

**Synthese, Stereochemie und pharmakologische
Charakterisierung von
3,7-Diazabicyclo[3.3.1]nonan Derivaten
als selektive κ -Agonisten**

Dissertation zur Erlangung des
naturwissenschaftlichen Doktorgrades
der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von
Holger Projahn

aus Aalen

Würzburg 2005

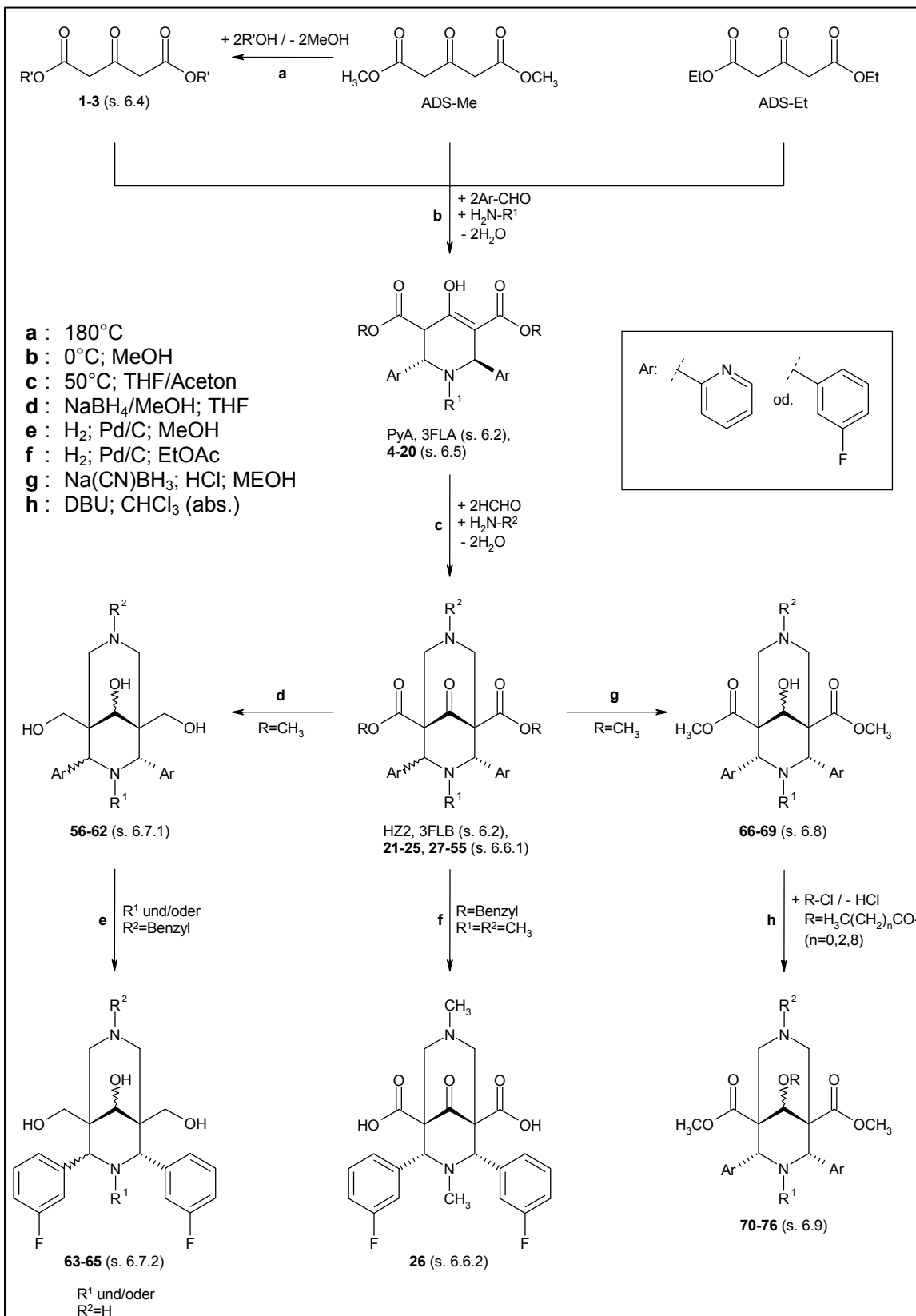


Abb. 24 Syntheseplan der Zielverbindungen

**Synthese, Stereochemie und pharmakologische
Charakterisierung von
3,7-Diazabicyclo[3.3.1]nonan Derivaten
als selektive κ -Agonisten**

Dissertation zur Erlangung des
naturwissenschaftlichen Doktorgrades
der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von
Holger Projahn

aus Aalen

Würzburg 2005

Eingereicht am
bei der Fakultät für Chemie und Pharmazie

1. Gutachter
2. Gutachter
der Dissertation

1. Prüfer
2. Prüfer
3. Prüfer
des öffentlichen Promotionskolloquiums

Datum des öffentlichen Promotionskolloquiums

.....

Doktorurkunde ausgehändigt am

.....

Frau Professor Dr. Ulrike Holzgrabe,
auf deren Anregung und unter deren Leitung
die vorliegende Arbeit entstand,
danke ich sehr herzlich für
die freundliche Aufnahme in ihren Arbeitskreis,
die interessante Themenstellung,
ihre immer vorhandene Diskussionsbereitschaft
und die mir gewährte Unterstützung bei der Anfertigung dieser Dissertation.

(...und auch für ihre unermüdliche Geduld bei der Korrektur der vielen
Monographien...)

Die hier vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Juli 2000 bis Mai 2005 am Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität in Würzburg unter der Leitung von Frau Professor Dr. Ulrike Holzgrabe angefertigt.

Ich möchte mich in erster Linie bei meiner Familie und meinen Freunden sehr herzlich bedanken, die mir sowohl privat, als auch fachlich mit Rat und Tat zur Seite gestanden haben und somit maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Ganz besonders möchte ich mich bedanken bei:

Der Firma Grünenthal GmbH, Aachen, besonders bei Frau Dr. Kögel, Herrn Dr. Englberger, Herrn Dr. Haurand, Herrn Dr. Friderichs, Herrn Dr. Zimmer, Herrn Dr. Frommann und Herrn Dr. Sundermann für die Durchführung der pharmakologischen Testung.

Herrn Dr. Lienke, Universität Heidelberg, für die vielen fachlichen Diskussionen.

Meiner Freundin Delia Gliga, die mir in jeder Lebenslage, besonders in jeder Phase der Promotion Unterstützung und viel Kraft gegeben hat und deshalb unendlich viel zum Gelingen beigetragen hat. (*Te iubesc foarte mult !*)

Eberhard für das tolle Laborklima, die vielen Diskussionen, Anregungen, alle seine kleinen und grossen Tipps und Kniffs rund um die praktische Bändigung der Chemie (Du bist immer noch der Teer-König!), alle seine NMR-Röhrchen, Kolben, vor allem seine eluotrope Reihe, für das Einführen in die fränkische Weinkultur mit vielen praktischen Seminaren und für die Erkenntnis, dass Knoblauch zu jedem Gericht passt außer Mousse au chocolat und Crème Caramel.

Juurgen für die *kohlössale* Zeit im Labor und während des Studiums, für die vielen fachlichen Gespräche, bei denen ich sehr viel gelernt habe.

Steffi und Dani für die unzähligen kleinen Pausen, in denen bei lecker Kippchen über Gott und die Welt geschnattert wurde. Eure Hüte sind nach wie vor unerreichbar. Weiter so...

Antonella, die mir mit ihrem sonnigen Gemüt so manche trübe Laborstunde erhellt hat und ohne die die Feten nur noch halb so gut waren.

Ralph für die anregenden und interessanten Diskussionen zu diversen NMR-Problemen als auch zu politischen Fragestellungen, die ich sicherlich vermissen werde.

Lina, die mir unermüdlich die unzähligen Kleinigkeiten aus der Chemikalienausgabe besorgt hat und die immer für möglichst wenig Entropie im Labor gesorgt hat.

Bernd für immer selbstverständliches Asyl in seinem Kombjuderraum.

Curd für die nette Einführung in die Geheimnisse der praktischen NMR-Spektroskopie.

Benny für seine urschwäbische Art, alles nicht so eng zu sehen und der mich im alltäglichen Kampf gegen Fussball-philosophisch Fehlgeleitete tatkräftig unterstützt hat.

Sabine für die nette, aber leider kurze Zeit im Labor und für die vielen DVD's woher sie auch stammen mögen.

Claudia für alle heiteren Kaffeepausen.

Bei den Studenten des 6.Semesters, die mich die eine oder andere Hirnzelle gekostet haben, die es aber auch mit mir manchmal nicht leicht gehabt haben.

Meinem gesamten Arbeitskreis, der durch das freundliche und lockere Arbeitsklima maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen hat.

Und schlussendlich bei allen anderen Kollegen und Weggefährten die ich während meiner Zeit am Institut kennengelernt habe, hier aber nicht alle im Einzelnen nennen kann.

Meiner Familie

1.	Einleitung	1
1.1.	OPIOIDE	1
1.1.1.	Geschichtliches	1
1.1.2.	Das endogene opioide System	5
1.1.2.1.	Anatomie und Funktionen	5
1.1.2.2.	Opioidrezeptoren.....	6
1.1.2.2.1.	Klassifizierung	6
1.1.2.2.2.	Molekulare Pharmakologie.....	10
1.1.2.2.3.	Biologische Wirkungen und Nebenwirkungen	13
1.1.3.	Subtypspezifische Liganden	16
1.1.3.1.	Endogene Liganden	16
1.1.3.1.1.	POMC-Gruppe	17
1.1.3.1.2.	PA-Gruppe	17
1.1.3.1.3.	PD-Gruppe	17
1.1.3.1.4.	ppOFQ/N-Gruppe.....	18
1.1.3.1.5.	Pro-Endomorphin-Gruppe	18
1.1.3.2.	Synthetische Liganden	19
1.1.3.2.1.	μ -Rezeptor-Liganden	19
1.1.3.2.2.	δ -Rezeptor-Liganden	24
1.1.3.2.3.	ORL ₁ -Rezeptorliganden	25
1.1.3.2.4.	κ -Rezeptor-Liganden.....	26
1.2.	Katalysatoren	30
1.2.1.	Bispidon-Übergangsmetall-Komplexe	30
1.2.2.	Bispidon-Übergangsmetall-Komplexe als Katalysatoren.....	31
1.2.3.	Anwendung von Bispidon-Übergangsmetall-Komplexen	33
2.	Zielsetzung und Motivation	34
2.1.	Opioidliganden	34
2.2.	Katalysatorliganden.....	35

3. Allgemeiner Teil	37
3.1. Die Mannich-Reaktion	37
3.2. Synthese der Zielverbindungen.....	39
3.2.1. Synthese der Aceton-1,3-dicarbonsäurediester 1-3	41
3.2.2. Synthese der 2,6-Diaryl-4-piperidon-3,5-dicarbonsäurediester 4-20	42
3.2.3. Synthese der 2,4-Diaryl-9-oxo-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-1,5-dicarbonsäurederivate 21-25, 27-55	46
3.2.3.1. Optimierung der Synthese.....	46
3.2.3.2. Synthese von Liganden mit gemischter κ/δ -Affinität.....	49
3.2.3.3. Stereochemie der 2,4-Diaryl-9-oxo-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-nonan-1,5-dicarbonsäurederivate	51
3.2.3.3.1. Konfigurationsisomerie.....	51
3.2.3.3.2. Konformationsisomerie	60
3.2.4. Synthese der 2,4-Di-(3-fluorphenyl)-3,7-dimethyl-9-oxo-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-1,5-dicarbonsäure 26	67
3.2.5. Synthese der 2,4-Diaryl-1,5-di-(hydroxymethyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-nonan-9-ole 56-62	70
3.2.5.1. Optimierung der Synthese.....	70
3.2.6. N-Debenzylierung zu den 2,4-Diaryl-1,5-di-(hydroxymethyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-olen 63-65	76
3.2.7. Synthese der 2,4-Diaryl-9-hydroxy-3,7-diazabicyclo[3.3.]nonan-1,5-dicarbonsäuredimethylester 66-69	78
3.2.7.1. Optimierung der Synthese.....	78
3.2.7.2. Chromatographische Trennung der syn/anti-Isomere	81
3.2.7.2.1. Trennung der Isomeren 66a und 66b	81
3.2.7.2.2. Trennung der Isomeren 67a und 67b	83
3.2.8. Synthese der 9-O-Acyl-2,4-diaryl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-1,5-dicarbonsäuredimethylester 70-76	87
3.2.9. Stereochemie der sekundären Alkoholfunktion an C9	90
3.2.9.1. Der NOE-Effekt	90

3.2.9.2.	Selektive 1D-NOESY-Messungen.....	92
3.2.9.2.1.	Probenvorbereitung.....	95
3.2.9.2.2.	Diskussion der Messergebnisse.....	95
3.3.	Pharmakologische Testung.....	100
3.3.1.	Bestimmung der Rezeptoraffinität.....	100
3.3.2.	Bestimmung der <i>In-vivo</i> -Aktivität.....	101
3.3.3.	Diskussion der Testergebnisse	102
4.	Zusammenfassung	109
5.	Summary	113
6.	Experimenteller Teil	117
6.1.	Allgemeine Angaben	117
6.2.	Synthese literaturbekannter Vorstufen	120
6.2.1.	Synthese von PyA	120
6.2.2.	Synthese von HZ2	120
6.2.3.	Synthese von 3FLA	121
6.2.4.	Synthese von 3FLB	122
6.2.5.	Synthese der 4-Benzoylbenzoesäure	122
6.2.6.	Synthese des 4-Benzoylbenzoesäure-N,N-diethylamid	123
6.3.	Synthese des (<i>RS</i>)-4-(1-Amino-1-phenyl)methylbenzoesäure-N,N-diethylamid-hydrochlorid.....	124
6.4.	Synthese der Aceton-1,3-dicarbonsäurediester 1-3	125
6.4.1.	Allgemeine Synthesevorschrift.....	125
6.4.2.	Analytische Daten	126
6.5.	Synthese der 2,6-Diaryl-4-piperidon-3,5-dicarbonsäurediester 4-20	127
6.5.1.	Allgemeine Synthesevorschrift.....	127
6.5.2.	Analytische Daten	129

6.6.	Synthese der 2,4-Diaryl-9-oxo-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-1,5-di-carbonsäurederivate 25-55	137
6.6.1.	Allgemeine Synthesevorschrift.....	137
6.6.2.	Hydrogenolytische Esterspaltung zur 2,4-Di-(3-fluorphenyl)-3,7-dimethyl-9-oxo-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-1,5-dicarbonsäure 26 ..	140
6.6.3.	Analytische Daten	141
6.7.	Synthese der 2,4-Diaryl-1,5-di-(hydroxymethyl)-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]-nonan-9-ole 56-65	162
6.7.1.	Reduktion zu den 2,4-Diaryl-1,5-di-(hydroxy-methyl)-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]nonan-9-olen 56-62	162
6.7.2.	N-Debenzylierung zu den 2,4-Diaryl-1,5-di-(hydroxymethyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-olen 63-65	164
6.7.3.	Analytische Daten	165
6.8.	Synthese der 2,4-Diaryl-9-hydroxy-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-1,5-dicarbonsäuredimethylester 66-69	172
6.8.1.	Reduktion der C9-Ketofunktion zu den 2,4-Diaryl-9-hydroxy-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-1,5-dicarbonsäuredimethylestern 66-69	172
6.8.2.	Trennung der Isomeren 66a und 66b	173
6.8.3.	Trennung der Isomeren 67a und 67b	174
6.8.4.	Trennung der Isomeren 69a und 69b	175
6.8.5.	Analytische Daten	176
6.9.	Synthese der 9-O-Acyl-2,4-diaryl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-1,5-dicarbonsäuredimethylester 70-76	181
6.9.1.	Acylierung der C9-Hydroxygruppe zu den 9-O-Acyl-2,4-diaryl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-1,5-dicarbonsäuredimethylestern 70-76	181
6.9.2.	Analytische Daten	184
6.10.	Durchführung der pharmakologischen Testung	190
6.10.1.	Bestimmung der Rezeptoraffinität	190
6.10.2.	Bestimmung der <i>In-vivo</i> -Aktivität	191
7.	Anhang	193

8. Literaturverzeichnis202

1. Einleitung

1.1. OPIOIDE

Definition:

Der Begriff „Opioid“ umfasst alle Substanzen, welche den gleichen Wirkmechanismus aufweisen wie die Bestandteile des Opium, dem getrockneten Milchsaft der Kapseln des Schlafmohns (*Papaver somniferum*, Papaveraceae).¹

Die Opioide können gemäß ihrer Struktur grob in drei Gruppen eingeteilt werden:

- Substanzen natürlichen Ursprungs, die durch Isolierung aus Schlafmohn gewonnen werden, und deren synthetische Derivate.
- Substanzen, welche vollsynthetisch hergestellt werden und sich strukturell völlig von den Naturstoffen oder deren halbsynthetisch gewonnenen Derivaten unterscheiden, dabei aber das gleiche Wirkprofil besitzen.
- Peptidische Substanzen natürlichen oder synthetischen Ursprungs mit gleichem oder ähnlichem Wirkprofil wie die nicht-peptidischen Substanzen.²

1.1.1. Geschichtliches

Der Schmerz ist untrennbar mit dem Menschen verbunden. Er begleitet den Menschen von seiner Geburt bis zum Tode. Die Allgegenwärtigkeit des Schmerzes hat die Menschheit schon in frühester Geschichte bewegt und dazu animiert diesen zu verstehen und zu bekämpfen.

Viele Naturvölker glaubten, der Schmerz, sofern er von Krankheiten komme, sei von bösen Geistern und Dämonen hervorgerufen, die vom Körper des Erkrankten Besitz ergriffen hatten. Diese durch Beschwörungen und Rituale auszutreiben, war Aufgabe von Schamanen und Medizinmännern.

Bei den frühen Hochkulturen, wie z.B. den Ägyptern, lassen sich neben religiösen und magischen Schmerzaustreibungen auch schon rationale,

empirische Ansätze zur Schmerzbehandlung finden. So wurde versucht Schmerzen durch Erbrechen oder Urinieren zu behandeln, auf dass die bösen Geister auf diesen Wegen den Körper verlassen konnten. Auch die Anwendung von pflanzlichen oder tierischen Präparaten war bekannt. So legte man z.B. in Öl gebratene Frösche auf schmerzende Hautpartien, oder aber man bediente sich der „Pflanze der Freude“, wie sie von den frühen Sumerern genannt wurde, dem Schlafmohn *Papaver somniferum*.

Der Umgang damit, und die Gewinnung des Milchsaftes aus Schlafmohn lässt sich bis zu ca. 4000 Jahren zurückverfolgen. Damals wurde der Schlafmohn während der 18. Dynastie (1500 – 1300 v. Chr.) zu medizinischen Zwecken aus Palästina nach Ägypten importiert. Ebenfalls in Indien oder im frühen China war Opium zur Behandlung von Zahn- oder Gelenkschmerzen bekannt.

Im antiken Rom verwendete der römische Arzt Galen (129 – 200 n. Chr.) neben diversen Kräutern auch eine opiumhaltige Mixtur, den Theriak, welcher aus bis zu 70 Grundstoffen, auch mit Fleisch von diversen Giftschlangen, zusammengesetzt war.³

Der Ursprung des Theriak ist bei Mithridates VI Eupator dem König von Pontos (132 – 63 v. Chr.) zu suchen. Sein Interesse galt der Verwendung nahezu aller einfachen Mittel um diese den tödlich wirkenden Mitteln entgegenzusetzen. Seine bevorzugte wissenschaftliche Methodik bestand darin, Gefangene mit diversen Giften zu vergiften und anschließend seine Heilmittel an ihnen zu versuchen. Seine Hoffnung galt der Erfindung eines universellen Heilmittels gegen alle tödlichen Gifte. Dieses seit damals bekannte, nach seinem Erfinder benannte Mithridatium bildete die Grundlage für den Theriak, den der spätere Leibarzt Neros (37 – 68 n. Chr.), Andromachos der Ältere (1. Jh. n. Chr.), herstellte. Er veränderte die Rezeptur des Mithridatium, indem er mehrere Komponenten durch andere ersetzte und ergänzte, unter anderem mit einer nicht unerheblichen Menge an Vipernfleisch. Dieser Theriak (*thería* = giftiges Tier) wurde einerseits als Allheilmittel, aber auch prophylaktisch, um sich vor Giftanschlägen potentieller Rivalen zu schützen, verwendet.⁴

Lange gab es auf dem Gebiet der pharmakologischen Schmerztherapie keine Alternative zum Theriak, der als beliebtes Handelsgut bis ins 18. Jahrhundert weite Verbreitung erfuhr, und bis 1955 sogar im Deutschen Arzneibuch, im 5. Ergänzungsband, verzeichnet war. Im Mittelalter bewegte sich nicht viel bezüglich der Schmerztherapie, woran die christliche Kirche sicherlich keinen geringen Anteil hatte. Durch die Verknüpfung von Schmerz und Sünde erfolgte eine Transzendierung des Leidens als Folge menschlicher Fehlbarkeit, so dass eine Heilung nur bei Gott und den Heiligen gesucht und gefunden werden konnte. Sicherlich stellte die Erfindung bzw. Entwicklung des Laudanum durch den Apotheker Philippus Theophrastus Bombastus von Hohenheim, auch als Paracelsus bekannt (1493 – 1541), eine Bereicherung dar im Sortiment der Schmerzmittel. Das Laudanum enthielt neben Opiumextrakten auch verschiedene Kräuter wie Alraune (*Mandragora officinarum*, Solanaceae), Bilsenkraut (*Hyoscyamus niger*, Solanaceae) und Tollkirsche (*Atropa Belladonna*, Solanaceae). Auch das Laudanum erfreute sich großer Beliebtheit und weiter Verbreitung und fand Anwendung bis ins frühe 20. Jahrhundert.

Mit der Erfindung des Laudanum wurden aber auch kritische Stimmen bezüglich der Nebenwirkungen des Opiums laut. So schrieb Jacobus Theodorus gen. Tabernaemontanus (1520 – 1590): „*Dann in Wahrheit von diesen Opio zu reden / ist nicht anders denn ein schädlich Gift. ... es benimt die Empfindlichkeit aller Gliedmassen ... und bringt den Menschen schlafend umb.*“³

Im 19. Jahrhundert gelang dem Paderborner Apotheker Friedrich Wilhelm Adam Sertürner (1783 – 1841) der Durchbruch auf dem Gebiet der Pharmakologie. Ihm gelang im Jahre 1805 die Isolierung und Kristallisation von Morphin aus Rohopium. Der Name Morphin entstammt der römischen Mythologie und wurde nach dem Gott des Schlafes Morpheus benannt. Es ist neben Papaverin, Codein und Thebain, um nur die bekanntesten der ca. 25 enthaltenen Alkaloide zu nennen, das Hauptalkaloid der Pflanze. Diese herausragende wissenschaftliche Errungenschaft wurde unter dem Titel „Darstellung der reinen Mohnsäure (Opiumsäure)“ in Trommsdorff Journal der Pharmacie 1806 publiziert. Sertürner untersuchte ebenfalls die pharmakologischen Wirkungen des Morphins zuerst im

Tierversuch und später am Menschen durch Selbstversuche. Die Ergebnisse beschrieb er wie folgt: „...eine vorübergehende Neigung zum Erbrechen und ein dumpfer Schmerz im Kopfe mit Betäubung empfunden...“ worauf dann „... Ermattung und starke an Ohnmacht grenzende Betäubung“ folgten. Nach einer versuchten Antagonisierung dieser Wirkungen durch Einnahme von starkem Essig schrieb er weiter: „Hiernach erfolgte heftiges Erbrechen... Die Nacht ging unter starkem Schlaf vorüber. Gegen Morgen stellte sich das Erbrechen wieder ein... Mangel an Leibesöffnung und Eßlust, Betäubung, Schmerzen in dem Kopfe und Leibe verloren sich erst nach einigen Tagen.“

Damit hatte Sertürner Analgesie, Sedierung, Appetitlosigkeit, Erbrechen und Obstipation, als die klassischen Wirkungen und Nebenwirkungen von opioiden Schmerzmitteln umfangreich und eindeutig beschrieben.

Im Jahre 1827 begann die industrielle Produktion von Morphin durch die Firma Merck. Die nun im großen Maßstab sichergestellte Morphinverfügbarkeit wurde in den darauf folgenden amerikanischen Bürgerkriegen (1861 – 1865) als auch im Deutsch-Französischen Krieg zur Versorgung der Soldaten ausgenutzt, wobei erst im Nachhinein das enorme Suchtpotential von hoch dosiertem, systemisch verabreichten Morphin erkannt wurde.

Durch diese unerwünschten Wirkungen sah sich die Wissenschaft dazu angetrieben, neue Morphinderivate synthetisch herzustellen, welche bei gleich bleibender Analgesie ein deutlich geringeres Nebenwirkungs -, vor allem jedoch ein erheblich vermindertes Suchtpotential aufweisen sollten.

Um nur die wichtigsten zu nennen, kamen 1874 das Diacetylmorphin (Heroin), 1925 das Hydromorphon (Dilaudid[®]), 1949 das Methadon (Polamidon[®]), 1970 das Tilidin (Valoron[®]), 1977 das Tramadol (Tramal[®]), 1983, als pharmazeutisch-technologische Errungenschaft, Morphin als Retardformulierung (MST[®]), 1991 das Fentanyl (Durogesic[®]) und 2001 Buprenorphin (Transtec[®]), jeweils als transdermale Applikationssysteme, auf den Markt.⁵

1.1.2. Das endogene opioide System

1.1.2.1. Anatomie und Funktionen

Das endogene opioide System wird häufig mit dem ableitenden Schmerz-inhibitorischen System gleichgesetzt. Letzteres gehört zwar auch zum opioiden System, jedoch ist dieses weiter im menschlichen Körper verbreitet.

Im Grunde bilden alle Körperareale, in denen es eine hohe Opioidrezeptorendichte gibt und die somit an der Schmerzempfindung und -unterdrückung

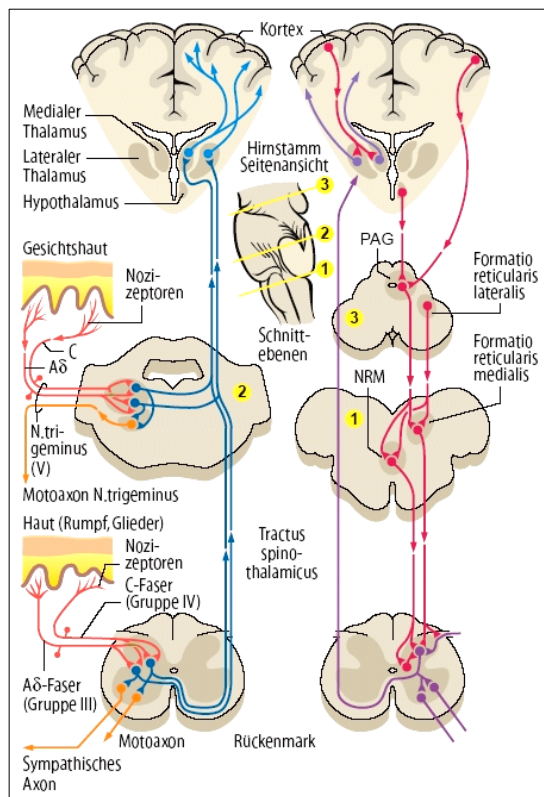


Abb. 1 Schematische Darstellung des ZNS

Aktivierung des absteigenden Schmerzregulationssystems (s. Abb. 1 aus⁶). Liegt eine Erregung z.B. von Nozizeptoren der Haut vor, so werden die daraus hervorgehenden Impulse über schnelle A δ -Fasern, welche den ersten, akuten, lokalisierbaren Schmerz und über langsamere C-Fasern, welche den zweiten, dumpfen, schlecht lokalisierbaren Schmerz vermitteln, über Zwischenneurone auf den *Tractus spinothalamicus lateralis* übertragen. Als Neurotransmitter werden hierbei Substanz P und Glutamat ausgeschüttet. Substanz P fungiert hierbei mehr als Neuromodulator,

beteiligt sind, das opioide System. Opioidrezeptoren (OR) findet man in hohen Dichten im Gehirn und im ZNS. Man findet sie aber auch am Gastro-Intestinaltrakt zur Steuerung der Motilität, der Magenentleerung und Sekretion von Intestinalflüssigkeit. Desweiteren findet man OR in der Peripherie und in Immunzellen. Dort sind sie an der Regulation von Entzündungsprozessen beteiligt.² Die wichtigste Rolle spielen sie bei der zentralen Schmerzunterdrückung durch Hemmung der Weiterleitung von Nervenimpulsen des aufsteigenden Schmerzsystems und durch

indem es auf der Nozizeptorenmenseite zu einer Steigerung der Durchblutung, zu einer Entzündungsförderung und zu einer Sensibilisierung der Nozizeptoren beiträgt. Auf der zentralen Seite spielt Substanz P eine Rolle bei der Unterscheidung von niedrig- und hochfrequenten Impulsen der afferenten Nerven, indem Mg^{2+} -blockierte NMDA-Kanäle (N-Methyl-D-Aspartat) für den eigentlichen Neurotransmitter Glutamat sensibilisiert werden. Der daraufhin erfolgende Calciumioneneinstrom hat weit reichende Konsequenzen innerhalb des Neurons, welche zu einer Erniedrigung der Reizschwelle führen und somit entscheidenden Einfluss auf die klinischen Fälle der Hyperalgesie nehmen.^{7,8} OR befinden sich prä- und postsynaptisch an den Interneuronen des aufsteigenden Schmerzsystems. Als Neurotransmitter fungieren die oligopeptidischen Endorphine, Enkephaline und Dynorphine. Ihre Ausschüttung unterbindet die Freisetzung des Neuromodulators Substanz P oder hemmt die Neurone direkt durch verschiedene Mechanismen, die später noch im Einzelnen erläutert werden.⁷ Zusätzlich aktivieren Opiode das absteigende Schmerzregulationssystem, welches in noradrenergen und serotonergen Synapsen an den Interneuronen des Rückenmarks endet, wodurch ebenfalls die Weiterleitung der Schmerzafferenzen auf den *Tractus spinothalamicus* unterbunden wird. Auf supraspinaler Ebene sind OR an der Abschwächung des emotionalen Erlebens von Schmerzen (limbisches System) aber auch an der Inhibierung der vegetativen Komponenten, wie Erhöhung der Atmungsaktivität oder Durchblutungssteigerung, beteiligt (*Formatio reticularis*).⁹

1.1.2.2. Opioidrezeptoren

1.1.2.2.1. Klassifizierung

Die Existenz von OR wurde erstmals in den frühen fünfziger Jahren von Beckett und Casy postuliert.¹⁰ Sie untersuchten mit Hilfe von *Tail-flick*-Experimenten die analgetische Wirksamkeit von verschiedenen Enantiomerenpaaren. Anhand der untersuchten Strukturen wurde mittels einfacher Struktur-Wirkungsbeziehungen ein Modell entwickelt, welches die Oberflächenbeschaffenheit eines sog.

"Analgesic Receptor" beschrieb. Diesem Modell zur Folge besitzt der "Analgesic Receptor" einen planaren Teil, eine Kavität und ein anionisches Zentrum, welche entsprechend in Wechselwirkung mit einem aromatischen Element, mit einem sterisch anspruchsvollem Kohlenwasserstoffgerüst und einem basischen Stickstoff treten sollten. Dieses Modell konnte jedoch nicht sehr lange bestehen, da immer neue Strukturen synthetisiert wurden, die nicht mit diesem Modell korrelierten. Ebenso verwirrend war die Tatsache, dass bei der Übertragung von Substituenten, die bei einigen Substanzklassen Garantien für eine hohe analgetische Potenz waren, auf andere sog. "Analgesiophoren" scheinbar zufällig deren Aktivität verstärkt oder auch völlig ausgelöscht wurde.¹¹ Basierend auf diesen Erkenntnissen erweiterte Portoghese das Rezeptormodell durch die Annahme, das analgetische Molekül tritt in Wechselwirkung mit nur einer Art Rezeptor durch unterschiedliche Bindungsverhalten (Fall 1) oder es existieren mehrere Arten von Rezeptoren, an denen die Moleküle zu unterschiedlichen Anteilen binden (Fall 2). Ebenfalls wurde erstmals das Vorhandensein verschiedener Typen von Rezeptoren diskutiert, die in der Lage sind unterschiedliche Moleküle unabhängig voneinander, selektiv zu binden (Fall 3).¹²

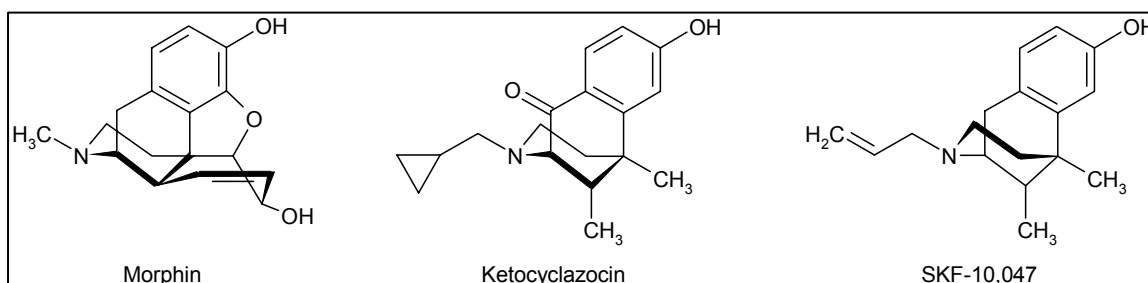
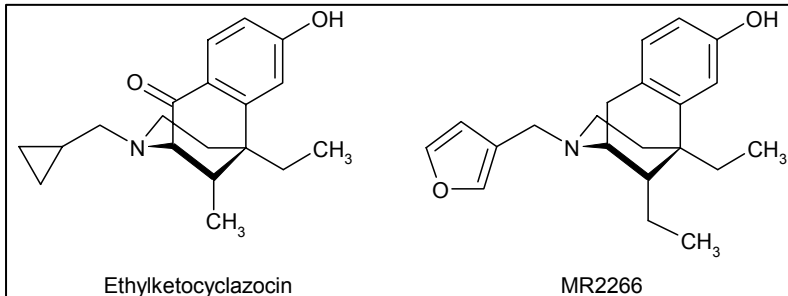


Abb. 2 Namensgeber für die Opioidrezeptoren nach Martin

Martin und Mitarbeiter konnten als Erste drei Typen von OR unterscheiden. Sie konnten durch Experimente an Morphin-abhängigen und -unabhängigen Hunden drei verschiedene Symptomatiken erzeugen. Sie ordneten diese den nach ihren Experimenten identifizierten selektiven Agonisten für die Rezeptoren μ (**M**orphin), κ (**K**etocyclazocin) und σ (**S**KF-10,047) zu (s. Abb. 2).¹³

Die Identifizierung der endogenen Liganden Met(5)- und Leu(5)-enkephalin^{14,15} (*Enkephalin* = griech. "Im Kopfe") führte zu einer Vielzahl an Radioligand-bindungsstudien mit deren Tritium-markierten Derivaten.¹⁶ Mit Hilfe dieser

Untersuchungen gelang es Kosterlitz *et al.* einen weiteren OR zu identifizieren. Es stellte sich heraus, dass die Enkephaline im *Guinea-Pig-Ileum*-Testsystem (GPI) eine höhere Aktivität zeigten als im *Mouse-vas-Deferens*-Testsystem



(MVD). Ebenso konnten die Effekte, die im GPI erzielt wurden, durch eine zehnmal geringere Dosis an Naloxon antagonisiert werden, als im MVD.

Abb. 3

Vergleichbare Ergebnisse wurden mit dem κ -selektiven Antagonist MR2266 und Ethylketocyclazocin (s. Abb. 3) als Substrat erhalten. Man schloss daraus, dass die Effekte, die im MVD erzielt wurden, von einem weiteren bis dahin unbekanntem Rezeptor hervorgerufen wurden. Dieser Rezeptor wurde nach der *Mouse-vas-deferens* Methode δ -Rezeptor benannt.¹⁷ Heute gilt als gesichert, dass der σ -Rezeptor nicht zu der Klasse der OR zählt. Die Wirkungen, welche anfänglich über diesen Rezeptor vermittelt wurden, basierten auf der Blockade von NMDA-Rezeptoren. Ebenso konnte dessen Zugehörigkeit zu den OR nicht durch Klonierungsexperimente untermauert werden.¹⁶

Mitte der neunziger Jahre konnte ein weiterer OR entdeckt werden. Durch Amplifikation humaner DNA, ausgehend von Oligonucleotiden, welche für hoch konservierte Regionen des δ -OR kodieren, konnte die cDNA eines neuen Rezeptors identifiziert werden, der zwar hohe Ähnlichkeit zu den bisher bekannten OR aufwies, jedoch ein anderes Bindungsverhalten gegenüber den endogenen Peptidprototypen β -Endorphin, Enkephalin und Dynorphin aufwies.¹⁸ Dieser Rezeptor wurde gemäß seiner Ähnlichkeit zu den OR ORL1-Rezeptor (**O**pioid-**R**ezeptor-**L**ike) genannt.

Mitte der achtziger Jahre bis Mitte der neunziger Jahre wurde eine Vielzahl an Bindungsstudien mit neuen, Tritium-markierten, selektiven, peptidischen und nicht-peptidischen Liganden durchgeführt. Es wurden mehrere Bindungsstellen für μ -, κ -, δ -Rezeptoren entdeckt, welche mit der Existenz von mehreren Sub-

typen der einzelnen OR erklärt wurden. Für den μ -Rezeptor wurden drei Subtypen $\mu 1$ - $\mu 3$, für den κ -Rezeptor vier Subtypen $\kappa 1$, $\kappa 1a$, $\kappa 1b$ und $\kappa 3$, für den δ -Rezeptor zwei Subtypen $\delta 1$ und $\delta 2$ postuliert. Ob diese unterschiedlichen Bindungsstellen tatsächlich auf der Existenz von unabhängigen Rezeptoren beruhen, bleibt fraglich.^{19,20,21} Neuere Erkenntnisse gehen von der Möglichkeit aus, dass die Multiplizität der einzelnen Subtypen der unterschiedlichen OR auf Splice-Varianten, posttranslationale Modifikationen wie Glykosylierung oder Rezeptorassoziationen zurückzuführen sind.² Hinweise verdichten sich zu der Annahme, dass Heterodimere der OR existieren und dass beispielsweise δ - κ -Rezeptordimere identisch mit etwaigen postulierten Subtypen der δ - oder κ -Rezeptoren sind.²²

Untersuchungen legten ebenfalls ein Vorhandensein eines ϵ -Rezeptors nahe, dessen Existenz ebenfalls noch nicht bewiesen werden konnte. Erst kürzlich gelang es, mittels funktionellen [³⁵S]GTP γ S-Bindungsstudien nachzuweisen, dass es keine signifikante Restaktivität von Triple-Knockout-Mäusen gegenüber β -Endorphin gibt, welches mit hoher Affinität zum ϵ -Rezeptor eine [³⁵S]GTP γ S-Bindung stimulieren sollte. Demnach beinhaltet die ϵ -Bindungsstelle μ -, δ - und/oder κ -Rezeptoren, welche möglicherweise über nicht-klassische G-Proteine gekoppelt sind.²³

Zusammenfassend können gesichert vier verschiedene OR unterschieden werden:

- μ -Rezeptor
- κ -Rezeptor
- δ -Rezeptor
- ORL1-Rezeptor

1.1.2.2.2. Molekulare Pharmakologie

Die Untersuchung der OR auf molekularer Ebene begann in den frühen neunziger Jahren mit der Klonierung des δ -Rezeptors der Maus durch die Arbeitsgruppen um Evans und Kieffer.^{24,25} Innerhalb weniger Jahre wurden ebenfalls die Rezeptorproteine des δ -Rezeptors der Ratte²⁶, des μ -Rezeptors der Ratte²⁷, der Maus²⁸ und des κ -Rezeptor der Maus²⁹, der Ratte³⁰ und des Meerschweinchens³¹ geklont. Basierend auf Oligonukleotiden dieser Rezeptoren gelang es, auch die humanen Klone der μ -, κ -, δ -OR sowie des ORL₁-Rezeptors zu erzeugen.^{18,32,33,34} Nachfolgend (s. Tab. 1 aus^{35,36}) sind die Hauptmerkmale der OR zusammengefasst.

	μ -OR	κ -OR	δ -OR	ORL ₁ -OR
Chromosomale Lokalisation	6q24-25 (Mensch)	8q11.12 (Mensch)	1p34.3-36.1 (Mensch)	20q13.2-13.3 (Mensch)
Aminosäuren	400 (Mensch) 398 (Ratte, Maus)	380 (Mensch, Ratte, Maus)	372 (Mensch, Ratte, Maus)	370 (Mensch) 367 (Ratte, Maus)
Mögliche Glykosylierungsstellen	5 (Mensch, Ratte) 4 (Maus)	2 (Mensch, Ratte, Maus)	2 (Mensch, Ratte, Maus)	3 (Mensch) 4 (Ratte)
Mögliche Palmitoylationsstelle	1 (Mensch, Ratte, Maus)	1 (Mensch, Ratte, Maus)	1 (Mensch, Ratte, Maus)	1 (Mensch, Ratte, Maus)
G-Protein	G _o /G _i /G _z /G ₁₅₋₁₆	G _o /G _i /G _z /G ₁₆	G _o /G _i /G _z /G ₁₆	G _o /G _i /G _z /G ₁₆

Tab. 1 Hauptmerkmale der OR

Alle vier Subtypen der OR gehören zu der Familie der Pertussistoxin-sensitiven G-Protein-gekoppelten Rezeptoren vom Rhodopsintyp. Sie besitzen sieben transmembranäre Domänen, welche vermutlich als α -Helices vorliegen. Der N-Terminus befindet sich extrazellulär, der C-Terminus intrazellulär. Die transmembranären Domänen werden durch jeweils drei extra- und intrazelluläre Loops miteinander verbunden. (s. Abb. 4 aus³⁵)

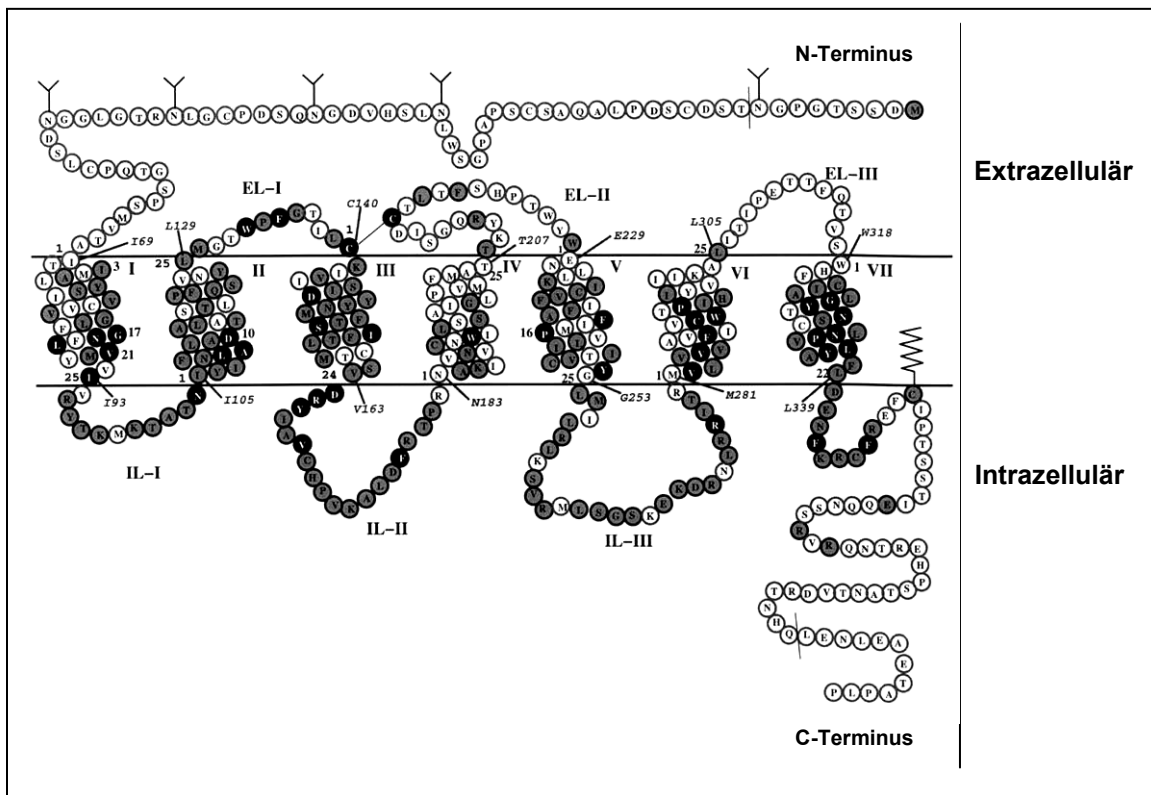


Abb. 4 Schematische Darstellung des μ -Opioidrezeptors der Ratte

Vergleicht man die Aminosäuresequenzen aller OR untereinander, so findet sich die größte Homologie innerhalb der intrazellulären Loops (IL) und der transmembranären Domänen (TM). Der Hauptunterschied der Rezeptoren besteht in der Sequenz der extrazellulären Loops (EL) und der terminalen Sequenzen. Durch Punktmutationsstudien konnten EL-II und EL-III als Determinanten für die Rezeptorselektivität ausgemacht werden.² Betrachtet man die Sequenzen der TMs 2,3,7 und ILs 1,3, so liegt deren Konservierungsgrad bei über 70%. Im Gegensatz dazu findet man eine Übereinstimmung der Aminosäuresequenz der TM4 oder den ELs 2,3 in nur sechs, zwei oder einer Aminosäure entsprechend.³⁷

Die Bindung eines Agonisten (first messenger) an einem OR führt zu einer weitreichenden und komplexen Signal Transduktion innerhalb der Zelle. Nach der Bindung des Agonisten kommt es zu einer Assoziation des G-Proteins, welches aus einer α - und einer β/γ -Untereinheit besteht, mit dem Rezeptor (B). Nachdem Guanosyldiphosphat (GDP) durch Guanosyltriphosphat (GTP) an der α -Einheit

des G-Proteins ausgetauscht worden ist, kommt es zur Dissoziation der α -Einheit vom G-Protein-Rezeptor-Komplex (C). Diese aktivierte α -Einheit tritt in Wechselwirkung mit einem Ionenkanal oder mit einem Zielprotein bzw. -enzym zur Bildung eines weiteren Botenstoffs (second-messenger) (D). Nach erfolgter Spaltung von GTP zu GDP und Phosphat an der α -Einheit (E) kommt es zur Rekonstitution des G-Proteins (A). (s. Abb. 5 aus⁷)

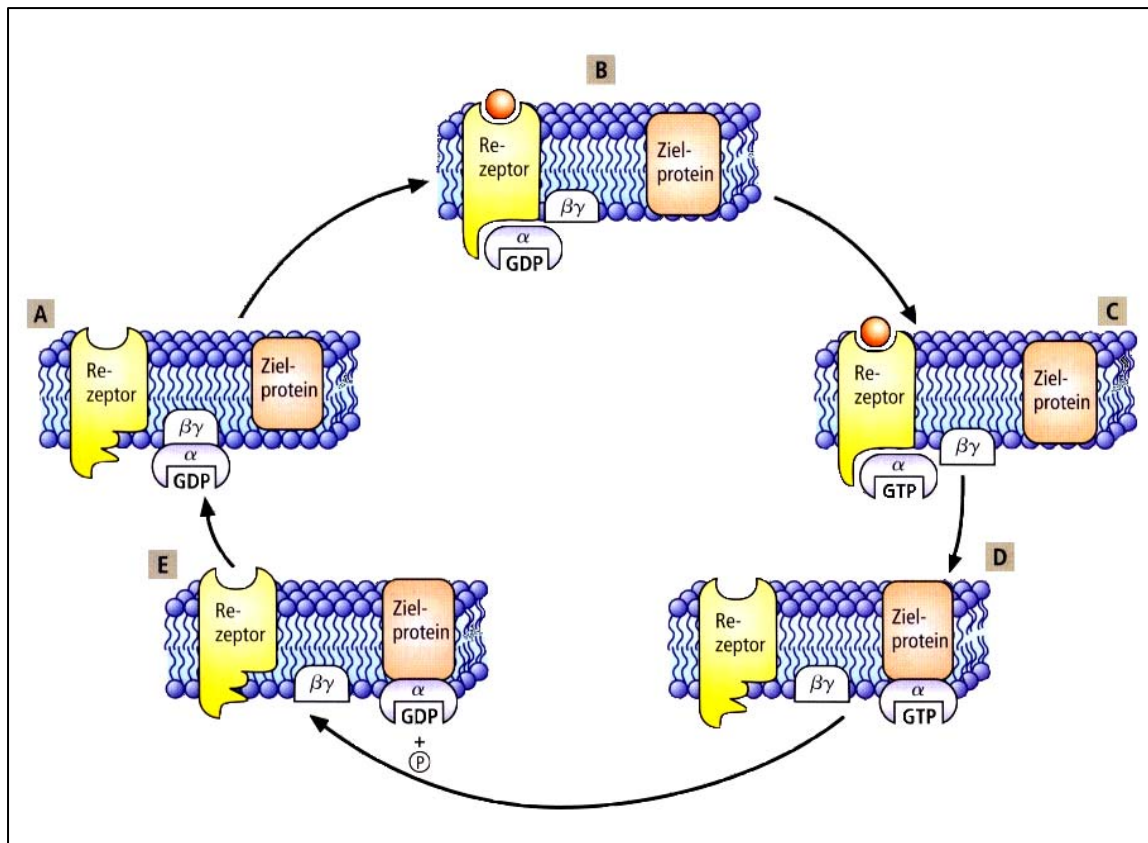


Abb. 5 Signaltransduktion von G-Protein gekoppelten Rezeptoren

Es gibt mehrere verschiedene Mechanismen, welche durch die Aktivierung des G-Proteins ausgelöst werden können. Hauptsächlich sind inhibitorische G_i/G_o -Proteine (s. Tab. 1) für die Inhibition der Adenylatcyclase (AC), für die Aktivierung von einwärts, gleichstellenden K^+ -Ionenkanälen und die Inhibition spannungsabhängiger Ca^{2+} -Ionenkanäle verantwortlich. Daraus resultiert eine Abnahme der Erregbarkeit der Plasmamembran und eine verringerte Ausschüttung von Neurotransmittern für die Übertragung von Schmerzreizen. Die Inhibition der AC hat zudem weitere Konsequenzen auf die Transkription von

Genen, die Aktivität von Phosphatasen und Kinasen. Neuere Befunde belegen eine Aktivierung von Phospholipase C (PLC), Proteinkinase C (PKC), G-Protein-Rezeptor-Kinasen (GRK's), Dynamin 1 und der Mitogen-aktivierten Proteinkinase (MAPK). Diese Effektorsysteme spielen eine Rolle bei der Agonist-induzierten Phosphorylierung der OR. Dies scheint der erste Schritt der Desensibilisierung der OR zu sein, wenn auch nicht zwingend an die Inhibierung der AC gebunden. Durch langanhaltende und wiederholte Stimulation mit Agonisten kommt es, gesteuert durch Arrestine und GRKs, zu einer Internalisierung der OR durch Endocytose. Man konnte nachweisen, dass eine Internalisierung von μ - und δ -Rezeptoren sogar notwendig für deren Resensibilisierung ist. Ebenso führt eine chronische Stimulation von OR zu deren "Down"-Regulation und zu einer MAPK-vermittelten "Up"-Regulation der intrazellulären AC-Aktivität, welche ein Zeichen von Abhängigkeit auf zellulärer Ebene darstellt.

Die Selektivität des Agonisten scheint ebenfalls eine wichtige Rolle dabei zu spielen, welche Mechanismen ausgelöst werden. Chronische Morphingabe führt in jedem Fall zu einer Desensibilisierung und "Down"-Regulation von μ -Rezeptoren, induziert jedoch keine Internalisierung. Dies könnte eine Erklärung für das enorm hohe Toleranzphänomen dieser Alkaloide sein.³⁶

1.1.2.2.3. Biologische Wirkungen und Nebenwirkungen

Durch die Möglichkeit, jeden Opioidrezeptortyp individuell zu klonen und gezielt in Zellsystemen zu exprimieren, als auch die Entwicklung neuer immer selektiverer Liganden für jeden Subtyp, konnten gezielt für jeden Rezeptor pharmakologische Wirkungsprofile erstellt werden.

μ -Rezeptor

Der μ -Rezeptor besitzt eine vorherrschende Stellung unter den OR in Bezug auf die Schmerzunterdrückung. Diese Wirkkomponente von Opioiden wird hauptsächlich über diesen Rezeptor vermittelt. Danach reiht sich der κ -Rezeptor ein, wobei der δ -Rezeptor eine eher untergeordnete Rolle hinsichtlich der analgetischen Potenz spielt. Im Gegensatz dazu werden über den μ -Rezeptor jedoch auch die am meisten unerwünschten Wirkungen am stärksten vermittelt, wie Atemdepression, Obstipation, Sucht und Abhängigkeit, was anhand von μ -Rezeptor knockout-Mäusen gezeigt werden konnte.³⁸

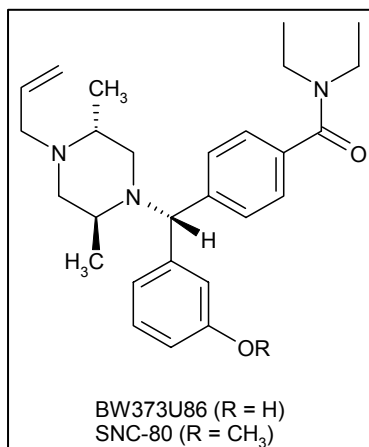
κ -Rezeptor

Durch Aktivierung von κ -Rezeptoren kann ebenfalls eine klinisch relevante Analgesie vermittelt werden. Diese ist zwar nicht so ausgeprägt, wie sie bei der Aktivierung von μ -Rezeptoren beobachtet werden kann, jedoch hält sich das Ausmaß der unerwünschten Nebenwirkungen in Grenzen. Hauptsächlich werden Sedierung und Diurese verursacht. Die schwerste Nebenwirkung, welche bislang nicht unter Kontrolle gebracht werden konnte, ist die massive Auslösung von Dysphorie, psychischen Störungen wie Halluzinationen und räumliche Orientierungslosigkeit durch Aktivierung von κ -Rezeptoren im limbischen System. Eine weitere Bedeutung kommt den ausschließlich peripher wirkenden κ -Rezeptoragonisten zu, in Bezug auf deren periphere, antihyperalgetische und antiinflammatorische Wirkkomponente.³⁹

δ -Rezeptor

Teilweise wird einigen Liganden für den δ -Rezeptor analgetische Potenz nachgesagt. Sie ist jedoch noch schwächer ausgeprägt, als sie Liganden für den κ -Rezeptor besitzen. Oftmals haben selektive δ -Rezeptoragonisten auch eine agonistische μ -Komponente, über die der analgetische Effekt vermittelt wird. Im Fall des δ -selektiven SNC-80 war der Metabolit BW373U86 (s. Abb. 6), eine μ -selektive Verbindung, für den vormals beobachteten analgetischen Effekt verantwortlich. Sicher jedoch ist, dass δ -selektive Agonisten durch eine Art

"cross-talk" zwischen μ - und δ -Rezeptoren den analgetischen Effekt von μ -Agonisten verstärken können, auch wenn diese in subanalgetischen Dosen



verabreicht wurden. Im Übrigen existiert eine Reihe von Hypothesen, die dem δ -Rezeptor eine Beteiligung an einer Vielzahl von Wirkungen zusprechen, welche sich allerdings noch im experimentellen Stadium befinden wie z.B. antidepressive, antikonvulsive Aktivität. Ebenso wird eine Beteiligung von δ -Rezeptoren bei der Behandlung von Entzugerscheinungen bei Alkoholkonsum nicht ausgeschlossen.⁴⁰

Abb. 6

ORL₁-Rezeptor

Über die Wirkungen dieses Rezeptors ist noch nicht viel bekannt, da es an selektiven nicht-peptidischen Liganden fehlt. Auf supraspinaler Ebene kommt es durch gezielte Applikation des endogenen Liganden Nociceptin zu einer pro-nozizeptiven Wirkung. Bei spinaler Applikation konnten antinozizeptive Effekte beobachtet werden. Neben weiteren zentralen Effekten, wie der hemmende Einfluss auf Belohnungsmechanismen bei Ethanol- oder Kokainkonsum von Mäusen oder der Hemmung von Lernmechanismen bei räumlicher Orientierung, scheint ein wichtiger Aspekt die Auslösung der Anxiolyse bei zentraler Applikation von Nociceptin zu sein, die mindestens ebenbürtig der bei Benzodiazepingabe zu sein scheint. Betrachtet man die vegetativen Effekte, so werden vor allem Bradykardie, Hypotension und Diurese über diesen Rezeptor ausgelöst.⁴¹

1.1.3. Subtypspezifische Liganden

1.1.3.1. Endogene Liganden

Bis heute ist eine Vielzahl an endogenen peptidischen Liganden für das endogene opioide System bekannt. Es wurden sowohl verschiedene opioide Peptide identifiziert, die in zu erwartender Weise Einfluss auf die Hemmung von Schmerzen nehmen, jedoch aber auch sogenannte anti-opioide Peptide, die deren Wirkung wenn nicht antagonisieren, aber modulieren können. Zu ihnen gehören bislang das Cholecystokinin (CCK), Neuropeptid FF (NPFF) und Peptide der Melanocyte-inhibiting-factor-Familie (MIF). Die endogenen opioiden Peptide werden in ihrer biosynthetischen Herkunft unterschieden. Es existieren drei wichtige endogene Präkursoren, aus denen unter anderem die opioiden Peptide mittels Proteasen und Konvertasen gespalten werden, das Pro-opiomelanocortin (POMC), das Proenkephalin A (PA) und das Prodynorphin (PD), welches auch Proenkephalin B genannt wird.⁴² Zusätzlich ist das Präkursorprotein für das Nociceptin bekannt, welches Prepro-OFQ/N (ppOFQ/N) genannt wird.⁴¹

Präkursor	Peptid	Selektivität	Aminosäuresequenz
POMC	β -Endorphin	$\mu=\delta$	(NH ₂)Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-Thr-Ser-Glu-Lys-Ser-Gln-Thr-Pro-Leu-Val-Thr-Leu-Phe-Lys-Asn-Ala-Ile-Ile-Lys-Asn-Ala-Tyr-Lys-Lys-Gly-Glu (COOH)
PA	Met-Enkephalin	$\delta>\mu$	(NH ₂)Tyr-Gly-Gly-Phe-Met(COOH)
	Leu-Enkephalin	$\delta>\mu$	(NH ₂)Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu(COOH)
	Metorphamid	$\mu>>\delta>\kappa$	(NH ₂)Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-Arg-Arg-Val(CONH ₂)
PD	Dynorphin A (1-17)	$\kappa>>\mu,\delta$	(NH ₂)Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Arg-Ile-Arg-Pro-Lys-Leu-Lys-Trp-Asp-Asn-Gln(COOH)
	Dynorphin B (1-13)	$\kappa>>\mu,\delta$	(NH ₂)Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Arg-Gln-Phe-Lys-Val-Val-Thr(COOH)
	α -Neoendorphin	$\kappa>>\mu,\delta$	(NH ₂)Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Lys-Tyr-Pro-Lys(COOH)
ppOFQ/N	Nociceptin	ORL ₁	(NH ₂)Phe-Gly-Gly-Phe-Thr-Gly-Ala-Arg-Lys-Ser-Ala-Arg-Lys-Leu-Ala-Asn-Gln(COOH)
Proendomorphin*	Endomorphin-1	μ	(NH ₂)Tyr-Pro-Trp-Phe(CONH ₂)
	Endomorphin-2	μ	(NH ₂)Tyr-Pro-Phe-Phe(CONH ₂)

Tab. 2 Übersicht Endogene Peptide aus ⁴³

* bisher nur postuliert

1.1.3.1.1. POMC-Gruppe

Das POMC-Gen wird hauptsächlich im Hypophysenvorderlappen und im ZNS exprimiert. POMC wird von Neuronen im *Nucleus arcuatus* des Hypothalamus und im Stammhirn (*Nucleus tractus solitarius*) synthetisiert. Es kann aber auch in Immunzellen in entzündetem Gewebe exprimiert werden.

Unter Beteiligung der Proteinkonvertasen PC1 und PC2 wird im Mittelhirn und ZNS das β -Endorphin (1-31) aus dem POMC abgespalten, welches dann weiter in das β -Endorphin (1-27) (δ -Endorphin) oder das β -Endorphin (1-26) zerlegt wird. Allen opioiden Peptiden der POMC-Gruppe gemeinsam ist die N-terminale Met-Enkephalinsequenz.⁴²

1.1.3.1.2. PA-Gruppe

PA wird hauptsächlich im Nebennierenmark und im ZNS gebildet. PA-bildende Neuronen sind zahlreich und weit verbreitet. Man findet sie unter anderem im *Corpus striatum*, im Cortex, Hippocampus, in thalamischen Nuclei, in der *Substantia grisea* (zentrales Höhlengrau) und *Cornu dorsale* (Hinterhorn) des Rückenmarks. Eine große Anzahl an opioiden Peptiden kann aus diesem Präkursor abgespalten werden. Die wichtigsten sind Met- und Leu-Enkephaline, ein Octapeptid: Met-Enkephalin-Arg-Gly-Leu, ein Heptapeptid: Met-Enkephalin-Arg-Phe und Metorphamid (Adrenorphin).⁴²

1.1.3.1.3. PD-Gruppe

PD wird hauptsächlich in der Nebenniere, im ZNS und im Hypophysenvorderlappen biosynthetisiert. PD-synthetisierende Neuronen sind ähnlich häufig und ähnlich weit verbreitet im ZNS wie die PA-bildenden Neuronen. In einigen Neuronen in den Raphékernen oder im Hinterhorn des Rückenmarks werden sogar beide Präkursoren gebildet. Die Hauptspaltprodukte aus PD sind längerkettige Peptide, ausgenommen das Leu-Enkephalin, welches in der *Substantia nigra* sogar zum Teil direkt aus PD hervorgehen kann: α -

Neoendorphin, β -Neoendorphin, Dynorphin (1-32), daraus abgeleitet die Dynorphine A und B, welche sich weiter unterteilen lassen in Dynorphin A (1-17), Dynorphin A (1-8), Dynorphin B (1-29), Dynorphin B (1-13). Gemeinsam in der Struktur dieser Peptide ist die N-terminale Leu-Enkephalinsequenz.⁴²

1.1.3.1.4. ppOFQ/N-Gruppe

Der ppOFQ/N-Präkursor wird größtenteils im Vorderhirn, Hypothalamus, Amygdala, Hippocampus, Thalamus als auch in Vorder- und Hinterhorn des Rückenmarks gebildet. Nociceptin, ein Heptadecapeptid, ist das bislang am besten untersuchte Spaltprodukt. Weitere Spaltprodukte sind das Nocistatin, über das noch wenig bekannt ist, aber möglicherweise analgetische Potenz besitzt, die jedoch über einen bisher unbekanntem Rezeptor vermittelt wird, oder aber das Nociceptin-II (OFQ2/NocII), welches analog zu Dynorphin A und B direkt nach Nociceptin im Präkursor lokalisiert ist. Nociceptin-II scheint nach zentraler Applikation aktiv zu sein, und könnte physiologisch relevant sein.⁴¹

1.1.3.1.5. Pro-Endomorphin-Gruppe

Wenngleich die Endomorphine 1 und 2 bereits Mitte der Neunziger Jahre entdeckt wurden, ist das Präkursorpeptid, aus dem sie gebildet werden, immer noch nicht bekannt. Die Endomorphine sind kurze aus nur vier Aminosäuren bestehende Oligopeptide, deren C-terminus amidiert ist. Man findet sie hauptsächlich im Thalamus, Hypothalamus, Striatum und im vorderen Cortex. Es sind die ersten endogenen Peptide, die entdeckt wurden, die eine Affinität zum μ -Rezeptor im subnanomolaren Bereich aufweisen und eine 10000-fache Selektivität gegenüber den δ - und κ -Rezeptoren aufweisen.⁴⁴

1.1.3.2. Synthetische Liganden

1.1.3.2.1. μ -Rezeptor-Liganden

Da die analgetische Wirkung der Opiode hauptsächlich über μ -Rezeptoren vermittelt wird, wurde auch auf dem Gebiet der μ -Rezeptor-Liganden am nachhaltigsten und längsten geforscht, um neue wirksamere und nebenwirkungsärmere Substanzen zu synthetisieren. Die ersten Versuche führten zu der Entwicklung von Heroin durch zweifache Acetylierung von Morphin.⁴⁵ Abgeleitet vom Grundgerüst des Morphins wurden zahlreiche Verbindungen synthetisiert, von denen auch heute noch einige klinische Relevanz besitzen (s. Abb. 7), wie z.B. Hydromorphon (Dilaudid[®]), Oxycodon (Oxygesic[®]), Hydrocodon (Dicodid[®]), Buprenorphin (Temgesic[®]).

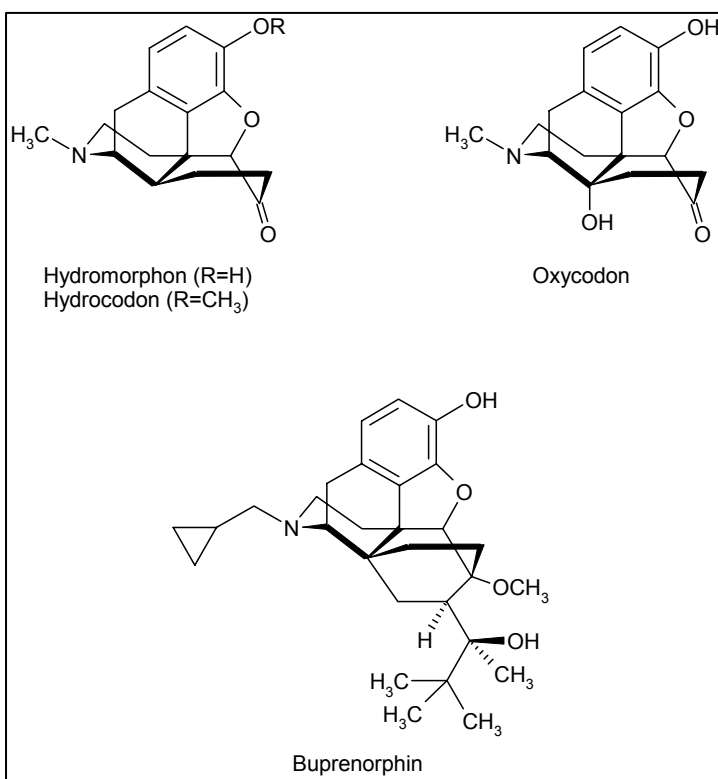
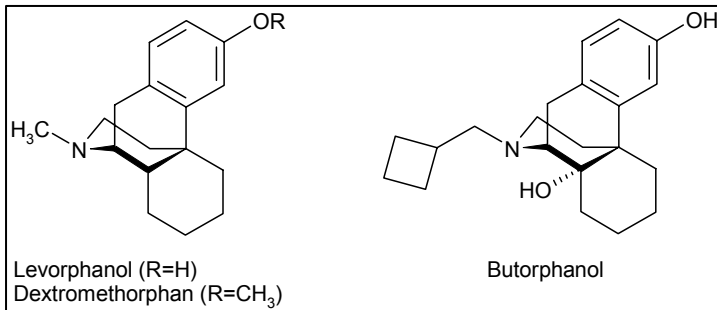


Abb. 7 Vom Morphingrundgerüst abgeleitete Opiode

Lange wurde auch versucht Morphin totalsynthetisch herzustellen. Dabei stieß man auf einfachere vom Morphingrundgerüst abgeleitete Strukturen, auf die Morphinane und Benzomorphone. Als Hauptvertreter der Morphinangruppe seien das Levorphanol, das Butorphanol und das Dextromethorphan genannt (s. Abb.



8), welches heute noch als Antitussivum zum Einsatz kommt (Wick MediNait®). Als die analgetische Wirksamkeit von Levorphanol erkannt wurde, führte dies zu

Abb. 8 Opiode mit Morphingrundgerüst

der Entdeckung, dass nicht

das komplette Grundgerüst von Morphin essenziell für die analgetische Potenz ist. Die Benzomorphone mit der Leitsubstanz Phenazocin werden im Kapitel über κ -Rezeptor-Liganden näher besprochen.

Mit der Synthese von Pethidin⁴⁶ gelang erstmals die Totalsynthese eines vollsynthetischen Opioids. Ursprünglich war Pethidin als Spasmolytikum gedacht, was an der strukturellen Ähnlichkeit zu Atropin leicht ersichtlich ist (s. Abb. 9).

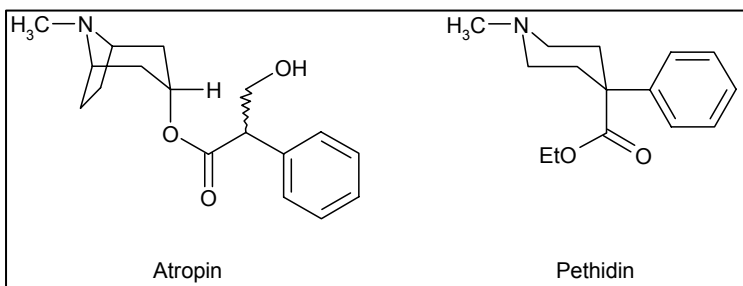


Abb. 9 Strukturähnlichkeit zwischen Atropin und Pethidin

Bei näherer Betrachtung lässt sich jedoch auch bei den Opioiden der Pethidin-Gruppe (4-Arylpiperidine) die Morphinteilstruktur erkennen. Der einzige Vertreter dieser Gruppe, der

noch klinische Anwendung besitzt, ist das Pethidin (Dolantin®) selbst. Obwohl unzählige 4-Arylpiperidine synthetisiert wurden, konnte keine Substanz gefunden werden, welche sich im Wirkprofil dem Morphin überlegen erwies.

Strukturelle Verwandtschaft mit den Opioiden der Pethidin-Gruppe weisen die Substanzen der Methadongruppe auf, welche nach der ersten in die klinische Praxis eingeführten Verbindung Methadon benannt wurde. Methadon ist ein Racemat, von dem nur das L-Enantiomer (Levomethadon) signifikante

analgetische Potenz besitzt. Es zeichnet sich bei oraler Applikation durch eine längere Wirksamkeit aus als Morphin und verfügt über ein mildereres, wenn auch länger anhaltendes Entzugssyndrom. Es wird demzufolge heute noch zur Substitutionsbehandlung bei Opiatabhängigkeit eingesetzt (L-Polamidon[®]). Aus dieser Gruppe an Verbindungen ging auch das Loperamid (Imodium[®]) hervor, welches nicht ZNS-gängig ist und bis heute bei akuter Diarrhö verwendet wird.⁴⁷

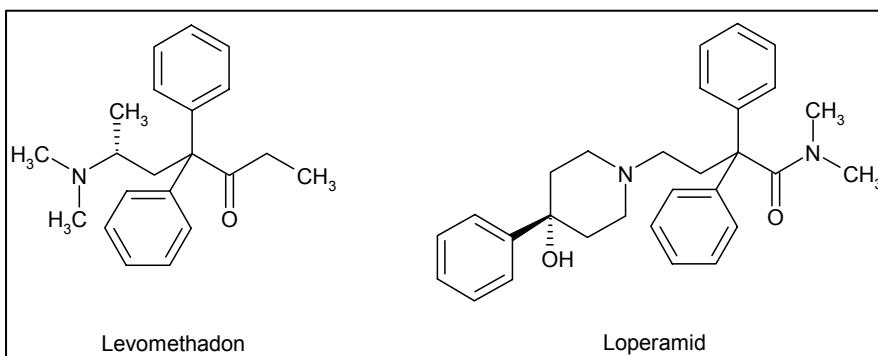


Abb. 10 Vertreter der Methadon-Gruppe

Die ersten Verbindungen, die keine exakte dem Morphingrundgerüst entsprechende Partialstruktur aufweisen, sind die Opiode der Fentanyl-Gruppe (4-Anilidopiperidine). Durch eine Erweiterung mit einer 4-Anilidogruppe am Piperidinring beträgt die Entfernung vom basischen Stickstoff zum aromatischen Ring vier statt drei Atome. Zu dieser Gruppe gehören die am stärksten wirksamen nicht-peptidischen Opiode, die selektiv für den μ -Rezeptor sind. So ist z.B. Fentanyl (Durogesic[®]) ca. 100-200mal wirksamer als Morphin, Sufentanil (Sufenta[®]) sogar bis zu 1000mal. Zusätzlich zur starken Analgesie dieser Substanzen kommt auch eine starke Sedierungs-Komponente hinzu, weshalb diese Verbindungen hauptsächlich zur Narkoseeinleitung und zur Analgesie bei chirurgischen Eingriffen verwendet werden. Eine Besonderheit stellt das Remifentanyl (Ultiva[®]) dar, das aufgrund seiner Esterpartialstruktur schnell von unspezifischen Esterasen im Blut gespalten wird, und demzufolge nur eine Wirkdauer von einigen Minuten aufweist, da die freie Carbonsäure die Blut-Hirn-Schranke nicht mehr penetrieren kann.⁴⁸

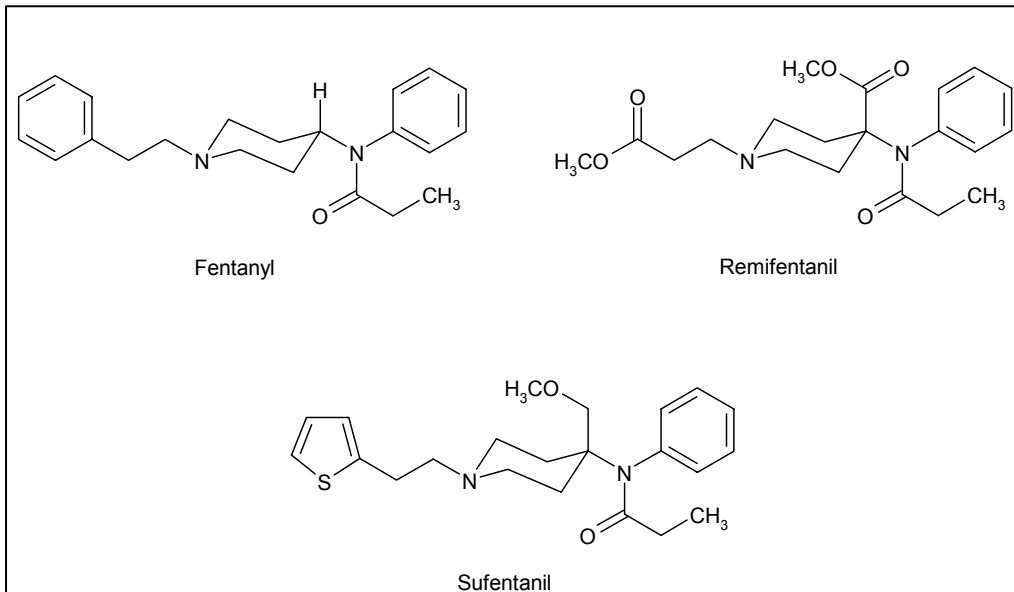


Abb. 11 Vertreter der Fentanyl-Gruppe

Eine besondere Stellung nimmt die Substanz Tramadol ein. Strukturell weist sie zwar eine gewisse Ähnlichkeit zur Methadongruppe auf, besitzt sie ebenfalls eine Morphinpartialstruktur. Sie gehört jedoch aus pharmakologischer Sicht nicht zu den reinen Opioiden. Tramadol wirkt als Agonist selektiv am μ -Rezeptor, verhindert aber auch eine Noradrenalin- und Serotoninwiederaufnahme auf spinaler Ebene. Beide Effekte führen kombiniert zu einer ausgesprochen guten

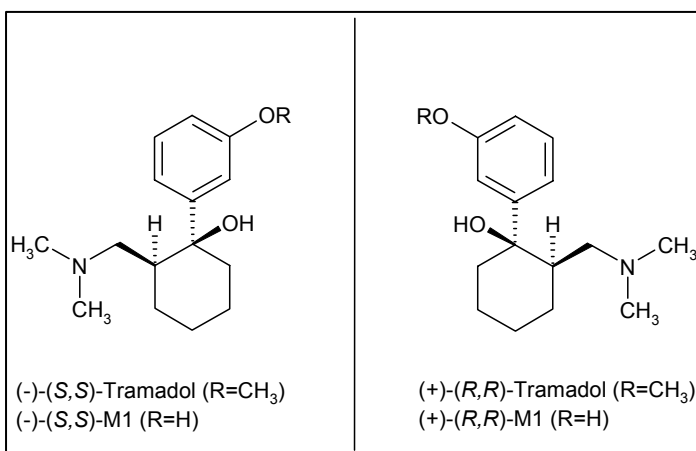


Abb. 12 Tramadol und seine Metabolite

Analgesie bei sehr geringem Nebenwirkungspotential, weshalb Tramadol auch nicht als Betäubungsmittel im Handel ist. Tramadol (Tramal[®]) wird als Racemat in der cis-Form eingesetzt. Tramadol wird an der phenolischen OH-Gruppe im Körper demethyliert, wodurch man es mit zwei

Enantiomerenpaaren zu tun hat. Alle Diastereomeren besitzen hohe Affinität zum μ -Rezeptor bis auf das (-)-(R,R)-Tramadol. Jedoch ist (-)-(R,R)-Tramadol als auch sein Desmethylmetabolit (-)-M1 (s. Abb. 12) hauptsächlich für die

Hemmung der Wiederaufnahme von Noradrenalin und Serotonin verantwortlich.⁴⁷

Nachfolgend sind nochmals die verschiedenen Gruppen der μ -Rezeptor-Liganden und ihre strukturelle Verwandtschaft zum Morphingrundgerüst dargestellt (s. Abb. 13).

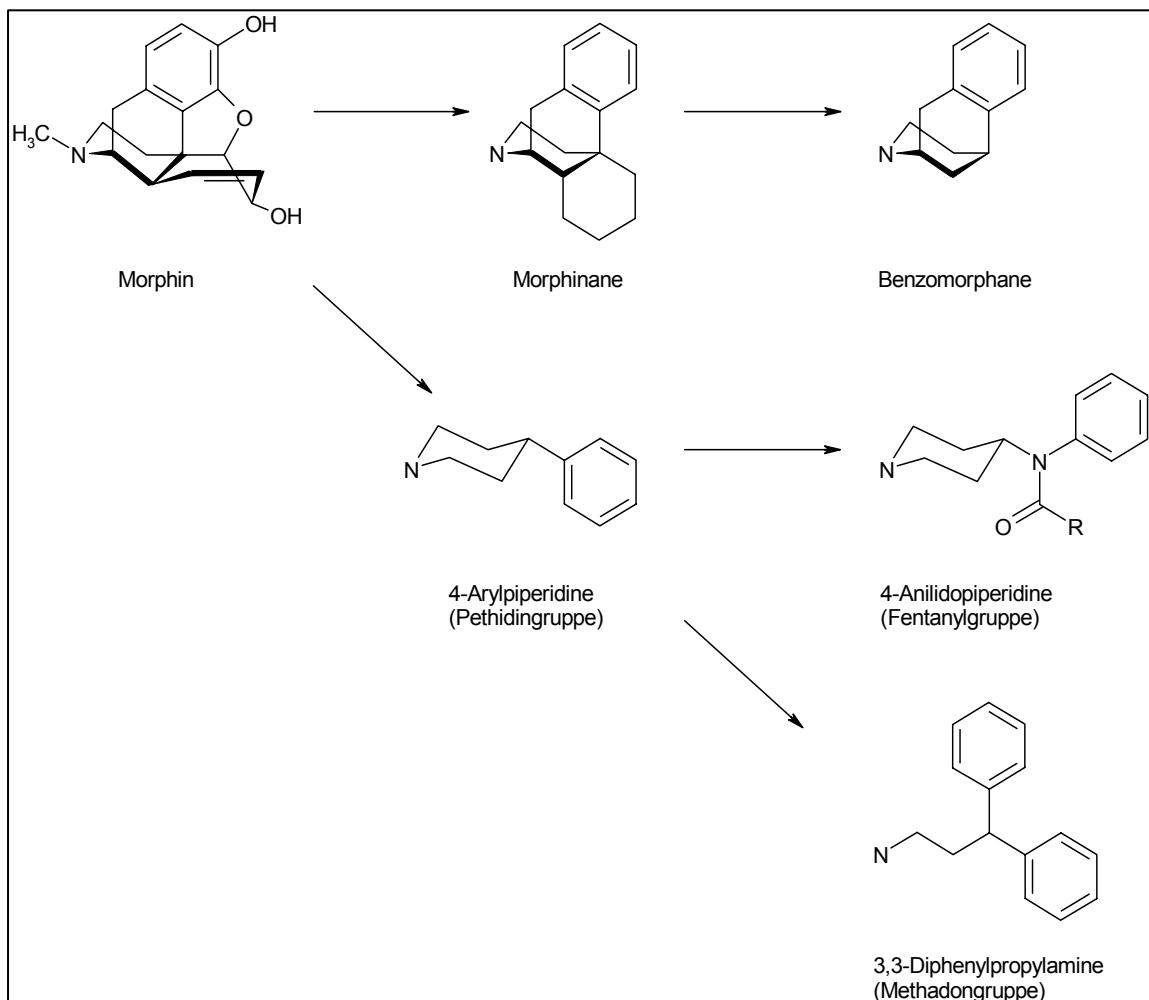


Abb. 13 Strukturelle Ableitung der μ -Rezeptorliganden von Morphin

1.1.3.2.2. δ -Rezeptor-Liganden

Der erste selektive nicht-peptidische Ligand, welcher für den δ -Rezeptor synthetisiert wurde, ist das Naltrindol (NTI), das von Portoghese unter Anwendung des Message-Address-Concept (MAC) auf Leu-Enkephalin als Modell, entwickelt wurde (s. Abb. 14).⁴⁹ Das MAC selbst wurde ursprünglich von Schwyzer postuliert⁵⁰ und beruht auf der Annahme, dass es für Liganden einer Rezeptorklasse, wie den OR, ein typisches Strukturmerkmal gibt, welches diese Klasse erkennen (Message) kann. Darüber hinaus determinieren spezielle Strukturelemente (Address) die Affinität dieser Liganden für den jeweiligen Subtyp. Ausgehend von NTI, welches sich als potenter δ -Rezeptor-Antagonist erwiesen hatte, wurden weitere noch

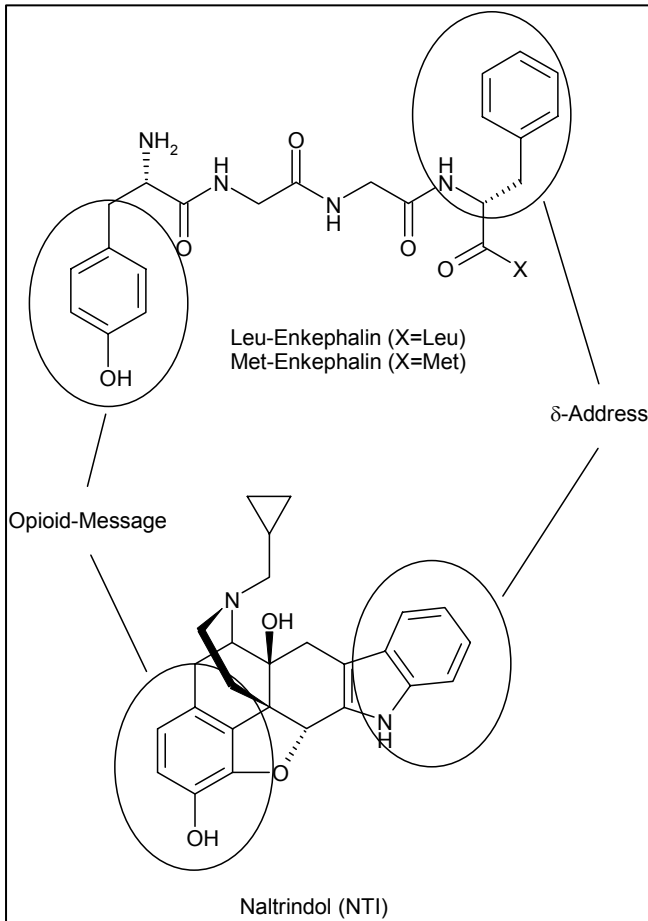


Abb. 14 Ableitung von NTI von X-Enkephalin

selektivere Substanzen mit noch höherer Affinität synthetisiert, allesamt Antagonisten, welche jedoch bislang keinen klinischen Nutzen haben. Zu nennen wären Naltriben (NTB), Naltrindol-5'-isothiocyanat (5'NTII) und 7-Benzyliden-naltrexon (BNTX), welche sich als gute Hilfssubstanzen bei der pharmakologischen Charakterisierung des δ -Rezeptors erwiesen haben. Ausgehend von diesen Substanzen wurden durch Struktur-Wirkungs-Beziehungen (SAR) selektive δ -Rezeptoragonisten vom Spiroindanyl-oxymorphon- (SIOM) und Perhydroisochinolintyp ((-)-TAN67) entwickelt, welche mit subnanomolarer Affinität binden. Interessant sind auch die Diphenylmethylpiperazinderivate

SNC80 und BW373U86, welche mit nanomolarer Affinität zum δ -Rezeptor binden. Letzteres besitzt jedoch auch eine ausgeprägte Affinität zum μ -Rezeptor und stellt ebenfalls einen Metaboliten von SNC80 dar, worauf die Beurteilung hinsichtlich ihrer analgetischen Aktivität schwer fällt. Aufgrund des Wirkprofils von δ -Agonisten werden mittlerweile auch Liganden mit μ -/ δ -Selektivität entwickelt (DPI-3290).^{2,51,52}

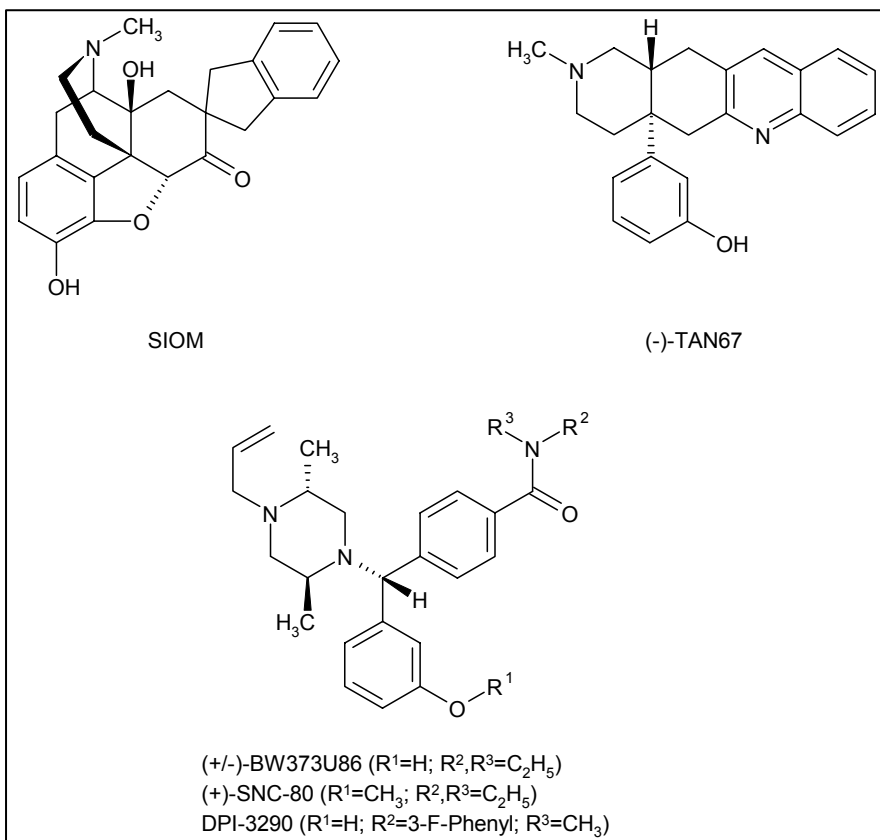


Abb. 15 δ -Rezeptor-Agonisten

1.1.3.2.3. ORL₁-Rezeptorliganden

Bislang sind noch wenige selektive, nicht-peptidische ORL₁-Rezeptorliganden bekannt. Die wenigen, die bekannt sind, gehören hauptsächlich zwei Gruppen an, den 4-Benzimidazopiperidinen und den 4-Spiropiperidinen. Zusätzlich gibt es einige interessante Verbindungen, aus der Gruppe der Arylpiperidine, S1 und S2 bezeichnet, welche mit nieder- bis subnanomolarer Affinität als Agonisten am ORL₁-Rezeptor binden. Der ORL₁-Agonist mit der höchsten Selektivität und

Affinität ist bis heute das Ro 64-6198, das zur Gruppe der 4-Spiropiperidine zählt. Es bindet mit $K_i=0.39\text{nM}$ am ORL_1 -Rezeptor und ist um den Faktor 100-200 selektiver gegenüber μ - und κ -Rezeptoren, zum δ -Rezeptor sogar um den Faktor 4000. Der bislang beste Antagonist am ORL_1 -Rezeptor, das J-113397 ist gleichzeitig die allererste selektive, nicht-peptidische Verbindung, die für diesen Rezeptor entdeckt wurde, und gehört zur Gruppe der 4-Benzimidazopiperidine. Ob diese Verbindungen klinische Relevanz besitzen, ist derzeit noch unklar, Ro 64-6198 ist jedoch ein hoffnungsvoller Kandidat der als Anxiolytikum in Augenhöhe mit den Benzodiazepinen steht.⁵³ Unser Arbeitskreis beschäftigt sich ebenfalls seit geraumer Zeit mit der Synthese neuer selektiver Liganden für den ORL_1 -Rezeptor auf der Basis von 4-Spiro-1-aryl-2,6-dialkyl-piperidinen.

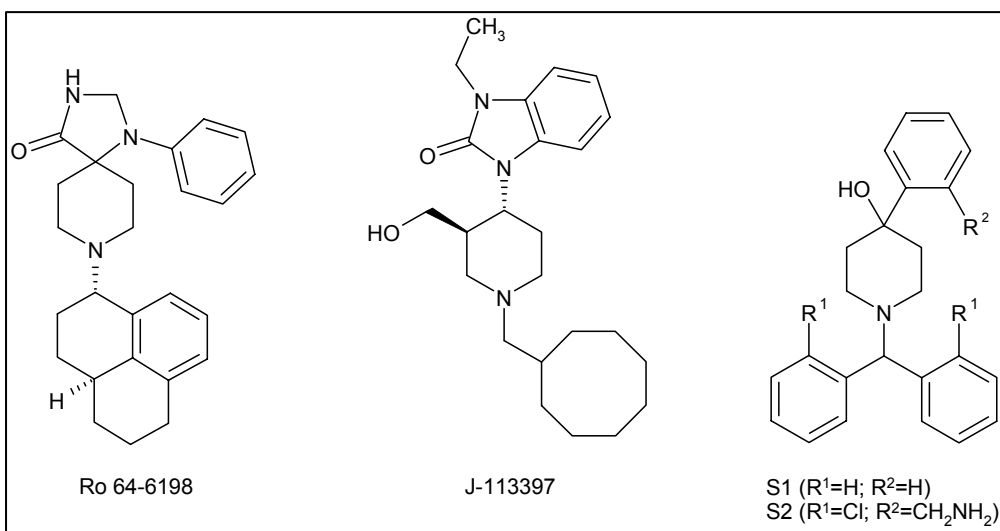


Abb. 16 ORL_1 -Rezeptor-Liganden

1.1.3.2.4. κ -Rezeptor-Liganden

Die Vertreter der Benzomorphone waren die ersten bekannten selektiven Agonisten am κ -Rezeptor, allen voran das Ketocyclazocin, welches zugleich der Namensgeber für diesen Opioidrezeptor war.¹³ Einige Substanzen dieser Gruppe wie das Pentazocin und Dezocin waren jedoch nicht selektiv genug, agierten sie doch ebenfalls als partielle Agonisten am μ -Rezeptor. Mit der Entdeckung des κ -Agonisten U-50488,⁵⁴ ein Arylacetamid, das in Bezug auf Rezeptorselektivität

und -affinität neue Maßstäbe setzte, wurde eine Unzahl an Verbindungen dieses Typs synthetisiert.³⁹ Hervorzuheben ist das ICI-199441, welches eine subnanomolare Affinität zum κ -Rezeptor bei ca. 1000-facher Selektivität gegenüber μ - und δ -Rezeptoren aufweist.⁵⁵ Da immer selektivere κ -Agonisten ihr eigenes Nebenwirkungsprofil zu erkennen gaben, wurde versucht Substanzen herzustellen, welche ausschließlich peripher agieren sollten. Neben früheren Vertretern wie Asimadolin oder Fedotozin, welches jedoch nicht zur Gruppe der Arylacetamide gehört, wurden erst kürzlich neue peripher wirkende 1H-2,3,6,7-Tetrahydroazepin-2-one synthetisiert, welche sich von ICI-199441 ableiten.⁵⁵ Eine ebenfalls interessante Struktur ließ sich erst kürzlich aus *Salvia divinorum* (Lamiaceae) isolieren, das Salvinorin A.⁵⁶ Es ist der erste und einzige κ -Agonist, der keinen Stickstoff im Molekül trägt. Klinische Relevanz besitzt bisher nur das TRK-820 (Nalfurafin), nachdem sich Fedotozin in klinischen Studien nicht bewähren konnte.⁵⁷ Nalfurafin ist ein Morphinanderivat, welches sich von Norbinaltorphimin, einem selektiven κ -Antagonist, ableitet, das ursprünglich von Portugese gemäß dem MAC entwickelt wurde.⁵⁸ Nalfurafin ist zur Behandlung von Pruritus indiziert und wird 2005 am Markt erwartet.⁵⁹ Strukturell ungewöhnlich ist die N-Cyclopropylkette, welche normalerweise einen Antagonisten auszeichnet. Eine viel versprechende Substanzklasse sind zweifellos auch die 1,4-Benzodiazepine. Es existiert eine Reihe von Verbindungen dieses Typs mit nanomolarer Affinität zum κ -Rezeptor, die sich von Tifluadom herleiten.⁶⁰ Eine neue und strukturell völlig andere Klasse an selektiven κ -Rezeptor-Liganden sind die 2,4-Diaryl-9-oxo-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-1,5-dicarbonsäurediester, die im Zusammenhang mit ihrer analgetischen Wirksamkeit erstmals von Holzgrabe und Mitarbeitern entdeckt wurden.^{61,62} Der Hauptvertreter dieser Verbindungsklasse ist das HZ2, welches mit sehr hoher Affinität und Selektivität am κ -Rezeptor als Agonist bindet. HZ2 wurde ausführlich hinsichtlich der Stereochemie und des pharmakologischen Wirkprofils beschrieben.⁶³ Die Substanz besitzt eine gute orale Bioverfügbarkeit und eine geringe Plasmaproteinbindung von ca. 20% und zeichnet sich durch eine ungewöhnlich lange Wirkdauer von bis zu 7h nach i.v. Applikation aus.

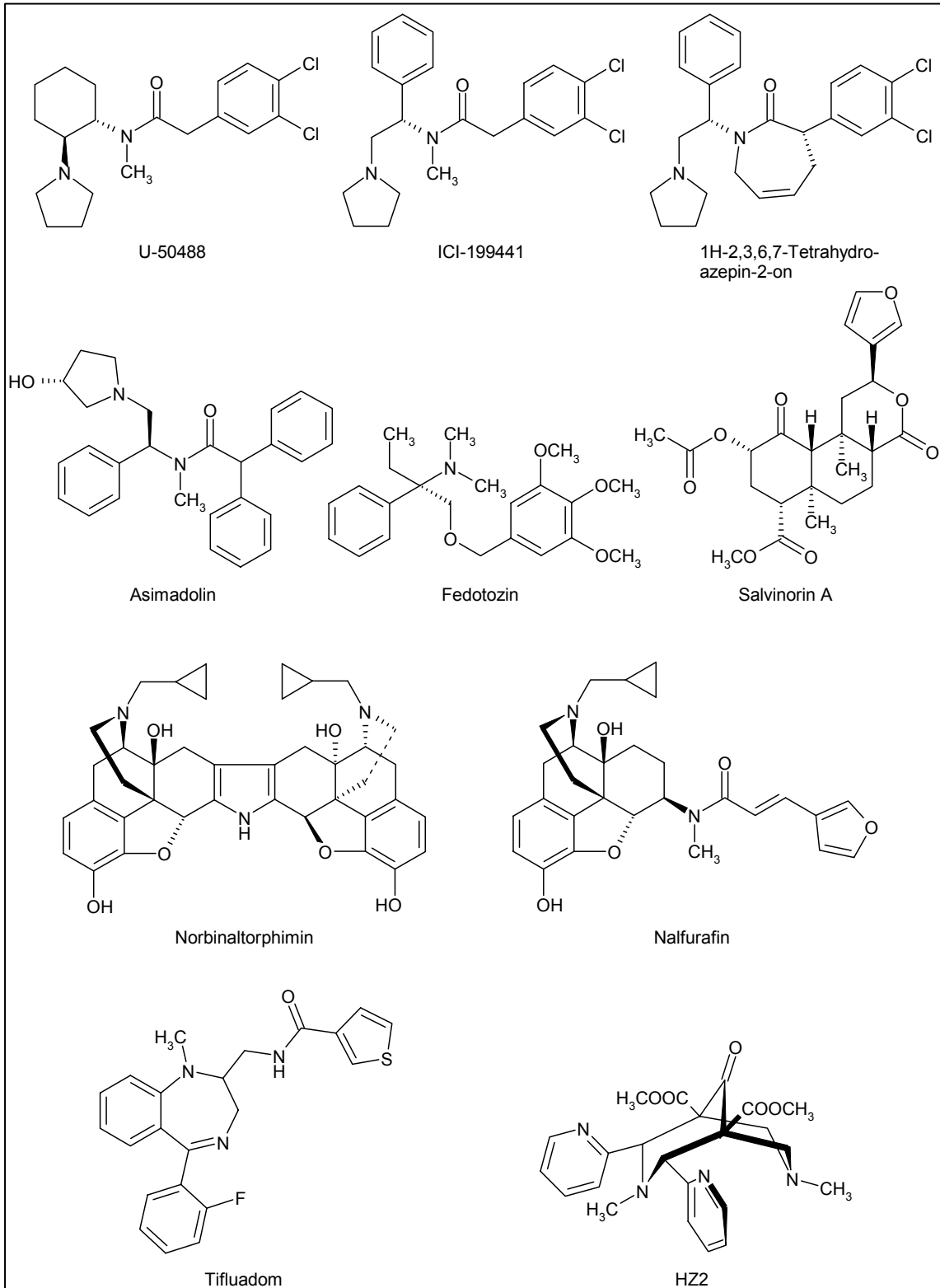


Abb. 17 Selektive κ -Rezeptor-Liganden

Wie jedoch bei allen ZNS-gängigen κ -Agonisten üblich, verursacht HZ2 ebenfalls Diurese und eine ungewöhnlich ausgeprägte, dosisunabhängige Emesis.

Aufgrund der hohen Rigidität des Diazabicyclus' und der hohen Affinität von HZ2 zum κ -Rezeptor eignen sich die Diazabicyclononanone als Modellsubstanzen zur Untersuchung von Struktur-Wirkungs-Beziehungen von κ -Rezeptor-Liganden. Durch Konformationsanalyse von verschiedenen Arylacetamiden und Diazabicyclononanonen konnte ein Pharmakophormodell für diese Substanzklassen

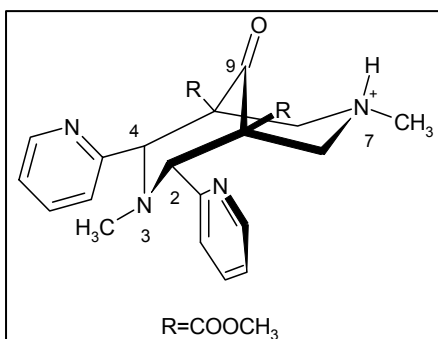


Abb. 18 Aktive Konformation von HZ2

postuliert werden. Für die aktive Konformation der bicyclischen Verbindungen (s. Abb. 18) gilt demnach, dass das bicyclische Ringsystem in einer Sessel-Wanne Konformation vorliegt, und der protonierte Stickstoff N7-H parallel zur Carbonylgruppe an C9 ausgerichtet ist und das gesamte System in Verbindung zu einem aromatischen Ring steht. Ein zweiter Aromat

im Abstand von 8Å (gemessen zwischen den Mittelpunkten) zum Ersten scheint die Affinität zum κ -Rezeptor zu erhöhen.⁶⁴ Augenscheinlich bieten Verbindungen vom Typ des HZ2 eine Vielzahl an Möglichkeiten zu strukturellen Modifikationen. Innerhalb unseres Arbeitskreises wurden sowohl Variationen der Substituenten an N3, N7 und der Aromaten an Position 2 und 4 durchgeführt als auch quarternäre Verbindungen durch N7-Alkylierung synthetisiert.^{65,66,67,68} Bis auf das m-F-Phenyl-substituierte Analogon (3FLB) von HZ2, welches mit ähnlich guter Affinität bindet, waren alle bislang synthetisierten Derivate inaktiv.

1.2. Katalysatoren

Definition:

Katalysatoren sind Stoffe, welche die Aktivierungsenergie einer chemischen Reaktion absenken, so dass diese kleiner ist als bei der unkatalysierten Reaktion. Der Katalysator wird in substöchiometrischen Mengen eingesetzt und bindet Reaktanden oder Substrate, ermöglicht deren chemische Reaktion und geht unverändert daraus wieder hervor. In der Regel verändern Katalysatoren lediglich die Geschwindigkeit einer chemischen Reaktion nicht jedoch ihren Gleichgewichtszustand.⁶⁹

Man unterscheidet Katalysatoren hinsichtlich ihres Aggregatzustandes in homogene und heterogene Katalysatoren. Homogene Katalysatoren besitzen den gleichen Aggregatzustand wie das Reaktionsmedium der chemischen Reaktion (lösliche Komplexe), heterogene Katalysatoren einen anderen (Palladium auf Kohle).⁶⁹

1.2.1. Bispidon-Übergangsmetall-Komplexe

9-Oxo-2,4-di-(2-pyridyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-1,5-dicarbonsäureester, im Folgenden als Bispidone bezeichnet, bilden mit sechsfach-koordinierenden Übergangsmetallen stabile Chelatkomplexe der allgemeinen Formel $[M(L)(X)(Y)]^{n+}$, wobei M das Metallion, L den Bispidonligand, und X und Y Koliganden bezeichnen.⁷⁰ Die Geometrie dieser Chelate entspricht der eines Oktaeders mit dem Metallion als Zentralatom. Beide Koliganden und die Donor-Stickstoffe N3 und N7 bilden zusammen mit dem Zentralatom eine Ebene, wobei die Achse, welche aus beiden Donor-Pyridinstickstoffen und Zentralatom gebildet wird, leicht verzerrt ist. Auffallend hierbei sind die Bindungslängen der Koliganden. Während die Bindung M-X, welche trans zu N7 steht länger und damit stärker ist, als die Bindung M-Y, welche trans zu N3 steht.

Fünffach-koordinierende Metallatome bilden Chelate der allgemeinen Formel $[M(L)(X)]^{n+}$, welche eine quadratisch-pyramidale Geometrie bevorzugen. Dabei

bildet der Donor-Stickstoff N7 die Spitze der Pyramide, beide Donor-Pyridinstickstoffe, Donorstickstoff N3, Koligand X und das Zentralatom die Ebene (s. Abb. 19).^{71,72}

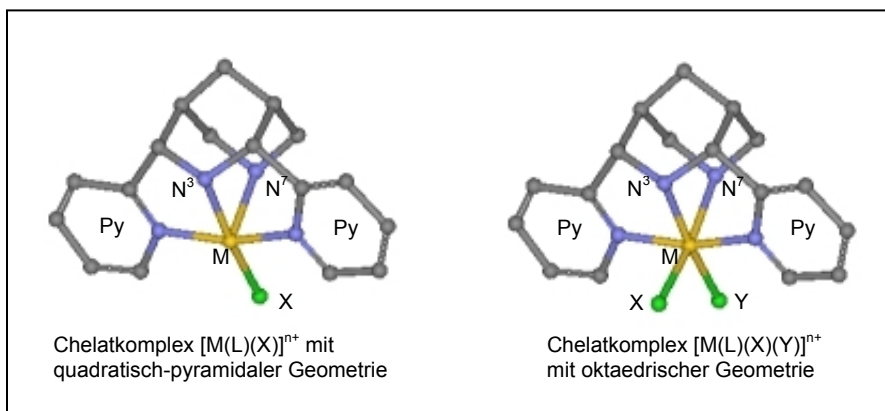


Abb. 19 Geometrie der Bispidon-Chelat-Komplexe

Das Bispidon-Grundgerüst ist derart rigide, dass zur Organisation dieser Chelate nur um die Bindungen C2-N3 und C4-N3 rotiert werden kann und damit o.g. Geometrien bevorzugt werden. Die oktaedrische Geometrie konnte erstmals experimentell bei Kobalt(II)-Bispidon-Komplexen durch Röntgenstrukturanalyse belegt werden.⁷³ Zahlreiche weitere Bispidon-Übergangsmetall-Komplexe mit Cu(I), Cu(II), Fe(II), Mn(II), Co(II), Zn(II), Cr(III) als Zentralatome wurden synthetisiert und deren Geometrie ebenfalls mittels Röntgenstrukturanalyse belegt.^{71,73,74,75,76, 77,78}

1.2.2. Bispidon-Übergangsmetall-Komplexe als Katalysatoren

Die Aktivierung von molekularem Sauerstoff durch Biokatalysatoren spielt in der Natur eine große Rolle. Zum einen können Kupfer- oder Eisen-haltige Proteine Sauerstoff reversibel binden, um ihn dadurch ins benötigte Gewebe zu transportieren.^{77,79} Als Beispiele hierfür können Hämoglobin, Myoglobin oder Hämocyanin genannt werden. Zum anderen sind derartige Proteine in der Lage molekularen Sauerstoff dadurch zu aktivieren, dass Elektronen vom reduzierten Metallkation auf den Sauerstoff übertragen werden. Dazu zählen Tyrosinase, Catecholdioxygenase oder Cytochrom P450.^{77,79} Es gibt eine Vielzahl an unter-

schiedlichen Bindungsmodellen für die Bindung von Sauerstoff an komplexierte Übergangsmetalle. Mono-, di-, tri-, und sogar tetranukleare Metallkomplexe sind denkbar. Hämocyanin und Tyrosinase besitzen zwei Kupfer(I)-Zentren zwischen denen Sauerstoff in einem $[\text{Cu}_2(\mu\text{-}\eta^2\text{:}\eta^2\text{-O}_2)]^{2+}$ -Komplex (s. Abb. 20 (1) nach⁷⁹)

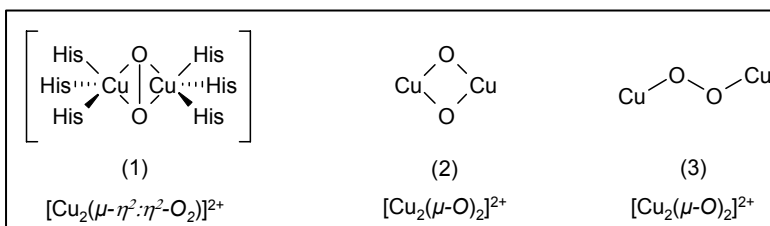


Abb. 20 Komplexierungsvarianten von Sauerstoff zwischen dinuklearen Kupferzentren

gebunden wird. Verschiedene Modelle mit synthetischen Komplexliganden zeigen auf, dass andere Bindungsmodelle von Sauerstoff möglich und relevant sein können. Durch Bindung von Sauerstoff an Bispidon-Kupfer(I)-Komplexe konnten End-on-(μ -peroxo)-Kupfer(II)-Komplexe der allgemeinen Formel $[\{\text{Cu}(\text{L})\}_2(\mu\text{-O}_2)]^{2+}$ (s. Abb. 20 (3)) synthetisiert werden. Basierend auf "Molecular-Mechanics"-Berechnungen mittels MOME[®] konnte ein Modell der stabilsten Konformation ermittelt werden, bei welchem die Cu-O-Bindung trans zur Cu-N7-Bindung bei quadratisch-pyramidaler Geometrie der $[\text{Cu}(\text{L})]$ -Fragmente ausgerichtet ist.⁷⁷

Im Fall von Eisen(III) als Zentralatom konnte durch DFT-Berechnungen eines Komplexes der Formel $[\text{Fe}(\eta^2\text{-O}_2)(\text{L})]^+$ eine siebenfach-koordinierende Geometrie als stabilste Konformation ermittelt werden. Die Besonderheit des Liganden L hierbei ist ein weiterer Picoly substituent (Pic) an N3 oder N7, welcher als Donor fungiert. Im Fall von $[\text{Fe}(\eta^2\text{-O}_2)(\text{L-N3-Pic})]^+$ ist die Peroxogruppe coplanar zur Ebene, gebildet aus den beiden Donor-Pyridinstickstoffen, dem Donorstickstoff N3 und dem zentralen Fe(III)-Zentrum, angeordnet. Das $[\text{Fe}(\text{L-N3-Pic})]$ -Fragment besitzt hierbei quadratisch-pyramidale Geometrie mit N3 als Spitze. Die Peroxogruppe im $[\text{Fe}(\eta^2\text{-O}_2)(\text{L-N7-Pic})]^+$ -Komplex hingegen ist coplanar zur Ebene aus Eisen(III) und den Donorstickstoffen N3 und N7 ausgerichtet, wobei das $[\text{Fe}(\text{L-N7-Pic})]$ -Fragment ebenfalls in quadratisch-pyramidaler Geometrie mit N7 als Spitze vorliegt. Ein wesentlicher Unterschied dieser beiden Komplexe

besteht bezüglich der Fe-O-Bindung, die beim $[\text{Fe}(\eta^2\text{-O}_2)(\text{L-N3-Pic})]^+$ -Komplex wesentlich stärker zu sein scheint und damit die O-O-Bindung abschwächt, was bei der Übertragung von Sauerstoff auf das Zielmolekül nützlich sein könnte. Da es aber zu diesen Komplexen noch keine Röntgenstrukturdaten gibt, ist der genaue Mechanismus von Oxidationsreaktionen mit Bispidon-Übergangsmetall-Komplexen als Katalysatoren weiterhin noch unklar.^{72,78}

1.2.3. Anwendung von Bispidon-Übergangsmetall-Komplexen

Wie bereits angedeutet, könnten Bispidon-Übergangsmetallkomplexe als Sauerstoffcarrier oder als Katalysatoren bei Oxidationsreaktionen eingesetzt werden.^{79,80} Katalysatoren dieser Art könnten eine Rolle bei der kontrollierten, selektiven Oxidation von petrochemischen Rohstoffen spielen, oder sich generell als nützlich in Bezug auf Oxidationen unter milden Bedingungen in der organischen Synthese erweisen.⁸¹ Eine spezielle Art der Anwendung könnte darin bestehen, derartige Katalysatoren bei der oxidativen Bleichung von Textilien einzusetzen. Kleine Mengen dieser Katalysatoren könnten die sonst üblichen großen Zusätze an Wasserstoffperoxid, Natriumpercarbonat oder Natriumperborat ersetzen.^{82,83}

2. Zielsetzung und Motivation

2.1. Opioidliganden

Übergeordnetes Ziel dieser Arbeit war die Synthese von hydrophilen und potenten κ -Rezeptor-Liganden mit agonistischer Aktivität, welche bevorzugt peripher wirken sollten, auf der Basis der 3,7-Diazabicyclo[3.3.1]nonan-Grundstruktur. Als Leitsubstanzen wurden die bislang aktivsten Vertreter dieser Klasse, das HZ2 und das 3FLB, herangezogen. Die bisher durchgeführten Strukturvariationen zeigen, dass selbst geringe Veränderungen der Substituenten von N3, N7 und der Carbonsäureester hin zu größeren Resten als einer Methylgruppe eine deutliche Reduktion der Aktivität zur Folge haben. Aus diesen Gründen sollten hydrophilere Verbindungen mit kleineren Substituenten an N3 und/oder N7 synthetisiert werden. Zur Steigerung der Hydrophilie sollte die Aceton-1,3-dicarbonsäurediester-Partialstruktur vollständig zum dreifachen Alkohol oder teilweise zum sekundären Monoalkohol reduziert werden, um damit nicht ZNS-gängige Substanzen zu erhalten. Andererseits waren auch Verbindungen mit freien Carbonsäuren an Position 1 und 5 von Interesse.

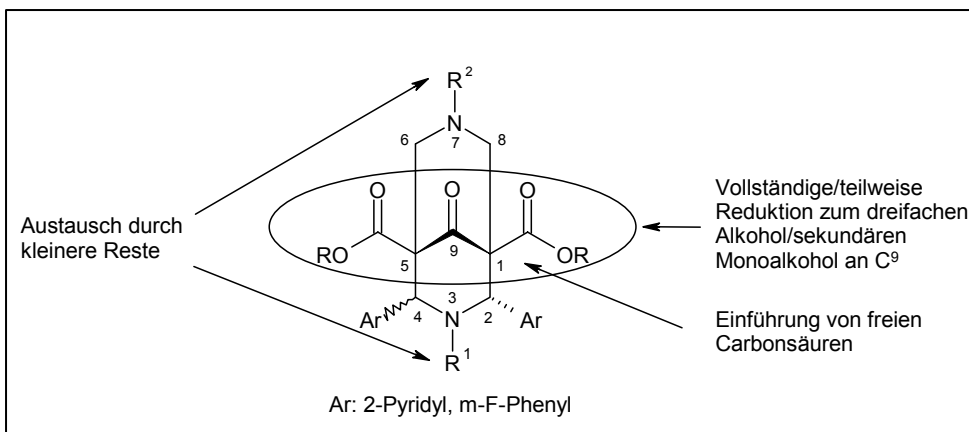


Abb. 21 Strukturvariationen der Leitstruktur

Durch Einführung eines Substituenten auf Diarylmethylbasis, der in hochaffinen δ -Rezeptoragonisten gemäß dem Message-Adress-Concept als δ -Adresse vor-

liegt, sollten Verbindungen mit einer gemischten Affinität zum κ - als auch δ -Opioidrezeptor synthetisiert werden.

Die synthetisierten Verbindungen sollten hinsichtlich ihrer pharmakologischen Aktivität von der Firma Grünenthal GmbH (Aachen) charakterisiert werden.

Da diese Strukturvariationen zur Vereinfachung der Leitverbindungen beitragen, sollten Rückschlüsse im Hinblick auf essenzielle Partialstrukturen gezogen werden, um ggf. das Pharmakophormodell von κ -Rezeptor-Liganden dieses Typs zu erweitern.

2.2. Katalysatorliganden

Ziel dieser Arbeit war es, den Synthespielraum der Bispidonliganden auszuloten (s. Abb. 22), um diese für die Bildung von Komplexen bereitzustellen, die z.B. im Waschmittelbereich eingesetzt werden könnten. Dazu sollten vor allem an den Donorstickstoffen N3 und N7 sterisch anspruchsvolle, lipophile Aryl- oder unsubstituierte Alkylketten mit einer Kettenlänge bis zu C18 eingeführt werden. Einer der Donorstickstoffe sollte jedoch durch eine Picolylgruppe besetzt sein. In Kombination damit sollte die Aceton-1,3-dicarbonsäureesterstruktur vollständig oder teilweise zum dreifachen Alkohol oder zum C9-Monoalkohol entsprechend reduziert werden. Die Alkoholfunktionalitäten sollten in weiteren Schritten mittels kurz- bis langkettiger Carbonsäuren (C1-C10) verestert werden.

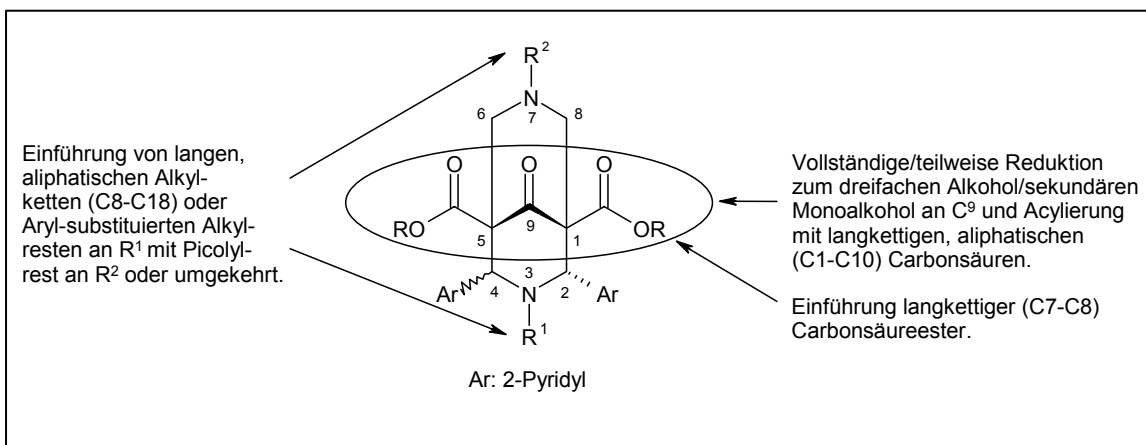


Abb. 22 Geplante Strukturvariationen am Bispidon-Grundgerüst

Weiterhin sollten Position 1 und 5 des Bispidongerüsts zu langkettigen, aliphatischen Carbonsäurealkylester (C7-C8) umgeestert werden.

Die synthetisierten Verbindungen wurden hauptsächlich als Eisen-(II)-Chelatkomplexe hinsichtlich ihrer katalytischen Aktivität getestet. Aus Gründen der Vertraulichkeit können die Ergebnisse in dieser Arbeit nicht vorgestellt werden.

3. Allgemeiner Teil

3.1. Die Mannich-Reaktion

Definition:

Unter dem Begriff "Mannich-Reaktion" versteht man im allgemeinen die Kondensation von einem Äquivalent einer CH-aciden Verbindung mit einem Äquivalent Aldehyd und einem Äquivalent eines primären oder sekundären Amins oder Ammoniak. Wird als Aldehydkomponente Formaldehyd eingesetzt, so wird diese Form der Mannich-Reaktion auch α -Aminomethylierung genannt. Üblicherweise werden die drei Komponenten mit oder ohne Lösungsmittel zwischen 0°C und 100°C bei definiertem pH-Wert umgesetzt. Die entstehenden Kondensationsprodukte werden als "Mannich-Basen" bezeichnet, die beiden Reaktionspartner der Aldehydkomponente als "acide Komponente" und "Amin-Komponente".⁸⁴

Ursprünglich basiert diese Art der Kondensation auf der Arbeit von Petrenko-Kritschenko⁸⁵, der die Kondensation von Acetondicarbonsäureestern mit aromatischen Aldehyden und Ammoniak zu 4-Piperidonen untersuchte. Mannich erweiterte diese Reaktion auf aliphatische Aldehyde und substituierte Amine, weshalb die Reaktion auch als Mannich-Reaktion bekannt ist.⁸⁶

Der Reaktionsmechanismus der Mannich-Reaktion ist abhängig vom Reaktionsmedium, dessen pH-Wert und der Nucleophilie der aciden und der Amin-Komponente (s. Abb. 23). Hauptsächlich verläuft der Mechanismus über Weg A (a₁) unter Bildung eines N-Hydroxymethyl-Derivats. Im sauren Milieu wird nach a₂ ein Äquivalent Wasser abgespalten und es bildet sich ein mesomeriestabilisiertes Iminium-Kation, dessen Bildung als geschwindigkeitsbestimmender Schritt angesehen wird.⁸⁴ Dieses wird im Sinn einer S_N2-Reaktion nucleophil von der aciden Komponente angegriffen, wobei nach Abspaltung eines Protons die Mannich-Base entsteht (a₄).

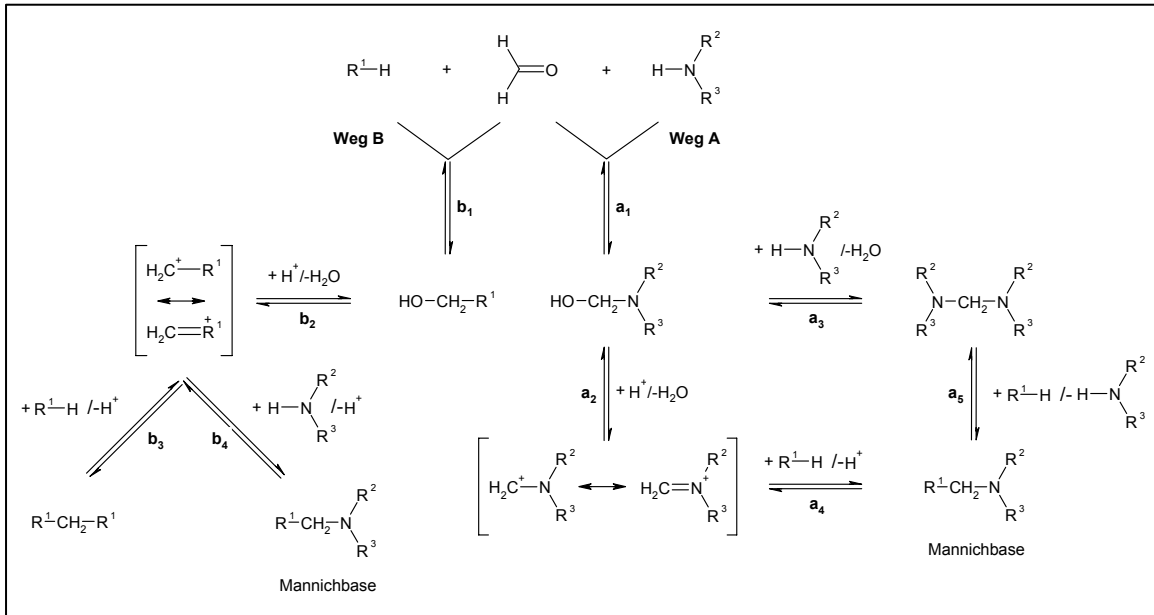


Abb. 23 Reaktionsmechanismus der Mannich-Reaktion

Im neutralen bis basischen Bereich kommt es zur Ausbildung von Methylene-bis-aminen nach a₃, welche eine verminderte Reaktivität gegenüber dem nucleophilen Angriff der aciden Komponente aufweisen, jedoch z.B. mit Enolat-ionen unter Abspaltung eines Äquivalents Amin ebenfalls zur Mannich-Base reagieren können (a₅).

Ist jedoch die acide Komponente nucleophiler als die Amin-Komponente, verläuft die Reaktion über Weg B (b₁) im Sinne einer Knoevenagel-Reaktion. Um nach b₂ weiter reagieren zu können, muss zur Ausbildung eines resonanzstabilisierten Carbokations ein Äquivalent Wasser abgespalten werden können. Dies ist jedoch von der Struktur der aciden Komponente abhängig. Das Carbokation wird nun entweder von der Amin-Komponente oder erneut von der aciden Komponente nucleophil angegriffen und es entsteht die Methylene-bis-(R¹)-Verbindung nach b₃ oder die Mannichbase nach b₄, was aufgrund der höheren Nucleophilie der aciden Komponente weniger wahrscheinlich aber nicht ausgeschlossen ist.⁸⁷

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass zur erfolgreichen Durchführung der Mannich-Reaktion die Amin-Komponente stärker nucleophil sein muss, als die acide Komponente und der pH-Wert des Reaktionsmediums derart gewählt werden muss, dass genügend Protonen zur Ausbildung des Iminium-Kations

vorhanden sind, sofern diese nicht durch die acide Komponente bereitgestellt werden können. Der pH-Wert sollte jedoch wiederum nicht zu sauer sein, um nicht die Nucleophilie der aciden Komponente zu beseitigen.

3.2. Synthese der Zielverbindungen

Der vollständige Synthesepfad zum Erhalt der Zielverbindungen ist in Abb. 24 schematisch wiedergegeben. Die Strukturformeln der einzelnen Verbindungen sind im Anhang (s. 7.1) aufgelistet. Die Reaktionsbedingungen **a-h**, ebenso alle analytischen und spektroskopischen Daten sind dem Experimentellen Teil zu entnehmen. Alle ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren wurden gemäß den gängigen Lehrbüchern analysiert und ausgewertet.^{88,89,90}

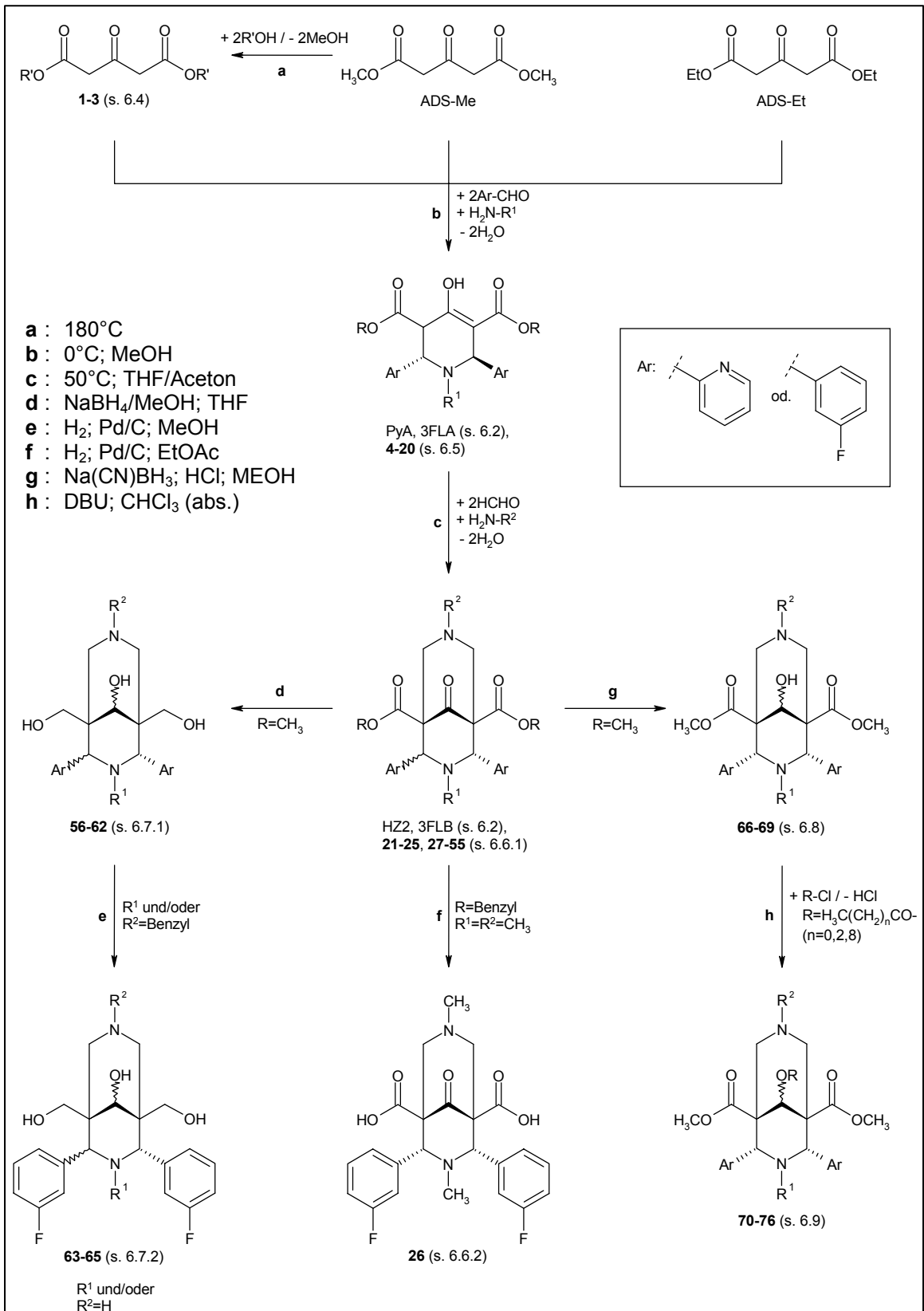


Abb. 24 Synthesepfad der Zielverbindungen

3.2.1. Synthese der Aceton-1,3-dicarbonsäurediester **1-3**

Ausgangspunkt der Synthese ist der kommerziell erhältliche Aceton-1,3-dicarbonsäuredimethylester ADS-Me, anhand dessen die höher substituierten ADS-R' (**1-3**) nach einer Vorschrift von Paul und Polczynski⁹¹ (s. 6.4) durch Umesterung bei 180°C von einem Äquivalent ADS-Me ohne Lösungsmittel mit zwei Äquivalenten des entsprechenden Alkohols R'-OH hergestellt werden (s. Abb. 24a). Die Verschiebung dieser Gleichgewichtsreaktion auf die Produktseite erfolgt durch das sukzessive Abdestillieren des bei der Reaktion entstehenden Methanols. Da es sich bei den eingesetzten Alkoholen um Benzylalkohol oder Heptan- und Octanol handelt, sind die Reaktionsprodukte, welche als zähe Öle entstehen und noch mit den Edukt-Alkoholen verunreinigt sind, nicht mittels

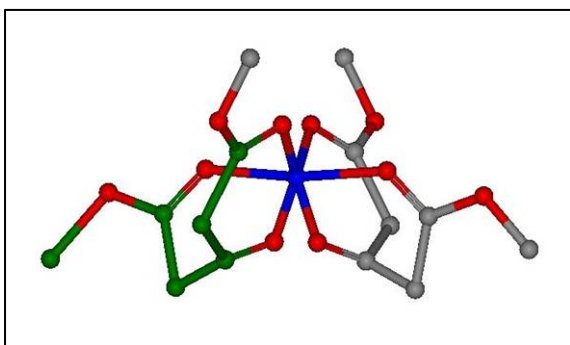


Abb. 25 Nicht-optimierte 3D-Struktur des dimeren $[(\text{ADS-Me})_2\text{Cu}(\text{II})]^{2+}$ -Chelatkomplexes

Destillation zu reinigen. Vielmehr werden die Reaktionsprodukte durch Zugabe von CuSO_4 in ihre dimeren Chelatkomplexe überführt, die sich durch mehrfaches Umkristallisieren reinigen lassen. Abb. 25 zeigt schematisch die Struktur eines $[(\text{ADS-Me})_2\text{Cu}(\text{II})]^{2+}$ -Komplexes. Der Komplex wird in Diethylether gelöst und durch Zugabe von 2.5M H_2SO_4 zerstört, wobei sich die gewünschten ADS-R' in der Etherphase anreichern und durch Abdestillieren des Lösungsmittels einfach zugänglich sind. Da es sich bei den ADS-R' um β -Keto-Carbonsäureester mit α -ständigen H-Atomen handelt, können diese, hervorgerufen durch eine Keto-Enol-Tautomerie, in zwei Isomeren vorliegen. Verbindung **1**, der Di-benzylester liegt zu 100% als Keton vor, Verbindungen **2** und **3** jedoch als Tautomerengemische im Verhältnis Keton:Enol $\approx 75:25$. Abb. 26 zeigt das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Verbindung **3**, woraus das Isomerenverhältnis hervorgeht. Wird das Integral des Signals für H1 und H3 des Ketons ins Verhältnis zu der Summe der Integrale der Signale für H1, H3 und der OH-Gruppe gesetzt, so ergibt sich:

Wird das Integral des Signals für H1 und H3 des Ketons ins Verhältnis zu der Summe der Integrale der Signale für H1, H3 und der OH-Gruppe gesetzt, so ergibt sich:

$$\frac{\text{Int}[\text{H1},\text{H3}] (\text{Keton})}{\Sigma\{\text{Int}[\text{H1}],\text{Int}[\text{H3}],\text{Int}[\text{OH}]\} (\text{Enol})} = \frac{3.07}{0.44 + 0.22 + 0.21} = \frac{3.5}{1} \approx 75 : 25$$

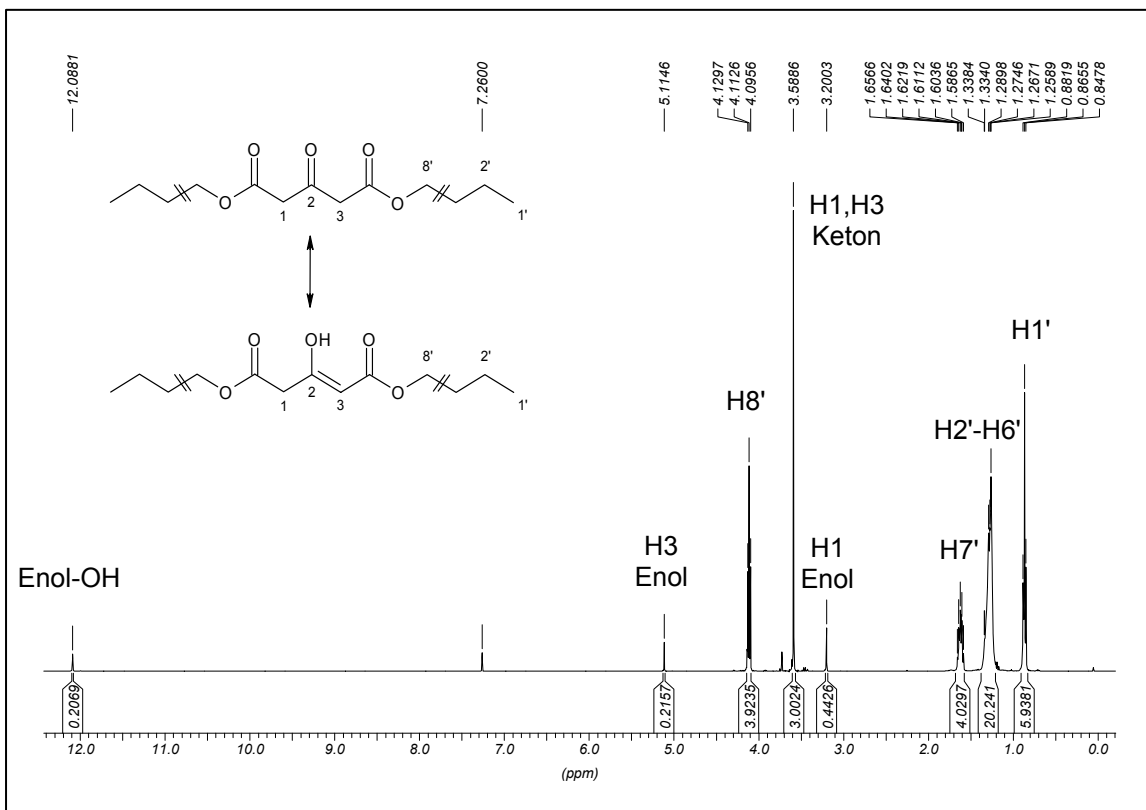


Abb. 26 ^1H -NMR-Spektrum der Verbindung **3** (400MHz; CDCl_3)

3.2.2. Synthese der 2,6-Diaryl-4-piperidon-3,5-dicarbonsäurediester **4-20** modifiziert nach⁹²

Die Synthese der 2,6-Diaryl-4-piperidon-3,5-dicarbonsäurediester (PDS) (s. 6.5) erfolgt durch eine Mannich-Reaktion, bei der ein Äquivalent Aceton-1,3-dicarbonsäurediester (ADS-ME, ADS-Et, **1-3**) mit zwei Äquivalenten eines aromatischen Aldehyds Ar-CHO (Pyridin-2-carbaldehyd, m-Fluorbenzaldehyd) und einem Äquivalent eines primären Amins $\text{R}^1\text{-NH}_2$ unter Abspaltung von zwei Äquivalenten Wasser kondensiert (s. Abb. 24b). Die Reaktion wird in Methanol als Lösungsmittel bei 0°C unter Eiskühlung durchgeführt. Die Reaktion kann einfach mittels DC (Stat. Phase: bas. ALOX; FM: EtOAc; $R_F=0.6-0.9$) kontrolliert werden. Die Aufarbeitung gestaltet sich unterschiedlich. Manche der PDS

kristallisieren bei -20°C direkt aus der Reaktionslösung innerhalb von 24h bis mehreren Tagen aus (**4-7**, **10-13**, **16**), andere hingegen schon bei Raumtemperatur (**8-9**, **14-15**). Alle Produkte werden aus polaren, protischen Lösungsmitteln wie Methanol oder Ethanol umkristallisiert. Nur die PDS, welche langkettige Alkylester oder Benzylester an Position 3 und 5 tragen (**17-20**), konnten nicht in fester Form isoliert werden. Sie kristallisierten weder direkt, noch durch Einengen der Reaktionslösung aus. Ebenfalls wurde erfolglos versucht nach vollständigem Abdestillieren des Lösungsmittels die zähen, glasartigen Rückstände aus verschiedenen polaren Lösungsmitteln wie Methanol, Ethanol, Acetonitril und Methanol/Wasser 50:50 (V/V) zu kristallisieren. Somit wurden diese PDS in der Annahme einer 100%-igen Ausbeute als Rohprodukte zur weiteren Synthese eingesetzt.

Da bei den PDS analog zu den ADS eine β -Keto-Carbonsäurestruktur mit α -ständigem H-Atom vorliegt, zeigen diese ebenfalls eine Keto-Enol-Tautomerie. Weiterhin ist durch die Stellung der aromatischen Substituenten an Position 2 und 6 eine cis/trans-Isomerie möglich, sodass es 5 unterschiedliche Isomere in Betracht zu ziehen gilt. Es handelt sich hierbei um das cis-Keton (**1**) und trans-

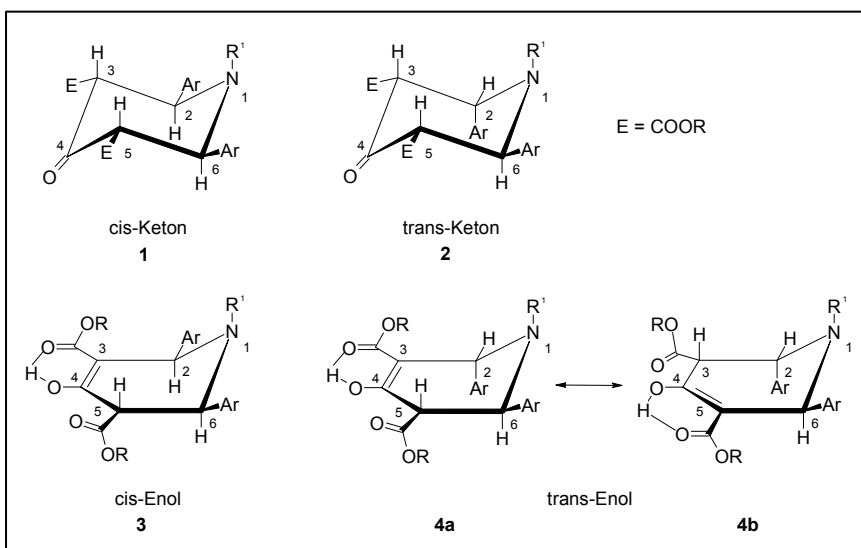


Abb. 27 Stereoisomere der PDS

Keton (**2**), sowie das cis-Enol (**3**) und das trans-Enol, welches durch die Lage der Enol-Doppelbindung zwei weitere Isomere (**4a/4b**) erzeugt (s. Abb. 27 aus^{93,94}).

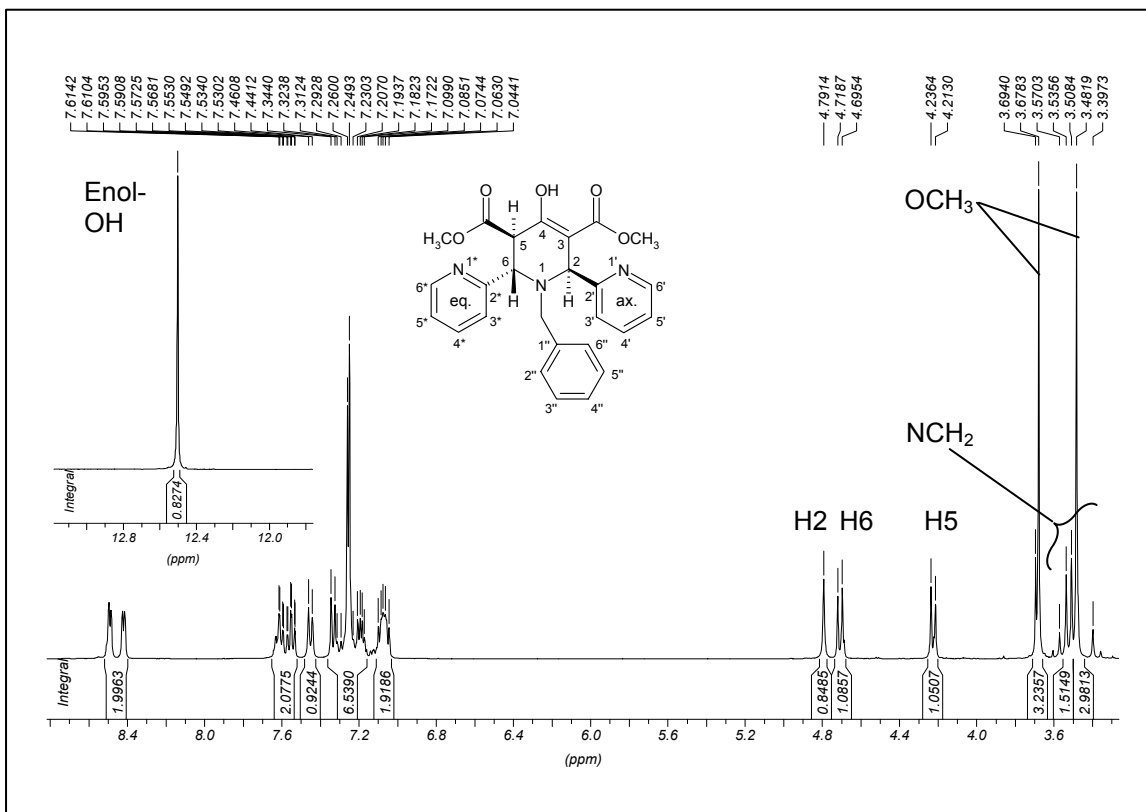


Abb. 28 $^1\text{H-NMR}$ Spektrum der Verbindung **9** (400MHz; CDCl_3)

Betrachtet man das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Verbindung **9** (s. Abb. 28), welches repräsentativ für die Spektren aller PDS **4-16** ist, so zeigt sich sehr deutlich, dass alle Verbindungen vollständig in der Enol-Form vorliegen. Bei ca. 12.5ppm ist das Signal für die OH-Gruppe zu finden, welches mit D_2O austauschbar ist. Um zu unterscheiden, ob die cis- oder trans-Enol-Form vorliegt, müssen die Signale der Protonen H5 und H6 näher betrachtet werden. Beide Protonen bilden ein AB-System mit einer vicinalen Kopplungskonstante $J^3(\text{H,H})=9.3\text{Hz}$. Eine Kopplung in dieser Größenordnung weist auf einen Diederwinkel im Bereich von 0° - 10° bzw. 170° - 180° hin. Beide Protonen H5 und H6 nehmen also eine axiale Position ein und stehen trans zueinander. Damit kommen als mögliche Isomere der PDS nur das cis-Enol **3** oder trans-Enol **4a** (s. Abb. 27) in Frage. Die Zuordnung zwischen beiden ist schwierig, zumal über das Proton H2 keine Aussage gemacht werden kann, da es keinen direkten Kopplungsnachbarn gibt. Der aromatische Bereich im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Verbindung **9** (s. Abb. 29) weist einen doppelten Signalsatz für die Protonen beider Pyridin-Substituenten an C2 und C6 auf, was

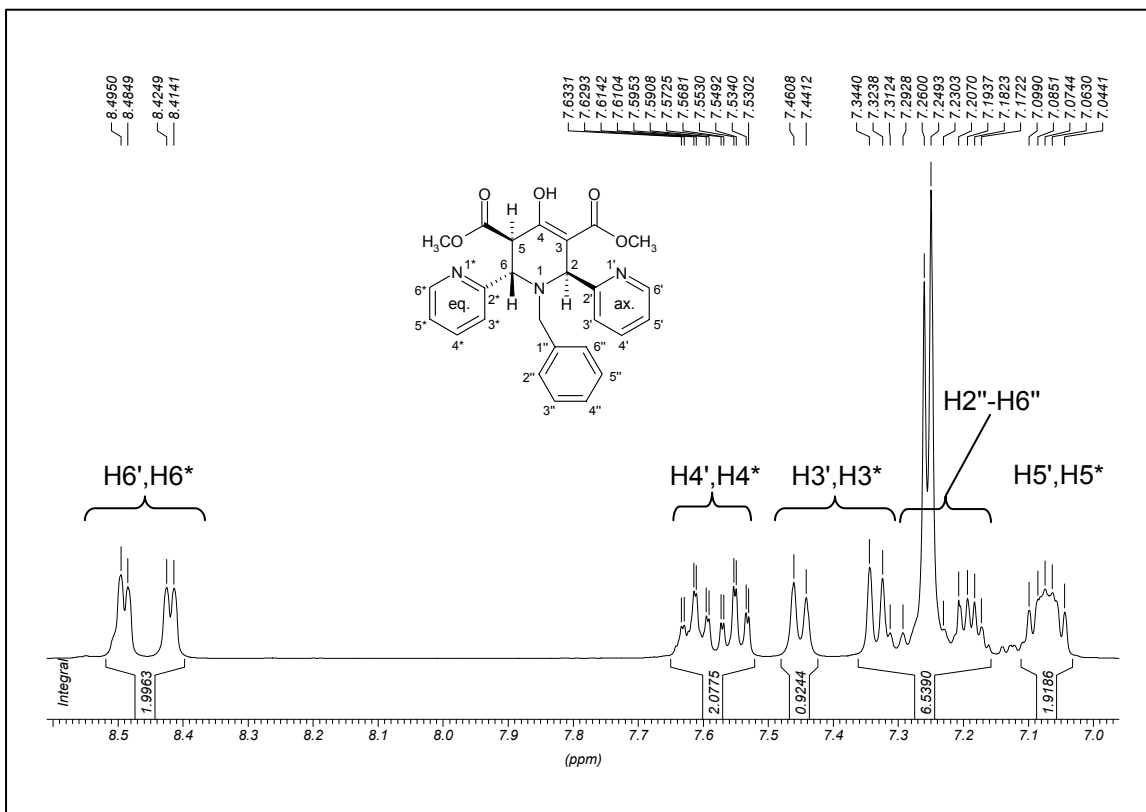


Abb. 29 ^1H -NMR Spektrum der Verbindung **9** Aromaten-Bereich (400MHz; CDCl_3)

auf eine unterschiedliche Konfiguration und somit auf eine äquatoriale Stellung des Pyridin-Substituenten an C6 und eine axiale an Position C2 hindeutet. Holzgrabe et al. haben sich schon früher mit diesem Problem beschäftigt^{93,94} und durch Vergleiche der ^{13}C -NMR-Spektren von Verbindung **9** und des unsymmetrischen, analogen 3-Monocarbonsäuremethylester, von welchem eine Röntgenstruktur existiert, die Konfiguration an C2 aufgeklärt. Die Röntgenstruktur des 3-Mono-carbonsäuremethylester zeigte eindeutig eine axiale Stellung des Pyridin-Substituenten an C2 in Nachbarschaft zur Doppelbindung. Die chemischen Verschiebungen für die Kohlenstoffe C2, C3 und C4 sind bei beiden Verbindungen nahezu identisch, sodass für die Stereochemie der PDS Isomer **4a** (s. Abb. 27) zu favorisieren ist. In Ermangelung von Röntgenstrukturanalysen für die im Rahmen dieser Arbeit synthetisierten PDS muss die Stereochemie dieser Verbindungen jedoch erst noch bewiesen werden.

Bemerkenswert ist die zum Teil erhebliche Signalverbreiterung im ^1H -NMR-Spektrum der PDS vor allem im Bereich der aromatischen Protonen, was eine

Auswertung der Kopplungskonstanten erschwert. Der Grund hierfür liegt in einer Rotationshemmung der beiden Pyridin-Aromaten, da die synthetisierten PDS in der Regel alle einen sterisch sehr anspruchsvollen Substituenten N-R¹ und/oder COOR besitzen.

3.2.3. Synthese der 2,4-Diaryl-9-oxo-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-1,5-dicarbon säurederivate **21-25**, **27-55** modifiziert nach⁹⁵

3.2.3.1. Optimierung der Synthese

Die Synthese der 2,4-Diaryl-9-oxo-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-1,5-dicarbon säurediester (9-Oxo-BNDS) (s. 6.6.1) **21-25** und **27-55** erfolgt analog zu der Synthese der PDS durch eine Mannich-Reaktion, bei der ein Äquivalent PDS (PyA, 3FLA, **4-20**) mit zwei Äquivalenten Formaldehyd und einem Äquivalent eines primären Amins R²-NH₂ unter Abspaltung von zwei Äquivalenten Wasser kondensiert (s. Abb. 24c). Erstmals wurde die Synthese dieser bicyclischen Verbindungen ausgehend von 1-Alkyl-2,6-diphenyl-4-piperidon-3,5-dicarbon säurediethylestern von Mannich et al.⁹⁶ beschrieben. Haller⁹⁵ griff diese Reaktion wieder auf und synthetisierte eine Vielzahl von 9-Oxo-BDNS, welche vor allem in Position 2 und 4 mit 2-Pyridyl-Substituenten versehen waren und an beiden Stickstoffen N3 und N7 mit Methyl-, Hydroxyethyl-, Ethyl-, Benzyl-, und Picolyl-Gruppen substituiert waren. Im Laufe der Zeit wurde basierend auf dieser Synthesevorschrift von Haller eine noch viel größere Anzahl an 9-Oxo-BDNS synthetisiert^{65,66,67,68}, nicht zuletzt deshalb, weil durch Holzgrabe et al.^{61,62} HZ2 als wirksamer κ -Rezeptor-Agonist entdeckt wurde.

Die von Haller vorgeschlagene Synthese, welche danach prinzipiell unverändert von Siener⁹⁷, Kuhl⁹⁸ und Cambareri⁹⁹ übernommen wurde, birgt jedoch einige Probleme, sofern die erhaltenen 9-Oxo-BNDS keine Endprodukte darstellen, sondern als Ausgangspunkt für weitere Synthesen eingesetzt werden müssen:

1. Die Synthese wird unter Rückfluss durchgeführt. Dadurch entsteht eine unkontrollierbare Menge und Vielfalt an Neben- und Zersetzungsprodukten, was sich deutlich innerhalb von wenigen Minuten durch Schwarzfärbung der Reaktionslösung zeigt.
2. Es gibt kein optimales DC-System zur Reaktionskontrolle. Das angegebene System (Stat. Phase: SiO₂; FM1: Cyclohexan:EtOAc:MeOH:Ethylamin 90:36:9:1⁹⁹; FM2: Cyclohexan:EtOAc:MeOH 10:4:1^{97,99}) neigt stark zum Tailing und zur Ausbildung von β -Fließfronten.
3. Die angegebene Methode zur Aufarbeitung eignet sich nicht in jedem Fall zur Isolierung des gewünschten Produktes, sofern dieses nicht von selbst aus der Reaktionslösung auskristallisiert. Die o.g. DC-Methode lässt sich nicht optimal zur Säulenchromatographie verwenden, vor allem aufgrund der vielen Nebenprodukte und des schlechten Fließverhaltens.
4. Die angegebene Aufarbeitung erweist sich in den meisten Fällen als zu zeitaufwändig, da die Kristallisation mitunter Tage bis Wochen in Anspruch nimmt.

Aus diesen Gründen wurden folgende Modifikationen der Synthese und der Aufarbeitung vorgenommen:

1. Die Reaktion wurde in THF oder Aceton als Lösungsmittel bei 50°C im temperierten Ölbad vorgenommen. Die Reaktionsansätze verfärben sich in den meisten Fällen nur wenig, was auf die Entstehung von weniger Neben- und Zersetzungsprodukten hindeutet. Die Reaktionszeiten betragen maximal 2h.
2. Zur Reaktionskontrolle wurde ein neues DC-System (Stat. Phase: bas. ALOX; FM: EtOAc) verwendet. Die Flecken im DC waren in Abhängigkeit von der Auftragemenge scharf begrenzt ($R_F=0.8-0.9$). Da es sich bei dem eingesetzten Fließmittel nur um eine Komponente handelt, kommt es nicht zur Ausbildung von β -Fließfronten.
3. Das zur Reaktionskontrolle eingesetzte DC-System ließ sich problemlos zur Schwerkraftsäulenchromatographie und somit zur Reinigung des Rohproduktes bzw. zur Isolierung des gewünschten Produkts einsetzen.

Als Ergebnis dieser Veränderungen ist es nun möglich 9-Oxo-BNDS schneller und in höheren Ausbeuten zu synthetisieren. Zudem konnte dadurch bedingt Verbindung **29** als trans-Isomer erhalten werden, welches bislang nicht zugänglich war.

Verb.	alt		neu	
21	Ausbeute:	36% ⁹⁹	Ausbeute:	69% (s. 6.6)
	Aufarbeitung:	Kristallisation (~7Tage) ⁹⁹	Aufarbeitung:	präp. Säulenchromatographie, Kristallisation (~1Tag) (s. 6.6)
29	Ausbeute:	20% (nur cis-Isomer) ⁹⁸	Ausbeute:	90% (s. 6.6) (nur trans-Isomer)
	Aufarbeitung:	Kristallisation (~3Tage) ⁹⁸	Aufarbeitung:	Kristallisation (~1Tag) (s. 6.6)

Tab. 3 Gegenüberstellung der bisherigen und optimierten Synthese

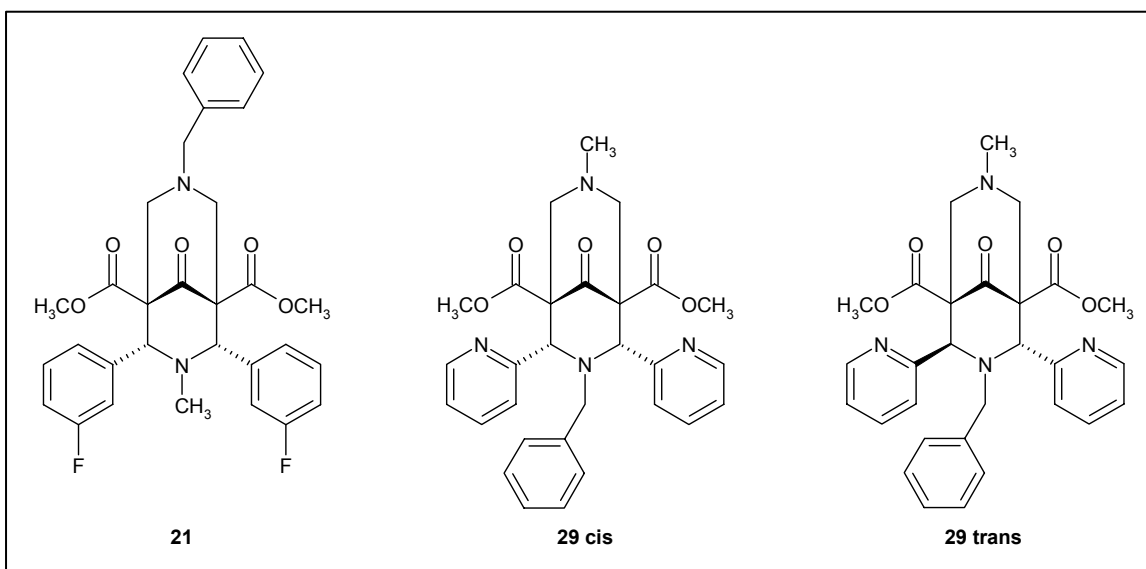


Abb. 30 Verbindung **21** und **29**

Problematisch in ihrer Synthese erwiesen sich die 9-Oxo-BNDS, welche an N3 oder N7 mit länger-kettigen aliphatischen Resten mit endständiger Carbonsäurefunktion wie z.B. $-(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$ ($n=3,7$) substituiert werden sollten. Mittels der hier vorgestellten Synthese konnten diese Verbindungen nicht erhalten werden. Möglicherweise wird durch den Carboxylrest der pH-Wert der Reaktionslösung zu stark gesenkt, so dass die Nucleophilie der Aminkomponente für die Ausbildung des Iminiumkations als Intermediat der Mannich-Kondensation nicht mehr ausreicht.

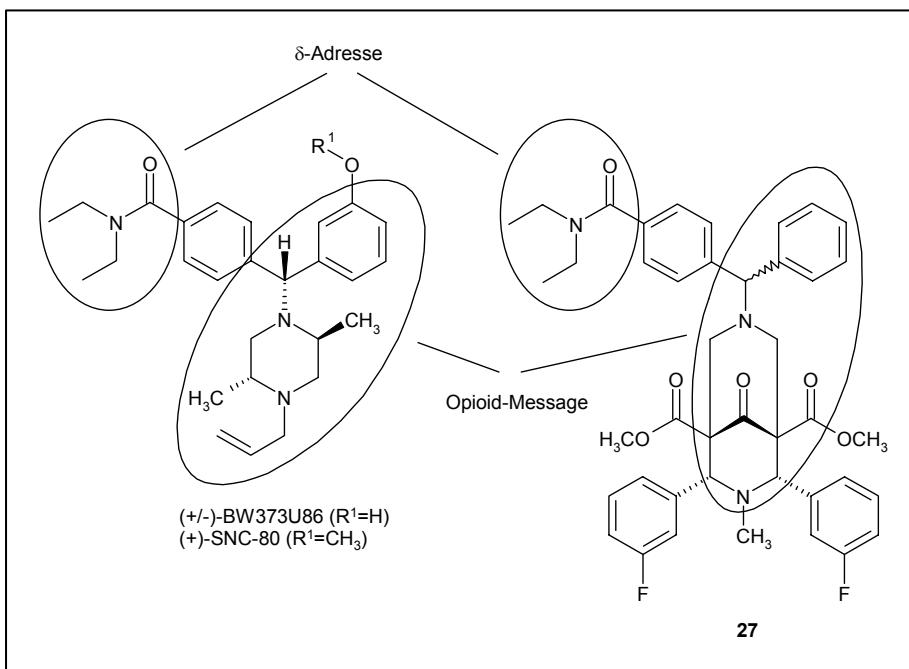
3.2.3.2. Synthese von Liganden mit gemischter κ/δ -Affinität

Abb. 31 Übertragung des MAC von SNC-80 auf 9-Oxo-BNDS

Wie in Abschnitt 1.1.3.2.2 beschrieben, gibt es einige hochaffine Liganden für den δ -OR, welche ausgehend von den Enkephalinen mit Hilfe des Message-Adress-Concepts (MAC)⁵⁰ entwickelt wurden. Hierzu gehören als Hauptvertreter das Naltrindol (NTI) als selektiver Antagonist und davon abgeleitet die Spiroindanyloxymorphone (SIOM) und Perhydroisochinoline ((-)-TAN67). Nachdem die Diphenylmethylpiperazinderivate BW373U86 und SNC80 entdeckt wurden, die strukturell wenig verwandt mit den bisher bekannten δ -OR-Liganden waren, wurde das MAC auch auf diese Verbindungen erweitert. Hierbei wird die "Opioidmessage" durch den Piperazinring und die " δ -Opioid-adresse" durch das Diethylbenzamid-Element verkörpert.^{51,52} Betrachtet man nebeneinander die Strukturen von SNC80-mit den 9-Oxo-BNDS am Beispiel von Verbindung **27**, so wird deutlich, dass die "Übertragung" des MAC auf das 9-Oxo-BNDS-Grundgerüst durchaus vielversprechend ist, hinsichtlich der Synthese von Liganden mit hoher Affinität zum δ -OR und/oder κ -OR (s. Abb. 31). Verbindung **27** ist der einzige Vertreter von Substanzen dieser Art, der im Rahmen dieser Arbeit synthetisiert wurde. Nachfolgend ist das Syntheschema zur Herstellung

von Verbindung **27** aufgeführt (s. Abb. 32). Kommerziell erhältliches 4-Methylbenzophenon wird im ersten Schritt durch Oxidation mit KMnO_4 in $t\text{-BuOH}/\text{H}_2\text{O}$ unter Rückfluss zur 4-Benzoylbenzoesäure umgesetzt¹²³, welche anschließend

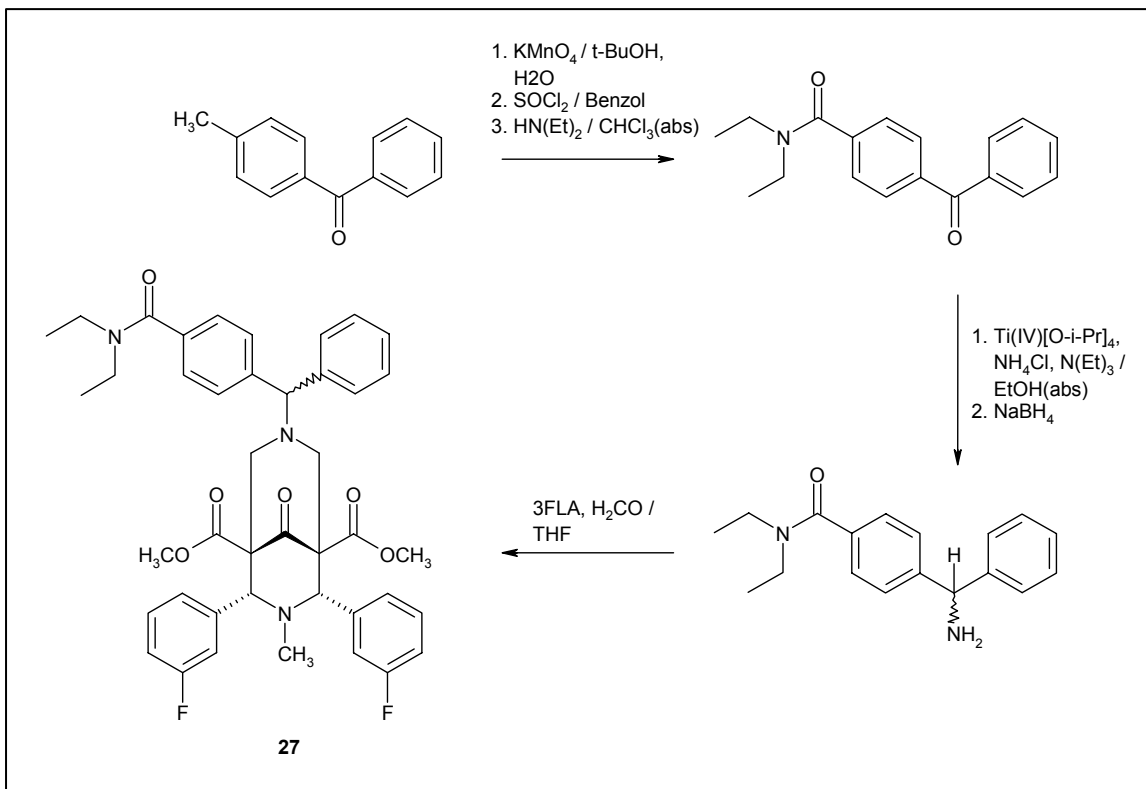


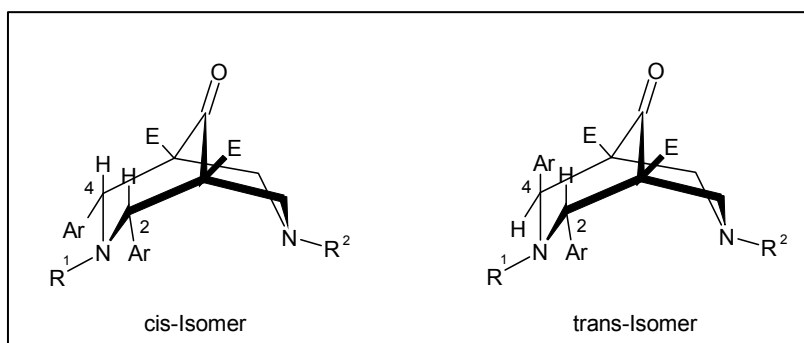
Abb. 32 Syntheschema von Verbindung **27**

mit SOCl_2 in Benzol unter Rückfluss zum entsprechenden Carbonsäurechlorid reagiert.¹²³ Dieses wird in absolutem CHCl_3 gelöst und bei Raumtemperatur zu einer wässrigen 44%-igen Diethylaminlösung getropft. Das dabei entstehende 4-Benzoylbenzoesäure-N,N-diethylamid¹²³ wird mit Titan-(IV)-isopropylat, NH_4Cl und $\text{N}(\text{Et})_3$ als Hilfsbase in absolutem EtOH bei Raumtemperatur umgesetzt. Der dabei entstehende Aminocarbonyltitan-(IV)-Komplex wird durch Zugabe von NaBH_4 zum entsprechenden primären Amin reduziert.¹²⁵ Dieses wird analog zur allgemeinen Synthesevorschrift (s. 3.2.3) als Aminkomponente mit zwei Äquivalenten Formaldehyd und einem Äquivalent 3FLA zum 9-Oxo-BNDS **27** nach Mannich kondensiert. Da die Verbindung in pharmakologischen Untersuchungen keinerlei Affinität weder zu $\delta\text{-OR}$ noch zu $\kappa\text{-OR}$ aufweist, wurde von der Synthese weiterer Verbindungen abgesehen.

3.2.3.3. Stereochemie der 2,4-Diaryl-9-oxo-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-1,5-dicarbonsäurederivate

3.2.3.3.1. Konfigurationsisomerie

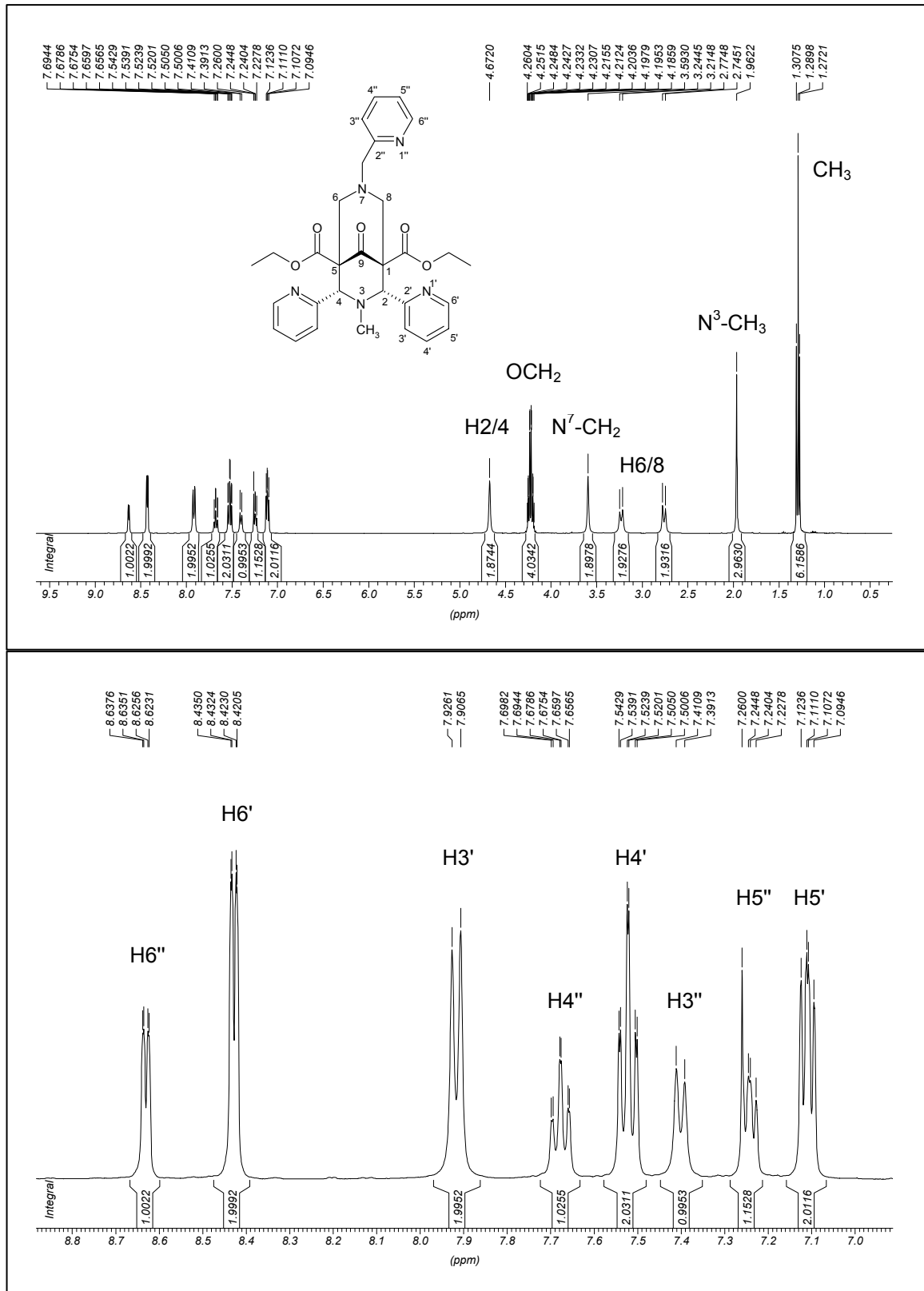
Bezogen auf die Stellung der aromatischen Substituenten an Position 2 und 4 sind zwei Konfigurationsisomere denkbar (s. Abb. 33). Es handelt sich dabei um das cis-Isomer, wenn beide Substituenten eine äquatoriale Stellung einnehmen, oder um das trans-Isomer, welches als Racemat entsteht. Hierbei nimmt ein



Aromat eine axiale und der andere eine äquatoriale Stellung ein. In wenigen Fällen gelang eine getrennte Isolierung der beiden Isomere, sofern beide während der Synthese

Abb. 33 cis/trans-Konfigurationsisomerie

entstanden. Nachweislich gelang die Isolierung von cis/trans-Isomeren bei der Verbindung HZ2⁶¹ selbst und den mit 2,4-di-(3-nitrophenyl)- und 2,4-di-(4-nitrophenyl)-substituierten Derivaten¹⁰⁰. Anhand dieser Verbindungen konnte nachgewiesen werden, dass eine Isomerisierung von trans nach cis durch Umkristallisation aus polaren, protischen Lösungsmitteln zu erreichen ist. Dies geschieht durch eine Retro-Mannich-Reaktion, bei der es zu einer Ringöffnung durch Spaltung der Bindung C1-C5 kommt. Initialer Schritt der Isomerisierung hierbei ist die Protonierung des Ketons an C9 und Ausbildung einer enolischen Zwischenstufe, welche im Sinne einer Mannichreaktion wieder cyclisiert.¹⁰⁰ Im Rahmen dieser Arbeit gelang es, einige 9-Oxo-BNDS zu synthetisieren, welche ausschließlich als trans-Isomer bei der Synthese entstanden (**24**, **29-30**, **34-41**, **43-49**, **52**). Der Grund hierfür liegt an der Größe des Substituenten an N3, der sofern groß und langkettig, die beiden aromatischen Substituenten in die trans-Stellung dirigiert, wohingegen ein kleiner Substituent wie eine Methylgruppe zur cis-Konfiguration der Aromaten führt.

Abb. 34 $^1\text{H-NMR}$ Spektrum der Verbindung 51 (400MHz; CDCl_3)

Alle anderen 9-Oxo-BNDS fallen bei der Synthese ausschließlich als cis-Isomere an. Die Zuordnung der $^1\text{H-NMR}$ - und $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren der cis-Isomeren erweist sich als recht einfach aufgrund der Symmetrie dieser Verbindungen (Schnittebene senkrecht durch N3, N7 und C9). Veranschaulicht wird dies am $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Verbindung **51** (s. Abb. 34). Das Spektrum weist einen einfachen Signalsatz für die Protonen der Diethylestergruppen, H2/4, H6/8 und beider Pyridinringe an C2 und C4 auf. Die Protonen H6/8 bilden hierbei ein AB-System mit einer geminalen Kopplungskonstante von $J^2(\text{H,H})=11.9\text{Hz}$. Ebenfalls ein Zeichen für die hohe Symmetrie ist das Signal für die Methylengruppe an N7, welches als Singulett vorliegt, was bedeutet, dass beide Protonen die identische chemische Umgebung besitzen. Analog zu den PDS sind die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren durch teilweise verbreiterte Signale gekennzeichnet. Dies wird wie bei den PDS durch teilweise gehemmte Rotation aufgrund der sterisch sehr anspruchsvollen Verbindungen verursacht. Deshalb können einige Kopplungskonstanten nur näherungsweise angegeben werden.

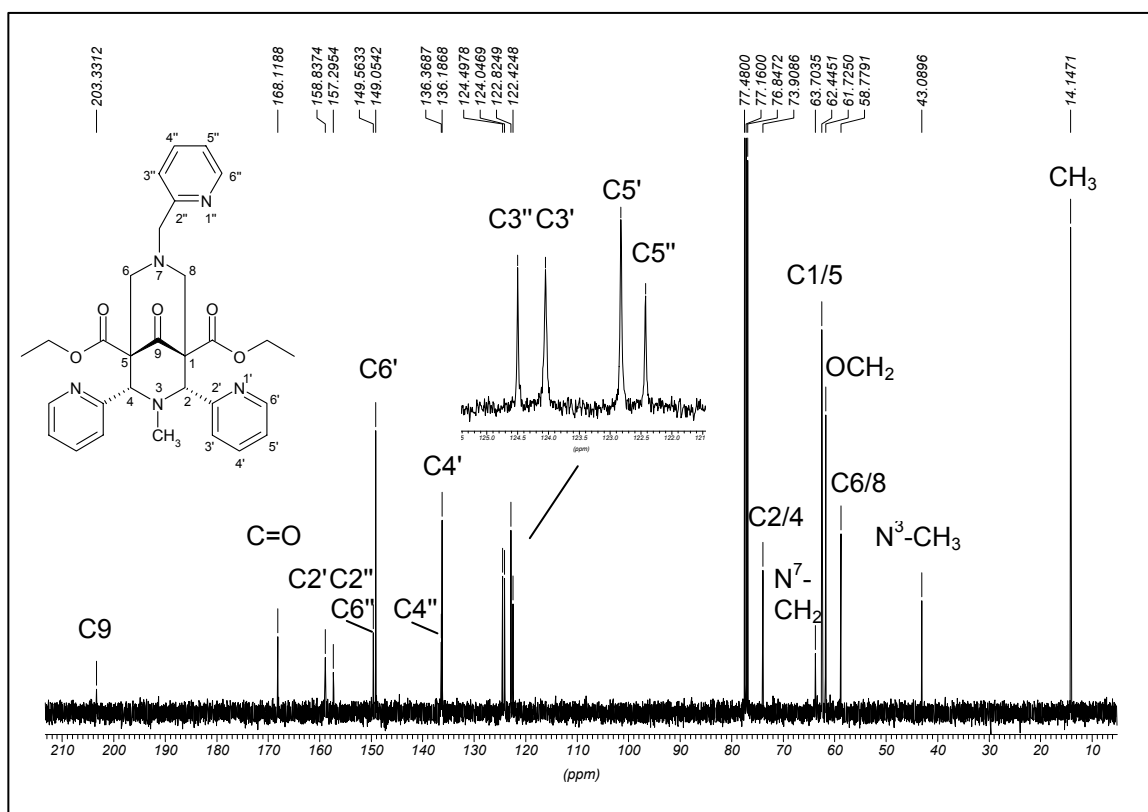


Abb. 35 $^{13}\text{C-NMR}$ der Verbindung **51** (100MHz; CDCl_3)

Das ^{13}C -NMR-Spektrum weist lehrbuchmäßige chemische Verschiebungen der Signale auf und ist auch durch einen halben Signalsatz gekennzeichnet. So wird für die Kohlenstoffatome C1/5, C2/4, C6/8, COOEt und die Kohlenstoffatome der Pyridinringe an Position 2 und 4 jeweils nur ein Signal detektiert (s. Abb. 35).

Etwas komplizierter sind sowohl die ^1H -NMR- als auch die ^{13}C -NMR-Spektren der trans-Isomere. Sie zeichnen sich vor allem durch einen vollen Signalsatz jedes einzelnen Protons/Kohlenstoffatoms aus. Die Zuordnung der Signale für diese Verbindungen soll im Folgenden anhand der Verbindung **29** erklärt werden. Dazu muss jedoch zuerst die dreidimensionale Struktur näher betrachtet

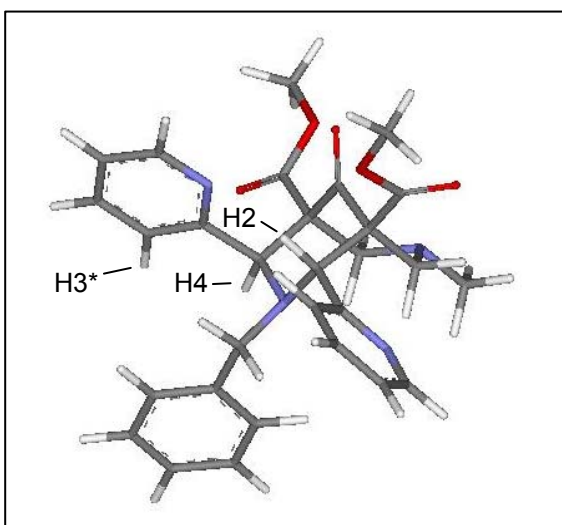
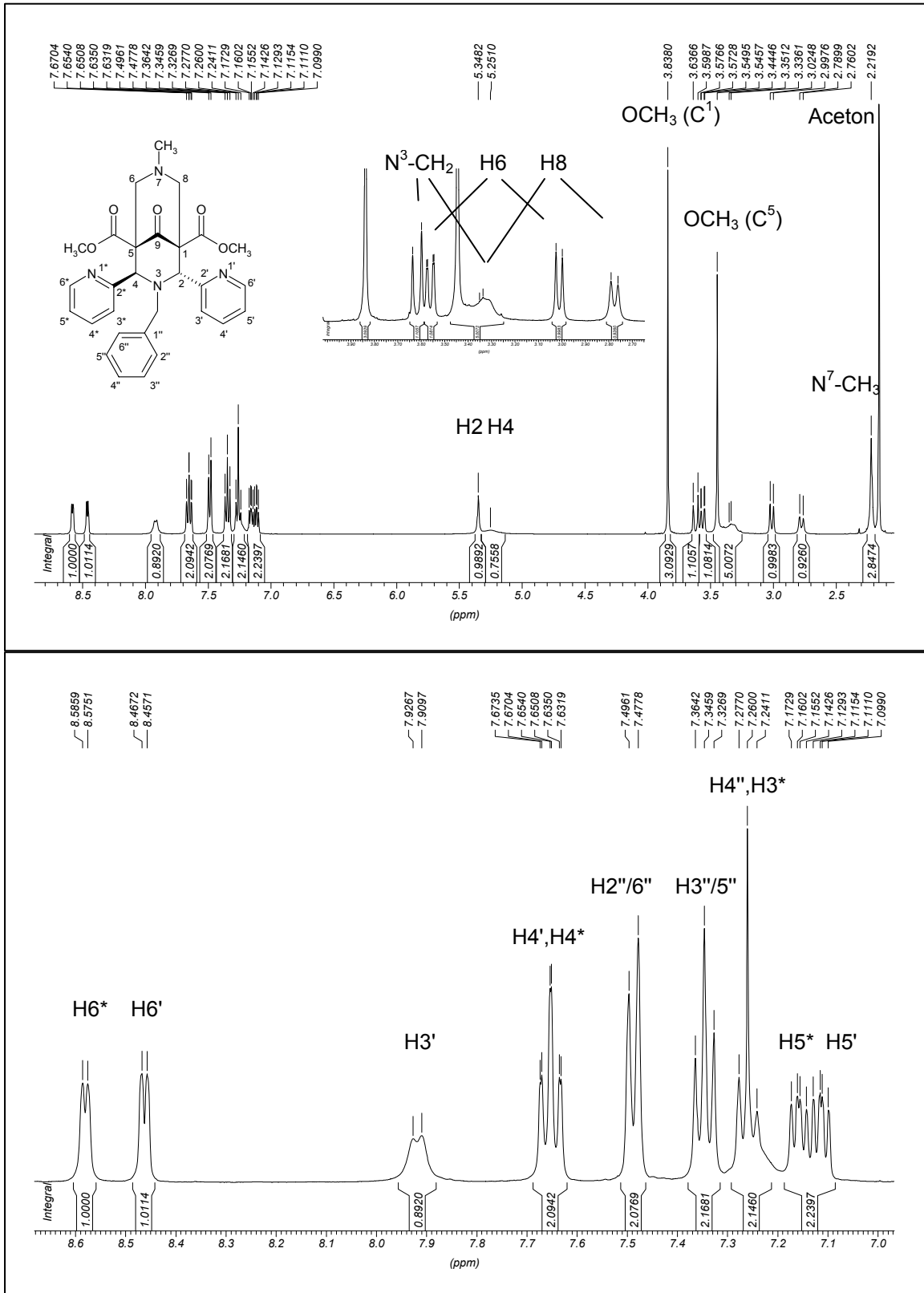


Abb. 36 3D-Struktur der Verbindung **29**

werden. Dazu wurde die Strukturformel in ISIS-Draw V2.4 gezeichnet und mit SYBYL V6.9 in eine 3D-Struktur konvertiert. Anschließend wurde eine Geometrieoptimierung vorgenommen (1000 Iterationen; "Powell"-Algorithmus; Dielektrizitätskonstante: 4.8 (Chloroform); MMFF94-Krauffeld) (s. Abb. 36). Wie deutlich daraus hervorgeht, befindet sich das Proton H3* des axialen Pyridin-Substituenten im Anisotropiekegel des Benzyl-Substituenten an N3. Beide aromatischen Ringe befinden sich in einer parallelen Anordnung zueinander. Daraus resultierend ist zu erwarten, dass dieses Proton bezüglich der sonst üblich zu beobachteten chemischen Verschiebung von ca. 8ppm (s. ^1H -NMR von **51** Abb. 34) zu höherem Feld verschoben ist. Abb. 37 zeigt das ^1H -NMR-Spektrum der Verbindung **29**. Die chemische Verschiebung des Protons H3* liegt bei ca. 7.3ppm, allerdings verdeckt unter dem Signal des Protons H4" der Benzylgruppe. Das Proton H3' liegt erwartungsgemäß bei 7.92ppm. Mittels HMQC-Messungen kann dadurch das Signal des Kohlenstoffatoms C3' ermittelt werden. Über ein HMBC-Experiment kann somit die Lage des Atoms C5' ebenfalls bestimmt werden. Umgekehrt wird durch die Lage des Signals für C5'

werden. Dazu wurde die Strukturformel in ISIS-Draw V2.4 gezeichnet und mit SYBYL V6.9 in eine 3D-Struktur konvertiert. Anschließend wurde eine Geometrieoptimierung vorgenommen (1000 Iterationen; "Powell"-Algorithmus; Dielektrizitätskonstante: 4.8 (Chloroform); MMFF94-Krauffeld) (s. Abb. 36). Wie deutlich daraus hervorgeht, befindet sich das Proton H3* des axialen Pyridin-Substituenten im Anisotropiekegel des Benzyl-Substituenten an N3. Beide aromatischen Ringe befinden sich in einer parallelen Anordnung zueinander. Daraus resultierend ist zu erwarten, dass dieses Proton bezüglich der sonst üblich zu beobachteten chemischen Verschiebung von ca. 8ppm (s. ^1H -NMR von **51** Abb. 34) zu höherem Feld verschoben ist. Abb. 37 zeigt das ^1H -NMR-Spektrum der Verbindung **29**. Die chemische Verschiebung des Protons H3* liegt bei ca. 7.3ppm, allerdings verdeckt unter dem Signal des Protons H4" der Benzylgruppe. Das Proton H3' liegt erwartungsgemäß bei 7.92ppm. Mittels HMQC-Messungen kann dadurch das Signal des Kohlenstoffatoms C3' ermittelt werden. Über ein HMBC-Experiment kann somit die Lage des Atoms C5' ebenfalls bestimmt werden. Umgekehrt wird durch die Lage des Signals für C5'

Abb. 37 $^1\text{H-NMR}$ Spektrum der Verbindung 29 (400MHz; CDCl_3)

im HMQC-Spektrum die Lage des Protons H5' und damit ebenfalls von Proton H5* zugeordnet. Durch eine COSY-Messung werden die Protonen H6' und H6* ermittelt und damit auch deren ^{13}C -Signale über das HMQC. Der Grund für diese etwas umständliche Vorgehensweise liegt darin, dass die Signale für die Protonen H4' und H4* zusammenfallen, da sonst über ein einfaches COSY-Experiment alle ^1H -Signale hätten bestimmt werden können. Mit Hilfe des HMBC können ausgehend von den Signalen für H6' und H6* die Signale für C2' und C2* und damit die Signale für H2 und H4 zugeordnet werden, wodurch es möglich ist alle anderen Signale über ihre Fernkopplungen zu ermitteln. Ungewöhnlich stark verbreitert sind die Signale für die Protonen H2/4 als auch der N3-CH₂-Gruppe. Dies kann nicht allein durch das Quadrupolmoment des N3-Stickstoffs erklärt werden, da im Fall von 2,4-cis-konfigurierten Verbindungen (s. Abb. 34) sehr scharfe Signale beobachtet werden können. Diese enorme Verbreiterung weist auf eine sehr eingeschränkte Beweglichkeit des Moleküls in diesem Bereich hin. In der Tat behindern diese Protonen eine freie Rotation der drei Aromaten. Im Fall der Protonen H2 und H4 kann dies bei allen trans-Isomeren beobachtet werden. Es hängt jedoch von der Art der Substitution an N3 ab, wie stark verbreitert diese Signale sind.

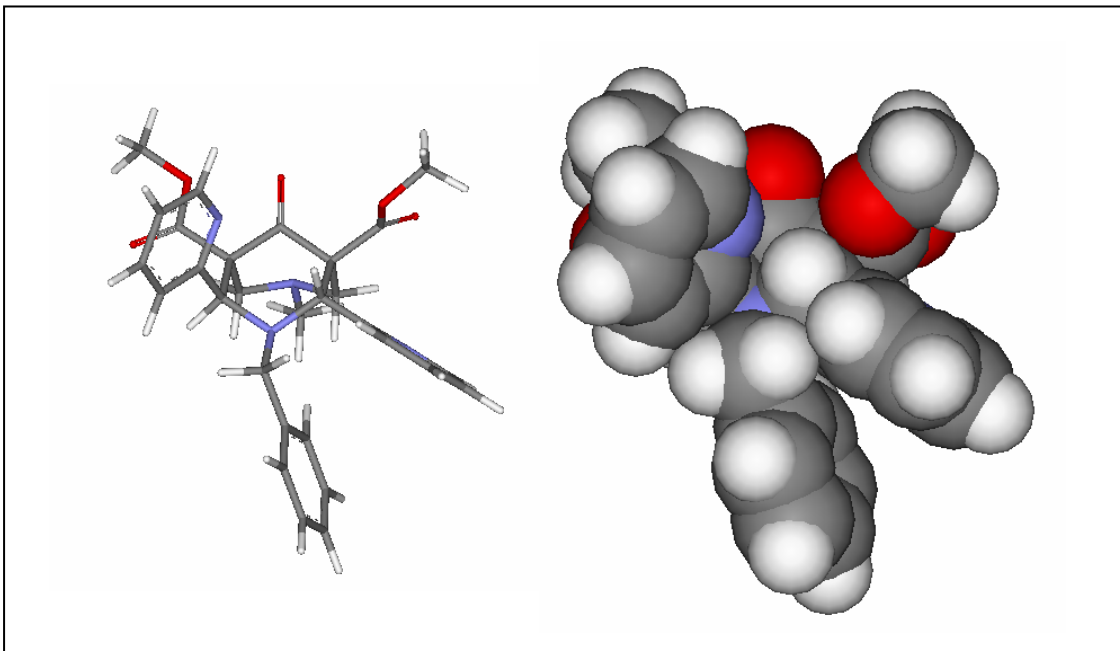


Abb. 38 Konformer von Verbindung **29** mit der maximalen inneren Energie von 121.63kJ/mol

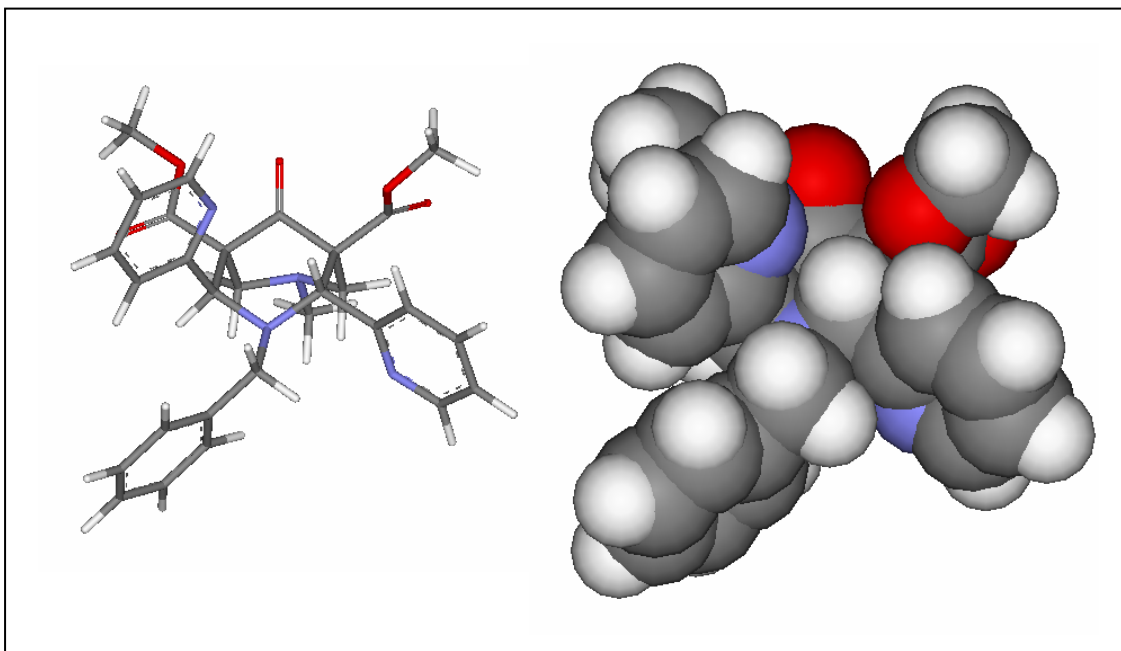


Abb. 39 Konformer von Verbindung **29** mit der niedrigsten inneren Energie von 82.67kJ/mol

Ausgehend von der optimierten Molekülstruktur von Verbindung **29** (s. Abb. 36) wurde eine Konformationsanalyse durchgeführt. Es wurde mit Hilfe der Software SYBYL V6.9 in 5°-Inkrementen um die Bindungen C4-C2*, C2-C2', N3-CH₂ und CH₂-C1'' rotiert und jeweils die innere Energie des jeweiligen Konformers auf der Basis von van-der-Waals-Interaktionen berechnet. Dadurch konnte eine Rotationsbarriere von ca. 40kJ/mol bezogen auf die Energiedifferenz des Konformers mit der größten (s. Abb. 38) und der kleinsten (s. Abb. 39) inneren Energie ermittelt werden.

Ein weiteres sehr ungewöhnliches Phänomen konnte bei der Auswertung der ^{13}C -NMR-Spektren bei annähernd allen 2,4-di-(2-pyridyl)-substituierten trans-Isomeren (**29-30**, **34-40**, **43**, **45-47**, **49**) beobachtet werden. So ist es mit üblichen Messzeiten nicht möglich, das Signal für den Carbonylkohlenstoff C9 zu erfassen. Exemplarisch wurden deshalb die Parameter der ^{13}C -NMR-Messung von Verbindung **29** (s. Abb. 40) verändert, um so das Signal für C9 detektieren zu können. Durch eine Verlängerung der D1-Zeit (Zeit zwischen den Einzelpulsen) von 2s auf 10s und eine Erhöhung der Anzahl der Messpulse auf 18000 war es möglich, ein sehr kleines und verbreitertes Signal bei 203.99ppm dem Carbonyl-Kohlenstoff C9 zuzuordnen, was durch HMBC-Messungen belegt werden konnte (s. Abb. 41).

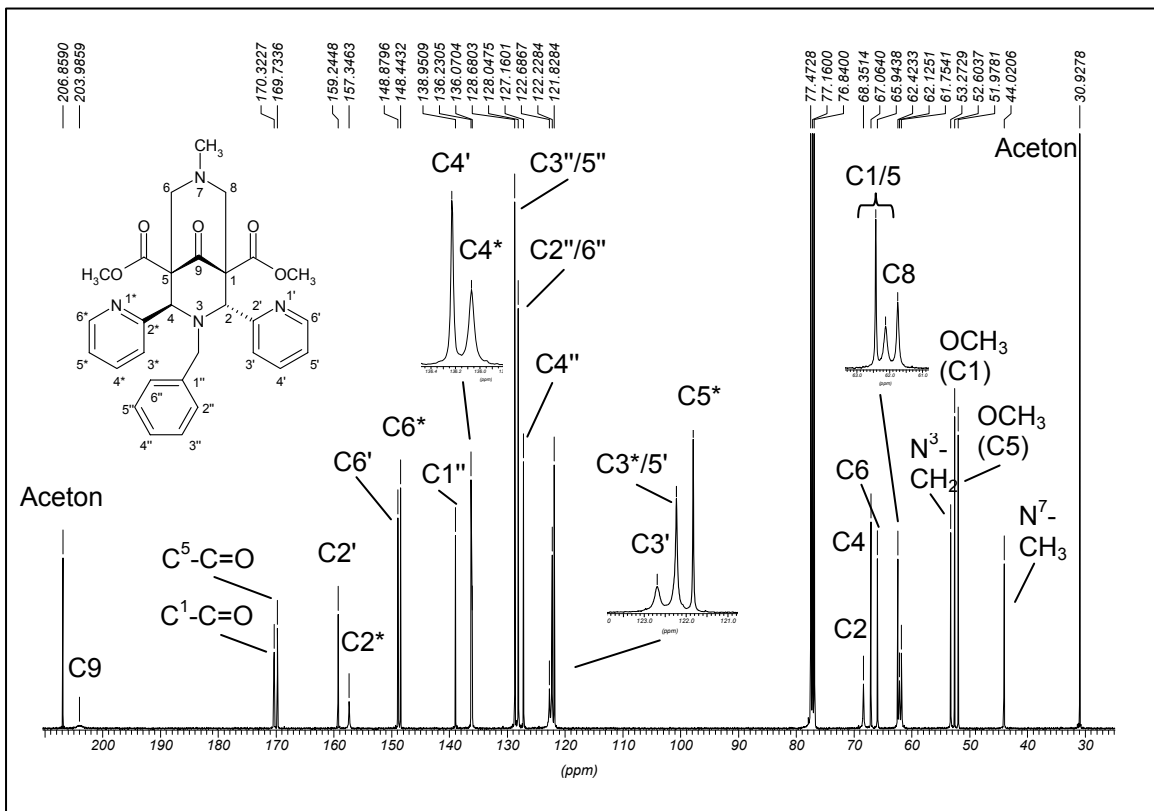


Abb. 40 ^{13}C -NMR Spektrum der Verbindung **29** (100MHz; CDCl_3)

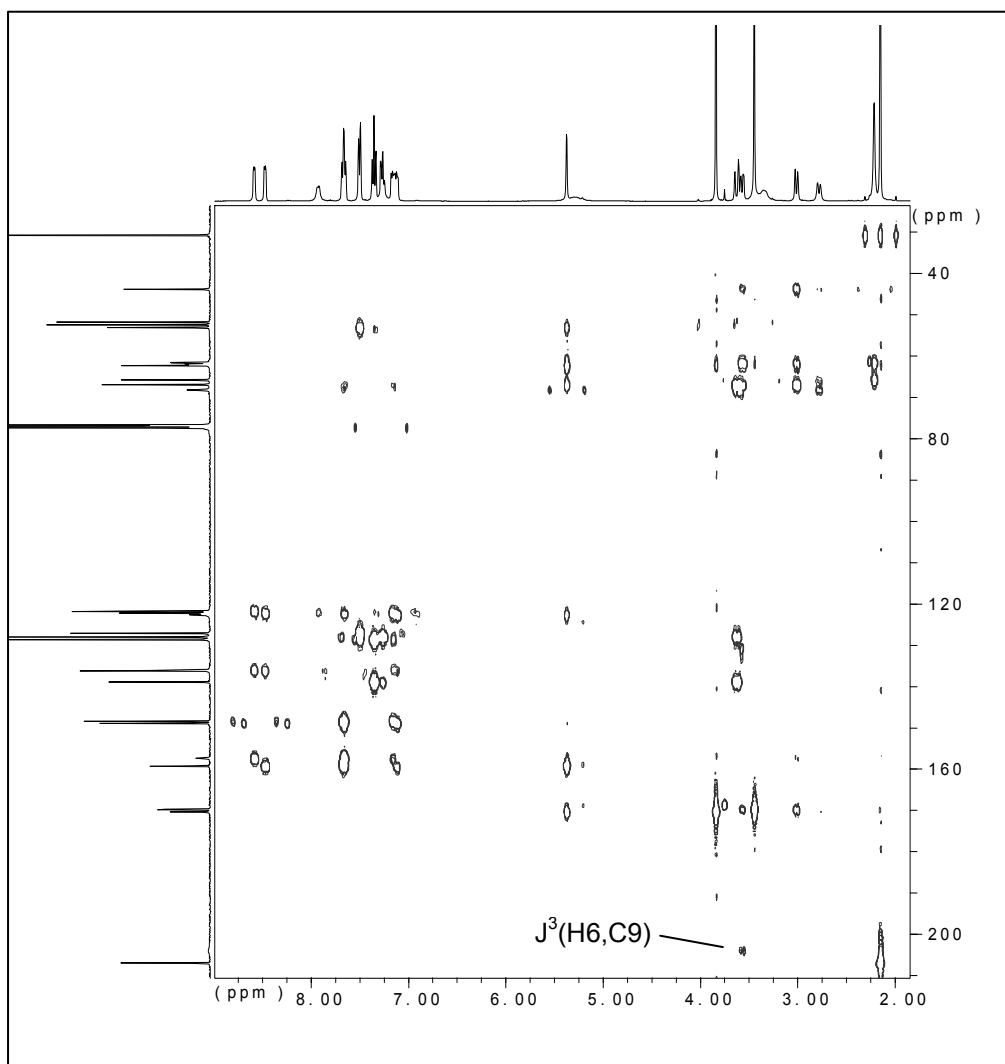


Abb. 41 HMBC-Spektrum der Verbindung 29

3.2.3.3.2. Konformationsisomerie

Zusätzlich zur cis/trans-Isomerie ist eine Reihe von Isomeren möglich, welche durch Rotation der aromatischen Substituenten um die Bindung an C2/4 und durch Ringinversion des Piperidonringes (C1, C8, N7, C6, C5, C9) in die Sessel- oder Wanneform entstehen können. Abb. 42 zeigt schematisch die ver-

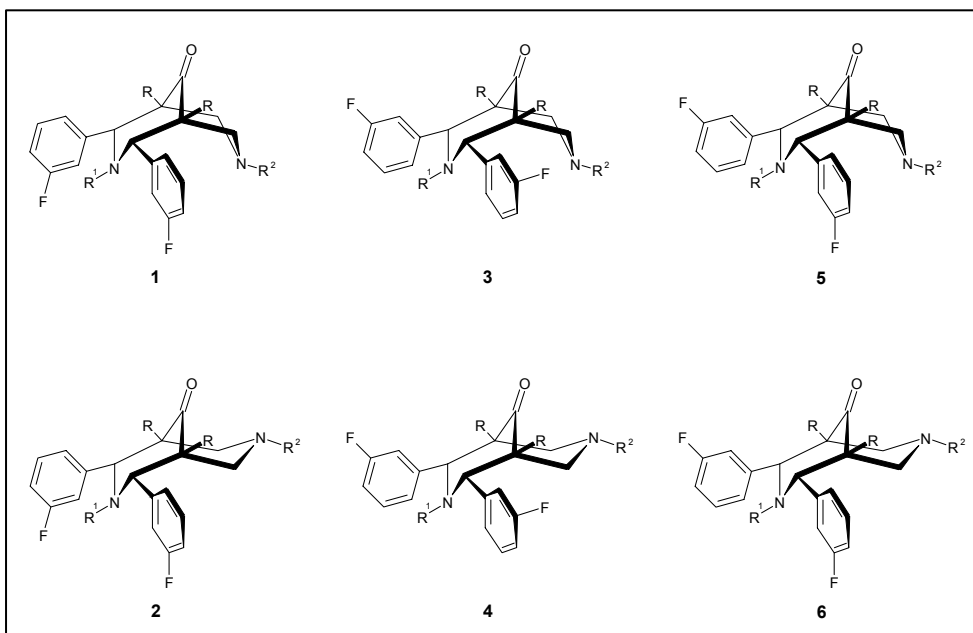


Abb. 42 Konformationsisomere der 9-Oxo-BNDS

schiedenen Konformationsisomere der 3-F-phenyl-substituierten 9-Oxo-BNDS, wobei die Enantiomere zu **5** und **6** bewusst nicht angegeben sind, da sie im ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektrum nicht detektierbar sind. Theoretisch sind jedoch 8 Konformationsisomere möglich. Die Sessel-Wanne-Konformere **2-6** sind jedoch in ihrer Entstehung nicht begünstigt, es sei denn der Substituent R^2 an N7 ist sterisch sehr anspruchsvoll wie ein t-Butyl- oder Adamantylrest.¹⁰¹

Die im Rahmen dieser Arbeit synthetisierten 3-F-phenyl-substituierten 9-Oxo-BNDS (**21-27**) weisen, sofern sie in der cis-Konfiguration vorliegen, mehrfache Signalsätze auf. Mehrere in dem Sinn, als dass nicht genau unterschieden werden kann, ob es sich um zwei unsymmetrische oder vier symmetrische Isomere handelt. Im Folgenden wird anhand der ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren der Verbindungen **23** und **24** dieses Problem näher erläutert. Es handelt sich bei diesen Verbindungen um cis/trans-Isomere des 3,7-Dibenzyl-2,4-di(3-fluor-

phenyl)-9-oxo-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-1,5-dicarbonsäuredimethylester. Erstaunlicherweise konnte ohne eine Abwandlung der Synthesevorschrift in einen Fall das cis- und im anderen Fall das trans-Isomer erhalten werden. Der einzige Unterschied bei der Synthese ist, dass im Fall des cis-Isomer **23** nach Abdestillieren des Lösungsmittels säulenchromatographisch gereinigt wird, während das trans-Isomer **24** direkt nach Abdestillieren des Lösungsmittels und Umkristallisieren aus Methanol erhalten wird.

Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der cis-Verbindung **23** wird der Unterschied zu den cis-konfigurierten 2,4-Di-(2-pyridyl)-9-oxo-BNDS wie z.B. Verbindung **51** (s. Abb. 34), die eine komplett symmetrische Struktur aufweist, deutlich. Für die Protonen H2/4 werden vier Singulets und für die Protonen H6/8 ebenfalls ein vierfacher

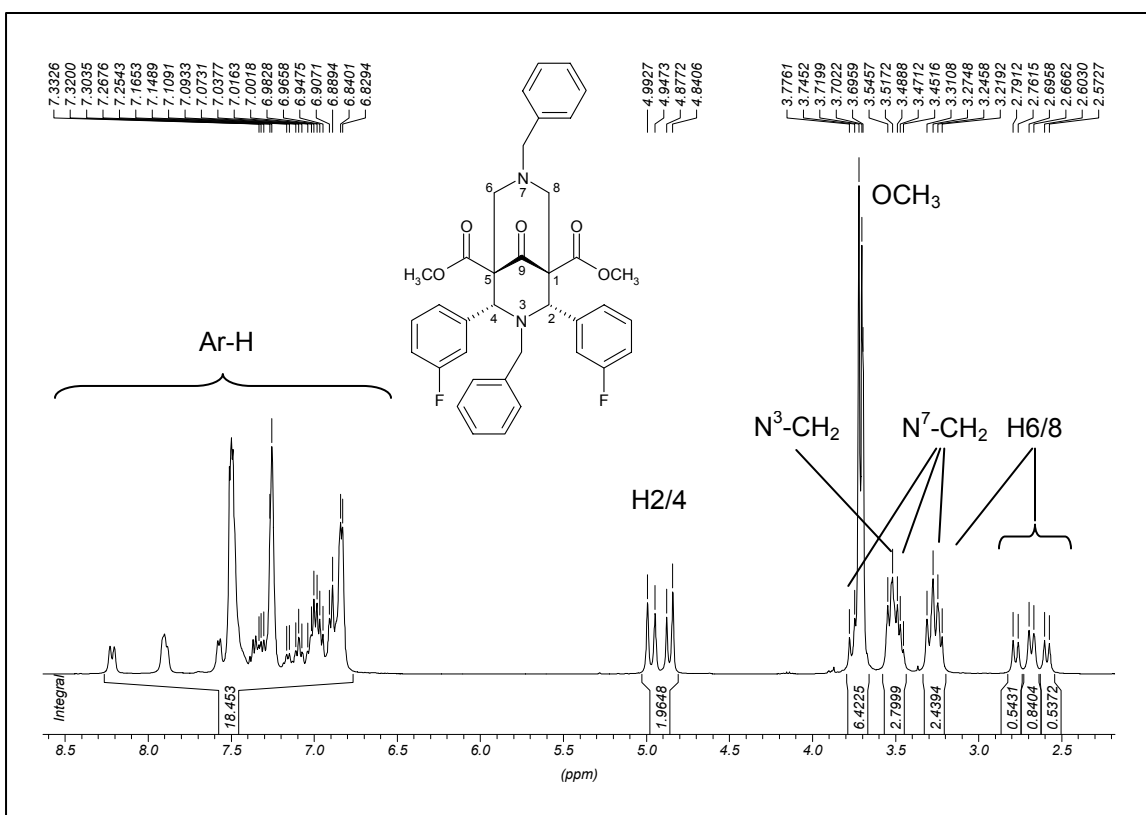


Abb. 43 $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Verbindung **23** (400MHz; CDCl_3)

Signalsatz detektiert. Die genaue Zuordnung der Signale im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum erfolgt im Wesentlichen über das $^{13}\text{C-NMR}$ - und das HMQC-Spektrum (s. Abb. 44), da die Signale der NCH_2 -Gruppen und der Protonen H6/8 erheblich überlagert sind. Die Protonen für die Methylengruppe an N3 können als Multipllett

bei 3.22-3.31ppm zugeordnet werden. Die Protonen der Methylengruppe an N7 zeigen ein weit aufgespaltenes AB-System bei 3.22-3.31ppm (m) und 3.77ppm (d; 12Hz). Den Protonen der Methylengruppe an N3 wird das Multipllett bei 3.45-3.55 zugeordnet. Die Signale der aromatischen Protonen können nicht genau differenziert werden.

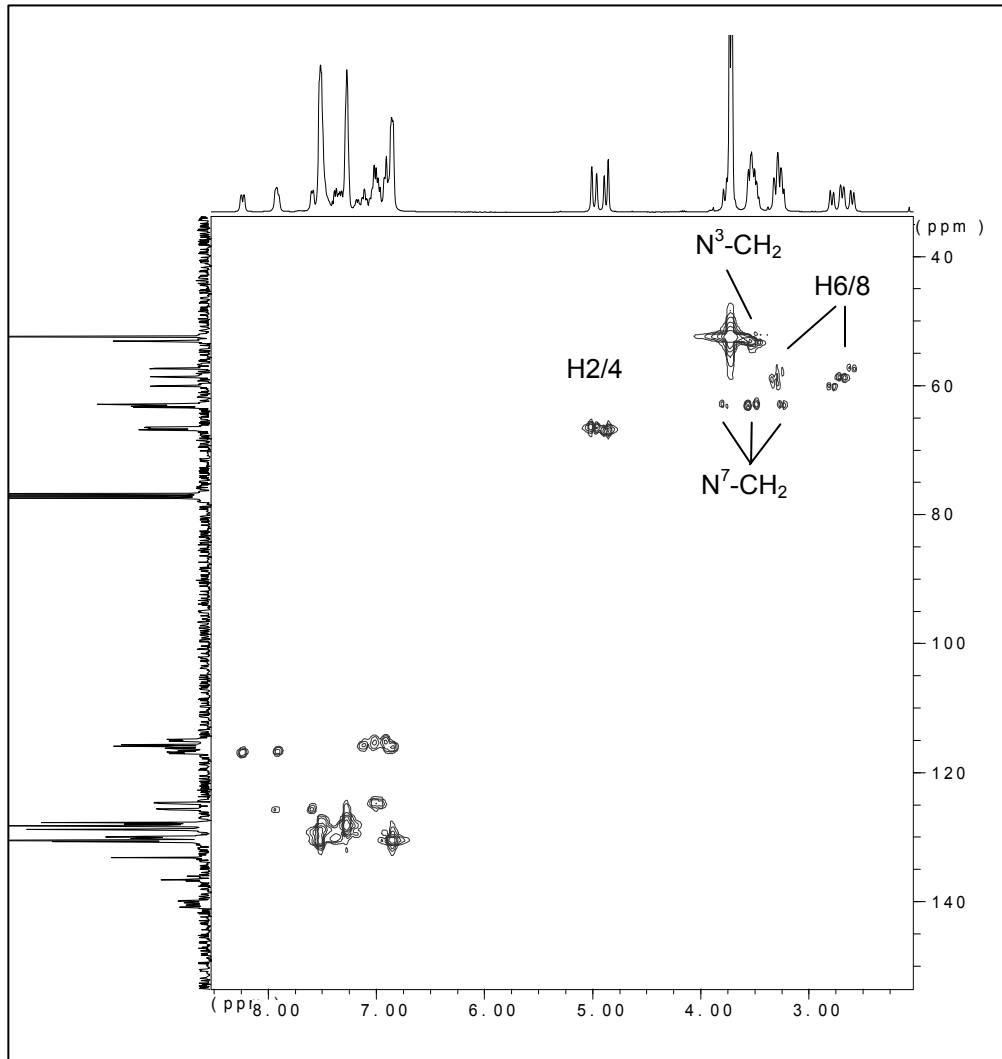


Abb. 44 HMBC-Spektrum der Verbindung **23**

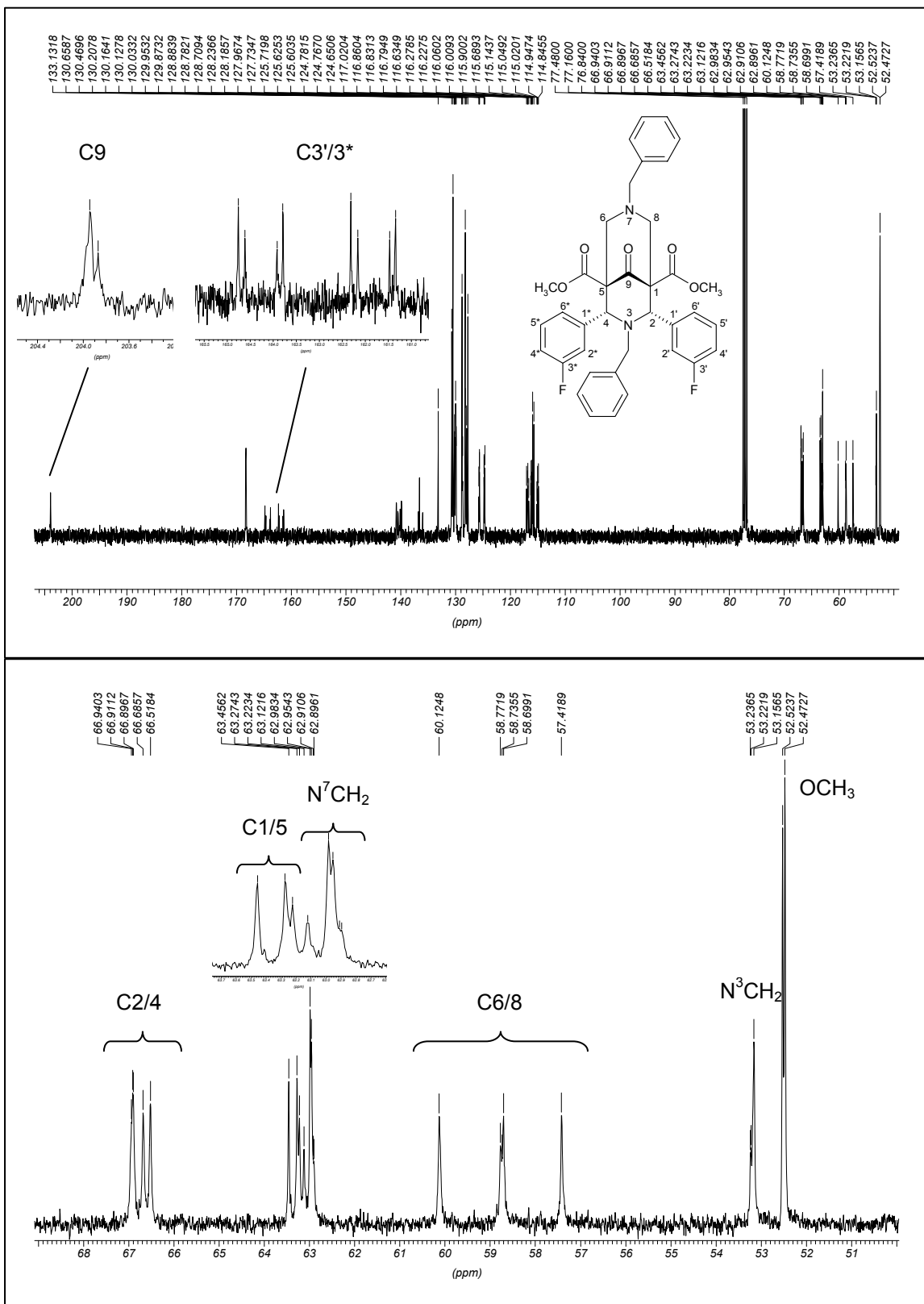


Abb. 45 ¹³C-NMR-Spektrum der Verbindung **23** (100MHz; CDCl₃)

Mehrfache Signalsätze können auch im ^{13}C -NMR-Spektrum (s. Abb. 45) für alle Kohlenstoffatome insbesondere C9, C2/4, C1/5, C6/8 gefunden werden. Die Zuordnung der aromatischen Kohlenstoffe der 3-fluor-substituierten Phenylringe, welche alle infolge der C,F-Kopplung zusätzlich zur Konformationsisomerie in Dubletts aufspalten, erfolgt über deren C,F-Kopplungskonstanten.

Es kann nicht mit endgültiger Sicherheit zwischen einem vierfachen (halben) Signalsatz bezogen auf vier symmetrische Isomere oder einem doppelten (vollen) Signalsatz bezogen auf zwei unsymmetrische Isomere unterschieden werden, da sich auch hier die Signale teilweise überlagern. Die einzige Möglichkeit einer Unterscheidung liegt in der Betrachtung eines Protons/Kohlenstoffatoms, welches auf einer möglichen Symmetrieebene (senkrecht durch N3/7 und C9) liegt, und für jedes Isomer immer nur ein Signal erzeugt. Demzufolge müssten für das Kohlenstoffatom C9 vier Signale im Fall von vier unterschiedlichen, symmetrischen oder nur zwei Signale im Fall von zwei unterschiedlichen, unsymmetrischen Isomeren gefunden werden. Tatsächlich findet man zwei Signale für das Kohlenstoffatom C9, eines ist jedoch verbreitert, so dass es sich auch um ein überlagertes Signal und somit um mehr als zwei Isomere handeln könnte.

Frühere Hochtemperaturmessungen ähnlicher Verbindungen konnten ebenfalls keinen Aufschluss über die tatsächliche Anzahl und Art der in Lösung vorhandenen Isomeren geben. Bei der Untersuchung der Verbindung 2,4-Di-(3-fluorphenyl)-3-methyl-9-oxo-7-propyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-1,5-dicarbon-säuredimethylester⁹⁹ konnten ebenfalls im ^1H -NMR Spektrum im Bereich von 4.5ppm vier Singulets für die Protonen H2/4 detektiert werden. Es konnten zwei verschiedene Koaleszenztemperaturen gefunden werden. Die erste bei 318K ($\Delta G^\ddagger=70.3\text{kJ/mol}$) und eine zweite bei 333K ($\Delta G^\ddagger=70.9\text{kJ/mol}$). Bei 318K koaleszieren die vier Singulets zu zwei Singulets und bei 333K koaleszieren diese zu einem Singulett. Die beiden Aktivierungsenthalpien sind einmal der Rotation der aromatischen Substituenten um die C2/4-Achse und zum anderen der Ringinversion des nieder-substituierten Piperidinringes zuzuordnen.

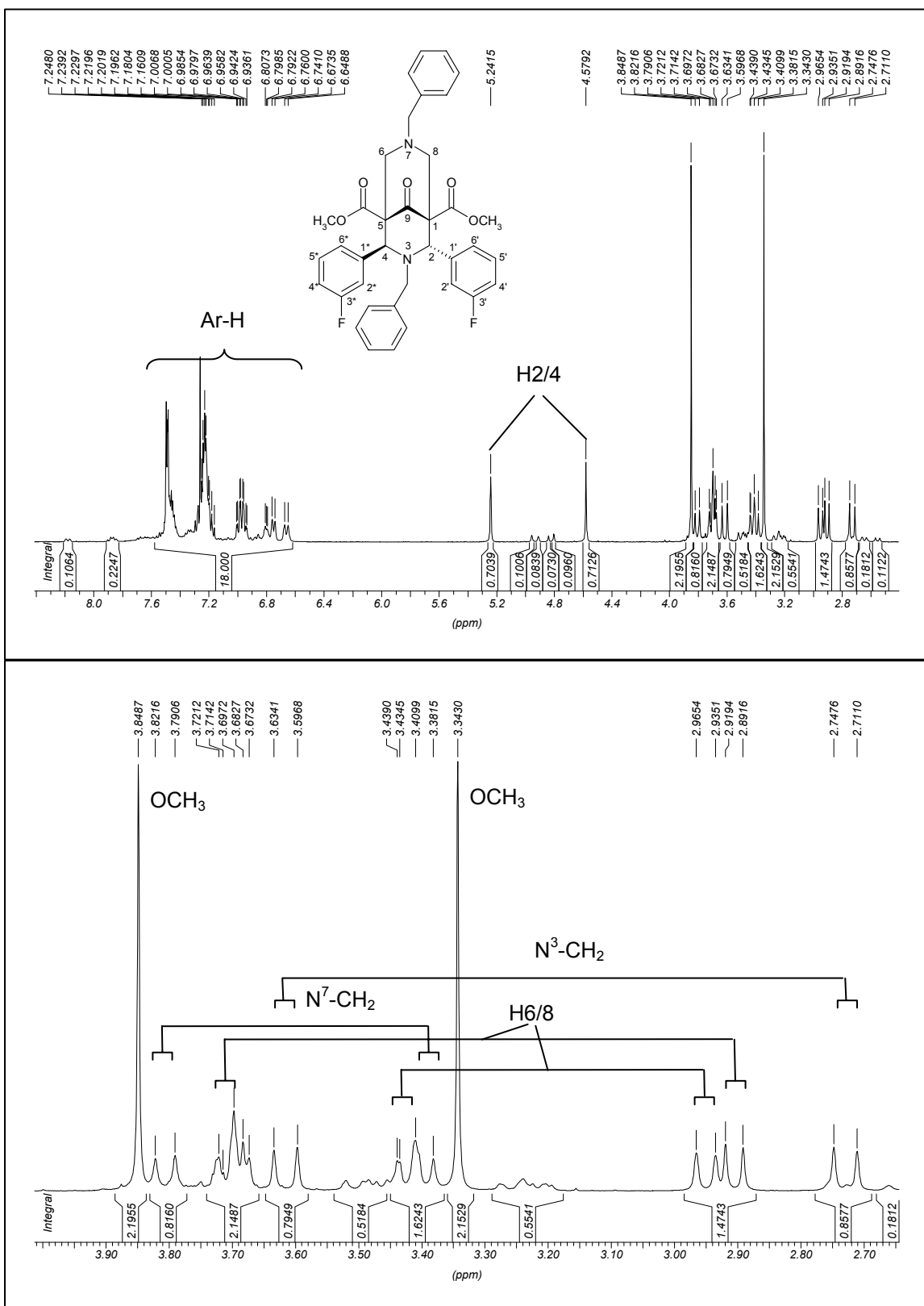
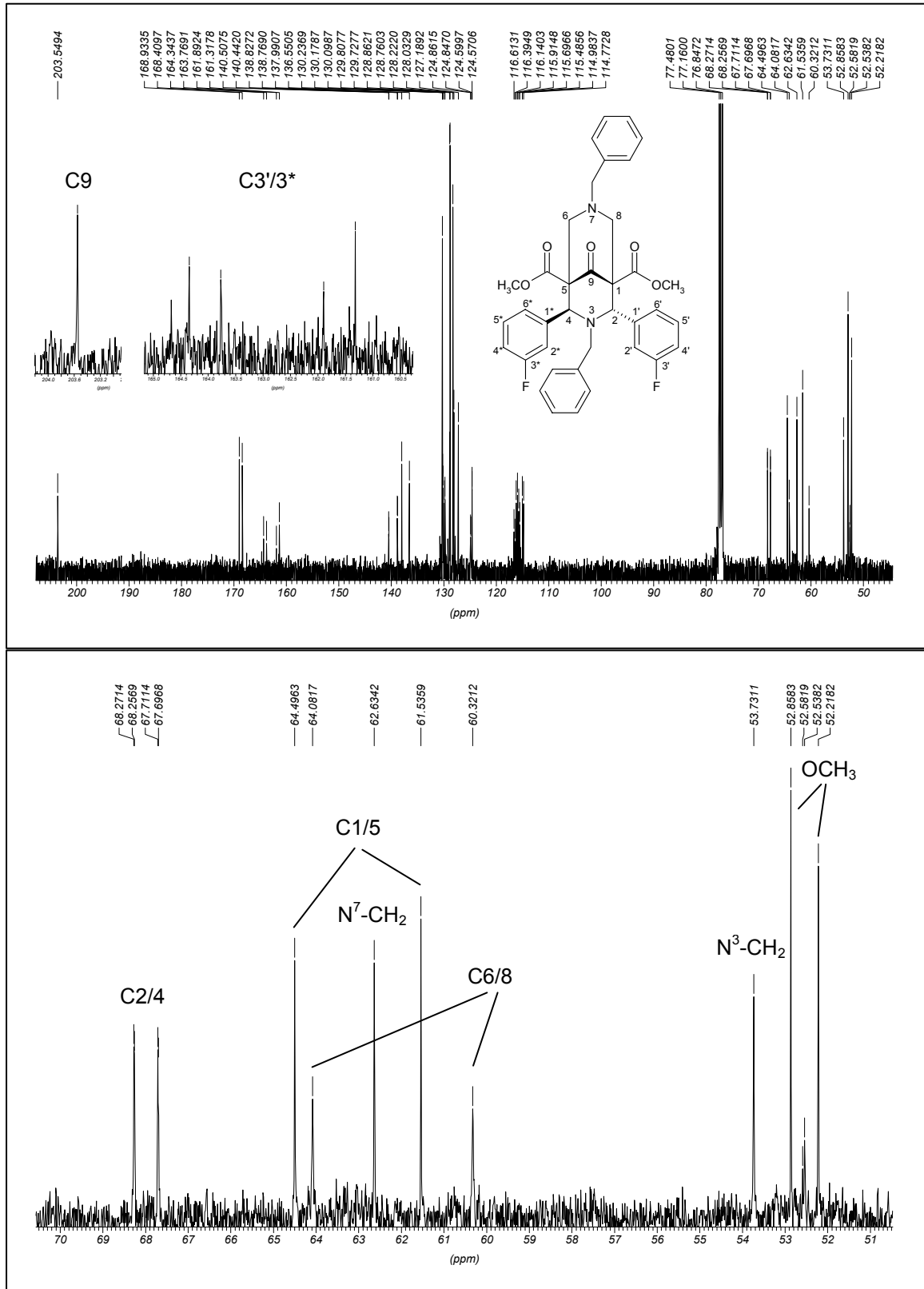


Abb. 46 $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Verbindung **24** (400MHz; CDCl_3)

Abb. 47 ¹³C-NMR-Spektrum der Verbindung **24** (100MHz; CDCl₃)

Im Fall von trans-Isomeren, veranschaulicht am Beispiel der Verbindung **24** können keine Konformationsisomere entdeckt werden. Im ^1H -NMR-Spektrum (s. Abb. 46) wird ein voller Signalsatz für jedes Proton detektiert. Die Zuordnung der einzelnen AB-Systeme der NCH_2 -Gruppen und der Protonen H6/8 erfolgt über Interpretation der COSY-, HMQC- und HMBC-Messungen. Im ^1H -NMR-Spektrum ist ersichtlich, dass ebenfalls eine geringe Menge der cis-konfigurierten Konformationsisomere enthalten ist. Auch im ^{13}C -NMR-Spektrum (s. Abb. 47) können keine Konformationsisomere der trans-konfigurierten Verbindung **24** nachgewiesen werden. Es wird für alle Kohlenstoffatome ein voller, einfacher Signalsatz detektiert. Die aromatischen Kohlenstoffatome werden anhand ihrer C,F-Kopplungskonstanten zugeordnet. Gut erkennbar ist auch die $J^4(\text{C},\text{F})$ -Kopplung der Kohlenstoffatome C2/4, welche mit 1.5Hz angegeben werden kann.

3.2.4. Synthese der 2,4-Di-(3-fluorphenyl)-3,7-dimethyl-9-oxo-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-1,5-dicarbonsäure **26**

Ausgehend vom 3,7-Dimethyl-9-oxo-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-1,5-dicarbonsäuredibenzylester **25** sollte durch katalytische Hydrierung die freie 1,5-Dicarbonsäure **26** (s. 6.6.2) erhalten werden (s. Abb. 24f), die durch anschließende Decarboxylierung in das 1,5-unsubstituierte Keton übergehen sollte. Die Reaktion wird in EtOAc unter Zugabe von Palladium auf Kohle als Katalysator durchgeführt. Die Hydrierung erfolgt bei Raumtemperatur mit einem H_2 -Druck von 2.5bar. Schon nach 2h Reaktionszeit kann kein Edukt mehr im DC (Stat. Phase: bas. ALOX; FM: EtOAc; $R_f=0$) detektiert werden. Vielmehr existiert nur noch ein Substanzfleck auf der Höhe des Startpunktes. Nachdem das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert wurde, wird der Katalysator abfiltriert und mit viel MeOH gewaschen. Man erhält nahezu quantitativ (93%) die 1,5-Dicarbonsäure **26**, die sehr leicht in verd. NaOH-Lösung löslich ist. Die Verbindung liegt gemäß des ^1H -NMR-Spektrums (s. Abb. 48) ebenfalls in mehreren Konformationsisomeren vor. So können sowohl für die Protonen H2/4

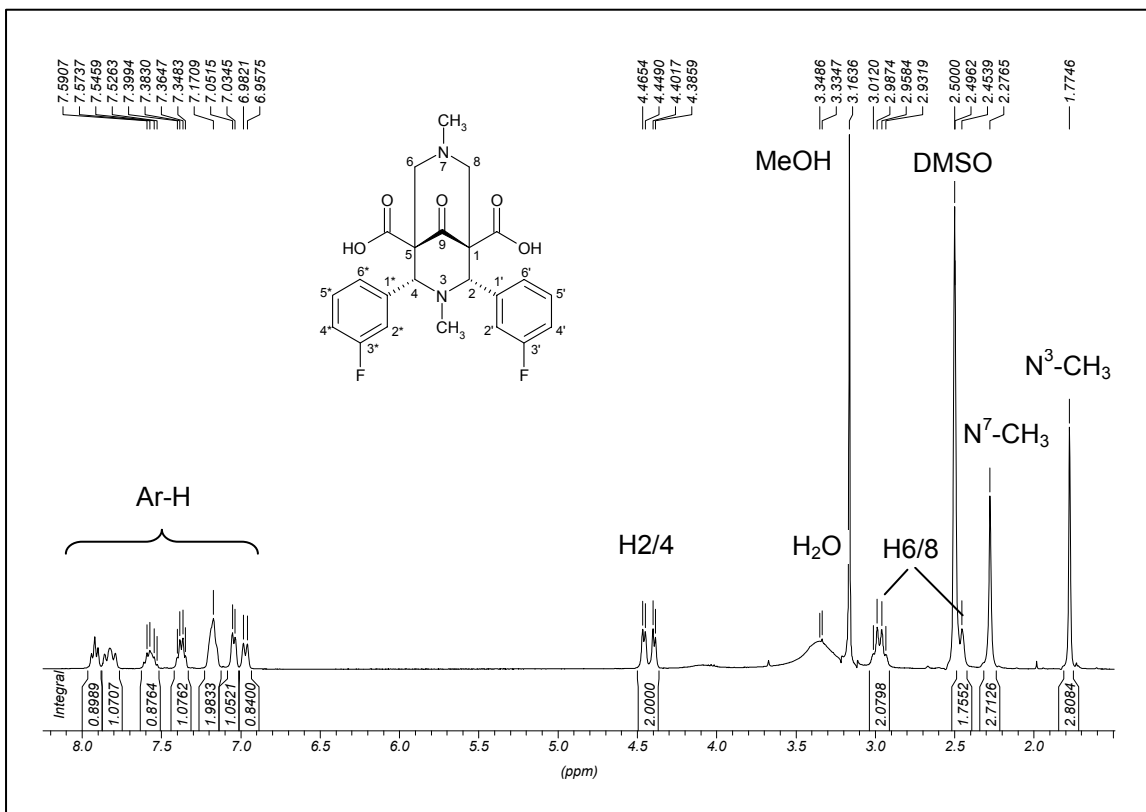


Abb. 48 ¹H-NMR-Spektrum der Verbindung **26** (400MHz; DMSO-*d*₆)

vier Singulets, als auch für die Protonen H_{6/8} ein mehrfacher Signalsatz detektiert werden.

Eine Decarboxylierungsreaktion konnte nicht beobachtet werden. Selbst unter drastischen Bedingungen in konz. HCl bei 250°C unter Rückfluss konnte nur eine Zersetzung der 1,5-Dicarbonsäure **26** festgestellt werden, jedoch keine Decarboxylierung, welche mittels eines mit Ba(OH)₂ gefüllten Gärröhrchen-aufsatzes auf dem Rückflusskühler detektiert werden sollte. Nach der Regel von Bredt¹²¹ (*In Brücken-Bicyclen kann die Ausbildung einer von einem Brückenkopf ausgehenden Doppelbindung verhindert werden, wenn die Anordnung zu großer Spannung führt. Bicyclo[x.y.z]alk-1-ene sind nur stabil wenn $x+y+z \geq 7$.*) ist die Ausbildung einer Doppelbindung am Brückenkopfatom des vorliegenden Bicyclononan[3.3.1]-systems, welche essentiell zur Ausbildung der Enol-Zwischenstufe bei der Decarboxylierung ist, hier grenzwertig noch möglich. Bislang ist eine erfolgreiche Decarboxylierung einer β-Ketocarbonsäure des Bicyclo[3.3.1]nonan-typs nur einmal gelungen¹⁰². Es handelt sich hierbei um den

3-Methyl-9-oxo-3-azabicyclo[3.3.1]nonan-1,5-dicarbonsäurediethylester, welcher erfolgreich in konz. HCl über offener Bunsenbrennerflamme 16h unter Rückfluss zum 1,5-unsubstituierten Keton reagierte. Der Reaktionsmechanismus geht allerdings wahrscheinlich nicht über die sonst übliche Enol-Zwischenstufe, sondern über die Bildung eines monocyclischen Intermediats, welches durch eine Retro-Mannich-Reaktion gebildet wird. Nach erfolgter Decarboxylierung der monocyclischen Zwischenstufe recycalisiert diese wieder im Sinne einer Mannich-Kondensation¹⁰³.

Mehrere Versuche wurden unternommen, um analog zu Verbindung **25** die Verbindung **31** zur 1,5-Dicarbonsäure durch katalytische Hydrierung umzusetzen. Eine Reaktion konnte mit den oben genannten Reaktionsbedingungen nicht erreicht werden. Auch durch eine Erhöhung des H₂-Drucks auf 50bar und der Temperatur auf 60°C konnte keine Reaktion festgestellt werden. Die Reaktionslösung verfärbte sich mit zunehmender Zeit dunkel, und auch im DC (Stat. Phase: bas ALOX; FM: EtOAc) konnte keine Umsetzung registriert werden, sondern nur eine Zunahme von mehreren Flecken, welche durch Zersetzungsprodukte hervorgerufen wurden. Möglicherweise chelatisiert die Verbindung **31** den Katalysator, sodass eine Reaktion verhindert wird. Jedoch kann auch bei einer Zugabe des Katalysators im Überschuss keine Reaktion zur gewünschten 1,5-Dicarbonsäure erreicht werden.

3.2.5. Synthese der 2,4-Diaryl-1,5-di-(hydroxymethyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-nonan-9-ole **56-62** modifiziert nach¹⁰⁴

3.2.5.1. Optimierung der Synthese

Die Synthese der 2,4-Diaryl-1,5-di-(hydroxymethyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-ole (Triole) **56-62** (s. 6.7.1) sollte durch Reduktion der Aceton-1,3-dicarbon säuredimethylester-Partialstruktur erreicht werden. Problematisch erweist sich die Reduktion der Methylester in Gegenwart von Pyridin-Substituenten. Die einzigen literaturbekannten Synthesen beschränken sich im Wesentlichen auf die Reduktion von in 2,4-Stellung di-phenyl-¹⁰⁵, di-(2-methoxyphenyl)-¹⁰⁶, di-(2-methylthiophenyl)-substituierte¹⁰⁶ 9-Oxo-BNDS mit LiAlH₄ in THF. Comba et al.⁷⁶ gelang die Synthese der Verbindung **60** in zwei Syntheseschritten, wobei zuerst das Keton an C9 mit NaBH₄ in MeOH reduziert wurde. Dabei entsteht jedoch nicht wie erwartet der sekundäre C9-Monoalkohol, sondern eine Mischung aus diesem und Verbindungen, bei welchen bereits einer oder beide Methylester an Position 1,5 zu primären Alkoholen reduziert wurden. Im anschließenden Schritt wird dieses Gemisch mit LiAlH₄ in THF vollständig reduziert. Als Produkt wird das Triol **60** mit 35%-iger Ausbeute isoliert. Die Hydroxygruppe an C9 weist hierbei eine syn-Stellung auf, d.h. sie ist dem 2-pyridyl-substituierten Piperidinring zugewandt. Ob die schlechte Ausbeute an der Entstehung von unerwünschten Nebenprodukten durch Reduktion der Pyridin-Substituenten liegt, die in der Literatur beschrieben ist^{107,108}, oder ob die Isolierung des Produkts aus dem Hydroxidschlamm, welcher bei der hydrolytischen Aufarbeitung des LiAlH₄-Ansatzes entsteht, die Ursache ist, bleibt fraglich. Wahrscheinlich tragen beide Gründe dazu bei.

Um diese Probleme zu umgehen, wurde nach einer alternativen Reduktionsmethode gesucht. Als Modellsubstanzen wurden HZ2 und 3FLB verwendet. Folgende Reduktionsmittel wurden untersucht: LiAlH₄⁷⁶, Li(Et)₃BH¹⁰⁹, K(sec-Bu)₃BH¹¹⁰ und NaBH₄/MeOH¹⁰⁴ (s. Tab. 4). In Bezug auf die untersuchten Reduktionsmethoden erwies sich die Methode von Soai et al.¹⁰⁴ den anderen als klar überlegen, da nur im Fall von Li(Et)₃BH als Reduktionsmittel das gewünschte

Reduktionmittel	HZ2 als Edukt	3FLB als Edukt
LiAlH ₄	Unübersichtliches Produktgemisch in geringer Ausbeute.	Unübersichtliches Produktgemisch in geringer Ausbeute.
Li(Et) ₃ BH	Reaktionslösung verfärbt sich braun/rot. Keine Isolierung des Produkts.	24% Verbindung 56 aus MeOH/H ₂ O; Smt.: 188°C
K(sec-Bu) ₃ BH	Reaktionslösung verfärbt sich braun/rot. Keine Isolierung des Produkts.	Unübersichtliches Produktgemisch in geringer Ausbeute.
NaBH ₄ /MeOH	60% Verbindung 60 aus CHCl ₃ ; Smt.: 200°C (Zers)	65% Verbindung 56 aus CHCl ₃ ; Smt.: 195°C

Tab. 4 Reduktionsversuche der Verbindungen HZ2 und 3FLB

Produkt isoliert werden konnte.

Somit wurden 10mmol des entsprechenden 9-Oxo-BNDS (HZ2, 3FLB, **21-23**, **28**, **33**) in wasserfreiem THF gelöst und unter Rückfluss mit der 15-fachen Menge an NaBH₄ (5.7g; 150mmol) versetzt. Über einen Zeitraum von 1-2h werden langsam 25ml (617mmol) wasserfreies MeOH zur Reaktionslösung getropft. Dieser Vorgang wird nach 2h mit 1.9g (50mmol) NaBH₄ und 5ml (123mmol) MeOH gegebenenfalls wiederholt, sofern noch Edukt im DC (Stat. Phase: bas. ALOX; FM: CHCl₃/MeOH 20+5; R_F=0.4-0.5) detektiert werden kann. Dies kann mehrmals bis zur vollständigen Umsetzung erfolgen (s. Abb. 24d). NaBH₄ reagiert bei langsamer Zusetzung von MeOH zu verschiedenen Alkoxyhydroboraten (BH₃(OCH₃)⁻, BH₂(OCH₃)₂⁻, BH(OCH₃)₃⁻), welche eine höhere Reduktionsstärke aufweisen als NaBH₄ und somit zur Reduktion von Methylestergruppen in der Lage sind.¹⁰⁴ Unklar bleibt jedoch, ob alle Alkoxyhydroborate und in welchem Verhältnis diese bei der Reaktion entstehen. Die besten Reaktionsausbeuten konnten insbesondere dann erzielt werden, wenn die eingesetzten Edukte kleine Substituenten an N3 und N7 aufweisen wie z.B. HZ2 oder 3FLB. Im Fall der 2,4-di-(3-fluorphenyl)-substituierten Verbindungen hat man es mit Konformationsisomeren zu tun, deren Anzahl theoretisch verdoppelt wird durch die syn/anti-Stellung der sekundären Hydroxygruppe an C9. Demzufolge, aber auch da es sich bei den Triolen um extrem polare Verbindungen handelt, erwies sich die Aufarbeitung v.a. das Um-

kristallisieren als nahezu unüberwindliche Hürde. Ein geeignetes Chromatographiesystem zur Trennung der verschiedenen Konfigurations- und Konformationsisomere konnte nicht gefunden werden. Erstaunlicherweise konnte beim Versuch, Verbindung **58** umzukristallisieren, nicht das trans-Isomer, sondern das cis-Isomer in einer geringen Menge sauber auskristallisiert werden. Da das Edukt **22** jedoch nachweislich zu 100% als trans-Isomer vorlag (s.u.), musste eine geringfügige Isomerisierung im Sinne einer Retro-Mannich-Reaktion unter diesen Bedingungen ebenfalls stattgefunden haben. Dieses Phänomen wurde auch von Holzgrabe et al. beobachtet.^{61,100} Zur weiteren Synthese wurde jedoch das Rohprodukt der Verbindung **58** eingesetzt.

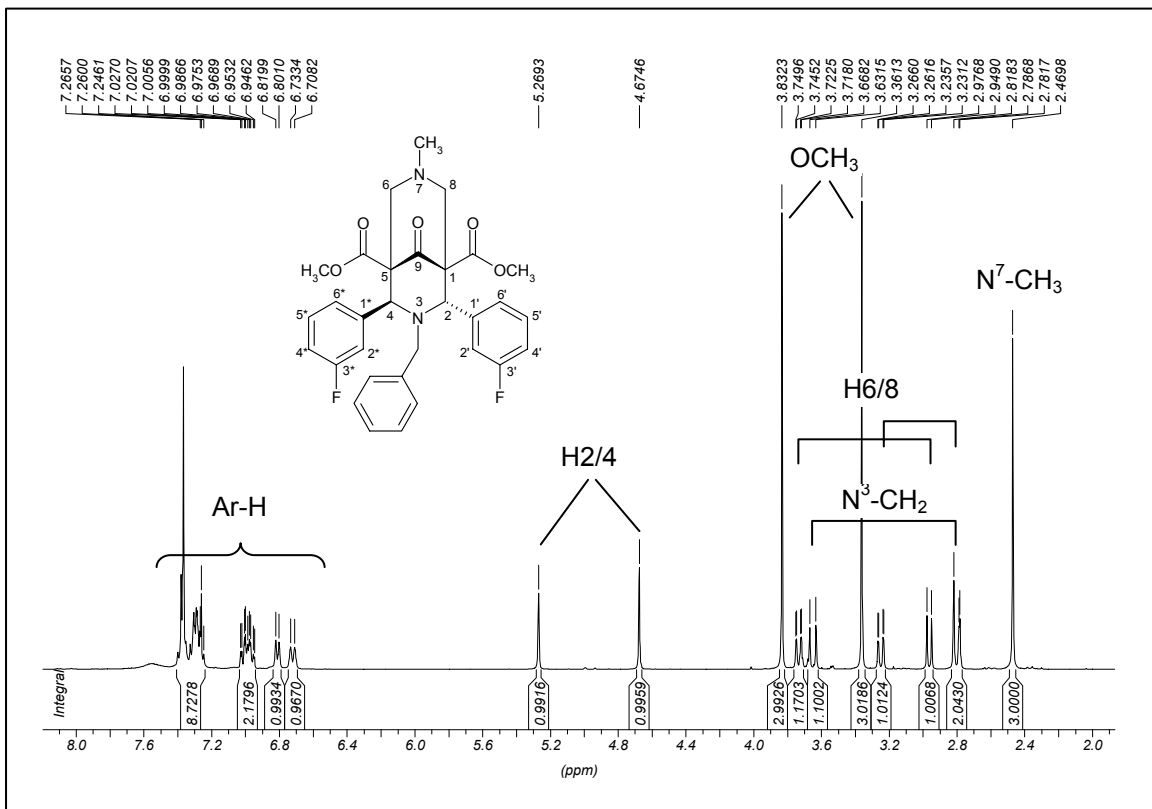


Abb. 49 ¹H-NMR-Spektrum der Verbindung **22** (400MHz; CDCl₃)

Abb. 49 zeigt das ¹H-NMR-Spektrum der Verbindung **22**, die typischerweise für eine trans-konfigurierte Verbindung einen einfachen Signalsatz für jedes Proton aufweist. Im ¹³C-NMR-Spektrum (s. Abb. 50) kann ebenfalls ein einfacher Signalsatz für alle Kohlenstoffatome beobachtet werden. Die aromatischen Kohlenstoffatome der 3-Fluorphenyl-Substituenten wurden über ihre J(C,F)-

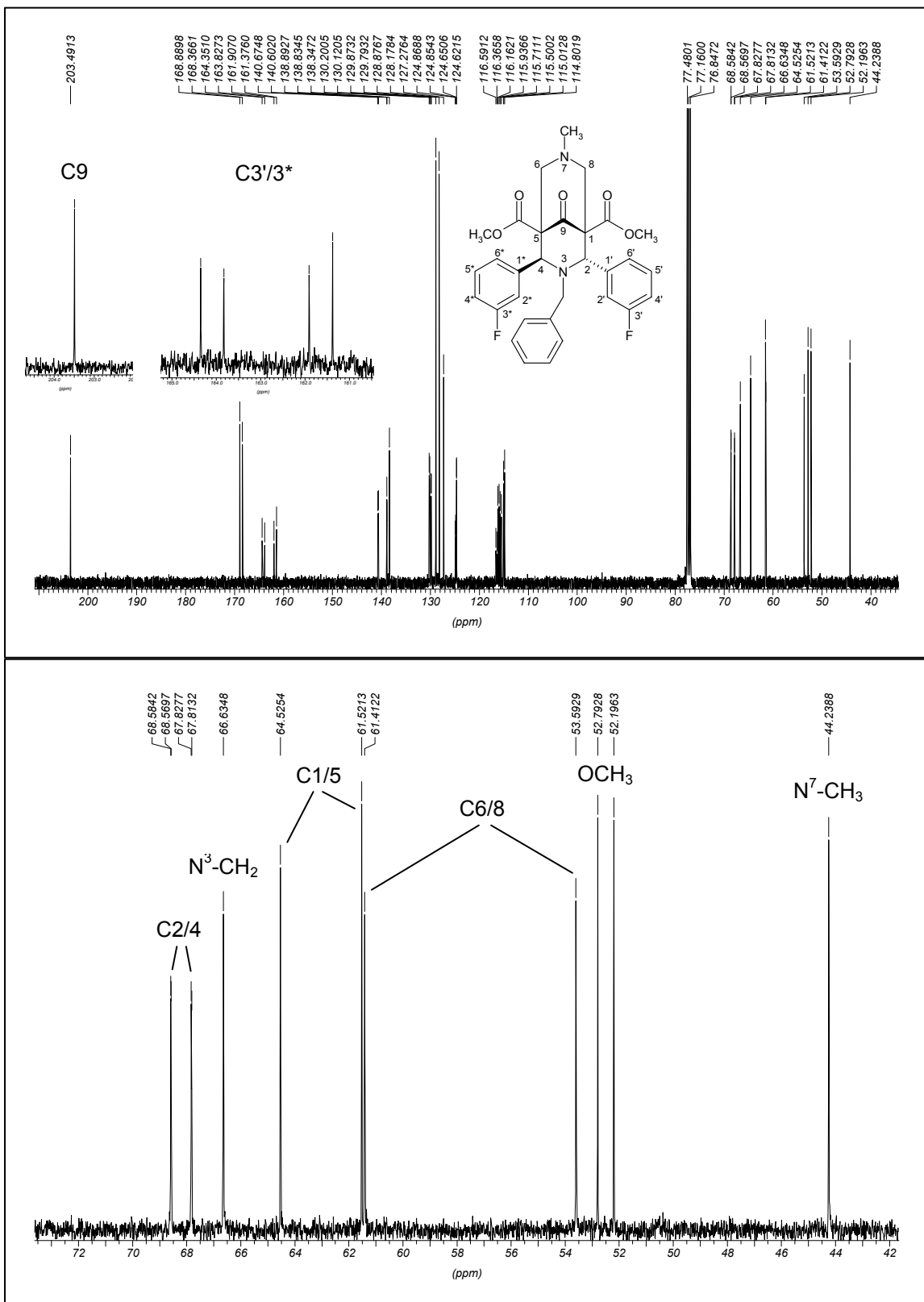


Abb. 50 ^{13}C -NMR-Spektrum der Verbindung **22** (100MHz; CDCl_3)

Kopplungen zugeordnet. Gut sichtbar mit 1.5Hz ist auch die $J^4(\text{C},\text{F})$ -Kopplung der Kohlenstoffatome C2/4. Völlig anders sehen die NMR-Spektren der Verbindung **58** aus. Im ^1H -NMR-Spektrum (s. Abb. 51) können für die Protonen H2/4 zwei Singulets bei 4.66ppm und 4.71ppm detektiert werden. Die Protonen H6/8 spalten in ein AB-System aus zwei Multipletts auf. Dies deutet auf einen doppelten Signalsatz für zwei symmetrische Isomere hin. Ob es sich um zwei symmetrische Rotationsisomere der aromatischen Substituenten an C2/4 oder um Sessel/Sessel und Sessel/Wanne-Konformationsisomere handelt, kann nicht mit Sicherheit festgestellt werden. Dass es sich jedoch um zwei symmetrische Isomere handelt macht das ^{13}C -NMR-Spektrum (s. Abb. 52) deutlich, in dem für das Kohlenstoff-atom C9 zwei Signale gefunden werden können. Im ^1H -NMR-Spektrum handelt es sich jedoch um jeweils ein Signal für das Proton H9 und das Proton der C9-OH-Gruppe. Somit kann eine syn/anti-Konfigurationsisomerie in diesem Fall ausgeschlossen werden. Es handelt sich somit um zwei symmetrische Rotamere, hervorgerufen durch die Rotationsbehinderung der

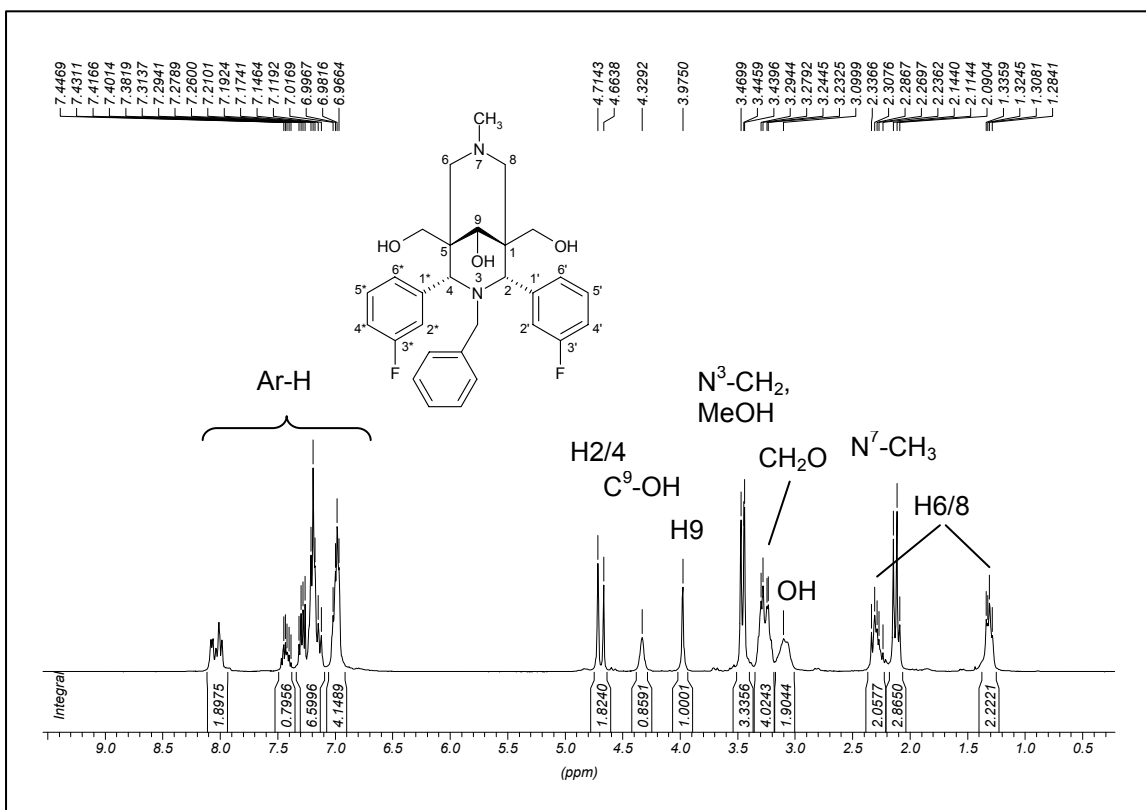


Abb. 51 ^1H -NMR-Spektrum der Verbindung **58** (400MHz; CDCl_3)

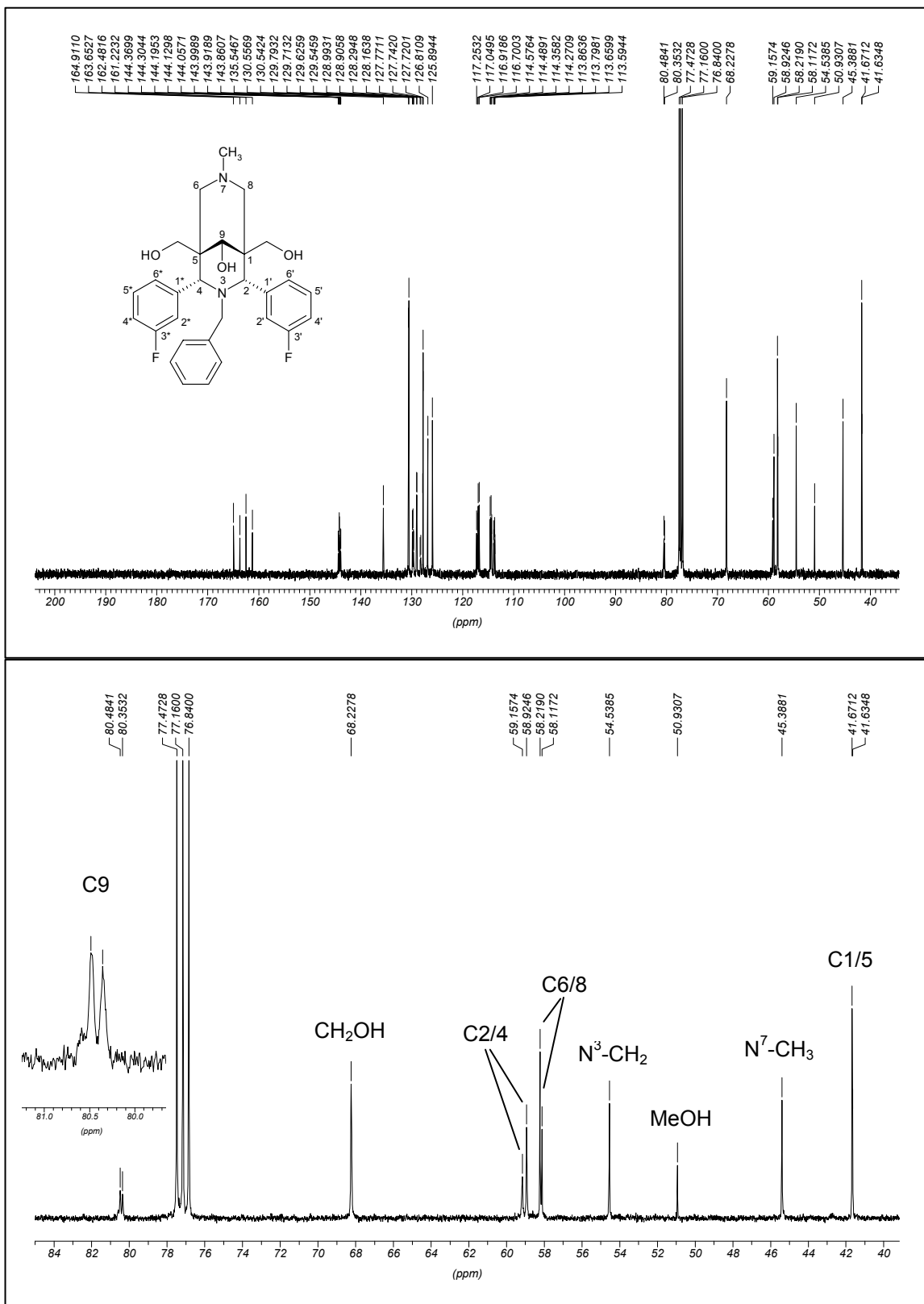


Abb. 52 ^{13}C -NMR-Spektrum der Verbindung **58** (100MHz; CDCl_3)

der Aromaten. Die Zuordnung der Konfiguration der C9-OH-Gruppe erfolgt mittels selektiver 1D-NOESY-Messungen, die im Abschnitt 3.2.9 näher beschrieben werden.

3.2.6. N-Debenzylierung zu den 2,4-Diaryl-1,5-di-(hydroxymethyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-olen **63-65**

Ein Äquivalent des entsprechend N-benzyl-substituierten Triols **57-59** wird in MeOH mit einem halben Äquivalent 10% Pd/C versetzt. Man hydriert bei Raumtemperatur mit 50bar H₂-Druck (s. Abb. 24e). Die Reaktion wird mittels DC (Stat. Phase: bas. ALOX; FM: EtOAc/EtOH 1:1; R_F=0.2-0.4) kontrolliert. Nach ca. 3h ist die Reaktion beendet. Aufgrund der vorher diskutierten Anzahl an möglichen Isomeren (s. 3.2.3.3 und 3.2.5) konnte nur in geringen Mengen das gewünschte debenzylierte Triol **63-65** (s. 6.7.2) durch Kristallisation isoliert werden.

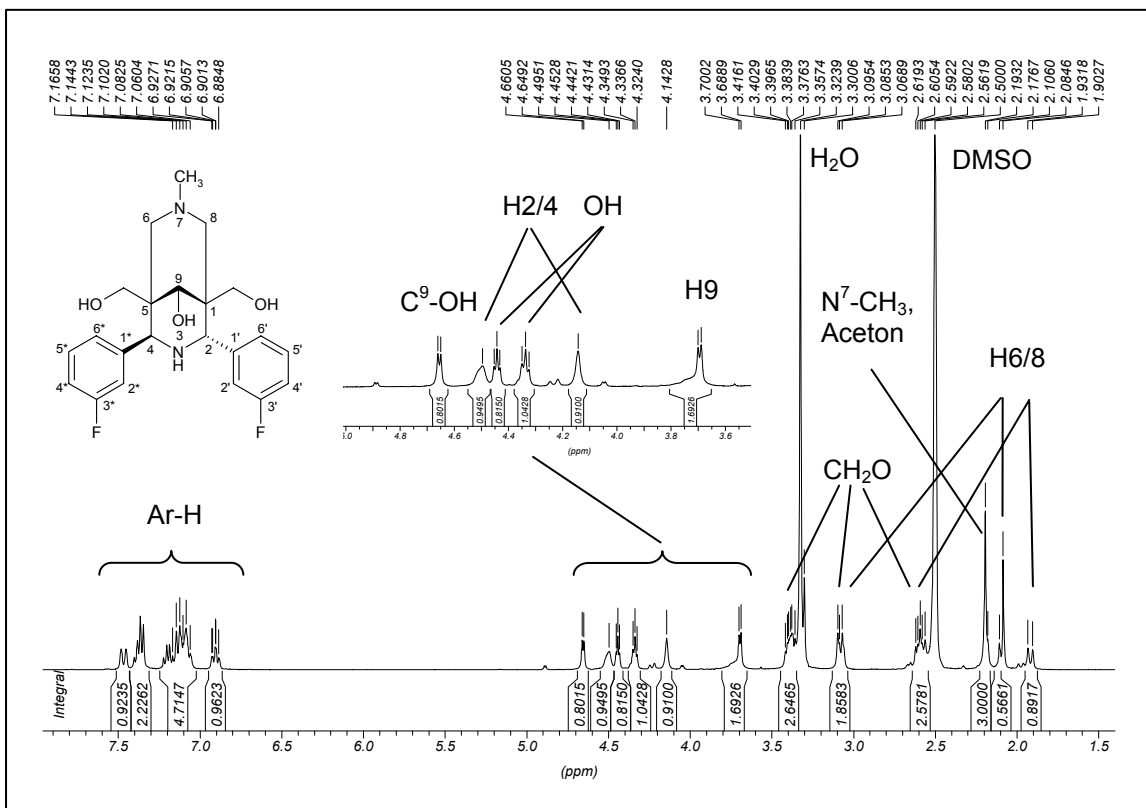


Abb. 53 ¹H-NMR-Spektrum der Verbindung **64** (400MHz; DMSO-d₆)

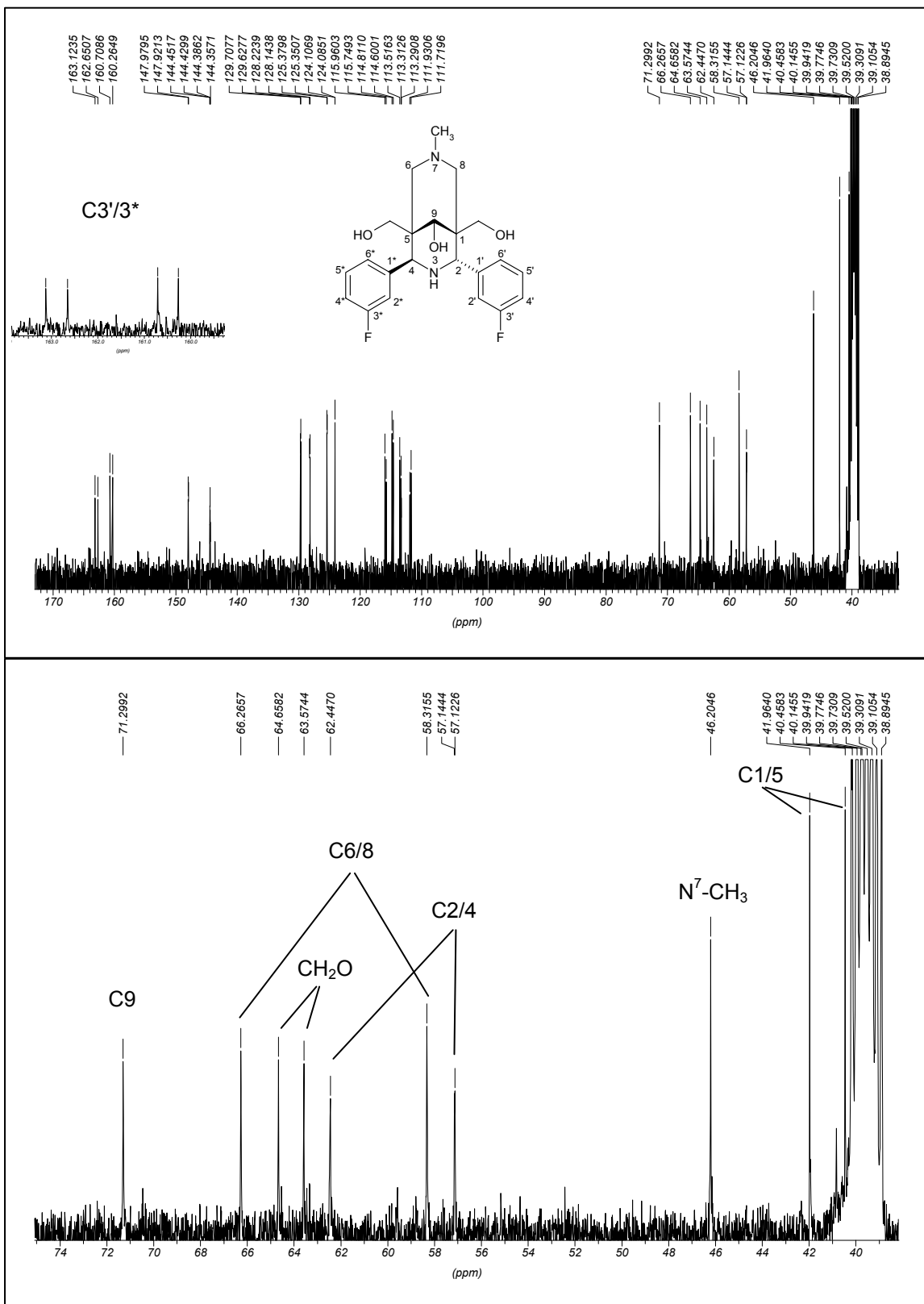


Abb. 54 ¹³C-NMR-Spektrum der Verbindung **64** (100MHz; DMSO-*d*₆)

Versuche, die Verbindung **61** durch katalytische Hydrierung zu debenzylisieren, führten nicht zum Erfolg. Bei Raumtemperatur und 50bar H₂-Druck konnte keine Umsetzung zum entsprechend debenzylierten Produkt festgestellt werden. Eine Erhöhung der Temperatur führte schon bei 60°C zu einer Zersetzung des Edukts, jedoch in keinem Fall zur gewünschten Umsetzung.

Abb. 53 und Abb. 54 zeigen die ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren der Verbindung **64**, die den für eine C2/4-trans-konfigurierte Verbindung charakteristischen vollen Signalsatz für jedes Proton/Kohlenstoffatom aufweist. Die Signale für die Protonen H2/4 sind verbreitert, was auf eine Rotationsbehinderung der aromatischen Substituenten hindeutet. Im ¹³C-NMR-Spektrum kann für das Kohlenstoffatom C9 nur ein Signal detektiert werden, sodass es sich um nur ein Isomer handeln kann.

3.2.7. Synthese der 2,4-Diaryl-9-hydroxy-3,7-diazabicyclo[3.3.]nonan-1,5-dicarbon säuredimethylester **66-69** modifiziert nach¹¹¹

3.2.7.1. Optimierung der Synthese

Die reduktive Umsetzung von 9-Oxo-BNDS zu deren epimeren 2,4-Diaryl-9-hydroxy-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-1,5-dicarbon säurediestern (9-OH-BNDS) ist in der Literatur beschrieben worden. Als Reduktionsmittel wird hierbei NaBH₄ verwendet. Ursprünglich geht diese Reaktion auf Haller und Unholzer¹¹² zurück, die durch Verwendung von Dioxan/H₂O als Lösungsmittel eine ungewöhnliche Stereoselektivität erreichen konnten. Sie isolierten selektiv immer nur das syn-Isomer (s. Abb. 63) bezogen auf den höher substituierten Piperidinring. Die Stellung der Hydroxygruppe an C9 wurde mit Hilfe des Nuclear Overhauser Enhancement (NOE) bewiesen.

Später wurde die Reaktion von Haller und Holzgrabe (Ashauer)^{113,114,115} auf wasserfreies MeOH als Lösungsmittel erweitert, die dadurch in einigen Fällen das andere Isomer angereichert und im Falle von 3-Oxa-7-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-onen^{105,114,115} teilweise durch Kristallisation isoliert werden konnte. Durch Auswertung der ¹³C-NMR-Spektren der erhaltenen Isomere wurde

auf deren Konfiguration geschlossen. So wurde über den $\gamma_{\text{Gauche}}/\gamma_{\text{Anti}}$ -Effekt der Kohlenstoffatome C2/4 bzw. C6/8 und die jeweils zu beobachtende Hochfeldverschiebung die Konfiguration der Hydroxygruppe an C9 zugeordnet. Dabei wurde dem isolierten Reduktionsprodukt der Reduktion in Dioxan/H₂O die anti-Konfiguration zugewiesen, was in Opposition zu den Ergebnissen von Haller und Unholzer steht. Dies konnte ebenfalls mit Hilfe von Röntgenstrukturanalysen von 6-Hydroxy-8,9-di-(2-pyridyl)-1,3-diazaadamantan-5,7-dicarbonsäuredimethylester bestätigt werden.¹¹⁶ Auf das Problem der Zuordnung der einzelnen epimeren Alkohole wird in 3.2.9 näher eingegangen.

Um die von Comba und Mitarbeitern⁷⁶ beobachtete partielle Reduktion der Methylestergruppen durch NaBH₄ zu umgehen, wurde als milderes Reduktionsmittel NaBH₃(CN) verwendet¹¹¹. Man setzt ein Äquivalent des entsprechenden 9-Oxo-BNDS (HZ2, 3FLB, **32**, **33**) mit einem halben Äquivalent NaBH₃(CN) in MeOH bei Raumtemperatur um (s. Abb. 24g). Da die Reaktion sehr vom pH-Wert abhängig ist, weil sie H⁺-Ionen verbraucht, wird eine Spatelspitze Bromkresolgrün zur Reaktionslösung gegeben. Ist die Reaktionslösung gelb gefärbt, beträgt der pH-Wert der Lösung ca. 3-4. Verfärbt sich die Lösung nach grün, steigt der pH-Wert über 4, worauf mit der Zugabe kleiner Mengen 1M HCl in MeOH gegengesteuert wird. Die Reaktion ist nach ca. 2-12h beendet. Nach extraktiver und säulenchromatographischer Aufarbeitung erhält man den gewünschten 9-OH-BNDS (s. 6.8.1) als syn/anti-Gemisch.

Abb. 55 zeigt ein typisches ¹H-NMR-Spektrum des syn/anti-Gemisches von Verbindung **67**. Die Zuordnung über die Konfiguration der Isomeren beruht auf dem Vergleich der chemischen Verschiebung der Signale der beiden jeweiligen Isomeren **67a** und **67b**, welche durch Säulenchromatographie getrennt wurden (s. 3.2.7.2.2) und auf selektiven 1D-NOESY-Messungen, welche im Abschnitt 3.2.9 näher erläutert werden. Charakteristisch für das anti-Isomer ist das eng zusammenfallende AB-System der Protonen H6/8 und die Tieffeldverschiebung von H9. Bezeichnend für das syn-Isomer ist das weit aufgespaltene AB-System der Protonen H6/8 und die Tieffeldverschiebung der axialen H2/4-Protonen. Dieses Phänomen konnte bei allen 9-OH-BNDS beobachtet werden.

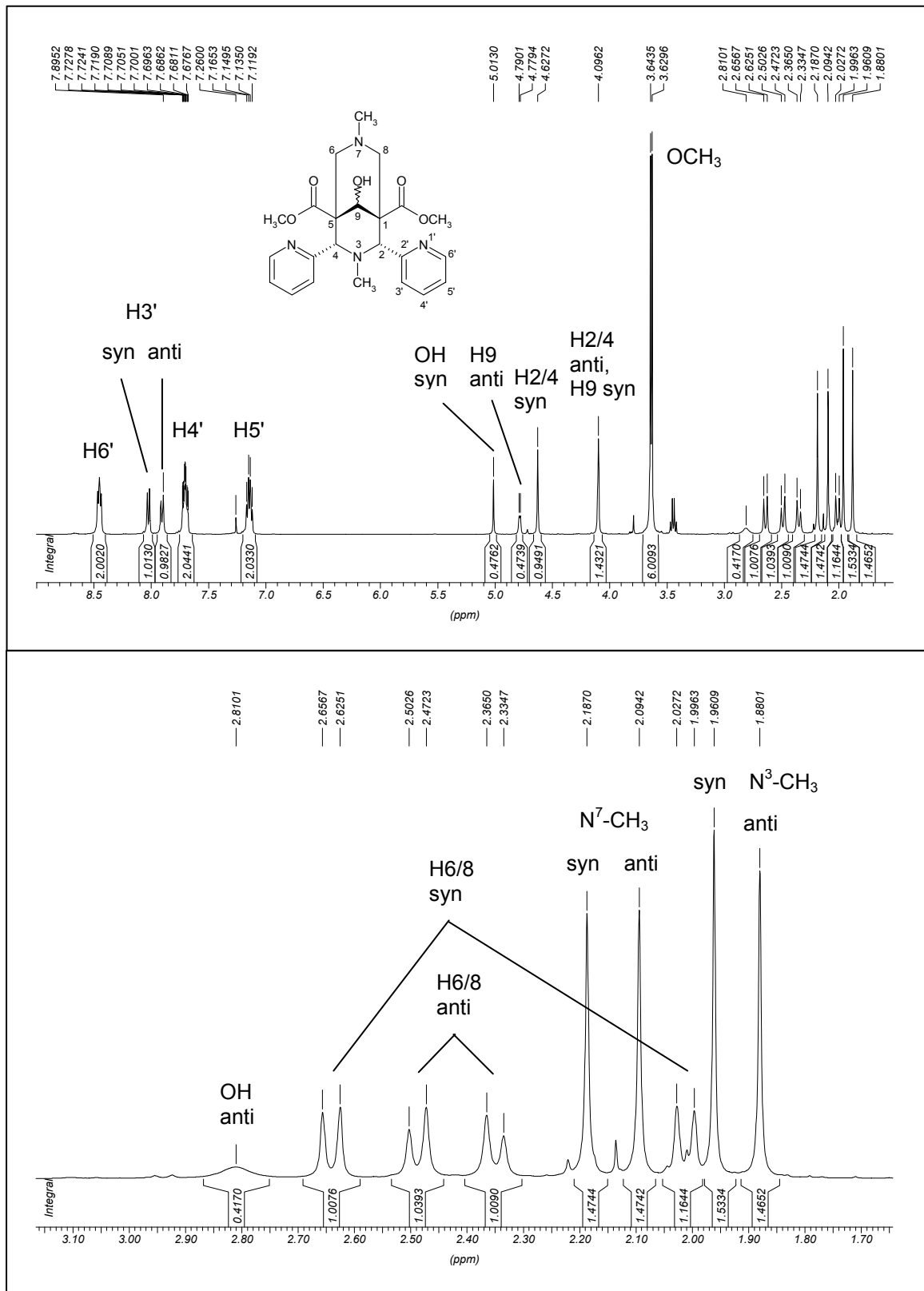


Abb. 55 ¹H-NMR-Spektrum der Verbindung **67** (syn:anti 50:50) (400MHz; CDCl₃)

3.2.7.2. Chromatographische Trennung der syn/anti-Isomere

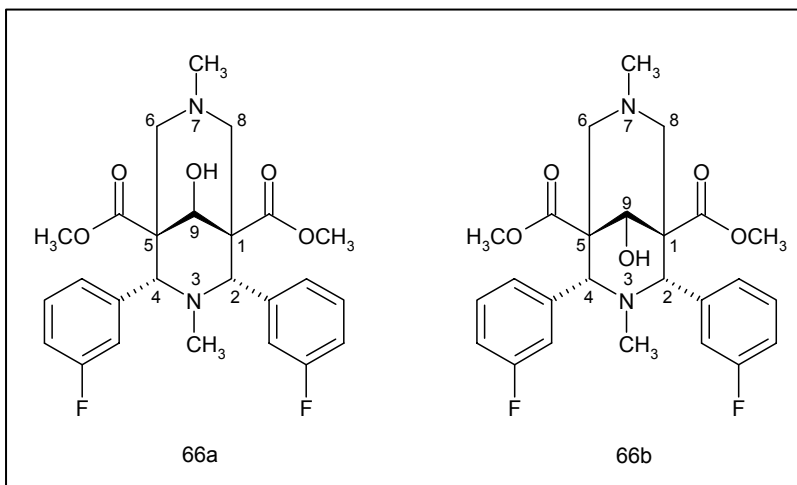
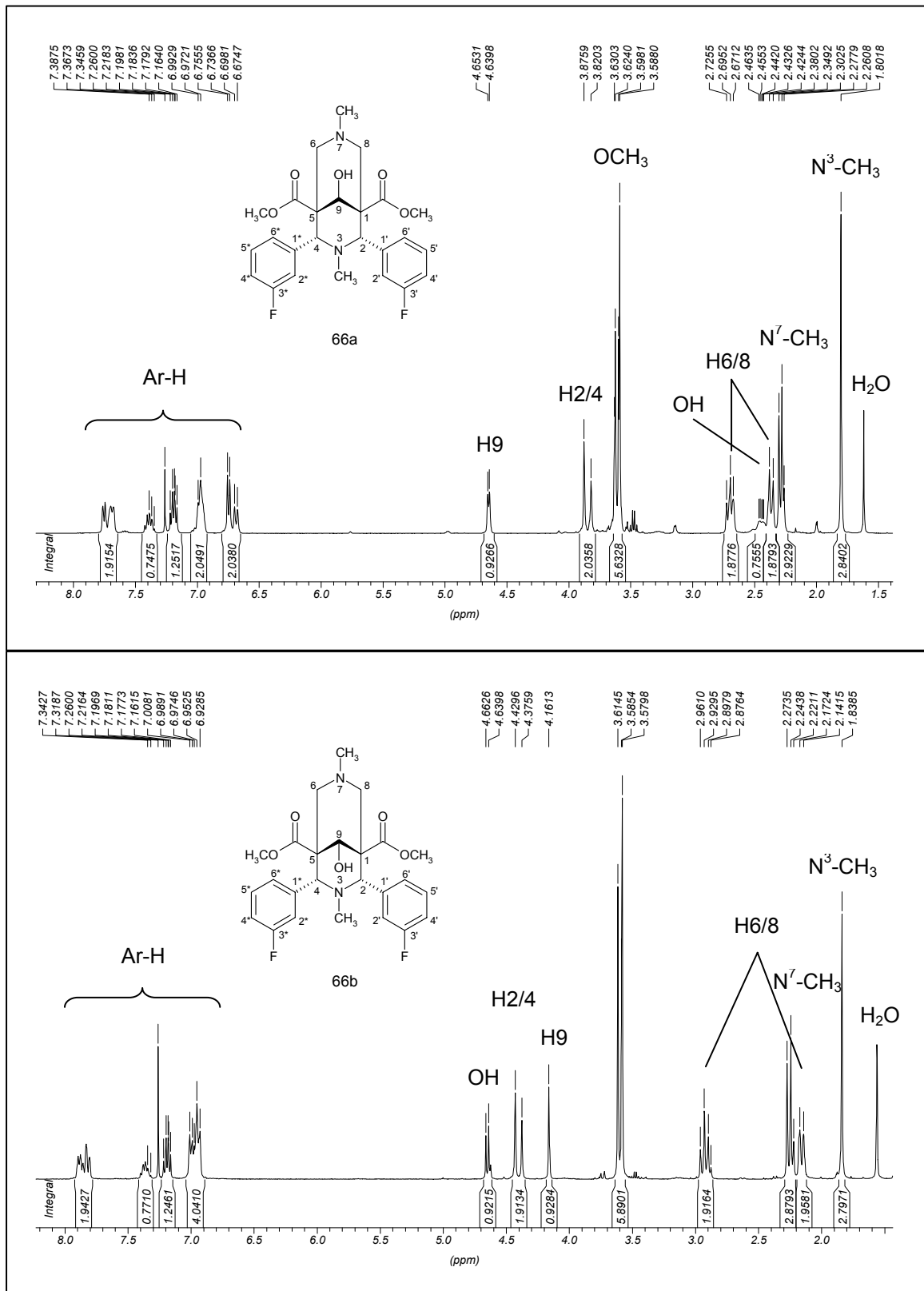
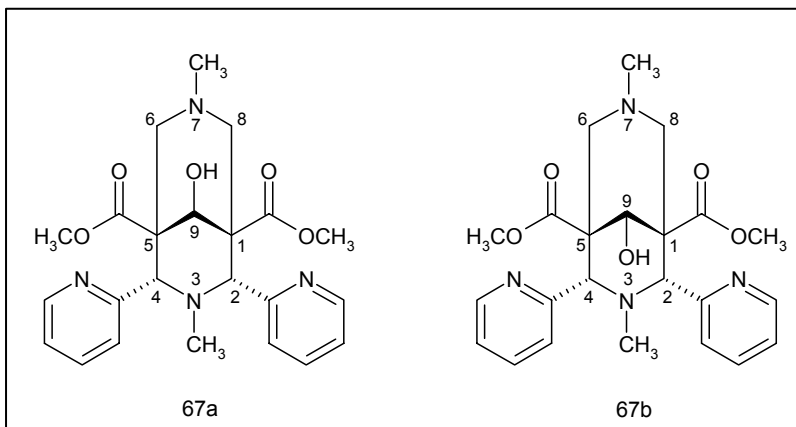
3.2.7.2.1. Trennung der Isomeren **66a** und **66b**

Abb. 56 Verbindung **66a** (anti) und **66b** (syn)

Während der Synthese des Isomerengemisches **66** wurden bei der regulären Reaktionskontrolle des Ansatzes im DC (Stat. Phase: bas. ALOX; FM: CHCl_3 ; $R_F=0.55$ (**66a**), $R_F=0.9$ (**66b**)) zwei Flecke festgestellt. Zuerst war die Annahme naheliegend, dass es sich bei dem Fleck mit $R_F=0.9$ um das Edukt handelt. Jedoch auch nach Verlängern der Reaktionszeit und mehrmaliger Zugabe von $\text{NaBH}_3(\text{CN})$ ließ dieser nicht an Intensität nach. Nachdem der Ansatz durch Extraktion aufgearbeitet war, und eine Probe gegen das Edukt 3FLB aufgetragen wurde, konnte ein minimaler Unterschied im R_F -Wert zu 3FLB ($R_F=0.95$) beobachtet werden. Basierend auf dem zur Reaktionskontrolle verwendeten DC-System wurden beide Fraktionen durch präparative Säulenchromatographie getrennt. In den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren (s. Abb. 57) wird deutlich, dass es sich bei den beiden Fraktionen um die jeweiligen epimeren Alkohole **66a/b** handelt. Erstaunlich ist die sehr deutliche Auftrennung der beiden Alkohole auf der stationären Normalphase, die bei den analogen Isomeren **67a/b** nicht erreicht werden konnte. Die stereochemische Zuordnung der Hydroxygruppe an C9 wurde durch selektive 1D-NOESY-Messungen vorgenommen, welche im Abschnitt 3.2.9 näher erläutert werden.

Abb. 57 ¹H-NMR-Spektren der Verbindungen **66a/b** (400MHz; CDCl₃)

3.2.7.2.2. Trennung der Isomeren **67a** und **67b**Abb. 58 Verbindung **67a** (anti) und **67b** (syn)

Stat. Phase	Fließmittel	Trennerfolg
bas. ALOX (ALOX-25 UV ₂₅₄ ; 0.25mm; 60Å; BET: 200m ² /g; Macherey & Nagel)	CHCl ₃	nein (R _F =0.19)
	CHCl ₃ /EtOAc 1:1	nein (R _F =0.26)
	CHCl ₃ /EtOAc 1:1.5	nein (R _F =0.25)
	EtOAc	nein (R _F =0.29)
	EtOAc/EtOH 1:1	nein (R _F =0.80)
SiO ₂ (Polygram SIL G/UV ₂₅₄ ; 0.2mm; 60Å; BET: 500m ² /g; Macherey & Nagel)	CHCl ₃ /EtOAc 1:1.5	nein (R _F =0.18)
	CHCl ₃ /C.Hex.*/EtOH 10:10:1 ¹⁰⁵	nein (R _F =0.33)
	CH ₂ Cl ₂ /Aceton/NH ₃ 60:40:2 ¹⁰⁵	nein (R _F =0.43)
	CHCl ₃ /C.Hex.*/EtOH 10:10:5	nein (R _F =0.49)
Cellulose (HPTLC Cellulose F _{254S} ; Merck)	CHCl ₃	nein (R _F =1.0)
	Cyclohexan	nein (R _F =1.0)
	Petrolether 40/60	nein (R _F =1.0)
SiO ₂ -CN (HPTLC CN F _{254S} ; Merck)	CHCl ₃	nein (R _F =0.29)
	CHCl ₃ /EtOH 10:1	nein (R _F =0.57)
	CHCl ₃ /EtOH 10:5	nein (R _F =0.80)
RP18-SiO ₂ (HPTLC RP-18 F ₂₅₄ ; Merck)	MeOH	ja (R _{F1} =0.69; R _{F2} =0.57)
	CH ₃ CN	nein (R _F =0.37)
	MeOH/H ₂ O 70:30	nein (R _F =0.45)
	MeOH/H ₂ O 95:5	nein (R _F =0.67)

Tab. 5 DC-Vorversuche

*: Cyclohexan

Zur Entwicklung einer Trennmethode der Isomeren **67a/b** wurden Vorversuche auf verschiedenen DC-Systemen durchgeführt, um einen geeigneten Ausgangspunkt zur Optimierung zu haben. Es wurden verschiedene Normalphasen als auch RP-Phasen mit unterschiedlich polaren Fließmitteln untersucht, die in Tab. 5 zusammengefasst sind.

Die einzige, erfolgreiche Antrennung der beiden epimeren Alkohole gelang auf RP18-SiO₂ mit MeOH als Fließmittel. Deshalb wurde dieses System als Ausgangspunkt für die weitere Methodenentwicklung herangezogen. Die Entwicklung der RP-SiO₂-DC-Platten erfolgte in einer waagerechten DC-Kammer. Ab einem Wasseranteil von mehr als 30% war eine Entwicklung der DC-Platten nicht mehr möglich. Aus diesem Grund wurde die Methode auf einem HPLC-System entwickelt. Dieses war wie folgt aufgebaut:

Pumpe : Bischoff-HPLC-Pumpe Modell 2200
Integrator : Hewlett Packard HP3394
Säule : LiChrocart LiChrosphere RP-18 (125x4mm I.D.; 5µm; nicht endcapped) (Merck)
Fließmittel : MeOH / Phosphatpuffer 20mM pH9.55, 55:45 (V/V)
Injektionsmenge : 4µg
Flussrate : 1ml/min
Detektion : UV 254nm (Knauer UV-Detektor)

Das Fließmittel wurde mit unterschiedlichen Pufferanteilen und unterschiedlichen pH-Werten variiert. Die beste Trennung als Kompromiss aus Peakbreite und Retentionszeit konnte mit oben genanntem Fließmittel erreicht werden. Dieses HPLC-Trennsystem konnte anschließend zur präparativen Trennung auf ein Mitteldruck-Flashchromatographiesystem mit folgenden Eckdaten übertragen werden:

Stat. Phase : LiChroprep RP-18 (40-63µm mesh) (Merck)
Säulenabmessungen : 370 x 25mm
Fließmittel : MeOH / Phosphatpuffer 20mM pH9.55 55:45 (V/V)
Auftragemenge : 100mg
Flussrate : 8.5ml/min bei 1.8bar (N₂)
Detektion : UV 254nm (Knauer UV-Detektor)

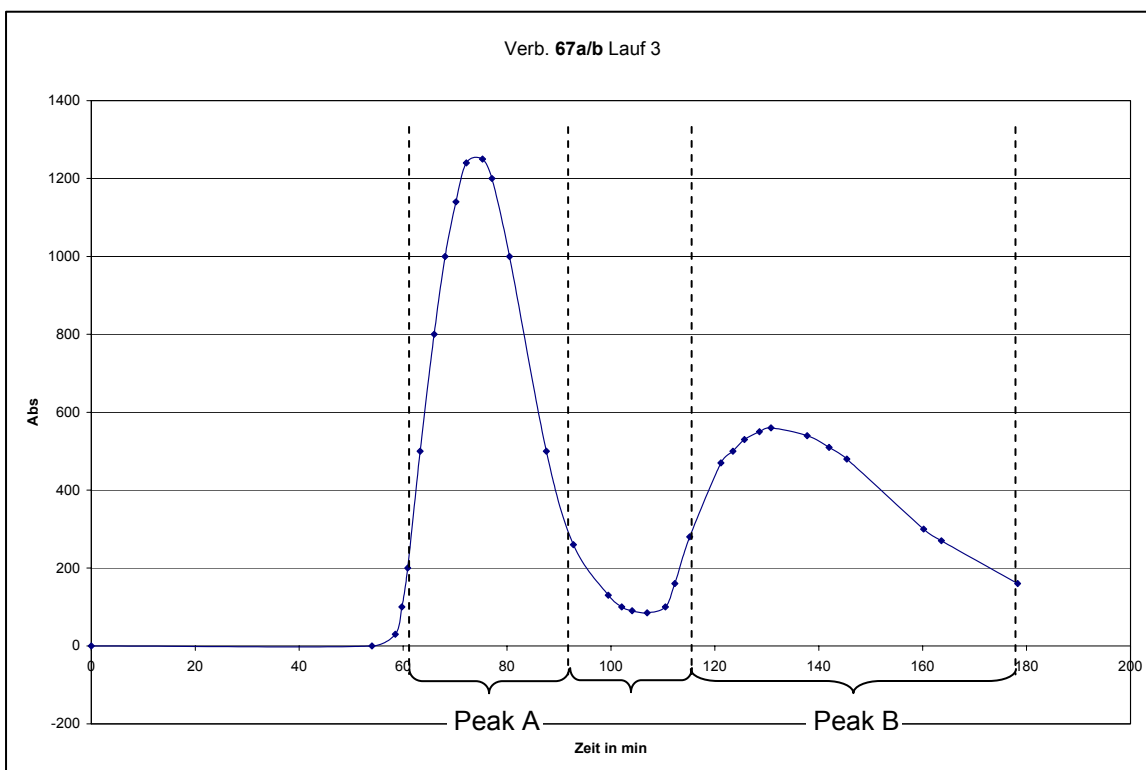


Abb. 59 Chromatogramm der Trennung von Verbindung **67a/b** mittels Flashchromatographie

Abb. 59 zeigt beispielhaft anhand von Lauf 3 ein Chromatogramm, das mit dem Flashchromatographiesystem erhalten wurde. Das Eluat wurde innerhalb der Zeit von 61min-93min gesammelt (Peak A: **67a**). Das Eluat zwischen 93min-115min wurde als Mischfraktion verworfen. Das Eluat zwischen 115min-178min wurde getrennt gesammelt (Peak B: **67b**). Analog Lauf 3 wurden insgesamt 14 Läufe durchgeführt. Die getrennten Eluate von Peak A und Peak B jedes einzelnen Laufes wurden ad hoc aufgearbeitet wie in Abschnitt 6.8.3 beschrieben. Eine kleine Probe der erhaltenen Feststoffe wurde jeweils mittels $^1\text{H-NMR}$ analysiert, ob die Trennung erfolgreich verlaufen ist. Da die NMR-Proben jeweils sehr stark verdünnt sind, macht sich die im CDCl_3 enthaltene Salzsäure bemerkbar, und es wird immer ein "zweiter" Signalsatz detektiert, der vom korrespondierenden Hydrochlorid hervorgerufen wird. Aus diesem Grund wurden die Proben mit deuteriertem Benzol als Lösungsmittel vermessen.

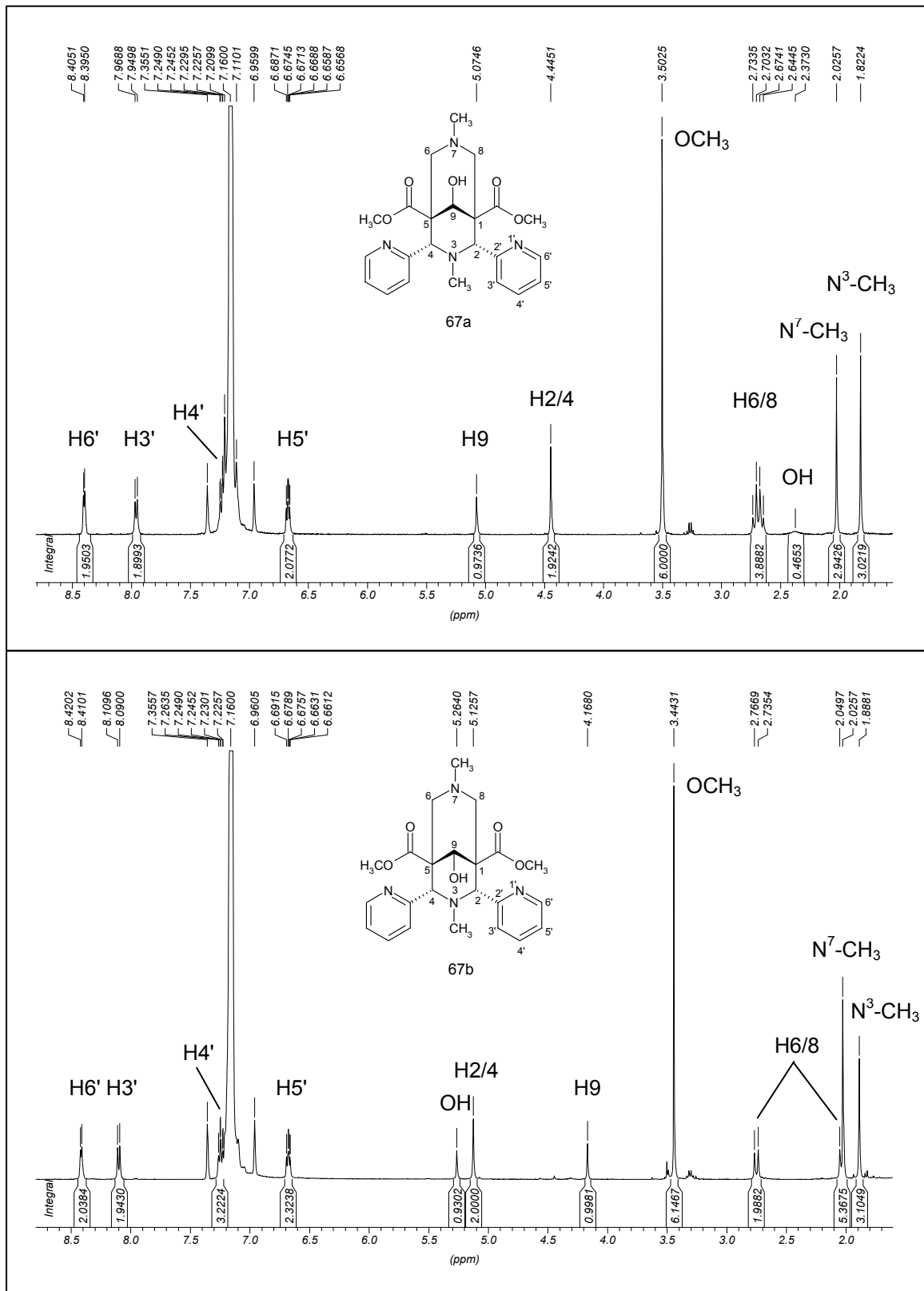


Abb. 60 ¹H-NMR-Spektren der Verbindungen **67a/b** (400MHz; C₆D₆)

Abb. 60 zeigt die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der Verbindungen **67a/b**. Die Zuordnung der Konfiguration der Hydroxygruppe an C9 erfolgt mittels selektiven 1D-NOESY-Messungen, welche in Abschnitt 3.2.9 erläutert werden.

3.2.8. Synthese der 9-O-Acyl-2,4-diaryl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-1,5-dicarbonsäuredimethylester **70-76**

Die Synthese der 9-O-Acyl-2,4-diaryl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-1,5-dicarbonsäuredimethylester (9-OAc-BNDS) **70-76** (s. 6.9.1) erfolgt formal durch Umsetzung von einem Äquivalent des entsprechenden 9-OH-BNDS (**66a**, **67a**, **67-69**) mit einem Äquivalent des entsprechenden Carbonsäurechlorids und Zusatz von 1.5 Äquivalenten 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) als Hilfsbase in wasserfreiem CHCl_3 bei Raumtemperatur (s. Abb. 24h). Im Fall der 9-OAc-BNDS **70a** und **71a** werden als Edukt die diastereomerenreinen 9-OH-BNDS **66a** und **67a** eingesetzt. Die restlichen Verbindungen **72-76** werden mit den Diastereomeregemischen **67-69** entsprechend synthetisiert. Einzige Ausnahme stellt die Synthese der Verbindung **76** dar, welche nicht nach der obigen Methode zugänglich war. Hier musste das relativ unreaktive Decanoylchlorid mit Hilfe von Zinkstaub als Lewisäure aktiviert werden.^{126,127} Erklärt wird dies durch den starken +I-Effekt der Alkylkette des Decanoylchlorids, welche den elektrophilen Charakter der Carbonylgruppe abschwächt, sodass dieser unzureichend für eine Reaktion mit der Hydroxygruppe an C9 des 9-OH-BNDS ist.

Bei der Synthese der Verbindungen **74** und **76** konnte jeweils nur ein Epimer isoliert werden, obwohl in beiden Fällen das Diastereomeregemisch **67** als Edukt eingesetzt wurde. In den übrigen Fällen, bei welchen die jeweiligen Diastereomeregemische zur Synthese eingesetzt wurden, konnte bezogen auf die Isomerenverhältnisse ein vergleichbares Diastereomeregemisch als Produkt isoliert werden. Da die 9-OAc-BNDS **74** und **76** nach säulenchromatographischer Reinigung durch Kristallisation in nur geringer Ausbeute (13% und 15%) erhalten wurden, ist es nicht auszuschließen, dass das jeweils andere Epimer ebenfalls entstanden ist, jedoch nicht isoliert werden konnte.

Unerklärlich ist ebenfalls die erfolglose Acetylierung der 9-OH-BNDS **66b** und **67b** zu den entsprechenden Produkten **70b** und **71b**, zumal Verbindung **67** als Diastereomerengemisch nach der allgemeinen Synthesevorschrift problemlos zum Gemisch **71** acetyliert werden konnte. Repräsentativ für die Verbindungen, welche als Diastereomerengemisch isoliert werden konnten, wird das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Gemischs **71** (s. Abb. 62) betrachtet. Die Zuordnung der jeweiligen Isomeren erfolgt über deren Isomerenverhältnis und durch Vergleich des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums der diastereomerenreinen Verbindung **71a** (s. Abb. 61). Dieses wurde mit Hilfe von selektiven 1D-NOESY-Messungen (s. 3.2.9)

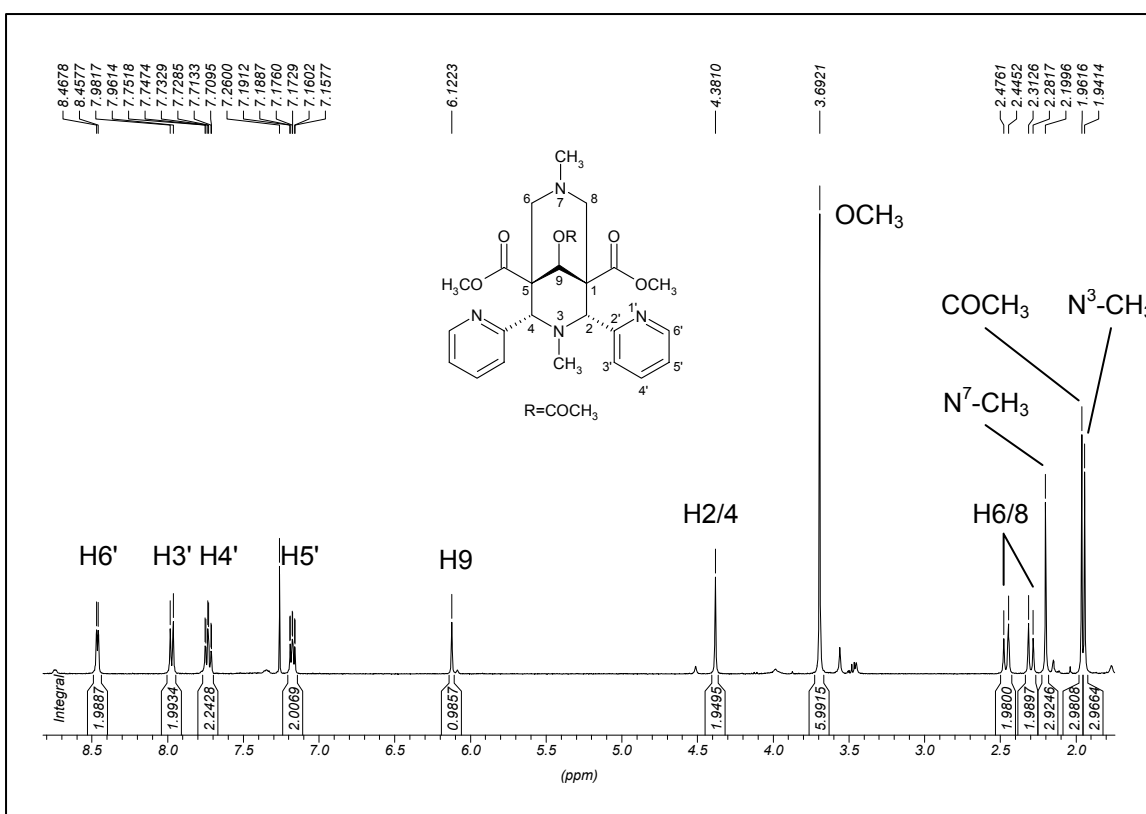


Abb. 61 $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Verbindung **71a** (anti) (400MHz; CDCl_3)

untersucht und konnte als das anti-Isomer identifiziert werden. Wie auch schon für die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der 9-OH-BNDS beobachtet, zeichnen sich die anti-Isomere durch das eng zusammenfallende AB-System der H6/8-Protonen und einer noch deutlicheren Tieffeldverschiebung des Protons H9 aus. Für die syn-Isomere ist ein weit aufgespaltenes AB-System für die Protonen H6/8 und eine Tieffeldverschiebung der Protonen H2/4 charakteristisch.

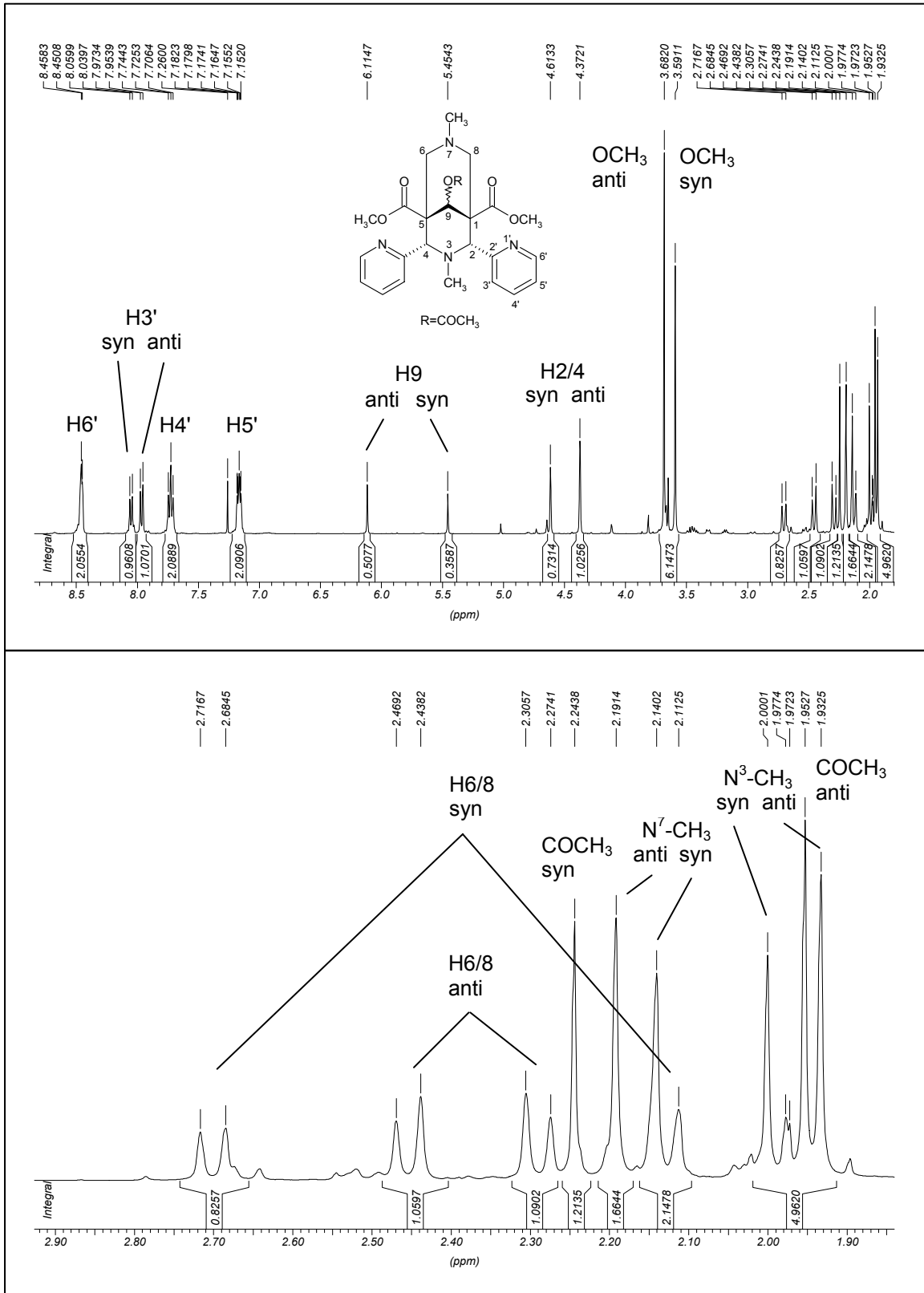


Abb. 62 ¹H-NMR-Spektrum der Verbindung 71 (syn:anti 45:55) (400MHz; CDCl₃)

3.2.9. Stereochemie der sekundären Alkoholfunktion an C9

Durch die Reduktion des Ketons an C9 zum sekundären Alkohol können zwei Konfigurationsisomere entstehen. Zum einen das syn-Isomer, welches sich dadurch auszeichnet, dass die sekundäre Hydroxygruppe zum höher substituierten Piperidinring zeigt, und zum anderen das anti-Isomer, bei dem die Hydroxygruppe über dem nieder-substituierten Piperidinring steht (s. Abb. 63).

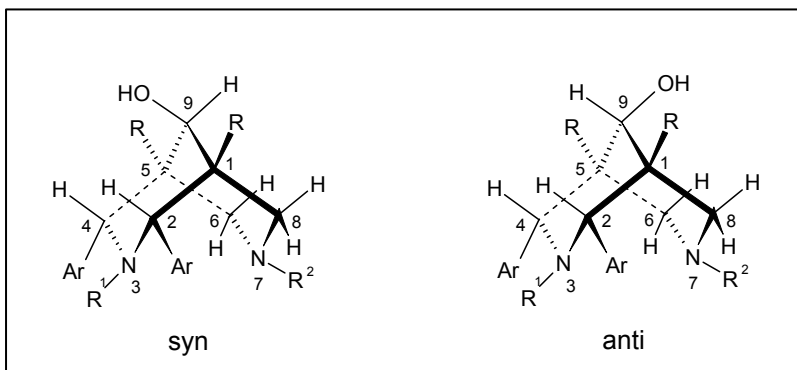


Abb. 63 syn/anti-Isomerie der C9-OH-Gruppe

Um die Stereochemie der C9-OH-Gruppe zu bestimmen, wurden selektive 1D-NOESY-Messungen durchgeführt, bei denen selektiv das Proton H9 angeregt wurde. Diese Messungen erscheinen sinnvoll, da die zu erwartenden Effekte zwischen dem Proton H9 und H2/4 bei anti- und H9 und H6/8 bei syn-Konfiguration aufgrund der enormen Rigidität des bicyclischen Ringsystems und der räumlichen Nähe der zu betrachtenden Protonen relativ ausgeprägt sein müssen.

3.2.9.1. Der NOE-Effekt

Um den NOE-Effekt (*Nuclear Overhauser Enhancement*) auch Kern-Overhauser-Effekt genannt, verstehen zu können, muss im Folgenden auf die Grundlagen der NMR-Spektroskopie näher eingegangen werden. Der NOE-Effekt beruht auf Dipol-Dipol-Wechselwirkungen von räumlich benachbarten Spinsystemen A und X, welche homo- als auch heteronuklear sein können. Eine skalare Kopplung zwischen beiden ist nicht erforderlich. Wird die Resonanz des Spinsystems von A durch selektive Anregung gesättigt, so kann vor allem bei kleinen Molekülen

mit kleinem τ_c (Korrelationszeit für die Reorientierung des Moleküls) eine Zunahme der Signalintensität des benachbarten Spinsystems X beobachtet

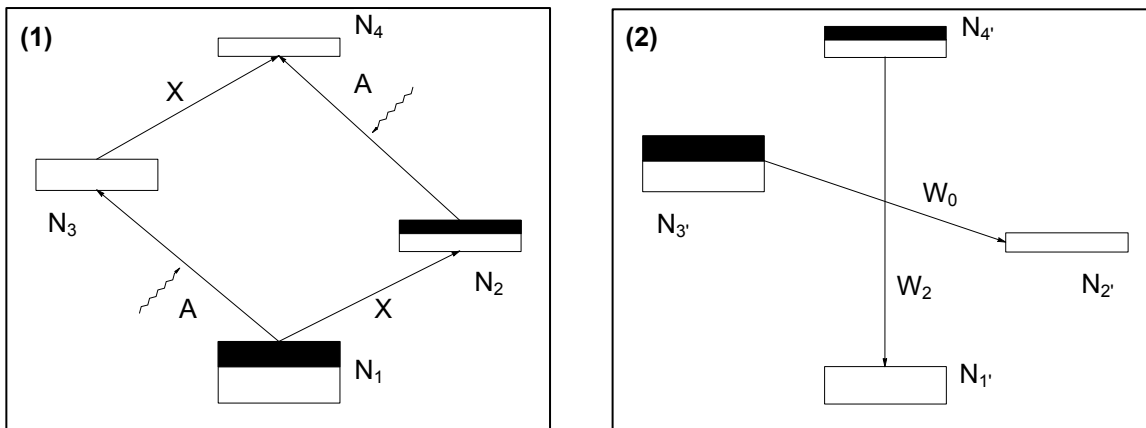


Abb. 64 Energieniveauschemata der Spinsysteme A und X im Ausgangszustand (1) und im angeregten Zustand (2) durch Anregung des Spinsystems A.

werden. Durch die selektive Anregung des Spinsystems A werden die Besetzungsverhältnisse N_3 ($\beta(A)$, $\alpha(X)$) zu Lasten von N_1 ($\alpha(A)$, $\alpha(X)$) und N_4 ($\beta(A)$, $\beta(X)$) zu Lasten von N_2 ($\alpha(A)$, $\beta(X)$) erhöht, was formal durch die schwarzen Balken angezeigt wird (s. Abb. 64(1)). Ein höherer Balken bedeutet eine höhere Besetzungszahl. α symbolisiert den Grund- und β den angeregten Zustand des jeweiligen Spinsystems. Die Intensität eines NMR-Signals ist proportional zum Besetzungsunterschied des angeregten und nicht angeregten Zustand $N_\alpha - N_\beta$. Da die selektive Anregung von Spinsystem A das Gleichgewicht von (1) stört, versucht dieses durch den Doppelquantenübergang W_2 das Besetzungsverhältnis von N_1' zu Lasten von N_4' zu erhöhen (s. Abb. 64(2)). Dies hat zur Folge, dass die Besetzungsunterschiede $N_1' - N_2'$ und $N_3' - N_4'$ vergrößert werden, sodass sich dadurch die Intensität des Signals für X erhöht. Ebenfalls versucht das Gleichgewicht der Störung durch den Nullquantenübergang W_0 entgegenzuwirken, wodurch sich das Besetzungsverhältnis von N_2' zu Lasten von N_3' erhöht. Dadurch verkleinern sich die Besetzungsunterschiede $N_1' - N_2'$ und $N_3' - N_4'$, was eine Abnahme der Intensität des NMR-Signals für X zur Folge hat. Die Differenz beider Relaxationsprozesse $W_2 - W_0$ ergibt die Signalverstärkung durch den NOE-Effekt. In der Regel überwiegt der Übergang W_2 bei kleinen Molekülen,

bei Makromolekülen überwiegt W_0 . Die Differenz $W_2 - W_0$ auch Kreuzrelaxation genannt wird in Lösung durch folgende Gleichung beschrieben:

$$W_2 - W_0 = \left(\frac{\mu_0}{4\pi} \right)^2 \frac{1}{2} \left(\frac{h}{2\pi} \right)^2 \gamma_A^2 \gamma_X^2 \tau_c \frac{1}{r^6}$$

μ_0 : Magnetische Feldkonstante

h : Planck'sches Wirkungsquantum

γ : Gyromagnetisches Verhältnis

τ_c : Korrelationszeit für die molekulare Reorientierung

r : Abstand der untersuchten Kerne

Somit ist die Signalverstärkung durch den NOE-Effekt proportional zum Kehrwert der sechsten Potenz des Abstandes beider Kerne. Das bedeutet, dass der NOE-Effekt nur bei definierter, räumlicher Nähe gut messbar ist. Dies ist bei den Molekülen, die hier betrachtet werden, gegeben (s. Abb. 63). Durch die Rigidität des bicyclischen Ringsystems sind die Abstände der Protonen H9 und H2/4 des anti-Isomers und H9 und H6/8ax des syn-Isomers konstant im Bereich von 2.5Å (Berechnet mit Hilfe von DS-Viewer Pro 5.0 in Bezug auf Cyclohexan).

3.2.9.2. Selektive 1D-NOESY-Messungen

Zur Bestimmung der absoluten Konfiguration an C9 wurden selektive 1D-NOESY-Messungen durchgeführt. Diese spezielle Form der NOE-Messung wurde erstmals von Stonehouse und Mitarbeitern entwickelt.¹¹⁷ Üblicherweise wurden NOE-Effekte bis dahin mittels NOE-Differenzmessungen untersucht, bei denen ein Kontrollspektrum vom Spektrum, bei dem ein Signal selektiv angeregt wurde, subtrahiert wird. Die resultierenden Differenzspektren zeigen demnach prinzipiell nur die Signale des angeregten Spinsystems und die der Spinsysteme, welche damit kreuzrelaxieren. In der Praxis werden jedoch "unsaubere" Spektren erhalten, da die Subtraktion anfällig ist, und teilweise erhebliche Artefaktsignale hervorbringt, die eine Differenzierung von den durch Kreuzrelaxation erzeugten

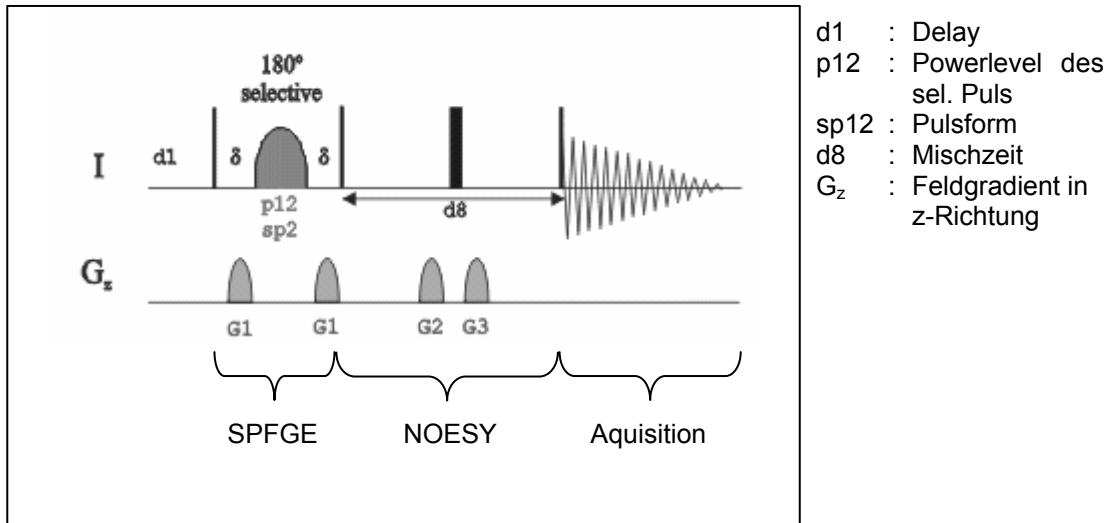


Abb. 65 Pulsdiagramm des selektiven 1D-NOESY-Experiments

Signalen erschwert. Bei der selektiven 1D-NOESY-Messung wird auf eine Subtraktion von Spektren verzichtet. Die NOE-Effekte werden direkt gemessen. In Abb. 65 ist die dreiteilige Pulssequenz des 1D-NOESY-Experiments dargestellt. Zuerst wird durch eine SPFGE-Sequenz (*Single Pulsed Field Gradient Excitation*) das interessierende Spinsystem angeregt. Dies geschieht durch einen 90°_x -High-Power-Puls, der alle Spinsysteme in y-Richtung phasiert. Diese werden durch Anlegung des Gradienten $G1_z$ dephasiert. Ein selektiver 180°_x -Puls invertiert die Phase des interessierenden Spinsystems in die -y-Richtung. Ein weiterer Feldgradient $G1_z$ dephasiert alle anderen Spinsysteme, bis auf das angeregte Spinsystem, vollständig, sodass für diese keine transversale Restmagnetisierung resultiert. Anschließend werden durch die typische NOESY-Sequenz die NOE-Effekte, welche auf In-Phase-Polarisation-Transfer des angeregten Spinsystems auf räumlich benachbarte Systeme übertragen werden, detektiert. Die Feldgradienten $G2_z$ und $G3_z$ dienen lediglich zur "Reinigung" der detektierten Signale.

Mit Hilfe dieser Technik ist es möglich, NOE-Spektren von exzellenter Qualität zu erhalten, da auf Subtraktion von Spektren verzichtet wird und daraus resultierende Differenzartefakte nicht auftreten. NOE-Effekte von weniger als 0.1% können noch detektiert werden, da das Signal-Rausch-Verhältnis (SNR) um das 1.5-fache besser ist als bei herkömmlichen NOE-Differenzmessungen. In

der Praxis beobachtet man jedoch leicht schlechtere SNR aufgrund von Diffusionseffekten, die während der Mischzeit D_8 auftreten.¹¹⁷

Im resultierenden 1D-NOESY-Spektrum sind neben dem umgekehrt phasierten, angeregten Signal für H9 die Intensitätsänderungen der Signale der in Wechselwirkung stehenden Spinsysteme zu sehen. Da es sich hier um kleine Moleküle handelt, müssen die NOE-Effekte stets in positiver Phase zum angeregten Signal detektiert werden. Zur Abschätzung der maximal möglichen Mischzeit D_8 wird die Spin-Gitter-Relaxationszeit T_1 des jeweiligen angeregten H9-Signals ermittelt. Dies geschieht durch Messungen nach der Spin-Recovery-Methode. Hierbei wird das Spinsystem des zu betrachtenden Signals mit einem 180°_x -Puls angeregt. Nach einer Wartezeit D_7 (im Bereich von ms) wird ein 90°_x -Puls eingestrahlt, der die Restmagnetisierung M_z in die y' -Richtung lenkt. Die Wartezeit, bei der die Restmagnetisierung $M_y=0$ ist, lässt auf die Relaxationszeit T_1 schließen, da $T_1=D_7/\ln 2$. Mischzeiten, die größer sind als die Relaxationszeit T_1 des angeregten Signals, sind nicht sinnvoll, da NOE-Effekte darüberhinaus durch Verlust von Magnetisierung, wieder abnehmen. Deshalb: $D_8 \leq T_1$.

3.2.9.2.1. *Probenvorbereitung*

Verb.	Stoffklasse	Einwaage [mg]	Stoffmenge [μmol]	Solvens
70a	9-OAc-BNDS	16.3	31.6	CDCl_3
71a	9-OAc-BNDS	15.4	31.9	CDCl_3
76	9-OAc-BNDS	11.7	20.0	CDCl_3
56	Triol	12.4	29.6	$\text{DMSO}-d_6$
58	Triol	15.7	31.7	CDCl_3
60	Triol	12.4	32.3	CDCl_3
61	Triol	14.7	31.9	CDCl_3
63	Triol	10.2	25.2	$\text{DMSO}-d_6$
64	Triol	11.9	29.4	$\text{DMSO}-d_6$
65	Triol	12.7	32.5	CDCl_3

Tab. 6 Probenvorbereitung

Alle zu untersuchenden Verbindungen wurden in Standard-NMR-Röhrchen (180x5mm) eingewogen und mit dem entsprechenden Lösungsmittel zu 5cm aufgefüllt. Alle Proben wurden mit Argon 15min lang entgast.

3.2.9.2.2. *Diskussion der Messergebnisse*

In Tab. 7 sind die Ergebnisse der selektiven 1D-NOESY-Messungen aufgelistet. Beispielhaft werden die Spektren der Messungen der Verbindung **71a** (s. Abb. 66) als Vertreter der 9-OAc-BNDS und die Spektren von Verbindung **60** (s. Abb. 67) als Vertreter der Triole aufgeführt.

Verb.	δ (H9) [ppm]	Selekt. Puls	T1(H9) [ms]	NOE (D8 [ms])	Konfiguration
70a	5.92	265ms/8Hz/75dB	1230	H2/4 (700)	anti
71a	6.12	265ms/8Hz/75dB	1300	H2/4 (700)	anti
76	6.13	265ms/8Hz/75dB	1250	H2/4 (700)	anti
56	4.01	265ms/8Hz/75dB	360	H6/8ax; CH_2O ; CH_2OH ; $\text{C}^9\text{-OH}$ (360)	syn
58	3.98	265ms/8Hz/75dB	520	H6/8ax; CH_2O ; $\text{C}^9\text{-OH}$ (520)	syn
60	3.85	265ms/8Hz/75dB	500	H6/8ax; CH_2O (500)	syn
61	4.08	265ms/8Hz/75dB	540	H6/8ax; CH_2O (540)	syn
63	4.15	265ms/8Hz/75dB	360	H6/8ax; CH_2O ; $\text{C}^9\text{-OH}$ (360)	syn
64	3.69	265ms/8Hz/75dB	360	H6/8ax; CH_2O ; $\text{C}^9\text{-OH}$ (520)	syn

Tab. 7 Ergebnisse der sel.1D-NOESY-Messungen

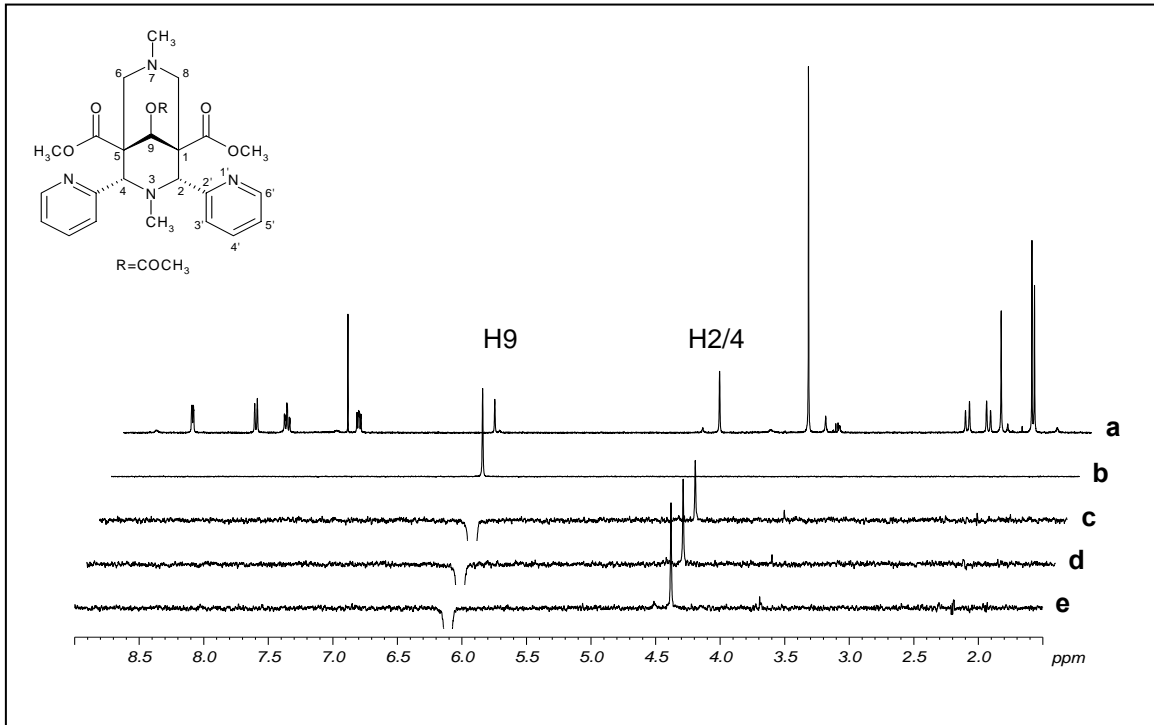


Abb. 66 sel. 1D-NOESY-Spektren der Verbindung **71a** (anti) (a: ¹H-NMR-Spektrum 400MHz, CDCl₃; b: selektive Anregung von H9; c: D8=300ms; d: D8=500ms; e: D8=700ms)

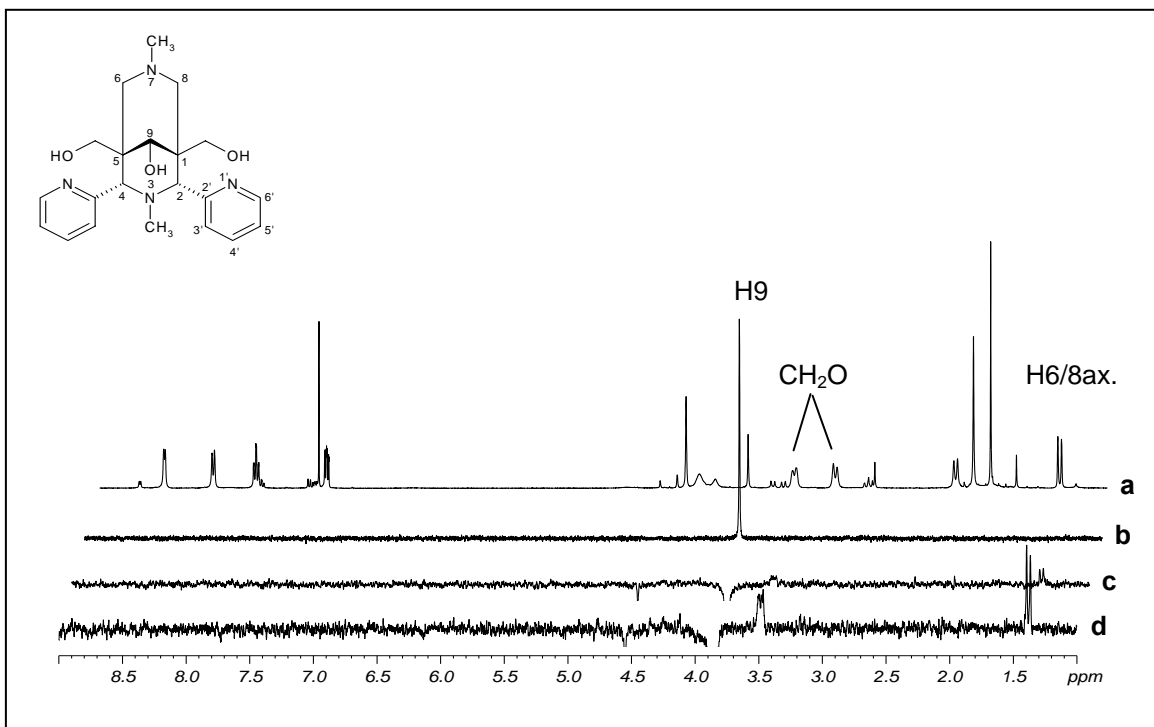


Abb. 67 sel. 1D-NOESY-Spektren der Verbindung **60** (syn) (a: ¹H-NMR-Spektrum 400MHz, CDCl₃; b: selektive Anregung von H9; c: D8=300ms; d: D8=500ms)

Als Konsequenz zu den Ergebnissen aus Tab. 7 ergibt sich die Zuordnung der Stereochemie der Edukte der gemessenen Verbindungen, da die Stereochemie an C9 nachträglich nicht mehr verändert wurde. Innerhalb der Gruppe der 9-OH-BNDS und 9-OAc-BNDS erfolgt die Zuordnung der syn/anti-Isomere der nicht explizit vermessenen Verbindungen durch Vergleich der chemischen Verschiebungsmuster der Protonen H6/8, H2/4 und H9 im ^1H -NMR-Spektrum und der Verschiebungen der Kohlenstoffatome C6/8, C2/4 und C9 im ^{13}C -NMR-Spektrum (s. 6.8, 6.9). Innerhalb der Gruppe der Triole können keine Regelmäßigkeiten bezüglich der chemischen Verschiebungen im ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektrum gefunden werden. Deshalb muss die Zuordnung der Stereochemie an C9 bei jeder einzelnen Verbindung durch NOE-Messungen belegt werden. Interessant dabei ist, dass für alle Triole eine syn-Konfiguration der C9-OH-Gruppe gefunden wird, lediglich die Zuordnung von Verbindung **62** konnte nicht erreicht werden, da die Signale für die Protonen H9 und C9-OH überlagern. Aufgrund der vielen möglichen Konfigurations- und Konformationsisomere (s. 3.2.3.3), bedingt durch die als Edukte zur Synthese eingesetzten 9-Oxo-BNDS, war die Aufarbeitung der Triole erheblich erschwert. In der Regel konnten nur kleine Mengen durch Kristallisation gewonnen werden. Da die NMR-Spektren der Rohprodukte sehr unübersichtlich sind, kann demnach nicht ausgeschlossen werden, dass bei der Reduktion auch das anti-Isomer entstehen kann. Bei den

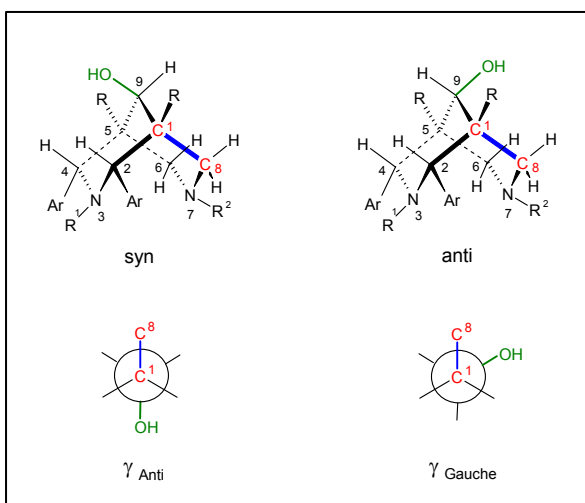


Abb. 68 γ_{Gauche} - und γ_{Anti} -Effekt

Verbindungen **59** und **65** wurden nacheinander die Protonen H9, H6/8_{ax} und H2/4 selektiv angeregt und sel.1D-NOESY-Messungen mit D8-Zeiten im Bereich von 300-700ms durchgeführt. Es konnten keine NOE-Effekte gefunden werden. Somit kann bei diesen Verbindungen über die Stereochemie der Substituenten an C9 keine Aussage gemacht werden. Nachfolgend in Tab. 8 ist die Vor-

gehensweise bei der stereochemischen Aufklärung der Substituenten an C9 der Verbindungen **56-76** dargelegt. In Bezug auf Abschnitt 3.2.7, in dem die Problematik der Stellung der OH-Gruppe der 9-OH-BNDS angedeutet wurde, kann jetzt Klarheit bezüglich der widersprüchlichen Ergebnisse von Haller und Unholzer¹¹² gegenüber denen von Holzgrabe und Mitarbeitern¹¹³ geschaffen werden. Beide Arbeitsgruppen isolierten nach Reduktion von HZ2 mit NaBH₄ in Dioxan/H₂O gemäß den angegebenen NMR-Daten und in Übereinstimmung mit den Ergebnissen dieser Arbeit das anti-Isomer des 9-Hydroxy-3,7-dimethyl-2,4-di-(2-pyridyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-1,5-dicarbonsäuredimethylester **67a** bzw. das N3-H, N7-Methyl-Derivat. Somit kann die von Holzgrabe und Mitarbeitern getroffene Zuordnung des anti-Isomers über Hochfeldverschiebungen der Kohlenstoffatome C6/8 als Folge des γ_{Gauche} -Effekts (s. Abb. 68) der C9-OH-Gruppe bestätigt werden. Gerade bei Substituenten an C9 mit erhöhter Elektronegativität wie -OH, -F, -NH₂ können mit grosser Wahrscheinlichkeit auch hochfeldverschiebende γ_{Anti} -Effekte zu den Kohlenstoffatomen C6/8 beobachtet werden, die auf hyperkonjugative oder Wechselwirkungen der rückwärtigen Orbitallappen des bindenden C _{γ} - mit denen des C _{α} -Orbitals zurückgeführt werden können (s. Abb. 69).⁸⁸

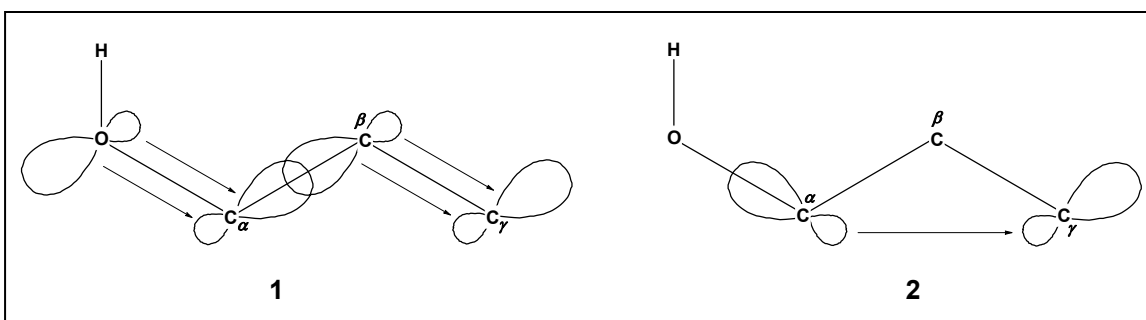


Abb. 69 Mögliche Modelle für das Auftreten von negativen γ_{Anti} -Effekten
 1 : Hyperkonjugative Wechselwirkung
 2 : Wechselwirkung der rückwärtigen Orbitallappen

Verb.	Stereochemie an C9	ermittelt durch	Verb.	Stereochemie an C9	ermittelt durch
56	syn	sel.1D-NOESY	67a	anti	Edukt von 71a
57	syn	Edukt von 63	67b	syn	Vergleich mit 67a
58	syn	sel.1D-NOESY	68	anti:syn 40:60	**
59	*	*	69	anti:syn 40:60	Vergleich mit 69a/b
60	syn	sel.1D-NOESY	69a	anti	**
61	syn	sel.1D-NOESY	69b	syn	**
62	*	*	70a	anti	sel.1D-NOESY
63	syn	sel.1D-NOESY	71	anti:syn 55:45	Vergleich mit 71a
64	syn	sel.1D-NOESY	71a	anti	sel.1D-NOESY
65	*	*	72	anti:syn 40:60	***
66	anti:syn 60:40	Vergleich mit 66a/b	73	anti:syn 40:60	***
66a	anti	Edukt von 70a	74	anti	***
66b	syn	Vergleich mit 66a	75	anti:syn 45:55	***
67	anti:syn 50:50	Vergleich mit 67a/b	76	anti	sel.1D-NOESY

Tab. 8 Übersicht über die stereochemische Zuordnung an C9

* : Konnte nicht mit sel.1D-NOESY-Messungen zugeordnet werden.

** : Vergleich mit dem Verschiebungsmuster der 9-OH-BNDS

*** : Vergleich mit dem Verschiebungsmuster der 9-OAc-BNDS

3.3. Pharmakologische Testung

Zur Bestimmung der Aktivität der Testsubstanzen muss sowohl die Rezeptoraffinität als auch bei ausreichender Affinität zu einem der Opioidrezeptoren (OR), die Rezeptoraktivität durch entsprechende *In-vivo*-Testmodelle untersucht werden. Die Rezeptoraffinität wurde an den drei OR μ , κ und δ bestimmt. Der Vergleich der ermittelten Rezeptoraffinitäten lässt Rückschlüsse auf die Selektivität der einzelnen Testsubstanz im Hinblick auf die getesteten Rezeptoren zu.

3.3.1. Bestimmung der Rezeptoraffinität

Die Rezeptoraffinität der Testsubstanzen wurde mit Hilfe von Radioligandbindungsstudien bestimmt.¹¹⁸ Dabei wird eine Gewebepräparation, welche den Rezeptor in großer Menge enthält, verwendet. Diese Präparation kann entweder direkt aus Modellorganismen gewonnen und aufbereitet werden oder man verwendet Zellkulturen, welche gezielt das klonierte Gen des gewünschten Rezeptors in hohem Ausmaß exprimieren. Diese Präparation wird mit einem für den jeweiligen Rezeptor hoch spezifischen, radioaktiv-markierten Liganden inkubiert. Meist kommen Tritium-markierte Liganden zum Einsatz. Nach dem Erreichen des Bindungsgleichgewichtes wird der Ansatz mehrmals gewaschen, um unspezifische Bindung des radioaktiv-markierten Liganden zu eliminieren. Anschließend wird mit einer bestimmten Konzentration der unmarkierten Testsubstanz inkubiert. Dadurch wird abhängig von der Affinität der Testsubstanz zum Rezeptor der markierte Ligand vom Rezeptor verdrängt. Das den verdrängten Liganden enthaltene Inkubationsmedium wird entweder durch Filtration oder durch Zentrifugation von der Präparation abgetrennt. Das Ausmaß der Verdrängung wird mit Hilfe eines Szintillationszählers, der die verbleibende Restradioaktivität der Präparation misst, ermittelt. Grundvoraussetzungen für die Durchführung eines derartigen Assays sind folgende Bedingungen, welche gleichermaßen für den Radioligand, als auch für die Testsubstanz gelten:

1. Reversible Bindung zwischen Ligand und Rezeptor.
2. Ligand und Rezeptor müssen spezifisch miteinander agieren.
3. Die Rezeptor-Ligand-Interaktion muss sättigbar sein.
4. Die Bindung des Liganden zum Rezeptor sollte im Idealfall linear mit seiner Gesamtkonzentration korreliert sein.

Die pharmakologische Testung der im Rahmen dieser Arbeit synthetisierten Testsubstanzen erfolgte mit Zellmembranpräparationen von unterschiedlich transfizierten CHO-K1-Zellkulturen (*C*hinese *H*amster *O*vary), welche μ -OR bzw. κ -OR exprimieren oder HEK293-Zellkulturen (*H*uman *E*mbryonic *K*idney), welche spezifisch δ 2-OR exprimieren. Alle Testsubstanzen wurden in einer Konzentration von $1\mu\text{M}$ eingesetzt. Als Radioliganden kamen [^3H]-Naloxon (μ -OR), [^3H]-CI977 (Enadolin) (κ -OR) und [^3H]-D-Ala-Deltorphin (δ 2-OR) jeweils in einer Konzentration von 1nM zum Einsatz.

3.3.2. Bestimmung der *In-vivo*-Aktivität

Abgesehen von der Rezeptoraffinität einer Testsubstanz zum biologischen Zielsystem, wie in diesem Fall den OR, ist es unabdingbar zu überprüfen, ob eine affine Testsubstanz ebenfalls in der Lage ist, eine biologische Wirkung zu erzielen, also nach erfolgter Bindung an den Rezeptor eine Signaltransduktion in Gang zu setzen. Zusätzlich zu der Information, inwiefern ein Ligand Affinität zum OR zeigt, wird somit aufgezeigt, ob es sich um einen Liganden mit agonistischer oder antagonistischer Wirksamkeit handelt.

Da die im Rahmen dieser Arbeit synthetisierten Verbindungen mit dem Ziel hergestellt wurden, am κ -OR hoch affin und im optimalen Fall auch selektiv zu binden, um damit verbunden zur Behandlung von starken Schmerzen eingesetzt werden zu können, wurden diese am Tiermodell bezüglich ihrer intrinsischen, analgetischen Wirkung getestet. Da man abhängig vom Entstehungsort des Schmerzreizes in somatische und viszerale Schmerzen differenziert, wurden als Schmerzmodelle der *Tail-Flick*- und der *Phenylchinon-Writhing*-Test gewählt. Im *Tail-Flick*-Test wird ein somatischer und im *Phenylchinon-Writhing*-Test ein

viszeraler Schmerzreiz imitiert, der in Abhängigkeit zur vorangegangenen Applikation der Testsubstanz einen messbaren Effekt des Modelltieres hervorruft.

Tail-Flick-Test:

Durch Einstrahlen eines Hitzestrahlens von maximal 12s auf den Schwanzansatz des Versuchstieres (hier: Mäuse) wird ein somatischer, thermischer Schmerzreiz erzeugt. Gemessen wird hierbei die Zeit, die verstreicht, bis das Versuchstier den Schwanz wegzieht. Ist dem Versuchstier vorher eine analgetisch wirksame Substanz appliziert worden (i.v. oder p.o.), so wird im Vergleich zur Kontrollgruppe, in Abhängigkeit von der Wirkstärke der Substanz, ein größerer Zeitwert gemessen.

Phenylchinon-Writhing-Test:

Intraperitoneale Applikation von Phenylchinon führt beim Versuchstier (hier: Mäuse) zu messbaren, typischen Krümm- und Streckbewegungen. Diese werden innerhalb eines vorgegebenen Zeitintervalls gezählt. Durch vorherige Gabe einer analgetisch wirksamen Substanz verringert sich die Anzahl dieser Bewegungen signifikant gegenüber der Kontrollgruppe. Ausgewertet wird die Anzahl der Tiere innerhalb einer Gruppe, bei der die Applikation einer Testsubstanz zu einer Verringerung der Krümm- und Streckbewegungen geführt hat.

3.3.3. Diskussion der Testergebnisse

Seitdem die analgetische Aktivität der 9-Oxo-BNDS durch Holzgrabe und Mitarbeitern^{61,62} entdeckt wurde, wurden zahlreiche Verbindungen dieses Typs innerhalb unseres Arbeitskreises synthetisiert und pharmakologisch charakterisiert.^{65,66,67} Insbesondere wurde die Verbindung HZ2 hinsichtlich ihrer pharmakologischen Aktivität am κ -OR am besten untersucht.⁶³ HZ2 bindet mit einer Affinität von $K_i=15\text{nM}$ am κ -OR und weist eine Selektivität von mindestens 1:100 und 1:1000 gegenüber dem μ -OR und δ -OR auf. Diese Ergebnisse wurden

anhand von Radioligandbindungsstudien an Rattenhirnhomogenaten mit [³H]-Naloxon (μ -OR), [³H]-CI-DPDPE (δ -OR) und [³H]-CI-977 (κ -OR) als Radioliganden erhalten. HZ2 stellte sich ebenfalls in zahlreichen Untersuchungen als analgetisch wirksame Substanz heraus, was in verschiedenen *In-vivo*-Experimenten an Mäusen, Ratten und Kanninchen gezeigt werden konnte. Im Tail-Flick-, Phenylchinon-Writhing-, Hot-Plate-, Formalin- und Randall-Selitto-Test erwies sich HZ2 dosisabhängig und signifikant als wirksam, wobei in allen Tests eine maximale analgetische Wirkung erreicht werden konnte. Die sonst für opioide Analgetika üblichen Nebenwirkungen wie Obstipation, Atemdepression oder physische Abhängigkeit konnten nur in geringem Maß festgestellt werden. Einzig die durch HZ2 hervorgerufene dosisunabhängige Emesis in Frettchen verhinderte eine Weiterentwicklung von HZ2 als Arzneimittel. Dennoch repräsentiert HZ2 bis heute die Klasse der 9-Oxo-BNDS als Referenzverbindung in Bezug auf die pharmakologische Aktivität als selektiver κ -OR-Agonist. Um neue dem HZ2 pharmakologisch ebenbürtige oder überlegene Verbindungen folgen zu lassen, wurden eine Reihe von strukturellen Variationen am 3,7-Diazabicyclononan-9-on-Grundgerüst vorgenommen. Diese beinhalteten Änderungen der Substituenten an Position 2/4, N3, N7 als auch die Synthese von Salzen des HZ2, von quarternären Ammoniumsalzen von N7-substituierten analogen Derivaten von HZ2.^{65,66,67,68} Von all diesen Verbindungen konnte lediglich bei den 2,4-di-(3-fluorphenyl)-, 2,4-di-(3-hydroxyphenyl)-, 2,4-di-(4-methoxyphenyl)-substituierten 3,7-Dimethyl-9-oxo-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-1,5-dicarbon säuredimethylestern eine dem HZ2 vergleichbare Affinität zum κ -OR gefunden werden mit K_i -Werten von ca. 20nM.⁶⁵ Jedoch zeigten diese Substanzen bei *In-vivo*-Untersuchungen keine analgetische Aktivität, sodass man hier aller Wahrscheinlichkeit nach entweder von Antagonisten ausgehen muss, oder aber die Bioverfügbarkeit war im Tiermodell zu gering, als dass eine Wirkung erzielt werden konnte. Unabhängig davon, ob an Position N3 oder N7 ein von einer Methylgruppe abweichender Substituent eingeführt wurde^{67,68}, ging die Affinität zum κ -OR fast, bis vollständig verloren. Docking-Studien am Rezeptormodell des κ -OR von Brandt und Mitarbeitern¹¹⁹ belegen ebenfalls,

dass HZ2 sehr straff innerhalb der Bindungstasche durch zwei Salzbrücken fixiert ist. Dadurch ist das Raumangebot für Substituenten an N3 oder N7 sehr stark eingegrenzt.

Die einzigen aus pharmakologischer Sicht verbleibenden, sinnvollen Variationsmöglichkeiten waren eine möglichst radikale Verkleinerung des HZ2-Grundgerüsts durch formale Spaltung der 1,5-Dicarbonsäuredimethylester, formale Demethylierung an N3 und/oder N7 oder Reduktion des C9-Ketons und/oder der Methylester in Position 1/5. Zudem sollten die 9-OH-BNDS durch Acylierung weiter derivatisiert werden. Diese Variationen wurden ausgehend von den beiden Verbindungen HZ2 und 3FLB realisiert, da diese die beiden Vertreter mit der höchsten Affinität zum κ -OR darstellen.

Nachfolgend sind in Tab. 9 die Ergebnisse der Radioligandbindungsexperimente aufgeführt. Alle Testsubstanzen wurden in einer Konzentration von 1 μ M eingesetzt. Die experimentelle Durchführung der Assays ist im Experimentellen Teil unter Abschnitt 6.10.1 beschrieben. Die Strukturformeln der getesteten Verbindungen sind dem Anhang (s. 7.1.3-7.1.6) zu entnehmen.

Durch die formale Hydrolyse der 1,5-Dicarbonsäuredimethylester von 3FLB zur freien 1,5-Dicarbonsäure **26** geht die Affinität zum κ -OR vollständig verloren, sodass vermutet werden kann, dass die Ester essentiell für die Wechselwirkung zum Rezeptor ist. Bestätigt wird dies durch die Ergebnisse der Triole, bei welchen durch die Reduktion der Aceton-1,3-dicarbonsäuredi-methylesterstruktur des HZ2-/3FLB-Grundgerüsts (Verbindungen **56**, **60**, **63-65**) die Affinität ebenfalls vollständig verloren geht. Wird lediglich das C9-Keton reduziert, so geht im Fall der 3FLB-analogen Verbindungen **66a** (anti) und **66b** (syn) die Affinität zum κ -OR weitestgehend verloren, wohingegen bei den HZ2-analogen Verbindungen **67a** (anti) und **67b** (syn) eine hohe Affinität zum κ -OR festgestellt werden kann. Wird das Diastereomerengemisch **67** acetyliert, so kann bei dem resultierenden Diastereomerengemisch **71** die Affinität zum κ -OR aber auch zum μ -OR weiter erhöht werden. Vergleicht man die Ergebnisse der Verbindungen **67a/b**, **67**, **71** und **71a** untereinander, so scheint die moderate Affinität zum μ -OR des Diastereomerengemisches **71** ausschließlich durch das syn-Isomer hervor-

Verb.	Klasse	ORL1 (% Inh.)	μ -OR (% Inh.)	δ 2-OR (% Inh.)	κ -OR (% Inh.)
HZ2	9-Oxo-BNDS	n. getestet	20	<10	$K_i=0.015\mu\text{M}^*$ $K_i=1.2\mu\text{M}^{**}$
3FLB	9-Oxo-BNDS	n. getestet	<10	<10	$K_i=0.026\mu\text{M}^{***}$
25	9-Oxo-BNDS	21	<10	<10	<10
26	Dicarbonsäure	<10	<10	<10	<10
27	9-Oxo-BNDS (N ⁷ - δ -Adresse)	<10	16	<10	16
31	9-Oxo-BNDS	51	79 $K_i=0.2\mu\text{M}$	<10	62
56	Triol	<10	<10	<10	<10
60	Triol	<10	<10	<10	<10
63	Triol	<10	11	<10	<10
64	Triol	<10	<10	<10	<10
65	Triol	<10	<10	<10	<10
66a anti	9-OH-BNDS	<10	<10	<10	17
66b syn	9-OH-BNDS	<10	28	<10	38
67 syn:anti 50:50	9-OH-BNDS	<10	24	<10	55
67a anti	9-OH-BNDS	<10	<10	<10	55
67b syn	9-OH-BNDS	<10	20	<10	69
70a anti	9-OAc-BNDS	<10	<10	<10	24
71 syn:anti 45:55	9-OAc-BNDS	<10	45	<10	79 $K_i=0.036\mu\text{M}$
71a anti	9-OAc-BNDS	<10	<10	<10	71 $K_i=0.029\mu\text{M}$

Tab. 9 Ergebnisse der Radioligandbindungsexperimente* : Rattenhirnhomogenat ($[^3\text{H}]\text{-Cl-977}$)⁶⁵** : CHO-K1-Zellen ($[^3\text{H}]\text{-Cl-977}$)⁶⁷*** : CHO-K1-Zellen ($[^3\text{H}]\text{-Diprenorphin}$)⁶⁵

gerufen zu werden, da das diastereomerenreine Isomer **71a** (anti) lediglich eine ausgezeichnete Affinität zum κ -OR aufweist. Dieselbe Tendenz kann bei den Vorstufen **67a/b** beobachtet werden.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden ebenfalls 9-OAc-BNDS-Derivate mit längeren Acylresten synthetisiert ($-\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ und $-\text{CO}(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$), die jedoch zum jetzigen Zeitpunkt nicht pharmakologisch charakterisiert wurden. Mit Hilfe dieser Daten könnte das Raumangebot der Bindungstasche des κ -OR auch in dieser Richtung noch ausgelotet werden.

Zusammenfassend lassen sich aus den bisher vorliegenden pharmakologischen Daten folgende Struktur-Wirkungsbeziehungen für die 3,7-Diazabicyclo[3.3.1]-nonanklasse der κ -OR-Liganden ableiten:

1. Das Grundgerüst sollte an Position 2/4 mit 2-Pyridylresten substituiert sein.
2. An Position N3 und N7 dürfen keine Substituenten angebracht sein, die größer als ein Methylrest sind.
3. Das Molekül sollte an Position 1/5 mit Methylestergruppen versehen sein.
4. Der 3,7-Diazabicyclus kann an Position C9 eine -OH, -OAc oder möglicherweise auch entsprechende, sterisch anspruchsvollere Funktionen besitzen.
5. Die Stellung des Substituenten an Position C9 sollte vorzugsweise anti-konfiguriert sein, bezogen auf den höher substituierten Piperidinring.

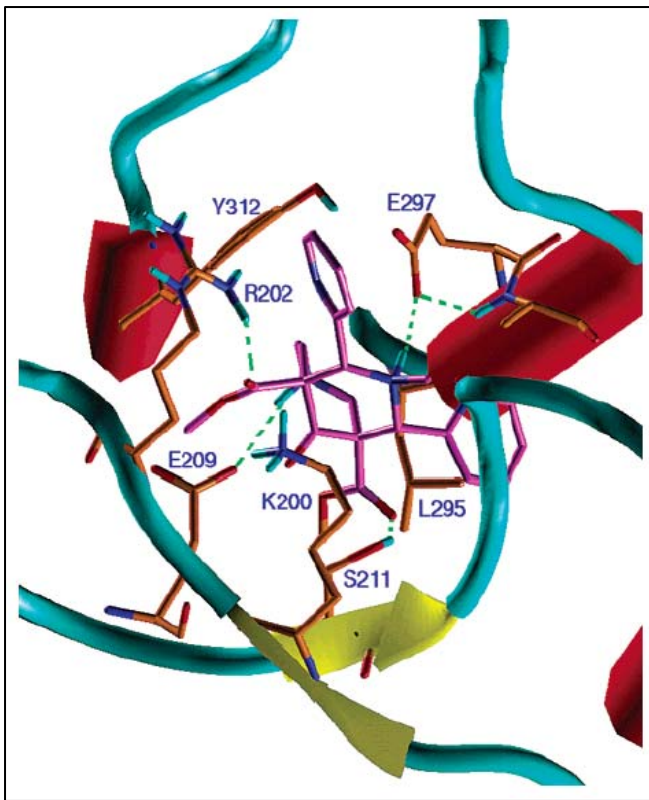


Abb. 70 HZ2 innerhalb der Bindungstasche des κ -OR

zu der straffen Fixierung von HZ2 im Rezeptor führen. Die Interaktion von Glu209 und dem protonierten Stickstoff N7 kann nur dann eintreten, wenn sich die N^+H - und $C=O$ -Gruppen parallel zueinander, bei einer Wannenkongformation

Diese Ergebnisse korrelieren mit dem früher postulierten Pharmakophormodell von Holzgrabe und Brandt¹¹⁹. Mit Hilfe von Docking-Studien wurde HZ2 innerhalb der Bindungstasche eines auf Rinderrhodopsin basierenden κ -OR auf Wechselwirkungen mit Aminosäuren des Rezeptors untersucht. HZ2 bindet an der Rezeptortasche zwischen den extrazellulären Loops zwei und drei. Dabei werden zwei Salzbrücken zwischen den Aminosäuren Glu297 und N3 und Glu209 und N7 ausgebildet, die

des Piperidonringes C9C1C8N7C6C5 anordnen. Weiterhin wurde festgestellt, dass eine bisäquatoriale Stellung der vorzugsweise vorhandenen 2-Pyridyl-Substituenten notwendig ist für eine hohe Affinität. Weitere Untersuchungen zeigten einen benachbarten Lys200-Rest zur C9-Ketogruppe, der zur Ausbildung einer kovalenten Halbaminal-Bindung zu C9 in der Lage ist. Ob diese Interaktion jedoch unabdingbar für die hohe Affinität zum κ -OR ist, muss noch eingehender untersucht werden, da die pharmakologischen Ergebnisse der Verbindungen **67a/b** deutliche Affinität zum κ -OR belegen, bei gleichzeitigem Fehlen einer C9-Ketogruppe. Die Carbonsäuremethylester-Gruppen an Position 1/5 sind gemäß der Docking-Experimente auch in der Lage Wasserstoffbrücken zu Arg202 und Ser211 auszubilden. Wie die Ergebnisse dieser Arbeit ebenfalls klar belegen, sind Carbonsäureester wohl auch an der Fixierung innerhalb der Bindungstasche beteiligt. Bei vollständiger Reduktion der Carbonsäureester und der C9-Ketogruppe zu den Triolen **56** (3FLB-Analogon) und **60** (HZ2-Analogon), geht die Affinität zum κ -OR vollständig verloren. Angesichts der Tatsache, dass jedoch die dabei entstehenden Hydroxygruppen ebenfalls in der Lage sein müssten als H-Brücken-Akzeptoren zu fungieren, sodass immerhin eine Restaffinität hätte beobachtet werden müssen, wirft das Ergebnis neue Fragen auf. Möglicherweise stimmen entweder die Bindungsabstände der OH-Gruppen zu den Aminosäuren Arg202 und Ser211 zur Ausbildung von H-Brücken nicht mehr oder aber das Molekül kann aufgrund der enormen Zunahme an Hydrophilie die Bindungstasche nicht mehr erreichen. Aufschluss darüber können nur weitere Docking-Experimente liefern, indem die in dieser Arbeit synthetisierten und pharmakologisch untersuchten 9-OH-, 9-OAc-BNDS und Triole die früheren Docking-Ergebnisse und das damit verbundene Pharmakophormodell entweder bestätigen und damit erweitern oder aber widerlegen können.

Mit der vorliegenden Arbeit sind die Variationsmöglichkeiten der Leitverbindung HZ2 nahezu vollständig ausgeschöpft. Die einzig sinnvolle Strukturvariation könnte nach erfolgter Auslotung des Raumangebotes in einer stereoselektiven Einführung von Substituenten an Position C9 des bicyclischen Ringsystems bestehen. Falls dadurch noch selektivere und affinere κ -OR-Agonisten erhalten

werden, sollten diese zusätzlich durch weitere Modifikationen eine hinreichende Hydrophilie aufweisen, sodass sie an der Permeation durch die Blut-Hirn-Schranke in soweit gehindert sind, als dass sie ausschließlich peripher am κ -OR wirken können und damit für die Therapie inflammatorischer Schmerzen in Frage kommen. Das zum Teil erhebliche Nebenwirkungsspektrum zentral verfügbarer κ -OR-Agonisten dürfte eine Einführung in die Schmerztherapie weitestgehend verhindern.

4. Zusammenfassung

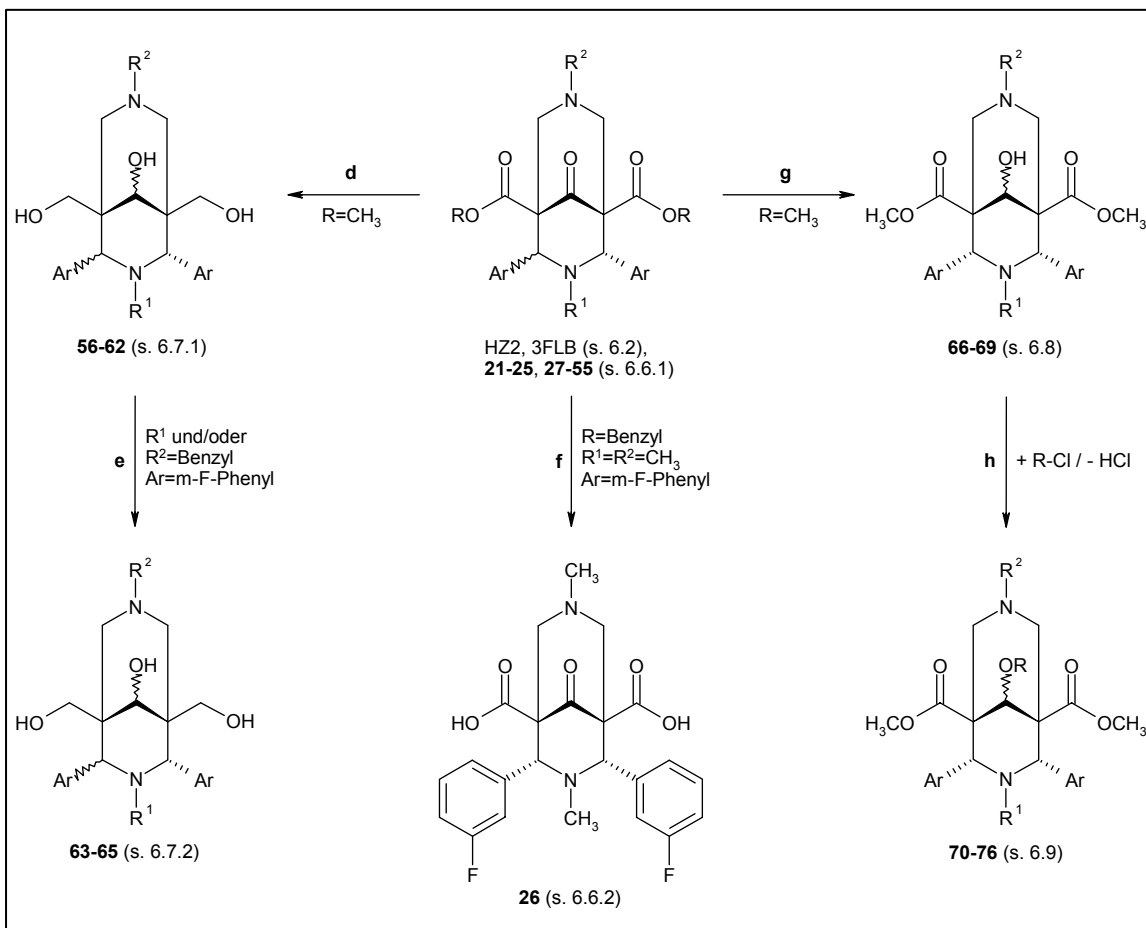


Abb. 71 Syntheschema der Zielverbindungen (s. auch Abb. 24)

In der vorliegenden Arbeit wird die Synthese von verschiedenen bicyclischen Substanzklassen gemäß des folgenden Syntheschemas (s. Abb. 71) beschrieben. Es wurden verschiedene 2,4-di-(2-pyridyl)- oder 2,4-di-(3-fluorphenyl)-substituierte 9-Oxo-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-1,5-dicarbonsäure-diester (9-Oxo-BNDS: **21-25**, **27-55**) synthetisiert, welche

1. teilweise als Vorstufen zur Synthese von 1,5-Di-(hydroxymethyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-olen (Triole: **56-65**) eingesetzt wurden,

2. teilweise als Vorstufen zur Synthese von 9-Hydroxy-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-1,5-dicarbonsäuredimethylestern (9-OH-BNDS: **66-69**) verwendet wurden, die ihrerseits zu 9-O-Acyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-1,5-dicarbonsäuredimethylestern (9-OAc-BNDS: **70-76**) umgesetzt wurden oder
3. als Vorstufe zur Synthese der 9-Oxo-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-1,5-dicarbonsäure **26** dienten.

Die 9-Oxo-BNDS wurden aus den kommerziell erhältlichen Aceton-1,3-dicarbonsäuredimethyl- (ADS-Me), -ethylester (ADS-Et) oder den ADS **1-3** synthetisiert, die ihrerseits ausgehend von ADS-Me und den entsprechenden Alkoholen durch Umesterung hervorgehen. Die ADS wurden durch eine Mannich-Kondensation mit zwei Äquivalenten eines aromatischen Aldehyds und einem Äquivalent eines primärenamins in MeOH zu den entsprechenden 4-Piperidon-3,5-dicarbonsäureestern (PDS: **4-20**) umgesetzt, die wiederum ebenfalls durch eine Mannich-Kondensation mit zwei Äquivalenten Formaldehyd und einem Äquivalent eines primärenamins in THF oder Aceton zu den entsprechenden 9-Oxo-BNDS reagieren. Dieser Syntheseschritt wurde hinsichtlich Ausbeute, Vereinfachung und Beschleunigung der Aufarbeitung optimiert. Die Stereochemie der so erhaltenen 9-Oxo-BNDS, die in Abhängigkeit vom Substitutionsmuster als cis- oder trans-Isomere entstehen, konnte mittels NMR-Spektroskopie aufgeklärt werden. Der 1,5-Dibenzylester **25** konnte durch katalytische Hydrierung mit Pd/C als Katalysator in EtOAc zur freien 1,5-Dicarbonsäure **26** umgesetzt werden (s. Abb. 71f).

Die Triole **56-62** wurden ausgehend von den 9-Oxo-BNDS HZ2, 3FLB, **21-24**, **28**, **33** in einer Eintopfsynthese mittels NaBH₄ in THF/MeOH durch Reduktion hergestellt (s. Abb. 71d). Die N3- und/oder N7-benzyl-substituierten Triole **57-59** wurden mittels katalytischer Hydrierung mit Pd/C als Katalysator in MeOH zu den entsprechenden NH-substituierten Triolen **63-65** umgesetzt (s. Abb. 71e). Mit Hilfe von selektiven 1D-NOESY-Messungen konnte die Stereochemie der Triole bezüglich der Stellung der Hydroxygruppe an C9 zugeordnet werden (s. 3.2.9).

Die 9-OH-BNDS **66-69** wurden durch Reduktion der entsprechenden 9-Oxo-BNDS HZ2, 3FLB, **32**, **33** mit Na(CN)BH₃ in MeOH synthetisiert (s. Abb. 71g).

Die Reduktion verläuft nicht stereoselektiv, sodass die dabei entstehenden 9-OH-BNDS als Diastereomerengemische durch syn/anti-Isomerie der C9-OH-Gruppe anfallen. Das Diastereomerengemisch **66** konnte durch präparative Säulenchromatographie in die beiden reinen Isomere **66a** (anti) und **66b** (syn) getrennt werden (s. 6.8.2). Das Gemisch **67** konnte durch Entwicklung einer HPLC-Methode und anschließender Übertragung auf ein Flashchromatographiesystem präparativ in die diastereomerenreinen Isomere **67a** (anti) und **67b** (syn) getrennt werden (s. 6.8.3). Die stereochemische Zuordnung der Konfiguration an C9 wurde durch selektive 1D-NOESY-Messungen erreicht (s. 3.2.9).

Die Synthese der 9-OAc-BNDS **70-76** erfolgte durch Umsetzen des entsprechenden 9-OH-BNDS **66a**, **67a**, **67-69** mit einer äquimolaren Menge eines entsprechenden Carbonsäurechlorids und DBU als Hilfsbase in CHCl_3 (s. Abb. 71h). Im Fall der Synthese von Verbindung **76** musste das eingesetzte Decanoylchlorid mit Zinkstaub aktiviert werden. Die Zuordnung der Stereochemie der so erhaltenen Verbindungen basiert auf selektiven 1D-NOESY-Messungen (s. 3.2.9).

Die Verbindungen **25-27**, **31**, **56**, **60**, **63-66**, **66a/b**, **67**, **67a/b**, **70a**, **71**, **71a** wurden auf pharmakologische Affinität zum κ -Opioidrezeptor (OR) untersucht (s. 3.3). Dadurch konnten die Verbindungen **71**, **71a** und **67a/b** als hochaffine Liganden des κ -OR identifiziert werden. Durch die qualitative Analyse der Struktur-Wirkungs-Beziehungen, die auf dem Vergleich der pharmakologischen Daten dieser Arbeit und vorangegangener Arbeiten basiert, konnten folgende Anforderungen an selektive Liganden des κ -OR mit 3,7-Diazabicyclo[3.3.1]nonan-Grundgerüst ermittelt werden:

1. Das Grundgerüst sollte an Position 2/4 mit 2-Pyridylresten substituiert sein.
2. An Position N^3 und N^7 dürfen keine Substituenten angebracht sein, die größer als ein Methylrest sind.
3. Das Molekül sollte an Position 1/5 mit Methylestergruppen versehen sein.

4. Der 3,7-Diazabicyclus kann an Position 9 eine -OH, -OAc oder möglicherweise auch entsprechende, sterisch anspruchsvollere Funktionen besitzen.
5. Die Stellung des Substituenten an Position 9 sollte vorzugsweise anti-konfiguriert sein, bezogen auf den höher substituierten Piperidinring.

Die Verbindungen **32-55**, **62**, **68-69**, **72-76** wurden vornehmlich als Fe(II)-Chelate hinsichtlich ihrer katalytischen Aktivität untersucht. Ergebnisse können aus Gründen der Vertraulichkeit im Rahmen dieser Arbeit nicht präsentiert werden.

5. Summary

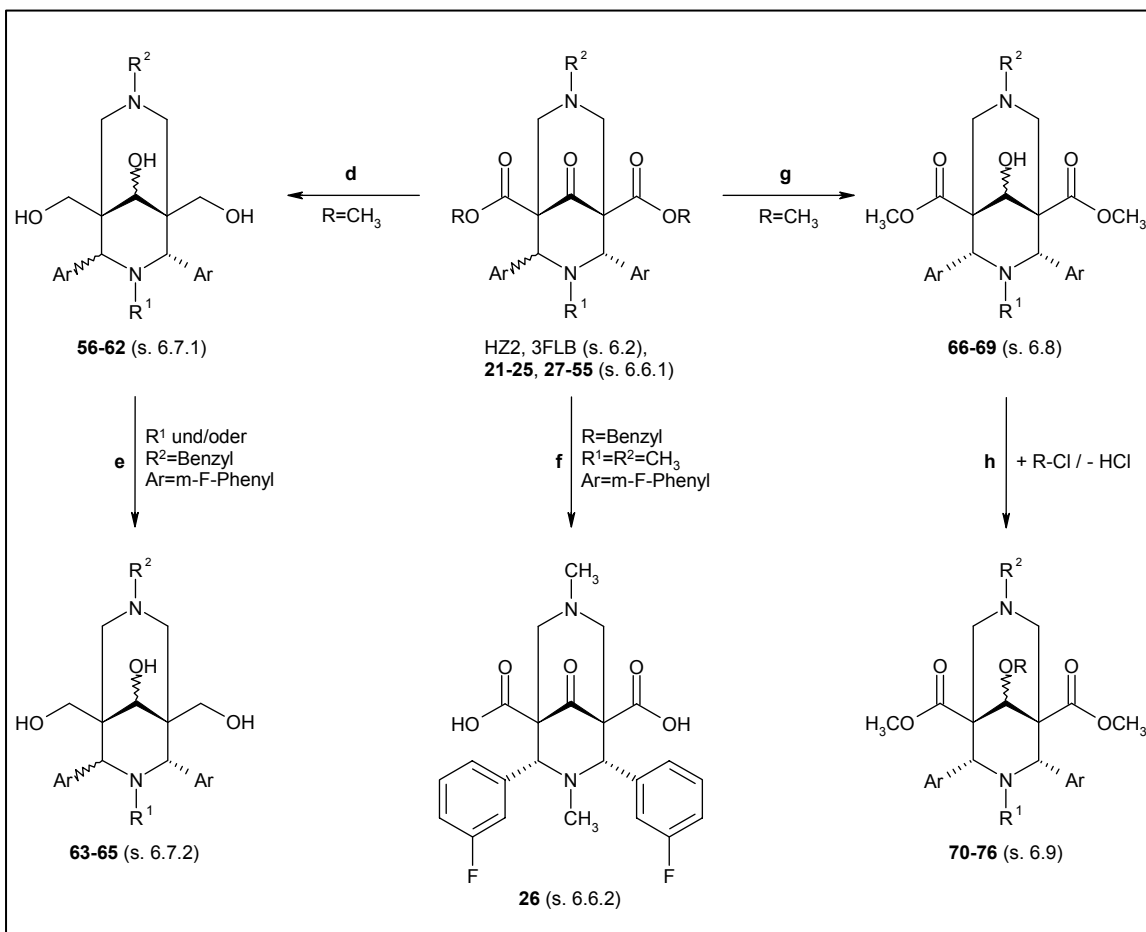


Abb. 72 Synthetic pathway of the target compounds (s. also Abb. 24)

The aim of the present work was the synthesis of several bicyclic compound classes as described in the following synthetic pathway (s. Abb. 72). Various 2,4-di-(2-pyridyl)- or 2,4-di-(3-fluorophenyl)-substituted 9-oxo-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-nonan-1,5-dicarboxylates (9-Oxo-BNDS: **21-25**, **27-55**) have been synthesized, which

1. were partially used as templates for the synthesis of 1,5-di-(hydroxymethyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-oles (trioles: **56-65**),

2. were partially used as starting compounds for the synthesis of dimethyl-9-hydroxy-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-1,5-dicarboxylates (9-OH-BNDS: **66-69**), which in turn were used for the preparation of dimethyl-9-O-acyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-1,5-dicarboxylates (9-OAc-BNDS: **70-76**),
3. served as starting compound for the synthesis of the 9-oxo-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-1,5-dicarboxylic acid **26**.

The 9-Oxo-BNDS were prepared starting from the commercially available dimethyl- (ADS-Me) or diethylacetone-1,3-dicarboxylate (ADS-Et) or the ADS **1-3**, which themselves were synthesized by transesterification of ADS-ME with the corresponding alcohols. The ADS were converted to the respective 4-piperidon-3,5-dicarboxylates (PDS: **4-20**) by means of a Mannich-condensation with two equivalents of an aromatic aldehyde and one equivalent of a primary amine in MeOH as a solvent. The PDS were subjected to a second Mannich-condensation with two equivalents of formaldehyde and one equivalent of a primary amine in THF or acetone to form the corresponding 9-Oxo-BNDS. This step was optimized with respect to the yields, simplification and acceleration of the refurbishment. The stereochemistry of the so achieved 9-Oxo-BNDS, which can emerge as cis- or trans-isomers dependent on their substitution pattern, was elucidated by means of NMR-spectroscopy. The dibenzylcarboxylate **25** could be converted to the free dicarboxylic acid **26** by means of catalytic hydrogenation with Pd/C as catalyst in EtOAc as solvent (s. Abb. 72f).

The trioles **56-62** were synthesized starting from the the 9-Oxo-BNDS HZ2, 3FLB, **21-24**, **28**, **33** in a one-pot-reduction-step by means of NaBH₄ in THF/MeOH (s. Abb. 72d). The N3- and/or N7-benzyl-substituted trioles **57-59** were converted to the respective NH-substituted trioles **63-65** by catalytic hydrogenation with Pd/C in MeOH (s. Abb. 72e). The assignment of the hydroxy-group at C9 was achieved via selective 1D-NOESY measurements (s. 3.2.9).

The 9-OH-BNDS **66-69** were prepared by reduction of of the appropriate 9-Oxo-BNDS HZ2, 3FLB, **32**, **33** with Na(CN)BH₃ in MeOH (s. Abb. 72g). The reduction does not proceed in a stereoselective manner, which in consequence leads to the isolation of syn/anti-isomers with respect to the hydroxygroup at C9. The

isomeric mixture **66** could be resolved into both pure isomers **66a** (anti) and **66b** (syn) by means of preparative column chromatography (s. 6.8.2). The isomeric mixture **67** was separated in order to obtain the pure isomers **67a** (anti) and **67b** (syn) by preparative flash-chromatography (s. 6.8.3). The stereochemical assignment of the hydroxygroup at C9 was accomplished by selective 1D-NOESY measurements (s. 3.2.9).

The synthesis of the 9-OAc-BNDS **70-76** was carried out by reaction of the respective 9-OH-BNDS **66a**, **67a**, **67-69** with an equimolar amount of the congruent acylchloride and DBU as an auxiliary base in CHCl_3 (s. Abb. 72h). In the case of compound **76** the deployed decanoylchloride had to be activated with zinc dust. The stereochemical assignment of the so obtained compounds is based on selective 1D-NOESY measurements (s. 3.2.9).

The compounds **25-27**, **31**, **56**, **60**, **63-66**, **66a/b**, **67**, **67a/b**, **70a**, **71**, **71a** were investigated with respect to their pharmacological affinity to the κ -opioid receptor (OR) (s. 3.3). Compounds **71**, **71a** and **67a/b** were identified to be highly affine ligands to the κ -OR. By means of the analysis of structure-affinity-relationships, which are based upon the comparison of the pharmacological data of the present work and previous findings, the following prerequisites for high affinity towards the κ -OR were derived for compounds bearing the 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-skeleton:

1. The skeleton at position 2/4 should be substituted by 2-pyridyl moieties.
2. No substituents being larger than a methyl-group should be attached to the nitrogens N3 and N7.
3. The molecule should carry a methyl carboxylate at positions 1/5.
4. The 3,7-diazabicyclo may possess a -OH, -OAc or probably a respective, even sterically larger substituent at position 9.
5. The orientation of the substituent at position 9 should be preferably of anti-configuration according to the higher substituted piperidine ring.

The compounds **32-55**, **62**, **68-69**, **72-76** were investigated concerning their catalytic activity mainly in their Fe(II)-chelate-form. Results cannot be presented within the limits of the present work.

6. Experimenteller Teil

6.1. Allgemeine Angaben

NMR-Spektroskopie:

^1H -NMR-Spektren : Bruker Avance 400 Spektrometer (400.132MHz)
Interner Standard zur Kalibrierung: Mittelpunkte der deuterierten Lösungsmittelsignale¹²⁰ (CDCl_3 : 7.26ppm; DMSO- d_6 : 2.50ppm; MeOH- d_4 : 3.31ppm; Benzol- d_6 : 7.16ppm; Aceton- d_6 : 2.05ppm)
Digitale Auflösung: 0.25Hz/Punkt

^{13}C -NMR-Spektren : Bruker Avance 400 Spektrometer (100.623MHz)
Interner Standard zur Kalibrierung: Mittelpunkte der deuterierten Lösungsmittelsignale¹²⁰ (CDCl_3 : 77.16ppm; DMSO- d_6 : 39.52ppm; MeOH- d_4 : 49.00ppm; Benzol- d_6 : 128.06ppm; Aceton- d_6 : 29.84ppm)
Digitale Auflösung: 0.73Hz/Punkt

Zur Beschreibung der Spektren werden folgende Abkürzungen verwendet:

s = Singulett, d = Dublett, dd = Dublett vom Dublett, t = Triplett, td = Triplett von Dubletts, q = Quartett, br = breites Signal, m = Multiplett, Ar-H = aromatischer Wasserstoff.

Sofern nichts anderes angegeben ist, sind die Spektren mit CDCl_3 als Lösungsmittel aufgenommen worden.

Alle NMR-Spektren sind nachfolgend in Tabellen angegeben. Sind chemische Verschiebungen in spaltenübergreifenden Feldern angegeben, so fallen dort mehrere Signale der das Feld umfassenden Molekülteile zusammen.

IR-Spektroskopie:

IR-Spektren wurden mit einem Bio-Rad PharmalyzIR Spektrometer aufgenommen. Feststoffe wurden hierbei mittels einer Diamant-ATR-Einheit und Flüssigkeiten zwischen NaCl-Platten vermessen.

Schmelzpunkte:

Schmelzpunkte wurden mit einer Sanyo-Apparatur (Gallenkamp) MPD350.BM 3.5 gemessen. Alle Werte sind unkorrigiert.

Präparative Säulenchromatographie:

Aluminiumoxid 90 basisch (0.05-0.2mm) (Macherey und Nagel)

Sofern nichts anderes angegeben, wurde die Aktivität des Materials auf Stufe III eingestellt.

Präparative Flashchromatographie:

Stat. Phase : LiChroprep RP-18 (40-63µm mesh) (Merck)

Säulenabmessungen : 370 x 25mm

Fließmittel : MeOH / Phosphatpuffer 20mM pH9.55, 55:45 (V/V)

Auftragemenge : 100mg

Flussrate : 8.5ml/min bei 1.8bar (N₂)

Detektion : UV 254nm (Knauer UV-Detektor)

HPLC:

Pumpe : Bischoff HPLC-Pumpe Modell 2200

Integrator : Hewlett Packard HP3394

Säule : LiChrocart LiChrosphere RP-18 (125x4mm I.D.; 5µm; nicht endcapped) (Merck)

Fließmittel : MeOH / Phosphatpuffer 20mM pH9.55, 55:45 (V/V)

Injektionsmenge : 4µg

Flussrate : 1ml/min

Detektion : UV 254nm (Knauer UV-Detektor)

Dünnschichtchromatographie (DC):

POLYGRAM-SIL G/UV₂₅₄ (Macherey und Nagel)

ALOX-25 UV₂₅₄ (pH9) (Macherey und Nagel)

RP-18 F254 (Merck)

Lösungsmittel und Chemikalien:

Alle Chemikalien, welche für die nachfolgenden Synthesen eingesetzt wurden, waren analytisch rein. Grundsätzlich wurden getrocknete Lösungsmittel¹²¹ verwendet, mit Ausnahme der HPLC, bei der HPLC-Grad MeOH zum Einsatz kam. Alle Lösungsmittel wurden über Argon als Schutzgas gelagert.

Aceton: Nach Vortrocknen über CaCl₂ wird abfiltriert und über CaSO₄*0.5H₂O unter Argon destilliert.

Chloroform/Dichlormethan: Nach Vortrocknen über CaCl₂ wird über Phosphor(V)-oxid unter Argon destilliert.

Diethylether: Nach mehrtägigem Stehen über CaCl₂ wird abfiltriert und nach Zugabe von elementarem Natrium unter Argon destilliert.

Dimethylsulfoxid: Mindestens 24h über Molekularsieb 4Å stehen lassen.

Ethylacetat: Nach mehrtägigem Vortrocknen über CaCl₂ wird abfiltriert und über Phosphor(V)-oxid unter Argon destilliert.

Ethanol/Methanol: Käufliches absolutes Ethanol/Methanol wird über Natrium unter Argon destilliert.

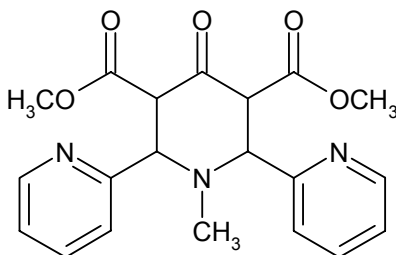
Tetrahydrofuran: Nach Vortrocknen über KOH wird abfiltriert und über Natrium/Kalium-Legierung unter Argon destilliert.

Folgende gebräuchliche Abkürzungen werden nachfolgend verwendet:

Diethylether = Et₂O, Chloroform = CHCl₃, Dichlormethan = CH₂Cl₂, Dimethylsulfoxid = DMSO, Ethanol = EtOH, Methanol = MeOH, tert. Butanol = t-BuOH, Ethylacetat = EtOAc, Tetrahydrofuran = THF, Formaldehyd = HCHO, Wasser = H₂O, Aceton-1,3-dicarbonensäuredimethylester = ADS-Me, Aceton-1,3-dicarbonensäurediethylester = ADS-Et.

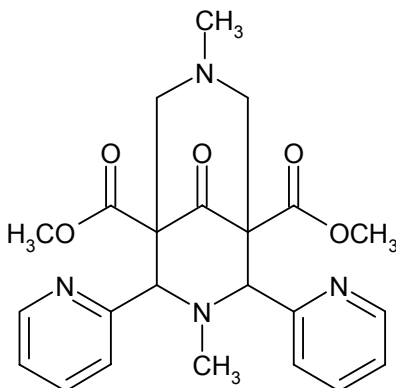
6.2. Synthese literaturbekannter Vorstufen

6.2.1. Synthese des 1-Methyl-2,6-di-(2-pyridyl)-4-piperidon-3,5-dicarbon-säuredimethylester **PyA** modifiziert nach⁹²



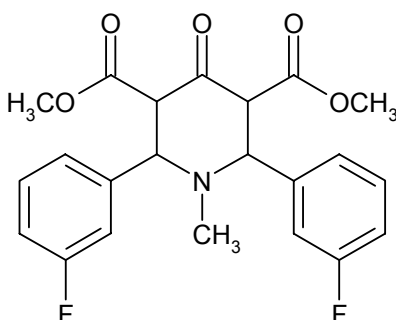
Zu einer eisgekühlten Lösung aus 28.6ml (300mmol) frisch dest. Pyridin-2-carb-aldehyd (70°C, 18mbar), 12.9ml (150mmol) 40%-ige wässriger Methylamin-lösung in 150ml MeOH wird innerhalb von 1h eine Lösung aus 22.4ml (150mmol) ADS-Me in 75ml MeOH getropft. Man lässt den Reaktionsansatz über 0.5h langsam auftauen. Der Ansatz wird auf 100ml eingeeengt und im Kühlschrank bei +4°C aufbewahrt. Über Nacht kristallisiert PyA aus, wird abfiltriert und mit viel Et₂O gewaschen. Man erhält nach Umkristallisation aus MeOH 48.6g PyA (85%). Smt: 145°C (Zers.) (Lit.: 158°C (Zers.) (EtOAc/Et₂O)⁹²)

6.2.2. Synthese des 3,7-Dimethyl-9-oxo-2,4-di-(2-pyridyl)-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]nonan-1,5-dicarbon-säuredimethylester **HZ2** modifiziert nach¹²²



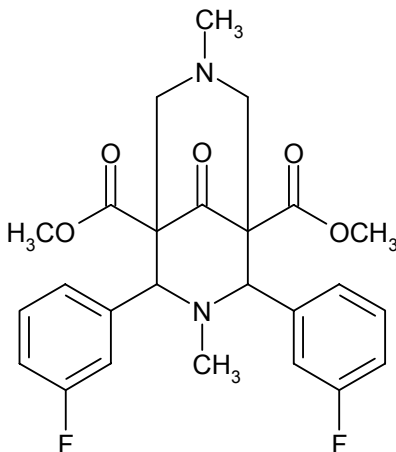
Eine Lösung von 10g (26mmol) PyA in 100ml MeOH wird auf dem Ölbad auf 65°C erhitzt. Man gibt nacheinander 5.6ml (65mmol) 35%-ige wässrige HCHO-Lösung und 2.5ml (33mmol) 40%-ige wässrige Methylaminlösung hinzu. Der Reaktionsansatz wird 0.5h bei 65°C gerührt. Reaktionskontrolle erfolgt mittels DC (Stat. Phase: bas. ALOX; FM: THF; $R_F=0.9$). Nachdem die Reaktion beendet ist, wird der Ansatz auf 50ml eingengt und bei +4°C aufbewahrt. Über Nacht kristallisiert HZ2 aus, wird abfiltriert und zuerst mit wenig eiskaltem MeOH, danach mit viel Et₂O gewaschen. Man erhält 7.3g HZ2 (63%). Smt.: 195°C (Zers.) (Lit.: 185°C (Zers.)¹²²)

6.2.3. Synthese des 1-Methyl-2,6-di-(3-fluorphenyl)-4-piperidon-3,5-dicarbon-säuredimethylester **3FLA** modifiziert nach⁹²



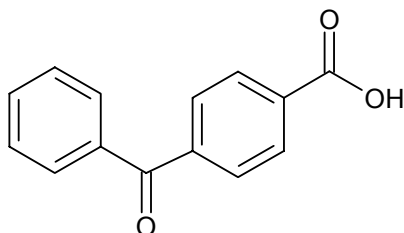
Zu einer eisgekühlten Lösung aus 25.5ml (240mmol) 3-Fluorbenzaldehyd und 10.4ml (120mmol) 40%-ige wässrige Methylaminlösung in 150ml MeOH wird über einen Zeitraum von 0.5h eine Lösung von 17.7ml (120mmol) ADS-Me in 75ml MeOH getropft. Man lässt den Ansatz langsam auftauen und rührt bei Raumtemperatur 1.5h. 3FLA fällt als amorpher Feststoff an. Man filtriert ab, wäscht mit viel n-Pentan und kristallisiert aus EtOH um. Man erhält 41.4g 3FLA (90%). Smt.: 121°C (Lit.: 119-121°C⁶⁵)

6.2.4. Synthese des 2,4-Di-(3-fluorphenyl)-3,7-dimethyl-9-oxo-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-1,5-dicarbonsäuredimethylester **3FLB** modifiziert nach¹²²



Eine Lösung von 10g (24mmol) 3FLA in 100ml MeOH wird auf dem Ölbad auf 65°C erhitzt. Man gibt nacheinander 4.8ml (60mmol) 35%-ige wässrige HCHO-Lösung und 2.6ml (30mmol) 40%-ige wässrige Methylaminlösung hinzu. Der Reaktionsansatz wird 0.5h bei 65°C gerührt. Reaktionskontrolle erfolgt mittels DC (Stat. Phase: bas. ALOX; FM: EtOAc/EtOH 1:1; $R_F=0.9$). Ist die Reaktion beendet, wird das Lösungsmittel im Vakuum nahezu vollständig entfernt und der Rückstand aus EtOH umkristallisiert. Über Nacht kristallisiert 3FLB aus und wird abfiltriert. Man erhält 9.5g 3FLB (84%). Smt.: 210°C (Lit.:199-201°C⁶⁵)

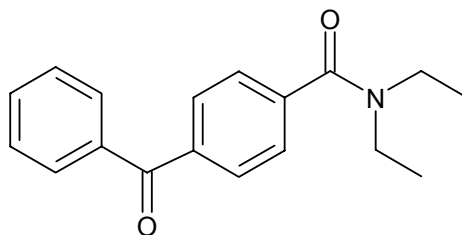
6.2.5. Synthese der 4-Benzoylbenzoesäure modifiziert nach¹²³



9.6g (49mmol) 4-Methylbenzophenon werden in 60ml t-BuOH und 20ml H₂O gelöst. Die Lösung wird unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Unter heftigem

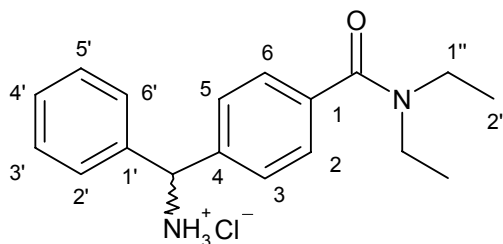
Rühren werden 9.5g (60mmol) KMnO_4 zugegeben und die Lösung 2.5h lang refluxiert. Danach werden erneut 4.7g (30mmol) KMnO_4 und 20ml t-BuOH/ H_2O 1:1 zugegeben. Die Lösung wird solange refluxiert, bis die violette Farbe verschwunden ist (ca. 3h). Anschließend werden nochmals 4.7g (30mmol) KMnO_4 und 20ml t-BuOH/ H_2O 1:1 zugegeben. Die Lösung wird unter Rückfluss weiter erhitzt bis die violette Farbe verschwunden ist (ca. 3h). Man lässt Abkühlen und filtriert den Ansatz über Celite. Das Lösungsmittel wird im Vakuum nahezu vollständig abdestilliert. Der Rückstand wird in 200ml 5% (m/m) NaOH-Lösung aufgenommen und mit 4x50ml Et_2O gewaschen. Die wässrige Phase wird vorsichtig mit konzentrierter HCl angesäuert. Das Produkt wird abfiltriert und aus MeOH/ H_2O umkristallisiert. Man erhält 5.5g (50%) 4-Benzoylbenzoesäure. Smt.: 201°C (Lit.: 199-201°C¹²⁴)

6.2.6. Synthese des 4-Benzoylbenzoesäure-N,N-diethylamid¹²³



4g (18mmol) 4-Benzoylbenzoesäure werden in 10ml abs. Benzol und 8.9ml (123mmol) frisch dest. SOCl_2 gelöst und unter Argon 4h unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert. Überschüssiges SOCl_2 wird mit 3x20ml Toluol azeotrop abdestilliert. Der Rückstand wird in 20ml abs. CHCl_3 aufgenommen und langsam in 50ml (210mmol) einer 44%-igen wässrigen Diethylaminlösung getropft. Die biphasische Lösung wird bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Die organische Phase wird abgetrennt, mit 2x25ml H_2O gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Die Lösung wird im Vakuum zur Trockene eingedampft und der Rückstand aus EtOAc/n-Hexan umkristallisiert. Man erhält 4.0g (80%) 4-Benzoylbenzoesäure-N,N-diethylamid. Smt.: 75°C (Lit.: 72-73°C¹²³)

6.3. Synthese des (RS)-4-(1-Amino-1-phenyl)methylbenzoesäure-N,N-diethylamid-hydrochlorid modifiziert nach¹²⁵



6.4g (23mmol) 4-Benzoylbenzoesäure-N,N-diethylamid werden in 50ml abs. EtOH unter Argon gelöst. Man gibt 2.5g (46mmol) NH_4Cl , 13.6ml (46mmol) Titan(IV)-isopropylat und 6.4ml (46mmol) frisch dest. Triethylamin zum Ansatz hinzu und rührt 20h bei Raumtemperatur. Man gibt 1.3g (34mmol) NaBH_4 zur Reaktionslösung und rührt weitere 24h bei Raumtemperatur. Der Reaktionsansatz wird in 30ml 2M wässr. Ammoniak-Lösung gegossen. Der anorganische Niederschlag wird abfiltriert und mit 50ml Et_2O gewaschen. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase mit 50ml Et_2O extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt und mit 2x20ml 2M HCl extrahiert. Die sauren, wässrigen Phasen werden vereinigt und mit 20ml Et_2O gewaschen. Die wässrige Phase wird mit 2M NaOH-Lösung auf pH10-12 eingestellt und mit 3x25ml Et_2O extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, mit 30ml ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wird in Et_2O aufgenommen und die erhaltene Lösung mit 30ml 1M HCl-Lösung in Et_2O versetzt. Man lässt über Nacht bei $+4^\circ\text{C}$ auskristallisieren und erhält 2.8g (38%) 4-(1-Amino-1-phenyl)methylbenzoesäure-N,N-diethylamid-hydrochlorid als farblosen kristallinen Feststoff.

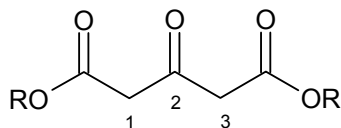
Smt. : 195°C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 1.04-1.11 (br; 6H; CH_3); 3.15-3.41* (br; 4H; NCH_2); 5.68
 δ (ppm) J (Hz) (d; 4.8Hz; 1H; CH); 7.36-7.44 (m; 5H; Ar-H); 7.57-7.63
(m; 4H; Ar-H); 9.30 (s; 3H; NH_3). * (von H_2O verdeckt)

^{13}C -NMR (DMSO- d_6) : 12.83; 14.01 (CH_3); 38.69; 42.79 (NCH_2); 56.77 (CH);
 δ (ppm) 126.46 (C_3, C_5); 127.43; 127.47 ($\text{C}_2, \text{C}_6, \text{C}_2', \text{C}_6'$);
 128.36 (C_4'); 128.80 (C_3', C_5'); 137.21 (C_4); 138.06
 (C_1'); 138.97 (C_1); 169.34 ($\text{C}=\text{O}$).
 IR (ATR) (cm^{-1}) : 3400, 2970, 2880, 2600, 1620, 1510, 1430, 1280, 1100,
 850, 760, 700.

6.4. Synthese der Aceton-1,3-dicarbonsäurediester

6.4.1. Allgemeine Synthesevorschrift zur Herstellung der Aceton-1,3-dicarbonsäurediester **1-3** modifiziert nach⁹¹



Verb.	R
1 Keton	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$
2 Keton:Enol 75:25	$-(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$
3 Keton:Enol 75:25	$-(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$

8.5ml (58mmol) ADS-Me werden mit 127mmol des entsprechenden Alkohols gemischt. Die Mischung wird im Ölbad auf 180°C erhitzt. Dabei wird das bei der Umesterung entstehende MeOH sukzessive abdestilliert. Zur Vervollständigung der Reaktion wird nach 1h bei 200mbar das restliche MeOH abdestilliert. Man lässt Abkühlen und nimmt den Rückstand in 100ml Et_2O auf.

Man löst 6.0g (30.0mmol) Kupfer(II)-acetat-monohydrat in 200ml Wasser und gibt die resultierende Lösung zur Lösung des Rohprodukts in Diethylether. Es wird bei Raumtemperatur heftig gerührt. Nach 0.5h hat sich die Wasserphase weitestgehend entfärbt, und die Etherphase hat eine dunkelgrüne Färbung angenommen. Beide Phasen werden getrennt. Die organische Phase wird zur Trockene im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird 2x aus Ethanol/Wasser umkristallisiert.

Der grüne Kupferkomplex wird in 200ml Et₂O gelöst und mit 100ml 2.5M H₂SO₄ versetzt. Man rührt heftig bei Raumtemperatur. Nach 1h hat sich die Etherphase vollständig entfärbt. Die organische Phase wird abgetrennt und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum erhält man den entsprechenden Aceton-1,3-dicarbonensäurediester als farbloses Öl. Analytische und spektroskopische Daten siehe 6.4.2-0.

6.4.2. Analytische Daten der Aceton-1,3-dicarbonensäurediester 1-3

Verb.	Summenformel	Molmasse (g/mol)	Ausbeute (% d. Th)
1	C ₁₉ H ₁₈ O ₅	326.4	35 (85-90 ⁹¹)
2	C ₁₉ H ₃₄ O ₅	342.5	95
3	C ₂₁ H ₃₈ O ₅	370.5	33

IR-Daten der Aceton-1,3-dicarbonensäurediester 1-3

Verb.	Wellenzahl (cm ⁻¹)	Methode
1	3090-3030, 2960, 2900, 1740, 1710, 1650, 1500, 1460, 1330, 1150, 1070, 750, 700	NaCl
2	2960-2850, 1740, 1720, 1660, 1470, 1410, 1330, 1150, 1070, 730	NaCl
3	---	---

¹H-NMR-Daten der Aceton-1,3-dicarbonensäurediester 1-3

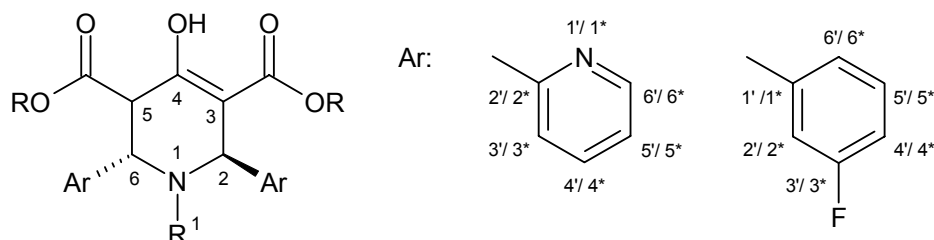
Verb.	H1/3	Ester
1 Keton	3.65 (s; 4H)	5.18 (s; 4H; OCH ₂) 7.32-7.43 (m; 10H; H2'-H6')
2 Keton:Enol 75:25	3.18 (s; 2H; Enol) 3.56 (s; 4H; Keton) 5.09 (s; 1H; Enol) 12.07 (s; 1H; OH Enol)	0.85 (t; 6.4Hz; 6H; H1') 1.18-1.36 (m; 16H; H2'-H5') 1.60 (quintett; 6.8Hz; 4H; H6') 4.09 (t; 6.8Hz; 4H; H7')
3 Keton:Enol 75:25	3.20 (s; 2H; Enol) 3.59 (s; 4H; Keton) 5.11 (s; 1H; Enol) 12.09 (s; 1H; OH Enol)	0.87 (t; 6.9Hz; 6H; H1') 1.20-1.38 (m; 20H; H2'-H6') 1.62 (quintett; 7.0Hz; 4H; H7') 4.11 (t; 7.0Hz; 4H; H8')

¹³C-NMR-Daten der Aceton-1,3-dicarbonsäurediester **1-3**

Verb.	C1/3	C2	Ester
1 Keton	48.78	195.06	67.14 (OCH ₂); 128.29 (C3', C5'); 128.43 (C4'); 128.56 (C2', C6'); 135.14 (C1'); 166.44 (C=O)
2 Keton:Enol 75:25	41.02 (Enol) 48.97 (Keton) 91.98 (Enol)	168.07 (Enol) 195.47 (Keton)	14.05 (C1'); 22.59; 25.79; 28.50; 28.89; 31.71 (C2'-C6' Keton); 25.87; 28.65; 28.93 (Enol); 64.51; 65.60 (C7' Enol); 65.73 (C7' Keton); 166.83 (C=O Keton); 170.01; 172.45 (C=O Enol)
3 Keton:Enol 75:25	41.10 (Enol) 49.06 (Keton) 92.09 (Enol)	168.17 (Enol) 195.64 (Keton)	14.16 (C1'); 22.73; 25.90; 28.56; 29.25; 29.26; 31.87 (C2'-C7' Keton); 25.97; 28.72; 29.30 (Enol); 64.61; 65.72 (C8' Enol); 65.86 (C8' Keton); 166.91 (C=O Keton); 170.04; 172.52 (C=O Enol)

6.5. Synthese der 2,6-Diaryl-4-piperidon-3,5-dicarbonsäurediester

6.5.1. Allgemeine Synthesevorschrift zur Herstellung der 2,6-Diaryl-4-piperidon-3,5-dicarbonsäurediester **4-20** modifiziert nach⁹²



Verb.	Ar	R	R ¹	Verb.	Ar	R	R ¹
4	2-Pyridyl	-CH ₃	-(CH ₂) ₇ CH ₃	13	2-Pyridyl	-CH ₃	-(CH ₂) ₂ O-(CH ₂) ₂ OH
5	2-Pyridyl	-CH ₃	-(CH ₂) ₉ CH ₃	14	2-Pyridyl	-CH ₃	2-Picolyl
6	2-Pyridyl	-CH ₃	-(CH ₂) ₁₁ CH ₃	15	3-F-Phenyl	-CH ₃	Benzyl
7	2-Pyridyl	-CH ₃	-(CH ₂) ₁₃ CH ₃	16	2-Pyridyl	-C ₂ H ₅	-CH ₃
8	2-Pyridyl	-CH ₃	-(CH ₂) ₁₇ CH ₃	17	2-Pyridyl	-(CH ₂) ₆ CH ₃	-(CH ₂) ₁₁ CH ₃
9	2-Pyridyl	-CH ₃	Benzyl	18	2-Pyridyl	-(CH ₂) ₇ CH ₃	-CH ₃
10	2-Pyridyl	-CH ₃	-(CH ₂) ₄ -C ₆ H ₅	19	2-Pyridyl	Benzyl	-CH ₃
11	2-Pyridyl	-CH ₃	-(CH ₂) ₃ -COOH	20	3-F-Phenyl	Benzyl	-CH ₃
12	2-Pyridyl	-CH ₃	-(CH ₂) ₇ -COOH				

40mmol des entsprechenden aromatischen Aldehyds Ar-CHO werden unter Eiskühlung in 20ml MeOH gelöst. Es werden 20mmol des entsprechenden primären Amins R¹-NH₂ langsam unter Eiskühlung zugegeben. 20mmol des entsprechenden Aceton-1,3-dicarbonsäurediesters (ADS-Me, ADS-Et, **1-3**) werden in 10ml MeOH gelöst und über einen Zeitraum von 1h dem Ansatz zugetropft. Man lässt unter Eiskühlung 2h weiter Rühren und lässt die Lösung danach langsam auftauen. Man rührt bei Raumtemperatur weiter bis die Reaktion vollständig ist. Die Reaktion kann mittels DC (Stat. Phase: bas. ALOX; FM: EtOAc; R_F=0.6-0.9) verfolgt werden. Der Ansatz wird nach unterschiedlichen Methoden aufgearbeitet:

Methode 1 : Der Ansatz wird bei -20°C aufbewahrt. Das Rohprodukt fällt über einen Zeitraum von 24h bis mehreren Tagen aus. Man filtriert ab, wäscht mit wenig -20°C kaltem MeOH und kristallisiert aus MeOH um.

Methode 2 : Der Ansatz wird auf die Hälfte seines Volumens im Vakuum eingengt und bei -20°C aufbewahrt. Das Rohprodukt fällt über einen Zeitraum von 24h bis mehreren Tagen aus. Man filtriert ab, wäscht mit wenig -20°C kaltem MeOH und kristallisiert aus MeOH um.

Methode 3 : Das Rohprodukt fällt bei Raumtemperatur aus. Man filtriert ab, wäscht mit wenig -20°C kaltem MeOH und kristallisiert aus MeOH um.

Methode 4 : Das Rohprodukt fällt bei Raumtemperatur aus. Man filtriert ab, wäscht mit wenig -20°C kaltem MeOH und kristallisiert aus EtOH um.

Methode 5 : Ist nach Methode 1-4 kein kristallines Produkt erhalten worden, wird das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wird als Rohprodukt zur weiteren Synthese eingesetzt.

Methode 6 : Die Reaktion wird bei Raumtemperatur durchgeführt. Das Rohprodukt fällt bei Raumtemperatur aus. Man filtriert ab und kristallisiert aus MeOH um.

Analytische und spektroskopische Daten siehe 6.5.2-0.

6.5.2. Analytische Daten der 2,6-Diaryl-4-piperidon-3,5-dicarbonsäurediester 4-20

Verb.	Summenformel	Molmasse (g/mol)	Ausbeute (% d. Th.) [Methode]	Smt (°C)
4	C ₂₇ H ₃₅ N ₃ O ₅	481.6	69 [1]	84
5	C ₂₉ H ₃₉ N ₃ O ₅	509.7	62 [2]	97
6	C ₃₁ H ₄₃ N ₃ O ₅	537.7	83 [1]	92
7	C ₃₃ H ₄₇ N ₃ O ₅	565.8	69 [1]	94
8	C ₃₇ H ₅₅ N ₃ O ₅	621.9	72 [6]	90
9	C ₂₆ H ₂₅ N ₃ O ₅	459.5	64 [3] (Lit.: 61 ⁹³)	150 (Zers.) (Lit.: 162 ⁹³)
10	C ₂₉ H ₃₁ N ₃ O ₅	501.6	74 [1]	111
11	C ₂₃ H ₂₅ N ₃ O ₇	455.5	39 [1]	155 (Zers.)
12	C ₂₇ H ₃₃ N ₃ O ₇	511.6	64 [1]	134 (Zers.)
13	C ₂₃ H ₂₇ N ₃ O ₇	457.5	57 [1]	125
14	C ₂₅ H ₂₄ N ₄ O ₅	460.5	83 [3] (Lit.: 84 ⁷¹)	154 (Zers.)
15	C ₂₈ H ₂₅ F ₂ NO ₅	493.5	54 [4]	155
16	C ₂₂ H ₂₅ N ₃ O ₅	411.5	46 [2] (Lit.: 32 ⁹²)	115 (Lit.: 107 (Zers.) ⁹²)
17	C ₄₃ H ₆₇ N ₃ O ₅	706.0	100 [5]	Öl
18	C ₃₄ H ₄₉ N ₃ O ₅	579.8	100 [5]	Öl
19	C ₃₂ H ₂₉ N ₃ O ₅	535.6	100 [5]	Öl
20	C ₃₄ H ₂₉ F ₂ NO ₅	569.6	100 [5]	Öl

IR-Daten der 2,6-Diaryl-4-piperidon-3,5-dicarbonsäurediester **4-16**

Verb.	Wellenzahl (cm⁻¹)	Methode
4	3010, 2930, 2850, 1740, 1660, 1630, 1590, 1570, 1430, 1300, 1250, 810, 770, 750	ATR
5	3030, 2920, 2850, 1730, 1660, 1630, 1590, 1560, 1440, 1320, 1250, 820, 780, 750	ATR
6	2950, 2920, 2850, 1730, 1660, 1630, 1590, 1570, 1440, 1320, 1250, 820, 780, 750	ATR
7	2950, 2920, 2850, 1740, 1660, 1620, 1590, 1560, 1440, 1320, 1250, 820, 780, 750	ATR
8	2950, 2920, 2850, 1740, 1660, 1620, 1590, 1560, 1440, 1320, 1250, 820, 780, 750	ATR
9	3010, 2950, 2850, 1730, 1660, 1620, 1590, 1570, 1430, 1290, 1250, 1070, 820, 780, 750, 700	ATR
10	3030, 2940, 2860, 1730, 1660, 1620, 1590, 1570, 1430, 1300, 1250, 1190, 810, 770, 750, 700	ATR
11	3640-3160, 3040, 2950, 2920, 2840, 1740, 1710, 1660, 1630, 1590, 1570, 1430, 1310, 1250, 1220, 820, 780, 760	ATR
12	3580-3100, 3020, 2920, 2840, 1740, 1690, 1650, 1620, 1600, 1570, 1440, 1300, 1250, 1220, 820, 780, 750	ATR
13	3660-3240, 3000, 2940, 2840, 1750, 1720, 1660, 1630, 1590, 1570, 1440, 1290, 1240, 1190, 1120, 1060, 840, 770	ATR
14	3060, 3010, 2950, 2880, 1730, 1660, 1630, 1590, 1570, 1440, 1300, 1250, 830, 780, 750	ATR
15	3020, 2960, 2840, 1740, 1660, 1630, 1610, 1590, 1490, 1440, 1250, 1240, 820, 780, 750, 700, 690	ATR
16	2980, 2850, 1730, 1640, 1590, 1570, 1470, 1300, 1250, 830, 770, 750	ATR

¹H-NMR-Daten der 2,6-Diaryl-4-piperidon-3,5-dicarbonsäurediester **4-16**

Verb.	H2	H5	H6	Enol-OH	Ester	R ¹	Ar
4	4.96 (s; 1H)	4.19 (d; 9.9Hz; 1H)	4.60 (d; 9.9Hz; 1H)	12.47 (s; 1H)	3.60 (s; 3H; OCH ₃) 3.73 (s; 3H; OCH ₃)	0.84 (t; 7.2Hz; 3H; H1'') 1.07-1.23 (m; 10H; H2''- H6'') 1.41-1.53 (m; 2H; H7'') 2.25-2.47 (m; 2H; H8'')	7.09 (dd; ca.7Hz, ca.5Hz; 1H; H5' od. H5*) 7.15-7.18 (m; 1H; H5' od. H5*) 7.23 (d; 7.9Hz; 1H; H3' od. H3*) 7.54 (td; 7.9Hz, 1.8Hz; 1H; H4' od. H4*) 7.60 (d; 7.7Hz; 1H; H3' od. H3*) 7.70 (td; 7.7Hz, ca.1Hz; 1H; H4' od. H4*) 8.44 (dd; 4.8Hz, ca.1Hz; 1H; H6' od. H6*) 8.59 (dd; 4.8Hz, ca.1Hz; 1H; H6' od. H6*)
5	4.96 (s; 1H)	4.20 (d; 9.9Hz; 1H)	4.60 (d; 9.9Hz; 1H)	12.47 (s; 1H)	3.60 (s; 3H; OCH ₃) 3.73 (s; 3H; OCH ₃)	0.86 (t; 6.9Hz; 3H; H1'') 1.07-1.27 (m; 14H; H2''- H8'') 1.40-1.50 (m; 2H; H9'') 2.25-2.45 (m; 2H; H10'')	7.09 (dd; ca.7Hz, ca. 5Hz; 1H; H5' od. H5*) 7.15-7.18 (m; 1H; H5' od. H5*) 7.23 (d; 7.8Hz; 1H; H3' od. H3*) 7.54 (td; 7.8Hz, 1.7Hz; 1H; H4' od. H4*) 7.60 (d; 7.8Hz; 1H; H3' od. H3*) 7.68-7.72 (m; 1H; H4' od. H4*) 8.44 (d; 4.8Hz; 1H; H6' od. H6*) 8.59 (d; 4.8Hz; 1H; H6' od. H6*)
6	4.96 (s; 1H)	4.20 (d; 9.9Hz; 1H)	4.61 (d; 9.9Hz; 1H)	12.47 (s; 1H)	3.61 (s; 3H; OCH ₃) 3.74 (s; 3H; OCH ₃)	0.87 (t; 6.9Hz; 3H; H1'') 1.00-1.35 (m; 18H; H2''- H10'') 1.41-1.53 (m; 2H; H11'') 2.24-2.38 (m; 1H; H12'') 2.39-2.49 (m; 1H; H12'')	7.10 (dd; ca.7Hz, ca.5Hz; 1H; H5' od. H5*) 7.14-7.21 (m; 1H; H5' od. H5*) 7.24 (d; 7.7Hz; 1H; H3' od. H3*) 7.55 (td; 7.7Hz, ca.1Hz; 1H; H4' od. H4*) 7.61 (d; 7.6Hz; 1H; H3' od. H3*) 7.65-7.75 (m; 1H; H4' od. H4*) 8.44 (d; 4.8Hz; 1H; H6' od. H6*) 8.60 (d; 4.3Hz; 1H; H6' od. H6*)

Verb.	H2	H5	H6	Enol-OH	Ester	R ¹	Ar
7	4.96 (s; 1H)	4.20 (d; 9.9Hz; 1H)	4.60 (d; 9.9Hz; 1H)	12.47 (s; 1H)	3.60 (s; 3H; OCH ₃) 3.72 (s; 3H; OCH ₃)	0.86 (t; 6.7Hz; 3H; H1") 1.06-1.28 (m; 22H; H2"- H12") 1.40-1.52 (m; 2H; H13") 2.25-2.47 (m; 2H; H14")	7.09 (dd; ca.7Hz, ca.5Hz; 1H; H5' od H5*) 7.15-7.18 (m; 1H; H5' od H5*) 7.23 (d; 7.8Hz; 1H; H3' od. H3*) 7.54 (td; 7.8Hz, ca.1Hz; 1H; H4' od. H4*) 7.60 (d; 7.8Hz; 1H; H3' od. H3*) 7.69 (t; 7.8Hz; 1H; H4' od. H4*) 8.43 (d; 4.5Hz; 1H; H6' od. H6*) 8.59 (d; 4.8Hz; 1H; H6' od. H6*)
8	4.95 (s; 1H)	4.19 (d; 9.9Hz; 1H)	4.60 (d; 9.9Hz; 1H)	12.47 (s; 1H)	3.60 (s; 3H; OCH ₃) 3.72 (s; 3H; OCH ₃)	0.86 (t; 6.9Hz; 3H; H1") 1.06-1.28 (m; 30H; H2"- H16") 1.39-1.49 (m; 2H; H17") 2.26-2.46 (m; 2H; H18")	7.08 (dd; ca.7Hz, ca.5Hz; 1H; H5' od. H5*) 7.14-7.18 (m; 1H; H5' od. H5*) 7.22 (d; 8.1Hz; 1H; H3' od. H3*) 7.53 (t; ca.8Hz; 1H; H4' od. H4*) 7.59 (d; 7.8Hz; 1H; H3' od. H3*) 7.63-7.70 (m; 1H; H4' od. H4*) 8.43 (d; 4.5Hz; 1H; H6' od. H6*) 8.58 (d; 4.3Hz; 1H; H6' od. H6*)
9	4.79 (s; 1H)	4.22 (d; 9.3Hz; 1H)	4.71 (d; 9.3Hz; 1H)	12.50 (s; 1H)	3.48 (s; 3H; OCH ₃) 3.68 (s; 3H; OCH ₃)	3.48-3.57 (m; 2H; NCH ₂) 7.17-7.29 (m; 5H; H2"- H6")	7.04-7.10 (m; 2H; H5', H5*) 7.33 (d; 8.1Hz; 1H; H3' od. H3*) 7.45 (d; 7.8Hz; 1H; H3' od. H3*) 7.55 (td; ca.8Hz, ca.2Hz; 1H; H4' od. H4*) 7.61 (td; ca.8Hz, ca.2Hz; 1H; H4' od. H4*) 8.42 (d; ca.4Hz; 1H; H6' od. H6*) 8.49 (d; ca.4Hz; 1H; H6' od. H6*)
10	4.94 (s; 1H)	4.22 (d; 9.9Hz; 1H)	4.62 (d; 9.9Hz; 1H)	12.49 (s; 1H)	3.61 (s; 3H; OCH ₃) 3.72 (s; 3H; OCH ₃)	1.37-1.62 (m; 4H; CH ₂) 2.30-2.52 (m; 4H; CH ₂)	7.51-7.57 (m; 2H; H3' od. H3*, H4' od. H4*) 7.68 (td; 7.7Hz, 1.8Hz; 1H; H4' od. H4*) 8.45 (dd; 4.9Hz, ca.1Hz; 1H; H6' od. H6*) 8.59 (dd; 4.9Hz, ca.1Hz; 1H; H6' od. H6*)
						7.04-7.27 (m; 8H; H5', H5*, H3' od. H3*, H2"-H6")	
11	5.05 (s; 1H)	4.27 (d; 10.4Hz; 1H)	4.57 (d; 10.4Hz; 1H)	12.54 (s; 1H)	3.59 (s; 3H; OCH ₃) 3.73 (s; 3H; OCH ₃)	1.72-1.83 (m; 1H; H3") 1.88-2.01 (m; 2H; H2", H3") 2.28-2.44 (m; 2H; H2", H4") 2.52-2.57 (m; 1H; H4")	7.09 (dd; ca.7Hz, ca.5Hz; 1H; H5' od. H5*) 7.14 (d; 7.8Hz; 1H; H3' od. H3*) 7.28 (dd; ca.7Hz, ca.5Hz; 1H; H5' od. H5*) 7.51-7.56 (m; 2H; H3' od. H3*, H4' od. H4*) 7.76 (td; 7.7Hz, 1.5Hz; 1H; H4' od. H4*) 8.42 (d; 4.5Hz; 1H; H6' od. H6*) 8.72 (d; 4.3Hz; 1H; H6' od. H6*)

Verb.	H2	H5	H6	Enol-OH	Ester	R ¹	Ar
12	5.00 (s; 1H)	4.21 (d; 9.9Hz; 1H)	4.60 (d; 9.9Hz; 1H)	12.50 (s; 1H)	3.61 (s; 3H; OCH ₃) 3.75 (s; 3H; OCH ₃)	0.97-1.09 (m; 1H; H6'') 1.09-1.20 (m; 3H; H5'', H6'') 1.21-1.29 (m; 2H; H4'') 1.42-1.53 (m; 2H; H7'') 1.53-1.62 (m; 2H; H3'') 2.23-2.33 (m; 3H; H2''', H8'') 2.39-2.45 (m; 1H; H8'')	7.11 (dd; <i>ca.</i> 7Hz, <i>ca.</i> 5Hz; 1H; H5' od. H5*) 7.23-7.30 (m; 2H; H3' od. H3*, H5' od. H5*) 7.55 (td; <i>ca.</i> 8Hz, <i>ca.</i> 2Hz; 1H; H4' od. H4*) 7.57 (d; <i>ca.</i> 8Hz; 1H; H3' od. H3*) 7.74 (td; <i>ca.</i> 8Hz, <i>ca.</i> 1Hz; 1H; H4' od. H4*) 8.44 (d; <i>ca.</i> 4Hz; 1H; H6' od. H6*) 8.70 (d; <i>ca.</i> 4Hz; 1H; H6' od. H6*)
13	5.37 (s; 1H)	4.19 (dd; 10.7Hz, 0.9Hz; 1H)	4.58 (d; 10.7Hz; 1H)	12.55 (s; 1H)	3.58 (s; 3H; OCH ₃) 3.74 (s; 3H; OCH ₃)	2.45 (ddd; 14.0Hz, 4.7Hz, 3.6Hz; 1H; H4'') 2.69 (ddd; 14.0Hz, 8.0Hz, 3.2Hz; 1H; H4'') 3.43-3.49 (m; 2H; H2'', H3'') 3.51-3.55 (m; 1H; H3'') 3.59-3.65 (m; 1H; H2'') 3.73-3.76 (m; 2H; H1'')	7.06 (dd; <i>ca.</i> 7Hz, <i>ca.</i> 5Hz; 1H; H5') 7.20 (ddd; <i>ca.</i> 8Hz, <i>ca.</i> 5Hz, <i>ca.</i> 1Hz; 1H; H5*) 7.24 (d; 7.7Hz; 1H; H3') 7.43 (d; 7.8Hz; 1H; H3*) 7.51 (td; 7.7Hz, 1.9Hz; 1H; H4') 7.68 (td; 7.8Hz, 1.9Hz; 1H; H4*) 8.39 (dd; 4.8Hz, <i>ca.</i> 1Hz; 1H; H6') 8.62 (dd; 4.9Hz, <i>ca.</i> 1Hz; 1H; H6*)
14	4.87 (s; 1H)	4.29 (dd; 9.8Hz, 0.9Hz; 1H)	4.77 (d; 9.8Hz; 1H)	12.55 (s; 1H)	3.50 (s; 3H; OCH ₃) 3.73 (s; 3H; OCH ₃)	3.73 (d; 15.2Hz; 1H; NCH ₂) 3.80 (d; 15.2Hz; 1H; NCH ₂)	7.07 (dd; <i>ca.</i> 7Hz, <i>ca.</i> 5Hz; 1H; H5') 7.34 (d; 7.7Hz; 1H; H3') 7.49 (d; 7.8Hz; 1H; H3*) 7.54 (td; 7.7Hz, 1.8Hz; 1H; H4') 8.59 (dd; 4.8Hz, <i>ca.</i> 1Hz; 1H; H6*)
						7.12-7.17 (m; 2H; H5*, H5'') 7.64-7.70 (m; 3H; H4*, H3'', H4'') 8.43-8.46 (m; 2H; H6', H6'')	
15	4.63 (s; 1H)	4.00 (d; 9.9Hz; 1H)	4.46 (d; 9.9Hz; 1H)	12.51 (s; 1H)	3.60 (s; 3H; OCH ₃) 3.73 (s; 3H; OCH ₃)	3.36 (d; 13.3Hz; 1H; NCH ₂) 3.43 (d; 13.3Hz; 1H; NCH ₂)	6.94-6.99 (m; 2H; H4', H4*) 7.06 (dd; <i>ca.</i> 10Hz, <i>ca.</i> 2Hz; 2H; H2', H2*) 7.11-7.14 (m; 2H; H6', H6*)
						7.23-7.36 (m; 7H; H5', H5*, H2''-H6'')	

Verb.	H2	H5	H6	Enol-OH	Ester	R ¹	Ar
16	4.85 (s; 1H)		4.49 (d; 9.3Hz; 1H)	12.49 (s; 1H)	0.98 (t; 7.1Hz; 3H; CH ₃) 1.21 (t; 7.1Hz; 3H; CH ₃)	2.21 (s; 3H; NCH ₃)	7.12 (dd; ca.7Hz, ca.5Hz; 1H; H5') 7.17-7.22 (m; 2H; H3', H5*) 7.52-7.58 (m; 2H; H3*, H4') 7.69 (td; 7.6Hz, 1.7Hz; 1H; H4*) 8.50 (d; ca.4Hz; 1H; H6') 8.63 (d; ca.4Hz; 1H; H6')
		4.00-4.24 (m; 5H; H5, OCH ₂)					

¹³C-NMR-Daten der 2,6-Diaryl-4-piperidon-3,5-dicarbonsäurediester **4-16**

Bei den angegebenen Kopplungskonstanten handelt es sich um Jⁿ(C,F)-Kopplungen.

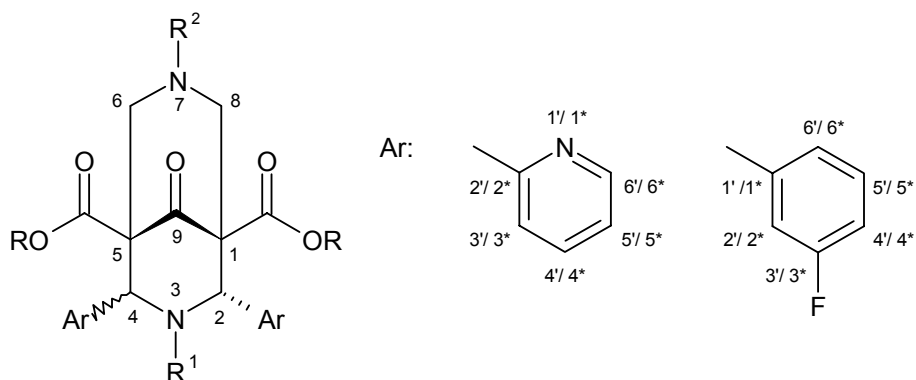
Verb.	C2	C3	C4	C5	C6	Ester	R ¹	Ar
4	61.21	98.29	167.71	44.57	60.08	51.81; 52.53 (OCH ₃) 171.47; 172.34 (C=O)	14.18 (C1'') 22.72; 26.95; 28.65; 29.30; 31.90 (C2''-C7'') 47.40 (C8'')	122.05; 122.34 (C5') 123.04; 123.55 (C3') 136.19 (C4') 148.34 (C6') 158.75; 161.92 (C2')
5	61.20	98.28	167.71	44.56	60.08	51.81; 52.53 (OCH ₃) 171.47; 172.34 (C=O)	14.20 (C1'') 22.76; 26.96; 28.66; 29.33; 29.39; 29.64; 29.65; 31.99 (C2''-C9'')	122.05; 122.34 (C5') 123.03; 123.55 (C3') 136.19 (C4') 148.34 (C6') 158.76; 161.92 (C2'')
6	61.30	98.33	167.74	44.42	60.11	51.84; 52.57 (OCH ₃) 171.52; 172.40 (C=O)	14.24 (C1'') 22.82; 27.00; 28.71; 29.39; 29.47; 29.70; 29.73; 29.77; 32.05 (C2''- C11'') 47.42 (C12'')	122.04; 122.36 (C5') 122.99; 123.59 (C3') 136.21 (C4') 148.37; 148.90 (C6') 158.83; 162.02 (C2'')

Verb.	C2	C3	C4	C5	C6	Ester	R ¹	Ar
7	61.21	98.28	167.71	44.55	60.08	51.80; 52.52 (OCH ₃) 171.47; 172.34 (C=O)	14.21 (C1'') 22.78; 26.96; 28.67; 29.35; 29.45; 29.66; 29.70; 29.75; 29.78; 32.02 (C2''-C13'') 47.38 (C14'')	122.03; 122.33 (C5') 123.01; 123.55 (C3') 136.18 (C4') 148.33 (C6') 158.76; 161.93 (C2')
8	61.24	98.28	167.69	44.47	60.05	51.77; 52.49 (OCH ₃) 171.47; 172.37 (C=O)	14.20 (C1'') 22.77; 26.96; 28.68; 29.34; 29.44; 29.66; 29.70; 29.74; 29.79; 32.01 (C2''-C17'') 47.32 (C18'')	121.97; 122.31 (C5') 122.94; 123.55 (C3') 136.15; 136.26 (C4') 148.31; 148.88 (C6') 158.79; 161.98 (C2')
9	60.66	98.41	167.17	44.87	59.72	51.71; 52.54 (OCH ₃) 171.18; 172.32 (C=O)	51.64 (NCH ₂) 127.25 (C4'') 128.38; 128.72 (C2'', C3'', C5'', C6'') 139.15 (C1'')	122.02; 122.48 (C5') 123.07; 123.34 (C3') 136.39 (C4') 148.55 (C6') 158.52; 161.85 (C2')
10	61.28	98.26	167.67	44.52	60.04	51.80; 52.52 (OCH ₃) 171.41; 172.32 (C=O)	28.08; 28.52; 35.42; 47.07 (CH ₂) 125.69 (C4'') 128.27; 128.40 (C2'', C3'', C5'', C6'') 142.48 (C1'')	122.02; 122.39 (C5') 122.91; 123.61 (C3') 136.24; 136.30 (C4') 148.36; 148.91 (C6') 158.66; 161.87 (C2')
11	60.55	97.19	168.85	43.97	59.62	52.06; 52.65 (OCH ₃) 171.48; 172.04 (C=O)	23.68 (C3'') 32.45 (C2'') 46.76 (C4'') 176.88 (C1'')	122.66; 122.86 (C5') 123.24; 123.93 (C3') 136.54; 137.55 (C4') 148.28; 148.79 (C6') 157.87; 160.34 (C2')
12	61.01	98.00	168.14	44.60	60.00	51.89; 52.57 (OCH ₃) 171.50; 172.18 (C=O)	24.85 (C3''); 26.75 (C6'') 28.43 (C7''); 28.93 (C5'') 29.03 (C4''); 34.39 (C2'') 47.59 (C8''); 178.16 (C1'')	122.42 (C5') 123.20; 123.57 (C3') 136.31; 136.98 (C4') 148.28; 148.60 (C6') 158.58; 161.31 (C2')

Verb.	C2	C3	C4	C5	C6	Ester	R ¹	Ar
13	63.09	97.59	168.72	43.94	59.59	51.99; 52.59 (OCH ₃) 171.66; 172.26 (C=O)	47.28 (C4'') 61.41 (C1'') 71.82 (C3'') 72.62 (C2'')	122.42; 122.45 (C5') 122.50; 123.84 (C3') 136.30; 136.76 (C4') 148.21; 149.40 (C6') 158.31; 160.95 (C2')
14	61.73	98.12	167.63	44.87	59.77	51.75; 52.56 (OCH ₃) 171.33; 172.12 (C=O)	53.76 (NCH ₂) 122.73 (C3'') 159.67 (C2'')	122.53 (C5') 122.89; 123.28 (C3') 136.83 (C4') 148.57 (C6') 158.18; 161.34 (C2')
							122.16; 122.18 (C5', C5''); 136.37; 136.40 (C4', C4'') 148.82; 149.06 (C6', C6'')	
15		98.48	167.33	46.43		52.08; 52.92 (OCH ₃) 170.61; 171.98 (C=O)	50.81 (NCH ₂) 128.60 (C2'', C6'') 128.91 (C3'', C5'') 138.73 (C1'')	114.42 (d; 21.2Hz); 115.09 (d; 21.2Hz) [C4'] 115.38 (d; 22.0Hz); 115.97 (d; 22.0Hz) [C2'] 123.74 (d; 2.9Hz); 124.66 (d; 2.9Hz) [C6'] 129.52 (d; 8.1Hz); 130.12 (d; 8.1Hz) [C5'] 141.09 (d; 7.3Hz); 144.50 (brs) [C1'] 162.89 (d; 245.2Hz); 163.06 (d; 246.6Hz) [C3']
	57.64; 57.67; 57.68 (C2, C6)							
16	65.11	98.85	167.52	46.45	61.43	14.01; 14.21 (CH ₃) 60.73; 61.42 (OCH ₂) 170.88; 171.52 (C=O)	38.12 (NCH ₃)	122.23; 122.66 (C5') 122.91; 123.73 (C3') 136.35; 136.43 (C4') 148.86; 149.11 (C6') 158.31; 160.77 (C2')

6.6. Synthese der 2,4-Diaryl-9-oxo-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-1,5-dicarbonsäurederivate

6.6.1. Allgemeine Synthesevorschrift zur Darstellung der 2,4-Diaryl-9-oxo-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-1,5-dicarbonsäurediester **21-25** und **27-55** modifiziert nach⁹⁵



Verb.	Ar	R	R ¹	R ²
21 cis Rotamere	3-F-Phenyl	-CH ₃	-CH ₃	Benzyl
22 trans	3-F-Phenyl	-CH ₃	Benzyl	-CH ₃
23 cis Rotamere	3-F-Phenyl	-CH ₃	Benzyl	Benzyl
24 trans	3-F-Phenyl	-CH ₃	Benzyl	Benzyl
25 cis Rotamere	3-F-Phenyl	Benzyl	-CH ₃	-CH ₃
27 cis Rotamere	3-F-Phenyl	-CH ₃	-CH ₃	-[(<i>RS</i>)1-(4-(<i>N,N</i> -Diethylamido)phenyl-1-phenyl)methyl (s. 5.3)]
28 cis	2-Pyridyl	-CH ₃	-CH ₃	Benzyl
29 trans	2-Pyridyl	-CH ₃	Benzyl	-CH ₃
30 trans	2-Pyridyl	-CH ₃	Benzyl	Benzyl
31 cis	2-Pyridyl	Benzyl	-CH ₃	-CH ₃
32 cis	2-Pyridyl	-CH ₃	-CH ₃	-(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂
33 cis	2-Pyridyl	-CH ₃	-CH ₃	2-Picolyl
34 trans	2-Pyridyl	-CH ₃	-(CH ₂) ₇ CH ₃	2-Picolyl

Verb.	Ar	R	R ¹	R ²
35 trans	2-Pyridyl	-CH ₃	-(CH ₂) ₉ CH ₃	2-Picolyl
36 trans	2-Pyridyl	-CH ₃	-(CH ₂) ₁₁ CH ₃	2-Picolyl
37 trans	2-Pyridyl	-CH ₃	-(CH ₂) ₁₃ CH ₃	2-Picolyl
38 trans	2-Pyridyl	-CH ₃	-(CH ₂) ₁₇ CH ₃	2-Picolyl
39 trans	2-Pyridyl	-CH ₃	Benzyl	2-Picolyl
40 trans	2-Pyridyl	-CH ₃	-(CH ₂) ₄ -C ₆ H ₅	2-Picolyl
41 trans	2-Pyridyl	-CH ₃	-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ OH	2-Picolyl
42 cis	2-Pyridyl	-CH ₃	2-Picolyl	-(CH ₂) ₇ CH ₃
43 trans	2-Pyridyl	-CH ₃	2-Picolyl	-(CH ₂) ₉ CH ₃
44 trans	2-Pyridyl	-CH ₃	2-Picolyl	-(CH ₂) ₁₃ CH ₃
45 trans	2-Pyridyl	-CH ₃	2-Picolyl	-(CH ₂) ₁₇ CH ₃
46 trans	2-Pyridyl	-CH ₃	2-Picolyl	Benzyl
47 trans	2-Pyridyl	-CH ₃	2-Picolyl	-(CH ₂) ₄ -C ₆ H ₅
48 trans	2-Pyridyl	-CH ₃	-(CH ₂) ₁₁ CH ₃	-(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂
49 trans	2-Pyridyl	-CH ₃	-(CH ₂) ₁₁ CH ₃	-CH ₃
50 cis	2-Pyridyl	-C ₂ H ₅	-CH ₃	2-(4-Morpholino)ethyl
51 cis	2-Pyridyl	-C ₂ H ₅	-CH ₃	2-Picolyl
52 trans	2-Pyridyl	-(CH ₂) ₆ CH ₃	-(CH ₂) ₁₁ CH ₃	-(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂
53 cis	2-Pyridyl	-(CH ₂) ₇ CH ₃	-CH ₃	2-Picolyl
54 cis	2-Pyridyl	Benzyl	-CH ₃	2-(4-Morpholino)ethyl
55 cis	2-Pyridyl	Benzyl	-CH ₃	2-Picolyl

2.5mmol des entsprechenden 4-Piperidon-3,5-dicarbon säurediesters (PyA, 3FLA, **4-20**) werden unter Rühren bei 50°C entweder in 20ml THF (Medium 1) oder 20ml Aceton (Medium 2) gelöst. Es werden zuerst 0.8ml (10.0mmol) 35%ige wässrige HCHO-Lösung zugegeben. Direkt anschließend werden 2.5mmol des entsprechenden primären Amins R²-NH₂ zur Reaktionslösung gegeben. Man rührt weitere 2h bei 50°C unter Rückfluss. Die Reaktion wird mittels DC (Stat.

Phase: bas. ALOX; FM: EtOAc; $R_F=0.8-0.9$) kontrolliert. Ist noch Edukt erkennbar, gibt man erneut 0.4ml (5.0mmol) 35%-ige wässrige HCHO-Lösung hinzu. Man rührt 1h weiter und wiederholt ggf. die Zugabe an HCHO-Lösung bis die Reaktion vollständig verlaufen ist. Nachdem die Reaktion beendet ist, wird nach folgenden Methoden aufgearbeitet:

Methode 1 : Das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert und der Rückstand in wenig EtOAc gelöst. Durch präparative Säulenchromatographie (Stat. Phase: bas. ALOX; FM: EtOAc) dieser Lösung erhält man nach Abdestillieren des Elutionsmittels das Produkt

- a) in amorpher Form. Dieses konnte nicht weiter umkristallisiert werden.
- b) als zähen, glasartigen Rückstand. Dieser wird in wenig Et_2O aufgenommen. Das Produkt kristallisiert über Nacht bei $+4^\circ\text{C}$ aus und wird abfiltriert.
- c) als zähen, glasartigen Rückstand. Dieser wird aus $\text{Et}_2\text{O}/n$ -Pentan umkristallisiert. Das Produkt kristallisiert bei -20°C über Nacht.
- d) als festen Rückstand. Dieser wird aus EtOH umkristallisiert.
- e) als festen Rückstand. Dieser wird aus EtOH/ H_2O umkristallisiert.
- f) als zähen, glasartigen Rückstand. Dieser wird aus MeOH umkristallisiert.
- g) als zähen, glasartigen Rückstand. Dieser wird in wenig MeOH gelöst und 2h unter Rückfluss erhitzt. Das Produkt fällt über Nacht bei $+4^\circ\text{C}$ aus und wird aus EtOH umkristallisiert.
- h) als zähen, glasartigen Rückstand. Dieser wird aus MeOH/ H_2O umkristallisiert.

Methode 2 : Das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert. Man erhält einen zähen, glasartigen Rückstand.

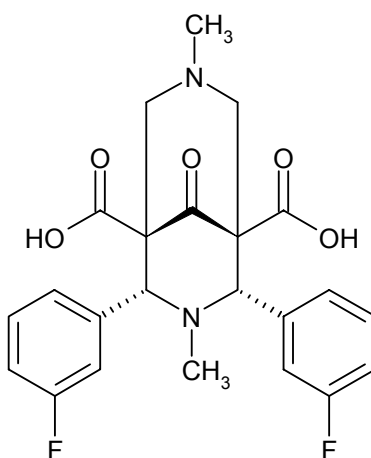
- a) Dieser wird aus MeOH/ Et_2O umkristallisiert. Das Produkt kristallisiert bei -20°C .

- b) Dieser wird aus EtOH/H₂O umkristallisiert.
- c) Dieser wird in wenig MeOH aufgenommen und 2h unter Rückfluss erhitzt. Über Nacht fällt das Produkt bei +4°C aus und wird aus EtOH umkristallisiert.
- d) Dieser wird aus MeOH umkristallisiert.

Methode 3 : Der Ansatz wird bei -20°C aufbewahrt. Das Produkt kristallisiert nach mehreren Tagen aus.

Analytische und spektroskopische Daten siehe 6.6.3-0.

6.6.2. Hydrogenolytische Esterspaltung zur 2,4-Di-(3-fluorphenyl)-3,7-dimethyl-9-oxo-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-1,5-dicarbonsäure **26**



2.0g (3.2mmol) der Verbindung **25** werden in 50ml EtOAc gelöst. Es werden 0.37g (0.4mmol) 10% Pd/C zugegeben. Man hydriert unter 2.5bar H₂-Druck bei Raumtemperatur. Die Reaktion kann mittels DC (Stat. Phase: bas. ALOX; FM: EtOAc; R_F=0) kontrolliert werden. Nach 2h Rührzeit ist die Reaktion beendet. Der Katalysator wird vorsichtig (Brandgefahr!) abfiltriert und mit MeOH gewaschen. Die organischen Phasen werden vereinigt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert und man erhält 1.32g (93%) 2,4-Di-(3-fluorphenyl)-3,7-dimethyl-9-oxo-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-1,5-dicarbonsäure als farblosen Feststoff. Analytische und spektroskopische Daten siehe 6.6.3-0.

6.6.3. Analytische Daten der 2,4-Diaryl-9-oxo-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-1,5-di-carbonsäurederivate **21-55**

Verb.	Summenformel	Molmasse (g/mol)	Ausbeute (% d. Th.) [Reaktionsmedium] {Methode}	Smt (°C)
21	C ₃₁ H ₃₀ F ₂ N ₂ O ₅	548.6	69 [1] {1f} (Lit.: 36 ⁹⁹)	194 (Lit.: 193 ⁹⁹)
22	C ₃₁ H ₃₀ F ₂ N ₂ O ₅	548.6	66 [1] {1d}	212
23	C ₃₇ H ₃₄ F ₂ N ₂ O ₅	624.7	72 [1] {1g}	224
24	C ₃₇ H ₃₄ F ₂ N ₂ O ₅	624.7	47 [1] {2c}	186
25	C ₃₇ H ₃₄ F ₂ N ₂ O ₅	624.7	47 [1] {2d}	152
26	C ₂₃ H ₂₂ F ₂ N ₂ O ₅	444.4	93	150(Zers.)
27	C ₄₂ H ₄₃ F ₂ N ₃ O ₆	723.8	21 [1] {1h}	172
28	C ₂₉ H ₃₀ N ₄ O ₅	514.6	34 [1] {1b} (Lit.: 48 ⁶⁷ ; 25 ¹²²)	202 (Zers.) (Lit.: 209 (Zers.) ⁶⁷ ; 202 (Zers.) ¹²²)
29	C ₂₉ H ₃₀ N ₄ O ₅	514.6	90 [2] {3} (Lit.: 20 ⁶⁸ cis-Isomer)	115 (Zers.) (Lit.: 168 (Zers.) ⁶⁸ cis-Isomer)
30	C ₃₅ H ₃₄ N ₄ O ₅	590.7	73 [2] {1a}	145 (Zers.)
31	C ₃₅ H ₃₄ N ₄ O ₅	590.7	43 [1] {1h}	138
32	C ₂₆ H ₃₅ N ₅ O ₅	497.6	Spende von Clariant	161 (Zers.)
33	C ₂₈ H ₂₉ N ₅ O ₅	515.6	43 [1] {1b} (Lit.: 25 ⁷¹)	184 (Zers.)
34	C ₃₅ H ₄₃ N ₅ O ₅	613.8	29 [2] {2a}	127
35	C ₃₇ H ₄₇ N ₅ O ₅	641.8	77 [1] {1a}	89
36	C ₃₉ H ₅₁ N ₅ O ₅	669.8	41 [1] {1a}	Öl
37	C ₄₁ H ₅₅ N ₅ O ₅	697.9	49 [1] {1a}	74
38	C ₄₅ H ₆₃ N ₅ O ₅	754.0	45 [1] {1a}	Öl
39	C ₃₄ H ₃₃ N ₅ O ₅	591.7	56 [1] {1a}	173 (Zers.)
40	C ₃₇ H ₃₉ N ₅ O ₅	633.8	33 [1] {1a}	161
41	C ₃₁ H ₃₅ N ₅ O ₇	589.7	22 [1] {1a}	99 (Zers.)
42	C ₃₅ H ₄₃ N ₅ O ₅	613.8	48 [2] {3}	142
43	C ₃₇ H ₄₇ N ₅ O ₅	641.8	50 [1] {1a}	80
44	C ₄₁ H ₅₅ N ₅ O ₅	697.9	78 [1] {1a}	Öl
45	C ₄₅ H ₆₃ N ₅ O ₅	754.0	44 [1] {3}	82
46	C ₃₄ H ₃₃ N ₅ O ₅	591.7	75 [1] {1b}	177
47	C ₃₇ H ₃₉ N ₅ O ₅	633.8	83 [1] {1a}	82
48	C ₃₇ H ₅₅ N ₅ O ₅	649.9	86 [1] {1a}	Öl
49	C ₃₄ H ₄₈ N ₄ O ₅	592.8	48 [1] {1c}	95
50	C ₃₀ H ₃₉ N ₅ O ₆	565.7	14 [1] {2b}	170
51	C ₃₀ H ₃₃ N ₅ O ₅	543.6	37 [1] {1e}	187 (Zers.)
52	C ₄₉ H ₇₉ N ₅ O ₅	818.2	28 [1] {1a}	Öl
53	C ₄₂ H ₅₇ N ₅ O ₅	712.0	71 [1] {1a}	Öl
54	C ₄₀ H ₄₃ N ₅ O ₆	689.8	35 [1] {1d}	114 (Zers.)
55	C ₄₀ H ₃₇ N ₅ O ₅	667.8	20 [1] {1a}	80

IR-Daten der 2,4-Diaryl-9-oxo-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-1,5-di-carbonsäure-
derivate **21-35, 37, 39, 41, 42, 45-47, 49-51, 54-55**

Verb.	Wellenzahl (cm ⁻¹)	Methode
21	3060, 2960, 2820, 1730, 1610, 1590, 1480, 1440, 1350, 1270, 1160, 960, 790, 780, 760, 700	ATR
22	3030, 2850, 2810, 1770, 1740, 1610, 1590, 1490, 1440, 1260, 1220, 1160, 970, 790, 740, 700	ATR
23	3030, 2950, 2810, 1750, 1730, 1610, 1590, 1480, 1450, 1350, 1260, 1230, 980, 790, 750, 700	ATR
24	3030, 2950, 2810, 1760, 1740, 1610, 1590, 1480, 1450, 1350, 1260, 1220, 1060, 990, 960, 790, 750, 700	ATR
25	3060, 2950, 2810, 1720, 1610, 1590, 1480, 1450, 1360, 1270, 1260, 1170, 950, 930, 790, 740, 690	ATR
26	3750-3120, 3060, 2850, 2800, 1760, 1720, 1610, 1590, 1450, 1360, 1270, 1250, 1140, 1090, 1040, 890, 750, 700	ATR
27	3060, 2970, 2840, 2810, 1730, 1610, 1590, 1480, 1450, 1430, 1360, 1280, 1270, 1090, 960, 790, 700	ATR
28	3060, 2950, 2810, 1740, 1590, 1470, 1430, 1350, 1330, 1280, 1160, 1100, 790, 750, 700	ATR
29	3060, 2950, 2850, 2800, 1740, 1710, 1590, 1460, 1430, 1360, 1260, 1250, 1220, 1170, 1090, 1040, 960, 770, 760, 740, 700	ATR
30	3030, 2950, 2820, 1740, 1710, 1590, 1430, 1240, 1160, 980, 960, 750, 700	ATR
31	3050, 2940, 2840, 2800, 1720, 1590, 1470, 1430, 1270, 1170, 1090, 1040, 950, 780, 740, 700	ATR
32	3050, 2950, 2800, 2760, 1730, 1590, 1460, 1430, 1350, 1280, 1160, 1100, 1040, 970, 920, 780, 760	ATR
33	3060, 2950, 2840, 2800, 1730, 1590, 1570, 1470, 1430, 1280, 1160, 1100, 970, 950, 790, 760	ATR
34	3050, 2930, 2850, 1740, 1710, 1590, 1570, 1470, 1430, 1240, 1160, 1060, 980, 950, 810, 760	ATR
35	3050, 2920, 2850, 1740, 1710, 1590, 1570, 1470, 1430, 1240, 1160, 1090, 1060, 980, 960, 820, 800, 760	ATR
37	3060, 2920, 2850, 1740, 1710, 1590, 1570, 1470, 1430, 1240, 1160, 1090, 1060, 990, 960, 810, 800, 760	ATR
39	3060, 2950, 2810, 1730, 1590, 1570, 1460, 1430, 1250, 1240, 1160, 1060, 980, 950, 760, 750, 690	ATR
41	3380 (breit), 3050, 2950, 2850, 1730, 1710, 1590, 1570, 1470, 1430, 1240, 1160, 1060, 980, 960, 820, 800, 760	ATR
42	3090, 3010, 2920, 2860, 2810, 1730, 1590, 1570, 1470, 1440, 1330, 1270, 1170, 1160, 1090, 980, 790, 770, 750	ATR
45	3070, 2920, 2850, 1730, 1710, 1590, 1570, 1470, 1430, 1240, 1170, 960, 750	ATR
46	3060, 2950, 2820, 1730, 1710, 1590, 1570, 1470, 1430, 1240, 1220, 1150, 980, 960, 750, 700	ATR
47	3050, 2950, 2810, 1740, 1710, 1590, 1570, 1470, 1430, 1240, 1160, 960, 750, 700	ATR
49	3060, 2920, 2860, 2800, 1740, 1710, 1590, 1570, 1470, 1430, 1260, 1240, 1170, 1080, 960, 750	ATR
50	3040, 2950, 2850, 2790, 1720, 1590, 1570, 1470, 1430, 1350, 1280, 1270, 1170, 1120, 1100, 920, 790, 760, 740	ATR

Verb.	Wellenzahl (cm⁻¹)	Methode
51	3050, 2980, 2960, 2840, 1720, 1590, 1570, 1460, 1430, 1270, 1160, 1100, 1000, 900, 790, 760, 740, 680, 670	ATR
54	3050, 2960, 2820, 1720, 1590, 1570, 1450, 1430, 1260, 1160, 1110, 1090, 950, 920, 750, 700	ATR
55	3030, 2950, 2840, 1730, 1590, 1570, 1470, 1430, 1270, 1160, 1090, 950, 750, 700	ATR

¹H-NMR-Daten der 2,4-Diaryl-9-oxo-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-1,5-dicarbonsäurederivate **21-55**

Verb.	H2/4	H6/8	Ester	R ¹	R ²	Ar
21 cis Rotamere	4.36 (s)	2.61 (d; <i>ca.</i> 12Hz)	3.72-3.74 (m; 6H; OCH ₃)	1.82 (m; 3H; NCH ₃)	3.25-3.26 (m; NCH ₂) 3.48-3.53 (m; NCH ₂) 3.72-3.74 (m; NCH ₂)	6.74-7.19 (m; 13H; Ar-H)*
	4.38 (s)	2.70 (d; <i>ca.</i> 12Hz)				
	4.45 (s)	2.79 (d; <i>ca.</i> 12Hz)				
	4.48 (s)	3.51 (d; <i>ca.</i> 12Hz)				
22 trans	4.67 (s; 1H)	2.96 (d; 11.0Hz; 1H)	3.36 (s; 3H; OCH ₃) 3.83 (s; 3H; OCH ₃)	3.65 (d; 14.7Hz; 1H; NCH ₂)	2.47 (s; 3H; NCH ₃)	6.71-7.55 (m; 13H; Ar-H)*
	5.27 (s; 1H)	3.25 (dd; <i>ca.</i> 12Hz, <i>ca.</i> 2Hz; 1H)				
		3.73 (dd; <i>ca.</i> 11Hz, <i>ca.</i> 2Hz; 1H)				
		2.78-2.82 (m; 2H; H6 od. H8, NCH ₂)				
23 cis Rotamere	4.84 (s)	2.59 (d; <i>ca.</i> 12Hz)	3.70-3.72 (m; 6H; OCH ₃)		3.77 (d; <i>ca.</i> 12Hz; NCH ₂)	6.83-8.23 (m; 18H; Ar-H)*
	4.88 (s)	2.69 (d; <i>ca.</i> 12Hz)				
	4.95 (s)	2.78 (d; <i>ca.</i> 12Hz)				
	4.99 (s)					
		3.22-3.31 (m; H6 od. H8, N ¹ CH ₂) 3.45-3.55 (m; 3H; N ³ CH ₂ , N ⁷ CH ₂)				
24 trans	4.58 (s; 1H)	2.91 (d; 11.1Hz; 1H)	3.34 (s; 3H; OCH ₃) 3.85 (s; 3H; OCH ₃)	2.73 (d; 14.8Hz; 1H; NCH ₂) 3.62 (d; 14.8Hz; 1H; NCH ₂)	3.81 (d; 12.4Hz; 1H; NCH ₂)	6.65-7.50 (m; 18H; Ar-H)*
	5.24 (s; 1H)	2.95 (d; 12.1Hz; 1H)				
		3.67-3.72 (m; 1H)				
		3.38-3.44 (m; 2H; H6 od. H8, N ¹ CH ₂)				
25 cis Rotamere	4.47 (s; 1H)	2.67 (d; <i>ca.</i> 12Hz; 2H)	5.13-5.22 (m; 4H; OCH ₂)	1.81-1.88 (m; 3H; NCH ₃)	2.31-2.40 (m; 3H; NCH ₃)	6.71-7.94 (m; 18H; Ar-H)*
	4.52 (s; 1H)	3.20 (d; <i>ca.</i> 12Hz; 2H)				

*: bezieht sich auf alle aromatischen Wasserstoffatome des gesamten Moleküls

Verb.	H2/4	H6/8	Ester	R ¹	R ²	Ar
26 cis Rotamere (DMSO- d ₆)	4.39 (s) 4.40 (s) 4.45 (s) 4.47 (s)	2.41-2.54 (m; 2H) 2.90-3.04 (m; 2H)	---	1.77 (s; 3H; NCH ₃)	2.28 (s; 3H; NCH ₃)	6.97 (d; 9.8Hz; 1H; Ar-H) 7.04 (d; 6.8Hz; 1H; H6' od. H6*) 7.12-7.23 (m; 2H; Ar-H) 7.33-7.43 (m; 1H; H5' od. H5*) 7.51-7.63 (m; 1H; H5' od. H5*) 7.75-7.88 (m; 1H; Ar-H) 7.92 (m; 1H; H6' od. H6*)
27 cis Rotamere	4.29 (s) 4.38 (s) 4.46 (s) 4.52 (s)	2.63 (d; 11.6Hz; 1H) 2.85-3.00 (m; 1H) 3.12-3.63 (m; 6H; H6 od H8, H1''')	3.63-3.78 (m; 6H; OCH ₃)	1.87-1.89 (m; 3H; NCH ₃)	1.00-1.31 (m; 6H; H2''') 4.12-4.24 (m; 1H; NCH)	6.82-7.47 (m; 17H; Ar-H)*
28 cis	4.69 (s; 2H)	2.55 (d; 12.5Hz; 2H) 3.06 (d; 12.5Hz; 2H)	3.81 (s; 6H; OCH ₃)	1.97 (s; 3H; NCH ₃)	3.36 (s; 2H; NCH ₂) 7.36-7.41 (m; 5H; Ar-H)	7.12 (ddd; 7.7Hz, 4.9Hz, 1.1Hz; 2H; H5') 7.47 (td; 7.7Hz, 1.7Hz; 2H; H4') 7.87 (d; 7.7Hz; 2H; H3') 8.43 (dd; 4.9Hz, ca.1Hz; H6')
29 trans	5.25 (br; 1H; H4) 5.35 (s; 1H; H2)	2.78 (d; 11.9Hz; 1H; H8) 3.02 (d; 11.0Hz; 1H, H6) 3.57 (d; 11.0Hz; 1H; H6)	3.45 (s; 3H; OCH ₃ (C ⁵)) 3.84 (s; 3H; OCH ₃ (C ¹))	3.65 (d; 15.1Hz; 1H; NCH ₂) 7.35 (t; 7.4Hz; 2H; H3'', H5'') 7.49 (d; 7.4Hz; 2H; H2'', H6'')	2.22 (s; 3H; NCH ₃)	7.12 (dd; ca.7Hz, ca.5Hz; 1H; H5') 7.16 (dd; ca.7Hz, ca.5Hz; 1H; H5*) 7.65 (td; 7.7Hz, ca.1Hz; 2H; H4', H4*) 7.92 (d; ca.7Hz; 1H; H3') 8.47 (d; ca.4Hz; 1H; H6') 8.59 (d; ca.4Hz; 1H; H6*)
		3.28-3.50 (brs; 2H; H8; NCH ₂)		7.21-7.29 (m; 2H; H4'', H3*)		

*: bezieht sich auf alle aromatischen Wasserstoffatome des gesamten Moleküls

Verb.	H2/4	H6/8	Ester	R ¹	R ²	Ar
30 trans	5.20- 5.34 (br; 2H)	2.83 (d; 12.1Hz; 1H) 3.01 (d; 11.1Hz; 1H) 3.63-3.67 (m; 1H)	3.44 (s; 3H; OCH ₃) 3.84 (s; 3H; OCH ₃)		3.59-3.63 (m; 1H; NCH ₂)	7.06 (dd; ca.7Hz, ca.5Hz; 1H; H5')
						7.16 (dd; ca.7Hz, ca.5Hz; 1H; H5*)
						7.56 (t; ca.7Hz; 1H; H4')
		3.31-3.51 (br; 4H; H6 od. H8, N ³ CH ₂ , N ¹ CH ₂)				7.66 (td; 7.6Hz, ca.1Hz; 1H; H4*)
				7.23-7.43 (m; 11H; Ar-H, H3*)		7.96 (d; ca.7Hz; 1H; H3')
						8.34 (d; ca.4Hz; 1H; H6')
						8.57 (d; ca.4Hz; 1H; H6*)
31 cis	4.81 (s; 2H)	2.58 (d; 12.1Hz; 2H) 2.99 (d; 12.1Hz; 2H)	5.21 (d; 12.6Hz; 1H; OCH ₂) 5.26 (d; 12.6Hz; 1H; OCH ₂) 7.30-7.38 (m; 6H; H3''-H5'') 7.44 (d; 6.8Hz; 4H; H2'', H6'')	2.04 (s; 3H; NCH ₃)	2.22 (s; 3H; NCH ₃)	7.18 (dd; ca.7Hz, ca.5Hz; 2H; H5') 7.74 (td; 7.7Hz, ca.1Hz; 2H; H4') 8.03 (d; 7.7Hz; 2H; H3') 8.44 (d; 4.5Hz; 2H; H6')
32 cis	4.73 (s; 2H)	2.56 (d; 12.3Hz; 2H) 3.03 (d; 12.3Hz; 2H)	3.82 (s; 6H; OCH ₃)	2.02 (s; 3H; NCH ₃)	2.25 (s; 6H; NCH ₃) 2.36-2.48 (m; 4H; H1'', H2'')	7.20 (ddd; ca.7Hz, ca.5Hz, ca.1Hz; 2H; H5') 7.76 (td; 7.8Hz, 1.7Hz; 2H; H4') 8.15 (d; 7.8Hz; 2H; H3') 8.49 (dd; 4.5Hz, ca.1Hz; 2H; H6')

Verb.	H2/4	H6/8	Ester	R ¹	R ²	Ar
33 cis	4.67 (s; 2H)	2.71 (d; 11.9Hz; 2H) 3.16 (d; 11.9Hz; 2H)	3.77 (s; 6H; OCH ₃)	1.96 (s; 3H; NCH ₃)	3.58 (s; 2H; NCH ₂) 7.25 (dd; ca.7Hz, ca.5Hz; 1H; H5'') 7.34 (d; 7.7Hz; 1H; H3'') 7.67 (td; 7.7Hz, 1.5Hz; 1H; H4'') 8.64 (d; ca.4Hz; 1H; H6'')	7.11 (dd; ca.7Hz, ca.5Hz; 2H; H5') 7.53 (td; 7.7Hz, 1.6Hz; 2H; H4') 7.94 (d; 7.7Hz; 2H; H3') 8.42 (d; ca.4Hz; 2H; H6')
34 trans	5.45 (s; 1H) 5.75 (s; 1H)	2.93 (d; 11.9Hz; 1H) 3.05 (d; 10.9Hz; 1H) 3.65 (d; 10.9Hz; 1H)	3.47 (s; 3H; OCH ₃) 3.86 (s; 3H; OCH ₃)	0.85 (t; 6.9Hz; 3H; H1'') 1.18-1.27 (m; 10H; H2''- H6'') 1.48-1.67 (m; 2H; H7'') 2.32-2.39 (m; 1H; H8'') 2.48-2.65 (m; 1H; H8'')	3.58 (d; 13.9Hz; 1H; NCH ₂) 6.84-6.95 (br; 1H; H3''') 7.42 (t; ca.7Hz; 1H; H4''') 8.42 (d; ca.4Hz; 1H; H6''')	7.14 (dd; ca.7Hz, ca.5Hz; 1H; H5*) 7.56-7.63 (m; 2H; H3*, H4*) 7.69-7.72 (m; 2H; H3', H4*) 8.30 (d; ca.4Hz; 1H; H6') 8.47 (d; ca.4Hz; 1H; H6*)
35 trans	5.43 (s; 1H) 5.74 (s; 1H)	2.93 (d; ca.11Hz; 1H) 3.05 (d; ca.10Hz; 1H) 3.43-3.69 (m; 2H)	3.47 (s; 3H; OCH ₃) 3.85 (s; 3H; OCH ₃)	0.85 (t; 6.8Hz; 3H; H1'') 1.13-1.28 (m; 14H; H2''- H8'') 1.47-1.69 (m; 2H; H9'') 2.31-2.38 (m; 1H; H10'') 2.47-2.62 (m; 1H; H10'')	6.83-6.94 (br; 1H; H3''') 7.42 (t; ca.7Hz; 1H; H4''') 8.42 (d; ca.4Hz; 1H; H6''')	7.14 (dd; ca.7Hz, ca.5Hz; 1H; H5*) 7.55-7.62 (m; 2H; H3*, H4*) 7.69-7.73 (m; 2H; H3', H4*) 8.30 (d; ca.4Hz; 1H; H6') 8.47 (d; ca.4Hz; 1H; H6*)
36 trans	5.45 (s; 1H) 5.75 (s; 1H)	2.94 (d; 11.9Hz; 1H) 3.05 (d; 10.9Hz; 1H) 3.66 (d; ca.11Hz; 1H)	3.47 (s; 3H; OCH ₃) 3.86 (s; 3H; OCH ₃)	0.87 (t; 6.9Hz; 3H; H1'') 1.16-1.34 (m; 18H; H2''- H10'') 1.52-1.66 (m; 2H; H11'') 2.28-2.42 (m; 1H; H12'') 2.48-2.62 (m; 1H; H12'')	3.58 (d; 13.4Hz; 1H; NCH ₂) 6.84-6.96 (br; 1H; H3''') 7.43 (t; ca.7Hz; 1H; H4''') 8.42 (d; ca.4Hz; 1H; H6''')	7.14 (dd; ca.7Hz, ca.5Hz; 1H; H5*) 7.57 (d; ca.8Hz; 1H; H3*) 7.60 (td; 7.7Hz, 1.6Hz; 1H; H4') 7.68-7.76 (m; 2H; H3', H4*) 8.31 (d; ca.4Hz; 1H; H6') 8.48 (d; ca.4Hz; 1H; H6*)

Verb.	H2/4	H6/8	Ester	R ¹	R ²	Ar						
37 trans	5.44 (s; 1H) 5.74 (s; 1H)	2.93 (d; <i>ca.</i> 11Hz; 1H) 3.05 (d; <i>ca.</i> 10Hz; 1H)	3.47 (s; 3H; OCH ₃) 3.85 (s; 3H; OCH ₃)	0.86 (t; 6.8Hz; 3H; H1'') 1.15-1.30 (m; 22H; H2''- H12'') 1.48-1.66 (m; 2H; H13'') 2.30-2.43 (m; 1H; H14'') 2.47-2.62 (m; 1H; H14'')	6.83-6.95 (br; 1H; H3''') 7.39-7.46 (br; 1H; H4''') 8.42 (d; <i>ca.</i> 4Hz; 1H; H6''')	7.14 (dd; <i>ca.</i> 7Hz, <i>ca.</i> 5Hz; 1H; H5*) 7.55-7.62 (m; 2H; H3*, H4') 7.69-7.73 (m; 2H; H3', H4*) 8.30 (d; <i>ca.</i> 4Hz; 1H; H6') 8.47 (d; <i>ca.</i> 4Hz; 1H; H6*)						
							3.44-3.70 (m; 4H; H6, H8, N ¹ CH ₂)					
							7.03-7.09 (m; H5', H5''')					
38 trans	5.43 (s; 1H) 5.73 (s; 1H)	2.92 (d; <i>ca.</i> 12Hz; 1H) 3.04 (d; <i>ca.</i> 11Hz; 1H)	3.47 (s; 3H; OCH ₃) 3.85 (s; 3H; OCH ₃)	0.86 (t; 6.6Hz; 3H; H1'') 1.17-1.38 (m; 30H; H2''- H16'') 1.49-1.69 (br; 2H; H17'') 2.26-2.39 (m; 1H; H18'') 2.45-2.63 (m; 1H; H18'')	6.84-6.95 (br; 1H; H3''') 7.44 (t; <i>ca.</i> 7Hz; 1H; H4''') 8.42 (d; <i>ca.</i> 4Hz; 1H; H6''')	7.15 (dd; <i>ca.</i> 8Hz, <i>ca.</i> 5Hz; 1H; H5*) 7.54-7.64 (m; 2H; H3*, H4') 7.69-7.75 (m; 2H; H3', H4*) 8.30 (d; <i>ca.</i> 5Hz; 1H; H6') 8.48 (d; <i>ca.</i> 4Hz; 1H; H6*)						
							3.42-3.76 (m; 4H; H6, H8, N ¹ CH ₂)					
							7.01-7.11 (m; 2H; H5', H5''')					
39 trans	5.28- 5.47 (br; 2H)	2.99 (d; 11.6Hz; 1H) 3.15 (d; 10.9Hz; 1H)	3.45 (s; 3H; OCH ₃) 3.84 (s; 3H; OCH ₃)	7.43 (d; 7.1Hz; 2H; H2'', H6'')		7.06 (dd; <i>ca.</i> 7Hz, <i>ca.</i> 5Hz; 1H; H5') 7.93-8.03 (br; 1H; H3') 8.34 (d; <i>ca.</i> 4Hz; 1H; H6')						
							3.51-3.74 (m; 6H; H6, H8, N ³ CH ₂ , N ¹ CH ₂)					
							7.14-7.19 (m; 2H; H5*, H5''') 7.19-7.32 (m; 5H; H3*, H3''-H5'', H3''') 7.53-7.69 (m; 3H; H4', H4*, H4''') 8.50-8.54 (m; 2H; H6*, H6''')					
40 trans	5.44 (s; 1H) 5.68 (s; 1H)	2.94 (d; <i>ca.</i> 10Hz; 1H) 3.06 (d; <i>ca.</i> 9Hz; 1H)	3.47 (s; 3H; OCH ₃) 3.84 (s; 3H; OCH ₃)	1.49-1.73 (br; 4H; H2'', H3''') 2.37-2.44 (m; 2H; H4'') 2.49-2.64 (m; 2H; H1'') 7.24 (t; 7.5Hz; 2H; H7'', H9'')	6.84-6.98 (br; 1H; H3''') 7.33-7.43 (br; 1H; H4''') 8.42 (d; <i>ca.</i> 5Hz; 1H; H6''')	7.48 (d; <i>ca.</i> 8Hz; 1H; H3*) 7.60 (td; 7.7Hz, 1.5Hz; 1H; H4') 7.65-7.76 (m; 2H; H3', H4*) 8.31 (d; <i>ca.</i> 4Hz; 1H; H6') 8.49 (d; <i>ca.</i> 4Hz; 1H; H6*)						
							3.43-3.72 (m; 4H; H6, H8, N ¹ CH ₂)					
							7.03-7.12 (m; 4H; H5', H6'', H10'', H5''') 7.12-7.20 (m; 2H; H5*, H8'')					

Verb.	H2/4	H6/8	Ester	R ¹	R ²	Ar
41 trans	5.60 (s; 1H) 5.84 (s; 1H)	3.07 (d; 11.1Hz; 1H)	3.44 (s; 3H; OCH ₃) 3.84 (s; 3H; OCH ₃)	2.58-2.67 (m; 1H; H4'')	6.81 (d; ca.7Hz; 1H; H3''') 7.08 (dd; ca.7Hz, ca.5Hz; 1H; H5''') 7.41 (t; ca.7Hz; 1H; H4''') 8.43 (d; ca.4Hz; 1H; H6''')	7.03 (dd; ca.7Hz, ca.5Hz; 1H; H5') 7.11-7.17 (m; 1H; H5*) 7.55 (td; 7.7Hz, 1.7Hz; 1H; H4') 7.66-7.76 (m; 3H; H3', H3*, H4*) 8.28 (d; ca.4Hz; 1H; H6') 8.47 (d; ca.5Hz; 1H; H6*)
42 cis	5.44 (s; 2H)	2.56 (d; 11.8Hz; 2H) 3.06 (d; 11.8Hz; 2H)	3.76 (s; 6H; OCH ₃)	3.76 (s; 2H; NCH ₂) 6.80 (d; 7.7Hz; 1H; H3'') 6.99 (dd; ca.7Hz, ca.5Hz; 1H; H5'') 7.40 (td; 7.7Hz, 1.8Hz; 1H; H4'') 8.45 (d; ca.4Hz; 1H; H6'')	0.90 (t; 6.7Hz; 3H; H1''') 1.24-1.35 (m; 10H; H2'''- H6''') 1.36-1.47 (br; 2H; H7''') 2.22-2.26 (m; 2H; H8''')	7.14 (dd; ca.7Hz, ca.5Hz; 2H; H5') 7.68 (td; 7.8Hz, 1.5Hz; 2H; H4') 8.12 (d; 7.8Hz; 2H; H3') 8.49 (d; ca.4Hz; 2H; H6')
43 trans	5.36 (s; 1H) 5.61 (s; 1H)	2.72 (d; 11.8Hz; 1H) 2.94 (d; 10.9Hz; 1H) 3.51 (d; 11.8Hz; 1H) 3.61 (d; 10.9Hz; 1H)	3.44 (s; 3H; OCH ₃) 3.85 (s; 3H; OCH ₃)	3.73 (d; 16.2Hz; 1H; NCH ₂) 3.92 (br; 1H; NCH ₂) 7.76 (d; ca.8Hz; 1H; H3'') 8.53 (d; ca.5Hz; 1H; H6'')	0.88 (t; 6.9Hz; 3H; H1''') 1.09-1.34 (m; 16H; H2'''- H9''') 2.12-2.30 (m; 2H; H10''')	7.84 (d; 7.8Hz; 1H; H3') 8.47 (dd; ca.5Hz, ca.1Hz; 1H; H6') 8.55 (dd; ca.5Hz, ca.1Hz; 1H; H6*)
44 trans	5.36 (s; 1H) 5.61 (s; 1H)	2.72 (d; 12.0Hz; 1H) 2.94 (d; 10.8Hz; 1H) 3.51 (d; 12.0Hz; 1H) 3.61 (d; 10.8Hz; 1H)	3.44 (s; 3H; OCH ₃) 3.85 (s; 3H; OCH ₃)	3.73 (d; 15.9Hz; 1H; NCH ₂) 3.92 (br; 1H; NCH ₂) 7.75 (d; ca.7Hz; 1H; H3'') 8.52 (d; ca.5Hz; 1H; H6'')	0.87 (t; 6.7Hz; 3H; H1''') 1.09-1.34 (m; 24H; H2'''- H13''') 2.09-2.29 (m; 2H; H14''')	7.84 (d; ca.8Hz; 1H; H3') 8.46 (d; ca.4Hz; 1H; H6') 8.54 (d; ca.5Hz; 1H; H6*)

Verb.	H2/4	H6/8	Ester	R ¹	R ²	Ar
45 trans	5.37 (s; 1H) 5.61 (s; 1H)	2.72 (d; 12.0Hz; 1H) 2.95 (d; 10.9Hz; 1H) 3.51 (d; 12.0Hz; 1H) 3.61 (d; 10.9Hz; 1H)	3.45 (s; 3H; OCH ₃) 3.86 (s; 3H; OCH ₃)	3.74 (d; 16.2Hz; 1H; NCH ₂) 3.93 (br; 1H; NCH ₂) 7.76 (d; ca.7Hz; 1H; H3'') 8.53 (d; ca.5Hz; 1H; H6'')	0.87 (t; 6.7Hz; 3H; H1''') 1.09-1.33 (m; 32H; H2'''- H17''') 2.12-2.30 (m; 2H; H18''')	7.84 (d; ca.8Hz; 1H; H3') 8.47 (d; ca.4Hz; 1H; H6') 8.55 (d; ca.4Hz; 1H; H6*)
				7.08-7.19 (m; 3H; H5', H5*, H5'') 7.58-7.73 (m; 4H; H3*, H4', H4*, H4'')		
46 trans	5.16 (s; 1H) 5.36 (s; 1H)	2.86 (d; 11.9Hz; 1H) 3.02 (d; 11.1Hz; 1H)	3.42 (s; 3H; OCH ₃) 3.85 (s; 3H; OCH ₃)	7.33-7.43 (br; 1H; H3'') 7.64 (td; 7.7Hz, 1.6Hz; 1H; H4'')	7.27-7.32 (m; 3H; H2''', H4''', H6''')	7.05 (dd; ca.7Hz, ca.5Hz; 1H; H5') 7.52 (td; 7.5Hz, 1.5Hz; 1H; H4') 7.58 (td; 7.5Hz, 1.7Hz; 1H; H4*) 7.68 (d; 7.5Hz; 1H; H3*) 7.92 (d; 7.5Hz; 1H; H3') 8.34 (d; ca.4Hz; 1H; H6')
				3.43-3.51 (m; 3H; H6 od. H8, N ¹ CH ₂) 3.60-3.69 (m; 3H; H6 od. H8, N ³ CH ₂)		
				7.11-7.23 (m; 4H; H5*, H5'', H3''', H5''') 8.50-8.58 (m; 2H; H6*, H6'')		
47 trans	5.36 (s; 1H) 5.65 (s; 1H)	2.75 (d; 11.6Hz; 1H) 2.93 (d; 10.6Hz; 1H) 3.53 (d; 11.6Hz; 1H) 3.62 (d; 10.6Hz; 1H)	3.45 (s; 3H; OCH ₃) 3.86 (s; 3H; OCH ₃)	3.73 (d; 15.9Hz; 1H; NCH ₂) 3.95 (br; 1H; NCH ₂)	0.80-1.12 (m; 1H; H3''') 1.13-1.46 (m; 3H; H2''', H3''') 2.14-2.34 (m; 2H; H1''') 2.39-2.52 (m; 2H; H4''') 7.23 (t; 7.3Hz; 2H; H7''', H9''')	7.46 (t; 7.5Hz; 1H; H4') 8.44 (d; 3.3Hz; 1H; H6')
				6.99-7.08 (m; 3H; H5', H6''', H10''') 7.11-7.20 (m; 3H; H5*, H5'', H8''') 7.59 (t; 7.5Hz; 1H; H4* od. H4'') 7.67-7.83 (m; 4H; H3', H3*, H3'', H4* od. H4'') 8.51-8.60 (m; 2H; H6*, H6'')		

Verb.	H2/4	H6/8	Ester	R ¹	R ²	Ar
48 trans	5.45 (s; 1H) 5.88 (s; 1H)	2.97 (d; 10.6Hz; 1H)	3.48 (s; 3H; OCH ₃) 3.88 (s; 3H; OCH ₃)	0.86 (t; 6.9Hz; 3H; H1'')	1.64-1.75 (m; 1H; H1''' od. H2''')	7.09-7.16 (m; 2H; H5', H5*) 7.58-7.63 (m; 2H; H3*, H4*) 7.65 (d; ca.8Hz; 1H; H3') 7.73 (td; 7.6Hz, 1.6Hz; 1H; H4') 8.46 (d; ca.4Hz; 1H; H6') 8.53 (d; ca.5Hz; 1H; H6*)
		3.45-3.56 (m; 2H)		1.17-1.33 (m; 18H; H2''-H10'')		
		2.68-2.79 (m; 2H; H6 od. H8, H12'')			1.52-1.64 (m; 3H; H11'', H1''' od. H2''')	2.18-2.45 (m; 3H; H12'', H1''' od. H2''')
49 trans	5.41 (s; 1H) 5.62 (s; 1H)	2.75 (d; 11.8Hz; 1H) 2.92 (d; 10.9Hz; 1H) 3.53 (d; 11.8Hz; 1H) 3.44-3.51 (m; 1H)	3.49 (s; 3H; OCH ₃) 3.87 (s; 3H; OCH ₃)	0.87 (t; 6.8Hz; 3H; H1'')	2.04 (s; 3H; NCH ₃)	7.08-7.17 (m; 2H; H5', H5*) 7.54 (d; 7.8Hz; 1H; H3') 7.59-7.67 (m; 2H; H3*, H4*) 7.70 (td; 7.8Hz, 1.6Hz; 1H; H4') 8.50 (d; ca.5Hz; 2H; H6', H6*)
			1.16-1.34 (m; 18H; H2''-H10'')	1.49-1.63 (m; 2H; H11'')		
50 cis	4.74 (s; 2H)	2.65 (d; 11.1Hz; 2H) 3.10 (d; 11.1Hz; 2H)	1.34 (t; 6.9Hz; 6H; CH ₃) 4.22-4.33 (m; 4H; OCH ₂)	2.03 (s; 3H; NCH ₃)	2.38-2.55 (m; 8H; H1''- H3'')	7.20 (dd; ca.7Hz, ca.5Hz; 2H; H5') 7.72 (td; 7.7Hz, 1.4Hz; 2H; H4') 8.08 (d; ca.7Hz; 2H; H3') 8.51 (d; ca.4Hz; 2H; H6')
51 cis	4.67 (s; 2H)	2.76 (d; 11.9Hz; 2H) 3.23 (d; 11.9Hz; 2H)	1.29 (t; 7.1Hz; 6H; CH ₃) 4.19-4.26 (m; 4H; OCH ₂)	1.96 (s; 3H; NCH ₃)	3.59 (s; 2H; NCH ₂) 7.24 (dd; ca.7Hz, ca. 5Hz; 1H; H5'')	7.11 (ddd; ca.7Hz, ca.5Hz, ca.1Hz; 2H; H5') 7.52 (td; 7.7Hz, 1.6Hz; 2H; H4') 7.92 (d; 7.7Hz; 2H; H3') 8.43 (dd; 4.8Hz, ca.1Hz; 2H; H6')
					7.40 (d; 7.7Hz; 1H; H3'')	
					7.68 (td; 7.7Hz, 1.3Hz; 1H; H4'')	
					8.63 (dd; 4.8Hz, ca. 1Hz; 1H; H6'')	

Verb.	H2/4	H6/8	Ester	R ¹	R ²	Ar
52 trans	5.48 (s; 1H) 6.02 (s; 1H)	2.71 (d; 12.0Hz; 1H) 2.95 (d; 10.9Hz; 1H) 3.45 (d; 10.9Hz; 1H) 3.56 (d; 12.0Hz; 1H)	1.66-1.80 (m; 2H; H6") 3.72-3.82 (m; 1H; H7") 3.92-4.01 (m; 1H; H7") 4.30 (t; 6.4Hz; 2H; H7")	2.32-2.48 (m; 1H; H12''') 2.82-2.92 (m; 1H; H12''')	1.96 (s; 6H; NCH ₃) 2.11-2.32 (m; 2H; H1'''' od. H2''''')	7.09-7.16 (m; 2H; H5', H5*) 7.55 (d; 7.7Hz; 1H; H3*) 7.61 (td; 7.7Hz, 1.6Hz; 1H; H4*) 7.71 (d; 7.8Hz; 1H; H3') 7.74 (td; 7.8Hz, 1.5Hz; 1H; H4') 8.45 (d; ca.5Hz; 1H; H6') 8.53 (d; ca.4Hz; 1H; H6*)
53 cis Rotamere R1:R2 2:1	4.67 (s; R1) 4.74 (s; R2)	2.52 (d; 12.1Hz; R2) 2.76 (d; 12.1Hz; R1) 2.96 (d; 12.4Hz; R2) 3.23 (d; 12.1Hz; R1)	0.87 (t; 6.7Hz; 6H; H1'') 1.21-1.39 (m; 20H; H2''- H6'') 1.61-1.75 (m; 4H; H7'') 4.08-4.25 (m; 4H; H8'')	1.97 (s; NCH ₃ R1) 2.03 (s; NCH ₃ R2)	3.60 (s; 2H; NCH ₂) 7.24 (dd; ca.7Hz, ca. 5Hz; 1H; H5''') 7.39 (d; 7.6Hz; 1H; H3''') 7.67 (td; 7.6Hz, 1.8Hz; 1H; H4''') 8.64 (dd; 4.8Hz, ca. 1Hz; 1H; H6''')	7.11 (ddd; ca.7Hz, ca.5Hz, ca. 1Hz; H5' R1) 7.19 (ddd; ca.7Hz, ca.5Hz, ca. 1Hz; H5' R2) 7.53 (td; 7.7Hz, 1.7Hz; H4' R1) 7.75 (td; 7.8Hz, 1.5Hz; H4' R2) 7.92 (d; 7.7Hz; H3' R1) 8.06 (d; 7.8Hz; H3' R2) 8.44 (dd; ca.5Hz, ca.1Hz; H6' R1) 8.49 (dd; ca.5Hz, ca.1Hz; H6' R2)
54 cis	4.77 (s; 2H)	2.72 (d; 11.5Hz; 2H) 3.15 (d; 11.5Hz; 2H)	5.21 (d; 12.6Hz; 2H; OCH ₂) 5.25 (d; 12.6Hz; 2H; OCH ₂) 7.30-7.38 (m; 6H; H3''- H5'') 7.44 (d; 6.6Hz; 4H; H2'', H6'')	2.03 (s; 3H; NCH ₃)	2.32-2.55 (m; 8H; H1'''- H3''') 3.67-3.73 (m; 4H; H4''')	7.18 (dd; ca.7Hz, ca.5Hz; 2H; H5') 7.68 (td; 7.6Hz, 1.4Hz; 2H; H4') 8.01 (d; 7.6Hz; 2H; H3') 8.43 (d; ca.4Hz; 2H; H6')
55 cis	4.71 (s; 2H)	2.84 (d; 12.1Hz; 2H) 3.30 (d; 12.1Hz; 2H)	5.18-5.24 (m; 4H; OCH ₂) 7.42 (d; 6.6Hz; 4H; H2'', H6'')	1.97 (s; 3H; NCH ₃)	3.60 (s; 2H; NCH ₂) 7.23 (dd; ca.8Hz, ca. 5Hz; 1H; H5''') 7.62 (td; ca.8Hz, 1.6Hz; 1H; H4''') 8.63 (d; ca.4Hz; 1H; H6''')	7.10 (dd; ca.7Hz, ca.5Hz; 2H; H5') 7.50 (td; 7.7Hz, 1.6Hz; 2H; H4') 7.86 (d; 7.7Hz; 2H; H3') 8.38 (d; 3.8Hz; 2H; H6')
			7.30-7.37 (m; 7H; H3''-H5'', H3''')			

¹³C-NMR-Daten der 2,4-Diaryl-9-oxo-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-1,5-dicarbonsäurederivate **21-55**

*: Mit Standardmessparametern konnte kein Signal detektiert werden (s. 3.2.3.3.1)

Bei den angegebenen Kopplungskonstanten handelt es sich um Jⁿ(C,F)-Kopplungen.

Verb.	C1/5	C2/4	C6/8	C9	Ester	R ¹	R ²	Ar
21 cis Rotamere	63.03; 63.25; 63.31; 63.50	72.11 (d; 1.5Hz); 72.20 (d; 1.5Hz); 72.42 (d; 1.5Hz); 72.53 (d; 1.5Hz)	57.07; 58.23; 59.43	203.86; 203.92	52.48; 52.22 (OCH ₃) 168.10; 168.18; 168.22 (C=O)	43.28; 43.33 (NCH ₃)	62.87; 62.92; 63.09 (NCH ₂) 127.97; 128.12; 128.67; 128.76; 128.88; 130.11; 130.59; 130.10 (C2"-C6") 136.15; 136.59 (C1")	114.84 (d; 20.5Hz); 115.95 (d; 20.5Hz); 115.66 (d; 21.1Hz); 115.83; 115.94; 115.99; 116.02; 116.05; 116.16 [C2', C4'] 124.31 (d; 2.2Hz); 124.42 (d; 2.9Hz); 124.79 (d; 2.9Hz); 124.87 (d; 2.9Hz) [C6'] 129.82 (d; 8.1Hz); 129.97 (d; 8.1Hz) [C5'] 140.61 (d; 6.6Hz); 140.83 (m); 141.18 (d; 6.6Hz); 141.46 (d; 7.3Hz) [C1'] 162.47 (d; 245.9Hz); 162.59 (d; 245.2Hz); 163.30 (d; 246.6Hz); 163.42 (d; 245.9Hz) [C3']
22 trans	61.52; 64.53	67.82 (d; 1.5Hz); 68.58 (d; 1.5Hz)	53.59; 61.41	203.49	52.20; 52.79 (OCH ₃) 168.37; 168.89 (C=O)	66.63 (NCH ₂) 127.28 (C4") 128.18 (C2", C6") 128.88 (C3", C5") 138.35 (C1")	44.24 (NCH ₃)	114.91 (d; 21.2Hz); 115.61 (d; 21.2Hz); 116.05 (d; 22.7Hz); 116.48 (d; 22.7Hz) [C2', C4'] 124.64 (d; 2.9Hz); 124.86 (m) [C6'] 129.83 (d; 8.1Hz); 130.16 (d; 8.1Hz) [C5'] 138.86 (d; 5.9Hz); 140.64 (d; 7.3Hz) [C1'] 162.61 (d; 246.6Hz); 163.13 (d; 245.9Hz) [C3']

Verb.	C1/5	C2/4	C6/8	C9	Ester	R ¹	R ²	Ar
23 cis Rotamere	63.22; 63.27; 63.46	66.52; 66.69; 66.90 (d; 1.5Hz)	57.42; 58.70; 58.77; 60.12	203.87; 203.94	52.47; 52.52 (OCH ₃) 168.18; 168.26; 168.31 (C=O)	53.16; 53.22 (NCH ₂)	62.95; 62.98; 63.12 (NCH ₂)	114.95 (d; 20.5Hz); 115.05 (d; 19.8Hz); 115.80 (d; 21.2Hz); 116.12 (d; 22.0Hz); 116.17 (d; 22.0Hz); 116.75 (d; 22.7Hz); 116.91 (d; 22.7Hz) [C2', C4'] 124.65 (m); 124.78 (d; 1.5Hz); 125.62 (d; 2.2Hz); 125.72 (m) [C6'] 139.84 (d; 6.6Hz); 140.13 (d; 5.9Hz); 140.48 (d; 6.6Hz); 140.81 (d; 7.3Hz) [C1'] 162.57 (d; 246.6Hz); 162.69 (d; 245.9Hz); 163.39 (d; 246.6Hz); 163.54 (d; 245.9Hz) [C3']
						133.13; 136.00; 136.56; 136.77 (C1'', C1''')		
						127.73; 127.97; 128.19; 128.24; 128.71; 128.78; 128.88; 129.87; 129.95; 130.03; 130.13; 130.16; 130.21; 130.47; 130.66 (C2''-C6'', C2'''- C6''', C5')		
24 trans	61.54; 64.50	67.70 (d; 1.5Hz); 68.26 (d; 1.5Hz)	60.32; 64.08	203.55	52.22; 52.86 (OCH ₃) 168.41; 168.93 (C=O)	53.73 (NCH ₂) 128.22 (C2'', C6'')	62.63 (NCH ₂) 130.27 (C2''', C6''')	114.88 (d; 21.2Hz); 115.59 (d; 21.2Hz); 116.03 (d; 22.7Hz); 116.50 (d; 22.0Hz) [C2', C4'] 124.59 (d; 2.9Hz); 124.86 (m) [C6'] 129.77 (d; 8.1Hz); 130.14 (d; 8.1Hz) [C5'] 138.80 (d; 5.9Hz); 140.47 (d; 6.6Hz) [C1'] 162.54 (d; 246.6Hz); 163.12 (d; 246.6Hz) [C3']
						127.19; 128.03 (C4'', C4''') 128.76; 128.86 (C3'', C3''', C5'', C5''')		
25 cis Rotamere	63.23	71.98; 72.31	60.10; 60.20	203.47	67.52; 67.68 (OCH ₂) 128.60; 128.66; 128.73; 128.80; 128.83 (C2''- C6'', C2'''-C6''') 135.04; 135.18 (C1'', C1''') 167.68 (C=O)	43.15 (NCH ₃)	44.52 (NCH ₃)	115.01 (d; 20.5Hz); 115.57 (d; 22.0Hz); 115.86 (d; 22.7Hz); 116.40 (d; 21.2Hz) [C2', C4'] 124.66 (d; 2.2Hz); 124.88 (m) [C6'] 129.88 (d; 8.1Hz); 130.16 (m) [C5'] 141.34- 141.79 (m) [C1'] 162.63 (d; 245.9Hz); 163.42 (d; 245.2Hz) [C3']

Verb.	C1/5	C2/4	C6/8	C9	Ester	R ¹	R ²	Ar
26 cis Rotamere (DMSO- d ₆)	62.21; 62.29	70.97; 71.08; 71.42; 71.49	60.14; 60.21	204.44; 204.51	168.75; 168.79; 168.84 (C=O)	42.79 (NCH ₃)	44.06 (NCH ₃)	114.57; 114.75; 114.87; 114.97; 115.10; 115.20; 115.41; 115.87; 116.06; 116.11 [C2', C4'] 124.78- 125.04 (m) [C6'] 130.20-130.54 (m) [C5'] 141.67 (d; 8.0Hz); 141.99 (d; 7.3Hz) [C1'] 161.76 (d; 243.0Hz); 162.53 (d; 243.0Hz) [C3']
27 cis Rotamere	63.26; 63.58	72.00; 72.34	60.04; 60.13	203.83; 203.90	52.45; 52.49 (OCH ₃) 168.16; 168.18 (C=O)	43.23 (NCH ₃)	12.93; 14.26 (C2''') 39.32; 42.94 (C1''') 72.83 (NCH) 171.04 (C=O)	162.66 (d; 245.9Hz); 163.42 (d; 245.9Hz) [C3']
								114.91; 115.11; 115.32; 115.48; 115.54; 115.70; 115.75; 115.89; 115.97; 116.11; 116.36; 124.35; 124.83; 126.14; 126.59; 126.78; 126.94; 127.63; 127.67; 127.73; 127.85; 128.22; 128.43; 128.52; 128.67; 128.93; 129.88; 129.96; 130.05; 130.15; 130.23 (C2', C4', C5', C6', C2''-C6'', C2''', C3''', C5''', C6''') 136.39; 140.36; 140.83; 141.35; 141.42; 141.64; 141.71; 141.82; 142.54 (C1', C1'', C1''', C4''')

Verb.	C1/5	C2/4	C6/8	C9	Ester	R ¹	R ²	Ar
28 cis	62.58	73.91	59.13	203.79	52.59 (OCH ₃) 168.65 (C=O)	43.37 (NCH ₃)	62.24 (NCH ₂) 127.76 (C4'') 128.54 (C2'', C6'') 130.54 (C3'', C5'') 137.04 (C1'')	122.98 (C5') 123.54 (C3') 136.26 (C4') 149.19 (C6') 158.58 (C2')
29 trans	62.13 ; 62.42	67.06 (C4); 68.35 (C2)	61.75 (C8); 65.94 (C6)	203.99	51.98 (OCH ₃ (C5)); 52.60 (OCH ₃ (C1)) 169.73 (C=O(C5)); 170.32 (C=O(C1))	53.27 (NCH ₂) 127.16 (C4'') 128.05 (C2'', C6'') 128.68 (C3'', C5'') 138.95 (C1'')	44.02 (NCH ₃)	121.83 (C5*); 122.23 (C5', C3*) 122.69 (C3') 136.07 (C4*); 136.23 (C4') 148.44 (C6*); 148.88 (C6') 157.35 (C2*); 159.24 (C2')
30 trans	62.35	66.89; 68.42	60.11; 63.99	*	52.10; 52.74 (OCH ₃) 169.73; 170.42 (C=O)	53.47 (NCH ₂) 127.19; 127.41; 128.13; 128.52; 128.71; 129.60 (C2''-C6'', C2'''-C6''') 137.07; 138.83 (C1'', C1''')	61.96 (NCH ₂)	121.91; 122.41 (C3', C3*, C5', C5*) 136.17 (C4', C4*) 148.47 (C6*); 149.02 (C6') 159.07 (C2', C2*)
31 cis	62.45	73.74	60.83	203.16	67.42 (OCH ₂) 128.11; 128.48; 128.55 (C2''-C6'') 135.90 (C1'') 168.16 (C=O)	43.28 (NCH ₃)	44.65 (NCH ₃)	122.90 (C5') 123.62 (C3') 136.32 (C4') 149.27 (C6') 159.27 (C2')
32 cis	62.14	73.64	59.13	203.52	52.41 (OCH ₃) 168.56 (C=O)	43.23 (NCH ₃)	45.71 (NCH ₃) 55.07; 56.63 (C1'', C2'')	122.89 (C5') 123.72 (C3') 136.23 (C4') 149.12 (C6') 158.76 (C2')
33 cis	62.53	74.00	58.87	203.53	52.58 (OCH ₃) 168.66 (C=O)	43.25 (NCH ₃)	63.69 (NCH ₂) 122.52 (C5'') 124.60 (C3'') 136.41 (C4'') 149.71 (C6'') 157.10 (C2'')	122.96 (C5') 123.93 (C3') 136.36 (C4') 149.20 (C6') 158.65 (C2')

Verb.	C1/5	C2/4	C6/8	C9	Ester	R ¹	R ²	Ar
34 trans	62.53; 63.03	67.49; 67.61	59.11; 64.15	*	51.94; 52.95 (OCH ₃) 170.08; 171.05 (C=O)	14.19 (C1'') 22.72; 27.22; 28.57; 29.30; 29.60; 31.90 (C2''- C7'') 49.36 (C8'')	62.73 (NCH ₂) 122.76 (C3''') 136.47 (C4''') 149.21 (C6''') 157.59 (C2''')	136.17 (C4'); 136.38 (C4*) 148.44 (C6*); 148.85 (C6') 158.81 (C2*); 159.93 (C2')
							121.51; 121.68; 121.86; 121.94; 121.97 (C3', C3*, C5', C5*, C5''')	
35 trans	62.45; 62.98	67.49; 67.60	59.04; 64.05	*	51.97; 52.95 (OCH ₃) 170.05; 171.04 (C=O)	14.19 (C1'') 22.74; 27.21; 28.54; 29.39; 29.63, 31.97 (C2''- C9'') 49.38 (C10'')	62.70 (NCH ₂) 122.79 (C3''') 136.50 (C4''') 149.21 (C6''') 157.57 (C2''')	136.19 (C4'); 136.44 (C4*) 148.39 (C6*); 148.86 (C6') 158.74 (C2*); 159.88 (C2')
							121.52; 121.54; 121.70; 121.96; 121.99 (C3', C3*, C5', C5*, C5''')	
36 trans	62.53; 63.01	67.52; 67.66	59.10; 64.14	*	51.99; 52.97 (OCH ₃) 170.10; 171.05 (C=O)	14.23 (C1'') 22.80; 27.25; 28.59; 29.45; 29.68; 29.72; 29.75; 29.77, 32.03 (C2''-C11'') 49.39 (C12'')	62.76 (NCH ₂) 122.78 (C3''') 136.49 (C4''') 149.26 (C6''') 157.63 (C2''')	136.19 (C4'); 136.42 (C4*) 148.44 (C6*); 148.89 (C6') 158.79 (C2*); 159.95 (C2')
							121.53; 121.71; 121.99; 122.78 (C3', C3*, C5', C5*, C5''')	
37 trans	62.47; 62.95	67.49; 67.60	59.05; 64.06	*	51.97; 52.95 (OCH ₃) 170.05; 171.02 (C=O)	14.21 (C1'') 22.77; 27.22; 28.57; 29.44; 29.65; 29.70; 29.73; 29.75; 29.77; 32.01 (C2''- C13'') 49.37 (C14'')	62.71 (NCH ₂) 122.77 (C3''') 136.50 (C4''') 149.21 (C6''') 157.58 (C2''')	136.19 (C4'); 136.44 (C4*) 148.39 (C6*); 148.87 (C6') 158.73 (C2*); 159.91 (C2')
							121.53; 121.71; 121.85; 121.97; 121.99 (C3', C3*, C5', C5*, C5''')	
38 trans	62.45; 62.95	67.50; 67.64	59.07; 64.07	*	52.02; 52.99 (OCH ₃) 170.08; 171.00 (C=O)	14.23 (C1'') 22.80; 27.23; 28.55; 29.47; 29.69; 29.73; 29.81; 32.04 (C2''- C17'') 49.41 (C18'')	62.65 (NCH ₂) 122.82 (C3''') 136.58 (C4''') 149.20 (C6''') 157.55 (C2''')	136.23 (C4'); 136.46 (C4*) 148.41 (C6*); 148.88 (C6') 158.69 (C2*); 159.86 (C2')
							121.56; 121.74; 121.77; 121.94; 122.03 (C3', C3*, C5', C5*, C5''')	

Verb.	C1/5	C2/4	C6/8	C9	Ester	R ¹	R ²	Ar
39 trans	62.60	68.24	59.83; 63.97	*	52.09; 52.77 (OCH ₃) 169.84; 170.49 (C=O)	53.48 (NCH ₂) 127.21 (C4'') 128.27 (C3'', C5'') 128.67 (C2'', C6'') 138.88 (C1'')	63.19 (NCH ₂)	122.25 (C5') 122.30 (C3') 149.03 (C6') 159.21 (C2')
							121.90 (C5*, C5'''); 123.54 (C3*, C3'''); 136.15; 136.27; 136.51 (C4', C4*, C4'''); 148.52; 149.49 (C6*, C6'''); 157.33 (C2*, C2''')	
40 trans	62.48	67.49; 67.71	59.09; 64.10	*	52.04; 52.97 (OCH ₃) 169.94; 170.97 (C=O)	27.84; 28.80 (C2'', C3'') 35.72 (C4'') 49.22 (C1'') 125.84 (C8'') 128.41 (C7'', C9'') 128.46 (C6'', C10'') 142.34 (C5'')	62.75 (NCH ₂) 122.87 (C3''') 149.25 (C6''') 157.51 (C2''')	148.41 (C6*); 148.94 (C6') 158.56 (C2*); 159.80 (C2')
							121.61; 121.79; 122.05 (C3', C3*, C5', C5*, C5''') 136.24; 136.42; 136.54 (C4', C4*, C4''')	
41 trans	62.53; 63.25	67.92; 68.00	58.66; 64.33	205.38	52.00; 53.05 (OCH ₃) 169.91; 170.97 (C=O)	48.94 (C4'') 61.87 (C1'') 70.11; 72.53 (C2'', C3'')	62.74 (NCH ₂) 123.01 (C3''') 136.62 (C4''') 149.17 (C6''') 157.32 (C2''')	136.27 (C4'); 136.54 (C4*) 148.49 (C6*); 148.88 (C6') 158.65 (C2*); 159.40 (C2')
							121.81; 121.92; 121.97; 122.08 (C3', C3*, C5', C5*, C5''')	
42 cis	62.62	70.42	59.34	203.99	52.63 (OCH ₃) 169.14 (C=O)	57.68 (NCH ₂) 121.81 (C5'') 124.10 (C3'') 135.73 (C4'') 149.40 (C6'') 156.73 (C2'')	14.22 (C1''') 22.78; 26.80; 27.84; 29.40; 29.66; 31.98 (C2'''- C7''') 57.82 (C8''')	122.79 (C5') 124.68 (C3') 135.87 (C4') 149.23 (C6') 158.97 (C2')
43 trans	62.48; 63.06	67.22; 68.05	59.66; 64.50	*	51.98; 52.89 (OCH ₃) 170.07; 170.94 (C=O)	55.07 (NCH ₂) 148.50 (C6'') 157.99 (C2'')	14.23 (C1''') 22.79; 27.02; 27.40; 29.43; 29.60; 29.63; 31.99 (C2'''-C9''') 56.68 (C10''')	122.26 (C3') 136.38 (C4') 148.89 (C6'); 149.74 (C6*) 159.40; 159.58 (C2', C2*)
						121.80; 122.08; 122.11 (C5', C5*, C5''); 122.52 (C3*, C3''); 136.65; 136.70 (C4*, C4'')		

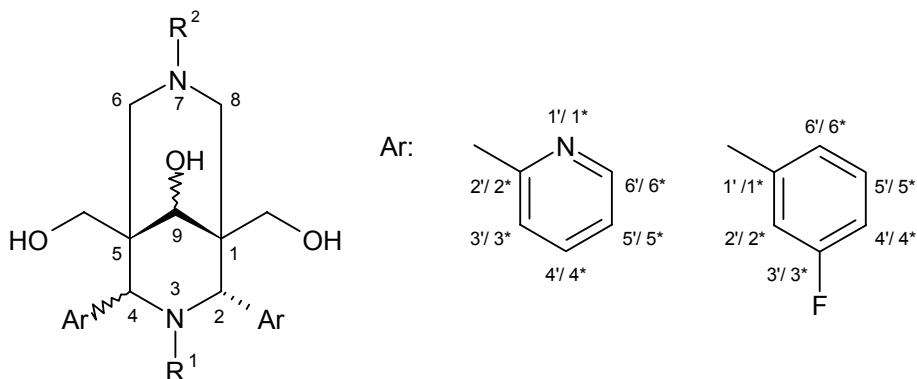
Verb.	C1/5	C2/4	C6/8	C9	Ester	R ¹	R ²	Ar
44 trans	62.45; 63.06	67.19; 68.02	59.60; 64.47	205.27	51.96; 52.87 (OCH ₃) 170.05; 170.93 (C=O)	55.05 (NCH ₂) 148.47 (C6'') 158.06 (C2'')	14.21 (C1''') 22.78; 27.01; 27.38; 29.45; 29.59; 29.67; 29.75; 29.76; 29.79; 32.02 (C2'''- C13''')	122.25.25 (C3') 136.37 (C4') 148.87 (C6'); 149.72 (C6*) 159.38; 159.54 (C2', C2*)
						121.78; 122.06; 122.10 (C5', C5*, C5''); 122.50 (C3*, C3'') 136.67 (C4*, C4'')		
45 trans	62.46; 63.06	67.20; 68.02	59.63; 64.48	*	51.96; 52.87 (OCH ₃) 170.05; 170.93 (C=O)	55.05 (NCH ₂) 148.48 (C6'') 158.04 (C2'')	14.21 (C1''') 22.78; 27.01; 27.39; 29.45; 29.60; 29.68; 29.76; 29.78; 29.80; 32.02 (C2'''- C17''')	122.24 (C3') 136.37 (C4') 148.87 (C6'); 149.72 (C6*) 159.40; 159.56 (C2', C2*)
						121.78; 122.05; 122.09 (C5', C5*, C5''); 122.50 (C3*, C3'') 136.67 (C4*, C4'')		
46 trans	62.48	67.30; 68.53	60.25; 63.94	*	52.10; 52.76 (OCH ₃) 169.65; 170.30 (C=O)	55.19 (NCH ₂) 136.36 (C4'') 148.31 (C6'') 156.79 (C2'')	62.03 (NCH ₂) 127.41 (C4''') 128.51 (C2''', C6''') 129.64 (C3''', C5''') 137.05 (C1''')	136.17 (C4'); 136.82 (C4*) 149.07 (C6'); 149.51 (C6*) 158.82; 159.34 (C2', C2*)
						121.95; 122.08; 122.53; 122.61; 122.94 (C3', C3*, C3'', C5', C5*, C5'')		

Verb.	C1/5	C2/4	C6/8	C9	Ester	R ¹	R ²	Ar
47 trans	62.45; 63.10	67.10; 67.91	59.63; 64.25	*	51.99; 52.91 (OCH ₃) 170.05; 170.96 (C=O)	55.02 (NCH ₂) 148.51 (C6'') 158.10 (C2'')	26.58 (C3''') 29.12 (C2''') 35.76 (C4''') 56.29 (C1''') 125.82 (C8''') 128.37 (C6''', C7''', C9''', C10''') 142.36 (C5''')	136.43 (C4') 148.83 (C6'); 149.73 (C6*) 159.32 (C2'); 159.48 (C2*)
						121.82; 122.04; 122.12; 122.52 (C3', C3*, C3'', C5', C5*, C5'') 136.71 (C4*, C4'')		
48 trans	62.30; 63.62	66.85; 67.37	58.87; 64.86	207.13	51.82; 53.00 (OCH ₃) 170.31; 171.46 (C=O)	14.21 (C1'') 22.77; 27.23; 28.86; 29.42; 29.69; 29.72; 29.74; 32.00 (C2''- C11'') 49.05 (C12'')	45.72 (NCH ₃) 53.71; 56.71 (C1''', C2''')	120.96 (C3') 121.53; 121.65 (C5', C5*) 121.75 (C3*) 136.37; 136.55 (C4', C4*) 148.43 (C6'); 148.69 (C6*) 159.37 (C2'); 160.28 (C2*)
49 trans	62.55; 62.77	67.73; 67.83	61.34; 66.07	*	51.96; 52.92 (OCH ₃) 170.29; 171.08 (C=O)	14.24 (C1'') 22.82; 27.20; 28.41; 29.47; 29.69; 29.73; 29.74; 29.76; 29.79; 32.04 (C2''- C11'') 49.25 (C12'')	43.81 (NCH ₃)	121.68; 121.86 (C3', C5', C5*) 122.37 (C3*) 136.16; 136.34 (C4', C4*) 148.45; 148.68 (C6', C6*) 158.79; 160.04 (C2', C2*)
50 cis	62.29	73.70	59.10	203.35	14.15 (CH ₃) 61.77 (OCH ₂) 168.19 (C=O)	43.26 (NCH ₃)	54.07; 56.05 (C1''- C3'') 66.98 (C4'')	122.96 (C5') 123.81 (C3') 136.16 (C4') 149.24 (C6') 159.13 (C2')
51 cis	62.45	73.91	58.78	203.33	14.15 (CH ₃) 61.73 (OCH ₂) 168.12 (C=O)	43.09 (NCH ₃)	63.70 (NCH ₂) 122.42 (C5'') 124.50 (C3'') 136.37 (C4'') 149.56 (C6'') 157.30 (C2'')	122.82 (C5') 124.05 (C3') 136.19 (C4') 149.05 (C6') 158.84 (C2')

Verb.	C1/5	C2/4	C6/8	C9	Ester	R ¹	R ²	Ar
52 trans	62.10; 63.85	66.50; 67.11	58.65, 65.04	207.53	65.06; 66.13 (C7'') 170.05; 171.23 (C=O)	49.20 (C12''')	45.71 (NCH ₃) 53.59; 56.73 (C1''', C2''')	120.59 (C3') 121.37; 121.41; 121.47 (C3*, C5', C5*) 136.38; 136.59 (C4', C4*) 148.51; 148.63 (C6', C6*) 159.95; 160.56 (C2', C2*)
					14.18; 14.22 (C1'', C1''') 22.70; 22.80; 25.88; 25.98; 27.39; 28.25; 28.72; 28.99; 29.04; 29.29; 29.46; 29.75; 29.76; 29.82; 29.84; 31.81; 31.87; 32.03 (C2''-C6'', C2'''- C11''')			
53 cis Rotamere R1:R2 2:1	62.33; 62.58	73.90; 73.97	58.81; 60.91	203.12; 203.37	14.23 (C1'') 22.78; 25.97; 28.47; 29.31; 31.94 (C2''-C7'') 65.86 (C8'') 168.18; 168.21 (C=O)	43.14; 43.33 (NCH ₃)	63.76 (NCH ₂) 122.42 (C5''') 124.52 (C3''') 149.59 (C6''')	122.78; 122.89 (C5') 123.71; 124.05 (C3') 149.08; 149.22 (C6')
					136.16; 136.28; 136.34 (C4', C4''') 157.37; 158.94; 159.48 (C2', C2''')			
54 cis	62.58	73.58	58.99	202.92	67.51 (OCH ₂) 128.16 (C4'') 128.49 (C3'', C5'') 128.59 (C2'', C6'') 135.84 (C1'') 168.29 (C=O)	43.21 (NCH ₃)	54.01; 54.07; 56.13 (C1'''-C3''') 66.98 (C4''')	122.94 (C5') 123.78 (C3') 136.19 (C4') 149.33 (C6') 158.98 (C2')
55 cis	62.75	73.83	58.70	202.87	67.43 (OCH ₂) 128.12 (C4'') 128.49 (C3'', C5'') 128.53 (C2'', C6'') 135.90 (C1'') 168.24 (C=O)	43.03 (NCH ₃)	63.65 (NCH ₂) 122.45 (C5''') 124.48 (C3''') 136.39 (C4''') 149.56 (C6''') 157.30 (C2''')	122.82 (C5') 124.06 (C3') 136.21 (C4') 149.17 (C6') 158.65 (C2')

6.7. Synthese der 2,4-Diaryl-1,5-di-(hydroxymethyl)-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]nonan-9-ole

6.7.1. Reduktion zu den 2,4-Diaryl-1,5-di-(hydroxy-methyl)-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]nonan-9-olen **56-62** modifiziert nach¹⁰⁴



Verb.	Ar	R ¹	R ²	Verb.	Ar	R ¹	R ²
56 cis syn Rotamere	3-F- Phenyl	-CH ₃	-CH ₃	60 cis syn	2- Pyridyl	-CH ₃	-CH ₃
57 cis syn Rotamere	3-F- Phenyl	-CH ₃	Benzyl	61 cis syn	2- Pyridyl	-CH ₃	Benzyl
58 cis/trans syn Rotamere	3-F- Phenyl	Benzyl	-CH ₃	62 cis *	2- Pyridyl	-CH ₃	2-Picolyl
59 cis Rotamere	3-F- Phenyl	Benzyl	Benzyl				

*: Konfiguration an C9 konnte nicht durch 1D-NOESY-Messungen bestimmt werden (s. 3.2.9)

10mmol des entsprechend substituierten 9-Oxo-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-1,5-dicarbonsäuredimethylesters (HZ2, 3FLB, **21-23**, **28**, **33**) werden in 100ml wasserfreiem THF gelöst und unter Rückfluss erhitzt. Man gibt 5.7g (150mmol) NaBH₄ unter starkem Rühren hinzu. Es wird über einen Zeitraum von 1-2h 25ml wasserfreies MeOH zugetropft. Sollte nach 2h noch immer Edukt vorhanden sein, gibt man erneut 1.9g (50mmol) NaBH₄ zur Lösung und tropft weitere 5ml wasserfreies MeOH zu. Dieser Vorgang kann mehrmals bis zur vollständigen

Reduktion des Eduktes wiederholt werden. Die Reaktion wird mittels DC (Stat. Phase: bas. ALOX; FM: $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 20+5; $R_F=0.4-0.5$) verfolgt. Wenn die Reaktion beendet ist, wird durch Zugabe von 50ml H_2O und 20ml 0.1M NaOH-Lösung hydrolysiert und unter Rückfluss 0.5h erhitzt, bis keine Gasentwicklung mehr zu beobachten ist. Man lässt den Ansatz abkühlen und trennt die THF-Phase von der Wasserphase. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet und weitestgehend zur Trockene eingengt. Der Rückstand wird in 150ml 3M HCl aufgenommen und 2.5h unter Rückfluss erhitzt. Die Lösung wird mit 2.5M NaOH-Lösung auf pH 9 eingestellt und mit 4x50ml CHCl_3 extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt und mit 3x80ml halbkonzentrierter NaHCO_3 -Lösung, 1x80ml halbkonzentrierter und 1x80ml gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Man erhält das entsprechende 1,5-Di-(hydroxymethyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-ol als Rohprodukt. Aufarbeitung erfolgt nach folgenden Methoden:

Methode 1 : Der Rückstand wird in 100ml EtOH/Aceton 1:1 gelöst. Man gibt 4g Aktivkohle hinzu und erhitzt die Lösung 1.5h unter Rückfluss. Die Aktivkohle wird abfiltriert, mit EtOH gewaschen. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert.

a) Der Rückstand wird aus CHCl_3 umkristallisiert.

b) Der Rückstand wird aus Aceton umkristallisiert.

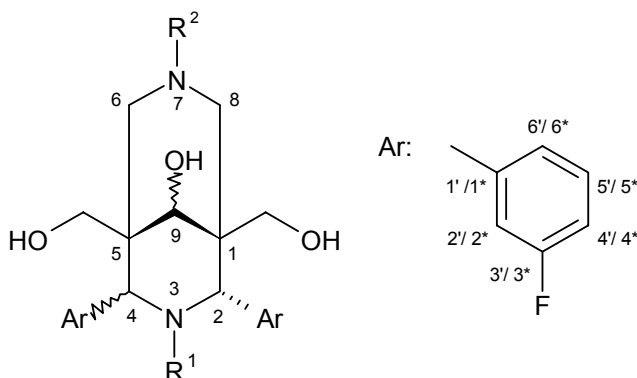
Methode 2 : Der Rückstand wird aus Cyclohexan umkristallisiert.

Methode 3 : Der Rückstand wird aus Cyclohexan umkristallisiert. Das erhaltene Produkt wird aus MeOH/ H_2O umkristallisiert.

Verbindung **58** fällt als cis/trans-Gemisch an. Durch Umkristallisation kann nur wenig cis-Isomer auskristallisiert werden. Zur weiteren Umsetzung wird jedoch das Gemisch eingesetzt.

Analytische und spektroskopische Daten siehe 6.7.3-0.

6.7.2. N-Debenzylierung zu den 2,4-Diaryl-1,5-di-(hydroxymethyl)-3,7-diaza-bicyclo[3.3.1]nonan-9-olen **63-65**



Verb.	Ar	R ¹	R ²
63 cis syn Rotamere	3-F-Phenyl	-CH ₃	-H
64 syn trans	3-F-Phenyl	-H	-CH ₃
65 cis	3-F-Phenyl	-H	-H

1mmol des entsprechend benzyloxy-substituierten 1,5-Di-(hydroxymethyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-ols (**57-59**) werden in 30ml MeOH gelöst. Man gibt vorsichtig 1.1g (0.5mmol) 10% Pd/C (50% angefeuchtet mit H₂O) hinzu. Es wird bei Raumtemperatur und 50bar H₂-Druck hydriert. Die Reaktion kann mittels DC (Stat. Phase: bas. ALOX; FM: EtOAc/EtOH 1:1; R_F=0.2-0.4) kontrolliert werden. Nach 3h ist die Reaktion beendet. Der Katalysator wird vorsichtig abfiltriert und mit MeOH gewaschen. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt wird nach folgenden Methoden aufgearbeitet:

Methode 4 : Man kristallisiert aus Aceton um.

Methode 5 : Man kristallisiert aus Aceton/H₂O um.

Analytische und spektroskopische Daten siehe 6.7.3-0.

6.7.3. Analytische Daten der 2,4-Diaryl-1,5-di-(hydroxymethyl)-3,7-diaza-bicyclo[3.3.1]nonan-9-ole **56-65**

Verb.	Summenformel	Molmasse (g/mol)	Ausbeute (% d. Th.) [Methode]	Smt (°C)
56	C ₂₃ H ₂₈ F ₂ N ₂ O ₃	418.5	65 [1a]	195
57	C ₂₉ H ₃₂ F ₂ N ₂ O ₃	494.6	62 [2]	165
58	C ₂₉ H ₃₂ F ₂ N ₂ O ₃	494.6	77 [3]	133*
59	C ₃₅ H ₃₆ F ₂ N ₂ O ₃	570.7	39 [3]	124
60	C ₂₁ H ₂₈ N ₄ O ₃	384.5	60 [1a] (Lit.: 35 ⁷⁶)	200 (Zers.) (Lit.: 74-75 ⁷⁶)
61	C ₂₇ H ₃₂ N ₄ O ₃	460.6	58 [2]	176
62	C ₂₆ H ₃₁ N ₅ O ₃	461.6	7 [1b]	237 (Zers.)
63	C ₂₂ H ₂₆ F ₂ N ₂ O ₃	404.5	14 [4]	155 (Zers.)
64	C ₂₂ H ₂₆ F ₂ N ₂ O ₃	404.5	16 [5]	165 (Zers.)
65	C ₂₁ H ₂₄ F ₂ N ₂ O ₃	390.4	23 [5]	159 (Zers.)

* cis-Isomer aus MeOH/H₂O

IR-Daten der 2,4-Diaryl-1,5-di-(hydroxymethyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-ole **56-65**

Verb.	Wellenzahl (cm ⁻¹)	Methode
56	3250 (breit), 2940, 2780, 1610, 1590, 1480, 1450, 1260, 1240, 1070, 1040, 780, 750, 700	ATR
57	3340 (breit), 2930, 2850, 1610, 1590, 1480, 1450, 1250, 1050, 1030, 780, 750, 700	ATR
58	3350 (breit), 3030, 2930, 2840, 2790, 1610, 1590, 1480, 1450, 1230, 1130, 1070, 1030, 780, 740, 700	ATR
59	3370 (breit), 3030, 2930, 2810, 1610, 1590, 1480, 1450, 1240, 1130, 1030, 780, 750, 700	ATR
60	3240 (breit), 2930, 2840, 2790, 1590, 1570, 1470, 1430, 1090, 1060, 1000, 770, 740	ATR
61	3350 (breit), 3030, 2950, 2840, 2790, 1590, 1570, 1470, 1430, 1260, 1240, 1080, 1060, 1040, 770, 750, 700	ATR
62	3390 (breit), 2940, 2810, 1590, 1570, 1470, 1430, 1270, 1080, 1040, 1000, 900, 780, 760, 680	ATR
63	3520 (breit), 3280, 2950, 2890, 1610, 1590, 1480, 1450, 1360, 1270, 1230, 1070, 920, 780, 760, 700	ATR
64	3430 (breit), 3210, 3070, 2940, 2800, 1610, 1590, 1480, 1450, 1270, 1240, 1150, 1080, 1050, 910, 790, 690	ATR
65	3300 (breit), 2930, 2870, 1610, 1590, 1480, 1450, 1240, 1140, 1070, 870, 790, 700	ATR

¹H-NMR-Daten der 2,4-Diaryl-1,5-di-(hydroxymethyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-ole **56-65**

Verb.	H2/4	H6/8	H9/OH	CH ₂ OH	R ¹	R ²	Ar
56 cis syn Rotamere (DMSO- d ₆)	3.66-3.70 (m; 2H)	1.69-1.77 (m; 2H) 2.23-2.30 (m; 2H)	4.01 (br; 1H; H9) 4.79 (br; 1H; OH)	2.73-2.77 (m; 2H; OCH ₂) 3.43-3.48 (m; 2H; OCH ₂) 4.46-4.50 (m; 2H; OH)	1.63 (s; 3H; NCH ₃)	2.06-2.08 (m; 3H; NCH ₃)	6.96-7.08 (m; 4H; H4', H2', H6') 7.25-7.31 (m; 1H; H5') 7.39-7.47 (m; 1H; H5') 7.77-7.90 (m; 2H; H6', H2')
57 cis syn Rotamere	4.00 (s) 4.02 (s) 4.10 (s) 4.11 (s)	1.38 (d; 11.6Hz) 1.49 (d; 11.9Hz) 1.59 (d; 11.1Hz) 2.46-2.52 (m)	4.13 (s; 1H; H9) 4.66 (br; 1H; OH)	3.23-3.32 (m; 4H; OCH ₂)	1.73-1.77 (m; 3H; NCH ₃)	3.01 (d; 12.0Hz; NCH ₂) 3.23-3.32 (m; 1H; NCH ₂) 3.50 (d; 12.0Hz; NCH ₂)	
						6.76-8.01 (m; 13H; Ar-H)	
58 cis syn Rotamere	4.66 (s; 1H) 4.71 (s; 1H)	1.28-1.34 (m; 2H) 2.24-2.34 (m; 2H)	3.98 (s; 1H; H9) 4.33 (br; 1H; OH)	3.00-3.22 (m; 2H; OH) 3.23-3.29 (m; 4H; OCH ₂)	3.43-3.47 (m; 2H; NCH ₂) 6.97-7.02 (m; 4H) 7.12-7.47 (m; 7H) 7.98-8.08 (m; 2H)	2.09-2.14 (m; 3H; NCH ₃)	
59 cis Rotamere	4.56 (s) 4.59 (s) 4.66 (s) 4.68 (s)	1.29 (d; 11.6Hz) 1.37-1.42 (m) 1.52 (d; 11.6Hz) 2.40-2.45 (m)	4.00 (br; 1H; H9) 4.21 (br; 1H; OH)	2.70-3.71 (m; 8H; OCH ₂ , NCH ₂)		6.81-8.19 (m; 18H; Ar-H)	
60 cis syn	4.35 (s; 2H)	1.38 (d; 11.8Hz; 2H) 2.21 (d; 11.8Hz; 2H)	3.85 (s; 1H; H9) 4.09 (br; 1H; OH)	3.16 (d; 11.5Hz; 2H; OCH ₂) 3.49 (d; 11.5Hz; 2H; OCH ₂) 4.23 (br; 2H; OH)	1.93 (s; 3H; NCH ₃)	2.07 (s; 3H; NCH ₃)	7.20 (ddd; 7.6Hz, ca.5Hz, 1.2Hz; 2H; H5') 7.76 (td; 7.6Hz, 1.3Hz; 2H; H4') 8.10 (d; 7.6Hz; 2H; H3') 8.49 (d; ca.4Hz; 2H; H6')

Verb.	H2/4	H6/8	H9/OH	CH ₂ OH	R ¹	R ²	Ar
61 cis syn (DMSO- d ₆)	3.69 (s; 2H)	1.91 (d; 11.8Hz; 2H) 2.27 (d; 11.8Hz; 2H)	4.03 (s; 1H; H9) 4.64 (br; 1H; OH)	2.62 (d; 11.5Hz; 2H; OCH ₂) 3.60 (d; 11.5Hz; 2H; OCH ₂) 4.24 (br; 2H; OH)	1.52 (s; 3H; NCH ₃)	3.17 (s; 2H; NCH ₂) 7.32-7.53 (m; 5H; H2''-H6'')	7.08-7.17 (m; 2H; H5') 7.32-7.53 (m; 2H; H4') 7.90 (d; 7.9Hz; 2H; H3') 8.36 (d; 4.4Hz; 2H; H6')
62 cis	3.80 (s; 2H)	2.01-2.13 (br; 4H)	4.21-4.30 (br; 2H; H9, OH)	2.67-2.78 (m; 2H; OCH ₂) 3.66-3.76 (m; 2H; OCH ₂) 4.30-4.42 (br; 2H; OH)	1.78 (s; 3H; NCH ₃)	3.47 (s; 2H; NCH ₂) 7.21-7.29 (m; 1H; H5'') 7.42 (d; 7.8Hz; 1H; H3'') 7.73 (t; ca.7Hz; 1H; H4'') 8.62 (d; ca.4Hz; 1H; H6'')	7.13 (dd; ca.7Hz, ca.5Hz; 2H; H5') 7.51 (t; ca.7Hz; 2H; H4') 7.87 (d; 7.8Hz; 2H; H3') 8.42 (d; ca.4Hz; 2H; H6')
63 cis syn Rotamere (DMSO- d ₆)	3.81-3.84 (m; 2H)	2.34-2.41 (m; 2H) 2.56-2.62 (m; 2H)	4.15 (s; 1H; H9) 4.88-4.89 (m; 1H; OH)	2.56-2.62 (m; 2H; OCH ₂) 3.36-3.39 (m; 2H; OCH ₂) 4.44 (d; m; 2H; OH)	1.63 (s; 3H; NCH ₃)	NH keine Zuordnung	6.98-7.04 (m; 2H; H2' od. H4', H6') 7.04-7.14 (m; 2H; H2' od. H4') 7.29-7.36 (m; 1H; H5') 7.44-7.51 (m; 2H; H2' od. H4', H5', H6') 7.59-7.62 (m; 1H; H2' od. H4', H6')
64 trans syn (DMSO- d ₆)	4.14 (s; 1H) 4.50 (s; 1H)	1.92 (d; 11.6Hz; 1H) 2.08-2.11 (m; 1H) 2.56-2.62 (m; 1H) 3.07-3.10 (m; 1H)	3.69 (d; 4.5Hz; 1H; H9) 4.65 (d; 4.5Hz; 1H; OH)	2.56-2.62 (m; 1H; OCH ₂) 3.07-3.10 (m; 1H; OCH ₂) 3.36-3.42 (m; 2H; OCH ₂) 4.34 (t; 5.0Hz; 1H; OH) 4.44 (t; 4.5Hz; 1H; OH)	NH keine Zuordnung	2.19 (s; 3H; NCH ₃)	6.88-6.93 (td; 8.4Hz, 2.0Hz; 1H; H4') 7.06-7.15 (m; 3H; H2', H4', H6') 7.15-7.25 (m; 1H; H5') 7.37-7.40 (m; 2H; H5', H6') 7.45-7.48 (m; 1H; H2')

Verb.	H2/4	H6/8	H9/OH	CH ₂ OH	R ¹	R ²	Ar
65 cis	4.89 (s; 2H)	2.29 (d; 15.1Hz; 2H) 2.83 (d; 15.1Hz; 2H)	4.21 (s; 1H)	3.05 (d; 10.8Hz; 2H; OCH ₂) 3.29 (d; 10.8Hz; 2H; OCH ₂)	NH keine Zuordnung	NH keine Zuordnung	6.90-7.40 (m; 8H; Ar-H)

¹³C-NMR-Daten der 2,4-Diaryl-1,5-di-(hydroxymethyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-ole **56-65**

Bei den angegebenen Kopplungskonstanten handelt es sich um Jⁿ(C,F)-Kopplungen.

Verb.	C1/5	C2/4	C6/8	C9	CH ₂ O	R ¹	R ²	Ar
56 cis syn Rotamere (DMSO- d ₆)	41.59; 41.62	66.70; 66.79; 66.99; 67.07	57.67; 57.71; 57.78; 57.82	68.51; 68.59; 68.94; 68.99	63.60; 63.73; 63.83; 63.97	43.48; 43.53; 43.57 (NCH ₃)	45.46; 45.52; 45.57 (NCH ₃)	113.07 (d; 21.2Hz); 113.11 (d; 21.2Hz); 113.78 (d; 21.2Hz); 113.82 (d; 22.0Hz); 115.04 (d; 22.0Hz); 115.18 (d; 22.0Hz); 116.35 (d; 20.5Hz); 116.38 (d; 20.5Hz) [C2', C4'] 124.80 (d; 2.2Hz); 124.93 (d; 2.2Hz); 125.57 (d; 2.2Hz); 125.61 (d; 2.2Hz) [C6'] 128.84 (d; 8.1Hz); 128.90 (d; 8.1Hz); 129.58 (d; 8.1Hz); 129.70 (d; 8.1Hz) [C5'] 145.58 (2d; 6.2Hz); 145.88 (2d; 6.2Hz) [C1'] 161.35 (d; 242.2Hz); 161.37 (d; 242.2Hz); 162.59 (d; 241.5Hz) [C3']

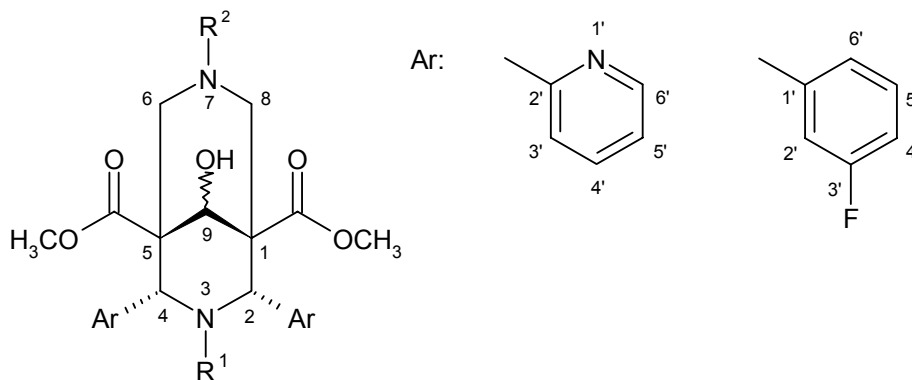
Verb.	C1/5	C2/4	C6/8	C9	CH ₂ O	R ¹	R ²	Ar
57 cis syn Rotamere	41.67; 41.78; 41.79; 41.92	64.98 (d; 1.5Hz); 65.06 (d; 1.5Hz); 65.22 (d; 1.5Hz); 65.34 (d; 1.5Hz)	54.92; 55.96; 55.99; 57.08	80.47; 80.58; 80.66	68.26; 68.29; 68.36	44.25; 44.29 (NCH ₃)	64.08; 64.15 (NCH ₂) 127.55; 127.65; 128.37; 128.47; 128.62; 130.06; 130.49; 130.56 (C2"-C6") 136.81; 137.25; 137.47 (C1")	113.47 (d; 20.5Hz); 113.53 (d; 20.5Hz); 114.28 (d; 22.0Hz); 114.31 (d; 22.0Hz); 116.10 (d; 22.0Hz); 116.21 (d; 22.0Hz); 116.50 (d; 21.2Hz); 116.67 (d; 20.5Hz) [C2', C4'] 125.08 (d; 2.9Hz); 125.12 (d; 2.9Hz); 125.37 (d; 2.2Hz); 125.41 (d; 2.9Hz) [C6'] 128.75 (d; 8.1Hz); 128.85 (d; 8.8Hz); 129.37 (d; 7.3Hz); 129.41 (d; 8.1Hz) [C5'] 143.75 (d; 5.9Hz); 144.05 (d; 6.6Hz); 144.31 (d; 6.6Hz); 144.64 (d; 6.6Hz) [C1'] 162.14 (d; 243.7Hz); 162.25 (d; 244.4Hz); 163.43 (d; 244.4Hz); 163.53 (d; 244.4Hz)
58 cis syn Rotamere	41.63; 41.67	58.92; 59.16	58.12; 58.22	80.35; 80.48	68.23	54.54 (NCH ₂) 125.89 (C4") 126.81 (C2", C6") 130.45 (C3", C5") 135.55 (C1")	45.39 (NCH ₃)	113.70 (d; 20.5Hz); 113.76 (d; 20.5Hz); 114.38 (d; 22.0Hz); 114.47 (d; 22.0Hz); 116.81 (d; 22.0Hz); 117.15 (d; 20.5Hz) [C2', C4'] 127.72; 127.74; 127.77 [C6'] 128.95 (d; 8.8Hz); 129.59 (d; 8.1Hz); 129.75 (d; 8.1Hz) [C5'] 143.89 (d; 5.9Hz); 144.03 (d; 5.9Hz); 144.16 (d; 6.6Hz); 144.34 (d; 6.6Hz) [C1'] 162.44 (d; 244.4Hz); 163.70 (d; 244.4Hz)
59 cis Rotamere	41.51; 41.63; 41.77	58.89; 58.97; 59.14 (d; 1.5Hz); 59.23	55.07; 56.22; 56.29; 57.53	80.09; 80.18; 80.27	68.21; 68.26; 68.34	53.78; 54.14; 54.20 (NCH ₂)	64.09; 64.15; 64.34 (NCH ₂)	113.52 (d; 20.5Hz); 113.60 (d; 19.8Hz); 114.38 (d; 22.0Hz); 114.40 (d; 21.2Hz); 116.74; 116.87; 116.93; 116.97; 116.99 (d; 20.5Hz) [C2', C4'] 142.96 (d; 6.6Hz); 143.31 (d; 6.6Hz); 143.58 (d; 7.3Hz); 143.95 (d; 7.3Hz) [C1'] 162.19 (d; 244.4Hz); 162.30 (d; 244.4Hz); 163.50 (d; 245.2Hz); 163.62 (d; 244.4Hz)
						125.82; 125.92; 126.80; 127.55; 127.67; 127.71; 127.73; 128.04; 128.09; 128.37; 128.40; 128.48; 128.60; 128.63; 128.80; 128.88; 128.91; 128.99; 129.14; 129.31; 129.37; 129.45; 129.98; 130.06; 130.12; 130.56; 130.60 (C5', C6', C2"-C6", C2'''-C6''') 135.42; 136.59; 137.11; 137.34 (C1", C1''')		

Verb.	C1/5	C2/4	C6/8	C9	CH ₂ O	R ¹	R ²	Ar
60 cis syn	42.68	67.55	57.88	81.39	68.52	44.49 (NCH ₃)	45.71 (NCH ₃)	122.36 (C5') 124.00 (C3') 136.70 (C4') 148.26 (C6') 163.03 (C2')
61 cis syn (DMSO- d ₆)	42.08	69.51	56.17	67.05	63.07; 63.19	43.50 (NCH ₃)	63.91 (NCH ₂) 127.08 (C4'') 127.08; 128.18 (C2''-C6'') 130.28 (C3'', C5'') 137.83 (C1'')	121.82 (C5') 123.62 (C3') 135.54 (C4') 147.38 (C6') 162.84 (C2')
62 cis	43.94	73.30	50.73	69.03	62.74	45.00 (NCH ₃)	65.64 (NCH ₂) 122.19 (C5'') 124.79 (C3'') 136.16 (C4'') 149.41 (C6'') 158.58 (C2'')	122.42 (C5') 123.90 (C3') 136.53 (C4') 148.05 (C6') 161.46 (C2')
63 cis syn Rotamere (DMSO- d ₆)	40.97; 41.01	68.25; 68.32; 68.44	48.74; 48.82; 48.83; 48.93; 48.99	70.06; 70.07; 70.10	63.48; 63.58; 63.65; 63.73	44.07 (NCH ₃)	NH	113.54 (d; 21.2Hz); 113.59 (d; 20.5Hz); 114.02 (d; 21.2Hz); 114.07 (d; 21.2Hz); 114.43 (d; 22.0Hz); 116.65 (d; 21.2Hz); 116.71 (d; 21.2Hz) [C2', C4'] 123.50 (d; 2.2Hz); 123.80 (d; 2.2Hz); 125.97 (d; 2.2Hz); 126.02 (d; 2.2Hz) [C6'] 129.29 (d; 8.1Hz); 129.44 (d; 8.1Hz); 130.12 (d; 8.1Hz) [C5'] 143.43 (d; 5.9Hz); 143.48 (d; 5.9Hz); 143.56 (d; 6.6Hz); 143.59 (d; 6.6Hz) [C1'] 161.55 (d; 243.0Hz); 161.60 (d; 243.0Hz); 162.68 (d; 242.2Hz); 162.76 (d; 242.2Hz)

Verb.	C1/5	C2/4	C6/8	C9	CH ₂ O	R ¹	R ²	Ar
64 trans syn (DMSO- d ₆)	40.46; 41.96	57.13 (d; 2.2Hz); 62.45	58.32; 66.27	71.30	63.57; 64.66	NH	46.20 (NCH ₃)	111.83 (d; 21.2Hz); 113.41 (d; 20.5Hz); 114.71 (d; 21.2Hz); 115.85 (d; 21.2Hz) [C2', C4'] 124.10 (d; 2.2Hz); 125.37 (d; 2.9Hz) [C6'] 128.18 (d; 8.1Hz); 129.67 (d; 8.1Hz) [C5'] 144.39 (d; 7.3Hz); 144.42 (d; 6.6Hz); 147.95 (d; 5.9Hz) [C1'] 161.46 (d; 240.0Hz); 161.92 (d; 242.7Hz) [C3']
65 cis	40.67	58.98	48.73	77.36	65.99	NH	NH	114.86 (d; 21.2Hz); 115.30 (d, 21.2Hz) [C2', C4'] 124.09 (d; 2.2Hz) [C6'] 129.99 (d; 8.1Hz) [C5'] 142.48 (d; 6.6Hz) [C1'] 162.96 (d; 245.9Hz) [C3']

6.8. Synthese der 2,4-Diaryl-9-hydroxy-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-1,5-di-carbonsäuredimethylester

6.8.1. Reduktion der C9-Ketofunktion zu den 2,4-Diaryl-9-hydroxy-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-1,5-dicarbonsäuredimethylestern **66-69** modifiziert nach¹¹¹



Verb.	Ar	R ¹	R ²	Verb.	Ar	R ¹	R ²
66 Rotamere syn:anti 40:60	3-F- Phenyl	-CH ₃	-CH ₃	67b syn	2-Pyridyl	-CH ₃	-CH ₃
66a Rotamere anti	3-F- Phenyl	-CH ₃	-CH ₃	68 syn:anti 60:40	2-Pyridyl	-CH ₃	2-Picolyl
66b Rotamere syn	3-F- Phenyl	-CH ₃	-CH ₃	69 syn:anti 60:40	2-Pyridyl	-CH ₃	-(CH ₂)- N(CH ₃) ₂
67 syn:anti 50:50	2-Pyridyl	-CH ₃	-CH ₃	69a anti	2-Pyridyl	-CH ₃	-(CH ₂)- N(CH ₃) ₂
67a anti	2-Pyridyl	-CH ₃	-CH ₃	69b syn	2-Pyridyl	-CH ₃	-(CH ₂)- N(CH ₃) ₂

Es werden 10mmol des entsprechenden 9-Oxo-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-1,5-dicarbonsäuredimethylesters (HZ2, 3FLB, **32**, **33**) in 50ml Methanol gelöst. Man gibt eine Spatelspitze Bromkresolgrün zur Reaktionslösung. Nach Zugabe von 0.3g (5mmol) Na(CN)BH₃ wird bei Raumtemperatur gerührt. Der pH-Wert der Lösung muss ständig durch tropfenweise Zugabe von 1M methanolischer HCl im Bereich 3-4 konstant gehalten werden, was durch die gelbe Indikatorfarbe angezeigt wird. Die Reaktion wird mittels DC (Stat. Phase: bas. ALOX; FM: EtOAc; R_F=0.2-0.4 (**67**, **68**, **69**); FM: CHCl₃; R_F=0.5 (**66a**), 0.9 (**66b**)) kontrolliert.

Nachdem die Reaktion beendet ist (2-12h), wird das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wird mit gesättigter NaHCO₃-Lösung aufgenommen, mit 2.5M NaOH-Lösung auf pH 9 eingestellt und mit 4x25ml CHCl₃ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Der glasartige Rückstand wird säulenchromatographisch (Stat. Phase: bas. ALOX; FM: EtOAc/EtOH 1:1; R_F=0.8-0.9) gereinigt. Nach Abdestillieren des Fließmittels im Vakuum erhält man den entsprechenden 9-Hydroxy-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-1,5-dicarbonsäuredimethylester als syn/anti-Gemisch. Analytische und spektroskopische Daten siehe 6.8.5-0.

6.8.2. Trennung der diastereomeren 9-Hydroxy-2,4-di-(3-fluorphenyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-1,5-di-carbonsäuredimethylester **66a** und **66b**

2g (4.2mmol) des nach 6.8.1 erhaltenen Diastereomergemischs **66** wird in wenig CHCl₃ gelöst. Durch präparative Säulenchromatographie (Stat. Phase: 100g bas. ALOX; FM: CHCl₃; R_F=0.5 (**66a**), 0.9 (**66b**)) können die Diastereomeren getrennt werden. (s. Tab. 10)

Verb.	R _F	Menge (g)	Ausbeute
66a cis anti	0.51	0.12	6%
66b cis syn	0.88	0.16	8%
66a + 66b	---	1.63	81%

Tab. 10 Eckdaten eines Einzellaufes der Trennung von **66a/b**

Das restliche Material wird in Mischfraktionen eluiert und erneut durch präparative Säulenchromatographie getrennt. Der Vorgang wird solange wiederholt, bis das gesamte Gemisch getrennt ist. Die jeweils reine Diastereomere enthaltene Fraktionen werden vereinigt und das Lösungsmittel im Vakuum

abdestilliert. Man erhält beide Diastereomere **66a/b** jeweils als amorphen, farblosen Feststoff. Analytische und spektroskopische Daten siehe 6.8.5-0.

6.8.3. Trennung der diastereomeren 9-Hydroxy-2,4-di-(2-pyridyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-1,5-dicarbonsäuredimethylester **67a** und **67b**

Die analytische HPLC-Methode (Parameter siehe 6.1) wird auf ein Flashchromatographiesystem (Parameter siehe 6.1) extrapoliert. 0.1g (0.2mmol) des Diastereomereingemischs **67** werden in 2.0ml MeOH und 1.6ml Pufferlösung gelöst. Diese Lösung wird auf die Säule aufgetragen. Man eluiert bei 1.8bar N₂-Druck mit 8.5ml/min. Das Eluat wird mittels eines UV-Detektors mit Durchflussszelle analysiert und online integriert. Das Sammeln des Eluats, welches das jeweilige Diastereomer enthält, erfolgt gemäß des aufgezeichneten Chromatogramms. Das Eluat von **67a** (Peak A) wird innerhalb einer gemessenen Absorption von 0.2-0.27 und das von **67b** (Peak B) innerhalb von 0.3-0.15 gesammelt. Die dazwischen liegende Mischfraktion wird verworfen. (s. Abb. 73) Das Elutionsmittel wird im Vakuum weitestgehend abdestilliert und der Rückstand in 100ml CHCl₃ (über NaHCO₃ gelagert) aufgenommen. Die Lösung wird in einen Scheidetrichter überführt. Nach heftigem Schütteln wird die minimale wässrige Phase abgetrennt und verworfen. Die organische Phase wird mit 3x25ml ges. NaHCO₃-Lösung und 1x25ml ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum abdestilliert. Man erhält die beiden Diastereomeren **67a** und **67b** jeweils als amorphen, farblosen Feststoff. Analytische und spektroskopische Daten siehe 6.8.5-0.

Lauf	t _R (67a) [min]	t _R (67b) [min]	Lauf	t _R (67a) [min]	t _R (67b) [min]
1	63.7-91.1	121.3-170.0	8	63.5-97.2	117.0-187.3
2	63.1-92.8	112.4-170.6	9	62.4-97.6	120.2-197.2
3	60.9-92.8	115.2-178.3	10	74.0-114.6	142.5-219.8
4	62.0-95.5	118.1-179.2	11	66.5-100.5	122.3-194.0
5	62.7-96.5	121.1-180.4	12	64.1-105.1	121.6-203.9
6	67.5-104.6	132.1-202.6	13	63.9-102.9	117.4-202.1
7	68.0-104.2	134.3-206.9	14	68.8-111.3	138.3-236.2

Tab. 11 Retentionszeiten der Einzelläufe

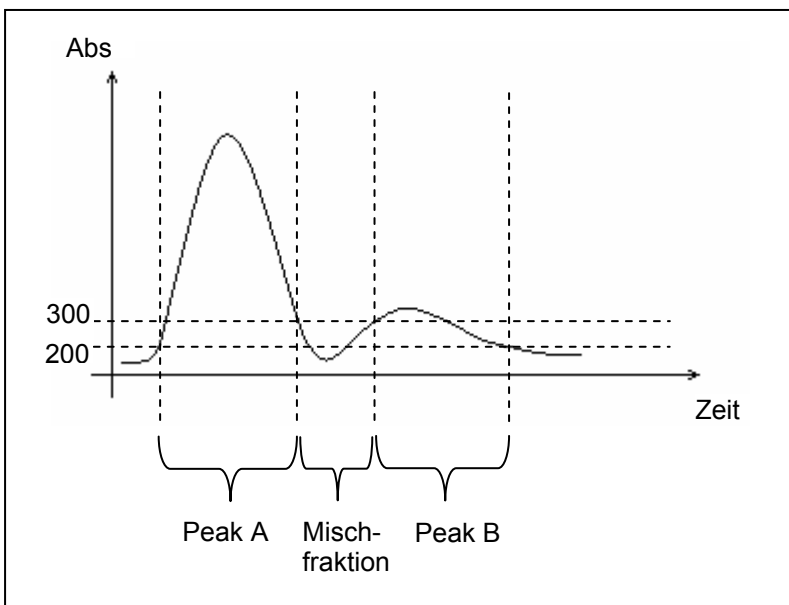


Abb. 73 Skizziert Chromatogramm der Trennung von 67a/b

6.8.4. Trennung der diastereomeren 9-Hydroxy-2,4-di-(2-pyridyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-1,5-dicarbonsäuredimethylester **69a** und **69b**

Das nach 5.7.1. angefallene Diastereomergemisch **69** wird in wenig Et₂O gelöst. Durch vorsichtige Zugabe von wenig n-Pentan kann das anti-Isomer **69a** ausgefällt werden. Der farblose Feststoff wird abfiltriert und mit n-Pentan gewaschen. Aus der erhaltenen Mutterlauge kann durch Zugabe von mehr n-Pentan das syn-Isomer **69b** ausgefällt werden. Der farblose Feststoff wird abfiltriert und mit n-Pentan gewaschen. Analytische und spektroskopische Daten siehe 6.8.5-0.

6.8.5. Analytische Daten der 2,4-Diaryl-9-hydroxy-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-1,5-dicarbonsäuredimethylester **66-69**

Verb.	Summenformel	Molmasse (g/mol)	Ausbeute (% d. Th.)	Smt (°C)
66	C ₂₅ H ₂₈ F ₂ N ₂ O ₅	474.5	99	185
66a	C ₂₅ H ₂₈ F ₂ N ₂ O ₅	474.5	26	215
66b	C ₂₅ H ₂₈ F ₂ N ₂ O ₅	474.5	59	136
67	C ₂₃ H ₂₈ N ₄ O ₅	440.5	70	215
67a	C ₂₃ H ₂₈ N ₄ O ₅	440.5	43	241 (Zers.)
67b	C ₂₃ H ₂₈ N ₄ O ₅	440.5	30	199 (Zers.)
68	C ₂₈ H ₃₁ N ₅ O ₅	517.6	84	160
69	C ₂₆ H ₃₅ N ₅ O ₅	497.6	64	169 (Zers.)
69a	C ₂₆ H ₃₅ N ₅ O ₅	497.6	32	195 (Zers.)
69b	C ₂₆ H ₃₅ N ₅ O ₅	497.6	20	144

IR-Daten der 2,4-Diaryl-9-hydroxy-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-1,5-dicarbon-säuredimethylester **66-69**

Verb.	Wellenzahl (cm ⁻¹)	Methode
66	3510 (breit), 2960, 2850, 2800, 1750, 1710, 1610, 1590, 1480, 1450, 1280, 1240, 1100, 1070, 1020, 780, 700	ATR
66a	3520 (breit), 2960, 2850, 2800, 2760, 1750, 1710, 1610, 1590, 1480, 1450, 1280, 1240, 1110, 1020, 780, 750, 700	ATR
66b	3500 (breit), 2960, 2850, 2800, 1740, 1710, 1610, 1590, 1480, 1440, 1260, 1100, 1080, 1010, 780, 700	ATR
67	3460 (breit), 2790, 2760, 1730, 1690, 1590, 1570, 1470, 1430, 1280, 1230, 1080, 1020, 780, 750	ATR
67a	3230 (breit), 2950, 2770, 1740, 1590, 1570, 1470, 1430, 1270, 1240, 1020, 790, 760	ATR
67b	3420 (breit), 2950, 2850, 2780, 1740, 1700, 1590, 1470, 1430, 1300, 1270, 1220, 1080, 1010, 780, 750	ATR
68	3400 (breit), 2950, 2830, 1730, 1590, 1570, 1470, 1430, 1280, 1240, 1060, 760	ATR
69	3670 (breit), 3020, 2950, 1740, 1720, 1590, 1570, 1470, 1430, 1270, 1240, 1170, 1110, 1010, 780, 750	ATR
69a	3350 (breit), 2950, 2830, 2770, 1720, 1590, 1570, 1470, 1430, 1270, 1090, 1010, 790, 760	ATR
69b	3370 (breit), 2950, 2820, 2780, 1740, 1720, 1590, 1570, 1470, 1430, 1230, 1110, 1020, 780, 750	ATR

¹H-NMR-Daten der 2,4-Diaryl-9-hydroxy-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-1,5-dicarbon säuredimethylester **66-69**

Verb.	H2/4	H6/8	H9/OH	COOCH ₃	R ¹	R ²	Ar
66a Rotamere anti	3.82 (s; 1H) 3.88 (s; 1H)	2.36 (d; 12.4Hz; 2H) 2.67-2.73 (m; 2H)	4.65 (d; 5.3Hz; 1H; H9) 2.45 (br; 1H; OH)	3.59-3.63 (m; 6H)	1.80 (s; 3H; NCH ₃)	2.26-2.30 (m; 3H; NCH ₃)	6.69 (d; 9.3Hz; 1H; H2') 6.75 (d; 7.6Hz; 1H; H6') 6.91-6.99 (m; 2H; H4') 7.16-7.22 (m; 1H; H5') 7.35-7.42 (m; 1H; H5') 7.68-7.70 (m; 1H; H2') 7.75 (d; 7.6Hz; 1H; H6')
66b Rotamere syn	4.38 (s; 1H) 4.43 (s; 1H)	2.16 (d; 12.4Hz; 2H) 2.88-2.96 (m; 2H)	4.16 (s; 1H; H9) 4.65 (d; 9.1Hz; 1H; OH)	3.58-3.61 (m; 6H)	1.84 (s; 3H; NCH ₃)	2.22-2.27 (m; 3H; NCH ₃)	6.93-7.01 (m; 4H; H2', H4', H6') 7.16-7.22 (m; 1H; H5') 7.32-7.40 (m; 1H; H5') 7.80-7.89 (m; 2H; H2', H6')
67 syn:anti 50:50	4.10 (br; 2H; anti) 4.63 (s; 2H; syn)	2.01 (d; 12.5Hz; 2H; syn) 2.35 (d; 12.1Hz; 2H; anti) 2.49 (d; 12.1Hz; 2H; anti) 2.64 (d; 12.5Hz; 2H; syn)	2.81 (br; 1H; OH anti) 4.10 (br; 1H; H9 syn) 4.78 (d; 4.3Hz; 1H; H9 anti) 5.01 (s; 1H; OH syn)	3.63 (s; 6H) 3.64 (s; 6H)	1.88 (s; 3H; NCH ₃ anti) 2.09 (s; 3H; NCH ₃ syn)	1.96 (s; 3H; NCH ₃ syn) 2.19 (s; 3H; NCH ₃ anti)	7.12-7.17 (m; 4H; H5' syn, anti) 7.68 -7.73 (m; 4H; H4' syn, anti) 7.90 (d; 7.8Hz; 2H; H3' anti) 8.02 (d; 8.1Hz; 2H; H3' syn) 8.44-8.47 (m; 4H; H6' syn, anti)
67a anti	4.12 (s; 2H)	2.36 (d; 11.9Hz; 2H) 2.52 (d; 11.9Hz; 2H)	2.58 (br; 1H; OH) 4.81 (s; 1H; H9)	3.68 (s; 6H)	1.90 (s; 3H; NCH ₃)	2.21 (s; 3H; NCH ₃)	7.18 (br; 2H; H5') 7.73 (t; 7.0Hz; 2H; H4') 7.92 (d; 7.0Hz; 2H; H3') 8.47 (br; 2H; H6')
67b syn (C ₆ D ₆)	5.13 (s; 2H)	2.03-2.05 (m; 2H) 2.75 (d; 12.6Hz; 2H)	4.17 (s; 1H; H9) 5.26 (s; 1H; OH)	3.44 (s; 6H)	2.03 (s; 3H; NCH ₃)	1.89 (s; 3H; NCH ₃)	6.68 (ddd; ca.7Hz, ca.5Hz, ca.1Hz; 2H; H5') 7.25 (td; 7.7Hz, 1.7Hz; 2H; H4') 8.10 (d; 7.7Hz; 2H; H3') 8.42 (d; ca.4Hz; 2H; H6')

Verb.	H2/4	H6/8	H9/OH	COOCH ₃	R ¹	R ²	Ar
68 syn:anti 60:40	4.07 (s; 2H; anti) 4.62 (s; 2H; syn)	2.25 (d; 12.7Hz; 2H; syn) 2.57 (d; 12.1Hz; 2H; anti) 2.66 (d; 12.1Hz; 2H; anti) 2.85 (d; 12.7Hz; 2H; syn)	4.16 (s; 1H; H9 syn) 4.82 (d; 5.8Hz; 1H; H9 anti) 5.07 (s; 1H; OH syn)	3.63-3.64 (m; 12H; syn, anti)	1.86 (s; 3H; NCH ₃ anti) 1.93 (s; 3H; NCH ₃ syn)	3.46 (s; 2H; NCH ₂ syn) 3.56 (s; 2H; NCH ₂ anti) 7.25-7.28 (m; 2H; H5'' syn, anti) 7.37-7.41 (m; 2H; H3'' syn, anti) 7.69-7.75 (m; 2H; H4'' syn, anti) 8.60 (d; ca.4Hz; 1H; H6'' syn) 8.66 (d; ca.4Hz; 1H; H6'' anti)	7.06-7.11 (m; 4H; H5' syn, anti) 7.44-7.50 (m; 4H; H4' syn, anti) 7.81 (d; 7.8Hz; 2H; H3' anti) 7.90 (d; 7.8Hz; 2H; H3' syn) 8.40-8.43 (m; 4H; H6' syn, anti)
69a anti	4.11 (s; 2H)		4.81 (s; 1H; H9)	3.67 (s; 6H)	1.90 (s; 3H; NCH ₃)		7.18 (dd; ca.7Hz, ca.5Hz; 2H; H5') 7.71 (td; 7.6Hz, 1.8Hz; 2H; H4') 7.99 (br; 2H; H3') 8.47 (d; 4.8Hz; 2H; H6')
		2.25-2.63 (m; 14H; H6, H8, N'(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂)					
69b syn	4.68 (s; 2H)		4.14 (s; 1H; H9) 5.07 (s; 1H; OH)	3.67 (s; 6H)	1.99 (s; 3H; NCH ₃)		7.15-7.18 (m; 2H; H5') 7.71 (td; 7.7Hz, 1.7Hz; 2H; H4') 8.10 (br; 2H; H3') 8.49 (d; 4.8Hz; 2H; H6')
		2.21-2.77 (m; 14H; H6, H8, N'(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂)					

¹³C-NMR-Daten der 2,4-Diaryl-9-hydroxy-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-1,5-dicarbonsäuredimethylester **66-69**

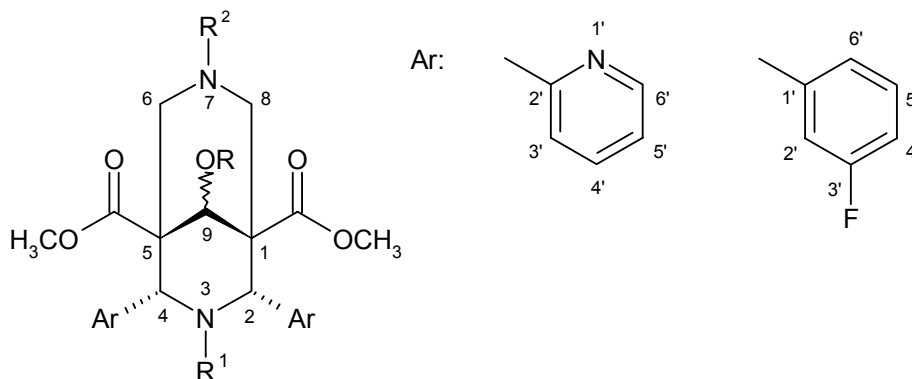
Bei den angegebenen Kopplungskonstanten handelt es sich um Jⁿ(C,F)-Kopplungen.

Verb.	C1/5	C2/4	C6/8	C9	COOCH ₃	R ¹	R ²	Ar
66a Rotamere anti	53.98	73.01 (d; 1.5Hz); 73.44 (d; 1.5Hz)	50.39	72.96	52.10; 52.20 (OCH ₃) 172.99; 173.00 (C=O)	43.75 (NCH ₃)	45.77 (NCH ₃)	114.44 (d; 20.5Hz); 114.47 (d; 20.5Hz); 115.15 (d; 22.7Hz); 115.20 (d; 22.0Hz); 115.38 (d; 21.2Hz); 115.47 (d; 22.7Hz) [C2', C4'] 123.88 (d; 2.2Hz); 124.36 (d; 2.2Hz); 124.38 (d; 2.9Hz) [C6'] 129.35 (d; 8.1Hz); 130.11 (d; 8.1Hz) [C5'] 142.69 (d; 6.6Hz); 143.02 (d; 7.3Hz); 143.11 (d; 8.1Hz) [C1'] 163.53 (d; 245.2Hz); 163.52 (d; 245.2Hz) [C3']
66b Rotamere syn	51.25	65.75 (d; 1.5Hz); 66.07 (d; 1.5Hz)	56.89; 56.97	73.75	52.28; 52.36 (OCH ₃) 173.59; 173.63; 173.70 (C=O)	43.48; 43.50 (NCH ₃)	45.34 (NCH ₃)	114.09 (d; 21.2Hz); 114.69 (d; 22.0Hz); 114.77 (d; 22.0Hz); 116.04 (d; 22.7Hz); 116.07 (d; 22.7Hz); 116.90 (d; 21.2Hz) [C2', C4'] 125.01 (d; 2.9Hz); 125.48 (d; 2.2Hz) [C6'] 128.98 (d; 8.1Hz); 129.75 (d; 8.1Hz) [C5'] 144.12 (d; 7.3Hz); 144.36 (d; 7.3Hz); 144.53 (d; 8.1Hz) [C1'] 162.40 (d; 244.4Hz); 163.46 (d; 243.7Hz) [C3']
67 syn:anti 50:50	50.62; 52.97 (syn, anti)	68.13 (syn) 74.92 (anti)	50.74 (anti) 57.23 (syn)	72.28 (anti) 72.98 (syn)	52.15; 52.31 (OCH ₃ syn, anti) 172.62; 173.76 (C=O syn, anti)	43.74 (NCH ₃ syn, anti)	45.47 (NCH ₃ syn) 45.82 (NCH ₃ anti)	122.27; 122.67 (C5' syn, anti) 123.15 (C3' anti); 123.60 (C3' syn) 136.09; 136.26 (C4' syn, anti) 148.44; 148.59 (C6' syn, anti) 160.32; 162.05 (C2' syn, anti)
67a anti	53.03	74.99	50.81	72.44	52.25 (OCH ₃) 172.70 (C=O)	43.80 (NCH ₃)	45.88 (NCH ₃)	122.76 (C5') 123.22 (C3') 136.33 (C4') 148.68 (C6') 160.35 (C2')

Verb.	C1/5	C2/4	C6/8	C9	COOCH ₃	R ¹	R ²	Ar
67b syn (C ₆ D ₆)	51.09	68.43	57.77	73.60	51.81 (OCH ₃) 173.91 (C=O)	43.95 (NCH ₃)	45.37 (NCH ₃)	121.97 (C5') 123.67 (C3') 135.55 (C4') 148.71 (C6') 163.19 (C2')
68 syn:anti 60:40	50.77 (syn) 53.04 (anti)	68.13 (syn) 75.06 (anti)	48.96 (anti) 55.44 (syn)	72.78 (anti) 73.32 (syn)	52.22 (OCH ₃ anti) 52.40 (OCH ₃ syn) 172.60 (C=O anti) 173.79 (C=O syn)	43.82 (NCH ₃ syn, anti)	65.02 (NCH ₂ syn) 65.31 (NCH ₂ anti) 124.80 (C3'' anti) 124.93 (C3'' syn) 149.48 (C6'' syn) 149.59 (C6'' anti)	123.34 (C3' anti) 123.76 (C3' syn) 148.41 (C6' syn) 148.54 (C6' anti)
							122.19; 122.26; 122.40; 122.63 (C5', C5'' syn, anti) 135.95; 136.17; 136.22; 136.30 (C4', C4'' syn, anti) 157.36; 157.96; 159.92; 161.62 (C2', C2'' syn, anti)	
69a anti	52.99	74.92	49.29	72.81	52.25 (OCH ₃) 172.62 (C=O)	43.79 (NCH ₃)	45.93 (NCH ₃) 55.75; 56.65 (NCH ₂)	122.81 (C5') 123.52 (C3') 136.27 (C4') 148.71 (C6') 160.10 (C2')
69b syn	50.73	68.03	55.75	73.33	52.45 (OCH ₃) 173.81 (C=O)	43.82 (NCH ₃)	45.94 (NCH ₃) 56.53; 56.81 (NCH ₂)	122.40 (C5') 123.95 (C3') 136.12 (C4') 148.57 (C6') 161.83 (C2')

6.9. Synthese der 9-O-Acyl-2,4-diaryl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-1,5-dicarbonsäuredimethylester

6.9.1. Acylierung der C9-Hydroxygruppe zu den 9-O-Acyl-2,4-diaryl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-1,5-dicarbonsäuredimethylestern **70-76**



Verb.	Ar	R	R ¹	R ²
70a Rotamere anti	3-F-Phenyl	-COCH ₃	-CH ₃	-CH ₃
71 syn:anti 45:55	2-Pyridyl	-COCH ₃	-CH ₃	-CH ₃
71a anti	2-Pyridyl	-COCH ₃	-CH ₃	-CH ₃
72 syn:anti 60:40	2-Pyridyl	-COCH ₃	-CH ₃	-(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂
73 syn:anti 60:40	2-Pyridyl	-COCH ₃	-CH ₃	2-Picolyl
74 anti	2-Pyridyl	-CO(CH ₂) ₂ CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
75 syn:anti 55:45	2-Pyridyl	-CO(CH ₂) ₂ CH ₃	-CH ₃	2-Picolyl
76 anti	2-Pyridyl	-CO(CH ₂) ₈ CH ₃	-CH ₃	-CH ₃

Zur Acylierung der Verbindungen **70a** und **71a** werden die entsprechenden diastereomerenreinen 9-Hydroxy-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-1,5-dicarbonsäuredimethylester **66a** und **67a** eingesetzt. Die restlichen Verbindungen wurden unter Einsatz der Diastereomeregemische **67**, **68** und **69** hergestellt.

Methode 1:

Es werden 2.0mmol des entsprechenden 9-Hydroxy-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-1,5-dicarbonsäuredimethylesters **66-69** in 50ml absolutem CHCl_3 vorgelegt. Man gibt 0.45ml (3.0mmol) 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) als Hilfsbase zur Reaktionslösung. 2.0mmol des entsprechenden Carbonsäurechlorids werden in 5ml absolutem CHCl_3 gelöst und langsam zur Reaktionslösung getropft. Die Lösung wird bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird mittels DC (Stat. Phase: bas. ALOX; FM: EtOAc; $R_F=0.6-0.8$) kontrolliert. Nach 17-51h ist die Reaktion beendet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert. Es wird nach folgenden Methoden aufgearbeitet:

- a) Der Rückstand wird in wenig CHCl_3 aufgenommen und säulenchromatographisch (Stat. Phase: bas. ALOX; FM: CHCl_3) gereinigt. Das Elutionsmittel wird im Vakuum abdestilliert und man erhält das Produkt als amorphen Feststoff.
- b) Der Rückstand wird in wenig EtOAc aufgenommen und säulenchromatographisch (Stat. Phase: bas. ALOX; FM: EtOAc) gereinigt. Das Elutionsmittel wird im Vakuum abdestilliert und man erhält das Produkt als amorphen Feststoff.
- c) Der Rückstand wird in wenig EtOAc aufgenommen und säulenchromatographisch (Stat. Phase: bas. ALOX; FM: EtOAc) gereinigt. Man erhält zwei Hauptfraktionen. Die erste Hauptfraktion enthält zu 30% Produkt und 70% Edukt, wobei die zweite Hauptfraktion nur Edukt enthält. Das Lösungsmittel der ersten Hauptfraktion wird im Vakuum abdestilliert und der Rückstand erneut säulenchromatographisch (Stat. Phase: bas. ALOX; FM: EtOAc) gereinigt. Durch enges Fraktionieren des Eluats kann die Produkt-

fraktion gut abgetrennt werden. Nach Abdestillieren des Elutionsmittels erhält man das Produkt als amorphen Feststoff.

- d) Der Rückstand wird in wenig EtOAc aufgenommen und säulenchromatographisch (Stat. Phase: bas. ALOX; FM: EtOAc) gereinigt. Man erhält zwei Hauptfraktionen. Die erste Hauptfraktion enthält zu 80% Produkt und 20% Edukt, wobei die zweite Hauptfraktion nur Edukt enthält. Das Lösungsmittel der ersten Fraktion wird im Vakuum abdestilliert und der Rückstand erneut säulenchromatographisch (Stat. Phase: bas. ALOX; FM: EtOAc) gereinigt. Durch enges Fraktionieren des Eluats kann die Produktfraktion gut abgetrennt werden. Nach Abdestillieren des Elutionsmittels wird der Rückstand in n-Pentan aufgenommen. Über Nacht fällt bei +4°C ausnahmslos das syn-Isomer des Produktes aus.

Methode 2: modifiziert nach^{126,127}

1g Zinkstaub (60mesh, 15mmol) werden in 20ml wässr. 3M HCl 5min bei Raumtemperatur gerührt. Man filtriert das Zink ab, wäscht nacheinander mit H₂O bis zur pH-Neutralität, mit 20ml EtOH, 20ml Aceton und 20ml Et₂O. Der so erhaltene Zinkstaub wird im Vakuum bei 10mbar und 90°C getrocknet.

Zu einer Lösung aus 0.23ml (1.1mmol) Decanoylchlorid in 20ml absolutem Toluol werden 70mg (1.1mmol) aktivierter Zinkstaub gegeben. Die erhaltene Suspension wird 10min bei Raumtemperatur gerührt. 0.5g (1.1mmol) des Diastereomeregemischs **67** werden in 20ml absolutem Toluol/THF gelöst und langsam zum Reaktionsansatz getropft. Die Reaktionslösung wird bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird mittels DC (Stat. Phase: bas. ALOX; FM: EtOAc; R_F=0.6) kontrolliert. Die Reaktion ist nach 92h Rührzeit beendet.

Das entstandene Zinkchlorid wird abfiltriert und mit Et₂O und Aceton gewaschen. Die organischen Phasen werden vereinigt und im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (Stat. Phase: bas. ALOX; FM: EtOAc) gereinigt. Nach Abdestillieren des Fließmittels im Vakuum wird ein gelbes, zähes Öl erhalten, welches erneut säulenchromatographisch (Stat. Phase: bas. ALOX; FM: EtOAc) gereinigt wird. Das Fließmittel wird im Vakuum abdestilliert und es

wird ein farbloser, glasartiger Rückstand erhalten. Umkristallisation aus MeOH/Wasser liefert das Produkt **76** als farblose Stäbchen und ausnahmslos als syn-Isomer.

Analytische und spektroskopische Daten siehe 6.9.2-0.

6.9.2. Analytische Daten der 9-O-Acyl-2,4-diaryl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-1,5-dicarbonsäuredimethylester **70-76**

Verb.	Summenformel	Molmasse (g/mol)	Ausbeute (% d. Th.) [Methode]	Smt (°C)
70a	C ₂₇ H ₃₀ F ₂ N ₂ O ₆	516.6	88 [1a]	183
71	C ₂₅ H ₃₀ N ₄ O ₆	482.5	92 [1b]	110
71a	C ₂₅ H ₃₀ N ₄ O ₆	482.5	71 [1b]	201
72	C ₂₈ H ₃₇ N ₅ O ₆	539.6	54 [1b]	95
73	C ₃₀ H ₃₃ N ₅ O ₆	559.6	90 [1b]	97
74	C ₂₇ H ₃₄ N ₄ O ₆	510.6	13 [1d]	186 (Zers.)
75	C ₃₂ H ₃₇ N ₅ O ₆	587.7	11 [1c]	84
76	C ₃₃ H ₄₆ N ₄ O ₆	594.8	15 [2]	114

IR-Daten der 9-O-Acyl-2,4-diaryl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-1,5-dicarbonsäuredimethylester **70-76**

Verb.	Wellenzahl (cm ⁻¹)	Methode
70a	2960, 2850, 2810, 1750, 1730, 1610, 1590, 1480, 1440, 1370, 1270, 1220, 1030, 920, 780, 700	ATR
71	2850, 2800, 2770, 1760, 1740, 1590, 1570, 1470, 1430, 1370, 1270, 1240, 1210, 1180, 1030, 780, 750	ATR
71a	2850, 2800, 2760, 1760, 1740, 1590, 1570, 1470, 1430, 1290, 1210, 1170, 1030, 1000, 780, 750	ATR
72	3040, 2950, 2820, 2760, 1730, 1590, 1570, 1470, 1430, 1270, 1240, 1220, 1030, 780, 760	ATR
73	3050, 2950, 2790, 1740, 1590, 1570, 1470, 1430, 1270, 1230, 1050, 970, 790, 750	ATR
74	3030, 2950, 2850, 1730, 1590, 1570, 1470, 1430, 1270, 1160, 1100, 1000, 780, 750	ATR
75	3050, 2950, 2830, 1730, 1590, 1570, 1470, 1430, 1270, 1240, 1160, 1000, 750	ATR
76	2920, 2850, 2800, 1750, 1730, 1590, 1570, 1470, 1430, 1270, 1250, 1150, 1030, 990, 790, 760	ATR

¹H-NMR-Daten der 9-O-Acyl-2,4-diaryl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-ol-1,5-dicarbonsäuredimethylester **70-76**

Verb.	H2/4	H6/8	H9/OR	COOCH ₃	R ¹	R ²	Ar
70a Rotamere anti	4.07 (s; 1H) 4.12 (s; 1H)	2.73 (d; 12.4Hz; 2H) 2.70-2.76 (m; 2H)	1.97 (s; 3H; CH ₃) 5.92-5.93 (m; 1H; H9)	3.60-3.63 (m; 6H)	1.80-1.81 (m; 3H; NCH ₃)	2.28-2.32 (m; 3H; NCH ₃)	6.71 (d; 9.3Hz; 1H; H2') 6.78 (d; 7.9Hz; 1H; H6') 6.96-7.00 (m; 2H; H4') 7.19 (td; 7.9Hz, 6.1Hz; 1H; H5') 7.39 (td; 7.9Hz, 6.3Hz; 1H; H5') 7.69-7.73 (m; 1H; H2') 7.77 (d; 7.9Hz; 1H; H6')
71 syn:anti 45:55	4.37 (s; 2H; anti) 4.61 (s; 2H; syn)	2.10-2.16 (m; 2H; syn) 2.29 (d; 12.5Hz; 2H; anti) 2.45 (d; 12.5Hz; 2H; anti) 2.70 (d; 12.9Hz; 2H; syn)	1.95 (s; 3H; CH ₃ anti) 2.24 (s; 3H; CH ₃ syn) 5.45 (s; 1H; H9 syn) 6.11 (s; 1H; H9 anti)	3.59 (s; 6H; syn) 3.68 (s; 6H; anti)	1.93 (s; 3H; NCH ₃ anti) 2.00 (s; 3H; NCH ₃ syn)	2.14 (s; 3H; NCH ₃ syn) 2.19 (s; 3H; NCH ₃ anti)	7.12-7.22 (m; 4H; H5' syn, anti) 7.73 (t; ca.8Hz; 4H; H4' syn, anti) 7.96 (d; 7.8Hz; 2H; H3' anti) 8.05 (d; 8.1Hz; 2H; H3' syn) 8.42-8.52 (m; 4H; H6' syn, anti)
71a anti (C ₆ D ₆)	4.68 (s; 2H)	2.64 (d; 12.3Hz; 2H) 2.70 (d; 12.3Hz; 2H)	1.67 (s; 3H; CH ₃) 6.61 (s; 1H; H9)	3.65 (s; 6H)	1.82 (s; 3H; NCH ₃)	2.03 (s; 3H; NCH ₃)	6.66 (ddd; ca.7Hz, ca.5Hz, 1.0Hz; 2H; H5') 7.23 (td; 7.7Hz, 1.7Hz; 2H; H4') 7.99 (d; 7.7Hz; 2H; H3') 8.39 (dd; 4.8Hz, ca.1Hz; 2H; H6')
72 syn:anti 60:40	4.38 (s; 2H; anti) 4.63 (s; 2H; syn)	2.20 (d; 12.5Hz; 2H; syn) 2.35-2.42 (m; 2H; anti) 2.54 (d; 12.4Hz; 2H; anti) 2.80 (d; 12.5Hz; 2H; syn)	1.96 (s; 3H; CH ₃ anti) 2.25-2.28 (m; 3H; CH ₃ syn) 5.46 (s; 1H; H9 syn) 6.13 (s; 1H; H9 anti)	3.61 (s; 6H syn) 3.69 (s; 6H; anti)	1.94 (s; 3H; NCH ₃ anti) 2.01 (s; 3H; NCH ₃ syn)	2.25-2.28 (m; 12H; NCH ₃ syn, anti) 2.35-2.42 (m; 8H; NCH ₂ syn, anti)	7.15-7.22 (m; 4H; H5' syn, anti) 7.70-7.74 (m; 4H; H4' syn, anti) 8.06 (d; 7.8Hz; 2H; H3' anti) 8.14 (d; 7.8Hz; 2H; H3' syn) 8.46-8.50 (m; 4H; H6' syn, anti)

Verb.	H2/4	H6/8	H9/OR	COOCH ₃	R ¹	R ²	Ar
73 syn:anti 60:40	4.31 (s; 2H; anti) 4.57 (s; 2H; syn)	2.34 (d; 12.8Hz; 2H; syn) 2.49 (d; 12.5Hz; 2H; anti) 2.61 (d; 12.5Hz; 2H; anti) 2.89 (d; 12.8Hz; 2H; syn)	1.96 (s; 3H; CH ₃ anti) 2.23 (s; 3H; CH ₃ syn) 5.48 (s; 1H; H9 syn) 6.13 (s; 1H; H9 anti)	3.57 (s; 6H syn) 3.66 (s; 6H; anti)	1.87 (s; 3H; NCH ₃ anti) 1.93 (s; 3H; NCH ₃ syn)	3.47 (s; 2H; NCH ₂ syn) 3.52 (s; 2H; NCH ₂ anti) 7.25-7.28 (m; 2H; H5'' syn, anti) 7.31 (d; 7.7Hz; 1H; H3'' syn) 7.37 (d; 7.7Hz; 1H; H3'' anti) 7.70 (td; 7.7Hz, 1.7Hz; 2H; H4'' syn, anti) 8.63 (d; 4.8Hz; 1H; H6'' syn) 8.66 (d; 4.8Hz; 1H; H6'' anti)	7.07 (dd; ca.7Hz, ca.5Hz; 4H; H5' syn, anti) 7.43-7.47 (m; 4H; H4' syn, anti) 7.84 (d; 7.8Hz; 2H; H3' anti) 7.92 (d; 7.8Hz; 2H; H3' syn) 8.38-8.40 (m; 4H; H6' syn, anti)
74 anti	4.38 (s; 2H)	2.32 (d; 12.4Hz; 2H) 2.48 (d; 12.4Hz; 2H)	0.90 (t; 7.5Hz; 3H; H1'') 1.57 (sextett; 7.5Hz; 2H; H2'') 2.14-2.20 (m; 2H; H3'') 6.14 (s; 1H; H9)	3.68 (s; 6H)	1.94 (s; 3H; NCH ₃)	2.14-2.20 (m; 3H, NCH ₃)	7.16-7.18 (m; 2H; H5') 7.75 (t; 7.7Hz; 2H; H4') 7.99 (d; 7.7Hz; 2H; H3') 8.48 (d; 4.5Hz; 2H; H6')
75 syn:anti 55:45	4.33 (s; 2H; anti) 4.59 (s; 2H; syn)	2.36 (d; 12.8Hz; 2H; syn) 2.49-2.53 (m; 2H; anti) 2.62 (d; 12.4Hz; 2H; anti) 2.88 (d; 12.8Hz; 2H; syn)	0.88 (t; 7.5Hz; 3H; H1'' anti) 1.02 (t; 7.5Hz; 3H; H1'' syn) 1.55 (sextett; 7.5Hz; 2H; H2'' anti) 1.80 (sextett; 7.5Hz; 2H; H2'' syn) 2.20 (t; 7.5Hz; 2H; H3'' anti) 2.49-2.53 (m; 2H; H3'' syn) 5.50 (s; 1H; H9 syn) 6.15 (s; 1H; H9 anti)	3.58 (s; 6H; syn) 3.66 (s; 6H; anti)	1.89 (s; 3H; NCH ₃ anti) 1.96 (s; 3H; NCH ₃ syn)	3.48 (s; 2H; NCH ₂ syn) 3.53 (s; 2H; NCH ₂ anti) 7.25-7.28 (m; 2H; H5''' syn, anti) 7.31 (d; 7.8Hz; 1H; H3''' syn) 7.39 (d; 7.6Hz; 1H; H3''' anti) 7.68-7.73 (m; 2H; H4''' syn, anti) 8.64 (d; 4.3Hz; 1H; H6''' syn) 8.67 (d; 4.0Hz; 1H; H6''' anti)	7.06-7.09 (m; 4H; H5' syn, anti) 7.43-7.48 (m; 4H; H4' syn, anti) 7.85 (d; 7.8Hz; 2H; H3' anti) 7.94 (d; 7.8Hz; 2H; H3' syn) 8.39-8.42 (m; 4H; H6' syn, anti)

Verb.	H2/4	H6/8	H9/OR	COOCH ₃	R ¹	R ²	Ar
76 anti	4.38 (s; 2H)	2.29 (d; 12.3Hz; 2H) 2.46 (d; 12.3Hz; 2H)	0.86 (t; 6.9Hz; 3H; H1'') 1.23 (m; 12H; H2''- H7'') 1.50 (quintett; 6.7Hz; 2H; H8'') 2.18-2.22 (m; 2H; H9'') 6.13 (s; 1H; H9)	3.68 (s; 6H)	1.94 (s; 3H; NCH ₃)	2.18-2.22 (m; 3H; NCH ₃)	7.17 (ddd; ca.7Hz, ca.5Hz, 1.1Hz; 2H; H5') 7.73 (td; 7.8Hz, 1.7Hz; 2H; H4') 7.97 (d; 7.8Hz; 2H; H3') 8.46 (dd; 4.8Hz, ca.1Hz; 2H; H6')

¹³C-NMR-Daten der 9-O-Acyl-2,4-diaryl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-ol-1,5-dicarbon säuredimethylester **70-76**

Bei den angegebenen Kopplungskonstanten handelt es sich um Jⁿ(C,F)-Kopplungen.

Verb.	C1/5	C2/4	C6/8	C9/OR	COOCH ₃	R ¹	R ²	Ar
70a Rotamere anti	52.36; 52.41	72.12 (d; 1.5Hz); 72.18 (d; 1.5Hz); 72.56	51.23; 51.26	20.80 (CH ₃) 73.26; 73.28 (C9) 168.45 (C=O)	52.10; 52.17 (OCH ₃) 171.25 (C=O)	43.74 (NCH ₃)	45.77 (NCH ₃)	114.61 (d; 20.5Hz); 114.64 (d; 20.5Hz); 115.31 (d; 22.0Hz); 115.38 (d; 22.0Hz); 115.51; 115.63 (d; 20.5Hz); 115.67 (d; 22.0Hz) [C2', C4'] 124.07 (d; 2.2Hz); 124.58 (d; 2.9Hz) [C6'] 129.55 (d; 8.1Hz); 130.04 (d; 8.1Hz); 130.15 (d; 8.1Hz) [C5'] 142.32 (d; 6.6Hz); 142.41 (d; 5.9Hz); 142.65 (d; 7.3Hz); 142.76 (d; 7.3Hz) [C1'] 162.54 (d; 245.2Hz); 163.50 (d; 245.2Hz) [C3']

Verb.	C1/5	C2/4	C6/8	C9/OR	COOCH ₃	R ¹	R ²	Ar
71 syn:anti 45:55	49.81; 51.65 (syn, anti)	68.82 (syn) 74.07 (anti)	51.63 (anti) 57.71 (syn)	20.87 (CH ₃ anti) 21.20 (CH ₃ syn) 71.10 (C9 syn) 72.79 (C9 anti) 168.09; 170.33 (C=O syn, anti)	52.18 (OCH ₃ anti) 52.38 (OCH ₃ syn) 170.98; 171.25 (C=O syn, anti)	43.87; 43.89 (NCH ₃ syn, anti)	45.44 (NCH ₃ syn) 45.92 (NCH ₃ anti)	122.53; 122.77 (C5' syn, anti) 123.21; 123.49 (C3' syn, anti) 136.30 (C4' syn, anti) 148.65; 148.85 (C6' syn, anti) 160.27; 161.49 (C2' syn, anti)
71a anti	52.09	74.21	52.49	20.31 (CH ₃) 73.15 (C9) 167.51 (C=O)	51.75 (OCH ₃) 171.11 (C=O)	43.79 (NCH ₃)	45.91 (NCH ₃)	122.44 (C5') 123.06 (C3') 135.77 (C4') 149.06 (C6') 161.21 (C2')
72 syn:anti 60:40	49.85 (syn) 51.61 (anti)	68.73 (syn) 74.03 (anti)	50.18 (anti) 56.25 (syn)	20.89 (CH ₃ anti) 21.21 (CH ₃ syn) 71.36 (C9 syn) 73.30 (C9 anti) 168.08 (C=O anti) 170.31 (C=O syn)	52.20 (OCH ₃ anti) 52.42 (OCH ₃ syn) 171.04 (C=O syn) 171.26 (C=O anti)	43.93 (NCH ₃ syn, anti)	45.93 (NCH ₃ syn, anti) 56.80; 56.91 (NCH ₂ syn, anti)	122.56; 122.84 (C5' syn, anti) 123.55; 123.84 (C3' syn, anti) 136.26 (C4' syn, anti) 148.68 (C6' syn) 148.87 (C6' anti) 160.02 (C2' anti) 161.22 (C2' syn)
73 syn: anti 60:40	49.86 (syn) 51.65 (anti)	68.77 (syn) 74.13 (anti)	49.92 (anti) 55.85 (syn)	20.86 (CH ₃ anti) 21.19 (CH ₃ syn) 71.32 (C9 syn) 73.26 (C9 anti)	52.16 (OCH ₃ anti) 52.36 (OCH ₃ syn)	43.82 (NCH ₃ syn, anti)	64.90 (NCH ₂ syn) 65.54 (NCH ₂ anti) 122.59 (C5'' anti) 122.64 (C5'' syn) 124.93 (C3'' syn, anti) 136.29 (C4'' syn, anti) 149.64 (C6'' syn, anti) 157.06 (C2'' syn) 157.72 (C2'' anti)	122.37 (C5' syn) 122.44 (C5' anti) 123.41 (C3' anti) 123.63 (C3' syn) 136.12 (C4' syn, anti) 148.49 (C6' syn) 148.67 (C6' anti) 159.70 (C2' anti) 160.96 (C2' syn)
				168.03; 170.29; 170.86; 171.13; 172.56 (C=O syn, anti)				

Verb.	C1/5	C2/4	C6/8	C9/OR	COOCH ₃	R ¹	R ²	Ar
74 anti	51.69	74.09	51.75	13.66 (C1'') 18.74 (C2'') 36.31 (C3'') 72.42 (C9)	52.15 (OCH ₃)	43.91 (NCH ₃)	45.96 (NCH ₃)	122.77 (C5') 123.22 (C3') 136.29 (C4') 148.87 (C6') 160.32 (C2')
				170.66; 171.22 (C=O)				
75 syn:anti 55:45	49.98 (syn) 51.71 (anti)	68.79 (syn) 74.16 (anti)	50.04 (anti) 55.96 (syn)	13.67 (C1'' anti) 14.09 (C1'' syn) 18.37 (C2'' syn) 18.74 (C2'' anti) 36.35 (C3'' anti) 36.63 (C3'' syn) 71.14 (C9 syn) 72.91 (C9 anti) 170.60; 172.69 (C=O syn, anti)	52.15; 52.38 (OCH ₃ syn, anti) 170.93 (C=O syn) 171.11 (C=O anti)	43.87 (NCH ₃ anti) 43.92 (NCH ₃ syn)	64.97 (NCH ₂ syn) 65.62 (NCH ₂ anti) 124.96 (C3''' syn, anti) 136.28 (C4''' syn, anti) 149.69 (C6''' syn, anti)	123.42 (C3' anti) 123.69 (C3' syn) 136.11 (C4' syn, anti) 148.55 (C6' syn) 148.72 (C6' anti)
							122.29; 122.35; 122.44; 122.65 (C5', C5''' syn, anti) 157.13; 157.81; 159.78; 161.14 (C2', C2''' syn, anti)	
76 anti	51.69	74.10	51.75	14.21 (C1'') 22.78; 25.28; 29.14; 29.37; 29.51; 31.96 (C2''-C8'') 34.43 (C9'') 72.41 (C9)	52.15 (OCH ₃)	43.91 (NCH ₃)	45.96 (NCH ₃)	122.77 (C5') 123.23 (C3') 139.29 (C4') 148.87 (C6') 160.33 (C2')
				170.85; 171.21 (C=O)				

6.10. Durchführung der pharmakologischen Testung

Alle pharmakologischen Experimente wurden von der Firma Grünenthal GmbH in Aachen unter der Leitung von Herrn Dr. Frommann durchgeführt.

6.10.1. Bestimmung der Rezeptoraffinität nach⁶⁷

Die Rezeptoraffinitätsexperimente an humanen μ -, κ -, δ 2-OR-Subtypen wurden mit Hilfe von Mikrotiterplattenessays durchgeführt. Zellmembrankulturen von CHO-K1- oder HEK293-Zellen (NEN/Receptor Biology Zaventem, Belgien), die entsprechend mit humanen, rekombinanten μ - oder κ -Rezeptoren transfiziert sind, wurden verwendet. Die μ - und κ -Bindungssays wurden als homogene SPA's (*Scintillation Proximity Assay*) mit 1 oder 2mg Weizenkeim-Agglutinin-beschichteten SPA-beads pro Mikrotitermulde (Amersham Pharmacia, Freiburg) durchgeführt. Als Radioligand wurde 1nM [³H]-Naloxon oder [³H]-CI977 (Enadolin) entsprechend für den μ - oder κ -Bindungssay verwendet. Unspezifische Bindung wurde in der Anwesenheit von 25 μ M oder 100 μ M Naloxon als Kontrolle entsprechend bestimmt. Die Inkubation beider Essays erfolgte über 90min bei Raumtemperatur in 96-Well-Mikrotiterplatten (#3632, Corning Inc., Corning, NY, USA). Als Inkubationspuffer wurde 50mM TRIS-HCl, 0.05% NaN₃ in H₂O (pH7.4) verwendet, dem im Fall des κ -Bindungssays 0.02% Rinderserum Albumin zugesetzt wurde.

Der δ 2-Bindungssay wurde als Filter-Harvest-Essay mit Zellmembrankulturen von CHO-K1-Zellen, welche mit humanen, rekombinanten δ 2-Rezeptoren transfiziert sind, durchgeführt (NEN/Receptor Biology Zaventem, Belgien). Als Radioligand kam 1nM [³H]-D-Ala-Deltorphin II (NEN, Zaventem, Belgien) zum Einsatz und unspezifische Bindung wurde mit 10 μ M Naloxon als Kontrolle bestimmt. Die Inkubation wurde über 120min bei Raumtemperatur mit 50mM TRIS-HCl, 5mM MgCl₂ in H₂O (pH7.4) als Puffer durchgeführt. Anschliessend wurde mit Hilfe eines 96-Well Brandel-Cell-Harvester (Hassel, München) auf Unifilter-96 GF/B-Glasfaserplatten filtriert, die mit 50mM TRIS-HCl, 5mM MgCl₂, 0.5% Polyethylenimin in H₂O (pH7.4) äquilibriert waren. Die Filterplatten wurden

1h bei 55°C getrocknet und mit 35µl Ultima Gold MV (Packard, Dreieich) pro Well versetzt und versiegelt.

Alle Essays wurden mit mindestens 90min Verzögerung mit einem 1450-Micro-beta Szintillationszähler (Wallac, Freiburg) analysiert. Alle Essays wurden in doppelter Ausführung durchgeführt und zweimal wiederholt. Die IC₅₀-Werte wurden gemäß dem Massenwirkungsgesetz mit Standard-Analysensoftware (Fig.P, Biosoft, Cambridge, UK) bestimmt und mit Hilfe der Cheng-Prusoff-Gleichung in die entsprechenden K_i-Werte transformiert.

6.10.2. Bestimmung der *In-vivo*-Aktivität nach⁶⁵

Folgende Testmethoden wurden an männlichen NMRI-Mäusen durchgeführt, die unter Standard-Laborbedingungen gehalten wurden (Gruppenhaltung, 22°C, 12h Hell-Dunkel-Zyklus) und freien Zugang zu Standard-Laborfutter und Leitungswasser hatten. Nahrung und Wasser wurden für die Dauer der Tests entzogen.

Tail-Flick-Test:

Der Tail-Flick-Test wurde nach einer modifizierten Methode von D'Amour und Smith¹²⁸ durchgeführt. Ein Tail-Flick-Schmerzmessgerät (Labtec, Dr. Hess, München) wurde zur Bestimmung der Latenzzeit verwendet, die vergeht, nachdem der Schwanzansatz des Versuchstieres mit einer Hitzequelle (12V, 55W) bestrahlt wurde. Die Hitzequelle wurde derart eingestellt, dass die Latenzzeit 3-5s beträgt.

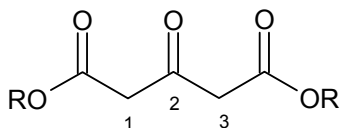
Phenylchinon-Writhing-Test:

Analog der Methode von Hendershot und Forsaith¹²⁹ wurden dem Versuchstier 0.35ml einer 0.02% Lösung von Phenylchinon intra peritoneal appliziert. Die charakteristischen Krümm- und Streckbewegungen wurden 5-20min nach der Phenylchinon Applikation gezählt.

7. Anhang

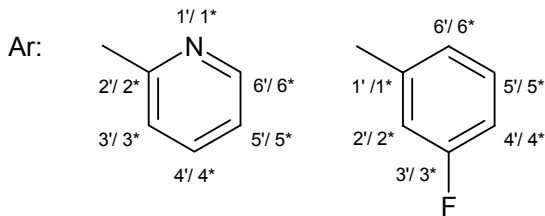
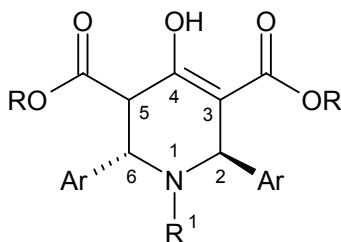
7.1. Übersicht der synthetisierten Verbindungen mit Nummerierung

7.1.1. Aceton-1,3-dicarbonsäureester 1-3



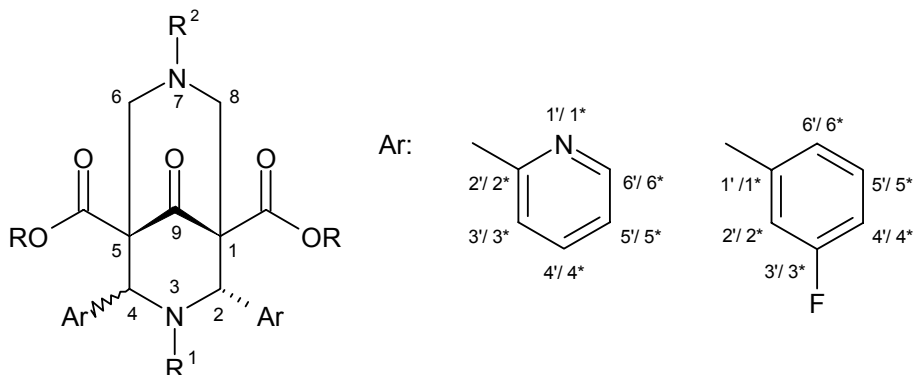
Verb.	R
1 Keton	
2 Keton:Enol 75:25	
3 Keton:Enol 75:25	

7.1.2. 4-Piperidon-3,5-dicarbonsäureester 4-20

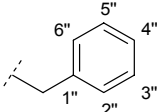
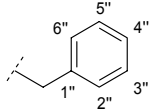
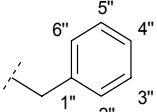
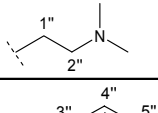
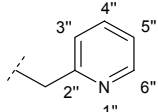
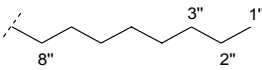
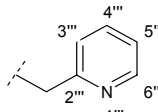
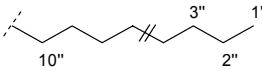
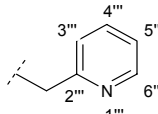
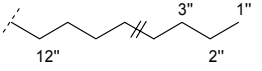
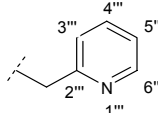
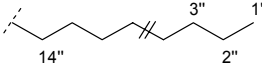
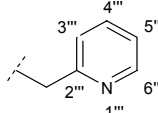
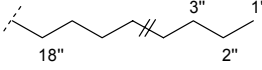
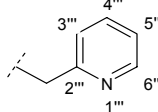
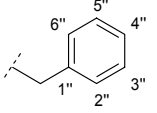
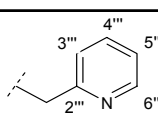
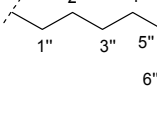
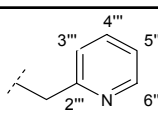
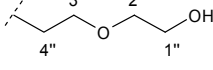
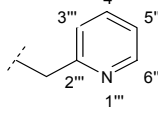


Verb.	Ar	R	R ¹
4	2-Pyridyl	CH ₃	
5	2-Pyridyl	CH ₃	

Verb.	Ar	R	R ¹
6	2-Pyridyl	CH ₃	
7	2-Pyridyl	CH ₃	
8	2-Pyridyl	CH ₃	
9	2-Pyridyl	CH ₃	
10	2-Pyridyl	CH ₃	
11	2-Pyridyl	CH ₃	
12	2-Pyridyl	CH ₃	
13	2-Pyridyl	CH ₃	
14	2-Pyridyl	CH ₃	
15	3-F-Phenyl	CH ₃	
16	2-Pyridyl	C ₂ H ₅	CH ₃
17	2-Pyridyl		
18	2-Pyridyl		CH ₃
19	2-Pyridyl		CH ₃
20	3-F-Phenyl		CH ₃

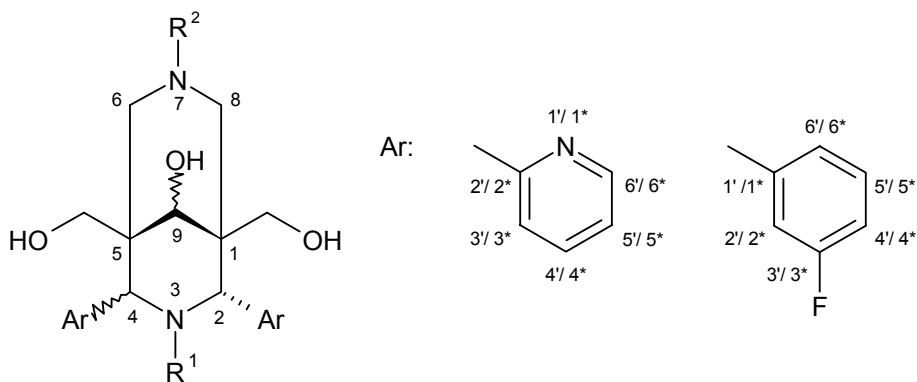
7.1.3. 9-Oxo-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-1,5-dicarbonsäureester **21-55**

Verb.	Ar	R	R ¹	R ²
21 cis Rotamere	3-F-Phenyl	CH ₃	CH ₃	
22 trans	3-F-Phenyl	CH ₃		CH ₃
23 cis Rotamere	3-F-Phenyl	CH ₃		
24 trans	3-F-Phenyl	CH ₃		
25 cis Rotamere	3-F-Phenyl		CH ₃	CH ₃
27 cis Rotamere	3-F-Phenyl	CH ₃	CH ₃	
28 cis	2-Pyridyl	CH ₃	CH ₃	
29 trans	2-Pyridyl	CH ₃		CH ₃

Verb.	Ar	R	R ¹	R ²
30 trans	2-Pyridyl	CH ₃		
31 cis	2-Pyridyl		CH ₃	CH ₃
32 cis	2-Pyridyl	CH ₃	CH ₃	
33 cis	2-Pyridyl	CH ₃	CH ₃	
34 trans	2-Pyridyl	CH ₃		
35 trans	2-Pyridyl	CH ₃		
36 trans	2-Pyridyl	CH ₃		
37 trans	2-Pyridyl	CH ₃		
38 trans	2-Pyridyl	CH ₃		
39 trans	2-Pyridyl	CH ₃		
40 trans	2-Pyridyl	CH ₃		
41 trans	2-Pyridyl	CH ₃		

Verb.	Ar	R	R ¹	R ²
42 cis	2-Pyridyl	CH ₃		
43 trans	2-Pyridyl	CH ₃		
44 trans	2-Pyridyl	CH ₃		
45 trans	2-Pyridyl	CH ₃		
46 trans	2-Pyridyl	CH ₃		
47 trans	2-Pyridyl	CH ₃		
48 trans	2-Pyridyl	CH ₃		
49 trans	2-Pyridyl	CH ₃		CH ₃
50 cis	2-Pyridyl	C ₂ H ₅	CH ₃	

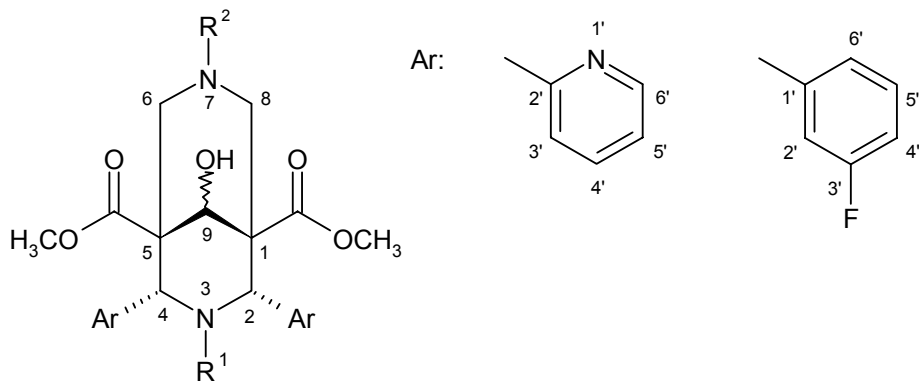
Verb.	Ar	R	R ¹	R ²
51 cis	2-Pyridyl	C ₂ H ₅	CH ₃	
52 trans	2-Pyridyl			
53 cis	2-Pyridyl		CH ₃	
54 cis	2-Pyridyl		CH ₃	
55 cis	2-Pyridyl		CH ₃	

7.1.4. 1,5-Di-(hydroxymethyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-ole **56-65**

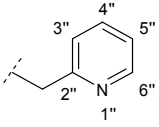
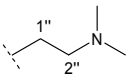
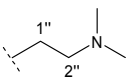
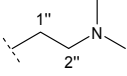
Verb.	Ar	R ¹	R ²
56 cis syn Rotamere	3-F-Phenyl	CH ₃	CH ₃
57 cis syn Rotamere	3-F-Phenyl	CH ₃	
58 cis/trans syn Rotamere	3-F-Phenyl		CH ₃

Verb.	Ar	R ¹	R ²
59 cis Rotamere	3-F-Phenyl		
60 cis syn	2-Pyridyl	CH ₃	CH ₃
61 cis syn	2-Pyridyl	CH ₃	
62 cis	2-Pyridyl	CH ₃	
63 cis syn Rotamere	3-F-Phenyl	CH ₃	H
64 trans syn	3-F-Phenyl	H	CH ₃
65 cis	3-F-Phenyl	H	H

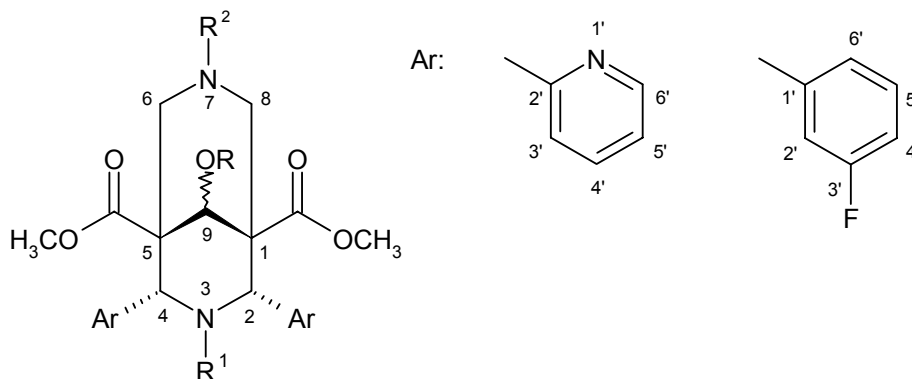
7.1.5. 9-Hydroxy-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-1,5-dicarbonsäuredimethylester **66-69**

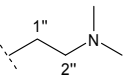
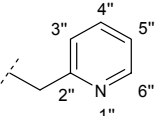
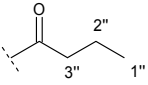
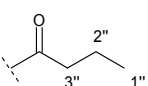
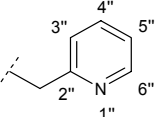
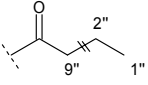


Verb.	Ar	R ¹	R ²
66 Rotamere syn:anti 40:60	3-F-Phenyl	CH ₃	CH ₃

Verb.	Ar	R ¹	R ²
66a Rotamere anti	3-F-Phenyl	CH ₃	CH ₃
66b Rotamere syn	3-F-Phenyl	CH ₃	CH ₃
67 syn:anti 50:50	2-Pyridyl	CH ₃	CH ₃
67a anti	2-Pyridyl	CH ₃	CH ₃
67b syn	2-Pyridyl	CH ₃	CH ₃
68 syn:anti 60:40	2-Pyridyl	CH ₃	
69 syn:anti 60:40	2-Pyridyl	CH ₃	
69a anti	2-Pyridyl	CH ₃	
69b syn	2-Pyridyl	CH ₃	

7.1.6. 9-O-Acyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-1,5-dicarbonsäuredimethylester

70-76

Verb.	Ar	R	R ¹	R ²
70a Rotamere anti	3-F-Phenyl	COCH ₃	CH ₃	CH ₃
71 syn:anti 45:55	2-Pyridyl	COCH ₃	CH ₃	CH ₃
71a anti	2-Pyridyl	COCH ₃	CH ₃	CH ₃
72 syn:anti 60:40	2-Pyridyl	COCH ₃	CH ₃	
73 syn:anti 60:40	2-Pyridyl	COCH ₃	CH ₃	
74 anti	2-Pyridyl		CH ₃	CH ₃
75 syn:anti 55:45	2-Pyridyl		CH ₃	
76 anti	2-Pyridyl		CH ₃	CH ₃

8. Literaturverzeichnis

- ¹ Brownstein MJ (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA **15**: 5391-5393
- ² Buschmann H, Christoph T, Friderichs E, Maul C, Sundermann B "*Analgesics*" (2002) Wiley VCH Verlag, Weinheim
- ³ Sabatowski R, Radbruch L, Schäfer D, Grond S, Lehmann KA (1999) Anaesthesist **48**: 820-826
- ⁴ Kollesch J, Nickel D "*Antike Heilkunst*" (1994) Philipp Reclam jun. Verlag, Stuttgart
- ⁵ Klockgether-Radke AP (2002) Anästhesiol. Intensivmed. Notfallmed. Schmerzther. **37**: 244-249
- ⁶ Schmidt RF, Thews G "*Optimax-Physiologie: Die Bild-CD*" (1997) Springer Verlag, Heidelberg
- ⁷ Thews G, Mutschler E, Vaupel P "*Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen*" (1999) Wiss. Verlagsgesellschaft, Stuttgart
- ⁸ Mense SS (2004) Der Schmerz **3**: 225-237
- ⁹ Mansour A, Fox CA, Akil H, Watson SJ (1995) Trends Neurosci. **18**: 22-29
- ¹⁰ Beckett AH, Casy AF (1954) J. Pharm. Pharmacol. **6**: 986-1001
- ¹¹ Portoghese PS (1966) J. Pharm. Sci. **55**: 865-887
- ¹² Portoghese PS (1965) J. Med. Chem. **8**: 609-616
- ¹³ Martin WR, Eades CG, Thompson JA, Huppler RE, Gilbert PE (1976) J. Pharmacol. Exp. Ther. **197**: 517-532
- ¹⁴ Hughes J, Smith TW, Kosterlitz HW, Fothergill LA, Morgan BA, Morris HR (1975) Nature **258**: 577-579
- ¹⁵ Simantov R, Snyder SH (1976) Proc. Natl. Acad. Sci. USA **73**: 2515-2519
- ¹⁶ Snyder SH, Pasternak GW (2003) Trends Pharmacol. Sci. **24**: 198-204
- ¹⁷ Lord JAH, Waterfield AA, Hughes J, Kosterlitz HW (1977) Nature **267**: 495-499
- ¹⁸ Mollereau C, Parmentier M, Mailleux P, Butour J-L, Moisand C, Chalon P, Caput D, Vassart G, Meunier J-C (1994) FEBS Lett. **341**: 33-38
- ¹⁹ Fowler CJ, Fraser GL (1994) Neurochem. Int. **24**: 401-426
- ²⁰ Clark JA, Liu L, Price M, Hersh B, Edelson M, Pasternak GW (1989) J. Pharmacol. Exp. Ther. **251**: 461-468
- ²¹ Rusovici DE, Negus SS, Mello NK, Bidlack JM (2004) Eur. J. Pharmacol. **485**: 119-125
- ²² Bhushan RG, Sharma SK, Xie Z, Daniels DJ, Portoghese PS (2004) J. Med. Chem. **47**: 2969-2972

- 23 Contet C, Matifas A, Kieffer BL (2004) Eur. J. Pharmacol. **492**: 131-136
- 24 Evans CJ, Keith DE, Morrison H, Magendzo K, Edwards RH (1992) Science **258**: 1952-1955
- 25 Kieffer BL, Befort K, Gavriaux-Ruff C, Hirth CG (1992) Proc. Natl. Acad. Sci. USA **89**: 12048-12052
- 26 Fukuda K, Kato S, Mori K, Nishi M, Takeshima H (1993) FEBS Lett. **327**: 311-314
- 27 Chen Y, Mestek A, Liu J, Hurley JA, Yu L (1993) Mol. Pharmacol. **44**: 8-12
- 28 Min BH, Augustin LB, Felsheim RF, Fuchs JA, Loh HH (1994) Proc. Natl. Acad. Sci. USA **91**: 9081-9085
- 29 Yasuda K, Raynor K, Kong H, Breder CD, Takeda J, Reisine T, Bell GI (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA **90**: 6736-6740
- 30 Minami M, Toya T, Katao Y, Maekawa K, Nakamura S, Onogi T, Kaneko S, Satoh M (1993) FEBS Lett. **329**: 291-295
- 31 Xie G, Meng F, Mansour A, Thompson RC, Hoversten MT, Goldstein A, Watson SJ, Akil H (1994) Proc. Natl. Acad. Sci. USA **91**: 3779-3783
- 32 Wang J-B, Johnson PS, Persico AM, Hawkins AL, Griffin CA, Uhl GR (1994) FEBS Lett. **338**: 217-222
- 33 Knapp RJ, Malatynska E, Fang L, Li X, Babin E, Nguyen M, Santoro G, Varga E, Hruby VJ, Roeske WR, Yamamura HI (1994) Life Sci. **54**: PL463-469
- 34 Mansson E, Bare L, Yang D (1994) Biochem. Biophys. Res. Commun. **202**: 1431-1437
- 35 Satoh M, Minami M (1995) Pharmac. Ther. **68**: 343-364
- 36 Cesselin F, Hamon M *"Understanding G-Protein-coupled Receptors and their role in the CNS"* Ed.: Pangalos MN, Davies CH (2002) Oxford University Press, Oxford
- 37 New DC, Wong YH (2002) Neurosignals **11**: 197-212
- 38 Matthes HWD, Maldonado R, Simonin F, Valverde O, Slowe S, Kitchen I, Befort K, Dierich A, Le Meur M, Dolle P, Tzavara E, Hanoune J, Roques BP, Kieffer BL (1996) Nature **383**: 819-823
- 39 Barber A, Gottschlich R (1997) Exp. Opin. Invest. Drugs **6**: 1351-1368
- 40 Holzgrabe U, Projahn H, Ulmer D (2003) Pharm. Zeitung **148**: 21-24, 26-27
- 41 Mogil JS, Pasternak GW (2001) Pharmacol. Rev. **53**: 381-415
- 42 Cesselin F (1995) Fundam. Clin. Pharmacol. **9**: 409-433
- 43 Straßburger W, Friderichs E (2002) Pharm. Unserer Zeit **31**: 52-58
- 44 Zadina JE, Hackler L, Ge L-J, Kastin AJ (1997) Nature **386**: 499-502
- 45 Wright CRA (1878) J. Chem. Soc. **27**: 1031
- 46 Eisleb O, Schaumann O (1939) Dtsch. Med. Wschr. **65**: 967-968
- 47 Buschmann H, Sundermann B, Maul C (2002) Pharm. Unserer Zeit **31**: 44-50

- 48 Holzgrabe U, Nachtsheim C, Siener T, Drosihn S, Brandt W (1997) *Pharmazie* **52**: 4-22
- 49 Portoghese PS, Sultana M, Nagase H, Takemori AE (1988) *J. Med. Chem.* **31**: 281-282
- 50 Schwyzer R (1977) *Ann. NY. Acad. Sci.* **297**: 3-26
- 51 Dondio G, Ronzoni S, Petrillo P (1997) *Exp. Opin. Ther. Patents* **7**: 1075-1098
- 52 Dondio G, Ronzoni S, Petrillo P (1999) *Exp. Opin. Ther. Patents* **9**: 353-374
- 53 Zaveri N (2003) *Life Sci.* **73**: 663-678
- 54 Von Voigtländer PF, Lahti RA, Ludens JH (1983) *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **224**: 7-12
- 55 Tuthill PA, Seida PR, Barker W, Cassel JA, Belanger S, DeHaven RN, Koblish M, Gottshall SL, Little PJ, DeHaven-Hudkins DL, Dolle RE (2004) *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **14**: 5693-5697
- 56 Yan F, Roth BL (2004) *Life Sci.* **75**: 2615-2619
- 57 Delvaux M (2001) *Exp. Opin. Invest. Drugs* **10**: 97-110
- 58 Portoghese PS, Lipkowski AW, Takemori AE (1987) *J. Med. Chem.* **30**: 238-239
- 59 Sorbera LA, Castaner J, Leeson PA (2003) *Drugs Fut.* **28**: 237-242
- 60 Anzini M Canullo L, Braille C, Cappelli A, Gallelli A, Vomero S, Menziani MC, DeBenedetti PG, Rizzo M, Collina S, Azzolina O, Sbacchi M, Ghelardini C, Galeotti N (2003) *J. Med. Chem.* **46**: 3853-3864
- 61 Samhammer A, Holzgrabe U, Haller R (1989) *Arch. Pharm.* **322**: 551-555
- 62 Holzgrabe U, Erciyas E (1992) *Arch. Pharm.* **325**: 657-663
- 63 Kögel B, Christoph T, Friderichs E, Hennies HH, Matthiessen T, Schneider J, Holzgrabe U (1998) *CNS Drug Rev.* **4**: 54-70
- 64 Brandt W, Drosihn S, Haurand M, Holzgrabe U, Nachtsheim C (1996) *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* **329**: 311-323
- 65 Siener T, Cambareri A, Kuhl U, Englberger W, Haurand M, Kögel B, Holzgrabe U (2000) *J. Med. Chem.* **43**: 3746-3751
- 66 Kuhl U, Von Korff M, Baumann K, Burschka C, Holzgrabe U (2001) *J. Chem. Soc. Perkin Trans.2* : 2037-2042
- 67 Cambareri A, Zlotos DP, Holzgrabe U, Englberger W, Haurand M (2002) *J. Heterocyclic Chem.* **39**: 789-798
- 68 Kuhl U, Englberger W, Haurand M, Holzgrabe U (2000) *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* **333**: 226-230
- 69 Crabtree R *"The Organometallic Chemistry of the Transition Metals 3rd Edition"* (2001) John Wiley & Sons Inc., New York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapore, Toronto
- 70 Haller R (1969) *Arch. Pharm.* **302**: 113-118
- 71 Börzel H, Comba P, Hagen KS, Lampeka YD, Lienke A, Linti G, Merz M, Pritzkow H, Tsymbal LV (2002) *Inorg. Chim. Acta* **337**: 407-419

- 72 Bukowski MR, Comba P, Limberg C, Merz M, Que Jr L, Wistuba T (2004) *Angew. Chem. Int. Ed.* **43**: 1283-1287
- 73 Comba P, Nuber B, Ramlow A (1997) *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*: 347-362
- 74 Börzel H, Comba P, Hagen KS, Katsichtis C, Pritzkow H (2000) *Chem. Eur. J.* **6**: 914-919
- 75 Börzel H, Comba P, Pritzkow H (2001) *Chem. Commun.*: 97-98
- 76 Comba P, Kanellakopulos B, Katsichtis C, Lienke A, Pritzkow H, Rominger F (1998) *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*: 3997-4001
- 77 Börzel H, Comba P, Katsichtis C, Kiefer W, Lienke A, Nagel V, Pritzkow H (1999) *Chem. Eur. J.* **5**: 1716-1721
- 78 Börzel H, Comba P, Hagen KS, Kerscher M, Pritzkow H, Schatz M, Schindler S, Walter O (2002) *Inorg. Chem.* **41**: 5440-5452
- 79 Schindler S (2000) *Eur. J. Inorg. Chem.*: 2311-2326
- 80 Liang HC, Dahan M, Karlin KD (1999) *Curr. Opin. Chem. Biol.* **3**: 168-175
- 81 Simandi LI (1989) *Int. Rev. Phys. Chem* **8**: 21-40
- 82 Comba P, Koek JH, Lienke A, Merz M, Tsymbal L (2003) WO03104234
- 83 Hage R, Lagerwaard-Lier MJ, Lienke A, Ligeon CM, Petersen P (2002) WO02064721
- 84 Hellmann H, Opitz G (1956) *Angew. Chem.* **68**: 265-272
- 85 Petrenko-Kritschenko P, Zoneff N (1906) *Chem. Ber.* **39**: 1358-1361
- 86 Mannich C (1934) *Arch. Pharm.* **272**: 323-359
- 87 Tramontini M, Angiolini L (1990) *Tetrahedron* **46**: 1791-1837
- 88 Kalinowski HO, Berger S, Braun S *"¹³C-NMR-Spektroskopie"* (1984) Thieme Verlag Stuttgart, New York
- 89 Günther H *"NMR-Spektroskopie"* (1992) 3. Aufl., Thieme Verlag Stuttgart, New York
- 90 Hesse M, Meier H, Zeeh B *"Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie"* (2002) 6. Aufl., Thieme Verlag Stuttgart, New York
- 91 Paul H, Polczynski P (1970) *J. Prakt. Chem.* **312**: 240-244
- 92 Merz KW, Räuchle K (1960) *Arch. Pharm.* **293**: 968-984
- 93 Holzgrabe U, Piening B, Hesse KF, Höltje HD, Worch M (1989) *Z. Naturforsch.* **44b**: 565-574
- 94 Holzgrabe U, Friedrichsen W, Hesse KF (1991) *Z. Naturforsch.* **46b**: 1237-1250
- 95 Haller R (1965) *Arzneim. Forsch.* **15**: 1327-1330
- 96 Mannich C, Mohs P (1930) *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **63**: 608-612
- 97 Siener T *"Synthese von 3,7-Diazabicyclo[3.3.1]nonanonen - Potentielle Liganden des κ -Rezeptors"* (1997) Dissertation; Univ. Bonn
- 98 Kuhl U *"Synthese und Opioidrezeptor-Affinität verschieden substituierter 3,7-Diazabicyclo[3.3.1]nonanone"* (2000) Dissertation; Univ. Würzburg

- 99 Cambareri A *"Synthese, Stereochemie und analgetische Wirkung substituierter 3,7-Diazabicyclo[3.3.1]nonanone"* (2001) Dissertation; Univ. Würzburg
- 100 Siener T, Holzgrabe U, Drosihn S, Brandt W (1999) *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*: 1827-1834
- 101 Ashauer-Holzgrabe U, Busch T (1988) *Z. Naturforsch.* **43b**: 873-877
- 102 Schneider W, Götz H (1961) *Arch. Pharm.* **294**: 506-518
- 103 House HO, Müller HP (1962) *J. Org. Chem.* **27**: 4436-4439
- 104 Soai K, Oyamada H, Takase M, Ookawa A (1984) *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **57**: 1948-1953
- 105 Ashauer U *"Untersuchungen zur Konformation und Konfiguration heterocyclischer Bicyclo[3.3.1]nonanone und ihrer Reduktionsprodukte"* (1983) Dissertation; Univ. Kiel
- 106 Lienke A *"Design und Synthese von substituierten Bispidinen und ihren Übergangsmetallkomplexen"* (1998) Dissertation; Univ. Heidelberg
- 107 Bohlmann F (1952) *Chem. Ber.* **85**: 390-394
- 108 Merz KW, Müller E, Haller R (1965) *Chem. Ber.* **98**: 3613-3617
- 109 Brown HC, Kim SC, Krishnamurthy S (1980) *J. Org. Chem.* **45**: 1-12
- 110 Yoon NM, Hwang YS, Yang H (1989) *Bull. Korean Chem. Soc.* **10**: 382-388
- 111 Borch RF, Bernstein MD, Durst HD (1971) *J. Am. Chem. Soc.* **93**: 2897-2904
- 112 Haller R, Unholzer H (1971) *Arch. Pharm.* **304**: 654-659
- 113 Samhammer A, Holzgrabe U, Haller R (1989) *Arch. Pharm.* **322**: 545-550
- 114 Haller R, Ashauer U (1985) *Arch. Pharm.* **318**: 405-410
- 115 Haller R, Ashauer U (1985) *Arch. Pharm.* **318**: 700-707
- 116 Küppers H, Samhammer A, Haller R (1987) *Acta Cryst. C* **43**: 1974-1976
- 117 Stonehouse J, Adell P, Keeler J, Shaka AJ (1994) *J. Am. Chem. Soc.* **116**: 6037-6038
- 118 Stoll L, Müller WE (1991) *PZ Wiss.* **136**: 53-66
- 119 Holzgrabe U, Brandt W (2003) *J. Med. Chem.* **46**: 1383-1389
- 120 Gottlieb HE, Kotlyar A, Nudelman A (1997) *J. Org. Chem.* **62**: 7512
- 121 Becker HGO, Berger W, Domschke G, Fanghänel E, Faust J, Fischer M, Gentz F, Gewalt K, Gluch R, Mayer R, Müller K, Pavel D, Schmidt H, Schollberg K, Schwetlick K, Seiler E, Zeppenfeld G *"Organikum"* (1993) 19. Aufl., Barth Verlag GmbH Leipzig, Berlin, Heidelberg
- 122 Haller R, Unholzer H (1972) *Arch. Pharm.* **305**: 855-863
- 123 Calderon SN, Rice KC, Rothman RB, Porreca F, Flippen-Anderson JL, Kayakiri H, Xu H, Becketts K, Smith LE, Bilsky EJ, Davis P, Horvath R (1997) *J. Med. Chem.* **40**: 695-704
- 124 Parham WE, Sayed YA (1974) *J. Org. Chem.* **39**: 2051-2053
- 125 Bhattacharyya S, Neidigh KA, Avery MA, Williamson JS (1999) *Synlett* **11**: 1781-1783
- 126 Yadav JS, Reddy GS, Srinivas D, Himabindu K (1998) *Synth. Commun.* **28**: 2337-2342

- ¹²⁷ Gopi HN, Suresh Babu VV (2000) J. Peptide Res. **55**: 295-299
- ¹²⁸ D'Amour FE, Smith DL (1941) J. Pharmacol. Exp. Ther. **72**: 74-78
- ¹²⁹ Hendershot LC, Forsaith J (1959) J. Pharmacol. Exp. Ther. **125**: 237-240

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Holger Projahn
Geburtsdatum	19.05.1974
Geburtsort	Aalen, Baden-Württemberg
Beruf	Apotheker

Promotion

seit 06/2000	<p>Promotion im Fachbereich der pharmazeutischen Chemie an der <i>Bayerischen Julius-Maximilians-Universität</i> in Würzburg unter der Leitung von Frau Prof. Dr. Ulrike Holzgrabe in der Tätigkeit als</p> <ul style="list-style-type: none">• Wissenschaftlicher Mitarbeiter• Erstellung von Arzneistoffmonographien für das <i>Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis</i>• AK-Messberechtigter am NMR-Spektrometer
--------------	--

Studium

21.07.2000	Approbation als Apotheker
12.07.2000	3. Staatsexamen
05/1999-05/2000	Pharmaziepraktikum in der <i>Tännig Apotheke</i> in Würzburg
12.05.1999	2. Staatsexamen
11/1994-05/1999	Studium der Pharmazie an der <i>Bayerischen Julius-Maximilians Universität</i> in Würzburg

Schulbildung

1984-1993 *Theodor-Heuss-Gymnasium* in Aalen
Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

1980-1984 *Grauleshof-Grundschule* in Aalen

Zivildienst

1993-1994 Zivildienst beim *Maltheser Hilfsdienst* in Aalen im
Bereich MSHD (Mobiler Sozialer Hilfsdienst)