



Doctoral Thesis

## Gallaminderivate als "Affinity Labels" des cholinergischen Rezeptors

**Author(s):**

Graf, Hans

**Publication Date:**

1977

**Permanent Link:**

<https://doi.org/10.3929/ethz-a-000194335> →

**Rights / License:**

[In Copyright - Non-Commercial Use Permitted](#) →

This page was generated automatically upon download from the [ETH Zurich Research Collection](#). For more information please consult the [Terms of use](#).

Diss. ETH Nr. 5968:ex B

GALLAMINDERIVATE ALS "AFFINITY LABELS DES CHOLINERGISCHEN  
REZEPTORS

---



A B H A N D L U N G

zur Erlangung des Titels eines  
Doktors der Naturwissenschaften  
der

EIDGENOESSISCHEN TECHNISCHEN HOCHSCHULE ZUERICH

vorgelegt von

H A N S G R A F

Dipl. Chem. ETH Zürich

geboren am 17. November 1948

von Rehetobel (Kt. Appenzell-Ausserrhoden)

Angenommen auf Antrag von

Prof. Dr. P.G. Waser, Referent

Prof. Dr. R. Schwyzer, Korreferent

1977

Zusammenfassung:

Die Synthese und Eigenschaften von Verbindungen der allgemeinen Struktur  $C_6H_{6-n}[OCH_2CH_2N(CH_3)CH_2CH_2Cl \cdot HCl]_n$ , wobei  $n = 1, 2$  (in Ortho-, Meta- oder Parastellung) oder 3 (in 1,2,3-Stellung) ist, wird beschrieben.

Ausgehend von  $C_6H_{6-n}(OH)_n$  wird direkt oder über den entsprechenden  $\beta$ -Hydroxyäthyläther der  $\beta$ -Chloräthyläther  $C_6H_{6-n}(OCH_2CH_2Cl)_n$  synthetisiert. Nach Substitution des Chlorids durch eine N-2-Hydroxyäthyl-N-methylaminogruppe werden schliesslich mit Thionylchlorid oder Phosphorpentachlorid die gewünschten Produkte hergestellt.

Kinetische Untersuchungen in schwach basischen Pufferlösungen zeigen, dass die 2-Chloräthylaminogruppe zu einem Aziridiniumring zyklisiert, der durch Hydrolyse oder intra- beziehungsweise intermolekulare Reaktion wieder abgebaut wird. Durch Titration wird die Veränderung der Chlorid- und der Aziridiniumionenkonzentrationen in Abhängigkeit von der Zeit bestimmt. Diese Messungen weisen auf intramolekulare Reaktionen zwischen funktionellen Gruppen in Ortho- und in geringerem Masse in Metastellung hin.

Pharmakologische Untersuchungen der synthetisierten Verbindungen am isolierten Nerv-Muskelpräparat in physiologischen Lösungen ergeben erst bei relativ hohen Konzentrationen eine Wirkung auf den cholinergischen Rezeptor. Für eine irreversible Blockierung entsprechend einer festen Bindung am Rezeptor sind so hohe Konzentrationen ( $10^{-2}$  bis  $5 \cdot 10^{-3} M$ ) notwendig, dass eine spezifische Markierung dieses Rezeptors durch die synthetisierten Verbindungen kaum möglich ist.

Abstract:

Compounds of the general structure  $C_6H_{6-n} [OCH_2CH_2N(CH_3)CH_2CH_2Cl.HCl]_n$  where  $n = 1, 2$  (ortho, meta or para) or 3 (in 1,2,3-position) have been synthesized. Starting from the phenols  $C_6H_{6-n}(OH)_n$  the compounds  $C_6H_{6-n}(OCH_2CH_2Cl)_n$  are prepared via the corresponding alcohol. Substitution of the chloride by N-methylaminoethanol and chlorination affords the wanted compound.

Kinetic measurements show cyclisation of the  $\beta$ -chloroethylamine group to aziridinium compounds. The investigations of this reaction show intramolecular reaction between groups in ortho- or metaposition.

Pharmacological investigations of these compounds on isolated nerve-muscle preparations show effects on the cholinergic receptor only in high concentrations. A specific labelling of this receptor seems to be impossible.