

**Aminosubstituierte Terphenyle als neue Leitstruktur für
allostere Modulatoren muscarinischer
M₂-Acetylcholinrezeptoren**

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

vorgelegt von
Jürgen Teichgräber
aus Marburg/Lahn

Würzburg 2004

Eingereicht am:
bei der Fakultät für Chemie und Pharmazie

1. Gutachter:
2. Gutachter:
der Dissertation

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

Tag des öffentlichen Promotionskolloquiums:

Doktorurkunde ausgehändigt am:

Für meine Eltern Hilde und Hans-Jürgen Teichgräber

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

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von November 1999 bis Januar 2004 am Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Julius-Maximilians-Universität Würzburg angefertigt.

Mein Dank gilt meiner Familie und meinen Freunden, die mir privat und beruflich mit Rat und Tat zur Seite gestanden haben und die damit zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Besonders bedanken möchte ich mich bei:

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft für die Finanzierung und Bereitstellung der Sachmittel.

Bei Herrn Prof. Mohr und den Mitarbeitern seiner Arbeitsgruppe vom Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Universität Bonn für die pharmakologische Testung der Verbindungen.

Bei meiner Freundin Silke Endres, die mich in jeder Phase der Promotion unterstützt und deshalb viel zum Gelingen beigetragen hat.

Bei Eberhard Heller für die vielen Diskussionen, Anregungen, Korrekturen, gemessenen NMR-Spektren, Weinproben, Weinfeste, Weinwanderungen und die Erkenntnis, dass Knoblauch in hohen Dosen auch toxisch sein kann.

Bei Curd Schollmayer für die Messung der Hochtemperatur-NMR-Spektren.

Bei Petra Kapkova, die mit ihren Studenten die $\log D$ -Werte für mich gemessen hat und durch ihre gute Laune sehr viel zum guten Arbeitsklima beigetragen hat. Außerdem sind ihre „Schnapskugeln“ das Beste, was man aus Kirschen machen kann.

Bei Claudia Kahle für die Hilfe bei der Messung der pK_a -Werte am Sirius und das Basteln von unzähligen Promotionshüten. Außerdem hat sie stets zur „Erheiterung“ der Kaffeepausen beigetragen.

Bei Lina, die die Vorstufen gekocht und für Ordnung im Labor gesorgt hat.

Beim Institut für organische Chemie, insbesondere bei Frau Ruckdeschel für die Messung von NMR-Spektren in der Automation und bei Frau Lange, Herrn Büchner und Herrn Dadrich für die Bestimmung der Molekülmassen.

Beim Institut für anorganische Chemie, insbesondere bei Herrn Kneis und Frau Schedl für die Durchführung der CHN-Analysen.

Bei Darius Zlotos für die unzähligen Tipps, Anregungen und gute Zusammenarbeit im 4. Semester und so manch spannendes Rennen bei der Tour.

Bei Nikolaus Stiefl und Knut Baumann, die einige Abbildungen für mich erstellt und mit Rat und Tat bei Kraftfeldrechnungen geholfen haben.

Bei meinen Laborkollegen Antonella Cambareri und Rainer Pick, die mich in vielen Gesprächen aufgemuntert, beraten und somit sehr zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Bei Holger Projahn, der sehr viele NMR-Spektren für mich gemessen, sehr viele fachkundige Diskussion mit mir geführt hat und für alles einen Adapter kennt. Außerdem stand er bei diversen Softwareproblemen mit Rat und Tat zur Seite.

Bei Florian Diwischek für die Hilfe bei der Korrektur und musikalischer Unterstützung dieser Arbeit.

Bei Andreas Heinze, der mir bei der Korrektur dieser Arbeit geholfen hat und mit dem ich das Pharmaziestudium, unzählige Kolloquien, diverse Staatsexamina und Partys überstanden habe.

Bei Daniela Ulmer, für die unzähligen Gespräche im Labor, die mich immer wieder aufgemuntert haben und die Hilfe bei der Korrektur dieser Arbeit.

Bei Frank Wienen, mit dem ich viele schöne Stunden bei Weiterbildungen verbracht habe. Frank, die drei Prinzenrollenkekse übereinander werde ich nie vergessen!

Bei Ralph Deubner für die unzähligen Versionen der NMR-Automationsformulare, die Einweisung in die „beste“ NMR-Software, das Messen der Automation und die Tipps beim Zusammenschreiben und Drucken.

Bei Steffi Matingen für die Hilfe an den HPLC-Anlagen.

Bei „barrossi“ für den besten „cappuccino“ der so einige kreative Pausen produktiv begleitet hat.

Bei den Studenten des 4.Semesters, die mich in der gesamten Zeit so manches graue Haar und viele Stunden Protokollkorrekturen gekostet haben. Eines habe ich bestimmt gelernt: es gibt keinen Fehler, der zu blöd ist, um gemacht zu werden!

Bei Herrn Dr. Reyer für die technische Betreuung der Titrationssysteme im 4. Semester.

Bei unserer Werkstatt, für die schnelle Beseitigung diverser Mängel an der Ausstattung.

Bei den Sekretärinnen Frau Ebner, Frau Möhler und Frau Schneider.

Bei meinem Arbeitskreis, der durch sein gutes Arbeitsklima und die ständige Diskussionsbereitschaft maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen hat.

Bei allen Kollegen, die ich in dieser Zeit am Institut kennengelernt habe und hier nicht namentlich erwähnen kann. Ich werde Euch vermissen!

1.	EINLEITUNG	12
1.1.	MUSCARINISCHE ACETYLCHOLINREZEPTOREN	12
1.1.1.	<i>Funktion, Lokalisation und Subtypisierung</i>	12
1.1.2.	<i>Aufbau der Bindungsstellen für endogene Liganden</i>	17
1.1.3.	<i>Klassische Liganden der muscarinischen Rezeptoren</i>	18
1.1.4.	<i>Bedeutung der Rezeptorsubtypen für die Therapie</i>	19
1.2.	ALLOSTERE MODULATION VON MUSCARINISCHEN ACETYLCHOLINREZEPTOREN.....	22
1.2.1.	<i>Das ternäre Rezeptormodell</i>	26
1.2.2.	<i>Aufbau der Bindungsstelle für allosterische Modulatoren</i>	28
1.2.3.	<i>Das Pharmakophormodell</i>	29
1.2.4.	<i>Beispiele allosterischer Modulatoren an GPCRs</i>	30
1.2.5.	<i>Therapeutische Aspekte allosterischer Modulatoren</i>	30
1.3.	ZIELSETZUNG DER ARBEIT.....	32
2.	ERGEBNISSE	34
2.1.	SYNTHESEZIEL	34
2.2.	GELÄNDERHELICALE MOLEKÜLE	35
2.2.1.	<i>Was sind geländerhelicale Moleküle?</i>	35
2.2.2.	<i>Stereochemie der geländerhelicalen Moleküle</i>	36
2.2.3.	<i>NMR-Spektroskopie der geländerhelicalen Terphenyle</i>	39
2.3.	SYNTHESE DER VERBRÜCKTEN GELÄNDERHELICALEN MOLEKÜLE	40
2.3.1.	<i>Synthese der Tetramethylverbindung (23)</i>	41
2.3.2.	<i>Synthese der Tetrakisbromverbindung (24)</i>	46
2.3.3.	<i>Synthese der verbrückten Verbindung (12)</i>	49
2.4.	SYNTHESE DER SUBSTITUIERTEN TERPHENYLE	52
2.4.1.	<i>Stereochemie der Terphenyle und Lage der Pharmakophorelemente</i>	52
2.4.2.	<i>Synthese der substituierten Terphenyle am Beispiel von Variante B (31)</i>	55
2.5.	SYNTHESE VON VARIANTE A	56
2.5.1.	<i>Synthese des Grundgerüsts (28)</i>	56
2.5.2.	<i>Synthese der Dibromverbindung (42)</i>	58
2.5.3.	<i>Synthese des Diethylmalonesters (43)</i>	60
2.5.4.	<i>Zusammenfassung der Synthese von Variante A</i>	62
2.6.	SYNTHESE VON VARIANTE B	62
2.6.1.	<i>Synthese des Grundgerüsts (33)</i>	62
2.6.2.	<i>Synthese der Bisbrommethylverbindung (34)</i>	65
2.6.3.	<i>Synthese des alkylierten Malonsäurediethylesters (35)</i>	68
2.6.4.	<i>Synthese der Carbonsäure (36)</i>	70
2.6.5.	<i>Synthese der Diamide (46 bis 57)</i>	73
2.6.6.	<i>Synthese der Diamine (58 bis 69)</i>	76
2.6.7.	<i>Quarternisierung (70)</i>	77

2.6.8.	Hochtemperatur-NMR-Spektroskopie der substituierten Terphenyle	77
2.6.9.	Zusammenfassung der Synthese von Variante B.....	80
2.7.	SYNTHESE DER TERPHENYLE MIT VERKÜRZTER SEITENKETTE.....	81
2.7.1.	Synthese des Nitrils (39)	81
2.7.2.	Synthese des Amins (40)	83
2.7.3.	Alkylierung des Amins (71).....	86
2.7.4.	Herstellung des Natriumacetylids (72)	87
2.8.	PHARMAKOLOGISCHE DATEN	88
2.8.1.	Bestimmung der Affinität zum muscarinischen Rezeptor	88
2.9.	PHYSIKOCHEMISCHE UNTERSUCHUNGEN	91
2.9.1.	Bestimmung des pK _a -Wertes	91
2.9.2.	Bestimmung des logP-Wertes.....	93
2.10.	AUSBLICK.....	98
3.	ZUSAMMENFASSUNG	99
4.	SUMMARY	103
5.	EXPERIMENTELLER TEIL	107
5.1.	SYNTHESEVORSCHRIFTEN DER GELÄNDERHELICALEN VERBINDUNGEN	108
5.1.1.	Synthese von 2,2',5',2''-Tetramethyl-5,6,5'',6''-dibenzo[1,1':4',1'']terphenyl (23) ...	108
5.1.2.	Synthese von 2,2',5',2''-Tetrakisbrommethyl-5,6,5'',6''-dibenzo[1,1':4',1'']terphenyl (24).....	109
5.1.3.	Synthese von 2,2,14,14-Tetraethoxycarbonyl-7,8,19,20-dibenzo[[3.0](2,2')[3.0](5',2'')]-[1,1':4',1'']terphenylophan (12).....	110
5.2.	SYNTHESEVORSCHRIFTEN DER 2',5'-DI-SUBSTITUIERTEN TERPHENYLE.....	112
5.2.1.	Synthese von 2',5'-Dimethyl-5,6,5'',6''-dibenzo[1,1':4',1'']terphenyl (28).....	112
5.2.2.	Synthese von 2',5'-Bisbrommethyl-5,6,5'',6''-dibenzo[1,1':4',1'']terphenyl (42).....	113
5.2.3.	3-[4-(2,2-Bisethoxycarbonylethyl)-2,5-dinaphthalen-1-yl-phenyl]-2-ethoxycarbonyl-propionsäure-ethylester (43)	114
5.3.	SYNTHESEVORSCHRIFTEN DER 2,2''-DI-SUBSTITUIERTEN TERPHENYLE.....	116
5.3.1.	Synthese von 2,2''-Bismethyl-5,6,5'',6''-dibenzo[1,1';4',1'']terphenyl (33)	116
5.3.2.	Synthese von 2,2''-Bisbromomethyl-5,6,5'',6''-dibenzo[1,1';4',1'']terphenyl (34).....	117
5.3.3.	Synthese von 3-[2''-(2,2-Bis-ethoxycarbonyl-ethyl)-5,6,5'',6''-dibenzo[1,1';4',1'']terphenyl-2-yl]-2-ethoxycarbonyl-propionsäureethylester (35).....	118
5.3.4.	Synthese von 3-[2''-(2-Carboxy-ethyl)-5,6,5'',6''-dibenzo[1,1';4',1'']terphenyl-2-yl]-propionsäure (36)	119
5.3.5.	Allgemeine Vorschrift zur Amidierung von Verbindung 36	121
5.3.6.	Allgemeine Vorschrift zur Reduktion der Amide.....	136
5.3.7.	Synthese von (3-{2''-[3-(N,N,N-Diethyl-methyl)ammonio]-propyl]-5,6,5'',6''-dibenzo[1,1';4',1'']terphenyl-2-yl}-propyl)-diethylmethylammoniumdiiodid (70)	150

5.3.8.	<i>(2''-Cyanomethyl-5,6,5'',6''-dibenzo[1,1';4',1'']terphenyl-2-yl)-acetonitril (39)</i>	151
5.3.9.	<i>2-[2''-(2-Ethyl-ammonio)-5,6,5'',6''-dibenzo[1,1';4',1'']terphenyl-2-yl]-ethyl-ammoniumdichlorid (40)</i>	152
5.4.	PHYSIKOCHEMISCHE UNTERSUCHUNGEN	153
5.4.1.	<i>Bestimmung des pK_a-Wertes</i>	153
5.4.2.	<i>Bestimmung der Lipophilie</i>	153
6.	LITERATURVERZEICHNIS	154
7.	ANHANG	162
7.1.	PUBLIKATIONSVERZEICHNIS	162
7.2.	LEBENS LAUF	163

1. Einleitung

1.1. Muscarinische Acetylcholinrezeptoren

1.1.1. Funktion, Lokalisation und Subtypisierung

Die muscarinischen Acetylcholinrezeptoren sind ein wichtiger Bestandteil des parasympathischen Nervensystems, das autonom wichtige Funktionen des Körpers wie z.B. die Verdauung, die Schweißsekretion oder die Herzfunktion steuert. Die muscarinischen Acetylcholinrezeptoren befinden sich postganglionär direkt am oder in der Nähe des Erfolgsorgans und dienen dazu, einen elektrischen Impuls eines Neurons in eine Aktion des Körpers umzusetzen (siehe Abbildung 2).

Dazu wird aus den Nervenendigungen der Neurotransmitter Acetylcholin (ACh, siehe Abbildung 1, Verbindung 1) durch Exocytose aus Speichervesikeln in den synaptischen Spalt ausgeschüttet. Acetylcholin aktiviert dann spezifische cholinerge Rezeptoren auf den Erfolgsorganen, wie z.B. der glatten Muskulatur der Bronchien, die wiederum eine Reaktionskaskade auslösen. Im Folgenden kommt es z.B. zur Kontraktion der glatten Muskulatur in den Bronchien oder zur Steigerung der Bronchialsekretion. Nach Aktivierung der Rezeptoren diffundiert das Acetylcholin unverändert in den synaptischen Spalt zurück, wo es enzymatisch sehr rasch von der Acetylcholinesterase (AChE), die prä- und postsynaptisch lokalisiert ist, zu Cholin und Essigsäure inaktiviert wird. Da die AChE ständig aktiv ist und mit dem Rezeptor um das freie ACh im synaptischen Spalt konkurriert, ist die Konzentration an ACh im synaptischen Spalt sehr wichtig, um eine große Anzahl an Rezeptoren besetzen zu können, bevor das ACh abgebaut wird. Das Cholin wird aus dem synaptischen Spalt durch einen aktiven Transportmechanismus in das präsynaptische Neuron aufgenommen und dort enzymatisch zu Acetylcholin regeneriert, das dann in Vesikeln gespeichert wird und auf seinen weiteren Einsatz wartet. Der Rezeptor fällt in den inaktiven Zustand zurück und steht nach einiger Zeit für eine neue Aktion zur Verfügung.

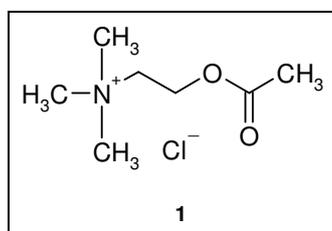


Abbildung 1 Neurotransmitter Acetylcholin (Verbindung 1)

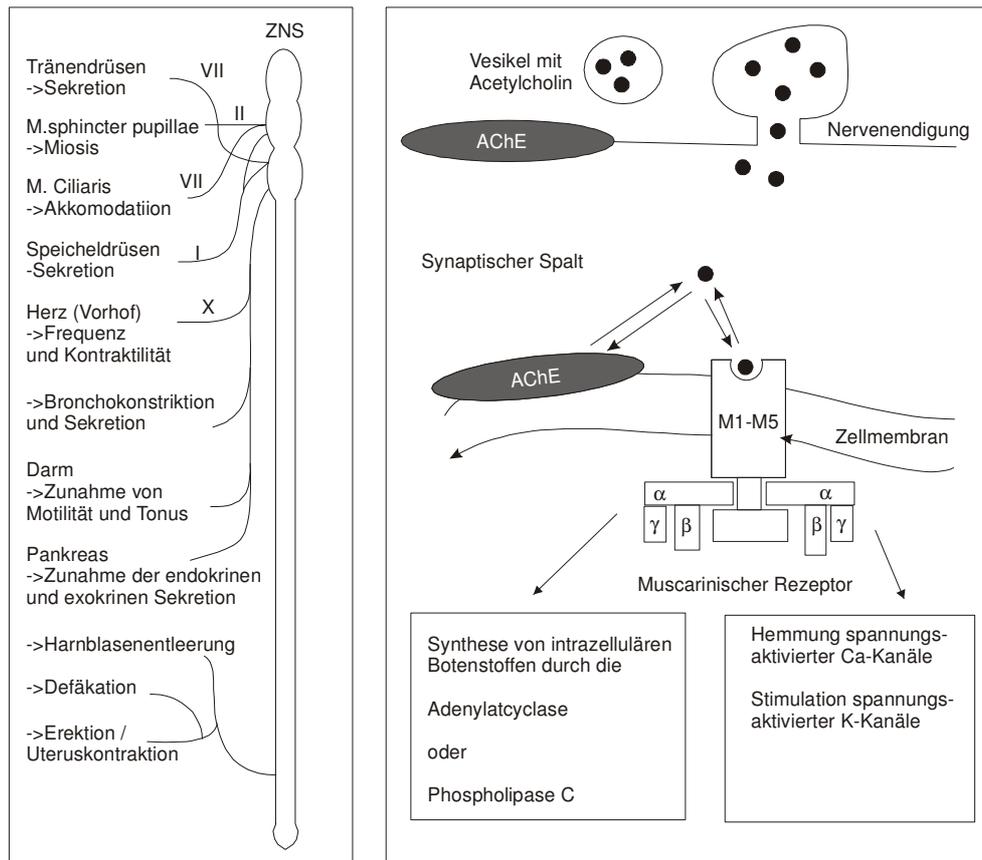


Abbildung 2 Parasympathisches Nervensystem und Vergrößerung einer Nervenendigung modifiziert nach Zeilhofer¹

Die cholinergen Rezeptoren können in zwei große Gruppen unterteilt werden. Die erste Gruppe ist die der Nicotinrezeptoren (benannt nach einem Alkaloid aus der Tabakpflanze), die zweite die der Muscarinrezeptoren (benannt nach einem Alkaloid aus dem Fliegenpilz). Die Gruppen wurden nach ihren selektiven Agonisten benannt.

Nicotinrezeptoren sind ligandengesteuerte Ionenkanäle und kommen hauptsächlich in Nervenzellen und Skelettmuskeln vor.

Muscarinrezeptoren sind heptahelicale G-Protein-gekoppelte Rezeptoren (GPCR), d.h. sie bestehen aus einem membranständigen Rezeptorprotein und einem G-Proteinkomplex. Das G-Protein wiederum besteht aus 3 Untereinheiten: der α -, β - und γ - Untereinheit. Man unterscheidet 20 α -Untereinheiten, 5 β -Untereinheiten und 11 γ -Untereinheiten. Nach dem Verwandtschaftsgrad der α -Untereinheit teilt man die G-Proteine in Familien mit mehreren Mitgliedern ein: G_s (s = stimulierend), G_i (auch G_i/G_o , i = inhibierend), G_q (auch $G_{q/11}$) und G_{12} (siehe Tabelle 1). Die Indices standen ursprünglich für die Funktion des G-Proteins. Leider ist die Kennzeichnung für einige Familien nicht mehr ganz zutreffend. Ein bestimmtes Rezeptorprotein bindet mindestens an ein G-Protein.

G _α -Untereinheit	Größe (kDa)	Effekt	Gewebeverteilung
G _s -Klasse			
Gα _s 1-4	45-52	↑ Adenylatcyclase, Regulation von Ca ²⁺ -Kanälen	Ubiquitär
G _i -Klasse			
Gα _i 1-3	40-41	↓ Adenylatcyclase	Ubiquitär
Gα _o 1 und 2	39	Ca ²⁺ -Kanäle	Nerven, endokrin
G _q -Klasse			
Gα _q	41-43	↑ Phospholipase Cβ	Ubiquitär
Gα ₁₁			Ubiquitär
G ₁₂ -Klasse			
Gα ₁₂	44	Na ⁺ /H ⁺ Antiporter?, Zellwachstum	Ubiquitär

Tabelle 1 Einteilung der G-Proteine. Modifiziert nach Ulloa-Aguirre²

Bis heute kennt man, die Geruchsrezeptoren mit eingerechnet, ca. 1000 verschiedene G-Protein-gekoppelte Rezeptoren, mit zum Teil recht unterschiedlichen Aufgaben. Alle arbeiten aber nach dem gleichen Prinzip. Eine Aktivierung des Rezeptors führt über ein G-Protein zur Aktivierung oder Inaktivierung eines Effektorsystems. Durch diese Kopplung arbeiten GPCRs langsamer als z.B. Ionenkanäle.

Obwohl die Proteinsequenz vieler G-Proteine schon lange bekannt ist, gibt es erst seit 2000 von einem Rezeptorprotein aus der Gruppe der GPCRs, dem Rinderrhodopsin, eine hochaufgelöste Röntgen-Kristallstruktur (Auflösung 2.8 Å).³ Anhand dieser Kristallstruktur und weiteren Modellrechnungen geht man davon aus, dass der Rezeptor aus insgesamt 7 transmembranalen Helices (TM I bis VII) besteht, die kreisförmig angeordnet sind und in ihrem Inneren eine Art „Bindungstasche“ bilden. Diese Helices sind jeweils durch 3 extrazelluläre (o2 bis o4) und 3 intrazelluläre (i1 bis 3) Schleifen, die auch als Loops bezeichnet werden, miteinander verbunden. Das N-terminale-Ende (o1) des Rezeptorproteins befindet sich extrazellulär an TM1 und das C-terminale-Ende (i4) intrazellulär an TM7. Die intrazellulären Schleifen sind für die Erkennung und Aktivierung des G-Proteins verantwortlich.^{4,5} Darüber hinaus sorgen die Loops dafür, dass das Rezeptorprotein seine typische Form annimmt. Dieses Modell gilt für alle GPCRs, da sich die Rezeptoren in ihrer Aminosäuresequenz sehr ähnlich sind (siehe Abbildung 3).

Trotz dieser Ähnlichkeit können die GPCRs in 3 Klassen (A, B und C) eingeteilt werden. Jede Klasse zeichnet sich dadurch aus, dass ca. 25% der Aminosäuresequenz identisch sind. Die Muscarinrezeptoren gehören zur Klasse A, den rhodopsin-ähnlichen Rezeptoren.

Dies ist zugleich die größte Klasse. Zu ihr gehören z.B. die Rezeptoren für Angiotensin oder Dopamin. Alle Rezeptoren dieser Klasse besitzen in ihrer Aminosäuresequenz ca. 20 konservierte Aminosäuren. Die Mehrzahl dieser konservierten Aminosäuren liegt im cytoplasmatischen Teil des Rezeptors. Bisher ist es nicht gelungen, einen muscarinischen GPCR kristallin zu erhalten.

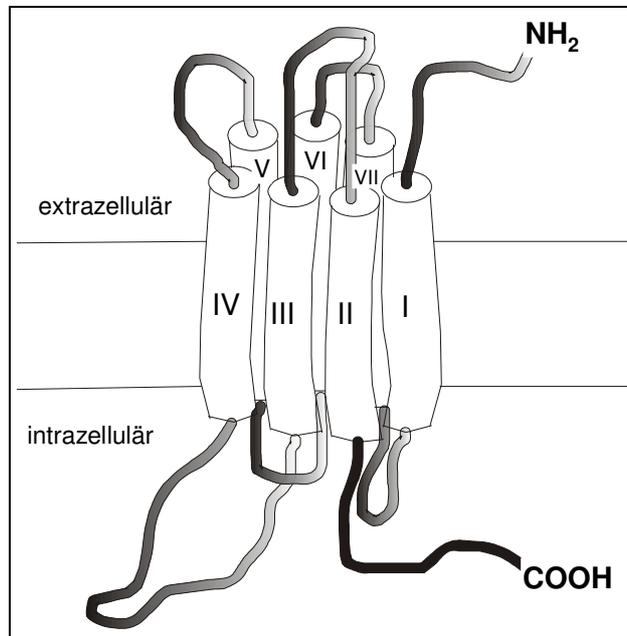


Abbildung 3 Modell eines GPCR

Muscarinische Acetylcholin-Rezeptoren findet man peripher als Teil des parasympathischen Nervensystems oder im ZNS. Bis heute konnten 5 Rezeptorsubtypen (M₁ bis M₅), die auf unterschiedlichen Geweben lokalisiert sind, mit Hilfe von mehr oder weniger stark subtypspezifischen Agonisten und Antagonisten charakterisiert werden.^{5,6}

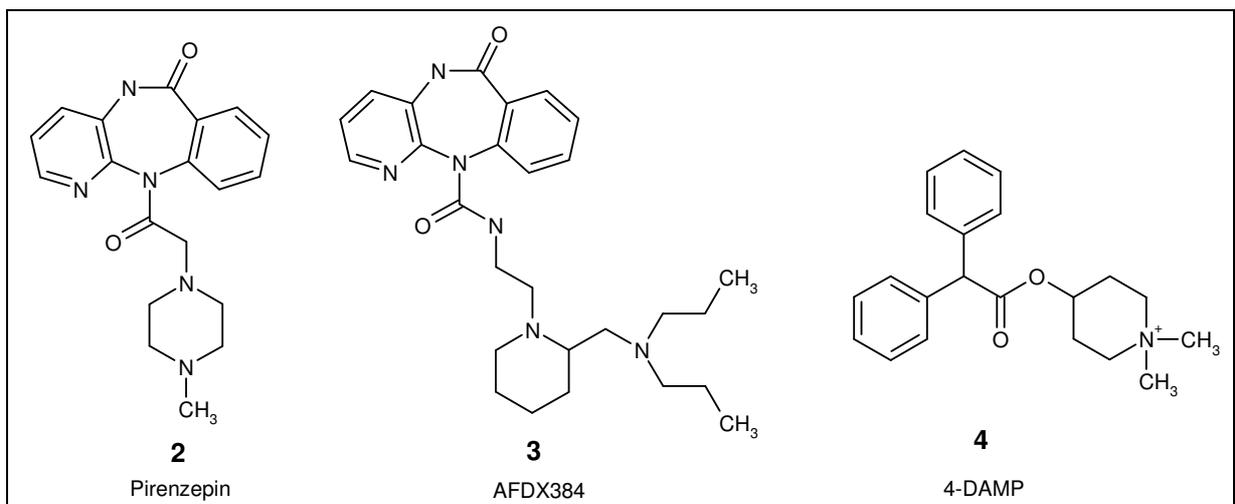


Abbildung 4 "Selektive" Antagonisten an muscarinischen Rezeptoren

Rezeptor	M ₁	M ₂	M ₃	M ₄	M ₅
G-Protein-Klasse	q/11	i/o	q/11	i/o	q/11
Second messengers	PLC IP ₃ /DAG Ca ²⁺ /PKC	AC (-)	PLC IP ₃ /DAG Ca ²⁺ /PKC	AC (-)	PLC IP ₃ /DAG Ca ²⁺ /PKC
Lokalisation	Gehirn, Drüsen, sympathische Ganglien	Herz, Gehirn, glatte Muskulatur	Glatte Muskulatur, Drüsen, Gehirn	Vorderhirn, Striatum, Hippocampus	Substantia nigra
Selektive Agonisten und Antagonisten					
Agonist	Die bisher gefundenen Substanzen wirken meist an mehreren Subtypen gleichzeitig, so dass eine Zuordnung schwierig ist.				
Antagonist (gestaffelt nach abnehmender Affinität)	MT7 4-DMAP Pirenzepin AFDX384	AFDX384 4-DMAP Pirenzepin MT7	4-DMAP AFDX384 Pirenzepin MT7	4-DMAP AFDX384 Pirenzepin MT7	4-DMAP Pirenzepin AFDX384 MT7
Abkürzungen: DAG, Diacylglycerol; IP ₃ , Inositol-1,4,5-triphosphate; PKC, Proteinkinase C; PLC, Phospholipase C; MT7, muscarinisches Toxin 7; Strukturformeln siehe Abbildung 4					

Tabelle 2 Muscarinische Rezeptorsubtypen modifiziert nach Caulfield⁵ und Zlotos⁷

Die ersten Hinweise darauf, dass es verschiedene Subtypen geben muss, hat man 1951 mit Hilfe der cardioselektiven Wirkung von Gallamin erhalten. Den größten Fortschritt haben diese Untersuchungen 1980 durch die Verwendung des „selektiven“ Antagonisten Pirenzepin gemacht. Es konnte gezeigt werden, dass es mindestens zwei unterschiedliche Subtypen von muscarinischen Rezeptoren geben muss.⁸ Durch weitere funktionelle Untersuchungen konnte die Familie der muscarinischen Rezeptoren schließlich in 3 Subtypen eingeteilt werden. Mittlerweile wurden 5 Gene gefunden, die für muscarinische Rezeptoren codieren, so dass es 5 Subtypen geben muss.^{5,9,10}

Alle 5 Rezeptorsubtypen können heute gentechnisch hergestellt werden. Die Aminosäureanzahl der muscarinischen Rezeptoren bewegt sich zwischen 460 für den M₁-Rezeptor und 590 für den M₃-Rezeptor. Betrachtet man die durch das G-Protein des Rezeptors aktivierten Effektoren, so können zwei Gruppen unterschieden werden. Die erste Gruppe (mit den ungeraden Indices M₁, M₃ und M₅) stimuliert die phosphatidylinosit-spezifische Phospholipase C (PI-PLC), wodurch es zur Aktivierung der Proteinkinase C und einem intrazellulären Calciumanstieg kommt. Die zweite Gruppe (mit den geraden Indices M₂ und M₄) inhibiert die Adenylatcyclase (siehe Tabelle 2). Mit Hilfe von chimären Rezeptoren konnte gezeigt werden, dass die Schleife i3 für die Erkennung des jeweiligen G-Proteins die größte Rolle spielt. Tauscht man z.B. i3 von M₃ durch i3 von M₂ aus, so verhält sich der Rezeptor dem G-Protein gegenüber so, als ob es sich um einen M₂-Rezeptor handeln würde.⁶

Aktiviert werden die Rezeptoren, wie schon oben erwähnt, durch den Neurotransmitter Acetylcholin, der von den cholinergen Neuronen bereitgestellt wird.¹¹

1.1.2. Aufbau der Bindungsstellen für endogene Liganden

Die Bindungsstelle für die klassischen orthostereen Liganden Acetylcholin (ACh) als Agonist oder *N*-Methylscopolamin (NMS) als Antagonist wird von den 7 TM-Helices gebildet und ähnelt einer Tasche. Sie weist für alle 5 Subtypen einen hohen Konservierungsgrad auf.^{10,12}

Agonist und Antagonist binden jeweils an unterschiedlichen Bindungsstellen am Rezeptor.

Die Bindungsstelle für den Neurotransmitter Acetylcholin befindet sich ca. 10 Å bis 15 Å unterhalb der Membranoberfläche zwischen den TM drei, fünf, sechs und sieben. Mutagenesestudien haben gezeigt, dass an TM3 Asp₁₄₇ und Tyr₁₄₈, an TM5 Thr₂₃₁ und Thr₂₃₄, an TM6 Tyr₅₀₆ und an TM7 Tyr₅₂₉ und Tyr₅₃₃ für die Bindung von Acetylcholin wichtig sind (siehe Abbildung 5). Asp₁₄₇ geht mit dem quartären Stickstoff des Acetylcholin eine Ionenpaarbindung ein. Die anderen Aminosäuren stabilisieren die Bindung über Wasserstoffbrücken oder π -Kation-Wechselwirkungen. Asp₁₄₇ wurde auch in anderen biogenen Aminrezeptoren gefunden.¹³ Alle Aminosäuren liegen ungefähr in einer Ebene im Rezeptorprotein und sind in allen 5 Rezeptorsubtypen vorhanden. Dadurch ist es sehr schwierig, einen subtyp-spezifischen Agonisten zu entwickeln.

Die wichtigen Aminosäuren für die Bindung des Antagonisten NMS sind Asp₁₀₃, Trp₁₅₅, Trp₄₀₀ und Tyr₄₀₃. Sie unterscheiden sich von den Aminosäuren der Acetylcholinbindungsstelle und gehen mit dem protonierten Stickstoff des NMS Ion-Ion- und π -Kation-Wechselwirkungen ein. Außerdem ist Asn₄₀₄ für die Bildung einer Wasserstoffbrücke mit dem Sauerstoff des NMS-Esters sehr wichtig.¹⁴

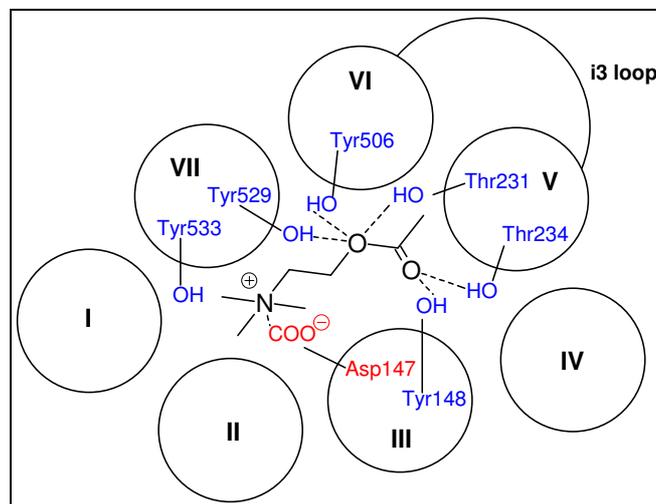


Abbildung 5 Schematische Darstellung der Bindung von Acetylcholin an den muscarinischen Rezeptor

Außer der Bindungsstelle für orthostere Liganden, d.h. Agonisten und Antagonisten, weisen alle 5 Rezeptorsubtypen mindestens eine weitere Bindungsstelle für allosterische Liganden auf, die sich weiter außerhalb im weniger stark konservierten Teil des Rezeptors befindet.¹⁵ Für diese Bindungsstelle sollte die Entwicklung von subtyp-spezifischen Liganden möglich sein.¹²

Die allosterische Bindungsstelle befindet sich zwischen den beiden extrazellulären Loops o2, o3 und dem oberen Teil von TM7. Obwohl eine gemeinsame allosterische Bindungsstelle postuliert wird, sind die allosterischen Liganden unterschiedlich empfindlich gegenüber Punktmutationen in diesem Bereich.¹⁴ Betrachtet man die bisher gefundenen allosterischen Modulatoren, so zeigt sich eine gewisse Präferenz der Liganden für den M₂-Rezeptor.

1.1.3. Klassische Liganden der muscarinischen Rezeptoren

Agonisten:¹⁶

- Acetylcholin: endogener Ligand an allen Subtypen; keine therapeutische Bedeutung
- Muscarin: Alkaloid aus dem Fliegenpilz; keine therapeutische Anwendung; Vergiftungen möglich
- Pilocarpin: Anwendung in der Augenheilkunde
- Carbachol: Wirkung ähnlich Acetylcholin (direktes Parasympathomimetikum); langsamer Abbau; Therapie des Glaukoms
- Arecolin: Alkaloid aus der Betelnuss; „Betelkauen“
- Pirenzepin: „Selektiver“ Agonist an M₁

Acetylcholinvermittelte Wirkungen sind z.B. die Verengung der Pupille, die Steigerung der Schweiß-, Speichel- und Magensaftsekretion oder die Abnahme der Herzfrequenz. Da es bisher nicht gelungen ist, subtyp-spezifische Agonisten herzustellen, ist die Anwendung nur sehr eingeschränkt möglich. Der Hauptanwendungsbereich der Agonisten liegt in der Augenheilkunde. Die systemische Anwendung ist eher selten und auf einige spezielle Erkrankungen begrenzt, da die Agonisten meist sehr unspezifisch wirken und damit sehr viele unerwünschte Nebenwirkungen haben.

Antagonisten:

- Atropin: (±) Hyoscyamin; Symptome bei Vergiftung mit Atropa Belladonna: Rotes Gesicht, weite Pupillen und Herzrasen; Im alten Ägypten zur kosmetischen Pupillenerweiterung; gute Resorption und Verteilung im Organismus, geringe therapeutische Breite; Einsatz in der Augenheilkunde und in der Notfallmedizin
- Scopolamin: (-) Hyoscin; Antiemetikum; fast ausschließlich zentral wirksam
- Ipratropium: Therapie des Asthma bronchiale
- N-Butylscopolamin: Einsatz als Spasmolytikum

Da die Antagonisten meist eine gewisse Selektivität bezüglich der muscarinischen Rezeptoren aufweisen, werden sie häufiger als die Agonisten eingesetzt. Typische Wirkungen sind z.B. eine Erschlaffung der glatten Muskulatur in Bronchien, Darm, Galle, Harnblase oder Uterus, eine Pupillenerweiterung und eine Störung der Akkomodation. Indikationen für die Antagonisten sind z.B. Spasmen der glatten Muskulatur des Magen-Darm-Kanals, das Parkinson-Syndrom oder die Augendiagnostik.

1.1.4. Bedeutung der Rezeptorsubtypen für die Therapie

Die 5 Rezeptorsubtypen des muscarinischen Rezeptors verteilen sich über unterschiedliche Gewebe. Mit Hilfe von Knockout-Mäusen konnte der unterschiedliche Einfluss der Subtypen gezeigt werden:¹⁷

- Bei M₁-Knockout-Mäusen ist es nicht mehr möglich, mit Pilocarpin einen epileptischen Anfall auszulösen, so dass der M₁-Rezeptor bei Epilepsie eine Rolle zu spielen scheint.
- Bei M₂-Knockout-Mäusen ist es nicht mehr möglich, die Herzfrequenz mittels Muscarinagonisten zu regulieren. Außerdem scheint der Rezeptor bei der Wärmeregulierung, Zittern und Analgesie beteiligt zu sein.
- M₄-Knockout-Mäuse sind hyperaktiv und überempfindlich gegenüber D₁-Agonisten. Dies weist darauf hin, dass der M₄-Rezeptor eine Rolle bei der Dopaminfreisetzung und dopamingesteuerten motorischen Aktivität eine Rolle spielt.

Tabelle 3 fasst die bisher gewonnen Erkenntnisse nochmals zusammen.

Auf einige spezielle therapeutische Einsatzgebiete soll im Folgenden kurz eingegangen werden:

Morbus Parkinson¹⁸

Das Parkinson-Syndrom umfasst Krankheitsbilder mit den Hauptsymptomen Akinese, Ruhetremor, Rigor und Verlust der Stell- und Haltereфлекse. Ausgelöst wird die Krankheit durch eine Degeneration der von der Substantia nigra compacta zum Corpus striatum ziehenden cholinerg inervierten Dopamin-Neurone. Das Gleichgewicht zwischen cholinergen und dopaminergen Neuronen geht verloren.

Muscarinrezeptor-Antagonisten wie z.B. Belladonna-Alkaloide werden seit 1860 zur Behandlung verwendet. Leider haben sie nur eine mäßige Wirksamkeit und sehr viele Nebenwirkungen, da die eingesetzten Substanzen an allen 5 Rezeptorsubtypen wirksam sind. Am besten spricht der Tremor auf die Behandlung mit Muscarinrezeptor-Antagonisten an. Leider handelt es sich nur um eine symptomatische Behandlung. Die zugrunde liegende Erkrankung kann nicht behandelt werden.¹⁹ Durch Versuche an Knockout-Mäusen gibt es Hinweise, dass ein selektiver M₄-Antagonist zur Behandlung des Tremors erfolgreich sein könnte, da M₄-Knockout-Mäuse hyperaktiv sind und ein Tremor nicht induzierbar ist.¹⁸

Rezeptor	Beobachteter Effekt bei Knockout-Mäusen
M ₁	<p>Sinkende Aktivierung von Phospholipase C (PLC) und mitogen-aktivierten Proteinkinasen (MAPK) im Gehirn.</p> <p>Pilocarpin induzierte keine epileptischen Anfälle mehr.</p> <p>Reduzierte Gedächtnisleistung.</p> <p>K⁺-Kanäle im oberen zervikalen Ganglion sind nicht mehr regulierbar.</p> <p>Ca²⁺-Kanäle im oberen zervikalen Ganglion sind nicht mehr regulierbar.</p>
M ₂	<p>Eine Bradykardie kann durch Agonisten nicht mehr ausgelöst werden.</p> <p>Verantwortlich für die durch muscarinische Acetylcholin-Rezeptoren (MACHR)-vermittelte Analgesie und Hypothermie.</p> <p>Tremor kann durch Oxotremorin nicht mehr induziert werden.</p> <p>Die Autoregulation der ACh-Freisetzung geht verloren.</p> <p>Die schnelle Regulierung von Ca²⁺-Kanälen in Nerven des Gehirns geht verloren.</p>
M ₃	<p>Geringere MACHR-vermittelte Speichelbildung.</p> <p>Geringere MACHR-vermittelte Pupillenkontraktion.</p> <p>Sinkendes Körpergewicht und abnehmende Fettpolster.</p> <p>Abnehmender Plasma-Leptin-Spiegel.</p> <p>Verminderte Urinbildung und Blasenfüllung.</p>
M ₄	<p>Gesteigerte basale lokomotorische Aktivität.</p> <p>Gesteigerte Dopamin-D₁-Rezeptor vermittelte lokomotorische Aktivität.</p> <p>Einfluss auf die MACHR-vermittelte Analgesie.</p>
M ₅	<p>Einfluss auf die Speichelbildung.</p> <p>Erhöhter Durst nach Wasserentzug.</p> <p>Starkes Abfallen der MACHR-vermittelten Dopaminfreisetzung.</p>

Tabelle 3 Übersicht über den Einfluss eines Rezeptor-Knockout bei Mäusen modifiziert nach Birdsall¹⁸

Morbus Alzheimer^{18,20,21}

Alzheimer ist eine Erkrankung, die mit dem Verlust der kognitiven Fähigkeiten einhergeht. Vor ca. 20 Jahren wurde die Hypothese („cholinergic hypothesis“) aufgestellt, dass eine Fehlfunktion der acetylcholinhaltigen Neuronen hauptsächlich für diesen Verlust verantwortlich ist. Bis jetzt hat sich nicht viel an dieser Hypothese geändert, so dass darauf die augenblickliche Therapie von Alzheimer aufbaut.

Therapeutisch wird versucht, den Gedächtnisverlust durch einen Ersatz des fehlenden Acetylcholin zu stoppen. Dies kann direkt durch einen M₁-Agonisten oder indirekt durch

einen Acetylcholinesteraseinhibitor (AChEI), einen allosteren Modulator oder einen M₂-Antagonisten erfolgen.^{17,18,21}

Die Entwicklung von M₁-Agonisten wurde eingestellt, da ihre Wirkung bei tolerierbaren Dosen zu gering war. Dies deutet darauf hin, dass bei Alzheimer M₁-Rezeptoren im Gehirn vorhanden sind, diese aber nicht funktionieren.²¹

Sehr gute Wirksamkeit, die auch klinisch belegt ist, haben die AChEI gezeigt. Am besten verträglich sind Donepezil und Rivastigmin (siehe Tabelle 4). Leider spricht nicht jeder Patient auf die Therapie an und bei einigen Patienten kann die Wirkung nach einiger Zeit wieder verloren gehen. Mit Galanthamin ist seit dem Jahr 2000 ein AChEI und gleichzeitig auch allosterer Modulator verfügbar, der gut wirksam ist.

Wirkstoff	Bemerkung
Phyostigmin	Sehr schlechte Verträglichkeit
Tacrin	Reversibel hepatotoxisch, schlechte Verträglichkeit
Substanzen, denen heute therapeutisch der Vorzug gegeben wird	
Donepezil, 1997, Aricept [®] , Pfizer	Am besten verträglich, gut wirksam
Rivastigmin, 1998, Exelon [®] , Novartis	Wirksam, weniger verträglich
Galanthamin, 2000, Reminyl [®] , Janssen-Cilag	Gut wirksam, gut verträglich, allosterer Modulator

Tabelle 4 Übersicht der Substanzen, die zur Therapie verwendet werden

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass eine wirklich wirksame Verbindung gegen Alzheimer noch nicht gefunden wurde. Die bisherigen Verbindungen wirken symptomatisch und helfen nur bedingt und auch nur relativ kurzfristig gegen den Gedächtnisverlust. Es gibt leider eine nicht zu unterschätzende Zahl an „Nonrespondern“. Trotzdem sind diese Verbindungen momentan die beste und einzige Möglichkeit, Alzheimer zu behandeln.

Glaukom¹⁸

Das Glaukom („Grüner Star“) entsteht durch einen zu hohen Augeninnendruck, der zur Schädigung des Sehnervs und daraus resultierend Gesichtsfeldausfällen führt. Therapeutisch werden Muscarinrezeptor-Agonisten wie z.B. Pilocarpin oder Carbachol als Augentropfen verwendet. Die Substanzen führen zu vermehrtem Abfluss des Kammerwassers. Dadurch sinkt der Augeninnendruck. Leider sind die bisherigen Substanzen nur kurz wirksam und stören die Akkomodation. Es gibt Hinweise, dass M₃-subtyp-spezifische Substanzen hier Abhilfe schaffen könnten. Bei Tierversuchen an Affen konnte gezeigt werden, dass diese den Augeninnendruck senken und die Substanzen nicht die Akkomodation beeinflussen.

Als weitere Einsatzgebiete für am muscarinischen Rezeptor wirksame Substanzen bleiben Schizophrenie, gastrointestinale Beschwerden und Inkontinenz.

1.2. Allosterische Modulation von muscarinischen Acetylcholinrezeptoren

Die ersten Hinweise auf allosterische Interaktionen an muscarinischen Rezeptoren erhielten *Lüllmann* und *Mitarbeiter* 1968 bei Versuchen an Mäusen und isolierten Organen, die mit Diisopropylfluorophosphat (DFP) vergiftet worden waren. Die Organophosphate blockieren die Acetylcholinesterase irreversibel, so dass es durch die hohe Konzentration an ACh im synaptischen Spalt zur ständigen Aktivierung von Acetylcholinrezeptoren kommt. Als Gegenmaßnahme wurden die Mäuse vor der Vergiftung mit Alkan-bisammoniumverbindungen vom W84-Typ und/oder Atropin vorbehandelt. Dabei ergab die Vorbehandlung der Versuchsmäuse mit Atropin oder mit Alkan-bisammoniumverbindungen vom W84-Typ vor der DFP-Intoxikation einen Schutzfaktor (Quotient aus den LD₅₀-Werten gegenüber DFP mit und ohne Vorbehandlung durch die entsprechenden Substanzen; siehe Abbildung 7) von zwei.

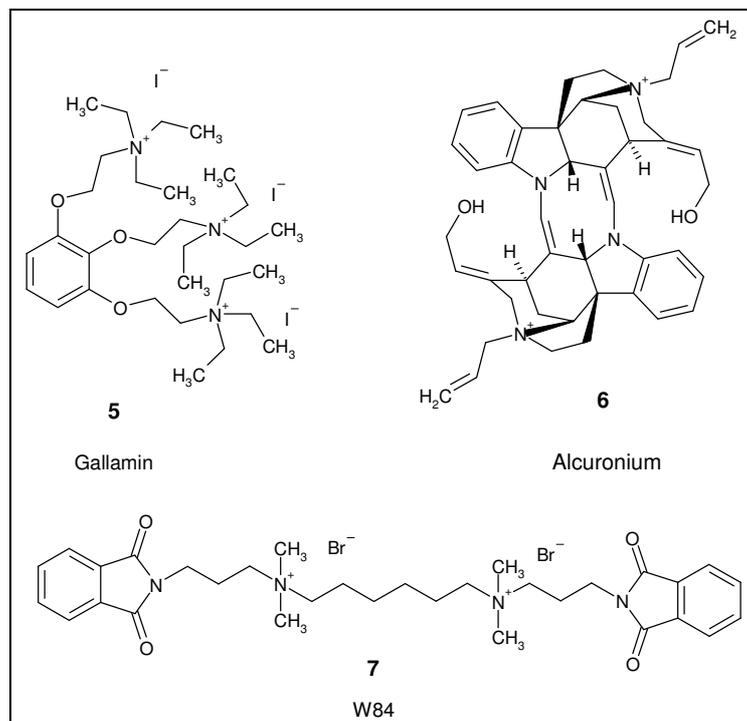


Abbildung 6 Klassische allosterische Modulatoren

Die Kombination beider Substanzen erzeugte einen überadditiven Schutz (>15) gegenüber DFP (siehe Abbildung 7), der um ein Vielfaches größer war, als der Schutzeffekt der Einzelsubstanzen.^{22,23} Es wurde postuliert, dass W84 ein allosterischer Modulator sein muss, da ein klassischer kompetitiver Wirkmechanismus ausgeschlossen werden konnte.

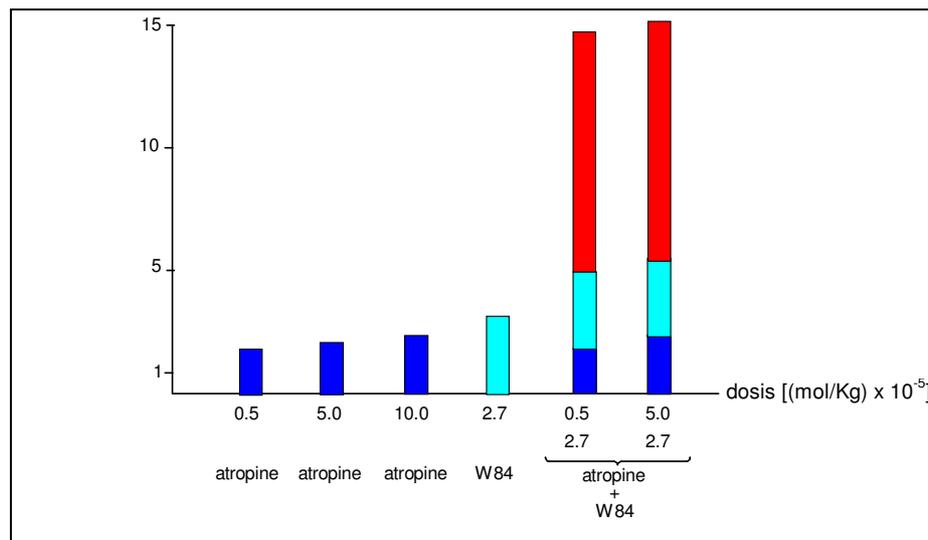


Abbildung 7 Schutzfaktoren von Atropin und/oder W84 gegenüber DFP-Vergiftung²²

Durch die Synthese des radioaktiv markierten Liganden [³H]-N-Methylscopolamin ([³H]NMS) Anfang der 80er Jahre konnte die Hypothese einer allosteren Wirkweise auf Rezeptorebene indirekt durch Dissoziationsversuche (an Herzhomogenaten) untersucht werden. Hierbei wird die Dissoziationshemmung des Radioliganden in An- und Abwesenheit des allosteren Modulators gemessen. Als Maß für die allosterische Potenz dient dabei die Konzentration an Modulator, bei der die Dissoziation von [³H]NMS von der orthosteren Bindungsstelle auf die Hälfte reduziert wird ($EC_{0.5,diss}$). Die Untersuchungen werden üblicherweise an Membranpräparationen aus dem Herzventrikelgewebe vom Hausschwein durchgeführt. Hierbei ist zu beachten, dass dieses Gewebe mit hoher Prävalenz muscarinische Rezeptoren vom M₂-Subtyp enthält. Je kleiner der $EC_{0.5,diss}$ -Wert ist, desto höher ist die Affinität des Modulators zur allosteren Bindungsstelle.

1983 konnten *Stockton* und *Mitarbeiter*²⁴ die allosterische Interaktion von Gallamin und [³H]NMS durch Gleichgewichtsbindungs- und Dissoziationsexperimente zeigen. Da sich die Dissoziationseigenschaften des Ligand-Rezeptor-Komplexes verändert haben, muss der allosterische Modulator an eine andere Bindungsstelle als das [³H]NMS binden. Die allosterische Potenz ist mit $EC_{0.5,diss} = 180$ nM (Na⁺/K⁺-Phosphat-Puffer) eher mäßig. Für Gallamin gibt es trotzdem viele weitere pharmakologische Untersuchungen.

1988 konnten *Jepsen* und *Mitarbeiter*²⁵ für W84 zeigen, dass die [³H]NMS-Dissoziation verzögert wird. Dies konnte für Organhomogenate und freiliegende Organe gezeigt werden. Die Gleichgewichtsbindung von [³H]NMS wird durch Gallamin und W84 allerdings vermindert. Beide Verbindungen sind negativ kooperativ mit dem Antagonisten [³H]NMS. Der Kooperativitätsfaktor α gibt das Ausmaß an, in dem sich z.B. der allosterische Modulator W84 oder Gallamin und [³H]NMS wechselseitig in ihrer Bindungsaffinität am muscarinischen Rezeptor beeinflussen. Üblicherweise gibt man den dekadisch logarithmierten Wert $p\alpha$ an.

Ist $\rho\alpha$ größer als Null, so ist eine Substanz positiv kooperativ, ist $\rho\alpha$ gleich Null, so ist eine Substanz neutral kooperativ und ist $\rho\alpha$ kleiner als Null, so ist eine Substanz negativ kooperativ (siehe Kapitel 1.2.1).

1990 konnten *Tuček* und *Proška* für Alcuronium eine Steigerung der [³H]NMS-Gleichgewichtsbindung am muscarinischen Rezeptor des Herzmuskels finden.^{26,27} Alcuronium war die erste Substanz, für die eine positive Kooperativität gefunden wurde ($\rho\alpha=0.42$). Dies hat neue Perspektiven für die Entwicklung weiterer allosterer Modulatoren eröffnet. Durch seine zusätzlichen neuromuskulär blockierenden Eigenschaften kann Alcuronium jedoch nur bedingt für die Therapie eingesetzt werden.

Mit der Synthese des ersten und bisher einzigen radioaktiv-markierten Liganden [³H]Dimethyl-W84, bei dem zwei N-Methylgruppen mit Tritium markiert sind, wurde zum ersten mal eine direkte Affinitätsmessung der Bindung an die allosterische Bindungsstelle möglich. In funktionellen Studien konnte gezeigt werden, dass Alcuronium, Gallamin und Dimethyl-W84 den Radioliganden [³H]Dimethyl-W84 von seiner Bindungsstelle verdrängen. Es muss also eine gemeinsame Bindungsstelle für die allosteren Modulatoren geben. Die Konzentrationen, die dazu benötigt werden, liegen in einem Bereich, indem auch der allosterische Effekt auf die Dissoziation von [³H]NMS beobachtet wird. So wurde belegt, dass es eine hochaffine und spezifische Bindung des allosteren Modulators an den ligandbesetzten Rezeptor geben muss.²⁸⁻³⁰

Alcuronium und W84 können als potente Leitsubstanzen für die Entwicklung weiterer Verbindungen betrachtet werden. Unsere Arbeitsgruppe hat sich intensiv mit der Weiterentwicklung beider Substanzklassen beschäftigt. Abbildung 8 fasst die bisherigen Arbeiten an Substanzen vom W84-Typ zusammen.

Interessant ist die Änderung der Kooperativität durch Methylierung der Propylseitenkette. Alle bisher hergestellten Substanzen waren negativ oder neutral kooperativ. Durch die Methylierung ist es gelungen, positiv kooperative Substanzen herzustellen. Die wirksamste positiv kooperative Substanz übertrifft Alcuronium um den Faktor 15 in der Bindungsaffinität. Alle anderen Änderungen bewirken mehr oder weniger eine Änderung der allosteren Potenz und haben keinen Einfluss auf die Kooperativität.

Wie schon oben erwähnt ist Alcuronium ebenfalls ein potenter allosterer Modulator und die erste positiv kooperative Substanz, die gefunden wurde. Da es ein sehr rigides Molekül ist, sind die räumlichen Variationsmöglichkeiten nicht so groß, wie bei den W84-Derivaten. Strychnin,^{31,32} das auch als „halbes Alcuronium“ angesehen werden kann, oder Brucin^{33,34} zeigen ebenfalls allosterische Potenz und positive Kooperativität (siehe Abbildung 9). Obwohl die allosterische Potenz 100fach geringer ist als bei Alcuronium, ist die positive Kooperativität gleich stark ausgeprägt. Strychnin wird als Ausgangsprodukt für die Alcuroniumsynthese eingesetzt.

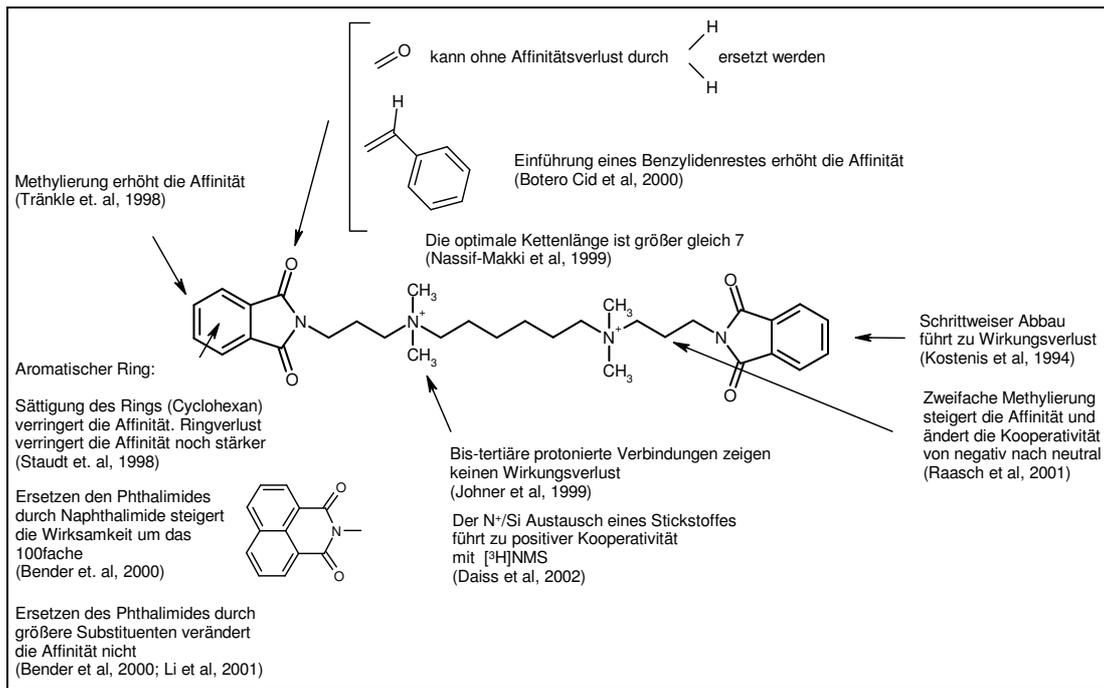


Abbildung 8 Zusammenfassung der bisher gefunden SARs von W84 und Derivaten nach Mohr³⁵

Brucin ist als einzige bisher gefundene Verbindung positiv kooperativ mit Acetylcholin an einigen muscarinischen Rezeptorsubtypen, wie *Birdsall*, *Lazareno* und *Mitarbeiter*^{34,36} zeigen konnten. Im Jahr 2003 hat *Zlotos*³⁷ bisquartäre Dimere von Strychnin und Brucin hergestellt. Die Dimere sind stärker positiv kooperativ am mit [³H]NMS-besetzten Rezeptor als die Strychnin- und Brucin-Monomere. Das Strychnin-Grundgerüst scheint also ein wichtiges strukturelles Merkmal für eine hohe allosterische Potenz zu sein.

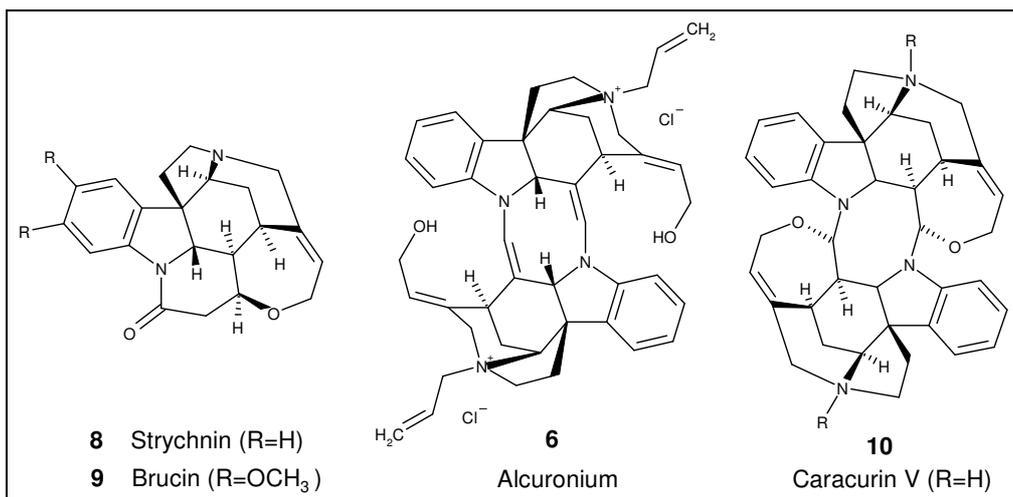


Abbildung 9 Strychnin, Brucin, Caracurin V und Alcuronium

Im Jahr 2000 hat *Zlotos*³⁸ das vom Alcuronium abgeleitete Caracurin V hergestellt. Caracurin V und weitere davon abgeleitete bisquartäre Verbindungen zeigen ebenfalls sehr gute allosterische Potenz, die stark von den Substituenten am Stickstoff abhängt.

Im Jahr 1999 entdeckten *Urbanšky* und *Mitarbeiter*³⁹ den neuromuskulären Blocker Anatruxonium, ein Derivat der α -Truxillsäure. Die Verbindung ist negativ kooperativ zum mit [³H]NMS-besetzten Rezeptor und weist eine 25fach höhere Affinität zum [³H]NMS-besetzten als zum freien Rezeptor auf.

Im Jahr 2000 haben *Lazareno* und *Mitarbeiter*⁴⁰ Staurosporin-Derivate gefunden, die allosterische Potenz aufweisen. Die Verbindungen verdrängen Gallamin nicht kompetitiv vom M₁-Rezeptor. Dies weist darauf hin, dass es noch eine weitere Bindungsstelle für allosterische Modulatoren geben muss. Ein Teil der gefundenen Verbindungen ist positiv kooperativ mit Acetylcholin am M₁-Rezeptor. Eine weitere Substanzgruppe, die ebenfalls an der zweiten allosterischen Bindungsstelle angreift, sind verschiedene Steroidderivate, die von *Lazareno* und *Mitarbeitern* getestet wurden.⁴¹

1.2.1. Das ternäre Rezeptormodell

Das Rezeptorprotein ist in der Lage, mit einem Liganden einen binären Komplex einzugehen. Durch die Komplexbildung des Liganden ändert sich die räumliche Anordnung des Rezeptorproteins, so dass das zugehörige G-Protein – wie bereits oben erwähnt – binden kann und die nachgeschaltete Reaktionskaskade ausgelöst wird. Der Ligand diffundiert danach wieder in den synaptischen Spalt und wird dann im Fall von ACh sofort abgebaut. Der erzielbare Effekt hängt dadurch von der maximalen Konzentration des endogenen Liganden am Rezeptor ab.

Der allosterische Ligand bindet an einer anderen Stelle am Rezeptor. Dadurch ist er nicht in der Lage, direkt einen Effekt am Rezeptor auszulösen. Durch die Bindung des allosterischen Liganden ändert sich jedoch die Affinität des Rezeptors gegenüber dem endogenen Liganden, so dass dessen Effekt beeinflusst werden kann. Der Einfluss auf die Bindungsaffinität des Liganden kann positiv, neutral oder negativ sein. Mit einem allosterischen Modulator ist somit eine Feinmodulation des Effektes möglich, der durch den endogenen Liganden vermittelt wird.

Am besten beschreibt diesen Vorgang das ternäre Komplexmodell (siehe Abbildung 10).⁴² L steht hierbei für den endogenen Liganden, R für den Rezeptor und A für den allosterischen Modulator. K_L ist die Gleichgewichtsdissoziationskonstante von L für die orthostere Bindungsstelle am freien Rezeptor und K_A ist die Gleichgewichtsdissoziationskonstante von A für die allosterische Bindungsstelle am freien Rezeptor. αK_L ist die Gleichgewichtsdissoziationskonstante des Liganden für die orthostere Bindungsstelle am Alloster-besetzten Rezeptor und αK_A ist die Gleichgewichtsdissoziationskonstante des Allostere für die allosterische Bindungsstelle am Ligand-besetzten Rezeptor. Der Kooperativitätsfaktor α gibt das Ausmaß an, in dem sich der allosterische Modulator und der Ligand wechselseitig in ihrer Bindungsaffinität beeinflussen.

Ist α größer als 1, so ist A negativ kooperativ, ist α gleich 1, so ist A neutral kooperativ und ist α kleiner als 1, so ist A positiv kooperativ.

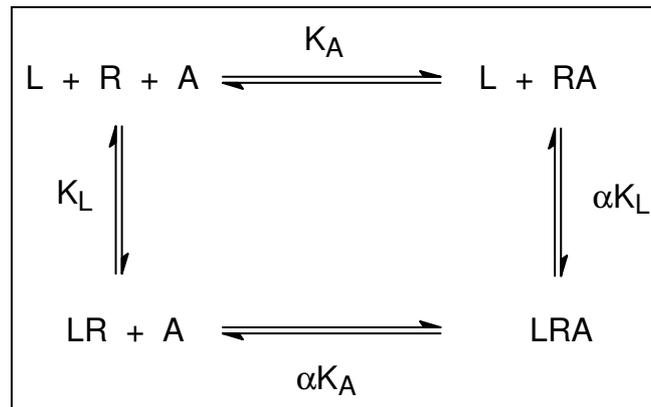


Abbildung 10 Ternäres Rezeptormodell

Bindet nun der allosterische Modulator an unbesetzten Rezeptor, so bildet sich zunächst ein Modulator-Rezeptor-Komplex (RA) aus. Die Lage des Gleichgewichts wird durch die Dissoziationskonstante K_A bestimmt. Im Folgenden kann nun der Ligand an bereits besetzten Rezeptor binden. Es bildet sich dann ein Ligand-Rezeptor-Modulator-Komplex (LRA) aus. Ist α kleiner als 1, so wird die Gleichgewichtsbindung des Liganden verstärkt (die Dissoziation wird gemindert) und der allosterische Modulator ist positiv kooperativ. Ist α größer als 1, so wird die Gleichgewichtsbindung des Liganden erniedrigt (die Dissoziation wird erhöht) und der allosterische Modulator ist negativ kooperativ. Aus praktischen Gründen wird oft der negative dekadische Logarithmus von α ($p\alpha$) angegeben. Dadurch bekommen neutral kooperative Substanzen einen $p\alpha$ -Wert von 0, negativ kooperative Verbindungen einen $p\alpha$ -Wert kleiner als 0 und positiv kooperative Substanzen einen $p\alpha$ -Wert größer als 0. Man kann dann am Vorzeichen von $p\alpha$ direkt ablesen, ob eine Verbindung positiv oder negativ kooperativ ist.

Einige Arbeitsgruppen geben die Kooperativität für die Assoziationskonstanten an. Dadurch ändert sich die Aussage der Kooperativität α . Ein allosterischer Modulator ist dann positiv kooperativ, wenn α größer als 1 ist, neutral kooperativ, wenn α gleich 1 ist und negativ kooperativ, wenn α kleiner als 1 ist.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass ein allosterischer Modulator die Bindung eines orthosteren Liganden je nach Wert für α positiv, negativ oder gar nicht beeinflussen kann. Der allosterische Modulator selbst löst keinen Effekt am Rezeptor aus und ist ohne den endogenen Liganden unwirksam. Dadurch, dass der allosterische Ligand weiter außerhalb am Rezeptor bindet, sollte eine Entwicklung von subtyp-spezifischen Modulatoren möglich sein, weil in diesem Teil des Rezeptors die Aminosäuresequenz nicht so stark konserviert ist, wie im Bereich der Bindungstasche, die weiter unten im Rezeptor liegt. Deshalb sollte es mit

einem allosteren Modulator möglich sein, den Effekt des endogenen Liganden selektiv an nur einem Rezeptorsubtyp zu regulieren.

1.2.2. Aufbau der Bindungsstelle für allosteren Modulatoren

Die Bindungsstelle für die allosteren Modulatoren befindet sich sehr weit oben am Rezeptor.^{12,43,44} Wie bereits erwähnt, ist in diesem Teil des Rezeptors die Aminosäuresequenz nicht sehr stark konserviert. Betrachtet man die bisher gefundenen allosteren Modulatoren, so zeigt sich, dass die Affinität gegenüber dem M₂-Rezeptor am höchsten und gegenüber dem M₅-Rezeptor am geringsten ist.⁴⁵ Die meisten Bindungsexperimente wurden deshalb mit M₂-Rezeptoren durchgeführt, da diese als Modellsystem für alle muscarinischen Rezeptoren betrachtet werden können. Durch Mutationen wurden M₂-Rezeptoren hergestellt, die Teile des M₅-Rezeptors oder anderer Rezeptoren enthalten. So kann festgestellt werden, welche Aminosäuren für die Bindung des allosteren Modulators am Rezeptor wichtig sind.^{12,45-48}

Studien mit verschiedenen allosteren Modulatoren haben gezeigt, dass der zweite (o2) und dritte extrazelluläre Loop (o3) des Rezeptorproteins und das obere Ende von TM7 für die Bindung sehr wichtig sind. Es ist außerdem gelungen, Aminosäuren zu identifizieren, die eine wichtige Rolle für die Bindung der allosteren Modulatoren spielen.^{12,44,45,47-50}

Bisher am besten untersucht wurde die Bindungsstelle für die Caracurine und die Alkanbisammoniumverbindungen aus der W84-Reihe. Für diese Verbindungen konnte gezeigt werden, welche Aminosäuren für die Subtypspezifität der Modulatoren verantwortlich sind.^{12,44} Trotzdem ist es bis jetzt noch nicht gelungen, alle Aminosäuren zu identifizieren, die für die Bindung ausschlaggebend sind. Eine wichtige Rolle im M₂-Rezeptor spielen Tyr₁₇₇ und Thr₄₂₃. Tauscht man diese Aminosäuren gegen die korrespondierenden Aminosäuren des M₅-Rezeptors aus, so reduziert sich die hohe Affinität der untersuchten allosteren Modulatoren gegenüber dem M₂-Rezeptor auf die niedrige Affinität gegenüber dem M₅-Rezeptor. Diese Mutation kann umgekehrt auch für den M₅-Rezeptor durchgeführt werden. Die niedrige Affinität steigt dann auf die hohe Affinität gegenüber dem M₂-Rezeptor an. Die W84-Derivate sind sensitiv gegenüber Mutationen in Bereichen, die auch die Bindung der Caracurine beeinflussen. Trotz ihres flexiblen Grundgerüsts gleichen sie eine Punktmutation nicht durch eine Konformationsänderung und einen Wechsel des Epitops aus.^{12,44}

Für Diallylcuronium und Diallylcaracurin (CARALL) konnte gezeigt werden, dass beide unterschiedliche Epitope zur Bindung verwenden.¹² Bis jetzt sind aber die bindenden Epitope für Alcuronium nicht weiter untersucht worden.

Für Gallamin konnte gezeigt werden, dass Asp₄₁₉ in Loop o3 und eine Gruppe saurer Aminosäuren in Loop o2 (EDGE-Sequenz=Glu-Asp-Gly-Glu) eine wichtige Rolle für die Bindungsaffinität spielen.⁴⁸

Für verschiedene Staurosporinderivate konnte gezeigt werden, dass sie Gallamin nicht von seiner allosteren Bindungsstelle am M₁-Rezeptor verdrängen und die allosterische Wirksamkeit von Gallamin nicht beeinflussen. Es muss also noch eine weitere Bindungsstelle existieren, über deren Epitope bisher noch nichts bekannt ist.⁴⁰

1.2.3. Das Pharmakophormodell

Ein Pharmakophormodell beschreibt die dreidimensionale Lage der Strukturelemente, die für die Wirkung einer Verbindung essentiell sind.

Für die Entwicklung des Pharmakophormodells wurden mehrere hochpotente allosterische Modulatoren verwendet (Alcuronium EC₅₀= 7 nM, W84 EC₅₀= 44 nM, Gallamin EC₅₀= 190 nM und +-Tubocurarin EC₅₀= 920 nM). Zunächst musste die aktive Konformation der Verbindungen gefunden werden. Im Falle einer rigiden Verbindung wie Alcuronium oder +-Tubocurarin ist dies sehr einfach, da es kaum Variationsmöglichkeiten gibt. W84-Derivate dagegen können in sehr vielen Konformationen vorliegen. Deshalb musste zuerst eine Konformationsanalyse und Kraftfeldberechnungen durchgeführt werden. Als aktive Konformation hat sich eine leicht verdrehte S-förmige Anordnung der Pharmakophorelemente herauskristallisiert, die man sehr gut über das Alcuronium legen kann. Eine Analyse von Alcuronium und der anderen Leitverbindungen hat gezeigt, dass ein allosterischer Modulator zwei positiv geladene Stickstoffe im Abstand von ca. 10 Å und zwei aromatische Zentren im Abstand von 4 Å enthalten muss (siehe Abbildung 11).^{51,52}

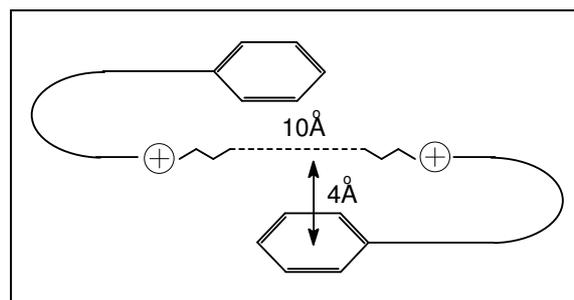


Abbildung 11 Pharmakophormodell postuliert von Holzgrabe et al.^{51,52}

Alcuronium wurde als Schablone verwendet, weil es die bis dahin wirksamste und rigideste Verbindung war. Es ist allerdings nicht klar, ob Alcuronium die allosterische Bindungsstelle genau abbildet.⁵²

Im weiteren wurde gefunden, dass auch Verbindungen der DUO-Reihe und TMB-4 ebenfalls die S-Konformation annehmen können.⁵¹ Das postulierte Pharmakophormodell hat für sehr

viele verschiedene allosterische Modulatoren Gültigkeit. So enthalten die meisten allosterischen Modulatoren zwei positive Ladungen und auch zwei aromatische Zentren.

Das Modell von *Voigtländer* und *Mitarbeitern*⁴⁴ zeigt, dass W84 durch sein flexibles Grundgerüst eventuell eine von der S-Konformation abweichende räumliche Anordnung annehmen kann, die der Konformation von Diallylcaracurin V ähnlich ist. *Voigtländer* und *Mitarbeiter* postulieren eine bogenförmige Anordnung von W84. Dockingstudien haben gezeigt, dass W84 mit dieser Konformation gut in die Bindungstasche des NMS-besetzten Rezeptormodells passt. Die Caracurine benutzen jedoch andere Epitope für die Bindung als Alcuronium.

Betrachtet man alle bisher gefundenen allosterischen Modulatoren, so gibt es einige Verbindungen (z.B. pentacyclische Carbazole), die nicht auf das postulierte Pharmakophormodell passen und trotzdem wirksam sind.⁵³

1.2.4. Beispiele allosterischer Modulatoren an GPCRs

In der Gruppe der GPCRs gibt es außer dem Acetylcholinrezeptor sehr viele Rezeptoren, die eine Bindungsstelle für allosterische Modulatoren aufweisen.⁵⁴ Eine gute Gesamtübersicht über alle Rezeptoren geben die Artikel von *Christopoulos*.^{55,56} Einige Beispiele finden sich in Tabelle 5:

Rezeptor	Allosterer Modulator
GABA _A (G-Protein)	Benzodiazepine
Nicotinische Acetylcholin- Rezeptoren (Ionenkanal)	Lokalanästhetika
Muscarinische Acetylcholin-Rezeptoren	Gallamin, Alcuronium, Brucine, usw.
N-Methyl-D-aspartat-Rezeptor (Ionenkanal)	Histamin, Ethanol, Arachidonsäure
Purin P2X-Rezeptor (Ionenkanal)	+/-Tubocurarin
Dopamin D ₁ -Rezeptor	Zink

Tabelle 5 Beispiele für allosterische Modulatoren und ihre Rezeptoren modifiziert nach *Christopoulos*

1.2.5. Therapeutische Aspekte allosterischer Modulatoren

Der therapeutische Nutzen der allosterischen Modulatoren liegt darin, dass subtyp-selektiv der Effekt eines endogenen Liganden beeinflusst werden kann. Dabei ist die Wirkung des Modulators nicht unendlich steigerbar. Sind alle allosterischen Bindungsstellen der Rezeptoren besetzt, so findet keine weitere Steigerung des Effektes auf den Rezeptor mehr statt. Dies ist ein Unterschied zu den endogenen Liganden, deren Effekt allein von der Konzentration am

Wirkort abhängt. Ein allosterer Modulator ist dadurch viel sicherer einsetzbar, da es nicht zu einer Überdosierung kommen kann.

Ein Beispiel für den sicheren Einsatz eines allosteren Modulators ist der Einsatz von Benzodiazepinen am GABA-Rezeptor.⁵⁷ Die Benzodiazepine wirken nur, wenn der endogene Ligand γ -Aminobuttersäure vorhanden ist.

Weitere Einsatzgebiete allosterer Modulatoren wären Erkrankungen des ZNS wie Alzheimer oder Parkinson. Zur Behandlung der Alzheimererkrankung ist 2000 Reminyl[®] zugelassen worden. Es handelt sich hierbei primär um einen Cholinesteraseinhibitor und sekundär um einen allosteren Modulator der nikotinischen Acetylcholinrezeptoren.

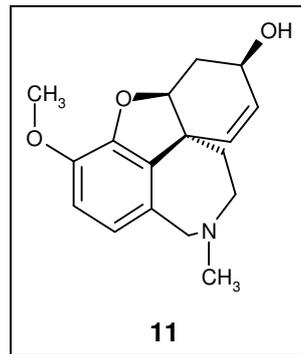


Abbildung 12 Galanthamin. Alkaloid aus *Galanthus nivalis* L. und *Galanthus woronowii* Lozinsk

Bisher ist viel Arbeit und Geld in die Entwicklung von subtyp-spezifischen Agonisten und Antagonisten gesteckt worden. Dies mag ein Grund dafür sein, dass es so wenige allosteren Modulatoren im therapeutischen Einsatz gibt. Betrachtet man aber genau die Familie der GPCRs, so ist klar, dass es für die allosteren Modulatoren noch sehr viele Entwicklungs- und Einsatzmöglichkeiten gibt.

1.3. Zielsetzung der Arbeit

Betrachtet man das postulierte Pharmakophormodell, so fällt auf, dass das von *Kiupel* und *Mitarbeiter*⁵⁸ beschriebene Grundgerüst eines verbrückten geländerhelicalen Moleküles mit entsprechender Abwandlung der Seitenkette sehr genau auf das oben beschriebene Pharmakophormodell passt.⁵⁹ Dies lässt sich bestätigen, indem man ein entsprechendes geländerhelicales Molekül und Alcuronium übereinander legt. Man sieht sofort, dass die positiv geladenen Stickstoffe und die aromatischen Bereiche sehr gut zur Deckung gebracht werden können. Demnach sollten die geländerhelicalen Moleküle neue Leitstrukturen für allosterische Modulatoren sein.

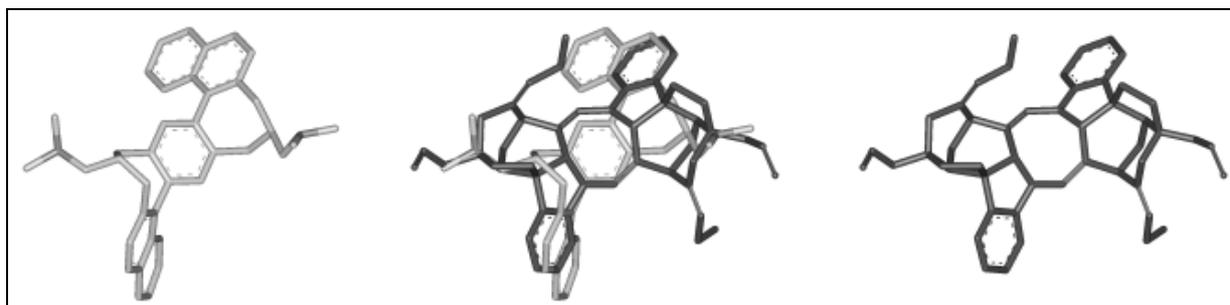


Abbildung 13 Überlagerung (Mitte) eines geländerhelicalen Moleküls (links, grau) und Alcuronium (rechts, schwarz)⁵⁹

Zielsetzung der Dissertationsarbeit war die Synthese neuer allosterischer Modulatoren, die strukturell verschieden von den bisher bekannten sind (z.B. W84, Alcuronium oder Caracurin V). Als Ausgangspunkt der Arbeit diente ein von *Kiupel* und *Mitarbeitern*⁵⁸ beschriebenes verbrücktes Terphenyl („geländerhelicales Molekül“, siehe Abbildung 14).

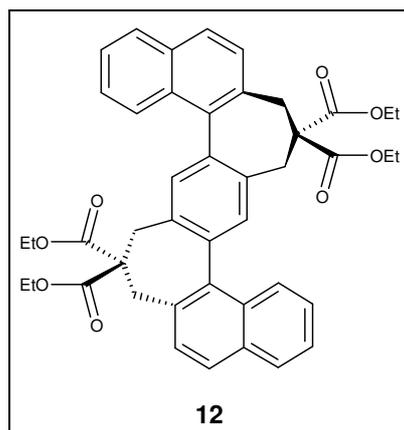


Abbildung 14 Ausgangspunkt der Synthese nach *Kiupel*⁵⁸

Hierauf aufbauend wurde eine Reihe an Verbindungen hergestellt, die dem postulierten Pharmakophormodell entsprechen sollten. In einer anschließenden pharmakologischen Testung wurde untersucht, ob die Substanzen alloster wirksam sind. Die Testung auf allosterische Wirksamkeit wurde in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe von Prof. Mohr

durchgeführt. Bei den Zielverbindungen handelt es sich entweder um sekundäre oder tertiäre Amine und quartäre Ammoniumsalze. Die Lage der Pharmakophorelemente (siehe Abbildung 13) stimmt mit dem postulierten Pharmakophormodell (siehe Kapitel 1.2.3) überein. Da die Messungen der allosteren Potenz in Puffer (Na^+/K^+ -Phosphat, $\text{pH}=7.4$) stattfinden, liegen die sekundären und tertiären Amine protoniert vor, so dass die Bedingung der positiven Ladung erfüllt wird. Im Gegensatz zu den permanent geladenen quartären Verbindungen sollten die tertiären Verbindungen je nach physiologischem Milieu in der Lage sein, in das ZNS zu gelangen, was therapeutisch von sehr großem Nutzen wäre.

2. Ergebnisse

2.1. Syntheseziel

Aufbauend auf der Dissertationsarbeit⁶⁰ von *Kiupel* soll eine Reihe von sekundären, tertiären oder quartären Aminen hergestellt werden.

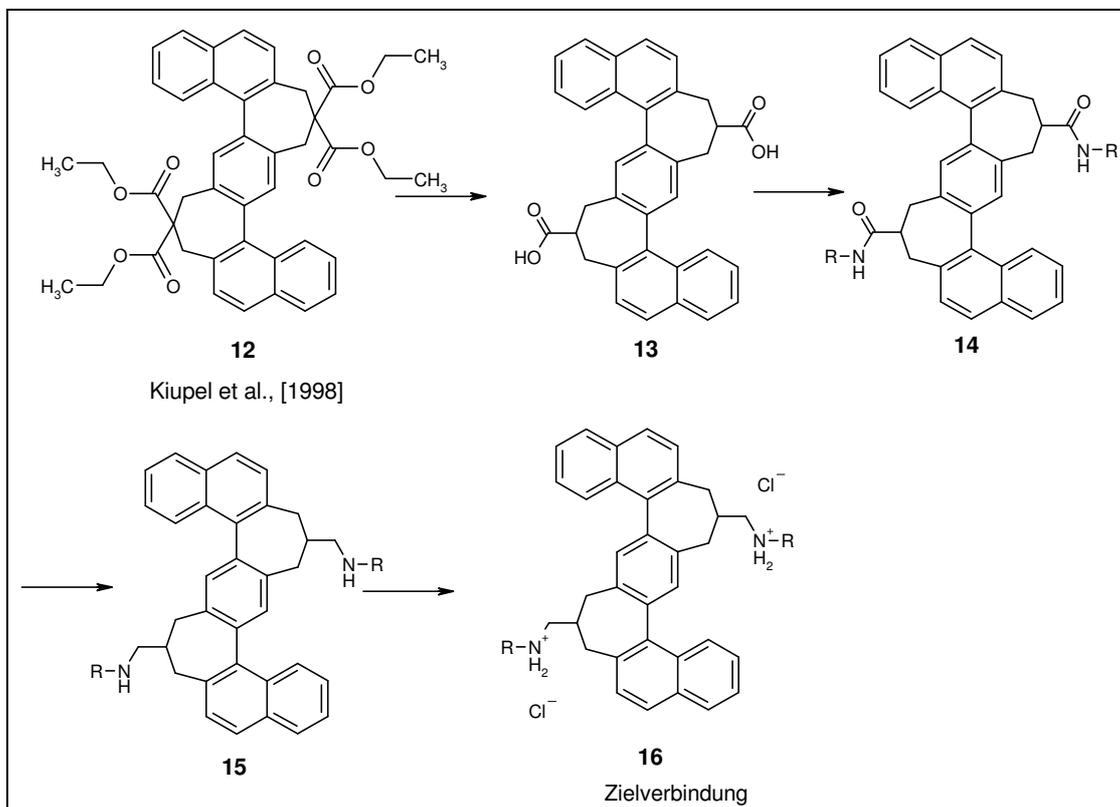


Abbildung 15 Synthesepfad von der Ausgangsverbindung **12** bis zur Zielverbindung **16**

Der Synthesepfad zeigt, dass nach der Synthese des von *Kiupel* dargestellten Ausgangsproduktes noch vier weitere Schritte bis zur gewünschten Zielverbindung erfolgen sollen. Zuerst soll der zweifache Diethylmalonester **12** zur vierfachen Carbonsäure hydrolysiert und zur zweifachen Monosäure **13** decarboxyliert werden. Anschließend wird die Dicarbonsäure **13** zum Diamid **14** umgesetzt und dann zum Diamin **15** reduziert. Zum Schluss wird aus dem Diamin **15** das Hydrochlorid hergestellt und zur Testung gegeben.

2.2. Geländerhelicale Moleküle

2.2.1. Was sind geländerhelicale Moleküle?

Betrachtet man eine Wendeltreppe, die sich schraubenförmig um eine Achse in das nächste Stockwerk dreht, so besteht diese hauptsächlich aus zwei Teilen. Der erste Teil sind die Stufen, die sich waagrecht zur Achse nach oben bewegen, und der zweite Teil ist das meist gitterförmige Geländer, das sich senkrecht zur Drehachse nach oben schraubt (siehe Abbildung 16).

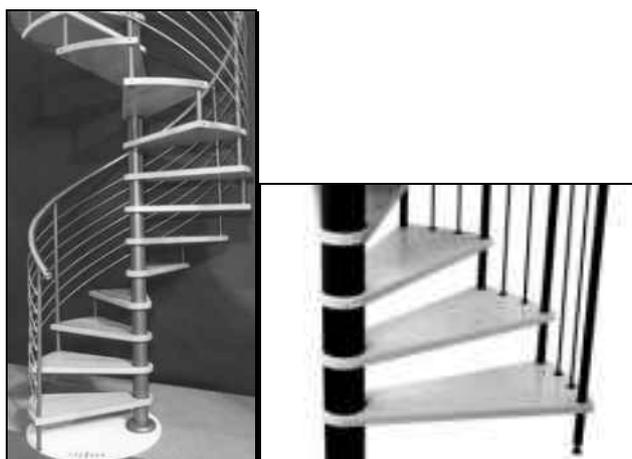


Abbildung 16 Ansicht einer Wendeltreppe von Ing. Tittel und Treppen-web.de

Die von *Kiupel*⁵⁸ hergestellten geländerhelicalen Moleküle ordnen sich in ihrer dreidimensionalen Struktur wie das Geländer einer Wendeltreppe an. Die einzelnen Molekülteile drehen sich schraubenförmig um eine gemeinsame Drehachse (siehe Abbildung 17).

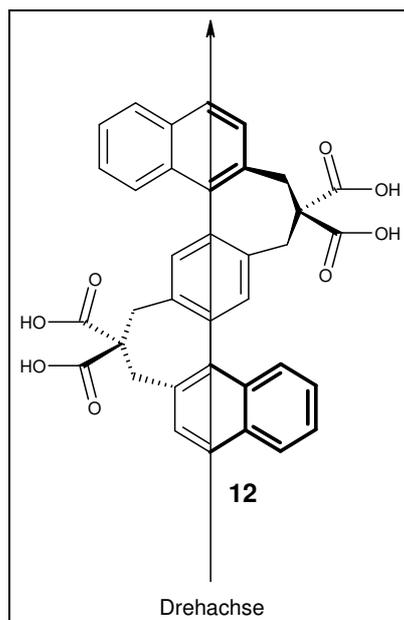


Abbildung 17 Geländerhelicales Molekül nach *Kiupel*⁵⁸

2.2.2. Stereochemie der geländerhelicalen Moleküle

Geländerhelicale Moleküle sind chirale Moleküle. Die Chiralität wird jedoch nicht durch ein Chiralitätszentrum, sondern durch die gehinderte Rotation um die zwei zentralen Einfachbindungen (Drehachse, siehe Abbildung 17) verursacht. Man spricht in diesem Fall von Atropisomeren (griechisch: *a* = nicht, *tropos* = Drehung) oder Rotationsisomeren. Dieser Zusammenhang soll zunächst an einem einfachen Beispiel verdeutlicht werden (siehe Abbildung 18).

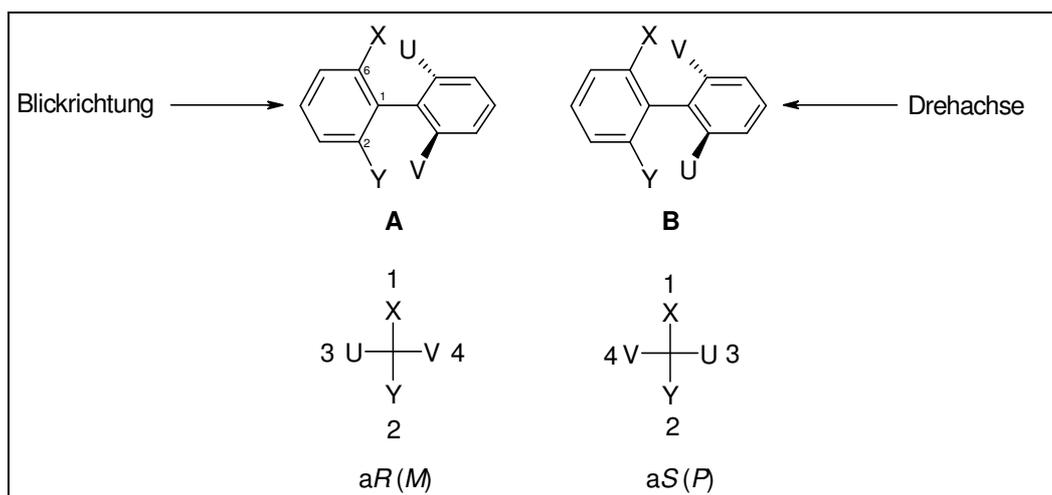


Abbildung 18 Beispiel für Atropisomere bei Biphenylen

Voraussetzung für das Auftreten von Atropisomerie ist, dass die Rotation um die Drehachse durch den sterischen Einfluss der Substituenten X, Y und U, V gehindert ist, so dass die planare Konformation ein Energiemaximum darstellt und zwei nichtplanare axialchirale Enantiomere entstehen können. Eine weitere Bedingung ist, dass $X \neq Y$ und $U \neq V$ ist, so dass keine Symmetrieebene vorhanden ist. Ist die Umwandlung beider Konformere über die planare Form hinreichend langsam, so können beide Enantiomere isoliert werden.

Die Benennung erfolgt so, dass man entweder von links oder von rechts auf das Molekül blickt. Ausgehend von C_1 betrachtet man die benachbarten C-Atome. Das Molekül wird nun so gedreht, dass der Substituent mit der höheren Priorität (hier X) nach oben steht, der mit der niedrigeren Priorität (hier Y) nach unten. Sollte eine Entscheidung nicht möglich sein, so werden die nächsten und somit weiter außen liegenden Substituenten betrachtet. Der Substituent mit der höchsten Priorität (hier X) wird mit 1 und der andere Substituent (hier Y) wird mit 2 gekennzeichnet. Die Substituenten des zweiten Rings werden nun nach ihrer Lage im gedrehten Ringsystem angeordnet und entsprechend ihrer Priorität mit 3 und 4 bezeichnet. Entsprechend der Drehrichtung 1, 2, 3, 4 wird die Verbindung nun mit *aR* (Drehung im Uhrzeigersinn, „rechts“) oder *aS* (Drehung gegen den Uhrzeigersinn, „links“) gekennzeichnet. Einfacher ist die Bezeichnung mit *M* („Minus“) oder *P* („Plus“), die eigentlich für Helices verwendet wird. Hierbei betrachtet man nur die Drehrichtung von 1 nach 3.

Erfolgt eine Drehung im Uhrzeigersinn, so spricht man von *P*, ansonsten von *M*. Bei beiden Vorgehensweisen ist es egal, ob man das Molekül von rechts oder von links betrachtet, da sich die Lage der das Konfigurationssymbol bestimmenden Substituenten zueinander nicht verändert.

Überträgt man diese Vorgehensweise auf die geländerhelicalen Moleküle, so ergibt sich die in Abbildung 19 dargestellte eindeutige Benennung.

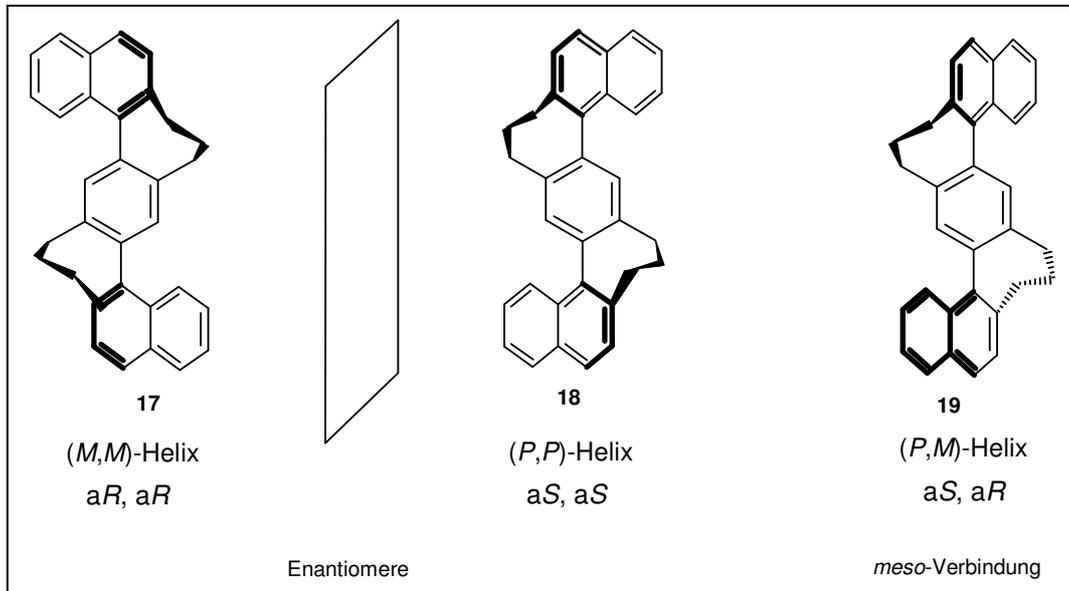


Abbildung 19 Atropisomere der geländerhelicalen Moleküle nach Kiupel

Es gibt also drei Isomere. Zwei davon sind zueinander enantiomer (chiral). Das dritte Isomer ist achiral, weil es ein Inversionszentrum im mittleren Ring aufweist, an dem man die Verbindung punktspiegeln kann. Die Enantiomere können durch Umklappen der Brücken (siehe Abbildung 20) ineinander überführt werden. Klappt nur eine Brücke um, so erhält man die *meso*-Verbindung. Klappen beide Brücken um, so erhält man das jeweils andere Enantiomer.

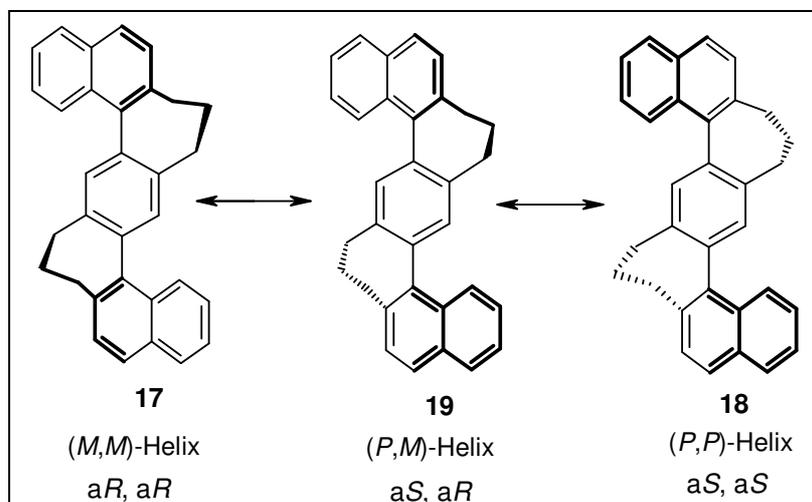


Abbildung 20 Umklappvorgang der Brücken

Einen Sonderfall stellen die unverbrückten Biphenyle oder Terphenyle dar. Bei ihnen sind keine Substituenten an den Phenylringen vorhanden, die die Rotation behindern können. Somit sollte es auch keine Atropisomere geben. Betrachtet man Biphenyl (siehe Abbildung 18; $X=Y=U=V=H$), so erwartet man, dass es sich koplanar (Bindungswinkel ist 0° , das Grundgerüst ist flach) anordnet, da in dieser Konformation die π -Elektronenwolke der Aromaten maximal stabilisiert ist. Außer den Wasserstoffatomen gibt es keine großen *ortho*-Substituenten, die durch ihren sterischen Anspruch dieser Konformation entgegen wirken könnten. Trotzdem liegt Biphenyl in der Gasphase nicht koplanar sondern leicht verdreht vor (Torsionswinkel: 44°). In der kristallinen Phase sind die Ringe eventuell wegen der Packungskräfte koplanar angeordnet. Als Folge davon findet man als Kompromiss einen interplanaren Winkel, der zwischen 42° und 90° liegt.

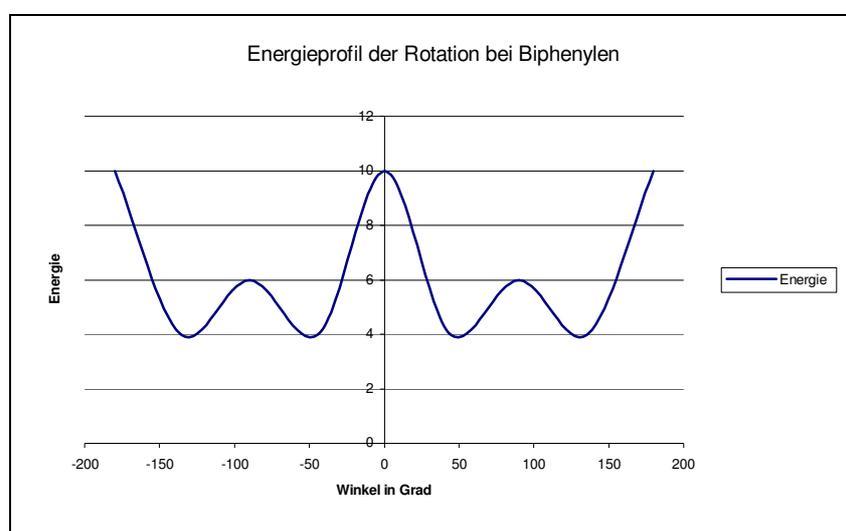


Abbildung 21 Energieprofil der Rotation bei Biphenylen

Dies wird nochmals durch das Energieprofil der Rotation verdeutlicht (siehe Abbildung 21). Das Energiemaximum erhält man für die koplanare Anordnung (-180° , 0° und 180°). Ein sekundäres Maximum erhält man für die orthogonale Anordnung (-90° und 90°), da hier die Resonanzstabilisierung (π -Orbitalüberlappung) des Biphenylsystems nicht zustande kommt. Oft ist dieses lokale Maximum jedoch sehr flach oder man findet sogar ein Minimum, das durch die sterische Abstoßung von großen *ortho*-Substituenten zustande kommt. Es ist jedoch nicht möglich, Atropisomere des Biphenyls zu isolieren, weil die Rotationsbarriere sehr niedrig ist ($6-8 \text{ kJ mol}^{-1}$). Geht man zu den Binaphthylen über, so ist es möglich, Atropisomere zu trennen, da die Rotationsbarriere bei ca. 98 kJ mol^{-1} (160°C) liegt.⁶¹

2.2.3. NMR-Spektroskopie der geländerhelicalen Terphenyle

Die geländerhelicalen Moleküle liegen als Atropisomere vor. Wie schon oben beschrieben gibt es zwei zueinander enantiomere Verbindungen und eine *meso*-Form. Die Enantiomere lassen sich im NMR nicht unterscheiden und ergeben einen Signalsatz. Die *meso*-Verbindung lässt sich von den Enantiomeren unterscheiden und gibt den zweiten Signalsatz. Bei der Zuordnung der Signale der Spektren ergibt sich das Problem, dass sich einige Signale der Enantiomere und der *meso*-Verbindung sehr stark überlagern. Die resultierenden Signale werden dadurch entweder sehr breit oder sie liegen so dicht beisammen, dass sie vom NMR-Spektrometer nicht mehr aufgelöst werden können. Eine zweifelsfreie Zuordnung oder eine Bestimmung der Kopplungskonstanten ist deshalb für diese Signale nicht möglich. Schwierigkeiten bereitet zusätzlich die Integration der Signale im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum, da die Signale nicht zweifelsfrei den Enantiomeren oder der *meso*-Verbindung zugeordnet werden können, so dass nur die Summe aus beiden erfasst werden kann. Dadurch ist es für einige Verbindungen nicht möglich, das Verhältnis der Atropisomere zueinander zu bestimmen.

Um die einzelnen Signale der Naphthylreste besser zuordnen zu können, wurde das als Edukt eingesetzte 1-Brom-2-methylnaphthalin (Verbindung **20**) vermessen. Aufgrund der Unsymmetrie erhält man im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum für die Wasserstoffatome einzelne Signale mit unterschiedlichen *ortho*-Kopplungskonstanten sowie *meta*- und *para*-Kopplungen, was das Aufspaltungsmuster der Signale für d und e verkompliziert (siehe Tabelle 6).

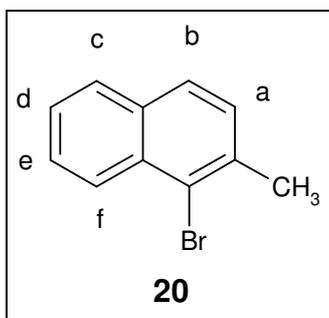


Abbildung 22 1-Brom-2-methylnaphthalin

Wasserstoffatom	Chemische Verschiebung [ppm] der Wasserstoffatome und Kopplungskonstanten [Hz]
a	7.36, 1H, d, J=8.3
b	7.72, 1H, d, J=8.3
c	7.80, 1H, d, J=8.1
d	7.48, 1H, ddd, n.b.
e	7.58, 1H, ddd, J ₁ =8.1, J ₂ =7.0, J ₃ =1.3
f	8.32, 1H, d, J=8.1

Tabelle 6 Chemische Verschiebung der Wasserstoff- und Kohlenstoffatome im Naphthalin.

Abkürzungen: d=Duplett, n.b.= nicht bestimmbar

Überträgt man diese Erkenntnisse auf die geländerhelicale Moleküle und bedenkt, dass man zwei Naphthylreste vorliegen hat, die magnetisch nicht äquivalent sein müssen, so erkennt man recht schnell, dass die Spektren sehr kompliziert werden können. In der Arbeit von *Kiupel* findet man aus diesen Gründen auch keine genaue Zuordnung der Signale der NMR-Spektren, sondern nur eine Auflistung der beobachteten Signale.

2.3. Synthese der verbrückten geländerhelicale Moleküle

Die Synthese der Ausgangsverbindung **12** erfolgt nach der Vorschrift von *Kiupel*.⁶⁰

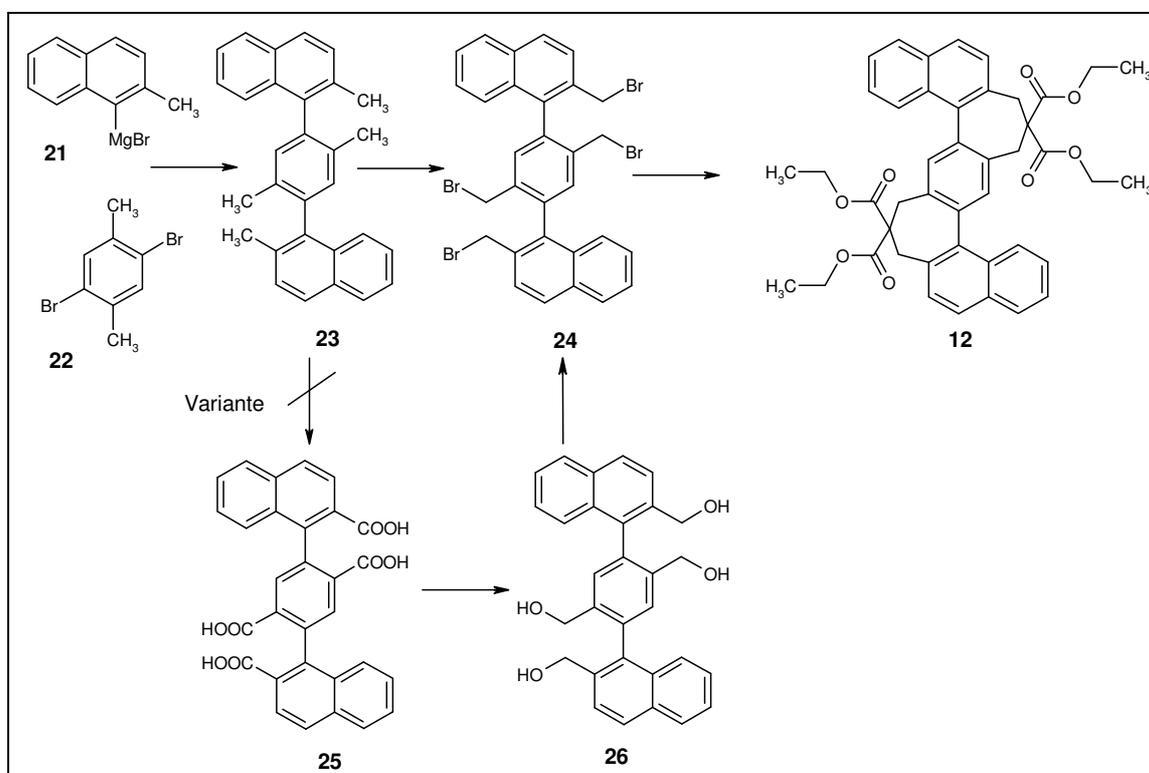


Abbildung 23 Syntheseübersicht

Die Ausgangsverbindungen werden durch eine nickelkatalysierte *Grignard*-Reaktion zu Verbindung **23** gekoppelt. Danach erfolgt eine vierfache Bromierung (Verbindung **24**) und der Ringschluss mit Diethylmalonester (Verbindung **12**). Eine Alternative auf dem Weg zum vierfachen Bromid stellt die Synthese der vierfachen Carbonsäure **25** durch Oxidation und die anschließenden Reduktion zum vierfachen Alkohol **26** dar. Der vierfache Alkohol könnte dann mit Phosphortribromid zum Tetra-Bromid **24** umgesetzt werden.

2.3.1. Synthese der Tetramethylverbindung (**23**)

Der erste Syntheseschritt ist die Kupplung der Aromaten zum substituierten Terphenyl. Prinzipiell sind zwei Synthesewege möglich, die *Suzuki*-Aromaten-Kupplung und die nickelkatalysierte *Grignard*-Kupplung.

Die erste Möglichkeit ist eine *Suzuki*-Aromatenkupplung.⁶² Dazu wird eine Arylboronsäure mittels Palladium(0)-Katalysatoren mit einem Arylhalogenid gekuppelt. Die Ausbeuten liegen meistens zwischen 30% und 90%. Nachteil dieser Reaktion ist, dass die Arylboronsäuren erst hergestellt werden müssen, bevor die Kupplung erfolgen kann. Man benötigt somit zwei Reaktionsschritte bis zum Endprodukt.

Die zweite Möglichkeit ist eine nickelkatalysierte *Grignard*-Kupplung.^{63,64} Dazu wird ein Arylhalogenid mit Magnesium zur Grignardverbindung umgesetzt, die dann mit einem Arylhalogenid und einer Nickelverbindung als Katalysator gekuppelt wird. Die Ausbeuten sind ähnlich der *Suzuki*-Aromaten-Kupplung. Vorteil dieser Variante ist, dass ein Reaktionsschritt gespart wird. Deshalb wurde die *Grignard*-Reaktion durchgeführt.

Edukt 1	Edukt 2	Katalysator	Katalysator	Ausbeute
1-Brom-2-methylnaphthalin	1,4-Dibrom-2,5-dimethylbenzol	Nickelacetylacetonat	Triphenylphosphin	67%

Tabelle 7 Synthesevorschrift nach *Kiupel* in der Übersicht

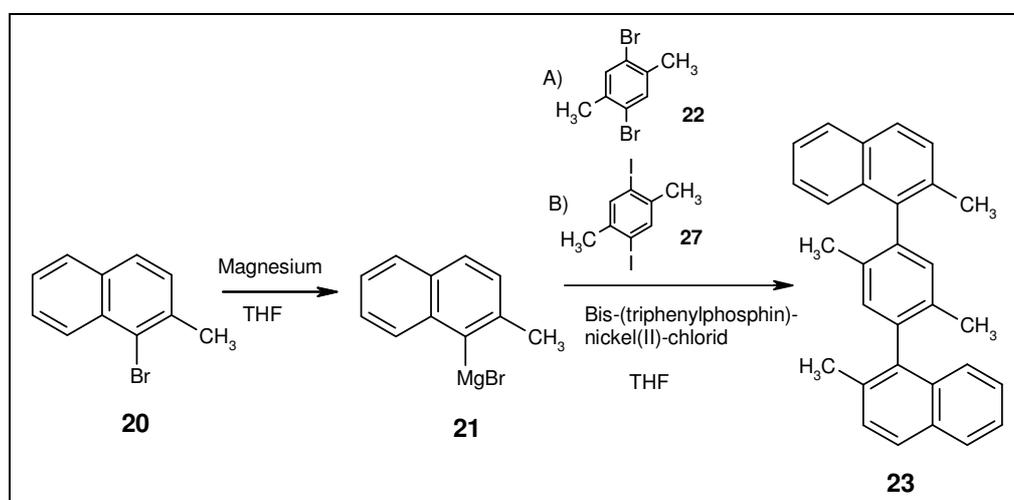


Abbildung 24 Synthese des Grundgerüsts (Verbindung **23**)

Die Synthese wurde zunächst nach der Vorschrift von *Kiupel* durchgeführt. Auch nach mehreren Ansätzen konnte die gewünschte Ausbeute nicht erreicht werden. Die Nachteile der Vorschrift von *Kiupel* liegen in der mit nur 9 mmol sehr gering gewählten Ansatzgröße, der Filtration der sehr wasserempfindlichen Grignardverbindung im Argongegenstrom, um das überschüssige Magnesium abzutrennen und in der säulenchromatographischen Reinigung des Endproduktes, da dies im angegebenen Fließmittelgemisch sehr schlecht löslich ist. Dadurch ist es schwierig, größere Ansätze säulenchromatographisch zu reinigen, da das Produkt dann nur nach und nach von der Säule eluiert wird.

Die Synthesevorschrift sollte dahingehend verändert werden, dass in Anbetracht der noch folgenden Syntheseschritte der Ansatz vergrößert, das Filtrieren entfallen und die Säulenchromatographie durch Umkristallisieren ersetzt werden konnte. Ein zusätzliches Ziel war die Verbesserung der Ausbeute.

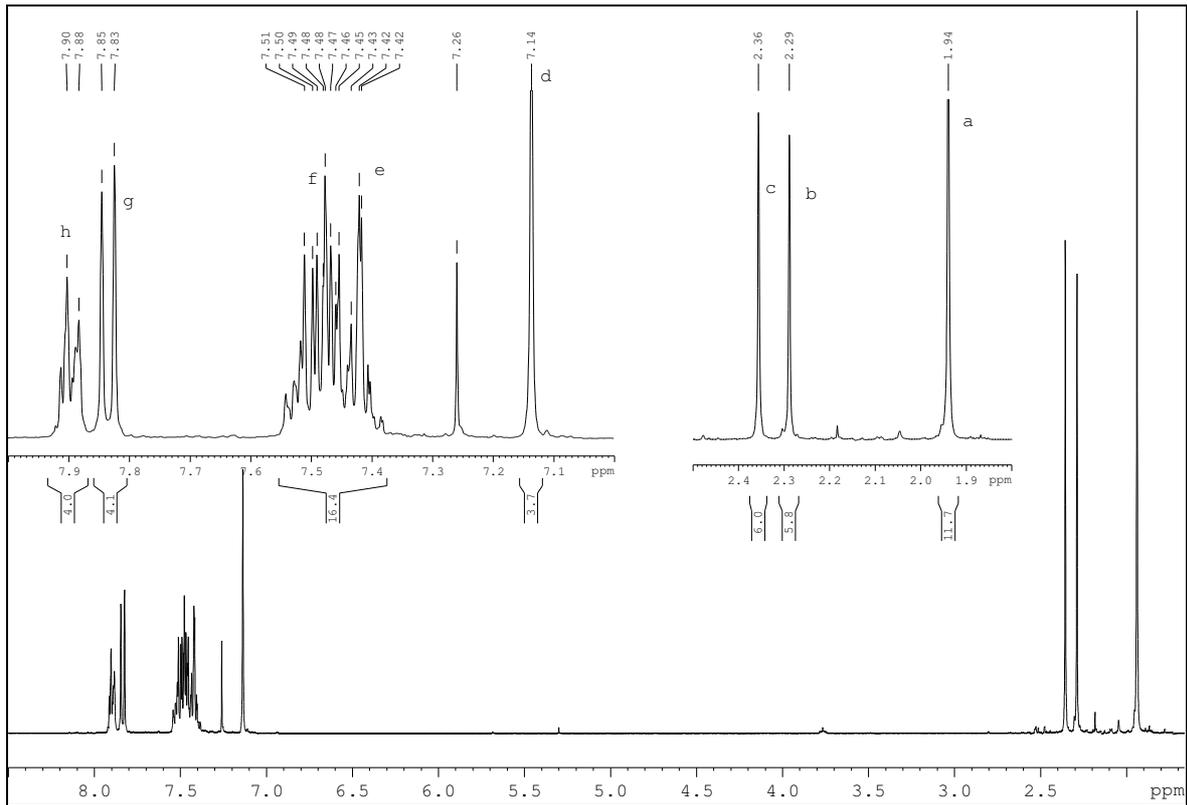
Als Katalysatoren wurden Nickelacetylacetonat mit und ohne Triphenylphosphin, Nickel(II)-chlorid und Bis-(triphenylphosphin)-nickel(II)-chlorid getestet.^{65,66} Die eingesetzten Mengen an Katalysator bezogen auf Verbindung **22** wurden zwischen 1% und 5% variiert. Die beste Ausbeute wurde mit Bis-(triphenylphosphin)-nickel(II)-chlorid (1%) erzielt.

Es wurden unterschiedliche Reaktionstemperaturen getestet. Die Reaktionszeit wurde von einigen Stunden bis zu 3 Wochen und die Temperatur von Raumtemperatur bis zur Siedehitze variiert. Die beste Ausbeute erzielt man bei Raumtemperatur und einer Reaktionszeit von 3-4 d, da das Reaktionsprodukt dann leichter aufzuarbeiten war als bei höheren Temperaturen.

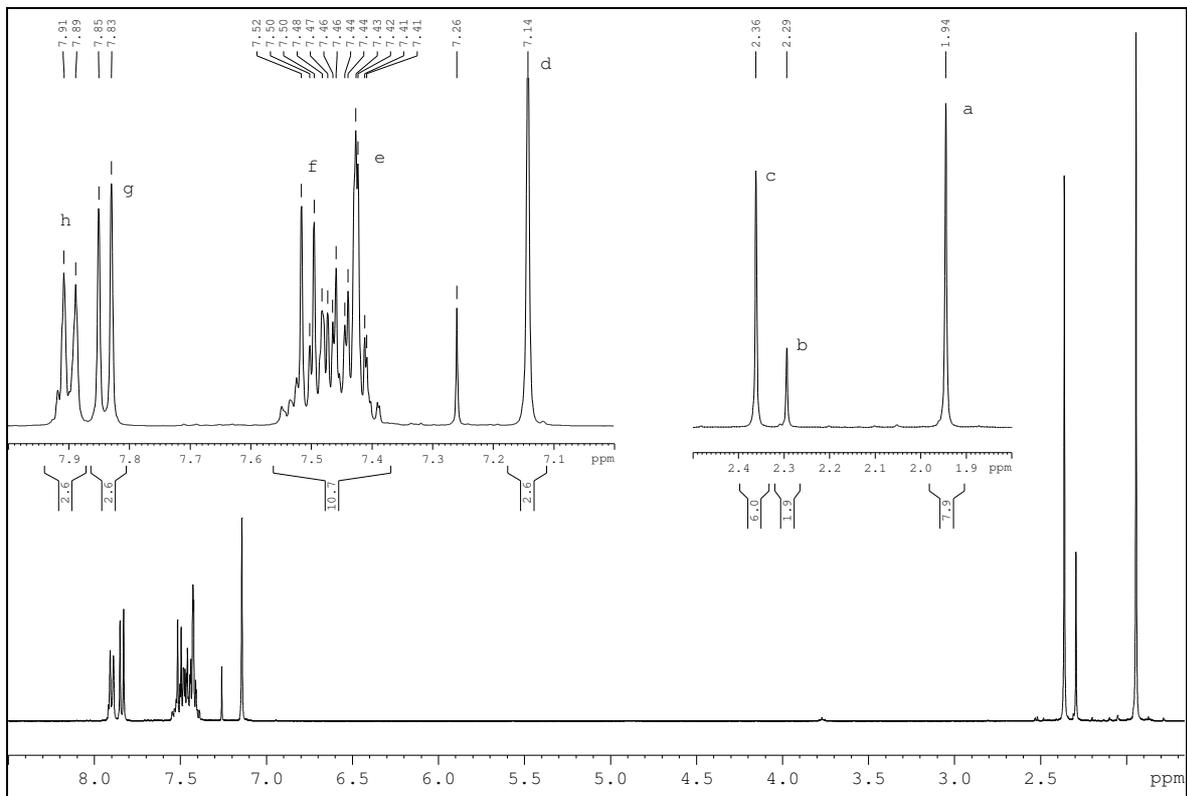
Es wurde sowohl aus der Naphthylverbindung, als auch aus der Benzylverbindung zunächst die Grignardverbindung hergestellt und mit dem jeweils korrespondierenden Arylhalogenid umgesetzt. Das beste Ergebnis erzielt man, wenn man aus der Naphthylverbindung die Grignardverbindung herstellt.

Da Iodide leichter umgesetzt werden, wurde ein zweites Arylhalogenid, das 1,4-Diod-2,5-dimethylbenzol,⁶⁷ mit der Grignardverbindung umgesetzt. Die Ausbeute war jedoch wesentlich geringer. Diese Synthesevariante wurde deshalb nicht weiter verfolgt.

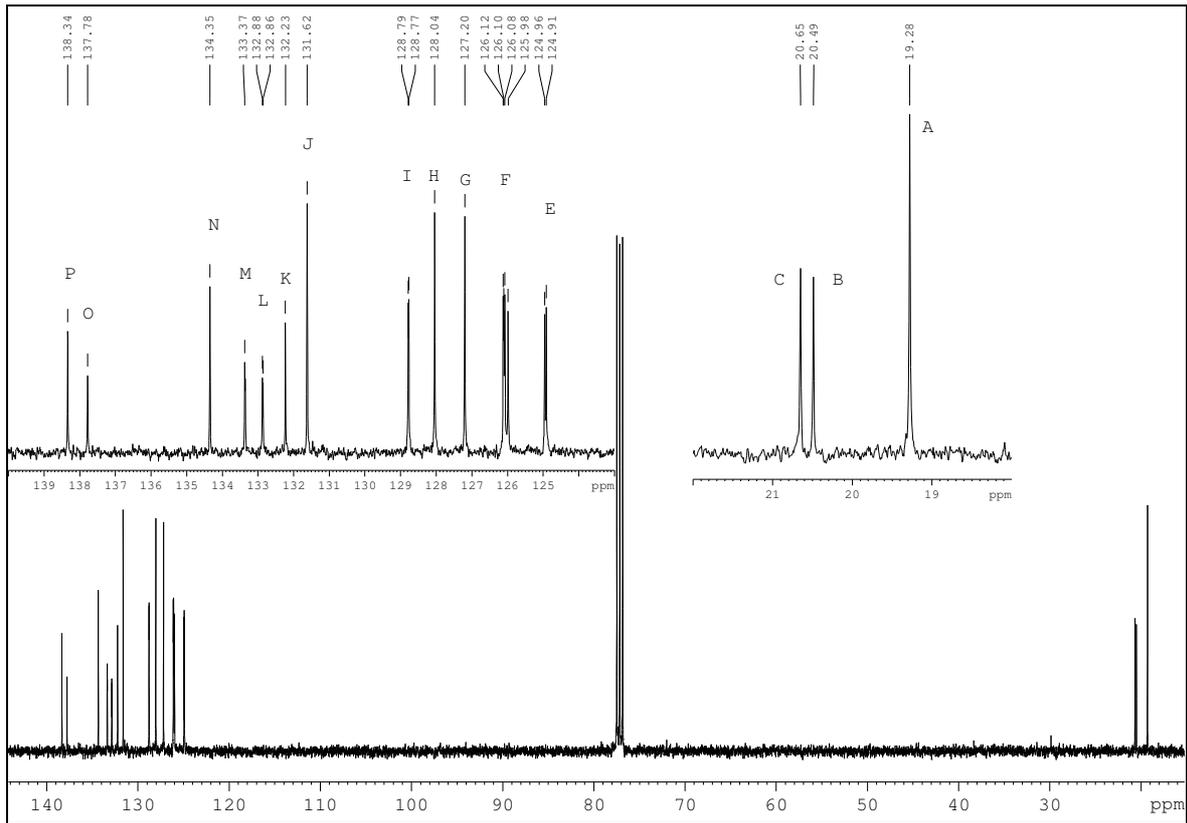
Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die besten Ausbeuten erhalten werden, wenn die Ansatzgröße 43 mmol beträgt, als Katalysator 1% Bis-(triphenylphosphin)-nickel(II)-chlorid verwendet wird und die Reaktion 3-4 d bei Raumtemperatur gerührt wird. Die erhaltenen Produkte können durch Umkristallisieren in 50%iger Ausbeute rein erhalten werden.



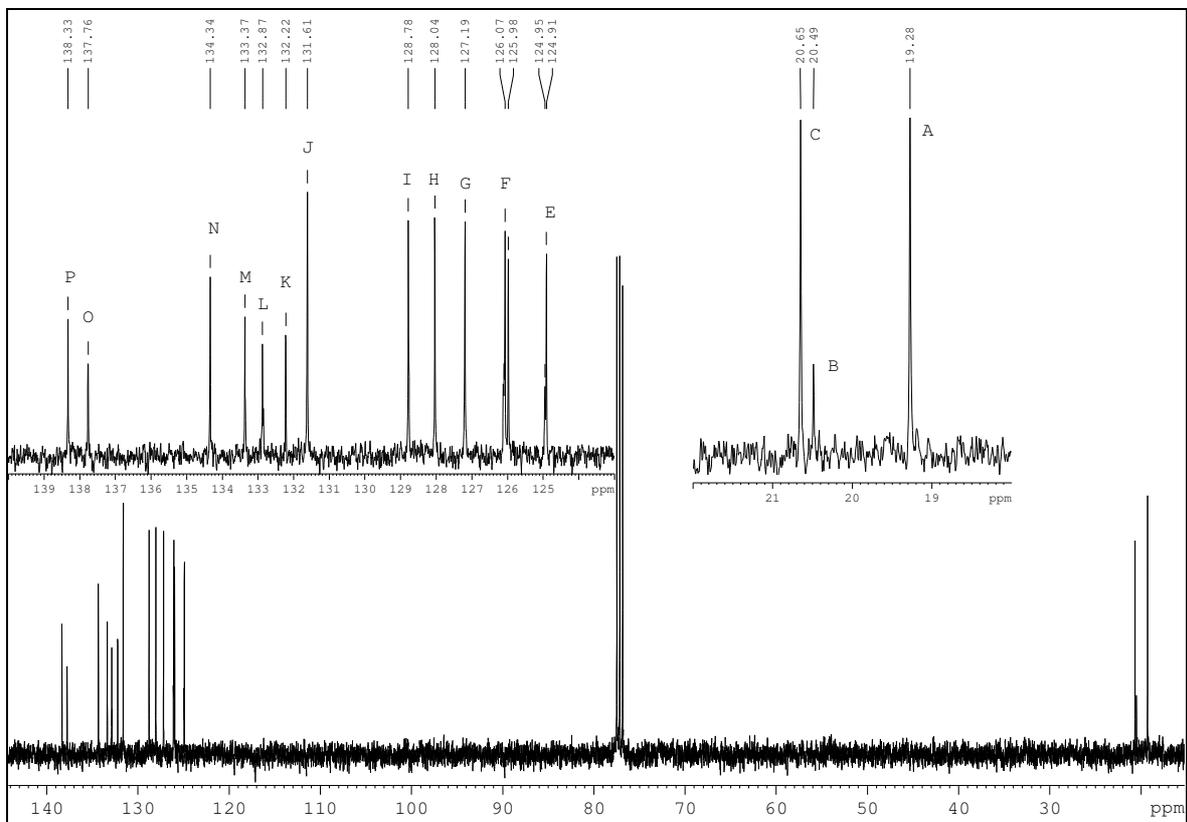
NMR-Spektrum 1 ^1H -NMR-Spektrum von Verbindung 23



NMR-Spektrum 2 ^1H -NMR-Spektrum von Verbindung 23 umkristallisiert



NMR-Spektrum 3 ¹³C-NMR-Spektrum von Verbindung 23



NMR-Spektrum 4 ¹³C-NMR-Spektrum von Verbindung 23 umkristallisiert

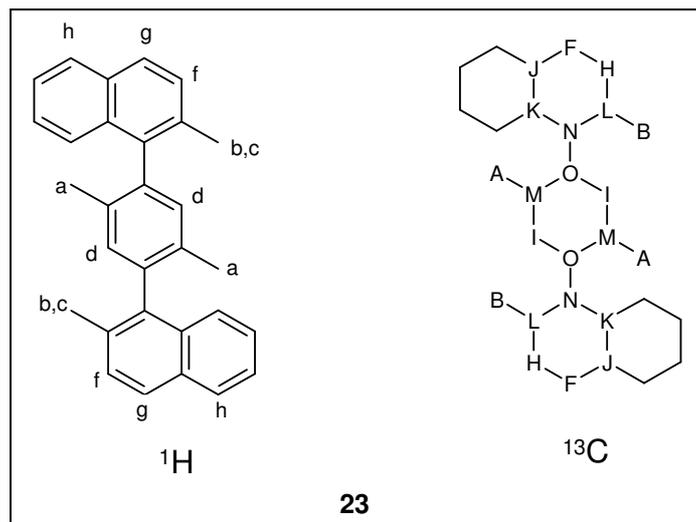


Abbildung 25 Mögliche eindeutige Zuordnung der Wasserstoffatome und Kohlenstoffatome (kleine Buchstaben stehen für Wasserstoffatome- und große Buchstaben für Kohlenstoffsignale; auf Doppelbindungen wurde wegen der Übersichtlichkeit verzichtet)

Das Produkt liegt als Atropisomerengemisch vor. Man erhält im ^1H und ^{13}C -NMR-Spektrum drei Signale für die CH_3 -Gruppen (Singulett a, b und c, siehe NMR-Spektrum 1). Die Integrale stehen im Verhältnis von 1:1:2, wobei Signal a durch ein HMBC-NMR-Experiment eindeutig dem mittleren Phenylring und Signal b und c den Naphthylresten zugeordnet werden kann. Durch Umkristallisieren ändert sich das Verhältnis der Integrale von Signal a, b und c zueinander, wobei das Integral von Signal b abnimmt (siehe NMR-Spektrum 2). Das Integral von Signal a ist dann um den Betrag von Signal b größer, was darauf hinweist, dass die Verbindung nach der Reaktion als Atropisomerengemisch im Verhältnis von 50:50 vorliegt und durch Umkristallisieren ein Atropisomer angereichert werden kann. Im ^{13}C -NMR-Spektrum kann man erkennen, dass die Signale I und L vor dem Umkristallisieren eindeutig aus zwei Signalen bestehen (siehe NMR-Spektrum 3) und nach dem Umkristallisieren nur noch aus einem Signal (siehe NMR-Spektrum 4). Die restlichen Signale bis auf E und F sind vor und nach dem Umkristallisieren nur als ein Signal erkennbar, so dass für diese Signale kein Unterschied der Atropisomere in der chemischen Verschiebung vorliegt. Die weitere Zuordnung einiger Signale kann mit einem HMQC- und HMBC-NMR-Experiment erfolgen. Die Signale a und A gehören zu der CH_3 -Gruppe am mittleren Phenylring, Signal b, B und c, C zu den CH_3 -Gruppen der Naphthylringe.

Im Massenspektrum findet man sowohl die einfach geladene Verbindung ($m/z = 386.1$, 100%) als auch die zweifach geladene Verbindung ($m/z = 193.1$, 13%). Die weitere Fragmentierung ($m/z = 371$, 18%; $m/z = 356$, 11%; $m/z = 341$, 11%) zeigt einen schrittweisen Abbau der Verbindung um jeweils eine CH_3^+ -Gruppe ($m/z = -15$).

2.3.2. Synthese der Tetrakisbromverbindung (**24**)

Die Synthese der zweiten Stufe erfolgt durch radikalische Seitenkettenbromierung (*Wohl-Ziegler*-Bromierung) und anschließender säulenchromatographischer Reinigung. Laut *Kiupel* verlief dieser Syntheseschritt erstaunlich glatt und mit sehr guter Ausbeute (55%). Die Synthese der vierfach bromierten Verbindung ist der Schlüsselschritt zur Synthese der geländerhelicalen Moleküle, da sonst im Anschluss kein Ringschluss erfolgen kann.

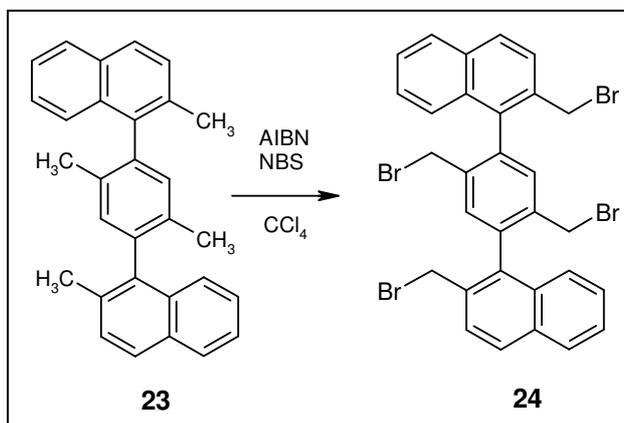


Abbildung 26 Synthese der vierfach bromierten Verbindung **24**

Die Synthese wurde zunächst nach der Vorschrift von *Kiupel* durchgeführt. Die präparative säulenchromatographische Isolierung der vierfach bromierten Verbindung war nicht möglich, da immer ein Gemisch aus unterschiedlich bromierten Verbindungen erhalten wurde. Die Gesamtausbeuten bewegten sich im erwarteten Bereich. Da aber nur ein kleiner Teil der Verbindung vierfach bromiert vorlag, wurde versucht, die Reaktionsbedingungen zu variieren, um die Ausbeute an vierfach bromierter Verbindung zu erhöhen.

Zunächst wurde deshalb die Reaktionszeit von 1 h bis zu 24 h variiert. Es wurden unterschiedliche Radikalstarter⁶⁸ wie Benzoylperoxid, 2,2'-Azobis(2-methylpropionitril) (AIBN) oder Licht und unterschiedliche Lösemittel in unterschiedlichen Qualitäten^{69,70} wie Tetrachlorkohlenstoff, Chlorbenzol oder Dichlormethan verwendet. Die Zugabe des Bromierungsmittels wurde variiert: so wurde das *N*-Bromsuccinimid (NBS) portionsweise oder komplett zugegeben. Zusätzlich wurde das Stoffmengenverhältnis des eingesetzten NBS zwischen vier und acht variiert. Statt NBS wurde *N*-Chlorsuccinimid verwendet, um die relativ großvolumigen Bromatome durch kleinere Chloratome zu ersetzen. Abschließend wurde die Bromierung in einer Labormikrowelle durchgeführt.

Das beste Ergebnis erhält man mit NBS, AIBN und Tetrachlorkohlenstoff. Die Reaktion war nach ca. 2,5 h abgeschlossen, wobei die Verwendung der Labormikrowelle keinen Unterschied ergab. Das Reaktionsergebnis war in allen Fällen ein Gemisch unterschiedlich bromierter Verbindungen. Die Ausbeute an vierfach bromierter Verbindung konnte nicht gesteigert werden. Nach der säulenchromatographischen Reinigung der Verbindung konnte

für die nächste Stufe deshalb nur ein Gemisch aus zweifach, dreifach und vierfach bromierten Verbindungen verwendet werden.

Für NMR-Messung ist es gelungen, eine kleinere Menge an vierfach bromierter Verbindung säulenchromatographisch zu isolieren. Im NMR-Spektrum sieht man für die Methylenprotonen eines Atropisomers vier Dupletts, da die Rotation um die Einfachbindungen wegen der großvolumigen Bromatome gehindert ist (siehe Abbildung 27). Kraftfeldrechnungen mit dem MM+ Kraftfeld der Software Hyperchem haben gezeigt, dass sich die Bromatome mit maximalem Abstand zueinander ausrichten werden. Sie stehen dann versetzt nach außen. Die Winkel zwischen den Naphthylringen und dem mittleren Phenylring betragen jeweils ca. 80°. Betrachtet man die Wasserstoffatome 1, 2, 3 und 4 (Abbildung 27) so sieht man, dass die Abstände zu benachbarten Molekülteilen sehr unterschiedlich sind. Dadurch sind die Wasserstoffatome einer Methylengruppe zwar chemisch äquivalent, aber durch die unterschiedliche chemische Umgebung sind sie nicht magnetisch äquivalent. Durch den rotationssymmetrischen Aufbau der Verbindung, erhält man nur vier und nicht acht Dupletts. Für die *meso*-Verbindung erhält man ebenfalls nur vier Dupletts, so dass man insgesamt acht Dupletts sehen sollte, wenn mehrere Atropisomere als Gemisch vorliegen. Im NMR-Spektrum sieht man nur sieben Dupletts (Signale a bis g, NMR-Spektrum 5), da die chemische Verschiebung eines Dupletts der Enantiomere und der *meso*-Verbindung zufällig gleich ist. Das Verhältnis der Atropisomere beträgt 60:40.

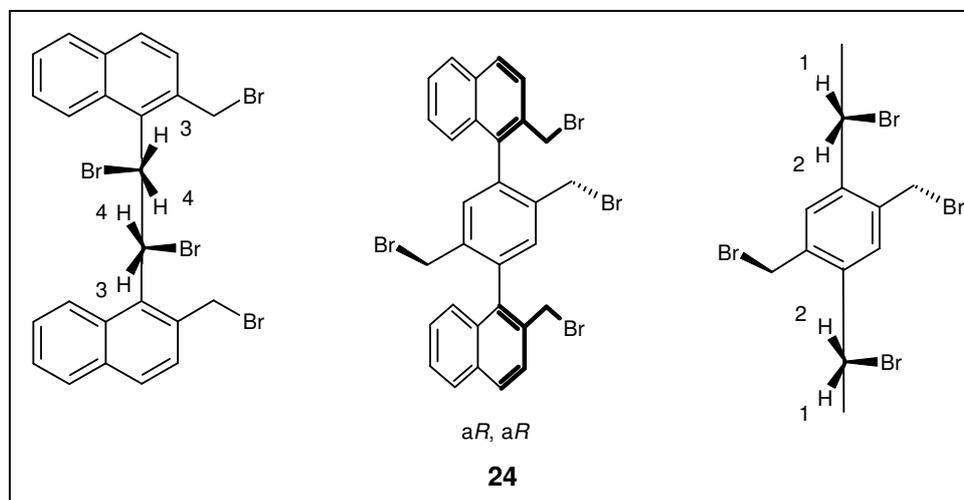
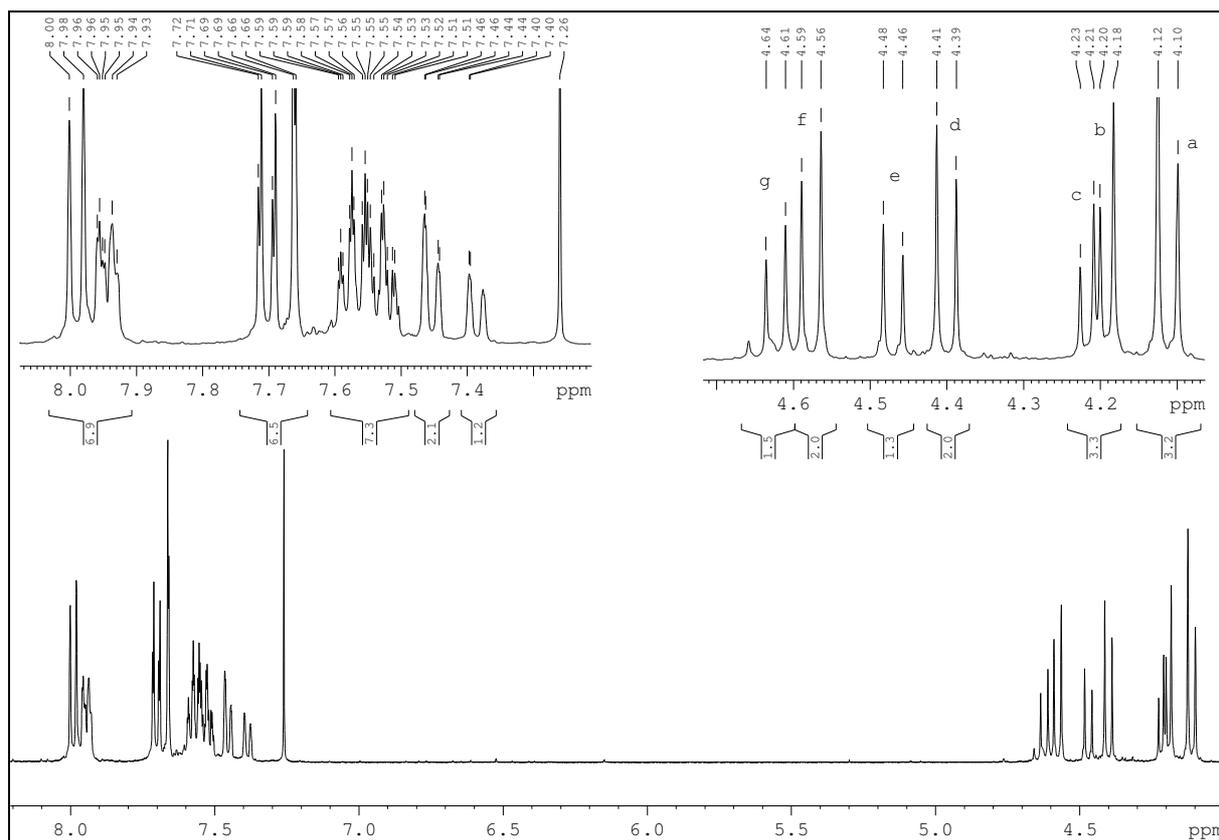


Abbildung 27 Stark vereinfachte Darstellung eines vierfach bromierten Atropisomers in der Aufsicht



NMR-Spektrum 5 $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Verbindung 24

Um herauszufinden, ob die Bromierung glatt verläuft, ob Überbromierungen auftreten und um einen Vergleich insbesondere für die Methylenprotonen im NMR-Spektren zu haben, wurde das Edukt 1,4-Dibrom-2,5-dimethylbenzol (Verbindung **22**) nach der gleichen Vorschrift bromiert. Man erhält 1,4-Dibrom-2,5-dibrommethylbenzol in guter Ausbeute. Da das Molekül symmetrisch aufgebaut ist, erhält man für die aromatischen Wasserstoffe ein Signal. Im Gegensatz zum geländerhelicalen Terphenyl erhält man für die Methylenprotonen keine Dupletts, sondern ein Singulett. Die Rotation um die Einfachbindung wird also durch die Bromierung allein nicht gehindert. Erst im Terphenyl sind die Wasserstoffatome unterscheidbar, so dass der gekoppelte Naphthyling für die Größe der Rotationsbarriere die entscheidende Rolle spielt. Dies ist aber auch ein Hinweis darauf, dass im Terphenyl der Platz für die Wasserstoffatome relativ begrenzt sein muss, da sie nicht frei um die Bindung drehbar sind. Die Bromierung erfolgte mit guter Ausbeute. Überbromierungen konnten nicht beobachtet werden.

Als Synthesevariante wurde versucht, die vier Methylgruppen der ersten Stufe (Verbindung **23**) zur Carbonsäure oder zum Aldehyd zu oxidieren und dann nach Reduktion über den vierfachen Alkohol die Bromatome einzuführen.⁷¹ Die Oxidation mit Kaliumpermanganat und Adogen[®] 464 als Phasentransferkatalysator und mit Ammoniumcer(IV)nitrat in Eisessig gelang nicht. Es konnte immer nur das Edukt zurückgewonnen werden.

2.3.3. Synthese der verbrückten Verbindung (12)

In der dritten Stufe der Synthese erfolgt der Ringschluss, so dass das rigide geländerhelicale Molekül entsteht. *Kiupel* setzt dazu Diethylmalonester mit Natriumhydrid in Toluol und der vierfach bromierten Verbindung um. Die Ausbeute von *Kiupel* betrug 25% (70 mg).

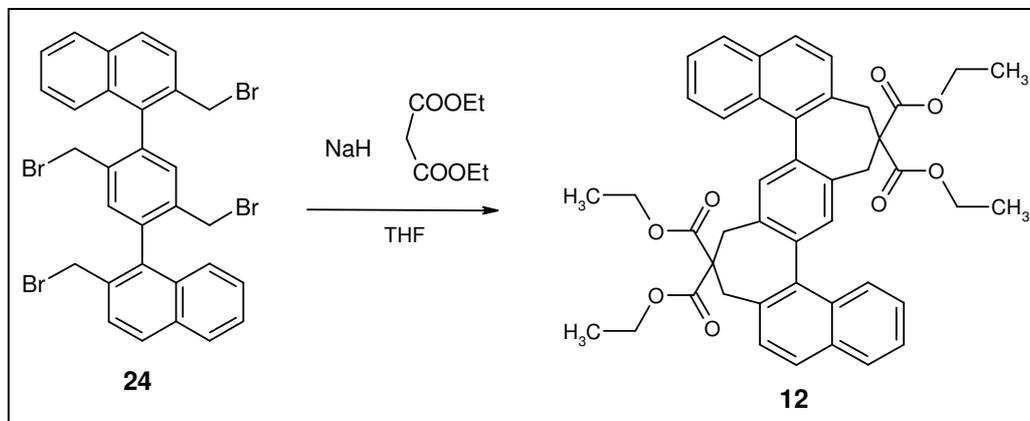
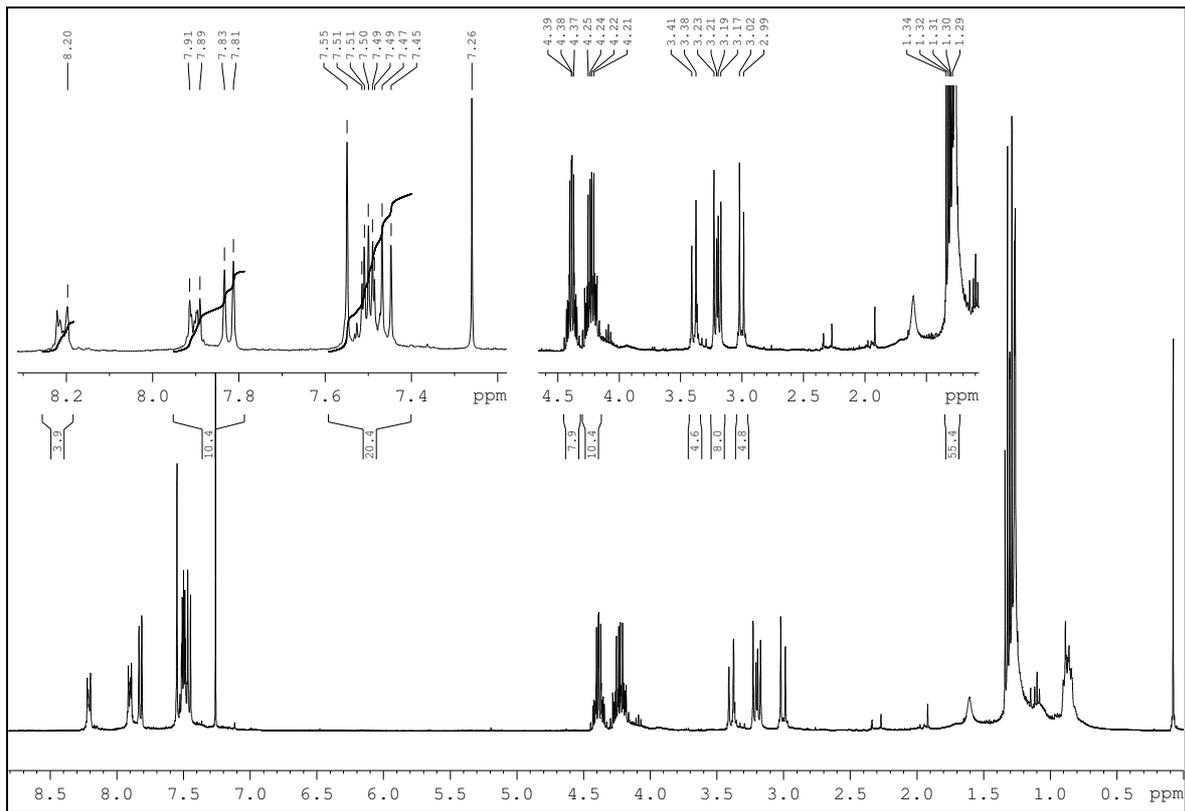


Abbildung 28 Synthese der verbrückten Verbindung 12

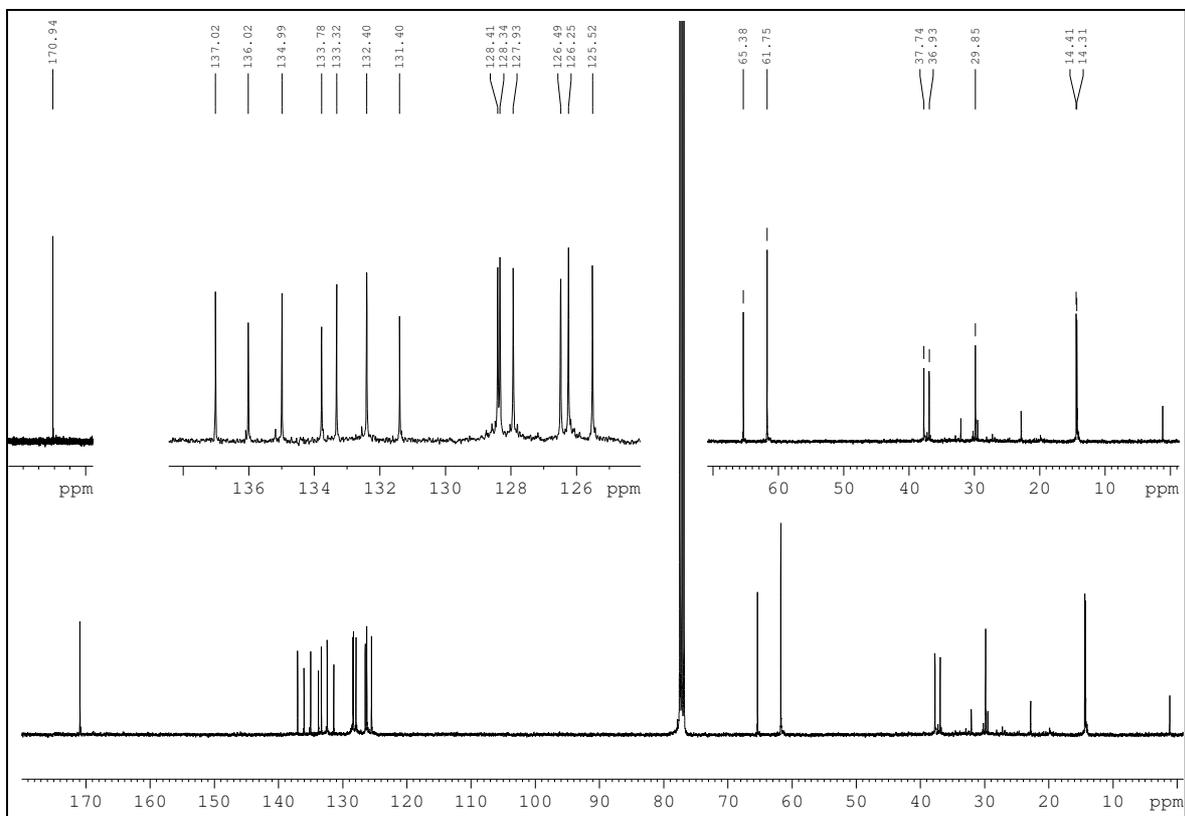
Die Synthese wurde zunächst ohne Ergebnis mehrfach nach der Vorschrift von *Kiupel* durchgeführt. Die ringgeschlossene Verbindung konnte nicht in größerer Menge hergestellt werden.

Um die Ausbeuten zu verbessern wurde statt Toluol absolutes THF als Lösemittel verwendet. Als Basen wurden Natriummethanolat und Lithiumhexamethyldisilazan getestet. Bei der Verwendung von Natriummethanolat konnte der vierfache Ethylether isoliert werden. Durch keine der Varianten konnte die gewünschte Verbindung in größerer Menge hergestellt werden. Die erzielbare Ausbeute bewegt sich zwischen 0.5% und 5% nach säulenchromatographischer Reinigung. Das gewünschte Produkt konnte mittels Massenspektrometrie und NMR-Messungen nachgewiesen werden. Leider reicht die Ausbeute für die weiteren Syntheseschritte unter den geänderten Bedingungen nicht aus.

Ergebnisse



NMR-Spektrum ⁶H-NMR-Spektrum von Verbindung 12



NMR-Spektrum ⁷¹³C-NMR-Spektrum von Verbindung 12

Zusammenfassend lässt sich zu dem „*Kiupel*“-Syntheseweg sagen, dass die einzelnen Schritte offensichtlich nur in kleinen Ansätzen zu genügend reinen Verbindungen führen, die weiter umgesetzt werden können. Vergrößert man die Ansätze sind unvollständige Umsetzungen die Folge, was zu Produktgemischen führt, deren Komponenten weder durch fraktionierte Kristallisation noch säulenchromatographisch getrennt werden können. Da der Tetraester **12** aber Ausgangsprodukt für ca. vier weitere Syntheseschritte zu den gewünschten Verbindungen ist, wurde diese Syntheseroute verlassen.

Als Alternative bot sich an, auf die Brücke zwischen dem mittleren Ring und den äußeren Ringen zu verzichten. Das Ringsystem vereinfacht sich dahingehend, dass die Bromierung in der zweiten Stufe nur noch zweimal erfolgen muss. Dabei geht jedoch die durch die Brücke erzwungene rigide Struktur des Grundgerüsts verloren. Da aber die Rotation um die Drehachse weiterhin gehindert ist, sollte sich an der Stereochemie nicht viel ändern. Außerdem gewinnt das Molekül an Flexibilität und kann sich durch Rotation eventuell besser an den Rezeptor anpassen.⁷²

2.4. Synthese der substituierten Terphenyle

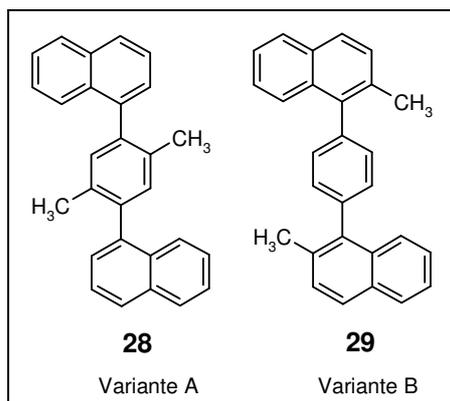


Abbildung 29 Synthesevarianten

Das Grundgerüst wurde dahingehend abgewandelt, dass entweder der mittlere Benzolring (Variante A) oder die Naphthylringe (Variante B) mit zwei Methylgruppen substituiert wurden, so dass im folgenden Syntheseschritt nur zweimal bromiert werden muss. Als Synthesegrundlage können die bisher gefundenen Erkenntnisse verwendet werden. Da die Variante B kostengünstiger herzustellen ist, sollte sie bevorzugt werden.

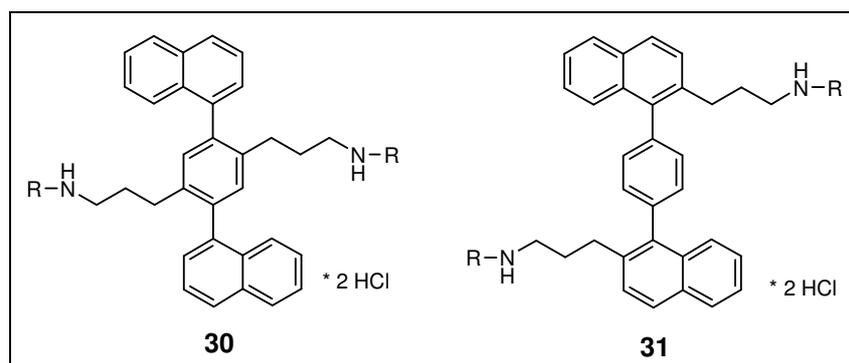


Abbildung 30 Zielverbindungen nach Abwandlung der Synthese

Man erhält die in Abbildung 30 dargestellten Zielverbindungen.

2.4.1. Stereochemie der Terphenyle und Lage der Pharmakophorelemente

Variante A unterscheidet sich von Variante B dadurch, dass nur der mittlere Phenylring eine Substitution aufweist. Die gehinderte Rotation um die Drehachse führt zu drei Atropisomeren, wobei eines davon achiral ist (siehe Abbildung 31).

Die Lage der Pharmakophorelemente (siehe Kapitel 1.2.3) ändert sich nicht, da die Substituenten am mittleren Phenylring eingeführt werden. Der Abstand der positiv geladenen Stickstoffe steht durch die Länge der C-Kette fest und ändert sich je nach Konformation nur geringfügig. Er entspricht den geforderten 10 Å. Die Lage der aromatischen Bereiche hängt

von den Winkeln zwischen dem mittlerem Phenylring und den Naphthylringen ab. Sie variiert sehr wenig und entspricht den geforderten 4 Å.

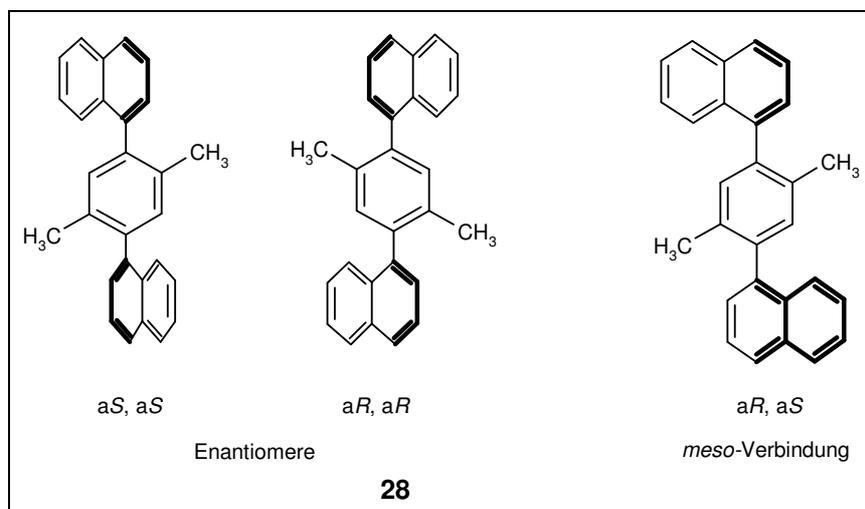


Abbildung 31 Stereochemie von Variante A, Verbindung 28

Bei Variante B weisen nur die Naphthylringe Substituenten auf (siehe Abbildung 32). Dadurch ergibt sich eine neue Symmetrieebene im mittleren Phenylring und die prinzipielle Anzahl der Atropisomere reduziert sich von drei auf zwei. Je nach Diederwinkel zwischen den Naphthylringen und dem Phenylring befinden sich entweder beide Substituenten oberhalb des Phenylrings oder einer oberhalb und einer unterhalb.

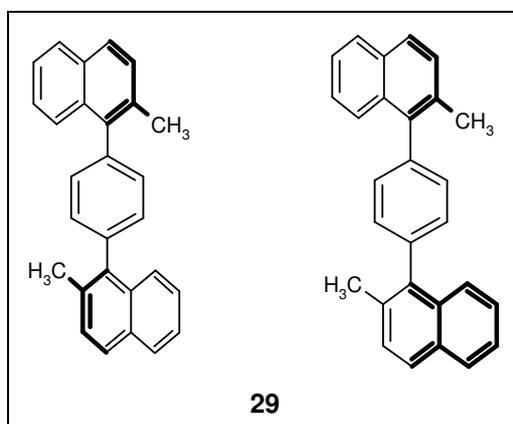


Abbildung 32 Stereochemie von Variante B, Verbindung 29

Die Lage der Pharmakophorelemente hängt nun vom Diederwinkel zwischen den Naphthylringen und dem mittleren Phenylring ab. Der Abstand der positiv geladenen Stickstoffe variiert zwischen 5 Å und 15 Å. Der Abstand der aromatischen Bereiche zueinander variiert sehr wenig (siehe Abbildung 33). Betrachtet man den Abstand der aromatischen Bereiche zu der Ebene in der die positiv geladenen Stickstoffe liegen, so variiert dieser stärker als bei Variante A.

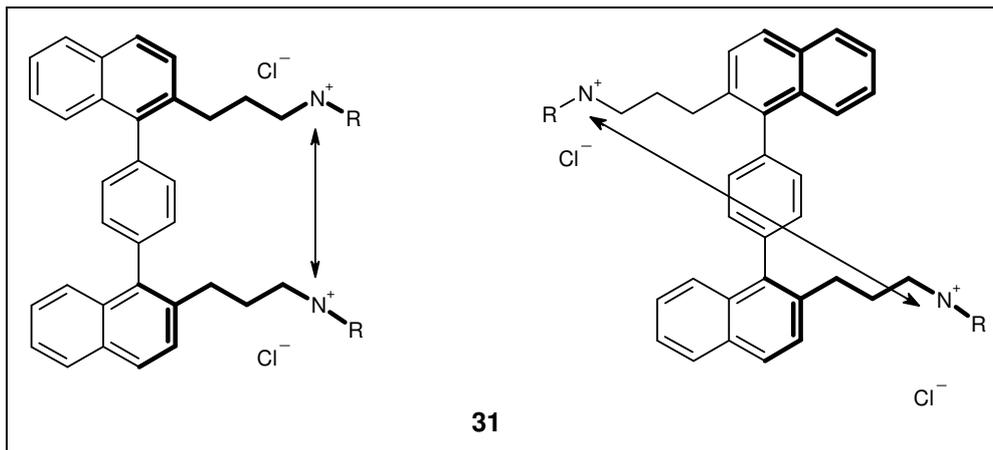


Abbildung 33 Lage der Pharmakophorelemente von Variante B

Durch die große Flexibilität kann die Verbindung sehr viele Konformationen mit sehr unterschiedlichen Abständen der Pharmakophorelemente zueinander annehmen. Dadurch ist eine gute Anpassung an das Rezeptorprotein möglich.

2.4.2. Synthese der substituierten Terphenyle am Beispiel von Variante B (**31**)

Die Synthese der Ausgangsverbindung kann parallel zur Synthese der geländerhelicalen Moleküle verlaufen. Die Edukte werden mit einer *Grignard*-Reaktion zum Terphenyl **33** gekoppelt. Danach erfolgt die *Wohl-Ziegler*-Seitenkettenbromierung zu Verbindung **34** und die Verlängerung der Seitenkette mit Diethylmalonester zu Verbindung **35**. Anschließend wird der Tetraester gespalten und zur Dicarbonsäure **36** decarboxyliert. Die Dicarbonsäure wird zum Diamid **37** umgesetzt, das dann zum Diamin reduziert und als Hydrochlorid **38** isoliert werden kann (siehe Abbildung 34).

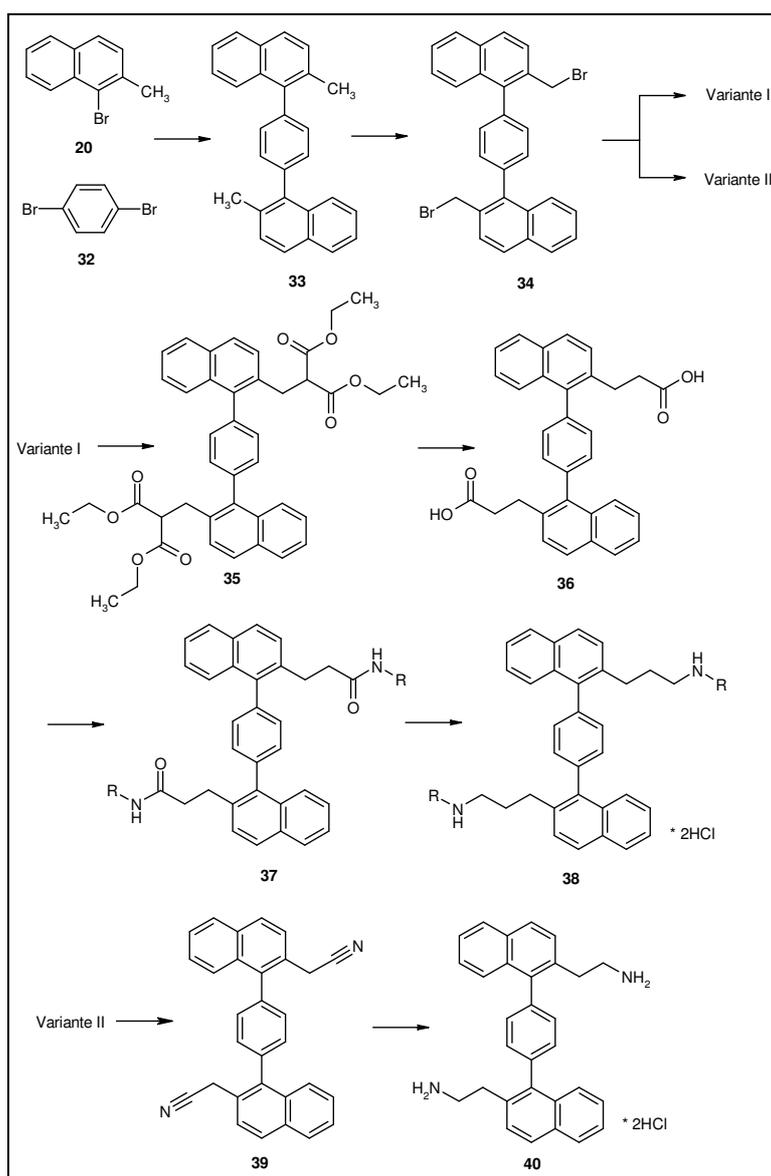


Abbildung 34 Syntheseübersicht der substituierten Terphenyle am Beispiel von Variante B

Die Synthese von Variante A verläuft nach dem gleichen Schema. Als Ausgangsverbindungen werden dann 1-Bromnaphthalin und 1,4-Dibrom-2,5-dimethylbenzol verwendet. Eventuell müssen die Reaktionsbedingungen angepasst werden.

2.5. Synthese von Variante A

2.5.1. Synthese des Grundgerüsts (28)

Das Ringsystem wird mittels einer *Grignard*-Kupplung von 1-Bromnaphthalin **41** und 1,4-Dibrom-2,5-dimethylbenzol **22** hergestellt. Die Ausbeute beträgt 30-40% und ist damit etwas geringer als erwartet.

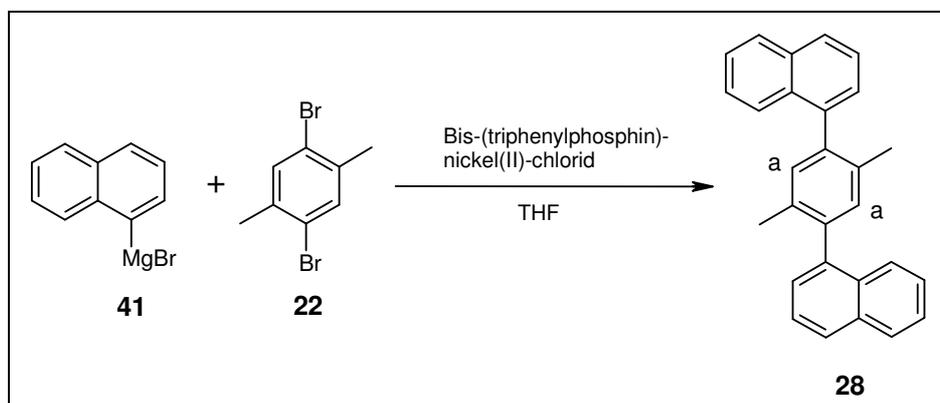
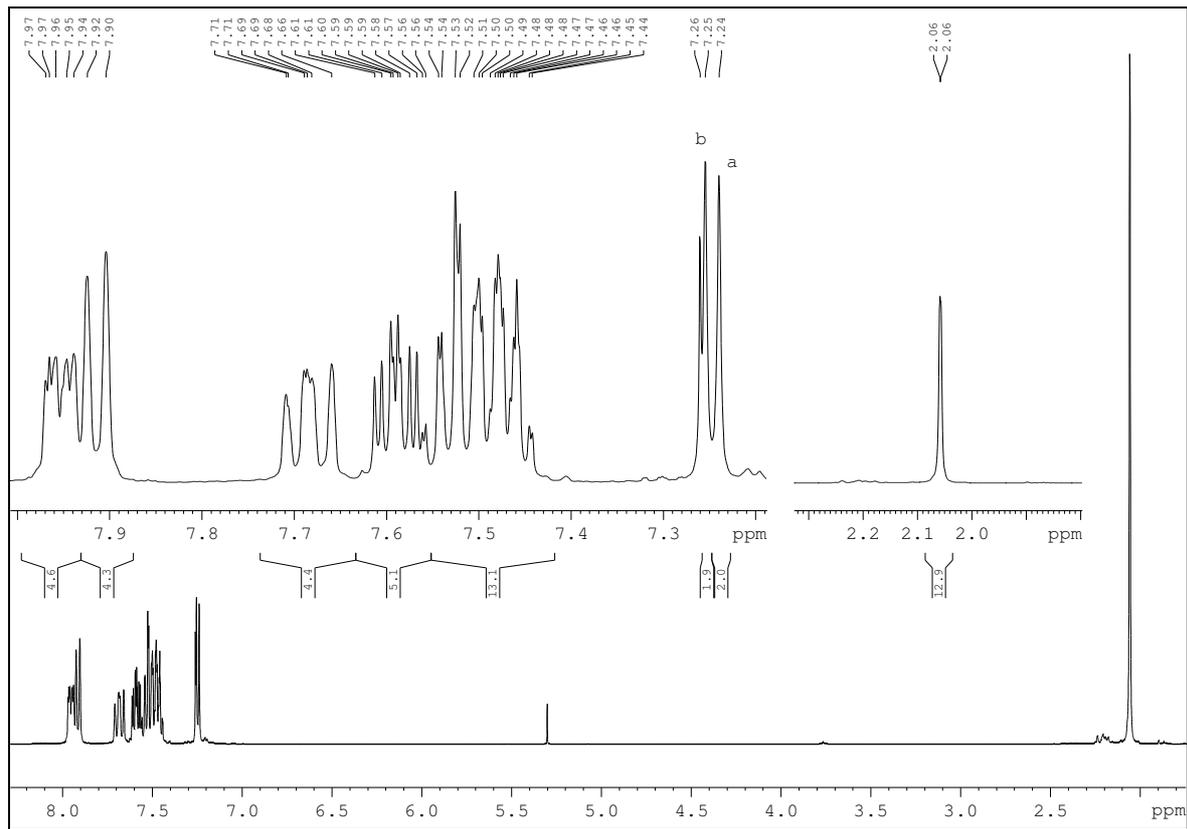


Abbildung 35 Synthese des Grundgerüsts von Variante A (Verbindung 28)

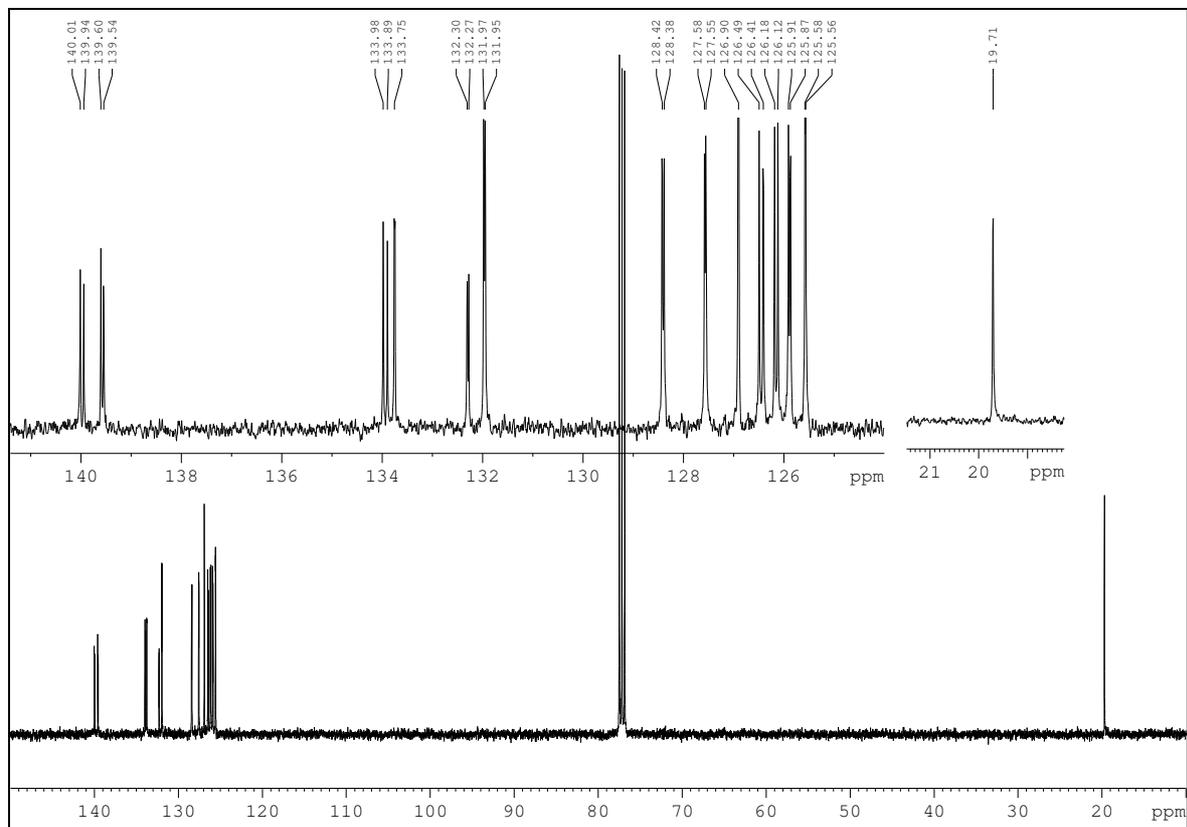
Als Katalysatoren wurde Nickelacetylacetonat und Triphenylphosphin oder Bis-(triphenylphosphin)-nickel(II)-chlorid getestet. Als Lösemittel wurde absolutes THF verwendet. Die besten Ergebnisse erhielt man mit Bis-(triphenylphosphin)-nickel(II)-chlorid als Katalysator.

Die eindeutige Zuordnung der Signale ist trotz COSY-, HMQC- und HMBC-Experiment nicht möglich. Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zeigt zwei Singulets für die Wasserstoffatome a des mittleren Phenylrings bei 7.25 ppm (b) und 7.24 ppm (a), die mit keinem anderen Wasserstoffatom koppeln, so dass das Produkt als Atropisomerenmischung vorliegen muss (siehe NMR-Spektrum 8). Das Verhältnis der chiralen zur achiralen Form beträgt ungefähr 50:50. Im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum erhält man einen doppelten Signalsatz. Die Intensitäten der Signale weisen ebenfalls auf ein Atropisomerenverhältnis von 50:50 hin (siehe NMR-Spektrum 9).

Synthese von Variante A



NMR-Spektrum 8 $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Verbindung 28



NMR-Spektrum 9 $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum von Verbindung 28

2.5.2. Synthese der Dibromverbindung (**42**)

Die Bromierung erfolgt mittels *N*-Bromsuccinimid (NBS) in Tetrachlorkohlenstoff. Die Ausbeute betrug 50%.

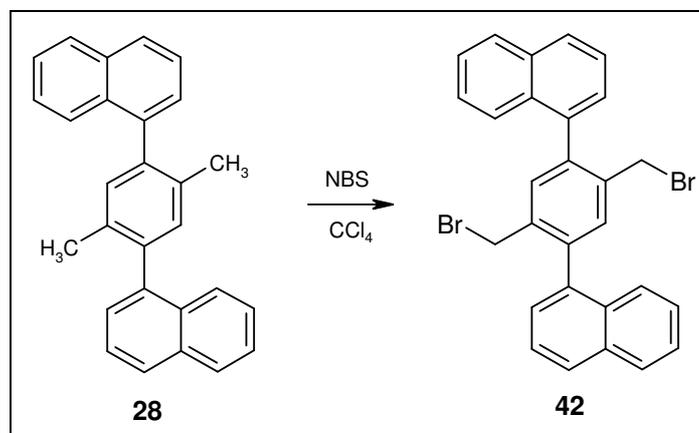
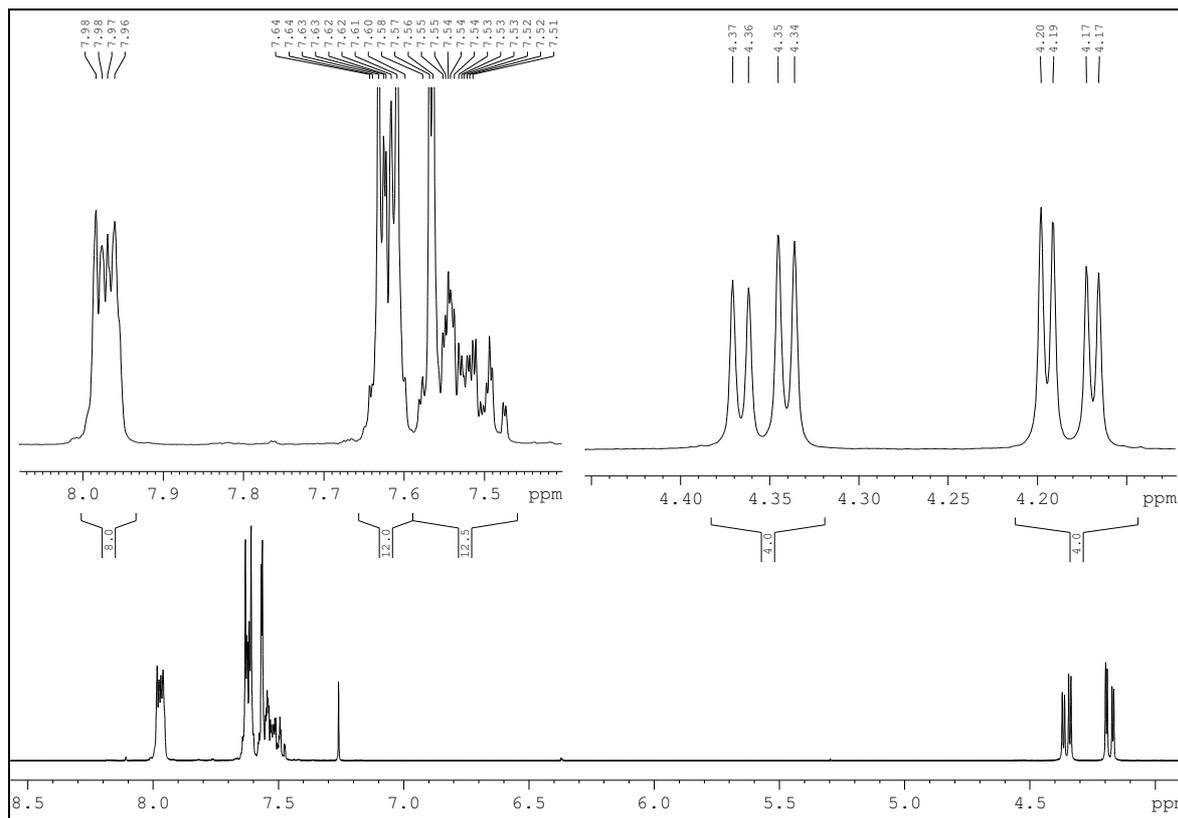


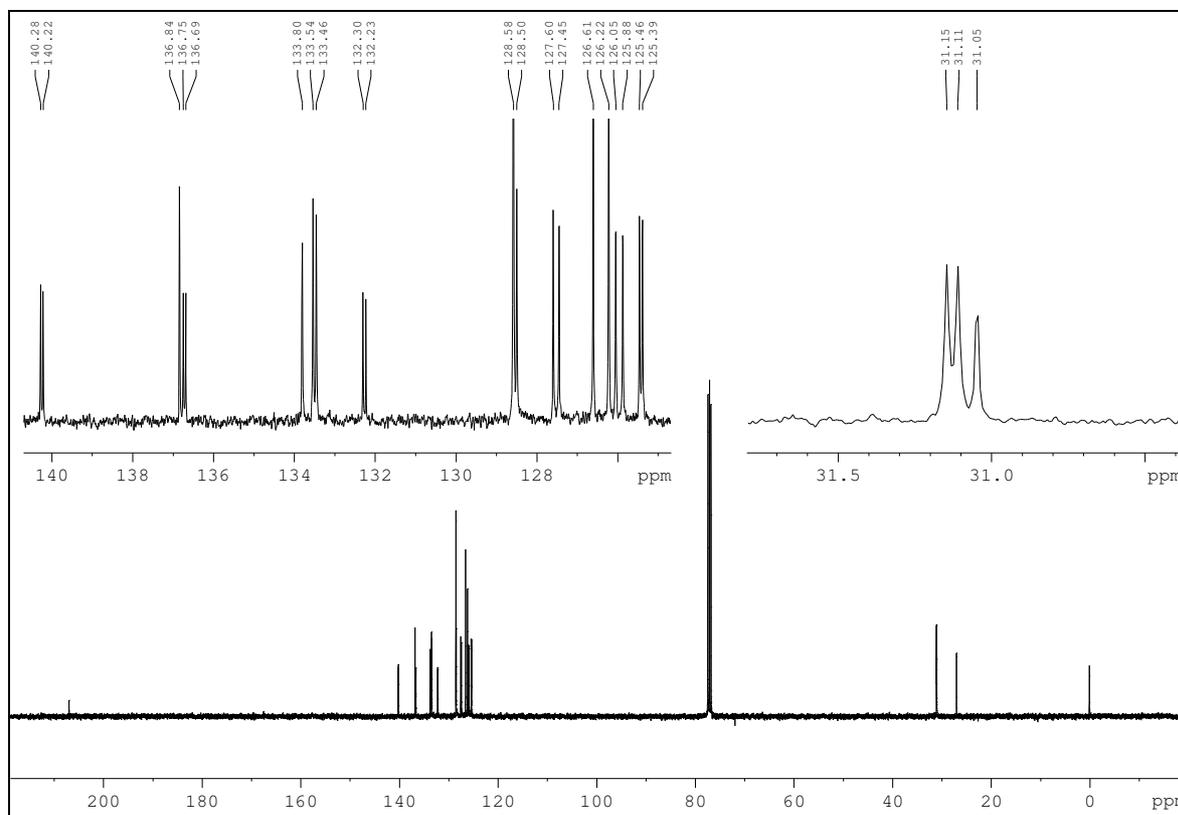
Abbildung 36 Synthese der Dibromverbindung **42**

Im ¹H-NMR-Spektrum findet man für die Wasserstoffatome der CH₂-Gruppen der Seitenketten zweimal zwei Dupletts bei 4.37 ppm und 4.20 ppm mit einer Kopplungskonstante von 10.1 Hz, beziehungsweise bei 4.34 ppm und 4.17 ppm mit einer Kopplungskonstante von 10.4 Hz (siehe NMR-Spektrum 10). Durch die Bromatome wird die Rotation um die Einfachbindung der Seitenkette behindert, so dass die Wasserstoffatome zwar chemisch aber durch die unterschiedliche Umgebung nicht magnetisch äquivalent sind. Das Verhältnis der Atropisomere beträgt 40:60. Im ¹³C-NMR-Spektrum erhält man einen doppelten Signalsatz, wobei einige Signale der Atropisomere zufällig die gleiche chemische Verschiebung aufweisen und zusammenfallen (siehe NMR-Spektrum 11). Eine weitere Auswertung der NMR-Spektren war trotz COSY-, HMQC- und HMBC-Experiment nicht möglich.

Synthese von Variante A



NMR-Spektrum 10 $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Verbindung 42



NMR-Spektrum 11 $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum von Verbindung 42

2.5.3. Synthese des Diethylmalonesters (**43**)

Die Verlängerung der Seitenkette erfolgt im Sinne einer Alkylierung mit Diethylmalonester und Lithiumhexamethyldisilazan als Base in trockenem THF. Die Ausbeute betrug 15%.

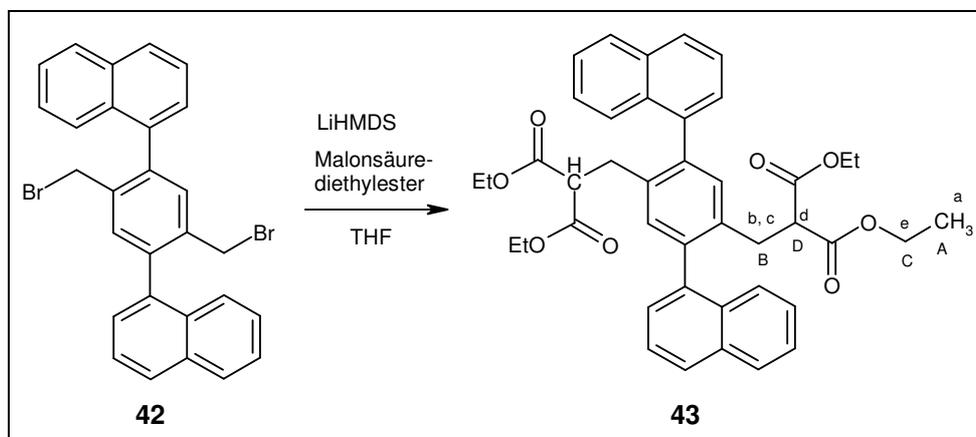
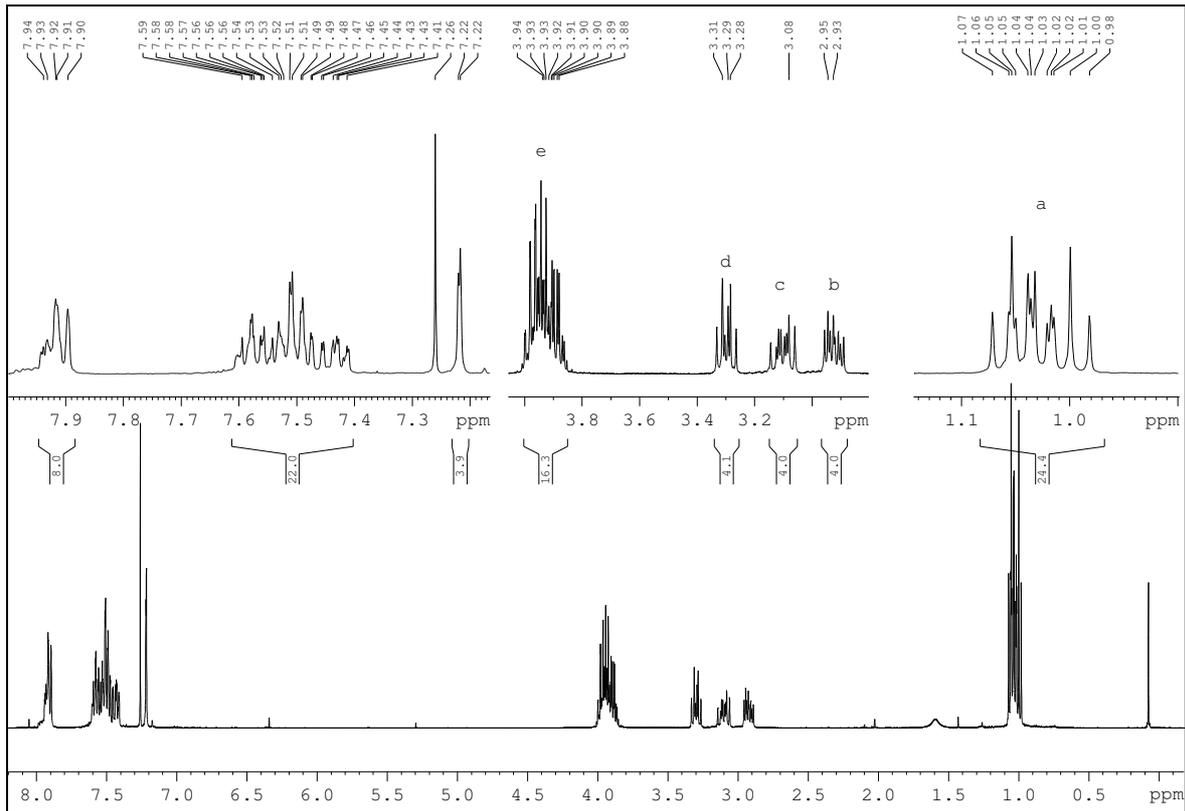


Abbildung 37 Synthese von Verbindung **43**. Die Kennzeichnung a/A bis d/D stimmt mit der Kennzeichnung der Signale im $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum überein

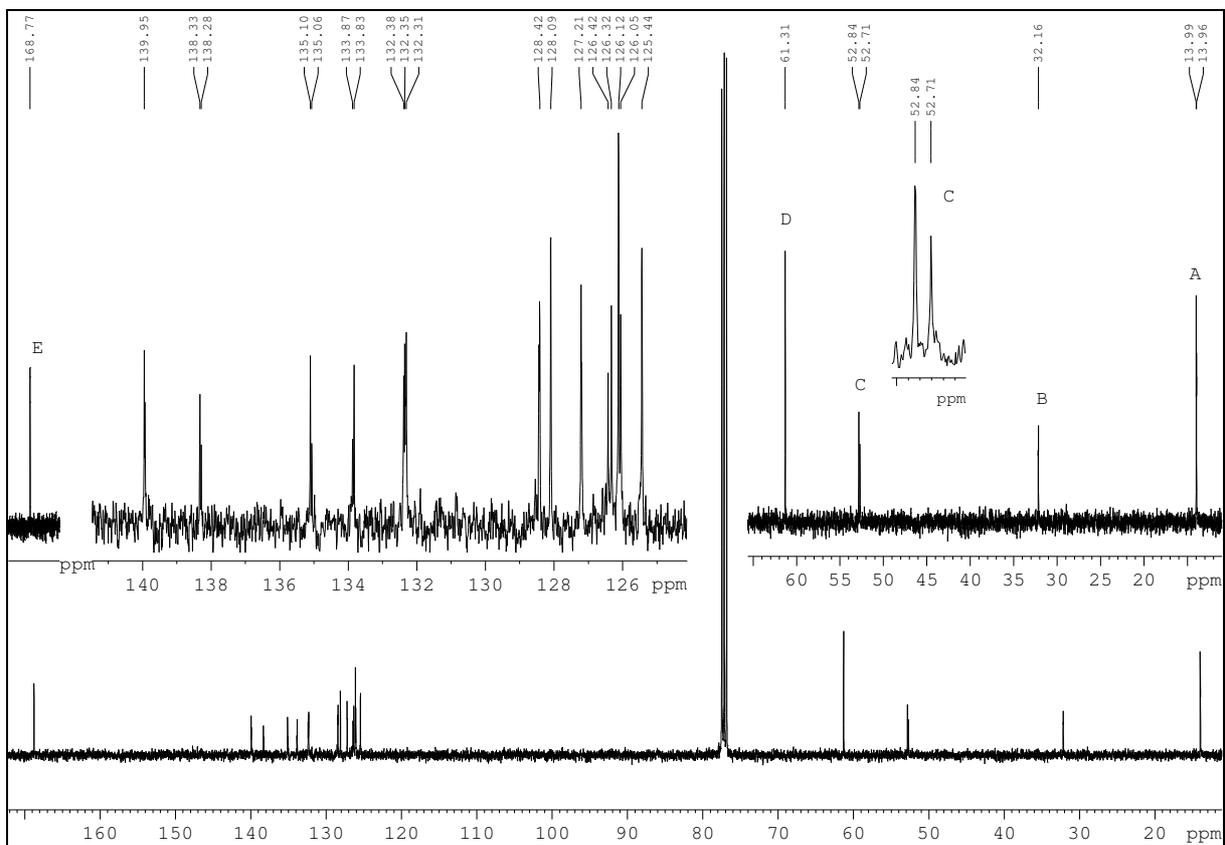
Die Synthese wurde nur einmal mit recht geringer Ausbeute durchgeführt. Als Varianten wurden Dioxan als Lösemittel und *n*-Butyllithium als Base, Toluol als Lösemittel und *N*-Ethyl-diisopropylamin (*Hünigbase*) als Base und Lithiumhexamethyldisilazan als Base und absolutes THF als Lösemittel ohne Erfolg getestet. Das beste Ergebnis erhielt man mit Lithiumhexamethyldisilazan und abs. THF.

Die erhaltene Verbindung besteht aus zwei Atropisomeren im Verhältnis 40:60. Im ^1H -NMR-Spektrum erhält man für die CH_2 -Gruppen direkt am Phenylring zwei Multipletts (b und c, siehe NMR-Spektrum 12 und Abbildung 37), deren Aufspaltungsmuster nicht eindeutig erkennbar ist, weil sich die zwei Signalsätze der Atropisomere überlagern. Für die CH-Gruppe d erhält man ebenfalls ein Multiplett (Multiplett d, siehe NMR-Spektrum 12). Dem Ethylrest können die Signale a (CH_3) und b (CH_2) zugeordnet werden. Im ^{13}C -NMR-Spektrum sind zwei Signalsätze erkennbar, deren Signalintensitäten auf ein Atropisomerenverhältnis von 40:60 hinweisen (siehe Vergrößerung von Signal C). Eine Ausnahme stellen einige Signale der Seitenketten dar. Für die CH-Gruppe D und die CH_2 -Gruppe B erhält man nur ein Signal bei 61.31 ppm bzw. 32.16 ppm. Wahrscheinlich weisen diese Kohlenstoffatome für beide Atropisomere zufällig die gleiche chemische Verschiebung auf. Für alle anderen Kohlenstoffe der Seitenketten erhält man zwei Signale (siehe NMR-Spektrum 13). Die Signale A und C können dem Ethylrest und Signal E der Carbonylfunktion zugeordnet werden. Eine eindeutige Zuordnung der Signale für die aromatischen Kohlenstoffatome bzw. Wasserstoffatome war trotz COSY-, HMQC- und HMBC-NMR-Experiment nicht möglich.

Synthese von Variante A



NMR-Spektrum 12 ¹H-NMR-Spektrum von Verbindung 43



NMR-Spektrum 13 ¹³C-NMR-Spektrum von Verbindung 43

2.5.4. Zusammenfassung der Synthese von Variante A

Das Grundgerüst konnte in guter Ausbeute hergestellt und bromiert werden. Da die Verlängerung der Seitenkette nur einmal und in sehr geringer Ausbeute gelungen ist, wurde die Variante nicht weiter verfolgt. Die Synthese von Variante B war einfacher und konnte mit guten Ausbeuten durchgeführt werden.

2.6. Synthese von Variante B

Die Synthese von Variante B verläuft parallel zur Synthese von Variante A bzw. der Synthese der geländerhelicalen Moleküle. Es können die gleichen Reaktionen mit leicht veränderten Reaktionsbedingungen verwendet werden.

2.6.1. Synthese des Grundgerüsts (**33**)

Die Kopplung der aromatischen Ringe erfolgt mit einer nickelkatalysierten *Grignard*-Reaktion in der Labormikrowelle mit einer Ausbeute von 50%.

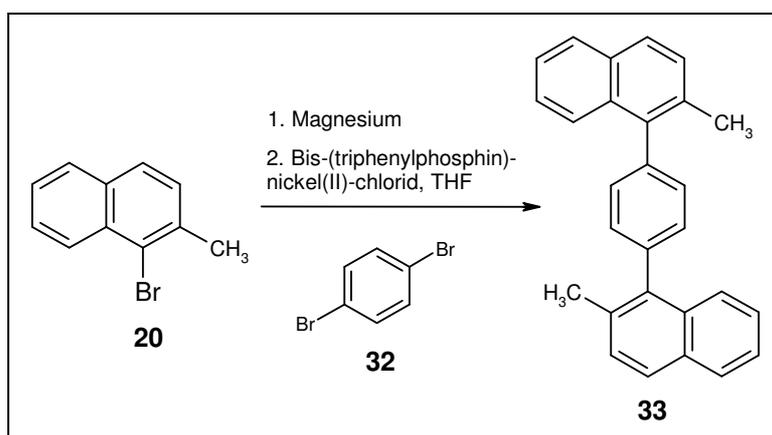


Abbildung 38 Synthese des Grundgerüsts (Verbindung 33)

Die Reaktion erwies sich relativ unempfindlich gegenüber Variationen der Reaktionsbedingungen. Durch Veränderungen der Stoffmenge des eingesetzten Katalysators, der Temperatur, der Reaktionsdauer und der Zugabereihenfolge der Edukte konnte keine Änderung der Ausbeute beobachtet werden. Eine bedeutsame Zeitersparnis konnte durch den Einsatz der Labormikrowelle erzielt werden. So muss die Reaktion ohne Labormikrowelle 3 d bei 60 °C gerührt werden. Durch die Mikrowelle (Gradient: 600W, 6 min auf 55 °C; dann 3 h bei 55 °C, 15 min auf Raumtemperatur) verkürzt sich die Reaktionszeit auf 3 h bei gleich bleibender Ausbeute. Insgesamt gesehen konnten durchweg bessere Ausbeuten als bei dem ersten Reaktionsschritt von Variante A erzielt werden.

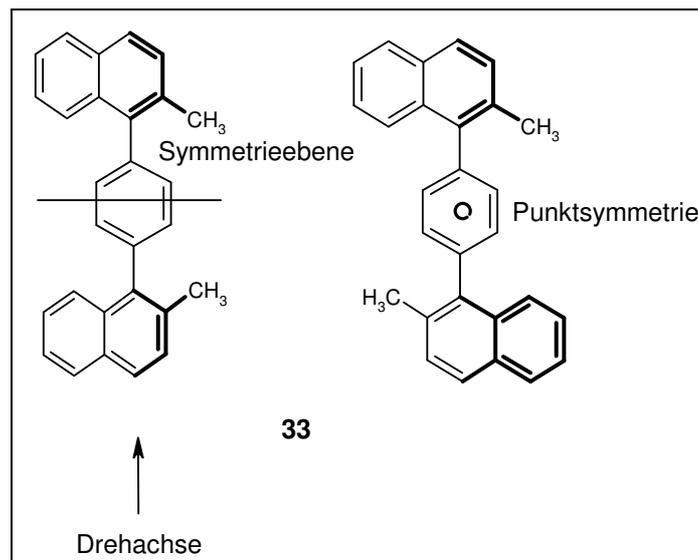


Abbildung 39 Stereochemie von Verbindung 33

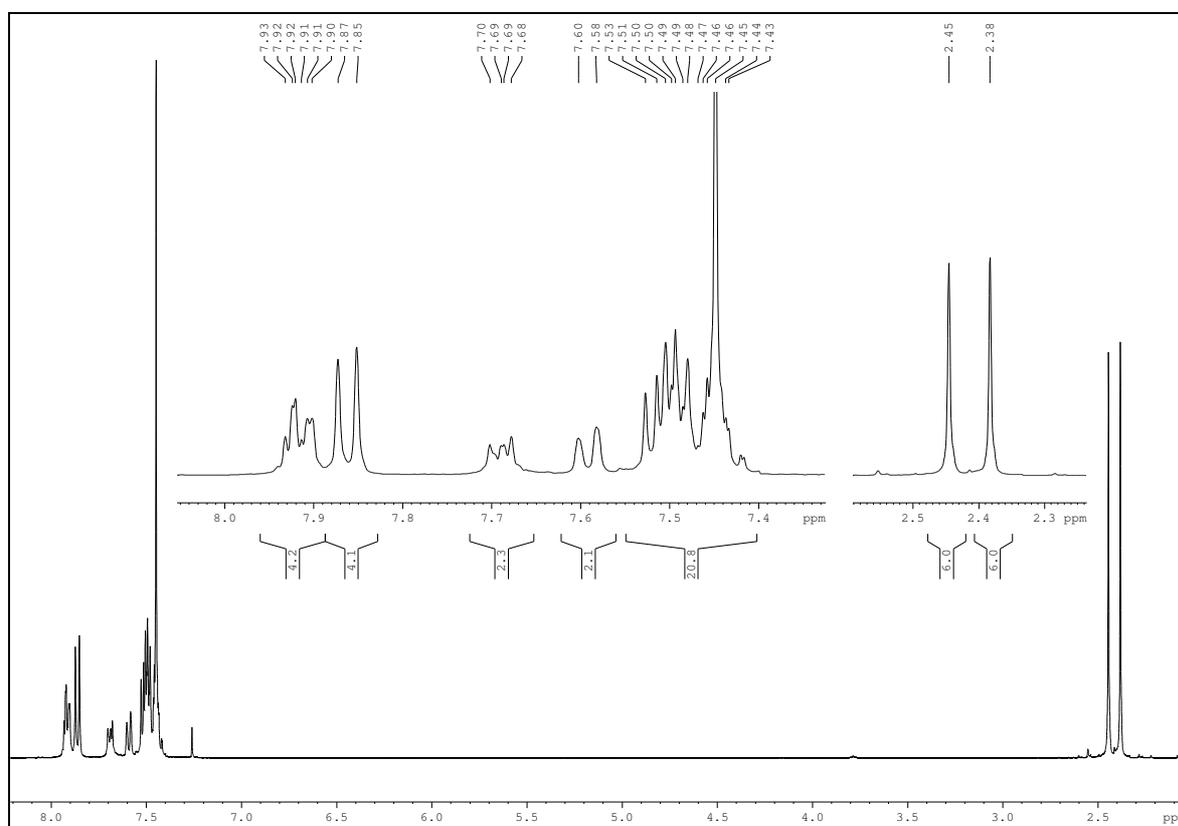
Wie schon oben erwähnt (siehe Kapitel 2.4.1) besitzt Verbindung **33** durch die fehlenden Substituenten am mittleren Phenylring eine zusätzlich Symmetrieebene, die durch den mittleren Phenylring verläuft und das Molekül in zwei identische Hälften teilt, so dass keine zueinander enantiomeren Atropisomere unterschieden werden können. Dadurch reduziert sich die Anzahl der möglichen Atropisomere auf zwei achirale Atropisomere (siehe Abbildung 39). Prinzipiell unterscheiden sich beide Atropisomere durch die Lage der Naphthylringe zum mittleren Phenylring. Bei einem Atropisomer stehen beide Naphthylringe so, dass die CH_3 -Gruppen auf der gleichen Seite des Phenylrings stehen, bei dem anderen Atropisomer stehen die Naphthylringe so, dass die CH_3 -Gruppen auf unterschiedlichen Seiten stehen.

Durch die veränderte Stereochemie ist es nicht mehr möglich, die Verbindungen als Helix oder mit *R* und *S* zu kennzeichnen, da der mittlere Phenylring keine Substituenten trägt, die eine Entscheidung möglich machen würden (am ehesten käme bezogen auf den mittleren Phenylring eine Bezeichnung als „*cis*“- oder „*trans*“-Rotamer in Frage).

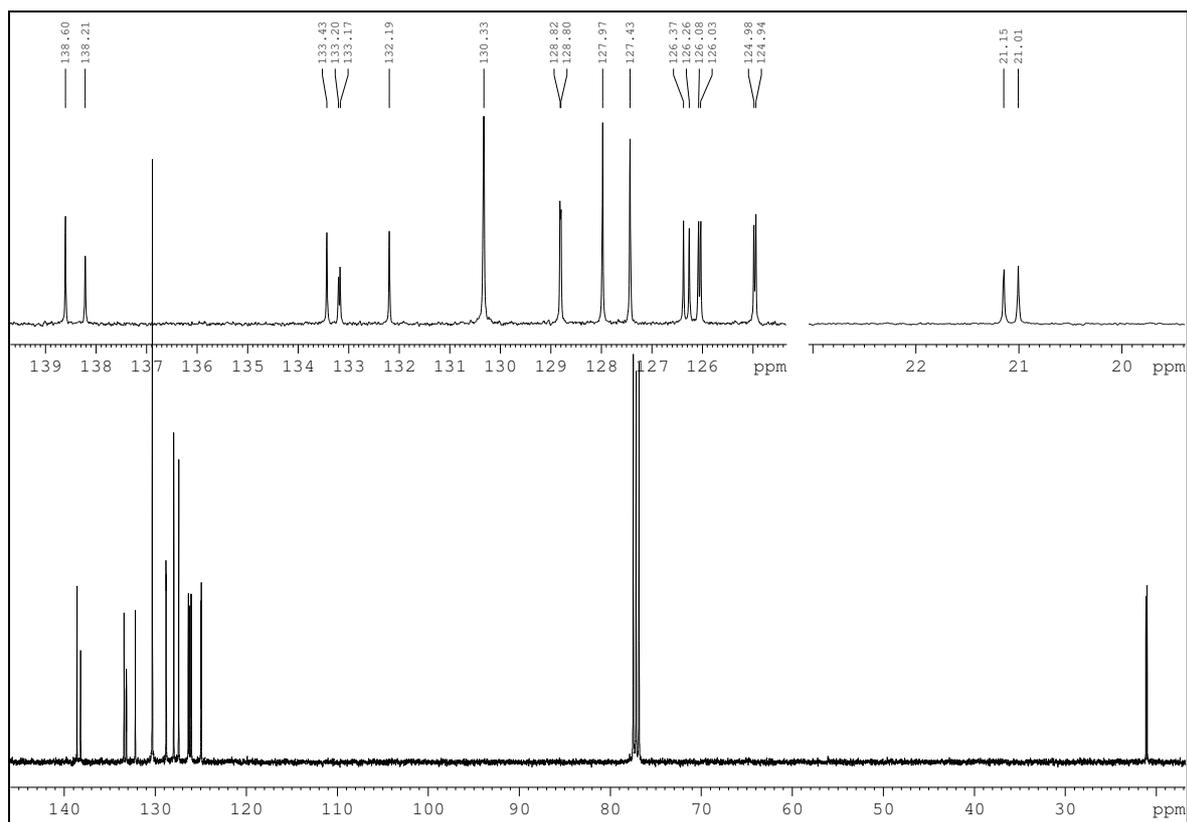
Im ^{13}C -NMR-Spektrum (siehe NMR-Spektrum 15) findet man einen doppelten Signalsatz. Betrachtet man die Signale für die quartären Kohlenstoffe und geht davon aus, dass nur eines der achiralen Atropisomere vorliegt, so erwartet man fünf Signale, da die Verbindungen jeweils symmetrisch aufgebaut sind. Im ^{13}C -NMR-Spektrum findet man aber sechs Signale, wobei die Signale bei 133.20 ppm und 133.17 ppm die geringste Intensität aufweisen, so dass beide Atropisomere vorliegen müssen. Ein quartärer Kohlenstoff beider Atropisomere ist magnetisch nicht äquivalent und kann unterschieden werden. Der Unterschied in der chemischen Verschiebung ist minimal und beträgt 0.3 ppm. Alle anderen quartären Kohlenstoffatome weisen für beide Atropisomere die gleiche chemische Verschiebung auf und können nicht unterschieden werden. Betrachtet man die Signale für die aromatischen Kohlenstoffatome, so erwartet man sieben Signale für eines der Atropisomere.

Im ^{13}C -NMR-Spektrum findet man aber elf Signale, so dass beide Atropisomere vorliegen müssen. Die Signale bei 130.32, 127.97 und 127.43 ppm weisen eine höhere Intensität als die Signale bei 128.82, 128.80, 126.37, 126.26, 126.08, 126.03, 124.98 und 124.94 ppm auf. Das Signal bei 130.32 ppm kann mittels COSY-, HMQC- und HMBC-NMR-Experiment eindeutig dem mittleren Phenylring zugeordnet werden. Alle anderen Signale können leider nicht genau zugeordnet werden, müssen aber zu den Naphthylringen gehören. Somit sind nur zwei aromatische Kohlenwasserstoffe der Atropisomere nicht unterscheidbar, da sie keine unterschiedliche chemische Verschiebung aufweisen. Alle anderen sind unterscheidbar. Die Unterschiede in der chemischen Verschiebung betragen 0.03 bis 0.1 ppm. Der Abstand zwischen zwei Datenpunkten im Spektrum beträgt 0.007 ppm. Die Signale wurden deshalb auf zwei Nachkommastellen genau angegeben. Für die CH_3 -Gruppen der Naphthylringe findet man im ^{13}C -NMR-Spektrum zwei Signale mit gleicher Intensität bei 21.14 ppm und 21.01 ppm, so dass diese deutlich unterscheidbar sind (siehe NMR-Spektrum 15).

Im ^1H -NMR-Spektrum findet man für die CH_3 -Gruppen am Naphthylring zwei Signale bei 2.45 ppm und 2.38 ppm im Verhältnis 1:1. Die Signale der aromatischen Wasserstoffatome der Atropisomere überlagern sich sehr stark, so dass man hauptsächlich Multipletts finden kann (siehe NMR-Spektrum 14). Eine säulenchromatographische Trennung oder fraktionierte Kristallisation der Atropisomere war nicht möglich.

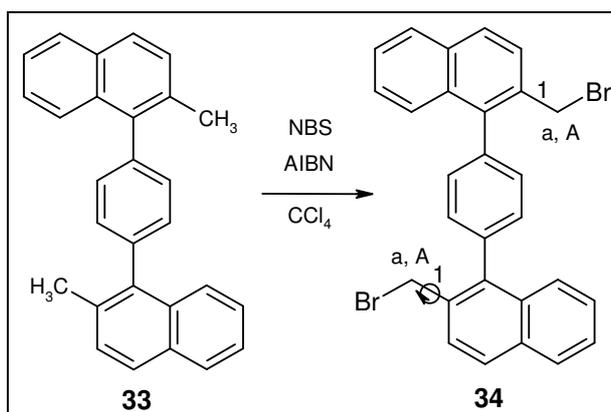


NMR-Spektrum 14 ^1H -NMR-Spektrum von Verbindung 33


 NMR-Spektrum ^{13}C -NMR-Spektrum von Verbindung **33**

2.6.2. Synthese der Bisbrommethylverbindung (**34**)

Die Bromierung erfolgt mit NBS und AIBN als Radikalstarter in Tetrachlorkohlenstoff analog zu den bisher durchgeführten Bromierungen. Die Ausbeute beträgt 70%. Eine weitere Optimierung der Reaktion war durch die Erfahrung aus den Vorversuchen mit den anderen Verbindungen nicht nötig.


 Abbildung 40 Synthese der Bisbrommethylverbindung (Verbindung **34**)

Die Verbindung liegt wie Verbindung **33** als Atropisomerengemisch im Verhältnis 50:50 vor. Man erhält im ^1H -NMR-Spektrum für die Wasserstoffatome der CH_2 -Gruppen (a) (siehe Abbildung 40) der Seitenkette im Unterschied zu Verbindung **24** und **42**, wo man Dupletts

erhält, nur zwei Singulets bei 4.62 ppm und 4.56 ppm (siehe NMR-Spektrum 16). Im Vergleich zu den Verbindungen **24** und **42** (siehe Abbildung 41) muss die Rotationsbarriere geringer sein, so dass eine Rotation um die Einfachbindung 1 der Seitenkette möglich ist und die Wasserstoffatome der CH₂-Gruppe (a) magnetisch äquivalent sind. Der mittlere Phenylring hat somit nur einen Einfluss auf die Größe der Rotationsbarriere um die Einfachbindung der Seitenkette der Naphthylringe, wenn er substituiert ist.

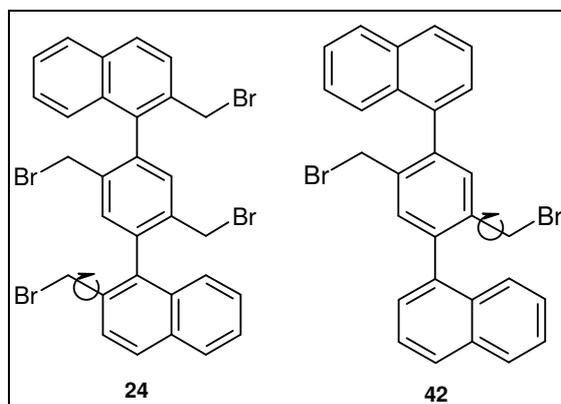
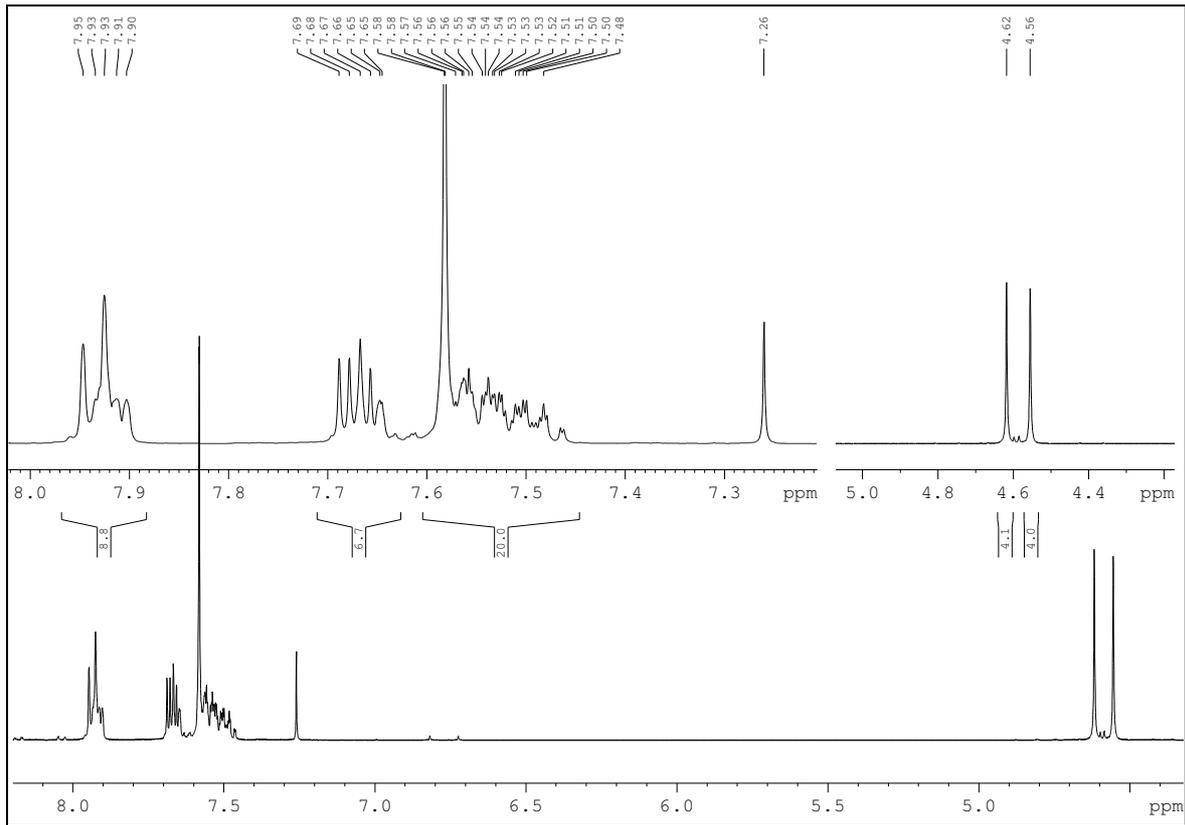


Abbildung 41 Verbindung **24** und **42**

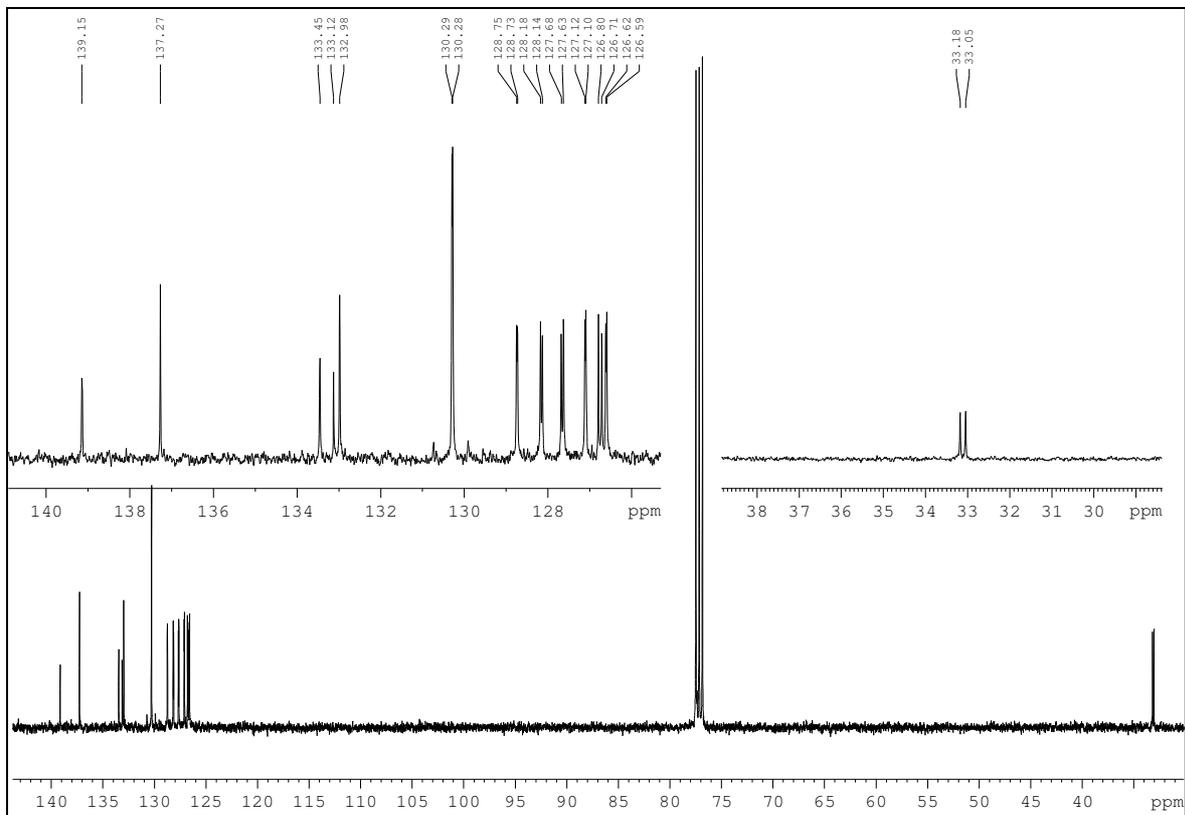
Bei Verbindung **24** führt die Substitution des Phenylrings dazu, dass alle Wasserstoffatome der Seitenketten magnetisch nicht äquivalent sind und jeweils zwei Dupletts im ¹H-NMR-Spektrum ergeben (siehe NMR-Spektrum 5). In Verbindung **42** ist nur der mittlere Phenylring substituiert und trotzdem sind die Wasserstoffatome der Seitenketten magnetisch nicht äquivalent (siehe NMR-Spektrum 10). Die benachbarten unsubstituierten Naphthylringe reichen somit aus, um die Rotation um die Einfachbindung der CH₂-Gruppe zu hindern. Hieraus kann man schließen, dass eine alleinige Bromierung der Seitenketten der Naphthylringe den einfachsten Fall darstellt, da genügend Platz im Molekül vorhanden ist, so dass die freie Drehbarkeit um die Einfachbindung der Seitenkette nicht behindert wird. Eine Bromierung von Verbindung **24** und **42** sollte schwieriger sein, da der Platz aufgrund fehlender freier Drehbarkeit für die Bromsubstituenten begrenzt ist.

Im ¹³C-NMR-Spektrum von Verbindung **34** sieht man zwei Signalsätze (siehe NMR-Spektrum 17). Es gibt fünf Signale für die quartären Kohlenstoffatome und vierzehn Signale für die aromatischen Kohlenstoffatome. Die quartären Kohlenstoffatome der Atropisomere sind nicht unterscheidbar. Eigentlich erwartet man sechs Signale, so dass von zwei quartären Kohlenstoffatomen die chemische Verschiebung gleich sein muss. Die aromatischen Kohlenstoffatome können dagegen unterschieden werden, da der Unterschied in der chemischen Verschiebung groß genug ist. Für die CH₂-Gruppen (A) erhält man zwei Singulets bei 33.18 und 33.05 ppm. Sie weisen den größten Unterschied in der chemischen Verschiebung auf. Für diese Verbindung wurden Hochtemperatur-¹³C-NMR-Messungen durchgeführt. Hierfür wurde die Temperatur von Raumtemperatur bis 360 K erhöht.

Synthese von Variante B



NMR-Spektrum 16 $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Verbindung 34



NMR-Spektrum 17 $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum von Verbindung 34

Es konnte keine Koaleszenz beobachtet werden (siehe Kapitel 2.6.8). Eine genaue Zuordnung der Signale war trotz COSY-, HMQC- und HMBC-NMR-Experiment nicht möglich. Die Verbindung wurde nicht in die Atropisomere getrennt und als Gemisch weiter verwendet.

2.6.3. Synthese des alkylierten Malonsäurediethylesters (**35**)

Die Verlängerung der Seitenkette erfolgt wie bei Verbindung **12** oder **43** im Sinne eine Alkylierung mit Malonsäurediethylester und Lithiumhexamethyldisilazan als Hilfsbase in THF. Die Ausbeute betrug 60% bis 70%.

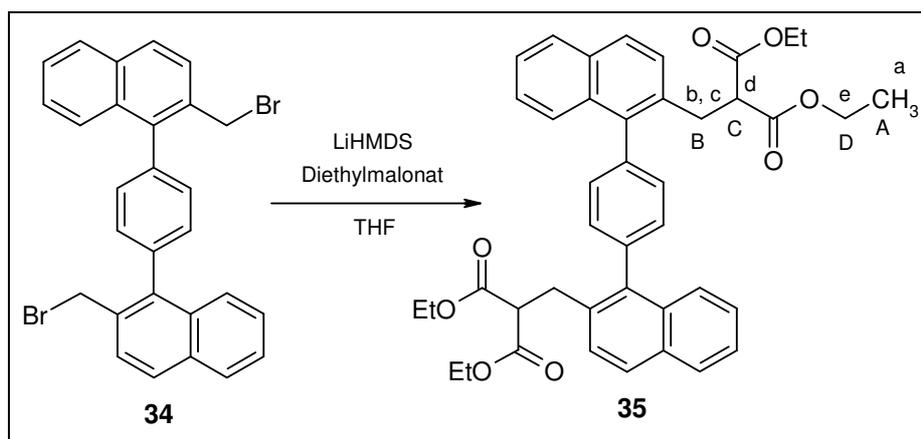
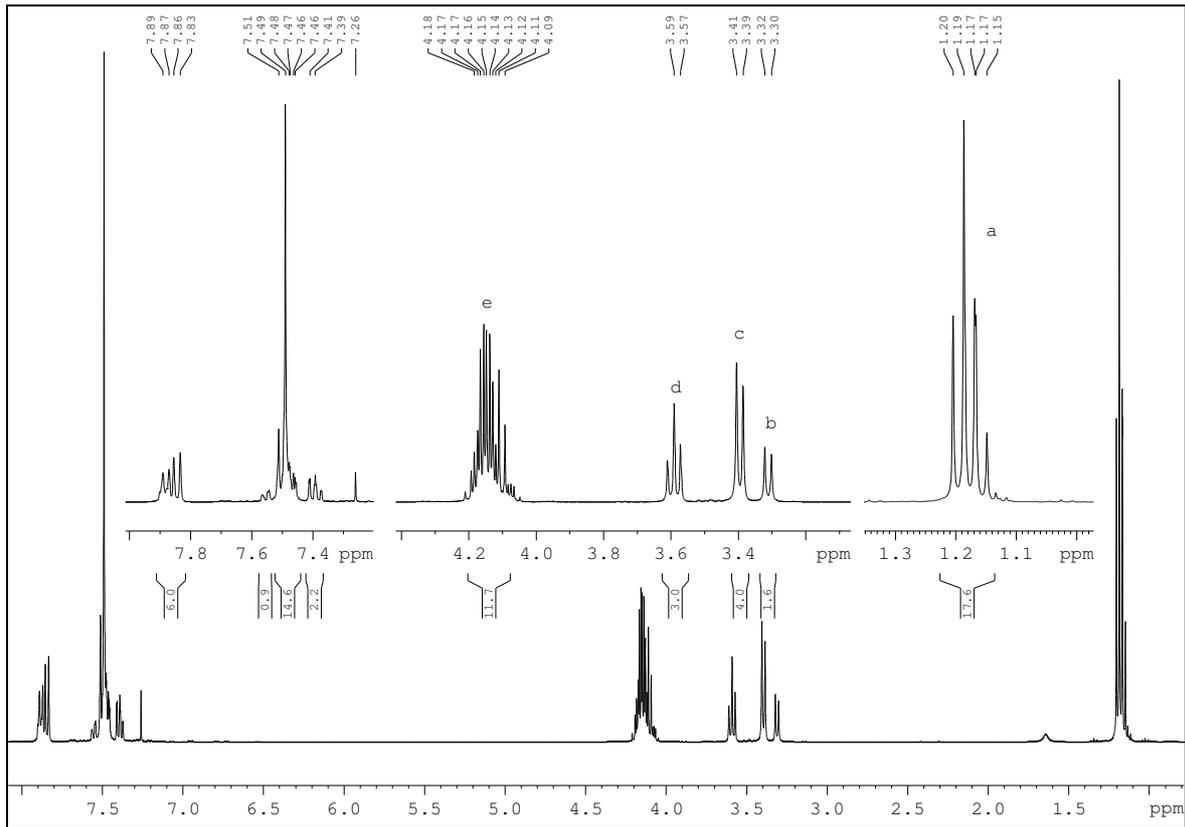


Abbildung 42 Synthese von Verbindung 35

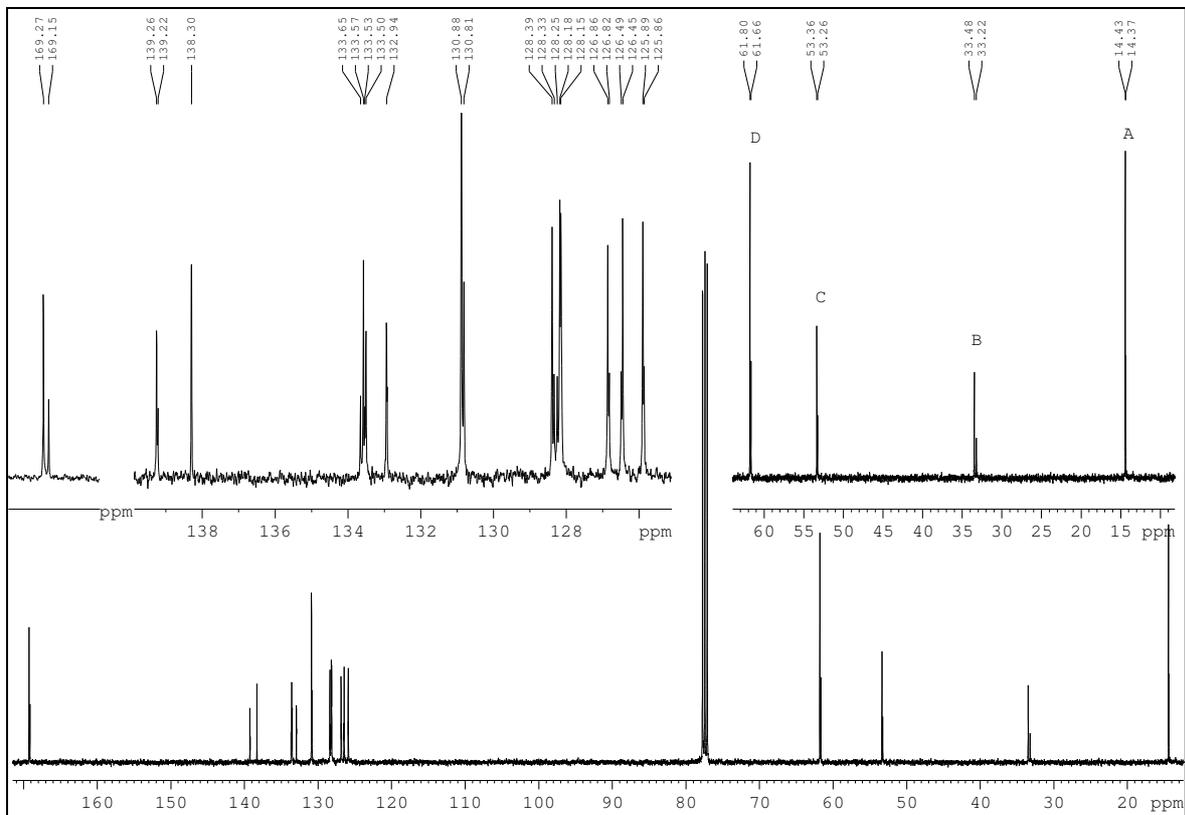
Da für die anderen Verbindungen schon viel Vorarbeit geleistet wurde, wurde keine Variation der Reaktionsbedingungen vorgenommen.

Die Verbindung liegt als Atropisomerengemisch im Verhältnis 30:70 vor. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum findet man für die Wasserstoffatome der CH_2 -Gruppe direkt am Naphthylring zwei Dupletts (Signal c und Signal b, siehe NMR-Spektrum 18) mit unterschiedlicher Intensität, die nicht miteinander koppeln. Die Flächen unter den Signalen verhalten sich wie 30:70. Die Signale müssen also zu zwei unterschiedlichen Verbindungen gehören. Für den Wasserstoff der CH -Gruppe d findet man für beide Atropisomere nur ein Triplet (Signal d). Eine Unterscheidung ist nicht möglich, da die chemische Verschiebung für beide Atropisomere gleich ist. Da die Signale beider Atropisomere für dieses Wasserstoffatom zusammenfallen, ist die Fläche mit drei Flächeneinheiten genau um eine Flächeneinheit größer, als man es nur für ein Atropisomer erwartet und entspricht genau dem oben erwähnten Verhältnis der Atropisomere. Den Wasserstoffatomen des Ethylrestes können die Signale a (CH_3) und e (CH_2) zugeordnet werden. Im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum erhält man einen doppelten Signalsatz, wobei die Intensitäten der Signalsätze sich wie 30:70 verhalten (siehe NMR-Spektrum 19). Für die Kohlenstoffe der CH_2 -Gruppe direkt am Naphthylring erhält man zwei Signale mit unterschiedlichen Intensitäten bei 33.48 und 33.32 ppm (Signale B).

Synthese von Variante B



NMR-Spektrum 18 $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Verbindung 35



NMR-Spektrum 19 $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum von Verbindung 35

Für das Kohlenstoffatom der CH-Gruppe findet man nicht wie im $^1\text{H-NMR}$ Spektrum nur ein Signal, sondern zwei Signale bei 53.36 und 53.26 ppm (Signale C). Man kann also davon ausgehen, dass sich das Verhältnis der Atropisomere im Vergleich zum vorhergehenden Reaktionsschritt geändert haben muss. Den Kohlenstoffatomen des Ethylrestes können die Signale A (CH_3) und D (CH_2) zugeordnet werden. Für die Carbonylfunktion erhält man zwei Signale bei 169.27 und 169.15 ppm. Eine genauere Zuordnung weiterer Signale war trotz COSY-, HMQC- und HMBC-Experiment nicht möglich.

2.6.4. Synthese der Carbonsäure (**36**)

Die vier Estergruppen von Verbindung **35** werden mit wässriger NaOH in Ethanol gespalten. Man erhält eine Tetracarbonsäure. Die Reaktion verläuft vollständig. Anschließend wird die Tetracarbonsäure mit Salzsäure in Dimethylsulfoxid (DMSO) zur Dicarbonsäure decarboxyliert. Die Ausbeute betrug 70%.

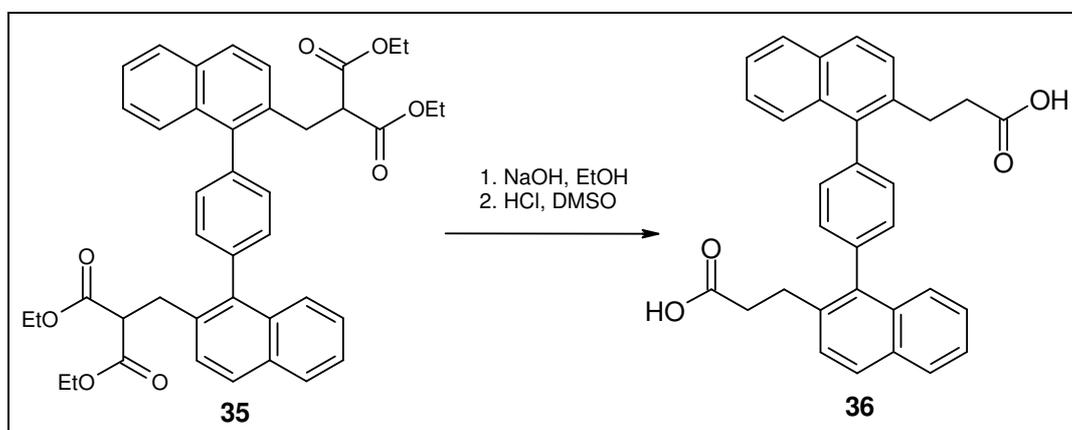


Abbildung 43 Synthese der Dicarbonsäure (Verbindung 36)

Die Esterspaltung verläuft glatt und quantitativ, deshalb wurde das Syntheseprodukt nur einmal isoliert und spektroskopisch charakterisiert. Für die weiteren Reaktionen wurde das Rohprodukt gleich weiter umgesetzt.

Die Decarboxylierung war schwieriger, da sich die vierfache Carbonsäure nicht in Wasser löst. Eine Decarboxylierung in Ethanol oder Isopropanol ist wegen der erneuten Veresterungsmöglichkeit mit Verbindung **36** nicht möglich. In Dioxan konnte die Carbonsäure decarboxyliert werden. Leider war die Reinigung nicht einfach und es wurden unterschiedliche Ausbeuten erzielt. Als zuverlässigste Methode erwies sich die Decarboxylierung in DMSO, da es sehr hoch erhitzt werden kann. Die Nachteile dieser Methode liegen darin, dass DMSO in vielen Lösemitteln löslich ist und sich durch den hohen Siedepunkt nicht entfernen lässt. Zusätzlich fungiert DMSO auch in kleinen Mengen als Lösungsvermittler, so dass sich Verbindung **36** auch in Lösemitteln löst, in denen sie ohne

DMSO nicht löslich wäre. Die Verbindung kann nach Abschluss der Reaktion durch Zusatz von Wasser ausgefällt und abfiltriert werden.

Als Alternative wurde versucht, den zweifachen Dimethylmalonester herzustellen und mit Lithiumiodid zum zweifachen Methylester zu decarboxylieren (siehe Abbildung 44). Die Herstellung des zweifachen Dimethylmalonesters **45** verlief mit guter Ausbeute. Die Decarboxylierung mit Lithiumiodid zu Verbindung **36** war jedoch nicht möglich.

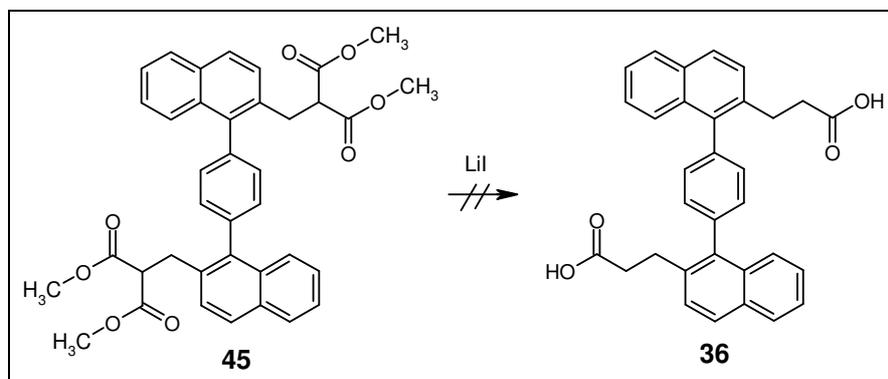
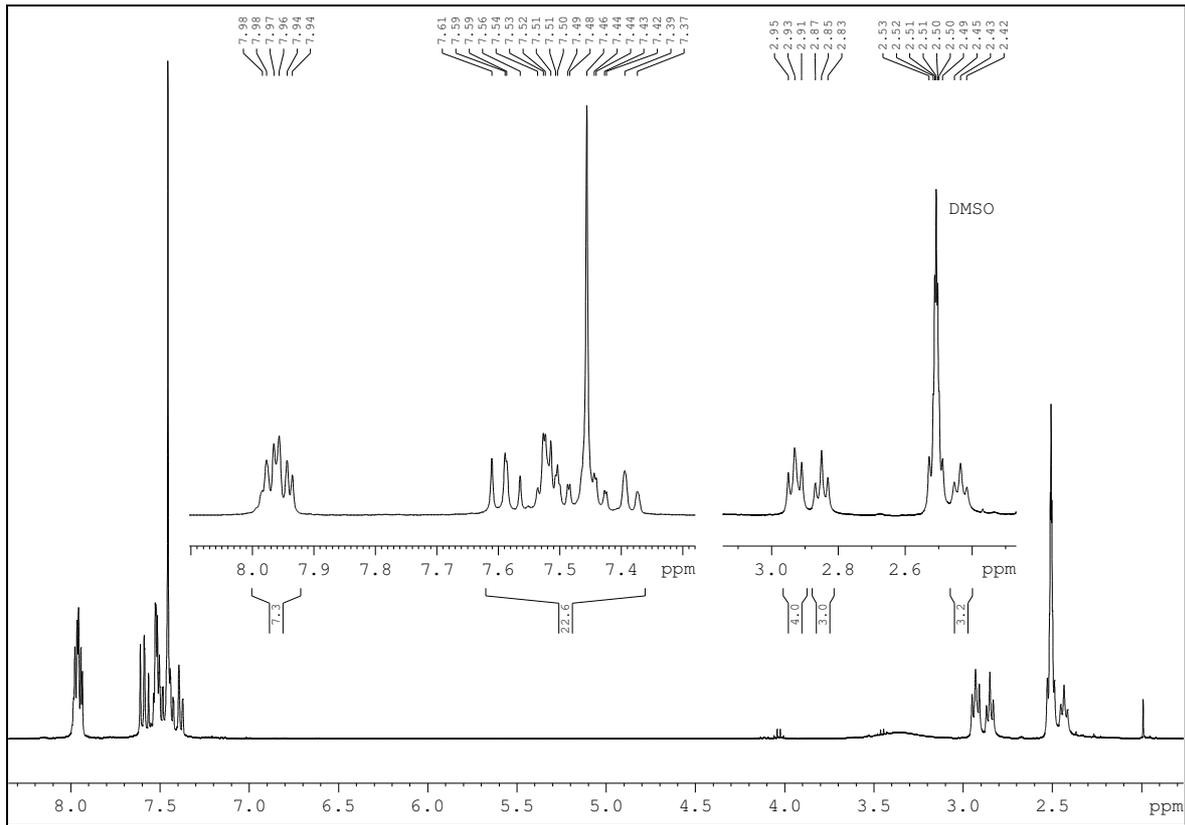
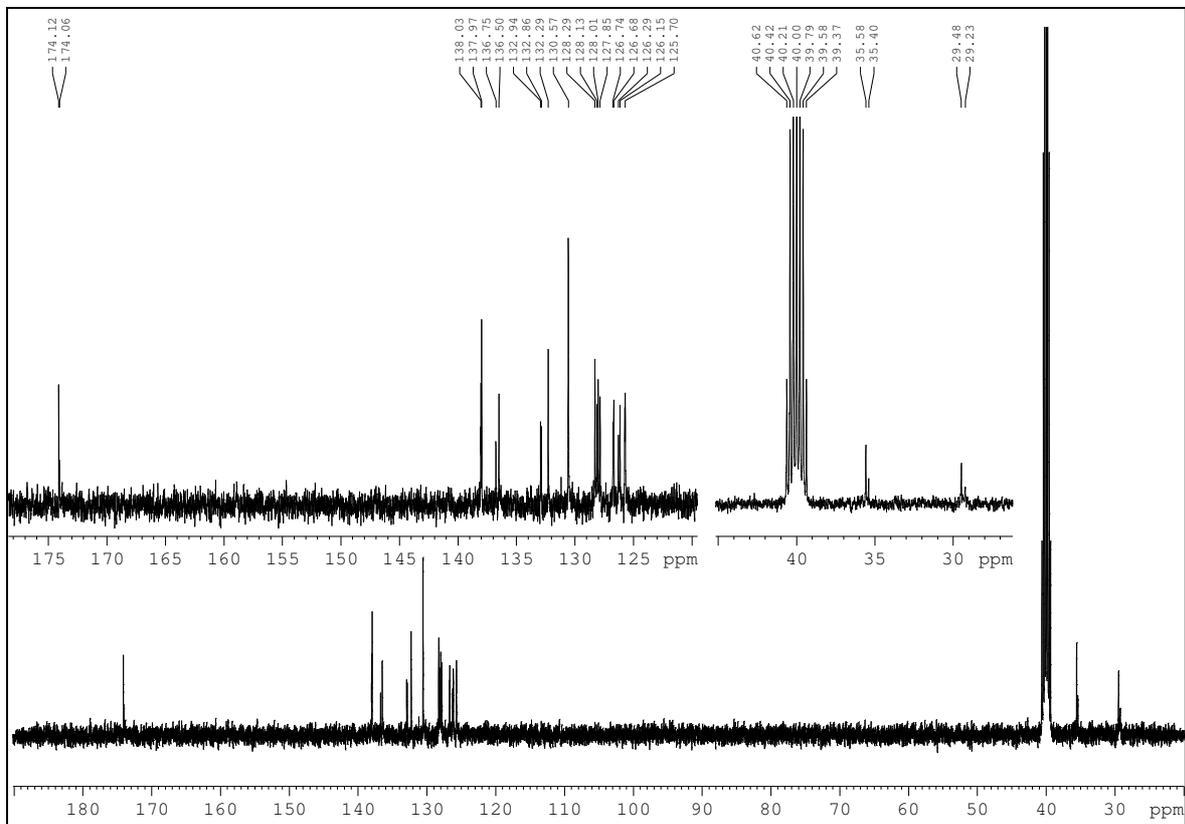


Abbildung 44 Synthesevariante von Verbindung **36**

Die Verbindung liegt als Atropisomerenmischung im Verhältnis 40:60 vor (siehe NMR-Spektrum 20). Durch Hochtemperatur-¹H-NMR-Messungen konnte keine Koaleszenz beobachtet werden (siehe Kapitel 2.6.8). Verbindung **36** ist der Ausgangspunkt für die Synthese der verschiedenen Amine und konnte mit guter Ausbeute hergestellt werden.



NMR-Spektrum 20 ¹H-NMR-Spektrum von Verbindung 36



NMR-Spektrum 21 ¹³C-NMR-Spektrum von Verbindung 36

2.6.5. Synthese der Diamide (46 bis 57)

Aus der zweifachen Carbonsäure **36** wurde mit Oxalylchlorid das zweifache Säurechlorid hergestellt, das anschließend mit dem entsprechenden Amin zum Amid umgesetzt wurde. Die Ausbeuten schwanken zwischen 40% und 90% je nach Amin. Bei „kostengünstigen“ Aminen kann auf die Verwendung einer Hilfsbase verzichtet werden, da das im Überschuss eingesetzte Amin die bei der Reaktion entstehende Salzsäure abfängt. Bei „teuren“ Aminen wird zunächst Hünigbase als Hilfsbase verwendet. Die Aufarbeitung erfolgt durch Säulenchromatographie oder Umkristallisieren.

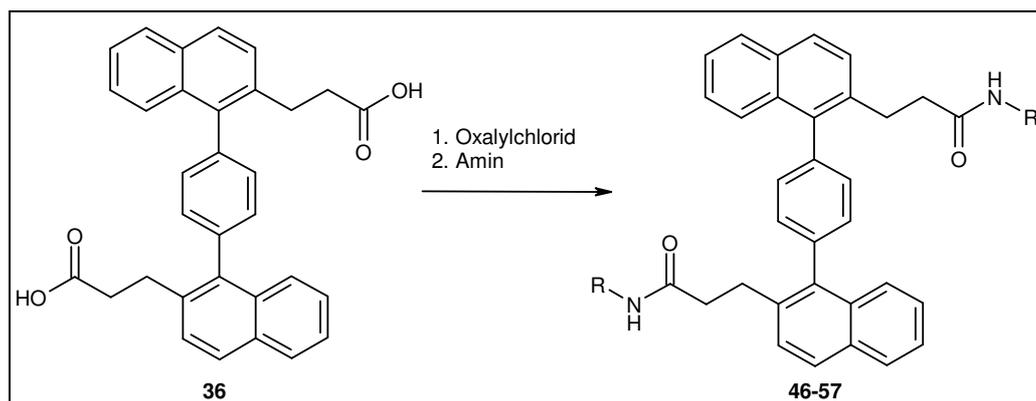


Abbildung 45 Synthese der Diamide

Bei der Auswahl der Amine wurden die Arbeiten von R. Pick⁷³ und D. Zlotos⁷⁴ berücksichtigt (siehe Tabelle 8). So wurden einige der wirksamsten Amine ausgewählt, um die Verbindungen direkt vergleichen zu können und unwirksame Verbindungen auszuschließen.

Ringsystem	Amin-Substituent	EC ₅₀ [nM]	Literatur
Alcuronium	Allyl	5	Zlotos
Caracurin V	Allyl	3	Zlotos ⁷⁴
Caracurin V	Propargyl	4	Zlotos ⁷⁴
Caracurin V	Propyl	30	Zlotos ⁷⁴
Caracurin V	Benzyl	69	Zlotos ⁷⁴
W84-Derivat	Cyclohexyl	45	Pick ⁷⁵

Tabelle 8 Amin-Substituenten und ihre Wirksamkeit

Aus Tabelle 9 können die eingesetzten Amine entnommen werden.

Man erhält fast immer ein Atropisomerengemisch (Verhältnis ungefähr 30:70), so dass man im NMR-Spektrum einen doppelten Signalsatz erhält. Als Beispiel wurde das NMR-Spektrum von Verbindung **47** herausgegriffen (siehe Abbildung 46). Sowohl im ¹H-NMR-Spektrum als auch im ¹³C-NMR-Spektrum ist der doppelte Signalsatz gut zu erkennen.

Verbindung	Eingesetztes Amin	Ausbeute [%]
46	Allylamin	75
47	Aminomethylcyclopropan	46
48	Benzylamin	90
49	Cyclohexylamin	50
50	Cyclopentylamin	50
51	Diethylamin	wurde ohne Isolierung sofort zum Amin umgesetzt
52	Methoxyethylamin	70
53	Morpholinoethylamin	60
54	<i>n</i> -Butylamin	60
55	<i>n</i> -Propylamin	45
56	Propargylamin	37
57	<i>tert.</i> -Butylamin	80

Tabelle 9 Übersicht der hergestellten Amide und ihrer Ausbeute

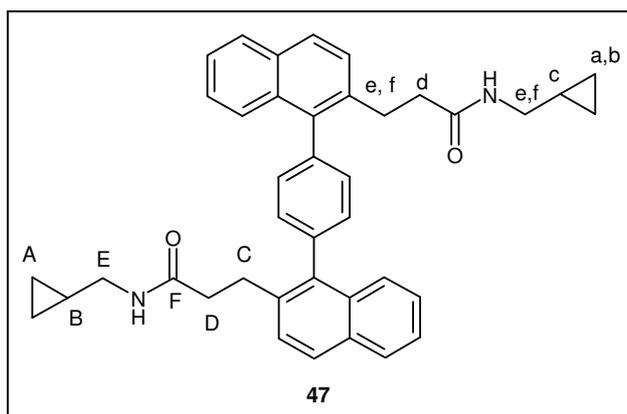
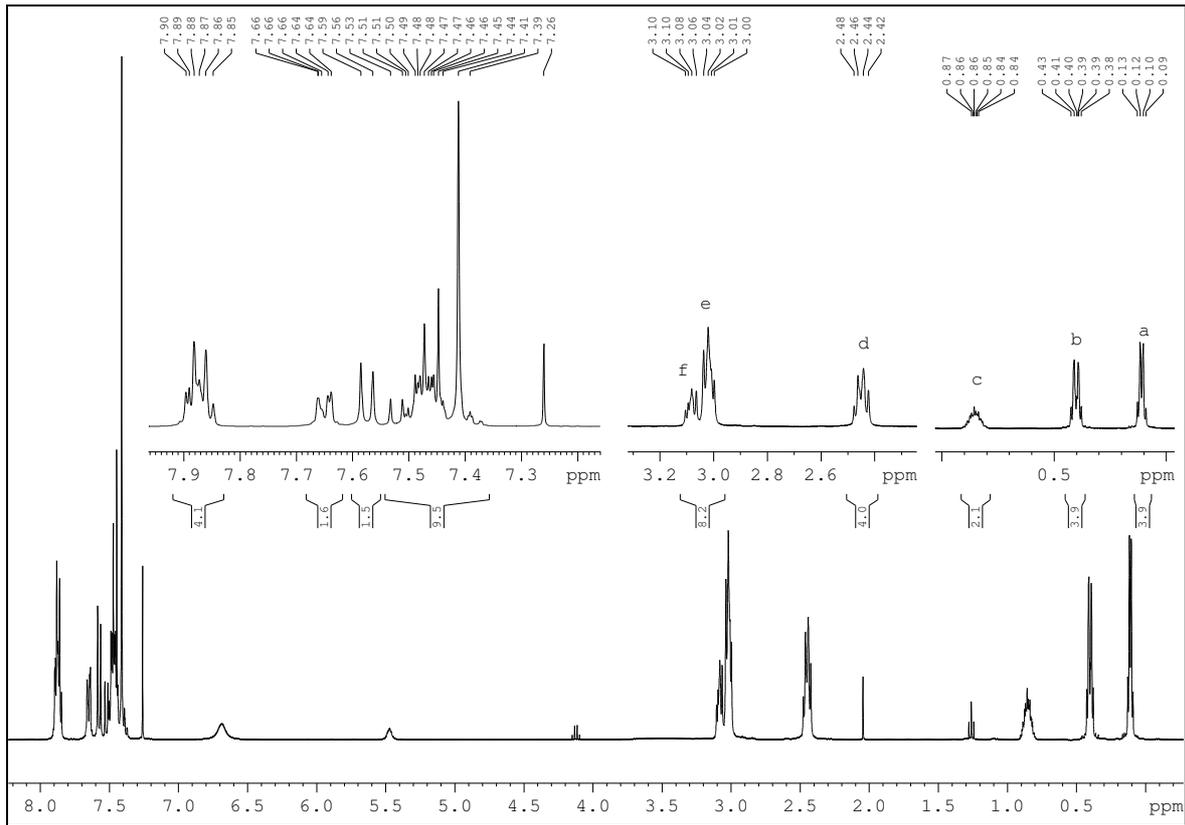


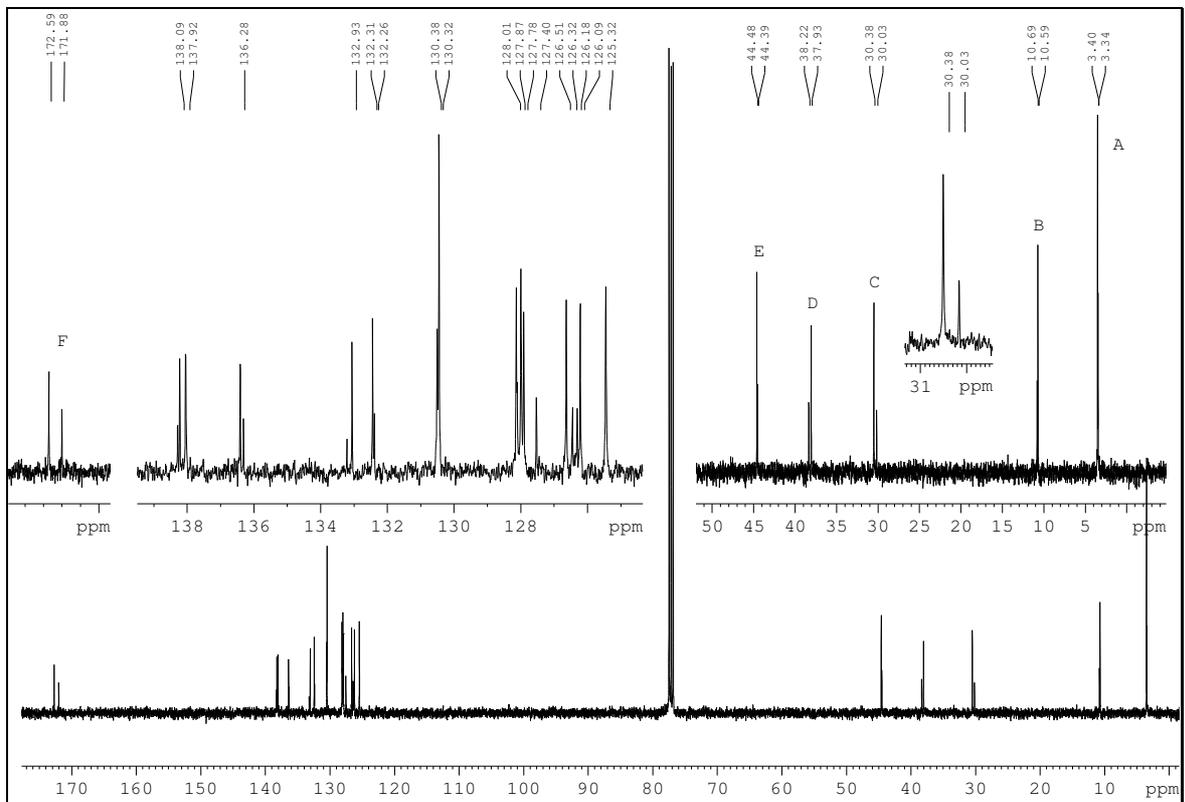
Abbildung 46 Verbindung 47

Die Signale a, b und c gehören zu den Wasserstoffatomen des Cyclopropanrings. Die Signale d, e und f zu den CH₂-Gruppen der Seitenkette, wobei nur Multipllett d eindeutig zugeordnet werden kann. Die Zuordnung der aromatischen Wasserstoffatome ist nicht möglich (siehe NMR-Spektrum 22). Im ¹³C-NMR-Spektrum können die Signale A und B dem Cyclopropanring zugeordnet werden. Die Signale C und D gehören zur Ph-CH₂-CH₂-C=O Kette und E und F zur O=C-NH-CH₂ Kette (siehe Abbildung 46). Die eindeutige Zuordnung der aromatischen Kohlenstoffe ist nicht möglich. Hier kann nur unterschieden werden, ob es sich um ein tertiäres oder quartäres aromatisches Kohlenstoffatom handelt (siehe NMR-Spektrum 22).

Synthese von Variante B



NMR-Spektrum 22 ¹H-NMR-Spektrum von Verbindung 47



NMR-Spektrum 23 ¹³C-NMR-Spektrum von Verbindung 47

2.6.6. Synthese der Diamine (58 bis 69)

Aus den Amiden wurden durch Reduktion mit Diboran oder Lithiumaluminiumhydrid die Amine hergestellt. Die Ausbeuten liegen zwischen 20% und 40%. Anschließend wurde mit etherischer Salzsäure das Hydrochlorid ausgefällt, abfiltriert und umkristallisiert.

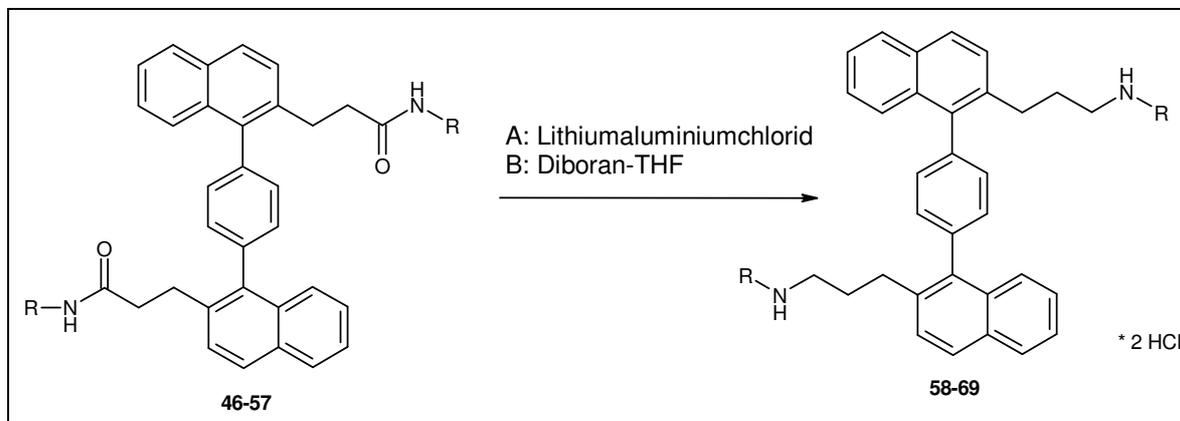


Abbildung 47 Reduktion von 46-57

Verbindung	Rest	Reduktion	Atropisomere	Ausbeute Hydrochlorid [%]
58	Allyl	A	ja	44%
59	Methylcyclopropyl	B	ja	44%
60	Benzyl	B	ja	45%
61	Cyclohexyl	B	nein	35%
62	Cyclopentyl	B	ja	25%
63	Diethyl	B	ja	94%
64	Methoxyethyl	B	nein	15%
65	Morpholinoethyl	B	ja	55%
66	<i>n</i> -Butyl	B	nein	33%
67	<i>n</i> -Propyl	B	ja	12%
68	Propargyl	A	ja	80%
69	tert.-Butyl	B	nein	50%

Tabelle 10 Übersicht der hergestellten Amin-Hydrochloride. Verbindungen, die als Gemisch aus Atropisomeren vorliegen, sind gekennzeichnet.

Reduktion: A = Lithiumaluminiumhydrid, B= Diboran

Die Amide konnten zum entsprechenden Amin umgesetzt werden. Einige Amide mussten erwärmt werden, um eine befriedigende Umsetzung zu erzielen. Bei den meisten reichte Raumtemperatur für die Umsetzung aus.

Das größte Problem bei der Reduktion mit Diboran liegt darin, den intermediären Diborankomplex zu zerstören, da dieser sehr stabil ist.⁷⁶ Bei der Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid liegt die Schwierigkeit darin, das Produkt vernünftig aus dem Hydroxidniederschlag zu isolieren. Die gewonnenen Amine fallen alle als ölige Substanzen an, so dass zunächst die Hydrochloride hergestellt wurden. Einige Amin-Hydrochloride kristallisieren als reine Atropisomere aus (siehe Tabelle 10). Fast alle Verbindungen schließen bei der Kristallisation eine definierte Menge Wasser ein, wie durch CHN-Analysen gezeigt werden konnte (siehe Kapitel 1). Die Hydrochloride lösen sich alle sehr gut in Methanol/Wasser-Mischungen, wobei eine seifenähnliche Schaumbildung beobachtet werden kann.

2.6.7. Quarternisierung (70)

Die Quarternisierung wurde exemplarisch an der mit NaOH aus dem HCl-Salz freigesetzten Base von Verbindung **63** mit Methyljodid in Acetonitril durchgeführt. Die Verbindung fällt nach Etherzugabe aus und kann abfiltriert werden. Die Ausbeute betrug 37%.

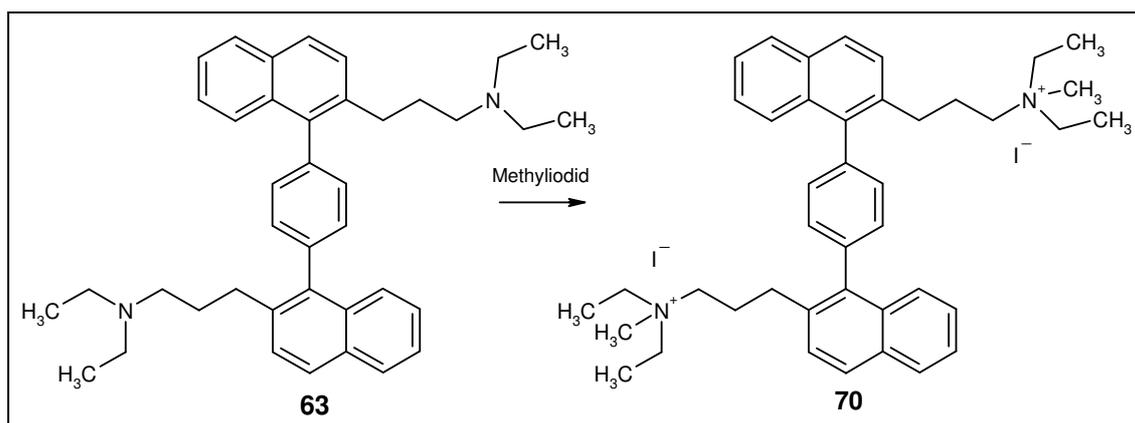


Abbildung 48 Quarternisierung von Verbindung **63**

2.6.8. Hochtemperatur-NMR-Spektroskopie der substituierten Terphenyle

Mit Hilfe der Hochtemperatur-NMR-Spektroskopie ist es möglich, die Energie zu bestimmen, die zugeführt werden muss, um die Rotationsbarriere um Bindungen zu überwinden. Im bei Raumtemperatur aufgenommenen NMR-Spektrum findet man z.B. für zwei chemisch äquivalente Wasserstoffatome zwei Signale, da sie durch die gehinderte Rotation magnetisch nicht äquivalent sind. Durch eine Temperaturerhöhung wird dem System Energie zugeführt, so dass die Drehung um die beobachtete Bindung angeregt wird. Die Signale werden deshalb breiter, unschärfer und bewegen sich aufeinander zu. Man erhöht die Temperatur so weit, dass die zugeführte Energie ausreicht, um die Rotationsbarriere zu überwinden und im NMR-Spektrum nur noch ein Signal für die beobachteten Wasserstoffatome zu sehen ist. Diese Temperatur nennt man Koaleszenztemperatur.

Untersucht wurden die Dibromverbindung **34** und die Disäure **36**, die beide als Atropisomere vorliegen.

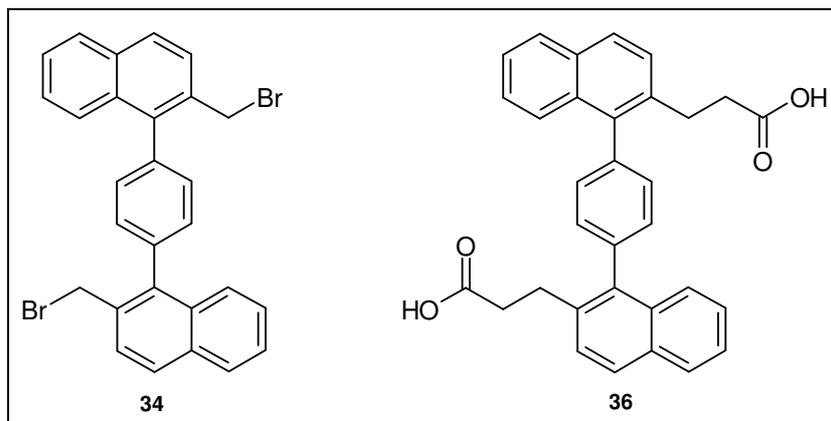
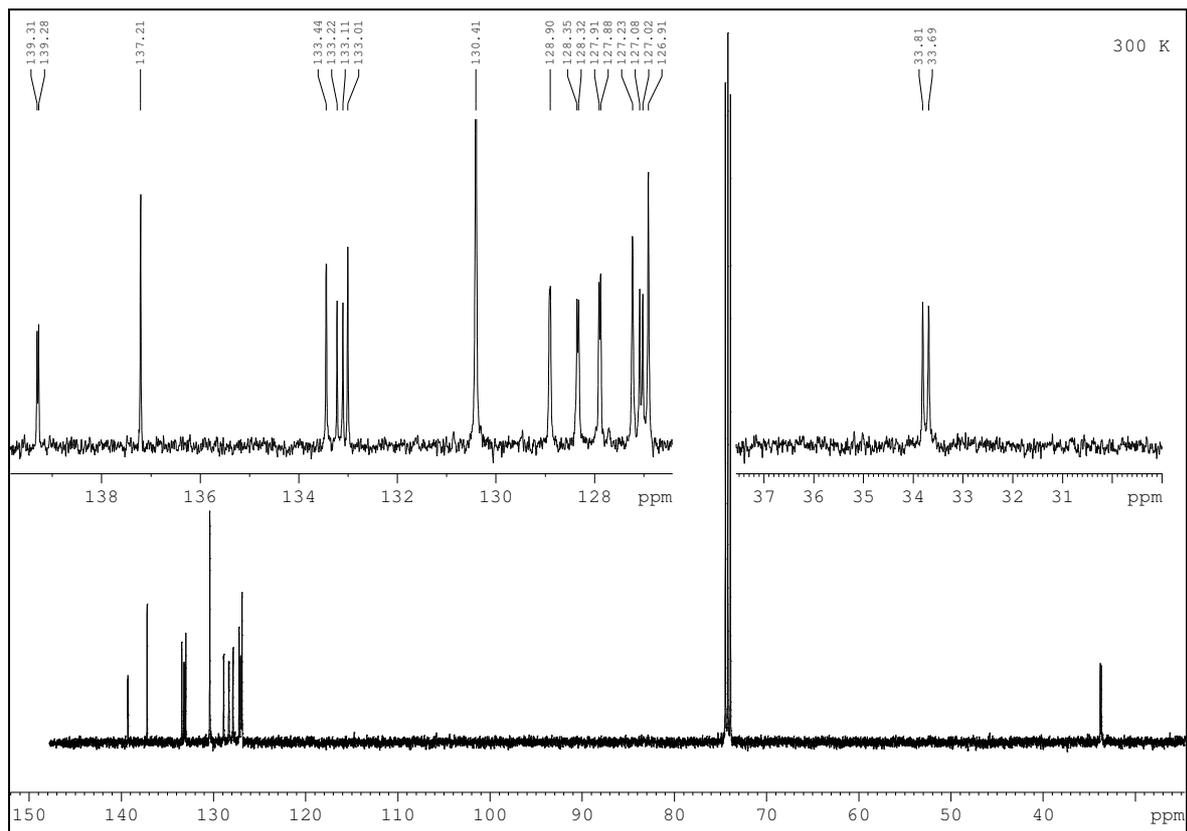


Abbildung 49 Verbindung **34** und **36**

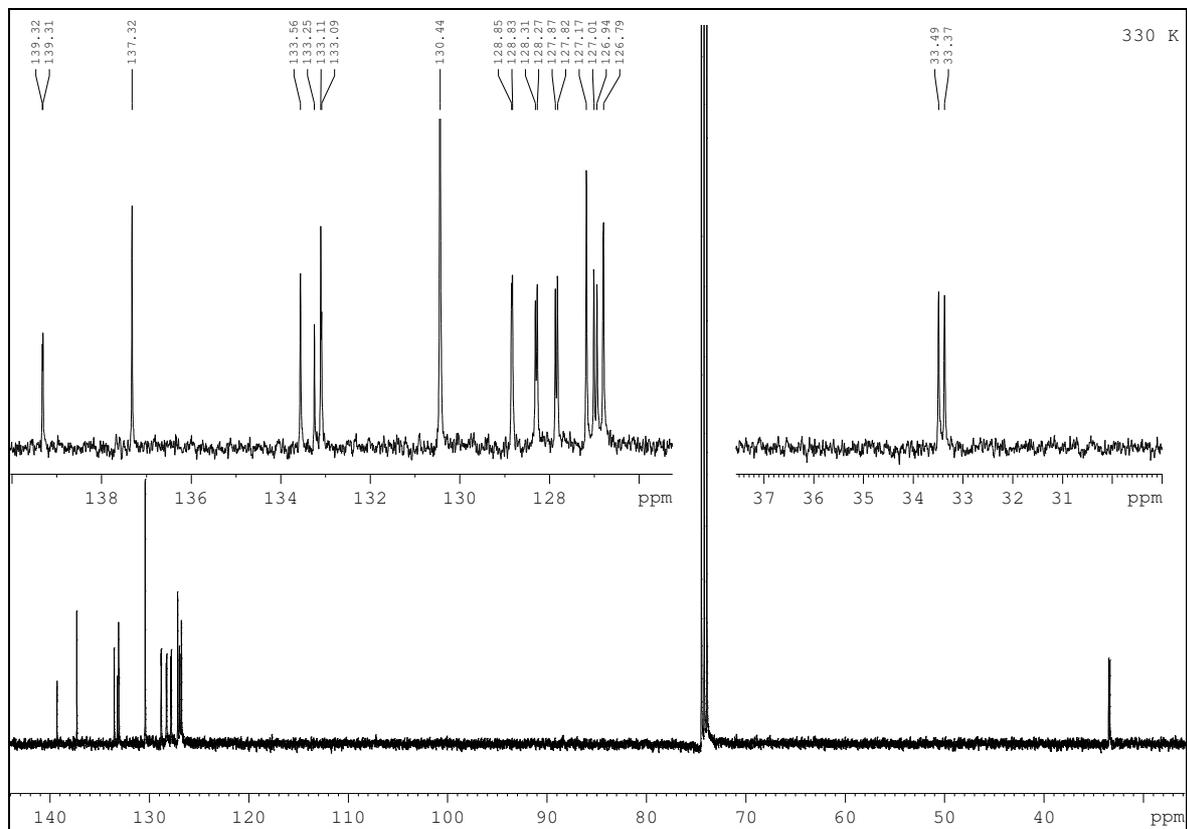
Für Verbindung **34**, die durch die zwei Bromsubstituenten eine relativ großvolumige Seitenkette aufweist, wurden ¹³C-NMR-Experimente durchgeführt. Die Temperatur wurde von 300 K auf 330 K und 360 K gesteigert. Bei Raumtemperatur sieht man deutlich zwei Signalsätze für die Atropisomere. Durch die Temperaturerhöhung auf 360 K konnte keine Koaleszenz beobachtet werden. Wahrscheinlich war die Temperaturerhöhung zu gering, um die Rotationsbarriere um die zentrale Drehachse zu überwinden (siehe NMR-Spektrum 24 bis NMR-Spektrum 26). Auffällig sind die Signale der quartären C-Atome im Bereich von 133.44 ppm bis 133.01 ppm. Bei Raumtemperatur erhält man 4 deutlich voneinander getrennte Signale. Erhöht man die Temperatur um 30 K ändert sich das Signalmuster dahingehend, dass zwei Signale nahezu die gleiche chemische Verschiebung aufweisen und sich teilweise überlagern. Bei der weiteren Temperaturerhöhung um 30 K ändert sich das Signalmuster dahingehend, dass die Intensität der Signale abnimmt und sie näher zusammenrücken. Eine weitere Temperaturerhöhung führt eventuell zu Koaleszenz, konnte aber aus gerätetechnischen Gründen nicht durchgeführt werden. Für alle anderen Signale kann bei Temperaturerhöhung keine Veränderung beobachtet werden.

Für die Dicarbonsäure **36** wurden ¹H-NMR-Experimente durchgeführt. Als Lösemittel wurde DMSO-*d*₆ verwendet. Die Temperatur wurde von 300 K auf 310 K, 325 K, 335 K, 350 K, 360 K und 370 K gesteigert. Bei Raumtemperatur erhält man zwei Signalsätze für die Verbindung. Durch Temperaturerhöhung konnte keine Koaleszenz beobachtet werden. Wahrscheinlich war die Temperaturerhöhung auch hier zu gering, um eine Koaleszenz zu beobachten.

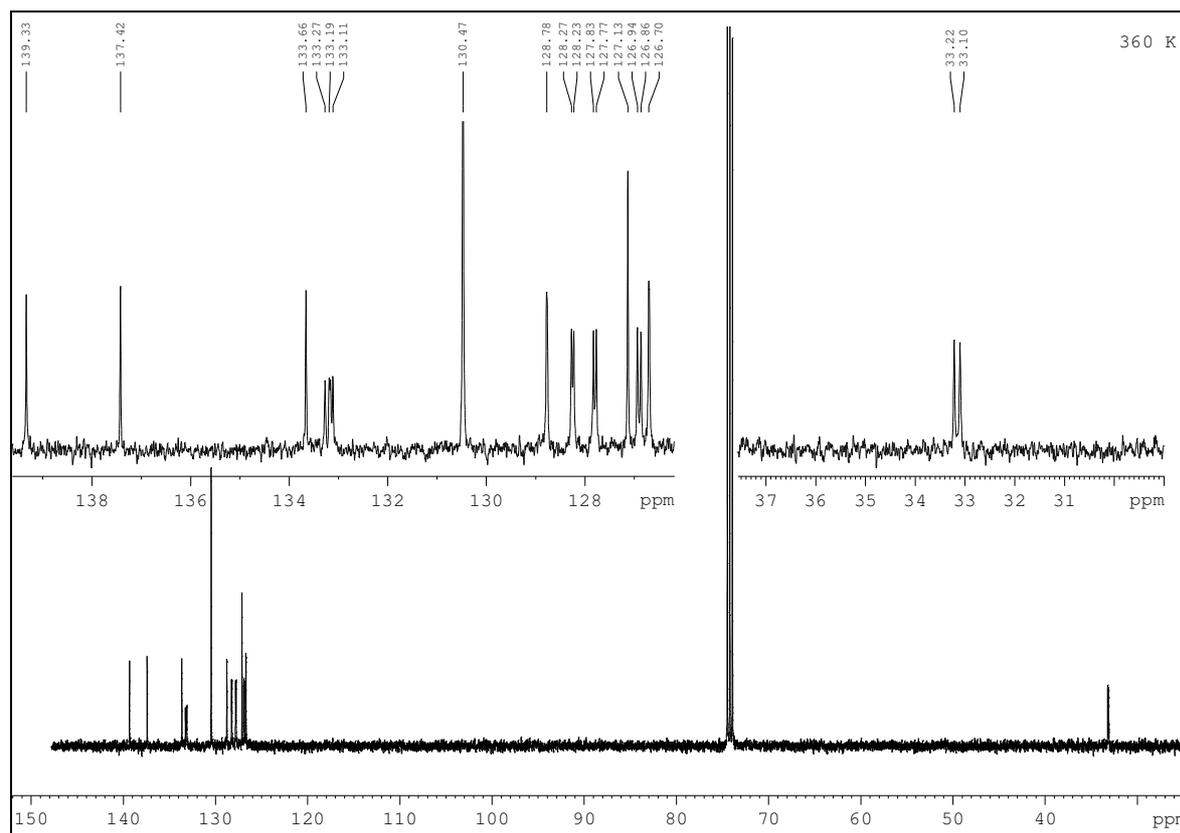
Synthese von Variante B



NMR-Spektrum 24 ^{13}C -NMR-Spektrum von Verbindung 34



NMR-Spektrum 25 ^{13}C -NMR-Spektrum von Verbindung 34



NMR-Spektrum 26 ^{13}C -NMR-Spektrum von Verbindung 34

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass bei beiden Verbindungen im untersuchten Temperaturbereich keine Koaleszenz beobachtet werden konnte, d.h. die zugeführte Energie reicht nicht aus, um die Rotationsbarriere zu überwinden. Man kann deutlich die zwei Signalsätze erkennen. Die Verbindungen liegen somit als stabile Atropisomere vor. Es wurden keine weiteren Untersuchungen durchgeführt, da für die anderen Verbindungen ähnliche Ergebnisse zu erwarten sind.

2.6.9. Zusammenfassung der Synthese von Variante B

Variante B war die Synthese, die schließlich zum Ziel geführt hat. Es ist gelungen, eine Reihe von tertiären Aminen und quartären Ammoniumsalzen in guten Ausbeuten herzustellen. Hierbei konnte auf die reichlichen Vorarbeiten bei den anderen Verbindungen zurückgegriffen werden.

Durch die geänderte Stereochemie verringert sich die Anzahl der Atropisomere prinzipiell von drei auf zwei. Die NMR-Spektren sind zum Teil einfacher zu interpretieren, auch wenn eine genaue Zuordnung der Signale in keinem Fall gelungen ist. Mittels Hochtemperatur-NMR-Spektroskopie konnte gezeigt werden, dass die Rotationsbarriere um die Drehachse der Phenylringe hoch sein muss. Bei den uns möglichen Temperaturerhöhungen konnte die Koaleszenztemperatur nicht erreicht werden. Eine Berechnung der Energiebarriere war deshalb nicht möglich.

2.7. Synthese der Terphenyle mit verkürzter Seitenkette

2.7.1. Synthese des Nitrils (**39**)

Die Synthese des Nitrils aus Verbindung **34** wurde als Variante durchgeführt, da die Länge der Seitenkette um ein C-Atom kürzer ist.

Das Nitril wurde mittels Phasentransferkatalyse aus dem zweifachen Bromid **34** und Kaliumcyanid hergestellt. Die Ausbeute betrug 60% bis 80%.

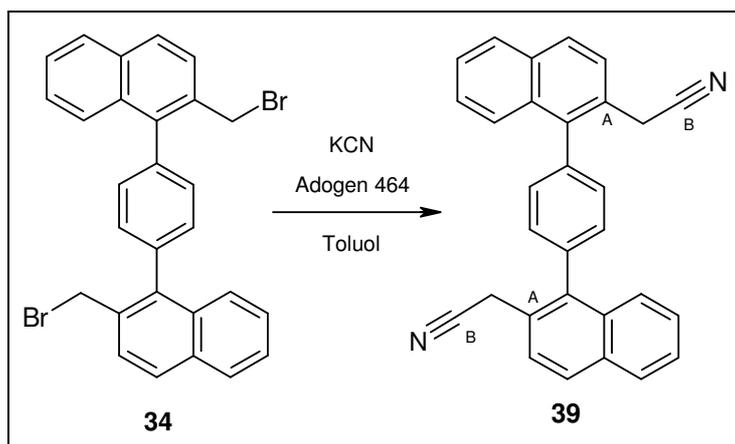
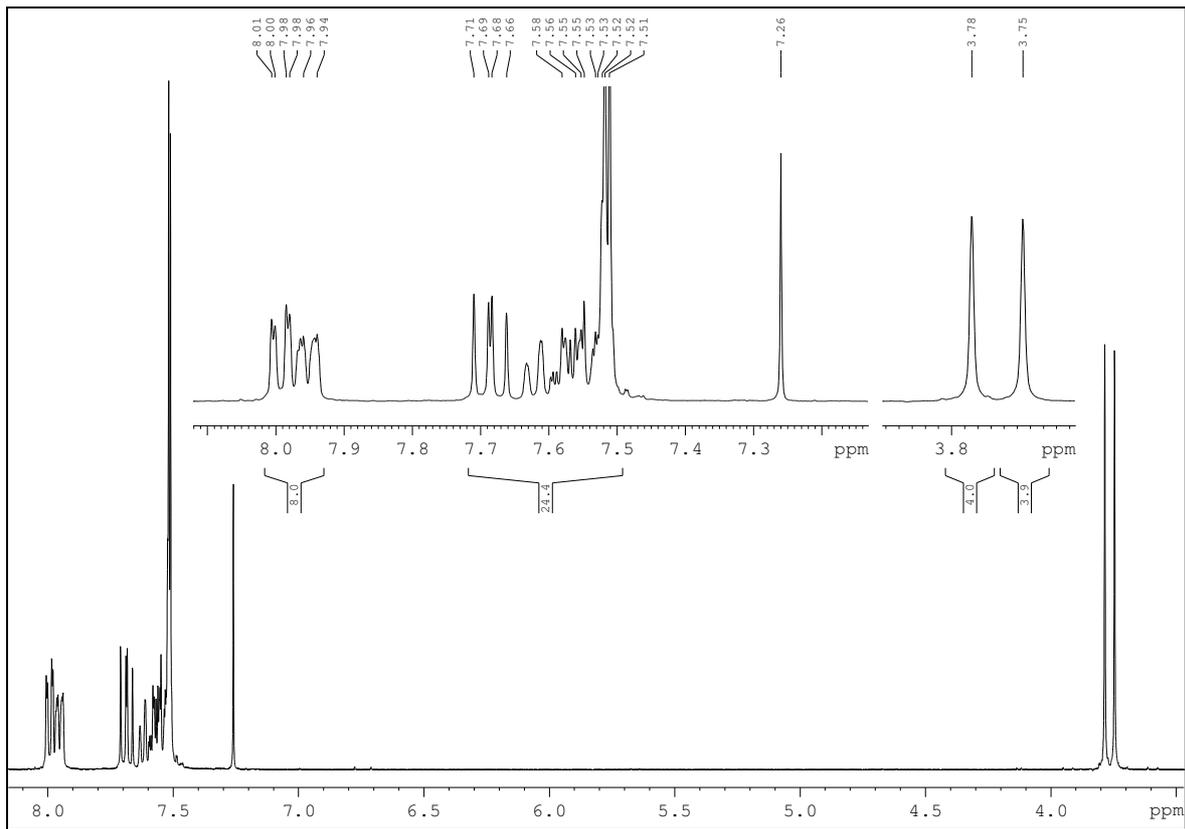
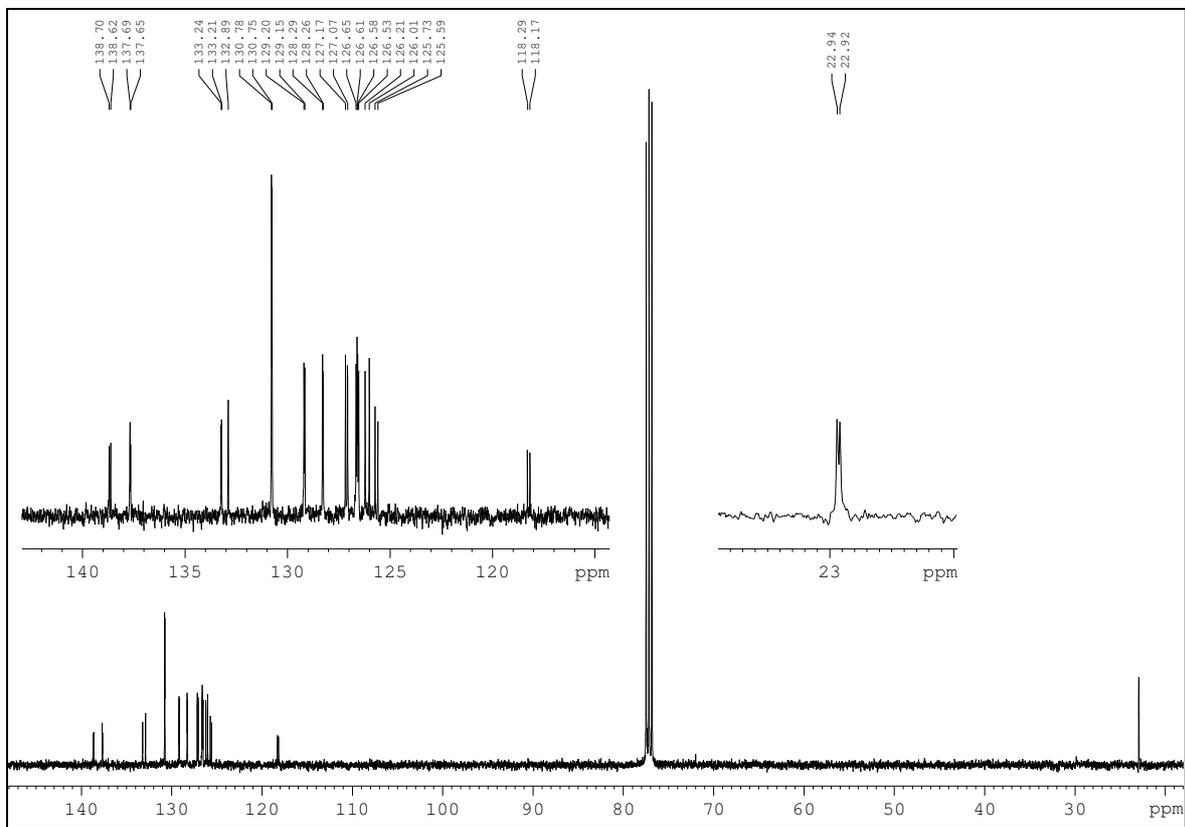


Abbildung 50 Synthese des Nitrils

Als Phasentransferkatalysator wurde Adogen 464[®] eingesetzt. Man erhält im ¹H-NMR-Spektrum und im ¹³C-NMR-Spektrum einen doppelten Signalsatz. Im ¹H-NMR-Spektrum findet man für die Wasserstoffatome der CH₂-Gruppe der Seitenkette für beide Atropisomere je ein Singulett bei 3.78 ppm und bei 3.75 ppm. Die Integrale für beide Signale sind ungefähr gleich groß, so dass die Verbindung als Atropisomerengemisch im Verhältnis 50:50 vorliegt (siehe NMR-Spektrum 29). Im ¹³C-NMR-Spektrum fallen die chemischen Verschiebungen der quartären Kohlenstoffe A des Naphthylrings auf (siehe NMR-Spektrum 30). Diese betragen 125.7 ppm und 125.6 ppm und unterscheiden sich somit um ca. 8-10 ppm von den bisher hergestellten Verbindungen. So können zumindest die Signale für diese quartären Kohlenstoffe zweifelsfrei zugeordnet werden. Bei 118.3 ppm und 118.2 ppm findet man zwei Signale für die Kohlenstoffome B des Nitrils und bei 22.94 ppm und 22.92 ppm je ein Signal für die CH₂-Gruppe der Seitenkette. Die Intensitäten der Signalsätze sind ungefähr gleich. Eine weitere eindeutige Signalzuordnung war nicht möglich.



NMR-Spektrum 27 ^1H -NMR-Spektrum von Verbindung 39



NMR-Spektrum 28 ^{13}C -NMR-Spektrum von Verbindung 39

2.7.2. Synthese des Amins (**40**)

Verbindung **39** wird mit 1.0 M Diboran-THF-Lösung zum Diamin reduziert. Die Ausbeute betrug 40%.

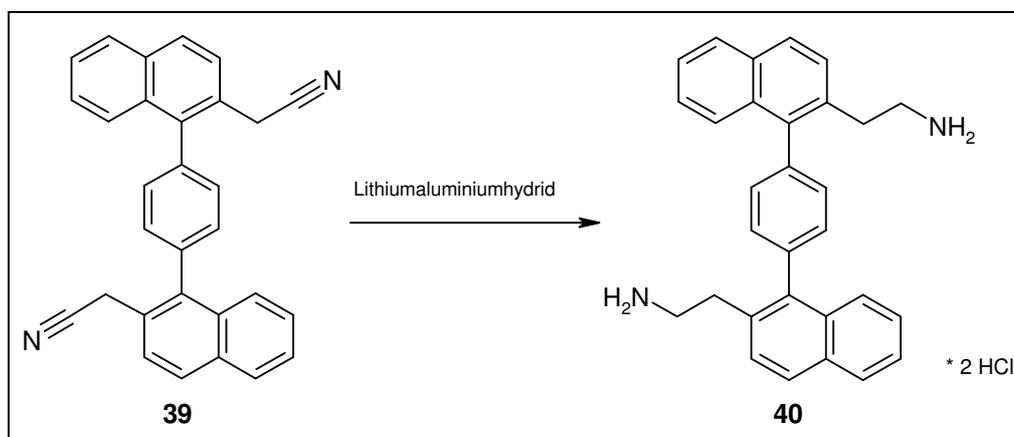
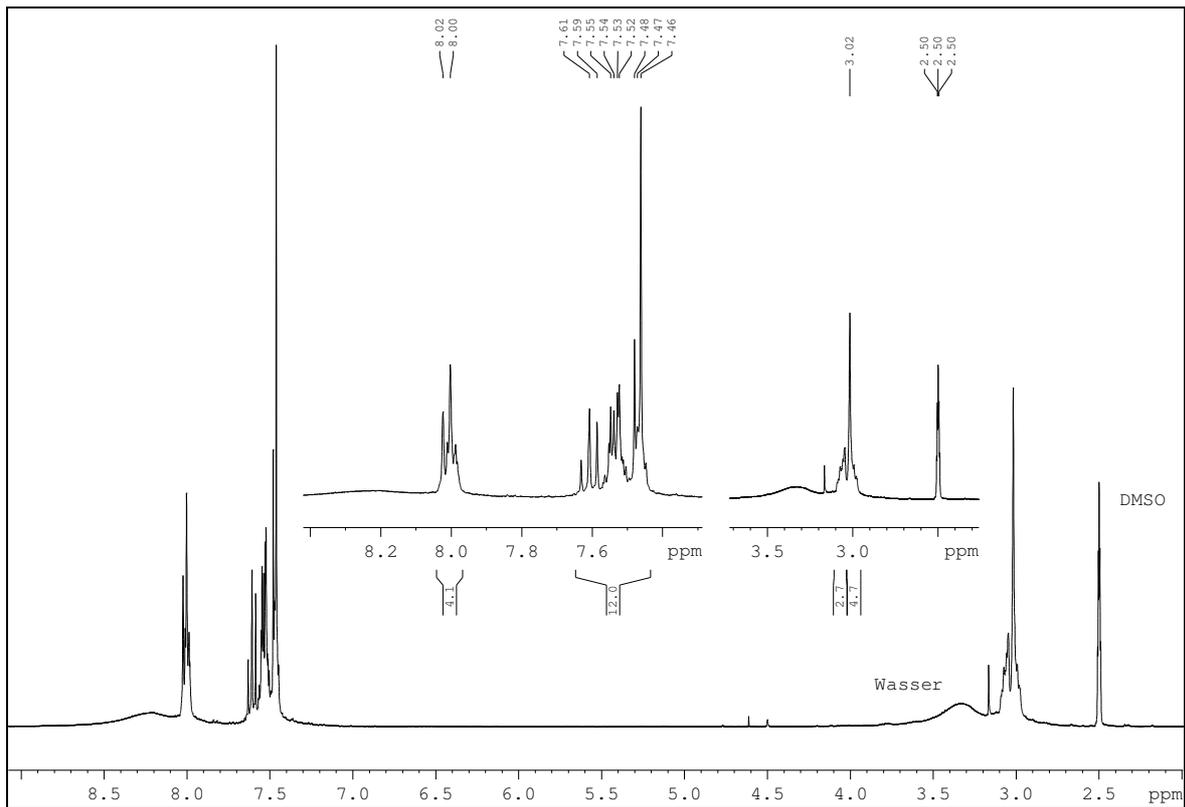


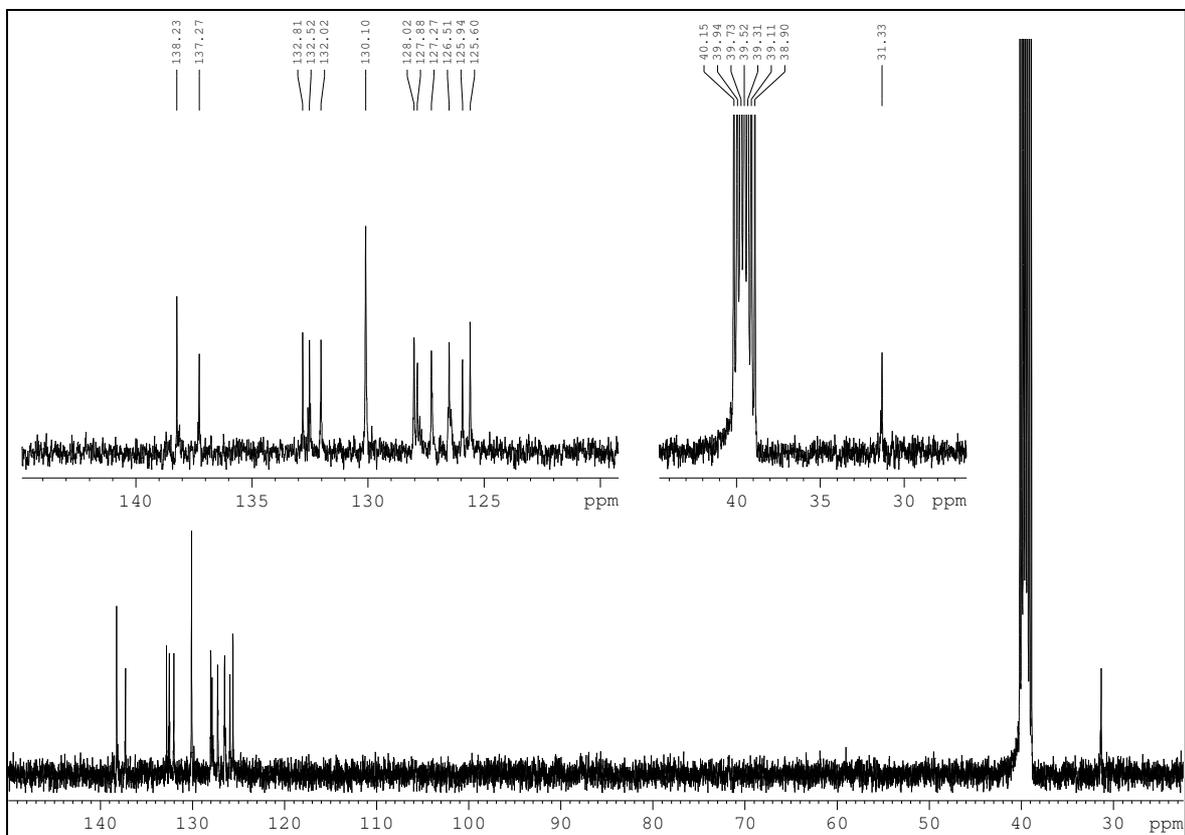
Abbildung 51 Synthese des Amins (Verbindung **40**)

Zunächst wurde Lithiumaluminiumhydrid und Aluminiumtrichlorid in THF als Reduktionsmittel verwendet. Es war jedoch sehr schwierig, das Produkt aus dem Reaktionsansatz zu isolieren, so dass die Ausbeuten sehr gering waren. Der bessere Weg war die Reduktion mit Diboran, da diese leichter zu handhaben war und die Ausbeuten besser waren. Die Schwierigkeit besteht hierbei wiederum in der Zerstörung des entstehenden Diboran-komplex.⁷⁶

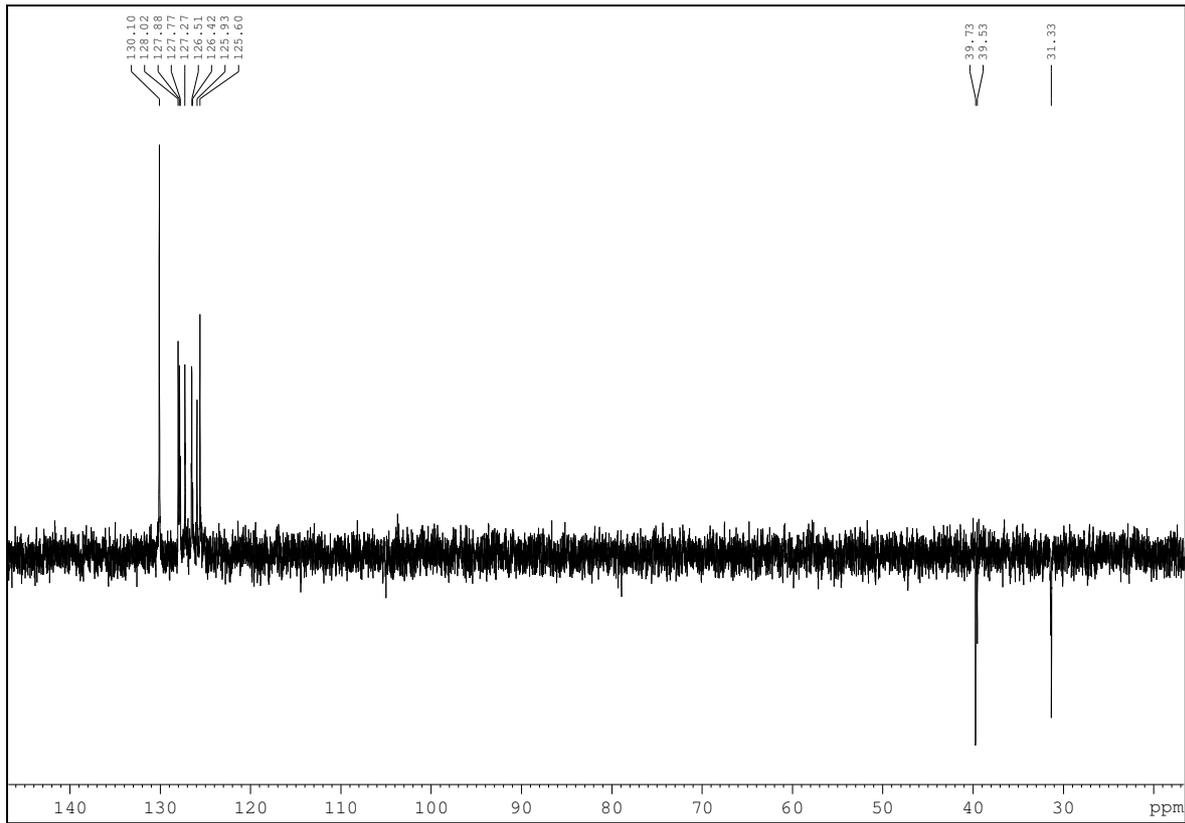
Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum und im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum findet man einen doppelten Signalsatz. Die Signalintensitäten im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum weisen darauf hin, dass die Verbindung als Atropisomerenmischung im Verhältnis 70:30 vorliegt. Für die NMR-Messungen kann $\text{DMSO-}d_6$ oder $\text{Methanol-}d_4$ verwendet werden. Bei der Verwendung von $\text{DMSO-}d_6$ entsteht das Problem, dass im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum die Signale bei 39.7 ppm und 39.5 ppm für eine der Methylen-Gruppen der Seitenkette unter dem Lösemittelsignal liegen (siehe NMR-Spektren 32 und 33). Dies konnte durch die Verwendung von $\text{Methanol-}d_4$ als Lösemittel und durch ein DEPT-Experiment bestätigt werden (siehe NMR-Spektren 34 und 35). In $\text{Methanol-}d_4$ weist die Verbindung jedoch eine schlechtere Löslichkeit auf als in $\text{DMSO-}d_6$. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum fallen die Signale für die Methylen-Gruppen der Seitenketten zusammen, so dass man ein Multiplett erhält. Eine weitere eindeutige Zuordnung der Signale war nicht möglich.



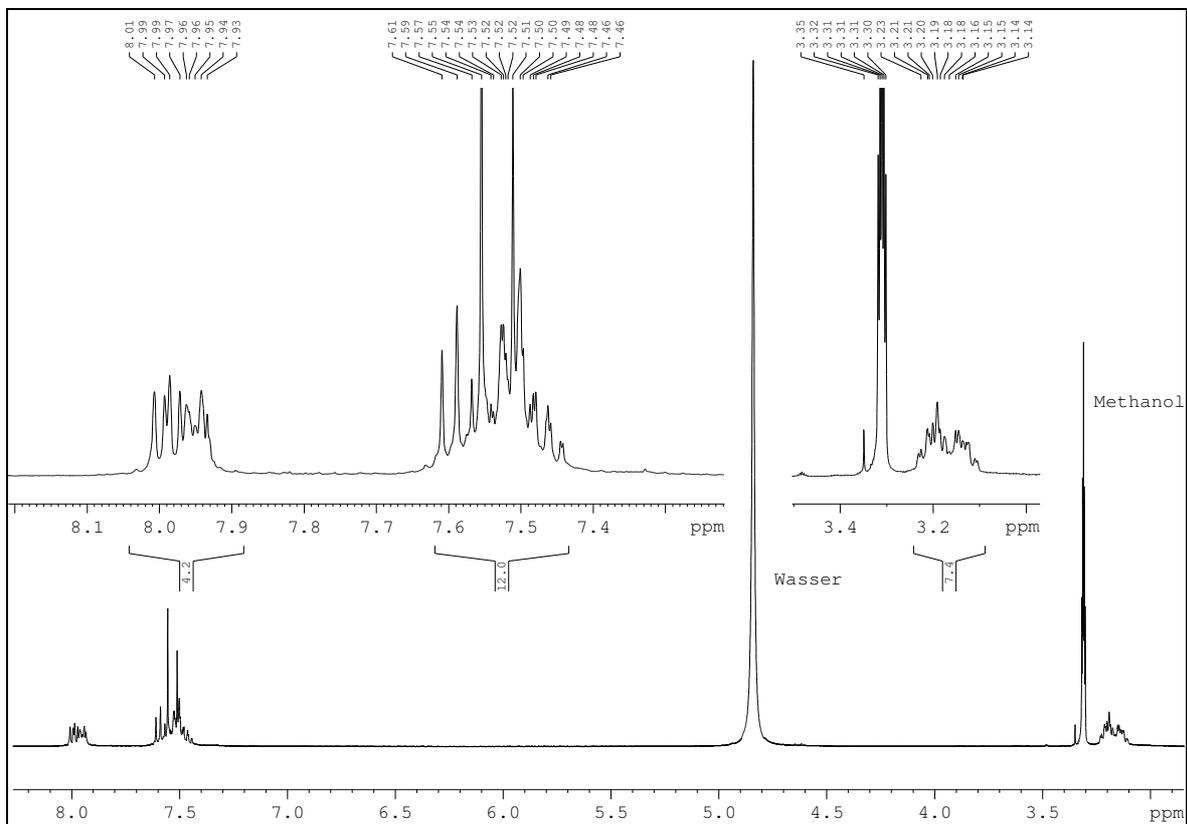
NMR-Spektrum 29 ¹H-NMR-Spektrum von Verbindung 40 in DMSO-*d*₆



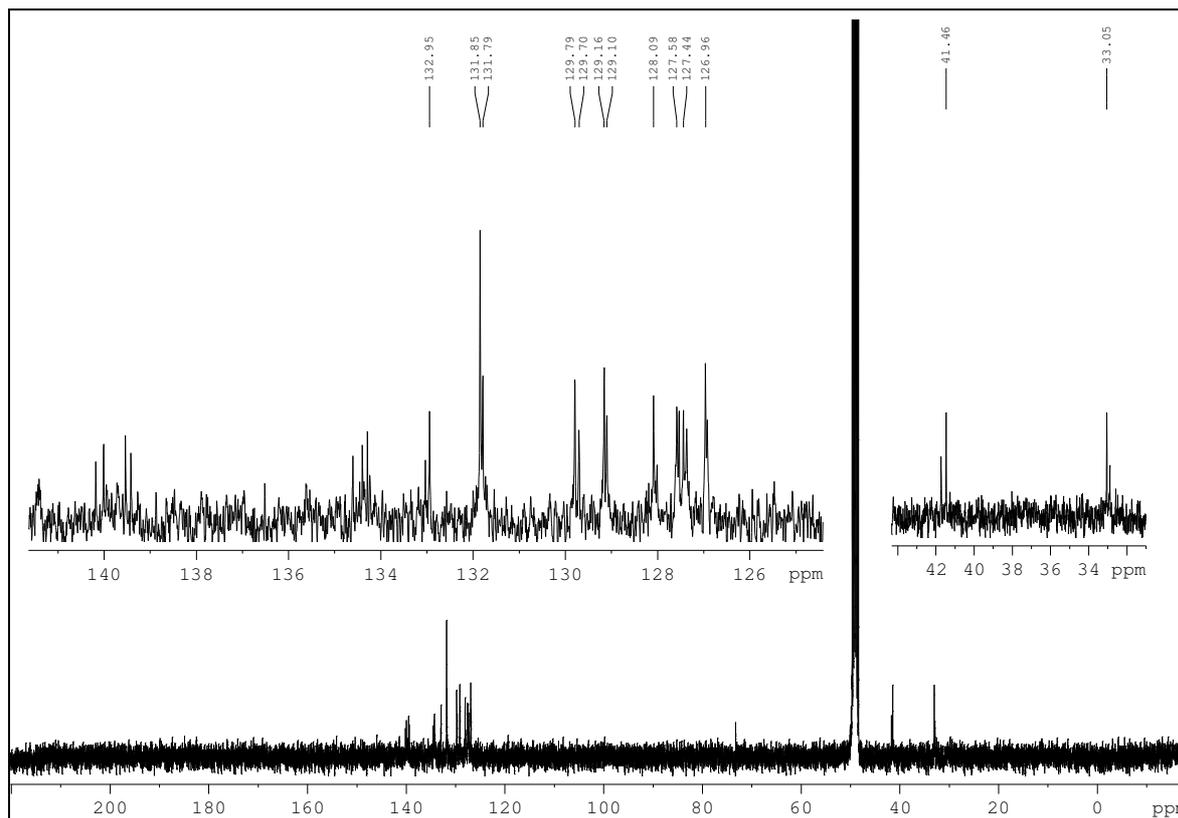
NMR-Spektrum 30 ¹³C-NMR-Spektrum von Verbindung 40 in DMSO-*d*₆



NMR-Spektrum 31 DEPT-NMR-Spektrum von Verbindung 40 in DMSO- d_6



NMR-Spektrum 32 ^1H -NMR-Spektrum von Verbindung 40 in MeOH- d_4



NMR-Spektrum 33 ^{13}C -NMR-Spektrum von Verbindung **40** in $\text{MeOH-}d_4$

2.7.3. Alkylierung des Amins (**71**)

Verbindung **40** kann auf verschiedenen Wegen alkyliert werden.

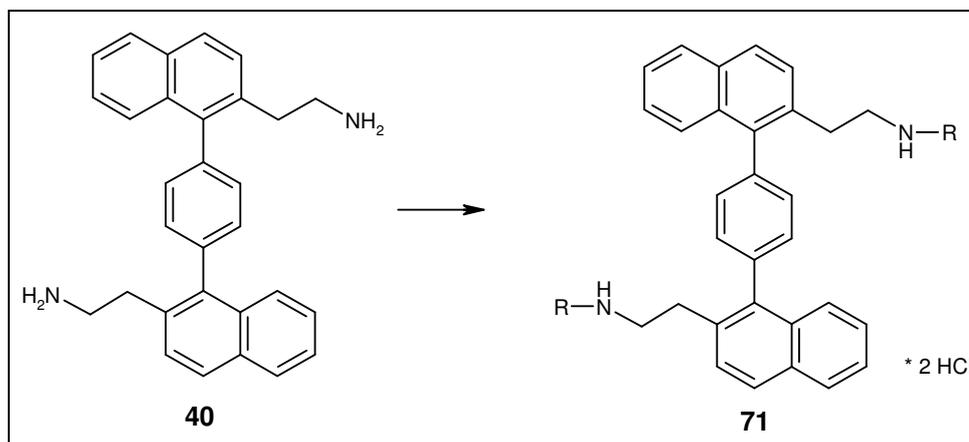


Abbildung 52 Alkylierung von Verbindung **40**

Es wurden zwei Alkylierungsvarianten getestet. Die erste Variante ist die Alkylierung mit Alkylhalogeniden und einer Hilfsbase. Als Alkylhalogenide wurden Ethylbromid oder Methyljodid und als Hilfsbase Kaliumcarbonat oder Natriumacetat verwendet. Als Lösemittel wurden Acetonitril oder Dioxan eingesetzt. Die zweite Variante ist die reduktive Alkylierung mit Formaldehyd und Ameisensäure als Reduktionsmittel oder Acetaldehyd, Formaldehyd

oder Benzaldehyd und Natriumcyanoborhydrid als Reduktionsmittel. Keine der Varianten konnte mit großem Erfolg durchgeführt werden. Am besten funktionierte die Alkylierung mit Methyljodid in Dioxan und die reduktive Aminierung mit Formaldehyd und Natriumcyanoborhydrid. Durch die geringen Ansatzgrößen konnten jedoch nur kleine Mengen des gewünschten Produkts massenspektrometrisch oder NMR-spektroskopisch nachgewiesen werden, so dass keine pharmakologische Testung durchgeführt werden konnte. Die erhaltenen Produkte waren nicht sauber.

2.7.4. Herstellung des Natriumacetylide (72)

Als Variante wurde versucht, die Seitenkette mit Hilfe von Natriumacetylid aufzubauen.⁷⁷ Die Länge der Seitenkette beträgt dann drei C-Atome. Anschließend sollte die Dreifachbindung mit Hilfe von Catecholboran und anschließender Oxidation zum Aldehyd umgesetzt werden. Der Aldehyd kann dann reduktiv aminiert werden. Man erhält somit die entsprechenden Amine. Leider war jedoch die Umsetzung mit dem Acetylid erfolglos. Es konnte weder das Edukt zurückgewonnen werden, noch das Produkt erhalten werden. Der Syntheseweg wurde deshalb nicht weiterverfolgt.

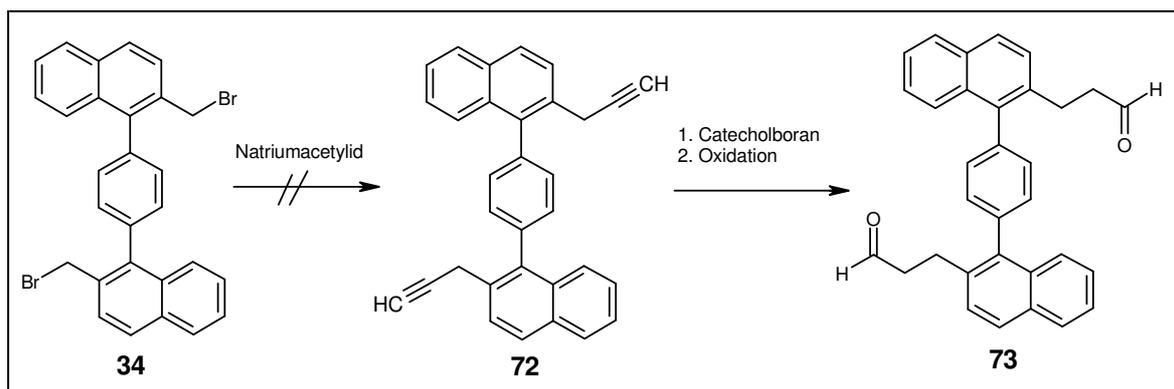


Abbildung 53 Synthese von Verbindung 72 und 73

2.8. Pharmakologische Daten

2.8.1. Bestimmung der Affinität zum muscarinischen Rezeptor

Wie schon oben beschrieben (Kapitel 1.2) bindet ein allosterer Modulator an einer anderen Bindungsstelle als ein orthosterer Ligand. Dadurch kommt es zu keiner kompetitiven Interaktion um die gleiche Bindungsstelle, sondern zu einer kooperativen Interaktion zwischen dem allosteren Modulator und dem Liganden, die durch das ternäre Komplexmodell beschrieben werden kann (siehe 1.2.1). Die meisten bisher gefundenen allosteren Modulatoren sind negativ kooperativ mit dem Radioliganden [³H]-N-Methylscopolamin, d.h. sie behindern die Assoziation des Radioliganden an den Rezeptor in größerem Maße als sie die Dissoziation verzögern, so dass sich das Bindungsgleichgewicht dahingehend verschiebt, dass weniger Radioligand am Rezeptor gebunden ist. Der Kooperativitätsfaktor beschreibt den Einfluss des allosteren Modulators auf die Gleichgewichtsbindung des Radioliganden. Er kann durch Gleichgewichtsbindungsexperimente bestimmt werden.

Außer dem Effekt auf die Gleichgewichtsbindung des Radioliganden haben allosterer Modulatoren auch Einfluss auf die Bindungskinetik des orthosteren Liganden. Typischerweise verzögern sie den Zerfall des Radioligand-Rezeptorkomplexes und hemmen die Ligand-Assoziation. Während die Ligand-Assoziation z.B. auch von kompetitiven Antagonisten gehemmt wird, kann der Effekt auf die Ligand-Dissoziation nur durch die Besetzung einer anderen Bindungsstelle zustande kommen. Der Effekt auf die Ligand-Dissoziation identifiziert eine Verbindung somit als allosteren Modulator. Durch Dissoziationsexperimente kann die Größe dieses Effektes ermittelt werden.

Die Dissoziationsexperimente wurden von der Arbeitsgruppe von Prof. Mohr in Bonn durchgeführt. Hierzu wurden Membranpräparationen aus dem Herzventrikelgewebes des Hausschweines verwendet, die mit hoher Prävalenz muscarinische Rezeptoren des Subtypes M₂ enthalten.⁷⁸ Als Medium wurde Na⁺/K⁺-Phosphatpuffer mit einem pH-Wert von 7.4 und einer Temperatur von 23°C verwendet. Beobachtet wird die Veränderung der Rezeptor-Ligand-Komplex-Konzentration in Abhängigkeit von der Zeit. Die Veränderung der Rezeptor-Ligand-Komplex-Konzentration hängt zum einen von der Kinetik der Assoziationsreaktion und zum anderen von der Kinetik der Dissoziationsreaktion ab. Da nur der Einfluss des allosteren Modulators auf die Dissoziationskinetik des Radioliganden untersucht werden soll, wird ein hoher Überschuss eines nichtmarkierten kompetitiven Antagonisten zugegeben. Dadurch wird die Reassoziaton des Radioliganden an den Rezeptor statistisch sehr unwahrscheinlich. Als kompetitiver Antagonist wurde Atropin verwendet. Man misst nun zunächst die Dissoziation des Radioliganden vom Rezeptor in Abhängigkeit von der Zeit nach Atropinzugabe in Abwesenheit des allosteren Modulators und erhält eine

Geschwindigkeitskonstante k_{-1} . Im Folgenden werden weitere Experimente mit unterschiedlichen Konzentrationen an allosterem Modulator durchgeführt. Nach Zugabe von Atropin ermittelt man die jeweiligen Geschwindigkeitskonstanten k_{-1} . Trägt man nun die relativen Geschwindigkeitskonstanten (bezogen auf keinen Zusatz an Testsubstanz) gegen die logarithmierte Konzentration an Testsubstanz auf, erhält man eine sigmoide Kurve (siehe Abbildung 54). Diejenige Konzentration an Testsubstanz, die die Dissoziation um die Hälfte vermindert, ist der $EC_{0.5,diss}$ -Wert. Er entspricht der Gleichgewichtsdissoziationskonstante für die Bindung der Testsubstanz an die allosterische Bindungsstelle des Rezeptors und ist ein Maß für die Affinität der Testsubstanz zum Ligand-besetzten Rezeptor. Durch Bestimmung des $EC_{0.5,diss}$ -Wertes kann die Affinität zum Ligand-besetzten Rezeptor verschiedener allosterer Modulatoren verglichen werden.

Bis jetzt wurde nur Verbindung **64** einem vollständigen Dissoziationsexperiment in 5 mM Na^+/K^+ -Phosphatpuffer (4 mM Na_2HPO_4 , 1 mM KH_2PO_4 pH=7.4) bei 23°C unterzogen. Es wurden neun unterschiedliche Konzentrationen der Verbindung eingesetzt. Die Verbindung weist einen mittleren $EC_{0.5,diss}$ -Wert von 3.2 μ Mol auf. Die Testergebnisse können Tabelle 11 entnommen werden.

Log[M]	Verbindung 64				
	Y1	Y2	Y3	Mittelwert	rel.sdv
- 8.00		91.51		91.51	
- 7.52	95.09	98.66		96.88	2.61 %
- 7.00	88.34	92.44	91.80	90.86	2.43 %
- 6.52	94.07	86.89	94.36	91.77	4.61 %
- 6.00	87.16	77.88	83.81	82.95	5.67 %
- 5.52	57.37	53.77	57.11	56.08	3.58 %
- 5.00	11.00	14.24	10.60	11.95	16.71 %
- 4.52	3.46		4.11	3.79	12.14 %
- 4.00			7.26	7.26	
Ergebnis der Kurvenanpassung					
Unteres Plateau	0.0 %	Oberes Plateau	100%		
Log $EC_{0.5,diss}$	- 5.494	$EC_{0.5,diss}$	$3.206 * 10^{-6}$		

Tabelle 11 Testergebnisse des Dissoziationsexperimentes für Verbindung 64. Das obere Plateau wurde 100% und das untere Plateau 0% gesetzt

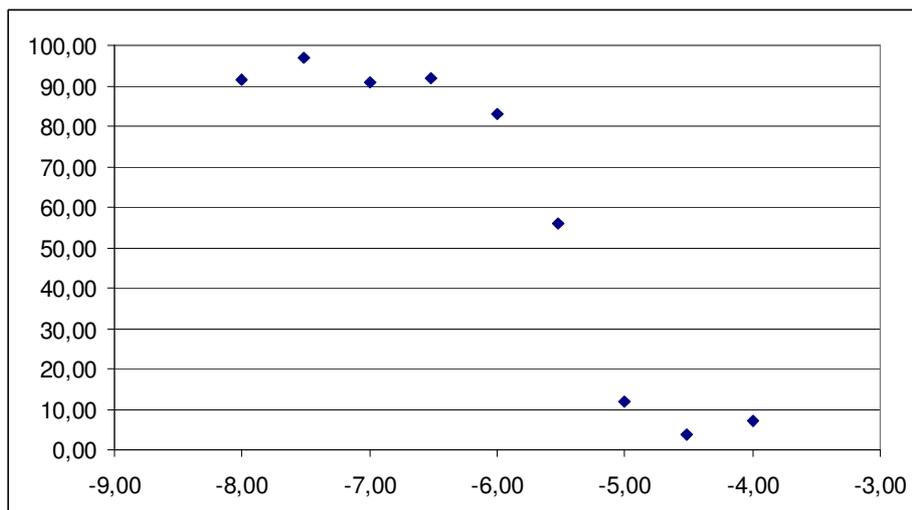


Abbildung 54 [³H]NMS-Dissoziation von Verbindung 64, 5 mM Na⁺/K⁺-Phosphatpuffer, 23 °C, (n=3). Wegen der Übersichtlichkeit wurde auf eine Angabe der Standardabweichung verzichtet

Für Verbindung **61** und **40** wurden Zweipunkt-Dissoziationsexperimente vorgenommen.^{79,80} Es wurden 10 und 100 µMol der Testsubstanzen eingesetzt. Der extrapolierte EC_{0.5,diss}-Wert beträgt 1 µMol. Die restlichen Substanzen werden momentan getestet.

Im Vergleich zu W84 oder Alcuronium (siehe Tabelle 12) sind die bis jetzt getesteten Substanzen schlechter wirksam. Allerdings gehört Alcuronium zu den potentesten allosteren Modulatoren. Die Wirksamkeit der getesteten Substanzen liegt jedoch in einem Bereich, in dem auch die zuerst hergestellten W84-Derivate liegen.

Verbindung	EC _{0.5,diss}
Alcuronium 6	0.004 µMol
W84	0.021 µMol
Diallylcaracurin	0.004 µMol
Dipropylcaracurin	0.030 µMol

Tabelle 12 Pharmakologische Daten anderer allosterer Modulatoren

Zusammenfassend kann man feststellen, dass die getesteten Substanzen alloster wirksam sind. Sie weisen alle eine allosterische Potenz im µMol-Bereich auf. Da es sich um die ersten Verbindungen dieser Substanzklasse handelt, muss noch weitere Arbeit in Strukturvariationen investiert werden, um die Wirksamkeit zu steigern.

2.9. Physikochemische Untersuchungen

2.9.1. Bestimmung des pK_a -Wertes

Durch die Bestimmung des pK_a -Wertes lassen sich Rückschlüsse auf den Protonierungsgrad der Substanzen in unterschiedlichen Puffermedien ziehen. Der Protonierungsgrad spielt für viele physiologische Vorgänge wie z.B. die Resorption, die Permeation der Blut-Hirn-Schranke oder für die Affinität der allosteren Modulatoren zum muscarinischen Rezeptor eine wichtige Rolle.

Das Pharmakophormodell fordert für einen allosteren Modulator zwei positiv geladene Stickstoffatome (siehe Kapitel 1.2.3). Da die Substanzen in einem Puffer bei $pH=7.4$ auf ihre allosterische Potenz getestet werden, ist es wichtig, welchen Protonierungsgrad die Substanzen bei diesem pH aufweisen. Alle hergestellten Verbindungen enthalten entweder zwei freie oder allyl-substituierte Stickstoffatome, so dass davon ausgegangen werden kann, dass sie basische Eigenschaften aufweisen. Damit sollten alle Verbindungen bei pH -Werten oberhalb von 7 wenigstens teilweise protoniert vorliegen.

Wenn sich die Verbindungen in Wasser lösen, kann der pK_a -Wert durch eine potentiometrische Titration bestimmt werden. Sollten sich die Verbindungen nicht in Wasser lösen, so kann zum Wasser ein Cosolvens zugesetzt werden. Üblicherweise verwendet man Methanol, Dioxan oder DMSO. Man geht dann so vor, dass man die Verbindungen in Lösungen mit unterschiedlichem Zusatz an Cosolvens löst, titriert und dadurch den p_sK_a -Wert bestimmt. Die Gesamtauswertung erfolgt mittels eines *Yasuda-Shedlovsky Plot*.⁸¹ Als Ergebnis erhält man den extrapolierten pK_a -Wert für 0% Zusatz an Cosolvens.

Für die Bestimmungen wurde der Mikrotitrator PCA 101 der Firma Sirius mit der entsprechenden Software verwendet. Er ist in der Lage, auch sehr kleine Substanzmengen potentiometrisch zu erfassen. Für eine Bestimmung reichen 10 mg Testsubstanz aus. Als Cosolvens wurden Methanol, Dioxan und DMSO getestet. Die beste Löslichkeit wiesen die Substanzen in Methanol-Wasser-Mischungen auf. Als wässrige Phase wird eine 0.15 molare Kaliumchloridlösung verwendet, die für eine gleich bleibende Ionenstärke in der Lösung sorgt. Die eingesetzte Konzentration an Methanol betrug 30%, 50% und 60%. Höhere Konzentrationen an Cosolvens können wegen der eingesetzten Silber/Silberchlorid-Referenzelektrode nicht verwendet werden. Die Bestimmung erfolgte nach der Vorschrift des Geräteherstellers.⁹⁵

Leider konnte der pK_a -Wert für keine der untersuchten Substanzen genau bestimmt werden, da alle Substanzen oberhalb von $pH=8.2$ ausfallen. Dies konnte auch durch eine größere Konzentration an Cosolvens nicht verhindert werden. Da es sich beim pK_a -Wert um eine Gleichgewichtskonstante handelt und die freie Base der getesteten Verbindungen sich durch Ausfallen aus dem Gleichgewicht entzieht, kann der pK_a -Wert nur annähernd bestimmt

werden. Die Auswertung der so erhaltenen Messergebnisse z.B. für Verbindung **63** ergibt einen pK_a -Wert von 7.5. Die pK_a -Werte der anderen Verbindungen liegen alle im gleichen Bereich.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass alle Verbindungen bei einem pH-Wert von 7.4 vollständig protoniert vorliegen. Sie werden erst bei ca. pH=8 deprotoniert und fallen aus. Der pK_a -Wert kann durch die Messungen nur abgeschätzt werden und beträgt ca. 7.5. Der Wert ist als Richtwert anzusehen, da keine genaue Bestimmung möglich war.

Betrachtet man die pK_a -Werte einiger vergleichbarer Amine, die als Bruchstücke in den untersuchten Substanzen enthalten sind, so sieht man, dass der tatsächliche pK_a -Wert der untersuchten Verbindungen wesentlich größer als 7.5 sein muss (siehe Tabelle 13).

Verbindung	pK_a
Diisopropylamin	11.05 ⁸²
Cyclohexylamin	10.59 ⁸³
Allylamin	9.97 ⁸⁴
Benzylethylamin	9.83 ⁸²
2-(Methoxy-ethyl)-methylamin	9.44 ⁸⁵
Propargylamin	8.26 ⁸⁶

Tabelle 13 pK_a -Werte einiger vergleichbarer Amine

Wahrscheinlich liegt der pK_a -Wert der synthetisierten Verbindungen zwischen 8.2 und 11.0. Damit liegen die Verbindungen bei pH=7.4 zu mindestens 85% protoniert vor. Da die protonierten Amine bei physiologischen Bedingungen im Gleichgewicht mit der freien Base liegen, sollte es für die Verbindungen möglich sein, die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden.

2.9.2. Bestimmung des $\log P$ -Wertes

Als weiterer Substanzparameter kann der $\log P$ -Wert oder auch Octanol-Wasser Verteilungskoeffizient bestimmt werden. Er beschreibt die Lipophilie einer neutralen Verbindung und gibt deren Verteilung zwischen der lipophilen und der polaren Phase wieder. Je lipophiler eine Substanz ist, umso größer ist ihr $\log P$ -Wert und umso besser löst sie sich in der lipophilen Phase. Eine Änderung des $\log P$ -Wertes um eine Einheit entspricht einer 10fach besseren oder schlechteren Verteilung in der Octanol-Phase. Die vorliegenden Verbindungen sind schwache Basen. Abbildung 55 zeigt die Verteilung einer schwachen Base in einer Octanol-Wasser-Mischung. Die Verteilung kann durch vier Gleichungen beschrieben werden.

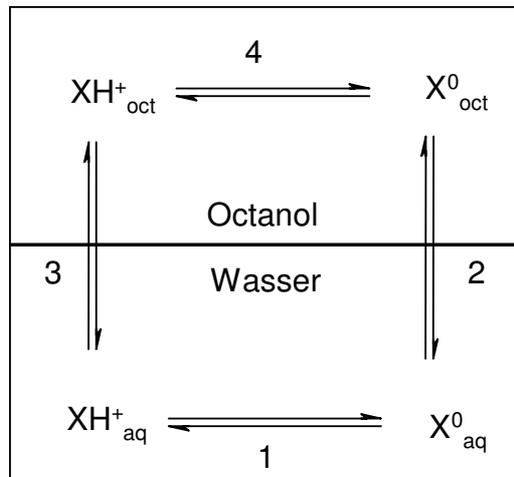


Abbildung 55 Octanol-Wasser-Verteilung einer schwachen Base. Die positiv geladene protonierte Base liegt als Ionenpaar mit einem Anion aus der Wasserphase vor

Gleichgewicht 1 entspricht dem wässrigen pK_a -Wert und repräsentiert die Basenstärke der Verbindung.

$$\text{Gleichgewicht 1} \quad pK_a = \log \frac{[XH^+]_{aq}}{[H^+][X^0]_{aq}}$$

Gleichgewicht 2 repräsentiert die Verteilung der neutralen Spezies zwischen der Octanol- und der Wasserphase. Hierbei handelt es sich um den eigentlichen $\log P$ -Wert. Da die Substanz ungeladen vorliegt, nennt man den Wert auch $\log P^0_{oct}$. Der Index weist auf das Lösemittel hin.

$$\text{Gleichgewicht 2} \quad \log P^0 = \log \frac{[X^0]_{oct}}{[X^0]_{aq}}$$

Gleichgewicht 3 repräsentiert die Verteilung der geladenen Spezies zwischen Octanol und Wasser. Die Verbindung liegt im Octanol als Ionenpaar vor. Als Anion fungiert das

entsprechende Ion aus der Wasserphase. Da die Verbindung einfach geladen vorliegt, spricht man vom $\log P^1$ -Wert.

$$\text{Gleichgewicht 3} \quad \log P^1 = \log \frac{[XH^+]_{oct}}{[XH^+]_{aq}}$$

Gleichgewicht 4 entspricht dem pK_a -Wert in der Octanol-Phase.

$$\text{Gleichgewicht 4} \quad pK_a^{oct} = \log \frac{[XH^+]_{oct}}{[X^+][X^0]_{oct}}$$

Je nach pH-Wert der wässrigen Phase weist eine Base in Abhängigkeit von ihrem pK_a -Wert einen unterschiedlichen Protonierungsgrad auf. Ist der pH-Wert gleich dem pK_a -Wert, so liegen die protonierte und die deprotonierte Form im Verhältnis 50:50 vor. Wird der pH-Wert kleiner, so nimmt der Anteil der protonierten Form zu. Wird der pH-Wert größer, so nimmt der Anteil der deprotonierten Form zu. Dieser Zusammenhang wird durch die *Henderson-Hasselbalch*-Gleichung beschrieben (siehe Gleichgewicht 5).

$$\text{Gleichgewicht 5} \quad pH = pK_a + \log \frac{[Base]}{[Säure]}$$

In Abhängigkeit vom pH-Wert ändert sich dadurch die Lipophilie einer Base. Je größer der Anteil der protonierten Form ist, umso geringer wird die Lipophilie der Verbindung sein. Da bei der Resorption eines Arzneistoffes pH-Werte von sauer bis basisch durchlaufen werden, ist es für protonierbare Substanzen hilfreich das pH-abhängige Lipophilieprofil zu kennen. Die Kenntnis des $\log P$ alleine reicht nicht aus, da er für die neutrale Spezies definiert ist. Für protonierbare Substanzen bestimmt man deshalb den $\log D_{pH}$ -Wert, der pH-abhängig ist und bei einer Base für große pH-Werte dem $\log P$ entspricht.

Aus Tabelle 14 können die verschiedenen Verfahren zur Bestimmung der Lipophilie entnommen werden.

Die klassische Methode ist die Schüttelapparatur. Die Lipophilie wird ermittelt, indem man die Testverbindung in einer Wasser-Octanol-Mischung löst, eine bestimmte Zeit schüttelt und dann den Gehalt der Verbindung in der Wasser- und der Octanol-Phase bestimmt. Die Wasserphase kann hierbei aus Puffern mit unterschiedlichem pH bestehen, so dass ein pH-Bereich durchlaufen werden kann. Die Methode ist nur für Substanzen mit einem $\log P$ -Wert zwischen -3 und $+3$ geeignet, d.h. die Substanzen können im Extremfall 1000fach besser in der Wasserphase ($\log P=-3$) oder 1000fach besser in der Octanol-Phase ($\log P=+3$) löslich sein. Die Bestimmung eines Lipophilieprofils ist auch für Verbindungen möglich, deren pK_a man nicht kennt. Die Methode ist umständlich und hat eine sehr begrenzte Genauigkeit. Trotzdem wird sie als Referenzmethode für alle anderen Verfahren verwendet.

	Schüttelapparatur	pH-metrische Bestimmung	RP-HPLC
Messung	Direkte Bestimmung von Einzelwerten	Direkte Messung eines Lipophilieprofiles	Indirekte Bestimmung von Einzelwerten
log <i>P</i> -Bereich	-3 bis 3	-1 bis 8	0 bis 5
Lösemittel	Variabel	Variabel	Methanol, Acetonitril
pH-Bereich	0 bis 14	1.8 bis 12.2	2 bis 7.4
pH-Einstellung durch	Puffer	Durch die Titration wird der gesamte pH-Bereich durchlaufen	Puffer
Substanzmenge	10 bis 50 mg	2 bis 50 mg	1 bis 10 mg
Anmerkung	Klassische Methode, umständlich, eingeschränkte Genauigkeit, Phasentrennung oft schwierig	Sehr schnell, es können nur ionisierbare Substanzen verwendet werden, p <i>K</i> _a muss bekannt sein	Interaktionen mit der Säule

Tabelle 14 Verschiedene Verfahren zur Bestimmung des log*P*-Wertes nach Comer und Tam⁸⁷

Zur pH-metrischen Bestimmung muss der p*K*_a-Wert der Verbindung bekannt sein. Üblicherweise wird die Verbindung in 0.15 molarer KCl-Lösung gelöst, dann z.B. mit Octanol überschichtet und titriert. Bei einer Verteilung zwischen den Phasen kommt es zu einer Änderung des p*K*_a-Wertes, die ausgewertet wird. Vorteil ist der weite Bereich, in dem der log*P*-Wert bestimmt werden kann.

Bei der Bestimmung mittels Reversed-Phase HPLC verwendet man Puffer-Methanol-Mischungen oder Puffer-Acetonitril-Mischungen als Fließmittel. Anschließend bestimmt man die Kapazitätsfaktoren *k'* von Standardverbindungen mit bekanntem log*P*-Wert. Die Standardsubstanzen werden so ausgewählt, dass ihre log*P*-Werte den zu erwartenden Bereich abdecken. Da zwischen log*P*-Wert und log*k'* ein linearer Zusammenhang besteht, kann der log*P*-Wert unbekannter Verbindungen sehr leicht bestimmt werden. Die Methode liefert reproduzierbare Ergebnisse und kann sehr einfach für eine große Probenanzahl angewendet werden. Obwohl viele Untersuchungen zu diesem Verfahren existieren, gibt es noch keine Standardbedingungen.⁸⁸⁻⁹² Die log*P*-Werte der zu untersuchenden Verbindungen

sollten zwischen 0 und 5 liegen, da ansonsten die Retentionszeiten zu groß werden. Durch Variation des pH-Wertes der mobilen Phase können unterschiedliche $\log D_{pH}$ -Werte bestimmt werden. Der pH-Wert kann jedoch in Abhängigkeit von der Säule meist nur zwischen 2 und 7.4 variiert werden.

In unserem Arbeitskreis sind in früheren Arbeiten schon einige $\log P$ -Werte, bzw. $\log D$ -Werte per HPLC bestimmt worden.^{75,93,94} Hierzu wurde als stationäre Phase eine RP-18-Säule und als mobile Phase Methanol/Phosphatpuffer (70:30, DAB 1999, pH=7.4) verwendet. Der mobilen Phase wurde 0.02% *N,N*-Dimethylhexylamin zugesetzt, um eventuell noch vorhandene freie Silanolgruppen der stationären Phase zu besetzen. Hierdurch wird die Peakform verbessert, da ein „tailing“ der Peaks vermindert wird.

In der vorliegenden Arbeit wurde für die Bestimmung der $\log D_{pH}$ -Werte Methanol/Phosphatpuffer (60:40, DAB 1999, pH=2.8) als mobile Phase und eine Reversed-Phase Säule von Macherey und Nagel (EC 125/4 Nucleosil 100-5 C18) als stationäre Phase verwendet. Die Konzentration an Methanol wurde gegenüber den bisherigen Bestimmungen von 70% auf 60% verringert, da sich die Substanzen bei diesem Verhältnis am besten gelöst haben. Der pH-Wert wurde auf 2.8 eingestellt, damit das Gleichgewicht zwingend auf der Seite der protonierten Base liegt (siehe Abbildung 55) und definierte Bedingungen vorliegen. Bei pH=7.4 bestand die Gefahr, dass die freie Base ausfällt und die Kapillaren bzw. die Säule verstopft (siehe auch Kapitel 2.9.1). Auf den Zusatz von *N,N*-Dimethylamin wurde verzichtet, da sich keine bessere Peakform ergeben hat. Der Fluss wurde auf 1.0 ml pro Minute und die Detektionswellenlänge auf 254 nm eingestellt. Von allen Verbindungen wurden vorher UV-Spektren aufgenommen, um sicherzugehen, dass eine Detektion bei der gewählten Wellenlänge möglich ist.

Substanz	Retentionszeit	Totzeit	k'	logk'	logP
2-Phenylethanol	2.16	1.03	1.10	0.04	1.36
Toluol	7.65	1.00	6.65	0.82	2.73
Chlorbenzol	8.06	1.02	6.90	0.84	2.89
Ethylbenzol	9.20	1.00	8.20	0.91	3.15
Biphenyl	23.51	1.04	21.61	1.33	4.06
Lineare Regression ergibt folgenden Zusammenhang: $\log k' = 2,0641 * \log P + 1,2072 \quad r^2=0.9866$					

Tabelle 15 Standardsubstanzen zur $\log P$ Bestimmung. k' errechnet sich, indem von der Retentionszeit die Totzeit abgezogen wird und das Ergebnis durch die Totzeit geteilt wird. Die Lipophilie der Standardsubstanzen ist unabhängig vom pH-Wert

Zunächst werden Standardsubstanzen mit bekanntem $\log P$ -Wert vermessen und der Kapazitätsfaktor k' berechnet (siehe Tabelle 15). Die $\log P$ -Werte der Standardsubstanzen

decken den gesamten zu erwartenden Bereich ab. Man trägt dann $\log k'$ gegen $\log P$ auf und erhält eine Kalibriergerade. Danach vermisst man die Testsubstanzen und berechnet den Kapazitätsfaktor k' . Anhand der Kalibriergeraden der Standardsubstanzen kann der $\log D_{2.8}$ -Wert der Testsubstanzen berechnet werden (siehe Tabelle 16).

Substanz	Rest	Retentionszeit	Totzeit	k'	$\log k'$	$\log D_{2.8}$	$10^{\log D}$
65	Morpholinoethyl	4.40	1.04	3.23	0.51	2.26	182
70	Quartär	4.45	1.01	3.41	0.53	2.31	204
60	Benzyl	4.50	1.01	3.46	0.54	2.32	209
63	Diethyl	4.57	1.01	3.53	0.55	2.34	218
64	Methoxyethyl	5.50	1.02	4.39	0.64	2.53	339
58	Allyl	6.45	1.01	5.39	0.73	2.72	525
67	<i>n</i> -Propyl	6.74	1.01	5.67	0.75	2.76	575
59	Methylcylopropan	7.63	1.00	6.63	0.82	2.90	794
61	Cyclohexyl	7.70	1.01	6.62	0.82	2.90	794
66	<i>n</i> -Butyl	10.70	1.03	9.39	0.97	3.22	1660

Tabelle 16 Messergebnisse der $\log D_{2.8}$ -Bestimmung. k' wird berechnet, indem man von der Retentionszeit die Totzeit abzieht und durch die Totzeit teilt

Die $\log D_{2.8}$ -Werte der Verbindungen liegen alle im Bereich von 2.3 bis 3.2, d.h. sie lösen sich 182 bis 1660fach besser in der lipophilen Phase. Da die Verbindungen bei dem gewählten pH-Wert vollständig protoniert vorliegen, entspricht der gemessene $\log D_{2.8}$ -Wert der Lipophilie der protonierten Verbindungen und damit dem $\log P^2$ -Wert (siehe Gleichgewicht 3). Am lipophilsten ist die *n*-butyl-substituierte Verbindung und am „polarsten“ die morpholinoethyl-substituierte Verbindung. Das Ergebnis entspricht auch den experimentellen Befunden. Keine der protonierten Verbindungen ist wasserlöslich. Es muss immer ein organischer Modifizier zugegeben werden. Zusätzlich weisen die Verbindungen einen seifenähnlichen Charakter auf, d.h. das polare Ende mit den positiven Ladungen taucht in die wässrige Phase ein und der lipophile Rest in die organische Phase. Die $\log P$ -Werte der ungeladenen Spezies können nicht per HPLC bestimmt werden, da die Verbindungen als freie Base nicht in einer wässrigen mobilen Phase löslich sind. Weitere Bestimmungen bei unterschiedlichen pH-Werten wurden nicht gemacht, da nur ein pH-Wert um 7 oder größer sinnvoll gewesen wäre. Dies war jedoch aus obigen Gründen nicht möglich. Die Werte wurden deshalb mit Hilfe des Programms Hyperchem 7.5 berechnet (siehe Tabelle 17). Die Berechnung basiert darauf, dass die Lipophilie ein additiver Molekülparameter ist. Sie kann durch Addition der Beiträge jedes Molekülteiles berechnet werden. Die so erhaltenen Werte stimmen sehr gut mit den experimentell gefundenen Daten überein.

Substanz	Rest	$\log D_{2.8}$	berechneter $\log P$ der Base
65	Morpholinoethyl	2.26	7.04
64	Methoxyethyl	2.53	7.44
58	Allyl	2.72	9.25
67	<i>n</i> -Propyl	2.76	9.39
63	Diethyl	2.34	9.86
59	Methylcylopropan	2.90	10.39
66	<i>n</i> -Butyl	3.22	10.51
61	Cyclohexyl	2.90	11.56
60	Benzyl	2.32	12.52
70	Quartär	2.31	nicht berechenbar

Tabelle 17 Vergleich der gemessenen und berechneten Log *P*-Werte. Nach $\log P$ sortiert

Die berechneten $\log P$ -Werte der Basen liegen zwischen 7 und 12. Die Verbindung mit den Benzylresten weist die höchste und die Verbindung mit den Morpholinorestern die geringste Lipophilie auf. Insgesamt gesehen sind die Verbindungen sehr lipophil, d.h. sie lösen sich 10^7 bis 10^{12} fach besser in der lipophilen Phase. Dies entspricht auch den experimentell beobachteten Löslichkeiten. In der Praxis kann davon ausgegangen werden, dass die ungeladenen Verbindungen komplett in der lipophilen Phase anzutreffen sind. Dies wird wahrscheinlich nur bei pH-Werten über 10.0 der Fall sein, da die geschätzten tatsächlichen pK_a -Werte der Verbindungen zwischen 8 und 10 liegen. Im physiologischen Milieu bei $pH=7.4$ werden die Verbindungen mindestens zu 85% protoniert vorliegen, so dass ein Teil in der wässrigen Phase anzutreffen sein wird. Für eine genauere Berechnung der Lipophilieprofile müsste der pK_a -Wert der Testsubstanzen bekannt sein. Dieser war jedoch nicht bestimmbar (siehe Kapitel 2.9.1).

2.10. Ausblick

Die bisher getesteten Verbindungen weisen eine mittlere Affinität zum mit [3H]NMS-besetzten Rezeptor auf. Ziel weiterer Arbeiten sollte es sein, die Struktur so abzuwandeln, dass die Affinität zum Rezeptor steigt. Ein weiteres Ziel sollte die Synthese von polarerer Substanzen durch Variation der aromatischen Ringsysteme sein. Als Ausgangspunkte können die verschiedenen Synthesewege dieser Dissertation dienen.

3. Zusammenfassung

Die muscarinischen Rezeptoren sind ein wichtiger Bestandteil des parasympathischen Nervensystems, wo sie zur autonomen Steuerung von Vitalfunktionen wie z.B. der Verdauung, der Akkomodation des Auges oder der Bronchosekretion dienen. Sie gehören zur großen Gruppe der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren. Bisher sind ca. 1000 verschiedene Mitglieder dieser Gruppe identifiziert worden, die nach ihrer Verwandtschaft in drei große Klassen eingeteilt werden können. Die muscarinischen Rezeptoren gehören zur Klasse A, den rhodopsinähnlichen Rezeptoren, die zugleich auch die größte Klasse ist. Durch die im Jahr 2000 vorgenommene Aufklärung der hochauflösenden Röntgenkristallstruktur des Rinderrhodopsins und die hohe Aminosäuresequenzähnlichkeit der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren hat man eine sehr gute Modellvorstellung über den Aufbau der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren. Die Rezeptoren bestehen aus sieben transmembranalen Helices, die von drei intrazellulären und drei extrazellulären Loops stabilisiert werden. Bis heute konnten fünf Rezeptorsubtypen gentechnisch klassifiziert werden, die sich durch ihre Gewebeverteilung und Funktion unterscheiden. Allen Subtypen ist eine hohe Sequenzhomologie im Bereich der orthosteren Bindungsstelle gemeinsam, so dass die Entwicklung von subtyp-spezifischen orthosteren Liganden sehr schwierig ist. Außer der orthosteren Bindungsstelle konnte noch eine weitere Bindungsstelle am muscarinischen Rezeptor identifiziert werden. Diese befindet sich weiter außerhalb im Rezeptor in einem Bereich, der über die fünf Rezeptorsubtypen nicht sehr stark konserviert ist, so dass die Entwicklung von subtyp-spezifischen Liganden möglich ist. An dieser zweiten Bindungsstelle binden allosterische Modulatoren. Hierbei handelt es sich um Substanzen, die ohne den orthosteren Liganden keinen Effekt am Rezeptor auslösen, dafür aber die Gleichgewichtsbindung des orthosteren Liganden beeinflussen können. Der Einfluss auf die Gleichgewichtsbindung geschieht wechselseitig und kann positiv, neutral oder negativ kooperativ sein. Zusätzlich üben allosterische Modulatoren einen Effekt auf die Dissoziation des orthosteren Liganden aus. Die meisten bisher gefundenen allosterischen Modulatoren erniedrigen die Dissoziationsgeschwindigkeit des orthosteren Liganden vom Rezeptor. Die Summe dieser Eigenschaften machen die allosterischen Modulatoren sehr interessant für die Arzneimitteltherapie. Durch ihren Einsatz wäre eine Feinmodulation des Effektes eines orthosteren Liganden selektiv an nur einem Rezeptorsubtyp bei einer sehr großen therapeutischen Breite möglich. So könnte ein positiv kooperativer allosterischer Modulator des M₂-Rezeptors selektiv die Affinität eines orthosteren Liganden zum Rezeptor steigern. Das Ziel dieser Arbeit war die Synthese strukturell neuer allosterischer Modulatoren des muscarinischen Rezeptors unter Anwendung des postulierten Pharmakophormodells.

Als Ausgangspunkt sollten geländerhelicale Moleküle dienen, die strukturell abgewandelt dieses Pharmakophormodell sehr gut erfüllen (siehe Abbildung 56).

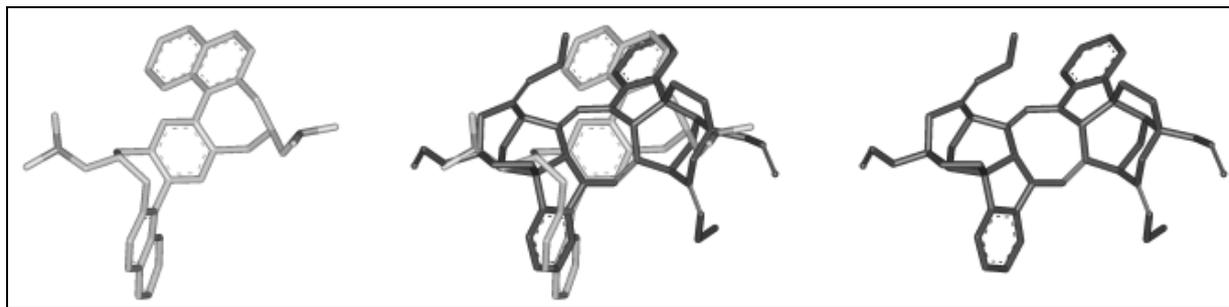


Abbildung 56 Überlagerung (Mitte) eines geländerhelicalen Moleküls (links, grau) und Alcuronium (rechts, schwarz). Alcuronium diente als Schablone zur Entwicklung des Pharmakophormodells

Die geländerhelicalen Moleküle ähneln in ihrem dreidimensionalen Aufbau dem Gelände einer Wendeltreppe. Sie sind durch die Brücken zwischen den aromatischen Bereichen sehr rigide Moleküle, so dass es nur wenige genau definierte Konformationen gibt. Grundsätzlich können drei Atropisomere unterschieden werden, wobei zwei zueinander enantiomer sind. Geplant war die Synthese eine Reihe von tertiären Aminen oder quartären Ammoniumsalzen (siehe Abbildung 57).

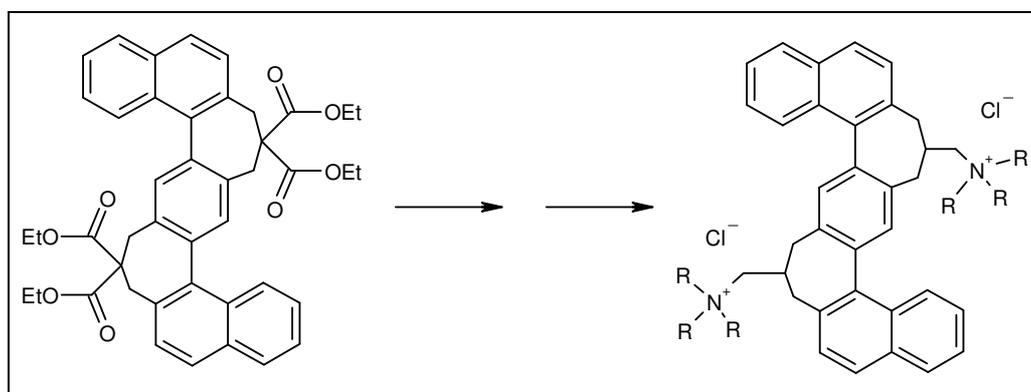


Abbildung 57 Syntheseziel in der Übersicht. Links die von *Kiupel* hergestellte Ausgangsverbindung und rechts das Syntheseziel

Die Synthese der Ausgangsverbindung konnte nach der Vorschrift von *Kiupel* erfolgen. Das Grundgerüst wird mit Hilfe einer nickelkatalysierten *Grignard*-Kupplung aufgebaut. Danach erfolgen die vierfache *Wohl-Ziegler*-Bromierung der Seitenkette und der Ringschluss im Sinne einer Alkylierung mit Diethylmalonester und einer Hilfsbase. Da der letztgenannte Ringschluss nur mit sehr geringer Ausbeute möglich war und im Anschluss noch einige Reaktionsschritte bis zur gewünschten Verbindung hätten folgen müssen, wurde dieser Syntheseweg nicht weiterverfolgt. Als Alternative bot sich an, auf die Brücken zwischen den aromatischen Ringen zu verzichten. Die so entstandenen Verbindungen sind weniger rigide

und können sich deshalb gegebenenfalls besser an den Rezeptor anpassen. Grundsätzlich können je nach Substitutionsmuster zwei Synthesewege verfolgt werden (siehe Abbildung 58).

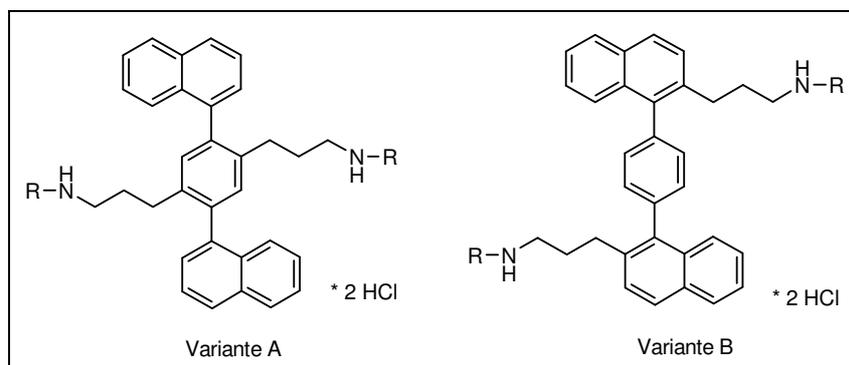


Abbildung 58 Syntheseziel nach Abwandlung des Syntheseweges

Beide Varianten erfüllen das postulierte Pharmakophormodell. Bei Variante A ändert sich die Stereochemie nicht. Es können drei Atropisomere unterschieden werden, wobei zwei zueinander enantiomer sind. Bei Variante B können grundsätzlich nur noch zwei Atropisomere unterschieden werden, die zueinander diastereomer sind. Wegen der besseren Ausbeute wurde Variante B bevorzugt und Variante A nicht weiter verfolgt. Der Aufbau des Grundgerüsts erfolgt mittels einer nickelkatalysierten *Grignard*-Kupplung. Danach erfolgen eine *Wohl-Ziegler*-Seitenkettenbromierung und eine Verlängerung der Seitenkette im Sinne einer Alkylierung mittels Malonsäurediethylester und einer Hilfsbase. Anschließend erfolgen die Decarboxylierung und die Umsetzung zum Amid, das zum Amin reduziert werden kann. Betrachtet man die Lage der Pharmakophorelemente so variiert der Abstand der positiv geladenen Stickstoffe je nach Konformation zwischen 5 Å und 15 Å, so dass ein weiter Bereich abgedeckt werden kann. Der Abstand der aromatischen Bereiche bleibt relativ stabil (siehe Abbildung 59).

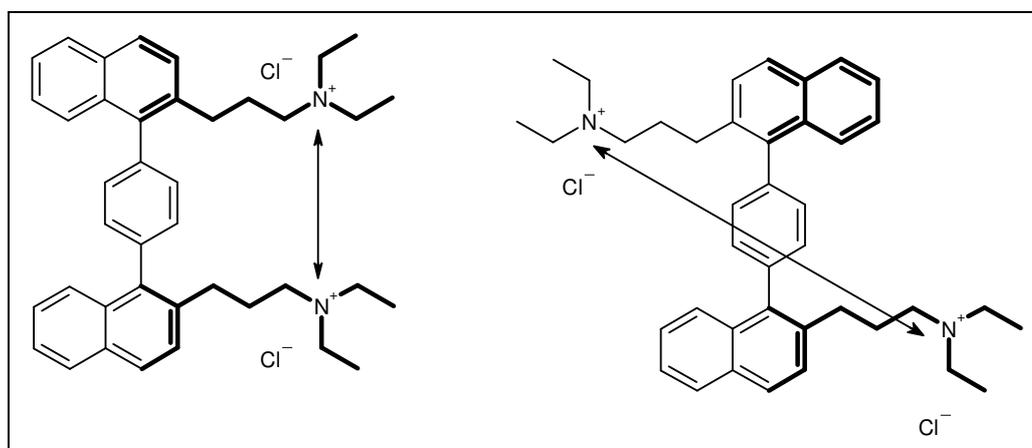


Abbildung 59 Variationsmöglichkeiten des Abstandes der positiv geladenen Stickstoffe

Da es sich bei fast allen Verbindungen um tertiäre Amine handelt, wurde versucht, den pK_a -Wert zu bestimmen. Wegen der schlechten Löslichkeit der freien Base, die während der Bestimmung ausfällt, war dies jedoch nur begrenzt möglich. Der gemessene pK_a -Wert der Verbindungen liegt zwischen 7 und 8. Der geschätzte pK_a -Wert liegt wahrscheinlich zwischen 8 und 11, so dass davon auszugehen ist, dass die Verbindungen im physiologischen Milieu überwiegend protoniert vorliegen. Als zweiter Parameter wurde der Octanol-Wasser-Verteilungskoeffizient der geladenen Verbindungen per HPLC bestimmt. Hierzu wurden die Kapazitätsfaktoren von Standardverbindungen ermittelt und mit Testverbindungen verglichen. Die $\log D_{2,8}$ -Werte der geladenen Verbindungen liegen zwischen 2 und 3. Die $\log P$ -Werte der freien Basen wurden berechnet. Sie liegen zwischen 7 und 12.5. Sowohl die geladenen als auch die ungeladenen Verbindungen sind wesentlich besser in der lipophilen Phase löslich.

Die pharmakologische Testung der Verbindungen auf ihre allosterische Potenz und Affinität zum muscarinischen Rezeptor erfolgte in der Arbeitsgruppe von Prof. Mohr in Bonn. Hierzu werden Membranhomogenate vom Herzventrikelgewebe des Hausschweines verwendet. Diese enthalten mit großer Prävalenz muscarinische M_2 -Rezeptoren. Es wurden Gleichgewichtsbindungs- und Dissoziationsexperimente durchgeführt. Bis jetzt sind noch nicht alle Verbindungen getestet worden. Die bisher getesteten Verbindungen weisen alle eine Affinität zum mit [3H]-*N*-Methylscopolamin besetzten muscarinischen M_2 -Rezeptor im μ -molaren Bereich auf. Sie liegen damit im oberen Bereich der bisher synthetisierten allosteren Modulatoren. Das postulierte Pharmakophormodell konnte also mit Hilfe der synthetisierten Substanzen bestätigt werden.

4. Summary

The muscarinic receptors are an important part of the parasympathic nervous system where they serve to regulate autonomous vital functions such as digestion, accommodation or bronchia secretion. They belong to the group of G protein-coupled receptors. Up to now about 1000 members of this group have been identified and were classified into three families. The muscarinic receptors belong to family A, the rhodopsine-like receptors, which is also the biggest family. Due to the high resolution X-ray crystallography analysis of bovine rhodopsine and the high similarity of the protein sequences of the G protein-coupled receptors, there is a good model describing the structure of the G protein-coupled receptors. The receptor consists of seven transmembranale helices which are stabilised by three extra- and three intracellular loops. Up to now five receptor subtypes are genetically classified which differ in tissue partitioning and function. All subtypes possess a high sequence similarity within the area of the orthosteric binding site. Therefore the development of subtypespecific orthosteric ligands is very difficult. Apart from the orthosteric site a second binding site at the muscarinic receptor could be identified located outside the receptor at a position which is not highly conserved over the five receptor subtypes. Due to this fact the development of subtypespecific ligands could be possible. At this second site allosteric modulators are able to bind. Allosteric modulators are substances which have no effect on the receptor without the binding of the orthosteric ligand, but affect the equilibrium binding of the orthosteric ligand. Influence on the equilibrium binding occurs mutual and is positively, neutral or negatively cooperative. Additionally allosteric modulators have an effect on the dissociation of the orthosteric ligand. Most of the known allosteric modulators reduce the dissociation rate of the orthosteric ligand from the receptor. These properties make allosteric modulators very interesting for medication. Their use could make a smooth and selective modulation of the orthosteric ligand's effect on one special subtype within a wide therapeutic range possible. A positive cooperative allosteric modulator of the M₂-receptor could enhance selectively the affinity of an orthosteric ligand to the receptor.

The aim of this dissertation was the synthesis of structurally new allosteric modulators of the muscarinic receptor using the postulated pharmacophore model. Structurally modified "geländerhelicale" molecules served as starting point because they fit perfectly in the postulated pharmacophore model (see Figure 1).

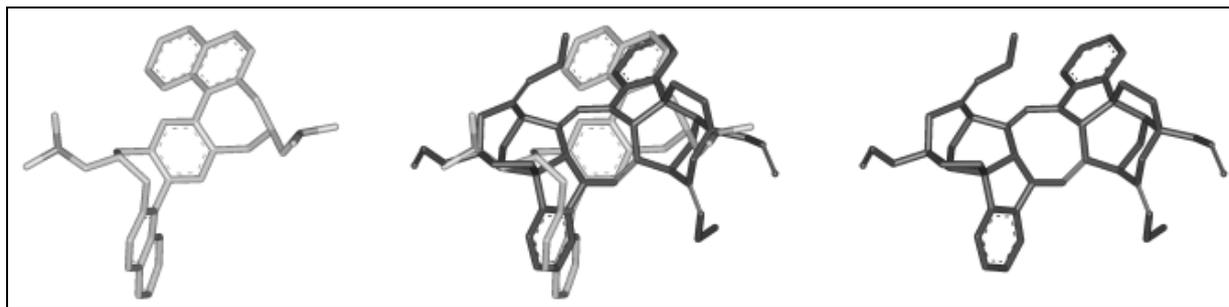


Figure 1 Alignment (middle) of a “geländerhelical” molecule (left, grey) and alcuronium (right, black). Alcuronium was used as template for the development of a pharmacophore model

The 3D structure of a “geländerhelical” molecule is similar to the banisters of a spiral staircase. Due to the bridges between the aromatic rings these molecules are very rigid so that there is a limited set of conformations. In principle three atropisomers can be distinguished, two of them are enantiomers. The synthesis of some tertiary amines or quartäry ammonia salts was intended (see Figure 2).

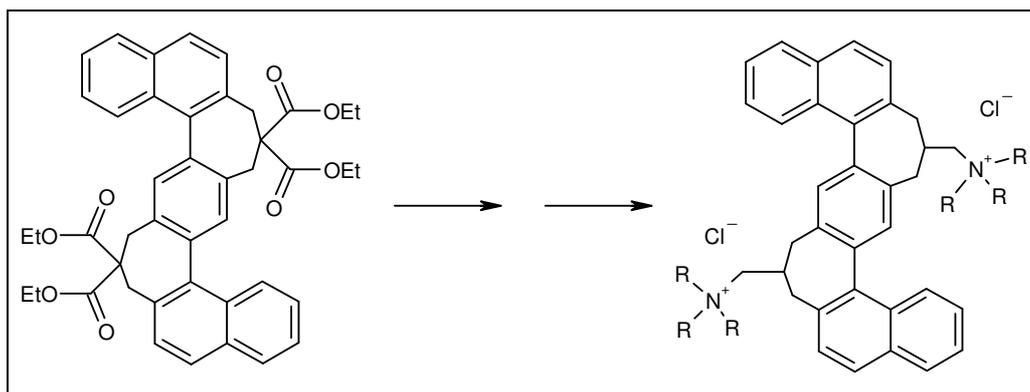


Figure 2 Aim of the synthesis. On the left side the starting point synthesised by *Kiupel* and on the right side the new molecule

The first steps of the synthesis followed *Kiupel's* synthesis scheme. The skeleton was built up by means of a nickel catalysed *Grignard*-reaction. After that side chains were fourfold brominated by means of a *Wohl-Ziegler*-bromination and the ring was closed in sense of an alkylation by means of diethyl malonate and a strong base. Since the last-mentioned ring closure could only be performed with poor yields and a couple of reactions had to follow to obtain the pure product, the strategy was slightly changed. As an alternative the bridges between the aromatic rings were omitted. The compounds are less rigid and have the ability to adopt the receptor's shape. Two synthesis strategies are possible (see Figure 3).

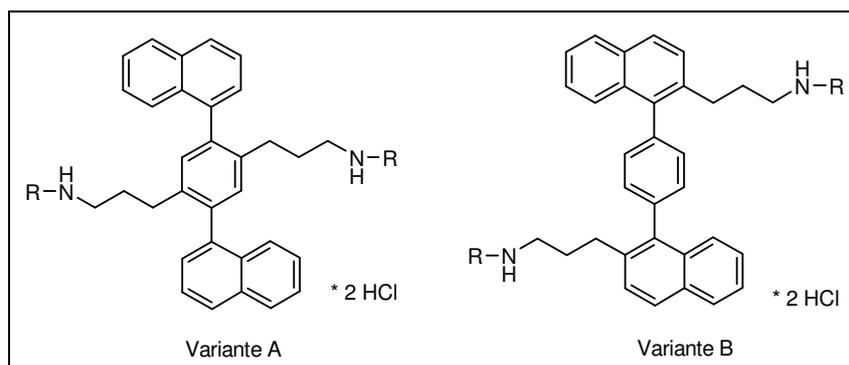


Figure 3 Aim of the synthesis according to the changed strategy

Both variations fulfil the postulated pharmacophore model. In case of pathway A the stereochemistry does not change. It could be distinguished between three atropisomers, two of them are enantiomers. In case of pathway B two atropisomers could be distinguished which are diastereomers. Due to higher yields pathway B was preferred. The skeleton was built up by means of a nickel catalysed *Grignard* coupling. After that the two side chains were brominated by a *Wohl-Ziegler*-bromination and alkylated by the use of diethyl malonate and a strong base. Afterwards the esters were decarboxylated and converted to the amide which could be reduced to the amine. Looking at the pharmacophoric elements the distance between the positive nitrogens varies due to the conformation between 5 Å and 15 Å, therefore a wide range is covered. The distance between the aromatic ring systems is nearly constant.

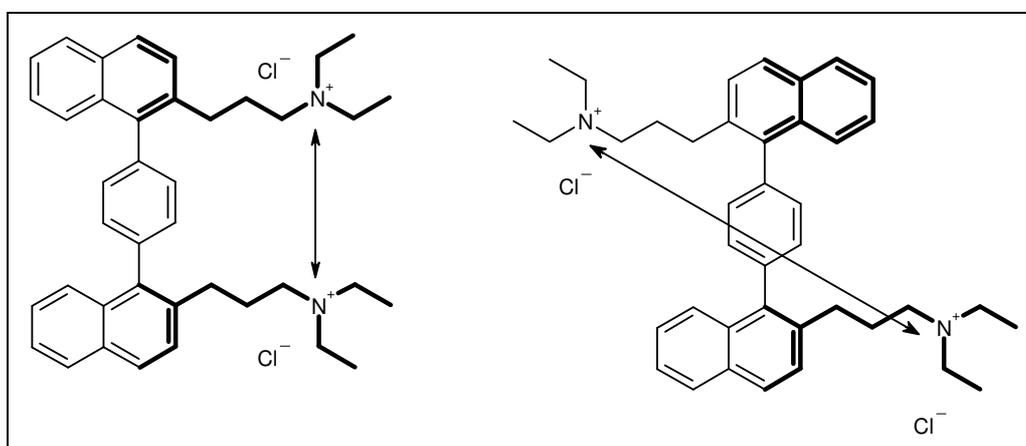


Figure 4 distance variation of the positive charged nitrogens

Since most of the compounds are tertiary amines it was attempted to determine the pK_a values. Due to the limited solubility of the free base which precipitates during the experiment the determination was almost impossible. The estimated pK_a -values fall in a range of 7 and 8. The real pK_a -values lay probably between 8 and 11, assuming that the compounds are mainly protonated in physiological milieu. As a second parameter the $\log P$ -values of the positive charged compounds were determined by means of reversed-phase

HPLC. Therefore capacity factors of standard compounds were determined and compared with the test compounds. The $\log P$ -values of the charged compounds fall in a range of 2 and 3. The $\log P$ -values of the free bases were calculated to be between 7 and 12.5. The charged compounds are as well as the free bases far better soluble in the lipophilic phase.

The pharmacological testing of the compounds due to their allosterical potency and affinity to the muscarinic receptor were performed by the group of Prof. Mohr at Bonn using membrane suspensions of the guinea pig's heart ventricle tissue. They contain muscarinic M_2 -receptors with high prevalence. Equilibrium binding and dissociation assays were performed. Up to now not all compounds are tested. The tested compounds show affinity to the [3 H]NMS occupied muscarinic M_2 -receptor in a μ -molar range. The affinity falls into an upper range of the already synthesised compounds. All in all the postulated pharmacophore model could be confirmed by the synthesised compounds.

5. Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte wurden mit einem Schmelzpunktbestimmungsgerät von Gallenkamp (MPD350:BM 3.5) bestimmt und sind unkorrigiert. Die $^1\text{H-NMR}$ - (400.13 MHz) und $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren (100.61 MHz) wurden mit einem Bruker Avance 400 MHz Spektrometer aufgenommen. Folgende Abkürzungen werden verwendet: s, Singulett; d, Duplett; t, Triplett; m, Multiplett; H-aromat, aromatischer Wasserstoff; C-aromat., aromatischer Kohlenstoff; Cquat., aromat., quartärer aromatischer Kohlenstoff; Ph, Phenylring. Die Spektren wurden jeweils auf das Lösemittelsignal (CDCl_3 und $\text{DMSO-}d_6$) referenziert. Die FT-IR Spektren wurden mittels einer ATR-Einheit mit einem Bio-Rad PharmalyzIR aufgenommen und die Massenspektren auf einem CH7 Varian-MAT. Die UV-Spektren wurden mit einem UV mini 1240 Spectrophotometer von Shimadzu aufgenommen. Die pK_a -Werte wurden mit einem Sirius PCA 101 und die $\log P$ -Werte mit einer Bischoff-HPLC-Anlage bestimmt. Die Mikrowellen unterstützten Reaktionen wurden in einem Milestone MLS-Ethos 1600 unter Verwendung eines 250 ml Dreihalskolbens (offenes System) durchgeführt, wobei die Temperaturmessung direkt in der Reaktionslösung mittels eines Glasfaser-Sensors erfolgte.

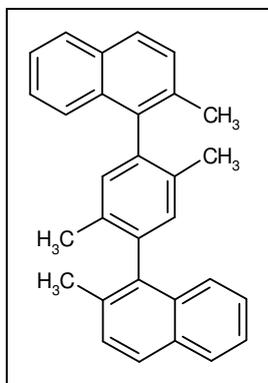
Analytisches Instrument	Hersteller
Schmelzpunktbestimmungsgerät MPD350.BM 3.5	Sanyo Gallenkamp BV, Holland
Bruker Avance 400 MHz Spektrometer	Bruker BioSpin MRI GmbH, Ettlingen
Bio-Rad PharmalyzIR	Digilab GmbH, Krefeld
CH7 Varian-MAT	Varian Deutschland GmbH, Darmstadt
UV mini 1240 Spectrophotometer	Shimadzu Deutschland GmbH, Duisburg
Milestone MLS-Ethos 1600	MLS Mikrowellen-Labor-Systeme GmbH, Leutkirch
Sirius PCA 101	Sirius Analytical Instruments Ltd, East Sussex
Bischoff HPLC	Bischoff Analysetechnik und Analysengeräte GmbH, Leonberg

Tabelle 18 Übersicht über die Geräte und ihre Hersteller

Es wurden grundsätzlich getrocknete Lösemittel verwendet. Die Chemikalien waren analytisch rein und wurden von folgenden Herstellern bezogen: Acros: 1-Bromo-2-methylnaphthalin, 1,4-Dibrombenzol, *N*-Bromsuccinimid (NBS), 1,1,1,3,3,3-Hexamethyldisilazan (HMDS), *n*-Butyllithium, Oxalylchlorid, 1.0M Diboran-THF-Lösung, Lancaster: 1-Brom-2-methylnaphthalin, Fluka: 2,2'-Azobis(2-methylpropionitril) (AIBN), Bis-(triphenylphosphin)-nickel(II)-chlorid, Oxalylchlorid.

5.1. Synthesevorschriften der geländerhelicalen Verbindungen

5.1.1. Synthese von 2,2',5',2''-Tetramethyl-5,6,5'',6''-dibenzo[1,1':4',1'']terphenyl (**23**)



Man tropft eine Lösung von 1-Brom-2-methylnaphthalin (30.00 g, 122.12 mmol) in trockenem THF (100 ml) langsam zu einer Suspension aus Magnesiumspänen (8.90 g, 366.35 mmol) in trockenem THF (20 ml), so dass die Lösung leicht siedet. Nach dem Zutropfen erhitzt man die Lösung 10 min zum Sieden. Die Lösung wird unter Argon in einen Tropftrichter dekantiert und langsam zu einer Lösung von 1,4-Dibrom-2,5-dimethylbenzol (11.34 g, 42.97 mmol) und Bis-(triphenylphosphin)-nickel(II)-chlorid (0.80 g, 1.22 mmol) in trockenem THF (20 ml) zugegeben. Man rührt die Lösung 3-4 d bei Raumtemperatur. Anschließend wird 10% HCl zugegeben, bis sich keine Reaktion mehr zeigt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und mit Dichlormethan (2 x 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden im Vakuum abdestilliert. Man erhält einen braunen Rückstand, der mit Ethylacetat gewaschen wird. Die farblosen Kristalle werden abfiltriert und getrocknet.

Angaben für das Rotamerengemisch im Verhältnis 50:50

Summenformel: $C_{30}H_{26}$

Molare Masse: 386.5 g/mol

Ausbeute: 8.3 g (50% d. Th.), Lit.⁶⁰: 67%

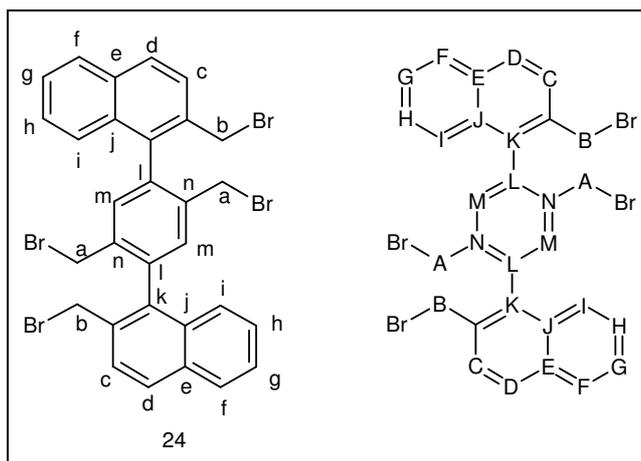
Schmelzpunkt: 275 °C, Lit.⁶⁰: 275 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)¹: 7.92-7.89 (4H, m), 7.84 (4H, d, $J=8.3$ Hz), 7.55-7.41 (16H, m), 7.14 (4H, s), 2.36 (6H, s, CH_3), 2.29 (6H, s, CH_3), 1.94 ppm (12H, s, CH_3)

¹ Addiert man die Anzahl der Wasserstoffatome erhält man 52, da die Verbindung als Atropisomerengemisch im Verhältnis 50:50 vorliegt

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) ² :	138.34 (2xCquat., aromat.), 137.78 (2xCquat., aromat.), 134.35 (2xCquat., aromat.), 133.37 (2xCquat., aromat.), 132.88 (Cquat., aromat.), 132.86 (Cquat., aromat.), 132.23 (Cquat., aromat.), 131.62 (2xC-aromat.), 128.79 (C-aromat.), 128.77 (C-aromat.), 128.04 (2xC-aromat.), 127.20 (2xC-aromat.), 126.12 (C-aromat.), 126.10 (C-aromat.), 126.08 (C-aromat.), 125.98 (C-aromat.), 124.96 (C-aromat.), 124.91 (C-aromat.), 20.65 (<u>C</u> H ₃), 20.49 (CH ₃), 19.28 ppm (<u>C</u> H ₃)
MS (EI): <i>m/z</i> (%):	387 (MH ⁺ , 29.7), 386 (M ⁺ , 100.0), 371 (M-CH ₃ , 18.2), 356 (M-2xCH ₃ , 10.7), 341 (M-3xCH ₃ , 11.6), 326 (M-4xCH ₃ , 3.3), 193 (M ²⁺ , 13.1), 185 (M ²⁺ -CH ₃ , 6.0), 178 (M ²⁺ -2xCH ₃ , 16.5), 170 (M ²⁺ -3xCH ₃ , 12.5), 163 (M ²⁺ -4xCH ₃ , 9.9)

5.1.2. Synthese von 2,2',5',2''-Tetrakisbrommethyl-5,6,5'',6''-dibenzo[1,1':4',1'']terphenyl (**24**)



Man suspendiert eine feingepulverte Mischung aus *N*-Bromsuccinimid (9.50 g, 53.34 mmol) und AIBN in einer Lösung von Verbindung **23** (5.00 g, 12.94 mmol) in Tetrachlorkohlenstoff (400 ml). Die Suspension wird 2.5 h zum Sieden erhitzt. Die Reaktion ist beendet, wenn auf der Lösung Succinimid schwimmt. Das Succinimid wird abfiltriert. Der Tetrachlorkohlenstoff wird im Vakuum abdestilliert. Der gelbe Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Fließmittel: Cyclohexan / Dichlormethan 6:1). Man erhält farblose Kristalle.

Angaben für das Atropisomergemisch (Verhältnis 60:40).

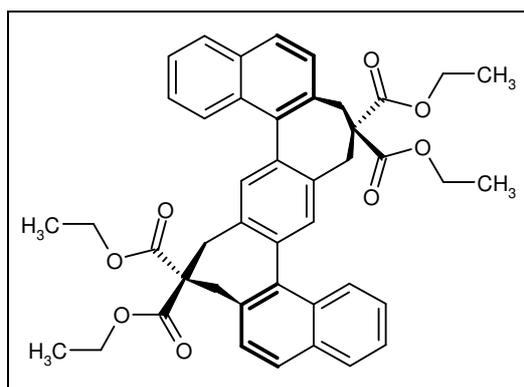
Summenformel: $\text{C}_{30}\text{H}_{22}\text{Br}_4$

Molare Masse: 702.1 g/mol

² Die chemische Verschiebung wurde auf 2 Nachkommastellen genau angegeben, da die Signale im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum eindeutig als zwei Signale erkennbar sind. Durch Rundung auf nur eine Nachkommastelle würde man den Eindruck entstehen lassen, dass nur ein Signal sichtbar ist

Ausbeute:	1.0 g (10% d. Th.), Lit. ⁶⁰ : 55%
Schmelzpunkt:	140 °C (Zers.), Lit. ⁶⁰ : 102 °C
¹ H-NMR (CDCl ₃) ³ :	8.00-7.94 (7.1H, m, H-aromat., d, f), 7.72-7.66 (6.6H, m, H-aromat., c, m), 7.60-7.53 (7.3H, m, H-aromat., g, h), 7.47-7.45 (2.1H, m, H-aromat., i), 7.40-7.38 (1.2H, m, H-aromat., i), 4.63 (1.3H, d, J=10.1, CH ₂ , b), 4.58 (2.1H, d, J=10.1, CH ₂ , b), 4.47 (1.2H, d, J=10.1, CH ₂ , b), 4.40 (2.0H, d, J=10.1, CH ₂ , b), 4.22 (1.2H, d, J=10.4, CH ₂ , a), 4.20 (2.0H, d, J=10.4, CH ₂ , a), 4.11 ppm (3.2H, d, J=10.4, CH ₂ , a)
¹³ C-NMR (CDCl ₃) ² :	137.89 (Cquat., aromat.), 137.87 (Cquat., aromat.), 137.59 (Cquat., aromat.), 137.54 (Cquat., aromat.), 135.58 (Cquat., aromat.), 134.06 (Cquat., aromat.), 133.78 (Cquat., aromat.), 133.38 (Cquat., aromat.), 133.28 (C-aromat.), 133.23 (C-aromat.), 132.36 (Cquat., aromat.), 129.55 (C-aromat.), 129.01 (C-aromat.), 128.43 (C-aromat.), 128.36 (C-aromat.), 127.85 (C-aromat.), 127.73 (C-aromat.), 127.38 (C-aromat.), 127.20 (C-aromat.), 126.96 (C-aromat.), 126.89 (C-aromat.), 126.43 (C-aromat.), 126.40 (C-aromat.), 33.05 (CH ₂ Br, B), 32.82 (CH ₂ Br, B), 30.72 ppm (CH ₂ Br, A)

5.1.3. Synthese von 2,2,14,14-Tetraethoxycarbonyl-7,8,19,20-dibenzo[[3.0](2,2')[3.0](5',2'')]-[1,1':4',1'']terphenylophan (**12**)



Herstellung der Base Lithium-bis(trimethylsilyl)amid (Li-MDS): 1,1,1,3,3,3-Hexamethyldisilazan (HMDS) (5.52 g, 34.18 mmol) wird auf 0 °C abgekühlt und unter Rühren langsam *n*-Butyllithium (2.19 g, 34.18 mmol) zugegeben. Die Lösung wird 10 min bei 0 °C gerührt. Anschließend lässt man die Lösung auf 25 °C kommen und rührt weitere 10 min.

³ Die Verbindung liegt als Gemisch aus Atropisomeren vor. Um das Verhältnis der Atropisomere genau wiederzugeben, wurde die Anzahl der Wasserstoffatome auf 1 Nachkommastelle genau angegeben. Insgesamt erhält man 37 Wasserstoffatome, wobei 22 auf das eine Atropisomer entfallen und 15 auf das andere

Man löst Diethylmalonat (2.74 g, 17.09 mmol) und Verbindung **24** (3.00 g, 4.27 mmol) in trockenem Toluol (40 ml) und erhitzt die Lösung zum Sieden. Danach tropft man langsam Li-MDS zu. Die Lösung wird 24 h zum Sieden erhitzt. Die Reaktion wird mit 10% HCl angesäuert. Toluol wird im Vakuum abdestilliert und die wässrige Phase mit Chloroform (150 ml) extrahiert. Chloroform wird je zweimal mit 10% HCl (60 ml) und gesättigter NaCl-Lösung (2 x 50 ml) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösemittel wird im Vakuum abdestilliert. Der braune Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Dichlormethan/Petrolether). Man erhält einen gelben Rückstand.

Angaben für das Atropisomerengemisch (60:40).

Summenformel: C₄₄H₄₂O₈

Molare Masse: 698.8 g/Mol

Ausbeute: 0.2 g (5% d. Th.), Lit.⁶⁰: 24%

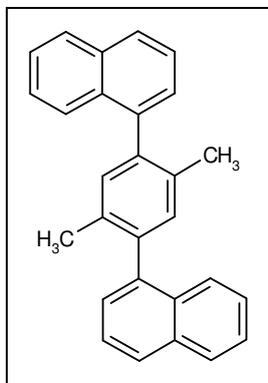
Schmelzpunkt: 200 °C (*Zers.*), Lit.⁶⁰: 248 °C

¹H-NMR (CDCl₃): 8.22-8.20 (2H, m, H-aromat.), 7.91-7.81 (4H, m, H-aromat.), 7.54-7.45 (9H, m, H-aromat.), 4.43-4.34 (4H, O-CH₂-CH₃), 4.28-4.19 (4H, m, O-CH₂-CH₃), {3.39 (d, J=13.6, CH₂), 3.21 (d, J=13.6, CH₂), 3.18 (d, J=13.6, CH₂), 3.00 (d, J=13.6, CH₂)} (8H), 1.38-1.26 ppm (12H, m, O-CH₂-CH₃)

¹³C-NMR (CDCl₃)²: 170.94 (C=O), 137.02 (Cquat., aromat.), 136.02 (Cquat., aromat.), 134.99 (Cquat., aromat.), 133.78 (Cquat., aromat.), 133.32 (Cquat., aromat.), 132.40 (C-aromat.), 131.40 (Cquat., aromat.), 128.41 (C-aromat.), 128.34 (C-aromat.), 127.93 (C-aromat.), 126.49 (C-aromat.), 126.25 (C-aromat.), 125.52 (C-aromat.), 65.38 (Cquat., aliph.), 61.75 (O-CH₂-CH₃), 37.74 (Ph-CH₂), 36.93 (Ph-CH₂), 14.41 (O-CH₂-CH₃), 14.31 ppm (O-CH₂-CH₃)

5.2. Synthesevorschriften der 2',5'-di-substituierten Terphenyle

5.2.1. Synthese von 2',5'-Dimethyl-5,6,5'',6''-dibenzo[1,1':4',1'']terphenyl (28)



Man tropft eine Lösung von 1-Bromnaphthalin (20.0 g, 92.7 mmol) in trockenem THF (100 ml) langsam zu einer Suspension aus Magnesiumspänen (6.76 g, 278.17 mmol) in trockenem THF (20 ml), so dass die Lösung leicht siedet. Nach dem Zutropfen erhitzt man die Lösung noch 10 min zum Sieden. Die Lösung wird vorsichtig unter Argon in einen Tropftrichter dekantiert und langsam zu einer Lösung von 1,4-Dibrom-2,5-dimethylbenzol (11.89 g, 45.05 mmol) und Bis-(triphenylphosphin)-nickel(II)-chlorid (0.61 g, 0.93 mmol) in trockenem THF (20 ml) zugetropft. Man rührt die Lösung 3-4 d bei 60°C. Es wird solange 10% HCl (ca. 100 ml) zugegeben, bis sich keine Reaktion mehr zeigt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und mit Dichlormethan (2 x 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden im Vakuum abdestilliert. Man erhält einen braunen Rückstand, der mit Ethylacetat gewaschen wird. Die farblosen Kristalle werden abfiltriert und getrocknet.

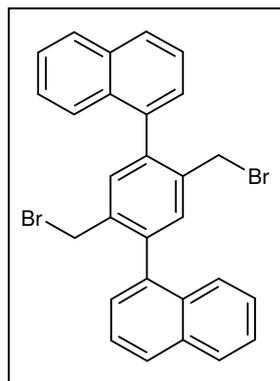
Angaben für das Atropisomerenmisch (Verhältnis 50:50).

Summenformel:	$C_{28}H_{22}$
Molare Masse:	358.3 g/Mol
Ausbeute:	6.5 g (40%)
Schmelzpunkt:	214°-225°C
1H -NMR ($CDCl_3$):	7.96-7.94 (2H, m), 7.92-7.90 (2H, m), 7.71-7.66 (2H, m), 7.61-7.56 (2H, m), 7.54-7.50 (2H, m), 7.50-7.46 (4H, m), 7.25-7.24 (2H, m), 2.06 ppm (6H, s, CH_3)
^{13}C -NMR ($CDCl_3$) ² :	140.01 (Cquat., arom.), 139.94 (Cquat., arom.), 139.60 (Cquat., arom.), 139.55 (Cquat., arom.), 133.98 (Cquat., arom.), 133.90 (Cquat., arom.), 133.76 (2xCquat., arom.), 132.30 (Cquat., arom.) 132.27 (Cquat., arom.), 131.98 (C-aromat.), 131.95 (C-aromat.), 128.43 (C-aromat.), 128.38 (C-aromat.), 127.58 (C-aromat.), 127.55 (C-aromat.), 126.91 (2xC-

aromat.), 126.49 (C-aromat.), 126.41 (C-aromat.), 126.19 (C-aromat.), 126.12 (C-aromat.), 125.91 (C-aromat.), 125.87 (C-aromat.), 125.58 (C-aromat.), 125.56 (C-aromat.), 19.70 ppm (CH₃)

MS (EI); *m/z* (%): 358.3 (M⁺, 100.0), 343.3 (M⁺-CH₃, 26.4), 328.2 (M⁺-2xCH₃, 13.0)

5.2.2. Synthese von 2',5'-Bisbrommethyl-5,6,5'',6''-dibenzo[1,1':4',1'']terphenyl (**42**)



Verbindung **28** (5.00 g, 13.95 mmol) wird in Tetrachlorkohlenstoff (160 ml) gelöst und eine Mischung aus gepulvertem *N*-Bromsuccinimid (5.12 g, 28.74 mmol) und AIBN (0.5 g, 3.04 mmol) zugegeben. Die Reaktion wird 1 h refluxiert und anschließend auf 25°C abgekühlt. Der farblose Niederschlag (Succinimid) wird abfiltriert und das Lösemittel im Vakuum abdestilliert. Der gelbe Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Fließmittel Cyclohexan/Dichlormethan 6:1).

Angaben für das Atropisomerenmisch (Verhältnis 50:50).

Summenformel: C₂₈H₂₀Br₂

Molare Masse: 516.3 g/Mol

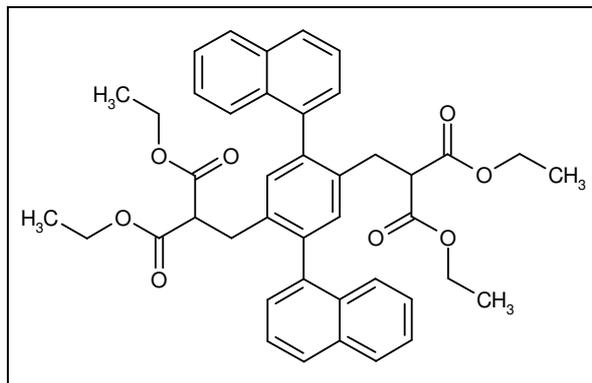
Ausbeute: 4.3 g (60%)

Schmelzpunkt: 80 °C

¹H-NMR (CDCl₃): 7.98-7.96 (8H, m), 7.64-7.47 (24H, m), 4.37 (2H, d, J=10.1), 4.34 (2H, d, J=10.4), 4.20 (2H, d, J=10.1), 4.17 ppm (2H, d, J=10.4)

¹³C-NMR (CDCl₃)²: 140.27 (Cquat., aromat.), 140.22 (Cquat., aromat.), 136.84 (2xCquat., aromat.), 136.75 (Cquat., aromat.), 136.69 (Cquat., aromat.), 133.80 (2xCquat., aromat.), 133.54 (C-aromat.), 133.46 (C-aromat.), 132.30 (Cquat., aromat.), 132.23 (Cquat., aromat.), 128.59 (3xC-aromat.), 128.50 (C-aromat.), 127.60 (C-aromat.), 127.45 (C-aromat.), 126.61 (2xC-aromat.), 126.22 (2xC-aromat.), 126.05 (C-aromat.), 125.88 (C-aromat.), 125.47 (C-aromat.), 125.39 (C-aromat.), 31.15 (CH₂), 31.11 ppm (CH₂)

5.2.3. 3-[4-(2,2-Bisethoxycarbonyl-ethyl)-2,5-dinaphthalen-1-yl-phenyl]-2-ethoxycarbonyl-propionsäure-ethylester (**43**)



Die Herstellung der Base Lithium-bis(trimethylsilyl)amid (Li-MDS) erfolgt analog zur Synthesevorschrift 5.1.3: 1,1,1,3,3,3-Hexamethyldisilazan (HMDS) (0.63 g, 3.87 mmol), *n*-Butyllithium (0.25 g, 3.87 mmol).

Man löst Diethylmalonat (0.62 g, 3.87 mmol) in trockenem THF (20 ml), gibt Li-MDS mit einer Spritze vorsichtig zu und rührt 10 min. Danach tropft man eine Lösung von Verbindung **42** (1.00 g, 1.94 mmol) in trockenem THF (20 ml) zu. Die Lösung wird 12 h bei 25 °C gerührt und anschließend 1 h auf 70 °C erhitzt. Die Reaktion wird mit 10% HCl angesäuert. THF wird im Vakuum abdestilliert und die wässrige Phase mit Chloroform (2 x 150 ml) extrahiert. Chloroform wird je zweimal mit 10% HCl (60 ml) und gesättigter NaCl-Lösung (2 x 50 ml) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösemittel wird im Vakuum abdestilliert. Das resultierende braune Öl wird je zweimal in Methanol (2 x 50 ml) aufgenommen und das Lösemittel im Vakuum abdestilliert. Der so erhaltene braune Rückstand wird aus Methanol umkristallisiert. Man erhält farblose Kristalle.

Summenformel: C₄₂H₄₂O₈

Molare Masse: 674.8 g/Mol

Ausbeute: 0.2 g (13%)

Schmelzpunkt: 143 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.94-7.90 (4H, m, H-aromat.), 7.60-7.41 (10H, m, H-aromat.), 7.22 (2H, m, H-aromat.), 3.97-3.85 (8H, m, O-CH₂-CH₃), 3.33-3.26 (2H, m, Ph-CH₂-CH-C=O), 3.14-3.06 (2H, m, Ph-CH₂-CH-C=O), 2.96-2.89 (2H, m, Ph-CH₂-CH-C=O), 1.07-0.98 ppm (12H, m, O-CH₂-CH₃)

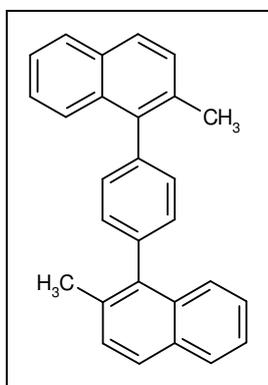
¹³C-NMR (CDCl₃) δ²: 168.77 (C=O), 139.95 (Cquat., aromat.), 139.93 (Cquat., aromat.), 138.33 (Cquat., aromat.), 138.28 (Cquat., aromat.), 135.10 (Cquat., aromat.), 135.07 (Cquat., aromat.), 133.87 (Cquat., aromat.), 133.83 (Cquat., aromat.), 132.38 (Cquat., aromat.),

132.35 (Cquat., arom.), 132.31 (Cquat., arom.), 128.44, 128.42, 128.09, 127.21, 126.43, 126.32, 126.12, 126.05, 125.44, 61.31(O-CH₂-CH₃), 52.84 (Ph-CH₂-CH-C=O), 52.71 (Ph-CH₂-CH-C=O), 32.16 (Ph-CH₂-CH-C=O), 13.99(O-CH₂-CH₃), 13.96 ppm (O-CH₂-CH₃)

IR (ATR): 2976 (CH), 1750 (O-C=O), 1727 (O-C=O), 1370, 1330, 1284, 1264, 1219, 1132, 1094, 1029, 911, 855, 805, 782, 661 cm⁻¹

5.3. Synthesevorschriften der 2,2''-di-substituierten Terphenyle

5.3.1. Synthese von 2,2''-Bismethyl-5,6,5'',6''-dibenzo[1,1';4',1'']terphenyl (33)



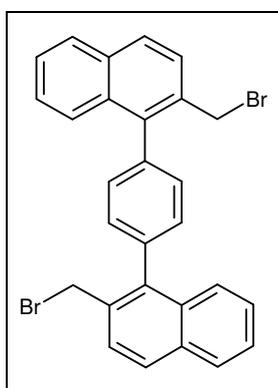
1-Brom-2-methylnaphthalin (30.00 g, 128.9 mmol) wird in trockenem THF (80 ml) gelöst und langsam zu einer Magnesium-Suspension (9.40 g, 386.7 mmol) in trockenem THF (20 ml) zugetropft, so dass die Reaktion leicht siedet. Nach dem Zutropfen wird die Reaktion 15 min refluxiert, dann auf 25 °C abgekühlt, dekantiert und der Katalysator Bis-(triphenylphosphine)-nickel(II)-chlorid (0.84 g, 1.29 mmol) zugegeben. Anschließend wird 1,4-Dibrombenzol (12.29 g, 52.08 mmol) in trockenem THF (100 ml) langsam zugetropft. Danach wird die Reaktion 3 h mit der Labormikrowelle (Gradient: 600W, 6 min auf 55 °C; dann 3 h bei 55 °C) erhitzt, anschließend wird mit 3.0 M HCl (100 ml) die überschüssige Grignardverbindung zerstört und 30 min bei 25 °C gerührt. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase zweimal mit Dichlormethan (100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der so erhaltene braune Rückstand wird mit Ethylacetat gewaschen und im Vakuum getrocknet. Man erhält farblose Kristalle.

Angaben für das Atropisomerengemisch (Verhältnis 50:50).

Summenformel:	C ₂₈ H ₂₂
Molare Masse:	358.3 g/Mol
Ausbeute:	9.4 g (50%) ⁵⁹
Schmelzpunkt:	232 °C ⁵⁹
¹ H-NMR (CDCl ₃) δ:	7.91-7.40 (32H, m, H-aromat.), 2.41 (6H, s, CH ₃), 2.35 ppm (6H, s, CH ₃)
¹³ C-NMR (CDCl ₃) δ ² :	138.61 (2 x Cquat., aromat.), 138.22 (2 x Cquat., aromat.), 133.44 (2 x Cquat., aromat.), 133.20 (Cquat., aromat.), 133.17 (Cquat., aromat.), 132.19 (2 x Cquat., aromat.), 130.33 (4 x C-aromat.), 128.83 (C-aromat.), 128.80 (C-aromat.), 127.97 (2 x C-aromat.),

	127.43 (2 x C-aromat.), 126.38 (C-aromat.), 126.26 (C-aromat.), 126.07 (C-aromat.), 126.04 (C-aromat.), 124.98 (C-aromat.), 124.94 (C-aromat.), 21.15 (CH ₃), 21.00 ppm (CH ₃)
MS (EI); <i>m/z</i> (%):	358 (M ⁺ , 100.0), 343 (M ⁺ -CH ₃ , 15.1), 327 (10.2), 215 (9.5), 179 (18.5), 169 (13.6)
IR (ATR):	2950 (CH), 1502, 1379, 1102, 1015, 814, 785, 752, 663 cm ⁻¹
CHN-Analyse C ₂₈ H ₂₂ :	ber.: C, 93.9; H, 6.19 gef.: C, 93.5; H, 6.52

5.3.2. Synthese von 2,2''-Bisbromomethyl-5,6,5'',6''- dibenzo[1,1';4',1'']terphenyl (**34**)



Verbindung **33** (10.00 g, 27.89 mmol) wird in Tetrachlorkohlenstoff (400 ml) gelöst und eine Mischung aus gepulvertem *N*-Bromsuccinimid (NBS) (10.53 g, 59.17 mmol) und AIBN (0.50 g, 3.04 mmol) zugegeben. Die Reaktion wird 1 h refluxiert und dann auf 25°C abgekühlt. Der farblose Niederschlag (Succinimid) wird abfiltriert und das Lösemittel im Vakuum abdestilliert. Der schwach gelbe Rückstand wird mit Ethylacetat gewaschen. Man erhält farblose Kristalle.

Angaben für das Atropisomeregemisch (Verhältnis 50:50).

Summenformel: C₂₈H₂₀Br₂

Molare Masse: 516.3 g/Mol

Ausbeute: 10.0 g (70%)⁵⁹

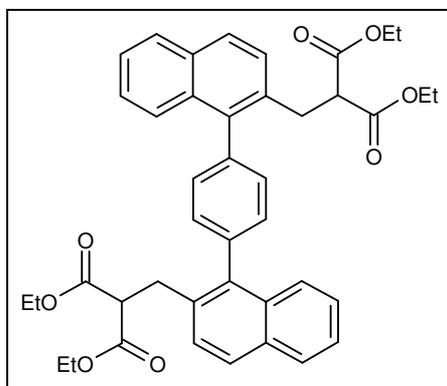
Schmelzpunkt: 234°C⁵⁹

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.94-7.46 (32H, m, H-aromat.), 4.62 (4H, s, CH₂), 4.56 ppm (4H, s, CH₂)

¹³C-NMR (CDCl₃) δ²: 139.14 (2 x Cquat., aromat.), 137.27 (2 x Cquat., aromat.), 133.45 (2 x Cquat., aromat.), 133.12 (2 x Cquat., aromat.), 132.99 (2 x Cquat., aromat.), 130.30 (2 x C-aromat.), 130.28 (2 x C-aromat.), 128.75 (C-aromat.), 128.73 (C-aromat.), 128.19 (C-aromat.), 128.14 (C-aromat.), 127.68 (C-aromat.), 127.63 (C-aromat.),

	127.12 (C-aromat.), 127.10 (C-aromat.), 126.79 (C-aromat.), 126.72 (C-aromat.), 126.62 (C-aromat.), 126.60 (C-aromat.), 33.18 (CH ₂), 33.05 ppm (CH ₂)
IR (ATR):	1502, 1212, 1197, 816, 748, 680 cm ⁻¹
MS (EI); <i>m/z</i> (%):	518 (M ⁺ , 7.4), 516 (M ⁺ , 14.5), 514 (M ⁺ , 7.2), 438 (M ⁺ -Br, 2.4), 436 (M ⁺ -Br, 2.5), 356 (M ⁺ -2 Br, 100.0)
CHN-Analyse C ₂₈ H ₂₀ Br ₂ :	ber.: C, 65.1; H, 3.90 gef.: C, 64.6; H, 4.08

5.3.3. Synthese von 3-[2''-(2,2-Bis-ethoxycarbonyl-ethyl)-5,6,5'',6''-
dibenzo[1,1';4',1'']terphenyl-2-yl]-2-ethoxycarbonyl-
propionsäureethylester (**35**)



Die Herstellung der Base Lithiumbis(trimethylsilyl)amid (Li-MDS) erfolgt analog zur Synthesevorschrift 5.1.3: 1,1,1,3,3,3-Hexamethyldisilazan (HMDS) (8.94 g, 55.40 mmol), *n*-Butyllithium (3.28 g, 51.14 mmol).

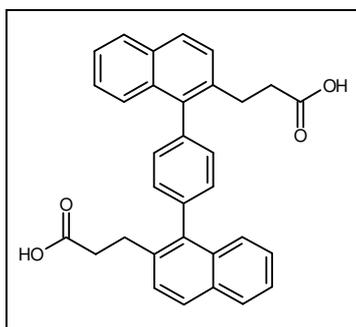
Man löst Diethylmalonat (6.83 g, 42.61 mmol) in trockenem THF (40 ml), gibt Li-MDS mit einer Spritze vorsichtig zu und rührt 10 min. Danach tropft man eine Lösung von Verbindung **34** (10.00 g, 19.37 mmol) in trockenem THF (250 ml) zu. Die Lösung wird 12 h bei 25°C gerührt und anschließend 1 h auf 70°C erhitzt. Die Reaktion wird mit 10% HCl angesäuert. THF wird im Vakuum abdestilliert und die wässrige Phase mit Chloroform (150 ml) extrahiert. Chloroform wird je zweimal mit 10% HCl (60 ml) und gesättigter NaCl-Lösung (2 x 50 ml) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösemittel wird im Vakuum abdestilliert. Das resultierende braune Öl wird je zweimal in Methanol (2 x 50 ml) aufgenommen und das Lösemittel im Vakuum abdestilliert. Der so erhaltene braune Rückstand wird aus Methanol umkristallisiert.

Angaben für das Atropisomeregemisch (70:30).

Summenformel:	C ₄₂ H ₄₂ O ₈
Molare Masse:	674.8 g/Mol
Ausbeute:	6.0 g (60%) ⁵⁹

Schmelzpunkt:	142 °C ⁵⁹
¹ H-NMR (CDCl ₃) δ:	7.83-7.90 (4H, m, H-aromat.), 7.37-7.54 (12H, m, H-aromat.), 4.04-4.11 (8H, m, CH ₂), 3.58 (2H, t, J=7.5, CH), 3.39 und 3.31 (4H, 2 x d, J=7.8, CH ₂ , Verhältnis 70:30), 1.43-1.20 ppm (12H, m, CH ₃)
¹³ C-NMR (CDCl ₃) δ ² :	169.01 (2 x C=O), 168.89 (2 x C=O), 139.00 (Cquat., aromat.), 138.96 (Cquat., aromat.), 138.03 (2 x Cquat., aromat.), 133.39 (Cquat., aromat.), 133.13 (Cquat., aromat.), 133.28 (Cquat., aromat.), 133.24 (Cquat., aromat.), 132.69 (Cquat., aromat.), 132.66 (Cquat., aromat.), 130.62 (2 x C-aromat.), 130.55 (2 x C-aromat.), 128.13 (2 x C-aromat.), 128.07 (C-aromat.), 127.99 (C-aromat.), 127.92 (C-aromat.), 127.89 (C-aromat.), 126.60 (C-aromat.), 126.56 (C-aromat.), 126.22 (C-aromat.), 126.18 (C-aromat.), 125.63 (C-aromat.), 125.60 (C-aromat.), 61.51 (Ph-CH ₂ -CH-C=O), 61.40 (Ph-CH ₂ -CH-C=O), 53.10 (2 x O-CH ₂ -CH ₃), 53.00 (2 x O-CH ₂ -CH ₃), 33.22 (Ph-CH ₂ -CH-C=O), 32.96 (Ph-CH ₂ -CH-C=O), 14.17 (2 x O-CH ₂ -CH ₃), 14.11 ppm (2 x O-CH ₂ -CH ₃)
IR (ATR):	2979 (CH), 1747 (C=O, Ester), 1728 (C=O, Ester), 1504, 1217, 1137, 1026, 847, 818, 750, 678 cm ⁻¹
MS (EI); m/z (%):	674 (M ⁺ , 100.0), 629 (4.6), 600 (11.2), 583 (8.5), 555 (8.0), 526 (11.8)
CHN-Analyse C ₄₂ H ₄₂ O ₈	ber.: C, 74.8; H, 6.27 gef.: C, 74.7; H, 6.34

5.3.4. Synthese von 3-[2''-(2-Carboxy-ethyl)-5,6,5'',6''-dibenzo[1,1';4',1'']terphenyl-2-yl]-propionsäure (**36**)



Verbindung **35** (13.07 g, 19.37 mmol) wird in Ethanol (150 ml) gelöst und KOH (10.87 g, 193.69 mmol) gelöst in Wasser (100 ml) wird zugegeben. Die Lösung wird eine 1 h refluxiert. Danach gibt man 10% HCl (100 ml) zu und destilliert Ethanol im Vakuum ab. Die wässrige Phase wird mit Ethylacetat (2 x 100 ml) extrahiert. Die organische Phase wird dann mit ge-

sättigter NaCl-Lösung (2 x 50 ml) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösemittel wird im Vakuum abdestilliert. Der so erhaltene Rückstand wird sofort weiter umgesetzt.

Man löst den Rückstand in DMSO (60 ml), gibt 50% HCl (20 ml) zu und refluxiert die Lösung so lange, bis kein CO₂ mehr entweicht (ca. 1 h). Man lässt die Lösung auf 25°C abkühlen und gibt Wasser (1000 ml) und H₂O₂ (50 ml) zu. Die Lösung wird 12 h gerührt. Der braune Niederschlag wird abfiltriert und zweimal mit Wasser (2 x 500 ml) aufgekocht und abfiltriert. Die so erhaltenen Kristalle werden über Phosphorpentoxid getrocknet.

Angaben für das Atropisomergemisch (60:40).

Summenformel: C₃₂H₂₆O₄

Molare Masse: 474.6 g/Mol

Ausbeute: 7.8 g (70%)⁵⁹

Schmelzpunkt: 294 °C⁵⁹

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 12.11 (2H, s, OH), 7.97-7.23 (16H, m, H-aromat.), 2.93 und 2.85 (4H, 2 x t, J=8.0 und J=7.5 Hz, CH₂, Verhältnis 60:40), 2.50 und 2.42 ppm (4H, 2 x t, J=8.0 Hz und J=7.5 Hz, CH₂, Verhältnis 60:40)

¹³C-NMR (DMSO-d₆) δ²: 173.62 (C_{OOH}), 173.55 (C_{OOH}), 137.56 (C_{quat.}, aromat.), 137.53 (C_{quat.}, aromat.), 137.48 (2 x C_{quat.}, aromat.), 136.24 (C_{quat.}, aromat.), 136.00 (C_{quat.}, aromat.), 132.44 (C_{quat.}, aromat.), 132.36 (C_{quat.}, aromat.), 131.79 (2 x C_{quat.}, aromat.), 130.08 (4 x C-aromat.), 127.80 (2 x C-aromat.), 127.63 (C-aromat.), 127.52 (2 x C-aromat.), 127.37 (C-aromat.), 126.27 (C-aromat.), 126.19 (C-aromat.), 125.79 (C-aromat.), 125.66 (C-aromat.), 125.26 (C-aromat.), 125.21 (C-aromat.), 35.08 (Ph-CH₂-C_{H2}-C=O), 34.87 (Ph-CH₂-C_{H2}-C=O), 28.98 (Ph-C_{H2}-CH₂-C=O), 28.72 ppm (Ph-C_{H2}-CH₂-C=O)

MS (EI); *m/z* (%): 474 (M⁺, 100.0), 428 (68.9), 414 (7.5), 369 (13.8), 355 (39.8), 339 (27.5), 177 (77.9)

IR (ATR): 3200-2400 (COOH), 1697 (C=O), 1507, 1210, 945, 822, 751, 679 cm⁻¹

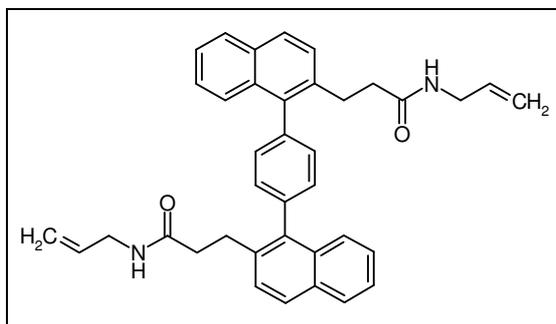
CHN-Analyse C₃₂H₂₆O₄ x 0.5 H₂O: ber.: C, 79.5; H, 5.52

gef.: C, 79.7; H, 5.62

5.3.5. Allgemeine Vorschrift zur Amidierung von Verbindung **36**

Oxalychlorid und eine katalytische Menge DMF werden zu einer Lösung von Verbindung **36** in abs. THF (120 ml) gegeben. Die Lösung wird 12 h bei 25°C gerührt. Anschließend wird THF im Vakuum abdestilliert und der Niederschlag zweimal in Toluol (2 x 30 ml) aufgenommen und im Vakuum abdestilliert, um den Überschuss an Oxalychlorid zu entfernen. Der Niederschlag wird in THF (80-100 ml) aufgenommen und je nach eingesetztem Amin wird nur ein Überschuss desamins oder zunächst eine Hilfsbase und dann ein Überschuss desamins zugegeben. Die Reaktion wird dann 12 h bei 25°C und gegebenenfalls anschließend 1 h bei höherer Temperatur gerührt. Die wässrige Phase wird mit 3 M HCl angesäuert, dann wird das Lösemittel im Vakuum abdestilliert und die wässrige Phase mit Chloroform (3 x 100 ml) extrahiert. Die organischen Phasen werden mit Wasser (2 x 50 ml) und gesättigter NaCl-Lösung (2 x 50 ml) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösemittel wird im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wird gegebenenfalls säulenchromatographisch gereinigt und anschließend umkristallisiert. Man erhält farblose Kristalle.

Synthese von N-Allyl-3-[2''-(2-(allylcarbamoyl)-ethyl)-5,6,5'',6''-dibenzo[1,1';4',1'']terphenyl-2-yl]-propionamid (**46**)



Die Synthese erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 5.3.5.

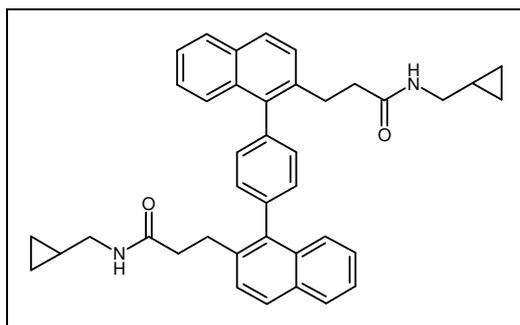
- Oxalychlorid (1.67 g, 13.17 mmol).
- Verbindung **36** (2.50 g, 5.27 mmol).
- Allylamin (6.02 g, 105.36 mmol) ohne Hilfsbase.
- Die Reaktion wird nur 1 h bei 100°C gerührt.
- Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Chloroform).
- Aus Ether umkristallisieren.

Angaben für das Atropisomergemisch (75:25).

Summenformel:	C ₃₈ H ₃₆ N ₂ O ₂
Molare Masse:	552.7 g/Mol
Ausbeute:	2.2 g (75%)
Schmelzpunkt:	204°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :	7.88-7.85 (4H, m, H-aromat.), 7.67-7.64 (2H, m, H-aromat.), 7.56-7.41 (10H, m, H-aromat.), 6.71 (2H, s, $\text{CH}_2\text{-NH}$), 5.76-5.69 (2H, m, $\text{NH-CH}_2\text{-CH=CH}_2$), 5.06-5.00 (4H, m, $\text{NH-CH}_2\text{-CH=CH}_2$), 3.85-3.76 (4H, m, $\text{NH-CH}_2\text{-CH=CH}_2$), 3.11-2.99 (4H, m, $\text{Ph-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C=O}$), 2.50-2.42 ppm (4H, m, $\text{Ph-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C=O}$)
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ^2 :	172.58 (N-C=O), 171.95 (N-C=O), 138.22 (Cquat., aromat.), 137.98 (Cquat., aromat.), 136.41 (Cquat., aromat.), 136.17 (Cquat., aromat.), 134.27 ($\text{NH-CH}_2\text{-CH=CH}_2$), 134.22 ($\text{NH-CH}_2\text{-CH=CH}_2$), 133.18 (Cquat., aromat.), 133.04 (Cquat., aromat.), 132.39 (Cquat., aromat.), 130.47 (2 x C-aromat.), 130.40 (2 x C-aromat.), 128.11 (C-aromat.), 127.97 (C-aromat.), 127.82 (C-aromat.), 127.45 (C-aromat.), 126.63 (C-aromat.), 126.40 (C-aromat.), 126.35 (C-aromat.), 126.20 (C-aromat.), 125.43 (C-aromat.), 116.45 ($\text{NH-CH}_2\text{-CH=CH}_2$), 116.03 ($\text{NH-CH}_2\text{-CH=CH}_2$), 42.06 ($\text{NH-CH}_2\text{-CH=CH}_2$), 42.03 ($\text{NH-CH}_2\text{-CH=CH}_2$), 38.26 ($\text{Ph-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C=O}$), 38.19 ($\text{Ph-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C=O}$), 30.57 ($\text{Ph-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C=O}$), 30.13 ppm ($\text{Ph-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C=O}$)
IR (ATR):	3277 (NH), 3065 (ArC-H), 2920 (CH), 1649 (C=O, Amid I), 1636 (C=CH ₂), 1541 (-HNC=O, Amid II), 1425, 1386, 1372, 1259, 1227, 1147, 1100, 997, 918, 818, 749, 666 cm^{-1}

N-Cyclopropylmethyl-3-[2''-(2-(cyclopropylmethylcarbamoyl)-ethyl)-5,6,5'',6''-dibenzo[1,1':4',1'']terphenyl-2-yl]-propionamid (47)



Die Synthese erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 5.3.5.

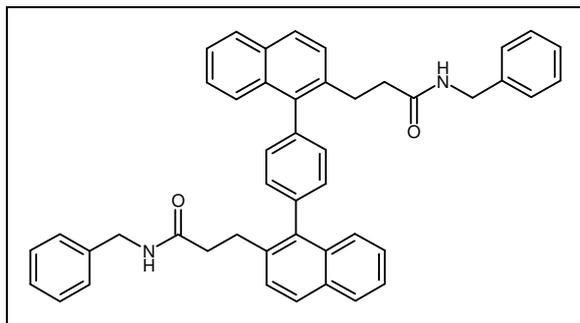
- Oxalylchlorid (1.67 g, 13.17 mmol).
- Verbindung **36** (2.50 g, 5.27 mmol).
- Hilfsbase *N*-Ethyl-diisopropylamin („Hünigbase“) (8.51 g, 65.85 mmol).
- Aminomethylcyclopropan (1.87 g, 26.43 mmol).
- Die Reaktion wird nun 12 h bei 25°C gerührt und anschließend 1 h refluxiert.
- Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Chloroform/Ethylacetat).

- Aus Ethylacetat umkristallisieren.

Angaben für das Atropisomerengemisch (Verhältnis nicht bestimmbar).

Summenformel:	$C_{40}H_{40}N_2O_2$
Molare Masse:	580.8 g/Mol
Ausbeute:	1.4 g (45%)
Schmelzpunkt:	202°C (<i>Zers.</i>)
1H -NMR ($CDCl_3$) δ :	7.90-7.85 (4H, m, H-aromat.), 7.66-7.37 (12H, m, H-aromat.), 6.69 (1H, s, NH), 5.48 (1H, s, NH), 3.11-3.00 (8H, m, Ph- \underline{CH}_2 - \underline{CH}_2 -C=O und NH- \underline{CH}_2 -CH- \underline{CH}_2), 2.48-2.42 (4H, m, Ph- \underline{CH}_2 - \underline{CH}_2 -C=O), 0.89-0.81 (2H, m, NH- \underline{CH}_2 - \underline{CH} - \underline{CH}_2 , Cyclopropyl), 0.42-0.38 (4H, m, NH- \underline{CH}_2 -CH- \underline{CH}_2 , Cyclopropyl), 0.13-0.09 ppm (4H, m, NH- \underline{CH}_2 -CH- \underline{CH}_2 , Cyclopropyl)
^{13}C -NMR ($CDCl_3$) δ^2 :	172.72 (N- $\underline{C}=\underline{O}$), 172.00 (N- $\underline{C}=\underline{O}$), 138.28 (Cquat., aromat.), 138.22 (Cquat., aromat.), 138.05 (Cquat., aromat.), 136.41 (Cquat., aromat.), 136.31 (Cquat., aromat.), 133.21 (Cquat., aromat.), 133.06 (Cquat., aromat.), 132.44 (Cquat., aromat.), 132.39 (Cquat., aromat.), 130.51 (2 x C-aromat.), 130.46 (2 x C-aromat.), 128.13 (C-aromat.), 128.00 (C-aromat.), 127.91 (C-aromat.), 127.53 (C-aromat.), 126.64 (C-aromat.), 126.45 (C-aromat.), 126.31 (C-aromat.), 126.21 (C-aromat.), 125.45 (C-aromat.), 44.61 (NH- \underline{CH}_2 -CH- \underline{CH}_2), 44.51 (NH- \underline{CH}_2 -CH- \underline{CH}_2), 38.35 (Ph- \underline{CH}_2 - \underline{CH}_2 -C=O), 38.06 (Ph- \underline{CH}_2 - \underline{CH}_2 -C=O), 30.51 (Ph- \underline{CH}_2 - \underline{CH}_2 -C=O), 30.16 (Ph- \underline{CH}_2 - \underline{CH}_2 -C=O), 10.82 (NH- \underline{CH}_2 - \underline{CH} - \underline{CH}_2 , Cyclopropyl), 10.72 (NH- \underline{CH}_2 - \underline{CH} - \underline{CH}_2 , Cyclopropyl), 3.53 (NH- \underline{CH}_2 -CH- \underline{CH}_2 , Cyclopropyl), 3.46 ppm (NH- \underline{CH}_2 -CH- \underline{CH}_2 , Cyclopropyl)
IR (ATR):	3327 (N-H), 3063 (ArC-H), 1636 (C=O, Amid I), 1542 (-HNC=O, Amid II), 1386, 1366, 1272, 1226, 1015, 946, 846, 803, 744, 688, 628 cm^{-1}

N-Benzyl-3-[2''-(2-(benzylcarbamoyl)-ethyl)-5,6,5'',6''-dibenzo[1,1':4',1'']terphenyl-2-yl]-propionamid (**48**)



Die Synthese erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 5.3.5.

- Oxalylchlorid (0.71 g, 5.56 mmol).
- Verbindung **36** (1.20 g, 2.53 mmol).
- Benzylamin (5.42 g, 50.57 mmol).
- Aus Ethylacetat umkristallisieren.

Angaben für das Atropisomerengemisch (76:24).

Summenformel: $C_{46}H_{40}N_2O_2$

Molare Masse: 652.8 g/Mol

Ausbeute: 1.5 g (90%)

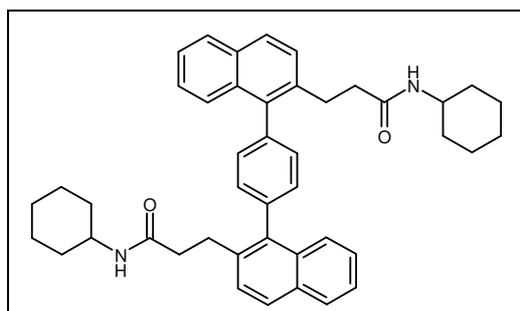
Schmelzpunkt: 209 °C (Zers.)

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 7.90-7.85 (5.5H, m, H-aromat.), 7.67-7.65 (2.2H, m, H-aromat.), 7.52-7.43 (8.3H, m, H-aromat.), 7.38-7.35 (5.6H, m, H-aromat.), 7.19-7.11 (8.9H, m, H-aromat.), 7.09-6.76 (3.8H, m, H-aromat.), 6.76 (1.8H, s, NH), 4.39-4.37 (1.2H, m, HN-CH₂-Ph), 4.24-4.22 (3.9H, m, HN-CH₂-Ph), 3.13-3.09 (1.0H, m, Ph-CH₂-CH₂-C=O), 3.00-2.96 (4.0H, m, Ph-CH₂-CH₂-C=O), 2.50-2.47 (1.4H, m, Ph-CH₂-CH₂-C=O), 2.37-2.33 ppm (4.0H, m, Ph-CH₂-CH₂-C=O)

^{13}C -NMR ($CDCl_3$) δ^2 : 172.50 (N-C=O), 171.94 (N-C=O), 138.41 (Cquat., aromat.), 138.30 (Cquat., aromat.), 138.21 (Cquat., aromat.), 138.06 (Cquat., aromat.), 137.93 (Cquat., aromat.), 136.35 (Cquat., aromat.), 136.03 (Cquat., aromat.), 133.19 (Cquat., aromat.), 133.07 (Cquat., aromat.), 132.41 (Cquat., aromat.), 130.47 (C-aromat.), 130.40 (C-aromat.), 128.72 (C-aromat.), 128.53 (C-aromat.), 128.13 (C-aromat.), 127.99 (C-aromat.), 127.79 (C-aromat.), 127.74 (C-aromat.), 127.60 (C-aromat.), 127.52 (C-aromat.), 127.41 (C-aromat.), 127.25 (C-aromat.), 126.70 (C-aromat.), 126.43 (C-aromat.), 126.39 (C-aromat.), 126.21 (C-aromat.), 125.45 (C-aromat.), 43.69 (HN-CH₂-Ph), 43.42 (HN-CH₂-

Ph), 38.14 (Ph-CH₂-CH₂-C=O), 38.10 (Ph-CH₂-CH₂-C=O), 30.55 (Ph-CH₂-CH₂-C=O), 30.03 ppm (Ph-CH₂-CH₂-C=O)
 IR (ATR): 3280 (N-H, Amid), 1644 (C=O, Amid I), 1523 (N-C=O, Amid II), 1450, 1422, 1354, 1246, 1225, 1025, 818, 746, 692 cm⁻¹

N-Cyclohexyl-3-[2''-(2-(cyclohexylcarbamoyl)-ethyl)-5,6,5'',6''-dibenzo[1,1':4',1'']terphenyl-2-yl]-propionamid (49)



Die Synthese erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 5.3.5.

- Oxalylchlorid (1.67 g, 13.17 mmol).
- Verbindung **36** (2.50 g, 5.27 mmol).
- Cyclohexylamin (10.45 g, 105.36 mmol).
- Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Chloroform).
- Aus Chloroform/Petrolether umkristallisieren.

Angaben für das Atropisomeregemisch (Verhältnis nicht bestimmbar).

Summenformel: C₄₄H₄₈N₂O₂

Molare Masse: 650.9 g/Mol

Ausbeute: 0.6 g (18%)⁵⁹

Schmelzpunkt: 264 °C⁵⁹

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.89-7.85 (4H, m, H-aromat.), 7.66-7.41 (12H, m, H-aromat.), 6.6 (1H, s, NH), 3.66-3.77 (2H, m, CH), 3.08-2.99 (4H, m, Ph-CH₂-CH₂-C=O), 2.44-2.39 (4H, m, Ph-CH₂-CH₂-C=O), 1.87-1.78 (4H, m, CH₂, Cyclohexyl), 1.67-1.56 (6H, m, CH₂, Cyclohexyl), 1.34-1.23 (4H, m, CH₂, Cyclohexyl), 1.13-1.02 ppm (6H, m, CH₂, Cyclohexyl)

¹³C-NMR (CDCl₃) δ²: 171.93 (N-C=O), 171.15 (N-C=O), 138.29 (Cquat., aromat.), 138.16 (Cquat., aromat.), 138.06 (Cquat., aromat.), 137.98 (Cquat., aromat.), 136.42 (Cquat., aromat.), 136.38 (Cquat., aromat.), 133.20 (Cquat., aromat.), 133.02 (Cquat., aromat.), 132.46 (Cquat., aromat.), 132.39 (Cquat., aromat.), 130.47 (4 x C-aromat.), 128.09 (4 x C-aromat.), 128.02 (2 x C-aromat.), 127.57

(C-aromat.), 126.63 (C-aromat.), 126.45 (C-aromat.), 126.31 (C-aromat.), 126.19 (C-aromat.), 125.43 (C-aromat.), 48.93 (NH-CH, Cyclohexyl), 48.33 (NH-CH, Cyclohexyl), 38.65 (Ph-CH₂-CH₂-C=O), 37.89 (Ph-CH₂-CH₂-C=O), 33.31 (2 x CH₂, Cyclohexyl), 32.99 (2 x CH₂, Cyclohexyl), 30.41 (Ph-CH₂-CH₂-C=O), 30.24 (Ph-CH₂-CH₂-C=O), 25.56 (2 x CH₂, Cyclohexyl), 25.06 (2 x CH₂, Cyclohexyl), 24.97 ppm (2 x CH₂, Cyclohexyl)

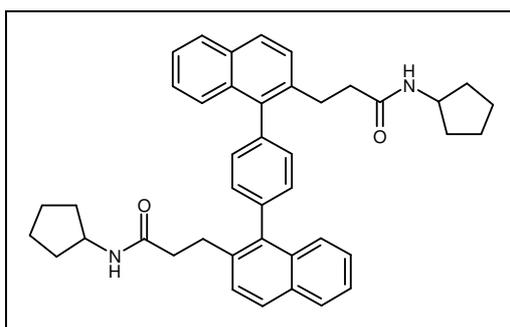
IR (ATR): 3306 (N-H, Amid), 2932 (CH), 2849 (CH), 1631 (C=O, Amid), 1549 (N-C=O, Amid), 852, 804, 744, 694, 654 cm⁻¹

MS (EI); *m/z* (%): 636 (M⁺, 63.7), 537 (4.7), 510 (9.6), 495 (11.2), 369 (19.2), 353 (29.0), 98 (100.0)

CHN-Analyse C₄₄H₄₈N₂O₂ x 0.75 H₂O: ber.: C, 81.3; H, 7.67; N, 4.3

gef.: C, 81.2; H, 7.53; N, 4.3

N-Cyclopentyl-3-[2''-(2-(cyclopentylcarbamoyl)-ethyl)-5,6,5'',6''-dibenzo[1,1':4',1'']terphenyl-2-yl]-propionamid (50)



Die Synthese erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 5.3.5.

- Oxalylchlorid (0.67 g, 5.27 mmol).
- Verbindung **36** (1.00 g, 2.11 mmol).
- Cyclopentylamin (3.59 g, 42.14 mmol).
- Aus Ethylacetat umkristallisieren.

Angaben für das Atropisomergemisch (40:60).

Summenformel: C₄₄H₄₈N₂O₂

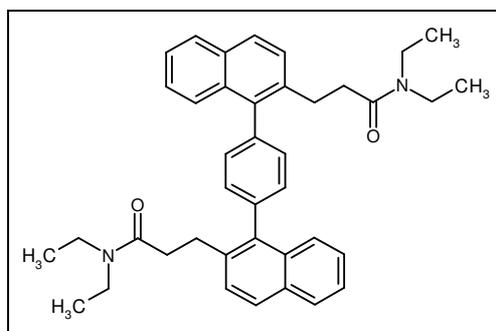
Molare Masse: 636.9 g/Mol

Ausbeute: 1.1 g (85%)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.89–7.84 (5.6H, m, H-aromat.), 7.67-7.65 (2.0H, m, H-aromat.), 7.59-7.57 (2.0H, m, H-aromat.), 7.52-7.41 (13.1H, m, H-aromat.), 6.47 (1.4H, s, NH), 5.28-5.26 (0.6H, m, NH), 4.21-4.07 (3.0H, m, NH-CH, Cyclopentyl), 3.08-2.98 (5.5H, m, Ph-CH₂-CH₂-C=O), 2.42-2.38 (5.2H, m, Ph-CH₂-CH₂-C=O), 1.96-1.84 (6.0H, m, CH₂,

	Cyclopentyl), 1.61-1.48 (11.7H, m, CH ₂ , Cyclopentyl), 1.34-1.23 ppm (5.8H, m, CH ₂ , Cyclopentyl)
¹³ C-NMR (CDCl ₃) δ ² :	172.20 (N-C=O), 171.65 (N-C=O), 138.26 (Cquat., aromat.), 138.17 (Cquat., aromat.), 138.03 (Cquat., aromat.), 138.00 (Cquat., aromat.), 136.58 (Cquat., aromat.), 136.34 (Cquat., aromat.), 133.20 (Cquat., aromat.), 133.03 (Cquat., aromat.), 132.42 (Cquat., aromat.), 132.37 (Cquat., aromat.), 130.46 (C-aromat.), 128.05 (C-aromat.), 127.99 (C-aromat.), 127.96 (C-aromat.), 127.54 (C-aromat.), 126.63 (C-aromat.), 126.45 (C-aromat.), 126.32 (C-aromat.), 126.17 (C-aromat.), 125.40 (C-aromat.), 51.46 (NH-CH-CH ₂ -CH ₂), 51.31 (NH-CH-CH ₂ -CH ₂), 38.48 (Ph-CH ₂ -CH ₂ -C=O), 37.86 (Ph-CH ₂ -CH ₂ -C=O), 33.24 (CH ₂ , Cyclopentyl), 32.93 (CH ₂ , Cyclopentyl), 30.34 (Ph-CH ₂ -CH ₂ -C=O), 30.16 (Ph-CH ₂ -CH ₂ -C=O), 23.88 (CH ₂ , Cyclopentyl), 23.78 ppm (CH ₂ , Cyclopentyl)
IR (ATR):	3314 (N-H, Amid), 3038, 2957 (CH), 2864, 2360, 1626 (C=O, Amid I), 1531 (-HN-C=O, Amid II), 1449, 1379, 1229, 1017, 980, 851, 801, 743, 692 cm ⁻¹

Synthese von N,N-Diethyl-3-[2''-(2-(N-diethylcarbamoyl)-ethyl)-5,6,5'',6''-dibenzo[1,1':4',1'']terphenyl-2-yl]-propionamid (51)



Die Synthese erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 5.3.5.

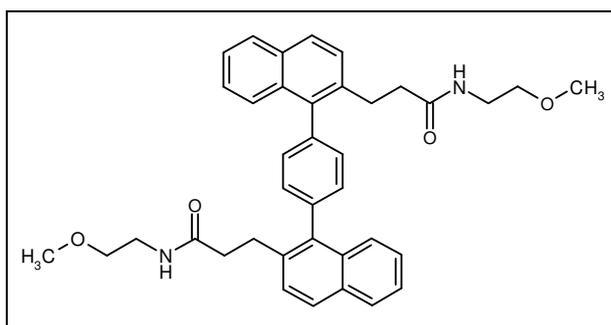
- Oxalylchlorid (1.40 g, 11.06 mmol).
- Verbindung **36** (2.50 g, 5.27 mmol).
- Diethylamin (9.74 g, 133.19 mmol).
- Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Chloroform).
- Man erhält ein gelbes Öl, das für den nächsten Reaktionsschritt ohne weitere Reinigung eingesetzt wird.

Summenformel: C₄₀H₄₄N₂O₂

Molare Masse: 584.8 g/Mol

Ausbeute:	1.7 g (56%)
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :	7.90-7.87 (4H, m, H-aromat.), 7.58-7.36 (12H, m, H-aromat.), 3.41-3.33 (4H, m, N- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 3.17-3.01 (8H, m, N- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ und Ph- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C=O}$), 2.58-2.54 (4H, m, Ph- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C=O}$), 1.15-1.02 ppm (12H, m, N- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$)
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ^2 :	171.36 (N- C=O), 171.28 (N- C=O), 138.41 (Cquat., aromat.), 138.37 (Cquat., aromat.), 137.86 (Cquat., aromat.), 137.77 (Cquat., aromat.), 136.95 (Cquat., aromat.), 136.83 (Cquat., aromat.), 133.25 (Cquat., aromat.), 133.16 (Cquat., aromat.), 132.32 (Cquat., aromat.), 132.29 (Cquat., aromat.), 130.46 (C-aromat.), 128.11 (C-aromat.), 128.07 (C-aromat.), 127.96 (C-aromat.), 127.84 (C-aromat.), 126.40 (C-aromat.), 126.35 (C-aromat.), 126.18 (C-aromat.), 126.09 (C-aromat.), 125.31 (C-aromat.), 42.07 (N- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 40.38 (N- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 35.31 (Ph- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C=O}$), 35.18 (Ph- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C=O}$), 30.30 (Ph- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C=O}$), 30.03 (Ph- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-C=O}$), 14.49 (N- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 13.27 (N- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 13.20 ppm (N- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$)
IR (ATR):	3728, 3628, 3594, 3054 (N-H), 2974 (CH), 2931, 1634 (C=O, Amid I), 1610 (-HNC=O, Amid II), 1458, 1380, 1311, 1215, 1097, 1029, 931, 850, 819, 748, 673 cm^{-1}

Synthese von N-(2-Methoxy-ethyl)-3-{2''-[2-(2-methoxy-ethylcarbamoyl)-ethyl]-5,6,5'',6''-dibenzo[1,1':4',1'']terphenyl-2-yl}-propionamid (52)



Die Synthese erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 5.3.5.

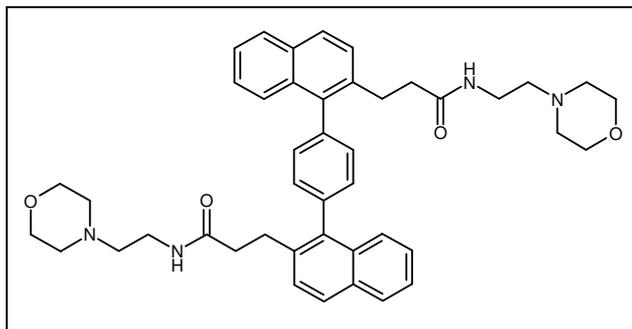
- Oxalylchlorid (1.67 g, 13.17 mmol).
- Verbindung **36** (2.50 g, 5.27 mmol).
- 2-Methoxyethylamin (7.71 g, 105.36 mmol).
- Aus Methanol umkristallisieren.

Angaben für das Atropisomeregemisch (Verhältnis nicht bestimmbar).

Summenformel: $\text{C}_{38}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_4$

Molare Masse:	588.8 g/Mol
Ausbeute:	1.8 g (74%) ⁵⁹
Schmelzpunkt:	200 °C ⁵⁹
¹ H-NMR (CDCl ₃) δ:	7.90-7.84 (4H, m, H-aromat.), 7.66-7.42 (12H, m, H-aromat.), 6.60 (1H, s, NH), 5.70 (0.5 H, s, NH), 3.41-3.34 (8H, m, CH ₂ -CH ₂ -O-CH ₃), 3.21-3.18 (6H, 2 x s, O-CH ₃), 3.11-3.00 (4H, m, Ph-CH ₂ -CH ₂ -C=O), 2.48-2.41 ppm (4H, m, Ph-CH ₂ -CH ₂ -C=O)
¹³ C-NMR (CDCl ₃) δ ² :	172.85 (N-C=O), 172.12 (N-C=O), 138.25 (Cquat., aromat.), 138.19 (Cquat., aromat.), 138.07 (2 x Cquat., aromat.), 136.35 (Cquat., aromat.), 136.17 (Cquat., aromat.), 133.22 (Cquat., aromat.), 133.06 (Cquat., aromat.), 132.43 (Cquat., aromat.), 132.38 (Cquat., aromat.), 130.48 (2 x C-aromat.), 130.44 (2 x C-aromat.), 128.11 (C-aromat.), 128.05 (C-aromat.), 128.00 (C-aromat.), 127.89 (2 x C-aromat.), 127.54 (C-aromat.), 126.62 (C-aromat.), 126.52 (C-aromat.), 126.35 (C-aromat.), 126.20 (C-aromat.), 125.43 (2 x C-aromat.), 71.22 (N-CH ₂ -CH ₂ -O-CH ₃), 71.11 (N-CH ₂ -CH ₂ -O-CH ₃), 58.74 (O-CH ₃), 58.72 (O-CH ₃), 39.50 (N-CH ₂ -CH ₂ -O-CH ₃), 39.29 (N-CH ₂ -CH ₂ -O-CH ₃), 38.12 (Ph-CH ₂ -CH ₂ -C=O), 37.98 (Ph-CH ₂ -CH ₂ -C=O), 30.43 (Ph-CH ₂ -CH ₂ -C=O), 30.05 ppm (Ph-CH ₂ -CH ₂ -C=O)
IR (ATR):	3265 (N-H, Amid), 2924 (CH), 2870 (CH), 1639 (C=O, Amid), 1534 (N-C=O, Amid), 1123 (C-O-C, Ether), 1093 (C-O-C, Ether), 1020, 820, 748, 680
MS (EI); m/z (%):	588 (M ⁺ , 100.0), 555 (12.6), 514 (16.8), 485 (12.8), 471 (17.4), 368 (28.1), 353 (41.2), 339 (18.6), 76 (80.0)
CHN-Analyse C ₃₈ H ₄₀ N ₂ O ₄ :	ber.: C, 77.5; H, 6.85; N, 4.8 gef.: C, 77.3; H, 6.89; N, 4.6

N-Morpholinoethyl-3-[2''-(2-(morpholinoethylcarbamoyl)-ethyl)-5,6,5'',6''-dibenzo[1,1':4',1'']terphenyl-2-yl]-propionamid (**53**)



Die Synthese erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 5.3.5.

- Oxalylchlorid (1.12 g, 8.85 mmol).
- Verbindung **36** (2.50 g, 5.27 mmol).
- 1-(4-Morpholino)-ethylamin (1.65 g, 12.64 mmol).
- Aus Methanol umkristallisieren.

Angabe für das Atropisomerengemisch (60:40). Die Verbindung ist nur in deuteriertem Dimethylsulfoxid löslich, so dass es Überlagerungen mit dem Solvenssignal gibt.

Summenformel: $C_{44}H_{50}N_4O_4$

Molare Masse: 698.9 g/Mol

Ausbeute: 1.6 g (55%)

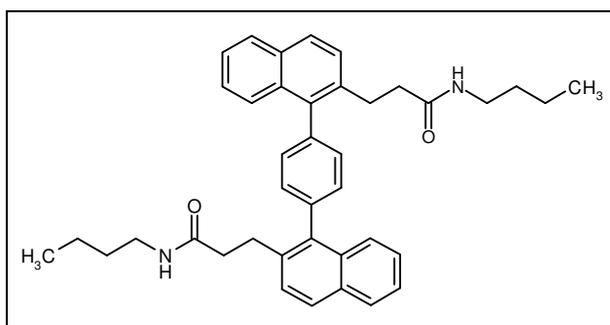
Schmelzpunkt: 170 °C (Zers.)

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 7.87-7.85 (6.5H, m, H-aromat.), 7.65-7.40 (19.7H, m, H-aromat.), 6.40 (1.5H, s, NH), 5.90 (1.5H, s, NH), 3.57-3.48 (12.7H, m, N-CH₂-CH₂-O), 3.28-3.27 (6.2H, m, NH-CH₂-CH₂-N-CH₂-CH₂-O), 3.12-3.08 (2.5H, m, Ph-CH₂-CH₂-C=O), 3.02-2.99 (4.0H, m, Ph-CH₂-CH₂-C=O), 2.47-2.22 ppm (26.0H, m, Ph-CH₂-CH₂-C=O-NH-CH₂-CH₂-N-CH₂-CH₂-O)

^{13}C -NMR ($CDCl_3$) δ^2 : 172.26 (N-C=O), 172.07 (N-C=O), 138.27 (Cquat., aromat.), 138.18 (Cquat., aromat.), 138.11 (Cquat., aromat.), 138.02 (Cquat., aromat.), 136.33 (Cquat., aromat.), 136.20 (Cquat., aromat.), 133.16 (Cquat., aromat.), 133.06 (Cquat., aromat.), 132.41 (Cquat., aromat.), 132.39 (Cquat., aromat.), 130.52 (2x C-aromat.), 130.46 (2 x C-aromat.), 128.00 (C-aromat.), 127.96 (C-aromat.), 127.83 (C-aromat.), 126.56 (C-aromat.), 126.40 (C-aromat.), 126.35 (C-aromat.), 126.29 (C-aromat.), 125.50 (C-aromat.), 66.66 (N-CH₂-CH₂-O), 57.23 (NH-CH₂-CH₂-N-CH₂-CH₂-O), 57.09 (NH-CH₂-CH₂-N-CH₂-CH₂-O), 53.31 (N-CH₂-CH₂-O), 53.22 (N-CH₂-CH₂-O), 38.10 (Ph-CH₂-CH₂-C=O), 35.68 (NH-CH₂-

CH₂-N-CH₂-CH₂-O), 35.44 (NH-CH₂-CH₂-N-CH₂-CH₂-O), 30.49 (Ph-CH₂-CH₂-C=O), 30.28 ppm (Ph-CH₂-CH₂-C=O)
 IR (ATR): 3279 (N-H, Amid), 2933 (CH), 2856 (CH), 2810 (CH), 1642 (C=O, Amid I), 1542 (-NHC=O, Amid II), 1450 (CH₂), 1306, 1264, 1233, 1144 (CH₂-O-CH₂), 1115 (CH₂-O-CH₂), 1009, 912, 864, 822 (CH₂-O-CH₂), 748, 690 cm⁻¹

Synthese von N-Butyl-3-[2''-(2-(butylcarbamoyl)-ethyl)-5,6,5'',6''-dibenzo[1,1':4',1'']terphenyl-2-yl]-propionamid (54)



Die Synthese erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 5.3.5.

- Oxalylchlorid (1.34 g, 10.54 mmol).
- Verbindung **36** (2.00 g, 4.21 mmol).
- Butylamin (6.16 g, 84.29 mmol).
- Aus Ethylacetat umkristallisieren.

Angaben für das Atropisomeregemisch (Verhältnis nicht bestimmbar).

Summenformel: C₄₀H₄₄N₂O₂

Molare Masse: 584.8 g/Mol

Ausbeute: 1.5 g (62%)

Schmelzpunkt: 207 °C (Zers.)

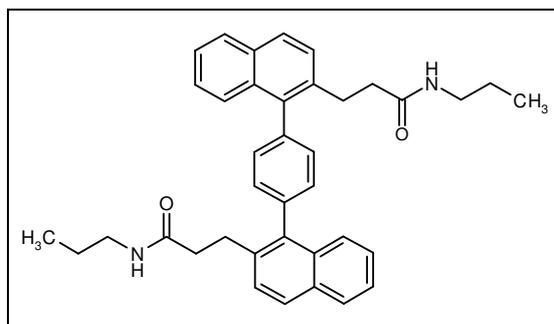
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.88-7.85 (4H, m, H-aromat.), 7.66-7.38 (12H, m, H-aromat.), 6.75 (1H, s, NH), 3.23-2.99 (8H, m, Ph-CH₂-CH₂-C=O und NH-CH₂-CH₂-CH₃), 2.45-2.42 (4H, m, Ph-CH₂-CH₂-C=O), 1.43-1.36 (4H, m, NH-CH₂-CH₂-CH₃), 1.25-1.18 (4H, m, NH-CH₂-CH₂-CH₃), 0.85-0.81 ppm (6H, m, NH-CH₂-CH₂-CH₃)

¹³C-NMR (CDCl₃) δ²: 172.05 (N-C=O), 172.78 (N-C=O), 138.27 (Cquat., aromat.), 138.24 (Cquat., aromat.), 138.01 (Cquat., aromat.), 136.40 (Cquat., aromat.), 136.29 (Cquat., aromat.), 133.19 (Cquat., aromat.), 133.04 (Cquat., aromat.), 132.43 (Cquat., aromat.), 132.39 (Cquat., aromat.), 130.49 (2 x C-aromat.), 130.43 (2 x C-aromat.), 128.11 (C-aromat.), 127.99 (C-aromat.), 127.91 (C-

aromat.), 127.52 (C-aromat.), 126.64 (C-aromat.), 126.40 (C-aromat.), 126.31 (C-aromat.), 126.20 (C-aromat.), 125.44 (C-aromat.), 39.66 (NH-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 39.46 (NH-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 38.39 (Ph-CH₂-CH₂-C=O), 38.12 (Ph-CH₂-CH₂-C=O), 31.79 (NH-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 31.63 (NH-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 30.59 (Ph-CH₂-CH₂-C=O), 30.21 (Ph-CH₂-CH₂-C=O), 20.16 (NH-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 20.13 (NH-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 13.82 (NH-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃), 13.80 ppm (NH-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)

IR (ATR): 3284 (N-H, Amid), 3069, 2928 (CH), 2863 (CH), 1640 (C=O, Amid I), 1545 (-NH-C=O, Amid II), 1455, 1433, 1366, 1229, 1014, 821, 748, 680 cm⁻¹

Synthese von N-Propyl-3-[2''-(2-(propylcarbamoyl-ethyl)-5,6,5'',6''-dibenzo[1,1':4',1'']terphenyl-2-yl)-propionamid (55)



Die Synthese erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 5.3.5.

- Oxalylchlorid (1.31 g, 10.33 mmol).
- Verbindung **36** (1.96 g, 4.13 mmol).
- Propylamin (8.00 g, 135.34 mmol).
- Die Lösung wird 4 h bei 60 °C gerührt.
- Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, Chloroform).
- Aus Ethylacetat umkristallisieren.

Angaben für das Atropisomeregemisch (Verhältnis nicht bestimmbar).

Summenformel: C₃₈H₄₀N₂O₂

Molare Masse: 556.8 g/Mol

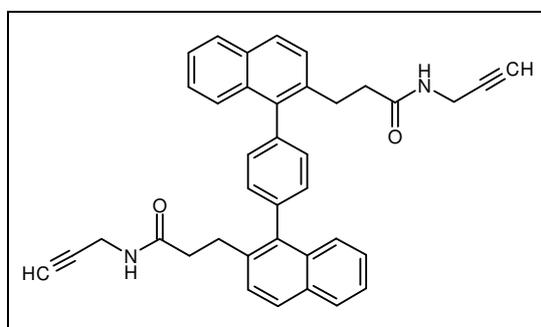
Ausbeute: 1.0 g (43%)

Schmelzpunkt: 213 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.89-7.85 (4H, m, H-aromat.), 7.66-7.64 (2H, m, H-aromat.), 7.56-7.39 (10H, m, H-aromat.), 3.05-2.90 (8H, m, Ph-CH₂-CH₂-C=O und NH-CH₂-CH₂-CH₃), 2.46-2.39 (4H, m, Ph-CH₂-CH₂-C=O), 1.47-

	1.41 (4H, m, NH-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃), 0.85-0.81 ppm (6H, m, NH-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃)
¹³ C-NMR (CDCl ₃) δ ² :	172.66 (N-C=O), 172.08 (N-C=O), 138.27 (Cquat., arom.), 138.19 (Cquat., arom.), 138.01 (Cquat., arom.), 137.96 (Cquat., arom.), 136.50 (Cquat., arom.), 136.31 (Cquat., arom.), 133.18 (Cquat., arom.), 133.04 (Cquat., arom.), 132.04 (Cquat., arom.), 132.37 (Cquat., arom.), 130.41 (4 x C-arom.), 128.08 (C-arom.), 127.97 (C-arom.), 127.90 (C-arom.), 127.49 (C-arom.), 126.62 (C-arom.), 126.38 (C-arom.), 126.28 (C-arom.), 126.18 (C-arom.), 125.41 (C-arom.), 41.54 (NH-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃), 41.39 (NH-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃), 38.42 (Ph-CH ₂ -CH ₂ -C=O), 38.22 (Ph-CH ₂ -CH ₂ -C=O), 30.59 (Ph-CH ₂ -CH ₂ -C=O), 30.23 (Ph-CH ₂ -CH ₂ -C=O), 22.97 (NH-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃), 22.82 (NH-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃), 11.45 (NH-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃), 11.42 ppm (NH-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃)
IR (ATR):	3327 (N-H, amid), 2961 (CH), 2927 (CH), 2872 (CH), 1631 (Amid I), 1543 (Amid II), 1017, 847, 820, 741, 675, 652 cm ⁻¹

Synthese von N-Propargyl-3-[2'-(2-(propargylcarbamoyl)-ethyl)-5,6,5',6'-dibenzo[1,1':4',1'']terphenyl-2-yl]-propionamid (56)



Die Synthese erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 5.3.5.

- Oxalylchlorid (1.67 g, 13.17 mmol).
- Verbindung **36** (2.50 g, 5.27 mmol).
- Hilfsbase *Hünigbase* (Diisopropylamin) (8.51 g, 65.85 mmol).
- Propargylamin (1.45 g, 26.34 mmol).
- Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel/Chloroform/Ethylacetat).
- Aus Methanol umkristallisieren.

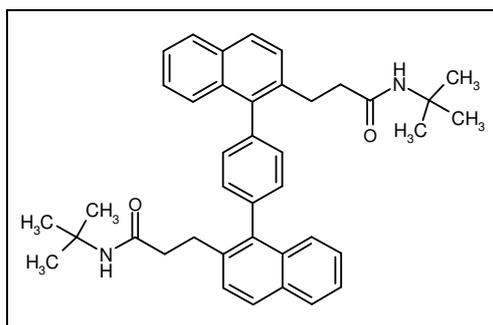
Angaben für das Atropisomerengemisch (56:44).

Summenformel: C₃₈H₃₂N₂O₂

Molare Masse: 548.7 g/Mol

Ausbeute:	1.1 g (37%)
Schmelzpunkt:	217°C (Zers.)
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ :	8.29-8.26 (1.7H, m, NH), 8.21-8.19 (1.3H, m, NH), 7.97-7.92 (7.3H, m, H-aromat.), 7.57-7.38 (22.4H, m, H-aromat.), 3.86-3.82 (7.1 H, m, NH-CH $_2$ -C \equiv CH), 3.08-3.04 (3.1H, m, NH-CH $_2$ -C \equiv CH), 2.92-2.81 (7.2H, m, Ph-CH $_2$ -CH $_2$ -C=O), 2.42-2.32 ppm (7.2H, m, Ph-CH $_2$ -CH $_2$ -C=O)
$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6) δ^2 :	171.04 (N-C=O), 170.94 (N-C=O), 137.45 (Cquat., aromat.), 137.43 (Cquat., aromat.), 136.67 (Cquat., aromat.), 136.47 (Cquat., aromat.), 132.49 (Cquat., aromat.), 132.40 (Cquat., aromat.), 131.76 (Cquat., aromat.), 131.73 (Cquat., aromat.), 130.05 (C-aromat.), 127.79 (C-aromat.), 127.74 (C-aromat.), 127.59 (C-aromat.), 127.55 (C-aromat.), 127.47 (C-aromat.), 127.39 (C-aromat.), 126.21 (C-aromat.), 125.85 (C-aromat.), 125.19 (C-aromat.), 81.20 (NH-CH $_2$ -C \equiv CH), 81.13 (NH-CH $_2$ -C \equiv CH), 72.88 (NH-CH $_2$ -C \equiv CH), 72.80 (NH-CH $_2$ -C \equiv CH), 36.55 (Ph-CH $_2$ -CH $_2$ -C=O), 29.29 (Ph-CH $_2$ -CH $_2$ -C=O), 29.23 (Ph-CH $_2$ -CH $_2$ -C=O), 27.90 ppm (NH-CH $_2$ -C \equiv CH)
IR (ATR):	3304 (CH), 3269, 3234, 3051 (ArC-H), 1672 (C=O, Amid I), 1625 (ArC-C), 1540 (-HNC=O, Amid II), 1428 (CH $_2$), 1259, 1226, 1142, 1024, 918, 823, 748, 718, 679, 625 cm^{-1}

Synthese von *N*-(1,1-Dimethylethyl)-3-[2''-(2-(1,1-dimethylethylcarbamoyl)-ethyl)-5.6.5''.6''-dibenzo[1,1':4',1'']terphenyl-2-yl]-propionamid (57)



Die Synthese erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift 5.3.5.

- Oxalylchlorid (1.67 g, 13.17 mmol).
- Verbindung **36** (2.50 g, 5.27 mmol).
- tert.-Butylamin (8.35 g, 114.19 mmol).
- Säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel/Chloroform).

- Aus Ethylacetat umkristallisieren.

Angaben für das Atropisomerengemisch (75:25).

Summenformel:	$C_{40}H_{44}N_2O_2$
Molare Masse:	584.8 g/Mol
Ausbeute:	2.6 g (80%)
Schmelzpunkt:	225°C (<i>Zers.</i>)
1H -NMR ($CDCl_3$) δ :	7.90-7.85 (4.0H, m, H-aromat.), 7.67-7.65 (1.2H, m, H-aromat.), 7.59-7.57 (1.2H, m, H-aromat.), 7.53-7.39 (10.0H, m, H-aromat.), 5.88 (0.9H, s, NH), 5.15 (0.8H, s, NH), 3.06-2.97 (4.0H, m, Ph- \underline{CH}_2 - \underline{CH}_2 -C=O), 2.38-2.33 (3.8H, m, Ph- \underline{CH}_2 - \underline{CH}_2 -C=O), 1.31-1.26 ppm (18.3H, m, NH-C- \underline{CH}_3)
^{13}C -NMR ($CDCl_3$) δ^2 :	172.02 (N- $\underline{C}=\underline{O}$), 171.45 (N- $\underline{C}=\underline{O}$), 138.29 (Cquat., aromat.), 138.14 (Cquat., aromat.), 138.09 (Cquat., aromat.), 137.99 (Cquat., aromat.), 136.58 (Cquat., aromat.), 136.51 (Cquat., aromat.), 133.21 (Cquat., aromat.), 133.04 (Cquat., aromat.), 132.41 (Cquat., aromat.), 132.36 (Cquat., aromat.), 130.46 (C-aromat.), 128.06 (C-aromat.), 128.00 (C-aromat.), 127.97 (C-aromat.), 127.68 (C-aromat.), 126.61 (C-aromat.), 126.45 (C-aromat.), 126.29 (C-aromat.), 126.15 (C-aromat.), 125.38 (C-aromat.), 51.53 (NH- $\underline{C}-CH_3$), 51.30 (NH- $\underline{C}-CH_3$), 39.31 (Ph- \underline{CH}_2 - \underline{CH}_2 -C=O), 38.51 (Ph- \underline{CH}_2 - \underline{CH}_2 -C=O), 30.21 (Ph- \underline{CH}_2 - \underline{CH}_2 -C=O), 30.15 (Ph- \underline{CH}_2 - \underline{CH}_2 -C=O), 28.96 (NH-C- \underline{CH}_3), 28.86 ppm (NH-C- \underline{CH}_3)
IR (ATR):	3337 (NH), 3057 (ArC-H), 2964 (CH), 1638 (C=O, Amid I), 1536 (-HNC=O, Amid II), 1450 (ArC-C), 1389 (-C-(CH_3) ₂), 1363 (-C-(CH_3) ₂), 1275, 1222, 1029, 956, 923, 870, 816, 744 cm^{-1}

5.3.6. Allgemeine Vorschrift zur Reduktion der Amide

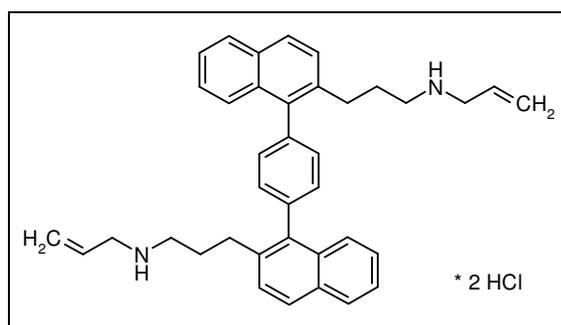
Variante A:

Das entsprechende Amid wird in abs. THF (60 ml) gelöst und 1.0 M Lithiumaluminiumhydrid-THF-Lösung zugegeben. Die Lösung wird 2 h bei 25°C und anschließend 1 h bei 60°C gerührt. Danach wird die Reaktion mit 30 ml Eiswasser beendet und filtriert. Das Lösemittel wird im Vakuum abdestilliert. Die wässrige Phase wird mit Chloroform (3 x 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und mit Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösemittel wird im Vakuum abdestilliert. Man erhält ein gelbes Öl, das in Ether aufgenommen und mit etherischer HCl versetzt wird. Der Niederschlag wird abgetrennt und umkristallisiert. Man erhält farblose Kristalle.

Variante B

Man gibt zu einer Lösung des entsprechenden Amids in abs. THF (100 ml) einen Überschuss an 1.0 M Diboran-THF-Lösung und rührt bei 25°C 4 h. Anschließend beendet man die Reaktion mit 3 N HCl und refluxiert die Lösung 1 h. Die wässrige Phase wird mit 10% NaOH versetzt, bis sie alkalisch ist und THF wird im Vakuum abdestilliert. Die wässrige Phase wird mit Diethylether (2 x 75 ml) extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter NaCl-Lösung neutral gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet und anschließend mit etherischer Salzsäure versetzt. Der Niederschlag wird abfiltriert und aus Ethanol umkristallisiert. Man erhält farblose Kristalle.

Synthese von {3-[2''-(3-(N-Allyl-ammonio)-propyl)-5,6,5'',6''-dibenzo[1,1':4',1'']terphenyl-2-yl]propyl}-allylammoniumdichlorid (58)



Die Synthese erfolgt nach Variante A der Synthesevorschrift 5.3.6.

- Verbindung **41** (1.00 g, 1.81 mmol).
- Aus Ethanol umkristallisieren.

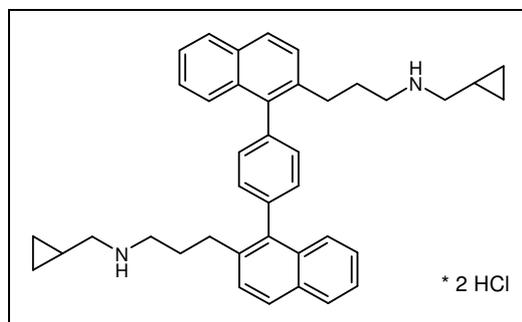
Angaben für das Atropisomergemisch (Verhältnis nicht bestimmbar).

Summenformel: C₃₈H₄₂N₂Cl₂

Molare Masse: 597.7 g/Mol

Ausbeute:	0.5 g (44%)
Schmelzpunkt:	>250 °C (Zers.)
¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ:	9.35 (2H, s, NH ₂ ⁺), 8.00-7.98 (4H, m, H-aromat.), 7.59-7.45 (12H, m, H-aromat.), 5.94-5.86 (2H, m, N-CH ₂ -CH=CH ₂), 5.48-5.31 (4H, m, N-CH ₂ -CH=CH ₂), 3.56-3.51 (4H, m, N-CH ₂ -CH=CH ₂), 2.80-2.65 (8H, m, Ph-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -N), 1.98-1.97 ppm (4H, m, Ph-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -N)
¹³ C-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ ² :	137.51 (Cquat., aromat.), 137.44 (2 x Cquat., aromat.), 137.39 (Cquat., aromat.), 136.03 (Cquat., aromat.), 135.99 (Cquat., aromat.), 132.45 (Cquat., aromat.), 132.40 (Cquat., aromat.), 131.81 (2 x Cquat., aromat.), 130.17 (4 x C-aromat.), 129.09 (N-CH ₂ -CH=CH ₂), 128.89 (C-aromat.), 128.19 (C-aromat.), 127.87 (C-aromat.), 127.74 (C-aromat.), 127.49 (C-aromat.), 127.39 (C-aromat.), 126.38 (C-aromat.), 125.88 (C-aromat.), 125.81 (C-aromat.), 125.35 (C-aromat.), 122.40 (N-CH ₂ -CH=CH ₂), 48.34 (N-CH ₂ -CH=CH ₂), 45.68 (Ph-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -N), 30.44 (Ph-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -N), 30.38 (Ph-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -N), 26.97 (Ph-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -N), 26.89 ppm (Ph-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -N)
IR (ATR):	2941 (CH), 2765 (NH ₂ ⁺), 2740 (NH ₂ ⁺), 1589 (-NH ₂), 1453 (CH ₂), 1384, 1352, 1205, 1097, 1020, 995, 930, 819, 747, 625 cm ⁻¹
UV (Methanol):	283 nm (ε=18726)
CHN-Analyse C ₃₈ H ₄₀ N ₂ x 2 HCl x 0.5 H ₂ O:	ber.: C, 75.2; H, 7.14; N, 4.6 gef.: C, 75.3; H, 7.29; N, 4.6

Synthese von {3-[2''-(3-(N-Cyclopropylmethyl-ammonio)-propyl)-5,6,5'',6''-dibenzo[1,1':4',1'']terphenyl-2-yl]propyl}-cyclopropylmethylammoniumdichlorid (59)



Die Synthese erfolgt nach Variante B der Synthesevorschrift 5.3.6.

- Verbindung **47** (1.00 g, 2.06 mmol).
- 1.0 M Diboran-THF-Lösung (15.0 ml, 15 mmol).
- Aus Ethanol umkristallisieren.

Angaben für das Atropisomerengemisch (Verhältnis nicht bestimmbar).

Summenformel: $C_{39}H_{44}N_2Cl_2$

Molare Masse: 625.7 g/Mol

Ausbeute: 0.6 g (44%)

Schmelzpunkt: $>270^\circ\text{C}$ (Zers.)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 8.93 (3H, s, NH_2^+), 8.00-7.98 (4H, m, H-aromat.), 7.61-7.39 (12H, m, H-aromat.), 2.71-2.63 (12H, m, Ph- CH_2 - CH_2 - CH_2 -N- CH_2), 1.98-1.96 (4H, m, Ph- CH_2 - CH_2 - CH_2 -N), 1.06-1.02 (2H, m, CH - CH_2 , Cyclopropyl), 0.53-0.50 (4H, m, CH - CH_2 , Cyclopropyl), 0.35-0.30 ppm (4H, m, CH - CH_2 , Cyclopropyl)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6) δ^2 : 137.50 (Cquat., aromat.), 137.43 (Cquat., aromat.), 136.03 (Cquat., aromat.), 132.46 (Cquat., aromat.), 132.41 (Cquat., aromat.), 131.82 (Cquat., aromat.), 130.17 (C-aromat.), 127.93 (C-aromat.), 127.88 (C-aromat.), 127.81 (C-aromat.), 127.75 (C-aromat.), 127.45 (C-aromat.), 127.39 (C-aromat.), 127.33 (C-aromat.), 126.41 (C-aromat.), 126.33 (C-aromat.), 125.89 (C-aromat.), 125.79 (C-aromat.), 125.38 (C-aromat.), 125.31 (C-aromat.), 50.98 (N- CH_2 -CH- CH_2), 46.07 (Ph- CH_2 - CH_2 - CH_2 -N), 30.42 (Ph- CH_2 - CH_2 - CH_2 -N), 27.11 (Ph- CH_2 - CH_2 - CH_2 -N), 7.01 (N- CH_2 - CH - CH_2 , Cyclopropyl), 6.96 (N- CH_2 - CH - CH_2 , Cyclopropyl), 3.92 (N- CH_2 -CH- CH_2 , Cyclopropyl), 3.88 ppm (N- CH_2 -CH- CH_2 , Cyclopropyl)

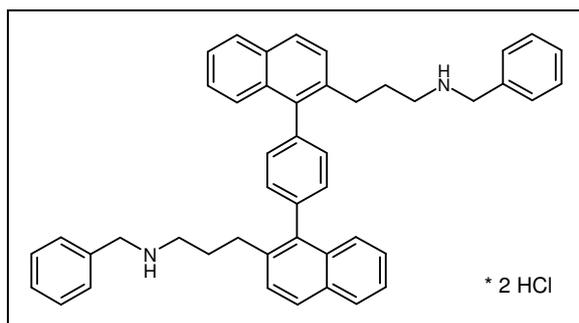
IR (ATR): 2941 (CH), 2777 (NH^+), 2735 (NH^+), 1589, 1506, 1450, 1385, 1205, 1100, 1023, 824, 806, 746, 668, 660, 625 cm^{-1}

UV (Methanol): 283 nm ($\epsilon=17883$)

CHN-Analyse $C_{40}H_{44}N_2 \times 2 \text{HCl} \times 0.5 \text{H}_2\text{O}$: ber.: C, 75.7; H, 7.46; N, 4.4

gef.: C, 75.5; H, 7.63; N, 4.3

Synthese von {3-[2''-(3-(N-Benzyl-ammonio)-propyl)-5,6,5'',6''-dibenzof[1,1':4',1'']terphenyl-2-yl]propyl}-benzylammoniumdichlorid (60)



Die Synthese erfolgt nach Variante B der Synthesevorschrift 5.3.6.

- Verbindung **48** (1.17 g, 1.79 mmol).
- 1.0 M Diboran-THF-Lösung (15.0 ml, 15.0 mmol).
- Die Lösung wird 4 h zum Sieden erhitzt.
- Die wässrige Phase wird mit Chloroform (3 x 100 ml) extrahiert.
- Der Rückstand wird in wenig Chloroform aufgenommen und mit etherischer Salzsäure versetzt. Der Niederschlag wird abfiltriert und aus Methanol/Ether umkristallisiert. Man erhält farblose Kristalle.

Angaben für das Atropisomeregemisch (Verhältnis nicht bestimmbar).

Summenformel: $C_{46}H_{46}N_2Cl_2$

Molare Masse: 697.8 g/Mol

Ausbeute: 0.5 g (45%)

Schmelzpunkt: >300 °C (Zers.)

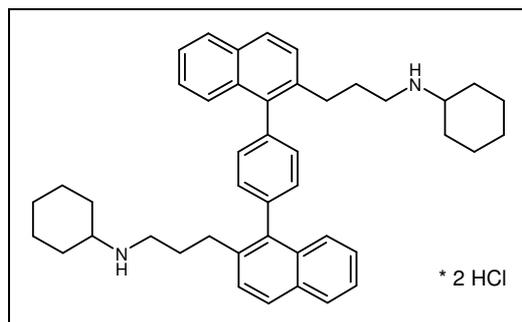
1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 9.47 (2.5H, s, NH_2^+), 7.99-7.98 (4.0H, m, H-aromat), 7.57-7.35 (23.5H, m, H-aromat.), 4.12-4.10 (4.2H, m, Ph- \underline{CH}_2 - \underline{CH}_2 - \underline{CH}_2 -N- \underline{CH}_2 -Ph), 2.78-2.60 (8.4H, m, Ph- \underline{CH}_2 - \underline{CH}_2 - \underline{CH}_2 -N- \underline{CH}_2 -Ph), 2.00 ppm (4.0H, s, Ph- \underline{CH}_2 - \underline{CH}_2 - \underline{CH}_2 -N- \underline{CH}_2 -Ph)

^{13}C -NMR (DMSO- d_6) δ^2 : 137.49 (Cquat., aromat.), 137.41 (Cquat., aromat.), 137.40 (Cquat., aromat.), 136.01 (Cquat., aromat.), 135.93 (Cquat., aromat.), 132.43 (Cquat., aromat.), 132.38 (Cquat., aromat.), 132.04 (Cquat., aromat.), 131.93 (Cquat., aromat.), 131.81 (Cquat., aromat.), 130.15 (C-aromat.), 130.06 (C-aromat.), 130.03 (C-aromat.), 128.81 (C-aromat.), 128.76 (C-aromat.), 128.63 (C-aromat.), 128.57 (C-aromat.), 128.51 (C-aromat.), 128.27 (C-aromat.), 127.88 (C-aromat.), 127.75 (C-aromat.), 127.42 (C-aromat.), 127.34 (C-aromat.), 126.40 (C-aromat.), 125.89 (C-aromat.), 125.77 (C-aromat.), 125.37 (C-aromat.), 125.30 (C-aromat.), 49.65 (Ph- \underline{CH}_2 - \underline{CH}_2 - \underline{CH}_2 -N- \underline{CH}_2 -Ph), 49.58 (Ph- \underline{CH}_2 - \underline{CH}_2 - \underline{CH}_2 -N- \underline{CH}_2 -Ph), 49.51 (Ph- \underline{CH}_2 - \underline{CH}_2 - \underline{CH}_2 -N- \underline{CH}_2 -Ph), 46.10 (Ph- \underline{CH}_2 - \underline{CH}_2 - \underline{CH}_2 -N- \underline{CH}_2 -Ph), 46.03 (Ph- \underline{CH}_2 - \underline{CH}_2 - \underline{CH}_2 -N- \underline{CH}_2 -Ph), 45.95 (Ph- \underline{CH}_2 - \underline{CH}_2 - \underline{CH}_2 -N- \underline{CH}_2 -Ph), 30.38 (Ph- \underline{CH}_2 - \underline{CH}_2 - \underline{CH}_2 -N- \underline{CH}_2 -Ph), 26.82 ppm (Ph- \underline{CH}_2 - \underline{CH}_2 - \underline{CH}_2 -N- \underline{CH}_2 -Ph)

IR (ATR): 2933 (CH), 2791 (NH), 2744 (NH), 2685, 2421, 1588 (ArC-C), 1504 (ArC-C), 1452 (CH_2), 1208, 830, 808, 747 (CH_2), 698 cm^{-1}

UV (Methanol): 283 nm ($\epsilon=12729$)

Synthese von {3-[2''-(3-(N-Cyclohexyl-ammonio)-propyl)-5,6,5'',6''-dibenzo[1,1':4',1'']terphenyl-2-yl]propyl}-cyclohexylammoniumdichlorid (61)



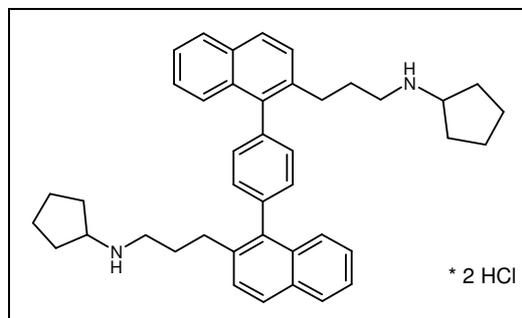
Die Synthese erfolgt nach Variante B der Synthesevorschrift 5.3.6.

- 1.0 M Diboran-THF Lösung (25.0 ml, 25.0 mmol).
- Verbindung **49** (2.45 g, 3.77 mmol).
- Die Reaktion wird zuerst 12 h bei 25°C und danach 1 h bei 60°C gerührt.
- Die wässrige Phase wird mit Chloroform (2 x 100 ml) extrahiert.
- Der Rückstand wird mit ethanolischer HCl aufgenommen. Ethanol wird im Vakuum abdestilliert und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert. Man erhält farblose Kristalle.

Summenformel:	$C_{44}H_{54}N_2Cl_2$
Molare Masse:	681.8 g/Mol
Ausbeute:	0.9 g (35%) ⁵⁹
Schmelzpunkt:	>290°C (Zers.) ⁵⁹
¹ H-NMR (CDCl ₃) δ:	9.30 (3H, s), 7.90-7.32 (16H, m), 2.83-2.72 (8H, m), 2.27 (2H, s), 2.15-2.02 (8H, m), 1.79-1.78 (4H, m), 1.59-1.48 (6H, m), 1.26-1.19 ppm (6H, m)
¹³ C-NMR (CDCl ₃) δ ² :	139.08 (2 x Cquat., aromat.), 137.59 (2 x Cquat., aromat.), 134.91 (2 x Cquat., aromat.), 133.30 (2 x Cquat., aromat.), 132.51 (2 x Cquat., aromat.), 130.84 (4 x C-aromat.), 128.06 (2 x C-aromat.), 127.84 (2 x C-aromat.), 127.77 (2 x C-aromat.), 126.71 (2 x C-aromat.), 126.36 (2 x C-aromat.), 125.64 (2 x C-aromat.), 56.69 (2 x CH), 44.05 (2 x CH ₂), 32.27 (2 x CH ₂), 29.31 (4 x CH ₂), 26.21 (2 x CH ₂), 24.85 (2 x CH ₂), 24.54 ppm (4 x CH ₂)
IR (ATR):	3000-2500 (NH ₂ ⁺), 2933 (CH), 2856 (NH ⁺), 1507, 1454, 1387, 1026, 824, 749 cm ⁻¹
UV (Methanol):	283 nm (ε=17054)
MS (EI); m/z (%):	608 (M ⁺ , 50.2, C ₄₄ H ₅₂ N ₂), 525 (34.5), 496 (70.5), 483 (86.2), 369 (10.0), 353 (21.1), 112 (100.0), 98 (19.2)
CHN-Analyse C ₄₄ H ₅₂ N ₂ x 2 HCl x 2 H ₂ O: ber.:	C, 73.6; H, 8.14; N, 3.9

gef.: C, 73.8; H, 7.94; N, 3.8

Synthese von {3-[2''-(3-(N-Cyclopentyl-ammonio)-propyl)-5,6,5'',6''-dibenzo[1,1';4',1'']terphenyl-2-yl]propyl}-cyclopentylammoniumdichlorid (62)



Die Synthese erfolgt nach Variante B der Synthesevorschrift 5.3.6.

- Verbindung **50** (0.90 g, 1.48 mmol).
- 1.0 M Diboran-THF-Lösung (9.0 ml, 9.0 mmol).
- Die wässrige Phase wird mit Chloroform (3 x 100 ml) extrahiert.
- Chloroform wird im Vakuum eingeeengt und mit etherischer Salzsäure versetzt. Der Niederschlag wird abfiltriert und aus Methanol/Wasser umkristallisiert.

Angaben für das Atropisomerenmisch (Verhältnis nicht bestimmbar).

Summenformel: $C_{44}H_{54}N_2Cl_2$

Molare Masse: 681.8 g/Mol

Ausbeute: 0.3 g (25%)

Schmelzpunkt: $>200^\circ C$ (Zers.)

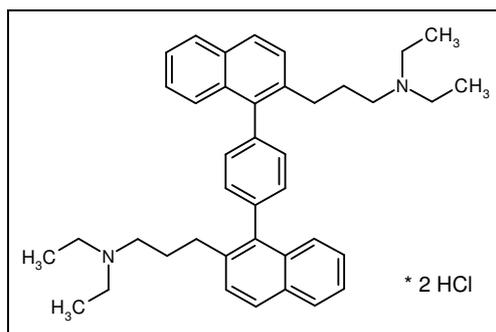
1H -NMR (DMSO- d_6) δ^4 : 9.15-9.07 (3.2H, m NH), 8.00-7.97 (3.6H, m, H-aromat.), 7.62-7.43 (11.0H, m, H-aromat.), 2.78-2.65 (7.1H, m, Ph-CH₂-CH₂-CH₂-N), 2.00-1.88 (7.4H, m, CH₂, Cyclopentyl und Ph-CH₂-CH₂-CH₂-N), 1.69-1.61 (8.4H, m, CH₂, Cyclopentyl), 1.48-1.47 ppm (4.2H, m, CH₂, Cyclopentyl)

^{13}C -NMR (DMSO- d_6) δ^2 : 137.52 (Cquat., aromat.), 137.45 (Cquat., aromat.), 137.37 (Cquat., aromat.), 136.12 (Cquat., aromat.), 136.07 (Cquat., aromat.), 132.45 (Cquat., aromat.), 132.39 (Cquat., aromat.), 131.81 (Cquat., aromat.), 130.17 (C-aromat.), 127.87 (C-aromat.), 127.69 (C-aromat.), 127.58 (C-aromat.), 127.40 (C-aromat.), 126.37 (C-aromat.), 125.80 (C-aromat.), 125.34 (C-aromat.), 58.06 (N-CH-CH₂-CH₂, Cyclopentyl), 58.03 (N-CH-CH₂-CH₂,

Cyclopentyl), 45.54 (Ph-CH₂-CH₂-CH₂-N), 30.54 (Ph-CH₂-CH₂-CH₂-N), 28.94 (N-CH-CH₂, Cyclopentyl), 27.36 (Ph-CH₂-CH₂-CH₂-N), 27.10 (Ph-CH₂-CH₂-CH₂-N), 23.53 (N-CH-CH₂, Cyclopentyl), 23.50 ppm (N-CH-CH₂, Cyclopentyl)

IR (ATR): 2933 (CH), 2856 (NH⁺), 1507, 1454, 1387, 1026, 824, 749 cm⁻¹

Synthese von {3-[2''-(3-(N,N-Diethyl-ammonio)-propyl)-5,6,5'',6''-dibenzo[1,1':4',1'']terphenyl-2-yl]propyl}-diethylammoniumdichlorid (63)



Die Synthese erfolgt nach Variante B der Synthesevorschrift 5.3.6.

- Verbindung **51** (3.00 g, 5.27 mmol).
- 1.0 M Diboran-THF-Lösung (27.0 ml, 27.0 mmol).
- Die Lösung wird 12 h bei Raumtemperatur und 1 h bei 60°C gerührt. Die wässrige Phase wird mit Chloroform (3 x 100 ml) extrahiert. Man erhält ein gelbes Öl, das in Ether aufgenommen und mit etherischer HCl versetzt wird. Der Niederschlag wird mit Ethanol/Isopropanol umkristallisiert. Man erhält farblose Kristalle.

Summenformel: C₄₀H₅₀N₂Cl₂

Molare Masse: 629.8 g/Mol

Ausbeute: 3.1 g (94%)

Schmelzpunkt: >280°C (Zers.)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 12.11 (1H, s, NH⁺), 11.68 (1H, s, NH⁺), 7.90-7.87 (4H, m, H-aromat.), 7.57-7.43 (12H, m, H-aromat.), 3.15-2.91 (12H, m, Ph-CH₂-CH₂-CH₂-N-CH₂), 3.17-3.16 (4H, m, Ph-CH₂-CH₂-CH₂-N), 1.29 ppm (12H, m, N-CH₂-CH₃)

¹³C-NMR (CDCl₃) δ²: 138.31 (Cquat., aromat.), 138.22 (Cquat., aromat.), 138.14 (2 x Cquat., aromat.), 137.90 (Cquat., aromat.), 134.90 (Cquat., aromat.), 133.17 (Cquat., aromat.), 133.02 (Cquat., aromat.),

⁴ Das Signal für die CH-Gruppe des Cyclopentylrings liegt unter dem Wassersignal des Lösemittels. Dies kann mittels HMQC und COSY-Experiment gezeigt werden. Leider löst sich die Substanz nur in DMSO-d₆, so dass kein anderes Lösemittel verwendet werden konnte.

132.49 (Cquat., aromat.), 132.45 (Cquat., aromat.), 130.69 (4 x C-aromat.), 128.58 (C-aromat.), 128.38 (C-aromat.), 128.20 (C-aromat.), 128.03 (C-aromat.), 126.97 (C-aromat.), 126.91 (C-aromat.), 126.59 (C-aromat.), 126.49 (C-aromat.), 126.14 (C-aromat.), 125.77 (C-aromat.), 125.67 (C-aromat.), 51.45 (Ph-CH₂-CH₂-CH₂-N), 50.78 (Ph-CH₂-CH₂-CH₂-N), 46.65 (N-CH₂-CH₃), 46.45 (N-CH₂-CH₃), 31.09 (Ph-CH₂-CH₂-CH₂-N), 24.96 (Ph-CH₂-CH₂-CH₂-N), 24.80 (Ph-CH₂-CH₂-CH₂-N), 8.73 ppm (N-CH₂-CH₃)

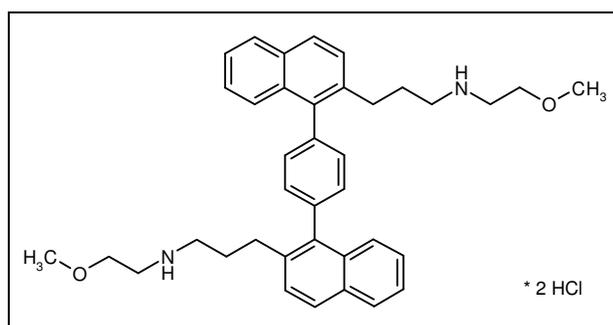
IR (ATR): 2949 (CH), 2459 (NH₂⁺), 1473, 1389, 1023, 827, 760, 675 cm⁻¹

UV (Methanol): 283 nm (ε=17584)

CHN-Analyse C₄₀H₄₈N₂ x 2 HCl x 1 H₂O: ber.: C, 74.2; H, 8.09; N, 4.3

gef.: C, 74.1; H, 8.15; N, 4.2

Synthese von (3-{2''-[3-((2-Methoxy-ethyl)-ammonio)-propyl]-5,6,5'',6''-dibenzo[1,1';4',1'']terphenyl-2-yl}-propyl)-(2-methoxy-ethyl)ammoniumdichlorid (**64**)



Die Synthese erfolgt nach Variante B der Synthesevorschrift 5.3.6.

- Man gibt 1.0 M Diboran-THF Lösung (25.0 ml, 25.0 mmol) zu einer Suspension aus Verbindung **52** in trockenem THF (80 ml) und rührt für 12 h bei Raumtemperatur. Danach rührt man 1 h bei 60 °C.
- Aus Ethanol umkristallisieren.

Summenformel: C₃₈H₄₆N₂O₂Cl₂

Molare Masse: 633.7 g/Mol

Ausbeute: 0.4 g (15%)⁵⁹

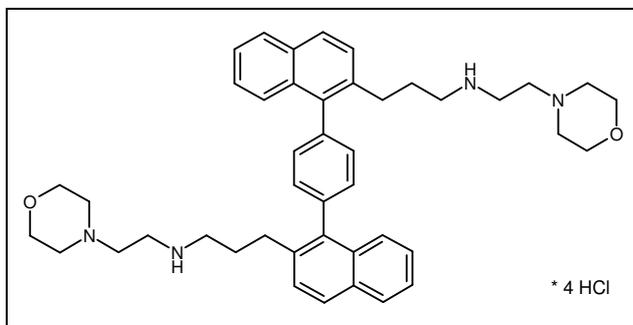
Schmelzpunkt: 260-270 °C (Zers.)⁵⁹

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 9.56 (4H, s, NH₂⁺), 7.89-7.90 (2H, m, H-aromat.), 7.84 (2H, d, J=8.3 Hz, H-aromat.), 7.68-7.70 (2H, m, H-aromat.), 7.55 (4H, s, H-aromat.), 7.46-7.52 (4H, m, H-aromat.), 7.34 (2H, d, J=8.3 Hz, H-aromat.), 3.70-3.68 (4H, m, N-CH₂-CH₂-O), 3.32 (6H, s, OCH₃), 3.04-3.02 (4H, m, N-CH₂-CH₂-O), 2.89-2.82 (4H, m, Ph-CH₂-CH₂-

	$\text{CH}_2\text{-NH}$), 2.75-2.72 (4H, m, $\text{Ph-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}$), 2.09-2.02 ppm (4H, m, $\text{Ph-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}$)
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ^2 :	138.91 (2 x Cquat., arom.), 137.71 (2 x Cquat., arom.), 134.96 (2 x Cquat., arom.), 133.25 (2 x Cquat., arom.), 132.51 (2 x Cquat., arom.), 130.83 (4 x C-aromat.), 127.95 (2 x C-aromat.), 127.87 (4 x C-aromat.), 126.68 (2 x C-aromat.), 126.37 (2 x C-aromat.), 125.63 (2 x C-aromat.), 67.61 (2 x $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$), 59.09 (2 x O-CH_3), 47.81 (2 x $\text{Ph-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}$), 46.17 (2 x $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$), 32.00 (2 x $\text{Ph-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}$), 26.40 ppm (2 x $\text{Ph-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}$)
IR (ATR):	3000-2500 (NH_2^+), 1507, 1456, 1386, 1127 (C-O-C, Ether), 1100 (C-O-C, Ether), 1022, 821, 812, 748, 674, 652 cm^{-1}
UV (Methanol):	283 nm ($\epsilon=18839$)
MS (EI); m/z (%):	560 (M^+ , 8.5), 515 (46.5), 496 (22.3), 414 (12.4), 353 (20.6), 44 (100.0)

CHN-Analyse $\text{C}_{38}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_2 \times 2 \text{HCl} \times \text{H}_2\text{O}$: ber.: C, 70.0; H, 7.42; N, 4.3
 gef.: C, 70.3; H, 7.43; N, 4.2

Synthese von (2-((3-{2''-[3-((2-(4-Morpholinio)ethyl)-ammonio)-propyl]-5,6,5'',6''-dibenzo[1,1':4',1'']terphenyl-2-yl)-propyl)ammonio)-ethyl)-4-morpholiniumtetrachlorid (65)



Die Synthese erfolgt nach Variante B der Synthesevorschrift 5.3.6.

- 1.0 M Diboran-THF-Lösung (15.0 ml, 15.0 mmol).
- Verbindung **53** (1.64 g, 2.35 mmol).
- Die Lösung wird 12 h bei Raumtemperatur und anschließend 1 h bei 60 °C gerührt.
- Die wässrige Phase wird mit Chloroform (3 x 100 ml) extrahiert.
- Der Rückstand wird in Ether aufgenommen, filtriert und mit etherischer HCl versetzt.
- Aus Methanol/Ether umkristallisieren.

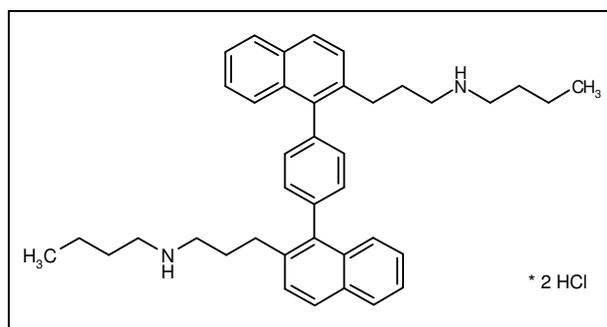
Summenformel: $\text{C}_{44}\text{H}_{58}\text{N}_4\text{O}_2\text{Cl}_4$

Molare Masse: 817.8 g/Mol

Ausbeute: 1.1 g (55%)

Schmelzpunkt:	>280 °C (Zers.)
¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ:	9.60 (3H, s), 8.00-7.98 (4H, m, H-aromat.), 7.62-7.41 (12H, m, H-aromat.), 3.92-3.83 (8H, m, CH ₂), 3.16 (16H, s, CH ₂), 2.91-2.87 (4H, m, Ph-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -N), 2.78-2.67 (4H, m, Ph-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -N), 2.04-1.96 ppm (4H, m, Ph-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -N)
¹³ C-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ ² :	137.59 (Cquat., aromat.), 137.53 (Cquat., aromat.), 137.48 (Cquat., aromat.), 137.45 (Cquat., aromat.), 135.98 (Cquat., aromat.), 135.86 (Cquat., aromat.), 132.52 (Cquat., aromat.), 132.46 (Cquat., aromat.), 131.89 (Cquat., aromat.), 130.22 (C-aromat.), 127.93 (C-aromat.), 127.81 (C-aromat.), 127.51 (C-aromat.), 127.39 (C-aromat.), 126.56 (C-aromat.), 126.44 (C-aromat.), 125.91 (C-aromat.), 125.41 (C-aromat.), 63.26 (N-CH ₂ -CH ₂ -O), 52.03 (CH ₂), 51.94 (CH ₂), 51.55 (CH ₂), 51.51 (CH ₂), 46.84 (CH ₂), 40.57 (CH ₂), 30.46 (Ph-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -N), 30.36 (Ph-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -N), 27.15 (Ph-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -N), 27.07 ppm (Ph-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -N)
IR (ATR):	3333, 2949 (CH), 2862 (CH), 2725 (NH ⁺), 2657 (NH ⁺), 2600 (NH ⁺), 2410 (NH ⁺), 1592, 1455, 1387, 1261, 1105, 1022, 873, 822, 750, 626 cm ⁻¹
UV (Methanol):	283 nm (ε=17540)
CHN-Analyse C ₄₄ H ₅₄ N ₄ O ₂ x 4 HCl x 2 H ₂ O: ber.:	C, 61.9; H, 7.33; N, 6.5
	gef.: C, 61.7; H, 7.30; N, 6.5

Synthese von (3-{2'-[3-(N-Butylammonio)-propyl]-5,6,5'',6''-dibenzo[1,1':4',1'']terphenyl-2-yl}-propyl)-butylammoniumdichlorid (**66**)



Die Synthese erfolgt nach Variante B der Synthesevorschrift 5.3.6.

- Verbindung **54** (1.38 g, 2.36 mmol).
- 1.0 M Diboran-THF-Lösung (15.0 ml, 15.0 mmol).
- Die Lösung wird 12 h bei Raumtemperatur und dann 2 h bei 60 °C gerührt.
- Die wässrige Phase wird mit Chloroform (3 x 80 ml) extrahiert.

- Aus Methanol umkristallisieren.

Verbindung kristallisiert als ein Atropisomer aus.

Summenformel: $C_{40}H_{50}N_2Cl_2$

Molare Masse: 629.8 g/Mol

Ausbeute: 0.5 g (33%)

Schmelzpunkt: $>290^\circ C$ (Zers.)

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 9.55 (4H, s, NH_2^+), 7.90-7.88 (2H, m, H-aromat.), 7.84 (2H, d, $J=8.3$, H-aromat.), 7.71-7.69 (2H, m, H-aromat.), 7.56 (4H, s, H-aromat.), 7.51-7.48 (4H, m, H-aromat.), 7.33 (2H, d, $J=8.3$, H-aromat.), 2.81-2.73 (12H, m, Ph- \underline{CH}_2 - \underline{CH}_2 - \underline{CH}_2 -N- \underline{CH}_2), 2.08-2.04 (4H, m, Ph- \underline{CH}_2 - \underline{CH}_2 - \underline{CH}_2 -N), 1.80-1.74 (4H, m, \underline{CH}_2 - \underline{CH}_2 - \underline{CH}_2 - \underline{CH}_3), 1.38-1.33 (4H, m, N- \underline{CH}_2 - \underline{CH}_2 - \underline{CH}_2 - \underline{CH}_3), 0.90-0.87 ppm (6H, m, N- \underline{CH}_2 - \underline{CH}_2 - \underline{CH}_2 - \underline{CH}_3)

^{13}C -NMR ($CDCl_3$) δ^2 : 139.00 (2 x Cquat., aromat.), 137.65 (2 x Cquat., aromat.), 134.82 (2 x Cquat., aromat.), 133.28 (2 x Cquat., aromat.), 132.55 (2 x Cquat., aromat.), 130.86 (4 x C-aromat.), 127.99 (2 x C-aromat.), 127.87 (4 x C-aromat.), 126.68 (2 x C-aromat.), 126.40 (2 x C-aromat.), 125.67 (2 x C-aromat.), 47.61 (2 x \underline{CH}_2 -N- \underline{CH}_2), 47.41 (2 x \underline{CH}_2 -N- \underline{CH}_2), 32.13 (2 x Ph- \underline{CH}_2 - \underline{CH}_2 - \underline{CH}_2 -N), 28.12 (2 x N- \underline{CH}_2 - \underline{CH}_2 - \underline{CH}_2 - \underline{CH}_3), 26.25 (2 x Ph- \underline{CH}_2 - \underline{CH}_2 - \underline{CH}_2 -N), 20.18 (2 x N- \underline{CH}_2 - \underline{CH}_2 - \underline{CH}_2 - \underline{CH}_3), 13.56 ppm (2 x N- \underline{CH}_2 - \underline{CH}_2 - \underline{CH}_2 - \underline{CH}_3)

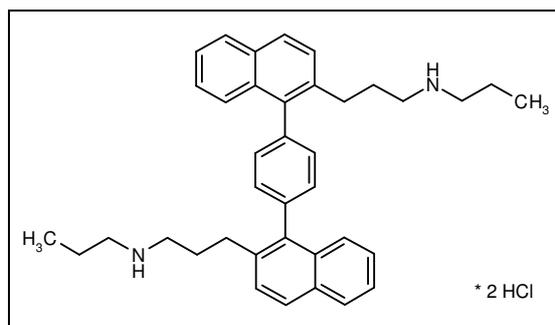
IR (ATR): 2959 (CH), 2872, 2771 (NH_2^+), 1589 (C=C, aromat.), 1454 (C=C, aromat.), 1385, 1024, 820, 748, 675 cm^{-1}

UV (Methanol): 283 nm ($\epsilon=18036$)

CHN-Analyse $C_{40}H_{48}N_2 \times 2 HCl \times 0.5 H_2O$: ber.: C, 75.2; H, 8.05; N, 4.4

gef.: C, 75.1; H, 8.09; N, 4.6

Synthese von (3-{2''-[3-(N-Propylammonio)-propyl]-5,6,5'',6''-dibenzof[1,1':4',1'']terphenyl-2-yl}-propyl)-propylammoniumdichlorid (67)



Die Synthese erfolgt nach Variante B der Synthesevorschrift 5.3.6.

- Verbindung **55** (0.80 g, 1.44 mmol).
- 1.0 M Diboran-THF-Lösung (10.0 ml, 10.0 mmol).
- Die Lösung wird 2 h bei Raumtemperatur und dann 2 h bei 60°C gerührt.
- Die wässrige Phase wird mit Chloroform (3 x 80 ml) extrahiert.
- Der Rückstand wird in Chloroform aufgenommen und mit etherischer Salzsäure versetzt. Aus Methanol umkristallisieren.

Angaben für das Atropisomerengemisch (Verhältnis nicht bestimmbar).

Summenformel: $C_{38}H_{46}N_2Cl_2$

Molare Masse: 601.7 g/Mol

Ausbeute: 0.1 g (12%)

Schmelzpunkt: >300°C

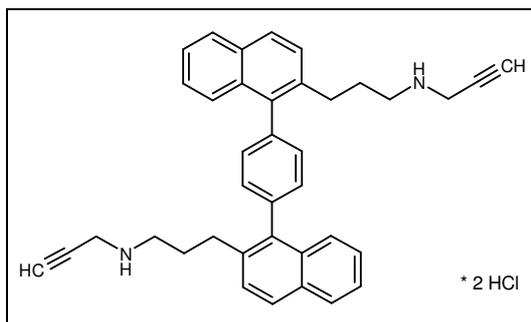
1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 8.95 (2H, s, NH_2^+), 8.00-7.98 (4H, m, H-aromat.), 7.61-7.41 (12H, m, H-aromat.), 2.83-2.63 (12H, m, Ph- \underline{CH}_2 - CH_2 - \underline{CH}_2 -N- \underline{CH}_2), 1.96-1.94 (4H, m, Ph- CH_2 - \underline{CH}_2 - CH_2 -N), 1.64-1.56 (4H, m, N- CH_2 - \underline{CH}_2 - CH_3), 0.90-0.83 ppm (6H, m, N- CH_2 - CH_2 - \underline{CH}_3)

^{13}C -NMR (DMSO- d_6) δ^2 : 137.51 (Cquat., aromat.), 137.42 (Cquat., aromat.), 136.04 (Cquat., aromat.), 132.46 (Cquat., aromat.), 132.41 (Cquat., aromat.), 131.82 (Cquat., aromat.), 130.16 (C-aromat.), 127.87 (C-aromat.), 127.74 (C-aromat.), 127.50 (C-aromat.), 127.39 (C-aromat.), 126.40 (C-aromat.), 125.87 (C-aromat.), 125.78 (C-aromat.), 125.37 (C-aromat.), 125.30 (C-aromat.), 48.15 (N- \underline{CH}_2 - CH_2 - CH_3), 48.05 (N- \underline{CH}_2 - CH_2 - CH_3), 46.50 (Ph- CH_2 - CH_2 - \underline{CH}_2 -N), 46.41 (Ph- CH_2 - CH_2 - \underline{CH}_2 -N), 30.47 (Ph- \underline{CH}_2 - CH_2 - CH_2 -N), 30.41 (Ph- \underline{CH}_2 - CH_2 - CH_2 -N), 27.05 (Ph- CH_2 - \underline{CH}_2 - CH_2 -N), 26.96 (Ph- CH_2 - \underline{CH}_2 - CH_2 -N), 18.97 (N- CH_2 - \underline{CH}_2 - CH_3), 18.90 (N- CH_2 - \underline{CH}_2 - CH_3), 10.96 ppm (N- CH_2 - CH_2 - \underline{CH}_3)

IR (ATR): 2962 (CH), 2782 (NH_2^+), 1507, 1457 (CH_2), 1386, 1205, 1100, 1042, 1020, 976, 868, 819, 748, 675, 625 cm^{-1}

UV (Methanol): 283 nm ($\epsilon=17603$)

Synthese von (3-{2''-[3-(N-Propargylammonio)-propyl]-5,6,5'',6''-dibenzo[1,1':4',1'']terphenyl-2-yl}-propyl)-propargylammoniumdichlorid (68)



Die Synthese erfolgt nach Variante A der Synthesevorschrift 5.3.6.

- Verbindung **56** (0.60 g, 1.09 mmol).
- 1.0 M Lithiumaluminiumhydrid-THF-Lösung (23.0 ml, 23.0 mmol) wird zugegeben.
- Die Lösung wird 2 h bei Raumtemperatur und dann 2 h bei 60 °C gerührt.
- Der ölige Rückstand wird in Diethylether aufgenommen.
- Man erhält hellbraune Kristalle.

Angaben für das Atropisomerengemisch.

Summenformel: $C_{38}H_{38}N_2Cl_2$

Molare Masse: 593.6 g/Mol

Ausbeute: 0.5 g (80%)

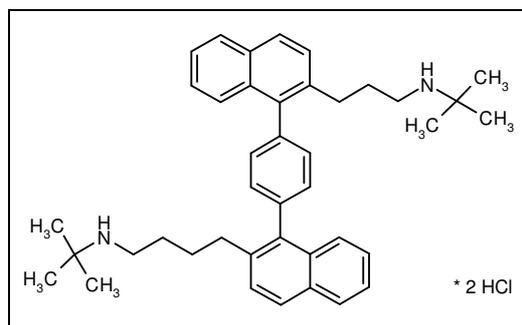
Schmelzpunkt: >260 °C (Zers.)

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 9.77 (3H, NH), 8.00-7.92 (4H, m, H-aromat.), 7.61-7.40 (12H, m, H-aromat), 3.89-3.85 (4H, m, N-CH₂-C≡CH), 3.68-3.67 (2H, m, CH₂-C≡CH), 2.88-2.67 (8H, m, Ph-CH₂-CH₂-CH₂-N), 2.05-1.92 ppm (4H, m, CH₂-CH₂-CH₂-N)

^{13}C -NMR ($CDCl_3$) δ^2 : 137.52 (Cquat., aromat.), 137.47 (Cquat., aromat.), 137.44 (Cquat., aromat.), 137.40 (Cquat., aromat.), 136.02 (Cquat., aromat.), 135.89 (Cquat., aromat.), 132.47 (Cquat., aromat.), 132.42 (Cquat., aromat.), 131.82 (Cquat., aromat.), 130.16 (C-aromat.), 129.15 (C-aromat.), 127.89 (C-aromat.), 127.75 (C-aromat.), 127.47 (C-aromat.), 127.37 (C-aromat.), 126.38 (C-aromat.), 125.89 (C-aromat.), 125.81 (C-aromat.), 125.35 (C-aromat.), 74.97 (CH₂-C≡CH), 45.73 (Ph-CH₂-CH₂-CH₂-N), 45.54 (Ph-CH₂-CH₂-CH₂-N), 35.23 (N-CH₂-C≡CH), 30.43 (Ph-CH₂-CH₂-CH₂-N), 30.37 (Ph-CH₂-CH₂-CH₂-N), 26.82 ppm (Ph-CH₂-CH₂-CH₂-N)

IR (ATR): 3284, 2936 (CH), 2727 (NH₂⁺), 1582, 1505, 1448, 1385, 1097, 1020, 949, 820, 746, 671, 625 cm⁻¹

Synthese von (3-{2''-[3-(N-(1,1-Dimethyl-ethyl)-ammonio)-propyl]-5,6,5'',6''-dibenzo[1,1':4',1'']terphenyl-2-yl}-propyl)-(1,1-dimethyl-ethyl)ammoniumdichlorid (69)



Die Synthese erfolgt nach Variante B der Synthesevorschrift 5.3.6.

- Verbindung **57** (2.00 g, 3.42 mmol).
- 1.0 M Diboran-THF-Lösung (30.0 ml, 30.0 mmol).
- Die Lösung wird 4 h bei 60 °C gerührt.
- Die wässrige Phase wird mit Diethylether (3 x 80 ml) extrahiert.
- Der Niederschlag wird aus Chloroform/Petrolether umkristallisiert.

Angaben für das Atropisomergemisch.

Summenformel: $C_{40}H_{50}N_2Cl_2$

Molare Masse: 629.8 g/Mol

Ausbeute: 1.1 g (50%)

Schmelzpunkt: 173 °C

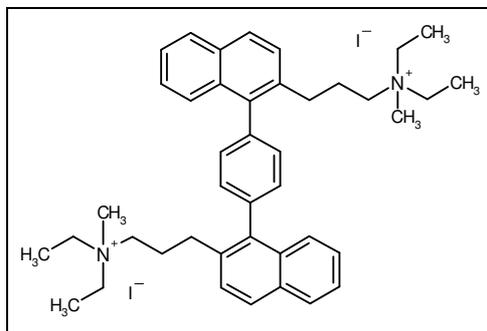
1H -NMR (MeOH- d_4) δ : 8.05-7.90 (4.2H, m, H-aromat.), 7.65-7.46 (12.9H, m, H-aromat.), 2.98-2.85 (8.1H, m, Ph-CH₂-CH₂-CH₂-N), 2.08 (4.0H, s, Ph-CH₂-CH₂-CH₂-N), 1.38 ppm (18.0H, s, N-C-CH₃)

^{13}C -NMR (MeOH- d_4) δ^2 : 139.68 (Cquat., aromat.), 139.31 (Cquat., aromat.), 139.14 (Cquat., aromat.), 136.99 (Cquat., aromat.), 136.63 (Cquat., aromat.), 134.34 (Cquat., aromat.), 133.91 (Cquat., aromat.), 131.81 (C-aromat.), 131.49 (C-aromat.), 129.34 (C-aromat.), 129.25 (C-aromat.), 129.13 (C-aromat.), 129.01 (C-aromat.), 128.36 (C-aromat.), 128.30 (C-aromat.), 127.22 (C-aromat.), 127.09 (C-aromat.), 126.48 (C-aromat.), 58.07 (N-C-CH₃), 58.01 (N-C-CH₃), 42.56 (Ph-CH₂-CH₂-CH₂-N), 42.43 (Ph-CH₂-CH₂-CH₂-N), 31.94 (Ph-CH₂-CH₂-CH₂-N), 31.87 (Ph-CH₂-CH₂-CH₂-N), 29.80 (Ph-CH₂-CH₂-CH₂-N), 29.44 (Ph-CH₂-CH₂-CH₂-N), 25.88 (N-C-CH₃), 25.85 ppm (N-C-CH₃)

IR (ATR): 2953 (CH), 2753 (NH₂⁺), 1453, 1376, 1202, 819, 748 cm⁻¹

UV (Methanol): 283 nm (ϵ =13922)

5.3.7. Synthese von (3-{2''-[3-(*N,N,N*-Diethyl-methyl)ammonio)-propyl]-5,6,5'',6''-dibenzo[1,1';4',1'']terphenyl-2-yl}-propyl)-diethylmethylammoniumdiiodid (**70**)



Verbindung **63** (1.00 g, 1.80 mmol, freies Amin) wird in Acetonitril (30 ml) gelöst und Methyljodid (1.27 g, 8.98 mmol) wird zugegeben. Die Lösung wird 12 h bei 25°C und anschließend 30 min bei 55°C gerührt. Nach Zugabe von Ether fällt Verbindung **70** aus, die abfiltriert werden kann. Man erhält gelbe Kristalle.

Angaben für das Atropisomerengemisch.

Summenformel: $C_{42}H_{56}N_2I_2$

Molare Masse: 842.7 g/Mol

Ausbeute: 0.6 g (37%)

Schmelzpunkt: >180°C (Zers.)

1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 8.00-7.99 (4H, m, H-aromat.), 7.68-7.66 (2H, m, H-aromat.), 7.54-7.37 (10H, m, H-aromat.), 3.38-3.25 (8H, m, N-CH₂-CH₃), 3.19-3.15 (4H, m, Ph-CH₂-CH₂-CH₂-N), 2.92 und 2.90 (6H, 2 x s, N-CH₃), 2.71-2.67 (4H, m, Ph-CH₂-CH₂-CH₂-N), 1.96-1.93 (4H, m, Ph-CH₂-CH₂-CH₂-N), 1.16-1.12 ppm (12H, m, N-CH₂-CH₃)

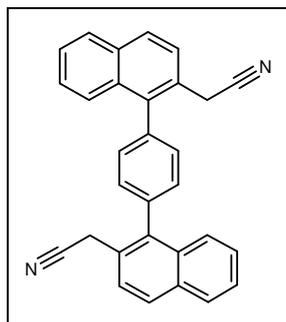
^{13}C -NMR (DMSO- d_6) δ^2 : 137.62 (2 x Cquat., aromat.), 137.55 (2 x Cquat., aromat.), 135.79 (2 x Cquat., aromat.), 132.48 (2 x Cquat., aromat.), 131.90 (2 x Cquat., aromat.), 130.23 (4 x C-aromat.), 127.92 (4 x C-aromat.), 127.47 (2 x C-aromat.), 126.42 (2 x C-aromat.), 125.82 (2 x C-aromat.), 125.42 (2 x C-aromat.), 58.68 (Ph-CH₂-CH₂-CH₂-N), 55.76 (N-CH₂-CH₃), 46.69 (2 x N-CH₃), 30.31 (Ph-CH₂-CH₂-CH₂-N), 29.90 (Ph-CH₂-CH₂-CH₂-N), 23.59 (Ph-CH₂-CH₂-CH₂-N), 23.20 (Ph-CH₂-CH₂-CH₂-N), 7.59 (N-CH₂-CH₃), 7.53 ppm (N-CH₂-CH₃)

IR (ATR): 2957 (CH), 1477, 1448, 1388, 1013, 828, 752, 680 cm^{-1}

UV (Methanol): 283 nm ($\epsilon=17808$)

CHN-Analyse $C_{42}H_{54}N_2 \times 2 I \times 3 H_2O$: ber.: C, 56.4; H, 6.76; N, 3.1

gef.: C, 56.5; H, 6.41; N, 3.2

5.3.8. (2''-Cyanomethyl-5,6,5'',6''-dibenzo[1,1';4',1'']terphenyl-2-yl)-acetonitril (**39**)

Zu einer Lösung von **34** (7.00 g, 13.56 mmol) in Toluol (350 ml) gibt man eine Lösung von Kaliumcyanid (KCN) (4.41 g, 67.79 mmol) und Adogen® 464 (1.4 g) in Wasser. Die beiden Phasen werden mit Hilfe eines KPG-Rührers sehr gut gemischt und für 4 h refluxiert. Anschließend wird die organische Phase abgetrennt und mit Wasser gewaschen (3 x 100 ml). Toluol wird im Vakuum eingeeengt. Der Niederschlag wird abfiltriert und mit Aceton gewaschen. Man erhält hellgelbe Kristalle.

Summenformel: $C_{30}H_{20}N_2$

Molare Masse: 408.5 g/Mol

Ausbeute: 4.1 g (70%)⁵⁹

Schmelzpunkt: 278 °C⁵⁹

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.00-7.51 (16H, m, H-aromat.), 3.78 (2H, s, CH₂), 3.75 ppm (2H, s, CH₂)

¹³C-NMR (CDCl₃) δ²: 138.7 (Cquat., aromat.), 138.62 (Cquat., aromat.), 137.69 (Cquat., aromat.), 137.66 (Cquat., aromat.), 133.24 (Cquat., aromat.), 133.21 (Cquat., aromat.), 132.89 (2 x Cquat., aromat.), 130.78 (2 x C-aromat.), 130.75 (2 x C-aromat.), 129.19 (C-aromat.), 129.15 (C-aromat.), 128.29 (C-aromat.), 128.27 (C-aromat.), 127.17 (C-aromat.), 127.07 (C-aromat.), 126.65 (C-aromat.), 126.61 (C-aromat.), 126.58 (C-aromat.), 126.53 (C-aromat.), 126.21 (C-aromat.), 126.01 (C-aromat.), 125.72 (Cquat., aromat.), 125.59 (Cquat., aromat.), 118.29 (CN), 118.17 (CN), 22.92 (CH₂), 22.92 ppm (CH₂)

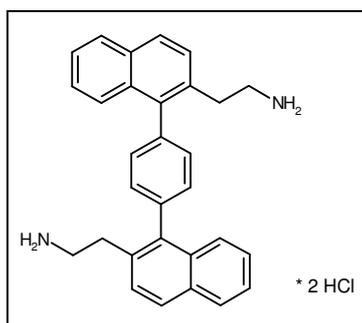
IR (ATR): 2243 (CN), 1501, 1388, 841, 819, 753, 681, 652 cm⁻¹

MS (EI); *m/z* (%): 408 (M⁺, 100.0), 391 (8.45), 380 (13.5), 365 (6.5), 353 (13.5), 339 (11.1)

CHN Analyse C₃₀H₂₀N₂ x 0.25 H₂O: ber.: C, 87.3; H, 5.00; N, 6.8

gef.: C, 87.4; H, 5.16; N, 6.4

5.3.9. 2-[2''-(2-Ethyl-ammonio)-5,6,5'',6''-dibenzo[1,1';4',1'']terphenyl-2-yl]-ethyl-ammoniumdichlorid (**40**)



Man gibt zu einer Lösung von Verbindung **39** (4.00 g, 9.79 mmol) in abs. THF (160 ml) 1.0 M Diboran-THF-Lösung (40.0 ml, 40.0 mmol) und rührt 4 h bei 60°C. Anschließend gibt man vorsichtig 10% HCl zu und refluxiert 1 h. Danach alkalisiert man mit 10% NaOH und destilliert THF im Vakuum ab. Die wässrige Phase wird mit Chloroform (2 x 100 ml) extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter NaCl-Lösung (3 x 80 ml) neutral gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Zugabe von etherischer HCl wird der Niederschlag abfiltriert und mit Ether gewaschen.

Summenformel: C₃₀H₃₀N₂Cl₂

Molare Masse 489.6 g/Mol

Ausbeute: 2.9 g (80%)⁵⁹

Schmelzpunkt: 270°C (Zers.)⁵⁹

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ: 8.40-8.29 (5H, m, NH₃⁺), 8.10-7.97 (4H, m), 7.74-7.45 (12H, m), 3.09-3.03 ppm (8H, m)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆) δ²: 138.25 (2 x Cquat., aromat.), 137.29 (2 x Cquat., aromat.), 132.86 (2 x Cquat., aromat.), 132.54 (2 x Cquat., aromat.), 132.04 (2 x Cquat., aromat.), 130.12 (4 x C-aromat.), 128.04 (2 x C-aromat.), 127.90 (2 x C-aromat.), 127.30 (2 x C-aromat.), 126.52 (2 x C-aromat.), 125.95 (2 x C-aromat.), 125.61 (2 x C-aromat.), 39.71 (CH₂), 39.62 (CH₂), 31.23 (CH₂), 31.28 ppm (CH₂)

IR (ATR): 3600-2400 (NH₃⁺), 1594, 1506, 1386, 1022, 820, 746, 669, 624 cm⁻¹

Exakte Masse (Cl/CH₄): gef. 417.2325 [(MH⁺); ber. C₃₀H₂₈N₂-H⁺ 417.2331]

5.4. Physikochemische Untersuchungen

5.4.1. Bestimmung des pK_a -Wertes

Die Bestimmung des pK_a -Wertes erfolgte mit dem Sirius PCA 101 Mikrotitrator. Das Gerät arbeitet mit einer kombinierten Glaselektrode, die als Referenzelektrode eine Silber/Silberchlorid-Elektrode mit 3 M KCl-Füllung enthält. Die Bestimmung erfolgte nach den Anweisungen des Herstellers.⁹⁵ Für eine Bestimmung werden 10 mg der Testsubstanz in der entsprechenden Menge ISA-Methanol gelöst und automatisch mit 0.15 molarer KCl-Lösung auf 20 ml aufgefüllt. Danach wird die Lösung mit 0.5 M HCl angesäuert und mit 0.5 M KOH titriert. Die Auswertung der Titrationskurve erfolgte mit der entsprechenden Software ($pK_a \log P$, rev. 5.0) von Sirius (Messergebnisse siehe Kapitel 2.9.1).

Herstellung des ISA-Methanol: 11.18 g Kaliumchlorid werden in 200.0 ml dest. Wasser gelöst und mit 800.0 ml Methanol (LiChrosolv[®], Fa. Merck) gemischt.

5.4.2. Bestimmung der Lipophilie^{75,93,94}

Die Lipophilie der Substanzen wurde mittels Reversed-Phase-HPLC bestimmt. Als mobile Phase wurde eine 40:60 Mischung aus Phosphatpuffer (DAB 1999) mit einem pH von 2.8 und Methanol (LiChrosolv[®], Fa. Merck) verwendet. Als stationäre Phase kam eine Nucleosil-Säule von Macherey und Nagel (EC 125/4 Nucleosil 100-5 C18) zum Einsatz. Auf den Zusatz von *N,N*-Dimethylhexylamin wurde verzichtet. Der Fluss wurde auf 1.0 ml/min eingestellt. Die Temperatur betrug 21 °C.

Zunächst wurden die Kapazitätsfaktoren von Standardsubstanzen bestimmt. Die Einwaagen betragen 0.4 mg bis 6 mg/10 ml. Die Standards wurden in Methanol (LiChrosolv[®], Fa. Merck) gelöst und die Retentionszeit bestimmt (Messergebnisse siehe Kapitel 2.9.2). Anhand der Retentionszeiten können die Kapazitätsfaktoren bestimmt werden.

Bestimmung der Kapazitätsfaktoren: $k' = \frac{t_r - t_0}{t_0}$ t_r =Retentionszeit; t_0 =Totzeit

Man trägt dann $\log k'$ gegen den $\log P$ auf und erhält durch lineare Regression eine Kalibriergerade ($\log k' = 2,0641 * \log P + 1,2072$; $r^2 = 0.9866$).

Die Lipophilie der Testsubstanzen wird bestimmt, indem man die Kapazitätsfaktoren ermittelt und anhand der Kalibriergeraden die $\log P$ -Werte ausrechnet. Die Konzentration der Testsubstanzen betrug 0.4 bis 1 mg/ml.

6. Literaturverzeichnis

1. Zeilhofer, U. Eingriffe in das parasympathische Nervensystem. In *Pharmakologie und Toxikologie transparent*; Brune, K. Ed.; Chapman & Hall: Weinheim, **1996**; 22-23.
2. Ulloa-Aguirre, A.; Stanislaus, D.; Janovick, J. A.; Conn, P. M. Structure-activity relationships of G protein-coupled receptors. *Arch. Med. Res.* **1999**, *30*, 420-435.
3. Palczewski, K.; Kumasaka, T.; Hori, T.; Behnke, C. A.; Motoshima, H.; Fox, B. A.; Le Trong, I.; Teller, D. C.; Okada, T.; Stenkamp, R. E.; Yamamoto, M.; Miyano, M. Crystal structure of rhodopsin: A G protein-coupled receptor. *Science* **2000**, *289*, 739-745.
4. Wess, J. Molecular basis of receptor/G-protein-coupling selectivity. *Pharmacol. Ther.* **1998**, *80*, 231-264.
5. Caulfield, M. P.; Birdsall, N. J. M. International Union of Pharmacology. XVII. Classification of muscarinic acetylcholine receptors. *Pharmacol. Rev.* **1998**, *50*, 279-290.
6. Mutschler, E.; Moser, U.; Wess, J.; Lambrecht, G. Muscarinic receptor subtypes - pharmacological, molecular biological and therapeutical aspects. *Pharm. Acta Helv.* **1995**, *69*, 243-258.
7. Zlotos, D. P.; Bender, W.; Holzgrabe, U. Muscarinic receptor agonists and antagonists. *Expert Opin. Ther. Patents* **1999**, *9*, 1029-1053.
8. Hammer, R.; Berrie, C. P.; Birdsall, N. J.; Burgen, A. S.; Hulme, E. C. Pirenzepine distinguishes between different subclasses of muscarinic receptors. *Nature* **1980**, *283*, 90-92.
9. Bonner, T. I.; Buckley, N. J.; Young, A. C.; Brann, M. R. Identification of a Family of Muscarinic Acetylcholine-Receptor Genes. *Science* **1987**, *237*, 527-532.
10. Hulme, E. C.; Birdsall, N. J. M.; Buckley, N. J. Muscarinic Receptor Subtypes. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **1990**, *30*, 633-673.
11. Starke, K. Grundlagen der Pharmakologie des Nervensystems. In *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*; Forth, W.; Henschler, D.; Rummel, W. Eds.; Urban & Fischer: München, **2001**; 111-146.
12. Buller, S.; Zlotos, D. P.; Mohr, K.; Ellis, J. Allosteric site on muscarinic acetylcholine receptors: A single amino acid in transmembrane region 7 is critical to the subtype selectivities of caracurine V derivatives and alkane-bisammonium ligands. *Mol. Pharmacol.* **2002**, *61*, 160-168.
13. Wess, J.; Blin, N.; Mutschler, E.; Bluml, K. Muscarinic Acetylcholine-Receptors - Structural Basis of Ligand-Binding and G-Protein Coupling. *Life Sci.* **1995**, *56*, 915-922.

14. Jöhren, K.; Höltje, H. D. A model of the human M₂ muscarinic acetylcholine receptor. *J. Comput. Aided Mol. Des.* **2002**, *16*, 795-801.
15. Ellis, J.; Huylar, J.; Brann, M. R. Allosteric Regulation of Cloned M₁-M₅ Muscarinic Receptor Subtypes. *Biochem. Pharmacol.* **1991**, *42*, 1927-1932.
16. Mutschler, E.; Geisslinger, G.; Kroemer, K.; Schäfer-Korting, M. *Mutschler Arzneimittelwirkungen: Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie*, 8. ed.; Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft: Stuttgart, **2001**.
17. Felder, C. C.; Bymaster, F. P.; Ward, J.; DeLapp, N. Therapeutic opportunities for muscarinic receptors in the central nervous system. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 4333-4353.
18. Birdsall, N.; Nathanson, N.; Schwarz, R. Muscarinic receptors: it's a knockout. *Trends Pharmacol. Sci.* **2001**, *22*, 215-219.
19. Feuerstein, T. J. Pharmakotherapie des Morbus Parkinson. In *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*; Forth, W.; Henschler, D.; Rummel, W. Eds.; Urban & Fischer: München, **2001**; 327-333.
20. Terry, A. V.; Buccafusco, J. J. The cholinergic hypothesis of age and Alzheimer's disease-related cognitive deficits: Recent challenges and their implications for novel drug development. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2003**, *306*, 821-827.
21. Jones, R. W. Have cholinergic therapies reached their clinical boundary in Alzheimer's disease? *Int. J. Geriatr. Psychiatry* **2003**, *18*, 7-13.
22. Kords, H.; Lüllmann, H.; Ohnesorge, F. K.; Wassermann, O. Action of atropine and some hexane-1.6-bisammonium derivatives upon toxicity of DFP in mice. *Eur. J. Pharmacol.* **1968**, *3*, 341.
23. Lüllmann, H.; Ohnesorge, F.; Schauwecker, G. C.; Wassermann, O. Inhibition of actions of carbachol and DFP on guinea pig isolated atria by alkanebisammonium compounds. *Eur. J. Pharmacol.* **1969**, *6*, 241-247.
24. Stockton, J. M.; Birdsall, N. J. M.; Burgen, A. S. V.; Hulme, E. C. Modification of the Binding-Properties of Muscarinic Receptors by Gallamine. *Mol. Pharmacol.* **1983**, *23*, 551-557.
25. Jepsen, K.; Lüllmann, H.; Mohr, K.; Pfeffer, J. Allosteric stabilization of [³H]-N-Methylscopolamine binding in Guinea-Pig myocardium by an antidote against organo-phosphate intoxication. *Pharmacol. & Toxicol.* **1988**, *63*, 163-168.
26. Proška, J.; Tuček, S. Mechanisms of Steric and Cooperative Actions of Alcuronium on Cardiac Muscarinic Acetylcholine-Receptors. *Mol. Pharmacol.* **1994**, *45*, 709-717.
27. Tuček, S.; Musilkova, J.; Nedoma, J.; Proška, J.; Shelkovnikov, S.; Vorliček, J. Positive Cooperativity in the Binding of Alcuronium and N-Methylscopolamine to Muscarinic Acetylcholine-Receptors. *Mol. Pharmacol.* **1990**, *38*, 674-680.

28. Tränkle, C.; Mies Klomfass, E.; Cid, M. H. B.; Holzgrabe, U.; Mohr, K. Identification of a [³H]Ligand for the common allosteric site of muscarinic acetylcholine M₂ receptors. *Mol. Pharmacol.* **1998**, *54*, 139-145.
29. Tränkle, C.; Weyand, O.; Voigtländer, U.; Mynett, A.; Lazareno, S.; Birdsall, N. J. M.; Mohr, K. Interactions of orthosteric and allosteric ligands with [³H]dimethyl-W84 at the common allosteric site of muscarinic M₂ receptors. *Mol. Pharmacol.* **2003**, *64*, 180-190.
30. Tränkle, C.; Weyand, O.; Schröter, A.; Mohr, K. Using a radioalloster to test predictions of the cooperativity model for gallamine binding to the allosteric site of muscarinic acetylcholine M₂ receptors. *Mol. Pharmacol.* **1999**, *56*, 962-965.
31. Lazareno, S.; Birdsall, N. J. M. Detection, Quantitation, and Verification of Allosteric Interactions of Agents With Labeled and Unlabeled Ligands at G- Protein-Coupled Receptors - Interactions of Strychnine and Acetylcholine at Muscarinic Receptors. *Mol. Pharmacol.* **1995**, *48*, 362-378.
32. Proška, J.; Tuček, S. Positive allosteric action of eburnamonine on cardiac muscarinic acetylcholine receptors. *Eur. J. Pharmacol.* **1996**, *305*, 201-205.
33. Jakubik, J.; Bacakova, L.; El-Fakahany, E. E.; Tuček, S. Positive cooperativity of acetylcholine and other agonists with allosteric ligands on muscarinic acetylcholine receptors. *Mol. Pharmacol.* **1997**, *52*, 172-179.
34. Gharagozloo, P.; Lazareno, S.; Popham, A.; Birdsall, N. J. M. Allosteric interactions of quaternary strychnine and brucine derivatives with muscarinic acetylcholine receptors. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 438-445.
35. Mohr, K.; Tränkle, C.; Holzgrabe, U. Structure/activity-relationships of M₂ muscarinic allosteric modulators. *Receptors Channels* **2003**, *9*, 229-240.
36. Birdsall, N. J. M.; Farries, T.; Gharagozloo, P.; Kobayashi, S.; Kuonen, D.; Lazareno, S.; Popham, A.; Sugimoto, M. Selective allosteric enhancement of the binding and actions of acetylcholine at muscarinic receptor subtypes. *Life Sci.* **1997**, *60*, 1047-1052.
37. Zlotos, D. P.; Buller, S.; Holzgrabe, U.; Mohr, K. Bisquaternary dimers of strychnine and brucine. A new class of potent enhancers of antagonist binding to muscarinic M₂ receptors. *Bioorg. & Med. Chem.* **2003**, *11*, 2627-2634.
38. Zlotos, D. P. Stereochemistry of Caracurine V. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 864-865.
39. Urbanšky, M.; Proška, J.; Ricny, J. Truxillic acid derivatives, neuromuscular blocking agents with very high affinity for the allosteric binding site of muscarinic acetylcholine receptors. *Coll. Czech. Chem. Commun.* **1999**, *64*, 1457-1470.
40. Lazareno, S.; Popham, A.; Birdsall, N. J. M. Allosteric interactions of staurosporine and other indolocarbazoles with [³H]N-methylscopolamine and acetylcholine at

- muscarinic receptor subtypes: Identification of a second allosteric site. *Mol. Pharmacol.* **2000**, *58*, 194-206.
41. Lazareno, S.; Popham, A.; Birdsall, N. J. M. Analogs of WIN 62,577 define a second allosteric site on muscarinic receptors. *Mol. Pharmacol.* **2002**, *62*, 1492-1505.
42. Ehlert, F. J. Estimation of the Affinities of Allosteric Ligands Using Radioligand Binding and Pharmacological Null Methods. *Mol. Pharmacol.* **1988**, *33*, 187.
43. Ellis, J.; Seidenberg, M.; Brann, M. R. Use of Chimeric Muscarinic Receptors to Investigate Epitopes Involved in Allosteric Interactions. *Mol. Pharmacol.* **1993**, *44*, 583-588.
44. Voigtländer, U.; Jöhren, K.; Mohr, M.; Raasch, A.; Tränkle, C.; Buller, S.; Ellis, J.; Höltje, H. D.; Mohr, K. Allosteric site on muscarinic acetylcholine receptors: Identification of two amino acids in the muscarinic M₂ receptor that account entirely for the M₂/M₅ subtype selectivities of some structurally diverse allosteric ligands in N-methylscopolamine-occupied receptors. *Mol. Pharmacol.* **2003**, *64*, 21-31.
45. Ellis, J.; Seidenberg, M. Interactions of alcuronium, TMB-8, and other allosteric ligands with muscarinic acetylcholine receptors: Studies with chimeric receptors. *Mol. Pharmacol.* **2000**, *58*, 1451-1460.
46. Voigtländer, U.; Raasch, A.; Tränkle, C.; Buller, S.; Ellis, J.; Mohr, K. The M₂/M₅ selectivity of caracurine V type allosteric modulators can be attributed to two specific amino acids. *Naunyn. Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* **2003**, *367*, R26.
47. Krejci, A.; Tuček, S. Changes of Cooperativity between N-Methylscopolamine and Allosteric Modulators Alcuronium and Gallamine Induced by Mutations of External Loops of Muscarinic M₃ Receptors. *Mol. Pharmacol.* **2001**, *60*, 761-767.
48. Gnagey, A. L.; Seidenberg, M.; Ellis, J. Site-directed mutagenesis reveals two epitopes involved in the subtype selectivity of the allosteric interactions of gallamine at muscarinic acetylcholine receptors. *Mol. Pharmacol.* **1999**, *56*, 1245-1253.
49. Leppik, R. A.; Miller, R. C.; Eck, M.; Paquet, J. L. Role of Acidic Amino-Acids in the Allosteric Modulation By Gallamine of Antagonist Binding At the M₂ Muscarinic Acetylcholine-Receptor. *Mol. Pharmacol.* **1994**, *45*, 983-990.
50. Matsui, H.; Lazareno, S.; Birdsall, N. J. M. Probing of the Location of the Allosteric Site on M₁ Muscarinic Receptors by Site-Directed Mutagenesis. *Mol. Pharmacol.* **1995**, *47*, 88-98.
51. Holzgrabe, U.; Hopfinger, A. J. Conformational analysis, molecular shape comparison, and pharmacophore identification of different allosteric modulators of muscarinic receptors. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **1996**, *36*, 1018-1024.

52. Holzgrabe, U.; Wagener, M.; Gasteiger, J. Comparison of structurally different allosteric modulators of muscarinic receptors by self-organizing neural networks. *J. Mol. Graph.* **1996**, *14*, 185-193.
53. Gharagozloo, P.; Lazareno, S.; Miyauchi, M.; Popham, A.; Birdsall, N. J. M. Substituted pentacyclic carbazolones as novel muscarinic allosteric agents: Synthesis and structure-affinity and cooperativity relationships. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 1259-1274.
54. Soudijn, W.; van Wijngaarden, I.; Ijzerman, A. P. Allosteric modulation of G-protein-coupled receptors. *Expert Opin. Ther. Patents* **2001**, *11*, 1889-1904.
55. Christopoulos, A.; Kenakin, T. G protein-coupled receptor allosterism and complexing. *Pharmacol. Rev.* **2002**, *54*, 323-374.
56. Christopoulos, A. Allosteric binding sites on cell-surface receptors: Novel targets for drug discovery. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2002**, *1*, 198-210.
57. Holzgrabe, U.; Mohr, K. Allosteric modulators of ligand binding to muscarinic acetylcholine receptors. *Drug Discovery Today* **1998**, *3*, 214-222.
58. Kiupel, B.; Niederal, C.; Nieger, M.; Grimme, S.; Vögtle, F. "Geländer" helical molecules. *Angew. Chemie-Int. Ed.* **1998**, *37*, 3031-3034.
59. Teichgräber, J.; Holzgrabe, U. A novel class of allosteric modulators of the muscarinic M₂ acetylcholine receptor: terphenyl derivatives. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8697-8703.
60. Kiupel, B. Geländerhelicale Moleküle. Dissertation, Bonn, **1998**.
61. Eliel, E. L.; Wilen, S. H. Chiralität von Molekülen ohne Chiralitätszentren. In *Organische Stereochemie*; Hopf, H.; Mulzer, J. Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, **1998**; 533-583.
62. Miyaura, N.; Suzuki, A. Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Organoboron Compounds. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457-2483.
63. Corriu, J. P.; Masse, J. P. Activation of Grignard-Reagents by Transition-Metal Complexes - New and Simple Synthesis of Trans-Stilbenes and Polyphenyls. *Chem. Commun.* **1972**, 144.
64. Tamao, K.; Sumitani, K.; Kumada, M. Selective Carbon-Carbon Bond Formation by Cross-Coupling of Grignard-Reagents with Organic Halides - Catalysis by Nickel-Phosphine Complexes. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4374-4376.
65. Ikoma, Y.; Taya, F.; Ozaki, E.; Higuchi, S.; Naoi, Y.; Fujii, K. Non-Ligated Nickel Chloride-Catalyzed Cross-Coupling of Aromatic Grignard-Reagents with Aryl Halides. *Synthesis* **1990**, 147-148.
66. Wang, J.; Pomerantz, M. Halogen Exchange Between Aryl Grignard Reagents and Aryl Halides in the Presence of Nickel(II) Chloride. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2571-2574.

67. Hart, H.; Harada, K.; Du, C. J. F. Synthetically useful aryl-aryl bond formation via Grignard generation and trapping of arynes. A one-step synthesis of p-terphenyl and unsymmetrical biaryls. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3104-3110.
68. Becker, H. G. O.; Böttcher, H.; Dietz, F.; Rehorek, D.; Roewer, G.; Schiller, K.; Timpe, H.-J. *Einführung in die Photochemie*, 3. ed.; Deutscher Verlag der Wissenschaften: Berlin, **1991**.
69. Offermann, W.; Vögtle, F. Side-Chain Brominations by N-Bromosuccinimide. 4. Novel and Improved Preparations by Selective Choice of Solvents. *Synthesis* **1977**, 272-273.
70. Offermann, W.; Vögtle, F. Bromierungen mit N-Bromsuccinimid: Solvens und Selektivität. *Angew. Chem.* **1980**, *92*, 471-472.
71. Oi, S.; Matsunaga, K.; Hattori, T.; Miyano, S. Convenient Synthesis of 1,1'-Binaphthyl-2,2'-dicarboxylic Acid. *Synthesis* **1993**, 895-898.
72. Andrews, P. R. Drug-Receptor Interactions. In *3D QSAR in Drug Design-Therory Methods and Applications*; Kubinyi, H. Ed.; ESCOM: Leiden, **1993**; 13-40.
73. Pick, R.; Duda-Johner, S.; Tränkle, C.; Mohr, K.; Holzgrabe, U. Allosteric modulators of tertiary alkanebisammonium-type. Variation of the substitution of the middle chain nitrogens. *Tetrahedron* **2004**, *eingereicht*.
74. Zlotos, D. P.; Buller, S.; Tränkle, C.; Mohr, K. Bisquaternary caracurine V derivatives as allosteric modulators of ligand binding to M₂ acetylcholine receptors. *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 2529-2532.
75. Pick, R. Allosterische Modulatoren des muscarinischen Acetylcholinrezeptors - Synthese bis-tertiärer Analoga des Leitmoleküls W84. Dissertation, Würzburg, **2000**.
76. Brown, H.; Heim, P.; Yoon, N. Selective Reductions. XV. Reaction of Diborane in Tetrahydrofuran with Selected Organic Compounds Containing Representative Functional Groups. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 1637-1646.
77. Kracht, M.; Pasedach, H. Verfahren zur Herstellung von Acetylenkohlenwasserstoffen. *DE 944311* **1956**.
78. Tränkle, C.; Kostenis, E.; Burgmer, U.; Mohr, K. Search for lead structures to develop new allosteric modulators of muscarinic receptors. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1996**, *279*, 926-933.
79. Kostenis, E.; Mohr, K. Two-point kinetic experiments to quantify allosteric effects on radioligand dissociation. *Trends Pharmacol. Sci.* **1996**, *17*, 280-283.
80. Kostenis, E.; Cid, K. M. B.; Holzgrabe, U.; Mohr, K. Side-Chain Variations in Bispyridinium-Type Allosteric Modulators of M₂-Cholinereceptors. *Life Sci.* **1995**, *56*, 1009.

81. Yasuda, M. Dissociation constants of some carboxylic acids in mixed aqueous solvents. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1959**, *32*, 429-432.
82. Frenna, V.; Vivona, N.; Consiglio, G.; Spinelli, D. Amine basicities in benzene and in water. *J.Chem.Soc.Perkin Trans.2* **1985**, *12*, 1865-1868.
83. Girault-Vexlearschi, G. Influence de la ramification des chaines hydrocarbonees sur la basicite des amines. 3. Etude de lequilibre dionisation des amines. *Bull.Soc.Chim.Fr.* **1956**, *4*, 589-596.
84. Bruice, P. Y. Relative reactivity of amines and oxyanions toward proton abstraction from nitroethane - electrostatic effects and the reactivity selectivity principle. *J.Amer.Chem.Soc.* **1984**, *106*, 5959-5964.
85. Hine, J.; Fischer, C. D. Internal catalysis in reaction of N,N,N'-Trimethylethylenediamin with phenylglyoxal hydrate to give N-(2-Dimethylaminoethyl)-N-methylmandelamide. *J.Amer.Chem.Soc.* **1975**, *97*, 6513-6521.
86. Dumont, J. L.; Chodkiew, W.; Cadiot, P. Acetylenic amines and derivatives. *Bull.Soc.Chim.Fr.* **1967**, *2*, 588-596.
87. Comer, J.; Tam, K. Lipophilicity Profiles: Theory and Measurement. In *Pharmacokinetic Optimization in Drug Research*; Testa, B.; van de Waterbeemd, H.; Folkers, G.; Guy, R. Eds.; Verlag Helvetica Chimica Acta: Zürich, **2001**; 275-304.
88. Yamagami, C.; Kozue, A.; Ohnishi, K.; Hanasato, K.; Inaba, H.; Aono, M.; Ohta, A. Measurement and Prediction of Hydrophobicity Parameters for Highly Lipophilic Compounds: Application of the HPLC Column-Switching Technique to Measurement of LogP of Diarylpyrazines. *J. Pharm. Sci.* **1999**, *88*, 1299-1304.
89. Minick, D. J.; Frenz, J. H.; Patrick, M. A.; Brent, D. A. A Comprehensive Method for Determining Hydrophobicity Constants by Reversed-Phase High-Performance Liquid Chromatography. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 1923-1933.
90. Braumann, T. Determination of hydrophobic parameters by reversed-phase liquid chromatography: theory, experimental techniques, and application in studies on quantitative structure-activity relationships. *J. Chromatogr. A* **1986**, *373*, 191-225.
91. Lambert, W. J. Modeling oil-water partitioning and membrane permeation using reversed-phase chromatography. *J. Chromatogr. A* **1993**, *656*, 469-484.
92. Abraham, M. H.; Chadha, H. S.; Leitao, R. A. E.; Mitchell, R. C.; Lambert, W. J.; Kaliszan, R.; Nasal, A.; Haber, P. Determination of solute lipophilicity, as log P(octanol) and log P(alkane) using poly(styrene-divinylbenzene) and immobilised artificial membrane stationary phases in reversed-phase high-performance liquid chromatography. *J. Chromatogr. A* **1997**, *766*, 35-47.

93. Cambareri, A. Synthese, Stereochemie und analgetische Wirkung substituierter 3,7-Diazabicyclo[3.3.1]nonanone. Dissertation, Würzburg, **2001**.
94. Bender, W. Allosterische Modulatoren des muscarinischen M₂-Rezeptors - Strukturvariationen der Leitverbindung W84. Dissertation, Würzburg, **1999**.
95. Sirius Analytical Instruments Ltd. *Instruction Manual*, 4.0 ed., **1995**.

7. Anhang

7.1. *Publikationsverzeichnis*

Teichgräber, J.; Holzgrabe, U. A novel class of allosteric modulators of the muscarinic M₂ acetylcholine receptor: terphenyl derivatives. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8697-8703.

Abstract:

The allosteric modulation of receptors has become a widely accepted concept in order to enhance the agonist or antagonist binding to a receptor. Alcuronium, characterized by a high allosteric potency and a positive cooperativity at the muscarinic M₂ receptor, was chosen as a template to design a structural novel terphenyl-type of allosteric modulator. The skeleton was build up from 1-bromo-2-methylnaphthalene and 1,4-dibromo-2,5-dimethylbenzene using bis(triphenylphosphine)nickel(II)dichloride as a catalyst. Several amino substituted terphenyls were synthesised and preliminary pharmacological tests were performed.

7.2. *Lebenslauf*

Jürgen Teichgräber

Persönliche Angaben:

Geburtstag: 04. Oktober 1973
Geburtsort: Marburg/Lahn
Beruf: Apotheker
Familienstand: ledig, keine Kinder

Schulische Ausbildung:

1980 bis 1984 Steigleder-Schule Friedewald
1984 bis 1993 Modellschule Obersberg Bad Hersfeld
26. Juni 1993 Abschluss der gymnasialen Oberstufe mit dem Abitur

Zivildienst:

1993 bis 1994 Zivildienst beim DRK-Kreisverband Bad Hersfeld im Mobilien Sozialen
Hilfsdienst (MSHD)

Universität Würzburg:

1994 bis 1998 Studium der Pharmazie an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg
30. September 1996 1. Staatsexamen
06. November 1998 2. Staatsexamen

Approbation als Apotheker:

Nov. 1998 Sechsmonatiges Pharmaziepraktikum in der Firma Hermes Arzneimittel
GmbH München
Mai 1999 Sechsmonatiges Pharmaziepraktikum in der Lilien-Apotheke München
14. Dezember 1999 3. Staatsexamen
17. Dezember 1999 Approbation als Apotheker

Promotion:

seit Nov. 1999 Promotion im Fach Pharmazeutische Chemie unter Leitung von Frau Prof. Dr. Holzgrabe am Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Julius-Maximilians-Universität Würzburg
In der Tätigkeit als wissenschaftlicher Mitarbeiter Betreuung des 4. Semesters (Instrumentelle Analytik) Pharmazie
Sondermüllbeauftragter des Arbeitskreises und des 4. Semesters

Weiterbildung:

seit Juli 2000 Fachbereich Pharmazeutische Analytik

Freiwillige Praktika:

April 1997 Vierwöchiges Praktikum bei der Firma Bombastus in Freital bei Dresden in der Abteilung Forschung und Entwicklung

August 1997 Zweimonatige Tätigkeit als wissenschaftliche Hilfskraft bei Prof. Dr. Ebel am Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Julius-Maximilians-Universität Würzburg