

Synthese von neuen (Phenylalkyl)aminen zur Untersuchung von Struktur – Aktivitätsbeziehungen

Mitteilung 2¹⁾

4-Thio-substituierte [2-(2,5-Dimethoxyphenyl)ethyl]amine (= 2,5-Dimethoxybenzolethanamine)

von Daniel Trachsel

Rüttelistrasse 16, CH-4416 Bubendorf
(E-Mail: daniel_trachsel@gmx.ch)

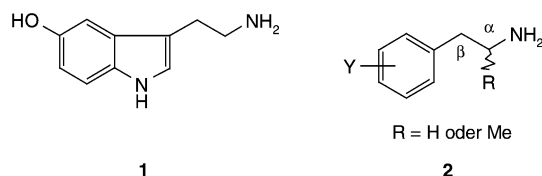
Synthesis of Novel (Phenylalkyl)amines for the Investigation of Structure – Activity Relationships. Part 2¹⁾.

4-Thio-Substituted [2-(2,5-Dimethoxyphenyl)ethyl]amines (= 2,5-Dimethoxybenzeneethanamines)

The 4-substituted [2-(2,5-dimethoxyphenyl)ethyl]amines (= 2,5-dimethoxybenzeneethanamines) and its α -methyl analogs are known to act as potent 5-HT_{2A/C} ligands, which have, depending on their 4-substituent, agonistic or antagonistic character. Generally, compounds with a small lipophilic substituent typically are agonists and those with a larger lipophilic substituent predominantly antagonists or at least partial agonists. Since little is known about the transition and more information is needed about the structural requirements of the 4-substituent to control the functional activity, 12 novel 4-thio-substituted [2-(2,5-dimethoxyphenyl)ethyl]-amines were synthesized and spectroscopically characterized. Thus 2,5-dimethoxybenzenethiol (**7**) was converted to the thioether derivatives **8a–l** with several alkyl, fluoroalkyl, alkenyl, and benzyl halides. Subsequent *Vilsmeier*-formylation afforded the benzaldehydes **9a–l**, condensation with MeNO₂ the nitroethenyl derivatives **10a–l**, and reduction with AlH₃ the desired (2-phenylethyl)amines **11a–l**.

Einführung. – Der Neurotransmitter Serotonin (= 5-Hydroxytryptamin; 5-HT; **1**) ist für die Regulierung vieler biologischer Prozesse in Tieren und im Menschen verantwortlich, unter anderem für Funktionen wie Schlaf, Appetit und sexuelle Aktivität, aber auch andere mentale Prozesse sind involviert [2]. Die Beeinträchtigung der serotonergen Neurotransmission im Zentralnervensystem wurde mit diversen Krankheiten wie Depression, Phobien, Schizophrenie und Migräne in Verbindung gebracht [3]. Die Wirksamkeit der Medikamente, welche solche Dysfunktionen zumindest teilweise zu unterbinden vermögen, liegt in der Interaktion mit 5-HT-Rezeptoren oder in der Modulation der serotonergen Neurotransmission. Viele Medikamente weisen zwar einen gewissen Grad der erwünschten Wirkung auf, jedoch ist diese nicht zuletzt oft wegen der unselektiven Rezeptor-Interaktion von Nebenwirkungen begleitet. Diese Lage erfordert neue, selektive Liganden, welche die einzelnen Funktionen der Rezeptor-Subtypen besser zu verstehen geben, um schliesslich gezielter Medikamente entwickeln zu können.

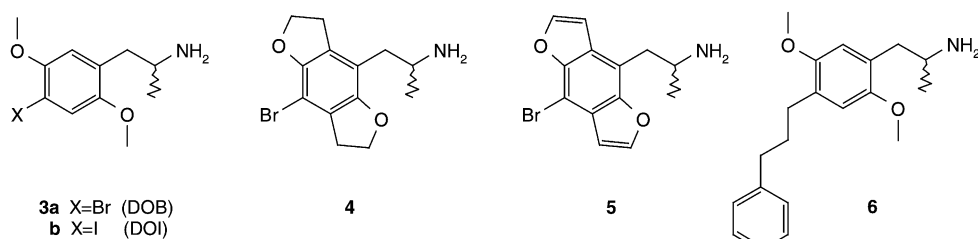
¹⁾ Mitteilung 1, s. [1].



Bisher sind 15 5-HT-Rezeptor-Subtypen bekannt, welche bis auf zwei (5-HT_{3A} und 5-HT_{3B}) alle zu den G-Protein-gekoppelten Rezeptoren (GPCR) gehören [4].

Heute ist man überzeugt, dass halluzinogene Verbindungen vom Typ des (Phenylalkyl)amins **2** die einzigartigen Veränderungen des Wahrnehmens primär durch agonistische Aktivierung des 5-HT_{2A}-Rezeptors erzeugen [5], obwohl diese gleichzeitig auch als potente 5-HT_{2C}-Rezeptor-Agonisten fungieren [6] und es auch Hinweise auf weitere involvierte Mechanismen gibt [7]. Mehrere Hundert (Phenylalkyl)amine sind bis heute bekannt, und so wurden eingehende Studien zu Struktur–Aktivitätsbeziehungen unternommen [6][8]. Dabei zeigte sich, dass keiner der Liganden eine höhere Selektivität zwischen den Subtypen 2A und 2C aufweist [6][9]. Dafür verantwortlich werden die Sequenz-Homologie der beiden Rezeptoren und vor allem die hohe Homologie (80%) in der transmembranen Region gemacht, wo die Bindung der Agonisten zugewiesen wird [10].

Die bisher potentesten 5-HT_{2A}-Agonisten und gleichzeitig wirkungsstärksten halluzinogenen (Phenylethyl)amine (= Benzoethanamine) **2** tragen idealerweise eine α -Methyl-Gruppe (die *in vivo* Aktivität wird vor allem durch besseren Schutz vor Metabolismus erhöht [6][11], aber auch die Lipophilie [12] und die erhöhte intrinsische Aktivität am Rezeptor spielt eine Rolle [13]), eine 2,5-Dimethoxy-Substitution und einen hydrophoben Rest in der 4-Position (Cl, Br, I, NO₂, Alkyl, CF₃ etc.) des aromatischen Rings [13][14]. Diesen Anforderungen werden beispielsweise DOB (= 4-Bromo-2,5-dimethoxyamphetamin; **3a**) und DOI (= 2,5-Dimethoxy-4-iodoamphetamin; **3b**) gerecht, welche als die im Menschen potentesten (Phenylalkyl)amine gelten [14]; jedoch sind seit kurzem 5-HT_{2A/C}-Agonisten bekannt, welche *in vitro* und *in vivo* (Ratten; Substanz-Diskriminationsstudie („drug discrimination“ = DD; „training drug“: LSD) noch erheblich potenter sind. Das ($\pm$)-Tetrahydrobenzodifuranethanamin **4** (ED_{50} = 0,061 μ mol/kg [9a]) und dessen komplett aromatisiertes Analoges ($\pm$)-Benzodifuranethanamin **5** (ED_{50} = 0,022 μ mol/kg [15]) übertrafen die Werte von ($\pm$)-**3a** (ED_{50} = 1,12 μ mol/kg) und ($\pm$)-**3b** (ED_{50} = 0,97 μ mol/kg [13]) bei weitem. Dafür verantwortlich werden vor allem die erhöhte Hydrophobie und die optimale Orientierung der Sauerstoff-Elektronenpaare durch sterische Rigidität gemacht [9a][9d][15].



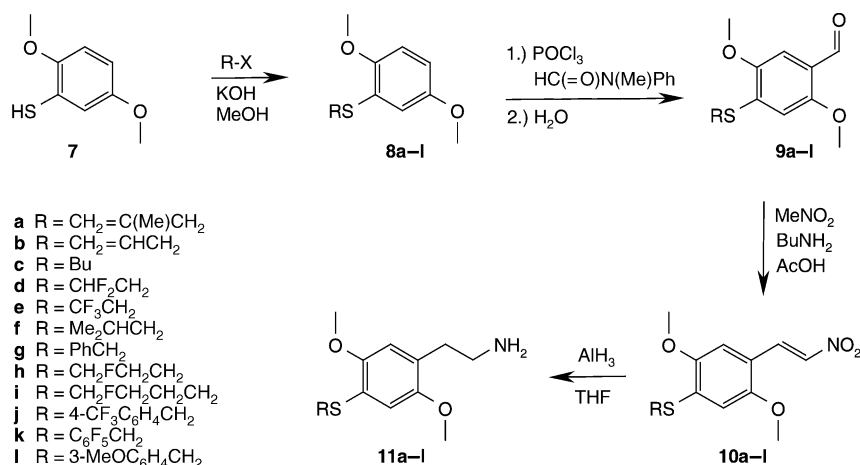
Die DD [16] ist eine weit verbreitete Versuchsanordnung, um die mögliche Wirkweise neuer Substanzen mit bekannten Prototypen zu vergleichen. So können diese unter anderem auf ihre im Menschen möglichen halluzinogenen Effekte getestet werden. Aufgrund des stark parallelen Verlaufs zwischen der im Menschen erforderlichen Dosis und den Werten aus der DD [17] könnten die Verbindungen **4** und **5** im Menschen hochpotente Verbindungen sein. *In vitro* zeigten **4** und **5** eine höhere Bindungsaffinität als **3a** und **3b** [9d][15] und somit korrelierten die Befunde aus den DD-Studien mit den *in vitro*-Experimenten (Grössenordnung der Affinität ($[^{125}\text{I}]\text{DOI}$ -markierte geklonte Human-5-HT_{2A}-Rezeptoren): K_i von ($\pm$)-**5**, 0,04nM).

Ebenfalls eine hohe Affinität am 5-HT_{2A}-Rezeptor konnte durch das Einführen grösserer, lipophilerer 4-Substituenten in 2,5-Dimethoxy-substituiertem **2** erzielt werden (z.B. hexyl, octyl, benzyl [18]). Dabei zeichnete sich ab, dass einige der lipophileren Verbindungen, z.B. 2,5-Dimethoxy- α -methyl-4-(3-phenylpropyl)benzolethanamin (**6**), als Antagonisten oder zumindest als partielle Agonisten fungieren könnten. Später wurde die funktionelle Aktivität näher untersucht [19]. Es zeigte sich, dass bei der Anwesenheit eines grossen 4-Substituenten diese Substanzen typischerweise antagonistisch wirken. Interessanterweise wurde auch festgestellt, dass die 2,5-Dimethoxy-Substitution für eine hohe Affinität am Rezeptor nicht essentiell ist. Allerdings bleibt bisher die 2,5-Dimethoxy-Substitution ein Erfordernis für *agonistische* Aktivität. Diese Befunde deuten darauf hin, dass multiple, Aryl-Substituent-abhängige Bindungsarten am Rezeptor vorhanden sind [20].

Unter den vielen (Phenylalkyl)aminen **2** wurde auch eine Reihe mit einer 4-(Alkylthio)-2,5-dimethoxy-Substitution (psycho)pharmakologisch untersucht [14][21]. Die Thiol-Funktion lässt eine einfache und rasche chemische Diversifizierung zu, so dass die bestehende Reihe jetzt um 12 neue Derivate erweitert wurde, um mehr über den Grenzbereich Agonist – Antagonist in Erfahrung bringen zu können. Dazu wurden unterschiedlich grosse und lipophile Substituenten eingeführt. Die Beschaffenheit des 4-Substituenten scheint ein massgebender Faktor (zumindest) bei 4-substituierten [2-(2,5-Dimethoxyphenyl)ethyl]aminen **2** für die funktionelle Aktivität zu sein, so dass verschiedene (Benzylthio)-, (Alkylthio)-, (Alkenylthio)- und [(Fluoroalkyl)thio]-Reste eingeführt wurden. Hier wurden nur die (2-Phenylethyl)amin-Derivate hergestellt, weil die bisher bekannten α -Methyl-Derivate ein komplexes psychopharmakologisches Spektrum aufweisen [14].

Resultate und Diskussion. – Die Herstellung der Thioether-Derivate **8a–l** erfolgte analog zu [14] durch *S*-Alkylierung von 2,5-Dimethoxybenzothiol (**7**) [21a] mit einem Alkylhalogenid RX in Gegenwart von KOH als Base in MeOH und gelang in hohen Ausbeuten (90–96%), mit Ausnahme von **8e** (70%) (*Schema*). Die Herstellung von **8a–c** und **8e** wurde in [14] zumindest qualitativ schon beschrieben. Anschliessend wurde die Carboxaldehyd-Funktion durch die *Vilsmeier*-Formylierung eingeführt, wobei die Ausbeuten 32–89% betrugen. Auch die Aldehyde **9a–c** und **9e** wurden in [14] qualitativ beschrieben, wobei sich dort die Reinigung von **9a** und **9e** als äusserst schwierig erwies. Daher wurde **9a** in [14] nicht weiter umgesetzt, und der unreine Aldehyd **9e** lieferte bei der darauf folgenden Umsetzung mit MeNO₂ scheinbar ein komplexes Gemisch.

Schema



Auch hier bereitete die Herstellung der Aldehyde **9a** und **9b** etwas mehr Probleme, möglicherweise bedingt durch die Anwesenheit der Olefin-Funktion. Dennoch liessen sich diese in 51% und 55% Ausbeute isolieren. Die Herstellung des Aldehyds **9e** war schwieriger. Die *Vilsmeier*-Formylierung brachte neben diversen Nebenprodukten vermutlich Regioisomere hervor (mehrere ¹H-NMR-Signale im Carbonyl-Bereich). Grund hierfür dürfte der stark zum Tragen kommende σ -Akzeptor-Effekt des [(2,2,2-Trifluoroethyl)thio]-Substituenten sein. Die chromatographische Reinigung lieferte schliesslich reines **9e** in 32% Ausbeute. Vielleicht könnte durch das Verwenden von Dichloromethyl-methylether und SnCl₄ in CH₂Cl₂ [22] anstelle der *Vilsmeier*-Bedingungen eine höhere Regioselektivität zugunsten **9e** erzielt werden, was jedoch nicht untersucht wurde.

Die Nitroethenyl-Derivate **10a-I** wurden durch Kondensation mit MeNO₂ in Anwesenheit katalytischer Mengen BuNH₂ und AcOH [23] in kurzen Reaktionszeiten (8–50 min!) in Ausbeuten von 48–94% erhalten. Wie bei früheren Beobachtungen [1][23] sollte die Reaktion konsequent mitverfolgt werden, um die Bildung von Nebenprodukten zu verhindern. Die Ausbeuten hingen vor allem vom Verlust bei der

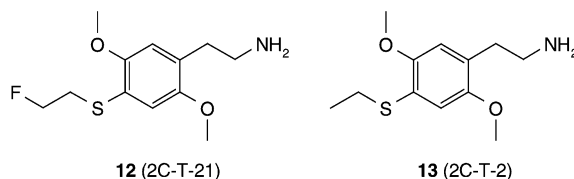
Tabelle. Empfohlene Namen für **11a-I**.

R	Empfohlener Name ^{a)}	R	Empfohlener Name ^{a)}
11a CH ₂ =C(Me)CH ₂	2C-T-3 ^{b)}	11g PhCH ₂	2C-T-27
11b CH ₂ =CHCH ₂	2C-T-16 ^{b)}	11h CH ₂ FCH ₂ CH ₂	2C-T-28
11c Bu	2C-T-19 ^{b)}	11i CH ₂ FCH ₂ CH ₂ CH ₂	2C-T-30
11d CHF ₂ CH ₂	2C-T-21.5 ^{b)}	11j 4-CF ₃ C ₆ H ₄ CH ₂	2C-T-31
11e CF ₃ CH ₂	2C-T-22 ^{b)}	11k C ₆ F ₅ CH ₂	2C-T-32
11f Me ₂ CHCH ₂	2C-T-25	11l 3-MeOC ₆ H ₄ CH ₂	2C-T-33

^{a)} Die Namensgebung erfolgte in Fortsetzung der von *Shulgin* verwendeten Namen [14] und setzte sich in Abhängigkeit der Vervollendung der Synthesen fort. ^{b)} Von *Shulgin* vorgeschlagener Name [14], wobei diese Verbindungen dort nicht (fertig) hergestellt wurden.

Isolation ab. Darauf folgende Reduktion mit AlH_3 (generiert aus LiAlH_4 und 95–97% H_2SO_4 -Lsg. [23][24]) ergab schliesslich die (2-Phenylethyl)amine **11a–l** (s. Tab.) in 33–85% Ausbeute.

Es wäre interessant, die Verbindungen **11a–l** auf ihre funktionelle Aktivität zu testen. Bei **12** hat sich in humanpharmakologischen Studien gezeigt, dass durch das Einführen eines F-Atoms im Vergleich zu **13** zwar die Potenz bezüglich der Dosis nahezu verdoppelt wird, jedoch schwindet dabei der halluzinogene Charakter stark [14][23]. In welcher Abhängigkeit dieser Fakt steht, ist zurzeit unklar. Einen möglichen Hinweis könnten die höher fluorierten Verbindungen **11d** und **11e** sowie die länger-kettigen fluoroalkylierten Verbindungen **11h** und **11i** geben. Die Substanzen **11g** und **11j–l** lassen durch ihre grossen Benzylthio-Substituenten einen antagonistischen Charakter vermuten, was jedoch ebenfalls Abklärungen bedarf.



Experimenteller Teil

Allgemeines. Alle Substanzen sind kommerziell erhältlich und wurden ohne weitere Reinigung verwendet. Die Trocknung der Produkte erfolgte bei 30–60° im Trockenschrank. Dünnschichtchromatographie (DC): Kieselgel-Platten F_{254} ; Detektion mittels Standard-UV-Lampen. Schmp.: Büchi 535; unkorrigiert. $^1\text{H-NMR}$ -Spektren: Bruker AM-300-Spektrometer; 300 MHz; δ in ppm, J in Hz.

1,4-Dimethoxy-2-[(2-methylprop-2-enyl)thio]benzol (8a). Zu einer Lsg. von 1,0 g KOH in 15 ml MeOH wurden unter Rückfluss und N_2 2,0 g (11,75 mmol) 2,5-Dimethoxybenzothiol (**7**) [21a] gegeben. Dann tropfte man 1,60 g (17,6 mmol) Methallylchlorid (= 3-Chloro-2-methylprop-1-en) in 6 ml MeOH zu. Das Gemisch wurde 1 h rückflusiert und dann eingedampft. Den Rückstand schlammte man mit 100 ml H_2O auf und extrahierte mit CH_2Cl_2 (3 $\times$). Die vereinigte org. Phase wurde getrocknet (Na_2SO_4) und eingedampft: 2,50 g (95%) **8a**. Schwach bräunliches Öl. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,88 (s, Me); 3,54 (s, CH_2S); 3,78 (s, MeO); 3,87 (s, MeO); 4,85 (s, 1 H, $\text{C}=\text{CH}_2$); 4,89 (s, 1 H, $\text{C}=\text{CH}_2$); 6,71 (dd, 1 arom. H); 6,79 (d, 1 arom. H); 6,88 (d, 1 arom. H).

1,4-Dimethoxy-2-(prop-2-enylthio)benzol (8b). Wie für **8a** beschrieben, aus 5,1 g (30 mmol) **7** und 3,44 g (45 mmol) Allylchlorid (= 3-Chloroprop-1-en): 5,92 g (94%) **8b**. Gelbliches Öl. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 3,58 (d, CH_2S); 3,78 (s, MeO); 3,87 (s, MeO); 5,10 (d, 1 H, $\text{C}=\text{CH}_2$); 5,20 (dd, 1 H, $\text{C}=\text{CH}_2$); 5,82–5,96 (m, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 6,71 (dd, 1 arom. H); 6,79 (d, 1 arom. H); 6,89 (d, 1 arom. H).

2-(Butylthio)-1,4-dimethoxybenzol (8c). Wie für **8a** beschrieben aus 2,0 g (11,8 mmol) **7** und 2,60 g (19 mmol) 1-Bromobutan: 2,41 g (90%) **8c**. Farbloses Öl. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0,95 (t, Me); 1,50 (m, CH_2); 1,68 (m, CH_2); 2,89 (t, CH_2S); 3,79 (s, MeO); 3,86 (s, MeO); 6,68 (dd, 1 arom. H); 6,78 (d, 1 arom. H); 6,82 (d, 1 arom. H).

2-[(2,2-Difluoroethyl)thio]-1,4-dimethoxybenzol (8d). Wie für **8a** beschrieben, aus 4,25 g (25 mmol) **7** und 4,14 g (28,5 mmol) 1-Bromo-2,2-difluoroethan: 5,53 g (94%) **8d**. Farbloses Öl. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 3,23 (dt, $^3J(\text{H},\text{F}) = 15$, CH_2S); 3,78 (s, MeO); 3,89 (s, MeO); 5,88 (tt, $^2J(\text{H},\text{F}) = 56$, CHF_2); 6,84 (m, 2 arom. H); 7,03 (d, 1 arom. H).

1,4-Dimethoxy-2-[(2,2,2-trifluoroethyl)thio]benzol (8e). Wie für **8a** beschrieben, aus 6,8 g (40 mmol) **7** und 12,63 g (60 mmol) 1-Iodo-2,2,2-trifluoroethan: 7,0 g (70%) **8e**. Farbloses Öl. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 3,50 (q, $^3J(\text{H},\text{F}) = 10$, CH_2S); 3,80 (s, MeO); 3,91 (s, MeO); 6,82 (s, 2 arom. H); 7,08 (s, 1 arom. H).

1,4-Dimethoxy-2-[(2-methylpropyl)thio]benzol (8f). Wie für **8a** beschrieben, aus 2,0 g (11,75 mmol) **7** und 2,58 g (18,8 mmol) 1-Bromo-2-methylpropan: 2,40 g (90%) **8f**. Farbloses Öl. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,08 (d, 2 Me);

1,92 (*m*, CH); 2,76 (*d*, CH₂S); 3,79 (*s*, MeO); 3,87 (*s*, MeO); 6,67 (*dd*, 1 arom. H); 6,78 (*d*, 1 arom. H); 6,82 (*d*, 1 arom. H).

2-(Benzylthio)-1,4-dimethoxybenzol (**8g**). Wie für **8a** beschrieben, aus 5,1 g (30 mmol) **7** und 3,80 g (30 mmol) Benzylchlorid; 7,1 g (91%) **8g**. Gelbes Öl. ¹H-NMR (CDCl₃): 3,71 (*s*, MeO); 3,87 (*s*, MeO); 4,12 (*s*, CH₂S); 6,71–7,40 (*m*, 8 arom. H).

2-[(3-Fluoropropyl)thio]-1,4-dimethoxybenzol (**8h**). Wie für **8a** beschrieben, aus 7,2 g (42,5 mmol) **7** und 7,0 g (50 mmol) 1-Bromo-3-fluoropropan; 9,16 g (94%) **8h**. Schwachgelbes Öl. ¹H-NMR (CDCl₃): 2,06 (*dm*, ³*J*(H,F) = 27, CH₂CH₂S); 3,04 (*t*, CH₂S); 3,78 (*s*, MeO); 3,88 (*s*, MeO); 4,58 (*dt*, ³*J*(H,F) = 47, CH₂F); 6,73 (*dd*, 1 arom. H); 6,81 (*d*, 1 arom. H); 6,88 (*d*, 1 arom. H).

2-[(4-Fluorobutyl)thio]-1,4-dimethoxybenzol (**8i**). Wie für **8a** beschrieben, aus 1,1 g (6,46 mmol) **7** und 1,15 g (7,3 mmol) 1-Bromo-4-fluorobutan; 1,45 g (92%) **8i**. Farbloses Öl, das langsam auskristallisierte. Schmp. 42–43°. ¹H-NMR (CDCl₃): 1,83 (*m*, CH₂CH₂S); 1,89 (*dm*, CH₂FCH₂, überlagert von CH₂CH₂S); 2,96 (*t*, CH₂S); 3,80 (*s*, MeO); 3,88 (*s*, MeO); 4,48 (*dt*, ³*J*(H,F) = 47, CH₂F); 6,71 (*dd*, 1 arom. H); 6,80 (*d*, 1 arom. H); 6,86 (*d*, 1 arom. H).

1,4-Dimethoxy-2-[[4-(trifluoromethyl)benzyl]thio]benzol (**8j**). Wie für **8a** beschrieben, aus 3,40 g (20 mmol) **7** und 5,0 g (21 mmol) 4-(Trifluoromethyl)benzylbromid; 6,30 g (96%) **8j**. Farbloses Öl. ¹H-NMR (CDCl₃): 3,70 (*s*, MeO); 3,84 (*s*, MeO); 4,12 (*s*, CH₂S); 6,70–6,83 (*m*, 3 arom. H); 7,40 (*d*, 2 arom. H); 7,56 (*d*, 2 arom. H).

1,4-Dimethoxy-2-[(2,3,4,5,6-pentafluorobenzyl)thio]benzol (**8k**). Wie für **8a** beschrieben, aus 1,27 g (7,5 mmol) **7** und 2,0 g (7,66 mmol) 2,3,4,5,6-Pentafluorobenzylbromid; 2,45 g (95%) **8k**. Farbloses Öl. ¹H-NMR (CDCl₃): 3,74 (*s*, MeO); 3,88 (*s*, MeO); 4,12 (*s*, CH₂S); 6,81 (*m*, 2 arom. H); 6,88 (*m*, 1 arom. H).

1,4-Dimethoxy-2-[(3-methoxybenzyl)thio]benzol (**8l**). Wie für **8a** beschrieben, aus 3,40 g (20 mmol) **7** und 3,3 g (21 mmol) 3-Methoxybenzylchlorid; 5,50 g (95%) **8l**. Hellgelbes Öl. ¹H-NMR (CDCl₃): 3,71 (*s*, MeO); 3,79 (*s*, MeO); 3,88 (*s*, MeO); 4,08 (*s*, CH₂S); 6,70 (*dd*, 1 arom. H); 6,75–6,81 (*m*, 3 arom. H); 6,90 (*m*, 2 arom. H); 7,19 (*t*, 1 arom. H).

2,5-Dimethoxy-4-[(2-methylprop-2-enyl)thio]benzaldehyd (**9a**). Zu einem eisgekühlten Gemisch von 2,55 g (11,4 mmol) **8a** und 1,85 g (13,7 mmol) *N*-Methyl-*N*-phenylformamid wurden unter gutem Rühren und Ar 2,10 g (13,7 mmol) POCl₃ so zugetropft, dass die Innentemp. unter 15° blieb. Danach rührte man das Gemisch 1 h bei RT. und dann 10 min in einem auf 55° vorgeheizten Ölbad. Das Ölbad wurde entfernt, und 35 g zerschlagenes Eis wurden beigegeben. Das dunkle, hochviskose Gemisch wurde mittels Spatel solange zerrieben und gerührt, bis eine rührbare feine Suspension vorlag (4 h). Dann filtrierte man die grüne Suspension. Den Filterkuchen spülte man gut mit H₂O, sog ihn gut trocken und kristallisierte ihn aus MeOH/H₂O 9:1 um; 1,48 g (51%) **9a**. Gelbliche Kristalle. Schmp. 68–69°. ¹H-NMR (CDCl₃): 1,90 (*s*, Me); 3,65 (*s*, CH₂S); 3,90 (*s*, MeO); 3,91 (*s*, MeO); 5,00 (*s*, 1 H, C=CH₂); 5,07 (*s*, 1 H, C=CH₂); 6,88 (*s*, 1 arom. H); 7,26 (*s*, 1 arom. H); 10,37 (*s*, CHO).

2,5-Dimethoxy-4-(prop-2-enylthio)benzaldehyd (**9b**). Wie für **9a** beschrieben (10 min bei 55°; Hydrolyse 4 h), aus 5,9 g (28 mmol) **8b**. Umkristallisation aus MeOH/H₂O 9:1 (starkes Kühlen) ergab 3,66 g (55%) **9b**. Gelbliche Kristalle. Schmp. 59–60°. ¹H-NMR (CDCl₃): 3,65 (*d*, CH₂S); 3,90 (*s*, 2 MeO); 5,24 (*d*, 1 H, C=CH₂); 5,32 (*dd*, 1 H, C=CH₂); 5,85–5,98 (*m*, CH=CH₂); 6,82 (*s*, 1 arom. H); 7,24 (*s*, 1 arom. H); 10,37 (*s*, CHO).

4-(Butylthio)-2,5-dimethoxybenzaldehyd (**9c**). Wie für **9a** beschrieben (20 min bei 60°; Hydrolyse 30 min), aus 2,40 g (10,6 mmol) **8c**. Umkristallisation aus MeOH ergab 2,28 g (85%) **9c**. Grünliche Kristalle. Schmp. 77–78° ([14]: 78–79°). ¹H-NMR (CDCl₃): 0,99 (*t*, Me), 1,55 (*m*, CH₂); 1,76 (*m*, CH₂); 2,98 (*t*, CH₂S); 3,91 (*s*, MeO); 3,94 (*s*, MeO); 6,78 (*s*, 1 arom. H); 7,26 (*s*, 1 arom. H); 10,38 (*s*, CHO).

4-[(2,2-Difluoroethyl)thio]-2,5-dimethoxybenzaldehyd (**9d**). Wie für **9a** beschrieben, (20 min bei 60°; Hydrolyse 30 min), aus 5,10 g (21,7 mmol) **8d**. Umkristallisation aus ¹PrOH ergab 4,15 g (73%) **9d**. Hellgelbe Kristalle. Schmp. 89–90°. ¹H-NMR (CDCl₃): 3,33 (*dt*, ³*J*(H,F) = 15, CH₂S); 3,90 (*s*, MeO); 3,91 (*s*, MeO); 5,93 (*tt*, ³*J*(H,F) = 56, CHF₂); 7,01 (*s*, 1 arom. H); 7,31 (*s*, 1 arom. H); 10,40 (*s*, CHO).

2,5-Dimethoxy-4-[(2,2,2-trifluoroethyl)thio]benzaldehyd (**9e**). Wie für **9a** beschrieben (20 min bei 60°; Hydrolyse 16 h), aus 7,0 g (28 mmol) **8e**. Zur Aufarbeitung wurde das Gemisch dreimal mit Et₂O extrahiert und die vereinigte org. Phase nacheinander mit 2M HCl und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und eingedampft. Das orange Öl war selbst unter starkem Kühlen nicht kristallisierbar. DC (Hexan/Et₂O): Gemisch vieler Substanzen; 3 Flecken stark fluoreszierend (UV: 366 nm), wobei die unpolarste Substanz, **2e**, klar dominierte. Das Öl wurde mittels 'trockener' Flash-Chromatographie (200 g Kieselgel, Hexan/Et₂O 9:1 → 8:2) getrennt. Zuerst eluierte das Edukt, dann das gewünschte Produkt; 2,50 g (32%) **9e**. Gelblich glänzende Kristalle. Schmp. 83–84° ([14]: 78–79°). ¹H-NMR (CDCl₃): 3,63 (*q*, ³*J*(H,F) = 10, CH₂S); 3,94 (*s*, 2 MeO); 7,08 (*s*, 1 arom. H); 7,34 (*s*, 1 arom. H); 10,42 (*s*, CHO).

2,5-Dimethoxy-4-[(2-methylpropyl)thio]benzaldehyd (**9f**). Wie für **9a** beschrieben (20 min bei 60°; Hydrolyse 30 min), aus 2,40 g (10,6 mmol) **8f**. Umkristallisation aus MeOH ergab 2,30 g (86%) **9f**. Gelbgrüne Kristalle. Schmp. 72–73°. ¹H-NMR (CDCl₃): 1,12 (*d*, 2 Me); 2,02 (*m*, CH); 2,85 (*d*, CH₂S); 3,91 (*s*, MeO); 3,94 (*s*, MeO); 6,77 (*s*, 1 arom. H); 7,26 (*s*, 1 arom. H); 10,37 (*s*, CHO).

4-(Benzylthio)-2,5-dimethoxybenzaldehyd (**9g**). Wie für **9a** beschrieben (20 min bei 60°; Hydrolyse 30 min), aus 7,0 g (26,9 mmol) **8g**. Umkristallisation aus wenig MeOH ergab 5,11 g (66%) **9g**. Gelbliche Kristalle. Schmp. 123–124°. ¹H-NMR (CDCl₃): 3,78 (*s*, MeO); 3,90 (*s*, MeO); 4,21 (*s*, CH₂S); 6,75 (*s*, 1 arom. H); 7,24 (*s*, 1 arom. H); 7,31–7,43 (*m*, 5 arom. H); 10,32 (*s*, CHO).

4-[(3-Fluoropropyl)thio]-2,5-dimethoxybenzaldehyd (**9h**). Wie für **9a** beschrieben (10 min bei 60°; Hydrolyse 30 min), aus 9,16 g (39,8 mmol) **8h**. Umkristallisation aus 20 ml MeOH ergab 9,14 g (89%) **9h**. Beige Kristalle. Schmp. 79–80°. ¹H-NMR (CDCl₃): 2,13 (*dm*, ³J(H,F) = 27, CH₂CH₂S); 3,12 (*t*, CH₂S); 3,92 (*s*, MeO); 3,95 (*s*, MeO); 4,62 (*dt*, ²J(H,F) = 47, CH₂F); 6,85 (*s*, 1 arom. H); 7,23 (*s*, 1 arom. H); 10,39 (*s*, CHO).

4-[(4-Fluorobutyl)thio]-2,5-dimethoxybenzaldehyd (**9i**). Wie für **9a** beschrieben (10 min bei 60°; Hydrolyse 30 min), aus 1,45 g (5,93 mmol) **8i**. Umkristallisation aus 5 ml MeOH ergab 1,35 g (84%) **9i**. Gelbgrüne Kristalle. Schmp. 86–87°. ¹H-NMR (CDCl₃): 1,80–2,03 (*m*, CH₂CH₂S, CH₂FCH₂); 3,04 (*t*, CH₂S); 3,92 (*s*, MeO); 3,94 (*s*, MeO); 4,55 (*dt*, ²J(H,F) = 47, CH₂F); 6,79 (*s*, 1 arom. H); 7,24 (*s*, 1 arom. H); 10,38 (*s*, CHO).

2,5-Dimethoxy-4-[[4-(trifluoromethyl)benzyl]thio]benzaldehyd (**9j**). Wie für **9a** beschrieben (10 min bei 60°; Hydrolyse 30 min), aus 6,3 g (19,2 mmol) **8j**. Umkristallisation aus 50 ml MeOH ergab 4,0 g (58%) **9j**. Beige Kristalle. Schmp. 108–109°. ¹H-NMR (CDCl₃): 3,80 (*s*, MeO); 3,93 (*s*, MeO); 4,23 (*s*, CH₂S); 6,72 (*s*, 1 arom. H); 7,25 (*s*, 1 arom. H); 7,52 (*d*, 2 arom. H); 7,62 (*d*, 2 arom. H); 10,34 (*s*, CHO).

2,5-Dimethoxy-4-[(2,3,4,5,6-pentafluorobenzyl)thio]benzaldehyd (**9k**). Wie für **9a** beschrieben (25 min bei 60°; Hydrolyse 30 min), aus 2,45 g (7,0 mmol) **8k**. Umkristallisation aus 5 ml ⁱPrOH ergab 1,18 g (45%) **9k**. Hellgelbe Kristalle. Schmp. 107–108°. ¹H-NMR (CDCl₃): 3,92 (*s*, 2 MeO); 4,25 (*s*, CH₂S); 6,97 (*s*, 1 arom. H); 7,31 (*s*, 1 arom. H); 10,40 (*s*, CHO).

2,5-Dimethoxy-4-[(3-methoxybenzyl)thio]benzaldehyd (**9l**). Wie für **9a** beschrieben (5 min bei 60°; Hydrolyse 30 min), aus 5,50 g (18,9 mmol) **8l**. Das erhaltene Öl (6,3 g) kristallisierte nur sehr langsam aus. Umkristallisation aus MeOH oder ⁱPrOH misslang. Der Rückstand wurde in 100 ml Et₂O aufgenommen und die Lsg. nacheinander mit 1M HCl, 1M NaOH und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und eingedampft: 5,90 g (98%) **9l**. Hochviskoses Öl. ¹H-NMR (CDCl₃): 3,75 (*s*, MeO); 3,80 (*s*, MeO); 3,89 (*s*, MeO); 4,19 (*s*, CH₂S); 6,75–7,29 (*m*, 6 arom. H); 10,38 (*s*, CHO).

1,4-Dimethoxy-2-[(2-methylprop-2-enyl)thio]-5-(2-nitroethenyl)benzol (**10a**). Es wurden 1,20 g (4,56 mmol) **9a** in 3 ml MeNO₂ unter Erwärmen gelöst und anschliessend mit je 0,05 ml BuNH₂ und AcOH versetzt. Das Gemisch erhitzte man zum Rückfluss während 25 min (Ölbad 110°, vorgeheizt; DC-Kontrolle (CH₂Cl₂)). Nach Eindampfen wurden die beim Abkühlen entstandenen Kristalle in wenig kaltem Et₂O suspendiert, schliesslich abfiltriert und getrocknet: 0,85 g (61%) **10a**. Leuchtend orange Kristalle. Schmp. 100–101°. ¹H-NMR (CDCl₃): 1,90 (*s*, Me); 3,64 (*s*, CH₂S); 3,90 (*s*, MeO); 3,91 (*s*, MeO); 4,98 (*s*, 1 H, C=CH₂); 5,04 (*s*, 1 H, C=CH₂); 6,85 (*s*, 1 arom. H); 6,88 (*s*, 1 arom. H); 7,85 (*d*, CHNO₂); 8,13 (*d*, CH=CHNO₂).

1,4-Dimethoxy-2-(2-nitroethenyl)-5-(prop-2-enylthio)benzol (**10b**). Wie für **10a** beschrieben, aus 3,60 g (15 mmol) **9b** und 10 ml MeNO₂ (25 min). Zum Filtrieren wurde kaltes ⁱPrOH verwendet: 2,03 g (48%) **10b**. Rötliche Kristalle. Schmp. 111–112° ([14]: 114–115°). ¹H-NMR (CDCl₃): 3,64 (*d*, CH₂S); 3,91 (*s*, MeO); 3,93 (*s*, MeO); 5,20 (*d*, 1 H, C=CH₂); 5,32 (*dd*, 1 H, C=CH₂); 5,83–5,95 (*m*, CH=CH₂); 6,85 (*s*, 1 arom. H); 6,86 (*s*, 1 arom. H); 7,87 (*d*, CHNO₂); 8,13 (*d*, CH=CHNO₂).

1-(Butylthio)-2,5-dimethoxy-4-(2-nitroethenyl)benzol (**10c**). Wie für **10a** beschrieben, aus 2,25 g (8,84 mmol) **9c** und 6 ml MeNO₂ (30 min). Zum Filtrieren wurde kaltes Et₂O verwendet: 2,44 g (93%) **10c**. Erdbeerrote Kristalle. Schmp. 136–137° ([14]: 133–134°). ¹H-NMR (CDCl₃): 0,99 (*t*, Me); 1,55 (*m*, CH₂); 1,75 (*m*, CH₂); 2,98 (*t*, CH₂S); 3,90 (*s*, MeO); 3,95 (*s*, MeO); 6,79 (*s*, 1 arom. H); 6,85 (*s*, 1 arom. H); 7,85 (*d*, CHNO₂); 8,15 (*d*, CH=CHNO₂).

1-[(2,2-Difluoroethyl)thio]-2,5-dimethoxy-4-(2-nitroethenyl)benzol (**10d**). Wie für **10a** beschrieben, aus 4,40 g (16,8 mmol) **9d** und 15 ml MeNO₂ (20 min). Zum Filtrieren wurde kaltes ⁱPrOH verwendet: 4,12 g (81%) **10d**. Orange Kristalle. Schmp. 136–137°. ¹H-NMR (CDCl₃): 3,35 (*dt*, ³J(H,F) = 15, CH₂S); 3,93 (*s*, MeO); 3,95 (*s*, MeO); 5,95 (*tt*, ²J(H,F) = 56, CHF₂); 6,92 (*s*, 1 arom. H); 7,01 (*s*, 1 arom. H); 7,87 (*d*, CHNO₂); 8,11 (*d*, CH=CHNO₂).

1,4-Dimethoxy-2-(2-nitroethenyl)-5-[(2,2,2-trifluoroethyl)thio]benzol (**10e**). Wie für **10a** beschrieben, aus 2,50 g (8,9 mmol) **9e** und 7 ml MeNO₂ (50 min). Zum Filtrieren wurde kalter Et₂O verwendet: 1,81 g (63%) **10e**. Orange Kristalle. Schmp. 127–129°. ¹H-NMR (CDCl₃): 3,58 (*q*, ³J(H,F) = 10, CH₂S); 3,94 (*s*, MeO); 3,95 (*s*, MeO); 6,93 (*s*, 1 arom. H); 7,08 (*s*, 1 arom. H); 7,88 (*d*, CHNO₂); 8,11 (*d*, CH=CHNO₂).

1,4-Dimethoxy-2-[(2-methylpropyl)thio]-5-(2-nitroethenyl)benzol (10f). Wie für **10a** beschrieben, aus 2,0 g (7,86 mmol) **9f** und 5 ml MeNO₂ (30 min). Zum Filtrieren wurde kalter Et₂O verwendet: 1,83 g (78%) **10f**. Orange Kristalle. Schmp. 115–116°. ¹H-NMR (CDCl₃): 1,12 (*d*, Me); 2,01 (*m*, CH); 2,85 (*d*, CH₂S); 3,91 (*s*, MeO); 3,95 (*s*, MeO); 6,78 (*s*, 1 arom. H); 6,85 (*s*, 1 arom. H); 7,84 (*d*, CHNO₂); 8,14 (*d*, CH=CHNO₂).

1-(Benzylthio)-2,5-dimethoxy-4-(2-nitroethenyl)benzol (10g). Wie für **10a** beschrieben, aus 5,11 g (17,7 mmol) **9g** und 12 ml MeNO₂ (30 min). Zum Filtrieren wurde kalter Et₂O verwendet: 3,57 g (61%) **10g**. Orange Kristalle. Schmp. 147–148°. ¹H-NMR (CDCl₃): 3,79 (*s*, MeO); 3,91 (*s*, MeO); 4,21 (*s*, CH₂S); 6,75 (*s*, 1 arom. H); 6,84 (*s*, 1 arom. H); 7,22–7,44 (*m*, 5 arom. H); 7,83 (*d*, CHNO₂); 8,11 (*d*, CH=CHNO₂).

1-[(3-Fluoropropyl)thio]-2,5-dimethoxy-4-(2-nitroethenyl)benzol (10h). Wie für **10a** beschrieben, aus 9,14 g (35,4 mmol) **9h** und 30 ml MeNO₂ (14 min). Zum Filtrieren wurde kaltes ³PrOH verwendet: 10,0 g (94%) **10h**. Gelbe Kristalle. Schmp. 112–113°. ¹H-NMR (CDCl₃): 2,11 (*dm*, ³J(H,F)=27, CH₂CH₂S); 3,13 (*t*, CH₂S); 3,90 (*s*, MeO); 3,95 (*s*, MeO); 4,61 (*dt*, ²J(H,F)=47, CH₂F); 6,85 (*s*, 1 arom. H); 6,86 (*s*, 1 arom. H); 7,85 (*d*, CHNO₂); 8,13 (*d*, CH=CHNO₂).

1-[(4-Fluorobutyl)thio]-2,5-dimethoxy-4-(2-nitroethenyl)benzol (10i). Wie für **10a** beschrieben, aus 1,35 g (4,96 mmol) **9i** und 4 ml MeNO₂ (8 min). Zum Filtrieren wurde kaltes ³PrOH verwendet: 1,35 g (86%) **10i**. Himbeerrote Kristalle. Schmp. 125–126°. ¹H-NMR (CDCl₃): 1,83–2,01 (*m*, CH₂CH₂S, FCH₂CH₂); 3,04 (*t*, CH₂S); 3,90 (*s*, MeO); 3,95 (*s*, MeO); 4,52 (*dt*, ²J(H,F)=47, CH₂F); 6,81 (*s*, 1 arom. H); 6,86 (*s*, 1 arom. H); 7,86 (*d*, CHNO₂); 8,14 (*d*, CH=CHNO₂).

1,4-Dimethoxy-2-(2-nitroethenyl)-5-[[4-(trifluoromethyl)benzyl]thio]benzol (10j). Wie für **10a** beschrieben, aus 4,0 g (11,2 mmol) **9j** und 15 ml MeNO₂ (25 min). Zum Filtrieren wurde kaltes ³PrOH verwendet: 3,63 g (81%) **10j**. Gelborange Kristalle. Schmp. 147–148°. ¹H-NMR (CDCl₃): 3,80 (*s*, MeO); 3,91 (*s*, MeO); 4,24 (*s*, CH₂S); 6,72 (*s*, 1 arom. H); 6,87 (*s*, 1 arom. H); 7,50 (*d*, 2 arom. H); 7,59 (*d*, 2 arom. H); 7,84 (*d*, CHNO₂); 8,11 (*d*, CH=CHNO₂).

1,4-Dimethoxy-2-(2-nitroethenyl)-5-[(2,3,4,5,6-pentafluorobenzyl)thio]benzol (10k). Wie für **10a** beschrieben, aus 1,18 g (3,12 mmol) **9k** und 5 ml MeNO₂ (35 min). Das nach dem Eindampfen erhaltene Öl wurde in 20 ml Et₂O aufgenommen und die Lsg. nacheinander mit 1M HCl, 1M NaOH und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und eingedampft: 1,20 g (81%) **10k**. Oranges hochviskoses Öl. DC (CH₂Cl₂): kleine Verunreinigungen; trotzdem wurde das Produkt ohne Reinigung weiter verwendet. ¹H-NMR (CDCl₃): 3,92 (*s*, 2 MeO); 4,24 (*s*, CH₂S); 6,91 (*s*, 1 arom. H); 6,94 (*s*, 1 arom. H); 7,88 (*d*, CHNO₂); 8,11 (*d*, CH=CHNO₂).

1,4-Dimethoxy-2-[(3-methoxybenzyl)thio]-5-(2-nitroethenyl)benzol (10l). Wie für **10a** beschrieben, aus 5,9 g (ca. 18,5 mmol) **9l** und 25 ml MeNO₂ (25 min). Das nach dem Eindampfen erhaltene Öl kristallisierte nur sehr langsam. Es wurde in 20 ml Et₂O aufgenommen und die Lsg. nacheinander mit 1M HCl, 1M NaOH und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und eingedampft: 6,44 g (96%) **10l**. Oranges hochviskoses Öl. DC (CH₂CO₂): kleine Verunreinigungen; trotzdem wurde das Produkt ohne Reinigung weiter verwendet. ¹H-NMR (CDCl₃): 3,80 (*s*, MeO); 3,81 (*s*, MeO); 3,91 (*s*, MeO); 4,19 (*s*, CH₂S); 6,75–7,00 (*m*, 5 arom. H); 7,21 (*t*, 1 arom. H); 7,88 (*d*, CHNO₂); 8,11 (*d*, CH=CHNO₂).

2,5-Dimethoxy-4-[(2-methylprop-2-enyl)thio]benzoethanamin (11a). Zu einer eisgekühlten Suspension von 0,48 g LiAlH₄ in 15 ml trockenem THF wurden vorsichtig unter Ar 0,34 ml 95–97% H₂SO₄-Lsg. getropft. Nach 10 min tropfte man unter ständiger Eiskühlung eine Lsg. von 0,84 g (2,84 mmol) **10a** in 8 ml THF zu. Dann wurde das Eisbad entfernt und das Gemisch mittels Heissluftföhn 1–2 min zum schwachen Sieden erhitzt. Danach kühlte man wieder stark ab, versetzte vorsichtig mit 2,0 ml ³PrOH, gefolgt von 1,53 ml 2M NaOH. Durch die Zugabe von etwas THF wurde das Gemisch rührbar gehalten. Dann filtrierte man, spülte den Filterkuchen gut mit THF, ³PrOH und wieder THF und dampfte das Filtrat ein. Den Rückstand löste man in 1,0 ml ³PrOH, neutralisierte mit 37% HCl-Lsg. und versetzte das Gemisch mit 30 ml trockenem Et₂O. Die Kristalle wurden abfiltriert, mit Et₂O gespült und getrocknet: 0,61 g (71%) **11a**·HCl. Weisse Kristalle. Schmp. 186–187°. ¹H-NMR (D₂O): 1,69 (*s*, Me); 2,82 (*t*, ArCH₂); 3,08 (*t*, CH₂NH₃⁺); 3,46 (*s*, CH₂S); 3,69 (*s*, MeO); 3,71 (*s*, MeO); 4,67 (*s*, 1 H, C=CH₂); 4,68 (*s*, 1 H, C=CH₂); 6,81 (*s*, 1 arom. H); 6,90 (*s*, 1 arom. H).

2,5-Dimethoxy-4-(prop-2-enylthio)benzoethanamin (11b). Wie für **11a** beschrieben, aus 2,0 g (7,1 mmol) **10b**: 1,21 g (59%) **11b**·HCl. Weisse Kristalle. Schmp. 193–194°. ¹H-NMR (D₂O): 2,87 (*t*, ArCH₂); 3,13 (*t*, CH₂NH₃⁺); 3,50 (*d*, CH₂S); 3,74 (*s*, MeO); 3,75 (*s*, MeO); 4,95–5,06 (*m*, C=CH₂); 5,70–5,82 (*m*, CH=CH₂); 6,87 (*s*, 1 arom. H); 6,96 (*s*, 1 arom. H).

4-(Butylthio)-2,5-dimethoxybenzoethanamin (11c). Wie für **11a** beschrieben, aus 2,4 g (8,1 mmol) **10c**: 1,93 g (78%) **11c**·HCl. Weisse Kristalle. Schmp. 184–185°. ¹H-NMR (D₂O): 0,77 (*t*, Me); 1,31 (*m*, MeCH₂); 1,47 (*m*, CH₂CH₂S); 2,82–2,88 (*m*, CH₂S, ArCH₂); 3,11 (*t*, CH₂NH₃⁺); 3,73 (*s*, 2 MeO); 6,84 (*s*, 1 arom. H); 6,90 (*s*, 1 arom. H).

4-[(2,2-Difluoroethyl)thio]-2,5-dimethoxybenzoethanamin (**11d**). Wie für **11a** beschrieben, aus 4,12 g (13,5 mmol) **10d**: 3,34 g (79%) **11d**·HCl. Weisse Kristalle. Schmp. 206–207°. ¹H-NMR (D₂O): 2,88 (t, ArCH₂); 3,13 (t, CH₂NH₃⁺); 3,23 (dt, ³J(H,F) = 15, CH₂S); 3,73 (s, MeO); 3,77 (s, MeO); 5,91 (tt, ²J(H,F) = 56, CHF₂); 6,88 (s, 1 arom. H); 7,08 (s, 1 arom. H).

2,5-Dimethoxy-4-[(2,2,2-trifluoroethyl)thio]benzoethanamin (**11e**). Wie für **11a** beschrieben, aus 1,81 g (5,6 mmol) **10e**: 0,78 g (42%) **11e**·HCl. Weisse Kristalle. Schmp. 212–213°. ¹H-NMR (D₂O): 2,87 (t, ArCH₂); 3,12 (t, CH₂NH₃⁺); 3,54 (q, ³J(H,F) = 10, CH₂S); 3,72 (s, MeO); 3,76 (s, MeO); 6,88 (s, 1 arom. H); 7,11 (s, 1 arom. H).

2,5-Dimethoxy-4-[(2-methylpropyl)thio]benzoethanamin (**11f**). Wie für **11a** beschrieben, aus 1,80 g (6,05 mmol) **10f**: 0,94 g (51%) **11f**·HCl. Weisse Kristalle. Schmp. 211–212°. ¹H-NMR (D₂O): 0,89 (d, 2 Me); 1,71 (m, CH); 2,75 (d, CH₂S); 2,88 (t, ArCH₂); 3,11 (t, CH₂NH₃⁺); 3,73 (s, MeO); 3,74 (s, MeO); 6,85 (s, 1 arom. H); 6,91 (s, 1 arom. H).

4-(Benzylthio)-2,5-dimethoxybenzoethanamin (**11g**). Wie für **11a** beschrieben, aus 3,45 g (10,4 mmol) **10g**: 2,58 g (73%) **11g**·HCl. Weisse Kristalle. Schmp. 209–210°. ¹H-NMR (D₂O): 2,84 (t, ArCH₂); 3,10 (t, CH₂NH₃⁺); 3,61 (s, MeO); 3,71 (s, MeO); 4,03 (s, CH₂S); 6,77 (s, 1 arom. H); 6,82 (s, 1 arom. H); 7,16–7,22 (m, 5 arom. H).

4-(3-Fluoropropylthio)-2,5-dimethoxybenzoethanamin (**11h**). Wie für **11a** beschrieben, aus 10,0 g (33,2 mmol) **10h**: 7,25 g (71%) **11h**·HCl. Weisse Kristalle. Schmp. 177–178°. ¹H-NMR (D₂O): 1,87 (dm, ³J(H,F) = 27, CH₂CH₂S); 2,86 (t, ArCH₂); 2,94 (t, CH₂S); 3,12 (t, CH₂NH₃⁺); 3,73 (s, MeO); 3,74 (s, MeO); 4,48 (dt, ²J(H,F) = 47, CH₂F); 6,84 (s, 1 arom. H); 6,92 (s, 1 arom. H).

4-[(4-Fluorobutyl)thio]-2,5-dimethoxybenzoethanamin (**11i**). Wie für **11a** beschrieben, aus 1,35 g (4,28 mmol) **10i**: 1,17 g (85%) **11i**·HCl. Weisse Kristalle. Schmp. 172–173°. ¹H-NMR (D₂O): 1,54–1,79 (m, CH₂CH₂S, CH₂FCH₂); 2,89 (m, CH₂S, ArCH₂); 3,13 (t, CH₂NH₃⁺); 3,74 (s, MeO); 3,75 (s, MeO); 4,42 (dt, ²J(H,F) = 47, CH₂F); 6,86 (s, 1 arom. H); 6,94 (s, 1 arom. H).

2,5-Dimethoxy-4-[[4-(trifluoromethyl)benzyl]thio]benzoethanamin (**11j**). Wie für **11a** beschrieben, aus 3,63 g (9,1 mmol) **10j**: 2,34 g (63%) **11j**·HCl. Weisse Kristalle. Schmp. 185–186°. ¹H-NMR (D₂O): 2,82 (t, ArCH₂); 3,07 (t, CH₂NH₃⁺); 3,57 (s, MeO); 3,64 (s, MeO); 4,04 (s, CH₂S); 6,74 (s, 1 arom. H); 6,79 (s, 1 arom. H); 7,22 (d, 2 arom. H); 7,45 (d, 2 arom. H).

2,5-Dimethoxy-4-[(2,3,4,5,6-pentafluorobenzyl)thio]benzoethanamin (**11k**). Wie für **11a** beschrieben, aus 1,20 g (2,85 mmol) **10k**: 0,41 g (33%) **11k**·HCl. Weisse Kristalle. Schmp. 193–194°. ¹H-NMR (D₂O): 2,86 (t, ArCH₂); 3,10 (t, CH₂NH₃⁺); 3,64 (s, MeO); 3,66 (s, MeO); 4,03 (s, CH₂S); 6,83 (s, 1 arom. H); 6,92 (s, 1 arom. H).

2,5-Dimethoxy-4-[(3-methoxybenzyl)thio]benzoethanamin (**11l**). Wie für **11a** beschrieben, aus 6,40 g (17,7 mmol) **10l**: 2,90 g (44%) **11l**·HCl. Weisse Kristalle. Schmp. 209–210°. ¹H-NMR (D₂O): 2,83 (t, ArCH₂); 3,08 (t, CH₂NH₃⁺); 3,58 (s, MeO); 3,61 (s, MeO); 3,67 (s, MeO); 3,96 (s, CH₂S); 6,60 (m, 1 arom. H); 6,73–6,80 (m, 4 arom. H); 7,14 (t, 1 arom. H).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] D. Trachsel, *Helv. Chim. Acta* **2002**, 25, 3019.
- [2] B. Olivier, I. Van Wijngaarden, W. Soudijn, 'Serotonin Receptors and Their Ligands', Elsevier, Amsterdam, 1997.
- [3] B. L. Roth, D. L. Willins, K. Kristiansen, W. K. Kroeze, *The Neuroscientist* **1999**, 5, 254.
- [4] W. K. Kroeze, K. Kristiansen, B. L. Roth, *Curr. Top. Med. Chem.* **2002**, 2, 507.
- [5] G. K. Aghajanian, G. J. Marek, *Neuropsychopharmacology* **1999**, 21, 16S; D. Fiorella, R. A. Rabin, J. C. Winter, *Psychopharmacology* **1995**, 121, 347.
- [6] R. A. Glennon, R. Raghupathi, P. Bartyzel, M. Teitler, S. Leonhardt, *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 734.
- [7] C. Acuña-Castillo, C. Villalobos, P. R. Moya, P. Sáez, B. K. Cassels, J. P. Huidobro-Toro, *Br. J. Pharm.* **2002**, 136, 510.
- [8] D. E. Nichols, A. T. Shulgin, D. C. Dyer, *Life Sci.* **1977**, 21, 569; C. F. Barfknecht, D. E. Nichols, W. J. Dunn, *J. Med. Chem.* **1975**, 18, 208; F. A. B. Aldous, B. C. Barrass, K. Brewster, D. A. Buxton, D. M. Green, R. M. Pinder, P. Rich, M. Skeels, K. J. Tutt, *J. Med. Chem.* **1974**, 17, 1100; R. A. Glennon, R. Young, *Pharmacol. Biochem. Behav.* **1982**, 17, 603; L. N. Domelsmith, T. A. Eaton, K. N. Houk, G. M. Anderson III, R. A. Glennon, A. T. Shulgin, N. Castagnoli Jr., P. A. Kollman, *J. Med. Chem.* **1981**, 24, 1414; R. A. Glennon, S. M. Liebowitz, G. M. Anderson, *J. Med. Chem.* **1980**, 23, 294; P. Jacob III, A. T. Shulgin, *NIDA Res.*

- Monogr.* **1994**, 146, 74; R. A. Glennon, M. Dukat, M. El-Bermawy, H. Law, J. De Los Angeles, M. Teitler, A. King, K. Herrick-Davis, *J. Med. Chem.* **1994**, 37, 1929.
- [9] a) A. P. Monte, D. Marona-Lewicka, M. A. Parker, D. B. Waiscott, D. L. Nelson, D. E. Nichols, *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 2953; b) M. S. Whiteside, D. Kurrasch-Orbaugh, D. Marona-Lewicka, D. E. Nichols, A. Monte, *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, 10, 3301; c) J. J. Chambers, D. M. Kurrasch-Orbaugh, D. E. Nichols, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, 12, 1997; d) J. J. Chambers, D. M. Kurrasch-Orbaugh, M. A. Parker, D. E. Nichols, *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 1003.
- [10] F. G. Boess, I. L. Martin, *Neuropharmacology* **1994**, 33, 275.
- [11] R. A. Glennon, R. Young, J. M. Jacyno, *Biochem. Pharmacol.* **1983**, 32, 1267.
- [12] D. E. Nichols, R. Oberlender, D. J. McKenna, 'Biochemistry and Physiology of Substance Abuse, Volume III', CRC Press, Boca Raton, 1991, S. 1.
- [13] D. E. Nichols, F. Frescas, D. Marona-Lewicka, X. Huang, B. L. Roth, G. A. Gudelsky, J. F. Nash, *J. Med. Chem.* **1994**, 37, 4346.
- [14] A. T. Shulgin, A. Shulgin, 'PiHKAL – A Chemical Love Story', Transform Express, Berkeley, CA, 1995.
- [15] M. A. Parker, D. Marona-Lewicka, V. L. Lucaites, D. L. Nelson, D. E. Nichols, *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 5148.
- [16] F. C. Colpaert, *Pharmacol. Biochem. Behav.* **1999**, 64, 337.
- [17] R. A. Glennon, *Pharmacol. Biochem. Behav.* **1999**, 64, 251.
- [18] M. R. Seggel, M. Y. Yousif, R. A. Lyon, M. Titeler, B. L. Roth, E. A. Suba, R. A. Glennon, *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 1032.
- [19] C. S. Dowd, K. Herrick-Davis, C. Egan, A. DuPre, C. Smith, M. Teitler, R. A. Glennon, *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 3074.
- [20] J. B. Rangisetty, M. Dukat, C. S. Dowd, K. Herrick-Davis, A. DuPre, S. Gadepalli, M. Teitler, C. R. Kelley, N. A. Sharif, R. A. Glennon, *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 3283.
- [21] a) P. Jacob III, G. Anderson III, C. K. Meshul, A. T. Shulgin, N. Castagnoli Jr., *J. Med. Chem.* **1977**, 20, 1235; b) D. E. Nichols, A. T. Shulgin, *J. Pharm. Sci.* **1976**, 65, 1554; c) R. T. Standridge, H. G. Howell, H. A. Tilson, J. H. Chamberlain, H. M. Holava, J. A. Gyls, R. A. Partyka, A. T. Shulgin, *J. Med. Chem.* **1980**, 23, 154.
- [22] A. P. Monte, D. Marona-Lewicka, N. V. Cozzi, D. E. Nichols, *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 3700.
- [23] D. Trachsel, N. Richard, 'Psychedelische Chemie', Nachtschatten Verlag, Solothurn, Schweiz, 2001.
- [24] P. Jacob III, A. T. Shulgin, *J. Med. Chem.* **1983**, 26, 746.

Eingegangen am 6. Dezember 2002