

Synthese von Ketamin-Derivaten und Untersuchung ihres pro-neuroplastischen
Potenzials unter verschiedenen Schwerkraftbedingungen



Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades

der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Universität zu Köln

vorgelegt von

Nils Drouvé

aus Leverkusen

angenommen in

Köln 2025

Kurzzusammenfassung

Neurodegenerative Erkrankungen und Depressionen beeinflussen den Alltag und die Lebensqualität der Betroffenen erheblich. Ähnliche neuropathologische Mechanismen werden auch im Zusammenhang mit der Raumfahrt und insbesondere den dort herrschenden Schwerelosigkeits-Bedingungen vermutet. Aktuelle Therapieansätze weisen Verbesserungspotenzial hinsichtlich ihres Nebenwirkungsprofils, des Wirkungseintritts sowie der Wirksamkeit insgesamt auf.

In dieser Arbeit wurden aufbauend auf einer zuvor etablierten Diels-Alder-Reaktionsroute verschiedene potenziell proneuroplastische Ketamin-Derivate synthetisiert, indem die bestehende Reaktionsroute optimiert wurde. Die synthetisierten Derivate wurden anschließend an primären Neuronen getestet, wobei proneuroplastische Effekte nachgewiesen wurden. Darüber hinaus zeigten Experimente unter Bedingungen von Hypergravitation und Mikrogravitation, dass sich die unterschiedlichen Gravitationsverhältnisse auf die Aktivität neuronaler Netzwerke auswirken können: Unter Mikrogravitation zeigte sich eine Tendenz zum Aktivitätsverlust, wobei unter Hypergravitation ein Aktivitätsanstieg beobachtet wurde. Durch die Vorbehandlung der Zellen mit den potentesten Derivaten konnten diese neuronalen Aktivitätsänderungen positiv beeinflusst werden.

Zukünftig sollen Experimente an Tiermodellen sowie auf der Internationalen Raumstation (ISS) durchgeführt werden, um die bisher erzielten Ergebnisse weiter zu validieren und den Effekt der Derivate in längeren Phasen der Schwerelosigkeit zu untersuchen.

Abstract

Neurodegenerative diseases and depression significantly impact the daily lives and quality of life of affected individuals. Similar neuropathological mechanisms are suspected to occur in the context of spaceflight, particularly under conditions of microgravity. Current therapeutic approaches show potential for improvement with respect to their side-effect profiles, onset of action, and overall efficacy.

In this project, building upon a previously established Diels–Alder reaction pathway, several potentially proneuroplastic ketamine derivatives were synthesized through optimization of the existing reaction route. The synthesized derivatives were subsequently tested on primary neurons, where proneuroplastic effects were demonstrated. Furthermore, experiments conducted under conditions of hypergravity and microgravity revealed that different gravitational conditions can influence the activity of neuronal networks: microgravity tended to reduce activity, whereas hypergravity led to an increase in activity. Pre-treatment of the cells with the most potent derivatives was able to positively modulate these gravity-induced changes in neuronal activity.

In the future, experiments on animal models as well as on the International Space Station (ISS) are planned to further validate the obtained results and to investigate the effects of the derivatives during extended periods of microgravity.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Neurodegeneration	1
1.2	Neurodegenerative Erkrankungen	1
1.2.1	Depressionen.....	1
1.2.2	Behandlungsmöglichkeiten der Depression.....	2
1.3	Ketamin	11
1.3.1	Ketamin Wirkmechanismus.....	12
1.3.2	Selektivität von Ketamin.....	14
1.3.3	Ketamin-Metabolismus	15
1.3.4	Hydroxynorketamin.....	17
1.3.5	Ketamin-Derivate	19
1.4	Bioverfügbarkeit.....	20
1.4.1	Lipinski-Rule-Of-Five.....	21
1.4.2	Blut-Hirn-Schranke	21
1.5	Gravitationsbiologie	22
1.5.1	Fallturm	23
1.5.2	Höhenforschungsrakete	23
1.5.3	Parabelflug.....	24
1.5.4	Neurobiologische Forschung unter veränderter Schwerkraft	25
1.5.5	Multielektroden Array (MEA)	26
2	Aufgabenstellung.....	27
3	Ergebnisse und Diskussion	29
3.1	Chemische Ergebnisse	29
3.1.1	Ergebnisse zu bekannten Syntheserouten	29
3.1.2	Ergebnisse zur von <i>H. Weber</i> etablierten Diels-Alder-Reaktionsroute	32
3.1.3	Diels-Alder-Reaktion.....	32
3.1.4	Optimierungen	43
3.1.5	Folgereaktionen.....	55
3.1.6	Synthese des Cyclohexenonamids	56
3.1.7	Synthese der Norketamin-Derivate.....	61
3.1.8	Enantioselektive Synthese.....	72
4.1	Untersuchung des pro-neuroplastischen Potenzials der synthetisierten Ketamin-Derivate unter verschiedenen Schwerkraftbedingungen.....	79

4.1.1	Analyse der Effekte neuartiger Ketamin-Derivate auf verschiedene neuronale Zellmodelle <i>in vitro</i>	79
4.1.2	Testung des Potenzials der Derivate zur Induzierung der Synapsen-Neubildung	80
4.1.3	Einfluss veränderter Gravitationsbedingungen und pharmakologischer Modulation auf die neuronale Netzwerkaktivität	89
5	Zusammenfassung und Ausblick	99
5.1	Chemische Ergebnisse	99
5.2	Ergebnisse der biologischen Untersuchungen	102
6	Experimenteller Teil	105
6.1	Allgemeine experimentelle Bedingungen	105
6.2	Versuchsvorschriften	110
6.2.1	Allgemeine Versuchsvorschriften	110
6.2.2	Ergebnisse zu bekannten Syntheserouten	112
6.2.3	Synthesen zur Erweiterung der DAR-Substanzbibliothek	133
6.2.4	Resynthese der etablierten DAR-Route	149
6.2.5	Optimierung des Dienophils	163
6.2.6	Optimierung des Diens	170
6.2.7	Optimierte Diels-Alder-Reaktion	174
6.2.8	Synthese von Cyclohexenonitrilen	180
6.2.9	Synthese von Cyclohexenonamiden	182
6.2.10	Synthese von Hydroxynorketamin-Derivaten	193
6.2.11	Sythese von <i>N</i> -Methyl-Hydroxyketamin-Derivaten	197
6.2.12	Synthese der Endderivate	199
6.2.13	Enantiomerenreine Synthese	205
6.3	Anhang	213
6.3.1	NMR-Spektren	213
6.3.2	HPLC Daten	245
6.3.3	Algorithmen zur Analyse der Feuerrate	248
7	Abkürzungsverzeichnis	259
	Literaturverzeichnis	264

1 Einleitung

1.1 Neurodegeneration

Neurodegeneration beschreibt den Rückgang, das Absterben oder den Funktionsverlust von Nervenzellen (Neuronen).^[1] Die Ursachen für das Einsetzen neurodegenerativer Prozesse sind häufig multifaktoriell und können unter anderem durch Exzitotoxizität, mitochondriale Dysfunktion, oxidativen Stress oder eine gestörte Proteostase bedingt sein.^[2,3] Darüber hinaus wird derzeit diskutiert, ob veränderte Schwerkraftbedingungen einen Einfluss auf das Auftreten neurodegenerativer Veränderungen haben könnte (siehe Kapitel 1.5). Neurodegeneration steht im Zusammenhang mit einer Vielzahl neurologischer Erkrankungen.

1.2 Neurodegenerative Erkrankungen

Zu neurodegenerativen Erkrankungen zählen Krankheiten, die durch den fortschreitenden Funktionsverlust und das Absterben von Neuronen im zentralen oder peripheren Nervensystem ausgelöst werden.^[1,4] Der Verlust neuronaler Zellen führt zu kognitiven und motorischen Einschränkungen und ist mit der Entstehung verschiedener Erkrankungen wie Alzheimer, Parkinson, Huntington, Demenz sowie Depressionen assoziiert.^[1] Die Anzahl der erfassten neurodegenerativen Erkrankungen und dazugehörigen Publikationen nimmt über die letzten Jahre stetig zu.^[5] Obwohl bereits einige therapeutische Ansätze und zugelassene Arzneimittel verfügbar sind, die den Krankheitsverlauf verlangsamen oder Symptome lindern können, besteht weiterhin ein erheblicher medizinischer Bedarf. Für zahlreiche neurodegenerative Erkrankungen fehlen bislang ausreichend wirksame Therapien, was die Entwicklung neuer Wirkstoffe zu einem dringlichen Forschungsziel macht.^[6]

Neurodegenerative Erkrankungen gehören zu den zentralen medizinischen und gesellschaftlichen Herausforderungen der Gegenwart und bilden den thematischen Rahmen der vorliegenden Arbeit, wobei ein besonderer Fokus auf Depressionen gelegt wird, die zunehmend im Kontext neurodegenerativer Prozesse betrachtet werden.

1.2.1 Depressionen

Laut WHO sind im Jahr 2023 ungefähr 3,8 % der Weltbevölkerung von Depressionen betroffen.^[7] Es gibt Hochrechnungen, die besagen, dass Depressionen bis 2030 die häufigsten Erkrankungen der Welt sein werden.^[8,9] Eine von sechs Personen in den USA erfährt einmal in ihrem Leben eine depressive Episode.^[10] Depressive Störungen können in nahezu allen Lebensphasen auftreten, wobei keine Altersgruppe grundsätzlich ausgenommen ist.^[11] Weltweit sind Schätzungen zufolge etwa 20 % der Bevölkerung im Laufe ihres Lebens von einer depressiven Verstimmung oder Depression betroffen.^[12,13]

Zu den Hauptsymptomen einer depressiven Störung zählen gedrückte Stimmung, Interessenverlust/Freudlosigkeit sowie Antriebsmangel bzw. erhöhte Ermüdbarkeit. Zusatzsymptome

umfassen Konzentrationsmangel, Gewichtsabnahme/Appetitlosigkeit, Schuldgefühle und Suizidgedanken.^[10,11,14-17] Die Erfassung dieser Symptome wird genutzt, um Depressionen mithilfe internationaler Klassifikationssysteme in verschiedene Episoden einzuteilen. Zur Erhebung werden verschiedene Fragebögen von *Hamilton*^[18], *Kessler*^[19] und *Lovibond*^[20] *et al.* verwendet.

Demnach entspricht eine „leichte depressive Episode“ dem Vorhandensein zweier Haupt- und zweier Zusatzsymptome. Bei einer „mittelgradigen depressiven Episode“ müssen zwei Haupt- und drei bis vier Zusatzsymptome zutreffen. Die „schwere depressive Episode“ weist über mindestens zwei Wochen drei Hauptsymptome und mindestens vier Zusatzsymptome auf.^[21] Im amerikanischen Klassifikationssystem DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition) werden „leichte depressive Episoden“ und „mittelgradige depressive Episoden“ als „minor depression“ bezeichnet. Die „schwere depressive Episode“ wird als „major depression“, auch bekannt als „Major Depressive Disorder“ (MDD) aufgeführt.^[21] Betroffene Personen sind im Alltag beeinträchtigt, wodurch deren Lebensqualität über einen längeren Zeitraum sinkt.^[22] Depressionen stellen hinsichtlich der persönlichen sowie gesellschaftlichen Belastungen ein relevantes globales Gesundheitsproblem dar. Die Entwicklung wirksamer und nachhaltiger Therapieansätze ist daher von maßgeblichem öffentlichem Interesse.

Auslöser von MDD sind meist multifaktoriell und ein Zusammenspiel von genetischen, psychologischen und sozialen Faktoren. Beispielsweise konnte ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von MDD und sozialen Faktoren aufgezeigt werden.^[23] Die Jahreszeit und die innere Uhr scheinen ebenfalls eine Rolle zu spielen. Im Winter und Herbst werden überdurchschnittlich viele Fälle von MDD dokumentiert, welche auch als „saisonale Depression“ bezeichnet werden.^[16] Das Geschlecht der betroffenen Person wird häufig als Faktor berücksichtigt, nachdem Frauen prozentual gesehen häufiger betroffen sind als Männer.^[24] Signifikant höhere Fallzahlen konnten auch bei jungen Erwachsenen mit geringerem Jahreseinkommen (<19.999 \$ [US-Dollar] oder weniger) und Personen mit Substanzmissbrauch (Alkohol oder andere Drogen) im Vergleich zum Durchschnitt beobachtet werden.^[17,25]

1.2.2 Behandlungsmöglichkeiten der Depression

Die verschiedenen medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten der Depression basieren auf unterschiedlichen Hypothesen zur Entstehung dieser multifaktoriellen Erkrankungen, die im Folgenden erläutert werden.

1.2.2.1 Hypothesen zur Entstehung von Depressionen

Es existieren mehrere Hypothesen zur Entstehung von Depressionen, die unter verschiedenen Gesichtspunkten betrachtet werden können, wie zum Beispiel soziale, genetische oder neurobiologische Faktoren. Dabei gibt es teilweise Überschneidungen zwischen den einzelnen Hypothesen. In den

folgenden Kapiteln werden ausschließlich neurobiologische Hypothesen betrachtet und die daraus resultierenden Zielstrukturen für eine medikamentöse Behandlung aufgezeigt.

1.2.2.2 Monoamin-Hypothese

Die Monoamin-Hypothese wurde in den 1950er Jahren aufgestellt^[26] und postuliert, dass Depressionen primär durch ein Defizit an Neurotransmittern (im Speziellen Serotonin und Noradrenalin) im zentralen Nervensystem entstehen.^[27,28] Die Neurotransmitter sind in Vesikeln innerhalb der präsynaptischen Endigung eines Neurons (Präsynapse) lokalisiert. Bei einem gesunden Menschen werden diese aufgrund eines Reizes (wie etwa Freude oder ähnlichen Stimuli) in den synaptischen Spalt freigesetzt und binden an postsynaptischen Spines an die jeweiligen dort vorkommenden Neurotransmitter-Rezeptoren.^[29] Dadurch werden verschiedene Signalkaskaden ausgelöst und unter anderem die neuronale Plastizität erhöht. (siehe Abbildung 1).^[30]

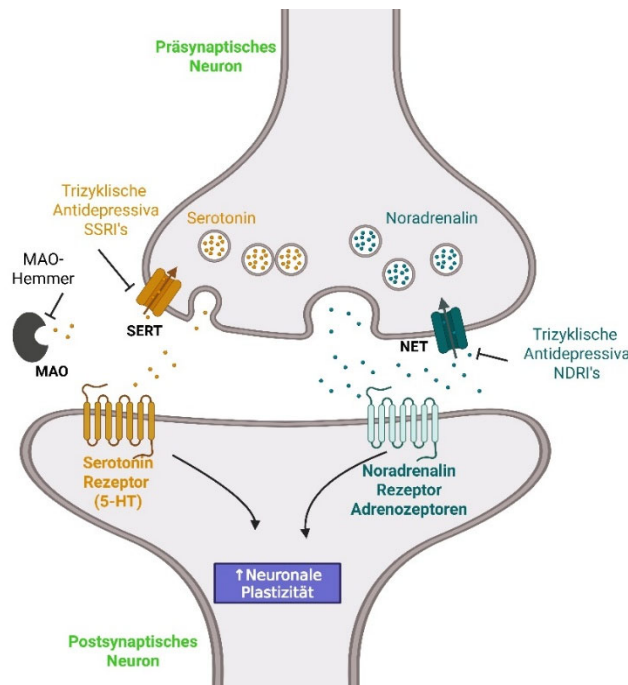
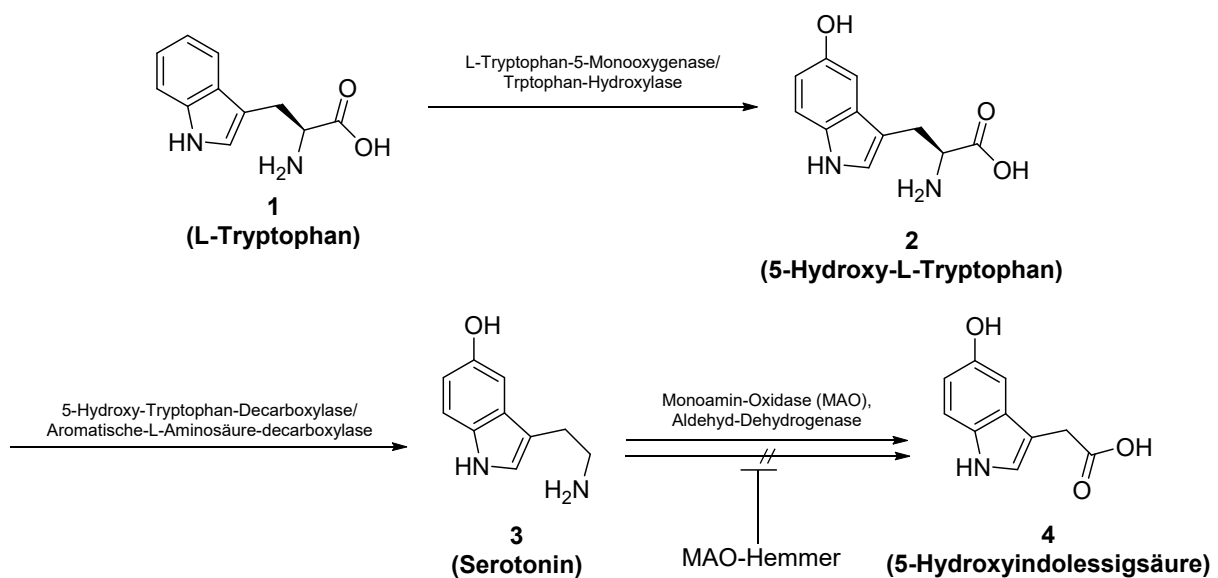


Abbildung 1: Übersicht der Monoamin-Hypothese und die biologischen Angriffspunkte sowie die Hemmung dieser.

Die Hypothese wurde durch Experimente mit Reserpin unterstützt. Reserpin hemmt den vesikulären Monoamintransporter (VMAT), wodurch einige Neurotransmitter nicht mehr in Vesikel eingeschlossen und stattdessen abgebaut werden.^[31,32] Es konnte beobachtet werden, dass die Gabe von Reserpin bei Menschen und Tieren Depressionen auslöste, die nach dem Absetzen des Medikaments zurückgingen.^[30,32–34]

Um das Defizit an Neurotransmittern auszugleichen, bestand ein erster Therapieansatz darin, den erkrankten Patienten die jeweiligen Neurotransmitter zu verabreichen. Dieser Ansatz scheiterte jedoch an der begrenzten Bioverfügbarkeit der Substanzen und deren eingeschränkter Passage durch die Blut-Hirn-Schranke (siehe Kapitel 1.4).^[35]

Folglich wurden Strategien verfolgt, die über einen indirekten Weg die Neurotransmitter-Konzentration erhöhen sollten. Eine erfolgreiche Strategie stellte die Gabe von Monoaminoxidase-Hemmern (MAO-Hemmern), wie etwa Iproniazid (**5**), dar, das ursprünglich als Anti-Tuberkulose-Medikament entwickelt wurde. Durch die Entdeckung der stimmungsaufhellenden „Nebenwirkungen“ wurde Iproniazid (**5**) als Antidepressivum im Jahr 1958 als Off-Label-Behandlung bei depressiven Patienten verwendet.^[36,37] Die Monoaminoxidase ist ein Enzym, das biogene Amine (z.B. Serotonin (**3**), Dopamin, Adrenalin und Noradrenalin) abbaut.^[38] Über die Hemmung der Monoaminoxidase wird der Abbau der Monoamine verhindert, wodurch diese länger im synaptischen Spalt verweilen (siehe Abbildung 1 und Schema 1).



Schema 1: Entstehung und Abbau von Serotonin im Körper.

Die erste Generation der MAO-Hemmer waren irreversible Inhibitoren und zeigten schwerwiegende Nebenwirkungen und Wechselwirkungen bei der gleichzeitigen Einnahme von tyraminhaltiger Nahrung und anderen Medikamenten.^[39–41] Der antidepressive Effekt ließ sich später jedoch speziell auf die Hemmung des Isoenzym MAO_A zurückführen.^[42] Daher wurden MAO_A-Hemmer Moclobemid (**6**) und Brofaromin entwickelt, welche nicht die Wechselwirkungen der irreversiblen MAO-Hemmer aufweisen.^[42,43] Obwohl MAO-Hemmer in der Behandlung therapieresistenter Depressionen Wirksamkeit zeigen können, gelten sie aufgrund ihres ungünstigen Nebenwirkungsprofils (orthostatische Hypotonie, Schlafstörungen, sexuelle Funktionsstörungen sowie gastrointestinale Beschwerden) nicht als Mittel der ersten Wahl.^[44]

Alternativ oder ergänzend kommen daher häufig trizyklische Antidepressiva zum Einsatz, die ein anderes Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil aufweisen. Als erstes trizyklisches Antidepressivum, dessen Name von der chemischen Struktur abgeleitet ist, wurde Imipramin (Tofranil®) (**7**) von der Food and Drug Administration (FDA) als Medikament für MDD in den USA zugelassen. Imipramin (**7**) hat

eine strukturelle Verwandtschaft zu dem erfolgreichen Antipsychotikum Chlorpromazin (**8**).^[45-47] Trizyklische Antidepressiva hemmen die präsynaptischen Wiederaufnahme-Transporter von Noradrenalin und Serotonin.^[48] Die Hemmung der Wiederaufnahme führt zu erhöhten Konzentrationen von Noradrenalin und Serotonin im synaptischen Spalt, wodurch der antidepressive Effekt entsteht.^[49] Die meisten trizyklischen Antidepressiva weisen eine höhere Affinität für den Noradrenalin-Transporter auf.^[50] Zusätzlich werden jedoch unspezifisch drei postsynaptische Rezeptortypen (adrenerg, muskarinerg und histaminerg) blockiert, was unerwünschte Nebenwirkungen wie Schwindel, Gedächtnisstörungen und Schläfrigkeit auslöst.^[48,49] Trotz dieser Nebenwirkungen werden die trizyklischen Antidepressiva aufgrund der geringeren Nebenwirkungen im Vergleich zu den MAO-Hemmern häufig favorisiert.^[45,47]

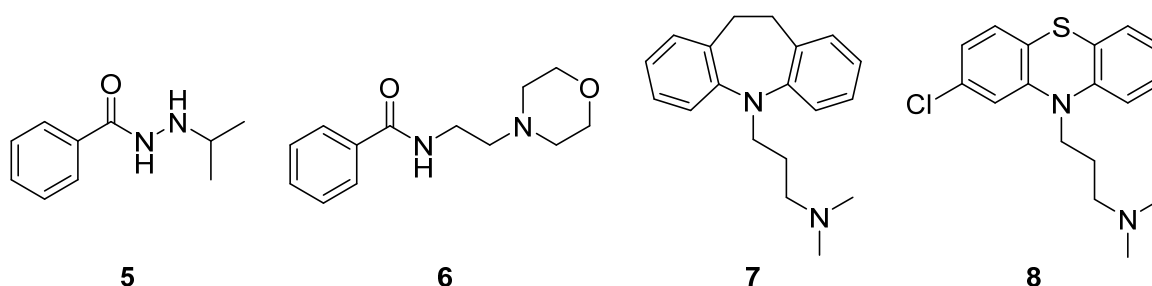


Abbildung 2: Von links nach rechts: Iproniazid (**5**), Moclobemid (**6**), Imipramin (**7**) und Chlorpromazin (**8**).

Mit den Selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern (SSRIs) entstand eine neue Generation an Antidepressiva. Fluoxetin war das erste entwickelte SSRI, dem bald weitere SSRIs wie Sertralin, Citalopram, Paroxetin, Escitalopram und Fluvoxamin folgten, die alle kurz darauf auf den Markt gebracht wurden.^[51] Die SSRIs sind deutlich selektiver (20-1500-fach) für Serotonin gegenüber Noradrenalin und haben eine geringe Bindungsaffinität an postsynaptische Rezeptoren (adrenerg, muskarinerg, histaminerg und dopaminerg). Wirkstoffe wie Fluoxetin und Citalopram induzieren keinen präsynaptischen Ausstoß von Serotonin oder Noradrenalin. Zudem ist ihre Bindungsaffinität an den postsynaptischen Serotoninrezeptoren lediglich schwach ausgeprägt.^[50] Im Vergleich zu den zuvor beschriebenen Antidepressiva sind SSRIs verträglicher. Häufig beobachtete Nebenwirkungen betreffen vor allem das zentrale Nervensystem, den Magen-Darm-Trakt und die sexuelle Funktionsfähigkeit.^[52,53] In der Folge wurde mit Bupropion ein Noradrenalin- und Dopamin-Wiederaufnahmehemmer (NDRI) entwickelt.^[54] Der antidepressive Effekt ist mit dem der SSRIs vergleichbar, jedoch ist das Nebenwirkungsprofil im Vergleich zu SSRIs und trizyklischen Antidepressiva deutlich verbessert.^[52,53,55] Besonders im Hinblick auf die sexuelle Funktionsstörung wurden signifikante Verbesserungen beobachtet.^[56]

Eine weitere Klasse von Medikamenten, die die Wiederaufnahme von Serotonin und Noradrenalin hemmen, sind die selektiven Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer (SNRIs). Dazu gehören unter anderem Venlafaxin, Duloxetine und Milnacipran. Verglichen mit den SSRIs ist eine leicht

verbesserte Wirksamkeit zu beobachten.^[57] Das Nebenwirkungsprofil ist jedoch ähnlich dem der SSRIs.^[56,58]

Obwohl die auf der Monoamin-Hypothese basierenden pharmakologischen Therapien vielen Patienten Linderung verschaffen, sind sie nicht frei von negativen Begleiterscheinungen. Zu den häufigen Nebenwirkungen gehören Übelkeit, Schlaflosigkeit und sexuelle Funktionsstörungen.^[56,58–61] Zusätzlich kann es bis zu mehreren Wochen dauern, bis der antidepressive Effekt einsetzt.^[62,63] Die Zusatzsymptome der Depression wie Antriebslosigkeit werden schneller behoben, wodurch ein erhöhtes Suizidrisiko beobachtet werden konnte.^[64,65] Darüber hinaus sprechen nicht alle depressiven Menschen auf die Behandlung an.^[65] Etwa 40-50 % der mit klassischen Antidepressiva behandelten Personen erfahren keine Remission,^[66] während 30 % der mit einer schweren depressiven Episode diagnostizierten Patienten behandlungsresistent sind.^[67] Es wird deutlich, dass weitere Ursachen und biologische Prozesse in Verbindung mit Depression erforscht werden müssen. Ein weiterer Ansatz zur Behandlung von Depressionen resultiert aus der im Folgenden beschriebenen Glutamat-Hypothese.

1.2.2.3 Glutamat-Hypothese

Die Glutamat-Hypothese berücksichtigt den Einfluss der Glutamat-Rezeptoren bei Depressionen. Glutamat ist ein Neurotransmitter im zentralen Nervensystem, der eine komplexe Rolle in verschiedenen Prozessen im Gehirn spielt. Es ist an der synaptischen Plastizität, der neuronalen Differenzierung, dem neuronalen Überleben sowie an Lernprozessen und der Gedächtnisbildung beteiligt.^[68–70]

Das glutamaterge System wird durch das Zusammenspiel verschiedener Zelltypen, einschließlich Neuronen und Astrozyten, reguliert. Die Präsynapse eines Neurons, die Postsynapse eines anderen Neurons und ein Astrozyt sind an diesen Prozessen beteiligt (siehe Abbildung 3).^[71–73]

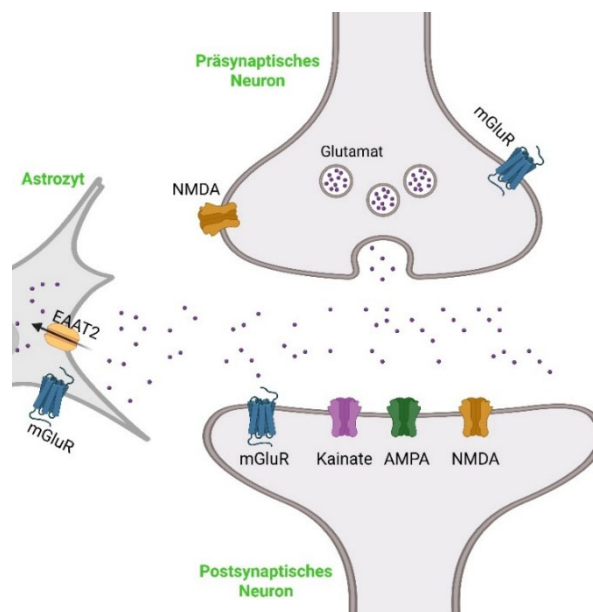


Abbildung 3: Dreiteilige glutamaterge Synapse und potenzielle biologische Angriffspunkte, modifiziert nach Hillhouse *et al.*^[74]

Glutamat wird kontinuierlich im Gehirn freigesetzt und beeinflusst die Regulierung mehrerer Signalwege.^[75,76] Es wird vom präsynaptischen glutamatergen Neuron in den synaptischen Spalt abgegeben und bindet sowohl an das nachgeschaltete Neuron (postsynaptisch) als auch an verschiedenen Glutamat-Rezeptoren umliegender Astrozyten. Anschließend wird das ausgeschüttete Glutamat vermehrt über den „excitatory amino acid transporter 2“ (EAAT2) von Astrozyten wieder aufgenommen (siehe Abbildung 3).^[71] Darüber hinaus kann Glutamat auch über EAAT1, der ebenfalls in Astrozyten vorkommt, sowie über EAAT3 und EAAT4 von Neuronen wieder aufgenommen werden.^[77]

Glutamat-Rezeptoren werden in ionotrope und metabotrope Rezeptoren unterteilt. Zu den ionotropen Rezeptoren gehören der NMDAR (N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor), der AMPAR (α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionsäure-Rezeptor) und der Kainat-Rezeptor (KAR).^[68,70] Die ionotropen Rezeptoren sind permeabel für Kationen wie Natrium oder Calcium, was zur Depolarisierung des Neurons führen und dadurch eine Signalkaskade auslösen kann.^[71]

Die Dysregulation des glutamatergen Signalwegs wird mit mehreren neurodegenerativen Erkrankungen, wie zum Beispiel Alzheimer^[78,79], Amyotrophe Lateralsklerose (ALS)^[80,81], Chorea Huntington^[82] und Parkinson^[83] in Zusammenhang gebracht.^[84] Bei depressiven Personen konnten veränderte Glutamatkonzentrationen im Plasma und im Serum im Vergleich zu gesunden Menschen beobachtet werden.^[85,86] Dabei konnte ein Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Depression und der Glutamatkonzentration festgestellt werden.^[87] Bei diesen Publikationen ist zu beachten, dass es sich um behandelte Patienten handelt, wohingegen in unbehandelten Patienten keine Veränderung der Konzentration beobachtet werden konnte.^[88] Zudem beinhalten die Studien nur kleine Fallzahlen von 15 bis 35 Patienten und die Messungen fanden an unterschiedlichen Gehirnregionen statt. Dennoch ist bei Depressionen von einer Dysbalance der Glutamatkonzentration auszugehen. Ein Ziel potenzieller Therapie-Maßnahmen ist es daher, diese Dysbalance zu normalisieren. Im Falle der Glutamat-Hypothese zur Entstehung von Depressionen scheinen die durch die Glutamat-Rezeptoren ausgelösten nachgelagerten Signalkaskaden einen großen Einfluss auf die Dysbalance zu haben.^[89–91] Die an den Glutamat bezogenen Prozessen beteiligten Rezeptoren können deshalb als potenzielle biologische Angriffspunkte für die Entwicklung neuer Behandlungsmethoden betrachtet werden. Neben NMDA- und AMPA-Rezeptoren spielen auch Kainat-Rezeptoren (KAR)^[92–97] sowie die metabotropen Rezeptoren (mGluR2, mGluR3 und mGluR5)^[68,70,98–102] eine Rolle bei der Entwicklung neuronaler Netzwerke und der Gedächtnisbildung. Darüber hinaus sind sie an pathophysiologischen Prozessen bei neurodegenerativen und psychiatrischen Erkrankungen beteiligt^[103–111] und gelten als vielversprechende potenzielle Ziele für die Entwicklung neuartiger Antidepressiva.^[102,112–114]

In dieser Arbeit wird im Folgenden der Fokus auf die zwei prominentesten Rezeptoren und deren Funktionsweise und Relevanz in der Antidepressiva-Forschung gelegt.

1.2.2.3.1 NMDA-Rezeptor

Der ionotrope NMDAR (N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor) ist ein tetraheteromerer Komplex, der aus sieben Untereinheiten (GluN1, GluN2 A-D, GluN3 A-B) gebildet werden kann (siehe Abbildung 4).^[115,116] Damit der Rezeptor funktional ist, muss er aus mindestens einer GluN1- und einer GluN2-Untereinheit zusammengesetzt sein.^[117,118] Für die Rezeptor-Aktivierung müssen drei Bedingungen erfüllt werden: Demnach muss sowohl die Glycin- oder die D-Serin-Bindungsstelle an der GluN1-Untereinheit als auch die Glutamat-Bindungsstelle an der GluN2-Untereinheit besetzt sein.^[115,117] Zusätzlich muss das Magnesium-Ion, welches den Rezeptor im Ruhezustand blockiert, entfernt werden.^[119] Dies geschieht durch eine Depolarisierung des Neurons, die durch die wiederholte Aktivierung von Rezeptoren, die bei der schnellen, exzitatorischen Neurotransmission beteiligt sind (z. B. AMPARs), ausgelöst wird.^[120] Wenn eine Bindung an den NMDAR gleichzeitig mit einer Depolarisierung des Neurons stattfindet, öffnet sich der NMDAR.^[119] Dies führt dazu, dass Natrium- und Kalzium-Ionen in das postsynaptische Neuron strömen, was weitere Signalkaskaden in Gang setzt.^[118]

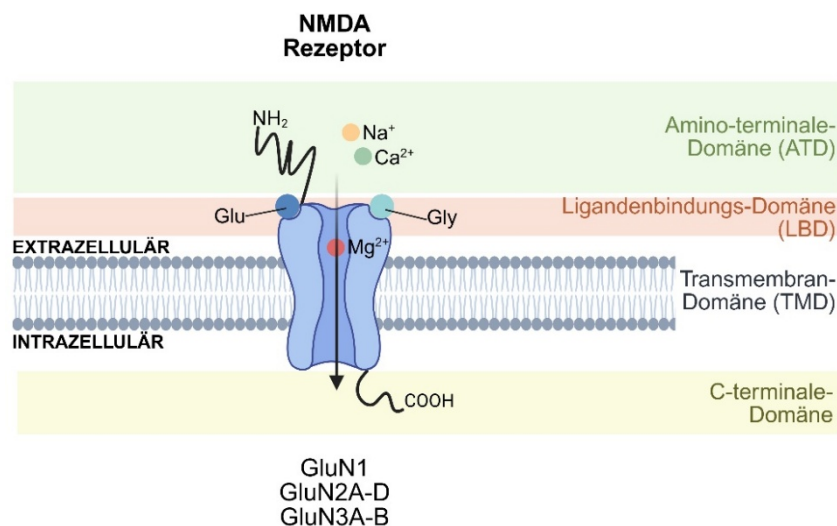


Abbildung 4: Aufbau des NMDA-Rezeptors modifiziert nach L. Drouvé.^[121]

Seitdem beobachtet wurde, dass unter der Behandlung mit Ketamin, einem Anästhetikum und NMDAR-Antagonist, ein antidepressiver Effekt auftritt, wurde vermehrt an der Signalkaskade des NMDAR geforscht, um herauszufinden, welche Prozesse für diesen antidepressiven Effekt verantwortlich sind.^[122] Auch andere NMDAR-Antagonisten wurden in klinischen Studien auf ihre Wirkung als Antidepressiva getestet. Allerdings konnten in Studien mit Memantin, einem unkompetitiven NMDAR-Antagonisten, in drei doppelblinden, randomisierten und placebokontrollierten Studien keine signifikanten antidepressiven Effekte beobachtet werden.^[123–125] Für Lanicemin, einen weiteren NMDAR-Antagonisten, gibt es Studien, die eine signifikante Verbesserung von depressiven Symptomen gegenüber der Placebo-Gabe in austerapierten Patienten zeigen.^[126] Diese Ergebnisse konnten allerdings in einer doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten

Phase-2-Studie nicht reproduziert werden.^[127] Auch der für die GluN2B-Untereinheit spezifische Antagonist MK-0657 (Cerc-301) konnte keine signifikanten antidepressiven Effekte erzeugen.^[128] Eine Behandlung mit der ähnlich wirkenden Substanz CP-101,606 (Traxoprodil) zeigte jedoch eine signifikante Verbesserung im Vergleich zur Placebogruppe. Allerdings wurden starke Nebenwirkungen ausgelöst, sodass die Studie abgebrochen wurde.^[128,129]

Zusammenfassend konnte bisher kein getesteter NMDAR-Antagonist die Ergebnisse von etablierten Antidepressiva-Behandlungen reproduzieren. Dies lässt den Schluss zu, dass neben dem NMDAR auch weitere Zielstrukturen im Glutamatsystem für die medikamentöse Behandlung von Depressionen von Bedeutung sein könnten.

1.2.2.3.2 AMPA-Rezeptor

Ein weiterer ionotroper Glutamat-Rezeptor ist AMPAR, der ebenfalls als heterotetramerer Ionenkanal vorliegt und aus vier verschiedenen Untereinheiten gebildet wird (GluA1, GluA2, GluA3 und GluA4) (siehe Abbildung 5).^[130–133]

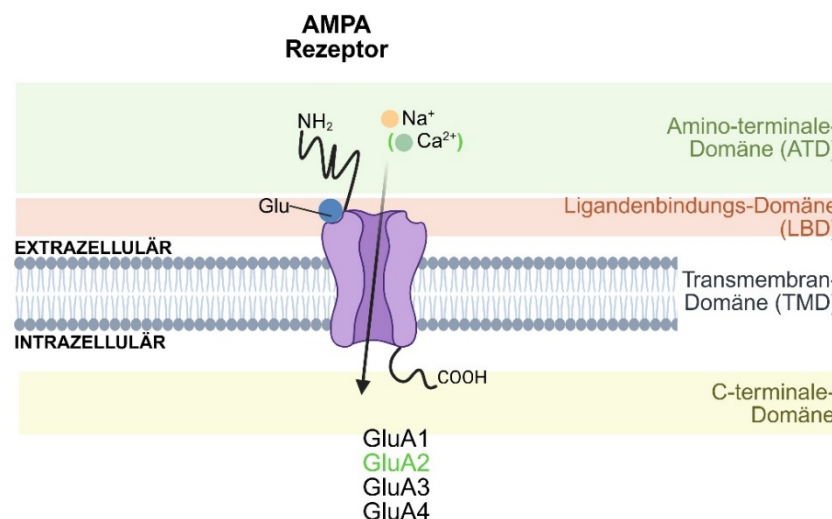


Abbildung 5: Aufbau des AMPA-Rezeptors, modifiziert nach L. Drouvé.^[121]

Diese AMPAR Untereinheiten wiederum haben hydrophobe Domänen, welche mit TM1-4 bezeichnet werden.^[92] Jede Untereinheit trägt unterschiedlich zur Kanaldynamik und Ionenselektivität bei. Damit der AMPAR funktional wird, ist es nötig, dass sich vier Untereinheiten zusammenfügen. Die Bildung eines funktionalen AMPARs setzt voraus, dass Glutamat an die jeweiligen Untereinheiten bindet und diese sich zu Tetrameren zusammenfinden. Dabei können diese von einer oder von verschiedenen Untereinheiten stammen.^[134] Durch eine Aktivierung des Rezeptors kann die Signalkaskade der verschiedenen Untereinheiten ausgelöst werden.^[135] Die AMPARs auf der Postsynapse von hippocampalen Neuronen treten typischerweise in einer Verteilung von 80 % aus GluA1- und GluA2- und 20 % aus GluA2- und GluA3-Untereinheiten auf.^[136] Durch die Aktivierung des Kanals können Ionen durch die neuronale Membran fließen, wodurch, ähnlich wie bei der Aktivierung von

NMDARs, Signalkaskaden ausgelöst werden, die für die synaptische Plastizität wichtig sind.^[137] Dieser Prozess wird beendet, wenn Glutamat nicht mehr bindet oder eine Destabilisierung des Kanals stattfindet, wodurch der Kanal trotz Bindung des Glutamats geschlossen bleibt.^[137] Die Expression des AMPARs wird durch verschiedene Signalkaskaden und überwiegend postsynaptisch reguliert.^[138,139]

Die Theorie, dass der AMPAR bei schnell wirkenden Antidepressiva eine entscheidende Rolle spielt, wird unter anderem von Alt *et al.* diskutiert.^[140,141] Es wurden bekannte Antidepressiva mit besonderem Fokus auf den AMPAR untersucht. In Mäusen konnte gezeigt werden, dass Fluoxetin^[142], Imipramin und Lamotrigin neben ihrer antidepressiven Wirkung die Phosphorylierung der GluA1-Untereinheit des AMPARs erhöhen.^[142,143] Inzwischen wurden einige positive AMPAR-Modulatoren (PAM) entwickelt und deren antidepressive Wirkung getestet. In Experimenten mit Ratten konnte eine Erhöhung der „Brain-Derived Neurotrophic Factor“ (BDNF)-Konzentration nach der Gabe von AMPAR-Modulatoren (CX546^[144], CX614^[144], LY392098^[145], LY451646^[146]) beobachtet werden. Die Behandlung von hippocampalen und kortikalen Neuronen mit LY392098, CX546, CX614, CX717 (**9**) und LY451395 (**10**) erhöhte das BDNF-Level.^{[144][145]} In weitergehenden Studien konnte eine reduzierte Immobilität beim FST in Mäusen und Ratten, die mit LY392098^[147,148], LY404187^[149], LY451646^[149] oder CX614^[150] behandelt wurden, beobachtet werden. Eine ganze Reihe weiterer AMPAR-Modulatoren zeigte in verschiedenen Tiermodellen antidepressive Wirkungen, unter anderem Tulrampator.^[151] In einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie konnte Tulrampator jedoch keine signifikante Verbesserung der Symptome bei depressiven Patienten erzielen.^[152] Ein weiterer Kandidat, Tak653 (Osavampator) (**11**), zeigte in Ratten einen antidepressiven Effekt.^[153] In einer Health Phase 1-Studie zeigte Tak653 zudem eine gute Verträglichkeit^[154] und wird seit Januar 2025 in einer Phase 3-Studie auf seine Wirksamkeit als Antidepressivum untersucht.^[155] Aktuell ist jedoch noch kein AMPAR-Modulator als Antidepressivum auf dem Markt.

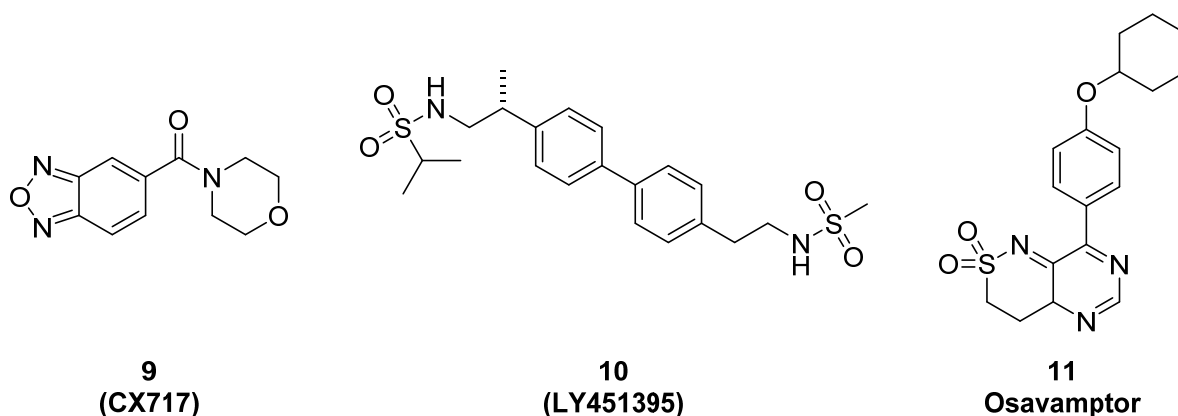


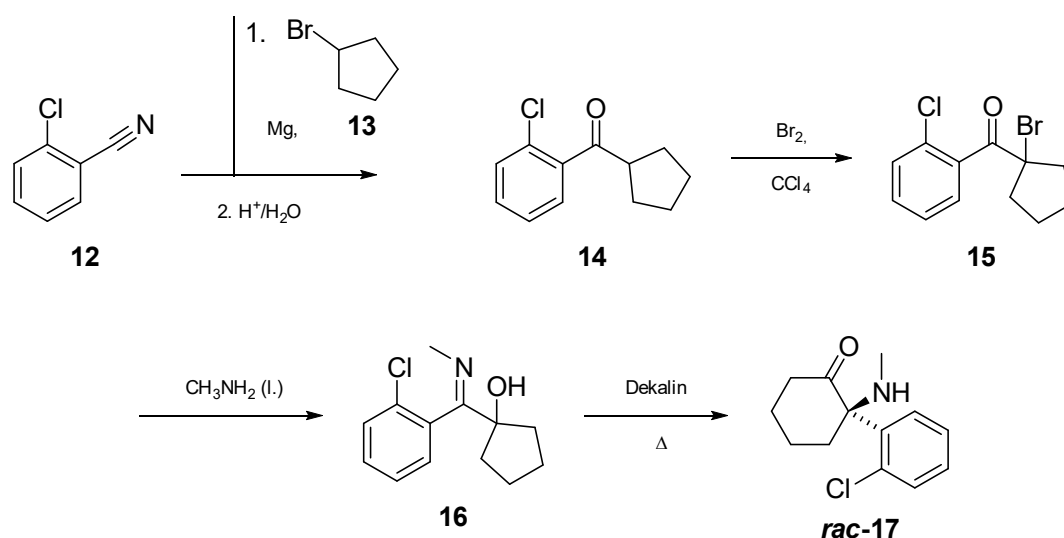
Abbildung 6: Verschiedene potenzielle AMPAR-Modulatoren.

Die zuvor beschriebenen biologischen Angriffspunkte haben das Ziel, das Ungleichgewicht des Glutamatspiegels bei depressiven Patienten zu normalisieren, was zu einer Verbesserung der

Depressions-Symptome führen soll. (*S*)-Ketamin, das 2019 von der FDA zur Behandlung von Depressionen zugelassen wurde, scheint in mehrere der beschriebenen Signalkaskaden einzugreifen.

1.3 Ketamin

Im Jahr 1962 wurde Ketamin von Calvin L. Stevens synthetisiert und patentrechtlich geschützt.^[156] Die Synthese umfasste dabei folgende Schritte: Das als Ausgangssubstanz dienende Cyclopentylbromid (**13**) wurde mit Magnesium versetzt und nach erfolgter Reaktion zum Grignard-Reagenz in *ortho*-Chlor-Benzonitril (**12**) gegeben. Nach drei Tagen wurde es zum *ortho*-Chlor-Phenylcyclopentylketon (**14**) hydrolisiert. Dies wurde mit Brom in Tetrachlormethan bromiert, was zur Bildung von (**15**) führte. Das Bromketon (**15**) wurde in flüssigem Methylamin gelöst und 1 h gerührt. Nach der Alkylmigration wurde Ketamin (*rac*-**17**) erhalten (siehe Schema 2).^[156] 1964 wurde Ketamin zum ersten Mal bei Menschen als Narkosemittel angewendet und hat seitdem aufgrund der besseren Dosierung, Verträglichkeit und Wirksamkeit das damals viel genutzte Phencyclidin verdrängt.^[157]



Schema 2: Patentierte Ketamin-Synthese von Calvin L. Stevens und Parke Davis.^[156]

Im Jahr 2000 wurde in einer Studie erstmals gezeigt, dass Ketamin antidepressiv wirkende Eigenschaften hat.^[122] In der Zwischenzeit sind viele Studienergebnisse zur Behandlung von Depressionen mit Ketamin publiziert worden, die das antidepressive Potenzial von Ketamin bestätigen.^[158] 2019 wurde (*S*)-Ketamin von der FDA und 2020 von der EMA als Nasenspray zur Behandlung von Depressionen zugelassen. Zur Behandlung bipolarer Depressionen wird Ketamin ebenfalls angewendet.^[159,160] Im Gegensatz zu vielen anderen Antidepressiva sprechen 60-70 % der therapieresistenten Patienten auf die Behandlung mit Ketamin an.^[159,161] Die antidepressive Wirkung tritt innerhalb von einigen Stunden ein, was verglichen zu den konventionellen Antidepressiva, welche bis zu 6 Wochen brauchen, um eine Wirkung zu generieren, eine deutliche Verbesserung darstellt.^[162]

Zusätzlich wird unter Ketamin-Behandlung ein geringeres Auftreten von Suizidgedanken berichtet.^[163] Diese unterschiedlichen Beobachtungen, verglichen mit anderen Antidepressiva, lassen einen abweichenden Wirkmechanismus vermuten.

1.3.1 Ketamin Wirkmechanismus

Auf zellulärer Ebene bindet Ketamin an verschiedene Rezeptoren. Schon bei der Klassifizierung als Anästhetikum war bekannt, dass Ketamin mit hoher Affinität an den NMDAR bindet und diesen inhibiert.^[164] Dadurch werden verschiedene biologische Prozesse in Gang gesetzt, wodurch unter anderem die antidepressive Wirkung hervorgerufen wird. Eine weit verbreitete Hypothese zur Wirkung von Ketamin ist die sogenannte „Disinhibitions-Theorie“, die auf seinem antagonistischen Effekt an bestimmten NMDARs beruht, die sich auf inhibitorischen Neuronen befinden. GABAerge Interneuronen hemmen die exzitatorischen (glutamatergen) Neuronen.^[165] Wenn die NMDARs der GABAergen Interneuronen durch Ketamin deaktiviert werden, führt dies zu einer verringerten Aktivität derselben.^[165,166] Durch die daraus resultierende Aufhebung der Inhibition (Disinhibition) eines exzitatorischen Neurons kommt es zu einer vermehrten Freisetzung von Glutamat in den synaptischen Spalt (siehe Abbildung 7).^[165,167–169]

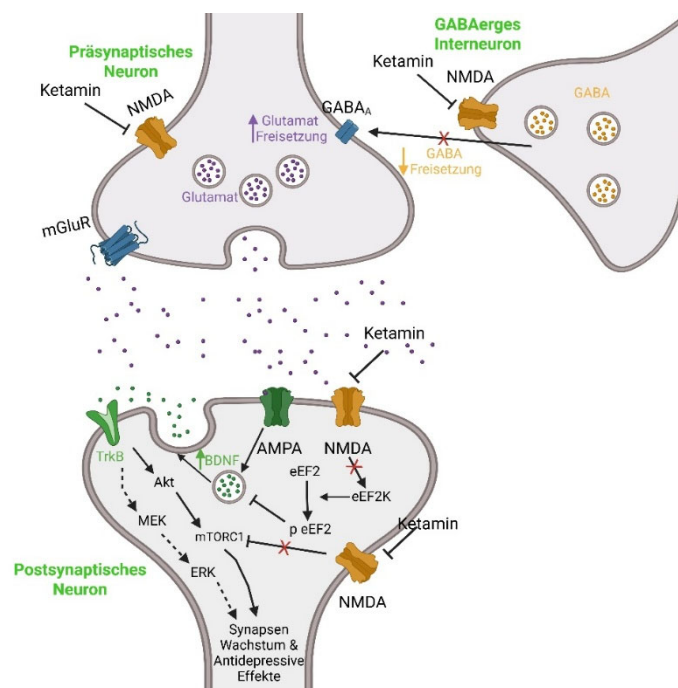


Abbildung 7: Postulierter Wirkmechanismus von Ketamin, modifiziert nach Zanos *et al.*^[170]

Das vermehrt freigesetzte Glutamat kann dadurch an die Glutamat-Rezeptoren an der Postsynapse binden. Die Bindung an den AMPAR führt zu einer Depolarisation der postsynaptischen Membran und der Aktivierung spannungsabhängiger Kalziumkanäle (voltage-gated calcium channels, VGCCs).^[166,171,172] Dadurch wird die intrazelluläre Kalzium-Ionen-Konzentration erhöht.^[166] Der

Kalzium-Einstrom fördert die Freisetzung von BDNF aus der Zelle.^[172,173] BDNF bindet und aktiviert daraufhin die „tropomyosin receptor kinase B“ (TrkB), was die Aktivität von intrazellulären Kinasen wie der „extracellular regulated kinase“ (ERK) und der Akt-Kinase erhöht.^[173] Die Aktivierung von ERK und Akt führt schließlich zur Aktivierung der mTOR-Kinase, welche wiederum den Prozess der Translation von synaptischen Proteinen wie Synapsin I, der GluA1-Untereinheit von AMPAR oder dem „post-synaptic density protein 95“ (PSD-95) initiiert.^[174]

Insbesondere die vermehrte Freisetzung von BDNF wird für die antidepressive Wirkung von Ketamin verantwortlich gemacht.^[172] Eine Verminderung von BDNF-Leveln konnte in verschiedenen Experimenten in Zusammenhang mit neurodegenerativen Erkrankungen und Depressionen gebracht werden.^[175–177] BDNF hat mehrere Isoformen und ist an verschiedenen Signalkaskaden beteiligt. Das primäre biologische Target ist der TrkB-Rezeptor, dessen Aktivierung über das Ras Protein die Raf-, MEK- und ERK-Kinasen aktiviert und verschiedene Signalkaskaden auslöst. Allerdings bindet BDNF auch an p75, wodurch es unter anderem auch apoptotische Prozesse, Veränderungen des Zytoskeletts und das Neuriten-Wachstum reguliert.^[178–180] Welche Rolle BDNF bei Depressionen spielt, wird weiterhin diskutiert.^[175,181] In einer klinischen Studie an depressiven Patienten wurde bei der Gabe von Paroxetin (einem SSRI) eine erniedrigte, und bei der Gabe von Amitriptylin (einem trizyklischen Antidepressivum) eine erhöhte BDNF-Konzentration im Serum gemessen.^[182] Bei Ratten konnte eine einmalige bilaterale Infusion von BDNF in den Gyrus Dentatus des Hippokampus eine antidepressive Wirkung erzeugen, die sowohl im LH (learned helplessness) als auch im FST nachweisbar war und die in ihrer Größenordnung mit der wiederholten systemischen Verabreichung eines chemischen Antidepressivums vergleichbar war.^[183]

Auch die Rolle von mTOR wurde im Kontext von Depression und Ketamin-Behandlung genauer untersucht.^[184,185] Dabei wurden in den letzten Jahren widersprüchliche Ergebnisse hinsichtlich der Beteiligung von mTOR an antidepressiven Effekten publiziert. Es konnte im Wirkungsprozess von verschiedenen NMDAR-Antagonisten eine Aktivierung von mTOR beobachtet werden.^[174,186,187] Außerdem konnte gezeigt werden, dass deren antidepressiver Effekt durch die Gabe von Rapamycin oder der Inhibition von mTOR-produzierenden Kinasen wie Akt oder ERK aufgehoben wurde.^[174,188,189] Im Gegensatz dazu stehen klinische Studien, die einen länger anhaltenden antidepressiven Effekt von Ketamin beobachtet haben, nachdem die Patienten eine Kombination aus Rapamycin und Ketamin anstatt ausschließlich Ketamin erhalten haben.^[190] Duman et al. veröffentlichten, dass der kurzfristige antidepressive Effekt von Ketamin mTOR-abhängig ist.^[191] In anderen Studien konnte allerdings der schnelle antidepressive Effekt von Ketamin trotz mTOR-Inhibition durch Rapamycin nach ca. 30 Minuten nachgewiesen werden.^[192]

Neben den genannten Effekten auf die BDNF und mTOR-Signalkomplexe gibt es Studien, die zusätzlich einen Einfluss von Ketamin auf spezifische Untereinheiten des NMDARs sowie auf weitere molekulare

Mechanismen im Glutamatsystem, wie zum Beispiel der eEF2K (eukaryotic elongation factor-2 Kinase), aufzeigen.^[192,193]

Hinsichtlich der aktuellen Studienlage, scheinen für die schnell eintretende und die langfristige antidepressive Wirkung von Ketamin unterschiedliche Prozesse sowie die Enantiomere des Ketamins verantwortlich zu sein. Die Relevanz der einzelnen Vorgänge (z.B. BDNF-Ausschüttung oder mTOR-Aktivierung) in der Signalkaskade für die antidepressive Wirkung wird in der Forschung diskutiert.^[166,175,181] Vieles deutet darauf hin, dass mehrere Mechanismen gleichzeitig eine Rolle spielen.

1.3.2 Selektivität von Ketamin

In dem Kapitel 1.2.2.3 wird deutlich, dass Ketamin in mehrere Signalkaskaden eingreift.^[174,192–195] Wenn Medikamente unselektiv an mehrere Rezeptoren binden, werden diese auch als „Dirty Drug“ oder „Multi-Target-Drug“ bezeichnet.^[196] Oft kommen durch die unerwünschten, zusätzlichen, Target-unspezifischen Bindungsstellen Nebenwirkungen zustande. Ketamin scheint mehrere Signalwege zu hemmen und zu modulieren, die in neuronale Prozesse eingreifen und zur Entstehung von Depressionen beitragen. Neben der psychotropen Wirkung kann insbesondere die chronische Ketamin-Einnahme zu zusätzlichen unerwünschten Effekten führen, die zum Beispiel kardiovaskulärer oder gastrointestinaler Art sein können.^[157,197,198] Ein weiteres Problem bei der Ketamin-Behandlung ist sein hohes Potenzial zur Abhängigkeitsentwicklung und das damit verbundene Missbrauchsrisiko. In der Anwendung als Antidepressivum wird Ketamin in deutlich geringeren Konzentrationen gegeben, wodurch die anästhetische Wirkung abgeschwächt ist. Dennoch muss die Therapie immer unter ärztlicher Aufsicht stattfinden, um eine Abhängigkeit und damit die missbräuchliche Anwendung zu verhindern.^[199,200] Aufgrund der mit der Einnahme von Ketamin verbundenen unerwünschten Nebenwirkungen fokussiert sich die aktuelle Forschung auf die Entwicklung von Wirkstoffen, die vergleichbare antidepressiv wirksame Effekte erzielen, jedoch ein günstigeres Nebenwirkungsprofil aufweisen.

Bei der Entwicklung von Medikamenten auf Ketamin-Basis kann die gezielte Verwendung der einzelnen Enantiomere eine Stellschraube zur Optimierung von Wirksamkeit und Nebenwirkungsprofil darstellen. In klinischen Studien wurde (*S*)-Ketamin auf Sicherheit, Dosisfindung und Effektivität hin untersucht. In den doppelblinden, randomisierten Studien, teilweise mit Placebokontrollen und teilweise mit Aktiv-Kontrollen (Gabe eines weiteren Antidepressivums, das die austherapierten Patienten bis dahin noch nicht erhalten hatten), konnte bei (*S*)-Ketamin eine signifikante Verbesserung in austherapierten Patienten mit Depression beobachtet werden.^[201–204]

Yang et al., untersuchten beide Enantiomere von Ketamin auf ihre Bindung zum NMDAR. Dabei zeigten sie, dass die beiden Enantiomere verschiedene Bindungsaffinitäten aufweisen.^[205,206] (*S*)-Ketamin hat einen K_i -Wert von 0,2 μM , wohingegen (*R*)-Ketamin einen K_i -Wert von 1,2 μM hat,

was einer schlechteren Bindungsaffinität entspricht. Der K_i -Wert des Racemats beträgt 0,54 μM . Außerdem wurde gezeigt, dass das Nebenwirkungsprofil der beiden Enantiomere bei Menschen und Nagetieren unterschiedlich ist.^[205,207,208] In geringerer Dosierung, wie bei der Behandlung von Depressionen, treten häufiger psychotrope Nebenwirkungen bei der Gabe von (*S*)-Ketamin auf.^[205,207] Im Tiermodell scheint (*R*)-Ketamin dem (*S*)-Ketamin hinsichtlich des Potenzials als Antidepressivum überlegen, was sowohl bei einer einmaligen Gabe als auch in einer Studie zur Langzeitwirkung beobachtet wurde.^[206] Ein weiterer Wirkungsunterschied der beiden Ketamin-Enantiomere ist, dass (*R*)-Ketamin im Gegensatz zu (*S*)-Ketamin auch bei pharmakologischer Inhibition des mTOR-Signalwegs durch Rapamycin oder AZD8055 eine antidepressive Wirkung aufrechterhält.^[206] Die Ergebnisse lassen die Hypothese zu, dass der antidepressiv wirksame Mechanismus von (*R*)-Ketamin mTOR-unabhängig vermittelt wird.

Einige Forschungsgruppen gehen davon aus, dass der antidepressive Haupteffekt von Ketamin durch seine Metaboliten vermittelt wird.^[208]

1.3.3 Ketamin-Metabolismus

Stoffe, die in den Körper gelangen, werden metabolisiert, um diese schneller ausscheiden zu können. In der Regel wird die Substanz während des Metabolismus polarer, was die Eliminierung erleichtert.^[209] Der Metabolismus verschiedener Substanzen wird in Phase 1- und Phase 2-Metabolismus eingeteilt. In der Phase 1 werden die Substanzen zunächst funktionalisiert. Dabei nimmt die Cytochrom P450 (CYP)-Enzymfamilie, die hauptsächlich in der Leber exprimiert werden, eine große Rolle ein, indem sie Fremdkörper hydrolysieren, desalkylieren, desaminieren oder oxidieren.^[210] Über das zentrale Eisenatom binden und aktivieren die CYP-Enzyme Sauerstoff und übertragen diesen auf das Substrat. Dabei hilft ein Hämm-Molekül als Cofaktor. Des Weiteren stellen NADH/NADPH, Flavin, Flavoproteine oder Eisen-Schwefel-Proteine die benötigten Elektronen bereit.^[210,211] Im Phase 2-Metabolismus werden wasserlösliche Moleküle an die zu metabolisierende Substanz konjugiert. Typische Konjugationspartner sind Glucuronsäure, Sulfate oder Glutathion. Die Konjugation führt schließlich zur Entstehung lipophiler und meist inaktiver Metabolite, die über die Niere oder Galle ausgeschieden werden können.^[209]

Abhängig von der Applikationsform wird Ketamin unterschiedlich schnell metabolisiert. Der Metabolismus von Ketamin verläuft über unterschiedliche Enzymkaskaden, jedoch wird der Großteil über CYP-Enzyme verstoffwechselt. Dabei wird der Metabolismus von Ketamin in einen Hauptmetabolismus und einen Nebenmetabolismus unterteilt.^[212–216] Im Hauptmetabolismus wird Ketamin bei systemischer Aufnahme demethyliert. Die Demethylierung wird von CYP2B6 und CYP3A4 katalysiert.^[212–218] CYP3A4 metabolisiert Ketamin stereospezifisch. Demnach wird (*S*)-Ketamin deutlich schneller demethyliert als (*R*)-Ketamin.^[217] CYP2B6 metabolisiert beide Enantiomere mit gleicher Geschwindigkeit.^[217] Anschließend wird das entstandene Norketamin (NK) (*rac*-18) zu den Hydroxynorketaminen (HNK) (*rac*-20 - *rac*-24) metabolisiert. Die Einführung der

Hydroxygruppe wird größtenteils von den CYP2A6- und den CYP2B6-Enzymen katalysiert. Dabei entstehen 3 unterschiedliche Stereoisomere als Racemat, ((2*R*,6*R*;2*S*,6*S*)-HNK (*rac*-**20**), (2*R*,4*R*;2*S*,4*S*)-HNK (*rac*-**21**) und (2*R*,5*R*;2*S*,5*S*)-HNK (*rac*-**23**)).^[218–220] Außerdem wird zusätzlich NK (*rac*-**18**) über die beiden Enzyme CYP3A4 und CYP3A5 zu (2*R*,4*S*;2*S*,4*R*)-HNK (*rac*-**22**) und über CYP2B6 zu (2*R*,5*S*;2*S*,5*R*)-HNK (*rac*-**24**) metabolisiert.^[218] Dehydronorketamin (DHNK) (*rac*-**19**) entsteht hauptsächlich durch die Metabolisierung von CYP2B6 oder ausgehend von 5-HNK über eine nicht-enzymatische Hydrolyse (siehe Abbildung 8).^[217,221,222]

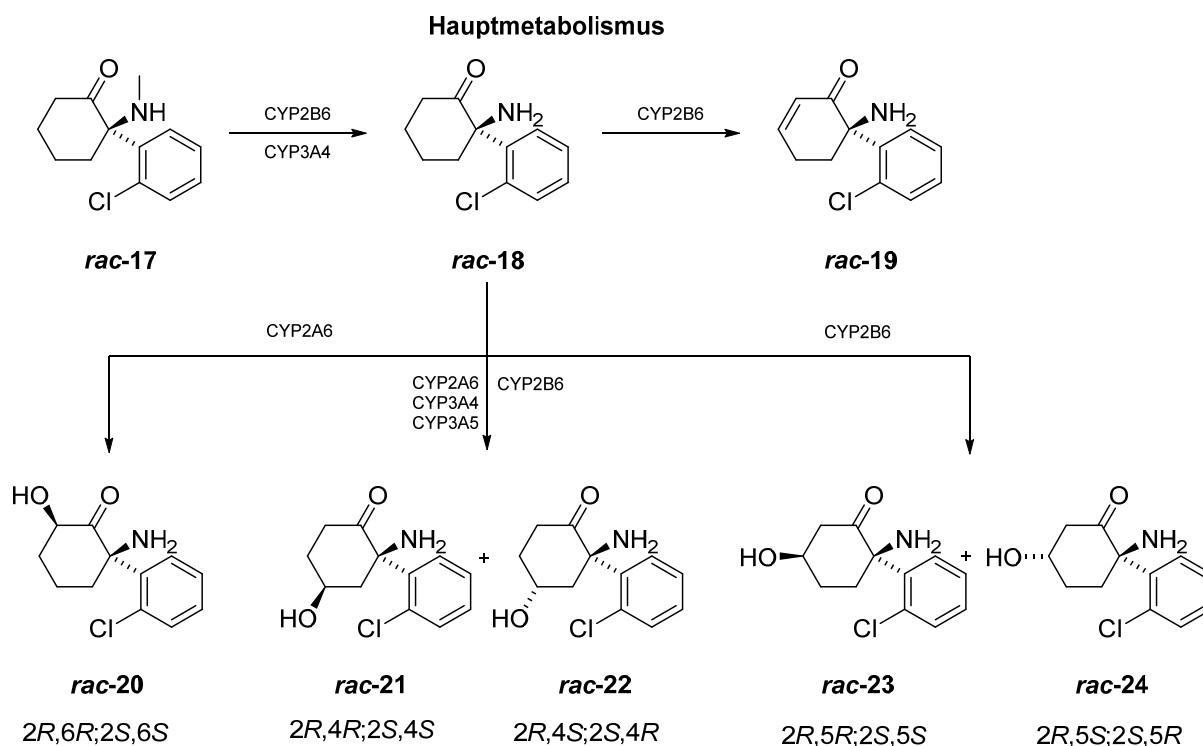


Abbildung 8: Hauptmetabolismus von Ketamin

Wird Ketamin nicht sofort demethyliert, kann es im Nebenmetabolismus auch direkt zu 6-Hydroxyketamin (HK) (*rac*-**26**/*rac*-**27**) hydroxyliert werden.^[218,223] CYP2A6 metabolisiert Ketamin zu (2*R*,6*R*;2*S*,6*S*)-HK (*rac*-**26**), wobei (*S*)-Ketamin im Vergleich zu (*R*)-Ketamin deutlich häufiger hydroxyliert wird. CYP3A4 und CYP3A5 metabolisieren Ketamin zu (2*R*,6*S*;2*S*,6*R*)-HK (*rac*-**27**).^[218] Anschließend werden die unterschiedlichen HK über CYP2B6 zu HNK-Metaboliten (*rac*-**20**/*rac*-**28**) demethyliert.^[218] Zusätzlich wird der Arylring von Ketamin (hauptsächlich (*R*)-Ketamin) über CYP2C9 und Flavin-haltige Monooxygenasen zu Hydroxyarylketamin (*rac*-**25**) hydroxyliert (siehe Abbildung 9).^[218]

Sowohl der Hauptmetabolismus als auch der Nebenmetabolismus von Ketamin enden, neben weiteren Substanzen, bei HNK. Dabei wurde (2*R*,6*R*;2*S*,6*S*)-HNK als Hauptmetabolit im Plasma von Mäusen und Menschen detektiert.^[208,219]

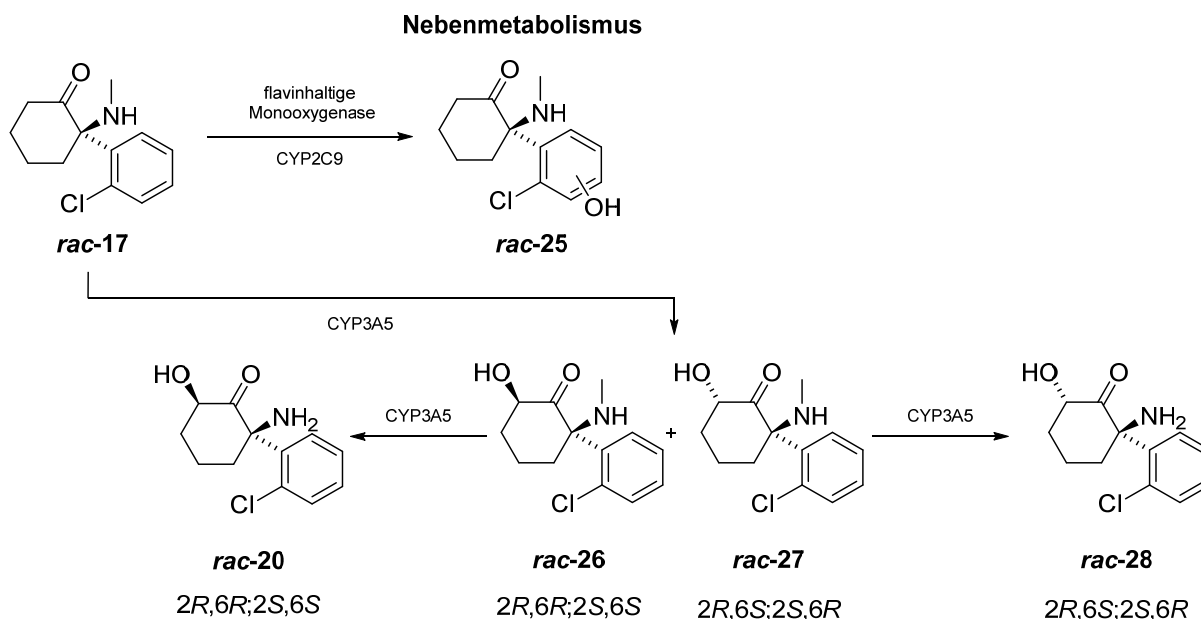


Abbildung 9: Nebenmetabolismus von Ketamin.

Im Jahr 2016 berichteten *Zanos et al.*, dass das aus beiden Metabolismuswegen entstehende (2R,6R;2S,6S)-HNK unter anderem für den antidepressiven Effekt von Ketamin verantwortlich ist.^[208]

1.3.4 Hydroxynorketamin

HNK ist der Hauptmetabolit von Ketamin, der auch im Plasma von behandelten Mäusen und Menschen detektiert werden kann.^[208,219] Wie in Kapitel 1.3.3 dargestellt, entstehen durch den Metabolismus verschiedene Isomere. *Zanos et al.* beobachteten, dass HNK durch die strukturelle Veränderung nur noch geringfügig den NMDAR inhibiert, wodurch es nur eine geringe anästhetische Wirkung aufweist.^[224,225] Die antidepressive Wirkung von HNK wird stattdessen auf die Modulation des AMPAR zurückgeführt (siehe Abbildung 10).^[208] In Studien mit pyramidalen hippocampalen Neuronen führte eine HNK-Behandlung zu einer Erhöhung der Expression der AMPAR-Untereinheiten GluA1 und GluA2.^[208,226] Des Weiteren konnte beobachtet werden, dass Ketamin nur einen antidepressiven Effekt hervorruft, wenn sich HNK bildet.^[169,208] Dies wurde gezeigt, indem Ketamin an der C6-Position deuteriert wurde, wodurch sich die Bindungsaffinität zum NMDAR nicht ändert, aber die *in vivo*-Metabolisierung zu (2R,6R;2S,6S)-HNK reduziert wird.^[208]

Durch die Entdeckung des Potenzials von HNK als Antidepressivum mit geringer NMDAR-Affinität, besteht die Möglichkeit, einen schnelleren Wirkungseintritt der antidepressiven Wirkung im Vergleich zu konventionellen Antidepressiva zu erzielen und zusätzlich unerwünschte Nebenwirkungen von Ketamin zu vermeiden.^[227]

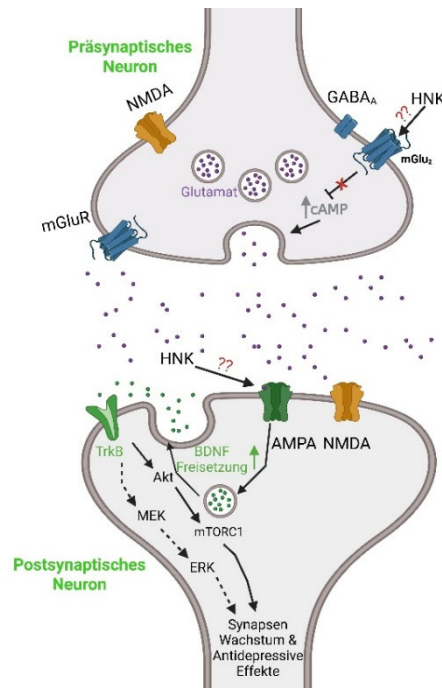


Abbildung 10: Postulierter Wirkmechanismus von Hydroxynorketamin modifiziert nach Zanos und Riggs *et al.*^[170,228]

Wie in Kapitel 1.2.2.3 beschrieben, werden durch die Inhibition des NMDAR und die Modulation des AMPAR unter anderem die gleichen Signalkaskaden angestoßen. Unter Gabe von Ketamin und dessen Metabolisierung zu HNK, erfolgt die Aktivierung des AMPARs an der Postsynapse zusätzlich zur Blockade des NMDAR durch Ketamin und der anschließenden AMPAR Modulation in der Signalkaskade. Nach Zanos *et al.* erfolgt die AMPAR-Aktivierung hauptsächlich durch den Metaboliten ((2*R*,6*R*;2*S*,6*S*)-HNK). Zanos *et al.* machten die Beobachtung, dass die Inhibition des NMDAR allein nicht zu einem antidepressiven Effekt führt.^[208]

In Kapitel 1.3 wurde beschrieben, dass (*R*)-Ketamin im Gegensatz zu (*S*)-Ketamin eine verbesserte antidepressive Wirkung aufweist. Daher wurde angenommen, dass der entsprechende Metabolit ((2*R*,6*R*)-HNK) ebenfalls einen erhöhten antidepressiven Effekt zeigt. Einige widersprüchliche Publikationen^[229,230] lassen sich vermutlich durch die verschiedenen Applikationszeitpunkte, unterschiedlichen Dosierungen und der Verwendung von unterschiedlich alten Tieren, wobei die Untereinheiten von AMPARs unterschiedlich ausgeprägt sein könnten, erklären.^[136,231] Inzwischen wurde von verschiedenen Arbeitsgruppen der antidepressive Effekt von (2*R*,6*R*)-HNK in Mäusen und Ratten bestätigt.^[169,231–233]

In Kapitel 1.2.2.3 wurden verschiedene AMPAR-Modulatoren beleuchtet. Dabei konnte in mehreren Tiermodellen unter Behandlung mit den entsprechenden Substanzen ein antidepressiver Effekt nachgewiesen werden. Diese Effekte konnten allerdings in klinischen Studien nicht reproduziert werden. (2*R*,6*R*)-HNK hingegen, zeigte in einer Phase-1-Studie eine gute Verträglichkeit, ein akzeptables pharmakokinetisches Profil sowie vielversprechende pharmakodynamische Ergebnisse,

welche die Weiterentwicklung in die Phase-2-Studien unterstützen.^[234] Aktuell läuft die Rekrutierung zu einer Phase-3-Studie zur weiteren Evaluierung.^[235]

Es wird angenommen, dass durch chemische Modifikationen von HNK sowohl das antidepressive Potenzial als auch die Bioverfügbarkeit verbessert werden können.

1.3.5 Ketamin-Derivate

Es ist wahrscheinlich, dass der Ketamin-Metabolit HNK durch gezielte Modifikationen in Hinsicht seiner pharmakologischen Eigenschaften noch weiter optimiert werden kann. Wie in Kapitel 1.3.3 beschrieben, werden Substanzen, die in den Körper gelangen, metabolisiert, um diese besser eliminieren zu können, meist indem diese polarer werden.^[209] HNK ($\log P=1,62$, $tPSA=63,32 \text{ \AA}^2$) ist dementsprechend polarer als Ketamin ($\log P=2,67$, $tPSA=29,10 \text{ \AA}^2$). Dadurch könnten sich die pharmakokinetischen Eigenschaften der beiden Substanzen im Körper unterscheiden.

Ein Log P-Wert zwischen 1 und 3 wird als günstig für eine orale Bioverfügbarkeit betrachtet, wobei lipophilere Substanzen eine bessere ZNS (Zentrales Nervensystem)-Penetration aufweisen.^[236] Zusätzlich wird bei ZNS-gängigen Wirkstoffen eine niedrige totale polare Oberfläche (tPSA) als vorteilhaft angesehen.^[237] Wendet man diese Kriterien auf HNK und Ketamin an, so deutet dies darauf hin, dass HNK eher eine gute orale Bioverfügbarkeit, jedoch nur eine mäßige ZNS-Penetration besitzt. Ketamin hingegen hat eine eher schlechte orale Bioverfügbarkeit, aber eine bessere ZNS-Gängigkeit. Die meisten Erkenntnisse zur Verteilung und Wirkung von HNK im Menschen stammen aus Studien, in denen HNK nach der Verabreichung von Ketamin durch Metabolisierung gebildet wurde. Für (2*R*,6*R*)-HNK konnte nach oraler Verabreichung eine absolute Bioverfügbarkeit von 46–52 % in Mäusen, 42 % in Ratten und 58 % in Hunden nachgewiesen werden. Das Verhältnis von Gehirn- zu Plasmakonzentrationen lag in Mäusen und Ratten im Bereich von 0,67 bis 1,2 was auf eine effektive ZNS-Penetration hinweist.^[238,239] Die orale Bioverfügbarkeit von Ketamin ist vergleichsweise gering und liegt beim Menschen im Bereich von etwa 17–27 %, was vor allem auf einen ausgeprägten First-Pass-Metabolismus in der Leber zurückzuführen ist.^[240,241]

Inzwischen wurden verschiedene Ketamin-Derivate synthetisiert, mit dem Ziel, die biologische Wirksamkeit und die pharmakokinetischen Eigenschaften zu optimieren. Es existieren mehrere Patente, die die Derivate von Ketamin und/oder die entsprechenden Synthesewege schützen.^[242,243]

Die variable Syntheseroute, die von *H. Weber* in seiner Dissertation entwickelt wurde und auf der diese Arbeit aufbaut, wurde von *S. El Sheikh* und *H. Weber* patentiert.^[242] Dabei kann über eine neuentwickelte Diels-Alder-Reaktionsroute HNK (*rac*-**20**) und weitere Ketamin-Derivate hergestellt werden.^[244] Über diese und weitere Reaktionsrouten konnten mehrere Derivate hergestellt und durch einen Kooperationspartner auf die biologische Wirkung getestet werden. Dadurch konnte ein erster Überblick über die Struktur-Wirkungs-Beziehung (SAR) gewonnen werden.^[244] Die Grundstruktur des

Ketamin-Moleküls lässt generell unterschiedliche Substitutionen an verschiedenen Stellen zu (siehe Abbildung 11).

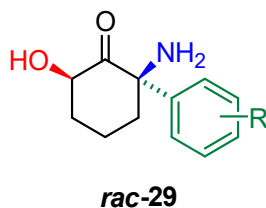


Abbildung 11: Mögliche Variationspunkte in der Ketamin-Struktur.

Die SAR-Analyse lieferte die Erkenntnis, dass die Hydroxygruppe (rot) einen positiven Einfluss auf die biologische Aktivität hat. Eine Alkylierung der Hydroxygruppe neutralisiert den positiven Einfluss wieder. Zusätzlich zeigte die Dimethylierung des Stickstoffs (blau) einen positiven Einfluss auf die biologische Aktivität. Eine einfache Methylierung zeigte keine Veränderung im Vergleich zur Kontrolle. In der Substituierung des aromatischen Rings (grün) zeigten *ortho*-Substituenten einen favorisierten Effekt im Gegensatz zu *meta*-substituierten Derivaten. *Para*-substituierte Derivate wurden nicht getestet.^[244] Die elektronischen Einflüsse der Substituenten scheinen keine übergeordnete Rolle bei der Aktivitätsänderung einzunehmen.^[244] Auch in der Polarität der Derivate lässt sich kein Trend beobachten. In der vorangegangenen Dissertation von *H. Weber* wurden ausschließlich die Racemate getestet.^[244] Durch die bereits gewonnenen Erkenntnisse ist ein Trend der SAR vorhanden, allerdings werden weitere Derivate zur vollständigen SAR-Aufklärung benötigt.

1.4 Bioverfügbarkeit

Bei der Medikamentenentwicklung spielen neben der Aktivität und Bindung an das zu adressierende Target des Wirkstoffes auch andere Faktoren eine große Rolle. Ein sehr potenter Wirkstoff, der nicht aufgenommen wird, sich ins Fettgewebe anlagert, direkt abgebaut oder eliminiert wird, ist ineffizient. Die Bioverfügbarkeit ist ein gutes Maß, um diese Faktoren zu bewerten.^[245] Unter Bioverfügbarkeit wird der Anteil des Wirkstoffes bezeichnet, der nach Verabreichung im Blutkreislauf vorhanden ist, welcher in Prozent angegeben wird.^[246] Dabei ist ein möglichst hoher Wert erstrebenswert. Zur Bewertung der Bioverfügbarkeit macht man sich das (L)ADME (Liberation, Freisetzung), Absorption (Aufnahme), Distribution (Verteilung), Metabolismus (Verstoffwechslung), Exkretion (Ausscheidung))-Konzept zunutze.^[247] Die Freisetzung wird dabei gesondert betrachtet, da sie kein pharmakokinetischer, sondern ein pharmazeutisch-technologischer Prozess ist.^[247]

Am Beispiel von Ketamin sind die verschiedenen Bioverfügbarkeiten und die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration ($T_{\max}$) in der Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Einfluss der Applikationsform auf die Bioverfügbarkeit und $T_{\max}$ von Ketamin.^[241,248]

Applikationsform	Bioverfügbarkeit [%]	$T_{\max}$ [min]
Intravenös	100	2-4
Intramuskulär	93	18-26
Intranasal ^a	45-48	30
Oral	17-27	20-45

Für die Entwicklung eines potenziellen Arzneistoffs ist eine anwendungsfreundliche Applikationsform zusätzlich wünschenswert. Wenn ein Medikament oral und ohne Beaufsichtigung verabreicht werden kann, kann von einem anwendungsfreundlichen Medikament gesprochen werden. Im Gegensatz dazu stehen intravenös und intramuskulär verabreichte Arzneistoffe oder Medikamente, die aufgrund von Nebenwirkungen unter Beaufsichtigung verabreicht werden müssen. Das optimale Szenario ist die orale Gabe mit einer hohen Bioverfügbarkeit ohne Gefahr des Missbrauchs.

Durch die Berücksichtigung einiger Konzepte kann schon bei der Syntheseplanung ein Grundstein dafür gelegt werden, dass die Moleküle eine gute orale Verfügbarkeit haben.

1.4.1 Lipinski-Rule-Of-Five

Lipinski et al. haben einige Regeln aufgestellt, an denen man sich, mit dem Ziel, einen oral verfügbaren Wirkstoff herzustellen, orientieren kann. Diese werden als „Rule of Five“ bezeichnet, da die Parameter zur Bestimmung der Grenzen um fünf herum oder ein Vielfaches von fünf sind.^[236] Es wird beschrieben, dass die orale Bioverfügbarkeit schlechter wird, wenn

- mehr als 5-Wasserstoffbrücken-Donoren (Summe der Stickstoff- und Sauerstoffatome) vorhanden sind;
- das Molekulargewicht über 500 g/mol liegt;
- der LogP-Wert über 5 ist;
- mehr als 10 Wasserstoffbrücken-Akzeptoren (Summe von Stickstoff und Sauerstoff) vorhanden sind.

Ausnahmen sind Substrate, die von biologischen Transportern transportiert werden.^[236]

1.4.2 Blut-Hirn-Schranke

Damit Wirkstoffe im Gehirn wirksam werden können, müssen verschiedene pharmakokinetische und physikochemische Parameter berücksichtigt werden, die den Übertritt der Substanzen durch die Blut-Hirn-Schranke (BHS) gewährleisten. Die BHS stellt eine zusätzliche Schutzbarriere dar, die das ZNS vor potenziell schädlichen Substanzen schützt.^[249] Nährstoffe gelangen über Transporter ins ZNS. Grundsätzlich gilt, dass kleinere lipophile Moleküle (<400 g/mol; logP > 2) eher die BHS passieren.^[249]

1.5 Gravitationsbiologie

Die Erforschung des Weltalls ist ein Thema unserer Zeit und sogar Zivilisten sind schon ins Weltall geflogen.^[250] Das Ziel der Raumfahrtagenturen ESA, DLR und NASA ist es in den nächsten Jahren, dauerhafte Präsenz auf dem Mond zu etablieren. Der Mond soll als Zwischenstation zur Besiedlung des Mars dienen. Bei Langzeitmissionen im Weltall sind Astronauten zusätzlichen und unterschiedlichen Risiken im Vergleich zur Erde ausgesetzt, wie erhöhter Strahlungsbelastung und Mikrogravitation (Schwereelosigkeit).^[251]

Die veränderten Bedingungen im Weltraum haben beispielsweise einen Einfluss auf die Muskelentwicklung^[252], die Immunfunktion^[253,254], Knochenmasse^[255,256], das Gehirn^[251,257] und die kognitiven Eigenschaften.^[258–262] In der Weltraumforschung spielen neben kosmischer Strahlung auch Hyper- und Mikrogravitation ($hg/\mu g$) eine große Rolle in Hinsicht auf potenzielle Raumfahrt-induzierte Gesundheitsrisiken. Durch einen Raketenstart ist der Körper hohen g -Kräften (ca. 4 g) ausgesetzt. Sobald das Weltall (ab der Karman-Linie bei 100 km) erreicht wurde, herrscht funktionelle Schwerelosigkeit, die als Mikrogravitation bezeichnet wird, da niemals ein Zustand völliger Kräftefreiheit erreicht wird, da die Gravitationswirkung von Sternen und Planeten auch in großen Entfernungen noch geringen Einfluss haben.

Um herauszufinden, durch welche Bedingungen die Veränderungen in Kraft treten, ist Forschung unter Weltraumbedingungen unerlässlich. Ein relevantes Feld innerhalb der gravitationsbiologischen Forschung ist die Entwicklung von pharmakologischen Maßnahmen, die den Einflüssen von Weltraumbedingungen auf den menschlichen Körper entgegenwirken. Diese Arbeit beschäftigt sich mit dem Einfluss von hg und μg auf neuronale Zellen und dem Potenzial von Pharmaka, möglichen Effekten entgegenzuwirken.

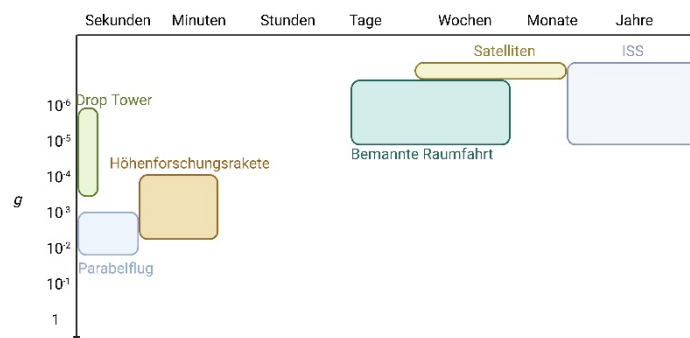


Abbildung 12: Mikrogravitations- Qualität und -Dauer der verschiedenen Gravitationsforschungs-Plattformen, die für biologische und chemische Prozesse eingesetzt werden können.

Um Experimente in veränderter Schwerkraft durchzuführen, gibt es verschiedene Plattformen, die dies ermöglichen, ohne direkt ins Weltall zu fliegen. Hypergravitation lässt sich durch Zentrifugation erzeugen, sowohl für Menschen als auch für zelluläre Systeme. Die Erforschung der Mikrogravitation

auf der Erde ist komplexer. Je nach Plattform variieren die μg -Qualität, die Dauer der μg -Phase und damit die Kosten für das jeweilige Experiment (siehe Abbildung 12). Um Forschung in realer Mikrogravitation durchzuführen, gibt es Plattformen wie den Fallturm^[263], den Parabelflug^[264], die Höhenforschungsrakete, Satelliten oder die Internationale Raumstation (ISS). In dieser Reihenfolge steigen die Zeiten realer Mikrogravitationsbedingungen, aber auch die Kosten der Experimente. Im Folgenden werden die Möglichkeiten der unterschiedlichen Gravitationsplattformen beleuchtet, die in dieser Arbeit verwendet wurden.

1.5.1 Fallturm

Eine Möglichkeit zur Erforschung von μg bieten Falltürme. Weltweit gibt es mehrere Falltürme zur Erforschung der Schwerelosigkeit. Drei Falltürme stehen in den USA und Japan, zwei in Deutschland und jeweils einer in Russland, China, und Australien.^[265,266] Die zu erforschende μg -Zeit variiert von 2,0 bis 5,18 Sekunden.

In dieser Arbeit werden Experimente beschrieben, die am Fallturm in Bremen am Zentrum für Angewandte Raumfahrttechnologie und μg (ZARM) durchgeführt wurden. Die Erzeugung von μg im Fallturm basiert auf dem Prinzip des freien Falls. Die 110 Meter hohe Fallröhre wird durch Hochleistungspumpen weitgehend evakuiert. Während des reibungsfreien Falls wird ein Zustand erreicht, der der μg entspricht. Im Fallturm können g -Werte von sehr guter Qualität mit $10^{-6} g$ erreicht werden. Die Dauer der Schwerelosigkeit beträgt 4,74 Sekunden.^[263,267]

In Falltürmen werden durch die lange Vorbereitungszeit nur wenige Experimente pro Tag durchgeführt. Zudem müssen die Experimente autonom und automatisiert ablaufen, sobald diese sich in der Versuchskapsel befinden.

1.5.2 Höhenforschungsrakete

In Höhenforschungsraketen kann hg - und μg untersucht werden, wohingegen die μg -Phase mehrere Minuten (6-7 min) durchgehend andauert. Die Flugbahn ist eine große Parabel. Es gibt mehrere Höhenforschungsraketen-Anbieter mit unterschiedlichen „Flugprofilen“, wobei diese sich meist in der Payload-Masse, der erreichten Höhe und der damit verbundenen Dauer an μg unterscheiden. Dabei werden Höhen von bis zu 750 km erreicht (zum Vergleich: die Internationale Raumstation ISS kreist auf ca. 400 km Höhe um die Erde).

Der Ablauf eines Höhenforschungsraketen-Experiments kann in vier Phasen eingeteilt werden. Nach dem Zünden des Motors beginnt die „Lift-off Phase“, welche nach ungefähr einer Minute in die „ μg -Phase“ übergeht. Hier ist die Experiment-Payload im freien Fall und abhängig vom Experimentaufbau für mehrere Minuten der μg ausgesetzt. Nach Erreichen des Scheitelpunkts beginnt die Nutzlast unter dem Einfluss der Erdanziehungskraft zu sinken und folgt einer parabolischen Flugbahn zurück zur Erde. Es beginnt die „Reorientierungs- und Wiedereintrittsphase“ gefolgt von dem

durch den Fallschirm abgemilderten Aufprall der Rakete auf den Boden (siehe Abbildung 13). Die Dauer und die g -Werte variieren von Rakete zu Rakete und sollten im Experiment aufgezeichnet werden. Es können μg -Zeiten von bis zu 14 Minuten und 10^{-4} bis $10^{-5} g$ erreicht werden.^[268] In dieser Arbeit wurden Experimente auf der Höhenforschungsrakete MAPHEUS des DLRs in Kiruna im Norden Schwedens durchgeführt.

Ein Höhenforschungsraketen-Experiment wird langfristig geplant und häufig fliegt aufgrund der Kosten ein Experiment nur einmal. Sobald das Experiment in die Rakete geladen wurde, muss es automatisiert ablaufen. Dafür kann die Probe für einen längeren Zeitraum der μg ausgesetzt werden. Für Experimente unter längerer μg -Einwirkung muss auf einen Satelliten oder die Internationalen Raumstation (ISS) ausgewichen werden.

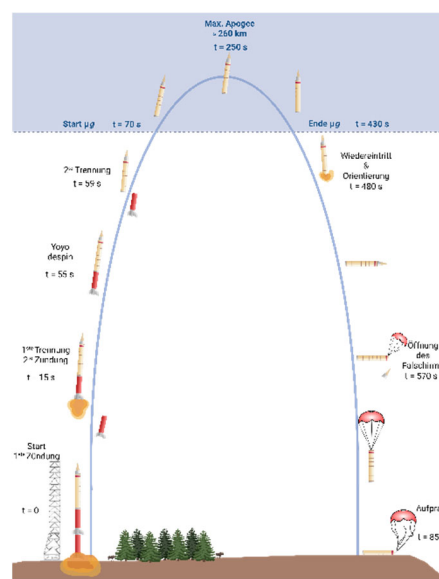


Abbildung 13: Profil der Höhenforschungsrakete.

1.5.3 Parabelflug

Auch im Parabelflug kann veränderte Schwerkraft (hg und μg) erforscht werden. Der Parabelflug bietet die Möglichkeit, dass die Experimentatoren während des Flugs auf die Experimente zugreifen können. Zusätzlich können Experimente am Menschen in μg durchgeführt werden.^[269] Eine einzelne Parabel besteht aus drei Phasen (siehe Abbildung 14). Die erste Phase ist die „Pull-up-Phase“, in der das Flugzeug nach oben gezogen wird, bis dieses einen Winkel von ca. 50° zum Horizont erreicht. Diese Phase dauert ungefähr 20-25 Sekunden und es werden g -Kräfte von 1,8-2,0 g erreicht. Die zweite Phase ist die μg -phase, wobei der Schub des Flugzeugs reduziert wird und das Flugzeug in den freien Fall übergeht. Während dieser Phase, die um die 22 Sekunden dauert, werden 10^{-2} bis $10^{-4} g$ erreicht.^[264] Sobald das Flugzeug einen Neigungswinkel von 42° erreicht, wird es wieder nach oben gezogen. In dieser „Pull-out-Phase“ werden erneut 20-25 Sekunden g -Kräfte von 1,8-2,0 g erreicht. Zwischen den Parabeln befindet sich das Flugzeug im „Steady Flight“ bei 1 g . Die beschriebenen Zeiten und die

erreichten g-Werte können variieren und sind davon abhängig, wie die Parabeln geflogen werden. Ein bewährtes Flugschema ist eine Testparabel und anschließend 6 Sets à 5 Parabeln, sodass pro Flug 31 Parabeln geflogen werden. Damit wird eine addierte hg-Zeit von ca. 20 Minuten und 10 Minuten μg erreicht. Die Qualität der zu erreichenden μg ist mittelmäßig, jedoch summiert sich ein langer Zeitraum an μg über das Gesamtprofil und die Möglichkeit am Experiment eingreifen zu können sind sehr wertvoll. Die Kosten sind im Gegensatz zum Fallturm deutlich höher.

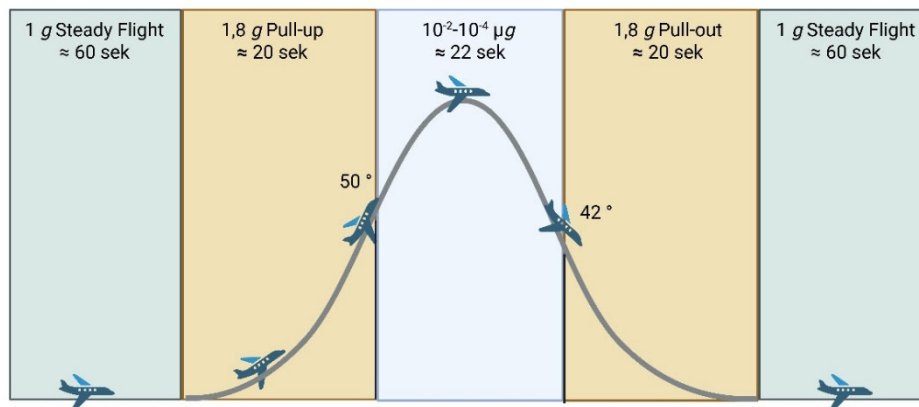


Abbildung 14: Verschiedene Phasen einer Parabel während des Parabelflugs.

1.5.4 Neurobiologische Forschung unter veränderter Schwerkraft

In den vergangenen Jahren wurden sowohl auf der ISS als auch auf anderen weltraumbezogenen Plattformen zahlreiche Experimente durchgeführt, die zum Ziel hatten, etwaige Veränderungen neurobiologischer Strukturen und Prozesse unter veränderten Gravitationsbedingungen zu erfassen.

Dabei wurden unter anderem Veränderungen in der Anatomie des Gehirns beobachtet (siehe Abbildung 15).^[257,258,270] In vielen Studien wurden MRT-Aufnahmen vor und nach einem Weltall-Aufenthalt untersucht, mit dem Ergebnis, dass in verschiedenen Regionen des Gehirns Veränderungen der Hirnmasse beobachtet werden konnten.^[271,272] Darüber hinaus konnten Veränderungen an der grauen und weißen Substanz sowie der neuronalen Plastizität nach längerem Aufenthalt auf Raumstationen wie der ISS nachgewiesen werden.^[259,271,273]

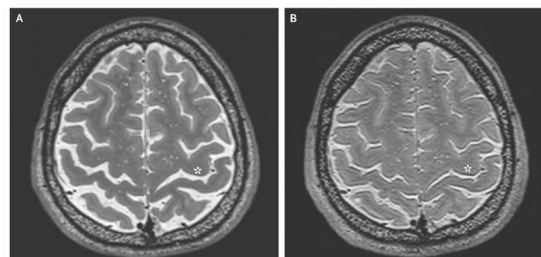


Abbildung 15: MRT-Bilder von Gehirnen vor (A) und nach (B) einem Langzeitaufenthalt (mind. 5 Monate) auf der ISS.^[257] Eine Veränderung ist deutlich erkennbar.

Mögliche Folgen dieser strukturellen und funktionalen Veränderungen des Gehirns sind beispielsweise räumliche Desorientierung, visuelle und motorische Funktionsstörungen, Konzentrationsstörungen und eine allgemeine Verschlechterung der kognitiven Leistung.^[274-276] Durch die vielen unterschiedlichen Einflussfaktoren auf der ISS verglichen mit der Erde ist eine Aussage über die genaue Ursache dieser Veränderungen schwierig. Die strukturelle Veränderung des Gehirns kann durch unterschiedliche Prozesse ausgelöst werden. Neben der häufig postulierten These, dass diese durch den „fluid shift“ zustande kommen, der die Umverteilung von Flüssigkeiten aufgrund der fehlenden Gravitation beschreibt, ist es denkbar, dass nachhaltige Schäden durch neurodegenerative Prozesse aufgrund der fehlenden Schwerkraft oder durch einen noch unbekannten Mechanismus entstehen.^[277] Diese Fragen zu beantworten ist aktueller Stand der Forschung und wird auch in dieser Arbeit aufgearbeitet.

Experimente im Drop Tower am ZARM in Bremen^[278] und im Parabelflug bei Novespace in Bordeaux, Frankreich^[279] haben gezeigt, dass die spontane elektrophysiologische Aktivität von Zellen auf veränderte Schwerkraft reagiert. Aus diesen Experimenten wurde die Hypothese abgeleitet, dass die Spontanaktivität von Aktionspotentialen während μg ansteigt. Diese wurde von Striebel *et al.* im Drop Tower Experiment bestätigt.^[280] Falls neurodegenerative Prozesse durch längere Schwerelosigkeits-Phasen ausgelöst werden, könnten Ketamin-Derivate eine potenzielle pharmakologische Gegenmaßnahme darstellen.

1.5.5 Multielektroden Array (MEA)

Neuronen sind spezialisierte Zellen, die Informationen durch elektrische Signale weitergeben. Auch ohne äußere Reize zeigen Neuronen eine sogenannte Spontanaktivität, also regelmäßige, elektrische Impulse, die durch Veränderungen im elektrischen Potenzial ihrer Zellmembran entstehen. Diese spontanen Signal-Prozesse sind wichtig, weil sie die Grundaktivität des neuronalen Netzwerks aufrechterhalten und für die Kommunikation zwischen Nervenzellen sorgen.^[281,282] So unterstützt sie die Entwicklung, Anpassung und Stabilität der neuronalen Verbindungen und ist damit ein entscheidender Faktor für die Gesundheit und Funktionsfähigkeit des Gehirns. Um die Spontanaktivität neuronaler Zellen messen zu können, ist die Multielektroden-Array (MEA)-Technologie, hilfreich. Mit dem MEA-System, bestehend aus dem MEA-Chip und der MEA-Headstage, können Signale von elektrisch erregbaren Zellen aufgezeichnet werden. Dabei sind unterschiedlich viele Elektroden in einem Glas-Chip eingearbeitet, auf dem beispielsweise ein neuronales Netzwerk kultiviert wird. Über die Elektroden werden die von den Zellen generierten elektrischen Signale mit Mikrovolt (μV) und Millisekunden (ms) Sensitivität detektiert, über die Headstage weitergeleitet und anschließend aufgezeichnet. Die Aufzeichnung erfolgt mit einer speziellen Software. Die Auswertung der Daten kann über verschiedene Software-Tools und eigens entwickelten Algorithmen in unterschiedlichen Programmierungsumgebungen erfolgen.

2 Aufgabenstellung

Im Rahmen dieser Arbeit sollen verschiedene Ketamin-Derivate hergestellt werden. Dabei soll auf die von *H. Weber* gewonnenen Ergebnisse im Rahmen seiner Dissertation „*Synthese von Arylcyclohexylaminen und Untersuchung deren pro-neuroplastischer Aktivität*“ aufgebaut werden. Dort wurde eine neuartige Syntheseroute etabliert, die den Aufbau einer umfangreichen Substanzbibliothek ermöglicht. Die Derivate wurden allerdings nur teilweise über die neuentwickelte Syntheseroute und nicht immer bis zum Endderivat synthetisiert.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Optimierung der etablierten Synthesestrategie sowie die Erweiterung der Substanzbibliothek durch die Synthese zusätzlicher Derivate und anschließender biologischer Testung unter verschiedenen Gravitationsbedingungen. Ein besonderer Fokus in dieser Arbeit soll auf das *ortho*-OCF₃-Derivat (***rac*-30**) (siehe Abbildung 16) gelegt werden, da diese funktionelle Gruppe potenziell vorteilhafte pharmakokinetische Eigenschaften vermitteln könnte. Dieses Derivat war bislang über keine der bekannten Syntheserouten für Ketamin oder HNK zugänglich.

Im Rahmen der Routenoptimierung sollen die Ausbeute, die Anzahl der Syntheseschritte und die Verwendung von toxischen Chemikalien in den Reaktionen besondere Beachtung bekommen. Die Entwicklung zusätzlicher Strategien zur Einführung der Aminogruppe in die Molekülstruktur stellt dabei ein zentrales Forschungsthema dar. Die Diels-Alder-Reaktion (DAR) ist der Schlüsselschritt der Reaktionsroute, weshalb die Edukte dieser Reaktion (Dien und Dienophil) optimiert werden sollen, um die Effizienz der anschließenden Reaktionsschritte zu verbessern.

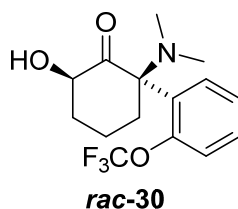


Abbildung 16: Darstellung des *N*-Methyl-*ortho*-OCF₃-HK-Derivats (***rac*-30**).

Darüber hinaus sollen enantiomerenreine Ketamin-Derivate für die biologische Testung bereitgestellt werden. Zu diesem Zweck soll sowohl eine enantioselektive Syntheseroute als auch eine analytische Methode zur Trennung der einzelnen Enantiomere entwickelt und implementiert werden.

Die neu synthetisierten Derivate sollen beim Kooperationspartner vom DLR (Deutsches Zentrum für Luft und Raumfahrt) auf ihre proneuroplastische Wirkung getestet und damit die Struktur-Wirkungs-Beziehungen (SAR) weiter ausgebaut werden. Wie in Kapitel 1.5.4 beschrieben, besteht in der Raumfahrt ein großes Interesse an proneuroplastischen Substanzen. Daher sollen die

potentesten Verbindungen biologisch charakterisiert und unter veränderter Schwerkraft (hg und μg) getestet werden.

Die neuronalen Zellen sollen gemeinsam mit den Kooperationspartnern in verschiedenen experimentellen Kampagnen getestet werden. Es sollen Versuche im Fallturm in Bremen, auf der Kurzarm-Zentrifuge in Köln, mit der Höhenforschungsrakete in Kiruna sowie im Parabelflug in Bordeaux durchgeführt werden. Die gewonnenen Daten sollen mit den Kooperationspartnern unter Anwendung eines angepassten Algorithmus ausgewertet werden.

3 Ergebnisse und Diskussion

Die im Rahmen dieser Arbeit erzielten Ergebnisse werden im Folgenden dargestellt und diskutiert. Zunächst werden die chemischen, anschließend die biologischen Resultate erläutert und diskutiert. Ein Teil der chemischen Daten entstand in Zusammenarbeit mit Studierenden, die unter der Betreuung des Verfassers der vorliegenden Dissertation eine Bachelorarbeit, eine Masterarbeit oder eine andere wissenschaftliche Arbeit durchgeführt haben. Diese Beiträge werden entsprechend kenntlich gemacht und vor der jeweiligen Darstellung explizit erwähnt. Die biologischen Ergebnisse wurden in Kooperation mit dem Deutschen Zentrum für Luft- und Raumfahrt (DLR) sowie der Universität Bonn erarbeitet. Resultate, die ausschließlich durch die Kooperationspartner erzielt wurden, werden ebenfalls vorab deutlich gekennzeichnet.

3.1 Chemische Ergebnisse

Zunächst werden die erzielten Ergebnisse der bereits bekannten Syntheserouten beschrieben, anschließend werden die Optimierungen und neu erforschten Reaktionsrouten dargestellt und diskutiert.

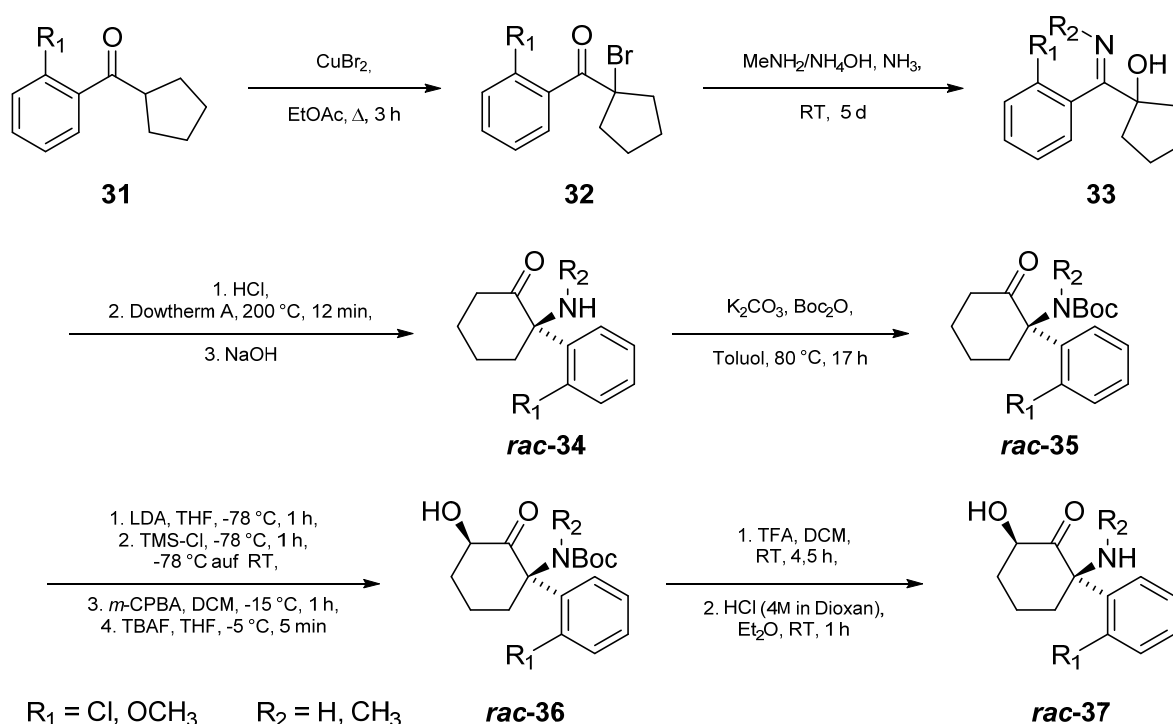
In dem veröffentlichten Patent „Arylcyclohexylamin-Derivate und Verfahren zu deren Herstellung“ sowie der Publikation „A Broadly Applicable Diels–Alder-Based Synthesis of Ketamine-Related Arylcyclohexylamines“ sind Teile dieser Arbeit vorhanden.^[242,283]

3.1.1 Ergebnisse zu bekannten Syntheserouten

Wie in Kapitel 1.3 beschrieben, wurde Ketamin erstmals von Calvin L. Stevens synthetisiert.^[156] Über die seitdem weiter optimierte Syntheseroute wurden in dieser Arbeit Ketamin, HK, HNK, welche für die biologische Testung als Kontrollsubstanzen dienen, und *N*-Methyl-*ortho*-OCH₃-HK hergestellt.^[224,284–288]

Die Reaktionsroute wurde ausgehend von Keton (**31**) begonnen. Die Bromierung konnte bei allen Derivaten mit sehr guten Ausbeuten (98–99 %; Lit.: 100 %) durchgeführt werden.^[288] Bei den chloresubstituierten Derivaten war die Ausbeute der Iminbildung mit wässrigem Methylamin mit 55 % (Lit.: 81 %)^[289] mäßig. Ein möglicher Grund für den beobachteten Ausbeuteverlust könnte in der wässrigen Aufarbeitung anstelle der in der Literatur beschriebenen Fällung des Produkts liegen. Ein vollständiger Umsatz der Reaktion konnte mittels LC-MS nachgewiesen werden. Bei Umsetzung des bromierten Cyclopentanon (**32**) mit wässrigem Ammoniak unter Ammoniakatmosphäre wurde eine Ausbeute von 76 % erzielt (Lit.: 81 %).^[288] Nach Salzbildung und 1,2-Alkylmigration wurde Ketamin (*rac*-**17**) in 40 %iger (Lit.: 50 %)^[289] und NK (*rac*-**18**) in 50 %iger Ausbeute (Lit.: 59 %)^[288] erhalten. Ein Teil des hergestellten Ketamins wurde anschließend zur Salzbildung eingesetzt und zur biologischen Testung abgegeben. Der andere Teil sowie das NK (*rac*-**34**, R₁ = Cl, R₂ = H) und das *ortho*-OCH₃-NK-Derivat (*rac*-**34**, R₁ = OCH₃, R₂ = H) wurden der *tert*-Butoxycarbonyl

(Boc)-Schätzung unterzogen. Dabei wurden für Ketamin und NK Ausbeuten von 70 % bzw. 71 % erzielt. Das Boc-geschützte-*ortho*-OCH₃-NK-Derivat (**rac-35**, R₁ = OCH₃, R₂ = H) wurde nach Iminbildung, Salzbildung, Umlagerung und Boc-Schätzung chromatographisch gereinigt. Über diese vier Stufen wurde eine Ausbeute von 10 % erzielt. Es ist anzunehmen, dass wie bei Ketamin und NK die Iminbildung und die 1,2-Alkylmigration die ausbeutelimittierenden Schritte darstellen. Die Einführung der α -Hydroxygruppe mittels Rubottom-Oxidation erfolgte mit geringen Ausbeuten zwischen 16 % und 21 %. Nach Abspaltung der Boc-Schutzgruppe konnten die entsprechenden Hydrochlorid-Salze isoliert werden (siehe Schema 3).

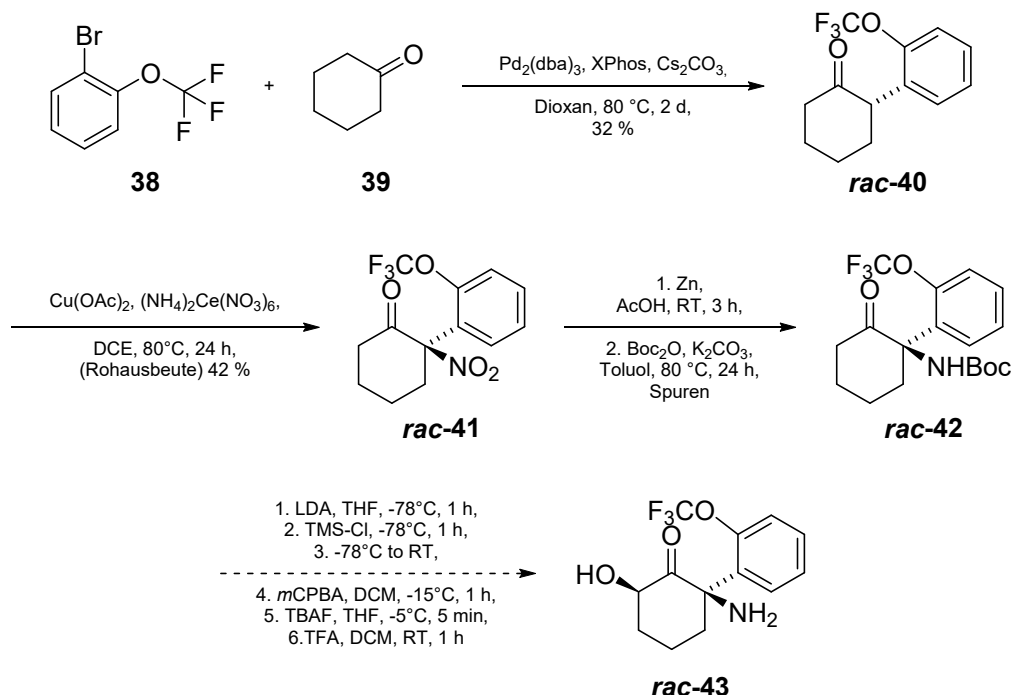


Schema 3: Synthese von bekannten Strukturen über bereits etablierte Syntheserouten.
 Boc₂O = Di-*tert*-butyldicarbonat, Boc = *tert* Butoxycarbonyl, LDA = Lithiumdiisopropylamid, TMS-Cl = Chlortrimethylsilan, *m*CPBA = *meta*-Chlorperbenzoesäure, TBAF = Tetrabutylammoniumfluorid.

Ausgehend vom Keton (**31**) lagen die Gesamtausbeuten bei 22 % für Ketamin (**rac-35**, R₁ = Cl, R₂ = CH₃), 4 % für HNK (**rac-37**, R₁ = Cl, R₂ = H), 8 % für HK (**rac-37**, R₁ = Cl, R₂ = CH₃). Das *N*-Methyl-*ortho*-OCH₃-HK-Derivat (**rac-37**, R₁ = OCH₃, R₂ = H) konnte mit einer 1 %igen Gesamtausbeute erhalten werden. Die nach der Rubottom-Oxidation durchgeführten Syntheseschritte werden in Kapitel 3.1.7.4.1 beschrieben. Die Ketamin-Synthese umfasst dabei drei Reaktionsschritte weniger, was die vergleichsweise höhere Gesamtausbeute erklärt. Da die genannten Substanzen ausschließlich für die biologische Testung hergestellt wurden, wurden die Reaktionsschritte lediglich einmalig durchgeführt und nicht weiter optimiert. *H. Weber* berichtete in seiner Arbeit bereits von den Limitationen dieser Reaktionsroute, insbesondere bei der Variation des Arylsubstituenten. Die geringen Ausbeuten sind hauptsächlich auf die Iminbildung und die anschließende 1,2-Alkylmigration

zurückzuführen.^[244] Aus diesem Grund wurde von der Herstellung weiterer Derivate über diese Syntheseroute abgesehen.

Eine alternative Reaktionsroute wurde von *Zhang et al.* publiziert^[290] und von *T. Xue et al.* verwendet, um mehrere Ketamin-Derivate herzustellen und zu patentieren.^[243] Auffällig ist, dass über diese Route das *ortho*-OCF₃-HNK-Derivat weder synthetisiert noch patentiert wurde. In dieser Arbeit wurde versucht, dieses Derivat mithilfe der von *H. Weber* optimierten Reaktionsbedingungen über die genannte Route herzustellen.



Schema 4: Syntheseversuch des OCF₃-Derivats über die von *Zhang et al.* publizierte Syntheseroute.
 XPhos = Dicyclohexyl[2',4',6'-tris(propan-2-yl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]phosphan, AcOH = Essigsäure, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ = Tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0).

Die Enolat-Arylierung verlief ausgehend von **38** und **39** mit einer geringen Ausbeute von 32 %. Die anschließende radikalische Nitrierung von *rac*-40 lieferte eine Rohausbeute von 42 %. Die eingeführte Nitrogruppe wurde anschließend mit Zink in Gegenwart von Essigsäure zum Amin reduziert und Boc-geschützt. Nach Aufarbeitung von *rac*-42 konnten jedoch nur Spuren des gewünschten Produkts isoliert werden (siehe Schema 4). Die vergleichsweise (zu den anders substituierten Derivaten) geringe Ausbeute der Enolat-Arylierung sowie die ineffiziente Nitrierung und Reduktion stellen bei dieser Struktur vermutlich die limitierenden Schritte dar und könnten erklären, warum dieses Derivat bislang nicht patentiert wurde. Die Synthese des *meta*-OCF₃-HNK-Derivats wurde von *Zhang et al.* beschrieben und von *T. Xue et al.* patentiert.^[243] Da ansonsten auch Strukturen mit Substituenten in *ortho*-Position synthetisiert und patentiert wurden, lässt dies die Vermutung zu, dass das *ortho*-OCF₃-Derivat über diese Route nicht zugänglich ist.^[243]

Der Versuch, *N*-Methyl-*ortho*-OCF₃-HK (***rac*-30**) über eine etablierte Syntheseroute zu synthetisieren, verlief somit erfolglos. Daher wurde versucht, das OCF₃-Derivat sowie weitere Zielverbindungen über einen alternativen synthetischen Zugang zu erhalten. Hier sollte die in der vorhergegangenen Doktorarbeit von *H. Weber* entwickelte Diels-Alder-Reaktionsroute als Ausgangspunkt dienen.^[244]

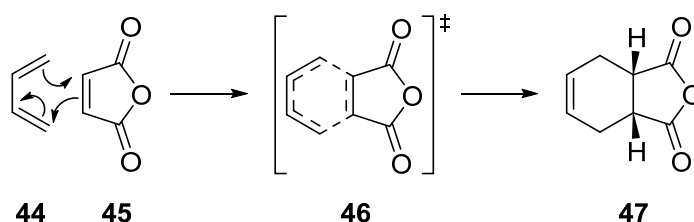
3.1.2 Ergebnisse zur von *H. Weber* etablierten Diels-Alder-Reaktionsroute

Mit den bereits bekannten Reaktionsrouten war es nicht möglich, alle gewünschten Derivate herzustellen. Um eine größere Substanzbibliothek aufzubauen, etablierte *H. Weber* in seiner Dissertation eine Syntheseroute, die auf der DAR als Schlüsselschritt basiert und den Aufbau einer Substanzbibliothek ermöglicht (Kapitel: Diels-Alder-Reaktion mit Arylacrylsäureestern).^[244] Allerdings wurden die für die biologische Testung abgegebenen Derivate in seiner Arbeit größtenteils noch über die zuvor bekannten Syntheserouten hergestellt.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde die Anwendbarkeit der DAR erweitert und systematisch untersucht.

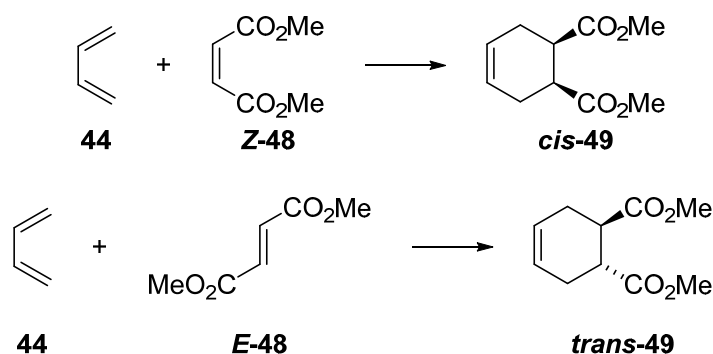
3.1.3 Diels-Alder-Reaktion

Die von Diels und Alder beschriebene DAR ist ein Schlüsselschritt dieser Arbeit.^[291] Durch die Cycloaddition von konjugierten Dienen und Dienophilen (Alkene oder Alkine) entstehen unter anderem sechsgliedrige Cyclohexene (siehe Schema 5). Dabei nehmen sechs π -Elektronen an der Reaktion teil, wodurch es zur Ausbildung zwei neuer σ -Bindungen kommt. Diese sind energetisch stabiler als die zuvor bestehenden π -Bindungen.



Schema 5: Pericyclische DAR.

Der Einfluss des Dienophils auf die Stereochemie im Produkt zeigt, dass die relative Konfiguration der Substituenten erhalten bleibt: Stehen die Substituenten des Dienophils vor der Reaktion in *cis*-Anordnung (***Z*-48**), befinden sie sich im Produkt (***cis*-49**) *cis* zueinander. Entsprechendes gilt für *trans*-substituierte Dienophile (siehe Schema 6).^[292,293]



Schema 6: Einfluss des Dienophils auf die Stereochemie in der DAR.

Das Dien kann in Abhängigkeit von der Symmetrie seiner beiden Doppelbindungen in vier möglichen Konfigurationen vorliegen: *cis/cis*, *trans/trans*, *cis/trans* und *trans/cis*. In der Praxis treten meist die symmetrischen Konfigurationen *cis/cis* oder *trans/trans* auf. Für die Durchführung der DAR muss das Dien in der *s-cis*-Konformation vorliegen, da nur in dieser räumlichen Anordnung eine effiziente orbitale Überlappung mit dem Dienophil möglich ist. Bei der Reaktion von *cis/cis*- oder *trans/trans*-Dienen mit cyclischen Dienophilen entstehen Produkte, bei denen sich die Substituenten des Dienes auf derselben Seite des neu gebildeten Ringsystems befinden. Im Fall von *cis/trans*- oder *trans/cis*-Dienen befinden sich die Substituenten hingegen auf gegenüberliegenden Seiten.^[293]

Die DAR ist eine pericyclische Reaktion, deren Ablauf durch molekulare Orbitalwechselwirkungen bestimmt wird. Durch die Überlappung des höchstbesetzten Molekülorbitals (HOMO) des Dienes mit dem niedrigsten unbesetzten Molekülorbital (LUMO) des Dienophils findet die Reaktion statt. Elektronenziehende Substituenten am Dienophil (Aldehyde, Ketone, Ester, Nitrile) senken die LUMO-Energie und erleichtern somit den orbitalen Überlapp. Umgekehrt erhöht sich die Reaktivität des Dienes durch elektronenschiebende Gruppen (Alkylgruppen oder Ether), welche das HOMO anheben.^[294] Andererseits findet die Reaktion bei der inverse-electron-demand-DAR durch die Überlappung des HOMO des Dienophils mit dem LUMO des Diens statt. Diese wird durch elektronenreiche Dienophile und elektronenarme Diene begünstigt (siehe Abbildung 17).^[295]

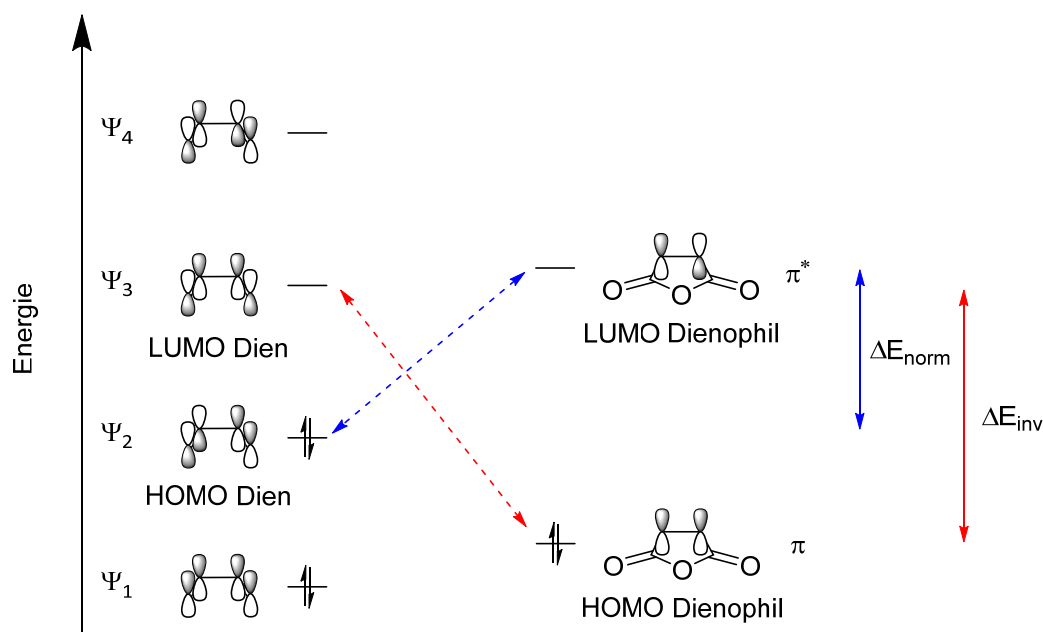


Abbildung 17: Molekülorbitalschema der DAR zwischen Ethen und Maleinsäureanhydrid (**45**) (roter Pfeil: inverser Elektronenbedarf; blauer Pfeil: normaler Elektronenbedarf).

Die DAR verlaufen häufig mit hoher Diastereoselektivität, wobei bevorzugt das *endo*-Produkt gebildet wird. Dabei handelt es sich oft nicht um das energetisch stabilere Produkt, sondern um das kinetisch bevorzugte. Die Reaktion von Cyclopentadien (**50**) mit Maleinsäureanhydrid (**45**) ist ein klassisches Beispiel (siehe Abbildung 18).^[293] Aufgrund der durch die Ringstruktur bedingten Spannungsverhältnisse sind in diesem Fall nur zwei verschiedene Diastereomere zugänglich. Dennoch entsteht ausschließlich das energetisch ungünstigere *endo*-Produkt.^[293,296]

Die Ursache für diese Selektivität liegt in mehreren Faktoren, die die Aktivierungsenergie der Reaktion herabsetzen. Die Rolle der Wechselwirkung zwischen dem π -System des Dienes und den konjugierten elektronenziehenden Gruppen des Dienophils (z.B. Carbonylgruppen), welche den Übergangszustand zusätzlich stabilisieren sollen, wird diskutiert (siehe Abbildung 18 **B**).^[297,298] Auch zusätzliche konjugierte Doppelbindungen oder andere π -Systeme im Dien oder Dienophil können die Orientierung der Reaktanden im Übergangszustand beeinflussen, ohne dass dabei neue kovalente Bindungen entstehen. Dadurch wird eine bestimmte räumliche Annäherung bevorzugt, wie sie etwa in der Reaktion von Cyclopentadien untereinander beobachtet werden kann (siehe Abbildung 18 **C**). Darüber hinaus haben sterische Wechselwirkungen, Wasserstoffbrückenbindungen, van der Waals-Wechselwirkungen und auch äußere Reaktionsbedingungen wie Lösungsmittel und Temperatur einen Einfluss auf das Verhältnis von *endo*- zu *exo*-Produkten.^[299–301] DAR lassen sich zudem durch Lewis-Säuren katalysieren, was sowohl die Reaktionsgeschwindigkeit als auch die Selektivität beeinflussen kann.

Bei reversiblen DAR zeigt sich, dass sich mit zunehmender Reaktionszeit das thermodynamisch stabilere *exo*-Produkt anreichert.

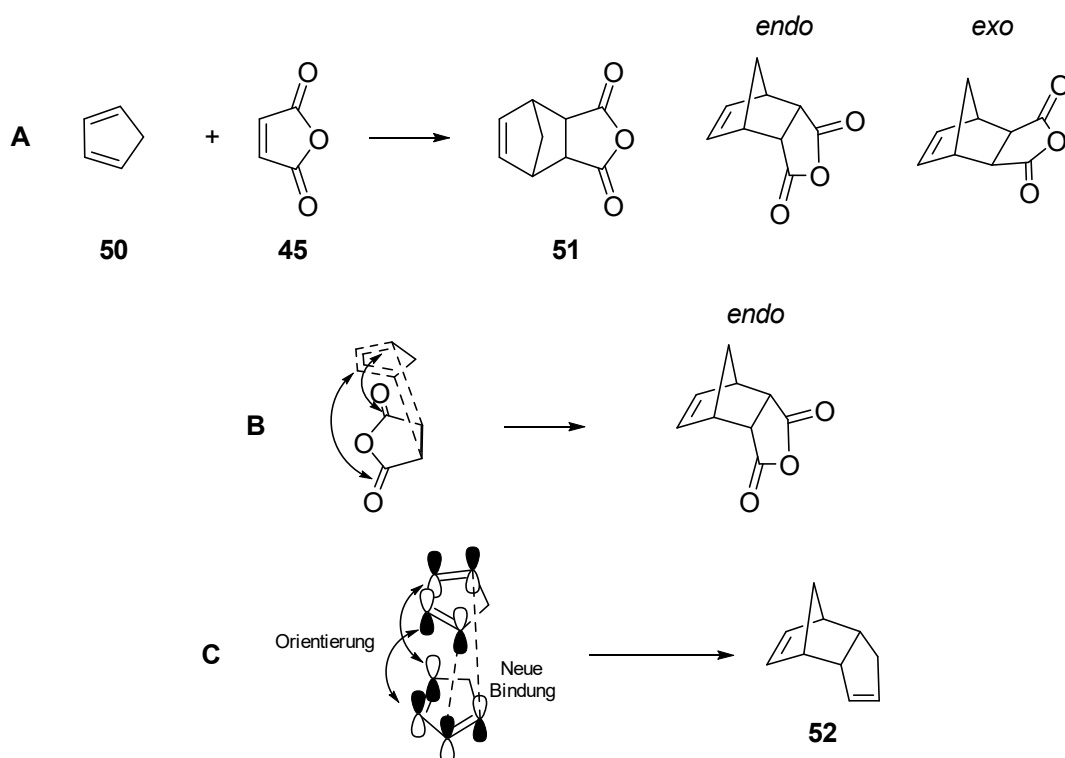


Abbildung 18: A: Reaktion von Cyclopentadien mit Maleinsäureanhydrid. B: Überblick der Wechselwirkung zwischen dem π -System des Diens mit dem π -System der Carbonylgruppen des Dienophils und C: dem zusätzlichen π -System der zweiten Doppelbindung im Dienophil.

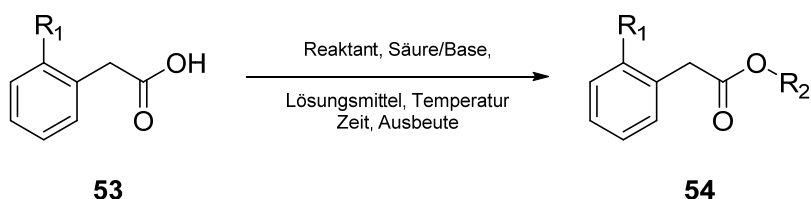
DAR, bei denen das Dien oder das Dienophil ein Heteroatom enthält, werden Hetero-DAR genannt. Diese Reaktionen stellen effektive Zugänge zu Heterocyclen dar und eröffnen vielfältige Anwendungsmöglichkeiten in der Naturstoffsynthese sowie der pharmazeutischen Wirkstoffentwicklung.

3.1.3.1 Erweiterung der DAR-Substanzbibliothek

In seiner Doktorarbeit konnte *H. Weber* erfolgreich zeigen, dass die DAR mit verschiedenen substituierten Dienophilen (unter anderem Deschloro, *ortho*-Chlor, *meta*-Methoxy, *para*-CF₃) durchgeführt werden kann.^[244] Zusätzlich zu den von *H. Weber* synthetisierten Dienophilen wurden im Rahmen dieser Arbeit weitere Dienophil-Derivate hergestellt.

Als Ausgangsstoffe dienten unterschiedlich substituierte 2-Arylessigsäuren (**53**), die im ersten Reaktionsschritt in die entsprechenden Ester (**54**) überführt wurden. Dabei wurden sowohl Methylester als auch *para*-Methoxybenzyl(PMB)-Ester hergestellt. Für die Substituenten OCH₃, OCF₃ und CF₃ erfolgte die Synthese der Methylester nach *Yuan et al.* und der PMB-Ester nach *Weber et al.*, jeweils in guten Ausbeuten (siehe Tabelle 2).^[283,302]

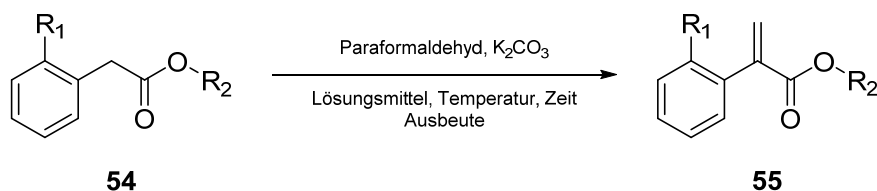
Tabelle 2: Veresterung verschieden substituierter 2-Arylessigsäuren (**53**).



#	R ¹	Reaktant	Säure/Base	Temperatur [°C]	Lösungsmittel	Zeit [h]	Ausbeute [%]
1	OCH ₃	MeOH	H ₂ SO ₄	50	MeOH	17	98
2	OCH ₃	PMB-Cl	NET ₃	RT	DMF	96	83
3	CF ₃	MeOH	H ₂ SO ₄	50	MeOH	17	75
4	OCF ₃	PMB-Cl	NET ₃	RT	DMF	48	92
5	OCF ₃	MeOH	H ₂ SO ₄	50	MeOH	17	91

Der Methylester zeigte mit einer Reaktionszeit von 17 h eine deutlich kürzere Reaktionszeit gegenüber dem PMB-Ester, bei dem eine Reaktionszeit von 48 h beobachtet wurde. Die Ausbeuten lagen bei allen Estern im guten bis sehr guten Bereich (75–98 %) (siehe Tabelle 2, Zeile 1-5). Anschließend wurden aus den 2-Arylessigsäureestern (**54**) die entsprechenden 2-Arylacrylsäureester (**55**) synthetisiert. Hierfür wurden die Ester nach *Felpin et al.* und *Zhang et al.* in Dimethylformamid (DMF)^[303] oder in Toluol mit Tetrabutylammoniumiodid (TBAI)^[304], Paraformaldehyd und K₂CO₃ umgesetzt und für 6 h bei 110 °C gerührt (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Synthese der 2-Arylacrylsäureester (**55**) unter verschiedenen Bedingungen.



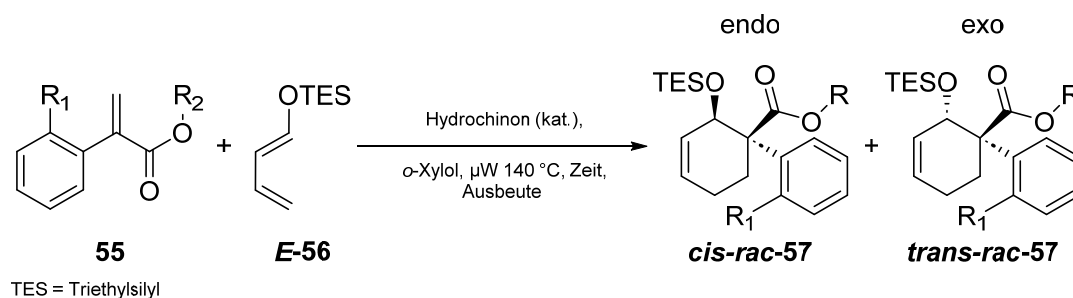
TBAI = Tetrabutylammoniumiodid

#	R ¹	R ²	Lösungsmittel	TBAI	Temperatur [°C]	Zeit [h]	Ausbeute [%]
1	OCH ₃	CH ₃	DMF	/	110	6	23-50
2	OCH ₃	PMB	DMF	/	110	6	38
3	OCH ₃	PMB	Toluol	Ja	80	6	37
4	CF ₃	CH ₃	DMF	/	110	6	27
5	OCF ₃	PMB	DMF	/	110	6	45
6	OCF ₃	CH ₃	Toluol	Ja	80	6	32

Die 2-Arylacrylsäureester (**55**) wurden in geringen bis mäßigen Ausbeuten erhalten, obwohl der Umsatz der Reaktionen laut GC-MS bei 85–90 % lag. Die niedrigen Ausbeuten sind vermutlich auf die Flüchtigkeit der Produkte zurückzuführen. Mit DMF und Toluol wurden zunächst relativ hochsiedende Lösungsmittel gewählt. Nach wässriger Aufarbeitung wurden diese bei reduziertem Druck bei 50 °C entfernt. Im weiteren Verlauf der Arbeit wurde das Lösungsmittel in der Aldol-Kondensation auf Diethylether und Dichlormethan umgestellt, wodurch die Ausbeuten deutlich gesteigert werden konnten.

(siehe Kapitel 3.1.4.1). Nach chromatographischer Aufreinigung wurden die 2-Arylacrylsäureester (**55**) mit dem Triethylsilyl (TES)O-Dien in *o*-Xylol unter Zugabe katalytischer Mengen Hydrochinon bei 140 °C in der Mikrowelle zur Reaktion gebracht (siehe Tabelle 4). Die gewählten Reaktionsbedingungen entsprechen denen von *H. Weber*.^[244]

Tabelle 4: Erweiterung der DAR-Substanzbibliothek.



#	R ¹	R ²	Zeit [h]	Ausbeute [%]	endo:exo-Verhältnis ^a
1	OCH ₃	CH ₃	7	80	9:1
2	OCH ₃	PMB	7	79	9:1
3	CF ₃	CH ₃	40	71	1:1
4	OCF ₃	PMB	7	45-84	3:1
5	OCF ₃	CH ₃	22	65	3:1

Reaktionsbedingungen: 1 Äq. 2-Arylacrylsäureester (**55**), 3 Äq. TESO-Dien (**E-55**), kat. Hydrochinon, 1 M *o*-Xylol. a: über GC-MS ermittelt.

Wie Tabelle 4 zu entnehmen ist, verliefen alle DAR erfolgreich. Es unterscheiden sich die Reaktionszeiten, Ausbeuten sowie das *endo:exo*-Verhältnis. Beim OCH₃-Derivat und beim OCF₃-Derivat unterscheidet sich das *endo:exo*-Verhältnis bei unterschiedlich veresterten Dienophilen nicht. Die unterschiedlichen Substituenten führen jedoch zu unterschiedlichen *endo:exo*-Verhältnissen. Dies deutet darauf hin, dass das Verhältnis eher durch den jeweiligen Substituenten beeinflusst wird.

H. Weber konnte in seiner Arbeit beobachten, dass auch bei unterschiedlich veresterten Dienophilen leichte Abweichungen im *endo:exo*-Verhältnis auftreten können.^[244]

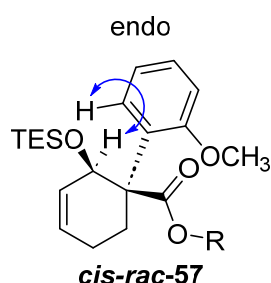


Abbildung 19: Wechselwirkung der Protonen der *endo*-Form des TES-geschützten Alkohols.

Das *endo:exo*-Verhältnis wurde zunächst mittels GC-MS bestimmt und anschließend durch NMR-Spektroskopie unter Verwendung eines NOESY-Spektrums überprüft. In der *endo*-Form sollte

das Proton am TES-geschützten Alkohol über den Raum mit einem aromatischen Proton wechselwirken (siehe Abbildung 19). Diese Wechselwirkung ist im NOESY-Spektrum deutlich erkennbar, wodurch die Zuordnung der Konfiguration eindeutig bestätigt werden konnte (siehe Abbildung 20).

Über die Integration des Protons am geschützten Alkohol ergaben sich leicht abweichende *endo:exo*-Verhältnisse. Mittels NMR-Spektroskopie wurde für das OCH₃-Derivat ein *endo:exo*-Verhältnis von 6:1, für das OCF₃-Derivat von 7:5 und für das CF₃-Derivat von 6:5 bestimmt.

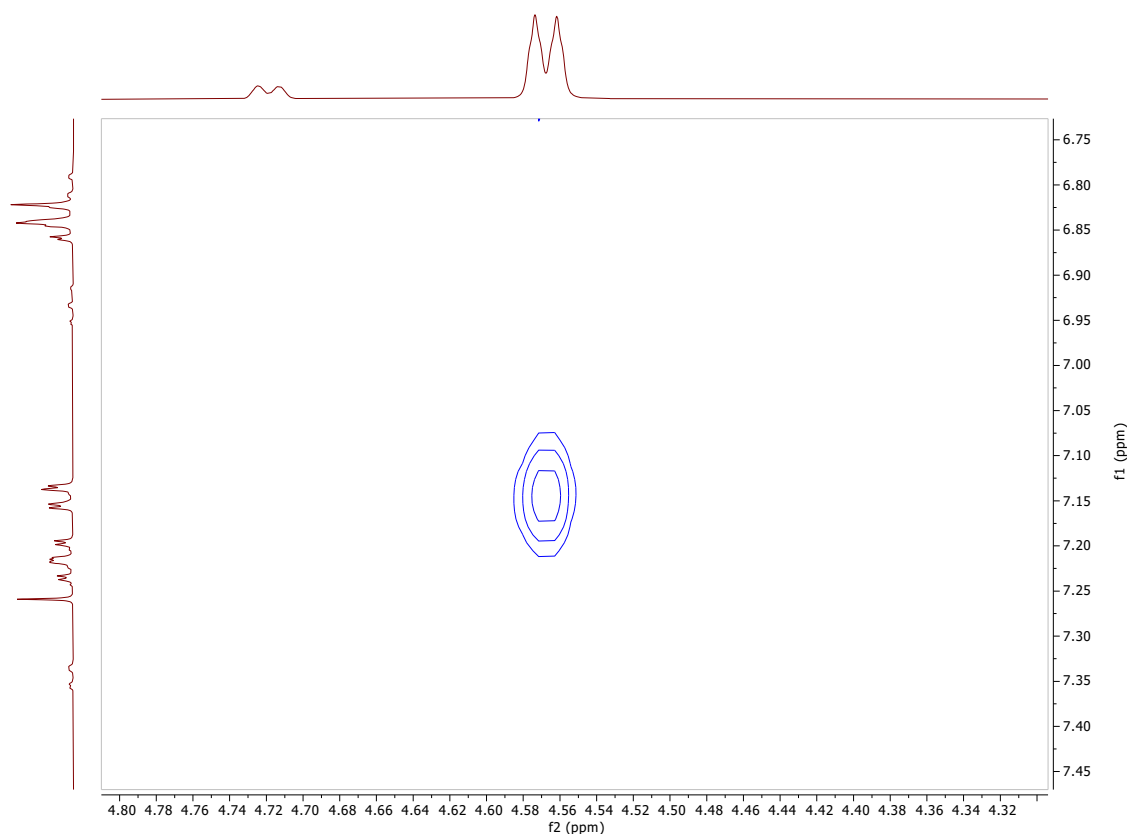
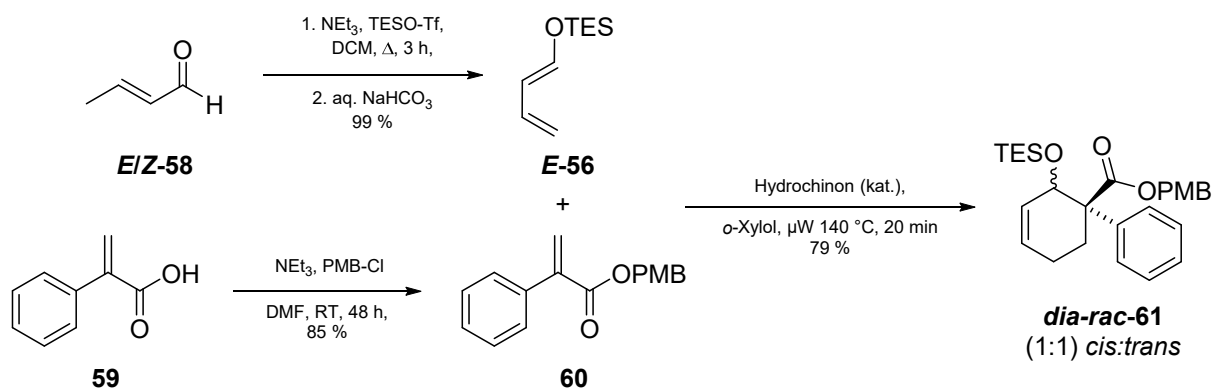


Abbildung 20: NOESY Spektrum des Diels-Alder-Produkts vom *ortho*-OCH₃-Derivat (*cis-rac-57*).

3.1.3.2 Resynthese gemäß der etablierten DAR-Route

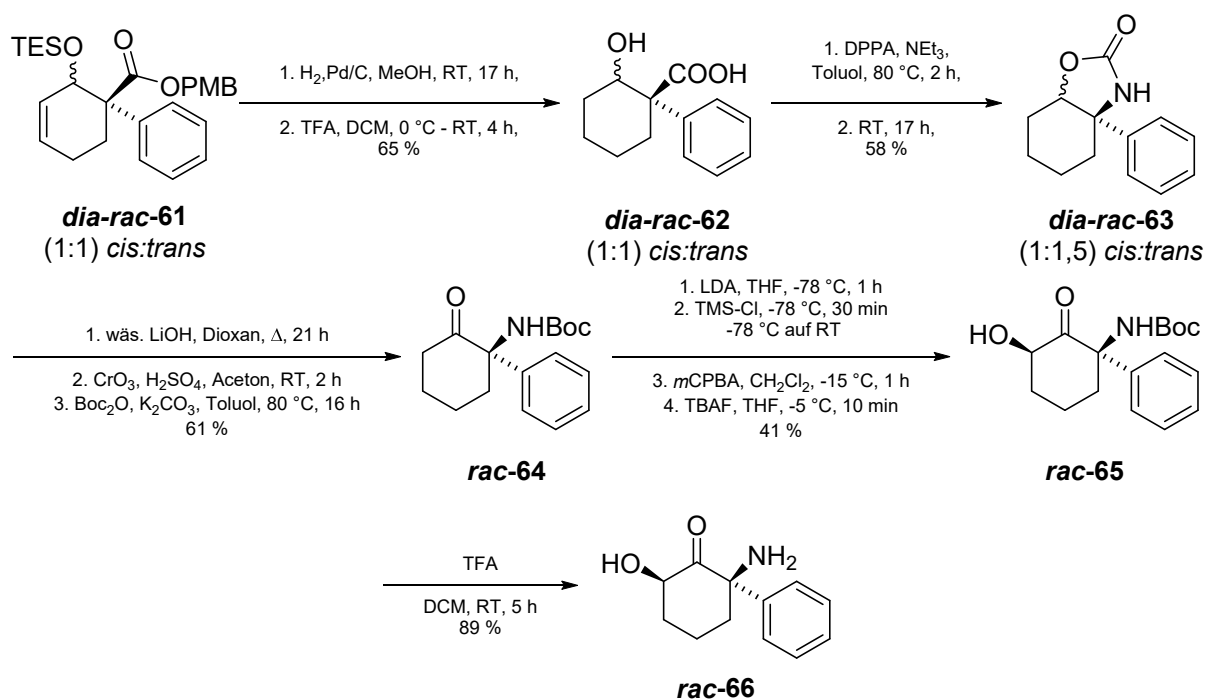
Nachdem in Kapitel 3.1.3.1 bestätigt werden konnte, dass die DAR-Route eine geeignete Strategie zum Aufbau einer Substanzbibliothek verschiedener NK-, HNK- und *N*-Methyl-HK-Derivate darstellt, wurde die von *H. Weber* etablierte Syntheseroute nachgestellt.

Zunächst wurde das TESO-Dien (*E-56*) sowie der PMB-Atropasäureester (**60**) synthetisiert. Beide Zwischenprodukte wurden chromatographisch gereinigt und in der DAR eingesetzt. Das erhaltene Produkt (*dia-rac-61*) wurde ebenfalls chromatographisch gereinigt und in einer Ausbeute von 79 % erhalten (siehe Schema 7).



Schema 7: DAR sowie die Synthese der Edukte ausgehend von Crotonaldehyd (*E/Z*-58) und Atropasäure (59).
PMB = *para*-Methoxybenzyl.

Nach anschließender Entschützung des PMB-Esters und Reduktion der Doppelbindung konnte die α -Hydroxycarbonsäure (*dia-rac*-62) in einer Ausbeute von 65 % erhalten werden. Nachfolgend wurde über den Curtius-Abbau das Carbamat (*dia-rac*-63) mit einer Ausbeute von 58 % isoliert.



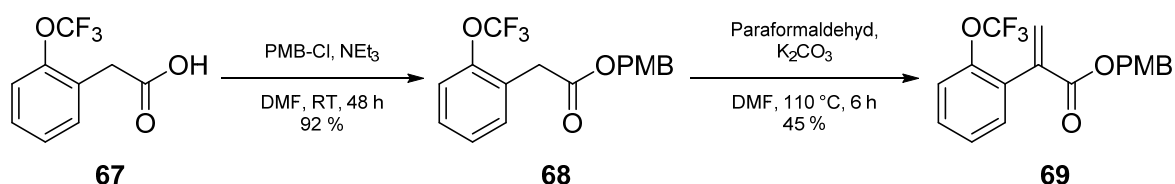
Schema 8: Syntheseroute des Deschloro-HNKs (*rac*-66).
DPPA = Diphenylphosphorylazid.

Nach Spaltung des Carbamats, Oxidation des entstehenden Alkohols und anschließender Boc-Schützung des Amins wurde *rac*-64 mit einer Ausbeute von 61 % erhalten. Die anschließende Rubottom-Oxidation lieferte diastereoselektiv das Boc-geschützte syn-Deschloro-HNK (*rac*-65) mit einer Ausbeute von 41 %. Nach Entfernung der Boc-Schutzgruppe mit Trifluoressigsäure (TFA) wurde das Deschloro-HNK (*rac*-66) mit 89 % Ausbeute isoliert (siehe Schema 8). Die Gesamtausbeute der Synthese betrug 7 %. Die Reaktionsschritte wurden einmal durchgeführt und nicht weiter optimiert.

Erste operative Fehler zu Beginn führten zu einem deutlichen Rückgang der Gesamtausbeute. Dennoch konnten aus dem Verlauf der Synthese wertvolle Erkenntnisse darüber gewonnen werden, wie die Ausbeuten in zukünftigen Durchführungen verbessert werden können.

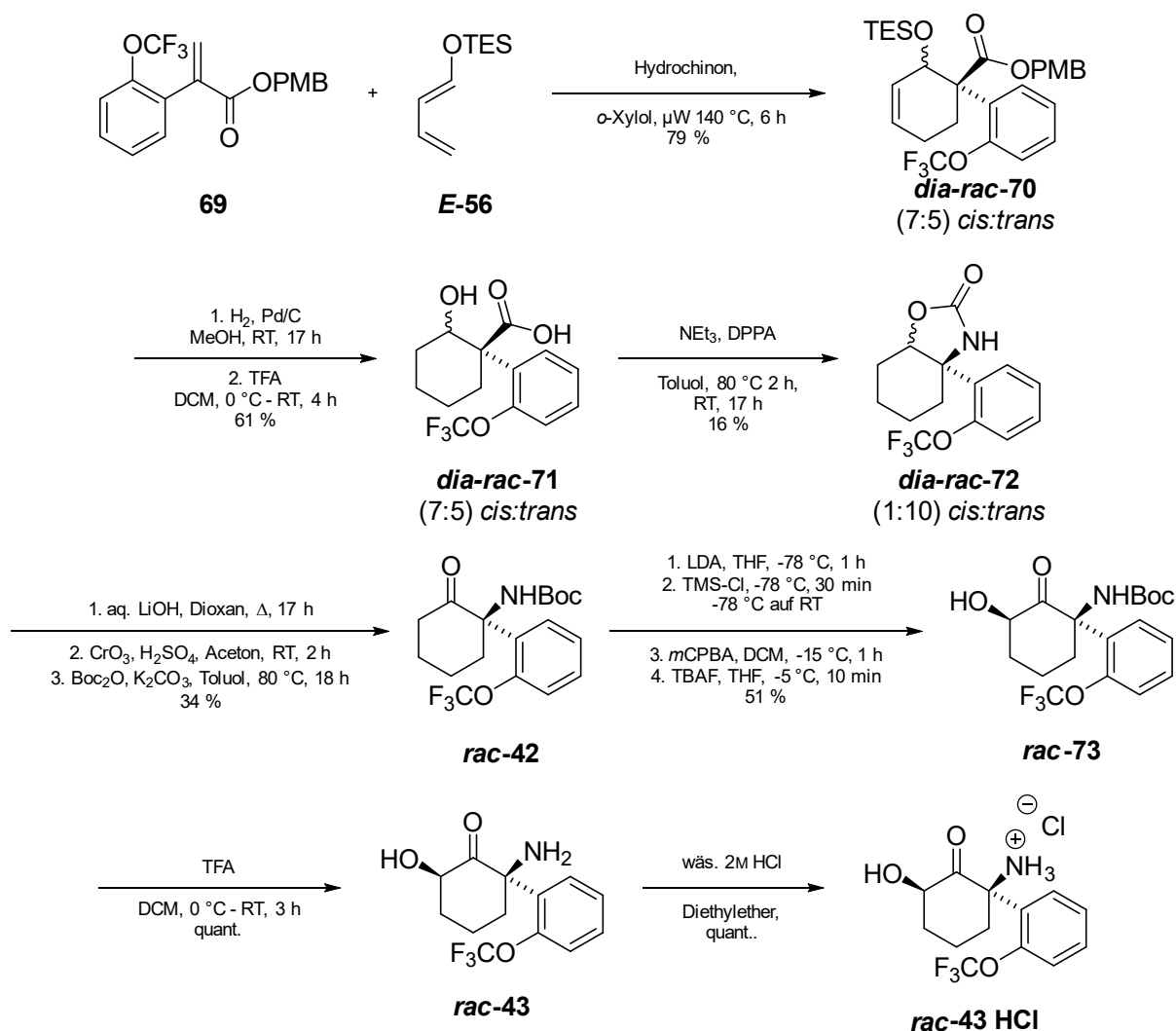
Die Substanzen nach der DAR bis zum Carbamat (*dia-rac-61* - *dia-rac-63*) haben eine geringe UV-Aktivität und erstrecken sich über mehrere Fraktionen bei der chromatographischen Aufreinigung. Die Rubottom-Oxidation umfasst chemisch und operativ mehrere Einzelschritte, bei denen jeder einzelne durch operative Fehler zu Ausbeuteverlusten führen kann. In der Literatur wird für diese Reaktion eine Ausbeute von bis zu 75 % angegeben.^[305]

Als nächstes wurde das OCF₃-Derivat über diese Route synthetisiert. Dabei wich die Ausgangsverbindung von der in der vorherigen Synthese eingesetzten Verbindung ab, da die *ortho*-OCF₃-Atropasäure (**69**) nicht kommerziell erhältlich ist. Ausgehend von der *ortho*-OCF₃-Arylessigsäure (**67**) wurde über zwei Schritte der *ortho*-OCF₃-Arylacrylsäureester (**69**) hergestellt (siehe Schema 9).



Schema 9: Synthese des *ortho*-OCF₃-Arylacryläureesters (**69**) ausgehend von der *ortho*-OCF₃-Arylessigsäure (**67**).

Dabei lag die Ausbeute bei der Veresterung bei 92 % und bei der Aldol-Kondensation bei 45 %. Wie in Kapitel 3.1.3.1 diskutiert wurde, waren die Ausbeuten der Aldol-Kondensation aufgrund der Flüchtigkeit der Produkte nur mäßig. Trotz der geringen Ausbeute wurde mit der Reaktionsroute fortgefahren. Über die in Schema 10 gezeigte Syntheseroute konnte das *ortho*-OCF₃-HNK-Derivat (*rac-43-HCl*) das erste Mal über 13 Stufen in einer Gesamtausbeute von 1,3 % synthetisiert werden.



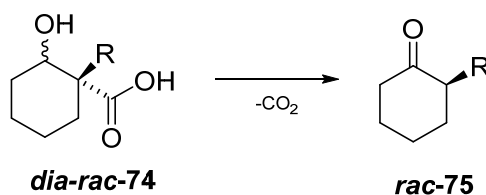
Schema 10: Syntheseroute des *ortho*-OCF₃-HNK-Derivats (**rac**-43-HCl).

Mit der erfolgreichen Synthese des OCF₃-Derivats wurde ein großer Meilenstein des Projektes erreicht, wobei die Notwendigkeit zur Optimierung der Route besonders deutlich wurde. Der Reaktionsschritt mit der geringsten Ausbeute ist der Curtius-Abbau mit 16 %. Die Gründe dafür und weitere Herausforderungen werden im folgenden Kapitel beschrieben.

3.1.3.3 Herausforderungen der etablierten Diels-Alder-Route

Mit den kommerziell erhältlichen verschieden substituierten 2-Arylessigsäuren (**54**) als Ausgangsstoffen ist eine große Variation und damit der Aufbau einer großen Substanzbibliothek möglich, allerdings gehen damit auch einige Syntheseprobleme einher. Nach der Veresterung, der Aldol-Kondensation und anschließenden DAR beginnen die Herausforderungen, welche aus dem Dienophil resultieren. Die Aufarbeitung der flüchtigen 2-Arylacrylsäureester (**55**) in Kombination mit den recht hochsiedenden Lösungsmitteln DMF und Toluol resultiert in niedrigen Ausbeuten. Zusätzlich hat *H. Weber* bereits beschrieben, dass beim Versuch, die TES-Schutzgruppe nach der DAR zu

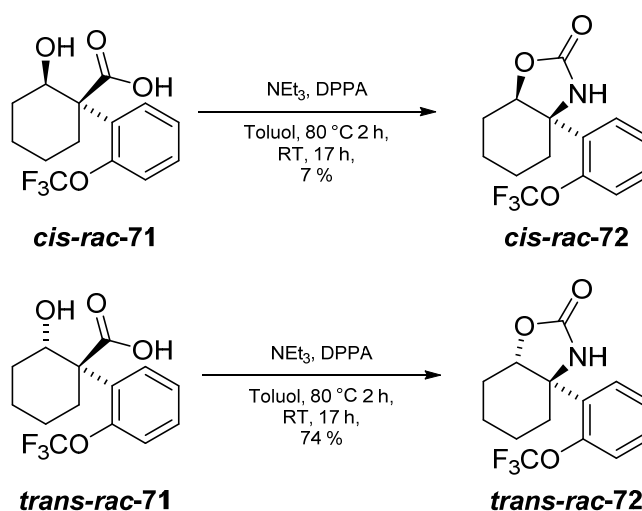
entfernen und den entstehenden Alkohol zum Keton zu oxidieren, die Carbonsäure decarboxyliert (siehe Schema 11).^[244]



Schema 11: Decarboxylierung des oxidierten DA-Produkts (***dia-rac-74***) ausgehend von einem Carbonsäure-Dienophil.

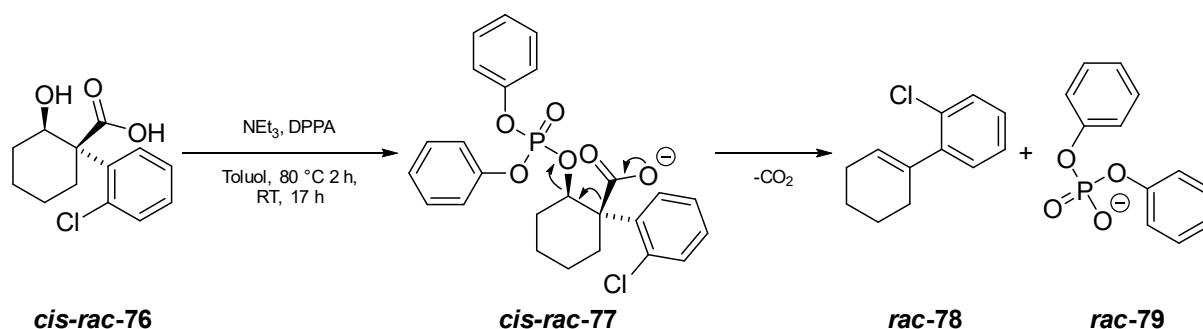
Daher muss an dieser Stelle die Carbonsäure umgewandelt werden. *H. Weber* entschied sich, das Amin durch den Curtius-Abbau an dieser Stelle einzuführen, wodurch ein Carbamat entsteht. Eine weitere Herausforderung der Reaktionsroute ist, dass der Curtius-Abbau, sobald ein Substituent in der *ortho*-Position des aromatischen Rings angebracht ist, nur noch sehr eingeschränkt mit dem *cis*-Isomer aus der DAR reagiert (siehe Schema 12). Da bei den meisten Derivaten das *cis*-Isomer dem *endo*-Produkt entspricht, welches das favorisierte Diastereomer ist, sind sehr geringe Ausbeuten die Folge des Curtius-Abbaus. *H. Weber* erzielte beim unsubstituierten Derivat eine Ausbeute von 58 % für das *trans*-Isomer und von 42 % für das *cis*-Isomer. Beim *ortho*-Chlor-Derivat konnte nur für das *trans*-Isomer eine Ausbeute von 24 % erzielt werden. Für das *cis*-Isomer hingegen konnte kein Umsatz detektiert werden.^[244]

Im Rahmen dieser Arbeit konnten diese Ergebnisse bestätigt werden. Über das *trans*-Isomer (***trans-rac-71***) wurde beim Curtius Abbau eine Ausbeute von 74 % und über das *cis*-Isomer (***cis-rac-71***) 7 % erzielt (siehe Schema 12). Durch das *endo:exo*-Verhältnis von 3:1 nach der Diels-Alder-Reaktion und dem darauffolgenden Curtius-Abbau, in dem das *cis*-Isomer kaum reagiert, liefert die Gesamtsequenz nur geringe Ausbeuten.



Schema 12: Limitation des Curtius-Abbaus von *ortho*-substituierten Derivaten.

Ein möglicher Eliminierungsweg wurde in der Dissertation von *H. Weber* diskutiert (siehe Schema 13).^[244] Nach der Bildung des Diphenylphosphatesters (*cis-rac-77*) könnte durch eine Decarboxylierung das Eliminierungsprodukt (*rac-78*) entstehen.



Schema 13: Möglicher Eliminierungsmechanismus von *cis-rac-76*.

Die dargestellten Schwachstellen verdeutlichen, dass die bislang entwickelte Syntheseroute für bestimmte Substituenten nicht ausreichend geeignet ist. Darüber hinaus ist die Reaktionsroute als Produktionsweg nur bedingt geeignet, da einerseits eine Vielzahl an Reaktionsschritten erforderlich ist und andererseits sowohl die Ausbeuten als auch die Reaktionszeiten der verschiedenen Derivate stark variieren. Daher ist eine Optimierung der Syntheseroute wünschenswert.

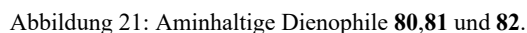
3.1.4 Optimierungen

Der Schlüsselschritt der etablierten Syntheseroute ist die DAR. Erste Optimierungsversuche unternahm bereits *H. Weber*. Die Untersuchung verschiedener Ester der Atropasäure sowie unterschiedlicher Schutzgruppen des Crotonaldehyds ergab den PMB-Ester in Kombination mit dem TESO-Dien als das effizienteste System für die DAR. Die Durchführung der DAR mit einem Boc-geschützten Phenylacrylcarbammat als Dienophil und dem TESO-Dien verlief hingegen erfolglos. Darüber hinaus konnten über das Arylacrylamid-Dienophil bereits erfolgreich Deschloro-HNK sowie HNK synthetisiert werden.^[244]

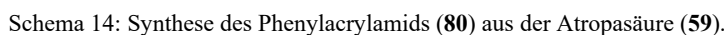
Um die anschließenden Reaktionsschritte zu reduzieren und die Gesamtausbeute zu erhöhen, wurden verschiedene Diene und Dienophile synthetisiert und getestet.

3.1.4.1 Optimierung des Dienophils

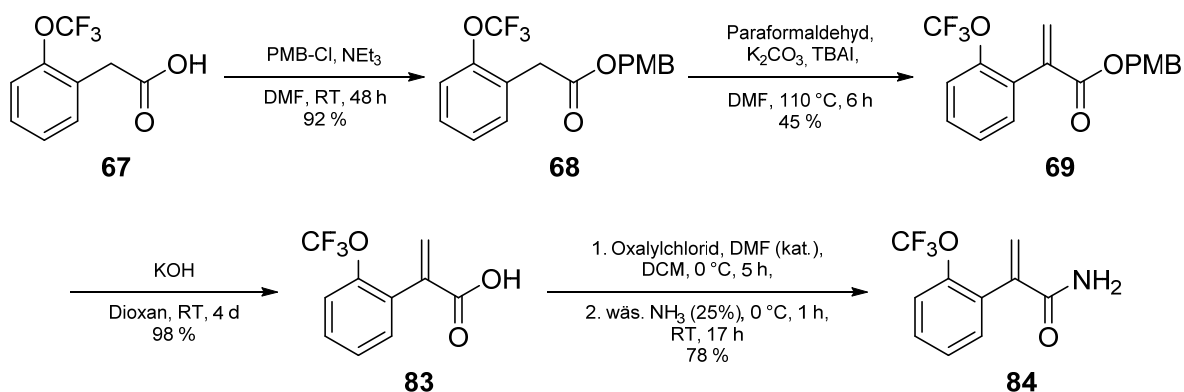
Da die Einführung der späteren Amino-Funktion eine zentrale Herausforderung in der etablierten Syntheseroute darstellt, wurde versucht den Stickstoff bereits über das Dienophil einzuführen. Aus diesem Grund wurden anstelle der Atropasäure die Dienophile Phenylacrylamid (**80**), Phenylacrylnitril (**81**) sowie Phenylacrylsulfonamid (**82**) eingesetzt (siehe Abbildung 21).



Das Amid (**80**) wurde aus den jeweiligen 2-Arylacrylsäure-Derivaten über das Säurechlorid hergestellt (siehe Schema 14).



Zur Synthese der verschieden substituierten Amid-Dienophile wurde jeweils von der entsprechenden Arylessigsäure (**67**) ausgegangen. Diese wurde zunächst in den entsprechenden Ester (**68**) überführt, um im nächsten Schritt eine Aldol-Kondensation durchzuführen. Der resultierende Arylacrylsäureester (**69**) wurde anschließend verseift, und die erhaltene Arylacrylsäure (**83**) wurde über das entsprechende Säurechlorid in das gewünschte Amid-Dienophil (**84**) überführt (siehe Schema 15).

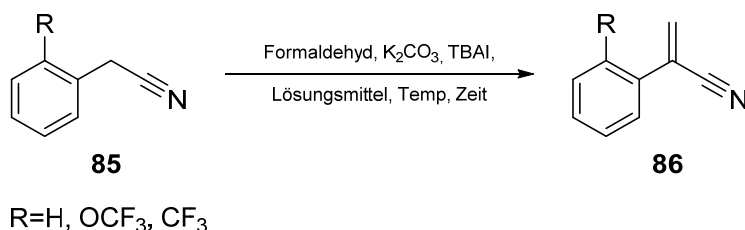


Schema 15: Synthese des Arylacrylamids (**84**) am Beispiel des *ortho*-OCF₃-Derivats.

Das *ortho*-OCH₃-Arylacrylamid wurde über den Methylester und ansonsten die gleichen Reaktionsschritte mit ähnlichen Ausbeuten (98 %, 37 %, 83 % und 70 %) erhalten.

Die Nitril-Dienophile (**86**) wurden ausgehend von den kommerziell erhältlichen 2-Arylnitrilen (**85**) über eine Aldol-Kondensation hergestellt (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5: Reaktionsreihe der Synthese der 2-Arylacrylnitril-Derivate (**86**).



#	R	Lösungsmittel	Temperatur[°C]	Zeit [h]	Umsatz [%] ^a	Ausbeute [%]
1	H	Toluol	80	6	88P:12E	22
2	H	Toluol	RT	24	90:10	20
3	H	<i>o</i> -Xylol	RT	48	95:5	21 ^b
4	H	DCM	50	2	90:10	54
5	OCF ₃	DCM	50	2	92:8	92
6	CF ₃	DCM	50	2	98:2	83

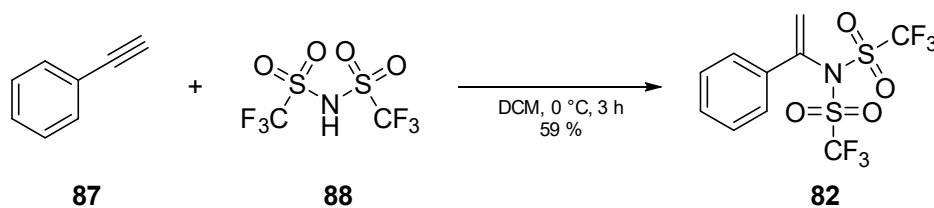
Reaktionsbedingungen: 1 Äq. Nitril, 3 Äq. Paraformaldehyd, 3 Äq. K₂CO₃, 0,4 Äq. TBAI, 1M Lösungsmittel. a = über GC-MS; b = Ausbeute über 2 Stufen zum DA-Produkt.

Nachdem der erste Reaktionsansatz in Toluol lediglich eine geringe Ausbeute von 22 % lieferte, wurden verschiedene Reaktionsbedingungen getestet, um die Ausbeute zu optimieren (siehe Tabelle 5, Zeile 1). Bei der Reaktion mit **85** wurde ebenfalls festgestellt, dass die Produkte flüchtig sind. Daher wurde die Reaktion bei Raumtemperatur durchgeführt und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck bei lediglich 30 °C entfernt. Die chromatographische Aufreinigung wurde weiterhin mit Cyclohexan/Ethylacetat als Laufmittel durchgeführt. Die Reaktionszeit wurde auf zwei Stunden verlängert, der Umsatz und die Ausbeute konnten dadurch aber nicht verbessert werden (Tabelle 5, Zeile

2 und 3). Anschließend wurde *o*-Xylol als Reaktionsmedium getestet, da dieses bereits als Lösungsmittel für die DAR etabliert ist. Nach 48 h wurde das Reaktionsgemisch wässrig mit Dichlormethan aufgearbeitet und anschließend im Vakuum bei 30 °C entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wurde mit *o*-Xylol auf eine 1M Lösung aufgefüllt und in die DAR eingesetzt. Die Ausbeute der DAR war mit 21 % über zwei Stufen gering (Tabelle 5, Zeile 3). Obwohl ein weiterer Reaktionsschritt durchgeführt wurde, konnte eine ähnlich hohe Ausbeute erzielt werden wie zuvor in der Aldol-Kondensation alleine, was eine Optimierung des Gesamtverfahrens darstellt. Als nächstes wurde die Reaktion in DCM bei 50 °C durchgeführt. Bereits nach 2 h wurde ein Umsatz von 90 % beobachtet, woraufhin die Reaktion beendet und wässrig aufgearbeitet wurde. Dabei wurde DCM als organisches Lösungsmittel verwendet, zusätzlich wurde das Rohprodukt mit Pentan:Et₂O chromatographisch gereinigt, welches sich im Rahmen einer Bachelorarbeit als besonders geeignet erwiesen hatte. Das Lösungsmittel wurde erneut bei 30 °C im Vakuum entfernt. Durch diese Maßnahmen konnte die Ausbeute auf 54 % gesteigert werden (Tabelle 5, Zeile 4).

Die Reaktionsbedingungen von Zeile 4 aus Tabelle 5 wurden auf verschiedene Derivate angewendet. Dabei konnte mit dem OCF₃-Derivat eine Ausbeute von 92 % und mit dem CF₃-Derivat eine Ausbeute von 83 % erzielt werden (Tabelle 5, Zeile 5 und 6). Beide Verbindungen wiesen im Vergleich zum unsubstituierten Arylacrylnitril (**85**, R = H) eine geringere Flüchtigkeit auf, was die Entfernung des Lösungsmittels erheblich erleichterte. Dies führte zu einer signifikanten Steigerung der isolierten Ausbeuten.

Das Sulfonsäureimid (**82**) wurde, ausgehend von Phenylacetylen (**87**), nach *Hao et al.* synthetisiert (siehe Schema 16).^[307]



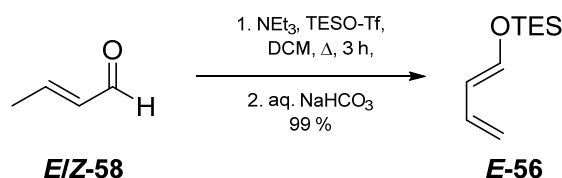
Schema 16: Synthese von 1-Phenyl-vinylsulfonsäureimid (**82**).

Ein wesentlicher Vorteil des Sulfonsäureimids (**82**) gegenüber dem Amid (**80**) und dem Nitril (**81**) liegt darin, dass das Amin nach der DAR direkt in der α -Position ist. Im Rahmen dieser Arbeit wurden keine weiteren Derivate untersucht, da bereits bei der ersten DAR festgestellt wurde, dass das Sulfonsäureimid (**82**) mit den eingesetzten Dienen inkompatibel ist (siehe Kapitel 3.1.4.3).

3.1.4.2 Optimierung des Diens

H. Weber untersuchte in seiner Dissertation bereits verschiedene Diene zur Optimierung der DAR. Dabei erwies sich das TESO-Dien (**E-56**) als das am besten geeignete Dien.

Wie in Kapitel 3.1.3.3 beschrieben, wird bei Vorhandensein eines Substituenten in *ortho*-Position des aromatischen Rings das *cis*-Produkt der DAR nur zu einem sehr geringen Anteil umgesetzt. Daher war eine Idee, das *endo:exo*-Verhältnis zugunsten des *exo*-Produkts (*trans*-Produkts) zu verschieben. Die Temperatur der zu diesem Zeitpunkt etablierten DAR lag bereits bei 140 °C. Eine weitere Erhöhung war aufgrund des verwendeten Lösungsmittels sowie der stark zunehmenden Nebenreaktionen mit dem TESO-Dien (**E-56**) nicht möglich. Bei der Synthese des TESO-Diens (**E-56**) aus Crotonaldehyd (**E/Z-58**) und TESO-Triflat entsteht ausschließlich das *E*-TESO-Dien (**E-56**) (siehe Schema 17).



Schema 17: Synthese des *E*-TESO-Diens (**E-56**).

Daher wurde das *Z*-TESO-Dien (**Z-56**) hergestellt, um das Verhältnis der DAR zugunsten des *trans*-Produkts umzukehren. Durch die *Z*-Konfiguration des Diens ist das *endo*-Produkt der DAR das *trans*-Produkt (siehe Abbildung 22).

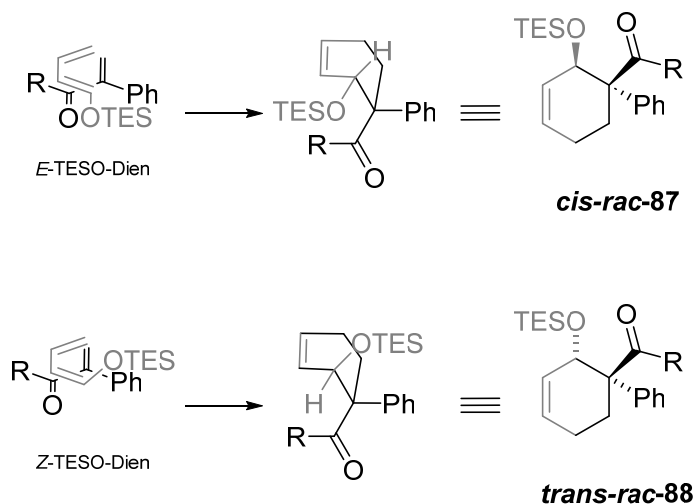
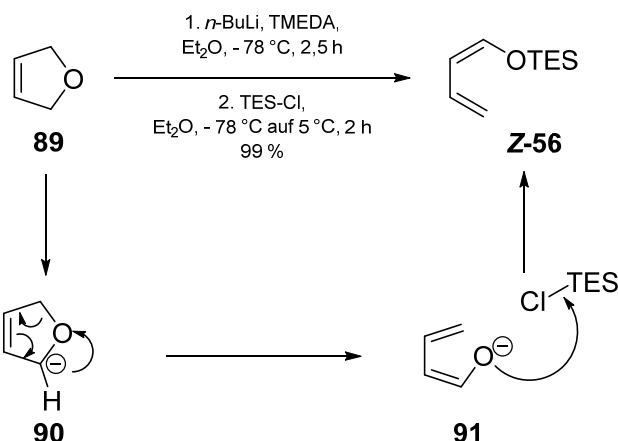


Abbildung 22: Hypothetische *endo*-Produkte, abhängig von der (*E/Z*)-Konfiguration des Diens.

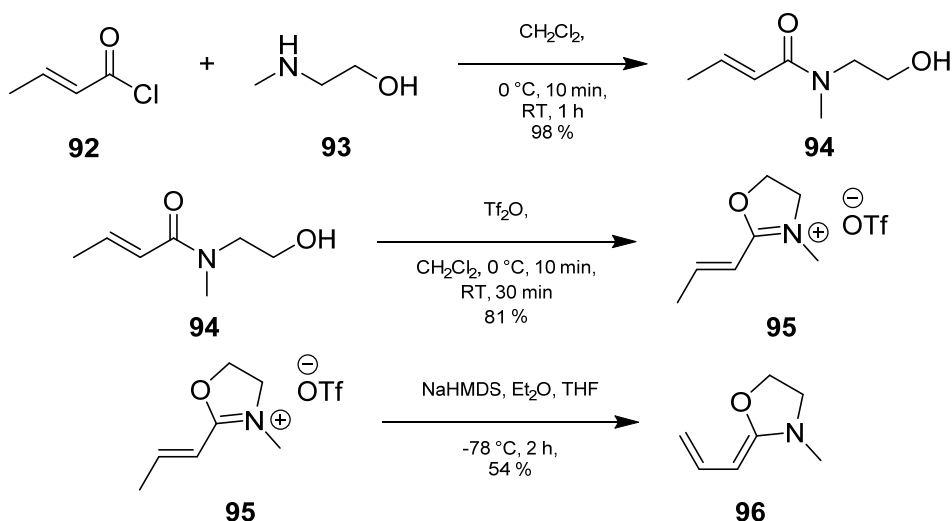
Mittels *n*-Butyllithium (BuLi) und Tetramethylethyldiamin (TMEDA) wurde das 2,5-Dehydrofuran (**89**) deprotoniert und geöffnet, sodass der entstehende Alkohol (**91**) in *Z*-Konfiguration durch TES-Cl abgefangen und geschützt werden konnte (siehe Schema 18). Auf diese Weise konnte das *Z*-TESO-Dien (**Z-56**) in einer Ausbeute von 99 % nach *Biellmann et al.* synthetisiert werden (siehe Schema 18).^[308]



Schema 18: Synthese und Mechanismus des Z-TESO-Diens nach Biellmann *et al.* [308]
 BuLi = Butyllithium, TMEDA = Tetramethylethyldiamin.

Durch den Einsatz von Arylacrylamiden und Arylacrylnitrilen als Dienophilen ist nach der DAR die direkte Entschützung und anschließende *in situ*-Oxidation mittels Jones-Reagenz zum Keton möglich. Da bei diesen Derivaten keine Decarboxylierung mehr droht, kann auch ein entsprechendes Keten-Acetal als Dienophil verwendet werden. Dies würde nach saurer Aufarbeitung direkt zum gewünschten Cyclohexenon führen und somit einen Reaktionsschritt sowie den Einsatz toxischer Oxidationsmittel wie dem Jones-Reagenz einsparen.

Aus diesem Grund wurde die Synthese verschiedener Keten-Acetale untersucht, die zusätzlich durch ihre hohe Elektronendichte als besonders reaktive Dienophile geeignet erscheinen. Im Rahmen mehrerer Praxisprojekte und Bachelorarbeiten stellte sich dabei das *N*-*O*-Ketenacetal (96) als das vielversprechendste System heraus (siehe Schema 19).

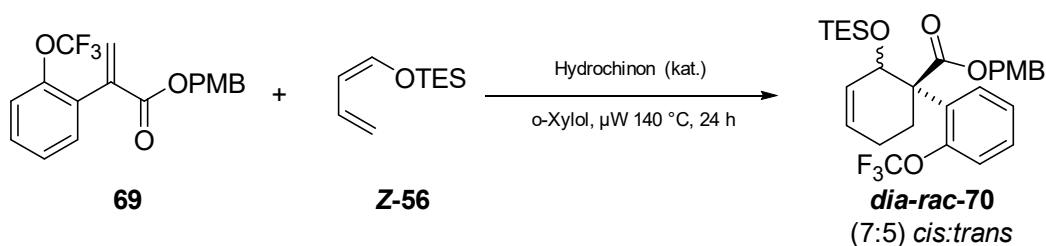


Schema 19: Synthese des Oxazolidin-Diens (96).
 NaHMDS = Natriumhexamethyldisilylamid, Tf_2O = Trifluormethansulfonanhydrid.

In einer Bachelorarbeit wurde nach *Elkin et al.* **96** über das Säurechlorid (**92**) und den Aminoalkohol (**93**) hergestellt.^[309] Das Oxazolidin-Dien (**96**) ist instabil und muss unmittelbar vor dem Einsatz in die Reaktion hergestellt werden.

3.1.4.3 Optimierte Diels-Alder-Reaktion

Die zuvor synthetisierten Diene und Dienophile wurden nacheinander in der DAR eingesetzt. Zunächst wurde untersucht, ob sich das *endo:exo*-Verhältnis der DAR durch die Konfiguration des Diens beeinflussen lässt und dadurch potenzielle Folgereaktionen, die von diesem Verhältnis abhängen, gezielt gesteuert werden können. Zu diesem Zweck wurde das *Z*-TESO-Dien (**Z-56**) hergestellt und in der DAR eingesetzt. Dabei zeigte sich, dass sich die Reaktionszeit von 6 h auf 24 h im Vergleich zum *E*-TESO-Dien (**E-56**) deutlich verlängerte (siehe Schema 20). Dies könnte daran liegen, dass beim *Z*-TESO-Dien (**Z-56**) die für die Reaktion notwendige *s-cis*-Konformation sterisch sehr ungünstig ist.



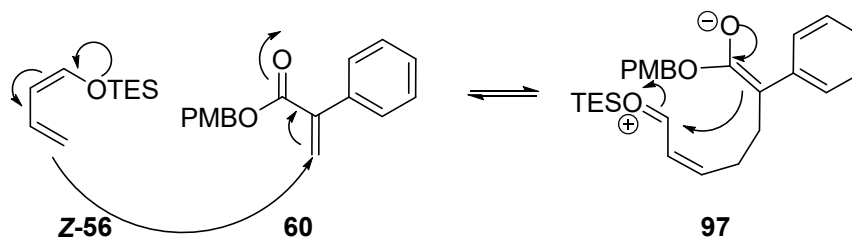
Schema 20: Die DAR mit dem *Z*-TESO-Dien (**Z-56**) und **69**.

Das *cis:trans*-Verhältnis der DAR blieb bei der Reaktion mit dem *Z*-TESO-Dien (**Z-56**) unverändert. In den Reaktionskontrollen konnte allerdings die Bildung des *E*-TESO-Diens (**E-56**) beobachtet werden. Um zu prüfen, ob sich das *Z*-TESO-Dien (**Z-56**) während der Reaktion zum *E*-Isomer umlagert, wurden Stress-Tests durchgeführt. Das *Z*-TESO-Dien (**Z-56**) wurde mit und ohne Zugabe von Hydrochinon bei 140 °C über 24 h erhitzt. In beiden Fällen konnte keine Isomerisierung zum *E*-TESO-Dien (**E-56**) beobachtet werden. Dies deutet darauf hin, dass das *Z*-TESO-Dien (**Z-56**) mit dem Dienophil (**69**) reagiert.

Eine Möglichkeit für die Bildung des *E*-TESO-Diens (**E-56**) im Reaktionsverlauf wäre eine anschließende Retro-DAR, bei der sich das *E*-TESO-Dien (**E-56**) rückbildet. Dies ist reaktiver und wird eher umgesetzt. Dadurch könnte die verlängerte Reaktionszeit ohne gleichzeitige Änderung des *cis:trans*-Verhältnisses erklären werden. Um diese Hypothese zu überprüfen, wurde das DA-Produkt des OCH₃-Derivats zusammen mit dem OCF₃-Dienophil unter den Reaktionsbedingungen der DAR für 17 h gerührt. Es konnte weder das DA-Produkt des OCF₃-Derivats noch das Dienophil des OCH₃-Derivats detektiert werden. Dadurch konnte ein Ablauf einer Retro-DAR ausgeschlossen werden.

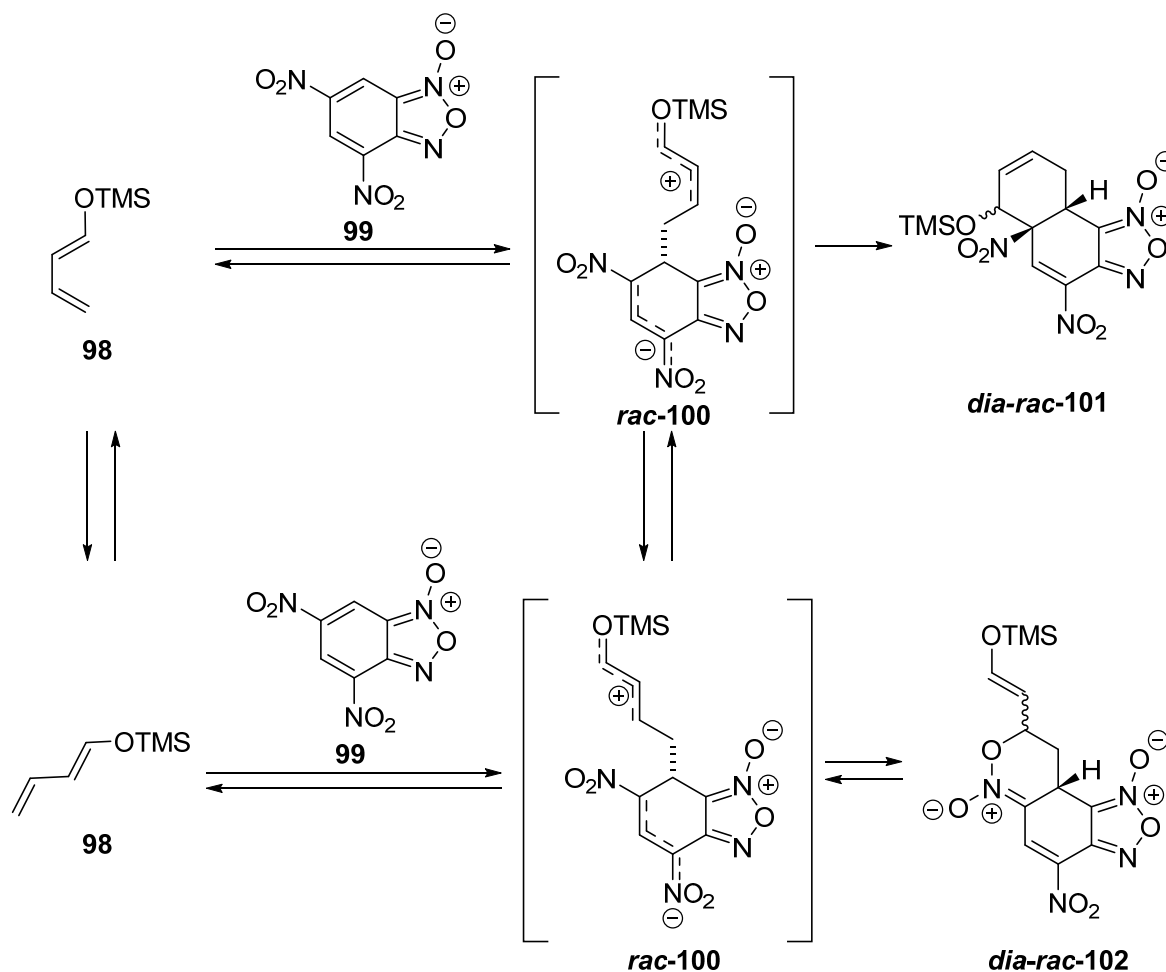
Neben dem konzertierten Ablauf der Reaktion besteht eine weitere Möglichkeit darin, dass das DA-Produkt über eine zwitterionische Zwischenstufe entsteht, welche sich durch eine nukleophile Addition des Diens an das Dienophil bilden könnte (siehe Schema 21). Die reversible Bildung dieser

Zwischenstufe könnte ebenfalls zu der Isomerisierung des *Z*-TESO-Diens (**Z-56**) zum *E*-TESO-Dien (**E-56**) führen.



Schema 21: Mögliche reversible Bildung einer zwitterionischen Zwischenstufe (**97**) zum DA-Produkt.

Lakhdar et al. und *Linder et al.* untersuchten die Reaktion von 4,6-Dinitrobenzofuroxan (**99**) und 1-Trimethylsilyloxybuta-1,3-dien (**98**) und konnten in polaren Lösungsmitteln das Vorhandensein zwitterionischer Zwischenstufen bestätigen (siehe Schema 22). Diese Zwischenstufen führen entweder zur Entstehung des DA-Produkts (*dia-rac-101*) oder reversibel zum heterocyclischen Analogon (*dia-rac-102*).^[310,311]



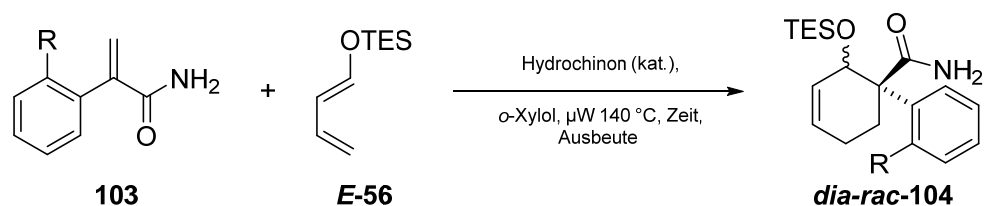
Schema 22: Zwitterionische Zwischenstufen der Reaktion von **99** und **98**.

Ebenfalls wäre eine radikalische Zwischenstufe, die durch einen „Single-Electron-Transfer“ (SET) entsteht, denkbar, dies ist jedoch unwahrscheinlicher, da der Reaktion Hydrochinon zugesetzt wurde, welches als Radikalfänger fungiert.^[312,313]

Daraufhin wurden Versuche mit den optimierten Dienophilen durchgeführt. Die Verwendung von Arylacrylnitrilen und Arylacrylamiden eröffnet die Möglichkeit, das Amin auf anderem Weg als über den Curtius-Abbau einzuführen. Damit kann die größte Schwachstelle der etablierten Syntheseroute gezielt umgangen werden.

Die Amid-Dienophile (**103**) wurden mit dem TESO-Dien (**E-56**) in der DAR getestet. Dabei wurden die von *H. Weber* etablierten Reaktionsbedingungen zugrundegelegt. Auffällig war, dass sich die Reaktionszeiten im Vergleich zu den PMB-Estern verlängerten. Dies war aufgrund der geringeren Reaktivität der Amid-Dienophile zu erwarten. Die isolierten Ausbeuten lagen bei 30 und 56 % mit *endo:exo*-Verhältnissen von 2:1 und 5:3. (siehe Tabelle 6, Zeile 1–2).

Tabelle 6: Reaktionsbedingungen der DAR mit **103** und **E-56**.

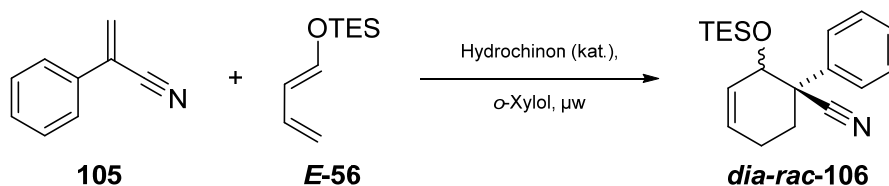


#	R	Zeit [h]	Ausbeute [%]	<i>ende:exo</i> -Verhältnis ^a
1	H	4	56	2:1
2	OCH ₃	34	30	5:3

a: über ¹H-NMR ermittelt.

Als nächstes wurde das Nitril-Dienophil (**105**) in der DAR untersucht. Die Arylacrylnitrile (**86**) sind elektronenärmer als die Arylacrylamide (**103**), daher sind diese reaktivere Dienophile. Um geeignete Reaktionsbedingungen zu ermitteln, wurde ein Temperaturscreening in Kombination mit dem TESO-Dien (**E-56**) durchgeführt. Der Umsatz der Reaktion wurde mithilfe der GC-MS verfolgt (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7: Untersuchungsreihe zur Reaktionstemperatur der DAR mit **105** und **E-56**.

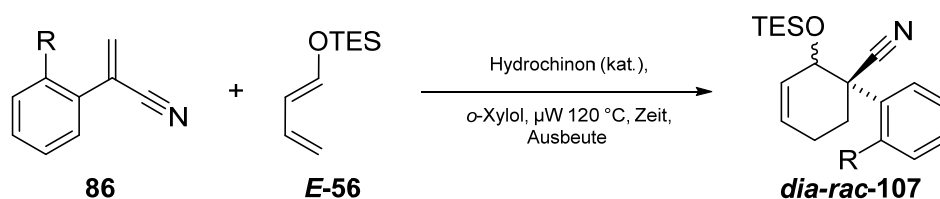


#	Temperatur [h]	Zeit [h]	Umsatz
1	80	1	47
2	80	2	75
3	80	4	82
4	80	6	94
5	80	16	88 + Nebenprodukte
6	90	1	76
7	90	2	87
8	90	3	89
9	120	0.5	91
10 ^a	120	0.5	90
11 ^b	120	0.5	87

Reaktionsbedingungen: 0,1 mmol, der Umsatz wurde durch die GC-MS bestimmt; a= 0,3 mmol; b= 1 mmol.

In der Untersuchungsreihe zur Reaktionstemperatur ließ sich deutlich erkennen, dass die Reaktionsgeschwindigkeit mit zunehmender Temperatur gemäß der Reaktionsgeschwindigkeit-Temperatur (RGT)-Regel ansteigt. Gleichzeitig wurde beobachtet, dass bei längerer Reaktionsdauer oder zu hoher Temperatur vermehrt Nebenprodukte entstehen. Bei 120 °C und einer Reaktionszeit von 30 Minuten konnten in größeren Reaktionsansätzen keine signifikanten Nebenprodukte detektiert werden. Diese Bedingungen wurden daher als Standardbedingungen für die weitere Reaktionsführung festgelegt. Anschließend wurden verschiedene Derivate unter diesen Bedingungen getestet (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8: Reaktionsbedingungen der DAR mit verschiedenen substituierten 2-Arylacrylnitrilen (**86**) und **E-56**.



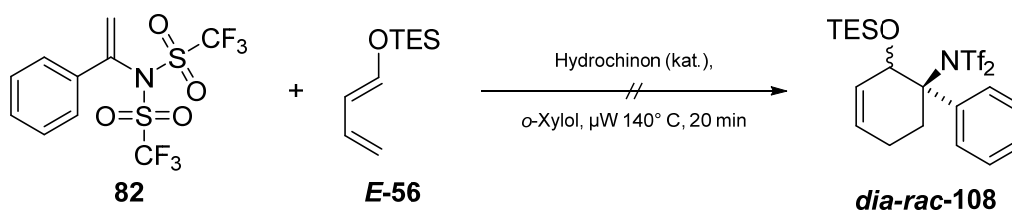
#	R	Zeit [h]	Ausbeute [%]	ende:exo-Verhältnis ^a
1	H	0,5	49	2:1
2	OCF ₃	3	55	2:1
3	CF ₃	16	92	1:1

a: über 1H-NMR ermittelt.

Erwartungsgemäß verliefen die DAR mit den 2-Arylacrylnitrilen (**86**) als Dienophile deutlich schneller als mit dem entsprechenden Arylacrylamiden (**103**).

Bei beiden DAR-Reaktionsrouten konnte ein hoher Umsatz der Dienophile erzielt werden. Die vergleichsweise geringen isolierten Ausbeuten sind vermutlich auf die ineffiziente chromatographische Aufarbeitung zurückzuführen. Das Produkt verteilte sich über mehrere Fraktionen, sodass eine Vereinigung aller Fraktionen zu einer Verunreinigung durch geringe Mengen an Nebenprodukten geführt hätte. Die Zugabe geringer Mengen Diethylamin könnte zu einer verbesserten Trennung beitragen. Zudem ist bei den langen Reaktionszeiten eine schrittweise Zugabe des TESO-Diens (**E-56**) hilfreich. Dieses Vorgehen führte bei der DAR-Reaktion mit dem CF₃-Nitril-Dienophil zu einer Erhöhung der Ausbeute auf 92 % im Vergleich zu den übrigen Reaktionen (siehe Tabelle 8, Zeile 3). Das *endo:exo*-Verhältnis lag zwischen 2:1 und 1:1 (siehe Tabelle 8).

Im Anschluss wurde die DAR mit **82** als Dienophil durchgeführt. Dafür wurde das Dienophil mit dem *E*-TESO-Dien (**E-56**) und einer katalytischen Menge Hydrochinon in *o*-Xylol in der Synthesemikrowelle für 20 Minuten bei 140 °C umgesetzt (siehe Schema 23).

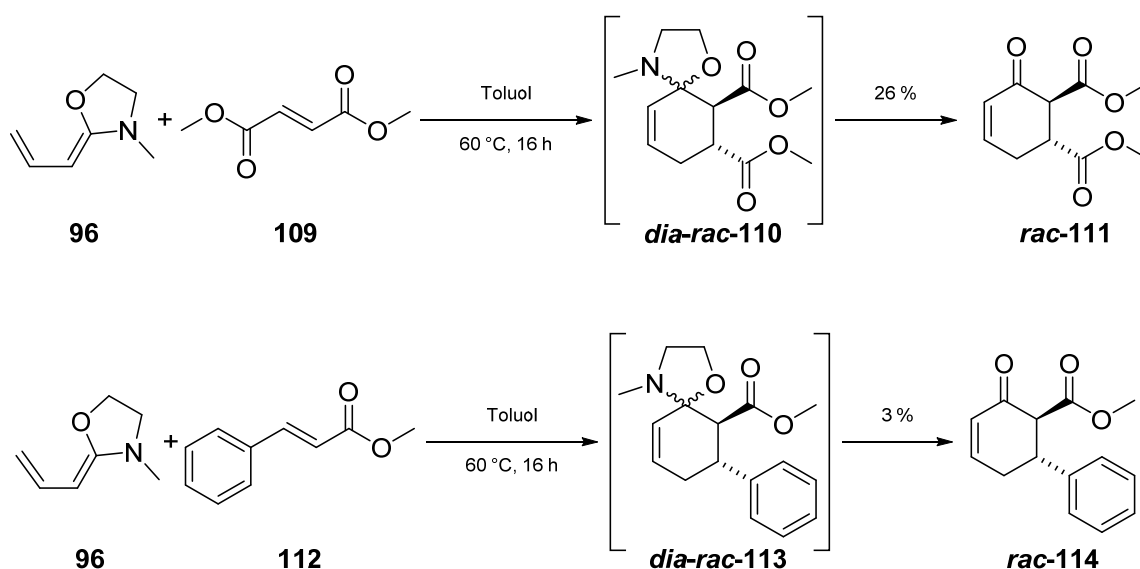


Schema 23: DAR des Sulfonsäureimids (**82**) mit **E-56**.

Nachdem das Reaktionsgefäß aus der Mikrowelle entnommen wurde, zeigte sich die Reaktionslösung tiefschwarz. Es konnte kein Umsatz zum gewünschten Produkt (**dia-rac-108**) festgestellt werden. Zudem konnte das Bistriflimid, aber kein TESO-Dien (**E-56**) im Reaktionsgemisch detektiert werden. Bistriflimid ist eine starke Säure, die das säurelabile TESO-Dien (**E-56**) zersetzt, wodurch die DAR nicht mehr ablaufen kann. Um diese Nebenreaktion zu vermeiden, wurde die Reaktion bei niedrigeren Temperaturen durchgeführt. Die Ansätze wurden im Heat Block bei 60 °C gestartet. Alle zwei Stunden erfolgte eine Reaktionskontrolle, während die Temperatur schrittweise auf 80 °C, 100 °C und schließlich 120 °C erhöht wurde. In keinem dieser Ansätze konnte ein Umsatz zum Produkt beobachtet werden, jedoch wurde ab 120 °C eine Zersetzung des TESO-Diens (**E-56**) festgestellt. Gleichartige Beobachtungen wurden auch in der Synthesemikrowelle gemacht. Aufgrund dieser Ergebnisse wurde **82** als mögliches Dienophil verworfen.

Anschließend wurde im Rahmen eines Praxisprojekts und einer Bachelorarbeit das Oxazolidin-Dien (**96**) als optimiertes Dien in Kombination mit dem Nitril-Dienophil untersucht. *Elkin et al.* konnten bereits erfolgreich DAR mit dem Oxazolidin-Dien (**96**) durchführen.^[309] Ein großer Vorteil dieses Diens

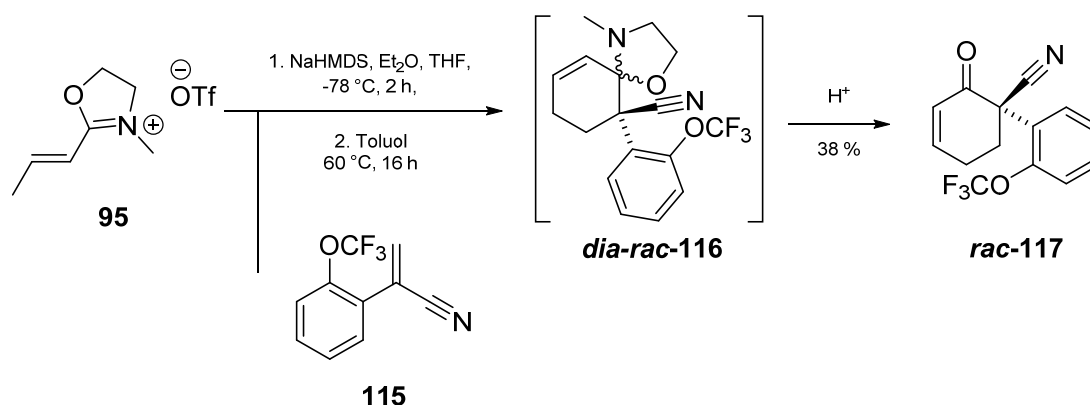
ist, dass nachdem die DAR abgelaufen ist, eine saure Aufarbeitung erfolgen kann, wodurch das Keton erhalten wird. Die Entschützung des Acetals erfolgt in der Aufarbeitung der Reaktion, wodurch zwei Reaktionsschritte wegfallen würden. Zusätzlich könnte das toxische Jones-Reagenz ersetzt werden. Nach der erfolgreichen Synthese des Oxazolidin-Diens (Kapitel 3.1.4.2) wurden zuerst Testreaktionen durchgeführt. Dafür wurden als Dienophile Dimethylfumarat (**109**) und Zimtsäuremethylester (**112**) verwendet. Beide Reaktionen verliefen in der Mikrowelle bei 60 °C erfolglos. Beim konventionellen Erhitzen bei 60 °C über 16 h in Toluol konnte in der LC-MS ein Umsatz des Edukts detektiert werden. Zuerst wurde versucht, die Zwischenstufe zu isolieren, weshalb das Rohprodukt direkt chromatographisch über eine Kieselgelsäule aufgearbeitet wurde. Dabei stellte sich heraus, dass der leicht saure Charakter des Kieselgels ausreichte, um das Oxazolidin zu hydrolysieren. In der Folge konnten die entsprechenden Cyclohexenon-Produkte *rac*-**111** und *rac*-**114** isoliert werden (siehe Schema 24).



Schema 24: DAR mit dem Oxazolidin-Dien (**96**) und Dimethylfumarat (**109**) und dem Zimtsäureester (**112**).

Anschließend wurde das Oxazolidin-Dien (**96**) mit dem zuvor optimierten Nitril-Dienophil in der DAR eingesetzt. Die Reaktionen unter den zuvor etablierten Bedingungen (120 °C, 20 min in *o*-Xylol unter Zusatz von Hydrochinon) in der Mikrowelle verliefen erfolglos. Stattdessen konnte das Amid (**94**) als Hauptprodukt identifiziert werden. Daher wurde der Einfluss von Hydrochinon auf das Oxazolidin-Dien (**96**) näher untersucht. Es zeigte sich, dass Hydrochinon aufgrund seines leicht sauren Charakters zur Hydrolyse des Oxazolidin-Diens (**96**) führt, wobei das entsprechende Amid (**94**) entsteht. In den folgenden Reaktionsansätzen wurde daher auf die Zugabe von Hydrochinon verzichtet. Trotzdem blieben die Reaktionsversuche in der Mikrowelle ohne Erfolg. Eine mögliche Erklärung hierfür ist die Instabilität des Oxazolidin-Diens (**96**) unter den Bedingungen der Mikrowellenerhitzung. Entweder kommt es durch lokale Überhitzung zum Zerfall des Diens, oder das Dien zersetzt sich bereits vor Reaktionsbeginn, etwa während der Versuchsvorbereitung und Überführung der Edukte in das

Reaktionsgefäß. Daher wurde nach der Herstellung des Oxazolidin-Diens (**96**) das Lösungsmittel unter Schutzgasatmosphäre an der Schlenk-Line entfernt und das Arylacrylnitril (**115**) in Toluol gelöst hinzugegeben. Die Reaktion wurde unter konventionellen Bedingungen bei 60 °C über 16 Stunden durchgeführt. Nach saurer, wässriger Aufarbeitung konnte *rac*-**117** mit einer Ausbeute von 38 % isoliert werden (siehe Schema 25). Das Oxazolidin-Dien (**96**) erwies sich insgesamt als äußerst instabil, was eine schnelle und effiziente Handhabung unter Inertgasbedingungen erfordert. Die Reaktion zeigt weiteres Optimierungspotenzial: Durch Erhöhung der Äquivalente des Diens sowie Anpassung der Temperatur könnte die Ausbeute in zukünftigen Ansätzen verbessert werden.



Schema 25: DAR ausgehend von **95** und **115**.
NaHMDS = Natriumhexamethyldisilylamid

Es konnte gezeigt werden, dass das TESO-Dien (*E*-**56**) erfolgreich mit der Atropasäure sowie verschieden substituierten 2-Arylacrylsäureestern, 2-Arylacrylamiden und 2-Arylacrylnitrilen in der DAR reagiert. Darüber hinaus wurde bestätigt, dass auch eine Reaktion von 2-Arylacrylnitrilen mit dem Oxazolidin-Dien (**96**) möglich ist. Die Wahl der optimalen Reaktionsroute muss dabei in Abhängigkeit vom jeweiligen Derivat erfolgen, wobei die Route über das Oxazolidin-Dien aufgrund ihres Potenzials insbesondere im Hinblick auf die vereinfachte Weiterverarbeitung als vielversprechend erscheint. Auch die nachfolgenden Reaktionsschritte sollten bei der Entscheidung für eine bestimmte Route berücksichtigt werden.

3.1.5 Folgereaktionen

Nachdem die DAR erfolgreich durchgeführt wurden, richtet sich der Ablauf der anschließenden Reaktionsschritte nach der Wahl des eingesetzten Diens und des Dienophils. Alle Reaktionsrouten laufen spätestens beim Cyclohexenamin (*rac*-**118**) (siehe Abbildung 23) wieder zusammen.

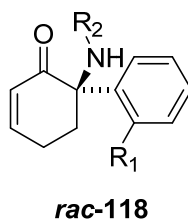
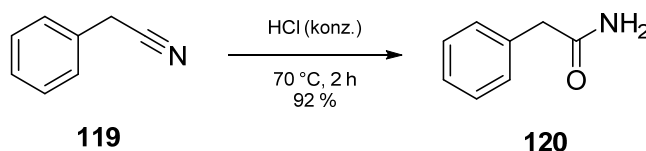


Abbildung 23: Aminocyclohexenon (**rac-118**).

3.1.6 Synthese des Cyclohexenonamids

Durch die Wahl des Nitrils als Dienophil ergibt sich ein zusätzlicher Reaktionsschritt in der Syntheseroute: die Hydrolyse des Nitrils zum Amid, eine in der Organischen Chemie verbreitete und gut erforschte Reaktion. Allerdings erwies sich die Hydrolyse als deutlich problematischer, als bei der Planung der Route vermutet wurde.

Eine erste Testreaktion mit dem Benzylnitril (**119**) wurde nach *Wenner* erfolgreich durchgeführt (siehe Schema 26).^[314]

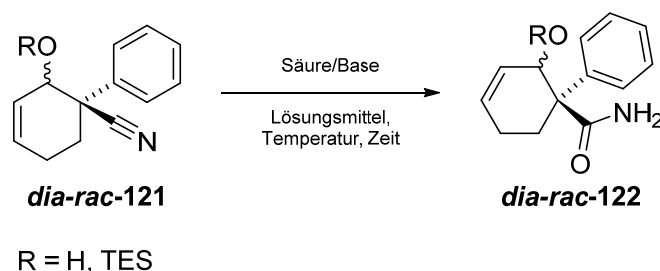


Schema 26: Testreaktion zur Hydrolyse des Nitrils (**119**) zu **120**.

Daraufhin wurde versucht, das TESO-geschützte Nitril (**dia-rac-121**) unter denselben Bedingungen wie in der Testreaktion (Tabelle 9, Zeile 1) zu hydrolysieren. Da sich unter diesen Bedingungen kein Umsatz zeigte, wurden verschiedene alternative Reaktionsbedingungen getestet. Dabei stellte sich heraus, dass das quartäre Nitril eine hohe Stabilität aufweist.

Unter sauren Bedingungen wurde die TES-Schutzgruppe wie erwartet abgespalten. Es gibt in der Literatur Beispiele, in denen quartäre Nitrile nur unter sehr harschen Bedingungen hydrolysiert werden können. *Gmiro et al.* veröffentlichten eine erfolgreiche Hydrolyse eines quartären Nitrils unter Rückfluss in Trifluoressigsäure und konzentrierter Schwefelsäure.^[315] Allerdings waren auch diese Bedingungen nicht erfolgreich (Tabelle 9, Zeile 5).

Tabelle 9: Reaktionsbedingungen der Nitril-Hydrolyse.

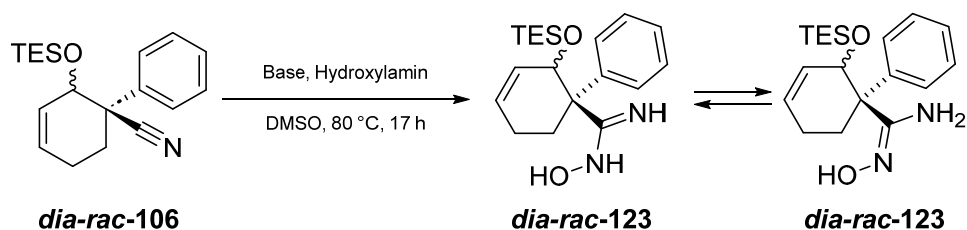


#	R	Lösungsmittel	Temperatur [h]	Zeit [h]	Säure/Base	Umsatz ^a
1	TES	H ₂ O	RT - 80 °C	24	konz. HCl	-
2	TES	EtOAc	RT - 80 °C	48	K ₂ CO ₃ /H ₂ O ₂	Spuren
3	TES	Dioxan/H ₂ O	RT - 80 °C	24	LiOH	-
4	TES	THF/H ₂ O	RT - 110 °C	24	LiOH	-
5	TES	-	80 °C (Δ)	14	TFA/ H ₂ SO ₄	-
6	TES	Toluol	RT	17	NaOH/ TBAI	Spuren
7	TES	DMSO	RT - 80 °C	17	LiOH·H ₂ O (+ crown 12)	-
8	TES	Dioxan	RT - 80 °C	17	LiOH (+ crown 12)	-
9	H	EtOAc	RT - 80 °C	48	K ₂ CO ₃ /H ₂ O ₂	Spuren
10	H	Dioxan/H ₂ O	RT - 80 °C	24	LiOH	Spuren
11	H	<i>o</i> -xylol	RT - 110 °C	24	TFA	-
12	H	-	RT - 80 °C °C	24	konz. HCl	-
13	H	THF/H ₂ O	RT - 110 °C	17	LiOH·H ₂ O	Spuren

Reaktionsbedingungen = Im LC-MS Gefäß 0,01 mmol [a]= über LC-MS ermittelt.

Erste Hinweise auf eine mögliche Umsetzung konnten mit Kaliumcarbonat und Wasserstoffperoxid beobachtet werden. Nach 48 Stunden ließen sich jedoch nur Spuren des gewünschten Produkts (**dia-rac-122**) per LC-MS nachweisen (Tabelle 9, Zeile 2). Nach mehreren gescheiterten Versuchen wurde die TES-Schutzgruppe gezielt vor der Hydrolyse entfernt, um auszuschließen, dass die sterisch anspruchsvolle Schutzgruppe die Reaktion behindert. Auffällig war, dass unter sämtlichen sauren Bedingungen kein Umsatz erzielt werden konnte. Im Gegensatz dazu zeigten basische Bedingungen über längere Reaktionszeiten von 17 bis 48 in mehreren Fällen (Tabelle 9, Zeile 2, 6, 9, 10, 13) zumindest Spuren des gewünschten Produkts (**dia-rac-122**). Der Hauptbestandteil der Reaktionsmischungen blieb jedoch stets das unveränderte Edukt.

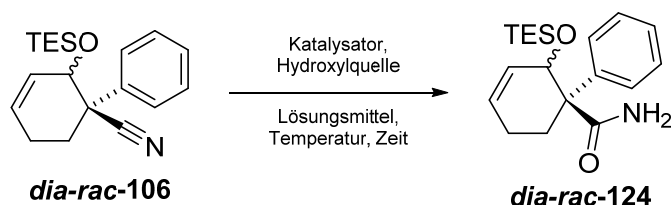
Im Anschluss wurde ein alternativer Zugang zum Amid über das Hydroxylamin verfolgt. Ziel war die Synthese der entsprechenden Hydroxamsäure. Statt des erwarteten Produkts konnte jedoch das zugehörige Hydroxyamidin isoliert werden (siehe Schema 27). Das mesomerie-stabilisierte Amidoxim-Nebenprodukt kann in zwei tautomeren Formen vorliegen (**dia-rac-123**) und zeigt wenig Neigung zur gewünschten Hydroxamsäure zu hydrolysieren.^[316]



Schema 27: Synthese von **dia-rac-123** und entsprechende Tautomerie.

In der nächsten Versuchsreihe zur Hydrolyse des Nitrils wurden metallkatalytische Ansätze untersucht. Dabei wurden verschiedene Katalysatorsysteme ($\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ ^[317,318], $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ ^[319], Cu^{II} -4Å Molsieb^[320] und $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ^[321]) verwendet. Die Vorversuche wurden mit **dia-rac-106** durchgeführt (siehe Tabelle 10).

Tabelle 10: Reaktionsreihe zur Hydrolyse von **dia-rac-106** unter metallkatalytischen Bedingungen.

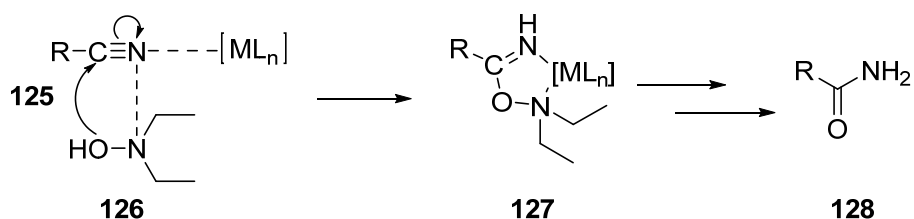


#	Lösungsmittel	Temperatur [°C]	Zeit [h]	Katalysator	Hydroxylquelle	Umsatz [%] ^a
1	Toluol	RT	17	$\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$	Acetaldehydoxim	-
2	Toluol	80	17	$\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$	Acetaldehydoxim	11
3	Toluol	110	17	$\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$	Acetaldehydoxim	29
4	H ₂ O	RT	3	$\text{Cu}(\text{OAc})_2$	NEt_2OH	-
5	H ₂ O	35	3	$\text{Cu}(\text{OAc})_2$	NEt_2OH	6-15
6	H ₂ O	80	3	$\text{Cu}(\text{OAc})_2$	NEt_2OH	9
7	MeOH	65	4	Cu^{II} -4Å Molsieb	Acetaldehydoxim	50
8	Dioxan	50	17	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	Acetaldehydoxim	18

Reaktionsbedingungen = Im LC-MS Gefäß 0,01 mmol [a]= über LC-MS ermittelt.

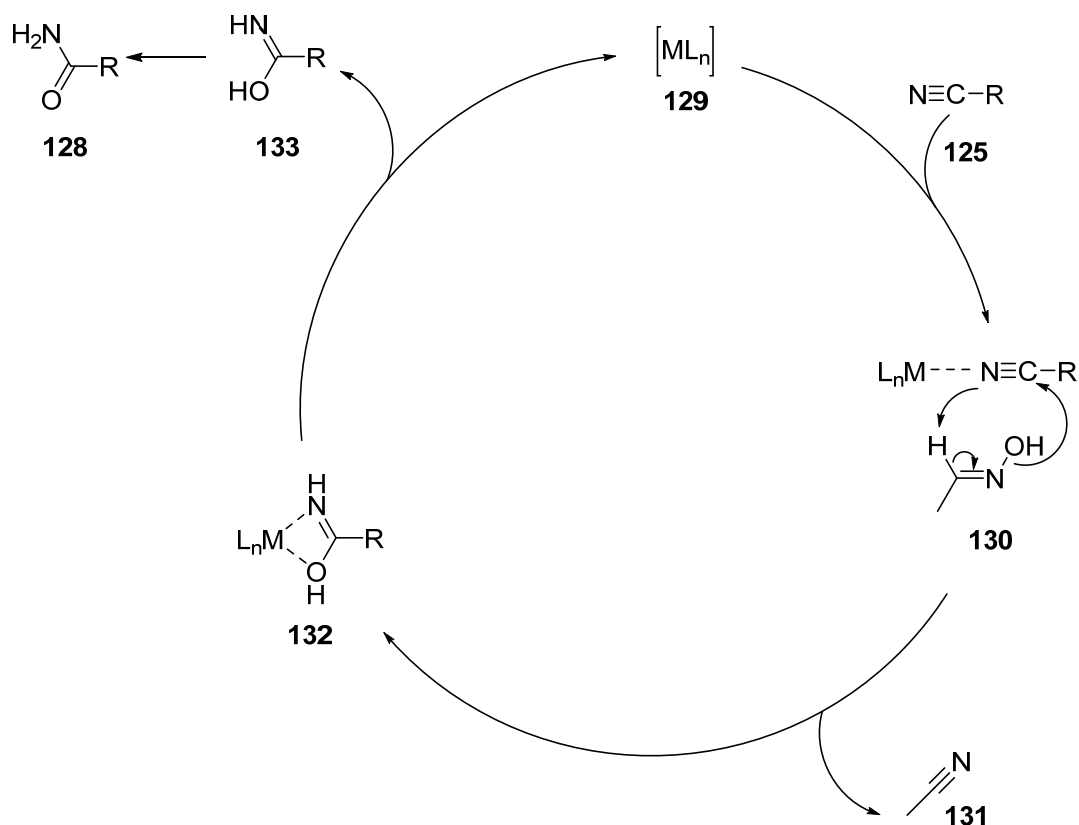
Die Testansätze zeigten, dass eine Temperaturerhöhung zu deutlich verbesserten Umsätzen führt. Den höchsten Umsatz lieferte Cu^{II} auf 4Å-Molsieb (Tabelle 10, Zeile 7). Es ist anzumerken, dass die Reaktionen zwar unter Schutzgasatmosphäre angesetzt wurden, die Durchführung jedoch in LC-MS-Gefäßen erfolgte, wodurch eine konstante Inertgasatmosphäre nicht vollständig gewährleistet werden konnte. Die erzielten Ergebnisse sind daher als Richtwerte zu verstehen, um zu beurteilen, ob die Reaktion grundsätzlich zum gewünschten Produkt führt.

Marcé *et al.* zeigten, dass Wasser keinen Einfluss auf die metallkatalysierte Hydrolyse hat.^[319] Dadurch wurde die Vermutung gestützt, dass der nukleophile Angriff der Aminohydroxy-Gruppe (**126**), gefolgt von einem radikalischen Reaktionsweg, zur Hydrolyse führt (siehe Schema 28).^[317,319]



Schema 28: Postulierter Mechanismus von *Marcé et al.*^[319]

Lee et al. postulierten einen Mechanismus für die Hydrolyse von Nitrilen (**125**) unter Verwendung von Acetaldehydoxim (**130**), das zu Acetonitril (**131**) reagiert (siehe Schema 29).^[317]



Schema 29: Postulierter Mechanismus von *Lee et al.*^[317]

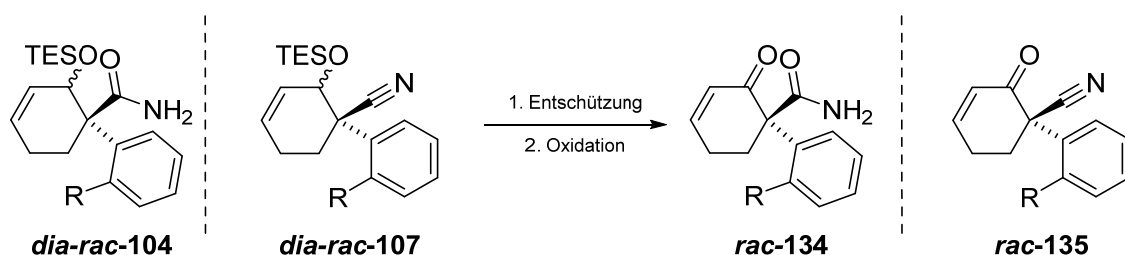
Zusätzlich konnte das Nitril auch enzymatisch mit der Nitrilhydratase bei 37 °C nach *Mashweu et al.* hydrolysiert werden.^[322] Allerdings erwies sich dieser Ansatz mit einem Umsatz von 35 % in der LC-MS nach 72 h als optimierungsbedürftig und wurde nach Berücksichtigung der metallkatalysierten Ansätze nicht weiter verfolgt.

Anschließend wurde für eine weitere Testreaktion die TES-Schutzgruppe entfernt und der daraus resultierende Alkohol oxidiert. Dadurch wurde das Molekül rigider und planarer als zuvor. Dementsprechend verlief die Hydrolyse des Cyclohexanonnitrils schneller und zeigte einen höheren Umsatz zum Zielprodukt. Daher wurde der Fokus zunächst auf die Entschützung der TES-Schutzgruppe

sowie die anschließende Oxidation des entstehenden Alkohols zum Keton (*rac-134* und *rac-135*) gelegt. In die Optimierung wurden auch die Reaktionsprodukte aus der DAR mit dem Amid-Dienophil einbezogen.

Wie in Kapitel 3.1.4 beschrieben, ermöglichen die Diels-Alder-Produkte aus Amid- und Nitril-Dienophilen die Entschützung der TESO-Gruppe und die nachfolgende Oxidation zum Cyclohexenon, ohne dass eine Decarboxylierung stattfindet.

Tabelle 11: Entschützung und anschließende Oxidation von *dia-rac-104* und *dia-rac-107*.



#	Amid/Nitril	R	Entschützung	Oxidation	Zeit [h]	Ausbeute [%]
1	Amid	H	TFA	MnO ₂	1 + 17	79
2	Amid	H	TBAF	CrO ₃	0,2 + 2	82
3	Nitril	H	H ₂ SO ₄	CrO ₃	2	68 ^a
4	Nitril	OCF ₃	H ₂ SO ₄	CrO ₃	2	98
5	Nitril	CF ₃	H ₂ SO ₄	CrO ₃	2	83

Die Reaktionsversuche ergaben Ausbeuten zwischen 68 und 98 %. Die geringe Ausbeute beim unsubstituierten Nitril-Derivat kann durch dessen Flüchtigkeit erklärt werden (Tabelle 11, Zeile 3). Diese konnte bei den substituierten Derivaten nicht beobachtet werden.

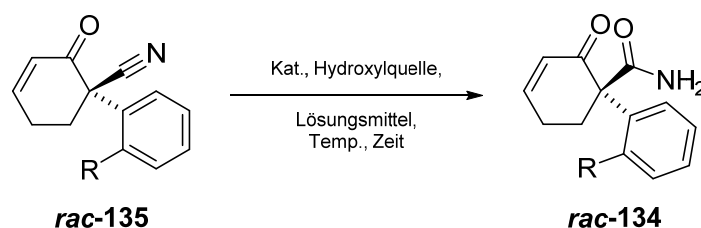
Die Reaktionen mit dem Jones-Reagenz (H₂SO₄, CrO₃) konnten in einem einstufigen Verfahren mit geringem Zeitaufwand im Labor und ähnlicher bis besserer Ausbeute (Tabelle 11, Zeile 3–5) im Vergleich zu den zweistufigen Methoden durchgeführt werden. Bei diesen Verfahren erfolgte zunächst die Entschützung mittels TFA oder Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF), gefolgt von einer Oxidation mit MnO₂ oder CrO₃ (Tabelle 11, Zeile 1 und 2). Aufgrund der Ausbeuten sowie des reduzierten präparativen Laboraufwands wurden die Bedingungen mit dem Jones-Reagenz im weiteren Verlauf bevorzugt eingesetzt.

Nach den erfolgreichen Oxidationen wurde die metallkatalytische Hydrolyse an den Nitril-Derivaten (*rac-135*) weitergeführt. Die Amid-Derivate (*dia-rac-104*) wurden teils ebenfalls oxidiert, teils als TESO-geschützte Verbindungen der Hofmann-Umlagerung unterzogen (siehe Kapitel 3.1.7.2).

Mit *rac-135*, welches auch aus der DAR mit dem Oxazolidin-Dien und dem Nitril-Dienophil zugänglich ist, wurden Hydrolyseversuche unter verschiedenen metallkatalytischen Bedingungen durchgeführt und die Produkte anschließend chromatographisch aufgearbeitet. Besonders im Fokus standen hierbei das

ortho-CF₃- und das *ortho*-OCF₃-Derivat. Das CF₃-Derivat zeigte bis zu diesem Zeitpunkt die höchste biologische Aktivität, während das OCF₃-Derivat bislang von keiner anderen Arbeitsgruppe synthetisiert werden konnte. Aus diesem Grund war es für die neu etablierte Syntheseroute essenziell, diese Verbindung zugänglich zu machen. Für die Reaktionen wurden die Bedingungen aus den vorangegangenen Testreihen übernommen (RhCl(PPh₃)₃^[317,318], Cu(OAc)₂^[319], Cu^{II}-4Å Molsieb^[320], Pd(OAc)₂^[321], siehe Tabelle 12).

Tabelle 12: Ausbeuten der Nitril-Hydrolyse von *rac*-**135** bei verschiedenen Bedingungen.



#	R	Lösungsmittel	Temperatur [°C]	Zeit [h]	Katalysator	Hydroxylquelle	Ausbeute [%]
1	OCF ₃	H ₂ O	80	17	Cu(OAc) ₂	NEt ₂ OH	25
2	OCF ₃	Toluol	110	17	RhCl(PPh ₃) ₃	Acetaldehydoxid	38
3	OCF ₃	MeOH	65	4	Cu ^{II} -4Å Molsieb	Acetaldehydoxid	52
4	CF ₃	MeOH	65	4	Cu ^{II} -4Å Molsieb	Acetaldehydoxid	63
5	CF ₃	Dioxan	50	17	Pd(OAc) ₂	Acetaldehydoxid	61
6	CF ₃	H ₂ O	35	17	Cu(OAc) ₂	NEt ₂ OH	34
7	CF ₃	Toluol	110	17	RhCl(PPh ₃) ₃	Acetaldehydoxid	31

Dabei wurde mit dem Katalysatorsystem Cu^{II}-4Å Molsieb in Kombination mit Acetaldehydoxid beim OCF₃-Derivat (*rac*-**134**, R = OCF₃) sowie beim CF₃-Derivat (*rac*-**134**, R = CF₃) Ausbeuten von 52 % bzw. 63 % erzielt (Tabelle 12, Zeile 3 und 4). Bei der Hydrolyse mit Pd(OAc)₂ in Kombination mit Acetaldehydoxid konnte eine vergleichbare (Tabelle 12, Zeile 5) Ausbeute mit 61 % beobachtet werden. Durch die Anpassung von Reaktionsparametern wie Temperatur und Reaktionsdauer sowie durch eine Optimierung der Aufarbeitung, beispielsweise durch Zugabe von Diethylamin oder Triethylamin zum Laufmittel, um das Schmierverhalten des Amids zu verringern, könnten die Ausbeuten weiter erhöht, und eine verbesserte Elution auf der Säule und eine klarere Trennung von Nebenprodukten erreicht werden.

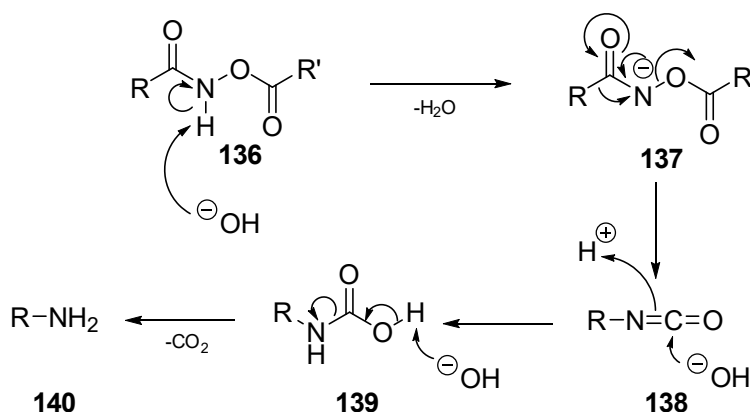
3.1.7 Synthese der Norketamin-Derivate

Nachdem das Cyclohexenonamid (*rac*-**134**) entweder über die Hydrolyse des Nitrils (*rac*-**135**) oder durch die DAR mit dem Amid-Dienophil (*dia*-*rac*-**104**) und anschließender Entschützung der TES-Schutzgruppe sowie Oxidation des entstehenden Alkohols erfolgreich hergestellt wurde, bestand die nächste Herausforderung in der Einführung des primären Amins. In der im Kapitel 3.1.3.2 beschriebenen etablierten DAR-Route wurde das Amin bislang über einen Curtius-Abbau eingeführt.

Dabei entsteht zunächst das Carbamat (*dia-rac-63*), das in einem zusätzlichen Schritt gespalten werden muss, um das primäre Amin zu erhalten. Zudem zeigten sich beim Curtius-Abbau Einschränkungen, sobald ein Substituent am aromatischen Ring war. (siehe Kapitel 3.1.3.3). Durch die im Kapitel 3.1.4.1 beschriebenen optimierten Dienophile ergeben sich jedoch neue Möglichkeiten zur Einführung desamins. In diesen Fällen ist der Stickstoff zunächst in β -Position lokalisiert, während im Zielmolekül die α -Position erforderlich ist. Ein Transfer der Aminogruppe von der β - zur α -Position kann über verschiedene Umlagerungsreaktionen erfolgen. In dieser Arbeit wurden die Hofmann-Umlagerung und die Lossen-Umlagerung untersucht, da hier die größten Erfolgsaussichten erwartet wurden.

3.1.7.1 Lossen-Umlagerung

Die Lossen-Umlagerung wurde nach Wilhelm Lossen benannt, der die Reaktion im Jahr 1872 beschrieb.^[323] Der Mechanismus beginnt mit der Aktivierung der Hydroxamsäure, in der Regel durch Acylierung oder Sulfonierung, wodurch eine geeignete Abgangsgruppe eingeführt wird. Unter thermischer oder basischer Aktivierung erfolgt anschließend die Umlagerung. Dabei wird die Abgangsgruppe abgespalten, und es bildet sich ein Isocyanat (**138**). Dieses reagiert *in situ* mit Wasser zu einer instabilen Carbaminsäure (**139**), die unter Abspaltung von Kohlenstoffdioxid in das primäre Amin (**140**) übergeht (siehe Schema 30).^[324]



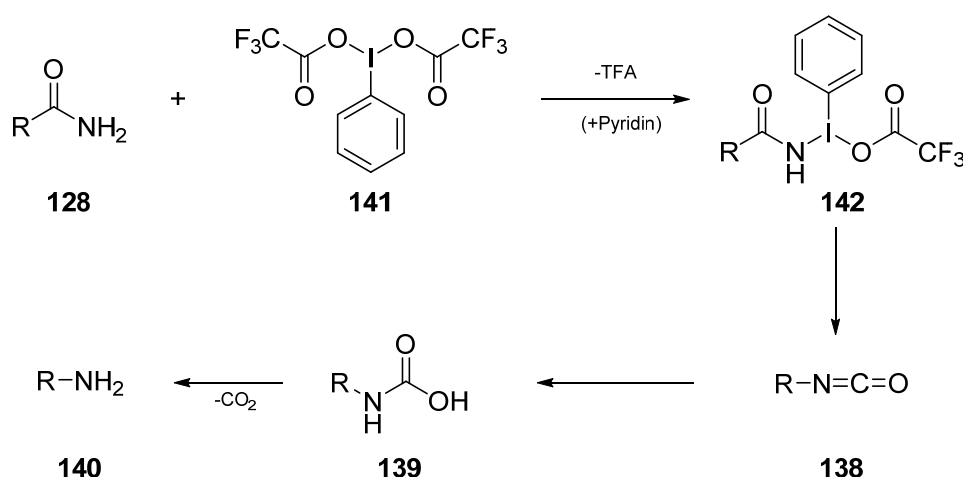
Schema 30: Mechanismus der Lossen-Umlagerung.

Die Hydroxamsäure kann aus Carbonsäuren oder Estern durch Umsetzung mit Hydroxylamin synthetisiert werden.

3.1.7.2 Hofmann-Umlagerung

Hofmann beschrieb im Jahr 1881 die Umsetzung von Carbonsäureamiden in primäre Amine unter Verwendung von Natriumbromid und Natronlauge unter Abspaltung von Kohlenstoffdioxid.^[325] Diese Reaktion wird heute als Hofmann-Umlagerung beschrieben. Mechanistisch erfolgt bei der Hofmann-Umlagerung aus einem primären Amid (**128**) zunächst eine Umlagerung zum Isocyanat (**138**). Dieses reagiert mit Wasser zu einer instabilen Carbaminsäure (**139**), die unter CO_2 -Abspaltung in das primäre Amin (**140**) überführt wird.

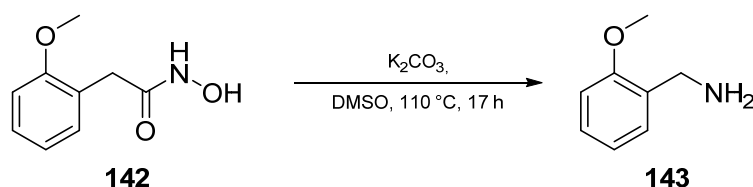
Bei der klassischen Hofmann-Umlagerung wird ein Halogen-Reagenz (z. B. Br₂ oder NBS) und eine starke Base (z. B. NaOH) eingesetzt. Eine moderne Variante verwendet dagegen hypervalente Iod(III)-Verbindungen. Die beiden Varianten unterscheiden sich mechanistisch insbesondere im Aktivierungs- und Umlagerungsschritt. In der klassischen Reaktion ist die treibende Kraft die Basenkatalyse, bei der alternativen Route hingegen erfolgt die Aktivierung oxidativ über ein Iod(III)-Reagenz wie PIFA ([Bis(trifluoracetoxy)iod]benzol) (**141**) oder IBX (2-Iodoxybenzoesäure). Diese hypervalenten Iodverbindungen fungieren als starke Elektrophile, wodurch keine zusätzliche Base erforderlich ist (siehe Schema 31).



Schema 31: Mechanismus der alternativen Hofmann-Umlagerung.

Aufgrund der im Molekül aus der DAR resultierenden Doppelbindung wurde in dieser Arbeit bewusst auf die klassische Hofmann-Umlagerung verzichtet, da eine ungewollte Bromierung an der Doppelbindung wahrscheinlich erschien. Stattdessen wurde die moderne, milde Variante mit hypervalenten Iod(III)-Reagenzien gewählt.

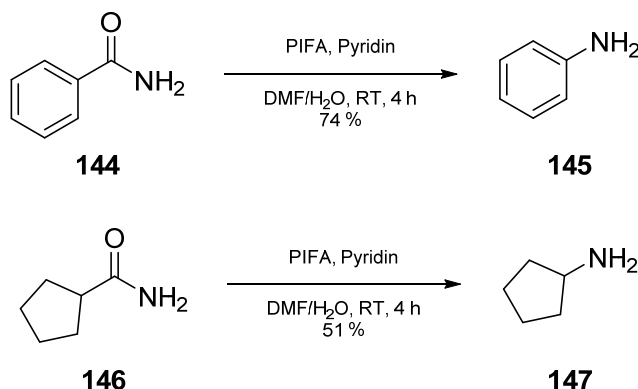
Nachdem die Amid (**144/146**)- und die Hydroxamsäure (**142**)-Derivate erfolgreich hergestellt wurden, wurden im Rahmen einer Bachelorarbeit erste Testversuche zur Hofmann- und Lossen-Umlagerung durchgeführt. Die Lossen-Umlagerung (siehe Schema 32) wurde nach *Ohtsuka et al.* mit K₂CO₃ in DMSO durchgeführt.^[326]



Schema 32: Testreaktion zur Lossen-Umlagerung.

Die Reaktion wurde über Nacht unter Rückfluss bei 110 °C durchgeführt. Dabei konnte ein Umsatz von 82 % und eine Rohausbeute von 75 % erhalten werden. Es wurde noch ein geringer Anteil an nicht umgesetztem Edukt (**142**) detektiert. Eine weitergehende Optimierung der Reaktionsbedingungen erfolgte nicht, stattdessen wurden die Reaktionsparameter direkt auf das Originalsystem übertragen.

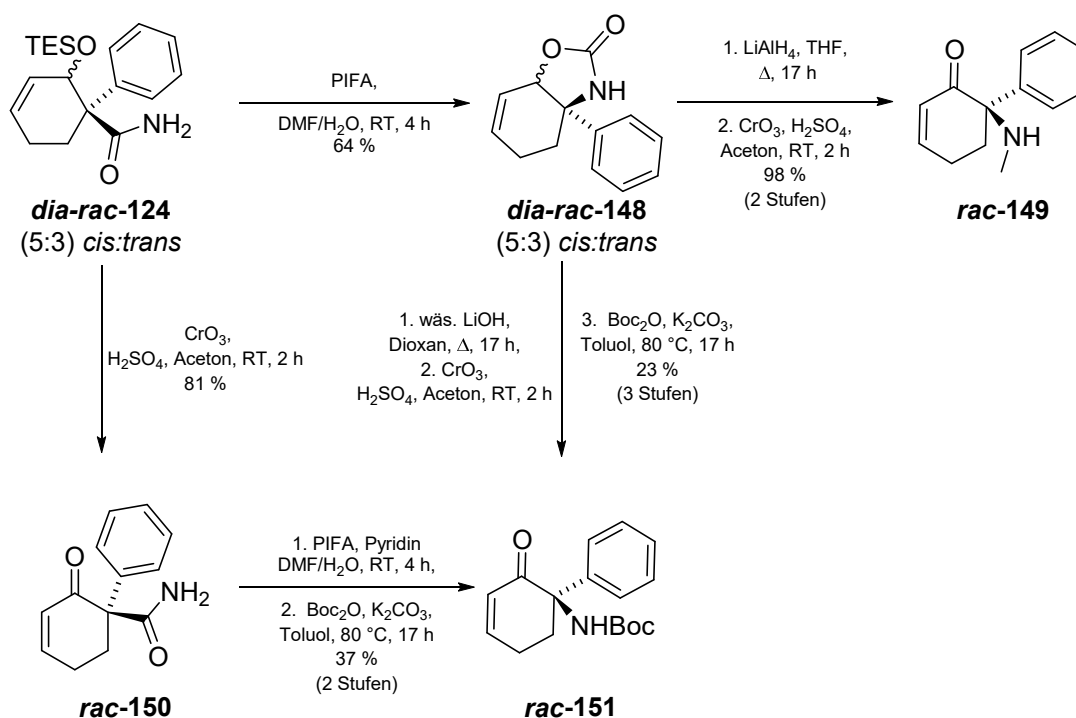
Die Testreaktionen zur Hofmann-Umlagerung wurde nach *Macédo et al.* sowohl mit einem gesättigten als auch mit einem ungesättigten System und dem PIFA-Reagenz erfolgreich durchgeführt (siehe Schema 33).^[327]



Schema 33: Testreaktion zur Hofmann-Umlagerung.
PIFA = ([Bis(trifluoroacetoxy)iod]benzol).

Im Verlauf der PIFA-vermittelten Hofmann-Umlagerung wird Trifluoressigsäure frei. Diese wird üblicherweise durch Zugabe einer Base wie Pyridin neutralisiert. In diesem Fall wurde bewusst auf die Zugabe von Pyridin verzichtet, um die Trifluoressigsäure gezielt zur Entschützung der TES-Schutzgruppe des Amid-Derivats (*dia-rac-124*) zu nutzen. Dadurch konnte die Schutzgruppe während der Hofmann-Umlagerung entfernt und gleichzeitig das Carbamat (*dia-rac-148*) gebildet werden (siehe Schema 34). Die Umsetzung zum Carbamat (*dia-rac-148*) erlaubt eine gezielte Spaltung, bei der wahlweise keine oder nur eine Methylgruppe am Stickstoff verbleibt. Nach anschließender Oxidation wurde entweder das sekundäre Amin (*rac-149*) oder das primäre Amin welches anschließend Boc-geschützt wurde (*rac-151*) erhalten.

Wird die Hofmann-Umlagerung nach vorheriger Entschützung der TES-Schutzgruppe und anschließender Oxidation des Alkohols durchgeführt, so entsteht ebenfalls das primäre Amin das durch Boc-Schätzung (*rac-151*) als Zielmolekül liefert (siehe Schema 34).



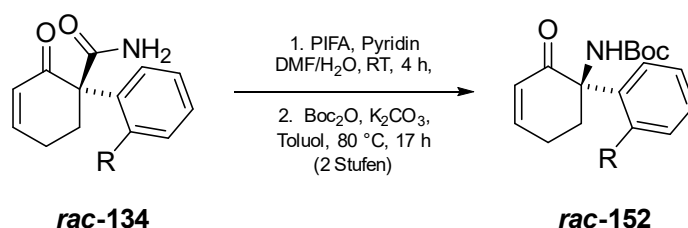
Schema 34: Variabilität der Reaktionsroute.

Beide Reaktionswege bieten spezifische Vorteile. Wenn zunächst die TES-Schutzgruppe entfernt und anschließend der entstehende Alkohol zum Keton (**rac-150**) oxidiert wird, wird die Anzahl der Reaktionsschritte reduziert, und dies führt insgesamt zu besseren Ausbeuten innerhalb der gesamten Sequenz. Die Reaktionsroute über das Carbamat (**dia-rac-148**) vereinfacht die Ketamin-Derivat-Synthese. Beide Strategien wurden in dieser Arbeit erfolgreich umgesetzt. Aufgrund der erzielten Ausbeuten sowie der bisher gewonnenen chemischen und biologischen Erkenntnisse, insbesondere der deutlich höheren Potenz der dimethylierten Derivate im Vergleich zu den einfach methylierten, ist die Reaktionssequenz mit vorgelagerter Entschützung und Oxidation, gefolgt von der Hofmann-Umlagerung, zu bevorzugen.

Die Hofmann-Umlagerung des unsubstituierten, TES-geschützten Cyclohexenamids (**dia-rac-124**) ergab eine Ausbeute von 64 %. Für das unsubstituierte Cyclohexenonamid (**rac-150**) wurde über die zweistufige Sequenz aus Hofmann-Umlagerung und anschließender Boc-Schützung eine Gesamtausbeute von 37 % erzielt. Entweder verläuft die Boc-Schützung nicht effizient, oder die rigidere Struktur des Cyclohexenons beeinträchtigt die Hofmann-Umlagerung negativ. In der LC-MS konnten keine weiteren Nebenprodukte detektiert werden.

Die übrigen Amid-Derivate (**rac-134**) wurden nach der DAR mit den Nitril-Dienophilen durch Entschützung der TES-Schutzgruppe und anschließende Oxidation sowie metallkatalysierte Hydrolyse des Nitrils erhalten. Daran anschließend erfolgten die Hofmann-Umlagerung und die Boc-Schützung zu **rac-151**.

Tabelle 13: Ausbeuten der Hofmann-Umlagerung von **rac-134**.



#	R	Ausbeute [%]
1	CF ₃	27
2	OCF ₃	31

Die Ausbeuten aus der Tabelle 13 beziehen sich auf zwei Stufen, die Hofmann-Umlagerung und die anschließende Boc-Schützung. Unter Berücksichtigung der in diesem Projekt erzielten Ausbeuten der Boc-Schützungen zwischen 60 % und 80 % stellt die Hofmann-Umlagerung den ausbeutelimittierenden Reaktionsschritt dar.

Über die beschriebenen Reaktionssequenzen wurden unterschiedlich substituierte Dehydroketamin- (DHK) und Dehydronorketamin-Derivate (DHNK) erfolgreich hergestellt. Dabei stellt die Einführung des primären Amins über die Hofmann-Umlagerung einen entscheidenden Schritt dar. Die in der Struktur verbleibende Doppelbindung kann einerseits durch katalytische Hydrierung reduziert werden, um Ketamin- oder NK-Derivate zu erhalten. Andererseits kann sie zu einem α -Hydroxyketon oxidiert werden, wodurch Hydroxy(nor)ketamin-Derivate hergestellt werden können.

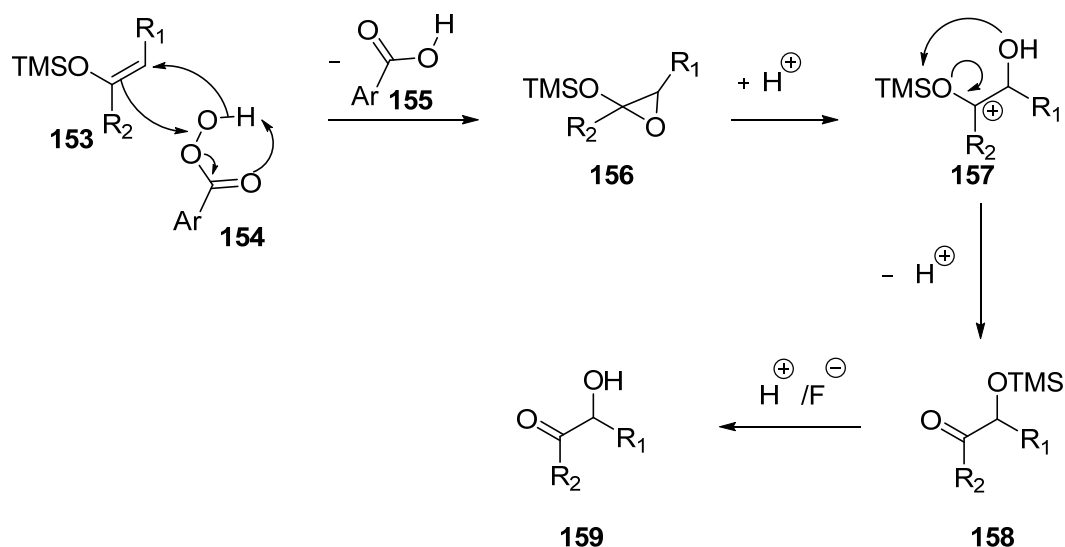
3.1.7.3 Synthese der Hydroxynorketamin-Derivate

Abhängig davon, ob die Doppelbindung im Molekül noch vorhanden ist oder zuvor reduziert wurde, ergeben sich unterschiedliche Strategien zur Einführung einer Hydroxygruppe in α -Position zum Keton. In dieser Arbeit wurde die Rubottom-Oxidation, welche in der vorherigen Arbeit von *H. Weber* etabliert wurde, und die Oxidation über den Karsted-Katalysator sowie die Davis-Oxidation ausprobiert und werden nachfolgend diskutiert.

3.1.7.3.1 Rubottom-Oxidation

Die Rubottom-Oxidation beschreibt eine effiziente Methode zur Synthese von α -Hydroxyketonen ausgehend von Silylenolethern. Sie wurde erstmals 1974 von *Rubottom et al.* beschrieben.^[328]

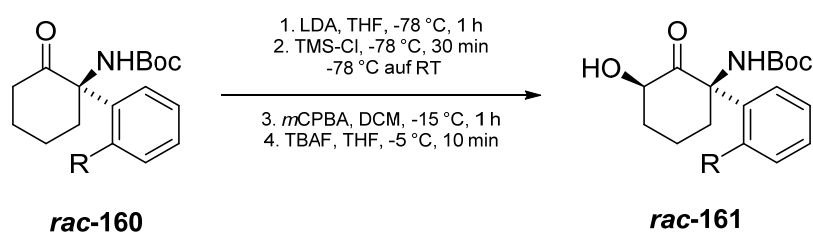
Im Reaktionsmechanismus, welcher von *Rubottom et al.* im Jahr 1978 veröffentlicht wurde, wird zunächst die Doppelbindung des Silylenolethers (**153**) durch Peroxycarbonsäuren wie *meta*-Chlorperbenzoesäure (*m*CPBA) epoxidiert. Anschließend wird das Epoxid (**156**) unter Migration der Silyl-Gruppe in die α -Position geöffnet. Die Silyl-Gruppe wird durch saure wässrige Aufarbeitung oder Behandlung mit Fluoridionen (z. B. TBAF) gespalten, wodurch **159** entsteht (siehe Schema 35).^[329]



Schema 35: Reaktionsmechanismus der Rubottom-Oxidation und anschließende Entschützung der TMS-Schutzgruppe.

Die Rubottom-Oxidation wurde bei den entsprechenden Cyclohexanon-Derivaten (**rac-160**) angewendet. Durch die Entschützung des PMB-Esters mit Pd/C und H_2 ist keine Doppelbindung mehr im Molekül vorhanden. Die Rubottom-Oxidation ist für dieses System aufgrund des Ketons gut geeignet. Die Nachteile liegen in der aufwendigen Prozedur: Sie beinhaltet mit der Deprotonierung, Schützung, Oxidation und anschließender Entschützung vier Reaktionsschritte, drei wässrige Aufarbeitungen und eine chromatographische Aufreinigung. Abhängig von der Reaktionszeit der Oxidation kann die Reaktion an einem Tag durchgeführt werden. Die Ausbeuten der so erhaltenen Derivate lagen zwischen 16 und 51 % (siehe Tabelle 14).

Tabelle 14: Ausbeuten der Rubottom-Oxidation verschiedener Ketone des Typs **rac-160**.



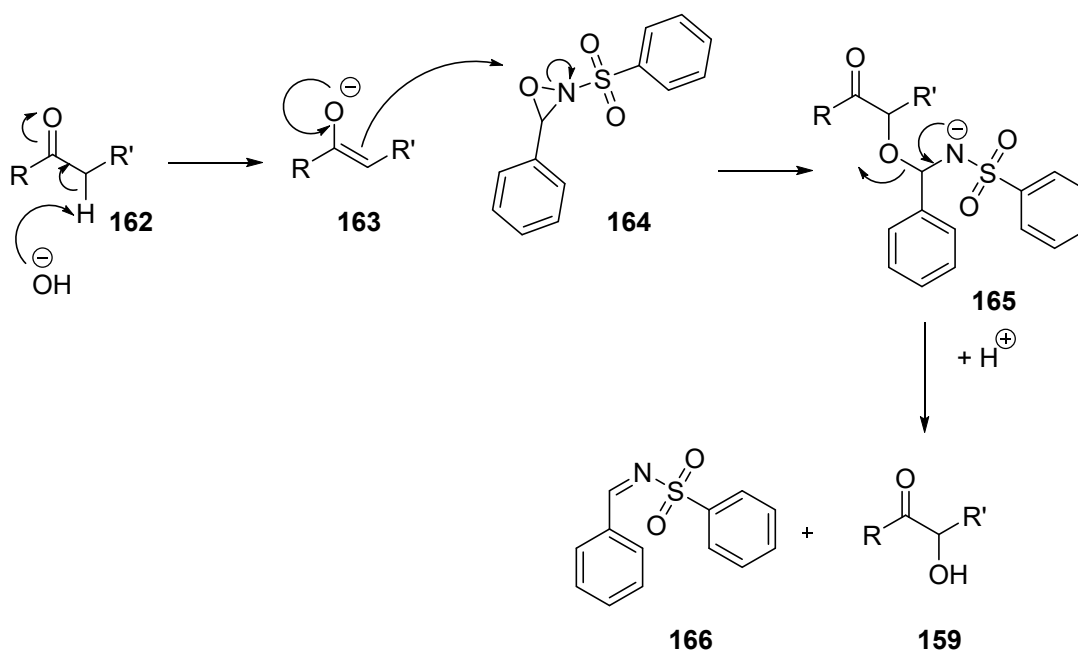
#	R	Ausbeute [%]
1	OCF ₃	51
2	H	41
3	OCH ₃	21
5	Cl	16

Die Reaktion mit dem Cl und dem OCH₃-substituierten Derivat wurde nicht noch einmal wiederholt, nachdem eine neue Charge mCPBA bessere Ausbeuten beim unsubstituierten und dem OCF₃-Derivat geliefert hat. Trotzdem wurden weiterhin Nebenprodukte sowie nicht umgesetztes Edukt beobachtet, auch bei verlängerter Reaktionszeit. Das Nebenprodukt, welches durch eine Baeyer-Villiger-Oxidation

entstehen kann und bereits von *H. Weber* beschrieben wurde, konnte nur in Spuren mittels LC-MS nachgewiesen werden. Da die erhaltene Substanzmenge für die anschließenden Reaktionen ausreichend war, wurde auf eine weitergehende Optimierung der Reaktion verzichtet und der Fokus auf alternative Oxidationsmethoden gelegt.

3.1.7.3.2 Davis-Oxidation

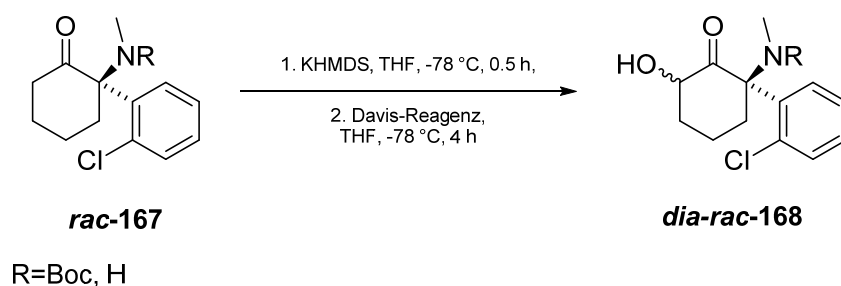
Die Davis-Oxidation ermöglicht die Oxidation von *in situ* gebildeten Enolaten aus Ketonen oder Estern zu α -hydroxylierten Verbindungen unter Verwendung von 2-(Phenylsulfonyl)-3-phenyloxaziridin (Davis-Reagenz) (**164**) oder ähnlichen Oxaziridin-Reagenzien.



Schema 36: Mechanismus der Davis-Oxidation.

Der Sauerstofftransfer erfolgt über einen S_N2 -Mechanismus, dabei greift das Enolat-Anion (**163**) als Nukleophil das Sauerstoffatom des Oxaziridins (**164**) an und bildet ein Hemiainal-Zwischenprodukt (**165**). Dieses zerfällt anschließend in ein Sulfinimin (**166**) und das gewünschte α -Hydroxyketon (**159**) (siehe Schema 36).^[330]

Die von *Davis et al.* veröffentlichten Bedingungen wurden auf das Ketamin-System angewendet.^[330] Dabei wurden Boc-geschütztes Ketamin (*rac*-**167**, $R = \text{Boc}$) und Ketamin (*rac*-**167**, $R = H$) für 30 min bei $-78^\circ C$ in trockenem THF und Kaliumhexamethyldisilazid (KHMDs) als Base zur Enolatbildung umgesetzt. Anschließend wurde das Davis-Reagenz zugegeben, und nach 4 Stunden Reaktionszeit wurde das Reaktionsgemisch chromatographisch gereinigt (siehe Schema 37).



Schema 37: Davis-Oxidation von Boc-geschütztem Ketamin und Ketamin.
Kaliumhexamethyldisilazid = KHMDs.

Für das Boc-geschützte HK (**dia-rac-168**, R = Boc) wurde eine Ausbeute von 51 % erzielt, HK (**dia-rac-168**, R = H) wurde mit einer Ausbeute von 53 % erhalten. Damit konnte gezeigt werden, dass sich die Davis-Oxidation für die Einführung der α -Hydroxygruppe eignet. Allerdings entstehen beide Diastereomere, was einen gravierenden Nachteil im Vergleich zur Rubottom-Oxidation darstellt. Der präparative Aufwand ist im Vergleich zur Rubottom-Oxidation deutlich geringer. Das Davis-Reagenz ist teurer, jedoch spart die verkürzte Reaktionszeit ebenfalls Kosten ein. Die Ausbeuten des Chlor-Derivats waren bei der Davis-Oxidation höher als bei der Rubottom-Oxidation. Es ist jedoch anzunehmen, dass bei der Rubottom-Oxidation während der aufwendigen Aufarbeitung Verluste entstanden sind. Die Ausbeute der Davis-Oxidation ist ähnlich zu den besten Ausbeuten der Rubottom-Oxidation.

3.1.7.3.3 Hydrosilylierung und anschließende Oxidation

Eine weitere Möglichkeit zur Einführung der Hydroxygruppe besteht in der Hydrosilylierung, mittels Karstedt-Katalysator (**169**), gefolgt von einer Oxidation. Neben Kupferhydrid-Komplexen (CuH) werden in der reduktiven Silylierung α,β -ungesättigter Ketone (Enone) auch Rhodium- und Platinkatalysatoren eingesetzt.^[331] In dieser Arbeit wurde der Karstedt-Katalysator verwendet, ein Platin(0)-Komplex mit Divinyltetramethyldisiloxan (DVTMS) (siehe Abbildung 24).

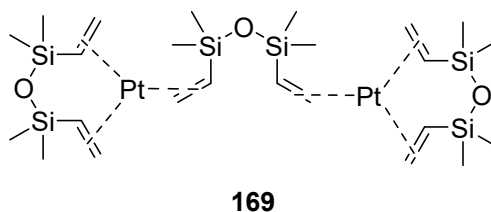
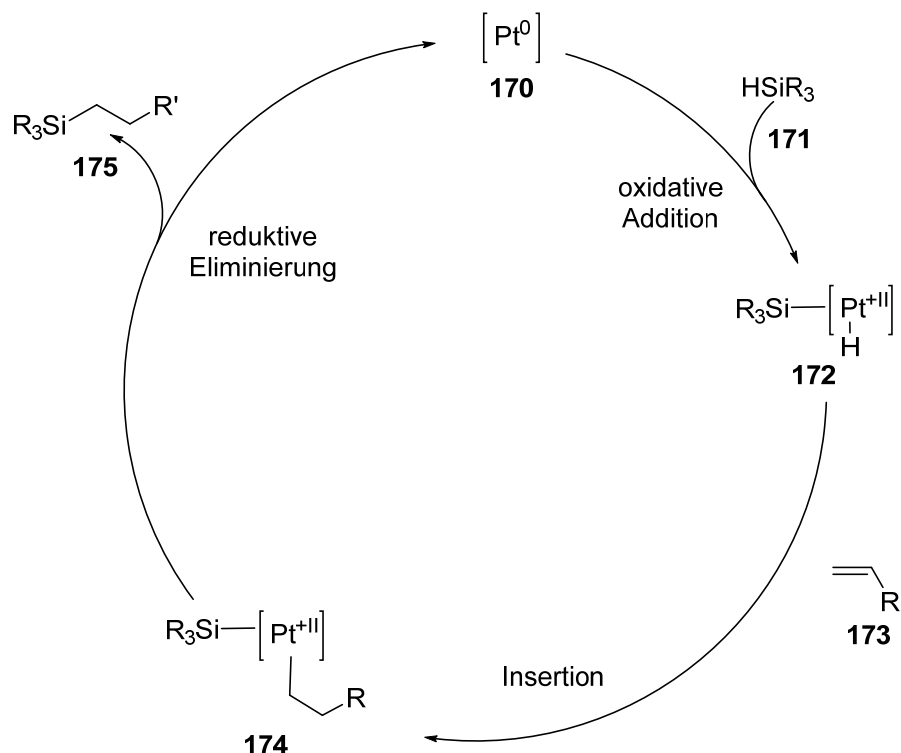


Abbildung 24: Abbildung des Karstedt-Katalysators (**169**).

Die metallkatalysierte Hydrosilylierung von α,β -ungesättigten Ketonen wurde erstmals von Chalk und Harrod beschrieben.^[332] Der Mechanismus folgt einem dreistufigen katalytischen Zyklus, beginnend mit der oxidativen Addition eines Hydrosilans (z. B. R_3SiH) (**171**) an den Platin(0)-Katalysator (**170**). Dabei entsteht ein hydrido-silylierter Platin(II)-Zwischenkomplex (**172**). Im nächsten Schritt erfolgt die Koordination und Insertion des Olefins (**173**) in die entstehende Platin-Hydrid-Bindung. Bei einfachen

Olefinen wird bevorzugt eine 1,2-Insertion beobachtet, wobei die Doppelbindung in die Pt–H-Bindung eingelagert wird und ein Alkyl-Platin-Zwischenprodukt entsteht.

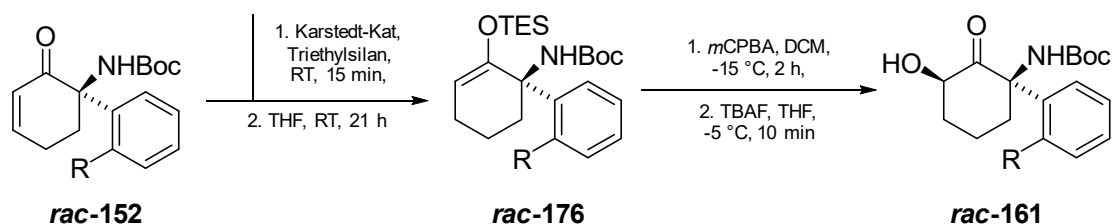


Schema 38: Reaktionsmechanismus der Hydrosilylierung von Alkenen nach Chalk und Harrod.^[332]

Im Fall konjugierter Enone verläuft die Reaktion jedoch bevorzugt über eine 1,4-Addition anstatt über die 1,2-Insertion. Durch die Reaktivität von Enonen aufgrund der konjugierten Carbonylgruppe wird die Selektivität zugunsten der 1,4-Addition gesteuert.^[333] Hierbei greift das Platin-Hydrid-Nukleophil an der β -Position des Enons an, was eine Migration der C=C-Doppelbindung in Richtung der Carbonylgruppe zur Folge hat. Dadurch entsteht ein Platin-gebundener Enolat-Zwischenkomplex, in dem die Silan-Einheit am β -Kohlenstoff angelagert ist. Abschließend erfolgt die reductive Eliminierung, bei der der Silyl-Enolether (**175**) freigesetzt und der Platin(0)-Katalysator (**170**) regeneriert wird (siehe Schema 38).

Die durch die DAR entstandene Doppelbindung wurde genutzt, um die Hydrosilylierung und die anschließende Oxidation mit dem Cyclohexanon (*rac*-**152**) nach Johnson *et al.*^[333] durchzuführen. Die Ausbeuten des OCF_3 (*rac*-**152**, $\text{R} = \text{OCF}_3$)- und CF_3 -Derivats (*rac*-**152**, $\text{R} = \text{CF}_3$) ergaben über zwei Stufen 41 und 66 %. Die Hydrosilylierung des OCF_3 -Derivats OCF_3 (*rac*-**152**, $\text{R} = \text{OCF}_3$) ergab nur eine Ausbeute von 66 % (siehe Tabelle 15). Die Reaktion war deutlich träger, und es konnten in der LC-MS noch geringe Mengen des Edukts beobachtet werden.

Tabelle 15: Hydrosilylierung und anschließende Oxidation mit **rac-152**.



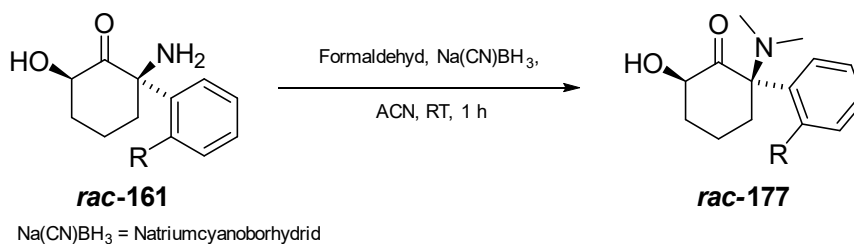
#	R	Hydrosilylierung Ausbeute [%]	Oxidation Ausbeute [%]	Gesamtausbeute [%]
1	OCF ₃	66	68	41
2	CF ₃	94	70	66

Die anschließende Oxidation lief wie erwartet diastereoselektiv ab. Durch die chromatographische Aufreinigung des Silyl-Enolethers (**rac-176**) erhöht sich der präparative Aufwand im Gegensatz zur Davis-Oxidation. Welche Oxidation am besten geeignet ist, hängt vom Substituenten ab. Wenn Aufwand und Ausbeute priorisiert werden, sollte die Oxidation über die Hydrosilylierung und anschließende Oxidation als erstes getestet werden.

3.1.7.4 Synthese der *N*-Methyl-Hydroxyketamin-Derivaten

Die Dimethylierung wurde über eine reduktive Aminierung durchgeführt. Dafür wurde das Amin (**rac-161**) nach Borch *et al.*^[334] mit einer 37 %igen Formaldehyd-Lösung und Natriumcyanoborhydrid (Na(CN)BH₃) über eine Stunde dimethyliert.

Tabelle 16: Dimethylierung unterschiedlich substituierter HNK-Derivate (**rac-161**).



#	R	Ausbeute [%]
1	OCF ₃	60
2	OCH ₃	78
3	CF ₃	84

Die Wahl der reduktiven Aminierung diente dazu, eine gezielte zweifache Methylierung zu erreichen und eine unerwünschte dreifache Methylierung auszuschließen. Nach wässriger Aufarbeitung wurden die Reaktionsprodukte chromatographisch gereinigt und Ausbeuten zwischen 60 und 84 % erhalten (siehe Tabelle 16). Die Ausbeute des OCF₃-Derivats ist geringer als die der anderen beiden Derivate. Der Ausbeuteverlust könnte damit zusammenhängen, dass das Produkt zweimal chromatographisch gereinigt wurde, da es bei der ersten Aufreinigung mit Cyclohexan und Ethylacetat nicht eluiert wurde. Die Säule wurde mit Methanol gespült und das erhaltene Rohprodukt wurde erneut chromatographisch

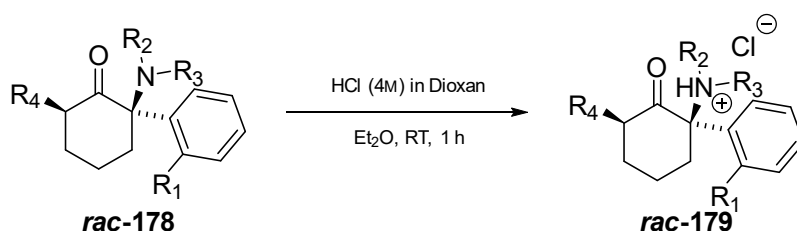
gereinigt. Das System wurde auf Dichlormethan und Methanol umgestellt, wodurch die Produkte in ausreichender Reinheit erhalten werden konnten.

3.1.7.4.1 Salzbildung

Um die Löslichkeit der Endderivate in wässrigem Medium für die biologische Testung zu verbessern, wurden diese als Ammoniumchloride abgegeben. Hierfür wurden die jeweiligen Derivate in Diethylether gelöst und mit einer 4M HCl-Lösung in Dioxan versetzt. Nach einer Stunde wurde die Reaktionslösung im Vakuum entfernt und das Produkt in Wasser gelöst und anschließend lyophilisiert.

Auf diese Weise konnten folgende Verbindungen in ihren Salzformen hergestellt werden: Ketamin, HNK, *ortho*-OCF₃-HNK-Derivat, das *N*-Methyl-*ortho*-OCF₃-HK-Derivat, das *N*-Methyl-*ortho*-OCH₃-HK-Derivat und das *N*-Methyl-*ortho*-CF₃-HK-Derivat. Die unterschiedlich substituierten Derivate wurden jeweils als Salz in quantitativen Ausbeuten erhalten (siehe Tabelle 17).

Tabelle 17: Ausbeuten von *rac*-178-Derivaten im letzten Syntheseschritt.



#	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Ausbeute [%]
1	Cl	CH ₃	H	H	quant.
2	Cl	H	H	OH	quant.
3	OCF ₃	H	H	OH	quant.
4	OCF ₃	CH ₃	CH ₃	OH	quant.
5	OCH ₃	CH ₃	CH ₃	OH	quant.
6	CF ₃	CH ₃	CH ₃	OH	quant.

Die Gesamtausbeuten der unterschiedlich substituierten Derivate über die verschiedenen Routen werden in Kapitel 5.1 beschrieben.

3.1.8 Enantioselektive Synthese

Eine weitere Aufgabe der Arbeit war es, enantiomerenreine Derivate herzustellen. Eine enantiomerenreine Substanz zu erhalten, kann über verschiedene Wege erfolgen (Auskristallisieren, chemisch, chromatographisch, enzymatisch). Dabei wurde in dieser Arbeit auf die chromatographische Trennung in chiraler Umgebung und die enantiomerenreine Synthese der Fokus gelegt.

3.1.8.1 Chromatographische Trennung der Enantiomere

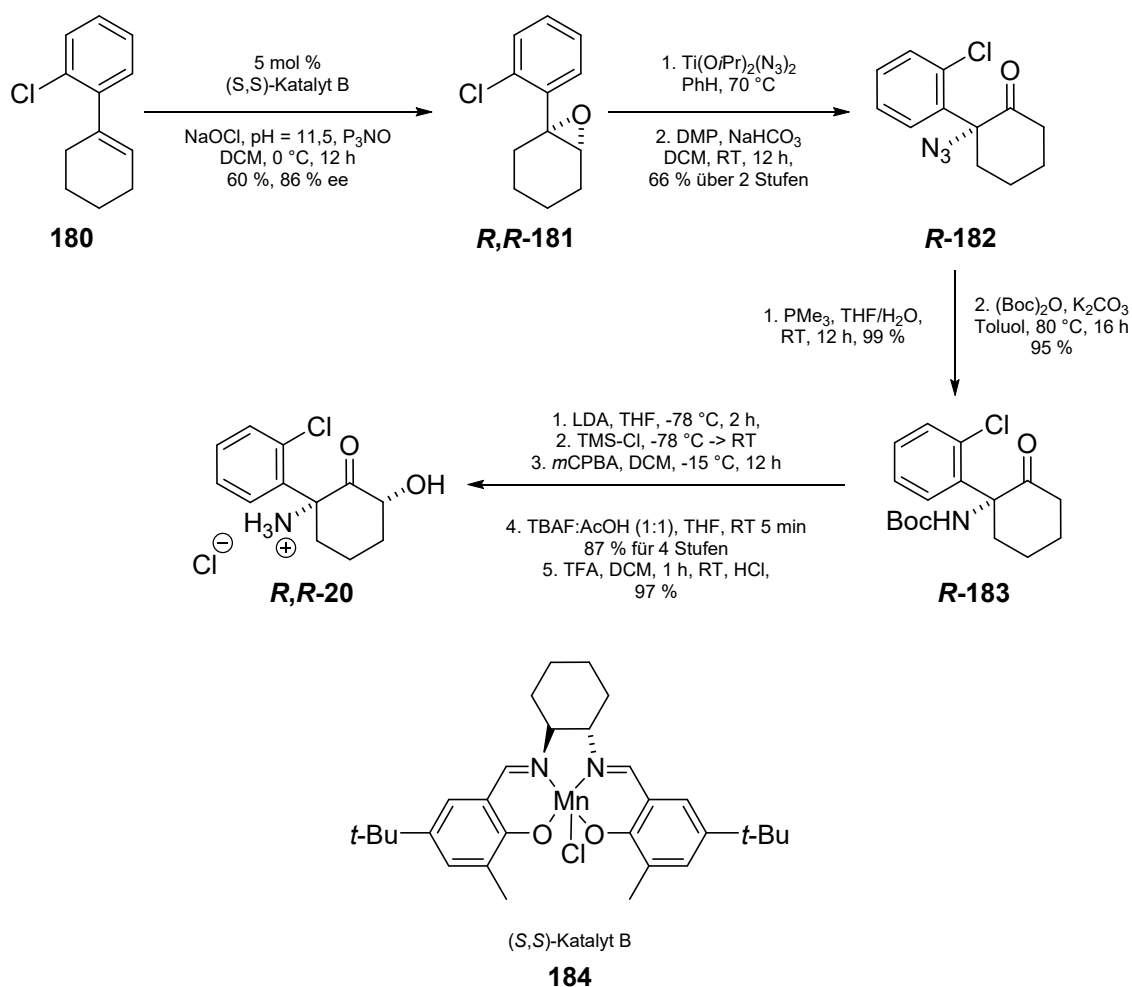
Die in diesem Projekt erhaltenen Endderivate besitzen zwei chirale Zentren. Durch die Syntheseroute entsteht das Racemat, da während der in Kapitel 3.1.7.3.1 und 3.1.7.3.3 beschriebenen Oxidationen das *m*CPBA an das Carbamat der Boc-Schutzgruppe koordiniert. Dadurch wird eine diastereoselektive

Einführung der Hydroxygruppe bewirkt, und es entstehen nur die *syn*-Diastereomere. Daher sind nur zwei Enantiomere voneinander zu trennen. In vorherigen Arbeiten wurde bereits die Racematspaltung von NK durch Salzbildung und Kristallisation mit chiralen Säuren wie Weinsäure, Pyroglutaminsäure und Camphersulfonsäure (CSA) beschrieben.^[335]

In dieser Arbeit wurde die analytische Methode zur Trennung der Racemate angewendet. Hierzu wurden verschiedene Methoden auf den chiralen Säulen IA und IJ von Daicel entwickelt und optimiert. Die Säulen können als Normalphase oder Umkehrphase betrieben werden, wodurch gute Voraussetzungen für eine erfolgreiche Trennung gegeben waren. Für verschiedene Endderivate erwiesen sich unterschiedliche Bedingungen als besonders geeignet. Die NK- und die *N*-Methyl-HK-Derivate können auf der IA-Säule als Normalphase mit einem Gradienten von 3-15 % *iso*-Propanol in *n*-Heptan (jeweils mit 0,1 % Diethylamin als Additiv) und mit einem Gradienten von 14-16 % *iso*-Propanol in *n*-Heptan (jeweils mit 0,1 % Diethylamin als Additiv) basisliniengetrennt werden. Dieser Gradient konnte problemlos auf die präparative HPLC übertragen werden und so konnte das *N*-Methyl-*ortho*-CF₃-HK-Derivat (***rac*-195**) enantiomerenrein erhalten werden. Einfach methylierte Derivate wie Ketamin können über die IJ-Säule als Normalphase und mit einem Gradienten von 5-15 % EtOH in *n*-Heptan basisliniengetrennt werden (siehe. Anhang Kapitel 6.3.2).

3.1.8.2 Enantiomerenreine Synthese

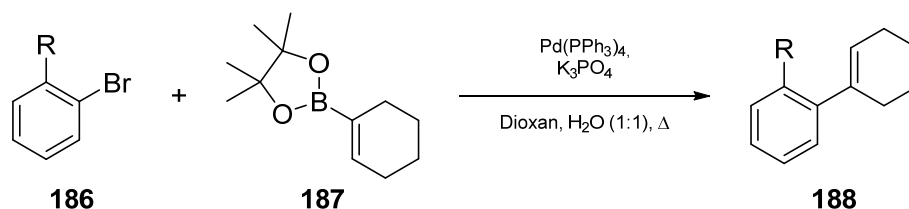
Mittlerweile sind mehrere Syntheserouten bekannt, um enantiomerenreine Ketamin-Derivate herzustellen. *Corey et al.* entwickelten eine enantioselektive Synthese von (*R*)-NK als Zwischenprodukt auf dem Weg zu (2*R*,6*R*)-6-HNK (***R,R*-20**).^[305] Durch die Jacobsen-Oxidation von **180** wurde das chirale Epoxid (***R,R*-181**) in 60 % Ausbeute und 86 % ee gewonnen. Über das Ti(O*i*Pr)₂(N₃)₂, das *in situ* aus Ti(O*i*Pr)₄ und Me₃SiN₃ entsteht, wurde das Epoxid (***R,R*-181**) in das *cis*-Azid überführt. Durch die Oxidation mit dem Dess-Martin-Periodinan (DMP) wurde das entsprechende Keton (***R*-182**) hergestellt. Durch die Reduktion des Azids zum Amin und anschließende Boc-Schützung konnte das Boc-geschützte-(*R*)-NK (***R*-183**) in einer Ausbeute von 95 % erhalten werden. Dies wurde anschließend über die Rubottom-Oxidation zum (2*R*,6*R*)-6-HNK (***R,R*-20**) umgesetzt (siehe Schema 39).^[305]



Schema 39: Reaktionsroute nach *Corey et al.* [305]

Im Rahmen einer Masterarbeit wurde untersucht, ob die Jacobsen- und die Shi-Epoxidierung auf unterschiedlich substituierte Derivate anwendbar sind. Die Phenylcyclohexene (**188**) wurden über eine Suzuki-Kupplung hergestellt.

Tabelle 18: Ergebnisse der Suzuki-Kupplung.

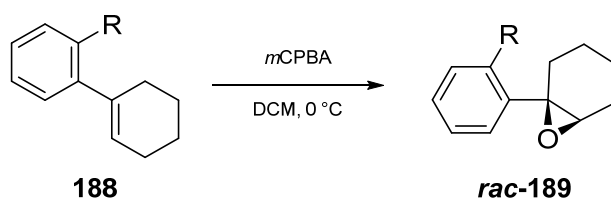


#	R	Reaktionszeit [h]	Ausbeute
1	H	26	44
2	Cl	18	82
3	OCF ₃	20	76
4	CF ₃	20	87

Reaktionsbedingungen: 1 Äq. Brombenzol **186**, 1,5 Äq. Pinakolester **187**, 7 mol% Pd(PPh)₃, 3 Äq. K₃PO₄.

Wie in Tabelle 18 dargestellt, konnten Ausbeuten zwischen 44 und 86 % in der Suzuki-Kupplung erzielt werden. Das unsubstituierte Derivat stellt mit 44 % einen Ausreißer nach unten dar. Bei der Entfernung des Lösungsmittels unter reduziertem Druck wurde ein Teil des flüchtigen Produkts (**188**, R = H) entfernt. Bei den darauffolgenden Reaktionen wurde das Lösungsmittel anstatt bei 50 °C bei 30 °C bei reduziertem Druck entfernt. Bei der Synthese des *o*-Chlorphenylcyclohexens (**188**, R = Cl) (Tabelle 18, Zeile 2) wurden geringe Mengen des dehalogenierten Produktes (**188**, R = H) beobachtet (LC-MS, NMR). Diese bilden sich vermutlich durch eine Hydrodehalogenierung. Dabei handelt es sich um eine konkurrierende Reaktion durch eine β -H-Eliminierung. Diese wird bei palladiumkatalysierten Kreuzkupplungsreaktionen häufig beobachtet.^[336] Das dehalogenierte Nebenprodukt ließ sich bei einer chromatographischen Aufreinigung über Kieselgel nicht von dem gewünschten Produkt (**188**, R = Cl) trennen.

Anschließend wurden die Cyclohexene (**188**) über verschiedene Methoden oxidiert. Zuerst wurde **188** mit *m*CPBA in DCM bei 0 °C versetzt, wobei die unterschiedlich substituierten Epoxide in mäßigen bis guten Ausbeuten (R=H-52 %; R=Cl-51 %; R=CF₃-75 %; R=OCF₃-68 %) erhalten wurden (siehe Schema 40).



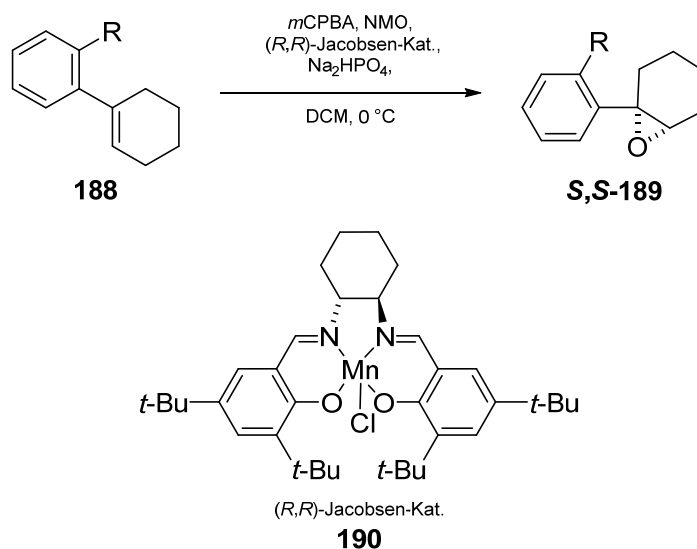
Schema 40: Epoxidierung nach Prileschajew.

Aufgrund der Säureempfindlichkeit der Epoxide wurde die Aufarbeitung im basischen Milieu durchgeführt. Das Kieselgel für die chromatographische Aufreinigung wurde zuvor mit Triethylamin gespült. Dadurch konnte die zuvor beobachtete Meinwald-Umlagerung vermieden werden. Mit den racemischen Substanzen wurde an der analytischen chiralen HPLC eine Methode entwickelt, um die Enantiomere zu trennen. Dadurch konnte der Enantiomerenüberschuss (ee) ermittelt werden.

Bis auf das *ortho*-Chlorphenylcyclohexenoxid (**rac-189**, R = Cl) konnten alle Racemate basisliniengetreunt werden. Aufgrund der unzureichenden Trennung der Enantiomere wies das Cl-Derivat bei der racemischen Epoxidierung einen Enantiomerenüberschuss von 9,3 % auf. Das unsubstituierte Derivat (ee von 1,6), das CF₃-Derivat (ee von 0,7) und das OCF₃-Derivaten (ee von 0,2) zeigten hingegen eine hohe Messgenauigkeit (siehe 6.3.2.4). Zusätzliche Peaks in den Chromatogrammen könnten auf UV-aktive Rückstände aus früheren Trennungen zurückzuführen sein, die trotz mehrfacher Säulenreinigung nicht entfernt werden konnten.

Anschließend wurden die Jacobsen- und die Shi-Epoxidierung zur enantioselektiven Oxidation getestet. Dabei waren die Reaktionen der Jacobsen-Epoxidierung unter den gewählten Bedingungen unvollständig.

Tabelle 19: Reaktionsreihe der Jacobsen-Epoxidierung mit verschiedenen Derivaten.



#	R	Reaktionszeit [d]	Umsatz [%] ^a
1	H	4	50
2	Cl	6	85
3	OCF ₃	8	30
4	CF ₃	8	1

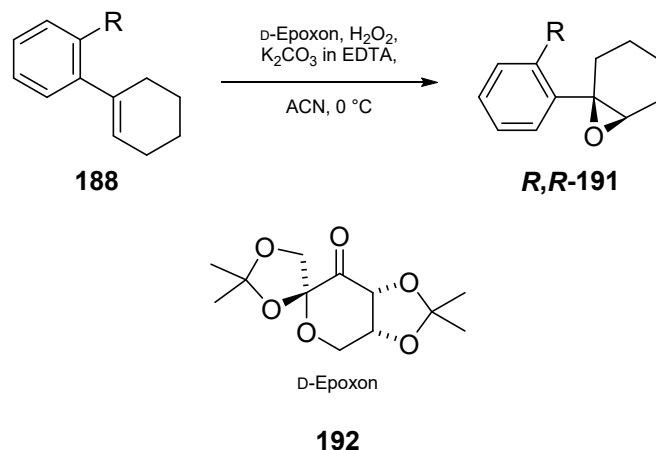
Reaktionsbedingungen: 1 Äq. Cyclohexen (**188**), 2 Äq. *m*CPBA, 0.04 Äq. (*R,R*)-Jacobsen Kat. (**190**), 5 Äq. NMO, Na₂HPO₃ (0.05 M). a: über GC-MS ermittelt.

Der Umsatz der Reaktionen wurde über mehrere Tage detektiert. Auch nach weiterer Zugabe von *m*CPBA und NMO war nur ein langsamer Anstieg des Umsatzes zu beobachten. Dabei wurde nach 6 Tagen der höchste Umsatz mit 85 % beim *ortho*-Chlor-Derivat beobachtet (siehe Tabelle 19, Zeile 2). Dies wurde exemplarisch chromatographisch gereinigt und auf den Enantiomerenüberschuss hin analysiert. Dabei wurde eine Ausbeute von 46 % und ein Enantiomerenüberschuss von 28 ee erzielt. Eine mögliche Erklärung für die langen Reaktionszeiten und die Ausbeuten ist, dass der herkömmliche Jacobsen-Katalysator verwendet wurde, welcher einen höheren sterischen Anspruch hat. Eine Möglichkeit wäre, den modifizierten Jacobsen-Katalysators zu benutzen, wie er von *Han et al.* beschrieben ist.^[305] Aufgrund der langen Reaktionszeiten und des geringen Umsatz der anderen Derivate (Tabelle 19, Zeile 1 - 4) wurde davon abgesehen, den Katalysator zu synthetisieren, und stattdessen die Shi-Epoxidierung getestet.

Die Shi-Epoxidierung erwies sich als effektivere Methode. In deutlich kürzeren Reaktionszeiten konnten Ausbeuten von 34 – 72 % erzielt werden. Der Enantiomerenüberschuss war mit 87 ee bis 99 ee

auch deutlich verbessert. Mit Ausnahme des Trifluormethoxy-Derivats waren die Ausbeuten der Shi-Epoxidierungen vergleichbar mit denen der racemischen Epoxidierungen (siehe Tabelle 20).

Tabelle 20: Reaktionsreihe der Shi-Epoxidierung mit verschiedenen Derivaten.

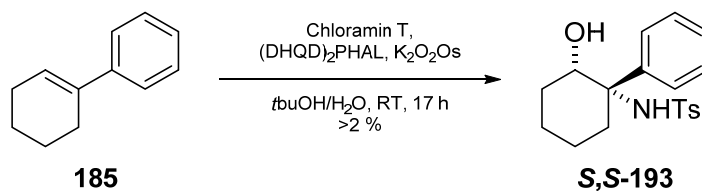


#	R	Reaktionszeit [h]	Ausbeute [%]	Enantiomerenüberschuss [ee]
1	H	26	51	97
2	Cl	18	51	99
3	OCF ₃	20	34	87
4	CF ₃	20	72	95

Mit der Shi-Epoxidierung war damit eine effektive Möglichkeit gefunden, auch unterschiedlich substituierte Arylcyclohexene enantioselektiv zu epoxidieren. Damit könnte die Shi-Epoxidierung als Schlüsselschritt zur asymmetrischen Synthese von enantiomerenreinen *N*-Methyl-HK-Derivaten dienen. Die nächsten Schritte der Syntheseroute wären die Epoxidöffnung mit einem Titanisopropylazid, die Oxidation des entstehenden Alkohols und die Azid-Reduktion, um das Deschloro-NK zu erhalten.

Des Weiteren wurde versucht, direkt über die asymmetrische Aminohydroxylierung das Amin enantioselektiv einzuführen. Dafür wurde in einem Testansatz das Phenylcyclohexen (**185**) mit Chloramin T und dem AD-Mix- β versetzt. Durch den Einsatz des schon vorgemischten kommerziell erhältlichen AD-Mix- β ((DHQD)₂PHAL, K₂Os₂(OH)₄, Kaliumhexacyanoferrat(III) und Kaliumcarbonat) unterscheiden sich die Reaktionsbedingungen in der von der Literatur in der Reihenfolge der Zugabe der Chemikalien, des Reoxidationsmittels und der Hilfsbase, welche in der Literatur nicht verwendet wurden. Dennoch konnte nach 72 h ein Umsatz zum Produkt in der LC-MS detektiert werden. Nach dem erfolgsversprechenden Ansatz mit dem AD-Mix- β wurden die Komponenten einzeln erworben. In einem neuen Ansatz wurde (DHQD)₂PHAL und K₂Os₂(OH)₄ angemischt und der Reaktion wie in der Literatur vorgegeben unter Lichtausschluss zugesetzt.^[337] Nach bereits wenigen Minuten konnten einige Farbumschläge (von farblos auf Orange über gelb zu grün um dann bei bräunlich zu bleiben) beobachtet werden. Nach chromatographischer Aufreinigung konnten 6 mg leicht verunreinigtes Produkt isoliert werden. Dies entspricht einer Ausbeute von unter 2 % (siehe

Schema 41). Aufgrund der toxischen Reagenzien und der geringen Ausbeute wurde die Reaktion nicht weiter optimiert. Es konnte gezeigt werden, dass die asymmetrische Aminohydroxylierung erfolgreich ist, aber noch einiger Optimierungen bedarf. Wenn hier eine Erhöhung der Ausbeute erzielt werden kann, ist dies eine der vielversprechendsten Reaktionsrouten, um zukünftig enantiomerenreine Derivate herzustellen.



Schema 41: Asymmetrische Aminohydroxylierung des 1-Phenylcyclohexens (**185**).
 (DHQD)₂-PHAL = 1,4-bis(9-O-dihydroquinidine)phthalazine.

4.1 Untersuchung des pro-neuroplastischen Potenzials der synthetisierten Ketamin-Derivate unter verschiedenen Schwerkraftbedingungen

Die in diesem Projekt erzielten biologischen Ergebnisse werden im folgenden Abschnitt dargestellt. Einige Daten entstammen der Publikation „Human neural network activity reacts to gravity changes *in vitro*“ und werden an entsprechender Stelle kenntlich gemacht.^[280]

Zunächst wurden die synthetisierten Derivate an primären murinen embryonalen hippokampalen Neuronen-Kulturen unter Bedingungen normaler Erdgravitation getestet. Dabei lag der Fokus auf der Prüfung ihrer pro-neuroplastischen Wirkung sowie ihrer funktionellen Eigenschaften. Wie in Kapitel 1.5.4 beschrieben, ist eine proneuroplastische Wirkung nicht nur im Kontext neurodegenerativer Erkrankungen – wie Depressionen oder Demenz – von Bedeutung, sondern auch für Anwendungen in der Raumfahrt von Interesse.

4.1.1 Analyse der Effekte neuartiger Ketamin-Derivate auf verschiedene neuronale Zellmodelle *in vitro*

Die Ergebnisse an den primären hippokampalen Neuronen wurden von *L. Drouvé* (DLR, AG *Liemersdorf*) generiert.

Zur Analyse der proneuroplastischen Aktivität der Derivate wurden verschiedene biologische Assays an primären hippokampalen Neuronen durchgeführt, die aus Mausembryonen gewonnen wurden. Dieses Zellmodell wurde verwendet, da es in seiner physiologischen und neurochemischen Beschaffenheit dem menschlichen Hippokampus ähnlich ist – insbesondere hinsichtlich der Rezeptorkomplexität und -dichte.^[338–340] Zudem entwickeln sich embryonale Zellen nach der Entnahme aus dem Gewebe weiter, was für die weitere Kultivierung der Zellen vorteilhaft und für den Erhalt vollausgebildeter neuronaler Netzwerke essenziell ist. Diese Art der Neuronenkultur führt zu exzitatorische glutamaterge Neuronen mit einer sehr hohen Reinheit (ca. >95%), welche funktionale, synaptisch aktive Netzwerke bilden.

Die Gewinnung der Zellen erfolgt nach dem Protokoll von *Bradke et al.* aus dem Hippocampus von 17-tägigen Mausembryonen, die aus dem Uterus trächtiger Mäuse der Wildtyp Linie C57 BL/6J entnommen werden.^[341] Der Zeitpunkt der Entnahme ist entscheidend, da sich zu diesem Entwicklungsstadium die höchste Dichte an exzitatorischen Neuronen im Hippocampus befindet ohne vermehrt gleichzeitig Gliazellen aufzuweisen, was zu einer besonders reinen Kultur führt. Zudem ist eine standardisierte Entnahme notwendig, um die Reproduzierbarkeit und wissenschaftliche Validität der Experimente sicherzustellen. Nach der Isolation und Kultivierung der Zellen dauert es drei Wochen, bis sich ein ausgereiftes neuronales Netzwerk gebildet hat. Erst nach dieser Reifungszeit erfolgt die Zugabe der Derivate.

Die proneuroplastische Wirkung der Derivate wurde durch Immunfluoreszenzfärbung des Vesicle-Associated Membrane Protein 2 (VAMP2) analysiert.

4.1.2 Testung des Potenzials der Derivate zur Induzierung der Synapsen-Neubildung

Es wird angenommen, dass eine erhöhte Synapsen-Neubildung positive Effekte im Zusammenhang mit neurodegenerativen Erkrankungen hat. Zur Analyse der durch die Ketamin-Derivate potenziell induzierten Synapsen-Neubildung wurde ein VAMP2-Immunfluoreszenzassay durchgeführt. VAMP2 ist ein Transmembranprotein, das in synaptischen Vesikeln an der präsynaptischen Endigung (Boutons) lokalisiert ist und als Marker für synaptische Verbindungen gilt.^[342] Die immunfluoreszente Anfärbung dieses Proteins ermöglicht es, die relative Anzahl der Synapsen quantitativ im Vergleich zu unbehandelten Kontrollkulturen zu bestimmen.

Die Experimente wurden in biologischer Dreifachbestimmung durchgeführt. Dazu wurden jeweils drei unabhängige primäre hippocampale Neuronen-Kulturen verwendet, die nach einer Reifungszeit von drei Wochen für 48 Stunden mit den zu testenden Derivaten inkubiert wurden. Zu diesem Zeitpunkt konnte in vorherigen Assays ein maximaler Effekt detektiert werden. Anschließend erfolgte die Fixierung mittels Paraformaldehyd-Lösung und die mikroskopische Aufnahme mittels einer VAMP2-spezifischen Fluoreszenzfarbstoff-gekoppelten Antikörper-Färbung. Anschließend wurden die Kulturen mikroskopisch analysiert, wobei pro Kultur und Behandlungs-Kondition mindestens dreißig unterschiedliche Bildausschnitte (technische Replikate) ausgewertet wurden. In jedem Bildausschnitt wurde die Anzahl der VAMP2-gefärbten Signale (präsynaptische Boutons) gezählt. Diese Werte wurden anschließend relativ zur jeweiligen unbehandelten Kontrolle gesetzt. Der Vergleich ermöglichte es, den durch das jeweilige Derivat induzierten relativen Anstieg der Synapsenzahl zu bestimmen und somit die proneuroplastische Wirkung zu quantifizieren. Alle im Folgetext angegebenen Werte sind auf eine Nachkommastelle gerundete Durchschnittswerte und beziehen sich auf die jeweilige Baseline-Messung, bevor das Reinstwasser (Kontrolle) bzw. die Substanzen hinzugegeben wurden.

Wie in Kapitel 1.3.5 erläutert, lieferten die von *H. Weber* synthetisierten Substanzen bereits Hinweise auf Struktur-Wirkungs-Beziehungen (SAR), die mit dem VAMP2-Assay untersucht wurden.^[244]

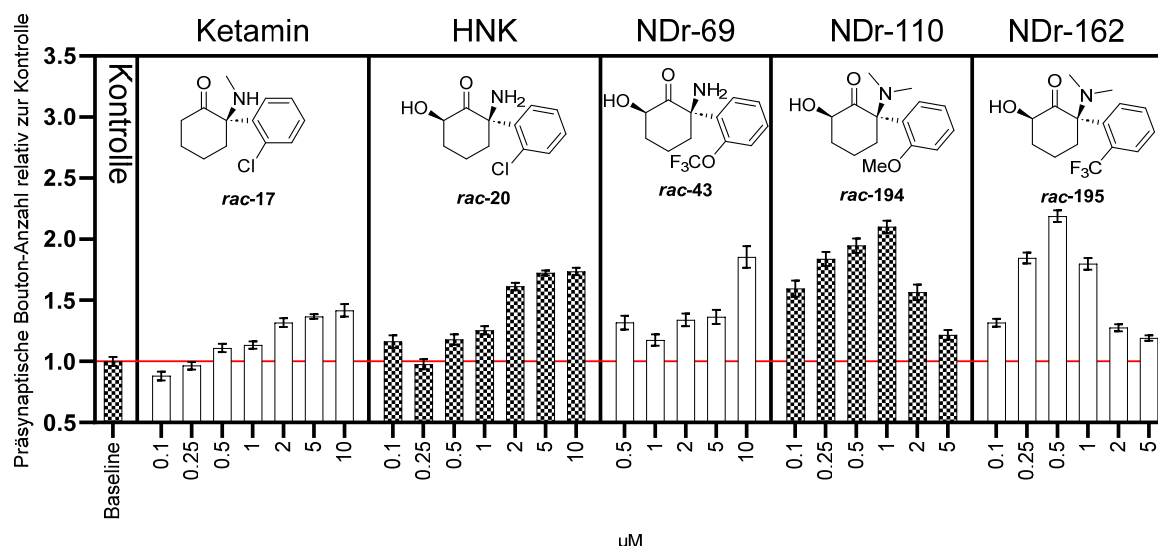


Abbildung 25: Relative präsynaptische Bouton-Anzahl in Ketamin (*rac-17*)-, HNK (*rac-20*)-, NDr-69 (*rac-43*)-, NDr-110 (*rac-194*)- und NDr-162 (*rac-195*)-behandelten neuronalen Kulturen im Vergleich zur unbehandelten Kontrolle (rote Linie); Die Messergebnisse resultieren aus drei biologischen Kulturen und 40-70 Neuronen.

Ein zentrales Ziel dieses Projekts war die biologische Testung des *ortho*-OCF₃-Derivats (NDr-69) (*rac-43*), da dieses chemisch bisher noch nicht zugänglich war. Im Vergleich zu Ketamin (*rac-17*) zeigte es eine erhöhte Wirkung (siehe Abbildung 25). Im Konzentrationsbereich von 1 bis 5 μM war der Effekt auf die Synapsenbildung vergleichbar oder geringer als der von HNK (*rac-20*). In den getesteten niedrigeren Konzentrationen konnte hingegen eine höhere Synapsenbildung beobachtet werden. Bei einer Konzentration von 10 μM wurde ein maximaler Synapsenwachstums-induzierender Effekt beobachtet. Die 1,9-fache Erhöhung legt nahe, dass, den bisherigen Erkenntnissen zufolge, das Derivat nach einer möglichen Dimethylierung auch bei geringerer Konzentration eine hohe Synapsenbildung induzieren könnte. Das dimethylierte Derivat wurde bisher noch nicht mittels VAMP2-Immunfluoreszenzassay analysiert. Das neusynthetisierte *N*-Methyl-*ortho*-OCH₃-HK-Derivat (NDr-110) (*rac-194*) zeigte, ähnlich wie das potente *N*-Methyl-*ortho*-CF₃-HK-Derivat (NDr-162) (*rac-195*), bereits bei sehr geringen Konzentrationen eine erhöhte Synapsenbildung im Vergleich zu Ketamin (*rac-17*) und HNK (*rac-20*), was vermutlich auf die Substituenten und Dimethylierung zurückzuführen ist.

Bei den getesteten Derivaten war die Dimethylierung des Amin-Substituenten mit einer deutlichen Steigerung des Synapsenwachstums assoziiert. Diese Beobachtung könnte unter anderem durch eine verbesserte Rezeptorwechselwirkung erklärt werden. Außerdem könnte die erhöhte Lipophilie die pharmakokinetischen Eigenschaften positiv beeinflussen, wie in Kapitel 1.4 beschrieben ist.

Ein weiterer Aspekt der Untersuchung war die Frage, ob sich die beiden Enantiomere eines Derivats in ihrer biologischen Aktivität unterscheiden. Wie in Kapitel 3.1.8.1 beschrieben, wurde die Auftrennung

der Enantiomere von **195** erfolgreich durchgeführt. Allerdings wurden die Ergebnisse des VAMP2-Immunfluoreszenzassays noch nicht ausgewertet.

Die bisherigen biologischen Ergebnisse stützen die aufgestellte Hypothese zur SAR. Insgesamt konnte die proneuroplastische Wirkung der synthetisierten Ketamin-Derivate durch den VAMP2-Immunfluoreszenzassay erweitert und bestätigt werden.

Im nächsten Schritt wurde untersucht, ob die neu gebildeten Synapsen auch funktionell aktiv sind. Hierfür wurde das Multi-Elektroden-Array (MEA)-Assay verwendet.

4.1.2.1 Testung des Potenzials der Derivate zur Induktion der neuronalen Aktivität

Im VAMP2-Assay wurde die Anzahl der Synapsen in Derivat-behandelten Kulturen relativ zur Kontrolle bestimmt, was einen ersten Rückschluss über eine potenzielle proneuroplastische Wirkung zulässt. Da jedoch eine erhöhte Synapsenzahl nicht zwangsläufig mit einer verbesserten Netzwerkfunktion einhergeht, welche jedoch essenziell für eine proneuroplastische Wirkung ist, wurde zusätzlich die elektrophysiologische Aktivität mittels MEA-Assay untersucht. Dieses Mess-System ermöglicht die Analyse der elektrophysiologischen Aktivität ganzer neuronaler Netzwerke oder einzelner Zellen durch Aufzeichnung und Auswertung von extrazellulären Aktionspotenzialen.

4.1.2.1.1 Messung der elektrophysiologischen Aktivität von primären hippocampalen Neuronen mittels Multielektroden-Array (MEA)

Das MEA-System besteht aus mehreren Komponenten: den MEA-Chips, die kleine Elektroden enthalten, welche direkt unter der Kultivierungsfläche der Neuronen liegen, der MEA-Headstage, dem Interface und dem Temperatur-Controller (siehe Abbildung 26). In diesem Projekt kamen zwei Chip-Formate zum Einsatz: der 1-Well-Chip mit 60 Elektroden und die 6-Well-Chips mit jeweils 9 Elektroden pro Well (insgesamt 54 Elektroden). Für die Experimente mit primären Neuronen wurden ausschließlich 1-Well-Chips verwendet.

Die MEA-Chips bestehen aus Glas, auf dem neuronale Zellen nicht ohne Weiteres adhärent wachsen. Daher wurde ein speziell angepasstes Protokoll zur Oberflächenbehandlung sowie ein eigens entwickeltes Design angewendet, das von *L. Drouvé* (DLR) optimiert und etabliert wurde. Nach drei Wochen bildeten die Zellen ein maturiertes Netzwerk aus exzitatorischen Neuronen, deren spontane Aktivität über die Elektroden im MEA-Chip gemessen werden kann.



Abbildung 26: MEA2100-System: MEA Headstage in geschlossener Konfiguration mit zwei MEA Chips und angeschlossenem Temperatur-Kontroller. Im Hintergrund sind auf dem Monitor die Aktionspotentiale zu erkennen. Foto Credits: DLR, Fotomedien Köln

Vor der Behandlung mit den Derivaten wurde die spontane Aktivität als Ausgangsbasis (Baseline) gemessen. Anschließend erfolgte die Zugabe der Ketamin-Derivate und die Messung der Aktivität zu verschiedenen Zeitpunkten, um zeitabhängige Effekte auf die neuronale Funktionalität zu erfassen. Als Negativkontrolle wurde anstelle eines Derivats lediglich Reinstwasser hinzugefügt. Dadurch konnte ausgeschlossen werden, dass mechanische oder thermische Effekte, wie zum Beispiel Scherkräfte durch die Applikation selbst, für beobachtete Signaländerungen verantwortlich waren.

Die Auswertung erfolgte mithilfe verschiedener Algorithmen, die an *Buccino et al.* angelehnt und in Zusammenarbeit mit *J. Striebel* (Uni Bonn, AG *Busskamp*) für diese Arbeit angepasst wurden (siehe 6.3.3).^[343] Hierbei wurde ein Schwellenwert definiert, ab dem ein elektrisches Signal als Aktionspotenzial („Spike“) gewertet wurde. Die aufgenommenen Signale wurden über definierte Zeitintervalle hinweg analysiert und verglichen. Es stehen zahlreiche Analyseparameter zur Verfügung. Beispielsweise können die Feuerrate (Anzahl der extrazellulären Aktionspotenziale pro Zeiteinheit), die Burstrate (Gruppierung vieler Aktionspotenziale hintereinander), die Form der Aktionspotenziale sowie potenziell Signale einzelner Neuronen analysiert werden, selbst wenn sich mehrere Zellen über einer Elektrode befinden. Durch die Unterscheidung nach Amplitude, Form und zeitlichem Abstand der Spikes lässt sich untersuchen, ob bestimmte Einzel-Zellen (z.B. solche mit niedriger Spontanaktivität) stärker oder schwächer durch ein Derivat beeinflusst werden als andere. Aufgrund der hohen Komplexität dieser Auswertungsmöglichkeiten wurden in dieser Arbeit alleine die Feuerraten einzelner Neuronen zugeordnet und analysiert.

4.1.2.1.2 Evaluierung von Derivat-induzierten Aktivitäts-Änderungen in primären hippocampalen Neuronen

Das Ziel des MEA-Assays war es, zu überprüfen, ob die im VAMP2-Immunfluoreszenzassay nachgewiesene Zunahme der Synapsenzahl durch die Derivat-Behandlung auch mit einer erhöhten Funktionalität des neuronalen Netzwerks einhergeht. Die Substanzen wurden in einer Konzentration von 1 μM zu den auf den MEA-Chip kultivierten Zellen gegeben, woraufhin die Aktivitäts-Messungen zu unterschiedlichen Zeitpunkten erfolgten. Alle angegebenen Werte sind auf eine Nachkommastelle gerundete Durchschnittswerte und beziehen sich auf die jeweilige Baseline-Messung, bevor das Reinstwasser bzw. die Substanzen hinzugegeben wurden.

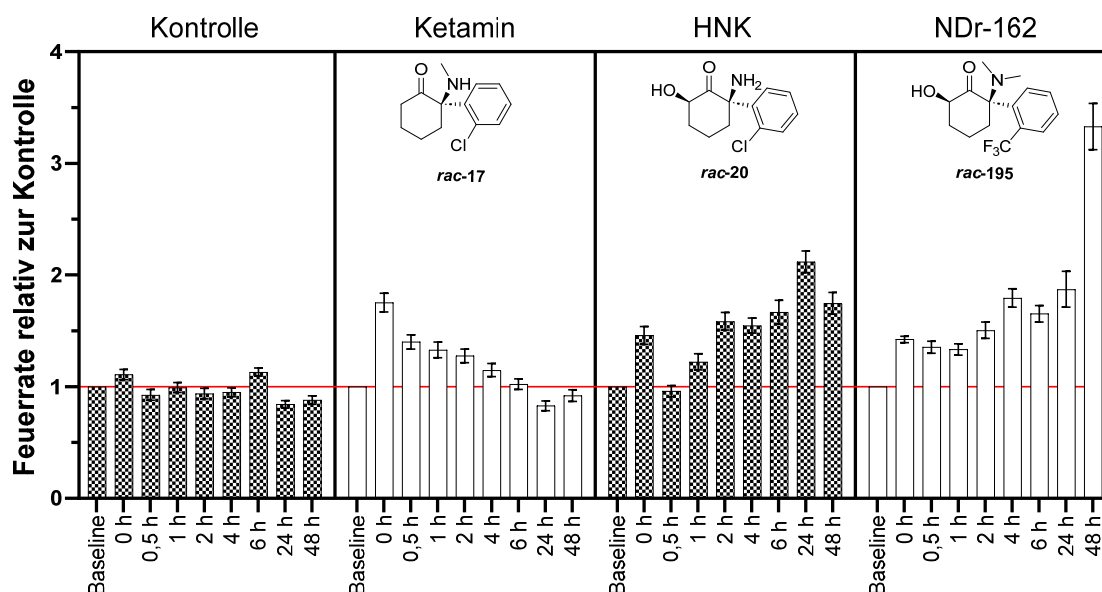


Abbildung 27: Relative Feuerrate der primären hippocampalen Neuronen-Kulturen nach Zugabe von Ketamin (*rac-17*), HNK (*rac-20*) und NDr-162 (*rac-195*) im Vergleich zur Feuerrate der jeweiligen Pre-Treatment-Messung (rote Linie). Konzentration von Ketamin (*rac-17*), HNK (*rac-20*) und NDr-162 (*rac-195*): 1 μM ; Die Messergebnisse resultieren aus drei biologischen Kulturen und 80-150 Neuronen.

Es zeigte sich ein deutlicher Anstieg der Feuerraten direkt nach Zugabe der Derivate (0 h): Ketamin (*rac-17*) führte zu einer 1,8-fachen, HNK (*rac-20*) zu einer 1,5-fachen und NDr-162 (*rac-195*) zu einer 1,4-fachen Erhöhung. Im Gegensatz dazu erhöhte sich die Feuerrate der Kontrollkultur nur geringfügig um das 1,1-Fache. Dies deutet darauf hin, dass die beobachtete Aktivitätssteigerung nicht auf Artefakte durch die Mediumzugabe zurückzuführen ist, sondern tatsächlich auf einen funktionellen Effekt der Derivate. Nach etwa 6 Stunden kehrte die Aktivität der Zellen nach Zugabe von Ketamin (*rac-17*) auf das Ausgangsniveau zurück. Die Aktivität von HNK (*rac-20*) und des Derivats (*rac-195*) blieb erhöht und erreichte ihr Maximum nach 24 Stunden bei HNK (*rac-20*) (2,1-fache Erhöhung) und nach 48 Stunden beim Derivat (*rac-195*) (3,3-fache Erhöhung). HNK (*rac-20*) zeigte nach 48 Stunden immer noch eine 1,7-fache erhöhte Feuerrate (siehe Abbildung 27).

Im Vergleich dazu zeigte der VAMP2-Immunfluoreszenzassay nach 48 Stunden bei einer Konzentration von 1 μ M ein 1,1-faches Synapsenwachstum bei Ketamin (*rac-17*), ein 1,3-faches bei HNK (*rac-20*) und ein 1,8-faches bei NDr-162. Die schnelle und kurze Erhöhung der Feuerrate nach der Ketamin (*rac-17*)-Zugabe deutet auf einen raschen Wirkmechanismus hin, der jedoch nach 2 Stunden abklingt. Im Gegensatz dazu könnte die Erhöhung der Aktivität durch HNK (*rac-20*) und des Derivats (*rac-195*) durch die neu gebildeten Synapsen entstehen, was auf einen langanhaltenden Effekt hindeuten könnte.

Die Messungen zeigen, dass die beiden Assays vergleichbare Ergebnisse nach der Zugabe der Substanzen liefern, was die Hypothese unterstützt, dass sich die Substanzen als Gegenmaßnahme bei neurodegenerativen Erkrankungen eignen könnten. Zusätzlich sind die Assays für zukünftige Analysen geeignet.

Primäre neuronale Zellen eignen sich zwar für Laboranalysen, zeigen jedoch einige Nachteile. Zum einen erfordert die Gewinnung der Zellen das Töten von Versuchstieren. Zum anderen sind die Zellen empfindlich gegenüber äußeren Einflüssen und wachsen nicht zuverlässig auf allen Oberflächen. Bereits leichte Erschütterungen, wie sie beim Transfer zum Versuchsaufbau (z.B. zum MEA-Messsystem) auftreten, stellen ein Risiko dar. Ein Transport in ein anderes Gebäude oder mit einem Fahrzeug, selbst in einem Transportinkubator (37 °C, 5 % CO₂-Atmosphäre), ist kaum praktikabel. Insbesondere für Experimente unter veränderter Schwerkraft, die Transporte und Erschütterungen unvermeidlich machen, war der Einsatz einer robusteren Zelllinie erforderlich. Aus diesem Grund wurde für die Experimente unter veränderter Schwerkraft auf die stabilere iNGN-Zelllinie (induzierbare neuronale Stammzellen) umgestellt.

4.1.2.1.3 Evaluierung von Derivat-induzierten Aktivitäts-Änderungen in iNGN Zellen

Die im Folgenden dargestellten Ergebnisse resultieren aus einer Kooperation zwischen der Universität Bonn (*J. Striebel*, AG *Busskamp*), dem DLR (*L. Drouvé*, AG *Liemersdorf*) und der Technischen Hochschule Köln und wurden unter anderem im Rahmen dieses Projekts gemeinsam erarbeitet.

Mit der Stammzell-basierten iNGN-Zelllinie aus der AG *Busskamp*, die bereits in einer Höhenforschungsraketen-Kampagne in Kooperation mit dem DLR erfolgreich auf MEA-Chips getestet wurde, stand eine geeignete Alternative zur Primär-Kultur zur Verfügung. Allerdings musste zuvor getestet werden, ob die Zellen ebenfalls auf die Derivate reagieren. Da die iNGN-Zellen bereits mit dem MEA-System gemessen wurden, wurde das MEA-Assay für entsprechende Tests verwendet. Die Vorbereitung und Kultivierung der Zellen ist im Kapitel 6.1 beschrieben.

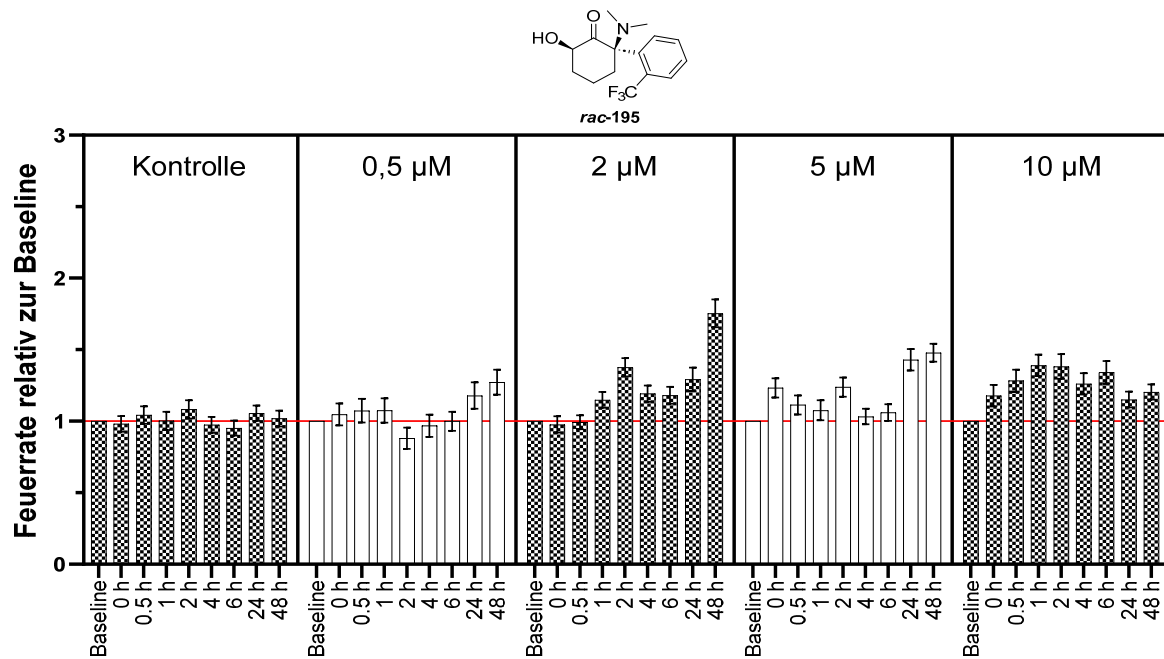


Abbildung 28: Konzentrationsreihe des *N*-Methyl-*ortho*-CF₃-HK-Derivats (**rac-195**) mit 0,5 μM, 2 μM, 5 μM und 10 μM Konzentrationen im Vergleich zur Kontrollmessung (rote Linie); Die Messergebnisse resultieren aus drei biologischen Kulturen und 400-500 Neuronen.

Im Konzentrationstest konnte nach Zugabe des Derivats bei allen vier Bedingungen eine Steigerung der relativen Feuerrate nach 24 und 48 Stunden beobachtet werden. Diese war bei einer Konzentration von 2 μM nach 48 Stunden am höchsten (siehe Abbildung 28). Im Vergleich zu den primären Zellen trat die Zellantwort der iNGN-Zellen erst bei höherer Konzentration auf. Wie in Kapitel 4.1.1 beschrieben, unterscheiden sich die Rezeptorkomplexität und das Rezeptorvorkommen in den Zellmodellen, worüber die geringere Zellantwort zustande kommen könnte. In zukünftigen Experimenten wurde die Konzentration von 2 μM bei Experimenten mit den iNGN-Zellen verwendet.

Allerdings wurde beobachtet, wenn die Zellen zu dicht wuchsen, sie sich teilweise vom 1-Well-Chip ablösten (siehe Abbildung 29).

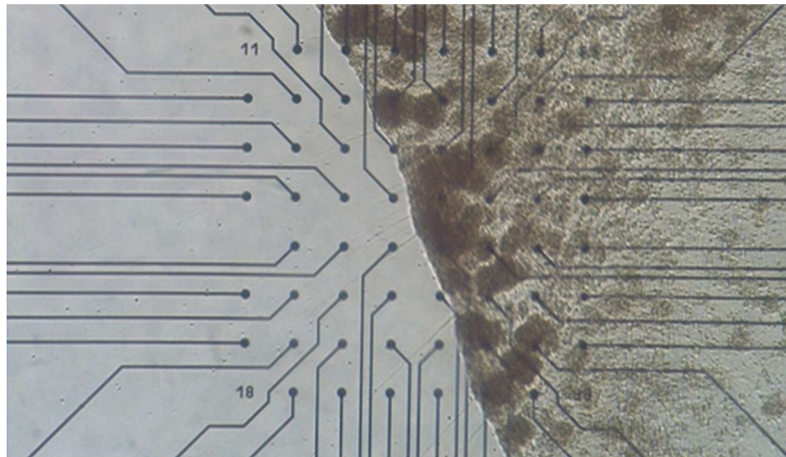


Abbildung 29: Abgelöste Zellen auf dem MEA-Chip.

Um dieses Problem zu beheben, wurden Versuche mit einem Mikrofluidik-System durchgeführt. Ziel dieser Versuche war es, die Haftung der Zellen auf den Chips zu verbessern und potenzielle Veränderungen in der Signalweiterleitung zu erfassen.

Das Mikrofluidik-Device wird aus PDMS in Schablonen gegossen, und anschließend werden die Reservoirs ausgestanzt. Nach dem Autoklavieren werden die Devices auf den Chips so ausgerichtet, dass die Tunnel direkt über den Elektroden liegen. Danach wird die zuvor etablierte Prozedur zur Kultivierung der iNGN-Zellen durchgeführt, wobei die Zellen nur in die beiden oberen Reservoirs ausgesät werden (siehe Abbildung 30). Die gezackte Form des Devices sorgt dafür, dass die Axone der Neuronen nur in eine Richtung (nach unten) wachsen können. Zusätzlich sind die Zellen fest verankert, sodass sie sich nicht mehr ablösen können. Es wurden 35.000 Zellen/cm² in ein Reservoir ausgesät.

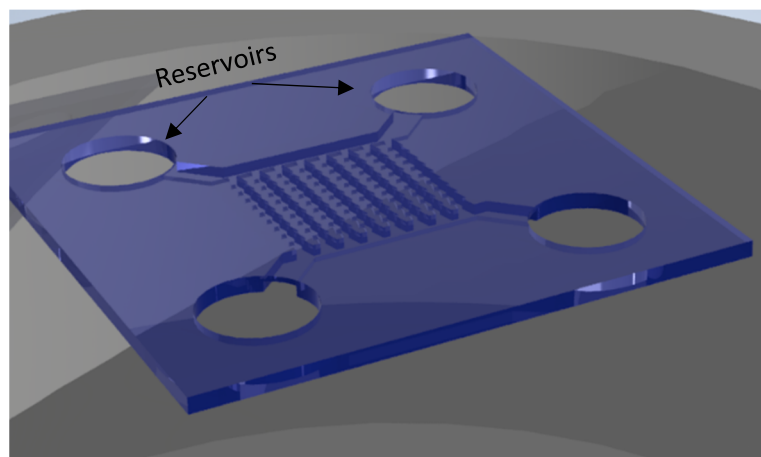


Abbildung 30: Mikrofluidik-Lid mit vier Reservoirs – in die oberen beiden werden die Zellen gesät.

Anschließend wurden Ketamin, HNK und das bis dato aktivste Derivat NDr-162 (*rac*-195) in einer Konzentration von 2 μ M in die oberen Reservoirs hinzugegeben und die Spontanaktivität der neuronalen Netzwerke mit dem MEA-System gemessen.

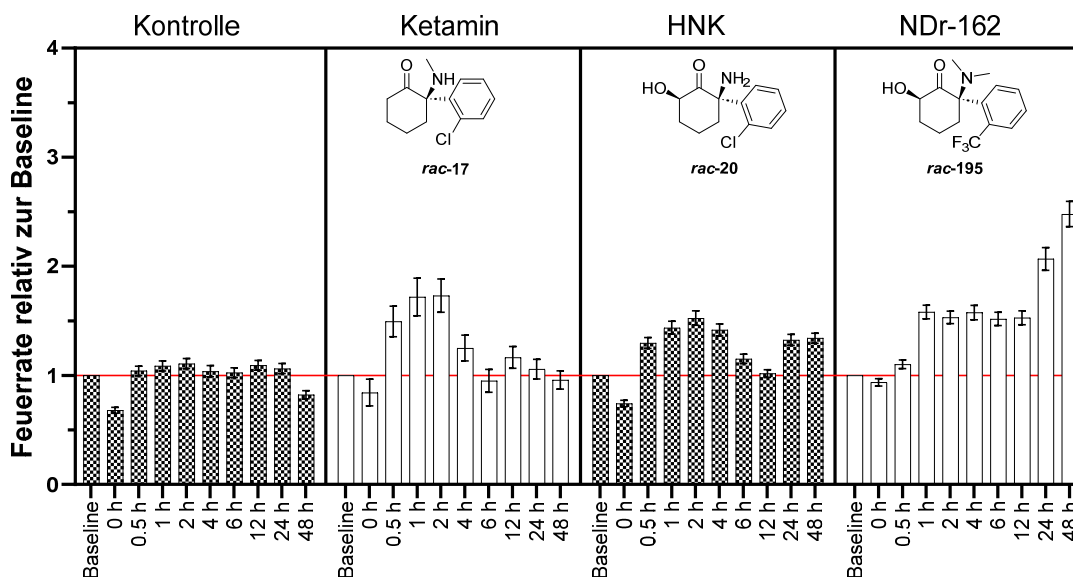


Abbildung 31: Relative Feuerrate der iNGN Zellen mit dem Mikrofluidik-Lid nach Zugabe von Ketamin (*rac-17*), HNK (*rac-20*) und NDr-162 (*rac-195*) im Vergleich zur Feuerrate der jeweiligen Pre-Treatment-Messung (rote Linie). Konzentration von Ketamin (*rac-17*), HNK (*rac-20*) und NDr-162 (*rac-195*): 2 μ M; Die Messergebnisse resultieren aus drei biologischen Kulturen und 300-450 Neuronen.

Nach einer vermutlich anfänglichen Überkompensation bei 30 Minuten bis 2 Stunden in der unbehandelten Kontroll-Kultur (jeweils 1,1-fache Erhöhung) pendelte sich die Feuerrate auf das Ausgangsniveau ein. Bei Ketamin (*rac-17*) führte die Zugabe zu einer erhöhten Aktivität zu Beginn. Nach 30 Minuten war eine 1,5-fache und nach 1 und 2 Stunden eine 1,7-fache Erhöhung der Anfangs-Feuerrate zu beobachten. Anschließend sank die Aktivität ab und verblieb zwischen 0,9 und 1,0. Bei HNK (*rac-20*) konnte nach 1 bis 4 Stunden eine 1,3- und 1,4-fache Erhöhung beobachtet werden. Nach 6 Stunden ging die Feuerrate auf das Ausgangsniveau zurück und stieg nach 24 Stunden auf das 1,3-fache, wo sie auch nach 48 Stunden noch verblieb. Die Behandlung mit dem Derivat NDr-162 (*rac-195*) führte zu einer anfänglichen Verringerung der Feuer-Aktivität (0,9-fach). Die Feuerraten blieben anschließend allerdings konstant über dem 1,5-fachen, um nach 48 Stunden mit einer 2,4-fachen Erhöhung den Höhepunkt zu erreichen. Dies ist bemerkenswert, da bei den anderen Derivaten ab diesem Zeitpunkt die Aktivität nicht weiter zunahm (siehe Abbildung 31).

Aufgrund des unterschiedlichen Zellmodells und des damit einhergehenden unterschiedlichen Rezeptorvorkommens und der Rezeptordichte sind die Ergebnisse der iNGN-Assays nur eingeschränkt mit denen der primären Zellen zu vergleichen. Dennoch konnte der gleiche Trend nach Behandlung mit den Substanzen beobachtet werden und die Wirksamkeit des Mikrofluidik-Setups konnte bestätigt werden.

Mit dem Mikrofluidik-System wurden weitere Testaufnahmen durchgeführt, und das neu synthetisierte *N*-Methyl-*ortho*-OCF₃-HK-Derivat (NDr-182) (*rac-30*) wurde in drei verschiedenen Konzentrationen getestet. Bei allen drei Konzentrationen konnte nach 48 Stunden eine Erhöhung der Feuerrate beobachtet

werden. Dabei erwies sich erneut die 2- μ M-Konzentration als die potenteste. Bei dieser Konzentration wurde eine 2,3-fache und eine 2,8-fache Erhöhung der Feuerrate nach 24 bzw. 48 Stunden beobachtet. Damit stellte es sich im MEA-Assay auf den iNGN-Zellen als das bisher potenteste Derivat heraus (siehe Abbildung 32). Eine Bestätigung dieser Daten an Primär-Zellen und mittels des VAMP2-Assays steht noch aus.

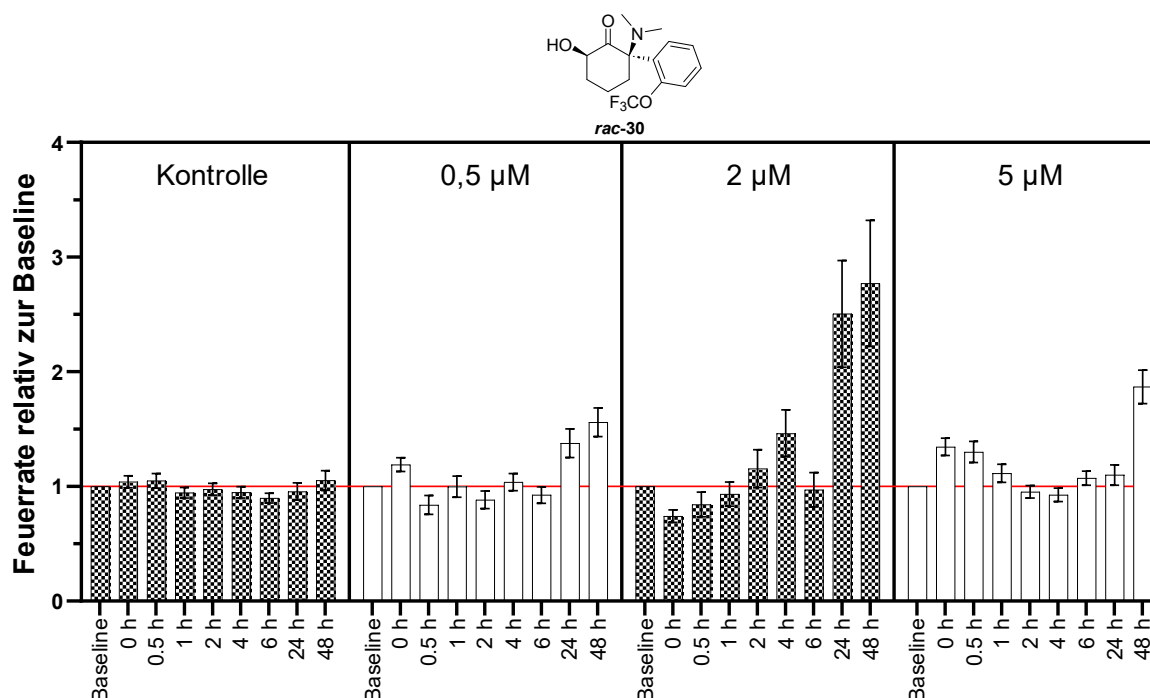


Abbildung 32: Relative Feuerrate der iNGN-Zellen mit dem Mikrofluidik-Lid nach Zugabe von NDr-182 (*rac-30*) im Vergleich zur Feuerrate der jeweiligen Pre-Treatment-Messung (rote Linie); Die Messergebnisse resultieren aus drei biologischen Kulturen und 50-100 Neuronen.

Allerdings sind auch mit dem Mikrofluidik-Setup die MEA-Messungen weiterhin auf zwei Chips pro Experiment eingeschränkt. Im Hinblick auf Experimente unter veränderter Schwerkraft, bei denen die Anzahl der Experimente begrenzt ist, wäre ein Setup zur Testung mehrerer Derivate pro Messung wünschenswert. Daher wurden 6-Well-Chips getestet, um pro Chip sechs verschiedene Konditionen untersuchen zu können. Diese sollten im Rahmen der Untersuchung der Wirkung der Derivate unter Schwerelosigkeit in einer Höhenforschungsraketen-Kampagne eingesetzt werden.

4.1.3 Einfluss veränderter Gravitationsbedingungen und pharmakologischer Modulation auf die neuronale Netzwerkaktivität

4.1.3.1 Anpassung und Vorbereitung des MEA-System-Aufbaus für die Anwendung unter variablen Gravitationsbedingungen

Durch die 6-Well-Chips können pro Experiment mehrere Behandlungs-Konditionen getestet werden. In jedem Well sind allerdings nur neun Elektroden vorhanden und die neuronalen Netzwerke sind weniger stark ausgebreitet. Ein neues Protokoll für diese Chips wurde implementiert und zusammen mit

Ingenieuren des DLRs ein neues Verschluss-Design entwickelt und in Hinsicht auf Dichtigkeit und Handhabung getestet (siehe Abbildung 33).

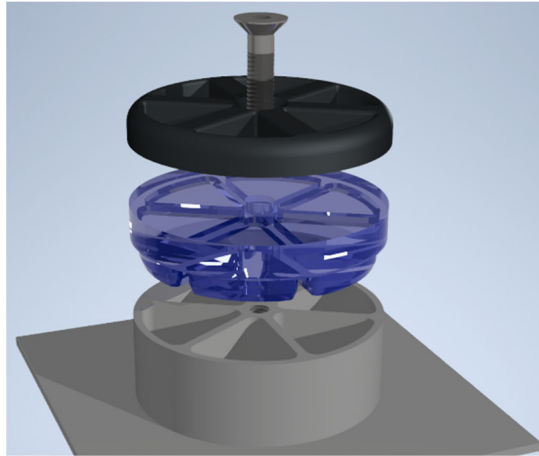


Abbildung 33: CAD-Zeichnung eines MEA-6-Well-Chips mit eigens entwickeltem PDMS-Deckel und 3D-gedruckter Befestigung.

Um zu untersuchen, welchen Einfluss hg bzw. μg auf die spontane Aktivität der Zellen haben und ob dieser Einfluss durch die von uns synthetisierten Derivate verändert wird, wurden Experimente auf verschiedenen Gravitationsplattformen durchgeführt. Obwohl die iNGN-Zellen im Vergleich zu den primären Neuronen deutlich robuster sind, benötigen auch sie, wie die meisten Zellen, eine bestimmte Umgebung, um wachsen zu können. Diese umfasst eine Temperatur von $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ und eine 5 %-ige CO_2 -Atmosphäre. Da diese Bedingungen auf den Gravitationsplattformen nicht vorhanden sind, wurde ein eigens dafür designtes Experiment-Modul entworfen und gebaut, das mit den meisten Gravitationsplattformen kompatibel ist (*M. Sturm, AG Liemersdorf, DLR*). Neben dem MEA-System mit zwei Proben-Slots besteht das Modul aus mehreren Komponenten, darunter zwei Festplatten, die eine kontinuierliche Datenaufnahme und -speicherung während der Experimente auf den Gravitationsplattformen ermöglichen. Dank dieses Designs kann davon ausgegangen werden, dass die Zellen unter optimalen Bedingungen gemessen werden und Datenverluste vermieden werden.

4.1.3.2 **Messung der neuronalen Aktivität unter veränderter Gravitation und Ketamin-Derivat-Behandlung im Fallturm-Experiment**

Erste Untersuchungen des Einflusses von Gravitationsänderungen auf iNGN-Zellen wurden auf der Kurzarmzentrifuge ($4g$ und $6g$ für 5 Minuten) am DLR und im Rahmen des ESA-geförderten-Studentenprojekts „Drop Your Thesis“ (DYT) am ZARM (Zentrum für Angewandte Raumfahrttechnologie und μg) im Fallturm in Bremen ($4,7\text{ Sekunden } \mu g$) durchgeführt. Dabei wurde das in Kapitel 4.1.3.1 beschriebene Experiment-Modul verwendet. Die Zellen wurden nach dem in Kapitel 6.1 beschriebenen Verfahren auf 1-Well-MEA-Chips vorbereitet, unter den jeweiligen Bedingungen exponiert und deren spontane Aktivität mittels MEA-System gemessen. Die in diesen Kampagnen erzielten Ergebnisse sind in der Veröffentlichung „Human Neural Network Activity Reacts

to Gravity Changes *in vitro*“ beschrieben^[280], wobei in der Publikation nur die Ergebnisse der unbehandelten neuronalen Kulturen veröffentlicht sind.

Während der Fallturm-Kampagne wurden zehn (2 x 5) 1-Well-MEA-Chips mit unbehandelten als auch Derivat-behandelten Kulturen untersucht. Das zu diesem Zeitpunkt potenteste Derivat, *N*-Methyl-*ortho*-Cl-HK (HW-252) (***rac*-196**), wurde in einer Konzentration von 2 μ M verwendet.

Die behandelten Chips wurden vor der Zugabe (BPre), sowie 24 Stunden nach der Zugabe des Derivats (***rac*-196**) (24 h) unter Laborbedingungen gemessen. Dort konnte in der 24-h-Messung eine Erhöhung der Feuerrate auf das 1,4-fache beobachtet werden. Für das Fallturm-Experiment wurden die ausgewählten MEA-Chips (jeweils ein unbehandelter und ein HW-252-(***rac*-195**)-behandelter) in einem Transportinkubator vom Labor zum Integrationsort am ZARM transportiert. Nach der Integration in das MEA-System-Modul und vor dem freien Fall der Kapsel wurde eine 10-minütige Baseline-Aktivitäts-Messung aufgenommen. Zu diesem Zeitpunkt betrug die Behandlungsdauer mit HW-252 (***rac*-196**) 24 Stunden. Bei den behandelten Zellen war keine Veränderung zur 24-h-Messung im Labor nach der Behandlung zu beobachten. Danach folgte der freie Fall der Kapsel und damit die 4,7 Sekunden-andauernde μ g-Phase. Für die Analyse wurden jeweils zu Beginn und am Ende der μ g-Phase 0,2 Sekunden in der Aufnahme herausgeschnitten, um sicherzustellen, dass nur die Aktionspotenziale während der μ g-Phase in die Analyse einfließen. Bei den unbehandelten Chips konnte unter μ g eine geringe Erhöhung der Feuerrate im Vergleich zur Aktivität unter 1g auf das 1,3-fache beobachtet werden. Bei den behandelten Zellen wurde in der μ g-Phase eine geringe Verringerung der Feuerrate auf das 1,2-fache beobachtet. Dies könnte durch die typische vom Derivat (***rac*-196**) induzierte Erhöhung der Feuerrate erklärt werden, wodurch keine weitere Erhöhung durch die Gravitationsänderung erfolgt. Allerdings sollte die geringe Analysedauer von 4,3 Sekunden berücksichtigt werden und die Ergebnisse entsprechend vorsichtig interpretiert werden. Der Aufprall der Kapsel verursachte bei beiden Konditionen einen starken Anstieg der Feuerrate. Bei der Post-Baseline-Messung war eine leichte Erhöhung der Feuerrate auf 1,1 bei den unbehandelten Zellen zu beobachten. Bei den behandelten Zellen wurde eine relative Feuerrate von 1,3 beobachtet. Damit sind die relativen Feuerraten der post-Baseline-Messungen auf einem ähnlichen Niveau wie die Baseline-Messungen vor dem freien Fall der Zellen, was bedeutet, dass der stimulierende Effekt des Derivats nach der Exposition im Fallturm erhalten blieb (siehe Abbildung 34).

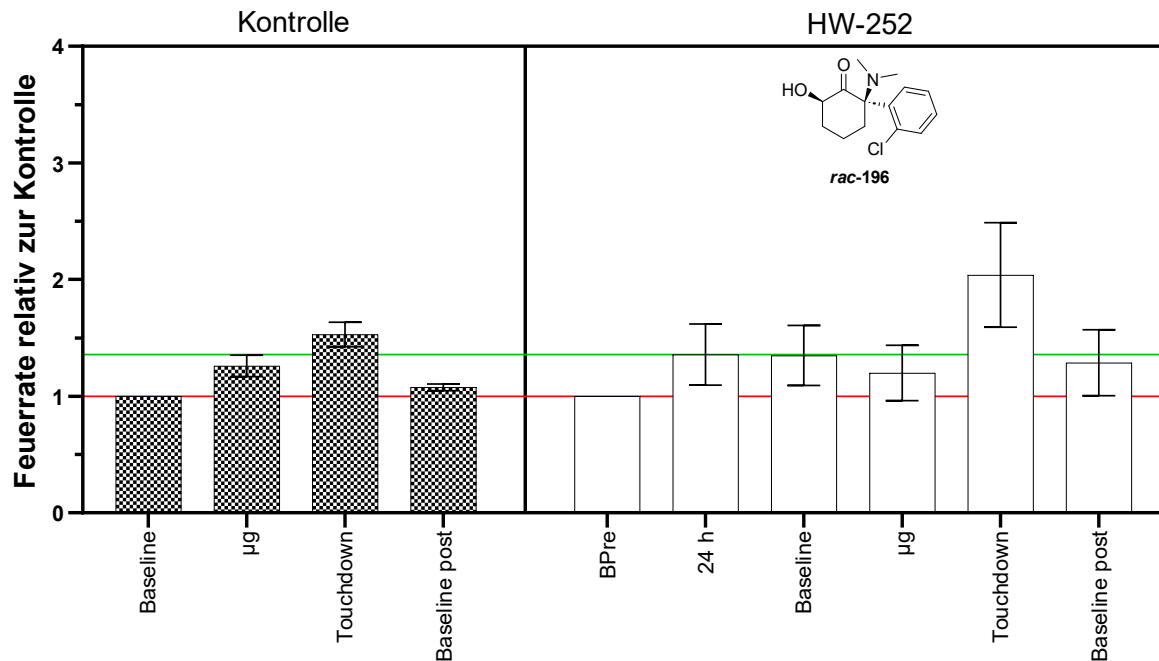


Abbildung 34: Relative Feuerraten der unbehandelten und mit HW-252 (*rac-196*) behandelten iNGN-Zellen während der jeweiligen Phasen des Fallturm-Experiments im Vergleich zur Feuerrate der Pre-Behandlung-Messung (rote Linie) und zur Feuerrate der 24 h post Behandlung Messung (grüne Linie); Konzentration HW-252 (*rac-196*): 2 µM; Die Messergebnisse resultieren aus drei biologischen Kulturen und 35-50 Neuronen.

Um die Ergebnisse genauer interpretieren zu können, war es essenziell, weitere Experimente unter veränderter Schwerkraft durchzuführen und einen längeren Analysezeitraum zu ermöglichen. Die in der Zentrifugen- und Fallturm-Kampagne gewonnenen Ergebnisse haben maßgeblich dazu beigetragen, dass weitere Kampagnen auf stark nachgefragten Plattformen mit begrenzter Kapazität für Experimente, wie Raketen- und Parabelflugkampagnen, durchgeführt werden konnten.

4.1.3.3 Messung der neuronalen Aktivität unter veränderter Gravitation und Ketamin-Derivat-Behandlung im Höhenforschungsraketen-Experiment

In der Höhenforschungsraketen-Kampagne wurden die iNGN-Zellen erneut wie im Kapitel 4.1.3.1 beschriebenen Experiment-Modul untersucht. Für die Höhenforschungsraketen-Kampagne wurden 36 6-Well-Chips und 20 1-Well-Chips als Backup vorbereitet. Das Flugprofil der Höhenforschungsrakete besteht wie in Kapitel 1.5.2 beschrieben aus vier Phasen: der Lift-off-Phase (1,2 Minuten), der µg-Phase (5,5 Minuten), der Reentry/Reorientation-Phase (7,2 Minuten) und dem Aufschlag (Touchdown, 1 Sekunde) auf den Boden. Während dieses Flugprofils sowie jeweils 10 Minuten vor dem Start und 10 Minuten nach dem Aufschlag wurden kontinuierlich MEA-Messdaten aufgenommen und gespeichert. 24 Stunden vor dem Experiment wurde die Hälfte der Wells (3 pro Chip) mit dem *N*-Methyl-*ortho*-CF₃-HK-Derivat (NDr-162, 2 µM) (*rac-195*) behandelt. Die jeweils anderen drei Wells der beiden MEA-Chips blieben unbehandelt. Direkt nach der Zugabe des Derivats (*rac-195*) (bzw. bei den unbehandelten Wells nach der Zugabe von mit Reinstwasser versetztem Medium) wurden erste Aktivitätsmessungen durchgeführt. Weitere Messungen erfolgten 9 und 24 Stunden nach der

Zugabe, wobei letztere mit der Baseline-Messung vor dem Flug in der Rakete identisch ist. Drei Stunden nach dem Aufschlag wurde die Raketen-Payload zur Basis zurückgebracht, sodass die erste Post-Flight-Messung zu diesem Zeitpunkt durchgeführt werden konnte.

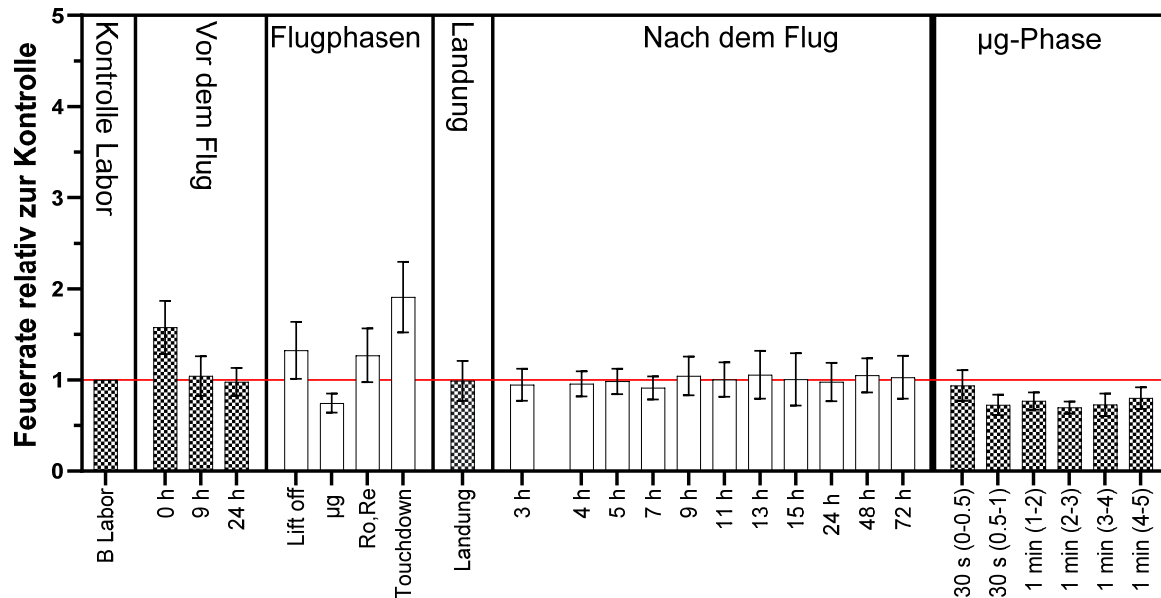


Abbildung 35: Relative Feuerraten der unbehandelten iNGN-Zellen während der jeweiligen Phasen des Höhenforschungsraketen-Experiments im Vergleich zur Feuerrate der Pre-Behandlung-Messung (rote Linie); Die Messergebnisse resultieren aus drei biologischen Kulturen und 20 Neuronen.

Sowohl bei den unbehandelten als auch bei den behandelten Zellen war in den verschiedenen Phasen der Raketenkampagne derselbe Trend zu erkennen. In der hg-Phase (Lift-off) und in der Reorientation/Reentry-Phase (variierende hg) der Rakete wurde eine Erhöhung der Aktivität beobachtet, während in der µg-Phase und beim Touchdown der Rakete eine Verringerung der Feuerrate auftrat (siehe Abbildung 34 und Abbildung 35).

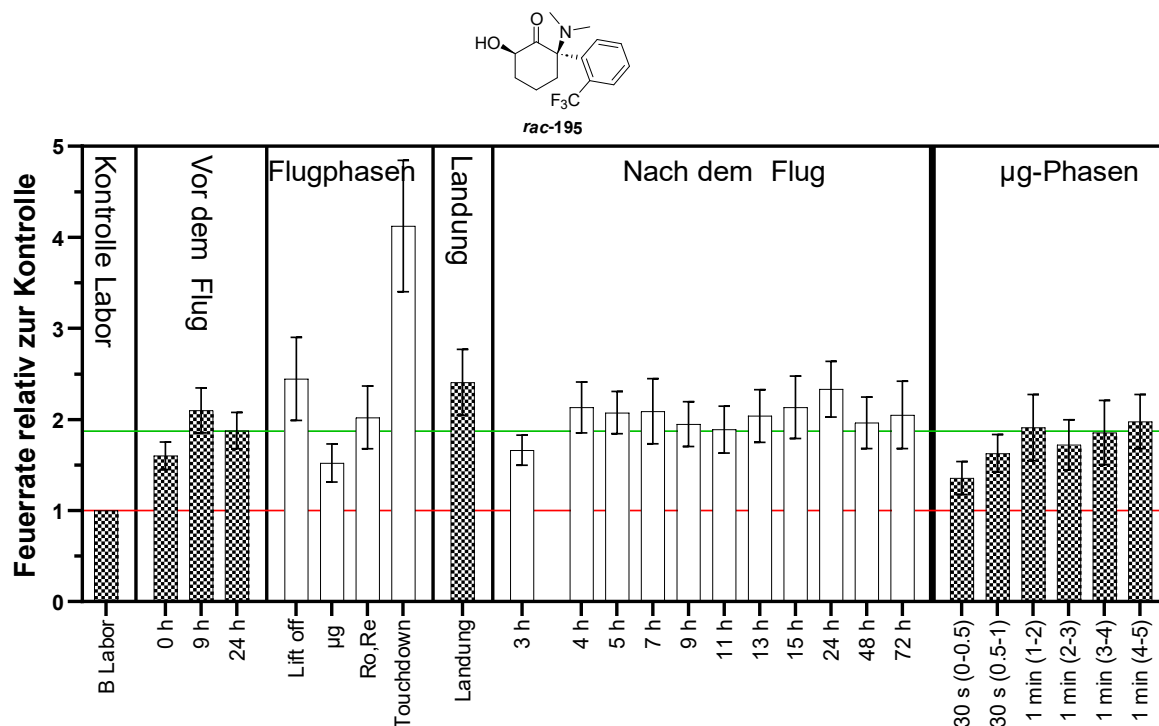


Abbildung 36: Relative Feuerraten der mit NDr-162 (*rac-195*) (2 µM) behandelten iNGN-Zellen während der jeweiligen Phasen des Höhenforschungsraketen-Experiments im Vergleich zur Feuerrate der Pre-Behandlung-Messung (rote Linie) und zur Feuerrate der 24 h post Behandlung Messung (grüne Linie); Die Messergebnisse resultieren aus drei biologischen Kulturen und 29 Neuronen.

Dabei unterschieden sich die Ausmaße der Veränderungen. Während die Feuerrate bei den unbehandelten Zellen in der µg-Phase auf das 0,7-fache absank, sank die Feuerrate bei den behandelten Zellen auf das 1,5-fache im Vergleich zur 24 h Messung (1,9-fache Erhöhung). Damit blieb die Feuerrate im Gegensatz zur Feuerrate vor der Behandlung mit dem Derivat dennoch erhöht. In der detaillierten Zeitabschnitts-Analyse nach Einsetzen der µg-Phase konnte bei den unbehandelten Zellen eine Verringerung der Feuerrate in den ersten 30 Sekunden auf das 0,9-fache beobachtet werden. Anschließend sank die Feuerrate weiter und verblieb im Vergleich zur Kontrollmessung bei relativen Werten von 0,7–0,8. Bei den behandelten Zellen sank die Feuerrate sofort nach dem Eintritt in die µg-Phase auf das 1,4-fache, allerdings stieg sie bereits nach einer Minute wieder auf ein ähnliches Niveau, das dem 24 Stunden nach der Behandlung mit dem Derivat ähnelte. Diese Beobachtungen sind Meilensteine im Verlauf dieses Projekts. Der Einfluss der veränderten Schwerkraft auf die Feuerrate der neuronalen Zellen und die entgegenwirkende Regulierung durch eine Vorbehandlung mit den Derivaten liefert einen ersten Anhaltspunkt, dass diese als potenzielle Gegenmaßnahmen für Raumfahrt-induzierte neurologische Beeinträchtigungen wirksam sein könnten.

4.1.3.4 Messung der neuronalen Aktivität unter veränderter Gravitation und Ketamin-Derivat-Behandlung im Parabelflug-Experiment

Während des Parabelflugs wirken, ähnlich wie in der Höhenforschungsrakete, sowohl *hg* als auch µg auf die Zellen ein. Wie in Kapitel 1.5.3 beschrieben, besteht eine Parabel aus drei Phasen: der

Pull-Up-Phase (hg), der μ g-Phase und der Pull-Down-Phase (hg). Zwischen den Parabeln liegt eine stabile Flugphase (Steady Flight (SF)), in der das Flugzeug eine Minute lang bei 1g fliegt. Insgesamt ermöglichte das Projekt, drei Flüge mit jeweils 31 Parabeln durchzuführen. Der Flug war in fünf Phasen unterteilt, die jeweils durch eine fünfminütige Pause getrennt waren. Die erste Phase bestand aus sechs Parabeln und die restlichen vier Phasen aus jeweils fünf Parabeln, wodurch insgesamt 31 Parabeln zustande kamen. Durch die fünfminütigen Pausen konnten die zwei sich im Messsystem befindlichen MEA-Chips während des Flugs ausgetauscht werden, was ermöglichte, mehrere Behandlungskonditionen innerhalb eines Fluges zu testen. Die iNGN-Zellen wurden auf den 1-Well-MEA-Chips kultiviert und abermals wie im Kapitel 4.1.3.1 beschriebenen Experiment-Modul vorbereitet. In jeder Parabel wurden unbehandelte Zellen auf einem MEA-Chip und behandelte Zellen (Ketamin (*rac*-17), HNK (*rac*-20), *N*-Methyl-*ortho*-CF₃-HK-Derivat (NDR-162) (*rac*-195) oder *N*-Methyl-*ortho*-OCH₃-HK-Derivat (NDR-110) (*rac*-194)) auf dem zweiten MEA-Chip gemessen.

Da die Analyse der Ergebnisse aufgrund der genau abzustimmenden Zeitintervalle in Kombination mit dem zu etablierenden Algorithmus sehr aufwendig ist, wurde für diese Arbeit zunächst nur die erste Phase des ersten Flugs (akute Zellantwort) analysiert.

Um auszuschließen, dass etwaige Schwankungen in den analysierten Feuerraten durch die kürzeren Zeitabschnitte entstehen, wurde auch die Baseline-Aufnahme in 20-Sekunden-Abschnitten analysiert. Wie in Abbildung 37 zu erkennen ist, variieren die Feuerraten innerhalb einer Aufnahme in kürzeren Zeitabschnitten im Bereich $\pm 5\%$. Daraus kann geschlossen werden, dass größere Änderungen äußeren Umständen zuzuordnen sind. Es ist anzumerken, dass während der Steady-Flight (SF)-Phasen zwischen den Parabeln nicht immer konstante 1g-Bedingungen gewährleistet werden konnten, da, ähnlich wie bei Linienflügen, auch Turbulenzen auftreten können.

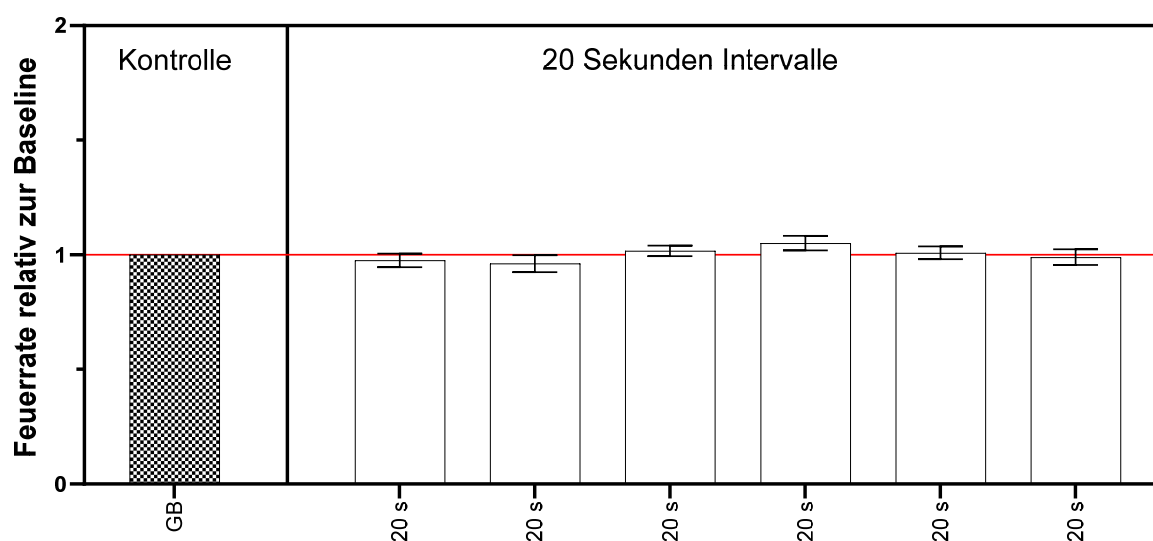


Abbildung 37: Relative Feuerrate der iNGN-Zellen mit dem Mikrofluidik-Lid bei 1g. 20-Sekunden-Intervalle im Vergleich zu den Kontrollmessungen; Die Messergebnisse resultieren aus einer biologischen Kultur und 85 Neuronen.

In Abbildung 38 und Abbildung 39 sind die relativen Feuerraten der auf den MEA-Chips kultivierten unbehandelten und der behandelten Zellen über den Verlauf der verschiedenen Parabelflug-Phasen dargestellt. Die erste Messung der Chips erfolgte im Labor und diente zur Erfassung der unbeeinflussten spontanen Aktivität der einzelnen neuronalen Kulturen, welche als Referenz zu allen darauffolgenden Messungen dient. Nach dieser Messung erfolgte die Behandlung durch Zugabe des Derivats bzw. Reinstwasser als Negativkontrolle. 24 Stunden nach Zugabe erfolgte die nächste Messung, um den Effekt des Derivats auf die Aktivität der behandelten Kulturen zu überprüfen. Diese Messung fand bereits im Flugzeug, jedoch noch am Boden vor dem Start, statt, nachdem die Zellen vom Labor ins Flugzeug transportiert worden waren. Anschließend sind die jeweiligen relativen Feuerraten während der Parabeln mit ihren jeweiligen Phasen abgebildet.

Die relative Feuerrate der unbehandelten Zellen im Labor und im Flugzeug unterschied sich nicht. In der ersten SF-Phase stieg die Feuerrate jedoch um das 1,5-fache und während der hg-Phase um das 2,3-fache an. Darauf folgte in der μ g-Phase eine Verringerung auf das 0,8-fache, gefolgt von einer Erhöhung auf das 1,5-fache der Feuerrate in der nächsten hg-Phase. In den darauffolgenden SF-Phasen normalisierte sich die Feuerrate um den Wert 1, bis in der nächsten Parabel die erste hg-Phase begann, und die Feuerrate sich abermals auf das 2,6-fache erhöhte. Die Aktivität in der folgenden μ g-Phase wies erneut eine erniedrigte relative Feuerrate von 0,5 auf. Jedoch folgte in der darauffolgenden hg-Phase keine Steigerung der Aktivität wie zuvor, sondern die Feuerrate blieb niedrig (0,6), um dann im SF auf 2,8 zu steigen. Anschließend schien die Feuerrate keinem regelmäßigen phasenabhängigen Muster mehr zu folgen. Nach der ersten Parabel kehrte sie noch zum Ausgangsniveau zurück, während sie nach der zweiten und den darauffolgenden Parabeln entweder erhöht oder erniedrigt blieb. Möglicherweise wurden die Zellen durch die Erschütterungen in einem Maße gestresst, wodurch keine Regulierung mehr stattfinden konnte. Die Feuerraten nach dem Flug, nach insgesamt 31 Parabeln, zeigten, dass die Zellen in einem angeregten Zustand verblieben. Selbst 24 Stunden nach dem Flug war die Feuerrate um das 2,2-fache erhöht (siehe Abbildung 38).

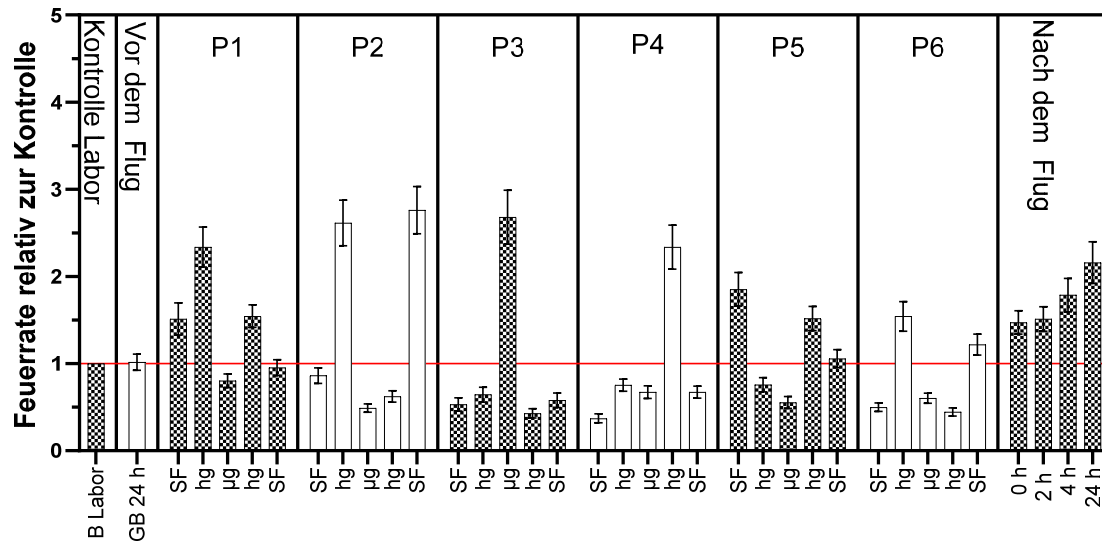


Abbildung 38: Relative Feuerrate der iNGN-Zellen mit dem Mikrofluidik-Lid nach Zugabe von Reinstwasser und den verschiedenen Parabelflugphasen im Vergleich zur Feuerrate der Pre-Behandlung-Messung (rote Linie); Die Messergebnisse resultieren aus einer biologischen Kultur und 80 Neuronen.

Bei den mit *N*-Methyl-*ortho*-CF₃-HK-Derivat (NDR-162) (***rac*-195**) behandelten iNGN-Chips zeigte sich ein anderer Verlauf der relativen Feuerrate. Nach der Kontrollmessung im Labor wurden die Zellen mit dem Derivat NDR-162 (***rac*-195**) behandelt. Nach 24 Stunden (GB 24 h) stieg die Feuerrate um das 1,6-fache erwartungsgemäß an. In der ersten hg-Phase stieg die Feuerrate auf das 1,8-fache an und sank in der µg-Phase auf das 1,3-fache der Kontrollmessung vor der Behandlung mit dem Derivat (***rac*-195**). In der anschließenden hg-Phase erhöhte sich die Feuerrate erneut. Dieses Muster konnte zuvor schon bei den unbehandelten Zellen in der ersten Parabel beobachtet werden. Es ist jedoch anzumerken, dass die relative Feuerrate nicht unter das Niveau der Kontrollmessung vor der Derivat-behandlung im Labor (unter 1) sank. Dieser Effekt, sowie die schnellere Anpassung der Zellen auf das Ausgangsniveau, konnte auch schon in den Ergebnissen der Höhenforschungsrakete beobachtet werden. Diese Beobachtung konnte zudem mehrfach im Parabelflug bestätigt werden, da sich das beschriebene Muster bis zur sechsten Parabel fortsetzte. Nur in der fünften Parabel sank die relative Feuerrate in der µg-Phase unter einen Wert von 1. Im Vergleich zur Kontrollmessung im Labor war die Feuerrate nach den 31 Parabeln leicht erhöht und verblieb nach 24 Stunden bei einer leicht erhöhten Feuerrate von 1,9 verglichen mit dem Zustand nach der 24-stündigen Behandlung der Zellen (1,6-fach) (siehe Abbildung 39).

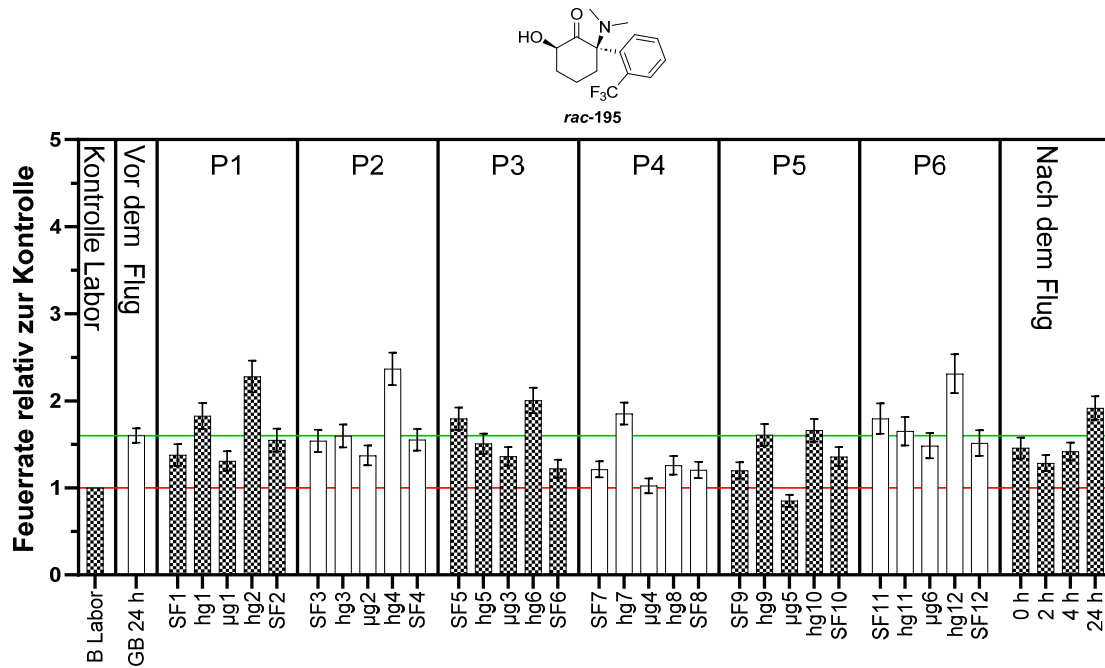


Abbildung 39: Relative Feuerrate der iNGN-Zellen mit dem Mikrofluidik-Lid nach Zugabe von NDr-162 (**rac-195**) (2 µM) und den verschiedenen Parabelflugphasen im Vergleich zur Feuerrate der Pre-Behandlung-Messung (rote Linie) und zur Feuerrate der 24 h post Behandlung Messung (grüne Linie); Die Messergebnisse resultieren aus einer biologischen Kultur und 120 Neuronen.

Diese Beobachtungen stimmen zu großen Teilen mit den zuvor gewonnenen Erkenntnissen in den Experimenten unter veränderter Schwerkraft überein und bekräftigen die Hypothese, dass die Behandlung von Neuronen mit Ketamin-Derivaten größeren neuronalen Aktivitätsschwankungen, wie sie durch sich ändernde Gravitationsbedingungen vorkommen, entgegenwirken können.

5 Zusammenfassung und Ausblick

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden verschiedene Ketamin-Derivate, teilweise erstmals synthetisch, hergestellt. Dabei wurde eine bereits etablierte Reaktionsroute mit der Diels-Alder-Reaktion (DAR) als Schlüsselschritt zur Errichtung einer umfangreichen Substanzbibliothek weiter optimiert.

Die synthetisierten Derivate wurden in Kooperation mit dem Deutschen Zentrum für Luft- und Raumfahrt (DLR) sowie der Universität Bonn an primären Neuronen und erstmalig an Stammzellbasierten neuronalen Zellen auf ihr Potenzial als proneuroplastische Substanzen getestet und deren Wirkung zusätzlich unter unterschiedlichen Schwerkraftbedingungen untersucht.

5.1 Chemische Ergebnisse

In dieser Arbeit konnten über verschiedene Syntheserouten Ketamin (*rac*-**17**), Hydroxynorketamin (HNK) (*rac*-**20**), *ortho*-OCF₃-HNK (*rac*-**43**), das *N*-Methyl-*ortho*-OCF₃-Hydroxyketamin (HK)-Derivat (*rac*-**30**), *N*-Methyl-*ortho*-OCH₃-HK (*rac*-**194**) und das *N*-Methyl-*ortho*-CF₃-HK-Derivat (*rac*-**195**) hergestellt werden.

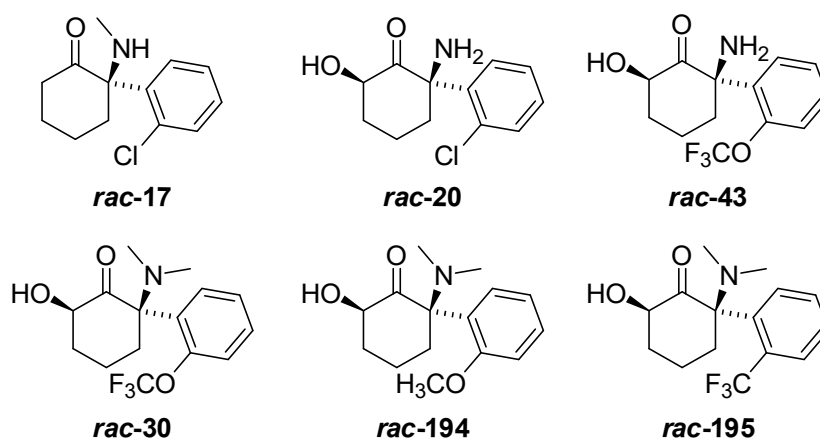
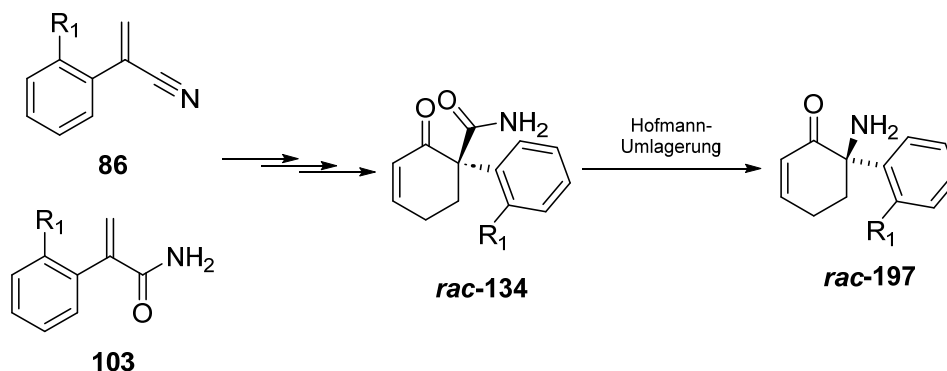


Abbildung 40: Übersicht der synthetisierten Ketamin-Derivate.

Dabei wurden Ketamin (*rac*-**17**), HNK (*rac*-**20**) und das *N*-Methyl-*ortho*-OCH₃-HK-Derivat (*rac*-**194**) ausgehend von Cyclopentanon (**31**) über die etablierte Syntheserouten hergestellt.

Da einige der Zielstrukturen über etablierte Syntheserouten nicht ausreichend zugänglich waren, konnte eine über eine DAR verlaufende Syntheseroute durch systematische Untersuchung und Optimierung verschiedener Dienophile und Diene optimiert werden. Für die schwierige Einführung der Aminofunktion in der α -Position zum Keton, die zuvor über einen Curtius-Abbau erfolgte, wurde eine alternative Methode gefunden. Durch den Einsatz des Amid- (**103**) bzw. Nitril-Dienophils (**86**) konnte

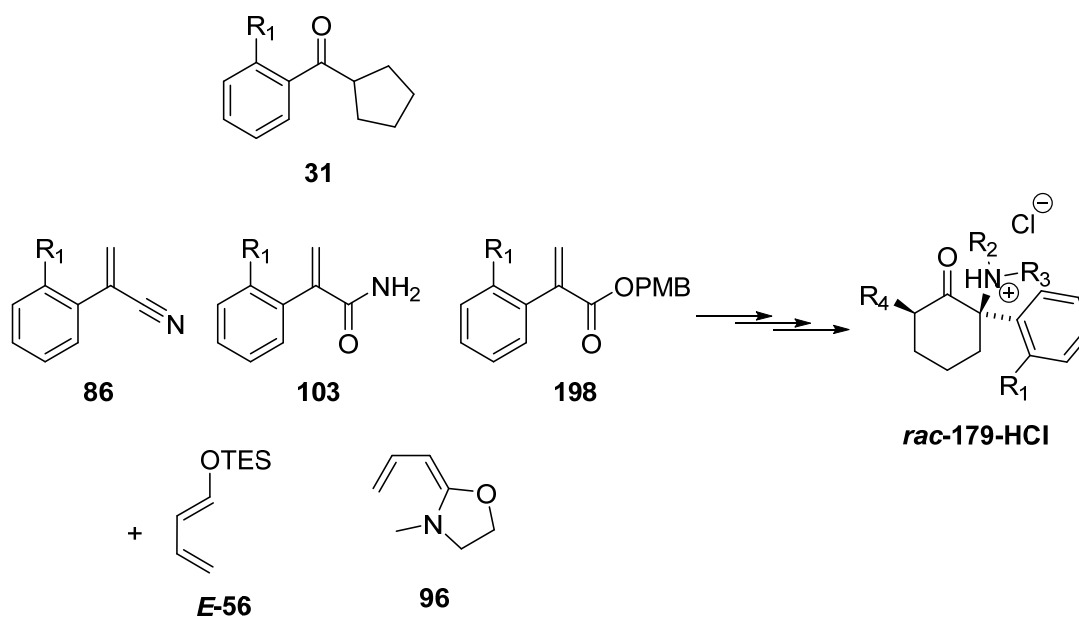
im Syntheseverlauf zunächst **rac-134** gebildet werden, welches anschließend mittels Hofmann-Umlagerung in **rac-197** überführt werden konnte (siehe Schema 42).



Schema 42: Einführung der Aminofunktion in der α -Position zum Keton mittels Hofmann-Umlagerung.

Die OCF_3 -Derivate **rac-43** und **rac-30**, sowie das CF_3 -Derivat **rac-195** wurden über die DAR-Routen hergestellt, wobei sich das Nitril-Dienophil (**86**) als besonders effizient erwies. So gelang unter Verwendung des TESO-substituierten Diens (**E-56**) und **86** ($R = OCF_3$) die Synthese der Zielverbindung **rac-30** in einer Gesamtausbeute von 3 %, was im Vergleich zur Verwendung des Atropasäure-Dienophils (**198**, $R = OCF_3$) und **E-56** eine Verdreifachung der Ausbeute bedeutet. Zusätzlich konnte durch die Optimierungen die reine Reaktionszeit mehr als halbiert werden. Das CF_3 -Derivat (**rac-195**) konnte über die DAR-Route unter Verwendung des Nitril-Dienophils (**86**, $R = CF_3$) und des TESO-Diens (**E-56**) in einer Gesamtausbeute von 6 % erhalten werden (siehe Tabelle 21).

Tabelle 21: Gesamtausbeuten der verschiedenen Derivate und Reaktionsrouten.



#	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Reaktionszeit [h]	Ausgangssubstanz	Gesamtausbeute [%]
1	Cl	CH ₃	H	H	148	31	22
2	Cl	H	H	OH	148	31	4
3	Cl	CH ₃	H	OH	148	31	8
4	OCH ₃	CH ₃	CH ₃	OH	148	31	1
5	OCF ₃	H	H	OH	144	198 + <i>E</i> -56	1
6	OCF ₃	CH ₃	CH ₃	OH	57	86 + <i>E</i> -56	3
7	OCF ₃	CH ₃	CH ₃	OH	68	86 + 96	2
8	OCF ₃	CH ₃	CH ₃	OH	160	103 + <i>E</i> -56	1
9	CF ₃	CH ₃	CH ₃	OH	70	86 + <i>E</i> -56	6

Über die chirale chromatographische Trennung konnte für alle Derivate eine Methode zur Enantiomerentrennung entwickelt werden. Die Methode wurde erfolgreich auf die Enantiomere des *N*-Methyl-*ortho*-CF₃-HK-Derivats (*rac*-195) angewandt. Die so gewonnenen Enantiomere, sowie weitere Derivate wurden für biologische Tests zur Verfügung gestellt, wodurch im Rahmen dieses Projekts erstmals enantioselektive Derivate getestet werden können. Sollte ein Enantiomer im *in-vivo*-Assay signifikante Vorteile gegenüber dem Racemat zeigen, wurde mithilfe der Shi-Epoxidierung ein vielversprechender Ansatz vorgestellt, um mögliche Derivate enantioselektiv herzustellen.

Zukünftig könnten die DAR mit dem Oxazolidin-Dien (96) sowie die Hofmann-Umlagerung weiter optimiert werden, um eine deutliche Steigerung der Gesamtausbeute zu erreichen. Durch den Einsatz des Nitril-Dienophils ist zudem eine schnelle und unkomplizierte Derivatisierung möglich. Anstelle der Hydrolyse und der Hofmann-Umlagerung könnte das Nitril nach der DAR zum primären Amin reduziert werden, wodurch ein β -Amin entsteht und die Seitenkette um ein Kohlenstoffatom verlängert wird.

5.2 Ergebnisse der biologischen Untersuchungen

Die synthetisierten Derivate wurden hinsichtlich ihrer proneuroplastischen Wirkung auf neuronalen Zellen untersucht. Im VAMP2-Immunofluoreszenzassay konnte diese Wirkung für einige der Zielverbindungen bestätigt werden. Dabei zeigte die Behandlung von primären Zellen mit dem *N*-Methyl-*ortho*-OCH₃-HK-Derivat (***rac*-194**) bereits bei Konzentrationen von 0,5 und 1 µM eine höhere Induktion des präsynaptischen Wachstums im Vergleich zu HNK (***rac*-20**) und Ketamin (***rac*-17**) bei 5 µM. Diese Ergebnisse erreichen nahezu das Niveau des bis dato aktivsten *N*-Methyl-*ortho*-CF₃-HK-Derivats (***rac*-195**) und bestätigen somit das hohe proneuroplastische Potenzial dieser Verbindung. Das *ortho*-OCF₃-HNK-Derivat (***rac*-43**) induzierte ein ähnliches Synapsenwachstum im VAMP2-Immunofluoreszenz-Assay zu HNK, zeigte jedoch bei 10 µM eine stärkere Wirkung auf die spontane elektrophysiologische Aktivität der neuronalen Kulturen (siehe Abbildung 41).

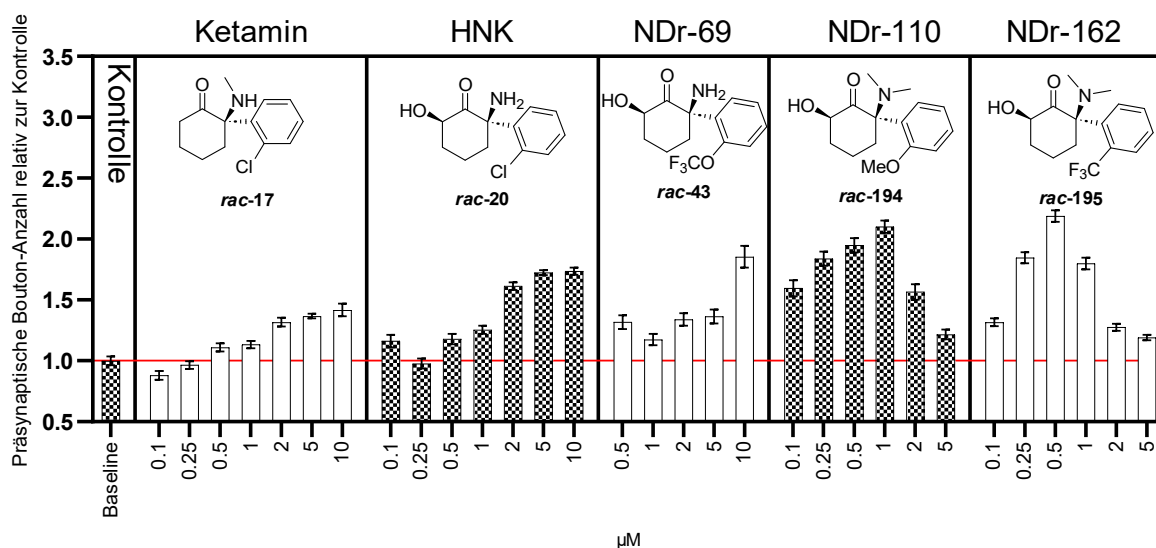


Abbildung 41: Relative präsynaptische Bouton-Anzahl in Ketamin (***rac*-17**)-, HNK (***rac*-20**)-, NDr-69 (***rac*-43**)-, NDr-110 (***rac*-194**)- und NDr-162 (***rac*-195**)-behandelten neuronalen Kulturen im Vergleich zur unbehandelten Kontrolle (rote Linie); Die Messergebnisse resultieren aus drei biologischen Kulturen und 40-70 Neuronen.

Die Ergebnisse des VAMP2-Immunofluoreszenz-Assays konnten im Multielektrodenarray (MEA)-Assay mit primären Zellen bestätigt werden. Die Ergebnisse des MEA-Assays an primären Zellen konnten auf neue Versuche mit der Stammzell-basierten iNGN-Zelllinie übertragen werden, wobei die optimale Zellantwort der iNGN-Zellen bei einer Konzentration 2 µM detektiert werden konnte.

MEA-Assays mit iNGN-Kulturen und entsprechender Ketamin-Derivat Behandlung konnten während drei Kampagnen in Experimenten unter veränderter Schwerkraft erfolgreich durchgeführt werden. Dabei konnte bei kurzfristiger (0-5 Sekunden) Mikrogravitation (µg), wie sie im Fallturm vorkommt,

ein genereller Anstieg der relativen Feuerrate bei unbehandelten Zellen beobachtet werden, während bei Derivat-behandelten Zellen ein gegenteiliger Effekt beobachtet wurde.

In einem Höhenforschungsraketenexperiment konnte gezeigt werden, dass unter längerer μg -Exponierung die Feuerrate in unbehandelten neuronalen Zellen langfristig erniedrigt wird. In mit *rac*-195-behandelten Zellen sank die Feuerrate ebenfalls, erreichte jedoch keine Werte, die unter der Kontrollmessung vor der Derivatbehandlung lagen.

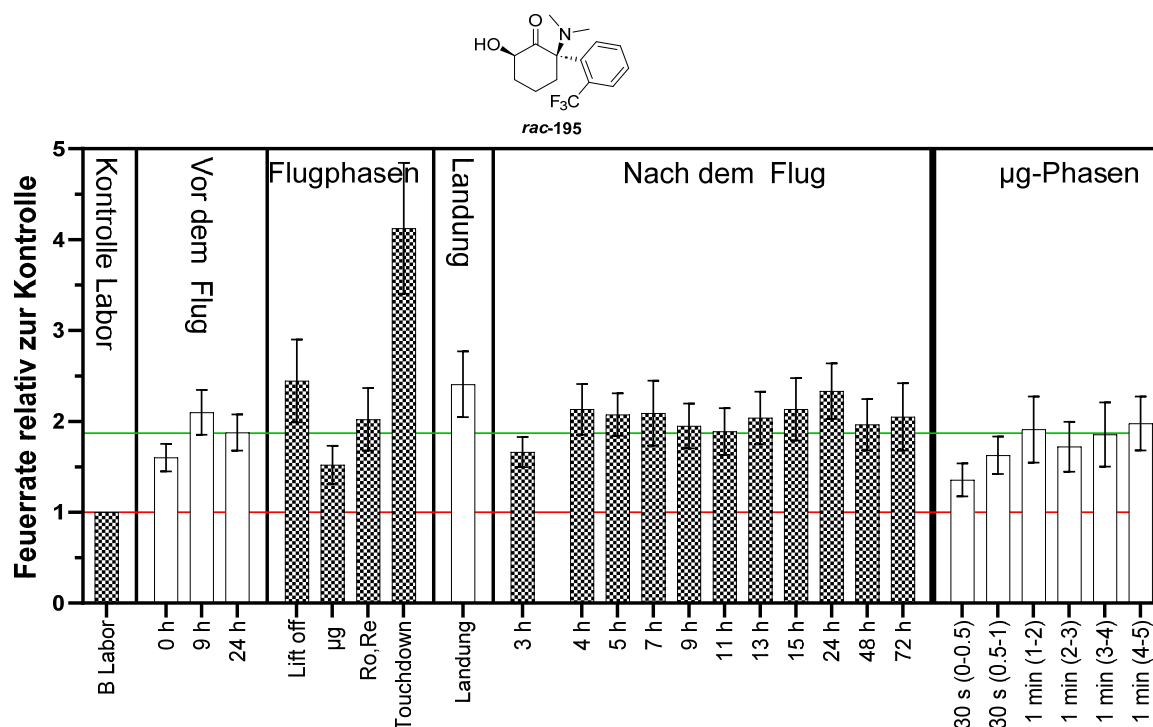


Abbildung 42: Relative Feuerraten der mit NDr-162 (*rac*-195, 2 μM) behandelten iNGN-Zellen während der jeweiligen Phasen des Höhenforschungsraketen-Experiments im Vergleich zur Feuerrate der Pre-Behandlung-Messung (rote Linie) und zur Feuerrate der 24 h post Behandlung Messung (grüne Linie); Die Messergebnisse resultieren aus drei biologischen Kulturen und 29 Neuronen.

Zusätzlich konnte in einem Parabelflug-Experiment beobachtet werden, dass die neuronalen Zellen unter Zugabe des Derivats (*rac*-195) schneller auf wechselnde Gravitationsbedingungen adaptierten, indem sich die Feuerraten schneller auf das Ausgangs-Aktivitätsniveau einstellten. Somit konnte erstmals ein positiver gegenregulierender Effekt der Ketamin-Derivate auf die neuronale Aktivität unter veränderten Schwerkraftbedingungen nachgewiesen werden.

Ein Experiment auf der Internationalen Raumstation (ISS, International Space Station) ist bereits bewilligt und wird derzeit geplant. Die Messdaten und Ergebnisse, die in den verschiedenen Kampagnen unter veränderter Schwerkraft erzielt wurden, werden in Zukunft weiter analysiert. Weitere Möglichkeiten zur Auswertung der Daten umfassen zum Beispiel die Untersuchung von etwaigen Unterschieden im Verhalten neuronaler Subpopulationen, die Analyse der Burst-Raten oder der Form der Aktionspotenziale. Die in dieser Arbeit erzielten Ergebnisse lassen darauf schließen, dass die

Mikrogravitation möglicherweise sogar als Modell zur Simulation neurodegenerativer Erkrankungen dienen könnte. Aufgrund des hohen Potenzials einiger Derivate zur Stimulierung der neuronalen Plastizität, wären zukünftige Tierexperimente in Modellen für Depressionen sinnvoll.

6 Experimenteller Teil

6.1 Allgemeine experimentelle Bedingungen

Arbeiten unter Schutzgas

Die Reaktionsgefäße wurden vor Reaktionsbeginn entweder am Ölpumpenvakuum evakuiert und mit Hilfe eines Heißluftgebläses ausgeheizt (nach dem Erkalten wurde der Kolben mehrmals mit Schutzgas gefüllt und wieder evakuiert) oder in einem Trockenofen eine Stunde bei 90°C ausgeheizt und anschließend einige Minuten mit Stickstoff oder Argon durchgespült. Feststoffe wurden im Argon- bzw. Stickstoffgegenstrom eingebracht und Flüssigkeiten mit Hilfe von Einwegspritzen mit ausgeheizten Stahlkanülen zur Reaktionslösung gegeben. Die Spritzen wurden vor der Verwendung mit Schutzgas gespült. Als Schutzgas wurde entweder Argon 4.6 (99.996 %) oder 5.0 (99,999 %) Stickstoff aus einer hausinternen Leitung ohne weitere Reinigung oder Trocknung verwendet.

Chemikalien und Lösungsmittel

Die verwendeten Chemikalien und Lösungsmittel stammen von *Acros*, *Alfa-Aesar*, *TCI*, *ThermoFisher*, *Sigma-Aldrich*, *Merck*, *BLD Pharm*, *abcr*, und *VWR* mit einem Reinheitsgrad von mind. 95% und wurden ohne weitere Aufreinigung eingesetzt. Sämtliche Lösungsmittel wurden in analytischer oder HPLC-Reinheit erworben und direkt verwendet. Sämtliche trockenen Lösungsmittel stammen von *Acros* und wurden ebenfalls direkt verwendet.

Entfernen von Lösungsmitteln

Größere Lösungsmittelmengen wurden mit Hilfe eines Vakuumrotationsverdampfers der Firma *Heidolph* über eine Membranpumpe unter reduziertem Druck bei einer Wasserbadtemperatur von 30-50 °C eingeengt. Lösungsmittelrückstände wurden im Ölpumpenvakuum entfernt.

Kernresonanzspektroskopie (NMR)

Für die Messung der Kernresonanzspektren wurde ein *Avance III HD 400 MHz* der Firma *Bruker* verwendet. Die chemischen Verschiebungen wurden in ppm angegeben. Als Lösungsmittel wurde CDCl_3 (Referenz: ^1H : 7.26 ppm; ^{13}C : 77.16 ppm), CD_3OD (Referenz: ^1H : 3.31 ppm, ^{13}C : 49.00 ppm) oder $\text{DMSO}-d_6$ (Referenz: ^1H : 2.50 ppm; ^{13}C : DMSO, 39.52 ppm) verwendet. Die Messfrequenz sowie das deuterierte Lösungsmittel sind vor den Messwerten aufgeführt. Alle Messungen wurden bei Raumtemperatur durchgeführt. Mit Hilfe der NMR-Auswertesoftware *MestreNova* der Firma *Mestrelab* wurden die ein- und zweidimensionalen Spektren bearbeitet und ausgewertet. Die Protonensignale sind mit „s“ für Singulett, „d“ für Dublett, „t“ für Triplet, „dd“ für Doppeldublett, „quint“ für Quintett, „sext“ für Sextett und „m“ für Multiplet bezeichnet. Die Angaben zur Multiplizität, die Protonenanzahl und die Kopplungskonstanten (*J*) in Hertz [Hz] sind in Klammern angegeben. Für die chemische

Verschiebung der Multipletts ist der gesamte Bereich angegeben. Die ^{13}C -NMR-Verschiebungen wurden den ^1H -breitbandentkoppelten Spektren entnommen. Mit Hilfe der APT-Spektren (APT = Attached Proton Test) konnte die Anzahl an direkt gebundenen Protonen festgestellt werden. Die Zuordnung der Signale wurde im Allgemeinen unter Zuhilfenahme zweidimensionaler (COSY, HSQC, HMBC, NOESY) NMR-Spektren vorgenommen.

Fourier-Transform-Infrarotspektroskopie

Die IR-Spektren wurden mit einem Fourier-Transform-Infrarotspektrometer *Bruker FTIR alpha* der Firma *Bruker* bei Raumtemperatur als ATR (Attenuated Total Internal Reflectance) gemessen. Die Wellenzahlen sind in cm^{-1} angegeben. Die Banden wurden zusätzlich je nach Intensität mit „s“ für strong (intensive Banden), „m“ für medium (mäßige Banden), „w“ für weak (schwach intensive Banden) und „br“ für breit (breite Banden) bezeichnet.

Hochauflösende Massenspektrometrie

Hochaufgelöste Massenspektren (ESI-HRMS) wurden an einem *Thermo Fisher LTQ Orbitrap XL* sowie an einem *Thermo scientific Orbitrap Exploris 240* Massenspektrometer aufgenommen.

Gaschromatographie mit massenselektivem Detektor (GC-MS)

Gaschromatogramme wurden auf einem *Shimadzu GC-2010 Plus* Gaschromatographie-System mit *Shimadzu AOC-20S Autosampler*, *Shimadzu GCMS-QP2020* massenselektivem Detektor auf einer Rtx-200 MS Säule (30 m Länge, 0.25 mm Innendurchmesser und 0.25 μm Filmdicke) gemessen. Als Trägergas wurde Helium 5.0 (99.999% He) verwendet. Als Methode wurde ein linearer Gradient wie folgt verwendet:

Das Masse-zu-Ladung-Verhältnis (m/z) wird zusätzlich in relativer Intensität angegeben.

Methode: 50→300°C, Heizrate: 25°C/min; 300°C 17 min.

Flüssigchromatographie mit massenselektivem Detektor (LC-MS)

Flüssigchromatogramme wurden auf einem *Shimadzu LC-30AD Nexera* LC/MS-System mit *Shimadzu SIL-30AC Autosampler*, *Shimadzu SPD-M20A* UV-Detektor und *Shimadzu LCMS-2020* massenselektivem Detektor auf einer Kromasil Orbit-100-C18 5 μm Säule (30 mm x 4.6 mm) gemessen. Als mobile Phase wurde in allen Fällen Wasser(A)/Acetonitril(B) mit je 0.1% Ameisensäure verwendet. Als Methode wurde ein linearer Gradient wie folgt verwendet:

Methode: 0.1 min 20% B; 4 min 20→90% B; 1.1 min 90% B; Flussrate 1.0 ml/min.

Chirale analytische HPLC

Analytische HPLC-Messungen wurden auf einem *Agilent 1200 Series* HPLC-System mit einer Kromasil 5-CelluCoat Säule (4.6 mm x 250 mm) oder einer IA- oder IJ-Säule der Firma *Daicel* in den Dimensionen 4.6 mm x 250 mm durchgeführt. Das Gerät enthielt einen single-wavelength UV-Detektor wobei die Wellenlänge variiert wurde. Die IA- und IJ-Säulen konnten sowohl als Normalphase als auch als Umkehrphase eingesetzt werden. Laufmittelgemische sind bei den jeweiligen Trennungen angegeben.

Präparative HPLC

Aufreinigungen und Trennungen mittels präparativer *reverse phase*-HPLC wurden an einer *PuriFlash 4250-250* Anlage der Firma *Interchim* durchgeführt. Dazu wurde ein Wasser/Acetonitril-Gemisch mit jeweils 0.2% Ameisensäure verwendet. Die Detektion erfolgte über UV-Absorption der Wellenlängen 210 nm, 254 nm, 280 nm und 200-600 nm. Als HPLC-Säule wurde eine Kromasil 100 C18 5 µm (250 mm x 21.2 mm) der Firma *MZ Analysetechnik* verwendet.

Dünnschichtchromatographie (DC)

Die Dünnschichtchromatographie wurde auf mit Kieselgel 60 F254 beschichteten Aluminiumfolien der Firma *Merck* durchgeführt. Zur Bestimmung der R_f -Werte wurden verschiedene Cy/EtOAc, *n*-Heptan/Isopropanol oder CH₂Cl₂/MeOH-Gemische als Laufmittel verwendet. Die Detektion erfolgte durch Bestrahlung mit UV-Licht der Wellenlänge 254 nm, sowie Anfärbung mit Cer-Lösung (*Hanessian-Staining*).

Herstellung Anfärbereagenz: 5 g Ce(SO₄)₂ und 25 g (NH₄)₆Mo₇O₂₄·4H₂O werden in 50 ml konz. H₂SO₄ gelöst und mit 450 ml H₂O verdünnt.

Flash-Säulenchromatographie

Handsäule:

Als stationäre Phase wurde Kieselgel 60 (Korngröße 0.035-0.063 mm) der Firma *Roth* verwendet. Das Kieselgel wurde mit dem entsprechenden Laufmittelgemisch äquilibriert und mit Druckluft verdichtet. Der Säulendurchmesser und die Füllhöhe wurden den jeweiligen Beladungsmengen angepasst.

Flash-Automaten:

Automatisierte Flash-Säulenchromatographie wurde an einer CombiFlashRf der Firma *Teledyne-Isco* und einer Reveleris® X2 der Firma *Büchi* durchgeführt. Dazu wurden Kieselgel-Kartuschen des Typs RediSepRf unterschiedlicher Größen von Teledyne-Isco verwendet, wobei bei 254 nm und 280 nm bzw. im Falle der Büchi-Anlage zusätzlich mit Hilfe eines Lichtstreuendetektors detektiert wurde. Als mobile

Phase wurden Mischungen von Cyclohexan/ Ethylacetat, Pentan/ Dichlormethan, Pentan/ Diethylether oder eine Mischung von Dichlormethan/ Methanol verwendet.

Mikrowellensynthese

Mikrowellenreaktionen wurden in einem Discover AP Mikrowellen-Synthesizer der Firma CEM bei Strahlungsleistungen zwischen 50 Watt und 300 Watt durchgeführt.

Vorbereitung der iNGN Zellen für die Experimente unter veränderter Schwerkraftbedingungen

Die Zellen wurden gemäß dem Protokoll der AG Busskamp vorbereitet.^[280] hiPSCs wurden verwendet, um iNGN-Zellen herzustellen. Durch die Überexpression von Neurogenin-1 und Neurogenin-2 unter dem TetOn-induzierbaren Promotersystem differenzieren die Zellen zu postmitotischen, bipolaren Neuronen.^[344] Die iNGN-Zellen wurden kultiviert und nach dem Protokoll von *Schmieder et al.* auf MEAs ausgesät.^[345] Die iNGN-Zellen wurden aufgetaut und auf mit Matrigel (*Corning*, Deutschland) beschichteten Platten in mTeSRTM1-Medium (*STEMCELL Technologies*, Deutschland) kultiviert. Das Medium wurde durch Mischen von mTeSRTM1 Basal Medium mit mTeSRTM1 5× Supplement (*STEMCELL Technologies*, Deutschland) und der Zugabe von 1 % Penicillin-Streptomycin (*Thermo Fisher Scientific*, Deutschland) hergestellt. Nach mindestens zwei Passagen wurden die Zellen zur Induktion auf Matrigel-beschichteten Platten ausgesät. Um den Induktionsprozess zu starten, wurden drei aufeinanderfolgende Tage lang 0,5 µg/ml Doxycyclin (*Sigma-Aldrich*, Deutschland) hinzugegeben. Am Tag 2 nach der Induktion (2 dpi) wurde Ara-C (Endkonzentration 5 µM; Cytosin-β-D-arabinofuranosid-Hydrochlorid, *Sigma-Aldrich*, Deutschland) hinzugegeben, um undifferenzierte Zellen zu unterdrücken. Parallel zur Induktion wurden MEAs einer Plasmatmosphäre ausgesetzt (2 min, Umgebungsluft, 0,3 mbar, 50 W) und direkt anschließend über Nacht bei 37 °C mit einer 0,1 mg/ml Poly-D-Lysin-(PDL, *Merck*, Deutschland)-Lösung inkubiert. Danach wurden die MEAs dreimal mit sterilem, deionisiertem Wasser gewaschen (jeweils 10 min) und unter Laminar-Flow getrocknet. Anschließend wurde Laminin (0,05 mg/ml; *Sigma-Aldrich*, Deutschland) über Nacht bei 37 °C inkubiert. Die induzierten Zellen wurden am 3. Tag nach Induktion (3 dpi) auf den MEA-Chips (*Multi Channel Systems*, Deutschland) erneut ausgesät. Die Zellen wurden gewaschen und anschließend durch 5-minütige Inkubation mit Accutase (*Sigma-Aldrich*, Deutschland) dissoziiert. Die Zelllösung wurde nach Aufnahme in das alte Medium bei 359 g für 4 min zentrifugiert. Nach dem Resuspendieren in komplettem BrainPhysTM-Medium wurden 100.000 Zellen auf 1-Well Chips, 35.000 Zellen in die Reservoirs unter Verwendung des Mikrofluidik-Devices und 30.000 auf 6-Well-Chips in 1 ml Medium auf einen beschichteten MEA gegeben. Das komplette BrainPhysTM-Medium wurde durch Mischen von BrainPhysTM Neuronal Medium (*STEMCELL Technologies*, Deutschland), 1 % P/S, NeuroCultTM SM1 Neuronal Supplement (*STEMCELL Technologies*, Deutschland), N2 Supplement-A, 20 ng/ml rekombinantem humanem BDNF (*Peprtech*, Deutschland), 20 ng/ml rekombinantem humanem GDNF

(*Peprtech*, Deutschland) und 200 nM Ascorbinsäure (*Sigma-Aldrich*, Deutschland) hergestellt. Da die iNGN-Kultur nach Ara-C-Behandlung eine reine neuronale Identität aufwies, wurde astrozytenkonditioniertes Medium hinzugegeben, um Langzeit-Neuronenkulturen zu unterstützen. Ein halber Medienwechsel erfolgte einmal pro Woche mit einem 1:1-Gemisch aus frischem komplettem BrainPhys™-Medium und astrozytenkonditioniertem komplettem BrainPhys™-Medium.

Algorithmen zur Analyse der Feuerrate

Die Algorithmen zur Analyse der Feuerraten wurden nach Buccino *et al.*^[343] modifiziert und sind im Anhang beschrieben.

6.2 Versuchsvorschriften

6.2.1 Allgemeine Versuchsvorschriften

6.2.1.1 Diels-Alder-Reaktion (Synthesevorschrift A)

In einem mit Argon bestickten Mikrowellengefäß wurde das entsprechende Dien (3,00 Äq.), das entsprechende Dienophil (1,00 Äq.) und eine katalytische Menge Hydrochinon in *o*-Xylol oder Toluol (1M) suspendiert und für 20 min bis 72 h in der Synthesemikrowelle bei 60 °C bis 140 °C (300 W) erhitzt. Danach wurde das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abgekühlt in einen Rundkolben überführt und bei reduziertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde chromatographisch gereinigt.

6.2.1.2 Methylenierung von Atropasäurederivaten (Synthesevorschrift B)

In einem Rundkolben wurden Paraformaldehyd (2,80 Äq.), K₂CO₃ (1,50 Äq – 3,00 Äq), TBAI (0,04 Äq.) und das entsprechende Edukt (1,00 Äq.) in DCM, Toluol oder DMF (1M) suspendiert und für 2 h - 17 h bei 40 °C – 110 °C gerührt. Anschließend wurde auf das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abgekühlt und mit Wasser und DCM oder EtOAc versetzt. Die organische Phase wurde 2x mit Wasser und 1x mit einer gesättigten NaCl-Lösung gewaschen, die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und bei reduziertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde chromatographisch gereinigt.

6.2.1.3 Rubottom-Oxidation (Synthesevorschrift C)

Das entsprechende Boc-geschützte Norketamin (1,00 Äq.) wurde in wasserfreiem THF (0,2 M) gelöst und tropfenweise mit einer 2M-LDA Lösung (2,00 Äq.) in THF bei –78 °C unter Stickstoffatmosphäre gerührt. Nach 2,5 Stunden bei –78 °C wurde TMS-Cl (3,00 Äq.) zugegeben und weitere 30 Minuten gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch innerhalb von einer Stunde auf Raumtemperatur erwärmt. Die Reaktion wurde durch Zugabe einer ges. NH₄Cl-Lösung beendet, die wässrige Phase mit EtOAc extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel bei reduziertem Druck entfernt.

Zu einer Lösung des Rohproduktes in DCM (0,1M) wurden 1,10 Äq. oder 1,90 Äq. *m*CPBA bei -15 °C hinzugegeben und so lange bei dieser Temperatur gerührt, bis das Edukt verbraucht war (DC-Kontrolle). Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur erwärmt, mit DCM verdünnt, 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und mit einer ges. Na₂SO₃-Lösung versetzt. Die wässrige Phase wurde mit DCM (3 x 15 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit 30 ml ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und bei reduziertem Druck vom Lösungsmittel befreit.

Der Rückstand wurde in THF (0,2M) gelöst, bei – 5 °C mit einer 1M Lösung TBAF (2,00 Äq.) in THF versetzt und 10 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wurden 30 ml einer ges. NaHCO₃-Lösung zugegeben, die wässrige Phase mit EtOAc (3 x 15 ml) extrahiert, die vereinigten

organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde chromatographisch gereinigt.

6.2.1.4 Ammoniumchlorid-Bildung (Synthesevorschrift D)

Das entsprechende Amin (1 Äq.) wurde in Diethylether gelöst (0,02M) und mit 2,00 Äq. einer 4M-Lösung von HCl in Dioxan versetzt, wobei sich ein milchiger Niederschlag bildete. Das Lösungsmittel wurde anschließend bei reduziertem Druck entfernt und der Rückstand im Vakuum getrocknet.

6.2.1.5 Suzuki-Kupplung (Synthesevorschrift E)

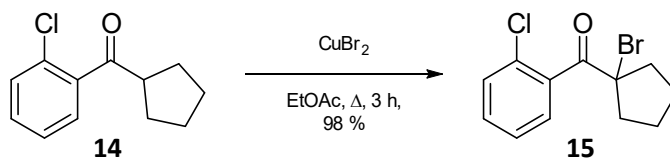
Das entsprechende Brombenzol (1,00 Äq.), Cyclohexenylborsäurepinakolester (1,50 Äq.), K_3PO_4 (3,00 Äq.) und $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,10 Äq.) wurden in einer Mischung aus Dioxan und entgastem Wasser (1:1) (0,1M) gelöst. Das Reaktionsgemisch wurde entgast und anschließend unter Rückfluss erhitzt. Nach vollständiger Umsetzung wurde das Gemisch auf Raumtemperatur abgekühlt und mit MTBE (3 x 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NH_4Cl -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und bei reduziertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde chromatographisch gereinigt.

6.2.1.6 Shi Epoxidierung (Synthesevorschrift F)

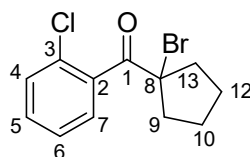
Das entsprechende Cyclohexen (1,00 Äq.) und D-Epoxon (0,30 Äq.) wurden in ACN (1M) und wässriger K_2CO_3 -Lösung (1,50M in $4 \times 10^{-4}\text{M}$ EDTA) wurde 30 %ige H_2O_2 -Lösung (4,00 Äq.) bei 0 °C zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bis zur vollständigen Umsetzung des Cyclohexens bei 0 °C gerührt und anschließend mit MTBE (3 x 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und bei reduziertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde chromatographisch gereinigt.

6.2.2 Ergebnisse zu bekannten Syntheserouten

6.2.2.1 Synthese von (1-Bromcyclopentyl)(2-chlorphenyl)methanon (**15**)



In einem Rundkolben wurden 6,26 g **14** (30,00 mmol, 1,00 Äq.) und 16,75 g CuBr_2 (75,00 mmol, 2,50 Äq.) in 60 ml EtOAc suspendiert. Nach 3 Stunden unter Rückfluss (90 °C) wurde die Reaktionslösung auf Raumtemperatur abgekühlt und der Feststoff abfiltriert. Das Filtrat wurde unter reduziertem Druck vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand wurde mit 20 ml Dichlormethan versetzt. Die Suspension wurde in einem Eisbad 10 Minuten stehen gelassen, der Feststoff abfiltriert und das Filtrat wurde unter reduziertem Druck entfernt. Es wurden 8,45 g des Bromids **15** (29,38 mmol, 98 %) (Lit.: 89%)^[288] als rotgelbes Öl erhalten.



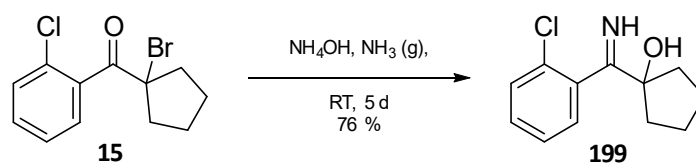
15

$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{BrClO}$
287,58 g/mol

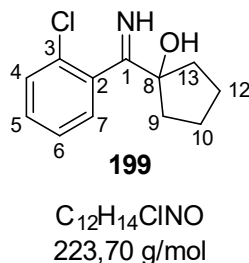
R_f = 0,65 (CyH/EtOAc, 9:1); **LC-MS**: t_R = 3.97 min; (ESI⁺, 3,2 kV): m/z 287 [M+H]⁺ 289 [M+H]⁺; **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.70 (dd, 3J = 7.5 Hz, 4J = 1.2 Hz, 1H, H7), 7.46 – 7.27 (m, 3H, H4 – H6), 2.46 – 2.25 (m, 4H, H9+H13), 2.15 – 1.97 (m, 2H, H10/H12), 1.93 – 1.79 (m, 2H, H10/H12); **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 199.4 (1C, C1), 138.8 (1C, C2), 130.7 (1C, C4/C5/C6), 130.4 (1C, C3), 130.1 (1C, C4/C5/C6), 128.2 (1C, C7), 126.4 (1C, C4/C5/C6), 74.2 (1C, C8), 40.3 (2C, C9+C13), 23.2 (2C, C10+C12).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[288]

6.2.2.2 Synthese von 1-((2-Chlorphenyl)(imino)methyl)cyclopentanol (**199**)



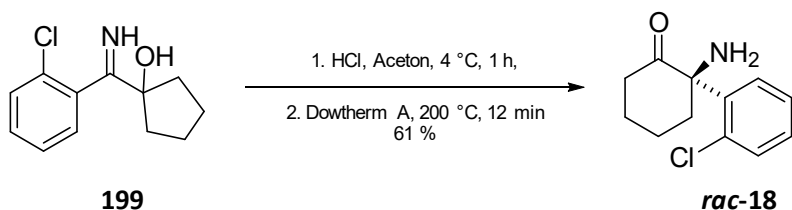
In einem mit NH_3 -Gas gesättigtem Rundkolben wurden 67,50 ml einer konz. Ammoniaklösung auf 0 °C gekühlt. Zu dieser Lösung wurden 4,31 g **15** (15,00 mmol, 1,00 Äq.) gegeben und für fünf Tage bei Raumtemperatur stark gerührt. Die Suspension wurde mit 100 ml Wasser versetzt, dreimal mit je 25 ml EtOAc extrahiert und die vereinten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und bei reduziertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Es wurden 2,55 g **199** (11,45 mmol, 76 %) (Lit.: 81 %)^[286] als hellgelber Feststoff erhalten.



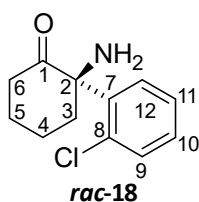
R_f = 0,66 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 9:1); **LC-MS**: t_R = 1.31 min; (ESI^+ , 3,2 kV) m/z 224 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 265 $[\text{M}+\text{ACN}+\text{H}]^+$; **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.46 – 7.08 (m, 4H, H4-H7), 2.02 – 1.82 (m, 6H, H9-H13), 1.79 – 1.61 (m, 2H, H9-H13); **$^{13}\text{C-NMR}$** (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 183.5 (1C, C1), 138.2 (1C, C2), 131.3 (1C, C3), 130.1 (1C, C4/C5/C6/C7), 130.0 (1C, C4/C5/C6/C7), 128.4 (1C, C4/C5/C6/C7), 126.4 (1C, C4/C5/C6/C7), 85.1 (1C, C8), 38.8 (2C, C9+C13), 23.7 (2C, C10+C12).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[286]

6.2.2.3 Synthese von (±)-2-Amino-2-(2-chlorphenyl)cyclohexan-1-on (*rac*-18)



In einem Rundkolben wurden 2,50 g Imin (**199**) (11,18 mmol, 1,00 Äq.) in 44 ml Aceton (0,25M) gelöst. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch mit 0,97 ml konz. HCl-Lösung (11,73 mmol, 1,05 Äq.) tropfenweise versetzt und eine Stunde bei 4 °C stehen gelassen. Der gebildete Niederschlag wurde abfiltriert, mit kaltem Aceton gewaschen und unter Vakuum getrocknet. Das Rohprodukt wurde in 22 ml Dowtherm A suspendiert und bei 200 °C, 12 Minuten gerührt. Der Reaktionskolben wurde in ein Eisbad gestellt und das Reaktionsgemisch auf 0 °C abgekühlt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 100 ml Et₂O verdünnt. Dann wurde das Reaktionsgemisch mit 200 ml Wasser versetzt der pH-Wert mit 2M NaOH-Lösung auf pH = 10 eingestellt, dreimal mit je 100 ml Et₂O extrahiert und die vereinten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und bei reduziertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde chromatographisch über Kieselgel gereinigt (CH₂Cl₂/MeOH, 0-10 % MeOH). Es wurden 1,53 g *rac*-**18** (6,81 mmol, 61 %) (Lit.: 59 %)^[288] als graubraunes Öl erhalten.

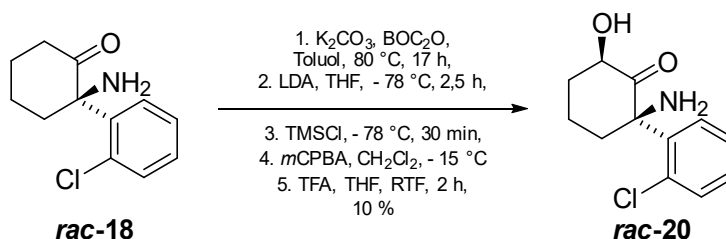


C₁₂H₁₄ClNO
223,70 g/mol

R_f = 0,39 (CyH/EtOAc, 4:1); **LC-MS**: *t_R* = 1.32 min; (ESI⁺, 3,2 kV) *m/z* 224 [M+H]⁺, 265 [M+ACN+H]⁺; **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.70 (dd, ³*J* = 7.9, ⁴*J* = 1.7 Hz, 1H, H₉/H₁₂), 7.47 – 7.32 (m, 3H, H₉/H₁₂+H₁₁+H₁₀), 2.80 – 2.78 (m, 1H, H₃/H₄/H₅/H₆), 2.59 (m, 1H, H₃/H₄/H₅/H₆), 2.54 – 2.42 (m, 1H, H₃/H₄/H₅/H₆), 2.21 – 2.02 (s, 2H, NH₂), 2.08 – 1.99 (m, 1H, H₃/H₄/H₅/H₆), 1.88 – 1.64 (m, 4H, H₃/H₄/H₅/H₆); **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 213.0 (1C, C₁), 140.5 (1C, C₇), 133.1 (1C, C₈), 131.1 (1C, C₁₂), 129.0 (1C, C₉/C₁₀/C₁₁), 128.4 (1C, C₉/C₁₀/C₁₁), 127.4 (1C, C₉/C₁₀/C₁₁), 66.6 (1C, C₂), 41.3 (1C, C₃/C₄/C₅/C₆), 39.1 (1C, C₃/C₄/C₅/C₆), 28.4 (1C, C₃/C₄/C₅/C₆), 22.4 (1C, C₃/C₄/C₅/C₆).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[288]

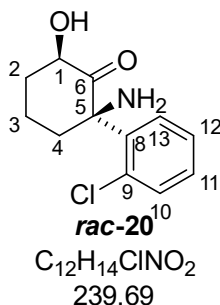
6.2.2.4 Synthese von (±)-(2*R*,6*R*)-2-Amino-2-(2-chlorphenyl)-6-hydroxycyclohexan-1-on (Hydroxynorketamin) (*rac*-20)



In einem Rundkolben wurden 275 mg des Amins (***rac*-18**) (0,91 mmol, 1,00 Äq.), 292 µl Di-*tert*-butyldicarbonat (1,37 mmol, 1,50 Äq.) und 377 mg K₂CO₃ (2,73 mmol, 3,00 Äq.) in 9,10 ml Toluol (0,1 M) suspendiert und für 17 h bei 80 °C gerührt. Danach wurde das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abgekühlt und mit Wasser und EtOAc versetzt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc extrahiert (3 x 10 ml), die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und bei reduziertem Druck vom Lösungsmittel befreit.

Das Rohprodukt wurde entsprechend Synthesevorschrift C in 4,55 ml THF gelöst mit 182 µl 2M-LDA Lösung (1,82 mmol) versetzt und 2,5 h bei -78 °C gerührt. Anschließend wurden 346 µl TMS-Cl (2,73 mmol) hinzugegeben. Nach 30 Minuten wurde die Reaktion entsprechend der Synthesevorschrift C aufgearbeitet. Das Rohprodukt wurde entsprechend Synthesevorschrift C in 9,10 ml DCM (0,1M) gelöst und mit 4,26 mg *m*CPBA (1,72 mmol, 1,90 Äq.) für 4 h bei -15 °C umgesetzt. Die Reaktion wurde entsprechend der Synthesevorschrift C aufgearbeitet.

Das Rohprodukt in 4,55 ml THF (0,2M) gelöst und mit 675 µl TFA (9,10 mmol, 10,00 Äq.) für 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser und EtOAc versetzt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc extrahiert (3 x 10 ml), die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und bei reduziertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wurde anschließend chromatographisch über Kieselgel gereinigt (Cy/EtOAc: 0-100 % EtOAc). Es wurden 21 mg ***rac*-20** (0,09 mmol, 10 %) als farbloser Feststoff erhalten.

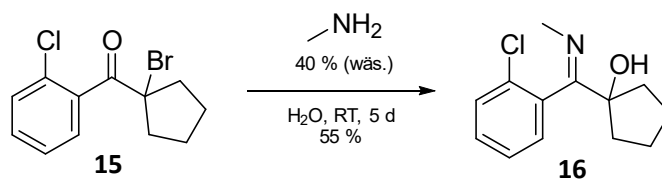


R_f = 0,01 (CyH/EtOAc, 1:1); **LC-MS**: t_R = 0.87 min; (ESI⁺, 3,2 kV) *m/z* 340 [M+H]⁺; **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.60 – 7.53 (m, 1H, H13), 7.41 – 7.38 (m, 2H, H10-H12), 7.31 – 7.26 (m, 1H, H10-H11), 4.15 (dd, ³J = 11.5, ³J = 6.5 Hz, 1H, H1), 2.94 – 2.92 (m, 1H, H4), 2.50 (s, 3H, NH/OH), 2.40 – 2.31 (m, 1H, H2), 1.77 – 1.69 (m, 2H, H3), 1.65 – 1.54 (m, 1H, H4),

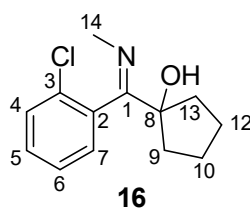
1.51 – 1.40 (m, 1H, H3); ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 214.62 (1C, C6), 138.12 (1C, C8), 133.70 (1C, C9), 131.53 (1C, C10/C11/C12), 129.85 (1C, C13), 128.82 (1C, C10/C11/C12), 127.74 (1C, C10/C11/C12), 73.76 (1C, C1), 67.25 (1C, C5), 42.17 (1C, C4), 40.06 (1C, C2), 19.43 (1C, C3).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[224]

6.2.2.5 Synthese von 1-((2-Chlorphenyl)(imino)methyl)cyclopentanol (**16**)



In einem Rundkolben wurden 287 mg **15** (1,00 mmol, 1,00 Äq.) in 1 ml Methylamin (40 % in Wasser) suspendiert und für 5 Tage bei Raumtemperatur stark gerührt. Die Suspension wurde mit 30 ml Wasser versetzt, dreimal mit je 10 ml EtOAc extrahiert und die vereinten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und bei reduziertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Es wurden 131 mg **16** (0,55 mmol, 55 %) als hellgelber Feststoff erhalten.

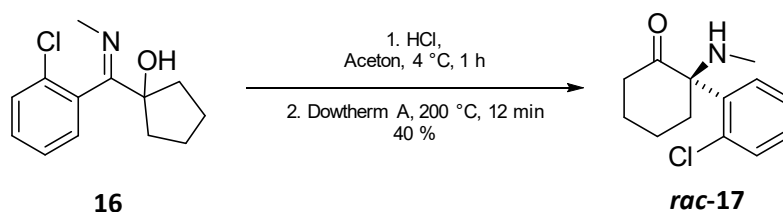


C₁₃H₁₆ClNO
237,72 g/mol

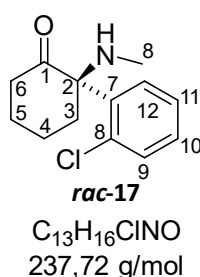
R_f = 0,21 (CyH/EtOAc, 1:1); **LC-MS**: t_R = 1.23 min; (ESI⁺, 3,2 kV) *m/z* 238 [M+H]⁺; **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.50 – 7.42 (m, 1H, H4), 7.36 – 7.31 (m, 2H, H5+H6), 7.10 – 6.97 (m, 1H, H7), 5.53 (1H, OH) 3.01 (s, 3H, H14), 1.97 – 1.87 (m, 3H, H9/H13+H10/12), 1.81 – 1.75 (m, 1H, H9/H13), 1.68 – 1.64 (m, 2H, H9/H13), 1.61 – 1.55 (m, 2H, H10/H12); **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 173.00 (1C, C1), 134.00 (1C, C2), 132.11 (1C, C3), 129.90 (1C, C4), 129.83 (1C, C5/C6), 128.96 (1C, C7), 126.61 (1C, C5/C6), 84.30 (1C, C8), 39.36 (1C, C14), 38.25 (1C, C9/C13), 37.93 (1C, C9/C13), 23.56 (1C, C10/C12), 23.40 (1C, C10/C12).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[286]

6.2.2.6 Synthese von (±)-2-(2-Chlorphenyl)-2-(methylamino)cyclohexan-1-on (Ketamin) (*rac*-17)



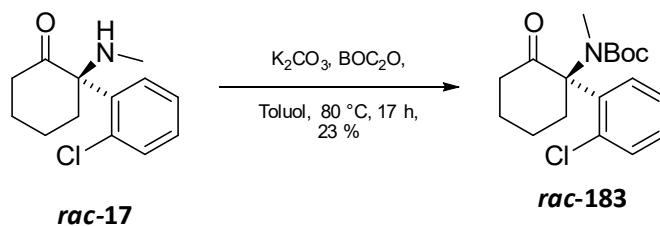
In einem Rundkolben wurden 241 mg Imin **16** (1,02 mmol, 1,00 Äq.) in 4 ml Aceton (0,25M) gelöst. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch mit 0,55 ml konz. HCl-Lösung (1,07 mmol, 1,05 Äq.) tropfenweise versetzt und eine Stunde bei 4 °C stehen gelassen. Der gebildete Niederschlag wurde abfiltriert, mit kaltem Aceton gewaschen und unter Vakuum getrocknet. 240 mg (1,00 mmol) des Rohprodukts wurde in 2 ml Dowtherm A suspendiert und bei 200 °C, 12 Minuten gerührt. Der Reaktionskolben wurde in ein Eisbad gestellt und das Reaktionsgemisch auf 0 °C abgekühlt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 20 ml Et₂O verdünnt. Dann wurde das Reaktionsgemisch mit 50 ml Wasser versetzt der pH-Wert mit 2M NaOH-Lösung auf pH = 10 eingestellt, dreimal mit je 10 ml Et₂O extrahiert und die vereinten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und bei reduziertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde chromatographisch über Kieselgel gereinigt (CH₂Cl₂/MeOH, 0-10 % MeOH). Es wurden 95 mg Ketamin (*rac*-17) (0,40 mmol, 40 %) als graubraunes Öl erhalten.



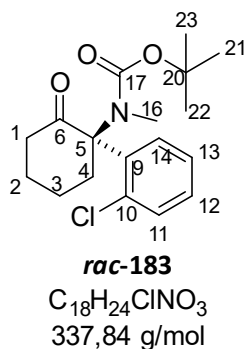
R_f = 0,09 (CyH/EtOAc, 4:1); **LC-MS**: t_R = 1.32 min; (ESI⁺, 3,2 kV) m/z 238 [M+H]⁺; **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.55 (dd, ³J = 7.9, ⁴J = 1.7 Hz, 1H, H12), 7.38 (dd, ³J = 7.8, ⁴J = 1.5 Hz, 1H, H9), 7.32 (td, ³J = 7.6, ⁴J = 1.5 Hz, 1H, H10/H11), 7.24 (td, ³J = 7.6, ⁴J = 1.7 Hz, 1H, H10/H11), 2.78 (m, 1H, H3), 2.57 – 2.41 (m, 2H, H6), 2.22 (s, 1H, NH), 2.11 (s, 3H, H8), 2.07 – 1.94 (m, 1H, H5), 1.94 – 1.81 (m, 1H, H5), 1.81 – 1.69 (m, 3H, H3+H4); **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 209.21 (1C, C1), 137.82 (1C, C7), 133.78 (1C, C8), 131.25 (1C, C9), 129.41 (1C, C12), 128.71 (1C, C10/C11), 126.65 (1C, C10/C11), 70.17 (1C, C2), 39.55 (1C, C6), 38.65 (1C, C3), 29.14 (1C, C8), 28.11 (1C, C5), 21.87 (1C, C4).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[290]

6.2.2.7 Synthese von *tert*-Butyl ($\pm$)-(1-(2-Chlorphenyl)-2-oxocyclohexyl)(methyl)carbamat (*rac*-183)



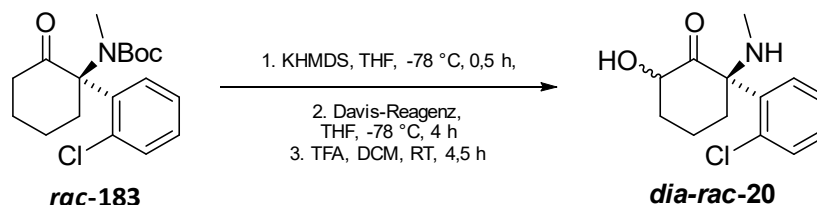
In einem Rundkolben wurden 90 mg Amin (*rac*-17) unter (0,38 mmol, 1,00 Äq.), 128 μ l Di-*tert*-butyldicarbonat (0,59 mmol, 1,50 Äq.) und 165 mg K_2CO_3 (1,20 mmol, 3,00 Äq.) in 3,8 ml Toluol (0,1 M) suspendiert und für 24 h bei 80 °C gerührt. Danach wurde das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abgekühlt und mit Wasser und EtOAc versetzt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc extrahiert (3 x 10 ml), die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und bei reduziertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde chromatographisch über Kieselgel gereinigt (Cy/EtOAc, 0-20 % EtOAc). Es wurden 32 mg des Carbamats (*rac*-183) (0,09 mmol, 23 %) als farbloses Öl erhalten.



R_f = 0,15 (CyH/EtOAc, 4:1); **LC-MS**: t_R = 4.23 min; (ESI⁺, 3,2 kV) m/z 338 [M+H]⁺, 238 [M+H-Boc]⁺; **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.49 – 7.40 (m, 1H, H14), 7.24 – 7.15 (m, 2H, H12+H13), 6.93 – 6.86 (m, 1H, H11), 3.37 (m, 1H, H4), 3.03 (s, 3H, H16), 2.76 (m, 1H, H1), 2.51 (m, 1H, H1), 2.22 (m, 1H, H4), 2.07 (m, 1H, H2), 1.88 (m, 1H, H2), 1.77 (m, 2H, H3), 1.40 (s, 9H, H21-H23); **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 201.41 (1C, C6), 156.39 (1C, C17), 135.31 (1C, C9), 134.79 (1C, C10), 132.90 (1C, C14), 128.70 (1C, C12/C13), 128.43 (1C, C11), 126.50 (1C, C12/C13), 75.07 (1C, C5), 40.03 (1C, C1), 34.46 (1C, C4), 31.44 (1C, C16), 28.15 (3C, C21-C23), 27.84 (1C, C2), 23.82 (1C, C20), 22.05 (1C, C3).

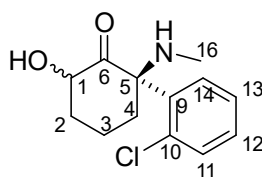
Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[242]

6.2.2.8 **Synthese von (2*R*,6*R*)/(2*R*,6*S*)-2-(2-Chlorphenyl)-6-hydroxy-2-(methylamino)cyclohexan-1-on (Hydroxyketamin) (*dia-rac*-20)**



In einem Rundkolben wurden 32 mg Carbat (***rac*-183**) (0,094 mmol, 1,00 Äq.) unter Argon-Atmosphäre bei -78 °C, zu 160 µl KHMDS-Lösung (20 % in THF (0,142 mmol, 1,50 Äq.) in 1,88 ml THF (0,05 M) gelöst und für 0,5 h bei -78 °C gerührt. Anschließend wurden 36 mg Davis-Reagenz (0,142 mmol, 1,50 Äq.) zu dem Reaktionsgemisch gegeben. Nach 4 h wurde das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abgekühlt und mit NH₄Cl-Lösung, Wasser und EtOAc versetzt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc extrahiert (3 x 10 ml), die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und bei reduziertem Druck vom Lösungsmittel befreit.

Das Rohprodukt wurde in 940 µl DCM (0,1 M) gelöst, 69 µl TFA (0,94 mmol, 10,00 Äq.) hinzugegeben und 4,5 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch mit Wasser und EtOAc versetzt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc extrahiert (3 x 10 ml), die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und bei reduziertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde chromatographisch über Kieselgel gereinigt (Cy/EtOAc, 0-100 % EtOAc). Es wurden 10 mg ***dia-rac*-20** (0,039 mmol, 42 %) in einem Diastereomergemisch von 1:1 als farbloses Öl erhalten.



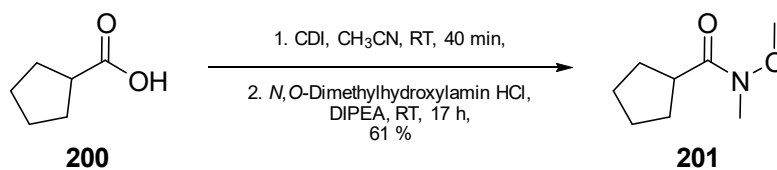
***dia-rac*-20**

C₁₃H₁₆ClNO₂
253,73 g/mol

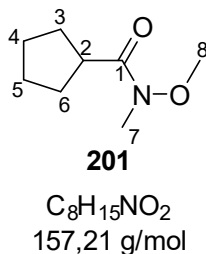
R_f = 0,02 (CyH/EtOAc, 4:1); **LC-MS**: t_R = 0.84 min; (ESI⁺, 3,2 kV) *m/z* 254 [M+H]⁺; **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.50 (dd, ³J = 7.9, ⁴J = 1.7 Hz, 1H, H14/H11), 7.43 – 7.34 (m, 2H, H12/H13), 7.31 (dd, ³J = 7.6, ⁴J = 1.7 Hz, 1H, H11/H14), 4.20 (s, 1H, H1), 3.61 (s, 1H, OH), 3.10 – 3.01 (m, 1H, H4), 2.52 (s, 1H, NH), 2.42 – 2.31 (m, 1H, H2/H3), 2.09 (s, 3H, H16), 1.80 – 1.72 (m, 1H, H2/H3), 1.70 – 1.45 (m, 3H, H4+H2/H3); **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 212.51 (1C, C6), 135.06 (1C, C9/C10), 134.41 (1C, C9/C10), 131.59 (1C, C12/13), 129.77 (1C, C11/14), 129.49 (1C, C11/C14), 126.87 (1C, C12/13), 73.68 (1C, C1), 70.66 (1C, C5), 39.97 (1C, C2), 38.83 (1C, C4), 28.75 (1C, C16), 19.26 (1C, C3).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[346]

6.2.2.9 Synthese von *N*-Methoxy-*N*-methylcyclopentancarboxamid (**201**)



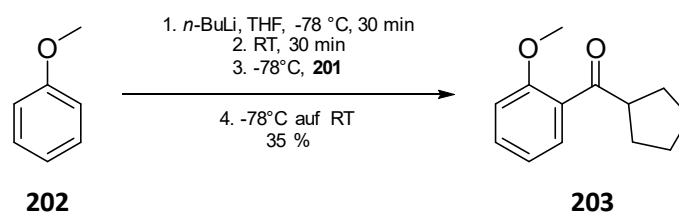
In einem Rundkolben wurden 1,95 g Cyclopentancarbonsäure (**200**) (17,08 mmol, 1,00 Äq.) und 3,06 g Carbonyldiimidazol (17,93 mmol, 1,05 Äq.) in 12 ml Acetonitril gelöst. Nach 40 Minuten rühren bei Raumtemperatur wurden 2,11 g *N,O*-Dimethylhydroxylamin Hydrochlorid (20,50 mmol, 1,20 Äq.) und 3,67 ml Diisopropylethylamin (20,50 mmol, 1,20 Äq.) zugegeben. Nach 17 h wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand wurde chromatographisch gereinigt (Cy/EtOAc, 10 % EtOAc). Es wurden 1,64 g **201** (10,43 mmol, 61 %) (Lit.: 85 %) ^[347] als hellgelbes Öl erhalten.



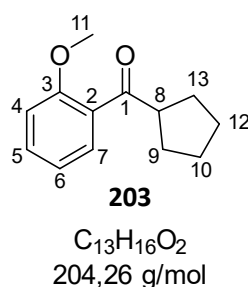
$R_f = 0,15$ (CyH/EtOAc, 4:1); **LC-MS**: $t_R = 2.32$ min; (ESI⁺, 3,2 kV) m/z 158 [M+H]⁺, 199 [M+ACN+H]⁺; **¹H-NMR** (400) MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 3.66 (s, 3H, H8), 3.15 (s, 3H, H7), 3.06 (m 1H, H2), 1.86 – 1.47 (m, 8H, H3-6); **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 178.01 (1C, C1), 61.4 (1C, C8), 40.3 (1C, C7), 32.4 (1C, C2), 30.2 (2C, C3/C6), 26.2 (2C, C4-5).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein. ^[347]

6.2.2.10 Synthese von Cyclopentyl(2-methoxyphenyl)methanon (**203**)



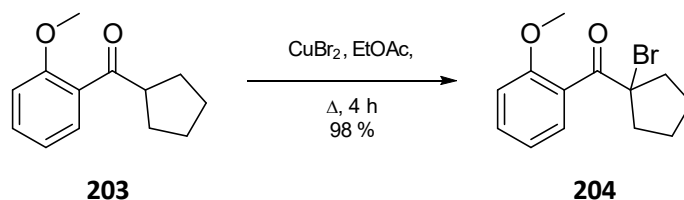
In einem Rundkolben wurden 518 µl Anisol (**202**) (7,10 mmol, 1,42 Äq.) in 5 ml (1M) trockenem THF unter Argonatmosphäre zugegeben und unter Rühren auf -78 °C gekühlt. Dann wurden 2,84 ml einer 2,5M *n*-Butyllithium-Lösung (7,1 mmol, 1,42 Äq.) über 5 Minuten zugetropft und 30 Minuten bei -78 °C gerührt. Nach 30 Minuten wurde das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch wieder auf -78 °C runtergekühlt und 786 mg von Weinreb-Amid **201** (5,00 mmol, 1,00 Äq.) in 500 µl THF wurden zugetropft. Anschließend wurde die Reaktion langsam auf Raumtemperatur erwärmt und durch Zugabe von 10 ml ges. NH₄Cl-Lösung beendet. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc extrahiert (3 x 10 ml), die vereinigten organischen Phasen mit einer ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und bei reduziertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde chromatographisch über Kieselgel gereinigt (Cy/EtOAc, 0-10 % EtOAc). Es wurden 360 mg **203** (1,76 mmol, 35 %) als farbloser Feststoff erhalten.



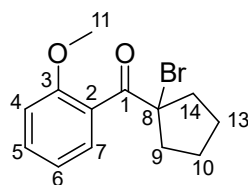
R_f = 0,57 (Cy/EtOAc, 4:1); **LC-MS**: t_R = 3.86 min; (ESI⁺, 3,2 kV) m/z 205 [M+H]⁺; **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.54 (dd, ³*J* = 7.6 Hz, ⁴*J* = 1.8 Hz, 1H, H7), 7.42 (m, 1H, H5), 7.03 – 6.86 (m, 2H, H4/H6), 3.88 (s, 3H, H11), 3.69 (quint, ³*J* = 7.9 Hz, 1H, H8), 1.91 – 1.50 (m, 8H, H9-H10+H12-H13); **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 206.8 (1C, C1), 157.9 (1C, C3), 132.7 (1C), 130.0 (1C), 129.6 (1C, C2), 120.7 (1C, C6), 111.5 (1C, C4), 55.7 (1C, C11), 51.3 (1C, C8), 29.7 (2C, C9), 26.2 (2C, C10).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[244]

6.2.2.11 Synthese von (1-Bromcyclopentyl)(2-methoxyphenyl)methanon (**204**)



In einem Rundkolben wurden 360 mg Cyclopentyl(2-methoxyphenyl)methanon (**203**) (1,76 mmol, 1,00 Äq.) und 984 mg CuBr₂ (4,41 mmol, 2,50 Äq.) in 5 ml EtOAc suspendiert. Nach 4 Stunden unter Rückfluss (90 °C) wurde die Reaktionslösung auf Raumtemperatur abgekühlt und der Feststoff abfiltriert. Das Filtrat wurde unter reduziertem Druck vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand wurde mit 15 ml Dichlormethan versetzt. Die Suspension wurde in einem Eisbad 10 Minuten stehen gelassen, der Feststoff abfiltriert und das Filtrat wurde unter reduziertem Druck entfernt. Es wurden 488,41 mg **204** (1,72 mmol, 98 %) (Lit.: 99%)^[244] als gelb-braunes Öl erhalten.



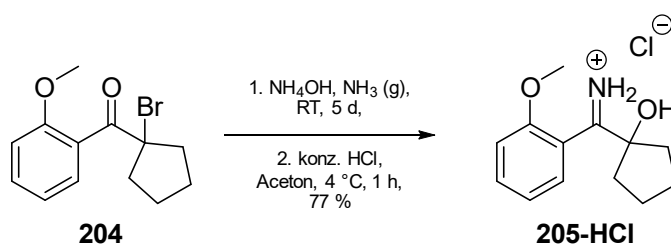
204

C₁₃H₁₅BrO₂
283,17 g/mol

R_f = 0,61 (Cy/EtOAc, 9:1); **LC-MS**: t_R = 4.09 min; (ESI⁺, 3,2 kV) *m/z* 283 [M+H]⁺, 285 [M+H]⁺; **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.51 (d, ³*J* = 7.5 Hz, 1H, H7), 7.39 (t, ³*J* = 7.6 Hz, 1H, H5), 6.98 (t, ³*J* = 7.5 Hz, 1H, H6), 6.93 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, H4), 3.83 (s, 3H, H11), 2.52 – 2.15 (m, 4H, C9+C14), 2.09 – 1.96 (m, 2H, C10/C13), 1.89 – 1.76 (m, 2H, C10/C13); **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 201.3 (1C, C1), 156.1 (1C, C3), 131.3 (1C, C5), 129.2 (1C, C2), 128.8 (1C, C7), 120.4 (1C, C6), 111.2 (1C, C4), 75.6 (1C, C8), 55.7 (1C, C11), 40.5 (2C, C9+C14), 23.4 (t 2C, C10+C13).

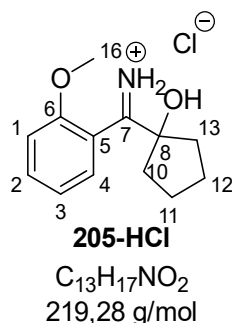
Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[244]

6.2.2.12 Synthese von (1-Hydroxycyclopentyl)(2-methoxyphenyl)methaniminium chlorid (**205-HCl**)



In einem mit NH_3 -Gas gesättigtem Rundkolben wurden 12,17 ml einer konz. Ammoniaklösung mit Hilfe eines Eisbades auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Diese Lösung wurde zu 766 mg **204** (2,71 mmol, 1,00 Äq.) gegeben und 5 Tage bei Raumtemperatur heftig gerührt. Der gebildete flockige gelbbraune Feststoff wurde abfiltriert und in 50 ml EtOAc gelöst. Die Suspension wurde mit 100 ml Wasser versetzt, dreimal mit je 25 ml EtOAc extrahiert und die vereinten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und bei reduziertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Es wurden 451 mg von **205** (2,06 mmol) als hellgelber Feststoff erhalten.

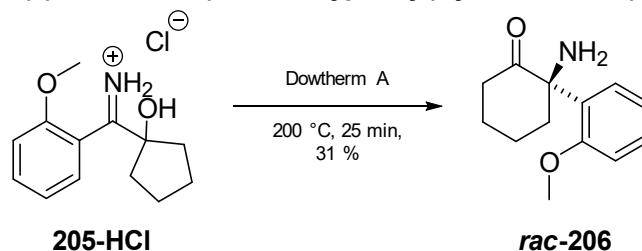
Das Hydroxyimin **205** wurde in 8,3 ml Aceton (0,25M) gelöst und mit 210 μl konz. HCl (2,16 mmol, 1,05 Äq.) versetzt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch bei $4\text{ }^\circ\text{C}$ stehen gelassen, der Niederschlag abfiltriert, mit kaltem Aceton gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Es wurden 535 mg **205-HCl** (2,09 mmol, 77 %) (Lit.: 41%)^[244] als brauner Feststoff erhalten.



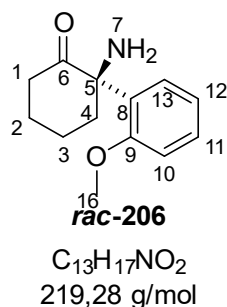
$R_f = 0,09$ (Cy/EtOAc, 1:1); **LC-MS**: $t_R = 1.36$ min; (ESI^+ , 3,2 kV) m/z 220 $[\text{M}+\text{H}]^+$; **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 13.07 (br, 1H, NH), 11.75 (br, 1H, NH), 7.59 – 7.50 (m, 1H, H2), 7.48 – 7.38 (m, 1H, H4), 7.09 – 6.89 (m, 2H, H1+H3), 5.08 (br, 1H, OH), 3.89 (s, 3H, H16), 2.04 – 1.54 (m, 8H, H10-H13); **$^{13}\text{C-NMR}$** (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 194.82 (1C, C7), 157.08 (1C, C6), 134.41 (1C, C4), 129.02 (1C, C2), 120.61 (1C, C3), 117.66 (1C, C5), 112.11 (1C, C1), 85.14 (1C, C8), 56.35 (1C, C16), 39.58 (2C, C10+C13), 24.36 (2C, C11+C12).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[244]

6.2.2.13 Synthese von (±)-2-Amino-2-(2-methoxyphenyl)cyclohexanon (*rac*-206)



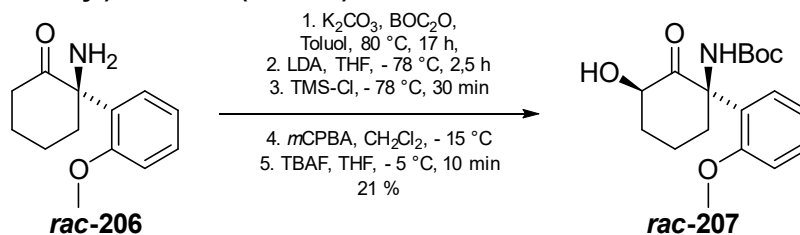
In einem Rundkolben wurden 535 mg **205-HCl** (2,09 mmol, 1,00 Äq.) in 4,20 ml Dowtherm A suspendiert und bei 200 °C, 25 Minuten gerührt. Dann wurde schnell auf 0 °C abgekühlt und mit 100 ml Et₂O verdünnt, wobei sich ein farbloser Niederschlag bildete. Nachdem die Suspension über Nacht bei 4 °C aufbewahrt wurde, wurde der Niederschlag abfiltriert, mit kaltem Et₂O gewaschen, unter reduziertem Druck vom Lösungsmittel befreit und im Hochvakuum getrocknet. Der Rückstand wurde in Wasser gelöst und der pH-Wert mit 2M NaOH-Lösung auf pH = 10 eingestellt. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan extrahiert (3 x 20 ml), die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und bei reduziertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde chromatographisch über Kieselgel gereinigt (CH₂Cl₂/MeOH, 0-10 % MeOH). Es wurden 142 mg ***rac*-206** (0,65 mmol, 31 %) (Lit.: 28 %)^[244] als graubraunes Öl erhalten.



R_f = 0,12 (Cy/EtOAc, 9:1); **LC-MS**: t_R = 0.96 min; (ESI⁺, 3,2 kV) *m/z* 220 [M+H]⁺, 261 [M+ACN+H]⁺; **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.53 (dd, ³*J* = 7.8, ⁴*J* = 1.6 Hz, 1H, H13), 7.31 (td, ³*J* = 8.2, ⁴*J* = 1.7 Hz, 1H, H11), 7.05 (td, ³*J* = 7.6, ⁴*J* = 1.2 Hz, 1H, H12), 6.89 (d, ³*J* = 8.2, ⁴*J* = 1.2 Hz, 1H, H10), 3.73 (s, 3H, H16), 2.78 (m, 1H, H4), 2.44 – 2.29 (m, 2H, H1), 2.01 – 1.90 (m, 3H, NH+H2), 1.77 – 1.65 (m, 3H, H2+H3), 1.65 – 1.51 (m, 1H, H4); **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 208.49 (1C, C6), 156.57 (1C, C9), 130.87 (1C, C8), 129.07 (1C, C11), 127.28 (1C, C13), 121.24 (1C, C12), 111.57 (1C, C10), 64.58 (1C, C5), 55.10 (1C, C16), 41.22 (1C, C4), 38.97 (1C, C1), 29.26 (1C, C2), 22.53 (1C, C3).

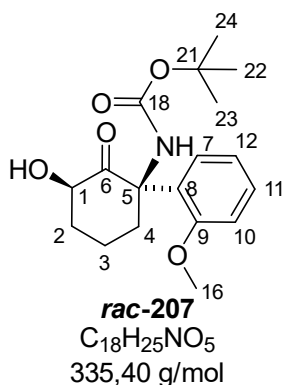
Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[244]

6.2.2.14 Synthese von *tert*-Butyl (±)-((1*R*,3*R*)-3-hydroxy-1-(2-methoxyphenyl)-2-oxocyclohexyl)carbamat (*rac*-207)



In einem Rundkolben wurden 77 mg ***rac*-206** (0,35 mmol, 1,00 Äq.), 112 µl Di-*tert*-butyldicarbonat (0,53 mmol, 1,50 Äq.) und 145 mg K_2CO_3 (1,05 mmol, 3,00 Äq.) in 3,5 ml Toluol (0,1M) suspendiert und für 17 h bei 80 °C gerührt. Danach wurde das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abgekühlt und mit Wasser und EtOAc versetzt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc extrahiert (3 x 10 ml), die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und bei reduziertem Druck vom Lösungsmittel befreit.

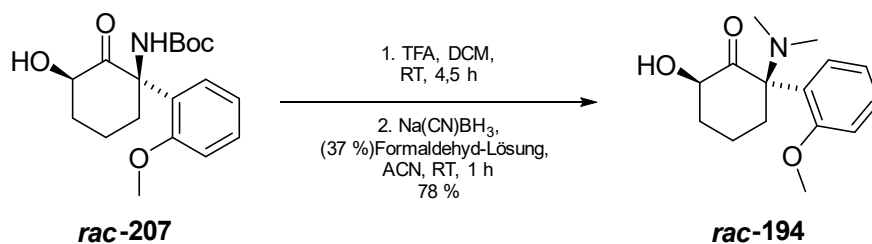
Entsprechend Synthesevorschrift C wurden 82 mg des Rohprodukts (0,26 mmol) in 1,29 ml THF gelöst mit 321 µl 2M-LDA Lösung (0,64 mmol) versetzt und 2,5 h bei -78 °C gerührt. Anschließend wurden 98 µl TMS-Cl (0,77 mmol) hinzugegeben. Nach 30 min wurde die Reaktion entsprechend der Synthesevorschrift C aufgearbeitet. Das Rohprodukt wurde entsprechend Synthesevorschrift C in 2,57 ml DCM (0,1M) gelöst und mit 84 mg *m*CPBA (1,90 Äq.) für 4 h bei -15 °C umgesetzt. Die Reaktion wurde entsprechend der Synthesevorschrift C aufgearbeitet. Das Rohprodukt wurde entsprechend Synthesevorschrift C in 1,28 ml THF (0,2M) gelöst und mit 514 µl 1M TBAF-Lösung (0,51 mmol) für 10 Minuten bei -5 °C umgesetzt. Die Reaktion wurde entsprechend der Synthesevorschrift C aufgearbeitet. Das Rohprodukt wurde anschließend chromatographisch über Kieselgel gereinigt (Cy/EtOAc: 0-50 % EtOAc). Es wurden 18 mg ***rac*-207** (0,05 mmol, 21 %) als farbloser Feststoff erhalten.



R_f = 0,23 (CyH/EtOAc, 4:1); LC-MS: t_R = 3.07 min; (ESI⁺, 3,2 kV) m/z 336 $[M+H]^+$, 399 $[M+ACN+Na]^+$; ¹H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = ¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.72 (m, 1H, H7), 7.39 – 7.28 (m, 1H, H11), 7.04 (t, ³*J* = 7.6 Hz, 1H, H12), 6.86 (d, ³*J* = 8.1 Hz, 1H, H10), 6.44 (s, 1H, NH), 4.07 (m, 1H, H1), 3.93 – 3.78 (m, 1H, H4), 3.69 (s, 3H, H16), 2.34 – 2.22 (m, 1H, H2), 1.76

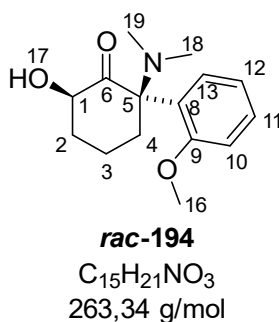
– 1.52 (m, 3H, H2+H3), 1.43 (s, 1H, H2), 1.32 (s, 9H, H22-H24); **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 210.52 (1C, C6), 157.42 (1C, C9), 130.00 (1C, C7), 129.73 (1C, C11), 125.55 (1C, C8), 120.52 (1C, C12), 111.54 (1C, C10), 71.86 (1C, C1), 64.05 (1C, C5), 55.37 (1C, C16), 39.80 (1C, C2), 37.36 (1C, C4), 28.33 (3C, C22-C24), 19.33 (1C, C3); **FT-IR** [ν in cm⁻¹]: 3327 (w), 2903 (m), 1747 (s), 1615 (s), 1492 (m), 1366 (s), 1294 (s), 1086 (m), 699 (s); **HRMS (ESI)**: m/z berechnet für C₁₃H₁₇NO₃ [M+H-Boc]⁺: 236,12811; gefunden: 236,12898 (3,66 ppm).

6.2.2.15 **Synthese von (±)-(2*R*,6*R*)-2-(Dimethylamino)-6-hydroxy-2-(2-methoxyphenyl)cyclohexanon (*rac*-194)**



In einem Rundkolben wurden 18 mg Amin (***rac*-207**) (0,05 mmol, 1,00 Äq.), 39 µl Trifluoressigsäure (0,53 mmol, 10,00 Äq.) in 530 µl DCM (0,1M) gelöst und für 4.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde bei reduziertem Druck das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wurde mit 5 ml einer 1:1-Mischung von ges. K₂CO₃/ges. NaHCO₃-Lösung und EtOAc versetzt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc extrahiert (3 x 10 ml), die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und bei reduziertem Druck vom Lösungsmittel befreit.

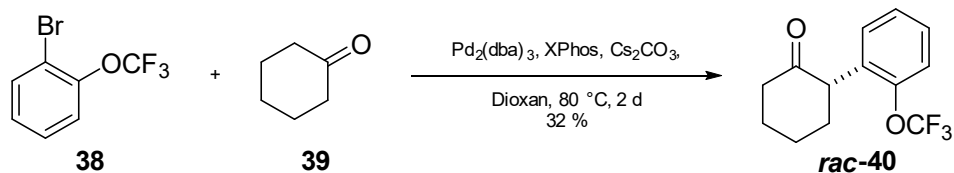
Das Rohprodukt und 38 µl einer 37 %igen Formaldehyd-Lösung wurden in 530 µl Acetonitril (0,1M) gelöst und für 15 Minuten gerührt. Anschließend wurden 10,65 mg Na(CN)BH₃ (0,17 mmol, 3,20 Äq.) hinzugegeben und der pH-Wert mit konz. Essigsäure auf pH=5-7 eingestellt. Nach 1 h bei Raumtemperatur wurde bei reduziertem Druck das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wurde mit 5 ml ges. NaHCO₃-Lösung und DCM versetzt. Die wässrige Phase wurde mit DCM extrahiert (3 x 10 ml), die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und bei reduziertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde chromatographisch über Kieselgel gereinigt (Cy/EtOAc, 0-60 % EtOAc). Es wurden 11 mg ***rac*-194** (0,04 mmol, 78 %) als farbloser Feststoff erhalten.



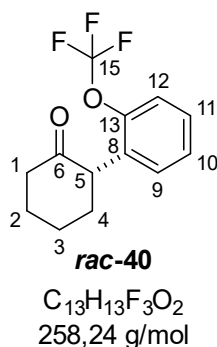
R_f = 0,12 (CyH/EtOAc, 4:1); **LC-MS**: t_R = 0.91 min; (ESI⁺, 3,2 kV) m/z 264 [M+H]⁺, 294 [M+ACN+Na]⁺; **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.42 – 7.34 (m, 1H, H11), 7.28 (dd, ³J = 7.8, ⁴J = 1.7 Hz, 1H, H10), 7.09 (td, ³J = 7.5, ⁴J = 1.2 Hz, 1H, H12), 6.95 (d, ³J = 8.2 Hz, 1H, H13), 4.08 (m, 1H, H1), 3.73 (s, 3H, H16), 2.96 (m, 1H, H4), 2.23 (m, 1H, H2), 2.17 (s, 6H, H18+H19), 1.77 – 1.63 (m, 2H, H3+H4), 1.53 – 1.34 (m, 2H, H2+H3); **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 210.72 (1C, C6), 157.15 (1C, C9), 129.72 (1C, C10), 128.45 (1C, C11), 121.59 (1C, C8), 120.86 (1C, C12), 111.79 (1C, C13), 73.53 (1C, C1), 71.73 (1C, C5), 55.28 (1C, C16), 39.17 (1C, C2), 39.01 (3C, C18+C19),

37.33 (1C, C4), 19.14 (1C, C3); **FT-IR** [ν in cm^{-1}]: 3257 (w), 2925 (m), 2854 (w), 1732 (s), 1459 (m), 1252 (s), 1122 (m), 728 (s); **HRMS (ESI)**: m/z berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 264,15941; gefunden: 264,15942 (0,02 ppm).

6.2.2.16 Synthese von (±)-2-(2-(Trifluormethoxy)phenyl)cyclohexan-1-on (*rac*-40)

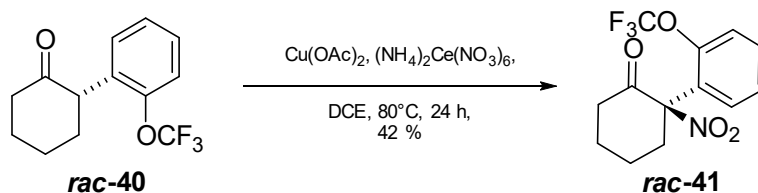


In einem Rundkolben wurde unter Argon-Atmosphäre 8,15 g Cs_2CO_3 (25,00 mmol, 2,50 Äq.), 91 mg $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,10 mmol, 0,01 Äq.), 209 mg XPhos (0,44 mmol, 0,04 Äq.) und 1,49 ml **38** (10 mmol, 1,00 Äq.) in 10,00 ml trockenem Dioxan (1M) gelöst. Anschließend wurden 2,07 ml **39** (20,00 mmol, 2,00 Äq.) tropfenweise hinzugegeben. Nach 2 Tagen bei 80 °C wurde bei 0 °C das Reaktionsgemisch mit Wasser und mit MTBE extrahiert (3 x 20 ml). Die vereinten organischen Phasen wurden, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und bei reduziertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde chromatographisch über Kieselgel gereinigt (Cy/EtOAc, 0-20 % EtOAc). Es wurden 828 mg *rac*-40 (3,20 mmol, 32 %) als farbloses Öl erhalten.

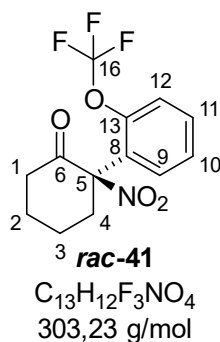


$R_f = 0,35$ (CyH/EtOAc, 10:1); **LC-MS**: $t_R = 4.31$ min; (ESI^+ , 3,2 kV) m/z 259 $[\text{M}+\text{H}]^+$; **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 7.37 – 7.18 (m, 5H, H9-H12), 3.97 (dd, $^3J = 7.3$, $^4J = 4.5$, 1H, H5), 2.62 – 2.44 (m, 2H, H4), 2.30 – 2.11 (m, 2H, H1+H2/H3), 2.08 – 1.93 (m, 2H, H1+H2/H3), 1.92 – 1.74 (m, 2H, H2/H3); **$^{13}\text{C-NMR}$** (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 214.47 (1C, C6), 147.35 (1C, C8), 130.10 (1C, C9), 128.22 (1C, C10/C11), 126.64 (1C, C10/C11), 120.22 (1C, C12), 50.76 (1C, C5), 42.27 (1C, C4), 34.49 (1C, C1), 27.71 (1C, C2/C3), 25.66 (1C, C2/C3).

6.2.2.17 Synthese von (±)-2-Nitro-2-(2-(trifluormethoxy)phenyl)cyclohexan-1-on (*rac*-41)



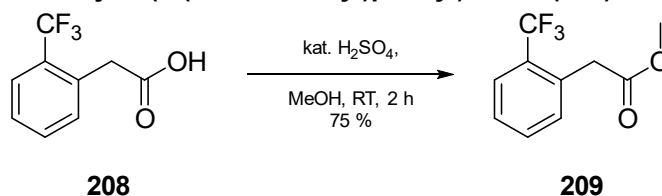
In einem Rundkolben wurde unter Stickstoff-Atmosphäre 820 mg ***rac*-40** (3,18 mmol, 1,00 Äq.), 115 mg Cu(OAc)_2 (0,64 mmol, 0,02 Äq.) und 3,48 g Ammoniumcer(IV)-nitrat (6,35 mmol, 2,00 Äq.) in 6,30 ml trockenem Dichlorethan (0,5M) gelöst. Nach 24 h bei 80 °C wurde das Reaktionsgemisch bei reduziertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde chromatographisch über Kieselgel gereinigt (Cy/EtOAc, 0-40 % EtOAc). Es wurden 405 mg ***rac*-41** (1,34 mmol, 42 %) als farbloses Öl erhalten.



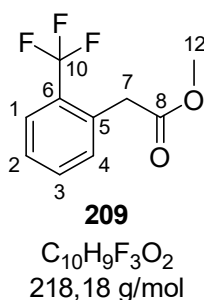
$R_f = 0,48$ (CyH/EtOAc, 4:1); **LC-MS**: $t_R = 3.91$ min; (ESI⁺, 3,2 kV) m/z 304 [M+H]⁺; **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.60 – 7.45 (m, 1H, H9), 7.38 – 7.30 (m, 3H, H10-H12), 3.04 – 2.87 (m, 2H, H4), 2.74 (m, 1H, H2), 2.62 – 2.50 (m, 1H, H2), 2.04 – 1.78 (m, 3H, H1+H3), 1.78 – 1.63 (m, 1H, H3). **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 198.50 (1C, C6), 149.44 (1C, C13), 131.74 (1C, C9), 128.76 (1C, C10/C11), 126.34 (1C, C10/C11), 124.52 (1C, C8), 118.64 (1C, C12), 100.15 (1C, C5), 39.90 (1C, C2), 36.26 (1C, C4), 27.31 (1C, C1), 21.93 (1C, C3).

6.2.3 Synthesen zur Erweiterung der DAR-Substanzbibliothek

6.2.3.1 Synthese von Methyl-2-(2-(trifluormethyl)phenyl)acetat (**209**)



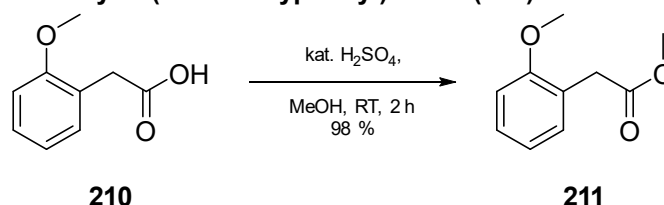
In einem Rundkolben wurden 408 mg **208** (2,00 mmol, 1,00 Äq.) in 2 ml Methanol (1M) gelöst. 2 Tropfen konz. Schwefelsäure wurde zu dem Reaktionsgemisch gegeben, für 2 Stunden gerührt und mit Wasser und EtOAc versetzt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc extrahiert (3 x 10 ml), die vereinigten organischen Phasen mit einer ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und bei reduziertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde chromatographisch über Kieselgel gereinigt (Cy/EtOAc, 0-10 % EtOAc). Es wurden 326 mg **209** (1,50 mmol, 75 %) als farbloses Öl erhalten.



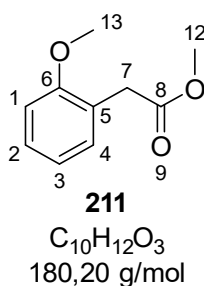
R_f = 0,44 (Cy/EtOAc, 4:1); **GC-MS**: t_R = 6.35 min; (EI, 70 eV) m/z 218 [M]⁺ (5), 159 (100), 109 (29), 105 (33); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.70 – 7.63 (m, 1H, H1), 7.57 – 7.48 (m, 1H, H2/H3), 7.44 – 7.35 (m, 2H, H2/H3+H4), 3.84 (s, 2H, H7), 3.71 (s, 3H, H12); **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 171.25 (1C, C8), 132.53 (1C, C2/C3/C4), 132,39 (1C, C5/C6), 131.95 (1C, C2/C3), 128,73 (1C, C5/C6), 127.44 (1C, C2/C3/C4), 126.09 (1C, C1), 124.33 (1C, C10) 52.23 (1C, C12), 38.06 (1C, C7).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein. ^[348]

6.2.3.2 Synthese von Methyl-2-(2-methoxyphenyl)acetat (**211**)



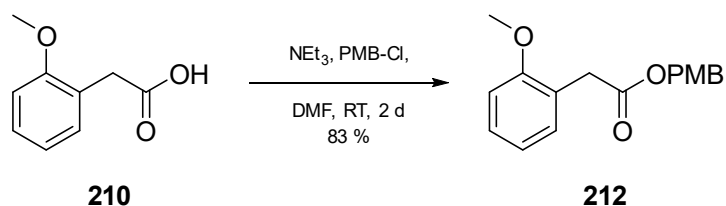
In einem Rundkolben wurden 1,99 g **210** (12,00 mmol, 1,00 Äq.) in 12 ml Methanol (1M) gelöst. 2 Tropfen konz. Schwefelsäure wurde zu dem Reaktionsgemisch gegeben, für 2 Stunden gerührt und mit Wasser und EtOAc versetzt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc extrahiert (3 x 20 ml), die vereinigten organischen Phasen mit einer ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und bei reduziertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde chromatographisch über Kieselgel gereinigt (Cy/EtOAc, 0-10 % EtOAc). Es wurden 2,12 g **211** (11,76 mmol, 98 %) (Lit.: 92 %)^[349] als farbloses Öl erhalten.



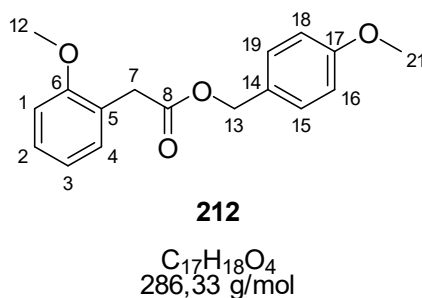
R_f = 0,41 (Cy/EtOAc, 9:1); **LC-MS**: *t_R* = 2.76 min; (ESI⁺, 3,2 kV) *m/z* 181 [M+H]⁺; **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.30 – 7.22 (m, 1H, H2), 7.18 (d, ³*J* = 7.4, 1H, H4), 6.92 (t, ³*J* = 7.4, 1H, H3), 6.87 (d, ³*J* = 8.2, 1H, H1), 3.82 (s, 3H, H13), 3.69 (s, 3H, H12), 3.64 (s, 2H, H7); **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 172.35 (1C, C8), 157.53 (1C, C6), 130.88 (1C, C4), 128.59 (1C, C2), 123.02 (1C, C5), 120.53 (1C, C3), 110.51 (1C, C1), 55.48 (1C, C13), 51.93 (1C, C12), 35.78 (1C, C7).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[349]

6.2.3.3 Synthese von 4-Methoxybenzyl-2-(2-methoxyphenyl)acetat (**212**)

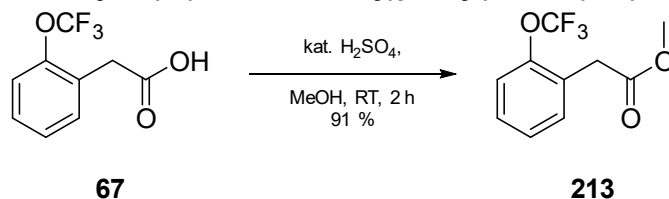


In einem Rundkolben wurden 1,99 g der **210** (12,00 mmol, 1,00 Äq.), 4,90 ml Triethylamin (36,00 mmol, 3,00 Äq.) und 2,78 ml 4-Methoxybenzylchlorid (20,40 mmol, 1,70 Äq.) in 12 ml Dimethylformamid (1M) gelöst. Die Reaktion wurde für 2 Tage bei Raumtemperatur gerührt und mit Wasser und EtOAc versetzt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc extrahiert (3 x 300 ml), die vereinigten organischen Phasen mit einer ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und bei reduziertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde chromatographisch über Kieselgel gereinigt (Cy/EtOAc, 0-10 % EtOAc). Es wurden 2,86 g **212** (9,98 mmol, 83 %) als farbloses Öl erhalten.

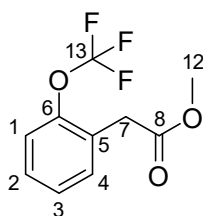


R_f = 0,61 (Cy/EtOAc, 4:1); **GC-MS**: t_R = 10.39 min; (EI, 70 eV) *m/z* 286 [M]⁺ (5), 137 (8), 121 (100), 91 (17), 77 (13); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.31 – 7.21 (m, 3H, H2/H3+H15+H19), 7.17 (d, ³J = 7.5, 1H, H4), 6.95 – 6.82 (m, 4H, H16+H18+H1+H2/H3), 5.08 (s, 2H, H13), 3.81 (s, 3H, H21), 3.74 (s, 3H, H12), 3.65 (s, 2H, H7); **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 171.82 (1C, C8), 159.52 (1C, C17), 157.53 (1C, C6), 130.90 (1C, C1), 129.99 (2C, C15+C19), 128.56 (1C, C2/C3), 128.37 (1C, C14), 123.07 (1C, C5), 120.48 (1C, C2/C3), 113.85 (2C, C16+C18), 110.42 (1C, C1), 66.14 (1C, C13), 55.35 (1C, C12/C21), 55.31 (1C, C12/C21), 36.10 (1C, C7); **FTIR** [ν in cm⁻¹]: 2961 (w), 2812 (w), 1745 (m), 1610 (w), 1591 (w), 1513 (m), 1501 (w), 1451 (w), 1373 (w); **HRMS (ESI)**: *m/z* berechnet für C₁₇H₁₈O₄ [M+H]⁺: 287.12778; gefunden: 287,12763 (0,54 ppm).

6.2.3.4 Synthese von Methyl-2-(2-(trifluormethoxy)phenyl)acetat (**213**)

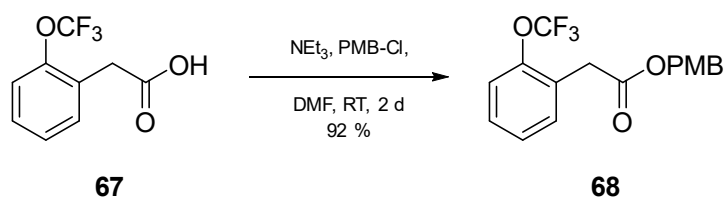


In einem Rundkolben wurden 2,20 g **67** (10,00 mmol, 1,00 Äq.) in 10 ml Methanol (1M) gelöst. 4 Tropfen konz. Schwefelsäure wurde zu dem Reaktionsgemisch gegeben, für 2 Stunden gerührt und mit Wasser und EtOAc versetzt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc extrahiert (3 x 20 ml), die vereinigten organischen Phasen mit einer ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und bei reduziertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde chromatographisch über Kieselgel gereinigt (Cy/EtOAc, 0-10 % EtOAc). Es wurden 2,13 g **213** (9,10 mmol, 91 %) als farbloses Öl erhalten.

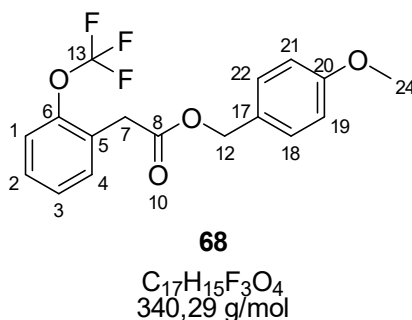


R_f = 0,38 (Cy/EtOAc, 9:1); **GC-MS**: *t_R* = 6.19 min; (EI, 70 eV) *m/z* 234 [M]⁺ (95), 175 (100), 109 (29), 109 (86); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.38 – 7.22 (m, 4H, H1-H4), 3.71 (s, 5H, H7+H12); **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 171.01 (1C, C8), 147.96 (1C, C6), 131.82 (1C, C4), 128.82 (1C, C2/C3), 126.96 (1C, C5), 126.84 (1C, C2/C3), 120.45 (1C, C1), 110.40 (1C, C13), 52.18 (1C, C12), 35.45 (1C, C7). **FTIR** [*ν* in cm⁻¹]: 2961 (w), 2956 (w), 2852 (w), 1743 (s), 1501 (w), 1315 (s), 1101 (s).

6.2.3.5 Synthese von 4-Methoxybenzyl-2-(2-(trifluormethoxy)phenyl)acetat (**68**)



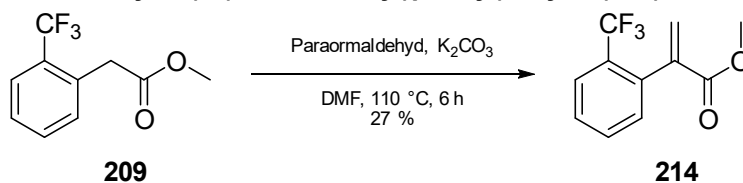
In einem Rundkolben wurden 5,00 g **67** (22,71 mmol, 1,00 Äq.), 9,44 ml Triethylamin (68,13 mmol, 3,00 Äq.) und 5,25 ml 4-Methoxybenzylchlorid (38,61 mmol, 1,70 Äq.) in 22,7 ml Dimethylformamid (1M) gelöst. Die Reaktion wurde für 2 Tage bei Raumtemperatur gerührt und mit Wasser und EtOAc versetzt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc extrahiert (3 x 40 ml), die vereinigten organischen Phasen mit einer ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und bei reduziertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde chromatographisch über Kieselgel gereinigt (Cy/EtOAc, 0-10 % EtOAc). Es wurden 6,94 g **68** (20,40 mmol, 92 %) als leicht gelbes Öl erhalten.



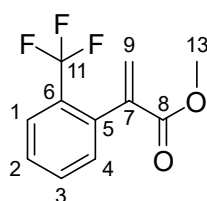
R_f = 0,58 (Cy/EtOAc, 4:1); **GC-MS**: t_R = 9.64 min; (EI, 70 eV) m/z 340 $[M]^+$ (17), 121 (100), 109 (9); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.36 – 7.21 (m, 6H, H1-4+H18+H22), 6.92 – 6.84 (m, 2H, H419+H21), 5.09 (s, 2H, H12), 3.81 (s, 3H, H24), 3.72 (s, 2H, H7); **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 170.66 (1C, C8), 159.81 (1C, C20), 147.97 (1C, C6), 132.05 (1C, C5-C8), 130.27 (2C, C18+C22), 128.93 (1C), 127.98 (1C, C17), 127.11 (1C, C5), 126.96 (1C, C), 123.39 (1C, C13), 120.51 (1C, C1), 114.05 (2C, C19+C21), 66.85 (1C, C12), 55.44 (1C, C24), 35.87 (1C, C7)

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[283]

6.2.3.6 Synthese von Methyl-2-(2-(trifluormethyl)phenyl)acrylat (**214**)



Entsprechend Synthesevorschrift **B** wurden 113 mg Paraformaldehyd (3,75 mmol), 278 mg K_2CO_3 (2,01 mmol, 1,50 Äq.) und 292 mg **209** (1,34 mmol) in 1,34 ml DMF (1M) für 6 h bei 110 °C erhitzt. Die Reaktion wurde entsprechend der Synthesevorschrift **B** aufgearbeitet. Das Rohprodukt wurde anschließend chromatographisch gereinigt (Cy/EtOAc, 0-10 % EtOAc). Es wurden 84 mg **214** (0,36 mmol, 27 %) (Lit.: 27 %)^[283] als farbloses Öl erhalten.

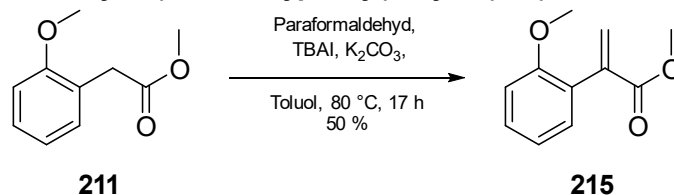


$\text{C}_{11}\text{H}_9\text{F}_3\text{O}_2$
230,18 g/mol

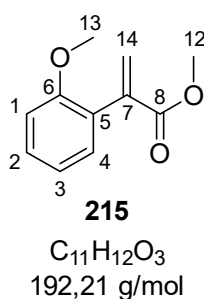
R_f = 0,31 (Cy/EtOAc, 4:1); **GC-MS**: t_R = 6.48 min; (EI, 70 eV) m/z (%) = 230 $[\text{M}]^+$ (78), 199 (19), 171 (63), 151 (100); **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.68 (d, J = 7.8 Hz, 1H, H1), 7.54 (t, 3J = 7.5 Hz, 1H, H3), 7.46 (t, 3J = 7.6 Hz, 1H, H2), 7.27 (d, 3J = 7.3 Hz, 1H, H4), 6.60 (d, 2J = 1.2 Hz, 1H, H9), 5.75 (d, 2J = 1.2 Hz, 1H, H9), 3.74 (s, 3H, H13); **$^{13}\text{C NMR}$** (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 166.59 (1C, C8), 139.34 (1C, C7), 135.87 (1C, C5), 132.15 (1C, C6), 131.45 (1C, C3), 131.45 (1C, C4), 129.61 (1C, C9), 128.18 (1C, C2), 126.13 (1C, C1), 122.71 (1C, C11), 52.30 (1C, C13).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[283]

6.2.3.7 Synthese von Methyl-2-(2-methoxyphenyl)acrylat (**215**)



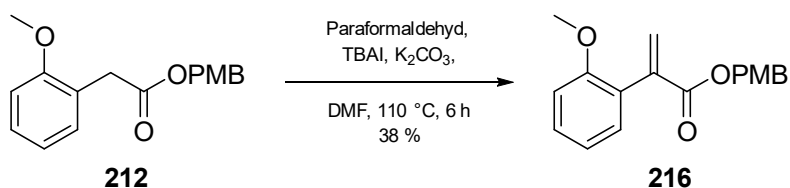
Entsprechend Synthesevorschrift **B** wurden 988 mg Paraformaldehyd (32,93 mmol), 4,87 g K_2CO_3 (35,28 mmol, 3,00 Äq.), 173 mg TBAI (0,47 mmol) und 2,12 g **211** (11,76 mmol) in 12 ml Toluol (1M) für 17 h bei 110 °C erhitzt. Die Reaktion wurde entsprechend der Synthesevorschrift **B** aufgearbeitet. Das Rohprodukt wurde anschließend chromatographisch gereinigt (Cy/EtOAc, 0-10 % EtOAc). Es wurden 1,13 g **215** (5,88 mmol, 50 %) (Lit.: 23 %) ^[283] als farbloses Öl erhalten.



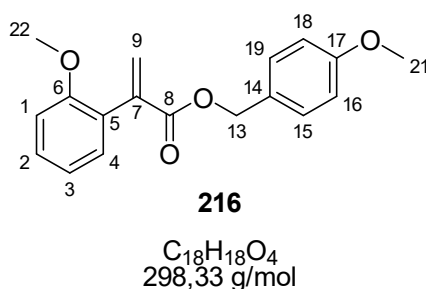
R_f = 0,36 (Cy/EtOAc, 4:1); **GC-MS**: t_R = 7.24 min; (EI, 70 eV) m/z (%) = 192 [M]⁺ (86), 160 (30), 133 (76), 105 (100); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.36 – 7.31 (m, 1H, H2), 7.22 (d, 3J = 7.5 Hz, 1H, H4), 6.97 (t, 3J = 7.5 Hz, 1H, H3), 6.89 (d, 3J = 8.2 Hz, 1H, H1), 6.29 (d, 2J = 1.5 Hz, 1H, H14), 5.74 (d, 2J = 1.5 Hz, 1H, H9), 3.79 (s, 3H, H13), 3.76 (s, 3H, H12); **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 168.11 (1C, C8), 156.92 (1C, C6), 139.86 (1C, C7), 130.06 (1C, C4), 129.85 (1C, C2), 127.05 (1C, C5), 126.47 (1C, C14), 120.73 (1C, C3), 110.82 (1C, C1), 55.66 (1C, C13), 52.10 (1C, C12).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein. ^[283]

6.2.3.8 Synthese von 4-Methoxybenzyl-2-(2-(trifluormethoxy)phenyl)acrylat (**216**)

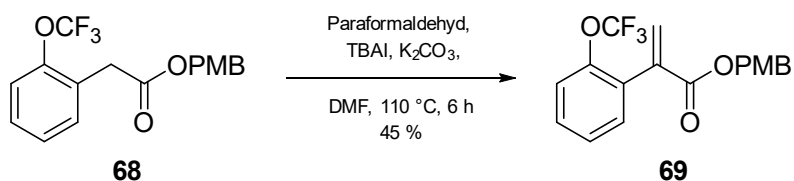


Entsprechend Synthesevorschrift **B** wurden 839 mg Paraformaldehyd (27,94 mmol), 2,07 g K_2CO_3 (14,97 mmol, 1,50 Äq.), 147 mg TBAI (0,40 mmol) und 2,86 g **212** (9,98 mmol) in 10 ml DMF (1M) für 6 h bei 110 °C erhitzt. Die Reaktion wurde entsprechend der Synthesevorschrift **B** aufgearbeitet. Das Rohprodukt wurde anschließend chromatographisch gereinigt (Cy/EtOAc, 0-10 % EtOAc). Es wurden 1,13 g **216** (3,79 mmol, 38 %) als leicht gelbes Öl erhalten.

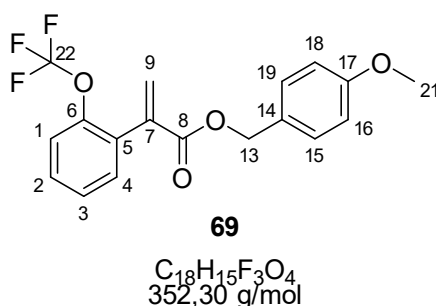


R_f = 0,35 (Cy/EtOAc, 4:1); **GC-MS**: t_R = 10.43 min; (EI, 70 eV) m/z 298 $[\text{M}]^+$ (4), 280 (9), 121 (100); **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.35 – 7.26 (m, 3H, H2+H15+H19), 7.21 (dd, 3J = 7.4, 4J = 1.7 Hz, 1H, H4), 6.95 (td, 3J = 7.5, 4J = 1.0 Hz, 1H, H3), 6.90 – 6.80 (m, 3H, H1+H16+H18), 6.28 (d, 2J = 1.5 Hz, 1H, H9), 5.74 (d, 2J = 1.5 Hz, 1H, H9), 5.16 (s, 2H, H13), 3.80 (s, 3H, H22), 3.62 (s, 3H, H21); **^{13}C NMR** (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 167.33 (1C, C8), 159.48 (1C, C17), 156.86 (1C, C6), 140.14 (1C, C5), 130.09 (2C, C15+C19), 130.08 (1C, C3), 129.80 (1C, C4), 128.44 (1C, C7), 127.02 (1C, C14), 126.40 (1C, C9), 120.61 (1C, C3), 113.77 (2C, C16+C18), 110.53 (1C, C1), 66.26 (1C, C13), 55.36 (1C, C22), 55.30 (1C, C21); **FTIR** [ν in cm^{-1}]: 2919 (w), 2837 (w), 1718 (s), 1612 (s), 1584 (m), 1514 (m), 1490 (s), 1302 (s), 1244 (s), 754 (s); **HRMS (ESI)**: m/z berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 299,12778; gefunden: 299,12772 (0,22 ppm).

6.2.3.9 Synthese von 4-Methoxybenzyl-2-(2-(trifluormethoxy)phenyl)acrylat (69)



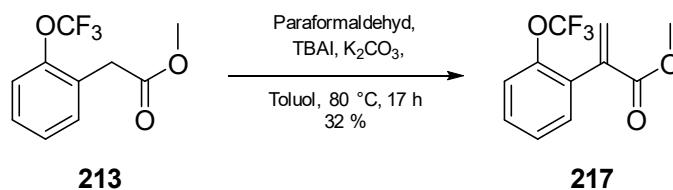
Entsprechend Synthesevorschrift **B** wurden 49 mg Paraformaldehyd (1,62 mmol), 120 mg K_2CO_3 (0,59 mmol, 1,50 Äq.), 9 mg TBAI (0,02 mmol) und 200 mg **68** (0,59 mmol) in 870 μl DMF (1M) für 6 h bei 110 $^\circ\text{C}$ erhitzt. Die Reaktion wurde entsprechend der Synthesevorschrift **B** aufgearbeitet. Das Rohprodukt wurde anschließend chromatographisch erhalten (Cy/EtOAc, 0-10 % EtOAc). Es wurden 138 mg **69** (0,39 mmol, 45 %) (Lit.: 45 %)^[283] als leicht gelbes Öl erhalten.



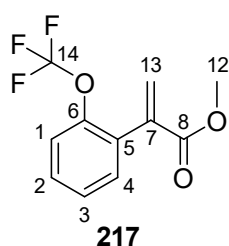
$R_f = 0,18$ (Cy/EtOAc, 4:1); **GC-MS**: $t_R = 9.64$ min; (EI, 70 eV) m/z 352 $[\text{M}]^+$ (69), 307 (21), 121 (100), 101 (14); **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.40 – 7.23 (m, 6H, H1-4+H15+H19), 6.89 – 6.83 (m, 2H, H16+H18), 6.50 (d, $^2J = 1.2$ Hz, 1H, H9), 5.83 (d, $^2J = 1.2$ Hz, 1H, H9), 5.17 (s, 2H, H13), 3.79 (s, 3H, H21); **$^{13}\text{C NMR}$** (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 165.91 (1C, C8), 159.58 (1C, C17), 146.73 (1C, C6), 137.81 (1C, C7), 131.15 (1C, C2/C3/C4), 130.71 (1C, C5), 130.00 (2C, C15+C19), 129.73 (1C, C2/C3/C4), 129.42 (1C, C9), 127.91 (1C, C14), 126.7 (1C, C2/C3/C4), 120.5 (1C, C1), 121.72 (1C, C22) 113.85 (2C, C16+C18), 66.83 (1C, C13), 55.27 (1C, C21).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[283]

6.2.3.10 Synthese von Methyl 2-(2-(trifluormethoxy)phenyl)acrylat (**217**)



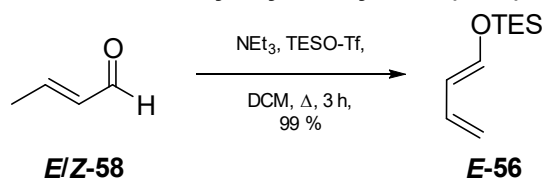
Entsprechend Synthesevorschrift **B** wurden 765 mg Paraformaldehyd (25,47 mmol), 3,77 g K_2CO_3 (27,28 mmol, 3,00 Äq.), 134 mg TBAI (0,36 mmol) und 2,13 g **213** (9,10 mmol) in 9 ml Toluol (1M) für 17 h bei 80 °C erhitzt. Die Reaktion wurde entsprechend der Synthesevorschrift **B** aufgearbeitet. Das Rohprodukt wurde anschließend chromatographisch gereinigt (Cy/EtOAc, 0-10 % EtOAc). Es wurden 716 mg **217** (2,91 mmol, 32 %) als farbloses Öl erhalten.



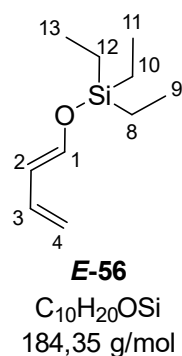
$\text{C}_{11}\text{H}_9\text{F}_3\text{O}_3$
246,18 g/mol

R_f = 0,15 (Cy/EtOAc, 4:1); **GC-MS**: t_R = 6.19 min; (EI, 70 eV) m/z 246 $[\text{M}]^+$ (95), 175 (100), 109 (29), 109 (86); **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.46 – 7.30 (m, 4H, H1-H4), 6.51 (d, 2J = 1.2 Hz, 1H, H13), 5.83 (d, 2J = 1.2 Hz, 1H, H13), 3.78 (s, 3H, H12); **$^{13}\text{C NMR}$** (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 166.53 (1C, C8), 146.77 (1C, C6) 137.65 (1C, C7), 131.07 (1C, C2/C3/C4), 130.65 (1C, C5) 129.76 (1C, C2/C3/C4), 129.40 (1C, C13), 126.61 (1C, C2/C3/C4), 119.95 (1C, C1), 52.31 (1C, C12); **FTIR** [ν in cm^{-1}]: 2961 (w), 2956 (w), 2852 (w), 1743 (s), 1455 (w), 1335 (s), 1175 (s) 647 (m); **HRMS (ESI)**: m/z berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{F}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 247,05765; gefunden: 247,05788 (0,91 ppm), m/z berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{F}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 269,03959; gefunden: 269,03976 (0,60 ppm).

6.2.3.11 Synthese von (*E*)-Buta-1,3-dien-1-yloxy-triethylsilan (**E-56**)



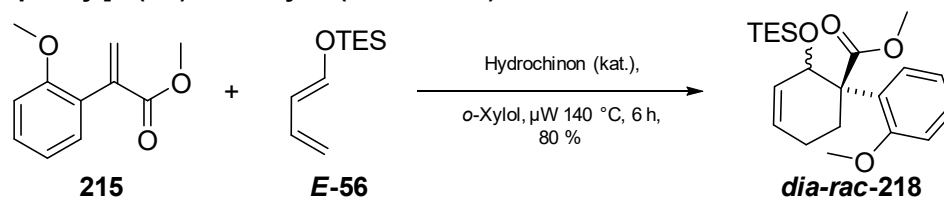
In einem Rundkolben wurden 4,12 ml **E/Z-58** (50,00 mmol, 1,00 Äq.) und 9,35 ml Triethylamin (67,35 mmol, 1,35 Äq.) in 50,00 ml Dichlormethan (1M) gelöst. Bei 0 °C wurden 11,31 ml Triethylsilyltrifluormethansulfonat (50,00 mmol, 1,00 Äq.) tropfenweise hinzugegeben und die Reaktion wurde unter Rückfluss (50 °C) gerührt. Nach 3 h wurde das Reaktionsgemisch mit Wasser und Dichlormethan versetzt. Die organische Phase wurde zweimal mit einer ges. NaHCO₃-Lösung und einmal mit einer ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und bei reduziertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde mit Pentan über eine mit Kieselgel gefüllte Vorsäule filtriert. Es wurden 9,11 g **E-56** (49,50 mmol, 99 %) (Lit.: 99 %)^[283] als farbloses Öl erhalten.



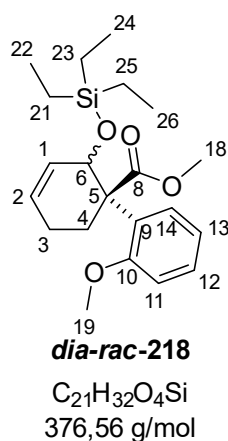
R_f = 0,32 (Cy); **GC-MS**: t_R = 5.35 min; (EI, 70 eV) m/z (%) = 184 [M]⁺ (56), 155 (29), 127 (100), 87 (53); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 6.58 (dq, ³*J* = 11.9, ⁴*J* = 0.7 Hz, 1H, H1), 6.22 (dddd, ³*J* = 17.0, ³*J* = 10.9, ⁴*J* = 0.6 Hz, 1H, H3), 5.73 (t, ³*J* = 11.9, 1H, H2), 5.07 – 4.74 (m, 2H, H4), 0.96 (m, 9H, H9+H11+H13), 0.75 – 0.48 (m, 6H, H8+H10+H12); **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 145.27 (1C, C1), 133.37 (1C, C3), 114.10 (1C, C2), 111.78 (1C, C4), 6.60 (3C, C9+C11+C13), 4.40 (3C, C8+C10+C12).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[283]

6.2.3.12 **Synthese von (1*R*,6*S*)/(1*R*,6*R*)-Methyl-2'-methoxy-6-((triethylsilyl)oxy)-3,6-dihydro-[1,1'-biphenyl]-1(2*H*)-carboxylat (*dia-rac*-218)**



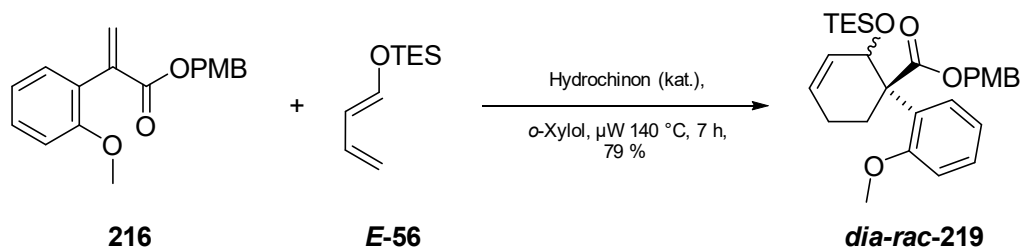
Entsprechend Synthesevorschrift **A** wurden 273 mg **E-56** (1,50 mmol) mit 96 mg **215** (0,50 mmol), Hydrochinon (kat.) in 0,50 ml *o*-Xylol 6 h bei 140 °C umgesetzt. Die Reaktion wurde entsprechend der Synthesevorschrift **A** aufgearbeitet. Das Rohprodukt wurde anschließend chromatographisch gereinigt (Cy/EtOAc: 0-10 % EtOAc). Es wurden 151 mg **dia-rac-218** (0,40 mmol, 80 %) (Lit.:62 %) ^[283] in einem *cis/trans*-Verhältnis von 6:1 als farbloses Öl erhalten.



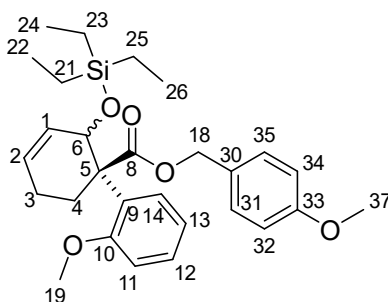
R_f = 0,58 (Cy/EtOAc, 4:1); **GC-MS**: *t_R* = 10.02 min und 10.27 min; (EI, 70 eV) *m/z* (%) = 376 [*M*]⁺ (1), 347 (64), 307 (15), 233 (6), 215 (16), 184 (100); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.23 – 6.79 (m, 4H, H11-H14), 6.01 – 5.74 (m, 2H, H1+H2), 4.72 – 4.56 (m, 1H, H6), 3.76 – 3.74 (m, 3H, H19), 3.61 – 3.57 (m, 3H, H18), 2.53 – 1.21 (m, 4H, H3+H4), 0.99 – 0.68 (m, 9H, H22+H24+H26), 0.74 – 0.15 (m, 6H, H21+H23+H25); **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 174.70 (1C, C8), 157.07 (1C, C10), 131.66;130.05 (1C, C1/C2), 129.32; (C9), 129.08;127.96 (1C, C12/C13/C14), 127.69 (1C, C1/C2), 127.69;126.90 (1C, C12/C13/C14), 119.92;120.26 (1C, C12/C13/C14), 110.94;110.13 (1C, C11), 68.54;66.19 (1C, C6), 55.29;54.90 (1C, C19), 53.11 (1C, C5), 51.49;51.38 (1C, C18), 26.88;23.07 (1C, C3/C4), 23.62;22.78 (1C, C3/C4), 6.89;6.72 (3C, C18-C20), 5.39/4.66 (3C, C15-C17).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein. ^[283]

6.2.3.13 **Synthese von (1*R*,6*S*)/(1*R*,6*R*)-4-Methoxybenzyl-2'-methoxy-6-((triethylsilyl)oxy)-3,6-dihydro-[1,1'-biphenyl]-1(2*H*)-carboxylat (*dia-rac*-219)**



Entsprechend Synthesevorschrift **A** wurden 1,51 g **E-56** (8,20 mmol) mit 815 mg **216** (2,73 mmol), Hydrochinon (kat.) in 2,73 ml *o*-Xylol 7 h bei 140 °C umgesetzt. Die Reaktion wurde entsprechend der Synthesevorschrift **A** aufgearbeitet. Das Rohprodukt wurde anschließend chromatographisch gereinigt (Cy/EtOAc: 0-10 % EtOAc). Es wurden 762 mg ***dia-rac*-219** (6,48 mmol, 79 %) in einem *cis/trans*-Verhältnis von 6:1 als leicht gelbliches Öl erhalten.

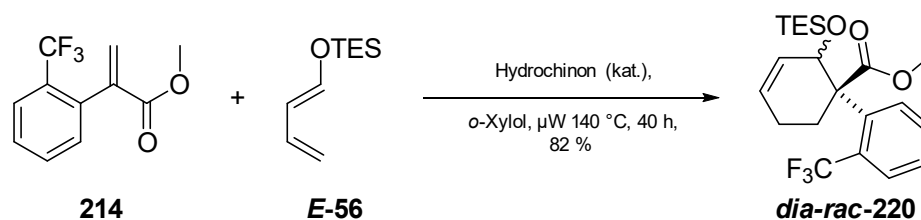


***dia-rac*-219**

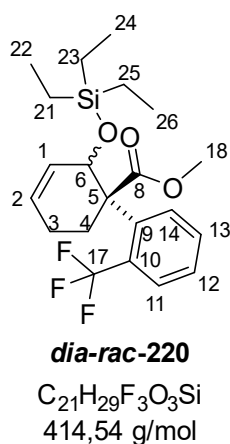
C₂₈H₃₈O₅Si
482,69 g/mol

R_f = 0,51 (Cy/EtOAc, 4:1); **GC-MS**: t_R = 12.93 min und 13.10 min; (EI, 70 eV) m/z (%) = 482 [M]⁺ (1), 413 (3), 215 (9), 184 (69), 121 (100); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.36 – 6.61 (m, 8H, H11-H14+H31+H32+H34+H35), 6.05 – 5.70 (m, 2H, H1+H5), 5.16 – 4.86 (m, 2H, H18), 4.80 – 4.57 (m, 1H, H6), 3.78 (m, 3H, H37), 3.44 (m, 3H, H19), 2.54 – 1.18 (m, 4H, H3+H4), 1.04 – 0.71 (m, 9H, H22+H24+H26), 0.66 – 0.09 (m, 6H, H21+H23+H25); **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 174.50 (1C, C8), 159.15 (1C, C33), 156.96 (1C, C10), 131.67 (1C, C1/C2), 129.78 (2C, C31+C35), 129.12 (1C, C9/C30), 129.07 (1C, C9/C30), 127.85 (1C, C1/C2/C12/C13/C14), 127.76 (1C, C1/C2/C12/C13/C14), 127.69 (1C, C1/C2/C12/C13/C14), 120.10;119.66 (1C, C12/C13/C14), 113.57 (2C, C32+C34), 110.42;109.73 (1C, C11), 68.64;65.86 (1C, C6), 65.38 (1C, C18), 55.28 (1C, C37), 54.63;54.37 (1C, C19), 53.38 (1C, C5), 23.48;23.19 (1C, C3/C4), 22.57 (1C, C3/C4), 6.95;6.71 (3C, C22+C24+C26), 5.44;4.64 (3C, C21+C23+C25); **FTIR** [ν in cm⁻¹]: 3366 (br), 2954 (w), 1712 (w), 1636 (s), 1515 (w), 1492 (w), 1461 (m), 1245 (s), 1174 (m), 1034 (m), 723 (s); **HRMS (ESI)**: m/z berechnet für C₂₈H₃₈O₅Si [M+H]⁺: 483,25612; gefunden: 483,25628 (0,32 ppm).

6.2.3.14 Synthese von (1*R*,6*S*)/(1*R*,6*R*)-Methyl-6-((triethylsilyl)oxy)-2'-(trifluormethyl)-3,6-dihydro-[1,1'-biphenyl]-1(2*H*)-carboxylat (*dia-rac*-220)



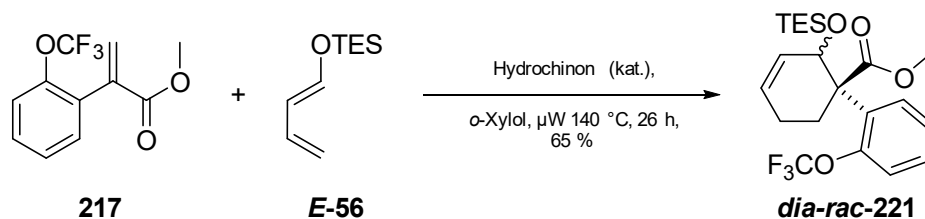
Entsprechend Synthesevorschrift A wurden 199 mg **E-56** (1,10 mmol) mit 84 mg **214** (0,37 mmol), Hydrochinon (kat.) in 0,40 ml *o*-Xylol 40 h bei 140 °C umgesetzt. Die Reaktion wurde entsprechend der Synthesevorschrift A aufgearbeitet. Das Rohprodukt wurde anschließend chromatographisch gereinigt (Cy/EtOAc: 0-10 % EtOAc). Es wurden 124 mg ***dia-rac*-220** (0,30 mmol, 82 %) (Lit.:82 %)^[283] in einem *cis/trans*-Verhältnis von 6:5 als farbloses Öl erhalten.



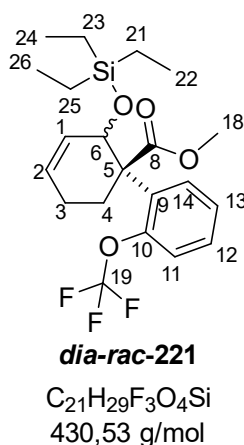
$R_f = 0,64$ (Cy/EtOAc, 4:1). **GC-MS**: $t_R = 9.72$ min und 9.99 min; (EI, 70 eV) m/z (%) = 414 $[\text{M}]^+$ (1), 385 (100), 211 (13), 184 (25), 155 (62) 127 (25). **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.98 – 7.04 (m, 4H, H9-H12), 6.01 – 5.47 (m, 2H, H1+H2), 4.86 – 4.63 (m, 1H, H6), 3.54 (m, 3H, 18), 2.51 – 1.73 (m, 4H, H3+H4), 0.89 – 0.76 (m, 9H, H22+H24+H26), 0.56 – 0.31 (m, 6H, H21+H23+H25); **$^{13}\text{C NMR}$** (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 174.95;174.67 (1C, C8), 137.87 (1C, C9), 132.05;130.66 (1C, C1/C2), 130.93 (1C, C12/C13/C14), 130.35;130.11 (1C, C12/C13/C14), 128.29;128.02 (1C, C11), 127.41;127.21 (1C, C1/C2), 127.20;126.84 (1C, C12/C13/C14), 126.31 (1C, C10/C17), 125.92 (1C, C10/C17), 69.64;64.83 (1C, C6), 55.94;55.19 (1C, C5), 51.79;51.59 (1C, C18), 24.00;23.39 (1C, C3/C4), 22.73;22.78 (1C, C3/C4), 6.83;6.69 (3C, C22/C24/C26), 5.38;4.83 (3C, C21/C23/C25).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[283]

6.2.3.15 **Synthese von (1*R*,6*S*)/(1*R*,6*R*)-Methyl-((triethylsilyl)oxy)-2'-(trifluormethoxy)-3,6-dihydro-[1,1'-biphenyl]-1(2*H*)-carboxylat (*dia-rac*-221)**

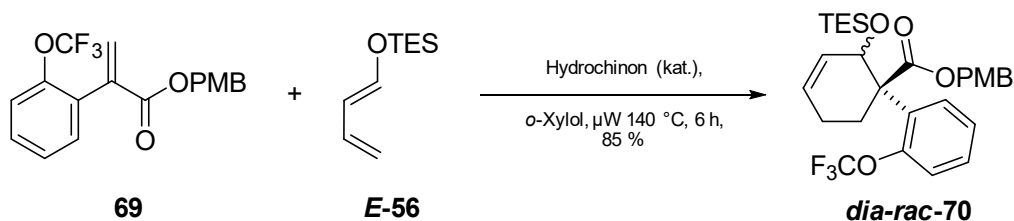


Entsprechend Synthesevorschrift **A** wurden 1,63 g **E-56** (8,88 mmol) mit 728 mg **217** (2,96 mmol), Hydrochinon (kat.) in 3,00 ml *o*-Xylol 26 h bei 140 °C umgesetzt. Die Reaktion wurde entsprechend der Synthesevorschrift **A** aufgearbeitet. Das Rohprodukt wurde anschließend chromatographisch gereinigt (Cy/EtOAc: 0-10 % EtOAc). Es wurden 828 mg ***dia-rac*-221** (1,92 mmol, 65 %) in einem *cis/trans*-Verhältnis von 7:5 als farbloses Öl erhalten.

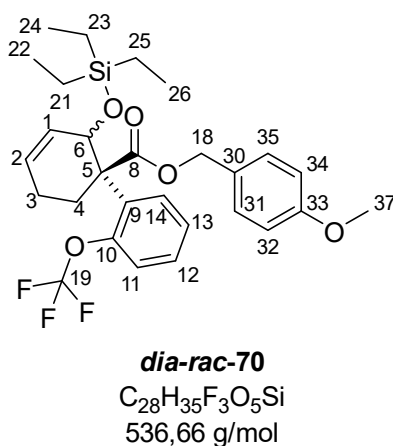


R_f = 0,54 (Cy/EtOAc, 4:1); **GC-MS**: t_R = 9.41 min und 9.64 min; (EI, 70 eV) *m/z* 430 [M]⁺ (1), 401 (84), 109 (29), 184 (100), 161 (34), 127 (16); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.59 – 6.98 (m, 4H, H11-H14), 6.04 – 5.68 (m, 2H, H1+H2), 4.82 – 4.54 (m, 1H, H6), 3.63 (m, 3H, H18), 2.55 – 1.74 (m, 4H, H3+H4), 1.07 – 0.68 (m, 9H, H22+H24+H26), 0.68 – 0.24 (m, 6H, H21+H23+H25); **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 173.74 (1C, C8), 147.84 (1C, C9), 131.93;129.77 (1C, C1/C2), 130.54;129.10 (1C, C11/C12/C13/C14), 128.32;127.99 (1C, C11/C12/C13/C14), 127.37;127.18 (1C, C1/C2), 125.17;125.11 (1C, C11/C12/C13/C14), 121.71 (1C, C19), 117.72;116.89 (1C, C11/C12/C13/C14), 68.34;67.28 (1C, C6), 51.75;51.64 (C1, C18), 26.50;23.31 (1C, C3/C4), 23.42;22.87 (1C, C3/C4), 6.84;6.63 (3C, C22+C24+C26), 5.37;4.78 (3C, C21+C23+C25); **FTIR** [ν in cm⁻¹]: 2954 (m), 2913 (m), 2878 (m), 1754 (s), 1733 (m), 1493 (w), 1451 (w), 1393 (w), 1252 (s), 1170 (s), 743 (s), 727 (s); **HRMS (ESI)**: *m/z* berechnet für C₂₁H₂₉F₃O₄Si [M+H]⁺: 431,18599; gefunden: 431,18597 (0,06 ppm).

6.2.3.16 **Synthese von (1*R*,6*S*)/(1*R*,6*R*)-4-Methoxybenzyl-6-((triethylsilyl)oxy)-2'-(trifluormethoxy)-3,6-dihydro-[1,1'-biphenyl]-1(2*H*)-carboxylat (*dia-rac*-70)**



Entsprechend Synthesevorschrift **A** wurden 143 mg **E-56** (0,78 mmol) mit 94 mg **69** (0,26 mmol), Hydrochinon (kat.) in 0,30 ml *o*-Xylol 6 h bei 140 °C umgesetzt. Die Reaktion wurde entsprechend der Synthesevorschrift **A** aufgearbeitet. Das Rohprodukt wurde anschließend chromatographisch gereinigt (Cy/EtOAc: 0-10 % EtOAc). Es wurden 118 mg ***dia-rac*-70** (0,22 mmol, 85 %) (Lit.:85 %) ^[283] in einem *cis/trans*-Verhältnis von 7:5 als leicht gelbliches Öl erhalten.

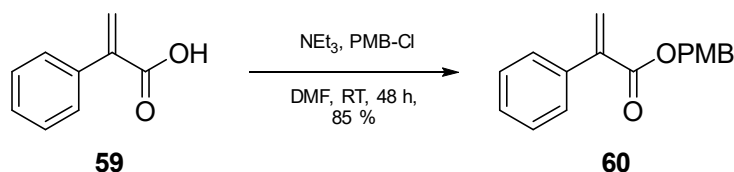


R_f = 0.55 (Cy/EtOAc, 4:1); **GC-MS**: *t_R* = 12.15 min und 12.25 min; (EI, 70 eV) *m/z* (%) = 536 [*M*]⁺ (6), 415 (3), 255 (2), 184 (17), 121 (100); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.51 – 6.74 (m, 8H, H11-H14+H31+H32+H34+H35), 6.06 – 5.63 (m, 2H, H1+H2), 5.29 – 4.82 (m, 2H, H18), 4.70 (m, 1H, H6), 3.79 (m, 3H, H37), 2.50 – 1.64 (m, 4H, H3+H4), 0.82 (m, 9H, H22+H24+H26), 0.65 – 0.16 (m, 6H, H21+H23+H25); **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 174.15;173.34 (1C, C8), 159.30;159.20 (1C, C33) 147.71;147.60 (1C, C10), 131.97;129.23 (1C, C1/C2), 131.33;131.32 (1C, C9), 130.41;130.04 (2C, C31+C35), 129.71;129.54 (1C, C12/C13/C14), 128.26;127.94 (1C, C12/C13/C14) 128.18;128.13 (1C, C30), 127.35;127.24 (1C, C1/C2), 125.15;125.09 (1C, C12/C13/C14), 121.67 (1C, 19), 117.57;116.82 (1C, C11), 113.65;113.63 (2C, C32+C34), 68.44;66.67 (1C, C6), 66.39;66.14 (1C, C18), 55.36;55.13 (1C, C37), 53.57;53.10 (1C, C5), 26.17;23.26 (1C, C3/C4), 23.23;22.95 (1C, C3/C4), 6.92;6.62 (3C, C22+C24+C26), 5.43;4.78 (3C, C21+C23+C25).

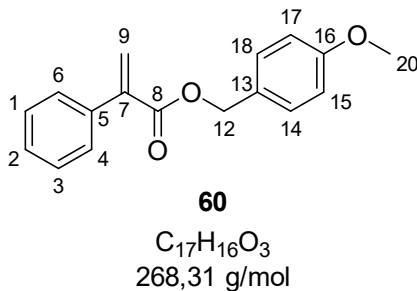
Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein. ^[283]

6.2.4 Resynthese der etablierten DAR-Route

6.2.4.1 Synthese von 4-Methoxybenzyl 2-phenylacrylat (60)



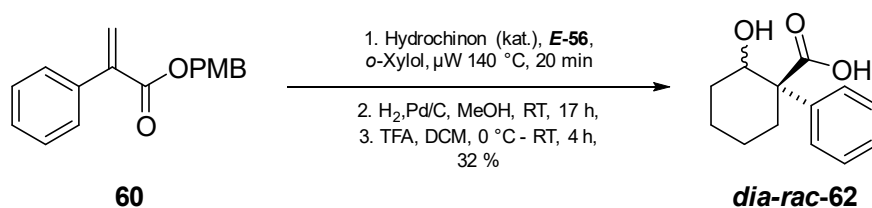
In einem Rundkolben wurden 445 mg **59** (3,00 mmol, 1,00 Äq.), 1,25 ml Triethylamin (9,00 mmol, 3,00 Äq.) und 0,69 ml 4-Methoxybenzylchlorid (5,10 mmol, 1,70 Äq.) in 3 ml Dimethylformamid (1M) gelöst. Die Reaktion wurde für 2 Tage bei Raumtemperatur gerührt und mit Wasser und EtOAc versetzt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc extrahiert (3 x 30 ml), die vereinigten organischen Phasen mit einer ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und bei reduziertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde chromatographisch über Kieselgel gereinigt (Cy/EtOAc, 0-10 % EtOAc). Es wurden 681 mg **60** (2,55 mmol, 85 %) (Lit.: 75 %)^[283] als farbloses Öl erhalten.



R_f = 0,60 (Cy/EtOAc, 4:1); **GC-MS**: t_R = 10.21 min; (EI, 70 eV) m/z 268 $[\text{M}]^+$ (13), 121 (100), 103 (15), 77 (13); **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.43 – 7.38 (m, 2H, H1+H3), 7.37 – 7.30 (m, 5H, H2+H4+H6+H14+H18), 6.89 (d, 3J = 8.7 Hz, 2H, H15+H17), 6.35 (s, 1H, H9), 5.89 (s, 1H, H9), 5.20 (s, 2H, H12), 3.79 (s, 3H, 20); **^{13}C NMR** (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 166.82 (1C, C8), 159.86 (1C, C16), 141.52 (1C, C7), 136.68 (1C, C5), 130.15 (2C, C14+C18), 128.49 (2C, C1+C3), 128.24 (1C, C2), 128.19 (2C, C4+C6), 126.98 (1C, C9), 114.34 (2C, C15+C17), 66.71 (1C, C12), 55.37 (1C, C20).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[283]

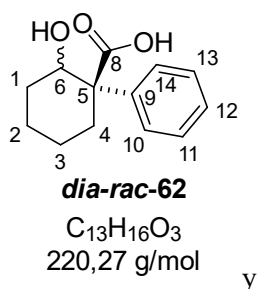
6.2.4.2 Synthese von (1*R*,6*S*)/(1*R*,6*R*)-6-Hydroxy-3,6-dihydro-[1,1'-biphenyl]-1(2*H*)-carbonsäure (*dia-rac*-62)



Entsprechend Synthesevorschrift **A** wurden 1,72 g **E-56** (9,32 mmol) mit 626 mg **60** (2,33 mmol), Hydrochinon (kat.) in 9,32 ml *o*-Xylol 20 Minuten bei 140 °C umgesetzt. Die Reaktion wurde entsprechend der Synthesevorschrift **A** aufgearbeitet.

In einem Rundkolben unter Argon-Atmosphäre wurde das Rohprodukt in 23 ml Methanol (0,1M) gelöst, eine Spatelspitze Palladium auf aktivierter Kohle hinzugegeben und der Kolben mit Wasserstoff geflutet. Die Suspension wurde für 17 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

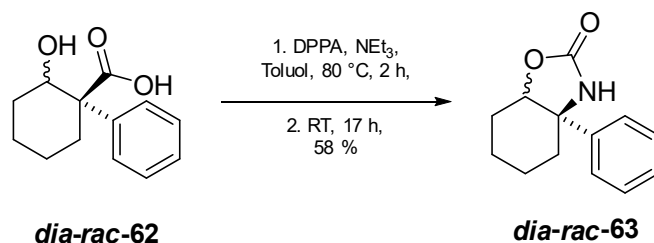
Das Rohprodukt wurde in 23 ml Dichlormethan (0,1M) gelöst. Bei 0 °C wurden 1,70 ml Trifluoressigsäure (23,00 mmol, 10,00 Äq.) zum Reaktionsgemisch gegeben. Nach 4 h wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand wurde chromatographisch über Kieselgel gereinigt (Cy/EtOAc, 0-40 % EtOAc). Es wurden 165 mg ***dia-rac*-62** (0,75 mmol, 32 %) in einem *cis/trans*-Verhältnis von 1:1 als farbloses Öl erhalten.



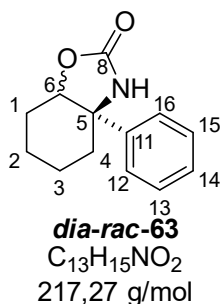
R_f = 0,10 (Cy/EtOAc, 4:1); **LC-MS**: *t_R* = 2.04 min und 2.50 min; (ESI⁻, 3,2 kV) *m/z* 219 [M-H]⁻, 439 [2M-H]⁻; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.51 – 7.38 (m, 2H, H10+H14), 7.40 – 7.33 (m, 2H, H11+H13), 7.27 – 7.19 (m, 1H, H12), 4.75 – 4.56 (m, 1H, H6), 2.43 – 1.37 (m, 8H, H1-4); **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 178.15/178.01 (1C, C8), 143.62/142.48 (1C, C9), 129.53/129.41 (2C, C11+C13), 127.89 (2C, C10+C14), 127.92/127.54 (1C, C12), 73.84/71.13 (1C, C6), 57.48/55.84 (1C, C5), 33.01/31.89 (1C, C1/C2/C3/C4), 27.80 (1C, C1/C2/C3/C4), 24.71/24.08 (1C, C1/C2/C3/C4), 23.83/20.20 (1C, C1/C2/C3/C4).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[283]

6.2.4.3 Synthese von (1*R*,6*S*)/(1*R*,6*R*)-(3a-Phenylhexahydrobenzo[d]oxazol-2(3*H*)-on (*dia-rac*-63)



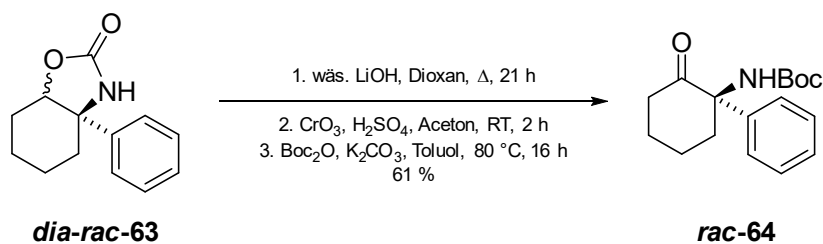
In einem Rundkolben wurden 146 mg ***dia-rac*-62** (0,66 mmol, 1,00 Äq.) in 6,60 ml Toluol (0,1M) gelöst, 274 µl Triethylamin (1,98 mmol, 3,00 Äq.) und 429 µl Diphenylphosphorylazid (1,98 mmol, 3,00 Äq.) wurden zu dem Reaktionsgemisch gegeben und für 2 h bei 80 °C gerührt. Danach wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und für weitere 17 h gerührt. Anschließend wurden 10 ml Wasser dazu gegeben und die wässrige Phase wurde mit EtOAc extrahiert (3 x 10 ml), die vereinigten organischen Phasen mit einer ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und bei reduziertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde chromatographisch über Kieselgel gereinigt (Cy/EtOAc, 0-60 % EtOAc). Es wurden 83 mg ***dia-rac*-63** (0,38 mmol, 58 %) in einem *cis/trans*-Verhältnis von 1:1,5 als leicht gelbliches Öl erhalten.



R_f = 0,41 (Cy/EtOAc, 4:1); **LC-MS**: *t_R* = 2.46 min und 2.62 min; (ESI⁺, 3,2 kV) *m/z* 218 [M+H]⁺; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.51 – 7.38 (m, 2H, H10+H14), 7.59 – 7.51 (m, 2H, H12+H16), 7.48 – 7.27 (m, 3H, H13-H15), 5.28 (m, 1H, NH), 4.70 – 4.47 (m, 1H, H6), 2.81 – 2.71 (m, 1H, H4), 2.37 – 2.00 (m, 2H, H1/H2/H3), 1.89 – 1.76 (m, 2H H1/H2/H3+H4), 1.71 – 1.51 (m, 2H, H1/H2/H3), 1.36 – 1.17 (m, 1H, H1/H2/H3). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 160.29 (1C, C8), 143.38 (1C, C11), 129.49 (2C, C13+C15), 128.22 (1C, C14), 126.59 (2C, C12+C16), 87.46 (1C, C6), 33.94 (1C, C4), 24.68 (1C, C1/C2/C3), 24.27 (1C, C1/C2/C3), 21.84 (1C, C1/C2/C3).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[283]

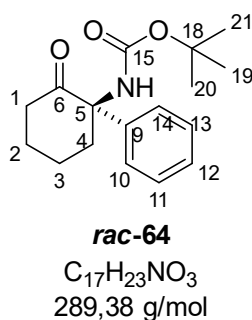
6.2.4.4 Synthese von *tert*-Butyl-(±)-(2-oxo-1-phenylcyclohexyl)carbamat (*rac*-64)



In einem Rundkolben wurden 53 mg ***dia-rac-63*** (0,24 mmol, 1,00 Äq.) in einem Dioxan (5,00 ml, 0,05M)/Wasser (3,33 ml, 0,08M) Gemisch gelöst, mit 133 mg LiOH·H₂O (3,17 mmol, 13,00 Äq.) versetzt und für 21 h unter Rückfluss gerührt. Danach wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, 10 ml Wasser hinzugefügt, die wässrige Phase mit EtOAc extrahiert (3 x 10 ml), die vereinigten organischen Phasen mit einer ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und bei reduziertem Druck vom Lösungsmittel befreit.

Der Rückstand wurde in 5,00 ml (0,05M) Aceton gelöst und bei 0 °C mit 0,51 ml einer 2M-Lösung CrO₃ in H₂SO₄ (1,01 mmol, 4,15 Äq.) tropfenweise versetzt. Nach 2 h bei Raumtemperatur wurde die Reaktion mit Zugabe von 15 ml Isopropanol beendet. Der pH-Wert wurde mit 2M NaOH-Lösung auf pH = 12 eingestellt und die wässrige Phase wurde mit Diethylether extrahiert (3 x 10 ml), die vereinigten organischen Phasen mit einer ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und bei reduziertem Druck vom Lösungsmittel befreit.

Der Rückstand wurde in 2,80 ml Toluol gelöst, mit 101 mg K₂CO₃ (0,73 mmol, 3,00 Äq.) und 78 µl Boc₂O (0,37 mmol, 1,50 Äq.) versetzt und bei 80 °C für 17 h gerührt. Danach wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, 20 ml Wasser hinzugefügt, die wässrige Phase mit EtOAc extrahiert (3 x 15 ml), die vereinigten organischen Phasen mit einer ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und bei reduziertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde chromatographisch über Kieselgel gereinigt (Cy/EtOAc, 0-20 % EtOAc). Es wurden 43 mg ***rac-64*** (0,15 mmol, 61 %) als farbloses Öl erhalten.

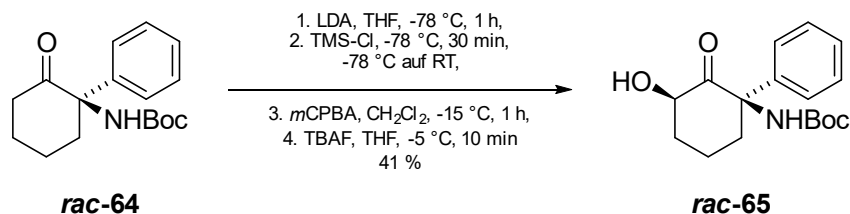


R_f = 0,68 (Cy/EtOAc, 4:1); **LC-MS**: t_R = 3.86 min; (ESI⁺, 3,2 kV) m/z 290 [M+H]⁺, 190 [M-Boc+H]⁺; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.43 – 7.25 (m, 5H, H10-14), 6.41 (s, 1H, NH), 3.68 – 3.56 (m, 1H, H4), 2.43 – 2.19 (m, 2H, H1), 2.13 – 1.93 (m, 2H, H4+H2), 1.92 – 1.80 (m, 2H, H3), 1.84 – 1.70

(m, 1H, H2), 1.31 (s, 9H, H19-21); ^{13}C **NMR** (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 207.85 (1C, C6), 154.24 (1C, C15), 138.19 (1C, C9), 128.74 (2C, C10+C14), 127.69 (1C, C12), 126.01 (2C, C11+C13), 79.16 (1C, C18), 65.98 (1C, C5), 38.83 (1C, C1), 35.93 (1C, C4), 28.70 (3C, C19-C21), 28.33 (1C, C2), 22.60 (1C, C3).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[283]

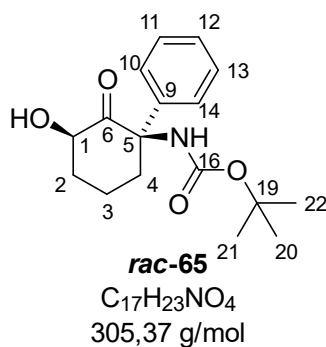
6.2.4.5 **Synthese von *tert*-Butyl-((±)-(1*R*,3*R*)-3-hydroxy-2-oxo-1-phenylcyclohexyl)carbamat (*rac*-65)**



In einem mit Argon bestickten Rundkolben wurden 40 mg ***rac*-64** (0,14 mmol, 1,00 Äq.) in 280 µl trockenem Tetrahydrofuran (0,2M) gelöst und bei -78 °C gerührt. Tropfenweise wurden 180 µl einer 2M LDA-Lösung (0,36 mmol, 2,60 Äq) in THF dazugegeben. Nach 1 h bei -78 °C wurden 46 µl TMS-Cl (0,36 mmol, 2,60 Äq.) hinzugegeben und für weitere 30 Minuten bei -78 °C gerührt. Danach wurde über 1 h auf Raumtemperatur erwärmt. Die Reaktion wurde mit der Zugabe von 5 ml gesättigter NH₄Cl-Lösung beendet. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc extrahiert (3 x 5 ml), die vereinigten organischen Phasen mit einer ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und bei reduziertem Druck vom Lösungsmittel befreit.

Das Rohprodukt wurde in 1,40 ml Dichlormethan (0,1M) gelöst und 26 mg *m*CPBA (0,15 mmol, 1,10 Äq) wurde bei -15 °C hinzugegeben. Nach einer Stunde war das Edukt verbraucht (DC Kontrolle) und die Reaktion wurde nach erwärmen auf Raumtemperatur mit 10 ml Dichlormethan verdünnt und für weitere 30 Minuten gerührt. Danach wurde gesättigte Na₂SO₃-Lösung hinzugegeben und die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ extrahiert (3 x 5 ml), die vereinigten organischen Phasen mit einer ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und bei reduziertem Druck vom Lösungsmittel befreit.

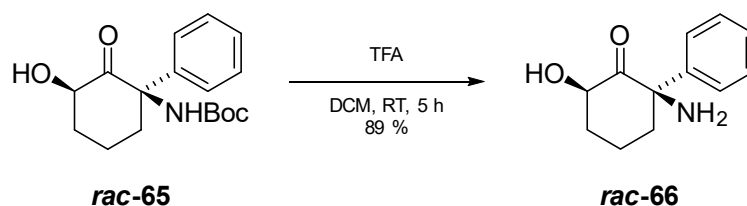
Das Rohprodukt wurde in 1,40 ml THF (0,1M) bei -5 °C mit 165 µl einer 1M TBAF-Lösung (0,17 mmol, 1,20 Äq.) in THF für 10 Minuten gerührt. Anschließend wurde ges. NaHCO₃-Lösung zum Reaktionsgemisch gegeben und die wässrige Phase wurde mit EtOAc extrahiert (3 x 5 ml), die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und bei reduziertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde chromatographisch über Kieselgel gereinigt (Cy/EtOAc, 0-20 % EtOAc). Es wurden 18 mg ***rac*-65** (0,06 mmol, 41 %) (Lit.: 75 %)^[305] als gelblicher Feststoff erhalten.



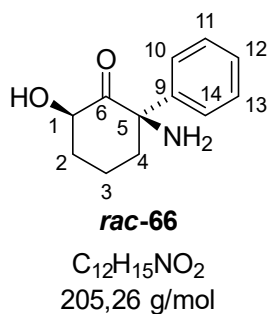
$R_f = 0,25$ (Cy/EtOAc, 4:1); **LC-MS**: $t_R = 3.08$ min; (ESI⁺, 3,2 kV) m/z 306 [M+H]⁺, 206 [M-Boc+H]⁺; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.35 – 7.31 (m, 2H, H11+H13), 7.30 – 7.27 (m, 3H, H10+H12+H14), 6.21 (s, 1H, NH), 4.07 (dd, ³ $J = 12.7$, ³ $J = 6.5$ Hz, 1H, H1), 3.65 – 3.54 (m, 1H, H4), 3.45 (s, 1H, OH), 2.40 – 2.36 (m, 1H, H2), 2.12 – 1.96 (m, 1H, H4), 1.91 – 1.78 (m, 2H, H3), 1.67 – 1.51 (m, 1H, H2), 1.31 (s, 9H, H20-22); **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 208.87 (1C, C6), 137.25 (1C, C9), 129.1 (2C, C11+C13), 128.12 (1C, C12), 127.42 (2C, C10+C14), 79.36 (1C, C19), 72.80 (1C, C1), 66.11 (1C, C5), 37.73 (1C, C2), 36.14 (1C, C4), 28.48 (3C, C20-C22), 19.81 (1C, C3).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[305]

6.2.4.6 Synthese von (±)-(2R,6R)-2-Amino-6-hydroxy-2-phenylcyclohexan-1-on (*rac*-66)



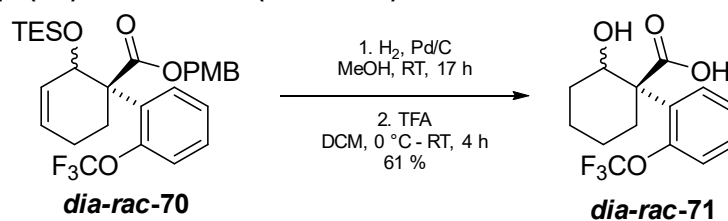
In einem Rundkolben wurden 15 mg *rac*-65 (0,05 mmol, 1,00 Äq.) in 1,00 ml Dichlormethan gelöst und 37 µl Trifluoressigsäure (0,50 mmol, 10,00 Äq.) hinzugegeben. Nach 3 h rühren bei Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel bei reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in einer 1:1 Mischung ges. NaHCO₃-Lösung und ges. K₂CO₃-Lösung aufgenommen und mit EtOAc (3 x 5 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und bei reduziertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde chromatographisch über Kieselgel gereinigt (Cy/EtOAc, 0-100 % EtOAc). Es wurden 9 mg *rac*-66 (0,05 mmol, 89 %) als gelblicher Feststoff erhalten.



R_f = 0,10 (Cy/EtOAc, 1:1); **LC-MS**: t_R = 0.79 min; (ESI⁺, 3,2 kV) *m/z* 206 [M+H]⁺; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.41 – 7.36 (m, 2H, H11/H13), 7.331 – 7.26 (m, 1H, H12), 7.25 – 7.18 (m, 2H, H10/H14), 4.21 (dd, ³J = 12.2, ³J = 7.0 Hz, 1H, H1), 2.99 – 2.90 (m, 1H, H4), 2.38 – 2.22 (m, 1H, H2), 1.80 – 1.67 (m, 3H, H3/H4), 1.59 – 1.43 (m, 1H, H2); **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 208.87 (1C, C6), 137.25 (1C, C9), 129.1 (2C, C11+C13), 128.12 (1C, C12), 127.42 (2C, C8+C12), 79.36 (1C, C19), 72.80 (1C, C1), 66.11 (1C, C5), 37.73 (t1C, C2), 36.14 (1C, C4), 28.48 (3C, C20-C22), 19.81 (1C, C3); 214.53 (1C, C6), 141.11 (1C, C9), 129.75 (2C, C11+C13), 128.35 (1C, C12), 126.17 (2C, C10+C14), 73.69 (1C, C1), 67.08 (1C, C5), 39.80 (1C, C4), 37.74 (1C, C2), 19.57 (1C, C3).

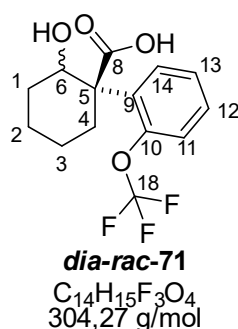
Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[283]

6.2.4.7 **Synthese von (1*R*,6*S*)/(1*R*,6*R*)-6-Hydroxy-2'-(trifluormethoxy)-3,6-dihydro-[1,1'-biphenyl]-1(2*H*)-carbonsäure (*dia-rac*-71)**



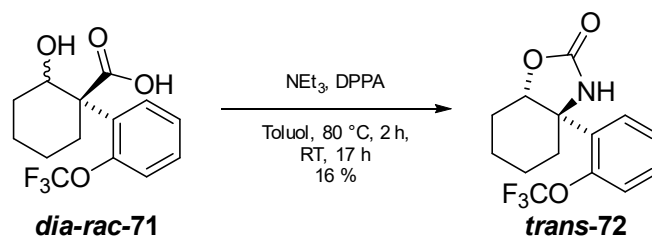
In einem mit Argon gefluteten Rundkolben wurden 713 mg ***dia-rac*-70** (1,33 mmol, 1,00 Äq.) in 13 ml Methanol (0,1M) gelöst, eine Spatelspitze Palladium auf aktivierter Kohle hinzugegeben und der Kolben mit Wasserstoff geflutet. Die Suspension wurde für 17 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Das Rohprodukt wurde in 13 ml Dichlormethan (0,1M) gelöst. Bei 0 °C wurden 987 µl Trifluoressigsäure (13,00 mmol, 10,00 Äq.) zum Reaktionsgemisch gegeben. Nach 4 h wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand wurde chromatographisch über Kieselgel gereinigt (Cy/EtOAc, 0-40 % EtOAc). Es wurden 223 mg ***dia-rac*-71** (0,81 mmol, 61 %) in einem *cis/trans*-Verhältnis von 7:5 als farbloses Öl erhalten.

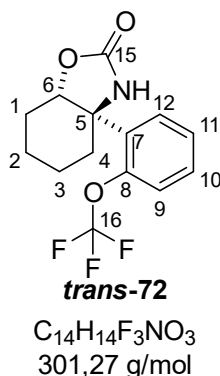


R_f = 0,14 (Cy/EtOAc 1:1); **LC-MS**: t_R = 3.14 und 3.52 min; (ESI, 3,2 kV) m/z 303 [M-H]⁻, 607 [2M-H]⁻; **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.57 – 7.43 (m, 1H, H14), 7.22 (m, 3H, H12-H14), 4.47 – 4.04 (m, 1H, H6), 2.35 – 1.12 (m, 8H, H1-H4); **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 180.12;179.76 (1C, C8), 147.94;147.77 (1C, C10), 132.65;131.91 (1C, C9), 129.96;128.90 (1C, C14), 129.07;128.75 (1C, C12/C13), 126.36;126.06 (1C, C11/C12), 121.72;119.14 (1C, C18), 118.60;118.18 (1C, C11), 73.24;68.51 (1C, C6), 55.12;53.59 (1C, C5), 34.12;29.32 (1C, C4), 31.69;29.22 (1C, C1/C2/C3), 24.09;22.19 (1C, C1/C2/C3), 22.04;20.04 (1C, C1/C2/C3); **FTIR** [ν in cm⁻¹]: 2932 (m), 2868 (m), 1781 (s), 1709 (m), 1451 (s), 1249 (s), 1212 (s), 1162 (s), 757 (m); **HRMS (ESI)**: m/z berechnet für C₁₄H₁₅F₃O₄ [M+Na]⁺: 327,08146; gefunden: 327,08173 (0,80 ppm).

6.2.4.8 Synthese von (±)-(3a*R*,7a*S*)-3a-(2-(Trifluormethoxy)phenyl)hexahydrobenzo[d]oxazol-2(3H)-on (*trans*-72)

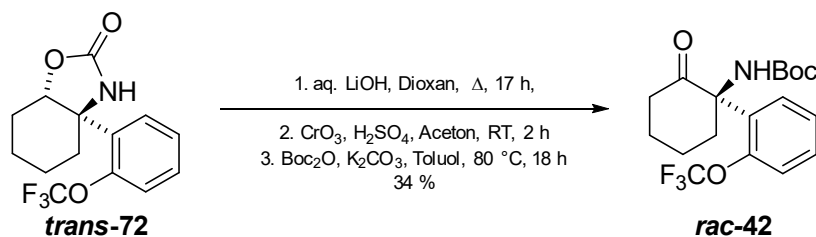


In einem Rundkolben wurden 223 mg ***dia-rac-71*** (0,73 mmol, 1,00 Äq.) in 7,30 ml Toluol (0,1M) gelöst, 305 µl Triethylamin (2,20 mmol, 3,00 Äq.) und 473 µl Diphenylphosphorylazid (2,20 mmol, 3,00 Äq.) wurden zu dem Reaktionsgemisch gegeben und für 2 h bei 80 °C gerührt. Danach wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und für weitere 17 h gerührt. Anschließend wurden 10 ml Wasser dazu gegeben und die wässrige Phase wurde mit EtOAc extrahiert (3 x 10 ml), die vereinigten organischen Phasen mit einer ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und bei reduziertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde chromatographisch über Kieselgel gereinigt (Cy/EtOAc, 0-60 % EtOAc). Es wurden 36 mg ***trans-72*** (0,12 mmol, 16 %) als *trans* Produkt als leicht gelbliches Öl erhalten.



R_f = 0,73 (Cy/EtOAc 1:1); **LC-MS**: t_R = 3.82; (ESI⁺, 3,2 kV) *m/z* 302 [M+H]⁺, 334 [M+CH₃OH+H]⁺; **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.54 – 7.17 (m, 4H, H9-12), 6.86 (s, 1H, NH), 4.92 (t, ³J = 4.8 Hz, 1H, H6), 2.23 – 1.45 (m, 8H, H1-4); **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 159.09 (1C, C15), 146.79 (1C, C8), 134.30 (1C, C7), 129.47 (1C, C10/C11), 126.89 (1C, C12), 126.14 (1C, C10/C11), 121.73 (1C, C16), 118.21 (1C, C9), 80.26 (1C, C6), 61.48 (1C, C5), 32.67 (1C, C4), 26.78 (1C, C1/C2/C3), 18.65 (1C, C1/C2/C3), 17.08 (1C, C1/C2/C3); **FTIR** [ν in cm⁻¹]: 3255 (w), 2933 (w), 2859.74 (w), 2143.62 (w), 1746.27 (m), 1602.41 (w), 1490.12 (w), 1450.17 (w), 1238.69 (m), 1214.68 (m), 1160.43 (m), 952.70 (m), 869.93 (w), 650.83 (w), 626.77 (w), 517.54 (w), 408.94 (w); **HRMS (ESI)**: *m/z* berechnet für C₁₄H₁₄F₃NO₃ [M+H]⁺: 302,09985 ; gefunden: 302,09961 (0,81 ppm).

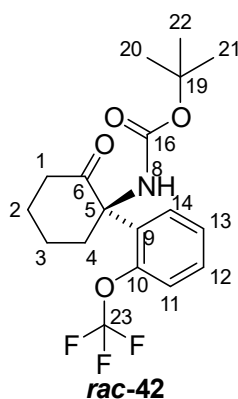
6.2.4.9 **Synthese von (±)-*tert*-Butyl-(2-oxo-1-(2-(trifluormethoxy)phenyl)cyclohexyl)carbamat (*rac*-42)**



In einem Rundkolben wurden 36 mg ***trans*-72** (0,12 mmol, 1,00 Äq.) in einem Dioxan (2,38 ml, 0,05M)/Wasser (1,5 ml, 0,08M) Gemisch gelöst, mit 65 mg LiOH·H₂O (1,55 mmol, 13,00 Äq.) versetzt und für 21 h unter Rückfluss gerührt. Danach wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, 5 ml Wasser hinzugefügt, die wässrige Phase mit EtOAc extrahiert (3 x 10 ml), die vereinigten organischen Phasen mit einer ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und bei reduziertem Druck vom Lösungsmittel befreit.

Der Rückstand wurde in 2,38 ml (0,05 M) Aceton gelöst und bei 0 °C mit 0,25 ml einer 2M-Lösung CrO₃ in H₂SO₄ (0,46 mmol, 4,17 Äq.) tropfenweise versetzt. Nach 2 h bei Raumtemperatur wurde die Reaktion mit Zugabe von 10 ml Isopropanol beendet. Der pH-Wert wurde mit 2M NaOH-Lösung auf pH = 12 eingestellt und die wässrige Phase wurde mit Diethylether extrahiert (3 x 10 ml), die vereinigten organischen Phasen mit einer ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und bei reduziertem Druck vom Lösungsmittel befreit.

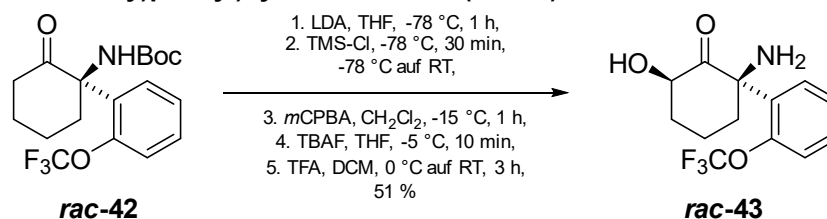
Der Rückstand wurde in 1,38 ml Toluol gelöst, mit 49 mg K₂CO₃ (0,35 mmol, 3,00 Äq.) und 38 µl Boc₂O (0,18 mmol, 1,50 Äq.) versetzt und bei 80 °C für 17 h gerührt. Danach wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, 10 ml Wasser hinzugefügt, die wässrige Phase mit EtOAc extrahiert (3 x 15 ml), die vereinigten organischen Phasen mit einer ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und bei reduziertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde chromatographisch über Kieselgel gereinigt (Cy/EtOAc, 0-20 % EtOAc). Es wurden 15 mg ***rac*-42** (0,04 mmol, 34 %) als farbloses Öl erhalten.



C₁₈H₂₂F₃NO₄
373,37 g/mol

R_f = 0,82 (Cy/EtOAc 1:1); **LC-MS**: t_R = 4.14; (ESI⁺, 3,2 kV) *m/z* 274 [M+H-Boc]⁺, 374 [M+H]⁺; **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.89 (m, 1H, H14), 7.37 (m, 2H, H12+H13), 7.25 (m, 1H, H11), 6.56 (s, 1H, NH14), 3.81 (m, 1H, H1/H2/H3/H4), 2.35 - 1.62 (m, 7H, H1-H4), 1.32 – 1.24 (m, 9H, H20-H22); **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 207.25 (6), 153.44 (16), 147.39 (10), 131.28 (14), 129.54 (12/13), 125.77 (12/13), 121.53 (23), 119.33 (11), 118.95 (9), 78.99 (19), 64.47 (5), 38.26 (1C, C1/C2/C3/C4), 38.05 (1C, C1/C2/C3/C4), 30.07 (1C, C1/C2/C3/C4), 28.23 (3C, C20-C22), 22.27 (1C, C1/C2/C3/C4); **FTIR** [ν in cm⁻¹]: 3404 (w), 2930 (w), 2868 (w), 1712 (m), 1604 (w), 1483 (m), 1451 (w), 1392 (w), 1247 (m), 1209 (m), 1160 (m), 1109 (m), 1087 (m), 1019 (w), 709 (w), 580 (w); **HRMS (ESI)**: *m/z* berechnet für C₁₈H₂₂F₃NO₄ [M+Na]⁺: 396,13931; gefunden: 396,13911 (0,51 ppm).

6.2.4.10 Synthese von (±)-(2*R*,6*R*)-2-Amino-6-hydroxy-2-(2-(trifluormethoxy)phenyl)cyclohexan-1-on (*rac*-43)

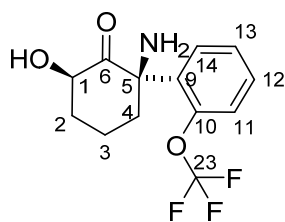


In einem mit Argon bestickten Rundkolben wurden 15 mg ***rac*-42** (0,04 mmol, 1,00 Äq.) in 200 µl trockenem Tetrahydrofuran (0,2M) gelöst und bei -78 °C gerührt. Tropfenweise wurden 100 µl einer 2M LDA-Lösung (0,11 mmol, 2,60 Äq.) in THF dazugegeben. Nach 1 h bei -78 °C wurden 13 µl TMS-Cl (0,11 mmol, 3,00 Äq.) hinzugegeben und für weitere 30 Minuten bei -78 °C gerührt. Danach wurde über 1 h auf Raumtemperatur erwärmt. Die Reaktion wurde mit der Zugabe von 5 ml gesättigter NH₄Cl-Lösung beendet. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc extrahiert (3 x 5 ml), die vereinigten organischen Phasen mit einer ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und bei reduziertem Druck vom Lösungsmittel befreit.

Das Rohprodukt wurde in 200 µl Dichlormethan (0,1M) gelöst und 8 mg *m*CPBA (0,04 mmol, 1,10 Äq.) wurde bei -15 °C hinzugegeben. Nach 2 h war das Edukt verbraucht (DC Kontrolle) und die Reaktion wurde nach erwärmen auf Raumtemperatur mit 10 ml Dichlormethan verdünnt und für weitere 30 Minuten gerührt. Danach wurde gesättigte Na₂SO₃-Lösung hinzugegeben und die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ extrahiert (3 x 5 ml), die vereinigten organischen Phasen mit einer ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und bei reduziertem Druck vom Lösungsmittel befreit.

Das Rohprodukt wurde in 200 µl THF (0,2M) bei -5 °C mit 48 µl einer 1M TBAF-Lösung (0,05 mmol, 1,20 Äq.) in THF für 10 Minuten gerührt. Anschließend wurde ges. NaHCO₃-Lösung zum Reaktionsgemisch gegeben und die wässrige Phase wurde mit EtOAc extrahiert (3 x 5 ml), die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und bei reduziertem Druck vom Lösungsmittel befreit.

Das Rohprodukt wurde in 1,00 ml Dichlormethan gelöst und 40,00 µl Trifluoressigsäure (0,40 mmol, 10,00 Äq.) hinzugegeben. Nach 3 h rühren bei Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel bei reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in einer 1:1 Mischung ges. NaHCO₃-Lösung und ges. K₂CO₃-Lösung aufgenommen und mit EtOAc (3 x 5 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und bei reduziertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde chromatographisch über Kieselgel gereinigt (Cy/EtOAc, 0-100 % EtOAc). Es wurden 6 mg ***rac*-43** (0,02 mmol, 51 %) als gelblicher Feststoff erhalten.



rac-43

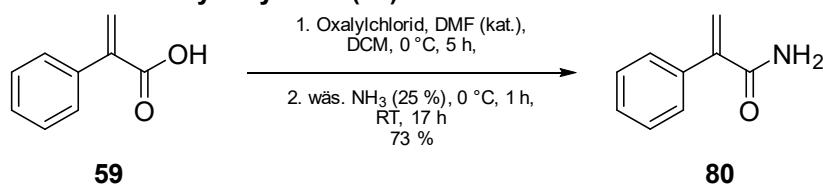
$C_{13}H_{14}F_3NO_3$

289,25 g/mol

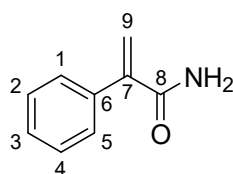
R_f = 0,21 (Cy/EtOAc 4:1); **LC-MS**: t_R = 1.73; (ESI⁺, 3,2 kV) m/z 290 [M+H]⁺, 331 [M+H+ACN]⁺; **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.68 – 7.61 (m, 1H, H14), 7.46 – 7.33 (m, 2H, H12+H13), 7.30 (m, 1H, H11), 4.19 (m, 1H, H1), 2.90 (m, 1H, H2/H3/H4), 2.35 (m, 1H, H2/H3/H4), 2.01 – 1.68 (m, 2H, NH₂), 1.79 – 1.27 (m, 4H, H2/H3/H4); **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 181.58 (1C, C6), 143.64 (1C, C10), 130.56 (1C, C9), 130.09 (1C, C11/C12/C13/C14), 128.37 (1C, C11/C12/C13/C14), 127.34 (1C, C11/C12/C13/C14), 120.09 (1C, C11/C12/C13/C14), 73.38 (1C, C1), 64.50 (1C, C5), 41.18 (1C, C2/C3/C4), 38.89 (1C, C2/C3/C4), 29.71 (1C, C2/C3/C4), 19.15 (1C, C2/C3/C4); **FTIR** [ν in cm⁻¹]: 3317 (s), 2920 (m), 2850 (w), 1737 (m), 1657 (s), 1255 (m), 1204 (m), 1172 (m); **HRMS (ESI)**: m/z berechnet für $C_{13}H_{14}F_3NO_3$ [M+H]⁺: 290,09987; gefunden: 290,09977 (0,61 ppm).

6.2.5 Optimierung des Dienophils

6.2.5.1 Synthese von 2-Phenylacrylamid (**80**)



In einem mit Argon gesättigtem Rundkolben wurden bei 0 °C, 370 mg **59** (2,50 mmol, 1,00 Äq.) in 15 ml trockenem DCM (0,16M) gelöst und ein Tropfen DMF sowie 214 µl Oxalylchlorid (2,50 mmol, 1,00 Äq.) tropfenweise hinzugegeben. Nach 5 h bei Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel und N₂-Atmosphäre bei reduziertem Druck entfernt. In einem mit NH₃-Gas gesättigtem Rundkolben wurde das Rohprodukt mit 2,5 ml einer konz. Ammoniaklösung bei 0 °C für 17 h gerührt. Anschließend wurde mit EtOAc (3x15 ml) extrahiert, mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, die vereinten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und bei reduziertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Es wurden 269 mg **80** (1,83 mmol, 73 %) (Lit.: 75 %)^[283] als hellgelber Feststoff erhalten.



80

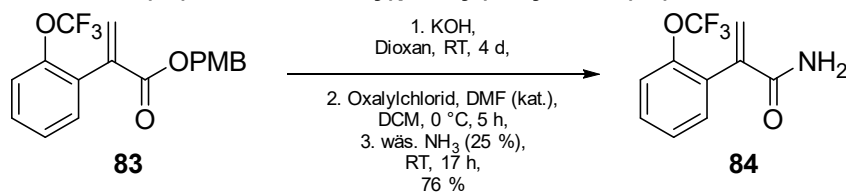
C₉H₉NO

147,17 g/mol

R_f = 0,13 (Cy/EtOAc 1:1); **LC-MS**: t_R = 1.48; (ESI⁺, 3,2 kV) *m/z*; 148 [M+H]⁺; **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.46 – 7.29 (m, 5H, H1-H5), 6.23 (s, 1H, NH), 6.20 (d, ²*J* = 1.3 Hz, 1H, H9), 5.71 (s, 1H, NH), 5.67 (d, ²*J* = 1.3 Hz, 1H, H9); **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 169.37 (1C, C8), 144.11 (1C, C7), 137.08 (1C, C4), 128.74 (2, C1+C5/C2+C4), 128.61 (1C, C3), 128.17 (2C, C1+C5/C2+C4), 123.30 (1C, C3).

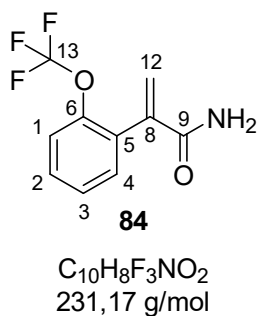
Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[283]

6.2.5.2 Synthese von 2-(2-(Trifluormethoxy)phenyl)acrylamid (**84**)



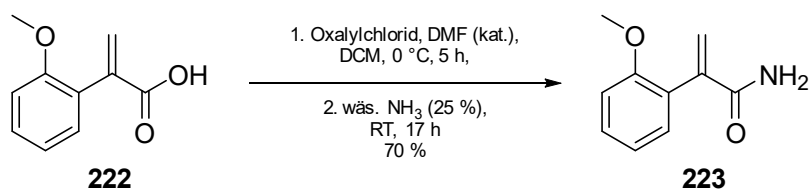
In einem Rundkolben wurden 1,34 g **83** (3,80 mmol, 1,00 Äq.) und 5,70 ml 2 Molare KOH-Lösung (11,40 mmol, 3,00 Äq.) in 15,3 ml Dioxan (0,25M) gelöst und für 96 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde das Reaktionsgemisch mit Wasser und EtOAc versetzt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc gewaschen (3 x 30 ml), mit 2 Molarer HCl-Lösung angesäuert und mit EtOAc extrahiert (3 x 30 ml), die vereinten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und bei reduziertem Druck vom Lösungsmittel befreit.

In einem mit Argon gesättigtem Rundkolben wurden bei 0 °C, das Rohprodukt in 23,75 ml trockenem DCM (0,16M) gelöst und ein Tropfen DMF sowie 814 µl Oxalylchlorid (9,50 mmol, 2,50 Äq.) tropfenweise hinzugegeben. Nach 5 h bei Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel und N₂-Atmosphäre bei reduziertem Druck entfernt. In einem mit NH₃-Gas gesättigtem Rundkolben wurde das Rohprodukt mit 9,5 ml einer konz. Ammoniaklösung bei 0 °C für 17 h gerührt. Anschließend wurde mit EtOAc (3x15 ml) extrahiert, mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, die vereinten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und bei reduziertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Es wurden 670 mg **84** (2,89 mmol, 76 %) als hellgelber Feststoff erhalten.

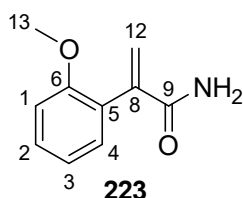


R_f = 0,23 (Cy/EtOAc 1:1); **LC-MS**: t_R = 3.71; (ESI⁺, 3,2 kV) m/z 232 [M+H]⁺; **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.50 – 7.30 (m, 4H, H1-H4), 6.39 (d, ²J = 1.1 Hz, 1H), 5.69 (d, ²J = 1.1 Hz, 1H), 5.50 (s, 2H, NH); **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 166.33 (1C, C9), 139.65 (1C, C8), 131.45 (1C, C2/C3/C4), 130.63 (1C, C5), 130.28 (1C, C2/C3/C4), 127.15 (1C, C2/C3/C4), 126.33 (1C, C12), 120.82 (1C, C1); **FTIR** [ν in cm⁻¹]: 3327 (w), 3200 (br), 1668 (s), 1622 (s), 1492 (w), 1398 (w), 1252 (s), 1214 (2), 1168 (s); **HRMS (ESI)**: m/z berechnet für C₁₀H₈F₃NO₂ [M]⁺: 232,05798; gefunden: 232,05778 (0,89 ppm).

6.2.5.3 Synthese von 2-(2-Methoxyphenyl)acrylamid (**223**)



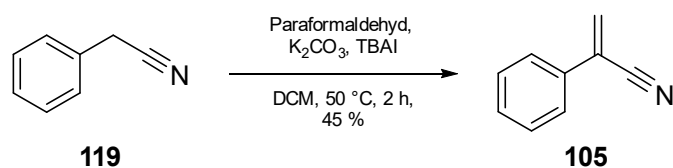
In einem mit Argon gesättigtem Rundkolben wurden bei 0°C, 640 mg der **222** (3,59 mmol, 1,00 Äq.) in 22,44 ml trockenem DCM (0,16M) gelöst und ein Tropfen DMF sowie 339 µl Oxalylchlorid (3,95 mmol, 1,10 Äq.) tropfenweise hinzugegeben. Nach 5 h bei Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel und N₂-Atmosphäre bei reduziertem Druck entfernt. In einem mit NH₃-Gas gesättigtem Rundkolben wurde das Rohprodukt mit 5,00 ml einer konz. Ammoniaklösung bei 0 °C für 17 h gerührt. Anschließend wurde mit EtOAc (3x15 ml) extrahiert, die vereinten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und bei reduziertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Es wurden 445 mg **223** (2,51 mmol, 70 %) als hellgelber Feststoff erhalten.



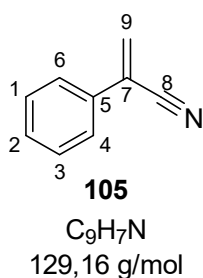
C₁₀H₁₁NO₂
177,20 g/mol

R_f = 0,08 (Cy/EtOAc 1:1); **LC-MS**: tR = 1.11; (ESI⁺, 3,2 kV) *m/z* 178 [M+H]⁺; **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.36 (td, ³*J* = 8.5, ⁴*J* = 1.8 Hz, 1H, H2), 7.24 (dd, ³*J* = 7.5, ⁴*J* = 1.8 Hz, 1H, H4), 6.99 (td, ³*J* = 7.4, ⁴*J* = 1.1 Hz, 1H, H3), 6.94 – 6.90 (m, 1H, H1), 6.28 (d, ²*J* = 1.6 Hz, 1H, H12), 5.57 (d, ²*J* = 1.6 Hz, 1H, H12), 3.82 (s, 3H, H13); **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 169.35 (1C, C9), 156.81 (1C, C6), 141.85 (1C, C8), 130.87 (1C, C4), 130.27 (1C, C2), 126.88 (1C, C5), 124.57 (1C, C12), 121.02 (1C, C3), 111.08 (1C, C1), 55.63 (1C, C13); **FTIR** [ν in cm⁻¹]: 3331 (w), 3185 (br), 1665 (s), 1622 (s), 1372 (w), 1213 (2), 1150 (s), 721 (m); **HRMS (ESI)**: *m/z* berechnet für C₁₀H₁₁NO₂ [M+H]⁺: 178,086256; gefunden: 178,08635 (0,53 ppm).

6.2.5.4 Synthese von 2-Phenylacrylnitril (**105**)



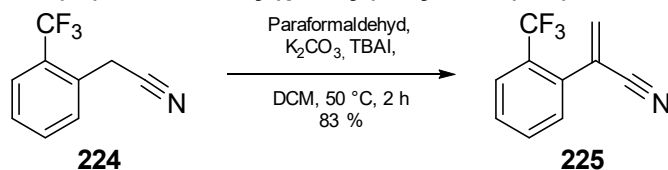
Entsprechend Synthesevorschrift **B** wurden 420 mg Paraformaldehyd (14 mmol), 2,07 g K_2CO_3 (15 mmol, 3,00 Äq), 73 mg TBAI (0,20 mmol) und 0,58 ml **119** (5,00 mmol) in 5 ml DCM (1M) für 2 h bei 50 °C erhitzt. Die Reaktion wurde entsprechend der Synthesevorschrift **B** aufgearbeitet. Das Rohprodukt wurde anschließend chromatographisch gereinigt (Pentan/DCM: 0-100 %). Es wurden 291 mg **105** (2,25 mmol, 45 %) als farbloses Öl erhalten.



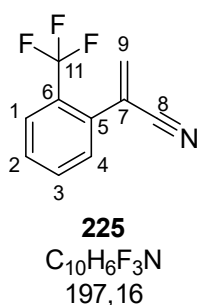
$R_f = 0,52$ (Cy/EtOAc 4:1); **GC-MS** $t_R = 6.44$ min; (EI, 70 eV) m/z 129 $[\text{M}]^+$ (100), 102 (15); **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.64 – 7.56 (m, 2H, H1+H3), 7.48 – 7.40 (m, 3H, H3+H4+H6), 6.34 (s, 1H, H9), 6.10 (s, 1H, H9); **$^{13}\text{C-NMR}$** (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 132.37 (1C, C5), 129.93 (1C, C2), 129.06 (2C, C4+C6), 128.04 (1C, C9), 125.76 (2C, C1+C3), 123.01 (1C, C7), 117.76 (1C, C8).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[350]

6.2.5.5 Synthese von 2-(2-(Trifluormethyl)phenyl)acrylnitril (**225**)

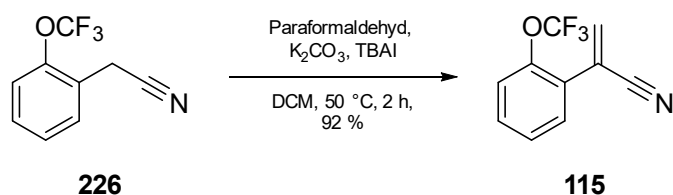


Entsprechend Synthesevorschrift **B** wurden 840 mg Paraformaldehyd (28,00 mmol), 2,07 g K_2CO_3 (15,00 mmol, 1,50 Äq.), 147 mg TBAI (0,40 mmol) und 1,85 g **224** (10,00 mmol) in 10,00 ml DCM (1M) für 2 h bei 50 °C erhitzt. Die Reaktion wurde entsprechend der Synthesevorschrift **B** aufgearbeitet. Das Rohprodukt wurde anschließend chromatographisch gereinigt (Pentan/ Et_2O : 0-100 % Et_2O). Es wurden 1,79 g **225** (8,30 mmol, 83 %) als farbloses Öl erhalten.

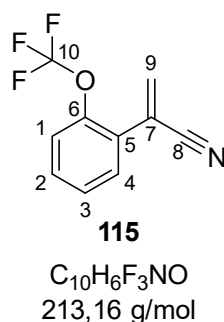


R_f = 0,49 (Cy/ EtOAc 4:1); **GC-MS** t_R = 6.14 min; (EI, 70 eV) m/z 197 $[\text{M}]^+$ (100), 176 (23), 128 (56); **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.74 (d, 3J = 7.7, 1H, H1), 7.61 (t, 3J = 7.6, 1H, H2/H3), 7.54 (t, 3J = 7.6, 1H, H2/H3), 7.42 (d, 3J = 7.5, 1H, H4), 6.36 (s, 1H, H9), 6.03 (s, 1H, H9); **$^{13}\text{C-NMR}$** (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 135.54 (1C, C9), 132.74 (1C, C6), 132.23 (1C, C2/C3), 130.89 (1C, C4), 129.65 (1C, C2/C3), 126.76 (1C, C1), 124.91 (1C, C5), 122.19 (1C, C11), 120.66 (1C, C7), 117.28 (1C, C8); **FTIR** [ν in cm^{-1}]: 2923 (br), 2853 (w), 2227 (s), 1455 (w), 1314 (s), 1163 (s), 1118 (s), 769 (m); **HRMS (ESI)**: m/z berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{F}_3\text{N}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 220,03444 gefunden: 220,03448 (0,15 ppm).

6.2.5.6 Synthesis of 2-(2-(Trifluoromethoxy)phenyl)acrylnitril (**115**)



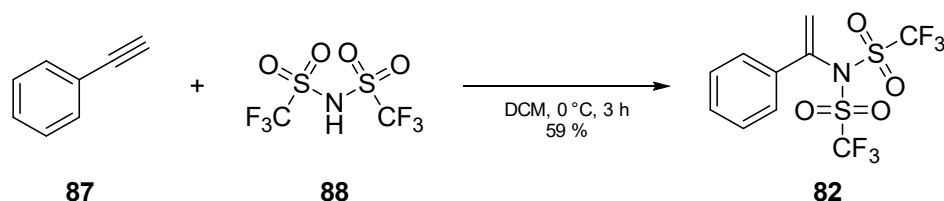
Entsprechend Synthesevorschrift **B** wurden 840 mg Paraformaldehyd (28 mmol), 2,07 g K_2CO_3 (15,00 mmol, 1,50 Äq.), 147 mg TBAI (0,40 mmol) und 1,57 g **226** (10,00 mmol) in 10 ml DCM (1M) für 2 h 50 °C erhitzt. Die Reaktion wurde entsprechend der Synthesevorschrift **B** aufgearbeitet. Das Rohprodukt wurde anschließend chromatographisch gereinigt (Pentan/ Et_2O , 0-100 % Et_2O). Es wurden 1,96 g **115** (9,20 mmol, 92 %) (Lit.: 29 %)^[283] als farbloses Öl erhalten.



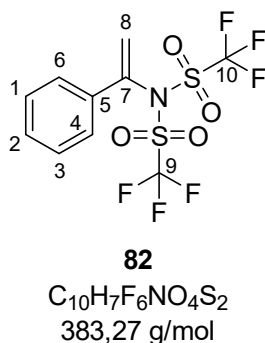
R_f = 0,42 (Cy/EtOAc, 4:1); **GC-MS** t_R = 5.78 min; (EI, 70 eV) m/z 213 $[\text{M}]^+$ (100), 144 (78), 116 (74), 89 (57), 69 (45); **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.54 – 7.48 (m, 1H, H4), 7.49 – 7.42 (m, 1H, H2/H3), 7.38 – 7.31 (m, 2H, H1+H2/H3), 6.32 (d, 2J = 8.4 Hz, 2H, H9); **$^{13}\text{C NMR}$** (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 146.33 (1C, C6), 134.90 (1C, C9), 131.17 (1C, C2/C3), 130.23 (1C, C4), 127.38 (1C, C2/C3), 126.77 (1C, C10), 121.71 (1C, C5), 121.33 (1C, C1), 118.86 (1C, C7), 117.28 (C8).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[283]

6.2.5.7 **Synthese von 1,1,1-Trifluor-*N*-(1-phenylvinyl)-*N*-((trifluormethyl)sulfonyl)methanesulfonamid (**82**)**



In einem Rundkolben wurde unter Argon-Atmosphäre 220 μ l **87** (2,00 mmol, 1,00 Äq.) und 562 mg **88** (2,00 mmol, 1,00 Äq.) in 20 ml Dichlormethan (0,1M) gelöst und für 3 h bei 0 °C gerührt. Danach wurde das Reaktionsgemisch bei reduziertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde chromatographisch über Kieselgel gereinigt (Cy/EtOAc, 0-5 % EtOAc). Es wurden 444 mg **82** (1,16 mmol, 58 %) (Lit.: 95 %)^[307] gelb-grüner Feststoff erhalten.

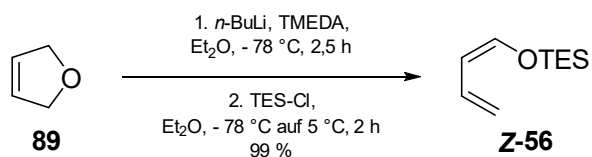


R_f = 0,08 (Cy/EtOAc, 10:1); **LC-MS** t_R = 4.58 min; (ESI⁻, 3,2 kV) *m/z* 382 [M-H]⁻; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.56 – 7.49 (m, 2H, H4+H6), 7.48 – 7.38 (m, 3H, H1-H3), 6.18 (d, ²*J* = 2.4 Hz, 1H, H8), 5.76 (d, ²*J* = 2.4 Hz, 1H, H8); **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 140.58 (1C, C7), 133.61 (1C, C5), 130.28 (1C, C2), 128.82 (2C, C1+C3), 126.76 (1C, C4+C6), 123.73 (1C, C8), 120.78 (2C, C9+C10).

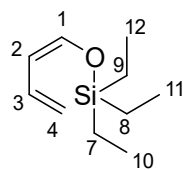
Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[351]

6.2.6 Optimierung des Diens

6.2.6.1 Synthese von (Z)-(Buta-1,3-dien-1-yloxy)triethylsilan (Z-56)



In einem Rundkolben wurde unter Argon-Atmosphäre 444 μl **89** (6,00 mmol, 1,00 Äq.), 1,05 ml Tetramethylethylendiamin (27,00 mmol, 4,50 Äq.) in 6,00 ml MTBE (1M) gelöst, bei -78°C wurde tropfenweise n -Butyllithium hinzugegeben und für 2,5 h gerührt. Danach wurde 2,01 ml TES-Cl hinzugegeben und das Reaktionsgemisch über 2 h auf Raumtemperatur erwärmen lassen. Anschließend wurden das Reaktionsgemisch mit 40 ml Pentan und 20 ml Wasser versetzt. Die organische Phase wurde mit einer 2 %igen H_2SO_4 -Lösung (2 x 30 ml), einer ges. NaCO_3 -Lösung (2 x 30 ml) und einer ges. NaCl -Lösung (1 x 30 ml) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und bei reduziertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde mit Pentan über eine mit Kieselgel gefüllte Vorsäule filtriert. Es wurden 1,09 g **Z-56** (5,94 mmol, 99 %) als farbloses Öl erhalten.

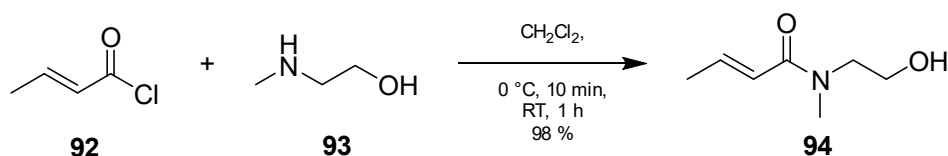


Z-56
 $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{OSi}$
184,35 g/mol

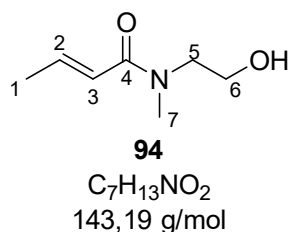
$R_f = 0,29$ (Cy); **GC-MS**: $t_R = 5.31$ min; (EI, 70 eV) m/z (%) = 184 $[\text{M}]^+$ (60), 155 (32), 127 (100), 87 (51); **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 6.77 (dtd, $^3J = 17.3$, $^3J = 10.6$, $^4J = 1.0$ Hz, 1H, H3), 6.22 (dd, $^3J = 5.7$, $^4J = 1.7$, 1H, H1), 5.19 (ddt, $^3J = 10.8$, $^3J = 5.8$, $^4J = 0.8$ Hz, 1H, H2), 5.06 – 4.89 (m, 2H, H4), 0.96 (m, 9H, H10-H12), 0.74 – 0.48 (m, 6H, H7-H9). **^{13}C NMR** (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 140.46 (1C, C1), 129.88 (1C, C3), 112.91 (1C, C4), 111.28 (1C, C2), 6.47 (1C, C10-C12), 4.42 (1C, C7-C9).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[352]

6.2.6.2 Synthese von (*E*)-*N*-(2-Hydroxyethyl)-*N*-methylbut-2-enamid (**94**)



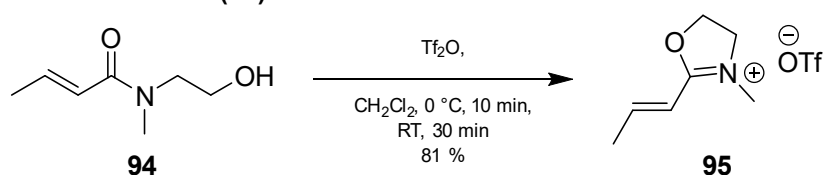
In einem Rundkolben wurde unter Argon-Atmosphäre 803 µl **93** (10,00 mmol, 2,00 Äq.) in 5 ml Dichlormethan (1M) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Eine Lösung aus 478 µl **92** (5,00 mmol, 1,00 Äq.) und 2,50 ml Dichlormethan wurden über 10 Minuten dazugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur für 1 Stunde gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch mit Diethylether (10 ml) verdünnt, über Celite mit Diethylether filtriert und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Es wurden 703 mg **94** (4,91 mmol, 98 %) (Lit.: 97 %)^[309] als farbloses Öl erhalten.



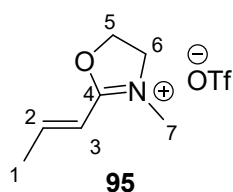
R_f = 0,10 (CH₂Cl₂/MeOH, 19:1); **LC-MS**: *t_R* = 0.60; (ESI⁺, 3,2 kV) *m/z* 144 [M+H]⁺; **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.05 – 6.83 (dd, ³*J* = 14.8, ³*J* = 7.4 Hz, 1H, 2H), 6.32 (d, ³*J* = 15.0, 1H, H3), 3.87 — 3.50 (m, 4H, H5+H6), 3.08 (s, 3H, H7), 1.90 (m, 3H, H1); **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 168.74 (1C, C4), 142.72 (1C, C2), 121.48 (1C, C3), 61.78 (1C, C5/C6), 51.90 (1C, C5/C6), 36.82 (1C, C7), 18.25 (1C, C1).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[309]

6.2.6.3 Synthese von (*E*)-3-Methyl-2-(prop-1-en-1-yl)-4,5-dihydrooxazol-3-ium-trifluormethansulfonat (**95**)



In einem Rundkolben wurde unter Argon-Atmosphäre 703 mg **94** (4,91 mmol, 1,00 Äq.) in 20,00 ml Dichlormethan (0,25M) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurden 825 µl Tf₂O (4,91 mmol, 1,00 Äq.) über 10 Minuten hinzuge tropft. Das Reaktionsgemisch wurde für 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mit kaltem Diethylether (15 ml) versetzt und für 20 Minuten bei 0 °C gerührt. Die entstandenen farblosen Kristalle wurden vakuumfiltriert und mit kaltem Diethylether (3 x 5 ml) gewaschen. Es wurden 1,20 g **95** (4,35 mmol, 81 %) (Lit.: 91 %) ^[309] als farbloser kristalliner Feststoff erhalten.

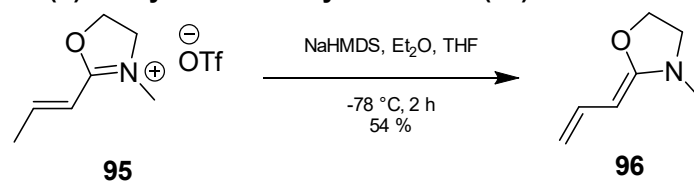


C₈H₁₂F₃NO₄S
275,24 g/mol

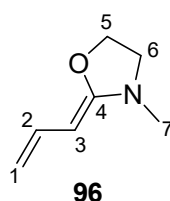
R_f = 0,03 (CH₂Cl₂/MeOH, 19:1); **LC-MS**: t_R = 1.31; (ESI⁺, 3,2 kV) *m/z* 126 [M-OTf+H]⁺; **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.39 (dq, ³*J* = 14.0, ³*J* = 7.0 Hz, 1H, H2), 6.36 (d, ³*J* = 14.0 Hz, 1H, H3), 4.97 (t, ³*J* = 9.8 Hz, 2H, H5/H6), 4.34 (t, ³*J* = 9.8 Hz, 2H, H5/H6), 3.44 (s, 3H, H7), 2.23 – 2.05 (dd, ³*J* = 7.0, ⁴*J* = 1.5 Hz, 3H, H1); **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 168.56 (1C, C4), 157.01 (1C, C2), 110.47 (1C, C3), 70.53 (1C, C5/C6), 52.45 (1C, C5/C6), 33.87 (1C, C7), 19.87 (1C, C1).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein. ^[309]

6.2.6.4 Synthese von (Z)-2-Allyliden-3-methyloxazolidin (96)



In einem mit Rundkolben wurde unter Argon-Atmosphäre 275 mg **95** (1,00 mmol, 1,00 Äq.) in 6,00 ml Et₂O (0,16M) suspendiert und auf – 78 °C abgekühlt. 1,10 ml einer 1M NaHMDS-Lösung in THF (1,10 mmol, 1,10 Äq) wurde tropfenweise über 20 Minuten zu der Reaktion hinzugegeben und die Reaktion wurde für 2 h bei - 78 °C gerührt. Nach Entfernung des Lösungsmittels unter reduziertem Druck wurden 54 mg **96** (0,54 mmol, 54 %) (Lit.: 72 %)^[309] als hellgelbes, dickflüssiges Öl erhalten.



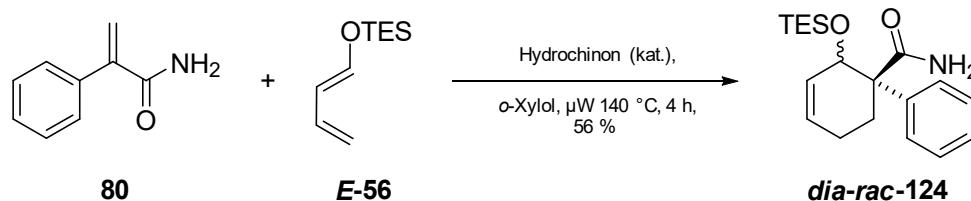
C₇H₁₁NO
125,17 g/mol

R_f = 0,33 (CH₂Cl₂); **LC-MS**: t_R = 0.68; (ESI⁺, 3,2 kV) *m/z* 126 [M+H]⁺; **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 6.70 – 6.53 (dt, ³*J* = 17.0, ³*J* = 10.6 Hz, 1H, H2), 4.86 – 4.66 (dd, ³*J* = 17.0, ⁴*J* = 2.3 Hz, 1H, H3), 4.56 – 4.26 (m, 2H, H1), 4.24 – 4.11 (m, 2H, H5/H6), 3.29 (t, 2H, H5/H6), 2.63 (s, 3H, H7); **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 158.93 (1C, C4), 132.23 (1C, C2), 102.86 (1C, C1), 74.40 (1C, C3), 65.46 (1C, C5/C6), 50.98 (1C, C5/C6), 33.48 (1C, C7).

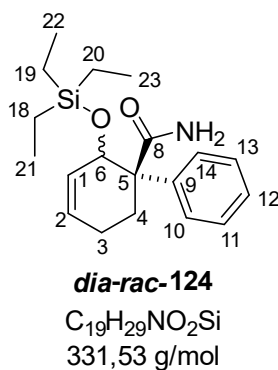
Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[309]

6.2.7 Optimierte Diels-Alder-Reaktion

6.2.7.1 Synthese von (1*R*,6*S*)/(1*R*,6*R*)-6-((Triethylsilyl)oxy)-3,6-dihydro-[1,1'-biphenyl]-1(2*H*)-carboxamid (*dia-rac*-124)



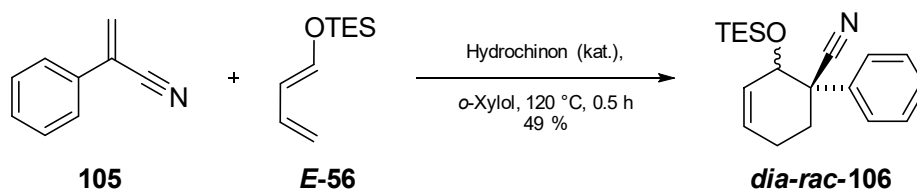
Entsprechend Synthesevorschrift **A** wurden 552 mg **E-56** (3,00 mmol) mit 147 mg **80** (1,00 mmol), Hydrochinon (kat.) in 1,00 ml *o*-Xylol für 4 h bei 140 °C umgesetzt. Die Reaktion wurde entsprechend der Synthesevorschrift **A** aufgearbeitet. Das Rohprodukt wurde anschließend chromatographisch gereinigt (Cy/EtOAc: 0-20 % EtOAc). Es wurden 186 mg ***dia-rac*-124** (0,56 mmol, 56 %) (Lit.: 75 %)^[283] in einem *cis/trans*-Verhältnis von 5:3 als leicht gelber Feststoff erhalten.



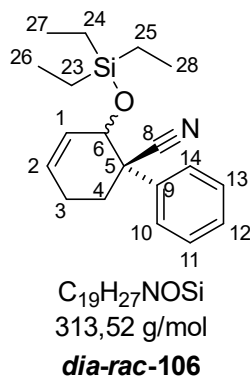
R_f = 0,71 (Cy/EtOAc 1:1); **LC-MS** t_R = 4.25 und 4.71 min; (ESI⁺, 3,2 kV) m/z 332 [M+H]⁺; **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.56 – 7.18 (m, 5H, H10-H14), 5.90 – 5.59 (m, 2H, H1+H2), 5.47 (s, 1H, NH), 4.81 – 4.61 (m, 1H, H6), 2.55 – 2.35 (m, 1H, H3/H4), 2.16 – 1.98 (m, 2H, H3/H4), 1.84 – 1.69 (m, 1H, H3/H4), 0.81 (m, 9H, H21-H23), 0.60 – 0.24 (m, 6H, H18-H20); **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 177.72/175.94 (1C, C8), 142.72/140.48 (1C, C9), 130.58/130.48 (1C, C1/C2), 129.61/127.86 (1C, C1/C2), 128.41/128.28 (2C, C10+C12/C11+C13), 127.93/126.85 (2C, C10+C12/C11+C13), 126.89/126.77 (1C, C12), 74.93/71.06 (1C, C6), 55.33/55.11 (1C, C5), 31.67/24.03 (1C, C2/C3), 28.80/23.06 (1C, C2/C3), 6.84/6.65 (3C, C21-C23), 4.91/4.48 (3C, C18-C20).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[283]

Synthese von (1*R*,6*S*)/(1*R*,6*R*)-6-((Triethylsilyl)oxy)-3,6-dihydro-[1,1'-biphenyl]-1(2*H*)-carbonitril (*dia-rac*-106)

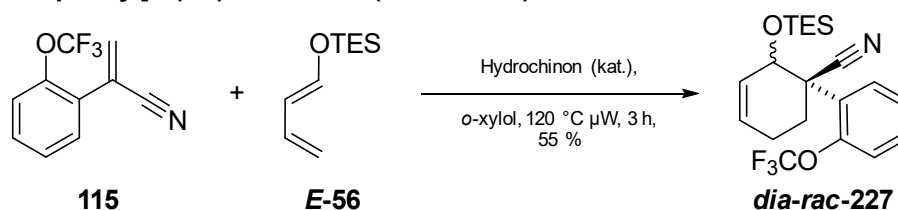


Entsprechend Synthesevorschrift A wurden 2,54 g **E-56** (13,80 mmol) mit 598 mg **105** (4,60 mmol), Hydrochinon (kat.) in 4,60 ml *o*-Xylol für 30 Minuten bei 120 °C umgesetzt. Die Reaktion wurde entsprechend der Synthesevorschrift A aufgearbeitet. Das Rohprodukt wurde anschließend chromatographisch gereinigt (Cy/EtOAc: 0-10 % EtOAc). Es wurden 707 mg ***dia-rac*-106** (2,25 mmol, 49 %) in einem *cis/trans*-Verhältnis von 2:1 als leicht gelbliches Öl erhalten.

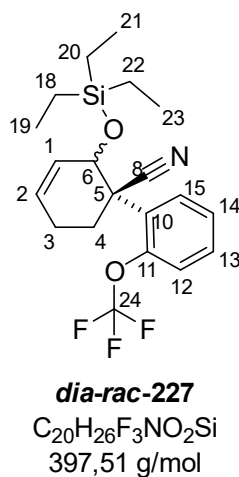


R_f = 0,68 (Cy/EtOAc 4:1); **GC-MS** *t_R* = 14.78 min und 15.09 min; (EI, 70 eV) *m/z* 313 [M]⁺ (1), 284 (42), 184 (58), 155 (100), 127 (67); **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.66 – 7.16 (m, 5H, H10-H14), 6.07 – 5.59 (m, 2H, H1+H2), 4.48 – 4.14 (m, 1H, H6), 2.69 – 1.89 (m, 4H, H3+H4), 0.99 – 0.62 (m, 9H, H26-H28), 0.44 – 0.07 (m, 6H, H23-H25); **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 138.89/138.09 (1C, C9), 130.29/130.14 (1C, C1/C2), 128.57/128.26 (2C, C11+C15/C12+C14), 128.03/126.62 (1C, C12), 127.87/127.58 (2C, C11+C15/C12+C14), 127.38 (C1/C2), 121.95/120.04 (1C, C8), 74.16/69.79 (1C, C6), 50.15/46.58 (1C, C5), 31.76/24.13 (1C, C3/C4), 23.96/23.68 (1C, C3/C4), 6.59/6.58 (3C, C26-C28), 4.54/4.53 (3C, C23-C25); **FTIR** [*ν* in cm⁻¹]: 3032 (m), 2954 (m), 2911 (m), 2875 (m), 1655 (w), 1495 (w), 1448 (w), 1413 (w), 1389 (m), 1238 (m), 1181 (m), 1071 (s), 1004 (s), 964 (s), 898 (s), 830 (s), 796 (m), 725 (s), 696 (s), 589 (w), 528 (w), 460 (w); **HRMS (ESI)**: *m/z* berechnet für C₁₉H₂₇NOSi [M+Na]⁺: 336,17540 ; gefunden: 336,17527 (0,39 ppm).

6.2.7.2 **Synthese von (1*R*,6*S*)/(1*R*,6*R*)-6-((Triethylsilyl)oxy)-2'-(trifluormethoxy)-3,6-dihydro-[1,1'-biphenyl]-1(2*H*)-carbonitril (*dia-rac*-227)**



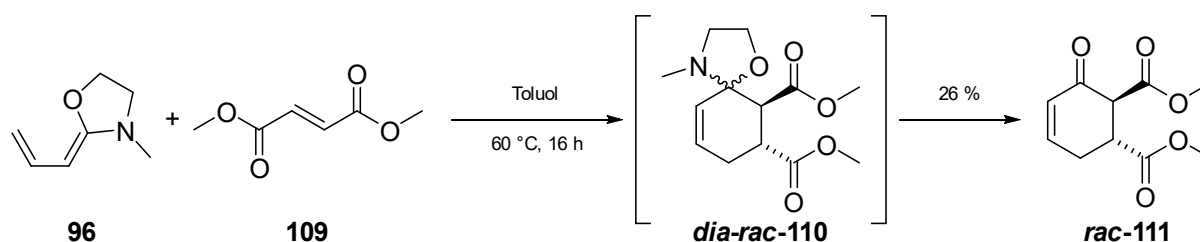
Entsprechend Synthesevorschrift A wurden 88 mg **E-56** (0,48 mmol) mit 35 mg **115** (0,16 mmol), Hydrochinon (kat.) in 160 μl *o*-Xylol für 3 h bei 120 °C umgesetzt. Die Reaktion wurde entsprechend der Synthesevorschrift A aufgearbeitet. Das Rohprodukt wurde anschließend chromatographisch gereinigt (Cy/EtOAc: 0-10 % EtOAc). Es wurden 35 mg **dia-rac-227** (0,09 mmol, 55 %) (Lit.: 49 %)^[283] in einem *cis/trans*-Verhältnis von 2:1 als leicht gelbliches Öl erhalten.



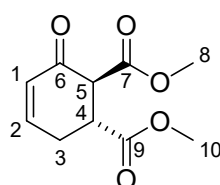
R_f = 0,52 (Cy/EtOAc, 4:1). **GC-MS** t_{R} = 14.12 min und 14.57 min; (EI, 70 eV) m/z 397 [M]⁺ (1), 368 (12), 184 (100), 171 (55), 127 (41), 105 (40); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.98 – 7.22 (m, 4H, H12-H15), 6.13 – 5.48 (m, 2H, H1+H2), 4.87 – 4.67 (m, 1H, H6), 2.78 – 2.48 (m, 2H, H3+H4), 2.44 – 2.05 (m, 2H, H3+H4), 0.74 (m, 9H, H19+H21+H23), 0.48 – 0.18 (m, 6H, H18+H20+H22). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 147.99/147.37 (1C, C11), 131.68/129.67 (1C, C15), 129.91/129.79 (1C, C1/C2), 129.49/129.39 (1C, C13/C14), 128.74/128.20 (1C, C24), 128.36/126.98 (1C, C1/C2), 126.09/125.66 (1C, C13/C14), 121.79/121.70 (1C, C10), 119.92/119.44 (1C, C8), 118.85/117.85 (1C, C12), 70.21/67.02 (1C, C6), 42.44 (1C, C5), 29.23/24.54 (1C, C3), 23.62/23.51 (1C, C4), 6.54/6.46 (3C, C19+C21+C23), 4.66/4.58 (3C, C18+C20+C22).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[283]

6.2.7.3 Synthese von (±)-Dimethyl 3-oxocyclohex-4-en-1,2-dicarboxylat (*rac*-111)



In einem Rundkolben wurde unter Argon-Atmosphäre 125 mg **96** (1,00 mmol, 1,00 Äq.) und 216 mg **109** (1,00 mmol, 1,50 Äq.) in 1,00 ml Toluol (1M) gelöst. Das Reaktionsgemisch wurde für 16 h bei 60 °C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde chromatographisch über Kieselgel gereinigt (CH₂Cl₂/MeOH, 0-6 % MeOH). Es wurden 55 mg *rac*-**111** (0,26 mmol, 26 %) erhalten.



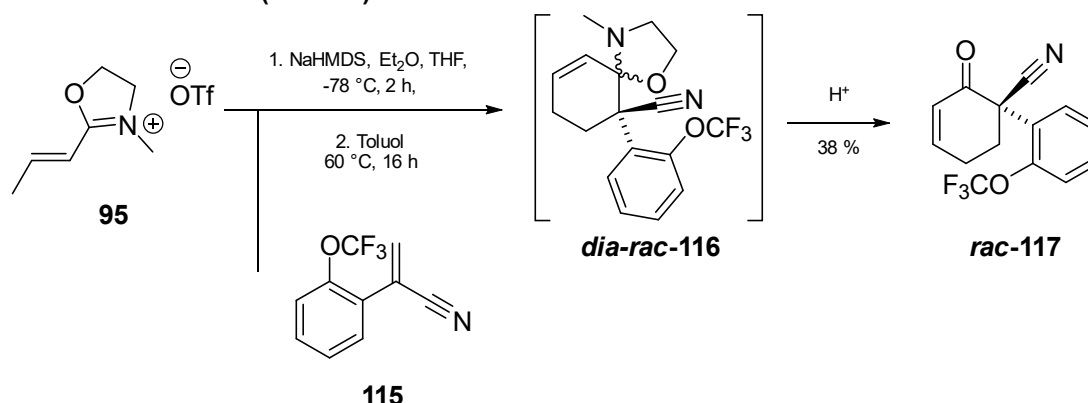
***rac*-111**

C₁₀H₁₂O₅
212,20 g/mol

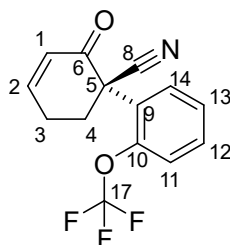
R_f = 0,70 (CH₂Cl₂/MeOH 9:1). **LC-MS**: t_R = 2.81 min; (ESI⁺, 3,2 kV) *m/z* 213 [M+H]⁺; **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.13 – 6.68 (m, 1H, H1/H2), 6.12 (m, 1H, H1/H2), 3.81 (s, 3H, H8/H10), 3.73 (s, 3H, H8/H10), 3.55 – 2.91 (m, 2H, H4+H5), 2.91 – 2.66 (m, 2H, H3); **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 192.17 (1C, C6), 172.47 (1C, C7/C9), 169.60 (1C, C7/C9), 147.68 (1, C1/C2), 129.13 (1C, C1/C2), 76.68 (1C, C5), 52.60 (1C, C8/C10), 52.27 (1C, C8/C10), 42.13 (1C, C4), 27.69 (1C, C3).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[309]

6.2.7.4 Synthese von (±)-6-Oxo-2'-(trifluormethoxy)-3,6-dihydro-[1,1'-biphenyl]-1(2H)-carbonitril (*rac*-117)



In einem mit Rundkolben wurde unter Argon-Atmosphäre 197 mg **95** (0,71 mmol, 1,00 Äq.) in 4,26 ml (0,16M) Et₂O suspendiert und auf – 78 °C abgekühlt. 1,10 ml einer 1M NaHMDS-Lösung in THF (1,10 mmol, 1,10 Äq) wurde tropfenweise über 20 Minuten zu der Reaktion hinzugegeben und die Reaktion wurde für 2 h bei - 78 °C gerührt. Nach Entfernung des Lösungsmittels unter reduziertem Druck an der Schlenk-line wurden 453 mg **115** (2,13 mmol, 3,00 Äq.) in 0,71 ml Toluol (1M) zum Rohprodukt gegeben und für 16 h bei 60 °C gerührt. Anschließend wurde ges. Oxalsäure-Lösung (30 ml) zum Reaktionsgemisch gegeben, mit EtOAc (3x15 ml) extrahiert, die vereinten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und bei reduziertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wurde anschließend chromatographisch gereinigt (Cy/EtOAc: 0-10 % EtOAc). Es wurden 76 mg *rac*-**117** (0,27 mmol, 38 %) als farbloses Öl erhalten.



***rac*-117**

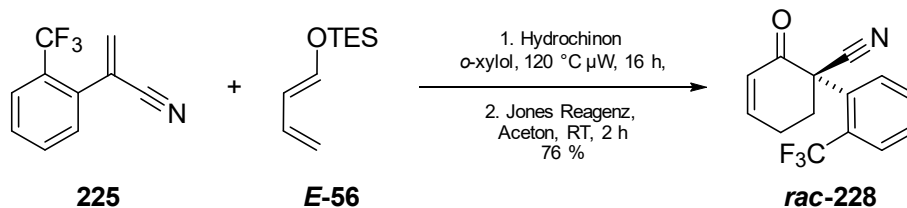
C₁₄H₁₀F₃NO₂
281,23 g/mol

R_f = 0,34 (Cy/EtOAc 4:1); **GC-MS** t_R = 12.54 min (EI, 70 eV) *m/z* 281 [M]⁺ (6), 68 (100); **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.70 (dd, ³*J* = 7.7, ⁴*J* = 1.7 Hz, 1H, H14), 7.44 (m, 1H, H12/H13), 7.36 – 7.28 (m, 2H, H12/H13+H11), 7.19 (m, 1H, H2), 6.29 (m, 1H, H1), 2.93 – 2.73 (m, 2H, H3/H4), 2.61 – 2.32 (m, 2H, H3/H4); **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 187.56 (1C, C6), 151.13 (1C, C2), 146.60 (1C, C10), 130.52 (1C, C12/C13), 130.04 (1C, C14), 127.67 (1C, C1), 126.33 (1C, C12/C13), 121.46 (1C, C9), 118.87 (1C, C17), 118.16 (1C, C11), 116.64 (1C, C8), 52.49 (1C, C5), 33.50 (1C, C3/C4), 23.87 (1C, C3/C4); **FTIR** [ν in cm⁻¹]: 3352 (w), 3346 (w), 2235 (w), 1703, (s), 1663 (s), 1599

(m), 1494 (m), 1455 (w), 1210 (s), 1162 (s);); **HRMS (ESI):** m/z berechnet für $C_{14}H_{10}F_3NO_2 [M+Na]^+$: 304,05561; gefunden: 304,05545 (0,55 ppm).

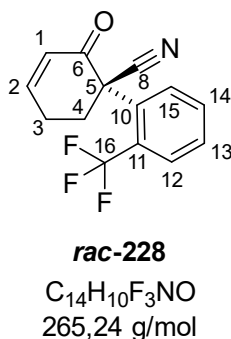
6.2.8 Synthese von Cyclohexenonitrilen

6.2.8.1 Synthese von (±)-6-Oxo-2'-(trifluormethyl)-3,6-dihydro-[1,1'-biphenyl]-1(2H)-carbonitril (*rac*-228)



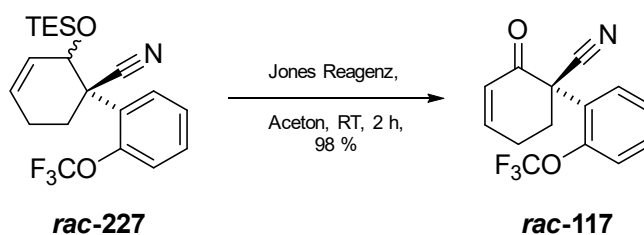
Entsprechend Synthesevorschrift A wurden 1,27 g *E*-56 (6,90 mmol) mit 446 mg **225** (2,30 mmol), Hydrochinon (kat.) in 2,30 ml *o*-Xylol für 16 h bei 120 °C umgesetzt. Die Reaktion wurde entsprechend der Synthesevorschrift A aufgearbeitet.

Das Rohprodukt wurde in 46 ml Aceton (0,05M) gelöst, bei 0 °C wurden 4,77 ml Jones Reagenz (9,55 mmol, 4,15 Äq., 2M) hinzuge tropft und bei Raumtemperatur für 2 h gerührt. Anschließend wurde Isopropanol (30 ml) zum Reaktionsgemisch gegeben, mit 2M NaOH-Lösung der pH-Wert von pH = 5 eingestellt, mit EtOAc (3x15 ml) extrahiert, die vereinten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und bei reduziertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wurde anschließend chromatographisch gereinigt (Cy/EtOAc: 0-40 % EtOAc). Es wurden 463 mg *rac*-228 (1,75 mmol, 76 %) als gelbliches Öl erhalten.



R_f = 0,35 (Cy/EtOAc 1:1); **GC-MS** *t_R* = 9.68 min; (EI, 70 eV) *m/z* 265 [M]⁺ (3), 68 (100); **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.95 (d, ³*J* = 7.9 Hz, 1H, H15), 7.88 – 7.73 (dd, ³*J* = 7.8, ⁴*J* = 1.5 Hz, 1H, H12), 7.64 (td, ³*J* = 7.5, ⁴*J* = 1.4 Hz, 1H, H13/H14), 7.58 – 7.53 (m, 1H, H13/H14), 7.15 (m, 1H, H2), 6.28 (ddd, ³*J* = 10.3, ⁴*J* = 2.8, ⁴*J* = 1.3 Hz, 1H, H1), 2.93 (m, 1H, H4), 2.88 – 2.76 (m, 1H, H3), 2.73 – 2.56 (m, 1H, H4), 2.48 – 2.31 (m, 1H, H3); **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 186.15 (1C, C6), 150.30 (1C, C2), 149.18 (1C, C11), 132.58 (1C, C13/C14), 130.99 (1C, C15), 129.46 (1C, C12), 129.33 (1C, C13/C14), 127.59 (1C, C1), 125.14 (1C, C10), 117.13 (1C, C8), 34.48 (1C, C3), 24.12 (1C, C4); **FTIR** [*ν* in cm⁻¹]: 2929 (w), 1693 (w), 1496 (m), 1448 (m), 1413 (w), 1308 (s), 1117 (s), 1006 (s), 802 (s), 522 (w); **HRMS (ESI)**: *m/z* berechnet für C₁₄H₁₀F₃NO [M+H]⁺: 266,07872; gefunden: 266,07886 (0,50 ppm).

6.2.8.2 Synthese von (±)-6-Oxo-2'-(trifluormethoxy)-3,6-dihydro-[1,1'-biphenyl]-1(2H)-carbonitril (*rac*-117)

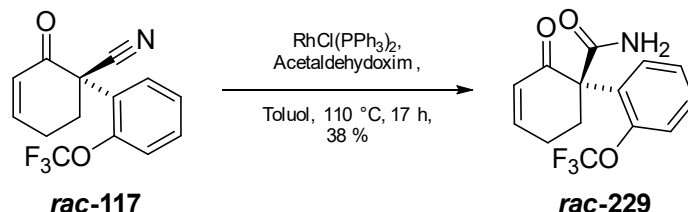


In einem Rundkolben wurden 31 mg von *rac*-227 (0,08 mmol, 1,00 Äq.) in 1,56 ml Aceton (0,05M) gelöst, bei 0 °C 161 µl Jones Reagenz (0,32 mmol, 4,15 Äq., 2M) hinzuge tropft und bei Raumtemperatur für 2 h gerührt. Anschließend wurde Isopropanol (5 ml) zum Reaktionsgemisch gegeben, mit 2M NaOH-Lösung der pH-Wert von pH = 5 eingestellt, mit EtOAc (3x5 ml) extrahiert, die vereinten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und bei reduziertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wurde anschließend chromatographisch gereinigt (Cy/EtOAc: 0-40 % EtOAc). Es wurden 23 mg *rac*-117 (0,08 mmol, 98 %) als farbloses Öl erhalten.

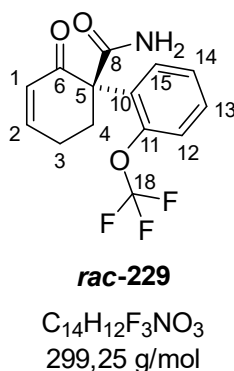
Die analytischen Daten stimmen mit den Daten aus Kapitel 6.2.7.4 überein.

6.2.9 Synthese von Cyclohexenonamiden

6.2.9.1 Synthese von (±)-6-Oxo-2'-(trifluormethoxy)-3,6-dihydro-[1,1'-biphenyl]-1(2H)-carboxamid (*rac*-229)

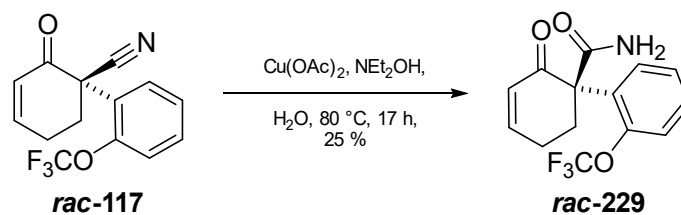


In einem Rundkolben wurde unter Argon-Atmosphäre 20 mg ***rac*-117** (0,07 mmol, 1,00 Äq.), 21 µl Acetaldehydoxim (0,35 mmol, 5,00 Äq.), 2 mg RhCl(PPh₃)₃ (0,002 mmol, 0,03 Äq.) in 710 µl Toluol gelöst und 17 h bei 110 °C gerührt. Anschließend wurde Wasser (10 ml) zum Reaktionsgemisch gegeben, mit EtOAc (3 x 5 ml) extrahiert, die vereinten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und bei reduziertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wurde anschließend chromatographisch gereinigt (Cy/EtOAc: 0-40 % EtOAc). Es wurden 8 mg ***rac*-229** (0,03 mmol, 38 %) als leicht gelbliches Öl erhalten.



R_f = 0,23 (Cy/EtOAc, 3:2); **GC-MS** t_R = 13.65 min; (EI, 70 eV) *m/z* 299 [M]⁺ (3), 256 (61), 115 (18), 68 (100); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.54 – 7.17 (m, 4H, H12-15), 7.12 (m, 1H, H2), 6.37 – 6.12 (m, 2H, H1+NH), 5.66 (s, 1H, NH), 2.82 – 2.56 (m, 2H, H3+H4), 2.45 – 2.22 (m, 2H, H3+H4); **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 198.31 (1C, C6), 169.10 (1C, C8), 152.27 (1C, C2), 132.31 (1C, C11), 129.99 (1C, C13/C14/C15), 129.26 (1C, C13/C14/C15), 128.97 (1C, C1), 125.98 (1C, C13/C14/C15), 121.56 (1C, 18), 118.98 (1C, C10), 117.98 (1C, C12), 62.17 (1C, C5), 31.31 (1C, C4), 24.05 (1C, C3); **FTIR** [ν in cm⁻¹]: 3467 (w), 3353 (w), 2927 (w), 1671 (s), 1569 (m), 1491 (m), 1452 (w), 1339 (w), 1250 (s), 1212 (s), 1162 (s); **HRMS (ESI)**: *m/z* berechnet für C₁₄H₁₂F₃NO₃ [M+H]⁺: 300,08417; gefunden: 300,08392 (0,85 ppm).

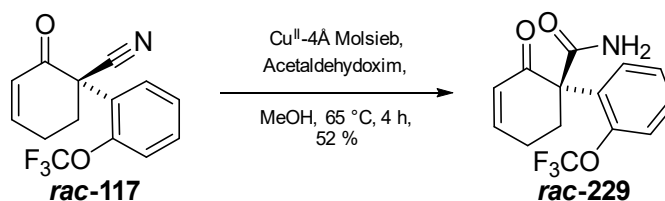
6.2.9.2 Synthese von (±)-6-Oxo-2'-(trifluormethoxy)-3,6-dihydro-[1,1'-biphenyl]-1(2H)-carboxamid (*rac*-229)



In einem Rundkolben wurde unter Argon-Atmosphäre 30 mg *rac*-117 (0,10 mmol, 1,00 Äq.), 84 µl Diethylhydroxylamin (0,32 mmol, 3,00 Äq.), 2 mg Cu(OAc)₂ (0,008 mmol, 0,03 Äq.) in 1,70 ml Wasser gelöst und 17 h bei 80 °C gerührt. Anschließend wurde Wasser (10 ml) zum Reaktionsgemisch gegeben, mit EtOAc (3 x 5 ml) extrahiert, die vereinten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und bei reduziertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wurde anschließend chromatographisch gereinigt (Cy/EtOAc: 0-40 % EtOAc). Es wurden 7 mg *rac*-229 (0,03 mmol, 25 %) als leicht gelbliches Öl erhalten.

Die analytischen Daten stimmen mit den Daten aus Kapitel 6.2.9.1 überein.

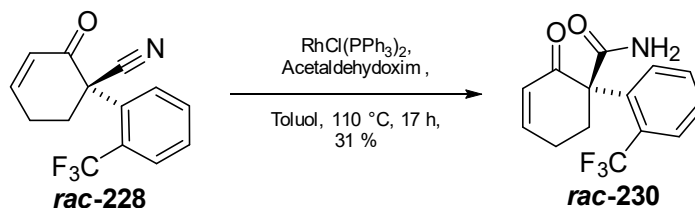
6.2.9.3 Synthese von (±)-6-Oxo-2'-(trifluormethoxy)-3,6-dihydro-[1,1'-biphenyl]-1(2H)-carboxamid (*rac*-229)



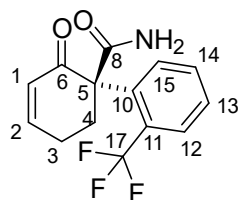
In einem Rundkolben wurde unter Argon-Atmosphäre 135 mg *rac*-117 (0,48 mmol, 1,00 Äq.), 87 µl Acetaldehydoxim (1,44 mmol, 3,00 Äq.), 480 mg Cu^{II} -4Å Molsieb in 960 µl Methanol (0,5M) gelöst und 4 h bei 65 °C gerührt. Anschließend wurde Wasser (10 ml) zum Reaktionsgemisch gegeben, mit EtOAc (3 x 5 ml) extrahiert, die vereinten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und bei reduziertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wurde anschließend chromatographisch gereinigt (Cy/EtOAc: 0-40 % EtOAc). Es wurden 75 mg *rac*-229 (0,25 mmol, 52 %) als leicht gelbliches Öl erhalten.

Die analytischen Daten stimmen mit den Daten aus Kapitel 6.2.9.1 überein.

6.2.9.4 **Synthese von (±)-6-Oxo-2'-(trifluormethyl)-3,6-dihydro-[1,1'-biphenyl]-1(2H)-carboxamid (*rac*-230)**



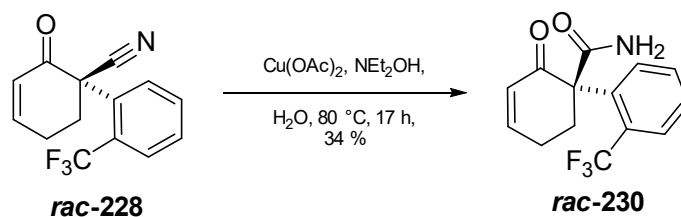
In einem Rundkolben wurde unter Argon-Atmosphäre 30 mg *rac*-228 (0,11 mmol, 1,00 Äq.), 35 µl Acetaldehydoxim (0,57 mmol, 5,00 Äq.), 3 mg $\text{RhCl(PPh}_3)_3$ (0,003 mmol, 0,03 Äq.) in 1,13 ml Toluol gelöst und 17 h bei 110 °C gerührt. Anschließend wurde Wasser (10 ml) zum Reaktionsgemisch gegeben, mit EtOAc (3 x 5 ml) extrahiert, die vereinten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und bei reduziertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wurde anschließend chromatographisch aufgearbeitet (Cy/EtOAc: 0-40 % EtOAc). Es wurden 10 mg *rac*-230 (0,03 mmol, 31 %) als leicht gelbliches Öl erhalten.



***rac*-230**
 $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{NO}_2$
 283,25 g/mol

R_f = 0,07 (Cy/EtOAc, 4:1); **LC-MS** t_R = 2.44 min; (ESI⁺, 3,2 kV) m/z 284 [M+H]⁺; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.71 (dd, 3J = 7.5, 4J = 1.8 Hz, 1H, H12), 7.53 – 7.40 (m, 2H, H13+H14), 7.39 – 7.33 (m, 1H, H15), 7.04 (m, 1H, H2), 6.24 – 6.15 (d, 3J = 10.4 Hz, 1H, H1), 5.88 (m, 2H, NH), 2.73 (m, 2H, H3+H4), 2.43 (m, 1H, H4), 2.33 – 2.22 (m, 1H, H3); **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 198.24 (1C, C6), 170.18 (1C, C8), 151.78 (1C, C2), 137.73 (1C, C11), 132.08 (1C, C13/C14), 130.70 (1C, C15), 129.25 (1C, C12), 128.78 (1C, C1), 128.20 (1C, C13/C14), 125.72 (1C, C10), 122.99 (1C, C17), 64.76 (1C, C5), 32.23 (1C, C4), 24.33 (1C, C3); **FTIR** [ν in cm^{-1}]: 3498 (w), 3378 (br), 2918 (w), 1796 (s), 1671 (s), 1491 (m), 1309 (s), 1265 (m), 1204 (s), 1168 (s) 737 (s); **HRMS (ESI)**: m/z berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{NO}_2$ [M+H]⁺: 284,08928; gefunden: 284,08914 (0,51 ppm).

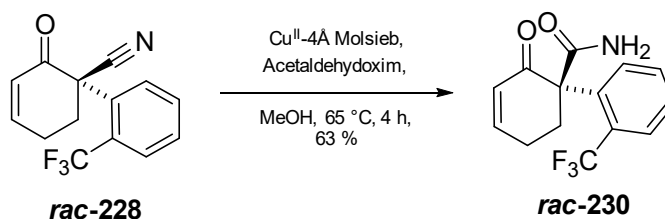
6.2.9.5 Synthese von (±)-6-Oxo-2'-(trifluormethoxy)-3,6-dihydro-[1,1'-biphenyl]-1(2H)-carboxamid (*rac*-230)



In einem Rundkolben wurde unter Argon-Atmosphäre 30 mg ***rac*-228** (0,11 mmol, 1,00 Äq.), 35 µl Diethylhydroxylamin (0,34 mmol, 3,00 Äq.), 1 mg Cu(OAc)₂ (0,003 mmol, 0,03 Äq.) in 1,13 ml Wasser (0,1M) gelöst und 17 h bei 80 °C gerührt. Anschließend wurde Wasser (10 ml) zum Reaktionsgemisch gegeben, mit EtOAc (3 x 5 ml) extrahiert, die vereinten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und bei reduziertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wurde anschließend chromatographisch aufgearbeitet (Cy/EtOAc: 0-40 % EtOAc). Es wurden 11 mg ***rac*-230** (0,04 mmol, 34 %) als leicht gelbliches Öl erhalten.

Die analytischen Daten stimmen mit den Daten aus Kapitel 6.2.9.4 überein.

6.2.9.6 Synthese von (±)-6-Oxo-2'-(trifluormethoxy)-3,6-dihydro-[1,1'-biphenyl]-1(2H)-carboxamid (*rac*-230)



In einem Rundkolben wurde unter Argon-Atmosphäre 20 mg *rac*-228 (0,08 mmol, 1,00 Äq.), 14 µl Acetaldehydoxim (0,23 mmol, 3,00 Äq.), 75 mg Cu^{II}-4Å Molsieb in 150 µl Methanol (0,5M) gelöst und 4 h bei 65 °C gerührt. Anschließend wurde Wasser (10 ml) zum Reaktionsgemisch gegeben, mit EtOAc (3 x 5 ml) extrahiert, die vereinten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und bei reduziertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wurde anschließend chromatographisch aufgearbeitet (Cy/EtOAc: 0-40 % EtOAc). Es wurden 14 mg *rac*-230 (0,05 mmol, 63 %) als leicht gelbliches Öl erhalten.

Die analytischen Daten stimmen mit den Daten aus Kapitel 6.2.9.4 überein.

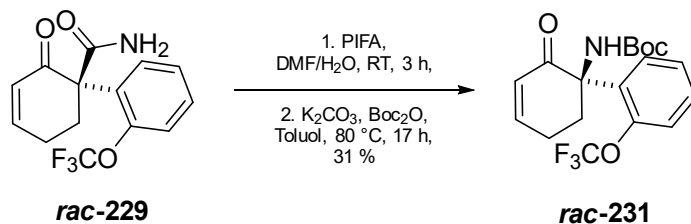
6.2.9.7 Synthese von (±)-6-Oxo-2'-(trifluormethoxy)-3,6-dihydro-[1,1'-biphenyl]-1(2H)-carboxamid (*rac*-230)



In einem Mikrowellengefäß wurde unter Argon-Atmosphäre 20 mg ***rac*-228** (0,08 mmol, 1,00 Äq.), 46 µl Acetaldehydoxim (0,75 mmol, 10,00 Äq.), 2 mg Pd(OAc)₂ (0,003 mmol, 0,04 Äq) in 750 µl Dioxan (0,5M) gelöst und 17 h bei 50 °C in der Mikrowelle gerührt. Anschließend wurde Wasser (10 ml) zum Reaktionsgemisch gegeben, mit EtOAc (3 x 5 ml) extrahiert, die vereinten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und bei reduziertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wurde anschließend chromatographisch aufgearbeitet (Cy/EtOAc: 0-40 % EtOAc). Es wurden 14 mg ***rac*-230** (0,05 mmol, 61 %) als leicht gelbliches Öl erhalten.

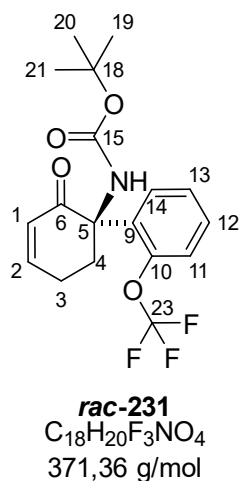
Die analytischen Daten stimmen mit den Daten aus Kapitel 6.2.9.4 überein.

6.2.9.8 **Synthese von *tert*-Butyl (±)-(6-oxo-2'-(trifluormethoxy)-3,6-dihydro-[1,1'-biphenyl]-1(2H)-yl)carbamat (*rac*-231)**



In einem Rundkolben wurden 7,50 mg ***rac*-229** (0,03 mmol, 1,00 Äq.) und 16 mg PIFA (0,04 mmol, 1,50 Äq) in 0,75 ml Wasser und 0,75 ml DMF (0,02M) gelöst. Nach 15 Minuten wurden 4 µl Pyridin (0,03 mmol, 2,00 Äq.) hinzugegeben und für 6 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde das Reaktionsgemisch mit Wasser (10 ml) und die wässrige Phase wurde mit EtOAc extrahiert (3 x 10 ml), die vereinigten organischen Phasen mit einer ges. NaHCO₃-Lösung und einer ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und bei reduziertem Druck vom Lösungsmittel befreit.

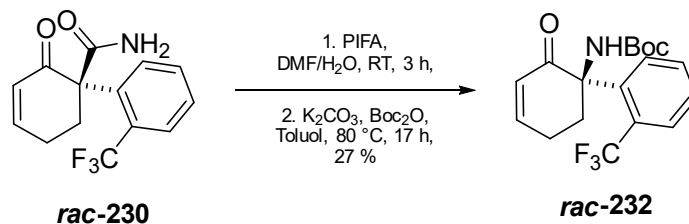
Das Rohprodukt und 10 mg K₂CO₃ (0,75 mmol, 3,00 Äq.) wurden in 0,25 ml Toluol (0,1M) suspendiert und 8 µl Di-*tert*-butyl dicarbonat (0,04 mmol, 1,50 Äq.) hinzugegeben. Nach 17 h bei 80 °C wurde das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abgekühlt und mit Wasser (10 ml) versetzt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc extrahiert (3 x 10 ml), die vereinigten organischen Phasen mit einer ges. NaHCO₃-Lösung und einer ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und bei reduziertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde chromatographisch über Kieselgel gereinigt (Cy/EtOAc, 0-20 % EtOAc). Es wurden 3 mg ***rac*-231** (0,01 mmol, 31 %) als farbloses Öl erhalten.



R_f = 0,32 (Cy/EtOAc, 4:1). **LC-MS:** t_R = 4.10 min; (ESI⁺, 3,2 kV) m/z 372 [M+H]⁺, 435 [M+ACN+Na]⁺; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.74 (d, ³J = 7.3 Hz, 1H, H14), 7.39 – 7.33 (m, 1H, H12/H13), 7.30 (dd, ³J = 7.6, ⁴J = 1.5 Hz, 1H, H11), 7.26 – 7.23 (m, 1H, H12/H13), 6.67 (m, 1H, H2), 6.14 (dd, ³J = 10.2, ⁴J = 1.8 Hz, 1H, H1), 6.06 (s, 1H, NH), 3.47 (d, ³J = 11.0 Hz, 1H, H4), 2.48 – 2.21 (m, 3H, H3+H4), 1.36 (s, 9H, H19-H21); **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 199.43 (1C, C6), 162.35 (1C, C15), 150.27 (1C, C10), 148.16 (1C, C2), 130.51 (1C, C14), 129.71 (1C,

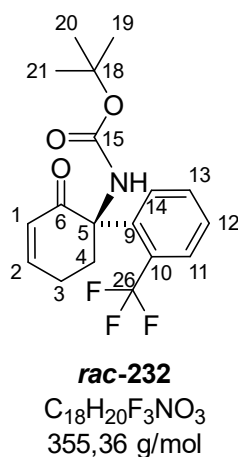
C12/C13), 127.64 (1C, C1), 125.70 (1C, 11), 121.56 (1C, C9), 119.83 (1C, C12/C13), 118.89 (1C, C23), 93.32 (1C, C18), 61.76 (1C, C5), 31.70 (1C, C4), 28.27 (3C, C19-C21), 24.84 (1C, C3); **FTIR** [ν in cm^{-1}]: 2928 (s), 2856 (w), 1704 (s), 1699 (s), 1488 (s), 1456 (s), 1253 (s), 1162 (s), 728 (w); **HRMS (ESI)**: m/z berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 394,12361; gefunden: 394,12329 (0,83 ppm).

6.2.9.9 **Synthese von *tert*-Butyl (±)-(6-oxo-2'-(trifluormethyl)-3,6-dihydro-[1,1'-biphenyl]-1(2H)-yl)carbamat (*rac*-232)**



In einem Rundkolben wurden 281 mg ***rac*-230** (0,99 mmol, 1,00 Äq.) und 640 mg PIFA (1,49 mmol, 1,50 Äq.) in 3,00 ml Wasser und 3,00 ml DMF (0,3M) gelöst. Nach 15 Minuten wurden 160 µl Pyridin (1,99 mmol, 2,00 Äq.) hinzugegeben und für 6 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde das Reaktionsgemisch mit Wasser (50 ml) und die wässrige Phase wurde mit EtOAc extrahiert (3 x 30 ml), die vereinigten organischen Phasen mit einer ges. NaHCO₃-Lösung und einer ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und bei reduziertem Druck vom Lösungsmittel befreit.

Das Rohprodukt und 411 mg K₂CO₃ (2,98 mmol, 3,00 Äq.) wurden in 10,00 ml Toluol (0,1M) suspendiert und 318 µl Di-*tert*-butyl dicarbonat (1,49 mmol, 1,50 Äq.) hinzugegeben. Nach 17 h bei 80 °C wurde das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abgekühlt und mit Wasser (50 ml) versetzt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc extrahiert (3 x 30 ml), die vereinigten organischen Phasen mit einer ges. NaHCO₃-Lösung und einer ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und bei reduziertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde chromatographisch über Kieselgel gereinigt (Cy/EtOAc, 0-20 % EtOAc). Es wurden 94 mg ***rac*-232** (0,27 mmol, 27 %) als farbloses Öl erhalten.

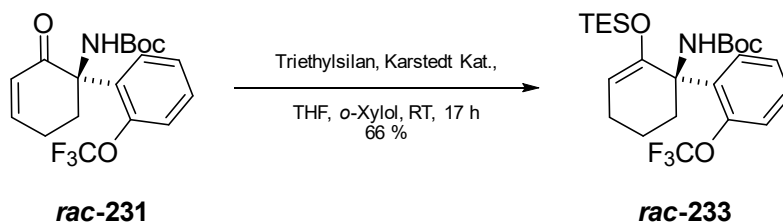


R_f = 0,22 (Cy/EtOAc, 4:1); **LC-MS**: t_R = 3.57 min; (ESI⁺, 3,2 kV) *m/z* 356 [M+H]⁺, 256 [M-Boc+H]⁺; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.94 – 7.30 (m, 4H, H11-H14), 6.86 – 6.57 (m, 1H, H2), 6.13 (m, 1H, H1), 5.67 (s, 1H, NH), 3.30 – 2.19 (m, 4H, H3+H4), 1.37 (s, 9H, H19-H21); **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 195.04 (1C, C6), 176.13 (1C, C15), 153.28 (1C, C10), 147.23 (1C, C2), 130.23 (1C, C14), 129.25 (1C, C12/C13), 127.45 (1C, C11), 127.28 (2C, C1+C12/13), 124.51 (1C, C9), 121.79 (1C, C26), 78.70 (1C, C18), 63.59 (1C, C5), 31.52 (1C, C4), 27.24 (3C, C19-C21), 23.78 (1C, C3);

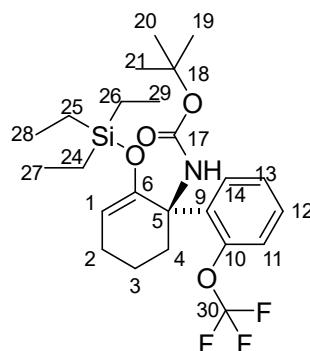
FTIR [ν in cm^{-1}]: 3357 (w), 3024 (br), 1709 (s), 1699 (s), 1489 (s), 1462 (s), 1250 (s), 728 (w) 696 (s);
HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 356,14680; gefunden: 356,14652 (0,80 ppm).

6.2.10 Synthese von Hydroxynorketamin-Derivaten

6.2.10.1 Synthese von (±)-*tert*-Butyl-(6-((triethylsilyl)oxy)-2'-(trifluormethoxy)-3,4-dihydro-[1,1'-biphenyl]-1(2H)-yl)carbamat (*rac*-233)



In einem Rundkolben wurde unter Argon-Atmosphäre 112 µl Triethylsilan (0,70 mmol, 29,00 Äq.) und 2 Tropfen einer 2 %igen Platin-(0)-1,3-divinyl-1,1,3,3-tetramethyldisiloxan (Karstedt Kat.)-Lösung in Xylol für 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden 9 mg *rac*-231 (0,024 mmol, 1,00 Äq.) in 240 µl THF (0,1M) gelöst und für 21 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde bei reduziertem Druck das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wurde chromatographisch über Kieselgel gereinigt (Cy/EtOAc, 0-10 % EtOAc). Es wurden 8 mg *rac*-233 (0,016 mmol, 66 %) als bräunlicher Feststoff erhalten.

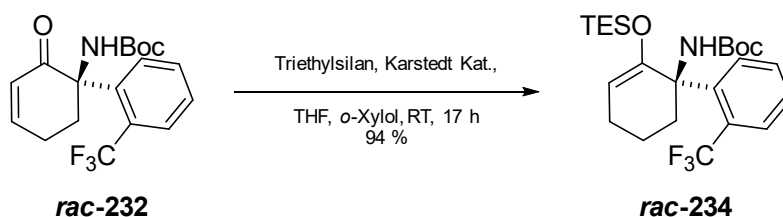


***rac*-233**

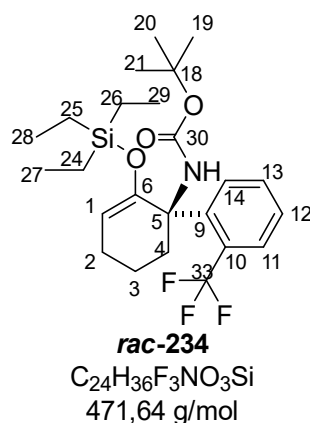
$C_{24}H_{36}F_3NO_4Si$
487,63 g/mol

R_f = 0,73 (Cy/EtOAc, 4:1); **LC-MS**: t_R = 5.11 min; (ESI⁺, 3,2 kV) m/z 488 [M+H]⁺, 388 [M-Boc+H]⁺; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.43 (dd, ³*J* = 7.9, ³*J* = 1.7 Hz, 1H, H14), 7.28 – 7.20 (m, 2H, H11+H12/H13), 7.17 (m, 1H, H13/H14), 5.22 – 4.74 (m, 2H, H1+NH), 2.99 (m, 1H, H4), 2.23 – 2.02 (m, 3H, H4+H3), 1.60 (m, 1H, H2), 1.45 (s, 9H, H19-H21), 1.38 – 1.34 (m, 1H, H2) 0.86 (t, ³*J* = 7.9 Hz, 9H, H27-H29), 0.62 (m, 6H, H24-H26); **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 182.15 (1C, C17), 149.02 (1C, C6), 147.22 (1C, C10), 134.20 (1C, C9), 131.05 (1C, C14), 128.44 (1C, C12/C13), 125.19 (1C, C12/C13), 121.82 (1C, C30), 118.54 (1C, C11), 104.79 (1C, C1), 78.82 (1C, C18), 62.00 (1C, C5), 31.08 (1C, C4), 28.45 (3C, C19-C21), 23.91 (1C, C3), 19.26 (1C, C2), 6.63 (3C, C27-C29), 4.82 (3C, C24-C26); **FTIR** [ν in cm⁻¹]: 3354 (br), 2967 (m), 2875 (m) 1719 (s), 1668 (s), 1489 (s), 1382 (m), 1251 (s), 728 (m); **HRMS (ESI)**: m/z berechnet für $C_{24}H_{36}F_3NO_4Si$ [M+H]⁺ 488,24384; gefunden: 488,23345 (1,03 ppm).

6.2.10.2 **Synthese von (±)-*tert*-Butyl-(6-((triethylsilyl)oxy)-2'-(trifluormethoxy)-3,4-dihydro-[1,1'-biphenyl]-1(2H)-yl)carbamat (*rac*-234)**

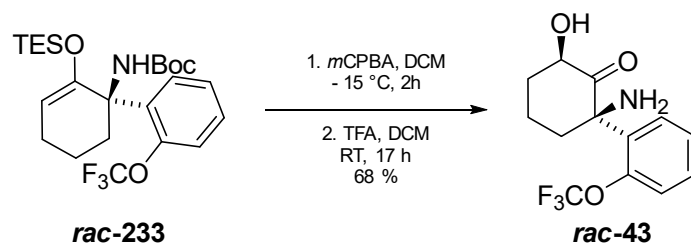


In einem Rundkolben wurde unter Argon-Atmosphäre 1,20 ml Triethylsilan (7,54 mmol, 29,00 Äq.) und 10 Tropfen einer 2 %igen Platin-(0)-1,3-divinyl-1,1,3,3-tetramethyldisiloxan (Karstedt Kat.)-Lösung in Xylol für 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden 95 mg ***rac*-232** (0,26 mmol, 1,00 Äq.) in 2,60 ml THF (0,1M) gelöst und für 21 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde bei reduziertem Druck das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wurde chromatographisch über Kieselgel gereinigt (Cy/EtOAc, 0-10 % EtOAc). Es wurden 115 mg ***rac*-234** (0,24 mmol, 94 %) als bräunlich-gelber Feststoff erhalten.



R_f = 0,72 (Cy/EtOAc, 4:1); **LC-MS**: t_R = 5.25 min; (ESI⁺, 3,2 kV) *m/z* 472 [M+H]⁺, 372 [M-Boc+H]⁺; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.85 – 7.58 (m, 2H, H11+H14), 7.54 – 7.23 (m, 2H, H12+H13), 5.43 – 4.87 (m, 1H, H1+NH), 3.21 (m, 1H, H4), 2.33 – 1.96 (m, 3H, H4+H3), 1.67 – 1.48 (m, 1H, H2), 1.43 (s, 9H, H19-H21), 1.32 – 1.17 (m, 1H, H2), 1.09 – 0.74 (m, 9H, H27-H29), 0.70 – 0.34 (m, 6H, H24-H26); **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 154.12 (1C, C30), 149.36 (1C, C6), 142.77 (1C, C10), 131.56 (1C, C14), 130.74 (1C, C12/C13), 128.88 (1C, C11), 127.98 (1C, C33), 127.36 (1C, C12/C13), 123.41 (1C, C9), 106.07 (1C, C1), 78.68 (1C, C18), 63.96 (1C, C5), 32.76 (1C, C4), 28.48 (3C, C19-C21), 23.89 (1C, C3), 19.21 (1C, C2), 6.71 (3C, C27-C29), 4.99 (3C, C24-C26); **FTIR** [ν in cm⁻¹]: 3352 (br), 2978 (m), 1719 (s), 1670 (s), 1483 (s), 1372 (m), 1326 (s), 926 (m), 728 (m); **HRMS (ESI)**: *m/z* berechnet für C₂₄H₃₆F₃NO₃Si [M+H]⁺ 472,24893; gefunden: 472,24882 (0,25 ppm).

6.2.10.3 Synthese von (±)-(2*R*,6*R*)-2-Amino-6-hydroxy-2-(2-(trifluormethoxy)phenyl)cyclohexan-1-on (*rac*-43)

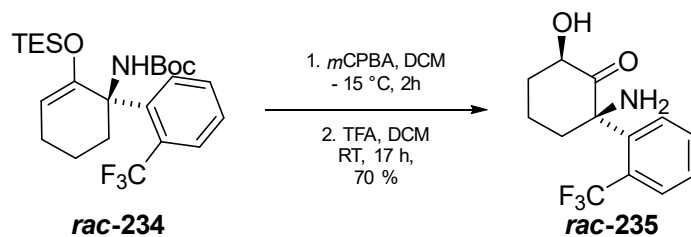


In einem Rundkolben wurde unter Argon-Atmosphäre 22 mg **rac-233** (0,045 mmol, 1,00 Äq.) in 450 μl DCM (0,1M) gelöst und bei -15 °C gerührt. Anschließend wurden 21 mg *m*CPBA (0,085 mmol, 1,90 Äq.) hinzugegeben und für 2 h bei -15 °C gerührt. Danach wurde das Reaktionsgemisch mit ges. Na_2SO_3 -Lösung (10 ml) versetzt und die wässrige Phase wurde mit DCM extrahiert (3 x 5 ml), die vereinigten organischen Phasen filtriert und bei reduziertem Druck vom Lösungsmittel befreit.

Das Rohprodukt wurde bei 0 °C in einem Rundkolben unter Argon-Atmosphäre in 450 μl DCM (0,1M) gelöst und 33 μl TFA (0,45 mmol, 10,00 Äq.) hinzugegeben. Nach 17 h bei Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch mit einem 1:1 Gemisch von ges. NaHCO_3 -Lösung und ges. K_2CO_3 -Lösung (10 ml) versetzt. Die wässrige Phase wurde mit DCM extrahiert (3 x 5 ml), die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und bei reduziertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde chromatographisch über Kieselgel gereinigt (DCM/MeOH, 0-20 % MeOH). Es wurden 9 mg **rac-43** (0,031 mmol, 68 %) als gelber Feststoff erhalten.

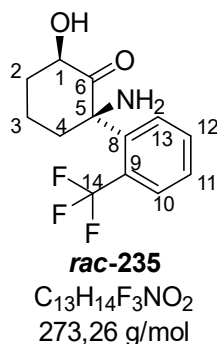
Die analytischen Daten stimmen mit den Daten aus Kapitel 6.2.4.10 überein.

6.2.10.4 **Synthese von (±)-(2*R*,6*R*)-2-Amino-6-hydroxy-2-(2-(trifluormethyl)phenyl)cyclohexan-1-on (*rac*-235)**



In einem Rundkolben wurde unter Argon-Atmosphäre 122 mg ***rac*-234** (0,26 mmol, 1,00 Äq.) in 2,60 ml DCM (0,1M) gelöst und bei -15 °C gerührt. Anschließend wurden 121 mg *m*CPBA (0,49 mmol, 1,90 Äq.) hinzugegeben und für 2 h bei -15 °C gerührt. Danach wurde das Reaktionsgemisch mit ges. Na₂SO₃-Lösung (20 ml) versetzt und die wässrige Phase wurde mit DCM extrahiert (3 x 10 ml), die vereinigten organischen Phasen filtriert und bei reduziertem Druck vom Lösungsmittel befreit.

Das Rohprodukt wurde bei 0 °C in einem Rundkolben unter Argon-Atmosphäre in 2,60 µl DCM (0,1M) gelöst und 200 µl TFA (2,60 mmol, 10,00 Äq.) hinzugegeben. Nach 17 h bei Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch mit einem 1:1 Gemisch von ges. NaHCO₃-Lösung und ges. K₂CO₃-Lösung (20 ml) versetzt. Die wässrige Phase wurde mit DCM extrahiert (3 x 10 ml), die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und bei reduziertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde chromatographisch über Kieselgel gereinigt (DCM/MeOH, 0-20 % MeOH). Es wurden 50 mg ***rac*-235** (0,18 mmol, 70 %) als gelber Feststoff erhalten.

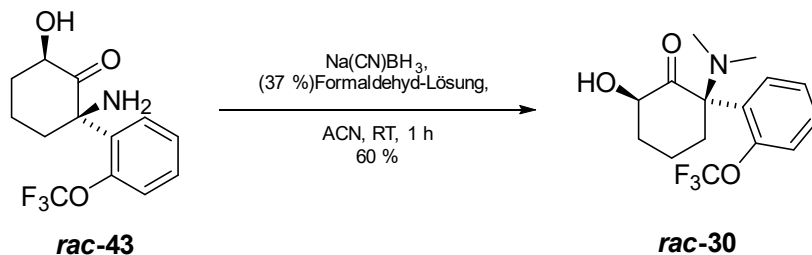


R_f = 0,19 (Cy/EtOAc 4:1); **LC-MS**: t_R = 0.81; (ESI⁺, 3,2 kV) *m/z* 274 [M+H]⁺; **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 8.12 (d, ³*J* = 8.1 Hz, 1H, H13), 8.01 (dd, ³*J* = 7.9 Hz, ⁴*J* = 1.5 Hz, 1H, H10), 7.93 (td, ³*J* = 7.8 Hz, ⁴*J* = 1.5 Hz, 1H, H12), 7.85 (t, ³*J* = 7.7 Hz, 1H, H11), 4.30 (dd, ³*J* = 11.6, 6.7 Hz, 1H, H1), 3.48 – 3.38 (m, 1H, H4), 2.36 – 2.22 (m, 1H, H2), 2.10 – 1.99 (m, 2H, H3/H4), 1.81 – 1.70 (m, 2H, H2/H3); **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 205.95 (1C, C6), 135.53 (1C, C12), 133.17 (1C, C11), 132.88 (1C, C13), 131.09 (1C, C8), 130.23 (1C, C10), 129.75 (1C, C9), 124.83 (1C, C14), 74.61 (1C, C1), 68.48 (1C, C5), 39.99 (1C, C2), 39.81 (1C, C4), 20.10 (1C, C3).

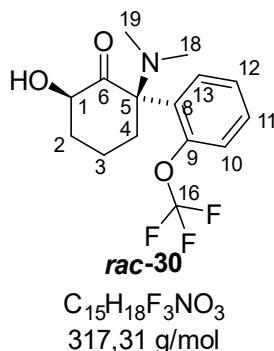
Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[243]

6.2.11 Synthese von *N*-Methyl-Hydroxyketamin-Derivaten

6.2.11.1 Synthese von (±)-(2*R*,6*R*)-2-(Dimethylamino)-6-hydroxy-2-(2-(trifluormethoxy)phenyl)cyclohexan-1-on (*rac*-30)

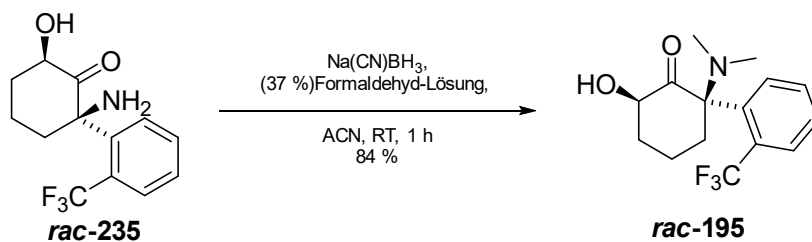


In einem Rundkolben wurden 6 mg ***rac*-43** (0,021 mmol, 1,00 Äq.) und 16 µl einer 37 %igen Formaldehyd-Lösung (0,21 mmol, 10,00 Äq.) wurden in 210 µl Acetonitril (0,1 M) gelöst und für 15 Minuten gerührt. Anschließend wurden 5 mg Na(CN)BH₃ (0,066 mmol, 3,20 Äq.) hinzugegeben und der pH-Wert mit konz. Essigsäure auf pH=5-7 eingestellt. Nach 1 h bei Raumtemperatur wurde bei reduziertem Druck das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wurde mit 5 ml ges. NaHCO₃-Lösung und DCM versetzt. Die wässrige Phase wurde mit DCM extrahiert (3 x 10 ml), die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und bei reduziertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde chromatographisch über Kieselgel gereinigt (Cy/EtOAc, 0-60 % EtOAc). Es wurden 4 mg ***rac*-30** (0,013 mmol, 60 %) als farbloses Feststoff erhalten.

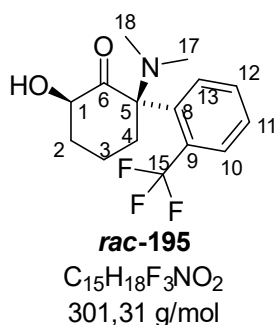


R_f = 0,18 (CyH/EtOAc, 4:1); **LC-MS**: t_R = 0.85 min; (ESI⁺, 3,2 kV) *m/z* 318 [M+H]⁺; **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.67 (dd, ³*J* = 7.8, ⁴*J* = 1.7 Hz, 1H, H13), 7.45 (td, ³*J* = 7.4, ⁴*J* = 1.7 Hz, 1H, H11/H12), 7.36 (td, ³*J* = 7.6, ⁴*J* = 1.3 Hz, 1H, H11/H12), 7.30 (dp, ³*J* = 8.3, ⁴*J* = 1.7 Hz, 1H, H10), 4.14 – 4.03 (m, 1H, H1), 3.69 (m, 1H, H3), 3.16 (m, 1H, H4), 2.43 (s, 3H, H18/H19), 2.37 – 2.30 (m, 1H), 2.20 (s, 3H, H18/H19), 1.88 (m, 1H, H4), 1.82 – 1.73 (m, 1H, H2), 1.51 – 1.44 (m, 1H, H2); **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 201.12 (1C, C6), 146.20 (1C, C9) 130.64 (1C, C11/C12), 130.13 (1C, C8), 130.01 (1C, C13), 126.33 (1C, C16), 126.02 (1C, C11/C12), 119.16 (1C, C10), 73.36 (1C, C1), 58.42 (1C, C5), 49.44 (1C, C18/C19), 48.59, (1C, C18/C19) 38.69 (1C, C3), 36.41 (1C, C4), 18.84 (1C, C2); **FT-IR** [ν in cm⁻¹]: 3671 (br), 3362 (w), 2924 (s), 2854 (m), 1675 (s), 1462 (m), 1378 (w) 1259 (s), 1202 (s), 1125 (m), 797 (m), 723 (m); **HRMS (ESI)**: *m/z* berechnet für C₁₅H₁₈F₃NO₃ [M+H]⁺: 318,13115; gefunden: 318,13159 (1,36 ppm).

6.2.11.2 Synthese von (±)-(2*R*,6*R*)-2-(Dimethylamino)-6-hydroxy-2-(2-(trifluormethyl)phenyl)cyclohexan-1-on (*rac*-195)



In einem Rundkolben wurden 70 mg ***rac*-235** (0,27 mmol, 1,00 Äq.) und 201 µl einer 37 %igen Formaldehyd-Lösung (2,70 mmol, 10,00 Äq.) wurden in 2,70 ml Acetonitril (0,1 M) gelöst und für 15 Minuten gerührt. Anschließend wurden 54 mg Na(CN)BH₃ (0,86 mmol, 3,20 Äq.) hinzugegeben und der pH-Wert mit konz. Essigsäure auf pH = 5-7 eingestellt. Nach 1 h bei Raumtemperatur wurde bei reduziertem Druck das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wurde mit 10 ml ges. NaHCO₃-Lösung und DCM versetzt. Die wässrige Phase wurde mit DCM extrahiert (3 x 20 ml), die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und bei reduziertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde chromatographisch über Kieselgel gereinigt (Cy/EtOAc, 0-60 % EtOAc). Es wurden 68 mg ***rac*-195** (0,23 mmol, 84 %) als farbloses Feststoff erhalten.

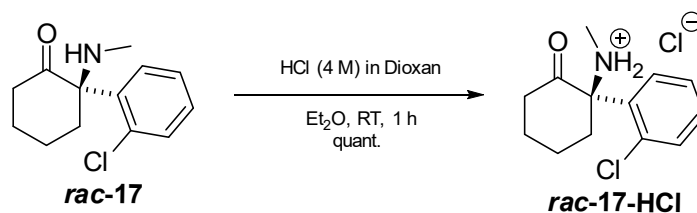


R_f = 0,20 (CyH/EtOAc, 4:1); **LC-MS**: t_R = 0.87 min; (ESI⁺, 3,2 kV) *m/z* 302 [M+H]⁺; **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.83 – 7.79 (d, ³J = 8.0 Hz, 1H, H10), 7.60 – 7.53 (t, ³J = 7.6 Hz, 1H, H12), 7.50 – 7.45 (t, ³J = 7.7 Hz, 1H, H11), 7.43 – 7.32 (d, ³J = 8.1 Hz, 1H, H13), 4.16 (t, ³J = 8.6 Hz, 1H, H1), 3.83 – 3.56 (m, 1H, OH), 3.07 – 2.81 (m, 1H, H3), 2.31 (s, 6H, H17+H18), 2.06 – 1.88 (m, 1H, H3), 1.85 – 1.67 (m, 2H, H2), 1.55 – 1.39 (m, 2H, H4); **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 210.47 (1C, C6), 135.34 (1C, C8), 132.01 (1C, C13), 131.81 (1C, C12), 129.49 (1C, C9), 128.89 (1C, C11), 125.58 (1C, C15), 75.88 (1C, C5), 74.06 (1C, C1), 39.74 (2C, C17+C18), 38.84 (1C, C4), 35.55 (1C, C3), 19.12 (1C, C2).

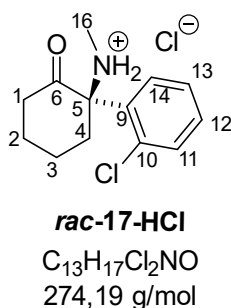
Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[244]

6.2.12 Synthese der Endderivate

6.2.12.1 Synthese von (±)-1-(2-Chlorphenyl)-*N*-methyl-2-oxocyclohexan-1-aminiumchlorid (*rac*-17-HCl)



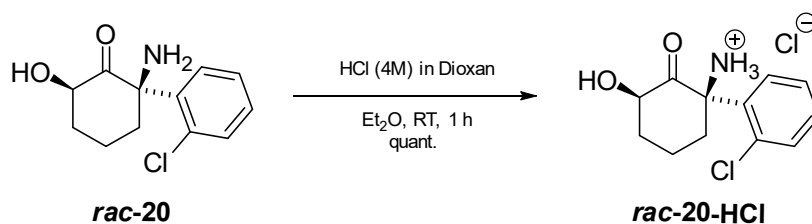
Entsprechend Synthesevorschrift **D** wurden 40 mg des ***rac*-17** (0,17 mmol) in 8,50 ml Diethylether gelöst und mit 84 µl einer 4M-Lösung von HCl in Dioxan versetzt. Nachdem das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt wurde, wurden 46 mg ***rac*-17-HCl** (0,17 mmol) in quantitativer Ausbeute als farbloser Feststoff erhalten.



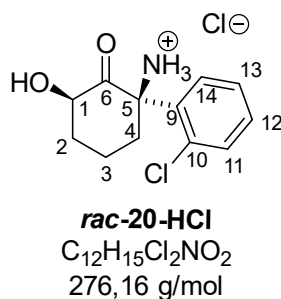
R_f = 0,10 (CyH/EtOAc, 1:1); **LC-MS**: t_R = 0.71 min; (ESI⁺, 3,2 kV) m/z 238 [M+H]⁺; **¹H-NMR** (400 MHz, CD₃OD): δ [ppm] = 8.00 – 7.90 (m, 1H, H14), 7.71 – 7.57 (m, 3H, H11-H13), 3.46 – 3.36 (m, 1H, H4), 2.61 – 2.50 (m, 2H, H1), 2.40 (s, 3H, H16), 2.24 – 2.10 (m, 1H, H2), 1.99 – 1.85 (m, 2H, H3+H4), 1.85 – 1.66 (m, 2H, H2+H3); **¹³C-NMR** (101 MHz, CD₃OD): δ [ppm] = 206.46 (1C, C6), 133.98 (1C, C10), 132.02 (1C, C12/C13), 131.44 (1C, C12/C13/C14), 131.40 (1C, C12/C13/C14), 127.89 (1C, C11), 127.36 (1C, C9), 71.76 (1C, C5), 38.89 (1C, C1), 35.61 (1C, C4), 29.17 (1C, C2), 26.14 (1C, C16), 20.91 (1C, C3).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[353]

6.2.12.2 Synthese von (±)-(2*R*,6*R*)-1-(2-Chlorphenyl)-3-hydroxy-2-oxocyclohexan-1-aminiumchlorid (*rac*-20-HCl)



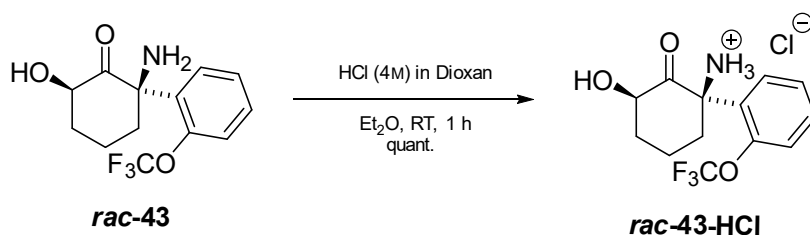
Entsprechend Synthesevorschrift **D** wurden 18 mg des ***rac*-20** (0,075 mmol) in 3,75 ml Diethylether gelöst und mit 38 µl einer 4M-Lösung von HCl in Dioxan versetzt. Nachdem das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt wurde, wurden 21 mg ***rac*-20-HCl** (0,075 mmol) in quantitativer Ausbeute als farbloser Feststoff erhalten.



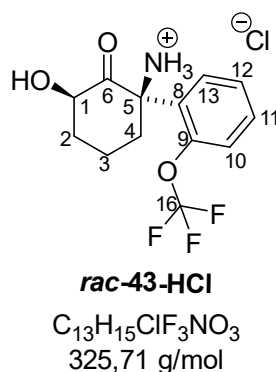
$R_f = 0,04$ (CyH/EtOAc, 1:1); **LC-MS**: $t_R = 0.69$ min; (ESI⁺, 3,2 kV) m/z 240 [M+H]⁺; **¹H-NMR** (400 MHz, CD₃OD): δ [ppm] = 7.91 – 7.86 (m, 1H, H14), 7.60 – 7.51 (m, 3H, H11-H13), 4.30 (dd, ³ $J = 11.4$, ³ $J = 6.5$ Hz, 1H, H1), 3.30 – 3.19 (m, 1H, H4), 2.32 – 2.21 (m, 1H, H3), 1.97 – 1.86 (m, 2H, H3+H4), 1.81 – 1.57 (m, 2H, H2); **¹³C-NMR** (101 MHz, CD₃OD): δ [ppm] = 208.81 (1C, C6), 135.64 (1C, C10), 133.51 (1C, C14), 132.91 (1C, C11/C12/C13), 131.99 (1C, C9), 131.47 (1C, C11/C12/C13), 129.62 (1C, C11/C12/C13), 74.55 (1C, C1), 68.31 (1C, C5), 39.88 (1C, C4), 38.52 (1C, C3), 20.09 (1C, C2).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[305]

6.2.12.3 **Synthese von (±)-(2*R*,6*R*)-3-Hydroxy-2-oxo-1-(2-(trifluormethoxy)phenyl)cyclohexan-1-aminiumchlorid (*rac*-43-HCl)**

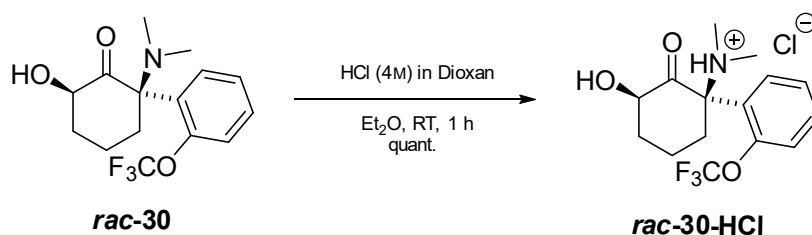


Entsprechend Synthesevorschrift **D** wurden 8 mg ***rac*-43** (0,029 mmol) in 1,45 ml Diethylether gelöst und mit 15 µl einer 4M-Lösung von HCl in Dioxan versetzt. Nachdem das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt wurde, wurden 9 mg ***rac*-43-HCl** (0,029 mmol) in quantitativer Ausbeute als farbloser Feststoff erhalten.

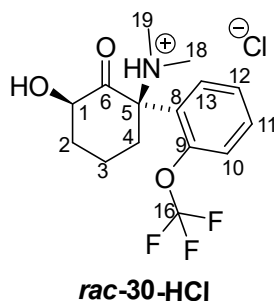


R_f = 0,09 (CyH/EtOAc, 1:1); **LC-MS**: t_R = 0.54 min; (ESI⁺, 3,2 kV) m/z 290 [M+H]⁺; **¹H-NMR** (400 MHz, CD₃OD): δ [ppm] = 7.45 – 7.28 (m, 3H, H10+H11+H13), 7.22 (td, ³*J* = 7.5, ⁴*J* = 1.4 Hz, 1H, H12), 5.45 (t, ³*J* = 7.5 Hz, 1H, H1), 2.42 (dt, ³*J* = 6.9, ⁴*J* = 3.5 Hz, 1H, H4), 2.27 – 2.05 (m, 2H, H3), 1.82 (m, 1H, H4), 1.66 (m, 1H, H2), 1.14 – 0.97 (m, 1H, H2); **¹³C-NMR** (101 MHz, CD₃OD): δ [ppm] = 187.24 (1C, C6), 148.26 (1C, C9), 131.03 (1C, C8), 129.86 (1C, C11/C13), 129.39 (1C, C11/C13), 125.73 (1C, C12), 118.31 (1C, C10), 102.97 (1C, C1), 61.12 (1C, C5), 33.12 (1C, C4), 21.17 (1C, C3), 17.27 (1C, C2); **FT-IR** [ν in cm⁻¹]: 3351 (br), 2920 (w), 2850 (w), 1657 (s), 1511 (m), 1468 (m), 1204 (m), 1015 (w), 715 (m); **HRMS (ESI)**: m/z berechnet für C₁₃H₁₅F₃NO₃ [M+H]⁺: 290,09987; gefunden: 290,09954 (1,15 ppm).

6.2.12.4 **Synthese von (±)-(2*R*,6*R*)-3-Hydroxy-*N,N*-dimethyl-2-oxo-1-(2-(trifluormethoxy)phenyl)cyclohexan-1-aminiumchlorid (*rac*-30-HCl)**



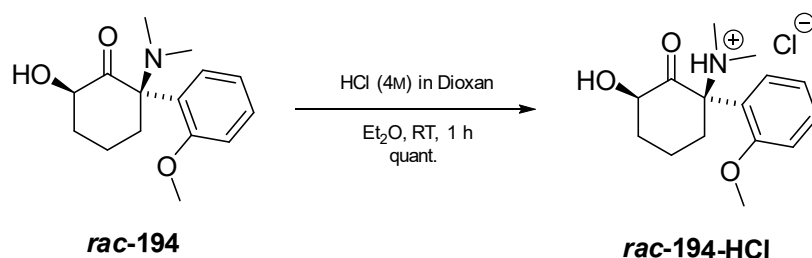
Entsprechend Synthesevorschrift **D** wurden 3 mg ***rac*-30** (0,009 mmol) in 450 µl Diethylether gelöst und mit 5 µl einer 4M-Lösung von HCl in Dioxan versetzt. Nachdem das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt wurde, wurden 3 mg ***rac*-30-HCl** (0,009 mmol) in quantitativer Ausbeute als farbloser Feststoff erhalten.



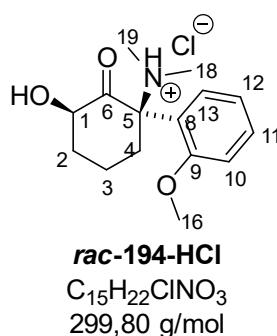
$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{ClF}_3\text{NO}_3$
353,77 g/mol

R_f = 0,05 (CyH/EtOAc, 1:1); **LC-MS**: *t_R* = 0.74 min; (ESI⁺, 3,2 kV) *m/z* 318 [M+H]⁺; **¹H-NMR** (400 MHz, D₂O): δ [ppm] = 7.80 (d, ³*J* = 8.0 Hz, 1H, H13), 7.67 (t, ³*J* = 8.0 Hz, 1H, H11/H12), 7.49 (m, 2H, H10+H11/H12), 4.40 (m, 1H, H1), 3.25 (m, 1H, H4), 2.69 (s, 3H, H18/H19), 2.59 (s, 3H, H18/H19), 2.17 (s, 1H, H3), 1.84 (m, 3H, H4+H2), 1.52 (m, 1H, H3); **¹³C-NMR** (101 MHz, D₂O): δ [ppm] = 206.23 (1C, C6), 145.34 (1C, C9), 133.89 (1C, C11/C12), 131.65 (1C, C13), 127.04 (1C, C11/C12), 122.62 (1C, C16), 117.61 (1C, C10), 116.70 (1C, C8), 73.47 (1C, C1), 67.22 (1C, C5), 39.90 (1C, C18/C19), 37.69 (1C, C18/C19), 37.38 (1C, C3), 34.91 (1C, C4), 18.29 (1C, C2); **FT-IR** [*ν* in cm⁻¹]: 3372 (br), 2928 (s), 2865 (m), 1607 (s), 1518 (m), 1413 (m), 1378 (w), 1252 (s), 1012 (s), 761 (m); **HRMS (ESI)**: *m/z* berechnet für C₁₅H₁₈F₃NO₃ [M+H]⁺: 318,13115; gefunden: 318,13145 (0,92 ppm).

6.2.12.5 Synthese von (±)-(2*R*,6*R*)-3-Hydroxy-1-(2-methoxyphenyl)-*N,N*-dimethyl-2-oxocyclohexan-1-aminiumchlorid (*rac*-194-HCl)

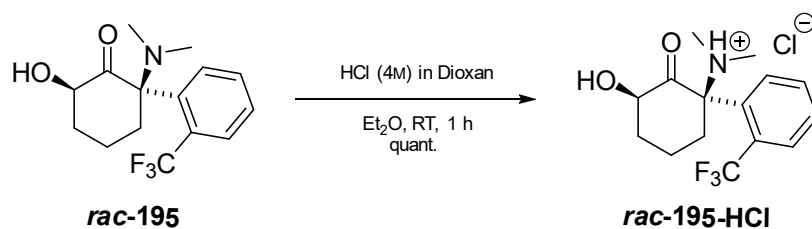


Entsprechend Synthesevorschrift **D** wurden 7 mg ***rac*-194** (0,026 mmol) in 1,33 ml Diethylether gelöst und mit 13 µl einer 4M-Lösung von HCl in Dioxan versetzt. Nachdem das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt wurde, wurden 8 mg ***rac*-194-HCl** (0,009 mmol) in quantitativer Ausbeute als farbloser Feststoff erhalten.

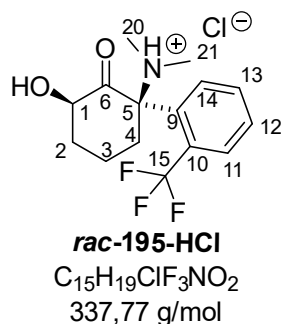


R_f = 0,05 (CyH/EtOAc, 4:1); **LC-MS**: t_R = 0.84 min; (ESI⁺, 3,2 kV) m/z 264 [M+H]⁺; **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 12.27 (s, 1H, NH), 7.69 (d, ³*J* = 7.6 Hz, 1H, H13), 7.57 (t, ³*J* = 7.9 Hz, 1H, H11), 7.25 (t, ³*J* = 7.9 Hz, 1H, H12), 7.05 (d, ³*J* = 8.2 Hz, 1H, H10), 4.09 (m, 1H, H1), 3.84 (s, 3H, H16), 3.17 (m, 1H, H4), 2.88 (s, 3H, H18/H19), 2.72 (s, 3H, H18/H19), 2.45 (m, 1H, H4), 2.27 (m, 1H, H2), 1.84 (m, H3), 1.71 – 1.53 (m, 1H, H2), 1.45 (m, 1H, H3); **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 205.15 (1C, C6), 157.58 (1C, C9), 133.29 (1C, C11), 130.41 (1C, C10), 122.55 (1C, C12), 117.22 (1C, C13), 112.70 (1C, C10), 74.30 (1C, C8), 73.74 (1C, C1), 55.97 (1C, C16), 40.13 (1C, C18/C19), 38.76 (1C, C18/C19), 38.10 (1C, C2), 35.19 (1C, C4), 18.86 (1C, C3); **FT-IR** [ν in cm⁻¹]: 3268 (br), 2949 (s), 2854 (m), 1732 (s), 1600 (s), 1493 (s), 1460 (s), 1367 (s), 1252 (s), 1123 (m), 1064 (s), 916 (s), 870 (s); **HRMS (ESI)**: m/z berechnet für C₁₅H₂₂NO₃ [M+H]⁺: 264,15941; gefunden: 264,15896 (1,72 ppm) m/z berechnet für C₁₅H₂₂NO₃ [M+Na]⁺: 286,14135; gefunden: 286,14126 (0,33 ppm).

6.2.12.6 Synthese von (±)-(2*R*,6*R*)-3-Hydroxy-*N,N*-dimethyl-2-oxo-1-(2-(trifluormethyl)phenyl)cyclohexan-1-aminiumchlorid (*rac*-195-HCl)



Entsprechend Synthesevorschrift **D** wurden 18 mg ***rac*-195** (0,075 mmol) in 3,75 ml Diethylether gelöst und mit 38 µl einer 4M-Lösung von HCl in Dioxan versetzt. Nachdem das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt wurde, wurden 21 mg ***rac*-195-HCl** (0,075 mmol) in quantitativer Ausbeute als farbloser Feststoff erhalten.

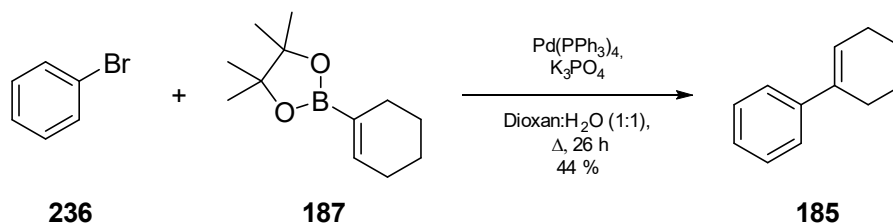


$R_f = 0,10$ (CyH/EtOAc, 1:1); **LC-MS**: $t_R = 1.07$ min; (ESI⁺, 3,2 kV) m/z 302 [M+H]⁺; **¹H-NMR** (400 MHz, D₂O): δ [ppm] = 8.01 (d, $^3J = 8.2$ Hz, 1H, H14), 7.94 (d, $^3J = 8.0$, 1H, H11), 7.91 – 7.83 (t, $^3J = 7.7$ Hz, 1H, H13), 7.81 – 7.68 (m, 1H, H12), 4.35 (m, 1H, H1), 3.36 – 3.23 (m, 1H, H4), 2.91 (s, 3H, H20/H21), 2.44 – 2.30 (s, 3H, H20/H21), 2.25 – 2.13 (m, 1H, H4), 2.10 – 2.05 (m, 1H, H3), 2.00 – 1.75 (m, 1H, H2), 1.62 (m, 2H, H2+H3); **¹³C-NMR** (101 MHz, D₂O): δ [ppm] = 205.41 (1C, C6), 133.83 (1C, C13), 132.66 (1C, C14), 132.14 (1C, C12), 130.01 (1C, C11), 125.59 (1C, C10), 124.84 (1C, C9), 122.12 (1C, C15), 78.26 (1C, C5), 73.75 (1C, C1), 41.63 (1C, C20/C21), 40.71 (1C, C20/C21), 37.60 (1C, C3), 32.59 (1C, C4), 18.55 (1C, C2).

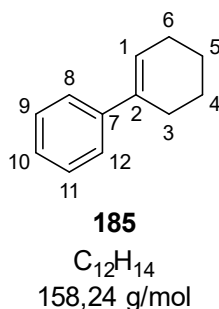
Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[244]

6.2.13 Enantiomerenreine Synthese

6.2.13.1 Synthese von 2,3,4,5-Tetrahydro-1,1'-biphenyl (**185**)



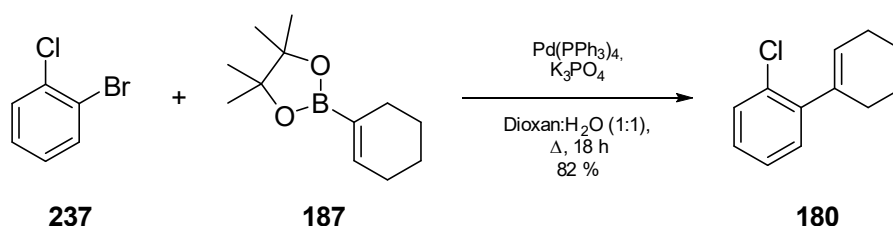
Entsprechend Synthesevorschrift **E** wurden 157 mg **236** (1,00 mmol), 326 μl **187** (1,50 mmol), 636 mg K_3PO_4 (3,00 mmol) und 115 mg $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (0,10 mmol) in einem 10 ml Dioxan:Wasser-Gemisch gelöst und zur Reaktion gebracht. Nach 26 h wurde die Reaktion entsprechend der Synthesevorschrift **E** aufgearbeitet. Das Rohprodukt wurde anschließend chromatographisch aufgearbeitet (Cy/EtOAc: 0-5 % EtOAc). Es wurden 70 mg **185** (0,44 mmol, 44 %) als farbloser Feststoff erhalten.



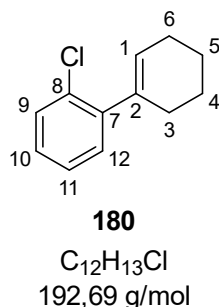
$R_f = 0,72$ (CyH/EtOAc, 4:1); **GC-MS** $t_R = 6.85$ min (EI, 70 eV) m/z 158 $[\text{M}]^+$ (100), 130 (72) 115 (60); **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.52 – 7.01 (m, 5H, H8-H12), 6.11 (m, 1H, H1), 2.41 (m, 2H, H3), 2.21 (m, 2H, H6), 1.78 (m, 2H, H4), 1.66 (m, 2H, H5); **$^{13}\text{C-NMR}$** (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 142.69 (1C, C7), 136.58 (1C, C2), 128.17 (2C, C9+C11), 126.49 (1C, C10), 124.92 (2C, C8+C12), 124.76 (1C, C1), 27.40 (1C, C3), 25.88 (1C, C6), 23.07 (1C, C4), 22.17 (1C, C5).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[354]

6.2.13.2 Synthese von 2'-Chlor-2,3,4,5-tetrahydro-1,1'-biphenyl (**180**)



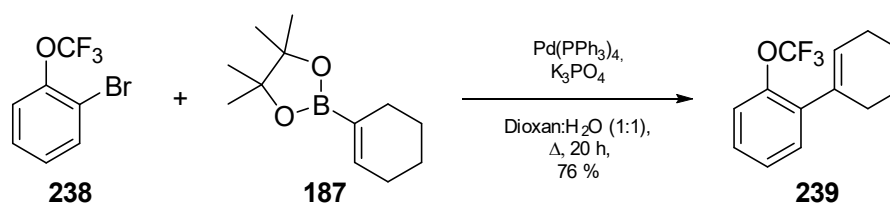
Entsprechend Synthesevorschrift E wurden 191 mg **237** (1,00 mmol), 326 µl **187** (1,50 mmol), 636 mg K_3PO_4 (3,00 mmol) und 115 mg $Pd(PPh_3)_4$ (0,10 mmol) in einem 10 ml Dioxan:Wasser-Gemisch gelöst und zur Reaktion gebracht. Nach 18 h wurde die Reaktion entsprechend der Synthesevorschrift E aufgearbeitet. Das Rohprodukt wurde anschließend chromatographisch aufgearbeitet (Cy/EtOAc: 0-5 % EtOAc). Es wurden 158 mg **180** (0,82 mmol, 82 %) als farbloser Feststoff erhalten.



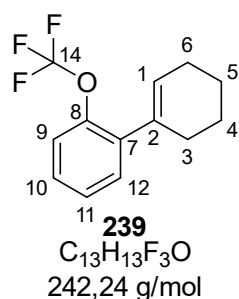
R_f = 0,76 (CyH/EtOAc, 4:1); **GC-MS** t_R = 10.98 min (EI, 70 eV) m/z 192 $[M]^+$ (61), 157 (48) 129 (100); **1H -NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 7.44 – 7.10 (m, 4H, H9-H12), 6.10 (m, 1H, H1), 2.47 – 2.28 (m, 2H, H3), 2.20 (m, 2H, H6), 1.88 – 1.71 (m, 2H, H4), 1.71 – 1.57 (m, 2H, H5); **^{13}C -NMR** (101 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 141.09 (1C, C8), 135.56 (1C, C7), 132.14 (1C, C2), 128.25 (2C, C9+C12), 126.20 (2C, C10+C11), 125.36 (1C, C1), 27.32 (1C, C3), 25.85 (1C, C6), 22.95 (1C, C4), 22.03 (1C, C5).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[354]

6.2.13.3 Synthese von 2'-(Trifluormethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,1'-biphenyl (**239**)

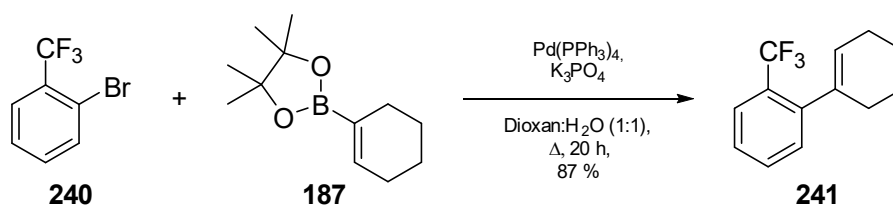


Entsprechend Synthesevorschrift E wurden 241 mg **238** (1,00 mmol), 326 μ l **187** (1,50 mmol), 636 mg K_3PO_4 (3,00 mmol) und 115 mg $Pd(PPh_3)_4$ (0,10 mmol) in einem 10 ml Dioxan:Wasser-Gemisch gelöst und zur Reaktion gebracht. Nach 20 h wurde die Reaktion entsprechend der Synthesevorschrift E aufgearbeitet. Das Rohprodukt wurde anschließend chromatographisch aufgearbeitet (Cy/EtOAc: 0-5 % EtOAc). Es wurden 277 mg **239** (0,76 mmol, 76 %) als farbloser Feststoff erhalten.

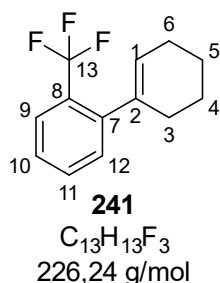


R_f = 0,72 (CyH/EtOAc, 4:1); **GC-MS** t_R = 4.04 min (EI, 70 eV) m/z 242 $[M]^+$ (100), 227 (49) 129 (99); **1H -NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 7.32 – 7.13 (m, 4H, H9-H12), 5.76 (m, 1H, H1), 2.29 (m, 2H, H3), 2.21 – 2.14 (m, 2H, H6), 1.84 – 1.71 (m, 2H, H4), 1.68 (m, 2H, H5); **^{13}C -NMR** (101 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 138.09 (1C, C8), 134.77 (1C, C2), 130.22 (1C, C10), 128.23 (1C, C1), 127.64 (1C, C11), 126.70 (1C, C12), 121.86 (1C, C14), 120.96 (1C, C9), 119.30 (1C, C7), 29.06 (1C, C3), 25.62 (1C, C6), 22.95 (1C, C4), 21.98 (1C, C5); **FT-IR** [ν in cm^{-1}]: 3031 (w), 2932 (m), 2860 (w), 1488 (m), 1446 (m), 1250 (s), 1217 (s), 1162 (s); **HRMS (ESI)**: m/z berechnet für $C_{13}H_{13}F_3O$ $[M+H]^+$: 243,09912 ; gefunden: 243,09945 (1,33 ppm).

6.2.13.4 Synthese von 2'-(Trifluormethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,1'-biphenyl (**241**)



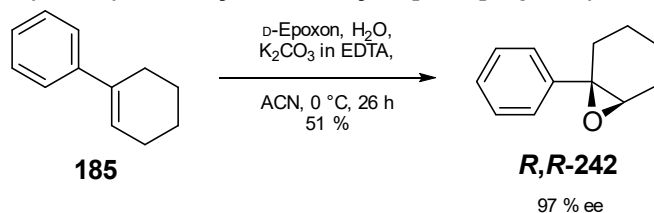
Entsprechend Synthesevorschrift E wurden 225 mg **240** (1,00 mmol), 326 μl **187** (1,50 mmol), 636 mg K_3PO_4 (3,00 mmol) und 115 mg $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (0,10 mmol) in einem 10 ml Dioxan:Wasser-Gemisch gelöst und zur Reaktion gebracht. Nach 20 h wurde die Reaktion entsprechend der Synthesevorschrift E aufgearbeitet. Das Rohprodukt wurde anschließend chromatographisch aufgearbeitet (Cy/EtOAc: 0-5 % EtOAc). Es wurden 295 mg **241** (0,87 mmol, 87 %) als farbloser Feststoff erhalten.



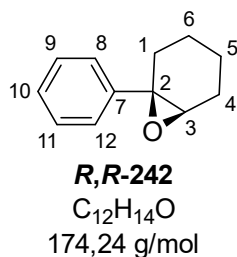
R_f = 0,61 (CyH/EtOAc, 4:1); **GC-MS** t_R = 4.90 min (EI, 70 eV) m/z 226 $[\text{M}]^+$ (93), 129 (100); **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.69 – 7.55 (d, 3J = 7.9 Hz, 1H, H9), 7.45 (t, 3J = 7.5 Hz, 1H, H10), 7.36 – 7.27 (t, 3J = 7.7 Hz, 1H, H11), 7.20 (d, 3J = 7.7 Hz, 1H, H12), 5.68 – 5.49 (m, 1H, H1), 2.21 (m, 2H, H3), 2.18 – 2.09 (m, 2H, H6), 1.80 – 1.71 (m, 2H, H4), 1.71 – 1.62 (m, 2H, H5); **$^{13}\text{C-NMR}$** (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 144.21 (1C, C8), 136.44 (1C, C2), 134.53 (1C, C7), 131.18 (1C, C10), 130.44 (1C, C12), 126.82 (1C, C1), 126.38 (1C, C11), 125.92 (1C, C9), 30.91 (1C, C3), 25.31 (1C, C6), 22.97 (1C, C4), 21.85 (1C, C5).

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[355]

6.2.13.5 Synthese von (1*R*,6*R*)-1-Phenyl-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan (*R,R*-242)



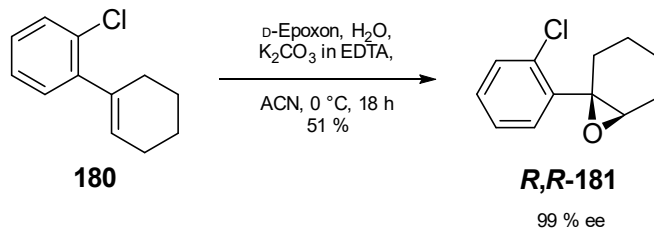
Entsprechend Synthesevorschrift **F** wurden 20 mg **188** (0,13 mmol) und 10 mg D-Epoxon (0,04 mmol) in 1,30 ml Acetonitril und 1,30 ml wässriger K₂CO₃-Lösung (1,50M in 4 x 10⁻⁴M EDTA) suspendiert und bei 0 °C wurden 40 µl 30 %ige H₂O₂-Lösung hinzugegeben. Nach 26 h bei 0 °C wurde die Reaktion entsprechend der Synthesevorschrift **F** aufgearbeitet. Der Rückstand wurde chromatographisch über deaktivierte Kieselgel gereinigt (*n*-Pen/DCM 0-50 % DCM). Es wurden 12 mg ***R,R*-242** (0,07 mmol, 51 %) als farbloser Feststoff erhalten.



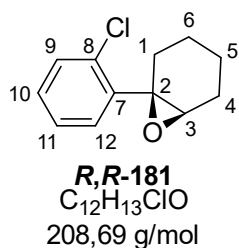
R_f = 0,72 (CyH/EtOAc, 4:1); **GC-MS** *t_R* = 7.80 min (EI, 70 eV) *m/z* 174 [M]⁺ (49), 129 (72), 115 (95), 105 (100); **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.47 – 7.11 (m, 5H, H8-H12), 3.07 (m, 1H, H3), 2.41 – 1.86 (m, 4H, H1+H4), 1.72 – 1.18 (m, 4H, H5+H6); **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 142.52 (1C, C7), 128.24 (2C, C9+C11), 127.16 (1C, C10), 125.31 (2C, C8+C12), 61.91 (1C, C3), 60.22 (1C, C2), 28.86 (1C, C1), 24.73 (1C, C4), 20.13 (1C, C6), 19.81 (1C, C5); **Chirale HPLC** *t_R* = 16.19 min, 0→1 % *n*-Heptan/MTBE, 1 ml/min.

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[356]

6.2.13.6 Synthese von (1*R*,6*R*)-1-(2-Chlorphenyl)-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan (*R,R*-181)



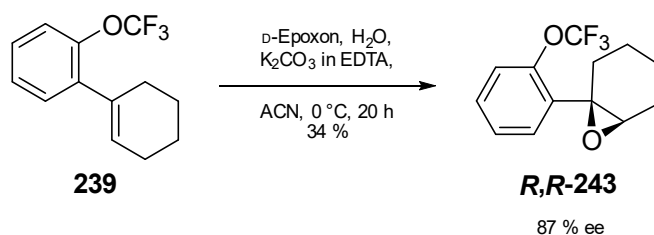
Entsprechend Synthesevorschrift **F** wurden 26 mg **180** (0,14 mmol) und 11 mg D-Epoxon (0,04 mmol) in 1,30 ml Acetonitril und 1,30 ml wässriger K₂CO₃-Lösung (1,50M in 4 x 10⁻⁴M EDTA) suspendiert und bei 0 °C wurden 43 µl 30 %ige H₂O₂-Lösung hinzugegeben. Nach 18 h bei 0 °C wurde die Reaktion entsprechend der Synthesevorschrift **F** aufgearbeitet. Der Rückstand wurde chromatographisch über deaktiviertes Kieselgel gereinigt (*n*-Pen/DCM 0-50 % DCM). Es wurden 14 mg ***R,R*-181** (0,07 mmol, 51 %) als farbloser Feststoff erhalten.



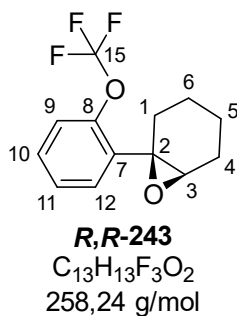
R_f = 0,68 (CyH/EtOAc, 4:1); **GC-MS** *t_R* = 11.63 min (EI, 70 eV) *m/z* 208 [M]⁺ (51), 173 (39), 139 (82), 129 (100); **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.45 – 7.18 (m, 4H, H9-H12), 3.03 (m, 1H, H3), 2.36 – 1.86 (m, 4H, H1+H4), 1.72 – 1.19 (m, 4H, H5+H6); **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 141.09 (1C, C8), 132.99 (1C, C7), 128.40 (2C, C9+C12), 126.80 (2C, C10+C11), 62.01 (1C, C3), 59.78 (1C, C2), 28.73 (1C, C1), 24.63 (1C, C4), 20.03 (1C, C6), 19.70 (1C, C5); **Chirale HPLC** *t_R* = 13.28 min, 0→1 % *n*-Heptan/MTBE, 1 ml/min.

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[305]

6.2.13.7 **Synthese von (1*R*,6*R*)-1-(2-(Trifluormethoxy)phenyl)-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan (*R,R*-243)**

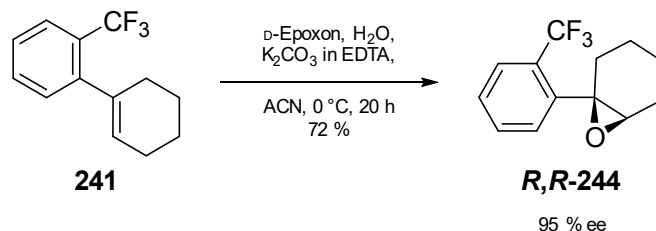


Entsprechend Synthesevorschrift **F** wurden 31 mg **239** (0,13 mmol) und 10 mg D-Epoxon (0,04 mmol) in 1,30 ml Acetonitril und 1,30 ml wässriger K₂CO₃-Lösung (1,50M in 4 x 10⁻⁴M EDTA) suspendiert und bei 0 °C wurden 40 µl 30 %ige H₂O₂-Lösung hinzugegeben. Nach 20 h bei 0 °C wurde die Reaktion entsprechend der Synthesevorschrift **F** aufgearbeitet. Der Rückstand wurde chromatographisch über deaktiviertes Kieselgel gereinigt (*n*-Pen/DCM 0-50 % DCM). Es wurden 11 mg ***R,R*-243** (0,04 mmol, 34 %) als farbloser Feststoff erhalten.

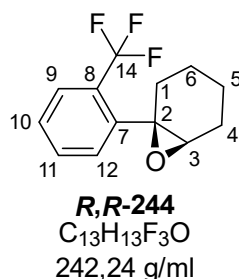


R_f = 0,63 (CyH/EtOAc, 4:1); **GC-MS** *t_R* = 5.73 min (EI, 70 eV) *m/z* 258 [M]⁺ (82), 243 (60), 189 (61), 129 (100); **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 7.51 – 7.46 (dd, ³*J* = 7.3, ⁴*J* = 2.4 Hz, 1H, H12), 7.40 – 7.13 (m, 3H, H9-H11), 3.18 – 3.03 (m, 1H, H3), 2.20 – 1.90 (m, 4H; H1+H4), 1.70 – 1.34 (m, 4H, H5+H6); **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 146.54 (1C, C8), 135.80 (1C, C7), 128.64 (1C, C11), 127.88 (1C, C12), 126.76 (1C, C10), 121.91 (1C, C15), 119.69 (1C, C9), 60.15 (1C, C3), 58.77 (1C, C2), 29.98 (1C, C1/C4), 24.68 (1C, C1/C4), 20.25 (1C, C5/C6), 18.88 (1C, C5/C6); **FT-IR** [*ν* in cm⁻¹]: 2927 (s), 2847 (m), 1490 (m), 1450 (m), 1249 (s), 1215 (s), 1166 (s), 761 (m); **HRMS (ESI)**: *m/z* berechnet für C₁₃H₁₃F₃O [M+H]⁺: 259,09403 ; 259,094335 gefunden: (1,15 ppm); **Chirale HPLC** *t_R* = 6.46 min, 0→3 % *n*-Heptan/MTBE, 1 ml/min.

6.2.13.8 Synthese von (1*R*,6*R*)-1-(2-(Trifluormethyl)phenyl)-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan (*R,R*-244)



Entsprechend Synthesevorschrift **F** wurden 35 mg **241** (0,16 mmol) und 12 mg D-Epoxon (0,05 mmol) in 1,30 ml Acetonitril und 1,30 ml wässriger K₂CO₃-Lösung (1,50M in 4 x 10⁻⁴M EDTA) suspendiert und bei 0 °C wurden 50 µl 30 %ige H₂O₂-Lösung hinzugegeben. Nach 20 h bei 0 °C wurde die Reaktion entsprechend der Synthesevorschrift **F** aufgearbeitet. Der Rückstand wurde chromatographisch über deaktiviertes Kieselgel gereinigt (*n*-Pen/DCM 0-50 % DCM). Es wurden 28 mg ***R,R*-244** (0,12 mmol, 72 %) als farbloser Feststoff erhalten.



R_f = 0,59 (CyH/EtOAc, 4:1); **GC-MS** *t_R* = 8.98 min (EI, 70 eV) *m/z* 242 [M]⁺ (38), 227 (72), 173 (95), 129 (100); **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.64 (d, ³*J* = 7.8 Hz, 1H, H12), 7.60 (d, ³*J* = 7.8 Hz, 1H, H9), 7.53 (t, ³*J* = 7.6, Hz, 1H, H10/H11), 7.38 (t, ³*J* = 7.6, 1H, H10/H11), 3.36 – 3.22 (m, 1H, H3), 2.20 – 1.80 (m, 4H, H1+H4), 1.70 – 1.29 (m, 4H, H5+H6); **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 141.46 (1C, C8), 131.97 (1C, C10/C11), 128.79 (1C, C12), 127.57 (1C, C10/C11), 126.43 (1C, C7), 125.94 (1C, C9), 124.61 (1C, C14), 60.29 (1C, C3), 31.08 (1C, C1/C2), 31.07 (1C, C1/C2), 24.37 (1C, C4), 20.15 (1C, C6), 18.48 (1C, C5); **Chirale HPLC** *t_R* = 7.84 min, 0→3 % *n*-Heptan/MTBE, 1 ml/min.

Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.^[355]

6.3 Anhang

6.3.1 NMR-Spektren

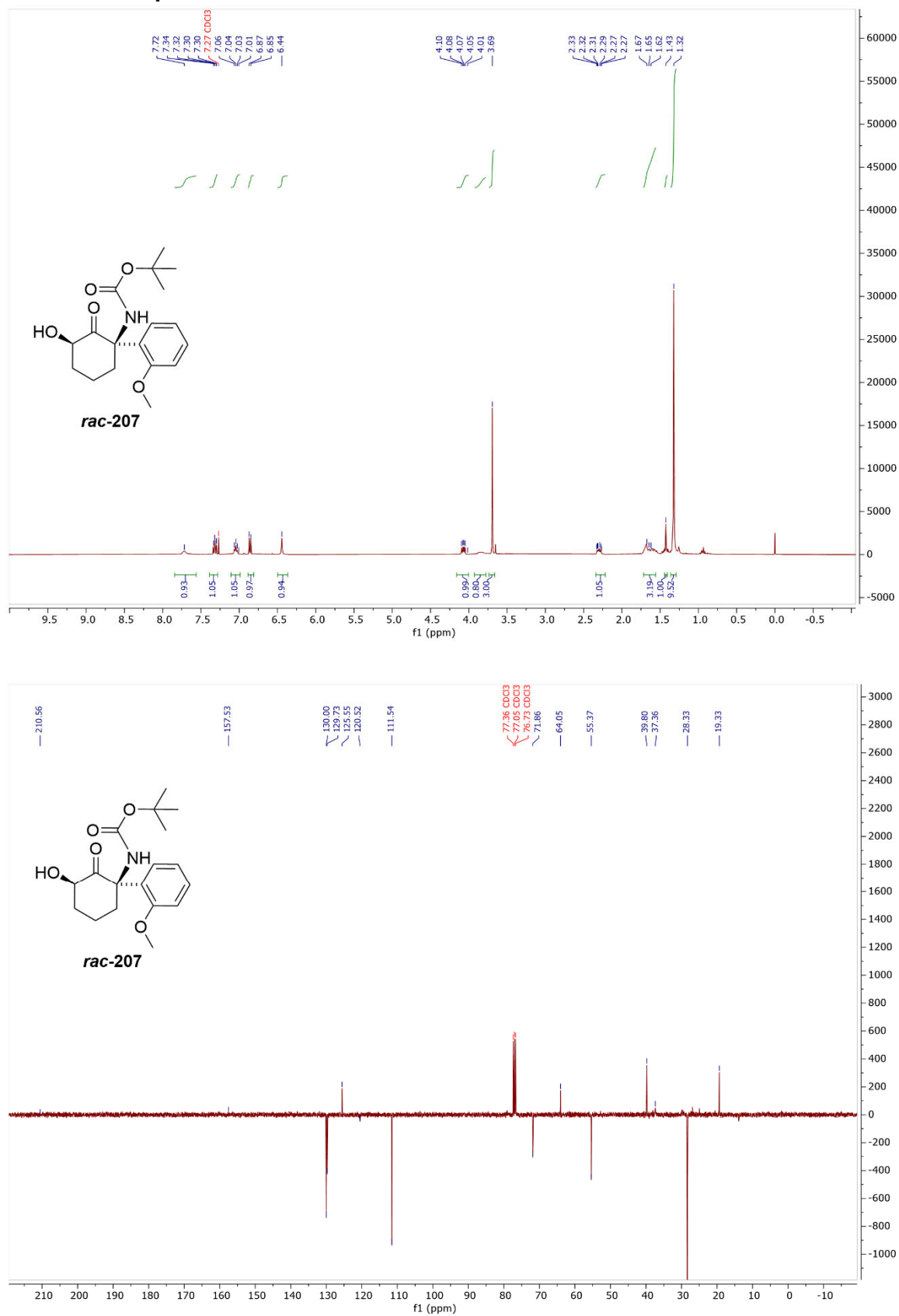


Abbildung 43: ^1H und ^{13}C NMR von *rac*-207.

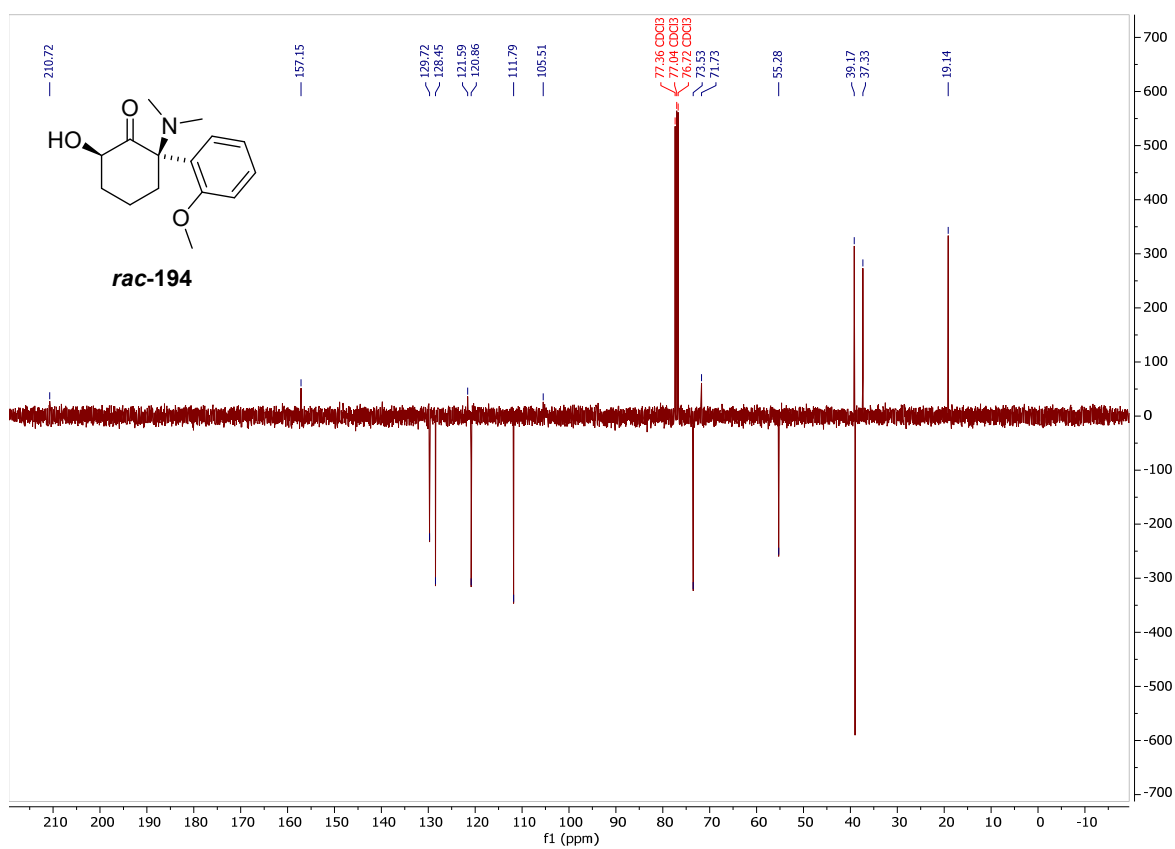
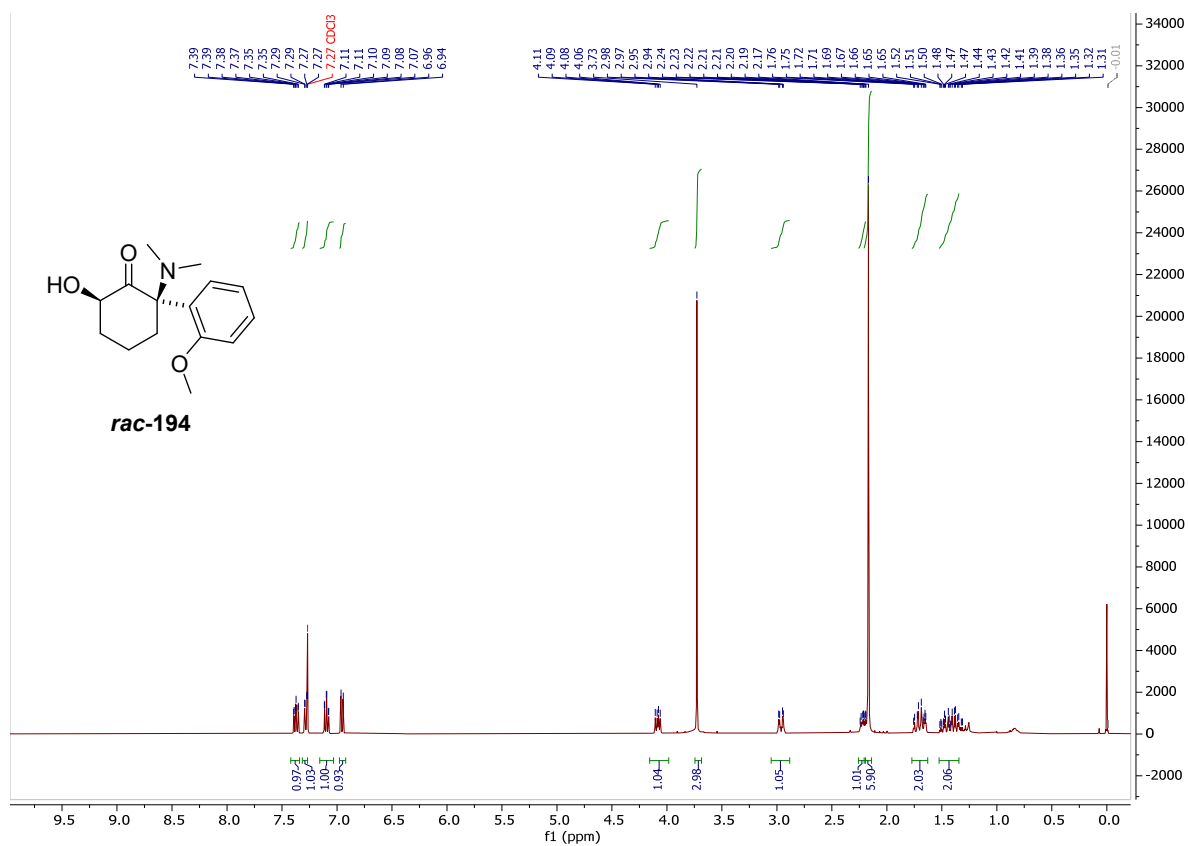


Abbildung 44: ¹H und ¹³C NMR von *rac*-194.

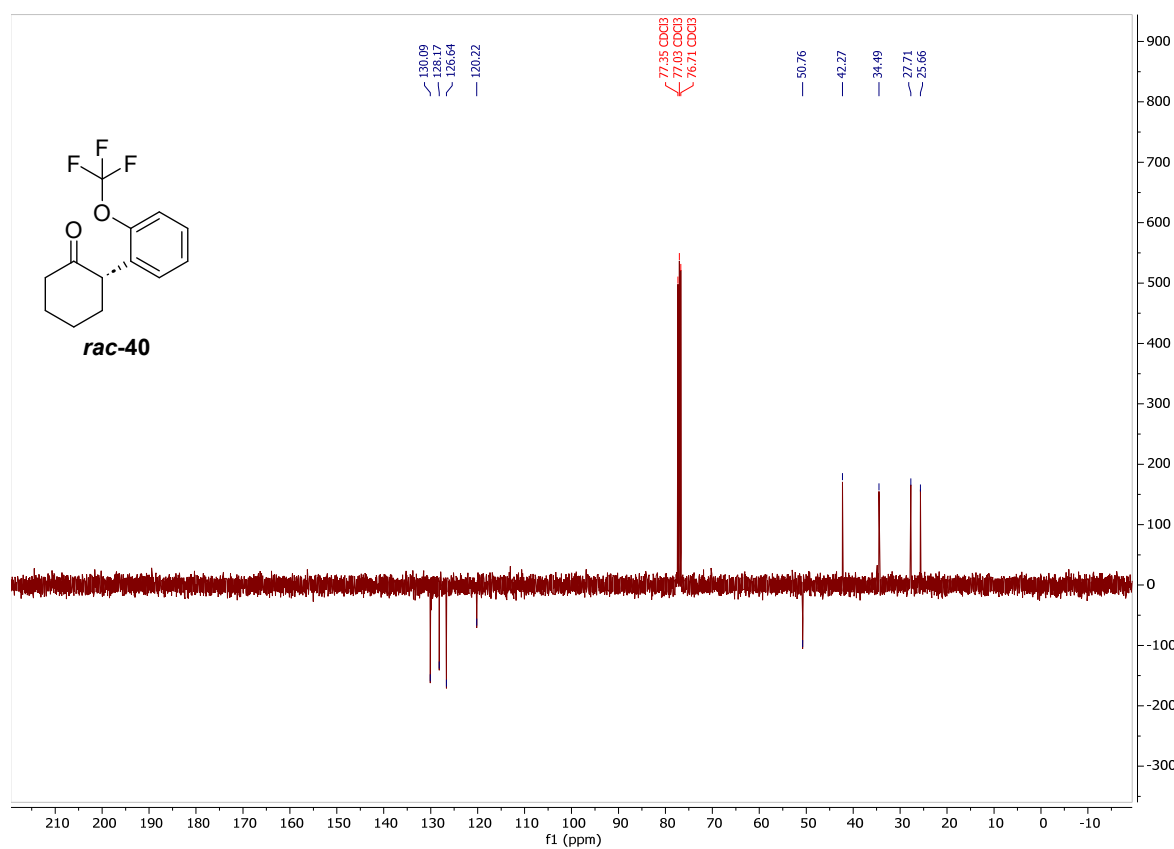
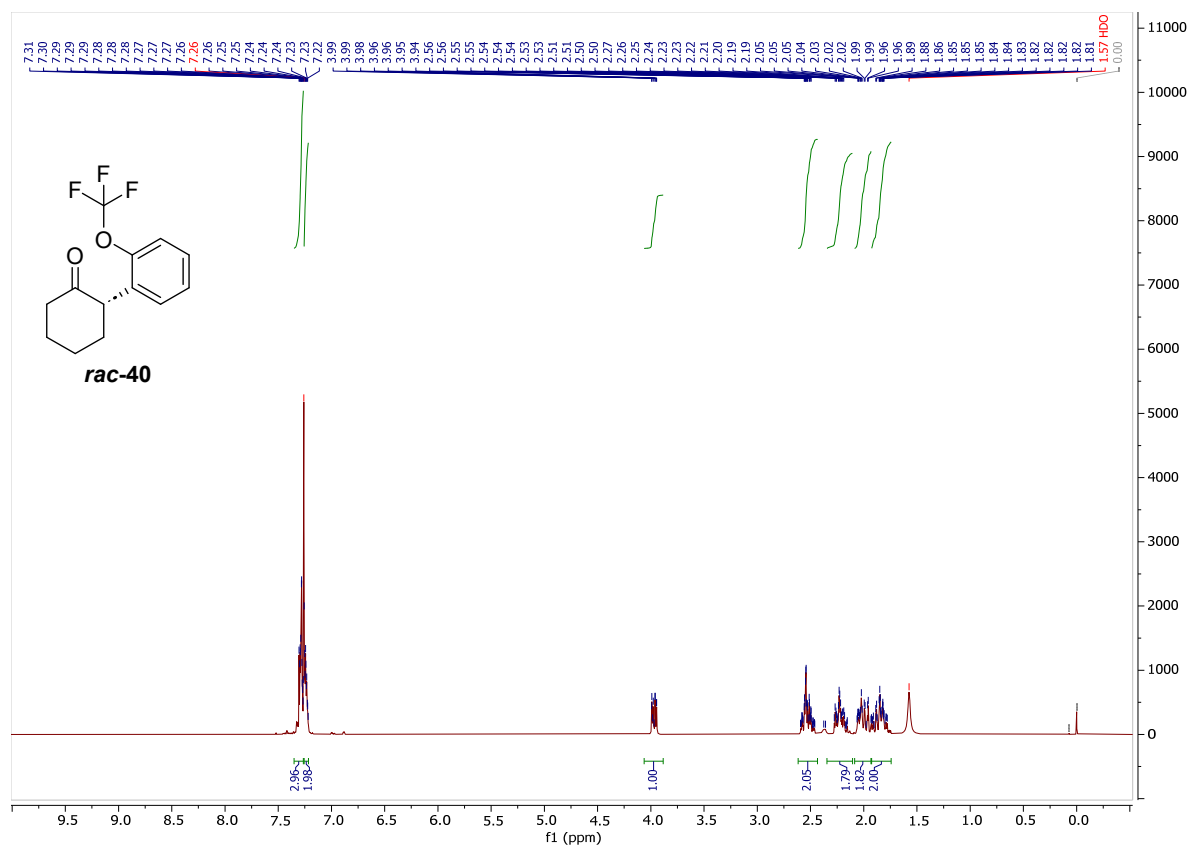


Abbildung 45: ¹H und ¹³C NMR von *rac-40*.

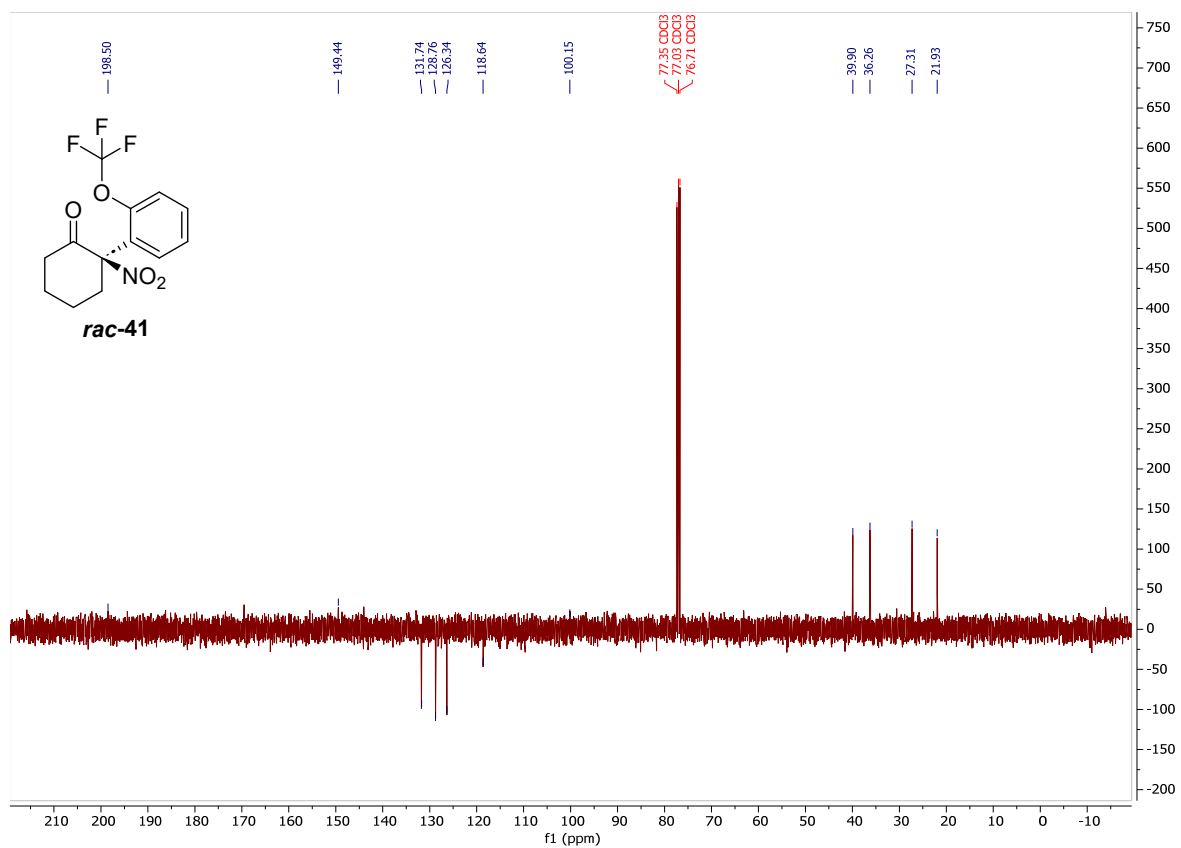
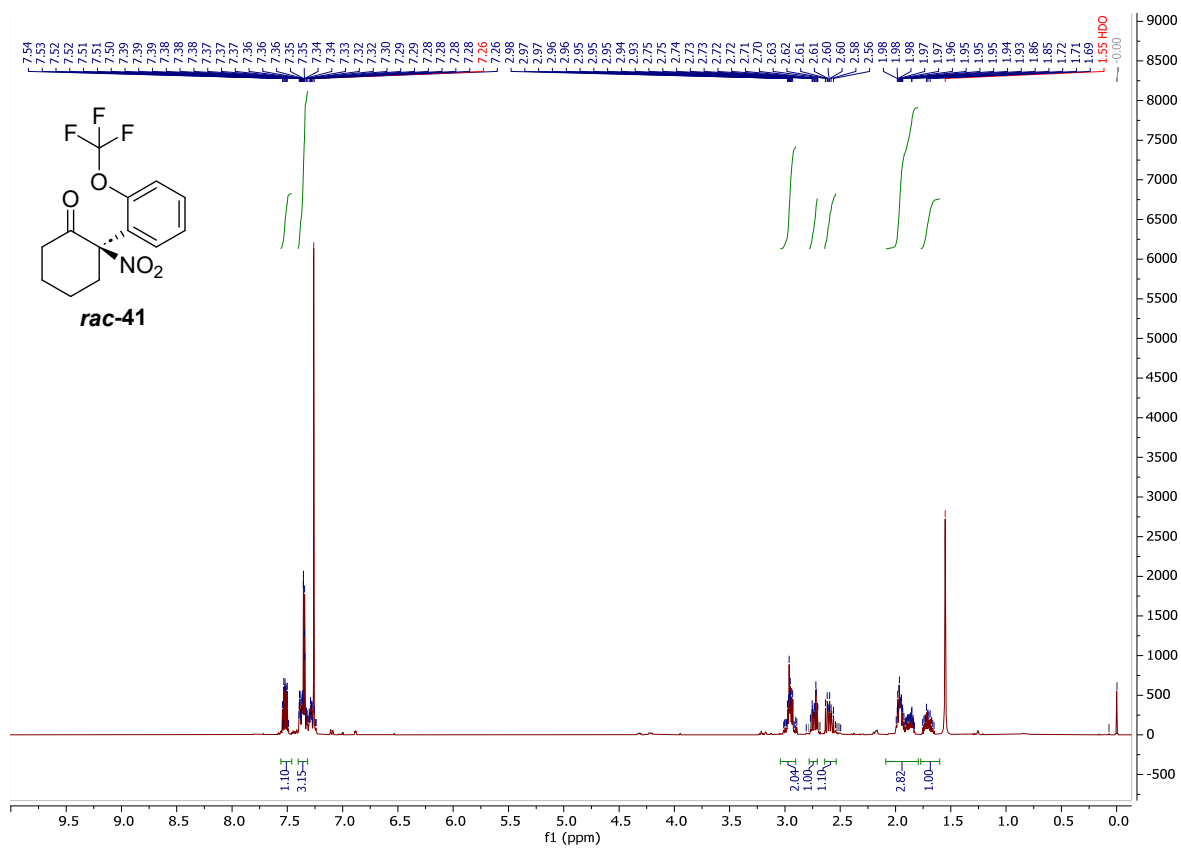


Abbildung 46: ¹H und ¹³C NMR von *rac*-41.

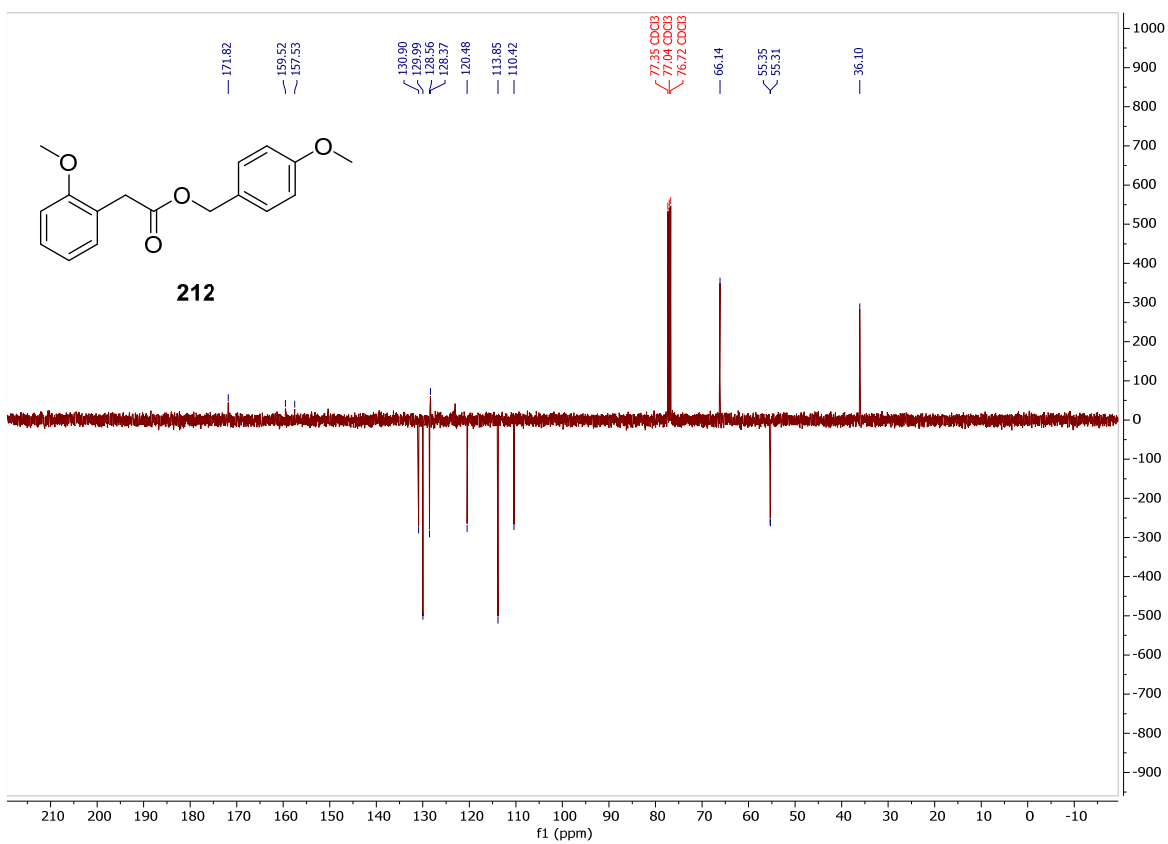
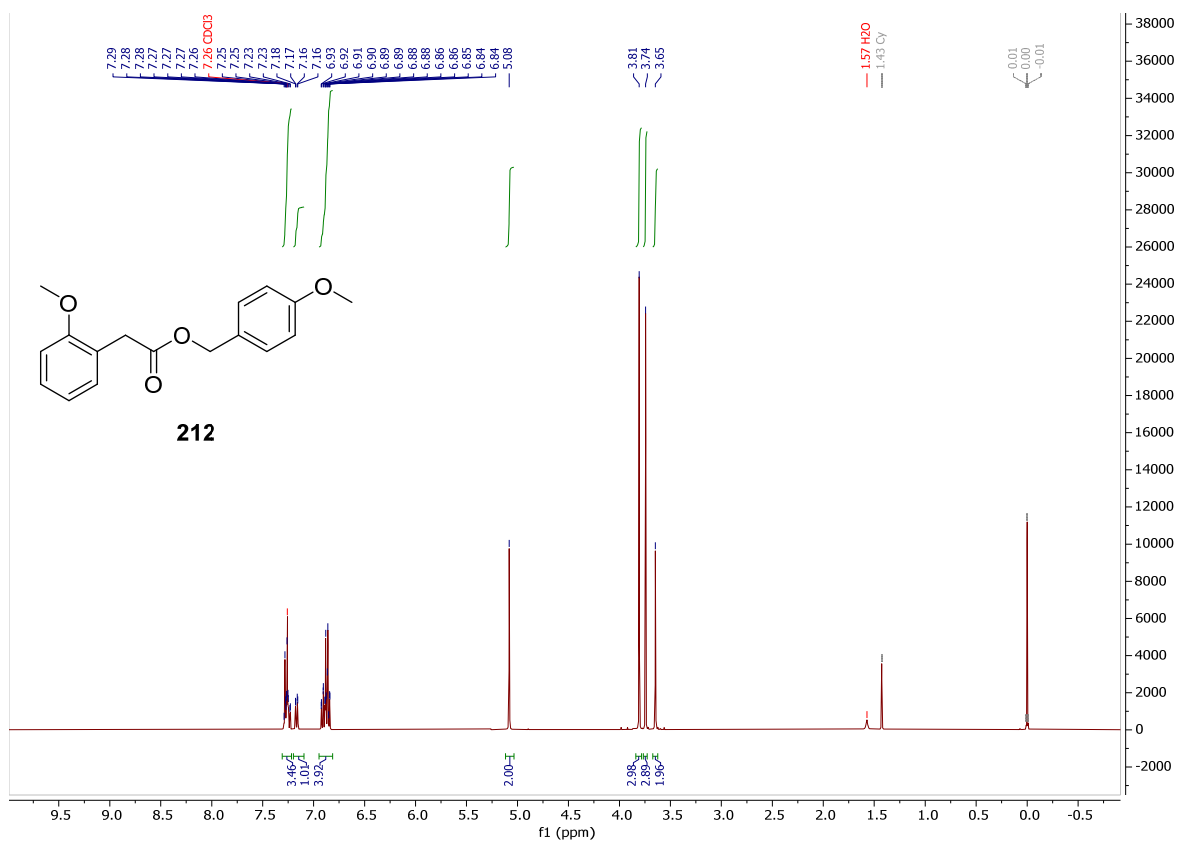


Abbildung 47: ^1H und ^{13}C NMR von **212**.

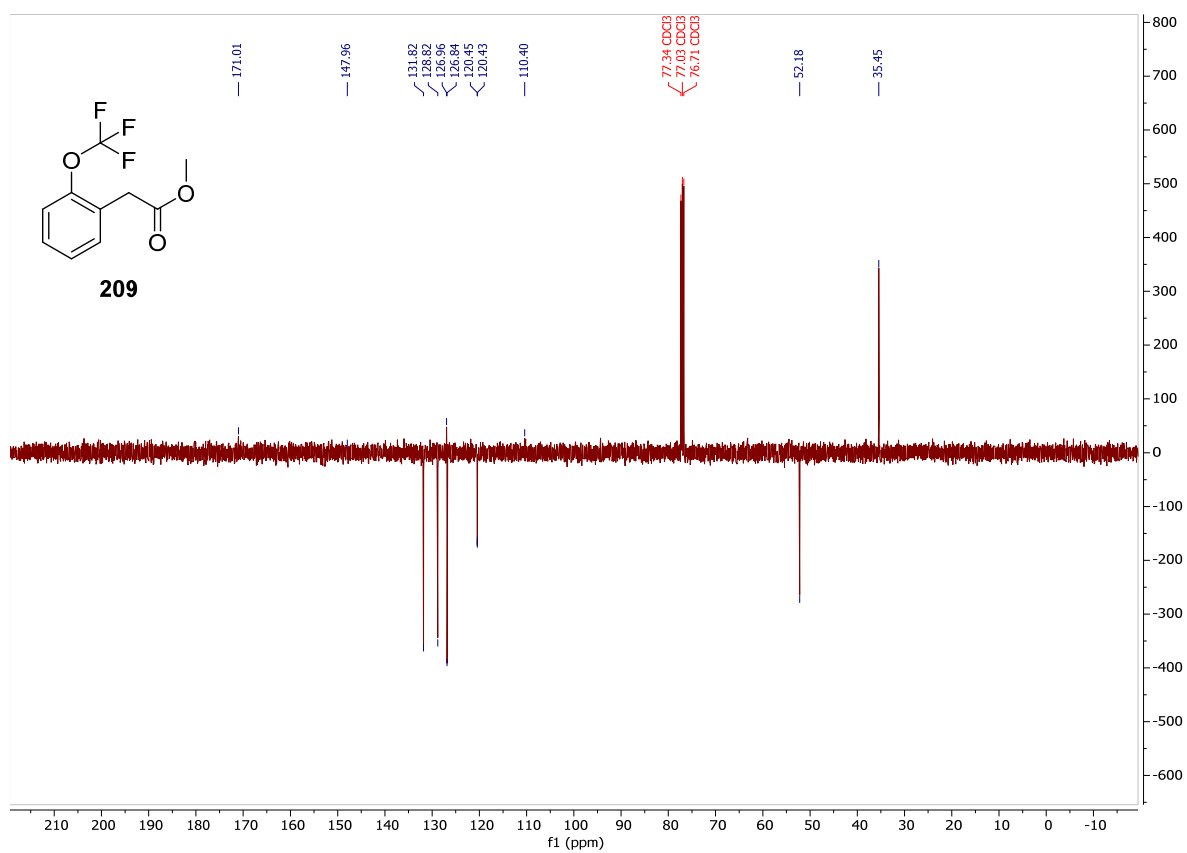
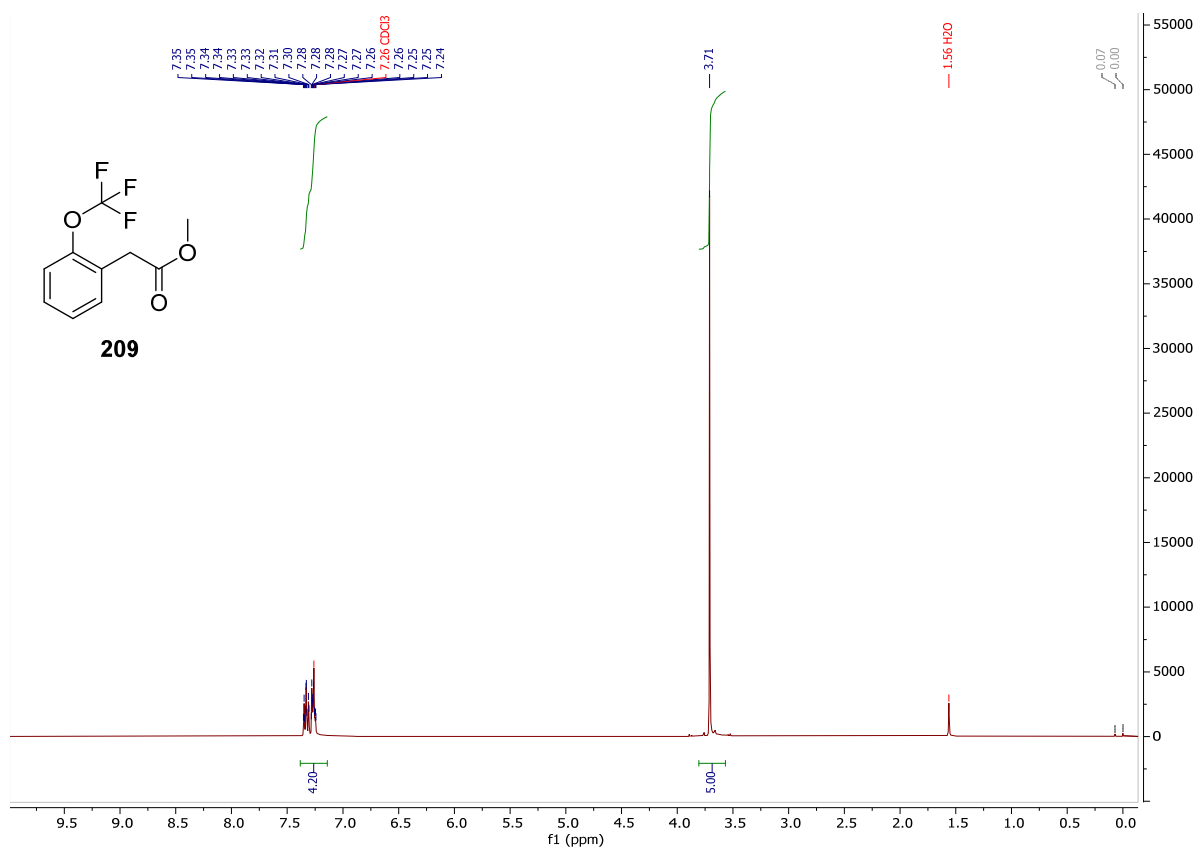


Abbildung 48: ¹H und ¹³C NMR von **209**.

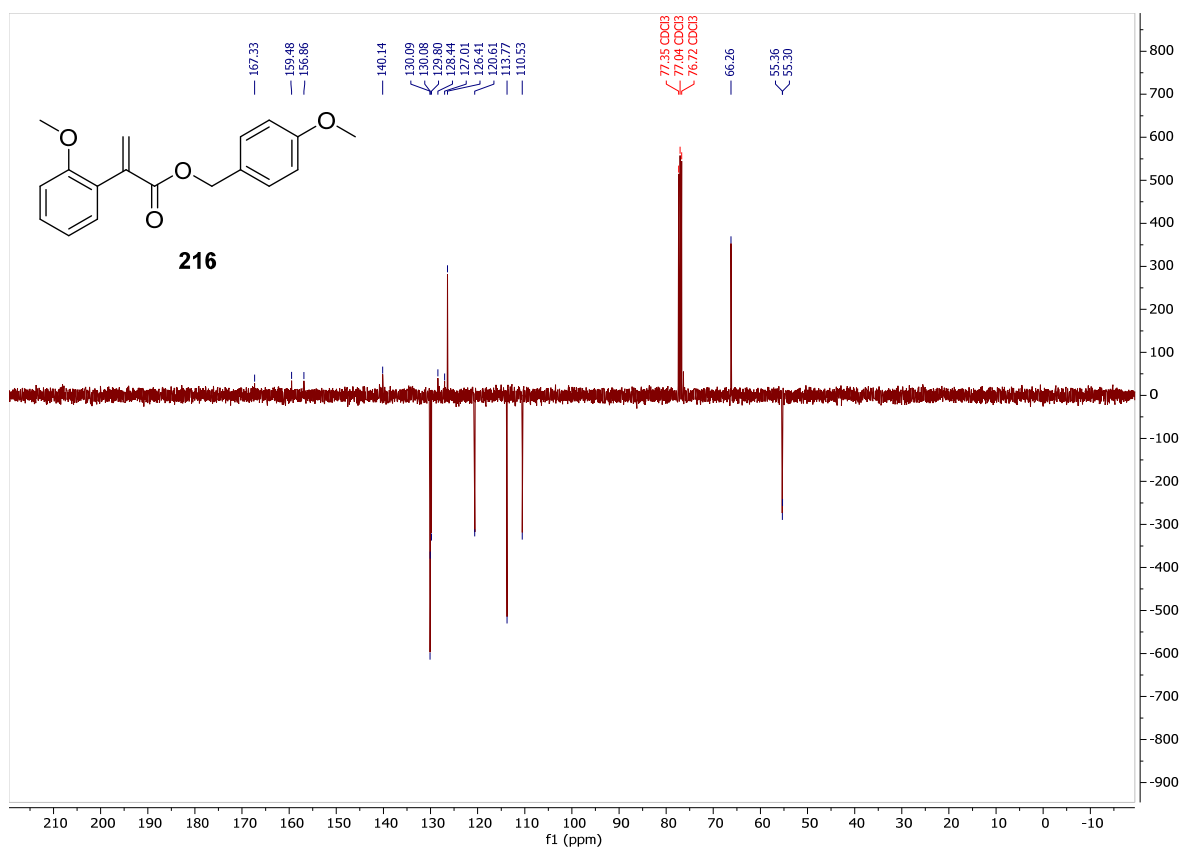
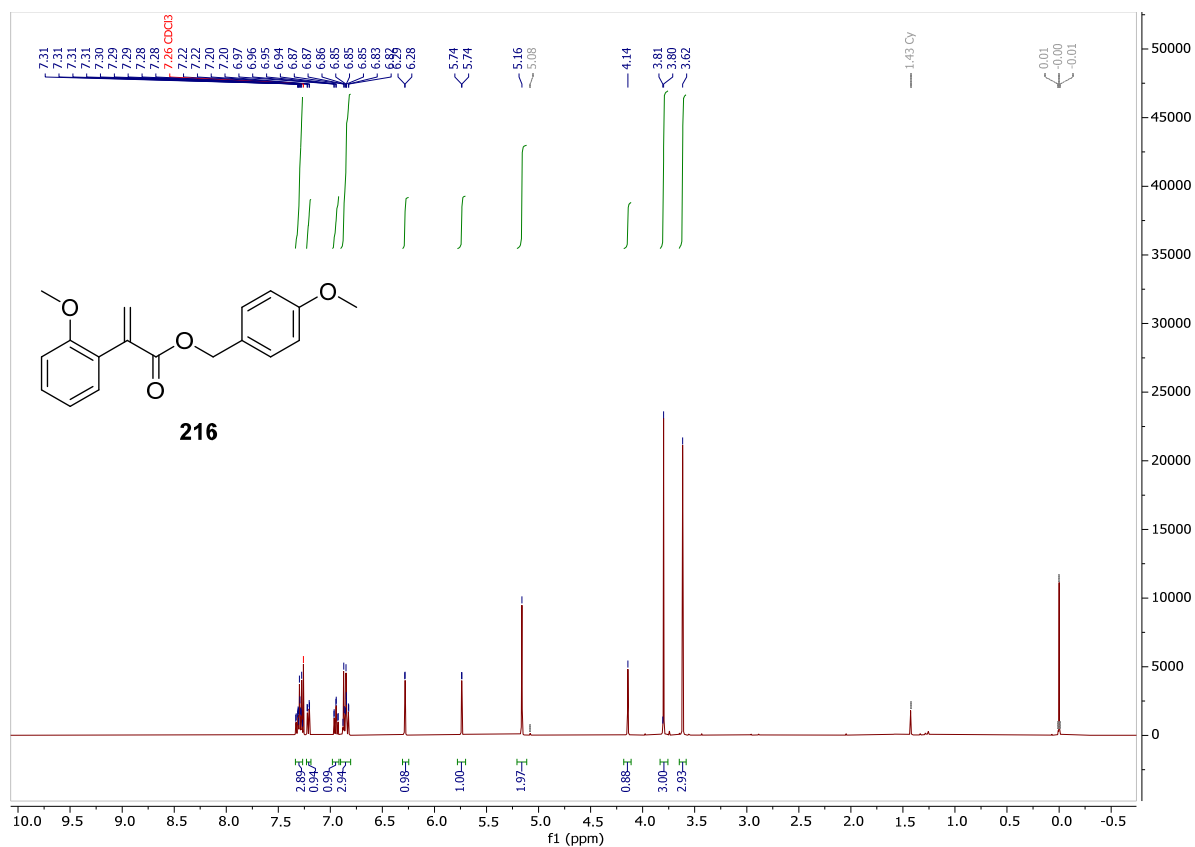


Abbildung 49: ¹H und ¹³C NMR von **216**.

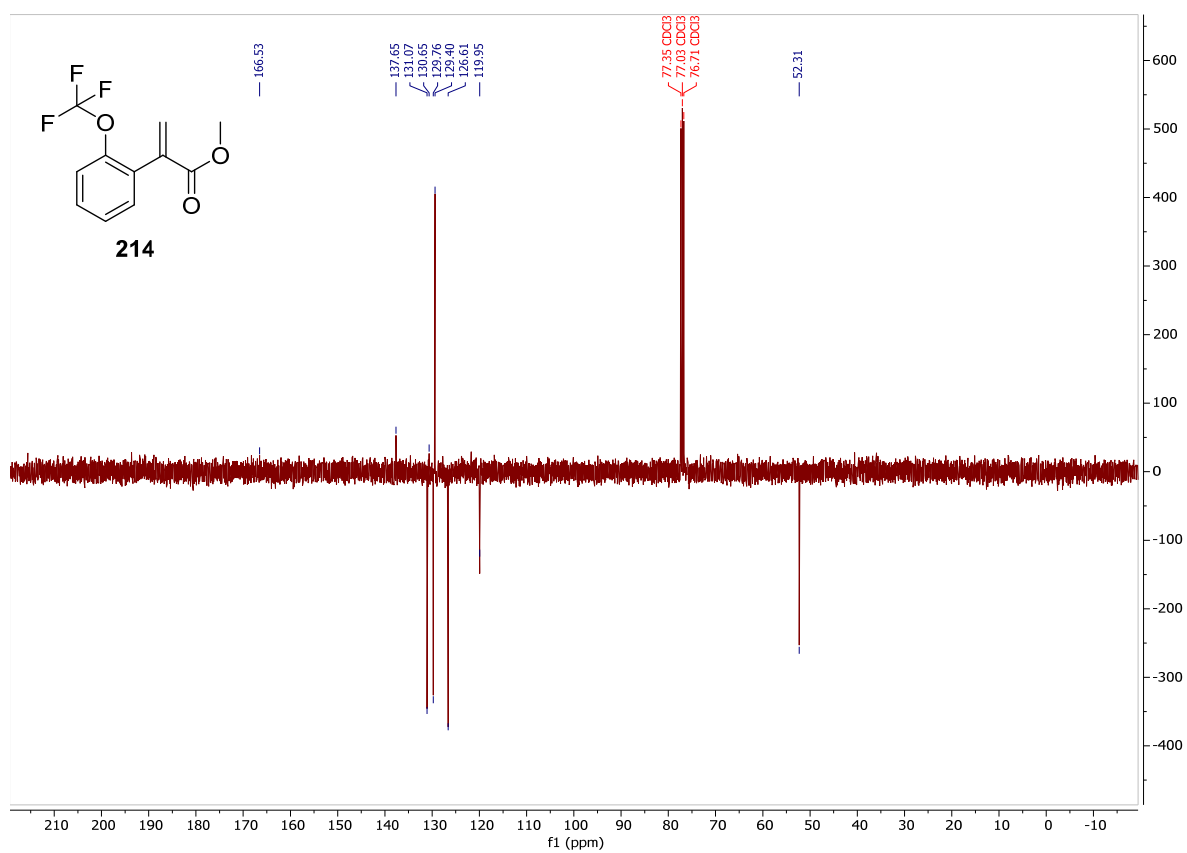
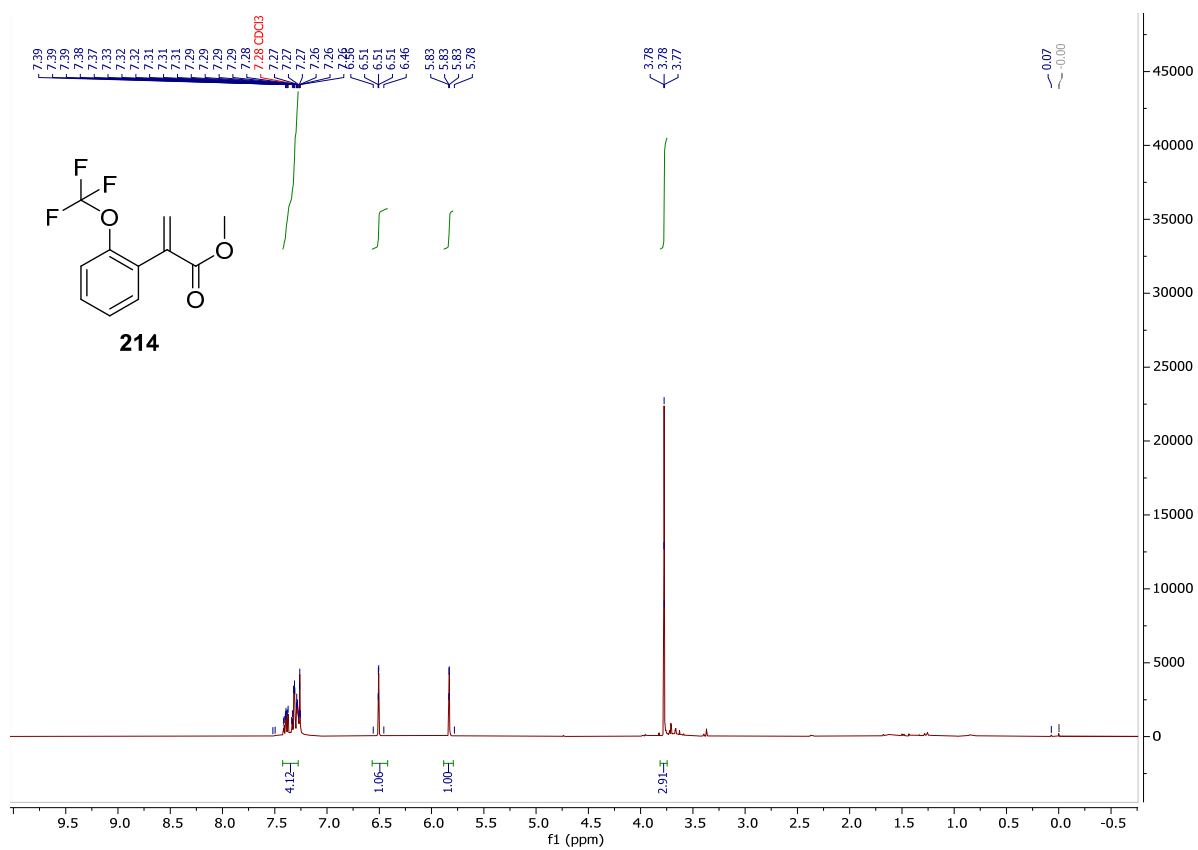


Abbildung 50: ¹H und ¹³C NMR von **214**.

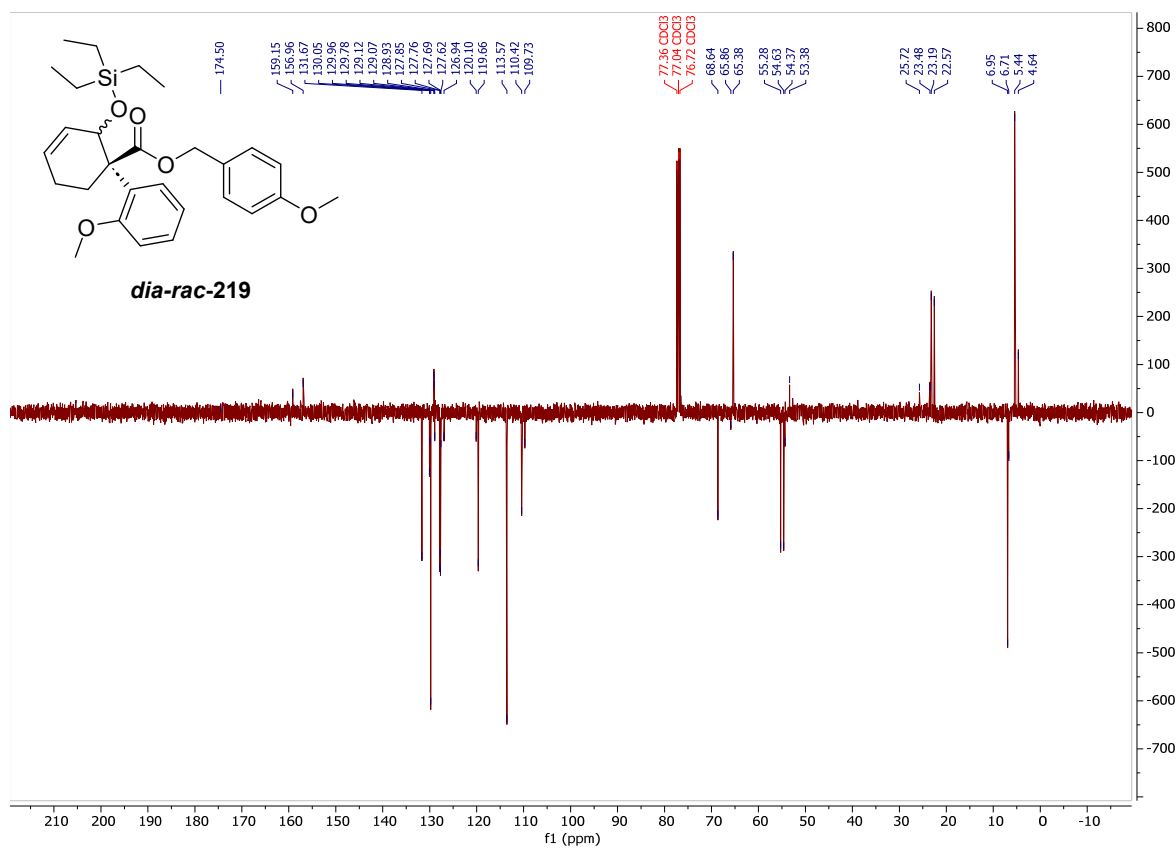
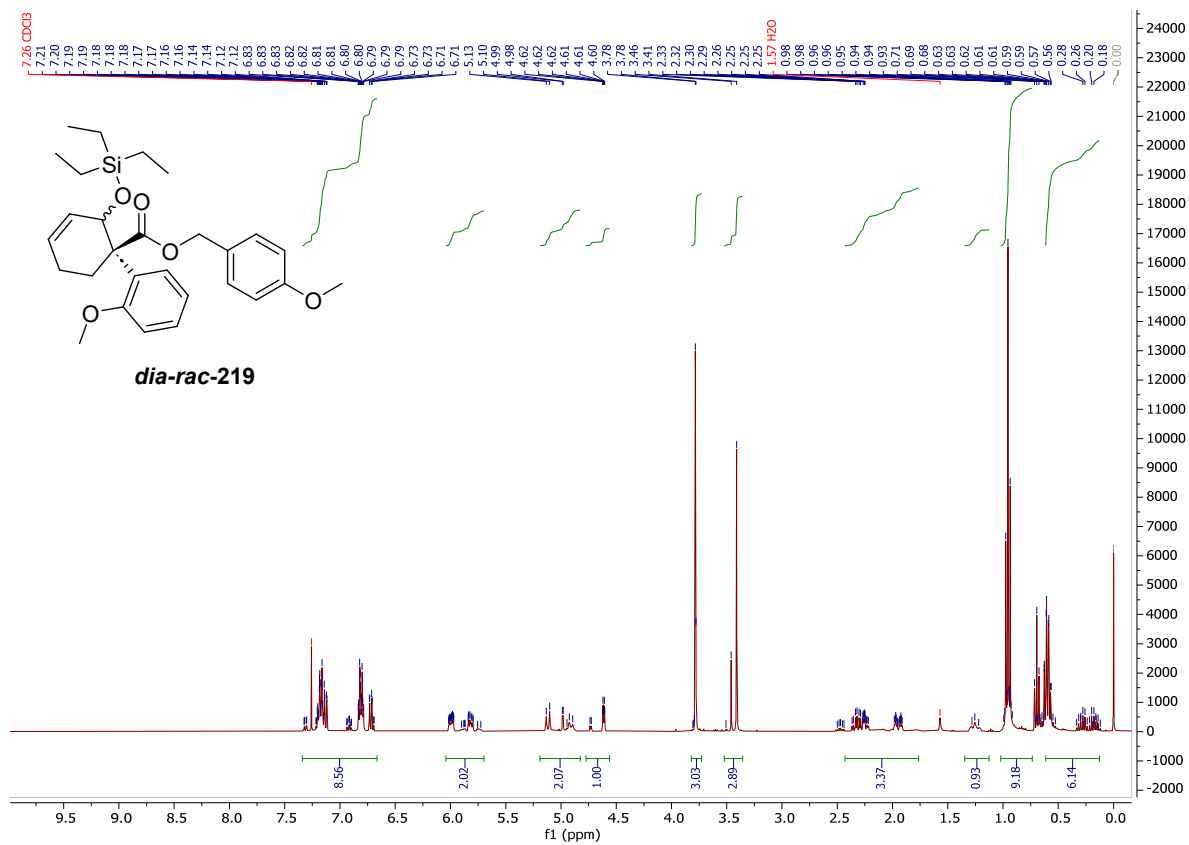


Abbildung 51: ¹H und ¹³C NMR von *dia-rac-219*.

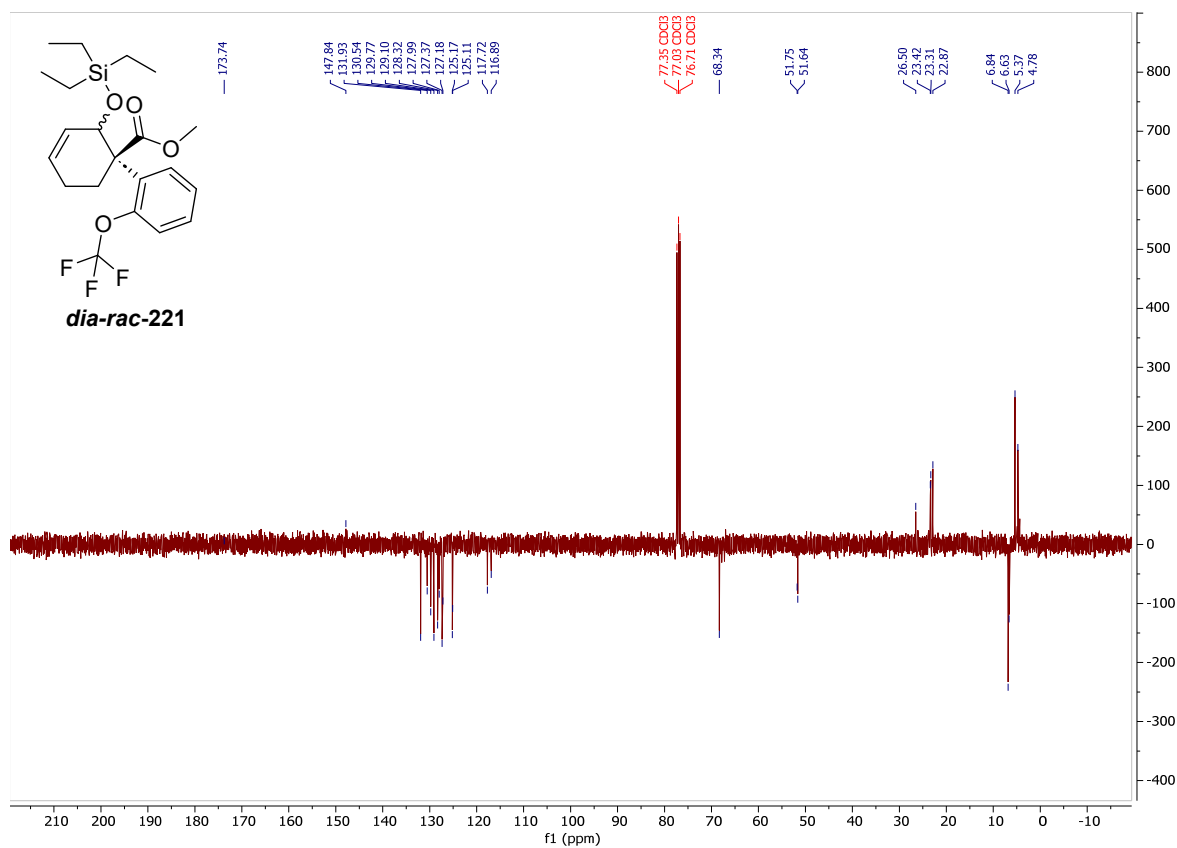
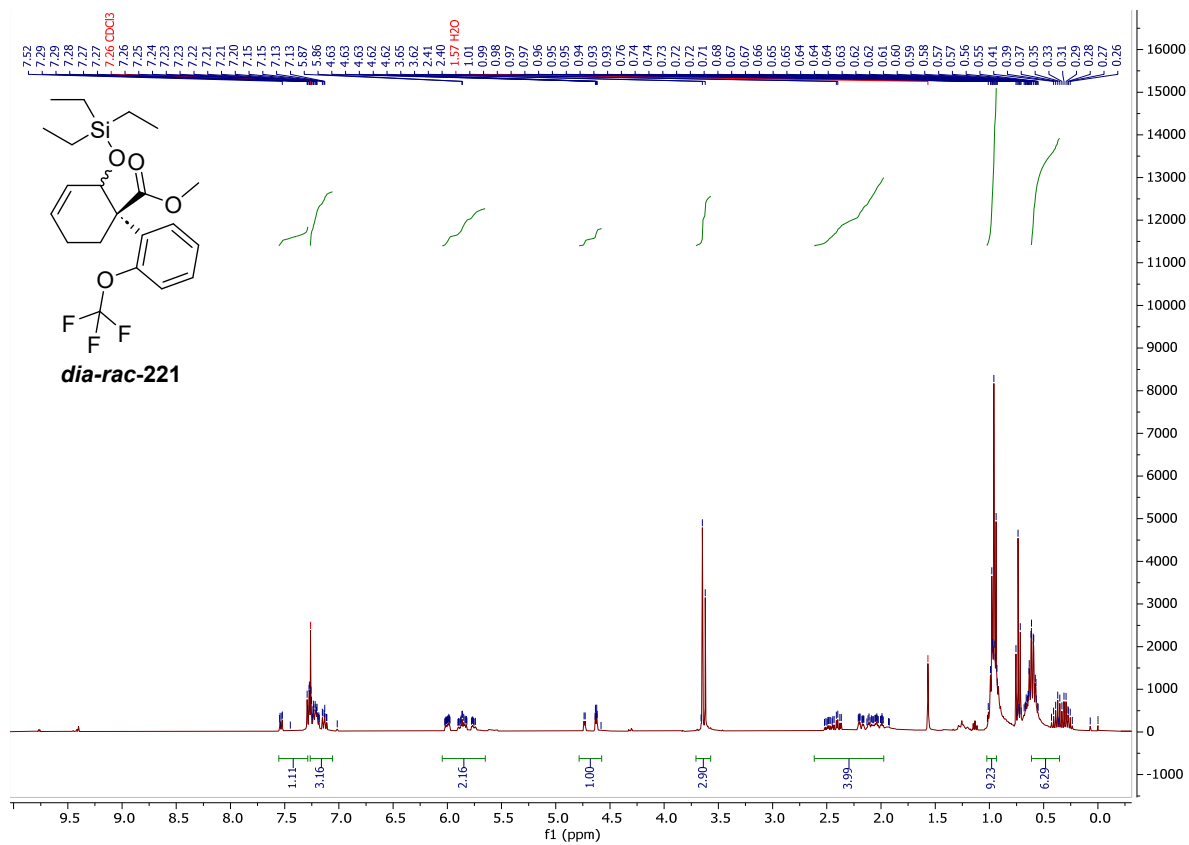


Abbildung 52: ¹H und ¹³C NMR von *dia-rac-221*.

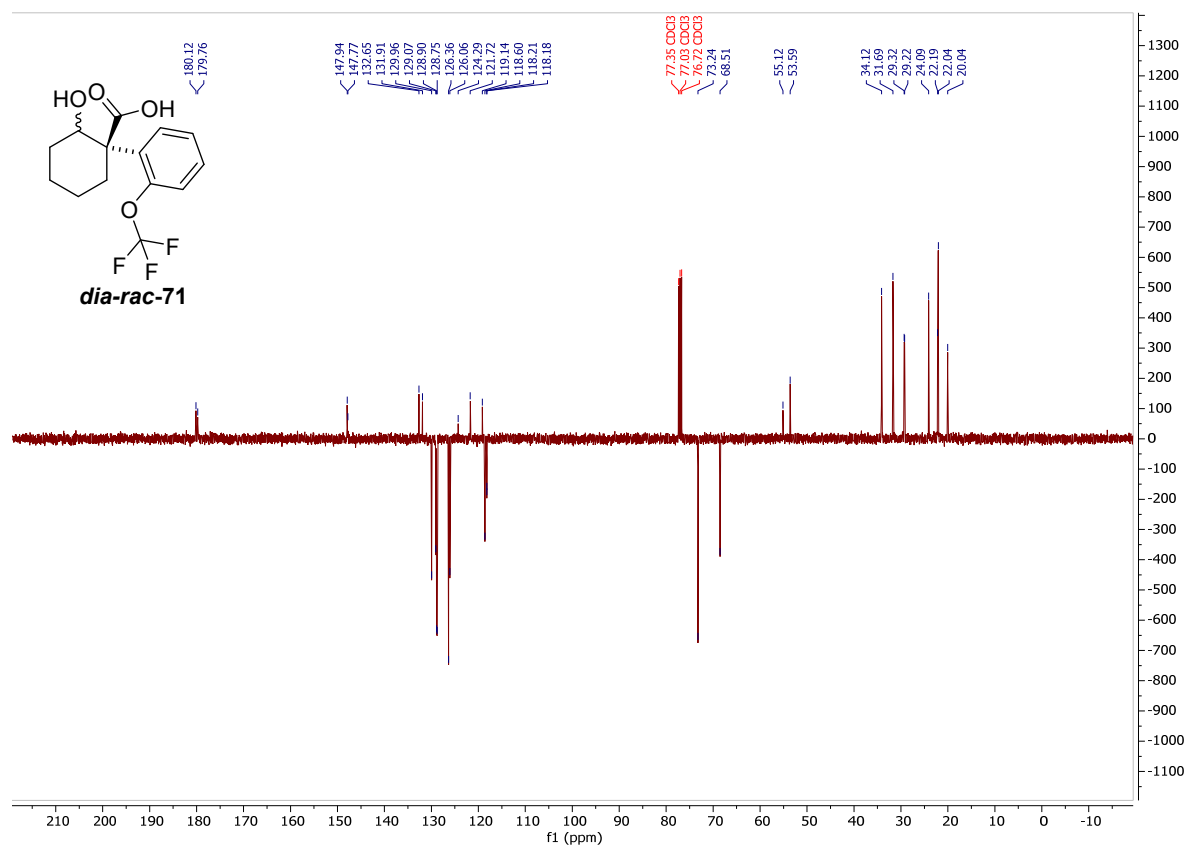
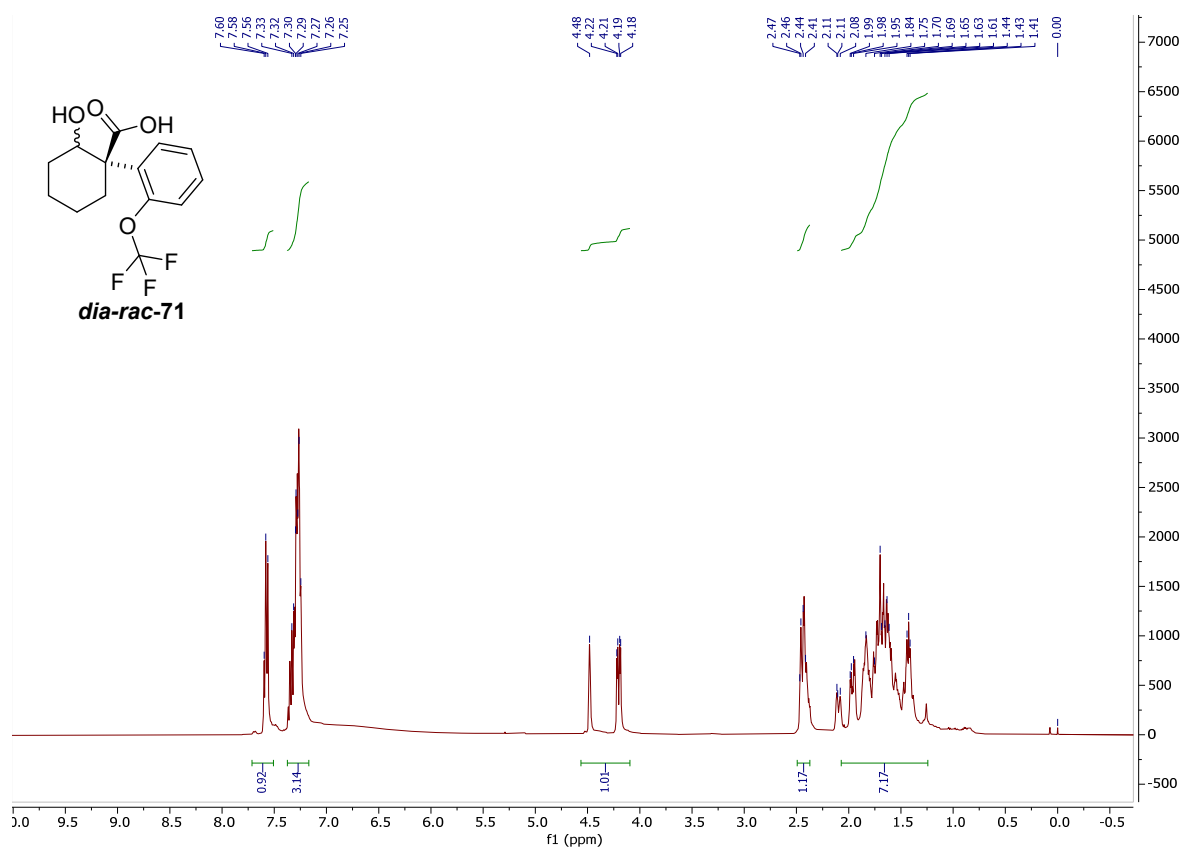


Abbildung 53: ^1H und ^{13}C NMR von *dia-rac-71*.

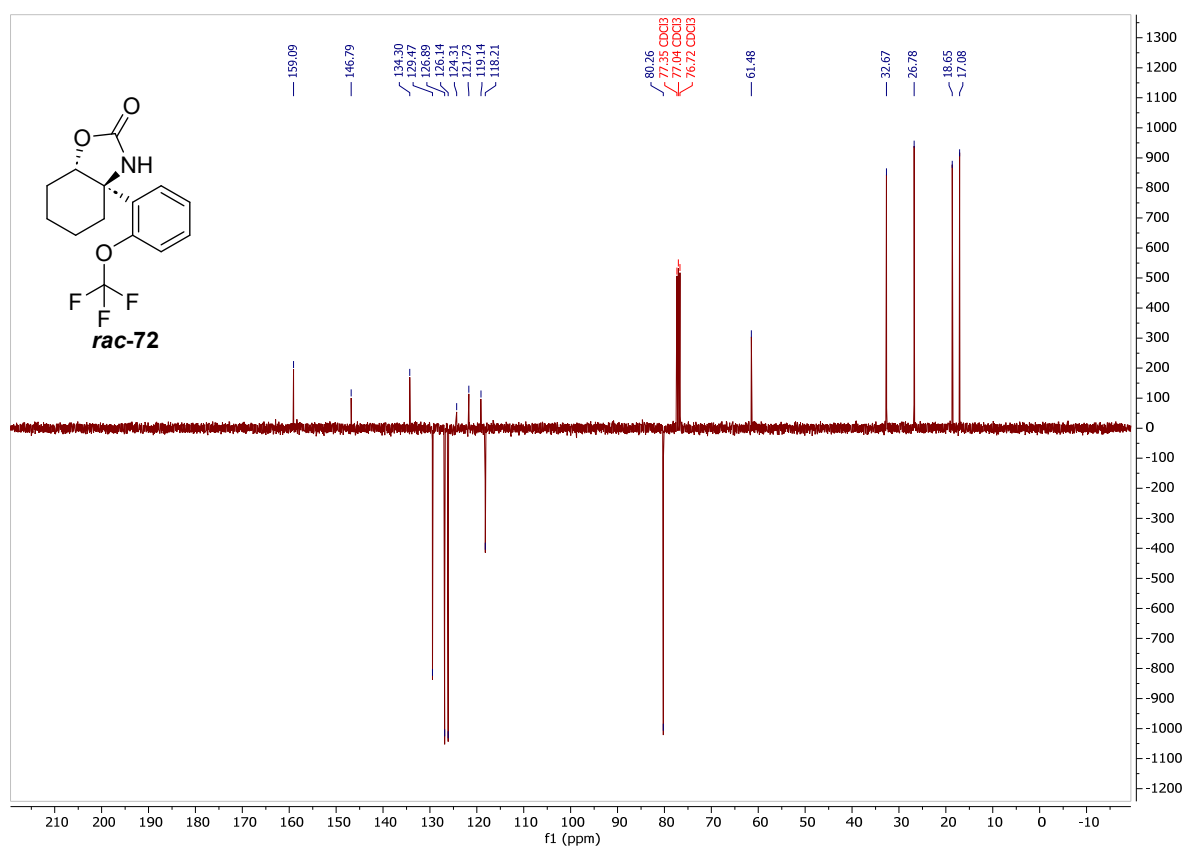
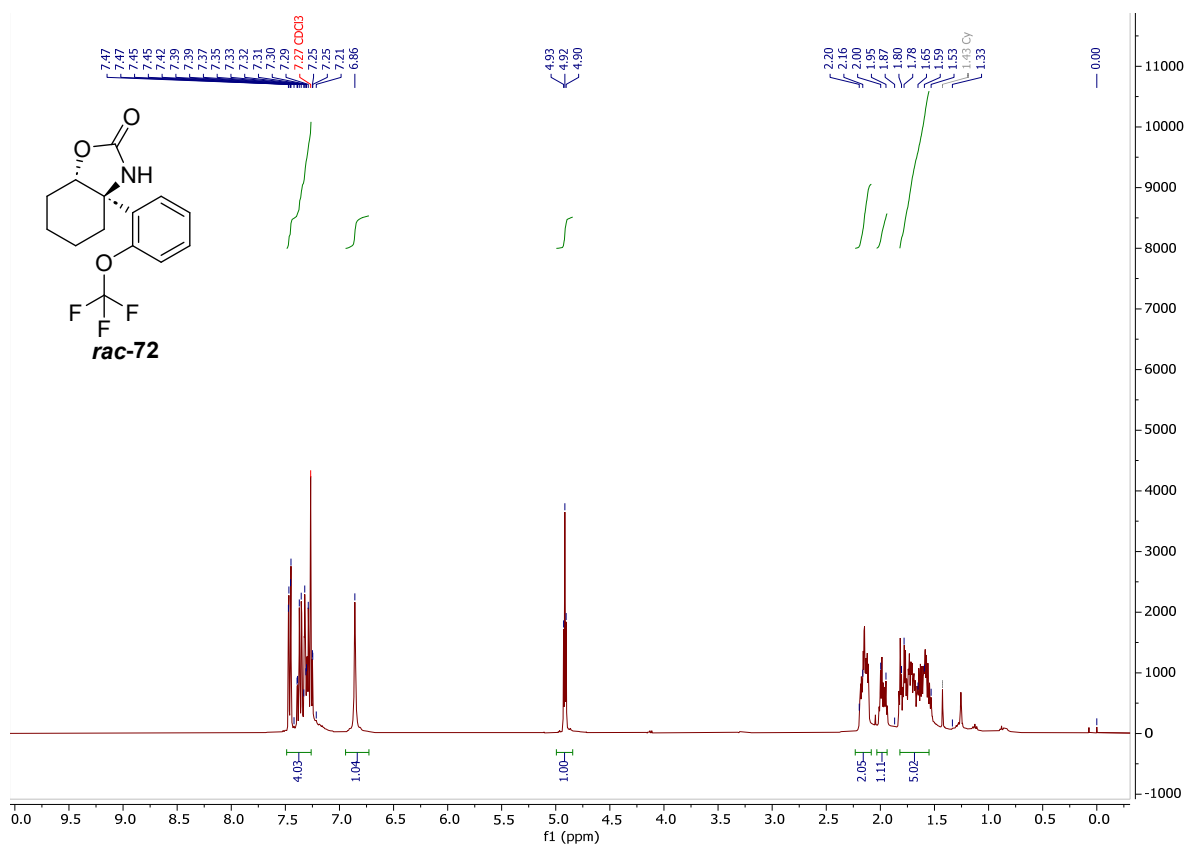


Abbildung 54: ¹H und ¹³C NMR von *rac-72*.

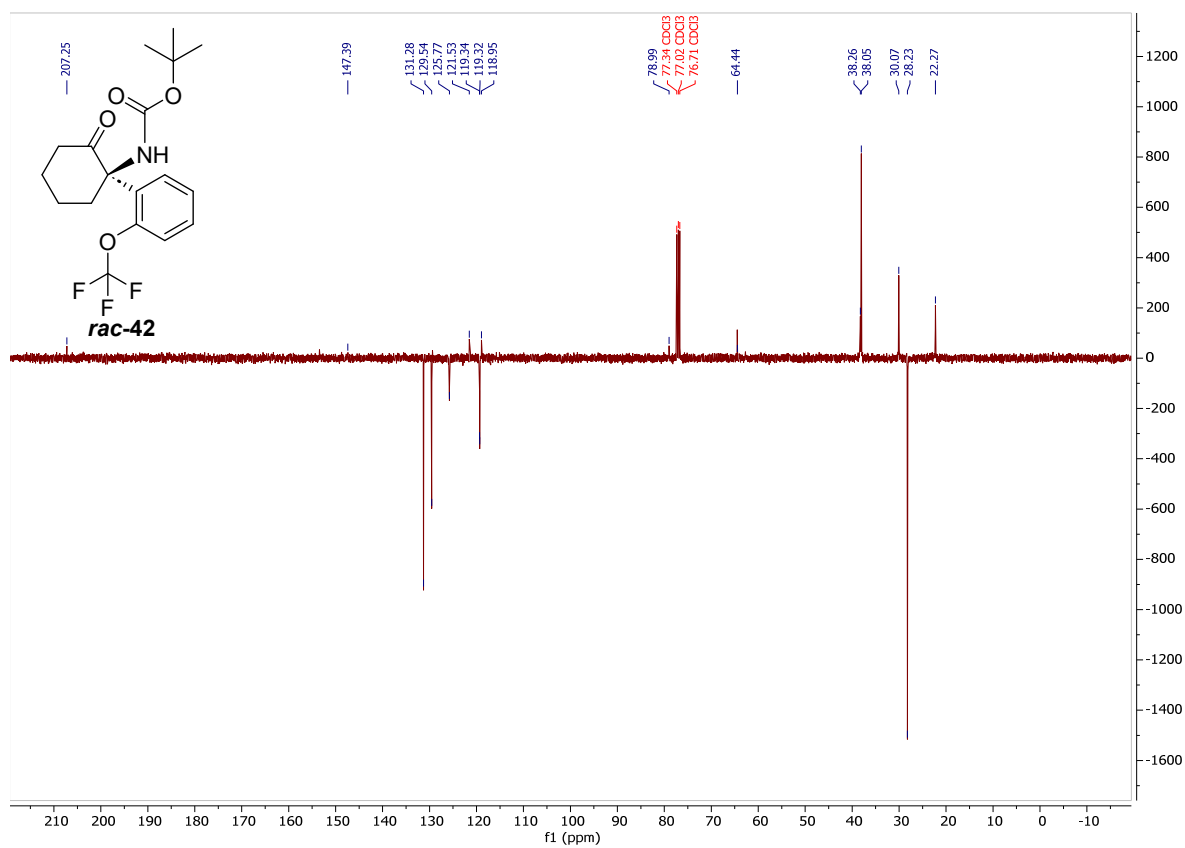
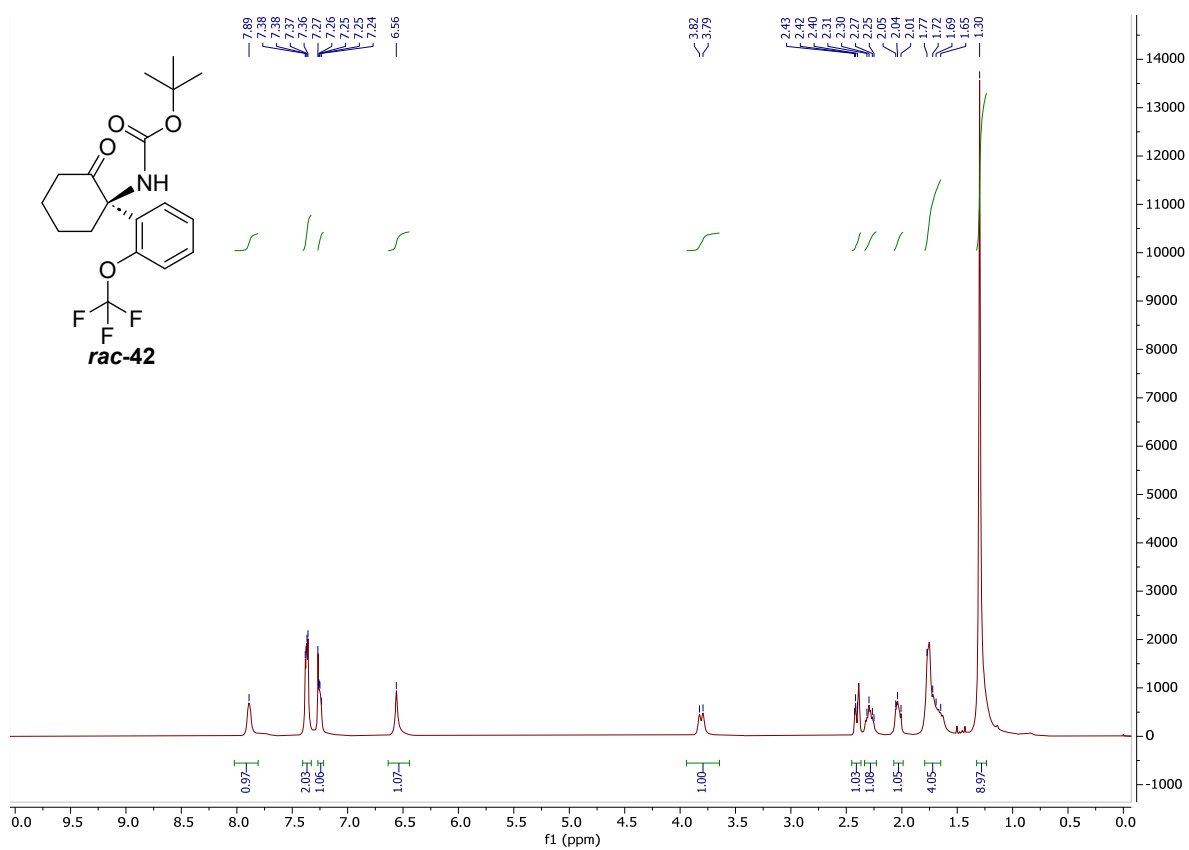


Abbildung 55: ^1H und ^{13}C NMR von **rac-42**.

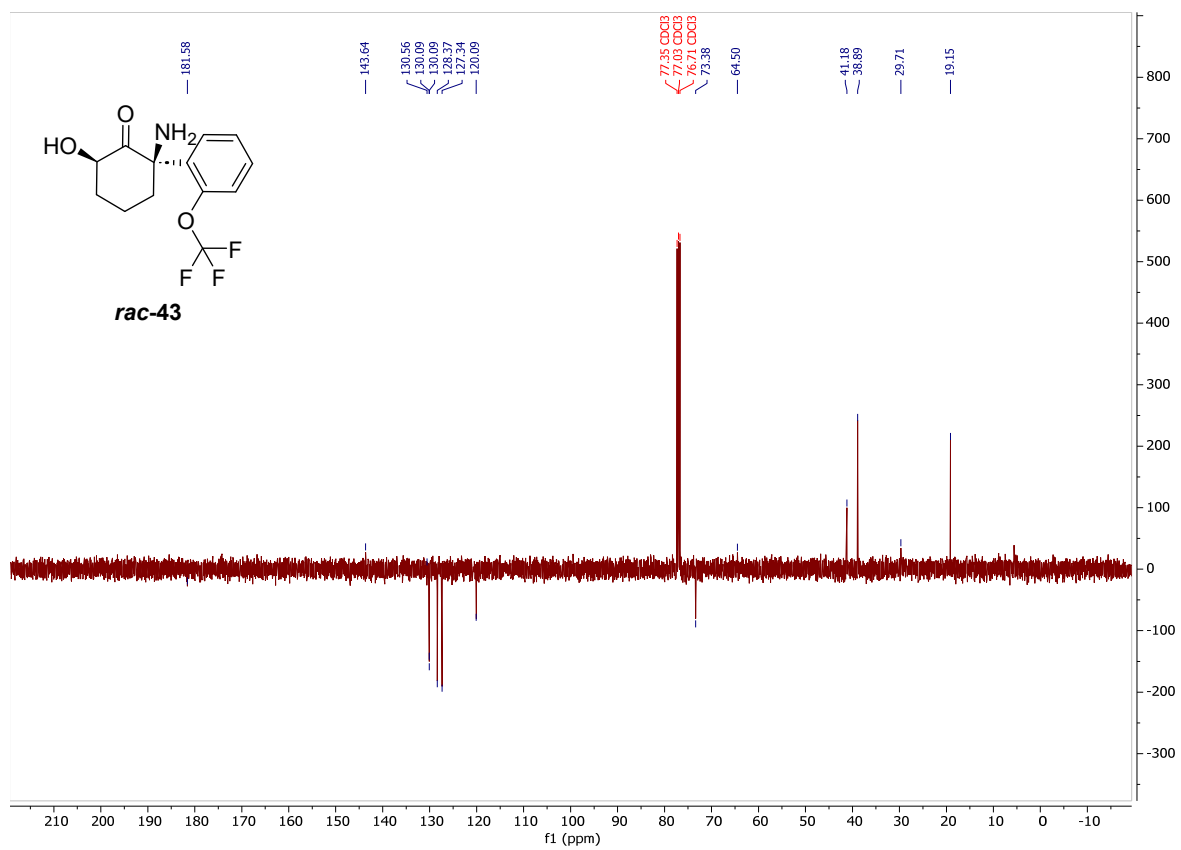
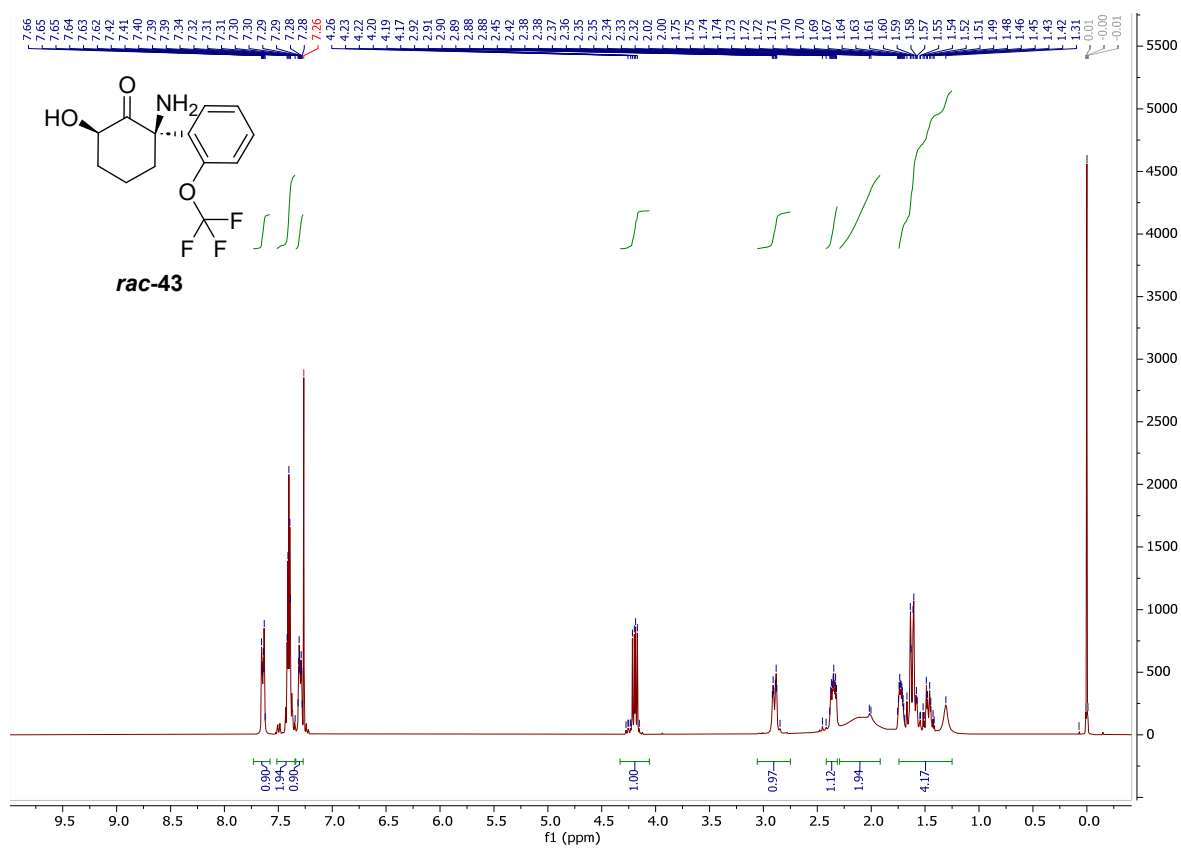


Abbildung 56: ^1H und ^{13}C NMR von **rac-43**.

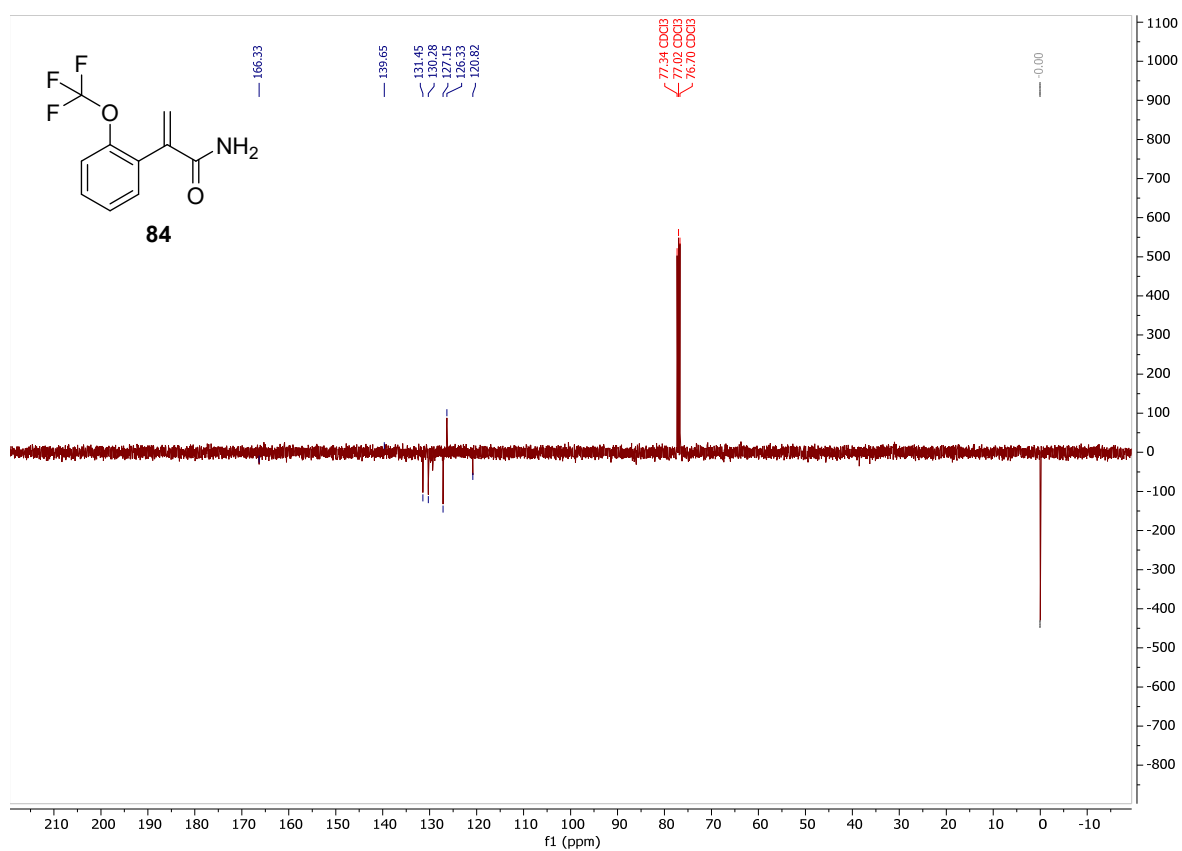
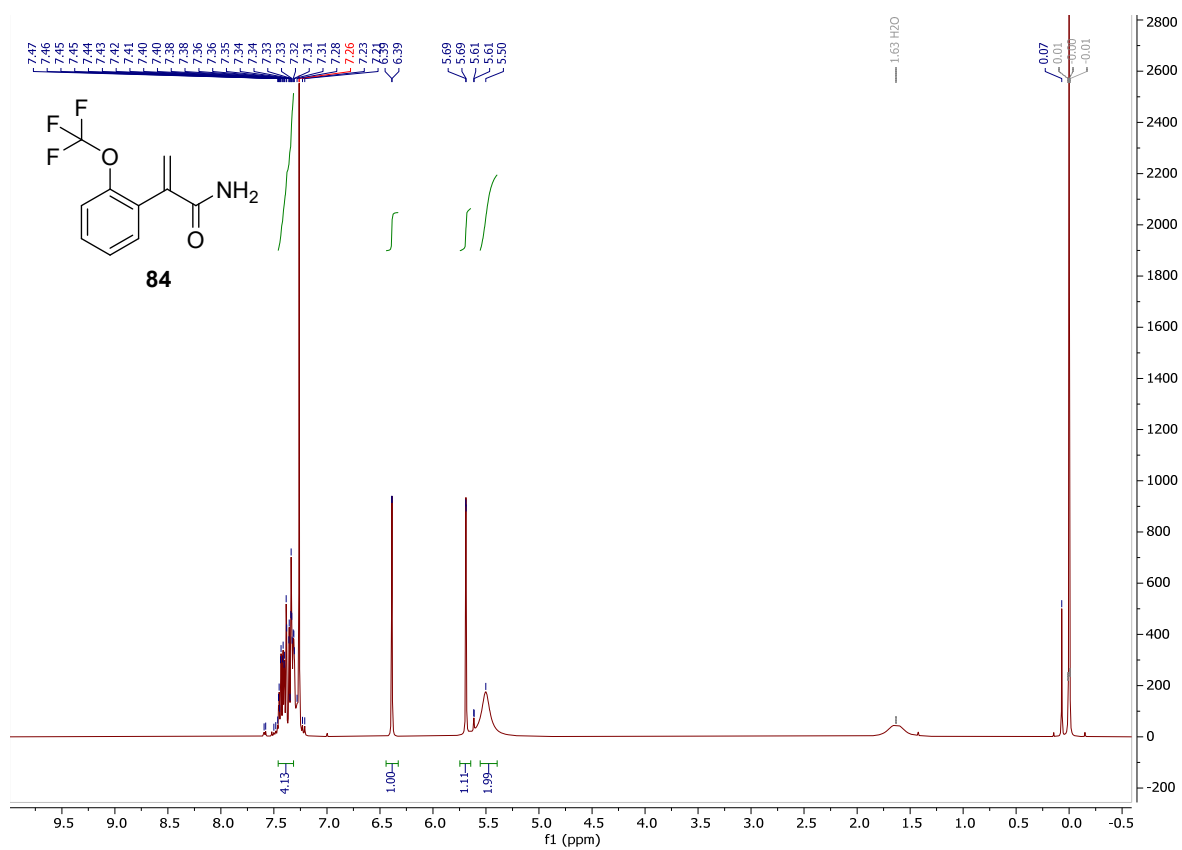


Abbildung 57: ¹H und ¹³C NMR von **84**.

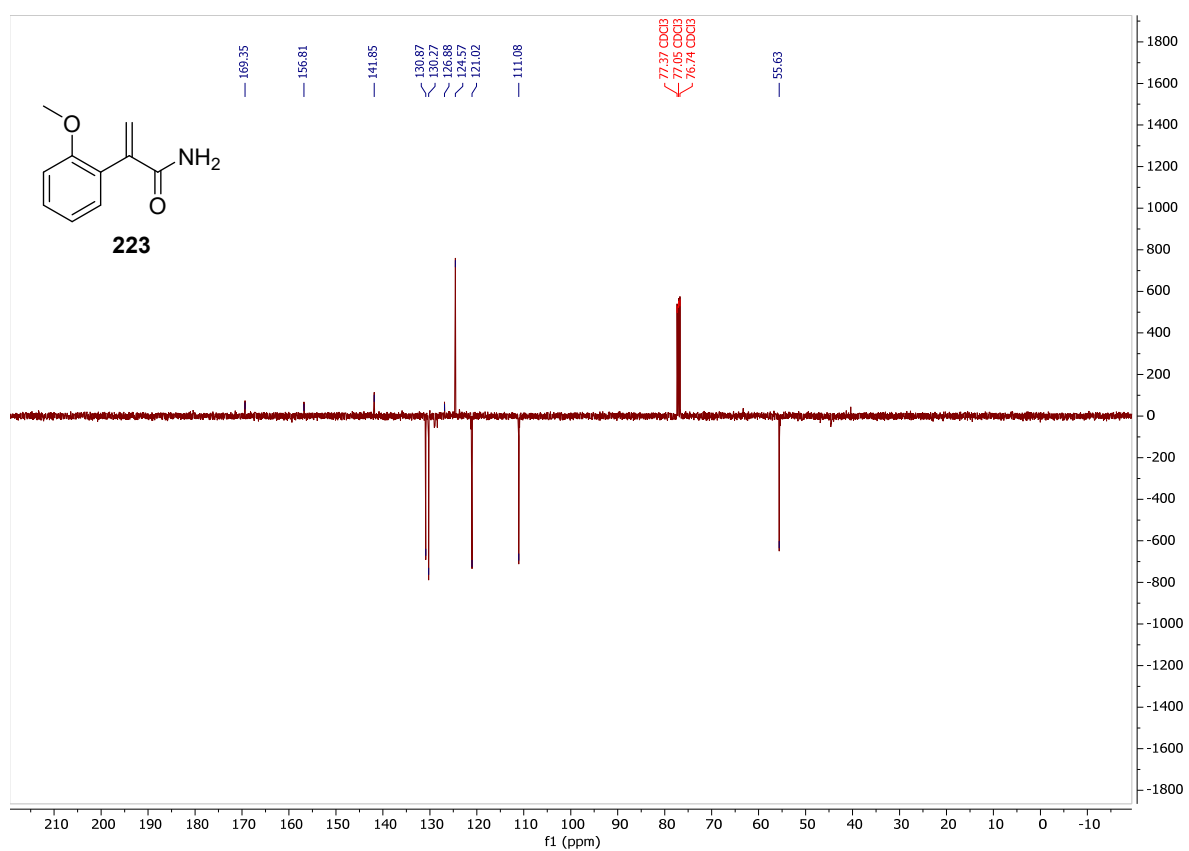
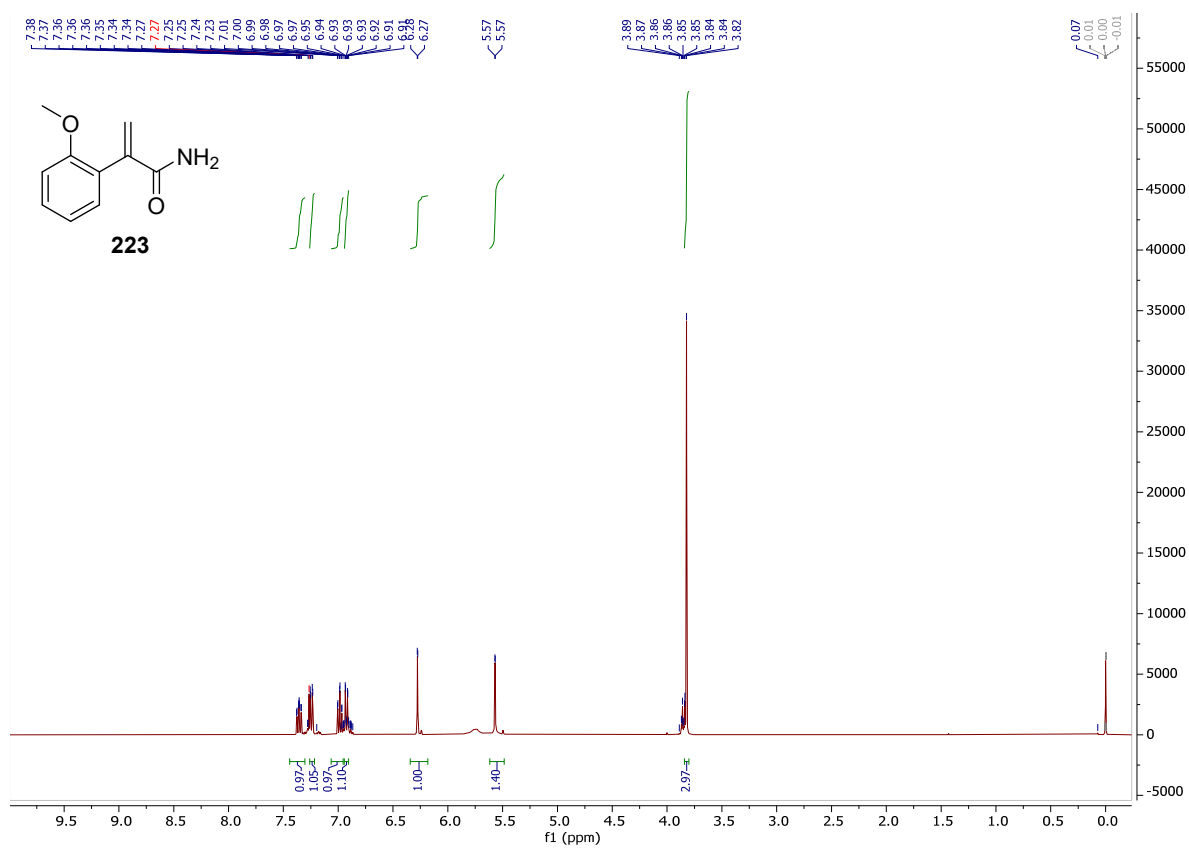


Abbildung 58: ¹H und ¹³C NMR von **223**.

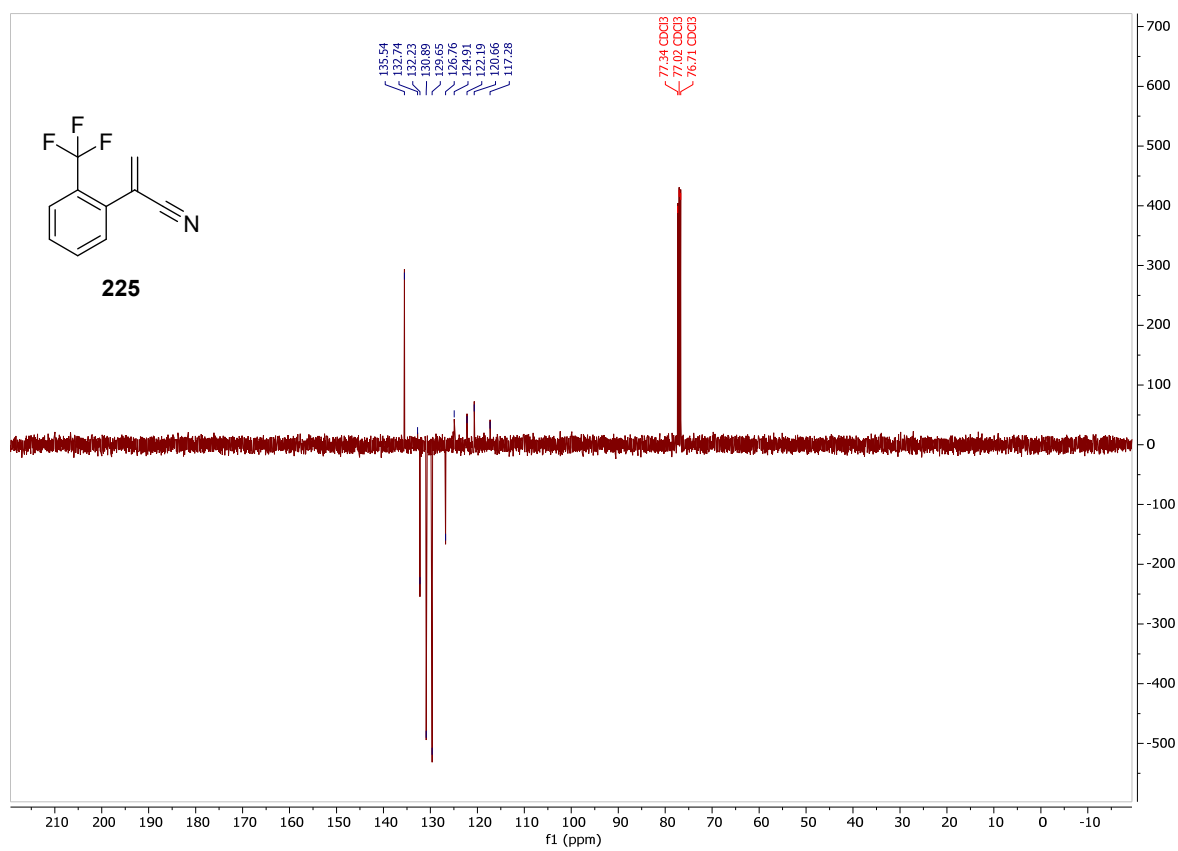
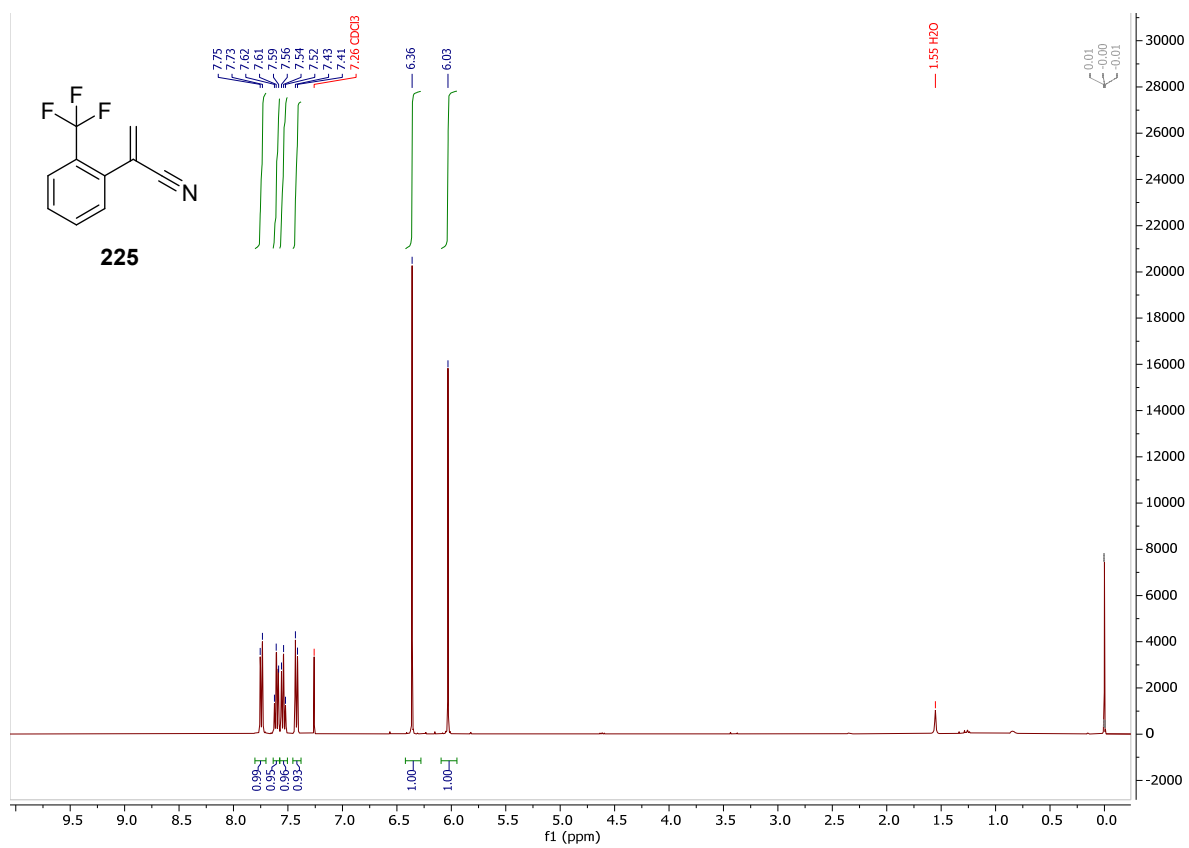


Abbildung 59: ¹H und ¹³C NMR von **225**.

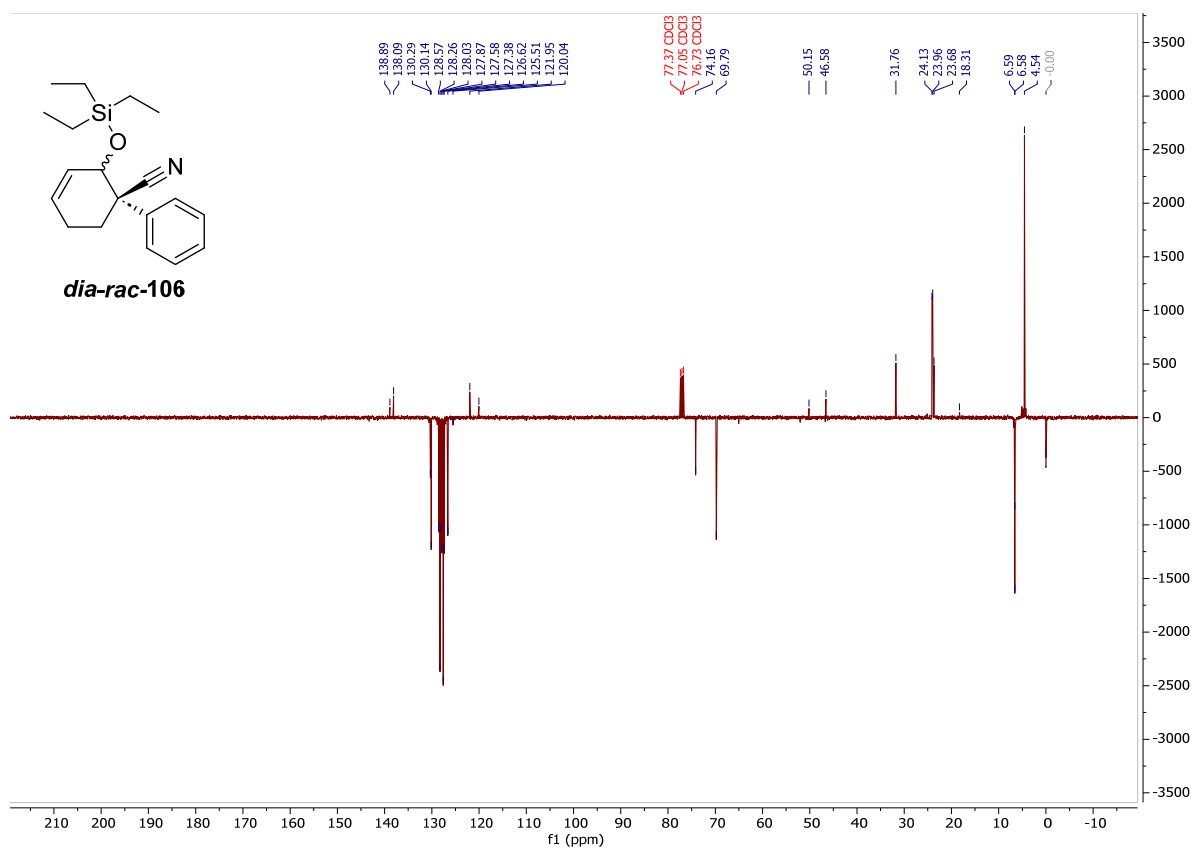
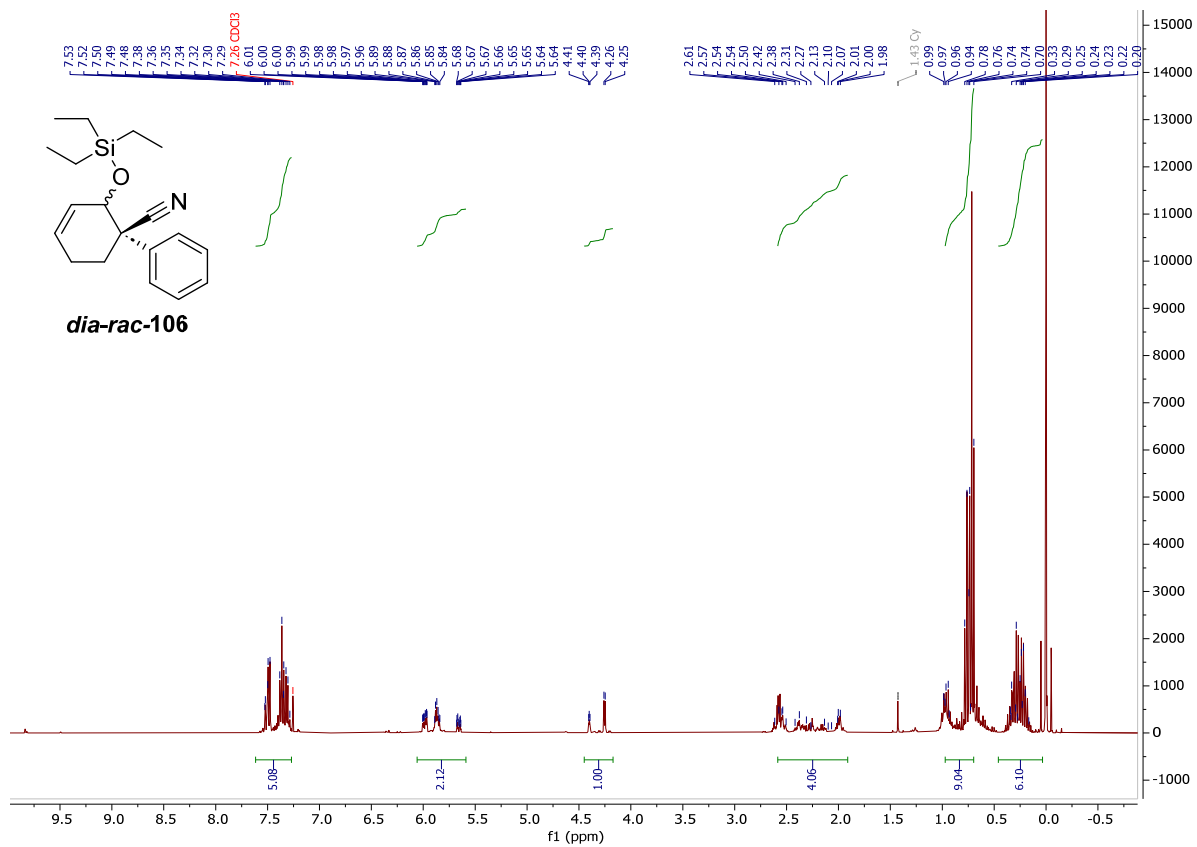


Abbildung 60: ¹H und ¹³C NMR von **dia-rac-106**.

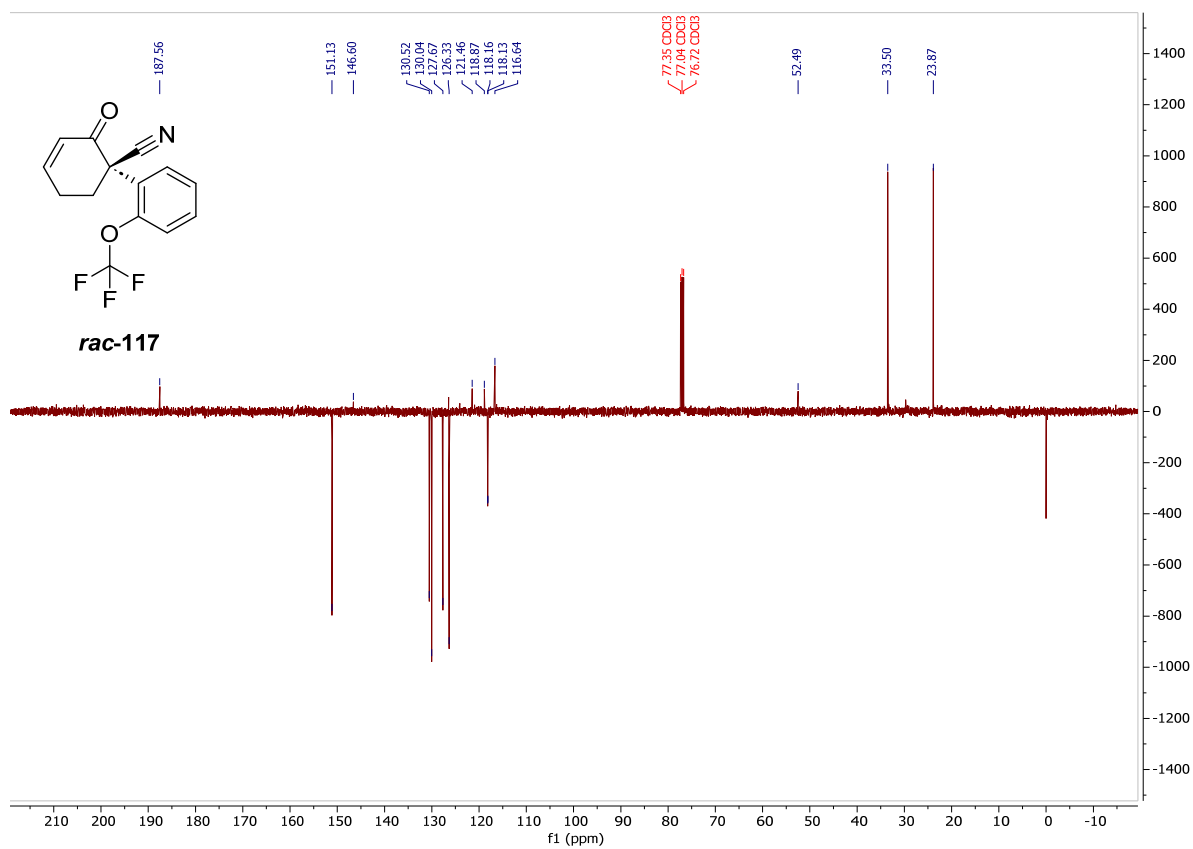
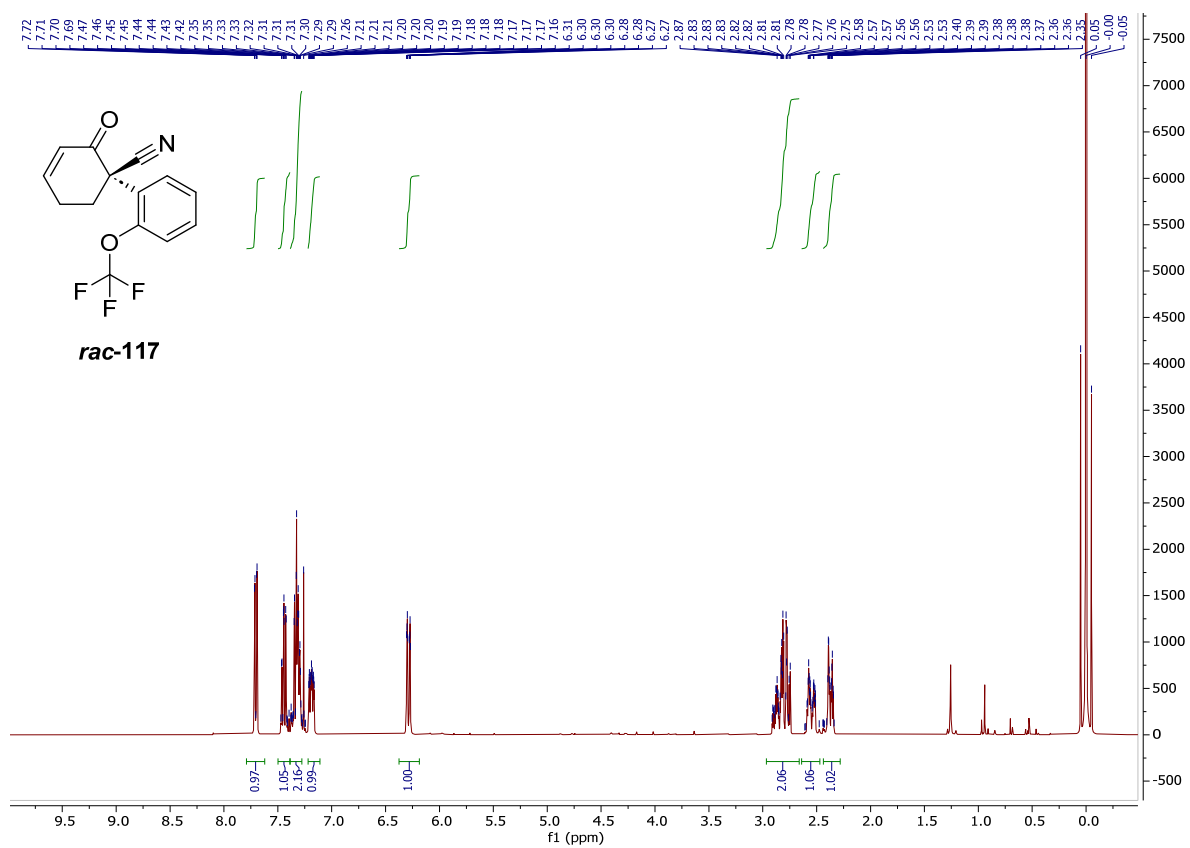


Abbildung 61: ^1H und ^{13}C NMR von *rac*-117.

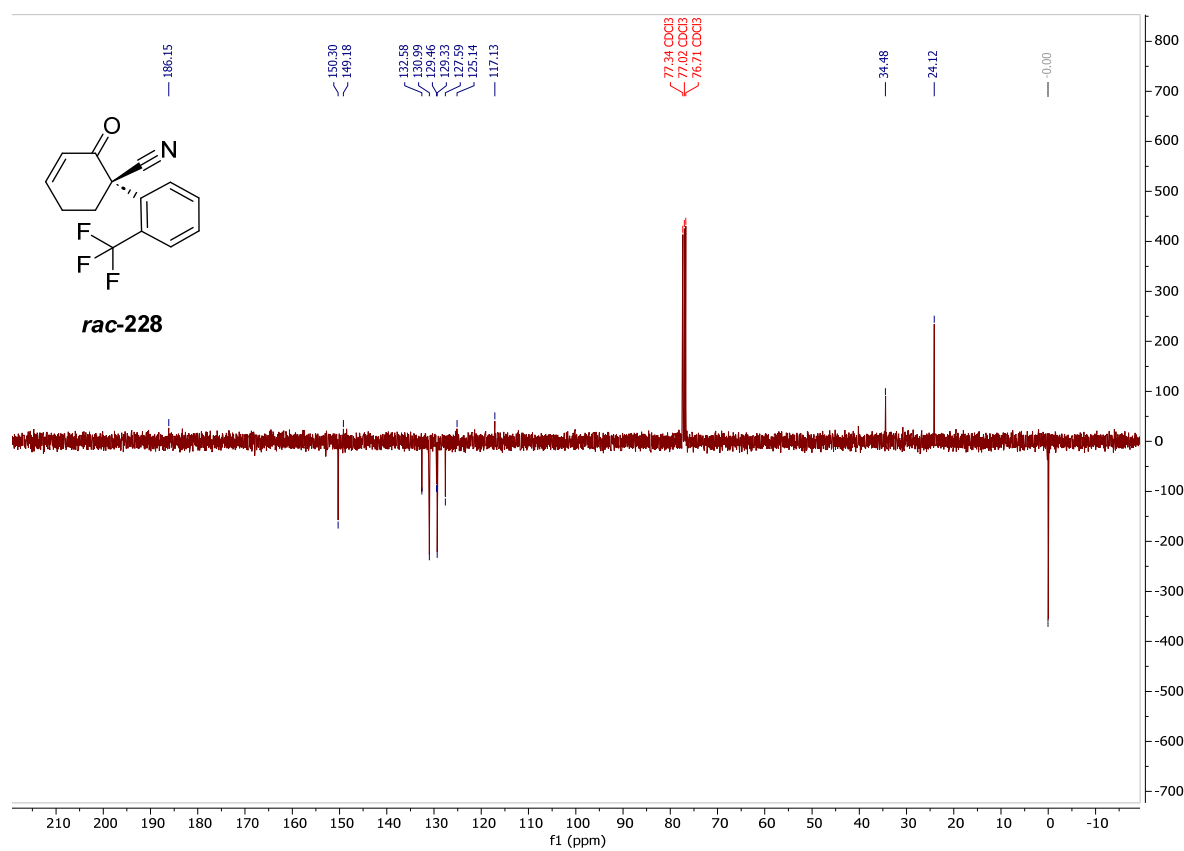
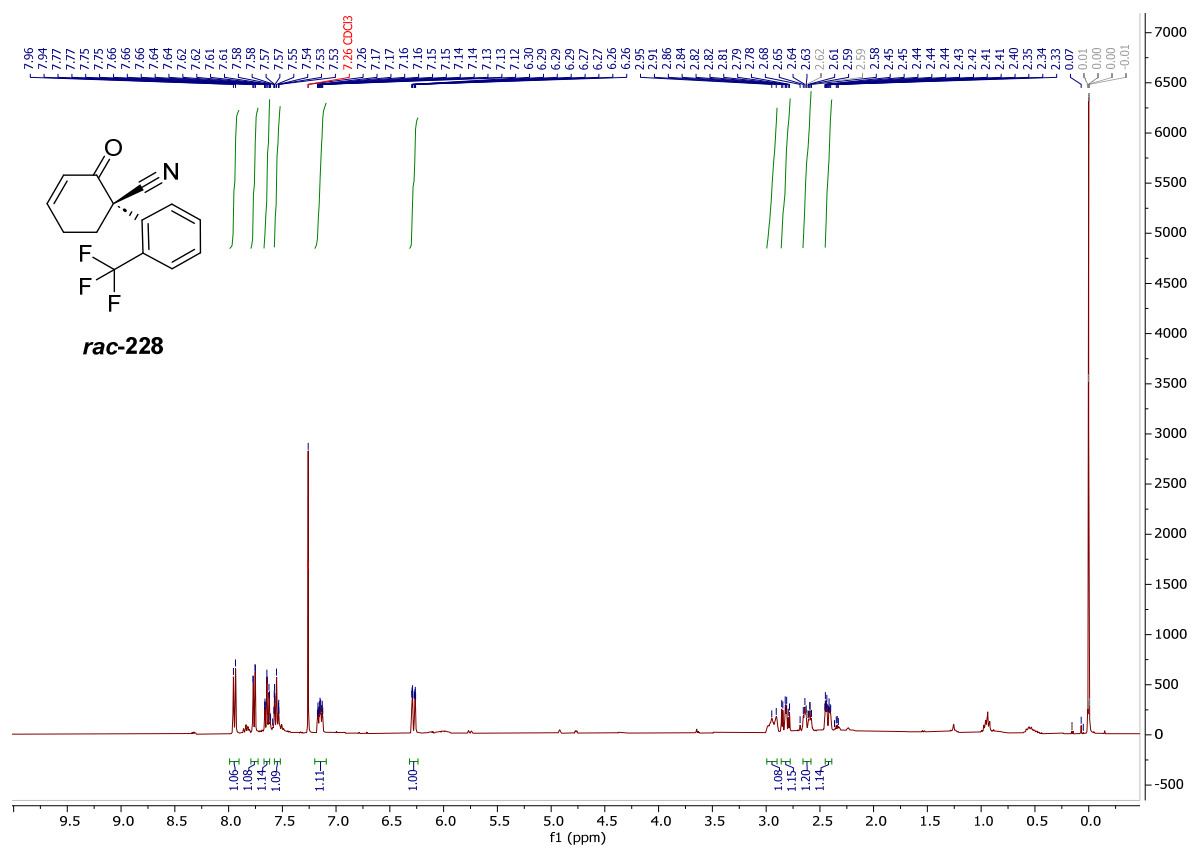


Abbildung 62: ¹H und ¹³C NMR von **rac-228**.

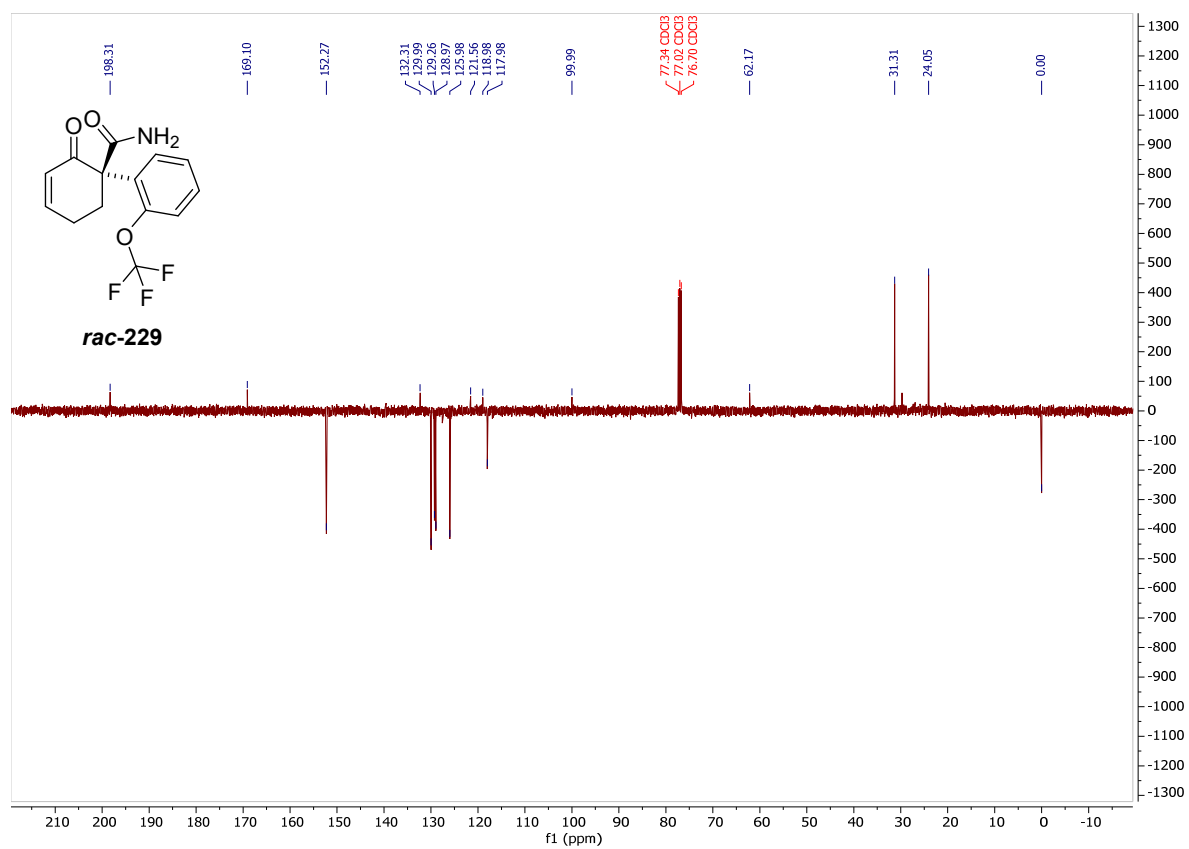
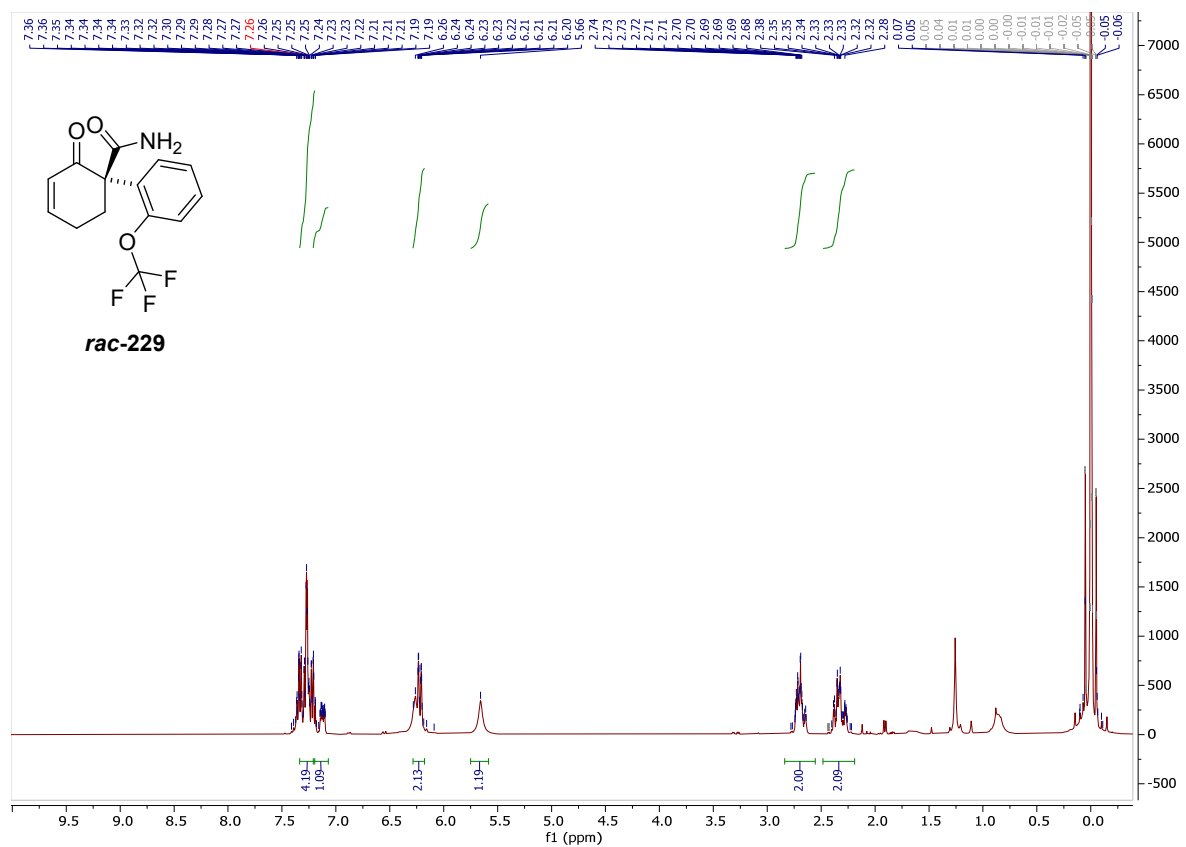


Abbildung 63: ¹H und ¹³C NMR von *rac*-229.

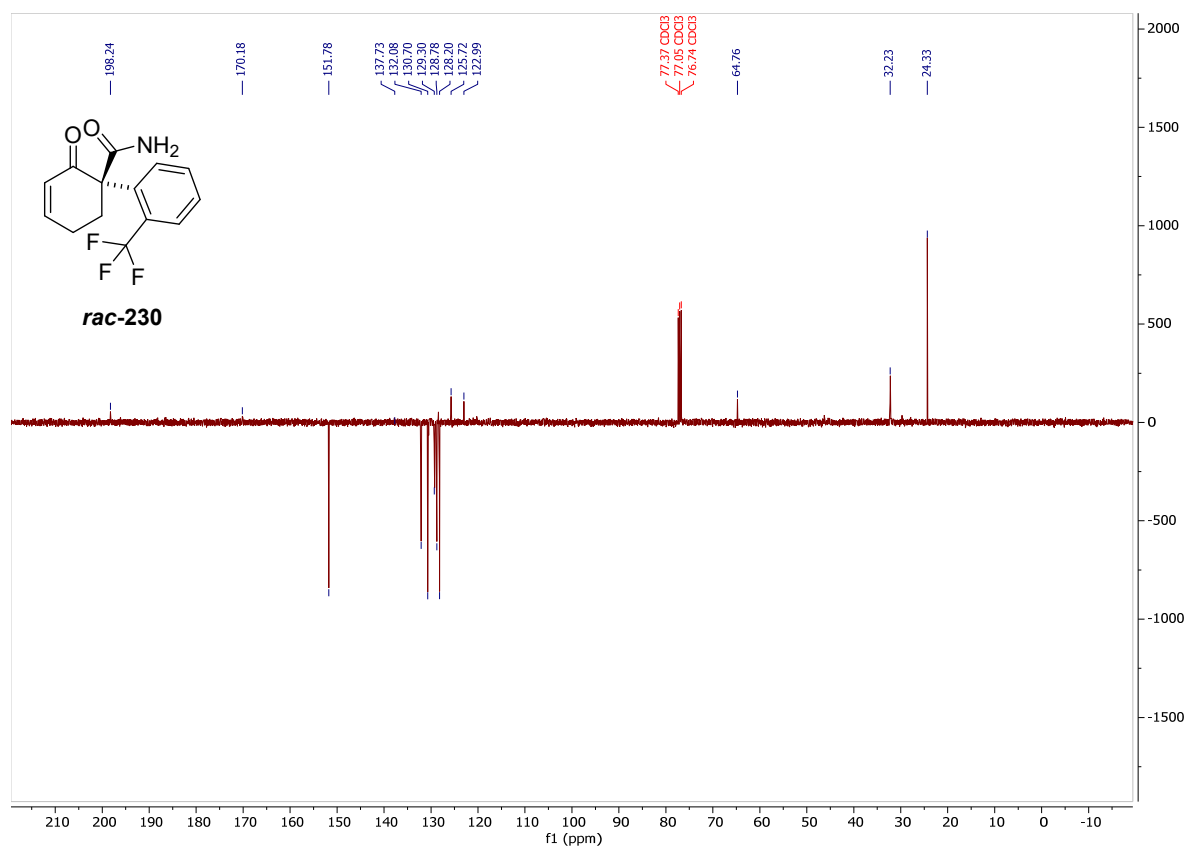
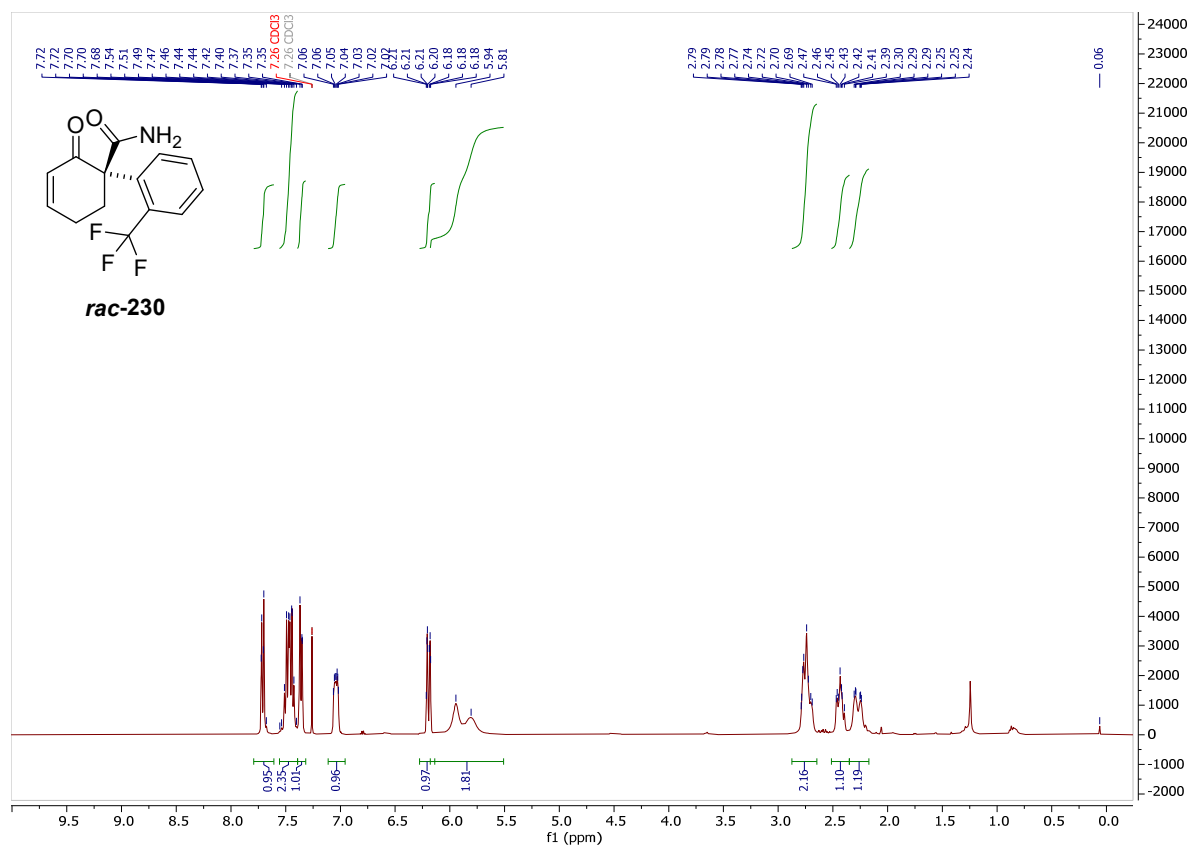


Abbildung 64: ¹H und ¹³C NMR von *rac*-230.

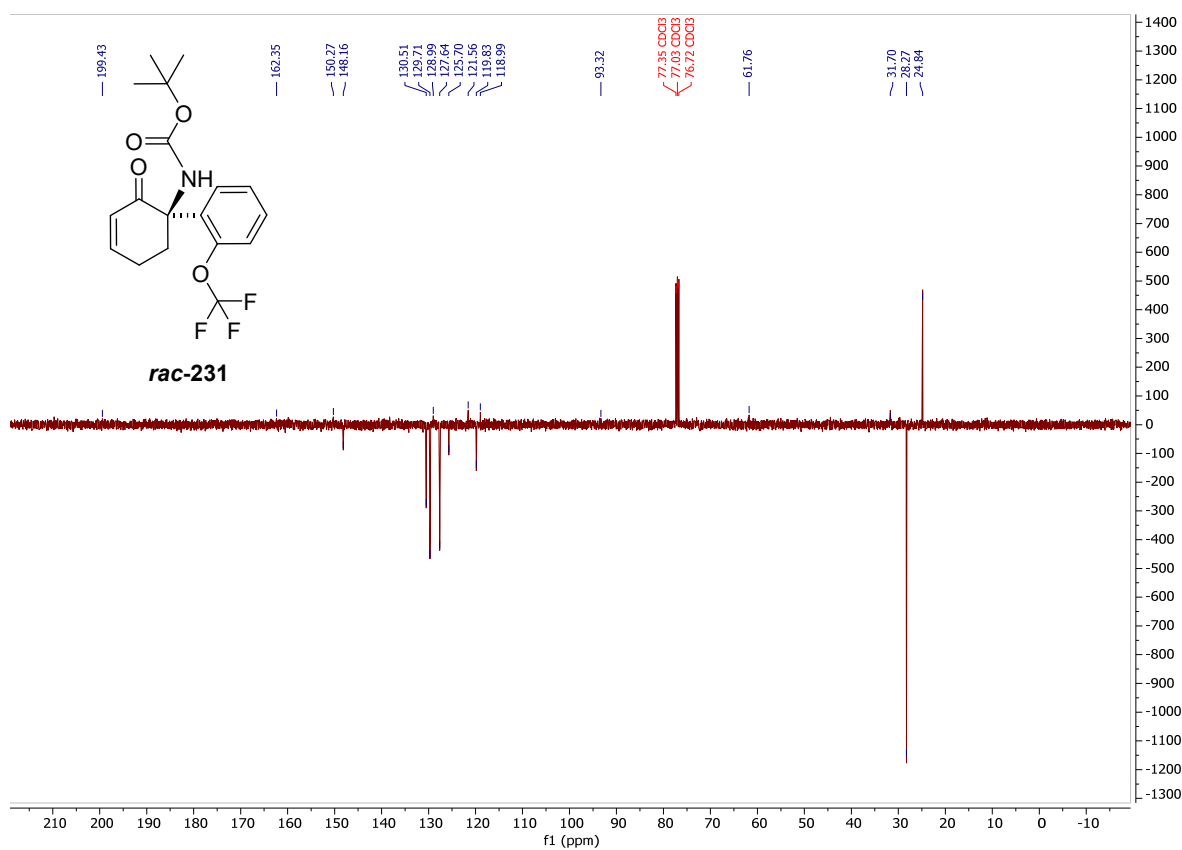
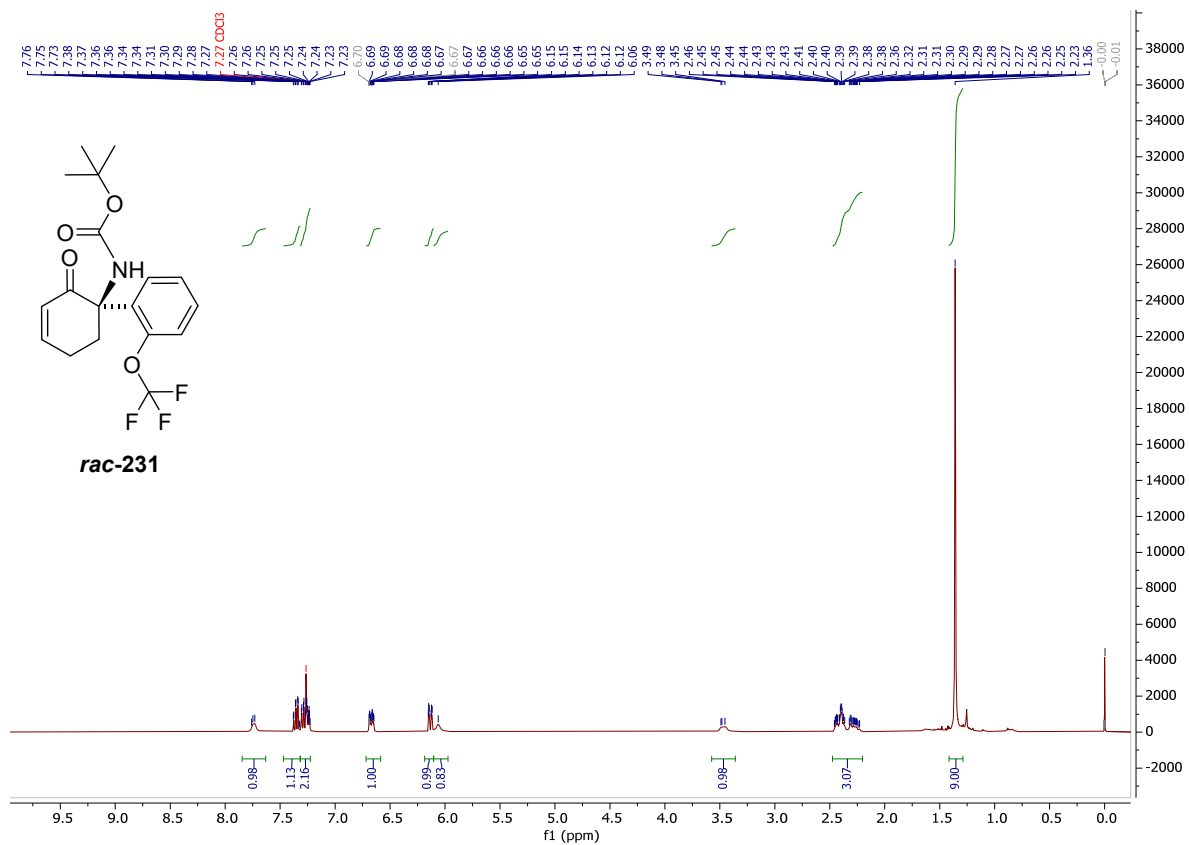


Abbildung 65: ¹H und ¹³C NMR von **rac-231**.

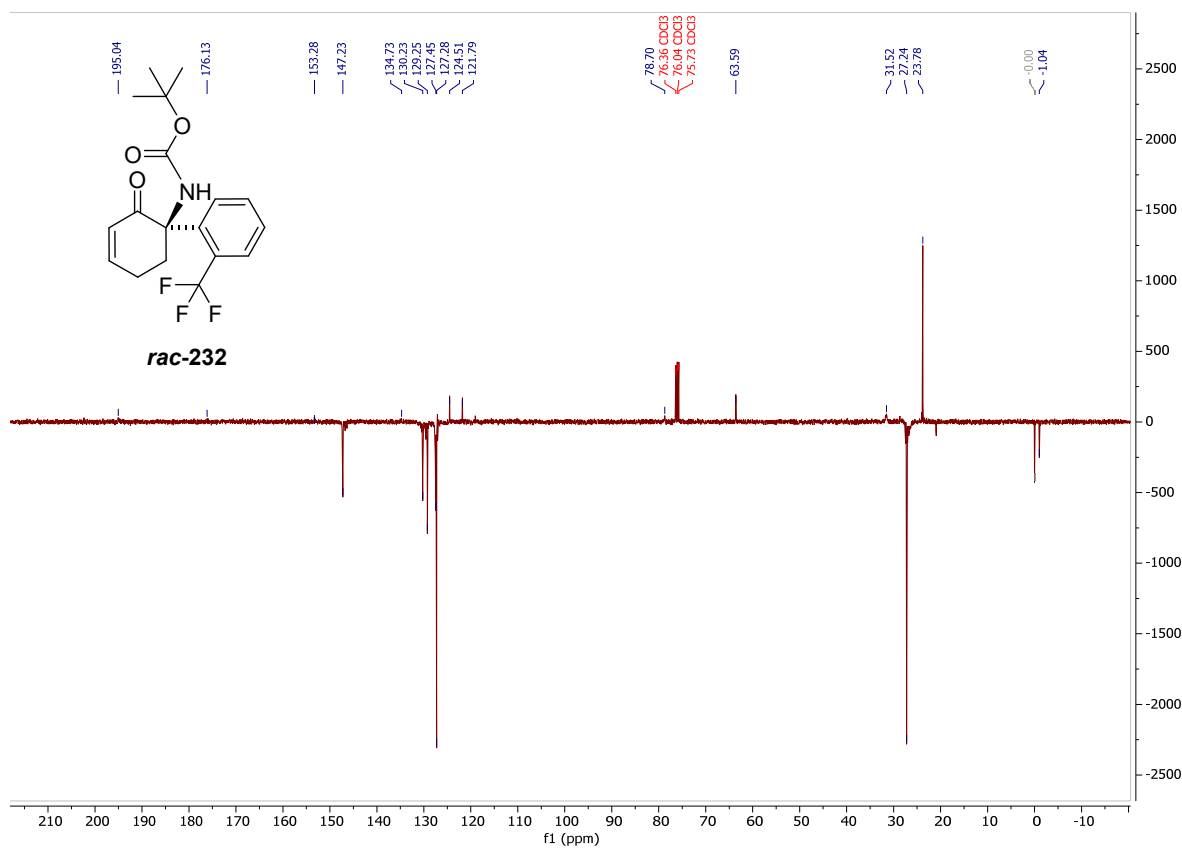
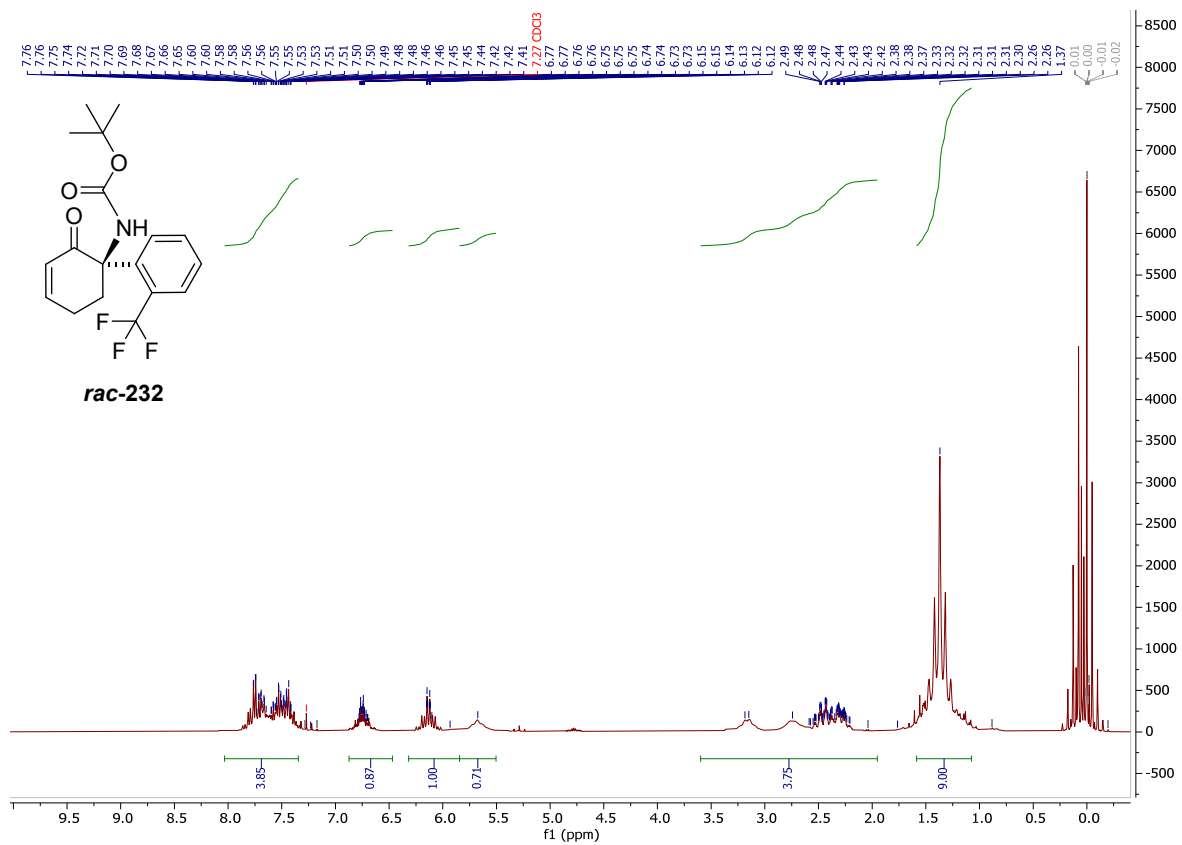


Abbildung 66: ¹H und ¹³C NMR von **rac-232** mit beschädigtem Probenkopf.

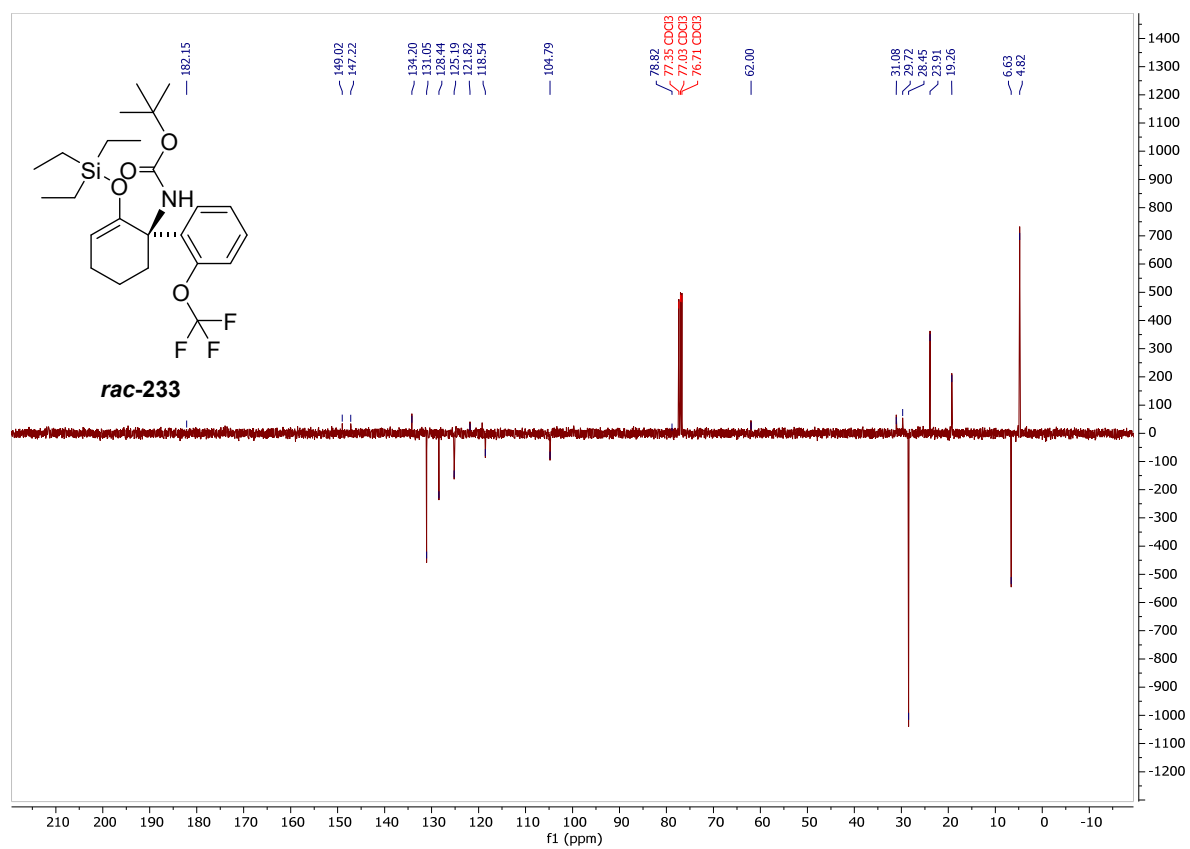
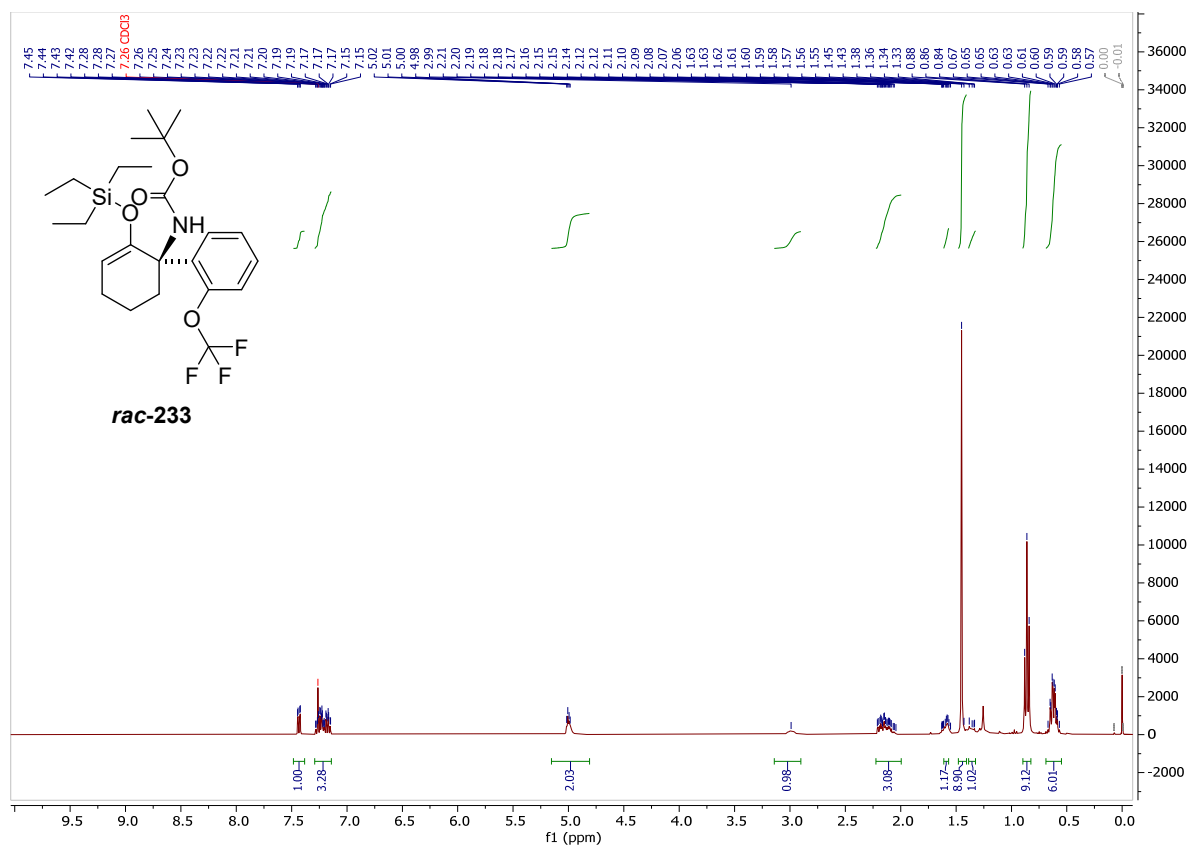


Abbildung 67: ^1H und ^{13}C NMR von **rac-233**.

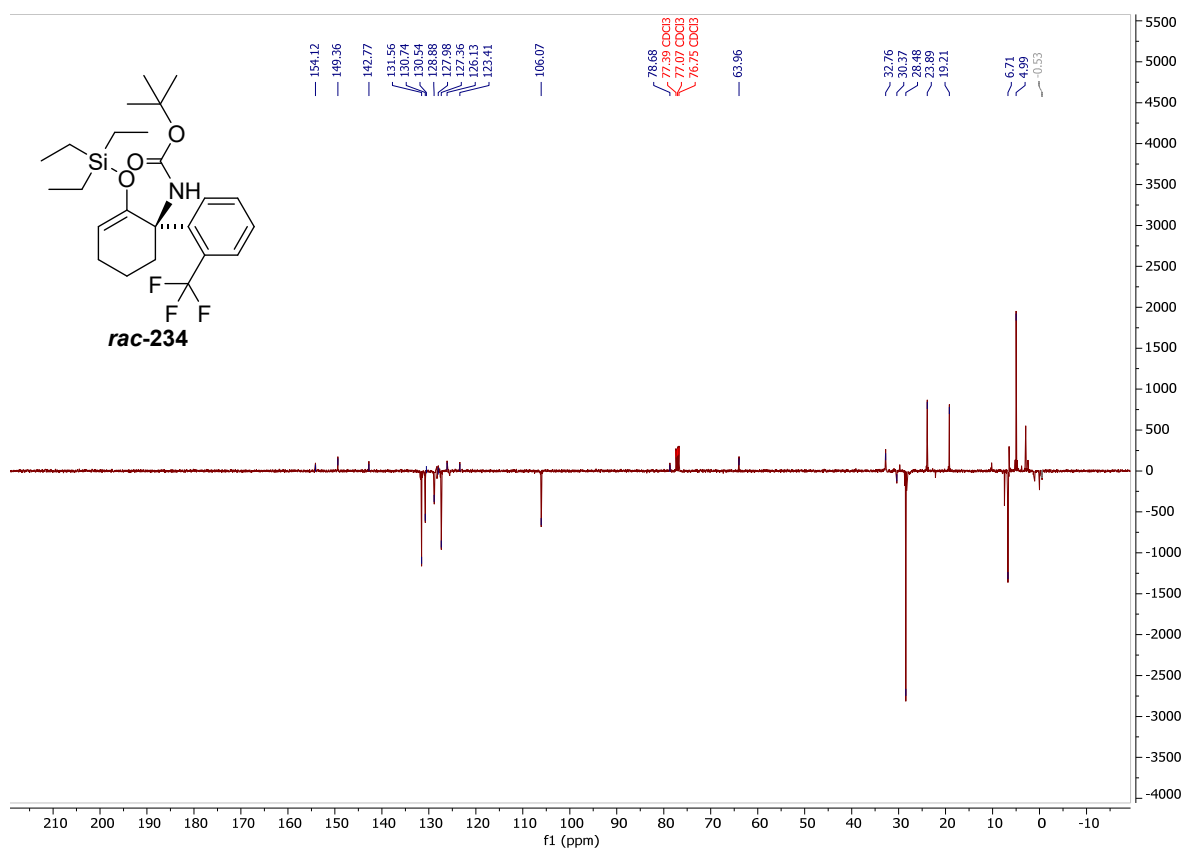
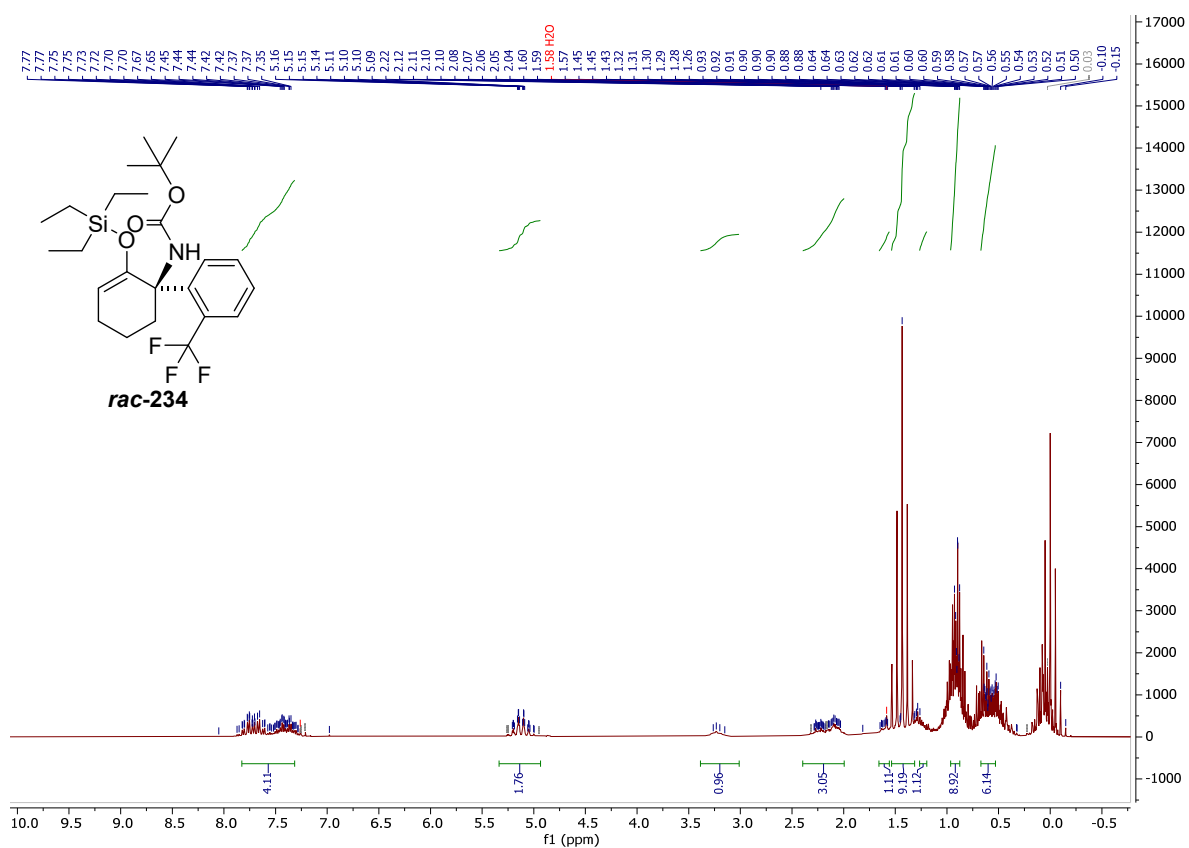


Abbildung 68: ^1H und ^{13}C NMR von *rac-234* mit beschädigtem Probenkopf.

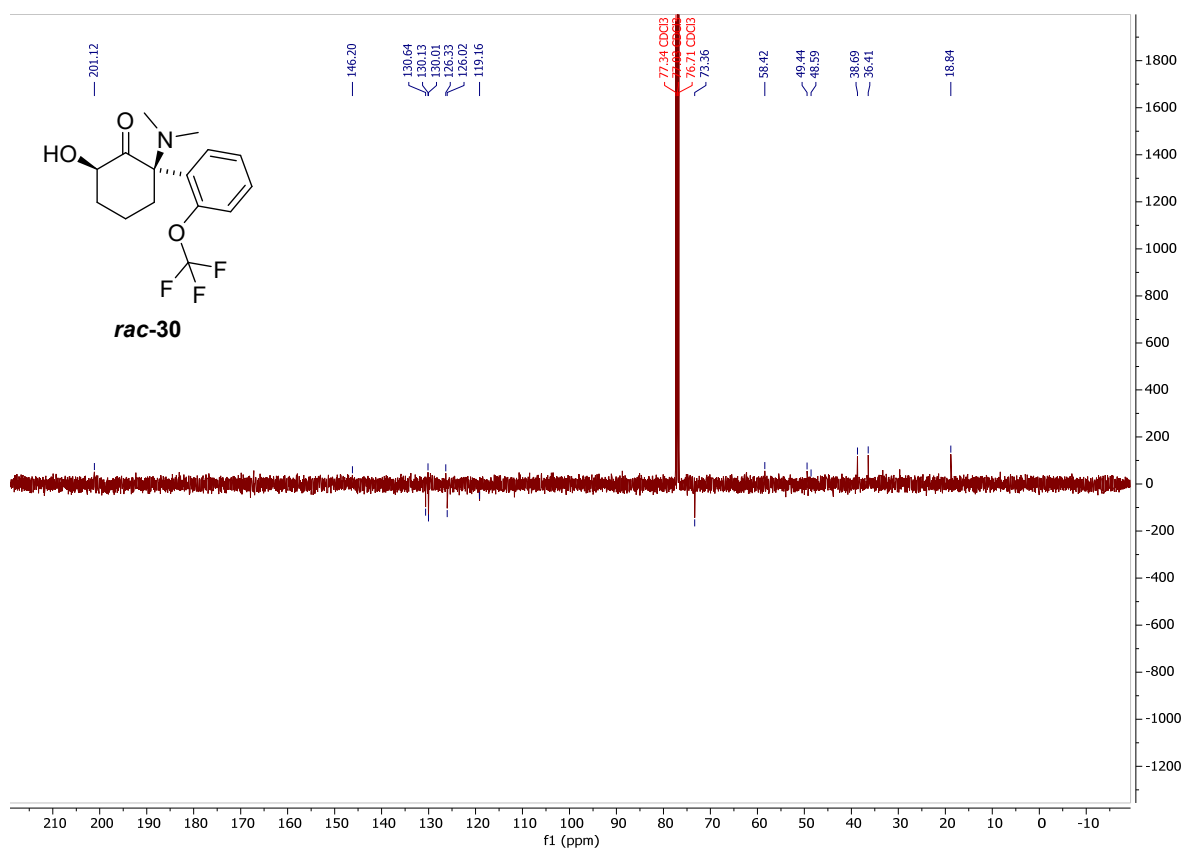
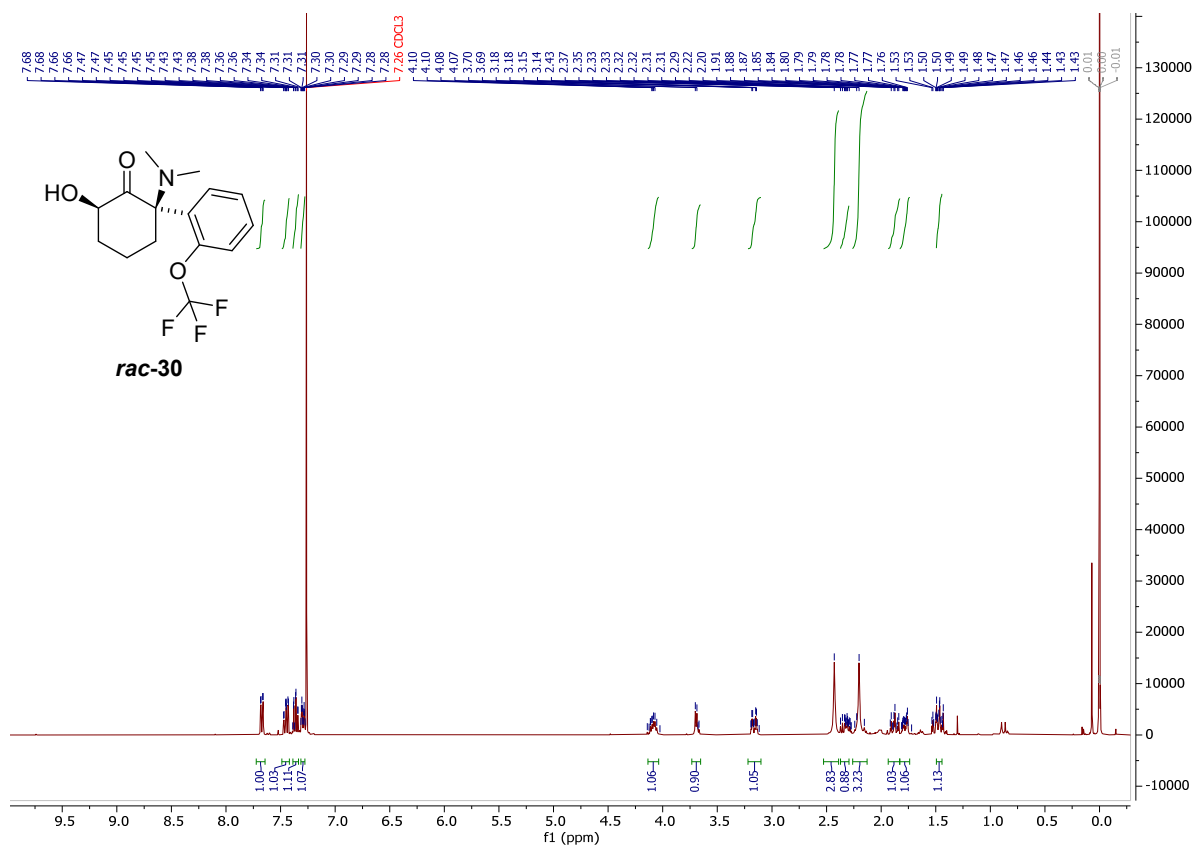


Abbildung 69: ¹H und ¹³C NMR von *rac*-30.

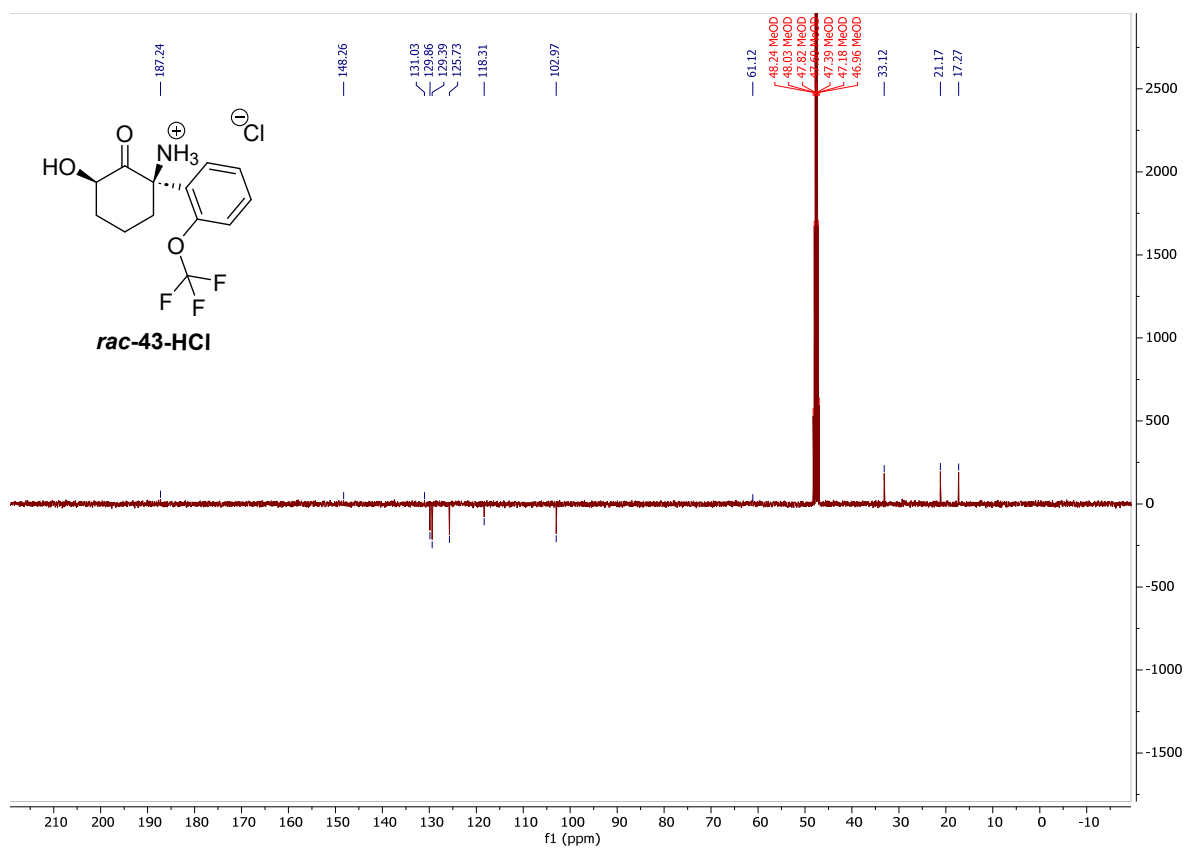
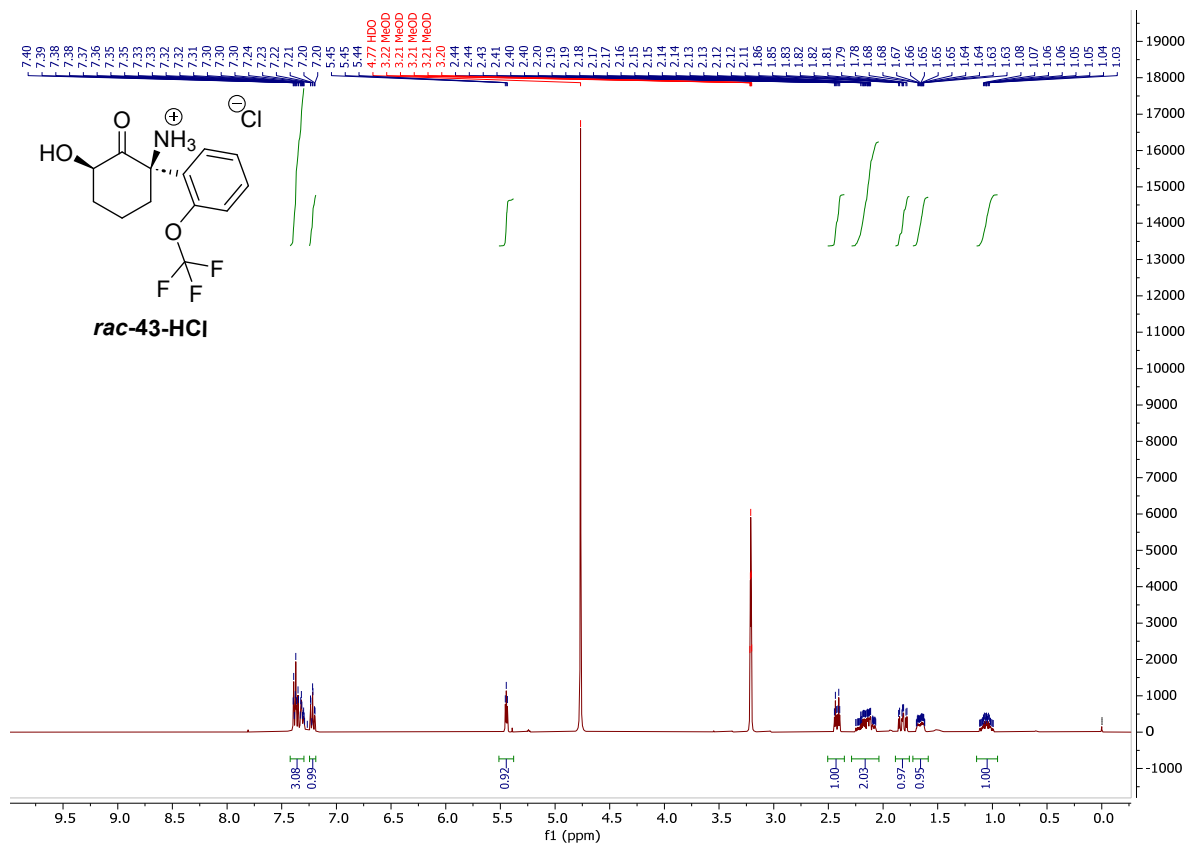


Abbildung 70: ¹H und ¹³C NMR von *rac*-43-HCl.

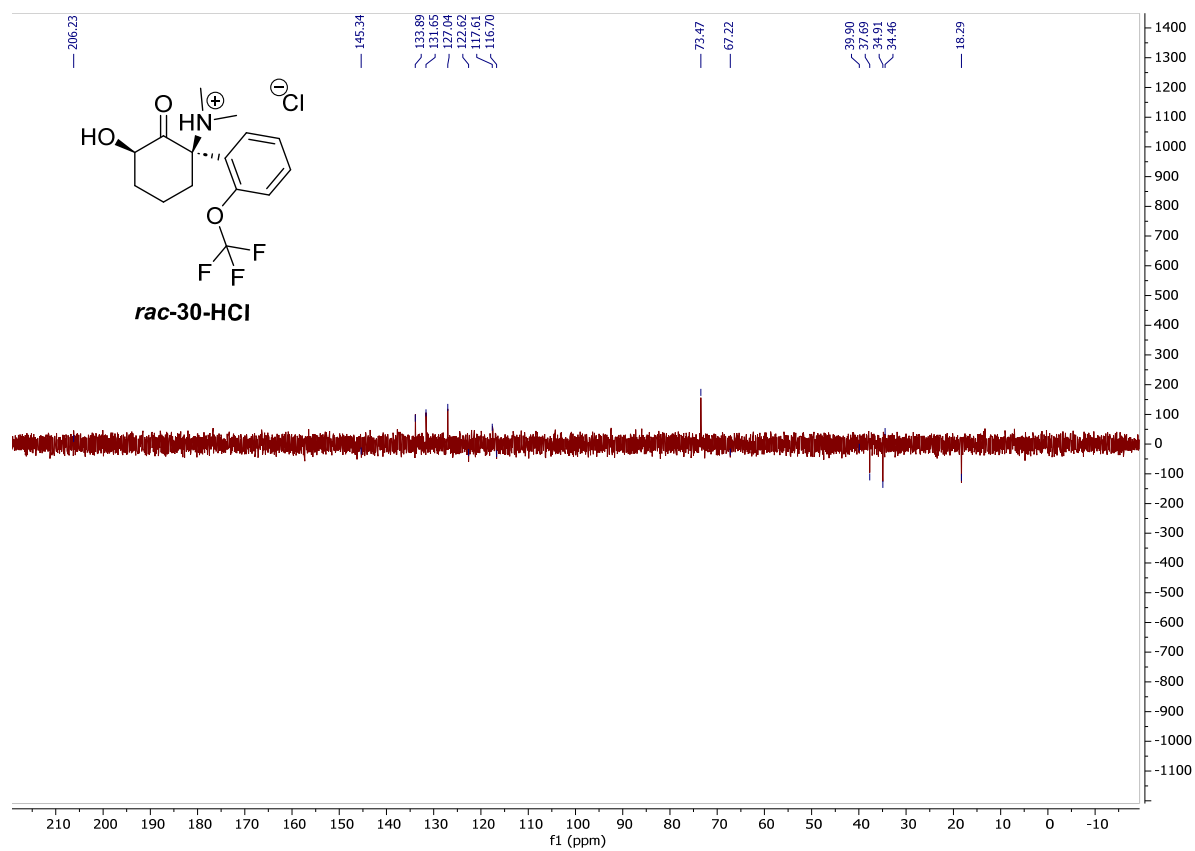
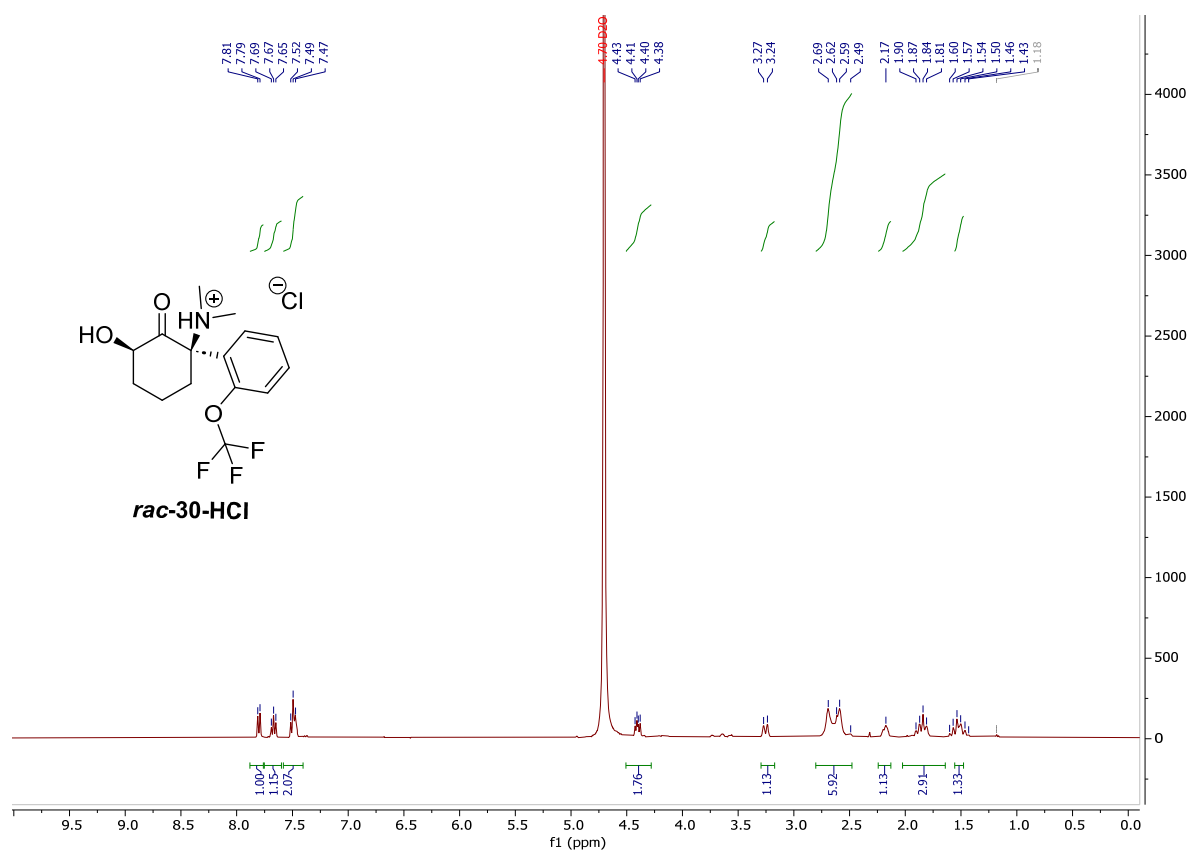


Abbildung 71: ¹H und ¹³C NMR von *rac*-30-HCl.

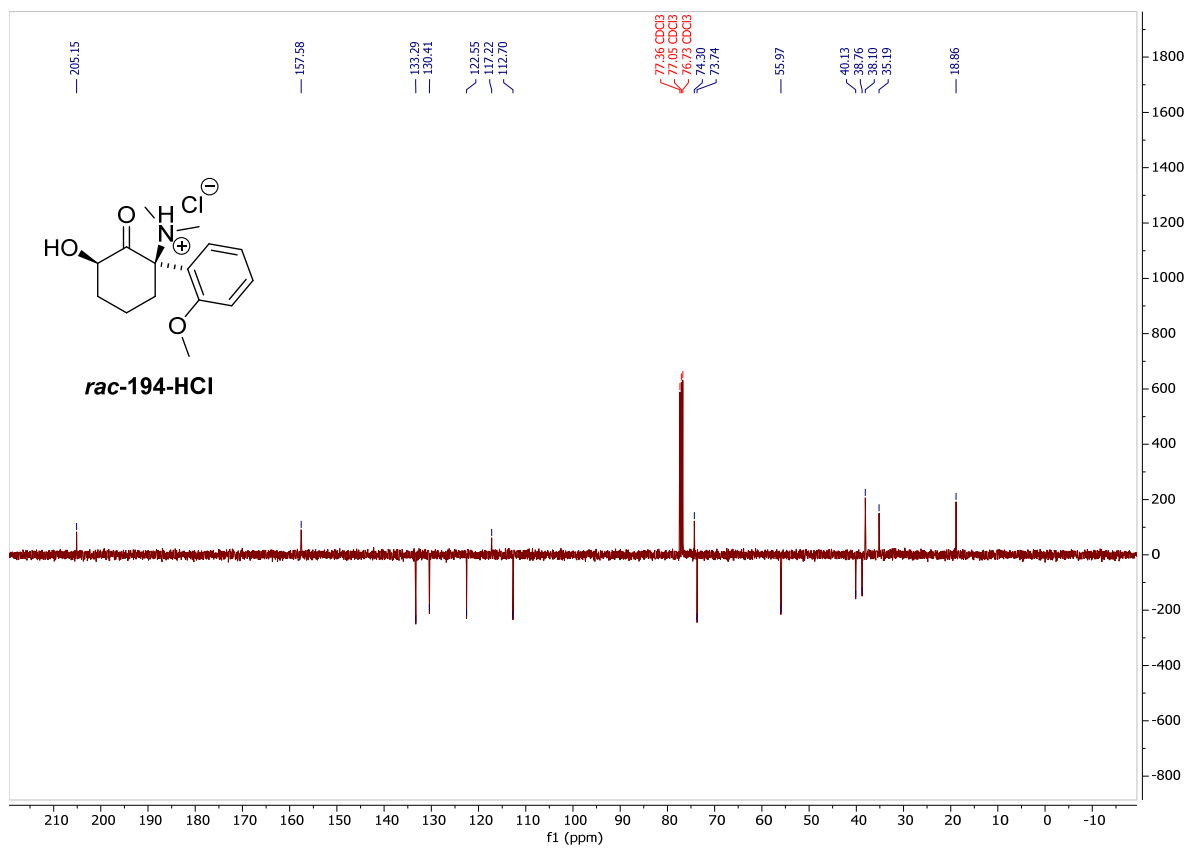
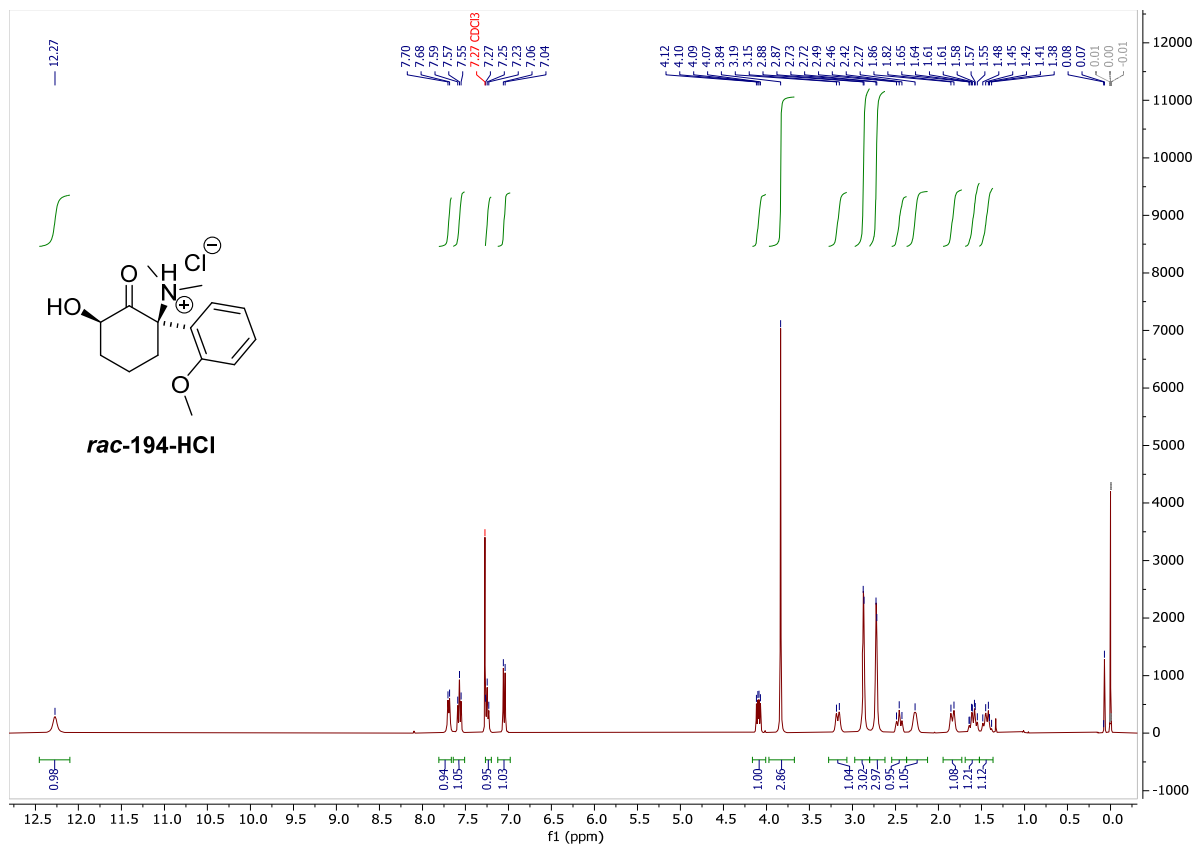


Abbildung 72: ¹H und ¹³C NMR von *rac*-194-HCl.

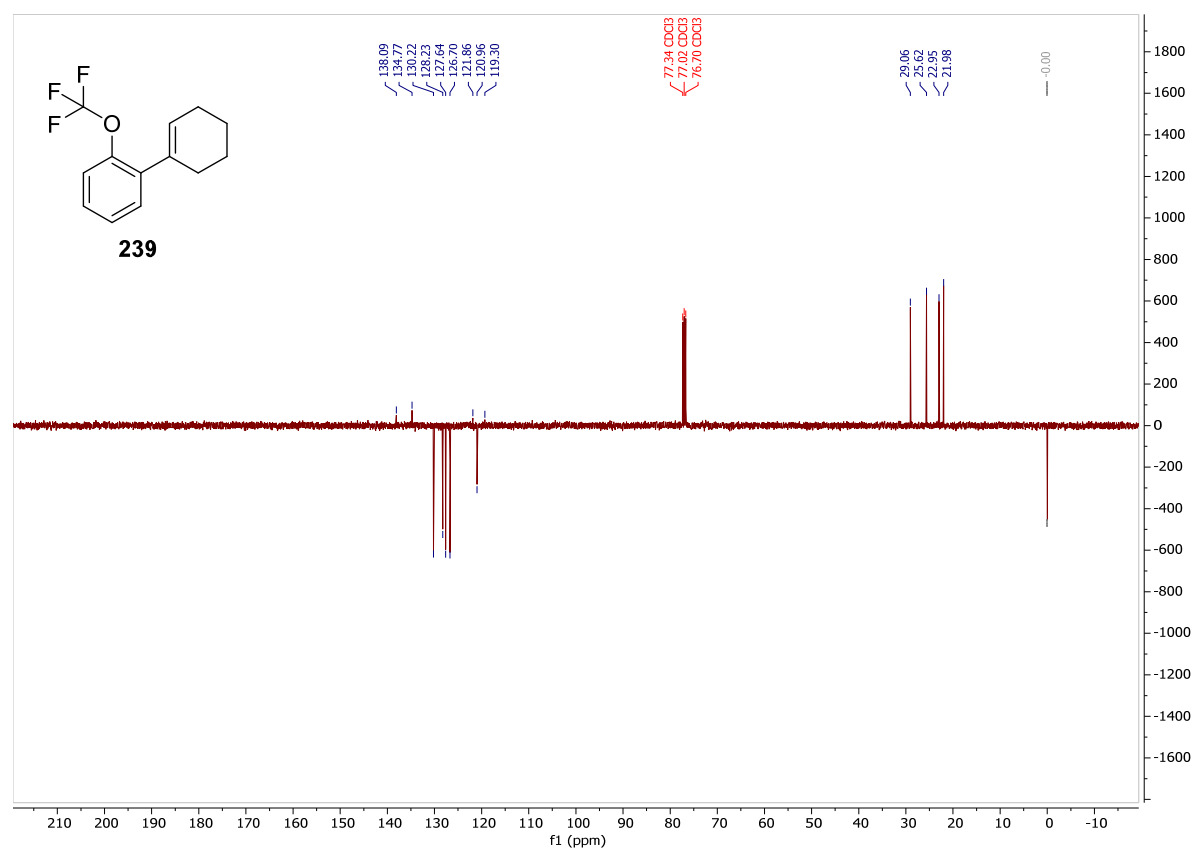
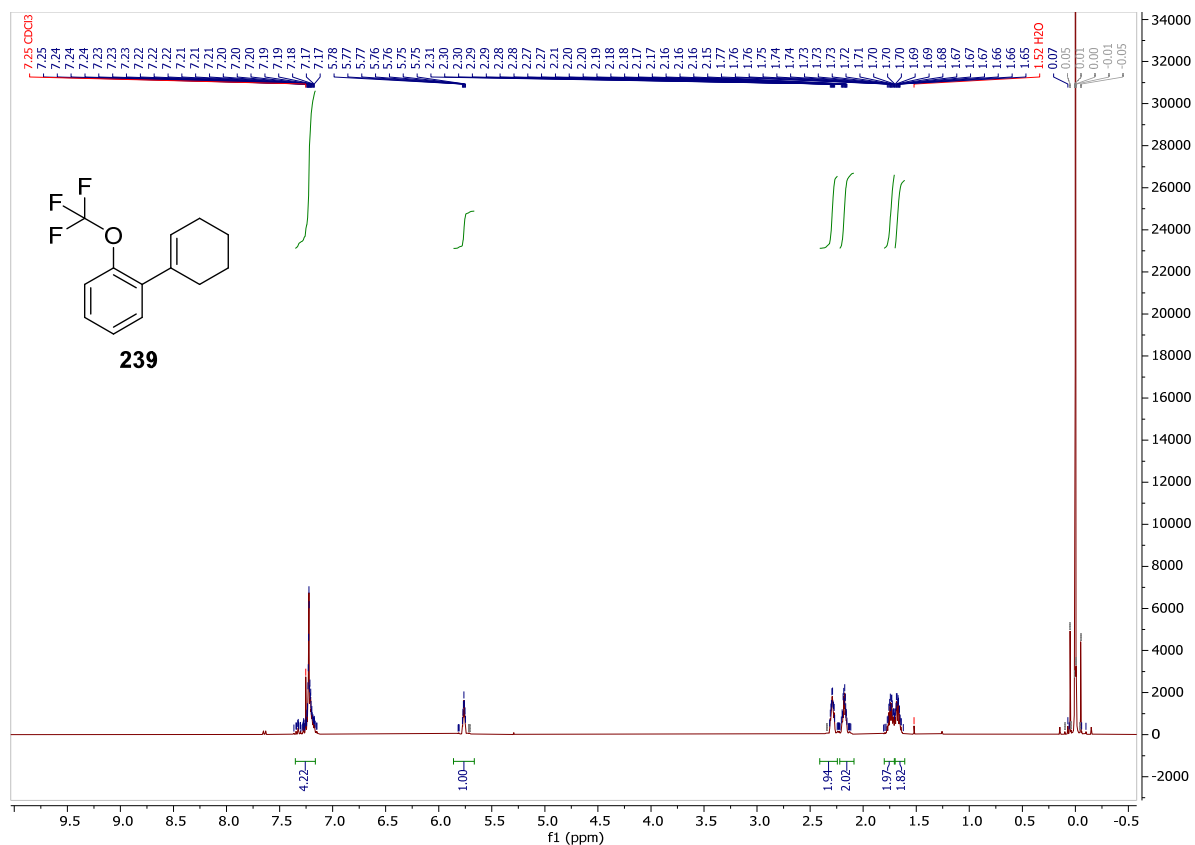
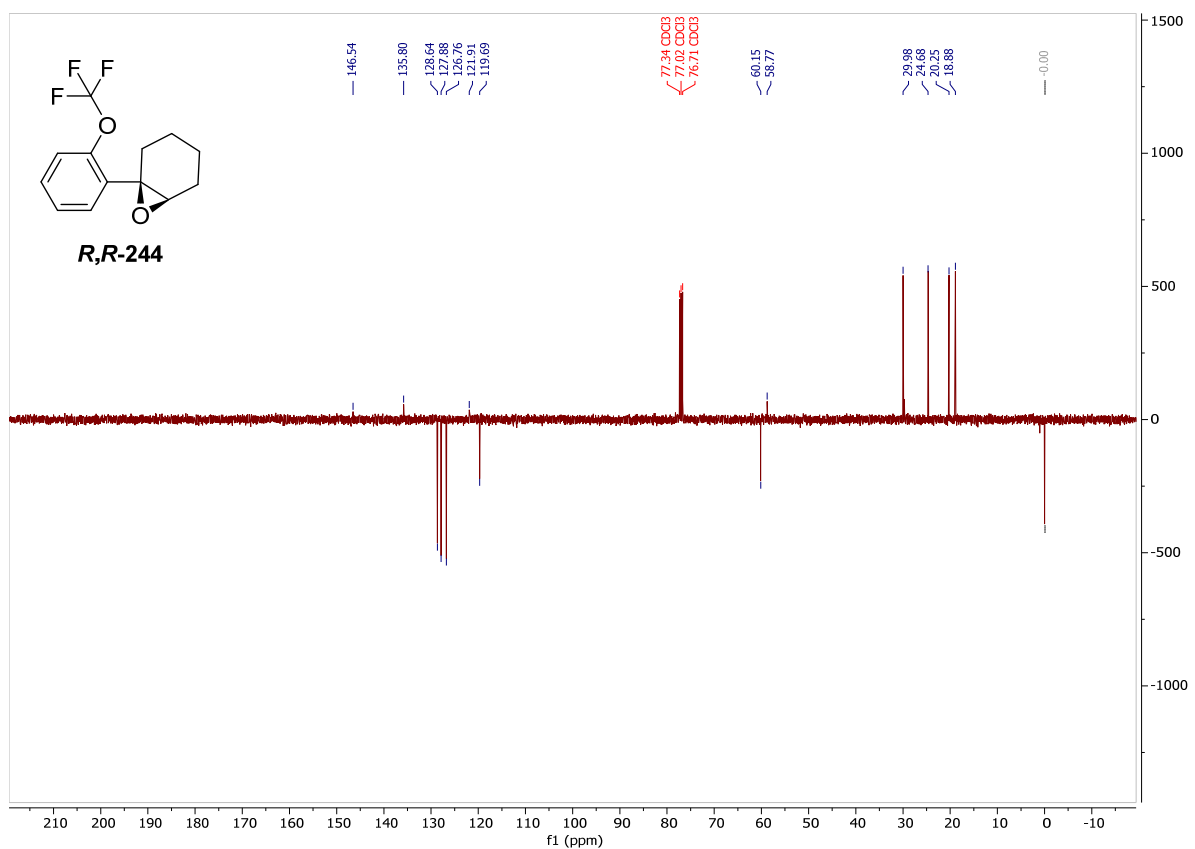


Abbildung 73: ¹H und ¹³C NMR von **239**.



244

6.3.2 HPLC Daten

6.3.2.1 Trennung der NK Derivate

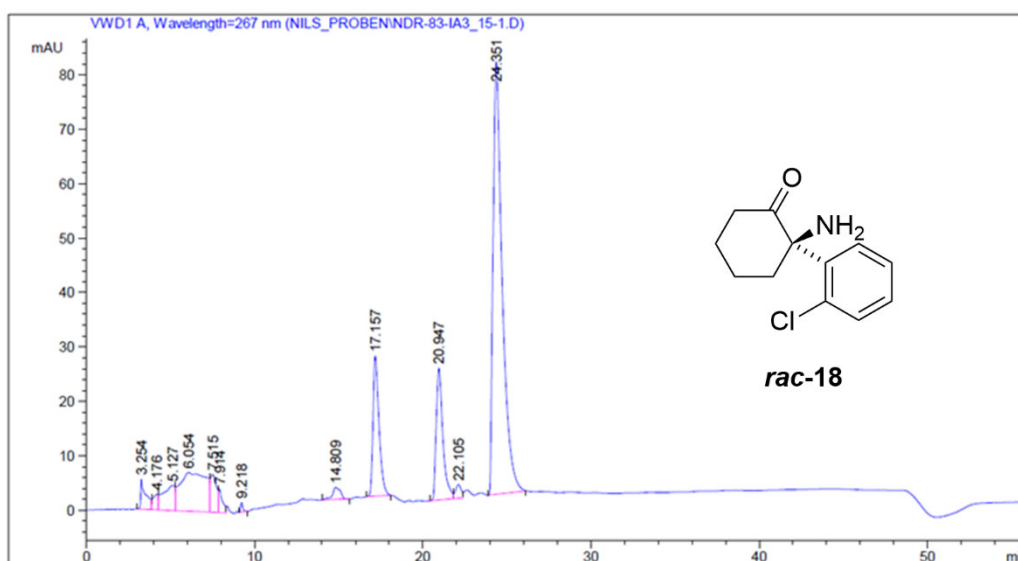


Abbildung 75: Trennung der Enantiomere von **rac-18**.

6.3.2.2 Trennung der Ketamin Derivate

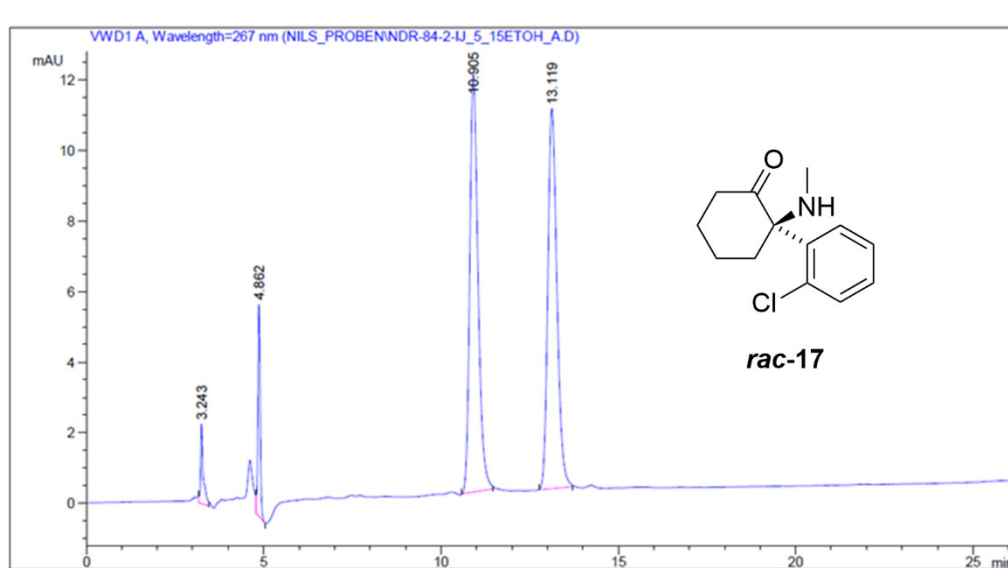


Abbildung 76: Trennung der Enantiomere von **rac-17**.

6.3.2.3 Trennung der N-Methyl-Ketamin Derivate

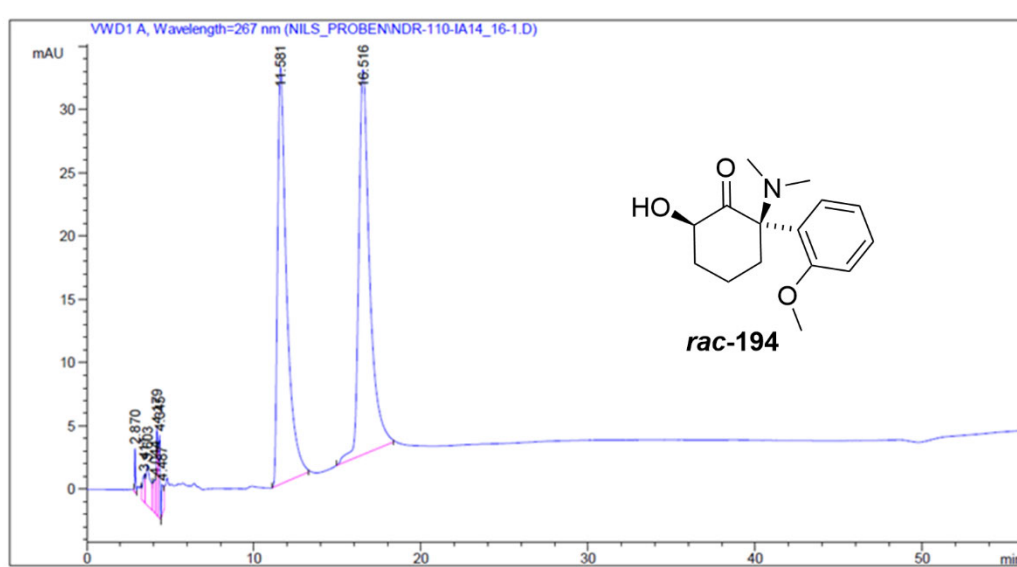


Abbildung 77: Trennung der Enantiomere von *rac*-194.

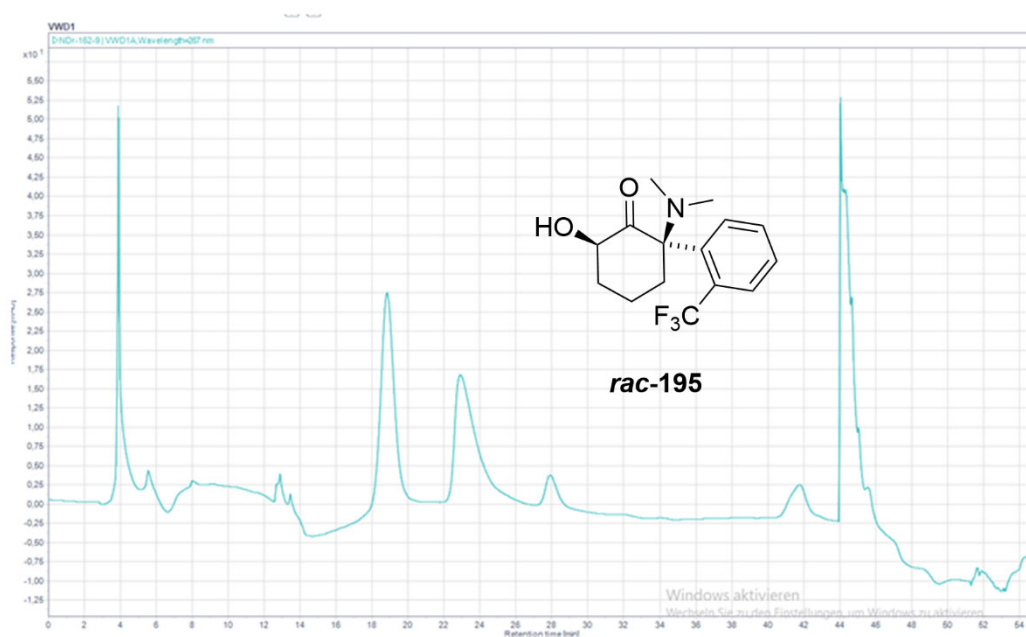


Abbildung 78: Trennung der Enantiomere von *rac*-195.

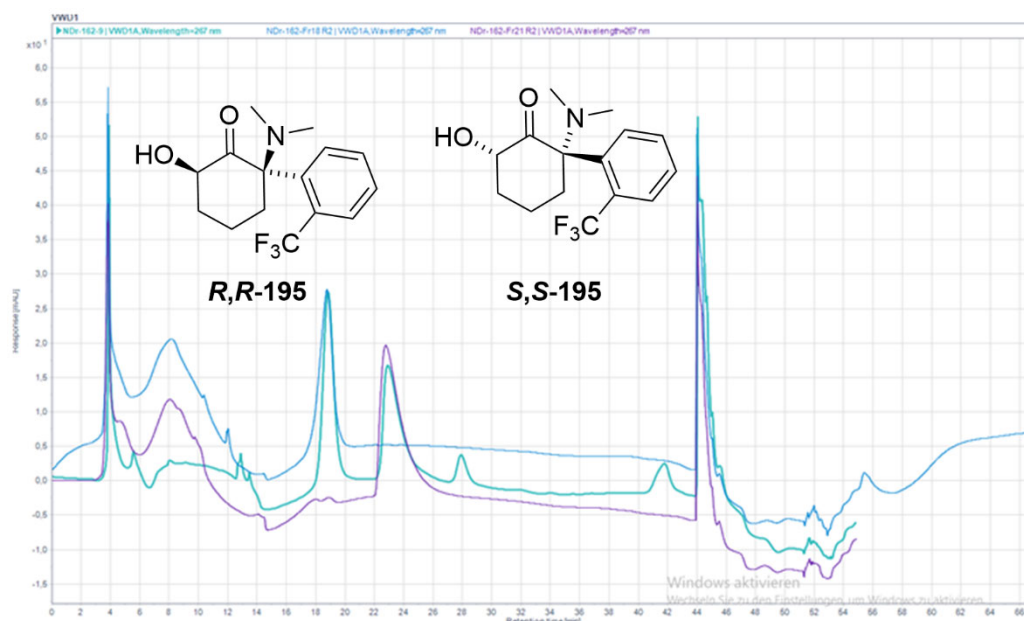
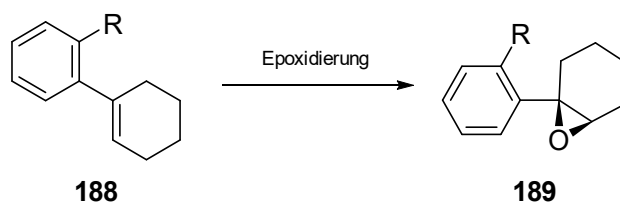


Abbildung 79: Trennung der Enantiomere von *rac*-195 (grün = Enantiomerengemisch, blau und lila = getrennte Enantiomere).

6.3.2.4 Rohdaten der chiralen HPLC der Epoxide

Tabelle 22: Rohdaten der chiralen HPLC-Analysen der verschiedenen Epoxidierungsmethoden.



<i>ortho</i> -Substituent	Epoxidierung	Peak	tR [min]	Fläche [mAU*s]	Fläche [%]
Cl	Racemisch	1	13.264	2652.55	45.35
Cl		2	13.791	3197.04	54.65
Cl	Shi	1	12.604	51.85	0.62
Cl		2	13.279	8384.70	99.39
H	Racemisch	1	14.980	1846.47	50.78
H		2	16.309	1790.09	49.22
H	Shi	1	14.804	54.52	0.47
H		2	15.834	11478.59	99.53
CF ₃	Racemisch	1	7.953	2179.71	50.35
CF ₃		2	10.901	2149.00	49.65
CF ₃	Shi	1	7.835	9704.05	93.43
CF ₃		2	11.120	682.08	6.57
OCF ₃	Racemisch	1	6.650	3624.62	50.09
OCF ₃		2	7.511	3612.21	49.91
OCF ₃	Shi	1	6.455	10631.4	97.52
OCF ₃		2	7.865	270.64	2.48

6.3.3 Algorithmen zur Analyse der Feuerrate

6.3.3.1 Hauptcode 1-well

for i in range(1):

```
    directory = r"###"
```

```
    #directory = "E:\##"
```

```
    paths, filenames, file_count = file_infos(directory)
```

```
    for j in np.arange(file_count):
```

```
        print(filenames[j])
```

```
    recordings_list = []
```

```
    for i in range(file_count):
```

```
        recording_file = paths[i]
```

```
        recording = se.MCSRawRecordingExtractor(recording_file)
```

```
        recordings_list.append(recording)
```

```
        print(recording)
```

```
directory = r"###"
```

```
save_directory = r"###"
```

```
def create_unique_folder(base_folder):
```

```
    timestamp = datetime.now().strftime("%Y%m%d_%H%M%S")
```

```
    unique_folder = os.path.join(base_folder, timestamp)
```

```
    os.makedirs(unique_folder, exist_ok=True)
```

```
    return unique_folder
```

```
def file_infos(directory):
```

```
    paths = []
```

```
    filenames = []
```

```
    for file in os.listdir(directory):
```

```

    if file.endswith(".raw"):

        paths.append(os.path.join(directory, file))

        filenames.append(file)

    file_count = len(paths)

    return paths, filenames, file_count

stdoutOrigin = sys.stdout

try:

    paths, filenames, file_count = file_infos(directory)

    print(f"Found {file_count} files to process: {filenames}")

    if file_count == 0:

        raise ValueError("No files found to process.")

    recordings_list = []

    for recording_file in paths:

        print(f"Loading recording: {recording_file}")

        recording = se.MCSRawRecordingExtractor(recording_file)

        recordings_list.append(recording)

    concatenated_recording = si.concatenate_recordings(recordings_list)

    print("Concatenated all recordings.")

    total_duration_sec = concatenated_recording.get_total_duration() # Dauer in Sekunden

    print(f"Total duration of concatenated recording: {total_duration_sec} seconds")

    max_time = total_duration_sec * 1000 # In Millisekunden umrechnen

    print(f"MaxTime for ISI violation analysis: {max_time} ms")

    unique_folder = create_unique_folder(save_directory)

    sys.stdout = open(os.path.join(save_directory, "log_concatenated.txt"), "w")

    print(concatenated_recording)

```

```

split_recording(concatenated_recording)

rec_split = concatenated_recording.split_by('split')

print(rec_split)

rec_left = rec_split[0]

rec_right = rec_split[1]

print(rec_left)

print(rec_right)

rec_left_prb = rec_left.set_probes(probe)

exc_channels_ind_left = [XXX] # Subtract 1

ids_left = rec_left_prb.get_channel_ids()

print(f'Channels before exclusion (Left): {ids_left}')

ids_left = np.delete(ids_left, exc_channels_ind_left)

rec_left_prb = rec_left_prb.channel_slice(ids_left)

print(f'Channels after exclusion (Left): {ids_left}')

rec_left_f = spre.filter(rec_left_prb, band=100, btype="highpass", filter_mode="sos", ftype='butter')

rec_left_cmr = spre.common_reference(rec_left_f, reference='global', operator='median')

rec_left_preprocessed = rec_left_cmr.save(folder=os.path.join(unique_folder, "left"),
progress_bar=True, n_jobs=20, chunk_memory="1000M", overwrite=True)

print("Left recording preprocessed.")

rec_left_loaded = si.load_extractor(os.path.join(unique_folder, "left"))

rec_left_IC = ss.run_sorter(sorter_name='ironclust', recording=rec_left_loaded,
folder=os.path.join(unique_folder, "results_IC_left"), detect_sign=0, detect_threshold=4.5,
filter=False, progress_bar=True)

rec_left_IC_saved = rec_left_IC.save(folder=os.path.join(unique_folder, "sorting_IC_rec_left"))

rec_left_we = si.extract_waveforms(rec_left_loaded, rec_left_IC, folder=os.path.join(unique_folder,
"wf_rec_left"), progress_bar=True, n_jobs=20, chunk_memory="1000M")

```

```

print("Left recording sorted and waveforms extracted.")

rec_left_qc = sqm.compute_quality_metrics(rec_left_we, metric_names=['snr', 'isi_violation'])

print("Quality metrics computed for left recording.")

keep_mask_left = (rec_left_qc['snr'] > 5)

keep_unit_ids_rec_left = keep_mask_left[keep_mask_left].index.values

rec_left_sorting_autocur = rec_left_IC.select_units(keep_unit_ids_rec_left)

print(f"Units kept after curation (Left): {keep_unit_ids_rec_left}")

left_csv_filename = f"left.csv"

left_csv_filepath = os.path.join(unique_folder, left_csv_filename)

data = {str(unit): rec_left_sorting_autocur.get_unit_spike_train(unit) for unit in
rec_left_sorting_autocur.get_unit_ids()}

df = pd.DataFrame.from_dict(data, orient='index').transpose()

df.to_csv(left_csv_filepath)

print("CSV file saved for left recording.")

autocurated_we_left = si.extract_waveforms(rec_left_loaded, rec_left_sorting_autocur,
folder=os.path.join(unique_folder, "wf_rec_left_autocurated"), progress_bar=True, n_jobs=20,
chunk_memory="1000M")

locations_left = spost.compute_unit_locations(autocurated_we_left)

print(locations_left)

sw.plot_unit_locations(autocurated_we_left, with_channel_ids=True)

plt.show()

rec_left_sorting_autocur.set_property(key="unit_location", values=locations_left)

rec_left_sorting_autocur.save(folder=os.path.join(unique_folder, "autocurated_sorting_rec_left"))

print("Autocurated sorting saved for left recording.")

duration_ms = rec_left_preprocessed.get_total_duration() * 1000

spiketrains_left = create_neo_spiketrain_list_ms(rec_left_sorting_autocur, duration_ms)

```

```

cleaned_spiketrains_left = remove_outliers_zscore(spiketrains_left, threshold=3)

corr_matrix_left = correlation_matrix_calculation(cleaned_spiketrains_left, bin_size_in_ms=20)

avg_correlation_left = calculate_average_correlation(corr_matrix_left)

pr_left = participation_ratio(corr_matrix_left)

np.save(os.path.join(unique_folder, "correlation_matrix_left.npy"), corr_matrix_left)

    plot_heatmap(corr_matrix_left,    os.path.join(unique_folder,    "correlation_matrix_left"),
avg_correlation_left, pr_left)

print("Correlation matrices saved and plotted for left recording.")

rec_right_prb = rec_right.set_probes(probe)

exc_channels_ind_right = [XXX] # Subtract 61

ids_right = rec_right_prb.get_channel_ids()

print(f'Channels before exclusion (Right): {ids_right}')

ids_right = np.delete(ids_right, exc_channels_ind_right)

rec_right_prb = rec_right_prb.channel_slice(ids_right)

print(f'Channels after exclusion (Right): {ids_right}')

    rec_right_f = spre.filter(rec_right_prb, band=100, btype="highpass", filter_mode="sos",
ftype='butter')

rec_right_cmr = spre.common_reference(rec_right_f, reference='global', operator='median')

    rec_right_preprocessed = rec_right_cmr.save(folder=os.path.join(unique_folder, "right"),
progress_bar=True, n_jobs=20, chunk_memory="1000M", overwrite=True)

print("Right recording preprocessed.")

rec_right_loaded = si.load_extractor(os.path.join(unique_folder, "right"))

    rec_right_IC = ss.run_sorter(sorter_name='ironclust', recording=rec_right_loaded,
folder=os.path.join(unique_folder, "results_IC_right"), detect_sign=0, detect_threshold=4.5,
filter=False, progress_bar=True)

rec_right_IC_saved = rec_right_IC.save(folder=os.path.join(unique_folder, "sorting_IC_rec_right"))

```

```

rec_right_we = si.extract_waveforms(rec_right_loaded, rec_right_IC,
folder=os.path.join(unique_folder, "wf_rec_right"), progress_bar=True, n_jobs=20,
chunk_memory="1000M")

print("Right recording sorted and waveforms extracted.")

rec_right_qc = sqm.compute_quality_metrics(rec_right_we, metric_names=['snr', 'isi_violation'])

print("Quality metrics computed for right recording.")

keep_mask_right = (rec_right_qc['snr'] > 5)

keep_unit_ids_rec_right = keep_mask_right[keep_mask_right].index.values

rec_right_sorting_autocur = rec_right_IC.select_units(keep_unit_ids_rec_right)

print(f"Units kept after curation (Right): {keep_unit_ids_rec_right}")

right_csv_filename = f"right.csv"

right_csv_filepath = os.path.join(unique_folder, right_csv_filename)

data = {str(unit): rec_right_sorting_autocur.get_unit_spike_train(unit) for unit in
rec_right_sorting_autocur.get_unit_ids()}

df = pd.DataFrame.from_dict(data, orient='index').transpose()

df.to_csv(right_csv_filepath)

print("CSV file saved for right recording.")

autocurated_we_right = si.extract_waveforms(rec_right_loaded, rec_right_sorting_autocur,
folder=os.path.join(unique_folder, "wf_rec_right_autocurated"), progress_bar=True, n_jobs=20,
chunk_memory="1000M")

locations_right = spost.compute_unit_locations(autocurated_we_right)

print(locations_right)

sw.plot_unit_locations(autocurated_we_right, with_channel_ids=True)

plt.show()

rec_right_sorting_autocur.set_property(key="unit_location", values=locations_right)

rec_right_sorting_autocur.save(folder=os.path.join(unique_folder, "autocurated_sorting_rec_right"))

```

```

print("Autocurated sorting saved for right recording.")

duration_ms = rec_right_preprocessed.get_total_duration() * 1000

spiketrains_right = create_neo_spiketrain_list_ms(rec_right_sorting_autocur, duration_ms)

cleaned_spiketrains_right = remove_outliers_zscore(spiketrains_right, threshold=3)

corr_matrix_right = correlation_matrix_calculation(cleaned_spiketrains_right, bin_size_in_ms=20)

avg_correlation_right = calculate_average_correlation(corr_matrix_right)

pr_right = participation_ratio(corr_matrix_right)

np.save(os.path.join(unique_folder, "correlation_matrix_right.npy"), corr_matrix_right)

    plot_heatmap(corr_matrix_right, os.path.join(unique_folder, "correlation_matrix_right"),
avg_correlation_right, pr_right)

print("Correlation matrices saved and plotted for right recording.")

except Exception as e:

    print(f"Error processing concatenated recording: {e}")

finally:

    sys.stdout.close()

    sys.stdout = stdoutOrigin

```

6.3.3.2 Hauptcode 6-well

```

directory = r"D:\XX"

save_directory = r"D:\XX"

stdoutOrigin = sys.stdout

paths, filenames, file_count = file_infos(directory)

recordings_list = []

for k in range(file_count):

    recording_file = paths[k]

```

```

recording = se.MCSRawRecordingExtractor(recording_file)

recordings_list.append(recording)

print(recording)

print(recordings_list)

unique_folders = []

for i, filename in enumerate(filenamees):

    base_folder = f"preprocessed_rec_{filename}"

    unique_folder = create_unique_folder(base_folder)

    unique_folders.append(unique_folder)

excluded_channels_dict = {

    0: [3, 10],    1: [],    # No exclusion

    2: [],

    3: [],

    4: [],

    5: [],

    6: [],

    7: [],

    8: [],

    9: [],

    10: [],

    11: [],

}

n_workers = 4

chunk_memory = "500M"

snr_thresh = 5

```

```

for i in range(len(recordings_list)):

    sys.stdout = open("log_" + str(filenamees[i]) + ".txt", "w")

    rec = recordings_list[i]

    print(rec)

    split_recording(rec)

    rec_split = rec.split_by('split')

    print(rec_split)

    for j in range(12):

        rec_part = rec_split[j]

        print(f"Processing split {j}: {rec_part}")

        exc_channels_ind = excluded_channels_dict.get(j, [])

        rec_part_prb = rec_part.set_probes(probe)

        ids_part = rec_part_prb.get_channel_ids()

        if exc_channels_ind:

            ids_part = np.delete(ids_part, exc_channels_ind)

            print(f"Excluded channels for split {j}: {exc_channels_ind}")

            print(f"Remaining channel IDs for split {j}: {ids_part}")

        rec_part_prb = rec_part_prb.channel_slice(ids_part)

        rec_part_f = spre.filter(rec_part_prb, band=100, btype="highpass",

                                filter_mode="sos", ftype='butter')

        rec_part_cmr = spre.common_reference(rec_part_f, reference='global', operator='median')

        rec_part_preprocessed = rec_part_cmr.save(

            folder=os.path.join(unique_folders[i], f'split_{j}"),

            progress_bar=True, n_jobs=n_workers,

            chunk_memory=chunk_memory, overwrite=True)

```

```

rec_part_loaded = si.load_extractor(os.path.join(unique_folders[i], f'split_{j}'))

rec_part_IC = ss.run_sorter(

    sorter_name='ironclust',

    recording=rec_part_loaded,

    output_folder=os.path.join(unique_folders[i], f'results_IC_split_{j}'),

    detect_sign=0, detect_threshold=4.5, filter=False, verbose=True)

rec_part_IC_saved = rec_part_IC.save(folder=os.path.join(unique_folders[i],
f'sorting_IC_split_{j}'))

rec_part_we = si.extract_waveforms(

    rec_part_loaded, rec_part_IC,

    folder=os.path.join(unique_folders[i], f'wf_split_{j}'),

    progress_bar=True, n_jobs=n_workers, chunk_memory=chunk_memory)

rec_part_qc = sqm.compute_quality_metrics(rec_part_we, metric_names=['snr', 'isi_violation'])

print(rec_part_qc)

keep_mask_part = (rec_part_qc['snr'] > snr_thresh)

keep_unit_ids_rec_part = keep_mask_part[keep_mask_part].index.values

rec_part_sorting_autocur = rec_part_IC.select_units(keep_unit_ids_rec_part)

removed_units = remove_units_based_on_isi(rec_part_sorting_autocur)

base_filename = os.path.splitext(filenamees[i])[0]

part_csv_filename = f'{base_filename}_split_{j}.csv'

part_csv_filepath = os.path.join(unique_folders[i], part_csv_filename)

n = len(rec_part_sorting_autocur.get_unit_ids())

data = {}

for m in range(n):

    data.update({

```

```

        str(rec_part_sorting_autocur.get_unit_ids()[m]):

        rec_part_sorting_autocur.get_unit_spike_train(rec_part_sorting_autocur.get_unit_ids()[m])

    })

df = pd.DataFrame.from_dict(data, orient='index').transpose()

df.to_csv(part_csv_filepath)

autocurated_we = si.extract_waveforms(

    rec_part_loaded, rec_part_sorting_autocur,

    folder=os.path.join(unique_folders[i], f'wf_split_{j}_autocurated"),

    progress_bar=True, n_jobs=n_workers, chunk_memory=chunk_memory)

locations = spost.compute_unit_locations(autocurated_we)

print(locations)

sw.plot_unit_locations(autocurated_we, with_channel_ids=True)

plt.show()

rec_part_sorting_autocur.set_property(key="unit_location", values=locations)

rec_part_sorting_autocur.save(folder=os.path.join(unique_folders[i],
f'autocurated_sorting_split_{j}"))

success = analyze_spike_trains_and_correlation(

    rec_part_preprocessed, rec_part_sorting_autocur,

    unique_folders[i], f'split_{j}')

if not success:

    print(f'Skipping split {j} and moving to the next split...")

sys.stdout.close()

sys.stdout = stdoutOrigin

```

7 Abkürzungsverzeichnis

Ac	Acetyl
AcOH	Essigsäure.
AMPA	α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid
AMPAR	AMPA-Rezeptor
APT	attached proton test
Äq.	Äquivalente
Ar	Aryl
BDNF	brain-derived neurotrophic factor
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Bn	Benzyl
Boc ₂ O	Di- <i>tert</i> -butyldicarbonat
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
BTI	[Bis(trifluoracetoxy)iod]benzol
BuLi	Butyllithium
CAN	Cerammoniumnitrat
Cy	Cyclohexan
CYP	Cytochrom P450
d.r.	Diastereomerenverhältnis (diastereomeric ratio)
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie
DCE	1,2-Dichlorethan
DMAP	4 - (Dimethylamino) - pyridin
DMF	Dimethylformamid

DMSO	Dimethylsulfoxid
DPPA	Diphenylphosphorylazid
EAAT2	excitatory amino acid transporter 2
eEF2K	eukaryotic elongation factor-2 kinase
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur
ESI	Elektrosprayionisation
EtOAc	Ethylacetat
FDA	Food and Drug Administration
GABA - γ	Aminobuttersäure (γ -aminobutyric acid)
GC	Gas-Chromatographie
GLT-1	glutamate transporter 1
GSK3	Glykogensynthase-Kinase 3
HDRS	Hamilton Depression Rating Scale
HK	Hydroxyketamin
HNK	Hydroxynorketamin
HOMO	höchstes besetztes Molekülorbital (highest occupied molecular orbital)
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (high performance liquid chromatography)
HR-MS	Hochauflösende Massenspektrometrie (high resolution mass spectroscopy)
HSQC	Heteronuclear single quantum coherence
i.p.	Intraperitoneal
IR	Infrarot
Kat.	Katalysator
KHMDS	Kaliumhexamethyldisilazid
LC	Flüssigchromatographie (liquid chromatography)

LDA	Lithiumdiisopropylamid
LUMO	tiefstes unbesetztes Molekülorbital (lowest unoccupied molecular orbital)
MAO	Monoaminoxidase
<i>mCBA</i>	<i>meta</i> -Chlorbenzoesäure
mGluR	metabotrope Glutamatrezeptoren
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Massenspektrometrie
MTBE	Methyl- <i>tert</i> -butylether
mTOR	mammalian target of rapamycin
mTORC1	mammalian target of rapamycin complex 1
MW	Mikrowelle
NaHMDS	Natriumhexamethyldisilylamid
NBQX	2,3-Dihydroxy-6-nitro-7-sulfamoyl-benzo[f]chinoxalin-2,3-dion
NEt ₃	Triethylamin
NK	Norketamin
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NMDAR	NMDA-Rezeptor
NMO	N-Methylmorpholin-N-oxid
NMR	Kernspinresonanz (nuclear magnetic resonance)
NOESY	Nuclear overhauser enhancement and exchange spectroscopy
PCC	Pyridiniumchlorochromat
PCP	Phenylcyclohexylpiperidin
Pd ₂ (dba) ₃	Tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0)
Pd(OAc) ₂	Palladium(II)-acetat
PFC	präfrontaler Cortex

Ph	Phenyl
PIFA	[Bis(trifluoracetoxy)iod]benzol
pin	Pinakol
PMB	para-Methoxybenzyl
p-TSA	para-Toluolsulfonsäure
rac	racemisch
Rf	Retentionsfaktor
RhCl(PPh ₃) ₃	Chloridotris(triphenylphosphin)rhodium(I)
RT	Raumtemperatur
SERT	Serotonintransporter
SET	single electron transfer
SNRI	Selektive Serotonin-Noradrenalin-Reuptake-Hemmer (selective serotonin-noradrenalin-reuptake-inhibitor)
SSRI	Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (selective serotonin reuptake inhibitor)
t	Zeit
T	Temperatur
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBAI	Tetrabutylammoniumiodid
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TCA	Trizyklische Antidepressiva (tricyclic antidepressants)
TMEDA	Tetramethylethylendiamin
TES	Triethylsilyl
Tf	Triflat
TFA	Trifluoressigsäure
Tf ₂ O	Trifluormethansulfonanhydrid

THF	Tetrahydrofuran
TIPS	Triisopropylsilyl
TMS	Trimethylsilyl
TMSCl	Chlortrimethylsilan
TPPO	Triphenylphosphanoxid
tPSA	topological polar surface area
TrkB	tyrosine receptor kinase B
Vgl.	Vergleiche
XPhos	Dicyclohexyl[2',4',6'-tris(propan-2-yl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]phosphan
z.B.	zum Beispiel

Literaturverzeichnis

- [1] E. Poole, *Neurodegeneration : molecular and cellular mechanisms / edited by Elena Poole*, Hayle Medical, New York, **2019**.
- [2] M. T. Lin, M. F. Beal, *Nature* **2006**, *443*, 787.
- [3] R. A. Nixon, *Nat. Med.* **2013**, *19*, 983.
- [4] Q. Shen, H. Guo, Y. Yan, *Int. J. Mol. Sci.* **2024**, *25*.
- [5] P. Beart, *Neurodegenerative Diseases. Pathology, Mechanisms, and Potential Therapeutic Targets*, Springer International Publishing, Cham, **2017**.
- [6] T. S. Koduru, *The Neurodegeneration Revolution. Emerging Therapies and Sustainable Solutions*, Elsevier Science & Technology, Chantilly, **2025**.
- [7] "Depressive disorder (depression)", can be found under <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression> zuletzt geprüft am: 24.06.2025, **2023**.
- [8] WHO, *The Global Burden of Disease 2004*, World Health Organization, Geneva, **2008**.
- [9] Y. Zhang, X. Jia, Y. Yang, N. Sun, S. Shi, W. Wang, *J. Psychiatr. Res.* **2024**, *178*, 16.
- [10] V. Krishnan, E. J. Nestler, *Nature* **2008**, *455*, 894.
- [11] G. S. Malhi, T. Outhred, A. Hamilton, P. M. Boyce, R. Bryant, P. B. Fitzgerald, B. Lyndon, R. Mulder, G. Murray, R. J. Porter et al., *Med. J. Aust.* **2018**, *208*, 175.
- [12] H. K. Manji, W. C. Drevets, D. S. Charney, *Nat. Med.* **2001**, 541.
- [13] E. J. Nestler, M. Barrot, R. J. DiLeone, A. J. Eisch, S. J. Gold, L. M. Monteggia, *Neuron* **2002**, *34*, 13.
- [14] L. Cui, S. Li, S. Wang, X. Wu, Y. Liu, W. Yu, Y. Wang, Y. Tang, M. Xia, B. Li, *Signal Transduction Targeted Ther.* **2024**, *9*, 30.
- [15] M. Maj, D. J. Stein, G. Parker, M. Zimmerman, G. A. Fava, M. Hert, K. Demyttenaere, R. S. McIntyre, T. Widiger, H.-U. Wittchen, *World psychiatry* **2020**, *19*, 269.
- [16] P. Monteleone, M. Maj, *Eur. Neuropsychopharmacol* **2008**, *18*, 701.
- [17] D. S. Hasin, A. L. Sarvet, J. L. Meyers, T. D. Saha, W. J. Ruan, M. Stohl, B. F. Grant, *JAMA psychiatry* **2018**, 336.
- [18] Hamilton, M, *J. Neurol. Psychiatry.* **1960**, 56.
- [19] R. C. Kessler, G. Andrews, L. J. Colpe, E. Hiripi, D. K. Mroczek, S. L. T. Normand, E. E. Walters, A. M. Zaslavsky, *Psychol. Med.* **2002**, 959.

- [20] P. F. Lovibond, S. H. Lovibond, *Behav. Res. Ther.* **1995**, 33, 335.
- [21] *The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders*, Geneva, **1993**.
- [22] T. d. M. Lima, M. B. Visacri, P. M. Aguiar, *Eur. J. Clin. Pharm.* **2022**, 78, 311.
- [23] K. M. Albert, P. A. Newhouse, *Annu. Rev. Clin. Psychol.* **2019**, 15, 399.
- [24] C. A. Woody, A. J. Ferrari, D. J. Siskind, H. A. Whiteford, M. G. Harris, *J. Affect. Disord.* **2017**, 219, 86.
- [25] R. C. Kessler, W. T. Chiu, O. Demler, K. R. Merikangas, E. E. Walters, *Arch. Gen. Psychiatry* **2005**, 617.
- [26] Freis, E. D, *N. Engl. J. Med.* **1954**, 251, 1006.
- [27] Pare, C. M, Sandler, M, *J. Neurol. Psychiatry.* **1959**, 22, 247.
- [28] S. Rosenblatt, J. D. Chanley, H. Sobotka, M. R. Kaufman, *J. Neurochem.* **1960**, 5, 172.
- [29] C.-C. Zhang, L.-X. Zhu, H.-J. Shi, L.-J. Zhu, *Neuroscience* **2022**, 505, 171.
- [30] R. M. Hirschfeld, *J. Clin. Psychiatry* **2000**, 61 Suppl 6, 4.
- [31] Y. Wang, P. Zhang, Y. Chao, Z. Zhu, C. Yang, Z. Zhou, Y. Li, Y. Long, Y. Liu, D. Li et al., *Cell Res.* **2024**, 34, 47.
- [32] X. Qian, Z. Zhong, S. Lu, Y. Zhang, *Brain Res.* **2023**, 1819, 148541.
- [33] Kirshner, N, *J. Biol. Chem.* **1962**, 237, 2311.
- [34] Muller, J. C, Pryor, W. W, Gibbons, J. E, Orgain, E. S, *JAMA* **1955**, 836.
- [35] W. M. Pardridge, *J. Am. Soc. Nephrol.* **2005**, 2, 3.
- [36] Loomer, H. P, Saunders, J. C, Kline, N. S, *J. Psychiatry Res.Rep.* **1957**, 129.
- [37] Crane G. E., *J. Psychiatry. Res. Rep.* **1957**, 142.
- [38] E. E. Billett, *Neurotoxicology* **2004**, 25, 139.
- [39] J. G. Fiedorowicz, K. L. Swartz, *J. Psychiatr. Pract.* **2004**, 10, 239.
- [40] D. A. Flockhart, *J. Clin. Psychiatry* **2012**, 73 Suppl 1, 17.
- [41] S. E. Walker, K. I. Shulman, S. A. Tailor, D. Gardner, *J. Clin. Psychopharmacol.* **1996**, 16, 383.
- [42] K. I. Shulman, N. Herrmann, S. E. Walker, *CNS drugs* **2013**, 27, 789.
- [43] F. Lotufo-Neto, M. Trivedi, M. E. Thase, *Neuropsychopharmacology* **1999**, 20, 226.
- [44] S. Köhler, L. A. Stöver, T. Bschor, *Fortschr. Neurol. Psychiatr.* **2014**, 82, 228-36; quiz 237-8.
- [45] Lehmann, H. E, Cahn, C. H, Verteuil, R. L, *Can. J. Psychiatry* **1958**, 3, 155.

- [46] Kuhn, R, *Schweiz. Med. Wochenschr.* **1957**, 87, 1135.
- [47] Azima, H, Vispo, R. H, *Am. J. Psychiatry* **1958**, 115, 245.
- [48] B. Cusack, A. Nelson, E. Richelson, *Psychopharmacology* **1994**, 114, 559.
- [49] C. Sánchez, J. Hyttel, *Cell. Mol. Bioeng.* **1999**, 19, 467.
- [50] M. J. Owens, W. N. Morgan, S. J. Plott, C. B. Nemeroff, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1997**, 283, 1305.
- [51] D. T. Wong, J. S. Horng, F. P. Bymaster, K. L. Hauser, B. B. Molloy, *Life Sci.* **1974**, 15, 471.
- [52] A. Cipriani, T. A. Furukawa, G. Salanti, J. R. Geddes, J. P. Higgins, R. Churchill, N. Watanabe, A. Nakagawa, I. M. Omori, H. McGuire et al., *Lancet* **2009**, 373, 746.
- [53] R. Moreira, *Clin. Drug Invest.* **2011**, 5.
- [54] S. M. Stahl, *Essential psychopharmacology. Neuroscientific basis and practical applications*, Cambridge Univ. Press, Cambridge, **2000**.
- [55] F. P. Bymaster, L. J. Dreshfield-Ahmad, P. G. Threlkeld, J. L. Shaw, L. Thompson, D. L. Nelson, S. K. Hemrick-Luecke, D. T. Wong, *Neuropsychopharmacology* **2001**, 25, 871.
- [56] A. H. Clayton, J. F. Pradko, H. A. Croft, C. B. Montano, R. A. Leadbetter, C. Bolden-Watson, K. I. Bass, R. M. J. Donahue, B. D. Jamerson, A. Metz, *J. Clin. Psychiatry* **2002**, 63, 357.
- [57] G. I. Papakostas, M. E. Thase, M. Fava, J. C. Nelson, R. C. Shelton, *Biol. Psychiatry* **2007**, 62, 1217.
- [58] S. M. Stahl, M. M. Grady, C. Moret, M. Briley, *CNS spectrums* **2005**, 10, 732.
- [59] M. Y. Alam, P. L. Jacobsen, Y. Chen, M. Serenko, A. R. Mahableshwarkar, *Int. Clin. Psychopharmacol* **2014**, 29, 36.
- [60] F. W. Reimherr, G. Chouinard, C. K. Cohn, J. O. Cole, T. M. Itil, Y. D. LaPierre, H. L. Masco, J. Mendels, *J. Clin. Psychiatry* **1990**, 51 Suppl B, 18.
- [61] G. I. Papakostas, *J. Clin. Psychiatry* **2008**, 8.
- [62] B. N. Gaynes, D. Warden, M. H. Trivedi, S. R. Wisniewski, M. Fava, A. J. Rush, *Psychiatr. Serv.* **2009**, 1439.
- [63] H. E. Pigott, A. M. Leventhal, G. S. Alter, J. J. Boren, *Psychother. Psychosom.* **2010**, 79, 267.
- [64] H. Bielau, C. Mawrin, D. Krell, M. W. Agelink, K. Trübner, R. Davis, T. Gos, B. Bogerts, H.-G. Bernstein, B. Baumann, *Brain Res.* **2005**, 1039, 43.
- [65] C. J. Whittington, T. Kendall, P. Fonagy, D. Cottrell, A. Cotgrove, E. Boddington, *Lancet* **2004**, 363, 1341.

- [66] R. M. Berman, M. Narasimhan, D. S. Charney, *Depress. Anxiety* **1997**, 5, 154.
- [67] D. A. Mrazek, J. C. Hornberger, C. A. Altar, I. Degtiar, *Psychiatr. Serv.* **2014**, 977.
- [68] A. Kugaya, G. Sanacora, *CNS spectrums* **2005**, 10, 808.
- [69] *Basic neurochemistry. Molecular, cellular and medical aspects*, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, **1999**.
- [70] K. Hashimoto, *Brain Res. Rev.* **2009**, 105.
- [71] J. N. C. Kew, J. A. Kemp, *Psychopharmacology* **2005**, 179, 4.
- [72] R. Machado-Vieira, H. K. Manji, C. A. Zarate, *Neuroscientist* **2009**, 15, 525.
- [73] D. C. Mathews, I. D. Henter, C. A. Zarate, *Drugs* **2012**, 72, 1313.
- [74] T. M. Hillhouse, J. H. Porter, *Exp. Clin. Psychopharmacol* **2015**, 23, 1.
- [75] M. A. Sutton, H. T. Ito, P. Cressy, C. Kempf, J. C. Woo, E. M. Schuman, *Cell* **2006**, 125, 785.
- [76] W. A. Catterall, *Cold Spring Harbor Perspect. Biol.* **2011**, a003947.
- [77] C. Pittenger, G. Sanacora, J. H. Krystal, *CNS Neurol. Disord. Drug Targets* **2007**, 6, 101.
- [78] D. Zádori, G. Veres, L. Szalárdy, P. Klivényi, J. Toldi, L. Vécsei, *J. Alzheimers Dis.* **2014**, 42 Suppl 3, S177-87.
- [79] W. Y. Ong, K. Tanaka, G. S. Dawe, L. M. Ittner, A. A. Farooqui, *J. Alzheimers Dis.* **2013**, 35, 643.
- [80] J. D. Rothstein, G. Tsai, R. W. Kuncel, L. Clawson, D. R. Cornblath, D. B. Drachman, A. Pestronk, B. L. Stauch, J. T. Coyle, *Ann. Neurol.* **1990**, 28, 18.
- [81] H. Blasco, S. Mavel, P. Corcia, P. H. Gordon, *Curr. Med. Chem.* **2014**, 21, 3551.
- [82] V. M. André, C. Cepeda, M. S. Levine, *CNS Neurosci. Ther.* **2010**, 16, 163.
- [83] G. Ambrosi, S. Cerri, F. Blandini, *J. Neural. Transm.* **2014**, 121, 849.
- [84] A. J. L. Cooper, T. M. Jeitner, *Biomolecules* **2016**, 6.
- [85] J. S. Kim, W. Schmid-Burgk, D. Claus, H. H. Kornhuber, *Arch. Psychiatr. Nervenkr.* **1982**, 232, 299.
- [86] C. A. Altamura, M. C. Mauri, A. Ferrara, A. R. Moro, G. D'Andrea, F. Zamberlan, *Am. J. Psychiatry* **1993**, 150, 1731.
- [87] H. Mitani, Y. Shirayama, T. Yamada, K. Maeda, C. R. Ashby, R. Kawahara, *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* **2006**, 1155.
- [88] M. Maes, R. Verkerk, E. Vandoolaeghe, A. Lin, S. Scharpé, *Acta Psychiatr. Scand.* **1998**, 97, 302.

- [89] M. Beneyto, J. H. Meador-Woodruff, *Neuropsychopharmacology* **2008**, *33*, 2175.
- [90] A. M. Feyissa, A. Chandran, C. A. Stockmeier, B. Karolewicz, *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* **2009**, *33*, 70.
- [91] M. J. Chandley, A. Szebeni, K. Szebeni, J. D. Crawford, C. A. Stockmeier, G. Turecki, R. M. Kostrzewa, G. A. Ordway, *Int. J. Neuropsychopharmacol* **2014**, *17*, 1569.
- [92] M. Hollmann, S. Heinemann, *Annu. Rev. Neurosci.* **1994**, *17*, 31.
- [93] K. B. Hansen, L. P. Wollmuth, D. Bowie, H. Furukawa, F. S. Menniti, A. I. Sobolevsky, G. T. Swanson, S. A. Swanger, I. H. Greger, T. Nakagawa et al., *Pharmacol. Rev.* **2021**, *73*, 298.
- [94] P. Pinheiro, C. Mulle, *Cell Tissue Res.* **2006**, *326*, 457.
- [95] D. E. Jane, D. Lodge, G. L. Collingridge, *Neuropharmacology* **2009**, *56*, 90.
- [96] J. Egebjerg, B. Bettler, I. Hermans-Borgmeyer, S. Heinemann, *Nature* **1991**, *351*, 745.
- [97] R. J. Wenthold, V. A. Trumpy, W. S. Zhu, R. S. Petralia, *J. Biol. Chem.* **1994**, *269*, 1332.
- [98] R. Shigemoto, A. Kinoshita, E. Wada, S. Nomura, H. Ohishi, M. Takada, P. J. Flor, A. Neki, T. Abe, S. Nakanishi et al., *J. Mol. Neurosci.* **1997**, *17*, 7503.
- [99] M. F. O. (Ed.) *Neuroscience research progress*, Nova Biomedical, New York, **2014**.
- [100] J. P. Pin, R. Duvoisin, *Neuropharmacology* **1995**, *34*, 1.
- [101] R. Lujan, Z. Nusser, J. D. Roberts, R. Shigemoto, P. Somogyi, *Eur. J. Neurosci.* **1996**, *8*, 1488.
- [102] S. Nakanishi, *Neuron* **1994**, *13*, 1031.
- [103] A. Rodríguez-Moreno, J. Lerma, *Neuron* **1998**, *20*, 1211.
- [104] S. Valbuena, J. Lerma, *Neuroscience* **2021**, *456*, 17.
- [105] J. V. Negrete-Díaz, T. S. Sihra, G. Flores, A. Rodríguez-Moreno, *Front. Mol. Neurosci.* **2018**, *11*, 128.
- [106] T. S. Sihra, A. Rodríguez-Moreno, *Neurochem. Int.* **2013**, *62*, 982.
- [107] J. Lerma, *Nat. Rev. Neurosci.* **2003**, 481.
- [108] P. E. Castillo, R. C. Malenka, R. A. Nicoll, *Nature* **1997**, *388*, 182.
- [109] S. Valbuena, J. Lerma, *Neuron* **2016**, *92*, 316.
- [110] F. L. Kidd, J. T. Isaac, *Nature* **1999**, *400*, 569.
- [111] P. Chałupnik, E. Szymańska, *Int. J. Mol. Sci.* **2023**.
- [112] X. Jiang, W. Lin, Y. Cheng, D. Wang, *Can. J. Psychiatry* **2020**, *65*, 347.

- [113] A. Simonyi, T. R. Schachtman, G. R. J. Christoffersen, *Drug News Perspect.* **2005**, *18*, 353.
- [114] S. Chaki, R. Yoshikawa, S. Hirota, T. Shimazaki, M. Maeda, N. Kawashima, T. Yoshimizu, A. Yasuhara, K. Sakagami, S. Okuyama et al., *Neuropharmacology* **2004**, *46*, 457.
- [115] P. Paoletti, J. Neyton, *Curr. Opin. Pharmacol.* **2007**, *7*, 39.
- [116] S. G. Cull-Candy, D. N. Leszkiewicz, *Sci. STKE* **2004**, *2004*, re16.
- [117] H. Wolosker, *Sci. STKE* **2006**, *2006*, pe41.
- [118] W. N. Marsden, *Med. Hypotheses* **2011**, 508.
- [119] L. Nowak, P. Bregestovski, P. Ascher, A. Herbet, A. Prochiantz, *Nature* **1984**, *307*, 462.
- [120] N. Rebola, B. N. Srikumar, C. Mulle, *J. Physiol.* **2010**, *588*, 93.
- [121] L. Drouvé, *unveröffentlichte Doktorarbeit*. Dissertation, Universität Bonn.
- [122] R. M. Berman, A. Cappiello, A. Anand, D. A. Oren, G. R. Heninger, D. S. Charney, J. H. Krystal, *Biol. Psychiatry* **2000**, *47*, 351.
- [123] V. Omranifard, E. Shirzadi, S. Samandari, H. Afshar, M. R. Maracy, *J. Res. Med. Sci.* **2014**, *19*, 525.
- [124] E. G. Smith, K. M. Deligiannidis, C. M. Ulbricht, C. S. Landolin, J. K. Patel, A. J. Rothschild, *J. Clin. Psychiatry* **2013**, *74*, 966.
- [125] C. A. Zarate, J. B. Singh, J. A. Quiroz, G. Jesus, K. K. Denicoff, D. A. Luckenbaugh, H. K. Manji, D. S. Charney, *Am. J. Psychiatry* **2006**, *163*, 153.
- [126] C. A. Zarate, D. Mathews, L. Ibrahim, J. F. Chaves, C. Marquardt, I. Ukoh, L. Jolkovsky, N. E. Brutsche, M. A. Smith, D. A. Luckenbaugh, *Biol. Psychiatry* **2013**, *74*, 257.
- [127] G. Sanacora, M. R. Johnson, A. Khan, S. D. Atkinson, R. R. Riesenberger, J. P. Schronen, M. A. Burke, Zajecka, J., M., L. Barra, H.-L. Su et al., *Neuropsychopharmacology* **2017**, *42*, 844.
- [128] L. Ibrahim, N. Diaz Granados, L. Jolkovsky, N. Brutsche, D. A. Luckenbaugh, W. J. Herring, W. Z. Potter, C. A. Zarate, *J. Clin. Psychopharmacol.* **2012**, *32*, 551.
- [129] S. H. Preskorn, B. Baker, S. Kolluri, F. S. Menniti, M. Krams, J. W. Landen, *J. Clin. Psychopharmacol.* **2008**, *28*, 631.
- [130] Y. Zhao, S. Chen, A. C. Swensen, W.-J. Qian, E. Gouaux, *Science* **2019**, *364*, 355.
- [131] E. S. Nisenbaum, J. M. Witkin in *Glutamate-based Therapies for Psychiatric Disorders* (Ed.: P. Skolnick), Birkhäuser Basel, Basel, **2010**, pp. 39–56.
- [132] G. L. Collingridge, R. W. Olsen, J. Peters, M. Spedding, *Neuropharmacology* **2009**, *56*, 2.
- [133] J. C. Quirk, E. R. Siuda, E. S. Nisenbaum, *J. Neurosci.* **2004**, *24*, 11416.

- [134] R. Dingledine, K. Borges, D. Bowie, S. F. Traynelis, *Pharmacol. Rev.* **1999**, *51*, 7.
- [135] I. H. Greger, J. F. Watson, S. G. Cull-Candy, *Neuron* **2017**, *94*, 713.
- [136] W. Lu, Y. Shi, A. C. Jackson, K. Bjorgan, M. J. During, R. Sprengel, P. H. Seeburg, R. A. Nicoll, *Neuron* **2009**, *62*, 254.
- [137] Y. Sun, R. Olson, M. Horning, N. Armstrong, M. Mayer, E. Gouaux, *Nature* **2002**, *417*, 245.
- [138] J. A. Esteban, *Mol. Interventions* **2003**, *3*, 375.
- [139] D. S. Brecht, R. A. Nicoll, *Neuron* **2003**, *40*, 361.
- [140] A. Alt, E. S. Nisenbaum, D. Bleakman, J. M. Witkin, *Biochem. Pharmacol.* **2006**, *71*, 1273.
- [141] P. Skolnick, *Biol. Psychiatry* **2008**, *63*, 347.
- [142] P. Svenningsson, E. T. Tzavara, J. M. Witkin, A. A. Fienberg, G. G. Nomikos, P. Greengard, *PNAS* **2002**, *99*, 3182.
- [143] J. Du, K. Suzuki, Y. Wei, Y. Wang, R. Blumenthal, Z. Chen, C. Falke, C. A. Zarate, H. K. Manji, *Neuropsychopharmacology* **2007**, 793.
- [144] J. C. Lauterborn, G. Lynch, P. Vanderklish, A. Arai, C. M. Gall, *J. Neurosci.* **2000**, *20*, 8.
- [145] B. Legutko, X. Li, P. Skolnick, *Neuropharmacology* **2001**, *40*, 1019.
- [146] M. Mackowiak, M. J. O'Neill, C. A. Hicks, D. Bleakman, P. Skolnick, *Neuropharmacology* **2002**, *43*, 1.
- [147] X. Li, J. M. Witkin, A. B. Need, P. Skolnick, *Cell. Mol. Neurobiol.* **2003**, *23*, 419.
- [148] X. Li, J. P. Tizzano, K. Griffey, M. Clay, T. Lindstrom, P. Skolnick, *Neuropharmacology* **2001**, *40*, 1028.
- [149] F. Bai, X. Li, M. Clay, T. Lindstrom, P. Skolnick, *Pharmacol. Biochem. Behav.* **2001**, *70*, 187.
- [150] B. Szewczyk, E. Poleszak, M. Sowa-Kućma, A. Wróbel, S. Słotwiński, J. Listos, P. Wlaź, A. Cichy, A. Siwek, M. Dybała et al., *Amino acids* **2010**, *39*, 205.
- [151] B. Kadriu, L. Musazzi, J. N. Johnston, L. E. Kalynchuk, H. J. Caruncho, M. Popoli, C. A. Zarate, *Drug Discov. Today* **2021**, *26*, 2816.
- [152] K. Bernard, S. Gouttefangeas, S. Bretin, S. Galtier, P. Robert, V. Holthoff-Detto, J. Cummings, M. Pueyo, *Alzheimers Dement.* **2019**, *5*, 231.
- [153] H. Hara, A. Suzuki, A. Kunugi, Y. Tajima, R. Yamada, H. Kimura, *Pharmacol. Biochem. Behav.* **2021**, *211*, 173289.
- [154] F. Dijkstra, P. O'Donnell, E. Klaassen, D. Buhl, M. Asgharnejad, L. Rosen, R. Zuiker, J. van Gerven, G. Jacobs, *Transl. Psychiatry* **2022**, 408.

- [155] Takeda, "Osavampator, NBI 1065845; NBI-845; TAK 653, Phase 3, Major depressive disorder, Antidepressants; Small molecules", can be found under <https://adisinsight.springer.com/drugs/800043331> zuletzt geprüft am 22_05_2025.
- [156] Stevens C. L, US3254124A, **1962**.
- [157] E. F. Domino, *J. Psychedelic Drugs* **1980**, *12*, 223.
- [158] C. A. Zarate, J. B. Singh, P. J. Carlson, N. E. Brutsche, R. Ameli, D. A. Luckenbaugh, D. S. Charney, H. K. Manji, *Arch. Gen. Psychiatry* **2006**, *63*, 856.
- [159] N. Diazgranados, L. A. Ibrahim, N. E. Brutsche, R. Ameli, I. D. Henter, D. A. Luckenbaugh, R. Machado-Vieira, C. A. Zarate, *J. Clin. Psychiatry* **2010**, 1605.
- [160] C. A. Zarate, N. E. Brutsche, L. Ibrahim, J. Franco-Chaves, N. Diazgranados, A. Cravchik, J. Selter, C. A. Marquardt, V. Liberty, D. A. Luckenbaugh, *Biol. Psychiatry* **2012**, *71*, 939.
- [161] J. W. Murrough, D. V. Iosifescu, L. C. Chang, R. K. Al Jurdi, C. E. Green, A. M. Perez, S. Iqbal, S. Pillemer, A. Foulkes, A. Shah et al., *Am. J. Psychiatry* **2013**, 1134.
- [162] N. Diazgranados, L. Ibrahim, N. E. Brutsche, A. Newberg, P. Kronstein, S. Khalife, W. A. Kammerer, Z. Quezado, D. A. Luckenbaugh, G. Salvatore et al., *Arch. Gen. Psychiatry* **2010**, 793.
- [163] R. B. Price, M. K. Nock, D. S. Charney, S. J. Mathew, *Biol. Psychiatry* **2009**, *66*, 522.
- [164] N. A. Anis, S. C. Berry, N. R. Burton, D. Lodge, *Br. J. Pharmacol.* **1983**, *79*, 565.
- [165] B. Moghaddam, B. Adams, A. Verma, D. Daly, *J. Neurosci.* **1997**, *17*, 2921.
- [166] E. R. Workman, F. Niere, K. F. Raab-Graham, *Neuropharmacology* **2013**, *73*, 192.
- [167] G. M. I. Chowdhury, J. Zhang, M. Thomas, M. Banasr, X. Ma, B. Pittman, L. Bristow, E. Schaeffer, R. S. Duman, D. L. Rothman et al., *Mol. Psychiatry* **2017**, 120.
- [168] A. J. Widman, L. L. McMahon, *PNAS* **2018**, *115*, E3007-E3016.
- [169] T. H. Pham, C. Defaix, X. Xu, S.-X. Deng, N. Fabresse, J.-C. Alvarez, D. W. Landry, R. A. Brachman, C. A. Denny, A. M. Gardier, *Biol. Psychiatry* **2018**, *84*, e3-e6.
- [170] P. Zanos, T. D. Gould, *Mol. Psychiatry* **2018**, *23*, 801.
- [171] P. Zanos, S. M. Thompson, R. S. Duman, C. A. Zarate, T. D. Gould, *CNS drugs* **2018**, *32*, 197.
- [172] A. E. Lepack, M. Fuchikami, J. M. Dwyer, M. Banasr, R. S. Duman, *Int. J. Neuropsychopharmacol.* **2014**.

- [173] A. E. Lepack, E. Bang, B. Lee, J. M. Dwyer, R. S. Duman, *Neuropharmacology* **2016**, *111*, 242.
- [174] N. Li, B. Lee, R.-J. Liu, M. Banasr, J. M. Dwyer, M. Iwata, X.-Y. Li, G. Aghajanian, R. S. Duman, *Science* **2010**, *329*, 959.
- [175] P. Gass, R. Hellweg, *Int. J. Neuropsychopharmacol* **2010**, *13*, 1.
- [176] L. M. Monteggia, B. Luikart, M. Barrot, D. Theobald, I. Malkovska, S. Nef, L. F. Parada, E. J. Nestler, *Biol. Psychiatry* **2007**, *61*, 187.
- [177] U. E. Lang, M. C. Jockers-Scherübl, R. Hellweg, *J. Neural Transm.* **2004**, *111*, 387.
- [178] M. V. Chao, *Nat. Rev. Neurosci.* **2003**, *4*, 299.
- [179] K. L. Allendoerfer, R. J. Cabelli, E. Escandón, D. R. Kaplan, K. Nikolics, C. J. Shatz, *J. Neurosci.* **1994**, *14*, 1795.
- [180] E. Shimizu, K. Hashimoto, N. Okamura, K. Koike, N. Komatsu, C. Kumakiri, M. Nakazato, H. Watanabe, N. Shinoda, S. Okada et al., *Biol. Psychiatry* **2003**, *54*, 70.
- [181] S. Chourbaji, C. Brandwein, P. Gass, *Neurosci. Biobehav. Rev.* **2011**, 599.
- [182] R. Hellweg, A. Ziegenhorn, I. Heuser, M. Deuschle, *Pharmacopsychiatry* **2008**, 66.
- [183] Y. Shirayama, A. C.-H. Chen, S. Nakagawa, D. S. Russell, R. S. Duman, *J. Neurosci.* **2002**, *22*, 3251.
- [184] G. J. Brunn, J. Williams, C. Sabers, G. Wiederrecht, J. C. Lawrence, R. T. Abraham, *EMBO J.* **1996**, *15*, 5256.
- [185] S. Popp, B. Behl, J. J. Joshi, T. A. Lanz, M. Spedding, E. Schenker, T. M. Jay, P. Svenningsson, D. Caudal, J. I. Cunningham et al., *F1000Res* **2016**, *5*, 634.
- [186] M. Gordillo-Salas, F. Pilar-Cuéllar, Y. P. Auberson, A. Adell, *Transl. Psychiatry* **2018**, *8*, 84.
- [187] W.-L. Zhu, S.-J. Wang, M.-M. Liu, H.-S. Shi, R.-X. Zhang, J.-F. Liu, Z.-B. Ding, L. Lu, *J. Psychiatry Neurosci.* **2013**, 306.
- [188] B. Szewczyk, B. Pochwat, A. Rafał, A. Palucha-Poniewiera, H. Domin, G. Nowak, *Neuropharmacology* **2015**, *99*, 517.
- [189] N. Li, R.-J. Liu, J. M. Dwyer, M. Banasr, B. Lee, H. Son, X.-Y. Li, G. Aghajanian, R. S. Duman, *Biol. Psychiatry* **2011**, *69*, 754.
- [190] C. Abdallah, L. A. Averill, R. Gueorguieva, S. Goktas, P. Purohit, M. Ranganathan, D. C. D'Souza, R. Formica, S. M. Southwick, R. S. Duman et al., *Rapamycin, an Immunosuppressant and mTORC1 Inhibitor, Triples the antidepressant Response Rate of Ketamine at 2 Weeks*

Following Treatment: A double-blind, placebo-controlled, cross-over, randomized clinical trial, **2018**.

- [191] R. S. Duman, N. Li, R.-J. Liu, V. Duric, G. Aghajanian, *Neuropharmacology* **2012**, 62, 35.
- [192] A. E. Autry, M. Adachi, E. Nosyreva, E. S. Na, M. F. Los, P. Cheng, E. T. Kavalali, L. M. Monteggia, *Nature* **2011**, 475, 91.
- [193] S. Ide, Y. Ikekubo, M. Mishina, K. Hashimoto, K. Ikeda, *J. Pharm. Sci.* **2017**, 138.
- [194] K. Hashimoto, *Expert Rev. Neurother.* **2011**, 33.
- [195] E. S. Gideons, E. T. Kavalali, L. M. Monteggia, *PNAS* **2014**, 111, 8649.
- [196] A. Anighoro, J. Bajorath, G. Rastelli, *J. Med. Chem.* **2014**, 57, 7874.
- [197] K. Goddard, C. Sampson, S.-M. Bedy, R. Ghadban, J. Stilley, *Cureus* **2021**, 13, e14228.
- [198] T. L. Poon, K. F. Wong, M. Y. Chan, K. W. Fung, S. K. Chu, C. W. Man, M. K. Yiu, S. K. Leung, *J. Dig. Dis.* **2010**, 11, 106.
- [199] A. Bahji, G. H. Vazquez, C. A. Zarate, *J. Affect. Disord.* **2021**, 278, 542.
- [200] K. G. Rasmussen, *Acta neuropsychiatr.* **2014**, 26, 230.
- [201] E. J. Daly, J. B. Singh, M. Fedgchin, K. Cooper, P. Lim, R. C. Shelton, M. E. Thase, A. Winokur, L. van Nueten, H. Manji et al., *JAMA psychiatry* **2018**, 75, 139.
- [202] C. M. Canuso, J. B. Singh, M. Fedgchin, L. Alphs, R. Lane, P. Lim, C. Pinter, D. Hough, G. Sanacora, H. Manji et al., *Am. J. Psychiatry* **2018**, 175, 620.
- [203] J. B. Singh, M. Fedgchin, E. Daly, L. Xi, C. Melman, G. Bruecker, A. Tadic, P. Sienaert, F. Wiegand, H. Manji et al., *Biol. Psychiatry* **2016**, 80, 424.
- [204] V. Popova, E. J. Daly, M. Trivedi, K. Cooper, R. Lane, P. Lim, C. Mazzucco, D. Hough, M. E. Thase, R. C. Shelton et al., *Am. J. Psychiatry* **2019**, 176, 428.
- [205] C. Yang, Y. Shirayama, J. Zhang, Q. R., W. Yao, M. Ma, C. Dong, K. Hashimoto, *Transl. Psychiatry* **2015**, 5, e632.
- [206] C. Yang, Q. Ren, Y. Qu, J.-C. Zhang, M. Ma, C. Dong, K. Hashimoto, *Biol. Psychiatry* **2018**, 83, 18.
- [207] P. Zanos, R. Moaddel, P. J. Morris, L. M. Riggs, J. N. Highland, P. Georgiou, E. F. R. Pereira, E. X. Albuquerque, C. J. Thomas, C. A. Zarate et al., *Pharmacol. Rev.* **2018**, 70, 621.
- [208] P. Zanos, R. Moaddel, P. J. Morris, P. Georgiou, J. Fischell, G. I. Elmer, M. Alkondon, P. Yuan, H. J. Pribut, N. S. Singh et al., *Nature* **2016**, 533, 481.
- [209] J. P. Uetrecht, W. Trager, *Drug Metabolism*, CRC Press, **2007**.

- [210] C. D. Klaassen, J. B. Watkins, L. J. Casarett, J. Doull (Eds.) *Casarett & Doull's essentials of toxicology*, McGraw Hill, New York, Chicago, San Francisco, Athens, London, Madrid, Mexico City, New Delhi, Milan, Singapore, Sydney, Toronto, **2021**.
- [211] D. A. Smith, C. Allerton, A. S. Kalgutkar, *Pharmacokinetics and Metabolism in Drug Design*, Wiley-VCH, s.l., **2012**.
- [212] E. D. Kharasch, R. Labroo, *Anesthesiology* **1992**, 77, 1201.
- [213] Y. Yanagihara, S. Kariya, M. Ohtani, K. Uchino, T. Aoyama, Y. Yamamura, T. Iga, *Drug. Metab. Dispos.* **2001**, 29, 887.
- [214] Y. Hijazi, R. Boulieu, *Drug Metab. Dispos.* **2002**, 853.
- [215] L. D. Mössner, A. Schmitz, R. Theurillat, W. Thormann, M. Mevissen, *Am. J. Vet. Res.* **2011**, 72, 1505.
- [216] L. K. Rao, A. M. Flaker, C. C. Friedel, E. D. Kharasch, *Anesthesiology* **2016**, 125, 1103.
- [217] S. Portmann, H. Y. Kwan, R. Theurillat, A. Schmitz, M. Mevissen, W. Thormann, *J. Chromatogr.* **2010**, 1217, 7942.
- [218] Z. Desta, R. Moaddel, E. T. Ogburn, C. Xu, A. Ramamoorthy, S. L. V. Venkata, M. Sanghvi, M. E. Goldberg, M. C. Torjman, I. W. Wainer, *Xenobiotica* **2012**, 42, 1076.
- [219] C. A. Zarate, N. Brutsche, G. Laje, D. A. Luckenbaugh, S. L. V. Venkata, A. Ramamoorthy, R. Moaddel, I. W. Wainer, *Biol. Psychiatry* **2012**, 72, 331.
- [220] R. Moaddel, S. L. V. Venkata, M. J. Tanga, J. E. Bupp, C. E. Green, L. Iyer, A. Furimsky, M. E. Goldberg, M. C. Torjman, I. W. Wainer, *Talanta* **2010**, 82, 1892.
- [221] J. D. Adams, T. A. Baillie, A. J. Trevor, N. Castagnoli, *Biomed. Mass Spectrom.* **1981**, 8, 527.
- [222] S. Bolze, R. Boulieu, *Clin. Chem.* **1998**, 44, 560.
- [223] T. F. Woolf, J. D. Adams, *Xenobiotica* **1987**, 17, 839.
- [224] L. Y. Leung, T. A. Baillie, *J. Med. Chem.* **1986**, 29, 2396.
- [225] N. S. Singh, C. A. Zarate, R. Moaddel, M. Bernier, I. W. Wainer, *Expert Rev. Neurother.* **2014**, 14, 1239.
- [226] C. L. Shaffer, J. K. Dutra, W. C. Tseng, M. L. Weber, L. J. Bogart, K. Hales, J. Pang, D. Volfson, C. W. am Ende, M. E. Green et al., *Neuropharmacology* **2019**, 153, 73.
- [227] E. W. Lumsden, T. A. Troppoli, S. J. Myers, P. Zanos, Y. Aracava, J. Kehr, J. Lovett, S. Kim, F.-H. Wang, S. Schmidt et al., *PNAS* **2019**, 5160.
- [228] L. M. Riggs, E. F. R. Pereira, S. M. Thompson, T. D. Gould, *J. Neurophysiol.* **2024**, 131, 64.

- [229] C. Yang, Y. Qu, M. Abe, D. Nozawa, S. Chaki, K. Hashimoto, *Biol. Psychiatry* **2017**, 82, e43-e44.
- [230] M. F. Grunebaum, H. C. Galfalvy, T.-H. Choo, M. S. Parris, A. K. Burke, R. F. Suckow, T. B. Cooper, J. J. Mann, *J. Psychiatr. Res.* **2019**, 117, 129.
- [231] K. Fukumoto, M. V. Fogaça, R.-J. Liu, C. Duman, T. Kato, X.-Y. Li, R. S. Duman, *PNAS* **2019**, 116, 297.
- [232] D. Chou, H.-Y. Peng, T.-B. Lin, C.-Y. Lai, M.-C. Hsieh, Y.-C. Wen, A.-S. Lee, H.-H. Wang, P.-S. Yang, G.-D. Chen et al., *Neuropharmacology* **2018**, 139, 1.
- [233] L. M. Riggs, Y. Aracava, P. Zanos, J. Fischell, E. X. Albuquerque, E. F. R. Pereira, S. M. Thompson, T. D. Gould, *Neuropsychopharmacology* **2020**, 45, 426.
- [234] S. M. Raja, J. T. Guptill, M. Mack, M. Peterson, S. Byard, R. Twieg, L. Jordan, N. Rich, R. Castledine, S. Bourne et al., *Clin. Pharmacol. Ther.* **2024**, 1314.
- [235] M. Carlos A. Zarate, "An Investigation of the Antidepressant Effects of (2R,6R)-HNK, an Enhancer of Synaptic Glutamate Release, in Treatment-Resistant Depression", can be found under <https://clinicalstudies.info.nih.gov/protocoldetails.aspx?id=001602-M&&query=1>, **zuletzt geprüft am 22_05_2025**.
- [236] C. A. Lipinski, F. Lombardo, B. W. Dominy, P. J. Feeney, *Adv. Drug Delivery Rev.* **1997**, 3.
- [237] M. P. Gleeson, *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 817.
- [238] J. N. Highland, P. J. Morris, P. Zanos, J. Lovett, S. Ghosh, A. Q. Wang, C. A. Zarate, C. J. Thomas, R. Moaddel, T. D. Gould, *J. Psychopharmacol.* **2019**, 33, 12.
- [239] R. Moaddel, M. Sanghvi, K. S. S. Dossou, A. Ramamoorthy, C. Green, J. Bupp, R. Swezey, K. O'Loughlin, I. W. Wainer, *Pharmacol. Res. Perspect.* **2015**, e00157.
- [240] I. S. Grant, W. S. Nimmo, J. A. Clements, *Br. J. Anaesth.* **1981**, 805.
- [241] J. A. Clements, W. S. Nimmo, I. S. Grant, *J. Pharm. Sci.* **1982**, 71, 539.
- [242] S. S. El, H. Weber, WO2021175901A1.
- [243] Tao X., Jing H., Wenke W., Yilang C., WO2019192602A1.
- [244] H. Weber, *Synthese von Arylcyclohexylaminen und Untersuchung deren pro-neuroplastischer Aktivität*. Dissertation, Universität zu Köln, **2022**.
- [245] H. van Waterbeemd., H. Lennernäs, P. Artursson (Eds.) *Methods and principles in medicinal chemistry, Vol. 18*, Wiley-VCH, Weinheim, **2003**.

- [246] A. Langner, W. Mehnert, S. Pfeifer, P. Pfliegel, H.-H. Borchert, *Biopharmazie. Pharmakokinetik - Bioverfügbarkeit - Biotransformation*, WVG Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, **2019**.
- [247] H. A. Schiffter-Weinle, *Pharmakokinetik. Modelle und Berechnungen ; mit 25 Tabellen und 323 mathematischen Formeln*, Wiss. Verlagsges, Stuttgart, **2015**.
- [248] D. B. Carr, L. C. Goudas, W. T. Denman, D. Brookoff, P. S. Staats, L. Brennen, G. Green, R. Albin, D. Hamilton, M. C. Rogers et al., *Pain* **2004**, *108*, 17.
- [249] D. W. Powell, *Am. J. Physiol.* **1981**, *241*, G275-88.
- [250] C. W. Jones, E. G. Overbey, J. Lacombe, A. J. Ecker, C. Meydan, K. Ryon, B. Tierney, N. Damle, M. MacKay, E. E. Afshin et al., *Nature* **2024**, *632*, 1155.
- [251] D. R. Roberts, A. C. Stahn, R. D. Seidler, F. L. Wuyts, *Lancet. Neurol.* **2020**, *19*, 808.
- [252] A. LeBlanc, C. Lin, L. Shackelford, V. Sinitsyn, H. Evans, O. Belichenko, B. Schenkman, I. Kozlovskaya, V. Oganov, A. Bakulin et al., *J. Appl. Physiol.* **2000**, 2158.
- [253] B. E. Crucian, M. L. Cubbage, C. F. Sams, *J. Interferon Cytokine Res.* **2000**, 547.
- [254] K. Paulsen, C. Thiel, J. Timm, P. M. Schmidt, K. Huber, S. Tauber, R. Hemmersbach, D. Seibt, H. Kroll, K.-H. Grote et al., *Acta Astronaut.* **2010**, *67*, 1116.
- [255] S. M. Smith, M. E. Wastney, B. V. Morukov, I. M. Larina, L. E. Nyquist, S. A. Abrams, E. N. Taran, C. Y. Shih, J. L. Nillen, J. E. Davis-Street et al., *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* **1999**, *277*, R1-10.
- [256] J. D. Sibonga, *Curr. Osteoporos. Rep.* **2013**, *11*, 92.
- [257] D. R. Roberts, M. H. Albrecht, H. R. Collins, D. Asemani, A. R. Chatterjee, M. V. Spampinato, X. Zhu, M. I. Chimowitz, M. U. Antonucci, *N. Engl. J. Med.* **2017**, 1746.
- [258] A. van Ombergen, S. Jillings, B. Jeurissen, E. Tomilovskaya, R. M. Rühl, A. Rumshiskaya, I. Nosikova, L. Litvinova, J. Annen, E. V. Pechenkova et al., *N. Engl. J. Med.* **2018**, *379*, 1678.
- [259] A. van Ombergen, A. Demertzi, E. Tomilovskaya, B. Jeurissen, J. Sijbers, I. B. Kozlovskaya, P. M. Parizel, P. H. van de Heyning, S. Sunaert, S. Laureys et al., *J. Neurol.* **2017**, *264*, 18.
- [260] P. Wollseiffen, T. Klein, T. Vogt, V. Abeln, H. K. Strüder, T. Stuckenschneider, M. Sanders, Claassen, J. A. H. R., C. D. Askew, H. Carnahan et al., *Physiol. & Behav.* **2019**, *207*, 48.
- [261] N. K. Popova, A. V. Kulikov, V. S. Naumenko, *Neurosci. Biobehav. Rev.* **2020**, 396.
- [262] Y. Lichterfeld, L. Kalinski, S. Schunk, T. Schmakeit, S. Feles, T. Frett, H. Herrmann, R. Hemmersbach, C. Liemersdorf, *Biomedicines* **2022**, *10*.
- [263] H. Selig, H. Dittus, C. Lämmerzahl, *Microgravity Sci. Technol.* **2010**, *22*, 539.

- [264] V. Pletser, S. Rouquette, U. Friedrich, J.-F. Clervoy, T. Gharib, F. Gai, C. Mora, *Microgravity Sci. Technol.* **2016**, 28, 587.
- [265] Y. Huang, W. Mao, *Landslides* **2013**, 10, 493.
- [266] T. Iwakami, M. Nokura in *56th International Astronautical Congress of the International Astronautical Federation, the International Academy of Astronautics, and the International Institute of Space Law*, American Institute of Aeronautics and Astronautics, Reston, Virginia, **2005**.
- [267] H. Dittus, *Endeavour* **1991**, 15, 72.
- [268] C. Liemersdorf, Y. Lichterfeld, R. Hemmersbach, J. Hauslage, *Rev. Sci. Instrum.* **2020**, 91, 14101.
- [269] M. Shelhamer, *J. Appl. Physiol.* **2016**, 1442.
- [270] S. Jillings, A. van Ombergen, E. Tomilovskaya, A. Rumshiskaya, L. Litvinova, I. Nosikova, E. Pechenkova, I. Rukavishnikov, I. B. Kozlovskaya, O. Manko et al., *Sci. Adv.* **2020**.
- [271] V. Koppelmans, J. J. Bloomberg, A. P. Mulavara, R. D. Seidler, *NPJ microgravity* **2016**, 2, 2.
- [272] G. Barisano, F. Sepehrband, H. R. Collins, S. Jillings, B. Jeurissen, J. A. Taylor, C. Schoenmaekers, C. de Laet, I. Rukavishnikov, I. Nosikova et al., *PNAS* **2022**, 119, e2120439119.
- [273] A. Demertzi, A. van Ombergen, E. Tomilovskaya, B. Jeurissen, E. Pechenkova, C. Di Perri, L. Litvinova, E. Amico, A. Rumshiskaya, I. Rukavishnikov et al., *Brain Struct. Funct.* **2016**, 221, 2873.
- [274] N. Kanas, D. Manzey, *Space Psychology and Psychiatry*, Springer Netherlands, Dordrecht, **2008**.
- [275] F. E. Garrett-Bakelman, M. Darshi, S. J. Green, R. C. Gur, L. Lin, B. R. Macias, M. J. McKenna, C. Meydan, T. Mishra, J. Nasrini et al., *Science* **2019**.
- [276] M. Roy-O'Reilly, A. Mulavara, T. Williams, *NPJ microgravity* **2021**, 7, 5.
- [277] A. van Ombergen, S. Jillings, B. Jeurissen, E. Tomilovskaya, A. Rumshiskaya, L. Litvinova, I. Nosikova, E. Pechenkova, I. Rukavishnikov, O. Manko et al., *PNAS* **2019**, 116, 10531.
- [278] K. Meissner, W. Hanke, *J. Gravit. Physiol.* **2002**, 9, P377-8.
- [279] K. Meissner, W. Hanke, *Microgravity Sci. Technol.* **2005**, 17, 38.
- [280] J. Striebel, L. Kalinski, M. Sturm, N. Drouvé, S. Peters, Y. Lichterfeld, R. Habibey, J. Hauslage, S. El Sheikh, V. Busskamp et al., *Front. Neurosci.* **2023**, 17, 1085282.
- [281] A. Mazzoni, F. D. Broccard, E. Garcia-Perez, P. Bonifazi, M. E. Ruaro, V. Torre, *PloS one* **2007**, 2, e439.

- [282] D. Warm, D. Bassetti, J. Schroer, H. J. L., A. Sinning, *Front. Cell. Dev. Biol.* **2022**, *10*, 937761.
- [283] H. Weber, N. Drouvé, L. Kortenbrede, S. El Sheikh, *J. Org. Chem.* **2023**, 11372.
- [284] S. C. Hong, J. N. Davisson, *J. Pharm. Sci.* **1982**, *71*, 912.
- [285] P. J. Morris, R. Moaddel, P. Zanos, C. E. Moore, T. D. Gould, C. A. Zarate, C. J. Thomas, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 4572.
- [286] R. F. Parcell, J. P. Sanchez, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 5055.
- [287] C. L. Stevens, H. T. Hanson, K. G. Taylor, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 2769.
- [288] J. Jose, S. A. Gamage, M. G. Harvey, L. J. Voss, J. W. Sleight, W. A. Denny, *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, 5098.
- [289] M. Kandula, WO2019186357A1, **2019**.
- [290] Z.-Q. Zhang, T. Chen, F.-M. Zhang, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 1124.
- [291] O. Diels, K. Alder, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1928**, 98.
- [292] B. V. Burger, E. Du Plessis, C. F. Garbers, J. P. van der Merwe, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1973**, 581.
- [293] K. Alder, G. Stein, *Angew. Chem.* **1937**, *50*, 510.
- [294] K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 4092.
- [295] B. L. Oliveira, Z. Guo, G. J. L. Bernardes, *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 4895.
- [296] K. Alder, G. Stein, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1934**, *514*, 1.
- [297] J. I. García, J. A. Mayoral, L. Salvatella, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 658.
- [298] J. I. García, J. A. Mayoral, L. Salvatella, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, *2005*, 85.
- [299] K. Nakagawa, Y. Ishii, M. Ogawa, *Tetrahedron* **1976**, *32*, 1427.
- [300] J. A. Berson, Z. Hamlet, W. A. Mueller, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 297.
- [301] D. Suárez, J. A. Sordo, *Chem. Commun.* **1998**, 385.
- [302] M. Yuan, L. Chen, J. Wang, S. Chen, K. Wang, Y. Xue, G. Yao, Z. Luo, Y. Zhang, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 346.
- [303] K.-Q. Zhang, Q.-F. Deng, J. Luo, C.-L. Gong, Z.-G. Chen, W. Zhong, S.-Q. Hu, H.-F. Wang, *ACS Catal.* **2021**, *11*, 5100.
- [304] F.-X. Felpin, K. Miqueu, J.-M. Sotiropoulos, E. Fouquet, O. Ibarguren, J. Laudien, *Chem Eur. J.* **2010**, *16*, 5191.

- [305] Y. Han, K. Mahender Reddy, E. J. Corey, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 5224.
- [306] M. V. Popescu, A. Mekereeya, J. V. Alegre, R. S. Paton, M. D. Smith, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 23020.
- [307] L. Hao, Q. Pan, C. Zhang, S. Wang, W. Wang, J. Zhang, L. Bai, Y. Wang, *Chem Eur. J.* **2021**, *27*, 12272.
- [308] J.-F. Biellmann, J.-B. Ducep in *Organic Reactions* (Ed.: S. E. Denmark), Wiley, **2004**, pp. 1–456.
- [309] P. K. Elkin, N. D. Durfee, V. H. Rawal, *Org. Lett.* **2021**, *23*, 5288.
- [310] S. Lakhdar, F. Terrier, D. Vichard, G. Berionni, N. El Guesmi, R. Goumont, T. Boubaker, *Chem. Eur. J.* **2010**, 5681.
- [311] M. Linder, A. J. Johansson, T. Brinck, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 118.
- [312] K. Imai, M. Inagaki, Y. Saitoh, A. Yura, H. Sakagami, M. Suzuki, K. Oguchi, *Anticancer Res.* **2002**, *22*, 1661.
- [313] H. Kaji, Y. Inukai, T. Maiguma, H. Ono, D. Teshima, K. Hiramoto, K. Makino, *J. Clin. Pharm. Ther.* **2009**, 197.
- [314] *Org. Synth.* **1952**, *32*, 92.
- [315] V. E. Gmiro, S. E. Serdyuk, O. S. Veselkina, *Pharm. Chem. J.* **2019**, *53*, 29.
- [316] D. Reckenbeil, J. W. Bats, Dürner, M. W. Göbel, *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, *1994*, 1219.
- [317] J. Lee, M. Kim, S. Chang, H.-Y. Lee, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5598.
- [318] M. Kim, J. Lee, H.-Y. Lee, S. Chang, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 1807.
- [319] P. Marcé, J. Lynch, A. J. Blacker, J. M. J. Williams, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 1436.
- [320] Á. Kiss, Z. Hell, *Tetrahedron Lett.* **2011**, 6021.
- [321] D. D. Sanz S., J. M. Williams, *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 4090.
- [322] A. R. Mashweu, V. P. Chhiba-Govindjee, M. L. Bode, D. Brady, *Molecules* **2020**, *25*.
- [323] W. Lossen, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1872**, *161*, 347.
- [324] M. Thomas, J. Alsarraf, N. Araji, I. Tranoy-Opalinski, B. Renoux, S. Papot, *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 5420.
- [325] A. W. Hofmann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1881**, *14*, 2725.
- [326] O. Naoya, O. Moriaki, H. Yujiro, H. Kiyoshi, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 9046.
- [327] P. de Macédo, C. Marrano, J. W. Keillor, *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 355.

- [328] G. M. Rubottom, M. A. Vazquez, D. R. Pelegrina, *Tetrahedron Lett.* **1974**, *15*, 4319.
- [329] G. M. Rubottom, J. M. Gruber, R. K. Boeckman, M. Ramaiah, J. B. Medwid, *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 4603.
- [330] F. A. Davis, L. C. Vishwakarma, J. G. Billmers, J. Finn, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3241.
- [331] T. Tuttle, D. Wang, W. Thiel, J. Köhler, M. Hofmann, J. Weis, *Organometallics* **2006**, *25*, 4504.
- [332] A. J. Chalk, J. F. Harrod, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 16.
- [333] C. R. Johnson, R. K. Raheja, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2287.
- [334] R. F. Borch, A. I. Hassid, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 1673.
- [335] Cheng Yi Chen, Oliver Floegel, Michael Justus, Adrian Maurer, Karl Reuter, Tobias Strittmatter, Tobias Wedel, US20160332962A1, **2018**.
- [336] Z. Ahmadi, J. S. McIndoe, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 11488.
- [337] B. Tao, G. Schlingloff, K. B. Sharpless, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2507.
- [338] F. Bradke, C. G. Dotti, *Curr. Opin. Neurobiol.* **2000**, *10*, 574.
- [339] J. Ray, D. A. Peterson, M. Schinstine, F. H. Gage, *PNAS* **1993**, *90*, 3602.
- [340] A. Grabrucker, B. Vaida, J. Bockmann, T. M. Boeckers, *Cell Tissue Res.* **2009**, *338*, 333.
- [341] F. Bradke, C. G. Dotti, *Neuron* **1997**, *19*, 1175.
- [342] S. Hussain, S. Davanger, *PloS one* **2015**, *10*, e0140868.
- [343] A. P. Buccino, C. L. Hurwitz, S. Garcia, J. Magland, J. H. Siegle, R. Hurwitz, M. H. Hennig, *eLife* **2020**, *9*.
- [344] V. Busskamp, N. E. Lewis, P. Guye, A. H. M. Ng, S. L. Shipman, S. M. Byrne, N. E. Sanjana, J. Murn, Y. Li, S. Li et al., *Mol. Syst. Biol.* **2014**, *10*, 760.
- [345] F. Schmieder, R. Habibey, J. Striebel, L. Büttner, J. Czarske, V. Busskamp, *Life sci. Alliance* **2022**, *5*.
- [346] X. Wang, X. Zhou, H. Wang, C. Lin, H. Zhai, CN117623953 A, **2023**.
- [347] J. M. White, A. R. Tunoori, B. J. Turunen, G. I. Georg, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2573.
- [348] M. Hutchby, C. E. Houlden, M. F. Haddow, S. N. G. Tyler, G. C. Lloyd-Jones, K. I. Booker-Milburn, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 548.
- [349] S. Pandit, V. K. Pandey, A. S. Adhikari, S. Kumar, A. K. Maurya, R. Kant, N. Majumdar, *J. Org. Chem.* **2023**, *88*, 97.

- [350] J. Ma, A. Qiao, B. Wang, Z. Li, F. Zhao, J. Wu, *ACS Catal.* **2025**, *15*, 2896.
- [351] S. Schroeder, C. Strauch, N. Gaelings, M. Niggemann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 5119.
- [352] E. Tayama, S. Saito, *Synlett* **2015**, *26*, 1880.
- [353] S. Gao, X. Gao, Z. Yang, F. Zhang, *Org. Process Res. Dev.* **2020**, *24*, 555.
- [354] O. Vilhelm J., S. Kálmán J., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6891.
- [355] F. Dressler, V. Öhler, C. Topp, P. R. Schreiner, *Synlett* **2024**, *35*, 1052.
- [356] S. Höthker, A. Plato, S. Grimme, Z.-W. Qu, A. Gansäuer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2024**, *63*, e202405911.