

**Strukturvariationen von
Ferruginin und Norferruginin
durch
inverse Diels-Alder-Reaktion und Suzuki-Kupplung
zu potentiellen nicotinischen
Acetylcholinrezeptor-Liganden**

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Naturwissenschaften
(Dr. rer. nat.)

dem
Fachbereich der Pharmazie
der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt

von
Susanne Ulrike Seifert
aus
Flörsheim-Dalsheim
Marburg / Lahn 2003

Vom Fachbereich Pharmazie der Philipps-Universität Marburg

als Dissertation angenommen am: 20. August 2003

Erstgutachter: Prof. Dr. G. Seitz

Zweitgutachter: Prof. Dr. P. Imming

Tag der mündlichen Prüfung: 20. August 2003

Die vorliegende Arbeit entstand am Institut
für Pharmazeutische Chemie des Fachbereichs Pharmazie
der Philipps-Universität Marburg
auf Anregung und unter Anleitung von

Herrn Prof. Dr. G. Seitz.

Für seine stets großzügige Unterstützung, seine wohlwollende Förderung
und die interessante Themenstellung möchte ich Herrn Prof. Dr. G. Seitz
an dieser Stelle sehr herzlich danken.

Des weiteren danke ich Herrn Prof. Dr. P. Imming für seine Bereitschaft, das
Zweitgutachten zu übernehmen.

Frau Dr. D. Gündisch (Institut für Pharmazeutische Chemie der Rheinischen
Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn) danke ich für die Durchführung der
biologischen Testreihen und Herrn Prof. Dr. M. T. Stubbs für die Durchführung und
Bearbeitung der Kristallstruktur.

Den Mitarbeitern der NMR-Abteilung, der MS-Abteilung, der Chemiekalienausgabe
und den Werkstätten danke ich herzlich für ihre unkomplizierte und freundliche
Zusammenarbeit. Für die Hilfe bei den Literatur-Recherchen danke ich Frau S.
Sonthofen herzlich. Bei allen meinen Arbeitskreis-Kollegen M. Brauschke, Dr. F.
Büttner, C. Cloos, G. Eichler, Dr. P. von Hagel, Dr. P. Klaperski, Dr. J. Lachmann,
Dr. K. Schulz, Dr. S. Schwarz, Dr. Th. Wegge bedanke ich mich ganz herzlich für
das angenehme Arbeitsklima und die stete Hilfsbereitschaft.

Frau Dr. A. Stehl danke ich aufrichtig für die freundschaftliche Unterstützung in
allen Phasen der Promotion und für die kompetente und schnelle Korrektur des
Dissertationsmanuskriptes.

INHALTSVERZEICHNIS

I	Theoretischer Teil	
1	Einleitung	1
2	Aufgabenstellung	12
2.1	Klassifizierung von Diels-Alder-Reaktionen	14
2.2	Mechanismus der Suzuki-Kupplung	19
3	Synthesewege zu neuen nAChR-Liganden mit dem Chinuclidinsystem als kationischem Pharmakophorelement	23
3.1	Darstellung von diastereomerenreinen Heteroarylethern der Chinuclidin-Reihe	23
3.1.1	Synthese der Chinuclidincarbinole 30 und 31 nach Hoffmann sowie die im Anschluss folgende Veretherung mit Diazinbausteinen	23
3.1.2	Umsetzung der Chinuclidincarbinole 30 und 31 mit 3-Chlorpyridazin (33)	25
3.1.3	Umsetzung der Chinuclidincarbinole 30 und 31 mit 2-Chlorpyrazin (36)	26
4	Transformationen an der C-10 / C-11-Doppelbindung der Chinuclidine 30 und 31	27
4.1	Darstellung der 10,11-Didehydroverbindungen 42 und 43 als Ausgangs- substanzen für inverse [4+2]-Cycloadditionen	27
4.2	Etablierung von Schutzgruppen an den Carbinol- funktionen 42 und 43	29
4.2.1	Blockierung der Hydroxylgruppe mit Trimethylsilylchlorid	29
4.2.2	Umsetzung der geschützten 10,11-Didehydroverbindungen 44 und 45 mit 3,6-disubstituierten Tetrazinen (21a-c)	30
4.3	Schutz der OH-Funktion von 42 und 43 mit Boc-Anhydrid	33
4.3.1	Acylierung sterisch anspruchsvoller OH-Funktionen	33
4.3.2	Umsetzung der Boc-geschützten 10,11-Didehydroverbindungen 50 und 51 mit den 3,6-disubstituierten Tetrazinen (21a-d)	34
5	Synthese von Diazin-anellierten Chinuclidin-Derivaten durch [4+2]-Cycloaddition	36
5.1	Anellierung an verschiedenen Azabicyclen	36
5.2	Strukturvariation von 3-Chinuclidinon (58) zum elektronenreichen Dienophil 57	37

5.3	Cycloaddition von 57 mit 1,3,5-Triazin (59) als Diazadiensystem.....	41
5.4	Synthese von Spiroverbindungen des 1,4-Dihydropyridazins mit Chinuclidin-Grundstruktur durch inverse Diels-Alder-Reaktion	44
5.4.1	Umsetzung der semicyclischen Methylenverbindung 72 mit 3,6-disubstituierten Tetrazinen (21a-c).....	44
5.4.2	Synthese von 3-Methylen-1-aza-bicyclo[2.2.2]octan (72).....	45
5.4.3	Anwendung der Synthesestrategie der inversen Diels-Alder-Reaktion von semicyclischen C=C-Doppelbindungen mit den Tetrazinen 21a-c	48
6	Synthese von Pyridin- und Pyrimidin- substituierten Chinuclidin-2-en-Derivaten	52
6.1	Strukturvariationen des Chinuclidin-2-en-Grundgerüsts als potentielle Subtyp-selektive nAChR-Liganden	52
6.2	Synthese des Triflats 82 als Edukt für Suzuki-Kupplungen.....	54
6.3	Ermittlung der Reaktionsparameter für Suzuki-Kupplungen des Vinyltriflates 82 mit Pyridin- bzw. Pyrimidin-substituierten Organoboranen	55
6.4	Suzuki-Kupplung des Triflates 82 nach der Variante von Potter.....	56
6.5	Biologische Wertbestimmung	59
7	Synthese von Spiro-Tropan-Derivaten durch inverse [4+2]-Cycloaddition.....	61
7.1	3-Methyltropan 89 als Dienophil.....	61
7.2	Synthese von 3-Methyltropan (89)	62
7.3	Invers gesteuerte [4+2]-Cycloaddition von 3-Methyltropan (89) an die Tetrazine 21a-c	63
7.3.1	Darstellung heterocyclischer Spirotropane	63
8	Synthese von racemischen Ferruginin-Analoga mit Pyridin- bzw. Pyrimidin-Substituent in 3-Position	69
8.1	Bioisostere Strukturvariationen des R(-)-Ferruginins (13) als potentielle Subtyp-selektive nAChR-Liganden	69
8.2	Synthese des Triflates RS-(97) als Edukt für die Suzuki-Kreuzkupplung.....	70
8.3	Suzuki-Kupplungen mit dem Triflat RS-(97) nach der Variante von Potter	73
8.4	Synthese des racemischen Ferruginin-Analogons (99) mit Pyrazinsubstituent in 3-Position	76

9	Synthese von <i>R</i>-(-)-Ferruginin-Analoga mit Pyridin- bzw. Pyrimidin-Substituent in 2-Position	77
9.1	Bioisostere Strukturvariationen des <i>R</i> -(-)-Ferruginins (13) als potentielle Subtyp-selektive nAChR-Liganden	77
9.2	Retrosynthetische Analyse der (-)-Ferruginin-Derivate <i>R</i> -(-)-(102a-c).....	79
9.3	Synthese des enantiomerenreinen Vinyltriflates <i>R</i> -(108) als Edukt für Suzuki-Kreuzkupplungen	81
9.4	Suzuki-Kupplungen des Triflates <i>R</i> -(68) nach der Variante von Potter	81
10	<i>R</i>-(-)-Ferrugininoide mit Pyrazin- bzw. Pyridazin-Pharmakophorelement in 2-Position	83
10.1	Synthese des Pyrazin-Derivates <i>R</i> -(110) nach einer Variante von Rádl.....	83
10.2	Enantiomerenreines 8-Aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-en-Pyridazin <i>R</i> -(114a) als bioisostere Strukturvariation von Ferruginin (13).....	84
10.2.1	Synthese des enantiomerenreinen Pyridazin-Derivates <i>R</i> -(114a).....	84
10.2.2	Darstellung des α,β -ungesättigten Aldehyds <i>R</i> -(112) nach dem Protokoll von Baasov	87
10.2.3	Darstellung des inversen Dienophils <i>R</i> -(113)	89
10.2.4	Validierung der Reaktionsparameter für die Wittig-Reaktion	90
10.2.5	Inverse [4+2]-Cycloaddition mit dem Enolether <i>R</i> -(113).....	91
10.3	Synthese des zu Ligand <i>R</i> -(114a) enantiomeren <i>S</i> -(+)-Ferruginin-Analogons mit Pyridazin-Baustein in 2-Position	92
11	Synthese von <i>S</i>-(+)-Norferruginin-Analoga mit Pyridin-bzw. Chlorpyridin-Substituent	94
11.1	Bioisostere Strukturvariationen des <i>S</i> -(+)-Norferruginins als potentielle Subtyp-selektive nAChR-Liganden	94
11.2	Synthese von (+)-Norferrugininoiden <i>S</i> -(123a-b)	95
11.2.1	(+)-Norferrugininoide mit Pyridin- und Chlorpyridin-Pharmakophorelement in 2-Position	95
11.2.2	Synthese von enantiomerenreinen (1 <i>S</i> , 5 <i>R</i>)-(-)-2-Tropanon <i>S</i> -(107)	98
11.2.3	Einführung der Eoc-Schutzgruppe in das enantiomerenreine (1 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-(-)-2-Tropanon <i>S</i> -(107)	99
11.2.4	Synthese des carbamatgeschützten enantiomerenreinen Triflats <i>S</i> -(126) als Kupplungspartner für Kreuzkupplungen nach Suzuki	100
11.2.5	Ermittlung der Reaktionsbedingungen für die Kreuzkupplung des Triflates <i>S</i> -(126) mit den Pyridin-substituierten Organoboranen 85 und 86	100

11.3	Versuche zur Entschützung der Carbamate S-(127a-b)	102
11.3.1	Synthese des enantiomerenreinen Norferrugininoids S-(123a)	103
11.3.2	Entschützung des Carbamats S-(127b) mit Trimethylsilyliodid unter Cl / I <i>ipso</i> -Substitution	104
12	Zusammenfassung	107
12.1	Gewinnung Pyridazin-substituierter Chinuclidine durch inverse [4+2]-Cycloaddition	108
12.2	Synthese Pyridazin- und Pyrimidin-anellierter Chinuclidin-Analoga.....	110
12.3	Synthese von Spiroverbindungen mit 1-Aza-bicyclo[2.2.2]octan- und 8-Methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-Grundstruktur.....	111
12.4	Darstellung des Pyridazin-substituierten Ferrugininoids R-(114a) und dessen Enantiomer S-(114a) durch inverse [4+2]-Cycloaddition.....	113
12.5	Synthese potentiell Subtyp-selektiver nAChR-Liganden mit Chinuclidin-2-en- Pharmakophorelement durch Kreuzkupplung nach Suzuki	116
12.6	Synthese neuer racemischer in 3-Position Azin-substituierter Ferrugininoide durch Kreuzkupplung nach Suzuki	118
12.7	Synthese neuer enantiomerenreiner in 2-Position Azin-substituierter Ferrugininoide der R -Reihe durch Kreuzkupplung nach Suzuki	119
12.8	Synthese der enantiomerenreinen Norferrugininoide der S -Reihe S-123a und S-123b	121
12.9	Darstellung von in 2- und 3-Position Pyrazin-substituierter Ferruginin-Analoga	123

I	Experimenteller Teil	
1	Allgemeine Anmerkungen.....	128
2	Abkürzungen	130
3	Funktionalisierung der b-Aminoalkohole 30 und 31 zu diastereomerenreinen Heteroarylethern.....	131
3.1	(1 <i>S</i> , 2 <i>R</i> , 4 <i>S</i> , 5 <i>R</i>)-2-(Pyridazin-3'-yl-oxymethyl)-5-vinyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]octan (34)	131
3.2	(1 <i>S</i> , 2 <i>S</i> , 4 <i>S</i> , 5 <i>R</i>)-2-(Pyridazin-3'-yl-oxymethyl)-5-vinyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]-octan (35).....	133
3.3	(1 <i>S</i> , 2 <i>R</i> , 4 <i>S</i> , 5 <i>R</i>)-2-(Pyrazin-2'-yl-oxymethyl)-5-vinyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]octan (37).....	135
3.4	(1 <i>S</i> , 2 <i>S</i> , 4 <i>S</i> , 5 <i>R</i>)-2-(Pyrazinyl-2'-yl-oxymethyl)-5-vinyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]octan (38).....	137
4	Synthese der 10,11-Didehydroverbindungen mit anschließender Deblockierung der OH-Funktion	139
4.1	Einführung von Trimethylsilylchlorid als OH-Schutzgruppenreagenz.....	139
4.1.1	(1 <i>S</i> , 2 <i>R</i> , 4 <i>S</i> , 5 <i>R</i>)-2-Trimethylsilyloxymethyl-5-ethinyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]octan (45).....	139
4.1.2	(1 <i>S</i> , 2 <i>S</i> , 4 <i>S</i> , 5 <i>R</i>)-2-Trimethylsilyloxymethyl-5-vinyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan (44).....	141
4.2	Einführung der Boc-Schutzgruppe und Entschützung	143
4.2.1	(1 <i>S</i> , 2 <i>R</i> , 4 <i>S</i> , 5 <i>R</i>)-2-tert.-Butoxycarbonyloxymethyl-5-ethinyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]octan (51)	143
4.2.2	(1 <i>S</i> , 2 <i>S</i> , 4 <i>S</i> , 5 <i>R</i>)-2-tert.-Butoxycarbonyloxymethyl-5-ethinyl-1-aza-bicyclo[2.2.2]octan (50)	145
4.3	Synthese von Pyridazin-substituierten Chinuclidin-Derivaten durch inverse [4+2]-Cycloaddition	147
4.3.1	(1 <i>S</i> , 2 <i>R</i> , 4 <i>S</i> , 5 <i>R</i>)-2-tert.-Butoxycarbonyloxymethyl-(3',6'-dichlor-pyridazin-4'-yl)-1-aza-bicyclo[2.2.2]octan (53d)	147

4.3.2	(1 <i>S</i> , 2 <i>R</i> , 4 <i>S</i> , 5 <i>R</i>)-2-tert.-Butoxycarbonyloxymethyl-(3',6'-bis-(trifluormethyl)-pyridazin-4'-yl)-1-aza-bicyclo[2.2.2]octan (53b)	149
4.3.3	(1 <i>S</i> , 2 <i>S</i> , 4 <i>S</i> , 5 <i>R</i>)-2-tert.-Butoxycarbonyloxymethyl-(3',6'-bis-(trifluormethyl)-pyridazin-4'-yl)-1-aza-bicyclo[2.2.2]octan (52b)	151
4.3.4	(1 <i>S</i> , 2 <i>R</i> , 4 <i>S</i> , 5 <i>R</i>)-2-tert.-Butoxycarbonyloxymethyl-(3',6'-dicarbonsäure-dimethylester-pyridazin-4'-yl)-1-aza-bicyclo[2.2.2]- octan (53c)	153
4.3.5	(1 <i>S</i> , 2 <i>S</i> , 4 <i>S</i> , 5 <i>R</i>)-2-tert.-Butoxycarbonyloxymethyl-(3',6'-dicarbonsäure-dimethylester-pyridazin-4'-yl)-1-aza- bicyclo[2.2.2]octan (52c)	155
4.3.6	(1 <i>S</i> , 2 <i>R</i> , 4 <i>S</i> , 5 <i>R</i>)-2-tert.-Butoxycarbonyloxymethyl-5-(pyridazin-4'-yl)-1-aza-bicyclo[2.2.2]octan (53a)	157
4.3.7	(1 <i>S</i> , 2 <i>S</i> , 4 <i>S</i> , 5 <i>R</i>)-2-tert.-Butoxycarbonyloxymethyl-5-pyridazin-4'yl-1-aza-bicyclo[2.2.2]octan (52a)	159
5	Synthese und Folgereaktionen von Enamin 57 als inverses Dienophil	161
5.1	Funktionalisierung der Carbonyl-Funktion von 3-Chinuclidon (58) 3-(Morpholin-4'-yl)-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-2-en (57)	161
5.2	Anwendung des Synthesekonzepts der Diels-Alder-Reaktion zur Darstellung anellierter Chinuclidin-Derivate	162
5.2.1	3,6-Bis-trifluormethyl-1,4,5-triaza-tricyclo[6.2.2.0 ^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trien (56b)	162
5.2.2	1,4,5-Triaza-tricyclo[6.2.2.0 ^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trien-3',6'-dicarbonsäure-dimethylester (56c)	164
5.2.3	Pyridazino-(5,4b)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-2en (56a)	165
5.3	Inverse [4+2]-Cycloaddition von 57 mit 1,3,5-Triazin (59) Pyrimidino-(5,4b)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-2-en (63a)	167
5.4	Synthese von Spiroverbindungen mit 1-Aza-bicyclo [2.2.2]octan-Grundstruktur	168
5.4.1	3-Methylen-1-aza-bicyclo [2.2.2] octan (72)	168
5.4.2	(±)-Spiro[(1-aza-bicyclo[2.2.2]octan)-3',6'-bis-(trifluormethyl)-3,4'-1'H-dihydropyridazin] (78b)	170
5.4.3	(±)-Spiro[(1-aza-bicyclo[2.2.2]octan)-3,4'-1'H-dihydropyridazin] (78a)	171

6	Synthese von 1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-2-en-Derivaten mit Pyridin- bzw. Pyrimidin-Substituent in 3-Position	173
6.1	Synthese des Triflats 82 als Kupplungspartner in der Suzuki-Reaktion Trifluormethansulfonsäure-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-2-en-3-yl-ester (82).....	173
6.2	Suzuki-Kupplung des Triflats 82 zur Darstellung der 1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-2-en-Derivate 40a-c nach der Variante von Potter	175
6.2.1	3-(Pyridin-3'-yl)-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-2-en (40a)	175
6.2.2	3-(2'-Chlorpyridin-5'-yl)-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-2-en (40b).....	177
6.2.3	3-Pyrimidin-5'-yl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-2-en (40c)	179
6.3	Synthese des Organoborans 86 als Kupplungskomponente 2-Chlorpyridin-5-yl-boronsäure (86).....	180
7	Synthese von Spiro-Tropan-Derivaten durch inverse [4+2]-Cyclo-Addition	182
7.1	Synthese der Methylenverbindung 89 durch Wittig-Reaktion 8-Methyl-3-methylen-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan (89)	182
7.2	Inverse [4+2]-Cycloaddition von 3-Methyltropan (89) mit den Tetrazinen 21a-c	184
7.2.1	Spiro[(8-Methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan)-3,4'-1'H-dihydro-pyridazin] (90'a).....	184
7.2.2	Spiro[(8-Methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan)-3',6'-bis-(trifluormethyl)-3,4'-1'H-dihydro-pyridazin] (37b).....	188
7.2.3	Spiro[(8-Methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan)-3,4'-1-'H-dihydropyridazin]-3',6'-dicarbonsäure-dimethylester (90c)	190
8	Synthese von racemischen Ferruginin-Analoga mit Pyridin-, Pyrimidin- und Pyrazin-Substituent in 3-Position.....	192
8.1	Synthese des Triflats RS-97 als Edukt für die Suzuki-Kupplung (<i>RS</i>)-8-Methyl-3-trifluormethansulfonyloxy-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-en RS-(97)	192
8.2	Suzuki-Kupplungen mit (<i>RS</i>)-8-Methyl-3-trifluormethansulfonyl-oxymethyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-en RS (97) - Synthese von racemischen 8-Methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-en-Derivaten RS (15a-c) mit Pyridin bzw. Pyrimidin-Substituent in 3-Position -	194
8.2.1	(<i>RS</i>)-8-Methyl-3-(pyridin-3'-yl)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-en RS-(15a)	194
8.2.2	(<i>RS</i>)-3-(2'-Chlorpyridin-5'-yl)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-en RS-(15b)	196
8.2.3	(<i>RS</i>)-8-Methyl-3-(pyrimidin-5'-yl)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-en RS-(15c)	198

8.3	Synthese von (<i>RS</i>)-8-Methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-en-Derivat mit Pyrazin-Substituent in 3-Position	200
8.3.1	8-Methyl-3-(pyrazin-2'-yl)-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-3-ol (101) Diastereomerengemisch (101).....	200
8.3.2	(<i>RS</i>)-8-Methyl-3-(pyrazin-2'-yl)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-en RS-(99)	201
9	Synthese von (<i>1R</i>)-8-Methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-en-Derivaten mit Pyridin- bzw. Pyrimidin-Substituent in 2-Position	203
9.1	Synthese des enantiomerenreinen Vinyl-Triflats R-108 als Kupplungspartner für die C-C-Verknüpfung nach Suzuki (<i>1R</i>)-8-Methyl-2-trifluormethansulfonyloxy-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-en R-(108)	203
9.2	Palladium-katalysierte Reaktion von (<i>1R</i>)-8-Methyl-2-trifluormethansulfonyloxy-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-en R-(108) mit den Organoboranen 85-87 - Synthese von (<i>1R</i>)-8-Methyl-8-aza-bicyclo-[3.2.1]oct-2-en-Derivaten R-(102a-c) mit Pyridin bzw. Pyrimidin-Substituent in 2-Position -	205
9.2.1	(<i>1R</i>)-8-Methyl-2-(pyridin-3'-yl)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-en R-(102a)	205
9.2.2	(<i>1R</i>)-2-(2'-Chlorpyridin-5'-yl)-8-Methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-en R-(102b)	207
9.2.3	(<i>1R</i>)-8-Methyl-2-(pyrimidin-5'-yl)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-en R-(102c)	209
10	R-(-)-Ferrugininoide mit Pyrazin- bzw. Pyridazin-Pharmakophorelement in 2-Position.....	211
10.1	Synthese des Pyrazin-Derivates R-(110) nach einer Variante von Rádl.....	211
10.1.1	8-Methyl-2-(pyrazin-2'-yl)-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-2-ol (109), Diastereomerengemisch (109).....	211
10.1.2	(<i>1R</i>)-8-Methyl-2-(pyrazin-2'-yl)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-en R-(110)	212
10.2	Synthese des enantiomerenreinen Pyridazin-Derivates R-(114a)	214
10.2.1	(<i>1R</i>)-2-(2'-Methoxyvinyl)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-en R-(113)	214
10.2.2	(<i>1R</i>)-8-Methyl-2-(pyridazinyl-4'-yl)-8-aza-bicyclo[3.2.1]-oct-2-en R-(114a) ...	215
10.3	Synthese des enantiomerenreinen Pyridazin-Derivates S-(114a)	217
10.3.1	(<i>1S</i>)-2-(2'-Methoxyvinyl)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-en S-(113) Diastereomerengemisch S-(113)	217
10.3.2	(<i>1S</i>)-8-Methyl-2-(pyridazinyl-4'-yl)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-en S-(114a)	218

11	Synthese von (1<i>S</i>)-Norferruginin-Analoga durch Suzuki-	
	Kupplungsreaktionen	220
11.1	Von Braun-Abbau von (1 <i>S</i>)-8-Methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-2-on <i>S</i> -(107) zur Einführung der Ethoxycarbonyl-Schutzgruppe - Synthese von (1 <i>S</i>)-2-Oxo-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-8-carbonsäure-ethylester <i>S</i>-(125) -	220
11.2	(1 <i>S</i>)-2-(Trifluormethansulfonyloxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-en-8-carbonsäureethylester <i>S</i>-(126)	222
11.3	(1 <i>S</i>)-2-(3'-Pyridinyl)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-en-carbonsäure- ethylester <i>S</i>-(127a)	224
11.4	(1 <i>S</i>)-2-(2'-Chlorpyridin-5-yl)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-en-8-carbonsäureethylester <i>S</i>-(127b)	226
11.5	(1 <i>S</i>)-2-(3'-Pyridinyl)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-en Hydrochlorid <i>S</i>-(123a)	228
11.6	(1 <i>S</i>)-2-(2'-Chlorpyridin-5-yl)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-en Hydrochlorid <i>S</i>-(123b) und (1 <i>S</i>)-2-(2'-Iodpyridin-5-yl)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-en Hydrochlorid <i>S</i>-(123c)	230
12	Literaturverzeichnis.....	232

I. Theoretischer Teil

I Theoretischer Teil

1 Einleitung

Die Einteilung der ligandengesteuerten Ionenkanäle (ligand-gated ion channels, LGiCs) ergibt sich aus der Klonierung und Sequenzierung zahlreicher LGiCs. Einige Kanäle haben eine ähnliche Aminosäuresequenz, dennoch besitzen sie unterschiedliche Funktionen. Dem Merkmal der Sequenz zufolge lassen sich die LGiCs in folgende drei Superfamilien¹⁻⁴⁾ einteilen:

1. Die Superfamilie der nicotinischen Acetylcholin-Rezeptor-artigen Rezeptoren; sie beinhaltet die Familie der nicotinischen Acetylcholin-Rezeptoren (nAChRs), die Glycin-Rezeptoren (GlyRs), die GABA-Rezeptoren und einige Serotonin-Rezeptoren (5-HT₃Rs).
2. Die Superfamilie der ionotropen Glutamat-Rezeptoren (GluRs).
3. Die ATP-gesteuerten Purin-Rezeptoren (P2X).

Eine Superfamilie umfasst mehrere Rezeptorfamilien mit unterschiedlicher Funktion und Wirkweise, die auf verschiedene Neurotransmitter ansprechen.

Nicotinrezeptoren sind ligandengesteuerte Ionenkanäle, sie sind Pentamere. Bis heute sind bei den Wirbeltieren 16 Untereinheiten, α 1-10, β 1-4, γ , δ und ϵ bekannt. Nach Aktivierung durch den Neurotransmitter Acetylcholin (**7**) oder durch das Alkaloid der Tabakpflanze Nicotin (**1**) öffnen sich die Ionenkanäle für Na⁺- und K⁺-Ionen und die Membran wird depolarisiert. Die LGiCs kommen in der Zellmembran von Skelettmuskel- und Nervenzellen vor.

Der Muskeltyp des nAChRs ist ein Pentamer, bestehend aus zwei identischen *a*1-Untereinheiten, einer *b*1-, einer *d*- und einer *e*-Untereinheit: (*a*1)₂*b*1*d**e*.

Im Gehirn sind die Pentamere überwiegend aus zwei *a*4- und drei *b*2- Untereinheiten aufgebaut: (*a*4)₂(*b*2)₃.

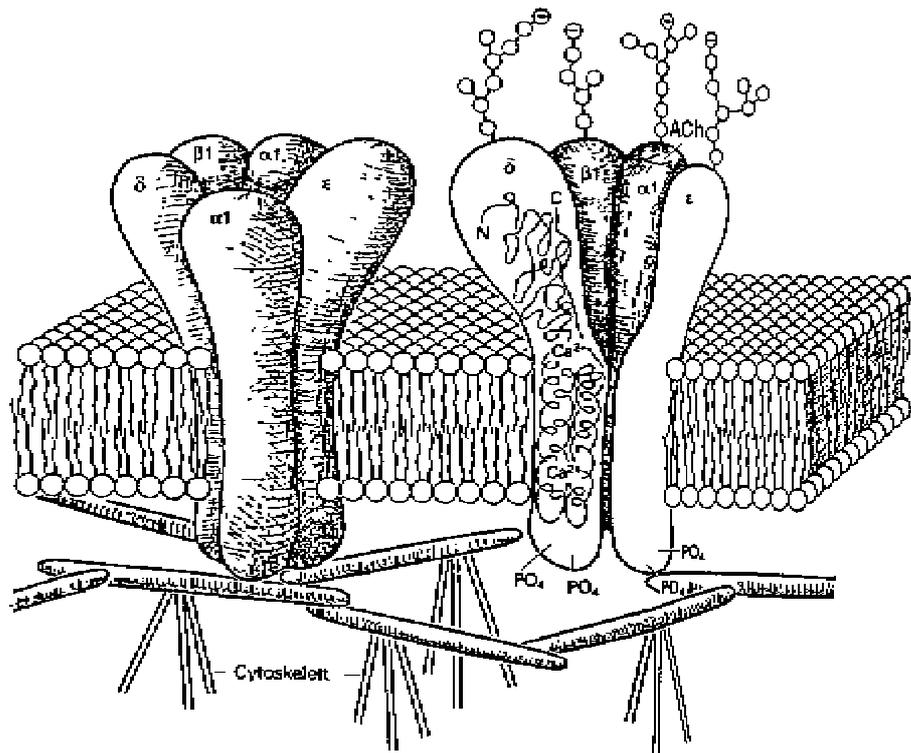


Abb. 1: Der Muskeltyp des Nicotinrezeptors

Bedingt durch die starke Verbreitung neurodegenerativer Erkrankungen^{5,6)}, die auf einer Beteiligung bzw. Dysfunktion von nAChRs beruhen, wird die Forschung auf die Entwicklung selektiver nAChR-Liganden erweitert.

Zu diesen Krankheiten gehören Morbus Alzheimer, Morbus Parkinson, das Tourette Syndrom sowie erbliche Formen der Epilepsie und das hyperkinetische Syndrom. Autoimmunerkrankungen wie Myasthenia gravis und Colitis ulcerosa sind durch den schnellen Abbau von neuromuskulären nAChRs gekennzeichnet und gehören ebenfalls zu den neurodegenerativen Erkrankungen⁷⁾.

Zudem löst die nAChR-vermittelte Neurotransmitterübertragung in den afferenten, nozizeptiven und efferenten, antinozizeptiven Nervenfasern des ZNS Schmerzen aus.

Aufgrund der fehlenden Subtyp-Selektivität von *S*-(-)-Nicotin (**1**) als nAChR-Agonist für neuronale nAChR des ZNS im Vergleich zu den autonomen und neuromuskulären nAChR des peripheren Nervensystems (PNS) ist die Anwendung von **1** eingeschränkt. Nicotin (**1**) wird als Raucher-Entwöhnungsmittel eingesetzt⁴⁾.

Die erwünschten Wirkungen des Alkaloids **1** wie Anxiolyse, Steigerung des Konzentrationsvermögens und Analgesie sind von starken unerwünschten Wirkungen begleitet, diese sind Erhöhung der Herzfrequenz, des Blutdrucks und des Sympathikustonus⁵⁻⁶⁾.

S-(-)-Nicotin (**1**) wird weltweit als Leitstruktur zur Entwicklung neuer subtyp-selektiver nAChR-Liganden eingesetzt. Durch die Strukturvariationen des Nicotins (**1**) lässt sich das Pyridin-Fragment in **1** durch eine 4-Thiophenol- oder Isoxazol-Gruppe wie in ABT-418 (**2**) ersetzen (vgl. Abb. 2). Hieraus resultiert eine verbesserte Subtyp-Selektivität für neuronale ($\alpha 4$)₂($\beta 2$)₃- und $\alpha 7^*$ -Rezeptoren^{5,6,8)}.

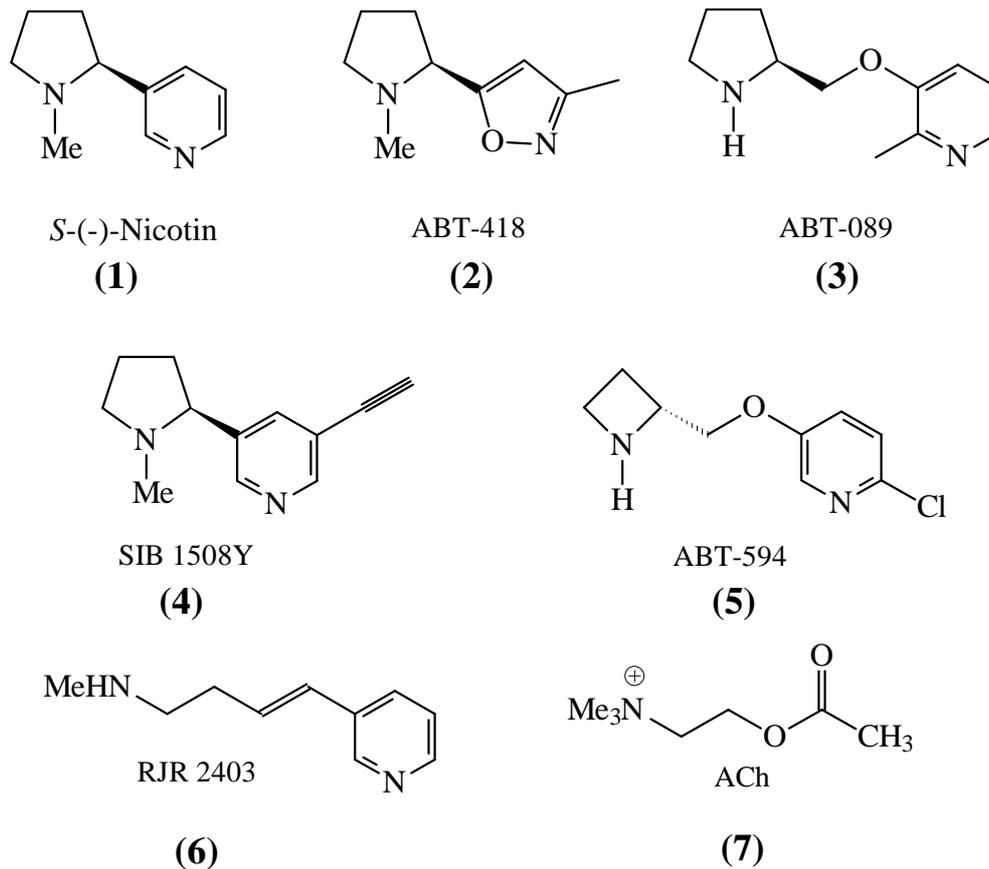


Abb. 2: Neuronale nAChR-Agonisten mit verbesserter Subtyp-Selektivität

Die Bioisosterie bietet die Möglichkeit, durch Austausch von Atomen oder Gruppen der Leitstruktur S-(-)-Nicotin (**1**) das Molekül so zu verändern, dass die gewünschte Wirkung gegenüber den unerwünschten Wirkungen in den Vordergrund tritt (vgl. Abb. 2).

In Tiermodell-Versuchen konnte belegt werden, dass ABT-418 (**2**) als nAChR-Agonist wirksam ist; eine Steigerung des Erinnerungsvermögens und der Anxiolyse konnten beobachtet werden⁵⁻⁶.

Die Forschung mit dieser neuentwickelten Substanz ABT-418 (**2**), die zum Einsatz neurodegenerativer Erkrankungen eingesetzt werden sollte, wurde jedoch in der Phase-III-Forschung eingestellt.

Doppelblindstudien zeigten, dass es nicht zu einer signifikanten Erhöhung des Leistungsvermögens der Patienten im Vergleich zur Placebo-Gruppe kam⁸⁾.

Noch in der Entwicklung ist ein transdermales Applikationssystem für ABT-418 (2) zur Raucher-Entwöhnung.

Die pathogenetische Veränderung beim Morbus Parkinson ist eine Degeneration der von der Substantia nigra compacta zum Corpus striatum ziehenden Dopamin-Neuronen. SIB 1508Y (4) und RJR 2403 (6) als partielle Agonisten [(a4)₂(b2)₃-Liganden] stimulieren in Aktivitätssays eine erhöhte Ausschüttung an [³H]-Dopamin^{5,8)}.

Die Alzheimersche Krankheit ist die häufigste Form der Altersdemenz. Das Gehirn ist pathologisch durch "senile Plaques" gekennzeichnet, extrazelluläre Aggregate von *b*-Amyloid, einem hydrophoben Peptid aus 40 Aminosäuren, welches für die Degeneration von Neuronen verantwortlich ist.

ABT-089 (3) besitzt eine hohe Affinität für (a4)₂(b2)₃-Rezeptoren im Rattenhirn (K_i = 19 nM). Tierversuche bestätigten eine Erhöhung der kognitiven Leistung und eine neuroprotektive Wirkung gegen *b*-Amyloid-Plaque-Bildung.

Detaillierte Einblicke in die Struktur von nAChRs und ihrer Komplexe mit potentiellen Liganden sind nur begrenzt möglich, weil dafür bisher keine hochaufgelöste Röntgenstrukturanalyse vorliegt. Bekannt ist nur eine elektronenmikroskopische Strukturermittlung mit einer Auflösung von 4.6 Å⁹⁾. Nach der Strukturaufklärung des Acetylcholin-bindenden Protein (AChBP) des Mollusken *Lymnaea stagnalis* mit einer Auflösung von 2.7 Å hat sich die Situation geändert. Die ermittelte Aminosäuresequenz und auch die Homologie mit der Sekundär- und Tertiär-Struktur der Liganden-Bindungsdomäne vom (a7)₅-nAChR zeigen eine Homologie von 20-24 %¹⁰⁻¹²⁾. Die Röntgenstrukturanalyse von AChBP ist die Voraussetzung für ein realitätsnahes Modell der extrazellulären, N-terminalen Bindungsstelle des (a4)₂(b2)₃- und (a7)₅-nAChR¹³⁾.

Zur Validierung von SAFIR-Studien (Struktur-Affinitäts-Relationen) und Affinitätsvorhersagen für nAChR-Liganden werden unter anderem die Einteilungen nach Schmitt^{14,15)} bzw. nach Tønder¹⁶⁻¹⁸⁾ herangezogen.

Die Klassifizierung nach Schmitt^{14,15)} erfolgt an den $(a4)_2(b2)_3$ - und $(a7)_5^*$ -nAChR getesteten Liganden nach zwei Strukturmerkmalen in fünf Klassen A-E:

1. der basische, unter physiologischen Bedingungen protonierbare Stickstoff (“cationic moiety N⁺“).
2. der Wasserstoffbrücken-Akzeptor oder ein π -elektronenreiches Fragment (“Hydrogen bond acceptor or π -electron-containing moiety HBA / π “).

Die Zuordnung in die Klassen A-E wird durch die strukturelle Verknüpfung von “N⁺“ mit HBA / π bestimmt:

- A: Substanzen, die ein acyclisches kationisches Zentrum und ein acyclisches HBA / π besitzen.
- B: Liganden mit acyclischem kationischen Zentrum und cyclischem HBA / π .
- C: potentielle nAChR-Liganden mit einem kationischen Zentrum und dem HBA / π -Fragment in verschiedenen, nicht anellierten Ringen.
- D: Substanzen mit einem cyclischen kationischen Anteil und einer acyclischen HBA / π -Einheit.
- E: Liganden, die ein kationisches N⁺- und HBA / π -Strukturelement in einem anellierten System oder in einer Spiroverbindung besitzen.

Die mit elektronenreichen π -Aromaten ausgestatteten Aminosäuren (wie z.B. Phenylalanin, Tyrosin und Tryptophan) der Bindungsdomäne des nAChR, korrespondieren mit dem protonierten Stickstoff "N⁺". Dieser besitzt die Funktion eines kationischen Pharmakophorelements und tritt mit dem nAChR in elektrostatische Wechselwirkung.

Das HBA / π -System interagiert als π -elektronenhaltige (aromatische) Molekülstruktur mit einer komplementären, kationischen Teilstruktur des Rezeptorproteins ebenfalls durch eine π -Kation-Wechselwirkung.

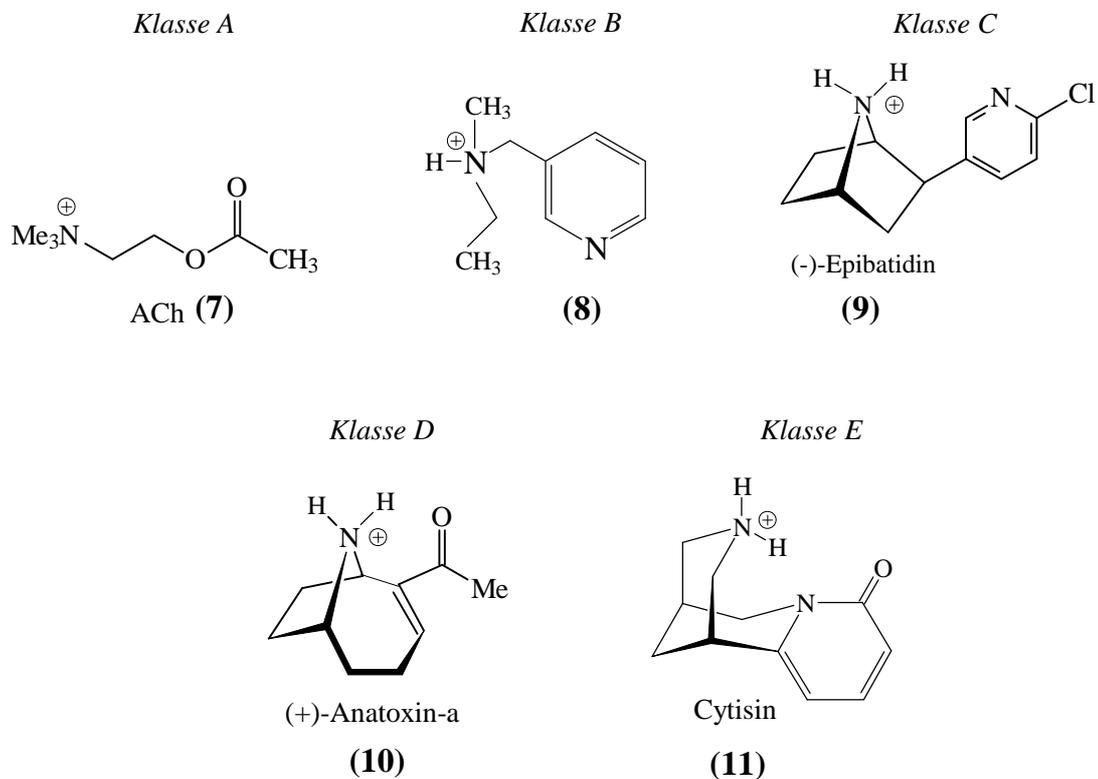
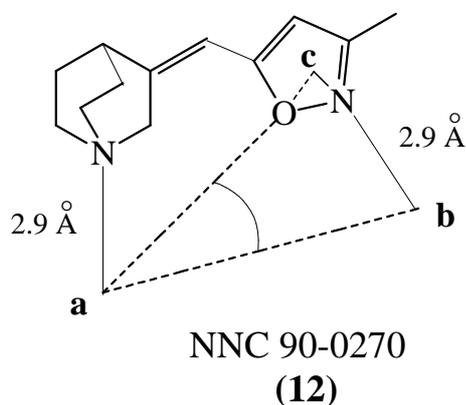


Abb. 3: Einteilung der nAChR-Modulatoren in die Klassen A-C nach Schmitt^{14,15)}

Unter der Berücksichtigung der ‘‘Schmitt-Klassifikation‘‘ und historischer Pharmakophor-Modelle für nAChRs [Beers, Reich¹⁹⁾, Sheridan²⁰⁾ und Dukat²¹⁻²³⁾] ist es Tønder und Olesen gelungen, mittels einer CoMFA-Kalkulation ein innovatives 3-Punkt-Modell für nAChR-Liganden zu entwickeln¹⁶⁻¹⁸⁾.

Abbildung 4 zeigt die Übertragung dieses neuen Pharmakophor-Modells auf NNC 90-0270 (**12**), einen hochaffinen (a4)₂(b2)₃-Liganden, der nach Schmitt in die Klasse C einzustufen ist.



$$\begin{array}{l} \mathbf{a-b:} \quad 7.3-8.0 \text{ \AA} \\ \mathbf{a-c:} \quad 6.5-7.4 \text{ \AA} \end{array} \quad \triangle \mathbf{bca} = 30.4-35.8^\circ$$

Abb. 4: 3-Punkt-Modell nach Tønder¹⁶⁻¹⁸⁾

Der Chinuclidin-Stickstoff wird nach dem Modell von Tønder als protonierbarer ‘‘N⁺‘‘ Stickstoff charakterisiert. Dieser tritt mit der π -elektronenreichen, aromatischen Aminosäure von **a** des nAChR in einem Abstand von 2.9 Å in π -Kation-Wechselwirkung. Der Stickstoff des Isoxazol-Rings von **12** fungiert als π -elektronenhaltiges Pharmakophorelement (HBA) für eine π -Kation-

Wechselwirkungen mit einer protonierten Gruppe **b** des nAChR. Der Abstand beträgt 2.9 Å.

Punkt C, der "dummy point", befindet sich im Zentrum des Isoxazol-Kerns und kann wie in dem Sheridan-Modell²⁰⁾ durch verschiedene π -elektronenhaltige Fragmente wie C=O-Gruppen ersetzt werden. Für die Vektoren *ab*, *ac* und den Winkel $\alpha(abc)$ sind definierte Toleranz-Bereiche von Tønder vorgegeben¹⁸⁾, die Voraussetzung für hochaffine (*a4*)₂(*b2*)₃-nAChR-Liganden wie zum Beispiel Verbindung **12**, ABT-418 (**2**), (-)-Epibatidin (**9**) und UB-165 (**17b**).

Als zentrale Leitstruktur, die nach Schmitt in die Klasse C einzuordnen ist, ist der Naturstoff Epibatidin (**9**) (Abb. 5) anzusehen.

Daly²⁴⁾ konnte aus dem Hautsekret des ecuadorianischen Baumsteigerfrosches *Epipedobates tricolor* das Alkaloid Epibatidin (**9**) isolieren. Substanz **9** gilt zur Zeit als Agonist mit der höchsten Affinität zum neuronalen (*a4*)₂(*b2*)₃-nAChR-Subtyp mit einem $K_i = 0.043-0.050$ nM. Diese besitzt eine höhere analgetische Potenz als ABT-594 (**5**); durch fehlende Subtyp-Selektivität für neuronale, die Analgesie vermittelnde nAChRs ist die Toxizität in vivo jedoch hoch. Ein psychopharmakologischer Effekt, wie dieser für ABT-594 (**5**) (Steigerung der kognitiven Leistung) in Tiermodellen bestätigt wird, konnte bei Epibatidin (**9**) nicht festgestellt werden.

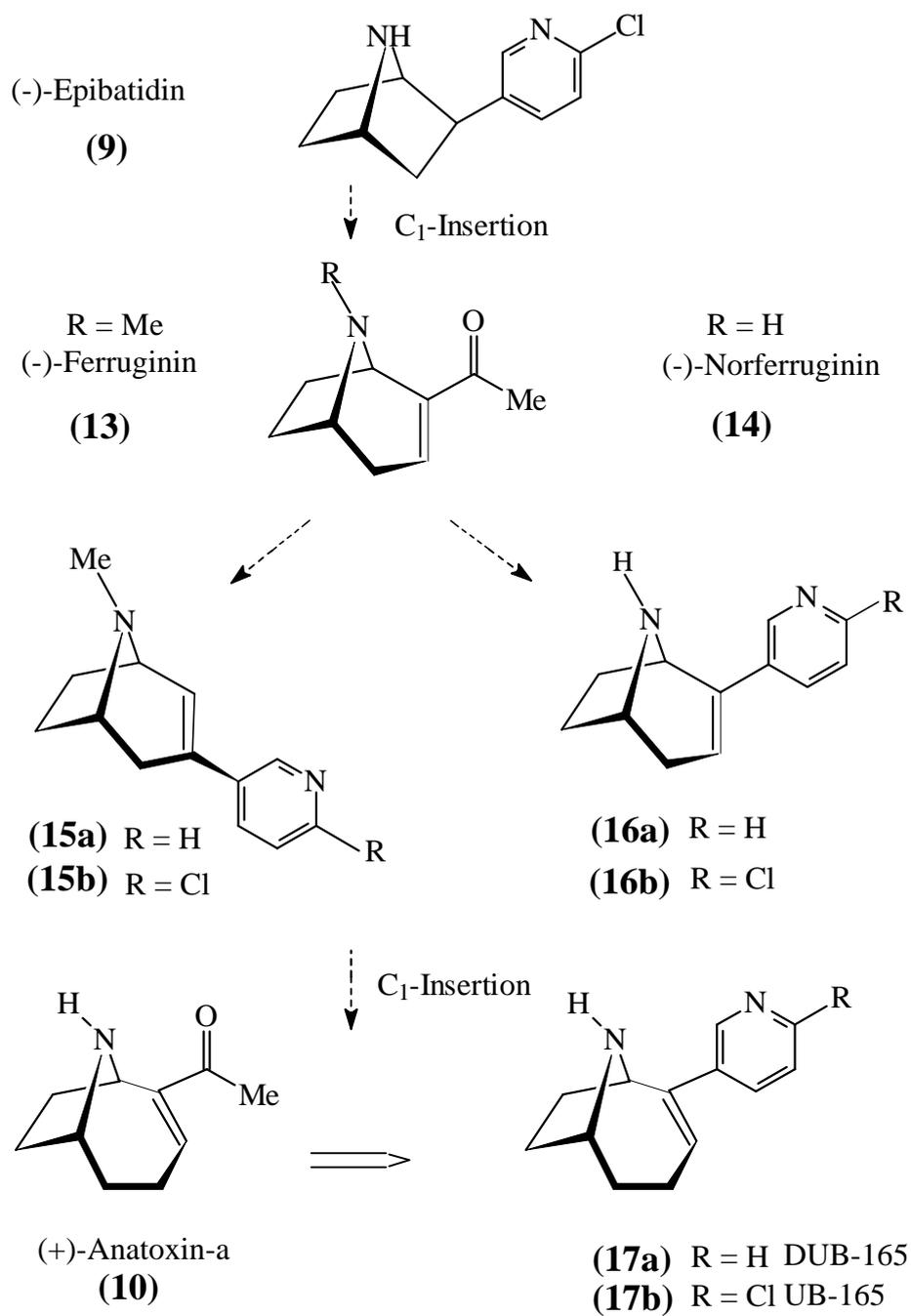


Abb. 5: Strukturvariationen der bicyclischen Alkaloide **9**, **13**, und **10**

(-)-Ferruginin (**13**) ist das synthetische Enantiomer von (+)-Ferruginin. Letzteres wurde aus den Laubbaum-Spezies *Darlingia ferruginea* und *darlingiana* (F. Muell)^{25,26} isoliert und gilt bezüglich des kationischen Pharmakophorelementes als C₁-Homologes von Epibatidin (**9**). Es ließ sich unter Anwendung des Prinzips der Bioisosterie so variieren, dass die erwünschten Wirkungen (Analgesie, Anxiolyse) gegenüber den nicht-erwünschten (hohe Toxizität) in den Vordergrund treten. Weiterhin wurden Strukturvariationen unter dem Aspekt der Steigerung der Subtyp-Selektivität für neuronale (a4)₂(b2)₃-nAChRs gegenüber peripheren nAChRs durchgeführt.

Die Ferrugininoide (**15a**) und (**15b**) sind von Rádl^{27,28} als hochaffine nAChR-Liganden beschrieben. Sie können als Hybrid-Struktur aus Epibatidin (**9**) und Ferruginin (**13**) angesehen werden. Die hohe Affinität dieser Liganden zu neuronalen nAChRs im Rattenhirn ist mit den IC₅₀-Werten von 1.7-1.8 nM dokumentiert.

Mit der Synthese des Ferrugininoids **16a** ist es Schwarz¹²¹ gelungen, einen vergleichsweise zu Epibatidin (**9**) subtyp-selektiven nAChR-Liganden herzustellen. Bedingt durch die hohe Subtyp-Selektivität für (a4)₂(b2)₃-nAChR ist Verbindung **16a** als neuronaler nAChR-Ligand besonders hervorzuheben.

Anatoxin-a (**10**), ein toxisches Alkaloid aus der Blaualge *Anabaena flos aquae*, resultiert formal aus einer C₁-Insertion in das Tropangerüst von (-)-Ferruginin **13** (vgl Abb. 5). Das Toxoid **10** besitzt eine 40-60fach höhere Affinität⁸ zum neuronalen (a4)₂(b2)₃-Subtyp im Vergleich zu (-)-Nicotin (**1**).

Der Einfluss der Stereoselektivität¹⁴ bzgl. Ligand / Rezeptor-Wechselwirkung fand bisher keine Beachtung; dies änderte sich bei Untersuchungen von SARs des Anatoxin-a (**10**) und dessen Varianten **17a-b**. Das nicht-native (-)-Enantiomer von (+)-Anatoxin-a (**10**) besitzt eine 1000fach geringere Affinität zum (a4)₂(b2)₃-nAChR- und eine 50fach geringere Affinität zum (a7*)-nAChR-Subtyp⁸.

Der bioisostere Austausch der Acetylgruppe durch das Chlorpyridin-Pharmakophorelement und C₁-Insertion des Nortropangerüsts **14** führt zu den potenten nAChR-Liganden DUB-165 (**17a**) und UB-165 (**17b**) mit ausgeprägter Stereodiskrimination^{8,30-32}. Das Anatoxinoid (+)-**17b** mit einem K_i = 0.34 nM, für den(α4)₂(β2)₃-Subtyp ist fast 26mal stärker affin vergleichsweise zum enantiomeren ent-**17b** mit einem K_i = 8.79 nM.

2 Aufgabenstellung

Zentrales Thema dieser Arbeit ist die Gewinnung neuer Strukturvarianten der Alkaloide Ferruginin (**13**) und Norferruginin (**14**), die potentielle nicotinsche Acetylcholinrezeptor-Liganden darstellen. Diese könnten als Arznei- und Wirkstoffe Bedeutung erlangen.

Im Vordergrund stehen Modifikationen der beiden Pharmakophorelemente von Ferruginin (**13**) und Norferruginin (**14**) zu neuen Ferrugininoiden. Einerseits soll der kationische Tropan- und Nortropan-Baustein durch das Chinuclidin- bzw. Chinuclidin-2-en-Gerüst bioisoster variiert, als auch die Acetylfunktion durch andere HBA / π-Strukturelemente wie Azine und Diazine ersetzt werden. Ziel ist die Synthese bisher unbekannter nAChR-Liganden der Klasse C von Schmitt¹⁴. Außerdem sollen erstmals auch potentielle nAChR-Modulatoren der Klasse E zugänglich gemacht werden, in denen dieselben kationischen Zentren anelliert oder spiroartig mit einem heterocyclischen HBA / π-Strukturelement verknüpft sind (vgl. Abb. 6, Seite 13).

Als Schlüsselreaktionen zur Synthese dieser neuen potentiellen nAChR-Liganden kommt die invers gesteuerte [4+2]-Cycloaddition und die Palladium(0)-katalysierte Suzuki-Kupplungsreaktion zum Einsatz.

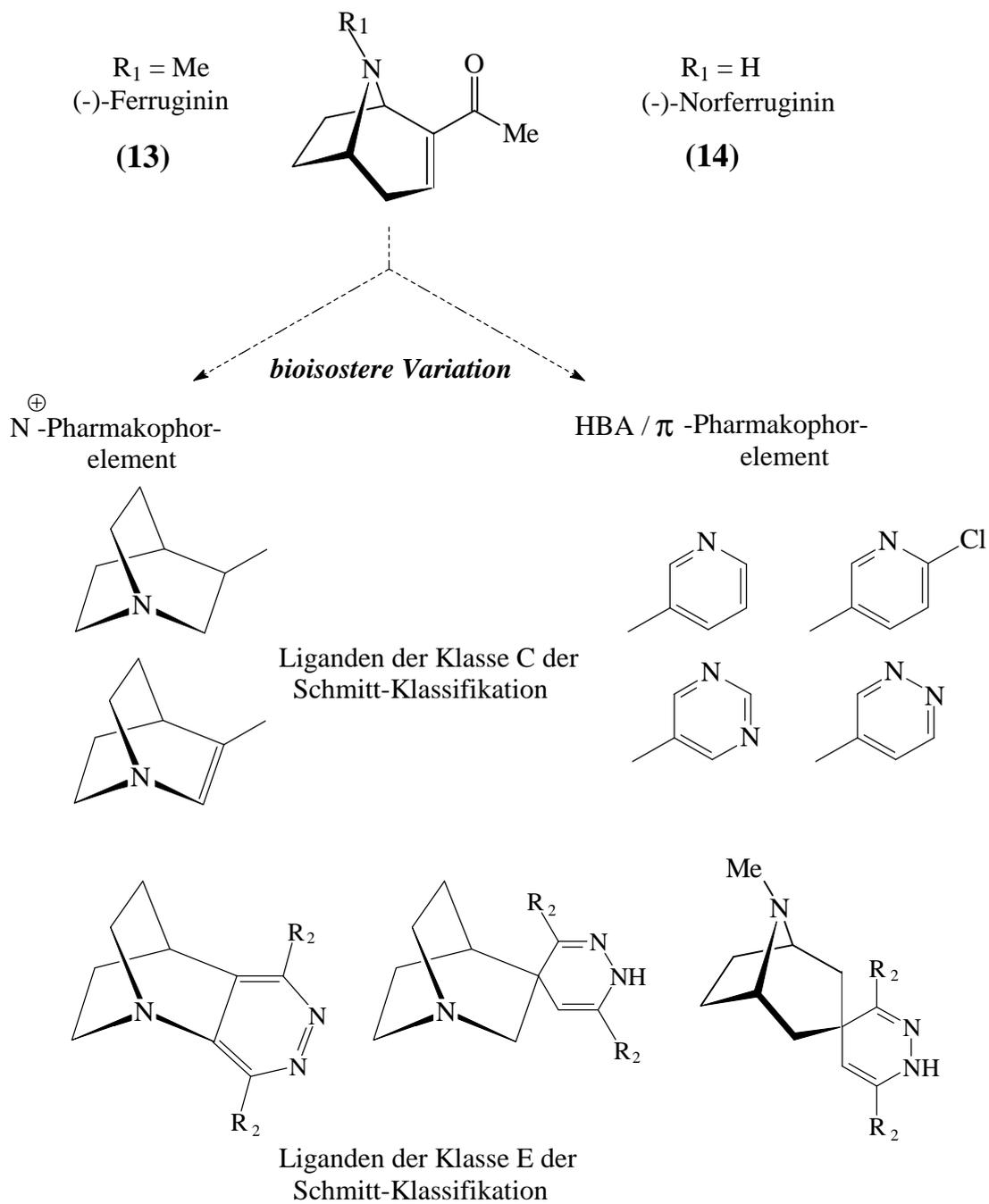


Abb. 6: Bioisostere Strukturvariationen von Ferruginin **13** und Norferruginin **14**

2.1 Klassifizierung von Diels-Alder-Reaktionen

Zu Beginn des zwanzigsten Jahrhunderts wurde die [4+2]-Cycloaddition von Otto Diels und Kurt Alder am Beispiel der Reaktion zwischen 1,3-Dienen und ungesättigten Verbindungen, z.B. Maleinsäureanhydrid, entdeckt⁴⁶⁾. Die nach einem konzertierten Mechanismus verlaufende Reaktion wird beschleunigt, wenn das 1,3-Dien elektronenreich und das Dienophil elektronenarm ist. Diese von Alder gemachte Beobachtung wird als Alder-Regel bezeichnet⁴⁷⁾. Eine klassische Cycloaddition mit endo-Orientierung der Reaktanden ist in Abb. 7 für 1,3-Butadien (**18**) als Dien und Maleinsäureanhydrid (**19**) als elektronenarmes Dienophil exemplarisch dargestellt.

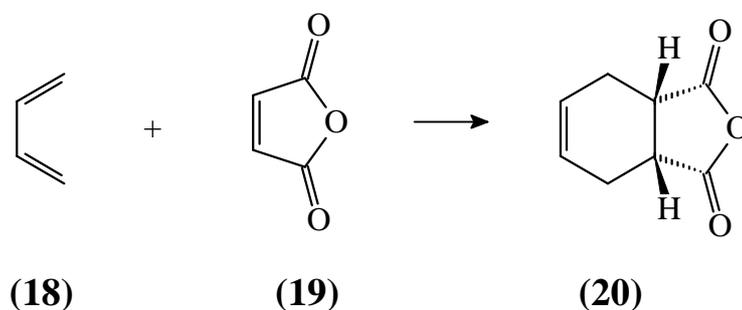


Abb. 7: [4+2]-Cycloaddition in endo-Orientierung (*Alder-Regel*)

Die Umkehrung der klassischen Alder-Regel wurde erstmals von Bachmann und Deno⁴⁸⁾ festgelegt. Den experimentellen Beweis dazu lieferte Carboni 1959 durch die Reaktion von akzeptorsubstituierten 1,2,4,5-Tetrazinen wie **21** mit Propen^{49,50)}. Bei der Addition von elektronenarmen Dienen an elektronenreiche Dienophile werden in Umkehrung der Alder-Regel hohe Reaktionsgeschwindigkeiten beobachtet:

Das bicyclische instabile Additionsprodukt **23** zerfällt durch die Eliminierung von Stickstoff in einem Cycloreversionsprozess zum 1,2-Dihydropyridazin **24**, das zur stabileren 1,4-Dihydroform **25** tautomerisiert.

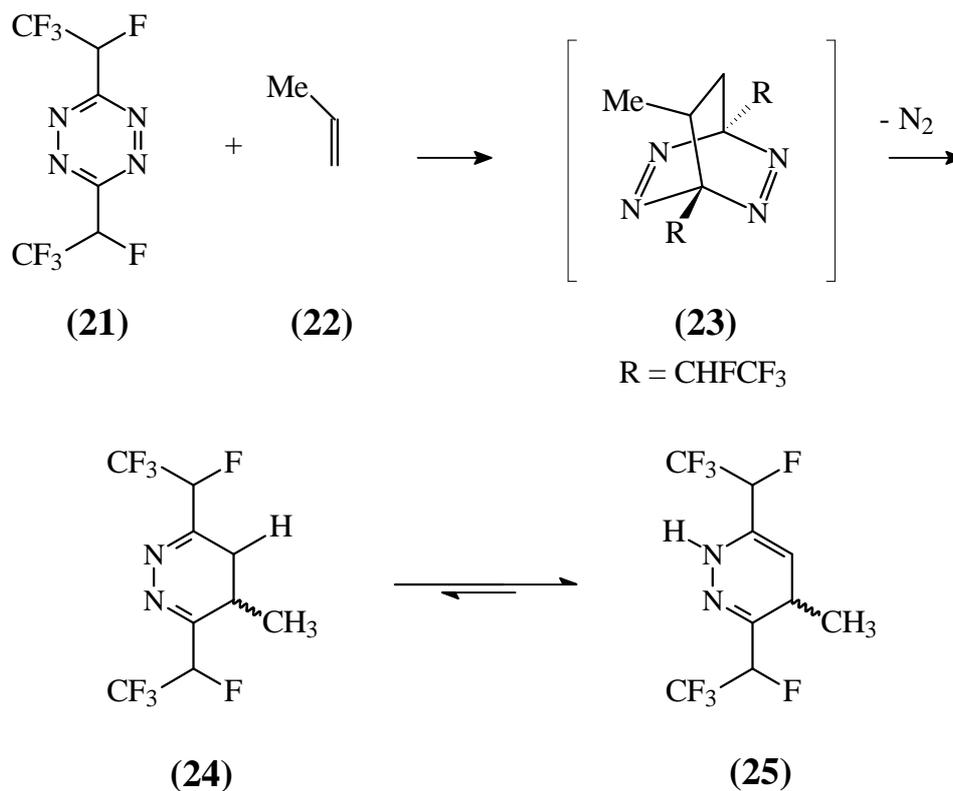


Abb. 8: Diels-Alder-Reaktion mit inversem Elektronenbedarf nach Carboni

Die für diese Arbeit zentrale Diels-Alder-Reaktion mit inversem Elektronenbedarf soll nachfolgend von den beiden alternativen [4+2]-Cycloadditionen (mit normalen und neutralem Elektronenbedarf) mechanistisch abgegrenzt werden.

Die von Woodward und Hoffmann^{55,56)} aufgestellten Regeln und die Grenzorbitaltheorie von Fukui^{57,58)} ermöglichen die mechanistische Klärung der vorgestellten Diels-Alder-Cycloadditionsprozesse mit normalem, neutralem und inversem Elektronenbedarf. Die Reaktionsgeschwindigkeit der [4+2]-Cycloadditionen ist von der Energiedifferenz zwischen den beteiligten LUMO- und HOMO-Grenzorbitalen abhängig (vgl. Abb. 9). Je kleiner die Differenz ist, desto schneller verläuft die konzertierte Addition des Dienophils an das Dien. Tritt das HOMO des Diens mit dem LUMO des Dienophils in Wechselwirkung, so liegt eine normale Diels-Alder-Reaktion vor. Elektronendonatoren am Dien erhöhen das HOMO_{Dien}-Energieniveau, während Elektronenakzeptoren das LUMO_{Dienophil}-Energieniveau absenken. Diese Wechselwirkungen beschleunigen den Additionsprozess.

Hingegen interagiert bei einer inversen Diels-Alder-Reaktion (Abb. 9) das HOMO des Dienophils mit dem LUMO des Diens. In Umkehrung der energetischen Gegebenheiten bei der normalen Diels-Alder-Reaktion erhöhen Elektronendonatoren das HOMO_{Dienophil}-Energieniveau, während Elektronenakzeptoren das LUMO_{Dien}-Energieniveau senken. Hieraus resultiert eine Minimierung der LUMO_{Dien}-HOMO_{Dienophil}-Energiedifferenz und eine Reaktionsbeschleunigung (Abb. 9).

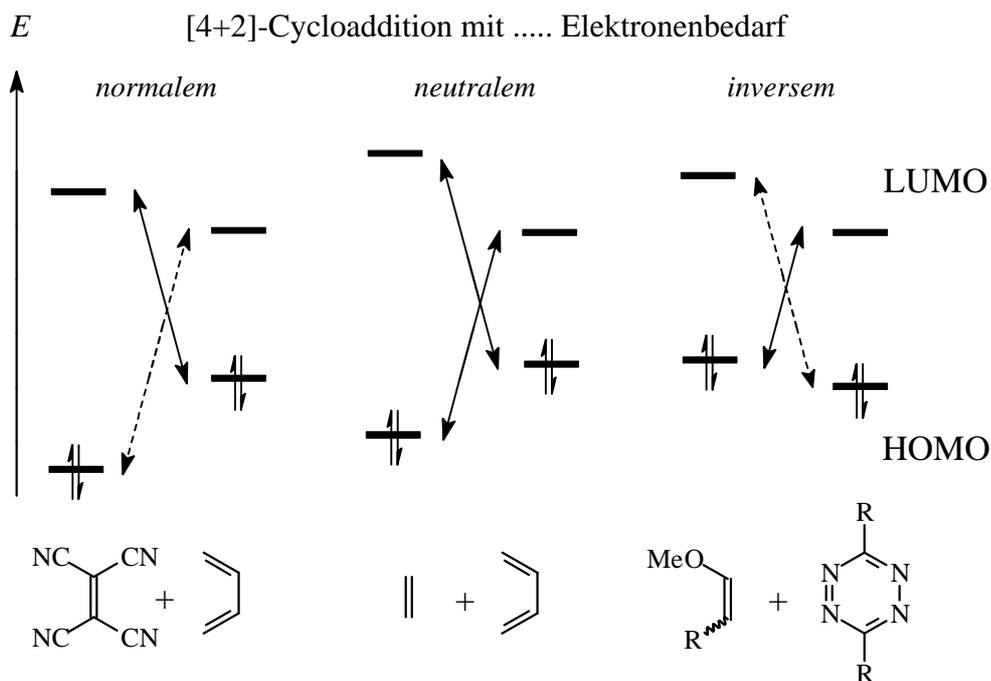


Abb. 9: π -MO-Grenzorbital-Wechselwirkungen bei Diels-Alder-Reaktionen mit variablem Elektronenbedarf

Der Anwendungsbereich der Cycloaddition von s-cis-fixierten, elektronenarmen Diazadienen wie **21** nach Carboni⁵⁰⁻⁵⁴) soll in dieser Arbeit z.B. auf Dienophile wie die semicyclischen Methylenverbindungen der 1-Aza-bicyclo[2.2.2]octan- und der 8-Aza-bicyclo[3.2.1]octan-Reihe **72** und **89**, das Enamin **57** mit 1-Aza-bicyclo-[2.2.2]octan-Struktur und letztendlich auf die Enoether **R-(113)** und **S-(113)** übertragen werden. Im folgenden sind die geplanten, invers gesteuerten [4+2]-Cycloadditionen mit dem zu erwartenden Reaktionsprodukten in einer Übersicht zusammengestellt (vgl. Abb. 10, Seite 18).

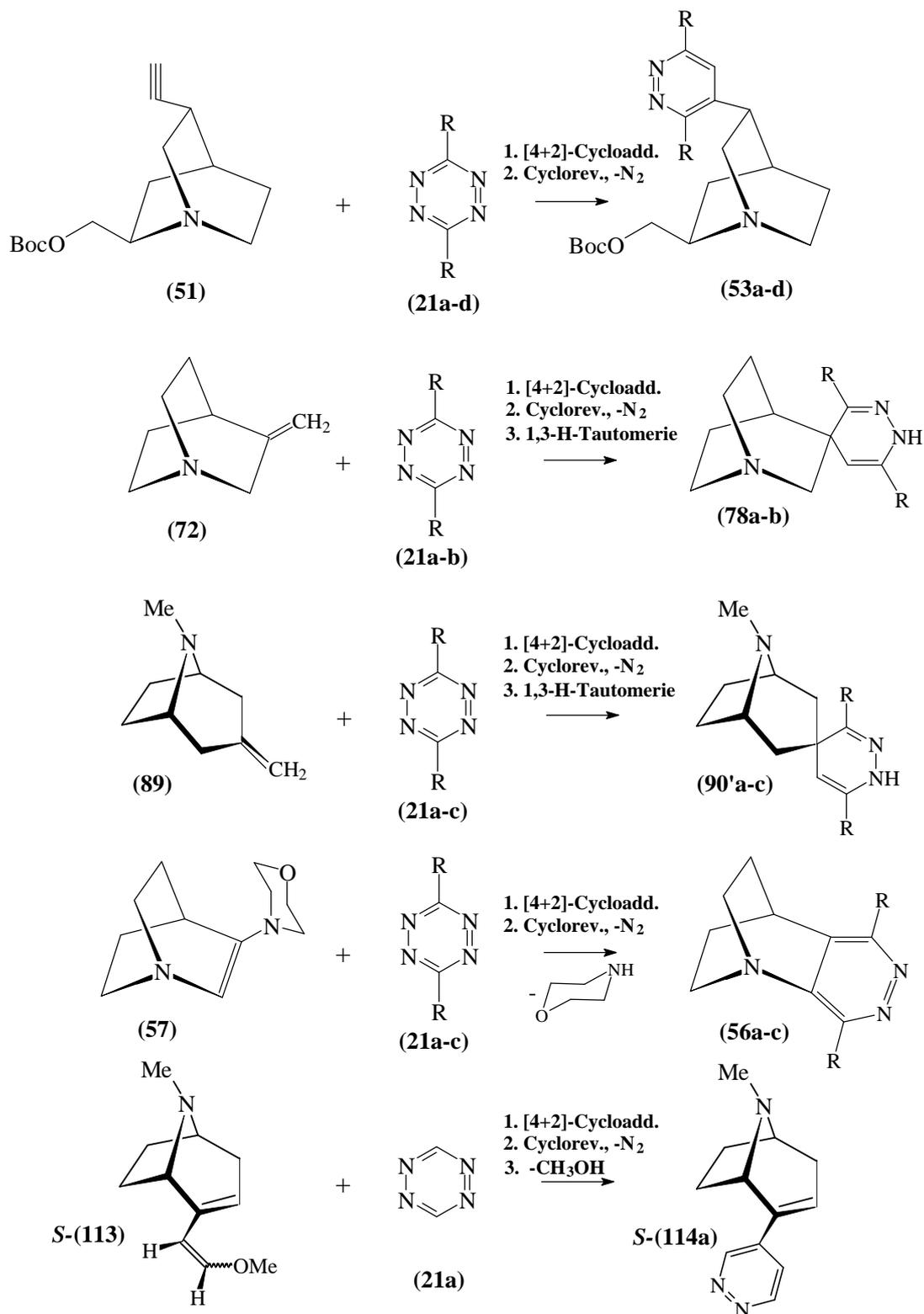


Abb. 10: Invers gesteuerte [4+2]-Cycloadditionen mit variablen Dienophilen

2.2 Mechanismus der Suzuki-Kupplung

Als zweites zentrales Synthesekonzept dieser Arbeit soll die Suzuki-Reaktion^{59,60} analysiert werden, mit welcher die Zielverbindungen **(40a-c)**, **RS-(15a-c)**, **R-(102a-c)** und **S-(123a-b)** hergestellt werden sollen (vgl. Abb. 14, Seite 22)

Abb. 11 verdeutlicht den Katalysezyklus der Suzuki-Reaktion⁶⁰⁻⁶³ für Triflate $R^1\text{-OTf}$ und Borverbindungen ArBY_2 . Die Vielfalt der eingesetzten Borverbindungen ist groß: \underline{Y} kann durch OH-, OR- oder Alkylsubstituenten repräsentiert werden. Eine weitere Variationsmöglichkeit bietet der Austausch des Arylrestes von ArBY_2 gegen einen Allyl- oder Alkenyl-Substituenten⁶¹⁻⁶⁴. Die Suzuki-Reaktion erfolgt als Palladium(0)-katalysierter Zyklus, der durch Pd(0)-Komplexe wie Tetrakis(triphenylphosphin)palladium (L_4Pd) oder Tris(dibenzyliden)dipalladium initiiert wird. Die Palladium(II)-Salze wie $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ und $[(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2]$ finden ebenfalls Verwendung und werden einleitend durch Triphenylphosphin zur katalytisch aktiven Oxidationsstufe 0 reduziert.

Der Katalysezyklus wird durch die oxidative Addition (r_1) des Triflates an den koordinativ ungesättigten 14-Valenzelektronen-Komplex $\text{L}_2\text{Pd}(0)$ initiiert.

Der aus (r_1) resultierende $\text{trans}-(R^1\text{-Pd(II)-OTf})$ -Komplex wird anschließend in (r_2) durch den Boronat-Komplex $\text{Na}[\text{Ar}(R^2\text{-O})\text{BY}_2]$ zum $\text{trans}-(R^1\text{-Pd(II)-Ar})$ -Komplex transmetalliert. In dem Pd(II)-Komplex $R^1\text{-L}_2\text{Pd-Ar}$ sind der Rest R^1 aus dem Triflat und der Aryl-Rest aus ArBY_2 an dem Pd-Templat zunächst trans-orientiert. Trans-cis-Isomerisierung (r_3) an dem Pd-Templat *trans-I* führt zum $\text{L}_2\text{Pd(II)}R^1\text{Ar}$ -Komplex *cis-I*. In diesem sind R^1 und Ar-Rest cis zueinander angeordnet⁶⁵.

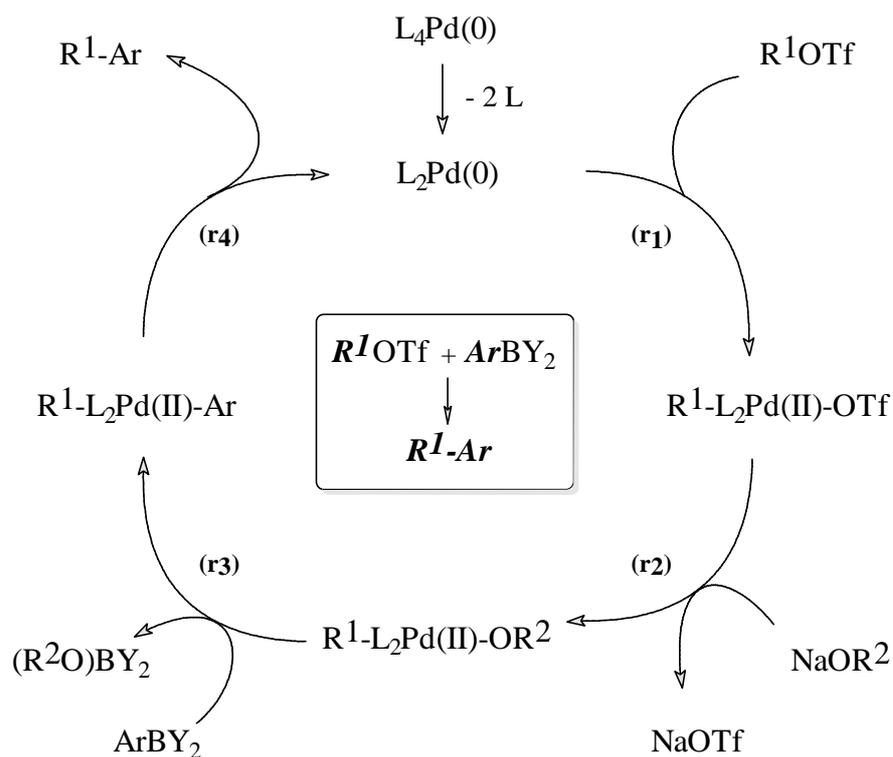


Abb. 11: Katalysezyklus der Kupplung von Triflaten R^1OTf mit Arylborverbindungen $ArBY_2$ nach Suzuki

Abschließend folgt in (r₄) die reduktive Eliminierung des Kupplungsproduktes R^1-Ar aus dem $L_2Pd(II)R^1Ar$ -Komplex *cis*-I. Dabei erfolgt die Regenerierung der katalytisch aktiven $L_2Pd(0)$ -Spezies (vgl. Abb. 12).

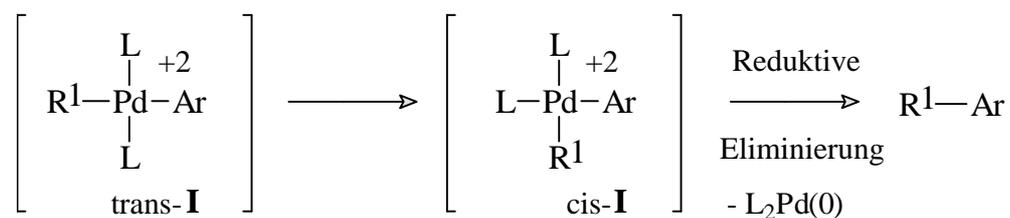


Abb. 12: Trans-cis-Isomerisierung als Elementarreaktion der C-C-Verknüpfung nach Suzuki

Neben der Suzuki-Reaktion haben eine Reihe weiterer Palladium-katalysierter C-C-Verknüpfungen wie Stille-Kupplung und Heck-Reaktion in der präparativen organischen Chemie große Bedeutung erlangt^{66,67}.

Der Mechanismus der Suzuki-Reaktion ist eng mit dem der Stille-Kupplung verwandt. Ein Unterschied besteht darin, dass die Suzuki-Reaktion zumeist unter Basezusatz verläuft und nicht unter neutralen Bedingungen wie die Stille-Kupplung. Durch die Reaktion mit der Base NaOR² entsteht ein in seiner Nucleophilie für Transmetallierungen aktiviertes Arylboronsäure-Derivat (**26**) mit tetravalentem Bor. Dieser Befund erklärt, dass die Base NaOR² nicht in katalytischen, sondern zu ArBY₂ zumindest in stöchiometrischen Mengen zugesetzt werden muss.

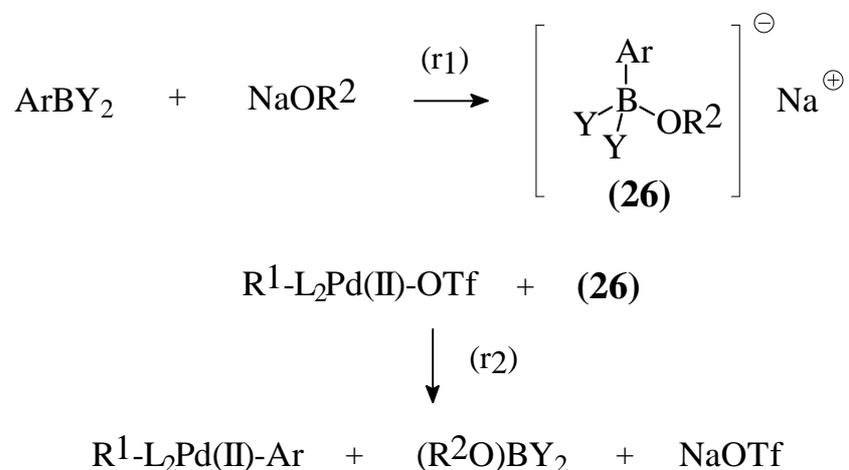


Abb. 13: Nucleophile Aktivierung von Borverbindungen ArBY₂ durch Basen

Die Suzuki-Reaktion ist in der Praxis im Vorteil gegenüber der Stille- und Heck-Reaktion, weil erstgenannte nicht unter strengem Ausschluß von Sauerstoff und Feuchtigkeit durchgeführt werden muss.

Die erfolgreiche Ausarbeitung eines Kupplungsprotokolls für das Triflat **82** mit 1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-2-en-Baustein und die Triflate **RS-(97)**, **R-(108)** und **S-(126)** mit 8-Aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-en-Grundstruktur sollten synthetische Wege

zu bisher unbekannten potentiellen nAChR-Liganden eröffnen, die nach Schmitt¹⁴⁾ in die Klasse C einzuordnen sind (vgl. Abb. 14).

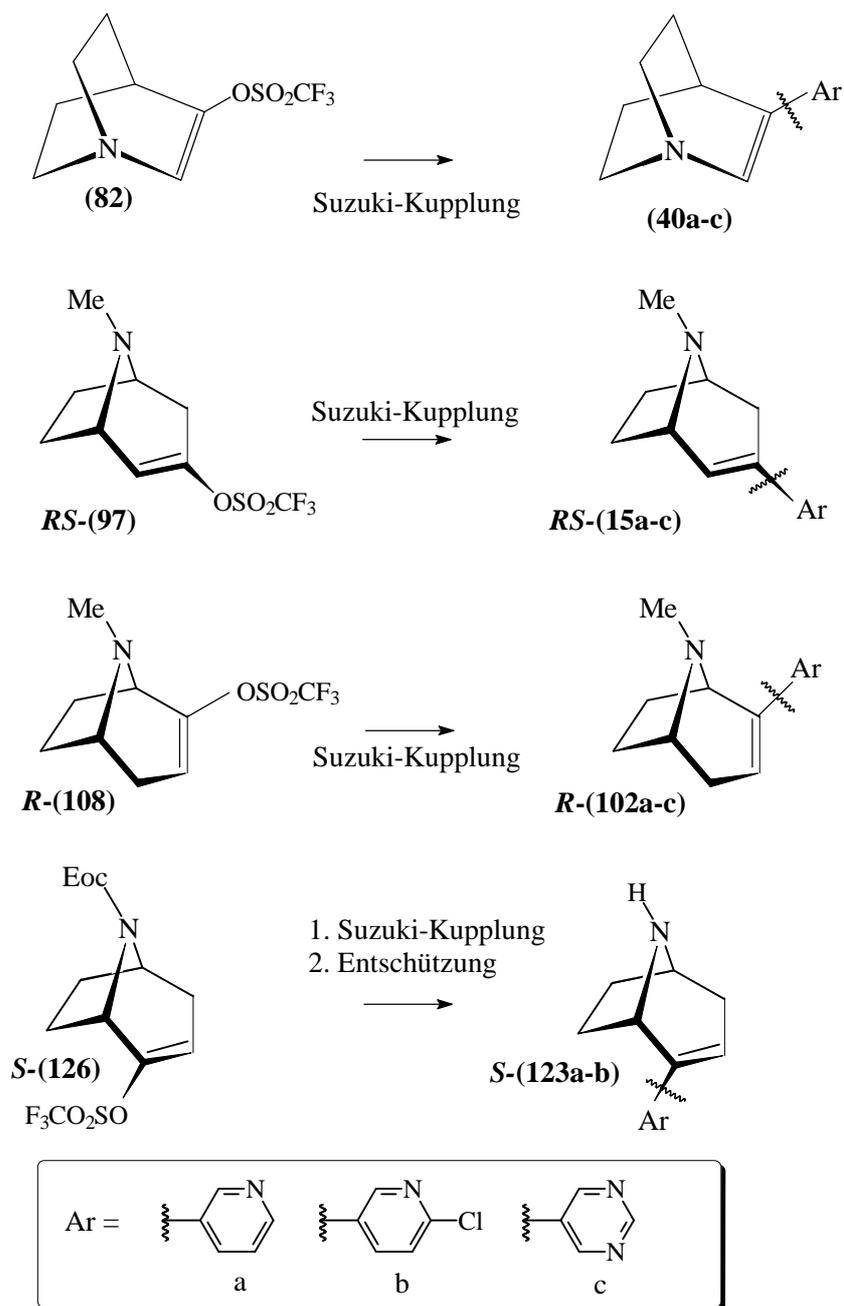


Abb. 14: Synthesepanung neuer nAChR-Liganden unter Anwendung der Suzuki-Kupplungsreaktion

3 Synthesewege zu neuen nAChR-Liganden mit dem Chinuclidinsystem als kationischem Pharmakophorelement

3.1 Darstellung von diastereomerenreinen Heteroarylethern der Chinuclidin-Reihe

Heteroarylether der Chinuclidin-Reihe vom Typ **27** (vgl. Seite 25) sind als potentielle nAChR-Liganden interessant, weil Verbindungen wie **27a** oder **27b**¹⁵⁾ sich durch eine hohe Affinität zu den $(\alpha 4)_2(\beta 2)_3$ -Rezeptoren im unteren nanomolaren Bereich auszeichnen. Die Frage ist, wie sich der bioisostere Austausch des Pyrrolidins als kationisches Zentrum durch das voluminöse Chinuclidin im Hinblick auf die Affinität zu den nAChRs auswirken wird.

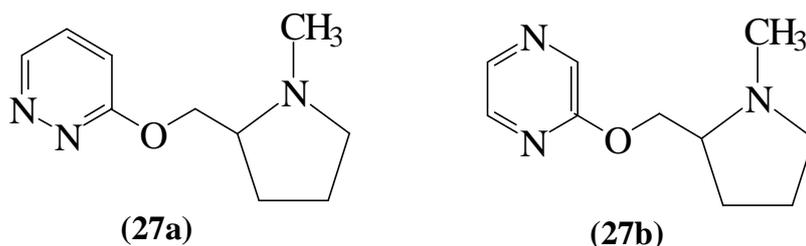


Abb. 15: Potente nAChR-Modulatoren mit hoher Affinität zu $(\alpha 4)_2(\beta 2)_3$ -Rezeptoren

3.1.1 Synthese der Chinuclidincarbinole **30** und **31** nach Hoffmann sowie die im Anschluss folgende Veretherung mit Diazinbausteinen

Hoffmann et al.^{36,37a)} konnte die C-9 /C-4'-Bindung im Chinin (**28**) und Chinidin (**29**) ohne photochemische Aktivierung (vgl. Epling^{37b)}) fragmentieren. Zielprodukte dieser Spaltung unter Einsatz von Lithiumalanat sind die Carbinole **30** und **31**, die enantio- und diastereomerenrein erhalten werden.

Diese neuartige Fragmentierung der Cinchona-Alkaloide erlaubt auf einfache Weise den Zugang zu 2,5-disubstituierten 1-Aza-bicyclo[2.2.2]octan-Derivaten.

Hier sollen die diastereomeren Carbinole **30** und **31** mit geeigneten halogen-substituierten Diazinen verethert werden. Einen Zugang zu den diastereomerenreinen hydroxymethylsubstituierten Chinuclidinen durch reduktive Spaltung der C-9 /C-4'-Bindung zeigt Abb. 16.

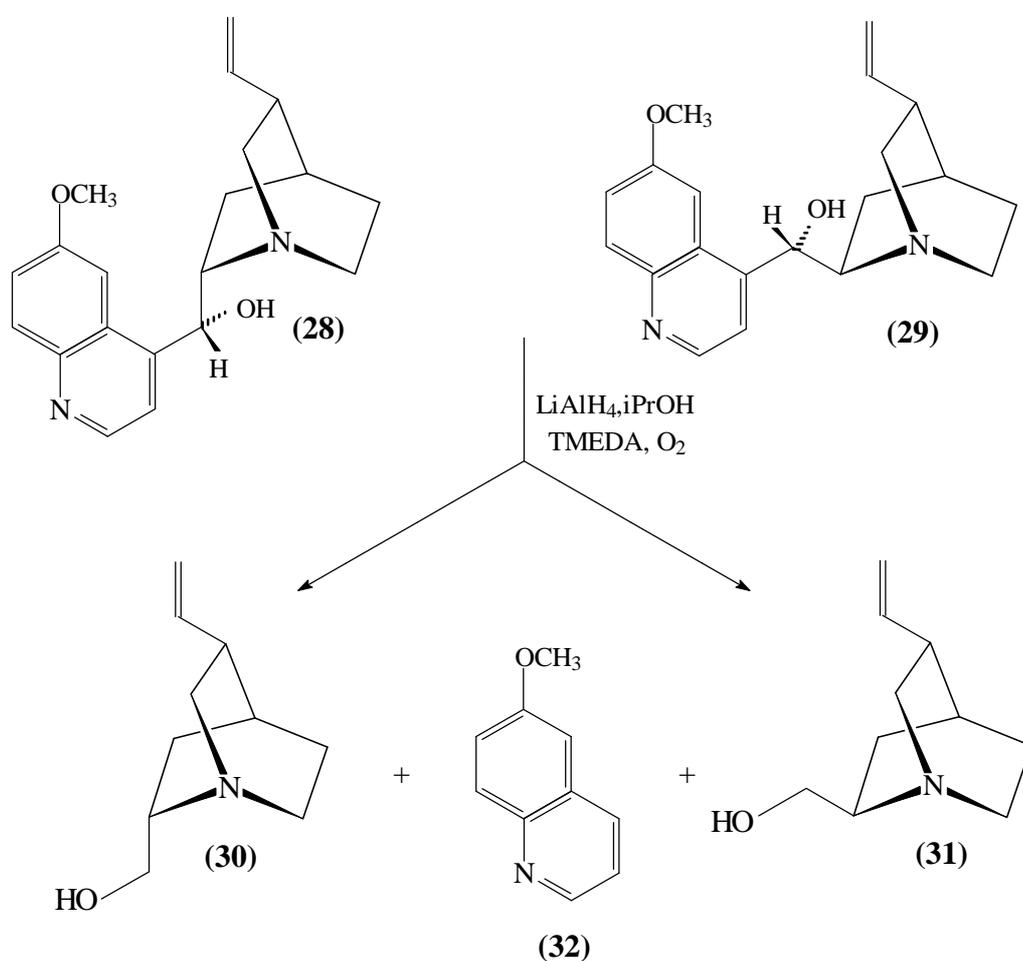


Abb. 16: Reduktive Spaltung von Chinin (**28**) und Chinidin (**29**)

3.1.2 Umsetzung der Chinuclidincarbinole **30** und **31** mit 3-Chlorpyridazin (**33**)

Durch präparativ einstufige O-Funktionalisierung der diastereomerenreinen hydroxymethylsubstituierten Chinuclidine **30** und **31** ließen sich die Liganden vom Typ **27** leicht gewinnen.

Dabei dient 3-Chlorpyridazin (**33**) als Reaktionspartner für die Heteroarylierung der primären Alkoholfunktionen von **30** und **31**. Durch Deprotonierung der Carbinolfunktionen von **30** und **31** mit n-Butyllithium (**39**) entstehen die entsprechenden Lithiumalkoxide, die mit 3-Chlorpyridazin (**33**)⁷⁴⁻⁷⁶ im Zuge einer nucleophilen aromatischen Substitution zu den Heteroarylethern **34** und **35** in Ausbeuten um 90 % reagieren.

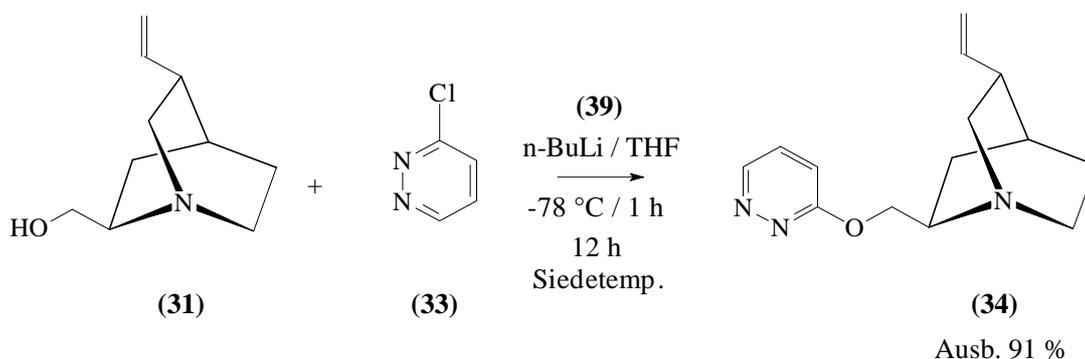


Abb. 17: Heteroarylierung der prim. Alkoholfunktion von **31**

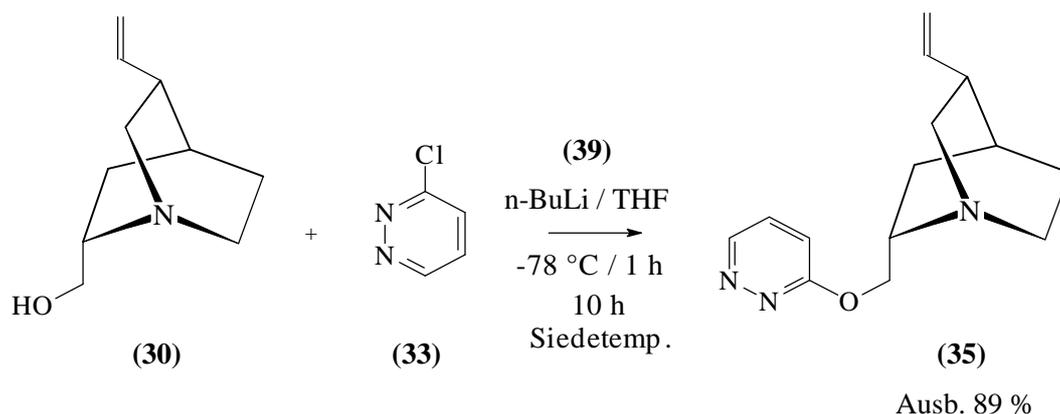


Abb. 18: Synthese des Heteroarylethers **35** mit 3-Chlorpyridazin (**33**)

3.1.3 Umsetzung der Chinuclidincarbinole **30** und **31** mit 2-Chlorpyrazin (**36**)

Das Syntheseprinzip zur Heteroarylierung der Chinuclidincarbinole **30** und **31** kann auch erfolgreich auf 2-Chlorpyrazin (**36**) als elektrophilem Reaktionspartner übertragen werden.

Die Reaktion der Chinuclidincarbinole **30** und **31** mit 2-Chlorpyrazin (**36**) verläuft unter vergleichbaren Bedingungen (vgl. Kap. 3.1.2). Die 2-Pyrazinylether **37** und **38** konnten analog in sehr guter Ausbeute synthetisiert werden (vgl. Abb.19 und 20).

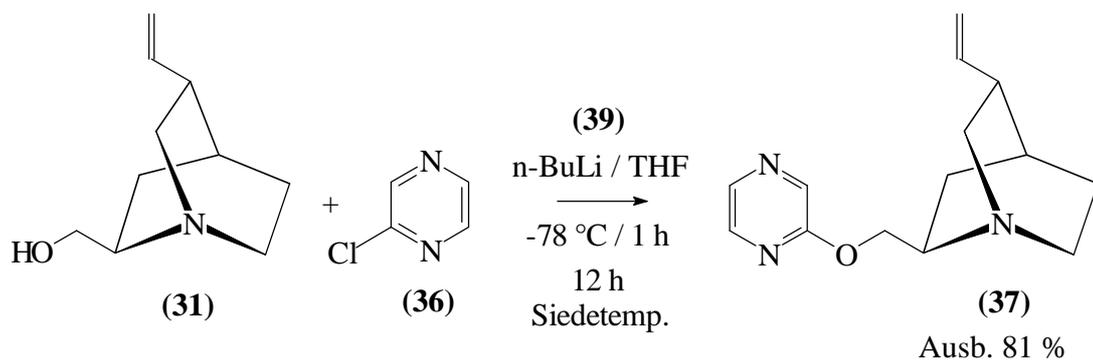


Abb. 19: Synthese von Ligand **37** mit Pyrazin als 1,4-Diazin-Komponente

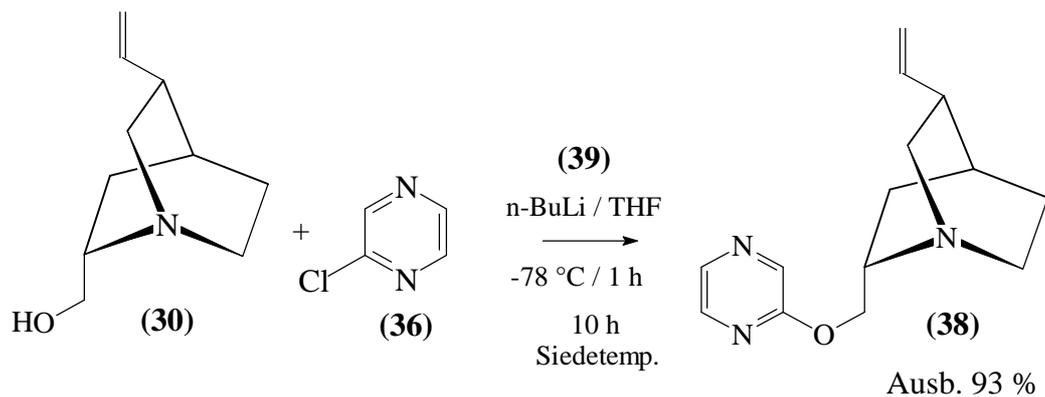


Abb. 20: Synthese des diastereomeren Heteroarylethers **38**

4 Transformationen an der C-10 / C-11-Doppelbindung der Chinuclidine 30 und 31

4.1 Darstellung der 10,11-Didehydroverbindungen 42 und 43 als Ausgangssubstanzen für inverse [4+2]-Cycloadditionen

Die aus Chinin (**28**) bzw. Chinidin (**29**) zugänglichen Chinuclidincarbinole **30** und **31** sind auch aus anderen Betrachtungen heraus interessante Edukte zur Synthese bisher unbekannter nAChR-Liganden. Wie in Kap. 6.5 gezeigt wird, ist **40** ein nAChR-Agonist mit im nanomolaren Bereich liegender Affinität zum ($\alpha 4$)₂($\beta 2$)₃-Subtyp.

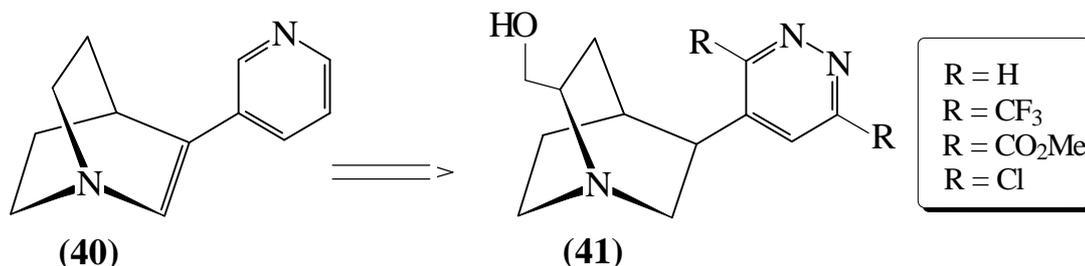


Abb. 21: Entwicklung potentieller nAChR-Liganden

In den in diesem Kapitel synthetisierten Zielverbindungen vom Typ **41** ist der Chinuclidinbaustein hydriert, durch eine Carbinolfunktion substituiert und der Pyridinkern gegen einen Pyridazinrest ausgetauscht.

Potentielle Liganden dieses Typs sollten durch Anwendung des Reaktionsprinzips der invers gesteuerten [4+2]-Cycloaddition leicht zugänglich sein. Dazu wird die Vinylfunktion in **30** und **31** in die für [4+2]-Cycloadditionen besser geeignete Dreifachbindung transformiert. Um dies zu realisieren dient eine dreistufige Alkin-Synthese, die in der Arbeitsgruppe von Hoffmann erfolgreich für **42** und **43** optimiert wurde³⁶⁻³⁷⁾.

Die Reaktion kann in einem Eintopf-Verfahren durchgeführt werden; eine Isolierung der intermediär auftretenden Dibromide⁷⁷⁾ und Vinylbromide aus der elektrophilen Addition von Brom an die C-10 / C-11-Doppelbindung ist nicht erforderlich.

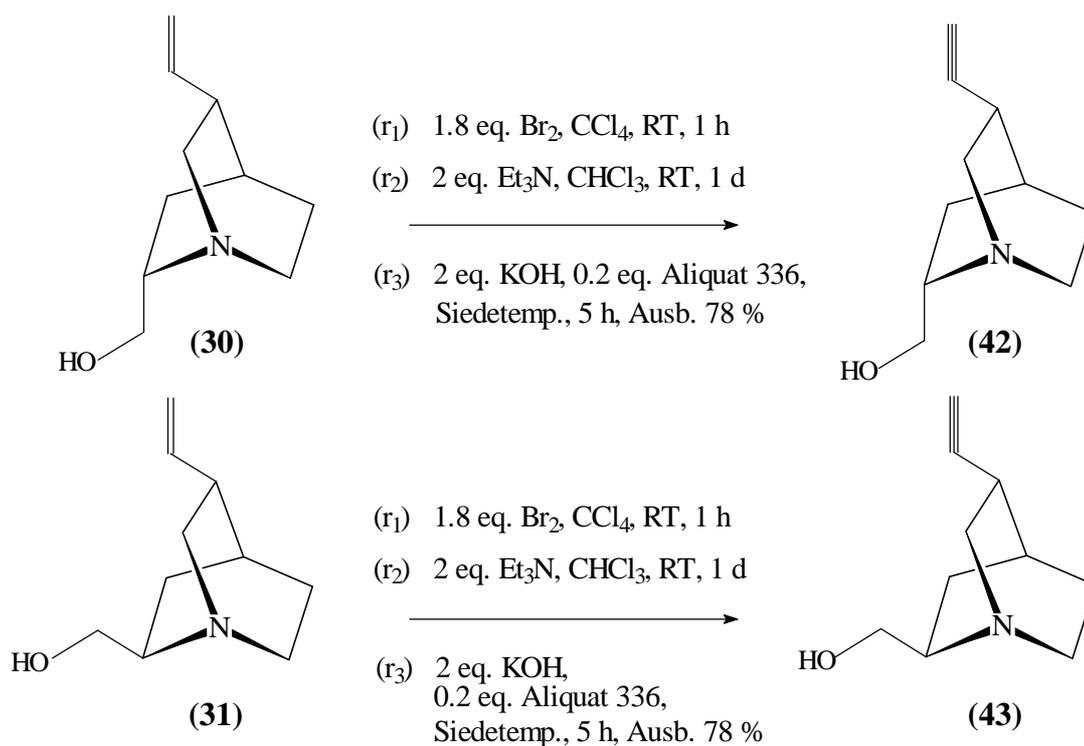


Abb. 22: Synthese der 10,11-Didehydroverbindungen **42** und **43**

Das Protokoll zur Synthese von **42** und **43** kann erfolgreich reproduziert werden. Für die Synthese der 1-Azabicyclo[2.2.2]octan-4'-yl-pyridazine (**52a-c**) und (**53a-d**) muss noch eine Alkohol-Schutzgruppe eingeführt werden, damit die inverse [4+2]-Cycloaddition im Anschluss erfolgen kann.

Die ungeschützte OH-Funktion von **42** bzw. **43** könnte in Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Overheu⁷⁸⁾ in einer unerwünschten nucleophilen 1,4-Addition

insbesondere an den 3,6-disubstituierten Tetrazinen (**21c**) und (**21b**) angreifen. Overheu⁷⁸⁾ beschreibt die Reaktion von Nucleophilen (wie z.B. Methanol) mit 1,2,4,5-Tetrazin-3,6-dicarbonsäure-dimethylester (**21c**). Als Zersetzungsprodukte werden nach initialer Ringöffnung der Tetrazine (**21b-c**) Pyrazol- und Pyrazolin-Derivate isoliert.

4.2 Etablierung von Schutzgruppen an den Carbinolfunktionen 42 und 43

4.2.1 Blockierung der Hydroxylgruppe mit Trimethylsilylchlorid

In der präparativen organischen Chemie wird Trimethylsilylchlorid⁷⁹⁾ als Reagenz zur Blockierung von OH-Gruppen verwendet. Um nucleophile Konkurrenzreaktionen der OH-Funktion mit den Tetrazinen **21a-c** zu vermeiden, werden die Alkohole **42** und **43** aus Kap. 4.1. in die Trimethylsilylether **44** und **45** übergeführt.

Die Reaktion wird in Gegenwart einer Base (z.B. Triethylamin) durchgeführt, um entstehenden Chlorwasserstoff als Aminhydrochlorid abzufangen. Eine wässrige Aufarbeitung des Reaktionsgemisches ist nicht erforderlich; das Lösungsmittel wird direkt im Vakuum entfernt. Zum Schluss erfolgt die Abtrennung des Ammoniumsalzes durch Säulenchromatographie. Die Ausbeuten für die Silylether **44** und **45** sind nahezu quantitativ (Ausb. 90-98 %).

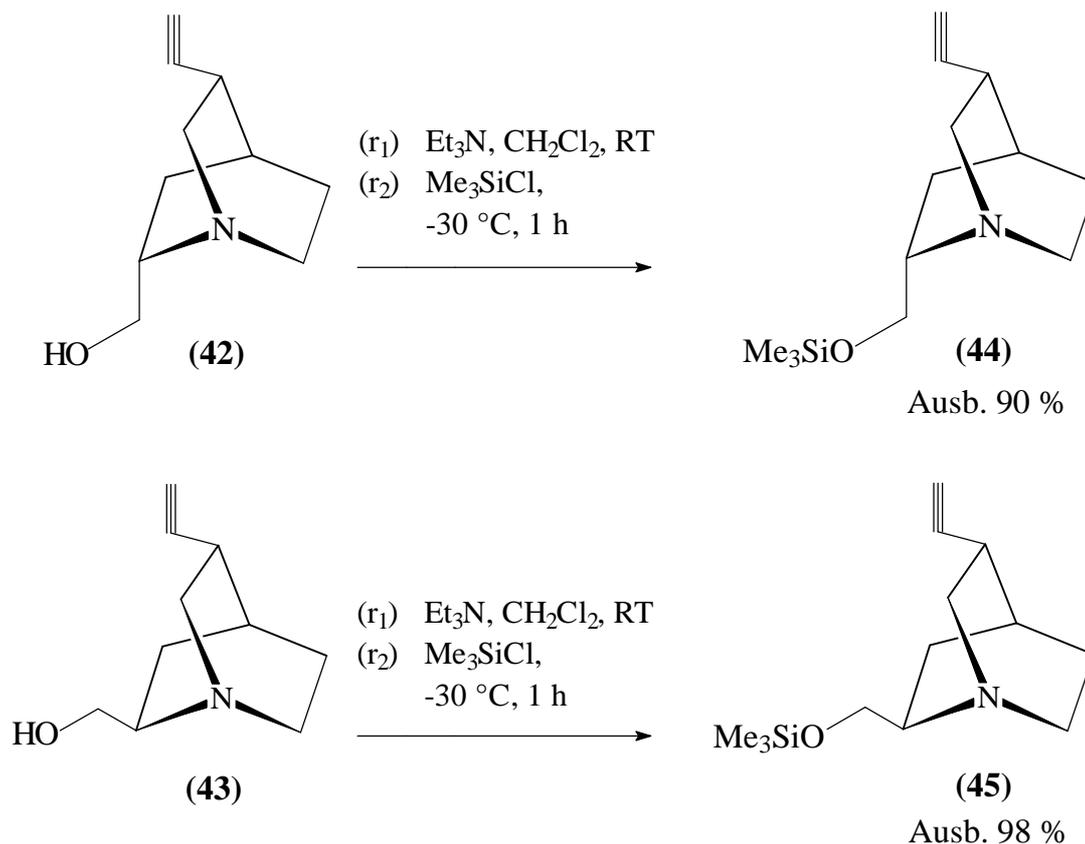


Abb. 23: Schutzgruppenmanipulation mit Trimethylsilylchlorid

4.2.2 Umsetzung der geschützten 10,11-Didehydroverbindungen 44 und 45 mit 3,6-disubstituierten Tetrazinen (21a-c)

Die Reaktion wird unter den klassischen Reaktionsbedingungen für Diels-Alder-Reaktionen mit inversem Elektronenbedarf durchgeführt^{80,81}. Als Dienophil-Komponente fungieren die 10,11-Didehydroverbindungen (44) und (45) und als Dien-Komponente die Tetrazine **21a-c**. Die Reaktion wird in wasserfreiem Toluol bei Siedetemperatur durchgeführt.

Der initialen [4+2]-Cycloaddition folgt die N₂-eliminierende Cycloreversion zu den Pyridazin-Derivaten (**46a-c**) (vgl. Aufgabenstellung Kap. 2.1). Abb. 24 verdeutlicht diese Reaktion für das Diastereomer **44** exemplarisch.

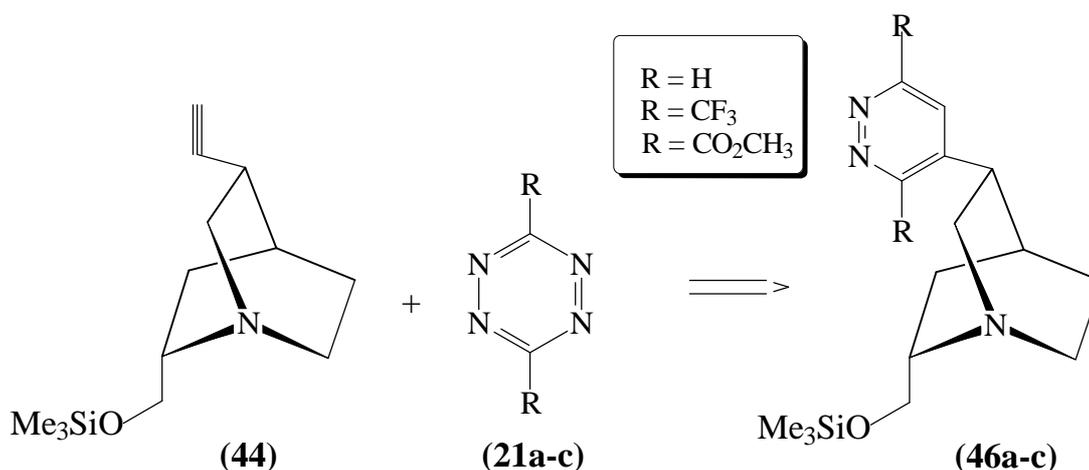


Abb. 24: [4+2]-Cycloaddition des geschützten Silylethers (**44**)

Auch nach langen Reaktionszeiten (36 Stunden) erfolgt keine Addition der dienophilen Alkineinheit von **44** an die Diazadiene **21a-c**:

Als unerwartete Nebenreaktion wird die Silylschutzgruppe vom O-Terminus abgespalten. Nach spektroskopischen Daten werden nicht die gewünschten Pyridazin-Derivate (**46a-c**) isoliert, sondern der entschützte β -Amino-alkohol **42**. Offensichtlich ist die dienophile Alkinfunktion von **44** trotz der forcierten Reaktionsbedingungen gegenüber einem Abfang durch **21a-c** als Dien indifferent. Verantwortlich für die "selbstinduzierte" Entschützung ist ein intramolekular katalysierter Vorgang.

Epperson⁸²⁾ beschreibt die Methanolyse von Chinin- und Chinidinstern. Ursache für diese Reaktion ist die Nucleophilie des freien Elektronenpaares des Brückenkopf-Stickstoffs, die eine intramolekulare Katalyse begünstigt.

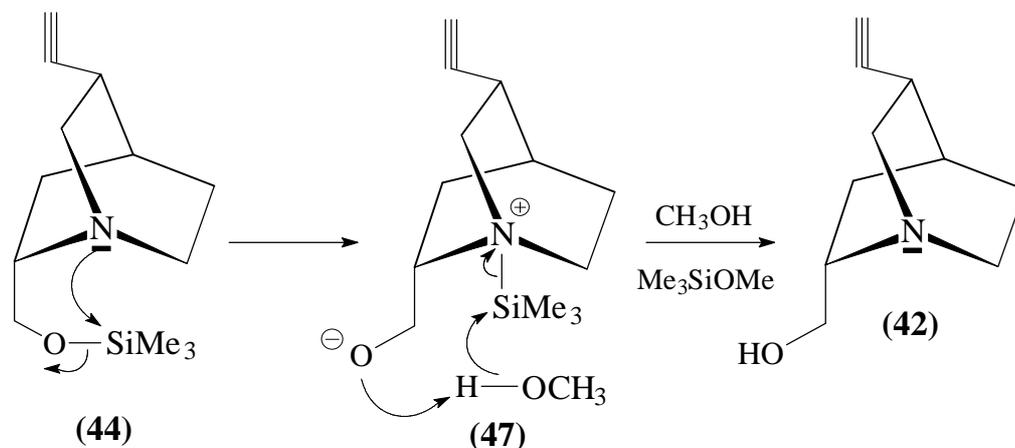


Abb. 25: Hypothetische Reaktionsfolge der selbstinduzierten Entschützung mit Chinuclidin-Stickstoff als nucleophilem Katalysator

Der in Abb. 25 dargestellte Reaktionsablauf wird durch einen am Silizium pentakovalenten Übergangszustand und die intramolekulare “Assistenz“ des Brückenkopf-Stickstoffs von **44** unterstützt. Dieser spontane Reaktionsschritt wird erstens durch die hohen Temperaturen (Siedetemp. / Toluol) favorisiert. Zweitens kommt das Elutionsmittel in Betracht, das aus tert. Butylmethylether und Methanol im Verhältnis 2:1 besteht.

Durch die Anwesenheit von Methanol tritt Methanolyse ein. Selbst nach Verzicht auf Säulenchromatographie (Reinigung durch Destillation) wird lediglich Alkohol **42** isoliert. Diese selbstinduzierte Deblockierung der Silylether **44** und **45** erfordert einen Schutzgruppenwechsel. Die OH-Schutzgruppe wird aus den oben genannten Gründen so gewählt, dass sie gegenüber den extremen Temperaturen und der nachfolgenden Aufarbeitung indifferent ist.

4.3 Schutz der OH-Funktion von 42 und 43 mit Boc-Anhydrid

4.3.1 Acylierung sterisch anspruchsvoller OH-Funktionen

Nach dem Protokoll von Hansen und Riggs⁸³⁾ wird die Boc-Gruppe in Phenole mit sterisch anspruchsvollen Substituenten eingeführt. Unter Einsatz von Dimethylaminopyridin (DMAP) als Acylierungskatalysator und Triethylamin konnte die Boc-Gruppe an den räumlich schwer zugänglichen OH-Terminus dirigiert werden.

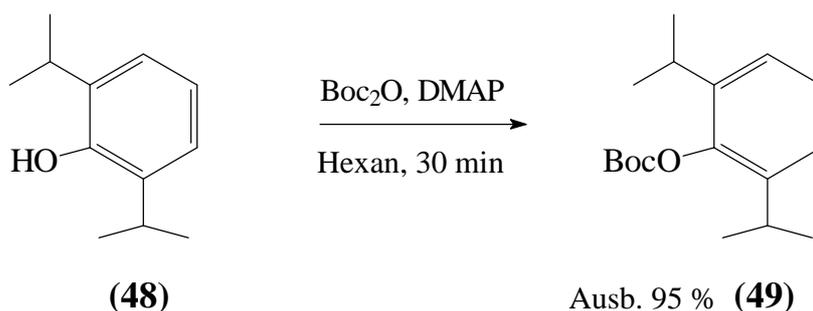


Abb. 26: Acylierung von sterisch anspruchsvollen Phenolen durch Boc₂O

Die Einführung der Boc-Schutzgruppe in die β -Aminoalkohole **42** und **43** erfolgt unter milden Reaktionsbedingungen. Die Umsetzung wird bei Raumtemperatur und Dichlormethan als Solvens durchgeführt und verläuft innerhalb 4 Tagen quantitativ³⁶⁾.

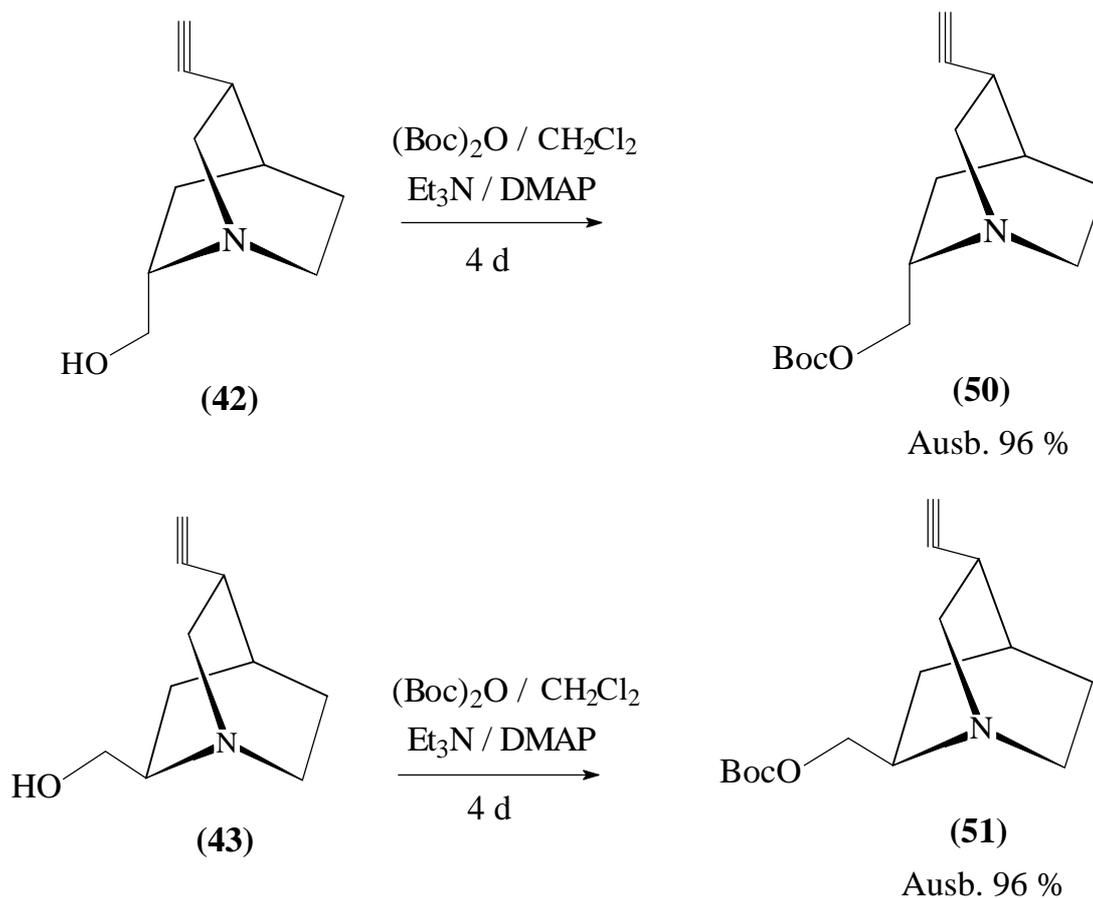


Abb. 27: Einführung der Boc-Gruppe zum Schutz der OH-Funktion

4.3.2 Umsetzung der Boc-geschützten 10,11-Didehydroverbindungen **50** und **51** mit den 3,6-disubstituierten Tetrazinen (**21a-d**)

Nach der erfolgreichen Einführung der Boc-Schutzgruppe wird als strategischer Syntheseschritt die Umsetzung der geschützten C-10 / C-11-Didehydroverbindungen **50** und **51** mit den Tetrazinen **21a-c** als Diazadiene im Sinne einer [4+2]-Cycloaddition durchgeführt. Nach bisherigen Erfahrungen stellt die geringe Reaktivität der dienophilen Alkin-Gruppe von **50** und **51** eine besondere Herausforderung dar (vgl. Kap. 4.2.2).

Der initialen Cycloaddition zu den instabilen bicyclischen Tetraaza-Addukten **23** (vgl. Kap. 2.1) folgt die Eliminierung von Stickstoff, die zu den aromatischen, substituierten Pyridazinen **52a-c** und **53a-d** führen.

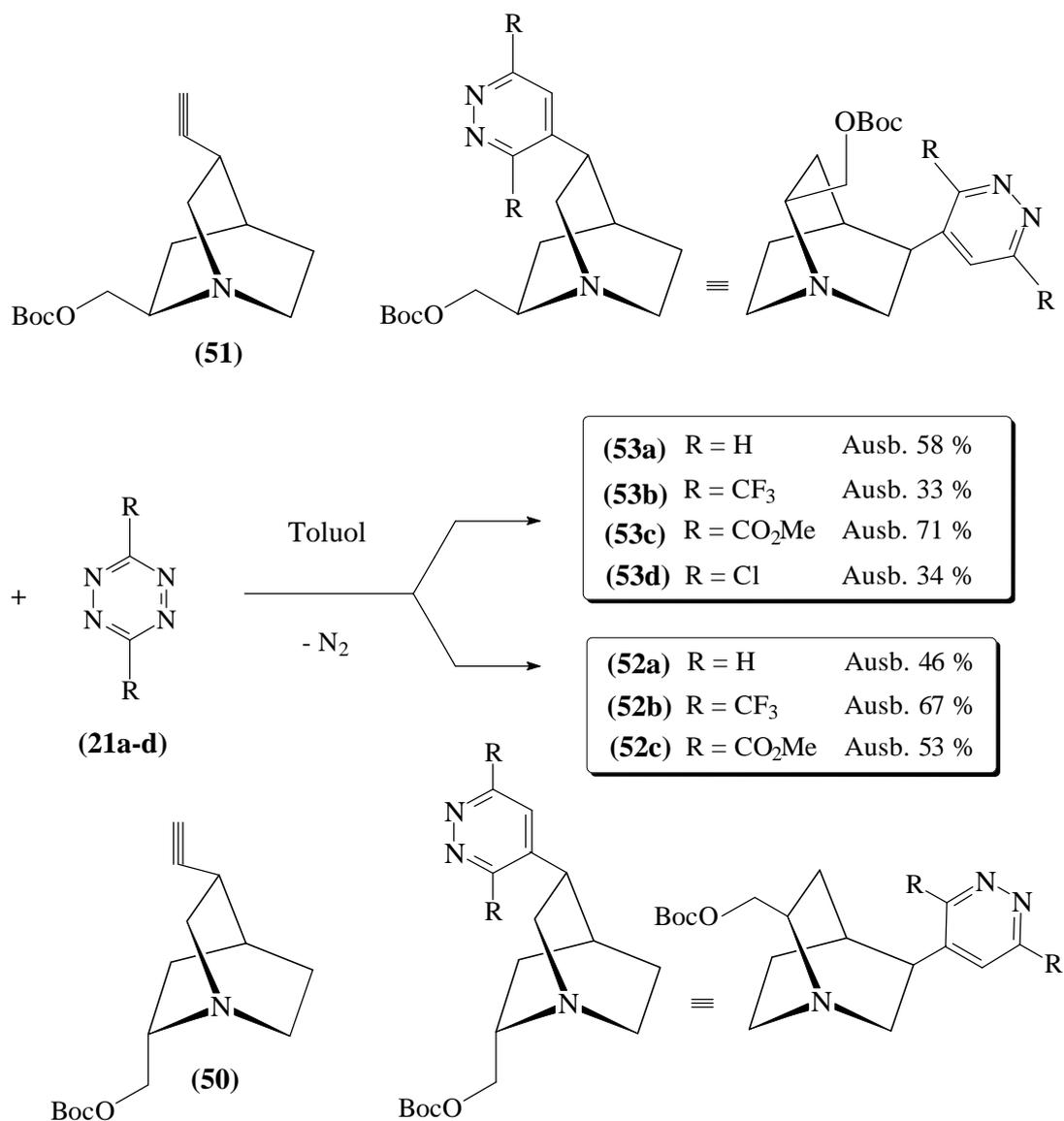


Abb. 28: Umsetzung der geschützten Verbindungen **50** und **51** mit den Tetrazinen **21a-d**

Die Entfernung der Schutzgruppe am O-Terminus der Verbindungen **52a-c** und **53a-d** zu den Zieltyp **41** konnte nicht realisiert werden. Entsprechende Versuche, mittels Trifluoressigsäure in Dichlormethan oder mit Salzsäure verschiedener Konzentrationen, führten zur Zersetzung der Edukte **52a-c** und **53a-d**.

5 Synthese von Diazin-anellierten Chinuclidin-Derivaten durch [4+2]-Cycloaddition

5.1 Anellierung an verschiedenen Azabicyclen

Anellierte Chinuclidin-Derivate gehören nach der Einteilung von Schmitt¹⁴⁾ zu den nAChR-Liganden der Klasse E (vgl. Einleitung S. 6), in denen ein kationisches N⁺-Zentrum mit einem HBA / π -Strukturelement anelliert ist. Bekannte Vertreter dieser Klasse sind die Pyridazin-anellierte Spezies **54** und **55** mit K_i-Werten von 35 und 76 nM für den (α 4)₂(β 2)₃-Subtyp; diese wurden im Arbeitskreis Seitz synthetisiert und evaluiert¹²¹⁾.

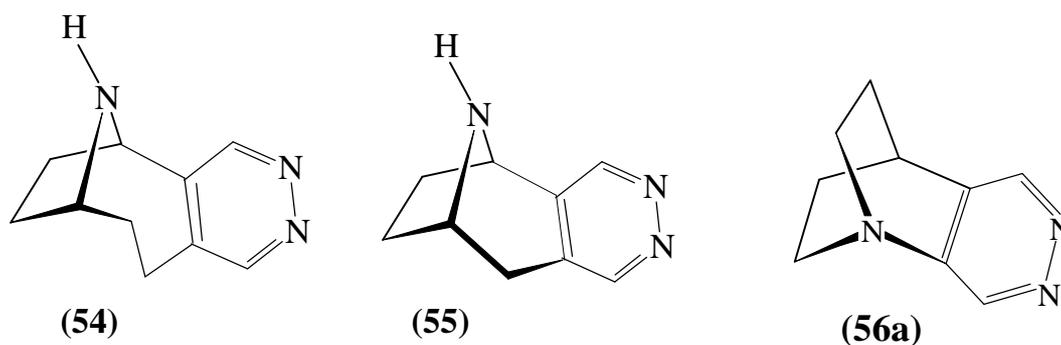


Abb. 29: Pyridazin-anellierte Spezies als neue nAChR-Liganden der Klasse E

Interessant ist es zu untersuchen, welchen Effekt ein Austausch der Azabicyclen in **54** und **55** durch das Chinuclidinsystem der Zielverbindung **56a** auf die nAChR-Affinität ausübt. Als Edukt zur Gewinnung von nAChR-Liganden vom Typ **56a** ist das Enamin **57** geeignet. Dieses sollte ausreichend dienophil sein, um mit den unterschiedlich substituierten Tetrazinen **21a-c** in einer invers gesteuerten Cycloaddition zu reagieren^{87,121}).

5.2 Strukturvariation von 3-Chinuclidinon (**58**) zum elektronenreichen Dienophil **57**

Grob und Renk haben neben Untersuchungen in der Chinuclidinreihe ausführlich die Totalsynthese des 1-Azabicyclo[2.2.2]octan-3-on-Grundgerüsts beschrieben⁸⁴⁻⁸⁶).

Die Funktionalisierung der Keto-Gruppe von 3-Chinuclidinon (**58**) steht hier im Vordergrund. Dazu wird die elektrophile Carbonylgruppe von **58** durch Kondensation mit sekundären Aminen zur elektronenreichen Dienophil-Komponente **57** transformiert (vgl. Abb. 31).

Zum Abschluss der Reaktionssequenz kann Enamin **57** als elektronenreiches Dienophil mit den elektronenarmen Dienen wie den Tetrazinen **21a-c** in einer inversen Diels-Alder-Reaktion zu den Zielverbindungen **56a-c** mit einem anellierten Pyridazinfragment umgesetzt werden (vgl. Abb 30).

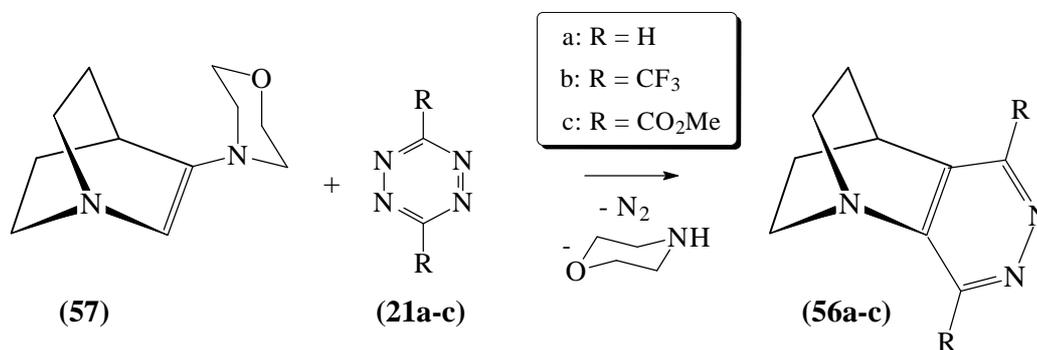


Abb. 30: Reaktionsfolge der Umsetzung des Enamins **57** mit den Tetrazinen **21a-c**

3-Chinuclidinon (**58**) lässt sich mit Morpholin in quantitativer Ausbeute (94 %) zum Enamin **57** kondensieren; die Umsetzung der Reaktionspartner erfolgt vorteilhaft mit p-Toluolsulfonsäure (p-TsOH) als acidem Katalysator in Benzol als azeotropem Schlepplmittel für freigesetztes Wasser⁸⁷⁾. Nach 18 Stunden bei Siedetemperatur ist die Umsetzung quantitativ. Die C=C-Doppelbindung im Enamin **57** ist durch das Morpholin-Segment als +M-Donator prädestiniert, als elektronenreiches Dienophil zu reagieren. Der +M-Effekt des Chinuclidin-Stickstoffs kann aufgrund des rigiden bicyclischen Käfigs nur begrenzt in Konjugation mit der Enamin-Doppelbindung treten, weil das freie Elektronenpaar orthogonal zu den p_z -Atom-Orbitalen der Doppelbindung steht.

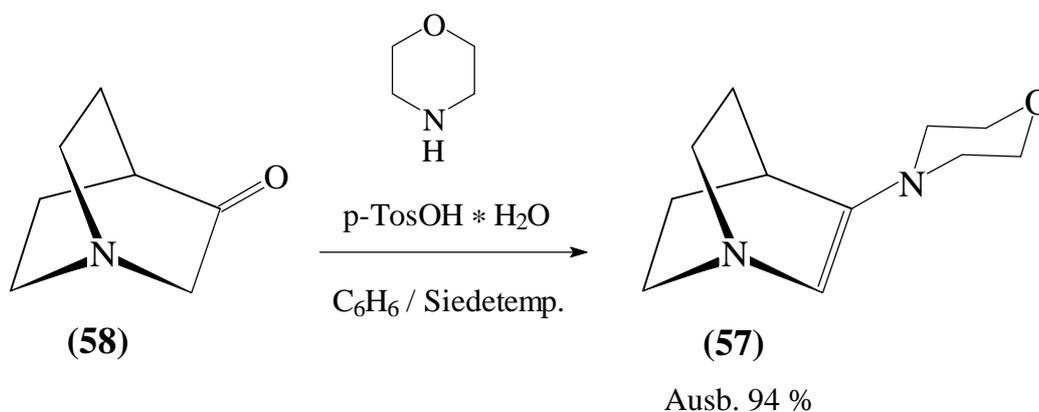


Abb. 31: Darstellung des Enamins **57**

Die elektronenreiche C=C-Doppelbindung im Enamin **57** erweist sich als sehr reaktiv. Dies zeigt Tabelle 1, in der die Reaktionsbedingungen zur Synthese Pyridazin-anellierter Chinuclidin-Analoga **56a-c** aufgeführt sind.

Tab. 1: Reaktionsbedingungen zur Synthese der anellierten Chinuclidin-Derivate **56a-c**

Verbindung	56a	56b	56c
Lösungsmittel	Toluol	Toluol	Toluol
Reaktionstemperatur [°C]	25	-55	-30
Reaktionszeit [h]	5	0.5	12
Ausbeute [%]	73	47	59

Als Produkte isoliert man die aromatischen Pyridazin-Verbindungen (**56a-c**), in guten Ausbeuten (47-73 %). Nach der einleitenden [4+2]-Cycloaddition wird Stickstoff im Zuge einer [4+2]-Cycloreversion spontan aus dem instabilen Cycloaddukt eliminiert, danach erfolgt 1,2-Eliminierung von Morpholin. Auslöser für diesen finalen Elementarschritt ist die Aromatisierung zum Pyridazin.

Die Synthese belegt, dass das Reaktionsprinzip der Diels-Alder-Reaktion mit inversem Elektronenbedarf auch auf sterisch anspruchsvolle Bicyclen übertragen werden kann^{87,88}.

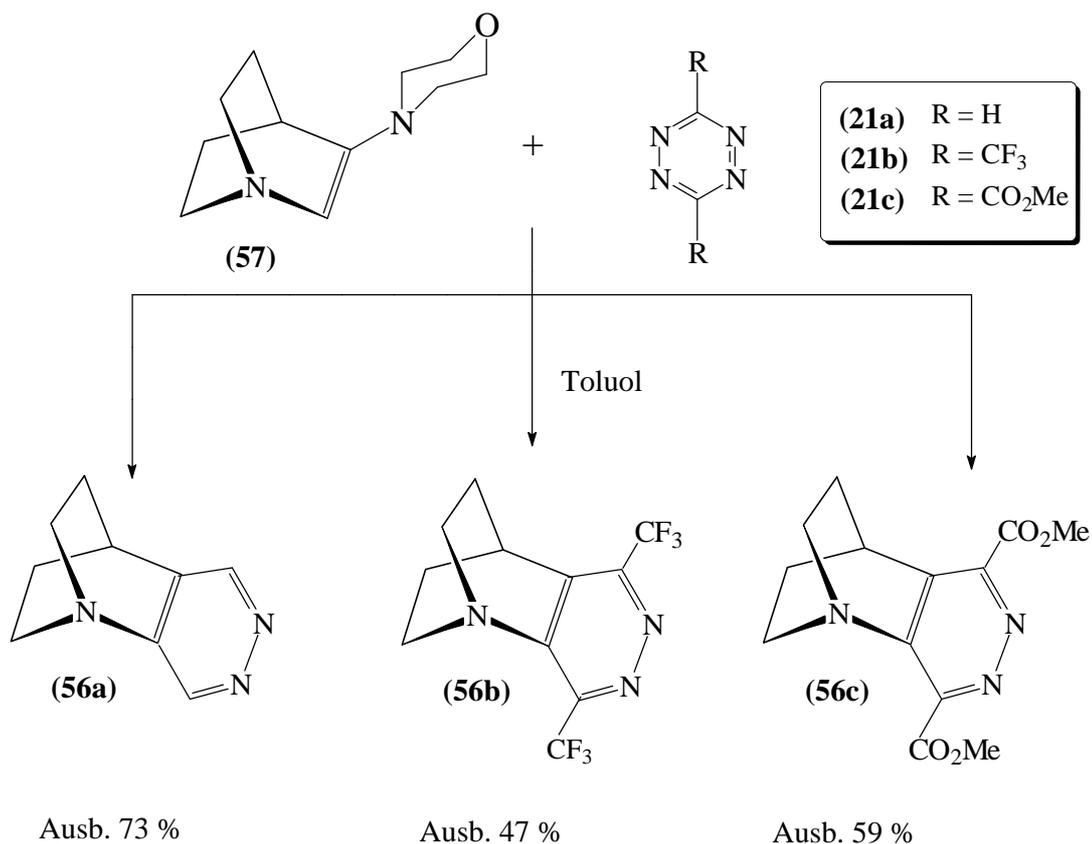


Abb. 32: Synthesefolge zu den Pyridazin-anellierten Chinuclidin-Analoga **56a-c**

Das Enamin **57** mit seiner donorstabilisierten C=C-Doppelbindung ist ein ideales Dienophil, das mit 3,6-Bis(trifluormethyl)-1,2,4,5-tetrazin (**21b**), 1,2,4,5-Tetrazin-3,6-dicarbonsäuredimethylester (**21c**) und 1,2,4,5-Tetrazin (**21a**) unter sehr milden Reaktionsbedingungen eine [4+2]-Cycloaddition eingeht.

Im Gegensatz zu analogen Umsetzungen von Enolethern⁸¹⁾, Imidoestern⁸⁷⁾ und Hydrazonen^{52,53)} verlaufen die Cycloadditionen des Enamins **57** an die Tetrazine **21b-c** bereits bei tiefen Temperaturen (von -55 °C bis -30 °C).

Ursächlich hierfür ist die “doppelte“ Aktivierung der C=C-Doppelbindung von **57** einerseits durch den Donoreffekt des Morpholinstickstoffs, andererseits durch die ausgeprägte Ringspannung im Chinuclidin-2-en-System sein.

C=C-Doppelbindungen in Dienophilen, die lediglich durch einen +M-Substituenten R aktiviert sind [z.B. Enolether (R = OMe) und Hydrazone (R = -NMe₂)], können erst unter drastischeren Reaktionsbedingungen (wasserfreies Toluol / 110 °C, wasserfreies Trichlormethan / 65 °C) an Diazadiene wie **27a-c** cycloaddiert werden.

5.3 Cycloaddition von **57** mit 1,3,5-Triazin (**59**) als Diazadiensystem

Die Strategie zur Synthese von Pyridazin-anellierten 1-Aza-bicyclo[2.2.2]octenen (**56a-c**) sollte durch die inverse Cycloaddition mit 1,3,5-Triazin (**59**) erweitert werden⁸⁹⁾. Als Ergebnis ist die Anellierung eines Pyrimidin-Fragments an das Chinuclidin-Grundgerüst zu erwarten.

Boger^{90,91)} beschreibt die Umsetzung von 1,3,5-Triazin (**59**) mit einem Alkin-Derivat **60** zur Synthese von Pyrimidin-Derivaten (**61**), das zur weiteren Darstellung von Bleomycin A₂ eingesetzt wird.

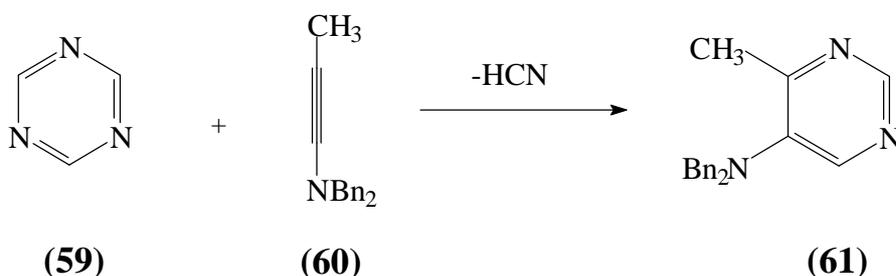


Abb. 33: Synthese einer Bleomycin-Vorstufe nach Boger⁹¹⁾

Anstelle des Alkins **60** dient hier das Enamin **57** als Dienophil, das mit 1,3,5-Triazin (**59**) unter den gewählten Bedingungen - Dioxan bei Siedetemperatur, Reaktionszeit 24 Stunden - [4+2]-Cycloaddition eingeht⁹²⁾. Blausäure wird im Zuge einer [4+2]-Cycloreversion aus dem primären Cycloaddukt eliminiert. Danach erfolgt die spontane 1,2-Eliminierung von Morpholin.

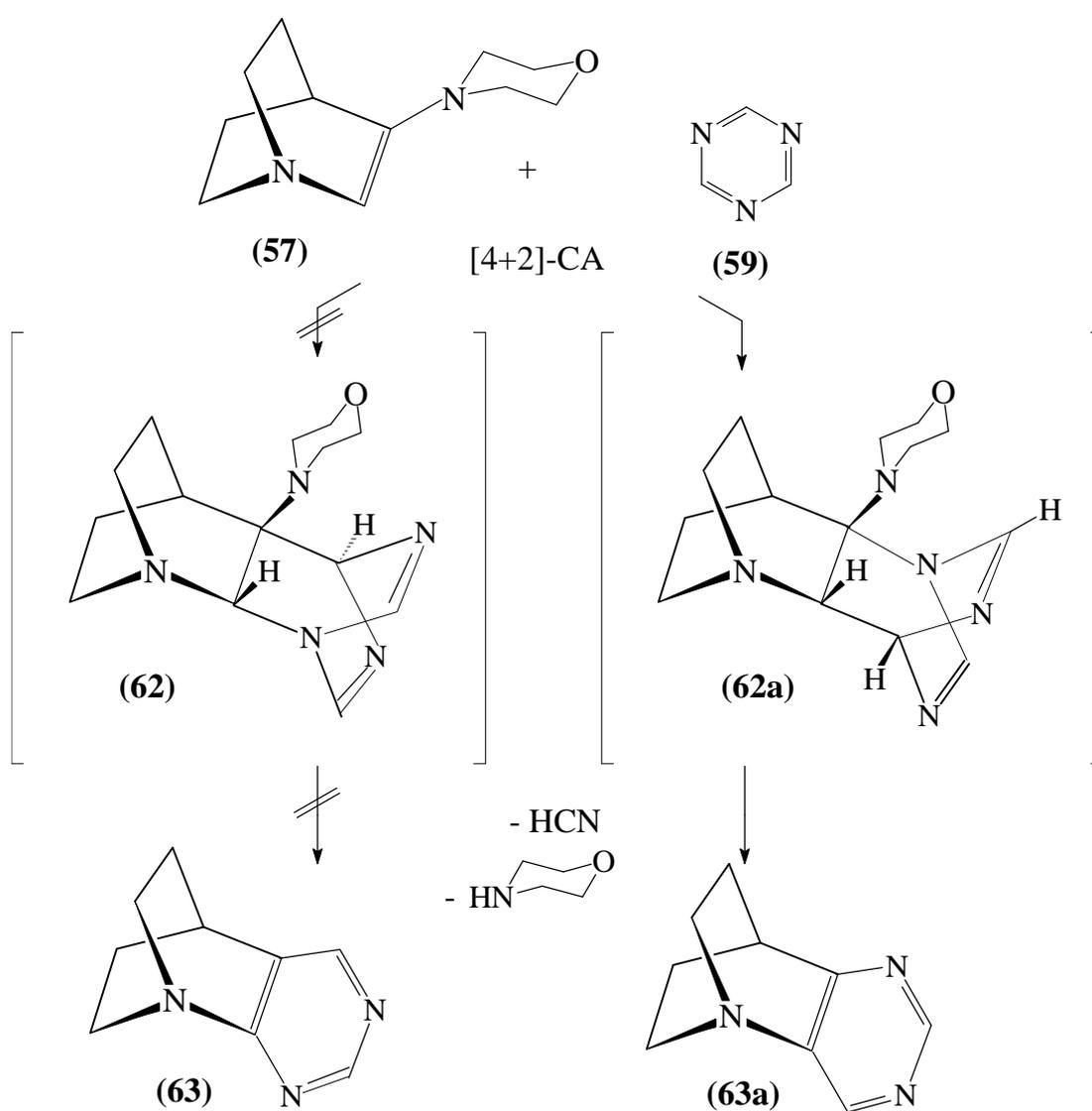


Abb. 34: Bildung des regioisomeren Pyrimidin-anellierten Chinuclidins **63a**

Von den beiden möglichen regioisomeren Endprodukten **63** und **63a** wird ausschließlich die Bildung des Pyrimidin-anellierten Chinuclidins **63a** beobachtet. Das primär entstehende Diels-Alder-Addukt **62a** stabilisiert sich unter Abspaltung von Blausäure und Morpholin. Die Bildung des regioisomeren Pyrimidins **63** wird nicht beobachtet⁸⁹⁾.

Dieser Befund steht in Übereinstimmung mit Befunden im Arbeitskreis Seitz¹²¹⁾ und von Neunhöffer^{89,93)} sowie von Boger⁹⁰⁾ zu Cycloadditionen von 1,3,5-Triazinen:

Das elektronenreichere C-2-Atom der Doppelbindung des Enamins **57** addiert bevorzugt an ein elektrophiles C-Atom des Triazins **59**, während das weniger elektronenreiche C-3-Atom von **57** an ein nucleophiles N-Atom des Triazins **59** addiert. Diese Regiochemie der Cycloaddition wird auch aus der hohen Korrelation der LCAO-Koeffizienten (nach Betrag und Vorzeichen) des HOMOs von Enamin **57** und des LUMOs von Triazin **59** abgeleitet⁹¹⁾. Die beobachtete regiospezifische Addition ist im Einklang mit der Tatsache, dass der Chinuclidin-Stickstoff keinen +M-Effekt auf die C=C-Doppelbindung ausübt.

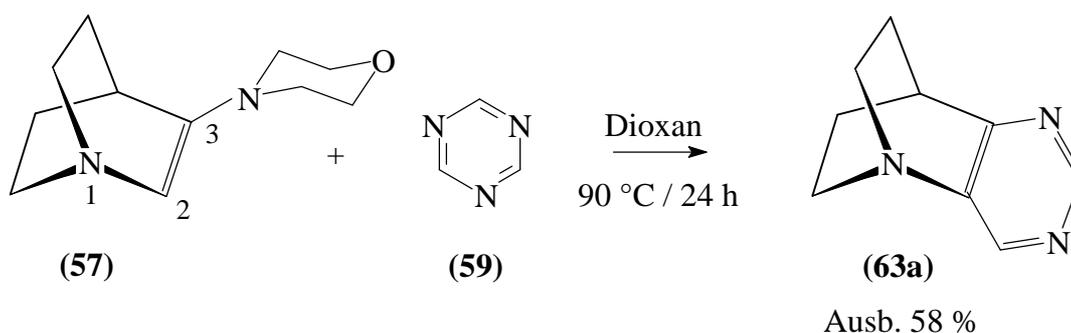


Abb. 35: Synthese substituierter Chinuclidin-Analoga **63a** mit Pyrimidinbaustein

Nach Erhitzen in Dioxan (Siedetemp. / 24 Stunden) lässt sich das regioisomere Pyrimidin-Derivat **63a** als Folgeprodukt der Cycloaddition in einer Ausbeute von 58 % isolieren. NMR-spektroskopische Untersuchungen bestätigen, dass nur das Pyrimidin-anellierte Chinuclidin **63a** gebildet wird, weil nur ein Signalsatz zu erkennen ist. Die alternative Reaktionsfolge, die zur Bildung des regioisomeren Pyrimidin-anellierten Chinuclidin **63** führt, konnte nicht beobachtet werden. Die hier erzielten Ergebnisse zur inversen Diels-Alder-Reaktion mit Enamin **57** als elektronenreiches Dienophil und den Tetrazinen **21a-c** bzw. 1,3,5-Triazin (**59**) bestätigen Reaktivitätsstudien, die im Arbeitskreis Seitz^{87,121}) und von Sauer^{52,53}) mit ähnlichen Dienophilen und substituierten Tetrazinen durchgeführt wurden.

5.4 Synthese von Spiroverbindungen des 1,4-Dihydropyridazins mit Chinuclidin-Grundstruktur durch inverse Diels-Alder-Reaktion

5.4.1 Umsetzung der semicyclischen Methylenverbindung 72 mit 3,6-disubstituierten Tetrazinen (21a-c)

Das Reaktionsprinzip der inversen Diels-Alder-Reaktion zwischen substituierten Tetrazinen und Alkenen mit semicyclischen Methylenfunktionen wurde erstmals von Seitz und Kämpchen angewendet^{94,94a}). Dabei wurde die Struktur von bis dahin unbekanntem Spiroverbindungen (Dihydro-pyridazin-dicarbonsäuren) aufgeklärt (vgl. Abb. 36).

Mit diesen Erkenntnissen sollte es möglich sein, auf analogem Weg neue Spiroverbindungen mit 1-Aza-bicyclo[2.2.2]octan-Grundstruktur zu synthetisieren.

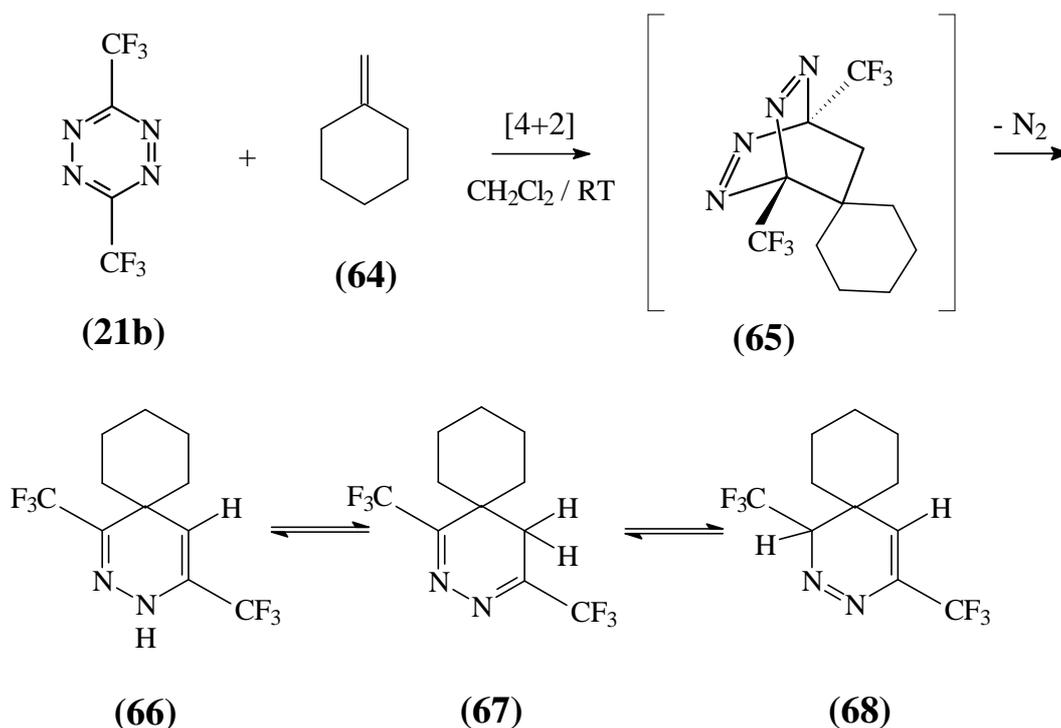


Abb. 36: Synthese von 1,4-Dihydropyridazin-Verbindungen **68**

5.4.2 Synthese von 3-Methylen-1-aza-bicyclo[2.2.2]octan (**72**)

Die Synthese von cyclischen Alkenen mit semicyclischer C=C-Doppelbindung durch Carbonyl-Methylenierung ist die Domäne von Methyltriphenylphosphoran, dem einfachsten Wittig-Reagenz.

Schwierigkeiten treten dann auf, wenn sterisch gehinderte Substrate, wie das Keton **69** (vgl. Abb. 37) umgesetzt werden sollen^{30,44}.

Durch den von Tebbe et al.^{95,96} beschriebenen Titan-Aluminiummethylen-Komplex (**70**) kann auch das sterisch anspruchsvolle Keton **69** zum Methylen-cyclohexan **71** olefiniert werden.

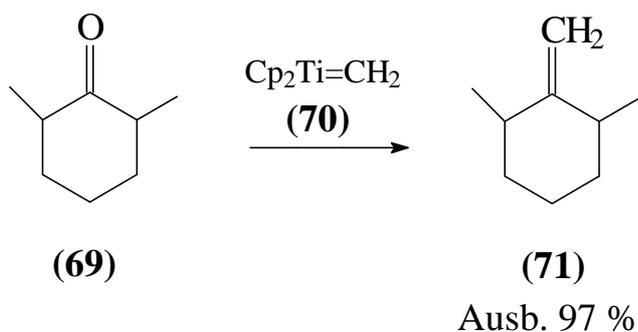


Abb. 37: Carbonyl-Methylenierung mit Tebbe-Reagenz **70**

Dieses Synthesekonzept der Methylenierung wird auf 3-Chinuclidinon (**58**) übertragen. Unter Verwendung des Titan-Aluminiummethylen-Komplexes (**70**) beträgt die Ausbeute an Alken **72** nur 28 %.

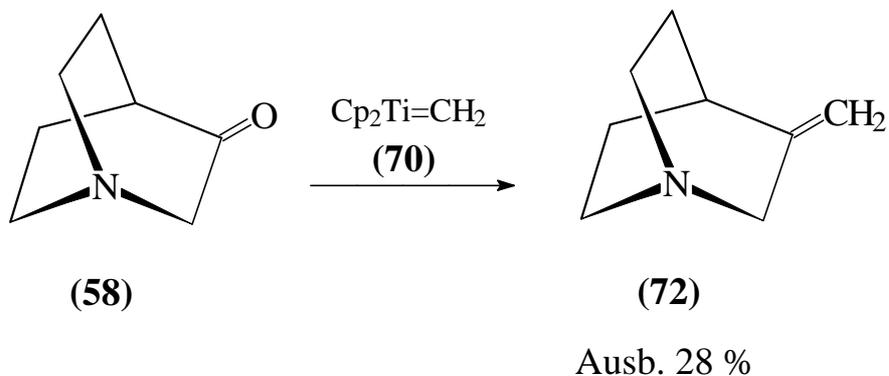


Abb. 38 Darstellung der Verbindung **72** nach der Methode von Tebbe^{95,96)}

Ursache für die geringe Ausbeute an **72** können die Reaktionsbedingungen der Aufarbeitung des intermediär auftretenden Oxametallazyklus **74** sein. Möglicherweise verläuft die Freisetzung des gewünschten Olefinierungsproduktes **75** bei der Hydrolyse mit 0.1 M wässriger Natronlauge (oder mit Methanol) nicht vollständig.

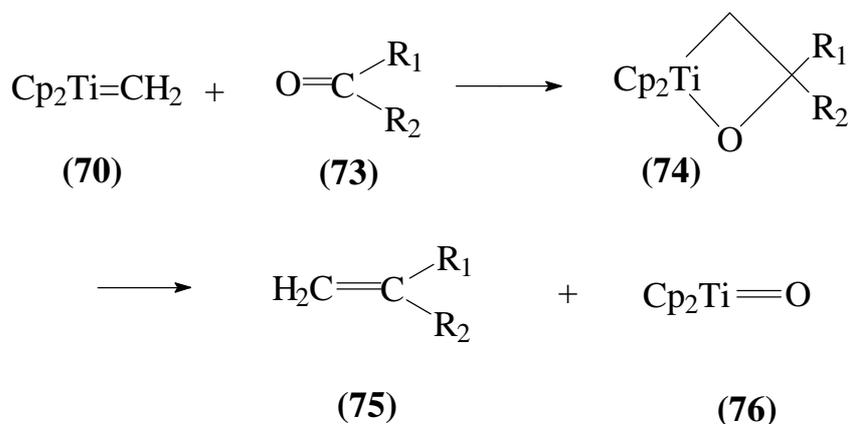


Abb. 39: Alkensynthese von Substanz **75** nach Tebbe^{95,96}

Dieses Syntheseproblem - die Darstellung semicyclischer Alkene - sollte besser durch Wittig-Olefinierung zu lösen sein. Ausgehend von 1-Aza-bicyclo[2.2.2]octan-3-on (**58**) wird das semicyclische Alken **72** durch Wittig-Reaktion synthetisiert^{38,40}. Das Ylid Methyltriphenylphosphoran kann durch Deprotonierung von Methyltriphenylphosphoniumbromid (**77**) mit Natriumhydrid in Dimethylsulfoxid als Solvens hergestellt werden. Zum Schluss wird die Carbonylkomponente **58** zugesetzt und das Reaktionsgemisch 24 Stunden bei Raumtemperatur unter Argonatmosphäre gerührt. Die quantitative Ausbeute ist auf die optimierte Reaktionsführung und auf die schonende Aufarbeitung (Kugelrohrdestillation) des Rohproduktes zurückzuführen.

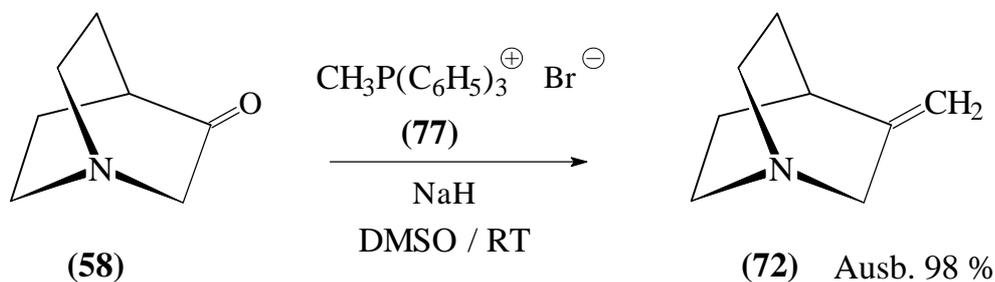


Abb.40: Syntheseweg zu 3-Methylen-1-aza-bicyclo[2.2.2]octan (**72**)

5.4.3 Anwendung der Synthesestrategie der inversen Diels-Alder-Reaktion von semicyclischen C=C-Doppelbindungen mit den Tetrazinen 21a-c

Die Synthese von Spiro[3-(1-aza-bicyclo[2.2.2]octan)-3',6'-bis-(trifluormethyl)-1'-H-dihydropyridazin] (**78b**) konnte zunächst nicht unter den klassischen Reaktionsbedingungen realisiert werden^{80,81} (Umsetzung in Dioxan bzw. Toluol bei Raumtemperatur bzw. Siedetemperatur (vgl. Tab. 2)).

Tab.2: Optimierung der Reaktionsbedingungen zur Synthese der Spiroverbindungen (**78a**) und (**78b**)

Verbindung / Ausbeute [%]	(78a)	(78b)
Dioxan / Siedetemp.	Zersetzung	Zersetzung
Dioxan / RT	keine Umsetzung	keine Umsetzung
Toluol / Siedetemp.	Zersetzung	Zersetzung
Toluol / RT	keine Umsetzung	keine Umsetzung
Dichlormethan / Siedetemp.	6	unter 5
Dichlormethan / RT	keine Umsetzung	11
Trichlormethan / Siedetemp.	36	Zersetzung
Trichlormethan / RT	keine Umsetzung	23

Entscheidend für die erfolgreiche Synthese war die Optimierung der Reaktionsparameter, wie die Wahl des Lösungsmittel und der Temperatur. Die Umsetzung des Alkens **72** mit dem Tetrazin **21b** wurde bei Raumtemperatur in Trichlormethan als Solvens durchgeführt. Die Reaktionsbedingungen mussten bei Verwendung des reaktionsträgeren 1,2,4,5-Tetrazins (**21a**) als Dien-Komponente modifiziert und optimiert werden. Zur Optimierung der [4+2]-Cycloaddition wurden verschiedene Lösungsmittel eingesetzt (vgl. Tab. 2).

Am besten ist die Umsetzung zwischen Alken **72** und den Diazadienen (**21a-b**) in Trichlormethan als Solvens (Ausb. 23-36 %).

Während das trifluormethyl-aktivierte Tetrazin **21b** bereits bei Raumtemperatur vom Alken **72** als Dienophil abgefangen wird, muss bei der Cycloaddition des reaktionsträgeren 1,2,4,5-Tetrazins (**21a**) die Reaktionstemperatur auf 65 °C erhöht werden.

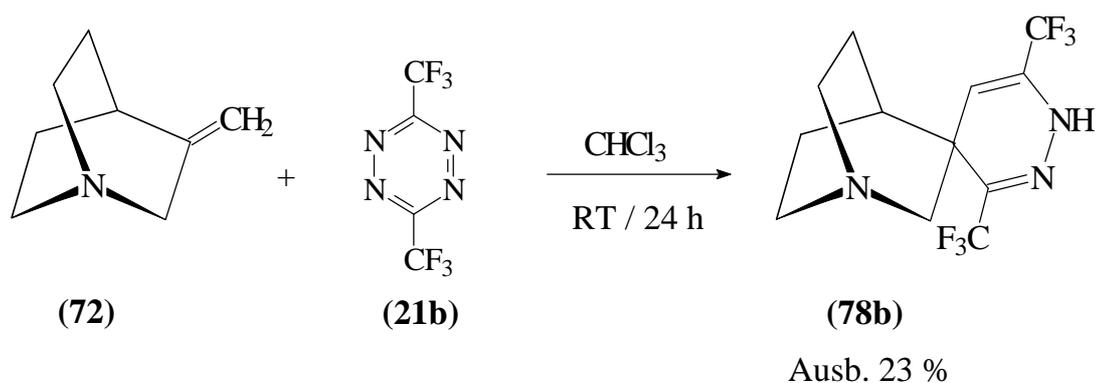


Abb. 41: Umsetzung von 3-Methylen-1-azabicyclo[2.2.2]octan (**72**) mit Tetrazin **21b**

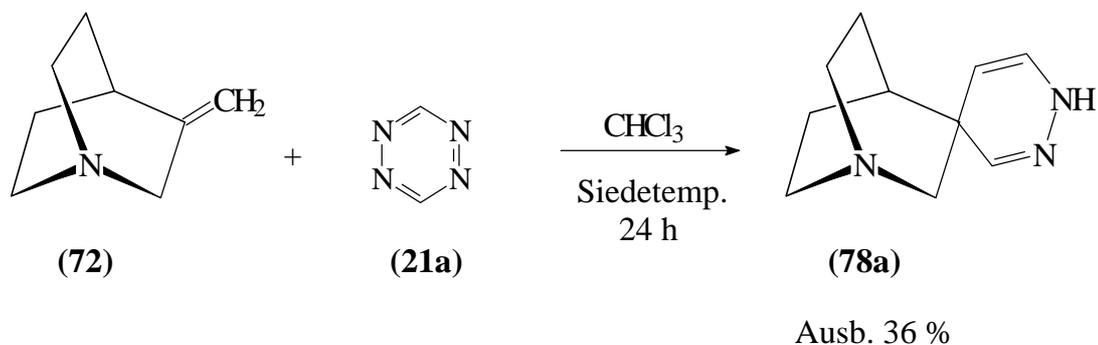


Abb. 42: Umsetzung von 3-Methylen-1-aza-bicyclo[2.2.2]octan (**72**) mit Tetrazin **21a**

Vermutlich sind die moderaten Ausbeuten an Produkt **78b** zum einen auf den sterisch anspruchsvollen 1-Aza-bicyclo[2.2.2]octan-Ring und zum anderen auf den erhöhten Raumanspruch der CF_3 -Gruppen zurückzuführen.

Die Reaktion mit Tetrazin **21a** führt bei den aufgeführten Reaktionsbedingungen nach DC-Kontrolle teilweise zur Zersetzung.

Die Strukturaufklärung von **78b** erfolgt durch die Analyse des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums. Das NH-Signal wird als verbreitertes Singulett bei $\delta = 7.10$ ppm registriert. Charakteristisch sind zudem ein Dublett bei $\delta = 6.41$ ppm und ein konstitutionsspezifisches Dublett von Dubletts bei $\delta = 6.35$ ppm. Aus den spektroskopischen Daten geht hervor, dass Verbindung (**78b**) vorliegt.

Interessant sind die stereochemischen Betrachtungen der invers gesteuerten [4+2]-Cycloaddition der Tetrazine **21a** ($\text{R}=\text{H}$) und **21b** ($\text{R}=\text{CF}_3$) an das 3-Methylen-chinuclidin **72**.

Nach der [4+2]-Cycloaddition, [4+2]-Cycloreversion und Tautomerisierung entstehen die gewünschten Spiroverbindungen **78a** bzw. **78b** mit einem zentralen

Chiralitätszentrum an dem C-3 Kohlenstoffatom. Dementsprechend werden beide Spiroverbindungen **78a** und **78b** als Racemform isoliert.

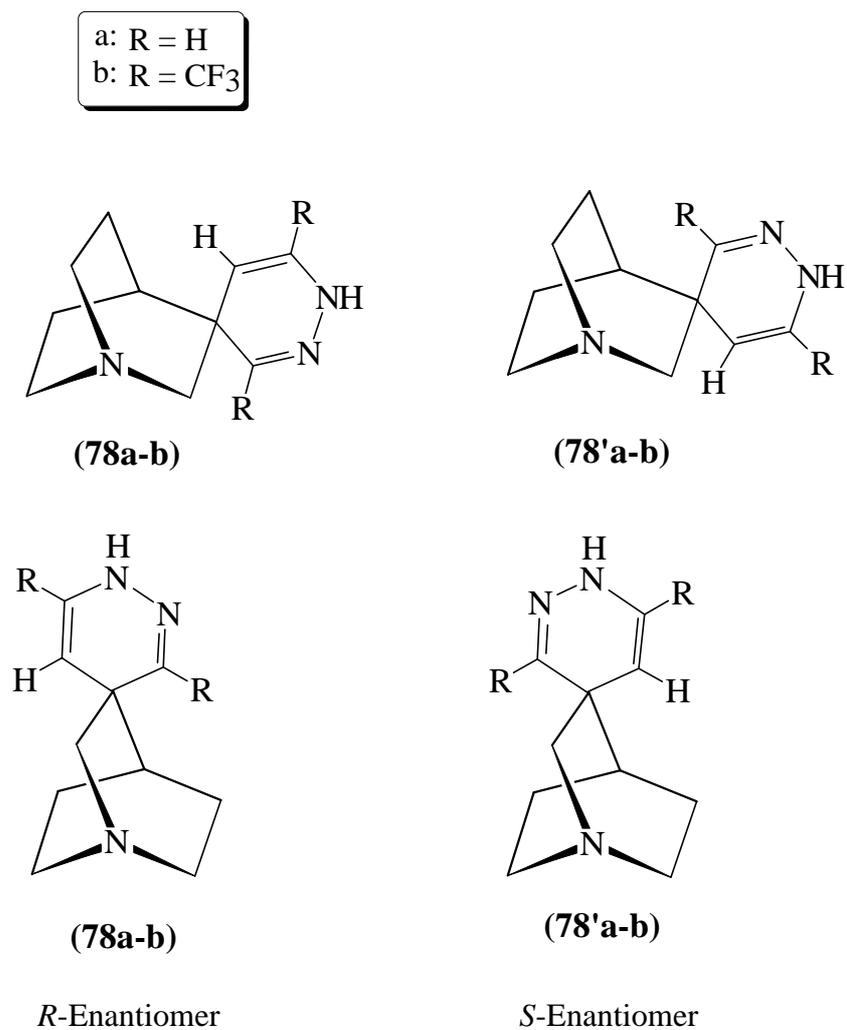


Abb. 43: Enantiomere der Verbindungen **78a** und **78b**

6 Synthese von Pyridin- und Pyrimidin- substituierten Chinuclidin-2-en-Derivaten

6.1 Strukturvariationen des Chinuclidin-2-en-Grundgerüsts als potentielle Subtyp-selektive nAChR-Liganden

Die synthetische Verknüpfung des Chinuclidin-2-en-Fragments mit den verschiedenen Azinsubstituenten soll durch Suzuki-Kupplung erfolgen (vgl. Aufgabenstellung, Kap. 2.4). Die synthetische Herausforderung besteht darin, dass die als Kupplungspartner erforderlichen Pyridyl- bzw. Pyrimidyl-substituierten Boronsäureester nur fragmentarisch in der Literatur beschrieben sind⁹⁷⁻¹⁰⁰). Deshalb muss zunächst eine brauchbare Synthese für die eingesetzten Boronsäureester als Ausgangskomponenten entwickelt werden: Nach Optimierung der Synthese der Organoborane **86** und **87** in Anlehnung an die Ausführungen von Hartmann¹⁰¹) und Potter¹⁰⁰) sind diese in guten Ausbeuten zugänglich.

Auf der Suche nach potentiellen nAChR-Liganden mit Chinuclidin-2-en-Grundstruktur sind moderne Agonisten und Antagonisten für Muskarin-Rezeptoren als Leitstrukturen von Bedeutung¹⁰²⁻¹⁰³).

Exemplarisch werden die Verbindungen **79** und **80** aufgeführt (vgl. Abb. 44), die submikromolare Affinitäten für muskarinische Rezeptoren aufweisen (M_1 : $K_i = 290$ bzw. 300 nM). Der bioisostere Austausch des Furan-Rings von **80** gegen einen Pyridin-Ring zu Ligand **40a** reduziert die Bindungsaffinität für M_1 -Rezeptoren um das 7fache^{105,106}).

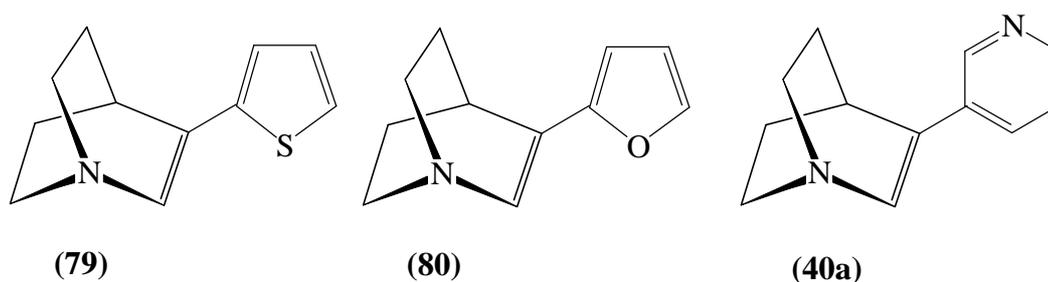


Abb. 44: Liganden des M_1 -mAChR-Subtyps

Die in der Einleitung von Schmitt und Olesen¹⁴⁻¹⁸⁾ vorgestellte Strategie zur Synthese von nAChR-Liganden soll auf Verbindungen des Typs **40** übertragen werden. Aufgabe ist es, den Furan-Ring von **80** bioisoster gegen N-Heterocyclen auszutauschen.

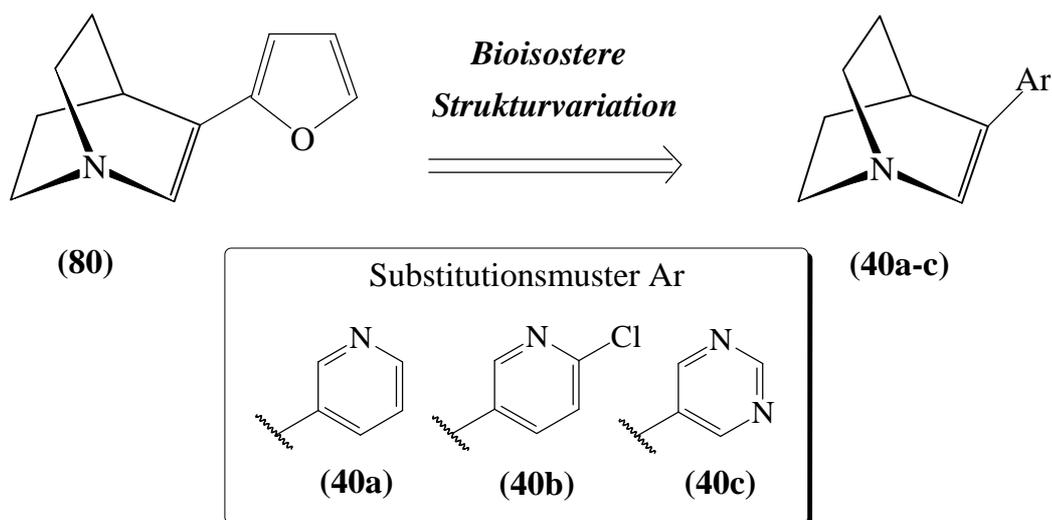


Abb. 45: Bioisostere Modifikation von **80** durch unterschiedliche Azine

6.2 Synthese des Triflats **82** als Edukt für Suzuki-Kupplungen

Die Funktionalisierung von Chinuclidinon (**58**) zum cyclischen Vinyltriflat **82** als Kupplungspartner für die Organoborane **85-87** stellt eine interessante präparative Aufgabe dar.

In Anlehnung an eine Synthesevorschrift von Rohr et al.¹⁰⁷⁾ lässt sich das gewünschte cyclische Vinyltriflat **82** herstellen. Das Keton **58** wird in Tetrahydrofuran durch frisch hergestellte Lithium-diisopropylamid-Lösung bei $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ deprotoniert und das gebildete Lithiumenolat durch ein Äquivalent Comins-Reagenz (**81**) als Triflat **82** abgefangen.

Das durch Säulenchromatographie (Kieselgel / Ethylacetat) gereinigte Triflat **82** wird in wasserfreiem, entgastem Lösungsmittel z. B. Tetrahydrofuran bei $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ aufbewahrt. Dieses ist als Lösungsmittel von Vorteil, weil es auch für die nachfolgende Suzuki-Kupplung verwendet wird.

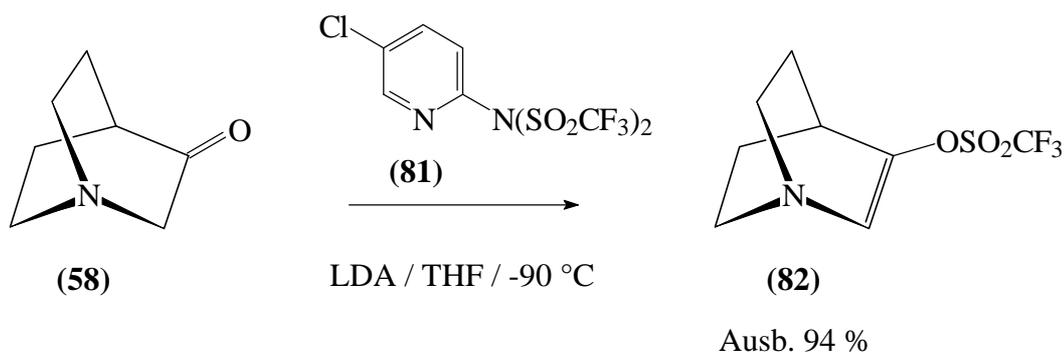


Abb. 46: Synthesefolge zum cyclischen Vinyltriflat **82**

Nach der erfolgreichen Synthese von **82** als elektrophiles Agens sind die Voraussetzungen für die Entwicklung einer Kreuzkupplungsmethode nach Suzuki erfüllt.

6.3 Ermittlung der Reaktionsparameter für Suzuki-Kupplungen des Vinyltriflates **82** mit Pyridin- bzw. Pyrimidin-substituierten Organoboranen

Nach Snieckus⁶²⁾ stellen Suzuki-Reaktionen von Triflaten mit Arylboronsäuren besondere Anforderungen an die Optimierung dieses Reaktionstyps, weil Triflate im Gegensatz zu den korrespondierenden Iodiden und Bromiden eine geringere elektrophile Reaktivität aufweisen und die Kupplungsprodukte nur in moderaten Ausbeuten erhalten werden.

Snieckus hat die Reaktivitätsabstufung ($X = I > Br > OTf \gg Cl$) verschiedener Arylhalogenide und -triflate Ar-X bei Kupplungen mit Phenylboronsäure als Modellsubstanz ermittelt.

Nach Sondierung einiger Verfahren für Suzuki-Reaktionen^{59,60)} soll hier näher auf die Methode von Potter eingegangen werden^{100,101)}. Potter beschreibt die Kupplungs-Reaktion des Steroid-Triflats (**83**) mit kommerziell erhältlichem 3-Pyridyl-diethylboran (**85**), das als Pyridin-Fragment mit dem Triflat **83** zu **84** gekuppelt wird.

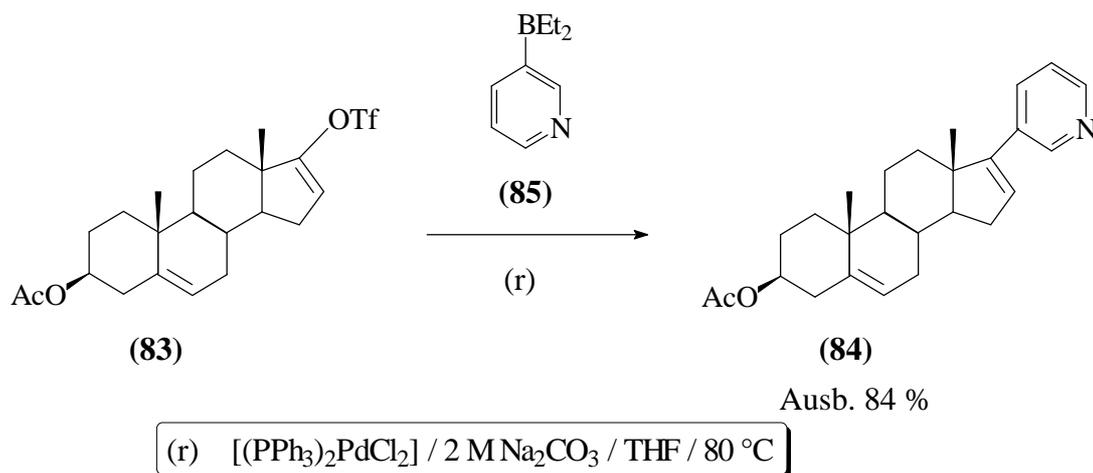


Abb. 47: Synthesefolge zum Kupplungsprodukt **84** nach Potter

Potter verwendet als Katalysator Bis(triphenylphosphin)-palladium(II)-chlorid (L_2PdCl_2), das Boran **85** wird durch die wässrige 2 M Natriumcarbonatlösung für den Katalysezyklus aktiviert (vgl. Kap. 2.2, Abb. 13). Die kurze Reaktionszeit von einer Stunde bei 80 °C und der Verzicht auf den Zusatz von Lithiumchlorid zur Reaktivitätssteigerung sollten eine optimistische Prognose für die eigene Syntheseroute aufzeigen. Ein weiterer Vorteil ist die Aufarbeitung unter pH-neutralen Bedingungen.

6.4 Suzuki-Kupplung des Triflates **82** nach der Variante von Potter

Die Variante nach Potter sollte erfolgreich auf Pyridin- und Pyrimidin-substituierte Arylboronsäure-Derivate als Kupplungspartner für das Triflat **82** mit den potentiellen Liganden **40a-c** als Zielverbindungen übertragen werden.

Voraussetzung für die Reproduzierbarkeit der Kohlenstoff-Kohlenstoff-Verknüpfung ist die Verwendung von entgastem Tetrahydrofuran und entgaster 2 M Natriumcarbonat-Lösung; wenn möglich sollte diese immer frisch hergestellt werden, um Ausbeuteverluste zu vermeiden. Weiterhin ist zu beachten, dass das Ölbad auf 80 °C temperiert ist, damit eine längere Aufwärmphase umgangen wird, die unerwünschte Zersetzungsreaktionen fördert. Unter den hier optimierten Reaktionsbedingungen konnten die Verbindungen **40a** und **40b** mit Pyridin- bzw. Chlorpyridin-Substituent in 3-Position des Chinuclidin-2-en-Grundgerüsts nach 18 Stunden bei 80 °C in guter Ausbeute (53-67 %) isoliert werden.

Die Einführung des Pyrimidin-Substituenten erweist sich als schwierig, weil Pyrimidin-5-yl-boronsäure zunächst nicht in ausreichender Menge synthetisiert werden konnte. Die literaturbekannten Verfahren sind z.T. nicht reproduzierbar^{97,108-110}.

Hartmann¹⁰¹ und Potter¹⁰⁰ publizieren die Synthese eines tetravalenten Lithium-Boronat-Salzes (**87**) ausgehend von 5-Brom-pyrimidin und Borsäuretrimethylester. Die Synthese des gewünschten Organoboransalzes **87** verlief glatt und in guten

Ausbeuten, so dass der weitere Weg der Suzuki-Kupplung mit Triflat **82** unproblematisch verläuft. Die Verbindungen **(40a)**, **(40b)**, und **(40c)** konnten in moderaten bis guten Ausbeuten (28-67 %) synthetisiert werden (vgl. Abb. 48).

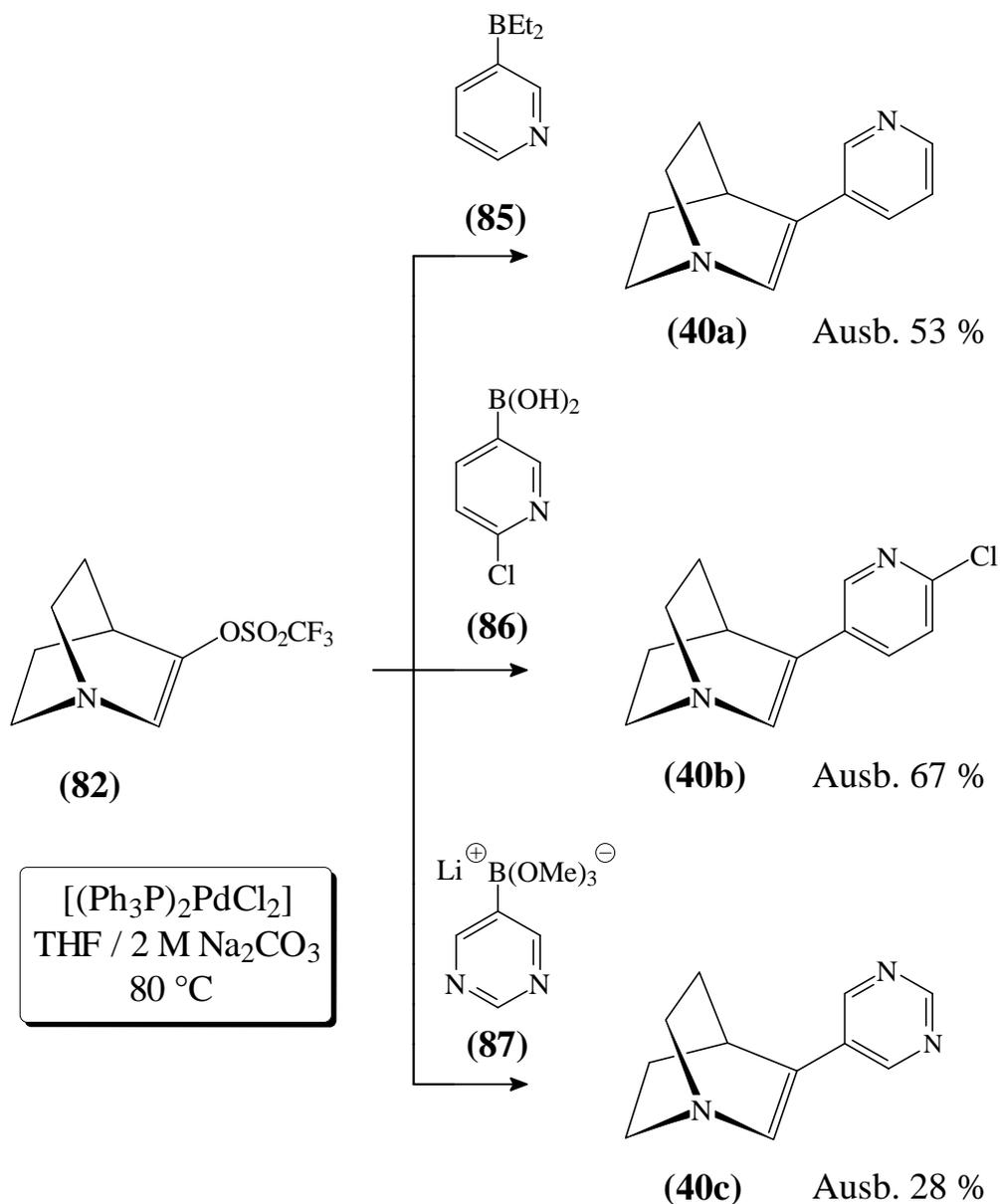


Abb. 48: Reaktionsbedingungen und Reaktionsfolge für die Suzuki-Kupplungen des Vinyltriflates **82**

Die Umsetzung des Vinyltriflates **82** mit dem Lithium-trimethoxy-(5-pyrimidyl)-boronat (**87**) führte zur Zielverbindung **40c** mit nur 28 % Ausbeute.

Daraufhin wurden die Reaktionsparameter (vgl. Abb. 49) der Suzuki-Kupplung variiert. Das Ziel der Ausbeute-Optimierung wurde durch einen 2.2-fachen Überschuss von Li-Salz **87** im Vergleich zum elektrophilen Vinyltriflat **82** sowie durch Steigerung der Molzahl an L_2PdCl_2 auf 5.6 mol% erreicht. Durch diese Variation der Reaktionsparameter konnte die Ausbeute auf 68 % erhöht werden.

Die Ausbeute an **40c** wird nach diesen Erfahrungen auch durch die begrenzte Löslichkeit des Boronatsalzes **111** limitiert.

Huth¹¹¹⁾ beobachtete ähnliche Löslichkeitsprobleme für Arylboronsäuren bei Umsetzungen in Toluol. Zur Steigerung der Ausbeute wurde als Lösungsvermittler Ethanol eingesetzt. Dazu musste das optimale Verhältnis von Tetrahydrofuran und dem Lösungsvermittler Ethanol ermittelt werden. Das Ergebnis ist ein Verhältnis Tetrahydrofuran : Ethanol = 3:1. Das führte zu einer beachtlichen Steigerung der Ausbeute von 28 % auf 68 %.

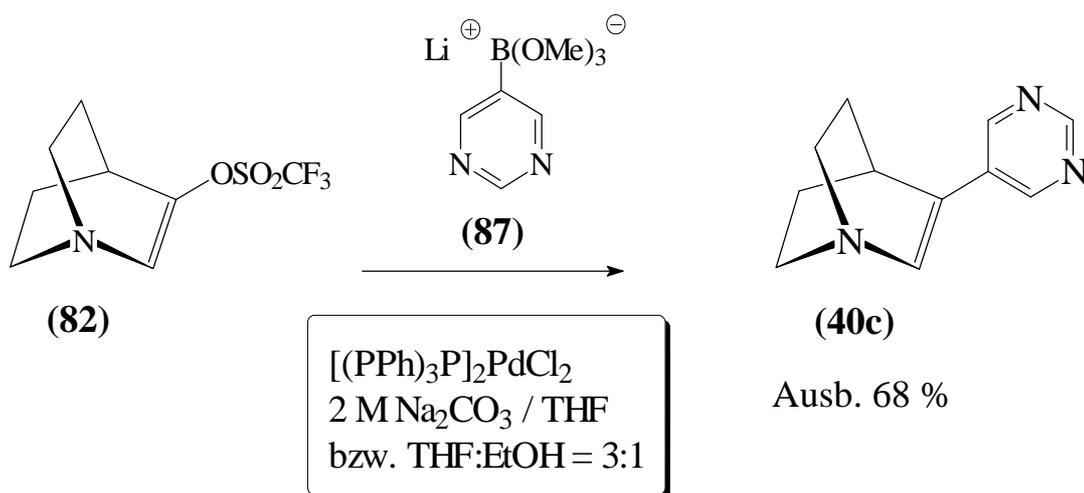
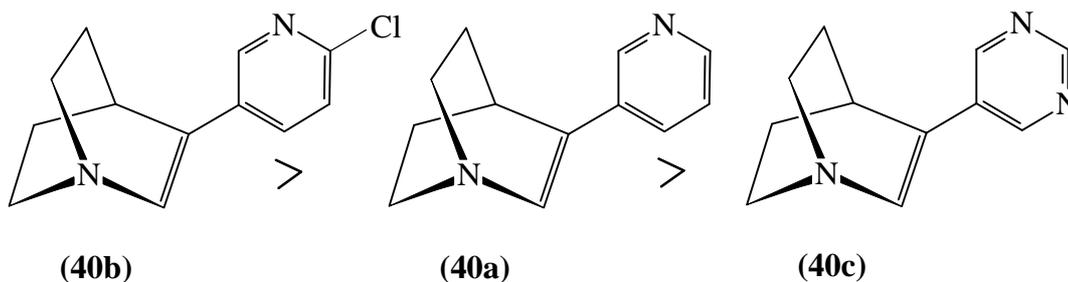


Abb. 49: Synthesefolge unter optimierten Bedingungen für die Suzuki-Kupplung des Triflates **82**

6.5 Biologische Wertbestimmung

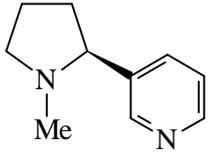
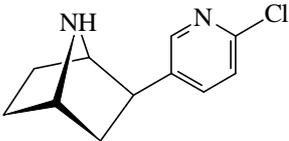
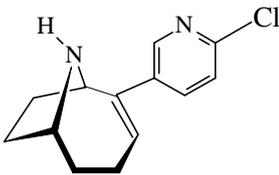
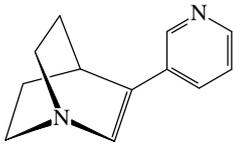
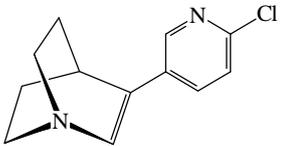
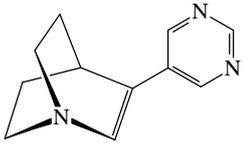
Die neuen nAChR-Liganden **40a-c** wurden in Radioliganden-Bindungsstudien auf ihre in-vitro Affinität zum $(\alpha 4)_2(\beta 2)_3$ - und $(\alpha 7^*)$ -Subtyp getestet und die Ergebnisse mit denen von (-)-Nicotin, (\pm)-Epibatidin²⁴⁾ und UB 165 verglichen^{30-32,112)} (vgl. Tab. 3).

Die Radioliganden Bindungssays, die für die Bestimmung der Affinitäten der Liganden zu den $(\alpha 4)_2(\beta 2)_3$ - und $(\alpha 7^*)$ -nAChR-Subtypen zum Einsatz kamen, werden von Gündisch¹²⁴⁾ beschrieben. Für die Ermittlung der Affinität zum $(\alpha 4)_2(\beta 2)_3$ -Subtyp verwendeten Gündisch et al. (\pm)-[³H]-Epibatidin und eine Membranfraktion aus Schweineebennieren¹²³⁻¹²⁴⁾.



Die Testverbindungen **40a-c** demonstrieren, dass Verbindungen mit dem Chinuclidin-2-en-Baustein als kationischem Pharmakophorelement und variablen Heteroaryl-HBA / π -Element in der Tat nAChR-Liganden darstellen. Ihre Affinitäten zum $(\alpha 4)_2(\beta 2)_3$ -Subtyp liegen im unteren nanomolaren Bereich mit K_i -Werten zwischen 2 und 12 nM, und einer Abstufung: **40b** > **40a** > **40c**. Die höchste Affinität besitzt **40b** mit einem $K_i = 2.2$ nM. Das ist dreifach geringer als die des Naturstoffs Nicotin (**1**). Die Affinitäten zum $(\alpha 7^*)$ -nAChR-Subtyp sind mit K_i -Werten zwischen 27 und 750 nM deutlich geringer, so dass eine Selektivität zugunsten des $(\alpha 4)_2(\beta 2)_3$ -Subtyps festzustellen ist. Sie ist jedoch weniger ausgeprägt als beim Nicotin (**1**).

Tab. 3: Affinitäten der Chinuclidin-Analoga **40a-c**

Verbindung	$(\alpha 4)_2(\beta 2)_3 / K_i$ (nM)	$\alpha 7^* / K_i$ (nM)
 <i>S</i> -(-)-Nicotin (1)	0.84 ±0.132	130 ±10
 (+)-Epibatidin (9)	0.008 ±0.001	4 ±0.5
 UB-165 (18b)	0.04 ±0.004	12 ±2.5
 (40a)	7.6 ±0.49	85.2 ±2.7
 (40b)	2.2 ±0.52	26.8 ±4.1
 (40c)	12.2 ±0.18	751 ±52.3

7 Synthese von Spiro-Tropan-Derivaten durch inverse [4+2]-Cycloaddition

7.1 3-Methylentropan 89 als Dienophil

Die erfolgreich angewandte Synthesemethode zur Gewinnung von Spiroverbindungen der Chinuclidin-Reihe sollte auch auf die entsprechenden Verbindungen der Tropanreihe übertragen werden (vgl. Kap. 5.2).

Zur Synthese von Spiroverbindungen vom Typ **90a-c** soll zunächst 3-Tropanon (**88**) durch Olefinierung zum 3-Methylentropan (**89**) mit semicyclischer Methylengruppe funktionalisiert werden¹¹³⁾. Für diese Transformation könnte das bereits für 3-Chinuclidinon (**58**) entwickelte Carbonylolefinierungs-Verfahren nach Wittig (vgl. Kap. 5.2.2) zum Einsatz kommen⁴⁰⁾.

3-Methylentropan (**89**) soll anschließend als inverses Dienophil mit den Tetrazinen **21a-c** umgesetzt werden (vgl. Abb. 50). Als Reaktionsprodukte sind je nach "facialer Selektivität" des Diazadiens Spiroverbindungen vom Typ **90** und / oder **90'** zu erwarten.

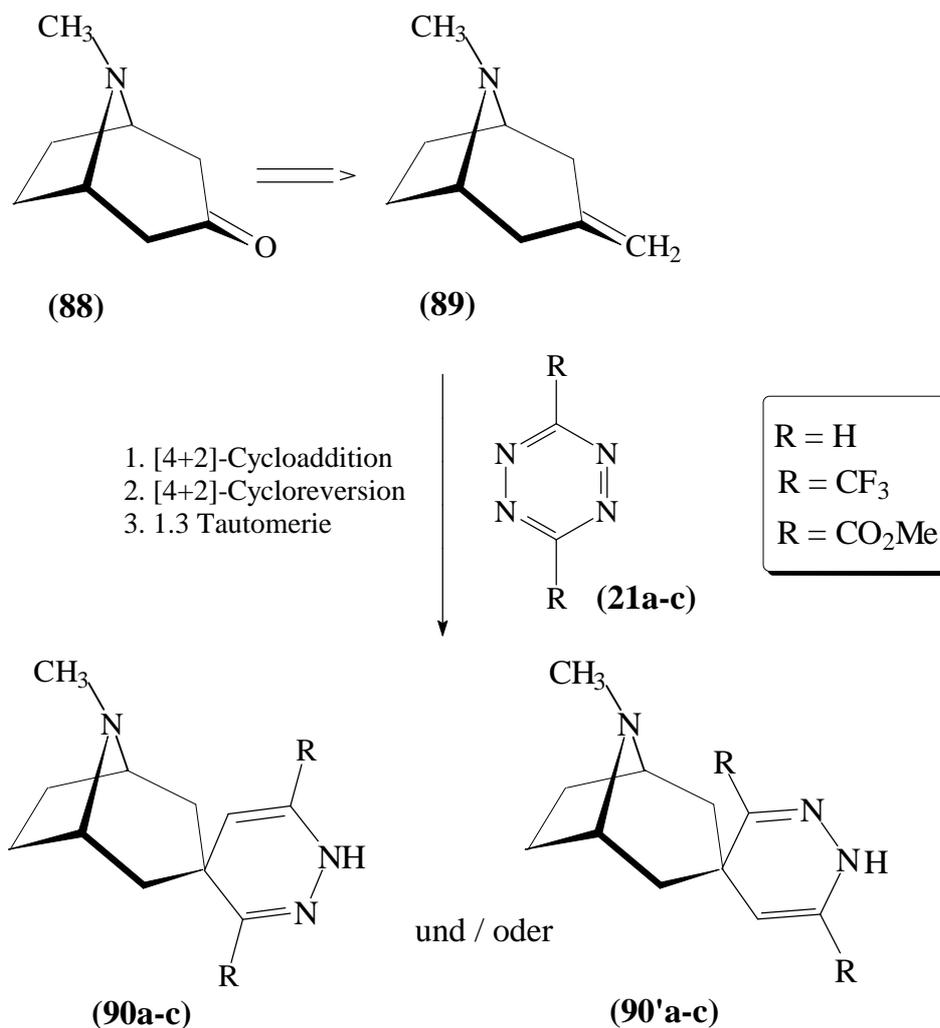


Abb. 50: Reaktionsfolge zu den Spiroverbindungen 90a-c und 90'a-c

7.2 Synthese von 3-Methyltropan (89)

3-Methyltropan (89) wurde erstmals von Brown^{44a,114)} synthetisiert. Unter Verwendung von Kalium-tert-butanolat in wasserfreiem Tetrahydrofuran bei einer Reaktionstemperatur von 0 °C erhalten die Autoren nur 57 % der Zielverbindung 89. Aufgrund der nur moderaten Ausbeute wurde hier die Methode der Wittig-Olefinierung entsprechend den optimierten Reaktionsbedingungen zur

Darstellung von 3-Methylen-1-aza-bicyclo[2.2.2]octan (**72**) übernommen. Die Methode ist zwar zeitaufwendiger gegenüber der Synthese von semicyclischen Methylenverbindungen nach Tebbe^{95,96} (vgl. Kap. 5.2.2) und Brown^{44a,114}, aber sie hat den Vorteil, dass Ausbeuten bis zu 96 % erzielt werden.

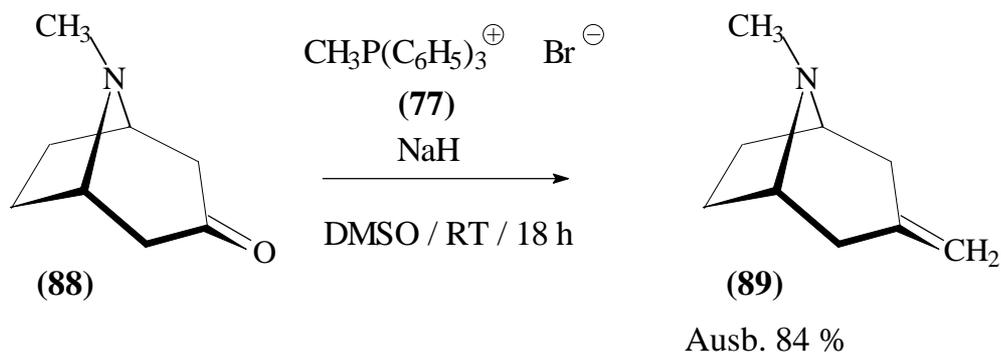


Abb. 51: Synthesefolge zu 3-Methylentropan **89**

7.3 Invers gesteuerte [4+2]-Cycloaddition von 3-Methylentropan (**89**) an die Tetrazine **21a-c**

7.3.1 Darstellung heterocyclischer Spirotropane

Mit der invers gesteuerten [4+2]-Cycloaddition steht eine komfortable Synthesemethode zur Verfügung, mit der es gelingen sollte, in einem Schritt heterocyclische Spirotropane zu erhalten. Bislang konnten diese Spiroverbindungen nur durch aufwendige mehrstufige Kondensationsreaktionen erhalten werden^{115,116}.

Die Umsetzung einer semicyclischen Methylenverbindung wie **72** als Dienophil wurde bereits in Kap. 5.2.3 vorgestellt. Die dort gewonnenen Erkenntnisse sollten nun auf die Methylenverbindung **89** mit 8-Aza-bicyclo[3.2.1]octan-Baustein angewendet werden. Abb. 52 veranschaulicht die Synthesestrategie zu den Spirotropanen **90'a-c**.

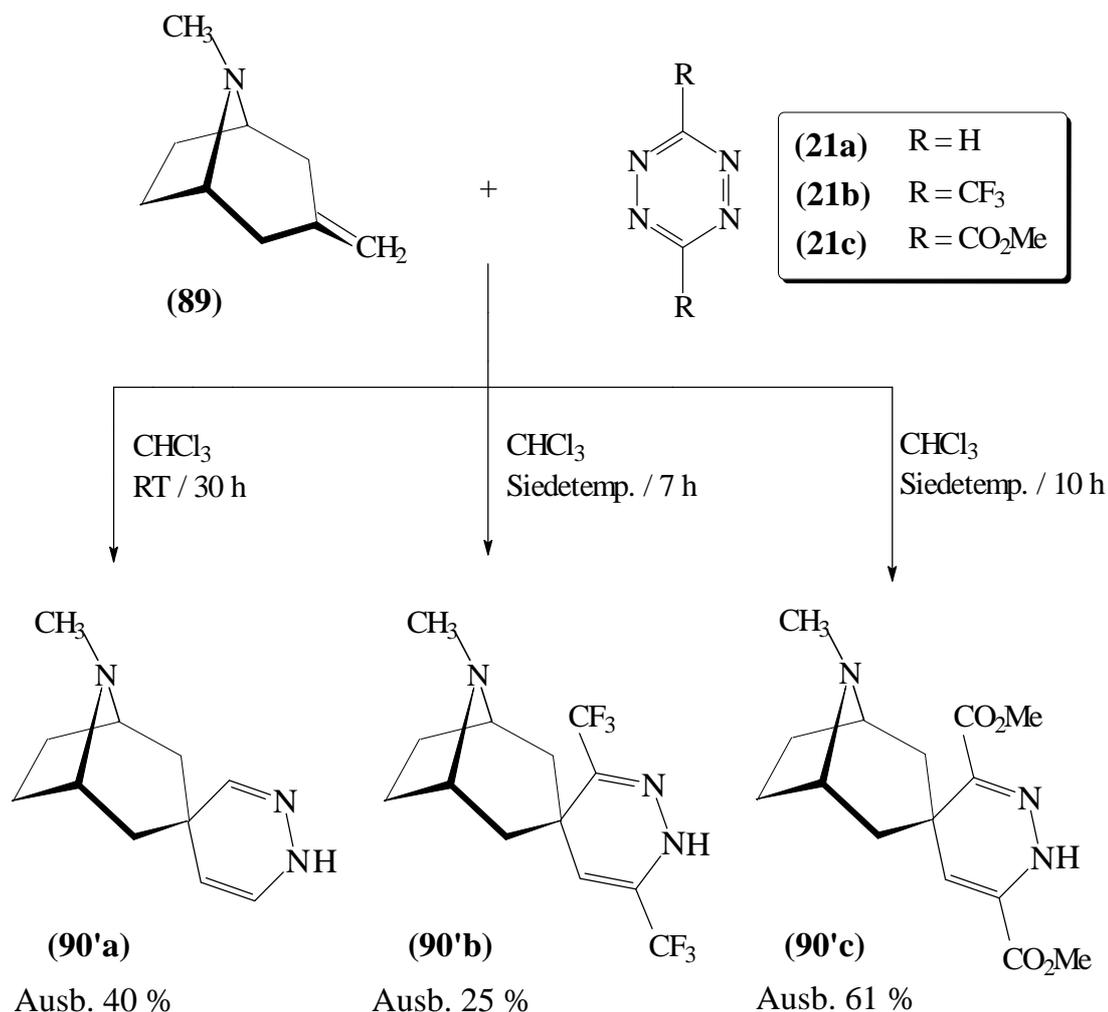


Abb. 52: Synthesesequenz zu Spirotropan-Derivaten **90'a-c**

Die Umsetzung von 3-Methyltropan (**89**) mit Tetrazin **21b** wird nach 7 Stunden abgebrochen. Die DC-Kontrolle zeigt das Auftreten von Zersetzungsprodukten an. Die Ausbeute von **90'b** liegt bei 25 %; die Modifizierung der Reaktionsbedingungen erbrachte keine Steigerung der Ausbeute.

Die Cycloaddition von **89** an das Ester-substituierte Tetrazin (**21c**) konnte mit guter Ausbeute von 61 % an **90'c** realisiert werden. Die Umsetzung mit 1,2,4,5-Tetrazin (**21a**) als Dien-Komponente erfolgt unter sehr milden Reaktionsbedingungen: Die

geringe Reaktivität von **21a** im Vergleich zu den Tetrazinen **21b** und **21c** manifestiert sich in den signifikant erhöhten Reaktionszeiten von 30 Stunden^{52,53}).

Als Resümee der Cycloaddition des Dienophils **89** an die unterschiedlich substituierten Diazadiene **21a-c** können sowohl die sterischen als auch die elektronischen Verhältnisse der einzelnen Komponenten diskutiert werden:

Das elektronenärmere Tetrazin **21b** erweist sich bei einer Diels-Alder-Reaktion mit inversem Elektronenbedarf als sterisch gehindertem Diazadien. Bei der Annäherung an das dienophile Alken **89** wird deutlich, dass die CF₃-Gruppen mit zentralem sp³-C-Atom einen größeren Raum beanspruchen als die mit trigonal-planarem C-Atom ausgestatteten CO₂Me-Gruppen im Tetrazin **21c**. Dies dokumentiert sich u.a. in den geringen Ausbeuten an **90b** und **90'b** im Vergleich zu **90c** und **90'c**.

Auffallend ist, dass bei allen Cycloadditions-Experimenten mit 3-Methylen-tropan **89** nur ein Reaktionsprodukt isolierbar ist, obwohl bei vollständigem Verlauf der dreistufigen Reaktion: [4+2]-Cycloaddition, [4+2]-Cycloreversion (-N₂) und einer 1,3-Tautomerisierung theoretisch, je nach "facialer Selektivität", zwei Reaktionsprodukte zu erwarten sind. Das sind die Konstitutionsisomere **90a-c** und **90'a-c**. Da jeweils nur ein Produkt resultiert, verläuft die inverse Cycloaddition hier mit hoher "facialer Selektivität" (vgl. Abb.52).

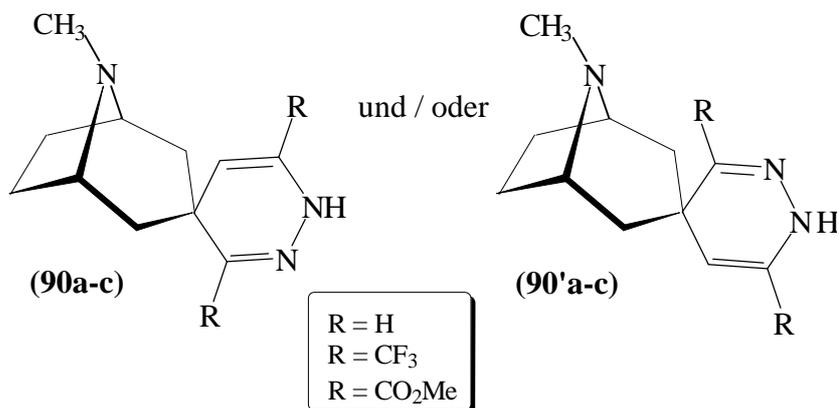


Abb. 52: Konstitutionsisomere **90a-c** und **90'a-c**

Charakteristisch für alle Verbindungen vom Typ **90** ist eine intensive NH-Valenzschwingung in den IR-Spektren. Die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren zeigen alle eine Heteroallylkopplung ($^4J \sim 2 \text{ Hz}$) des Vinylprotons mit dem NH-Proton. Dies ist im Einklang mit den Konstitutionen **90** und **90'**. Insgesamt gesehen kann aber anhand der spektroskopischen Daten nicht ohne weiteres mit Sicherheit auf die eine oder andere Konstitution **90** bzw. **90'** geschlossen werden. Aus dem Reaktionsprodukt der Umsetzung von 3-Methylentropans (**89**) mit 1,2,4,5-Tetrazin (**21a**) konnte man Einkristalle¹¹⁷⁾ gewinnen, die eine Kristallstrukturanalyse ermöglichen. Wie Abb. 53 zeigt, entsteht als einzig isolierbares Reaktionsprodukt das mit der Konstitution **90'a**. Das lässt schließen, dass der Angriff des Diazadiens **21a** "facial selektiv" von der β -Seite des 3-Methylentropans (**89**) erfolgt; unter Bildung des Cycloadduktes **91a** (vgl. Abb. 54). Nach N_2 -Eliminierung entsteht daraus das nicht isolierbare Zwischenprodukt **91b**, das im finalen Reaktionsschritt zu **90'a** tautomerisiert. Betrachtungen an Molekülmodellen legen den Schluss nahe, dass der Angriff des Diazadiens von der α -Seite sterisch erschwert ist und dementsprechend nicht erfolgt. Deswegen dürften auch die Tetrazine **21b** und **21c** auf analoge Weise, d.h. mit gleichartiger "facialer Selektivität" zu den entsprechenden Spiroverbindungen **90'b** und **90'c** reagieren, deren endgültiger Strukturbeweis noch aussteht.

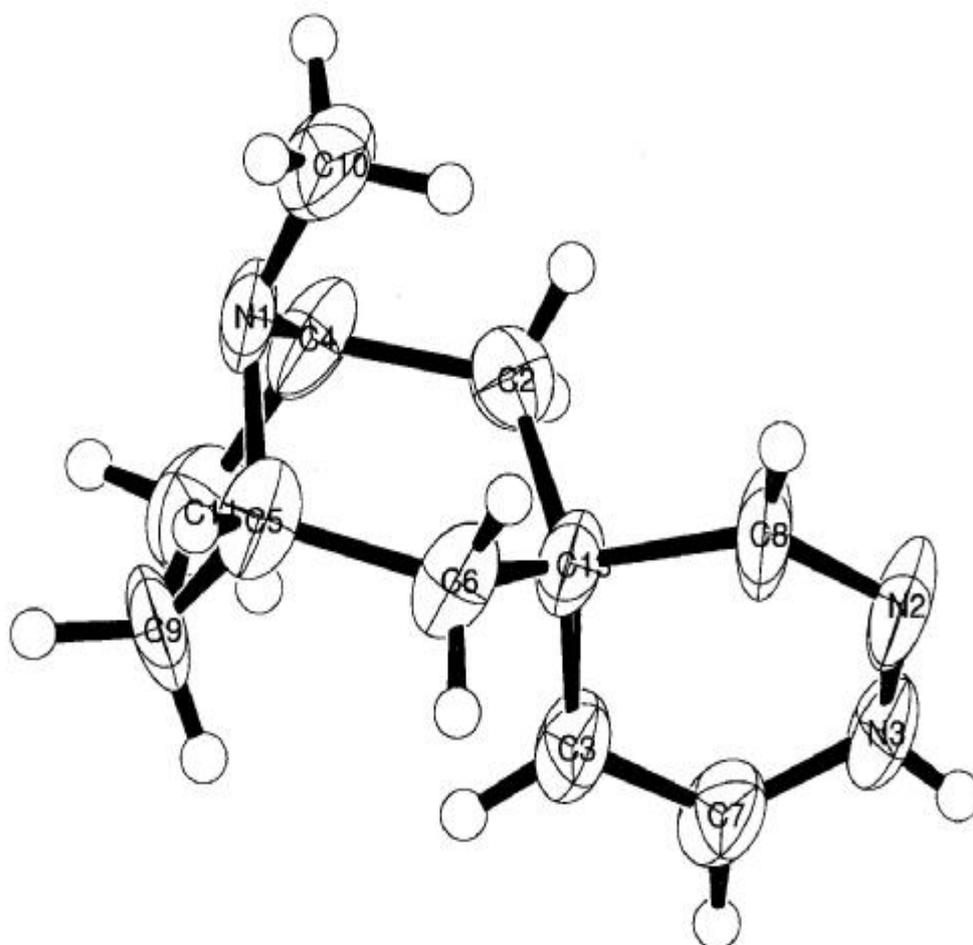


Abb. 53: ZORTEP-Plot von Spiro[(8-Methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan)-3,4'-1'H-Dihydropyridazin] (**90'a**), die Aufenthaltswahrscheinlichkeit der thermischen Ellipsoide beträgt 50 %

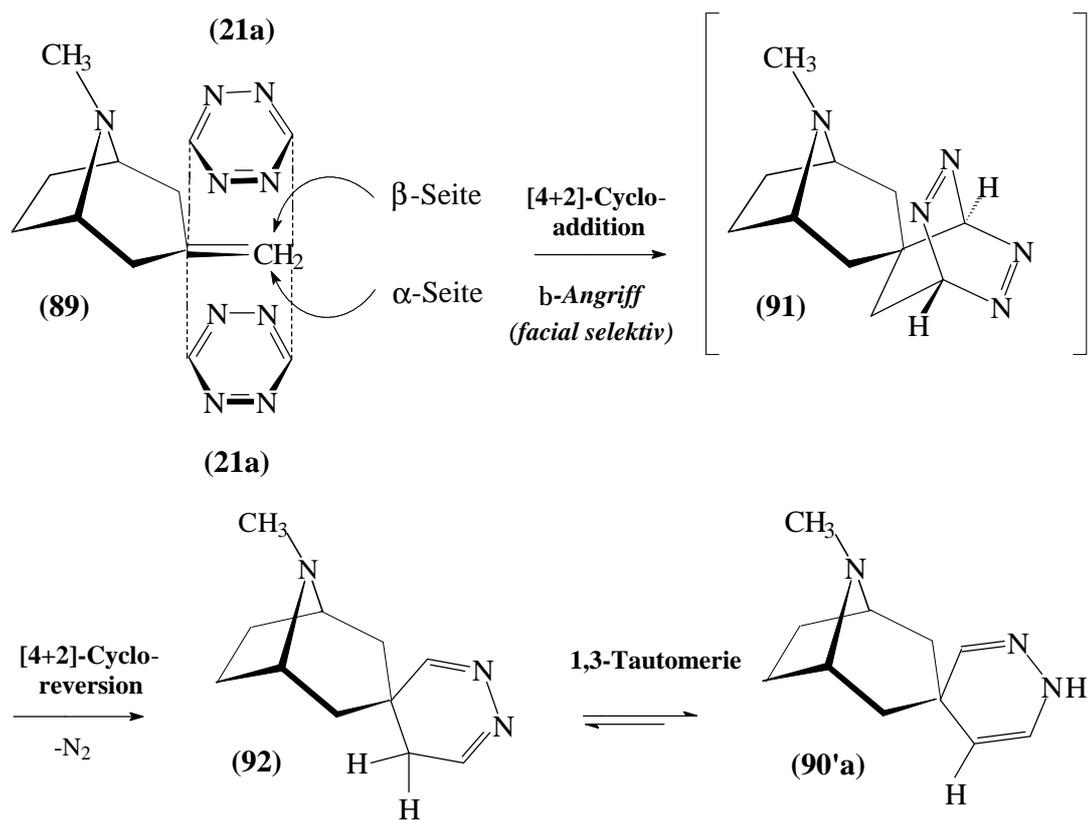


Abb. 54 Veranschaulichung der facial selektiven [4+2]-Cycloaddition von 3-Methyltropan (**89**) an Tetrazin **21a** mit anschließender Reaktionsfolge zu **90'a**

8 Synthese von racemischen Ferruginin-Analoga mit Pyridin- bzw. Pyrimidin-Substituent in 3-Position

8.1 Bioisostere Strukturvariationen des *R*-(-)-Ferruginins (13) als potentielle Subtyp-selektive nAChR-Liganden

In 3-Position heteroaromatisch substituierte 8-Aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-ene sind attraktive nAChR-Liganden seit Rádl et al.^{27,28)} festgestellt haben, dass z.B. die racemischen Verbindungen **RS-(15b)** und **RS-(93b)** mit IC₅₀-Werte von 1.8 bzw. 1.7 nM an nAChR-Rezeptoren binden. Unabhängig davon sind im Arbeitskreis Seitz von Schwarz¹²¹⁾ eine Reihe Ferrugininanaloga mit dem HBA / π -Pharmakophorelement in 3-Position synthetisiert worden. Diese neuen Ferrugininvarianten erwiesen sich als potente nAChR-Liganden mit Affinitäten im unteren nanomolaren Bereich zum (α 4)₂(β 2)₃-nAChR-Subtyp bei gleichzeitig ausgezeichneter Subtyp-Selektivität. Um fundierte Struktur-Affinitäts-Beziehungen untersuchen zu können ist es wichtig, die von Rádl et al.^{27,28)} synthetisierten Ferrugininoide nach der von Gündisch et al. etablierten Testmethode zu evaluieren. Weiterhin ist es von Bedeutung, das Chlorpyridyl-Pharmakophorelement in **RS-(15b)** durch einen Pyridin bzw. Pyrimidin-Substituenten zu ersetzen. Das führt zu Liganden wie **RS-(15a)** und **RS-(15c)**, die im Gegensatz zu den von Schwarz synthetisierten Ferrugininoiden am Tropanstickstoff methyliert sind.

Die Verknüpfung des 8-Aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-en-Fragments mit den Heteroaromaten soll durch eine Suzuki-Kupplung^{59,60)} realisiert werden. Die effiziente Kupplungsmethode, die für die Heteroarylierung des Triflates von 3-Chinuclidinon (**58**) (vgl. Kap. 6) etabliert wurde, findet erneut Anwendung.

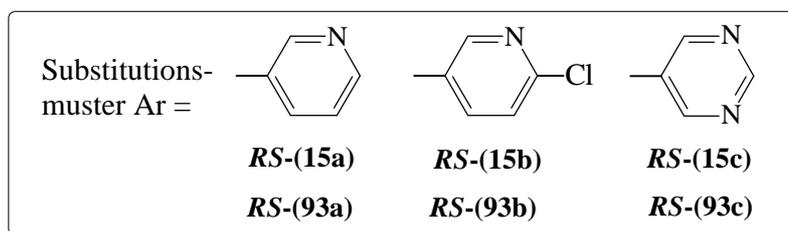
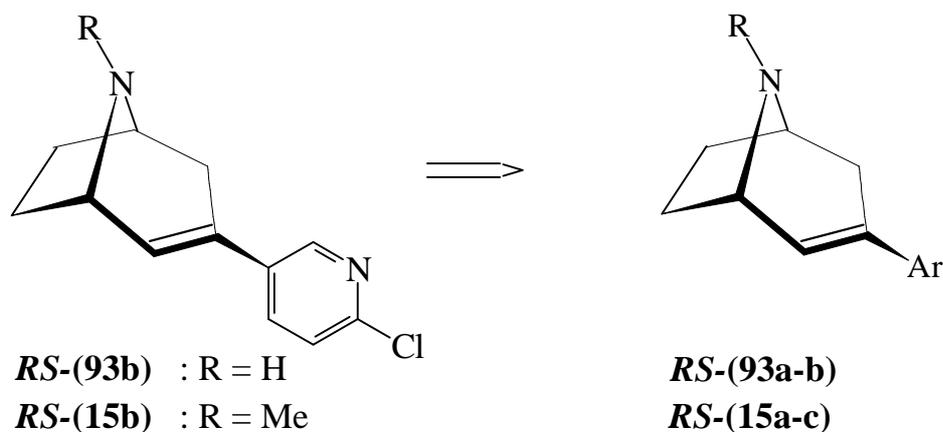


Abb. 55: Bioisostere Strukturvariationen der von Rádl beschriebenen racemischen Verbindungen **RS-(15b)** und **RS-(93b)**

8.2 Synthese des Triflates **RS-(97)** als Edukt für die Suzuki-Kreuzkupplung

In Anlehnung an die Methode von Rohr¹⁰⁷⁾ hat Wegge⁴⁵⁾ die N-Methyl-Gruppe von 3-Tropanon (**88**) durch eine Carbamat-Schutzgruppe ersetzt. Anschließend folgt die Umwandlung des geschützten 3-Tropanons (**94**) in das Triflat mit Comins-Reagenz (**81**). Um die Zielverbindungen **RS-(15a-c)** synthetisieren zu können, hat sich die Einführung der Schutzgruppe als nachteilig erwiesen. Da die Carbamatfunktion später wieder entfernt werden muss, verlängert sich die Synthesefolge um zwei ausbeutemindernde Stufen.

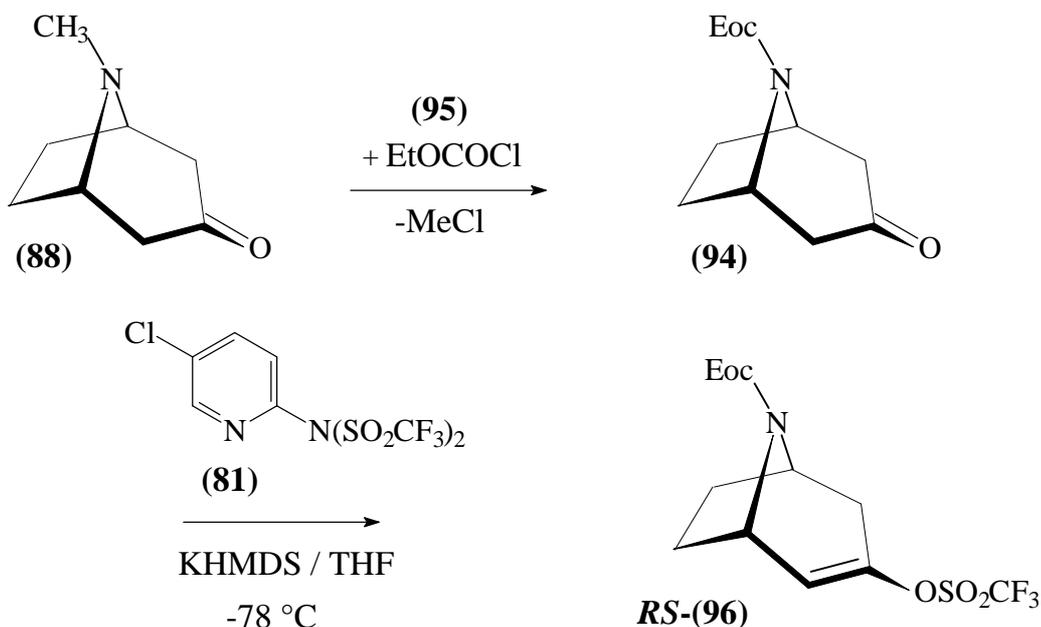


Abb. 56: Synthesesequenz zum N-Eoc-geschützten Triflat *RS*-(96)

Um Ausbeuteverluste durch diese zwei zusätzlichen Syntheseschritte - Einführung und Entfernung der Schutzgruppe - zu vermeiden, soll das Vinyltriflat *RS*-(97) direkt aus der N-Methylverbindung **88** hergestellt werden.

Nach einer Vorschrift von Rohr¹⁰⁷⁾ wird 3-Tropanon (**88**) in wasserfreiem Tetrahydrofuran durch frisch hergestellte Lithium-diisopropylamid-Lösung bei -90 °C deprotoniert und das entsprechende Lithiumenolat durch ein Äquivalent Comins-Reagenz (**81**) als Triflat *RS*-(97) abgefangen (vgl. Abb. 73). Triflat *RS*-(97) wird in sehr guten Ausbeuten (97 %) erhalten. Die Lagerung des Triflats *RS*-(97) erfolgt vorteilhaft als Stammlösung in Tetrahydrofuran unter Argon bei -30 °C.

Nach demselben Verfahren ließ sich bereits 3-Chinuclidinon (**58**) (vgl. Kap. 6.2) erfolgreich in das instabile Vinyltriflat **82** überführen; im Anschluss sollen die geplanten Suzuki-Kreuzkupplungen erfolgreich durchgeführt werden.

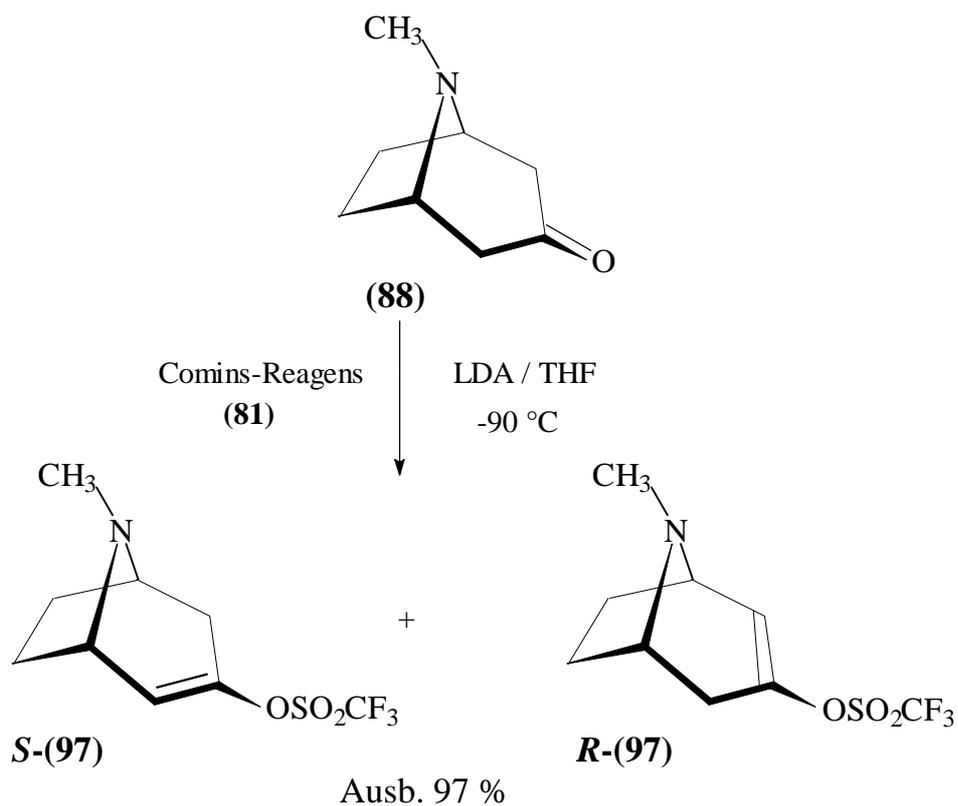


Abb. 57: Synthese des Vinyltriflates *RS*-(97)

Mit der Synthese von *RS*-(97) als elektrophile Kupplungskomponente sind die Voraussetzungen für die vorgesehenen Suzuki-Reaktionen geschaffen. Die Erfahrungen, die bei der Darstellung der Chinuclidinin-Derivate (**40a-c**) (vgl. Kap. 6.3) gemacht wurden, sollten hier auf das Vinyltriflat *RS*-(97) als Edukt übertragen werden.

8.3 Suzuki-Kupplungen mit dem Triflat *RS*-(97) nach der Variante von Potter

Die von Potter¹⁰⁰⁾ etablierte und am 3-Chinuclidin-2-en-triflat (**82**) weiterentwickelte Kupplungsmethode aus Kap. 6 soll nun ausgehend von 3-Tropanon (**88**) - ohne vorherige Schutzgruppenmanipulation - zum Einsatz kommen. Essentiell für eine erfolgreiche und reproduzierbare Kupplung sind entgaste Lösungsmittel sowie das Arbeiten unter Argon.

Die Organoborane **85 - 87**, die auch bei der Synthese der 3-Chinuclidin-2-en-Serie (vgl. Kap. 6.4) als Edukte zur Anwendung kamen, werden auch hier eingesetzt (vgl. Abb.58). Die mit der anspruchsvollen Synthese der Liganden **86** und **87** verbundenen Probleme wurden bereits ausführlich in Kap. 6.3 erläutert^{97,98)}.

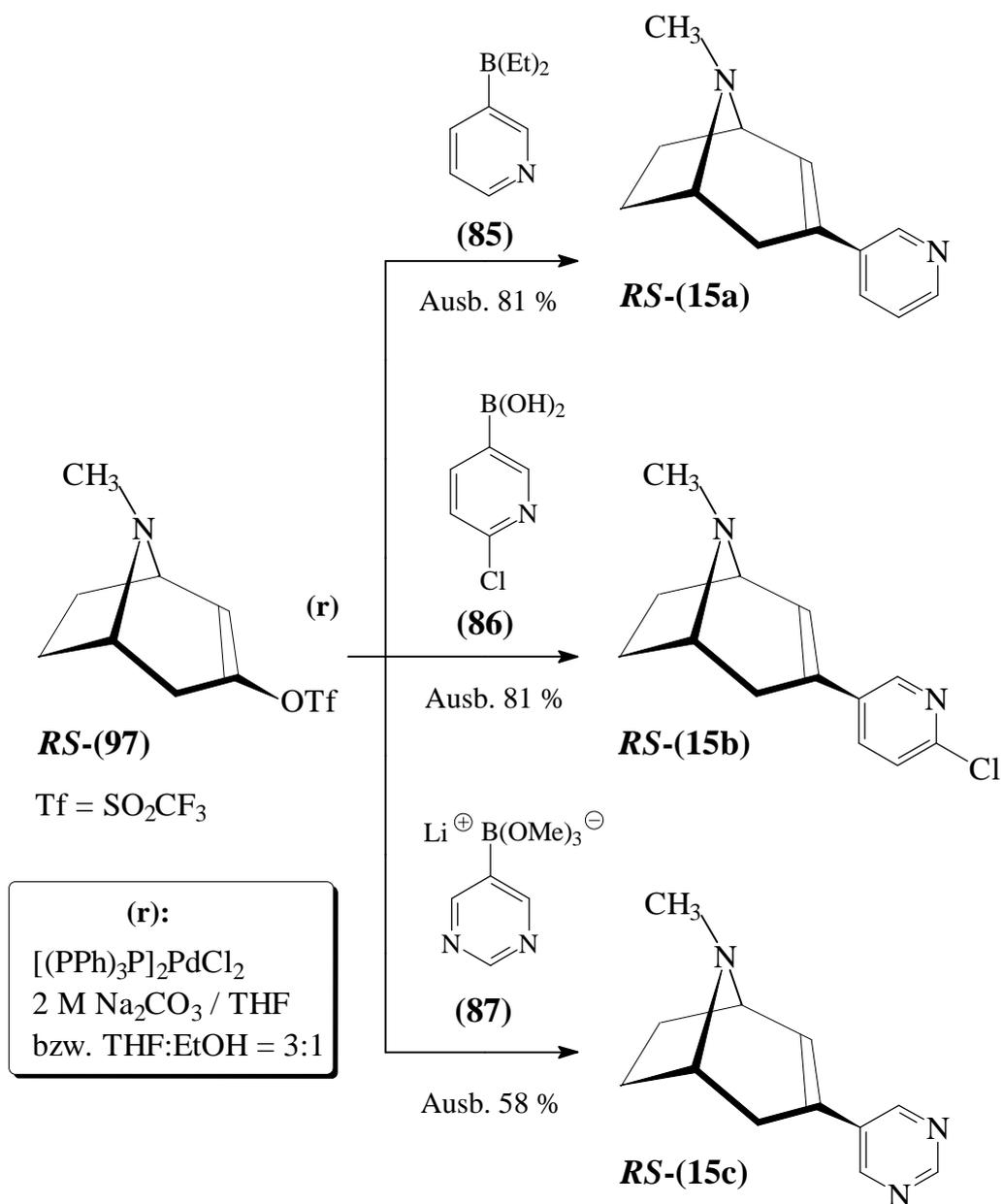


Abb. 58: Reaktionsfolgen zu den Liganden **RS-(15a-c)** unter optimierten Reaktionsbedingungen für die Suzuki-Kupplung des Triflates **RS-(97)** mit den Organoborane **85 - 87**

Die Anwendung derselben Synthesestrategie zum Pyrazin-substituierten Liganden **RS-(99)** durch Suzuki-Kupplung des Triflats **RS-(97)** mit dem Organoboran **98**, konnte nicht realisiert werden.

Die Synthese des Lithium-trimethoxy-2-pyrazinyl-boronates (**98**) war in Analogie zum Lithium-trimethoxy-boronat (**87**) (vgl. Kap. 6.4) zwar erfolgreich, die weitere Umsetzung scheiterte aber an der Unlöslichkeit dieses Trimethoxy-Boronates (**98**) in den angewendeten organischen Solventien. Die Varianten nach Suzuki^{59,60}, Huth¹¹¹, Keverline-Frantz¹²⁰ und Potter¹⁰⁰ brachten ebenfalls nicht den erhofften Erfolg.

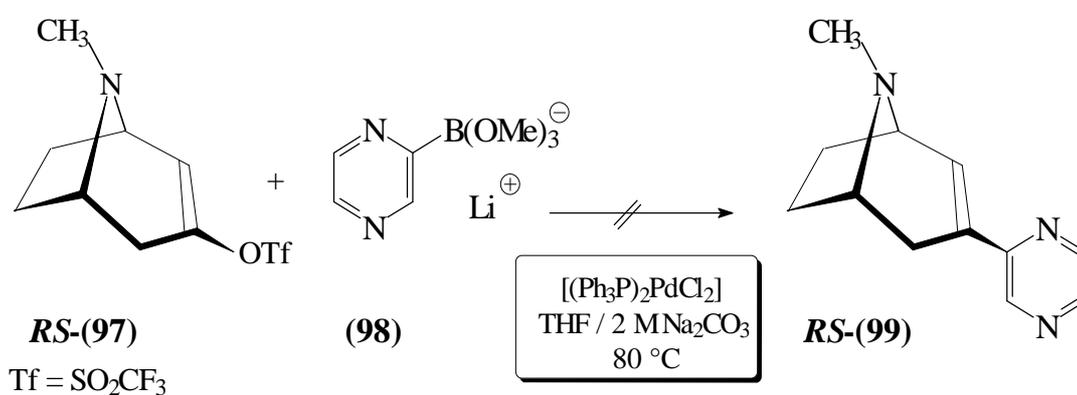


Abb. 59: Versuchte Palladium-katalysierte C-C-Verknüpfung zur Darstellung von **RS-(99)**

8.4 Synthese des racemischen Ferruginin-Analogons (**99**) mit Pyrazinsubstituent in 3-Position

Da die Suzuki-Kupplung im Fall des Ferrugininbioisosteren **RS-(99)** mit Pyrazinbaustein nicht erfolgreich realisierbar (Kap. 8.3) war, sollte ein anderes Konzept der Kohlenstoff-Kohlenstoff-Verknüpfung des Tropansystems mit dem Pyrazin-Fragment entwickelt werden.

Eine von Rádl et al.²⁷⁾ etablierte Synthesemethode konnte erfolgreich zur Gewinnung des Pyrazin-substituierten Ferrugininoids **RS-99** angewendet werden.

Dazu lässt man 2-Lithiopyrazin, das man durch Lithiierung von 2-Jodpyrazin mit *n*-Butyl-Lithium bei -35°C in Diethylether generiert, mit 3-Tropanon (**88**) reagieren. Nucleophile Addition an das Keton **88** führt zu den entsprechenden Lithiumalkoholaten, deren Hydrolyse das Diastereomergemisch der Alkohole **101** liefert (nach $^1\text{H-NMR}$ -Analyse im Verhältnis 5 : 4). Die Behandlung mit Thionylchlorid führt nach basischer Aufarbeitung zur Zielverbindung **RS-(99)**.

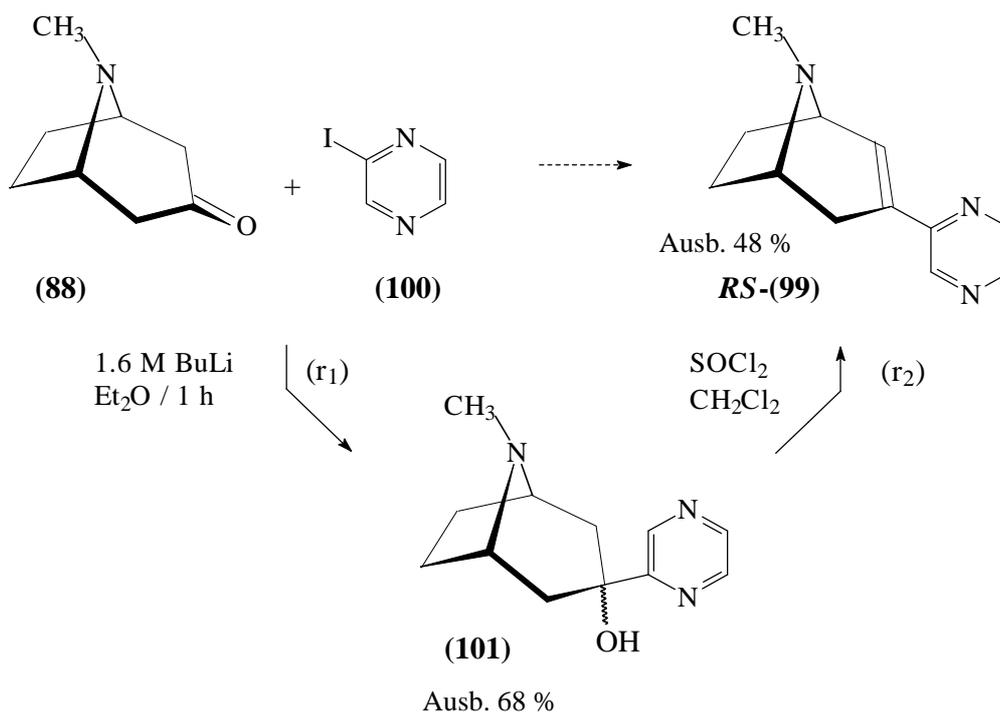


Abb. 60: Synthesefolge zum 1,4-Diazin-Derivat **RS-(99)**

9 Synthese von *R*-(-)-Ferruginin-Analoga mit Pyridin- bzw. Pyrimidin-Substituent in 2-Position

9.1 Bioisostere Strukturvariationen des *R*-(-)-Ferruginins (**13**) als potentielle Subtyp-selektive nAChR-Liganden

Die in 2-Position heteroaromatisch substituierten 8-Aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-ene sind Strukturvariationen des *R*-(-)-Ferruginins (**13**). Das Acetyl-Pharmakophorelement als Wasserstoffbrücken-Akzeptor^{7,15-18,21-23} wird bioisoster durch einen Pyridin- bzw. Pyrimidin-Substituenten ersetzt. Die Verbindungen **R**-(**102a-c**) können als Hybridstrukturen aus (-)-Ferruginin (**13**) und (-)-Epibatidin (**9**) betrachtet werden.

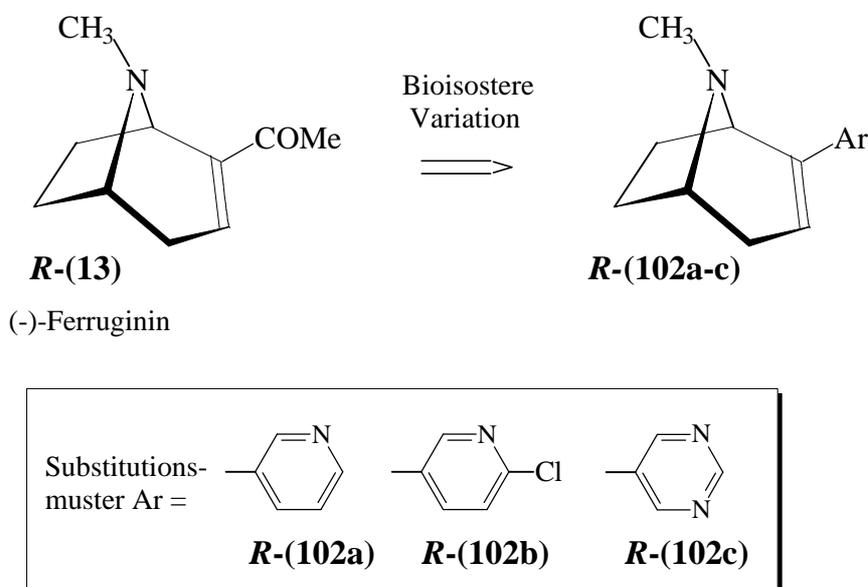


Abb. 61: Strukturvariationen des *R*-(-)-Ferruginins (**13**)

Die von Stehl¹²²⁾ synthetisierten *S*-(+)-Ferrugininoide und die dazu enantiomeren Liganden **R**-(102a-c) sollten in Affinitätsstudien mit den neuronalen nAChRs ($\alpha 4$)₂($\beta 2$)₃ und $\alpha 7^*$ möglicherweise als Eutomer bzw. Dystomer charakterisiert werden.

Ferner ist der Einfluss der Methylierung am Bicyclus-Stickstoff der nAChR-Liganden von Interesse. Die von Schwarz¹²¹⁾ synthetisierte NH-Verbindung **R**-(103) wurde bereits als ($\alpha 4$)₂($\beta 2$)₃-subtypselektiver nAChR-Ligand identifiziert ($K_i(\alpha 7^*) / K_i(\alpha 4)_2(\beta 2)_3 = 1351$).

Die N-Methyl-Verbindung **69c** könnte im Vergleich zur NH-Verbindung **R**-(103) einen zusätzlichen Fortschritt für die ($\alpha 4$)₂($\beta 2$)₃-Selektivität bedeuten. Außerdem wäre eine therapeutische Anwendung denkbar, wenn die Toxizität gegenüber *S*-(-)-Nicotin (**1**), (-)-Epibatidin (**9**) und Anatoxin (**10**) deutlich herabgesetzt ist.

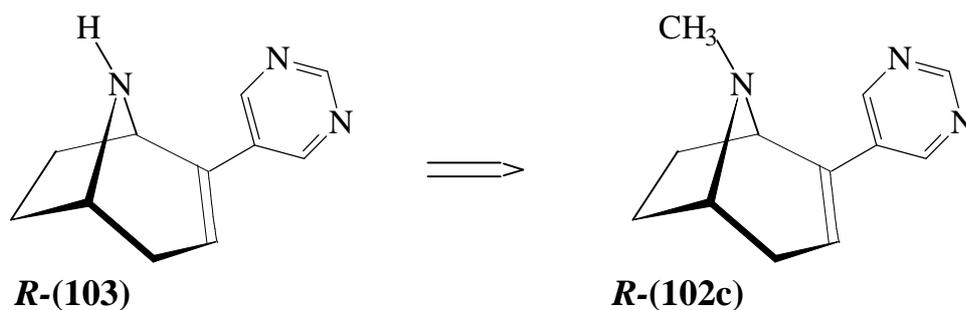


Abb. 62: ($\alpha 4$)₂($\beta 2$)₃-subtypselektiver nAChR-Ligand **R**-(103) nach Schwarz im Vergleich zur entsprechenden N-Methylverbindung **R**-(102c)

9.2 Retrosynthetische Analyse der (-)-Ferruginin-Derivate *R*-(-)-(102a-c)

Die Ausgangsverbindung der mehrstufigen Synthese zu den Ferrugininoiden *R*-(102a-c) ist 2-Tropanon *R*-(107), welches aus natürlichem (-)-Cocainhydrochlorid (104) synthetisiert wird (vgl. Abb. 63)^{118,119}.

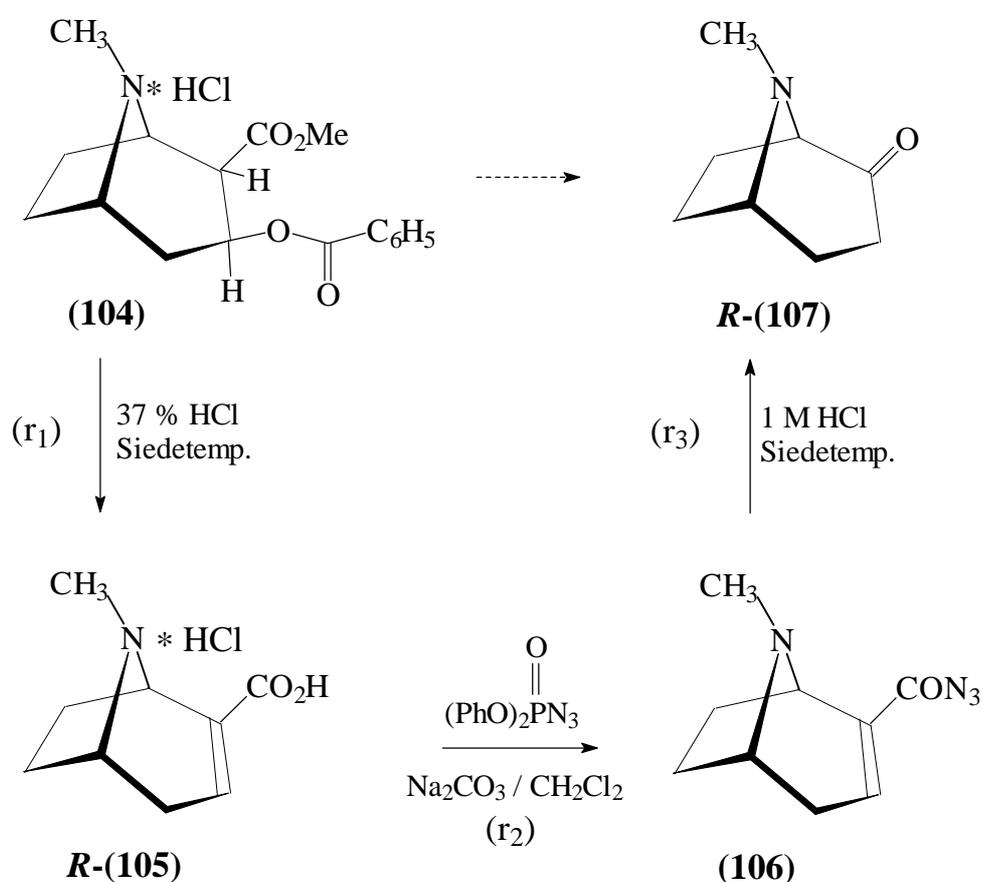


Abb. 63: Synthese von 2-Tropanon *R*-(107)

Die Funktionalisierung des 2-Tropanons **R-(107)** zum Vinyltriflat **R-(108)** und die anschließende Suzuki-Kupplung ist eine attraktive Möglichkeit, weitere Ferrugininoide **R-(102a-c)** zu gewinnen, die als Hybridstrukturen aus *R*-(-)-Ferruginin (**13**) und (-)-Epibatidin (**9**) anzusehen sind. Die realisierte Synthesefolge mit 2-Tropanon **R-(107)** als Edukt ist zusammen mit der mit 3-Tropanon (**88**) als Ausgangsbasis zur Gewinnung der Liganden des Typs **15** in Abb. 64 veranschaulicht.

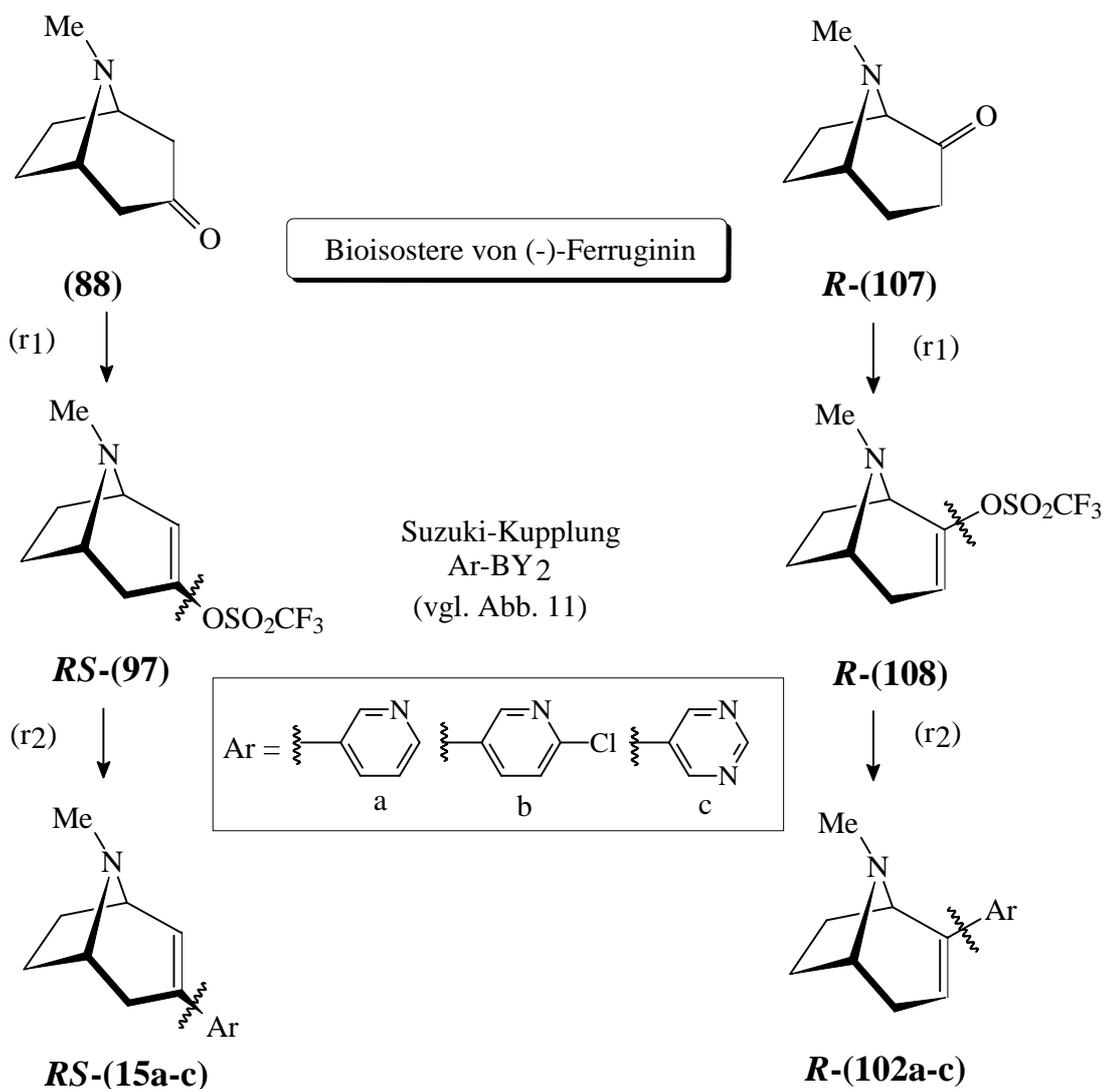


Abb. 64: Funktionalisierungssequenz von 2-Tropanon **R-(107)** in Anlehnung an die analoge Route für das regioisomere 3-Tropanon (**88**)

9.3 Synthese des enantiomerenreinen Vinyltriflates **R**-(108) als Edukt für Suzuki-Kreuzkupplungen

Die Funktionalisierung von 2-Tropanon **R**-(107) konnte ohne Sondierung der Reaktionsparameter realisiert werden. Die ermutigenden Ergebnisse, die in Kap. 6 und 8 diskutiert wurden, waren ohne Probleme auf die Synthese des cyclischen Vinyltriflates **R**-(108) zu übertragen. Dieses N-Methyl-Triflat **R**-(108) lässt sich durch Chromatographie an Kieselgel ohne Substanzverluste reinigen. Eine Stammlösung in Tetrahydrofuran kann unter Argon bei -30 °C aufbewahrt werden, ohne dass Zersetzung eintritt.

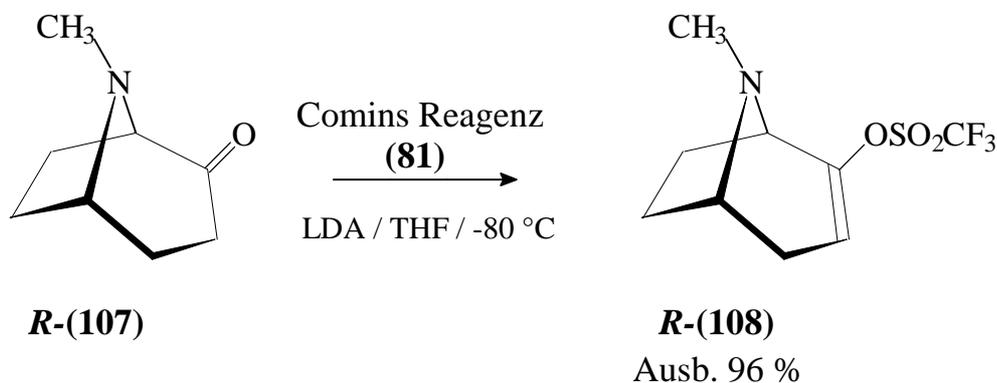


Abb. 65 Synthesefolge des zu **RS**-(97) regioisomeren Vinyltriflates **R**-(108)

9.4 Suzuki-Kupplungen des Triflates **R**-(68) nach der Variante von Potter

Mit dem von Potter et al.¹⁰⁰⁾ etablierten und in dieser Arbeit standardisierten, ökonomischen Suzuki-Kupplungsprotokoll konnten die bioisosteren (-)-Ferruginin-Derivate **R**-(102a-c) synthetisiert werden, um sie in Radioligand-Bindungsstudien auf ihre Affinität zu den neuronalen $(\alpha 4)_2(\beta 2)_3$ und $\alpha 7^*$ -nAChRs zu untersuchen¹²³⁻¹²⁵⁾.

Die Reaktionsfolge zu den enantiomerenreinen nAChR-Liganden **102a-c** einschließlich der optimierten Reaktionsbedingungen veranschaulicht Abb. 66.

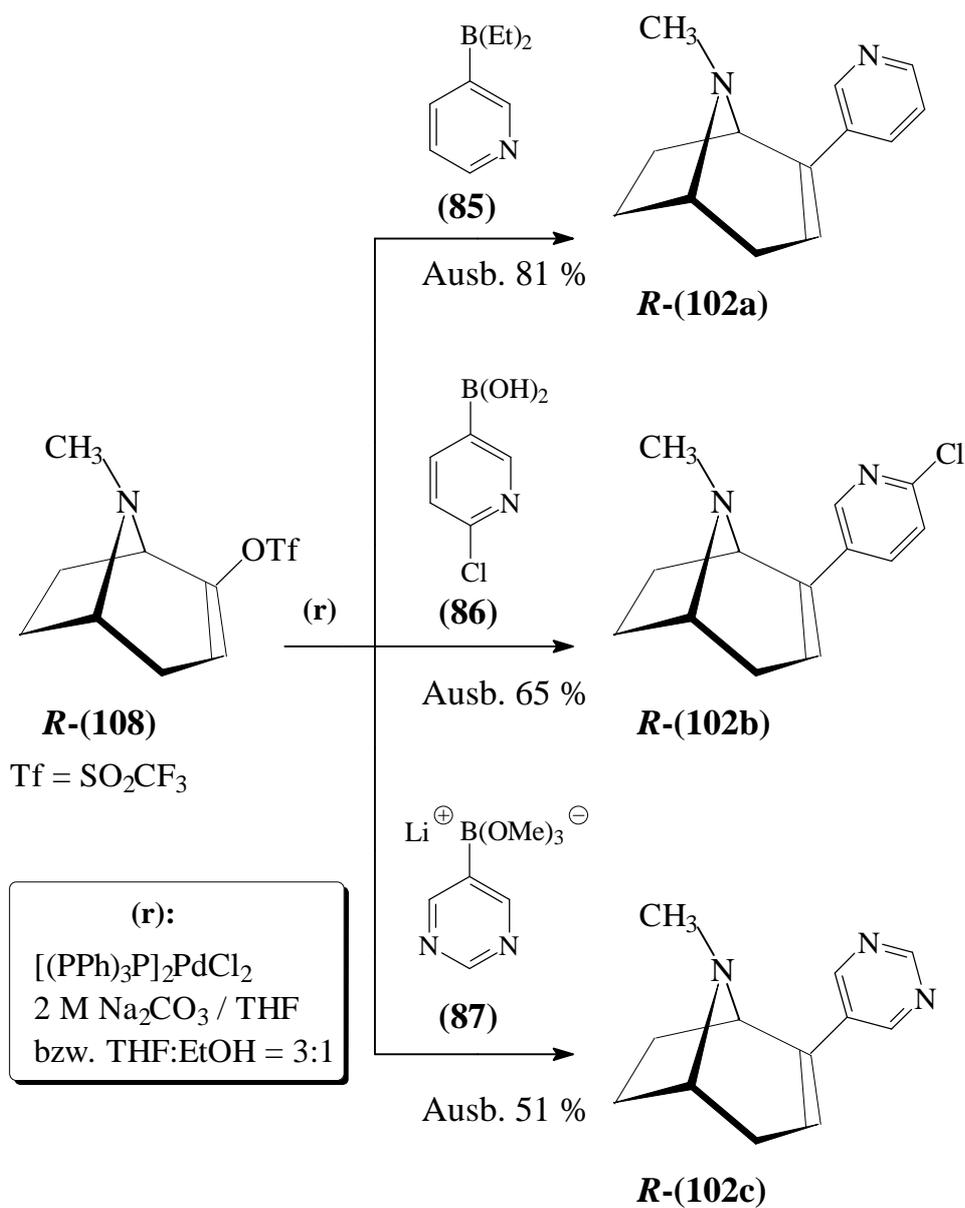


Abb. 66: Reaktionsfolge und optimierte Reaktionsbedingungen für die Suzuki-Kupplung von Triflat **R-(108)** zu den Ferrugininoiden **R-(102a-c)**

10 ***R*-(-)-Ferrugininoide mit Pyrazin- bzw. Pyridazin-Pharmakophorelement in 2-Position**

10.1 **Synthese des Pyrazin-Derivates *R*-(110) nach einer Variante von Rádl**

Die in Abb. 67 vorgestellte Synthesefolge zum bioisosteren Derivat ***R*-(110)** des natürlichen (-)-Ferruginins ***R*-(13)**, bei welchen die Acetylgruppe durch Pyrazin substituiert ist, wird hier näher diskutiert.

Ausgangskomponente ist 2-Tropanon ***R*-(107)**, welches zum Ferrugininoid ***R*-(110)** mit 1,4-Diazin-Substituent in 2-Position funktionalisiert wird. Weil der 1,4-Diazin-Baustein nicht durch Suzuki-Kupplung mit dem Tropan-2-en-System verknüpft werden kann, wird hier die bereits in Kap.8.4 beschriebene zweistufige Strategie eingesetzt.

In Anlehnung an das Protokoll von Rádl^{27,28)}, der ausgehend von 3-Tropanon (**88**) Strukturvariationen zu Epibatidin-Analoga beschreibt, konnte die Synthesestrategie aus nucleophiler Addition und anschließender, formaler Dehydratisierung erfolgreich auf 2-Tropanon ***R*-(107)** übertragen werden

Rádl verwendet beim finalen Schritt seiner Synthese von **15b** Trifluoressigsäure als dehydratisierendes Reagenz. Mit dieser Variante der formalen Eliminierung von Wasser isoliert er nur mäßige Ausbeuten seiner Zielverbindung **15b**. Als Dehydratisierungsreagenz wurde in dieser Arbeit Thionylchlorid verwendet; mit dem Diastereomerengemisch **109** (nach ¹H-NMR-Analyse im Verhältnis 7 : 1) führt das zu einer Ausbeute von 67 % an Ferrugininoid ***R*-110**, entsprechend einer Steigerung von ca. 20 %.

Mit dieser Reaktionssequenz konnte ein weiteres bioisosteres (-)-Ferruginin-Derivat synthetisiert werden, das ebenfalls in Studien der Radioligand-Bindung auf seine Affinität zu neuronalen ($\alpha 4$)₂($\beta 2$)₃- und $\alpha 7^*$ -nAChRs untersucht werden kann¹²³⁻¹²⁵⁾.

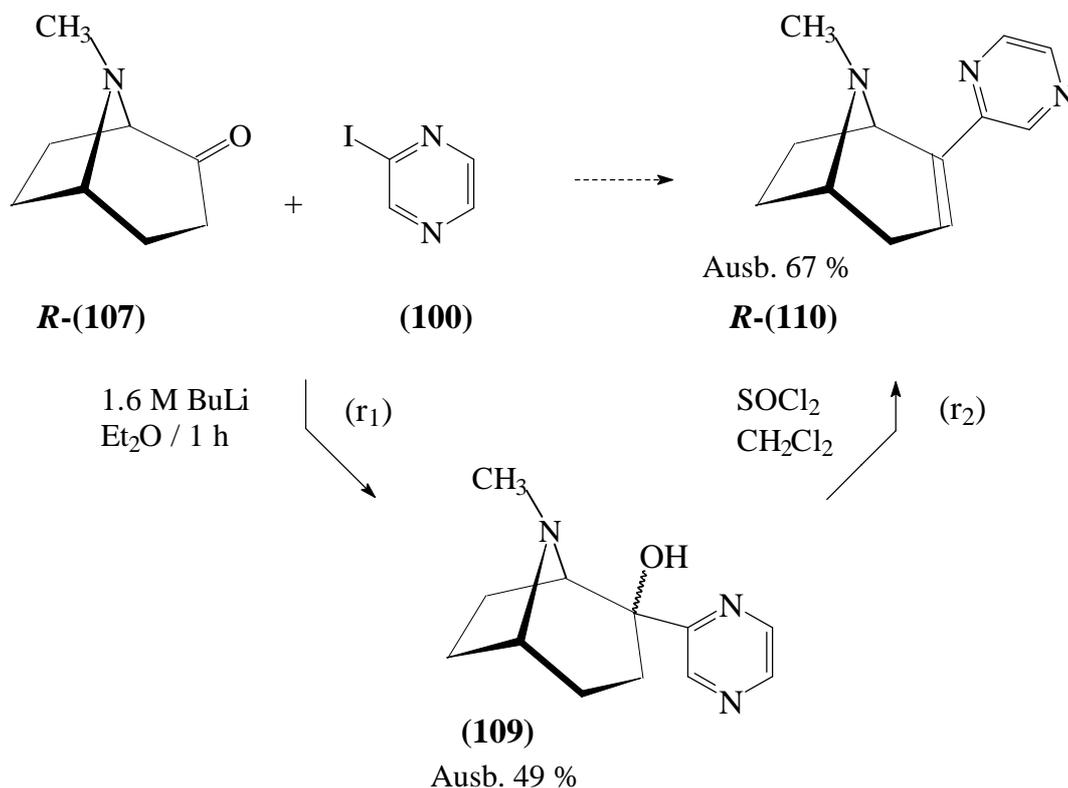


Abb. 67: Syntheseroute für Verbindung **R-110** nach Rádl^{27,28)}

10.2 Enantiomerenreines 8-Aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-en-Pyridazin **R-(114a)** als bioisostere Strukturvariation von Ferruginin (**13**)

10.2.1 Synthese des enantiomerenreinen Pyridazin-Derivates **R-(114a)**

Die Verknüpfung des 8-Aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-en-Fragments mit dem Pyridazin-Baustein soll synthetisch durch eine [4+2]-Cycloaddition mit inversem Elektronenbedarf erreicht werden. Als Ausgangsverbindung wird (-)-Cocainhydrochlorid (**104**) eingesetzt.

Nach der Vorschrift von Zhang und Trudell^{118,119)} wird **104** in konz. Salzsäure 24 Stunden bei Siedetemperatur erhitzt. Auf der Stufe des Hydrochlorids der Carbonsäure **R-(105)** wird die Reaktion beendet.

Die isolierte Carbonsäure **R-(105)** lässt sich in Anlehnung an das Protokoll von Timor und Baasov¹²⁶⁾ mit Lithiumaluminiumhydrid chemoselektiv zum α,β -ungesättigten Alkohol **R-(111)** reduzieren.

Für die Folgereaktion wird Verbindung **R-111** mit aktiviertem Braunstein zum Aldehyd **R-(112)**¹²⁷⁻¹²⁹⁾ umgesetzt. Nach der von Molander^{122,130)} optimierten Hochtemperatur-Wittig-Reaktion kann der α,β -ungesättigte Aldehyd **R-(112)** zum Enolether **R-(113)** olefiniert werden.

Konsekutiv wird **R-(113)** als inverses Dienophil in einer Diels-Alder-Reaktion an das Tetrazin **21a** unter begleitender Stickstoff- und Methanol-Eliminierung cycloaddiert.

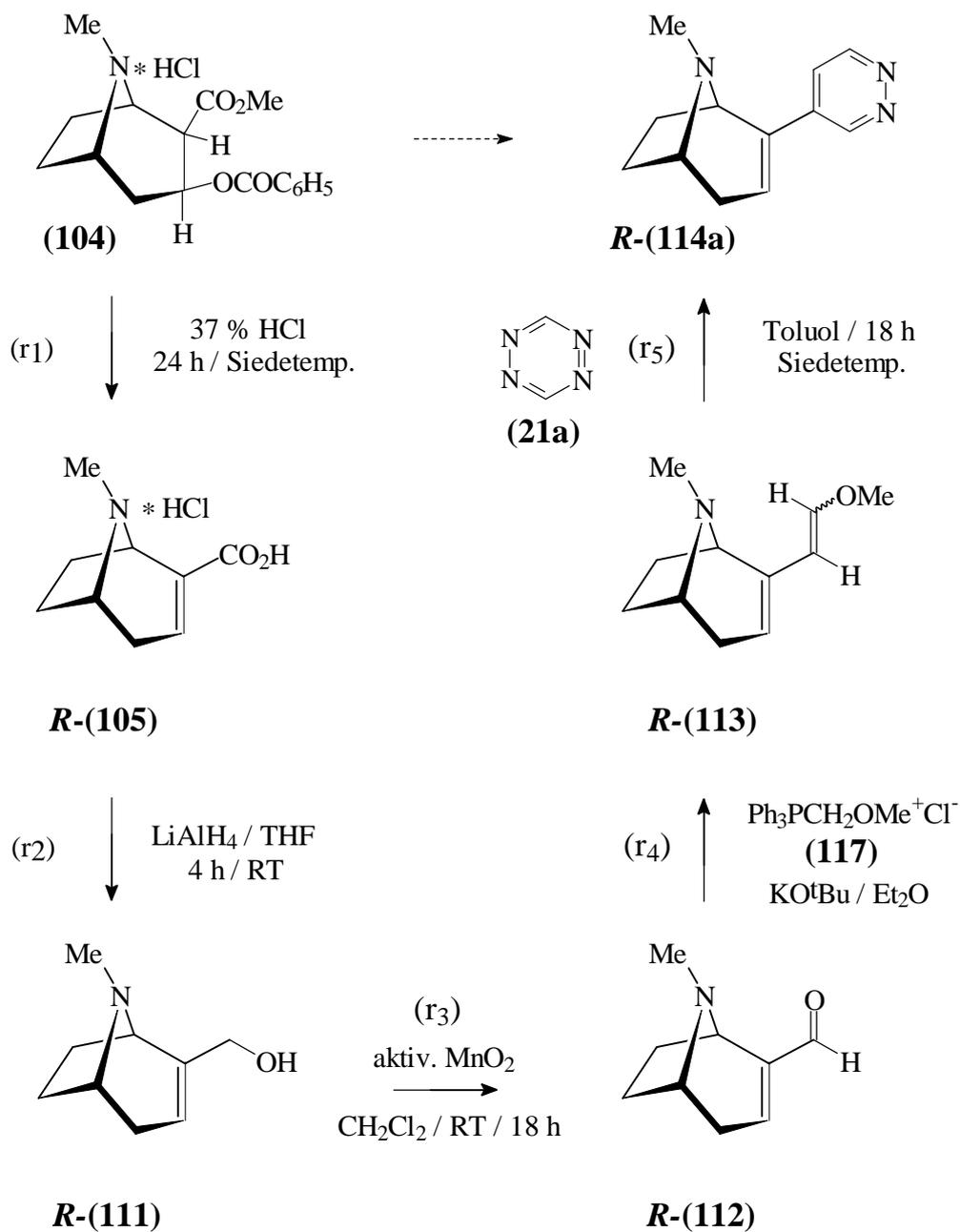


Abb. 68: Synthesefolge zum Ferrugininoid **R-(114a)**

Anmerkung: Enolether **R-(113)** wird für die Folgereaktion (r₅) als Rohprodukt eingesetzt.

10.2.2 Darstellung des α,β -ungesättigten Aldehyds *R*-(112) nach dem Protokoll von Baasov

Unter Anwendung des Reaktionsprinzips von Baasov et al.¹²⁶⁾ lässt sich ausgehend von natürlichem (-)-Cocainhydrochlorid (**104**) gemäß der in Abb. 69 formulierten Reaktionsfolge der α,β -ungesättigte Aldehyd *R*-(112) in einer Ausbeute von 78 % herstellen.

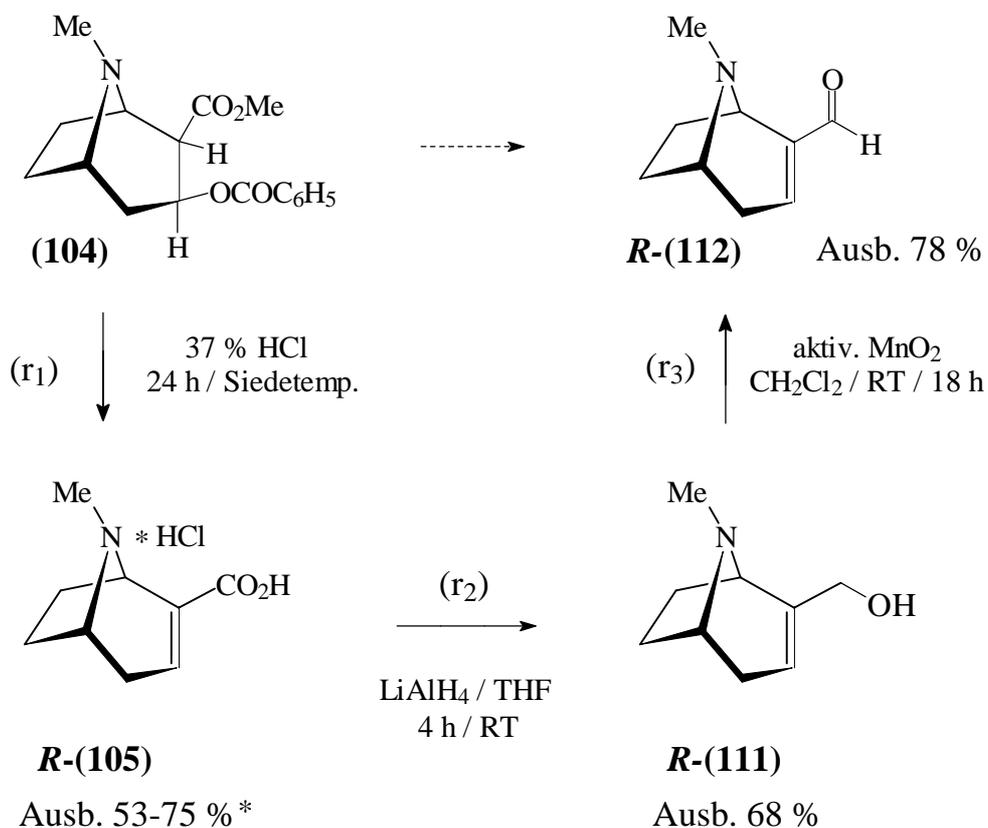


Abb. 69: Synthese des α,β -ungesättigten Aldehyds *R*-(112) nach Baasov¹²⁶⁾

*Anmerkung: Die Ausbeuteschwankungen unterliegen der Qualität von **104**

Die Oxidation (r_3) zu dem α,β -ungesättigten Aldehyd **R-(112)** wird mit aktiviertem Mangan(IV)-oxid in Dichlormethan bei Raumtemperatur durchgeführt. Sie verläuft (DC-Kontrolle) nach 10 Stunden vollständig¹²⁷⁻¹²⁹.

Bei säulenchromatographischer Reinigung treten Ausbeuteverluste von 22 % auf. Dieser Befund ist darauf zurückzuführen, dass sich der α,β -ungesättigte Aldehyd **R-(112)** zersetzt. Carbonylverbindung **R-(112)** fungiert als Michael-Akzeptor für nucleophile OH-Gruppen von Silanolfunktionen des Kieselgels und wird kovalent an polaren Kopfgruppen des Kieselgels fixiert (vgl. Abb. 70).

Die Verwendung von Triethylamin zur Desaktivierung von Kieselgel konnte die Ausbeuteverluste nicht vermindern; für die Folgereaktion wurde der Aldehyd **R-(112)** als Rohprodukt eingesetzt.

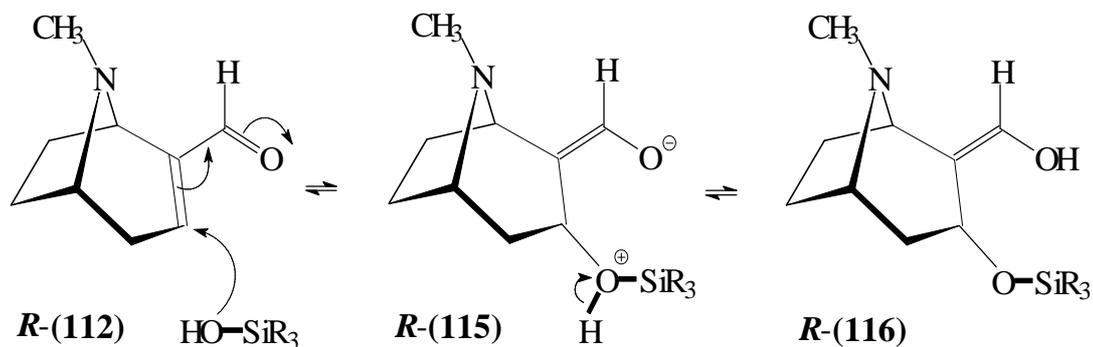


Abb. 70: Hypothetische Reaktionsfolge, die für die Ausbeuteverluste an **R-(112)** verantwortlich ist.

10.2.3 Darstellung des inversen Dienophils **R**-(113)

Die Hochtemperatur-Wittig-Reaktion nach Molander¹³⁰⁾, die im Arbeitskreis Seitz erfolgreich von Stehl¹²²⁾ eingesetzt wurde, sollte auch hier zur Anwendung kommen.

Zunächst wird das Ylid **118** aus Methoxymethyl-triphenylphosphoniumchlorid (**117**) durch Deprotonierung mit Kalium-tert.-butanolat hergestellt. Die positive Ladung am Phosphor des Salzes **117** steigert die Acidität am Kohlenstoff in α -Stellung; dies bedingt leichte Deprotonierung zum Ylid **118** durch die Base.

Ylid **118** reagiert mit dem Aldehyd **R**-(112) zum Enolether **R**-(113), welcher aus der nucleophilen Addition des Ylid-Kohlenstoffs von **118** an den Carbonyl-Kohlenstoff resultiert.

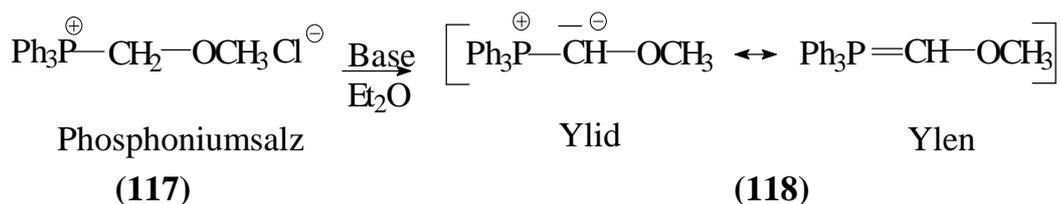


Abb. 71: Bildung des Ylids **118**

Der negativ geladene Ylid-Kohlenstoff greift nucleophil die Carbonylgruppe an, wobei eine Phosphor-Betain-Struktur als dipolare Spezies entsteht. Das Betain fungiert als kurzlebige reaktive Zwischenstufe und cyclisiert intramolekular zu einem neutralen Heterocyclus, dem Oxaphosphacyclobutan **119**. Der 4-gliedrige Ring erleidet aufgrund der Ringspannung Cycloreversion und reagiert wegen der "Oxophilie" des Phosphors zum Alken **121** und Triphenylphosphanoxid (**120**)¹³¹⁾ (vgl. Abb. 72)

10.2.5 Inverse [4+2]-Cycloaddition mit dem Enolether **R-(113)**

Eine analoge Reaktionsfolge konnte im Arbeitskreis Seitz z.B. am 7-Aza-bicyclo[2.2.1]heptan-Grundgerüst von Che⁸⁰⁾ erfolgreich durchgeführt werden. Optimale Ausbeuten gewinnt man durch Erhitzen von Dien und Dienophil bei Siedetemperatur in wasserfreiem Toluol. Die oben angeführten Angaben sollten Zuversicht im Hinblick auf die Synthese der Zielverbindung **R-(114a)** geben.

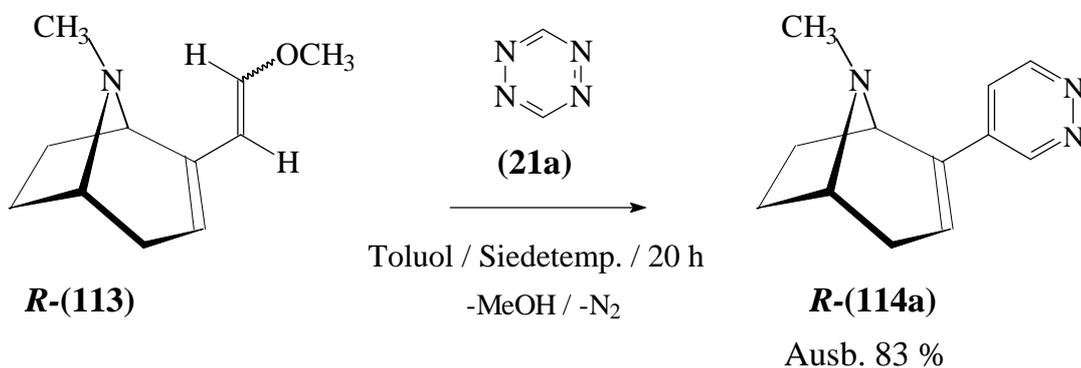


Abb. 74: Synthesefolge zum Pyridazin-substituierten Ferrugininoid **R-(114a)** durch [4+2]-Cycloaddition mit inversem Elektronenbedarf

Die zuvor beschriebene Serie von Suzuki-Kupplungsreaktionen des 8-Methyl-aza-bicyclo[3.2.1]octen-Systems mit diversen N-Heterocyclen - Pyrimidin-, Pyridin-, Pyrazin- und Pyridazin-Substituenten - bietet die Möglichkeit, diese Ferrugininoide vergleichend in Affinitäts-Bindungsstudien zu testen¹²³⁻¹²⁵⁾.

Aufgrund der Ergebnisse von Schwarz¹²¹⁾ können die Ferrugininoide und Norferrugininoide miteinander verglichen und möglicherweise als nicotinsche Actylcholin-Rezeptor-Liganden charakterisiert werden.

10.3 **Synthese des zu Ligand *R*-(114a) enantiomeren *S*-(+)-Ferruginin-Analogons mit Pyridazin-Baustein in 2-Position**

Für die Untersuchungen von Struktur-Affinitäts-Beziehungen von nAChR-Liganden ist es wichtig festzustellen, wie sich Enantiomere hinsichtlich ihrer Affinitäten zu den verschiedenen nAChRs verhalten.

Deshalb sollte die erfolgreiche Verknüpfung der 8-Aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-en-Struktur mit dem Pyridazinbaustein zum Liganden ***R*-(114a)** durch eine [4+2]-Cycloaddition mit inversem Elektronenbedarf auf die Synthese des enantiomeren ***S*-(114a)** übertragen werden. Dieses bisher unbekannte Ferrugininoid ***S*-(114a)** kann als Hybridstruktur aus (+)-Ferruginin (**13**) und (-)-Epibatidin (**9**) angesehen werden.

Entscheidende Voraussetzung zur Gewinnung des *S*-Enantiomers ***S*-(114a)** ist, dass die zu natürlichem Anhydroecgoninhydrochlorid ***R*-(113)** enantiomere Amino-carbonsäure ***S*-(105)** nach einer von Stehl¹²²⁾erarbeiteten, optimierten Syntheseroute, die eine Racemattrennung einschließt, aus 3-Tropanon (**88**) gut zugänglich ist. Die weiteren Syntheseschritte, Reduktion zum Carbinol ***S*-(111)**, Oxidation zum Carbaldehyd ***S*-(112)** mit sich anschließender Methoxyolefinierung und die invers gesteuerte [4+2]-Cycloaddition mit 1,2,4,5-Tetrazin (**21a**) zu ***S*-(114a)** verlaufen mit vergleichbaren Ausbeuten wie bei der *R*-Reihe (vgl. Abb. 75).

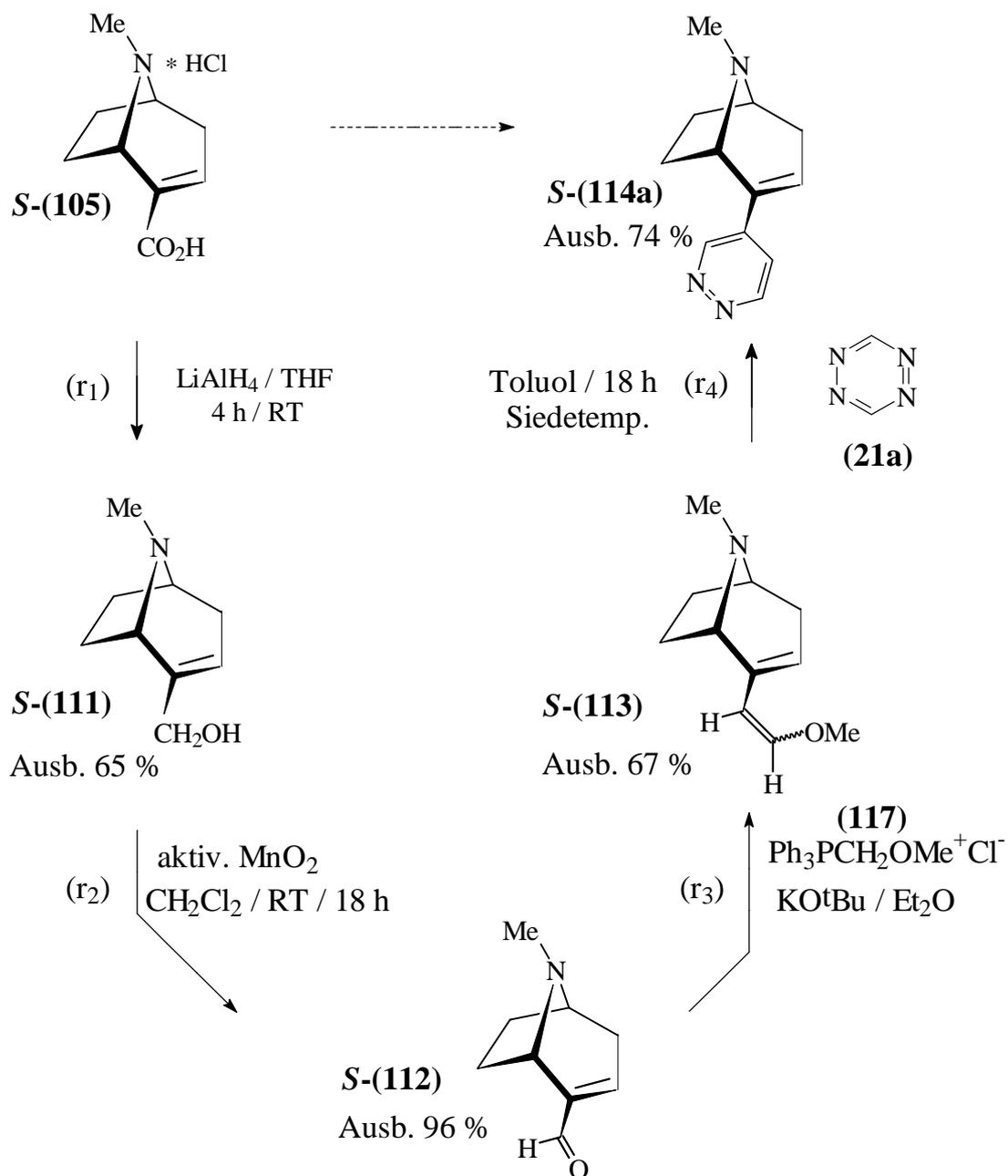


Abb. 75: Synthesefolge für das S-(+)-Ferruginin-Analogon **S-(114a)** mit Pyridazin-Substituent in 2-Position

11 Synthese von *S*-(+)-Norferruginin-Analoga mit Pyridin- bzw. Chlorpyridin-Substituent

11.1 Bioisostere Strukturvariationen des *S*-(+)-Norferruginins als potentielle Subtyp-selektive nAChR-Liganden

R-(-)-Norferruginin-Variationen mit unterschiedlichen Azinpharmakophorelementen sind potente nAChR-Liganden mit Affinitäten im unteren nanomolaren Bereich und von ausgesprochener Selektivität für den $(\alpha 4)_2(\beta 2)_3$ -Subtyp. Dies zeigten vorläufige Ergebnisse im Arbeitskreis Seitz^{45,121}.

Nun stellt sich die Frage nach der Stereoselektivität der Ligand / Rezeptor-Bindung. Aus dieser Überlegung sollen bisher unbekannte *S*-(+)-Norferrugininoide wie *S*-(123a) und *S*-(123b) synthetisiert und als Bioisostere des natürlichen *S*-(+)-Norferruginins evaluiert werden (vgl. Abb. 76).

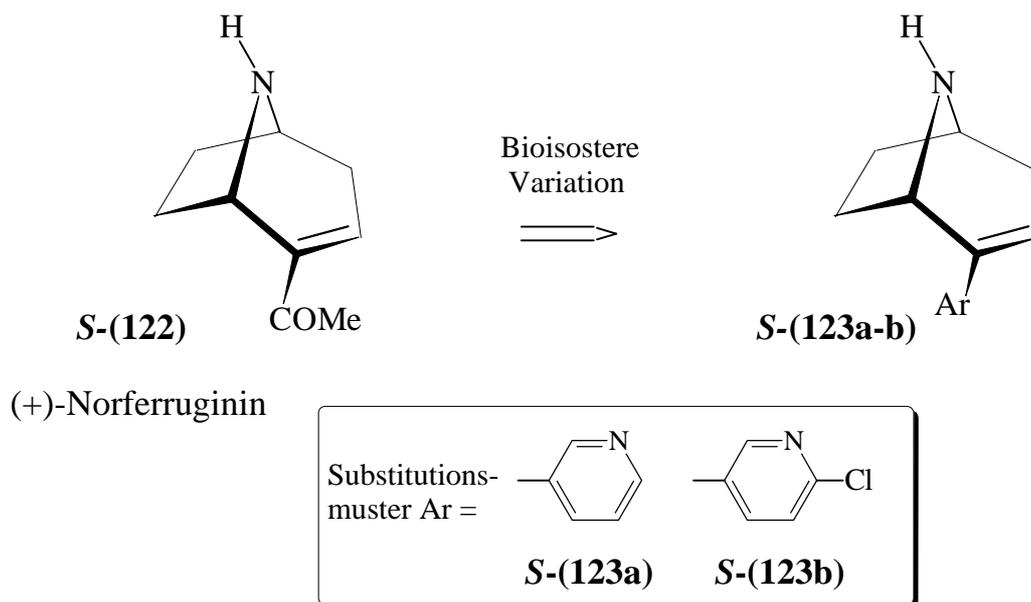


Abb. 76: Bioisosterer Austausch des Acetyl-Pharmakophorelements von *S*-(122)

Die zu *S*-(**123a**) und *S*-(**123b**) enantiomeren Norferrugininoide *R*-(**123a**) und *R*-(**123b**) wurden von Wegge⁴⁵⁾ und Schwarz¹²¹⁾ unter Nutzung des "chiral Pools", aus (-)-Cocainhydrochlorid (**104**) synthetisiert^{118,119)}.

Ziel dieser Experimente ist, durch vergleichende Affinitätsstudien die enantiomeren Liganden eventuell als Eutomer bzw. Dystomer einzustufen.

Zudem sollte nAChR-Stereoselektivität festgestellt werden und, ob sich die enantiomeren Norferrugininoide wie z. B. *R*-(**123a**) und *S*-(**123a**) bzgl. Subtypselektivität unterscheiden.

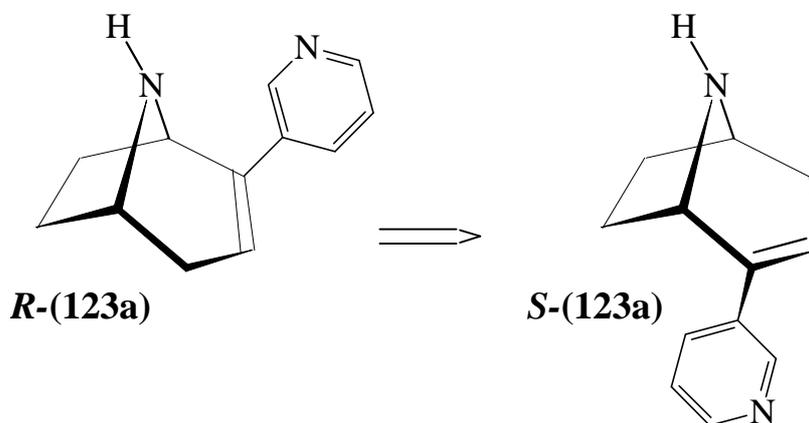


Abb. 77: Enantiomerenreine Norferrugininoide *R*-(**123a**) und *S*-(**123a**) als neue nAChR-Liganden

11.2 Synthese von (+)-Norferrugininoiden *S*-(**123a-b**)

11.2.1 (+)-Norferrugininoide mit Pyridin- und Chlorpyridin-Pharmakophorelement in 2-Position

Die Synthesefolge zu bioisosteren Derivaten *S*-(**123a-b**) des natürlichen (+)-Norferruginins, bei welchem die Acetylgruppe durch Pyridinsubstituenten ersetzt ist, zeigt Abb. 78.

Ausgangsverbindung der mehrstufigen Sequenz ist 3-Tropanon (**88**), das in drei Schritten (r1 - r3) in den nicht-natürlichen Anhydroecgonin-methylester **S-(124)** transformiert wird.

Der ungesättigte Ester **S-(124)** lässt sich nach Standardverfahren der Literatur¹³³⁻¹⁴³, die für das natürliche *R*-Enantiomer **R-(105)** bekannt sind, in das 2-Tropanon **S-(107)** (r4 – r5) übertragen^{107,118,119}.

Anschließend wird die Methyl-Gruppe am Stickstoff durch die Eoc-Schutzgruppe via von Braun-Abbau ersetzt (r6). Die carbamatgeschützte Verbindung **S-(125)** reagiert mit Comins-Reagenz zum Triflat **S-(126)** (r7), das als Reaktionspartner der Organoborane **86** und **87** in Suzuki-Kupplungsreaktionen eingesetzt werden soll.

Im letzten Schritt der Syntheseroute wird die Eoc-Schutzgruppe entfernt, um die gewünschten *S*-(+)-Norferrugininoide **S-(123a-b)** zu erhalten.

Durch diese Experimente sollen die bioisosteren *S*-(+)-Norferrugininoide **S-(123a-b)** mit Pyridinsubstituent als HBA / π -Pharmakophorelement als neue Hybridstruktur aus *S*-(+)-Ferruginin (**122**) und (-)-Epibatidin (**9**) zugänglich sein.

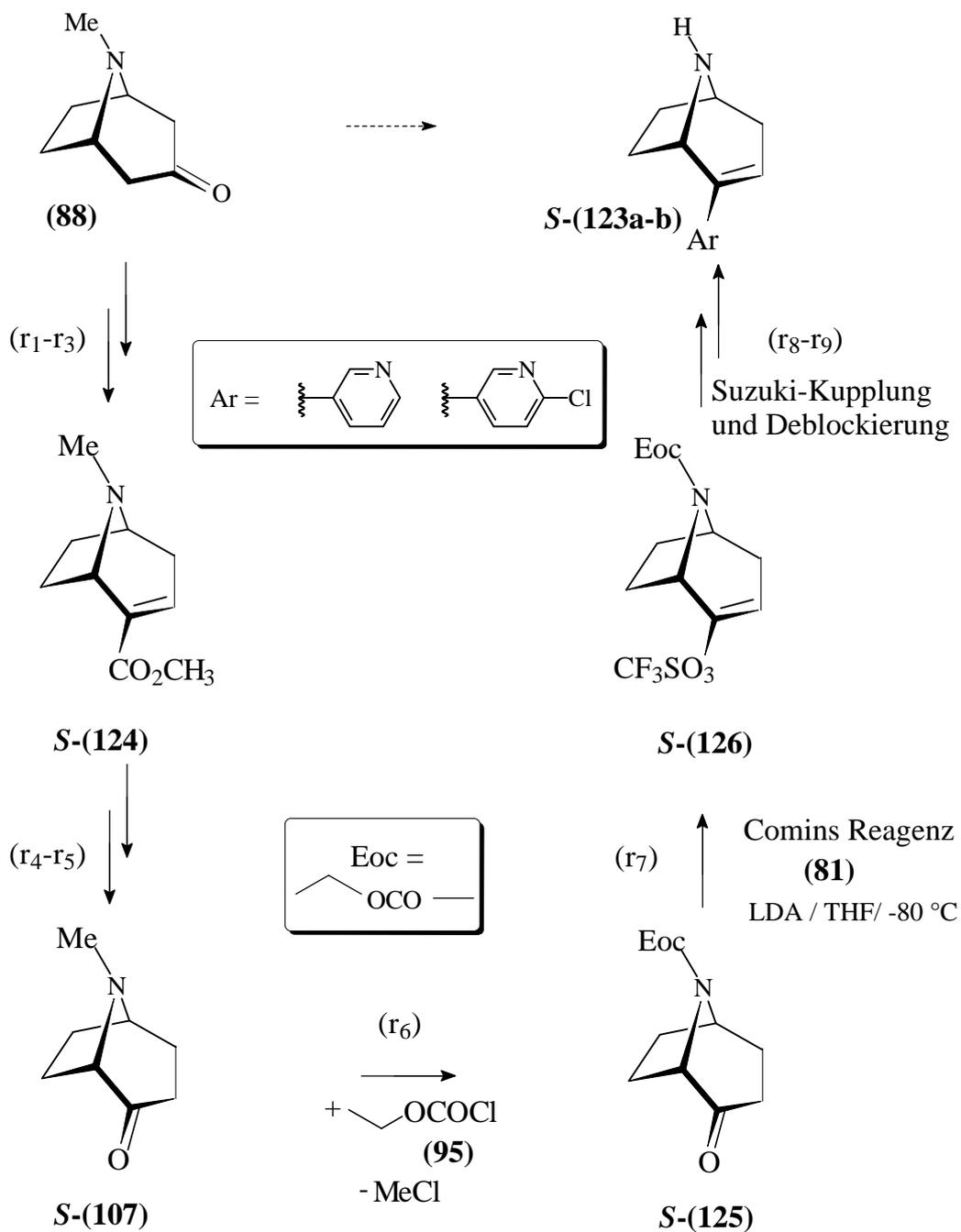


Abb. 78: Geplante Synthesefolge zu den *S*-(+)-Norferruginin-Analoga *S*-(123a-b)

11.2.2 Synthese von enantiomerenreinen (1*S*, 5*R*)-(-)-2-Tropanon *S*-(107)

Die Darstellung von enantiomerenreinem (1*S*, 5*R*)-(-)-2-Tropanon *S*-(107) wurde von Stahl¹²²⁾ ausführlich beschrieben und diskutiert. Deshalb wird hier nicht näher auf diese Methode eingegangen. Abb. 79 skizziert die zweistufige Transformation von Anhydroecgoninmethylester *S*-(124) zu 2-Tropanon *S*-(107). Das Verfahren zur Synthese von 2-Tropanon *S*-(107) ist analog dem zur Herstellung des enantiomeren 2-Tropanon *R*-(107)^{107,118,119)}.

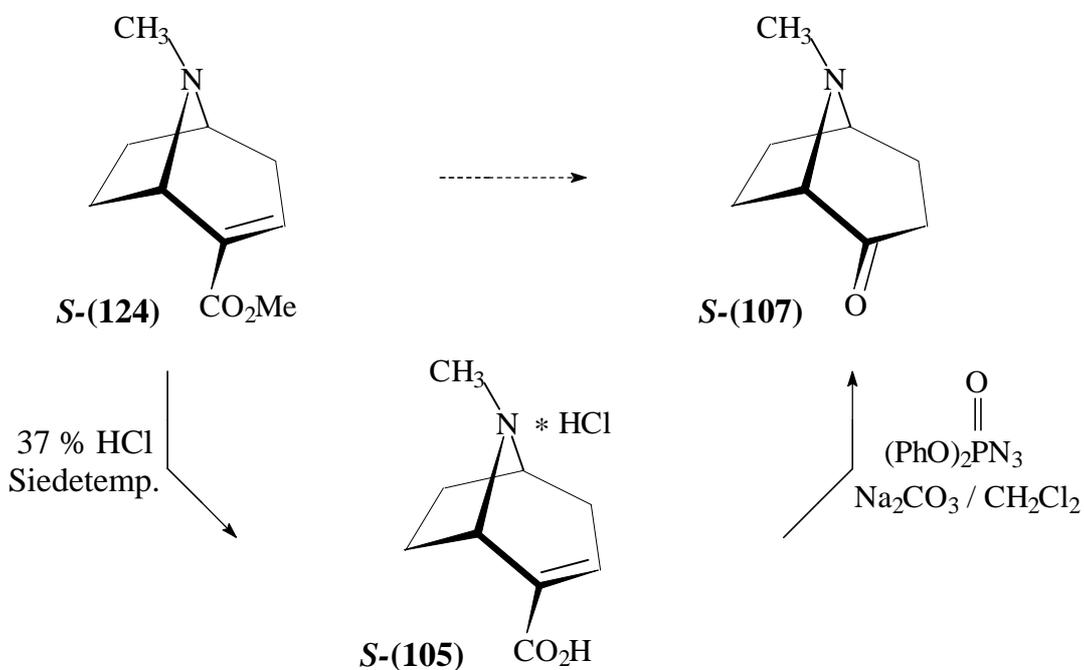


Abb. 79: Reaktionsfolge zu 2-Tropanon *S*-(107)

Nach dem Verfahren von Rohr¹⁰⁷⁾ wird der Ester *S*-(124) durch einstündiges Erhitzen bei Siedetemperatur in konzentrierter Salzsäure quantitativ zum ungesättigten Anhydroecgoninhydrochlorid *S*-(105) hydrolysiert. Im Anschluss erfolgt Umsetzung mit Phosphorsäure-diphenylester-azid zum Säureazid, welches durch Curtius-Umlagerung zu 2-Tropanon *S*-(107) reagiert.

11.2.3 Einführung der Eoc-Schutzgruppe in das enantiomerenreine (1*S*,5*R*)-(-)-2-Tropanon **S-(107)**

Analog einer Vorschrift von Siegl^{79,87)} soll 2-Tropanon **S-(107)** in die carbamatgeschützte Verbindung **S-(125)** übergeführt werden. Dazu lässt man das Keton in wasserfreiem Benzol bei Siedetemperatur in Anwesenheit von Kaliumcarbonat als Abfangreagenz für freigesetzten Chlorwasserstoff mit Chlorameisensäureethylester (**95**) reagieren (vgl. Abb. 80).

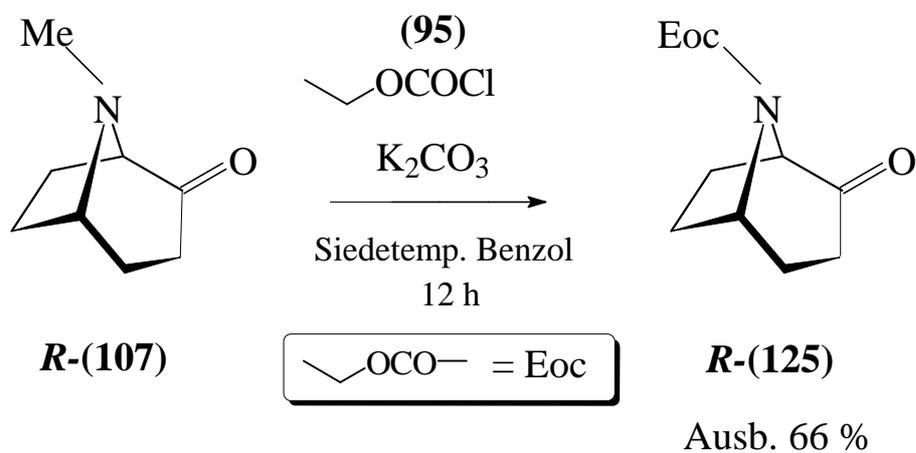


Abb. 80: Einführung der Eoc-Schutzgruppe in 2-Tropanon **S-(107)**

Das carbamatgeschützte Tropanon-Derivat **S-(125)** wird in einer Ausbeute von 51 % isoliert.

11.2.4 Synthese des carbamatgeschützten enantiomerenreinen Triflats *S*-(126) als Kupplungspartner für Kreuzkupplungen nach Suzuki

Die Funktionalisierung des Eoc-geschützten 2-Tropanons *S*-(125) zum cyclischen Vinyltriflat *S*-(126) soll nach der bereits optimierten Methode (vgl. Kap. 8.2 und 9.3) und in Anlehnung an das Protokoll von Zhang^{118,119)} und Rohr¹⁰⁷⁾ erfolgen. Nach Überführung der Carbonylverbindung *S*-(125) in das entsprechende Lithiumenolat, führt die Umsetzung mit Comins-Reagenz mit 53 % Ausbeute zum Triflat *S*-(126). Auch hier hat es sich bewährt (vgl. Kap. 6.2, 8.2 und 9.2), Triflat *S*-(126) als Stammlösung in entgastem Tetrahydrofuran bei -30 °C unter Argon aufzubewahren.

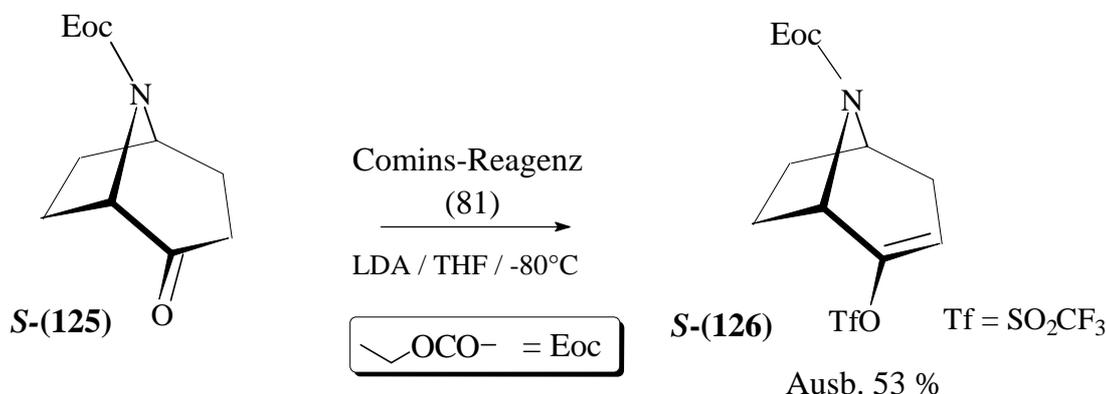


Abb. 81: Synthesefolge zum Eoc-geschützten Vinyltriflat *S*-(126)

11.2.5 Ermittlung der Reaktionsbedingungen für die Kreuzkupplung des Triflates *S*-(126) mit den Pyridin-substituierten Organoboranen 85 und 86

Die präparative Herausforderung zur Gewinnung von (+)-Norferrugininoiden wie *S*-(127a) und *S*-(127b) ist die Realisierung der Suzuki-Kupplung^{59,60)} und im Anschluss daran die Entfernung der Eoc-Schutzgruppe^{79,87)}.

Zur Herstellung der gewünschten Norferrugininoide **S-(74a-b)** wird die Carbamat-Schutzgruppe durch Säureeinwirkung eliminiert und führt zu den enantiomerenreinen Zielverbindungen.

Die in Kapitel 9.4 entwickelte Synthese des Vinyltriflat **R-(108)** von 2-Tropanon lässt sich glatt auf die Gewinnung des enantiomerenreinen Eoc-geschützten Triflates **S-(126)** übertragen (vgl. Abb. 82).

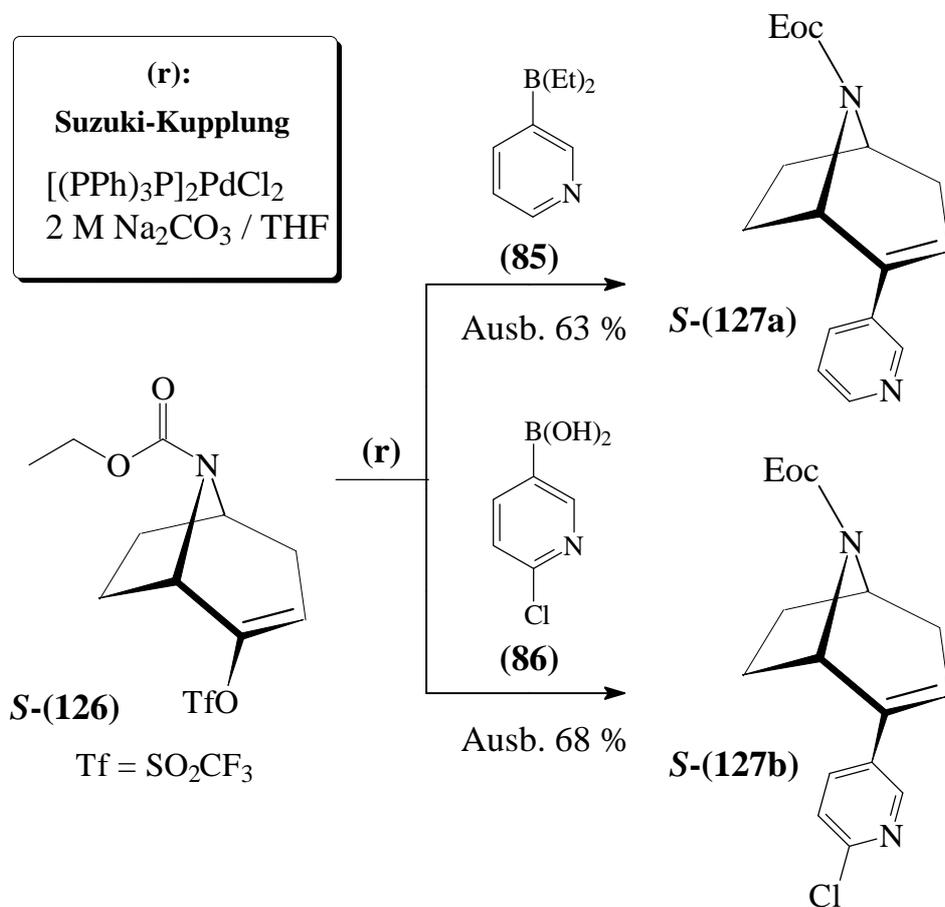


Abb. 82: Suzuki-Kupplungs-Reaktionen des Triflates **S-(126)** mit den Organoboranen **85** und **86**

Im Vergleich zu den Ausbeuten der Ferrugininoide **R-(102a-b)** (Ausb. 70–81 %) sind die der Norferrugininoidcarbamate **S-(127a-b)** etwas geringer, sie liegen bei 63 - 68 %. Eine Verlängerung der Reaktionszeiten von 18 auf 36 Stunden führte nicht zu einer Steigerung der Ausbeute.

11.3 Versuche zur Entschützung der Carbamate **S-(127a-b)**

Zur Eliminierung der Carbamat-Schutzgruppe hat sich die Verwendung von Trimethylsilyliodid (TMSI) als oxophile Lewis-Säure bewährt⁷²⁾.

Im Arbeitskreis Seitz wurde diese Entschützungsmethode mehrfach verwendet; exemplarisch wird die Entfernung der Eoc-Schutzgruppe aus dem Ferruginin-Analogon **R-(127a)** vorgestellt¹²¹⁾ (vgl. Abb. 83).

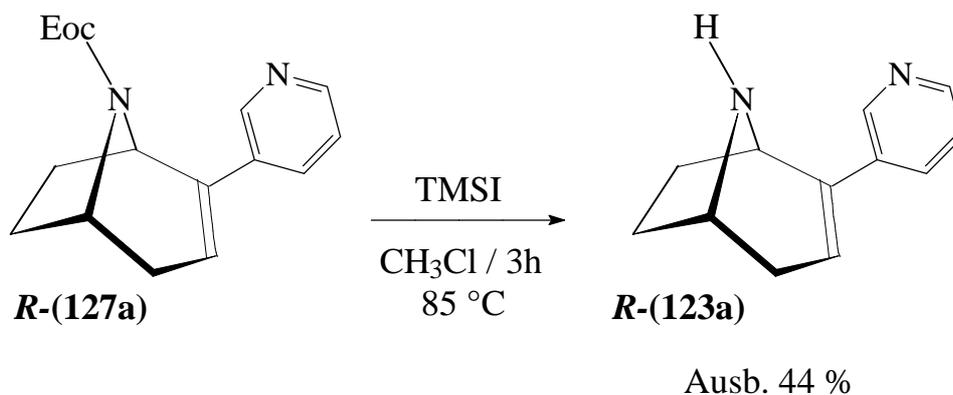


Abb. 83: Reaktionsfolge zur Eliminierung der Carbamat-Schutzgruppe von **R-(127a)** mit Trimethylsilyliodid

Deshalb wird alternativ konzentrierte Salzsäure - bei einer Reaktionstemperatur von 90 -95 °C unter Argonatmosphäre - zur Schutzgruppenabspaltung verwendet. Die Anwendung dieses Reaktionsverfahrens ist erfolgreich, die Zielverbindung **S-(123a)** ist in einer Ausbeute von 38 % als Hydrochlorid **S-(123a)** zu isolieren. Der Befund der nur moderaten Ausbeute wird auch von Schwarz¹²¹⁾ für das entsprechende *R*-Enantiomere bestätigt.

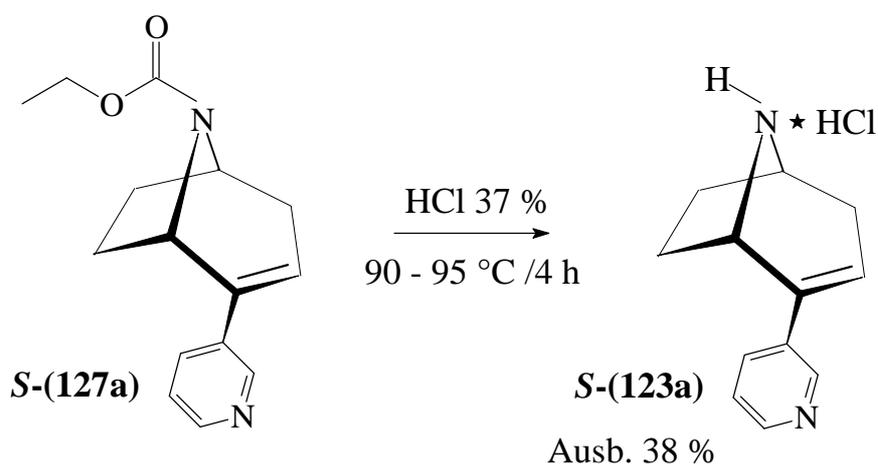


Abb. 85: Carbamatentschützung von **S-(127a)** zum enantiomerenreinen Norferrugininoid **S-(123a)**

Der erfolgreichen Synthese des enantiomerenreinen Norferrugininoids **S-(123a)** soll zum Schluss die Entschützung des entsprechenden Liganden mit Chlorpyridinpharkophorelement **S-(123b)** folgen.

11.3.2 Entschützung des Carbamats **S-(127b)** mit Trimethylsilyliodid unter Cl / I *ipso*-Substitution

Zur Entschützung des Carbamates **S-(127b)** wird die Methode mit Trimethylsilyliodid angewendet. Nach 4 Stunden Erhitzen des Reaktionsgemisches in Chloroform bei 80 °C und üblicher Aufarbeitung isoliert man in 74 % Ausbeute ein

Öl, das sich nach MS-Analyse als ein Produktgemisch aus zwei Verbindungen darstellt. Entscheidende Hinweise für die Konstitutionszuordnung gibt der massenspektroskopische Befund.

Das anfallende Reaktionsprodukt zeigt mit m/z (%) = 223 / 221 (26 / 75, M^{+1}), 222 / 220 (84 / 99, M^{+}), die für die erwartete Konstitution von **S-(123b)** zutreffende Molmasse und das für einen Chlorsubstituent typische Isotopenverteilungsmuster mit einem Isotopensignal $M^{+2} \geq 33 \% M^{+}$. Der Anteil an Ligand **S-(123b)** ist unter 5 %, so dass die Verbindung in den ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren nicht nachweisbar ist. Die als Hauptprodukt isolierbare Verbindung **S-(123c)** zeigt ein Massenspektrum mit m/z (%) = 312 (55, M^{+}), mit einer um $m/z = 92$ höheren Molmasse. Das lässt vermuten, dass der Chlorsubstituent durch Iod ausgetauscht wurde. Die Annahme kann anhand der hochauflösenden Massenspektren für beide Norferrugininoide **S-(123b)** und **S-(123c)** bestätigt werden.

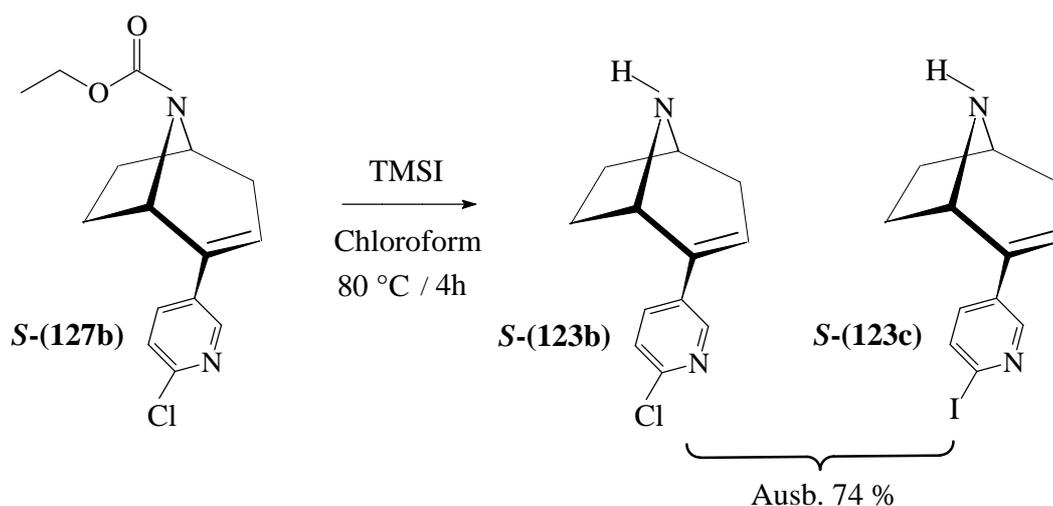


Abb. 86: TMSI-induzierte Entschützung des Carbamats **S-(127b)**

Das zunächst überraschende Ergebnis der Bildung von Verbindung **S-123c** lässt sich anhand der von Schlosser¹⁴⁴⁾ publizierten Befunde erklären. Während der Entschützungsoperation des Carbamates **S-127b** wird der Chlorsubstituent im Chlorpyridyl-Pharmakophorelement durch Iod zu **S-123c** ersetzt. Dieser von Schlosser¹⁴⁴⁾ als *ipso*-Substitution bezeichnete Cl/I-Austausch kann nach der Reaktionsfolge in Abb. 87, ausgehend von 2-Chlorpyridin **134** erklärt werden:

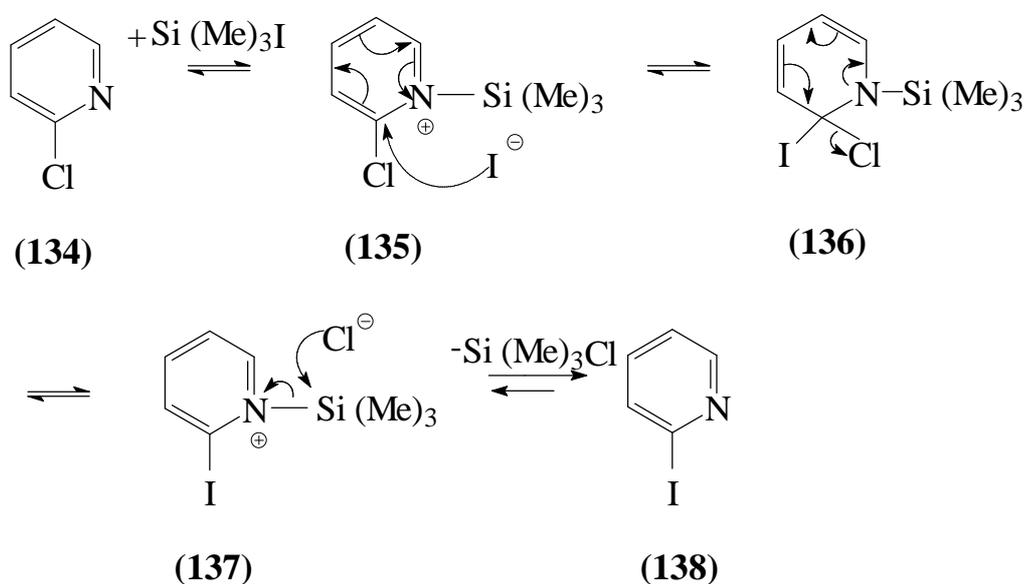


Abb. 87: Mechanismus der nucleophilen heteroaromatischen *ipso*-Substitution

Durch die Nucleophilie des Pyridin-Stickstoffs reagiert **134** mit TMSI in einer Gleichgewichtsreaktion zum entsprechenden N-Trimethylsilylpyridinium-Salz (**135**). Die positive Ladung am Stickstoff von **135** fördert den nucleophilen Angriff des Iodid-Ions am chlórsubstituierten Kohlenstoff zum Intermediat **136**. Im nächsten Schritt wird das Chlorid-Ion abgespalten unter Bildung des N-Trimethylsilylpyridinium-Salzes (**137**). Das Chlorid-Ion reagiert anschließend als Nucleophil am Silizium unter Abspaltung von TMSCl , die Lage des Gleichgewichts verschiebt sich auf die Seite von 2-Iodpyridin (**138**).

12.1 Gewinnung Pyridazin-substituierter Chinuclidine durch inverse [4+2]-Cycloaddition

Durch die von Hoffmann^{36,37}) entwickelte Spaltung der C-9 / C-4'-Bindung der Cinchona-Alkaloide Chinin (**28**) und Chinidin (**29**) sind die diastereomerenreinen β -Aminoalkohole **30** und **31** gut zugänglich.

Sie lassen sich in einer mehrstufigen Reaktionsfolge glatt in die entsprechenden Carbinol-substituierten, Boc-geschützten Ethine **50** und **51** umwandeln. Diese fungieren als inverse Dienophile und reagieren in mittleren Ausbeuten zu den in 3-Position Pyridazin-substituierten Chinuclidinen **52 a-c** und **53a-d**.

12.2 Synthese Pyridazin- und Pyrimidin-anellierter Chinuclidin-Analoga

Unter Anwendung des Reaktionsprinzips der invers gesteuerten [4+2]-Cycloaddition werden erstmals Pyridazin- und Pyrimidin-anellierte Chinuclidinvarianten zugänglich, die nach der Klassifizierung von Schmitt¹⁴⁾ in die Klasse E der nAChR-Liganden einzuordnen sind. Als Edukt dient kommerziell erhältliches Chinuclidin-3-on (**58**).

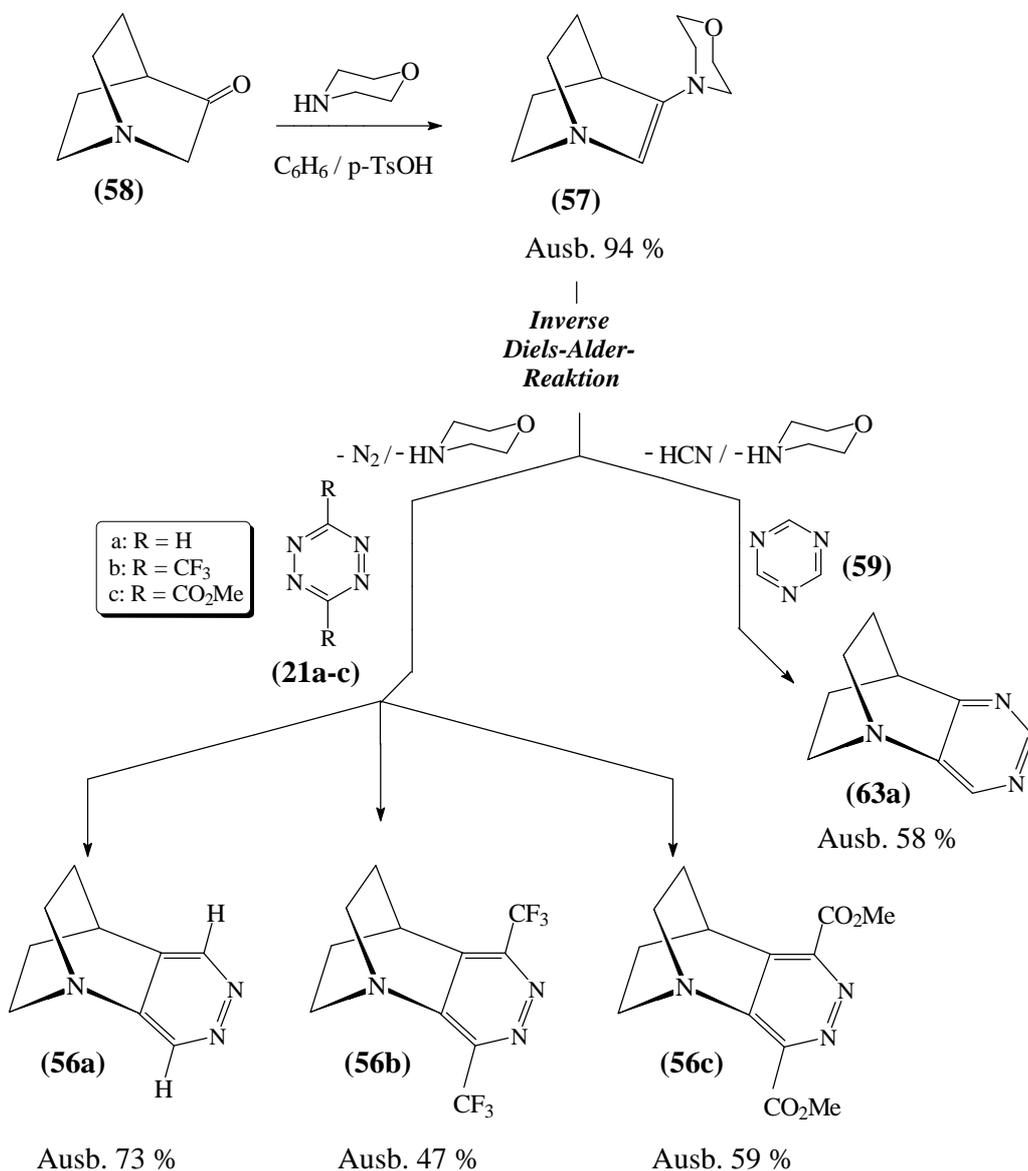


Abb. 90: Synthese anellierter Chinuclidin-Analoga **56a-c** und **63a**

Die Funktionalisierung der elektrophilen Carbonylgruppe von **58** durch Kondensation mit dem sekundären Amin Morpholin führt in quantitativer Ausbeute zum Enamin **57**. Das elektronenreiche Dienophil **57** lässt sich erfolgreich mit den elektronenarmen Tetrazinen (**21a-c**) in einer inversen [4+2]-Cycloaddition zu den sterisch anspruchsvollen, potentiellen nAChR-Liganden (**56a-c**) mit anelliertem Pyridazin-Pharmakophorelement umsetzen.

Unter vergleichbaren Reaktionsbedingungen lässt sich das Enamin **57** auch mit dem Triazin **59** als Diazadien in die anellierte Zielverbindung **63a** umwandeln (vgl. Abb.90).

12.3 **Synthese von Spiroverbindungen mit 1-Aza-bicyclo[2.2.2]octan- und 8-Methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-Grundstruktur**

Zur Synthese von Spiroverbindungen, zusammengesetzt aus den Struktureinheiten von 1,4-Dihydropyridazin und 1-Azabicyclo[2.2.2]octan bzw. 8-Methyl-8-Azabicyclo[3.2.1]octan, findet die inverse Diels-Alder-Reaktion erfolgreich Anwendung. Als Ausgangskomponenten für die dazu notwendigen Methylene-Dienophile fungieren die Ketone **58** und **88**, die durch Wittig-Reaktion zu den semicyclischen Methylenverbindungen **72** und **89** olefiniert werden⁴⁰⁾. Bei der Umsetzung von 3-Methylenchinclidin (**72**) mit den Tetrazinen **21a** und **21b** entstehen nach [4+2]-Cycloaddition und anschließender N₂-Eliminierung in 36 % bzw. 23 % Ausbeute jeweils Racemate, zusammengesetzt aus den beiden enantiomeren Spiroverbindungen **78a** / **78'a** bzw. **78b** / **78'b**. Der Spirokohlenstoff ist gleichzeitig als Chiralitätszentrum anzusehen.

3-Methyltropan (**89**) reagiert als inverses Dienophil mit 1,2,4,5-Tetrazin **21a** mit hoher "facialer Selektivität" zu nur einer Spiroverbindung, dessen Konstitution **90'a** sich durch eine Kristallstrukturanalyse absichern lässt. Damit sind denkbare Konstitutionsalternativen wie **90a** ausgeschlossen. In Analogie dazu ist es plausibel, den am Pyridazinsystem substituierten Varianten die Konstitutionen **90'b** und **90'c**

zuzuordnen. Als entscheidend für das Gelingen der Synthese dieser bisher unbekannten Spiroverbindungen **78a-b** sowie **90'a-c** ist die Validierung der Reaktionsparameter. Der Wechsel der Reaktionsbedingungen von siedendem Toluol zu Trichlormethan bei Siedetemperatur als Reaktionsmedium ist für die erfolgreiche Gewinnung der Spiroverbindungen mit 1-Azabicyclo[2.2.2]-octan- und 8-Methyl-8-azabicyclo[3.2.1]-octan-Grundgerüst verantwortlich (vgl. Kap. 5.3.3 und 7.3).

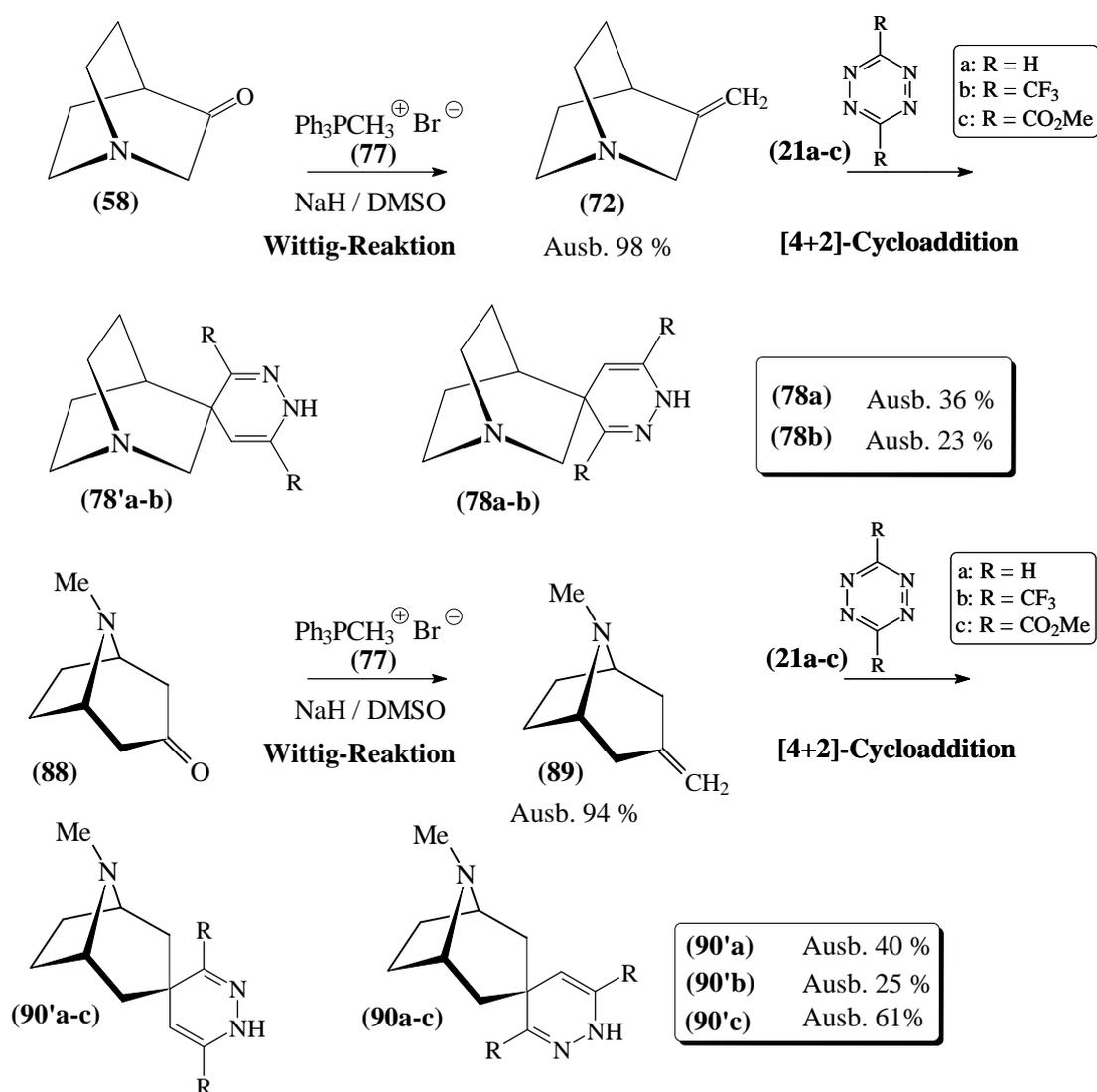


Abb. 91: Spiroverbindungen mit variablem azabicyclischen Grundgerüst

12.4 Darstellung des Pyridazin-substituierten Ferrugininoids **R**-(114a) und dessen Enantiomer **S**-(114a) durch inverse [4+2]-Cycloaddition

Die Einführung des Pyridazin-Pharmakophorelements zu Verbindung **R**-(114a) folgt aus der retrosynthetischen Fragmentierung des Zielmoleküls in ein 8-Methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-en-Grundgerüst und ein aromatisches Diazin, dem Pyridazin. Zur Verknüpfung der beiden Synthesebausteine dient die [4+2]-Cycloaddition mit inversem Elektronenbedarf.

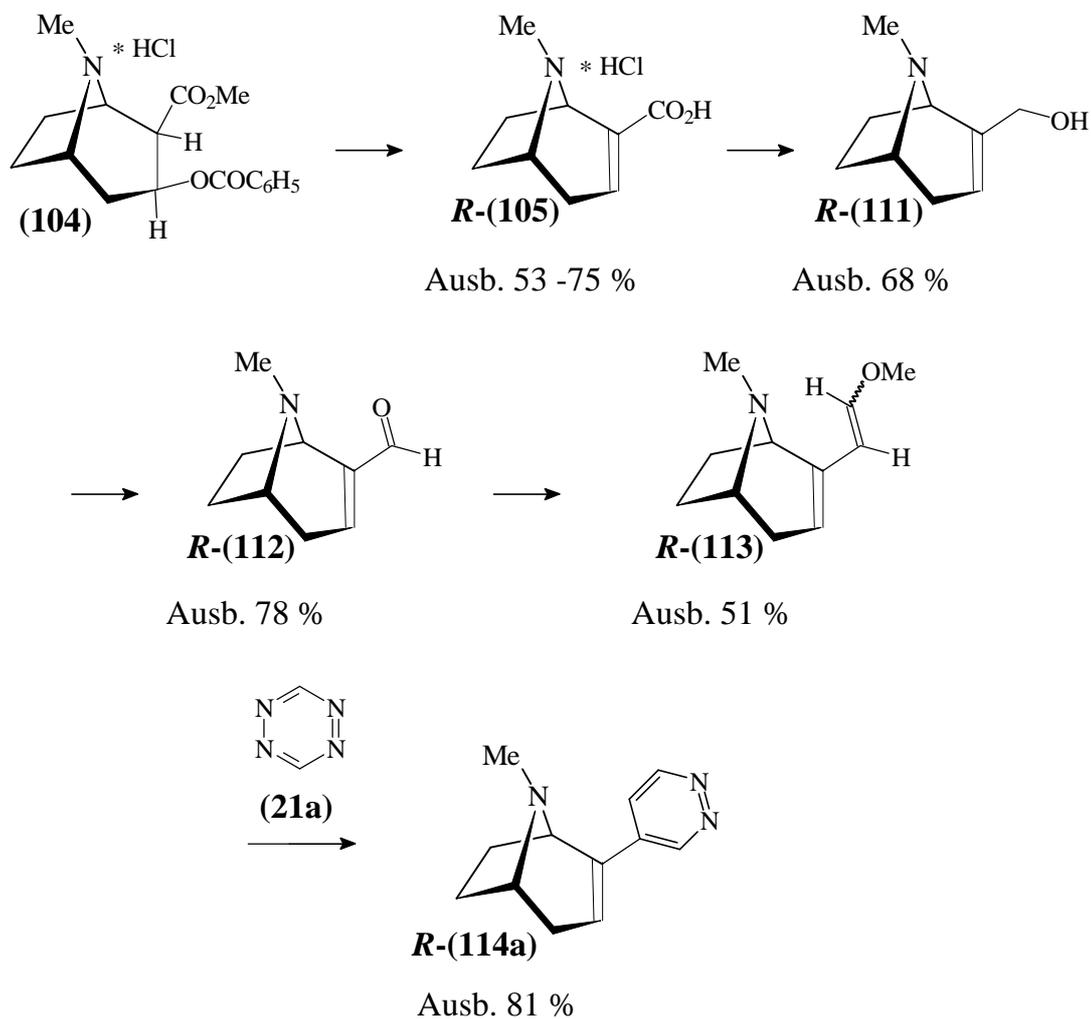


Abb. 92: Synthesefolge zum (-)-Ferruginin-Analogen **R**-(114a) mit Pyridazin-Substituent in 2-Position

Als Ausgangskomponente wird natürliches (-)-Cocainhydrochlorid (**104**) eingesetzt, das zunächst in das Anhydroecgoninhydrochlorid **R-(105)** transformiert und anschließend mit Lithiumaluminiumhydrid zum α,β -ungesättigten Alkohol **R-(111)** reduziert wird. Oxidation der Carbinolfunktion in **R-(111)** mit aktiviertem Braunstein führt zum enantiomerenreinen α,β -ungesättigten Aldehyd **R-(112)**, der durch Wittig-Methoxyolefinierung erfolgreich zum Enolethergemisch **R-(113)** funktionalisiert wird (vgl. Abb. 92). Dieses - vorteilhaft als Rohprodukt eingesetzt - reagiert mit Tetrazin **21a** in einer [4+2]-Cycloaddition mit inversem Elektronenbedarf in siedendem, wasserfreiem Toluol. Das resultierende Diels-Alder-Folgeprodukt **R-(114a)** kann bei einem 1.5 fachen Überschuss an Diazadien **21a** in einer Ausbeute von 83 % synthetisiert werden (vgl. Abb. 92).

Die Reaktionsfolge zum enantiomeren Ferrugininoid **S-(114a)** beginnt mit dem achiralen Naturstoff 3-Tropanon (**88**). Dieser wird durch Claisen-Kondensation in den entsprechenden racemischen β -Ketoester **RS-(139)** übergeführt. Die sich anschließende, präparativ aufwendige und zeitintensive Racemattrennung liefert den enantiomerenreinen β -Ketoester **S-(139)**, der in einer dreistufigen Synthesesequenz in das zu Anhydroecgoninhydrochlorid **R-(105)** enantiomere α,β -ungesättigte Carbonsäurehydrochlorid **S-(105)** transformiert wird (vgl. Kap. 7.3.3). Die Synthese des Zielmoleküls **S-(114a)** gelingt unter Anwendung analoger Reaktionsbedingungen, die sich zur Darstellung des enantiomeren Ferrugininoids der *R*-Reihe bewährt haben.

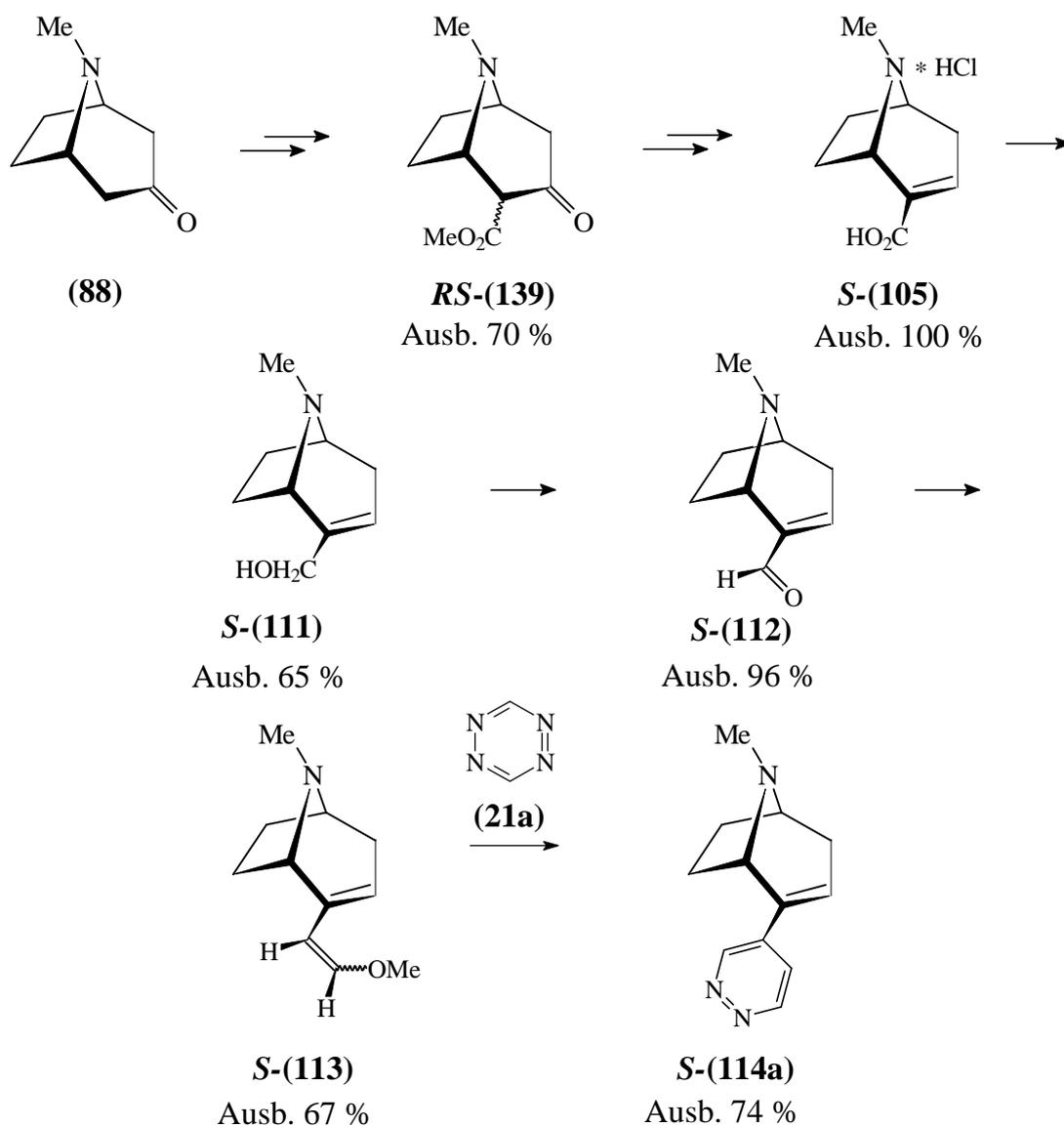


Abb. 93: Reaktionsfolge zum *S*-(+)-Ferrugininoid *S*-(114a) mit Pyridazin-Substituent in 2-Position

12.5 Synthese potentiell Subtyp-selektiver nAChR-Liganden mit Chinuclidin-2-en-Pharmakophorelement durch Kreuzkupplung nach Suzuki

Ein wichtiges Anliegen der vorliegenden Arbeit ist die Darstellung von Strukturvariationen des NNC 90-0270 (**12**), mit 1-Aza-bicyclo[2.2.2]octan-Grundgerüst. NNC 90-0270 (**12**) dient als Leitstruktur, die durch das Prinzip der Bioisosterie erfolgreich variiert wird.

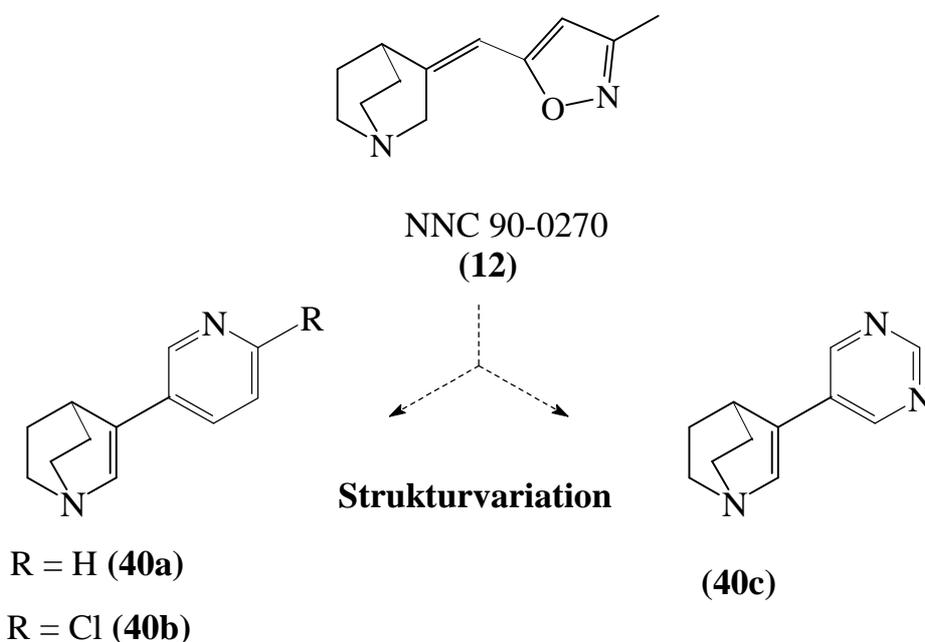


Abb. 94: Bioisostere Strukturvariationen an NNC 90-0270

Als zentrale Synthesestrategie zur Synthese der Chinuclidin-Analoga (**40a-c**) mit Pyridin- und Pyrimidin-Pharmakophorelement wird die Suzuki-Kupplung mit Erfolg etabliert. Das Triflat **82** mit 1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-2-en Grundgerüst kann mit den entsprechenden Organoboranen **85 - 87** mit Ausbeuten zwischen 53-68 % gekuppelt werden.

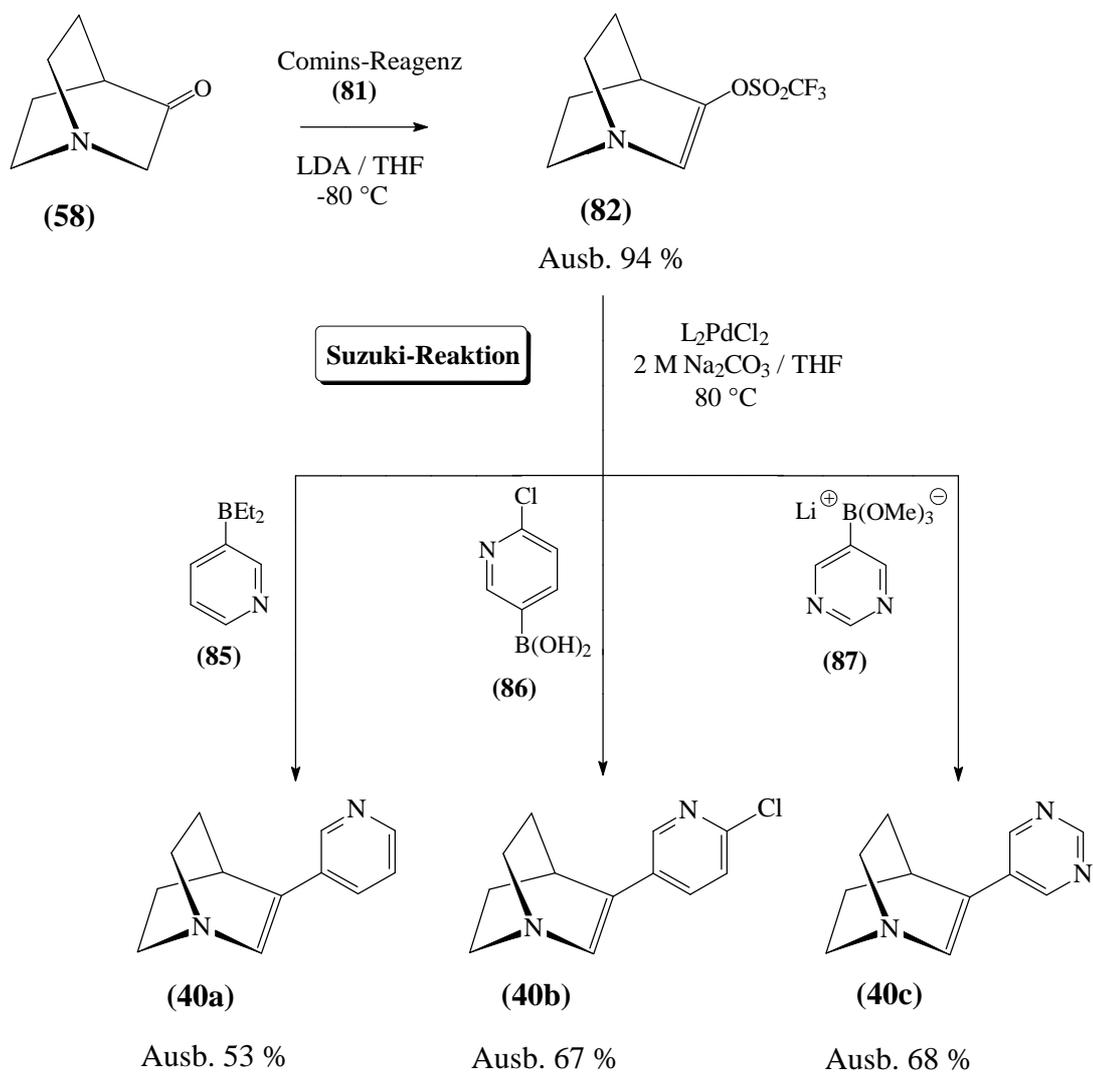


Abb. 95: Suzuki-Kupplungsprodukte **40a-c** mit Chinuclidin-2-en-Pharmakophorelement

Aufgrund von in-vitro Affinitätstests ließ sich feststellen, dass alle Verbindungen **40a-c** als nAChR-Liganden anzusehen sind mit Affinitäten zum $(\alpha 4)_2(\beta 2)_3$ -Subtyp im unteren nanomolaren Bereich. Die Affinitäten zum $\alpha 7^*$ -Subtyp liegen um eine Zehnerpotenz niedriger.

12.6 Synthese neuer racemischer in 3-Position Azin-substituierter Ferrugininoide durch Kreuzkupplung nach Suzuki

Die Anwendung der Palladium(0)-katalysierten Kreuzkupplung nach Suzuki dient auch zur Gewinnung der racemischen Ferruginin-Analoga **RS-(15a-c)**.

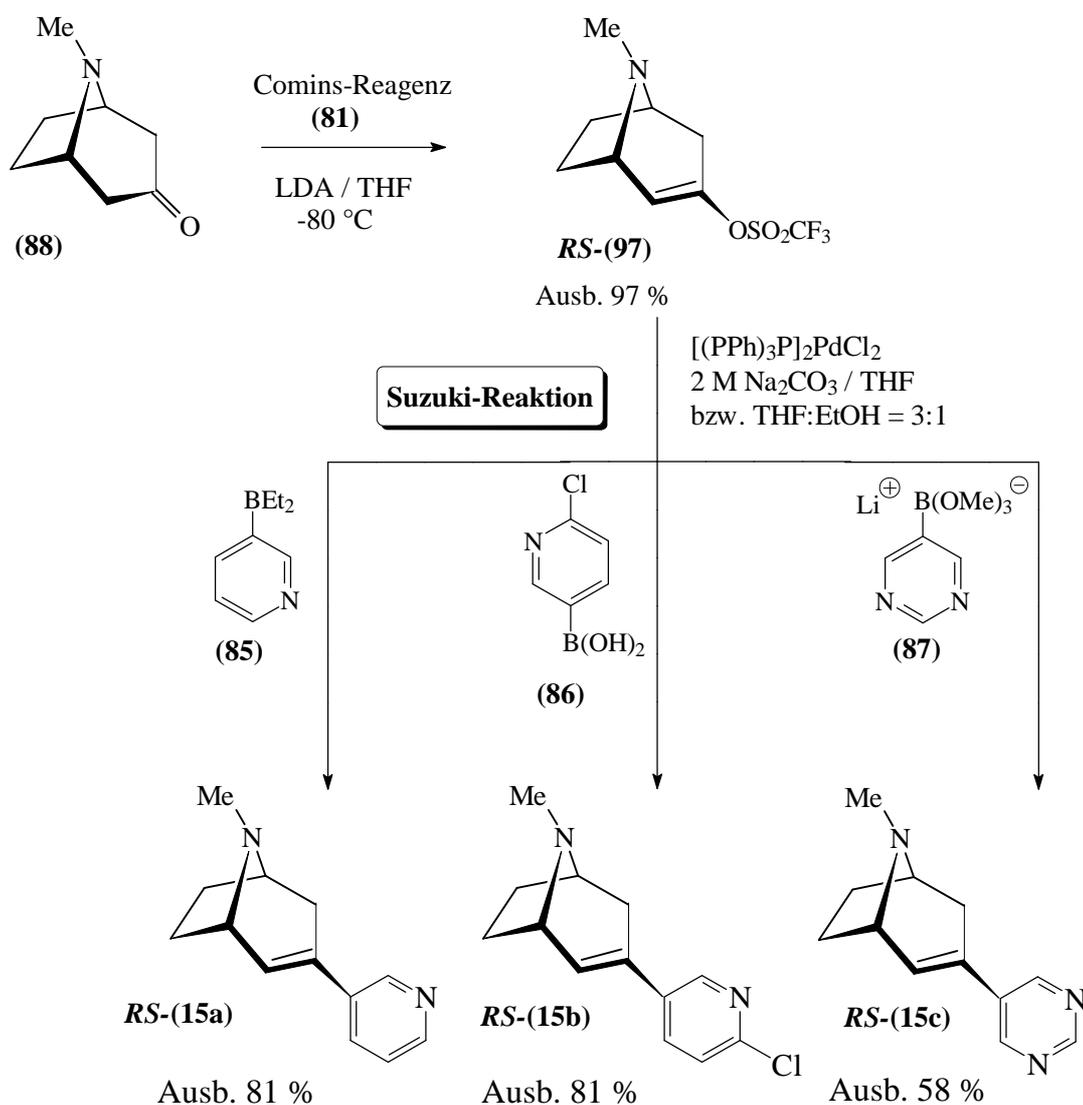


Abb. 96: Reaktionsfolge der racemischen Ferrugininoide **RS-(15a-c)**

Das aus 3-Tropanon (**88**) synthetisierte Triflat **RS-(97)** wurde nach dem zuvor erprobten Verfahren mit den Organoboranen **85-87** erfolgreich umgesetzt. Die Ausbeuten der racemischen Ferrugininoide sind mit 58 % - 81 % gut bis sehr gut.

Entscheidende Voraussetzung für die Gewinnung dieser potentiellen nAChR-Modulatoren nach Suzuki ist die zuvor optimierte Synthese der Pyridin- und Pyrimidin-substituierten Organoborane **85-87**.

12.7 Synthese neuer enantiomerenreiner in 2-Position Azin-substituierter Ferrugininoide der R-Reihe durch Kreuzkupplung nach Suzuki

Die Suzuki-Kreuzkupplung bewährt sich auch zur Darstellung enantiomerenreiner Ferrugininvarianten, bei denen die Acetylfunktion des Leitalkaloids Ferruginin (**13**) bioisoster durch Pyridin, Chlorpyridin und Pyrimidin als HBA / π -Pharmakophorelement substituiert ist. Als Kupplungskomponenten dienten die bereits in Kap. 12.6 erwähnten Organoborane **85-87** und das Triflat **R-(108)**, das sich enantiomerenrein aus (-)-Cocainhydrochlorid (**104**) über das 2-Tropanon **R-(107)** gewinnen lässt. Man gelangt erwartungsgemäß zu potenten nAChR-Liganden mit Affinitäten für den $(\alpha 4)_2(\beta 2)_3$ -nAChR-Subtyp im niedrigen nanomolaren Bereich.

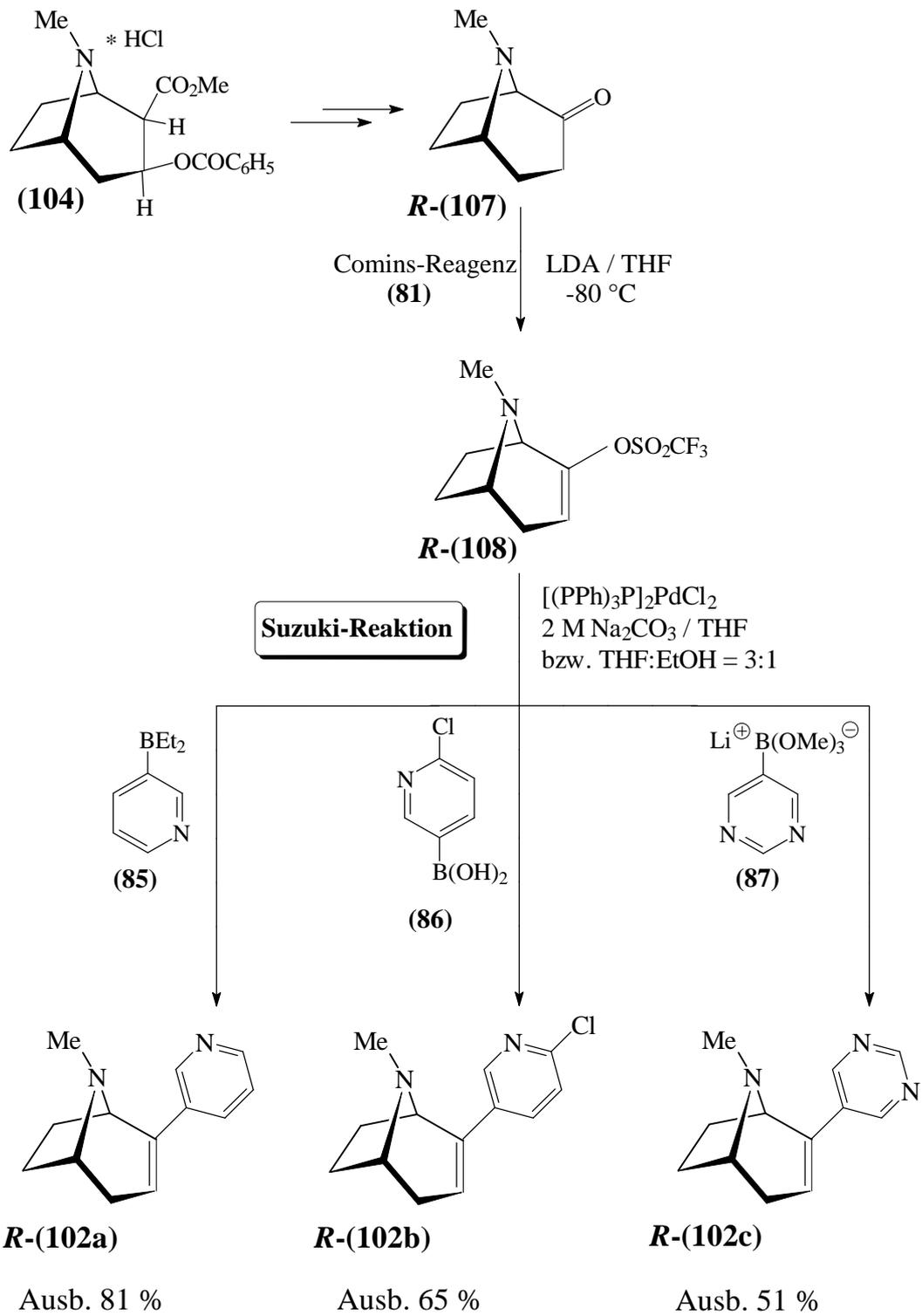


Abb. 97: Synthesefolge zu den enantiomerenreinen Ferrugininoiden **R-(102a-c)**

12.8 **Synthese der enantiomerenreinen Norferrugininoide der *S*-Reihe *S*-123a und *S*-123b**

Nach der erfolgreichen Synthese zahlreicher Norferrugininoide der *R*-Reihe durch Schwarz¹²¹⁾, stellt sich die Frage nach der Enantioselektivität der Wechselwirkung mit nAChRs. Mit der gelungenen Darstellung der enantiomerenreinen Norferrugininoide ***S*-123a** und ***S*-123b** stehen zum ersten Mal entsprechende Liganden der *S*-Reihe zur Verfügung.

Als Ausgangsverbindung dient der achirale Naturstoff 3-Tropanon (**88**), der in mehrstufiger Synthesefolge, - auch unter Anwendung einer Racemattrennung (vgl. Kap. 12.4) und mit Anhydroecgoninhydrochlorid ***S*-(123)** der *S*-Reihe als Intermediat - zur Schlüsselverbindung 2-Tropanon ***S*-(107)** transformiert wird. Durch Umsetzung von Keton ***S*-(107)** mit Chlorameisensäureethylester erhält man das Carbamat ***S*-(125)** in 51 % Ausbeute. Dieses reagiert mit Comins-Reagenz zum enantiomerenreinen Triflat ***S*-(126)** in 53 % Ausbeute. Das Vinyltriflat ***S*-(126)** wird nachfolgend als elektrophiler Kupplungspartner mit den Pyridin- und Chlorpyridin-substituierten Organoboranen **85** und **86** nach Suzuki umgesetzt.

Die Isolierung der carbamatgeschützten Kupplungsprodukte ***S*-(127a)** und ***S*-(127b)** erfolgt unter den standardisierten Reaktionsbedingungen mit Ausbeuten von 63 % und 68 %.

Im letzten Reaktionsschritt wird das Carbamat ***S*-(127a)** mit 37 % Salzsäure entschützt. Das Norferrugininoid ***S*-(123a)** ist in einer Ausbeute von 38 % als Hydrochlorid zugänglich. Die Carbamat-Entschützungsverfahren unter Verwendung von Trimethylsilyliodid liefert ein zunächst überraschendes Ergebnis. Unter den gewählten Reaktionsbedingungen - Chloroform bei 80 °C und einer Reaktionszeit von 3 Stunden - erfolgt *ipso*-Substitution, d.h. es findet ein nucleophiler Austausch von Chlor gegen Iod im Pyridin-Pharmakophorelement statt. Damit lässt sich die Bildung von Verbindung ***S*-(123b)** erklären (vgl. Abb. 98).

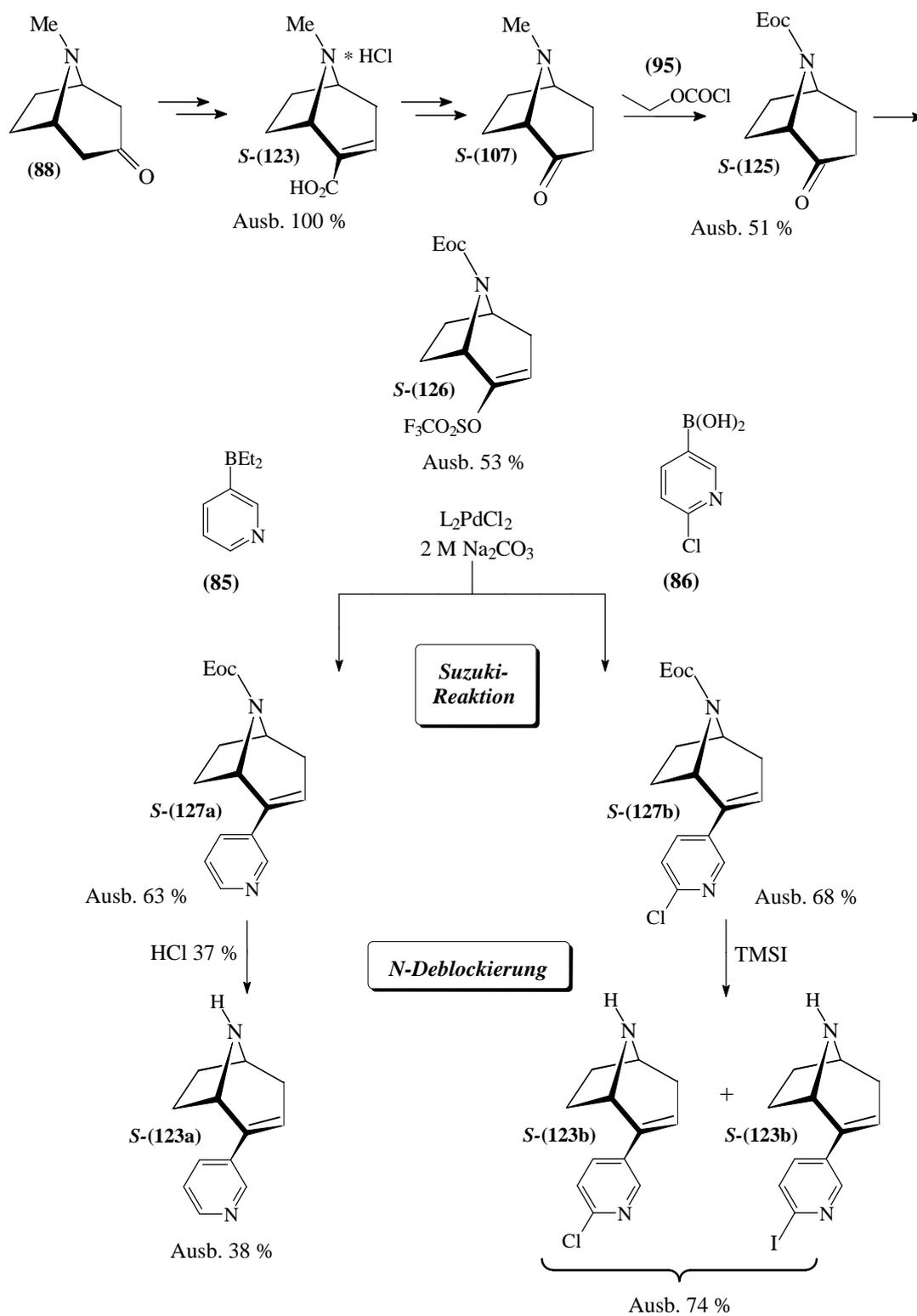


Abb. 98: Suzuki-Kupplung von **S-(126)** mit anschließender N-Deblockierung

12.9 Darstellung von in 2- und 3-Position Pyrazin-substituierter Ferruginin-Analoga

Das Verfahren des Lithium-Iod-Austausches an 2-Iodpyrazin (**107**) mit anschließender nucleophiler 1,2-Addition der Pyrazinyl-Lithium-Spezies an 3-Tropanon (**88**) und 2-Tropanon **R**-(**107**) liefern als Zwischenstufe Diastereomeren-gemische der Alkohole **RS**-(**101**) und **R**-(**109**). Deren Umwandlung in die Zielverbindungen **RS**-(**99**) und **R**-(**110**) erfolgt vorteilhaft mit Thionylchlorid. Die neuen in 2- und 3-Position Pyrazin-substituierten Ferrugininoide mit endocyclischer C=C-Doppelbindung sind in guten Ausbeuten von 48 – 67 % zu isolieren (vgl. Abb. 99).

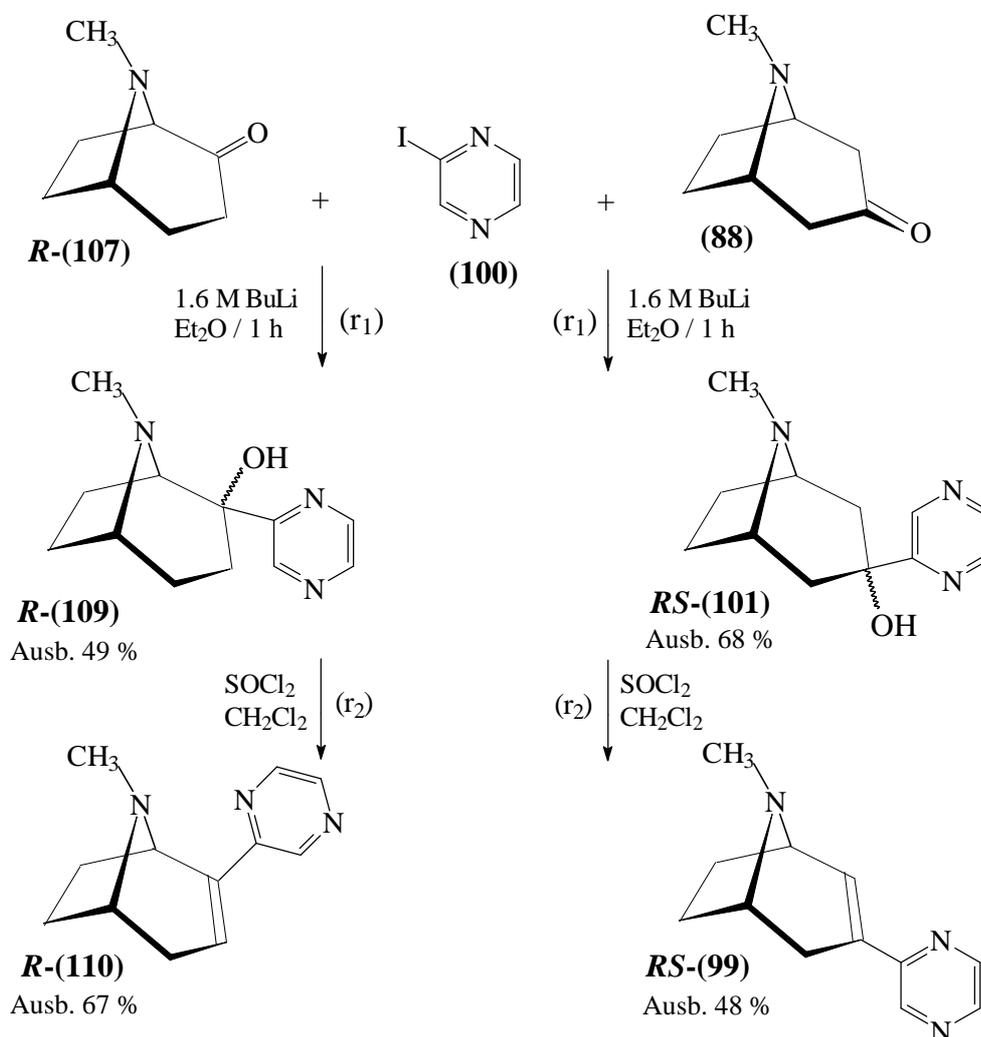


Abb. 99: Synthesefolge zu neuen Ferruginin-Analoga **RS**-(**99**) und **R**-(**110**)

II. Experimenteller Teil

II. Experimenteller Teil

1 Allgemeine Anmerkungen

Handelsübliche Lösungsmittel wurden nach Standardverfahren der Literatur^{145,146)} gereinigt, getrocknet und ggf. entgast.

Oxidations- bzw. hydrolyseempfindliche Substanzen wurden nach standardisierten Methoden^{145,146)} unter Inertgasatmosphäre (Argon) gehandhabt. Glasgeräte wurden vor Einsatz 12 Stunden bei 150 °C getrocknet, anschließend bei 250 °C im Ölpumpenvakuum ausgeheizt und unter Argonatmosphäre abgekühlt.

Käuflich erworbene Edukte wurden, wenn nicht anders angegeben – ohne weitere Reinigung eingesetzt. 3-Tropinon (**88**) wurde von der Firma Boehringer-Ingelheim gespendet und vor dem Syntheseinsatz durch Sublimation im Ölpumpenvakuum gereinigt.

3-Chinuclidon, (**58**) erhältlich als Hydrochlorid wird für Synthesen nach Literaturverfahren⁸⁵⁾ in die freie Base übergeführt wird. Diese ist bei –30 °C unter Argon nur bedingt lagerfähig, maximal 4 Wochen.

Frau Dr. A. Stehl danke ich herzlich für die Einarbeitung in die präparativ aufwendige Racemattrennung von (1*RS*)-8-Methyl-8-aza-3-oxo-bicyclo[3.2.1]octan-2-carbonsäure-methylester zur Synthese von **S**-(**125**).

Herrn Brauschke danke für die aufwendige und schwierige Herstellung von (1*RS*)-8-Methyl-8-aza-3-oxo-bicyclo[3.2.1]octan-2-carbonsäure-methylester und für die Herstellung der 3,6-disubstituierten 1,2,4,5,-Tetrazine **21a-d** (R = H, CO₂Me, CF₃, Cl).

Kugelrohrdestillationen wurden mit einem GKR 50 Gerät der Firma Büchi durchgeführt. Die Angabe der Destillationstemperatur bezieht sich dabei auf das Luftbad.

Dünnschicht-Chromatographie wurde auf Platten der Firma Macherey und Nagel (Alugram, Si1 G/UV 254) durchgeführt. Für die Säulenchromatographie wurde Kieselgel der Firma Macherey und Nagel (Kieselgel 60, Korngröße 0.063-0.100 mesh) verwendet.

Schmelzpunkte bis 300 °C wurden mit dem Leitz Heiztischmikroskop HM-LUX bestimmt und wurden nicht korrigiert. Drehwerte wurden an einem Polarimeter der Firma Jasco, Modell Dip 270 bei $\lambda = 589$ nm (Natrium-D-Linie) gemessen. Die Angabe der Konzentration c hinter der spezifischen Drehung bezieht sich auf die gelöste Substanz in g pro 100 ml Lösung.

Enantiomerenüberschuss-Werte (ee) wurden mit *S*-(+)-1-(9-Anthryl)-2,2,2-trifluor-ethanol (*S*-(+)-TFAE, $M = 276.26$ g·mol⁻¹) als Shift-Reagenz ¹H-NMR-spektroskopisch bestimmt.

Massenspektrometrische Bestimmungen erfolgten an einem doppelfokussierenden Sektorfeld-Massenspektrometer der Firma Vacuum Generators vom Typ VG 7070 H. Die Datenverarbeitung erfolgte mit dem Programm "Vektor 1" der Firma Teknivent Corp.

IR-Spektren wurden mit einem FT-IR-Gerät 510 P der Firma Nicolet als KBr-Pressling oder Flüssigkeitsfilme zwischen Kochsalzscheiben aufgenommen. Für die Wellenzahl cm⁻¹ wird das Symbol ν verwendet.

UV/VIS-Spektren wurden mit einem UV/VIS Scanning Spektrophotometer UV-2101 PC der Firma Shimadzu aufgenommen.

NMR-Spektren wurden mit den Geräten der Firma Joel gemessen. Es wurden ein JNM-GX-400-Gerät (¹H-NMR: 400 MHz, ¹³C-NMR: 100 MHz) und ein Eclipse + Lambda 500-Gerät (¹H-NMR: 500 MHz, ¹³C-NMR: 125MHz) eingesetzt. Die

Spektren wurden auf TMS oder das verwendete Lösungsmittel kalibriert und beziehen sich auf die δ -Skala. Die Bearbeitung erfolgte mit dem Programm Nuts (2D-Version 5.084). Signalmultiplizitäten in ^{13}C -NMR-Spektren wurden durch APT-Messungen (Attached Proton Test) zugeordnet.

Signalmultiplizitäten werden durch folgende Symbole charakterisiert:

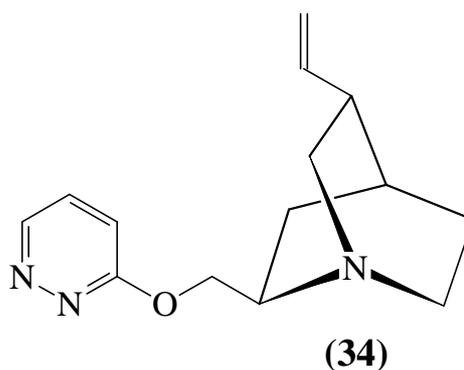
s (Singulett),	d (Dublett),
t (Triplet),	q (Quartett),
quint (Quintett),	m (Multipllett),
dd (Dublett von Dubletts),	dt (Dublett von Triplets),
td (Triplet von Dubletts),	tt (Triplet von Triplets),
qd (Quartett von Dubletts),	qt (Quartett von Triplets),
ddd (Dublett von Dubletts von Dubletts),	
ddt (Dublett von Dubletts von Triplets).	

2 Abkürzungen

Ausb.	Ausbeute,
Boc	tert.- Butyloxycarbonyl,
dc	dünnschichtchromatographisch,
DC	Dünnschichtchromatographie,
Eoc	Ethoxycarbonyl,
Et	Ethyl,
FC	Flash-Chromatographie,
LiAlH_4	Lithiumaluminiumhydrid,
Me	Methyl,
TMEDA	N,N,N',N'-tetramethylethylendiamin.

3 Funktionalisierung der β -Aminoalkohole **30** und **31** zu diastereomerenreinen Heteroarylethern

3.1 (1*S*, 2*R*, 4*S*, 5*R*)-2-(Pyridazin-3'-yl-oxymethyl)-5-vinyl-1-aza-bicyclo [2.2.2]octan (**34**)



0.76 g (4.5 mmol) β -Aminoalkohol (**31**) werden in 30 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst und 30 min bei $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. 2.83 ml (4.25 mmol) *n*-Butyllithium-Lösung (**39**) werden langsam zugetropft. Nach 2 Stunden bei $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ wird die Reaktionslösung auf Raumtemperatur erwärmt. 0.50g (4.30 mmol) 3-Chlorpyridazin (**33**) werden in 10 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst und hinzugefügt, die Reaktionslösung wird 10 Stunden bei Siedetemperatur erhitzt. Die Reaktionslösung wird in 40 ml Dichlormethan aufgenommen und 6mal mit je 20 ml Wasser gewaschen. Die organische Phase wird mit MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert. SC/Kieselgel:

(Säule 3 cm x 25 cm, Fließmittel: tert.-Butylmethylether : Methanol = 5:1).

Ausbeute: 91 % (1.00), gelbes, viskoses Öl; $R_f = 0.38$.

$\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}$ (245.32)

Drehwert: $[\alpha]_D = 124.0\text{ }^{\circ}$ ($c = 0.1$ in MeOH).

UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 279 nm (4.04), 222 (3.94).

IR (Film): $\nu = 2939 \text{ cm}^{-1}$, 16.36, 1585, 1306, 1139, 1001, 912, 840, 759.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): $\delta = 1.11\text{-}1.18$ (m, 1H, 3-H), 1.29-1.31 (m, 1H, 3-H), 1.57-1.58 (m, 2H, 8-H), 1.72 (bs, 1H, 4-H), 2.21-2.24 (m, 1H, 5-H), 2.74-2.76 (m, 1H, 6-H), 2.87-2.92 (m, 3H, 6-H, und 7-H), 3.20-3.21 (m, 1H, 2-H), 4.34 (dd, 1H, 9-H, $J = 11.8 \text{ Hz}$, $J = 6.1 \text{ Hz}$), 4.41 (dd, 1H, 9-H, $J = 11.8 \text{ Hz}$, $J = 3.2 \text{ Hz}$), 4.97 (ddd, 1H, 11- H_{trans} , $J = 16.5 \text{ Hz}$, $J = 1.6 \text{ Hz}$, $J = 1.1 \text{ Hz}$), 4.99 (ddd, 1H, 11- H_{cis} , $J = 10.5 \text{ Hz}$, $J = 1.7 \text{ Hz}$, $J = 1.1 \text{ Hz}$), 5.80 (ddd, 1H, 10-H, $^3J_{\text{trans}} = 17.3 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{cis}} = 10.7 \text{ Hz}$, $^2J = 7 \text{ Hz}$), 6.96 (d, 1H, 4'-H, $^2J = 9.2 \text{ Hz}$), 7.27 (d, 1H, 5'-H, $^2J = 9.2 \text{ Hz}$), 7.3 (d, 1H, $J = 6.7 \text{ Hz}$, 6'-H).

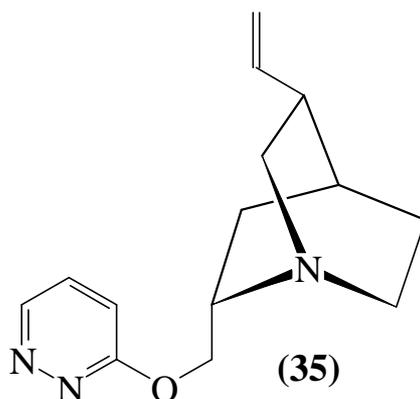
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): $\delta = 23.94$ (CH_2 ; C-3), 26.74 (CH_2 ; C-8), 27.49 (CH; C-4), 39.77 (CH; C-5), 74.18 (CH_2 ; C-7), 48.99 (CH_2 ; C-6), 54.69 (CH; C-2), 67.57 (CH_2 ; C-9), 114.72 (C-11), 120.46 (C-H; C4'), 130.61 (C-H; C-5'), 140.19 (C-10), 151.01 (C-6'), 164.37 (C-3').

EI-MS (70 eV, 40 °C): m/z (%) = 245 (14) [M^+], 136 (100), 150 (21).

HR-MS (M^+): $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}$ Ber.: 245.1528

Gef.: 245.1531.

3.2 (1*S*, 2*S*, 4*S*, 5*R*)-2-(Pyridazin-3'-yl-oxymethyl)-5-vinyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan (35)



0.76 g (4.5 mmol) β -Aminoalkohol (**30**) werden in 30 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst und 30 min. bei -80°C gerührt. 2.83 ml (4.25 mmol) n-Butyllithium-Lösung (**39**) werden langsam zudosiert. Nach 2 Stunden bei -80°C wird die Reaktionslösung auf Raumtemperatur erwärmt. 0.50g (4.30 mmol) 3-Chlorpyridazin (**33**) werden in 10 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst und zutropft. Danach wird die Reaktionslösung 10 Stunden bei Siedetemperatur erhitzt. Diese wird in 40 ml Dichlormethan aufgenommen und 6mal mit je 20 ml Wasser gewaschen. Die organische Phase wird mit MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert. SC/Kieselgel:

(Säule 3 cm x 25 cm, Fließmittel: tert.-Butylmethylether : Methanol = 5:1).

Ausbeute: 89 % (980 mg), gelbes, viskoses Öl; $R_f = 0.38$.

$\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}$ (245.32)

Drehwert: $[\alpha]_D = 29^{\circ}$ (c = 0.1 in MeOH).

UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 278 nm (4.49), 211 (4.67).

IR (Film): $\nu = 2943\text{ cm}^{-1}$, 1527, 1421, 1153, 1005, 902, 749.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 0.97-0.98 (m, 1H, 3-H), 1.52-1.54 (m, 2H, 8-H), 1.77 (bs, 1H, 3-H), 1.92-1.95 (m, 1H, 4-H), 2.32 (bs, 1H, 5-H), 2.71-2.74 (m, 2H, 6-H, und 7-H), 3.03-3.04 (m, 1H, 6-H), 3.20-3.22 (m, 1H, 7-H), 3.43-3.45 (m, 1H, 2-H), 4.39-4.40 (m, 1H, 9-H), 4.44-4.46 (m, 1H, 9-H), 5.03 (ddd, 2H, 11-H, J = 10 Hz, J = 1.4 Hz, J = 1 Hz), 5.87 (dddd, 1H, 10-H, J³_{trans} = 17 Hz, J³_{cis} = 10 Hz, J = 4.6 Hz, J = 2 Hz), 7.01 (d, 1H, J = 9.1 Hz, 4'-H) 7.2 (d, 1H, J = 0.69 Hz, 5'-H), 7.32 (d, 1H, J = 0.68 Hz, 6'-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 24.78 (CH₂; C-3), 27.32 (CH₂; C-8), 27.76 (CH; C-4), 39.69 (CH; C-5), 40.77 (CH₂; C-7), 54.70 (CH₂; C-6), 55.67 (CH; C-2), 68.11 (CH₂; C-9), 114.45 (C-11), 120.47 (CH; C-4'), 130.68 (CH; C-5'), 141.61 (C-10), 151.04 (C-6') 164.35 (C-3').

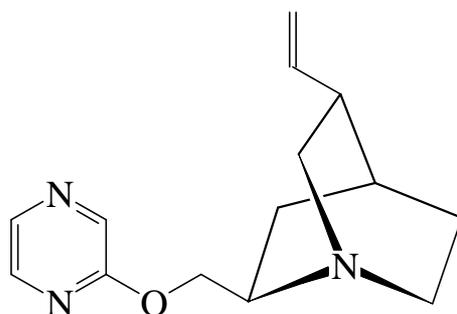
EI-MS (70 eV, 40 °C): m/z (%) = 245 (8) [M⁺], 236 (100), 150 (97), 149 (74).

HR-MS (M⁺): C₁₄ H₁₉ N₃ O

Ber.: 245.1528

Gef.: 245.1533.

3.3 (1*S*, 2*R*, 4*S*, 5*R*)-2-(Pyrazin-2'-yl-oxymethyl)-5-vinyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan (**37**)



(37)

0.84 mg (5.0 mmol) β -Aminoalkohol (**31**) werden in 20 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst und 30 min bei $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. 3.2 ml (4.70 mmol) *n*-Butyllithium-Lösung (**39**) werden langsam zugetropft. Die Reaktionslösung wird auf Raumtemperatur erwärmt und 1 Stunde bei dieser Temperatur gerührt. Zu der intensiv gelben Lösung wird eine Lösung von 0.70 mg (4.70 mmol) 2-Chlorpyrazin (**36**) in 10 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran innerhalb 0.5 Stunden zudosiert. Die Reaktionslösung wird 12 Stunden bei Siedetemperatur gerührt. Die Lösung wird in Dichlormethan aufgenommen und 6mal mit 20 ml Wasser gewaschen. Die organische Phase wird mit MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. SC/Kieselgel:

(Säule 3 cm x 25 cm, Fließmittel: *tert*-Butylmethylether : Methanol = 5:1)

Ausbeute: 81 % (1.13 g), gelbes Öl, $R_f = 0.29$

C₁₄ H₁₉ N₃ O (245.32)

Drehwert: $[\alpha]_D = 109.5^{\circ}$ ($c = 0.1$ in MeOH).

UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 278 nm (4.35), 217 (1.11).

IR (Film): $\nu = 3062\text{ cm}^{-1}$, 2872, 1636, 1582, 1361, 1195, 1180, 756, 538.

¹H-NMR (CDCl₃, 500MHz): δ = 1.34-1.38 (m, 1H, 6-H), 1.60-1.62 (m, 2H, 3-H), 1.76 (bs, 1H, 2-H), 2.25-2.28 (m, 1H, 6-H), 2.78-2.80 (m, 1H, 5-H), 2.92-2.98 (m, 4H, 7-H, und 8-H), 3.18-3.20 (m, 1H, 4-H), 4.19 (dd, 1H, 9-H, J = 9.2 Hz, J = 4.5 Hz), 4.36 (dd, 1H, 9-H, J = 9.2 Hz, J = 6.8 Hz), 5.01 (ddd, 1H, 11-H, J = 15.8 Hz, J = 1.3 Hz, J = 0.7 Hz), 5.03 (ddd, 1H, 11-H, J = 10.6 Hz, J = 1.5 Hz, J = 0.7 Hz), 5.84 (ddd, 1H, 10-H, J = 17.3 Hz, J = 10.9 Hz, J = 5.3 Hz), 8.07 (s, 1H, 5'-H oder 6'-H), 8.10 (s, 1H, 5'-H oder 6'-H), 8.20 (s, 1H, 3'-H).

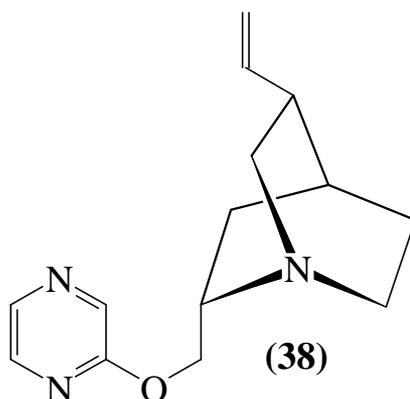
¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 24.31 (CH₂; C-3), 26.28 (CH₂; C-8), 27.65 (CH; C-4), 39.91 (CH; C-5), 47.54 (CH₂; C-6), 49.19 (CH₂; C-7), 54.82 (CH; C-2), 66.50 (CH₂; C-9), 114.72 (CH₂; C-11), 136.51 (C-5' oder C-6'), 136.54 (C-5' oder C-6'), 140.34 (C-3' oder C-10), 140.41 (C-3' oder C-10), 160.36 (C-2').

EI-MS (70 eV, 40 °C): m/z (%) = 245 (8) [M⁺], 236 (100), 150 (97), 149 (74).

HR-MS (M⁺): C₁₄ H₁₉ N₃ O Ber.: 245.1528

Gef.: 245.1533.

3.4 (1*S*, 2*S*, 4*S*, 5*R*)-2-(Pyrazinyl-2'-yl-oxymethyl)-5-vinyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan (**38**)



0.84 mg (5.0 mmol) β -Aminoalkohol (**30**) werden in 20 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst und 30 min bei $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. 3.2 ml (4.70 mmol) *n*-Butyllithium-Lösung (**39**) werden langsam zugetropft. Die Reaktionslösung wird auf Raumtemperatur erwärmt und 1 Stunde gerührt. Zu dieser intensiv gelben Lösung wird eine Lösung von 0.70 mg (4.70 mmol) 2-Chlorpyrazin (**36**) in 10 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran innerhalb 30 min zudosiert. Die Reaktionslösung wird 12 h bei Siedetemperatur gerührt, nach Abkühlen auf Raumtemperatur in Dichlormethan aufgenommen und 6mal mit je 20 ml Wasser gewaschen. Die organische Phase wird mit MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert. SC/Kieselgel:

(Säule 3 cm x 25 cm, Fließmittel: tert. Butylmethylether : Methanol = 5:1).

Ausbeute: 93 % (1.23 g), hellbraunes Öl, $R_f = 0.31$.

C₁₄H₁₉N₃O (245.32)

Drehwert: $[\alpha]_D = 38.5\text{ }^{\circ}$ ($c = 0.1$ in MeOH).

UV (MeOH): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 279 nm (4.96), 227 (5.03).

IR (Film): $\nu = 3075 \text{ cm}^{-1}$, 2866, 1637, 1542, 1367, 1185, 1050.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): $\delta = 1.36\text{-}1.37$ (m, 1H, 6-H), 1.60-1.63 (m, 2H, 3-H), 1.76 (bs, 1H, 2-H), 2.25-2.28 (m, 1H, 6-H), 2.78-2.80 (m, 1H, 5-H), 2.92-2.98 (m, 4H, 7-H und 8-H), 3.18-3.21 (m, 1H, 4-H), 4.19 (m, 1H, 9-H), 4.30-4.32 (m, 1H, 9-H), 5.00 (ddd, 1H, 11- H_{cis} , $J = 16 \text{ Hz}$, $J = 1.4 \text{ Hz}$, $J = 1 \text{ Hz}$), 5.07 (ddd, 1H, 11-H, $J = 11 \text{ Hz}$, $J = 1.5 \text{ Hz}$, $J = 1 \text{ Hz}$), 5.83 (dddd, 1H, 10-H, $^3J_{\text{trans}} = 17,4 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{cis}} = 10 \text{ Hz}$, $J = 4.8 \text{ Hz}$, $J = 2 \text{ Hz}$), 8.03 (m, 1H, 5'-H oder 6'-H), 8.07 (m, 1H, 5'-H oder 6'-H), 8.26 (m, 1H, 3'-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): $\delta = 24.31$ (CH_2 ; C-3), 26.84 (CH_2 ; C-8), 26.65 (CH; C-4), 39.91 (CH; C-5), 47.54 (CH_2 ; C-7), 49.19 (CH_2 ; C-6), 54.82 (CH; C-2), 66.50 (CH_2 ; C-9), 114.72 (C-11), 136.51 (CH; C-5' oder C-6'), 136.54 (CH; C-5' oder C-6') 140.34 (CH; C-3' oder C-10'), 141.41 (CH; C-3' oder C-10), 160.36 (C-2').

EI-MS (70 eV, 40 °C): m/z (%) = 245 (14) [M^+], 136 (100), 150 (21).

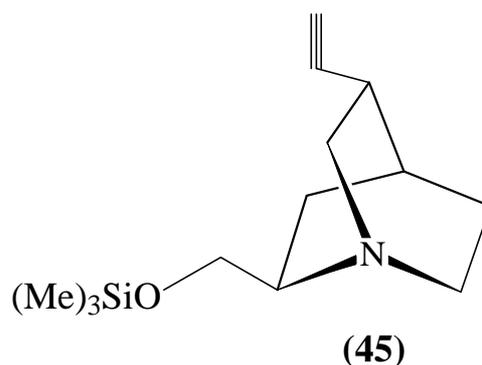
HR-MS (M^+): $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}$ Ber.: 245.1528

Gef.: 245.1531.

4 **Synthese der 10,11-Didehydroverbindungen mit anschließender Deblockierung der OH-Funktion**

4.1 **Einführung von Trimethylsilylchlorid als OH-Schutzgruppenreagenz**

4.1.1 **(1*S*, 2*R*, 4*S*, 5*R*)-2-Trimethylsilyloxymethyl-5-ethinyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan (45)**



1.0 g (6.1 mmol) β -Aminoalkohol (**43**) werden in 100 ml wasserfreiem Dichlormethan gelöst, bei Raumtemperatur erfolgt die Zugabe von 0.60 g (6.1 mmol) wasserfreiem Triethylamin. 0.65 g (6.1 mmol) frisch destilliertes Trimethylsilylchlorid wird bei einer Temperatur von -30°C langsam zugetropft. Nach einer Stunde wird die Reaktionslösung auf Raumtemperatur erwärmt und weitere 0.30 Stunden gerührt. Die organische Phase wird im Vakuum entfernt. SC/Kieselgel:

(Säule 3 cm x 20 cm, Fließmittel: tert.-Butylmethylether : Methanol = 10:1).

Ausbeute: 98 % (1.39 g), hellgelbes Öl, $R_f = 0.53$.

C₁₃ H₂₃ N O Si (237.33)

Drehwert: $[\alpha]_D = 127^{\circ}$ ($c = 0.1$ in MeOH).

IR (Film): $\nu = 3916\text{ cm}^{-1}$, 3752, 2110, 1726, 1646, 1409, 1162, 1018, 968,750.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 0.03 (s, 9H, 3xCH₃), 1.45-1.47 (2m, 4H, 3-H, 8-H), 1.81 (bs, 1H, 4-H), 1.97 (d, 1H, 11-H, J = 2.5 Hz), 2.35 (m, 1H, 5-H), 2.76-2.90 (3m, 5H, 2-H, 6-H, 7-H), 3.44 (dd, 1H, 9-H, J = 11 Hz, J = 4 Hz), 3.60 (dd, 1H, 9-H, J = 11 Hz, J = 4.9 Hz).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 0.001 (CH₃; SiMe₃), 25.36 (CH₂; C-3), 25.97 (CH₂; C-8), 27.99 (CH; C-4), 28.67 (CH; C-5), 49.23 (CH₂; C-7), 49.43 (CH₂; C-6), 57.74 (CH; C-2), 64.49 (CH₂; C-9), 69.30 (C-10), 88.10 (CH; C-11).

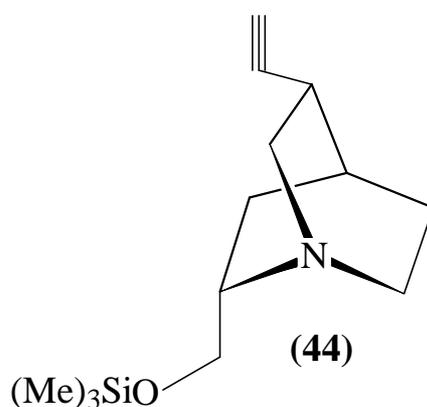
EI-MS (70 eV, RT): m/z (%) = 237 (45) [M⁺], 222 (63), 198 (52), 134 (100).

HR-MS (M⁺): C₁₃ H₂₃ N O Si

Ber.: 237.1527

Gef.: 237.1548.

4.1.2 (1*S*, 2*S*, 4*S*, 5*R*)-2-Trimethylsilyloxymethyl-5-vinyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan (44)



1.0g (6.1 mmol) β -Aminoalkohol (**42**) werden in 100 ml wasserfreiem Dichlormethan gelöst, bei Raumtemperatur erfolgt die Zugabe von 0.60 g (6.1 mmol) wasserfreiem Triethylamin. 0.65 g (6.1 mmol) frisch destilliertes Trimethylsilylchlorid wird bei einer Temperatur von -30°C langsam zugetropft. Nach einer Stunde wird die Reaktionslösung auf Raumtemperatur erwärmt und weitere 0.30 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert. SC/Kieselgel:

(Säule 3 cm x 20 cm, Fließmittel: tert.-Butylmethylether : Methanol = 10:1).

Ausbeute: 90 % (1.27 g), farbloses Öl, $R_f = 0.51$.

C₁₃ H₂₃ N O Si (237.33)

Drehwert: $[\alpha]_D = 13^{\circ}$ (c = 0.1 in MeOH).

IR (Film): $\nu = 3584 \text{ cm}^{-1}$, 2958, 2360, 1958, 1729, 1558, 1413, 1321, 1169, 1028, 959, 924, 748, 686.

¹H-NMR (CDCl₃, 500MHz): $\delta = -0.06$ (s, 9H, 3xCH₃), 0.87 (dd, 1H, 3-H, J = 20.4 Hz, J = 7.1 Hz), 1.26-1.36 (m, 2H, 8-H), 1.78-1.79 (m, 1H, 4-H), 1.92-1.94 (m,

2H, 3-H und 11-H), 2.36 (m, 1H, 5-H), 2.48 (m, 1H, 6-H), 2.78-2.90 (m, 3H, 6-H und 7-H), 3.12-3.14 (m, 1H, 2-H), 3.37 (dd, 1H, 9-H, $J = 10.5$ Hz, $J = 7$ Hz), 3.48 (dd, 1H, 9-H, $J = 10.5$ Hz, $J = 7$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): $\delta = -0.48$ (CH_3 ; SiMe_3), 25.24 (CH_2 ; C-3), 26.36 (CH_2 ; C-8), 26.90 (CH ; C-4), 27.68 (CH ; C-5), 40.83 (CH_2 ; C-7), 57.00 (CH_2 ; C-6), 64.55 (CH_2 ; C-9), 68.37 (C-10), 88.12 (CH ; C-11).

EI-MS (70 eV, RT): m/z (%) = 237 (25) [M^+], 222 (33), 134 (100).

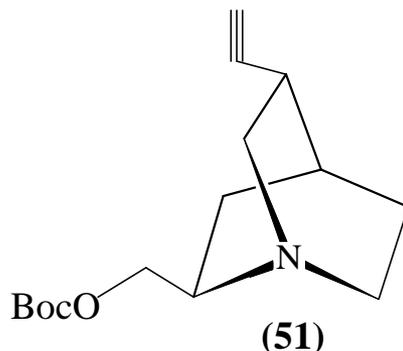
HR-MS (M^+): $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{NO Si}$

Ber.: 237.1549

Gef.: 237.1549.

4.2 Einführung der Boc-Schutzgruppe und Entschützung

4.2.1 (1*S*, 2*R*, 4*S*, 5*R*)-2-*tert*.-Butoxycarbonyloxymethyl-5-ethinyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan (**51**)



0.82 mg (5.0 mmol) β -Aminoalkohol (**43**) werden in 20 ml wasserfreiem Dichlormethan gelöst. Danach erfolgt die Zugabe von 1.75 ml wasserfreiem Triethylamin. 2.92 g (14.4mmol) Boc-Anhydrid werden in 20 ml wasserfreiem Dichlormethan gelöst und zugetropft. Zum Schluss werden über einen Krümmer 0.03 g (0.25 mmol) 4-Dimethylaminopyridin zudosiert. Die Reaktionslösung wird 4 Tage bei Raumtemperatur intensiv gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. FC/Kieselgel:

(Säule 3 cm x 30 cm, Fließmittel: *tert*.-Butylmethylether : Methanol = 5:1).

Ausbeute: 96 % (1.27 g), gelbes Öl.

$C_{15}H_{23}NO_3$ (265.36)

Drehwert: $[\alpha]_D = 52^\circ$ ($c = 0.1$ in MeOH).

UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 205 nm (3.75).

IR (Film): $\nu = 3288\text{ cm}^{-1}$, 2978, 2876, 1473, 1340, 1115, 1075, 975, 816,767.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 1.44 (s, 9H, 3xCH₃), 1.44-1.51 (m, 2H, 3-H), 1.53-1.63 (m, 2H, 8-H), 1.89 (d, 1H, 11-H, J = 2.5 Hz), 2.05 (st, 1H, 4-H, J = 2.5 Hz), 2.30-2.46 (m, 1H, 5-H), 2.88-3.07 (3m, 5H, 2-H, 6-H, 7-H), 3.98 (dd, 1H, 9-H, J = 11 Hz, J = 5 Hz), 4.15 (dd, 1H, 9-H, J = 9.4 Hz).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 24.41 (CH₂; C-3), 25.40 (CH₂; C-8), 27.38 (CH; C-4), 27.83 (3x CH₃), 28.25 (CH; C-5), 48.59 (CH₂; C-7), 54.35 (CH; C-2), 66.74 (CH₂; C-6), 69.34 (CH; C-9), 77.33 (C-10), 82.05 (C-13), 87.24 (CH; C-11), 153.74 (C=O, C-13).

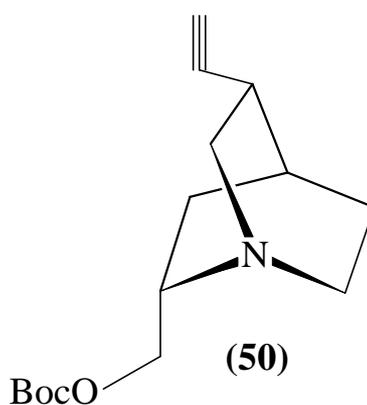
EI-MS (70 eV, RT): m/z (%) = 265 (15) [M⁺], 148 (30), 134 (100), 57 (100), 41 (62).

HR-MS (M⁺): C₁₅ H₂₃ N O₃

Ber.: 265.1665

Gef.: 265.1677.

4.2.2 (1*S*, 2*S*, 4*S*, 5*R*)-2-tert.-Butoxycarbonyloxymethyl-5-ethinyl-1-azabicyclo[2.2.2]octan (**50**)



0.82 mg (5.0 mmol) β -Aminoalkohol (**42**) werden in 20 ml wasserfreiem Dichlormethan gelöst. Danach erfolgt die Zugabe von 1.75 ml wasserfreiem Triethylamin. 2.92 g (14.4 mmol) Boc-Anhydrid werden in 20 ml wasserfreiem Dichlormethan gelöst und zugetropft. Zum Schluss werden über einen Krümmer 0.03 mg (0.25 mmol) 4-Dimethylaminopyridin zudosiert. Die Reaktionslösung wird 4 Tage bei Raumtemperatur intensiv gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. FC/Kieselgel:

(Säule 3 cm x 30 cm, Fließmittel: tert.- Butylmethylether : Methanol = 5:1).

Ausbeute: 96 % (1.27 g), gelbes Öl, nach drei Tagen Kristallbildung,
Schmelzpunkt: 39 °C, $R_f = 0.54$.

$C_{15} H_{23} N O_3$ (265.36)

Drehwert: $[\alpha]_D = 4.5^\circ$ (c = 0.2 in MeOH).

UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 275 nm (2.13), 205 (3.75).

IR (Film): $\nu = 3855\text{ cm}^{-1}$, 3280, 2969, 2372, 2107, 1522, 1146, 1052, 901, 868, 719.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 1.21 (ddd, 1H, 3-H, J = 14.2 Hz, J = 7.1 Hz, J = 7.1 Hz), 1.42 (s, 3xCH₃), 1.49-1.51 (m, 2H, 8-H), 1.87 (st, 1H, 4-H, J = 2,3 Hz), 2.04 (d, 1H, 11-H, J = 2.5 Hz), 2.14 (m, 1H, 3-H), 2.41-2.45 (m, 1H, 5-H), 2.74-2.78 (m, 1H, 6-H), 2.86-2.90 (m, 2H, 7-H), 3.00-3.05 (m, 2H, 2-H und 6-H), 3.95 (dd, 1H, 9-H, J = 11 Hz, J = 5 Hz), 4.11 (dd, 1H, 9-H, J = 12 Hz, J = 7 Hz).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 24.27 (CH₂; C-3), 25.27 (CH₂; C-8), 27.69 (CH; C-4), 27.82 (3x CH₃), 28.11 (CH; C-5), 48.45 (CH₂; C-7), 54.21 (CH; C-2), 66.58 (CH₂; C-6), 69.25 (CH₂; C-9), 77.25 (C-10), 81.91 (C-13), 87.10 (CH; C-11), 153.60 (C=O; C-12).

EI-MS (70 eV, 30 °C): m/z (%) = 265 (16) [M⁺], 121 (47), 122 (46), 134 (100).

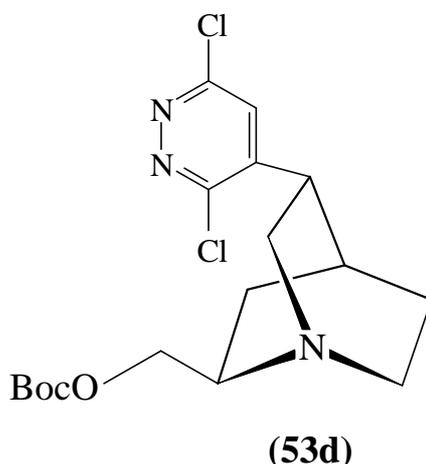
HR-MS (M⁺): C₁₅ H₂₃ N O₃

Ber.: 265.1678

Gef.: 265.1677.

4.3 Synthese von Pyridazin-substituierten Chinuclidin-Derivaten durch inverse [4+2]-Cycloaddition

4.3.1 (1*S*, 2*R*, 4*S*, 5*R*)-2-tert.-Butoxycarbonyloxymethyl-(3',6'-dichlor-pyridazin-4'-yl)-1-aza-bicyclo[2.2.2]octan (**53d**)



0.21 g (1.4 mmol) 3,6 Dichlor-1,2,4,5-Tetrazin (**21d**) werden in 15 ml wasserfreiem Toluol gelöst. 0.27 g (1.0 mmol) des Boc-geschützten β -Aminoalkohols (**51**) werden in 10 ml wasserfreiem Toluol gelöst und bei Raumtemperatur langsam zugetropft. Nach der Zugabe von **21d** wird die intensiv orange gefärbte Lösung 6 Stunden bei Siedetemperatur erhitzt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. SC/Kieselgel: (Säule 2 cm x 15 cm, Fließmittel, tert.- Butylmethylether).

Ausbeute: 34 % (132 mg) braunes Öl, $R_f = 0.64$.

$C_{17} H_{23} Cl_2 N_3 O_3$ (388.30)

Drehwert: $[\alpha]_D = -162.5^\circ$ ($c = 0.1$ in MeOH).

UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 279 nm (3.45), 236 (3.57), 205 (3.87).

IR (Film): $\nu = 3893\text{ cm}^{-1}$, 3838, 3442, 2978, 2243, 1736, 1604, 1456, 1278, 1034, 1000, 947, 859, 766, 628.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.18-1.30 (m, 3H, 6-H und 8-H), 1.41 (t, 9H, 3xCH₃), 2.04-2.10 (m, 3H, 4-H, 6-H und 8-H), 3.40-4.43 (m, 2H, 2-H und 5-H), 3.55-3.60 (3H, 3-H, und 7-H), 3.86 (dd, 1H, 9-H, J = 10.8 Hz, J = 5.8 Hz), 4.18 (dd, 1H, 9-H, J = 11 Hz, J = 3.7 Hz), 7.29 (s, 1H, 4'-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 25.47 (CH₂; C-3), 26.93 (CH₂; C-4), 27.71 (3x CH₃), 33.10 (CH; C-8), 35.22 (CH; C-5), 42.53 (CH₂; C-7), 43.20 (CH₂; C-6), 58.12 (CH; C-2), 68.00 (C-11), 82.32 (CH₂; C-9), 122.46 (CH; C-4'), 145.77 (CH; C-5'), 153.27 (C-3' oder C-6'), 154.37 (C-3' oder C-6'), 168.84 (C=O, C-10).

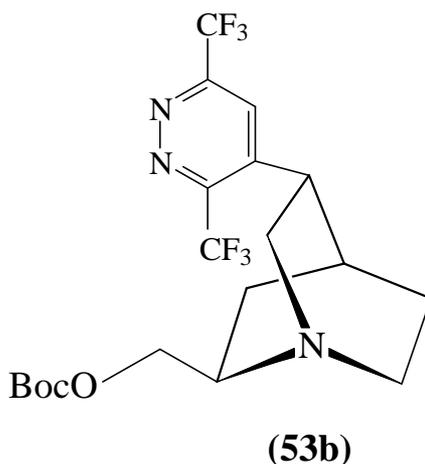
EI-MS (70 eV, 250 °C): m/z (%) = 387 (0.8) [M⁺], 241 (100), 270 (20), 242 (15), 154 (16).

HR-MS(M⁺): C₁₇ H₂₃ Cl₂ N₃ O₃

Ber.: 387.1120

Gef.: 387.1116.

4.3.2 (1S, 2R, 4S, 5R)-2-tert.-Butoxycarbonyloxymethyl-(3',6'-bis-(trifluormethyl)-pyridazin-4'-yl)-1-aza-bicyclo[2.2.2]octan (53b)



0.27g (1.0 mmol) Boc-geschützten β -Aminoalkohol (**51**) werden in 20 ml wasserfreiem Toluol gelöst, konsekutiv werden bei Raumtemperatur 0.31g (1.4 mmol) 3,6-Bis-(trifluormethyl)-1,2,4,5-tetrazin (**21b**) in 10 ml wasserfreiem Toluol gelöst und zudosiert. Am Anfang der Reaktion ist eine Stickstoffentwicklung erkennbar. Die Reaktion ist nach 5 Stunden beendet (Entfärbung der Reaktionslösung von rot über orange nach gelb). Das Lösungsmittel wird im Vakuum vollständig entfernt. SC/Kieselgel:

(Säule 2 cm x 15 cm, Fließmittel: tert.- Butylmethylether).

Ausbeute: 33 % (150 mg), gelbes Öl, $R_f = 0.43$.

C₁₉ H₂₃ F₆ N₃ O₃ (455.41)

Drehwert: $[\alpha]_D = 28^\circ$ (c = 0.1 in MeOH).

UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 268 nm (3.82), 212 (4.26).

IR (Film): $\nu = 3438 \text{ cm}^{-1}$, 3074, 2948, 2882, 2359, 1513, 1429, 1371, 1050, 912, 857, 795, 699.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 1.41 (t, 9H, 3xCH₃), 1.54-1.63 (m, 1H, 3-H), 1,64-1.99 (2m, 5H, 3-H, 4-H, 7-H und 8-H), 3.05-3.29 (3m, 5H, 2-H, 5-H, 6-H und 7-H), 4.07 (dd, 1H, 9-H, J = 11.5 Hz, J = 5.2 Hz), 4.25 (dd, 1H, 9-H, J = 11 Hz, J = 4.8 Hz), 8.16 (s, 1H, 5'-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 22.12 (CH₂; C-3), 26.46 (CH; C-4), 26.85 (CH₂; C-8), 26.92, 27.51 und 27.59 (3xCH₃), 29.07 (CH; C-5), 48.82 (CH; C-7), 53.73 (CH₂; C-6), 54.80 (CH₂; C-2), 67.79 (C-11), 82.72 (CH₂; C-9), 119.72 (q, CF₃, ¹J_{C,F} = 276.4 Hz), 120.49 (q, CF₃, ¹J_{C,F} = 276.4 Hz), 121.90 (q, C-3' oder C-6', ²J_{C,F} = 40.3 Hz), 122.68 (q, C-3' oder C-6', ²J_{C,F} = 40.3 Hz), 123.48 (C-4'), 144.69 (CH; C-5'), 153.52 (C=O; C-10).

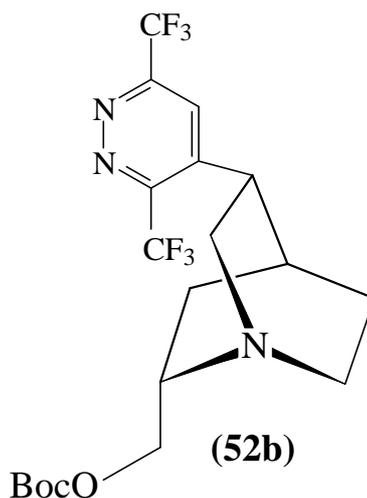
EI-MS (70 eV, 100 °C): m/z (%) = 455 (72) [M⁺], 399 (86), 338 (100), 324 (87),
134 (46).

HR-MS (M⁺): C₁₉ H₂₃ F₆ N₃ O₃

Ber.: 455.1661

Gef.: 455.1643.

4.3.3 (1*S*, 2*S*, 4*S*, 5*R*)-2-tert.-Butoxycarbonyloxymethyl-(3',6'-bis-(trifluormethyl)-pyridazin-4'-yl)-1-aza-bicyclo[2.2.2]octan (52b)



0.27 g (1.0 mmol) Boc-geschützten β -Aminoalkohol (**50**) werden in 20 ml wasserfreiem Toluol gelöst, konsekutiv werden bei Raumtemperatur 0.31 g (1.4 mmol) 3,6-Bis-(trifluormethyl)-1,2,4,5-tetrazin (**21b**) in 10 ml wasserfreiem Toluol aufgenommen und hinzugefügt. Am Anfang der Reaktion ist eine Stickstoffentwicklung erkennbar. Die Reaktion ist nach 7 Stunden beendet (Entfärbung der Reaktionslösung von rot über orange nach gelb). Toluol wird im Vakuum entfernt. SC/Kieselgel:

(Säule 2 cm x 15 cm, Fließmittel: tert.-Butylmethylether).

Ausbeute 67 % (305 mg), gelbes Öl, $R_f = 0.38$.

C₁₉ H₂₃ F₆ N₃ O₃ (455.41)

Drehwert: $[\alpha]_D = -17.5^\circ$ (c = 0.1 in MeOH)

UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 269 nm (4.13), 212 (4.67).

IR (KBr): $\nu = 3855 \text{ cm}^{-1}$, 3750, 3435, 2965, 2366, 1745, 1653, 1559, 1004, 973, 699.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 1.45 (t, 9H, 3xCH₃), 1.62-1.77 (2m, 4H, 3-H, und 8-H), 1.94 (bs, 1H, 4-H), 2.86-2.88 (m, 1H, 7-H), 2.89-3.10 (m, 1H, 7-H), 3.19-3.22 (m, 1H, 2-H), 3.51-3.55 (m, 3H, 5-H, und 6-H), 4.06-4.09 (m, 1H, 9-H), 4.13-4.17 (m, 1H, 9-H), 7.93 (s, 1H, 5'-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 23.43 (CH₂; C-3), 26.97, 27.62 und 27.67 (3x CH₃), 28.16 (CH; C-4), 35.71 (CH₂; C-8), 40.56 (CH; C-5), 54.90 (CH; C-2), 55.58 (CH₂; C-6 und C-7), 82.68 (CH₂; C-9), 119.67 (q, CF₃, ¹J_{C,F} = 276.4 Hz), 120.44 (q, C-3' oder C-6', ²J_{C,F} = 37.9 Hz) 121.86 (q, CF₃, ¹J_{C,F} = 276.4 Hz), 122.64 (q, C-3' oder C-6', ²J_{C,F} = 37.9 Hz), 123.39 (C-4'), 144.38 (CH; C-5'), 153.56 (C=O; C-10).

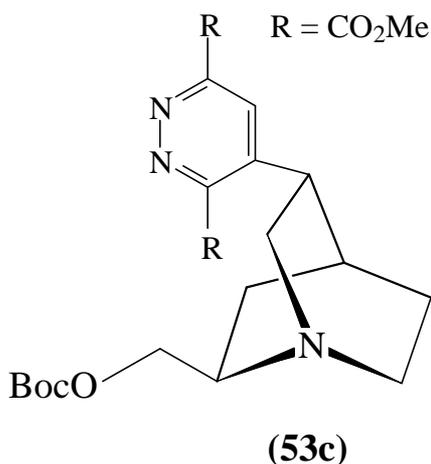
EI-MS (70 eV, 145 °C): m/z (%) = 455 (60) [M⁺], 399 (100), 338 (74).

HR-MS (M⁺): C₁₉ H₂₃ F₆ N₃ O₃

Ber.: 455.1644

Gef.: 455.1642.

4.3.4 (1*S*, 2*R*, 4*S*, 5*R*)-2-tert.-Butoxycarbonyloxymethyl-(3',6'-dicarbonsäure-dimethylester-pyridazin-4'-yl)-1-aza-bicyclo[2.2.2]-octan (53c)



0.27 g (1.4 mmol) 1,2,4,5 Tetrazin-3,6-dicarbonsäure-dimethylester (**21c**) werden in 20 ml wasserfreiem Toluol gelöst. 0.26 g (1.0 mmol) Boc-geschützten β -Aminoalkohol (**51**) werden in 10 ml wasserfreiem Toluol aufgenommen und zutropft. Nach 10 h bei Raumtemperatur ist die Reaktion beendet. Toluol wird im Vakuum entfernt. SC/Kieselgel:

(Säule 2 cm x 15 cm, Fließmittel: tert.-Butylmethylether : Methanol = 5:1).

Ausbeute: 71 % (309 mg), gelbes Öl, $R_f = 0.48$.

C₂₁ H₂₉ N₃ O₇ (435.48)

Drehwert: $[\alpha]_D = 46^\circ$ (c = 0.1 in MeOH).

UV (MeOH): $\lambda_{\max} (\lg \epsilon) = 217 \text{ nm}$ (4.36).

IR (Film): $\nu = 3438 \text{ cm}^{-1}$, 2876, 1738, 1696, 1580, 1388, 1140, 1012, 982, 794, 641, 464.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 1.15-1.17 (m, 1H, 6-H), 1.42 (t, 9H, 3xCH₃), 1.44-1.63 (m, 1H, 8-H), 2.16 (bs, 1H, 4-H), 2.90-2.96 (m, 2H, 2-H und 8-H), 3.02-3.44 (m, 6H, 3-H, 5-H, 6-H und 7-H), 3.93 (dd, 1H, 9-H, J = 11 Hz, J = 5.4 Hz), 3.98 (dd, 1H, 9-H, J = 11 Hz, J = 2.6 Hz), 4.03 (s, 3H, COOCH₃), 4.07 (s, 3H, COOCH₃), 8.14 (s, 1H, 5'-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 23.62 (CH₂; C-3), 26.76 (CH; C-4), 27.33, 27.77 und 27.81 (CH₃), 36.22 (CH₂; C-8), 46.64 (CH, C-5), 48.65 (CH₂; C-6 und C-7), 50.85 (CH; C-2), 53.61 (COOCH₃), 54.18 (COOCH₃), 66.73 (C-11), 82.40 (CH₂; C-9), 125.58 (C-4'), 143.67 (CH; C-5'), 151.38 (C-3' oder C-6'), 153.54 (C-3' oder C-6'), 155.59 (C=O, C-10), 164.30 (COOCH₃), 165.69 (COOCH₃).

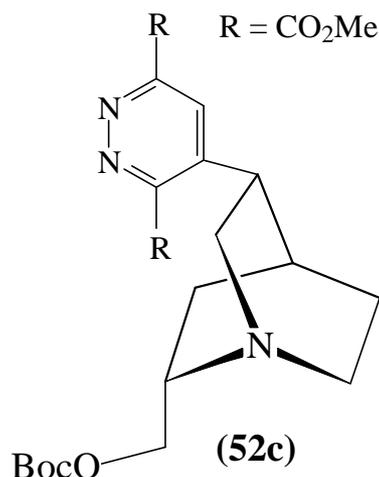
EI-MS (70 eV, 210 °C): m/z (%) = 435 (52) [M⁺], 318 (100), 304 (70), 276 (47), 223 (35), 219 (20), 57 (18).

HR-MS (M⁺): C₂₁ H₂₉ N₃ O₇

Ber.: 435.2004

Gef.: 435.2005.

4.3.5 (1*S*, 2*S*, 4*S*, 5*R*)-2-tert.-Butoxycarbonyloxymethyl-(3',6'-dicarbonsäure-dimethylester-pyridazin-4'-yl)-1-azabicyclo[2.2.2]octan (52c)



0.27 g (1.4 mmol) 1,2,4,5 Tetrazin-3,6-dicarbonsäure-dimethylester (**21c**) werden in 20 ml wasserfreiem Toluol gelöst. 0.26 g (1.0 mmol) Boc-geschützten β -Aminoalkohol (**50**) werden in 10 ml wasserfreiem Toluol aufgenommen und zutropft. Nach 10 h bei Raumtemperatur ist die Reaktion beendet. Toluol wird im Vakuum entfernt. SC/Kieselgel:

(Säule 2 cm x 15 cm, Fließmittel: tert.-Butylmethylether : Methanol = 5:1).

Ausbeute: 53 % (231 mg), gelbes Öl, $R_f = 0.31$.

C₂₁ H₂₉ N₃ O₇ (435.48)

Drehwert: $[\alpha]_D = 9^\circ$ (c = 0.2 in MeOH).

UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 217 nm (4.79).

IR (Film): $\nu = 3856 \text{ cm}^{-1}$, 3439, 2957, 1622, 1524, 1370, 1300, 1047, 960, 711.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 1.43 (t, 9H, 3xCH₃) 1.57-1.67 (2m, 4H, 3-H und 8-H), 2.03-2.06 (m, 1H, 4-H), 2.95-3.16 (m, 3H, 2-H und 7-H), 3.42-3.43 (m, 3H, 5-H und 6-H), 3.97-3.98 (m, 2H, 9-H), 4.01 (s, 3H, COOCH₃), 4.06 (s, 3H, COOCH₃), 8.17 (s, 1H, 4'-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 23.91 (CH₂; C-3), 27.02 (CH₃), 27.38 (CH₃), 27.63 (CH₃), 27.79 (CH; C-4), 36.03 (CH₂; C-8), 40.68 (CH; C-5), 53.38 (COOCH₃), 53.51 (COOCH₃), 53.89 (CH; C-2), 54.49 (CH₂; C-6), 55.02 (CH₂; C-7), 76.08 (C-11), 82.24 (CH₂; C-9), 125.56 (CH; C-5'), 144.42 (C-4'), 151.22 (C-3' oder C-6'), 153.42 (C-3' oder C-6'), 155.58 (C-11), 164.10 (COOCH₃), 165.42 (COOCH₃).

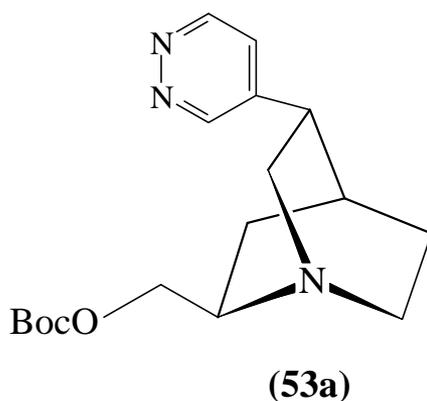
EI-MS (70 eV, 160 °C) m/z (%) = 435 (15) [M⁺], 318 (100), 260 (19).

HR-MS (M⁺): C₂₁ H₂₉ N₃ O₇

Ber.: 435.2006

Gef.: 435.1989.

4.3.6 (1*S*, 2*R*, 4*S*, 5*R*)-2-tert.-Butoxycarbonyloxymethyl-5-(pyridazin-4'-yl)-1-aza-bicyclo[2.2.2]octan (53a)



0.26 g (1.0 mmol) Boc-geschützten β -Aminoalkohol (**51**) werden in 20 ml wasserfreiem Toluol gelöst. 0.12 g (1.4 mmol) Tetrazin (**21a**) werden in 10 ml wasserfreiem Toluol gelöst und langsam zugetropft. Die Reaktionslösung wird 36 Stunden in der Siedehitze intensiv gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. SC/Kieselgel:

(Säule 2 cm x 20 cm, Fließmittel: tert.-Butylmethylether : Methanol = 5:4).

Ausbeute: 58 % (185 mg), gelbes Öl, $R_f = 0.32$.

C₁₇ H₂₅ N₃ O₃ (319.41)

Drehwert: $[\alpha]_D = 44^\circ$ (c = 0.1 in MeOH)

UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 249 nm (3.57), 208 (3.89).

IR (Film): $\nu = 3399 \text{ cm}^{-1}$, 3048, 2874, 1583, 1343, 1069, 980, 811, 749.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): $\delta = 1.12\text{-}1.13$ (m, 1H, 3-H), 1.15 (t, 9H, 3x CH₃), 1.52-1.55 (m, 1H, 8-H), 1.71-1.73 (m, 1H, 4-H), 2.86-3.19 (3m, 8H, 2-H, 3-H, 5-H, 6-H und 7-H), 3.93 (dd, 1H, 9-H, J = 11 Hz, J = 6.8 Hz), 4.01 (dd, 1H, 9-H, J = 9 Hz,

$J = 3.2$ Hz), 7.36 (dd, 1H, 4'-H, $J = 3.4$ Hz, $J = 1$ Hz), 9.02 (ddd, 2H, 3'-H und 6'-H, $J = 2.5$ Hz, $J = 1.1$ Hz, $J = 1.1$ Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): $\delta = 23.06$ (CH_2 ; C-3), 26.66 (CH; C-4), 27.10 (CH_2 ; C-8), 27.66 ($3\times\text{CH}_3$), 38.08 (CH; C-5), 46.54 (CH_2 ; C-6), 48.80 (CH_2 ; C-7), 53.97 (CH; C-2), 66.91 (C-11), 82.31 (CH_2 ; C-9), 124.54 (CH; C-5'), 142.79 (C-4'), 150.75 (CH; C-3' oder C-6'), 152.43 (CH; C-3' oder C-6'), 153.42 (C=O, C-10).

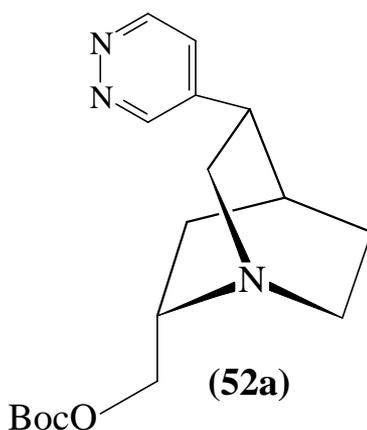
EI-MS (70 eV, 80 °C): m/z (%) = 319 (100) [M^+], 304 (26), 246 (30), 202 (95), 188 (74), 107 (68), 42 (60).

HR-MS (M^+): $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3$

Ber.: 319.1901

Gef.: 319.1895.

4.3.7 (1*S*, 2*S*, 4*S*, 5*R*)-2-tert.-Butoxycarbonyloxymethyl-5-pyridazin-4'-yl-1-aza-bicyclo[2.2.2]octan (52a)



0.26 g (1.0 mmol) Boc-geschützten β -Aminoalkohol (**50**) werden in 20 ml wasserfreiem Toluol suspendiert. 0.12 g (1.4 mmol) Tetrazin (**21a**) werden in 10 ml wasserfreiem Toluol gelöst und langsam zugetropft. Die Reaktionslösung wird 36 Stunden bei Siedetemperatur intensiv gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert. SC/Kieselgel:

(Säule 2 cm x 20 cm, Fließmittel: tert.-Butylmethylether : Methanol = 5:4).

Ausbeute: 46 % (147 mg), gelbes Öl, $R_f = 0.32$.

C₁₇ H₂₅ N₃ O₃ (319.41)

Drehwert: $[\alpha]_D = -14.5^\circ$ (c = 0.1 in MeOH).

IR (Film): $\nu = 3858 \text{ cm}^{-1}$, 3047, 2940, 1746, 1476, 1396, 1275, 1095, 910, 671.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.41 (t, 9H, 3xCH₃), 1.42-1.59 (2m, 4H, 3-H und 8-H), 1.98-1.99 (m, 1H, 4-H), 3.08-3.11 (m, 2H, 2-H, und 7-H), 3.38-3.45 (m, 4H, 5-H, 6-H, und 7-H), 3.90-4.00 (2m, 2H, 9-H), 7.32 (dd, 1H, 4'-H, ²J = 2.0 Hz, ²J = 3.5 Hz), 9.04 (t, 2H, 3'-H, und 6'-H, ³J = 4.9 Hz).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ = 24.00 (CH₂; C-3), 27.34 (CH₃), 27.44 (CH₃), 27.70 (CH₃), 27.89 (CH; C-4), 38.32 (CH₂, C-8), 40.88 (CH; C-5), 50.67 (CH; C-2), 54.40 (CH₂; C-6), 54,57 (CH₂; C-7), 67.12 (C-11), 82.30 (CH₂; C-9), 124.49 (CH; C-5'), 143.53 (C-4'), 150.84 (CH; C-6'), 152.44 (CH; C-3'), 153.52 (C=O, C-10).

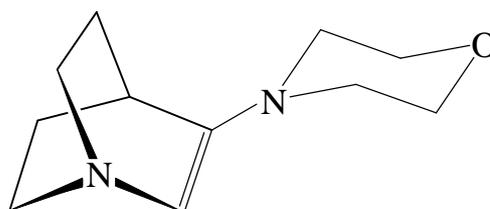
EI-MS (70 eV, 160 °C): m/z (%) = 319 (100), 202 (66), 188 (45), 320 (22).

HR-MS (M⁺): C₁₇ H₂₅ N₃ O₃ Ber.: 319.1896

Gef.: 319.1901.

5 Synthese und Folgereaktionen von Enamin **57** als inverses Dienophil

5.1 Funktionalisierung der Carbonyl-Funktion von 3-Chinuclidon (**58**) 3-(Morpholin-4'-yl)-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-2-en (**57**)



(**57**)

1.0 g (8.0 mmol) 1-Aza-bicyclo[2.2.2]octan-3-on (**58**) werden in 80 ml Toluol gelöst. Zu dieser Lösung werden 1.36 ml (16.2 mmol) Morpholin zudosiert. Zum Schluss werden 0.024 g (0.13 mmol) p-Toluolsulfonsäure-monohydrat hinzugefügt. Die Reaktionslösung wird 12 Stunden bei Siedetemperatur am Wasserabscheider erhitzt. Toluol wird im Vakuum entfernt.

Kugelrohrdestillation 1 Torr/ 80-90 °C, farblose Kristalle, Schmelzpunkt: 29 °C.

Ausbeute: 94 % (1.67 g).

C₁₁ H₁₈ N₂ O (194.27)

Drehwert: $[\alpha]_D = -13.5^\circ$ (c = 0.1 in MeOH).

IR (Film): $\nu = 3342 \text{ cm}^{-1}$, 2982, 2684, 2329, 2250, 2180, 1911, 1406, 1226, 1082, 931, 820, 799, 664.

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): $\delta = 1.51\text{-}1.53$ (m, 2H, 7-H), 1.60-1.66 (m, 2H, 6-H), 2.53-2.58 (m, 1H, 8-H), 2.68-2.69 (m, 1H, 8-H), 2.79-2.81 (m, 4H, 2'-H und 6'-H), 2.84-2.88 (m, 2H, 5-H), 3.73-3.75 (m, 5H, 3'-H, 4-H und 5'-H), 5.52 (s, 1H, 2-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): 27.99 (CH_2 ; C-7 und C-5), 28.68 (CH_2 ; C-8 und C-6), 48.68 (CH; C-4), 50.24 (CH_2 ; C-3' und C-5'), 66.62 (CH_2 ; C-2' und C-6'), 115.49 (CH; C-2), 155,90 (C-3).

EI-MS (70 eV, RT): m/z (%) = 194 (25) [M^+], 155 (24), 124 (82), 82 (30).

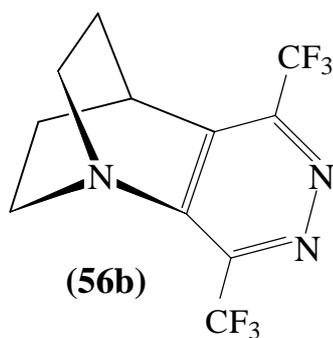
HR-MS (M^+): $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$

Ber.: 194.2753

Gef.: 194.2732.

5.2 Anwendung des Synthesekonzepts der Diels-Alder-Reaktion zur Darstellung anellierter Chinuclidin-Derivate

5.2.1 3,6-Bis-trifluormethyl-1,4,5-triaza-tricyclo[6.2.2.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trien (56b)



0.42 g (1.9 mmol) 3,6-Bis-(trifluormethyl)-1,2,4,5-tetrazin (**21b**) werden in 10 ml wasserfreiem Toluol gelöst. 0.13 g (1.2 mmol) 3-(Morpholin-4'-yl)-1-aza-bicyclo-[2.2.2]oct-2-en (**57**) werden in 10 ml wasserfreiem Toluol gelöst; die Zugabe erfolgt bei $-55\text{ }^\circ\text{C}$. Die Reaktionslösung wird 0.30 Stunden gerührt. Danach wird die

Reaktionslösung langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. SC/ Kieselgel:

(Säule 1 cm x 10 cm, Fließmittel: tert.-Butylmethylether).

Ausbeute: 47% (168 mg), gelbes, viskoses Öl, $R_f = 0.14$.

C₁₁ H₉ F₆ N₃ (297.21)

UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 241 nm (3.18), 207 (3.88).

IR (Film): $\nu = 2923 \text{ cm}^{-1}$, 1420, 1150, 843, 759, 731, 664.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): $\delta = 1.50\text{-}1.54$ (m, 2H, 3-H und 6-H), 2.07-2.10 (m, 2H, 3-H und 5-H), 2.54-2.59 (m, 2H, 7-H oder 6-H), 3.29 - 3.33 (m, 2H, 7-H oder 6-H), 3.59 (bs, 1H, 4-H).

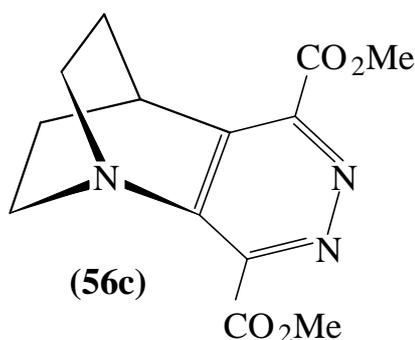
¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): $\delta = 26.37$ (CH₂; C-3), 44.20 (CH₂; C-5), 48.06 (CH; C-4), 64.09 (CH₂; C-7 und C-6), 120.02 (q, CF₃, $^1J_{\text{C,F}} = 276.39$ Hz), 123.97 (q, CF₃, $^1J_{\text{C,F}} = 276.39$ Hz), 147.16 (C-8), 147.60 (q, C-3' oder C-6', $^2J_{\text{C,F}} = 33.59$ Hz), 149.09 (q, C-3' oder C-6', $^2J_{\text{C,F}} = 33.59$ Hz), 153.39 (C-2).

EI-MS (70 eV, 70 °C): m/z (%) = 297 (100) [M⁺], 269 (33), 43 (21).

HR-MS (M⁺): C₁₁ H₉ F₆ N₃ Ber.: 297.0717

Gef.: 297.0701.

5.2.2 1,4,5-Triaza-tricyclo[6.2.2.0^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trien-3',6'-dicarbonsäure-dimethylester (56c)



0.20 g (1.70 mmol) 1,2,4,5,-Tetrazin-3,6-dicarbonsäure-dimethylester (**21c**) werden in 40 ml wasserfreiem Toluol gelöst. 0.45 g (1.70 mmol) 3-(Morpholin-4'-yl)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-2-en (**57**). werden in 10 ml wasserfreiem Toluol aufgenommen und bei einer Temperatur von - 30 °C in einer Portion hinzugefügt. Die Reaktionslösung wird 3 Stunden bei - 30°C gerührt. Danach wird die Reaktionslösung langsam auf Raumtemperatur erwärmt und 12 Stunden gerührt. Die Reaktionslösung wird im Vakuum vollständig konzentriert. SC/Kieselgel:

(Säule 2 cm x 15 cm, Fließmittel; tert.-Butylmethylether : Methanol = 5:1).

Ausbeute: 59 % (278 mg), gelbes Öl, $R_f = 0.28$.

C₁₃ H₁₅ N₃ O₄ (277.28)

UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 308 nm (3.41) 208 (4.13).

IR (Film): $\nu = 3746 \text{ cm}^{-1}$, 2954, 1746, 1546, 1440, 1238, 1170, 1113, 820, 668.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 1.49-1.51 (m, 2H, 3-H), 1.61 (bs, 1H, 4-H), 1.97-1.99 (m, 2H, 5-H), 2.55-2.62 (m, 2H, 7-H oder 6-H), 3.21-3.25 (m, 2H, 7-H oder 6-H), 3.99 (s, 3H, COOCH₃), 4.01 (s, 3H, COOCH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): 26.19 (CH₂; C-3 und C-5), 26.84 (CH; C-4), 48,51 (CH₂; C-7 und C-6), 53.22 (COOCH₃), 53.29 (COOCH₃), 148.13 (C-8), 148.45 (C-3' und C-4'), 151.87 (C-2), 164.35 (COOCH₃), 164 45 (COOCH₃).

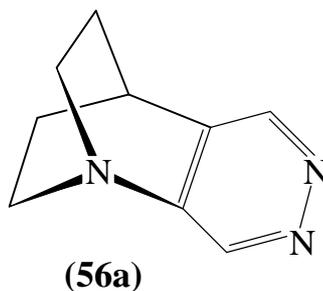
EI-MS (70 eV, RT): m/z (%) = 277 (49) [M⁺], 219 (100), 160 (24).

HR-MS (M⁺): C₁₃ H₁₅ N₃ O₄

Ber.: 277.1066

Gef.: 277.1062.

5.2.3 Pyridazino-(5,4b)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-2-en (56a)



0.45 g (1.7 mmol) 3-(Morpholin-4'-yl)-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-2-en (**57**) werden in 30 ml wasserfreiem Toluol gelöst. 0.14 g (1.7 mmol) Tetrazin (**21a**) werden in 10 ml wasserfreiem Toluol aufgenommen und zugetropft. Die Reaktionslösung wird

5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. SC/Kieselgel:

(Säule 2 cm x 15 cm, Fließmittel: tert.-Butylmethylether : Methanol = 5.2).

Ausbeute: 73 % (200 mg), gelbes Öl, $R_f = 0.26$.

C₉ H₁₁ N₃ (161.21)

UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 310 nm (3.21), 247 (3.70), 210 (3.89).

IR (Film): $\nu = 2946 \text{ cm}^{-1}$, 1729, 1553, 1456, 1322, 1218, 1115, 1050, 986, 837, 642.

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): $\delta = 1.50\text{-}1.52$ (m, 1H, 3-H), 1.94-1.99 (m, 4H, 7-H und 5-H), 2.42-2.43 (m, 1H, 3-H), 2.90-2.99 (2m, 2H, 6-H), 3.26-3.27 (m, 1H, 4-H), 8.99 (s, 1H, 4'-H), 9.12 (s, 1H, 3'-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): $\delta = 25.65$ (CH₂; C-3), 27.48 (CH; C-4), 39.61 (CH₂; C-5), 46.96 (CH₂; C-6), 49.18 (CH; C-7), 144.51 (C-8), 147.27 (CH; C-3' oder C-4'), 147.89 (CH; C-3' oder C-4'), 151.59 (C-7).

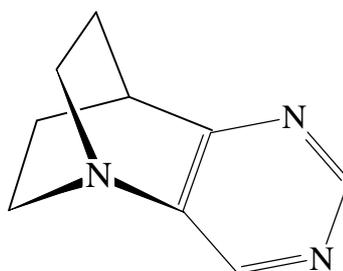
EI-MS (70 eV, RT): m/z (%) = 161 (100) [M⁺], 133 (38), 119 (36), 57 (52).

HR-MS (M⁺): C₉ H₁₁ N₃

Ber.: 161.0953

Gef.: 161.0952.

5.3 Inverse [4+2]-Cycloaddition von **57 mit 1,3,5-Triazin (**59**)
Pyrimidino-(5,4b)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-2-en (**63a**)**



(63a)

0.13 g (1.6 mmol) 1,3,5-Triazin (**59**) werden in 10 ml wasserfreiem Dioxan gelöst. 0.37 g (1.9 mmol) 3-(Morpholin-4'-yl)-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-2-en (**57**) werden in 15 ml wasserfreiem Dioxan gelöst und hinzugefügt. Die Reaktionslösung wird 24 Stunden bei Siedetemperatur gerührt. Dioxan wird im Vakuum entfernt. FC/Kieselgel:

(Säule 2 cm x 10 cm, Fließmittel: tert.-Butylmethylether : Methanol = 5:4).

Ausbeute: 58 % (177 mg), hellgelbes Öl, $R_f = 0.29$.

C₉ H₁₁ N₃ (161.21)

UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 247 nm (3.56), 204 (3.58).

IR (Film): $\nu = 2956 \text{ cm}^{-1}$, 1730, 1653, 1558, 1400, 1344, 1274, 1159, 1036, 978, 839.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): $\delta = 1.65\text{-}1.68$ (m, 2H, 3-H), 2.01-2.02 (m, 2H, 4-H, 6-H), 2.65-2.66 (m, 2H, 5-H), 3.22-3.25 (m, 3H, 7-H, 6-H), 8.39 (s, 1H, 4'-H), 9.00 (s, 1H, 2'-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): 27.46 (CH₂; C-8 und C-5), 33.01 (CH; C-4), 49.50 (CH₂; C-7 und C-6), 144.31 (C-2), 149.21 (C-3'), 156.36 (C-4'), 173.68 (C-2').

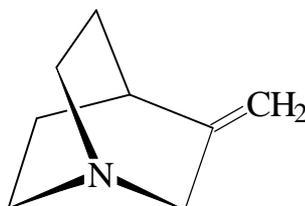
EI-MS (70 eV, RT): m/z (%) = 161 (100) [M⁺], 132 (55), 119 (20), 52 (29).

HR-MS (M⁺): C₉ H₁₁ N₃ Ber.: 161.0953

Gef.: 161.0946.

5.4 Synthese von Spiroverbindungen mit 1-Aza-bicyclo [2.2.2]octan-Grundstruktur

5.4.1 3-Methylen-1-aza-bicyclo [2.2.2] octan (72)



(72)

2.40 g (100 mmol) Natriumhydrid werden in 50 ml wasserfreiem Dimethylsulfoxid suspendiert und 0.45 Stunden bei 80 °C intensiv gerührt. Anschließend wird die Suspension auf Raumtemperatur erwärmt. 36.0 g (100.0 mmol) Methyltriphenylphosphoniumbromid (77) werden in 100 ml wasserfreiem Dimethylsulfoxid gelöst und über eine Doppelnadel zu der Natriumhydrid-Suspension dosiert. Die Lösung wird 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. 1.3 g (10 mmol) 1-Aza-bicyclo[2.2.2]octan-3on (58) werden über einen Krümmer zugefügt. Die

Reaktionslösung wird 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit 300 ml Wasser und 300 ml Pentan versetzt und 0.30 Stunden unter Eiskühlung gerührt. Die wässrige Phase wird 4mal mit je 300 ml Pentan extrahiert. Die kombinierte organische Phase wird bei einer Temperatur von - 30°C 18 Stunden gelagert. Anschließend wird das Lösungsmittel abdekantiert und mit Na₂SO₄ getrocknet. Die organische Phase wird unter Normaldruck entfernt.

Kugelrohrdestillation: 58-60 °C / 0.1 Torr.

Ausbeute: 98 % (1.21 g), farbloses, leicht flüchtiges Öl.

C₈ H₁₃ N (123.20)

IR (Film): $\nu = 3080 \text{ cm}^{-1}$, 2990, 2976, 1640, 1410, 1254, 980.

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): $\delta = 1.60\text{-}1.63$ (m, 4H, 5-H, 8-H), 2.31-2.32 (m, 1H, 4-H), 2.76-2.80 (m, 4H, 6-H, 7-H), 3.41 (s, 2H, 2-H), 4.58 (d, 1H, 9-H, ²J = 1.1 Hz), 4.69 (d, 1H, 9-H, ²J = 1.1 Hz).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): $\delta = 27.86$ (CH₂; C-8 und C-5), 32.10 (CH; C-4), 47.60 (CH₂; C-7 und C-6), 55.59 (CH₂; C-2), 103.46 (=CH₂; C-9), 152.38 (C-3).

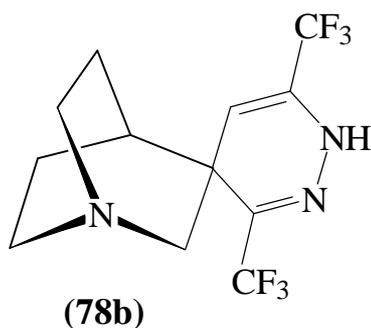
EI-MS (70 eV, RT): m/z (%) = 123 (100) [M⁺], 122 (43), 82 (17), 94 (17), 42 (27).

HR-MS (M⁺): C₈ H₁₃ N

Ber.: 123.1048

Gef.: 123.1075.

5.4.2 **(±)-Spiro[(1-aza-bicyclo[2.2.2]octan)-3',6'-bis-(trifluormethyl)-3,4'-1'H-dihydropyridazin] (78b)**



0.25 g (2.0 mmol) 3-Methylen-1-aza-bicyclo[2.2.2]octan (**72**) werden in 5 ml wasserfreiem Chloroform gelöst. 0.44 g (2.0 mmol) 3,6-Bis-(trifluormethyl)-1,2,4,5-tetrazin (**21b**) werden in 5 ml wasserfreiem Chloroform gelöst und langsam zugetropft. Die Reaktionslösung wird 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt.

Kugelrohrdestillation: 130 °C / 0.1 Torr.

Ausbeute: 23 % (144 mg), gelbes Öl.

C₁₂ H₁₃ F₆ N₃ (313.25)

IR (Film): $\nu = 3351 \text{ cm}^{-1}$, 2880, 2693, 2143, 1660, 1510, 1459, 1258, 1020, 821.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): $\delta = 1.98\text{-}2.01$ (m, 4H, 5-H und 8-H), $2.69\text{-}2.71$ (m, 1H, 4-H), $3.27\text{-}3.34$ (2m, 4H, 6-H und 7-H), 3.91 (s, 2H, 7-H), 4.92 (d, 1H, 5'-H, $J = 1.8$ Hz), 5.09 (bs, 1H, NH).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): $\delta = 23.95$ (CH₂; C-5 und C-8), 29.89 (CH; C-4), 46.71 (CH₂; C-6 und C-7), 53.73 (CH₂; C-2), 110.49 (C-3), 117.62 (q, CF₃;

$^1J_{C,F} = 269.67$ Hz), 121.91 (q, CF_3 ; $^1J_{C,F} = 269.67$ Hz), 138.40 (CH; C-5'), 152,85 (q, C-6', $^2J_{C,F} = 38.39$ Hz), 153.45 (q, C-3', $^2J_{C,F} = 38.40$ Hz).

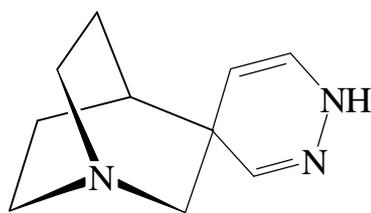
EI-MS (70 eV, 200 °C): m/z (%) = 313 (2) [M^+], 205 (91), 123 (100), 110 (57), 69 (25).

HR-MS (M^+): $C_{12} H_{13} F_6 N_3$

Ber.: 313.1013

Gef.: 313.1001.

5.4.3 **(±)-Spiro[(1-aza-bicyclo[2.2.2]octan)-3,4'-1'H-dihydropyridazin]**
(78a)



(78a)

0.25 g (2.0 mmol) 3-Methylen-1-aza-bicyclo-[2.2.2]octan (**72**) werden in 5 ml wasserfreiem Chloroform gelöst. 0.16 g (2.0 mmol) Tetrazin (**21a**) werden in 5 ml wasserfreiem Chloroform aufgenommen und zudosiert. Die Reaktionslösung wird 24 Stunden bei Siedetemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum vollständig entfernt.

Kugelrohrdestillation: 165 °C / 0.1 Torr.

Ausbeute: 36 % (127 mg), hellgelbes Wachs, Schmelzpunkt: 44-58 °C.

C₁₀ H₁₅ N₃ (177.25)

IR (Film): $\nu = 3179 \text{ cm}^{-1}$, 3052, 2872, 2416, 2334, 1709, 1643, 1574, 1506, 1382, 1224, 1093, 958, 822, 681.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): $\delta = 1.18\text{-}1.22$ (m, 4H, 5-H und 8-H), 1.80-1.84 (m, 2H, 2-H), 2.27-2.28 (m, 1H, 4-H), 2.80-2.84 (m, 4H, 6-H und 7-H), 4.54 (dd, 1H, 5'-H, J = 9.6 Hz, J = 2.3 Hz), 6.35 (dd, 1H, 6'-H, J = 11.2 Hz, J = 3.4 Hz), 6.41 (d, 1H, 3'-H, J = 2.5 Hz), 7.10 (bs, 1H, NH).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): $\delta = 20.89$ (C-3), 21.47 (CH₂; C-5), 29.45 (CH; C-4), 32.20 (CH₂; C-7), 46.87 (CH₂; C-2 oder C-6), 47.25 (CH₂; C-2 oder C-6), 64.55 (CH₂; C-8), 101.48 (CH; C-5'), 127.41 (CH; C-6'), 140.85 (CH, C-3').

EI-MS (70 eV, 130 °C): m/z (%) = 177 (100) [M⁺], 107 (73), 134 (44), 121 (11).

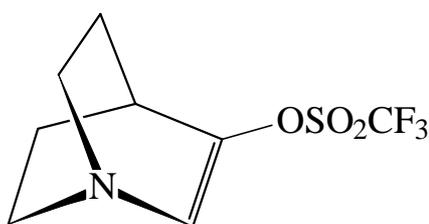
HR-MS (M⁺): C₁₀ H₁₅ N₃

Ber.: 177.1275

Gef.: 177.1266.

6 Synthese von 1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-2-en-Derivaten mit Pyridin- bzw. Pyrimidin-Substituent in 3-Position

6.1 Synthese des Triflats (82) als Kupplungspartner in der Suzuki-Reaktion Trifluormethansulfonsäure-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-2-en-3-yl-ester (82)



(82)

Eine Lösung von 560 mg (5.60 mmol) wasserfreiem Diisopropylamin in 15 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran versetzt man unter Argonatmosphäre innerhalb 20 min bei $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit 3.4 ml (5.4 mmol) einer 1.6 M Lösung von n-Butyllithium in Hexan. Die Reaktionslösung wird 1 Stunde bei $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt, danach erfolgt (innerhalb 30 min) die Zugabe von 0.60 g (4.8 mmol) 1-Aza-bicyclo[2.2.2]octan-3on (58) gelöst in 5 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran. Nach 2 Stunden werden 2.2g (5.1 mmol) 2-[N,N-Bis(trifluormethansulfonyl)-amino]-5-chlorpyridin (81) in 5 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran zugetropft. Die resultierende intensiv gelbe Lösung wird 12 Stunden bei $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt und langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. FC/Kieselgel:

(Säule 4 cm x 30 cm, Fließmittel: Ethylacetat).

Ausbeute: 94 % (1.16 g), gelbes Öl, $R_f = 0.24$.

C₈ H₁₀ F₃ N O₃ S (257.25)

UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 302 nm (3.72), 281 (3.62), 237 (3.57), 233 (3.55).

IR (Film): $\nu = 3062 \text{ cm}^{-1}$, 2957, 2882, 2356, 1716, 1644, 1550, 1378,
1298, 1101, 1009, 988, 797, 705, 682.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 1.71\text{-}1.74$ (m, 4H, 5-H und 8-H), 2.50-2.60 (m, 2H, 7-H), 2.74-2.75 (m, 1H, 4-H), 2.83-2.90 (m, 2H, 6-H), 6.36 (d, 1H, 2-H, $J = 2.2 \text{ Hz}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 25.6$ (CH_2 ; C-5), 29.31 (CH_2 ; C-8), 31.46 (CH ; C-4), 48.76 (CH_2 ; C-6), 48.8 (CH_2 ; C-7), 119.2 (q, CF_3 ; $J_{\text{C,F}} = 320 \text{ Hz}$), 130.3 (CH ; C-2), 156.03 (C-3).

EI-MS (70 eV, RT): m/z (%) = 257 (47) [M^+], 124 (93), 96 (100), 69 (47).

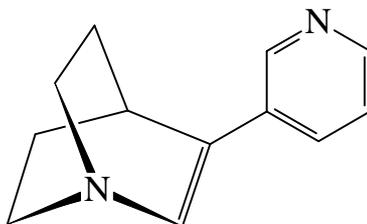
HR-MS (M^+): $\text{C}_8 \text{H}_{10} \text{F}_3 \text{N O}_3 \text{S}$

Ber.: 257.0333

Gef.: 257.0327.

6.2 Suzuki-Kupplung des Triflats **82 zur Darstellung der 1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-2-en-Derivate (**40a-c**) nach der Variante von Potter**

6.2.1 3-(Pyridin-3'-yl)-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-2-en (40a**)**



(40a)

0.008 g (0.01 mmol) Bis(triphenylphosphin)palladium(II)-chlorid und 0.22 g (1.4 mmol) Diethyl-(3-pyridyl)-boran (**85**) werden in 5 ml entgastem Tetrahydrofuran gelöst, danach erfolgt die Zugabe von 2 ml einer entgasten 2 M Na₂CO₃-Lösung. Die Reaktionslösung wird auf 80 °C erhitzt (vortemperiertes Ölbad). 0.26 g (1.0 mmol) Trifluormethansulfonsäure-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-2-en-3-yl-ester (**82**) werden in 5 ml Tetrahydrofuran gelöst und zu der auf 80 °C erhitzten Reaktionslösung zugetropft. Zunächst erfolgt eine Orangefärbung, die nach 18 Stunden nach Olivgrün umschlägt. Die Reaktionslösung wird nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur mit 20 ml Wasser versetzt. Die wässrige Phase wird 4mal mit je 30 ml Dichlormethan extrahiert. Die kombinierte organische Phase wird mit Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert. SC/Kieselgel:

(Säule 2 cm x 10 cm, Fließmittel: Dichlormethan: Methanol = 3:1).

Ausbeute: 53 % (99 mg), farbloser, amorpher Feststoff, Schmelzpunkt: 54-56 °C, R_f = 0.35.

C₁₂ H₁₄ N₂ (186.26)

UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 302 nm (3.83), 253 (3.71), 225 (2,42).

IR (Film): $\nu = 2955 \text{ cm}^{-1}$, 2866, 1610, 1484, 1305, 1132, 1057, 966, 808, 719.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 1.51\text{-}1.52$ (m, 2H, 5-H oder 8-H), 1,72-1.74 (m, 2H, 5-H oder 8-H), 2.58-2.60 (m, 2H, 6-H oder 7-H), 2.95-2.98 (m, 2H, 6-H oder 7-H), 3.07-3.08 (m, 1H, 4-H), 6.81 (d, 1H, 2-H, $^4\text{J} = 1.6 \text{ Hz}$), 7.20-7.21 (m, 1H, 4'-H); 7.61-7.62 (m, 1H, 5'-H), 8.43-8.44 (m, 1H, 6'-H), 8.60-8.61 (d, 1H, 2'-H, $^2\text{J} = 1.5 \text{ Hz}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 28.17$ (CH_2 ; C-5 und C-8), 29.17 (CH; C-4), 48.95 (CH_2 ; C-6 und C-7), 123.39 (CH; C-2), 131.97 (CH; C-5'), 132.47 (C-3), 138.96 (CH; C-4'), 144.13 (C-3'), 146.34 (CH; C-6'), 148.53 (CH; C-2').

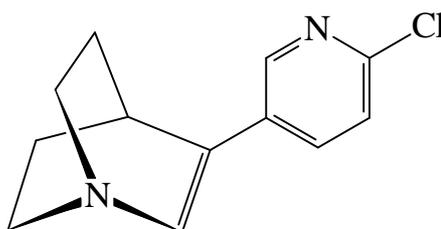
EI-MS (70 eV, RT): m/z (%) = 186 (26) [M^+], 83 (44), 69 (67), 57 (98), 43 (100).

HR-MS (M^+): $\text{C}_{12} \text{H}_{14} \text{N}_2$

Ber.: 186.1156

Gef.: 186.1152.

6.2.2 3-(2'-Chlor-pyridin-5'-yl)-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-2-en (40b)



(40b)

0.008 g (0.01 mmol) Bis(triphenylphosphin)palladium(II)-chlorid und 0.22 g (1.4 mmol) 2-Chlorpyridin-5-yl-boronsäure (**86**) werden in 5 ml Tetrahydrofuran gelöst, im Anschluss erfolgt die Zugabe von 2 ml (4.0 mmol) einer 2 M Na₂CO₃-Lösung. Die Reaktionslösung wird auf 80 °C erhitzt (vorgeheiztes Ölbad). 0.26 g (1.0 mmol) Trifluormethansulfonsäure-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-2-en-3-yl-ester (**82**) werden in 5 ml Tetrahydrofuran gelöst und zu der auf 80 °C erwärmten Reaktionslösung zugetropft. Die Farbe der orange gefärbte Suspension schlägt nach 18 Stunden nach Olivgrün um. Die Reaktionslösung wird mit 20 ml Wasser versetzt. Die wässrige Phase wird 4mal mit je 30 ml Dichlormethan extrahiert. Die kombinierte organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert.

SC/Kieselgel:

(Säule 2 cm x 10 cm, Fließmittel: Dichlormethan : Methanol = 3:1).

Ausbeute: 67 % (147 mg), gelbes Wachs, Schmelzbereich: 57-59 °C, R_f = 0.57.

C₁₂ H₁₃ Cl N₂ (220.70)

UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 301 nm (3.92), 243 (3.86).

IR (Film): $\nu = 3024 \text{ cm}^{-1}$, 2947, 2871, 2349, 2263, 1611, 1580, 1375,
1344, 1265, 1184, 1136, 1060, 988, 927, 883, 762, 697.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 1.45\text{-}1.60$ (m, 2H, 5-H oder 8-H), 1.75-1.85 (m, 2H, 5-H oder 8-H), 2.53-2.65 (m, 2H, 6-H oder 7-H), 2.92-3.02 (m, 2H, 6-H oder 7-H), 3.03-3.06 (d, 1H, $^4J_{\text{H,H}} = 1.6 \text{ Hz}$, 4-H), 6.81-6.82 (d, 1H, $^4J = 1.6 \text{ Hz}$, 2-H), 7.19-7.22 (m, 1H, 4'-H), 7.58-7.59 (m, 1H, 3'-H), 8.35 (d, 1H, $^4J_{\text{H,H}} = 2.3 \text{ Hz}$, 6'-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 28.0$ (CH_2 ; C-5 und C-8), 29.52 (CH; C-4), 48.83 (CH_2 ; C-6 und C-7); 124.10 (CH; C-2), 131.32 (C-3), 134.84 (CH; C-5'), 139.12 (CH; C-4'), 143.13 (C-3'), 145.99 (CH, C-6'), 150.23 (C-2').

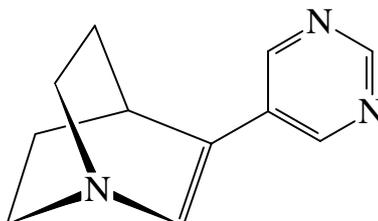
EI-MS (70 eV, 60 °C): m/z (%) = 220 (100) [M^+], 219 (54), 185 (28), 178 (27), 191 (21), 157 (12).

HR-MS (M^+): $\text{C}_{12} \text{H}_{13} \text{Cl N}_2$

Ber.: 220.0767

Gef.: 220.0762.

6.2.3 3-Pyrimidin-5'-yl-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-2-en (40c)



(40c)

0.53 g (3.0 mmol) Lithium-trimethoxy-(5-pyrimidinyl)-boronat (**87**) und 0.035 g (0.05 mmol) Bis(triphenylphosphin)palladium(II)-chlorid werden in 10 ml Tetrahydrofuran und Ethanol in einem Verhältnis von 3:1 gelöst. Danach erfolgt die Zugabe von 2.5 ml (5.0 mmol) einer 2 M Na₂CO₃-Lösung. 0.26 g (1.0 mmol) Trifluormethansulfonsäure-1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-2-en-3-yl-ester (**82**) werden in 5 ml Tetrahydrofuran gelöst und zugetropft. Die Reaktionslösung wird 18 Stunden bei 80 °C gerührt (vorgeheiztes Ölbad). Die Lösung wird mit 30 ml Wasser versetzt, die wässrige Phase wird 4mal mit 40 ml Dichlormethan extrahiert. Die kombinierte organische Phase wird mit Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. SC/ Kieselgel:

(Säule 2 cm x 15 cm, Fließmittel: Dichlormethan : Methanol = 3:1).

Ausbeute: 68% (127 mg), hellgelber, amorpher Feststoff, Schmelzbereich: 67-69 °C, R_f= 0.22.

C₁₁ H₁₃ N₃ (187.24)

UV (CHCl₃): λ_{max} (lg ε) = 309 nm (1.59), 234 (3.96), 211 (3.23).

IR (Film): ν = 2948 cm⁻¹, 2876, 2399, 1550, 1413, 847, 732, 633.

¹H-NMR ([D₆]DMSO, 500 MHz): δ = 1.46-1.47 (m, 2H, 5-H oder 8-H), 1.71-1.72 (m, 2H, 5-H oder 8-H), 2.48-2.49 (m, 2H, 6-H oder 7-H), 2.88-2.90 (m, 2H, 6-H oder 7-H), 3.19 (d, 1H; 4-H, ⁴J = 1.7 Hz), 7.05 (d, 1H, 2-H, ⁴J = 1.7 Hz), 8.91 (s, 2H, 4'-H und 6'-H), 9.05 (s, 1H, 2'-H).

¹³C-NMR ([D₆]DMSO, 125 MHz): δ = 27.5 (CH₂; C-5 und C-8), 39.9 (CH; C-4), 48.24 (CH₂; C-6 und C-7), 129.58 (C; C-5'), 141.04 (C-3), 141.05 (CH; C-2), 152.65 (CH; C4' und C-6'), 156.94 (CH; C-2').

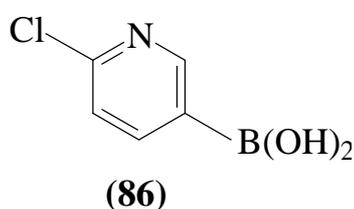
EI-MS (70 eV, RT): m/z (%) = 187 (100) [M⁺], 186 (50).

HR-MS (M⁺): C₁₁ H₁₃ N₃

Ber.: 187.1109

Gef.: 187.1115.

6.3 Synthese des Organoborans **86** als Kupplungskomponente 2-Chlorpyridin-5-yl-boronsäure (**86**)



2.2 g (10 mmol) 2-Chlor-5-Iod-pyridin werden in 30 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst. Bei -80 °C werden 5 ml einer 2 M n-Butyllithium langsam zudosiert, es entsteht eine intensiv gelb gefärbte Suspension. 1.4 ml (10 mmol)

Trimethylborat werden zugetropft und 0.30 Stunden bei $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Die Suspension wird auf Raumtemperatur erwärmt. Mit 2 M HCl-Lösung wird ein pH-Wert von 6.3 (pH-Meter - kontrolliert) eingestellt, dabei werden 9.8 ml einer 2 M HCl-Lösung verbraucht. Die pH-Einstellung erfolgt unter Eiskühlung. Es fällt ein farbloser Feststoff aus, der abfiltriert wird. Der Filterkuchen wird mit 20 ml Wasser gewaschen.

Ausbeute: 98 % (1.54 g), farbloser, amorpher Feststoff, Schmelzbereich: $169\text{-}174\text{ }^{\circ}\text{C}$.

C₅ H₅ B Cl N O₂ (157.33)

IR (KBr): $\lambda = 3326\text{ cm}^{-1}$, 1586, 1346, 1291, 1190, 1112, 1057, 853, 787, 743, 666.

¹H-NMR ([D₆]DMSO, 500 MHz): $\delta = 7.54$ (dd, 1H, 3-H, J = 0.5 Hz, J = 8.5 Hz), 8.17 (dd, 1H, 4-H, J = 1.9 Hz, J = 9.9 Hz), 8.73 (t, 1H, 6-H, J = 2.2 Hz).

¹³C-NMR ([D₆]DMSO, 125 MHz): $\delta = 129.49$ (CH; C-3), 144.96 (CH; C-4), 152.03 (CH; C-6), 155.11 (C; C-2).

Anmerkung : C-5 ist wegen des elektrischen Heterokern-Quadrupols nicht sichtbar. ¹³C-Kerne in direkter Nachbarschaft von ¹¹B sind oft stark verbreitert und deshalb nicht sichtbar.

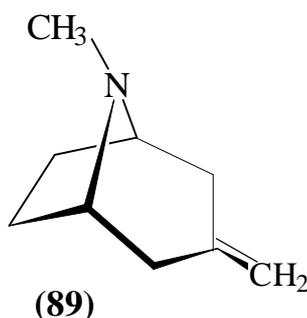
EI-MS (70 eV, 250°C): m/z (%) = 157 (100) [M⁺], 112 (27), 77 (27), 44 (10),

HR-MS (M⁺): C₅ H₅ B Cl N O₂ Ber.: 157.0102

Gef.: 157.0122.

7 **Synthese von Spiro-Tropan-Derivaten durch inverse [4+2]-Cyclo-Addition**

7.1 **Synthese der Methylenverbindung (89) durch Wittig-Reaktion 8-Methyl-3-methylen-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan (89)**



1.25 g (50.0 mmol) Natriumhydrid werden in 25 ml frisch destilliertem Dimethylsulfoxid suspendiert und 0.45 Stunden bei 80 °C gerührt. Anschließend wird die Suspension auf Raumtemperatur abgekühlt. 18 g (50 mmol) Methyltriphenylphosphoniumbromid (**77**) werden in 50 ml wasserfreiem Dimethylsulfoxid gelöst, und über eine Doppelnadel zu der Natriumhydrid-Suspension dosiert. Die Lösung wird 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. 0.70 g (50.0 mmol) 1-Aza-bicyclo[2.2.2]octan-3-on (**88**) werden über einen Krümmer zugefügt. Die Reaktionslösung wird 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der Reaktionsansatz wird mit 300 ml Wasser sowie 300 ml Pentan versetzt und 0.30 Stunden unter Eiskühlung hydrolysiert. Die wässrige Phase wird 4mal mit je 300 ml Pentan extrahiert und 12 Stunden bei -30 °C gelagert. Danach wird die organische Phase abdekantiert und mit Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird bei Atmosphärendruck entfernt.

Kugelrohrdestillation: 82 °C / 0.1 Torr.

Ausbeute: 84 % (575 mg), farbloses Öl.

C₉ H₁₅ N (137.23)

IR (Film): $\nu = 2938 \text{ cm}^{-1}$, 2873, 2759, 1776, 1645, 1420, 1320, 1285,
1145, 1042, 954, 792, 709.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): $\delta = 1.37\text{-}1.39$ (m, 2H, 7-H), 1.80-1.86 (m, 4H, 2-H, und 6-H), 2.22 (s, 3H, NCH_3), 2.39 (d, 2H, 4-H, $J = 13 \text{ Hz}$), 3.06 (d, 2H, 1-H und 5-H, $J = 2.1 \text{ Hz}$), 4.62 (d, 2H, 9-H, $J = 2.1 \text{ Hz}$).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): $\delta = 26.42$ (CH_2 ; C-6 und C-7), 39.56 (NCH_3), 40.30 (CH_2 ; C-2 und C-4), 61.52 (CH ; C-1 und C-5), 111.55 (C-9), 143.24 (C; C-3).

EI-MS (70 eV, 400 °C): m/z (%) = 137 (9) [M^+], 82 (45), 44 (42), 40 (100).

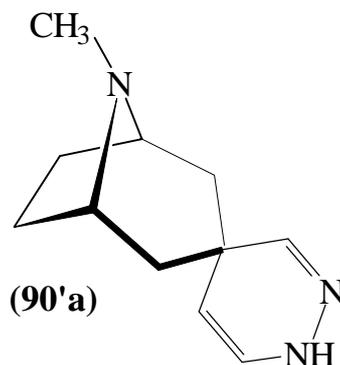
HR-MS (M^+): $\text{C}_9 \text{H}_{15} \text{N}$

Ber.: 137.1204

Gef.: 137.1200.

7.2 Inverse [4+2]-Cycloaddition von 3-Methylentropan (**89**) mit den Tetrazinen **21a-c**

7.2.1 Spiro[(8-Methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan)-3,4'-1'H-dihydropyridazin] (**90'a**)



0.27 g (2.0 mmol) 8-Methyl-3-methylen-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan (**89**) werden in 5 ml wasserfreiem Chloroform gelöst. Die Zugabe von 0.16 g (2.0 mmol) Tetrazin (**21a**) gelöst in 5 ml wasserfreiem Chloroform erfolgt bei Raumtemperatur. Der Reaktionsgemisch wird 30 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt.

Kugelrohrdestillation: 140 °C / 0.1 Torr.

Ausbeute: 40 % (153 mg), farblose Blätter, Schmelzpunkt: 121 °C.

C₁₁ H₁₇ N₃ (191.27)

IR (KBr): $\nu = 3445 \text{ cm}^{-1}, 3249, 3056, 2932, 2889, 2360, 1646, 1558,$
 $1507, 1431, 1345, 1246, 1166, 1012, 952, 879, 711.$

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): $\delta = 1.66\text{-}1.68$ (m, 4H, 6-H und 7-H), $1.81\text{-}1.82$ (m, 2H, 2-H oder 4-H), $1.97\text{-}1.99$ (m, 2H, 2-H oder 4-H), 2.21 (s, NCH₃), 3.08 (d, 2H,

1-H und 5-H, $J = 3.4$ Hz), 4.85-4.87 (m, 1H, 5'-H), 6.04 (d, 1H, 3'-H, $J = 2.5$ Hz), 6.15 (dd, 1H, 6'-H, $J = 11.5$ Hz, $J = 3.7$ Hz), 6.82 (bs 1H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): $\delta = 24.84$ (CH_2 ; C-6 und C-7), 28.65 (CH_2 ; C-2 und C-4), 39.12 (NCH_3), 42.52 (C-3), 59.91 (CH; C-1 und C-5), 104.53 (CH; C-5'), 124.99 (CH; C-3'), 141.35 (CH; C-6').

EI-MS (70 eV, RT): m/z (%) = 191 (6) [M^+], 96 (100), 82 (20).

HR-MS (M^+): $\text{C}_{11} \text{H}_{17} \text{N}_3$

Ber.: 191.1422

Gef.: 191.1428.

Kristallstrukturanalyse:

Ein farbloser Einkristall (0.25 x 0.25 x 0.55 mm) wurde auf einem Rigaku AFC5R-Diffraktometer mit $\text{Cu-K}\alpha$ -Strahlung (Graphitmonochromator) bei 23 °C im ω -scan Modus vermessen. Die Gitterkonstanten der orthorhombischen Elementarzelle in der Raumgruppe $\text{P}2_12_12_1(\#9)$ ($z = 4$, $D_{\text{cal}} = 1.210\text{g}/\text{cm}^3$) wurden mit einem Beugungswinkel von 4 Reflexen im 2θ -Bereich von 79.49-80.06 zu folgenden Werten verfeinert: $a = 6.8603(8)$ Å, $b = 11.654(2)$ Å, $c = 13.309(2)$ Å, $V = 1044.5(3)$ Å³ Von den 757 Reflexen wurden 127 symmetrieunabhängige zur Verfeinerung verwendet. Der Absorptionskoeffizient μ beträgt 5.8 cm^{-1} . Eine empirische Absorptionskorrektur (Lorentz-Polarisations-Absorption) wurde durchgeführt, die Transmission liegt im Bereich von 0.65-0.98. Die Struktur wurde mit direkten Methoden [1] gelöst und mit der Fourier-Technik [2] erweitert. Die Verfeinerung erfolgt mit voller Matrix und anisotropen Temperaturfaktoren für alle

“Nicht-Wasserstoffatome“. Die Wasserstoffatome wurden mit einbezogen, aber nicht verfeinert. Die abschließenden Zuverlässigkeitswerte bei einem Daten/Parameter-Verhältnis von 8.10 betragen: $R_1 = 0.073$ (für 605 Reflexe mit $I > 3\sigma(I)$), $wR_2 = 0.094$ (für alle Reflexe, $w = 1/[\sigma^2(F_o)] = [\sigma_c^2(F_o) + (p^2/4)F_o^2]^{-1}$ mit p-Faktor = 0.010.

[1] SIR92: Altomare, A., Cascarano, M, Giacobazzo, C, Guagliardi, A.(1993), J. Appl. Cryst., 26, 343.

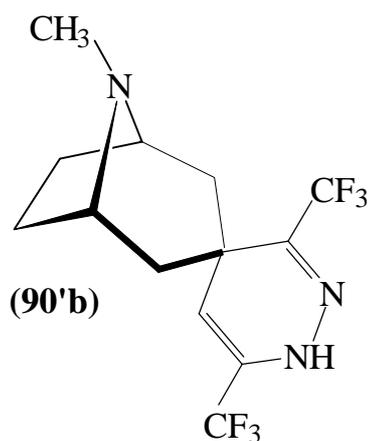
[2] DIRDIF94: Beurskens, P.T., Admiraal, G., Beurskens, G., Bosman, W.P., de Gelder, R., Israel, R. and Smits, J.M.M. (1994). Das DIRDIF-94 Program-System, Technical Report of the Crystallography Laboratory, University of Nijmegen, Niederlande.

Kristalldaten und Strukturverfeinerung:

Summenformel	$C_{11} H_{17} N_3$
Molmasse	191.14
Temperatur	23 °C
Diffraktometer	Rigaku AFC5R
Monochromator	Graphit
Abtastmodus	ω -scans
Radiation	1.54178Å
Kristallsystem	orthorhombisch
Kristallabmessung	0.25 x 0.25 x 0.55mm
Raumgruppe	$P2_1 2_1 2_1$ (#9)
Gitterparameter	$a = 6.8603(8) \text{ \AA}$ $b = 11.654(2) \text{ \AA}$ $c = 13.309(2) \text{ \AA}$

Zellvolumen	$V = 1044.5(3) \text{ \AA}^3$
Formeleinheit/Zelle	4
Dichte (ber.)	1.210 g / cm^3
Absorptionskoeffizient (CUK α)	5.82 cm^{-1}
F_{000}	412.00
Zahl der gemessenen Reflexe	605
Symmetrieunabhängige Reflexe	127
Beob. Reflexe	757
Absorptionskorrektur	Lorentz-Polarisation-Absorption
Transmission (max. und min.)	0.6478-0.9777
Strukturauflösung	direkte Methode [1]
Verfeinerung	Minimierung von
Summen	$\Sigma w (IF_oI - IF_cI)^2$
$w = 1/[\sigma^2(F_o)] = [\sigma_c^2(F_o) + (p^2/4)F_o^2]^{-1}$ mit p-Faktor = 0.010.	
Daten/ Parameter	4.76
Goodness of fit nach F^2	8.10
$R_1[I > 3\sigma(I)]$	0.073
wR_2	0.094
Restelektronendichte (max. und min.)	0.37 und $-0.34 \text{ e}^- / \text{ \AA}^3$

7.2.2 Spiro[(8-Methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan)-3',6'-bis-(trifluormethyl)-3,4'-1'H-dihydro-pyridazin] (**37b**)



0.27 g (2.0 mmol) 8-Methyl-3-methylen-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan (**89**) werden in 5 ml wasserfreiem Chloroform gelöst. Die Zugabe von 0.44 g (2.0 mmol) 3,6-Bis-(trifluormethyl)-1,2,4,5-tetrazin (**21b**) gelöst in 5 ml wasserfreiem Chloroform erfolgt bei Raumtemperatur. Der Reaktionslösung wird 7 Stunden bei Siedetemperatur gerührt, dabei ist eine deutliche Farbveränderung von Rot nach Gelb erkennbar. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum, wird der ölige Rückstand am Kugelrohr destilliert.

Kugelrohrdestillation: 100-110 °C / 0.1 Torr.

Ausbeute: 25 % (164 mg), gelbe Kristalle, Schmelzpunkt: 104 °C.

C₁₃ H₁₅ N₃ F₆ (327.28)

UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 274 nm (2.19).

IR (KBr): ν = 3242 cm⁻¹, 2963, 1727, 1465, 1388, 1136, 1044, 956, 899, 745, 649.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 1.59-1.62 (m, 2H, 6-H), 1.76-1.79 (m, 2H, 7-H), 2.07-2.11 (m, 4H, 2-H, und 4-H), 2.25 (s, 3H, NCH₃), 3.15 (bs, 2H, 1-H, und 5-H), 5.60 (s, 1H, 5'-H), 7.87 (bs, 1H, NH).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 25.01 (CH₂; C-6 und C-7), 31.86 (CH₂; C-2 und C-4), 36.27 (NCH₃), 38.18, (C; C-3), 59.25 (CH; C-1 und C-5), 109.05 (CH; C-5'), 119,12 (q; CF₃, ¹J_{C,F} = 271.58 Hz), 120.20 (q; CF₃, ¹J_{C,F} = 271.58 Hz), 128.01 (q; C-3' oder C-6', ²J_{C,F} = 35.51 Hz), 133.48 (q; C-3' oder C-6', ²J_{C,F} = 35.51 Hz).

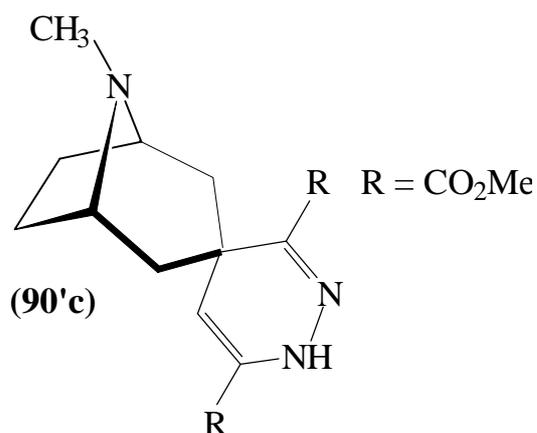
EI-MS (70 eV, 200 °C): m/z (%) = 327 (82) [M⁺], 258 (70), 232 (25), 83 (100), 82 (98).

HR-MS (M⁺): C₁₃ H₁₅ N₃ F₆

Ber.: 327.1170

Gef.: 327.1157.

7.2.3 Spiro[(8-Methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan)-3,4'-1-'H-dihydropyridazin]-3',6'-dicarbonsäure-dimethylester (90c)



0.27 g (2.0 mmol) 8-Methyl-3-methylen-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan (**89**) werden in 5 ml wasserfreiem Chloroform gelöst. Die Zugabe von 0.40 g (2.0 mmol) gelöst in 5 ml wasserfreiem Chloroform 1,2,4,5-Tetrazin-3,6-dicarbonsäure-dimethylester (**21c**) erfolgt bei Raumtemperatur. Das Reaktionsgemisch wird 10 Stunden bei Siedetemperatur gerührt, dabei ist eine deutliche Farbveränderung von Orange nach Gelb erkennbar. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand aus wasserfreiem Toluol umkristallisiert.

Ausbeute: 61 % (375 mg), gelber, amorpher Feststoff, Schmelzpunkt: 152 °C.

C₁₅ H₂₁ N₃ O₄ (307.36)

UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 262 nm (4.21), 203 (3.36).

IR (KBr): ν = 3403 cm⁻¹, 2956, 1725, 1653, 1577, 1350, 1284, 1178, 958, 869, 814, 770.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 1.49-1.53 (m, 2H, 6-H), 1.75-1.77 (m, 2H, 7-H), 2.03-2.05 (m, 2H, 2-H oder 4-H), 2.39 (s, 3H, NCH₃), 2.40-2.43 (m, 2H, 2-H oder 4-H), 3.1 (m, 2H, 1-H und 5-H), 3.74 (s, 3H, COOCH₃), 3.77 (s, 3-H, COOCH₃), 5.98 (d, 1H, 5'-H, J = 2.2 Hz), 8.27 (bs, 1H, NH).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 26.99 (CH₂; C-6 und C-7), 33.28 (CH₂; C-2 und C-4), 38.55 (NCH₃), 40.08 (C; C-3), 52.13 (COOCH₃), 52.39 (COOCH₃), 59.72 (CH; C-1 und C-5), 116.44 (CH; C-5'), 127.93 (C; C-6'), 136.89 (C; C-3'), 161.86 (COOCH₃), 164.42 (COOCH₃).

EI-MS (70 eV, 145 °C): m/z (%) = 307 (29) [M⁺], 279 (34), 248 (43), 167 (57), 149 (100), 97 (24), 83 (26).

HR-MS (M⁺): C₁₅ H₂₁ N₃ O₄

Ber.: 307.1532

Gef.: 307.1553.

UV (MeOH): $\lambda_{\max} (\lg \epsilon) = 294 \text{ nm} (4.12), 243 (3.96).$

IR (Film): $\nu = 3077 \text{ cm}^{-1}, 2952, 2805, 2348, 2283, 1738, 1586, 1551,$
1450, 1376, 1173, 1060, 999, 979, 852, 799, 741, 698.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): $\delta = 1.56\text{-}1.59$ (m, 1H, 6-H), 1.84-1.97 (m, 3H, 6-H und 7-H), 1.89-1.99 (m, 1H, 4-H), 2.34 (s, 3H, NCH_3), 2.77 (d, 1H, 4-H, $J = 27.2 \text{ Hz}$), 3.40-3.43 (m, 2H, 1-H, 5-H), 5.78 (dt, 1H, 2-H, $J = 6.9 \text{ Hz}$, $J = 2.8 \text{ Hz}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): $\delta = 29.81$ (CH_2 ; C-6), 32.99 (CH_2 ; C-7), 34.23 (CH_2 ; C-4), 34.98 (NCH_3), 57.43 (CH ; C-5), 58.23 (CH ; C-1), 120.09 (q, CF_3 ; $J = 318.1 \text{ Hz}$), 120.65 (CH ; C-2), 145.91 (C-3).

EI-MS (70 eV, 100°C): m/z (%) = 271 (83) [M^+], 143 (100), 110 (75).

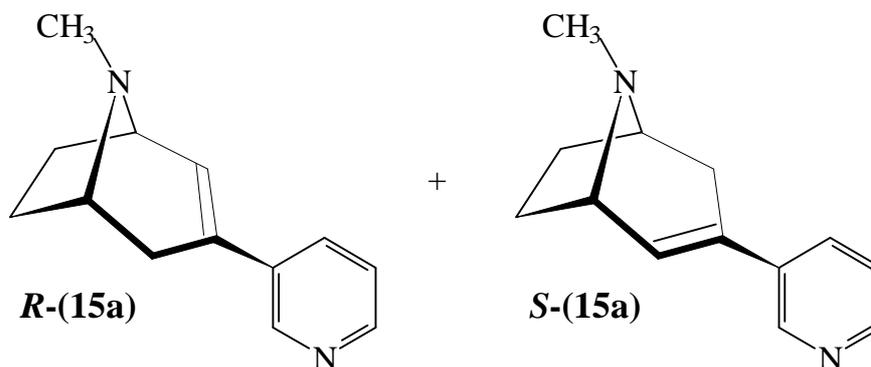
HR-MS (M^+): $\text{C}_9 \text{H}_{12} \text{F}_3 \text{N O}_3 \text{S}$

Ber.: 271.0490

Gef.: 271.0484.

8.2 Suzuki-Kupplungen mit (*RS*)-8-Methyl-3-trifluormethansulfonyloxymethyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-en *RS* (97) - Synthese von racemischen 8-Methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-en-Derivaten *RS* (15a-c) mit Pyridin bzw. Pyrimidin-Substituent in 3-Position -

8.2.1 (*RS*)-8-Methyl-3-(pyridin-3'-yl)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-en *RS*-(15a)



0.008 g (0.01 mmol) Bis(triphenylphosphin)palladium(II)-chlorid und 0.22 g (1.4 mmol) Diethyl-(3-pyridyl)-boran (**85**) werden in 5 ml Tetrahydrofuran gelöst, danach erfolgt die Zugabe von 2 ml (4.0 mmol) einer 2 M Na₂CO₃-Lösung. Die Reaktionslösung wird auf 80 °C erhitzt (vortemperiertes Ölbad). 0.27 g (1.0 mmol) 8-Methyl-3-trifluormethansulfonyloxy-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-en **RS**-(**97**) werden in 5 ml Tetrahydrofuran gelöst und zu der auf 80°C erhitzten Reaktionslösung zugetropft. Dabei erfolgt zunächst eine Orangefärbung, die nach 18 Stunden nach Olivgrün umschlägt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Reaktionslösung mit 20 ml Wasser versetzt. Die wässrige Phase wird 4mal mit je 30 ml Dichlormethan extrahiert. Die kombinierte organische Phase wird mit Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. SC/Kieselgel:

(Säule 2 cm x 10 cm, Fließmittel: Dichlormethan: Methanol = 3:1).

Ausbeute: 81 % (163 mg), hellgelbes Öl, R_f = 0.28.

C₁₃ H₁₆ N₂ (200.28)

UV (MeOH): $\lambda_{\max} (\lg \epsilon) = 240 \text{ nm} (2.89), 230 (2.31).$

IR (Film): $\nu = 3383 \text{ cm}^{-1}, 2942, 1653, 1415, 1348, 1237, 1133, 803, 709.$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): $^*\delta = 1.54\text{-}1.57$ (m, 1H, 6-H), 1.85 (m, 1H, 7-H), 1.97 (d, 1H, 4-H, $J = 17.2 \text{ Hz}$), 2.06 (m, 1H, 6-H), 2.10-2.20 (m, 1H, 7-H), 2.35 (s, 3H, NCH_3), 2.79-2.84 (dd, 1H, 4-H, $J = 17.2 \text{ Hz}$, $J = 4.4 \text{ Hz}$), 3.38-3.40 (m, 2H, 1-H und 5-H), 6.26-6.27 (m, 1H, 2-H), 7.16-7.21 (m, 1H, 5'-H), 7.56 (m, 1H, 4'-H), 8.39 (dd, 1H, 6'-H, $J = 4.8 \text{ Hz}$, $J = 1.6 \text{ Hz}$), 8.56 (d, 1H, 2'-H, $J = 1.6 \text{ Hz}$).

* Zuordnung nicht gesichert.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): $^*\delta = 29.57$ (CH_2 ; C-7), 32.88 (CH_2 ; C-4), 33.38 (CH_2 ; C-7), 36.63 (NCH_3), 57.69 (CH; C-5), 59.34 (CH; C-1), 123.02 (CH; C-5'), 128.86 (CH; C-2), 129.94 (C-3), 131.82 (CH; C-4'), 135.34 (C; C-3'), 146.42 (CH; C-6'), 148.17 (CH; C2').

* Zuordnung nicht gesichert.

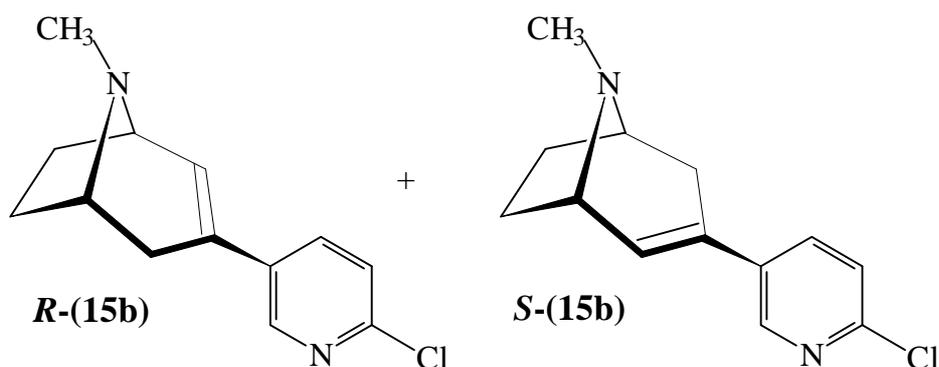
EI-MS (70 eV, 100 °C): m/z (%) = 200 (39) [M^+], 171 (100).

HR-MS (M^+): $\text{C}_{13} \text{H}_{16} \text{N}_2$

Ber.: 200.1313

Gef.: 200.1301.

**8.2.2 (RS)-3-(2'-Chlorpyridin-5'-yl)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-en
RS-(15b)**



0.008 g (0.01 mmol) Bis(triphenylphosphin)palladium(II)-chlorid und 0.22 g (1.4 mmol) 2-Chlorpyridin-5-yl-boronsäure (**86**) werden in 5 ml Tetrahydrofuran gelöst, im Anschluss werden 2 ml (4.0 mmol) einer 2 M Na₂CO₃-Lösung hinzugefügt. Die Reaktionslösung wird auf 80°C erhitzt (vortemperiertes Ölbad). 0.27 g (1.0 mmol) 8-Methyl-3-trifluormethan-sulfonyloxy-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-en **RS-(97)** werden in 5 ml Tetrahydrofuran gelöst und zu der auf 80 °C erhitzten Reaktionslösung zugetropft, dabei erfolgt zunächst eine Orangefärbung, die nach 18 Stunden nach Olivgrün umschlägt. Die Reaktionslösung wird nach Abkühlen auf Raumtemperatur mit 20 ml Wasser versetzt. Die wässrige Phase wird 4mal mit je 30 ml Dichlormethan extrahiert. Die kombinierte organische Phase wird mit Na₂SO₄ getrocknet. Die organische Phase wird im Vakuum vollständig konzentriert. SC/Kieselgel:

(Säule 2 cm x 10 cm, Fließmittel: Dichlormethan: Methanol = 3:1).

Ausbeute: 81 % (190 mg), gelber, amorpher Feststoff, Schmelzbereich: 38-41 °C, R_f = 0.45.

C₁₃ H₁₅ Cl N₂ (234.73)

UV (MeOH): $\lambda_{\max} (\lg \epsilon) = 335 \text{ nm} (3.81)$.

IR (KBr): $\nu = 3034 \text{ cm}^{-1}, 2938, 2795, 1772, 1734, 1717, 1669, 1635,$
 $1569, 1533, 1430, 1317, 1233, 1141, 1011, 930, 879, 793.$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): $^*\delta = 1.52\text{-}1.55$ (m, 1H, 6-H), $1.80\text{-}1.88$ (m, 1H, 7-H), $1.93\text{-}1.96$ (d, 1H, 4-H, $J = 17.2 \text{ Hz}$), $2.00\text{-}2.10$ (m, 1H, 6-H), $2.10\text{-}2.20$ (m, 1H, 7-H), 2.32 (s, 3H, NCH_3), 2.77 (dd, 1H, 4-H, $J = 17.1 \text{ Hz}$, $J = 4.3 \text{ Hz}$), $3.37\text{-}3.39$ (2m, 2H, 1-H und 5-H), 6.27 (m, 1H, 2-H), 7.17 (m, 1H, 3'-H), 7.53 (m, 1H, 4'-H), 8.31 (d, 1H, 6'-H, $J = 2.7 \text{ Hz}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): $^*\delta = 29.53$ (CH_2 ; C-6), 33.27 (CH_2 ; C-7), 33.28 (CH_2 ; C-4) 36.85 (NCH_3), 57.69 (CH; C-1 oder C-5), 59.48 (C-1 oder C-5), 123.60 (CH; C-2), 128.84 (C; C-3) 129.80 (CH; C-3), 134.44 (CH; C-3'), 134.84 (CH; C-4'), 135.86 (C; C-5'), 146.08 (CH; C-6'), 149.70 (C; C-2').

*Zuordnung nicht gesichert.

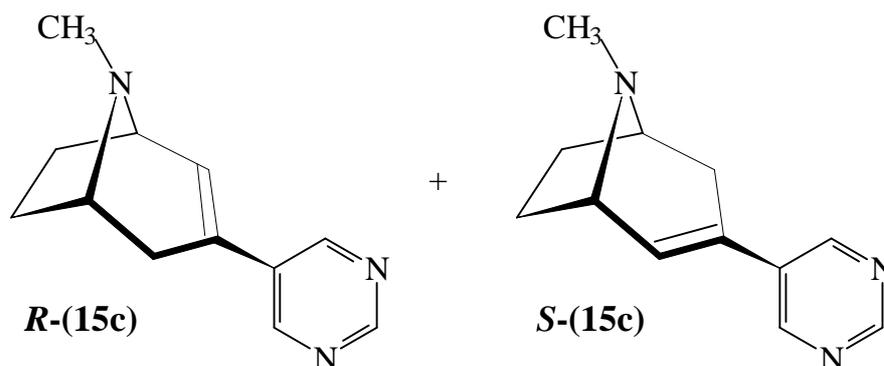
EI-MS (70 eV, 170 °C): m/z (%) = 234 (33) [M^+], 205 (100).

HR-MS (M^+): $\text{C}_{13} \text{H}_{15} \text{Cl N}_2$

Ber.: 234.0923

Gef.: 234.0922.

**8.2.3 (RS)-8-Methyl-3-(pyrimidin-5'-yl)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-en
RS-(15c)**



0.53 g (3.0 mmol) Lithium-trimethoxy-(5-pyrimidinyl)-boronat (**87**) und 0.035 g (0.05 mmol) Bis(triphenylphosphin)palladium(II)-chlorid werden in Tetrahydrofuran und Ethanol (Verhältnis 3:1) gelöst. Im Anschluss erfolgt die Zugabe von 2.5 ml (5.0 mmol) einer 2 M Na₂CO₃-Lösung. 0.26 g (1.0 mmol) 8-Methyl-3-trifluormethansulfonyloxy-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-en **RS-(97)** werden in 5ml Tetrahydrofuran gelöst und zugetropft. Die Reaktionslösung wird 18 Stunden bei 80 °C gerührt. Die Lösung wird in 30 ml Wasser aufgenommen und die wässrige Phase wird 4mal mit je 20 ml Dichlormethan extrahiert. Die kombinierte organische Phase wird mit Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. SC/ Kieselgel:

(Säule 2 cm x 15 cm, Fließmittel: Dichlormethan: Methanol = 9:1).

Ausbeute: 58 % (117 mg), bernsteinfarbenes Wachs, Schmelzbereich: 52-60 °C, R_f = 0.13.

C₁₂ H₁₅ N₃ (201.27)

UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 291 nm (3.93), 245 (2.87), 210 (2.65).

IR (Film): $\nu = 3446 \text{ cm}^{-1}$, 2952, 2361, 1650, 1578, 1467, 1418, 1212, 1028, 638.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $^*\delta = 1.58\text{-}1.62$ (m, 1H, $6\alpha\text{-H}$), $1.89\text{-}1.95$ (m, 1H, $7\alpha\text{-H}$), $2.04\text{-}2.08$ (d, 1H, $4\alpha\text{-H}$, $J = 17.4$), $2.10\text{-}2.20$ (m, 1H, $6\beta\text{-H}$), $2.22\text{-}2.28$ (m, 1H, $7\beta\text{-H}$), 2.42 (s, 3H, NCH_3), $2.86\text{-}2.87$ (dd, 1H, $4\beta\text{-H}$, $J = 4.6 \text{ Hz}$, $J = 17.2 \text{ Hz}$), $3.49\text{-}3.59$ (2m, 2H, 1-H und 5-H), 6.36 (m, 1H, 2-H), 8.66 (s, 2H, $4'\text{-H}$, und $6'\text{-H}$), 9.02 (s, 1H, $2'\text{-H}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): $^*\delta = 29.23$ (CH_2 ; C-6), 29.66 (CH_2 ; C-7), 32.69 (NCH_3), 33.14 (CH_2 ; C-4), 57.79 (CH; C-1), 59.50 (CH; C-5), 127.64 (C; C-5'), 130.03 (CH; C-2), 132.64 (C; C-3), 153.28 (CH; C-4' und C-6'), 157.37 (CH; C-2').

* Zuordnung nicht gesichert.

EI-MS (70 eV, 65 °C): m/z (%) = 201 (36) [M^+], 172 (100).

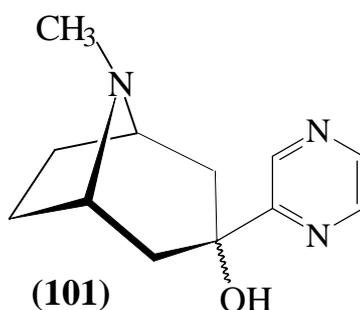
HR-MS (M^+): $\text{C}_{12} \text{H}_{15} \text{N}_3$

Ber.: 201.1266

Gef.: 201.1260.

8.3 Synthese von *(RS)*-8-Methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-en-Derivat mit Pyrazin-Substituent in 3-Position

8.3.1 8-Methyl-3-(pyrazin-2'-yl)-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-3-ol (101) Diastereomerenmischung (101)



1.0 g (4.9 mmol) 2-Jodpyrazin (**100**) werden in 25 ml wasserfreiem Diethylether gelöst, bei einer Temperatur von $-35\text{ }^{\circ}\text{C}$ werden 5.0 ml (9.7 mmol) einer 1.6 M n-Butyllithium-Lösung in n-Hexan innerhalb 0.30 Stunden langsam zudosiert. 0.69 g (4.9 mmol) 8-Methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-3-on (**89**) werden in 10 ml wasserfreiem Diethylether gelöst und in einem Zeitraum von 0.45 Stunden zugetropft. Dabei entsteht eine braune Suspension. Diese wird auf Raumtemperatur erwärmt und noch weitere 2.5 Stunden bei $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Die Hydrolyse erfolgt mit 10 ml Wasser. Die wässrige Phase wird 4mal mit je 50 ml Dichlormethan extrahiert. Die kombinierte organische Phase wird mit Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. FC/Kieselgel:

(Säule 3 cm x 25 cm, Fließmittel: Dichlormethan: Methanol : Triethylamin = 9:1:0.1)

Ausbeute: 722 mg 68 % braunes Öl; $R_f = 0.23$

Das als Diastereomerenmischung laut spektroskopischen Daten ($^1\text{H-NMR}$ -Analyse) in einem Verhältnis 5:2 vorliegt.

$\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}$ (219.28)

UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 320 nm (4.89), 283 (3.71).

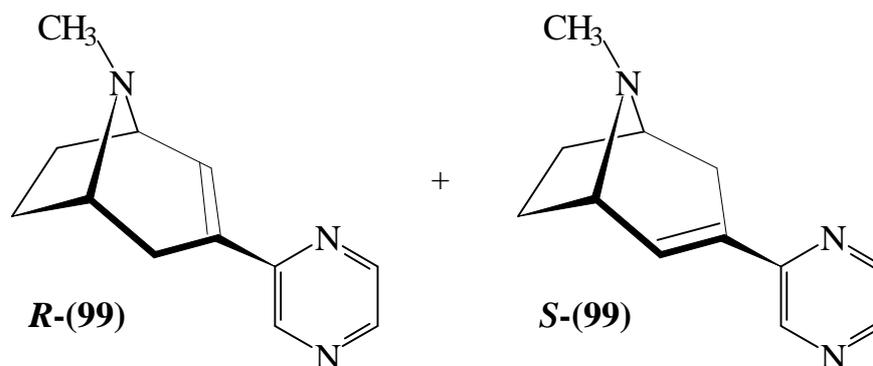
IR (Film): ν = 3649 cm^{-1} , 3334, 2953, 2801, 2361, 1654, 1525, 1468, 1304, 1263, 1142, 1017, 910, 887, 764.

EI-MS (70 eV, RT): m/z (%) = 219 (4) [M^+], 197 (26), 140 (42), 96 (100), 82 (79).

HR-MS (M^+): $C_{12}H_{17}N_3O$ Ber.: 219.1371

Gef.: 219.1368.

8.3.2 (RS)-8-Methyl-3-(pyrazin-2'-yl)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-en RS-(99)



0.49 g (2.2 mmol) des Diastereomerenmischungs 8-Methyl-3-(pyrazin-2'-yl)8-aza-bicyclo-[3.2.1]octan-3-ol (**101**) werden in 25 ml wasserfreiem Dichlormethan gelöst. 0.6 g (5.1 mmol) Thionylchlorid werden bei 0°C langsam zugetropft. Die Reaktionslösung wird auf Raumtemperatur erwärmt, und weitere 2 Stunden bei 25 °C intensiv gerührt. Nach Zusatz von 15 ml Wasser wird die organische Phase abgetrennt, die wässrige Phase wird mit 5 ml einer ges. K_2CO_3 -Lösung auf einen pH-Wert von 8 eingestellt. Diese wird 3mal mit je 30 ml Dichlormethan extrahiert.

Die kombinierte organische Phase wird mit Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum vollständig abdestilliert. SC / Kieselgel:

(Säule 2 cm x 15 cm, Fließmittel: Dichlormethan : Methanol = 3:1)

Ausbeute: 48 % (215 mg), gelbes Öl; R_f = 0.23

C₁₂ H₁₅ N₃ (201.27)

UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 261 nm (3.13), 246 (2.54).

IR (Film): ν = 2958 cm⁻¹, 2801, 2202, 1641, 1518, 1414, 1297, 1105, 975886, 798.

¹H-NMR (CDCl₃, 500MHz): * δ = 1.40-1.50 (m, 1H, 6-H), 1.78-1.82 (m, 1H, 7-H)
**, 2.50-2.60 (dd, 1H, 4-H, J = 4.6 Hz, J = 17.2 Hz), 2.67 (s, 3H, NCH₃), 3.03-3.06 (m, 1H, 4-H), 3.84 (m, 1H, 1-H), 3.93 (m, 1H, 5-H), 6.80 (m, 1H, 2-H), 8.40 (dd, 1H, 5'-H oder 6'-H, J = 2.5 Hz, J = 1.60 Hz), 8.45 (d, 1H, 5'-H oder 6'-H, J = 2.5 Hz, J = 1.60 Hz), 8.67 (d, 1H, 3'-H, J = 1.2 Hz). * Zuordnung nicht gesichert.

** Verschiebungen von 4-H, 6-H und 7-H aufgrund von Fremdsignalen nicht zuzuordnen.

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): * δ = 28.60 (CH₂; C-6), 31.50 (CH₂; C-7), 32.79 (CH₂; C-4) 34.80 (NCH₃), 58.29 (CH; C-5) 59.80 (CH; C-1), 127.82 (CH; C-2), 131.70 (C; C-3), 140.89 (CH; C-5') 143.42 (CH; C-3'), 143.65 (CH; C-6'), 150.62 (C; C-2'). * Zuordnung nicht gesichert.

EI-MS (70 eV, RT): m/z (%) = 201 (43) [M⁺], 172 (100), 144 (30), 84 (44).

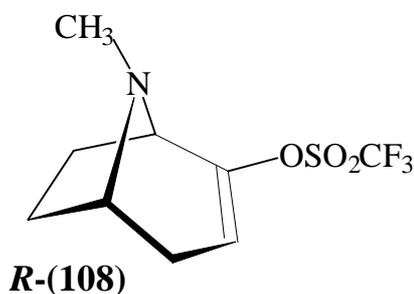
HR-MS (M⁺): C₁₂ H₁₅ N₃

Ber.: 201.1266

Gef.: 201.1282.

9 **Synthese von (1*R*)-8-Methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-en-Derivaten mit Pyridin- bzw. Pyrimidin-Substituent in 2-Position**

9.1 **Synthese des enantiomerenreinen Vinyl-Triflats *R*-(108) als Kupplungspartner für die C-C-Verknüpfung nach Suzuki (1*R*)-8-Methyl-2-trifluormethansulfonyloxy-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-en *R*-(108)**



Eine Lösung von 560 mg (5.60 mmol) wasserfreiem Diisopropylamin in 15 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran versetzt man unter Argonatmosphäre innerhalb 20 min bei $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit 3.4 ml (5.4 mmol) einer 1.6 M Lösung n-Butyllithium in Hexan. Die Reaktionslösung wird 1 Stunde bei $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt, danach erfolgt die Zugabe von 0.67 g (4.8 mmol) 8-Methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-2-on (***R*-(107)**) gelöst in 5 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran (innerhalb 30 min). Nach 2 Stunden werden 2.2 g (5.1 mmol) 2-[N,N-Bis(trifluormethansulfonyl)-amino]-5-chlorpyridin (**81**) in 5 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran zugetropft. Die resultierende intensiv gelbe Lösung wird 12 Stunden bei $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt, langsam auf Raumtemperatur erwärmt und weitere 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. FC/Kieselgel:

(Säule 4 cm x 30 cm, Fließmittel: Ethylacetat).

Ausbeute: 1.25 g (96 %), gelbes Öl, $R_f = 0.38$.

C₉ H₁₂ F₃ N O₃ S (271.26)

Drehwert: $[\alpha]_D = -29^\circ$ (c = 0.2 in MeOH).
UV (MeOH): $\lambda_{\max} (\lg \epsilon) = 301 \text{ nm} (3.95), 291 (3.21), 243 (2.98), 234 (2.54)$.
IR (Film): $\nu = 2951 \text{ cm}^{-1}, 1716, 1673, 1591, 1468, 1419, 1379, 1208,$
 $1071, 971, 901, 853, 799, 765, 676$.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 1.52\text{-}1.57$ (m, 1H, 6-H), $1.78\text{-}1.88$ (dd, 1H, 6-H, J = 18.0 Hz, J = 4.2 Hz), $2.08\text{-}2.15$ (2m, 2H, 7-H), $2.15\text{-}2.17$ (m, 1H, 4-H), 2.44 (s, 3H, NCH_3), $2.60\text{-}2.65$ (bd, 1H, 4-H, J = 18.0 Hz), $3.25\text{-}3.27$ (dd, 1H, 5-H, J = 11.5 Hz, J = 6.9 Hz), 3.33 (d, 1H, 1-H, J = 3.0 Hz), 5.59 (m, 1H, 3-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): $^*\delta = 28.84$ (CH_2 ; C-6), 30.12 (CH_2 ; C-7), 34.29 (CH_2 ; C-4), 34.55 (NCH_3), 55.81 (CH; C-1), 61.28 (CH; C-5), 112.77 (CH; C-3), 118.40 (q, CF_3 , $J_{\text{C,F}} = 320.5 \text{ Hz}$), 149.81 (C; C-2).

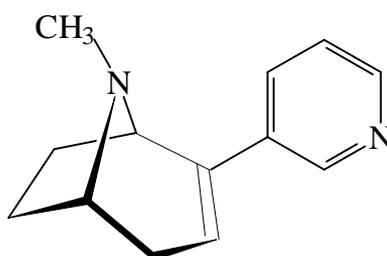
*Zuordnung nicht gesichert.

EI-MS (70 eV, RT): m/z (%) = 271 (6) [M^+], 242 (12), 85 (66), 83 (100), 71 (36),
57 (40), 43 (39).

HR-MS (M^+): $\text{C}_9 \text{H}_{12} \text{F}_3 \text{N} \text{O}_3 \text{S}$ Ber.: 271.0490
Gef.: 271.0475.

9.2 Palladium-katalysierte Reaktion von (1*R*)-8-Methyl-2-trifluor-methansulfonyloxy-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-en *R*-(108) mit den Organoboranen (85-87) - Synthese von (1*R*)-8-Methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-en-Derivaten *R*-(102a-c) mit Pyridin bzw. Pyrimidin-Substituent in 2-Position -

9.2.1 (1*R*)-8-Methyl-2-(pyridin-3'-yl)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-en *R*-(102a)



***R*-(102a)**

0.008 g (0.01 mmol) Bis(triphenylphosphin)palladium(II)-chlorid und 0.22 g (1.4 mmol) Diethyl-(3-pyridyl)-boran (**85**) werden in 5 ml Tetrahydrofuran gelöst. Danach folgt die Zugabe von 2 ml (4.0 mmol) einer 2 M Natriumcarbonat-Lösung. Die Reaktionslösung wird auf 80 °C erhitzt (vortemperiertes Ölbad). 0.27 g (1.0 mmol) 8-Methyl-2-trifluormethan-sulfonyloxy-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-en (***R*-(108)**) werden in 5 ml Tetrahydrofuran gelöst und zu der auf 80 °C erhitzten Reaktionslösung getropft; dabei erfolgt zunächst eine Orangefärbung, die nach 18 Stunden nach Olivgrün umschlägt. Die auf Raumtemperatur abgekühlte Reaktionslösung wird mit 20 ml Wasser versetzt. Die wässrige Phase wird 4mal mit je 30 ml Dichlormethan extrahiert. Die kombinierte organische Phase wird mit Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. SC/Kieselgel:

(Säule 2 cm x 10 cm, Fließmittel: Dichlormethan : Methanol = 3:1).

Ausbeute: 163 mg (81 %), gelbes Öl, R_f = 0.31.

C₁₃ H₁₆ N₂ (200.28)

Drehwert: [α]_D = -40 ° (c = 0.2 in MeOH).

UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 301 nm (2.45), 266 (3.01).

IR (Film): ν = 2942 cm^{-1} , 1567, 1444, 1413, 1236, 1141, 1003, 867, 791, 710.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ = 1.56-1.57 (m, 1H, 6-H), 1.75-1.82 (dd, 1H, 6-H, J = 18.6 Hz, J = 4.4 Hz), 1.88-1.91 (m, 1H, 7-H), 2.15-2.17 (m, 2H, 4-H und 7-H), 2.39 (s, 3H, NCH_3), 2.58-2.62 (bd, 1H, 4-H, J = 18.8 Hz), 3.23-3.26 (m, 1H, 5-H), 3.56 (d, 1H, 1-H, J = 5.5 Hz), 5.86 (m, 1H, 3-H), 7.16-7.18 (m, 1H, 5'-H), 7.51-7.53 (m, 1H, 4'-H), 8.39-8.40 (dd, 1H, 6'-H, J = 4.8 Hz, J = 1.3 Hz), 8.51 (d, 1H, 2'-H, J = 1.6 Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): δ = 30.15 (CH_2 ; C-7), 31.30 (CH_2 ; C-6), 34.24 (CH_2 ; C-4), 36.21 (NCH_3), 57.19 (CH; C-5), 61.50 (CH; C-1), 121.38 (CH; C-5'), 123.12 (CH; C-4'), 132.17 (CH; C-3), 135.74 (C; C-2), 137.98 (C; C-3'), 146.71 (CH; C-2'), 147.99 (CH; C-6').

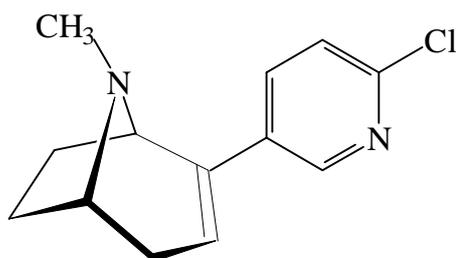
EI-MS (70 eV, RT): m/z (%) = 200 (5) [M^+], 171 (23), 82 (49), 42 (100).

HR-MS (M^+): $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2$

Ber.: 200.1313

Gef.: 200.1321.

9.2.2 (1*R*)-2-(2'-Chlorpyridin-5'-yl)-8-Methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-en
R-(102b)



***R*-(102b)**

0.008 g (0.01 mmol) Bis(triphenylphosphin)palladium(II)-chlorid und 0.22 g (1.4 mmol) 2-Chlorpyridin-5-yl-boronsäure (**86**) werden in 5 ml Tetrahydrofuran gelöst. Danach erfolgt die Zugabe von 2ml (4 mmol) einer 2 M Na₂CO₃-Lösung. Die Reaktionslösung wird auf 80 °C erhitzt (vorgeheiztes Ölbad). 0.27 g (1.0 mmol) 8-Methyl-2-trifluormethansulfonyloxy-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-en (**R**)-(108) werden in 5 ml Tetrahydrofuran gelöst und zu der auf 80 °C erhitzten Reaktionslösung getropft; dabei erfolgt zunächst eine Orangefärbung, die nach 18 Stunden nach Olivgrün umschlägt. Die Reaktionslösung wird nach Abkühlen auf Raumtemperatur mit 20 ml Wasser versetzt. Die wässrige Phase wird 4mal mit je 30 ml Dichlormethan extrahiert. Die kombinierte organische Phase wird mit Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. SC/Kieselgel:

(Säule 2 cm x 10 cm, Fließmittel: Dichlormethan: Methanol = 9:1).

Ausbeute: 152 mg (65 %), gelbes Öl, R_f = 0.45.

C₁₃ H₁₅ Cl N₂ (234.73)

Drehwert: $[\alpha]_D = -43^\circ$ (c = 0.1 in MeOH).

IR (Film): $\nu = 3045\text{ cm}^{-1}$, 2941, 2878, 2795, 2349, 2282, 1718, 1633, 1579, 1336, 1276, 1235, 1198, 1062, 1001, 961, 867.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): $\delta = 1.58\text{-}1.62$ (m, 1H, 6-H), $1.78\text{-}1.92$ (3m, 3H, H-4, H-6, 7-H), $2.17\text{-}2.20$ (m, 2H, 4-H und 7-H), 2.41 (s, 3H, NCH_3), 2.60 (bd, 1H, 4-H, $J = 19$ Hz), 3.29 (m, 1H, 1-H), 3.60 (m, 1H, 5-H), 5.88 (m, 1H, 3-H), 7.21 (m, 1H, 3'-H) 7.51 (dd, 1H, 4'-H, $J = 8.2$ Hz, $J = 2.7$ Hz), 8.26 (d, 1H, 6'-H, $J = 2.7$ Hz).

Zuordnung nicht gesichert.

$^{13}\text{C-APT}$ (CDCl_3 , 125 MHz): $\delta = 29.97$ (CH_2 ; C-7), 31.40 (CH_2 ; C-6), 34.07 (CH_2 ; C-4), 36.37 (NCH_3), 57.44 (CH; C-5), 61.65 (CH; C-1), 122.19 (CH; C-3 oder C-3'), 123.87 (CH; C-3 oder C-3'), 134.50 (C; C-5'), 135.15 (CH; C-4'), 136.85 (C; C-2), 146.42 (CH; C-6'), 149.81 (C; C-2').

*Zuordnung nicht gesichert.

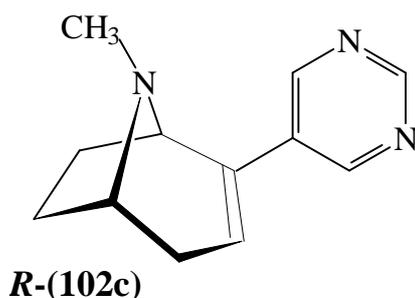
EI-MS (70 eV, 50 °C): m/z (%) = 234 (100) [M^+], 205 (78), 177 (18), 80 (17)

HR-MS (M^+): $\text{C}_{13} \text{H}_{15} \text{Cl N}_2$

Ber.: 234.0923

Gef.: 234.0903.

**9.2.3 (1*R*)-8-Methyl-2-(pyrimidin-5'-yl)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-en
R-(102c)**



0.53 g (3.0 mmol) Lithium-trimethoxy-(5-pyrimidinyl)-boronat (**87**) und 0.035 g (0.05 mmol) Bis(triphenylphosphin)palladium(II)-chlorid werden in Tetrahydrofuran und Ethanol (Verhältnis 3:1) gelöst. Im Anschluss folgt die Zugabe von 2.5 ml (5.0 mmol) einer 2 M Natriumcarbonat-Lösung. 0.26 g (1.0 mmol) 8-Methyl-2-trifluormethansulfonyloxy-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-en (**R**)-(108) werden in 5 ml Tetrahydrofuran gelöst und zudosiert. Nach 18 Stunden Rühren bei Siedetemperatur wird die Reaktionslösung bei Raumtemperatur in 30 ml Wasser aufgenommen, die wässrige Phase wird 4mal mit je 30 ml Dichlormethan extrahiert. Die kombinierte organische Phase wird mit Na₂SO₄ getrocknet filtriert und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. SC/Kieselgel:

(Säule 2 cm x 15 cm, Fließmittel: Dichlormethan : Methanol = 3:1).

Ausbeute: 103 mg (51 %), hellgelbes Öl $R_f = 0.22$.

C₁₂ H₁₅ N₃ (201.27)

Drehwert: $[\alpha]_D = -23.7^\circ$ ($c = 0.13$ in CHCl₃).

UV (CHCl₃): λ_{\max} (lg ϵ) = 283 nm (3.21), 224 (2.18).

IR (Film): $\nu = 3440$ cm⁻¹, 2955, 2368, 1660, 1580, 1430, 1210, 1080, 880.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): * δ = 1.60-1.68 (m, 1H, 6H), 1.89-1.95 (2m, 2H, 7-H), 2.25-2.28 (2m, 2H, 4-H, 6-H), 2.47 (s, 3H, NCH₃), 2.66-2.68 (bd, 1H, 4-H, J = 18.4 Hz), 3.36-3.38 (m, 1H, 1-H), 3.70-3.71 (m, 1H, 5-H), 5.98-5.99 (m, 1H, 3-H), 8.63 (s, 2H, 4'-H und 6'-H), 9.03 (s, 1H, 2'-H).

* Zuordnung nicht gesichert.

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 29.68 (CH₂; C-7), 31.50 (CH₂; C-6), 34.00 (CH₂; C-4), 36.30 (NCH₃), 57.40 (CH; C-5), 61.22 (CH; C-1), 123.54 (CH; C-5'), 132.90 (CH; C-3), 135.02 (C; C-2), 153.24 (CH; C-4' und C-6'), 157.29 (C; C-2').

EI-MS (70 eV, RT): m/z (%) = 201 (70) [M⁺], 172 (100), 82 (40).

HR-MS (M⁺): C₁₂ H₁₅ N₃

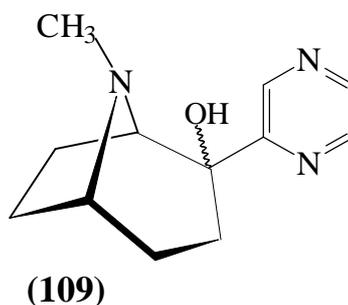
Ber.: 201.1265

Gef.: 201.1263.

10 ***R*-(-)-Ferrugininoide mit Pyrazin- bzw. Pyridazin-Pharmakophorelement in 2-Position**

10.1 **Synthese des Pyrazin-Derivates *R*-(110) nach einer Variante von Rádl**

10.1.1 **8-Methyl-2-(pyrazin-2'-yl)-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-2-ol (109), Diastereomerenmischung (109)**



1.0 g (4.9 mmol) 2-Jodpyrazin (**100**) werden in 25 ml wasserfreiem Diethylether gelöst; bei einer Temperatur von $-35\text{ }^{\circ}\text{C}$ werden 5 ml (9.7 mmol) einer 1.6 M *n*-Butyllithium-Lösung in *n*-Hexan innerhalb 0.30 Stunden langsam zugetropft. 0.69 g (4.9 mmol) 8-Methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-2-on (***R***)-(107) werden in 10 ml wasserfreiem Diethylether gelöst und in einem Zeitraum von 0.45 Stunden zugetropft. Dabei entsteht eine braune Suspension. Diese wird auf Raumtemperatur erwärmt und weitere 2.5 Stunden bei $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt.

Die Hydrolyse erfolgt mit 10 ml Wasser. Die wässrige Phase wird 4mal mit je 50 ml Dichlor-methan extrahiert. Die kombinierte organische Phase wird mit Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. FC/Kieselgel:

(Säule 3 cm x 25 cm, Fließmittel: Dichlormethan: Methanol = 9:1)

Ausbeute: 49 % (500 mg), gelbes Öl; $R_f = 0.24$, eines Diastereomerenmischung, laut $^1\text{H-NMR}$ -Daten im Verhältnis 7:1. Dieses wurde nicht aufgetrennt und ohne weitere Charakterisierung für die nachfolgenden Versuche eingesetzt.

C₁₂ H₁₇ N₃ O (219.28)

UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 229 nm (4.27), 293 (3.97).

IR (Film): ν = 3377 cm⁻¹, 3053, 2796, 1650, 1577, 1404, 1305, 1063, 902, 813, 711, 665.

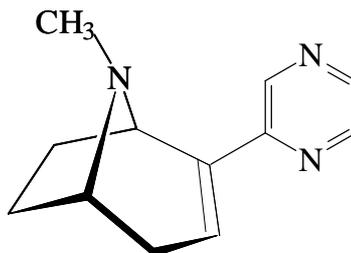
EI-MS (70 eV, RT): m/z (%) = 219 (88) [M⁺], 97 (66), 82 (100).

HR-MS (M⁺): C₁₂ H₁₇ N₃ O

Ber.: 219.1371

Gef.: 219.1366.

10.1.2 (1R)-8-Methyl-2-(pyrazin-2'-yl)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-en R-(110)



R-(110)

0.49 g (2.2 mmol) des Diastereomergemisches 8-Methyl-2-(pyrazin-2'-yl)-8-aza-bicyclo-[3.2.1]octan-2-ol (**109**) werden in 25 ml wasserfreiem Dichlormethan gelöst. 0.6 g (5.1 mmol) Thionylchlorid werden bei 0 °C langsam zugetropft. Die Reaktionslösung wird auf Raumtemperatur erwärmt und weitere 2 Stunden bei 25 °C intensiv gerührt. Nach Zusatz von 15 ml Wasser wird die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase wird mit 5 ml einer ges. K₂CO₃-Lösung auf einen pH-Wert von 8 eingestellt. Die wässrige Phase wird 3mal mit je 30 ml

Dichlormethan extrahiert. Die kombinierte organische Phase wird mit Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. SC/Kieselgel:

(Säule 2 cm x 15 cm, Fließmittel: Dichlormethan: Methanol = 3:1)

Ausbeute: 67 % (300 mg), gelbes Öl, R_f = 0.44

C₁₂ H₁₅ N₃ (201.27)

Drehwert: $[\alpha]_D = -48^\circ$ (c = 0.1 in MeOH).

UV (MeOH): $\lambda_{\max} (\lg \epsilon) = 243 \text{ nm} (3.19), 289 (4.01)$.

IR (Film): $\nu = 2963 \text{ cm}^{-1}, 2548, 1642, 1414, 1260, 1097, 799, 666$.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): $\delta = 1.83\text{-}1.85$ (m, 1H, 6-H), $2.13\text{-}2.15$ (m, 1H, 7-H), $2.30\text{-}2.35$ (dd, 1H, 4-H, J = 19.8 Hz, J = 4.4 Hz), $2.50\text{-}2.70$ (m, 2H, 6-H, 7-H), 2.77 (s, 3H, NCH₃), $3.00\text{-}3.08$ (m, 1H, 4-H), $3.86\text{-}3.88$ (m, 1H, 5-H), $4.80\text{-}4.82$ (m, 1H, 1-H), $6.54\text{-}6.55$ (m, 1H, 3-H), 8.41 (d, 1H, 5'-H, J = 2.5 Hz), 8.44 (dd, 1H, 6'-H, J = 2.6 Hz, J = 1.6 Hz), $8.76\text{-}8.77$ (d, 1H, 3'-H, J = 1.5 Hz).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 28.43 (CH₂; C-6), 31.59 (CH₂; C-4), 32.89 (CH₂; C-7), 33.60 (NCH₃), 58.90 (CH; C-5), 59.97 (C-1), 124.26 (CH; C-3), 135.68 (C; C-2), 141.30 (CH; C-3'), 143.33 (CH; C-5'), 143.43 (CH; C-6'), 149.49 (C; C-2').

EI-MS (70 eV, 50 °C): m/z (%) = 201 (100) [M⁺], 172 (78), 82 (22).

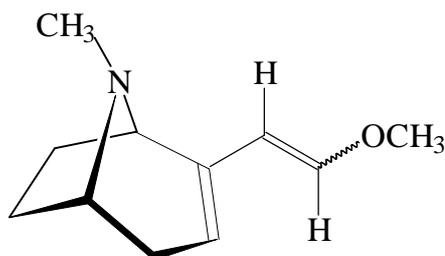
HR-MS (M⁺): C₁₂ H₁₅ N₃

Ber.: 201.1265

Gef.: 201.1266.

10.2 Synthese des enantiomerenreinen Pyridazin-Derivates *R*-(114a)

10.2.1 (1*R*)-2-(2'-Methoxyvinyl)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-en *R*-(113)



***R*-(113)**

Eine Suspension von 7.23 g (21.1 mmol) Methoxymethyl-triphenylphosphoniumchlorid (**117**) in 60 ml wasserfreiem Diethylether versetzt man unter Argonatmosphäre innerhalb 0.5 Stunden bei $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ via Umkehrbogen mit 2.37 g (21.1 mmol) Kalium-tert-butanolat. Die orange-rote Suspension wird 2 Stunden bei $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt, konsekutiv werden 1.7 g (11.32 mmol) gelöst in 20 ml wasserfreiem Diethylether von (*R*)-8-Methyl-2-hydroxymethyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-en ***R*-(112)** innerhalb 0.30 Stunden zur Suspension dosiert. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur rührt man die orange-gelbe Suspension 24 Stunden. Die Hydrolyse der Suspension erfolgt bei Raumtemperatur mit 50 ml Wasser. Die wässrige Phase wird 4mal mit je 70 ml Diethylether extrahiert. Die kombinierte organische Phase wird mit Magnesiumsulfat getrocknet. Das farblose Filtrat wird 24 Stunden bei $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ gelagert, danach filtriert man Triphenylphosphin und Triphenylphosphinoxid ab. Das Lösungsmittel wird im Vakuum bei $25\text{-}28\text{ }^{\circ}\text{C}$ entfernt.

Kugelrohrdestillation: $80\text{ }^{\circ}\text{C} / 0.1\text{ Torr}$.

Ausbeute: 51 % (867 mg), farbloses Öl.

C₁₁ H₁₇ N O (179.26)

IR (Film): $\nu = 2959 \text{ cm}^{-1}, 1646, 1446, 1093, 808.$

Aufgrund von leichter Zersetzung wird das Diastereomerenmischung 2-(2'-Methoxyvinyl)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-en **R-(113)** als Rohprodukt für die inverse [4+2]-Cycloaddition eingesetzt und spektroskopisch nicht weiter charakterisiert.

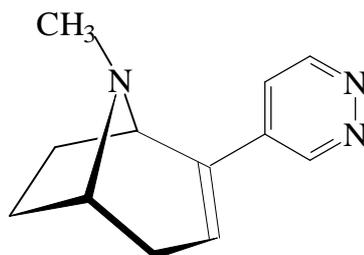
EI-MS (70 eV, RT): m/z (%) = 179 (51) [M^+], 124 (100), 82 (71), 153 (51), 136 (47), 96 (25).

HR-MS (M^+): $C_{11} H_{17} N O$

Ber.: 179.1310

Gef.: 179.1314.

**10.2.2 (1R)-8-Methyl-2-(pyridazinyl-4'-yl)-8-aza-bicyclo[3.2.1]-oct-2-en
R-(114a)**



R-(114a)

0.36 g (2.0 mmol) des Diastereomerenmischung 8-Methyl-2-(2'-methoxyethenyl)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-en (**1R**)-(**113**) werden in 10 ml wasserfreiem Toluol gelöst. Zu dieser Lösung werden 0.25 g (3.0 mmol) Tetrazin (**21a**) gelöst in 10 ml wasserfreiem Toluol langsam bei Raumtemperatur dosiert. Nach beendeter Zugabe wird die Reaktionslösung 20 Stunden unter Argon bei Siedetemperatur gerührt. Dabei färbt

sich die Lösung von intensiv rot nach orange. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie gereinigt.

FC/Kieselgel: (Säule 3 cm x 20 cm, Fließmittel : Dichlormethan : Methanol = 9 :1).

Ausbeute: 81 % (326 mg), hellgelbes Öl, $R_f = 0.14$.

C₁₂ H₁₅ N₃ (201.27)

Drehwert: $[\alpha]_D = -41.8^\circ$ (c = 0.1 in CHCl₃).

IR(Film): $\nu = 3045\text{ cm}^{-1}$, 2946, 2218, 1737, 1653, 1551, 1357, 1104, 1006, 937, 740.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): $\delta = 1.58\text{-}1.59$ (m, 1H, 6-H), 1.84-1.89 (2m, 2H, 6-H, 7-H), 2.19 (m, 1H, 7-H), 2.20 (m, 1H, 4-H), 2.37 (s, 3H, NCH₃), 2.64 (m, 1H,4-H), 3.26-3.29 (m, 1H, 5-H), 3.60-3.62 (m, 1H, 1-H), 6.24-6.25 (m, 1H, 3-H), 7.21-7.25 (dd, 1H, 5'-H, J = 5.5 Hz, J = 2.4 Hz), 9.01-9.12 (dd, 1H, 6'-H, J = 5.5 Hz, J = 1.3 Hz), 9.12 (dd, 1H, 3'-H, J = 1.3 Hz, J = 2.4 Hz)

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): $\delta = 30.15$ (CH₂; C-7), 31.75 (CH₂; C-6), 34.29 (CH₂; C-4), 36.43 (NCH₃), 57.19 (CH; C-5), 60.50 (CH; C-1), 120.70 (CH; C-5'), 126.56 (CH; C-3), 136.13 (C; C-4'), 137.26 (C-2), 148.26 (CH; C-6'), 151.12 (CH; C-3').

EI-MS (70 eV, 100 °C): m/z (%) = 201 (100) [M⁺], 172 (94), 144 (36).

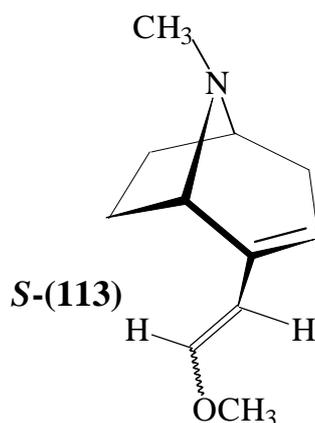
HR-MS (M⁺): C₁₂ H₁₅ N₃

Ber.: 201.1266

Gef.: 201.1265.

10.3 Synthese des enantiomerenreinen Pyridazin-Derivates *S*-(114a)

10.3.1 (1*S*)-2-(2'-Methoxyvinyl)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-en *S*-(113) Diastereomerengemisch *S*-(113)



Eine Suspension von 3.62 g (10.5 mmol) Methoxymethyl-triphenylphosphoniumchlorid (**117**) in 60 ml wasserfreiem Diethylether versetzt man unter Argonatmosphäre innerhalb 0.5 Stunden bei $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ via Umkehrbogen mit 1.19 g (10.5 mmol) Kalium-tert-butanolat. Die orange-rote Suspension wird 2 Stunden bei $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt, konsekutiv werden 0.85 g (5.66 mmol) gelöst in 15 ml wasserfreiem Diethylether von 8-Methyl-2-hydroxymethyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-en *S*-(**112**) innerhalb 0.30 Stunden zur Suspension dosiert. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur rührt man die orange-gelbe Suspension 24 Stunden. Die Hydrolyse der Suspension erfolgt bei Raumtemperatur mit 30 ml Wasser. Die wässrige Phase wird 4mal mit je 60 ml Diethylether extrahiert. Die kombinierte organische Phase wird mit Magnesiumsulfat getrocknet. Das farblose Filtrat wird 24 Stunden bei $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ gelagert, danach filtriert man Triphenylphosphin und Triphenylphosphinoxid ab. Das Lösungsmittel wird im Vakuum bei $25\text{-}28\text{ }^{\circ}\text{C}$ entfernt.

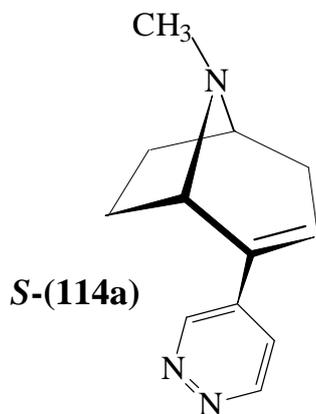
Kugelrohrdestillation: $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ / 0.1 Torr.

Ausbeute: 67 % (570 mg), farbloses Öl.

C₁₁ H₁₇ N O (179.26)

Aufgrund von leichter Zersetzung wird das Diastereomergemisch 2-(2'-Methoxyvinyl)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-en **S-(42)** als Rohprodukt für die inverse [4+2]-Cycloaddition eingesetzt. Die analytischen Daten stimmen mit dem **R**-Enantiomer überein.

**10.3.2 (1S)-8-Methyl-2-(pyridazinyl-4'-yl)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-en
S-(114a)**



0.36 g (2.0 mmol) 8-Methyl-2-(2'-methoxyethenyl)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-en **S-(113)** werden in 10 ml wasserfreiem Toluol gelöst. Zu dieser Lösung werden 0.25 g (3.0 mmol) Tetrazin (**21a**) gelöst in 10 ml wasserfreiem Toluol langsam bei Raumtemperatur zugetropft. Nach vollständiger Zugabe wird die Reaktionslösung 20 Stunden unter Argonatmosphäre bei Siedetemperatur gerührt. Dabei färbt sich die Lösung von intensiv rot nach orange. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand durch FC gereinigt. FC/Kieselgel:

(Säule 3 cm x 20 cm, Fließmittel : Dichlormethan : Methanol = 9 :1).

Ausbeute: 74 % (298 mg), gelbes Öl, $R_f = 0.17$.

C₁₂ H₁₅ N₃ (201.27)

Drehwert: $[\alpha]_D = +41.6^\circ$ (c = 0.1 in CHCl₃).

IR (Film): $\nu = 2980 \text{ cm}^{-1}$, 1748, 1653, 1498, 1138, 945, 744.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 1.54\text{-}1.58$ (m, 1H, 6-H), 1.83-1.89 (2m, 2H, 6-H, 7-H), 2.17 (m, 1H, 7-H), 2.19 (m, 1H, 4-H), 2.37 (s, 3H, NCH₃), 2.67 (m, 1H, 4-H), 3.27-3.29 (m, 1H, 5-H), 3.61 (m, 1H, 1-H), 6.24 (m, 1H, 3-H), 7.24 (dd, 1H, 5'-H, J = 5.5 Hz, J = 2.4 Hz), 9.01 (dd, 1H, 6'-H, J = 5.5 Hz, J = 1.3 Hz), 9.12 (dd, 1H, 3'-H, J = 2.4 Hz, J = 1.3 Hz).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): $\delta = 30.09$ (CH₂; C-7), 31.72 (CH₂; C-6), 34.25 (CH₂; C-4), 36.43 (NCH₃), 57.15 (CH; C-5), 60.42 (CH; C-1), 120.71 (CH; C-5'), 126.62 (CH; C-3), 136.01 (C-4'), 137.24 (C-2), 148.24 (CH; C-6'), 151.14 (CH; C-3').

EI-MS (70 eV, RT): m/z (%) = 201 (85) [M⁺], 172 (100), 144 (35).

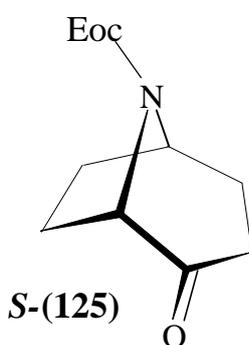
HR-MS (M⁺): C₁₂ H₁₅ N₃

Ber.: 201.1266

Gef.: 201.1266.

11 Synthese von (1*S*)-Norferruginin-Analoga durch Suzuki-Kupplungsreaktionen

11.1 Von Braun-Abbau von (1*S*)-8-Methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-2-on *S*-(107) zur Einführung der Ethoxycarbonyl-Schutzgruppe - Synthese von (1*S*)-2-Oxo-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-8-carbonsäure-ethylester *S*-(125)-



1.5 g (10.5 mmol) (1*S*)-8-Methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-2-on *S*-(107) werden in 15 ml wasserfreiem Benzol gelöst. Über einen Umfüllbogen werden 2.9 g (21 mmol) Kalium-carbonat zudosiert. Zu der weißen Suspension werden unter Argon bei Raumtemperatur, langsam innerhalb 15 Minuten 2.1 ml (21 mmol) Chlorameisensäureethylester zugetropft. Nach vollständiger Zugabe wird die Suspension 12 Stunden bei Siedetemperatur gerührt. Die Reaktionssuspension wird auf Raumtemperatur gebracht und filtriert. Der Filterkuchen wird 3mal mit je 10 ml Benzol gewaschen. Das Filtrat wird vorsichtig mit 25 ml 2 M Salzsäure versetzt. Die wässrige Phase wird 4mal mit je 30 ml Benzol extrahiert. Die kombinierte organische Phase wäscht man 2mal mit je 40 ml gesättigter Natriumcarbonat-Lösung und einmal mit 50 ml gesättigter NaCl-Lösung. Die Trocknung erfolgt mit Magnesiumsulfat, danach wird das Solvens vorsichtig im Vakuum entfernt.

Das hellgelbe Öl wird durch Kugelrohrdestillation gereinigt (85 - 95 °C /0.15 Torr).

Ausbeute: 51 % (1.1 g), farbloses Öl.

C₁₀ H₁₅ O₃ N (197.25)

Drehwert: $[\alpha]_D = -33.1^\circ$ (c = 0.29 in MeOH).

R-Enantiomer: $[\alpha]_D = +32^\circ$ (c = 0.02 in MeOH)⁸⁷⁾.

IR (Film): $\nu = 2980\text{ cm}^{-1}$, 2357, 1729, 1559, 1346, 1261, 1149, 1068, 959, 931.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): $\delta = 1.13$ (t, 3H, OCH₂CH₃, ³J = 7.1 Hz), 1.70-1.75 (m, 3H, 6-H, 7-H), 2.07-2.09 (m, 3H, 3-H, 7-H), 2.20-2.25 (m, 1H, 4-H), 2.32-2.39 (m, 1H, 4-H), 4.00-4.03 (m, 2H, OCH₂CH₃), 4.27 (s, 1H, 5-H), 4.36 (s, 1H, 1-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): $\delta = 14.31$ (OCH₂CH₃), 26.96 (CH₂; C-3), 30.01 (CH₂; C-4), 32.22 (CH₂; C-6 und C-7), 52.50 (CH; C-5), 61.12 (OCH₂CH₃) 63.84 (CH; C-1), 153.86 (COOCH₂CH₃), 205.19 (C=O).

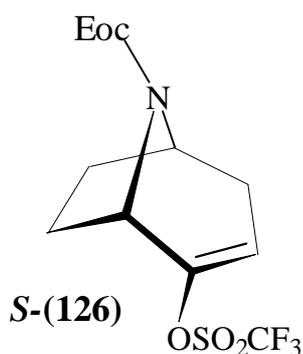
EI-MS (70 eV, RT): m/z (%) = 197 (85) [M⁺], 84 (100), 169 (98), 140 (93), 141 (85).

HR-MS (M⁺): C₁₀ H₁₅ O₃ N

Ber.: 197.1052

Gef.: 197.1047.

11.2 (1S)-2-(Trifluormethansulfonyloxy)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-en-8-carbonsäureethylester *S*-(126)



Eine Lösung von 400 mg (4.0 mmol) wasserfreiem Diisopropylamin in 15 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran versetzt man unter Argonatmosphäre innerhalb 20 min bei $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit 2.8 ml (4.5 mmol) einer 1.6 M Lösung n-Butyllithium in Hexan. Die Reaktionslösung wird 1 Stunde bei $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt, danach erfolgt die Zugabe von 0.67 g (3.43 mmol) (1*S*)-2-Oxo-8-aza-bicyclo[3.2.1]octan-8-carbonsäure-ethylester *S*-(125) gelöst in 5 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran (innerhalb 30 min). Nach 2 Stunden werden 1.8 g (4.3 mmol) 2-[N,N-Bis-(trifluormethansulfonyl)-amino]-5-chlorpyridin (**95**) in 5 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran zu-getropft. Die resultierende intensiv gelbe Lösung wird 12 Stunden bei $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt, langsam auf Raumtemperatur erwärmt und weitere 12 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. FC/Kieselgel:

(Säule 4 cm x 25 cm, Fließmittel: Ethylacetat).

Ausbeute: 593 mg (53 %), hellgelbes Öl, $R_f = 0.58$.

C₁₁ H₁₅ F₃ N O₅ S (330.33)

Drehwert: $[\alpha]_D = +29\text{ }^{\circ}$ ($c = 0.1$ in MeOH)

R-Enantiomer: $[\alpha]_D = -29.7\text{ }^{\circ}$ ($c = 1.1$ in CHCl_3)⁴⁵.

IR (Film): $\nu = 2989 \text{ cm}^{-1}$, 1715, 1550, 1468, 1323, 1116, 1010, 918, 882, 712.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): $\delta = 1.19$ (t, 3H, CH_2CH_3 , $^3J = 7.1$ Hz), 1.69-1.87 (m, 3H, 6-H, 7-H), 2.03 (bs, 1H, 4-H), 2.15-2.28 (m, 1H, 7-H), 2.79 (m, 1H, 4-H), 4.06-4.09 (m, 2H, OCH_2CH_3), 4.30-4.39 (m, 2H, 1-H und 5-H), 5.50-5.53 (m, 1H, 3-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): $\delta = 14.51$ (CH_2CH_3), 30.10 (CH_2 ; C-4), 32.1 (CH_2 ; C-6), 34.32 (CH_2 ; C-7), 51.53 (CH, C-5), 55.78 (CH; C-1), 61.54 (OCH_2CH_3), 113.91 (CH, C-3), 118.45 (q, CF_3 , $J = 318.6$ Hz), 151.10 (C-2), 155.01 ($\text{COOCH}_2\text{CH}_3$).

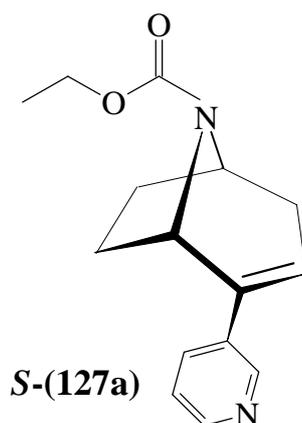
EI-MS (70 eV, RT): m/z (%) = 329 (31) [M^+], 154 (100), 164 (25), 140 (11).

HR-MS (M^+): $\text{C}_{11} \text{H}_{15} \text{F}_3 \text{N} \text{O}_5 \text{S}$

Ber.: 329.0541

Gef.: 329.0547.

11.3 (1S)-2-(3'-Pyridinyl)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-en-carbonsäure-ethylester S-(127a)



0.008 g (0.01 mmol) Bis(triphenylphosphin)palladium(II)-chlorid und 0.22 g (1.4 mmol) Diethyl-(3-pyridyl)-boran (**88**) werden in 5 ml Tetrahydrofuran gelöst. Danach folgt die Zugabe von 2 ml (4.0 mmol) einer 2 M Natriumcarbonat-Lösung. Die Reaktionslösung wird auf 80 °C erhitzt (vortemperiertes Ölbad). 329 mg (1.0 mmol) (1S)-2-Trifluormethan-sulfonyloxy-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-en-8-carbonsäureethylester (**S**)-(**126**) werden in 5 ml Tetrahydrofuran gelöst und zu der auf 80 °C erhitzten Reaktionslösung getropft, dabei erfolgt zunächst eine Orangefärbung, die nach 18 Stunden nach Olivgrün umschlägt. Die Reaktionslösung wird mit 20 ml Wasser versetzt. Die wässrige Phase wird 4mal mit je 30 ml Dichlormethan extrahiert. Die kombinierte organische Phase wird mit Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. SC/Kieselgel:

(Säule 2 cm x 10 cm, Fließmittel: Cyclohexan: Ethylacetat = 1:1).

Ausbeute: 207 mg (63 %), farbloses Öl, R_f = 0.37.

C₁₅ H₁₈ N₂ O₂ (258.33)

Drehwert: $[\alpha]_D = +142.7^\circ$ (c = 0.2 in MeOH)

R-Enantiomer: $[\alpha]_D = -143.2^\circ$ ($c = 0.17$ in CH_2Cl_2)¹²¹).

IR (Film): $\nu = 2959 \text{ cm}^{-1}$, 2854, 1702, 1640, 1465, 1381, 1227, 1073, 979, 879.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): $\delta = 1.17$ -1.21 (m, 3H, OCH₂CH₃), 1.69 (m, 1H, 6-H), 1.92-1.98 (m, 2H, 6-H, 7-H), 2.08 (m, 1H, 7-H), 2.20 (m, 1H, 4-H), 2.89 (m, 1H, 4-H), 4.04-4.09 (m, 2-H, OCH₂CH₃), 4.40 (m, 1H, 5-H), 4.72 (m, 1H, 1-H), 5.76 (d, 1H, 3-H, $J = 3.2$ Hz), 7.19-7.20 (m, 1H, 5'-H), 7.63 (m, 1H, 4'-H), 8.43 (bs, 1H, 6'-H), 8.54 (m, 1H, 2'-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): $\delta = 14.70$ (OCH₂CH₃), 29.77 (CH₂; C-6), 33.92 (CH₂; C-7), 34.68 (CH₂; C-4), 52.10 (CH; C-5), 55.44 (CH; C-1), 61.10 (OCH₂CH₃), 121.70 (CH; C-5'), 123.27 (CH; C-3), 132.60 (CH; C-4'), 134.56 (CH; C-3'), 141.23 (C-2), 146.92 (CH; C-2'), 148.48 (CH; C-6'), 154.61 (COOCH₂CH₃).

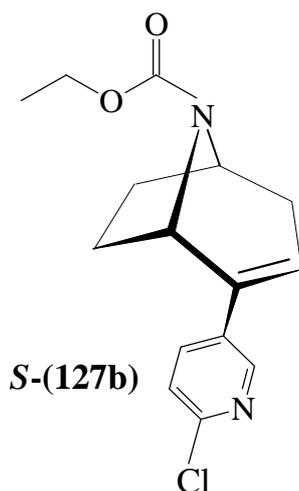
EI-MS (70 eV, 120 °C): m/z (%) = 258 (100) [M^+], 157 (35), 169 (30), 83 (17).

HR-MS (M^+): C₁₅ H₁₈ N₂ O₂

Ber.: 258.1368

Gef.: 258.1365.

11.4 (1S)-2-(2'-Chlorpyridin-5-yl)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-en-8-carbonsäureethylester *S*-(127b)



0.008 g (0.01 mmol) Bis(triphenylphosphin)palladium(II)-chlorid und 0.22 g (1.4 mmol) 2-Chlorpyridin-5-yl-boronsäure (**89**) werden in 5 ml Tetrahydrofuran gelöst. Danach folgt die Zugabe von 2 ml (4.0 mmol) einer 2 M Natriumcarbonat-Lösung. Die Reaktionslösung wird auf 80 °C erhitzt (vortemperiertes Ölbad). 329 mg (1.0 mmol) (1*S*)-2-Trifluormethan-sulfonyloxy-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-en-8-carbonsäureethylester *S*-(**126**) werden in 5 ml Tetrahydrofuran gelöst und zu der auf 80 °C erhitzten Reaktionslösung getropft; dabei erfolgt zunächst eine Orangefärbung, die nach 18 Stunden nach Olivgrün umschlägt. Die Reaktionslösung wird mit 20 ml Wasser versetzt. Die wässrige Phase wird 4mal mit je 30 ml Dichlormethan extrahiert. Die kombinierte organische Phase wird mit Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. SC/Kieselgel:

(Säule 2 cm x 10 cm, Fließmittel: Cyclohexan: Ethylacetat = 1:1).

Ausbeute: 223 mg (68 %), farbloses Öl, R_f = 0.37.

C₁₅ H₁₇ N₂ O₂ Cl (292.76)

Drehwert: $[\alpha]_D = +129.7^\circ$ (c = 0.3 in MeOH)

IR (Film): $\nu = 2908 \text{ cm}^{-1}$, 1702, 1581, 1377, 1225, 1151, 1009, 979, 823, 773.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): $\delta = 1.17\text{-}1.20$ (m, 3H, OCH_2CH_3), 1.63-1.67 (m, 1H, 6-H), 1.88-1.96 (m, 2H, 6-H, 7-H), 1.97 (m, 1H, 7-H), 2.20 (m, 1H, 4-H), 2.81-2.89 (m, 1H, 4-H), 4.04-4.08 (m, 2H, OCH_2CH_3), 4.38 (m, 1H, J = 7.1 Hz, 5-H), 4.63-4.68 (m, 1H, 1-H), 5.76 (m, 1H, 3-H), 7.19 (m, 1H, J = 10.3 Hz, 3'-H), 7.51-7.59 (m, 1H, 4'-H), 8.29 (d, 1H, J = 2.5 Hz, 6'-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): $\delta = 14.68$ (OCH_2CH_3), 29.76 (CH_2 ; C-6), 30.95 (CH_2 ; C-7), 34.15 (CH_2 ; C-4), 52.03 (CH; C-5), 55.28 (CH; C-1), 61.16 (OCH_2CH_3), 123.23 (CH; C-3 oder C-3'), 124.28 (CH; C-3 oder C-3'), 133.45 (C-5'), 135.40 (CH; C-4'), 136.86 (C-2), 146.55 (CH; C-6'), 150.12 (CH; C-2'), 154.60 ($\text{COOCH}_2\text{CH}_3$).

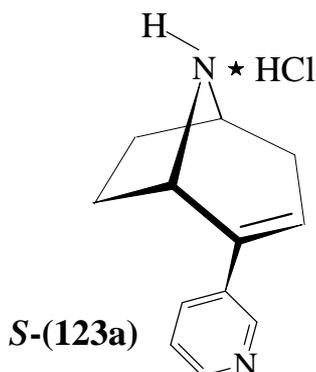
EI-MS (70 eV, 100 °C): m/z (%) = 292 (100) [M^+], 191 (40), 203 (38), 293 (31).

HR-MS (M^+): $\text{C}_{15} \text{H}_{17} \text{N}_2 \text{O}_2$

Ber.: 292.0979

Gef.: 292.0981.

**11.5 (1S)-2-(3'-Pyridinyl)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-en Hydrochlorid
S-(123a)**



17 mg (0.06 mmol) von (1S)-2-(3'-Pyridinyl)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-en-carbonsäureethylester **S-(127a)** werden in 5 ml 37 proz. Salzsäure gelöst. Die Reaktionslösung wird 4 Stunden bei Siedetemperatur unter Argon in einem Mini-Autoklaven gerührt. Das Lösungsmittel wird vorsichtig im Vakuum bei einer Temperatur von 40 °C langsam entfernt.

Ausbeute: 6.4 mg (38 %), farbloses Öl.

C₁₂ H₁₄ N₂ (186.25)

Drehwert: $[\alpha]_D = +76.8^\circ$ (c = 0.12 in CH₂Cl₂)

R-Enantiomer: $[\alpha]_D = -74.4^\circ$ (c = 0.22 in CH₂Cl₂)¹²¹⁾

IR (Film): $\nu = 2949 \text{ cm}^{-1}$, 2829, 1659, 1640, 1428, 1271, 1091, 934.

¹H-NMR ([D₄]MeOH, 500 MHz): $\delta = 1.96\text{-}2.12$ (m, 1H, 6-H), 2.37-2.50 (m, 3H, 6-H, 7-H), 2.54 (m, 4-H), 3.03 (m, 1H, 4-H), 4.30-4.31 (m, 1H, 5-H), 4.88 (m, 1H, 1-H), 6.55 (m, 1H, 6-H), 8.12-8.15 (m, 1H, 5'-H), 8.76 (m, 1H, 4'-H), 8.83 (m, 1H, 6'-H), 9.04 (m, 1H, 2'-H). NH-Signal nicht sichtbar.

$^{13}\text{C-NMR}$ ($[\text{D}_4]\text{MeOH}$, 125 MHz): $\delta = 29.23$ (CH_2 ; C-6), 34.21 (CH_2 ; C-7), 34.74 (CH_2 ; C-4), 54.72 (CH ; C-5), 56.33 (CH ; C-1), 128.81 (CH ; C-5'), 129.38 (CH ; C-3), 134.15 (CH ; C-4'), 138.23 (CH ; C-3'), 140.16 (CH ; C-2); 141.66 (CH ; C-2'), 144.58 (CH ; C-6').

*Zuordnung nicht gesichert.

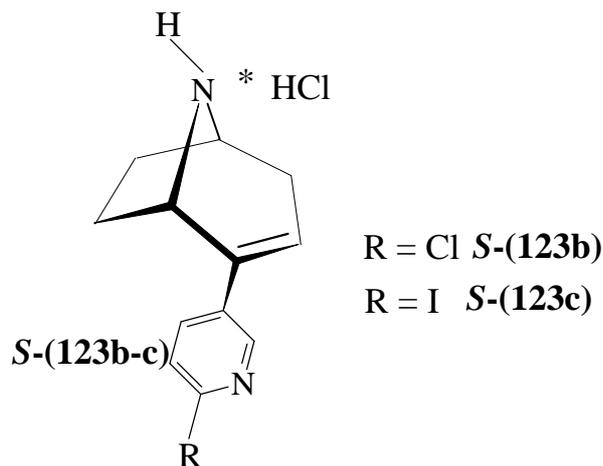
EI-MS (70 eV, 220 °C): m/z (%) = 186 (76) [M^+] (Base), 157 (100), 143 (41).

HR-MS (M^+): $\text{C}_{15} \text{H}_{17} \text{N}_2 \text{O}_2$

Ber.: 186.1157

Gef.: 186.1155.

11.6 (1*S*)-2-(2'-Chlorpyridin-5-yl)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-en
Hydrochlorid *S*-(123b) und
(1*S*)-2-(2'-Iodpyridin-5-yl)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-en
Hydrochlorid *S*-(123c)



373 mg (1.3 mmol) (1*S*)-2-(2'-Chlorpyridin-5-yl)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-en-8-carbon-säureethylester *S*-(127b) werden in 10 ml wasserfreiem Chloroform gelöst. Zu dieser Lösung wird langsam 224 µl (1.6 mmol) Trimethylsilyliodid bei Raumtemperatur zudosiert. Danach wird die Reaktionslösung 4 Stunden bei einer Temperatur von 80 °C unter Argon intensiv gerührt, und anschließend das Lösungsmittel vorsichtig unter vermindertem Druck bei einer Temperatur von 35 - 40 °C entfernt. Der Rückstand wird in 6 ml wasserfreiem Methanol, das mit 0.6 ml 2M Salzsäure in Diethylether versetzt wurde, aufgenommen und 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluss wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Ausbeute: 300 mg (74 %), gelbes Öl, das als Salz *S*-(74c) identifiziert wurde.

C₁₂ H₁₃ I N₂ (312.14)

Drehwert: $[\alpha]_D = +25.3^\circ$ (c = 0.12 in CH₂Cl₂)

IR (Film): $\nu = 2949 \text{ cm}^{-1}$, 2829, 1634, 1582, 1468, 1348, 1289, 1162, 1001, 897, 751.

¹H-NMR ([D₄]MeOH, 500 MHz): δ = 2.02-2.08 (m, 1H, 6-H), 2.30-2.39 (m, 3H, 6-H, 7-H), 2.40-2.50 (m, 1H, 4-H), 2.98-3.01 (bdd, 1H, J = 2.7 Hz, J = 16.6 Hz, 4-H), 4.29-4.30 (m, 1H, 5-H), 4.81-4.82 (m, 1H, 1-H), 6.26 (m, 1H, 3-H), 7.49-7.51 (dd, 1H, J = 7.8 Hz, J = 0.7 Hz, 3'-H), 7.97-7.98 (dd, 1H, J = 8.5 Hz, J = 2.7 Hz, 4'-H), 8.49 (d, 1H, J = 2.7 Hz, 6'-H). NH-Signal nicht sichtbar.

¹³C-NMR ([D₄]MeOH, 125 MHz): δ = 29.19 (CH₂; C-6), 34.14 (CH₂; C-7), 34.51 (CH₂; C-4), 54.80 (CH; C-5), 56.76 (CH; C-1), 124.69 (CH; C-3), 125.71 (CH; C-3'), 133.46 (C-5'), 135.82 (CH; C-4'), 138.09 (C-2), 147.54 (CH; C-6'), 151.54 (C-2').

EI-MS (70 eV, 100 °C): m/z (%) = 312 (55) [M⁺] (Base), 191, (100), 128 (72)
127 (54).

HR-MS (M⁺): C₁₂ H₁₃ I N₂ Ber.: 312.0122
Gef.: 312.0119.

**(1S)-2-(2'-Chlorpyridin-5-yl)-8-aza-bicyclo[3.2.1]oct-2-en Hydrochlorid
S-(123b):**

EI-MS (70 eV, 100 °C): m/z (%) = 220 (99) [M⁺] (Base), 221 (75), 184 (5).

HR-MS (M⁺): C₁₂ H₁₃ N₂ Cl Ber.: 220.0767
Gef.: 220.0766.

12 **Literaturverzeichnis**

1. F. Hucho, C. Weise, *Angew. Chem.* **113** (2001) 3194-3211.
2. A. Devillers-Thiéry, J. L. Gazi, J.L. Eislé, S. Bertrand, D. Bertrand, J.-P. Changeux, *J. Membrane Biol.* **136** (1993) 97-112.
3. J.-P. Changeux, *Scientific American* **1993**, 30-37.
4. [a]: A. Maelicke, *Angew. Chem.* **96** (1984) 193-219.
 [b]: J. N. Langley, *Proc. R. Soc. London Ser. B* **78** (1906) 170.
 [c]: J. N. Langley, *J. Physiol.* **36** (1907) 347.
5. M. W. Holladay, M. J. Dart, J. K. Lynch, *J. Med. Chem.* **40** (1997) 4169- 4194
6. M. Williams, J. P. Sullivan, S. P. Arneric, *Drugs & Perspectives* **7** (1994) 205-223.
7. K. A. Frey, S. Minoshima, D. E. Kuhl, *Q. J. Nuc. Med.* **42** (1998) 166-178.
8. N.-H. Lin, M.D. Meyer, *Exp. Opin. Ther. Patents* **8** (1998) 991-1015.
9. N. Unwin, *Cell* **72** (*Neuron*) **10** (Suppl.), 1993, 31-41.
10. K. Brejc, W. J. van Dijk, R. V. Klaassen, M. Schuurmans, J. van der Oost, A. B. Smit, T. K. Sixma, *Nature* **411** (2001) 269-276.
11. A. B. Smit, N. I. Syed, D. Schaap, J. van Minnen, J. Klumpermann, K. S. Kits, H. Lodder, R. C. van der Schors, *Nature* **411** (2001) 261-268.
12. T. Grutter, J.-P. Changeux, *Trends Biochem. Sci.* **26** (2001) 459-463.
13. N. Le Novère, T. Grutter, J.-P. Changeux, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **99** (2002) 3210-3215.
14. J. D. Schmitt, *Curr. Med. Chem.* **7** (2000) 749-800.

15. [a]: D. A. Dougherty, *Science* **271** (1996) 163-168.
[b]: J. D. Schmitt, C. G. V. Sharpless, W. S. Caldwell, *J. Med. Chem.* **42** (1999) 3066-3074.
16. J. E. Tønder, J. B. Hansen, M. Begtrup, I. Pettersson, K. Rimvall, B. Christensen, U. Ehrbar, P.H. Olesen, *J. Med. Chem.* **42** (1999) 4970-4980.
17. P. H. Olesen, J. E. Tønder, J. B. Hansen, H. C. Hansen, K. Rimvall, *Bioorg. Med. Chem.* **8** (2000) 1443-1450.
18. [a]: J. E. Tønder, P.H. Olesen, J. B. Hansen, M. Begtrup, I. Pettersson, *J. Comput.-Aided Mol. Design* **15** (2001) 247-258.
[b]: J. E. Tønder, P.H. Olesen, *Curr. Med. Chem.* **8** (2001) 651-674.
19. W. H. Beers, E. Reich, *Nature* **228** (1970) 917-922.
20. R. P. Sheridan, R. Nilakantan, J. S. Dixon, R. Venkataraghavan, *J. Med. Chem.* **29** (1986) 899-906.
21. R. A. Glennon, M. Dukat, *J. Med. Chem.* **4** (1994) 461-473.
22. R. A. Glennon, M. Dukat, *Med. Chem. Res.* **1996** 465-486.
23. R. A. Glennon, M. Dukat, *Nicotinic Cholinergic Receptor Pharmacophores* **15** (1998) 271-284.
24. [a]: T. F. Spande, H. M. Garraffo, M. W. Edwards, H. J. C. Yeh, L. Pannell, J. W. Daly, *J. Am. Chem. Soc.* **114** (1992) 3475-3478.
[b]: B. Badio, H. M. Garraffo, T. F. Spande, J. W. Daly, *Med. Chem. Res.* **4** (1994) 338-342.
[c]: J. W. Daly, H. M. Garraffo, T. F. Spande, M. W. Decker, J. P. Sullivan, M. Williams, *Nat. Prod. Rep.* **17** (2000) 131-135.
25. I. R. Bick, J. W. Gillard, H. A. Leow, *J. Aust. Chem.* **32** (1979) 2523-2536.
26. I. R. Bick, J. W. Gillard, H. A. Leow, *J. Aust. Chem.* **32** (1979) 2537-2543.

27. S. Rádl, W. Hafner, M. Budesinský, L. Hejnová, I. Krejci, Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem. **333** (2000) 167-174.
28. S. Rádl, P. Hezký, W. Hafner, M. Budesinský, L. Hejnová, Bioorg. Med. Chem. Lett. **10** (2000) 55-58.
29. D. Gündisch, K. Harms, S. Schwarz, G. Seitz, M. T. Stubbs, T. Wegge, Bioorg. Med. Chem. **9** (2001) 2683-2691.
30. E. Wright, T. Gallagher, C. G. V. Sharpless, S. Wonnacott, Bioorg. Med. Chem. Lett. **7** (1997) 2867-2870.
31. C. G. V. Sharpless, G. Karig, G. L. Simpson, J.A. Spencer, E. Wright, N. S. Millar, S. Wonnacott, T. Gallagher, J. Med. Chem. **45** (2002) 3235-3245.
32. H. Gohlke, D. Gündisch, S. Schwarz, G. Seitz, M. C. Tilotta, T. Wegge, J. Med. Chem. **45** (2002) 1064-1072.
33. G. A. Patani, E. J. La Voie, Chem. Res. **96** (1996) 3147-3176.
34. M. Behforouz, M. Ahmadian, Tetrahedron **56** (2000) 5259-5288.
35. D. L. Boger, Tetrahedron **39** (1983) 2869-2939.
36. H. M. R. Hoffmann, Th. Plessner, C. von Riesen, Synlett **1996**, 690-693.
37. [a]: O. Schrake, W. Braje, H. M. R. Hoffmann, R. Wartchow, Tetrahedron Asym. **9** (1998) 3717-3722.
[b]: G. A., U. C. Yoon, Tet. Lett. **29** (1977) 2471-2474.
38. J.-C. Bondiou, F. Hodac, Europ. Patent Office, A1 **0 102 283** (1983).
39. R. J. Spear, S. Sternhell, Tetrahedron Lett. **17** (1973) 1487-1490.
40. S. H. Pine, G. S. Shen, H. Hoang, Synlett, **1991** 165-167.
41. N. Haider, K. Mereiter, R. Wanko, Heterocycles **8** (1994) 1845-1852.
42. A. T. M. Marcelis, H. C. van der Plas, Tetrahedron **9** (1998) 2693-2702.

43. H. Neunhoeffler, M. Bachmann, Chem. Ber. **108** (1975) 3877-3882.
44. G. Spanka, P. Rademacher, J. Org. Chem. **51** (1986) 592-596.
45. T. Wegge, Dissertation, Marburg 2001.
46. K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, T. Montagnon, G. E. Vassilikogiannakis, Angew. Chem. **114** (2002) 1742-1773.
47. O. Diels, K. Alder, Liebigs Ann. Chem. **460** (1928) 98-122.
48. W. E. Bachmann, N. C. Deno, J. Am. Chem. Soc. **71** (1949) 3062-3072.
49. R. A. Carboni, R. V. Lindsey jr. J. Am. Chem. Soc. **81** (1959) 4342-4346.
50. D. L. Boger, Tetrahedron **39** (1983) 2869-2939.
51. D. L. Boger, S. M. Weinreb, "Hetero-Diels-Alder Methodology in Organic Synthesis", Academic Press New York **1987**, 335-357.
52. J. Sauer, "1,2,4,5-Tetrazines" Comprehensive Heterocyclic Chemistry II (Hrsg.: A. R. Katritzky, C. W. Rees) Bd. **6**, 901-957, Pergamon Press 1997.
53. J. Sauer, D. K. Heldmann, J. Hetzenegger, J. Krauthan, H. Sichert, J. Schuster, Eur. J. Org. Chem. **1998**, 2885-2896.
54. L. R. Domingo, M. J. Aurell, P. Pérez, R. Contreras, Tetrahedron **58** (2002) 4417-4423.
55. R. B. Woodward, R. Hoffmann, Angew. Chem. **81** (1969) 797-869.
56. I. Flemming, "Grenzorbitale und Reaktionen organischer Verbindungen", Verlag Chemie Weinheim **1990**.
57. K. Fukui, Fortschr. Chem. Forsch. **15** (1970) 1-85.
58. K. Fukui, Acc. Chem. Res. **4** (1971) 57-64.
59. A. Suzuki, Pure & Appl. Chem. **66** (1994) 213-222.
60. N. Miyaura, A. Suzuki, Chem. Rev. **95** (1995) 2457-2483.

61. J. H. Kirchhoff, C. Dai, G. C. Fu, *Angew. Chem.* **114** (2002) 2025-2020.
62. J. M. Fu, V. Snieckus, *Tetrahedron Lett.* **31** (1990) 1665-1668.
63. K. Ritter, *Synthesis*, **1993** 735-762.
64. K. C. Nicollou, E. J. Sorensen, "Classics in Total Synthesis", Verlag Chemie Weinheim 1996.
65. A. O. Aliprantis, J. W. Canary, *J. Am. Chem. Soc.* **116** (1994) 6985-6986.
66. W. Cabri, I. Candiani, *Acc. Chem. Res.* **28** (1995) 2-7
67. T. N. Mitchell, *Synthesis*, **1992** 803-815.
68. L. Pasteur, *Compt. Rend. Acad. Sci.* **37** (1853) 110-162.
69. H. C. Kolb, M. S. van Nieuwenzhe, K. B. Sharpless, *Chem. Rev.* **94** (1994) 2483-2547.
70. M. C. Wani, H. L. Taylor, A. T. Mc Phail, *J. Am. Chem. Soc.* **93** (1971) 2325.
71. R. A. Holton, *J. Am. Chem. Soc.* **116** (1994) 1597-1598.
72. F. G. Fang, S. Xie, M.W. Lowery, *J. Org. Chem.* **59** (1994) 6142.
73. E. J. Corey, F. Xu, M. C. Noe, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 12414-12415.
74. D. R. Benedict, T. A. Bianchini, L. A. Cate, *Synthesis*, **1979** 428-429.
75. A. Loupy, J. Sansoulet, F. Vaziri-Zand, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1987**, 1027-1035.
76. F. Camps, J. Coll, J. M. Moréto, *Synthesis* **1982**, 186-188.
77. O. Schrake, Dissertation, Hannover **1999**.
78. Th. Kämpchen, W. Massa, W. Overheu, R. Schmidt, G. Seitz, *Chem. Ber.* **115** (1982) 683-694.

79. [a]P. J. Kociński, *Protecting Groups*; G. Thieme Verlag, Stuttgart, New York **1994**.
[b]: T. W. Greene, P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis" 3rd. Ed. Wiley, New York, **1999**.
80. D. Che, Dissertation, Marburg **1998**.
81. C. Klimek-Preuss, Dissertation, Marburg **1999**.
82. M. T. Epperson, C. E. Hadden, T. G. Waddell, *J. Org. Chem.* **60** (1995) 8113-8114.
83. M. M. Hansen J. R. Riggs, *Tetrahedron Lett.* **39** (1998) 2705-2706.
84. C. A. Grob, E. Renk, *Helv. Chim. Act.* **196** (1954) 1689-1698.
85. C. A. Grob, E. Renk, *Helv. Chim. Act.* **227** (1957) 2170-2185.
86. C. A. Grob, E. Renk, *Helv. Chim. Act.* **299** (1963) 2658-2666.
87. J. Siegl, Dissertation, Marburg **1999**.
88. N. Haider, E. Mavrokordatou, A. Steinwender, *Syn. Com.* **9** (1999) 1577-1584.
89. A. Díaz-Ortiz, A. de la Hoz, P. Prieto, J. R. Carrillo, A. Moreno, H. Neunhöffer, *Synlett* **2** (2002) 236-237.
90. D. L. Boger, J. Schuhmacher, M. D. Mullican, M. Patel, J. S. Panek, *J. Org. Chem.* **47**, 1982, 2673-2675.
91. D. L. Boger, *Chemtracts-Organic Chemistry*, "Cycloadd. Reactions" **9** (1996) 149-189.
92. E. M. Smolin, L. Rapoport, "The Chemistry of Heterocyclic Compounds, s-Triazines and Derivates", Ed. A. Weissberger, Wiley New York **13** 1959.
93. H. Neunhöffer, M. Bachmann, *Chem. Ber.* **108** (1975) 3877-3882.
94. G. Seitz, Th. Kämpchen, *Arch. Pharm.* **308** (1975) 237-239.

95. F. N. Tebbe, G. W. Parshall, G. S. Reddy, *J. Am. Soc.* **100** (1978) 3611-3613.
96. C. Lamberth, *J. prakt. Chem.* **336** (1994) 632-633.
97. S. Gronowitz, A.-B. Hörnfeldt, V. Kristjanson, T. Musil, *Chemica Scripta*, **26** (1986) 305-309.
98. N. M. Ali, A. McKillop, M. B. Mitchell, R. A. Rebelo, P. J. Wallbank, *Tetrahedron* **48** (1992) 8117-8126.
99. A. R. Martin, Y. Yang, *Acta. Chemica Scandinavica* **47** (1993) 221-230.
100. G. A. Potter, S.E. Barrie, M. Jarman, M. G. Rowlands, *J. Med. Chem.* **38** (1995) 2463-2471.
101. S. Haidar, P. B. Ehmer, R. W. Hartmann, *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* **334** (2001) 373-374.
102. G. Johansson, S. Sundquist, G. Nordvall, B. M. Nilsson, M. Brisander, L. Nilvebrandt U. Hacksell, *J. Med. Chem.* **40** (1997) 3804.
103. U. Hacksell, B. M. Nilsson, G. Nordvall, G. Johansson, S. Sundquist, L. Nilvebrandt, *Life Sciences* **56** (1995) 831.
104. B. M. Nilsson, S. Sundquist, G. Johansson, G. Nordvall, G. Glas, L. Nilvebrandt, U. Hacksell, *J. Med. Chem.* **38** (1995) 473-478.
105. K. J. Broadley, D. R. Kelly, *Review Molecules* **6** (2001) 142-193.
106. M. P. Caulfield, N. J. M. Birdsall, *Pharm. Review*, *The Am. Soc. Pharm, Exp. Therap.* Vol. **50** No. 2 (1998) 279-290.
107. M. Rohr, S. Chayer, F. Garrido, A. Mann, M. Taddei, C.-G Wermuth, *Heterocycles* **43** (1996) 2131-2138.
108. M. Lamothe, P. J. Pauwels, K. Belliard, P. Schambel, S. Halazy, *J. Med. Chem.* **40** (1997) 3542-3550.

109. D. W. Allen, D. J. Buckland, B. G. Hutley, A. C. Oades, J. B. Turner, *J. Chem. Soc. Perkin I* **6** (1976) 621-624.
110. M. Terashima, H. Kakimi, M. Ishikura, K. Kamata, *Chem. Pharm. Bull.* **31** (1983) 4573-4577.
111. A. Huth, I. Beetz, I. Schuhmann, *Tetrahedron* **45** (1989) 6679-6682.
112. M. W. Holladay, M. J. Dart, J. K. Lynch, *J. Med. Chem.* **40** (1997) 4169-4194.
113. B. L. Murr, B. J. Parkhill, A. Nickon, *Tetrahedron* **48** (1992) 4845-4862.
114. M. Schlosser, K. F. Christmann, A. Piskali, D. Coffinet; *Synthesis*, **1971** 29-31.
115. B. Whelan, I. Iriepa, E. Galvez, *Synthesis*, **1994**. 832-836.
116. G. G. Trigo, C. Avendano, E. Santos *Can. J. Chem.* **57** (1979) 1456-1461.
117. H. Hope, *J. Appl. Cryst.* **4** (1971) 333.
118. C. Zhang, S. A. Lomenzo, C. J. Balley II, M. L. Trudell, *J. Org. Chem.* **62** (1997) 7888-7889.
119. C. Zhang, L. Gyermek, M. L. Trudell, *Tetrahedron Lett.* **38** (1997) 5619-5622.
120. K. I. Keverline-Frantz, J. W. Boja, M. J. Kuhar, P. Abraham, F. I. Carroll, J. P. Burgess, A. H. Lewin, *J. Med. Chem.* **41** (1998) 247-257.
121. S. Schwarz, Dissertation, Marburg **2002**.
122. A. Stehl, Dissertation, Marburg **2002**.
123. A. O. Koren, A. G. Horti, A. G. Mukhin, D. Güngisch, A. S. Kimes, R. F. Dannals, E. D. London, *J. Med. Chem.* **41** (1998) 3690-3698.
124. D. Gündisch, E. D. London, P. Terry, G. R. Hill, A. G. Mukhin, *Neuroreport* **10** (1999) 1631-1636.

125. A. R. Davies, D. J. Hardick, I. S. Blagbrough, B. V. Potter, A. J. Wolstenholme, S. Wonnacott, *Neuropharmacology* **38** (1999) 679-690.
126. T. Baasov, M. Sheves, *J. Am. Soc.* **25** (1985) 7524-7533.
127. R. A. Lee, D. S. Donald, *Tetrahedron Lett.* **38** (1997) 3857-3860.
128. L. C. Carpino, *J. Org. Chem.* **35** (1970) 3971-3972.
129. I. M. Goldman, *J. Org. Chem.* **34** (1976) 3289-3295.
130. G. A. Molander, P. J. Nichols, *J. Org. Chem.* **61** (1996) 6040-6043.
131. R. Brückner, *Reaktionsmechanismen*, Spektrum Akademischer Verlag 2.Aufl **2003**.
132. Gaylord, *Reduction with Complex Metal Hydrides*, Wiley New York **1956** 322-373.
133. N. J. Newcombe, N. S. Simkins, *J. Chem.Soc., Chem. Comm.* **1995**, 831-832.
134. S. Cacchi, E. Morera, G. Ortar, *Tetrahedron Lett.* **25** (1984) 4821-4824.
135. S. P. Findley, *J. Org. Chem.* **22** (1957) 1385-1394.
136. F. I. Carroll, M. L. Coleman, A. H. Lewin, *J. Org. Chem.* **47** (1982) 13-19.
137. A. H. Lewin, T. Naseree, F. I. Carroll, *J. Heterocycl. Chem.* **24** (1987) 19-21.
138. F. I. Carroll, A. H. Lewin, P. Abraham, K. Parham, J. W. Boja, M. J. Kuhar, *J. Med. Chem.* **34** (1991) 883-886.
139. P. C. Meltzer, A. Y. Liang, B. K. Madras, *J. Med. Chem.* **37** (1994) 2001-2010.
140. M. Majewski, R. Lazny, *J. Org. Chem.* **60** (1995) 5825-5830.
141. S. F. Lieske, B. Yang, E. Eldefrawi, A. D. McKerell Jr., J. Wright, *J. Med. Chem.* **41** (1998) 864-876.
142. M. Majewski, G.-Z. Zheng, *Can. J. Chem.* **70** (1992) 2618-2626.

143. C. R. Holmquist, K. R. Parham, J. A. Holleman, F. I. Carroll,
Org. Prep. & Proced. Int. **29** (1997) 308-311.
144. M. Schlosser, F. Cottet; Eur. J. Org. Chem. **2002** 4181-4184.
145. L. F. Tietze, T. Eicher, "Reaktionen und Synthesen im organisch-chemischen
Praktikum und Forschungslaboratorium", 2. Aufl., -Georg thieme verlag
Stuttgart- New York **1991**.
146. J. Leonard, B. Lygo, G. Procter, "Praxis der organischen Chemie"
(Hrsg.: G. Verlag Chemie, Weinheim **1996**).

Lebenslauf

Name: Susanne Ulrike Seifert
06. 03. 1967 geboren in Worms / Rhein

1973 - 1977 Grundschule Monsheim
1977 - 1978 Hauptschule Flörsheim-Dalsheim
1978 - 1987 Staatliches Gymnasium an der Frankenstrasse Alzey

1987 - 1990 Studium der Chemie an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz
1990 - 1995 Studium der Pharmazie an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz
1995 - 1996 Pharmaziepraktikum in der Gartenfeld-Apotheke in Mainz
Erteilung der Approbation als Apothekerin (13. 12. 1996)

01. 96- 03.96 Tätigkeit als Apothekerin in der Hecht-Apotheke,
55129 Mainz
05.97 - .05.98 Tätigkeit als leitende Apothekerin in der Apotheke im
Hockenheim-Center, 68766 Hockenheim
04. 99 - 05. 99 Tätigkeit als Apothekerin in der Goldberg-Apotheke,
67577 Alsheim
06. 99 – 09. 03 Wissenschaftliche Mitarbeiterin am Institut für
Pharmazeutische Chemie der Philipps-Universität Marburg,
Betreuung und Organisation des Studentenpraktikums
“Arzneistoffanalyse und Toxikologie“ (8. Semester)
Anfertigung der vorliegenden Dissertation unter Anleitung
durch Herrn Prof. Dr. G. Seitz

ERKLÄRUNG

Ich versichere, dass ich meine Dissertation

Titel der Arbeit

selbständig ohne unerlaubte Hilfe angefertigt und mich dabei keiner anderen als der von mir ausdrücklich bezeichneten Quellen bedient habe.

Die Dissertation wurde in der jetzigen oder einer ähnlichen Form noch bei keiner anderen Hochschule eingereicht und hat noch keinen sonstigen Prüfungszwecken gedient.

Marburg, den 20. August 2003