellkeim *Pseudomonas antimicrobia* wurden Daten aus 16 Bestimmungen

ermittelt. Alle übrigen Referenzangaben stellen Mittelwerte aus 18 Bestimmungen dar. Bei der Auswertung muss ferner berücksichtigt werden, dass die Testsubstanzen in größerer Menge aufgetragen wurden als die Referenzen.

Der Test wurde in Anlehnung an DIN 58940-1 durchgeführt.

6.3.2 MTT-Test

Der MTT-Test erfolgt an Zellen der humanen Leukämie-Zelllinie HL 60, die von der DSMZ bezogen wurden. Von den zu untersuchenden Substanzen wird jeweils eine Stammlösung mit einer Konzentration von 10 mM in Ethanol hergestellt. Daraus wird durch 1:1 Verdünnungen mit Ethanol eine Verdünnungsreihe (10 μ M, 5 μ M, 2.5 μ M, 1.25 μ M und 0.625 μ M) erstellt. Als Blank dient eine Mischung aus 99 μ L Nährmedium und 190 μ L DMSO. Kontrollzellen werden mit reinem Nährmedium, ohne Ethanol und Substanz versetzt. Als Positivkontrolle wird eine Triton® X-100 Lösung in einer Endkonzentration von 1 μ g/mL verwendet.

Von jeder Verdünnung wird 1 μ L in ein Well, welches 99 μ L einer HL 60-Zellsuspension (ca. 9×10^5 Zellen/mL) enthält, pipettiert und 24 Stunden bei 37 °C, 5 % CO₂ und 90 % Luftfeuchtigkeit inkubiert. Jedes Well wird mit 10 μ L einer MTT-Lösung (5 mg/mL in PBS) versetzt und weitere 2 Stunden inkubiert (Bedingungen siehe oben). Es werden dann 190 μ L DMSO zugesetzt, um das gebildete Formazan zu lösen. Nach weiteren 60 min Wartezeit und gelegentlichem Schütteln wird die Platte bei einer Messwellenlänge von $\lambda = 570$ nm (Referenzwellenlänge $\lambda = 630$ nm) photometrisch in einem ELISA Reader (Fa. SLT Spectra, Crailsheim, Deutschland) vermessen. Die statistische Auswertung der Ergebnisse einschließlich der Berechnung der IC₅₀-Werte erfolgt mit der Software Prism® 4 (Fa. GraphPad Software, La Jolla, USA).

6.3.3 Test auf Inhibition der Ergosterol-Biosynthese

6.3.3.1 Inkubation mit den Testsubstanzen und Bestimmung der MHK

A) Materialien und Geräte

Eppendorf Pipetten variabel 100 – 1000 μ L und 10 – 100 μ L (Fa. Eppendorf, Hamburg, Deutschland)

Eppendorf Multipette

2, 15, 50 mL Plastikvials

Laminar Air Flow Typ Herasafe (Fa. Heraeus, Hanau, Deutschland)

Sterile 24 Well Testplatten

Quarz Küvetten

UV-Spektrophotometer (Fa. Hitachi, Tokyo, Japan)

Kulturmedium:

Yeast Extract 10 g

Pepton 20 g

Glucose 20 g

Aqua dest. ad 1000 mL

0.5 M Mc Farland Standard:

Bariumchloridlösung (Lsg 1)

0.117 g $BaCl_2 \cdot 2 H_2O$ ad 10.0 mL H_2O

10 % Schwefelsäure (Lsg 2)

5.0 g H_2SO_4 ad 50.0 mL Aqua dest.

0.05 mL Lsg 1 + 9.95 mL Lsg 2

B) Inkubation mit den Testsubstanzen

Die Testsubstanzen werden in Ethanol (gegebenenfalls kann auch eine Ethanol/Wasser-Mischung oder DMSO verwendet werden) zu 0.8 mg/mL gelöst (= Stammlösung). Die Stammlösung entspricht nach Zugabe (10 μ L) zur Pilzsuspension einer Testkonzentration von 4 μ g/mL. Die hier verwendeten Keime sind *Yarrowia lipolytica*, *Candida glabrata* und *Saccharomyces cerevisiae*. Die Stammkonzentrationen der einzelnen Testreihen werden mit dem entsprechenden Lösemittel schrittweise jeweils 1:1 verdünnt um insgesamt folgende „Endkonzentrationen“ nach Zugabe (10 μ L) zur Pilzsuspension zu erreichen: 8, 4, 2, 1, 0.5, 0.25 μ g/mL.

Die jeweilige Pilz-Stammkultur wird 1:10 mit Aqua dest. (200 μ L ad 2 mL) verdünnt (Laminar Air Flow, es ist auf eine gute Resuspendierung des Pilzes zu achten) und bei $\lambda = 570$ nm gegen einen 0.5 M Mc Farland Standard vermessen.

Die Anzahl der KBE pro mL der Stammkultur wird über einen Dreisatz aus den gemessenen Absorptionen unter der Voraussetzung, dass der Mc Farland Standard 5×10^6 KBE/mL entspricht, berechnet:

$$KBE/mL_{Stamm} = \frac{5 \cdot 10^6 \cdot A_{ZLsg} \cdot 10}{A_{Mc\ Farland}}$$

Abb. 249: Formel zur Berechnung der KBE/mL der Stammkultur; KBE/mL Koloniebildende Einheiten pro mL Stammkultur, A_{ZLsg} Absorption der Pilzlösung, $A_{Mc\ Farland}$ Absorption des 0.5 M Mc Farland Standards

Mit der so erhaltenen Anzahl an KBE pro mL der Stammkultur wird nun das benötigte Volumen [μ L] einer 1:100 Verdünnung eben dieser Stammkultur berechnet, welches 100.000 KBE entspricht (= Inokulum):

$$Vol = \frac{100000 \cdot 1000 \cdot 100}{KBE/mL_{Stamm}} [\mu L]$$

Abb. 250: Berechnung des 100000 KBE entsprechenden Volumens; Vol Volumen in μ L einer 1:100 Verdünnung der Stammkultur, welches 100000 KBE entspricht, KBE/mL_{Stamm} Koloniebildende Einheiten pro mL Stammkultur

Die nachfolgenden Arbeitsschritte sind unter einem Laminar Air Flow durchzuführen, auf Sterilität ist zu achten!

Die Stammkultur wird mit Medium 1:100 verdünnt (100 μ L ad 10 mL). In jedes Well einer 24 Well Testplatte wird nun das Inokulum pipettiert (Endkonzentration 50.000 KBE/mL) und es wird mit Medium auf 1990 μ L ergänzt. 10 μ L der jeweiligen Substanzlösung werden hinzupipettiert und die Platte wird vorsichtig 30 s geschwenkt. Die Testplatte wird 48 ± 2 Stunden bei 28 °C (Luftzufuhr Stufe 6) inkubiert und anschließend kann die Bestimmung der

MHK sowie die Aufarbeitung ausgesuchter Konzentrationen zur Ermittlung der Enzyminhibition nach der jeweiligen Vorschrift erfolgen.

C) Bestimmung der MHK

Als MHK (Minimale Hemm-Konzentration) ist diejenige Konzentration einer Substanz definiert, bei der gerade kein Pilzwachstum mehr erkennbar ist. Die Ablesung der MHK erfolgt visuell nach 48 ± 2 Stunden Inkubationszeit, ein Beispielbild zeigt Abbildung 251.



Abb. 251: Beispielphotographie zur Bestimmung der MHK

6.3.3.2 Sterolextraktion und GC-MS-Analytik der Zellextrakte

A) Materialien und Geräte

Eppendorf Pipetten variabel 100 – 1000 μL und 10 – 100 μL (Fa. Eppendorf, Hamburg, Deutschland)

Pasteurpipetten

Eppendorf Multipette

2 mL Plastikvials

1 N NaOH

TMBE dest.

PBS (phosphate buffered saline):

8.0 g NaCl

0.2 g KCl

0.14 g Na₂HPO₄

0.24 g KH₂PO₂

ad 1000 mL Aqua bidest., pH mit HCl auf 7.4 eingestellt

PSA/Na₂SO₄ – Verreibung 1:7

PSA (Primäres sekundäres Amin, Fa. Varian, Darmstadt, Deutschland)

Hamiltonspritzen 250 μL und 1000 μL

Zentrifuge (Eppendorf Centrifuge 5415 D, Fa. Eppendorf, Hamburg, Deutschland)

Interner Standard (I.S.)

Cholesterol 10 µg/mL in TBME

Trimethylsilylimidazol (TSIM)

B) Extraktion

Diejenigen Substanz-Konzentrationen, die einem Viertel bzw. einem Achtel der MHK entsprechen werden für die weitere Aufarbeitung ausgewählt (in Einzelfällen kann auch diejenige Konzentration, welche der Hälfte der MHK entspricht, gewählt werden, selten muss in einem engeren Konzentrationsfenster erneut getestet werden, auch kann bei unsicheren Ergebnissen bis zu 72 Stunden inkubiert werden). Der Inhalt der jeweiligen Wells wird mit Hilfe einer Pasteurpipette in ein 2 mL Plastiktube überführt (es ist auf eine gute Resuspendierung des Pilzes zu achten!), es wird bei 15000 x g 5 min zentrifugiert, der Überstand wird mit einer Pasteurpipette vorsichtig abgenommen und verworfen. Das Well wird mit 1000 µL PBS nachgewaschen und es wird nochmals unter den gleichen Bedingungen zentrifugiert, der Überstand wird wieder mit einer Pasteurpipette vorsichtig abgenommen und verworfen. Es wird 1 mL 1 N NaOH zum Pellet gegeben, das Tube mit Stickstoff geflutet, verschlossen, 5 min ins Ultraschallbad gestellt und anschließend eine Stunde bei 70 °C gehalten. Es werden 650 µL TBME (*tert*-Butylmethylether) und 100 µL Lösung mit dem interne Standard Cholesterol (I.S. Lösung) zugegeben und eine min kräftig geschüttelt, anschließend wird 3 min bei 10000 x g zentrifugiert. Der Überstand wird abgenommen und in ein 2 mL Plastiktube überführt, welches 40 mg einer 7:1 Verreibung von Na₂SO₄ und PSA enthält. Die Extraktion wird mit 750 µL TBME wiederholt. Die vereinten organischen Phasen werden 30 s über der PSA-Verreibung geschüttelt und anschließend bei 10000 x g 3 min zentrifugiert. 1.0 mL des Überstandes werden in ein Braunglasvial überführt und bei 50 °C unter einem milden Stickstoffstrom zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wird im 950 µL TBME aufgenommen und es werden 50 µL TSIM zugesetzt. Die Silylierungsreaktion wird 30 min bei Raumtemperatur ablaufen gelassen. 0.5 – 2 µL dieser Lösung (je nach enthaltener Biomasse – empirischer Wert) werden in das spezifizierte GC/MS-System injiziert.

C) Bestimmung des inhibierten Enzyms

Um das inhibierte Enzym zu bestimmen, wird das erhaltene Chromatogramm auf das Vorhandensein der für die jeweilige Enzyminhibition charakteristischen Markersterole hin untersucht. Diese können anhand ihrer relativen Retentionszeit und der spezifischen Qualifier-Ionen identifiziert werden. Aus dem Auftreten eines oder mehrerer charakteristischer Markersterole kann somit das inhibierte Enzym abgeleitet werden.

6.3.4 Test auf Inhibition der Cholesterol-Biosynthese

6.3.4.1 Herstellung der Substanzlösungen und Inkubation mit den Testsubstanzen

A) Herstellung der Substanzlösungen

Für ein qualitatives Screening werden die Substanzen zuerst in Konzentrationen von 1 μM und 50 μM getestet. Die Sollleinwaage der Substanzen in 1 mL Ethanol wird dabei so berechnet, dass sich eine Endkonzentration von 50 μM ergibt, wenn 10 μL dieser Lösung in 990 μL Medium (Endvolumen 1 mL) pipettiert werden. Anschließend wird die 50 μM Lösung 1:50 verdünnt, so dass sich eine Endkonzentration von 1 μM ergibt, wenn 10 μL dieser verdünnten Lösung in 990 μL Medium (Endvolumen 1 mL) pipettiert werden.

B) Inkubation mit den Testsubstanzen

Zur Testung der Substanzen werden eine Million Zellen der humanen Leukämie-Zelllinie HL 60 in eine 24 Well Platte überführt und mit lipid- und cholesterolfreiem RPMI 1640 Medium (Fa. PAN Biotech GmbH, Aidenbach, Deutschland), welches 10 % fetales Rinderserum (FBS) enthält, auf ein Volumen von 990 μL aufgefüllt. Anschließend werden 10 μL der entsprechenden Substanzlösung, für die Negativkontrolle 10 μL Ethanol und für die Positivkontrolle 10 μL BIBX 79 (Fa. Boehringer-Ingelheim, Ingelheim am Rhein, Deutschland) zupipettiert. Es werden für jede Substanz zwei Endkonzentrationen getestet: 1 μM und 50 μM . Die Stammlösungen müssen dementsprechend so hergestellt werden, dass sie nach einer 1:10 Verdünnung im Medium diese Endkonzentrationen aufweisen. Die Testplatte wird anschließend vorsichtig 30 s geschwenkt und dann 24 Stunden bei 37 °C, 5 % CO_2 und 90 % Luftfeuchtigkeit im Brutschrank inkubiert.

6.3.4.2 Sterolextraktion und GC-MS-Analytik der Zellextrakte

A) Sterolextraktion

Zur Sterolextraktion werden die Zellen mit Hilfe einer Pasteurpipette aus den Wells der Testplatte in jeweils ein 2 mL Plastiktube überführt. Jedes Well wird mit 750 μL PBS nachgewaschen. Durch 5-minütiges Zentrifugieren bei 540 x g werden die Zellen von Überstand abgetrennt und erneut mit 1 mL PBS (erneute Zentrifugation bei gleichen Bedingungen) gewaschen. Es wird 1.0 mL 1 N NaOH zugesetzt, die Proben kurz geschüttelt, aus dem Plastiktube in ein 5 mL Glasvial überführt und eine Stunde im Trockenschrank lysiert. Nach Abkühlen der Proben auf Raumtemperatur werden 50 μL interne Standardlösung (10 μg Cholestan in 1 mL TBME) und 700 μL TBME zugesetzt, eine min kräftig geschüttelt und anschließend 5 min bei 9200 x g zentrifugiert. Nach Abnehmen der organischen Phase mit Hilfe einer Hamiltonspritze wird dieser Vorgang wiederholt. Die vereinten organischen Phasen werden in ein 2 mL Plastiktube überführt, welches 40 mg einer 7:1 Mischung aus Natriumsulfat-PSA enthält. Das Plastiktube wird 30 s geschüttelt und anschließend bei 9200 x g 5 min zentrifugiert. 1.0 mL des organischen Extrakts werden in ein Braunglasvial überführt, unter einem milden Stickstoffstrom wird das Lösemittel bei 50 °C abgeblasen. Der trockene Rückstand wird mit 950 μL TBME und 50 μL 2,2,2-Trifluor-N-

methyl-*N*-(trimethylsilyl)-acetamid (MSTFA), welches 10 % 1-(Trimethylsilyl)-imidazol (TSIM) enthält, versetzt und 30 min bei Raumtemperatur inkubiert. Die Probe ist jetzt bereit, in die GC-MS-Anlage injiziert zu werden.

A) Auswertung der Chromatogramme

Um das jeweils gehemmte Enzym zu bestimmen, wird das erhaltene Chromatogramm auf das Vorhandensein der für die jeweilige Enzyminhibition charakteristischen Markersterole hin untersucht. Diese können anhand ihrer relativen Retentionszeit und der spezifischen Qualifier-Ionen identifiziert werden. Aus dem Auftreten eines charakteristischen Markersterols kann somit das inhibierte Enzym abgeleitet werden. Die Auswertung der erhaltenen Chromatogramme erfolgt durch den Vergleich der AUCs (area under curve/Integralflächen) für das jeweilige Sterol.

6.3.5 Aktivitätsbestimmung der Testsubstanzen

Die Aktivitätsbestimmung von Substanzen kann prinzipiell auf zwei Arten erfolgen. Zum einen kann für orientierende Versuche die Aktivität (% Inhibition) einer Substanz im Triplikat bei einer fixen Konzentration (meist 1 μM) gemessen werden, zum anderen kann der IC_{50} -Wert durch die Erstellung einer sigmoidalen „dose-response“-Kurve ermittelt werden. Die Substanzlösungen sind wie in Arbeitsvorschrift 6.3.4.1 geschildert herzustellen. Zur Ermittlung einer Konzentrations-Wirkungs-Kurve, aus der der IC_{50} -Wert bezogen auf die Hemmung der Gesamt-Cholesterol-Biosynthese ermittelt werden kann, werden ausgehend von der höchsten getesteten Konzentration in „halbierenden“ Schritten (1:1 Verdünnung) sechs Substanzlösungen hergestellt (32-fache Konzentrationsspanne), beispielsweise: 8 μM , 4 μM , 2 μM , 1 μM , 0.5 μM , 0.25 μM . Alle Konzentrationen sind im Triplikat zu testen. Es kann bei „quantitativer“ Arbeitsweise auf eine Positivkontrolle verzichtet werden, da bereits bekannt ist, dass die Substanzen zu einer Akkumulation von 2,3-Oxidosqualen (Substrat der OSC) führen.

6.3.5.1 Materialien und Geräte

Zellkultur

50 mL Falcon Tubes (steril)

10 mL Pipette (steril)

Pipettierhilfe – Pipetus Junior

2 mL Plastiktube mit 900 μL PBS

Eppendorf Pipetten variabel 100 – 1000 μL und 10 – 100 μL (Fa. Eppendorf, Hamburg, Deutschland)

24 Well Zellkulturplatte

Medium für HL 60-Zellen mit 1 % LPDS (lipidfreies Medium)

Natrium 2 - ^{13}C -Acetat Lösung 6.25 mg/mL

2 mL Spritze (steril)

Kanülen 0.9 x 70 mm, 20G x $2\frac{3}{4}$ "

10 mL Plastiktubes (steril)

Aqua bidest.

Spritzenvorsatzfilter 0.22 µm CM Membran (steril) (Fa. Qualilab, Olivet, Frankreich)
Fuchs Rosenthal Zählkammer
Zentrifuge Heraeus – Megafuge 1.0 R (Fa Heraeus, Hanau, Deutschland)
Brutschrank mit 37 °C, 5 % CO₂, feuchte Atmosphäre (Fa. Binder, Tuttlingen, Deutschland)

6.3.5.2 Durchführung

Die Herstellung der Substanzlösungen erfolgt wie in Abschnitt 6.3.4.1 beschrieben. Die Vorschrift zur Inkubation der Testsubstanzen aus Abschnitt 6.3.4.1 wird wie folgt abgewandelt:

Es wird eine Lösung von 6.25 mg/mL Natrium-2-¹³C-Acetat in Aqua bidest. in einem 15 mL Falcon Tube hergestellt. Diese Lösung wird mit Hilfe einer sterilen Spritze aufgezogen und in ein frisches steriles 15 mL Plastiktube sterilfiltriert (sterile 2-¹³C-Acetat Lösung). Nachdem eine Million HL 60-Zellen ausplattiert wurden, wird mit lipid- und cholesterolfreiem Medium auf ein Gesamtvolumen von 980 µL aufgefüllt und 10 µL (62.5 µg) der sterilen 2-¹³C-Acetat Lösung hinzupipettiert. Die Inkubation mit der jeweiligen Testsubstanz erfolgt durch Zugabe von 10 µL Substanzlösung, wie unter 6.3.4.1 beschrieben. Die Sterol-GC-Analytik und die Auswertung der Chromatogramme erfolgen wie in Abschnitt 6.3.4.2 beschrieben. Das neu gebildete Cholesterol kann nun anhand der höheren Masse, die aus dem Einbau der ¹³C-markierten Acetats resultiert, von dem bereits vorher in der Zelle vorhandenen Matrixcholesterol unterschieden werden.

Zur Berechnung der prozentualen Inhibition wird die nachfolgende Formel verwendet, die erhaltenen Werte sind in das Programm Prism® 4 zu übertragen.

$$\% \text{ Inhibition} = \left[1 - \left(\frac{A_S \cdot A_{I.S.C.} \cdot PC_C}{A_C \cdot A_{I.S.S.} \cdot PC_S} \right) \right] \cdot 100$$

Abb. 252: Formel zur Berechnung der prozentualen Inhibition; A_S Fläche Probe, A_{I.S.C.} I.S. Kontrolle, PC_C Proteingehalt Kontrolle, A_C Fläche Kontrolle, A_{I.S.S.} Fläche I.S. Probe, PC_S Proteingehalt Probe

Der zur Berechnung der prozentualen Inhibition benötigte Proteingehalt wird nach der Methode von Bradford bestimmt (siehe Abschnitt 6.3.6).

6.3.6 Proteinbestimmung nach Bradford

Bei jeder Proteinbestimmung ist eine Kalibriergerade mit Hilfe von BSA (bovine serum albumin) zu erstellen. Jede Probe einer 24 Well Testplatte (Zellkultur) wird einer Proteinbestimmung im Triplikat unterzogen.

6.3.6.1 Materialien und Geräte

Eppendorf Multipette (Fa. Eppendorf, Hamburg, Deutschland)
10 – 100 µL Pipette
100 – 1000 µL Pipette
Aqua bidest.
1N HCl
Farbreagenz:

Bradford Reagenz – Lösung - Roti Quant

(Fa. Carl Roth GmbH + Co. KG, Karlsruhe, Deutschland) 5.00 mL

Aqua bidest. 13.75 mL

BSA Lösung 2 mg/mL (Fa. Sigma Aldrich, St. Louis, USA)

96 Well-Platte

Vortexer – Vortex Genie 2 (Fa. Scientific Industries, New York, USA)

ELISA Reader MRX II (Fa. Dynex Technologies GmbH, Denkendorf, Deutschland)

6.3.6.2 Erstellung der Kalibriergeraden

Aus der BSA-Lösung (2 mg/mL) werden mit bidestilliertem Wasser folgende Stammlösungen hergestellt (lagerfähig im Gefrierfach): S1: 100 µg/mL BSA, S2: 200 µg/mL BSA. Die Standardlösungen werden in einem 500 µL Plastiktube aus den Stammlösungen hergestellt. Die Tubes werden mit Hilfe eines Vortexers gemischt und es werden Triplikate von jeweils 50 µL in die 96 Well-Platte pipettiert. Als Blank dient Aqua bidest..

6.3.6.3 Vermessung der Probenlösungen

Der nach Zellyse erhaltene alkalische Zelleextrakt wird auf Raumtemperatur abgekühlt und es werden je Probe drei 25 µL Aliquote mit Hilfe einer 10 – 100 µL Pipette aus dem jeweiligen 2 mL Plastiktube entnommen und ausplattiert (96 Well-Platte). Zu jedem Aliquot Testlösung werden mit Hilfe der Multipette 25 µL 1N HCl gegeben (Neutralisation), anschließend werden jedem (auch den Standardlösungen) Well 200 µL Farbreagenz (Zusammensetzung s.u.) zugesetzt. Es wird 5 min gewartet bevor die UV-metrische Bestimmung am ELISA Reader erfolgt. Es wird die UV-Absorption bei $\lambda = 595$ nm gemessen und aus der Kalibriergerade wird die Proteinkonzentration im µg/mL berechnet. Dies geschieht mit Hilfe der Software des ELISA Readers – Methode: Bradford Assay.

7 Anhang

7.1 Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AC-Agar	All culture-Agar (Nährmedium)
AcOH	Essigsäure
Asp	Asparaginsäure
ATP	Adenosintriphosphat
AUC	area under curve (Integralfläche)
bidest.	zweimal destilliert
Boc	<i>tert</i> -Butoxycarbonyl
br s	breites Singulett
BSA	bovines Serum-Albumin
bzw.	beziehungsweise
c	Konzentration
ca.	circa
°C	Grad Celsius
CI	chemische Ionisation (chemical impact ionisation)
cm	Zentimeter
cm ⁻¹	pro Zentimeter (Einheit der Wellenlänge)
CoA	Coenzym A
COSY	correlation spectroscopy
Cys	Cystein
d	Dublett

dd	Doppeldublett
ddd	Duplett vom Doppeldublett
δ	delta, chemische Verschiebung in ppm
DC	Dünnschichtchromatographie
DCE	1,2-Dichlorethan
DCM	Dichlormethan
DEAD	Diethylazodicarboxylat
DEPT	distortionless enhancement by polarisation transfer
dest.	destilliert
DIAD	Di- <i>iso</i> -propylazodicarboxylat
DMAPP	Dimethylallyldiphosphat
DIN	Deutsche Industrie-Norm
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DQF	doppelquantengefiltert
DSMZ	Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH
dt	Dublett vom Triplet
EDMA	<i>N,N</i> -Dimethylethylamin
EI	Elektronenstoßionisation (electron impact ionisation)
ELISA	et alii, (und andere)
EtOH	Ethanol
eV	Elektronenvolt
f	Frequenz

Fa.	Firma
FBS	fetales Rinderserum
FPP	Farnesylpyrophosphat
g	Gramm
GC	Gaschromatographie
GC-MS	Gaschromatographie gekoppelt mit Massenspektrometrie
h	Stunde
HDL	High Energy Intermediate
His	Histidin
HL	humane Leukämie-Zelllinie
HMBC	heteronuclear multiple bond coherence
HMG	Hydroxymethylglutaryl
HMQC	heteronuclear multiple quantum coherence
<i>h</i> -OSC	humane Oxidosqualencyclase
HR-MS	hochauflösende Massenspektrometrie (high resolution mass spectrometry)
Hz	Hertz [s^{-1}]
IC ₅₀	Enzym-Assay: Konzentration des Inhibitors, die zu 50 % Enzymhemmung führt MTT: Konzentration bei 50 % Zellviabilität
Ile	Isoleucin
Int.	Intensität
IPP	Isopentenyl-diphosphat
IR	Infrarotspektroskopie
I.S.	interner Standard

J	Kopplungskonstante in [Hz]
KBE	Koloniebildende Einheiten
k. T.	keine Testung
λ	Wellenlänge
LDL	low density lipoprotein
LPDS	lipidfreies Medium
Lsg	Lösung
M^+	Molekülmasse, ionisiert
m	Multipllett
M	molar
MeOH	Methanol
μg	Mikrogramm
mg	Milligramm
MHK	Minimale Hemmkonzentration
MHz	Megahertz
min	Minute
mL	Milliliter
μL	Mikroliter
μM	mikromolar
mm	Millimeter
mM	millimolar
mmol	Millimol
M_r	relative Molmasse

7 Anhang

MS	Massenspektrometrie
MSTFA	Trifluor-N-methyl-N-(trimethylsilyl)-acetamid
MTT	3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazoliumbromid
m/V	Masse pro Volumen
MW	Mikrowelle
<i>m/z</i>	Masse pro Ladungseinheit
N	normal
NADH	Nicotinamidadenindinucleotid
NADPH	Nicotinadenindinucleotidphosphat
n-BuOH	n-Butanol
n-BuLi	n-Butyllithium
nm	Nanometer
NMR	kernmagnetische Resonanzspektrometrie (nuclear magnetic resonance)
NOE	nuclear Overhauser enhancement
$\tilde{\nu}$	Wellenzahl [cm^{-1}]
OSC	Oxidosqualencyclase
%	Prozent
PBS	phosphatgepufferte Kochsalzlösung (phosphate buffered saline)
Pd/C	Palladium auf Aktivkohle
Phe	Phenylalanin
ppm	parts per million
PSA	primäres sekundäres Amin
q	Quartett

7 Anhang

(R)	(R)-konfiguriertes Chiralitätszentrum nach Cahn, Ingold und Prelog
rel.	relativ
RT	Raumtemperatur
s	Singulett Sekunde
(S)	(S)-konfiguriertes Stereozentrum nach Cahn, Ingold und Prelog
S _N	nucleophile Substitution
t	Triplett
TBME	<i>tert.</i> -Butylmethylether
<i>tert.</i>	tertiär-
TH	totaler Hemmhof
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Tetramethylsilan
t _R	Retentionszeit
Trp	Tryptophan
TS	Transition State
TSIM	Trimethylsilylimidazol
Tyr	Tyrosin
UV	Ultraviolett
W	Watt
WH	Wachstumshemmung
x g	Vielfaches der Erdbeschleunigung (bei Zentrifugationen)

8 Literaturverzeichnis

- [1] I. Taba, *J. Clin. Invest.* **2002**, 110, 583 - 590
- [2] H. R. Waterham, J. A. Wanders, *Biochem. Biophys. Acta* **2000**, 1529, 340 - 356
- [3] J. Falbe, M. Regitz, *Römpf Chemie Lexikon*, Thieme Verlag Stuttgart **1995**, 719
- [4] F. Bracher, *Pharm. Unserer Zeit* **2003**, 32, 118 – 123
- [5] P. Benveniste, *Annu. Rev. Plant Biol.* **2004**, 55, 429 - 457
- [6] J. K. Volkmann, *Org. Geochem.* **2005**, 36, 139 - 159
- [7] I. Abe, M. Rohmer, G. D. Prestwich, *Chem. Rev.* **1993**, 93, 2189 - 2206
- [8] L. Cattel, M. Ceruti, *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* **1998**, 33, 353 – 373
- [9] R. Thoma, T. Schulz-Gasch, B. D`Arcy, J. Benz, J. Aebi, H. Dehmlow, M. Hennig, M. Stihle, A. Ruf, *Nature* **2004**, 432, 118 – 122
- [10] G. Löffler, P. E. Petrides, P. C. Heinrich, *Biochemie und Pathobiochemie*, Springer Verlag Heidelberg **2007**, 564 - 567
- [11] R. Klingenstein, S. Löber, P. Kujala, S. Godsave, S. R. Leliveld, P. Gmeiner, P. J. Peters, K. J. Korth, *Neurochem.* **2006**, 98, 748 - 759
- [12] T. Matsuzaki, K. Sasaki, J. Hata, Y. Hirakawa, K. Fujimi, T. Ninomiya, S. O. Suzuki, S. Kanba, Y. Kiyohara, T. Iwaki, *Neurology* **2011**, 77, 1068 – 1075
- [13] J. Morschhäuser, *Pharm. Unserer Zeit* **2003**, 32, 124 – 129
- [14] W. de Souza, J. C. F. Rodriguez, *Interdiscip. Perspect. Infect. Dis.* **2009**, 1 - 19
- [15] G. Balliano, H. Dehmlow, S. Oliaro-Bosso, M. Scaldaferrri, S. Taramino, F. Viola, G. Caron, J. Aebi, J. Ackermann, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 718 - 723
- [16] E. I. Mercer, *Prog. Lipid Res.* **1993**, 32, 357 - 416
- [17] E. Mutschler, G. Geisslinger, H. K. Kroemer, P. Ruth, M. Schäfer-Kortig, *Mutschler Arzneimittelwirkungen*, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart **2008**, 534 - 535
- [18] Cholesterol Treatment Trialists` (CTT) Collaboration, *Lancet* **2010**, 376, 1670 - 1681

- [19] J. Tuomilehto, P. Zimmet, I. R. Mackay, P. Koskela, G. Vidgren, L. Toivanen, E. Tuomilehto-Wolf, K. Kohtamäki, J. Stengard, M. J. Rowley, *Lancet* **1994**, *344*, 1383 - 1389
- [20] O. H. Morand, J. D. Aebi, H. Dehmlow, Y.-H. Ji, N. Gains, H. Lengsfeld, J. Himber, *J. Lipid Res.* **1997**, *38*, 373 – 390
- [21] B. G. Stone, C. D. Evans, W. F. Prigge, W. C. Duane, R. L. Gebhard, *J. Lipid Res.* **1978**, *253*, 1121 - 1128
- [22] L. H. Cohen, A. Van Vliet, L. Roodenburg, L. M. C. Jansen, M. Griffioen, *Biochem. Pharmacol.* **1993**, *45*, 2203 - 2208
- [23] T. A. Spencer, *Acc. Chem. Res.* **1994**, *27*, 83 - 90
- [24] M. Horie, Y. Tsuchiya, M. Hayashi, Y. Lida, Y. Iwasawa, Y. Nagata, Y. Sawasaki, H. Fukuzumi, K. Kitani, T. Kamei, *J. Biol. Chem.* **1990**, *265*, 18075 - 18078
- [25] E. J. Corey, S. C. Vigil, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8171 – 8172
- [26] L. Delprino, G. Balliano, L. Cattel, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 381 - 382
- [27] A. Rahier, P. Bouvier, P. Benveniste, *Biochem. Soc. Trans.* **1983**, *11*, 537 - 543
- [28] D. Dodd, A. C. Oehlschlager, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 7226 - 7234
- [29] I. C. Rose, B. A. Sharpe, R. C. Lee, J. H. Griffin, J. O. Capobianco, D. Zakula, R. C. Goldmann, *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, *4*, 97 – 103
- [30] F. Buckner, J. H. Griffin, A. Wilson, W. C. Van Voorhis, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2001**, *45*, 1210 - 1215
- [31] M. Mark, P. Müller, R. Maier, B. Eisele, *J. Lipid Res.* **1996**, *37*, 148 – 158
- [32] G. R. Brown, D. M. Hollishead, E. S. E. Stokes, D. S. Clarke, M. A. Eakin, A. J. Foubister, S. C. Glossop, D. Griffiths, M. C. Johnson, F. McTaggart, D. J. Mirrlees, G. J. Smith, R. Wood, *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 1306 - 1311
- [33] J. Binet, D. Thomas, A. Benmbarek, D. de Fronel, P. Renaut, *Chem. Pharm. Bull.* **2002**, *50*, 316 - 329
- [34] G. R. Brown, D. M. Hollishead, E. S. E. Stokes, D. Waterson, D. S. Clarke, A. J. Foubister, S. C. Glossop, F. McTaggart, D. J. Mirrlees, G. J. Smith, R. Wood, *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 4964 - 4972

- [35] B. Eisele, R. Budzinski, P. Mueller, R. Maier, M. Mark, *J. Lipid Res.* **1997**, 38, 564 - 575
- [36] M.-H. Fouchet, F. Donche, C. Martin, A. Bouillot, C. Junot, A.-B. Boullay, F. Potvain, S. D. Magny, H. Coste, M. Walker, M. Issandou, N. Dodic, *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16, 6218 - 6232
- [37] D. M. Peffles, A. K. Gayen, O. H. Morand, *Biochem. Pharmacol.* **1998**, 56, 439 – 449
- [38] R. J. Cenedella, R. Jacob, D. Borchman, D. Tang, A. R. Neely, A. Samadi, R. P. Mason, P. Sexton, *J. Lipid Res.* **2004**, 45, 1232 - 1241
- [39] I. T. Pyrah, A. Kalinowski, D. Jackson, W. Davies, S. Davis, A. Aldridge, P. Greaves, *Toxicol. Pathol.* **2001**, 29, 174 - 179
- [40] E. Mutschler, G. Geisslinger, H. K. Kroemer, P. Ruth, M. Schäfer-Kortig, *Mutschler Arzneimittelwirkungen*, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart **2008**, 857 - 863
- [41] C. Dardonville, *Expert Opin. Ther. Patents* **2005**, 15, 1241 – 1257
- [42] J. A. Urbina, G. Visbal, L.M. Contreras, G. McLaughlin, R. Docampo, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1997**, 41, 1428 - 1432
- [43] J. A. Urbina, J. Vivas, G. Visbal, L.M. Contreras, *Mol. Biochem. Parasitol.* **1995**, 79, 199 - 210
- [44] M. Giera, F. Plössl, F. Bracher, *Steroids* **2007**, 72, 633 – 642
- [45] K. E. Bloch, *CRC Crit. Rev. Biochem.* **1983**, 14, 47 - 92
- [46] A. A. Kandutsch, A. E. Russel, *J. Biol. Chem.* **1960**, 235, 2256 – 2261
- [47] S. H. Bae, Y. K. Paik, *Biochem. J.* **1997**, 326, 609 - 616
- [48] I. Filipovic, E. Buddecke, *Lipids* **1987**, 22, 261 - 265
- [49] P. M. Burton, D. C. Swinney, R. Heller, B. Dunlap, M. Chiou, E. Malonzo, J. Haller, K. A. M. Walker, A. Salari, S. Murakami, G. Mendizabal, L. Tokes, *Biochem. Pharmacol.* **1995**, 50, 529 - 544
- [50] J. Pill, J. Aufenanger, K. Stegmeier, F. H. Schmidt, D. Müller, *Fresenius Z. Anal. Chem.* **1987**, 327, 558 - 560
- [51] F. B. Kraemer, S. D. Spilman, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1986**, 238, 905 - 911

- [52] F. F. Moebius, R. J. Reiter, K. Bermoser, H. Glossmann, S. Y. Cho, Y. K. Paik, *Mol. Pharm.* **1998**, *54*, 591 - 598
- [53] S. Shefer, G. Salen, A. Honda, A. K. Batta, L. B. Nguyen, G. S. Tint, Y. A. Ioannou, R. Desnick, *J. Lipid Res.* **1998**, *39*, 2471 - 2476
- [54] A. C. Beynen, K. F. Buechler, A. J. Van der Molen, M. J. H. Geelen, *Toxicology* **1981**, *22*, 171 - 178
- [55] D. L. Bartlett, C. G. Robinson, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4729 - 4730
- [56] K. A. Mitropoulos, G. F. Gibbons, *Biochem. Biophys. Res. Comm.* **1976**, *71*, 892 - 900
- [57] S. Kawata, J. M. Trzaskos, J. L. Gaylor, *J. Biol. Chem.* **1985**, *260*, 6609 - 6617
- [58] M. Giera, D. Renard, F. Plössl, F. Bracher, *Steroids* **2008**, *73*, 299 - 308
- [59] J. Aufenanger, J. Pill, F. H. Schmidt, K. Stegmeier, *Biochem. Pharmacol.* **1986**, *35*, 911 - 916
- [60] B. Lindenthal, T. Bertsch, K. Fassbender, M. Stroick, S. Kühl, D. Lütjohann, K. von Bergmann, *Metabolism* **2002**, *51*, 492 - 499
- [61] S. Lange, *Dissertation*, München, **2006**
- [62] M. Keller, *Dissertation*, München, **2010**
- [63] R. Thoma, T. Schulz-Gasch, B. D'Arcy, J. Benz, J. Aebi, H. Dehmlow, M. Hennig, M. Stihle, A. Ruf, *Protein Data Bank* **2004**, PDB-Nummer: 1w6f
- [64] G. Jones, P. Willett, R. C. Glen, *J. Mol. Biol.* **1995**, *245*, 43 - 53
- [65] G. Jones, *J. Mol. Biol.* **1997**, *267*, 727 - 748
- [66] D. Castagnolo, F. Dessi, M. Radi, M. Botta, *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 1345 - 1350
- [67] N. Tagmatarchis, H. E. Alexandrou, *J. Heterocyclic Chem.* **1996**, *33*, 983 - 985
- [68] M. Schelhaas, H. Waldmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 2056 - 2083
- [69] T. W. Greene, P. G. Wuts, *Protective groups in organic synthesis*, Wiley-Interscience Hoboken **1999**, 518 - 525 und 736 - 739
- [70] R. Brückner, *Reaktionsmechanismen*, Spektrum Akademischer Verlag Heidelberg **2004**, 306

- [71] R. Brückner, *Reaktionsmechanismen*, Spektrum Akademischer Verlag Heidelberg **2004**, 191
- [72] A. F. Abdel-Magid, K. G. Carson, B. D. Harris, C. A. Maryanoff, R. D. Shah, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3849 - 3862
- [73] R. F. Borch, H. D. Durst, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 3996 – 3997
- [74] R. F. Borch, M. D. Bernstein, H. D. Durst, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2897 – 2904
- [75] A. K. Chakraborti, S. Bhagat, S. Rudrawar, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7641 - 7644
- [76] K. P. C. Vollhardt, N. E. Schore, *Organische Chemie*, Wiley-VCH Weinheim **2005**, 1112 - 1114
- [77] K. P. C. Vollhardt, N. E. Schore, *Organische Chemie*, Wiley-VCH Weinheim **2005**, 252 - 264
- [78] C. H. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004 – 2021
- [79] W. R. Meindl, E. von Angerer, H. Schönenberger, G. Ruckdeschel, *J. Med. Chem.* **1984**, *27*, 1111 - 1118
- [80] S. Colonna, V. Pironti, G. Carrea, P. Pasta, F. Zambianchi, *Tetrahedron* **2004**, *3*, 569 - 575
- [81] C. Kaiser, A. Burger, L. Zirngibl, C. S. Davis, C. L. Zirkle, *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 786 - 773
- [82] H. R. Krueger, C. Koetter, H. Joppen, *Ger. Offen.* **1977**, DE 2609280 A1
- [83] A. Anmar, J. B. Robinson, *J. Pharm. Pharmacol.* **1991**, *43*, 750 - 757
- [84] J. M. Bueno-Calderon, J. Fernandez-Molina, M. L. Leon-Diaz, A. Mallo-Rubio, M. P. Manzano-Chinchon, *PCT Int. Appl.* **2010**, AW 2010081904 A1
- [85] M. Psiorz, M. Reiffen, J. Heider, A. Bomhard, J. Daemmgen, C. Lillie, W. Kobinger, V. Trach, *Eur. Pat. Appl.* **1989**, EP 332064 A2
- [86] R. Leuckart, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1885**, *18*, 2341 – 2344
- [87] T. Mohammad, E. M. Hawes, G. McKay, K. K. Midha, *J. Labelled Compd. Rad.* **1990**, *28*, 1087 – 1092

- [88] R. Brückner, *Reaktionsmechanismen*, Spektrum Akademischer Verlag Heidelberg **2004**, 93 - 94
- [89] T. Mohammad, K. K. Midha, E.M. Hawes, *J. Labelled Compd. Rad.* **1988**, 25, 415 – 427
- [90] H. Pellissier, *Tetrahedron* **2007**, 63, 3235 - 3285
- [91] V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2596 - 2599
- [92] F. Himo, T. Lovell, R. Hilgraf, V. V. Rostovtsev, L. Noodleman, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 210 – 216
- [93] M. Pineiro, T. M. V. D. Pinho e Melo, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 5287 - 5307
- [94] C. F. Hammer, S. R. Heller, J. H. Craig, *Tetrahedron* **1972**, 28, 239 – 253
- [95] J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, *Organic Chemistry*, Oxford University Press Oxford **2012**, 805 - 807
- [96] B. Bernet, U. Piantini, A. Vasella, *Carbohydr. Res.* **1990**, 204, 11 – 25
- [97] A. Sommer, *Dissertation*, München, **2008**
- [98] M. J. Gidley, J. K. M. Sanders, *Biochem. J.* **1982**, 203, 331 – 334
- [99] O. Mitsunobu, *Synthesis* **1981**, 1 – 28
- [100] J. M. Keith, A. J. Barbier, S. J. Wilson, K. Miller, J. B. Boggs, I. C. Frader, C. Mazur, T. W. Lovenberg, N. I. Carruthers, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 5325 – 5329
- [101] R. Brückner, *Reaktionsmechanismen*, Spektrum Akademischer Verlag Heidelberg **2004**, 97 - 99
- [102] M. McCrea-Hendrick, C. J. Nichols, *Synth. Commun.* **2009**, 39, 3611 – 3620
- [103] Y.-J. Shi, D. L. Hughes, J. M. McNamara, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 3609 – 3611
- [104] C. D. Mayer, M. Kehrel, F. Bracher, *Org. Prep. Proced. Int.* **2008**, 40, 574 – 579
- [105] K. E. Mahammed, P. S. Keshava Murthy, K. Mohana Raju, *Indian J. Chem.* **2008**, 47B, 575 – 578
- [106] P. Ploypradith, P. Cheryklin, N. Niyomtham, D. R. Bertoni, S. Ruchirawat, *Org. Lett.* **2007**, 9, 2637 – 2640

- [107] D. Crich, T. Hu, F. Cai, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8942 – 8953
- [108] F. Bracher, T. Litz, *J. Prakt. Chem.* **1995**, *337*, 516 – 518
- [109] P. Seneci, M. Caspani, F. Ripamonti, R. Ciabatti, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1994**, 2345 - 2351
- [110] H. K. Jr. Hall, A. El-Shekeil, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 5325 – 5328
- [111] H. Masada, Y. Oishi, *Chem. Lett.* **1978**, 57 – 58
- [112] B. P. Bandgar, S. P. Kasture, *J. Chem. Res. (S)* **2000**, 252 – 253
- [113] J. L. Holcombe, T. Livinghouse, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 111 – 113
- [114] S. W. Wright, D. L. Hagemann, A. S. Wright, L. D. McClure, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7345 – 7348
- [115] R. F. Heck, J. P. Nolley Jr., *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320 - 2322
- [116] A. de Meijere, F. E. Meyer, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 2473 – 2506
- [117] M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh, *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, Thieme Verlag Stuttgart **2002**, 110 - 111
- [118] B. E. Maryanoff, A. B. Reitz, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 863 - 927
- [119] D. Renard, *Dissertation*, München, **2006**
- [120] S. Abbate, C. Bazzini, T. Caronna, F. Fontana, C. Gambarotti, F. Gangemi, G. Longhi, A. Mele, I. N. Sora, W. Panzeri, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 139 – 148
- [121] B. Ágai, Á. Proszenyák, G. Tárkányi, L. Vida, F. Faigl, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3623 - 3632
- [122] S. Y. Ablordeppey, J. B. Fischer, H. Law, R. A. Glennon, *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 2759 – 2765
- [123] J. Brown, A. Chighine, M. A. Colucci, N. Galaffu, S. C. Hirst, H. J. Seymour, J. J. Shiers, R. D. Wilkes, J. G. Williams, J. R. H. Wilson, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 4968 – 4971
- [124] K. P. C. Vollhardt, N. E. Schore, *Organische Chemie*, Wiley-VCH Weinheim **2005**, 1336 - 1338

- [125] R. Brückner, *Reaktionsmechanismen*, Spektrum Akademischer Verlag Heidelberg **2004**, 799 - 801
- [126] N. Miyaura, K. Yamada, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 20, 3437 – 3440
- [127] A. Suzuki, N. Miyaura, *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2457 – 2483
- [128] R. Brückner, *Reaktionsmechanismen*, Spektrum Akademischer Verlag Heidelberg **2004**, 701 – 706
- [129] Y. You, H. Yang, J. W. Chung, J. H. Kim, Y. Jung, S. Y. Park, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 3757 - 3761
- [130] Z. Xiong, N. Wang, M. Dai, A. Li, J. Chen, Z. Yang, *Org. Lett.* **2004**, 6, 3337 - 3340
- [131] R. Mueller, M. Huerzeler, C. Boss, *Molecules* **2003**, 8, 556 - 564
- [132] Shore G., Morin S., Organ M. G., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 2761 - 2766
- [133] H. Knust, M. Nettekoven, H. Ratni, W. Vifian, X. Wu, *PCT Int. Appl.* **2009**, WO 2009033995 A1
- [134] J.-P. Quere, E. Maréchal, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1971**, 2983 – 2889
- [135] G. Stork, A. Brizzolara, H. Landesman, J. Smuszkowicz, R. Terrel. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 207 – 222
- [136] L. Sanguinet, R. J. Twieg, G. Wiggers, G. Mao, K. D. Singer, R. G. Petschek, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 5121 - 5125
- [137] G. Stork, *Pure Appl. Chem.* **1968**, 17, 383 – 401
- [138] D. N. Kursanov, Z. N. Parnes, N. M. Loin, *Synthesis* **1974**, 633 – 651
- [139] M. P. Doyle, D. J. DeBruyn, D. A. Kocistra, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 3659 – 3661
- [140] H. Meerwein, K. Wunderlich, K. F. Zenner, *Angew. Chem.* **1962**, 74, 807 – 811
- [141] A. R. Pinder, *Synthesis* **1980**, 425 - 452
- [142] H. C. Brown, S. Krishnamurthy, *J. Org. Chem.* **1969**, 34, 3918 - 3923
- [143] J. F. Bunnett, *Acc. Chem. Res.* **1992**, 25, 2 - 9
- [144] L. Ripa, A. Hallberg, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 84 - 91

- [145] K. Hiroi, Y. Suzuki, I. Abe, Y. Hasegawa, K. Suzuki, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 3797 - 3817
- [146] S. F. Nielsen, M. Larsen, T. Boesen, K. Schønning, H. Kromann, *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 2667 - 2677
- [148] J. G. Cannon, G. J. Hatheway, J. P. Long, F. M. Sharabi, *J. Med. Chem.* **1976**, *19*, 987 - 993
- [149] T. Kawasaki, Y. Matsumura, T. Tsutsumi, K. Suzuki, I. Masateru, K. Soai, *Science* **2009**, *324*, 492 - 495
- [150] R. E. Merrill, E.-I. Negishi, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3452 – 3453
- [151] D. W. Slocum, D. Kusmic, J. C. Raber, T. K. Reinsheld, P. E. Whitley, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 4793 – 4796
- [152] R. J. Alabaster, I. F. Cottrell, H. Marley, S. H. B. Wright, *Synthesis* **1988**, 950 - 952
- [153] T. L. Kwa, C. Boelhouwer, *Tetrahedron* **1969**, *25*, 5771 – 5776
- [154] C W. F. Bailey, M. R. Luderer, K. P. Jordan, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2825 – 2828
- [155] X.-M. Liu, J. Xu, C. He, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1507 – 1510
- [156] W. E. Parham, L. D. Jones, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1187 – 1191
- [157] C A. Nagaki, A. Kenmoku, Y. Moriwaki, A. Hayashi, J. Yoshida, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7543 - 7547
- [158] S. H. Chanteau, J. M. Tour, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8750 - 8766
- [159] T. Mosmann, *J. Immunol. Methods* **1983**, *65*, 55 – 63
- [160] W. Luttmann, K. Bratke, M. Küpper, D. Myrtek, *Der Experimentator: Immunologie*, Spektrum Akademischer Verlag Heidelberg **2009**, 208 - 210
- [161] J. Müller, *Dissertation*, München, **2002**
- [162] M. Giera, *Dissertation*, München, **2007**
- [163] N. Yamaga, J. L. Gaylor, *J. Lipid Res.* **1978**, *19*, 375 - 382
- [164] J. L. Gaylor, C. V. Delwiche, A. C. Swindell, *Steroids* **1966**, *8*, 353 - 363

- [165] W. D. Nes, W. Zhou, A. L. Dennis, Z. Jia, R. A. Keith, T. M. Piser, S. T. Furlong, *Biochem. J.* **2002**, 367, 587 – 599
- [166] M. König, *Dissertation*, München, **2011**
- [167] A. Rahier, M. Taton, *Biochemistry* **1996**, 35, 7069 – 7076
- [168] A. Honda, G. S. Tint, S. Shefer, A. K. Batta, M. Honda, G. Salen, *Steroids* **1996**, 61, 544 – 548
- [169] A. Horling, C. Mueller, R. Barthel, F. Bracher, P. Imming, *J. Med. Chem.* **2012**, 55, 7614 - 7622
- [170] T. Ishibashi, *Biochem. Biophys. Res. Comm.* **2002**, 292, 1293 - 1298
- [171] A. Rahier, *Biochemistry* **2001**, 40, 256 – 267
- [172] C. Fernández, Y. Suárez, A. J. Ferruelo, D. Gómez-Coronado, M. A. Lasunción, *Biochem J.* **2002**, 366, 109 - 119
- [173] S. Hemmers, *Dissertation*, München, **2012**
- [174] H. Motulsky, A. Christopoulos, *Graph Pad Software Inc.* **2003**
- [175] M. M. Bradford, *Anal. Biochem.* **1976**, 72, 248 – 254
- [176] S. J. Compton, C. G. Jones, *Anal. Biochem.* **1985**, 151, 369 – 374
- [177] H. J. Chial, A. G. Splittgerber, *Anal. Biochem.* **1993**, 213, 362 – 369

Lebenslauf

Persönliche Angaben:

Name: Annette Felizitas Wolfgardt
Geburtsdatum: 07. März 1984
Geburtsort: Augsburg
Staatsangehörigkeit: deutsch
Familienstand: ledig

Ausbildung:

1994 – 2003 Viscardi-Gymnasium in Fürstentfeldbruck,
Allgemeine Hochschulreife
2004 - 2008 Studium der Pharmazie an der
Ludwig-Maximilians-Universität München,
2. Staatsexamen
2008 – 2009 Praktische Ausbildung in der Greifen-Apotheke,
Greifenberg,
3. Staatsexamen

Berufliche Tätigkeiten:

Mai bis Dezember 2009 Greifen-Apotheke, Greifenberg
und Römer-Apotheke, Türkenfeld (Filialapotheke)
seit Januar 2010 wissenschaftliche Mitarbeiterin im Arbeitskreis von Herrn
Professor Dr. Franz Bracher, Department Pharmazie an
der Ludwig-Maximilians-Universität München