

## 76. Cyclische Phenyl-carbamate des Miotin-Typs und ihre Wirkung auf die Acetylcholinesterase

von René Amstutz\*, Albert Enz, Martin Marzi, Jakob Boelsterli und Malcolm Walkinshaw

Sandoz Pharma Ltd., Präklinische Forschung, CH-4002 Basel

(29.XII.90)

### Cyclic Phenyl Carbamates and Their Action on Acetylcholinesterase

Several six-, seven-, and eight-membered cyclic phenyl carbamates of the miotin type have been synthesised and their *in vitro* potency as inhibitors of acetylcholinesterase determined. The eight-membered rings were found to be the most potent and are comparable with physostigmin or miotin. It was concluded that, for maximum potency, the orientation of the carbamate group relative to the aromatic plane has to be close to orthogonal.

**Einleitung.** – Acetylcholinesterase (AChE, EC 3.1.1.7) ist eine regulierende Serinesterase, welche die stimulierende Wirkung des Neurotransmitters Acetylcholin (ACh) am postsynaptischen Rezeptor abbricht. Durch Blockieren der Esterase mit einem Inhibitor wird die Dauer eines Nerv-Impulses verlängert, was bei einer Hypofunktion des cholinergen Systems (z. B. *Alzheimer*, *Miastenia gravis*) therapeutisch verwendet werden kann [1].

Der Wirkungsmechanismus der AChE bei der Spaltung von ACh und von pseudoirreversiblen Inhibitoren vom Miotin-Typ ist schon längst bekannt und sehr gut untersucht worden [2]. Das 'aktive Zentrum' der AChE besteht aus drei Haupt-Interaktionsstellen: einer sog. Ester-Region (oder 'site'), einer anionischen Region und einem lipophilen Mittelteil (s. *Fig. 1*). Bei der Spaltung von Carbamaten oder Estern bindet die anionische Seite der Esterase das positiv geladene N-Atom des Substrats. Das Serin der Esterase greift das Carbonyl-C-Atom unter Bildung eines tetraedrischen Zwischenprodukts an [2], wobei das H-Atom der Serin-OH-Gruppe auf ein Histidin übertragen wird. Das

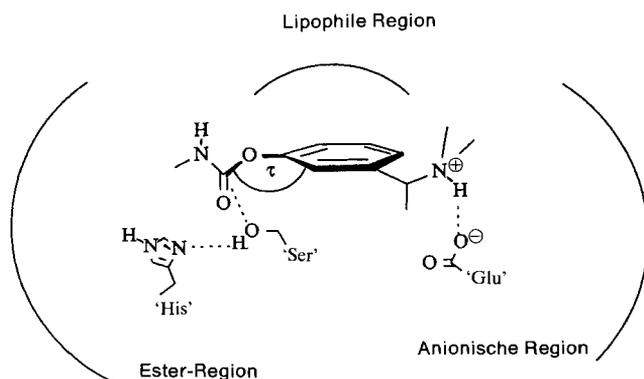
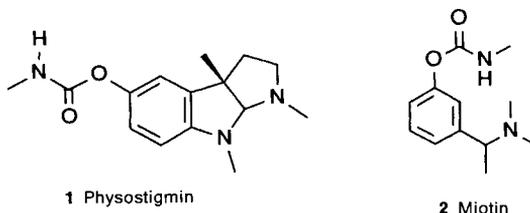


Fig.1. Modell des 'aktiven Zentrums' der AChE mit Miotin (2) als Substrat

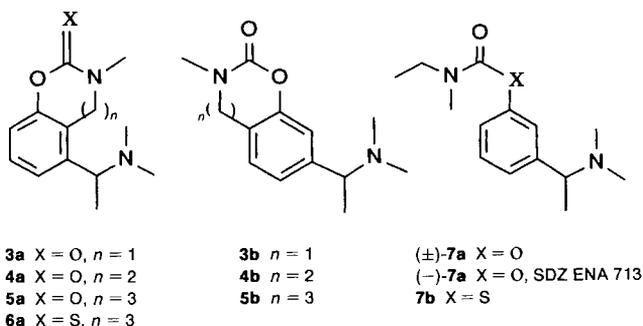
tetradrische Zwischenprodukt zerfällt anschliessend unter Abspaltung von Phenol bzw. Alkohol, wobei wahrscheinlich das Proton vom Histidin auf das O-Atom des Phenols übertragen wird. Es entsteht ein carbamoyliertes/acyliertes Enzym. Eine anschliessende Hydrolyse mit  $H_2O$  setzt die Esterase wieder frei.

Die Hydrolyse von carbamoyliertem Enzym erfolgt viel langsamer als von acyliertem. Deshalb blockieren Substrate wie Physostigmin (**1**) oder Miotin (**2**) das Enzym zeitabhängig (pseudoirreversible Inhibition).

Die relative Anordnung des Amin-Teils zur Aromatenebene ist im partiell rigiden Physostigmin (**1**) im Gegensatz zu Miotin (**2**) fixiert, während in beiden Molekülen das



Carbamat-Fragment frei beweglich ist. Aus den Modell-Vorstellungen (s. *Fig. 1*) kann abgeleitet werden, dass für eine gute Aktivität als Inhibitor neben der Lage des basischen N-Atoms auch die Orientierung des Carbamat-Teils relativ zum Aromaten und die Substituenten am Carbamat-N-Atom eine wichtige Rolle spielen sollten. Eine Struktursuche im *Cambridge Crystallographic Data File*<sup>1)</sup> ergab 14 strukturell verschiedene, um die (Ph–O)-Bindung frei rotierbare Phenyl-carbamate. Der Mittelwert des Torsionswinkels ( $\tau$ ) entlang der (Ph–O)-Bindung betrug  $71 \pm 11^\circ$ . Man kann nun annehmen, dass diese Orientierung der Carbamate im Kristall eine energetisch günstige Konformation ist und somit auch in Lösung vorliegen sollte. Dies impliziert, dass auch die bevorzugte, pharmakologisch aktive Konformation von AChE-Hemmern des Miotin-Typs ähnliche Torsionswinkel aufweisen könnten.

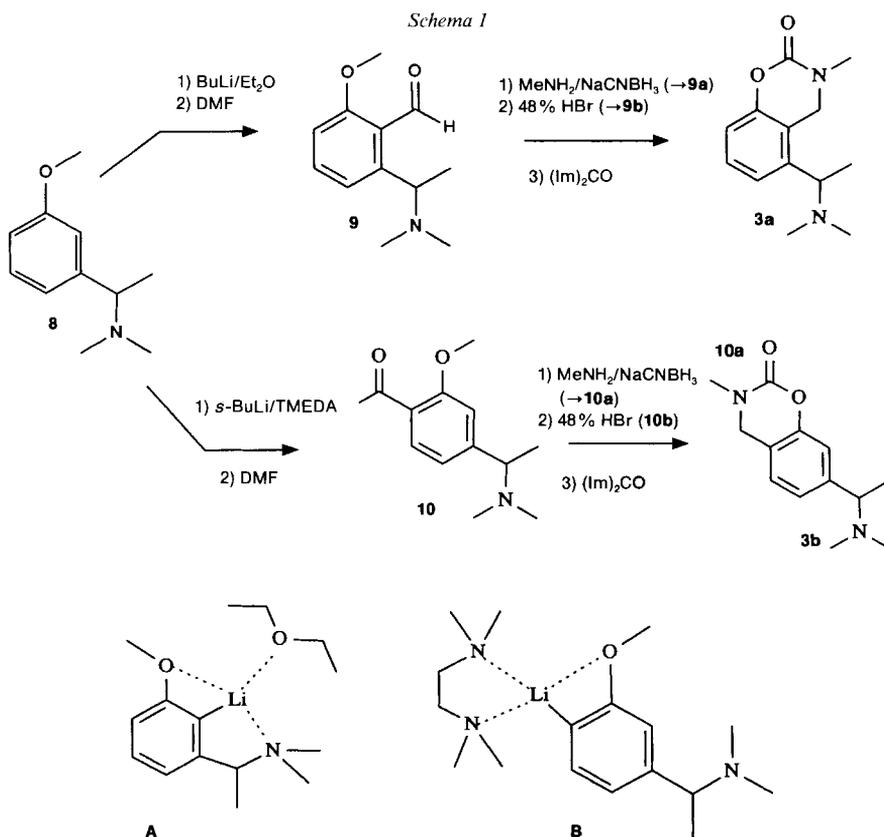


<sup>1)</sup> S. [3] für *CCDC*-Suchprogramme. Folgende 'Refcodes' wurden zur Ermittlung des Mittelwerts benutzt: APSMCB, BEJPAM, CLPMB, DAKVAM, DASGIN, DOTKOM, DUNVOX, ESERINIO, FAFJEB, MESURO, NESMG, POCAZP, FIGUM, FIXMOJ.

<sup>2)</sup> In  $MeOC_6H_4$ -Gruppen beträgt der Torsionswinkel  $0^\circ$ , mit einer kleinen Population bei  $90^\circ$  [4a], in  $AcOC_6H_4$ -Gruppen dagegen  $90^\circ$  [4b].

Durch Fixierung des Carbamat-Teils an den Aromaten in *ortho*-Stellung zum Carbamat-O-Atom mittels verschieden langer Kohlenstoffketten wird die Lage der Carbamat-Ebene in diskreten Konformationen justiert (s. Verbindungen **3a, b, 4a, b** und **5a, b**). Rechnerische Methoden und Röntgenstruktur-Analyse erlauben die Bestimmung des Torsionswinkels der Bicyclen **3a, b, 4a, b** und **5a, b** und in Verbindung mit der AChE-Inhibitoraktivität sollte es möglich sein, die optimale Geometrie des Carbamat-Teils relativ zur Aromatenebene zu definieren. Im folgenden werden die Synthese der Verbindungen **3a, b, 4a, b, 5a, b, 6a** und **7a, b**, die Röntgenstrukturanalyse von **4a, b** und AChE-Inhibitoraktivitäten beschrieben.

**Synthesen.** – Ausgehend von dem in der Literatur beschriebenen ( $\pm$ )-Methoxyamin **8** [5] lassen sich die beiden Heterocyklen **3a** und **3b** durch unterschiedliche *ortho*-Metallierungsbedingungen herstellen (s. *Schema 1*). Metallierung mit BuLi in Et<sub>2</sub>O bei 40° und anschliessendes Umsetzen mit Dimethylformamid (DMF) ergibt in 77% Ausbeute den Aldehyd **9**, während die Metallierung mit *s*-BuLi und 1 equiv. Tetramethylethyldiamin (TMEDA) und Reaktion mit DMF den Aldehyd **10** liefert (61%). Die regioselektive *ortho*-Metallierung wird wahrscheinlich durch die intramolekulare Komplexierung mit dem tertiären N-Atom einerseits (s. **A**) und die intermolekulare Chelatisierung durch TMEDA andererseits (s. **B**) gesteuert. Reduktive Aminierung der Aldehyde **9** und **10** mit

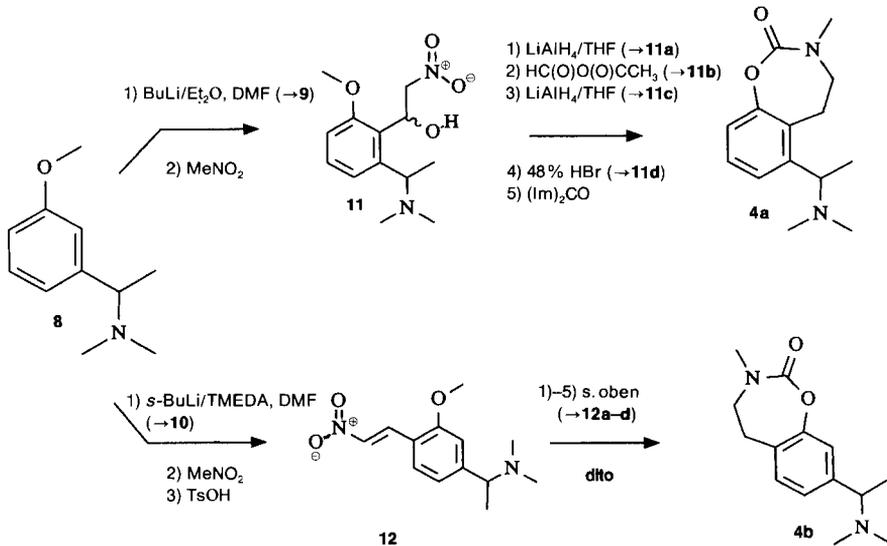


MeNH<sub>2</sub> und NaCNBH<sub>3</sub> (→**9a** bzw. **10a**), anschliessende Spaltung des Methylethers mit 48% HBr-Lösung (→**9b** bzw. **10b**) und Cyclisierung mit 1,1'-Carbonylbis[imidazol] ((Im)<sub>2</sub>CO) ergeben die Verbindungen **3a** bzw. **3b**.

Für die Synthese der Verbindungen **4a**, **b** lassen sich die gleichen regioselektiven *ortho*-Metallierungsbedingungen anwenden. Die für den Siebenring notwendige zweite C-Einheit wird durch eine Nitroaldol-Reaktion, mit Nitromethan und NaOAc als Base, eingeführt.

Während bei der Umsetzung des Aldehyds **10** mit Nitromethan und anschliessender H<sub>2</sub>O-Elimination mit *p*-Toluolsulfonsäure (TsOH) das Nitroolefin **12** in 50% Ausbeute entsteht, ergibt die Reaktion mit Aldehyd **9** das Aldol-Produkt **11**, welches sich aber unter den sauren Bedingungen durch H<sub>2</sub>O-Abspaltung zersetzt (*Schema 2*). Man redu-

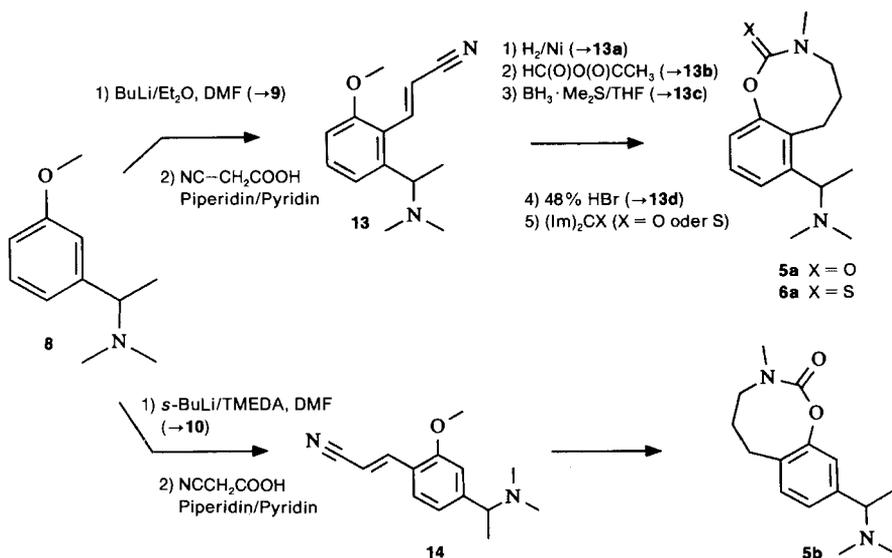
Schema 2



ziert deshalb das Rohprodukt **11** direkt mit LiAlH<sub>4</sub> (→**11a**). Formylierung mit dem gemischten Anhydrid aus HCOOH/AcOH (→**11b**), Reduktion (→**11c**), Spaltung der Ether-Gruppe (→**11d**) und Cyclisierung mit (Im)<sub>2</sub>CO ergeben das Oxazepin-Derivat **4a** in 9% Totalausbeute bezüglich Aldehyd **9** (6 Stufen). In analoger Reaktionsfolge ergibt Nitroolefin **12** das Isomere **4b** in einer Gesamtausbeute von 11% (*Schema 2*).

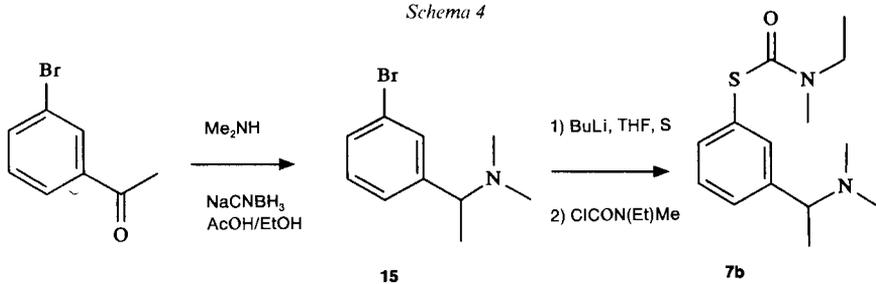
Die beiden Aldehyde **9** und **10** bilden auch den Grundkörper für die Synthese der Oxazocinone **5a**, **b**. Durch Umsetzen von **9** mit Cyanoessigsäure erhält man das Cyanoolefin **13** (*Schema 3*). Reduktion der Doppelbindung mit H<sub>2</sub> und Raney-Ni als Katalysator (→**13a**), Formylierung (→**13b**), Reduktion des sekundären Amids mit Boran-Dimethylsulfid (→**13c**), Ether-Spaltung mit 48% HBr-Lösung (→**13d**) und Cyclisierung mit (Im)<sub>2</sub>CO ergeben Verbindung **5a** mit einer Gesamtausbeute von 30% (6 Stufen). Umsetzung des Diamins **13d** mit 1,1'-(Thiocarbonyl)bis[imidazol] liefert das Thioanalogon **6a**. In analoger Weise wird aus Aldehyd **10** das Isomere **5b** über **14** (68% Ausbeute; *E/Z*-Gemisch) in 22% Ausbeute hergestellt (*Schema 3*).

Schema 3



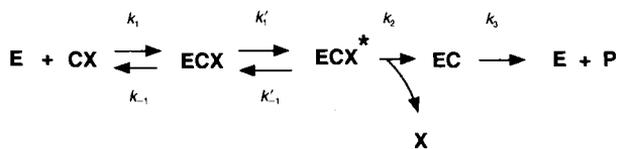
Das offenkettige Phenyl-carbamat (±)-7a und sein Antipode (–)-7a lassen sich durch Umsetzen von (±)-3-[1-(Dimethylamino)ethyl]phenol mit *N*-Ethyl-*N*-methylcarbamoylchlorid herstellen (s. *Exper. Teil*). Das Thioanalogon (±)-7b wird durch reduktive Aminierung des käuflichen 3-Bromoacetophenons mit Me<sub>2</sub>NH und NaCNBH<sub>3</sub> (→15; 70% Ausbeute), anschliessendem Br/Li-Austausch, Abfangen des gebildeten Phenyl-Carb-anions mit elementarem Schwefel und Umsetzen mit *N*-Ethyl-*N*-methylcarbamoyl-chlorid in 33% Gesamtausbeute erhalten (Schema 4).

Schema 4



**Pharmakologische Resultate und Diskussionen.** – Der Mechanismus einer AChE-Inhibition durch Phenyl-carbamate wie Physostigmin kann wie folgt beschrieben werden: Carbamate (CX) reagieren mit dem Enzym (E) durch Bildung von drei verschiedenen Komplexen [2] [6] (Schema 5). Die Bildung des ersten Komplexes (ECX) ist reversibel, wobei der Inhibitor (CX) nicht kovalent an das Enzym gebunden ist und das Gleichgewicht relativ schnell eingestellt wird. Im nächsten Schritt greift das Serin des Enzyms

Schema 5



reversibel das Carbamat-Zentrum an und bildet ein tetraedrales Zwischenprodukt (ECX\*). Der Komplex ECX\* reagiert anschliessend weiter durch Abspaltung des Phenol-Teils (X), wobei nun ein kovalent gebundener Komplex EC entsteht (carbamoyliertes Enzym), welcher relativ stabil ist. In einem dritten Schritt wird nun der EC-Komplex hydrolysiert, und das Enzym wird wieder für eine weitere Reaktionsfolge freigestellt. Die Potenz von Inhibitoren des Typs Physostigmin hängt von der Geschwindigkeit, mit der EC gebildet wird ( $k_2$ ), und von der Regeneration ( $k_3$ ) ab.

Wegen des recht komplizierten Mechanismus (Zeitabhängigkeit der Inhibition) werden die  $IC_{50}$ -Werte der verschiedenen Inhibitoren nach einer arbiträren Vorinkubation von 15 min bestimmt und miteinander verglichen. In *Tab. 1* sind die gemessenen  $IC_{50}$ -Werte der Verbindungen **3–7** sowie von Referenzverbindungen wiedergegeben. Käufliche AChE vom elektrischen Aal (*Sigma*) sowie aus Homogenaten von Rattenstriatum gewonnene AChE (s. *Exper. Teil*) sind die verwendeten Enzymquellen. Die Verbindungen **3a**, **b**, **4b**, **6a** und **7b** verhalten sich an den beiden gemessenen AChE nicht wie pseudoreversible AChE-Inhibitoren, denn die Inhibition ist zeitunabhängig, sondern wie sehr schwache bis mittelstarke kompetitive Inhibitoren. Die schwache Blockade beruht sehr wahrscheinlich nur auf der Bildung des ECX-Komplexes. Falls  $k_3$  sehr klein ist, die Hydrolyse somit sehr schnell, kann auch der Eindruck von Konkurrenz entstehen<sup>3)</sup>. Fixiert man den Carbamat-Teil an den aromatischen Ring mit einem Sechsring (Verbindungen **3a**, **b**), so verliert man zwischen Faktor 1000 und 70 000 an Hemmaktivität verglichen mit (–)-Miotin. Man gewinnt aber bereits wieder an Aktivität, wenn der Ring vergrössert wird. So ist das racemische **4a** nur etwa 10mal schwächer als (–)-Miotin an

Tab. 1.  $IC_{50}$ -Werte [ $\mu\text{mol}$ ] der AChE-Inhibition nach 15 min Vorinkubation der Verbindungen **3–7** sowie von Referenzverbindungen, gemessen an der elektrischen-Aal- bzw. Rattenstriatum-AChE

	$IC_{50}$ [ $\mu\text{M}$ ]			$IC_{50}$ [ $\mu\text{M}$ ]	
	el. Aal	Rattenstriatum		el. Aal	Rattenstriatum
(–)- <b>7a</b> (SDZ ENA 713) <sup>a)</sup>	15	15	<b>4a</b>	0,15	0,05
(–)-Miotin ( <b>2</b> )	0,015	0,01	<b>4b</b>	1 <sup>b)</sup>	0,3 <sup>b)</sup>
Physostigmin ( <b>1</b> )	0,030	0,03	<b>5a</b>	0,04	0,01
<b>3a</b>	1000 <sup>b)</sup>		<b>5b</b>	0,6	0,04
<b>3b</b>	15 <sup>b)</sup>		<b>6a</b>	250 <sup>b)</sup>	25 <sup>b)</sup>
			<b>7b</b>	600 <sup>b)</sup>	

<sup>a)</sup> Das Enantiomere (+)-**7a** ist 5mal schwächer.

<sup>b)</sup> Die Inhibition ist zeitunabhängig; < 30 min.

<sup>3)</sup> Bei Substitution des Me-Restes am Amid-N-Atom von Physostigmin durch lange Ketten ändert sich der Mechanismus von pseudoirreversibel zu kompetitiv [7].

der AChE vom elektrischen Aal und gar nur 3mal schwächer an der AChE vom Striatum der Ratte.

Erstaunliche Unterschiede sind innerhalb der gleichen Ringgrösse festzustellen. So ist **3b** ca. 70mal potenter als kompetitiver Inhibitor als **3a**, während **4a** siebenmal potenter als **4b** ist. Zudem ändert sich der Mechanismus der Inhibition. Im Gegensatz zu **3a**, **b** und **4b** ist **4a** ein echter pseudoirreversibler Inhibitor (Inhibition ist zeitabhängig). Auch die beiden Achtringe **5a**, **b** sind pseudoirreversible Inhibitoren. Das racemische **5a** ist nur ca. 3mal schwächer als (–)-Miotin an der AChE des Aals und äquipotent an der AchE des Rattenstriatum. Im Gegensatz dazu ist **5b** 40mal bzw. 4mal schwächer. Somit differenziert **5b** die beiden AChE mit einem Faktor 15.

Beim Ersatz des Carbonyl-O-Atoms durch S im Achtring (**6a**) erniedrigt sich die Aktivität an der AChE des elektrischen Aals auf  $IC_{50} = 250 \mu\text{M}$ . (Faktor 6000). Auch beim offenkettigen (–)-**7a** führt der Ersatz des Ester-O-Atoms durch S (**7b**) zu einem starken Aktivitätsverlust (Faktor 40). Beide Verbindungen blockieren die AChE zeitunabhängig. Der Verlust der Aktivität von **7b** ist umso überraschender, da das entsprechende Thioanalogon von Acetylcholin, das Acetylthiocholin, 1,5mal schneller gespalten wird als Acetylcholin und das Se-Analogue gar 3mal schneller [2a]; d. h. die um 0,5 Å längere (C–Se)-Bindung scheint keinen Einfluss auf die Aktivität zu haben. Thiophenol ist zwar eine gute Abgangsgruppe, aber auch ein sehr gutes Nucleophil. Der normalerweise pseudoirreversible Vorgang bei der Hydrolyse von Phenyl-carbamaten, die Bildung des carbamoylierten Enzyms EC, könnte mit Thiophenolat als Abgangsgruppe reversibel sein. Auch die reduzierte Flexibilität von **7b**, verglichen mit Acetylthiocholin, welche eine Kompensation der längeren (C–S)-Bindung durch Rotation beeinträchtigt und dadurch eine optimale Orientierung des Thiocarbamat-Teils relativ zum Amin-Fragment erschwert, könnte ein Grund für die schwache Aktivität sein. Man erhält somit einen kompetitiven Inhibitor, der in seiner Aktivität mit quaternären Ammonium-Verbindungen vergleichbar ist [8].

**Struktur-/Aktivitätsbetrachtungen.** – Der Verlust der Aktivität von **6a** im Vergleich zu **5a** (C=O → C=S) ist ein klarer Hinweis dafür, dass beim nucleophilen Angriff des Serins eine zusätzliche H-Brücke zum Carbonyl-O-Atom des Carbamats eine wichtige aktivierende Rolle spielt. Beim S-Analogen **6a** wird diese H-Brücke nicht gebildet, was energetisch einen Verlust von 3–5 kcal an Bindungsenergie bzw. 2–4 Zehnerpotenzen an Aktivität bedeutet ( $IC_{50}$  von **5a** im Vergleich zu **6a** 1:6000). Diese H-Brücke findet man auch bei Serinproteasen (z. B. Chymotrypsin). Die H-Atome der Amid-Gruppen von Ser-195 und Gly-193 von Chymotrypsin bilden mit dem Carbonyl-O-Atom der zu brechenden Bindung einen nicht kovalenten *Michaelis*-Komplex [9]. Ein Modell, das diese H-Brücke berücksichtigt, ist in *Fig. 2* dargestellt.

Mit einem 'molecular-mechanics'-Programm<sup>4)</sup> berechneten wir die energetisch günstigsten Konformationen der Verbindungen **3–5**. In *Tab. 2* sind die Torsionswinkel  $\tau$  und die Energie nach der Minimierung der Verbindung **3–5** wiedergegeben. Die Torsionswinkel der Verbindungen **3a**, **b** sind sehr weit von dem für optimale Wirkung postulierten Winkel von 90° entfernt. Die Aktivität an der AChE ist sehr schwach. Bei den Siebenrin-

<sup>4)</sup> Zur Energie-Minimierung der Strukturen wurde ein bei Sandoz entwickeltes Minimierungsprogramm verwendet.

## Lipophile Region

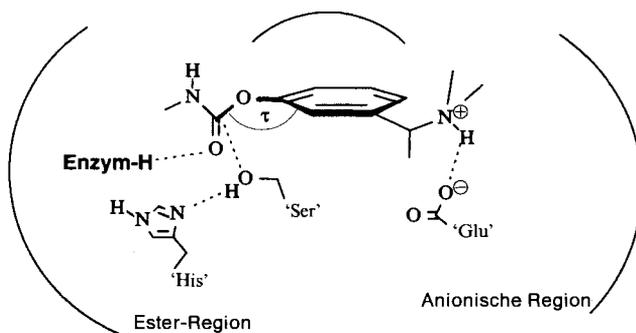


Fig. 2. Modell des 'aktiven Zentrums' des AChE mit Miotin als Substrat und H-Brücke

Tab. 2. Berechnete Torsionswinkel um die (Ar–O)-Bindung der energie-minimisierten Moleküle 3–5

	$\tau$ [°]	$E_{\min}$ [kcal/mol]
<b>3a</b>	17,9	25,7
<b>b</b>	168,9	19,4
<b>4a</b> Konformation 1	71,3	37,6
<b>a</b> Konformation 2	57,4	33,2
<b>b</b> Konformation 1	127,1	29,2
<b>b</b> Konformation 2	110,6	34,9
<b>5a</b>	95,9	29,9
<b>b</b>	82,8	25,8

gen **4a**, **b** gibt es je zwei lokale Minima, die energetisch um 4,4 bzw. 5,7 kcal auseinanderliegen. Die Torsionswinkel  $\tau$  differieren um 13,9 bzw. 16,5°. Die Differenz zu 90° beträgt zwischen 18 und 37°. Die Verbindungen **4a**, **b** sind mittelstarke bis starke Inhibitoren. Die Torsionswinkel in **5a**, **b** sind sehr nahe bei 90°. Beide Verbindungen sind sehr starke Inhibitoren der AChE.

Das unterschiedliche Verhalten im Mechanismus der Verbindungen **4a**, **b** einerseits (**4a** ist ein pseudoirreversibler, **4b** ein kompetitiver Inhibitor) und diese Konformationsanalyse andererseits bewogen uns, eine Röntgenstrukturanalyse der Fumarat-Salze durchzuführen. Die Resultate sind in Fig. 3 wiedergegeben. Der Torsionswinkel entlang der (Ar–O)-Bindung beträgt in **4a** 51,8 und in **4b** 136,6° (berechnet (vgl. Tab. 2): 57,4° für **4a** (Konformation 2; 4,4 kcal/mol über dem Energieminimum) und 127,1° für **4b**). Vor allem die konformationelle Anordnung der Siebenringe der berechneten Moleküle stimmt mit der gemessenen relativ gut überein. Grössere Abweichungen sind in den recht flexiblen, frei rotierbaren Seitenketten zu verzeichnen. Ohne nennenswerten Energieaufwand lassen sie sich aber mit der Orientierung in der Röntgenstrukturanalyse zur Deckung bringen. Die vom Computer berechneten Strukturen stimmen recht gut mit den Röntgenstrukturen überein.

Die Daten in Tab. 1 bestätigen somit, dass der Torsionswinkel für optimale Inhibitor-Aktivität gegen 90° betragen sollte (Verbindungen **5a**). Jede Abweichung von diesem Wert erniedrigt die Aktivität.

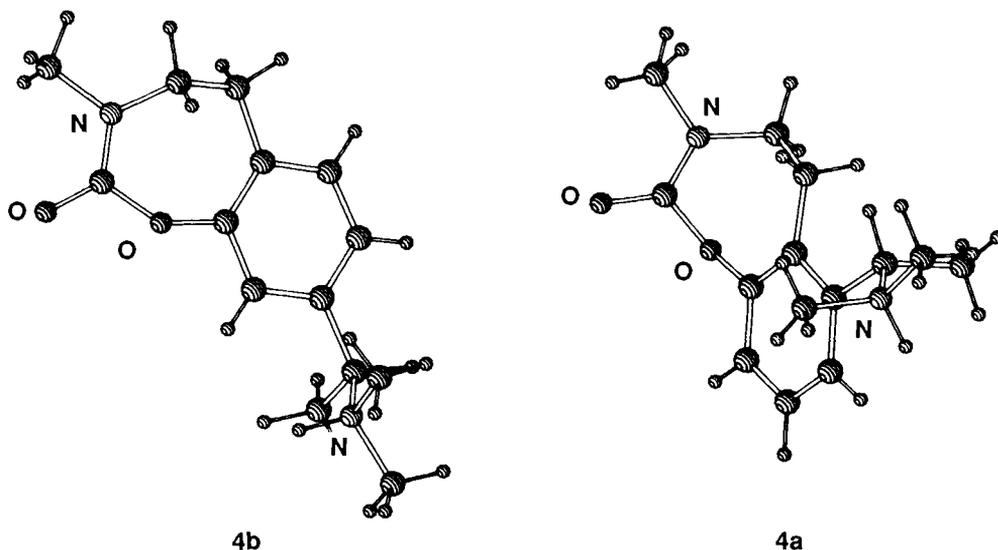


Fig. 3. Struktur (Programm 'Draw') der Verbindungen 4a, b. 'Draw' ist ein bei Sandoz entwickeltes und von PLUTO abgeleitetes Zeichnungsprogramm, das 'Mol-Files' als 'Input-Files' verwendet.

Eine mögliche Erklärung für den unterschiedlichen Mechanismus der Verbindungen könnte im sterischen Ablauf der Serin-Addition an die (C=O)-Gruppe liegen (s. Fig. 4). Beim sterisch optimalen Verlauf der Serin-Addition an C=O des Carbamats, das durch das protonierte N-Atom bereits in der aktiven Tasche angedockt hat, stimmen sowohl der Abstand  $r$  zwischen dem Serin-O-Atom und der (C=O)-Gruppe als auch der Torsionswinkel  $\tau$  (Fig. 4b; Verbindungen 5a, Physostigmin, Miotin). Vergrössert sich der Winkel (Fig. 4c), so verlängert sich die Distanz  $r$  und es findet kein nucleophiler Angriff statt. Das Molekül passt aber noch in die aktive Tasche des Enzyms. Die H-Brücke zum Enzym ist möglicherweise noch intakt, und man erhält somit einen recht starken, kompetitiven, nicht kovalent-bindenden Inhibitor (Verbindung 4b). Vergrössert man den Winkel noch mehr (Verbindung 3b,  $\tau = 169^\circ$ ), so verliert man auch diese positive Wechselwir-

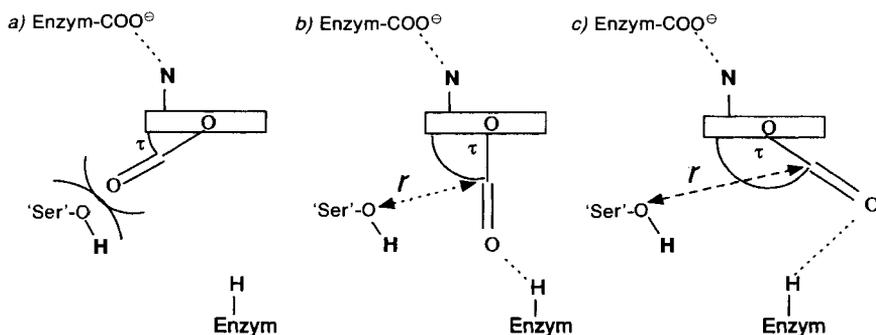


Fig. 4. Schematische Darstellung der Serin-Addition an die (C=O)-Gruppe des Carbamats. Newman-Projektion entlang der (Ar-O)-Achse.

kung. Es resultiert ein schwacher, kompetitiver Blocker. Verkleinert man den Winkel nur wenig (Verbindung **4a**), reduziert die beginnende sterische Wechselwirkung des Carbonyl-O-Atoms des Carbamats mit der Serin-OH-Gruppe das optimale Einbetten. Eine noch stärkere Verkleinerung von  $\tau$  (Fig. 4a) führt zu einer starken Interaktion der beiden O-Atome und zum Verlust der Aktivität (Verbindung **3a**).

Auch eine räumlich anspruchsvollere Gruppe am Carbamat-N-Atom wie Et ((-)-**7a**) führt zu sterischer Wechselwirkung und zu einer reduzierten Aktivität, wobei zu beachten ist, dass diese reduzierte Aktivität nichts über die Dauer der Blockade (Hydrolyse des carbamoylierten Enzyms) dieser Verbindung aussagt [1]. Die Dauer der Blockade von AChE durch Physostigmin (**1**) beträgt nur *ca.* 20 min. Das Et-Analoge (-)-**7a** von Miotin (**2**) hingegen blockiert die AChE über Stunden [1]<sup>5</sup>). Die Verbindung wurde deshalb zur Entwicklung in der Indikation *Alzheimersche Krankheit* ausgewählt.

### Experimenteller Teil

*Allgemeines.* Destillationen: Kurzweg-Destillationsapparatur oder Kugelrohr-Ofen (GKR-50; Büchi). Säulenchromatographie: Silicagel 0,063–0,2 mm. Schmp.: nicht korrigiert, in offenen Kapillaren im Schmelzpunktbestimmungsapparat nach Dr. Tottoli (Büchi). IR (cm<sup>-1</sup>): Perkin Elmer 720. <sup>1</sup>H-NMR: Bruker WH 360 (360 MHz), Bruker HX 90, Varian EM 360 A; chemische Verschiebungen in  $\delta$ -Werten [ppm] bezüglich Tetramethylsilan als internem Standard (= 0 ppm), Kopplungskonstanten *J* in Hz. <sup>13</sup>C-NMR: Bruker WH 360 (360 MHz). MS (*m/z* (%)): AEI MS 30 und Varian MAT 212, Spannung 70 eV. FAB-MS: Thioglycerin als Matrix.

2-[1'-(Dimethylamino)ethyl]-6-methoxybenzaldehyd (**9**). In eine Lsg. von 3,59 g (20 mmol) Methoxyamin **8** in 20 ml Et<sub>2</sub>O tropfte man 12,5 ml (20 mmol) 1,6*N* BuLi in Hexan bei RT. Nach 3 h Kochen der Lsg. bei 40° kühlte man auf RT., gab 1,46 g (20 mmol) DMF (H<sub>2</sub>O-frei) hinzu und rührte noch 2 h. Die weisse Suspension wurde mit ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lsg. versetzt und 3mal mit Et<sub>2</sub>O extrahiert. Die wässr. Phase wurde nun mit festem K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> gesättigt und 5mal mit Et<sub>2</sub>O/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:1 extrahiert. Die org. Phasen wurden getrocknet und mit Aktivkohle entfärbt. Abdampfen des Lsgm. ergab 3,2 g (77%) **9**. <sup>1</sup>H-NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 10,2 (*s*, CHO); 7,4 (*t*, *J* = 7, H-C(4)); 7,1 (*d*, *J* = 7, H-C(3)); 6,85 (*d*, *J* = 7, H-C(5)); 4,0 (*q*, *J* = 7, H-C(1')); 3,87 (*s*, MeO); 2,18 (*s*, Me<sub>2</sub>N); 1,3 (*d*, *J* = 7, 3 H-C(1')).

3-Methoxy-N,N, $\alpha$ -trimethyl-2-[(methylamino)methyl]benzylamin (**9a**). Eine Lsg. aus 3,0 g (14,47 mmol) **9**, 9,0 ml (72,4 mmol) MeNH<sub>2</sub> (8,03*M* in EtOH) und 13 ml EtOH wurde mit 4,83 ml AcOH auf pH 6,5 gestellt, mit 0,91 g (14,47 mmol) NaCNBH<sub>3</sub> versetzt und 16 h gerührt. Nach Abdampfen von EtOH wurde die Lsg. langsam mit 4*N* HCl auf pH 1 gestellt und 20 min gerührt. Nach Zugabe von K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> bis pH 10 wurde die Lsg. mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert, die org. Phase getrocknet und eingedampft. Nach Säulenchromatographie (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/konz. NH<sub>3</sub>-Lsg. 7:3:0,3) erhielt man 2,0 g (64%) gelbes Harz. IR (Film): 3300 (br., H-N), 1600 (Arom.). <sup>1</sup>H-NMR (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7,2 (*t*, *J* = 7, H-C(5)); 7,08 (*d*, *J* = 7, H-C(6)); 6,75 (*d*, *J* = 7, H-C(4)); 3,88, 3,80 (*dd*, *J* = 12, CH<sub>2</sub>NH); 3,82 (*s*, MeO); 3,65 (*q*, *J* = 7, H-C( $\alpha$ )); 2,45 (*s*, MeNH); 2,20 (*s*, Me<sub>2</sub>N); 1,5–1,9 (br., NH); 1,3 (*d*, *J* = 7, Me-C( $\alpha$ )). FAB-MS: 223 (100, [M<sup>+</sup>H]<sup>+</sup>). EI-MS: 190 (58, [M - MeOH]<sup>+</sup>), 176 (100), 177 (60), 162 (60), 147 (28).

3-[1'-(Dimethylamino)ethyl]-2-[(methylamino)methyl]phenol (**9b**). Eine unter Eiskühlung hergestellte Lsg. von 13,1 g (59 mmol) **9a** in 130 ml 48% HBr-Lsg. wurde 16 h bei 110° gerührt. Nach Abkühlen wurde die Lsg. mit K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> gesättigt und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 5mal extrahiert. Die org. Phasen wurden getrocknet und eingedampft: 12,1 g gelbes harziges **9b** (quantitativ). <sup>1</sup>H-NMR (60 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7,3–6,7 (*m*, H-C(4), H-C(5), H-C(6)); 6,6 (br., OH); 4,2 (*s*, MeNH); 3,4 (*q*, *J* = 7, H-C(1')); 2,45 (*s*, CH<sub>2</sub>NH); 2,15 (*s*, Me<sub>2</sub>N); 1,3 (*d*, *J* = 7, Me-C(1')).

5-[1'-(Dimethylamino)ethyl]-3,4-dihydro-3-methyl-2H-1,3-benzoxazin-2-on (**3a**). Zu einer Lsg. aus 3,68 g (22,7 mmol) 1,1'-Carbonylbis[imidazol] und 45 ml abs. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> tropfte man innert 50 min bei -10 bis -15° eine Lsg. von 4,5 g (21,6 mmol) Phenol in 45 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Nach 60 min Rühren bei -10° und 2 h bei RT. gab man 20 ml 2*N* NaOH zu, extrahierte die org. Phase noch 1mal mit 2*N* NaOH, trocknete und dampfte ein. Nach Reinigung

<sup>5</sup>) Eine Mitteilung über die Kinetik und das *in-vivo*-Verhalten von (-)-**7a** ist in Vorbereitung. Kinetische Daten über das Racemat ( $\pm$ )-**7a** sind in [1] publiziert.

durch Säulenchromatographie ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  9:1) und Kristallisation aus  $\text{Et}_2\text{O}/\text{Pentan}$  erhielt man 3,3 g (62%) **3a**. Schmp. 68–71°. IR ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ): 3060 (H–C, arom.); 1760 (C=O).  $^1\text{H-NMR}$  (360 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7,22 (t,  $J = 7$ , H–C(7)); 7,12 (d,  $J = 7$ , H–C(6)); 6,90 (d,  $J = 7$ , H–C(8)); 4,65 (d,  $J = 18$ , H–C(4)); 4,53 (d,  $J = 18$ , H–C(4)); 3,28 (q,  $J = 7$ , H–C(1')); 3,15 (s, Me–N(3)); 2,2 (s,  $\text{Me}_2\text{N}$ ); 1,3 (d,  $J = 7$ , Me–C(1')). FAB-MS: 235 (100,  $[\text{MH}]^+$ ), 233 (30,  $[\text{M} - \text{H}]^+$ ), 190 (36), 189 (47). EI-MS: 234 (0,4,  $\text{M}^+$ ), 219 (5,3,  $[\text{M} - \text{Me}]^+$ ), 189 (100), 132 (44), 104 (18), 72 (34). Anal. ber. für  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$  (234,299): C 66,9, H 7,7, N 12,0, O 13,7; gef.: C 66,2, H 7,8, N 11,9, O 13,8.

4-[1'-(Dimethylamino)ethyl]-2-methoxybenzaldehyd (**10**). In eine auf  $-78^\circ$  gekühlte Lsg. aus 15 g (83,6 mmol) **8**, 12,6 ml (83,6 mmol) Tetramethylethylendiamin ( $\text{H}_2\text{O}$ -frei) und 200 ml  $\text{Et}_2\text{O}$  tropfte man innert 10 min 64,4 ml (83,6 mmol) *s*-BuLi (1,3M in Hexan). Nach 14 h Rühren bei  $0^\circ$  wurde auf  $-78^\circ$  gekühlt und mit 6,44 ml (83,6 mmol) abs. DMF umgesetzt. Nach 2 h Rühren bei  $0^\circ$  und 3 h bei RT. wurde die Lsg. mit ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lsg. versetzt und die wässr. Phase noch 3mal mit  $\text{Et}_2\text{O}$  extrahiert, getrocknet und eingedampft. Das Produkt wurde durch Säulenchromatographie gereinigt ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  9:1): 14,0 g (80,7%) **10**. Gelbes Öl.  $^1\text{H-NMR}$  (360 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 10,4 (s, CHO); 7,78 (d,  $J = 7,3$ , H–C(6)); 7,0 (s, H–C(3)); 6,95 (d,  $J = 7,3$ , H–C(5)); 3,95 (s, MeO); 3,22 (q,  $J = 7$ , H–C(1')); 2,22 (s,  $\text{Me}_2\text{N}$ ); 1,35 (d,  $J = 7$ , Me–C(1')); NOE von MeO mit H–C(6), H–C(3), CHO.

3-Methoxy-N,N, $\alpha$ -trimethyl-4-[(methylamino)methyl]benzylamin (**10a**). Analog **9a**. Ausbeute 60%.  $^1\text{H-NMR}$  (60 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7,25 (d,  $J = 7,2$ , H–C(5)); 6,85 (s, H–C(2)); 6,8 (d,  $J = 7,2$ , H–C(6)); 3,85 (s, MeO); 3,7 (s, NH); 3,15 (q,  $J = 7$ , H–C( $\alpha$ )); 2,4 (s, MeNH); 2,2 (s,  $\text{Me}_2\text{N}$ ); 1,35 (d,  $J = 7$ , Me–C( $\alpha$ )).

5-[1'-(Dimethylamino)ethyl]-2-[(methylamino)methyl]phenol (**10b**). Analog **9b**. Ausbeute 74%.  $^1\text{H-NMR}$  (60 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 6,9 (d,  $J = 7,2$ , H–C(3)); 6,75 (s, H–C(6)); 6,7 (d,  $J = 7,2$ , H–C(4)); 6,4 (br. s, OH); 3,85 (s, MeO); 3,15 (q,  $J = 7$ , H–C(1')); 2,35 (s, MeNH); 2,1 (s,  $\text{Me}_2\text{N}$ ); 1,25 (d,  $J = 7$ , Me–C(1')).

7-[1'-(Dimethylamino)ethyl]-3,4-dihydro-3-methyl-2H-1,3-benzoxazin-2-on (**3b**). Herstellung und Aufarbeitung analog **3a**. Ausbeute 78%. Schmp. (freie Base) 98–100°. IR ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ): 3060w (H–C, arom.); 2780w, 2820w, (Bollman-Banden); 1750s (C=O).  $^1\text{H-NMR}$  (360 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7,0–7,1 (m, H–C(5), H–C(6)); 6,95 (s, H–C(8)); 4,45 (s, 2H–C(4)); 3,25 (q,  $J = 7$ , H–C(1')); 3,12 (s, Me–N(3)); 2,20 (s,  $\text{Me}_2\text{N}$ ); 1,32 (d,  $J = 7$ , Me–C(1')). EI-MS: 234 (19,  $\text{M}^+$ ), 220 (18), 219 (100), 162 (58), 91 (22), 72 (100). Anal. ber. für  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$  (234,299): C 66,6, H 7,7, N 12,0, O 13,7; gef.: C 66,3, H 7,8, N 12,0, O 13,9.

3-Methoxy-N,N, $\alpha$ -trimethyl-4-(2-nitroethyl)benzylamin (**12**). Eine Lsg. von 7,8 g (37,6 mmol) **10** und 20 ml Nitromethan wurde 16 h bei RT. gerührt. Bei RT./i.HV. wurde das überschüssige Nitromethan abgezogen. Den Rückstand löste man in Toluol und kochte mit 2,1 equiv. TsOH 6 h unter dem Wasserabscheider. Nach Abziehen des Lsgm. wurde der Rückstand in verd.  $\text{K}_2\text{CO}_3$ -Lsg. aufgenommen und 5mal mit  $\text{Et}_2\text{O}$  extrahiert. Nach Eindampfen des Lsgm. wurde der Rückstand in Hexan aufgenommen, mit Aktivkohle behandelt, eingedampft und mit Säulenchromatographie ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  9:1) gereinigt: 4,7 g (50%) **12**.  $^1\text{H-NMR}$  (60 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8,2 (d,  $J = 14$ , H–C(2')); 7,85 (d,  $J = 14$ , H–C(1')); 7,4 (d,  $J = 8$ , H–C(5)); 7,05 (s, H–C(2)); 7,0 (d,  $J = 8$ , H–C(6)); 3,95 (s, MeO); 3,25 (q,  $J = 6$ , H–C( $\alpha$ )); 2,2 (s,  $\text{Me}_2\text{N}$ ); 1,3 (d,  $J = 6$ , Me–C( $\alpha$ )).

4-(2'-Aminoethyl)-3-methoxy-N,N, $\alpha$ -trimethylbenzylamin (**12a**). In eine Suspension von 2,85 g (75,11 mmol)  $\text{LiAlH}_4$  in 100 ml THF tropfte man bei 25–35° eine Lsg. von 4,7 g (18,7 mmol) **12**. Nach 1 h Rühren bei 45° und 3 h bei RT. wurden 9 ml ges.  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ -Lsg. unter Eiskühlung zugegeben. Man filterte und wusch den Filterkuchen mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Nach Abdampfen des Lsgm. wurde säulenchromatographisch ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{konz. NH}_3$ -Lsg. 8:2:0,1) gereinigt: 2,5 g (60%) **12a**.  $^1\text{H-NMR}$  (60 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7,05 (d,  $J = 6$ , H–C(5)); 6,85 (s, H–C(2)); 7,75 (d,  $J = 6$ , H–C(6)); 3,8 (s, MeO); 3,2 (q,  $J = 7$ , H–C( $\alpha$ )); 2,55–2,95 (m, 2H–C(1'), 2H–C(2')); 2,15 (s,  $\text{Me}_2\text{N}$ ); 2,0 (s,  $\text{NH}_2$ ); 1,3 (d,  $J = 7$ , Me–C(1')).

N-{2'-[4'-[1'''-(Dimethylamino)ethyl]-2''-methoxyphenyl]ethyl}formamid (**12b**). Eine Lsg. von 1,21 ml (12,8 mmol)  $\text{Ac}_2\text{O}$  und 0,504 ml (13,35 mmol)  $\text{HCOOH}$  wurde 1 h auf 60° erwärmt, mit 5 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  verdünnt und in eine Lsg. von 2,2 g (9,9 mmol) **12a** in 25 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  getropft. Nach 2 h Rühren bei RT. wurde die Lsg. eingedampft. Den Rückstand verteilte man zwischen  $\text{K}_2\text{CO}_3$ -Lsg. und  $\text{Et}_2\text{O}$ . Nach 3mal Extrahieren der wässr. Phase, Trocknen und Eindampfen wurde der Rückstand mit Säulenchromatographie ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{konz. NH}_3$ -Lsg. 9:1:0,1) gereinigt: 2,3 g (95%) **12b**.  $^1\text{H-NMR}$  (60 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8,1 (d,  $J = 2$ , CHO); 7,5 (br.,  $\text{NHCHO}$ ); 7,1 (d,  $J = 6$ , H–C(6')); 6,85 (s, H–C(3')); 6,8 (d,  $J = 6$ , H–C(5')); 3,8 (s, MeO); 3,1–3,7 (m, H–C(1''), 2H–C(1')); 2,6–3,1 (m, 2H–C(2')); 2,15 (s,  $\text{Me}_2\text{N}$ ); 1,3 (d,  $J = 7$ , Me–C(1''')).

3-Methoxy-N,N, $\alpha$ -trimethyl-4-[2-(methylamino)ethyl]benzylamin (**12c**). In eine Suspension von 697,3 mg (18,4 mmol)  $\text{LiAlH}_4$  in 30 ml THF tropfte man eine Lsg. von 2,3 g (9,18 mmol) **12b** in 10 ml THF. Nach 6 h Kochen unter Rückfluss wurden in die auf RT. gekühlte Lsg. 2,1 ml ges.  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ -Lsg. getropft. Nach 30 min Rühren wurde filtriert, der Rückstand sorgfältig mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gewaschen und das org. Eluat eingedampft. Säulenchromatographie ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{konz. NH}_3$ -Lsg. 8:2:0,2) ergab 1,2 g (55%) gelbes, harziges **12c**.  $^1\text{H-NMR}$  (60 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7,15 (d,  $J = 6$ , H–C(5)); 6,9 (s, H–C(2)); 6,8 (d,  $J = 6$ , H–C(6)); 3,8 (s, MeO); 2,9–3,4 (m, H–C( $\alpha$ ), NH); 2,75 (s,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ); 2,4 (s, MeNH); 2,15 (s,  $\text{Me}_2\text{N}$ ); 1,3 (d,  $J = 7$ , Me–C( $\alpha$ )).

5-[1'-(Dimethylamino)ethyl]-2-[2''-(methylamino)ethyl]phenol (**12d**). Eine Lsg. von 1,2 g (5,07 mmol) **12c** in 25 ml 48% HBr-Lsg. wurde 6 h unter Rückfluss gekocht, nach Abkühlen auf RT. langsam mit  $K_2CO_3$  versetzt und **12d** ausgesalzen. Nach 3mal Extrahieren mit  $Cl_2CH_2$  erhielt man nach Abdampfen des Lsgm. 1,12 g gelbes Harz, welches mittels Säulenchromatographie ( $CH_2Cl_2/MeOH/konz. NH_3$ -Lsg. 8:2:0,15) gereinigt wurde: 950 mg (84,2%) gelbes, harziges **12d**.  $^1H$ -NMR (60 MHz,  $CDCl_3$ ): 8,0 (s, OH, NH); 6,95 (d,  $J = 6$ , H-C(3)); 6,8 (s, H-C(6)); 6,65 (d,  $J = 6$ , H-C(4)); 3,2 (q,  $J = 7$ , H-C(1'')); 2,8 (br. s, 2 H-C(1''), 2 H-C(2'')); 2,45 (s, MeNH); 2,15 (s,  $Me_2N$ ); 1,3 (q,  $J = 7$ , Me-C(1')).

8-[1'-(Dimethylamino)ethyl]-4,5-dihydro-3-methyl-1,3-benzoxazepin-2(3H)-on (**4b**). In eine auf  $-15^\circ$  gekühlte Lsg. von 765,8 mg (4,25 mmol) 1,1'-Carbonylbis[imidazol] in 15 ml  $CH_2Cl_2$  tropfte man 900 mg (4,05 mmol) Phenol in 10 ml  $CH_2Cl_2$ . Man dampfte die Lsg. nach 14 h Rühren bei RT. ein, löste den Rückstand in Toluol und kochte 24 h unter Rückfluss. Nach Abdampfen und Säulenchromatographie ( $CH_2Cl_2/MeOH/konz. NH_3$ -Lsg. 19:1:0,1) erhielt man 610 mg (60,7%) **4b**. Fumarat-Salz: aus EtOH/Aceton umkristallisiert, Schmp. 139–141°.

$^1H$ -NMR (360 MHz, DMSO; Fumarat): 7,2 (d,  $J = 6$ , H-C(6)); 7,13 (d,  $J = 6$ , H-C(7)); 7,05 (s, H-C(9)); 3,55–3,65 (m, H-C(1'), 2H-C(4)); 3,02 (br. t,  $J = 6$ , 2H-C(5)); 2,96 (s, Me-N(3)); 2,23 (s,  $Me_2N$ ); 1,33 (d,  $J = 7$ , Me-C(1')).  $^1H$ -NMR (360 MHz,  $CDCl_3$ , freie Base): 7,05–7,15 (m, H-C(6), H-C(7), H-C(9)); 3,65 (td,  $J = 7$ , 2, 2 H-C(4)); 3,25 (q,  $J = 7$ , H-C(1'')); 3,08 (s, Me-N(3)); 3,03 (td,  $J = 7$ , 2, 2 H-C(5)); 2,18 (s,  $Me_2N$ ); 1,32 (d,  $J = 7$ , Me-C(1')). EI-MS: 249 (6,  $[MH]^+$ ), 248 (28,  $M^+$ ), 234 (31), 233 (100), 204 (12), 176 (29), 98 (36), 91 (20), 88 (26), 72 (96). Anal. ber. für  $C_{18}H_{24}N_2O_6$  (364,399; Fumarat): C 59,3, H 6,6, N 7,7, O 26,3; gef.: C 59,4, H 6,8, N 7,5, O 26,9.

2-(2'-Aminoethyl)-3-methoxy-N,N, $\alpha$ -trimethylbenzylamin (**11a**). Eine Lsg. von 4,0 g (19,3 mmol) **9**, 3,17 g (38,6 mmol) NaOAc und 5 ml Nitromethan in 5 ml MeOH wurde 16 h bei RT. gerührt. Das Lsgm. wurde bei RT. im HV. abdestilliert, der Rückstand in  $CH_2Cl_2$  gelöst, das NaOAc abfiltriert und das Lsgm. abgedampft. Den Rückstand löste man in 15 ml abs. THF und tropfte die Lsg. in eine Suspension von 3,66 g (96,5 mmol)  $LiAlH_4$  in 100 ml abs. THF. Nach 2 h Kochen unter Rückfluss wurde in die auf RT. gekühlte Lsg. 9,5 ml ges.  $Na_2SO_4$ -Lsg. getropft und nach 30 min filtriert. Den Filterkuchen wusch man mit 100 ml  $CH_2Cl_2$ . Nach Abziehen des Lsgm. wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt (Alox,  $CH_2Cl_2/EtOH$  9:1): 1,68 g (39%) reines **11a**. Gelbes Harz.  $^1H$ -NMR (60 MHz,  $CDCl_3$ ): 6,7–7,4 (m, H-C(4), H-C(5), H-C(6)); 3,8 (s, MeO); 3,65 (q,  $J = 7$ , H-C( $\alpha$ )); 3,4 (br. s,  $NH_2$ ); 2,9 (br. s,  $CH_2CH_2N$ ); 2,2 (s,  $Me_2N$ ); 1,3 (d,  $J = 7$ , Me-C( $\alpha$ )).

N-{2'-[1''-(Dimethylamino)ethyl]-6''-methoxyphenyl}ethylformamid (**11b**). Analog **12b**. Ausbeute 75%.  $^1H$ -NMR (360 MHz,  $CDCl_3$ ): 9,1, 8,28 (2 br. s,  $NHCHO$ , Rotamere); 7,2, 6,95, 6,8 (3m, H-C(3''), H-C(4''), H-C(5'')); 4,0 (q,  $J = 7$ , H-C(1'')); 3,71, 3,75 (2s, MeO, Rotamere); 3,4–3,6 (m, 2 H-C(1'')); 3,0–3,15 (m, 1 H-C(2'')); 2,7–2,8 (m, 1 H-C(2'')); 2,26, 2,23 (2s,  $Me_2N$ ); 1,32 (d,  $J = 7$ , Me-C(1'')). EI-MS: 250 (15,  $M^+$ ), 249 (12), 235 (32), 205 (23), 176 (36), 162 (40), 160 (52), 84 (55), 72 (100).

3-Methoxy-N,N, $\alpha$ -trimethyl-2-[2-(methylamino)ethyl]benzylamin (**11c**). Analog **12c**. Ausbeute 66%.  $^1H$ -NMR (60 MHz,  $CDCl_3$ ): 6,6–7,3 (m, H-C(4), H-C(5), H-C(6)); 3,8 (s, MeO); 3,3–3,7 (m, H-C( $\alpha$ ), N-H); 2,6–3,0 (m,  $CH_2CH_2N$ ); 2,4 (s, MeNH); 2,2 (s,  $Me_2N$ ); 1,3 (d,  $J = 7$ , Me-C( $\alpha$ )).

6-[1'-(Dimethylamino)ethyl]-4,5-dihydro-3-methyl-1,3-benzoxazepin-2(3H)-on (**4a**). Analog **12d** und **4b**.  $^1H$ -NMR (360 MHz,  $CDCl_3$ ): 7,25 (dd,  $J = 6,1$ , H-C(7)); 7,18 (t,  $J = 6$ , H-C(8)); 7,10 (dd,  $J = 6,1$ , H-C(9)); 3,58 (m, 2 H-C(4)); 3,42 (q,  $J = 7$ , H-C(1'')); 3,26 (m, 1 H-C(5)); 3,10 (m, 1 H-C(5)); 3,0 (s, Me-N(3)); 2,18 (s,  $Me_2N$ ); 1,30 (d,  $J = 7$ , Me-C(1')). EI-MS: 248 (15,  $M^+$ ), 233 (19,  $[M - CH_3]^+$ ), 203 (45), 146 (40), 72 (100).

Fumarat-Salz von **4a**: Umkristallisation aus EtOH/Aceton. Schmp. 169–171°. Anal. ber. für  $C_{18}H_{24}N_2O_6$  (364,399): C 59,3, H 6,6, N 7,7, O 26,3; gef.: C 59,0, H 6,6, N 7,4, O 26,3.

3-{4'-[1''-(Dimethylamino)ethyl]-2'-methoxyphenyl}prop-2-enitril (**14**). Eine Lsg. von 8,05 g (94,6 mmol) Cyanoessigsäure und 19,62 g (94,6 mmol) **10** in 20 ml Pyridin und 0,8 g (9,5 mmol) Piperidin wurde 14 h unter Rückfluss gekocht. Nach Abdampfen wurde der Rückstand in  $H_2O$  aufgenommen und 5mal mit  $Et_2O$  extrahiert. Die org. Phase wurde getrocknet ( $MgSO_4$ ) und eingedampft und der Rückstand mittels Säulenchromatographie gereinigt ( $CH_2Cl_2/EtOH$  9:1): 14,9 g (68%) **14**, (E/Z)-Gemisch.  $^1H$ -NMR (360 MHz,  $CDCl_3$ ): 8,05, 7,58 (2d,  $J = 9$ , 18, H-C(2) (E/Z)); 7,3 (d,  $J = 6$ , H-C(6'')); 6,92 (s, H-C(3'')); 6,90 (d,  $J = 6$ , H-C(5'')); 6,05, 5,48 (2d,  $J = 18$ , 9, H-C(1) (E/Z)); 3,9, 3,87 (2s, MeO (E/Z)); 3,15–3,25 (m, H-C(1'')); 2,20, 2,21 (2s,  $Me_2N$ ); 1,36, 1,35 (2d,  $J = 7$ , Me-C(1'') (E/Z)). FAB-MS 231 (100,  $[MH]^+$ ), 186 (50,  $[M - Me_2N]^+$ ).

4-(3-Aminopropyl)-3-methoxy-N,N, $\alpha$ -trimethylbenzylamin (**14a**). Eine Lsg. von 13,0 g (56,4 mmol) **14** und 175 ml konz.  $NH_4OH$ -Lsg. in 700 ml MeOH wurde mit 3 g Raney-Ni hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators und Eindampfen des Filtrats wurde der Rückstand chromatographiert ( $CH_2Cl_2/MeOH/konz.NH_3$ -Lsg. 9:1:0,1): 8,35 g (62,6%) **14a**.  $^1H$ -NMR (60 MHz,  $CDCl_3$ ): 7,10 (d,  $J = 6$ , H-C(5)); 6,85 (s, H-C(2)); 6,80 (d,  $J = 6$ , H-C(6)); 3,8 (s, MeO); 3,15 (q,  $J = 7$ , H-C( $\alpha$ )); 2,45–2,85 (m,  $CH_2CH_2CH_2$ ); 2,15 (s,  $Me_2N$ ); 1,65–2,0 (m,  $CH_2CH_2CH_2$ ); 1,3 (d,  $J = 7$ , Me-C( $\alpha$ )); 1,30 (s,  $NH_2$ ).

$N$ -{3'-[4'-[1'''-(Dimethylamino)ethyl]-2'-methoxyphenyl]propyl}formamid (**14b**). Analog **12b**. Ausbeute: 94,8% gelbes, harziges **14b**.  $^1\text{H-NMR}$  (60 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8,2 (br. s, CHO); 6,8–7,2 (*m*, H–C(3''), H–C(5''), H–C(6'')); 6,05–6,75 (br., NH); 3,85 (*s*, MeO); 3,0–3,5 (*m*, H–C(1''), 2 H–C(3'')); 2,65 (*t*, *J* = 8, 2 H–C(1'')); 2,25 (*s*,  $\text{Me}_2\text{N}$ ); 1,5–2,1 (*m*, 2 H–C(2'')); 1,35 (*d*, *J* = 7, Me–C(1'')).

3-Methoxy-*N,N,\alpha*-trimethyl-4-[3'-(methylamino)propyl]benzylamin (**14c**). Analog **12c**. Ausbeute 60%.  $^1\text{H-NMR}$  (60 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 6,65–7,2 (*m*, H–C(2), H–C(5), H–C(6)); 3,8 (*s*, MeO); 3,15 (*q*, *J* = 7, H–C( $\alpha$ )); 2,25–2,75 (*m*, 2 H–C(1'), 2 H–C(3'')); 2,35 (*s*, MeNH); 2,15 (*s*,  $\text{Me}_2\text{N}$ ); 1,95 (*s*, NH); 1,6–2,05 (*m*, 2 H–C(2'')); 1,3 (*d*, *J* = 7, Me–C( $\alpha$ )).

5-[1'-(Dimethylamino)ethyl]-2-[3'-(methylamino)propyl]phenol (**14d**). Eine Lsg. von 3,0 g (11,98 mmol) **14c** in 70 ml 48% HBr-Lsg. wurde 5 h unter Rückfluss gekocht. Die braune Lsg. wurde eingedampft, in MeOH gelöst und mit  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (fest) basisch gestellt. Nach 90 min Rühren wurde die Suspension eingedampft und der Rückstand mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die org. Phasen wurden mit Aktivkohle behandelt und eingedampft; 2,8 g (98,9%) gelbes **14d**.  $^1\text{H-NMR}$  (360 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 6,98 (*d*, *J* = 6 H–C(3)); 6,78 (*d*, *J* = 1, H–C(6)); 6,65 (*dd*, *J* = 6,1, H–C(4)); 3,2 (*q*, *J* = 7, H–C(1'')); 2,74 (*t*, *J* = 7, 2 H–C(1'')); 2,52 (*t*, *J* = 7, 2 H–C(3'')); 2,95 (*s*, MeNH); 2,2 (*s*,  $\text{Me}_2\text{N}$ ); 1,8–1,9 (*m*, 2 H–C(2'')); 1,35 (*d*, *J* = 7, Me–C(1'')); mit  $\text{D}_2\text{O}$  zwei austauschbare Protonen. EI-MS: 237 (8,  $[\text{MH}]^+$ ), 236 (18,  $\text{M}^+$ ), 222 (38), 221 (85), 193 (39), 191 (39), 161 (26), 72 (100).

9-[1'-(Dimethylamino)ethyl]-3,4,5,6-tetrahydro-3-methyl-2H-1,3-benzoxazocin-2-on (**5b**). In eine Lsg. von 2,36 g (10 mmol) **14d** in 150 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gab man 1,89 g (10,5 mmol) 1,1'-Carbonylbis[imidazol]. Nach 90 min Rühren wurde die Lsg. eingedampft, der Rückstand in 150 ml Xylol aufgenommen und 18 h unter Rückfluss gekocht. Nach Abkühlen wurde mit 1N NaOH extrahiert, getrocknet und die Xylol-Lsg. eingedampft. Nach Reinigung des Rückstandes mittels Säulenchromatographie ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  9:1) erhielt man 1,7 g (64,5%) hellgelbes, öliges **5b**. Fumarat-Salz: aus EtOH/Et<sub>2</sub>O umkristallisiert, Schmp. 154–157° (Zers.). IR ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ): 1740 (C=O).  $^1\text{H-NMR}$  (360 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7,22 (*s*, H–C(10)); 7,0–7,5 (*m*, H–C(7), H–C(8)); 3,53 (br. *t*, 2 H–C(4)); 3,28 (*q*, *J* = 7, H–C(1'')); 2,98 (*s*, Me–N(3)); 2,28 (br. *t*, 2 H–C(6)); 2,20 (*s*,  $\text{Me}_2\text{N}$ ); 1,9–2,0 (*m*, 2 H–C(5)); 1,35 (*s*, Me–C(1')). EI-MS: 262 (13,  $\text{M}^+$ ), 248 (23), 247 (100), 190 (17), 72 (94). Anal. ber. für  $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6$  (378, 426; Fumarat): C 60,3, H 6,9, N 7,4, O 25,4; gef.: C 60,2, H 7,1, N 7,2, O 25,4.

3-{2'-[1'-(Dimethylamino)ethyl]-6'-methoxyphenyl}prop-2-enitril (**13**). Analog **14**. Ausbeute: 86% gelbes, harziges **13**. IR (Film): 2220 (C=N), 1605, 1600 (H–C, Olefin, arom.).  $^1\text{H-NMR}$  (60 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8,1 (*d*, *J* = 16, H–C(2)); 6,75–7,50 (*m*, H–C(3), H–C(4), H–C(5)); 6,30 (*d*, *J* = 16, H–C(1)); 3,8 (*s*, MeO); 3,50 (*q*, *J* = 7, H–C(1'')); 2,2 (*s*,  $\text{Me}_2\text{N}$ ); 1,3 (*d*, *J* = 7, Me–C(1'')).

2-(3-Aminopropyl)-3-methoxy-*N,N,\alpha*-trimethylbenzylamin (**13a**). Analog **14a**. Ausbeute 77%.  $^1\text{H-NMR}$  (360 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7,1 (*t*, *J* = 6, H–C(5)); 7,0 (*d*, *J* = 6, H–C(6)); 6,66 (*d*, *J* = 6, H–C(4)); 3,73 (*s*, MeO); 3,40 (*q*, *J* = 7, H–C( $\alpha$ )); 2,5–3,9 (br.,  $\text{NH}_2$ ); 2,6–2,75 (*m*, 2 H–C(1''), 2 H–C(3'')); 2,13 (*s*,  $\text{Me}_2\text{N}$ ); 1,63 (*q*, *J* = 6, 2 H–C(2'')); 1,25 (*d*, *J* = 7, Me–C( $\alpha$ )). EI-MS: 237 (4,  $[\text{MH}]^+$ ), 236 (13,  $\text{M}^+$ ), 193 (22), 191 (22), 178 (31), 176 (100), 162 (46), 161 (27), 148 (54), 147 (44), 72 (90).

$N$ -{3'-[2'-[1'''-(Dimethylamino)ethyl]-6''-methoxyphenyl]propyl}formamid (**13b**). Analog **12b**. Ausbeute 91%.  $^1\text{H-NMR}$  (60 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8,15 (*s*, CHO); 6,67–7,3 (*m*, H–C(5''), H–C(4''), H–C(3''), NH); 3,8 (*s*, MeO); 3,45 (*q*, *J* = 7, H–C(1'')); 3,0–3,4 (*m*, 2 H–C(3'')); 2,4–2,9 (br. *t*, 2 H–C(1'')); 2,2 (*s*,  $\text{Me}_2\text{N}$ ); 1,6–1,9 (*m*, 2 H–C(2'')); 1,3 (*d*, *J* = 7, Me–C(1'')).

3-Methoxy-*N,N,\alpha*-trimethyl-2-[3'-(methylamino)propyl]benzylamin (**13c**). In eine auf 0° gekühlte Lsg. von 7,1 g (26,9 mmol) **13b** in 50 ml THF tropfte man 5,9 ml (59 mmol) 10N  $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ . Nach 3 h Rühren bei RT. wurde die Lsg. 14 h unter Rückfluss gekocht, abgekühlt und langsam mit MeOH versetzt. Nach Eindampfen der Lsg. wurde der Rückstand mit EtOH/4N HCl versetzt und 2 h unter Rückfluss gekocht. Die Lsg. wurde eingedampft, mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  und ges.  $\text{K}_2\text{CO}_3$ -Lsg. versetzt und die wässr. Phase noch 5mal mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Säulenchromatographie ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{konz. NH}_3$ -Lsg. 9:1:0,1) ergab 4,2 g (62%) gelbes harziges **13c**.  $^1\text{H-NMR}$  (360 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7,17 (*t*, *J* = 6, H–C(5)); 7,10 (*d*, *J* = 6, H–C(6)); 6,72 (*d*, *J* = 6, H–C(4)); 3,8 (*s*, MeO); 3,42 (*q*, *J* = 7, H–C( $\alpha$ )); 2,75 (*t*, *J* = 7, 2 H–C(3'')); 2,65 (*t*, *J* = 7, 2 H–C(1'')); 2,45 (*s*, MeNH); 2,20 (*s*,  $\text{Me}_2\text{N}$ ); 1,70 (*t*, *J* = 7, 2 H–C(2'')); 1,4–1,6 (br., NH); 1,30 (*d*, *J* = 7, Me–C( $\alpha$ )). EI-MS: 251 (4,  $[\text{MH}]^+$ ), 250 (22,  $\text{M}^+$ ), 205 (60), 190 (51), 178 (46), 148 (98), 72 (100).

3-[1'-(Dimethylamino)ethyl]-2-[3'-(methylamino)propyl]phenol (**13d**). Analog **14d**. Ausbeute 90%. Schmp. 102–105°.  $^1\text{H-NMR}$  (360 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7,10 (*t*, *J* = 6, H–C(5)); 7,03 (*dd*, *J* = 6,1, H–C(4)); 6,75 (*dd*, *J* = 6,1, H–C(6)); 3,33 (*q*, *J* = 7, H–C(1'')); 2,8–3,0 (*m*, 2 H–C(1'')); 2,50 (br. *t*, 2 H–C(3'')); 2,45 (*s*, MeNH); 2,20 (*s*,  $\text{Me}_2\text{N}$ ); 1,75–2,0 (br. *m*, 2 H–C(2'')); 1,3 (*d*, *J* = 7, Me–C(1'')); weder OH noch NH feststellbar, aber 2 mit  $\text{D}_2\text{O}$  austauschbare H. EI-MS: 237 (6,  $[\text{MH}]^+$ ), 236 (15,  $\text{M}^+$ ), 191 (71), 176 (38), 164 (32), 147 (25), 132 (51), 72 (100).

7-[1'-(Dimethylamino)ethyl]-3,4,5,6-tetrahydro-3-methyl-2H-1,3-benzoxazocin-2-on (**5a**). Analog **5b**. Ausbeute: 76% gelbes, öliges **5a**. Fumarat-Salz: Schmp. 191–193°. IR ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ): 1740 (C=O).  $^1\text{H-NMR}$  (360 MHz,

CDCl<sub>3</sub>): 7,1–7,2 (*m*, 3 arom. H); 3,45 (*q*, *J* = 7, H–C(1′)); 3,43 (*m*, 2 H–C(4)); 2,96 (*m*, 2 H–C(6)); 2,88 (*s*, Me–N(3)); 2,15 (*s*, Me<sub>2</sub>N); 1,75 (*m*, 2 H–C(5)); 1,25 (*d*, *J* = 7, Me–C(1′)). EI-MS: 262 (38, *M*<sup>+</sup>), 247 (39), 217 (51), 173 (46), 160 (28), 72 (100). Anal. ber. für C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> (378,426): C 60,3, H 6,9, N 7,4, O 25,4; gef.: C 60,2, H 7,0, N 7,3, O 25,5.

7-[1′-(Dimethylamino)ethyl]-3,4,5,6-tetrahydro-3-methyl-2H-1,3-benzoxazin-2-thion (**6a**). Zu einer Lsg. von 748,5 mg (4,2 mmol) 1,1′-(Thiocarbonyl)bis[imidazol] in 40 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> tropfte man bei –18° 945,5 mg (4 mmol) **13d** in 20 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Nach 30 min Rühren bei –18° und 30 min bei 0° wurde eingedampft und der Rückstand mit 60 ml Xylol versetzt und 40 h unter Rückfluss gerührt. Nach Abdampfen des Lsgm. wurde der Rückstand chromatographiert (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/konz. NH<sub>3</sub>-Lsg. 97:3:0,1): 700 mg **6a** (63%). Gelbliches Öl. Fumarat-Salz: aus EtOH umkristallisiert, Schmp. 183–185°. <sup>1</sup>H-NMR (360, DMSO; Hydrogen-fumarat): 7,45–7,50, 7,20–7,30 (*m*, 3 arom. H); 3,85 (*t*, *J* = 6, 2 H–C(4)); 3,76 (*q*, *J* = 6, 1 H–C(1′)); 3,31 (*s*, Me–N(3)); 2,85–3,0 (*m*, 2 H–C(6)); 2,20 (*s*, Me<sub>2</sub>N); 1,90–2,0 (*m*, 2 H–C(5)); 1,30 (*d*, *J* = 6, Me–C(1′)). EI-MS: 278 (4, *M*<sup>+</sup>), 263 (20, [*M* – 15]<sup>+</sup>), 233 (97), 218 (62), 200 (18), 190 (28), 164 (40), 160 (31), 72 (100). Anal. ber. für C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S (394,491): C 57,9, H 6,6, N 7,1, O 20,3, S 8,1; gef.: C 57,7, H 6,7, N 7,1, O 20,0, S 8,5.

(–)-{3-[1′-(Dimethylamino)ethyl]phenyl}-N-ethyl-N-methylcarbamat ((–)-**7a**). In eine Suspension von 43,6 g (1,82 mol) NaH in 1,3 l THF tropfte man innert 15 min 285,9 g (1,73 mol) (±)3-[1-(Dimethylamino)ethyl]phenol. Nach 30 min Rühren tropfte man 220,9 g (1,82 mol) *N*-Ethyl-*N*-methylcarbamoyl-chlorid hinzu, rührte 90 min bei RT. und dampfte ein. Den Rückstand nahm man mit 1 l Et<sub>2</sub>O und 0,5 l 1N NaOH auf. Die org. Phase wurde noch 2mal mit Et<sub>2</sub>O extrahiert, getrocknet und eingedampft. Den Rückstand reinigte man durch Vakuumdestillation (140–143°/0,2 Torr): 383 g gelbes (±)-**7a** (88,5%). Die Racemat-Spaltung erfolgte durch 3mal Umkristallisieren mit 1 equiv. (–)-Di-O,O′-(*p*-toluoyl)weinsäure aus MeOH/H<sub>2</sub>O 2:1. [*α*]<sub>D</sub> (Salz) = –81,2 (*c* = 5, MeOH). Schmp. 161–163° (Zers.). [*α*]<sub>D</sub> (freie Base) = –32 (*c* = 5, MeOH); ee = 99,3%. [*α*]<sub>D</sub> ((+)-*L*-Tartrat) = +4,7 (*c* = 5, MeOH). Die optische Reinheit wurde mit <sup>1</sup>H-NMR und chiralen Verschiebungsreagenzien bestimmt. <sup>1</sup>H-NMR (360 MHz, 150°, DMSO; (+)-*L*-Hydrogen-tartrat): 7,30 (*t*, *J* = 7,2, H–C(5)); 7,12 (*d*, *J* = 7,2, H–C(4)); 7,10 (br. *s*, H–C(2)); 7,0 (br. *d*, *J* = 7,2, H–C(6)); 6,75 (br. H<sub>2</sub>O, 2COOH); 4,2 (*s*, 2H–COH); 3,40 (*q*, *J* = 7, H–C(1′)); 3,38 (*q*, *J* = 7,5, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>N); 2,96 (*s*, MeN); 2,25 (*s*, Me<sub>2</sub>N); 1,34 (*d*, *J* = 7, Me–C(1′)); 1,17 (*t*, *J* = 7,2, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>N). EI-MS: 250 (24, *M*<sup>+</sup>), 249 (24, [*M* – H]<sup>+</sup>), 236 (40), 235 (99, [*M* – Me]<sup>+</sup>), 206 (10, [*M* – Me<sub>2</sub>N]<sup>+</sup>), 150 (18), 121 (8), 100 (5), 91 (13), 86 (76), 72 (100), 58 (93). Anal. ber. für C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub> (406,430; (+)-*L*-Tartrat): C 54,0, H 7,0, N 7,0, O 32,0; gef.: C 54,0, H 7,0, N 6,9, O 31,7.

3-Bromo-N,N,α-trimethylbenzylamin (**15**). Eine Lsg. aus 5,97 g (30 mmol) 3-Bromoacetophenon und 26,8 ml (150 mmol) Me<sub>2</sub>NH (5,6M in EtOH) in 18 ml EtOH wurde bei RT. mit 8,34 ml AcOH auf pH 6,5 gestellt. Nach Zugabe von 2,1 g (30 mmol) NaCNBH<sub>3</sub> wurde die Lsg. 4 Tage bei RT. gerührt. EtOH wurde abdestilliert und mit 4N HCl auf pH 1 gestellt und 3 h gerührt. Nach 3mal Extrahieren mit Et<sub>2</sub>O wurde die Lsg. mit K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> alkalisch gestellt und mit Et<sub>2</sub>O extrahiert. Nach Trocknen (MgSO<sub>4</sub>) und Abdampfen des Lsgm. erhielt man 4,8 g (70%) **15**. Leicht gelbliches Öl. <sup>1</sup>H-NMR (60 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7,45 (*s*, H–C(2)); 7,1–7,45 (*m*, H–C(4), H–C(5), H–C(6)); 3,15 (*q*, *J* = 7, H–C(α)); 2,15 (*s*, Me<sub>2</sub>N); 1,3 (*d*, *J* = 7, Me–C(α)).

S-{3-[1′-(Dimethylamino)ethyl]phenyl}-N-ethyl-N-(methyl)thiocarbamat (**7b**). In eine auf –78° gekühlte Lsg. von 1,14 g (5 mmol) **15** in 15 ml THF gab man 3,12 ml (5 mmol) BuLi (1,6N in Hexan). Nach 2 h Rühren bei –78° gab man 160,3 mg (5 mmol) elementaren S zu und rührte noch 90 min. Dann versetzte man die Lsg. mit 0,61 g (5 mmol) *N*-Ethyl-*N*-methylcarbamoyl-chlorid und rührte noch 1 h bei –78°. Nach 12 h Rühren bei RT. wurde die Lsg. eingedampft und aufgenommen in Et<sub>2</sub>O und ges. KHCO<sub>3</sub>-Lsg. Die wässr. Phase wurde noch 3mal mit Et<sub>2</sub>O extrahiert. Nach Trocknen und Eindampfen reinigte man das Produkt mittels Säulenchromatographie (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Me<sub>3</sub>OH/konz. NH<sub>3</sub>-Lsg. 19:1:0,1): 450 mg (33%) **7b**. Gelbes Öl. Fumarat: aus Aceton/Et<sub>2</sub>O umkristallisiert, Schmp. 112–115°. <sup>1</sup>H-NMR (360 MHz, DMSO, 150°; Fumarat): 7,4 (*s*, H–C((2))); 7,3 (*m*, H–C(4), H–C(5), H–C(6)); 3,42 (*q*, *J* = 6, H–C(1′), CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>N); 2,98 (*s*, MeN); 2,15 (*s*, Me<sub>2</sub>N); 1,3 (*d*, *J* = 6, Me–C(1′)); 1,15 (*t*, *J* = 6, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>N). EI-MS: 267 (4, [*M* + H]<sup>+</sup>), 226 (21, *M*<sup>+</sup>), 251 (99, [*M* – Me]<sup>+</sup>), 222 (6), 165 (23), 134 (42), 86 (72), 72 (100), 58 (76). Anal. ber. für C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S (382,48): C 56,5, H 6,9, N 7,3, O 20,8, S 8,4; gef.: C 57,0, H 6,9, N 7,1, O 21,0, S 8,0.

Röntgenstrukturanalyse von **4a**, **b**. Das Fumarat-Salz von **4a** und **4b** wurde aus *i*-PrOH umkristallisiert. Die Intensitäten von einem Einkristall wurden mit einem Enraf-Nonius-CAD4-Röntgendiffraktometer bei RT. gemessen. Die Strukturen wurden mittels direkter Methode unter Verwendung von SHELX86 [10] gelöst. Alle H-Atome wurden aus Differenz-Fourier-Karten entnommen und isotrop verfeinert. Es gab keinen messbaren Kristallzerfall, es wurden keine Adsorptionskorrekturen vorgenommen. Die Atomkoordinaten und anisotropen Temperaturfaktoren wurden deponiert im Cambridge Crystallographic Data Center, University Chemical Laboratory, Lensfield Road, Cambridge, CB2/EW, England. Kristalldaten in Tab.3.

Tab. 3. Kristalldaten von 4a, b

	4a	4b
Bruttoformel	C <sub>14</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> · C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	C <sub>14</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> · C <sub>2</sub> H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> · 2H <sub>2</sub> O
Molekulargewicht	364,4	342,4
a, b, c [Å]	6,364, 8,890, 16,209	9,659, 17,273, 11,169
Standardabweichungen	0,002, 0,003, 0,007	0,004, 0,010, 0,002
α, β, γ [°]	89,496, 95,828, 90,040	90,0, 102,672, 90,0
Standardabweichungen	0,031, 0,029, 0,027	0,014
Volumen [Å <sup>3</sup> ]	912,2	1792,0
Raumgruppe	P-1	P <sub>2</sub> <sub>1</sub> /a
Dichte (berechnet)	1,326	1,269
Moleküle/Zelle	2	4
Strahlung	CuK <sub>α</sub>	CuK <sub>α</sub>
θ-Bereich [°]	2–55	2–60
Gemessene Reflexe	2116 (> 2,5σ <sub>I</sub> )	2210 (> 2,5σ <sub>I</sub> )
R-Faktor (R, R <sub>w</sub> )	0,045, 0,042	0,049, 0,044
Kristallausmasse [mm]	0,15 × 0,25 × 0,45	0,25 × 0,25 × 0,25

*Messung der AChE-Aktivität.* Die Aktivität der AChE wurde nach der Methode von Ellman [11] bestimmt. Gewebe aus Rattenhirn wurde in 0,25 mM Phosphat-Puffer (pH 7,3 mit 1% Triton X-100) homogenisiert. Nach der Zentrifugation wurden Aliquote aus der klaren überstehenden Lsg. als Enzym-Quelle verwendet. Das Enzym wurde mit verschiedenen Konzentrationen des Inhibitors 15 min vorinkubiert, die enzymatische Reaktion durch Zugabe des Substrats (Acetylthiocholin-iodid 0,5 mM) gestartet und die Rest-Aktivität des Enzyms bestimmt.

## LITERATURVERZEICHNIS

- [1] A. Enz, in 'Current Research in Alzheimer Therapy', Eds. E. Giacobini und R. Becker, Verlag Taylor & Francis, New York, 1988.
- [2] a) D. M. Quinn, *Chem. Rev.* **1987**, 87, 955; b) A. Goldblum, M. Yoshimoto, C. Hansch, *J. Agric. Food Chem.* **1981**, 29, 277; c) Q. Yu, J. R. Atack, S. I. Rapoport, A. Brossi, *J. Med. Chem.* **1988**, 31, 2297.
- [3] F. H. Allen, S. Bellard, M. D. Brice, B. A. Cartwright, A. Doubleday, H. Higgs, T. Hummelink, B. G. Hummelink-Peters, O. Kennard, W. D. S. Motherwest, J. R. Rodgers, D. G. Watson, *Acta Crystallogr., Sect. B* **1979**, 35, 2331.
- [4] a) W. Hummel, K. Hurt, H.-B. Bürgi, *Helv. Chim. Acta* **1988**, 71, 1291; b) W. Hummel, A. Roszak, H.-B. Bürgi, *ibid.* **1988**, 71, 1281.
- [5] E. Stedman, E. Stedman, *J. Chem. Soc.* **1929**, 609.
- [6] P. Hofer, U. P. Fringeli, *Biophys. Struct. Mech.* **1981**, 8, 45.
- [7] M. Brufani, M. Marta, M. Pomboni, *Eur. J. Biochem.* **1986**, 157, 115.
- [8] C. Takayama, M. Akamatsu, T. Fujita, *Quant. Struct.-Act. Relat.* **1989**, 8, 90.
- [9] A. Fink, in 'Enzyme Mechanisms', Eds. M. I. Page und A. Williams, Royal Society of Chemistry, London, 1989, Kap. 10, S. 160.
- [10] G. M. Sheldrick, 'SHELX-86', Universität Göttingen, 1984.
- [11] G. L. Ellman, *Arch. Biochim. Biophys.* **1959**, 82, 70.