

Phenethylamine

Von der Struktur zur Funktion

Daniel Trachsel • David Lehmann • Christoph Enzensperger

Webvorschau:
Phenethylamine - Von der Struktur zur Funktion
Trachsel, Lehmann, Enzensperger



Nachtschatten Science - Die Edition für exakte Wissenschaft
Nachtschatten Verlag · Solothurn

Inhaltsverzeichnis

Vorwort von David E. Nichols	I
Vorwort der Autoren	III
Visuelles Inhaltsverzeichnis	XV
Einleitung	1
Navigation und Aufbau	7
Leitfaden durch die Kapitel	7
Einführung in die Struktur-Aktivitäts-Beziehungen der Phenylalkylamine	11
1. 2-Phenethylamin	17
<i>Exkurs: Naturstoffe mit Phenethylamin-Grundstruktur</i>	23
2. Amphetamin	49
2.1. Von der Geburtsstunde einer unsterblichen Substanz	49
2.2. Der therapeutische Gebrauch heute	58
2.3. Pharmakologische Wirkungen von Amphetamin	59
2.3.1. Physiologische Wirkungen von Amphetamin	59
2.3.2. Zum zentralen Wirkungsmechanismus von Amphetamin	60
2.3.3. Interaktionen und Vergiftungen	62
2.3.4. Die Chiralität entscheidet über die Aktivität	62
2.4. Klandestine Produktion von Amphetamin	64
2.5. Amphetamin: Ein Naturprodukt?	64
3. Aryl-unsubstituierte Phenylalkylamine	67
3.1. N-Alkylsubstituierte Phenylalkylamine	81
3.1.1. Phenylisopropylamine (Amphetamine)	81
3.1.1.1. Methamphetamin	81
3.1.1.2. Weitere N-Alkylamphetamine	93
3.1.2. Phenethylamine	101
3.1.3. Auswahl einiger kommerziell erfolgreicher Substanzen	103
3.2. N,N-Dialkylsubstituierte Phenylalkylamine	107
3.2.1. N,N-Dialkylsubstituierte Phenylisopropylamine (Amphetamine)	107
3.2.2. N,N-Dialkylsubstituierte Phenethylamine	111
3.3. N-Heterosubstituierte Phenylalkylamine	115
3.4. Phenylalkylamine mit in die Seitenkette inkorporierten Heteroatomen	127
3.5. Phenylalkylamine mit Heteroatomen an der Seitenkette	131
<i>Exkurs: Fluor in der Medizinalchemie</i>	145
3.6. α -Substituierte Phenylalkylamine	157
3.7. α,α -Disubstituierte Phenylalkylamine	163

3.8. β -Substituierte Phenylalkylamine	167
3.9. β,β -Disubstituierte Phenylalkylamine	171
3.10. Phenylalkylamine mit variiertes Aminoposition	175
Exkurs: Antidepressiva	181
3.11. Phenylalkylcycloalkylamine	201
Exkurs: Aminoxidasen	209
3.12. Phenylalkylazacycloalkane	223
3.12.1. Aziridine	223
3.12.2. Azetidine	224
3.12.3. Fünfgliedrige Azacyclen	224
3.12.4. Sechsgliedrige Azacyclen	234
3.12.4.1. Piperidine	234
3.12.4.2. Piperazine	246
3.12.4.3. Morpholine	250
3.13. Benzannellierte Cycloalkylamine	259
3.14. Benzannellierte Azacycloalkane	269
3.14.1. Indolin- und Indol-Derivate	269
3.14.2. Tetrahydroisochinoline	271
3.14.3. Cyclophane	273
3.15. AMDA und Abkömmlinge	275
4. Heteroarylalkylamine	289
4.1. Pyrrolylalkylamine	293
4.1.1. 1-Pyrrolylalkylamine	293
4.1.2. 2-Pyrrolylalkylamine	294
4.1.3. 3-Pyrrolylalkylamine	294
4.2. Furanylalkylamine	297
4.2.1. 2-Furanylalkylamine	297
4.2.2. 3-Furanylalkylamine	299
4.3. Thienylalkylamine	301
4.3.1. 2-Thienylalkylamine	301
4.3.2. 3-Thienylalkylamine	306
4.4. Seleniylalkylamine	309
4.5. Tellurolylalkylamine	311
4.6. Imidazolylalkylamine	313
4.6.1. 1-Imidazolylalkylamine	314
4.6.2. 2-Imidazolylalkylamine	315
4.6.3. 4(5)-Imidazolylalkylamine	315
4.7. Oxazolylalkylamine	321
4.8. Thiazolylalkylamine	323
4.9. Isoxazolylalkylamine	325
4.10. Isothiazolylalkylamine	331
4.11. Pyridylalkylamine	333
4.11.1. 2-Pyridylalkylamine	333
4.11.2. 3-Pyridylalkylamine	334

4.11.3. 4-Pyridylalkylamine	335
4.12. Diazinylalkylamine	337
Exkurs: Bioisosterie	339

5. Ersatz des Arylteils durch nichtaromatische Reste **347**

5.1. Alkylamine	347
5.2. Alicyclische Alkylamine	349
5.3. Metallocene	353

6. Monosubstituierte Phenylalkylamine **357**

6.1. 2-Substituierte Phenylalkylamine	363
6.1.1. Ein paar erwähnenswerte Verbindungen	364
6.1.2. 2-Substituierte Phenoxyalkylamine als Betablocker	368
6.2. 3-Substituierte Phenylalkylamine	375
6.2.1. Ein paar erwähnenswerte Verbindungen	377
6.2.2. Fenfluramin und seine Derivate	378
6.2.2.1. Die Entdeckung von Fenfluramin	379
6.2.2.2. Wirkmechanismus und Nebenwirkungen von Fenfluramin	381
6.2.2.3. Der 5-HT _{2C} -Rezeptor und die Nahrungsaufnahme	384
6.2.2.4. Weitere strukturelle Ableitungen von Fenfluramin	385
6.2.3. Weitere 3-substituierte Phenylalkylamine	389
6.2.3.1. Adrenerge Verbindungen	389
6.2.3.2. Schlanke Moleküle imitieren Morphin	390
6.2.3.3. Verschiedenes	392
6.3. 4-Substituierte Phenylalkylamine	401
6.3.1. Natürlich vorkommende 4-substituierte Phenylalkylamine	401
6.3.2. Übersicht der 4-substituierten Phenylalkylamine	402
6.3.3. Die 4-Methoxyphenylalkylamine	407
6.3.4. Serotonerge Agentien	410
6.3.5. 4-Substituierte Phenylalkylamine als 5-HT _{2A} -Rezeptorantagonisten	415
6.3.6. Beta-Keto-Funktionalisierung (bk-Verbindungen)	416
6.3.7. MAO-Inhibitoren	418
6.3.8. Anorektika	419
6.3.9. Mit Beta-Rezeptoren interagierende Derivate	424
6.3.10. Weitere Modifikationen	427
Exkurs: Anorektika	437

7. Disubstituierte Phenylalkylamine **459**

7.1 2,3-Disubstituierte Phenylalkylamine	465
7.1.1. Auswahl einiger 2,3-disubstituierter Phenylalkylamine	466
7.2. 2,4-Disubstituierte Phenylalkylamine	475
7.2.1. Auswahl einiger 2,4-disubstituierter Phenylalkylamine	477
7.3. 2,5-Disubstituierte Phenylalkylamine	489
7.3.1. Die klassischen Vertreter 2C-H, 2,5-DMA und 4C-H	489

7.3.2. N-Alkylierungen	492
7.3.3. Rigidisierungen der 2,5-disubstituierten Phenylalkylamine	494
7.3.3.1. Rigidisierung der Methoxygruppen	495
7.3.3.2. Rigidisieren der Seitenkette	504
7.3.3.3. Kombinierte Rigidisierung der Seitenkette und einer Methoxygruppe	505
7.3.4. Ersatz der MeO-Gruppen	507
7.3.5. Übersicht weiterer Derivate	510
7.3.6. Anderweitige strukturelle Abwandlungen	512
Exkurs: Drug Discrimination	521
7.4. 2,6-Disubstituierte Phenylalkylamine	531
7.4.1. 2,6-Dimethoxyphenylalkylamine	531
7.4.2. Weitere 2,6-disubstituierte Derivate	533
7.5. 3,4-Disubstituierte Phenylalkylamine	541
7.5.1. Die Bedeutung des Dopamins	541
7.5.2. Die Bedeutung des Norepinephrins (Noradrenalin)	545
7.5.3. Die Bedeutung des Epinephrins (Adrenalin)	547
7.5.4. Übersicht der einfachen 3,4-disubstituierten Phenylalkylamine ohne die 3,4-Methylenedioxyphenylalkylamine	549
7.5.4.1. Ein paar erwähnenswerte Derivate	552
7.5.5. Übersicht der einfachen 3,4-Methylenedioxyphenylalkylamine	555
7.5.6. Das einzigartige MDMA	557
7.5.6.1. Einleitung	557
7.5.6.2. Die Geschichte und das Vorkommen von MDMA	558
7.5.6.3. Neuronale Wirkmechanismen, Neurotoxizität und physiologische Nebenwirkungen	562
7.5.6.4. Die Enantioselektivität von MDMA	567
7.5.6.5. Der Metabolismus von MDMA	572
7.5.6.6. Und die (psycho)pharmakologische Wirkung sowie Enantioselektivität im Menschen?	574
7.5.6.7. MDMA als Entaktogen – eine eigenständige Substanzklasse	576
7.5.6.8. Das therapeutische Potenzial von MDMA	577
7.5.7. Weitere strukturelle Modifikationen der 3,4-Methylenedioxy-Derivate	578
7.5.7.1. N-Substitution	578
7.5.7.2. Alkylierung am α -Kohlenstoff	580
7.5.7.3. Substitution am β -Kohlenstoff	582
7.5.7.4. Modifikation der Dioxolgruppe	587
7.5.7.5. Verschieben der Aminoposition	593
7.5.7.6. Substituenten an Aromaten	594
7.5.7.7. Modifikationen der Seitenkette	594
7.5.7.8. Ersatz der Aryleinheit	598
7.5.7.9. Diverses	598
7.5.8. Sonstige 3,4-disubstituierte Arylalkylamine	599
Exkurs: Monoamintransporter	615
7.6. 3,5-Disubstituierte Phenylalkylamine	631

7.6.1. Auswahl einiger 3,5-disubstituierter Phenylalkylamine	631
--	-----

8. Trisubstituierte Phenylalkylamine **639**

8.1. 2,3,4-Trisubstituierte Phenylalkylamine	653
8.1.1. Ein paar erwähnenswerte Verbindungen	654
8.2. 2,3,5-Trisubstituierte Phenylalkylamine	663
8.3. 2,3,6-Trisubstituierte Phenylalkylamine	669
8.4. 3,4,5-Trisubstituierte Phenylalkylamine	673
8.4.1. Mescaline: Die Mutter der psychedelischen Phenethylamine	673
8.4.1.1. Chemie des Mescalins	675
8.4.1.2. Mescaline im Mensch und Tier	676
8.4.1.3. Die subjektiven Effekte im Menschen	680
8.4.1.4. Der Zauberkaktus aus der Neuen Welt wird ein psychedelischer Katalysator für die Menschheit	681
8.4.2. N-Substitution in Mescaline	692
8.4.3. Variation der Kettenlänge von Mescaline und weitere α,β -Modifikationen	694
8.4.4. Heteroatome an/in der Seitenkette von Mescaline	697
8.4.5. Variation der Amino-Position in Mescaline	697
8.4.6. Deuterierung von Mescaline	698
8.4.7. Rigide Analoga von Mescaline	699
8.4.8. Mescalinanaloga: Alkoxymodifikationen im Arylteil	702
8.4.8.1. Bemerkungen zu den Struktur-Aktivitäts-Beziehungen	704
8.4.8.2. Homo-Scaline	704
8.4.8.3. Meta-Scaline, Asymb-Scaline, Symb-Scaline und Tris-Scaline	718
8.4.9. Mescalinanaloga: Alkylthiomodifikationen im Arylteil (Thio-Scaline)	723
8.4.9.1. Homo-4-thio-Scaline	726
8.4.9.2. Homo-3-thio-Scaline	728
8.4.9.3. Thiometascaline	731
8.4.9.4. Thioasymb-Scaline	732
8.4.9.5. Thiosymb-Scaline und Thiotris-Scaline	733
8.4.10. Die 3C-Derivate der Scaline	734
8.4.11. Weitere 3,4,5-trisubstituierte Derivate	740
8.5. 2,4,5-Trisubstituierte Phenylalkylamine	757
8.5.1. Die Interaktion mit dem Serotonin-5-HT _{2A} -Rezeptor	757
8.5.2. Definition der 2C- und 3C-Derivate (Terminologie)	760
8.5.3. 4-Alkyl-2,5-dimethoxyphenethylamine (2C-R- oder 2C-Alkylderivate)	763
8.5.4. 4-Alkyl-2,5-dimethoxyamphetamine (DOR-Derivate)	772
8.5.5. 4-Alkyloxy-2,5-dimethoxyphenethylamine (2C-O-Derivate)	781
8.5.6. 4-Alkyloxy-2,5-dimethoxyamphetamine (MRM-Derivate)	784
8.5.7. 4-Alkylthio-2,5-dimethoxyphenethylamine (2C-T-Derivate)	787
8.5.8. 4-Alkylthio-2,5-dimethoxyamphetamine (ALEPH-Derivate)	795
8.5.9. 4-Halo-2,5-dimethoxyphenethylamine (2C-X-Derivate)	797
8.5.10. 4-Halo-2,5-dimethoxyamphetamine (DOX-Derivate)	799

8.5.11. Weitere 4-heteroatoms substituierte 2,5-Dimethoxyphenethylamine	801
8.5.12. Weitere 4-heteroatoms substituierte 2,5-Dimethoxyamphetamine	803
8.5.13. 4-Arylsubstituierte 2,5-Dimethoxyphenethylamine (2C-BI-Derivate)	806
8.5.14. Die Enantioselektivität der 2,4,5-trisubstituierten α -Methylphenethylamine	807
8.5.15. Gegenüberstellung der 2C- und 3C-Derivate	808
8.5.16. Und die 1C-Derivate? 2,4,5-trisubstituierte Benzylamine	811
8.5.17. Metabolismus der 2,4,5-trisubstituierten Phenylalkylamine	812
8.5.18. Psychedelika des Phenethylamintyps: Was sind ihre strukturellen Anforderungen?	815
8.5.19. Lipophilie und Bindungseigenschaften der 2,4,5-trisubstituierten Phenylalkylamine am 5-HT _{2A} -Rezeptor	816
8.5.20. Funktionelle Selektivität der 2,4,5-trisubstituierten Phenylalkylamine	818
8.5.21. Modifikation der 2,5-Dimethoxysubstituenten	820
8.5.22. Weitere Modifikationen der 2,4,5-Arylsubstituenten	826
8.5.23. Arylmodifikationen an Methylendioxyphenylalkylaminen	828
8.5.24. 4C-Derivate und α,α -disubstituierte Phenethylamine	831
8.5.25. Substituenten in der β -Position von 2,4,5-trisubstituierten Phenylalkylaminen	833
8.5.26. N-Substitution von 2,4,5-trisubstituierten Phenylalkylaminen	834
8.5.27. Rigide Analoga: Über strukturelle Modifikation der Liganden hin zu einem 5-HT _{2A} -Rezeptormodell	845
8.5.27.1. Konformelle Untersuchungen an der Ethylaminseitenkette	845
8.5.27.2. Konformationelle Fixierung der MeO-Gruppen	850
8.5.27.3. Zur Nomenklatur der alkyloxyrigidierten Phenylalkylamine	862
8.5.27.4. Ein fataler Schritt: aus dem Labor direkt in den Menschen	865
8.5.28. Sonstige 2,4,5-trisubstituierte Phenylalkylamine	866
8.6. 2,4,6-Trisubstituierte Phenylalkylamine	881
8.6.1. Die Pseudo-Verbindungen (Ψ -Derivate)	881
8.6.2. Weitere 2,4,6-trisubstituierte Phenylalkylamine	889
8.6.3. Rigidisierte 2,4,6-trisubstituierte Phenylalkylamine	890
9. Tetrasubstituierte Phenylalkylamine	893
9.1. 2,3,4,5-Tetrasubstituierte Phenylalkylamine	897
9.2. 2,3,4,6-Tetrasubstituierte Phenylalkylamine	919
9.3. 2,3,5,6-Tetrasubstituierte Phenylalkylamine	927
10. 2,3,4,5,6-Pentasubstituierte Phenylalkylamine	933
10.1. Die Suche nach potenziell aktiven Substrukturen	933
10.2. Übersicht weiterer pentasubstituierter Derivate	939
10.3. Exotische Phenylalkylamine in Meeresbewohnern	942
<i>Exkurs: Aspekte der molekularen Pharmakologie</i>	947

Stichwortverzeichnis	969
----------------------	-----

Übersicht der Exkurse

<i>Naturstoffe mit Phenethylamin-Grundstruktur</i>	23
<i>Fluor in der Medizinalchemie</i>	145
<i>Antidepressiva</i>	181
<i>Aminoxidasen</i>	209
<i>Bioisosterie</i>	339
<i>Anorektika</i>	437
<i>Drug Discrimination</i>	521
<i>Monoamintransporter</i>	615
<i>Aspekte der molekularen Pharmakologie</i>	947

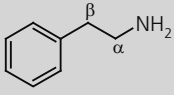
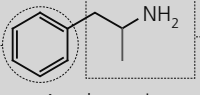
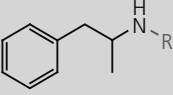
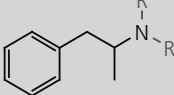
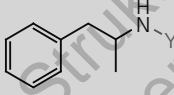
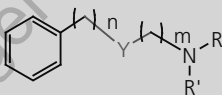
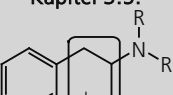
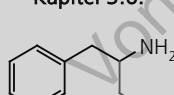
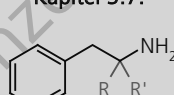
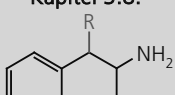
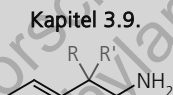
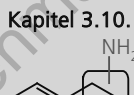

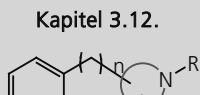
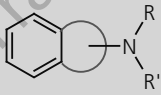
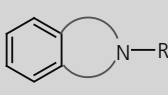
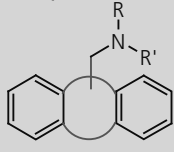
Webvorschau:
Phenethylamine - Von der Struktur zur Funktion
Trachsel, Lehmann, Enzensperger

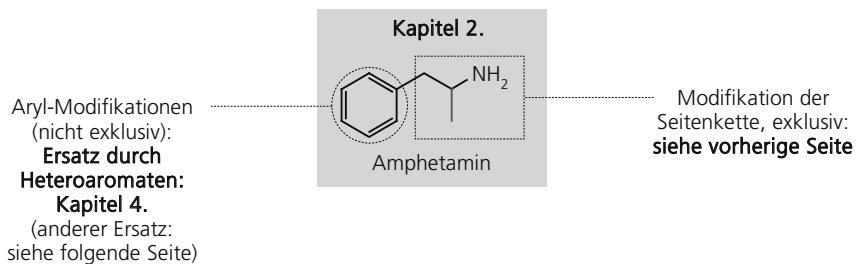
Webvorschau:
Phenethylamine - Von der Struktur zur Funktion
Trachsel, Lehmann, Enzensperger

Visuelles Inhaltsverzeichnis

Auf den folgenden Seiten sind die Kapitel in repräsentativer Struktur aufgelistet. Dies soll die raschere Navigation ausgehend von der chemischen Struktur hin zum entsprechenden Kapitel fördern. Hat jemand eine Struktur, jedoch nicht den Namen dazu, dann lässt sich so das entsprechende Kapitel schnell finden. Der hell dargestellte Teil entspricht der strukturellen Variation. Der Einfachheit halber wurde jeweils nur ein Typ, d.h. mit festgelegter Seitenkette, schwarz gezeichnet. Diese kann jedoch in den meisten Fällen ebenfalls variieren (z.B. Phenethylamin- oder Amphetamin-Typ).


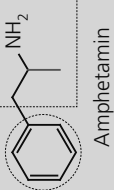
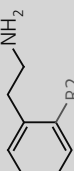
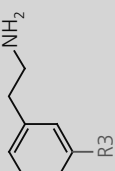

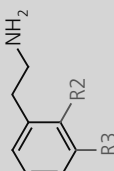
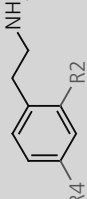
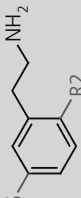
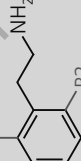

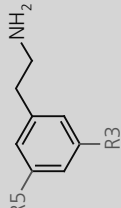
Webvorschau:
Phenethylamine - Von der Struktur zur Funktion
Trachsel, Lehmann, Enzensperger

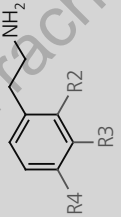
<p>Kapitel 1.</p>  <p>2-Phenethylamin</p> <p style="text-align: center;">↓ α-Me einführen</p>			
<p>Kapitel 2.</p>  <p>Amphetamin</p>		<p>Modifikation der Seitenkette, exklusiv: Kapitel 3.</p>	
<p>Aryl-Modifikationen (nicht exklusiv): siehe folgende Seiten</p>			
<p>Kapitel 3.1.</p>  <p><i>N</i>-Alkylsubstituierte Phenylalkylamine</p>	<p>Kapitel 3.2.</p>  <p><i>N,N</i>-Dialkylsubstituierte Phenylalkylamine</p>	<p>Kapitel 3.3.</p>  <p><i>N</i>-Heterosubstituierte Phenylalkylamine</p>	<p>Kapitel 3.4.</p>  <p>Heteroatome in der Seitenkette</p>
<p>Kapitel 3.5.</p>  <p>Heteroatome an der Seitenkette</p>	<p>Kapitel 3.6.</p>  <p>α-Substituierte Phenylalkylamine</p>	<p>Kapitel 3.7.</p>  <p>α,α-Disubstituierte Phenylalkylamine</p>	<p>Kapitel 3.8.</p>  <p>β-Substituierte Phenylalkylamine</p>
<p>Kapitel 3.9.</p>  <p>β,β-Disubstituierte Phenylalkylamine</p>	<p>Kapitel 3.10.</p>  <p>Variation der Aminoposition</p>	<p>Kapitel 3.11.</p>  <p>Phenylalkylcyclo- alkylamine</p>	<p>Kapitel 3.12.</p>  <p>Phenylalkylaza- cycloalkane</p>
<p>Kapitel 3.13.</p>  <p>Benzannelierte Cycloalkylamine</p>	<p>Kapitel 3.14.</p>  <p>Benzannelierte Azacycloalkane</p>	<p>Kapitel 3.15.</p>  <p>AMDA und Derivate</p>	

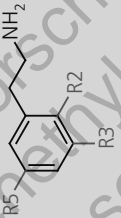


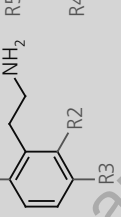
<p>Kapitel 4.1.</p> <p>Pyrrolylalkylamine</p>	<p>Kapitel 4.2.</p> <p>Furalalkylamine</p>	<p>Kapitel 4.3.</p> <p>Thienylalkylamine</p>	<p>Kapitel 4.4.</p> <p>Selenienylalkylamine</p>
<p>Kapitel 4.5.</p> <p>Telluroylalkylamine</p>	<p>Kapitel 4.6.</p> <p>Imidazolylalkylamine</p>	<p>Kapitel 4.7.</p> <p>Oxazolylalkylamine</p>	<p>Kapitel 4.8.</p> <p>Thiazolylalkylamine</p>
<p>Kapitel 4.9.</p> <p>Isoxazolylalkylamine</p>	<p>Kapitel 4.10.</p> <p>Isothiazolylalkylamine</p>	<p>Kapitel 4.11.</p> <p>Pyridylalkylamine</p>	<p>Kapitel 4.12.</p> <p>Diazinylalkylamine</p>

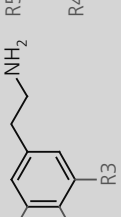
Webvorschau: Von der Struktur zur Funktion
Phenethylamine, Erntensberger
Trachsel, Lehmann

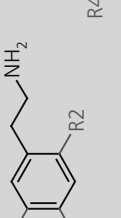
<p>Kapitel 5.</p>  <p>Ersatz des Aryl-Teils durch Nicht-Aromaten</p>	<p>Kapitel 2.</p>  <p>Amphetamin</p>	<p>Aryl-Modifikationen (nicht exklusiv): Ersatz durch Nicht-Aromaten: Kapitel 5.</p>	<p>Modifikation der Seitenkette, exklusiv: siehe vorherige Seiten</p>
<p>⇔</p>			
<p>↓</p>			
<p>Aryl-substituierte Derivate: Kapitel 6. - 10. (anderer Ersatz: siehe vorhergehende Seite)</p>			
<p>Kapitel 6.1.</p>  <p>2-Substituierte Phenylalkylamine</p>	<p>Kapitel 6.2.</p>  <p>3-Substituierte Phenylalkylamine</p>	<p>Kapitel 6.3.</p>  <p>4-Substituierte Phenylalkylamine</p>	
<p>Kapitel 7.1.</p>  <p>2,3-Disubstituierte Phenylalkylamine</p>	<p>Kapitel 7.2.</p>  <p>2,4-Disubstituierte Phenylalkylamine</p>	<p>Kapitel 7.3.</p>  <p>2,5-Disubstituierte Phenylalkylamine</p>	<p>Kapitel 7.4.</p>  <p>2,6-Disubstituierte Phenylalkylamine</p>
<p>Kapitel 7.5.</p>  <p>3,4-Disubstituierte Phenylalkylamine</p>	<p>Kapitel 7.6.</p>  <p>3,5-Disubstituierte Phenylalkylamine</p>		

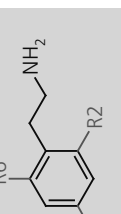
Kapitel 8.1.

 2,3,4-Trisubstituierte Phenylalkylamine

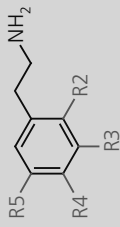
Kapitel 8.2.

 2,3,5-Trisubstituierte Phenylalkylamine

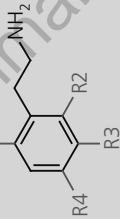
Kapitel 8.3.

 2,3,6-Trisubstituierte Phenylalkylamine

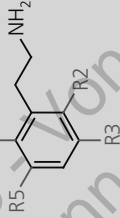
Kapitel 8.4.

 3,4,5-Trisubstituierte Phenylalkylamine

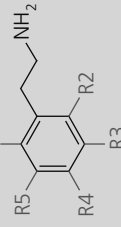
Kapitel 8.5.

 2,4,5-Trisubstituierte Phenylalkylamine

Kapitel 8.6.

 2,4,6-Trisubstituierte Phenylalkylamine

Kapitel 9.1.

 2,3,4,5-Tetrasubstituierte Phenylalkylamine

Kapitel 9.2.

 2,3,4,6-Tetrasubstituierte Phenylalkylamine

Kapitel 9.3.

 2,3,5,6-Tetrasubstituierte Phenylalkylamine

Kapitel 10.

 2,3,4,5,6-Pentasubstituierte Phenylalkylamine

Webvorschau Chemie von Dr. Frankmann & Co. Struktur zur Funktion
 Trachselmann & Co. Chemiensperger

Navigation und Aufbau

In diesem Werk werden mehr als 2300 verschiedene Substanzen präsentiert. Beim Zusammentragen der immensen Literaturfülle wurde schnell ersichtlich, dass mit sehr unterschiedlichen chemischen Strukturen ähnliche pharmakologische Wirkungen erzielt werden können. Umgekehrt können zwei chemisch sehr verwandte Substanzen stark unterschiedliche Wirkprofile besitzen. Die einzig logische Strategie für das Erfassen dieser Materialfülle schien uns schließlich die chemische Struktur der Moleküle selbst. Es soll dem Wissensaufbau entgegenkommen, die schnelle Navigation fördern und Nachschlagemöglichkeiten vereinfachen. Dieser Aufbau hat auch zur Folge, dass manche Verbindungen mehrmals in verschiedenen Kapiteln auftauchen können, um – wo sinnvoll – die Information in einen Kontext zu stellen. In solchen Fällen sind Querverweise Navigationshilfen, um die gewünschte Information zu finden. Die Informationsdichte der einzelnen Kapitel variiert zum Teil deutlich, da nicht alle Substanzen im gleichen Umfang untersucht wurden oder sich ihre gesellschaftliche Relevanz deutlich unterscheidet. Auf das Gegenüberstellen struktureller Zusammenhänge wurde besonders Wert gelegt. So zeigen Schemen grob den Einfluss der chemischen Struktur beispielsweise auf Affinitäten, Wirkstärke, Selektivität, aber auch den Einfluss auf die Ebene der menschlichen Wahrnehmung selbst. Weiter wird der Leser zwischendurch auf neue, bis anhin völlig unbekannte Strukturen hingewiesen. Dies soll zeigen, welche medizinisch-chemischen Möglichkeiten noch offen und unerforscht sind und welche Fragen bis anhin unbeantwortet blieben.

Der Leser findet, damit er in der enormen Datenmenge nicht untergeht, jeweils zu Beginn eines Hauptkapitels grob skizziert die strukturellen Zusammenhänge, die strukturellen Untergruppen und je nachdem einen kurzen historischen Einblick. Am Ende eines Unterkapitels ist, wo für notwendig erachtet, eine kurze Zusammenfassung der zuvor detailliert besprochenen Materie zu finden, und mancherorts wurde sie mit einer grafischen Übersicht zur qualitativen Struktur-Aktivitätsbeziehung ergänzt.

Leitfaden durch die Kapitel

Verbindungen, die am Phenyl-Ring keine Reste tragen, werden zuerst aufgeführt (Kapitel 1–3), dann folgen Heteroarylalkylamine (Kapitel 4), das Weglassen des Phenyl-Rings (Kapitel 5) und schließlich Substanzen mit sukzessiv steigender Anzahl an Aryl-Substituenten (Kapitel 6–10):

Das **Kapitel 1** ist der allen zugrundeliegenden Struktur und dem Namensgeber – dem **Phenethylamin** selbst – gewidmet. Der anschließende **Exkurs** über **Naturstoffe** legt dar, wie vielfältig die Natur Phenethylamin-Strukturen konstruiert hat. Nebst den für das Funktionieren des Menschen wichtigen Aminosäuren und Botenstoffen existieren relativ unbekannt, aber nicht minder spannende Moleküle aus Flora und Fauna.

Eine zweite, gewichtige Grundstruktur erhält man durch das Hinzufügen einer einzel-

nen Methylgruppe: **Amphetamin**. Für welche Menschen diese kleine Strukturvariation von Nutzen war und ist, hinterfragt **Kapitel 2** über die Geschichte des Amphetamins. Seine Wirkungen, der gesellschaftliche Missbrauch und sein zähes Überleben auf dem Pharmamarkt – seit bald hundert Jahren in immer wieder wechselnden Indikationen – werden historisch aufgerollt.

Die möglichen Änderungen an der Seitenkette von Phenethylamin und Amphetamin werden im **Kapitel 3** dargelegt. Eine detaillierte Übersicht dieser **Aryl-unsubstituierten Phenylalkylamine** folgt in der Einleitung von Kapitel 3. Es zeigt Schritt für Schritt die Variationen auf, die an diesen Positionen möglich sind. Geringe Veränderungen, wie das Hinzufügen einer *N*-Methylgruppe hin zu Metamphetamin, einem der ersten chemischen Appetitzügler, sowie komplexere Strukturen wie 2-Phenyl-2-(2-piperidyl)essigsäuremethyl-ester, besser bekannt als Ritalin[®], werden dort zusammen mit vielen weiteren (rund 500) Molekülen behandelt.

Fluor ist in der **Medizinalchemie** omnipräsent – und wird möglicherweise unterschätzt. Deshalb wird diesem Helfer eigens ein **Exkurs** gewidmet. Denn auch am Phenethylamin-Gerüst zeigt Fluor Veränderungen, bietet Möglichkeiten und eröffnet Chancen, die kein anderes Element bewerkstelligen kann, auch nicht die verwandten Halogene.

Der **Exkurs** über **Antidepressiva** fasst die Geschichte der medizinalchemischen Entwicklung der Medikamente gegen Depressionen zusammen: Die strukturellen Iterationen, die zu immer besseren Medikamenten führten, werden in chronologischer Weise besprochen, von den Wirkungsweisen der ersten Stimmungsaufheller bis zu den Mechanismen der modernen Antidepressiva und der aktuellen Debatte um ihren Off-Label-Gebrauch. Die Wirkweise der Monoaminoxidase und (MAO)-Inhibitoren sowie anderer Aminoxidasen wird im **Exkurs** zu den **Aminoxidasen** erläutert.

Kapitel 4 beschreibt **Heteroarylalkylamine**: Über 100 Verbindungen, bei welchen der Phenyl-Ring durch ein Heteroaryl-System ohne Substituenten ersetzt wurde – d.h. Aromaten, die nicht ausschließlich Kohlenstoff und Wasserstoffe enthalten –, sind beschrieben. Die zwölf Unterkapitel ebnen den Weg für den anschließenden **Exkurs** über **Bioisosterie**. Dieser beschreibt das in der Medizinalchemie gebräuchliche Konzept, Atome oder funktionelle Gruppen mit zu ähnlicher Wirkung führenden Atomen und Molekülgruppen zu ersetzen, um damit ein optimiertes Wirkprofil zu erhalten.

Was passiert, wenn man den Phenylring zu aliphatischen Systemen zerstückelt oder ganz weglässt, erfährt man in **Kapitel 5, Ersatz des Aryl-Teils** (rund 30 Substanzen).

Drei Möglichkeiten existieren, einen einzelnen (griech. *monos*, „allein, einzig“) Substituenten am Phenylring zu platzieren. Dementsprechend ist **Kapitel 6, Aryl-monosubstituierte Phenylalkylamine**, in drei Unterkapitel gegliedert: 2-, 3- und 4-substituierte Phenylalkylamine. Aus dieser Gruppe (mehr als 300 Substanzen) sind einige Medikamente entstanden, darunter auch das Anorektikum Fenfluramin.

Mit einem gesellschaftlichen und historischen Fokus werden die verschiedensten appetithemmenden Moleküle porträtiert. In einem anschließenden **Exkurs** über **Anorektika** wird demonstriert, wie sich die Geschichte in den letzten Dekaden wiederholte: gefeierte Marktzulassung, Auftreten gravierender gesundheitlicher Probleme und schließlich Verbot der Substanzen. Dennoch führen einige dieser Schlankmacher nach wie vor ein Schattendasein.

Die immense Anzahl von knapp 600 der Kombinationen der **Aryl-disubstituierten Phenylalkylamine** beschreibt **Kapitel 7**. Sechs Unterkapitel stehen für sechs verschiedene Substitutionsmuster. Epinephrin (Adrenalin), Norepinephrin und Dopamin sind für die menschliche Psyche von entscheidender Wichtigkeit. Strukturell verwandt und der wohl prominenteste artifizielle Vertreter dieses Kapitels ist MDMA (Ecstasy), obwohl dort noch hunderte weitere Verbindungen beschrieben sind. Um neue Substanzen im Tier nach ihrer Wirkung klassifizieren zu können, gibt es relativ genaue Methoden, die im **Exkurs** über **Drug Discrimination** demonstriert werden. Viele der in diesem Buch aufgezeigten Substanzen interagieren mit Transportern, die Neurotransmitter durch die Zellwand zwischen dem Zellinneren und Zelläußeren hindurchschleusen. Der **Exkurs** über **Monoamin-Transporter** erläutert dies.

Nicht zuletzt durch die sehr große Anzahl an untersuchten Molekülen gehören die **Aryl-trisubstituierten Phenylalkylamine** zu den wichtigsten und vielschichtigsten. **Kapitel 8**, das in sechs Unterkapitel unterteilt wurde, enthält über 600 Moleküle. Mescaline, als deren Urahne, war das erste isolierte Psychedelikum der Menschheit und förderte indirekt hundert Jahre nachkommen. Generationen von Chemikern spielten mit diesen Gerüsten, indem sie die chemischen Substituenten variierten. Vor allem Verbindungen mit einem 2,4,5-Substitutionsmuster wurden – auch in Selbstversuchen zur Wirkung – intensiv erforscht. Dies führte zu potenten psychedelischen Verbindungen wie zum Beispiel DOM oder 2C-B.

Durch das Anbringen von vier Aryl-Substituenten lassen sich insgesamt vier verschiedene Substitutionsmuster erzielen; sie sind im **Kapitel 9, Aryl-tetrasubstituierte Phenylalkylamine**, besprochen. Rund 130 Substanzen wurden zusammengetragen, und Überlegungen, in bereits aktive, niedersubstituierte Phenylalkylamine einen weiteren Substituenten einzufügen, werden diskutiert.

Es existieren rund 40 Phenylalkylamine, die den Aryl-Ring komplett substituiert haben. Es bestehen sogar Phenethylamin-Naturstoffe mit einer Pentasubstitution, sie sind in **Kapitel 10, Aryl-pentasubstituierte Phenylalkylamine**, zusammengestellt.

Zu guter Letzt erklärt ein umfangreicher **Exkurs** über die **Aspekte der molekularen Pharmakologie** oft verwendete Begriffe wie Rezeptor, Antagonist, Agonist, GPCR etc. und erläutert deren Zusammenhänge bei der biochemischen Informationsweiterleitung: die Prinzipien der Kommunikation zwischen Rezeptoren und Liganden sowie biochemische Kaskaden der beteiligten Zellen.

Exkurs: Antidepressiva

Depression – eine Volkskrankheit

Depressionen gehören zu den häufigsten Krankheiten überhaupt [1-3]. Das Risiko, während der Lebenszeit an einer Depression zu erkranken, liegt für Frauen, je nach Quelle, zwischen 10 und 25%, und für Männer zwischen 5 und 12% [2]. Mit diesen geschätzten Werten werden allein in den USA jährliche Kosten in der Größenordnung von 100 Milliarden USD verursacht. Während der volkswirtschaftliche Schaden beziffert werden kann, lassen sich die Leiden der Betroffenen nicht in Zahlen fassen [2].

Die Gruppe der Patienten mit schweren Depressionen weist eine Selbstmordrate von 5–10% auf, viel mehr als bei jeder anderen psychischen Störung. Für Patienten mit einer schweren schizophrenen Störung wird eine Selbstmordrate von 2% angegeben. Eine Depression hat weitreichende psychische und physische Folgen. Zur Feststellung des Schweregrades einer Depression dient eine Art Fragebogen, der den Namen *Hamilton depression scale* trägt. Die Symptome äußern sich durch vermindertes Interesse an Aktivitäten und Freudlosigkeit. Zu Niedergeschlagenheit und Verstimmung kommen oft Müdigkeit, Energieverlust und Gefühle von Wertlosigkeit. Angstzustände und Gedanken an Tod und Selbstmord sind typisch für diese Krankheit. Die physischen Auswirkungen, um nur einige zu nennen, reichen von Kopf-, Nacken- und Kreuzschmerzen bis hin zu Herzbeschwerden und Verdauungsstörungen.



Abb. 1. *Melencolia 1*, Kupferstich von *Albrecht Dürer* (1514), ein Sinnbild für Schwermut und Traurigkeit.

Schon seit dem Altertum versuchten Schamanen, Mediziner und Wissenschaftler ein geeignetes Mittel zu finden, um Schwermütige zu behandeln. Je nach Epoche kamen Mixturen aus Pflanzen, Alkohol und Opium zum Einsatz. Es würde den Rahmen dieses Exkurses sprengen, eine Übersicht der antidepressiv wirkenden Pflanzen zu geben. Der vielleicht bekannteste pflanzliche Vertreter ist das Johanniskraut, dessen Wirksamkeit systematisch untersucht wurde [4]. Ein Review-Artikel fasst 2009 zusammen [5]: „*St. John's wort superior to placebo and similar to antidepressants for major depression but with fewer side effects.*“^{a)}

Ohne wissenschaftliche Kenntnisse wurde früher auch lithiumhaltiges Mineralwasser als stimmungsstabilisierend angepriesen und verwendet. Welches Mittel wirklich das erste Antidepressivum war, lässt sich diskutieren, da auch Amphetamin und Methamphetamin zur Depressionsbehandlung verwendet wurden (siehe Kapitel 2 und 3.1.1.1).

Therapien ohne Substanzeinnahme – wie z.B. Schlafentzug, der kostenlos ist und bei einer Mehrheit der Gemütskranken bereits am Tag darauf antidepressive Wirkung zeigt – werden hier nicht behandelt, mehr dazu findet man in Ref. [6].

Lithium: eine Zufallsentdeckung hilft Manisch-Depressiven

Noch bevor synthetische Mittel wie Iproniazid (1) und Isoniazid (2) die Patienten erreichten, wurden lithiumhaltige Getränke bereits um die vorhergehende Jahrhundertwende als Heilmittel verwendet. Der Konsum von lithiumhaltigem Wasser – *Londonderry Lithia* – dem heilende und stärkende Kräfte zugesprochen wurden (Abb. 2), begann im Nordosten der USA, in Londonderry, wo eine natürliche Quelle beachtliche Mengen an Lithium-Ionen enthält [7]. Im Jahre 1929 kam ein anderes Getränk auf den Markt: *Bib-Label Lithiated Lemon-Lime Soda*. Ein Erfrischungsgetränk, dem Lithiumcitrat zugesetzt war. Später wurde der Name der Limonade in *7 Up* geändert. Ihr wurden vor allem nach übermäßigem Alkoholkonsum stimmungsstabilisierende Eigenschaften zugeschrieben. Mittlerweile enthält *7 Up* kein Lithium mehr.

Sehr wahrscheinlich unabhängig von diesen Anpreisungen und Beurteilungen versuchte der australische Psychiater *John Cade* Ende der 1940er Jahre eine Hypothese zu verifizieren, die – wie wir heute wissen – falsch war [8]. *Cade* war der Meinung, manisch-depressive Störungen würden durch ein Toxin verursacht, das einerseits im Gehirn zu finden sei und andererseits im Urin ausgeschieden werde. Seine Vermutungen überprüfte er, indem er Meerschweinchen den Urin von Manisch-Depressiven verabreichte, die daraufhin starben. In Folgeexperimenten untersuchte er einige Komponenten des Urins und erkannte die für seine Versuchstiere tödliche Wirkung von Harnstoff. Beim Experimentieren mit der schlecht löslichen Harnsäure erprobte *Cade* verschiedene Metallsalze, um die Löslichkeitsprobleme zu überwinden, und erzielte die besten Ergebnisse mit Lithium-Ionen. Die Meerschweinchen, die den mit Lithium angereicherten Urin erhielten, beruhigten sich. Seine Beobachtung wurde bestätigt, als er ein weiteres Lithiumsalz testete und die gleichen Effekte feststellte. Daraufhin entschloss sich *Cade*, erste manisch-depressive Patienten mit Lithium zu behandeln. Trotz der Mängel seiner Toxintheorie waren seine klinischen Versuche von Erfolg gekrönt. Nach weiteren Tests, bei denen die Patienten dauerhaft geheilt schienen, veröffentlichte *Cade* seine Befunde 1949 im „*Medical Journal of Australia*“: *Lithium salts in the treatment of*

^{a)} „Das echte Johanniskraut ist dem Plazebo überlegen und erweist sich zur Behandlung einer klinischen Depression als gleichwertig wie Antidepressiva, es zeigt jedoch weniger Nebenwirkungen.“

psychotic excitement [9]. Aufgrund Cades mangelnder internationaler Reputation und dem geringen Bekanntheitsgrad der Zeitschrift wurde der Artikel wenig beachtet und erst später durch den dänischen Psychiater *Mogens Schou* aufgegriffen, der die Resultate 1954 verifizierte. *Schou et al.* bestätigten in ihrer randomisierten Studie (*The treatment of manic psychoses by the administration of lithium salts*) Cades Erkenntnisse [10]. *Schou* wurde darauf zum Verfechter der Lithium-Therapie, und der Siegeszug in Europa begann. *Schou* publizierte 1967 die Resultate seiner Langzeitstudie bei Patienten mit bi- und unipolaren Störungen, die Lithium prophylaktisch über mehrere Jahre einnahmen. Bei 70–80% der Patienten wurde dadurch das Auftreten depressiver und manischer Phasen verhindert [8]. Das unpatentierbare Pharmakon setzte sich jedoch nicht überall schnell durch, wie *Shorter* 2009 schreibt [11]: „In 1970, the United States became the 50th country to admit lithium to the marketplace. Meanwhile, interest in lithium for the prophylaxis of depression was growing apace and today the agent is widely prescribed for that indication, even though it has not been accepted by the Food and Drug Administration. Lithium was almost derailed by a small group of opponents from the Maudsley Hospital and its status today is threatened by the 'mood stabilizers'.“^{b)}

Nachdem lithiumhaltige Erfrischungsgetränke schon vor hundert Jahren populär gewesen waren, *John Cade* die Wirkung der Lithiumsalze per Zufall entdeckt und *Schou* sie 1954 bestätigt und propagiert hatte, publizierten japanische Wissenschaftler sechs Dekaden später, 2009 im *British Journal of Psychiatry* unter dem Titel *Lithium levels in drinking water and risk of suicide* folgende Resultate: Je höher der Lithiumionenwert im Trinkwasser, desto geringer die Selbstmordrate.



Abb. 2. Werbung (um1900) für lithiumhaltiges Londonderry-Wasser [48].

^{b)} „Im Jahr 1970 wurde Lithium im 50. Land, den Vereinigten Staaten, auf dem Markt eingeführt. In der Zwischenzeit war das Interesse an Lithium für die Prophylaxe von Depressionen von starkem Wachstum geprägt und heute wird das Mittel häufig für diese Indikation verschrieben, obwohl es von der Food and Drug Administration (FDA) nie zugelassen wurde. Der Vormarsch von Lithium scheiterte fast an einer kleinen Gruppe von Gegnern aus dem Maudsley Hospital, und heute wird sein Status von Stimmungsstabilisatoren bedroht.“

Dazu untersuchten sie in 18 japanischen Gemeinden den statistischen Zusammenhang zwischen Lithium im Trinkwasser und den Selbstmordraten [12]. Die Studienresultate wurden jedoch debattiert, da regionale Faktoren wie Arbeitslosigkeit nicht mit in die Auswertung einbezogen worden waren [49]. Heutzutage hat Lithium seinen festen Stellenwert bei der Behandlung von bipolaren Störungen d.h. manisch-depressiver Patienten. Menschen, deren Stimmung von „himmelhochjauchzend“ bis „zu Tode betrübt“ schwankt, kann mit Lithium-Präparaten gut geholfen werden. Psychische Effekte treten erst nach länger anhaltender Einnahme zutage.

Lithium-Verbindungen können eine Hypothyreose hervorrufen und sind wegen ihrer ausgeprägten Fruchtschädigung in der Schwangerschaft streng kontraindiziert. Übrigens wurden auch Rubidium-Salze erfolgreich zur Behandlung von Depressionen verwendet [13].

Amphetamine für Depressive

Auf der intensiven Suche nach vermarktungsfähigen Indikationen für Amphetamin in den 1930er Jahren stand natürlich auch die (vorübergehende) stimmungsaufhellende Wirkung im Rampenlicht (zum historischen Ablauf sei auf die akribischen Arbeiten von *Rasmussen* verwiesen [52-54]). Siehe auch Kapitel 2.1, sowie

“...if the individual is depressed...”

“... if the individual is depressed or anhedonic... you can change his attitude... by physical means just as surely as you can change his digestion by distressing thought... In other words, drugs and physical therapeutics are just as much psychic agents as good advice and analysis and must be used together with these latter agents of cure.”

Meyerson, A. — Arch. Neurol. — Aug. 1, 1926, Vol. 12, 192.

When this was written—in 1922—the only stimulant drugs employed in the treatment of simple depression were of limited effectiveness.

BENZEDRINE
SULFATE TABLETS

(sodium amphetamine sulfate)

SMITH, KLINE & FRENCH LABORATORIES, PHILADELPHIA, PA.

RELEASE THE STORY FOR ANALYSIS

A spontaneous, free flow of speech can be obtained by intravenous injection of ‘Methedrine’; previously withheld information is often disclosed, and abstraction is facilitated.

There is no amnesia following ‘Methedrine’ administration; therefore there are no misgivings as to what has been said. Recollection of the interview helps the patient to accept the psychiatrist’s interpretations.

In contrast to the drowsiness and depression persisting after barbiturates are used for narco-synthesis, patients receiving ‘Methedrine’ are left with a sense of well-being. Any stimulation remaining after the session may, if necessary, be controlled by sedation.

Information as to dosage and technique will be sent on request.

References:

Shaw, J. E. and Taylor, H. J. — Brit. Jour. Med. — Dec. 1930, 1936.

Harlan, L., Baskin, M. and Greenblatt, M. — Am. J. Psychiatry — October, 1938.

Shaw, J. E., Baskin, A. J. and Williams, D. C. — Brit. M. J. — 1940, Pt. 1, 10.

‘METHEDRINE’[®]
METHAMPHETAMINE HYDROCHLORIDE 50 MG. IN 1 CC.
INJECTION

BURROUGHS WELLCOME & CO. (U.S.A.) INC., TUCKAHOE 7, NEW YORK

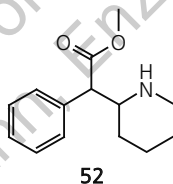
Abb. 3. Benzadrin (Amphetamin, l: 1945 [50]) und Methedrin (Methamphetamin, r: 1952 [51]) wurden beide intensiv als Antidepressiva vermarktet.

Die allgemeinen Strukturformeln **46** und **47** (inklusive Substitutionen am Aromaten) erlauben eine Vielzahl von neuen, bisher nicht bekannten Verbindungen, welche interessante pharmakologische Wirkprofile tragen könnten. Vielleicht könnte ein schnell wirksames Antidepressivum hervorgehen, das in höherer Dosierung nicht disoziativ wirkt und eine größere therapeutische Breite besitzt.

2-Phenylpiperidin (**48**) wurde als synthetisches Intermediat beschrieben [56]. Die Verbindungen **49-51** wurden unter einer Vielzahl an Substanzen für das Finden eines antagonistisierenden Mittels von Methamphetamin untersucht und hergestellt [57]. In einer Lokomotionsstudie (Mäuse, i.p) zeigten *Van der Schoot* et al., dass Verbindung **49** die motorische Aktivität relativ zu Amphetamin nur geringfügig erhöht [58].

Ritalin: Philipp und Marguerite

Bereits 1844 beschrieb und illustrierte der deutsche Arzt *Heinrich Hoffmann* die Geschichte eines hyperaktiven Kindes. Die daraus entstandene Figur des „Zappelfilipp“ im Buch „Der Struwwelpeter“ (Abb. 2) ist noch heute im deutschen Sprachraum als Synonym für das Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndrom (ADHS) geläufig. Hundert Jahre später, 1944 synthetisierte der Chemiker *Leandro Panizzon* zum erstenmal Methylphenidat (**52**), das er zusammen mit *Hartmann* 1950 bei *Ciba* patentierte [59]. Die erste pharmakologische Prüfung zeigte stimulierende Eigenschaften. Die damals üblichen Selbstversuche beeindruckten *Panizzon* kaum. Seine Frau *Marguerite* jedoch schätzte das Mittel als Muntermacher, und aus ihrem Spitznamen – *Rita* – entstand schließlich der Name des Mittels, Ritalin, das 1954 in der Schweiz und Deutschland auf den Markt kam (Abb. 3 und 4) [60, 61].



Methylphenidat (Ritalin)

Methylphenidat (**52**; zur Stereochemie siehe die Strukturen **52a-d**) wurde zunächst zur Behandlung von chronischer Müdigkeit, Depressionen, Psychosen und Narkolepsie verschrieben (Abb. 3 und 4). Im Jahre 1960 erfolgte eine weitere Vermarktung unter dem Namen Ritonic, ein Gemisch aus Methylphenidat, Hormonen und Vitaminen. Ritonic sollte ein Mittel zur Gemütsverstärkung sein und die Vitalität aufrechterhalten [62]. In den 1960er Jahren wurde die Forschung auf die Behandlung des hyperkinetischen Syndroms fokussiert (**Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Syndrom**; ADHS), daraufhin wurde Ritalin schließlich für diese Behandlung zugelassen. Über 5000 wissenschaftliche Artikel zu „Ritalin/Methylphenidat“ sind in der Datenbank Pubmed seit den Anfängen aufgeführt. Während die Einen wegen der rasanten Zunahme der Ritalinverschreibungen beunruhigt sind, erklären Andere, dass nur ein kleiner Teil der unter ADHS leidenden



Abb. 2. Der Zappelphilipp, Zeichnung aus dem Jahr 1844 von *Heinrich Hoffmann*. Heute symbolträchtig für Kinder mit Hyperaktivität.

Kinder behandelt werde. Obwohl es eines der bestuntersuchten Medikamente ist, findet in der Öffentlichkeit eine kontroverse Debatte statt. Die betroffenen Kinder mit ADHS, deren Eltern und Ärzte sowie Psychologen und Vertreter der Pharmaindustrie haben unterschiedliche Blickwinkel. Darin sind die Grundlagen der immer noch andauernden Diskussionen von Befürwortern und Gegnern zu finden.

Die Diagnose ADHS ist nur mit einigem Aufwand seriös abzuklären. In einer Dissertation zum Thema schreibt *Schmutz*: „ADHS war und ist eine Zusammenfassung von verschiedensten Symptomen und Symptomkomplexen unterschiedlicher Ätiologie unter einem Krankheitsnamen, die zu Konformitätsschwierigkeiten im gesellschaftlichen und häuslichen Leben führen“ [63]. Methylphenidat besitzt eindeutig das Potential, die Symptome der Erkrankung zu verbessern, und wird daher auch zu Recht eingesetzt [63]. Die konzentrationssteigernden Effekte jedoch treten auch bei „normalen“ Kindern oder Erwachsenen auf, was die Frage nach dem Missbrauchspotenzial eröffnet. Vielerorts wurde deshalb Ritalin in das Betäubungsmittelgesetz aufgenommen, und der Einsatz unterliegt einer besonderen Verschreibungspflicht. In populärwissenschaftlichen Zeitschriften werden diese Fragen mehr oder weniger fundiert, aber medienwirksam behandelt (siehe Abb. 3).

Nebst diesen weltanschaulichen Kontroversen wurde pharmakologisches Wissen geschaffen. Chemisch betrachtet kann Methylphenidat (**52**) in vier stereoisomeren Formen existieren (Strukturen **52a-d**). Das Medikament Ritalin besteht nur aus den beiden threo-Isomeren **52a** und **52b** (racemisches Gemisch). Pharmakologisch entscheidend für Ritalin scheint hauptsächlich das *d*-threo Stereoisomer zu sein [65]. Die erythro-Isomere **52c** und **52d** erwiesen sich als nur schwach aktiv und waren hauptsächlich für die toxische, hypertensive Wirkung verantwortlich [66].

Die stimulatorischen Eigenschaften konnten sowohl in tierexperimentellen als auch in Humanstudien belegt werden. *Van der Schoot* et al. wiesen dem Methylphenidat (**52**) eine relative Potenz zu Amphetamin von 19% betreffend der lokomotorischen Stimulierung zu (Mäuse; i.p.) [58]. Diese scheint allerdings stark von den Versuchsbedingungen abhängig zu sein (zusammengefasst in [67]). Für die gesteigerte Lokomotion ist hauptsächlich **52a** verantwortlich, **52b** erwies sich diesbezüglich als viel schwächer [65, 68]. In Studien mit Menschen (p.o.) konnte gezeigt werden, dass die diskriminativen Stimuluseffekte von Methylphenidat (**52**) und Amphetamin ähnlich sind [69].



Abb. 3. Eine der frühen Originalverpackungen von Ritalin [61] (l). Cover des TIME-Magazins aus dem Jahr 1998 mit einer Titelgeschichte zu Ritalin [64] (r).

The advertisement features a black and white photograph of an elderly man and woman laughing together. The man is on the left, and the woman is on the right, wearing glasses. To the right of the photo is the text of the advertisement.

Brighten the day

overcome
depression, fatigue, lethargy

improve
spirits and performance

with
Ritalin
Methylphenidate
(Indehydrochloridhydrate)

...new mild smooth-acting amphetamine and stimulant, chemically unrelated to the amphetamines.

- Ritalin brightens outlook and renews vigor—overcomes drug moods, the effects often improve behavior in the elderly. In most cases, Ritalin does not overstimulate, has little or no effect on appetite, blood pressure or pulse rate.

APPROXIMATE DOSE: 10 mg b.i.d. or q.i.d.

CONTRAINDICATIONS: Ritalin, 8 mg (tablet), 10 mg (light blue), 20 mg (pink-color).

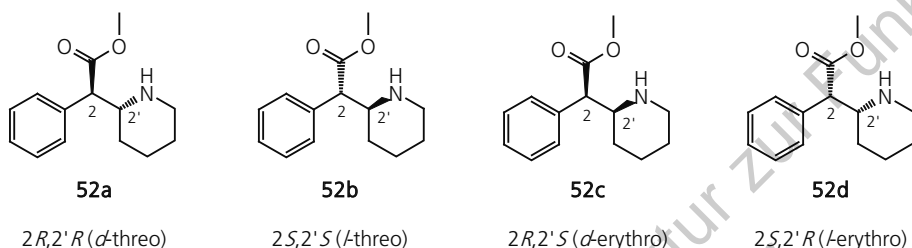
INDICATIONS:

- the depressed
- the psychically fatigued
- the apathetic
- the oversedated
- the moody

Abb. 4. Frühe Werbeanzeige für Ritalin zur Behandlung von Depression, Ermüdung und Lethargie (aus dem Jahr 1957).

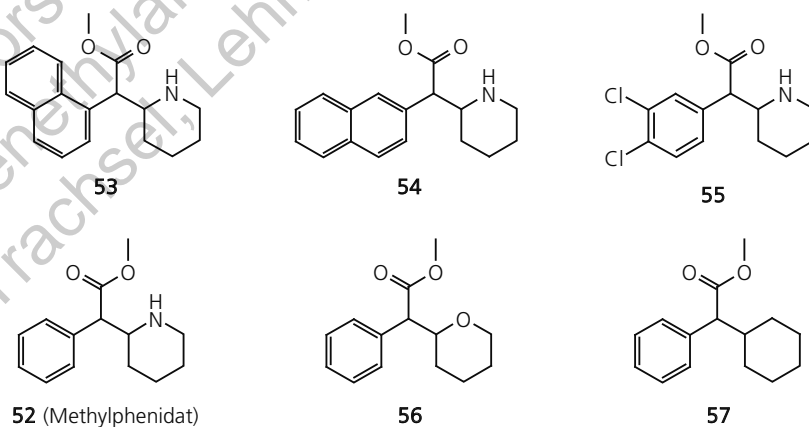
Auf neuronaler Ebene bindet Methylphenidat (**52**) stereoselektiv und enantioselektiv an den Dopamin (DA)- und Norepinephrin (NE)-Transporter (eudysmisches Verhältnis **52b/52a** = 8.58 resp. 6.84) [68] und hemmt dabei die DA-Wiederaufnahme *in vitro* sowie *in vivo* vergleichbar wie Cocain [70].

Eine potenziell wichtige Rolle scheint NE bei der Wirkung von Methylphenidat (**52**) zu tragen; die extrazellulären NE-Konzentrationen werden durch **52** ebenfalls erhöht [67]. Die extrazellulären Serotonin (5-HT)-Konzentrationen konnten im Versuchstier selbst bei sehr hohen Dosierungen (30mg/kg) Methylphenidat (**52**) nicht beeinflusst werden [67], was mit einer geringen Affinität am 5-HT-Transporter einhergeht [71, 72].

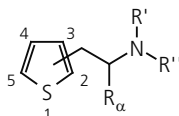


Methylphenidat-analoge Strukturen wurden auf ihre DA-Transporter (DAT) Affinitäten geprüft. Die Naphthylderivate (**53** und **54**), vor allem das 2-Naphthyl-methylphenidat (**54**) hatten verglichen mit Methylphenidat (**52**) eine höhere Affinität zum DAT [73]. Neuere Untersuchungen aus dem Jahre 2004 bestätigten diesen Trend [74]. Das 3,4-Dichlorderivat (**55**) zeigt im Vergleich Methylphenidat (**52**) eine um den Faktor fünfzig bessere DA-Bindungsaffinität.

In einem interessanten Artikel zeigten *Meltzer* et al., dass der bisher als notwendig geglaubte Ankerpunkt zur Interaktion mit Monoamintransportern, der basische Stickstoff, nicht ein absolutes Erfordernis ist [72] (bereits *Madras* et al. zeigten, dass das Vorhandensein eines Stickstoff-Atoms nicht essenziell für das Blockieren der Monoamintransporter ist [75]). So legten sie unter anderem dar, dass das Ersetzen des Stickstoffs



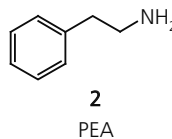
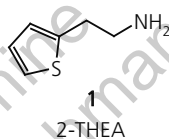
4.3. Thienylalkylamine



Unter den π -elektronenreichen Heteroaromaten besitzt Thiophen den ausgeprägtesten aromatischen Charakter. Dass es eine ähnliche Verhaltensweise wie Benzen aufweist, wurde früh erkannt. Den aromatischen Charakter zeigt Thiophen vor allem in den elektrophilen Substitutionen. Diese verlaufen im Allgemeinen leichter als beim Benzen. Aufgrund der dem Benzen nahen physico-chemischen Verwandtschaft wurden dementsprechend viele Substanzen hergestellt und biologisch untersucht.

4.3.1. 2-Thienylalkylamine

Im Jahre 1930 untersuchte *Tainter* die pharmakologische Wirkung von 2-(2-Thienyl)ethylamin (2-THEA; **1**) [1] und stellte dabei fest, dass 2-THEA in Katzen einen vergleichbar ausgeprägten Effekt auf den Blutdruck wie 2-Phenethylamin (PEA; **2**, siehe Kapitel 1) aufweist, es vermochte diesen bei Umgehung des Verdauungstrakts jeweils zu erhöhen. Weiter erzeugte die Vorverabreichung von Cocain bei beiden Verbindungen eine Antagonisierung dieses Effekts. Später konnten *Barger* und *Easson* (1938) [2] sowie *Blicke* und *Burkhalter* (1942) [3] mit ihren Untersuchungen ebenfalls eine sehr ähnliche Beeinflussung des Blutdrucks durch 2-THEA (**1**) und PEA (**2**) nachweisen.



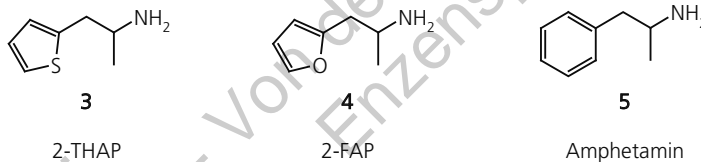
Diesen Erkenntnissen folgte eine Reihe weiterer Untersuchungen (zusammengefasst in [4]), und schließlich nahmen sich *Alles* und *Feigen* dem Amphetamin-Bioisoster 1-(2-Thienyl)-2-aminopropan (2-THAP; **3**) an [4]. Sie verglichen es zusammen mit 1-(2-Furyl)-2-aminopropan (**4**, siehe Kapitel 4.2.) und Amphetamin (**5**) unter anderem bezüglich der Beeinflussung des Blutdrucks (Hund), der motorischen Effekte (Maus), LD_{50} (Maus) und der Effekte im Menschen (jeweils als Sulfatsalze).

2-THAP (**3**) und Amphetamin (**5**) erhöhten den Blutdruck in anästhesierten Hunden bezüglich Intensität und Dauer vergleichbar. Die motorische Aktivität von Mäusen (0.1mmol/kg; i.p.) war vergleichbar, jedoch wurde sie von 2-THAP (**3**) während nur rund zwei Stunden, und von Amphetamin (**5**) etwa vier Stunden erhöht. Bei der doppelten Dosis zeigten einige Versuchstiere der Gruppe mit Amphetamin noch nach fünf Stunden eine erhöhte motori-

sche Aktivität, während sämtliche Mäuse, die 2-THAP (**3**) verabreicht bekamen, wieder ein normales Verhalten aufwiesen.

Die letale Dosis (LD_{50}) wurde für 2-THAP (**3**) auf 0.6mmol/kg (Maus; i.p.) bestimmt. Im Kaninchen (i.v., als HCl Salze) wurde die LD_{50} auf 0.2 mmol/kg bestimmt und die von Amphetamin (**5**) auf 0.09-0.1 mmol/kg [5].

Um die pharmakologische Wirkung im Menschen zu untersuchen, wurden von den beiden Autoren *Alles* und *Feigen* der Blutdruck, die Pulsfrequenz und das psychische Befinden unter der Wirkung der Substanzen geprüft (10–50mg; p.o., gelöst in Wasser). Es war derselbe *Alles*, welcher Jahre zuvor die zentrale Wirkung von Amphetamin im Selbstversuch entdeckte (1929, siehe Kapitel 2) Im Vergleich zu Amphetamin verursachte 2-THAP (**3**) einen wesentlich schwächeren Anstieg des Blutdrucks auf. Hier stellten beide Versuchspersonen offenbar keine Stimulation oder erhöhte Wachheit durch 2-THAP (**3**) fest. Aktuellere Untersuchungen zeigten jedoch, dass 2-THAP (**3**) bei oraler Applikation ein mit Amphetamin (**5**) vergleichbares, wenn auch schwächeres Wirkspektrum mit sich bringt (Psychostimulans, gesteigerte motorische Aktivität) [6, 7]. Die Dauer ist kürzer (2–5h zu 4–6h), und die Dosis höher (20–80mg zu 5–50mg), was qualitativ mit den Untersuchungen am Tier korreliert. Auffallend war, dass eine Versuchsperson nach der Einnahme der Substanz einige Stunden eine intensive, nach Schwefel riechende Ausdünstung über die Haut feststellte. Dieses Phänomen kann übrigens auch bei Ratten beobachtet werden, denen man das schwefelhaltige Lösungsmittel Dimethylsulfoxid (DMSO) verabreicht. Es scheint, dass 2-THAP (**3**) zu Schwefelverbindungen metabolisiert wird, die durch ihren ausgeprägten Geruch selbst an der Haut wahrgenommen werden.



Auf der Suche nach einer blutdrucksenkenden Substanz derivatisierten *Foye et al.* 1979 nebst anderen Heteroarylalkylaminen 2-THAP (**3**) mit verschiedenen elektronenziehenden Gruppen am basischen Stickstoff [8]. Ihre Idee war, das Stimulans Amphetamin (**5**) als Grundstruktur zu verwenden und dabei unter anderem anstelle des Phenylrings einen Heteroaromaten zu verwenden und zudem die Basizität des Stickstoffs durch Modifikation stark zu senken (siehe auch Kapitel 3.3). Sie stellten zu diesem Zweck das *N*-Methylthioureido-, *N*-Dithiocarbamoyl-, *N*-Methansulfonyl-, *N*-Trifluormethansulfonyl- und *N*-Trifluoracetyl-Derivat her. Auch hier stellten die Autoren in einer Vorabklärung fest, dass 2-THAP (**3**) ein ähnliches Verhaltensmuster wie Amphetamin (**5**) aufweist (*in vivo*, Ratten).

1942 wurde eine Reihe von 2-Thienylalkylaminen (**6-15**, **1** und **3**) mit den entsprechenden Phenylalkylaminen bezüglich der Blutdruckveränderung verglichen (Spezies nicht angegeben) [3]. Sämtliche untersuchten 2-Thienyl-Verbindungen zeigten signifikant vergleichbare Werte (Tabelle 1).

algetische Wirkung und schaffte den Sprung als Schmerzmittel auf den Markt [45, 74, 80]. Tramadol greift einerseits in den neuronalen 5-HT- und NE-Haushalt ein und ist andererseits ein partieller μ , δ und κ -Opioidagonist, der 10% der Potenz von Morphin aufweist. Der *O*-Desmethyl-Metabolit **90** hat eine ca. 200-mal höhere Affinität als Tramadol (**89**), so dass Tramadol, wie auch Codein, als Prodrug gesehen werden müssen.

Bemerkenswert ist, wie stark die Gruppe von *Pecherer* in den 1960er Jahren mit den Substanzen **87** und **88** an einer wirksamen Struktur lagen [79]. Trotz der kreativen Idee, das Morphingerüst zu vereinfachen, verfehlten sie das Ziel knapp. Eine interessante und sehr verwandte Neuentwicklung ist Tapentadol (**91**) [81]. Vergleicht man die chemische Struktur mit der von Morphin (**86**) so erkennt man einige Übereinstimmungen (Abb. 5). Die Stereochemie der beiden chiralen Zentren ([1*R*,2*R*]) in Bezug zu Morphin (**86**) wurde aufrechterhalten, um eine optimale Aktivität zu erreichen.

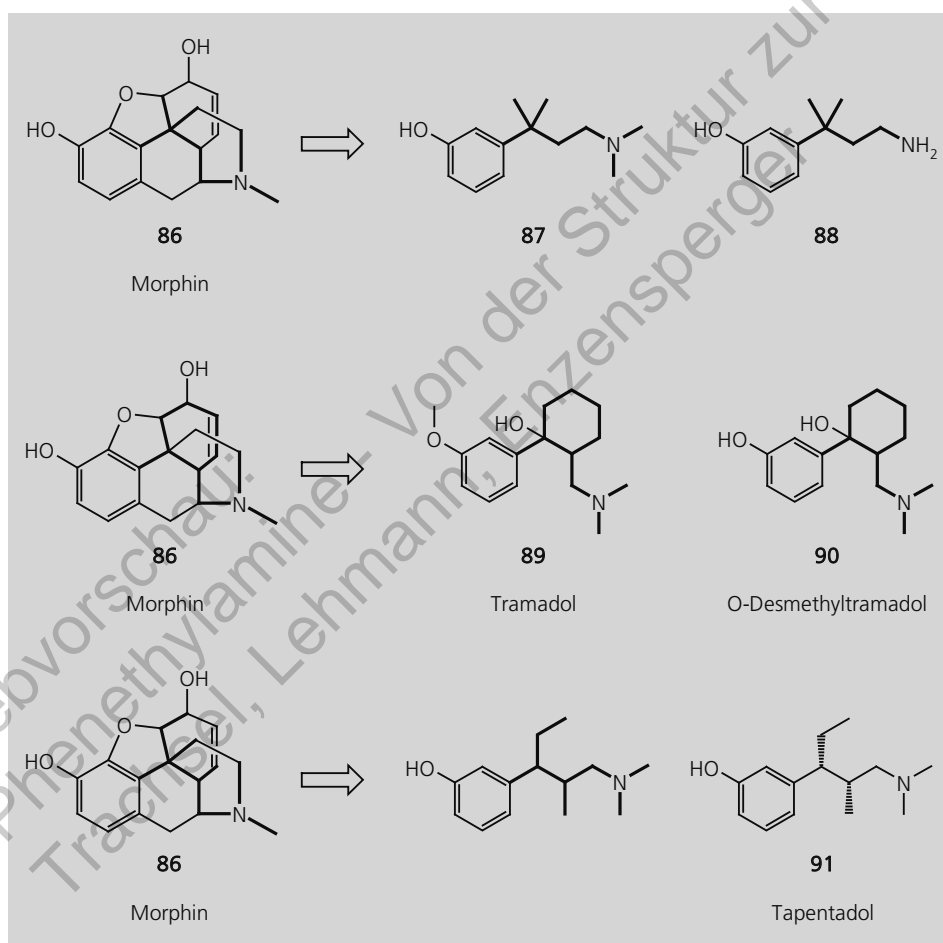
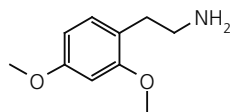


Abb. 5. Diverse strukturelle Vereinfachungen des Morphingerüsts bei Erhaltung der schmerzlindernden Eigenschaften. Fett hervorgehoben sind die beibehaltenen Strukturelemente (ohne Arylring).

7.2.1. Auswahl einiger 2,4-disubstituierter Phenylalkylamine

Bedeutende Vertreter dieser Substanzklasse sind 2,4-Dimethoxyphenethylamin (2,4-DMPEA; **1**) sowie 2,4-Dimethoxyamphetamin (2,4-DMA; **5**). Das 2,4-DMPEA (**1**) zeigt eine eher schwache Affinität am h5-HT_{2A}-Rezeptor ((±)-[¹²⁵I]DOI markiert: $K_i = 298\text{nM}$; [³H]Ketanserin markiert: $K_i = 999\text{nM}$) [4]. Es darf angenommen werden, dass es im Menschen ohne psychoaktive Wirkung ist (Begründung siehe weiter unten bei 2,4-DMA (**5**); hinzu kommt, dass es keine α -Methylgruppe resp. keine Amphetaminstruktur trägt, was einen schnelleren Abbau durch die Monoaminoxidase MAO bedeuten kann).



2

2,4-DMPEA

Allgemein ist bekannt, dass das Einführen von Alkylsubstituenten am Stickstoff von Phenylalkylaminen zu einer dramatischen Abnahme der HT₂-Rezeptor-Affinitäten [4, 40] sowie der psychoaktiven Wirkung [41] zur Folge hat. Nun haben vor kurzem Braden et al., geleitet von den Entdeckungen durch Glennon et al. [40] Pertz et al. [42] und Elz et al. [43] (siehe auch Kapitel 8.5.26) eine überraschende Entdeckung gemacht [4]. Sie zeigten, dass das Einführen von Benzylsubstituenten am Stickstoff entgegen früheren Erwartungen eine dramatische Zunahme der 5-HT_{2A}-Rezeptoraffinität mit sich bringen kann. Die vorhergehenden Arbeiten [40, 42, 43] zeigten diesen Effekt zunächst an trisubstituierten Phenylalkylaminen, die bereits ohne *N*-Benzylsubstituent hohe Affinitäten aufweisen. Dieses Konzept scheint jedoch auch an wenig affinen Liganden zu funktionieren; so erhöhten sich gegenüber dem *N*-unsubstituierten 2,4-Dimethoxyphenethylamin (**1**) für 24-NB (**2**), 24-NBOMe (**3**) und 24-NBOH (**4**) die Affinitäten (K_i -Werte, (±)-[¹²⁵I]DOI Markierung) um den Faktor ~ 11 , ~ 174 und ~ 197 respektive [4]. (Anm.: Bereits Glennon et al. stellten Mitte der 1990er Jahre eine zwei- bis dreifache Zunahme der Affinität durch Einführen eines Benzylrests in das Molekül 2C-B (**45**) fest [40]). Somit zeigte 24-NBOH (**4**) gegenüber dem h5-HT_{2A}-Rezeptor eine beachtliche Affinität von $K_i = 1.51\text{nM}$ ((±)-[¹²⁵I]DOI markiert; zum Vergleich: LSD zeigte im gleichen Assay ein $K_i = 0.4\text{nM}$) [4].

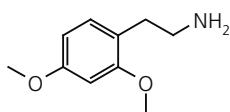
Als Erklärung dieser dramatischen Zunahme wird eine π - π -Interaktion zwischen dem neu eingeführten Benzylsubstituent und dem h5-HT_{2A}-Rezeptor (im Bereich der benachbarten Phenylalanine Phe339^(6.51) und Phe340^(6.52)) gegeben [4], denn beim entsprechenden 2,5-Dimethoxyphenethylamin konnte durch Einführen von *N*-Methyl- oder *N*-Propylgruppen, die zu keiner π - π -Interaktion befähigt sind, nur eine dramatische Abnahme der Affinität festgestellt werden [40]. Somit reicht eine rein hydrophobe Interaktion nicht aus.

Untermauert wird diese Hypothese durch Mutationsstudien am h5-HT_{2A}-Rezeptor [4]: Eine semikonservative Phenylalanin-zu-Leucin-Mutation wurde gewählt, um die Aromatizität im vermuteten Rezeptor-Interaktionsbereich zu eliminieren. Tatsächlich waren die Affinitäten an den mutierten Rezeptoren (Phe339^(6.51)L und Phe340^(6.52)L) wesentlich geringer.

Untersuchungen zur 5-HT_{2A}-rezeptorvermittelten Hydrolyse von Phosphatidylinositol (PI) zeigten, dass die Liganden **2-4** potente und hochwirksame Agonisten am r5-HT_{2A}-Rezeptor sind [4].

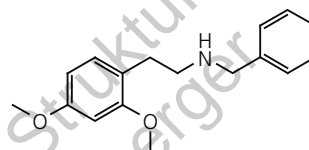
Es stellt sich unweigerlich die Frage nach deren Wirkung im Menschen. Gegenstand aktueller Untersuchungen (zusammengefasst in [44]) ist der Folgeschritt (*Second messenger*, Sekundärsignal) nach der agonistischen Aktivierung des 5-HT_{2A}-Rezeptors: Einerseits kann eine Stimulierung des Phosphoinositid-(PI)Umsatzes erfolgen, andererseits können Agonisten auch das Endocannabinoid Arachidonsäure (*Arachidonic acid*, AA) freisetzen. Es wird gegenwärtig vermutet, dass psychedelische Effekte eher mit letzterem korrelieren [44]. Die *N*-Benzyl-Verbindungen setzen zwar AA frei, zeigen jedoch eine gewisse Selektivität für IP:AA, d. h. sie stimulieren vorzugsweise den PI-Umsatz [45].

Es sei auf das kaum vorstellbare Potenzial verwiesen, das sich durch diese Entdeckung eröffnet: Durch das Einführen von unsubstituierten sowie substituierten Benzylresten an den Stickstoff von bereits potenten oder potenziell aktiven Phenylalkylaminen sind hunderte, wenn nicht tausende neue Liganden denkbar. Zur ausführlichen Diskussion von *N*-benzylsubstituierten Phenylalkylaminen sei auf Kapitel 8.5.26 verwiesen.



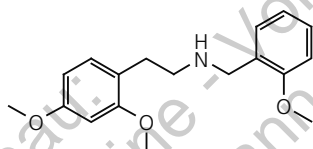
1, 2,4-DMPEA

K_i h5-HT_{2A} = 298nM



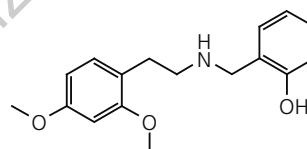
2, 24-NB

K_i h5-HT_{2A} = 27nM



3, 24-NBOMe

K_i h5-HT_{2A} = 1.7nM



4, 24-NBOH

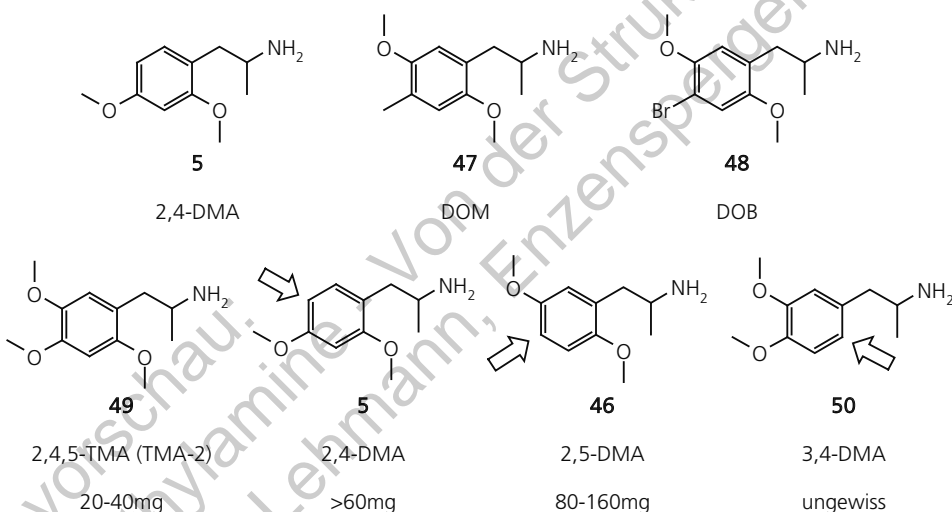
K_i h5-HT_{2A} = 1.5nM

Das 2,4-Dimethoxyamphetamin (2,4-DMA; **5**) wurde in einer Vielzahl von SAR-Studien mit einbezogen; von besonderem Interesse dürfte ein Aktivitätsvergleich mit den übrigen isomeren Dimethoxyamphetaminen sein (möglich sind insgesamt sechs Isomere: 2,3-; 2,4-; 2,5-; 2,6-; 3,4- sowie 3,5-Dimethoxysubstitution).

Das bedeutendste Dimethoxyamphetamin ist das strukturanaloge 2,5-Dimethoxyamphetamin (2,5-DMA, **46**), da es die Teilstruktur der potenten 5-HT₂-Rezeptor-Liganden wie DOM (**47**) oder DOB (**48**) trägt (siehe Kapitel 8.5). Von 2,5-DMA (**46**) ist eine schwache psychotrope Wirkung bekannt [41]. Bisher bestehen (zumindest in der Literatur) nur Humanstudien von den drei 2,4-, 2,5- und 3,4-Dimethoxyamphetaminen. Die Gründe hierfür dürften darin liegen, dass die im Menschen wirkungsstärksten Phenylalkylamine eine 2,4,5-*Tris*substitution

aufweisen. Idealerweise tragen dabei die Positionen 2 und 5 je eine MeO-Gruppe und die Position 4 einen kleinen, lipophilen Rest (z.B. Halogen, Me, Et, CF₃, MeS, EtS etc., siehe Kapitel 8.5). Um Einblick in Struktur-Aktivitäts-Beziehungen zu erlangen, wurde unter anderem jeweils ein Arylsubstituent vom 2,4,5-trisubstituierten Amphetamin TMA-2 (**49**) entfernt, um dessen Relevanz aufzuklären [41]. Betrachtet man nun, welche Kombinationen sich beim Weglassen jeweils eines Substituenten ergeben, so erkennt man genau die Substitutionsmuster der drei am Menschen untersuchten Dimethoxyamphetamine wieder.

In Drug-Discrimination-Studien mit Ratten vermochte 2,4-DMA (**5**) nicht für das Psychedelikum 5-MeO-DMT [7], jedoch für DOM (**47**) [8] zu substituieren. Von allen sechs möglichen Dimethoxyamphetaminen substituierten nur 2,4-DMA (**5**; ED₅₀ = 4.88mg/kg) und 2,5-DMA (**46**; ED₅₀ = 5.80mg/kg) für DOM (**47**; ED₅₀ = 0.44mg/kg). Vergleicht man dies mit den erforderlichen Dosen zur Erzeugung eines spürbaren Effekts beim Menschen, so kann zumindest eine gewisse Parallele erkannt werden: *Sbulgin* gibt für 2,4-DMA (**5**) eine Dosis von > 60mg (erste spürbare Effekte, nur eine mögliche kardiovaskuläre Aktivität wird erwähnt) und für 2,5-DMA (**46**) 80–160mg (schwache psychostimulierende Wirkung) an [41]. 3,4-DMA (**50**) ist im Menschen vermutlich bis zu mehreren 100 Milligramm wirkungslos [41]. In Ratten vermochte 2,4-DMA (**5**) für das Stimulans (+)-Amphetamin [6] nicht komplett zu substituieren.



2,4-DMA (**5**) zeigte eine potente Inhibition der Monoaminoxidase (MAO)-A (*in vitro* IC₅₀ = 0.6µM) [5]. Das 2,5-Dimethoxyisomer **46** hingegen zeigte eine sehr schwache MAO-Inhibition (IC₅₀ > 100µM) und auch 3,4-Dimethoxyamphetamin (**50**) zeigte eine deutlich schwächere Inhibition der MAO (IC₅₀ = 20µM).

Es wurden diverse *N*-Alkyl- und *N,N*-Dialkylderivate von 2,4-DMA (**5**) hergestellt, welche mit radioaktiven Nukliden (beispielsweise von *F* und *I*) markiert wurden [41]. Diese Substanzen sollten dazu dienen, die Hirndurchblutung in Versuchstieren sichtbar zu machen. Weiter wurden die Methoxygruppen durch größere Akoxyreste ersetzt [41].

Wie bereits erwähnt, tragen die für den Menschen potentesten Psychedelika des Phenethylamintypus eine 2,4,5-Trisubstitution. Dies geht mit der Affinität am Serotonin-5-HT_{2A}-Rezeptor einher; Die agonistische Aktivierung dieses Serotoninrezeptor-Subtyps wird als Grundprinzip einer psychedelischen Wirkung von Phenethylaminen betrachtet (siehe Kapitel 8.5.1). 4-Brom-2,5-dimethoxyamphetamin (DOB; **48**) gilt als eines der potentesten Phenethylamin-Psychedelika im Menschen, und es bindet mit hoher Affinität an Serotonin r5-HT_{2A}- und r5-HT_{2C}-Rezeptoren ($K_1 = 32\text{nM}$ und 64nM , respektive. [³H]Ketanserin und [³H]Mesulergin markiert) [20].

Die Erfahrungen aus Humanversuchen und Messungen der Bindungskonstanten, der funktionellen Aktivität am Rezeptor sowie Drug-Discrimination-Studien gaben lange Zeit Anlass zur Annahme, dass das oben erwähnte Substitutionsmuster (2,5-Dimethoxy und 4-kleiner, lipophiler Rest) ein absolutes Erfordernis für eine hohe Affinität am 5-HT_{2A}-Rezeptor darstellt. Es konnte jedoch mit Hilfe der Substanzen **7-21** und **52** (Tabelle 1) gezeigt werden, dass je nach Eigenschaft des 4-Substituenten dieses Substitutionsmuster nicht mehr unbedingt notwendig ist. So zeigte beispielsweise Substanz **15**, welche die 5-MeO-Gruppe von **51** nicht mehr trägt und einen 3-Phenylpropyl-Rest in der Position 4 besitzt, eine Bindungskonstante von $K_1(\text{r5-HT}_{2A}) = 18\text{nM}$ und $K_1(\text{r5-HT}_{2C}) = 295\text{nM}$ [18, 20] ([³H]Ketanserin respektive [³H]Mesulergin markiert, Abb. 1). Die Substanz **15** zeigt demnach eine rund achtmal höhere Affinität am 5-HT_{2A}-Rezeptor als Verbindung **51**. Sogar das Weglassen beider MeO-Gruppen ergibt bei entsprechenden 4-Substituenten noch eine hohe Affinität. So weist 4-PPPEA (**52**)

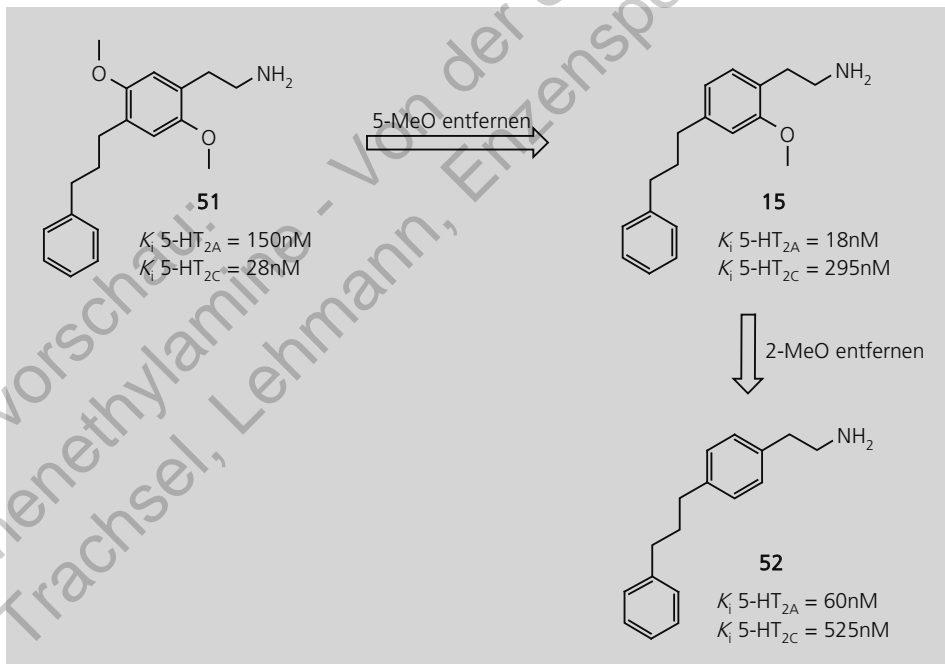


Abb. 1. Das Entfernen der 5- sowie 2-MeO-Gruppe liefert immer noch Phenethylamin-Liganden mit hohen Affinitäten zum 5-HT_{2A}-Rezeptor. Allerdings wird dazu ein großer, lipophiler 4-Substituent benötigt, und die daraus hervorgehenden Liganden sind partielle Agonisten oder Antagonisten.

immer noch ein K_i ($r5\text{-HT}_{2A}$) = 60nM und K_i ($r5\text{-HT}_{2C}$) = 525nM auf [18, 20]. Allerdings erwiesen sich Verbindungen mit einem derart großen (lipophilen) Rest in Position 4 als Antagonisten.

Wird hingegen die 5-MeO-Gruppe bei Substanzen mit kleinem Rest in Position 4 weggelassen (Substanzen **45** und **47-48**, Abb. 2), so verliert man drastisch an Affinität, zumindest zum 5-HT_{2A} -Rezeptor (Substanzen **7-9**) [15] (Rezeptoren von Ratten; [^3H]Ketanserin respektive [^3H]Mesulergin markiert. Die Werte in Klammern sind neueren Datums [20]).

Obwohl nur eine limitierte Anzahl an Vergleichspaaren zur Verfügung steht, kann initial vermutet werden, dass zumindest Substanzen mit kleinen Substituenten in Position 4 eine 2,5-Dimethoxysubstitution erfordern, um eine hohe Bindungsaffinität aufzuweisen. Trägt ein Phenethylamin einen großen, lipophilen Rest in Position 4, so ist die 2,5-Dimethoxysubstitution nicht mehr absolut unentbehrlich. Verbindung **52** weist somit am

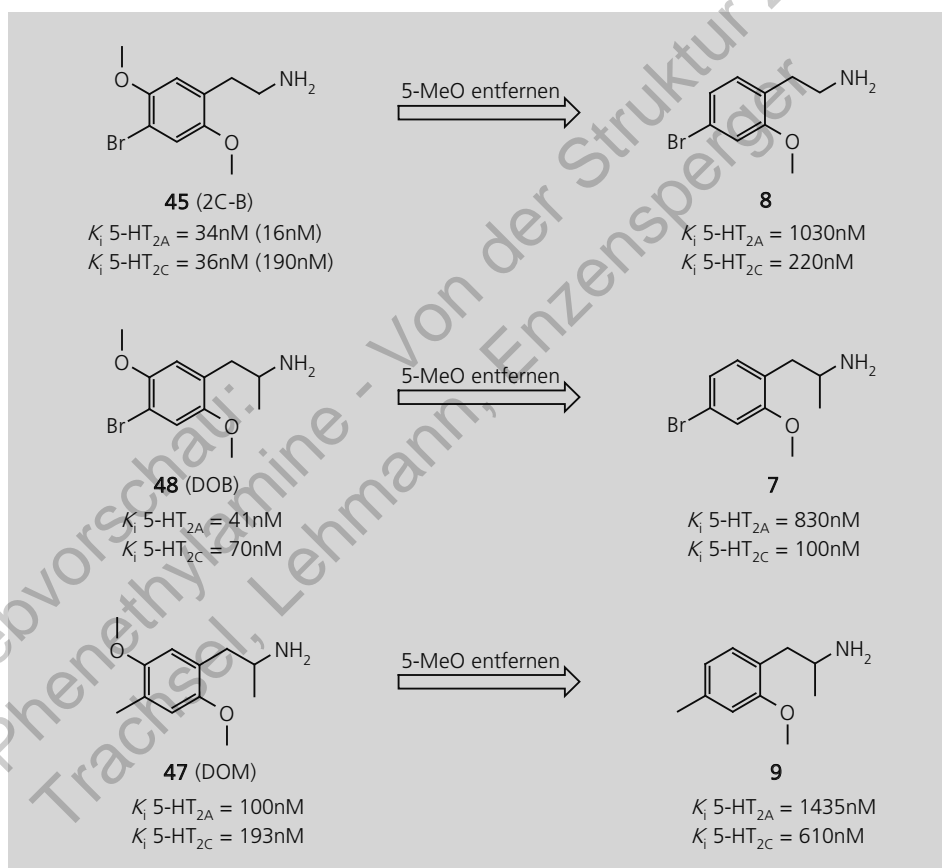


Abb. 2. Das Entfernen der 5-MeO-Gruppe von 2,5-Dimethoxyphenethylamin-Liganden mit kleinen 4-Substituenten bewirkt am 5-HT_{2A} -Rezeptor einen großen Affinitätsverlust.

8. Trisubstituierte Phenylalkylamine

Die trisubstituierten Phenylalkylamine können durch insgesamt sechs verschiedene Positionisomere klassifiziert werden. Die Abb. 1 zeigt deren Grundstrukturen ausgehend vom 2-Phenethylamin. Die ungefähre Anzahl besprochener Verbindungen in den Kapiteln spiegelt die Relevanz in der Forschung zu derartigen Strukturen wider. Es wurden rund 600 Substanzen mit einer Trisubstitution gesammelt und beschrieben.

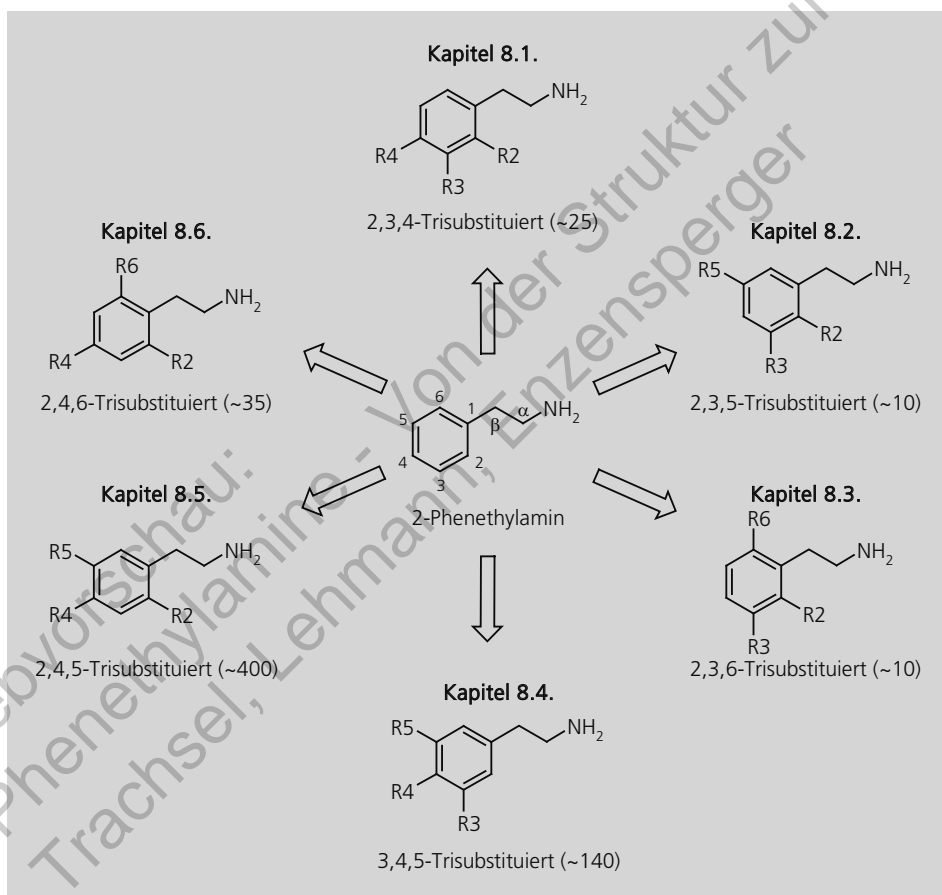
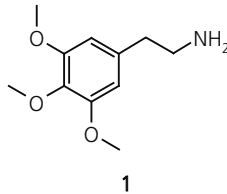


Abb. 1. Die sechs Klassen der trisubstituierten Phenylalkylamine

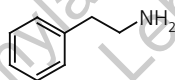
Nachdem pflanzliche Erzeugnisse mit berausenden Eigenschaften ohne Wissen über deren Inhaltsstoffe und Wirkprinzipien bereits seit Jahrtausenden genutzt worden waren, konnte im Jahre 1897 das aktive Wirkprinzip des Zauberkaktus Peyote identifiziert werden [1]: *Arthur Heffter* gab der chloroformlöslichen Fraktion aus dem im Süden von Texas und im Norden Mexikos heimischen Peyote den Namen Mezkalin, welcher später zu Mescaline wurde. Im Jahre 1919 konnte *Ernst Späth* mittels Synthese erstmals die chemische Struktur beweisen [2]; er zeigte, dass es sich bei Mescaline um 3,4,5-Trimethoxyphenethylamin (**1**) handelt. Mescaline war das erste synthetisch herstellbare Psychedelikum.



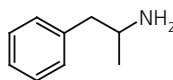
Mescaline

Als nun die chemische Struktur bekannt war und man diesen Naturstoff fortan synthetisch herstellen konnte, wurde nicht nur die pharmakologische und psychopharmakologische Forschung beschleunigt, auch im Bereich der Chemie wurden ausgehend von Mescaline (**1**) zunehmend neue Abwandlungen hergestellt und untersucht. Mit der Entdeckung von Mescaline (**1**) begann nicht nur die Geschichte der trisubstituierten Phenylalkylamine, sondern die der Psychedelikaforschung allgemein.

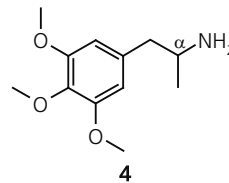
Wie bereits bei 2-Phenethylamin (**2**) und Amphetamin (**3**, siehe Kapitel 2) führt auch hier eine α -Me-Gruppe zur Verstärkung einiger pharmakologischer Effekte. Die strukturelle Modifikation von Mescaline (**1**) zu TMA (**4**) [3] bewirkt eine Erhöhung der Potenz im Menschen (180–360mg vs. 100–250mg [4]), und dabei kommen die psychedelischen Eigenschaften von Mescaline (**1**) nicht abhanden, sie ändern sich jedoch in ihrer Natur [5].



2-Phenethylamin



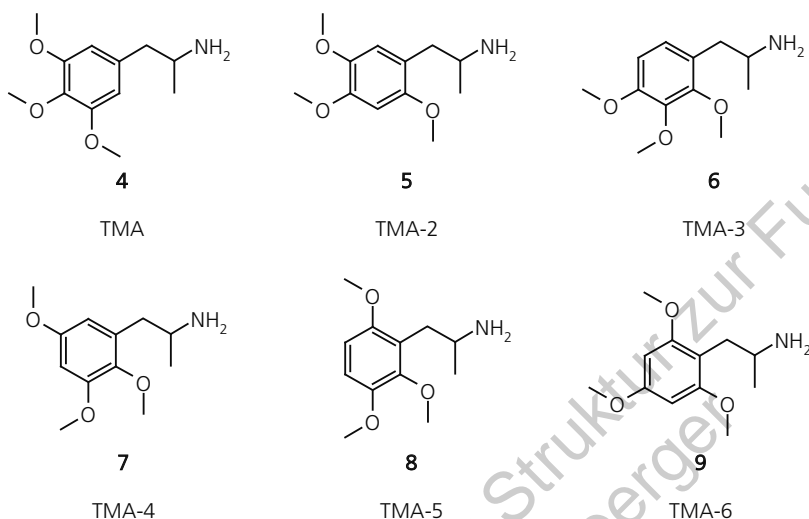
Amphetamin



TMA

Eine weitere Modifikation, das Arrangieren der drei MeO-Gruppen am Aromaten von TMA (**4**) zu allen möglichen Substitutionsmustern, liefert die sechs Trimethoxamphetamine (**4-9**) [6], unter denen TMA-2 (**5**) das potenteste ist, gefolgt von TMA-6 (**9**) und TMA (**4**) [4]. Diese Erkenntnisse waren – ganz nebenbei – glücklicherweise im Einklang mit der Beschaffenheit der chemischen Substitutionseffekte: Eine 2,5-Dimethoxysubstitution dirigiert

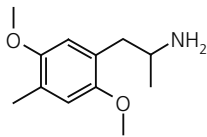
einen (elektrophilen) Substituenten genau in die gewünschte 4-Position, so dass die 2,4,5-trisubstituierten Phenylalkylamine chemisch viel einfacher zugänglich sind als andere Substitutionsmuster. Darüber hinaus führen die beiden MeO-Gruppen, die über diese dirigierende Wirkung verfügen, auch noch zu den potentesten Wirksubstanzen.



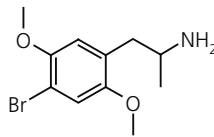
Als bekannt war, dass innerhalb der Trimethoxyamphetamine 2,4,5-Trimethoxyamphetamin (TMA-2; **5**) die potenteste Verbindung ist, wurde von dieser Verbindung jeweils eine MeO- zu einer EtO-Gruppe homologisiert und man erkannte, dass der 4-Substituent der einzige ist, der durch diese Modifikation die Substanz im Menschen noch potenter macht (siehe auch Kapitel 8.5.4). Von da an wurden, teils von der Suche nach noch potenteren Verbindungen angetrieben, hunderte neue trisubstituierte Phenylalkylamine hergestellt und viele davon von Freiwilligen getestet.

Wie der Abb. 1 zu entnehmen ist, wurden innerhalb der 2,4,5-Serie die meisten Verbindungen untersucht, gefolgt von den 3,4,5- und 2,4,6-Serien. Gründe für dieses Herausragen der **2,4,5-Serie** (Kapitel 8.5) sind die zuvor erwähnte einfache Chemie und der Fakt, dass diese Klasse die potentesten Derivate beherbergt. Klassische Vertreter der rund 400 Derivate starken 2,4,5-Serie sind das in den 1970er Jahren populäre Psychedelikum DOM (auch bekannt als STP; **10**), das häufig in Radioligand-Versuchen verwendete, psychedelische DOB (**11**) und die später teils in sogenannten Smartshops vertriebenen Derivate 2C-B (**12**) oder 2C-T-2 (**13**). Vertreter der 2,4,5-Serie haben eine enorme Menge an Daten generiert, aus denen Wissen über die Interaktion von trisubstituierten psychedelischen Phenylalkylaminen mit dem Serotonin-5-HT_{2A}-Rezeptor (und dem 5-HT_{2C}-Rezeptor) gewonnen wurde (siehe Kapitel 8.5.1). Die agonistische Interaktion mit diesem Rezeptorsubtyp wird als primäres Wirkprinzip dieser Substanzen verantwortlich gemacht. Nicht zu verachten ist, dass die Phenylalkylamine nicht, wie vielerorts proklamiert, selektiv mit den 5-HT₂-Rezeptoren interagieren; es gibt nebst dem Serotoninsystem eine Vielzahl an weiteren Rezeptorsystemen, mit denen diese Moleküle interagieren [7]. Es wurden nicht nur die Substituenten variiert,

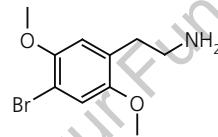
auch konformationelles Einschränken der Seitenkette oder der MeO-Gruppen führte zu vielen neuen Substanzen, die zum Wissen über die Bindungsorientierung am Rezeptor beitragen (siehe Kapitel 8.5.27). Als prominenter Vertreter sei hier DOB-DFLY (**14**) genannt. Es modelliert die Bindungsorientierung der beiden MeO-Gruppen dieser Klasse und ist einer der potentesten Serotonin 5-HT_{2A}- und 5-HT_{2C}-Rezeptor Agonisten. Als relativ neue Klasse können die *N*-benzilylierten Derivate betrachtet werden (siehe Kapitel 8.5.26). So zeigen Phenylalkylamine je nach *N*-Benzylsubstituent – im Gegensatz zu den weitgehend inaktiven *N*-alkylierten Derivaten – ebenfalls sehr hohe Affinitäten zu den 5-HT_{2A}- und 5-HT_{2C}-Rezeptoren (z.B. 25I-NBOMe; **15**).

**10**

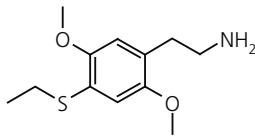
DOM (STP)

**11**

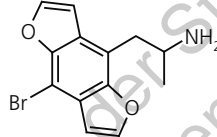
DOB

**12**

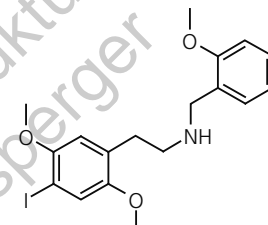
2C-B

**13**

2C-T-2

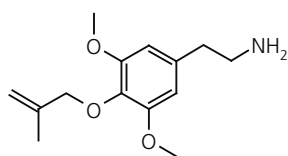
**14**

DOB-DFLY

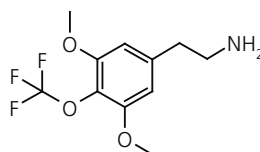
**15**

25I-NBOMe

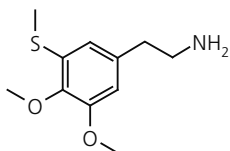
Die **3,4,5-Serie** enthält das zuvor erwähnte Mescalín (**1**), es gibt aber dutzende weitere spannende Derivate, obgleich sie nie der Popularität von Mescalín (**1**) folgen können (siehe Kapitel 8.4). Die 3,4,5-Serie umfasst rund 140 Verbindungen, als weitere Vertreter nebst Mescalín (**1**) und TMA (**4**) sind hier die Substanzen Methallylscalin (MAL; **16**), Trifluoromescalín (TFM; **17**), 3-Thiomescalín (3-TM; **18**) und 3C-AL (**19**) gezeigt. Die 3,4,5-Serie wurde im Vergleich zur 2,4,5-Serie möglicherweise deshalb etwas vernachlässigt, weil sie nicht zu den potentesten Verbindungen führt. Dennoch finden sich viele interessante Vertreter in dieser Klasse, und auch sie verdienen eine detaillierte Aufklärung der neuropharmakologischen Prozesse. Diese sind – im Vergleich zu den 2,4,5-trisubstituierten Phenylalkylaminen – nur spärlich untersucht worden, und es wurde dieselbe Pharmakologie vermutet, wie sie von der 2,4,5-Serie bekannt ist. Erste Resultate existieren, und man nimmt an, dass eine etwas andere Bindungsorientierung am Serotonin-5-HT_{2A}-Rezeptor vorliegt. In dieser Klasse sind viele strukturelle Variationen noch nie erprobt worden, und sie birgt somit ein großes Potenzial an neuen Wirkstoffen.

**16**

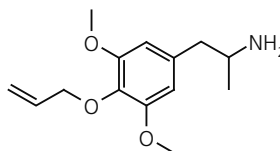
MAL

**17**

TFM

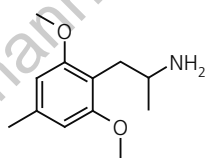
**18**

3-TM

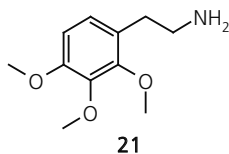
**19**

3C-AL

Die dritthäufigste Klasse ist die **2,4,6-Serie** (Kapitel 8.6). Es dürfte vor allem an der etwas erschwerten Chemie liegen, dass diese potenziell aktive Klasse bisher nur wenig untersucht wurde. Die wenigen existierenden Vertreter wie z.B. Ψ -DOM (Pseudo-DOM; **20**) weisen eindeutig darauf hin, dass sie im Vergleich zur 2,4,5-Serie *in vitro* sowie *in vivo* nur leicht weniger potent sind; auch sie interagieren mit den 5-HT_{2A}- und 5-HT_{2C}-Rezeptoren. Hier liegt ein sehr großes Potenzial für neue, bis anhin unbekannte Verbindungen, denn aufgrund erster Erkenntnisse könnten sich sehr viele der getätigten Modifikationen innerhalb der 2,4,5-Serie auf die 2,4,6-Serie übertragen lassen. So wären wiederum hunderte potenzielle 5-HT_{2A}- und 5-HT_{2C}-Rezeptorliganden und auch psychedelische Verbindungen denkbar.

**20** Ψ -DOM

Die **2,3,4-Serie** wurde bereits 1936 tangiert [8]; Isomescalin (**21**) erwies sich im Vergleich zu Mescaline (**1**) selbst in hohen Dosierungen (400mg) als inaktiv (siehe Kapitel 8.1). Auch die wenigen zusätzlich geprüften Substanzen mit diesem Substitutionsmuster ließen vermuten, dass diese Klasse nur wenige aktive Derivate liefern kann.



Isomescalin

Die **2,3,5-** sowie **2,3,6-Serien** sind an sich chemisch schwierig zugänglich. Hinzu kommt, dass die wenigen existierenden Vertreter nur auf sehr schwache Wirkungen hinweisen (siehe Kapitel 8.2 und 8.3). Die vorhandenen biologischen Resultate ergaben wenig Anreiz zu weiteren Untersuchungen.

Die frühen Erkenntnisse darüber, dass verschiedenartig substituierte Phenethylamine potentiell psychoaktive Verbindungen darstellen, führten wohl dazu, dass praktisch alle Untersuchungen an den trisubstituierten Phenylalkylaminen zu deren psychischen Wirkungen getätigt wurden. Deshalb beschränken sich praktisch alle für die trisubstituierten Phenylalkylamine gefundenen Resultate auf die pharmakologischen Interaktionen, die den psychedelisch wirkenden Phenylalkylaminen zugrundeliegen. Gleichzeitig gibt es enorm viele nicht quantitativ erfassbare Aspekte: Da Psychedelika die menschliche Psyche in ihrer ganzen Komplexität existenziell beeinflussen können und ihre Wirkung mit einer veränderten Selbstwahrnehmung, anderen Denkmustern und oft stark veränderten Sinneswahrnehmungen einhergeht, ist es leider unmöglich, die einzelnen und individuellen Eindrücke zu quantifizieren. Obschon manche Substanzen in verschiedenen Personen relativ typische Eigenschaften zeigen, kann man bis heute unmöglich die Wirkcharaktere einer Substanz exakt einem neuropharmakologischen Prozess zuweisen. Man weiß, dass die Serotonin 5-HT_{2A}- und vermutlich auch die 5-HT_{2C}-Rezeptoren eine Schlüsselrolle bei der Wirkung von psychoaktiven trisubstituierten Phenylalkylaminen spielen. Man beginnt ebenfalls, die Signaltransduktionspfade aufzudecken, die der Aktivierung der besagten Rezeptoren folgen. Und es existieren Tiermodelle, die grob eine Prüfsubstanz zu klassifizieren vermögen. Jedoch ist man Welten davon entfernt, durch Ermitteln von *In-vitro*- oder *In-vivo*-Daten aus Versuchstieren auch nur annähernd voraussagen zu können, was ein Mensch bei Einnahme der besagten Prüfsubstanz erfahren wird. Nichtsdestotrotz wurde enorm viel Wissen geschaffen, und dieses Wissen ist möglicherweise einer der Grundsteine, um dem Rätsel unserer Psyche, unseres Denkens und unserer (Selbst-)Wahrnehmung ein bisschen näher zu kommen.

Durch Weglassen, Hinzufügen, Verschieben oder Modifizieren von Atomgruppen des Mescalins (**1**) wurden seit dessen Entdeckung im Jahre 1897 hunderte neue Verbindungen geschafft. Im Folgenden sowie in Abb. 6 sollen die daraus gewonnenen Struktur-Aktivitäts-Beziehungen der trisubstituierten Phenylalkylamine grob zusammengefasst wiedergegeben werden.

Generelle Trends

Die im Menschen potentesten Psychedelika des Phenylalkylamintyps erhält man in der 2,4,5-Serie (Kapitel 8.5) unter Beibehaltung einer 2,5-Dimethoxysubstitution gepaart mit einem kleinen, lipophilen 4-Substituenten (z.B. Me, Et, CF₃, Cl, Br, I, SMe). Eine Expansion der 2-MeO-Gruppe zu einem 2-EtO- oder 2-MeS-Substituenten wird weniger gut toleriert als die gleiche Modifikation in der 5-Position (siehe Kapitel 8.5.21). Wird eine der beiden MeO-Gruppen durch einen anderen Substituenten ersetzt, so erfolgt ein massiver (wenn nicht kompletter) Wirkverlust. Generell sind die wirkungsstärksten Verbindungen diejenigen mit einer 3C-Einheit (Phenylisopropylamine; Amphetamine, Abb. 2), gefolgt von den 2C-Derivaten (Phenethylamine; siehe Kapitel 8.5.15). Das Erweitern zu einer α -Ethylgruppe (4C-Derivate) führt allgemein zu einer beachtlichen Wirkungsabschwächung (siehe Kapitel 8.5.24).

Ein ähnlicher Trend ist aus den wenigen vorhandenen Daten für die 2,4,6-Serie ersichtlich (Kapitel 8.6); hier scheint eine 2,6-Dimethoxysubstitution gepaart mit einem kleinen, lipophilen 4-Substituenten zu den wirkungsstärksten Derivaten zu führen, und diese Verbindungen sind nur leicht weniger potent als die der 2,4,5-Serie.

Die allgemein bezüglich Dosierung als weniger potent eingeschätzten 3,4,5-trisubstituierten Phenylalkylamine tragen idealerweise eine 3,5-Dimethoxysubstitution gepaart mit einem kleinen, lipophilen 4-Substituenten (siehe Kapitel 8.4). Es hat sich gezeigt, dass hier etliche 4-Alkoxy- oder 4-Alkylthiosubstituenten mit vielen möglichen Variationen (Verzweigung, Alkene, Fluorierungen) toleriert werden und die Verbindungen im Menschen psychedelisch wirksam sind (siehe Kapitel 8.4.8 und 8.4.9). Im Vergleich zu der gut untersuchten 2,4,5-Serie wurden hier praktisch keine Untersuchungen mit 4-Halo- oder 4-Alkylsubstituenten getätigt. Dies möglicherweise auch wegen der erschwerten chemischen Zugänglichkeit. Trotzdem existieren viele aktive Verbindungen. Interessanterweise werden in der 3,4,5-Serie die bisher untersuchten 4-Alkoxysubstituenten (Kapitel 8.4.8.2 und 8.4.10) besser toleriert als in der 2,4,5-Serie (siehe Kapitel 8.5.5 und 8.5.6), wo diese Substituenten zu eher wenig aktiven Verbindungen führten. Auch ist ein 3-MeS-Substituent in der 3,4,5-Serie der Potenz viel weniger abträglich (Kapitel 8.4.9.2 und 8.4.9.3) als ein 2-MeS oder 5-MeS in der 2,4,5-Serie (Kapitel 8.5.21). Im Durchschnitt betrachtet scheinen die 2,4,5-trisubstituierten Phenylalkylamine im Menschen deutlich potenter als die Derivate der 3,4,5-Serie. Es bedarf

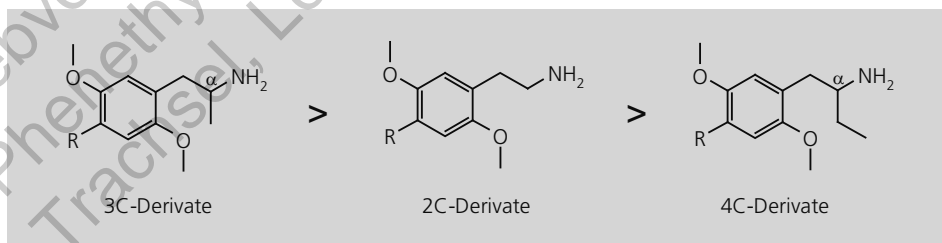


Abb. 2. Grundsätzlich sind innerhalb der trisubstituierten Phenethylamine diejenigen mit einer 3C-Struktur (= Phenylisopropylamin, Amphetamin oder auch α -Methylphenethylamin) im Menschen bezüglich der Dosierung die wirkungsstärksten psychoaktiven Verbindungen, gefolgt von den 2C- und 4C-Derivaten. Dieser Trend trifft auch für die meisten tiefer oder höher substituierten Phenethylamine zu.

Auch von taktilen, auditorischen sowie gustatorischen Veränderungen resp. Täuschungen wurde gelegentlich berichtet. Die Wirkungen dauern etwa 10–12 Stunden an.

Obwohl Mescaline vielerorts als Halluzinogen bezeichnet wird, darf dieser Begriff strenggenommen nicht dafür verwendet werden, die Wirkung von Mescaline zu beschreiben: Eine halluzinogene Wirkung liegt dann vor, wenn das Subjekt nicht mehr in der Lage ist, zwischen Einbildung oder künstlich veränderter Wahrnehmung und der Realität zu unterscheiden. Zutreffender ist, Mescaline als Psychedelikum zu bezeichnen (siehe dazu Kapitel 8.5.18).

8.4.1.4. Der Zauberaktus aus der Neuen Welt wird ein psychedelischer Katalysator für die Menschheit

Wie die Indianer in Mittelamerika auf die Idee kamen, die ernährungstechnisch wertlosen Kakteen zu essen, bleibt unbeantwortet. Es könnte ganz einfach verzweifelte Suche nach Nahrung gewesen sein, und beim Verzehr jener Kakteen kam dann diese Überraschung ans Licht, die als etwas Göttliches, aus einer anderen Dimension stammend gedeutet wurde. Allerdings wird der Geschmack (wohl auch wegen des hohen Alkaloidgehaltes) als äußerst unangenehm und bitter beschrieben. Obwohl ganze Bücher zum frühen Gebrauch verfasst wurden, liegen die Anfänge der Peyote-Kultur im Dunkeln, jedoch haben deren Artefakte überlebt. Erst vor kurzem analysierten *El-Seedi* et al. Stücke eines Kaktus, die im Rio Grande (Texas, USA) in einer Höhle als Grabzugabe gefunden wurden [25]. Sie wiesen Mescaline nach und ermittelten das Alter mittels ^{14}C -Radiocarbonmethode auf 3700 vor Christus [25]. Diese Resultate bestätigen mehrere frühere archäologische Funde aus dem heutigen Mexiko und Texas, wo *mescal buttons*, je nach Ort, als 6000-jährig bestimmt wurden [3]. In prähistorischer Zeit wurden diese in Mexiko bereits als Entheogen rituell eingesetzt [3]. Die buchstäblich phantastischen, tiefgreifenden Wirkungen von Mescaline auf die menschliche Psyche machen es nachvollziehbar, dass diese Kakteen seit Urzeiten als Zauberdrogen Verwendung fanden. Jahrtausende vergingen, in denen die amerikanischen Indianer, im heutigen Mexiko und im Süden der USA den Kaktus in religiösen Zeremonien verwendeten und heilend einsetzten.

Erste Begegnung mit den Europäern

Als im Zuge der Eroberung der Neuen Welt im 16. Jahrhundert die Spanier, angeführt von *Cortes*, einen unzimperlichen Raubzug durch Mittelamerika unternahmen, wurden sie hauptsächlich durch das Gold der Azteken geblendet. Die Kultur der indigenen Bevölkerung wurde verdrängt und ihre sakralen Pflanzen wurden als Teufelswerk gebrandmarkt. Ein Franziskaner-Mönch namens *Bernadino de Sabagun* war der erste, der 1560 den Gebrauch von „peiotl“ bei den Chichimeca-Indianer erwähnt [1, 2]. Die beiden heute meistgenannten Namen (Peyote, Peyotl) sind Modifikationen dieses alten Wortes [2]. Wie bei den Wirren um die botanischen Namen scheint es mindestens drei verschiedene Theorien zu geben, die seine Etymologie erklären [2]:

- Peyote leitet sich vom aztekischen Wort *pepeyoni* oder *pepeyon* ab, was „erregen“ bedeutet. Eine Ableitung dieses Wortes ist *peyona-nic*, „stimulieren“ oder „aktivieren“.
- Peyote stammt von einem anderen aztekischen Wort *pi-youtli*, was soviel heißt wie „kleine Pflanze mit narkotischer/medizinischer Wirkung“.
- Peyote kommt von *peyutl* aus der Sprache der Náhuatl und heißt soviel wie „Seidenkokon“ oder „Raupenkokon“.

Genauere Übersetzungen bleiben schwierig. Eine Reihe anderer Namen, nebst den gebräuchlichen (Peyote, Peyotl, Pellote, Pejote, Peote, Peyori, Peyot, Pezote und Piot), hat die indigene Bevölkerung in ihrer eigenen Sprache für diese Pflanze benutzt (ausführlich dargestellt in [2]).

Was hätte auch ein Europa, das unter den Folgen der Inquisition litt, mit einer weiteren „Hexerei“, einer neuen visionären Pflanze, anfangen sollen? Eine Pflanze, die einen weiteren Sündenfall heraufbeschwören würde, hatte der Mensch doch schon einmal vom Baum der Erkenntnis gekostet und war dafür aus dem Paradies vertrieben worden (Genesis 2–5).

Die Zeit war noch nicht reif, und es verstrichen mehrere hundert Jahre, bis dieser Kaktus von wissenschaftlichem Interesse war, das Mittelalter der Aufklärung Platz machte und die Industrialisierung begann. Der neugierige Geist des Aufbruchs, das Erforschenwollen des „Menschenmöglichen“ dominierten die Zeit gegen Ende des 19. Jahrhunderts. Gerüchte über einen bislang pharmakologisch unbekanntem Kaktus, den Indianer zu Rauschzwecken verwendeten, setzten die Forschung in Bewegung [26], unterstützt vielleicht auch durch Gemälde nordamerikanischer Indianer, die Peyote-Zeremonien und die erlebten Visionen darstellten [3].

Frühe Forschung und verwirrende Namen

Der Pharmakologe *Louis Lewin* erhielt 1887 von der Firma *Parke Davis and Co* Pflanzenmaterial eines Kaktus, etikettiert mit „Muscale Button“ [1, 2]. Es gelang ihm, aus einem Teil der Proben eine Reihe neuer Alkaloide zu isolieren, deren Ergebnisse er 1888 publizierte [2, 27]. *Lewin* kochte zudem einige der getrockneten Stücke in Wasser, um sie frischer und lebensechter aussehen zu lassen, und überreichte diese *Hennings* vom Botanischen Museum in Berlin. Der Botaniker *Hennings* erkannte die Ähnlichkeiten zu *Anbalonium williamsii*, jedoch schienen die getrockneten Proben Unterschiede aufzuweisen, die eine neue Namensgebung rechtfertigten. Zu Ehren seines Kollegen *Lewin* taufte er die vermeintlich neue Spezies *Anbalonium lewinii Hennings* [1, 2]. *Anderson*, Botaniker und Autor des Buches „Botany of Peyote“, schreibt zu dieser Namensgebung folgendes [2]: „Apparently, the drawing, which had been made from the dried plant material that *Lewin* had boiled in water, was an incorrect reconstruction of what had been the original appearance of the plant.“^{a)} Die hohe Variabilität, also das unterschiedliche Aussehen der Kakteen, erschwerte die Einteilung und Bestimmung offenbar auch für Botaniker, weshalb immer wieder „neue Arten“ entdeckt wurden. Zudem ging die Konfusion um die Namensgebung munter weiter, der Peyotekaktus soll zu dieser Zeit in über fünf „Genera“ eingeteilt gewesen sein, bis 1894 *Coulter* einen eigenen „Genus“ propagierte: *Lophophora* [2].

^{a)} „Offensichtlich war die Skizze des getrockneten Pflanzenmaterials, das *Lewin* im Wasser gekocht hatte, eine falsche Rekonstruktion dessen, was das ursprüngliche Erscheinungsbild des Gewächses war.“

Lewin vs. Heffter

Als *Lewin* seine ersten Resultate publizierte, genoss er schon internationales Ansehen, unter anderem durch die Publikation dreier Bücher [28]. Verständlicherweise nahm er die Benennung der neuen Kaktusspezies mit Genugtuung zur Kenntnis und beanspruchte in seiner Publikation (1888) das Feld für weitere Untersuchungen für sich: „(...) *it will take some time for the full completion of this research, and until then I expressly reserve to myself further investigations in this area*“^{b)} [29].

Obwohl es für heutige Forschende etwas seltsam klingen mag, war das „Abstecken von Feldern“ nach *Perrin* zu dieser Zeit nichts außergewöhnliches [28]. Heute ist die exklusive Beanspruchung bestimmter Forschungsfelder nicht haltbar, aber schon damals wurde ein derartiges Vorgehen nicht respektiert. *Lewin* beklagte sich nicht explizit über das Eindringen von *Heffter* in „sein“ Gebiet. Es vergingen sechs Jahre; *Heffter* stellte zwei andere Kakteen (*Anbalonium fissuratum* und *Anbalonium williamsii*) in den Mittelpunkt seiner Forschung und erwähnte am Schluss seiner Publikation die Tatsache, dass er zwei Alkaloide in *Anbalonium lewinii* gefunden hatte, aber zu wenig Material zur Verfügung stand [28]. *Heffters* Publikation erreichte die Verantwortlichen der *Archive für experimentelle und pathologische Pharmakologie*, zum denkbar ungünstigsten Zeitpunkt für *Lewin* – im selben Jahr, kurz bevor *Lewin* seine zweite Publikation zum Thema Anhalonium einreichte. So erschien *Heffters* Beitrag mit der Entdeckung des „Pelletin“ auf Seite 65 [30] und nahm *Lewins* Arbeiten, die dieser zudem umschreiben musste, vorweg [28]. *Arthur Heffter*, promovierter Chemiker und Pharmakologe sowie ausgebildeter Mediziner, verschaffte sich durch eine zu dieser Zeit seltene interdisziplinäre Ausbildung eventuell die entscheidenden Vorteile gegenüber *Lewin*, der keine tiefgreifende Chemieausbildung besaß [27, 28]. Nichtsdestotrotz prägte *Lewin* prägte offenbar schon um die Jahrhundertwende den Begriff „Phantastica“ und unterschied die halluzinogenen Substanzen von den Narcotica, Stimulanzen, Seditativa u.a. [31]. *Albert Hofmann* schreibt: „*Lewin verdient daher als Pionier der Halluzinogen-Forschung hervorgehoben zu werden*“ [31].

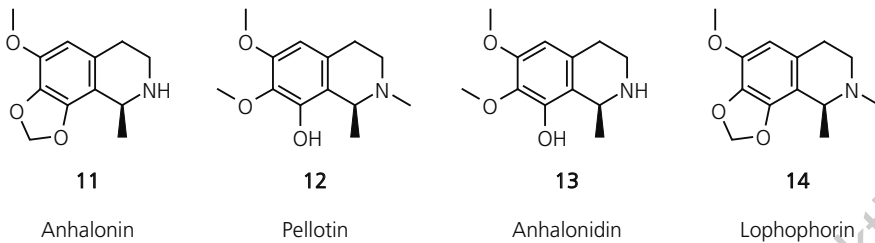
Erste Visionen der Wissenschaftler

Prentiss und *Morgan* proklamierten in ihrer Publikation 1895 die erste, im wissenschaftlichen Umfeld im Menschen durchgeführte Peyote-Studie [28]. *Mitchell*, prominenter Mediziner in den USA, veröffentlichte 1896 im *British Medical Journal* seine farbigen Visionen, die unter Einfluss von Peyote zu ihm fanden [28]. *Ellis*, der ebenfalls die Visionen mit *Mescal buttons* beschreibt, doppelt nach und kommentiert im *Lancet* 1897 die Publikation seines Vorgängers: „*But I fully agree with Dr. Weir Mitchell, that there is every likelihood that mescal will become popular. It certainly has a great future before it with those who cultivate the vision-breeding drugs. At the same time it is of no little interest to the physiologist and psychologist.*“^{c)}

Heffter arbeitete unterdessen weiter an der vollständigen Charakterisierung der Inhaltsstoffe (Anhalonin (11), Pelletin (12), Anhalonidin (13), Lophophorin (14)) und benennt in seiner 1896 erschienenen Publikation „*Ueber Cacteenalkaloide*“ die chloroformlösliche Substanz Mezkalin [1, 27, 32]. Wenig später, im gleichen Jahr, schreibt er auch ein Review in der *Apotheker Zeitung* über das bisher Bekannte und spielt dabei weder *Lewins* Beiträge herunter noch übertreibt er seine eigenen Leistungen [28].

^{b)} „(...) es wird eine Weile dauern, bis diese Forschungsarbeiten abgeschlossen sind, und bis dorthin reserviere ich ausdrücklich weitere Untersuchungen auf diesem Gebiet für mich.“

^{c)} „Aber ich stimme Dr. *Weir Mitchell* völlig zu, dass aller Wahrscheinlichkeit nach *mescal* sehr populär werden wird. Innerhalb der Kreise, die visionsfördernde Drogen kultivieren, hat es sicherlich eine große Zukunft vor sich. Gleichzeitig ist es für den Physiologen und Psychologen nicht von wenig Interesse.“



Ungeklärt ist noch, woher der Name *Mezcalin* kam. In dem 1896 erschienenen Artikel schreibt *Heffter*, dass die getrockneten Scheiben des Kaktus von den Indianern in New Mexiko für die Zubereitung eines Rauschmittels verwendet werden und unter dem Namen „Muscale buttons“ in den Umlauf gebracht werden [32]. Dieser Name sei vom spanischen Alkoholgetränk „Mezcal“ abgeleitet (eine Art Brandy, der aus verschiedenen Spezies der Agave hergestellt wird). Es ist wohl eher ein glücklicher Zufall, dass der Name Mescaline die Vorsilbe Me für „Methyl“ trägt und so eine ideale Vorlage für Namensgebungen weiterer homologisierter Derivate wie Escalin (4-Ethoxy; **15**) oder Isoprosalin (4-Isopropoxy; **16**) liefert (siehe Kapitel 8.4.8).

Heffter extrahierte unterschiedliche Alkaloid-Fractionen aus *Lophobora williamsii* und sie nach und nach im Selbstversuch, einerseits, um die Wirkung des „Pellote“ selber kennenzulernen, andererseits – und dies war ihm wichtiger – um den für ihre Wirkung verantwortlichen Bestandteil der Droge zu identifizieren. Er erklärt auch, dass er alle Versuche an sich selbst durchgeführt hat [33, 34]. So folgte dann am 23. November 1897 der erste Versuch mit 150mg reinem extrahiertem Mescaline (Abb. 4), mit dessen Hilfe er Mescaline als

Versuch am 23. Nov. 1897.

11 h. 45 m. Vorm. Bei einer Pulsfrequenz von 75 nahm ich 0,15 g Mescaline hydrochloric. Der Puls fiel bis auf 66 Schläge um 1 h. — m.

12 h. 6 m. Eingenommenheit des Kopfes. Lichtscheu. Mässig erweiterte Pupillen.

12 h. 45 m. Hinterkopfschmerz. Schwindel, schwere Extremitäten.

1 h. — m. Uebelkeit. Jedoch Appetit zum Essen.

1 h. 50 m. Pulsfrequenz = 72.

2 h. — m. Beim Lesen erscheinen auf dem Papier violette und grüne Flecke. Bei geschlossenen Augen treten Visionen auf: Zuerst undeutlich begrenzte violette und grüne Flecke, dann Teppichmuster, Kreuzgewölbe u. s. w. Ab und zu schweben einzelne Punkte in den leuchtendsten Farben über das Gesichtsfeld. Im Allgemeinen sind die Erscheinungen nicht ganz so scharf, wie bei den beiden vorhergehenden Versuchen. Später werden aber ebenfalls Landschaften, Säle, Architecturbilder (z. B. mit Blumen geschmückte Pfeiler) wahrgenommen. Die Visionen konnten bis gegen 5 h. 30 m. beobachtet werden. Die Uebelkeit war stellenweise sehr quälend, ebenso das Schwindelgefühl. Der Zeitsinn war in den ersten Nachmittagsstunden herabgesetzt. Abends bestand völliges Wohlbefinden, Appetit, keine Schlaflosigkeit.

Abb. 4. Der von *Arthur Heffter* erste dokumentierte Selbstversuch mit 150mg reinem Mescaline, aus dem Jahr 1897 [33].

men, ob noch weitere strukturelle Modifikationen zugelassen werden. Die Vermutung liegt jedoch nahe, dass das Einführen von zwei Propylgruppen (= Asymbproscalin) zu einer inaktiven Substanz führt, da bereits eine einzelne Propylgruppe in der Position 3 zu der inaktiven Substanz Metaproscalin (MP; **102**) führte [19]. Die 3-Position scheint empfindlich auf strukturelle Modifikationen zu wirken. In der 4-Position von Mescalitin wird eine Reihe von Substituenten toleriert (siehe Homo-Scaline, Kapitel 8.4.8.2), und in der 3-Position sind zumindest die Substituenten EtO oder F₂HCO erlaubt (siehe Meta-Scaline, Kapitel 8.4.8.3). Es sind daher z.B. Kombinationen von einer 3-EtO-Gruppe mit 4-PrO, 4-F₃CCH₂O, 4-Allyloxy oder 4-F₂HCO etc. denkbar. Diese Substanzen würden jedoch definitionsgemäß nicht mehr den Asymb-Scalinen zugehören (da R₃ ≠ R₄), und somit bräuhete man eine separate und neue Nomenklatur.

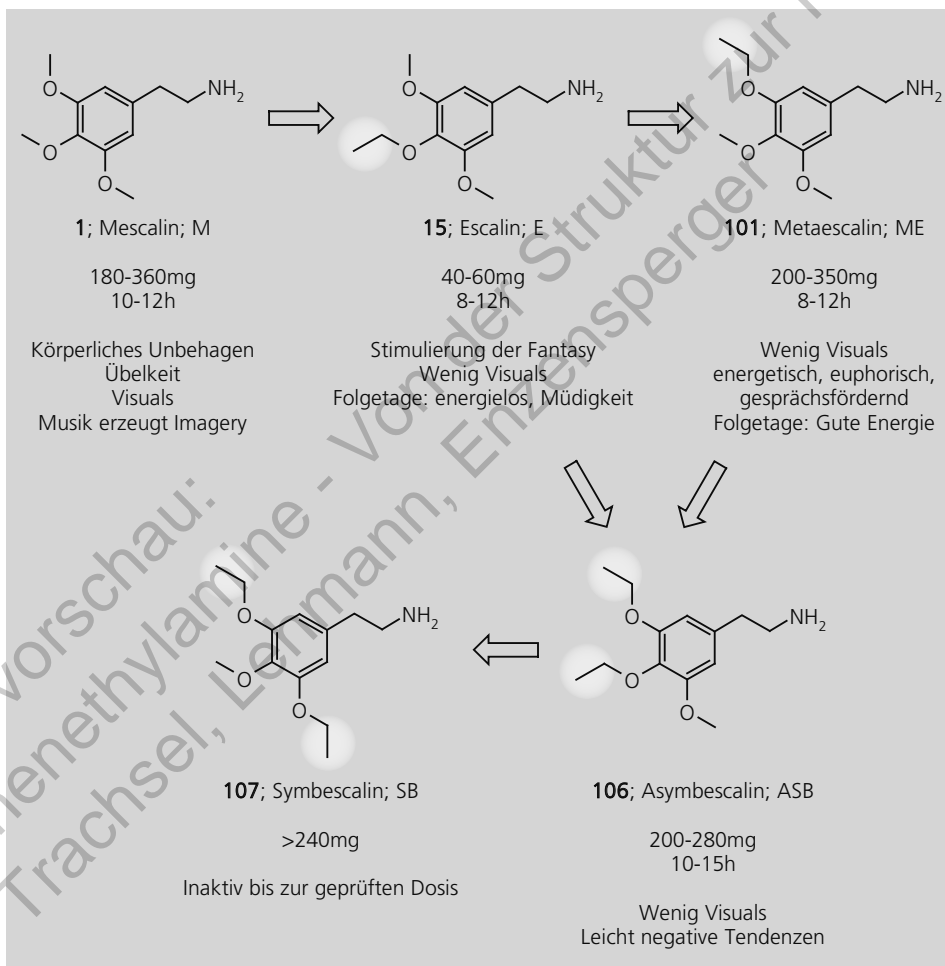
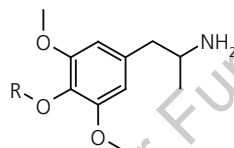
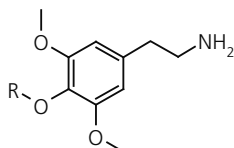


Abb. 17. Einfluss der Ethoxyhomologisierung von Mescalitin (**1**) auf die Humandosis und Wirkzeit. Angabe der qualitativ beobachteten Effekte (siehe dazu auch Diskussion in 8.4.8.1).

Es gibt erste Hinweise auf Unterschiede beim Metabolismus von 2C/3C-Derivaten der 3,4,5-trisubstituierten Phenylalkylamine: Während Mescaline (**1**) nicht mit humanem Cytochrom CYP2D6 interagiert, erwies sich TMA (**7**) als moderat kompetitiver Inhibitor des CYP2D6 (Humanleber) [20]. Trotzdem wurde TMA (**7**) sehr rasch von humanen Lebermikrosomen metabolisiert [20].

Tabelle 3. Vergleich der Dosierungen (Hydrochloride) und Wirkdauer diverser Homo-Scaline mit ihren 3C-Analogen. Synthese und Werte von *Trachsel et. al* falls nicht anders vermerkt [70, 85, 100, 101].



R	2C-Derivate			3C-Derivate		
	Verbindung	Dosis	Dauer	Verbindung	Dosis	Dauer
	1 ; M ^{a)}	180–360mg	10–12h	7 ; TMA ^{a)}	100–200mg	6–8h
	63 ; DFM	50–100mg	12–18h	139 ; 3C-DFM		
	15 ; E ^{a)}	40–60mg	10–12h	140 ; 3C-E ^{a)}	30–60mg	8–12h
	67 ; FE	≥75mg	~6h	141 ; 3C-FE	>24mg ^{b)}	
	68 ; DFE	40–80mg	8–12h	142 ; 3C-DFE	22mg	~10h ^{c)}
	69 ; TFE	30–65mg	12–18h	143 ; 3C-TFE	30mg	~15h ^{c)}
	52 ; P ^{a)}	30–60mg	10–12h	144 ; 3C-P		
	70 ; FP	60–150mg	3–5h	145 ; 3C-FP	25mg od. mehr	~8h ^{c)}
	16 ; IP ^{a)}	40–80mg ^{a)}	10–16h	146 ; 3C-IP		
	58 ; IB	60–100mg	8–12h	147 ; 3C-IB		
	54 ; AL ^{a)}	20–35mg ^{a)}	8–12h	148 ; 3C-AL	15–30mg	8–12h
	55 ; MAL ^{a)}	40–65mg	12–16h	149 ; 3C-MAL		
	61 ; BZ ^{d)}			100 ; 3C-BZ ^{a)}	25–200mg	18–24h

a) Werte aus [19]. b) Nicht ausreichend untersucht. c) Nicht ausreichend untersucht, um einen Bereich angeben zu können. d) Synthese *Trachsel, Lehmann* und *Hadorn* [69].

Die wenigen Daten (Tabelle 3) der 3C-Scaline weisen darauf hin, dass sie in ihrer Wirkung den 2C-Analogen in nichts nachstehen. Beispielsweise zeigt 3C-TFE (**143**) ein optisches Potenzial, wie es von TFE (**69**) bekannt ist, und die langanhaltende Wirkung ist bei beiden Derivaten vergleichbar vorhanden. 3C-AL (**148**) scheint im Gegensatz zu AL (**54**) recht deutliche Veränderungen im visuellen Bereich zu bewirken und scheint ein potentes Psychedelikum zu sein.

Vergleicht man schließlich die Affinitäten zu den 5-HT_{2A}- und 5-HT_{2C}-Rezeptoren der jeweiligen 2C- und 3C-Kontrahenden innerhalb der 3,4,5-trisubstituierten Phenylalkylamine (siehe Tabelle 4), so zeigt sich vermutlich eine leichte Steigerung der Affinitäten zugunsten der 3C-Derivate (siehe Paare **63/139**; **67/141**; **68/142**; **70/145**). Das stünde im Kontrast zu den 2,4,5-trisubstituierten Phenylalkylaminen: ein 2C-Derivat der 2,4,5-Serie zeigt ungefähr dieselbe Affinität wie sein racemisches 3C-Gegenstück (siehe Kapitel 8.5.15). Es stehen relativ wenig Daten zur Verfügung, und es wäre möglicherweise günstiger, Daten eines agonistischen Markierungsassays zu haben, um definitive Aussagen machen zu können.

Bei den 2,4,5-trisubstituierten α -Methyl-Phenethylaminen konnte eindeutig eine Enantioselektivität festgestellt werden ($R > S$ für die 5-HT_{2A}-Rezeptoraffinität, funktionelle Potenz und die intrinsische Aktivität, siehe Kapitel 8.5.14). Dies wurde bei den 3,4,5-trisubstituierten α -Methyl-Phenethylaminen bisher nicht geprüft.

Es existieren sehr viele im Menschen aktive 2C-Verbindungen mit einer 3,4,5-Trisubstitution. Nur wenige dieser Derivate wurden als 3C-Analoga hergestellt und untersucht, und dies nur innerhalb der 3C-Homo-Scaline (Tabelle 3). Es wären dutzende neue Wirksubstanzen innerhalb der anderen 3C-Scaline oder gar 3C-Thio-Scaline denkbar (Nomenklatur und Strukturen siehe Abb. 25 und 26).

Tabelle 4. Affinitäten diverser Homo-Scaline und 3C-Scaline zu den 5-HT_{2A}- und 5-HT_{2C}-Rezeptoren. K_i -Werte in nM, von Trachsel et al. falls nicht anders vermerkt [91].

Nr.	Name	h5-HT _{2A} K_i [³ H]Ketanserin (nM)	r5-HT _{2C} K_i [³ H]Mesulergin (nM)
15	E	2100 ^{a)}	nb ^{b)}
140	3C-E	2582	1° assay <50%
63	DFM	5949	5820
139	3C-DFM	2335	1594
144	3C-P	5120	1289
148	3C-AL	2003	1109
67	FE	7628	1210
141	3C-FE	5987	>10000
68	DFE	>10000	5682
142	3C-DFE	2695	>10000
143	3C-TFE	1825	1659
70	FP	8792	>10000
145	3C-FP	4581	3872

a) Werte aus [8]. b) Nicht bestimmt.

untersucht (z.B. [8, 13, 22-30]). Obschon die Interaktion mit dem 5-HT_{2A}-Rezeptor von großer Bedeutung ist, sind Phenethylamine bei weitem nicht so 5-HT₂-selektiv wie lange angenommen. Erst kürzlich wurde präsentiert, dass nebst dem serotonergen System viele weitere Rezeptoren involviert sein können [31].

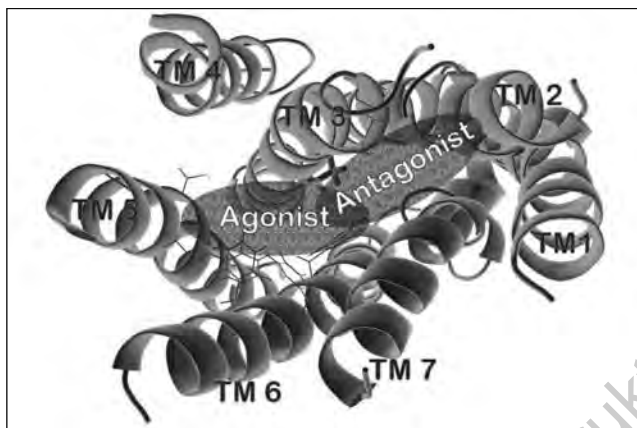


Abb. 2. Veranschaulichung der sich überlagernden, aber nicht-identischen Bindungsstellen des 5-HT_{2A}-Rezeptors für Agonisten und Antagonisten [21].

8.5.2. Definition der 2C- und 3C-Derivate (Terminologie)

In der Fach- und Sachliteratur hat sich grundsätzlich die Norm durchgesetzt, dass man im Falle einer 2-Phenethylaminstruktur von einem 2C-Derivat spricht, und liegt in dem Molekül eine Phenylisopropylaminstruktur vor, so wird dieses den 3C-Derivaten zugeteilt. Diese Definition bezieht sich schlicht auf die Anzahl der C-Atome in der Seitenkette, vorausgesetzt zwischen dem Phenylteil und dem Amin ist jeweils eine C2-Einheit und im Falle einer zusätzlichen Me-Gruppe liegt diese in α -Position zum Amin (Abb. 3). Daher werden die 3C-Derivate auch als α -Methylphenethylamine oder mit dem viel bekannteren Namen Amphetamine bezeichnet.

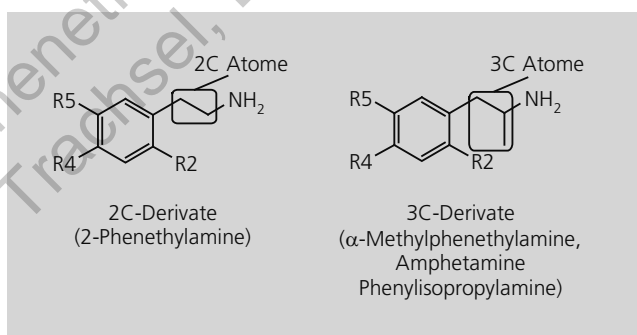


Abb. 3. Definition der 2C- und 3C-Derivate. Bezeichnet wird dabei die Anzahl C-Atome der Seitenkette; der Abstand zwischen Aryleinheit und der Aminofunktion bleibt dabei gleich (Ar-C-C-N). Gezeigt an den 2,4,5-trisubstituierten Derivaten (es sind auch 2C- und 3C-Derivate mit anderen Substitutionsmustern am Aromaten möglich).

Oft wird auch der Begriff Phenethylamine verwendet; er schließt dabei häufig die 3C-Derivate mit ein, da 2-Phenethylamin dieser Struktur zugrundeliegt. Nicht präziser wäre der Begriff Phenylalkylamine, denn auch hier gäbe es verschiedene Möglichkeiten der Anordnungen der Phenyl- zur Aminogruppe. Daher werden hier die Begriffe Phenethylamine und Phenylalkylamine synonym verwendet. Um klar abzugrenzen, benutzt man am besten die Begriffe 2C und 3C.

Meistens weisen bei den 2,4,5-trisubstituierten Phenylalkylaminen die 3C-Derivate bereits einen Trivialnamen auf, und man trifft deshalb bei der Suche nach Namen vielmehr auf 2C-... als auf 3C-... (bei den 3,4,5-trisubstituierten Phenylalkylaminen ist es umgekehrt, siehe Kapitel 8.4.10). Es gibt eigentlich keine offizielle Liste zur Namensgebung, vielmehr werden die in der Literatur (meistens vom Erfinder/Autor) einmal gesetzten Namen verwendet, und es macht dabei Sinn, der von *Alexander Shulgin* geprägten Nomenklatur zu folgen. Er gilt zusammen mit *David E. Nichols* als Koryphäe der Phenylalkylaminforschung, hat eine immense Anzahl an Substanzen auf ihre psychoaktive Wirkung geprüft und die Phenylalkylamine im Werk *PiHKAL* [8] sowie die Tryptamine im Buch *TiHKAL* [32] dokumentiert.

Weitaus weniger bekannt sind die 1C- und 4C-Verbindungen (Abb. 4): Sie wurden schlicht äußerst selten untersucht und zeigten bis anhin wenig biologische Wirkungen (siehe auch Kapitel 8.5.16 und 8.5.24).

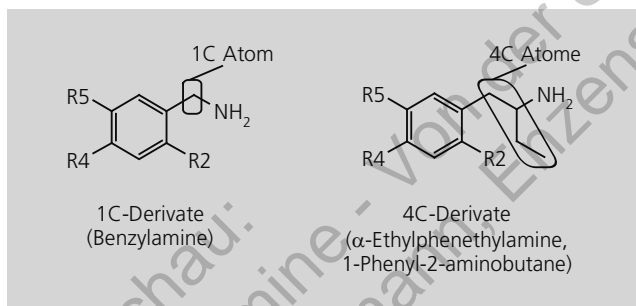


Abb. 4. Struktur der 1C- und 4C-Derivate (es sind auch andere Substitutionsmuster am Aromaten möglich).

Die 2C-Derivate der 2,4,5-trisubstituierten Phenylalkylamine tragen jeweils eine 2C-Seitenkette und eine 2,5-Dimethoxysubstitution gepaart mit einem 4-Substituenten. In Abhängigkeit davon werden sie wie in Abb. 5 eingeteilt. Die Beschaffenheit des 4-Substituenten innerhalb einer Gruppe bestimmt schließlich den Platzhalter im Namen (siehe die entsprechenden Tabellen der Gruppen für Details).

Eine ähnliche Namensgebung existiert für die gängigsten 3C-Derivate, die Phenylisopropylamine oder Amphetamine (Abb. 5). Auch hier bestimmt die Beschaffenheit des Substituenten innerhalb einer Gruppe den Platzhalter im Namen (siehe die entsprechenden Tabellen der Gruppen für Details).

Als erste Gruppe werden die 4-Alkyl-2,5-dimethoxyphenethylamine besprochen (2C-R- oder 2C-Alkyl-Derivate, Kapitel 8.5.3).

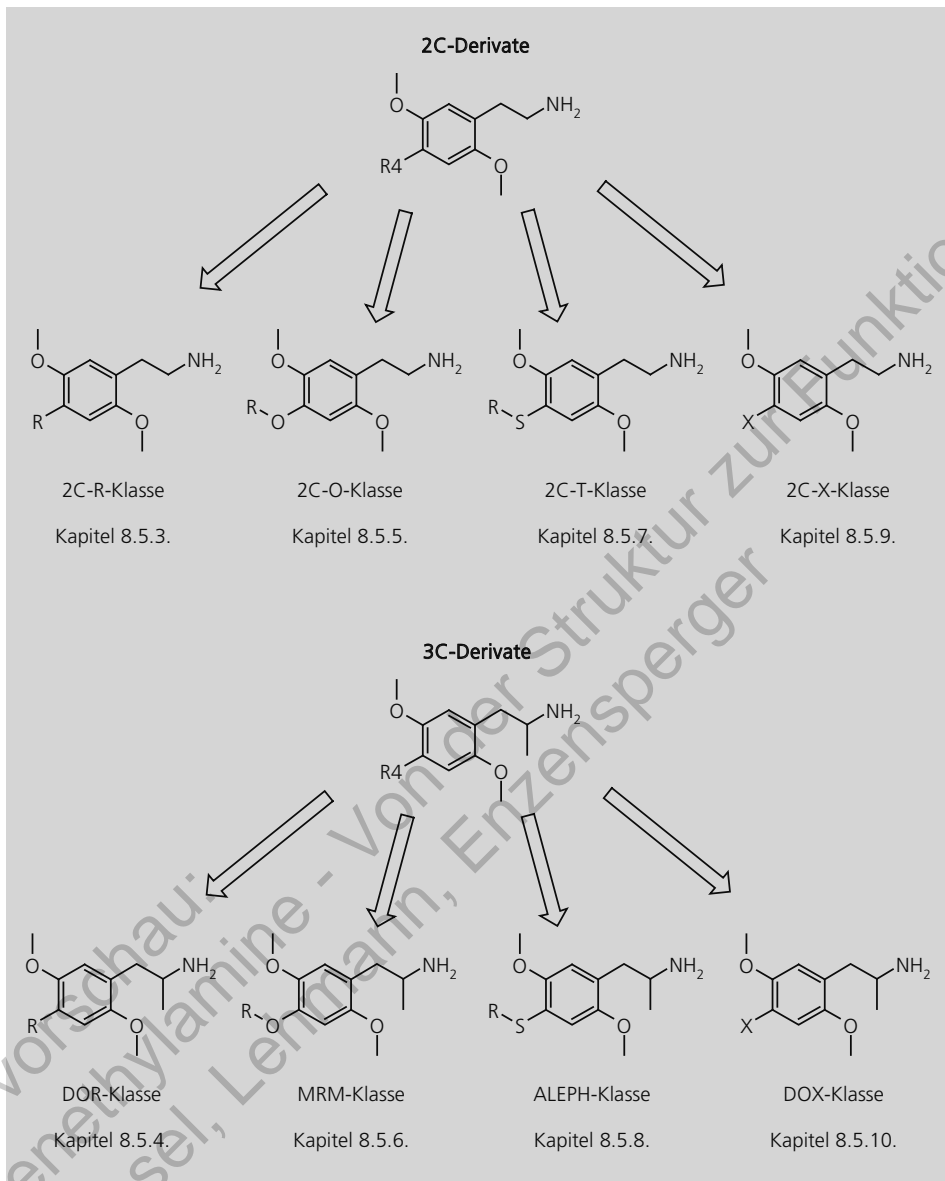
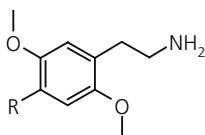


Abb. 5. Stammklassen der 2,4,5-trisubstituierten 2C- und 3C-Derivate.

8.5.3. 4-Alkyl-2,5-dimethoxyphenethylamine (2C-R- oder 2C-Alkylderivate)

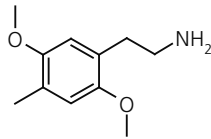


Nachdem eine Reihe von im Menschen potenten 4-substituierten 2,5-Dimethoxyamphetaminen entdeckt wurde (siehe Kapitel 8.5.4), stellte sich die Frage nach der Wirkung analoger Verbindungen, die keine α -Methylgruppe tragen. Da diese Substanzen eine Seitenkette zwischen dem Arylteil und dem *N*-Atom mit zwei *C*-Atomen aufweisen, spricht man von den 2C-Derivaten. Die Namensgebung bedient sich der Zusammensetzung aus dem Term „2C-“ und einem Platzhalter R, der sich aus dem 4-Substituenten ableitet (D für Methyl, E für Ethyl, P für Propyl etc. D rührt ursprünglich von Desoxy her: anstelle einer MeO- eine Me-Gruppe) [8].

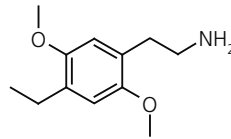
Das einfachste Derivat ist das 2C-D (7). Es wurde 1970 von *Ho* et al. hergestellt und auf den Einfluss auf pentobarbitalinduzierten Schlaf in Mäusen untersucht [33]. Es stellte sich damals die Frage, was wohl geschieht, wenn man von den potenten 3C-Derivaten (Amphetamine) zu den 2C-Derivaten (Phenethylamine) wechselt; so veröffentlichten *Szulgin* und *Carter* ausführlich die Wirkungen von 2C-D (7) im Vergleich zum potenten Psychedelikum DOM (8) im Menschen [34]. Später wurde es unter dem Namen LE-25 erfolgreich in klinischen Studien in Deutschland erforscht. Das Chiffre LE- leitet sich vom involvierten Psychiater *Hanscarl Leuner* ab. 2C-D (7) ist im Vergleich zu anderen 2C-Derivaten relativ wenig potent: eine mittlere orale Dosierung liegt zwischen 20–60mg, und die Wirkdauer beträgt 4–6h. In diesem Dosisbereich erzeugt die Substanz keine Veränderungen im visuellen Bereich, sie wirkt eher empathogen und kommunikationsfördernd [8, 9]. Höhere Dosierungen (über 100mg) sollen jedoch intensive Farben hervorrufen [8]. Es konnte schließlich eine Wirkzeitverkürzung um den Faktor ~ 3 (4–6h *vs.* 14–20h) und eine um den Faktor ~ 6 (20–60mg *vs.* 3–10mg) höhere Dosis im Vergleich zu DOM (8) festgestellt werden (siehe Tabelle 13).

Das weitere Homologisieren des 4-Substituenten zum 4-Ethylderivat 2C-E (9) bringt eine potente, bemerkenswert psychedelische Wirkung mit sich. 10–25mg reichen aus, um den Probanden während 8–12h in einen veränderten Bewusstseinszustand zu versetzen [8, 9]. Auffallend ist, dass sich verschiedene Personen an längst vergessene Erlebnisse erinnern konnten, und diese zu analysieren und interpretieren vermochten [35]. Der Bewusstseinszustand ist für manche Personen dramatisch und ziemlich beängstigend. Es sind deutliche Veränderungen im visuellen und emotionalen Bereich vorhanden.

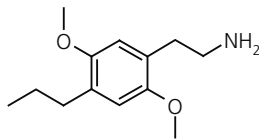
Das Homologisieren zum 4-Propylderivat 2C-P (10) ergibt eine noch potentere Substanz: 6–10mg gepaart mit einer Wirkzeit von 10–16h [8]. Es wurde vermehrt von unangenehmen körperlichen Nebenwirkungen berichtet. Visuelle Veränderungen wurden gelegentlich wahrgenommen. Wie beim 2C-E (9) scheint auch hier die persönliche Suszeptibilität stark zur Natur der Wirkung beizutragen, so dass bei gleicher Dosierung zwei verschiedene Individuen sehr unterschiedlich ausgeprägte Wirkungen erfahren können. Das nächste Homologon ist 2C-BU (11); es ist bis anhin eine unbekannte Substanz.



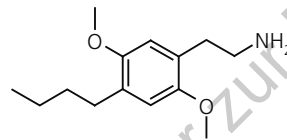
7; 2C-D

20-60mg
4-6hEnergetisierend
Keine Visuals

9; 2C-E

10-25mg
8-12hKomplex
Visuals

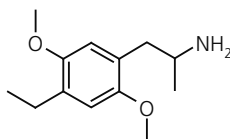
10; 2C-P

6-10mg
10-16hKomplex
Teilweise Visuals
Manchmal körperliches Unbehagen

11; 2C-BU

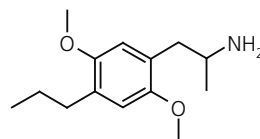
Unbekannte Verbindung

Das Verzweigen des 4-Alkylsubstituenten wurde ebenfalls untersucht. Das einfachste verzweigte Derivat ist 2,5-Dimethoxy-4-isopropylphenethylamin 2C-IP (**12**, Abb. 6). Zunächst lassen die *In-vitro*-Daten des 3C- analogen DOIP (**13**, Abb. 6, siehe auch Kapitel 8.5.4) vermuten, dass 2C-IP (**12**) im Menschen nur sehr schwach ist: *Aldous* et al. fanden heraus, dass der 4-Substituent essenziell ist für hohe Aktivität im Kaninchen-Hyperthermiemodell (das Erhöhen der Temperatur im Kaninchen korrelierte mit der Potenz von Psychedelika im Menschen) [24]. Die Aktivität blieb bei den 4-Ethyl- sowie 4-Propylderivaten DOET (**14**) und DOPR (**15**, Kapitel 8.5.4) hoch, fiel jedoch stark ab im Falle der verzweigten 4-Isopropylgruppe. *Shulgin* erwähnt zudem, dass bei DOIP (**13**) weder bei 4mg noch 10mg irgendwelche Wirkungen vorhanden waren und dass ihm mitgeteilt wurde, dass im Bereich von 20–30mg „gesicherte Veränderungen des mentalen Zustandes“ vorhanden seien [8].



14

DOET



15

DOPR

Was jedoch zunächst rätselhaft scheint, sind die Rezeptoraffinitäten: DOIP (**13**, $K_i = 76\text{nM}$) weist an [^3H]Ketanserin markierten 5-HT_{2A}-Rezeptoren der Ratte (Frontalkortex) eine Affinität auf, die zwischen derjenigen von DOET (**14**, $K_i = 100\text{nM}$) und DOPR (**15**, $K_i = 69\text{nM}$) liegt [36]. Es ist offensichtlich, dass Rezeptoraffinitäten alleine nicht die endogene Wirkung im Menschen reflektieren. Doch schließlich untersuchten *Trachsel* et al. trotzdem das 2C-IP (**12**) [37] (Synthese siehe Abb. 6), das Schätzungen zufolge eigentlich im Bereich von über 100mg aktiv sein müsste (siehe Kapitel 8.5.15, Gegenüberstellung der 2C- und 3C-Derivate).

Die Affinität zum [^3H]Ketanserin markierten geklonten h5-HT_{2A}-Rezeptor (Tabelle 1) von 2C-IP (**12**) beträgt $K_i = 45\text{nM}$ [38] und ist leicht erhöht im Vergleich zu DOIP (**13**, $K_i = 76\text{nM}$; Tabelle 2, Frontalkortex Ratte). Verschiedenen anekdotischen Berichten zufolge erwies sich 2C-IP (**12**) schließlich als deutlich aktiv im Bereich von 8–25mg bei einer Wirkzeit von 8–12h. Wie bei 2C-E (**9**) und 2C-P (**10**) scheint es auch hier, dass eine vorsichtige persönliche Titration der Dosis vonnöten ist, um nicht einer Überdosierung zu unterliegen (siehe auch Kommentare zum Metabolismus bei DOIP (**13**)). Aufgrund des starken Bewusstwerdens der Bedeutung des Moments wurde die Substanz auch als „Momento“ bezeichnet.

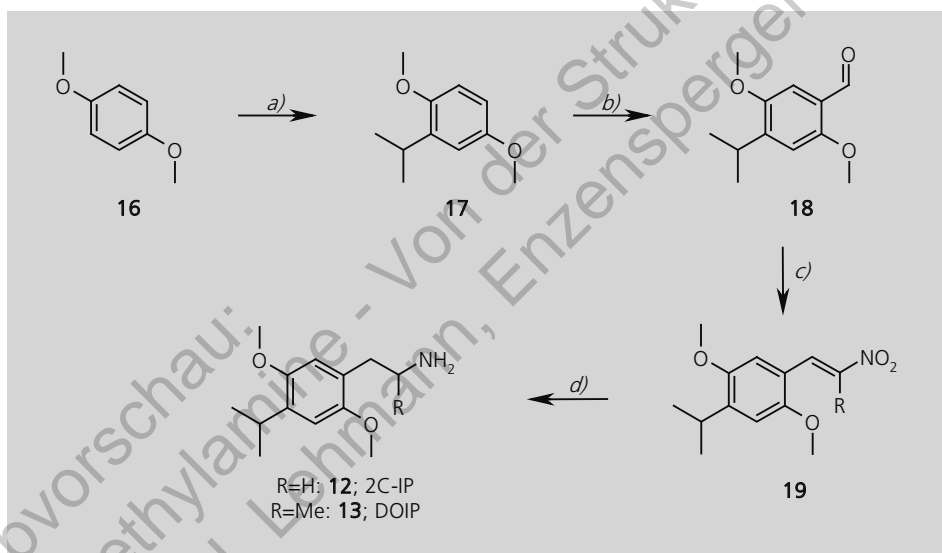
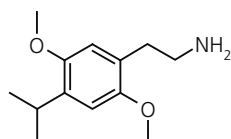


Abb. 6. Syntheschema für 2C-IP (**12**) und DOIP (**13**) [37]. a) i. BuLi, THF, r.t., dann Me₂CO, r.t., ii. H₂SO₄ 97% (cat.), H₂ (Ballon), Pd-C 10%, EtOAc, 18h; 73%. b) Dichlormethyl-methylether, TiCl₄, DCM; 52%. c) RCH₂NO₂, BuNH₂, AcOH, mol. Sieb, 15min und 45min 90°C, respektive; 77% (R=H) und 79% (R=Me). d) Alan, THF, 0°C; 70% (R=H) und 55% (R=Me), als Hydrochloride.

Diese doch überraschenden Resultate veranlassten dann zur Untersuchung des Cyclopropylanalogon 2C-CP (**20**) (Synthese siehe Abb. 7, A) [37].

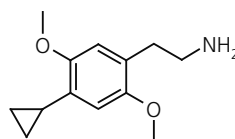
Die 5-HT₂-Rezeptoraffinitäten von 2C-CP (**20**) erwiesen sich im Vergleich zu 2C-IP (**12**) als rund 2–4-mal tiefer [38] (siehe Tabelle 1), und dies reflektierte sich schließlich auch in

ersten anekdotischen Untersuchungen; Die für eine Wirkung erforderliche Dosis liegt höher (ca. 15–35mg *vs.* 8–25mg). Zudem scheint die Wirkzeit deutlich kürzer zu sein (3–6h *vs.* 8–12h). Die Wirkung wurde als eher diffus und undefinierbar beschreiben, und die vollen Effekte wurden noch nicht erforscht.



12; 2C-IP

8-25mg
8-12h



20; 2C-CP

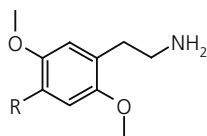
15-35mg
3-6h

Eine weitere Substanz mit verzweigtem 4-Substituent ist 2C-TBU (**23**) [37], das eine *t*-Butylgruppe trägt (Synthese siehe Abb. 7, B). Es ist hoch affin zu den 5-HT₂-Rezeptoren (³H)Ketanserin markierte h5-HT_{2A}- sowie ³H)Mesulergin markierte r5-HT_{2C}-Rezeptoren: $K_i = 35\text{nM}$ und 24nM , siehe Tabelle 1). Erste Untersuchungen mit 7mg sowie 10mg (5+5mg, 2h getrennte Einnahme) zeigten keine psychedelische Wirkung, es ist lediglich aufgefallen, dass eine lang anhaltende, ausgeprägte Müdigkeit aufkam. Durch die Größe des 4-Substituenten dürfte 2C-TBU (**23**) antagonistische Eigenschaften am 5-HT_{2A}-Rezeptor aufweisen. Gegenwärtig werden verschiedene 5-HT_{2A}-Antagonisten oder inverse Agonisten (nicht vom Phenethylamintyp) mit Erfolgsaussichten auf die Behandlung von Schlaflosigkeit klinisch geprüft [39, 40]. Die müde machenden Effekte von 2C-TBU (**23**) lassen eine Verwandtschaft mit diesem Wirkprinzip vermuten.

Auch das Oxidieren des 4-Alkylsubstituenten zu Alken- sowie Alkinderivaten wurde untersucht. Das Alkenderivat 2C-V (**28**, Synthese siehe Abb. 7, C) [37] trägt eine 4-Vinylgruppe; es ist strukturell dem 2C-E (**9**) verwandt. Aus initialen Dosisfindungsuntersuchungen ist nur wenig zur Wirkung bekannt: Bei 10+5mg, getrennt durch 1h zeichneten sich erste, nicht unangenehm beschriebene Effekte ab, die rund 5h anhielten. Ein weiterer Versuch mit 25mg erzeugte eindeutige Effekte, wobei diese noch nicht voll ausgeprägt waren. Eine zweite Person verspürte mit 25mg keine nennenswerten Effekte. Interessanterweise konnte *N*-BOC-2C-V (**29**, Abb. 7, A) unter sauren Bedingungen nicht entschützt werden (TFA oder HCl), da die entsprechenden HCl- beziehungsweise TFA-Addukte an der Doppelbindung gebildet wurden. Das über den in Abb. 7, C gezeigten Weg erhaltene 2C-V (**28**) erwies sich dann gegenüber 1M wässriger Salzsäure als etwas stabiler: nach 6h wurden rund 10% und nach 24h etwa 50% zersetzt [37].

Das Ethinylderivat 2C-YN (**32**) [41] zeigt deutlich abgeschwächte Affinitäten zu den ³H)Ketanserin markierten 5-HT_{2A}- sowie ³H)Mesulergin markierten 5-HT_{2C}-Rezeptoren ($K_i = 439\text{nM}$ und 473nM , siehe Tabelle 1) [38]. Es wurde zunächst ein rascher Metabolismus der Dreifachbindung vermutet, da eine orale Dosis von 13mg sowie 20mg in Probanden keine Wirkung entfaltete. Um einen Teil des Metabolismus zu umgehen, wurden 2·5mg (getrennt durch 1h) nasal appliziert, wobei sich eine kurzanhaltende (2–3h) Wirkung entfaltete. Bei

Table 1. Übersicht 4-Alkyl-2,5-dimethoxyphenethylamine (2C-R-Derivate). Affinitäten zu den 5-HT_{2A}- und 5-HT_{2C}-Rezeptoren sowie Humandosis und -Wirkdauer. K_i-Werte in nM, von Trachsel et al., falls nicht anders vermerkt [38].



Nr.	Name	R	h5-HT _{2A} K _i [³ H]LSD (nM) ^{a)}	r5-HT _{2C} K _i [³ H]LSD (nM) ^{b)}	h5-HT _{2A} K _i [³ H]Ketan- serin (nM) ^{c)}	r5-HT _{2C} K _i [³ H]Mesul- ergin (nM) ^{d)}	Human- dosis	Dauer
1	2C-D						20–60mg	4–6h
41	2C-TFM		1.1 ^{e)}		74.5 ^{f)}		3–6mg	6–10h ^{h)}
9	2C-E		1.4 ^{g)}	1.6 ^{g)}			10–25mg	8–12h
28	2C-V						~25mg ^{h)}	~5h ^{h)}
32	2C-YN		108	115	439	473	~50mg ^{h)}	~2h ^{h)}
44	2C-TFE		63	42	116	377	5–15mg	12–24h
10	2C-P						6–10mg	10–16h
34	2C-PYN							
12	2C-IP		23	19	45	106	8–25mg	8–12h
20	2C-CP		95	41	112	173	15–35mg ^{h)}	3–6h ^{h)}
23	2C-TBU		11	7	35	24	>5mg	

a) [³H]LSD markierte h5-HT_{2A}-Rezeptoren. b) [³H]LSD markierte r5-HT_{2C}-Rezeptoren. c) [³H]Ketanserin markierte h5-HT_{2A}-Rezeptoren. d) [³H]Mesulergin markierte r5-HT_{2C}-Rezeptoren. e) [¹²⁵I]DOI markierte r5-HT_{2A}-Rezeptoren (Frontalkortex) [13]. f) [³H]Ketanserin markierte r5-HT_{2A}-Rezeptoren (Frontalkortex) [13]. g) [¹²⁵I]DOI markierte h5-HT_{2A}- oder h5-HT_{2C}-Rezeptoren [43]. h) unsicher, nicht genügend erforscht.

glycerol-Produktion (2-AG, $EC_{50} = 1120\text{nM}$) aus DAG. Im Vergleich dazu ist DOB (**2**) funktionell nichtselektiv ($EC_{50} = 23\text{nM}$ für IP_3 -Akkumulation, und 58nM , für Stimulation der AA-Freisetzung). Siehe auch Kapitel 8.5.20, Funktionelle Selektivität der 2,4,5-trisubstituierten Phenylalkylamine.

Wenn halluzinogene Effekte mit der Produktion von Arachidonsäure korrelieren [86], dann sollte 2C-BCB (**228**) frei von halluzinogenen Eigenschaften sein [126]. Den Autoren wurde von anonymer Seite berichtet, dass 2C-BCB resp. TCB-2 (**228**) bereits im tiefen Milligrammbereich aktiv sein soll [64], allerdings ist zurzeit nicht klar, um welche Effekte es sich handelte (stimulierend, psychedelisch oder halluzinogen), und somit kann die Arachidonsäurehypothese weder belegt noch widerlegt werden.

Neueren Untersuchungen zufolge scheint für die psychedelische Wirkung von Phenethylaminen auch eine Rezeptordimerisierung zwischen dem 5-HT_{2A} -Rezeptor und dem metabotropen Glutamatrezeptor 2 (mGluR2) von Bedeutung zu sein [192].

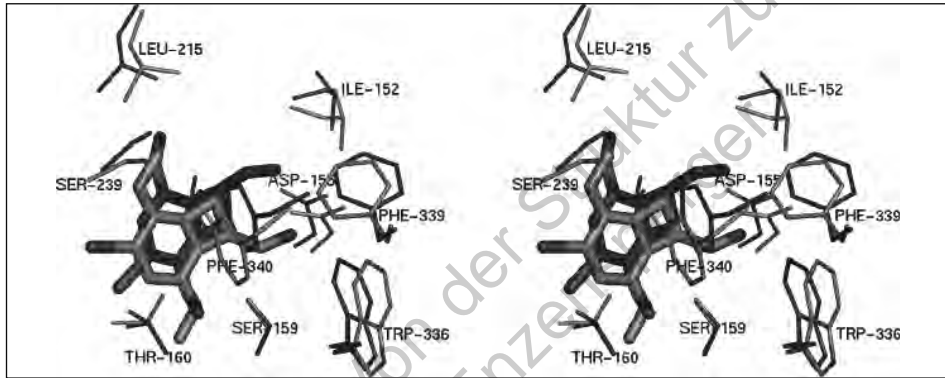


Abb. 19. Stereobild von *R*-**228a** (hell) und *S*-**228b** (dunkel), die an die putative 5-HT_{2A} -Bindungsstelle gedockt sind. Gut erkennbar sind die Unterschiede in der Bindungsorientierung. Der Blick ist innerhalb der Membran, mit TM6 nach vorne, die transmembranen Helices ungefähr vertikal orientiert, und die extrazelluläre Seite des Rezeptors ist im Bild nach oben gerichtet [126].

8.5.27.2. Konformationelle Fixierung der MeO-Gruppen

Zunächst sei bemerkt, dass es sich strenggenommen bei den folgenden Substanzen wie auch bei den zuvor beschriebenen seitenkettenrigdisierten Derivaten nicht um trisubstituierte Verbindungen handelt; sie sind am Arylteil höher substituiert. Aufgrund des Forschungsaspektes jedoch macht es Sinn, diese hier zu beschreiben, da sie als konformationell eingeschränkte Analoga der einfachen 2,4,5-trisubstituierten Phenylalkylamine betrachtet werden.

Während das konformationelle Einschränken der Seitenkette zunehmend Erkenntnisse und Einblicke in die Serotonin- 5-HT_{2A} -Rezeptorinteraktion der Phenylalkylamine erlaubte, wurde auch die Bedeutung der MeO-Gruppen eingehend untersucht (siehe auch 8.5.21, Modifikation der 2,5-Dimethoxysubstituenten): So wurden diese wie die Seitenkette

systematisch in eine rigide Position gebracht und die daraus erhaltenen Substanzen auf ihre Affinitäten und *In-vivo*-Aktivität (Diskriminationsstudien) sowie seit jüngerer Zeit auf ihre funktionelle Potenz geprüft.

Klar war bis ins Jahr 1986, dass die Arylsubstituenten von Phenylalkylaminen für optimale psychedelische Aktivität in der 2,4,5-Position liegen sollten, wobei die 2,5-Position jeweils mit einer Methoxygruppe und die 4-Position mit einem kleinen lipophilen Rest besetzt sein müssen. Für eine Interaktion zwischen einem Wirkstoff und einem Target sind z. B. *Van-der-Waals*-Bindungen, Wasserstoffbrücken, π -Stacking, orthogonales T-Stacking und hydrophobe Wechselwirkungen verantwortlich. In Substanzen des Typs **381** bieten sich nebst der Aminogruppe die Lone-pair-Elektronen der MeO-Gruppen zum Bilden von Wasserstoffbrücken an (Abb. 20):

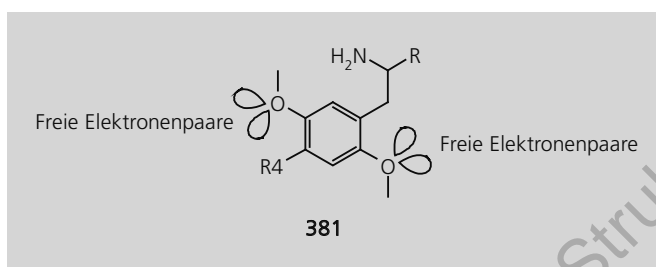


Abb. 20. Den freien Elektronenpaaren (Lone-pair-Elektronen) der 2,5-Dimethoxygruppen von Phenethylaminen kommt bei der Interaktion mit den 5-HT_{2A}- und 5-HT_{2C}-Rezeptoren eine große Bedeutung zu.

Die ersten Untersuchungen zur sterischen Anordnung der MeO-Gruppen resp. ihrer Elektronenpaare erfolgten mit den Verbindungen **285** (auch bekannt als F; siehe auch Kapitel 8.5.23) und **382** (2,5-DMA-hemiFLY-5). Die Substanz **285** kann als rigides Analogon zum potenten Psychedelikum DOM (**8**) betrachtet werden (Abb. 21). Formell betrachtet wurde die 4-Methylgruppe mit der 5-MeO-Gruppe verbunden. In LSD-trainierten Ratten erwies sich **285** als nur wenig potent; es substituierte mit einem rund zehnmal höheren ED₅₀-Wert (6.99 μ M/kg) als DOM (**8**, 0.707 μ M/kg) [138]. In Verbindung **382** wurde die 5-MeO-Gruppe an die 6-Position angebunden (Abb. 21). Sie wies einen ED₅₀-Wert von 5.23 μ M/kg auf [113]. Während Verbindung **285** den für eine hohe Affinität wichtigen 4-Substituenten gewissermaßen noch trägt, weist Substanz **382** diesen nicht auf. Trotzdem hat **382** einen etwas kleineren ED₅₀-Wert und ist somit leicht potenter als Verbindung **285**. Dies korreliert gut mit den 5-HT₂-Rezeptoraffinitäten: $K_i(\mathbf{8}) = 18.6\text{nM}$, $K_i(\mathbf{285}) = 388\text{nM}$ und $K_i(\mathbf{382}) = 146\text{nM}$ ((R)-[¹²⁵I]-DOI markierte 5-HT_{2A}-Rezeptoren der Ratte).

Im Vergleich zeigte die flexible Muttersubstanz 2,5-DMA (**5**) ein $K_i = 465\text{nM}$, und so zeigte sich, dass die Substanz **382** die aktive Konformation von **5** gut mimetisiert. Verbindung **285** zeigt zwar ebenfalls eine leicht höhere Affinität, es ist aber zu beachten, dass sie zusätzlich einen Substituent in der 4-Position trägt, was sich ebenfalls zugunsten einer besseren Wechselwirkung mit dem Rezeptor auswirkt. Bestätigt werden konnte dieser Zusammenhang durch Einführen eines Substituenten in die 4-Position von Substanz **382** (Abb. 21): So zeigte DOB-hemiFLY-5 (**383**; auch SBF genannt) eine beachtliche Bindungskonstante von $K_i = 3.1\text{nM}$ und war somit sechsmal affiner als DOM (**8**, ((R)-[¹²⁵I]-DOI markierte 5-HT_{2A}-Rezeptoren der Ratte) [113]. In Diskriminationsstudien mit LSD-trainierten Ratten erwies sich DOB-hemiFLY-5 (**383**) schließlich als doppelt so potent wie DOB (**2**) [113].

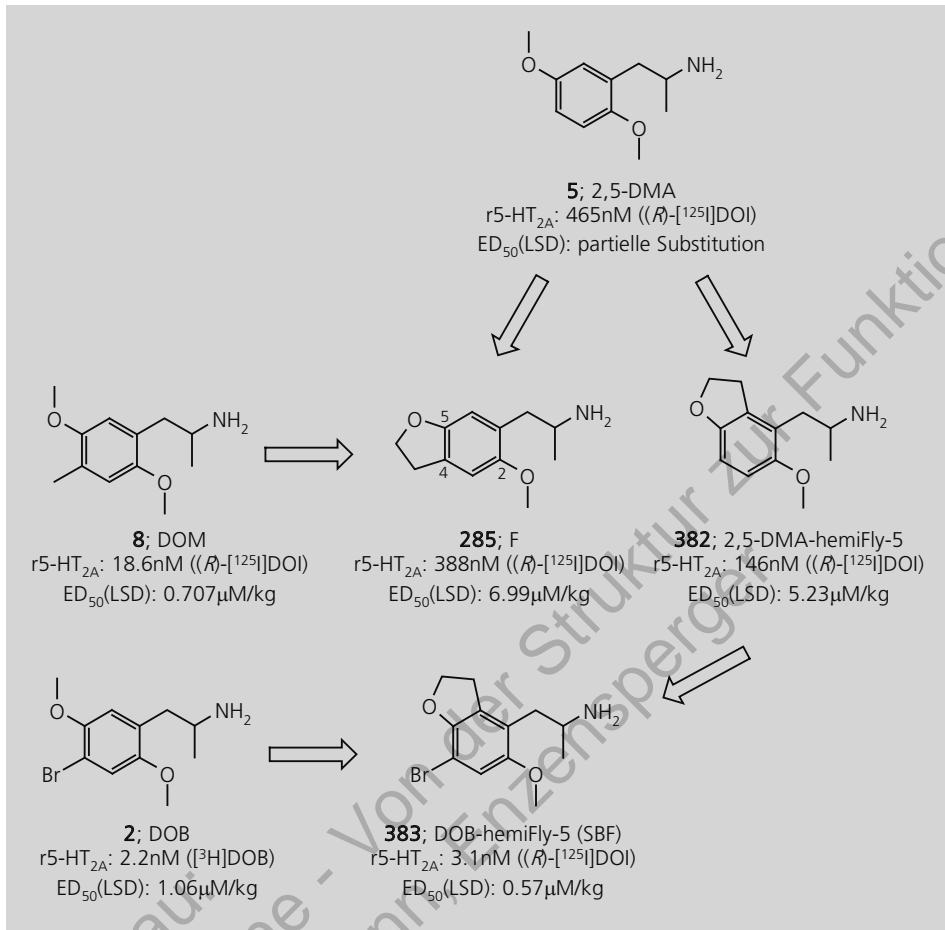
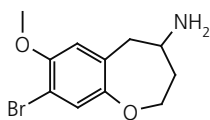
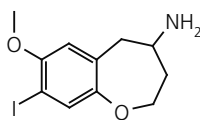


Abb. 21. Rigidsieren der MeO-Gruppen von 2,5-DMA (**5**) und DOM (**8**) und der Einfluss auf die 5-HT_{2A} -Affinitäten (K_i) sowie die ED_{50} -Werte (Drug-Discrimination-Studie, DD). Am besten vermag Substanz **382** die aktive Konformation von 2,5-DMA (**5**) zu mimetisieren. Verbindung **285** ist trotz eines Substituenten in der wichtigen 4-Position und der strukturellen Nähe zum 5-HT_{2A} -affinen DOM (**8**) weniger affin und weniger potent in der DD. Demzufolge liegen die Lone-pair-Elektronen des 5-Alkyloxysubstituenten nicht optimal. Das zusätzliche Einführen eines 4-Br in **382** hin zu **383** bewirkt eine deutliche Affinitätssteigerung und Potenz in der DD.

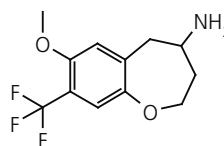
In der Folge wurden die Benzoxepine BBOX (**384**) IBOX (**385**) und TFMBOX (**386**) als konformationell eingeschränkte Analoge hergestellt und auf ihre Affinitäten geprüft [168]. Sie zeigten allesamt reduzierte Affinitäten ($K_i = 420, 307$ und 340nM , respektive) am Ketanserin-markierten 5-HT_{2A} -Rezeptor (Frontalkortex Ratte). In LSD-trainierten Ratten vermochte nur TFMBOX (**386**, $ED_{50} = 3.2\mu\text{mol/kg}$) zu substituieren (DOB (**2**): $ED_{50} = 1.12\mu\text{mol/kg}$). In diesen Verbindungen sind die Lone-pair-Elektronen des 2-O-Atoms in *syn*-Anordnung zur Alkylaminseitenkette, was offenbar vom Rezeptor nur schlecht toleriert wird.

**384**

BBOX

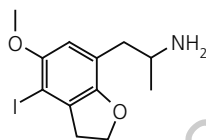
**385**

IBOX

**386**

TFMBOX

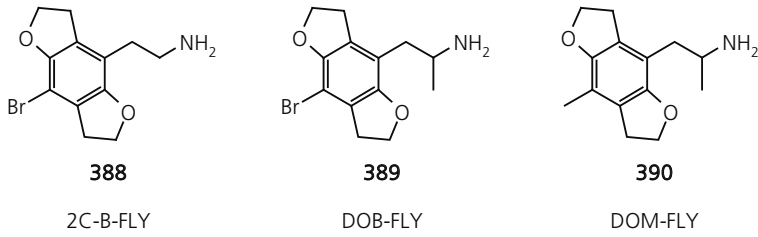
Die 2-Methoxygruppe wurde dann ebenfalls in ein Dihydrobenzofuransystem eingebunden und die entsprechende 4-Iod-Derivatisierung führte zu einem 5-HT_{2A}-Rezeptoragonisten (DOI-hemiFLY-2, auch bekannt als IMBF; **387**) der leicht affiner als DOI (**43**) war [3, 169]. Auch hier zeigte sich demnach, dass das Rigidisieren der 2-MeO-Gruppe in ein Dihydrobenzofuran die Bindungsorientierung der aktiven Konformation gut zu mimetisieren vermag.

**387**DOI-hemiFLY-2
(IMBF)

Als nächster Schritt wurden beide MeO-Gruppen simultan zu einem Tetrahydrobenzodifuransystem transformiert und geprüft, ob ein zusätzlicher Gewinn an Affinität und *In-vivo*-Aktivität erfolgt [3] (für 4-unsubstituierte FLY-Verbindungen siehe Kapitel 7.3.3.1).

Mit den Verbindungen **388-390** bestätigte die Gruppe von *Nichols* schließlich, dass durch diese strukturelle Modifikation die Affinitäten zum 5-HT_{2A}-Rezeptor im Bereich von DOB (**2**) liegen, jedoch ist bei manchen Derivaten die *In-vivo*-Aktivität enorm gesteigert: In Diskriminationsstudien mit LSD-trainierten Ratten substituierte das Tetrahydrobenzodifuran DOB-FLY (**389**; auch bekannt als 3C-B-FLY, ED₅₀ = 0.061 μmol/kg) potent und übertraf DOB (**2**, ED₅₀ = 1.12 μmol/kg) damit bei weitem. Dafür verantwortlich gemacht wurden vor allem die erhöhte Hydrophobizität und die optimale Orientierung der Sauerstoff-Elektronenpaare durch konformationelle Einschränkung. Später wurde gezeigt, dass die funktionelle Potenz (Phosphoinositidhydrolyse) gegenüber den offenkettigen Analoga leicht gesteigert ist [6]. Darüber hinaus wurde auch gezeigt, dass dieselbe Enantioselektivität (*R*>*S*) für die Affinitäten zu den 5-HT_{2A/C}-Rezeptoren sowie eine Potenz wie bei den einfachen Phenylalkylaminen besteht, wenn auch nicht so ausgeprägt [6].

Die Substanz 2C-B-FLY (**388**) zeigte eine ED₅₀ = 0.31 μmol/kg, und DOM-FLY (**390**, ED₅₀ = 0.78 μmol/kg) war nur leicht potenter als DOB (**2**).



Aufgrund der gewonnenen Erkenntnisse wurde ein Bindungsmodell für Phenethylaminliganden am 5-HT_{2A}-Rezeptor postuliert (Abb. 22) [3]. Beide MeO-Gruppen liegen idealerweise *in plane* zum Benzenring, und damit war die Ausrichtung der Lone-pair-Elektronen geklärt.

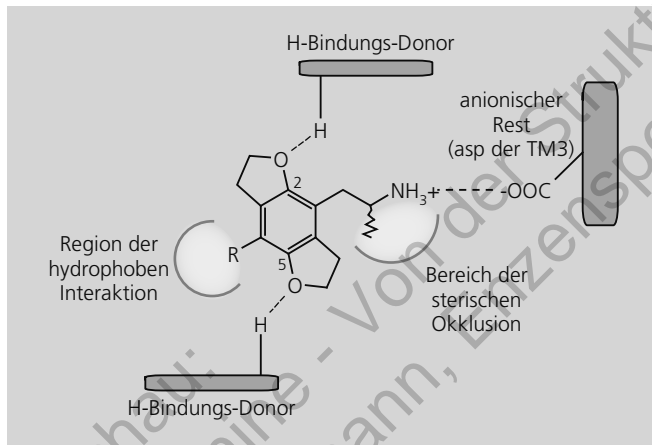


Abb. 22. Vereinfachtes postuliertes Bindungsmodell für Phenethylaminliganden am 5-HT_{2A}-Rezeptor [29]. Die Lone-pair-Elektronen des 2-O sind für hohe Affinität *syn* und die des 5-O *anti* zur Seitenkette angeordnet.

Eine darauf folgende Strukturabwandlung der Tetrahydrobenzodifuranstruktur war das komplette Aromatisieren zu einer Benzodifuranereinheit. So zeigte die Gruppe von *Nichols*, dass Phenylalkylamine mit diesem Strukturelement verglichen mit den Tetrahydrobenzodifuranderivaten nochmals eine erheblich höhere Bindungsaffinität zu den 5-HT_{2A/C}-Rezeptoren aufweisen und ihre *In-vivo*-Aktivität ebenfalls gesteigert ist (Abb. 23) [6, 170, 171].

Das komplett aromatisierte DOB-DFLY (**226**; auch bekannt als Bromo-DragonFLY) zeigte an [¹²⁵I]DOI markierten h5-HT_{2A}-Rezeptoren eine Affinität von $K_i = 0.04\text{nM}$ (40pM!) und war somit deutlich affiner als DOB-FLY (**389**; $K_i = 0.48\text{nM}$). Die hohe Potenz von **226** war nicht nur auf den *In-vitro*-Versuch beschränkt. In einer Diskriminationsstudie vermochte DOB-DFLY (**226**) mit einem $\text{ED}_{50} = 0.022\mu\text{mol/kg}$ das Analogon DOB-FLY (**389**; $\text{ED}_{50} = 0.061\mu\text{mol/kg}$) und gar zum erstenmal überhaupt LSD ($\text{ED}_{50} = 0.040\mu\text{mol/kg}$) zu übertreffen [170, 171].

Stichwortverzeichnis

A

- A. *Siehe* Amphetamin
- A2 247
- 4-AA 405, 419
- ABDF. *Siehe* DOB-DFLY
- Accutrim®. *Siehe* Norephedrin
- N-Acetylamphetamin 122
- N-Acetylcystein-Konjugate 564–565, 913
- N-Acetyl-β-(3,4-dimethoxy-5-hydroxyphenyl)ethylamin 676
- N-Acetylmescalin 34, 673, 676, 679, 694
- Acomplia®. *Siehe* Rimonabant
- Acutran®. *Siehe* Amfecloral
- N-(1-Adamantylmethyl)-2-phenylisopropylamin 98
- Adderall XR® 58, 122. *Siehe auch* Amphetamin
- Adenylcyclase 954
- ADHS 43, 316, 544, 619, 959
- Behandlung mit Amphetamin 58
 - Behandlung mit Atomoxetin 177, 546
 - Behandlung mit Bupropion 392
 - Behandlung mit Lisdexamfetamin 122–123
 - Behandlung mit Methamphetamin 85
 - Behandlung mit Pemolin 226
 - Behandlung mit Ritalin 236–238
- Adifax®. *Siehe* Fenfluramin
- Adipex®. *Siehe* Phentermin
- Adipositas 437
- 2-ADN 264
- Adrenalin. *Siehe* Epinephrin
- Adrenalin® 548
- Adrenalon 549
- Adrenerge Rezeptoren. *Siehe* Adrenozeptoren
- Adrenerge Verbindungen. *Siehe auch* Phenoxyalkylamine; *Siehe auch* Phenylethanolamine; *Siehe auch* Beta-Agonisten; *Siehe auch* Betablocker
- 3,5-disubstituierte 635
 - 2-substituierte 366–371
 - 3-substituierte 389–390
 - 4-substituierte 424–435
- β-Adrenerge Verbindungen. *Siehe* Adrenerge Verbindungen
- Adrenochrom 32, 33, 679, 690, 691
- Adrenochrom-Hypothese 33
- Adrenozeptoren 545
- ADS. *Siehe* ADHS
- 5,8-ADT 504
- Advair®. *Siehe* Fluticasonpropionat
- AEM 696
- AEPEA 73, 157
- Affinitätswert 962
- Agomelatin 469
- Agonist *vs.* Antagonist
- 2,4,5-trisubstituierte Phenylalkylamine 816–818
- 1-AI 260
- 2-AI 78, 260, 262
- AL. *Siehe* Allylscalin
- Alderlin. *Siehe* Pronethalol
- ALEPH 795–796
- Aryl-Positionsisomere (2,4,5-Substitution) 823
- ALEPH-2 795–796
- Funktionelle Potenz (PI-Hydrolyse) 810
 - Intrinsische Aktivität (PI-Hydrolyse) 810
- ALEPH-4 795–796
- ALEPH-6 795–796
- ALEPH-7 795–796
- ALEPH-Derivate 795–797
- Übersicht Humandosis und Wirkdauer 796
- Alertonic Elixir®. *Siehe* Pipradrol
- Aletamin 158
- 3,4-Methylendioxy-Analogen 581
 - Thiophen-Analoga 305
- Alfetamin. *Siehe* Aletamin
- Alicyclische Alkylamine 349–353
- Alkaloid
- Definition 23
- 4-Alkyl-2,5-dimethoxyamphetamine. *Siehe* MRM-Derivate
- 4-Alkyl-2,5-dimethoxyphenethylamine. *Siehe* 2C-O-Derivate
- Alkylamine 347–349
- 4-Alkyl-2,5-dimethoxyamphetamine. *Siehe* DOR-Derivate
- 4-Alkyl-2,5-dimethoxyphenethylamine. *Siehe* 2C-R-Derivate
- N-Alkylierte Amphetamine 93–101
- N-Alkylierte Phenethylamine 101–102
- N-Alkylierung
- und 5-HT_{2A}-Rezeptoraffinität
 - 2,4-disubstituierte Derivate 477–478
 - 2,5-disubstituierte Derivate 492–494
- N-Alkylsubstituierte Phenylalkylamine. *Siehe auch* N-Alkylierung
- Aryl-unsubstituiert 81–106

- 4-Alkylthio-2,5-dimethoxamphetamine. *Siehe* ALEPH-Derivate
- 4-Alkylthio-2,5-dimethoxyphenethylamine. *Siehe* 2C-T-Derivate
- Alles, Gordon 50, 52, 59, 94, 578
- ALLMA 403
- Allosterische Bindungsstellen 960
- Allosterische Modulation 955
- Allosterische Modulatoren 961
- 4-Allylanisol 408
- Allylescalin. *Siehe* Allylscalin
- α -Allylphenethylamin 158
- Allylscalin 712–713
- ALPHA 593–594
- Alphamethylfentanyl 111
- Alpha-Pyrrolidinopropiophenon-Derivate.
Siehe α -Pyrrolidinopropiophenon-Derivate
- Alpharezeptoren. *Siehe* α -Rezeptoren
- Alprenolol 370
- Alupent®. *Siehe* Orciprenalin
- Amanita muscaria 325
- Ambar® 440. *Siehe auch* Methamphetamin
- AMDA 275–285, 500–502
- AMDH 275
- Amfebutamon. *Siehe* Bupropion
- Amfecloral 103
- Amfepramon 417
- Amide 119–120, 122–123
- Amideferin 390
- Amiflamin 476, 482–483
- Amineptin 544
- N-Aminoamphetamin 115
- Aminobenzocyclobuten 260
- 2-Aminobenzonorboren 265
- γ -Aminobuttersäure, *Siehe* GABA
- 2-Amino-1,2-dihydronaphthalin. *Siehe* 2-ADN
- 2-Amino-3-fluor-1-phenylpropan 140
- α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid Rezeptor. *Siehe* AMPA-Rezeptor.
- 1-Aminoindan. *Siehe* 1-AI
- 2-Aminoindan. *Siehe* 2-AI
- Aminoindane 260–263, 554, 596, 845, 909–910
- Aminomethylbenzocyclobuten 260
- 9-(Aminomethyl)-9,10-dihydroanthracen. *Siehe* AMDA
- 5-Aminomethyl-10,11-dihydro-5H-dibenzo[a,d]cycloheptadien. *Siehe* AMDH
- 4-Aminomethyloxazol 321
- 2-Aminomethylpyrrol 294
- 2-Amino-5-phenyloxazolin-4-on 224
- 2-Amino-3-phenyl-1,1,1-trifluorpropan 139
- 5-(2-Aminopropyl)-2,3-dihydrobenzofuran. *Siehe* 5-DHBFA
- 6-(2-Aminopropyl)-2,3-dihydrobenzofuran. *Siehe* 6-DHBFA
- Aminorex 227–230, 230, 443, 621, 624
- Schwefel-Analoga 233
- Trifluormethyl-Analog
Fluminorex 429
- L-Aminosäuredecarboxylase 953
- Aminosäuren 947–949
- 1-Aminotetralin. *Siehe* 1-AT
- 2-Aminotetralin. *Siehe* 2-AT
- Aminotetraline 264–266, 596, 845
- Aminoxaphen. *Siehe* Aminorex
- Aminoxidase, Copper-containing 210
- Aminoxidasen 209–222
Deaminierungsrate diverser Phenethylamine
882–883
- Aminozaphen. *Siehe* Aminorex
- Amitriptylin 189
- Amitriptylin-Typ 189
- AMMI 410
- AMMT 410
- AMPA-Rezeptor 957
- Amphedroxyn. *Siehe* Methamphetamin
- Amphepamone®. *Siehe* Diethylpropion
- Amphetamin 49–66, 230, 545
Adamantyl-Analogen 353
Alicyclische Analoga 349–353
Alkylamin-Analogen 348
N-Alkylsubstitution 81–101
Base 89
Copolymere 119–121
N,N-Dialkylsubstitution 107–111
Ferrocen-Analogen 353
Furan-Analogen 298
gegen ADHS 58
gegen Depressionen 56. *Siehe auch* Exkurs Antidepressiva
gegen Übergewicht 56. *Siehe auch* Exkurs Anorektika
- Geschichte 49–58
- Illegale Produktion 64
- Imidazol-Analogen 315
- Isothiazol-Analogen 331
- Paste 89
- Pharmakologische Wirkungen 59–63
- Pyridin-Analogen 334, 335
- Ruthenocen-Analogen 354
- Selenophen-Analogen 309
- Thiazol-Analoga 323
- Thiophen-Analogen 301–302
- Wirkstärke der Enantiomere 62–63
- (–)-R-Amphetamin 58, 62, 63, 109
- (+)-S-Amphetamin
Beim Nachweis des Missbrauchs 109
im Vergleich zu (–)-R-Amphetamin 62
in Adderall XR® 58
in der Prodrug Lisdexamfetamin 122–123
in Go-pills 59
Noradrenerge Hypothese 62

- Pharmakologisches Profil (Monoamintransporter) 621
- Struktur-Aktivitäts-Beziehungen der Monoamintransporter 623
- Amphetaminil 103
- Amphetamin-Paste 89
- Amphipathische Phenethylamine 939
- AN 1[®]. *Siehe* Amphetaminil
- Anexate[®]. *Siehe* Mefenorex
- Angel Dust 234
- Angiofen[®]. *Siehe* Mephentermin
- Angiovigor[®]. *Siehe* Prenylamin
- Angorsan[®]. *Siehe* Prenylamin
- Anhalinin 699
- Anhalonidin 683
- Anhalonin 683, 699
- Anhalonium lewinii 674
- Anhalonium williamsii 674, 682
- Anilin 175
- Anisaldehyd 408
- Anomoian A 38, 747
- Anoran[®]. *Siehe* Phendimetrazin
- Anorektika 103, 419–424, 437–458, 601, 618
- Aminorex 228–230
 - Amphetamin 56–57
 - Amphetamin, N-alkyliert 103
 - Benfluorex 388
 - Benzphetamin 109
 - Bupropion 392
 - 4-Chlorphentermin 420
 - Cycloalkylamphetamine 97
 - Diethylpropion 137
 - Fenfluramin und Verwandte 378–389
 - 5-HT_{2C}-Rezeptor und Appetitregulierung 384. *Siehe auch* Exkurs: Anorektika
 - Methamphetamin 85
 - Pentorex 164
 - Phendimetrazin 250–252
 - Phenmetrazin 250–252
 - Phentermin 163–164
 - Rimonabant 454
 - Sibutramin 171, 424–425
- Anorex[®]. *Siehe* Diethylpropion
- Antagonist 963
- Antagonist *vs.* Agonist 2,4,5-trisubstituierte Phenylalkylamine 816–818
- Antapentan[®]. *Siehe* Phendimetrazin
- Antazolin 215
- ANTH-Verbindungen 500, 857–858
- Definition 863–864
- Antiadipositas. *Siehe* Anorektika
- Antidepressiva 176–178, 181–200, 618–619
- Agomelatin 469–470
 - Amitifadin 546
 - Amphetamin 54–55, 184–185
 - Atomoxetin 177, 195
 - Bupropion 392
 - Dapoxetin 195
 - Desvenlafaxin 428–429
 - DNRI 195–196
 - Duloxetin 177, 195
 - Fluoxetin 176–177, 193–195
 - Hydrazine 115–116, 185–186
 - Iproniazid 185
 - Isoniazid 185
 - Lithium 182–184
 - Methamphetamin 85, 184–185
 - Milnacipran 203
 - NRI 195–196
 - Phenelzin 116
 - Phenethylamin 19–20
 - Pheniprazin 115–116
 - Pipradrol 241
 - Ritalin 236, 238
 - Sibutramin 423
 - SNRI 195–196
 - SRI 195–196
 - SSRI 195–196
 - Tranylcypromin 186, 201
 - Tricyclische Antidepressiva (TCA) 187–191 und 5-HT_{1A}-Antagonisten 371
 - Venlafaxin 428
 - Verzögerter Wirkeintritt 959
- Antihistaminikum 188, 192, 277, 286
- Antiobes[®]. *Siehe* Fenproporex
- Antiporter 617
- Antitarget 444
- AOC 210
- 6-APB 601
 - APD-356. *Siehe* Lorcaserin; *Siehe* Lorcaserin
 - 5-APDB 591
 - 6-APDB 591
 - Apétinil-Dépo[®]. *Siehe* Ethylamphetamin
 - 5-APIN 601–602
 - 6-APIN 601–602
- Apiol 36, 905
- Apiquel[®]. *Siehe* Aminorex
- Aponeuron[®]. *Siehe* Amphetaminil
- Aporphin 34
- Appetithemmer. *Siehe* Anorektika
- Appetitzügler. *Siehe* Anorektika
- Apsedon[®]. *Siehe* 4-Chlorphentermin
- Apтин[®]. *Siehe* Alprenolol
- Arbeitsproteine 947
- Argentinin 34–35
- ARIADNE 492, 831–832
- Ariocarpus williamsii 674
- βARR. *Siehe* β-Arrestine
- Arrestin-Clathrin-Kreislauf 964–968
- β-Arrestine 964
- Arterenol[®]. *Siehe* Norepinephrin
- Arylalkylamine

Definition 24
 Aryloxyalkylamine. *Siehe* Phenoxyalkylamine
 4-Arylsubstituierte 2,5-Dimethoxyphenethylamine.
Siehe 2C-BI-Derivate
 Aryl-unsubstituierte Phenylalkylamine 67–80
 Asaricin 36
 Asaron 36
 ASB. *Siehe* Asymbescalin
 Asenapin 285
 Asymbescalin 719–720
 Asymb-Scaline 718–725
 Asymmetrische Generalisierung 525, 528
 1-AT 263–264
 2-AT 78, 263, 366
 Atenolol 425
 Ätherische Öle 36, 408
 ATK-0091 556, 582
 ATK-0101 557, 582
 ATK-0102 557, 582
 ATK-0104 556, 582
 Atomoxetin 177, 195, 454, 545, 619
 Atorvastatin 147
 Attentin®. *Siehe* Atomotexin
 Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitätssyndrom.
Siehe ADHS
 Autorezeptoren 959
 Ayahuasca 217
 Azacycloalkane. *Siehe* Kapitel 3.12.
 Azacyclonol 243, 690
 4-Azapara[9]cyclophan 273
 Azetidine. *Siehe* Kapitel 3.12.2.
 Azilect®. *Siehe* Rasagilin
 Aziridine 223–224

B

B. *Siehe* Buscalin
 4-BA. *Siehe* PBA
 Baclofen 429
 Badesalz 417
 Banisteriopsis caapi 217
 Barger, George 175
 Base 89
 Bastadin-5 38, 747
 Bates, William 547
 BBOX 852
 BDB 556, 580–581
 Fluor-Analoga
 DFBDB 589
 2,3-BDB 465
 BDFA 827, 857
 3-BEA 376
 BEATRICE 835
 Belviq. *Siehe* Lorcaserin

Bemegrid 961
 Benadryl®. *Siehe* Diphenhydramin
 Benfluorex 387–388, 450
 Benzedrex®. *Siehe* Propylhexedrin
 Benzedrin 52, 53, 56, 184, 440, 441. *Siehe auch* Amphetamin
 Benzedron 417
 2-Benzhydrylpyrrolidin. *Siehe* 2-(Diphenylmethyl)-pyrrolidin
 Benzimidazole 601
 Benzocyclobuten-Derivate 260, 393, 505
 2C-BCB 849
 Bromotomscalin 909–910
 Benzocycloheptane 261, 264–266, 700
 Benzodifuran 498
 Benzodifurane 498–499, 854–856, 890–891, 928–929.
Siehe auch Benzofurane; *Siehe auch* Dihydrobenzofurane; *Siehe auch* Tetrahydrobenzodifurane
 Nomenklatur 862–863
 Benzodioxolylbutanamin. *Siehe* BDB
 1-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-butylamin. *Siehe* BDB
 1-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-N-ethyl-2-propylamin.
Siehe MDEA
 1-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-N-methyl-2-butylamin.
Siehe MBDB
 1-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-N-methyl-2-propylamin.
Siehe MDMA
 1-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-propylamin. *Siehe* MDA
 Benzofuran-Benzopyran-Derivate 857
 Benzofurane 470, 600, 601. *Siehe auch* Benzodifurane;
Siehe auch Dihydrobenzofurane; *Siehe auch* Tetrahydrobenzodifurane
 Benzo Fury. *Siehe* 6-APB
 Benzonorbornan 505, 901, 902
 Benzothiophene 600
 Benzoxazolinone 601
 Benzoxepine 507, 670, 852
 Benzoylpiperazine 867
 Benzphetamin 109, 444, 452
 Benzscalin 717
 Benzylamin 175
 Benzylamine 593–594, 698
 Benzylamphetamin 97
 2-Benzylaziridin 224
 Benzylcyclopropylamin 386
 Benzylhalogenide 140
 N-Benzylierte Verbindungen. *Siehe* NBOMe-Verbindungen
 2-Benzylmorpholin 253
 N-Benzylphenethylamin 102
 1-Benzylpiperazin. *Siehe* BZP
 Benzylpiperazine. *Siehe* Piperazine
 1-Benzylpiperidin 234
 Beringer, Kurt 687
 Beta-Agonisten 366, 369–370, 425, 546, 635, 746–747

- Betablocker 128
 2-substituierte 368–371
 4-substituierte 424–427
 Thiophen-Analoga 305, 393, 426
 Betapressin®. *Siehe* Penbutolol
 Betarezeptoren. *Siehe* β -Rezeptoren
 Betaxolol 425
 6-BFA 601
 Biamphetamin 98
 Bicucullin 35
 Bindungs-/Dissoziationskonstante K_D 954
 Binge 88, 90
 Biogenes Amin 211. *Siehe* 2-Phenethylamin, Dopamin,
 Epinephrin, Histamin, Norepinephrin, Sero-
 tonin und Tyramin
 Bioisosterie 339–346
 4-Biphenylethylamin 404
 Biphenylethylamine 404, 482, 806–807
 Biphetamin. *Siehe* Amphetamin
 Bis-DOM 869
 BIS-TOM 822–823
 Bitterorange 29, 402
 Bityramin 601
 Bivalente Liganden 869–870, 924
 Bis-DOM 869
 Heterodimer 869
 Homodimer 869
 bk-BDB 585
 bk-MBDB. *Siehe* Butylon
 bk-MDA 584
 bk-MDEA. *Siehe* Ethylon
 bk-MDMA. *Siehe* Methylon
 bk-PMMA 417
 bk-Verbindungen. *Siehe* Cathinon-Derivate
 BL-3912. *Siehe* ARIADNE
 Blocadren®. *Siehe* Timolol
 Blockade Tests 524, 527
 Bluebird 688
 BMB 513, 833–834
 4-BMC 417
 BMI. *Siehe* Body-Mass-Index
 25B-NBOMe 842, 867
 N-Methyl-Derivat 843
 BOB 833–834
 BOD 833
 Body-Mass-Index 437
 BOED 833
 BOH 583
 BOHB 833
 BOHD 833
 BOM 697
 BOMDA 583
 Bontril®. *Siehe* Phendimetrazin
 Bosentan 444
 BOX-Derivate 833
 Boxogetten®. *Siehe* Norephedrin
 4-BR 740
 2-BR-6-CL-M 935–936
 4-BR-3,5-DMA 740–741
 6BR-DMPEA 826
 Brephebron 417
 2-BR-M 907–909, 934
 2-BR-4,5-MDA. *Siehe* 6BR-MDA
 6BR-MDA 830
 2-BR-6-Me-M 935–936
 3-Bromamphetamin. *Siehe* 3-BA
 4-Bromamphetamin. *Siehe* PBA
 4-Brom-2,5-difluoramphetamin. *Siehe* BDFA
 4-Brom-2,5-dimethoxyamphetamin. *Siehe* DOB
 4-Brom-2,5-dimethoxyphenethylamin. *Siehe* 2C-B
 2-Bromo-6-chloromescalin. *Siehe* 2-BR-6-CL-M
 Bromo-DragonFLY. *Siehe* DOB-DFLY
 Bromojimscalin 909–910
 5-Bromolophophin 742
 2-Bromomescalin. *Siehe* 2-BR-M
 2-Bromo-6-methylmescalin. *Siehe* 2-BR-6-Me-M
 Brompheniramin 192
 BR-TMA-6 921–922, 938–939
 2-BR-TMA 907–908
 Bryozoa. *Siehe* Moostierchen
 BTS 54 524. *Siehe* Sibutramin
 Budipin 244
 Buphedron 417
 Bupropion 196, 392, 417, 442, 544, 621, 624
 Buscalin 707–708
 Buspiron 191
 Butylamphetamin 97
 tert-Butylamphetamin 97, 136
 Butylon 585, 625
 BZ. *Siehe* Benzscalin
 BZP 243, 247, 248, 868–869

C

- 2C-A 803
 2-CA 364
 3-CA 376
 4-CA. *Siehe* PCA
 CAB 405, 413
 Cafilon®. *Siehe* Phenmetrazin
 3C-AL 736, 737
 Camfetamin 206
 Captagon®. *Siehe* Fenethylin
 Carbamate 119, 121, 844
 Carbamat-Ester-Derivate 119
 Carboxylasen 954
 Carditin-Same®. *Siehe* Prenylamin
 Carfentanyl 112
 Carphedon 233
 Cat 136. *Siehe auch* Methcathinon
 Catecholamine 541, 545

- Catechol-O-methyltransferase. *Siehe* COMT
- Catha edulis 27, 28, 131, 135
- Cathin 132
- (-)-Cathin 132
- (+)-Cathin 132
- Cathinon 28, 135, 136, 439
- Cathinon-Derivate. *Siehe*
auch α -Pyrrolidinopentiophenon-Derivate; *Siehe*
be *auch* α -Pyrrolidinopropiophenon-Derivate
- Aryl-unsubstituierte 135–138
- 3,4-Methylenedioxy-Derivate 583–587
- 4-substituierte 416–418
- Cath Strauch 27. *Siehe* *auch* Catha edulis
- Catron®. *Siehe* Pheniprazin
- Cavodil®. *Siehe* Pheniprazin
- 1C-B 811
- 2C-B 641, 797–798, 802, 825
- Ähnlichkeit zu Naturstoff 41–42, 894, 923
- N-Alkylierung 835
- Benzylpiperazin-Verwandtes 868
- Carbamat 844
- Dibromid-Analogen 921
- α -Ethylhomolog 832
- Fluoro-Derivatisierung 824–826
- Funktionelle Potenz (PI-Hydrolyse) 810
- Funktionelle Selektivität 819
- Intrinsische Aktivität (PI-Hydrolyse) 810
- Metabolismus 814
- α -Methylhomolog. *Siehe* DOB
- Piperazin-Verwandte 867
- Positionsisomere 930
- 6BR-DMPEA 826
- Rezeptoraffinität und -aktivität 810
- Rigidisierung der MeO-Gruppen 853–854, 856–857
- β -Substituierte Analoga 833–834
- TWEETIO-Homologisierung 822
- 4C-B. *Siehe* DOB-B
- 2C-B-7 849–850
- 2C-B-AN 843
- 2C-B-BZP 868
- 2C-BCB 849–850
- im 5-HT_{2A}-Rezeptormodell 858–859
- 2C-BCB-NBOMe 861
- 2CB-2,5-DIETO 821–822
- 2CBecca 838, 867
- 2CB-2ETO 821–822
- 2C-B-EtOH 835
- 2C-B-FLY 853–854
- 3C-B-FLY. *Siehe* DOB-FLY
- 2C-B-FLYMOTH 857
- 2C-B-FLY-NBOMe 861
- 2C-BI-Derivate 806
- 2C-B-Ind 848–849
- 2C-BIS-TOM 823–824
- 2C-BM 835
- 3C-BMH 582
- 2C-B-MOTH 856–857
- 2C-B-MOTHFLY 857
- 3C-BOH 583
- 2C-BU 764
- 3C-BZ 717, 736
- 2C-C 797–798, 939
- 2C- vs. 3C-Derivate
- Funktionelle Selektivität 819
- 3,4,5-Serie im Vergleich zur 2,4,5-Serie 741–742
- 2,3,4,5-tetrasubstituierte Derivate 902–903
- 2,4,5-trisubstituierte Phenylalkylamine 808–810
- 3,4,5-trisubstituierte Phenylalkylamine 735–737
- 3C- vs. 2C-Derivate. *Siehe* 2C- vs. 3C-Derivate
- 2C-CN 802
- 2C-CP 765–766, 771
- 2C-D 763–764, 771, 900
- Funktionelle Selektivität 819
- Metabolismus 814
- Piperazin-Verwandte 867
- TWEETIO-Homologisierung 820–821
- 2C-D-ANTH 858
- 2C-DB 894, 921
- Ähnlichkeit zu Naturstoff 41, 923
- 2CD-2,5-DIETO 821–822
- 1C-Derivate
- Definition 760–762
- 2,4,5-trisubstituierte Derivate 811
- 2C-Derivate
- Definition 734–735, 760–761
- 3C-Derivate
- Definition 734–735, 760–762
- 4C-Derivate
- Definition 760–762
- 2,4,5-Trisubstituierte Phenylalkylamine 831–834
- 3,4,5-Trisubstituierte Phenylalkylamine 696
- 2CD-2ETO 821–822
- 2CD-5ETO 821–822
- 3C-DFE 736, 737
- 3C-DFM 736, 737
- Ψ -2C-DFMO 885, 887
- 2C-DMeA 803
- 4C-DOM. *Siehe* ARIADNE
- 2C-E 763–764, 771
- Metabolismus 814
- TWEETIO-Homologisierung 820–821
- 3C-E 736, 737
- 3-CEA 376
- 2CE-5ETO 821–822
- 1841 CERM 384
- CEV. *Siehe* Closed Eye Visuals
- 2C-F 797–799
- 3C-FE 736, 737
- 2C-FLY-Verbindungen
- Definition. *Siehe* FLY-Verbindungen
- 3C-FLY-Verbindungen
- Definition. *Siehe* FLY-Verbindungen

- 3C-FP 736, 737
2C-G 899–900
2C-G-3 900
2C-G-4 900, 903
2C-G-5 900
2C-G-N 900
2C-G-Verbindungen 899–904
2C-H 489–491, 825, 838
 Fluorierung der MeO-Gruppen 510
 Funktionelle Selektivität 819
 rigidisierte Analoga 497, 500, 504–505
4C-H 492
Chalkogenophene 309
2C-H-ANTH 501–502, 858, 928
CHARMIAN 832
Chavibetol 36
2C-H-DFLY 499
Cheese effect. *Siehe* Tyramin-Effekt
2C-H-FLY 497, 928
China White 111
Chloramphenicol 29, 30
2-Chloramphetamin. *Siehe* 2-CA
3-Chloramphetamin. *Siehe* 3-CA
4-Chloramphetamin. *Siehe* PCA
Chlorephedrin 140
4-Chlormethamphetamin 413
2-Chloromescalin. *Siehe* 2-CL-M
4-Chlornorephedrin 414
Chlorphentermin 405, 420–421, 446, 621
4-Chlorphentermin. *Siehe* Chlorphentermin
1-(3-Chlorphenyl)piperazin. *Siehe* mCPP
1-(4-Chlorphenyl)piperazin. *Siehe* pCPP
Chlorpromazin 187, 188, 277, 283, 279, 678
2C-H-MOTH 499, 928
Chorisminsäure 25
2C-I 797–798
 Funktionelle Selektivität 819
 Metabolismus 814
4C-I. *Siehe* DOI-B
3C-IB 736
2CI-2ETO. 821–822
Cimbi-5. *Siehe* 25L-NBOMe
Cimbi-36. *Siehe* 25B-NBOMe
2C-IP 764–765, 771, 776, 808, 901
3C-IP 736
Cirazolin 215
Citalopram 178, 196, 621
Citrus aurantium 29
2CJP 838, 867
Clathrine 965
Clémodril®. *Siehe* Prenylamin
Clenbuterol 746–747
2CLisaB 838, 867
2CLisaH 838
2-CL-M 907–909
6CL-MDA 830
Clobenzorex 103
Clopane. *Siehe* Cyclopentamin
Clorgylin 211, 214
Clorprenalin 366
Clortermin 366
Closed Eye Imagery 815
Closed Eye Visuals 815
3C-MAL 736
2C-MeTriox 859
CMMA 108, 109
2C-N 801–802
 Funktionelle Selektivität 819
2C-O 772, 781–782, 784, 884
Ψ-2C-O 881–883
2C-O-2 784
Ψ-2C-O-2 885–886
2C-O-3 784
Ψ-2C-O-3 885–886
2C-O-4 782, 784
2C-O-16 784
Ψ-2C-O-16 885–886
2C-O-21 784
Ψ-2C-O-21 885–886
2C-O-21.5 784
Ψ-2C-O-21.5 885–886
2C-O-22 782, 784
Ψ-2C-O-22 885–886
Ψ-2C-O-35. *Siehe* Ψ-2C-DFMO
Cocain 621, 625
2C-O-Derivate 781–784
Ψ-2C-O-Derivate 881–887
COMT 952
 im MDMA-Metabolismus 572
 und Schizophrenie 542
Contrave®. *Siehe* Naltrexon
Convolutamin A 923
Convolutamin C 923
Convolutamine 41, 923
Convolutamin F 41, 893, 923
Convolutamin H 41, 893, 943
Cordoxène®. *Siehe* Fenalcomin
Coryphantha macromeris 33
Coryphantha relephantidens 33
Coryphantha runyonii 33
CP. *Siehe* Cycloproscalin
2C-P 763–764, 771
3C-P 736, 737
(+)-CPCA 621, 624
2C-pEtOH 803
2C-pKet 803
CPM. *Siehe* Cyclopropylmescalin
2C-PYN 768, 771
Crank 85. *Siehe auch* Methamphetamin
2C-R-Derivate 763–771
 5-HT₂-Rezeptoraffinitäten 771
 Übersicht Humandosis und Wirkdauer 771

- Crepasin®. *Siehe* Prenylamin
 Croweacin 36
 Crystal 89
 3C-Scaline 734–739
 3C-Homo-Scaline 734–739
 5-HT₂-Rezeptoraffinitäten 737
 Nomenklatur 738
 Schwefel-Analoga. *Siehe* 3C-Thio-Scaline
 Übersicht Humandosis und Wirkdauer 736
 Vergleich mit den Scalinen 735–737
 Vergleich mit 2,4,5-trisubstituierten Analoga
 741–742
 2C-SE 801
 2C-T 787–788, 793
 TWEETIO-Homologisierung 820–821
 2C-T-1. *Siehe* 2C-T
 2C-T-2 787–788, 793
 Funktionelle Potenz (PI-Hydrolyse) 810
 Intrinsische Aktivität (PI-Hydrolyse) 810
 Metabolismus 814
 TWEETIO-Homologisierung 820–821
 2C-T-3 788–789, 791, 793
 2C-T-4 787–788, 788, 793
 TWEETIO-Homologisierung 820–821
 Ψ-2C-T-4 887
 2C-T-5 793
 2C-T-6 789, 793
 2C-T-7 793
 Metabolismus 814
 TWEETIO-Homologisierung 820–821
 2CT7-2ETO 821–822
 2C-T-8 788, 793
 2C-T-9 788, 793
 2C-T-10 793
 2C-T-11 793
 2C-T-12 793
 2C-T-13 789, 793
 2C-T-14 793
 2C-T-15 788, 793
 2C-T-16 788–789, 791, 793
 2C-T-17 788, 794
 2C-T-18 794
 2C-T-19 791, 794
 2C-T-20 794. *Siehe auch* 2C-T-3
 2C-T-21 789–790, 794
 2C-T-21.5 789–790, 791, 794
 2C-T-22 789–790, 791, 794
 2C-T-23 794
 2C-T-24 794
 2C-T-25 788, 791, 794
 2C-T-26 794
 2C-T-27 789, 791, 794
 2C-T-28 790, 791, 794
 2C-T-29 794
 2C-T-30 790, 791, 794
 2C-T-31 789, 791, 794
 2C-T-32 789, 795
 2C-T-33 789, 791, 795
 2C-T-34 795
 2C-T-35 795
 2C-T-36 795
 2C-TBU 766–767, 771, 901
 2C-T-Derivate 787–795
 5-HT₂-Rezeptoraffinitäten 791
 Übersicht Humandosis und Wirkdauer 793
 2CT2-2,5-DIETO 821–822
 C-Terminus 958
 2CT-2ETO 821–822
 2CT-5ETO 821–822
 2CT2-2ETO 821–822
 2CT2-5ETO 821–822
 2CT4-2ETO 821–822
 2C-TFE 769, 771
 3C-TFE 736, 737
 2C-TFM 768–769, 771
 Funktionelle Potenz (PI-Hydrolyse) 810
 Intrinsische Aktivität (PI-Hydrolyse) 810
 3C-Thio-Scaline 737
 Nomenklatur 739
 2C-2-TOET 823–824
 2C-5-TOET 823–824
 2C-2-TOM 823–824
 2C-5-TOM 823–824
 cut-off 962
 2C-V 766–767, 771
 3C-Verbindungen. *Siehe* 3C-Derivate
 2C-X-Derivate 797–801
 N-Cyanoamphetamin 123
 N-Cyano-Derivate 123
 Cyanomethylmethamphetamin 108
 N-Cyano-N-methylphenethylamin 123
 N-Cyanophenethylamin 123
 1-Cyanophenethylamin 141
 Cyclobutanole 204
 Cyclobutylamphetamin 97
 Cycloheptatriene 352
 Cycloheptylamphetamin 97
 Cyclohexylamphetamin 97
 Cyclonarol. *Siehe* Cyclopentamin
 Cyclopentamin 350
 Cyclopentylamphetamin 97
 Cyclophane 273, 514
 Cyclopropylamphetamin 97
 1-Cyclopropylisopropylamin 349
 Cyclopropylmescaline 715
 Cycloproscalin 713–714
 Cyclosomal. *Siehe* Cyclopentamin
 CyHEA 352
 Cyklosan. *Siehe* Cyclopentamin
 Cylert®. *Siehe* Pemolin
 Cymbalta®. *Siehe* Duloxetine
 2C-YN 766, 768, 771

Cyproheptadin 277, 278, 280, 282, 286
Cytochrome 951

D

α -D 698–699
 α,β -D 698–699
 β -D 698
4-D 698, 705
DA. *Siehe* Dopamin
Dakaramin 41
Dalcipran®. *Siehe* Milnacipran
Dale, Henry Hallet 175
DAO 210
2,4-DAPEA 476
Dapoxetin 195
DARI 544
DAT. *Siehe* Dopamintransporter
Daxauten®. *Siehe* Prenylamin
DBH 951
 Inhibitoren 167, 172, 299, 390
DBR-M 934–936
DBR-TMA-6 938–939
2,4-DCA 476
2,6-DCA 535–536
3,4-DCA 535, 551
DCL-M 935–936
3,4-DCMA 551
2,3-DCPEA 466, 469
2,4-DCPEA 476
2,6-DCPEA 535
3,5-DCPEA 636
DD. *Siehe* Drug Discrimination
Deaminierung. *Siehe* Exkurs Aminoxidasen
 durch Aminoxidase 883
Dehalogenasen 952
2-Deoxy-2-(¹⁸F)fluoro-D-glucose 148
Deprenyl®. *Siehe* Selegilin
 Ψ -Derivate. *Siehe* Pseudo-Verbindungen
Desensitiation 964–968
Desipramin 189, 621
Desipramin-Typ 189
Desmethylselegilin 101
Desobesi®. *Siehe* Fenproporex
Desopimone®. *Siehe* 4-Chlorphentermin
DESOXY. *Siehe* Desoxymescaline
Desoxy-D2PM. *Siehe* 2-(Diphenylmethyl)pyrrolidin
Desoxyephedrin. *Siehe* Methamphetamin
3-Desoxy-MDA 591
4-Desoxy-MDA 591
Desoxymescaline 743
Desoxyn® 85, 103, 440. *Siehe auch* Methamphetamin
Desoxypipradrol 240, 242, 253
 offenkettiges Analogon 168
Desoxyscaline 743–744
Desoxy-TMA-2. *Siehe* DOM
Desvenlafaxin 429
Desyphed®. *Siehe* Methamphetamin
Deuterium-Derivate 340–341
 von Dopamin 544
 von MDA 588
 von MDMA 588, 593
 von Mescaline 698–699
 von 2-Phenethylamin 19
Dextrin®. *Siehe* Norephedrin
Dexedrin. *Siehe* Amphetamin
Dexfenfluramin. *Siehe* (+)-*S*-Fenfluramin
Dexoval®. *Siehe* Methamphetamin
Dextroamphetamin. *Siehe* (+)-*S*-Amphetamin
Dextrofemin 103
2,4-DFA 476
3,4-DFA 551
2DF-2C-B 824–826
2DF-2C-H 826
DFE. *Siehe* Difluoromescaline
DFIP. *Siehe* Difluoroisopropalcaline
DFLY-Verbindungen
 Definition 862–863
 mögliche Toxizität 865–866
DF-M 936
DFM. *Siehe* Difluoromescaline
DFMDA 588–589
DFMDMA 589
DFMDPEA 589
2,6-DFPEA 535
5-DHBFA 591
6-DHBFA 591
 Methoxy-Analogon 829. *Siehe auch* F
2,3-DHPEA 466
2,4-DHPEA 476
N,N-Dialkylamphetamine 107–111
N,N-Dialkylphenethylamine 111–113
N,N-Dialkylsubstituierte Phenylalkylamine
 Aryl-unsubstituiert 107–114
Diaminoxidase 210, 211
Diazepam 960
Diazine 337
Diazinylalkylamine 337–338
2,6-Dibromomescaline. *Siehe* DBR-M
Dicel®. *Siehe* Fenproporex
2,6-Dichloramphetamin. *Siehe* 2,6-DCA
3,4-Dichloramphetamin 413, 428. *Siehe* 3,4-DCA
Dichlorisoprenaline 134, 368
2,6-Dichloromescaline. *Siehe* 2CL-M
2,3-Dichlorphenethylamin. *Siehe* 2,3-DCPEA
2,6-Dichlorphenethylamin. *Siehe* 2,6-DCPEA
3,5-Dichlorphenethylamin. *Siehe* 3,5-DCPEA
2,5-Dichlortranylcypromin 513
3,4-Dichlortranylcypromin 555
 α,α -Dideuterophenethylamin 19, 340
DIDI. *Siehe* α,β -D

- Didrex®. *Siehe* Benzphetamin
 Diethylcathinon 137
 Diethylpropion 72, 137, 138, 378, 392, 442, 585, 624
 β,β-Difluoramphetamin 139
 β,β-Difluor-4-chloramphetamin 414
 Difluoroescalin 710–711
 Difluoroisoprosalin 713–714
 Difluoromesalin 708–710
 2,6-Difluoromesalin. *Siehe* DF-M
 2,6-Difluorphenethylamin 535
 Dihydrobenzofuran 495
 Dihydrobenzofurane 496, 700–701, 829–830, 851–853. *Siehe auch* Tetrahydrobenzodifurane
 5-DHBFA 591
 6-DHBFA 591
 Nomenklatur 862–864
 1-(Dihydrobenzofuran-5-yl)-2-aminopropan. *Siehe* 5-DHBFA
 1-(Dihydrobenzofuran-6-yl)-2-aminopropan. *Siehe* 6-DHBFA
 6,7-Dihydro-5H-cyclopenta[f][1,3]benzodioxol-6-amin. *Siehe* 5,6-MDAI
 1-(2,3-Dihydro-1H-inden-5-yl)-2-propylamin. *Siehe* IAP
 3,4-Dihydroxymethamphetamin 564
 2,6-Dihydroxyphenethylamin 533
 3,4-Dihydroxyphenethylamin. *Siehe* Dopamin
 Dillapiol 36, 906
 Dimephenopan. *Siehe* N,N-Dimethylamphetamin
 Dimere Verbindungen 869
 2,5-Dimethoxy-4-alkoxyamphetamine. *Siehe* MRM-Derivate
 2,5-Dimethoxy-4-alkoxyphenethylamine. *Siehe* 2C-O-Derivate
 2,5-Dimethoxy-4-alkylthioamphetamine. *Siehe* ALEPH-Derivate
 2,5-Dimethoxy-4-alkylthiophenethylamine. *Siehe* 2C-T-Derivate
 2,3-Dimethoxyamphetamin. *Siehe* 2,3-DMA
 2,4-Dimethoxyamphetamin. *Siehe* 2,4-DMA
 2,5-Dimethoxyamphetamin. *Siehe* 2,5-DMA
 2,6-Dimethoxyamphetamin. *Siehe* 2,6-DMA
 3,4-Dimethoxyamphetamin. *Siehe* 3,4-DMA
 3,5-Dimethoxyamphetamin. *Siehe* 3,5-DMA
 2,5-Dimethoxybenzoylpiperazin 514
 2,5-Dimethoxy-4-butylamphetamin. *Siehe* DOBU
 2,5-Dimethoxy-4-sec-butylamphetamin. *Siehe* DOSB
 2,5-Dimethoxy-4-tert-butylamphetamin. *Siehe* DOTB
 2,5-Dimethoxy-4-butylphenethylamin. *Siehe* 2C-BU
 2,5-Dimethoxy-4-tert-butylphenethylamin. *Siehe* 2C-TBU
 2,5-Dimethoxy-4-chloramphetamin. *Siehe* DOC
 2,5-Dimethoxy-4-chlorphenethylamin. *Siehe* 2C-C
 2,5-Dimethoxy-4-cyanoamphetamin. *Siehe* DOCN
 2,5-Dimethoxy-4-cyanophenethylamin. *Siehe* 2C-CN
 2,5-Dimethoxy-4-cyclopropylphenethylamin. *Siehe* 2C-CP
 2,5-Dimethoxy-4-ethenylamphetamin. *Siehe* DOV
 2,5-Dimethoxy-4-ethenylphenethylamin. *Siehe* 2C-V
 2,5-Dimethoxy-4-ethinylamphetamin. *Siehe* DOYN
 2,5-Dimethoxy-4-ethinylphenethylamin. *Siehe* 2C-YN
 2,5-Dimethoxy-4-ethylamphetamin. *Siehe* DOET
 2,5-Dimethoxy-4-ethylphenethylamin. *Siehe* 2C-E
 2,5-Dimethoxy-4-fluoramphetamin. *Siehe* DOF
 2,5-Dimethoxy-4-(2-fluorethyl)amphetamin. *Siehe* DOEF
 2,5-Dimethoxy-4-fluorphenethylamin. *Siehe* 2C-F
 2,5-Dimethoxy-4-(2-fluorpropyl)amphetamin. *Siehe* DOPF-2
 2,5-Dimethoxy-4-(3-fluorpropyl)amphetamin. *Siehe* DOPF
 2,5-Dimethoxy-4-iodamphetamin. *Siehe* DOI
 2,5-Dimethoxy-4-iodphenethylamin. *Siehe* 2C-I
 2,5-Dimethoxy-4-isobutylamphetamin. *Siehe* DOIB
 2,5-Dimethoxy-4-isopropylamphetamin. *Siehe* DOIP
 2,5-Dimethoxy-4-isopropylphenethylamin. *Siehe* 2C-IP
 2,5-Dimethoxy-4-methylamphetamin. *Siehe* DOM
 2,5-Dimethoxy-4-methylphenethylamin. *Siehe* 2C-D
 2,5-Dimethoxy-4-methylselenophenethylamin. *Siehe* 2C-SE
 2,5-Dimethoxy-4-nitroamphetamin. *Siehe* DON
 2,5-Dimethoxy-4-nitrophenethylamin. *Siehe* 2C-N
 2,3-Dimethoxyphenethylamin. *Siehe* 2,3-DMPEA
 2,4-Dimethoxyphenethylamin. *Siehe* 2,4-DMPEA
 2,5-Dimethoxyphenethylamin. *Siehe* 2,5-DMPEA
 2,6-Dimethoxyphenethylamin. *Siehe* 2,6-DMPEA
 3,4-Dimethoxyphenethylamin. *Siehe* 3,4-DMPEA
 3,5-Dimethoxyphenethylamin. *Siehe* 3,5-DMPEA
 1-(3,5-Dimethoxyphenyl)-2-aminobutan 633
 2,5-Dimethoxy-4-phenylphenethylamine. *Siehe* 4-Aryl-substituierte 2,5-Dimethoxyphenethylamine
 2,5-Dimethoxyphenylpiperazin 514
 2,5-Dimethoxy-4-(3-phenylpropyl)amphetamin. *Siehe* DOPP
 1-[2,5-Dimethoxy-4-(3-phenylpropyl)phenyl]-2-propylamin. *Siehe* DOPP
 2,5-Dimethoxy-4-(1-propinyl)phenethylamin. *Siehe* 2C-PYN
 2,5-Dimethoxy-4-propylamphetamin. *Siehe* DOPR
 2,5-Dimethoxy-4-propylphenethylamin. *Siehe* 2C-P
 3,4-Dimethoxytranylcypromin 594
 2,5-Dimethoxy-4-trifluorethylamphetamin. *Siehe* DOTFE
 2,5-Dimethoxy-4-(2,2,2-trifluorethyl)amphetamin. *Siehe* DOTFE
 2,5-Dimethoxy-4-(2,2,2-trifluorethyl)phenethylamin. *Siehe* 2C-TFE
 2,5-Dimethoxy-4-trifluormethylamphetamin. *Siehe* DOTFM
 2,5-Dimethoxy-4-trifluormethylphenethylamin. *Siehe* 2C-TFM

- 3,4-Dimethylaminorex 232
Dimethylamphetamin. *Siehe* N,N-Dimethylamphetamin
 β,β -Dimethylamphetamin 171
N,N-Dimethylamphetamin 72, 107, 108, 136
2,4-Dimethylamphetamin 482
2,6-Dimethylamphetamin 536
3,5-Dimethylamphetamin 635
Dimethylamylamin 349
Dimethylcathinon 72, 136
N,N-Dimethyl-2-chlorophenethylamin 140
DIMETHYL-DOB 843–844
 β,β -Dimethylmescalin 696
N,N-Dimethylmescalin 33, 692
2,6-Dimethylmescalin. *Siehe* DMe-M
3,4-Dimethylmethcathinon 417
3,5-Dimethyl-4-methoxyphenethylamin 744
N,N-Dimethyl-5-(methylthio)varacin 40, 942
 α,α -Dimethylphenethylamin. *Siehe* Phentermin
N, α -Dimethylphenethylamin. *Siehe* Methamphetamin
N,N-Dimethylphenethylamin 111
N,N-Dimethylsynephrin 402
Dimoxamin. *Siehe* ARIADNE
Dinintel®. *Siehe* Clobenzorex
Diphenhydramin 192, 277, 279, 281, 282, 286
Di(β -phenylisopropyl)amin 98
Di(β -phenylisopropyl)methylamin 110
Diphenylmethylpiperazine 249
2-(Diphenylmethyl)piperidin. *Siehe* Desoxypropylradrol
Diphenylmethylpiperidine 240–243, 244–245
2-(Diphenylmethyl)pyrrolidin 242
4,4-Diphenylpiperidine 244
Diphenylprolinol 242, 446
Diphenylpyrazine 135
N,N-Dipropyl-tranylcypromin 203
Discriminative Stimulus 523
Disruption 524
Disubstituierte Phenylalkylamine 459–464
2,3-Disubstituierte Phenylalkylamine 465–474
2,4-Disubstituierte Phenylalkylamine 475–488
2,5-Disubstituierte Phenylalkylamine 489–520
N-Alkylierungen 492–494
Ersatz der MeO-Gruppen 507–510
Rigidisierte Analoga 494–510
2,6-Disubstituierte Phenylalkylamine 531–540
3,4-Disubstituierte Phenylalkylamine 541–614
3,5-Disubstituierte Phenylalkylamine 631–638
Disulfide 792
N,N-DMA 107
2,3-DMA 465, 466–467
2,4-DMA 475, 478–479
2,5-DMA 491–492, 801, 851–852
Funktionelle Selektivität 819
rigidisierte Analoga 495–500
Thiophen-Analoga 514
2,6-DMA 531–533, 534
3,4-DMA 549, 552
3,5-DMA 632–633
DMAA. *Siehe* Dimethylamylamin
4-DMAA 405, 419
2,5-DMA-hemiFLY-2 496
2,5-DMA-hemiFLY-5 496
2,5-DMB 492
3,5-DMB 633
DMBDB 556, 581
DMCM 962
DMCPA 846
DMCPA-FLY 861
2-DM-DOM 813–814
5-DM-DOM 813–814
DME 553
2,3-DMeA 466
2,4-DMeA 476, 482
2,6-DMeA 536
3,5-DMeA 635
DMe-M 935–936
3,4-DMeMC 417
DMMDA 905–906
DMMDA-2 906
DMMDMA 905–906
2,3-DMPEA 465
2,4-DMPEA 475, 477–478
2,5-DMPEA 489–491
2,6-DMPEA 531
3,4-DMPEA 549, 552–553
3,5-DMPEA 631–632
DMT 270
2,4-DNPEA 476
DNRI 196
DOA 804
Positionisisomere 827
DOAC 804
DOAM 781
DOB 799–801
Aminotetralin-Analoga 846
Aryl-Positionisisomere (2,4,5-Substitution) 826
Benzoxepin-Analoga 852
Carbamat 844
Dibromid-Analoga 921
Enantioselektivität 807
Funktionelle Potenz (PI-Hydrolyse) 807, 810
Funktionelle Selektivität 819
Intrinsische Aktivität (PI-Hydrolyse) 807, 810
Metabolismus 813
N-Methylierung 835, 843–844. *Siehe auch*
METHYL-DOB
Rigidisierung der MeO-Gruppen 853–854, 856–857
Tetrahydroisochinolin-Analoga 866
Vergiftung 865
DOB-ANTH 857–858
DOB-AT 846
DOB-B 832

- Intrinsische Aktivität 832
 DOB-CE 844
 DOB-DFLY 854–855
 Toxizität 865–866
 DOB-DFLYMOTH 857
 DOB-EtOH 835
 DOB-FLY 853–855
 DOB-FLYMOTH 857
 DOB-hemiFLY-5 496, 851–852
 DOB-MOTH 856–857
 DOB-MOTHFLY 857
 DOBN 781
 DOBU 775, 780
 DOC 799–801
 Metabolismus 813
 DOCA 804, 805
 DOCN 804
 DODB 921
 DODFMO 786
 Ψ -DODFMO 885, 887
 DODMeA 805
 DOEF 778, 780
 DOET 774–775, 776, 780
 N-Methylierung 835
 Schwefel-Analoga 822–823
 DOETM. *Siehe* METHYL-DOET
 DOF 799–801
 Positionisomere 827
 DOFMO 786
 DOHX 781
 DOI 799–801
 Benzoxepin-Analoga 852
 N-Benzylierte Analoga 837
 Enantioselektivität 807
 Funktionelle Potenz (PI-Hydrolyse) 807, 810
 Funktionelle Selektivität 819
 Intrinsische Aktivität (PI-Hydrolyse) 807, 810
 Metabolismus 813
 N-Methylierung 844
 Rigidisierung der MeO-Gruppen 853
 DOI-B 832
 DOI-B 777, 780
 DOI-hemiFLY-2 853
 DOI-NBMD 838
 DOI-NBOMe 836–837, 838
 DOI-P 764, 776–777, 780, 808
 DOM 772–775, 780, 937
 Aminoindan-Analoga 845
 Aminotetralin-Analoga 845
 Aryl-Positionisomere
 2,4,5-Substitution 826
 2,4,6-Substitution 887–888, 889
 Cyclobutan-Analoga 846
 Cyclopropan-Analoga 846
 Funktionelle Selektivität 819
 Geschichte 772–774
 Metabolismus 812–813
 Metaboliten 805
 N-Methylierung 835. *Siehe auch* BEATRICE
 Rigidisierung der MeO-Gruppen 851–854
 Sauerstofffreie Analoga 828
 Schwefel-Analoga 822–824
 Tetrahydroisochinolin-Analoga 866
 Wirkung der Enantiomere im Menschen 774
 2-DOM 826
 5-DOM 826
 Ψ -DOM 887–888
 DOM-AI 845
 DOM-AT 845
 DOMCl 804
 Ψ -DOM-DFLY 890–891
 DOM-FLY 853–854
 Ψ -DOM-FLY 890–891
 DOMOM 804
 DON 802, 804, 805
 Funktionelle Selektivität 819
 Positionisomere 827
 DOOC 781
 DOOH 804
 L-DOPA 31, 32, 110, 542
 Dopachrom 31
 Dopamin 541–544
 Biologische Herkunft 26
 Fluor-Analoga 659
 natürliches Vorkommen 30
 Pharmakologisches Profil an den Monoamintransportern 621
 Dopamin- β -Hydroxylase. *Siehe* DBH
 Dopaminhypothese 553
 Dopamin-Rezeptoren 541
 Dopamintransporter 544, 616
 Übersicht diverser Agenzien (Tabelle) 621
 DOPF 778, 780
 DOPF-2 778, 780
 DOPP 283, 284, 775, 781
 DOPR 774–775, 776, 780
 Doracil®. *Siehe* Mefenorex
 DOR-Derivate 772–781
 5-HT₂-Rezeptoraffinitäten 780–781
 Übersicht Humandosis und Wirkdauer 780–781
 DOSB 777, 780
 Dose-Response-Kurven 523
 DOTB 777, 781
 DOTFE 778, 780
 DOTFM 778, 780
 Benzoxepin-Analoga 852
 DFLY-Analoga 855
 FLY-Analoga 855
 Funktionelle Potenz (PI-Hydrolyse) 810
 Intrinsische Aktivität (PI-Hydrolyse) 810
 DOTFM-DFLY 855
 DOTFM-FLY 855

DOTFMO 786
 DOTMA 936–937
 DOV 778
 DOV-21,947. *Siehe* Amitifadin
 DOX-Derivate 799–801
 5-HT₂-Rezeptoraffinitäten 801
 Doxepin 189
 Doxyfed®. *Siehe* Methamphetamin
 DOYN 778, 780, 810
 DPIA 98
 D2PM. *Siehe* Diphenylprolinol
 2-DPMP. *Siehe* Desoxypipradrol
 Dragon-FLY-Verbindungen. *Siehe* DFLY-Verbindungen
 Dramamin®. *Siehe auch* Diphenhydramin
 Drinalfa®. *Siehe* Methamphetamin
 Droge
 Definition 23
 Drug Discrimination 521–530, 576–577, 620
 Duloxetine 177, 178, 195, 371
 Duromin®. *Siehe* Phentermin
 Dysmalgine®. *Siehe* Dextrofemin

E

E. *Siehe* Escalin
 EA-1297 555
 EA-1316 549
 EA-1319. *Siehe* TMA
 EA-1322 549
 4-EA 403
 2,3-EBDB 466
 Echinocactus lewinii 674
 Echinopsis-Kakteen 674
 Echinopsis terscheckii 692
 EC-Nummer 950
 Ecopipam 452
 Ecstasy 560
 Ecstasy-Tabletten 560
 EDA 587, 588
 EDEN 556
 Edgewood Arsenal Experiments 689
 EDMA 590, 591
 EDPEA 590
 EEE 820–821
 Ψ-EEE 889
 EEM 820–821
 Efficacy 962
 Efrogine®. *Siehe* Methamphetamin
 Elektronegativität
 diverser Atome und -gruppen 798
 Elemicin 36, 37, 559, 745
 Elontril®. *Siehe* Bupropion
 EMA-3 591
 EMA-4 591

EMDA-2 828–829
 EME 820–821
 EMM 772, 820
 Empathogen
 Namensherkunft 557
 Empatic®. *Siehe* Zonisamid
 Endocytose 965
 Entaktogen
 MDMA 576–577
 Namensherkunft 557
 Enzyme 950–955
 Enzyme Commissions Number 950
 Enzym-Hemmstoff 954
 Ephedra 27, 28, 50, 131
 Ephedrin 27, 131–132, 623
 als Anorektikum 439
 als Medikament 50, 51
 Azetidin-Analoga 224
 Furan-Analogen 297
 Pharmakologisches Profil an den Monoamintransportern 621
 3-Pyrrolyl-Analogen 294
 Strukturbeweis 82, 83
 zur Synthese von Methamphetamin 93
 [1R,2S]-(-)-Ephedrin 131
 [1S,2R]-(+)-Ephedrin 131
 Ephedrine 27
 Stereoisomere 131
 Ephedron 135. *Siehe auch* Methcathinon
 Epinephrin 547–549
 Epocol®. *Siehe* Prenylamin
 Ergothionein 43
 Eros. *Siehe* 2C-B
 Escalin 707–708
 Intrinsische Aktivität 707
 Escitalopram 178
 Essenzielle Amphetamine 36–38
 Essenzielle Öle 36
 Esterasen 952
 Estragol 36, 408
 4-ETA 404
 Etafedrin 134
 ETAI 388, 452
 2-Et-DOM 828
 5-Et-DOM 828
 1-Ethylphenethylamin 141, 157
 Ethylamphetamin 95, 97, 98, 103, 380
 Vergleich mit beta-Keto-Analogen 136
 4-Ethylaminorex 231
 α-Ethylamphetamin 164
 3,4-Ethylendioxyamphetamin. *Siehe* MDC
 3,4-Ethylidendioxyamphetamin. *Siehe* EDA
 ETHYL-H 555
 ETHYL-J 556, 624
 ETHYL-K 556
 ETHYL-L 557

α -Ethylmescaline. *Siehe* AEM
 Ethylon 585, 625
 α -Ethylphenethylamin 157
N-Ethylphenethylamin 102
 α -Ethylphenethylamine. *Siehe* 4C-Derivate
N-Ethylyramin 403
 Eticyclidin 234
 Etilefrin 390, 624
 Eucardion®. *Siehe* Prenylamin
 Eugenol 36
 Eumelanine 32
 Eutylon 585
 Excitatorische Ionenkanäle 955
 Exelon®. *Siehe* Rivastigmin
 EXP-561 206

F

F , 496
 F-2 829–830
 F-22 829–830
 F-310. *Siehe* 5-DOM
 2-FA 364
 3-FA 376
 4-FA. *Siehe* PFA
 Facetoperan 240
 FAD 209
 Fake 205
 fake cocain 205
 Fantasy 815
 2-FAP 297
 Fastin®. *Siehe* Phentermin
 2F-DA 659
 6F-DA 659
 β -F-Deprenyl 404
 18FDG 148
 FE. *Siehe* Fluoroescaline
 2-FEA 297
 3-FEA 299, 376
 Fenalcomin 103
 Fencamfamin 75, 78, 205, 206, 207
 Fenethylin 103
 Fenfluramin 230, 378–389, 623
 mit Phentermin, *Siehe* Fen/Phen
 Schwefel-Analogon 385
 (-)-R-Fenfluramin 382
 (+)-S-Fenfluramin 378, 382, 447–449
 Fenisec®. *Siehe* Fenproporex
 Fenorex®. *Siehe* Fenproporex
 Fenozolon 226
 Fen/Phen 73, 163, 378, 446–447, 449
 Fenproporex 103
 Fentanyl 112, 526
 Fentanyle 76, 78, 112, 245, 253
 Ferrocen 341
 Ferrocenylisopropylamin. *Siehe* FIPA
 Fettleibigkeit 437
 Fettsucht 437
 Fingerprint
 von MDMA 575
 FIPA 353
 Fitton®. *Siehe* Fenethylin
 FLA 336 476, 482–483
 FLA 365 890
 FLA 668 476
 FLA 788 476
 Flavin-Adenin-Dinucleotid 209
 FLEA 556
 Flephedron 417
 Fliegenpilz 325–329
 Floradren. *Siehe* Methylhexanamin
 Fluctin®. *Siehe* Fluoxetin
 Flumazenil 961
 Fluminorex 429
 β -Fluoramphetamine 139
 3-Fluoramphetamine. *Siehe* 3-FA
 4-Fluoramphetamine. *Siehe* PFA
 Fluoressigsäure 145, 151, 152, 580, 710, 711
 Fluorierte Phenethylamine. *Siehe* Exkurs: Fluor in der
 Medizinalchemie
 Fluorit 145
 Fluoroescaline 710–711
 Fluor-Ohmefentanyl 112
 Fluoromescaline 710
 2-Fluoromescaline. *Siehe* 2-F-M
 β -Fluoromescaline 697
 Fluoroprosaline 712
 2-Fluor-2-phenylcyclopropylamin 203
 Fluortranylcypromin 203
 5-Fluoruracil 146, 150
 Fluoxetin 75, 147, 152, 176–178, 192–195, 197, 230,
 343, 371, 411, 414, 428, 619, 621
 Flussspat 145
 Fluticasonpropionat 147
 Flutiorex 386, 452
 Fluvoxamin 196
 Flyscalin 700–701
 FLY-Verbindungen 497–498
 Definition 862
 FM. *Siehe* Fluoromescaline
 2-F-M 909
 2-FMC 417
 3-FMC 417
 4-FMC 417
 2F-MDA 653, 657–658
 5F-MDA 657–658, 746
 6F-MDA 657–658, 830–831
 Formetorex. *Siehe* *N*-Formylamphetamine
 Fomocain 429
N-Formylamphetamine 122
 Forthan. *Siehe* Methylhexanamin

FP. *Siehe* Fluoroprosalin
 FpCA 405
 Frenquel. *Siehe* Azacyclonol
 Freud, Sigmund 687
 2-F-Tyramin 476
 Full Agonist 962
 Funktionalität 962
 Funktionelle Efficacy. *Siehe* Intrinsische Aktivität
 Funktionelle Potenz
 der Stereoisomere von 2,4,5-trisubstituierten Phenylalkylaminen 807
 Effekt einer α -Methylierung, bei 2,4,5-trisubstituierten Phenethylaminen 810
 Effekt einer α -Methylierung, bei 3,4,5-trisubstituierten Phenethylaminen 735
 rigidisierter Derivate 855–856
 Funktionelle Selektivität
 von 2,4,5-trisubstituierten Phenylalkylaminen 818–819
 von 3,4,5-trisubstituierten Phenylalkylaminen 735
 Furan 297
 Furanylalkylamine 297–300
 2-Furanylalkylamine 297–299
 3-Furanylalkylamine 299–300
 1-(2-Furanyl)-2-aminopropan. *Siehe* 2-FAP
 1-(2-Furanyl)-2-ethylamin. *Siehe* 2-FEA
 1-(3-Furanyl)-2-ethylamin. *Siehe* 3-FEA
 2-Furanylmethylamin 297
 3-Furanylmethylamin 299
 1-(2-Furanyl)-2-(methylamino)-propan. *Siehe* 2-FMAP
 2-(2-Furanyl)-2-propenylamin 299

G

G. *Siehe* GANESHA
 G-3 902
 G-4 903
 G-5 902–903
 G 130 252
 G22355 187
 GABA 326, 342, 961
 Gaboxadol 328
 Gacilin®. *Siehe* Fenproporex
 Gamma-Aminobuttersäure. *Siehe* GABA
 GANESHA 901–902, 937
 GANESHA-Verbindungen 899–904
 Generalisation 523
 Generalisierungsstudie 526
 Geranamin. *Siehe* Methylhexanamin
 Geschichte
 N-Alkylamphetamine 93–94
 Amphetamin 49–58
 Anorektika 437–458
 Antidepressiva 181–200
 DOM 772–774

MDA 578
 MDMA 559–562
 Mescaline 681–692
 Methamphetamin 82–87
 Ritalin 236–238
 TMA 694–695
 Glaukoma. *Siehe* Grüner Star
 Glucoenergan®. *Siehe* Fencamfamin
 Glutathion-Konjugate 564–565, 913, 940–941
 G-N 903
 Go-pills 56, 59
 GPCR. *Siehe* G-Protein-gekoppelte Rezeptoren
 G-Proteine 958
 G-Protein gekoppelte Rezeptoren 957–959
 Grund-signalung 960
 Grüner Star
 Behandlung mit 5-HT_{2A}-Agonisten 779, 859, 904
 5-(GSyl)-N-Me- α -MeDA 740
 Guanethidin 118
 Guanine nucleotide-binding proteins 958

H

H 75/12 550
 Haber, Fritz 559
 Halluzination
 Definition 815
 Halluzinogen
 Definition 815
 4-Halo-2,5-dimethoxyamphetamine. *Siehe* DOX-Derivate
 4-Halo-2,5-dimethoxyphenethylamine. *Siehe* 2C-X-Derivate
 Haloephedrine 140
 Haloperidol 245
 Hammett-Konstante
 diverser Atome und -gruppen 798
 Harmin 215
 Hauschild, Fritz 83
 H-DFLY 499, 928
 HEA 376
 Head twitch 819
 Heffter, Arthur 683, 934
 Heffter-Technik 685
 HemiDFLY-Verbindungen
 Definition 862–863
 Hemi-Flyscalin 700–701, 907
 HemiFLY-Verbindungen
 Definition 862
 Herzcon®. *Siehe* Prenylamin
 Herzklappenfehler 73, 163, 229, 378, 383, 388, 444, 446, 449
 Heteroaromaten 289, 341
 Heteroarylalkylamine 289–292
 natürlich vorkommende 42–45

- Heterodimere Verbindungen 869
Heterorezeptoren 959
N-Heterosubstituierte Phenylalkylamine 115–126, 844–845
Heterotrimer 958
Hexahydrobenzodipyrän 499
Hexahydrobenzodipyrane 499–500, 856–857, 928–929
Nomenklatur 863
Hexenring 325
Hexylamphetamin 97
N-Hexylphenethylamin 102
H-FLY 497, 928
HHMA 564
Histamin 42–43, 211, 218, 219, 235, 249, 291, 313–318, 616, 959
Isothiazol-Analogen 331
Isoxazol-Analogen 325
Oxazol-Analogen 321
Pyridin-Analogen 333, 334, 335
Pyrimidin-Analogen 337
Thiazol-Analoga 323–324
Histamin-Rezeptoren 316
Histamin H₁-Rezeptorliganden 281–283
L-Histidin 42, 313, 315
Historik. *Siehe* Geschichte
Hitler, Adolf 84
HIV-Protease-Inhibitoren mit MDMA 566
HMA 550, 572
HMMA 550, 572
H-MOTH 499, 928
25H-NB 493, 838
25H-NBOH 493, 838
25H-NBOMe 493, 836, 838
25H-NMe 493, 838
25H-NPr 493, 838
2-HO-Dopamin 653
Hoffmann, Heinrich 236
Homarylamin 555
Homodimere Verbindungen 869
Homöostase 964
Homo-Scaline 704–717
5-HT₇-Rezeptoraffinitäten 716
Humandosis und -wirkdauer 705–707
Grafische Gegenüberstellung der Dosis 717
Vergleich zu den Schwefel-Analoga 727
Homo-3-thio-Scaline 728–730
Homo-4-thio-Scaline 726–727
Hordenin 29, 64, 402, 403
HOT-2 792
HOT-7 792
HOT-17 792
HOT-Derivate 792
5-HT. *Siehe* Serotonin
5-HTP 953
5-HT_{1A}-Rezeptor
Affinitäten (Tabelle)
2,3,4,5,6-Pentasubstituierte Phenylalkylamine 936
2,3,4,5-Tetrasubstituierte Phenylalkylamine 909
Antagonist, Wirkung mit SSRI 371
5-HT_{2A}-Rezeptor. *Siehe auch* Grüner Star
Affinitäten 477–478, 480–482
Rigidisierte Derivate 701, 891, 909–910
Affinitäten (Tabelle)
2,5-disubstituierte Derivate 509
2,3,4,5,6-pentasubstituierte Derivate 936
2,3,4,5-tetrasubstituierte Derivate 909
2,4,5-trisubstituierte Derivate 771, 780–781, 791, 801, 804, 806, 825
2C- vs. 3C-Derivate 810
Stereoisomere 807
N-substituierte 838
3,4,5-trisubstituierte Derivate 716, 737
Bindungsmodell 498, 759–760, 854, 859
Lipophilie und Bindungseigenschaften 816–818
Signalpfade 959
Subtyp-selektive Liganden 866–867
Wechselwirkung mit Phenethylaminen 757–760
5-HT_{2B}-Rezeptor
und Herzklappenfehler 229, 383, 444, 446
und MDA 579
und MDMA 562, 566
und Psychedelika 444–445
5-HT_{2C}-Rezeptor 757–758
Affinitäten 480–481
Rigidisierte Derivate 891, 909–910
Affinitäten (Tabelle)
2,5-disubstituierte Derivate 509
2,3,4,5,6-pentasubstituierte Derivate 936
2,3,4,5-tetrasubstituierte Derivate 909
2,4,5-trisubstituierte Derivate 771, 780–781, 791, 801, 804, 825
N-substituierte 838
3,4,5-trisubstituierte Derivate 716, 737
und Nahrungsaufnahme 384–385, 438
Huxley, Aldous 691
Hydrazin 185
Hydrazine 115–117, 185–186, 212
Hydrin®. *Siehe* Methamphetamin
Hydrocortanin 699
Hydrolasen 952–953
Hydrophobizität
diverser Atome und -gruppen 798
N-Hydroxyamphetamin 118
Hydroxy-DOM 805
β-Hydroxyhistamin 318
Hydroxylamine 118–119. *Siehe auch* HOT-Verbindungen
Hydroxylasen 951
β-Hydroxymescaline 697
3-(3-Hydroxyphenyl)-N-(1-propyl)piperidin 243

5-Hydroxytryptamin. *Siehe* Serotonin
 Hydrylon 584
 Hyperilex®. *Siehe* Pemolin
 hypertensive Krise 216
 Hyperthermie-Modell
 Korrelation mit Potenz von Psychedelika 764, 776,
 815
 Hypnagogie 815

I

4-IA. *Siehe* PIA
 IAM.PC α 817
 IAP 591–592
 IB. *Siehe* Isobuscalin
 Ibotensäure 326
 IBOX 852
 Ice 89
 IC₅₀-Wert 962
 IDA 587, 588
 Idazoxan 215
 IDNNA 844
 3-IEA 376
 IM. *Siehe* Isomescalin
 2-I-M 907–909
 Imagery 815
 IMBF. *Siehe* DOI-hemiFLY-2
 Imidazolderivate 42
 Imidazolylalkylamine 313–320
 1-Imidazolylalkylamine 314–315
 2-Imidazolylalkylamine 315
 4(5)-Imidazolylalkylamine 315–319
 2-(4-Imidazolyl)cyclopropylamin 318
 Imidazolylethylamin 317
 2-(1-Imidazolyl)ethylamin 314
 Imipramin 79, 187–189, 191, 192, 277–278, 280
 Imipramin-Typ 189
 25I-NB 837, 838, 842
 25I-NBAm 838
 25I-NBCN 838
 25I-NBF 837, 838
 25I-NBMD 838
 25I-NB34MD 838
 INBMeO. *Siehe* 25I-NBOMe
 [³H]INBMeO 841–842
 25I-NBMeOH 838
 25I-NBOH 838
 25I-NBOH45MD 838
 25I-NBOMe 836–838, 838
 25I-NBpF 838
 25I-NBpTFM 838
 25I-NBTFM 838
 Incorna®. *Siehe* Prenylamin
 Indanalkylamine 701–702
 Indanylaminoopropan. *Siehe* IAP

Indeloxazin 196
 Inderal® 368. *Siehe auch* Propranolol
 25I-NDHF 838
 Indol 269, 293, 295
 Indolin 269
 Indolylalkylamine 503
 Inhaler 85. *Siehe auch* Vicksinhaler®
 Amphetamin 52, 56
 Methamphetamin 85
 Inhalierstift. *Siehe* Inhaler
 Inhibitorische Ionenkanäle 955
 25I-NMeFur 838
 25I-NMeInd 838
 25I-NMePyr 838
 25I-NMeThiop 838
 25I-NNap 837, 838
 25I-N1Nap 838
 25I-N1Nap2OH 838
 25I-N2Nap1OH 838
 25I-N2Nap3OH 838
 Inositoltriphosphat 962
 INPEA 426
 Internalisierung 622, 965
 Intrinsische Aktivität 963
 N-benzylierte-Derivate 836
 2C-BCB 849–850
 der Stereoisomere von 2,4,5-trisubstituierten Phenylalkylaminen 807
 Effekt einer α -Methylierung, bei 2,4,5-trisubstituierten Phenethylaminen 810
 Effekt einer α -Methylierung, bei 3,4,5-trisubstituierten Phenethylaminen 735
 Escalin 707
 Jfmscalin 702
 Mescaline 707
 Intropin®. *Siehe* Dopamin
 Inverse Agonisten 961, 963
 4-Iodamphetamin. *Siehe* PIA
 2-Iodomescalin. *Siehe* 2-I-M
 Ionamin®. *Siehe* Phentermin
 Ionotrope Glutamat-Rezeptoren 956–957
 Ionotrope Rezeptoren 955
 IP. *Siehe* Isoproscalin
 IP₃. *Siehe* Inositoltriphosphat
 Iproclizid 213
 Iproclozid 186
 Iproniazid 101, 185–186, 213, 216
 Kombination mit *N*-Alkylphenethylaminen 101
 Kombination mit Mescaline 678–679
 Kombination mit Phenethylamin 18
 Irreversible Hemmstoffe 955
 Irrorin®. *Siehe* Prenylamin
 Isobuscalin 715
 Isocarboxazid 186
 Iso-DOB 664
 Iso-DOM 664

Isohistamin 315
 Isolissoclinotoxin A 911
 Isomerasen 954
 Isomeride®. *Siehe* (+)-*S*-Fenfluramin
 Isomescalin 653, 654, 772
 Isoniazid 182, 185
 Isoprenalin 468, 546–547
 4-Isopropylaminorex 231
 Isopropylamphetamin 95, 136
 ISOPROPYL-H 555
 3,4-Isopropylidendioxyamphetamin. *Siehe* IDA
N-Isopropylphenethylamin 102
 Isoprosalin 713–714
 Isoproterenol 468, 546
 Isosafrol 36, 559, 575
 Isosterie 339
 Isothiazolylalkylamine 331
 1-(5-Isothiazolyl)-2-aminopropan 331
 2-(5-Isothiazolyl)ethylamin 331
 Isoxazolylalkylamine 325–330
 2-(3-Isoxazolyl)ethylamin 325
 Isoxsuprin 425
 Isuprel®. *Siehe* Isoprenalin
 4-ITA 404
 2-*I*-TMA 908
 Ixel®. *Siehe* Milnacipran

J

J 556
 Jatrosom®. *Siehe* Tranylcypromin
 JB-516. *Siehe* Pheniprazin
 Jimsalin 701, 702, 848, 909
 Johanniskraut 182
 Joubertiamin 33
 JP992. *Siehe* Benfluorex
 Julia. *Siehe* DOTMA

K

K 556
 Kainat 957
 Kakdeendünger 417
 Katovit®. *Siehe* Prolintan
 Ketamin 234
 K_f -Wert 962
 Köllisch, Anton 559
 Kolokol-1 112
 Kompetitive Radioligand-Verdrängungsstudie 962
 Kompetitive Bindung 954
 Konstitutive Aktivität 960
 Kopfschütteln 819

L

L 557
 Lactamine®. *Siehe* Prenylamin
 Ladostigil 261
 LE-25. *Siehe* 2C-D
 Lebic®. *Siehe* Baclofen
 Lefetamin 73, 159, 160, 394, 395, 421
 Lephethamin. *Siehe* Lefetamin
 Leptodactylin 29, 392
 Leucettamin A 39
 Leucettamin B 39
 Leucettamine 38–39
 2-Lever-Verfahren 524
 3-Lever-Verfahren 524
 Levoamphetamin. *Siehe* (-)-*R*-Amphetamin
 Lewin, Louis 682
 Lidepran. *Siehe* Facetoperan
 Lidocain 537
 Ligand
 Funktionalität 960–962
 Klassifizierung 962–964
 σ -Ligand 99, 108, 111
 Ligandgesteuerte Ionenkanäle 955–957
 Ligasen 954
 Lilly 110140 176, 193. *Siehe auch* Fluoxetin
 Lineal® 137. *Siehe* Diethylpropion
 Lineal®. *Siehe* Fenproporex
 Linyl®. *Siehe* Phentermin
 Lioresal®. *Siehe* Baclofen
 Lipenan®. *Siehe* Fenproporex
 Lipitor®. *Siehe* Atorvastatin
 Lipolin®. *Siehe* Fenproporex
 Lipophilie
 und Psychoaktivität 815, 816–818
 Lisdexamfetamin 58, 122, 123, 453
 Lissoclibadin 1, 2 und 3 40, 942–943
 Lissoclibadine 40, 942
 Lissoclinotoxin A 40, 910, 911
 Lissoclinotoxin C 40, 911
 Lissoclinotoxin D 40, 911
 Lissoclinotoxine 40, 910–911, 942–943
 Lissoclinotoxin E 40, 942
 Lissoclinotoxin F 40, 942
 Lithium 182–184
 Lokomotionsstudie
 Versuchsordnung 96
 Londonderry Lithia 182
 Lophophin 34, 721, 745
 Lophophora 682
 Lophophora echinata 674
 Lophophora fricii 674
 Lophophora williamsii 674, 684
 Lophophorin 683
 Lorcaserin 384, 395, 452

LSD 270
5-HT₂-Rezeptoraffinitäten 838
Phenethylamin-Ergolin-Hybride 506
Strukturelle Überlagerung mit Naphtofuranen
847–848
Lucofen®. *Siehe* 4-Chlorphentermin
Lungenhochdruck. *Siehe* Pulmonalarterielle Hypertonie
LY 121768 213
LY227942 177
Lyasen 953–954
(+)-*S*-Lysinyl-(+)-*S*-Amphetamin. *Siehe* Lisdexamphetamin

M

M. *Siehe* Mescalin
M-154. *Siehe* DIMETHYL-DOB
2-MA 363, 364–365
3-MA 375, 377–378, 384
4-MA 403, 407–408
Macromerin 33, 553
Madrine®. *Siehe* Methamphetamin
MAL. *Siehe* Methallyscaline
MALM 787
Ψ-MALM 885–886
M-ALPHA 593–594
MAM 787
MAO. *Siehe* Exkurs Aminoxydasen
MAO A. *Siehe* Exkurs Aminoxydasen
MAO B. *Siehe* Exkurs Aminoxydasen
MAO C 211
MAO-Inhibitor 128, 172, 201–203, 318, 386, 418,
594–595, 890
Clorgylin 483
Hydrazin-Derivate 212
Kombination mit Phenethylamin 18, 101
MDMA 562
Phenelzin 116
Pheniprazin 116
Propargylamin-Hemmstoffe 214
reversible. *Siehe* RIMA
Tranlycypromin 201
Marsilid®. *Siehe* Iproniazid
4-MAX 231
Mazindol 446, 621
MBA 554
4-MBC 417
MBDB 556, 580–581
Fluor-Analoga
DFMBDB 589
2,3-MBDB 466
MBM 786
MBP 417
MCA 376
MCAT 417

mCPP 249
MDA 555, 578–579
Aminorex-Analogon 594
Benzylpiperazin-Analogon 597
Cyclobutyl-Analogon 594
Cyclopropyl-Analogon 594
Deuterium-Analoga 588
Fluor-Analoga
DFMDA 589
2F-MDA 657–658
5F-MDA 746
6F-MDA 830–831
Indan-Analogon 595–596
Isochinolin-Analogon 597
mit zusätzlichem Alkyloxy-Substituent 745,
828–829
mit zusätzlichem Aryl-Methylsubstituent 656–657,
745–746, 830
Pemolin-Analogon 594
Tetralin-Analogon 595–596
2,3-MDA 465, 467–468
Thiophen-Analoga 471
4,5-MDAI 596
5,6-MDAI 596
MDAL 556
MDAM 556
5,6-MDAT 596
6,7-MDAT 596
MDBA 556
MDBP. *Siehe* MDBZP
MDBU 556
MDBZ 556
MDBZP 597–598
MDC 590
MDCF3 556
MDCM 556
MDCP 556
MDCPM 556
MDDE 556
MDDFE 556, 580
MDDM 556, 587, 625
2,3-MDDMA 465
MDE. *Siehe* MDEA
MDEA 556, 579, 587, 624
Fluor-Analoga
DFMDEA 589
2,3-MDEA 465
MDFE 556, 580
MDFEM 786
Ψ-MDFEM 885–886
MDFM. *Siehe* Metadifluoromescalin
MDHE 556
MDHOET 556
MDIB 556
MDIP 556

- MDMA 230, 555, 557–578, 623
 Beta-Keto-Analoga 583–587
 Deuterium-Analoga 588, 593
 Enantioselektivität 567–572, 574–575
 Fluor-Analoga 589–590
 DFMDMA 589
 Geschichte 558
 Isotopen-Verteilung 575
 Metabolismus 572–573, 913
 mit zusätzlichem Alkyloxy-Substituent 828–829
 Neuronale Wirkmechanismen 562–566
 Neurotoxizität 562–566, 913
 Physiologische Nebenwirkungen 562–566
 Pulmonalarterielle Hypertonie 566
 Serotoninsyndrom 217
 Therapeutisches Potential 577–578
 Thiophen-Analoga 598
 und Oxytocin-Levels 563
 Verschieben der Aminofunktion 593–594
 (–)-R-MDMA 567–572, 574
 (+)-S-MDMA 567–572, 574
 2,3-MDMA 465
 MDMC 590, 591
 MDMCM 556
 MDMEO 555
 MDMEOET 556
 MDMP 581
 MDOC 556
 MDOH 555
 MDPAmP. *Siehe* MDPV
 MDPBuP 586
 MDPCPAcP 586
 2,3-MDPEA 465
 3,4-MDPEA 555, 580
 Fluor-Analoga
 DFMDPEA 589
 MDPH 581
 MDPHEN 556
 MDPHeP 586
 M-DPIA 110
 MDPLAmP 586
 MDPL 556
 MDPPP 586
 MDPR 556, 579, 587
 MDPV 137, 586, 619, 625, 626
 MDSE 556
 MDTB 556
 MDTFE 556, 580
 MDTFM 555
 MDTHAP-1 471
 MDTHAP-2 471
 MDTHAP-3 471
 MDTHMAP-2 471
 MDTHMAP-3 471
 ME. *Siehe* Metaescalin
 2-MeA. *Siehe* oTAP
 2-MEA 365
 3-MeA. *Siehe* mTAP
 4-MeA. *Siehe* pTAP
 Mebanazin 186
 4-MEC 417
 Mecodrin 53. *Siehe auch* Amphetamin
 MEDA 745
 N-Me-DA 550
 Mediator®. *Siehe* Benfluorex
 Medipin 244
 3-Me-2,5-DMA. *Siehe* Iso-DOM
 6-Me-2,4-DMA 889
 6-Me-DOM 937
 MEE 820–821
 Mefenorex 103
 Melanine 31
 Melatonin 270
 Melympia. *Siehe* Metadifluoromescalin
 MEM 772, 785, 786, 804, 820
 Ethylvariationen 820
 Ψ-MEM 885–886
 4-MeMC 417
 2Me-MDA 653, 656, 657
 5Me-MDA 656, 657, 745–746
 6Me-MDA 656, 657
 N-Me- α -MeDA 740
 Menocil®. *Siehe* Aminorex
 5-MeO-DMT
 Phenethylamin-Analoga 503
 6-MeO-DOM. *Siehe* Z-7.2
 8-MeO-DPAT 367
 Mephedron 417
 Mephentermin 73, 164
 Mephin®. *Siehe* Mephentermin
 Meratran®. *Siehe* Pipradrol
 2-Mercapto-2-phenethylamin 138
 Meridia®. *Siehe* Sibutramin
 Mescalin 673–692, 772, 883
 Arylsubstituierte Analoga
 Aryl-pentasubstituiert 934–936
 Aryl-tetrasubstituiert 907–909
 Chemie 675–676
 Demethylierte Analoga 742–743
 Deuterium-Analoga 698–699
 Fluor-Analoga 708–710, 718–719
 Funktionelle Selektivität 735, 819
 für weitere strukturelle Abwandlungen. *Siehe*
 Kapitel 8.4.3. - 8.4.10.
 Geschichte 681–692
 Intrinsische Aktivität 707
 Metabolismus 676–678
 Natürliches Vorkommen 673–692
 Pharmakologie 676–680
 rigide Analoga 699–702
 Sauerstofffreie Analoga 743–744
 Strukturbeweis 686–687

- subjektive Wirkung im Menschen 680–681
N-Substitution 692–694
 α -Trifluoromethyl-Analoga 696
Vorkommen 33
- Mescaline-Derivate
Nomenklatur 702–704
- Mescaline Unit
Definition 707
- Mescaline-Thioanaloge
Nomenklatur 723–725
- Mesembrin 33
- Meskalin. *Siehe* Mescalin
- Metabolismus
MDMA 572–573
im Zusammenhang mit Neurotoxizität 563–566, 913
Mescalin 676–678
2,4,5-trisubstituierte Phenylalkylamine 812–818
- Metabotrope Rezeptoren 958
- Metadifluoromescaline 718–719
- META-DOB 826
- META-DOF 827
- META-DOI 826
- META-DOT 823
- Metaescalin 718–719
- Metalocene 353–354
- Metamsustac®. *Siehe* Methamphetamin
- Metaprosalin 718–719
- Meta-Scaline 718–725
- meta-Tolylaminopropan. *Siehe* mTAP
- Meth. *Siehe* Methamphetamin
- Methallylescalin. *Siehe* Methallylscalin
- Methallylscalin 715
- Methampex®. *Siehe* Methamphetamin
- Methamphetamin 81–93
gegen ADHS 85
gegen Depressionen 85. *Siehe auch* Exkurs Antidepressiva
gegen Übergewicht 85. *Siehe auch* Exkurs Anorektika
Geschichte 82–87
illegaler Konsum 89, 92–93
Pharmakologische Wirkung 87–92
Thiophen-Analoga 303, 306
(-)-R-Methamphetamin 81, 109, 621
(+)-S-Methamphetamin 81, 109
Erstsynthese 82
Noradrenerge Hypothese 62
Pharmakologisches Profil an den Monoamintransportern 621
Struktur-Aktivitäts-Beziehungen der Monoamintransporter 623
- Methcathinon 71, 135, 136, 142, 417
- Methedrin® 184. *Siehe auch* Methamphetamin
Inhalierstift 85
- Methedrin®. *Siehe* Methamphetamin
- Methedron 417
- Methiopropamin 303
- Methoxamin 134, 512, 512–513, 513
- N-Methoxyamphetamin 118
- 2-Methoxyamphetamin. *Siehe* 2-MA
- 3-Methoxyamphetamin. *Siehe* 3-MA
- 4-Methoxyamphetamin. *Siehe* 4-MA
- N-(2-Methoxybenzyl)mescaline. *Siehe* M-NBOMe
- N-Methoxy-Derivate 118–119, 555
- 5-Methoxy-Eugenol 36
- β -Methoxymescaline. *Siehe* BOM
- 2-Methoxymethamphetamin. *Siehe* 2-MMA
- 4-Methoxymethcathinon 417
- 3-Methoxy-4-methylamphetamin 554
- Methoxyphenon 417
- Methoxyphenamin 365
- 4-Methoxyphenethylamin 408
- 1-(2-Methoxyphenyl)piperazin. *Siehe* OMPP
- 1-(4-Methoxyphenyl)piperazin. *Siehe* PMPP
- 2-(Methylamino)-ethanol 347, 348
- Methylaminorex 231–232
Stereoisomere 232
- 4-Methylaminorex. *Siehe* Methylaminorex
- Methylamphetamin. *Siehe* Methamphetamin
- 2-Methylamphetamin. *Siehe* oTAP
- 3-Methylamphetamin. *Siehe* mTAP
- 4-Methylamphetamin. *Siehe* pTAP
- α -Methylamphetamin. *Siehe* Phentermin
- β -Methylamphetamin 168
- N-Methyl-D-apartat 957
- Methylbenzodioxolylbutanamin. *Siehe* MBDB
- N-Methyl-1-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-butanamin.
Siehe MBDB
- Methylbiamphetamin 110
- METHYL-DOB 835, 843–844
- 3-Methyl-2C-D. *Siehe* 2C-G
- N-Methyl-2,5-DMA 491
- METHYL-DOET 835
- N-Methyl-DOM. *Siehe* BEATRICE
- 3,4-Methylendioxyamphetamin 581
- 5,6-Methylendioxy-2-aminoindan. *Siehe* 5,6-MDAI
- 3,4-Methylendioxyaminorex 595
- 6,7-Methylendioxy-2-aminotetralin. *Siehe* 6,7-MDAT
- 2,3-Methylendioxyamphetamin. *Siehe* 2,3-MDA
- 3,4-Methylendioxyamphetamin. *Siehe* MDA
- Methylenedioxybenzylpiperazin. *Siehe* MDBZP
- 1-(3,4-Methylendioxybenzyl)piperazin. *Siehe* MDBZP
- Methylendioxy-Derivate
2,3-disubstituierte Derivate 468
3,4-disubstituierte Derivate 578–599
MDMA 557–578. *Siehe auch* MDMA
Übersicht 555–557
- Naturstoffe
Ätherische Öle 36–38
Leucettamine 39
- Thiophen-Analoga 471–472, 598

- 2,3,4-trisubstituierte Derivate 656–660
 2,3,6-trisubstituierte Derivate 669–670
 2,4,5-trisubstituierte Derivate 828–831
 2,4,6-trisubstituierte Derivate 905–907
 3,4,5-trisubstituierte Derivate 699–700, 721–722, 745–746
 3,4-Methylendioxy-*N*-ethylamphetamin. *Siehe* MDEA
 3,4-Methylendioxykathinone 583–587
 3,4-Methylendioxymethamphetamin. *Siehe* MDMA
 3,4-Methylendioxypemolin 595
 3,4-Methylendioxyphenethylamin. *Siehe* 3,4-MDPEA
 Methylendioxyphentermin 581
 3,4-Methylendioxyphenylalkylamine 555–593
 Alkylierung am α -Kohlenstoff 580–582
 mit zusätzlichem Aryl-Substituent 828–831
 Modifikation der Dioxol-Gruppe 587–593
 Modifikation der Seitenkette 594–598
 N-Substitution 578–580. *Siehe auch* MDMA
 Substitution am β -Kohlenstoff 582–587
 Übersicht der einfachen Derivate 555–557
 Verschieben der Amino-Funktion 593
 3,4-Methylendioxy-*N*-propylamphetamin. *Siehe* MDPR
 Methylendioxyprovaleron. *Siehe* MDPV
 3,4-Methylendioxytranylcypromin 594–595
N-Methylephedrin 28
 4-Methylephedron 417
 4-Methylethcathinon 417
 Methyleugenol 36
 METHYL-H 555
 Methylhexamin. *Siehe* Methylhexanamin
 Methylhexanamin 349
N-Methylhistamin 43, 314
N- π -Methylhistamin 314
N- τ -Methylhistamin 314
 4-Methylhistamin 316
 Methylhistamine 43, 314–317
 4-Methylimidazol 314
 5-Methylimidazol 314
 METHYL-K 556, 582
 METHYL-L 557
 METHYL-MA 408
 α -Methylmescaline. *Siehe* TMA
 β -Methylmescaline 696
N-Methylmescaline 33, 692
 4-Methylmethcathinon 417
N-Methyl-4-methylaminorex 232
 METHYL-MMDA-2 828–829
 Methylon 584–585, 625
 α -Methylphenethylamin. *Siehe* Amphetamin
 β -Methylphenethylamin 167
N-Methylphenethylamin 50, 101, 102
 α -Methylphenethylamine. *Siehe* 3C-Derivate
 Methylphenidat 236–239, 621, 624, 625, 626
 Analoge Strukturen 239
 Stereoisomere 237
 2-Methylthioamphetamin. *Siehe* 2-MTA
 3-Methylthioamphetamin. *Siehe* 3-MTA
 4-Methylthioamphetamin. *Siehe* 4-MTA
 5-(Methylthio)-varacine 40, 942
N-Methyltyramin 402, 403
 Metoprolol 425
 Metralindol 215
 Metrotonin. *Siehe* *N,N*-Dimethylamphetamin
 MeTriox 859
 α -Me-Tyramin 403
 α -Me-Tyrosin 403
 Mexil®. *Siehe* Mexiletin
 Mexiletin 537
 Mezcal 684
 Mezkalin 683, 684, 685. *Siehe auch* Mescaline
 MFA 376
 MFEM 786
 Ψ -MFEM 885–886
 Milnacipran 203
 Mind control 688
 MIPM 786
 Mirapront®. *Siehe* Phentermin
 Mitogen 229
 Mittagsblumengewächs 33
 MK-ULTRA 688
 MMA 377, 554
 Namensunterscheidung 377
 2-MMA 363, 365
 4-MMA 408
 MMAI 554
 MMALM 787
 Ψ -MMALM 885–886
 MMDA 745
 MMDA-2 828–829
 MMDA-3a 653, 659
 MMDA-3b 653, 659
 MMDA-5 669–670
 MME 772, 820
 MMM. *Siehe* TMA-2
 M-NBOME 693
 Moclobemid 215
 Modatrop®. *Siehe* Pentorex
 Molare Refraktion
 diverser Atome und -gruppen 798
 Molly. *Siehe* mTFMPP; *Molly steht auch für* MDMA,
 siehe MDMA
 Monoaminhypothese 191
 Monoaminoxidasehemmer. *Siehe* MAO-Inhibitor
 Monoaminoxidasen. *Siehe* Exkurs Aminoxidasen
 Monoamintransporter 615–630
 Reverse Transport 619
 Struktur-Aktivitäts-Beziehungen 623–627
 Substrate 618
 Übersicht diverser Agenzien (Tabelle) 621
 Wiederaufnahmehemmung 618
 Monosubstituierte Phenylalkylamine 357–362
 Moostierchen 41, 893, 923

Amathia convoluta 41
 Morphin 24, 112, 204, 317, 390, 391, 392, 395, 678
 Phenylalkylamine mit ähnlicher Wirkung 390–392
 Morpholine 250–253
 MOTH-Verbindungen
 Definition 863
 Movergan®. *Siehe* Selegilin
 MP. *Siehe* Metaprosalin
 MPA. *Siehe* 2-THMAP
 MPAA 405
 MPM 785, 786
 MPP⁺ 246
 MPPP 246, 344, 417, 418
 4-MPPP 417
 MPTP 246
 MRM-Derivate 784–787
 Übersicht Humandosis und Wirkdauer 786–788
 2-MTA 363
 3-MTA 376
 4-MTA 404, 410–411, 419
 Thiophen-Analogon 427
 mTAP 376, 378
 4-MTB 412
 MTDA 745
 MTFEM 786
 Ψ-MTFEM 885–886
 mTFMPP 247, 248, 249, 253, 514, 868
 MTMA 404
 4-MTMA 404, 411
 4-MTMB 412
 M.U. *Siehe* Mescaline Unit
 Muscale Button 682, 684
 Muscarin 326
 Muscazon 326
 Muscimol 325–330, 961
 Muskatnuss 36, 37, 38, 558, 559, 745
 Muskatnuss-Mysterium 36–38
 MXEA 375
 Mydriasis 548
 Myristica fragrans 558
 Myristicin 36, 37, 559, 745

N

4-NA 405, 414
 5-(NACSyl)-N-Me- α -MeDA 740
 Nagai, Nagayoshi 82, 131
 1-NAP 469
 2-NAP 599
 Naphthofurane 506, 847–848
 1-Naphthylalkylamine 469
 1-Naphthylaminopropan. *Siehe* 1-NAP
 2-Naphthylaminopropan. *Siehe* 2-NAP
 Narcein 34
 Narkolepsie

und Amphetamin 52, 58
 und Methamphetamin 85
 und Methyphenidat (Ritalin) 236
 und Pemolin 226
 Narlumucin 35
 Native American Church 692
 Natürlicher Agonist 962
 Naturstoffe
 Definition 23
 mit Phenethylaminstruktur 23–48
 Nazett. *Siehe* Cyclopentamin
 24-NB 475, 477
 24-NBOH 475, 477
 24-NBOMe 475, 477, 836
 NBOMe-Verbindungen
 2,5-disubstituierte Derivate 493
 Rigide Analoga 866–867
 2,4,5-trisubstituierte Derivate 836–843
 intrinsic Aktivität 836
 3,4,5-trisubstituierte Derivate 693
 NE. *Siehe* Norepinephrin
 Nelfinavir
 mit MDMA 566
 Neodrine®. *Siehe* Methamphetamin
 Neo-Synephrin 389
 NET. *Siehe* Norepinephrintransporter
 Nethalide. *Siehe* Pronethalol
 Nexus. *Siehe* 2C-B
 Nialamid 186
 Nichols, David E. 761, 845
 Nicotinischer Acetylcholinrezeptor 955–956
 Nifenalol 426
 4-Nitroamphetamin 414
 NMDA. *Siehe* N-Methyl-D-apartat
 6N-MDA 827
 Nobesine®. *Siehe* Diethylpropion
 Nocain 621, 624
 3-NOEA 376
 Nomifensin 544
 Noradrenalin. *Siehe* Norepinephrin
 Noradrenerge Hypothese 61
 Noramiflamin 476
 [1R,2S]-(-)-Norephedrin 132
 [1S,2R]-(+)-Norephedrin 132
 Norephedrine 28, 134
 cyclische Analoga 204
 Stereoisomere 132
 Norepinephrin 542, 545–547
 Fluor-Analoga 659
 Natürliches Vorkommen 32
 Pharmakologisches Profil an den Monoamintransportern 621
 Norepinephrintransporter 616
 Übersicht diverser Agenzien (Tabelle) 621
 Norfenfluramin 379, 381
 (-)-R-Norfenfluramin 381, 382

(+)-*S*-Norfenfluramin 381, 382
 Norfluoxetin 177, 193
 Norisodrin®. *Siehe* Isoprenalin
 Normaform®. *Siehe* Phentermin
 Norodin®. *Siehe* Methamphetamin
 Norpropylhexedrin 350
 Nortriptylin 189
 NP 30®. *Siehe* Prenylamin
 NRI 196
 Nucleocidin 145
 Nucynta®. *Siehe* Tapentadol

O

Obedrin-LA®. *Siehe* Methamphetamin
 Obenix®. *Siehe* Phentermin
 Obex®. *Siehe* Phendimetrazin
 Obex LA®. *Siehe* Phendimetrazin
 OCA 364
 OCT. *Siehe* Organischer Kationentransporter
 Octamoxin 213
 Octanol-Wasser Verteilung. *Siehe* Lipophilie
 Octopamin 29, 88, 402
 OEV. *Siehe* Open Eye Visuals
 OFA 364
 Ogata, Akira 82
 8-OH-DPAT 366–373
 Oligosulfide 39–41, 910–912, 942, 942–943
 Olympia. *Siehe* Difluoromescalin
 OMA 363, 364
 OMPP 249
 Onlemin® 103. *Siehe* Prenylamin
 Open channel blocker 957
 Open Eye Visuals 815
 Orciprenalin 134, 426, 635, 637
 Organischer Kationentransporter 616
 Orlistat 453
 Ortetamin 365
 ORTHO-DOA 827
 ORTHO-DOB 826
 ORTHO-DOF 827
 ORTHO-DON 827
 ORTHO-DOT 823
 ORTHO-MDA 467
 Orthosterische Bindung 954
 Ortho-Tolylaminopropan. *Siehe* oTAP
 Orthoxin 365
 Osmond, Humphry 691, 816
 Osmorrhizol 36
 oTAP 363, 365
 Oxazimedrin®. *Siehe* Phenmetrazin
 Oxazol 321
 Oxazolylalkylamine 321
 Oxedrin. *Siehe* Synephrin
N-Oxid-Derivate 116–117

Oxidoreduktasen 951
 Oxilofrin 390
 Oxprenolol 370
 Oxytocin 563
 Oxytyramin®. *Siehe* Dopamin

P

P. *Siehe* Proscalin
 P-1726. *Siehe* 4-TFMA
 P-1882. *Siehe* 4-MTA
 4-PA 403
 PAA. *Siehe* 4-AA
 PAH. *Siehe* Pulmonalarterielle Hypertonie
 PAL-287. *Siehe* 2-NAP
 PAL-303. *Siehe* PFA
 Panizzon, Leandro 236
 Paperclip 688
 Paracyclophane 341
 Paramethoxyamphetamin. *Siehe* PMA
 para-Tolylaminopropan. *Siehe* pTAP
 Pargylin 211, 260, 270, 317
 Parkinson 206, 582
 und Budipin 244
 und COMT-Inhibitoren 952
 und das Opiat MPPP 246
 und Dopamin 542
 und Dopaminmetaboliten 940
 und MAO-Hemmer 217
 und MDMA 577–578
 und Propargylamine 215–216
 und Rasagilin 261
 und Selegilin 110
 und Tyramin 402
 Parnate®. *Siehe* Tranlylcypromin
 Paroxetin 178, 196, 278, 371, 596
 Partial-Agonismus 962, 963
 Partial Substitution 523
 Partielle Agonisten 963
 PBA 405, 412, 414
 PBMA 405
 PBNA 404
 PCA 405, 410, 412, 413, 414
 Thiophen-Analoga 427, 471
 PCB 405
 PCMA 405, 413
 PCP 234
 pCPP 249
 Peiotl. *Siehe* Peyote
 Pellote 684
 Pellotin 683
 Pemolin 224–226
 Penbutolol 128, 370
 2,3,4,5,6-Pentafluoramphetamin 941–942
 2,3,4,5,6-Pentafluorphenethylamin 940

- 2,3,4,5,6-Pentamethoxyamphetamin 941
2,3,4,5,6-Pentamethoxyphenethylamin 940
2,3,4,5,6-Pentamethylamphetamin 941
2,3,4,5,6-Pentasubstituierte Phenylalkylamine 933–946
 Interaktion mit dem Serotonin 5-HT_{1A}-Rezeptor 935–936
 Interaktion mit den Serotonin 5-HT₂-Rezeptoren 935–936
Pentedron 417
Pentorex 164, 443
Peptidasen 952
Perphoxene®. *Siehe* Fenproporex
Pervitin® 84, 85, 440. *Siehe auch* Methamphetamin
Peshawerin 35
PET. *Siehe* Positronen-Emissions-Tomographie
Pethidine 76, 78, 245, 253
Peyote 673, 674
 Etymologie 682
PFA 404, 412, 414
PFB 404
PFMA 404
PH. *Siehe* Phescalin
Phantastica 683
Pharmakologie. *Siehe* Exkurs: Aspekte der molekularen Pharmakologie
Phedrisox®. *Siehe* Methamphetamin
Phenanthrylethylamin 34
Phencyclidin 33, 77, 234, 235, 317, 957
Phendimetrazin 230, 250–252, 442
 Schwefel-Analoga 253
Phenelzin 70, 115, 116, 117, 124
Phenethanolamine 659
Phenethylamin 17–22
 N-Alkylsubstitution 101–102
 Biologische Herkunft 24–26
 N,N-Dialkylsubstitution 111–113
 Naturstoff 27
 Wirkung im Menschen 17–18, 95
 Wirkung mit MAO-Hemmer 17
β-Phenethylamin. *Siehe* Phenethylamin
2-Phenethylamin. *Siehe* Phenethylamin
Phenethylamine
 aus dem Meer 38–42
 Definition 24
 (2-Phenethyl)amphetamin 97
 1-(2-Phenethyl)aziridin 223
 β-Phenethylhydrazin 115
 N-(Phenethyl)phenethylamin 102
 2-(Phenethyl)phenethylamine 34–35
 1-(2-Phenethyl)piperazin 250
Phenflutermin 387
Pheniprazin 70, 115, 116, 124
Phenmetrazin 230, 250–252, 442, 624
 Positionisomer. *Siehe* 2-Benzylmorpholin
 Schwefel-Analoga 253
 Stereoisomere 252
Phenobarbital , 243, 352, 440, 86, 441, 960
Phenoxazol 224
Phenoxyalkylamine
 Aryl-unsubstituierte 127
 2,6-disubstituierte 536–537
 3,5-disubstituierte 636
 2-substituierte 368–371
 3-substituierte 393
 4-substituierte 422–423
Phenoxypropanolamine
 2-substituierte 368–371
 4-substituierte 424–427
Phentermin 163–165, 378, 442–443, 445–447, 453
 4-arylsubstituierte Derivate 420
 Cyclische Analoga 203, 223
 Interaktion mit Monoamintransporter 61–62, 230, 382–383, 621
 mit Fenfluramin. *Siehe* Fen/Phen
 Struktureller Merge mit Fenfluramin 387
Phenylacetaldehyd 210
Phenylaceton 211
D-Phenylalanin 20, 27
L-Phenylalanin 19, 26, 27, 28
 Biologische Herkunft 26
 Decarboxylierung zu 2-Phenethylamin 19
Phenylalaninhydroxylase 951
Phenylalkylazacycloalkane 223–258
Phenylalkylcycloalkylamine 201–208
 1-Phenyl-2-aminobutan 157
 Phenylaminoethanol 50
 Phenylaminoethanole 366
 1-Phenylaziridin 223
 2-Phenylaziridine 223
 Phenyl(bisethylamin)-Derivate 869, 924
 Phenyl-*tert*-butylamin. *Siehe* Phentermin
 2-Phenylcyclobutylamin 203
 3-Phenylcyclobutylamin 203
 Phenylcyclohexylpiperidin 234
 2-Phenylcyclopentylamin 204
 2-Phenylcyclopropylamin. *Siehe* Tranlylcypromin
Phenylephrin 389, 390
Phenyllessigsäure
 als Biomarker von Depressionen 20
Phenylethanolamine 134–135, 368, 370, 635, 722, 747
 2,4-disubstituiert 483
 3,4-disubstituiert 468, 545, 546
 Imidazol-Analoga 318
 Pyrrolyl-Analoga 294
 2-substituiert 366
 3-substituiert 389–390
 4-substituiert 425–426
 Thiophen-Analoga 305, 393–394, 426–427, 600
 2,4,5-trisubstituiert 833
Phenylethanolamin-N-methyltransferase (PNMT)
 406, 476, 952
 Alicyclische Hemmstoffe 350, 352

- Aryl-2,3-disubstituierte Hemmstoffe 466
 Aryl-2,5-disubstituierte Hemmstoffe 512
 Aryl-2,6-disubstituierte Hemmstoffe 535
 Aryl-3,4-disubstituierte Hemmstoffe 551
 Aryl-3-substituierte Hemmstoffe 376, 390
 Aryl-unsubstituierte Hemmstoffe 260, 262–265, 272–273
 1-Phenylethylamin 175
 2-Phenylethylamin. *Siehe* Phenethylamin
 Phenylethyldihydrizin 116
 Phenylisohydantoin 224
 Phenylisopropylmethylamin. *Siehe* Methamphetamin
 1-Phenylpiperazin. *Siehe* 1-PP
 Phenylpiperazine. *Siehe* Piperazine
 1-Phenylpiperidin 234
 2-Phenylpiperidin 236
 3-Phenylpiperidin 243
 4-Phenylpiperidin 243
 Phenylpropanolamine 131–135
 3-Phenylpropylamin 175
 (–)-R-N-(3-Phenylpropyl)-1-phenyl-2-aminopropan 99
 Phenylpseudohydantoin 224
 Phenyltoloxamin 128
 Pheomelanine 32
 Phescaline 717
 Philopon® 85. *Siehe auch* Methamphetamin
 Phosphoenolpyruvat 24–26
 Phosphorylierung 622
 Physicochemische Parameter
 diverser Atome und -gruppen 798
 PIA 405, 412, 414
 PIB 405
 PIH. *Siehe* Pheniprazin
 Pilomotorischer Reflex 548
 Pilysginin 35
 PIMA 405
 Pindolol 371
 Pinkfarbener Fleck 553
 Piperazine 246–250, 514, 597, 867
 Piperidine. *Siehe* Kapitel 3.12.4.1.
 Piperonal 575
 1-Piperonylpiperazin. *Siehe* MDBZP
 Pipradrol 76, 241, 242, 243, 690, 241
 Regioisomere 242
 α -Pipradrol 243. *Siehe* Pipradrol
 β -Pipradrol 243
 γ -Pipradrol. *Siehe* Azacyclonol
 3-Pipradrol 243
 4-Pipradrol. *Siehe* Azacyclonol
 Plasmamembran-Monoamintransporter 616
 Plegine® 250. *Siehe* Phendimetrazin
 PMA 403, 407–408, 561
 PMAT. *Siehe* Plasmamembran-Monoamintransporter
 PMB 403
 PMMA 403, 408
 PMMC 417
 PMPEA 403
 4-PMPEA 408
 PMPP 249
 PNA 405, 414
 PNMA 405
 PNMT. *Siehe* Phenylethanolamin-N-methyltransferase
 Ponderax®. *Siehe* Fenfluramin
 Pondimin®. *Siehe* Fenfluramin
 Pondinil®. *Siehe* Mefenorex
 Pondinol®. *Siehe* Mefenorex
 Poor metabolizers 565
 Positronen-Emissions-Tomographie 147
 Posttraumatische Belastungsstörungen
 Behandlung mit MDMA 577
 Potenzierungs-Tests 526
 1-PP 243, 246–247
 PPA 403
 PPAP 158
 (–)-R-PPAP 99
 PPP. *Siehe* α -Pyrrolidinopropiophenon-Derivate
 α -PPP. *Siehe* α -Pyrrolidinopropiophenon-Derivate
 3-PPP 243
 4-PPPEA 283, 284, 480
 Prectolact®. *Siehe* Prenylamin
 Prefamone®. *Siehe* Diethylpropion
 Preludin®. *Siehe* Phenmetrazin
 Prenylamin 97, 103
 Prephensäure 25–26
 Pre-Sate®. *Siehe* Chlorphentermin
 Priligy®. *Siehe* Dapoxetine
 Priscol®. *Siehe* Tolazolin
 Pristiq®. *Siehe* Desvenlafaxin
 Procinol 370
 Prodrugs 954
 Project 112 689
 Prolintan 69, 70, 73, 74, 110, 111, 137, 158, 623, 625
 rigidierte Derivate 263
 Promethazin 187
 Pronethalol 368
 Propargylpamolol 226
 PROPINYL. *Siehe* Propinylscalin
 Propinylscalin 712–713
 Propranolol 368
 Propylamphetamin 97, 136
 N-Propyl-2,5-DMA 492–493
 PROPYL-H 555
 Propylhexedrin 350–351
 N-Propylphenethylamin 102
 Proscalin 707–708
 Proteine
 Wechselwirkungen mit Molekülen 947–950
 Prozac®. *Siehe* Fluoxetin
 Psammaphysin A 38, 748

- Pseudoephedrin 132, 133, 140
zur Synthese von Methamphetamin 93
[1R,2R]-(-)-Pseudoephedrin 131–132
[1S,2S]-(+)-Pseudoephedrin 131–132
Pseudonorephedrin 132
[1R,2R]-(-)-Pseudonorephedrin 132
[1S,2S]-(+)-Pseudonorephedrin 132
Pseudonorephedrine
Stereoisomere 132
(-)-Pseudophenmetrazin 252
(+)-Pseudophenmetrazin 252
Pseudo-Verbindungen (Ψ -Derivate) 881–888
Definition 881
Psi-Derivate. *Siehe* Pseudo-Verbindungen (Ψ -Derivate)
Psychedelika
Definition und Diskussion 815–818
Psychedelisch
Definition 691, 816
Psychotria viridis 217
Psilocin 270
pTAP 404, 418
PTSD. *Siehe* Posttraumatische Belastungsstörungen
Pulmonalarterielle Hypertonie 228–230. *Siehe auch* Exkurs: Anorektika
und Aminorex 229–231, 443–444
und Benfluorex 388, 450
und Diethylpropion 137
und Fenfluramin 383
und Fen/Phen 446–447
und MDMA 566
und Methamphetamin 91–92
und Phendimetrazin 252
und Phenmetrazin 252
und Phentermin 163
und Propylhexedrin 350
und Psychedelika 444–445
und Redux 447–449
struktureller Merge von Phentermin und Fenfluramin 387
Putreszenz 17, 175
 α -PVP 72, 137, 263
2-PYAP 334
3-PYAP 335
4-PYAP 335
2-PYEA 333
3-PYEA 334
4-PYEA 335
Pyrazin 337
Pyridazin 337
Pyridin 333
Pyridoacridinethylamine 41
Pyridylalkylamine 333–336
2-Pyridylalkylamine 333–334
3-Pyridylalkylamine 334–335
4-Pyridylalkylamine 335
1-(2-Pyridyl)-2-aminopropan. *Siehe* 2-PYAP
1-(3-Pyridyl)-2-aminopropan. *Siehe* 3-PYAP
1-(4-Pyridyl)-2-aminopropan. *Siehe* 4-PYAP
2-(2-Pyridyl)ethylamin. *Siehe* 2-PYEA
2-(3-Pyridyl)ethylamin. *Siehe* 3-PYEA
2-(4-Pyridyl)ethylamin. *Siehe* 4-PYEA
Pyrimidin 337
Pyrovaleron 416–418, 623, 625
Aryl-substituierte Analoga 416
3,4-Methylendioxy-Analoga 586–587
R-Pyrovaleron 621
S-Pyrovaleron 621
Pyrrol 293
1-Pyrrolylalkylamine 293
2-Pyrrolylalkylamine 294
3-Pyrrolylalkylamine 294–295
1-(2-Pyrrolyl)-2-aminopropan 294
2-(1-Pyrrolyl)-ethylamin 293
2-(2-Pyrrolyl)-ethylamin 294
 α -Pyrrolidinopentiophenon 137, 263
 α -Pyrrolidinopropiophenon-Derivate 585–587. *Siehe auch* Cathinon-Derivate
Pyrrolylalkylamine 293–296
2-(3-Pyrrolyl)-N,N-dipropyl-ethylamin 294
- Q**
- QDOB. *Siehe* TRIMETHYL-DOB
- R**
- Racefemin 103
Racemasen 954
Radioprotektoren 138, 253, 515
RAO 210, 212
Raphetamin. *Siehe* Amphetamin
Rasagilin 213, 261
Rasmussen, Nicolas 49, 93
Reactivan®. *Siehe* Fencamfamin
Reboxetin 196
Recatol mono®. *Siehe* Norephedrin
Reductil®. *Siehe* Sibutramin; *Siehe* Sibutramin
Redux® 378, 447–449. *Siehe auch* (+)-S-Fenfluramin
Regenon®. *Siehe* Diethylpropion
Renalase 209, 211
Reocorin®. *Siehe* Prenylamin
Retardierung 58, 122, 120
Retina-spezifische Aminoxidase 210, 212
retro-inverso approach 344
Reverse Transport 544, 619
Reverse Transporter 618
Revivan®. *Siehe* Dopamin
Rexamino 231
Rezeptoren. *Siehe* Exkurs: Aspekte der molekularen Pharmakologie

α -Rezeptoren 545
 β -Rezeptoren 545
 Rigidierte Phenylalkylamine
 Aryl-unsubstituierte Derivate
 AMDA und Abkömmlinge 275–288
 Benzannellierte Azacycloalkane 269–274
 Benzannellierte Cycloalkylamine 259–268
 Phenylalkylazacycloalkane 223–258
 Phenylalkylcycloalkylamine 201–208
 2,5-disubstituierte Derivate 494–510
 2,4,5-trisubstituierte Derivate 845–866, 867–868
 Nomenklatur 862–865
 Übersicht biologische Aktivitäten 859–860
 3,4,5-trisubstituierte Derivate 699
 2,4,6-trisubstituierte Derivate 881–891, 890–891
 RIMA 215
 Rimifon®. *Siehe* Isoniazid
 Rimonabant 454
 RIPA 354
 Ritalin®. *Siehe* Methylphenidat
 Ritodrin 425
 Ritonavir
 mit MDMA 566
 Ritonic. *Siehe* Methylphenidat
 Rivastigmin 261
 Roinin®. *Siehe* Prenylamin
 Rolicyclin 234
 Rondimen®. *Siehe* Mefenorex
 Ruthenocen 354
 Ruthenocenylopropylamin. *Siehe* RIPA

S

S992. *Siehe* Benfluorex
 S20098. *Siehe* Agomelatrin
S-Adenosyl-Methionin. *Siehe* SAM
 Safrazin 186
 Safröl 36, 37, 38, 558, 559, 575
 Salbutamol 134, 546, 746
 Salsolinol 543
 SAM 952
 Sandwich-Verbindungen 353
 Sanorex®. *Siehe* Mazindol
 San Pedro 674–675
 2-SAP 309
 Saphris®. *Siehe* Asenapin
 Sassafras officinale 558
 Sassafrasöl 38, 558, 559
 SB. *Siehe* Symbescaline
 SBat 733–734
 SBF. *Siehe* DOB-hemiFLY-5
 Scaline 702–723
 Asymb-Scaline 718–725
 3C-Analoga. *Siehe* 3C-Scaline
 Homo-Scaline 704–717
 5-HT₂-Rezeptoraffinitäten 716
 Meta-Scaline 718–725
 α -Methyl-Analoga. *Siehe* 3C-Scaline
 Nomenklatur 702
 Schwefel-Analoga. *Siehe* Thio-Scaline
 Symb-Scaline 718–725
 Tris-Scaline 718–725
 Vergleich mit 2,4,5-trisubstituierten Analoga
 741–742
 Vergleich zu den 3C-Scalinen 735–737
 SCH-5472 242
 SCH-39166. *Siehe* Ecopipam
 Schlosser, Manfred 154
 Schmidt, Ernst 82
 Schokolade 17, 21
 Schultes, Richard Evans 687
 Schwämme
 Anomoianthella popeae 38, 747
 Ianthella basta 38, 747
 Leucetta microraphis 38
 mit Phenethylamin-Derivaten 38–42
 Psammaphysilla purpurea 38, 748
 Ptilocaulis spiculifer 41
 Verongid 38
 Seco-1-Benzyl-Isoquinolin-Derivate 34–35
 Secocularidin 35
 Second Messenger 962
 Secoquettamin 35
 Sedrin® 85. *Siehe auch* Methamphetamin
 Seescheiden 40–42
 Ascidacea 40
 Ascidiae 40
 Ascidiae Cnemidocarpa bicornuta 552
 Lissoclinum 40
 Lissoclinum badium 40
 Segontin®. *Siehe* Prenylamin
 Selegilin 109–110
 Kombination mit Phenethylamin 20
 und Parkinson 216, 542
 Wirkmechanismus der MAO-Hemmung 214
 Wirkungsverwandte 226, 483
 1-(2-Selenienyl)-2-aminopropan. *Siehe* 2-SAP
 Selenol 309
 Selenophen 309
 Semicarbazid-sensitive Aminoxydase 210, 212
 Seminoramifflamin 476
 Seretide®. *Siehe* Fluticasonpropionat
 Sernyl®. *Siehe* Phencyclidin
 Serotonerge Substanzen 410–414. *Siehe auch* MDMA
 Serotonin 269–270, 295
 Biologische Herkunft 26
 5-HT₂-Rezeptorklasse 757
 Pharmakologisches Profil an den Monoamintrans-
 portern 621
 Serotonin-Rezeptoren 270, 757. *Siehe auch* Kapitel
 8.5.1.

Serotonin-Syndrom 217, 411, 483, 566
 Serotonintransporter 616
 Übersicht diverser Agenzien (Tabelle) 621
 und pulmonalerterielle Hypertonie 229–230, 444
 SERT. *Siehe* Serotonintransporter
 Sertralin 178, 196, 830
 Shikimisäure 24–26
 Shulgin, Alexander 152, 560, 574, 691, 761, 772
 Shulgin, Ann 574
 Sibutramin 171, 359, 423–424, 449–450
 Sigma-Ligand. *Siehe* σ -Ligand
 Signaling machinery 958
 Signalfade
 des 5-HT_{2A}-Rezeptors 959
 von psychedelisch wirksamen Phenethylaminen
 818–819, 849–850. *Siehe auch* Exkurs: Aspekte
 der molekularen Pharmakologie
 Signalproteine 947
 Silent Antagonist 960
 Silicium-Derivate 127, 244, 245, 340
 Sinos. *Siehe* Cyclopentamin
 SL-7161. *Siehe* Iso-DOB
 SNRI 196, 203, 428, 449, 546
 Sortis®. *Siehe* Atorvastatin
 Sotalol 134, 368, 425
 SpAMDA 285
 Spansule. *Siehe* Amphetamin
 Späth, Ernst 685, 686
 Speed 84. *Siehe auch* Methamphetamin
 Spirovent®. *Siehe* Clenbuterol
 Spurenamin-Rezeptor. *Siehe* Trace Amine Receptor
 SRI 196
 SSAO 210, 212
 SSRI 178, 191, 193
 und pulmonalerterielle Hypertonie 230
 und Verhinderung der Serotonin-Erschöpfung 414
 zusammen mit 5-HT_{1A}-Antagonist 371
 π - π -Stacking 948
 Stimul®. *Siehe* Pemolin
 STP 774. *Siehe auch* DOM
 Strattera®. *Siehe* Atomoxetine; *Siehe* Atomoxetin
 Struwelpeter 236
 SU 10568. *Siehe* Clortermin
 Substanz M 690
 2-Substituierte Phenylalkylamine 363–374
 3-Substituierte Phenylalkylamine 375–400
 4-Substituierte Phenylalkylamine 401–436
 Substrat 954
 Sudafed® 133. *Siehe auch* Pseudoephedrin
 Sufentanyl 112
 suicide ligands 150
 Sumatripan 270
 Suprarenin®. *Siehe* Epinephrin
 Suralgon®. *Siehe* Fenproporex
 Symbescalin 719–720
 Symb-Scaline 718–725

Symmetrische Generalisierung 524, 527
 sympathikomimetisch 175
 Symporter 617
 Synadrin®. *Siehe* Prenylamin
 Syndrox®. *Siehe* Methamphetamin
 Synephrin 29, 368, 402, 439
 Synthethasen 954
 Synthetische Opioide 112, 245

T

TA 897–898
 TAI 388, 452
 TAP 591
 Tapentadol 392
 3-TASB. *Siehe* 3-Thioasymbescalin
 4-TASB. *Siehe* 4-Thioasymbescalin
 5-TASB. *Siehe* 5-Thioasymbescalin
 TB-21007 962
 4-TB. *Siehe* 4-Thiobuscalin
 TCA. *Siehe* Tricyclische Antidepressiva
 TCB-2. *Siehe* 2C-BCB
 TDIQ 597
 3-TE. *Siehe* 3-Thioescalin
 4-TE. *Siehe* 4-Thioescalin
 Tecisec®. *Siehe* Fenproporex
 Tellurol 311
 Tellurophen 311
 Temmler-Werke 83, 84, 105
 Teniloxazin 196
 Tenocyclidin 234
 Tenuate® 138. *Siehe auch* Diethylpropion
 Tepanil®. *Siehe* Diethylpropion
 Terbutalin 134
 N-Terminus 958
 5,6,7,8-Tetrahydrobenzo[f][1,3]benzodioxol-7-amin.
 Siehe 6,7-MDAT
 Tetrahydrobenzodifuran 497
 Tetrahydrobenzodifurane 497–498, 853–855, 890–
 891, 928–929. *Siehe auch* Dihydrobenzofurane
 Nomenklatur 862–863
 5,6,7,8-Tetrahydro-1,3-dioxolo[4,5-g]isochinolin.
 Siehe TDIQ
 Tetrahydroisochinolin 271
 Tetrahydroisochinoline 271–273, 409, 597, 699, 866,
 914
 Strukturklassen 44
 Tetralinylaminopropan. *Siehe* TAP
 2,3,4,5-Tetramethoxyamphetamin. *Siehe* TA
 2,3,4,6-Tetramethoxyamphetamin 923
 2,3,5,6-Tetramethoxyamphetamin 930
 2,3,4,5-Tetramethoxyphenethylamin 897
 2,3,4,6-Tetramethoxyphenethylamin 923
 2,3,5,6-Tetramethoxyphenethylamin 929
 2,3,5,6-Tetramethylamphetamin 930

- 2,3,4,6-Tetramethylphenethylamin 924
 2,3,5,6-Tetramethylphenethylamin 930
 Tetrasubstituierte Phenylalkylamine 893–896
 2,3,4,5-Tetrasubstituierte Phenylalkylamine 897–918
 2C-G-Verbindungen 899–904
 GANESHA-Verbindungen 899–904
 Interaktion mit den Serotonin-5-HT_{1A}-Rezeptoren 908–909
 Affinitäten (Tabelle) 909
 Interaktion mit den Serotonin-5-HT₂-Rezeptoren 904, 908–909
 Affinitäten (Tabelle) 909
 2,3,4,6-Tetrasubstituierte Phenylalkylamine 919–926
 2,3,5,6-Tetrasubstituierte Phenylalkylamine 927–932
 5TF-2C-H 824–825
 TFE. *Siehe* Trifluoroescalin
 TFM. *Siehe* Trifluoromescalin
 4-TFMA 404, 419
 TFMBOX 852
 TFMPP. *Siehe* mTFMPP
 TFP. *Siehe* Trifluoroproscalin
 2-THAB 305
 2-THAP 298, 301–302
 3-THAP 306
 Δ⁹-THC 868
 mit Phenethylaminstruktur 868
 2-THEA 301
 3-THEA 306
 Thiazol 323
 Thiazolylalkylamine 323–324
 1-(4-Thiazolyl)-2-aminopropan 323
 1-(5-Thiazolyl)-2-aminopropan 323
 1-(4-Thiazolyl)-2-ethylamin 323
 Thienylalkylamine 301–308, 366, 393, 426–428, 484–485, 514–515, 598, 600
 2-Thienylalkylamine 301–306, 393–394, 426–428, 471, 484–485, 600
 3-Thienylalkylamine 306–307, 600
 1-(2-Thienyl)-2-aminobutan. *Siehe* 2-THAB
 2-(2-Thienyl)-3-aminobutan 304
 1-(2-Thienyl)-2-aminopent 305
 1-(2-Thienyl)-2-aminopropan. *Siehe* 2-THAP
 1-(3-Thienyl)-2-aminopropan. *Siehe* 3-THAP
 2-(2-Thienyl)-ethylamin. *Siehe* 2-THEA
 2-(3-Thienyl)-ethylamin. *Siehe* 3-THEA
 1-(2-Thienyl)-2-(methylamino)propan. *Siehe* 2-THMAP
 1-(3-Thienyl)-2-(methylamino)propan. *Siehe* 3-THMAP
 1-(2-Thienyl)methylpiperazin 248
 Thilodigon®. *Siehe* Guanethidin
 3-Thioasymbescaline 732–733
 4-Thioasymbescaline 732–733
 5-Thioasymbescaline 732–733
 Thioasymb-Scaline 732–733
 4-Thiobuscalin 726–727
 Thiocathinone 139
 3-Thio-DA 551
 Thioephedrin 138
 3-Thioescalin 728–729
 4-Thioescalin 726–727
 3-Thiomescalin 728–729
 4-Thiomescalin 726–727
 3-Thiometaescalin 731
 4-Thiometaescalin 731
 5-Thiometaescalin 731
 Thiometa-Scaline 731
 Thiophen 301
 4-Thioprosalin 726–727
 Thio-Scaline 723–734
 Homo-3-thio-Scaline 728–730
 Homo-4-thio-Scaline 726–727
 Nomenklatur 723–725
 Thioasymb-Scaline 732–733
 Thiometa-Scaline 731
 Thioasymb-Scaline 733–734
 Thiotris-Scaline 733–734
 Vergleich der Humandosis zu den Sauerstoff-Analoga 727
 3-Thiosymbescaline 733–734
 4-Thiosymbescaline 733–734
 Thioasymb-Scaline 733–734
 3-Thiotrescalin. *Siehe* 3-Thiotrisescalin
 4-Thiotrescalin. *Siehe* 4-Thiotrisescalin
 3-Thiotrisescalin 733–734
 4-Thiotrisescalin 733–734
 Thiotris-Scaline 733–734
 third messenger 962
 2-THMAP 303
 3-THMAP 306
 2-THMP 248
 Thorazin®. *Siehe* Chlorpromazin
 Thozalinon 226
 Three-Lever-Verfahren. *Siehe* 3-Lever-Verfahren
 Thymanax®. *Siehe* Agomelatin
 Thyronamin-Derivate 34
 Thyroxin-Derivate 34
 TIHP 328
 Tiletamin 234
 Tilidin 204
 2-TIM 653, 655–656
 3-TIM 653, 655–656
 4-TIM 653, 655–656
 Timolol 370
 TIQ. *Siehe* Tetrahydroisochinoline
 3-TM. *Siehe* 3-Thiomescalin
 4-TM. *Siehe* 4-Thiomescalin
 TMA 694–696, 735–736, 772, 785
 Funktionelle Selektivität 735, 819
 TMA-2 772, 784–785, 786, 804
 Cyclobutan-Analogen 846
 Metabolismus 813
 Ψ-TMA-2. *Siehe* TMA-6
 TMA-3 653, 654–655, 785

- TMA-4 663, 785
TMA-5 669, 785
TMA-6 772, 785, 884–885, 938–939
TMDA 590, 591
3-TME. *Siehe* 3-Thiometaesalin
4-TME. *Siehe* 4-Thiometaesalin
5-TME. *Siehe* 5-Thiometaesalin
2T-MMDA-3a 653, 659
4T-MMDA-2 828–829
TMPA 676, 679
2,3,5-TMPEA 663
2,3,6-TMPEA 669
2,4,5-TMPEA. *Siehe* 2C-O
2,4,6-TMPEA. *Siehe* Ψ -2C-O
TMT 700
2-TOET 822–823
5-TOET 823
Tofranil® 188. *Siehe auch* Imipramin
Tolazolin 233
Toleranz 964–968
2-TOM 822–823
5-TOM 822–823
Tomoxetin®. *Siehe* Atomotexin
Tomscalin 702, 909
TOMSO 824
Tonédron®. *Siehe* Methamphetamin
L-TOPA 32
L-TOPA-Chinon 32
4-TP. *Siehe* 4-Thioprosalin
TPIA 110
TPQ 32, 210
Trace amine Receptor 61, 88, 89, 402
Tracleer®. *Siehe* Bosentan
Tradon®. *Siehe* Pemolin
Tramadol 391
Trance. *Siehe* MMDA-3a
Transaminierung 37, 559
Transferasen 952
Transmembrane Hélices 958
Tranlycypromin 186, 201, 317
2,5-Dichlor-Analogen 513
3,4-Dichlor-Analogen 555
3,4-DMA-Analogen 594–595
DOM-Analoga 846
Imidazol-Analogen 318
MDA-Analogen 594–595
Mescaline-Analogen 700
Strukturverwandte 128, 164, 202–203, 386
4-substituierte Analoga 418
Thiophen-Analoga 305, 307
Wirkmechanismus als MAO-Hemmer 214
Trasicor®. *Siehe* Oxprenolol
Trescalin 722
Triamphetamin 110
Trichocereus. *Siehe* Echinopsis
Trichocerin 692
Tricyclische Antidepressiva 187–191, 277–279
2,4,6-Triethylphenethylamin 889
Triflorex 386
Trifluorethylamphetamin 98
4-Trifluormethylamphetamin. *Siehe* 4-TFMA
3-Trifluormethyl-ethamphetamin. *Siehe* Fenfluramin
1-(3-Trifluormethylphenyl)piperazin. *Siehe* mTFMPP
Trifluoroescalin 710–711
Trifluoromescalin 708–710
Trifluoroprosalin 712
2,4,5-Trihydroxyphenylalanin 32
2,4,5-Trihydroxyphenylalaninchinon 32, 210
2,3,4-Trimethoxyamphetamin. *Siehe* TMA-3
2,3,5-Trimethoxyamphetamin. *Siehe* TMA-4
2,3,6-Trimethoxyamphetamin. *Siehe* TMA-5
2,4,5-Trimethoxyamphetamin. *Siehe* TMA-2
2,4,6-Trimethoxyamphetamin. *Siehe* TMA-6
3,4,5-Trimethoxyamphetamin. *Siehe* TMA
Trimethoxyamphetamine
Vergleich der Humanodosis und Wirkdauer 785
Vergleich in Drug-Discrimination-Studie 884–885
2,3,4-Trimethoxyphenethylamin. *Siehe* Isomescalin
2,3,5-Trimethoxyphenethylamin. *Siehe* 2,3,5-TMPEA
2,3,6-Trimethoxyphenethylamin. *Siehe* 2,3,6-TMPEA
2,4,5-Trimethoxyphenethylamin. *Siehe* 2C-O
2,4,6-Trimethoxyphenethylamin. *Siehe* Ψ -2C-O
3,4,5-Trimethoxyphenethylamin. *Siehe* Mescaline
2-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)acetaldehyd 679
3,4,5-Trimethoxyphenyllessigsäure 676, 699
2-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)ethanol 679
2-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)ethylamin. *Siehe* Mescaline
3,4,5-Trimethoxytranylcypropromin. *Siehe* TMT
2,4,6-Trimethylamphetamin 889–890
TRIMETHYL-DOB 843–844
2,4,6-Trimethylphenethylamin 889
2,4,6-Trinitrophenethylamin 889
Tri(β -phenylisopropyl)amin 110
Triple Inhibitors 619
TRIS. *Siehe* Trescalin
Trisescalin. *Siehe* Trescalin
2,5,6-Tris(GSyl)-DA 940
2,5,6-Tris(NACSyl)-DA 940
Tris-Scaline 718–725
Tristetrafluoroescalin 722
Trisubstituierte Phenylalkylamine 639–652
2,3,4-Trisubstituierte Phenylalkylamine 653–662
2,3,5-Trisubstituierte Phenylalkylamine 663–668
2,3,6-Trisubstituierte Phenylalkylamine 669–672
2,4,5-Trisubstituierte Phenylalkylamine 757–880
Agonist *vs.* Antagonist 816–818
Benzoylpiperazine 866
Benzylpiperazine 868
Bindungsmodell zum 5-HT_{2A}-Rezeptor 854, 858–859
1C-Derivate 811
2C-Derivate

- Klassifikation 761–762
- 2C- *vs.* 3C-Derivate 808
- Funktionelle Selektivität 819
- 3C-Derivate
- Klassifikation 761–762
- 4C-Derivate 831–834
- Enantioselektivität 807
- Heterocyclische Analoga 869–870
- Interaktion mit den Serotonin-5-HT₂-Rezeptoren 757–760
- Affinitäten (Tabellen) 771, 780–781, 791, 801, 804, 806
- Lipophilie und Bindungseigenschaften 816–818
- Methylendioxy-Derivate 828–831, 861
- Phenylpiperazine 866
- Rigidisierte Derivate 845–866
- Fixierung der Ethylaminseitenkette 845–850
- Fixierung der MeO-Gruppen 850–866
- Nomenklatur 862–865
- α -Substitutionen 831. *Siehe* 3C-Derivate für α = Me; *Siehe* 4C-Derivate für α = Et
- β -Substitutionen 833–834
- N-Substitution 834–866
- Tetrahydroisochinoline 866
- THC-Analoga 868
- Vergleich mit 3,4,5-trisubstituierten Analoga 741–742
- 2,4,6-Trisubstituierte Phenylalkylamine 881–892
- Pseudo-Verbindungen (Ψ -Derivate) 881–888
- Rigidisierte Analoga 890–892
- 3,4,5-Trisubstituierte Phenylalkylamine 673–756
- 2C- *vs.* 3C-Derivate 734–737
- Interaktion mit den Serotonin 5-HT₂-Rezeptoren
- Affinitäten (Tabelle) 716, 737
- Mescaline. *Siehe* Mescaline
- Mescaline-Analoga
- Alkyloxy-Variationen 702–723
- Alkylthio-Variationen 723–734
- α -Methyl-Derivate (3C-Scaline) 734–739
- Methylendioxy-Derivate 745
- Nomenklatur
- 2C-Derivate
- Alkyloxy-Derivate 702–705
- Alkylthio-Derivate 723–725
- 3C-Derivate 738–739
- Rigidisierte Derivate 699–702
- Vergleich mit 2,4,5-trisubstituierten Analoga 741–742
- Tropiliden-Verbindungen. *Siehe* Cycloheptatriene
- Tryptamin 269
- Tryptamin-Derivate 269–271
- Tryptophanhydroxylase 951
- 3-TSB. *Siehe* 3-Thiosymbescaline
- 4-TSB. *Siehe* 4-Thiosymbescaline
- 3-T-TRIS. *Siehe* 3-Thiotrisescaline
- 4-T-TRIS. *Siehe* 4-Thiotrisescaline
- TV-3,326. *Siehe* Ladostigil
- TWEETIO-Verbindungen 821–822
- Two-Lever-Verfahren. *Siehe* 2-Lever-Verfahren
- Tyramine 29, 357, 358, 401–402, 403, 622
- Biogenes Amin 216
- Pharmakologisches Profil an den Monoamintransportern 621
- m*-Tyramine 375, 635
- o*-Tyramine 363
- Tyramine-Effekt 622
- Definition 216, 218
- durch Hydrazine allg. 186
- durch Phenelzine 116
- durch Pheniprazine 116
- Tyrosine 28
- Regioisomere 28
- L-Tyrosine 26, 358, 401, 542
- Biologische Herkunft 26
- m*-Tyrosine 28, 375
- o*-Tyrosine 28
- Tyrosinhydroxylase 951

U

- Übergewicht 437
- UDP-Glucuronosyltransferase 952
- UDP-GT. *Siehe* UDP-Glucuronosyltransferase
- U4Euh 231. *Siehe auch* 4-Methylaminorex
- 7 Up 182
- Ureate 118
- USAMRICD 689
- UWA-101 582

V

- V. *Siehe* Viscaline
- Valdoxan®. *Siehe* Agomelatine
- Valoron®. *Siehe* Tilidine
- Vanoxerin 544
- Varacine 911–912
- Varacine A 911–912
- Varacine B 911
- Varacine C 911–912
- Varacine 39, 911–912, 942
- Vasoxin®. *Siehe* Methoxamine
- Venlafaxine 196, 428
- Ventipulmin®. *Siehe* Clenbuterol
- Verteilungskoeffizient
- und Bindungseigenschaften 816–818
- und Psychoaktivität 816–818
- Vesikulärer Monoamintransporter 91, 212, 616, 620, 678
- VHD. *Siehe* Herzklappenfehler
- Vialin®. *Siehe* Mephentermine

Vicks Inhaler® 85
Vioxazin 196
Viscalin 713–714
Visuals 815
VMAT. *Siehe* Vesikulärer Monoamintransporter
Voller Agonist. *Siehe* Full Agonist
Vonedrin 167
Volutamid A 41
Volutamide 41
Volutamid H 41
Voranyl. *Siehe* Clortermin
Vulpian, Alfred 547
Vyvanse®. *Siehe* Lisdexamfetamin

W

Wasangor®. *Siehe* Prenylamin
WASP-Verbindungen
 Definition 863–864
Weberin 913
Weckamine 94
Wellbutrin®. *Siehe* Bupropion
Wildnil®. *Siehe* Fentanyl
Window 560. *Siehe auch* MDMA
Wyamin®. *Siehe* Mephentermin

X

X4 248
X112® 439. *Siehe auch* Pseudonorephedrin
Xenical® 453
Xeristar®. *Siehe* Duloxetine
Xylopropamin 551

Y

Yentreve®. *Siehe* Duloxetine

Z

Z-7. *Siehe* Ψ -DOM
Z-7.1. *Siehe* 6-Me-2,4-DMA
Z-7.2 922
Zantryl®. *Siehe* Phentermin
Zappelphilipp 236
Zimeldin 192
Zyban®. *Siehe* Bupropion; *Siehe* Bupropion