



universität
wien

DIPLOMARBEIT / DIPLOMA THESIS

Titel der Diplomarbeit / Title of the Diploma Thesis

„Entwicklung neuartiger Arecaidin-Ester für PET-
Diagnostische Zwecke“

verfasst von / submitted by

Dominik Krause

angestrebter akademischer Grad / in partial fulfilment of the requirements for the degree of
Magister der Pharmazie (Mag. pharm.)

Wien, 2021 / Vienna 2021

Studienkennzahl lt. Studienblatt /
degree programme code as it appears on
the student record sheet:

UA 449

Studienrichtung lt. Studienblatt /
degree programme as it appears on
the student record sheet:

Diplomstudium Pharmazie

Betreut von / Supervisor:

ao. Univ.-Prof. Mag. Dr. Helmut Spreitzer

Vorwort und Danksagung

Die Untersuchungen der vorliegenden Arbeit wurden im Zeitraum zwischen Oktober 2020 – Februar 2021 am Department für Pharmazeutische Chemie im Pharmazie-Zentrum der Universität Wien durchgeführt. Besonderer Dank gebührt daher ao. Uni.-Prof. Mag. Dr. Helmut Spreitzer für die Ermöglichung und Bereitstellung dieser attraktiven Diplomarbeitsstelle.

Vielen Dank auch an meinen persönlichen Betreuer Dipl. Ing. Jonas Aranow, dessen fachliche Expertise und praktische Kenntnis mich kompetent durch die unzähligen Hürden des Laboralltags geführt haben.

Weiterer Dank gilt ao. Univ.-Prof. Dipl.-Ing Dr. Wolfgang Holzer für die Aufnahme der NMR-Spektren, sowie MSc. Daniel Dobusch für die Anfertigung der massenspektrometrischen Aufnahmen der Verbindungen.

Ebenso danke ich für die Unterstützung meiner Freunde, die mit konstruktiver Hilfestellung aus ihren vielfältigen Fachbereichen dabei geholfen haben, das bestmögliche Potential aus dieser Arbeit zu holen. An dieser Stelle danke ich insbesondere BSc. Alexander Klotz, dessen Diskussionsbereitschaft und produktiver Rat mich über lange Strecken dieses Studiums begleitet haben.

Danke auch an meine wundervolle Freundin BSc. Astrid Rampitsch, deren unermessliche Geduld und Hingabe sich als essenziell für die Aufrechterhaltung meiner Moral und Disziplin während den finalen Jahren dieses Studiums erwiesen haben.

Selbstverständlich danke ich auch meiner Mutter, für ihre Unterstützung während des gesamten Studiums und weit darüber hinaus.

Nicht zuletzt möchte ich mich für die Geduld meiner Arbeitskollegen bedanken, die einige meiner Tätigkeiten im Zuge meiner längerfristigen Abwesenheit mit Freude übernommen und mir damit das nötige Zeitfenster zum Anfertigen der vorliegenden Arbeit erst möglich machten.

Vielen Dank für Alles,

Dominik Krause, Wien 2021

Inhalt

1. Einführung.....	11
1.1. Grundlagen.....	11
1.1.1. Der muskarinische Acetylcholin-Rezeptor (mAChR).....	11
1.1.2. Der M ₁ -mAChR am Beispiel des M. Alzheimer	13
1.1.3. Arecolin und dessen medizinische Relevanz	15
1.1.4. Radioaktivität und Radiopharmaka	16
1.1.4.1 Radiotherapeutika	17
1.1.4.2. Radiodiagnostika	17
1.1.5. Positronen-Emissions-Tomographie (PET)	18
1.1.5.2. PET-Tracer	19
2. Eigene Untersuchungen.....	21
2.1. Zielsetzung.....	21
2.2. Synthesen	23
2.2.1. Bereitstellung des Arecaidins aus Arecolin-HBr	23
2.2.2. Überprüfung der Durchführbarkeit und Methoden-Validierung.....	24
2.2.2.1. Veresterung über O-Acylisoharnstoff mit 1-Ethyl-3-(3-Dimethylaminopropyl)carbodiimid	25
2.2.2.2. Veresterung über das aktivierte Säurechlorid	25
2.2.3. Veresterung mit kommerziellen Alkoholen	27
2.2.3.1. Darstellung von [2-(hydroxymethyl)phenyl]methyl 1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxylate (1d).....	27
2.2.3.2. Darstellung von [3-(hydroxymethyl)phenyl]methyl 1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxylate (1e).....	27
2.2.3.3. Darstellung von [4-(hydroxymethyl)phenyl]methyl 1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxylate (1f).....	28
2.2.3.4. Darstellung von 2'-hydroxy[1,1'-biphenyl]-2-yl 1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxylate (2b).....	28
2.2.3.5. Darstellung von 2-hydroxy-1-phenylethyl 1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxylate (3d).....	29
2.2.4. Darstellung der Precursor-Verbindungen und deren Veresterung	31

2.2.4.1. Darstellung des Arecaidin-2,2-Diphenyl-2-Hydroxyethylesters (4c).....	31
2.2.4.2. Darstellung der Arecaidin-Hydroxyethyl-Benzhydrolester-Reihe (5m, 5n, 5o)	32
2.2.4.3. Darstellung der Arecaidin-Hydroxyphenylmethylester-Reihe (6p, 6q, 6r)	34
2.2.4.4. Darstellung der Arecaidin-Hydroxymethyl-Benzhydrolester-Reihe (6v, 6w, 6x)	36
3. Experimenteller Teil	37
3.1. Material und Methoden	37
3.1.1. Gerätedaten	37
3.2. Synthesen	38
3.2.1. [2-(hydroxymethyl)phenyl]methyl 1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxylate (1d),	38
[3-(hydroxymethyl)phenyl]methyl 1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxylate (1e), ...	38
[4-(hydroxymethyl)phenyl]methyl 1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxylate (1f).....	38
3.2.2. 2'-hydroxy[1,1'-biphenyl]-2-yl 1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxylate (2b).	40
3.2.3. α -[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]methyl]-Benzenmethanol (3b).....	41
3.2.4. 2-((<i>tert</i> -butyl(dimethyl)silyl)oxy)-1-phenylethyl 1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxylate (3c).....	41
3.2.5. 2-hydroxy-1-phenylethyl 1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxylate (3d).....	42
3.2.6. 1,1-diphenylethane-1,2-diol (4b)	43
3.2.7. 2-hydroxy-2,2-diphenylethyl 1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxylat (4c).....	44
3.2.8. 1-bromo-4-[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]methyl]-Benzene (5c),	45
1-bromo-4-[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]methyl]-Benzene (5d)	45
3.2.9. 3-[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]methyl]- α -phenyl- Benzenemethanol (5e),	45
4-[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]methyl]- α -phenyl- Benzenemethanol (5f)	45
3.2.10. 2-[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]methyl]-Benzenemethanol (5g)	46
3.2.11. 2-[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]methyl]-Benzaldehyd (5h)	47
3.2.12. 2-[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]methyl]- α -phenyl-Benzenemethanol (5i)	47
3.2.13. [2-({[dimethyl(2-methyl-2-propanyl)silyl]oxy}methyl)phenyl](phenyl)methyl 1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxylate (5j),.....	48
[3-({[dimethyl(2-methyl-2-propanyl)silyl]oxy}methyl)phenyl](phenyl)methyl 1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxylate (5k),	48

[4-({[dimethyl(2-methyl-2-propanyl)silyl]oxy}methyl)phenyl](phenyl)methyl 1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxylate (5l)	48
3.2.14. [2-(hydroxymethyl)phenyl](phenyl)methyl 1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxylate (5m),	51
[3-(hydroxymethyl)phenyl](phenyl)methyl 1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxylate (5n),	51
[4-(hydroxymethyl)phenyl](phenyl)methyl 1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxylate (5o)	51
3.2.15. 2-[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-Benzaldehyde (6d),	53
3-[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-Benzaldehyde (6e),	53
4-[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-Benzaldehyde (6f)	53
3.2.16. (2-{{[Dimethyl(2-methyl-2-propanyl)silyl]oxy}phenyl}[phenyl]methanol (6g), (3-{{[Dimethyl(2-methyl-2-propanyl)silyl]oxy}phenyl}[phenyl]methanol (6h),	54
(4-{{[Dimethyl(2-methyl-2-propanyl)silyl]oxy}phenyl}[phenyl]methanol (6i)	54
3.2.17. 2-[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-Benzenemethanol (6j),	55
3-[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-Benzenemethanol (6k),	55
4-[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-Benzenemethanol (6l)	55
3.2.18. 2-{{[dimethyl(2-methyl-2-propanyl)silyl]oxy}benzyl 1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxylate (6m),	55
3-{{[dimethyl(2-methyl-2-propanyl)silyl]oxy}benzyl 1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxylate (6n),	55
4-{{[dimethyl(2-methyl-2-propanyl)silyl]oxy}benzyl 1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxylate (6o).	55
3.2.19. (2-hydroxyphenyl)methyl 1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxylate (6p),	57
(3-hydroxyphenyl)methyl 1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxylate (6q),	57
(4-hydroxyphenyl)methyl 1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxylate (6r)	57
3.2.20. (2-{{[dimethyl(2-methyl-2-propanyl)silyl]oxy}phenyl(phenyl)methyl 1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxylate (6s),	58
(3-{{[dimethyl(2-methyl-2-propanyl)silyl]oxy}phenyl(phenyl)methyl 1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxylate (6t),	58

(4-{{dimethyl(2-methyl-2-propanyl)silyl}oxy}phenyl(phenyl)methyl 1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxylate (6u).....	58
3.2.21. (2-hydroxyphenyl)(phenyl)methyl 1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxylate (6v),	60
(3-hydroxyphenyl)(phenyl)methyl 1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxylate (6w), ..	60
(4-hydroxyphenyl)(phenyl)methyl 1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxylate (6x).....	60
3.2.22. 1-Methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxylate (0).....	61
4. Literaturverzeichnis	63
5. Appendix	67
5.1. Abbildungsverzeichnis	67
5.2. Abkürzungsverzeichnis	68
5.3. Spektren/Diagramme	70

Zusammenfassung

Neurodegenerative Erkrankungen des menschlichen Gehirns stellen Mediziner auf der ganzen Welt vor eine große Herausforderung. Ihre oft sehr komplexen Zusammenhänge zu ergründen und verstehen ist ein zentraler Aspekt der Neuro-Diagnostik, die mit modernsten Bildgebungsverfahren versucht die pathologischen Mechanismen teilweise als unheilbar eingeschätzter Krankheiten, wie Morbus Parkinson oder Morbus Alzheimer, zu entschlüsseln.

Die muskarinischen Acetylcholin-Rezeptoren (mAChRs) spielen in der Pathogenese dieser Erkrankungen eine entscheidende Rolle, was sie zu einem attraktiven Ziel für pharmakologische Untersuchungen macht. Im Zentrum dieser Arbeit stand daher die Entwicklung neuartiger Liganden des M₁-mAChR auf Basis des Arecolins als potenziell selektive Antagonisten für zukünftige radiodiagnostische Untersuchungen.

Auf Grundlage vorangegangener Forschungen hinsichtlich Selektivität und Affinität gleichartiger Verbindungen wurden 15 neue Substanzen konzeptioniert, die als Precursor-Verbindungen zur späteren ¹¹C bzw. ¹⁸F-Markierung synthetisiert werden sollten.

Für die Veresterung der sterisch anspruchsvolleren Alkohole musste ein geeignetes Verfahren etabliert werden, um ausreichende Ausbeuten zu erzielen. Alle Verbindungen konnten unter den gesetzten Voraussetzungen erfolgreich synthetisiert werden. Die Verbindungen **3d** und **5m** konnten aufgrund struktureller Instabilität nicht in geforderter Reinheit präsentiert werden. Bei den Verbindungen **6v**, **6x**, **6p** und **6r** war eine erfolgreiche Entschützung der Silylether nicht möglich; eine Optimierung der Reaktion bleibt daher ein Bestandteil laufender Forschungen.

Abstract

Neurodegenerative disorders of the human brain challenge health professionals around the globe. To understand and fathom the often very complex connections is a central aspect of neuro-diagnostics, in an attempt to unravel the pathologic mechanisms of seemingly incurable diseases like Parkinson's or Alzheimer's with state-of-the-art imaging technology.

The muscarinic acetylcholine receptors (mAChRs) play a crucial role in the pathogenesis of these indispositions, which makes them an attractive target for pharmacological investigations. The development of novel M₁-AChR-ligands based on arecoline to be used as potentially selective antagonists for radiodiagnostic investigations was therefore set to be the main goal of this thesis.

On the foundation of preceding research regarding selectivity and affinity of similar compounds, 15 novel substances were conceptualized to be synthesized as precursors for subsequent labeling with ¹¹C respectively ¹⁸F-Isotopes.

An appropriate procedure for the esterification of sterically hindered alcohols needed to be implemented to achieve sufficient yields. All compounds were successfully synthesized under set conditions. The purification of compounds **3d** and **5m** to an acceptable purity grade was not successful, due to structural instability of the esters. In compounds **6v**, **6x**, **6p** and **6r** the deprotection of the silyl ethers could not be successfully executed and thus remains a topic of ongoing research.

1. Einführung

1.1. Grundlagen

1.1.1. Der muskarinische Acetylcholin-Rezeptor (mAChR)

Acetylcholin ist einer der bedeutsamsten Neurotransmitter des humanen Nervensystems und für eine Vielzahl physiologischer Prozesse verantwortlich. Die von ihm gesteuerte Innervierung des Darms, der Schweißdrüsen und allgemein postganglionär-parasympathischer Neurone bezeichnet man daher auch als cholinerg. Seine Wirkung entfaltet Acetylcholin über die Bindung der so genannten Acetylcholin-Rezeptoren oder Cholinorezeptoren, die man anhand ihres Wirkmechanismus und selektiver Agonisten in zwei Gruppen unterteilen kann: Die nikotinischen ACh-Rezeptoren (nAChR), die nach dem Alkaloid der Tabakpflanze Nicotin benannt sind und die infolge der von Henry H. Dale entdeckten „muscarinischen Aktivität“ nach dem Fliegenpilzgift Muscarin benannten Muscarin-Rezeptoren oder muskarinischen Acetylcholin-Rezeptoren (mAChR).^[1]

Während es sich bei nACh-Rezeptoren um ionotrope, also ligandengesteuerte Ionenkanäle handelt, so beruht der Wirkmechanismus des mACh-Rezeptors auf einer metabotropen, G-Protein gesteuerten Signalkaskade. Letztere befinden sich hauptsächlich in neuronalen Plasmamembranen und parasympatisch innerviertem Gewebe und lassen sich ferner in fünf Subtypen (M_1 - M_5) unterscheiden, die vor allem durch die Art ihrer Signalweiterleitung und ihre Lokalisation im Organismus zu unterscheiden sind. M_1 , M_3 und M_5 , also alle ungeradzahlig Subtypen, sind Gq-gekoppelte Rezeptoren, die über die phosphatidylinositolspezifische Phospholipase C- β (PLC- β) die Hydrolyse des Plasmamembran-Phospholipids Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat (PIP_2) stimuliert. Die daraus resultierenden Moleküle Diacylglycerin (DAG) und Inositoltriphosphat (IP_3) fungieren daraufhin als *second messenger*, die einerseits eine Freisetzung von Calcium aus dem Endoplasmatischen Retikulum und damit eine Erhöhung des zytosolischen Ca^{2+} -Spiegels (IP_3) bewirkt, als auch zu einer Aktivierung der Proteinkinase C (PKC) durch das membranständige DAG führt. Die Rezeptoren der M_2 und M_4 Subtypen hingegen inhibieren über Gi-Proteine die Adenylcyclase oder Öffnen Kalium-Kanäle und wirken dadurch hemmend.^[1]

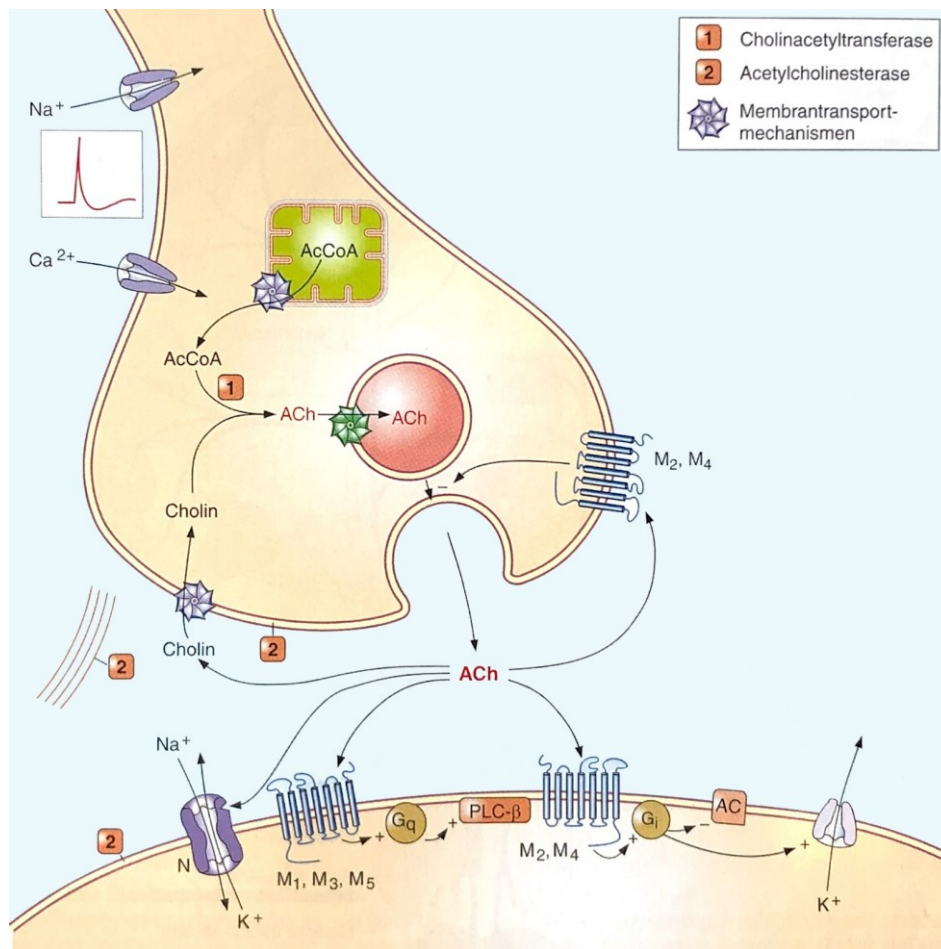


Abbildung 1 ^[1]: Synaptische Übertragung des Acetylcholins

Alle Subtypen des Rezeptors sind sowohl in der Körperperipherie als auch im Zentralnervensystem anzutreffen und unterliegen einer komplexen Verteilung. In vielen Gewebetypen sind mehrere Rezeptortypen vorhanden, einige sind in bestimmten Geweben jedoch deutlich häufiger anzutreffen als andere. Beispielsweise befinden sich Rezeptoren des Typs M₁ typischerweise auf Nervenzellen, wo sie eine erregende Weiterleitung vermitteln. So üben diese zentral Einfluss auf kognitive Fähigkeiten, wie Lernen und Gedächtnisleistung aus und sind zum Teil auch für die delirant halluzinogene Wirkung einiger Substanzen mitverantwortlich.^[2] Man geht daher davon aus, dass insbesondere diesem Subtyp möglicherweise eine entscheidende Rolle bei der Pathologie einiger neurodegenerativer Krankheiten, wie Morbus Parkinson oder M. Alzheimer zuzuschreiben ist.^[3] Dies macht den M₁-mAChR zu einem attraktiven Angriffspunkt für die therapeutische Intervention und Diagnostik der durch seinen Einfluss hervorgerufenen Funktionsstörungen.

1.1.2. Der M₁-mAChR am Beispiel des M. Alzheimer

Die Alzheimer-Krankheit ist eine neurodegenerative Erkrankung des Gehirns, die bei Millionen Menschen weltweit auftritt. Sie ist die häufigste Form der Demenz und führt über viele Jahre hinweg zu zunehmendem Gedächtnisverlust, Desorientiertheit, Problemen bei der Sprache, sowie Erkennung von Sachverhalten und Gegenständen. Veränderungen in der Struktur des Gehirns von Alzheimer-Patienten lassen sich schon 10-15 Jahre vor dem Auftreten der ersten Symptome erkennen.^[4] Durch Ablagerungen von Senilen Plaques und Neurofibrillenbündel im neuronalen Gewebe kommt es zu irreversiblen Schädigungen der Nerven und damit letztendlich zum Verlust der Funktion. Senile Plaques entstehen durch eine Dysregulation des β -Amyloids (A- β), das beim Abbau der membranständigen Amyloid-Precursor Proteine (APP) entsteht, wodurch es zu einer Agglomeration der β -Amyloid Proteine außerhalb der Zellen kommt. Neurofibrillen entstehen bei der Alzheimer-Demenz aus fehlerhaften Stütz-Proteinen innerhalb der Mikrotubuli des Cytoskeletts. Durch eine Hyperphosphorylierung dieser Tau-Proteine kommt es zu einer Dissoziation und damit zum Verlust der strukturellen Integrität. Die losen Proteine lagern sich im Axoplasma zu Fibrillen zusammen und die Zelle degeneriert.^[3]

Im Gehirn von Alzheimer-Patienten konnten außerdem niedrigere Cholin-Acetyltransferase Spiegel und dadurch eine geringere ACh-Synthese festgestellt werden, sowie eine allgemeine Schädigung und Abnahme der cholinergen Neurone.^[3] Die genauen Zusammenhänge dieser Faktoren sind bislang jedoch noch nicht vollständig aufgeklärt und ein Teil laufender Forschungen. Man fand allerdings bereits heraus, dass die Stimulation des M₁-AChR durch Agonisten zu einer Erhöhung des neuroprotektiven Proteins sAPP α und gleichzeitiger Erniedrigung des schädlichen β -Amyloids führt, was vermutlich auf eine erhöhte α -Sekretase Aktivität zurückzuführen ist. Diese könnte zusätzlich durch die M₁-AChR induzierte PKC gesteigert werden, wodurch womöglich auch der Transport des APP vom Golgi-Apparat zur Zelloberfläche reguliert wird. Es wird ebenfalls vermutet, dass der M₁-mAChR über den MAP-Kinase Weg einen Einfluss auf die Aktivität der α -Sekretase und die Weiterverarbeitung des APP ausüben könnte.^[5] Rossner et al. ^[11] konnten in einem Tiermodell beweisen, dass ein Funktionsverlust der M₁-mAChR zu einer Erhöhung der amyloidogenen APP Verarbeitung führt. Ein weiteres Enzym, die β -Sekretase (BACE 1), die ein geschwindigkeitsbestimmender Faktor bei der A- β Synthese ist, wird ebenfalls über diesen Re-

zeptortyp beeinflusst.^[6,7] Durch eine dosisabhängige Behandlung des M₁-AChR mit dem Agonisten Carbachol konnte eine Erniedrigung der Tau-Protein Phosphorylierung erreicht werden. Vermutlich ist diese ebenfalls auf die Aktivierung der PKC zurückzuführen.^[8]

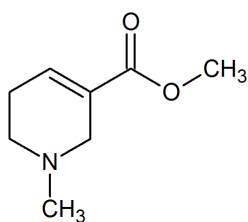
Einer Publikation von De Samo et al.^[9] nach, schützt die Aktivierung des M₁-mAChR in humanen Neoblastomzellen auch vor Apoptosefaktoren wie oxidativem Stress, DNA-Schäden oder Beeinträchtigung der Mitochondrienaktivität. Möglicherweise steht der M₁-mAChR auch in Zusammenhang mit der Regulierung des cerebralen Blutflusses, was ebenfalls eine ausschlaggebende Größe bei derartigen neurodegenerativen Schädigungen ist.

Obwohl die post-synaptische Rezeptordichte des M₁-mAChR bei Alzheimer Patienten von der eines gesunden Menschen weitestgehend unverändert ist, wird von einer Dissoziation des G-Protein Komplexes bei post-mortem Untersuchungen verstorbener Patienten berichtet, insbesondere im Hippocampus, einer der vom A- β am schwersten betroffenen Gehirnregionen.^[10,11] Man vermutet, dass eine Bindung des A- β Proteins an den G-Proteinkomplex zum Funktionsverlust des Rezeptors und damit zu einem Teufelskreis aus mangelnder Regulation und Akkumulation des Plaques im neuronalen Gewebe führt. Ziel einer medikamentösen Intervention könnte es also sein den M₁-mAChR gezielt zu stimulieren und damit eine Homöostase aufrecht zu erhalten.

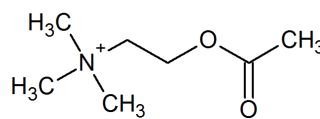
Trotz der schon lange beschriebenen positiven Effekte einer Stimulation des M₁-mAChR auf die kognitive Leistung von Alzheimer-Patienten, führt eine Co-Aktivierung anderer mAChR-Subtypen aber meist zum Auftreten unerwünschter Nebenwirkungen^[12]; potenzielle Wirkstoffe und Diagnostika sollten daher eine möglichst hohe Selektivität aufweisen. Zu den Substanzen mit hoher Affinität zum M₁-mAChR gehören unter anderem die Anticholingergika Pirenzepin, Trihexyphenidyl und Dicyclomin.^[36] Interessant ist in diesem Zusammenhang auch das Betelnuss-Alkaloid *Arecolin*, das in einer Versuchsreihe von Ozenil et al.^[13] zu einer hochselektiven Reihe von M₁-mAChR-Antagonisten derivatisiert werden konnte.

1.1.3. Arecolin und dessen medizinische Relevanz

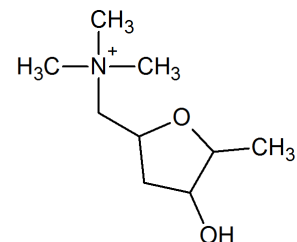
Naturstoffe sind damals wie heute von großer Bedeutung für medizinische Praktiken und Arzneimittelforschung. Keine Ausnahme bildet das aus den Samen der Betelpalme *Areca Catechu* isolierbare Alkaloid Arecolin; es ist strukturell eng mit Acetylcholin und Muscarin verwandt und ein Agonist des mAChR. In Südostasien werden die Samen, auch *Betelnüsse* genannt, geschnitten zusammen mit Gewürzen in Blättern des Betelpfeffers gewickelt und in Form von so genannten „Betelbissen“ als Genussgift gekaut.^[1,14] Dabei zeigt Arecolin eine euphorisierende und ähnlich anregende Wirkung wie Nicotin. In der Veterinärmedizin wurde Arecolin lange als Anthelmintikum für die Entwurmung von Nutztieren eingesetzt.^[15]



Arecolin



Acetylcholin



Muscarin

Abbildung 2: Strukturen von Arecolin, ACh und Muscarin

Durch eine Derivatisierung des Arecolin-Esters konnte eine selektive, antagonistische Wirkung am M₁-mAChR erzielt werden. Arecaidin-Diphenylmethylester, Arecaidin-Bis(4-fluorophenyl)methylester und Arecaidin-(4-bromophenyl)(4-fluorophenyl)methylester zeigten außerdem alle eine erhöhte metabolische Stabilität und Steigerung der Affinität zum M₁-AChR im Vergleich zum Arecolin.^[13] Aufgrund dieser publizierten Eigenschaften könnten gleichartige Substanzen ebenfalls als spezifische Kontrastmittel von Interesse sein.

1.1.4. Radioaktivität und Radiopharmaka

Bei Radiopharmaka oder Radiopharmazeutika handelt es sich um arzneiliche Zubereitungen, die eines oder mehrere Radionuklide enthalten können. Radionuklide, auch Radioisotope genannt, sind Elemente mit instabilen Atomkernen, die unter Freisetzung von messbarer, energetischer Strahlung spontan zerfallen und dabei in ein anderes Isotop übergehen. Dieser radioaktive Zerfall wird durch Art und Energie der emittierten Strahlung charakterisiert, sowie durch dessen Halbwertszeit, also derjenigen Zeit, die eine bestimmte Stoffmenge benötigt, um zur Hälfte in einen anderen Stoff zu zerfallen.^[16] Radioisotope der chemischen Elemente kommen natürlicherweise vor, als Folge der stellaren Nucleosynthese, durch den Zerfall größerer Nuklide in ebenfalls radioaktive Isotope und durch Interaktion der Materie mit energiereicher Strahlung verschiedenster Art. Derartige Instabilitäten können auch artifiziell durch den Beschuss von Atomkernen mit Protonen in einem so genannten Zyklotron generiert werden, daher gibt es mittlerweile tausende künstlich so hergestellte Radionuklide, die in Technik und Forschung zum Einsatz kommen.^[34,35]

Man differenziert die Qualität der emittierten Strahlung in korpuskulare Strahlung, als Strahlung, die selbst in Form von Teilchen auftritt, und Wellenstrahlung, die sich ausschließlich aus elektromagnetischen Schwingungen zusammensetzt. Teilchenstrahlung unterscheidet man weiter in α -Strahlung, die aus zweifach geladenen Helium-Kernen besteht und β -Strahlung, die in Form von Elektronen (β^-) und Positronen (β^+) beim Beta-Zerfall entstehen. Beide sind stark ionisierende Strahlungen mit relativ geringer Reichweite. Elektromagnetische Strahlung wird auch als γ -Strahlung bezeichnet und zeichnet sich durch eine sehr hohe Energiedichte und Penetrierfähigkeit aus. Bei der Exposition von biologischem Material kann es daher schnell zu Zellschädigungen kommen, die durch Ionisierung und Radikalisierung des Gewebes hervorgerufen wird. Dennoch finden heutzutage zahlreiche Arzneiformen mit radioaktivem Material in der modernen Medizin und Pharmazeutik vielfältige Anwendungen.^[16,35]

1.1.4.1. Radiotherapeutika

Damit ein radioaktiver Arzneistoff eine möglichst kontrollierbare und gezielte Wirkung in der Radiotherapie erlangen kann, müssen sowohl die pharmakokinetischen Eigenschaften des Therapeutikums als auch die richtige Wahl des verwendeten Radionuklids beachtet werden. Man verwendet daher Stoffe, die sich selektiv im Zielorgan anreichern und dort eine gerichtete Wirkung auf das betroffene Gewebe ausüben. Bei der Behandlung von Krebserkrankungen kommen beispielsweise hauptsächlich α - und β -Strahler zum Einsatz, die sich durch Interaktion mit dem Stoffwechsel oder spezifischen Antigenen und Rezeptoren der Tumorzellen dort gezielt anreichern. Pathologien der Schilddrüse, wie Morbus Basedow, werden beispielsweise mit ^{131}I od therapiert, dem Radionuklid eines Elements des natürlichen Stoffwechsels dieses Organs.^[17] Die verwendeten Substanzen haben idealerweise eine relativ kurze Halbwertszeit, um einer unnötigen Belastung des Gewebes entgegen zu wirken, deshalb werden Radiotherapeutika zumeist erst unmittelbar vor der therapeutischen Anwendung hergestellt.^[35]

1.1.4.2. Radiodiagnostika

Mit der Entwicklung bildgebender Verfahren in der diagnostischen Radiologie seit 1895 erkannte man schnell die Bedeutung strahlungsemitterender Stoffe für die nicht-invasive Observierung biologischer Prozesse und Funktionen. Heutzutage kommen so genannte Kontrastmittel bei der Diagnose von Tumor- und Kreislauferkrankungen, sowie Stoffwechselstörungen und vielen weiteren klinischen Untersuchungen zum Einsatz. In der Röntgen-Diagnostik und Szintigraphie werden solche Mittel bereits lange eingesetzt, um gezielt bestimmte Gewebe sichtbar zu machen und pathologische Veränderungen leichter zu identifizieren. Aber auch computer-gestützte, moderne Verfahren wie Magnetresonanztomographie und PET stützen sich auf die Flexibilität der Anwendungsmöglichkeiten radioaktiver Diagnostika.^[18,35]

Wie bei den Radiotherapeutika werden hier Stoffe angewandt, die eine möglichst spezifische Interaktion mit ihrem Zielorgan zeigen. Meist sind es veränderte Produkte des körpereigenen Stoffwechsels oder exogene Medikamente mit hoher Selektivität, die beispielsweise mit den

Positronen-Emittern ^{18}F oder ^{11}C radioaktiv markiert werden und deren Zerfall durch spezielle Detektoren vermessen und visualisiert werden kann. Einer Verabreichung dieser als Radio-Tracer bezeichneten Substanzen folgt eine systemische Verteilung gemäß den pharmakologischen Eigenschaften des Träger-Partikels und eine selektive Anreicherung in den entsprechenden Organen. Durch eine kontinuierliche Messung und Schichtung dieser Daten können so im Gegensatz zu den klassischen Imaging-Verfahren die Stoffwechselwege von der Aufnahme bis zur Ausscheidung eines Stoffes besser nachverfolgt werden.^[19]

1.1.5. Positronen-Emissions-Tomographie (PET)

Als Positronen-Emissions-Tomographie bezeichnet man ein leistungsstarkes, nicht-invasives Verfahren zur Messung physiologischer Prozesse auf Grundlage der Beobachtung des Blutflusses, Metabolismus, Neurotransmittern und radioaktiv markierter Pharmazeutika. Sie bietet Möglichkeit zur quantitativen Analyse durch Aufzeichnung relativer Veränderungen eines Organismus aufgrund einer Erkrankung oder als Reaktion auf spezifische Reize.

Das zu Grunde liegende Prinzip ist die Emission von Positronen-Strahlung nach Verabreichung kleiner Mengen eines radioaktiv markierten Tracers in eine periphere Vene. Die Markierung erfolgt durch die Bindung eines Radionuklids an die zu verfolgende injizierte Stoffgruppe. Verwendet werden hierbei für gewöhnlich die Radioisotope des Sauerstoffs (^{15}O), Fluors (^{18}F), Kohlenstoffs (^{11}C) oder Stickstoffs (^{13}N).^[19]

1.1.5.1. Funktionsweise der PET

Durch den Zerfall (β^+ -Zerfall) der protonenreichen Radionuklide der so genannten PET-Tracer im Gewebe des Patienten werden Neutrinos und Positronen emittiert. Während erstere in weiterer Folge wenig bedeutsam sind, so führt die Wechselwirkung der Positronen mit dem umgebenden Gewebe zu einer Abbremsung und Kollision mit Elektronen und somit zur kurzzeitigen Bildung eines Elektronen-Positronen-Systems (Positronium). Dieses zerfällt erneut unter Annihilation der

Massen und Freisetzung energiereicher Strahlung, so genannter Vernichtungsstrahlung, die in Form von zwei γ -Quanten in genau entgegengesetzter Richtung (180°) emittiert werden.^[20] Die entstehenden Photonen mit einer Energie von exakt 511keV können dann durch entsprechende gegenüberliegende Detektoren vermessen und deren Ursprung lokalisiert werden. Aus den gesammelten Informationen der einzelnen Koinzidenzmessungen ist schließlich eine genaue Rekonstruktion des untersuchten Materials durch Schnittbilder möglich.^[21]

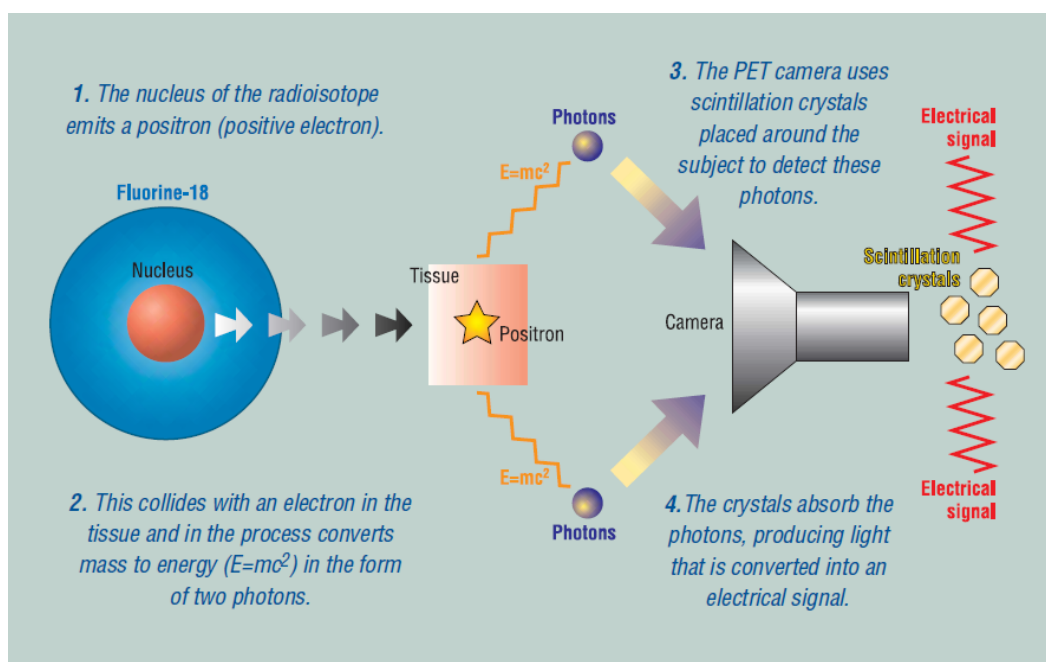


Abb. 3^[30]: Funktionsweise PET

1.1.5.2. PET-Tracer

Der heutzutage mit Abstand gebräuchlichste Tracer der PET ist die radioaktiv markierte 2- ^{18}F Fluor-2-desoxy-D-Glucose, die zur Messung des lokalen Glucose-Metabolismus angewendet wird.^[22] 2- ^{18}F -FDG wird über Glucose-Transporter in die Zellen aufgenommen und dort im ersten Schritt der Glycolyse durch eine Hexokinase zum 2- ^{18}F -FDG-6-Phosphat phosphoryliert. Dieses kann aufgrund des ^{18}F -Substituenten nicht weiter metabolisiert werden und akkumuliert daher intrazellulär. Vor allem in der Onkologie ist dies von zentraler Bedeutung, da es bei krankhaft proliferierenden Zellen auch zur Überexpression des Glucose-Transporters-1 (GLUT-1)

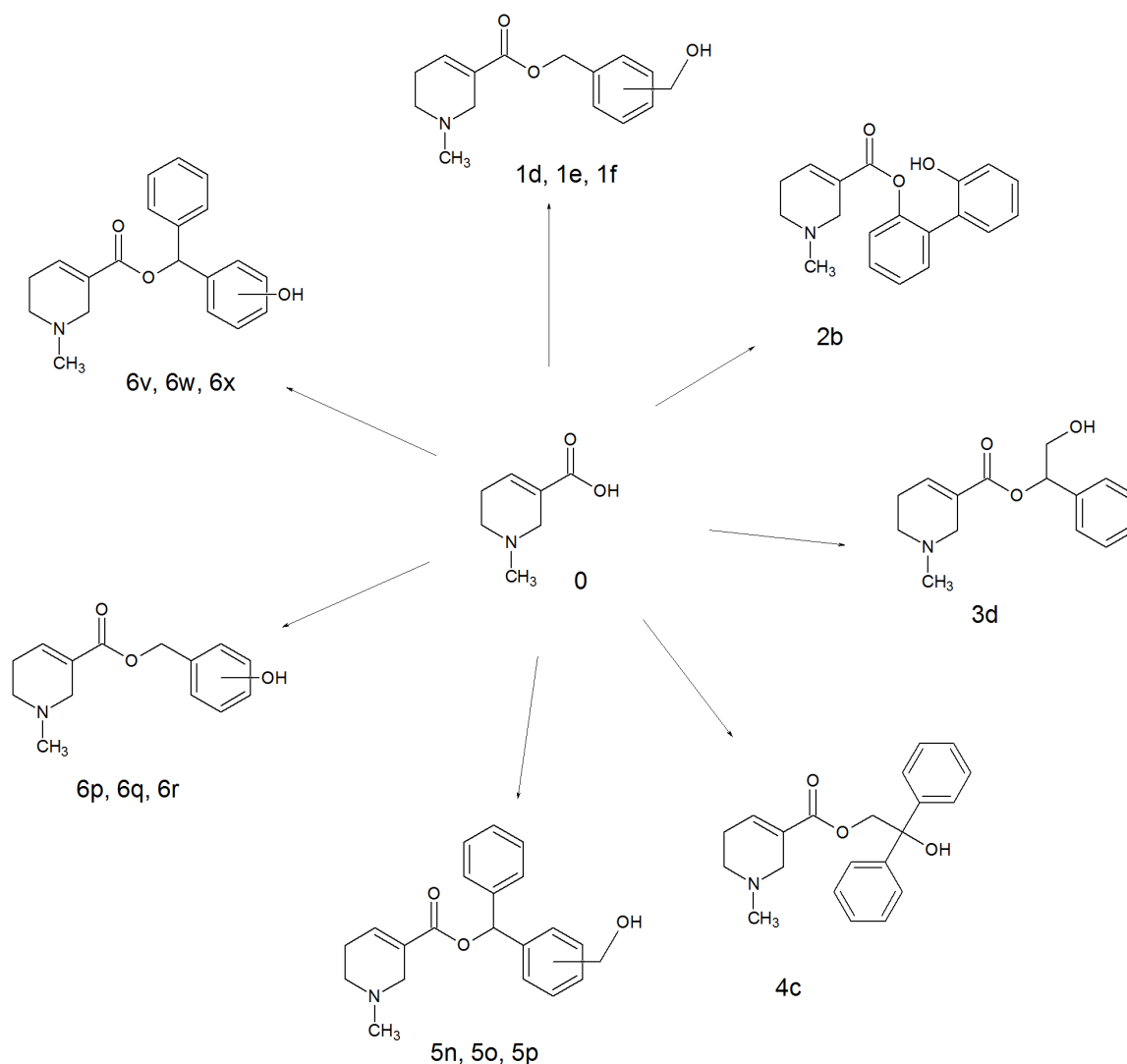
kommt, wodurch Tumorzellen eine deutlich höhere glykolytische Aktivität aufweisen, die durch die Anreicherung des ^{18}F kontrastierbar gemacht wird. Damit sind Früherkennung und Verlaufskontrolle von Krebserkrankungen effizienter und aussagekräftiger als mit vergleichbaren Methoden. Aber auch im Bereich der Kardiologie und Neurologie wird 2- ^{18}F -FDG erfolgreich zur Messung des Glucose-Stoffwechsels angewendet.^[23,35]

Die Zunehmende Bedeutung nicht-invasiver Verfahren zur Früherkennung und Verlaufskontrolle zahlreicher Krankheiten fordert die Entwicklung substratspezifischer Diagnostika und ist mittlerweile ein zentrales Motiv der Arzneimittelforschung geworden. Selektive Tracer sind ein Schlüssel zur Aufdeckung ungeklärter Pathologien und ein wichtiges Instrument zu einer erfolgreichen Intervention anderweitig schwer zu diagnostizierender Krankheiten.^[35]

2. Eigene Untersuchungen

2.1. Zielsetzung

Ziel der vorliegenden Arbeit war es Zugang zu einer Reihe von Estern des Alkaloids *Arecaidin* als muskarinischer Acetylcholinrezeptor-Antagonist-Precursor zur radioaktiven ^{18}F - bzw. ^{11}C -Markierung für diagnostische Untersuchungen des metabotropen M_1 -Rezeptors in der PET-Diagnostik neurodegenerativer Krankheiten zu eröffnen.



Schema 1: Darstellung der angestrebten Strukturen ausgehend von *Arecaidin*

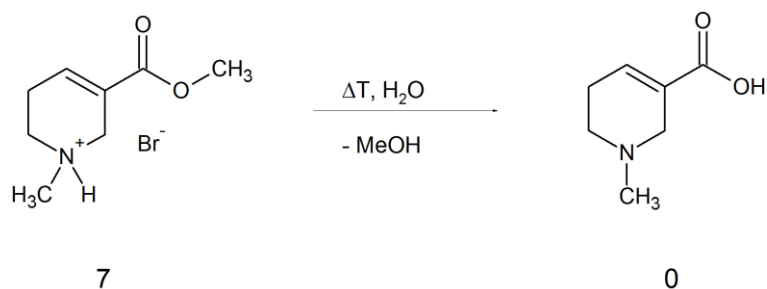
Ausgangspunkt der geplanten Untersuchungen waren vorangegangene, erfolgreiche Untersuchungen mit Estern verschiedenartigen Substitutionsgrades und teils ausgeprägter Affinität zum M_1 -mACh-Rezeptor, daher sollten im Zuge dieser Versuchsreihe 15 weitere Derivate unterschiedlicher sterischer Ausrichtung für weitere Affinitäts-Screenings etabliert werden. Da in oben genannter Arbeit von einer erhöhten unspezifischen Bindung der untersuchten Verbindungen aufgrund hoher Lipophilie berichtet wird, sollte durch Einführung einer polaren OH-Gruppe in den Verbindungen eine allgemein höhere Polarität angestrebt werden.^[13]

Als zentrale Verbindung wurde hier erneut das dem Acetylcholin strukturhomologe Arecaidin aufgegriffen, das in vorangehenden Reaktionen aus dem Betelnuss-Alkaloid Arecolin zur freien Carbonsäure umgesetzt werden sollte. Dieses sollte mit einer Reihe ausgewählter primärer und sekundärer cyclischer Alkohole verestert werden, um die Bedeutung des Molekülrestes als Pharmakophor bei der Bindung des Antagonisten in der Bindungsdomäne des muskarinischen Acetylcholinrezeptors weitergehend aufzuklären und als potenzielle Liganden für radiodiagnostische Zwecke zu dienen.

Die Vorstufen der Veresterungsreaktionen sollten aus den verfügbaren, kommerziell erhältlichen Chemikalien herangeführt und ihre funktionellen Gruppen entsprechend geschützt werden. Für die Veresterung der Precursor mit dem Arecaidin sollte die Vorgängervariante hinsichtlich ihrer Ausbeute zusätzlich optimiert werden.

2.2. Synthesen

2.2.1. Bereitstellung des Arecaidins aus Arecolin-HBr



Schema 2: Reaktionsschema der Arecaidinsynthese

Um Zugang zu einer größeren Auswahl an potenziell möglichen Mechanismen einer Veresterung der Leitstruktur Arecolin zu generieren, sollte dessen Methyl-Ester zunächst thermisch hydrolysiert werden. Hierzu wurde das Arecolin-Hydrobromid alkalisch mit Natriumcarbonat verseift, die freie Base mit destilliertem Wasser versetzt und über Nacht unter Rühren refluxiert. Das freigesetzte Methanol wurde zusammen mit dem übrigen Lösungsmittel entfernt und der zitronengelbe Rückstand in wenig destilliertem Wasser unter Erwärmen wieder aufgenommen. Nach Abkühlen der Lösung wurden die ausgefallenen, farblosen Kristalle in der Nutsche trocken gesaugt und nochmals mit eiskaltem destilliertem Wasser gewaschen. Das entstandene Arecaidin wurde daraufhin zur vollständigen Trocknung über mehrere Stunden an einer Vakuumpumpe angeschlossen und anschließend für die folgenden Reaktionen verwahrt.

2.2.2. Überprüfung der Durchführbarkeit und Methoden-Validierung

Im Zentrum der geplanten Synthesewege stand die Veresterung des Arecaidins mit einer Auswahl an aliphatischen und cyclischen Alkoholen. Da in vergleichbaren Reaktionen von Ozenil *et al.* ^[13] teilweise nur sehr geringe Ausbeuten erzielt werden konnten, sollte das Verfahren hinsichtlich dessen zugleich optimiert werden, weshalb zunächst verschiedene Methoden für die Darstellung zweier ausgewählter Arecaidin-Ester einander quantitativ gegenübergestellt wurden. Stellvertretend für die Reaktion der monocyclischen, primären Alkohole wurde das 1,4-Benzoldimethanol (**1c**) gewählt. Die Ergebnisse der Untersuchungen wurden parallel, in Anlehnung an die unten beschriebene Synthese^[13] durch die Umsetzung von Arecaidin mit dem sterisch anspruchsvolleren, sekundären Alkohol 4,4'-Difluorbenzhydrol gestützt und sollten dadurch eine Vergleichbarkeit der Reaktionen mit den schwerer zugänglichen Verbindungen und denen der nicht-kommerziellen Reihen gewährleisten.

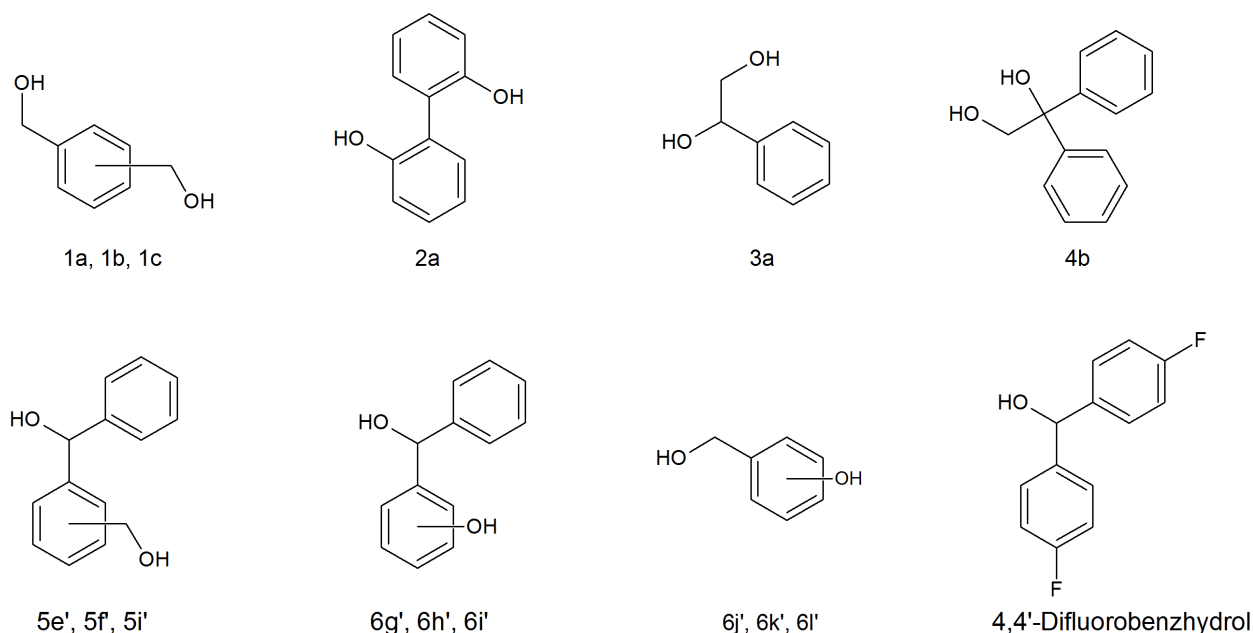


Abb. 4: Strukturen der primären und sekundären Alkohole angedachter Veresterungsreaktionen¹; Darstellung der ungeschützten Verbindungen 5e-6l mit dem Zusatz „'“

Im Versuch von Ozenil *et al.* ^[13] wurde Arecaidin in trockenem DMF unter Erwärmen gelöst und mit CDI versetzt. Nach einer Stunde wurde das 4,4'-Difluorobenzhydrol als Natrium-Alkoholat

¹ Reihung der Substituentenstellung in Markush-Schreibweise v.l.n.r.: *ortho*-, *meta*-, *para*-

hinzugegeben und für 60 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Extrahiert wurde mit Diethylether, die Aufreinigung erfolgte mittels präparativer Dünnschichtchromatographie. Erzielt wurde dabei eine Ausbeute von 9%. Mit dem Ziel eine gewinnbringendere Methode zu finden, sollte zunächst eine Auswahl verschiedener Reaktionskonzepte hinsichtlich ihrer Durchführbarkeit untersucht werden.

2.2.2.1. Veresterung über O-Acylisoharnstoff mit 1-Ethyl-3-(3-Dimethylaminopropyl)carbodiimid

Arecaidin (**0**) wurde zusammen mit EDC-HCl und Hydroxybenzotriazol-Monohydrat in trockenem Dimethylformamid gelöst. Nach Zugabe von Diisopropylethylamin und dem Alkohol (**1c**, **4,4'-Difluorobenzhydrol**) wurde der Ansatz über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das DMF wurde unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand in Wasser aufgenommen und drei Mal mit Dichlormethan in einem Scheidetrichter extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, über Watte filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Aufreinigung durch Säulenchromatographie (DCM/MeOH 9:1) erhielt man 7-10% eines farblosen Öls als Reinprodukt.

2.2.2.2. Veresterung über das aktivierte Säurechlorid

In einem vorangegangenen Experiment wurde das Arecaidin (**0**) in wasserfreiem DCM zusammen mit Oxalylchlorid und DMF als Katalysator für 4 Stunden bei 50°C in einem geschlossenen Reaktionsgefäß gerührt. Die Reaktionsmischung wurde daraufhin mit einer Lösung von **5f** und Pyridin in DCM versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur weiter gerührt. Eine dünnschichtchromatographische In-Prozess Kontrolle am folgenden Tag ergab, dass die Reaktion nicht erfolgreich war.

0 wurde daher im nächsten Versuch direkt in einem Überschuss von Thionylchlorid bei 90°C unter Rückfluss erhitzt, um es in das aktive Säurechlorid zu überführen. Nach etwa 15 Minuten Reaktionszeit wurde der Überstand an SOCl₂ am Rotationsverdampfer entfernt und der weiße

Rückstand zwei Mal gründlich mit Pentan gewaschen. Nach Entfernen des restlichen Lösungsmittels wurde der Rückstand in trockenem DCM resuspendiert und bei Raumtemperatur mit Triethylamin versetzt. Nach der Zugabe des Alkohols (**1c, 4,4'-Difluorobenzhydrol**) wurde die Reaktion über Nacht bei 50°C gerührt. Die Lösung wurde anschließend drei Mal mit DCM extrahiert, mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, über Watte filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Aufreinigung erfolgte über Säulenchromatographie (DCM/MeOH 9:1). Die Ausbeuten betrugen 28-60%.

In einer weiteren Vergleichsreihe wurden (**1c, 4,4'-Difluorobenzhydrol**) vor der Veresterung mit Natriumhydrid in das jeweilige Natrium-Alkoholat überführt, um den nukleophilen Angriff auf den Carboxyl-Kohlenstoff des Säurechlorids weiter zu begünstigen. Die Ausbeuten lagen hier zwischen 24 und 59%.

	CDI	EDC/HOBt	(COCl) ₂	SOCl ₂	SOCl ₂ /NaH
1,4-Benzoldimethanol	---	7	<1	28	24
4,4'-Difluorobenzhydrol	9	10	<1	60	59

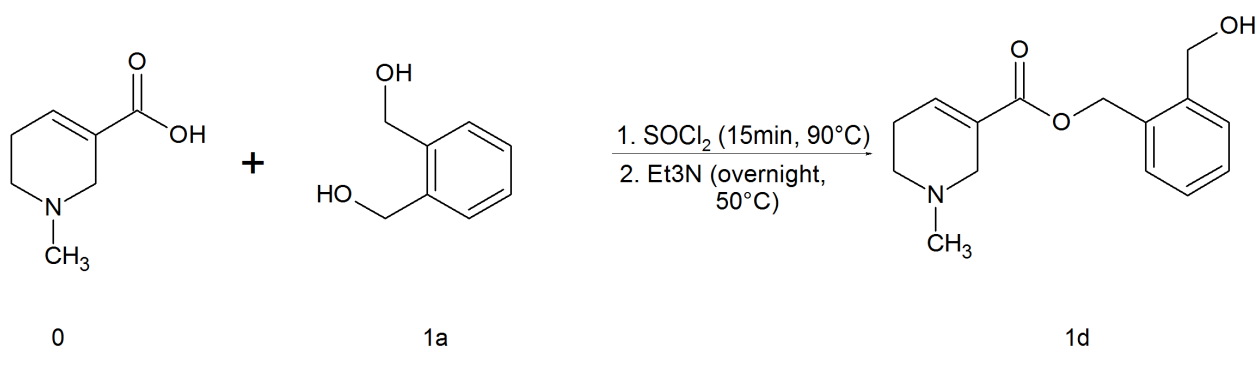
Tabelle 1: Gegenüberstellung der Synthesewege für die Veresterung des Arecaidins (Angabe in %)

Im direkten Vergleich war zu erkennen, dass die Umsetzungen mittels EDC und HOBt jeweils deutlich geringere Ausbeuten erzielten als die analoge Reaktion des Carbonsäurechlorids in der Gegenüberstellung. Durch eine zusätzliche Deprotonierung des Alkohols zum Natriumalkoholat mit Natriumhydrid konnten die Ausbeuten nicht weiter gesteigert werden, weshalb in der finalen Syntheserieihe auf eine derartige Vorbehandlung bewusst verzichtet wurde.

2.2.3. Veresterung mit kommerziellen Alkoholen

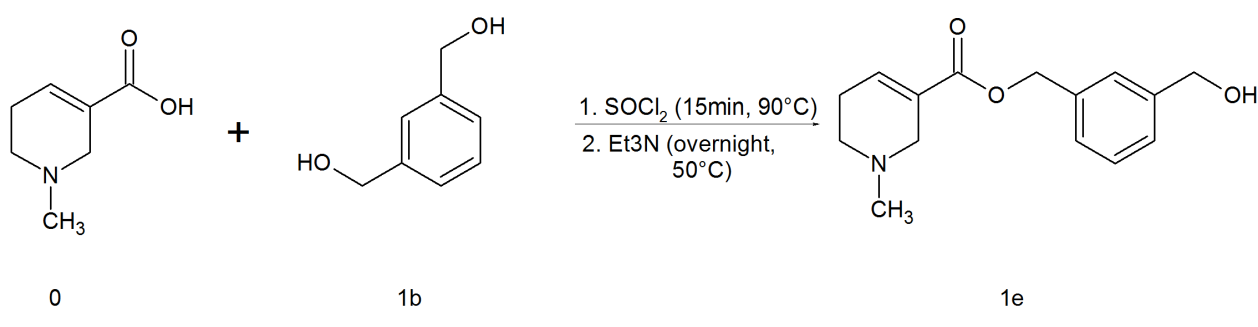
Da einige der ausgewählten Alkohole **1a**, **1b**, **1c**, **2b**, **3a** frei erwerblich und damit sofort verfügbar waren, konnte zu den ersten Verbindungen dieser Reihe in nur wenigen Schritten ein Zugang geschaffen werden. Die Reaktionen wurden mit den ermittelten Methoden aus den vorangegangenen Experimenten durchgeführt.

2.2.3.1. Darstellung von [2-(hydroxymethyl)phenyl]methyl 1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxylate (**1d**)



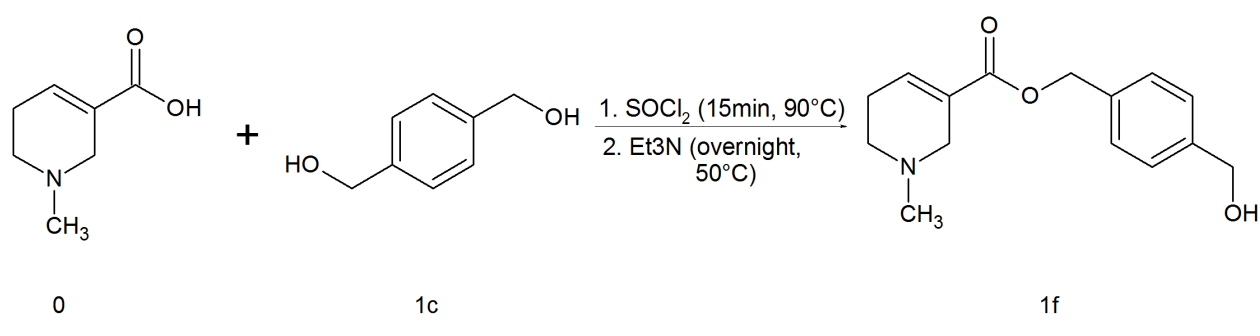
Aufgrund der symmetrischen Ausrichtung und der daraus resultierenden Gleichwertigkeit beider Hydroxyethyl-Reste des 1,2-Benzoldimethanol (**1a**) konnte auf die Schützung einer dieser Gruppen verzichtet werden und der Alkohol direkt mit dem Arecaidin-Säurechlorid umgesetzt werden. Die Reaktion verlief gemäß den Erwartungen unter gegebenen Bedingungen erfolgreich ab und erzielte eine Ausbeute von 25%.

2.2.3.2. Darstellung von [3-(hydroxymethyl)phenyl]methyl 1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxylate (**1e**)



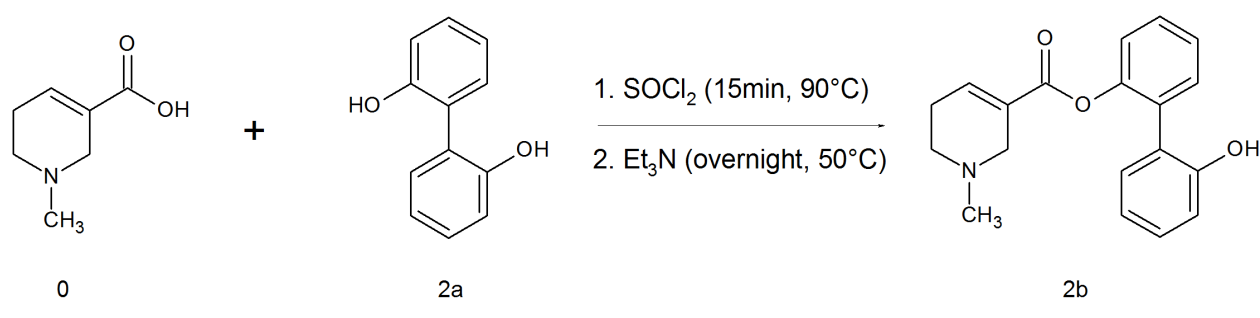
Ähnlich der ersten Reaktion (2.2.3.1.) verlief diese Umsetzung mit 1,3-Benzoldimethanol (**1b**) erfolgreich ab und erzielte eine Ausbeute von 22%.

2.2.3.3. Darstellung von [4-(hydroxymethyl)phenyl]methyl 1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxylate (**1f**)



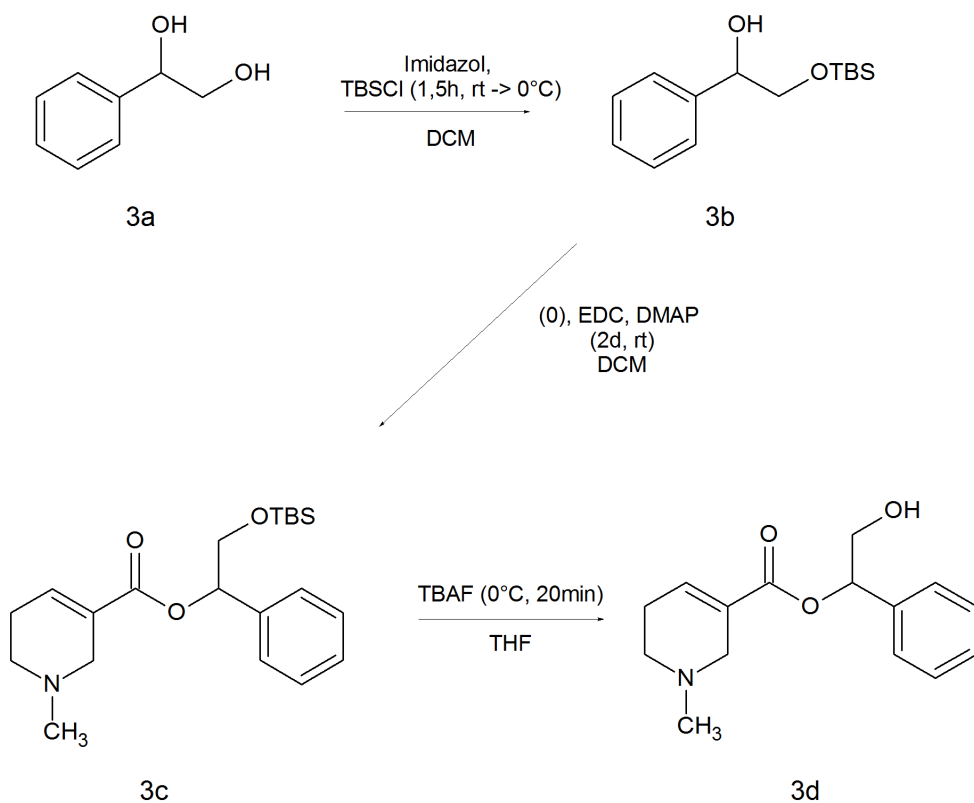
Diese Synthese wurde bereits im Methoden-Screening durchgeführt mit einer Ausbeute von 28%.

2.2.3.4. Darstellung von 2'-hydroxy[1,1'-biphenyl]-2-yl 1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxylate (**2b**)



Bei der Veresterung des [1,1'-biphenyl]-2,2'-diol (**2a**) konnte aufgrund sterischer Gleichwertigkeit ebenfalls auf eine Schützung der zweiten Hydroxy-Gruppe verzichtet werden. Hier wurde eine Ausbeute von 46% erzielt, was vermutlich auf die höhere Azidität der phenolischen OH-Gruppe im Vergleich zur aliphatischen Gruppe der Verbindungen **1a**, **1b**, **1c** zurückzuführen ist.

2.2.3.5. Darstellung von 2-hydroxy-1-phenylethyl 1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxylate (**3d**)



Das ebenfalls verfügbare 1-Phenylethan-1,2-Diol (**3a**) sollte an Position 1 verestert werden und musste daher an der 2-ständigen Hydroxy-Gruppe geschützt werden. Gemäß einer Vorschrift von Suzuki et al. ^[24] wurde **3a** in DCM bei 0°C mit einer Lösung aus Imidazol und TBSCl schrittweise versetzt und für 1,5 Stunden bei Raumtemperatur in einem geschlossenen Reaktionsgefäß gerührt. Die Reaktionslösung wurde anschließend erneut auf 0°C abgekühlt und mit destilliertem Wasser versetzt. In Übereinstimmung mit der vorliegenden Vorschrift entstand nach der Aufreinigung ein farbloses Öl. Eine Überprüfung mittels Massenspektrometrie und NMR bestätigte die selektive Schützung der endständigen OH-Gruppe mit der *tert*-Butyl-Silyl-Gruppe.

Die so geschützte Verbindung sollte nun wie die Verbindungen zuvor über das Säurechlorid verestert werden. Eine In-Prozess Kontrolle nach Ablauf der geplanten Reaktionszeit ließ allerdings schnell erkennen, dass dieser Versuch keinen Erfolg erzielen konnte, daher wurde die Reaktion für einen weiteren Tag unter regelmäßiger Entnahme von Stichproben weiter gerührt. Auch nach über 48 Stunden konnte keine angemessene Umsetzung festgestellt werden, daher

wurde der Versuch mit einer katalytischen Menge DMAP wiederholt. Nachdem in diesem Wiederholungsversuch ebenfalls keine merklichen Ausbeuten erzielt werden konnten, mussten die Reaktionsbedingungen für diese und eventuell weitere Synthesen neu angepasst werden. Wie sich später herausstellen sollte, ist möglicherweise eine störende Interaktion der Silyl-Schutzgruppe mit der Reaktionsdynamik für die Komplikationen bei der Umsetzung mitverantwortlich.

Die Synthese wurde diesmal in Pyridin als Lösungsmittel, ohne zusätzliche Zugabe von Triethylamin durchgeführt. Zur Stabilisierung der Verbindungen wurde die Starttemperatur auf 0°C eingestellt, um unerwünschte Nebenreaktionen zusätzlich zu hemmen. Nach 48 Stunden bei Raumtemperatur zeigte auch diese Reaktion keine zufriedenstellende Umsatzrate.

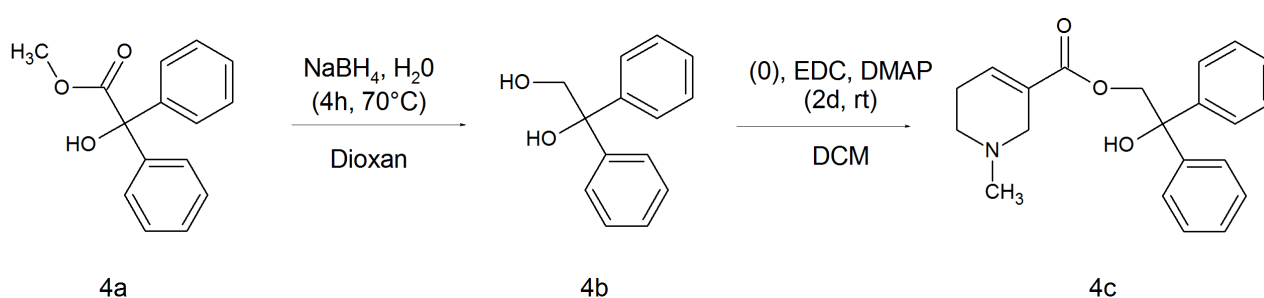
Infolge der gescheiterten Ansätze des geschützten Diols mit dem Arecaidin-Säurechlorid und den erschöpften Anpassungsoptionen, schien eine Umorientierung zu einem anderen Mechanismus in weiterer Folge unumgänglich. Naheliegend war an dieser Stelle die Wiederaufnahme der EDC-Methode aus den Vorversuchen, diese sollte aufgrund ihrer geringen Ausbeute erneut angepasst werden. Eine der Steglich-Veresterung nachempfundene Reaktion mit EDC und DMAP als Katalysator brachte letztendlich einen überraschend hohen Erfolg. Der Alkohol wurde hierzu im Überschuss in wasserfreiem DCM aufgenommen und in einem Reaktionsgefäß mit EDC, DMAP und Arecaidin versetzt. Die anfänglich heterogene Suspension ging im Verlauf der Reaktion in eine trübe Lösung über und wurde nach etwa 48 Stunden durch Zugabe von gesättigter NaHCO₃-Lösung gestoppt. Nach einer Extraktion mit DCM und Aufreinigung mittels präparativer Dünnschichtchromatographie (DCM/MeOH 3%) konnten 80% Ausbeute (**3c**) erzielt werden.

Die Silyl-Schutzgruppe wurde daraufhin in einem Standardverfahren mit TBAF bei 0°C in THF abgespalten. Das entstandene Produkt (**3d**) wurde mittels Flash-Chromatographie (DCM/MeOH 7%) aufgereinigt und konnte mittels MS und NMR verifiziert werden. Allerdings gelang es bis zum Schluss nicht die Verbindung in ausreichender Reinheit zu isolieren, da schon bei Raumtemperatur die Entstehung einer nicht bestimmbaren Verunreinigung zu beobachten war. Mit großer Wahrscheinlichkeit ist diese auf eine Umesterung der freien Hydroxy-Gruppe und damit auf die Entstehung eines äquilibrierten Esters zurückzuführen.

2.2.4. Darstellung der Precursor-Verbindungen und deren Veresterung

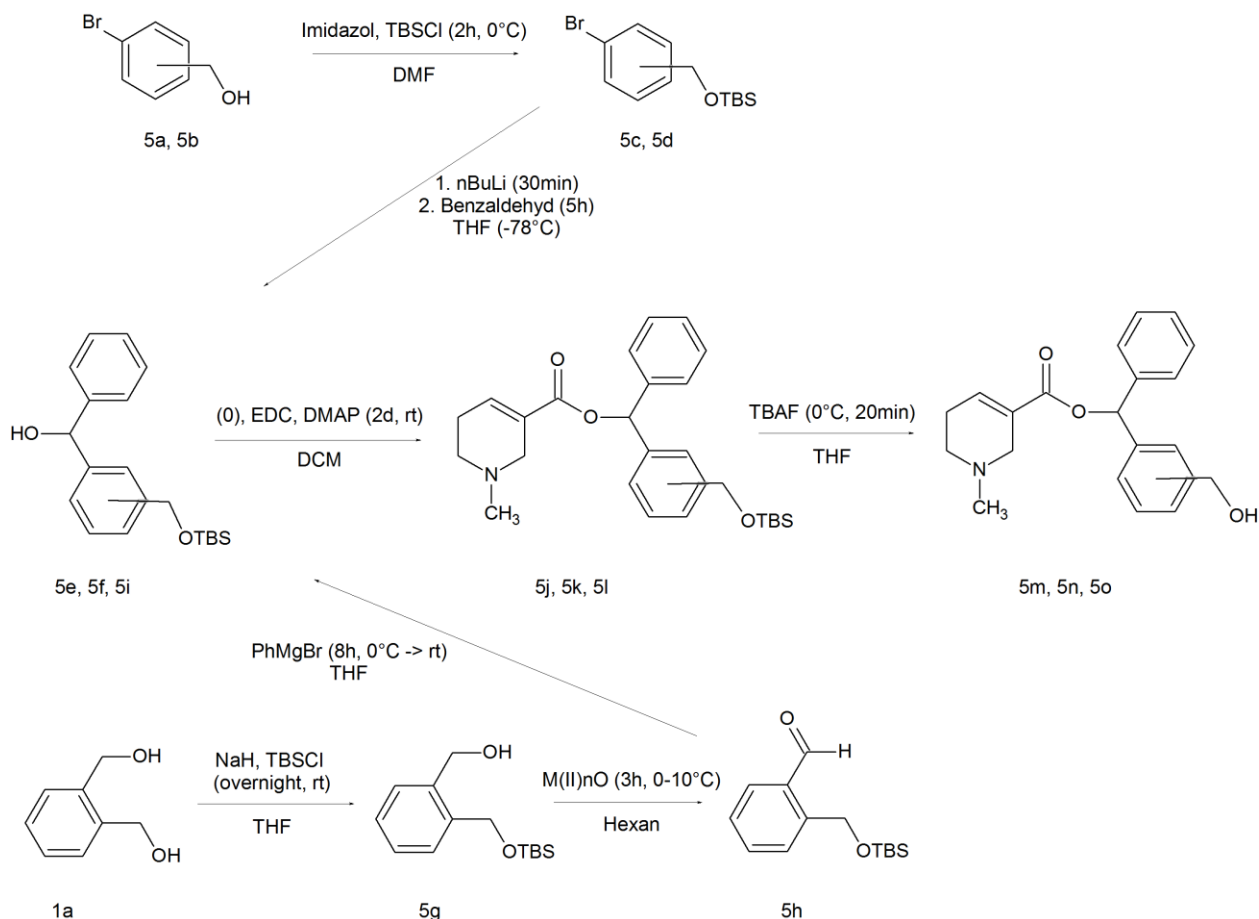
Für alle weiteren Synthesen musste vor der Veresterung zunächst ein Zugang zu den entsprechenden Precursor-Alkoholen geschaffen werden.

2.2.4.1. Darstellung des Arecaidin-2,2-Diphenyl-2-Hydroxyethylesters (**4c**)



Um Zugang zu der Verbindung (**4c**) zu bekommen musste die Vorstufe (**4b**) zunächst aus dem vorhandenen Methylbenzilat (**4a**) hergestellt werden. In Anlehnung an Giumanini et al. ^[25] wurde der Methylester in Dioxan:Wasser mit Natriumborhydrid zum freien Hydroxyethyl-Rest reduziert. Da für diese Gruppe eine ausreichende Selektivität vermutet wurde, konnte die Veresterung ohne weitere Schutz-Vorkehrungen im nächsten Schritt durchgeführt werden. Nach säulen-chromatographischer Aufreinigung (DCM/MeOH 7%) wurden 42% Ausbeute erzielt.

2.2.4.2. Darstellung der Arecaidin-Hydroxyethyl-Benzhydrolester-Reihe (**5m**, **5n**, **5o**)

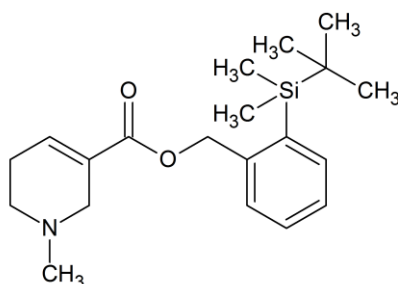


In dieser Reihe sollte der Benzhydryl-Grundkörper über eine Kupplungsreaktion aus den bromierten Phenylmethanolen (**5a**, **5b**, **5p**)² mit Benzaldehyd synthetisiert werden. Zunächst mussten die freien OH-Gruppen analog zu den vorangegangenen Reaktionen wieder geschützt werden. Nach Meier et al. [26] wurde einer Lösung von **5a**, **5b**, **5p** in DMF bei 0°C Imidazol und TBSCl hinzugefügt und für 2 Stunden gerührt. Die aufgereinigten, geschützten Arylhalogenide (**5c**, **5d**, **5q**)³ wurden dann in Anlehnung an Masahiro et al. [27] unter inerten Bedingungen mit *n*-Butyllithium lithiiert und im darauffolgenden Schritt mit Benzaldehyd gekuppelt. Sowohl bei dem Substituenten in Meta- (**5f**), als auch in Para-Stellung (**5i**) konnte die Zielstruktur mittels NMR verifiziert werden, die Reaktion des geschützten (2-Bromophenyl)methanols (**5q**) führte jedoch zu einer unerwarteten Umlagerungsreaktion der ortho-ständigen Hydroxyethyl-Seitenkette. Es

² **5p** = (2-Bromophenyl)methanol; Aufgrund unerwarteter Nebenreaktion nicht im obigen Schema angeführt

³ **5q** = Silylether von **5p**; Aufgrund unerwarteter Nebenreaktion im obigen Schema nicht angeführt

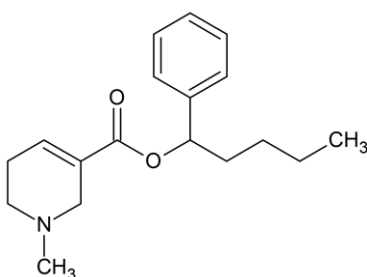
wurde dennoch eine Veresterung durchgeführt, um die eventuell entstandene Variante näher zu analysieren. Eine NMR-Strukturanalyse ergab folgende Verbindung:



8

Nachdem die Umsetzung über die Organolithium-Verbindung nicht zu der gewünschten Zielstruktur führte, musste das Ortho-Hydroxy(TBS)-Benzhydrol (**5e**) über einen Alternativweg herangeführt werden. Aus den möglichen Ausgangsverbindungen fiel die Wahl auf das bereits für **1d** verwendete 1,2-Benzoldimethanol (**1a**), das oxidativ mit Mangan(II)Oxid in den korrespondierenden Aldehyd (**5h**) umgewandelt und von dort aus mit Phenylmagnesiumbromid in die Benzhydryl-Struktur überführt werden konnte. **1a** wurde nach einem Verfahren von Chojnacka et al.^[28] mit TBSCl geschützt und für 3 Stunden mit MnO in Hexan oxidiert. Die entstandene Verbindung konnte dann über eine Grignard-Reaktion mit PhMgBr zum Precursor (**5e**) synthetisiert werden.

Die Verbindungen **5e**, **5f**, **5i** wurden daraufhin nach dem etablierten Verfahren mit Arecaidin verestert mit erzielten Ausbeuten zwischen 56-78% (**5j**, **5k**, **5l**). Die folgende Entschützung verlief bei allen drei Precursoren erfolgreich, aufgrund des hohen Reinheitsanspruchs allerdings nur mit 20-32% Ausbeuten. Aus den Reaktionsmischungen der vorher mit *n*-BuLi reagierten Precursor (**5c**, **5d**) konnte ein weiterer, unbekannter Ester mit folgender Struktur isoliert werden:

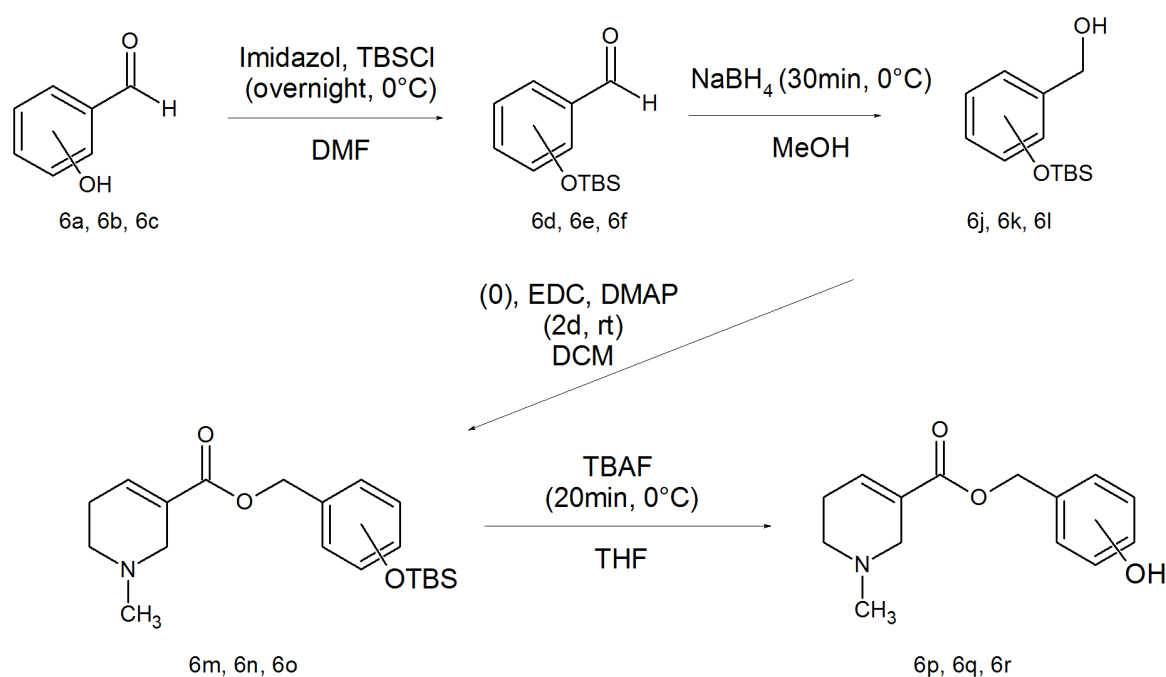


9

Auffällig an diesem Nebenprodukt (**9**) ist vor allem die Butyl-Seitenkette, die ausschließlich auf die Alkylgruppe der Organolithiumverbindung zurückgeführt werden kann.

Das Produkt der Reaktion mit dem Substituenten in Ortho-Stellung (**5m**) wies außerdem ein ähnliches Verunreinigungsmuster auf, wie **3d**. Da diese jeweils ausschließlich bei der bereits entschützten Verbindung auftraten und auch nach mehrmaligem Aufreinigen mittels Säulenchromatographie nicht zu entfernen waren, lässt vermuten, dass auch hier eine mögliche Umesterung der freien OH-Gruppe über eine Ringschlussreaktion nicht unwahrscheinlich ist.

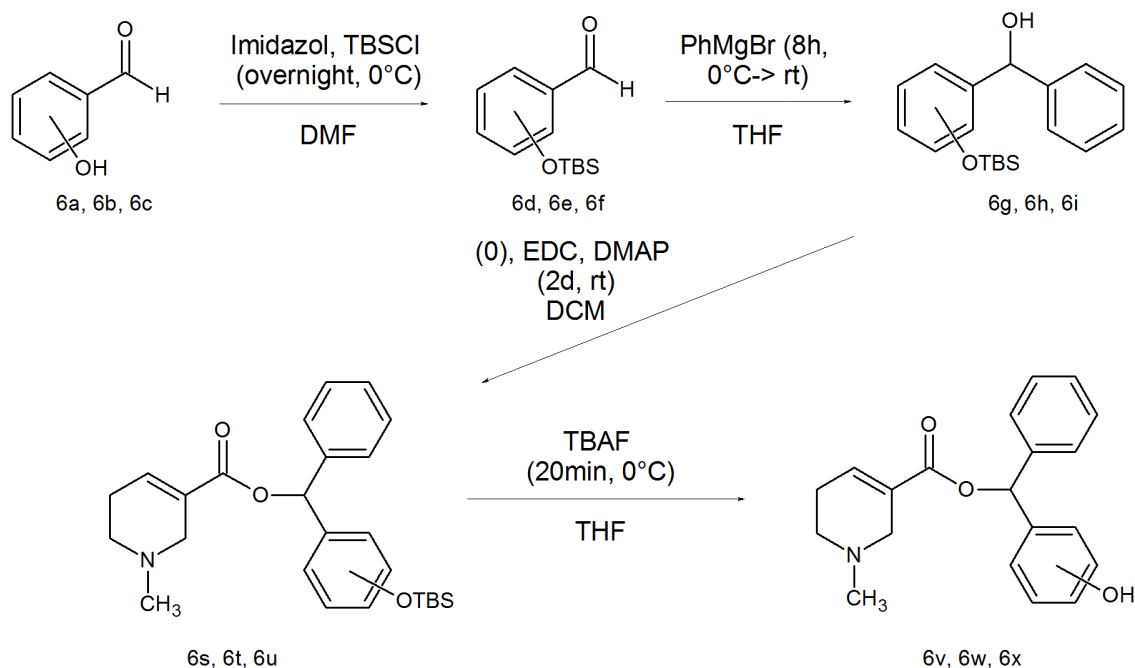
2.2.4.3. Darstellung der Arecaidin-Hydroxyphenylmethylester-Reihe (**6p**, **6q**, **6r**)



Die Verbindungen **6p**, **6q**, **6r** sollten über die Precursor (**6j**, **6k**, **6l**) zugänglich gemacht werden. Hierzu wurden die Hydroxybenzaldehyde (**6a**, **6b**, **6c**) nach einer Vorschrift von Nahra et al. ^[29] imidazol-katalysiert mit TBSCl geschützt und die Aldehyd-Gruppe anschließend mit Natriumborhydrid zum Hydroxyethyl reduziert (**6j**, **6k**, **6l**). Die entstandenen Precursor wurden dann nach dem etablierten Verfahren zu den Verbindungen **6m**, **6n**, **6o** verestert. Alle Ester dieser Reihe konnten mit Ausbeuten von 69-75% synthetisiert werden. Die Entschützung der phenolischen OH-Gruppen erfolgte wieder mit TBAF, wobei nur die Verbindung mit meta-ständigem Substi-

tuenten **(6n)** erfolgreich war. Bei den TBS-Estern **(6m, 6o)** waren schon kurz nach Reaktionsbeginn mittels DC eine große Anzahl von Nebenprodukten sichtbar, die auf eine unvollständige und fehlerhafte Umsetzung der Abspaltung und eine mögliche Wiederöffnung der Esterbindung schließen ließen. Im Wiederholungsversuch konnte diese ungewollte Reaktion nicht verhindert werden. Die im konkreten Vergleich zweifellos zuverlässigere Veresterung gleichartiger Alkohole **(1a, 1b, 1c)** ohne Silyl-Schutzgruppe erzeugt wie bereits erwähnt **(2.2.3.5.)** den Verdacht, dass diese zum Teil nur schwer kalkulierbare Interferenzen bei einigen Reaktionen hervorrufen könnten. Da für eine möglichst praktikable Ausbeute die gesamte Menge der Precursor **(6m, 6n, 6o)** verbraucht wurde, war es im Rahmen dieser Arbeit nicht mehr möglich die Versuchsreihe zeitgemäß zu wiederholen. Die effektive Schützung und Entschützung derartiger Verbindungen sollte damit ein Teil weitergehender, aktueller Forschung bleiben.

2.2.4.4. Darstellung der Arecaidin-Hydroxymethyl-Benzhydrolester-Reihe (**6v**, **6w**, **6x**)



Aus den Precursor-Verbindungen (**6d**, **6e**, **6f**) sollten in einer weiteren Reihe Benzhydryl-Derivate für die Veresterung bereitgestellt werden. Analog zur Verbindung **5i** wurden die geschützten Alkohole mit Phenylmagnesiumbromid bei 0°C unter Argon-Schutzgas zum Hydroxy-Benzhydryl umgesetzt (**6g**, **6h**, **6i**). Nach der Aufreinigung erfolgte die bekannte Veresterungs-Prozedur mit EDC und DMAP, wobei Ausbeuten von 76-81% verzeichnet werden konnten. Bei der Entfernung der TBS-Schutzgruppe traten mit Ausnahme der Verbindung mit meta-ständigem Substituenten (**6w**) erneut unumgehbare Komplikationen auf, weshalb auch diese Substanzen im Umfang dieser Forschungsarbeit nicht mehr synthetisierbar waren.

3. Experimenteller Teil

3.1. Material und Methoden

Die experimentellen Versuche dieser Arbeit wurden weitestgehend mit Chemikalien und Lösungsmitteln der Firma Sigma Aldrich® durchgeführt.

Chromatographische Trennungen:

Für die Dünnschichtchromatographie wurden DC-Fertigfolien der Firma Macherey-Nagel® (ALUGRAM® Xtra SIL G/UV₂₅₄ Kieselgel 60 F254, Schichtdicke 0.2 mm) und DC-Aluminiumfolien der Firma Supelco® (Kieselgel 60 F254, Schichtdicke 0.2mm) verwendet. Präparative Dünnschichtchromatographie wurde mit Merck®-DC-Platten (Kieselgel 60 PF254) durchgeführt.

Für die säulenchromatographische Aufreinigung wurden kommerzielle Säulen der Firma Biotage® (Biotage® Sfär Silica, 5-40g) verwendet.

3.1.1. Gerätedaten

Spektren:

Massenspektrometrische Analysen wurden an einem GC/MS-kombinierten Shimadzu QP 1000 (EI, 70 eV) mit Direkteinlass durchgeführt.

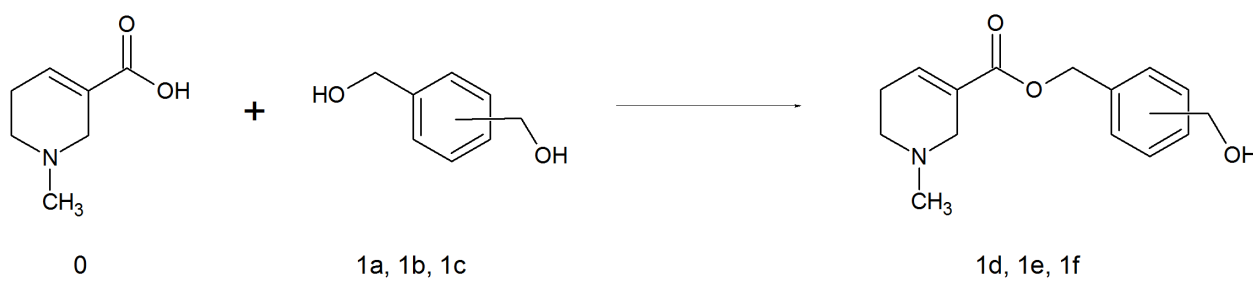
Hochauflösende Massenspektren wurden auf einem Finnigan MAT 8230 (EI, 70eV) und einem Finnigan MAT 900 S (ESI, 4 kV, 3 µA ACN/MeOH) aufgenommen.

¹H-, ¹³C-NMR-Spektren wurden auf einem Bruker Avance DPX-200 Spectrometer bei 27°C (200.13 MHz für ¹H, 50.32 MHz für ¹³C) oder einem Varian UnityPlus 300 Spectrometer bei 28°C (299.95 MHz für ¹H, 75.43 für ¹³C) vermessen. Als interner Standard dienten die Lösungsmittelsignale, die Werte der chemischen Verschiebungen wurden auf TMS bezogen mit $\delta = 7.26$ ppm (¹H in CDCl₃) und $\delta = 77.0$ ppm (¹³C in CDCl₃) angegeben.

Säulenchromatographie: Biotage® Selekt mit integriertem UV/VIS-Detektor.

3.2. Synthesen

3.2.1. [2-(hydroxymethyl)phenyl]methyl 1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxylate (**1d**),
[3-(hydroxymethyl)phenyl]methyl 1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxylate (**1e**),
[4-(hydroxymethyl)phenyl]methyl 1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxylate (**1f**)



Eine Lösung von **0** (75mg, 0,53mmol) in SOCl_2 (309 μL ; 4,25mmol) wurde für 15 Minuten bei 90°C unter Rückfluss erhitzt. Es entstand eine klare, gelbliche Lösung. Anschließend wurde der Überschuss an SOCl_2 unter vermindertem Druck verdampft und der weiße Rückstand zwei Mal mit Pentan gewaschen und dekantiert. Verbleibendes Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der weiße Feststoff wurde daraufhin in 2mL wasserfreiem DCM resuspendiert und mit 222 μL Triethylamin bei Raumtemperatur versetzt, woraufhin sich das Reaktionsgemisch gelb-bräunlich färbte. Nach Zugabe von **1a**, **1b**, **1c** (147mg; 1,06mmol) wurde die Lösung über Nacht bei 50°C gerührt. Im Anschluss wurde zwei Mal mit DCM extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und nach chromatographischer Aufreinigung an der Säule (DCM/MeOH 10%) erhielt man jeweils ein gelbliches Öl (**1d**: 35mg/25%; **1e**: 31mg/22%; **1f**: 38mg/28%).

(1d)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.42 (m, 1H, Ph H-3), 7.37 (m, 1H, Ph H-6), 7.33 (m, 1H, Ph H-4), 7.29 (m, 1H, Ph H-5), 7.01 (m, 1H, Py H-4), 5.27 (s, 2H, OCH_2), 4.72 (s, 2H, CH_2OH), 3.12 (m, 2H, CH_2), 2.9-3.3 (brs, 1H, OH), 2.48 (t, 5.6Hz, 2H, CH_2), 2.37 (s, 3H, CH_3), 2.35 (m, 2H, CH_2).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 165.4 (C=O), 139.4 (Ph C-2), 138.2 (Py C-4), 133.7 (Ph C-1), 129.4 (Ph C-6), 128.7 (Ph C-4), 128.6 (Py C-3), 128.4 (Ph C-3), 127.9 (Ph C-5), 63.8 (CH₂), 62.6 (CH₂OH), 53.0 (Py C-2), 50.6 (Py C-6), 45.5 (Py 1-NCH₃), 26.5 (Py C-5).

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₁₅H₂₀NO₃: 262.1438 [M+H]⁺; gefunden 262.1464.

(1e)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.32 (m, 1H, Ph H-2), 7.31 (m, 1H, Ph H-5), 7.29 (m, 1H, Ph H-4), 7.24 (m, 1H, Ph H-6), 7.01 (m, 1H, Py H), 5.14 (s, 2H, CH₂), 4.64 (s, 2H, CH₂OH), 3.26 (brs, 1H, OH), 3.12 (m, 2H, 2-Py-CH₂), 2.47 (t, 5.6Hz, 2H, 6-Py-CH₂), 2.36 (s, 3H, 1-Py-NCH₃), 2.34 (m, 2H, 5-Py-CH₂).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 165.4 (C=O), 141.7 (Ph C-3), 138.0 (Py C-4), 136.2 (Ph C-1), 128.6 (Ph C-5), 128.5 (Py C-3), 127.0 (Ph C-6), 126.6 (Ph C-4), 126.4 (Ph C-2), 64.7 (CH₂OH), 52.9 (Py C-2), 50.6 (Py C-6), 45.5 (Py 1-NCH₃).

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₁₅H₂₀NO₃: 262.1438 [M+H]⁺; gefunden 262.1434.

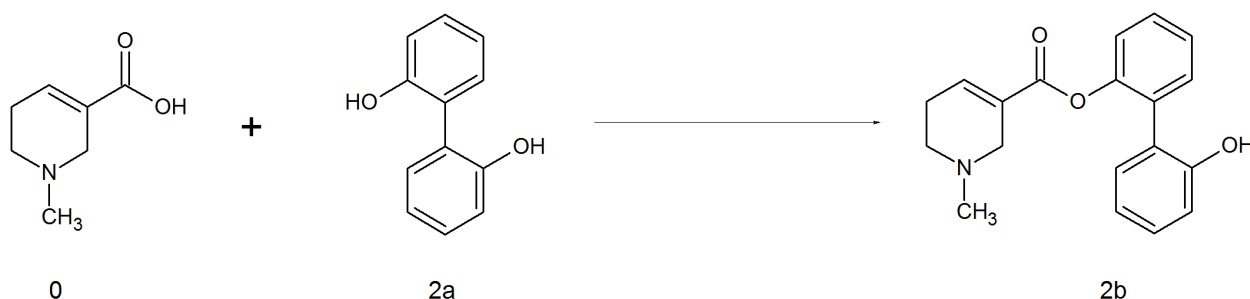
(1f)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.32 (m, 2H, Ph H-5), 7.31 (m, 2H, Ph H-6), 7.01 (m, 1H, Py H-4), 5.13 (s, 2H, CH₂), 4.63 (s, 2H, CH₂OH), 3.12 (brs, 1H, OH), 3.12 (m, 2H, 2-Py-CH₂), 2.47 (t, 2H, 5.7Hz, 6-Py-CH₂), 2.36 (s, 3H, 1-Py-NCH₃), 2.34 (m, 2H, 5-Py-CH₂).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 165.4 (C=O), 141.3 (Ph C-4), 138.0 (Py C-4), 135.1 (Ph C-1), 128.2 (Ph C-2,6), 126.9 (Ph C-3,5), 65.9 (OCH₂), 64.6 (CH₂OH), 52.9 (Py C-2), 50.6 (Py C-6), 45.5 (Py NCH₃), 26.3 (Py C-5).

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₁₅H₂₀NO₃: 262.1438 [M+H]⁺; gefunden 262.1435.

3.2.2. 2'-hydroxy[1,1'-biphenyl]-2-yl 1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxylate (**2b**)



Eine Lösung von **0** (75mg; 0,53mmol) in SOCl_2 (309 μL ; 4,25mmol) wurde für 15 Minuten bei 90°C unter Rückfluss erhitzt. Es entstand eine klare, gelbliche Lösung. Anschließend wurde der restliche Überschuss an SOCl_2 unter vermindertem Druck verdampft und der weiße Rückstand zwei Mal mit Pentan gewaschen und dekantiert. Verbleibendes Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Feststoff wurde daraufhin in 2mL wasserfreiem DCM resuspendiert und mit 222 μL Triethylamin bei Raumtemperatur versetzt, woraufhin sich das Reaktionsgemisch gelb-bräunlich färbte. Nach Zugabe von **2a** (198mg; 1,06mmol) wurde die Lösung über Nacht bei 50°C gerührt. Im Anschluss wurde zwei Mal mit DCM extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Natriumhydrogencarbonat gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und nach chromatographischer Aufreinigung an der Säule (DCM/MeOH 7%) erhielt man einen weißen Feststoff (**2b**: 75mg/46%).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.43 (m, 1H, Ph1 H-4), 7.39 (m, 1H, Ph1 H-6), 7.33 (m, 1H, Ph1 H-5), 7.24 (m, 1H, Ph1 H-3), 7.21 (m, 1H, Ph2 H-4'), 7.14 (dd, 7.6/1.7Hz, 1H, Ph2 H-6'), 7.02 (m, 1H, 4-Py-H), 6.92 (m, 1H, Ph2 H-5'), 6.80 (dd, 8.2/1.0Hz, Ph2 H-3'), 3.05 (m, 2H, 2-Py- CH_2), 2.47 (t, 5.6 Hz, 2H, 6-Py- CH_2), 2.35 (m, 2H, 5-Py- CH_2), 2.33 (s, 3H, 1-Py- NCH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 164.0 (C=O), 148.5 (Ph1 C-2), 139.7 (Py C-4), 131.7 (Ph1 C-6), 130.9 (Ph2 C-6'), 130.7 (Ph1 C-1), 129.4 (Ph2 C-4'), 129.0 (Ph1 C-4), 127.9 (Py C-3), 126.3 (Ph1 C-5), 124.3 (Ph2 C-1'), 123.0 (Ph1 C-3), 120.1 (Ph2 C-5'), 115.9 (Ph2 C-3'), 52.7 (Py C-2), 50.5 (Py C-6), 45.4 (Py NCH_3), 26.4 (Py C-5).

HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{NO}_3$: 310.1438 $[\text{M}+\text{H}]^+$; gefunden 310.1436.

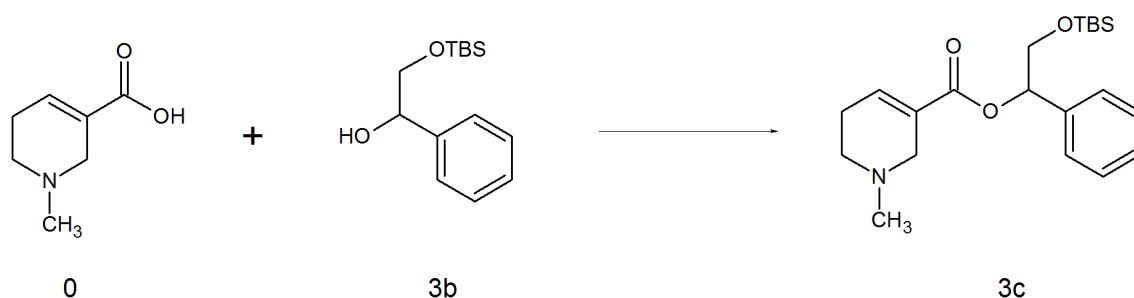
3.2.3. α -[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]methyl]-Benzenmethanol (**3b**)



Zu einer Lösung von **3a** (750mg; 5,43mmol) in DCM (0°C) wurde schrittweise eine Lösung von Imidazol (406mg; 5,97mmol) und TBSCl (900mg; 5,97mmol) in wasserfreiem DCM hinzugegeben und für 1,5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluss wurde erneut auf 0°C abgekühlt und die Reaktion durch Zugabe von Wasser abgebrochen. Die entstehenden Phasen wurden mittels Scheidetrichter getrennt und die wässrige Phase zwei Mal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden daraufhin mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, filtriert und über Natriumsulfat getrocknet. Das Rohprodukt wurde nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck mittels Säulenchromatographie (Heptan/EtOAc 20:1) aufgereinigt, um 1,22g eines farblosen Öls (**3b**) zu erhalten.

Die analytischen Daten und Ausbeuten entsprachen der Vorgabe.^[24]

3.2.4. 2-((*tert*-butyl(dimethyl)silyl)oxy)-1-phenylethyl 1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxylate (**3c**)



Zu einer Lösung von **3b** (232mg, 0,92mmol) in wasserfreiem DCM (4mL) wurden der Reihe nach **0** (65mg, 0,46mmol), EDC-HCl (132mg, 0,69mmol) und DMAP (28mg, 0,23mmol) hinzugefügt und die zunächst heterogene Mischung für zwei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Die entstandene trübe Lösung wurde im Anschluss mit gesättigter NaHCO₃-Lösung versetzt, dreimal mit

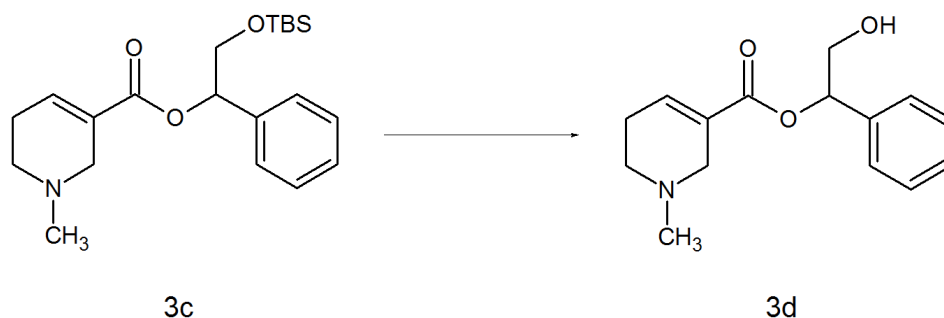
DCM extrahiert, über Na₂SO₄ getrocknet und die vereinigten organischen Phasen unter vermindertem Druck eingengt. Das Rohprodukt wurde dann mittels präparativer DC (DCM/MeOH 3%) aufgereinigt und man erhielt ein farbloses Öl (**3c**: 138mg/80%).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.33 (m, 2H, Ph H-2), 7.32 (m, 2H, Ph H-3,5), 7.28 (m, 1H, Ph H-4), 7.08 (m, 1H, 4-Py CH), 5.89 (dd, 1H, CH), 3.89 (dd, 1H, CH), 3.80 (dd, 1H, CH), 3.18 (m, 2H, 2-Py CH₂), 2.48 (m, 2H, 6-Py CH₂), 2.40 (s, 3H, 1-Py NCH₃), 2.37 (m, 2H, 5-Py CH₂), 0.84 (s, 9H, *t*-butyl), -0.02 (s, 6H, Me₂).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 164.8 (C=O), 137.9 (Ph C-1), 137.6 (Py C-4), 129.1 (Py C-3), 128.2 (Ph C-3), 127.9 (Ph C-4), 126.6 (Ph C-2), 76.2 (OCH), 66.1 (OCH₂), 53.2 (Py C-2), 50.7 (Py C-6), 45.6 (NCH₃), 26.5 (Py C-5), 25.7 (Me₃), 18.1 (CMe₃), -5.55 (CH₃), -5.59 (CH₃).

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₂₁H₃₃NO₃Si: 376.2302 [M+H]⁺; gefunden 372.2302.

3.2.5. 2-hydroxy-1-phenylethyl 1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxylate (**3d**)



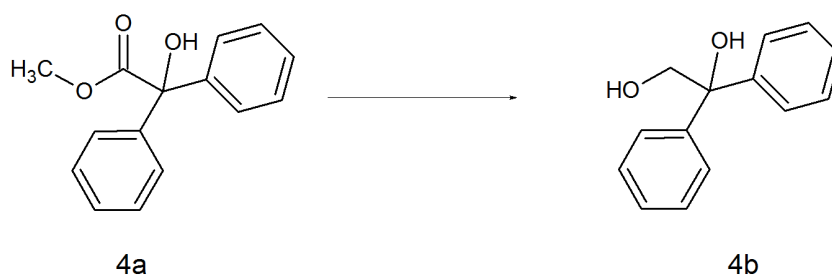
Das Produkt aus vorangehender Reaktion (**3c**) (138mg, 0,37mmol) wurde in wasserfreiem THF (6mL) gelöst und auf 0°C gekühlt. Anschließend wurden 368μL einer TBAF-Lösung (1M in THF) hinzugegeben und unter Kühlung gerührt. Dabei wurde der Reaktionsverlauf mittels DC (DCM/MeOH 10%) überwacht. Nach etwa 20 Minuten wurde die Reaktion durch Zugabe von Wasser abgebrochen, dreifach mit DCM extrahiert und über Na₂SO₄ getrocknet. Die vereinigten organischen Phasen wurden unter vermindertem Druck reduziert und mittels Flash-Chromatographie (DCM/MeOH 7%) aufgereinigt, um ein farbloses Öl zu erhalten (**3d**: 83mg, *aufgrund äquilibrierender Ester nicht trennbar*).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.39 (m, 2H, Ph CH-2,6), 7.36 (m, 2H, Ph CH-3,5), 7.31 (m, 1H, Ph C-4), 7.04 (m, 1H, Py CH-4), 4.98 (dd, 8.1/3.5Hz, 1H, OCH₂), 4.34 (dd, 11.5/3.5Hz, 1H, CH-H-OH), 4.24 (dd, 11.5/8.1Hz, 1H, CH-H-OH), 3.17 (m, 2H, Py CH₂-2), 3.01 (brs, 1H, OH), 2.53 (m, 2H, Py CH₂-6), 2.42 (s, 3H, Py NCH₃), 2.40 (m, 2H, Py CH₂-5).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 165.6 (C=O), 140.1 (Ph C-1), 138.3 (Py C-4), 128.5 (Ph C-3,5), 128.4 (Py C-3), 128.2 (Ph C-4), 126.1 (Ph C-2,6), 72.4 (OCH), 69.4 (CH₂OH), 52.9 (Py CH₂-2), 50.6 (Py CH₂-6), 45.5 (Py NCH₃), 26.4 (Py CH₂-5).

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₁₅H₁₉NO₃: 262.1438 [M+H]⁺; gefunden 262.1447.

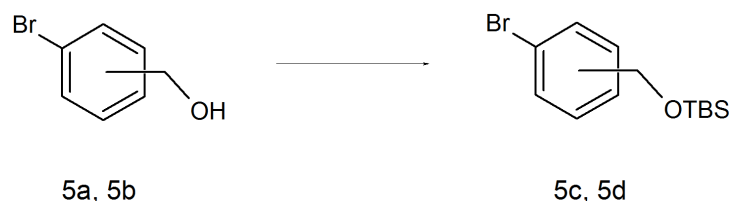
3.2.6. 1,1-diphenylethane-1,2-diol (**4b**)



Methylbenzilal (**4a**) (1g, 4,13mmol) wurde in Dioxan gelöst, mit Wasser und NaBH₄ (1,56g, 41,3mmol) versetzt und unter Rückfluß für 4 Stunden bei 70°C gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von gesättigter NaCl-Lösung abgebrochen, mehrfach mit Diethylether extrahiert und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der entstandene weiße Feststoff (**4b**) lag in ausreichender Reinheit zur Weiterverarbeitung vor (**4b**: 622mg/71%).

Ausbeuten und Reinheit entsprachen der Vorgabe.^[25]

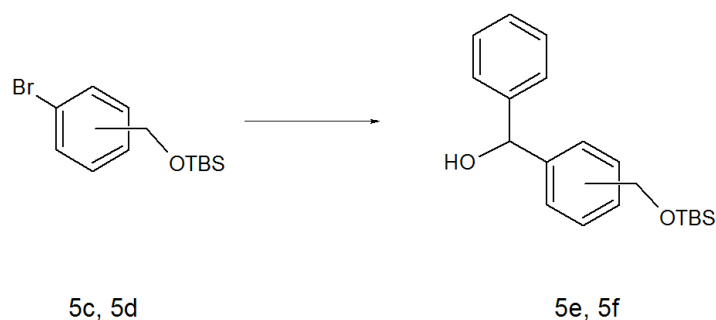
3.2.8. 1-bromo-4-[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]methyl]-Benzene (**5c**),
1-bromo-4-[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]methyl]-Benzene (**5d**)



Eine Lösung von **5a, 5b** (2,0g; 10,69mmol) in wasserfreiem DMF wurde auf 0°C gekühlt, mit Imidazol (1,09g; 16,04mmol) und TBSCl (1,86g; 11,76mmol) versetzt und das Reaktionsgemisch für zwei Stunden gerührt. Das Produkt wurde mit einer Mischung aus Hepten und Diethylether (1:1) extrahiert, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, um eine farblose, ölige Flüssigkeit zu erhalten (**5c, 5d**).

Die analytischen Daten und Ausbeuten entsprachen der Vorgabe.^[26]

3.2.9. 3-[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]methyl]- α -phenyl- Benzenemethanol (**5e**),
4-[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]methyl]- α -phenyl- Benzenemethanol (**5f**)

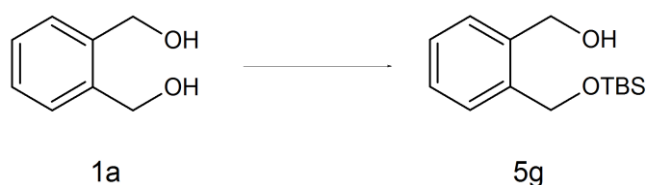


Im folgenden Schritt wurde unter inerten Bedingungen zu einer Lösung von **5c, 5d** (1,0g; 5,35mmol) in wasserfreiem THF bei -78°C eine Lösung von 256µL *n*-Butyllithium in Hexan (2,5M; 6,42mmol) über einen Zeitraum von ca. 10 Minuten vorsichtig hinzuge tropft und für 30 Minuten gerührt. Anschließend wurde Benzaldehyd (540µL; 5,35mmol) per Spritze durch das Septum hinzugegeben, das Reaktionsgemisch langsam auf Raumtemperatur erwärmt und für weitere fünf Stunden gerührt. Durch Zugabe von Ammoniumchlorid wurde die Reaktion abgebrochen.

Die entstehenden Phasen wurden zwei Mal mit Ethylacetat extrahiert, die organische Phase mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, filtriert und über Natriumsulfat getrocknet. Nach entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (EtOAc/Heptan 0-10%) aufgereinigt und man erhielt das Produkt als farblose, ölige Flüssigkeit (**5e**, **5f**).

Die analytischen Daten und Ausbeuten entsprachen der Vorgabe.^[27]

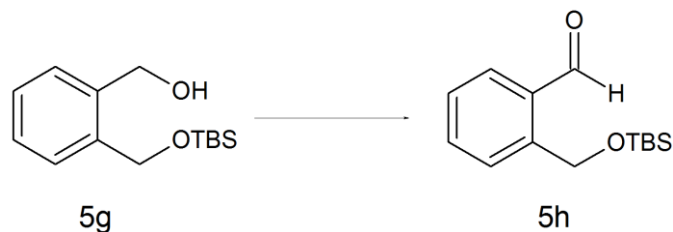
3.2.10. 2-[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]methyl]-Benzenemethanol (**5g**)



Einer Lösung von **1a** (2,0g; 14,48mmol) in 10mL THF wurde eine 60%ige ölige Suspension von NaH (576mg; 14,48mmol) in 25mL wasserfreiem THF bei Raumtemperatur hinzugefügt und das Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Die entstandene Lösung wurde auf 0°C gekühlt und TBSCl in einer Portion hinzugegeben. Nach 10 Minuten bei 0°C wurde das Gemisch bei Raumtemperatur für weitere 1,5 Stunden gerührt. Mittels Zugabe von 40mL gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung wurde die Reaktion abgebrochen und das Produkt zwei Mal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden anschließend mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, filtriert und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (Heptan/EtOAc 0-17%) aufgereinigt und man erhielt ein farbloses Öl (**5g**).

Die analytischen Daten und Ausbeuten entsprachen der Vorgabe.^[28]

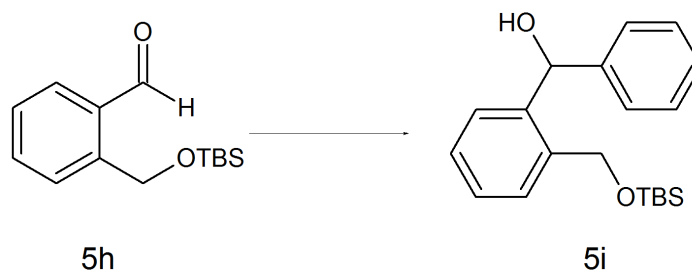
3.2.11. 2-[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]methyl]-Benzaldehyd (**5h**)



Der entstandene, geschützte Alkohol (**5g**) wurde in Hexan gelöst und auf 0°C gekühlt. Folgend wurde aktiviertes Mangan-(II)-oxid (2g/mmol) hinzugefügt und das Reaktionsgemisch bei 0-10°C für 3 Stunden gerührt. Die festen Bestandteile wurden anschließend über einen Celite-Einsatz abfiltriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck evaporiert, um eine farblose, ölige Flüssigkeit zu gewinnen (**5h**).

Die analytischen Daten und Ausbeuten entsprachen der Vorgabe.^[28]

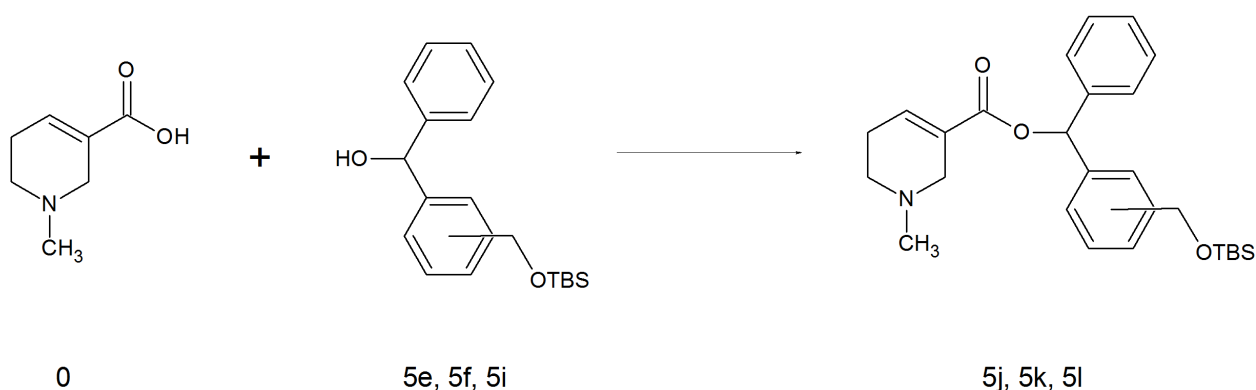
3.2.12. 2-[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]methyl]- α -phenyl-Benzenemethanol (**5i**)



Zu einer Lösung von **5h** (1,0g; 3,99mmol) in 15mL wasserfreiem THF (0°C) wurde unter inerten Reaktionsbedingungen eine Lösung von 3,99mL PhMgBr (1M; 3,99mmol) in THF langsam zuge-
tropft. Das Reaktionsgemisch wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt und die Reaktion
nach 8 Stunden durch Zugabe von 25mL Wasser abgebrochen. Das Produkt wurde zwei Mal mit
je 100mL Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter Natrium-
chlorid-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Rohprodukt wurde mittels Flash-
Chromatographie (Heptan/EtOAc 20%) aufgereinigt, um eine farblose, ölige Flüssigkeit zu gewin-
nen (**5i**: 1,13g/86%).

Die analytischen Daten entsprachen der Vorgabe.^[27]

3.2.13. [2-({[dimethyl(2-methyl-2-propanyl)silyl]oxy}methyl)phenyl](phenyl)methyl 1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxylate (**5j**),
 [3-({[dimethyl(2-methyl-2-propanyl)silyl]oxy}methyl)phenyl](phenyl)methyl 1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxylate (**5k**),
 [4-({[dimethyl(2-methyl-2-propanyl)silyl]oxy}methyl)phenyl](phenyl)methyl 1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxylate (**5l**)



Zu einer Lösung von **5e, 5f, 5i** (302mg, 0,92mmol) in wasserfreiem DCM (4mL) wurden der Reihe nach **0** (65mg, 0,46mmol), EDC-HCl (132mg, 0,69mmol) und DMAP (28mg, 0,23mmol) hinzugefügt und die zunächst heterogene Mischung für zwei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Die entstandene trübe Lösung wurde im Anschluss mit gesättigter NaHCO₃-Lösung versetzt, dreimal mit DCM extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und die vereinigten organischen Phasen unter vermindertem Druck eingeeengt. Das Rohprodukt wurde dann mittels präparativer DC (DCM/MeOH 3%) aufgereinigt und man erhielt jeweils ein farbloses Öl (**5j**:121mg/58%, **5k**: 161mg/78%, **5l**: 117mg/56%).

(5j)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.51 (m, 1H, Ph1 H-3), 7.41 (m, 1H, Ph1 H-6), 7.33 (m, 1H, Ph1 H-4), 7.30 (m, 5H, Ph2 H-2,3,4,5,6), 7.29 (m, 1H, Ph1 H-5), 7.17 (s, 1H, OCH), 7.14 (m, 1H, Py H-4), 4.82/4.75 (AB-System ²J_{AB}=13.3Hz, 2H, CH₂), 3.20 (m, 2H, Py CH₂-2), 2.50 (m, 2H, Py CH₂-6), 2.41 (s, 3H, Py NCH₃), 2.39 (m, 2H, Py CH₂-5), 0.90 (s, 9H, *t*-butyl), -0.04* (3H, CH₃), -0.03* (3H, CH₃).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 164.5 (C=O), 139.6 (Ph2 C-1), 138.8 (Ph1 C-2), 138.2 (Py C-4), 136.9 (Ph1 C-1), 129.0 (Py C-3), 128.3 (Ph2 C-3,5), 128.0 (Ph1 C-4), 127.7 (Ph2 C-4), 127.4 (Ph1 C-6), 127.2 (Ph1 C-5), 127.0 (Ph1 C-3), 73.4 (CH), 62.6 (CH₂), 53.2 (Py C-2), 50.7 (Py C-6), 45.7 (Py NCH₃), 26.7 (Py C-5), 25.9 (*t*-butyl), 18.3 (CMe₃), -5.47* (CH₃), -5.44* (CH₃).

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₂₇H₃₇NO₃Si: 452.2615 [M+H]⁺; gefunden 452.2621.

(5k)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.35 (m, 2H, Ph2 H-2,6), 7.33 (m, 2H, Ph2 H-3,5), 7.32 (m, 1H, Ph1 H-2), 7.29 (m, 1H, Ph1 C-5), 7.27 (m, 1H, Ph2 H-4), 7.24 (m, 2H, Ph1 H-4,6), 7.16 (m, 1H, Py H-4), 6.95 (s, 1H, CH), 4.73 (s, 2H, OCH₂), 3.21 (m, 2H, Py CH₂-2), 2.50 (m, 2H, Py CH₂-6), 2.41 (s, 3H, Py NCH₃), 2.39 (m, 2H, Py CH₂-5), 0.93 (s, 9H, *t*-butyl), 0.07 (s, 6H, CMe₂).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 164.6 (C=O), 141.7 (Ph1 C-3), 140.3 (Ph1 C-1), 140.2 (Ph2 C-1), 138.1 (Py C-4), 129.0 (Py C-3), 128.4 (Ph2 C-3,5), 128.3 (Ph1 C-5), 127.7 (Ph2 C-4), 127.0 (Ph2 C-2,6), 125.6 (Ph1 C-6), 125.4 (Ph1 C-4), 124.5 (Ph1 C-2), 76.7 (CH), 64.7 (CH₂), 53.1 (Py C-2), 50.7 (Py C-6), 45.7 (Py NCH₃), 26.6 (Py C-5), 25.9 (*t*-butyl), 18.3 (CMe₃), -5.3 (SiMe₂).

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₂₇H₃₇NO₃Si: 452.2615 [M+H]⁺; gefunden 452.2624.

(5l)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.35 (m, 2H, Ph2 H-2,6), 7.34 (m, 2H, Ph2 H-3,5), 7.32 (m, 2H, Ph1 H-2,6), 7.31 (m, 2H, Ph1 H-3,5), 7.27 (m, 1H, Ph2 H-4), 7.15 (s, 1H, Py H-4), 6.96 (s, 1H, CH), 4.74 (s, 2H, OCH₂), 3.22 (m, 2H, Py CH₂-2), 2.50 (m, 2H, Py CH₂-6), 2.42 (s, 3H, Py NCH₃), 2.39 (m, 2H, Py CH₂-5), 0.96 (s, 9H, *t*-butyl), 0.11 (s, 6H, SiMe₂).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 164.5 (C=O), 141.0 (Ph1 C-4), 140.3 (Ph2 C-1), 138.8 (Ph1 C-1), 138.1 (Py C-4), 129.0 (Py C-3), 128.3 (Ph2 C-3,5), 126.9 (Ph2 C-2,6), 126.0 (Ph1 C-3,5), 64.5 (OCH₂), 53.1 (Py CH₂-2), 50.7 (Py CH₂-6), 45.6 (Py NCH₃), 26.6 (Py CH₂-5), 25.9 (*t*-butyl), 18.3 (CMe₃), -5.4 (Me₂).

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₂₇H₃₇NO₃Si: 452.2615 [M+H]⁺; gefunden 452.2625.

Nebenprodukt (8): 2-[Dimethyl(2-methyl-2-propanyl)silyl]benzyl-1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxylate

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.52 (m, 1H, Ph H-3), 7.41 (m, 1H, Ph H-6), 7.37 (m, 1H, Ph H-5), 7.30 (m, 1H, Ph H-4), 7.04 (m, 1H, Py H-4), 5.24 (s, 2H, OCH₂), 3.18 (m, 2H, Py CH₂-2), 2.50 (t, 5.6Hz, 2H, Py CH₂-6), 2.41 (s, 3H, Py NCH₃), 2.37 (m, 2H, Py CH₂-5), 0.88 (s, 9H, *t*-butyl), -0.35 (s, 6H, CMe₂).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 165.4 (C=O), 141.5 (Ph C-1), 137.9 (Py C-4), 136.5 (Ph C-2), 136.2 (Ph C-3), 129.2 (Ph C-6), 129.1 (Ph C-5), 128.8 (Py C-3), 126.9 (Ph C-4), 66.8 (OCH₂), 53.1 (Py C-2), 50.7 (Py C-6), 45.6 (Py NCH₃), 26.7 (*t*-butyl), 26.5 (Py C-5), 17.6 (CMe₃), -3.3 (Me₂).

HRMS (ESI): k.A.⁴

Nebenprodukt (9): 1-Phenylpentyl 1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxylate

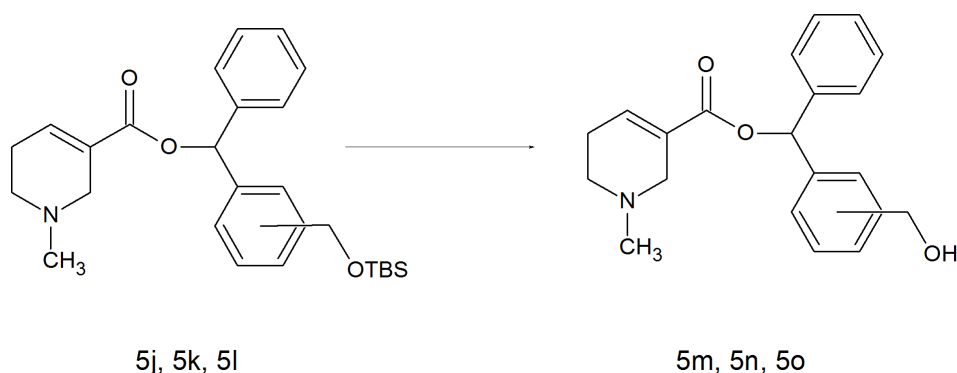
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.32 (m, 4H, Ph H-2,3,5,6), 7.27 (m, 1H, Ph H-4), 7.07 (m, 1H, Py H-4), 5.80 (dd, 7.7/6.1Hz, 1H, CH), 3.26 (br, 2H, Py CH₂-2), 2.60 (br, 2H, Py CH₂-6), 2.49 (s, 3H, Py NCH₃), 2.45 (br, 2H, Py CH₂-5), 1.93 (m, 1H, CH), 1.80 (m, 1H, CH), 1.32 (m, 3H, CH), 1.23 (m, 1H, CH), 0.87 (t, 7.1Hz, 3H, CH₃).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 164.7 (C=O), 140.9 (Ph C-1), 137.3 (Py C-4), 128.4 (Py C-3,5), 127.8 (Ph C-4), 126.4 (Ph C-2,6), 76.2 (OCH), 52.8 (Py C-2), 50.6 (Py C-6), 45.3 (Py NCH₃), 27.6 (CH₂), 26.0 (Py C-5), 22.4 (CH₂), 13.9 (CH₃).

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₁₈H₂₅NO₂: 288.1958 [M+H]⁺; gefunden 288.1972.

⁴ Das Nebenprodukt war zum Zeitpunkt der MS-Vermessung bereits zerfallen und nicht mehr isolierbar.

3.2.14. [2-(hydroxymethyl)phenyl](phenyl)methyl 1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxylate (**5m**),
 [3-(hydroxymethyl)phenyl](phenyl)methyl 1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxylate (**5n**),
 [4-(hydroxymethyl)phenyl](phenyl)methyl 1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxylate (**5o**)



Die Precursor aus vorangehender Reaktion (**5j, 5k, 5l**) (**5j**:121mg, 0,27mmol; **5k**:161mg, 0,36mmol; **5l**: 117mg, 0,26mmol) wurde in wasserfreiem THF (6mL) gelöst und auf 0°C gekühlt. Anschließend wurde TBAF-Lösung (1M in THF; **5j**: 268µL, **5k**: 357µL, **5l**: 259µL) hinzugegeben und unter Kühlung gerührt. Dabei wurde der Reaktionsverlauf mittels DC (DCM/MeOH 10%) überwacht. Nach etwa 20 Minuten wurde die Reaktion abgebrochen, mit DCM dreifach extrahiert und über Natriumsulfat getrocknet. Die vereinigten organischen Phasen wurden unter vermindertem Druck reduziert und mittels Flash-Chromatographie (DCM/MeOH 7%) aufgereinigt, um jeweils ein gelbliches Öl zu erhalten (**5m**: 109,4mg *aufgrund äquibrierter Ester nicht trennbar*, **5n**: 109mg/32%, **5o**: 68,8mg/20%).

(**5m**)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.41 (m, 1H, Ph1 H-3), 7.39 (m, 1H, Ph1 H-6), 7.30 (m, 4H, Ph2 H-2,3,5,6), 7.29 (m, 2H, Ph1 H-4,5), 7.27 (m, 1H, Ph2 H-4), 7.20 (s, 1H, CH), 7.13 (m, 1H, Py H-4), 4.84/4.63 (*AB-System*, ²J^{AB}= 12.7Hz, 2H, CH₂OH), 3.32 (brs, 1H, OH), 3.18 (m, 2H, Py CH₂-2), 2.50 (m, 2H, Py CH₂-6), 2.39 (s, 3H, Py NCH₃), 2.38 (m, 2H, Py CH₂-5).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 164.8 (C=O), 139.6 (Ph2 C-1), 138.6 (Ph1 C-2), 137.9 (Ph1 C-1), 128.9 (Ph1 C-3), 128.43 (Ph2 C-3,5), 128.37* (Ph1 C-4), 128.2* (Ph1 C-5), 126.9 (Ph1 C-2,6), 73.5 (CH), 62.7 (CH₂OH), 52.9 (Py C-2), 50.6 (Py C-6), 45.5 (Py NCH₃), 26.5 (Py C-5).

HRMS (ESI): m/z berechnet für $C_{21}H_{23}NO_3$: 338.1751 $[M+H]^+$; gefunden 338.1768.

(5n)

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.33 (m, 2H, Ph2 H-2,6), 7.32 (m, 3H, Ph2 H-3,5), 7.28 (m, 1H, Ph1 H-5), 7.27 (m, 1H, Ph2 H-4), 7.25 (m, 1H, Ph1 H-6), 7.12 (m, 1H, Py H-4), 6.92 (s, 1H, OCH), 4.60 (s, 2H, CH_2OH), 3.37 (brs, 1H, OH), 3.20 (m, 2H, Py CH_2 -2), 2.49 (m, 2H, Py CH_2 -6), 2.37 (s, 3H, Py NCH_3), 2.37 (m, 2H, Py CH_2 -5).

^{13}C -NMR (50 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 164.4 (C=O), 141.6 (Ph1 C-3), 140.5 (Ph1 C-1), 140.1 (Ph2 C-1), 138.2 (Py C-4), 128.6 (Ph1 C-5), 128.5 (Py C-3), 127.8 (Ph2 C-4), 127.0 (Ph2 C-2,6), 126.4 (Ph1 C-4), 125.4 (Ph1 C-2), 76.8 (OCH), 64.7 (CH_2OH), 52.8 (Py C-2), 50.5 (Py C-6), 45.4 (Py NCH_3), 26.3 (Py C-5).

HRMS (ESI): m/z berechnet für $C_{21}H_{23}NO_3$: 338.1751 $[M+H]^+$; gefunden 338.1766.

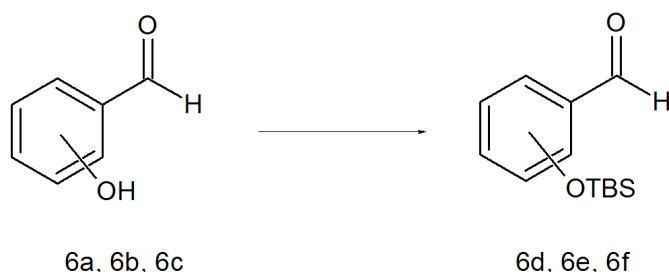
(5o)

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.32 (m, 4H, Ph2 H-2,3,5,6), 7.30 (m, 4H, Ph1 2,3,5,6), 7.27 (m, 1H, Ph2 H-4), 7.13 (m, 1H, Py H-4), 6.91 (s, 1H, OCH), 4.61 (s, 2H, CH_2OH), 3.38 (brs, 1H, OH), 3.22 (m, 2H, Py CH_2 -2), 2.53 (m, 2H, Py CH_2 -6), 2.40 (s, 3H, Py NCH_3), 2.39 (m, 2H, Py CH_2 -5).

^{13}C -NMR (50 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 164.4 (C=O), 140.9 (Ph1 C-4), 140.1 (Ph2 C-1), 139.4 (Ph1 C-1), 138.2 (Py C-4), 128.5 (Ph2 C-3,5), 128.4 (Py C-3), 127.9 (Ph2 C-4), 127.2 (Ph1 C-2), 127.0 (Ph1 C-3), 126.9 (Ph2 C-2,6), 64.6 (CH_2OH), 52.8 (Py C-2), 50.5 (Py C-6), 45.3 (Py NCH_3), 26.2 (Py C-5).

HRMS (ESI): m/z berechnet für $C_{21}H_{23}NO_3$: 338.1751 $[M+H]^+$; gefunden 338.1765.

3.2.15. 2-[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-Benzaldehyde (**6d**),
3-[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-Benzaldehyde (**6e**),
4-[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-Benzaldehyde (**6f**)



Zu einer Lösung von **6a**, **6b**, **6c** (2,0g; 16,38mmol) in trockenem DMF bei 0°C wurde eine Lösung aus Imidazol (2,23g; 32,76mmol) und TBSCl (2,84g; 18,83mmol) in DMF tropfenweise hinzugefügt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach erfolgter Reaktion wurden 60mL Diethylether und 30mL gesättigte wässrige Natriumhydrogencarbonat-Lösung hinzugefügt und die entstehenden Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden anschließend in aufeinanderfolgenden Schritten mit halb-gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung, destilliertem Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, filtriert und über Natriumsulfat getrocknet. Nach der Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck erhielt man jeweils eine farblose, ölige Flüssigkeit (**6d**: 3,35g/86%, **6e**: 3,10g/80%, **6f**: 3,11g/80%). NMR-Analysen bestätigten die bereits literaturbekannten, gesuchten Verbindungen.

3.2.16. (2-{{Dimethyl(2-methyl-2-propanyl)silyl}oxy}phenyl)[phenyl]methanol (**6g**),
 (3-{{Dimethyl(2-methyl-2-propanyl)silyl}oxy}phenyl)[phenyl]methanol (**6h**),
 (4-{{Dimethyl(2-methyl-2-propanyl)silyl}oxy}phenyl)[phenyl]methanol (**6i**)



Einer Lösung des **6d**, **6e**, **6f** (1,0g; 4,23mmol) in wasserfreiem THF (15mL, 0°C) wurden 4,23mL PhMgBr in Hexan (1M; 4,23mmol) unter Schutzatmosphäre langsam hinzugegeben, das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur erwärmt und die Reaktion nach acht Stunden durch Zugabe von 25mL Wasser abgebrochen. Das Reaktionsprodukt wurde zwei Mal mit je 100mL Diethylether extrahiert und mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, filtriert und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde das Produkt mittels Flash-Chromatographie (Heptan/EtOAc 8:2) aufgereinigt und man erhielt jeweils eine farblose, ölige Flüssigkeit. (**6g**: 1,22g/92%, **6h**: 1,13g/85%, **6i**: 1,15g/86%).

Die Verbindungen **6g** und **6i** waren bereits literaturbekannt.

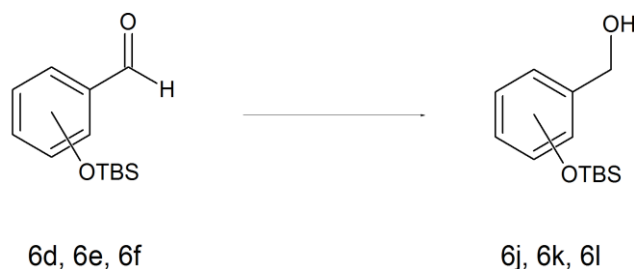
(**6h**)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.37 (m, 2H, Ph₂ H-2,6), 7.34 (m, 2H, Ph₂ H-3,5), 7.27 (m, 1H, Ph₂ H-4), 7.19 (m, 1H, Ph₁ H-5), 6.96 (m, 1H, Ph₁ H-6), 6.88 (m, 1H, Ph₁ H-2), 6.75 (m, 1H, Ph₁ H-4), 5.78 (s, 1H, CH), 2.18 (brs, 1H, OH), 0.97 (9H, *t*-butyl), 0.17 (6H, Me₂).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 155.8 (Ph₁ C-3), 145.4 (Ph₁ C-1), 143.7 (Ph₂ C-1), 129.4 (Ph₁ C-5), 128.4 (Ph₂ C-3), 127.5 (Ph₂ C-4), 126.5 (Ph₂ C-2), 119.4 (Ph₁ C-6), 119.1 (Ph₁ C-4), 118.3 (Ph₁ C-2), 25.7 (*t*-butyl), 18.2 (CMe₃), -4.4 (SiMe₂).

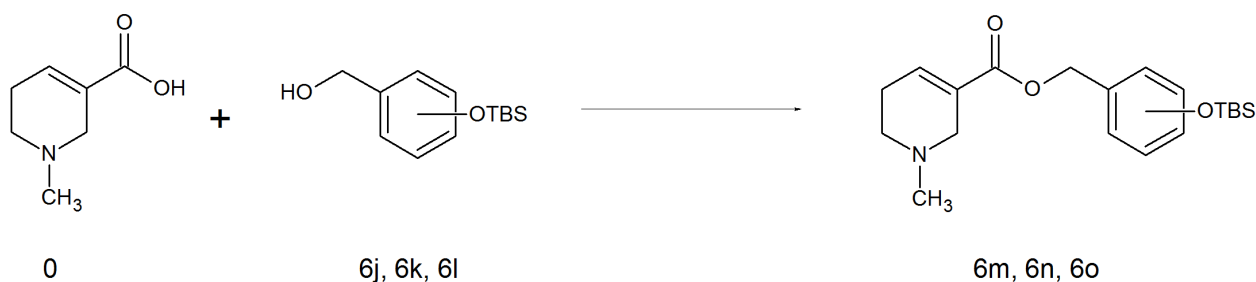
HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₁₉H₂₆O₂Si: 337.1775 [M+Na]⁺; gefunden 337.1612.

3.2.17. 2-[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-Benzenemethanol (**6j**),
 3-[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-Benzenemethanol (**6k**),
 4-[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-Benzenemethanol (**6l**)



Eine Lösung aus **6d, 6e, 6f** (1,25g, 5,3mmol) in MeOH wurde mit 1eq NaBH₄ versetzt und für 30 Minuten bei 0°C gerührt. Das entstandene Reaktionsgemisch wurde mit gesättigter NaHCO₃-Lösung versetzt und mit Diethylether extrahiert (**6j, 6k, 6l**). Die Lösung wurde anschließend abfiltriert, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Eine NMR-Analyse ergab eine zur Weiterverarbeitung ausreichende Reinheit des bereits literaturbekannten Produkts.

3.2.18. 2-{[dimethyl(2-methyl-2-propanyl)silyl]oxy}benzyl 1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxylate (**6m**),
 3-{[dimethyl(2-methyl-2-propanyl)silyl]oxy}benzyl 1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxylate (**6n**),
 4-{[dimethyl(2-methyl-2-propanyl)silyl]oxy}benzyl 1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxylate (**6o**)



Zu einer Lösung von **6j, 6k, 6l** (220mg, 0,92mmol) in wasserfreiem DCM (4mL) wurden der Reihe nach **0** (65mg, 0,46mmol), EDC-HCl (132mg, 0,69mmol) und DMAP (28mg, 0,23mmol) hinzuge-

fügt und die zunächst heterogene Mischung für zwei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Die entstandene trübe Lösung wurde im Anschluss mit gesättigter, wässriger NaHCO₃-Lösung versetzt, dreimal mit DCM extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und die vereinigten organischen Phasen unter vermindertem Druck eingengt. Das Rohprodukt wurde dann mittels präparativer DC (DCM/MeOH 3%) aufgereinigt und man erhielt ein farbloses Öl (**6m**:125mg/75%, **6n**:124mg/75%, **6o**:115mg/69%).

(6m)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.31 (m, 1H, Ph H-6), 7.19 (m, 1H, Ph H-4), 7.02 (m, 1H, Py H-4), 6.93 (m, 1H, Ph H-5), 6.81 (m, 1H, Ph H-3), 5.20 (s, 2H, OCH₂), 3.16 (m, 2H, Py CH₂-2), 2.48 (m, 2H, Py CH₂-6), 2.39 (s, 3H, Py NCH₃), 2.35 (m, 2H, Py CH₂-5), 1.00 (s, 9H, *t*-butyl), 0.24 (s, 6H, Me₂).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 165.6 (C=O), 153.8 (Ph C-2), 137.5 (Py C-4), 129.9 (Ph C-6), 129.2 (Ph C-4), 129.0 (Py C-3), 126.7 (Ph C-1), 121.0 (Ph C-5), 118.4 (Ph C-3), 53.2 (Py C-2), 50.7 (Py C-6), 45.6 (Py NCH₃), 26.5 (Py C-5), 25.6 (*t*-butyl), 18.1 (CMe₃), -4.3 (SiMe₂).

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₂₀H₃₁NO₃Si: 362.2146 [M+H]⁺; gefunden 362.2165.

(6n)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.20 (m, 1H, Ph H-5), 7.05 (m, 1H, Py H-4), 6.93 (m, 1H, Ph H-6), 6.83 (m, 1H, Ph H-2), 6.78 (m, 1H, Ph H-4), 5.12 (s, 2H, OCH₂), 3.17 (m, 2H, Py CH₂-2), 2.49 (m, 2H, Py CH₂-6), 2.40 (s, 3H, Py NCH₃), 2.36 (m, 2H, Py CH₂-5), 0.98 (s, 9H, *t*-butyl), 0.19 (s, 6H, Me₂).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 165.4 (C=O), 155.7 (Ph C-3), 137.9 (Py C-4), 137.5 (Ph C-1), 129.4 (Ph C-5), 128.9 (Py C-3), 120.7 (Ph C-6), 119.7 (Ph C-4), 119.5 (Ph C-2), 65.8 (OCH₂), 53.2 (Py C-2), 50.7 (Py C-6), 45.7 (Py NCH₃), 26.6 (Py C-5), 25.6 (*t*-butyl), 18.1 (CMe₃), -4.5 (SiMe₂).

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₂₀H₃₁NO₃Si: 362.2146 [M+H]⁺; gefunden 362.2166.

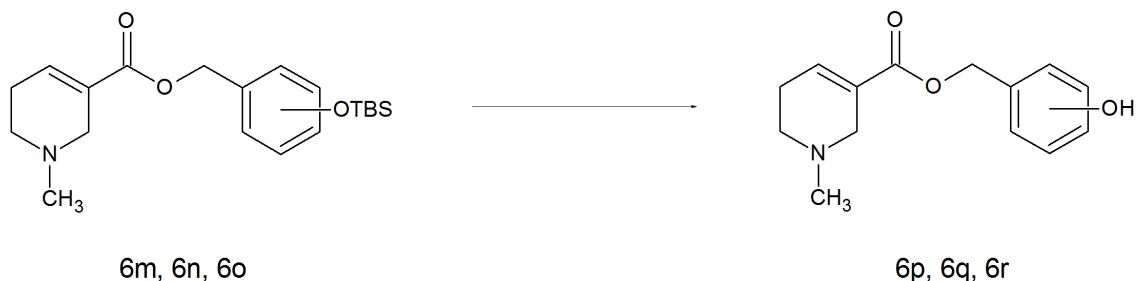
(6o)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.22 (m, 2H, Ph H-2,6), 7.02 (m, 1H, Py H-4), 6.80 (m, 2H, Ph H-5), 5.10 (s, 2H, OCH₂), 3.15 (m, 2H, Py CH₂-2), 2.47 (m, 2H, Py CH₂-6), 2.39 (s, 3H, Py NCH₃), 2.35 (m, 2H, Py CH₂-5), 0.97 (s, 9H, *t*-butyl), 0.19 (s, 6H, SiMe₂).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 165.6 (C=O), 155.6 (Ph C-4), 137.7 (Py C-4), 129.7 (Ph C-2), 129.0 (Py C-3), 128.8 (Ph C-1), 120.0 (Ph C-3), 65.8 (OCH₂), 53.1 (Py C-2), 50.7 (Py C-6), 45.7 (Py NCH₃), 26.6 (Py C-5), 25.6 (*t*-butyl), 18.1 (CMe₃), -4.5 (SiMe₂).

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₂₀H₃₁NO₃Si: 362.2146 [M+H]⁺; gefunden 362.2166.

3.2.19. (2-hydroxyphenyl)methyl 1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxylate (**6p**),
(3-hydroxyphenyl)methyl 1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxylate (**6q**),
(4-hydroxyphenyl)methyl 1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxylate (**6r**)



Das Produkt aus vorangehender Reaktion (**6m, 6n, 6o**) (**6m**: 125mg, **6n**: 124mg, **6o**: 115mg) wurde in wasserfreiem THF (6mL) gelöst und auf 0°C gekühlt. Anschließend wurde TBAF-Lösung (1M in THF; **6m**: 345μL, **6n**: 342μL, **6o**: 318μL) hinzugegeben und unter Kühlung gerührt. Dabei wurde der Reaktionsverlauf mittels DC (DCM/MeOH 10%) überwacht. Nach etwa 20 Minuten wurde die Reaktion abgebrochen mit DCM dreifach extrahiert und über Natriumsulfat getrocknet. Die vereinigten organischen Phasen wurden unter vermindertem Druck reduziert und mittels Flash-Chromatographie (DCM/MeOH 7%) aufgereinigt, um ein gelbliches Öl zu erhalten (**6p**: k.A., **6q**: 87,2mg/53%, **6r**: k.A.).

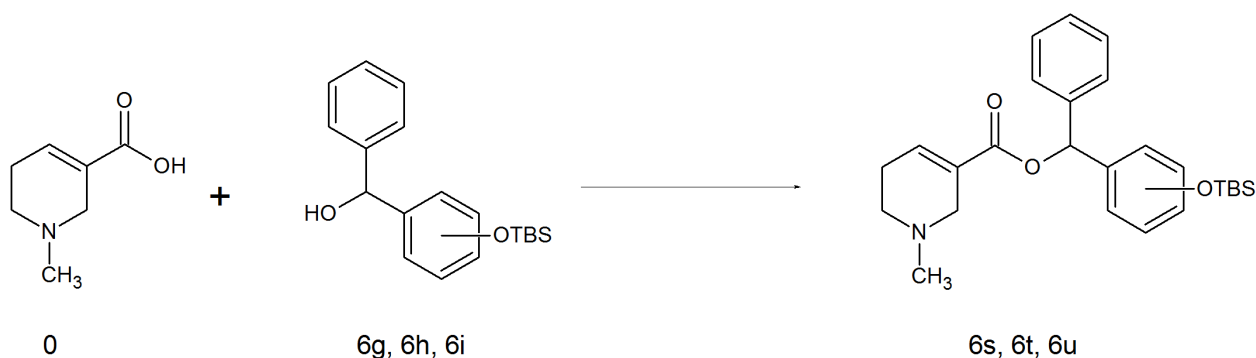
(6q)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.84 (brs, 1H, OH), 7.15 (m, 1H, Ph H-5), 7.05 (m, 1H, Py H-4), 6.82 (m, 1H, Ph H-6), 6.72 (m, 1H, Ph H-2), 6.71 (m, 1H, Ph H-4), 5.07 (s, 2H, OCH₂), 3.28 (m, 2H, Py CH₂-2), 2.59 (m, 2H, Py CH₂-6), 2.45 (s, 3H, Py NCH₃), 2.40 (m, 2H, Py CH₂-5).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 165.3 (C=O), 157.0 (Ph C-3), 138.2 (Py C-4), 137.2 (Ph C-1), 129.7 (Ph C-5), 128.0 (Py C-3), 119.3 (Ph C-6), 115.6 (Ph C-4), 115.2 (Ph C-2), 66.2 (OCH₂), 52.6 (Py C-2), 50.4 (Py C-6), 45.2 (Py NCH₃), 25.8 (Py C-5).

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₁₄H₁₇NO₃: 248.1281 [M+H]⁺; gefunden 248.1287.

3.2.20. (2-[[dimethyl(2-methyl-2-propanyl)silyl]oxy]phenyl(phenyl)methyl 1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxylate (**6s**),
(3-[[dimethyl(2-methyl-2-propanyl)silyl]oxy]phenyl(phenyl)methyl 1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxylate (**6t**),
(4-[[dimethyl(2-methyl-2-propanyl)silyl]oxy]phenyl(phenyl)methyl 1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxylate (**6u**)



Zu einer Lösung von **6g**, **6h**, **6i** (290mg, 0,92mmol) in wasserfreiem DCM (4mL) wurden der Reihe nach **0** (65mg, 0,46mmol), EDC-HCl (132mg, 0,69mmol) und DMAP (28mg, 0,23mmol) hinzugefügt und die zunächst heterogene Mischung für zwei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Die entstandene trübe Lösung wurde im Anschluss mit gesättigter NaHCO₃-Lösung versetzt, dreimal mit DCM extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und die vereinigten organischen Phasen unter vermindertem Druck eingeeengt. Das Rohprodukt wurde dann mittels präparativer DC

(DCM/MeOH 3%) aufgereinigt und man erhielt ein farbloses Öl (**6s**:153mg/76%, **6t**: 160mg/80%, **6u**: 163mg/81%).

(**6s**)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.38 (dd, 7.7, 1.8Hz, 1H, Ph1 H-6), 7.34 (s, 1H, OCH), 7.32 (m, 2H, Ph2 H-2,6), 7.30 (m, 2H, Ph2 H-3,5), 7.24 (m, 1H, Ph2 H-4), 7.18 (m, 1H, Ph1 H-4), 7.14 (m, 1H, Py H-4), 6.96 (m, 1H, Ph1 H-5), 6.84 (dd, 8.1/1.1Hz, 1H, Ph1 H-3), 3.22 (m, 2H, Py CH₂-2), 2.50 (m, 2H, Py CH₂-6), 2.41 (s, 3H, Py NCH₃), 2.38 (m, 2H, Py CH₂-5), 0.97 (s, 9H, *t*-butyl), 0.29 (s, 3H, CH₃), 0.21 (s, 3H, CH₃).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 164.4 (C=O), 152.7 (Ph1 C-2), 140.2 (Ph2 C-1), 137.7 (Py C-4), 130.7 (Ph1 C-1), 129.0 (Py C-3), 128.6 (Ph1 C-4), 128.2 (Ph2 C-3,5), 127.7 (Ph1 C-6), 127.0 (Ph2 C-2,6), 121.0 (Ph1 C-5), 71.4 (OCH), 53.1 (Py C-2), 50.7 (Py C-6), 45.6 (Py NCH₃), 26.5 (Py C-5), 25.7 (*t*-butyl), 18.2 (CMe₃), -4.18 (SiMe₂).

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₂₆H₃₅NO₃Si: 438.2459 [M+H]⁺; gefunden 438.2461.

(**6t**)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.34 (m, 2H, Ph2 H-2,6), 7.33 (m, 2H, Ph2 H-3,5), 7.27 (m, 1H, Ph2 H-4), 7.19 (m, 1H, Ph1 H-5), 7.15 (m, 1H, Py H-4), 6.93 (m, 1H, Ph1 H-6), 6.89 (s, 1H, OCH), 6.84 (m, 1H, Ph1 H-2), 6.76 (m, 1H, Ph1 H-4), 3.22 (m, 2H, Py CH₂-2), 2.51 (m, 2H, Py CH₂-6), 2.43 (s, 3H, Py NCH₃), 2.40 (m, 2H, Py CH₂-5), 0.97 (s, 9H, *t*-butyl), 0.17 (s, 6H, SiMe₂).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 164.5 (C=O), 155.7 (Ph1 C-3), 141.7 (Ph1 C-1), 140.2 (Ph2 C-1), 138.2 (Py C-4), 129.4 (Ph1 C-5), 129.0 (Py C-3), 128.4 (Ph2 C-3,5), 127.8 (Ph2 C-4), 127.0 (Ph2 C-2,6), 119.9 (Ph1 C-6), 119.5 (Ph1 C-4), 118.7 (Ph1 C-2), 76.4 (OCH), 53.2 (Py C-2), 50.7 (Py C-6), 45.7 (Py NCH₃), 26.6 (Py C-5), 25.5 (*t*-butyl), 18.2 (CMe₃), -4.47 (CH₃), -4.49 (CH₃).

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₂₆H₃₅NO₃Si: 438.2459 [M+H]⁺; gefunden 438.2464.

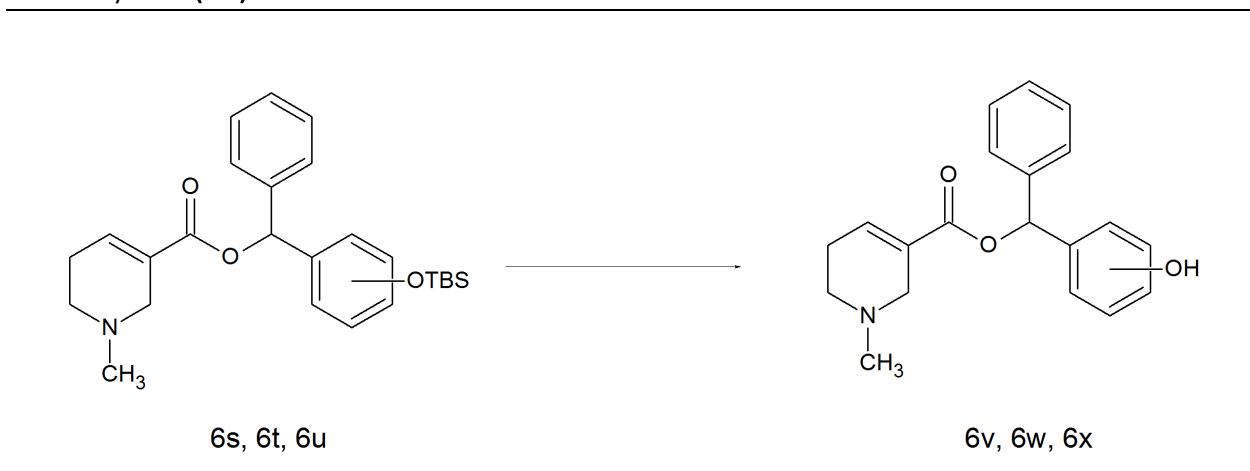
(**6u**)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.33 (m, 4H, Ph2 H-2,3,5,6), 7.27 (m, 1H, Ph2 H-4), 7.21 (m, 2H, Ph1 H-2,6), 7.14 (m, 1H, Py H-4), 6.93 (s, 1H, OCH), 6.80 (m, 2H, Ph1 H-3,5), 3.22 (m, 2H, Py CH₂-2), 2.51 (m, 2H, Py CH₂-6), 2.42 (s, 3H, Py NCH₃), 2.39 (m, 2H, Py CH₂-5), 0.98 (s, 9H, *t*-butyl), 0.20 (s, 6H, SiMe₂).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 164.6 (C=O), 155.2 (Ph1 C-4), 140.5 (Ph2 C-1), 138.0 (Py C-4), 132.9 (Ph1 C-1), 129.0 (Py C-3), 128.4 (Ph1 C-2,6), 128.3 (Ph2 C-3,5), 127.6 (Ph2 C-4), 126.8 (Ph2 C-2,6), 119.8 (Ph1 C-3,5), 76.3 (OCH), 53.1 (Py C-2), 50.7 (Py C-6), 45.6 (Py NCH₃), 26.5 (Py C-5), 25.5 (*t*-butyl), 18.0 (CMe₃), -4.5 (SiMe₂).

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₂₆H₃₅NO₃Si: 438.2459 [M+H]⁺; gefunden 438.2461.

3.2.21. (2-hydroxyphenyl)(phenyl)methyl 1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxylate (**6v**),
 (3-hydroxyphenyl)(phenyl)methyl 1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxylate (**6w**),
 (4-hydroxyphenyl)(phenyl)methyl 1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxylate (**6x**)



Das Produkt aus vorangehender Reaktion (**6s**, **6t**, **6u**) (**6s**: 153mg, **6t**: 160mg, **6u**: 163mg) wurde in wasserfreiem THF (6mL) gelöst und auf 0°C gekühlt. Anschließend wurde TBAF-Lösung (1M in THF; **6s**: 350μL, **6t**: 366μL, **6u**: 373μL) hinzugegeben und unter Kühlung gerührt. Dabei wurde der Reaktionsverlauf mittels DC (DCM/MeOH 10%) überwacht. Nach etwa 20 Minuten wurde die Reaktion abgebrochen, dreifach mit DCM extrahiert und über Natriumsulfat getrocknet. Die vereinigten organischen Phasen wurden unter vermindertem Druck reduziert und mittels Flash-Chromatographie (DCM/MeOH 7%) aufgereinigt, um ein gelbliches Öl zu erhalten (**6v**: k.A., **6w**: 76mg/64% **6x**: k.A.).

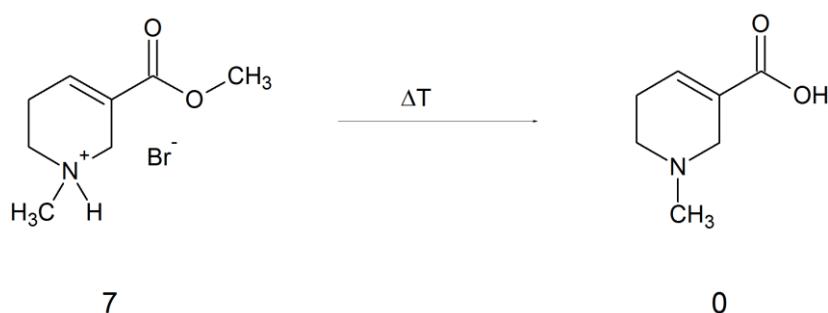
(6w)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.31 (m, 4H, Ph2 H-2,3,5,6), 7.26 (m, 1H, Ph2 H-4), 7.13 (m, 1H, Py H-4), 7.11 (m, 1H, Ph1 H-5), 6.85 (s, 1H, OCH), 6.82 (m, 1H, Ph1 H-6), 6.74 (m, 1H, Ph1 H-2), 6.65 (m, 1H, Ph1 H-4), 3.28 (m, 2H, Py CH₂-2), 2.56 (s, 2H, Py CH₂-6), 2.41 (s, 3H, Py NCH₃), 2.39 (m, 2H, Py CH₂-5).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 164.4 (C=O), 156.7 (Ph1 C-3), 141.7 (Ph1 C-1), 140.0 (Ph2 C-1), 138.3 (Py C-4), 129.7 (Ph1 C-5), 128.5 (Ph2 C-3,5), 128.2 (Py C-3), 127.9 (Ph2 C-4), 127.0 (Ph2 C-2,6), 118.6 (Ph1 C-6), 115.1 (Ph1 C-4), 114.2 (Ph1 C-2), 76.8 (OCH), 52.7 (Py C-2), 50.4 (Py C-6), 45.2 (Py NCH₃), 25.9 (Py C-5).

HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₂₀H₂₁NO₃: 324.1594 [M+H]⁺; gefunden 324.1588.

3.2.22. 1-Methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxylate (**0**)



15g (63,53mmol) Arecolin-HBr (**7**) wurden mit gesättigter Na₂CO₃-Lösung ausgeschüttelt und drei Mal mit DCM extrahiert. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde der zurückbleibenden gelben Flüssigkeit 150mL destilliertes Wasser hinzugegeben und unter Rückfluß über Nacht bei ca. 130°C gerührt. Die Lösung wurde anschließend unter vermindertem Druck eingeeengt, der entstandene gelbliche Feststoff erneut in Wasser aufgenommen und umkristallisiert (**0**: 7,75g/87%).

4. Literaturverzeichnis

- [1] Aktories K., *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, **2008**, 114ff, 138-139
- [2] <https://flexikon.doccheck.com/de/Muskarinrezeptor>
- [3] Shangdong Jiang, Yanfang Li, Cuilin Zhang, Yingjun Zhao, Guojun Bu, Huaxi Xu, Yun-Wu Zhang, *M1 muscarinic acetylcholine receptor in Alzheimer's disease* *Neurosci Bull* April 1, **2014**, 30(2): 295–307. <http://www.neurosci.cn>
DOI: 10.1007/s12264-013-1406-z
- [4] <https://www.alzheimer-forschung.de/alzheimer/>
- [5] Xu H, Greengard P, Gandy S., *Regulated formation of Golgi secretory vesicles containing Alzheimer beta-amyloid precursor protein*, *J Biol Chem* **1995**, 270: 23243–23245.
DOI: 10.1074/jbc.270.40.23243.
- [6] Chami L, Checler F., *BACE1 is at the crossroad of a toxic vicious cycle involving cellular-stress and beta-amyloid production in Alzheimer's disease*, *Mol Neurodegener* **2012**, 7: 52.
DOI: 10.1186/1750-1326-7-52
- [7] Cole SL, Vassar R., *The Alzheimer's disease beta-secretase enzyme, BACE1*. *Mol Neurodegener* **2007**, 2: 22.
DOI: 10.1186/1750-1326-2-22
- [8] Caccamo A, Oddo S, Billings LM, Green KN, Martinez-Coria H, Fisher A, *et al.*, *M1 receptors play a central role in modulating AD-like pathology in transgenic mice*, *Neuron* **2006**, 49: 671–682.
DOI: 10.1016/j.neuron.2006.01.020
- [9] De Sarno P, Shestopal SA, King TD, Zmijewska A, Song L, Jope RS, *Muscarinic receptor activation protects cells from apoptotic effects of DNA damage, oxidative stress, and mitochondrial inhibition*, *J Biol Chem* **2003**, 278: 11086–11093.
DOI: 10.1074/jbc.M212157200

- [10] Ferrari-DiLeo G, Mash DC, Flynn DD., *Attenuation of muscarinic receptor-G-protein interaction in Alzheimer disease*, Mol Chem Neuropathol **1995**, 24: 69–91.
DOI: 10.1007/BF03160113
- [11] Tsang SW, Lai MK, Kirvell S, Francis PT, Esiri MM, Hope T, *et al.*, *Impaired coupling of muscarinic M1 receptors to G-proteins in the neocortex is associated with severity of dementia in Alzheimer's disease*, Neurobiol Aging **2006**, 27:1216–1223.
DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2005.07.010
- [12] Fisher A., *Cholinergic treatments with emphasis on m1muscarinic agonists as potential disease-modifying agents for Alzheimer's disease*, Neurotherapeutics **2008**, 5: 433–442.
DOI: 10.1016/j.nurt.2008.05.002
- [13] Marius O. et al., *Enhanced arecoline derivatives as muscarinic acetylcholine receptor M1 ligands for potential application as PET radiotracers*, Ph.D Dissertation, Universität Wien, 2020,
DOI: 10.1016/j.ejmech.2020.112623
- [14] P. T. Ammon, H., *Hunnius: Pharmazeutisches Wörterbuch*, **2014**, 158
- [15] <https://flexikon.doccheck.com/de/Arecolin>
- [16] <https://www.chemie.de/lexikon/Radioaktivität.html>
- [17] Schmaljohann, J.; Biersack, H.-J.; Guhlke, S. *Pharmazie in unserer Zeit*, **2005**, 498ff.
- [18] Rösch, F.; Gründer, G.; Schreckenberger, M.; Dannhardt, G. *Pharmazie in unserer Zeit*, **2005**, 474ff.
- [19] <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/ausgabe-022006/radioaktive-arzneimittel-fuer-diagnostik-und-therapie/>
- [20] Ruhlmann, J.; Oehr, P.; Biersack, H.-J. *PET in der Onkologie Grundlagen und klinische Anwendung*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York, **1998**
- [21] qgp.uni-muenster.de/~jowessel/pages/teaching/ss03/seminar/pet.ppt
- [22] Ho, T. L.; Olah, G. A. *Angew. Chem.*, **1976**, 24, 84743
- [23] Kostakoglu, L.; Goldsmith, S. J. *J. Nucl. Med.*, **2003**, 44(2), 224-239
- [24] Suzuki, Nobuharu, Nakata, Kenya, *Chiral Inductive Diastereoconvergent Friedel-Crafts Alkylation Reaction of Diastereomixtures of Diarylmethanols with 2-Naphthol Derivatives Catalyzed by SnBr₄*, European Journal of Organic Chemistry, **2017**(47), 7075-7086; 2017
DOI: 10.1002/ejoc.201701280

- [25] Giumanini et al., *Reduction of Long Chain and Bulky Carboxylic Esters by sodiumtetrahydroborat*, **1990**, 756ff
DOI: 10.1002/prac.19903320526
- [26] Meier et al., *Preparation of nucleoside triphosphate and nucleoside triphosphate analog prodrugs as antiviral agents*, PCT Int. Appl., 2018100137, 07 Jun **2018**
- [27] Masahiro Sai, *An Efficient Ga(OTf)₃/Isopropanol Catalytic System for Direct Reduction of Benzylic Alcohols*, *Advanced Synthesis & Catalysis*, 360(22), 4330-4335; **2018**
DOI: 10.1002/adsc.201801135
- [28] Chojnacka, Kinga et al, *Synthetic studies on the solanacol ABC ring system by cation-initiated cascade cyclization: implications for strigolactone biosynthesis*, *Organic & Biomolecular Chemistry*, 9(15), 5350-5353; **2011**
DOI: 10.1039/c1ob05751k
- [29] Nahra, Fady et al., *Versatile CuI/Pd0 Dual Catalysis for the Synthesis of Quaternary α -Allylated Carbonyl Compounds: Development, Mechanistic Investigations and Scope*, *Chemistry - A European Journal*, 20(35), 10970-10981; **2014**
DOI: 10.1002/chem.201404015
- [30] Berger, BMJ VOLUME 326 ,28 JUNE **2003**, bmj.com, 1449
- [34] <https://www.uni-mainz.de/presse/76184.php>
- [35] <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/strahlende-arzneimittel/>
- [36] A. Giachetti et al., *Binding and functional profiles of the selective M1 muscarinic receptor antagonists trihexyphenidyl and dicyclomine*, *Br. J. Pharmac*, **1986**, 89, 83-90
DOI: 10.1111/j.1476-5381.1986.tb11123.x

5. Appendix

5.1. Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1: Synaptische Übertragung des Acetylcholins
 Aktories K., *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, **2008**, 115
- Abb. 2: Strukturen von ACh-Homologa
- Abb. 3: Funktionsweise PET
 Berger, BMJ VOLUME 326 ,28 JUNE **2003**, bmj.com, 1449

Ich habe mich bemüht, sämtliche Inhaber*innen der Bildrechte ausfindig zu machen und ihre Zustimmung zur Verwendung der Bilder in dieser Arbeit eingeholt. Sollte dennoch eine Urheberrechtsverletzung bekannt werden, ersuche ich um Meldung bei mir.

Sämtliche Formel Schemata wurden mit Hilfe von Chems sketch (Freeware) erstellt.

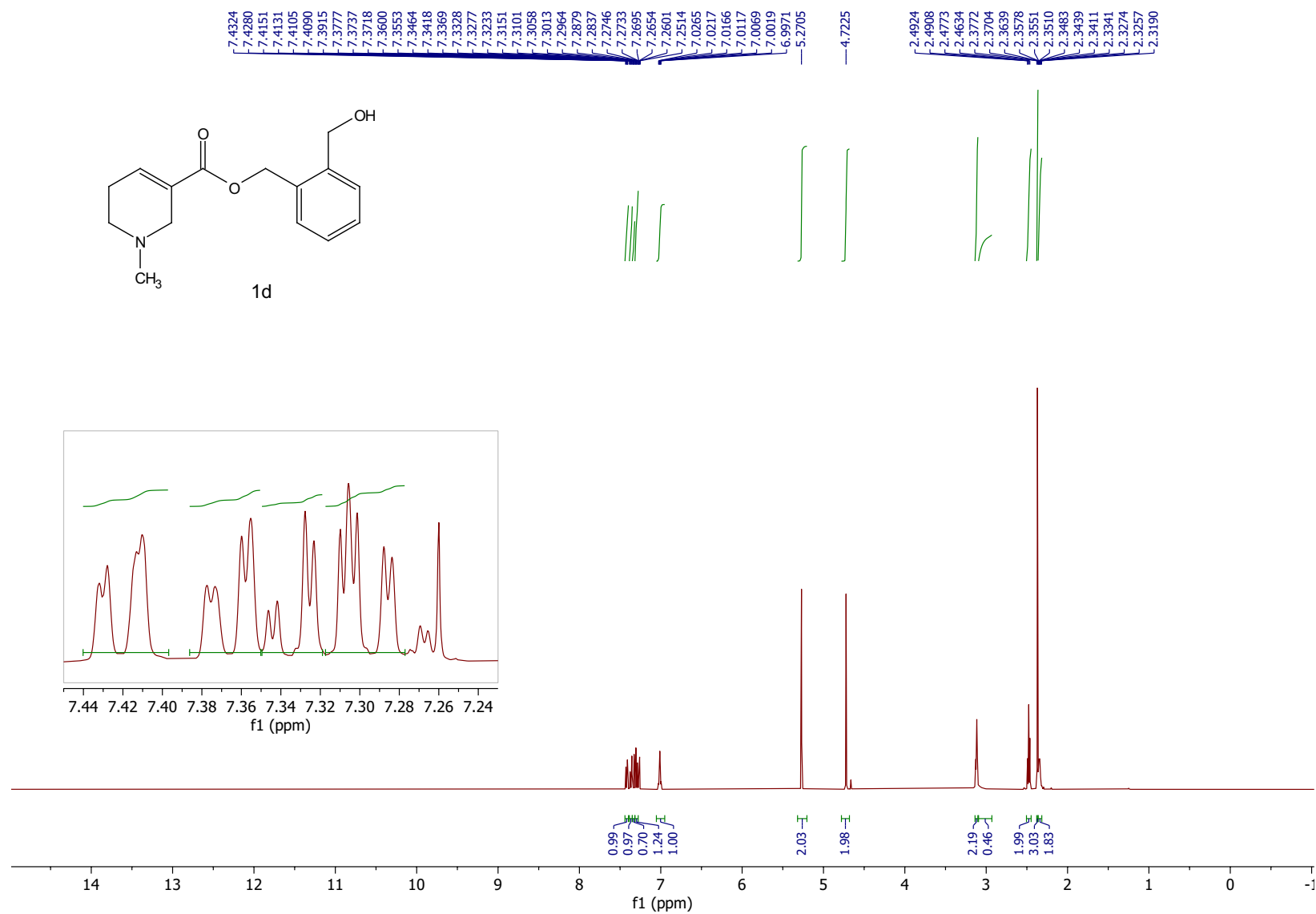
5.2. Abkürzungsverzeichnis

ACh	Acetylcholin
APP	Amyloid-Precursor-Protein
CDI	1,1'-Carbonyldiimidazol
DAG	Diaglycerin
DC	Dünnschichtchromatographie
DCM	Dichlormethan
DIC	Diisopropylcarbodiimid
DIPEA	Diisopropylethylamin
DMF	Dimethylformamid
EDC	1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carabodiimid
Et ₃ N	Triethylamin
Et ₂ O	Diethylether
EtOAc	Ethylacetat
GLUT-1	Glucose-Transporters-1
HCl	Salzsäure
HOBt	Hydroxybenzotriazol
IP ₃	Inositol-1,4,5-trisphosphat
LiAlH ₄	Lithiumaluminiumhydrid
mAChR	muskarinischer Acetylcholin-Rezeptor
MHz	Megahertz
MnO	Mangan(II)Oxid
MS	Massenspektrometrie
NaH	Natriumhydrid
NaBH ₄	Natriumborhydrid
NaCl	Natriumchlorid
NMR	Kernspinresonanz
OTBS	Tertbutylsilanyl-
PC	Phospholipase C

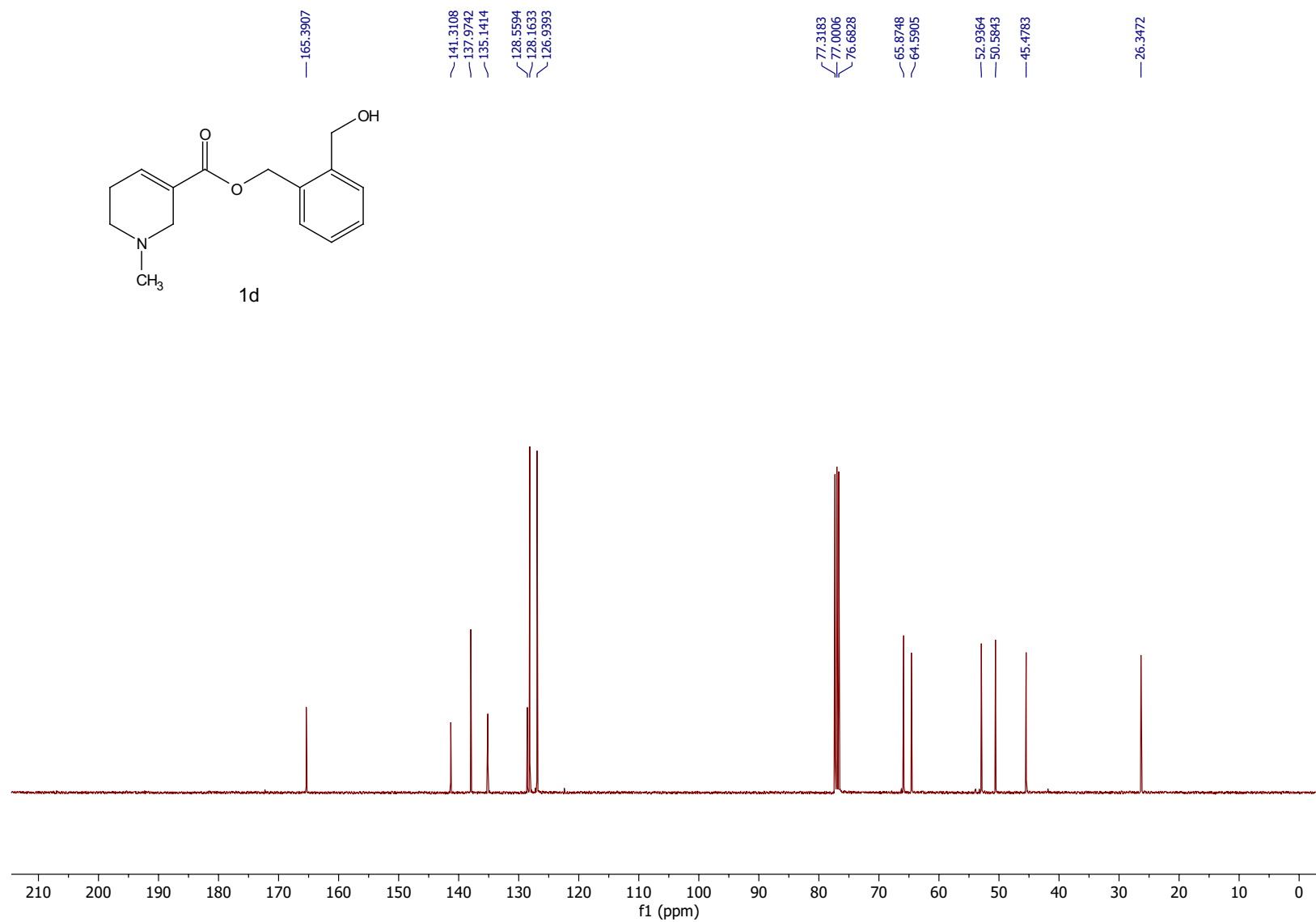
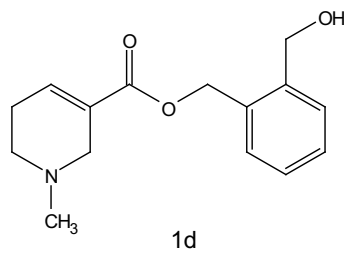
PET	Positronenemissionstomographie
PhMgBr	Phenylmagnesiumbromid
PIP ₂	Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat
PKC	Proteinkinase C
sAPP α	Metabolit der α -Secretetase katalysierten APP
SOCl ₂	Thionylchlorid
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBSCl	Tert-butylsilanchlorid
THF	Tetrahydrofuran

5.3. Spektren/Diagramme

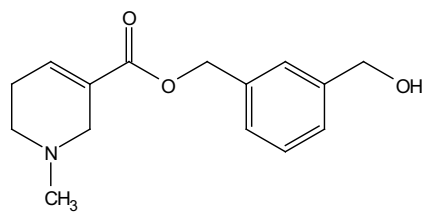
^1H NMR (CDCl_3), [2-(hydroxymethyl)phenyl]methyl 1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxylate (**1d**)



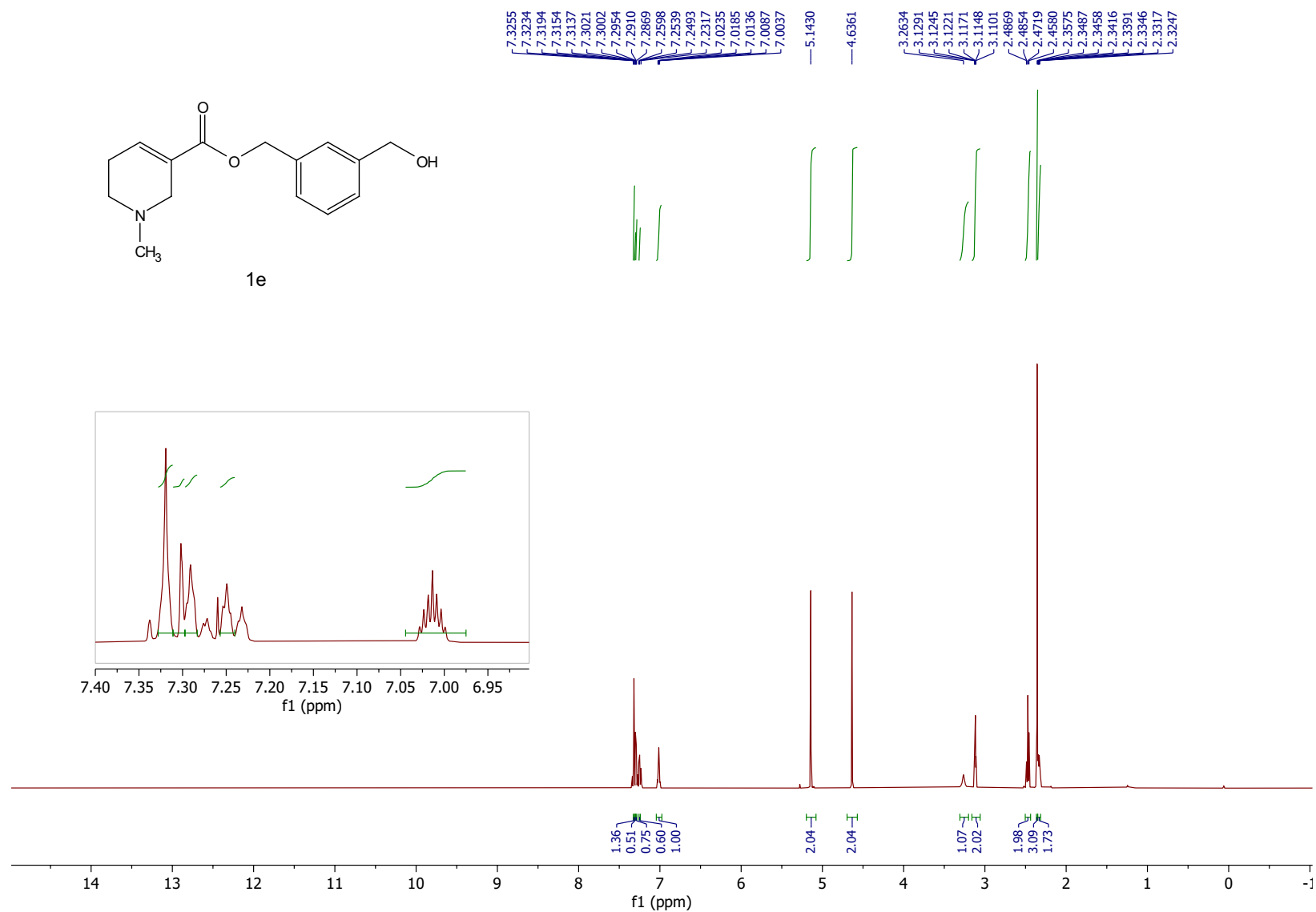
^{13}C NMR (CDCl_3), [2-(hydroxymethyl)phenyl]methyl 1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxylate (**1d**)



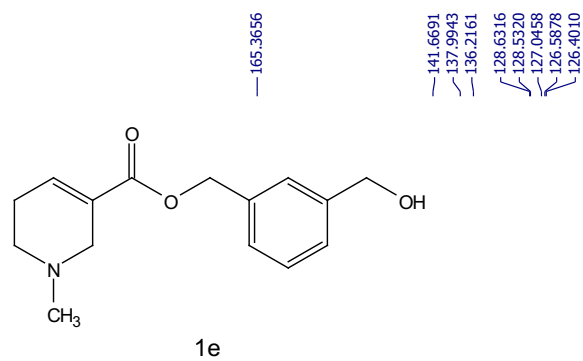
^1H NMR (CDCl_3), [3-(hydroxymethyl)phenyl]methyl 1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxylate (**1e**)



1e



^{13}C NMR (CDCl_3), [3-(hydroxymethyl)phenyl]methyl 1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxylate (**1e**)



165.3656

141.6691

137.9943

136.2161

128.6316

128.5320

127.0458

126.5878

126.4010

77.3180

77.0006

76.6828

66.0007

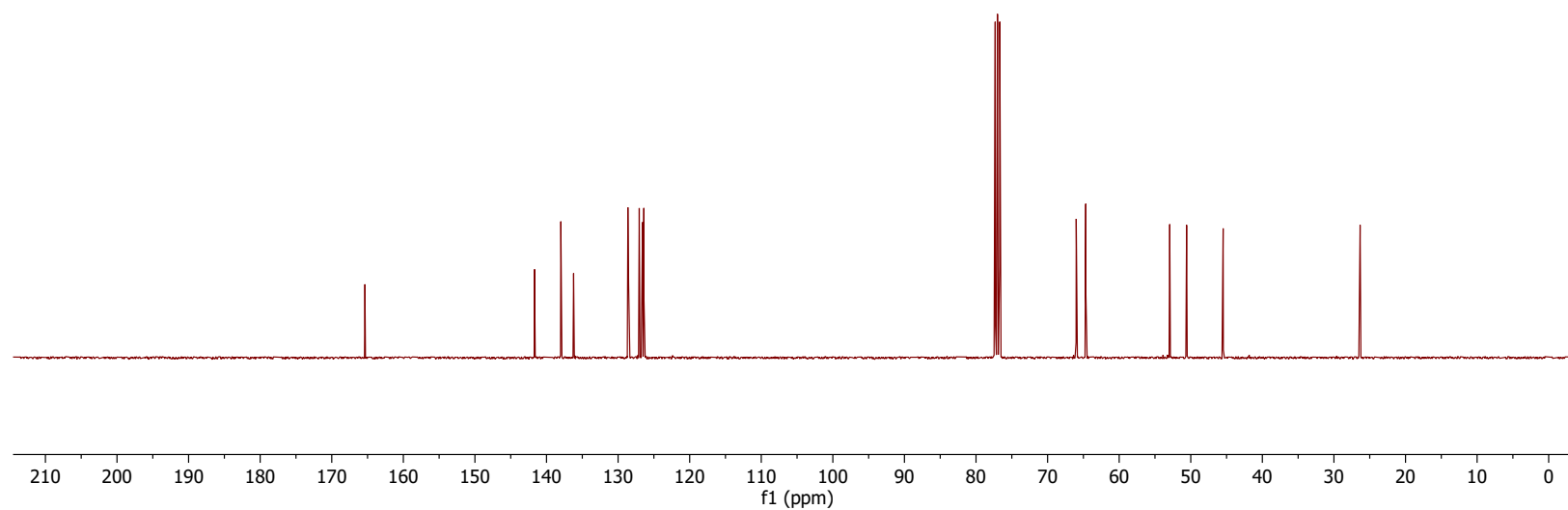
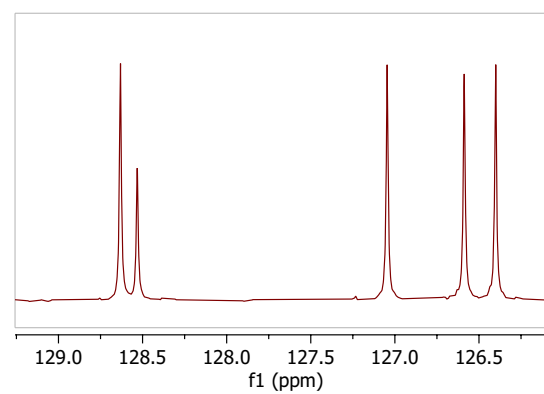
64.6716

52.9368

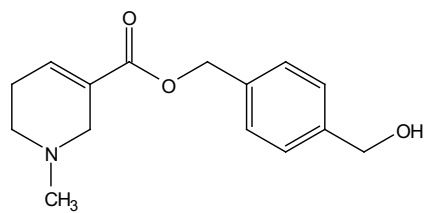
50.5805

45.4784

26.3424

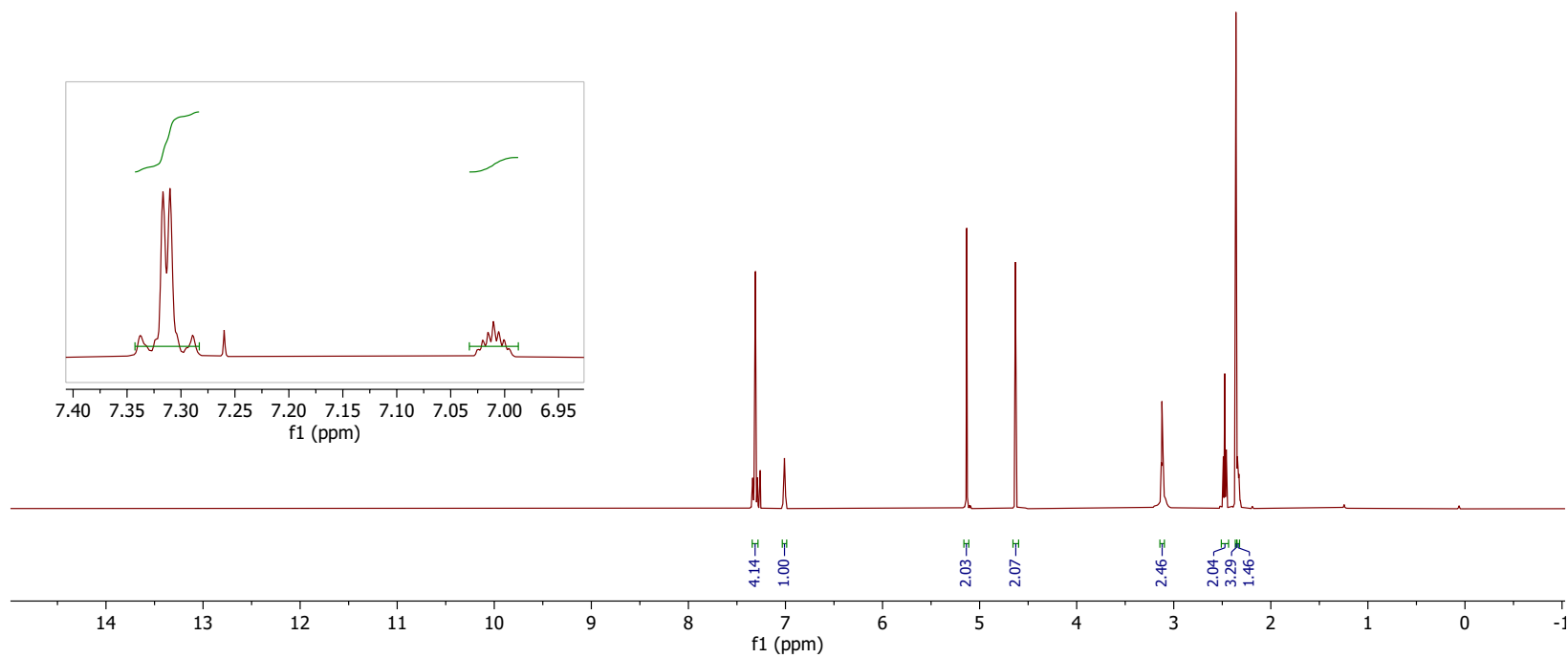


^1H NMR (CDCl_3), [4-(hydroxymethyl)phenyl]methyl 1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxylate (**1f**)

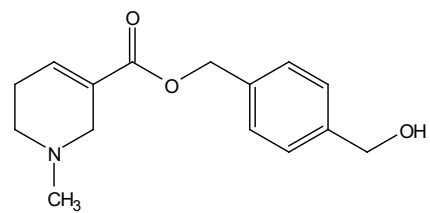


1f

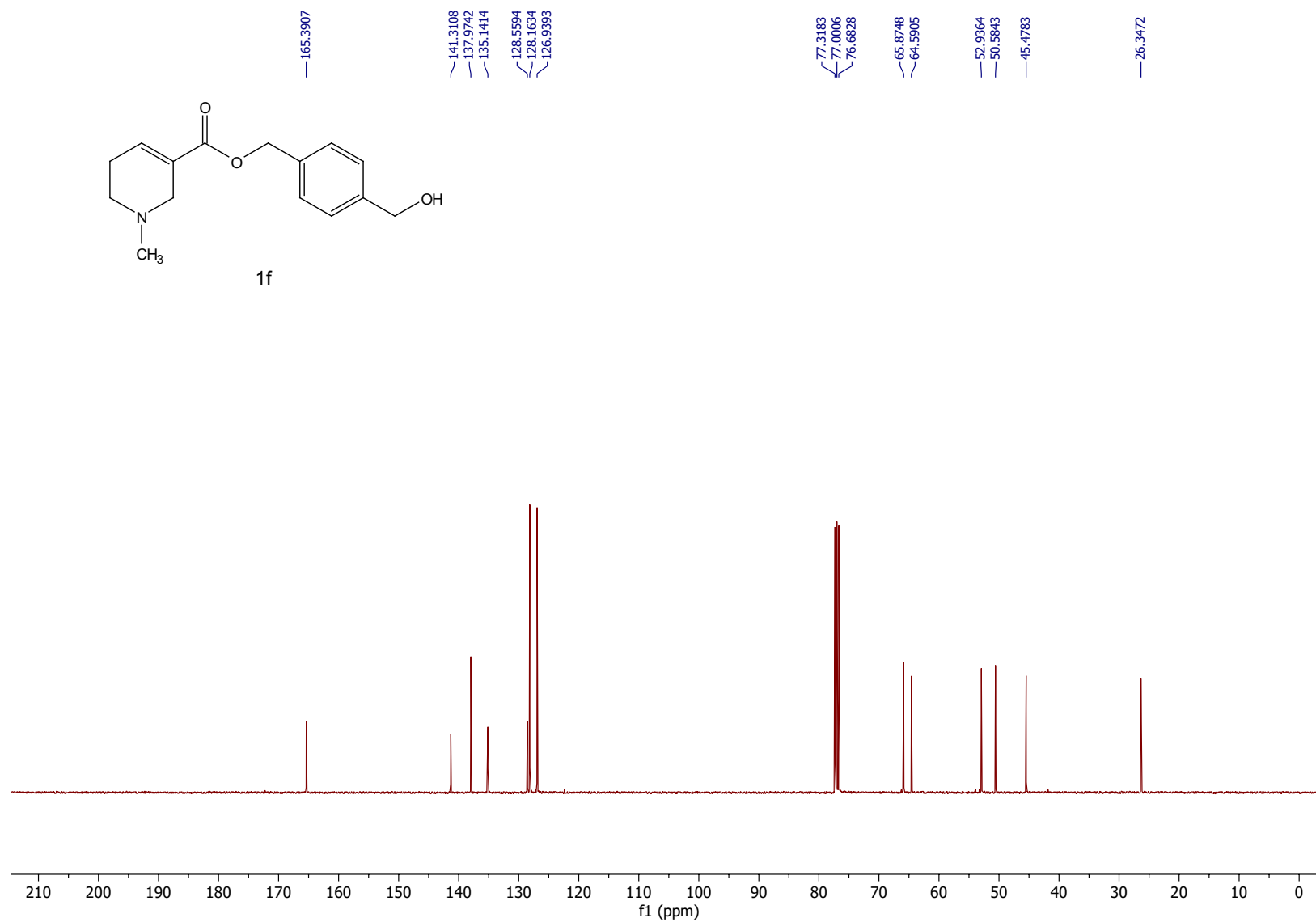
7.3391
7.3377
7.3364
7.3213
7.3168
7.3103
7.2890
7.2600
7.0154
7.0106
7.0056
5.1326
4.6311
3.1287
3.1219
3.1171
3.1151
3.1094
2.4746
2.4606
2.3594



^{13}C NMR (CDCl_3), [4-(hydroxymethyl)phenyl]methyl 1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxylate (**1f**)

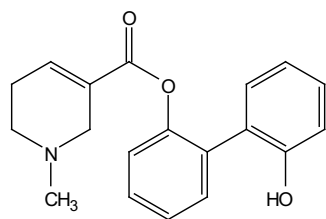


1f

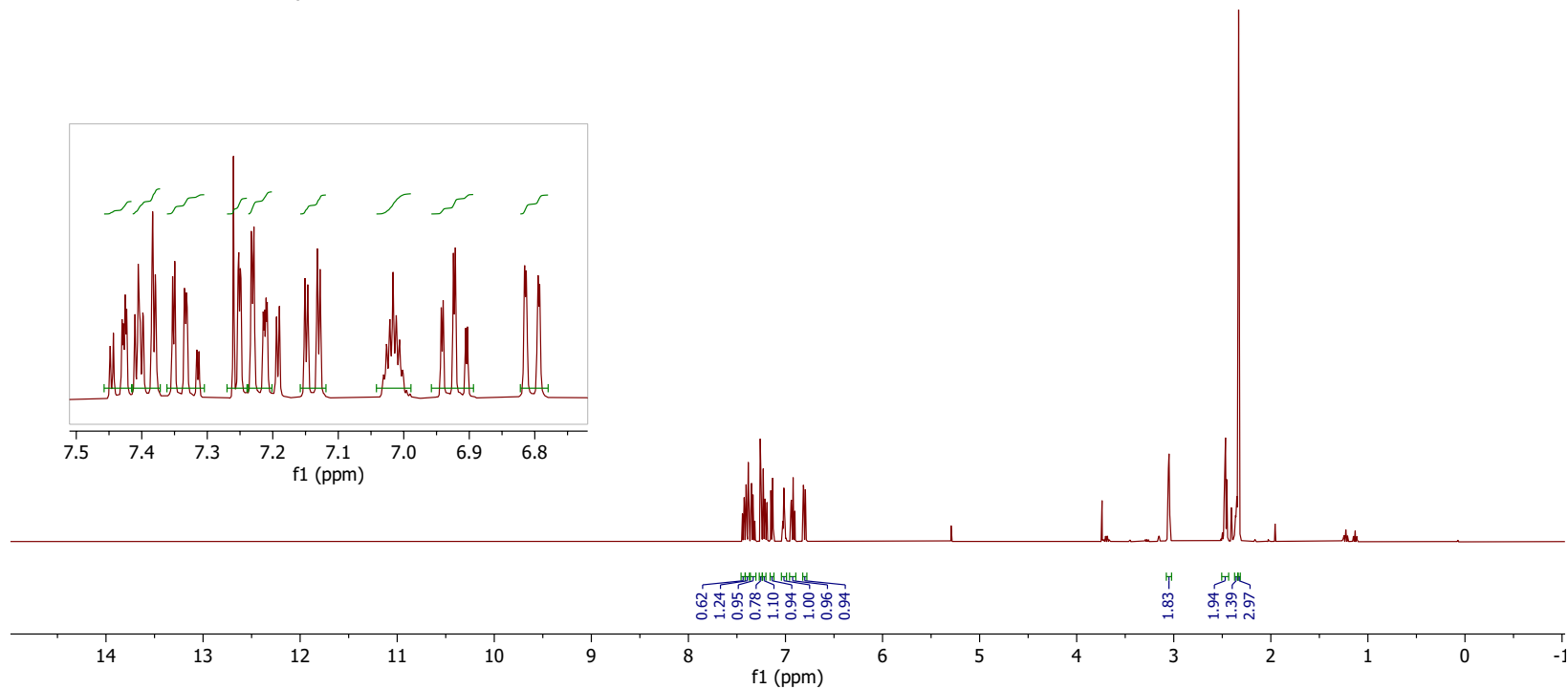


^1H NMR (CDCl_3), 2'-hydroxy[1,1'-biphenyl]-2-yl 1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxylate (**2b**)

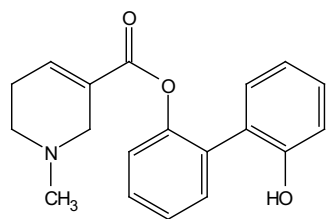
7.4482, 7.4433, 7.4302, 7.4280, 7.4253, 7.4231, 7.4103, 7.4054, 7.4030, 7.3981, 7.3844, 7.3832, 7.3795, 7.3782, 7.3529, 7.3497, 7.3347, 7.3319, 7.3304, 7.3158, 7.3126, 7.2599, 7.2523, 7.2495, 7.2484, 7.2326, 7.2289, 7.2147, 7.2127, 7.2103, 7.2084, 7.1944, 7.1900, 7.1510, 7.1467, 7.1320, 7.1278, 7.0311, 7.0264, 7.0212, 7.0164, 7.0115, 7.0064, 7.0017, 6.9428, 6.9399, 6.9242, 6.9213, 6.9056, 6.9027, 6.8157, 6.8128, 6.7954, 6.7925, 3.0611, 3.0565, 3.0540, 3.0491, 3.0468, 3.0421, 2.4986, 2.4817, 2.4672, 2.4534, 2.3716, 2.3641, 2.3578, 2.3558, 2.3507, 2.3482, 2.3435, 2.3405, 2.3316, 2.3249



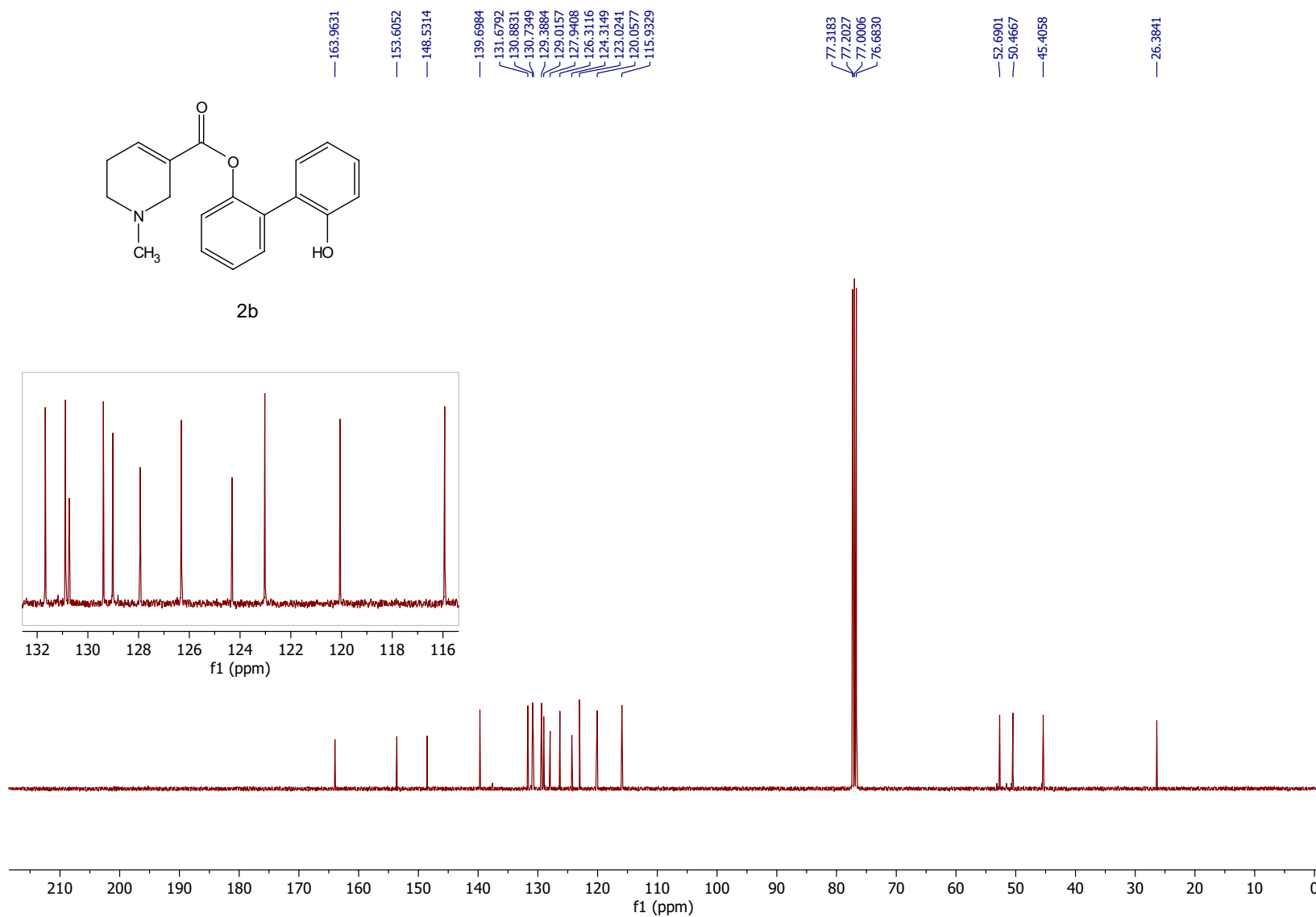
2b



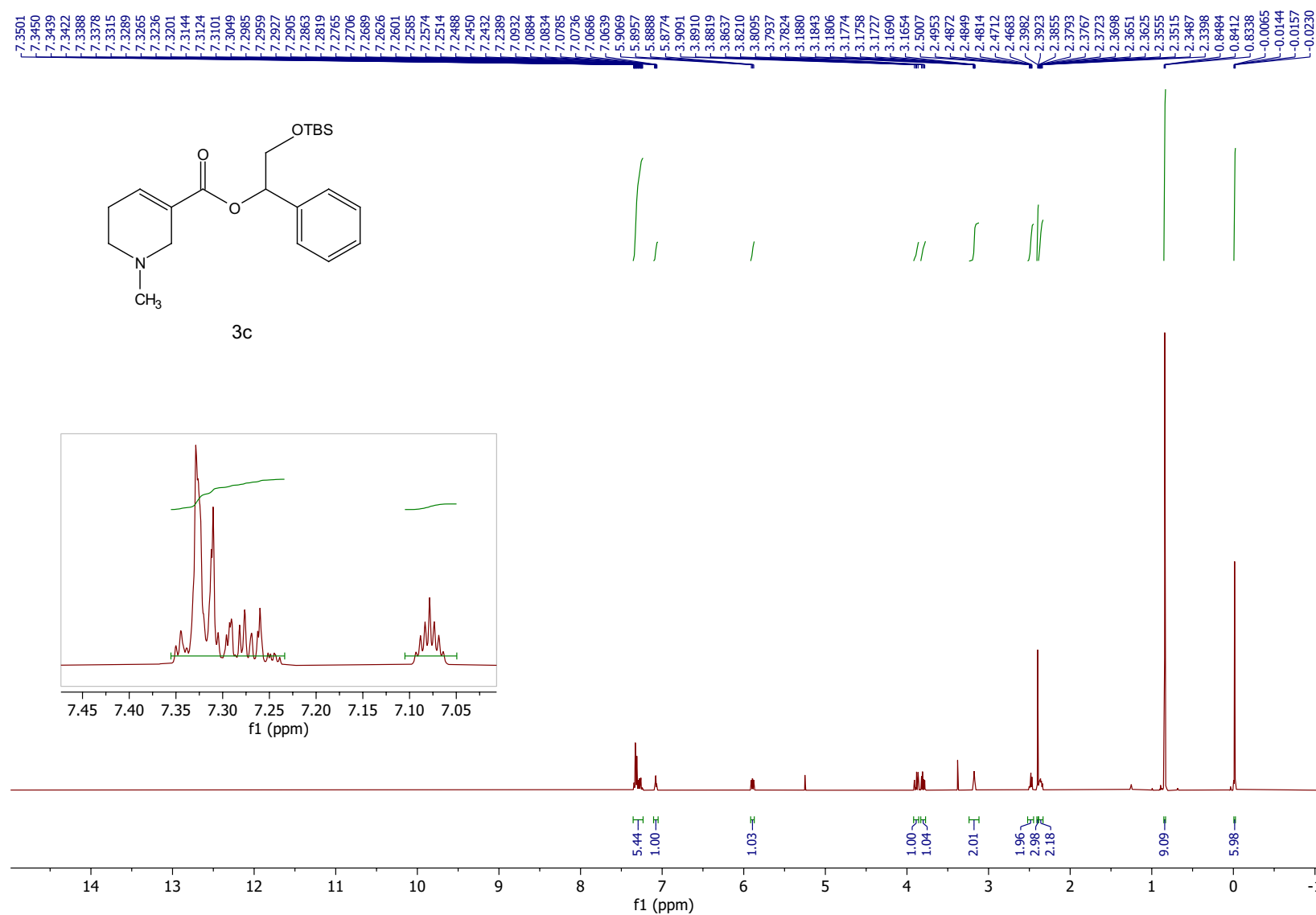
^{13}C NMR (CDCl_3), 2'-hydroxy[1,1'-biphenyl]-2-yl 1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxylate (**2b**)



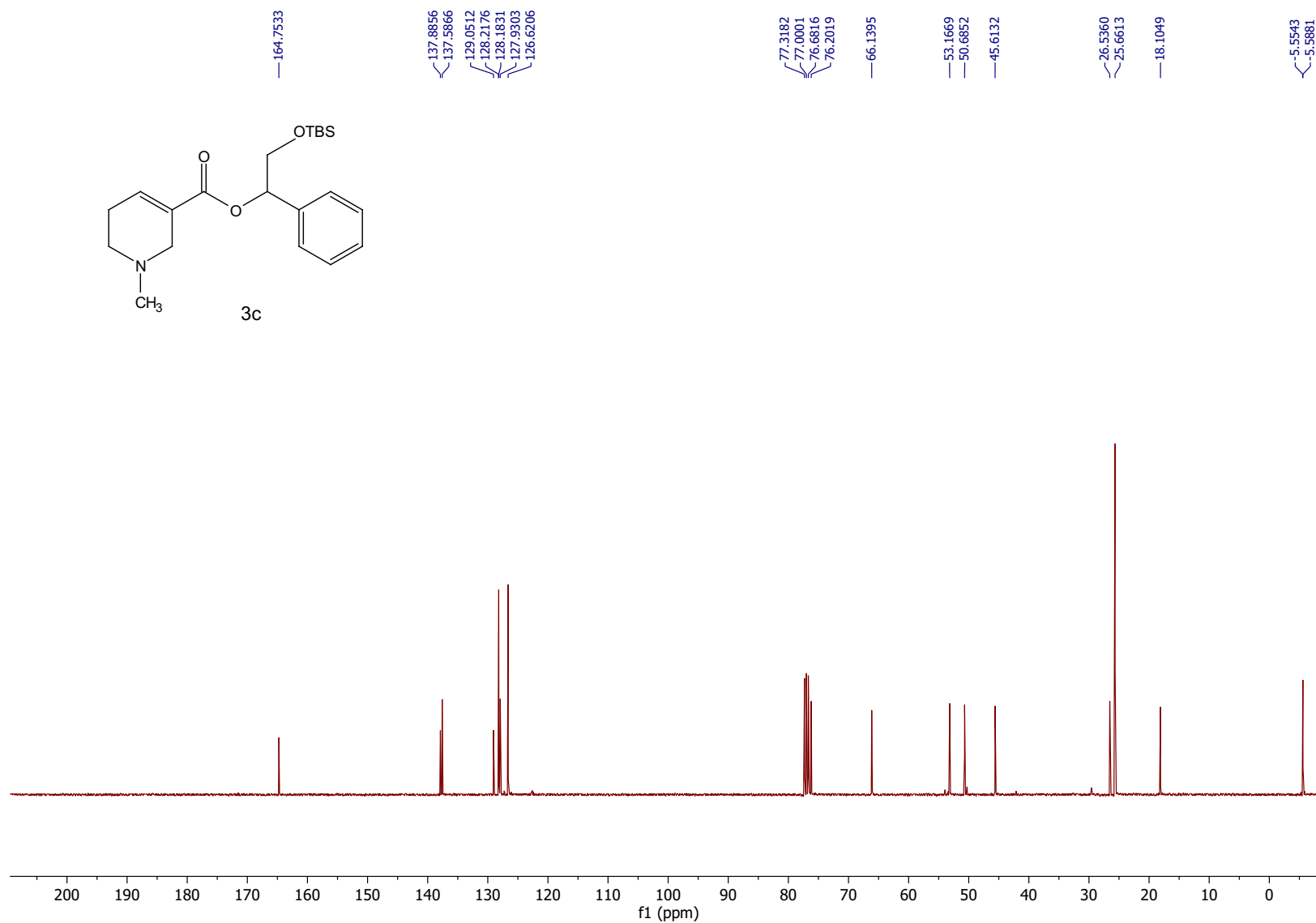
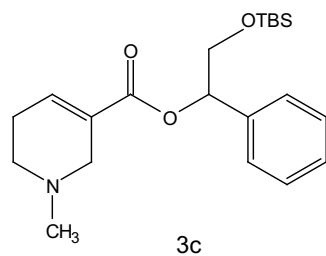
2b



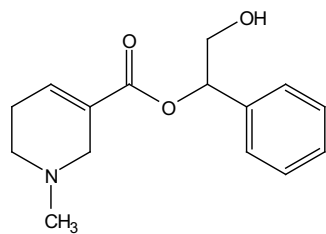
^1H NMR (CDCl_3), 2-((*tert*-butyl(dimethyl)silyl)oxy)-1-phenylethyl 1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxylate (3c)



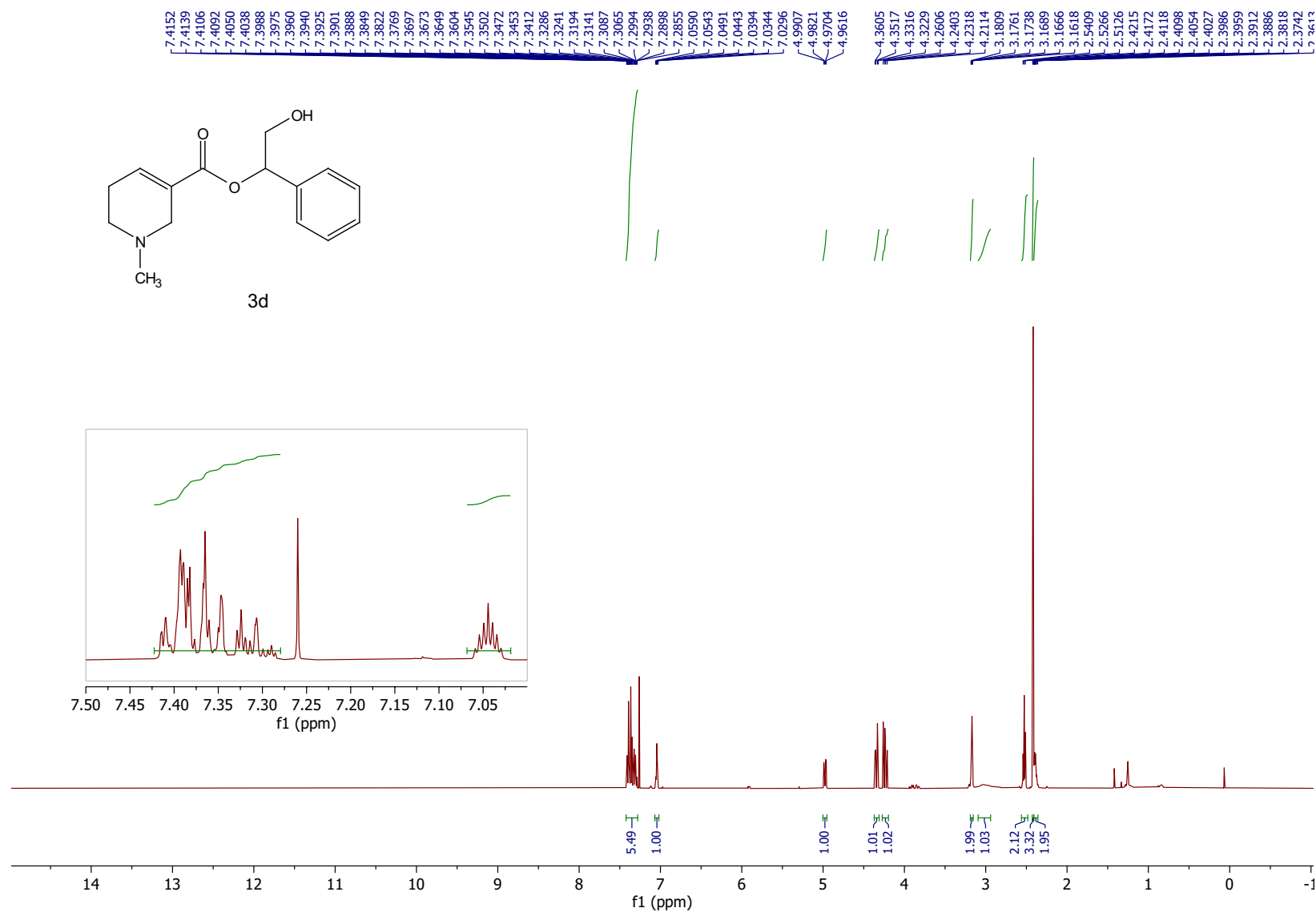
^{13}C NMR (CDCl_3), 2-((*tert*-butyl(dimethyl)silyl)oxy)-1-phenylethyl 1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxylate (**3c**)



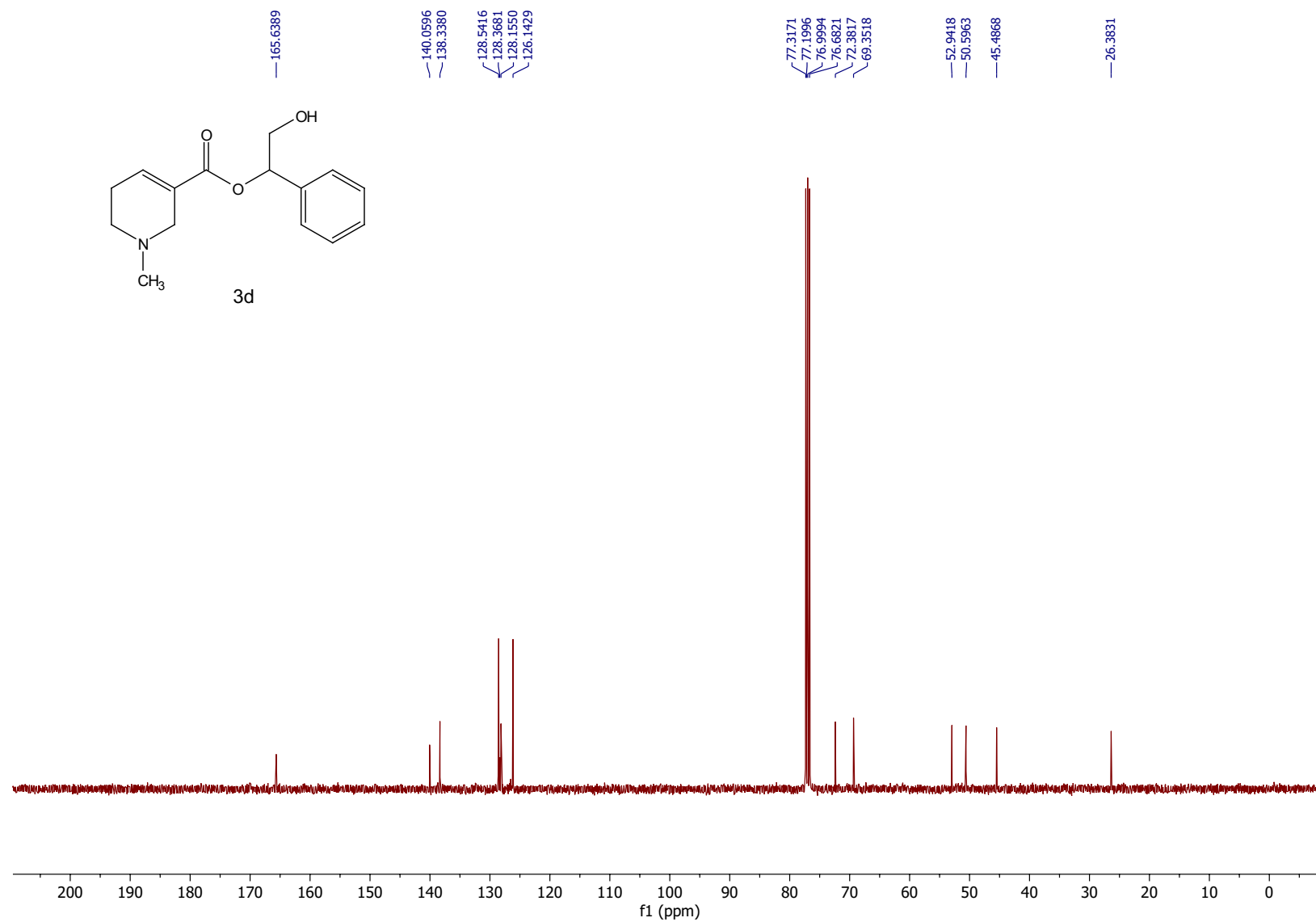
^1H NMR (CDCl_3), 2-hydroxy-1-phenylethyl 1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxylate (**3d**)



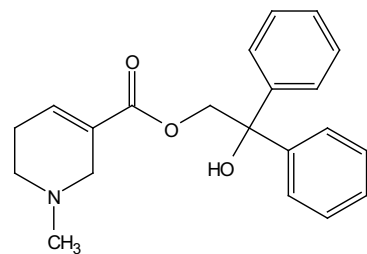
3d



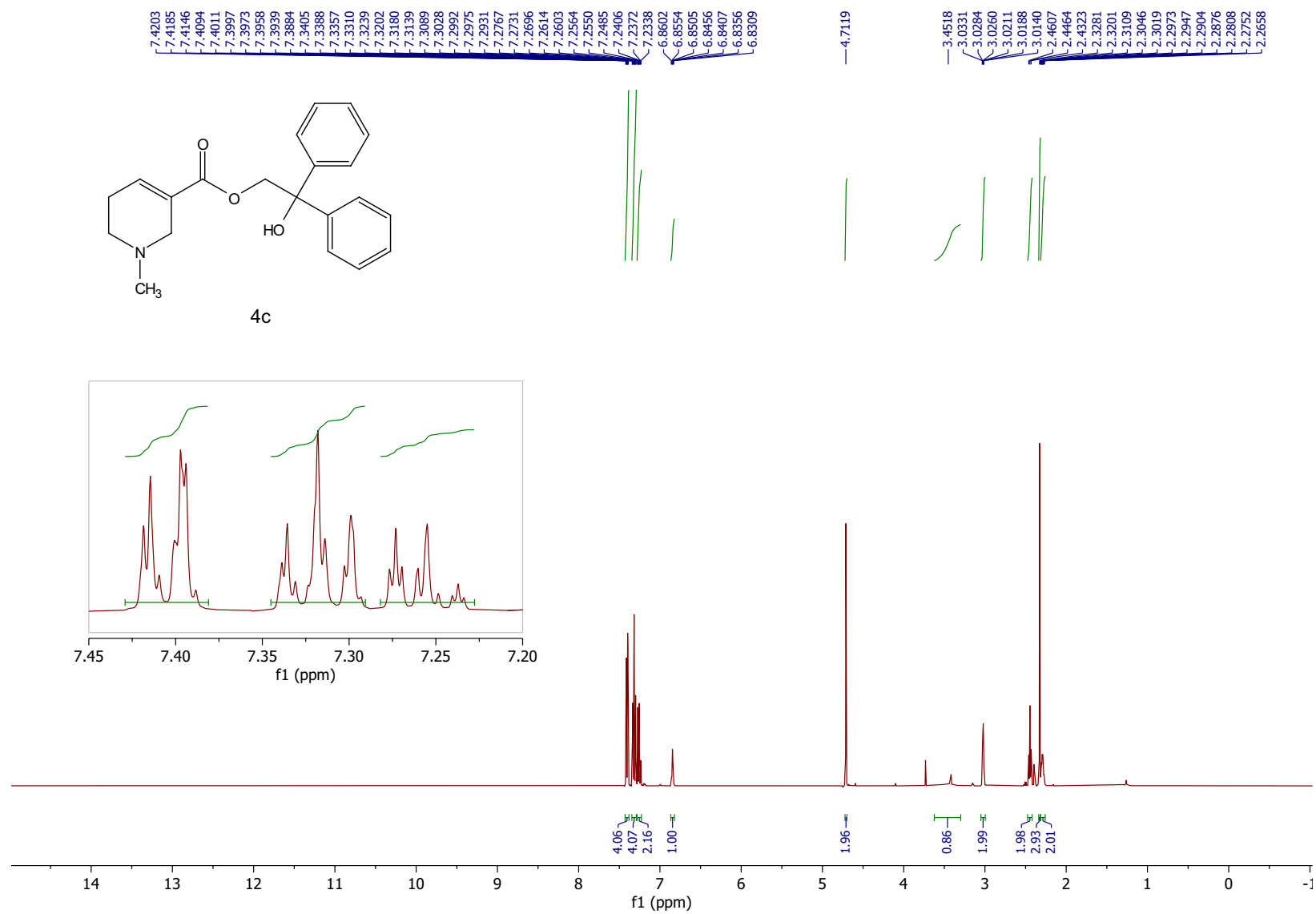
^{13}C NMR (CDCl_3), 2-hydroxy-1-phenylethyl 1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxylate (**3d**)



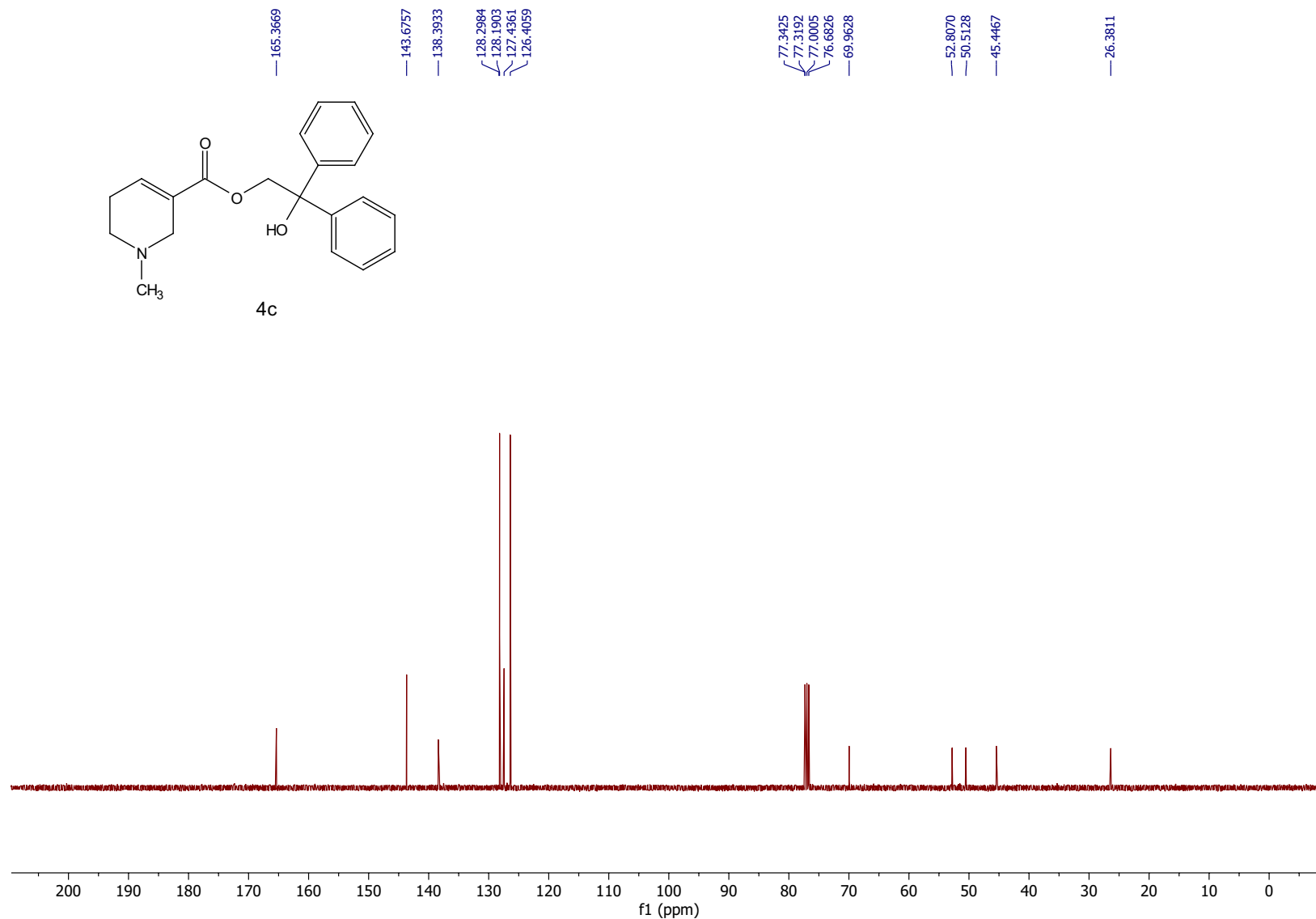
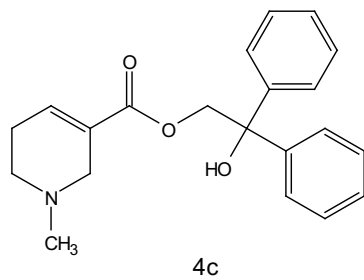
^1H NMR (CDCl_3), 2-hydroxy-2,2-diphenylethyl 1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxylate (**4c**)



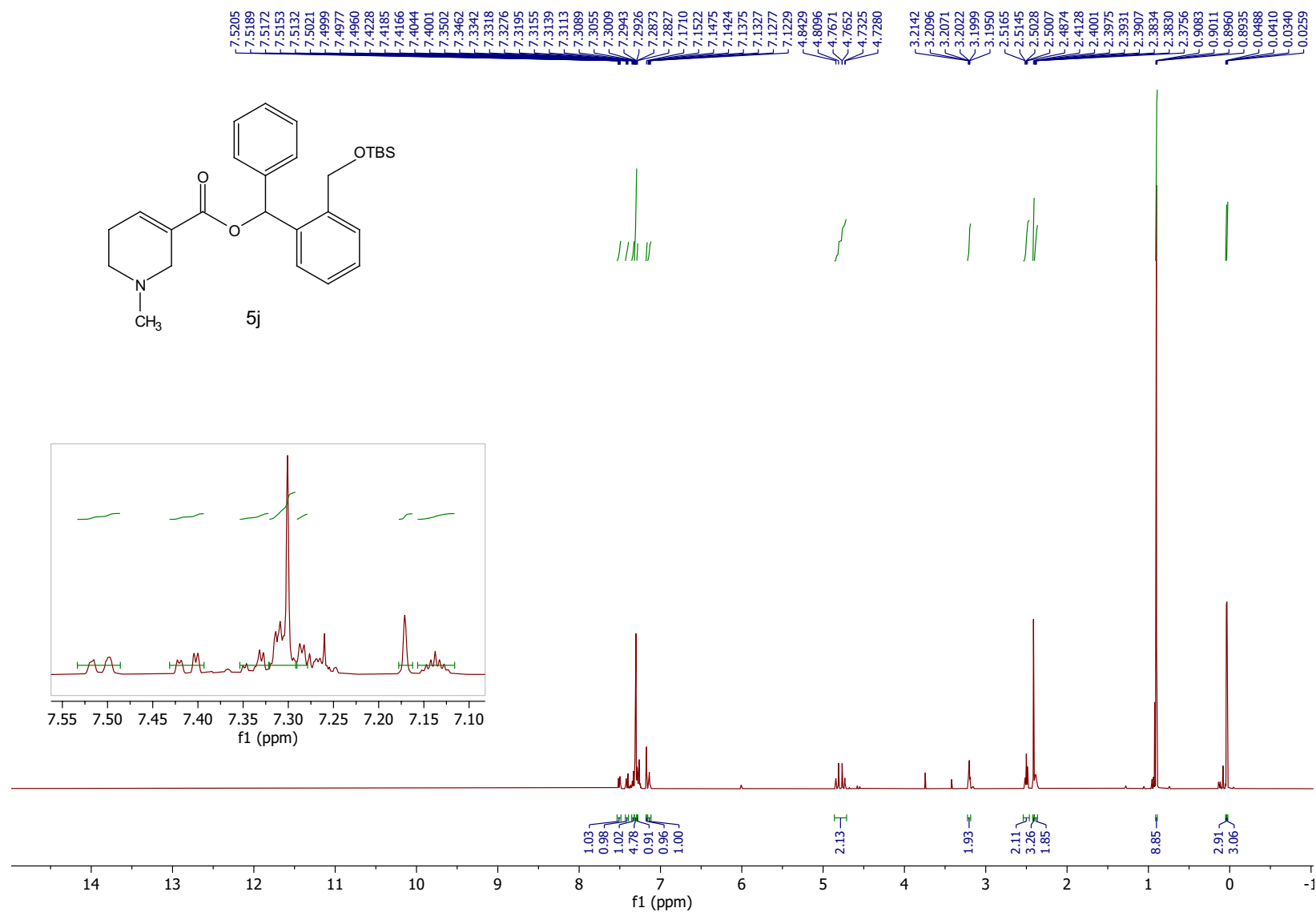
4c



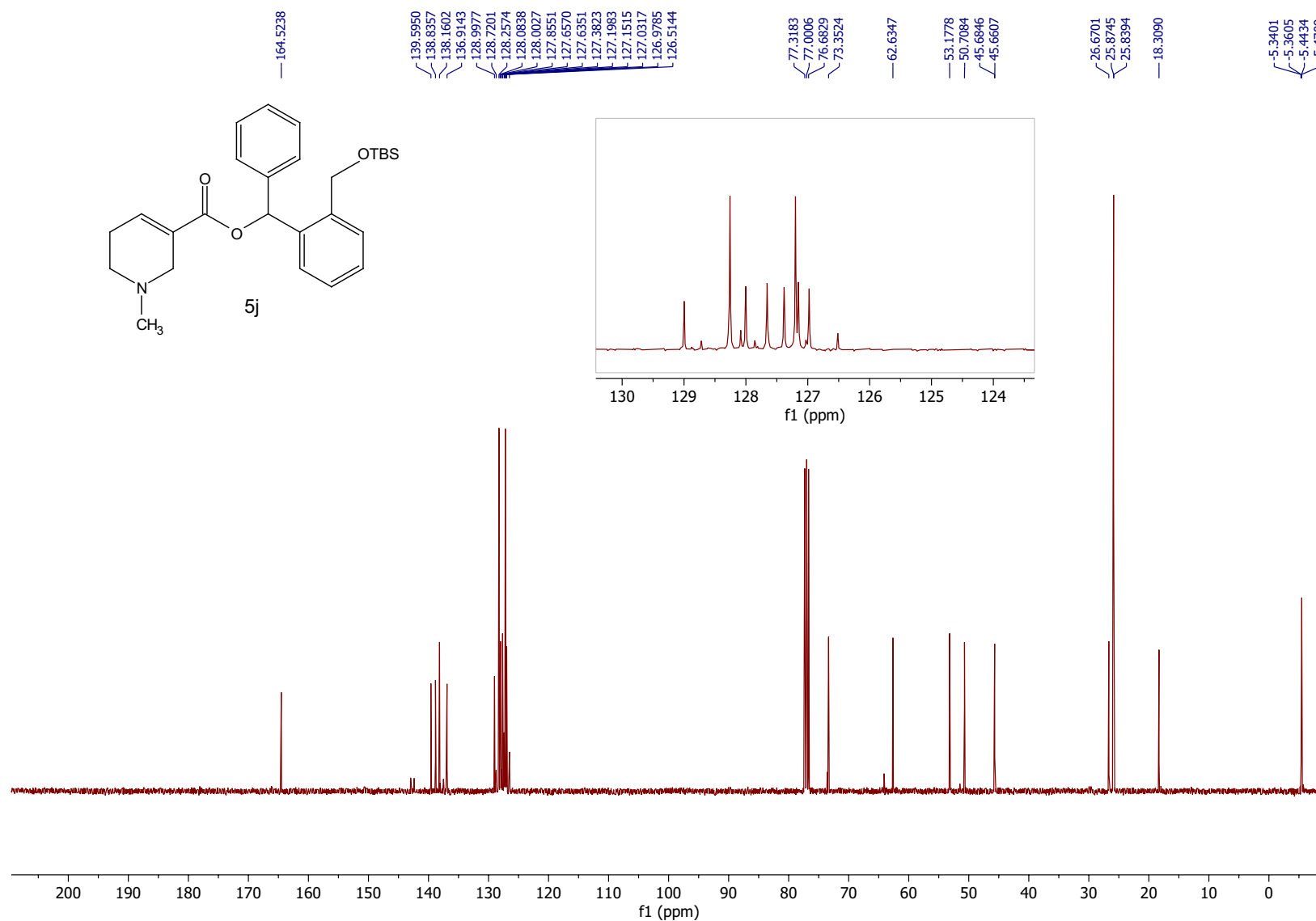
^{13}C NMR (CDCl_3), 2-hydroxy-2,2-diphenylethyl 1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxylate (**4c**)



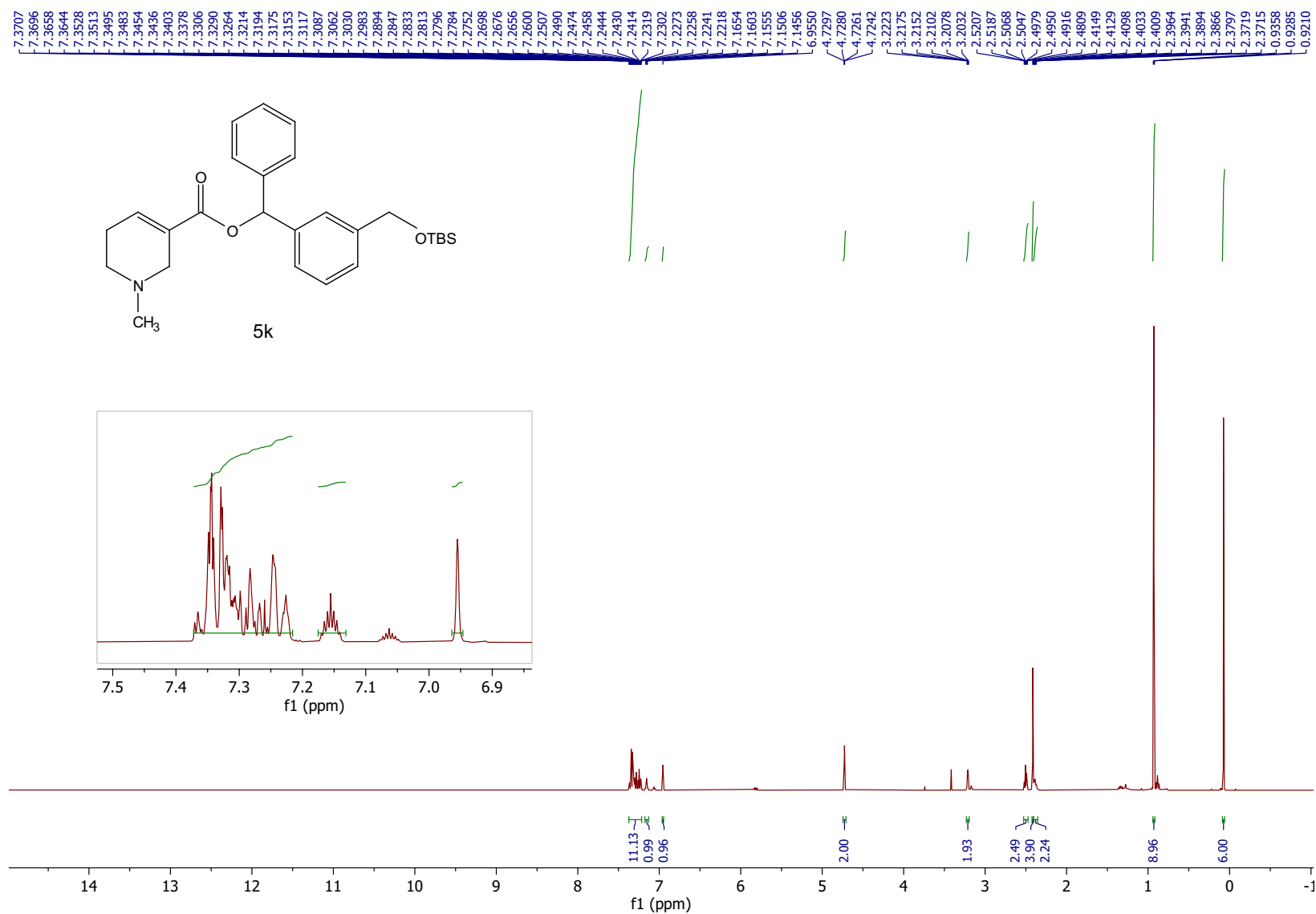
^1H NMR (CDCl_3), [2-({[dimethyl(2-methyl-2-propanyl)silyl]oxy}methyl)phenyl](phenyl)methyl-1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxylate (**5j**)



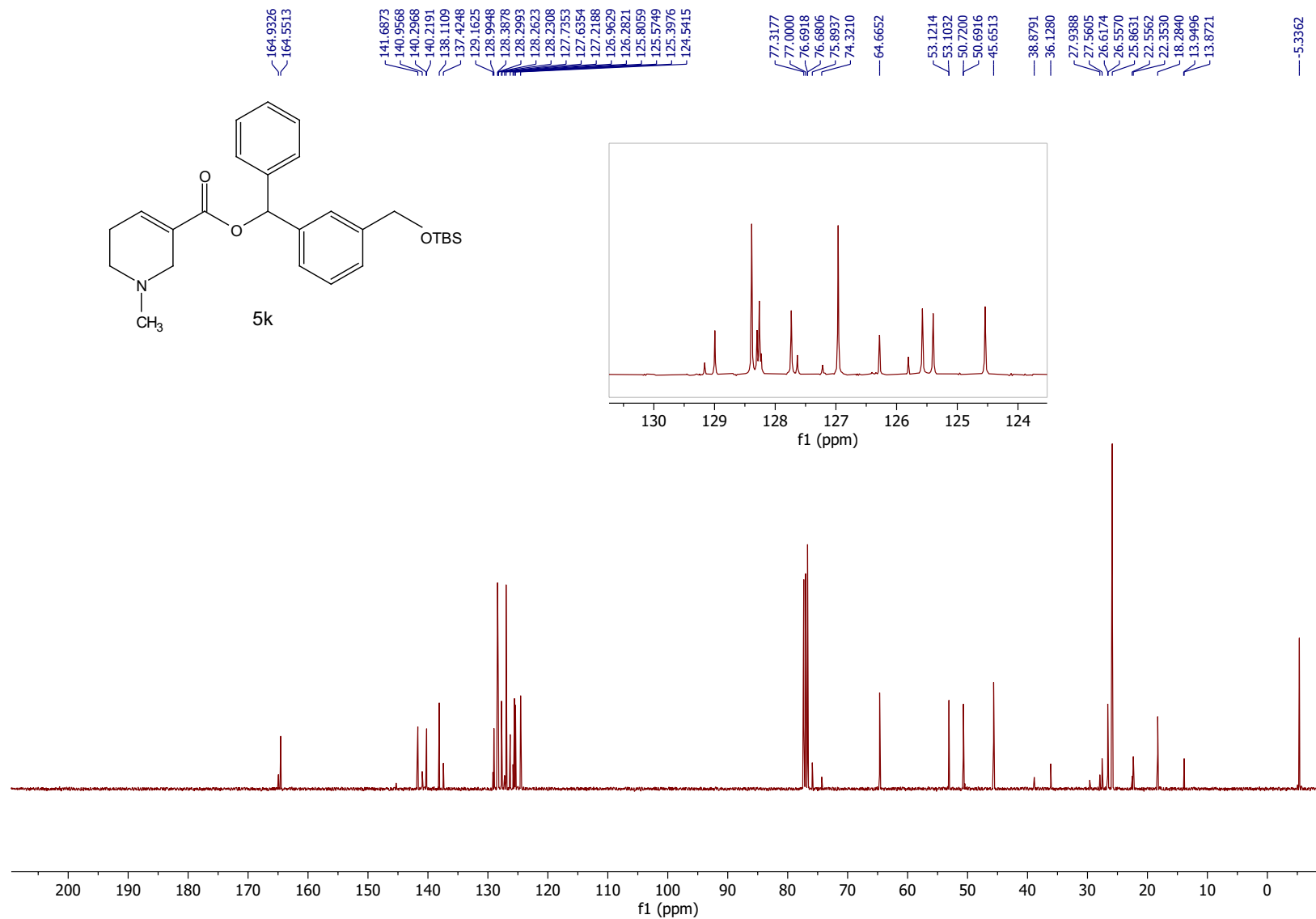
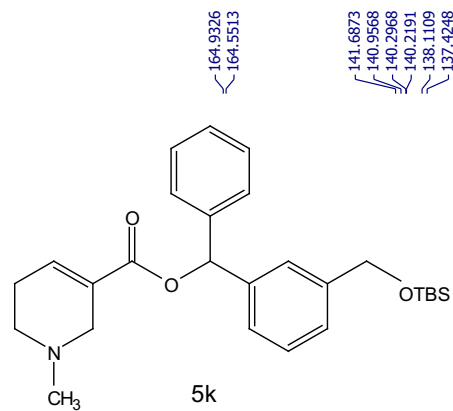
^{13}C NMR (CDCl_3), [2-({[dimethyl(2-methyl-2-propanyl)silyl]oxy}methyl)phenyl](phenyl)methyl-1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxylate (**5j**)



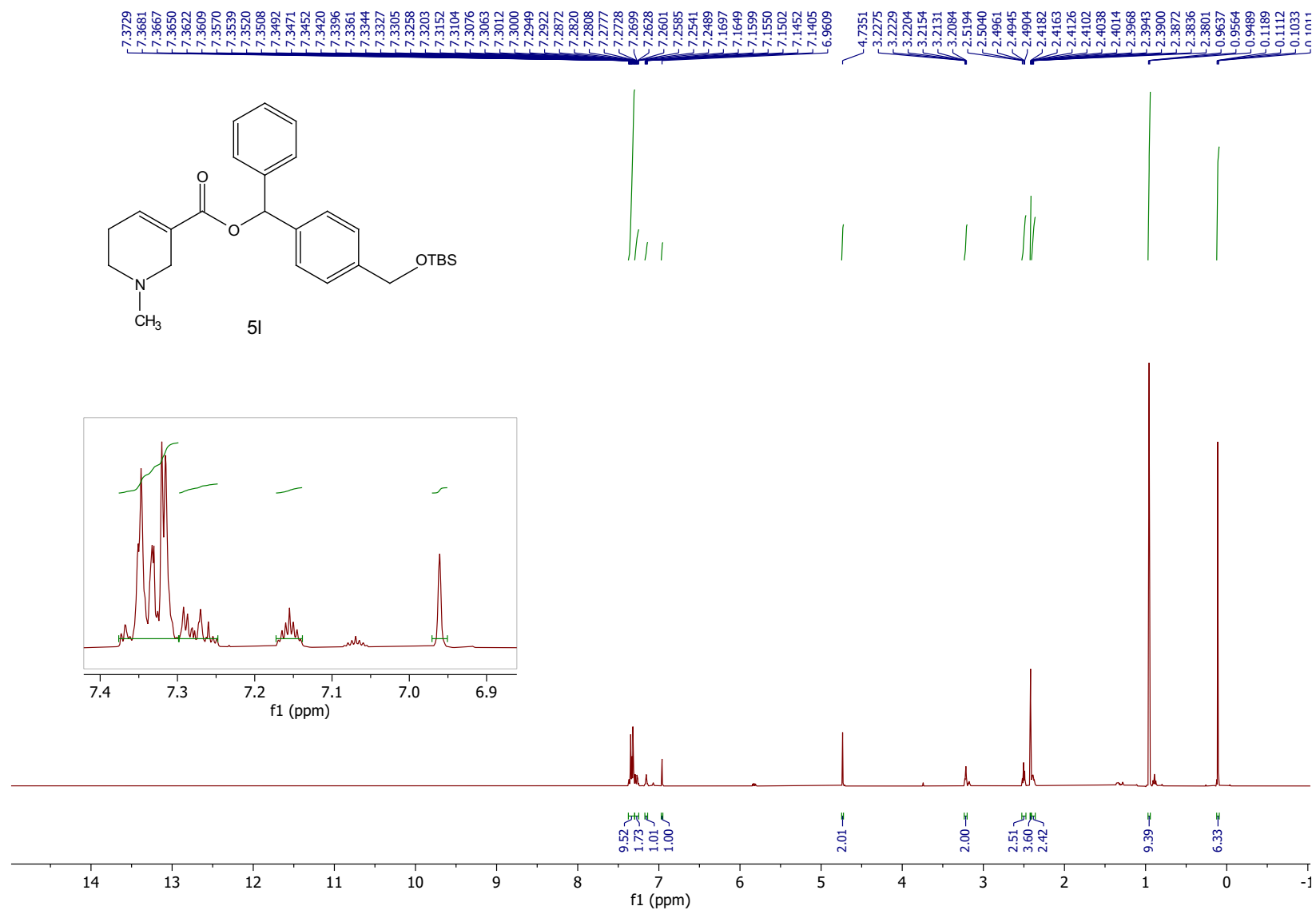
^1H NMR (CDCl_3), [3-({[dimethyl(2-methyl-2-propanyl)silyl]oxy}methyl)phenyl](phenyl)methyl-1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxylate (**5k**)



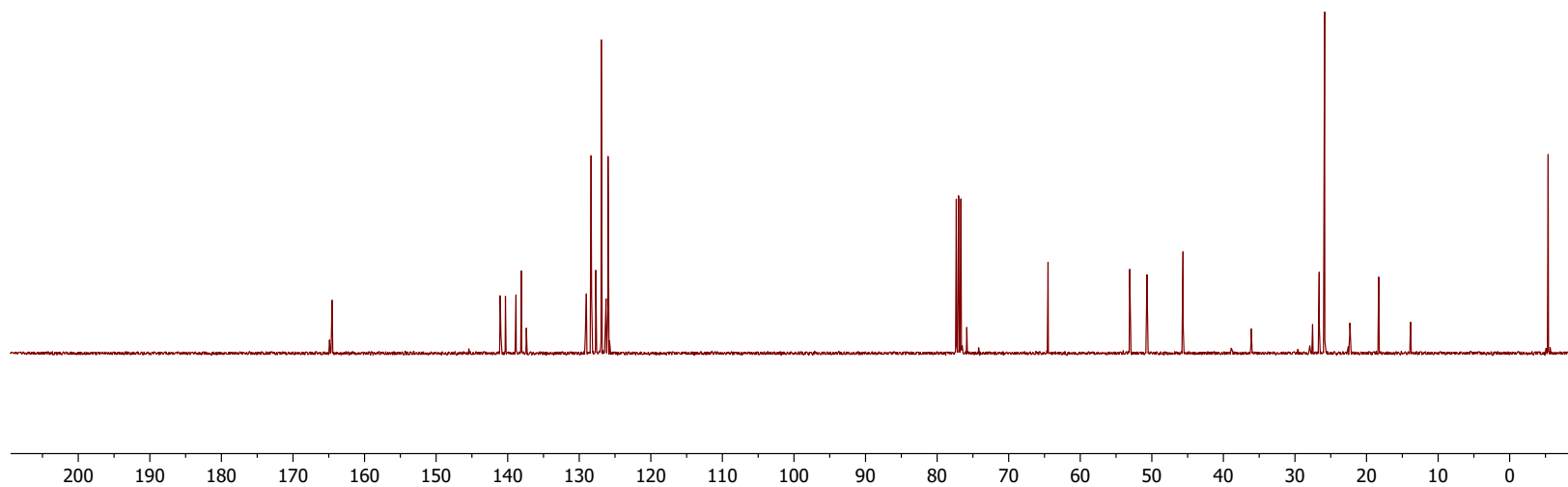
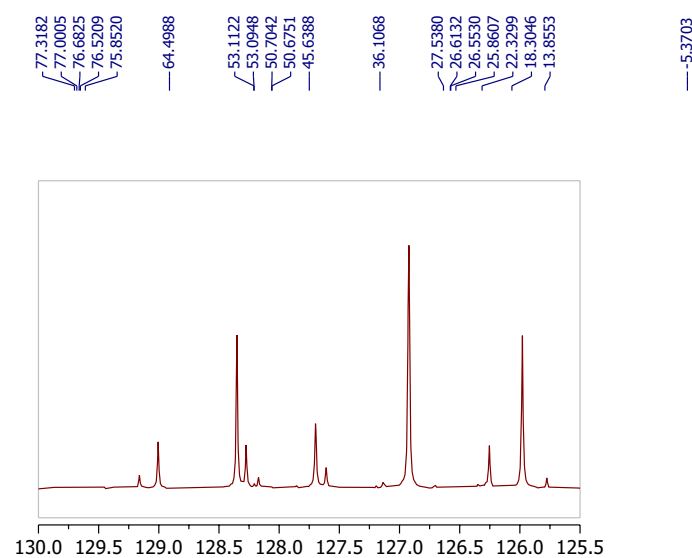
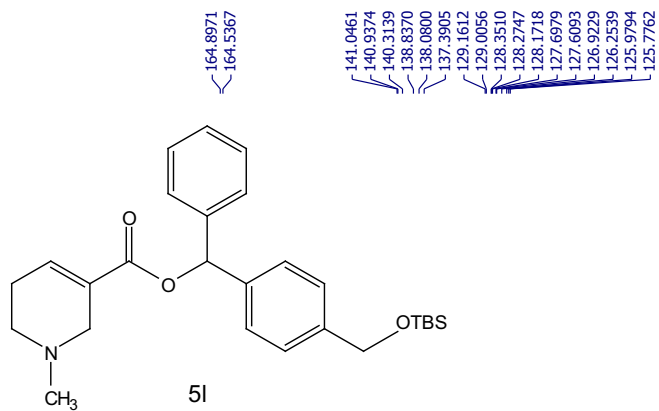
^{13}C NMR (CDCl_3), [3-({[dimethyl(2-methyl-2-propanyl)silyl]oxy}methyl)phenyl](phenyl)methyl-1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxylate (**5k**)



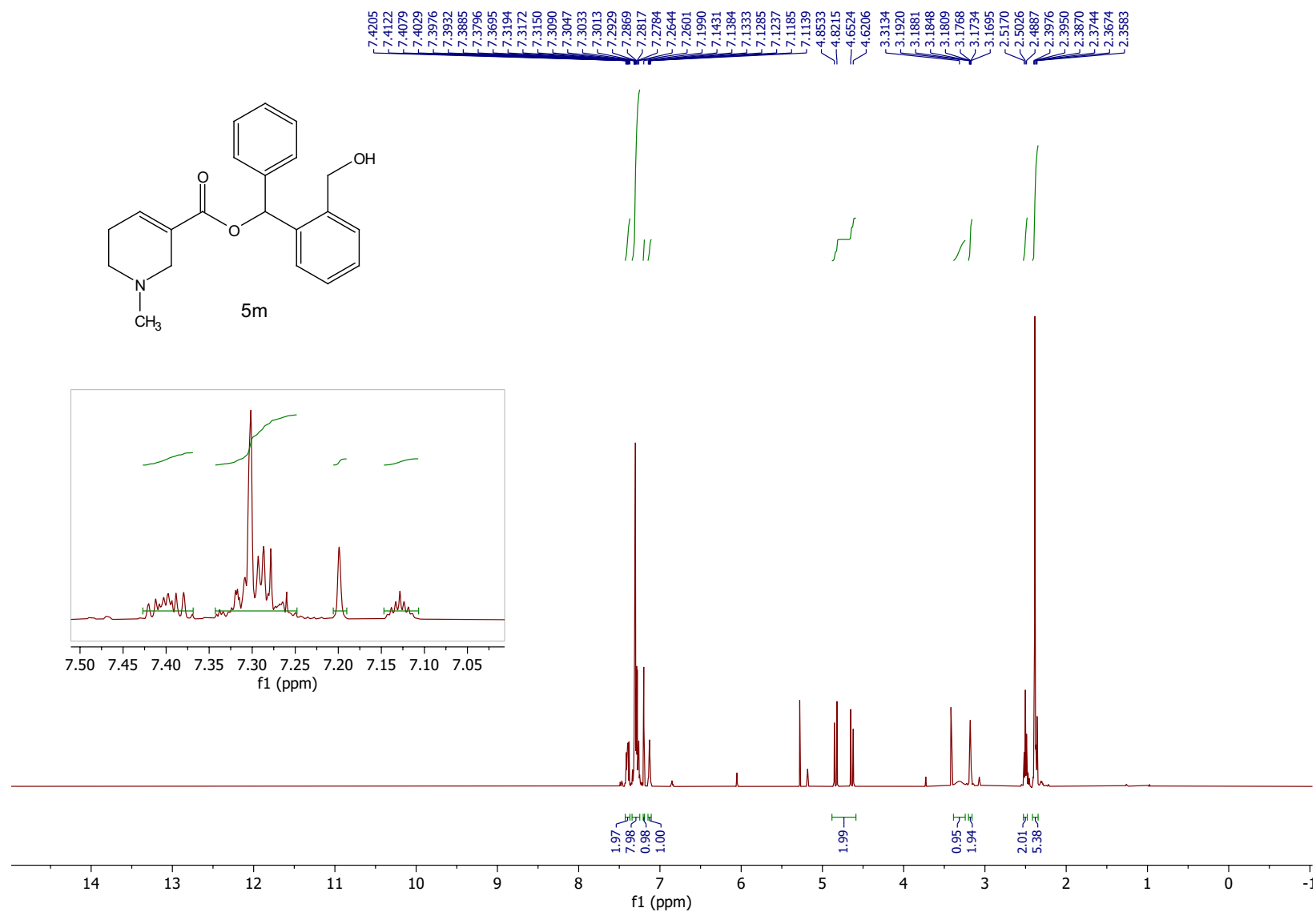
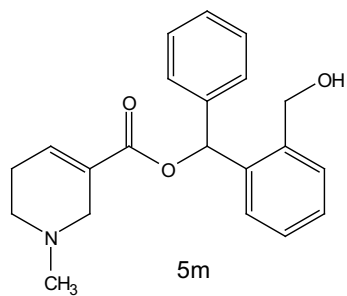
^1H NMR (CDCl_3), [4-{{[dimethyl(2-methyl-2-propanyl)silyl]oxy}methyl}phenyl](phenyl)methyl-1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxylate (**5I**)



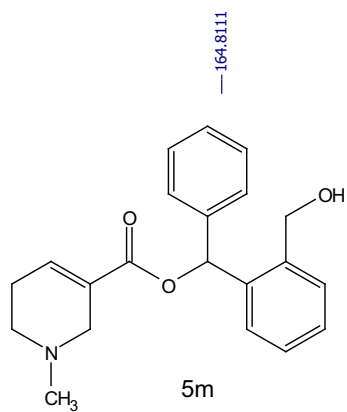
^{13}C NMR (CDCl_3), [4-({[dimethyl(2-methyl-2-propanyl)silyl]oxy}methyl)phenyl](phenyl)methyl-1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxylate (**5I**)



^1H NMR (CDCl_3), [2-(hydroxymethyl)phenyl](phenyl)methyl 1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxylate (**5m**)



^{13}C NMR (CDCl_3), [2-(hydroxymethyl)phenyl](phenyl)methyl 1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxylate (**5m**)



164.8111

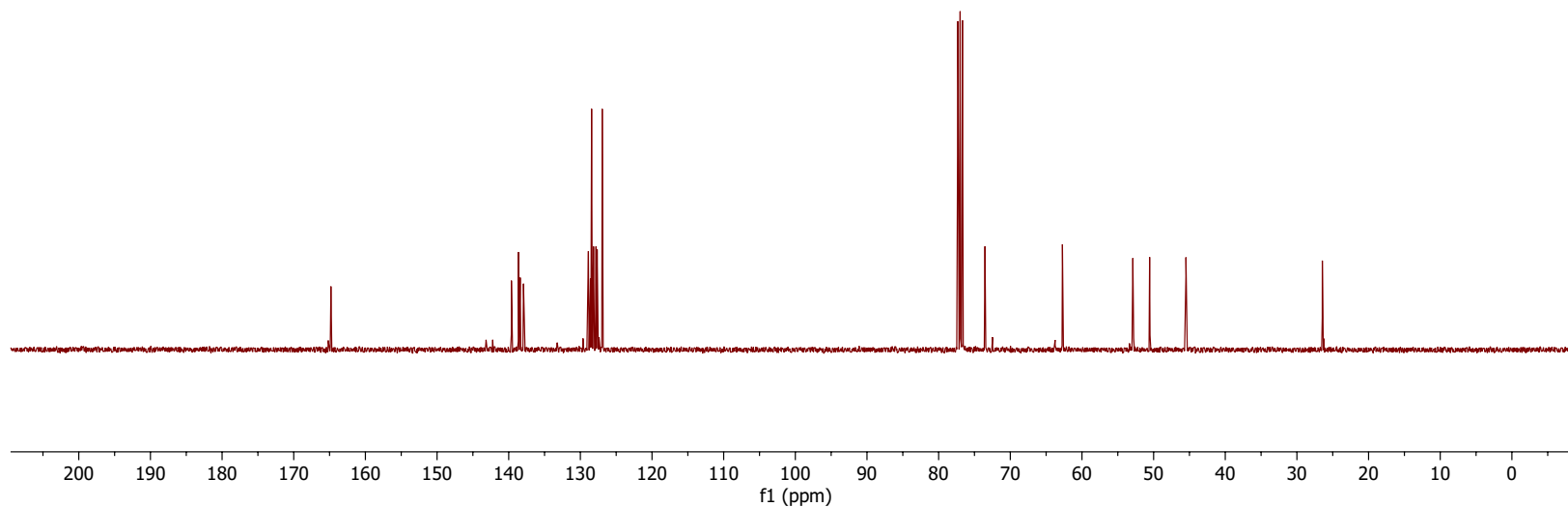
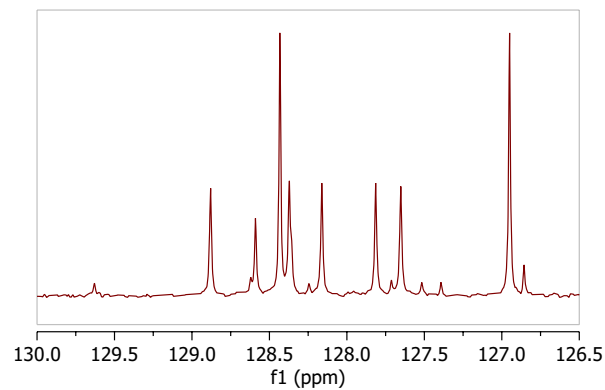
139.6237
138.6364
138.3950
137.9382
128.8802
128.6209
128.5902
128.4328
128.3724
128.3564
128.1621
127.8143
127.7125
127.6523
127.5165
127.3925
126.9502
126.8560

77.3179
77.0002
76.6824
73.5302
72.4819

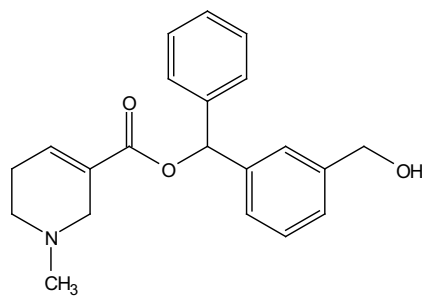
62.7251

52.8957
50.5574
50.4985
45.4857
45.3839

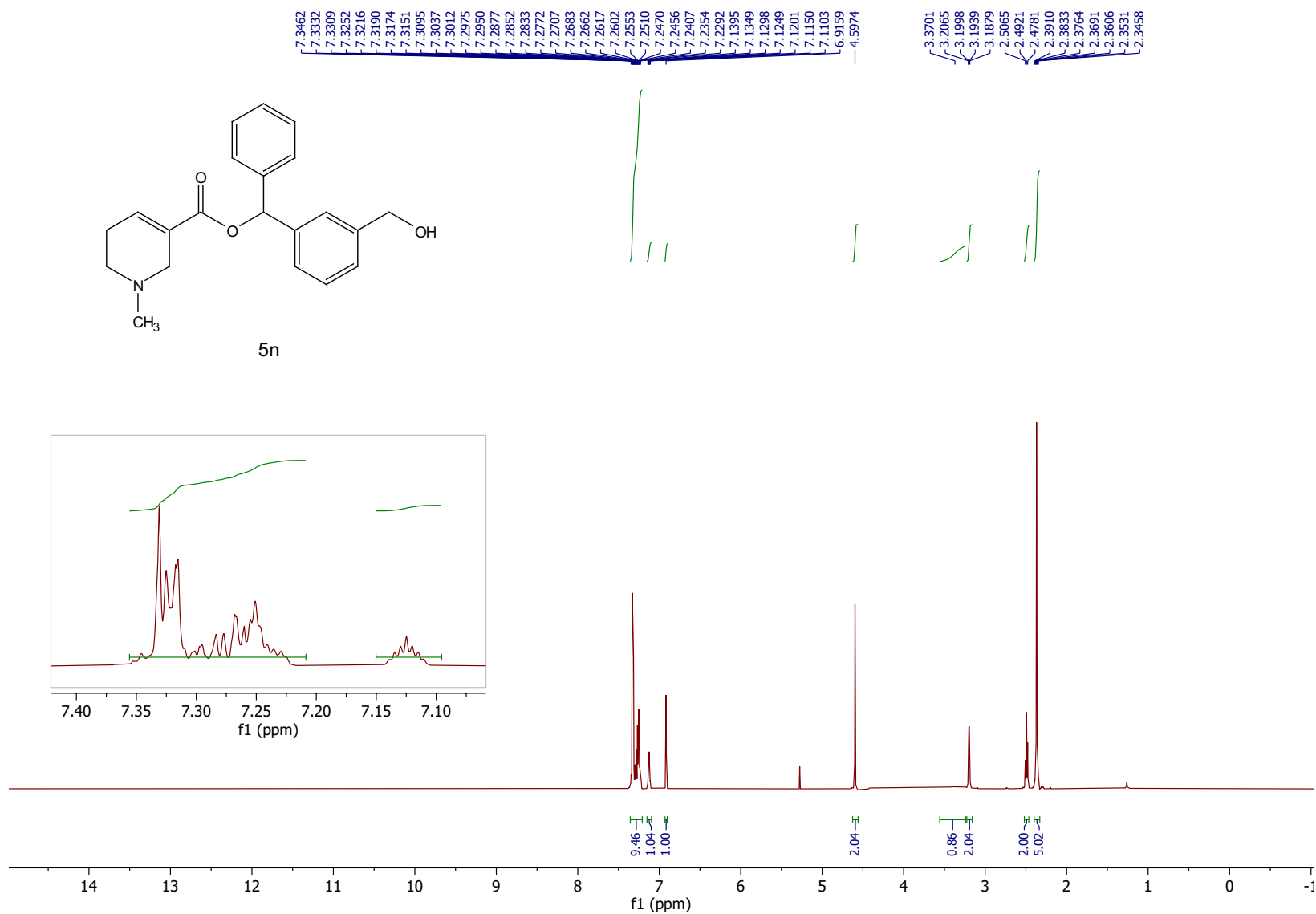
26.4539



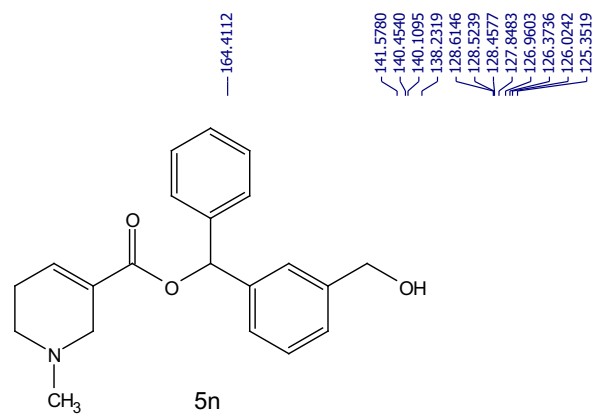
^1H NMR (CDCl_3), [3-(hydroxymethyl)phenyl](phenyl)methyl 1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxylate (**5n**)



5n



^{13}C NMR (CDCl_3), [3-(hydroxymethyl)phenyl](phenyl)methyl 1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxylate (**5n**)

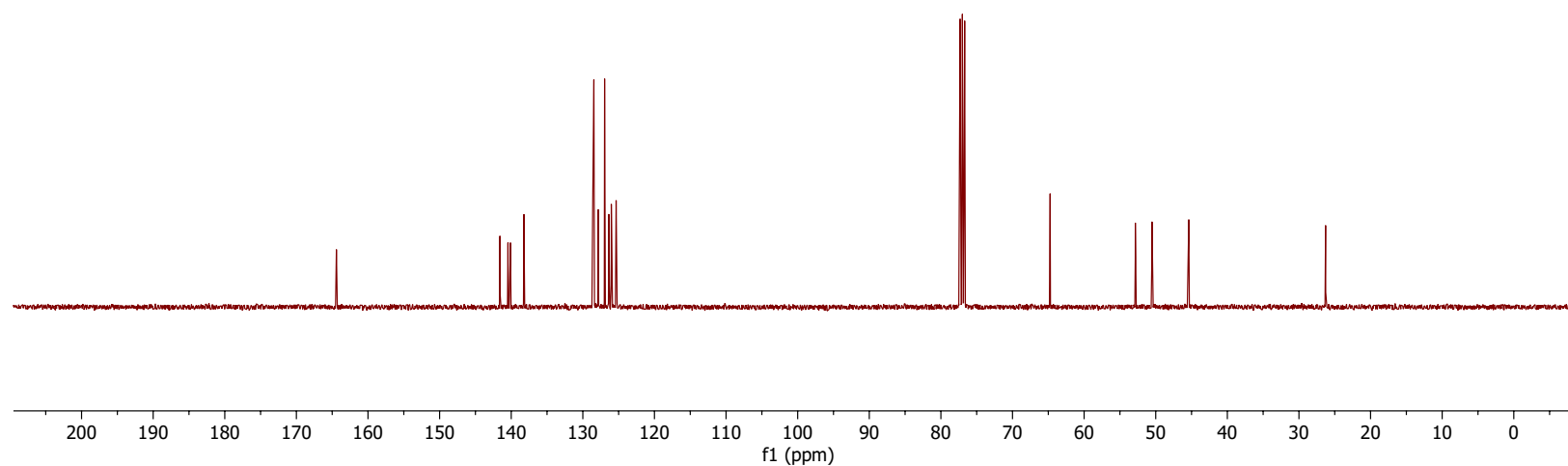
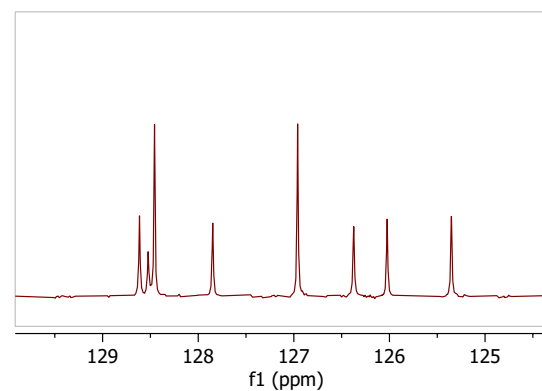


77.3180
77.0004
76.7688
76.6826

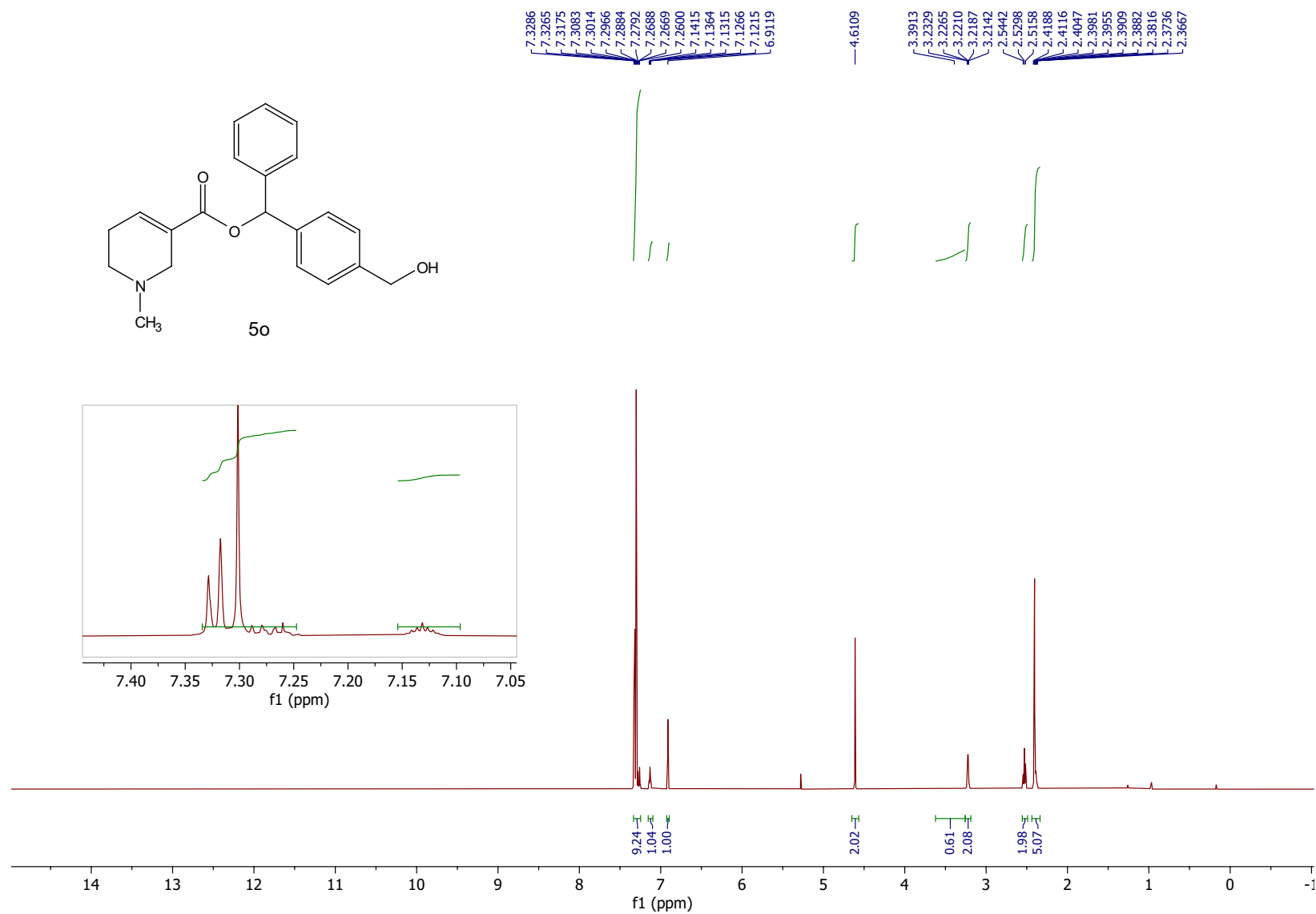
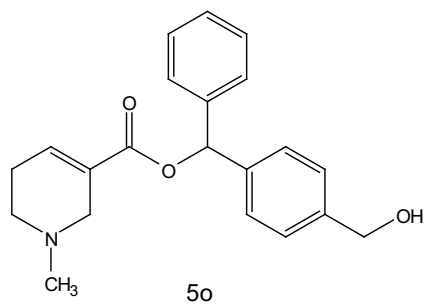
64.7446

52.8487
50.5201
45.3811

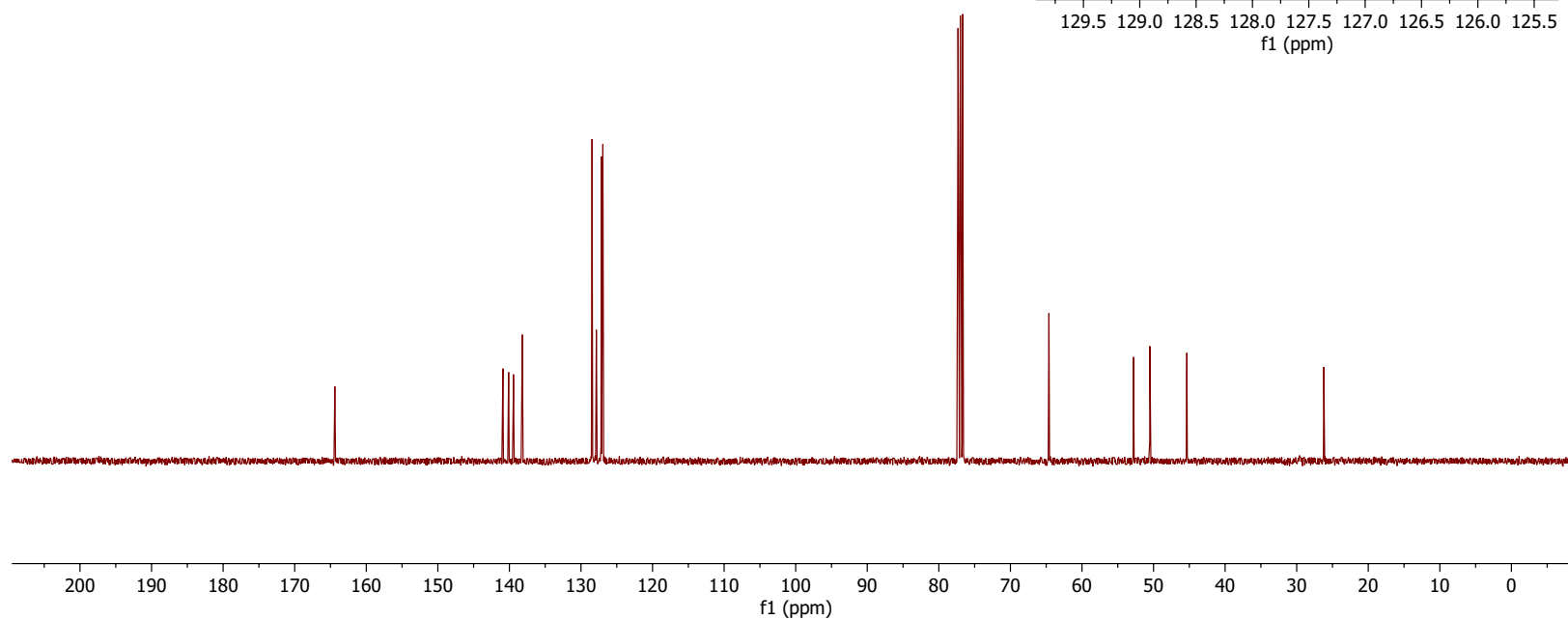
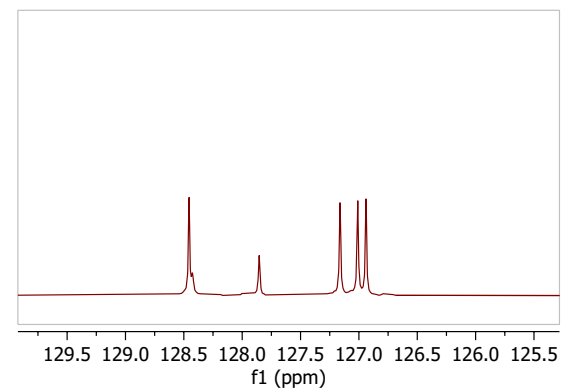
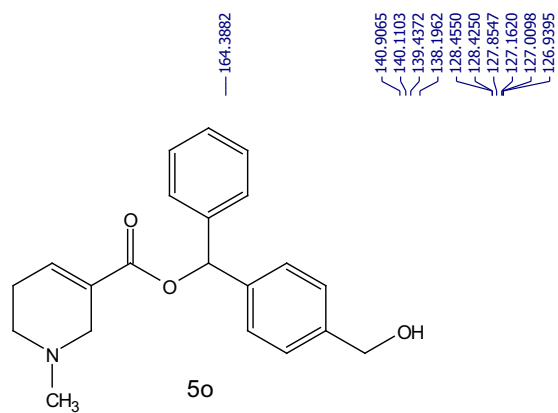
26.2795



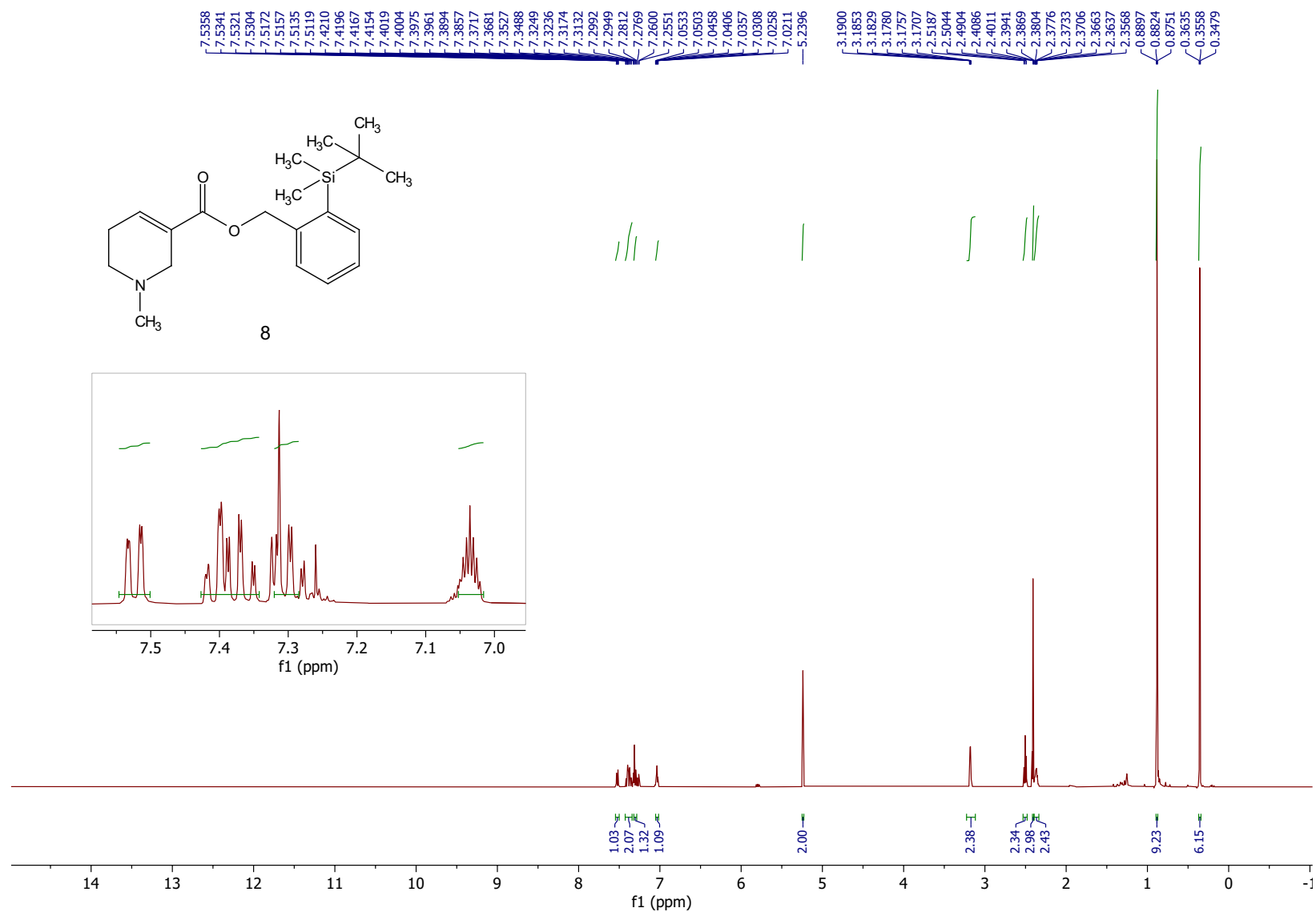
^1H NMR (CDCl_3), [4-(hydroxymethyl)phenyl](phenyl)methyl 1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxylate (**5o**)



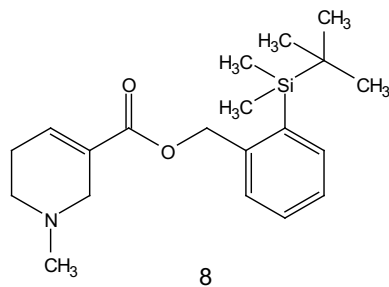
^{13}C NMR (CDCl_3), [4-(hydroxymethyl)phenyl](phenyl)methyl 1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxylate (**5o**)



^1H NMR (CDCl_3), 2-[Dimethyl(2-methyl-2-propanyl)silyl]benzyl-1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxylate (**8**)



^{13}C NMR (CDCl_3), 2-[Dimethyl(2-methyl-2-propanyl)silyl]benzyl-1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxylate (**8**)



165.4370
164.9041

141.4665
140.9498
137.8400
137.4167
136.4882
136.1989
129.1574
129.1117
129.0720
128.7522
128.3173
127.6576
126.9413
126.2970

77.3175
76.9997
76.6819
75.9448

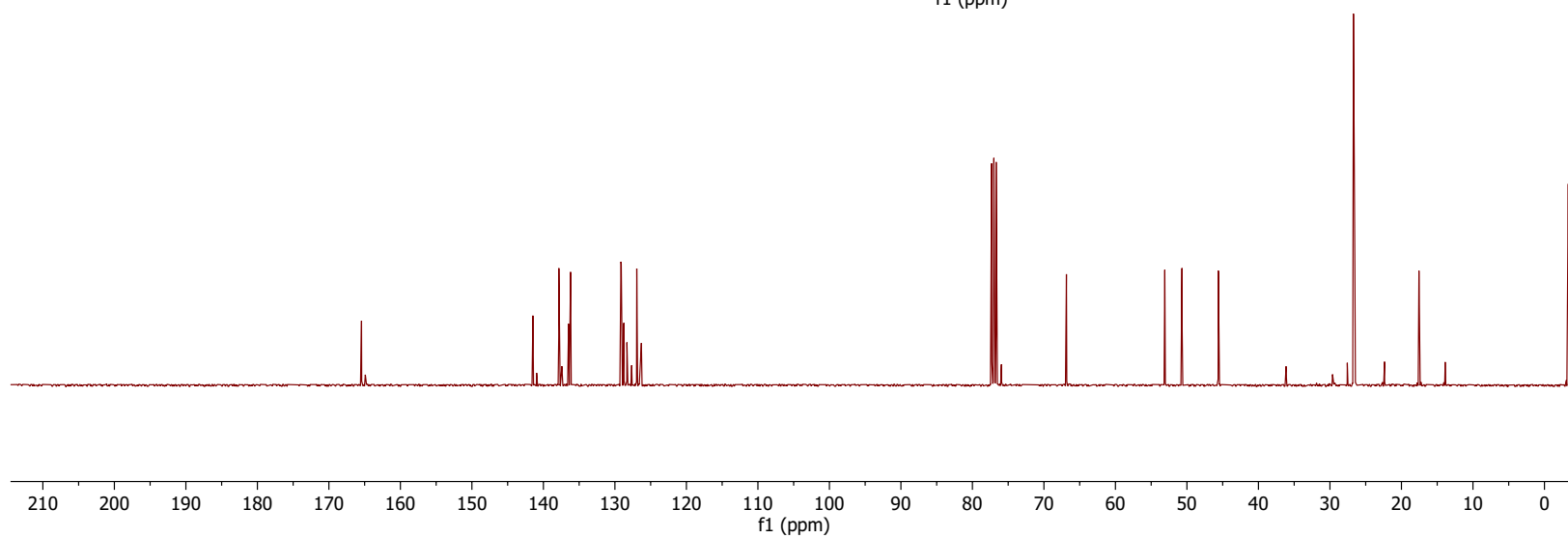
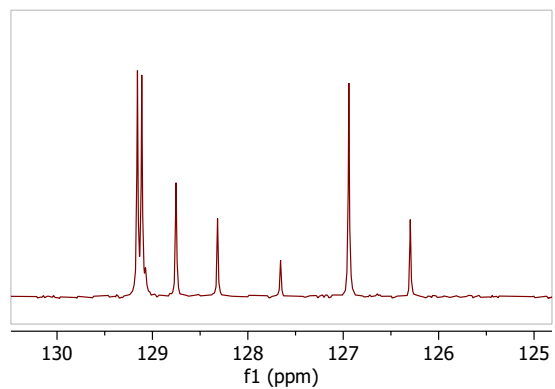
66.8505

53.0963
53.0791
50.7111
50.6948
45.6045

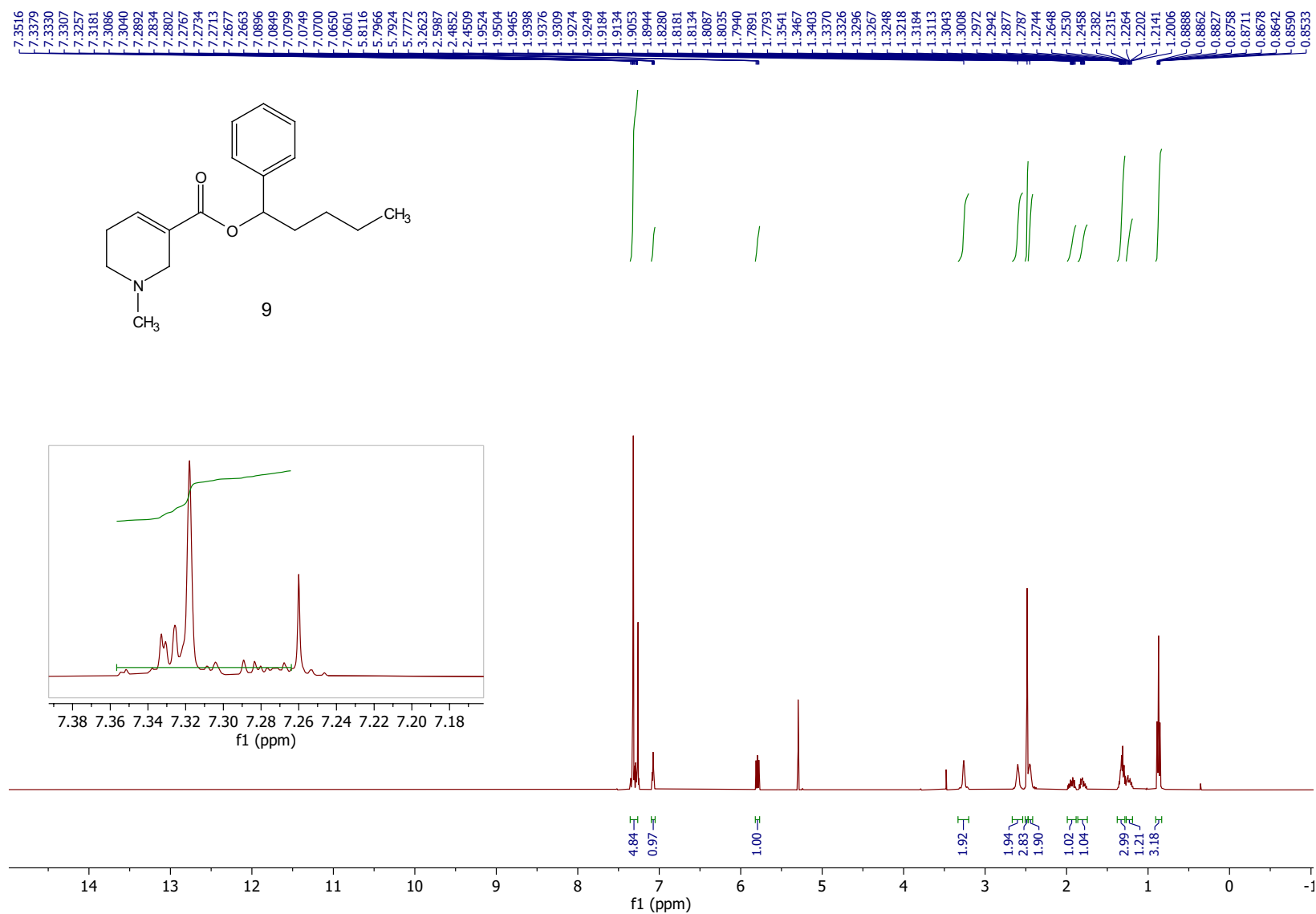
36.1348

29.6373
27.5722
26.7129
26.5149
26.4998
22.3647
17.5512
13.8828

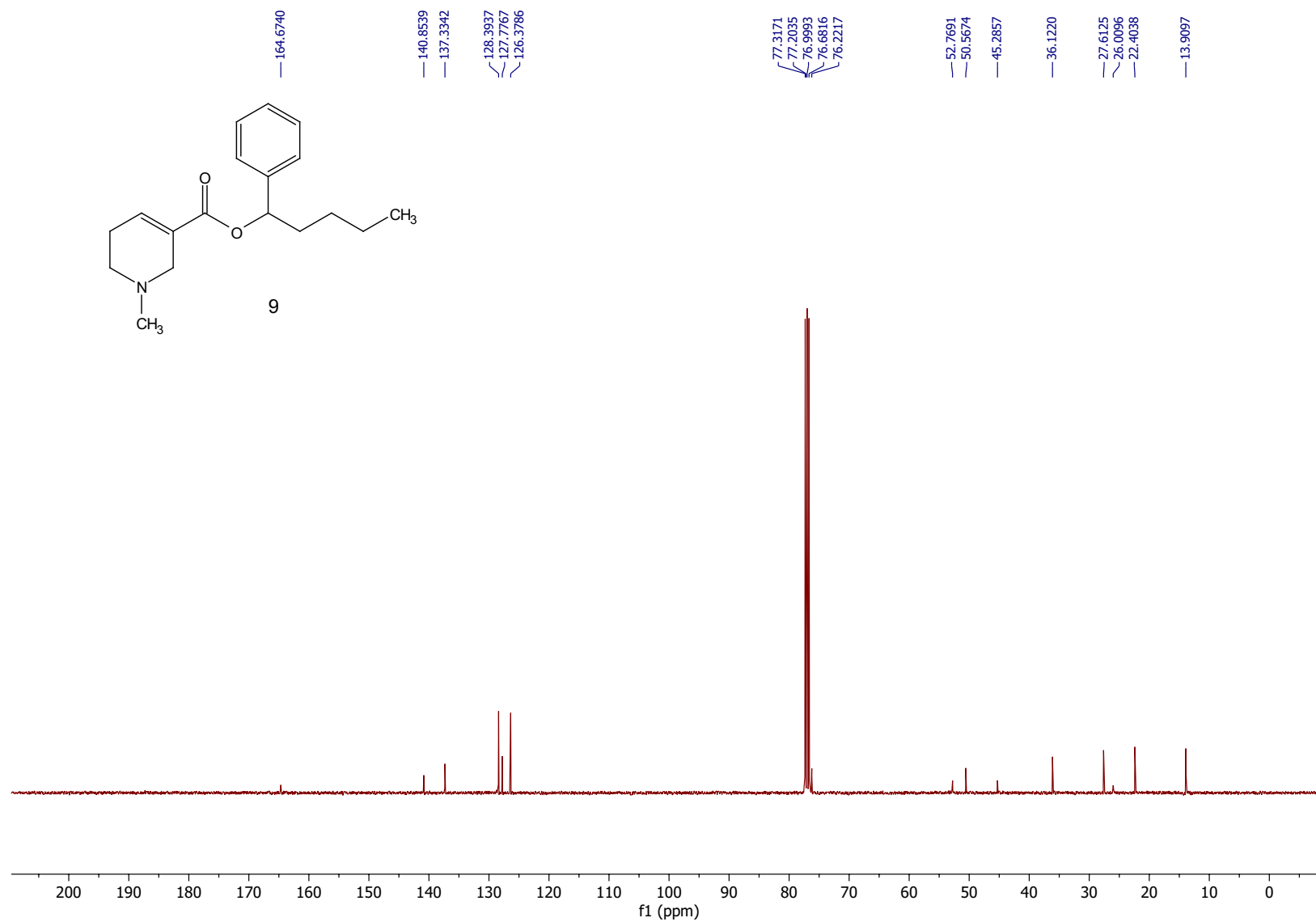
-3.3317



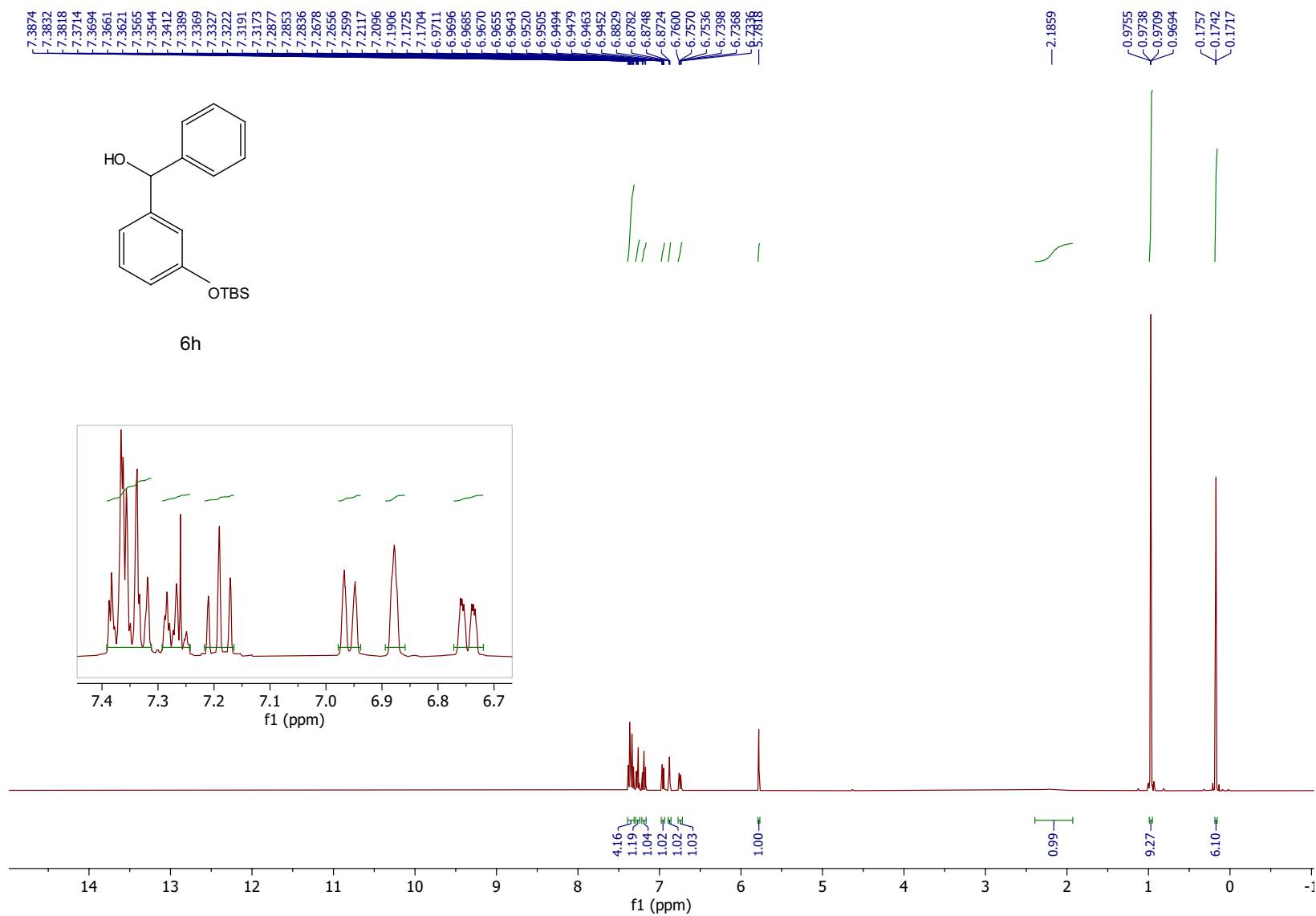
^1H NMR (CDCl_3), 1-Phenylpentyl 1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxylate (**9**)



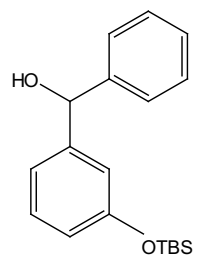
^{13}C NMR (CDCl_3), 1-Phenylpentyl 1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxylate (**9**)



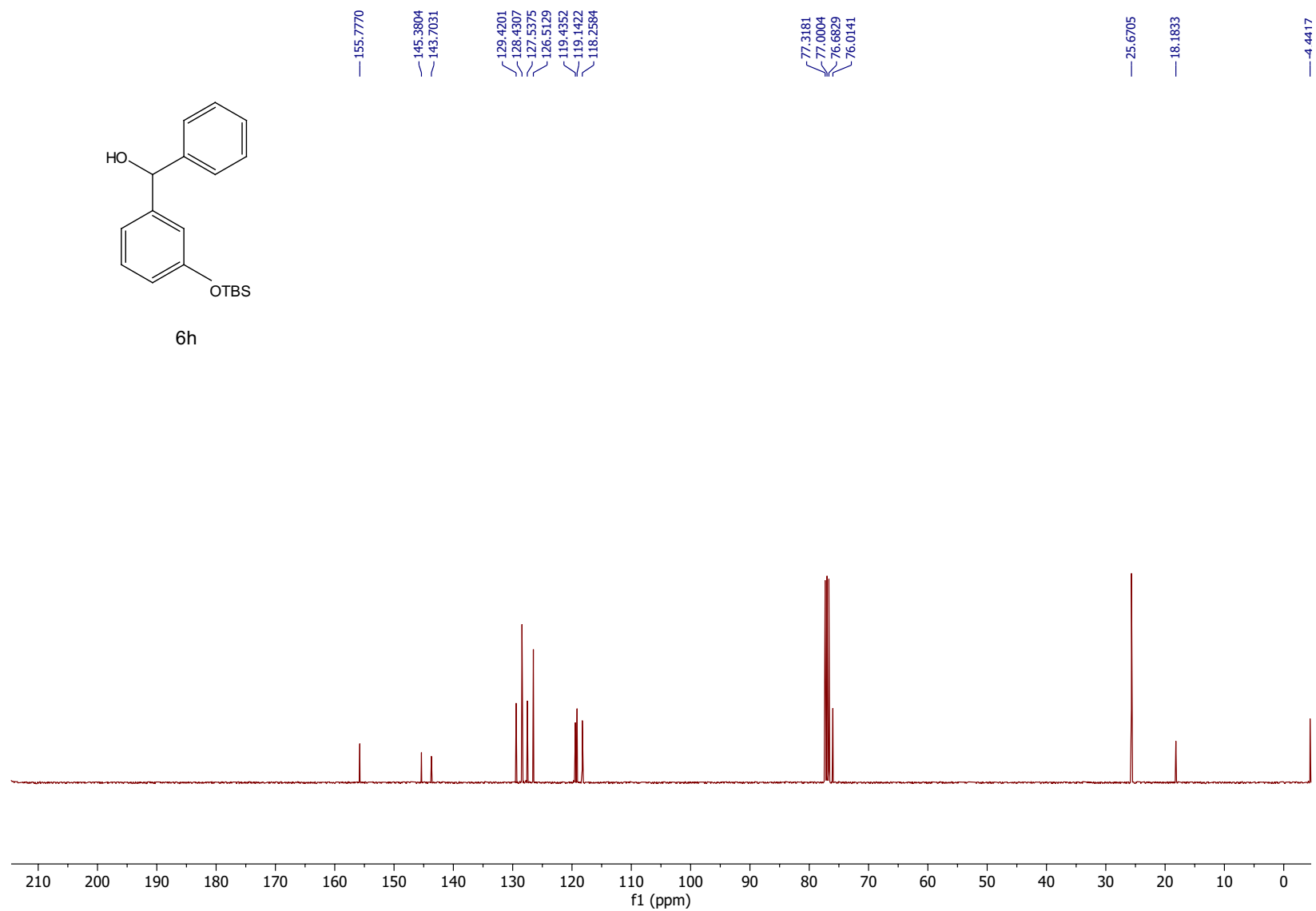
^1H NMR (CDCl_3), (3-[[Dimethyl(2-methyl-2-propanyl)silyl]oxy]phenyl)[phenyl]methanol (**6h**)



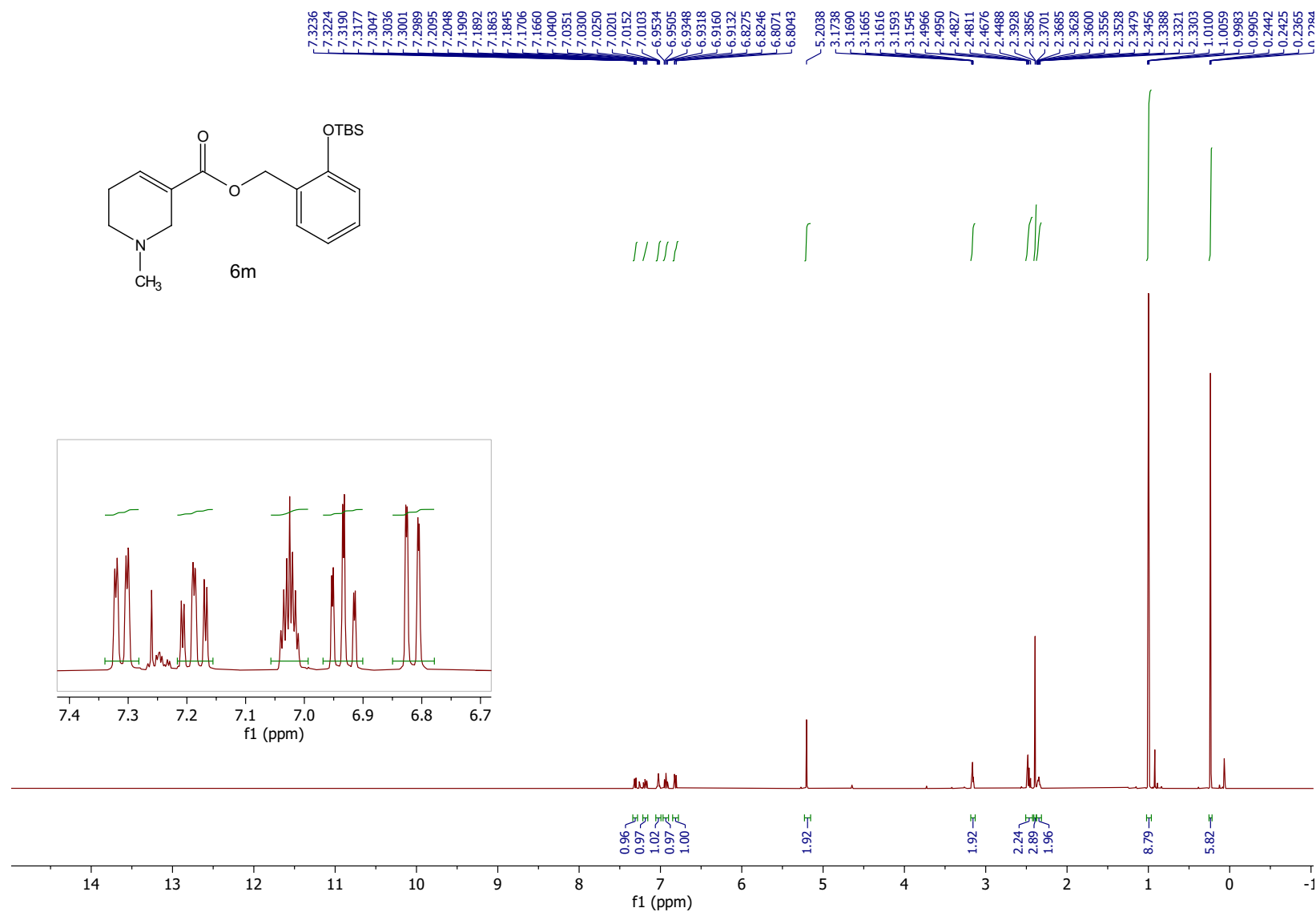
^{13}C NMR (CDCl_3), (3-[[Dimethyl(2-methyl-2-propanyl)silyl]oxy]phenyl)[phenyl]methanol (**6h**)



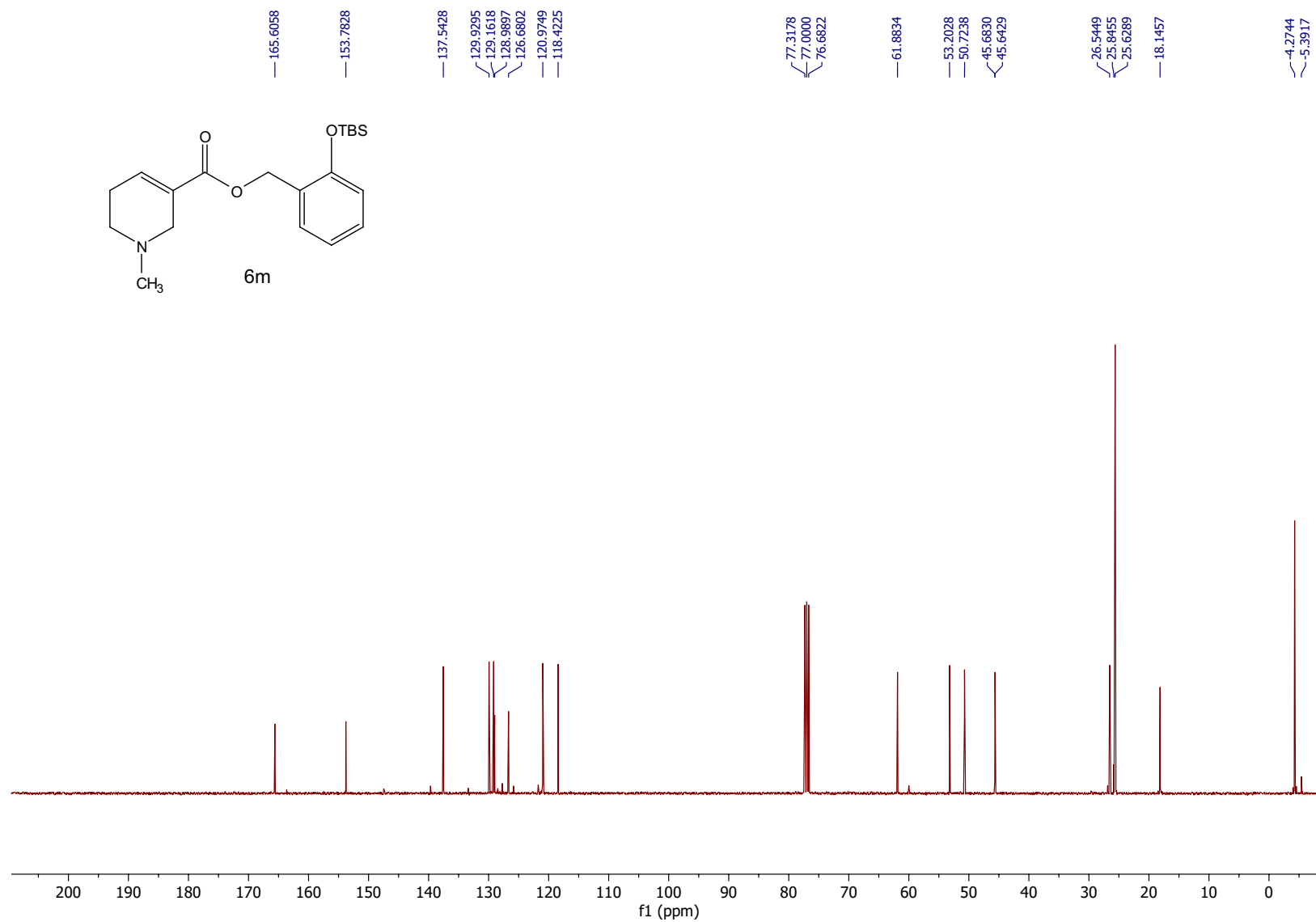
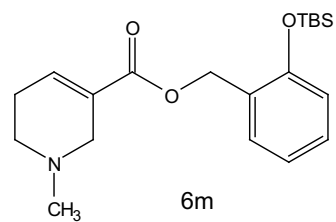
6h



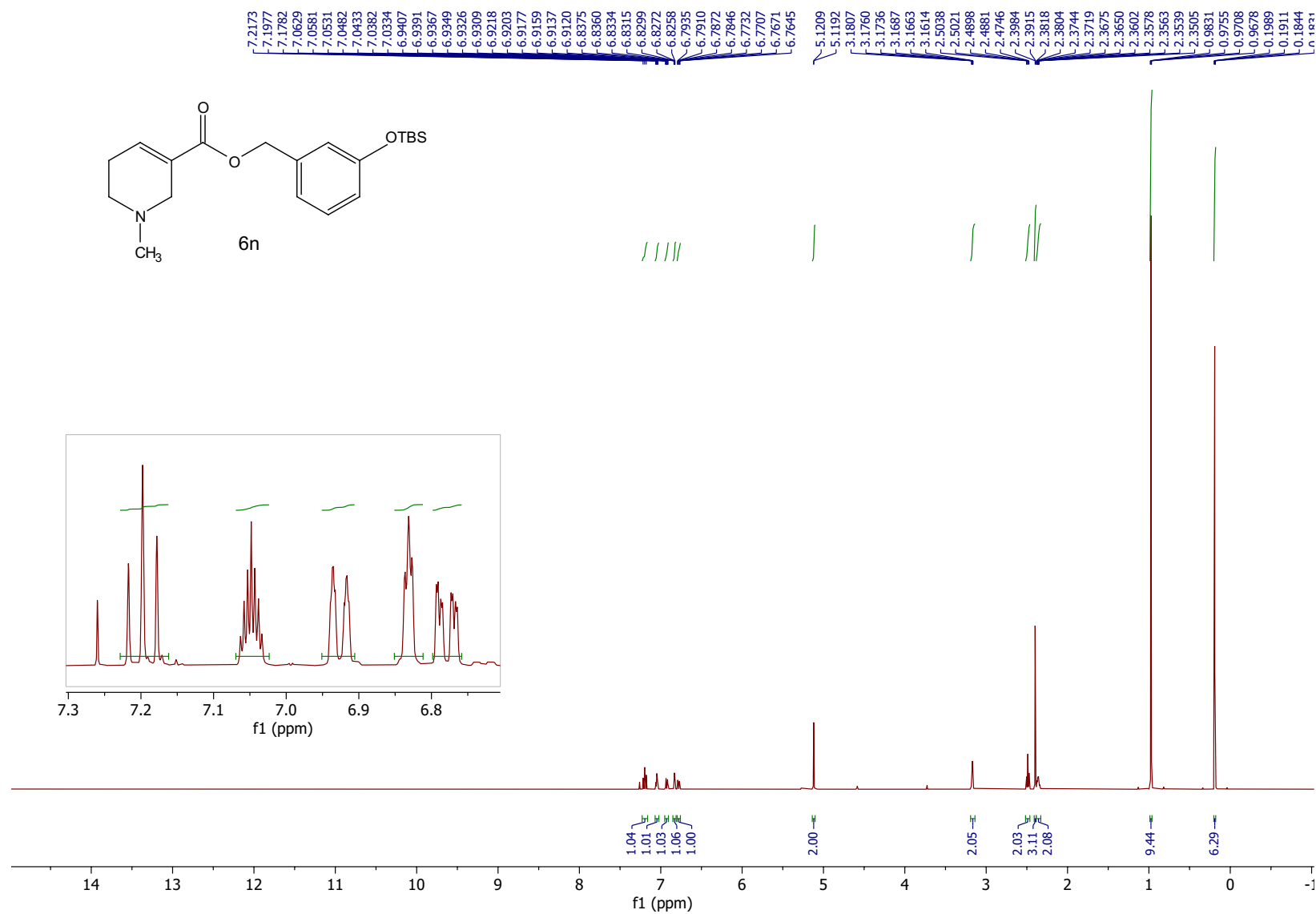
^1H NMR (CDCl_3), 2-[[dimethyl(2-methyl-2-propanyl)silyl]oxy]benzyl 1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxylate (**6m**)



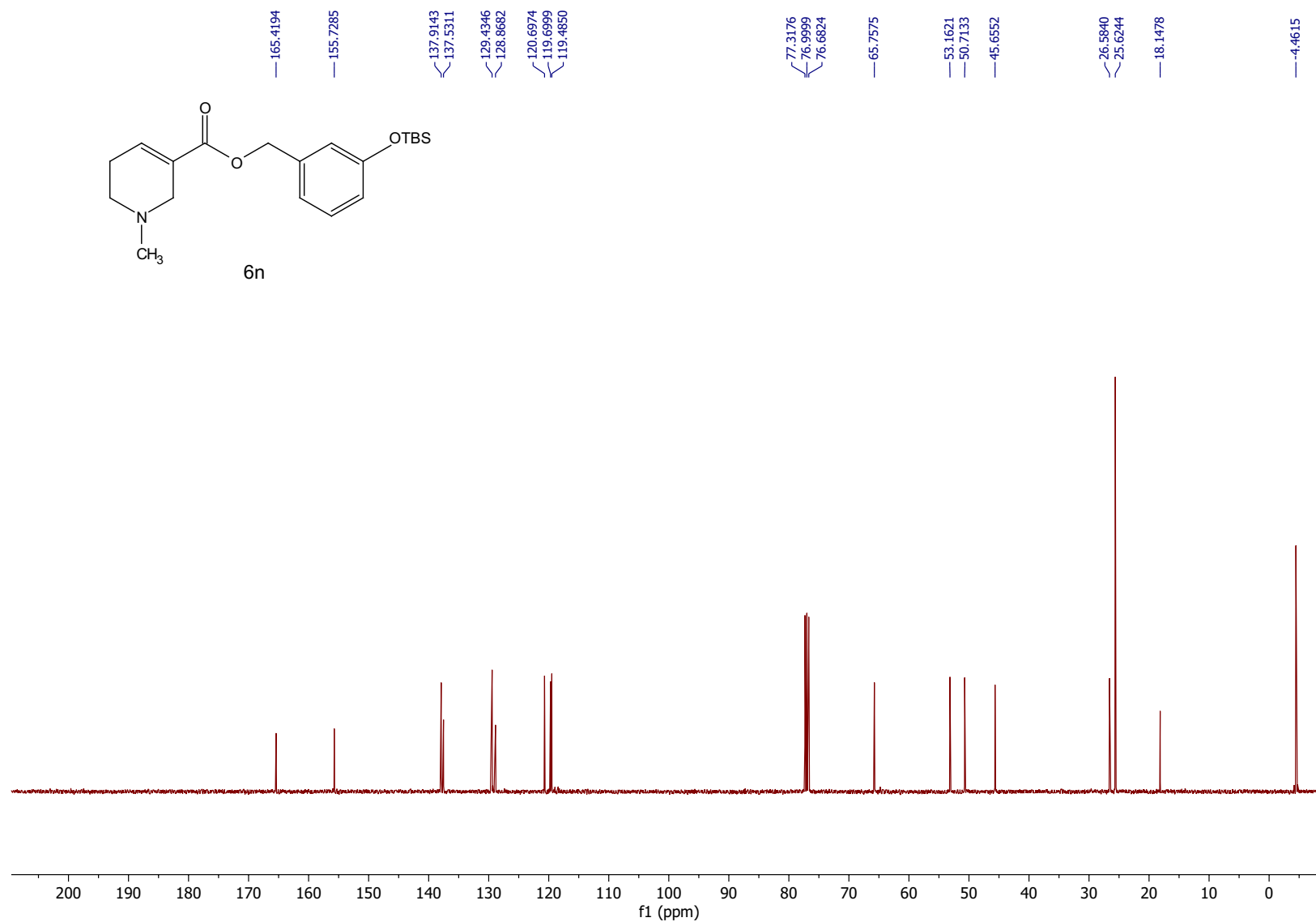
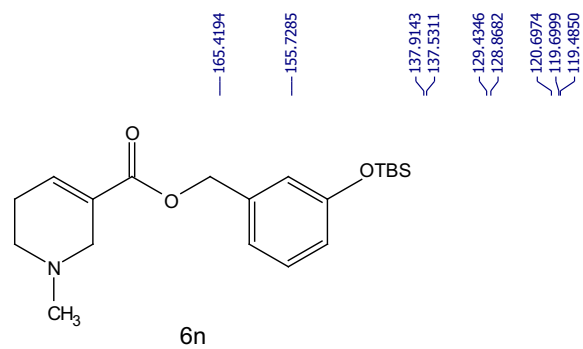
^{13}C NMR (CDCl_3), 2-[[dimethyl(2-methyl-2-propanyl)silyl]oxy]benzyl 1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxylate (**6m**)



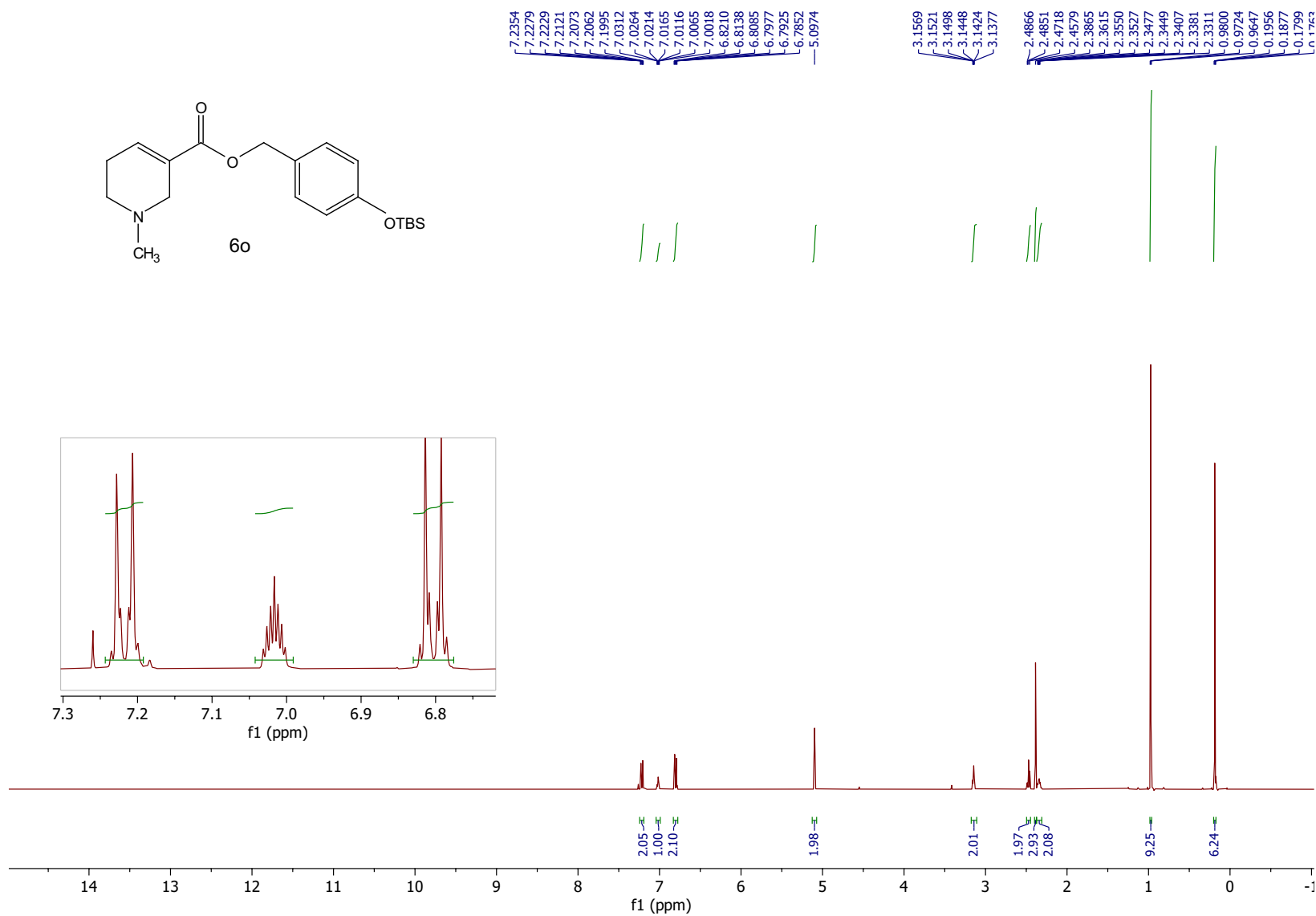
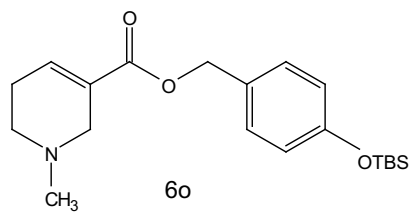
^1H NMR (CDCl_3), 3-[[dimethyl(2-methyl-2-propanyl)silyl]oxy]benzyl 1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxylate (**6n**)



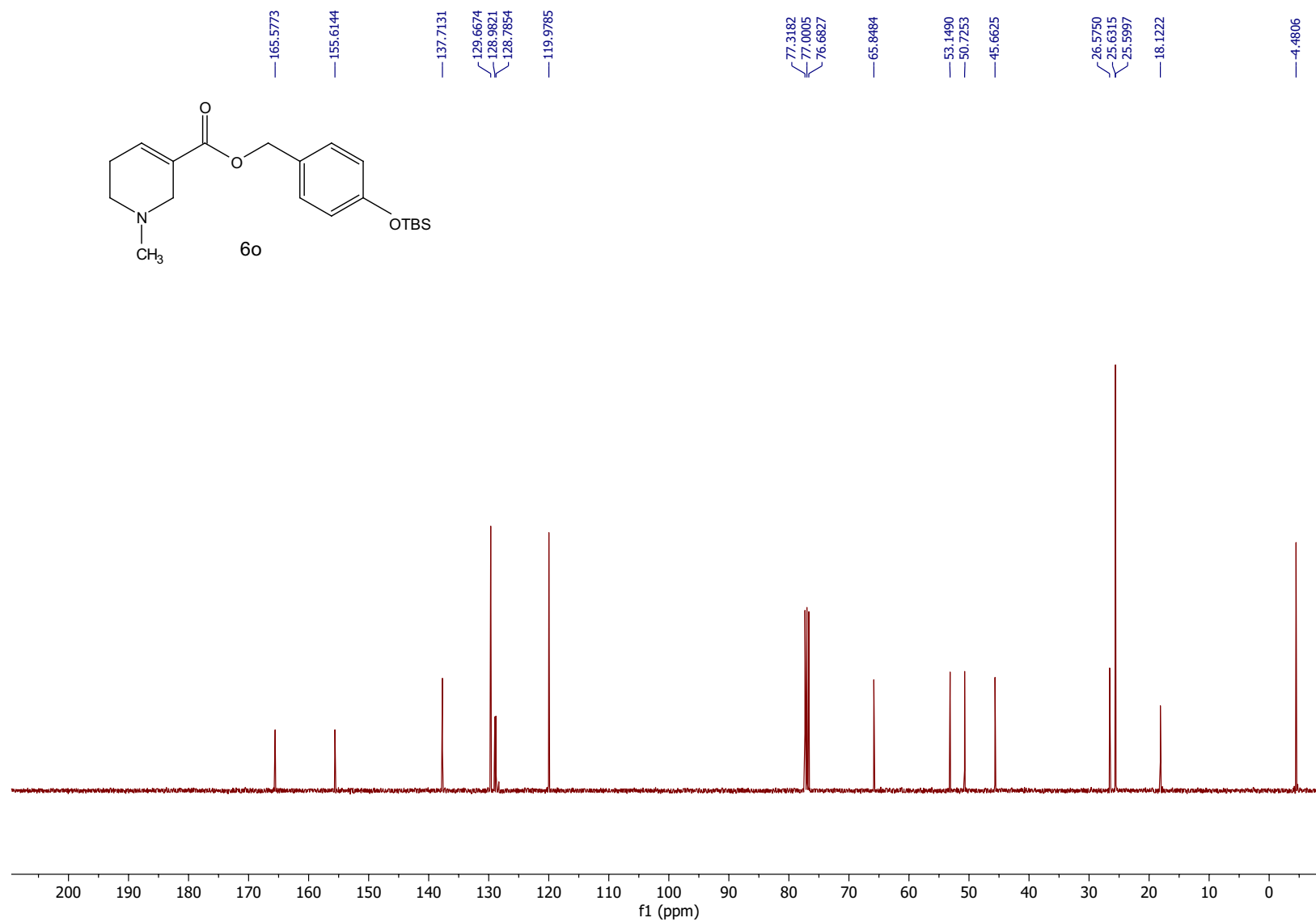
^{13}C NMR (CDCl_3), 3-[[dimethyl(2-methyl-2-propanyl)silyl]oxy]benzyl 1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxylate (**6n**)



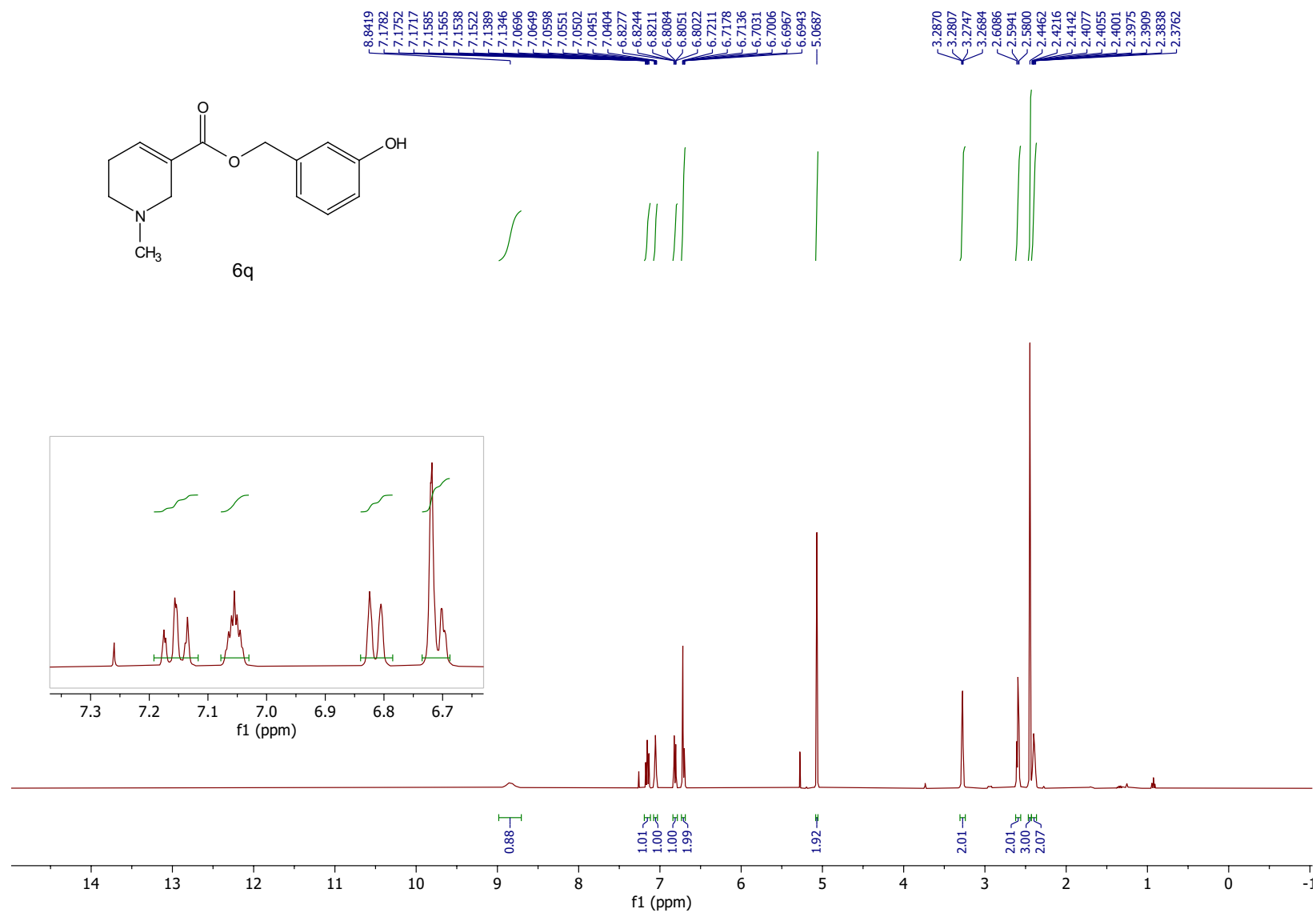
^1H NMR (CDCl_3), 4-[[dimethyl(2-methyl-2-propanyl)silyl]oxy]benzyl 1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxylate (**6o**)



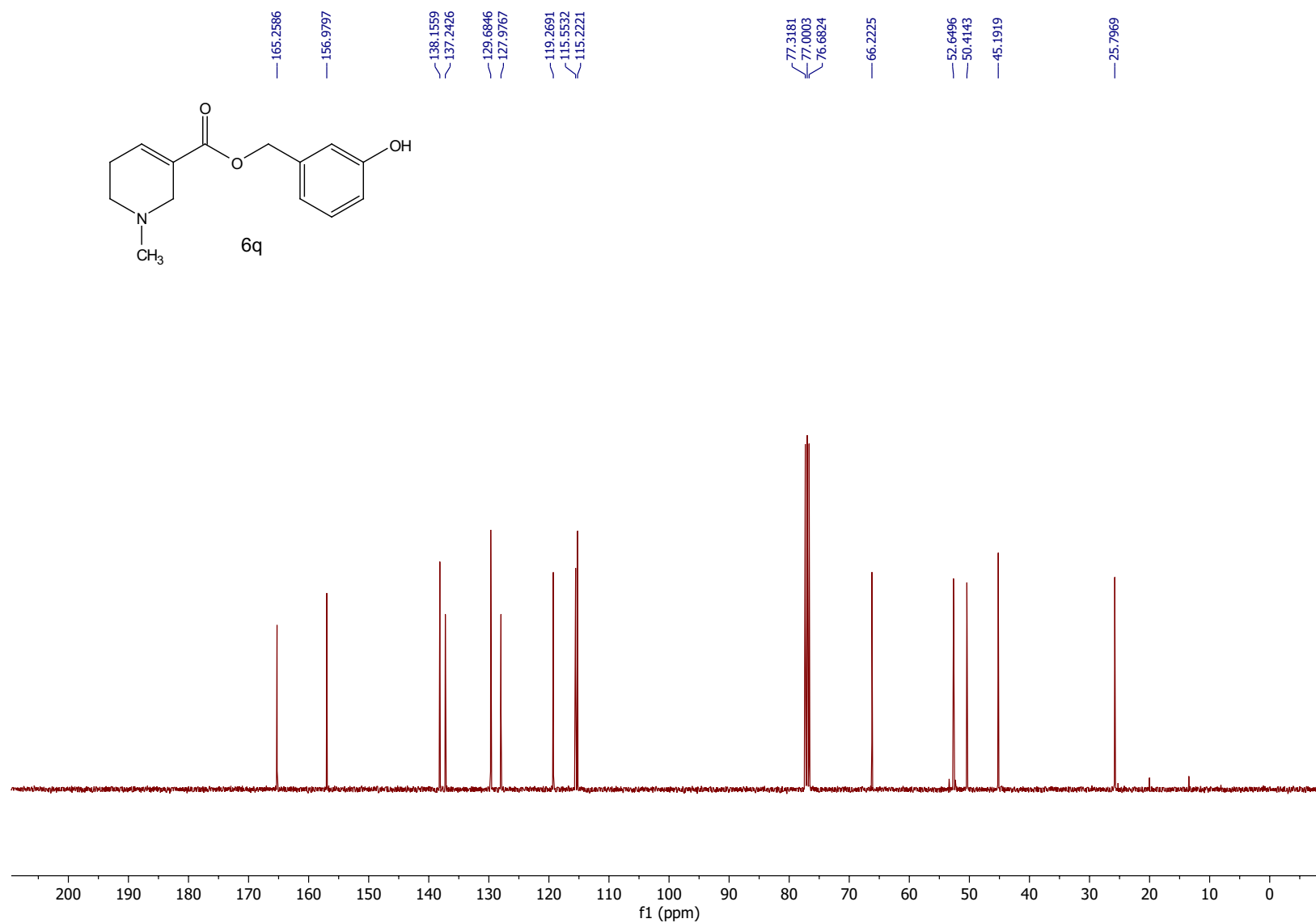
^{13}C NMR (CDCl_3), 4-[[dimethyl(2-methyl-2-propanyl)silyl]oxy]benzyl 1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxylate (**6o**)



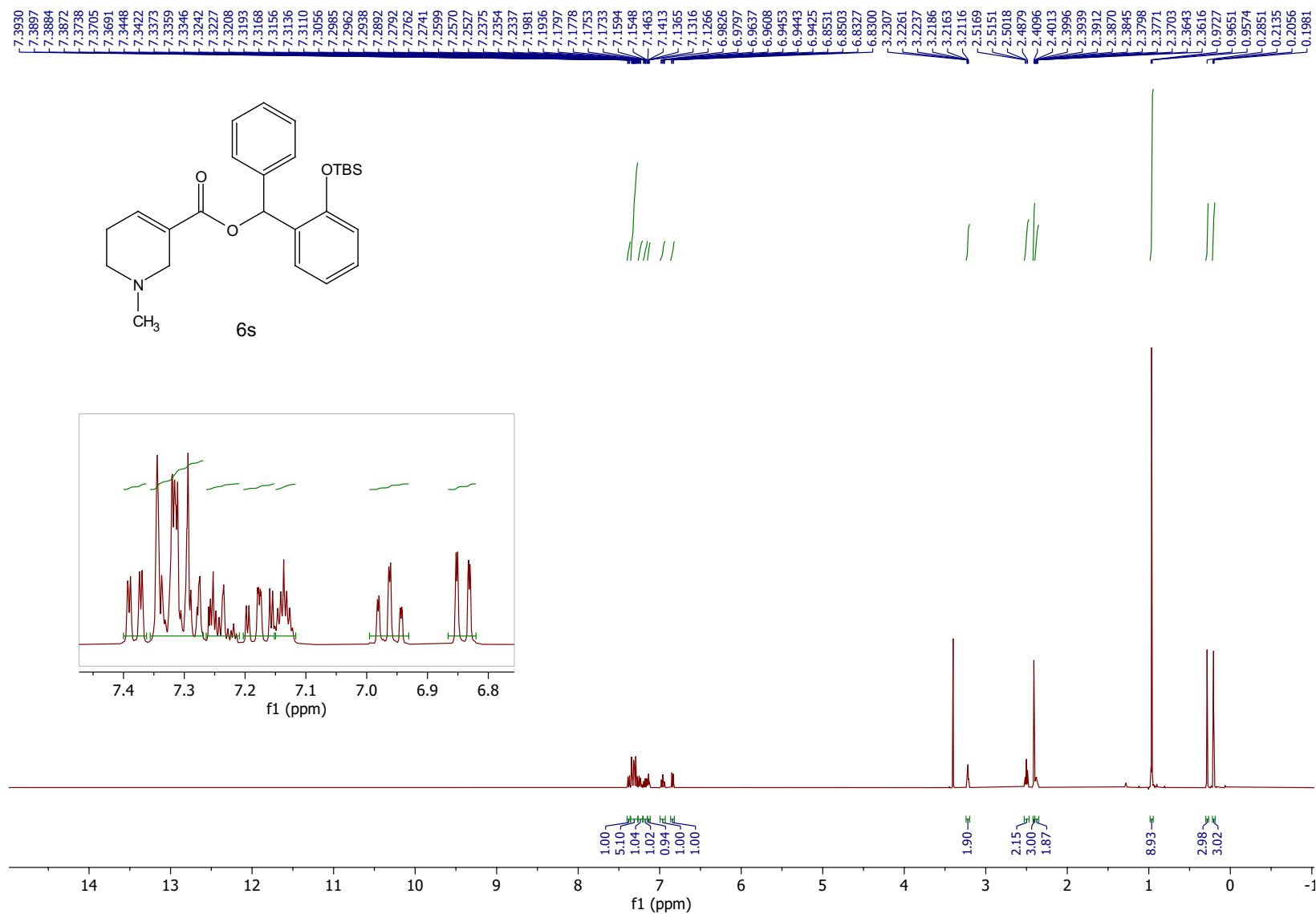
^1H NMR (CDCl_3), (3-hydroxyphenyl)methyl 1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxylate (**6q**)



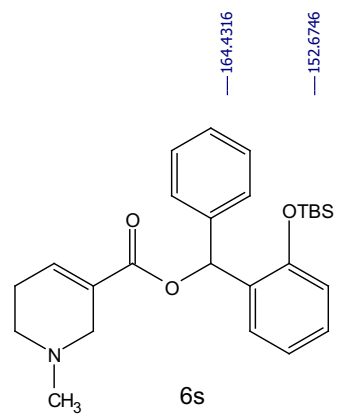
^{13}C NMR (CDCl_3), (3-hydroxyphenyl)methyl 1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxylate (**6q**)



^1H NMR (CDCl_3), (2-[[dimethyl(2-methyl-2-propanyl)silyl]oxy]phenyl(phenyl)methyl 1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxylate (**6s**)



^{13}C NMR (CDCl_3), (2-[[dimethyl(2-methyl-2-propanyl)silyl]oxy]phenyl(phenyl)methyl 1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxylate (**6s**)



164.4316

152.6746

140.1586

137.7480

130.6333

129.0145

128.5805

128.1533

127.7018

127.4881

127.0376

121.0059

118.3553

77.3184

77.0004

76.6820

71.4409

53.1302

50.6647

50.3132

45.5826

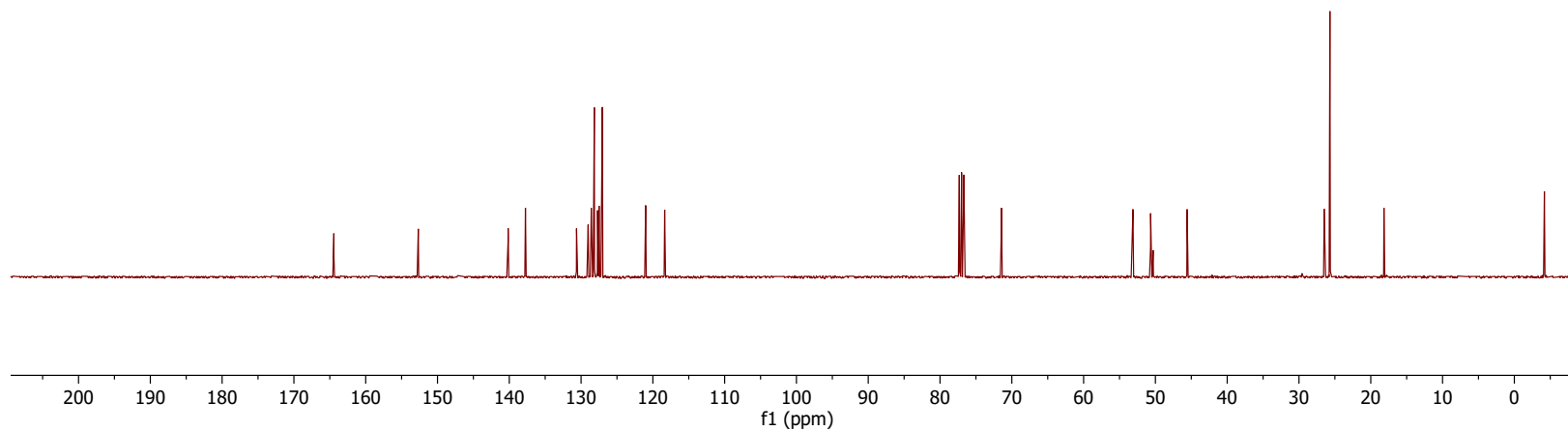
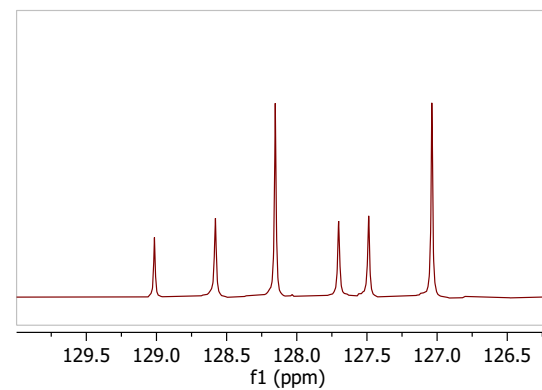
26.4919

25.6886

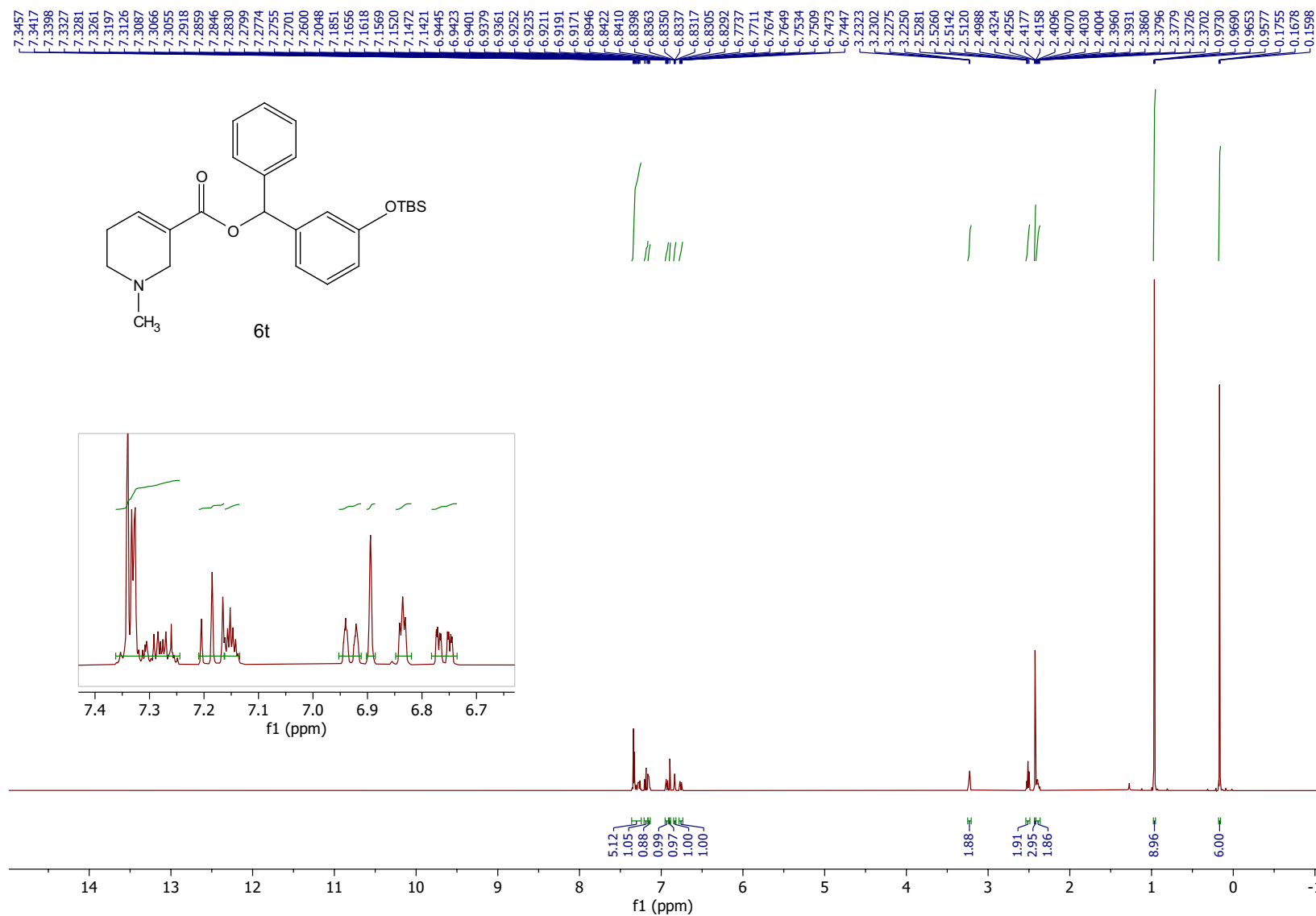
18.1617

-4.1267

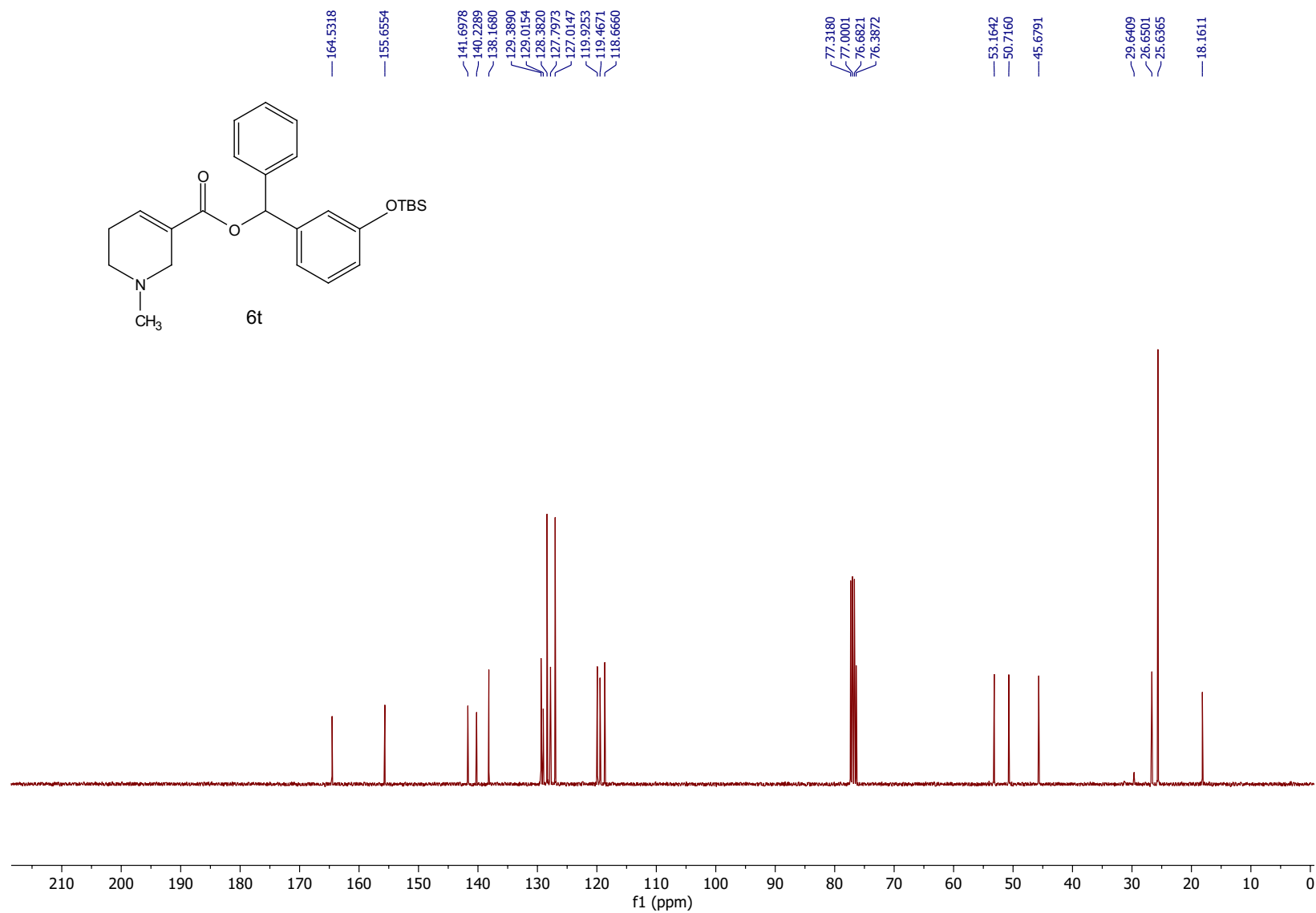
-4.1827



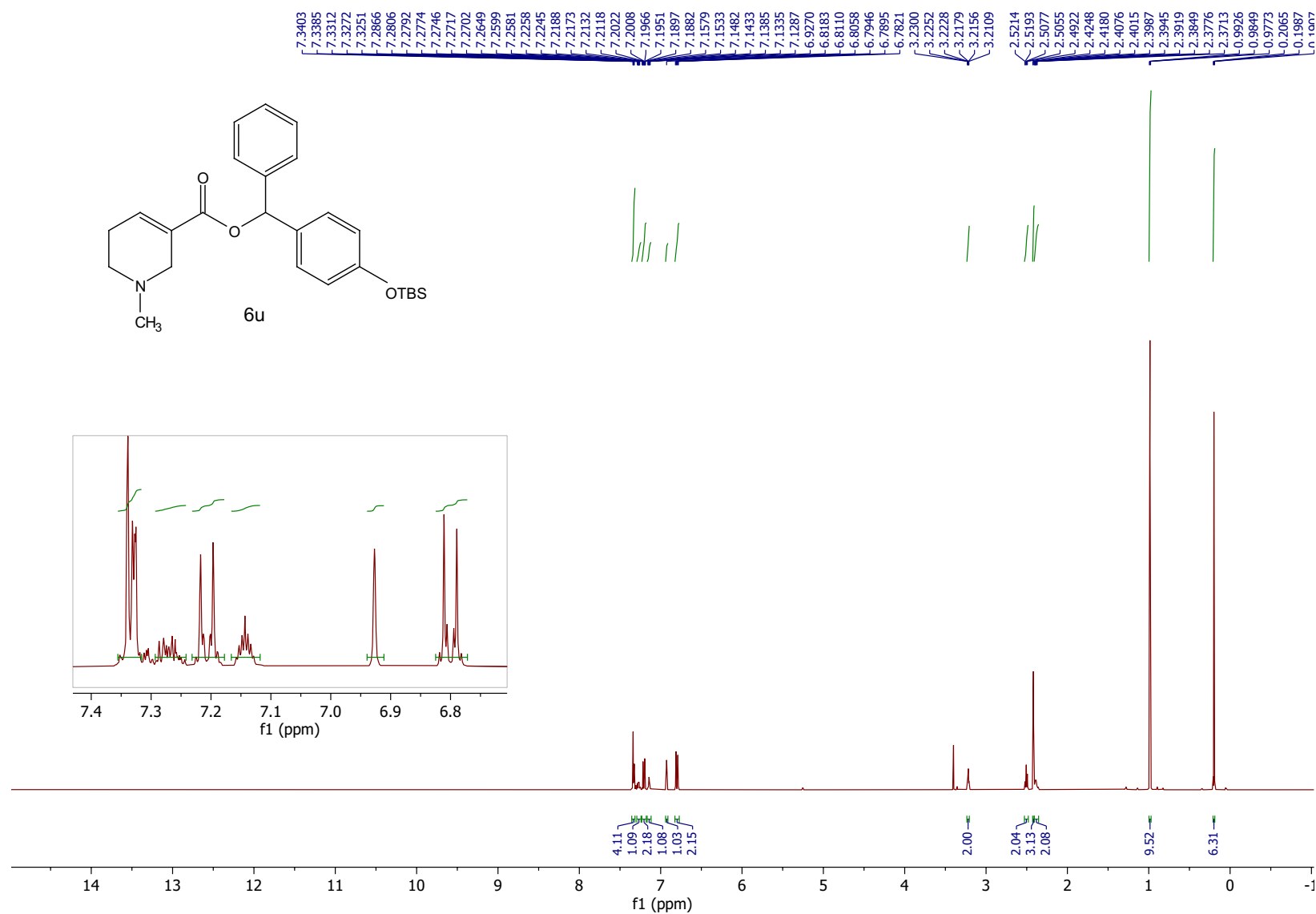
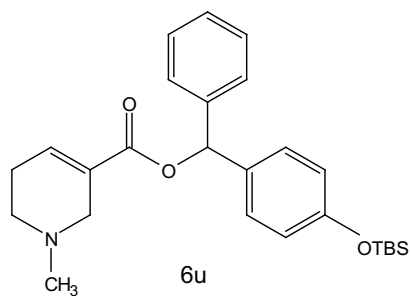
^1H NMR (CDCl_3), (3-[[dimethyl(2-methyl-2-propanyl)silyl]oxy]phenyl(phenyl)methyl 1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxylate (**6t**)



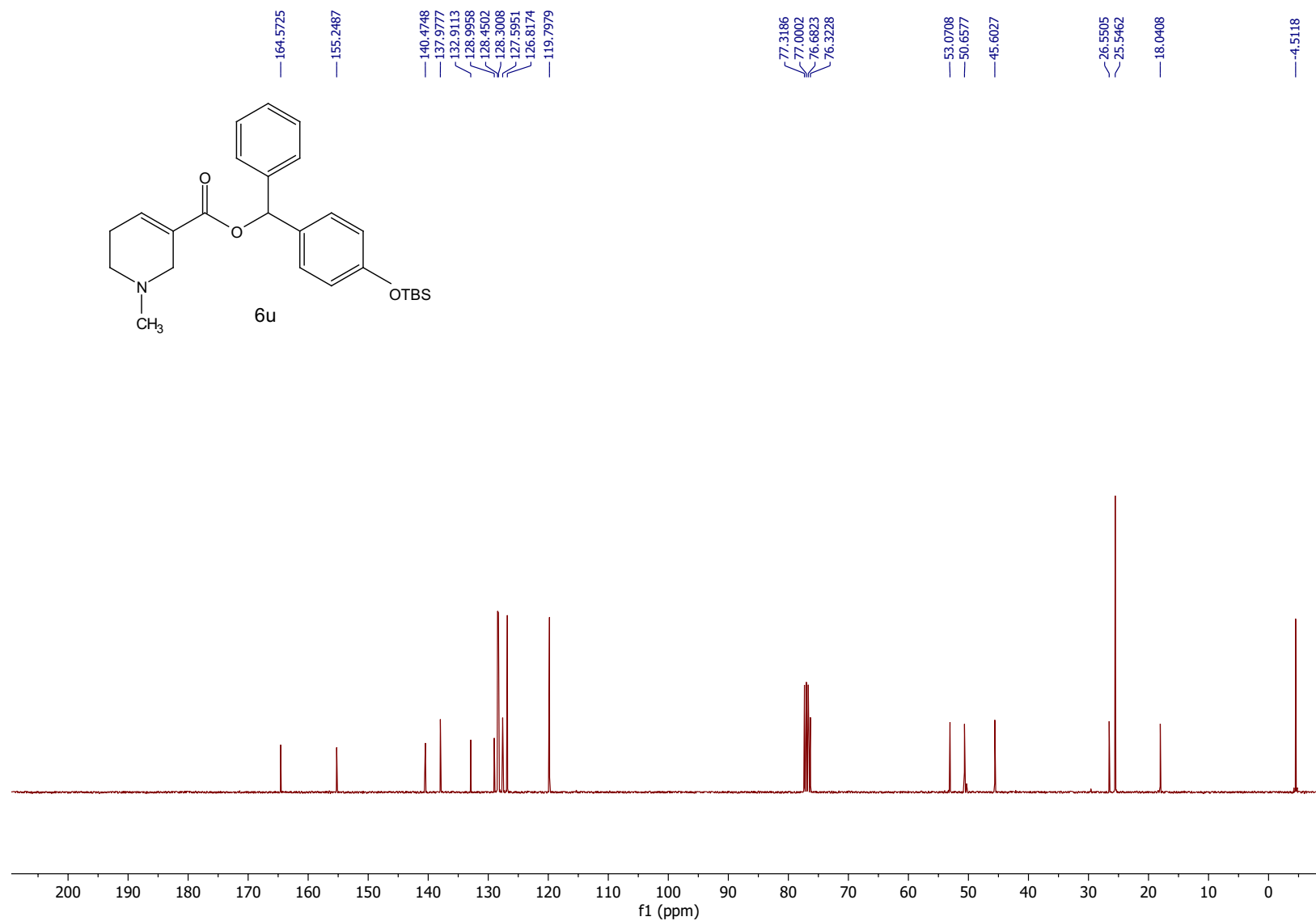
^{13}C NMR (CDCl_3), (3-[[dimethyl(2-methyl-2-propanyl)silyl]oxy]phenyl(phenyl)methyl 1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxylate (**6t**)



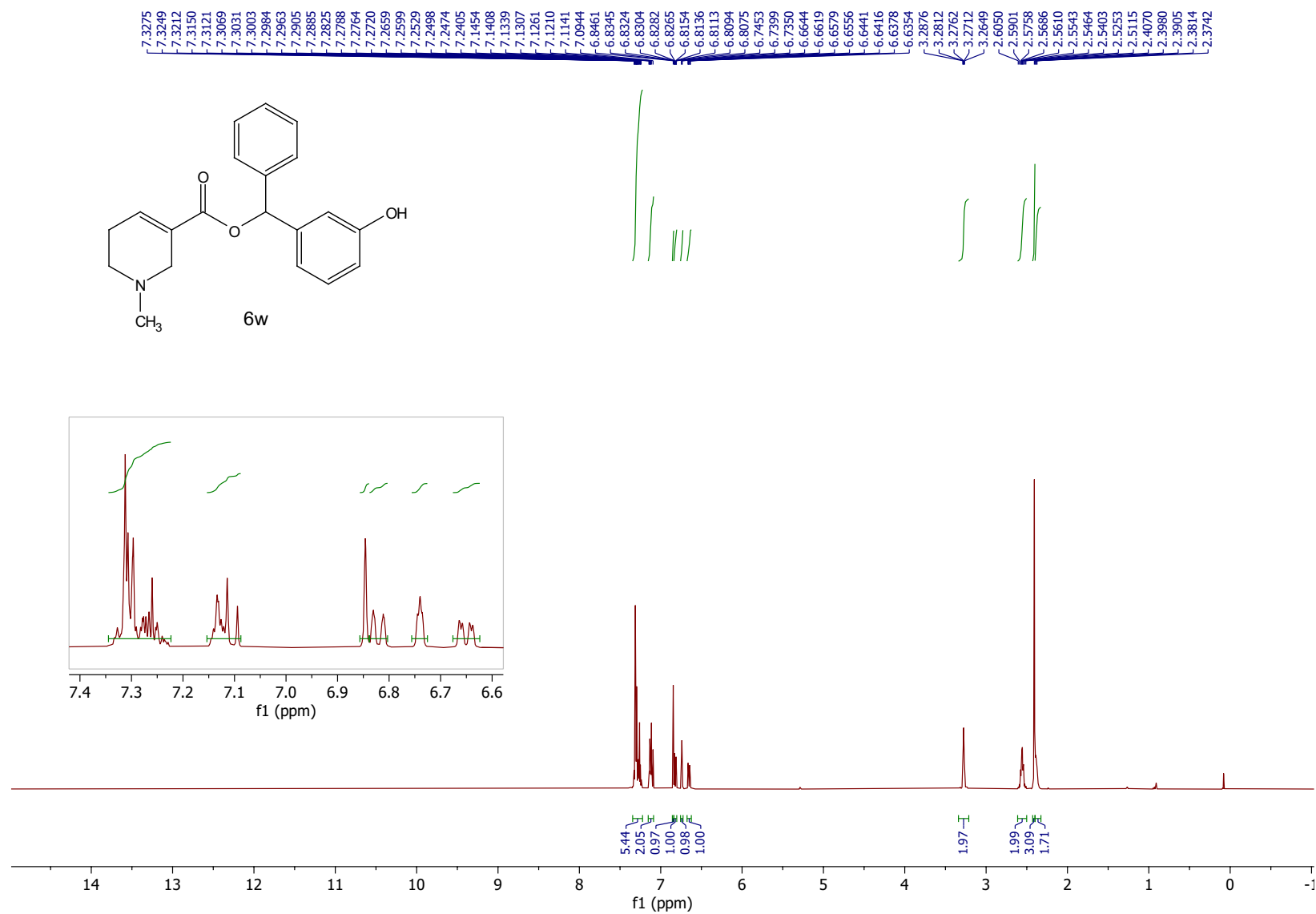
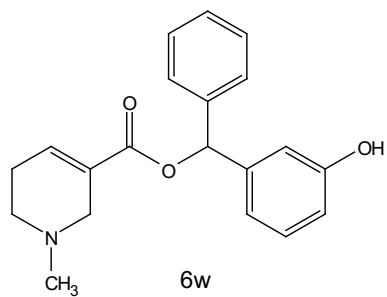
^1H NMR (CDCl_3), (4-[[dimethyl(2-methyl-2-propanyl)silyl]oxy]phenyl(phenyl)methyl 1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxylate (**6u**)



^{13}C NMR (CDCl_3), (4-[[dimethyl(2-methyl-2-propanyl)silyl]oxy]phenyl(phenyl)methyl 1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxylate (**6u**)



^1H NMR (CDCl_3), (3-hydroxyphenyl)(phenyl)methyl 1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxylate (**6w**)



^{13}C NMR (CDCl_3), (3-hydroxyphenyl)(phenyl)methyl 1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxylate (**6w**)

