



universität
wien

DIPLOMARBEIT

Titel der Diplomarbeit

**Versuche zur Herstellung eines MCH₁ - Rezeptorantagonisten in
enantiomerenreiner Form**

angestrebter akademischer Grad

Magistra der Pharmazie (Mag.pharm.)

Verfasserin:	Ema Davidova
Matrikel-Nummer:	0102875
Studienrichtung:	Pharmazie (449)
Betreuer:	ao. Univ.-Prof. Mag. Dr. Helmut Spreizer

Wien, im Oktober 2008

DANKSAGUNG

Als Erstes möchte ich mich bei **ao. Univ. Prof. Mag. Dr. Helmut Spreizer** vom Department für Arzneistoffsynthese der Universität Wien bedanken, dass er mir die Möglichkeit gegeben hat in seinem Department meine Diplomarbeit zu machen und sich immer für Fragen Zeit genommen hat. Vielen Dank für die Themenstellung der vorliegenden Arbeit und die Möglichkeit der praktischen Durchführung von März bis September 2007, die zahlreichen Anregungen sowie die Korrektur der schriftlichen Ausarbeitung.

Weiters möchte ich mich beim gesamten Team des Departments bedanken. Bei **Mag. Eva Schirmer, Mag. Karem Shanab, Mag. Manocher Shanabi, Mag. Sabine Leber** und **MSc. Nipawan Pongrom** sowie bei **ao. Univ. Prof. Mag. Dr. Wolfgang Holzer**.

Vielen Dank für Eure Hilfe.

Für die Aufnahmen der Massenspektren möchte ich mich herzlich bei **Mag. Dr. Leopold Jirovitz** bedanken.

Vielen Dank auch an meine Mutter und meine Schwester, sowie an Jakob Syrovatka und meine Freunde und Kollegen **Mag. Patrizia Pasierb, Mag. Katrin Prötsch** und **Mag. Maria Kitzler**, die in dieser Zeit stets ein offenes Ohr für mich hatten.

VORWORT

Jährlich nimmt die Zahl der übergewichtigen Personen zu. Adipositas und Übergewicht sind nicht nur ein kosmetisches Problem, sie bringen viele Folgeerkrankungen mit sich, wie Bluthochdruck, Diabetes, Herz- und Kreislauferkrankungen, Schlaganfälle und weitere Erkrankungen, die in schweren Fällen zum Tod führen können.

Aus diesem Grund wird Adipositas von der Gesundheitsorganisation WHO als eines der größten Gesundheitsprobleme bezeichnet.

Therapeutische Maßnahmen stellen die Änderung der Essgewohnheiten und eine Verstärkung der körperlichen Aktivität zur Erhöhung des Energieverbrauches dar.

Da dies jedoch sehr viel Ehrgeiz, Konsequenz und dauerhafte Disziplin erfordert, ist dies meist nur zum kleinen Teil erfolgreich und wenn, dann oftmals nicht von Dauer.

Deswegen sucht man nach Wirkstoffen, die den Patienten in dieser schweren Zeit unterstützen wobei man naturgemäß versucht die Nebenwirkungen, die grundsätzlich alle Medikamente mit sich bringen, so niedrig wie möglich zu halten.

Die vorliegende Arbeit beschreibt zunächst die Bedeutung von Adipositas und gibt einen Überblick der medikamentösen Therapiemöglichkeiten.

Weiters wird im chemischen Teil die Vorgehensweise zur Synthese eines MCH₁-Rezeptor Antagonisten dargestellt sowie die Versuche diesen in enantiomerenreiner Form zu erhalten.

INHALTSVERZEICHNIS

Vorwort	I
Inhaltsverzeichnis	II
Abkürzungsverzeichnis	IV
1. Einleitung	1
1.1. Allgemeine Definitionen	1
1.2. Ursachen der Adipositas	2
1.3. Folgen der Adipositas	3
1.4. Behandlung der Adipositas	4
1.4.1. Ernährungsänderung und körperliche Aktivität	4
1.4.2. Medikamentöse Behandlung	5
1.4.3. Chirurgische Interventionen	9
1.4.4. Neue Ansätze in der Adipositastherapie	10
1.5. Stereochemie	13
1.6. Racemische Wirkstoffe	16
2. Eigene Untersuchungen	18
2.1. Zielsetzung und Syntheseplanung	18
2.2. Synthese von Menthyl-SNAP-7941	22
2.2.1. Synthese des Pyrimidinoncarboxamidfragments	22
2.2.1.1. Synthese des Menthylesterfragments	22
2.2.1.2. Synthese des Pyrimidinonfragments	24
2.2.2. Synthese des Piperidinfragments nach ^[5]	25
2.2.3. Fragmentkupplung zur Herstellung von Menthyl-SNAP-7941	26

3.	Experimenteller Teil	27
3.1.	Gerätedaten	27
3.2.	Synthese von Menthyl-SNAP-7941	28
3.2.1.	Synthese des Pyrimidinoncarboxamidfragments	28
3.2.1.1.	Synthese des Menthylesterfragments	28
3.2.1.2.	Synthese des Pyrimidinonfragments	31
3.2.2.	Synthese des Piperidinfragments nach ^[5]	36
3.2.3.	Fragmentkupplung zur Herstellung von Menthyl-SNAP-7941	37
3.3.	Versuche der Diastereomerentrennung	39
3.3.1.	Trennversuche mittels Dünnschichtchromatographie	39
4.	Conclusio	40
5.	Literaturverzeichnis	41
6.	Abbildungsverzeichnis	42
7.	Anhang	43

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ACN	Acetonitril
Äq.	Äquivalent
BMI	Body Mass Index
Boc	tert. Butyloxycarbonyl
CDCl ₃	Deutorochloroform
C _q	quartärer Kohlenstoff
DC	Dünnschichtchromatographie
EE	Ethylacetat
FM	Fließmittel
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
IUPAC	Internationan Union of Pure and Applied Chemistry
KG	Kieselgel
LiHMDS	Hexamethyldisilazid Lithiumsalz
MC	Melanocortin
MCH	Melanin-concentrating hormone
MeOH	Methanol
NMR	Nuklearmagnetresonanz
PE	Petrolether
R _f	Retentionsfaktor
TEA	Triethylamin
TFA	Trifluoressigsäure
Tf ₂ NPh	N-Phenyl-bis(trifluormethansulfon)imid
THF	Tetrahydrofuran
WHO	World Health Organisation

1 Einteilung

1.1 Allgemeine Definitionen ^[2,6,7,8]

Die Bezeichnungen **Adipositas**, **Fettleibigkeit** oder **Übergewicht** beschreiben Menschen, die „schwerer“ sind als andere und meistens eine Vermehrung des Körperfetts aufweisen. Adipositas entsteht, wenn die Energiezufuhr – vor allem durch fettreiche Ernährung – den Energieverbrauch übersteigt. Das Überschreiten des Normalgewichts kann in Form des **Body Mass Index** ausgedrückt werden. Dieser ist definiert als:

$$\text{BMI} = \frac{\text{Gewicht (kg)}}{\text{Größe (m)}^2}$$

Die Weltgesundheitsorganisation WHO hat Übergewicht und Adipositas folgendermaßen klassifiziert: (Abb. 1)

Zu dieser Bewertung fehlt noch der Faktor Alter. Mit zunehmendem Alter gilt eine leichte Zunahme des BMI als normal.

Als Normalgewicht nach **BROCA** gilt traditionell das über folgende Rechnung ermittelte Gewicht (bei Frauen minus 10%)

$$\text{Normalgewicht (kg)} = \text{Körperlänge (cm)} - 100$$

Untergewicht	< 17.9
Normalgewicht	18 - 24.9
Präadipositas (Übergewicht im engeren Sinne)	25 - 29.9
Adipositas Grad I	30 - 34.9
Adipositas Grad II	35 - 39.9
Adipositas Grad III	> 40

Abb.1: Body Mass Index

1.2 Ursachen der Adipositas ^[8]

Überwiegt die Energiezufuhr längerfristig gegenüber dem individuellen Energiebedarf, so kommt es zur Speicherung der überflüssigen Energie in Form von Fett in den Fettzellen des Körpers. Bei der Entstehung einer solchen Situation wirken häufig falsche Ernährungsgewohnheiten (z.B. zu hoher Fettanteil in der zugeführten Nahrung) sowie Bewegungsmangel zusammen. Genetische Faktoren und hormonelle Erkrankungen spielen eine vergleichsweise untergeordnete Rolle. Wesentlich sind familiäre Gewohnheiten, die bereits mit der Überfütterung im Kindesalter beginnen.

Wahrscheinlich sind eine Störung der Sättigungsregulation – hier spielt das Proteohormon Leptin eine zentrale Rolle – und eine häufige Stressbeantwortung mit Appetitsteigerung. Ein wesentlicher Faktor scheint auch die Steigerung der Wärmeproduktion (Thermogenese) nach Nahrungsaufnahme zu sein. Im Gegensatz zum Normalgewichtigen wandelt der Fettleibige einen kleineren Teil der mit der Nahrung zu viel zugeführten Energie in Wärme um. Die dadurch „eingesparte“ Energiemenge vergrößert die Fettgewebsspeicher.

1.3 Folgen der Adipositas ^[2,6]

Die gesundheitspolitische Bedeutung der Adipositas ist in den durch die verursachten Krankheiten zu sehen. Sie fördert die Entstehung von arteriosklerotischen Gefäßveränderungen, Hypertonie, Diabetes mellitus und Arthrosen, hat weiters Auswirkungen auf das respiratorische System (Schlafapnoe), das gastrointestinale System (Fettleber, Cholezystolithiasis, Refluxösophagitis), erhöht das Risiko für Karzinome und hat auch einen Einfluss auf die Sexualfunktion wie reduzierte Fertilität und Komplikationen bei der Geburt und post partum.

Adipöse erkranken nicht nur häufig organisch oder sterben vorzeitig aufgrund von Folgekrankheiten, sie leiden vorwiegend psychisch an ihrer Körperfülle und haben erhebliche soziale Nachteile. Adipöse Kinder und Jugendliche werden von Gleichaltrigen gehänselt, von Lehrern bloßgestellt (im Sport) und diskriminiert. Die körperliche Funktionsfähigkeit ist durch die vermehrte Körperfettmasse reduziert; Gehen, Laufen, Treppensteigen, Bücken, Knien und Klettern fällt schwerer

und wird daher vermieden. Eine verminderte soziale Funktionsfähigkeit lässt sich nur teilweise durch die körperlichen Nachteile erklären; hier spielen psychische Faktoren und die Reaktionen der Umwelt eine erhebliche Rolle. Durch eine gestörte Identifikation mit dem Körper und fortlaufende Kränkungen kommt es zu einer Verminderung des Selbstwertgefühls, sozialem Rückzug und Isolation.

1.4 Behandlung ^[2,8]

Die Therapie ist auch heute noch wie bei jeder chronischen Krankheit schwierig. Sie ist wenig spektakulär, aber modern und beinhaltet einen multifaktoriellen Ansatz mit interdisziplinärer Zusammenarbeit von Ärzten, Ernährungsberatern, Bewegungstherapeuten und Psychotherapeuten.

1.4.1 Ernährungsänderung und körperliche Aktivität

Als Behandlungsrichtlinie bei Übergewicht ist primär eine starke Einschränkung der Energiezufuhr aus Fetten und süß schmeckenden Kohlenhydraten bei reichlicher Zufuhr hochwertigen Eiweißes sowie Vitamine und Mineralien zu nennen. Das gelingt durch energiearme und ballaststoffreiche Nahrungsmittel mit hohem Sättigungswert. Eine langsam erfolgte, kontinuierliche Gewichtsabnahme ist gegenüber allen spektakulären, meist nur kurzfristig wirksamen Spezialdiäten zu empfehlen.

Eine weitere bedeutsame gewichtsreduzierende Maßnahme ist die Steigerung der körperlichen Aktivität (besonders im Ausdauerbereich), deren gewichts- reduzierender Effekt größer ist, als sich aus dem Energiebedarf für die eigentliche Aktivität ergibt. Besonders geeignet sind Sportarten wie Laufen, Schwimmen, Radfahren, Skilanglauf und Walking (forciertes Gehen).

1.4.2 Medikamentöse Behandlung ^[1,2,3,4]

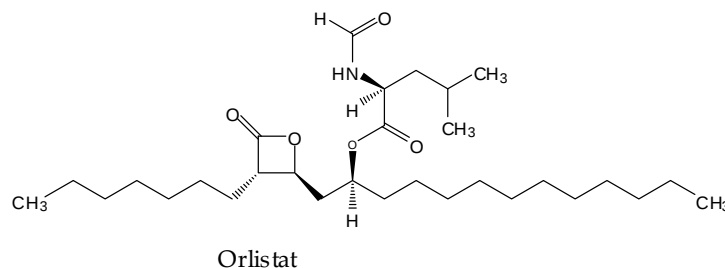
Das Hauptproblem bei der Entstehung aber auch bei der Therapie ist das Essverhalten. Eine Modifikation des Essverhaltens ist nicht nur der wichtigste, sondern auch der einzige Schritt zur Gewichtsreduktion. Eine medikamentöse Therapie müsste nicht erforderlich sein. Allerdings ist die Nahrungsaufnahme ein seit Jahrmillionen in der Evolution entwickelter Trieb, der die Erhaltung der Spezies gewährleistet. Es war wichtig Energie aufzunehmen und sie für „schlechte Zeiten“ zu speichern. Diese ursprünglich lebenserhaltenden Regulations- mechanismen erweisen sich jetzt als lebensverkürzend. Es ist nicht so einfach, die Regulationsschleifen zu brechen und über lange Zeit das Essverhalten zu verändern. Der Wille kann zwar stark sein, aber er reicht in der Regel nicht aus und muss durch entsprechende Medikamente unterstützt werden um wirklich effektiv zu sein.

Das Hormon **Leptin** ^[9], das von Adipozyten sezerniert wird, bindet nach Passage der Blut-Hirn-Schranke im Hypothalamus an einen spezifischen Rezeptor und führt in der Folge zu einer Abnahme der Nahrungsaufnahme und einer Zunahme des Energieverbrauchs. Die

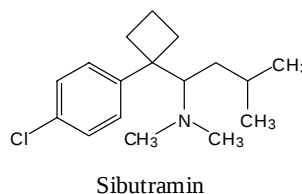
Funktion des Leptins dürfte in der Langzeitregulation der Fettmasse bestehen. Die subkutane Verabreichung führte bei Kindern, die einen seltenen Mangel an Leptin aufweisen, zu einer beträchtlichen Reduktion des Körpergewichts. Bei nicht-defizienten adipösen Erwachsenen war es jedoch unwirksam und führte zu Schmerzen und Fibrosierung an der Injektionsstelle. Die Behandlung von Personen ohne entsprechende Mutationen des Leptingens ist unwirksam.

Orlistat (Xenical®)^[1,2,6] ist ein Derivat des Lipstatins (Tetrahydrolipstatin), einem natürlich vorkommenden Lipaseinhibitor, der von *Streptomyces toxytricini* produziert wird. Es hemmt die Magen- und Pankreaslipasen, die eine dominierende Rolle in der Fettverdauung spielen. Durch kovalente Bindung – über seinen β -Laktonring – an einen Serinrest im aktiven Zentrum der Enzyme verhindert es lokal im Magen-Darm-Kanal die Spaltung von Fetten (Triglyceriden) in resorbierbare Monoglyceride und Fettsäuren.

Die nicht resorbierten Fette (ca 30%) werden mit dem Stuhl ausgeschieden, wodurch eine verringerte Kalorienzufuhr erreicht wird. Nebenwirkungen von Orlistat sind – entsprechend dem Fettanteil der Nahrung – übelriechender, fettiger Stuhl, Flatulenz mit Stuhlabgang, Stuhldrang und -inkontinenz. Außerdem kann durch Orlistat die Resorption fettlöslicher Vitamine beeinträchtigt werden.



Sibutramin (Reductil®)^[2] ist ein Noradrenalin/Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, der seine Wirkung in den Synapsen des Zentralnervensystems entfaltet. Es bewirkt eine vorzeitige Beendigung der Nahrungsaufnahme, es verlängert nicht die Abstände zwischen den Mahlzeiten. Es ist ein Sättigungsverstärker, kein Appetithemmer und stimuliert den Energieverbrauch. Durch die Einnahme werden Triglyceride deutlich gesenkt und das HDL-Cholesterin erhöht. Bei übergewichtigen Diabetikern verbessern sich Blutzucker, Harnzucker, HbA_{1c} und die Glukosetoleranz. Die auftretenden unerwünschten Nebenwirkungen sind geringgradig und selten. Im Vordergrund stehen Mundtrockenheit, Obstipation und Schlaflosigkeit. Aufgrund der sympathomimetischen Teilwirkung kann die Herzfrequenz ansteigen (im Mittel 3-7 Schläge/min), ebenfalls kann es in seltenen Fällen zu Hypertonie kommen.



Rimonabant (Acomplia®)^[1] ist ein CB-I-Blocker. Der Cannabinoidrezeptor-Typ I (CB-I), ein G-Protein gekoppelter Rezeptor und seine endogenen Liganden, sind in die Körpergewichtsregulation involviert. CB-I-Rezeptoren finden sich im Gehirn, sowie in einigen peripheren Geweben wie z.B. Adipozyten, Leber- und Muskelzellen, die an der Regulation des Lipid- und Glukosestoffwechsels beteiligt sind.

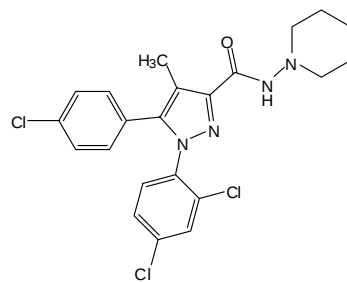
Bewegungsmangel und kalorienreiche Ernährung können zu einer Überstimulation des CB-I-Rezeptors führen. Durch dessen Blockade kann

die Überaktivität moduliert und das Energiegleichgewicht wieder hergestellt werden. Es kommt zur reduzierten Nahrungsaufnahme, zum Abbau der Fettsakkumulation und zum Anstieg des Adiponektins.

Die Therapie mit Rimonabant zeigt eine Körpergewichtsreduktion und eine deutliche Verbesserung von kardiovaskulären Risikofaktoren und der Insulinresistenz.

Nebenwirkungen von Rimonabant sind depressive Störungen bis hin zu Suizidgedanken. Die seit der Markteinführung gewonnenen Erfahrungen zeigen, dass diese Reaktionen, wenn sie eintreten, bei mehr als der Hälfte der Patienten innerhalb des ersten Monats auftreten. Bei etwa 80% der Betroffenen geschieht dies innerhalb der ersten 3 Monate.

Wird eine Depression während der Behandlung diagnostiziert, muss die Behandlung auf Grund erhöhter Suizidgefahr beendet werden. Patienten mit depressiven Störungen in der Vorgeschichte müssen daher gut überwacht werden. Bei Patienten mit Diabetes kann eine Hypoglykämie auftreten, weswegen der Blutzuckerspiegel überwacht werden muss.



Rimonabant

1.4.3 Chirurgische Interventionen ^[3]

Eine weitere Möglichkeit des Abnehmens ist die chirurgische Therapie. Durch Jejunioileostomie (Dünndarmausschaltungsoperation), Eingriffe am Magen wie Magenbypass, horizontale oder vertikale Gastropastik oder anpassbares Magenband aber auch durch Kombinationseingriffe kann das Gewicht adipöser Patienten erheblich reduziert werden. In der Regel ist die Gewichtsreduktion in den ersten 12 Monaten besonders ausgeprägt und stabilisiert sich anschließend auf einem Niveau. Parallel mit der Gewichtsreduktion normalisieren sich die pathologischen Stoffwechselfparameter wie Diabetes mellitus Typ 2. Eine fettige Degeneration der Leber verstärkt sich zwar während der Phase der schnellen Reduktion, anschließend ist aber auch histologisch eine deutliche Besserung erkennbar. Ein metabolisches Syndrom mit all seinen Facetten wird also positiv beeinflusst, selbst eine Schlafapnoe kann verschwinden. Der Patient wird sportlich aktiver und kann häufig wieder seinen ursprünglichen Aktivitäten nachgehen. Die positiven Effekte sind besser beim operativen als beim konservativen Vorgehen. Allerdings treten hier Langzeitkomplikationen auf. Negative Stoffwechselfolgen durch den chronischen Verlust von Elektrolyten, fettlöslichen Vitaminen, Eisen, Magnesium und Eiweiß stehen im Vordergrund. In der Regel ist eine lebenslange Substitution von Calcium, Kalium, Spurenelementen und Eiweiß notwendig. Weitere unerwünschte Folgen sind sekundärer Hyperparathyreoidismus, Calciumoxalatsteine in der Niere, Entkalkung der Knochen und auch lokale chirurgische Probleme, die nach der Operation entstehen können.

Die Gewichtsreduktion durch die chirurgischen Interventionen gelingt auch nur durch Reduktion der Nahrungsaufnahme. Jedoch fällt es den Patienten etwas leichter „nichts zu essen“.

1.4.4 Neue Ansätze in der Adipositas therapie ^[5,9,17,18,19]

Das Verständnis^[18] der molekularen Gewichtsregulation begann mit der Klonierung des Leptin-Gens. Das Hormon Leptin wird peripher im Fettgewebe gebildet und meldet dem Gehirn den Zustand der Energiereserven. Bindet Leptin an spezielle Rezeptoren im Nucleus arcuatus des Hypothalamus, regt dies die Bildung von POMC an. Dieses Pro-Opio-Melanocortin ist ein 267 langes Protein, das in verschiedenen Gehirnregionen in mehrere Peptide gespalten wird. Aus dem Vorläuferprotein resultieren unter anderem Adrenocorticotropes Hormon (ACTH), β -Endorphin sowie α -, β - und γ -Melanozyten stimulierendes Hormon (MSH). Über seine Spaltprodukte spielt POMC eine Rolle bei der Neben- nierenrinden-Funktion, der Hautpigmentierung, bei Schmerzempfindlichkeit und Entzündung.

Die Effekte der Melanocortinpeptide werden über fünf G-Protein-gekoppelte Rezeptoren (MC-R) vermittelt. Inzwischen ist bewiesen, dass vor allem α -MSH und der **Melanocortin-4-Rezeptor (MC₄-R)** an der Regulation des Körpergewichts beteiligt sind. Die Bindung von α -MSH an MC₄-R signalisiert: „Energieaufnahme reduzieren“ und „Energieverbrauch steigern“. Dies erklärt, warum Personen mit rötlichen Haaren signifikant häufig übergewichtig sind. Bei ihnen liegt ein schwerer Defekt im POMC-Gen vor, so dass kein MSH gebildet werden kann. MC₄-

Rezeptor tragende Neuronen sind direkt an der Regulation der Schilddrüse beteiligt. Die Aktivierung dieser Rezeptoren stimuliert das Thyrotropin-Releasing-Hormon^[9] und aktiviert das sympathische Nervensystem, was wiederum den Metabolismus steigert.

Spritzt man Mäusen einen MC₄-R-Antagonisten ins Gehirn, fressen die Nager mehr. Ein Agonist hemmt die Nahrungsaufnahme, selbst wenn die Mäuse vorher gefastet haben.

Synthetisch hergestellte MC₄-Rezeptor Agonisten^[9] sind u.a. das **Melanotetan II** (MTII). Die Behandlung mit MTII führte nach 4-8 Tagen zu einer verminderten Nahrungsaufnahme und einem vermehrten Gewichtsverlust bei übergewichtigen, Leptin-resistenten Mäusen. Eine sechstägige zentrale Infusion von MTII reduzierte Körpergewicht und viszerale Adipositas bei übergewichtigen Ratten und unterdrückte die Kalorienaufnahme. Weiters konnte eine Verbesserung der Seruminsulin- und Cholesterinwerte festgestellt werden.

Auf „schlechte Gene“ können sich allerdings nur wenige Adipöse herausreden: Nur etwa 5% haben solche Gendefekte. Die meisten sind genetisch bedingt empfindlich in unserer Umwelt dick zu werden.

Das **Melanin-Concentrating-Hormon (MCH)**^[5,17,19] ist ein zyklisches Neuropeptid aus 19 Aminosäuren das im Gehirn exprimiert wird und seine Wirkung ausschließlich im lateralen Hypothalamus entfaltet. Es ist ebenso wie das Melanocortinsystem in die Regulation durch Leptin eingebunden und spielt eine wichtige Rolle in der Regulierung der Energiebilanz und des Körpergewichts. MCH wurde erstmals aus der Hirnanhangsdrüse von Lachsen isoliert. Der Name des Hormons leitet

sich von dessen Fähigkeit ab, die Hautfarbe der Lachse durch Aggregation von melaninhaltigen Pigmenten in den Melanozyten rasch zu verändern, wodurch sich die Fische an ihre Umgebung anpassen können.

Das menschliche Hormon spielt allerdings keine Rolle in der Pigmentierung der Haut. MCH ist neben vielen anderen physiologischen Funktionen im ZNS wie Stressverarbeitung, Lernprozesse, Fortpflanzung, Depressionen und Ängste auch maßgeblich an der Regulation der Nahrungsaufnahme beteiligt. Der Appetit steigernde Effekt des MCH wird nicht nur durch Leptin, sondern auch durch α -MSH unterdrückt. MCH und α -MSH üben also einen entgegengesetzten Einfluss auf das Fressverhalten aus.

Der erste G-Protein-gekoppelte MCH-Rezeptor (MCH₁-R) wird im ZNS exprimiert und ist auch als „Somatostatin-like-Receptor“ (SLC-1) bekannt. Der zweite MCH-Rezeptor (MCH₂-R) besitzt eine relativ geringe Homologie zu MCH₁-R. MCH-Rezeptoren werden in geringeren Mengen auch in vielen peripheren Geweben wie Leber, Hoden, weißem Fettgewebe, skeletalen Muskeln und Zunge exprimiert. Welchen Effekt ein MCH₁-R Antagonist auf die Funktionen dieser peripheren Organe haben könnte, ist nicht bekannt. Weiters wurde der MCH₂-R bei Hunden, Affen und Menschen gefunden, jedoch nicht bei Nagetieren, was die Erforschung des Einflusses dieser Rezeptoren auf die Nahrungsaufnahme und Energiebilanz stark hemmt.

Synthetische Antagonisten für den MCH₁-Rezeptoren sind neben T-226296, GW-803430X und weiteren auch das **SNAP 7941** (vom Unternehmen: Synaptic). Synaptic berichtete antidepressive und anorexigene Effekte des MCH₁-R Antagonisten. Ratten injiziertes SNAP 7941 inhibierte die durch zuvor verabreichtes MCH verursachte Nahrungsaufnahme und reduzierte den Konsum von schmackhafter Nahrung. MCH₁-Rezeptorantagonisten könnten daher in der Behandlung von Fettleibigkeit und in der wirksamen Behandlung der **Depression** und **Angstzuständen** eingesetzt werden.

1.5 Stereochemie ^[10,15,16,20,21,22]

Eine große Zahl der Biomoleküle zeichnet sich durch Händigkeit oder **Chiralität**^[15] aus. Molekulare „Händigkeit“ ermöglicht hoch spezifische Wechselwirkungen zwischen Molekülen und führt zu der außerordentlich hohen Reaktionsspezifität, die man in enzymatisch katalysierten Prozessen oft beobachten kann.

Die häufigste Ursache für Chiralität in einem Molekül ist das Vorliegen eines asymmetrisch substituierten Kohlenstoffatoms, ein sog. **Chiralitätszentrum**.

Chirale Moleküle kommen in zwei nicht deckungsgleichen, spiegelbildlichen Formen vor, die man **Enantiomere** nennt. Die beiden Enantiomeren sind mit Ausnahme der Drehung linear polarisierten Lichts physikalisch identisch, unterscheiden sich aber in ihrer dreidimensionalen Anordnung. Sie werden daher auch als „optische Antipoden“ bezeichnet. Tritt ein Strahl linear polarisierten Lichts durch eine Lösung hindurch, die chirale Moleküle enthält, dreht das **linksdrehende** Enantiomer die

Polarisationsebene entgegen dem Uhrzeigersinn nach links (-), das **rechtsdrehende** im Uhrzeigersinn nach rechts (+).

Ein 1:1 Gemisch der beiden Enantiomere wird durch das Zeichen ($\pm$) gekennzeichnet und als racemisches Gemisch oder als **Racemat** bezeichnet. Ein Racemat zeigt keine optische Aktivität, da die beiden entgegengesetzten Drehwerte sich aufheben.

Eine Vielzahl von klinisch relevanten Arzneistoffen wird in Form von **Racematen**, d.h. aus gleichen Teilen von zwei **Enantiomeren** (spiegelbildliche Formen), eingesetzt. Sie reagierten verschiedenartig und verschieden schnell mit anderen chiralen Agentien bzw. Rezeptoren. Dadurch ist einerseits die Auftrennung ^[20] von Racematen möglich, zum anderen lässt sich das meist unterschiedliche biologische, pharmakologische oder sensorische Verhalten von Enantiomeren erklären. Die Interaktion mit einem ebenfalls chiralen körpereigenen Protein bewirkt oftmals starke Unterschiede zwischen beiden Enantiomeren.

Ein Racemat, also ein äquimolares Gemisch beider Enantiomere, muß als ein Gemisch von zwei verschiedenen Stoffen betrachtet werden. Der Einfluss der Stereochemie auf die Arzneistoffwirkung ist komplex und kann von Arzneistoff zu Arzneistoff stark unterschiedlich sein. In einigen Fällen beobachtet man große Unterschiede in der Pharmakodynamik und Pharmakokinetik von Enantiomeren, in anderen Fällen sind das Wirkprofil und die Pharmakokinetik hingegen ähnlich. Oft können Nebenwirkungen durch den Einsatz enantiomerenreiner Wirkstoffe verhindert oder zumindest reduziert werden.

In einigen gravierenden Fällen übt ein Antipode sogar schwerste Nebenwirkungen aus, wodurch naturgemäß in diesen Fällen ausschließlich enantiomerenreine Wirkstoffe zur Anwendung gelangen dürfen.

Die meisten in der Literatur erwähnten Racematspaltungen^[16] sind nach Überführung des Racemats in ein Diastereomerengemisch möglich. **Diastereomere** sind nicht spiegelbildlich. Sie können sich in allen skalaren Eigenschaften wie Schmelzpunkt, Siedepunkt, Löslichkeit unterscheiden. Sie verhalten sich also wie zwei strukturell unterschiedliche chemische Substanzen. Das zu trennende Substrat wird mit dem einen Enantiomer einer chiralen Verbindung umgesetzt. Die Mehrzahl der durch Diastereomere ermöglichten **Racematspaltungen** beruhen auf den unterschiedlichen Löslichkeiten der entsprechenden Feststoffe. Weist eine zu trennende Verbindung eine saure oder basische Funktion auf, so können diastereomere Salze mit einem Enantiomer einer chiralen Base bzw. einer Säure hergestellt werden. Als chirale Säuren und Basen werden meist optisch aktive Naturstoffe verwendet, da diese in enantiomerenreiner Form leicht zugänglich sind. Nach erfolgter Trennung wird das Produkt, die enantiomerenreine Säure bzw. Base wieder freigesetzt.

In der modernen Literatur werden vielfach Methoden beschrieben, bei denen Diastereomere mit kovalent gebundenen Hilfsgruppen mit Hilfe verschiedener chromatographischer Verfahren getrennt werden.

In günstigen Fällen erfolgen somit präparative chromatographische Racematspaltungen von Diastereomerengemischen. Dazu wird in vielen

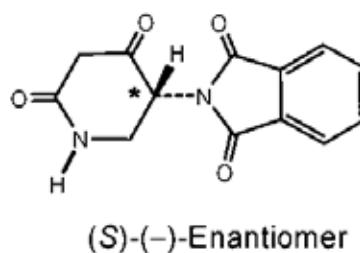
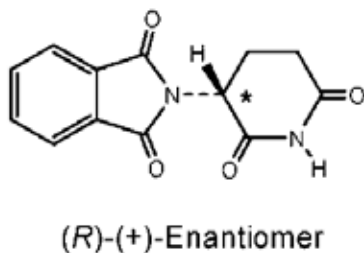
Fällen das schnelle und einfache Verfahren der Blitzchromatographie auf Kieselgel angewandt.

Bei der Racemattrennung muß man grundsätzlich einen Ausbeuteverlust von 50% in Kauf nehmen. Dieses kann aber in geeigneten Fällen nach Abtrennung des gewünschten Enantiomers racemisiert und erneut einer Racematspaltung unterworfen werden, sodass der Ausbeuteverlust auf diesem Wege deutlich reduziert werden kann.

1.6 Racemische Wirkstoffe ^[6,10,20]

Der überwiegende Teil der synthetischen chiralen Arzneistoffe kommt immer noch in Form Racematen zur Anwendung. Gründe dafür sind Schwierigkeiten mit vielen enantioselektiven Synthesen und der hohe, sprich kostspielige Aufwand bei der Racemattrennung, deren Gelingen außerdem nicht immer gewährleistet ist.

Das wohl interessanteste und auch bekannteste Beispiel über die Verschiedenartigkeit von Enantiomeren ist **Thalidomid**^[10]. Das Beruhigungsmittel für Schwangere war in den Jahren zwischen 1958 und 1962 Ursache für tausende missgebildete Kinder. Erst später wurde entdeckt, dass von den beiden spiegelbildlichen Formen des Wirkstoffs eine beruhigend, die andere aber fruchtschädigend wirkt.

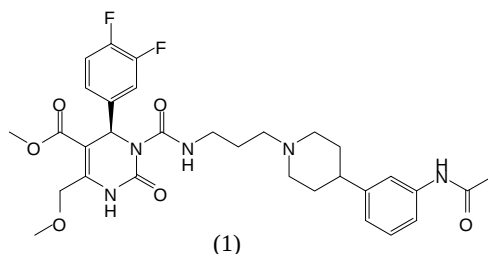


Bei einigen **nichtsteroidalen Antiphlogistika** vom Typ der 2-Arylpropionsäuren stellt die chirale Inversion eine besondere Form der stereoselektiven Metabolisierung dar. So wird z.B. das (R)-Ibuprofen im Organismus in das stärker wirksame (S)-Ibuprofen umgewandelt. Die (S)-Enantiomere hemmen die Cyclooxygenase ca. 2-3 Zehnerpotenzen stärker als die entsprechenden (R)-Enantiomere. Dies hat dazu geführt, dass in manchen Ländern neben den Razematen auch einige reine (S)-Enantiomere im Handel sind

2 Eigene Untersuchungen

2.1 Zielsetzung und Syntheseplanung

Ziel der vorliegenden Arbeit war, einen MCH₁-Rezeptor Antagonisten in enantiomerenreiner Form herzustellen. Dabei handelt es sich um das sogenannte SNAP-7941 (1), welches in einer vorausgehenden Dissertation^[5] als Racemat bereits synthetisiert wurde.



Es handelt sich um

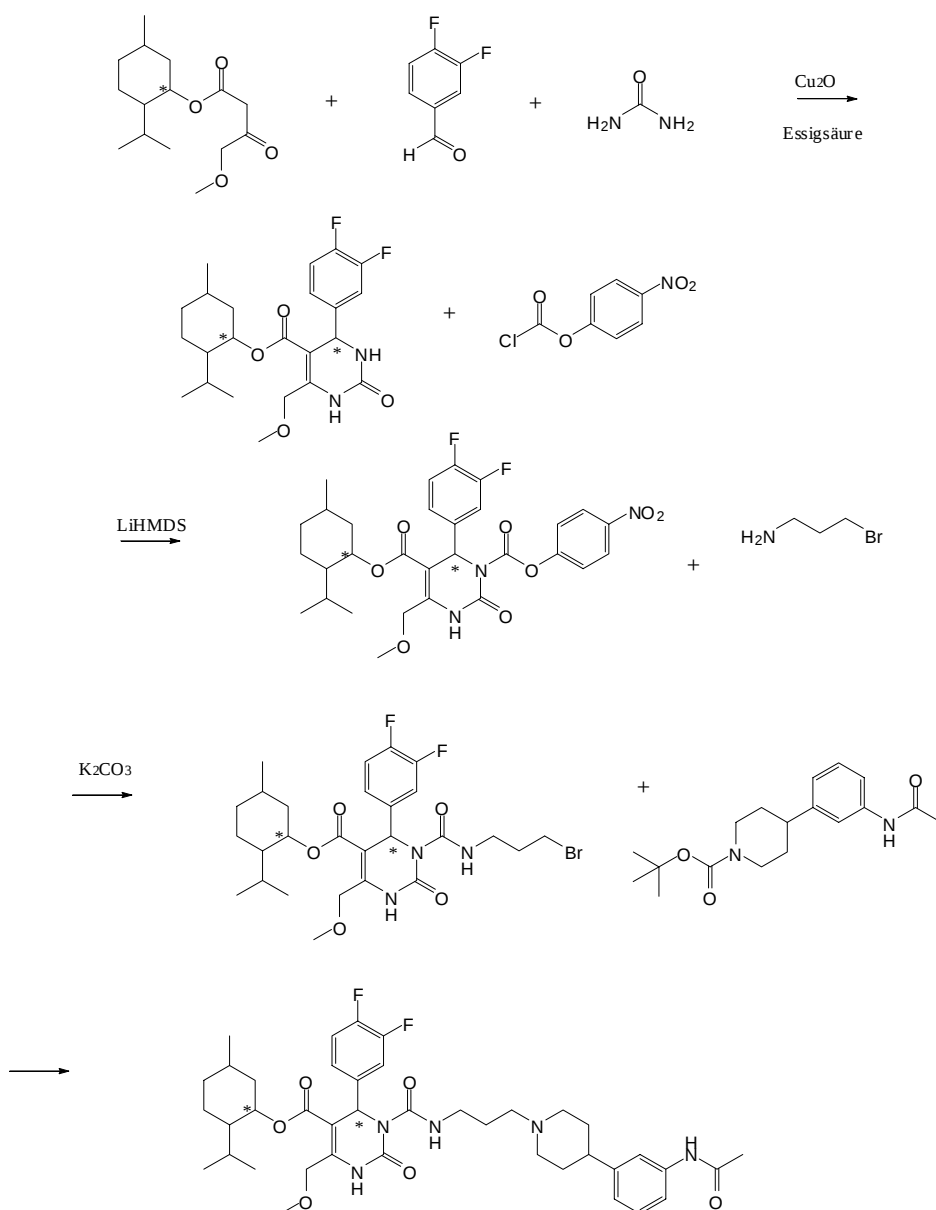
((+)-methyl (4S)-{[(3-{4-[3-(acetaminophenyl)-1-piperdiny]propyl)amino]carbonyl}-4-(3,4-difluorophenyl)-6-(methoxymethyl)-2oxo-1,2,3,4-tetrahydro-5-pyrimidincarboxylat hydrochlorid

Zu diesem Zweck sollte letztlich die Carbonsäurefunktion mit enantiomerenreinem Menthol hergestellt werden und in ein diastereomeres Estergemisch übergeführt werden. Anschließend sollte versucht werden, mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie bzw. HPLC dieses Diastereomerengemisch zu trennen.

Wäre das gelungen, bräuchte man anschließend nur noch das Menthol wieder abspalten und hätte das SNAP-7941 als Carbonsäure enantiomerenrein gewonnen.

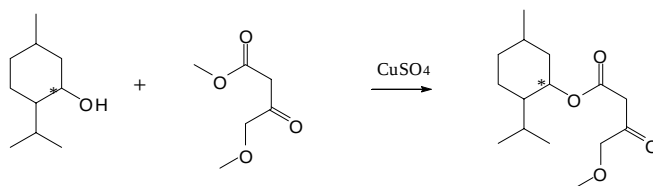
Dieses wäre gut für weitere klinische Studien geeignet um herauszufinden ob sich die Wirkungen der beiden Enantiomere unterscheiden bzw. welche möglichen Nebenwirkungen, ev. auch an den peripheren Organen auftreten können.

Syntheseplan

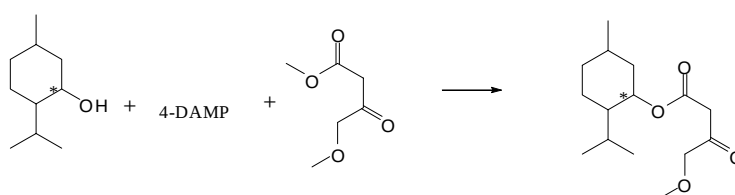


Die Synthese des Menthylesters startete ausgehend von dem angeführten Menthyl- β -Ketoester. Es wurden drei verschiedene Arten versucht um einen Zugang zu dem angeführten Ester zu eröffnen.

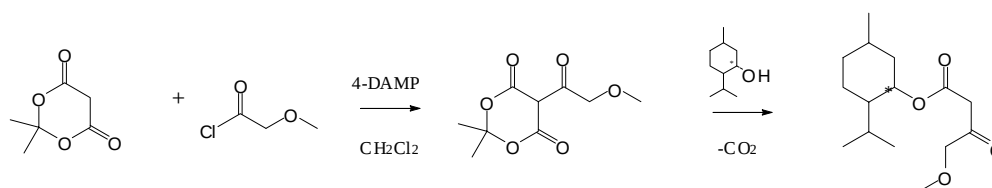
Syntheseweg A



Syntheseweg B



Syntheseweg C

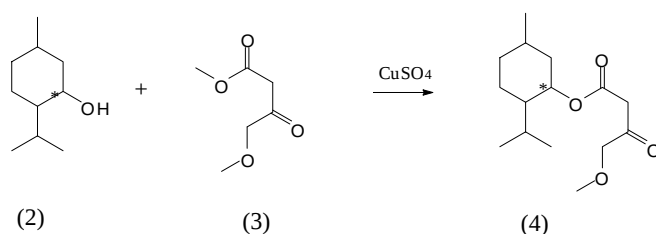


2.2 Synthese von Menthyl-SNAP-7941

2.2.1 Synthese des Pyrimidinoncarboxamidfragments (13) ^[5,14]

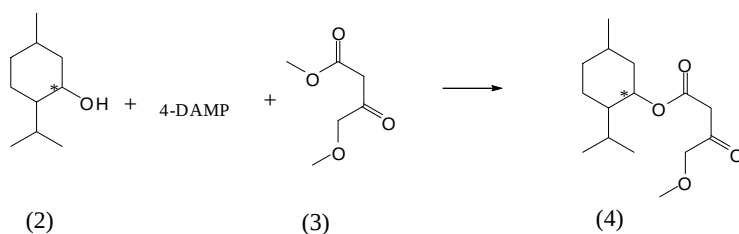
2.2.1.1 Synthese des Menthylesterfragments (4) ^[11,12,13]

Syntheseweg A ^[23]



Mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie konnte man 2 dicke Zonen erkennen, die mittels Säulenchromatographie mit dem Fließmittelgemisch Ethylacetat/Petrolether 8:1 getrennt wurden. Keine der beiden Zonen zeigte eine ausreichende Reinheit, so dass diese Synthese verworfen wurde.

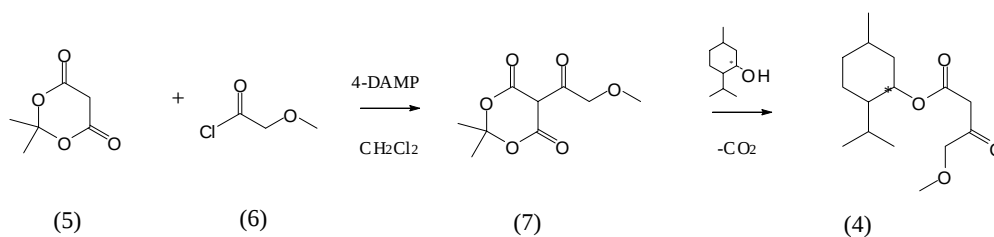
Syntheseweg B ^[11,12]



Die Reaktion verlief problemlos während der in der Literatur angegebenen 42 Stunden sowie der beschriebenen Ausbeute von 54%. Der

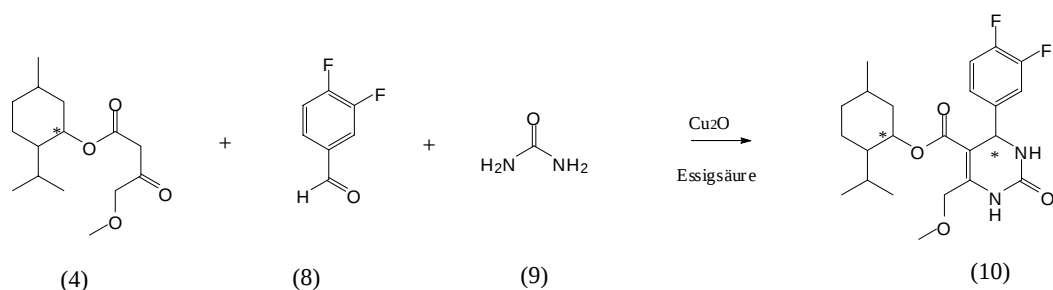
entstandene Menthylester (4) wurde durch Säulenchromatographie mit Ethylacetat/Petrolether 1:1 gereinigt und wies die größte Reinheit auf.

Syntheseweg C ^[13]

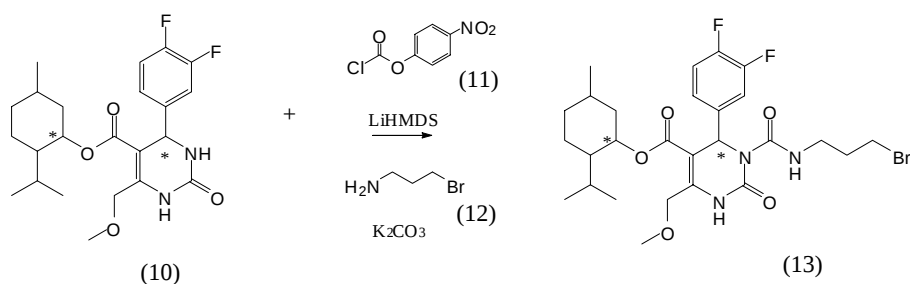


Diese Methode war sicherlich diejenige, die die meiste Aufmerksamkeit erforderte. Das Resultat war jedoch nicht so befriedigend wie jenes, das nach Syntheseweg B entstanden ist. Auch dieses wurde verworfen und somit für die Weiterverarbeitung nicht verwendet.

2.2.1.2 Synthese des Pyrimidinonfragments (10) ^[5,14]

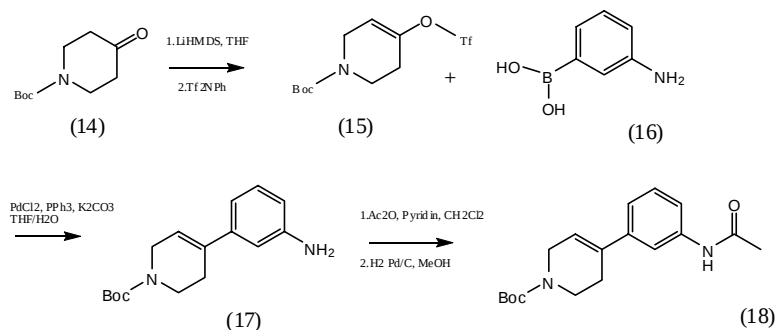


Nach der Umsetzung des Menthylesters (4) mit 3,4-Difluorbenzaldehyd (8) und Harnstoff (9) in einer Biginelli-Reaktion konnte das Pyrimidinonfragment (10) hergestellt werden.



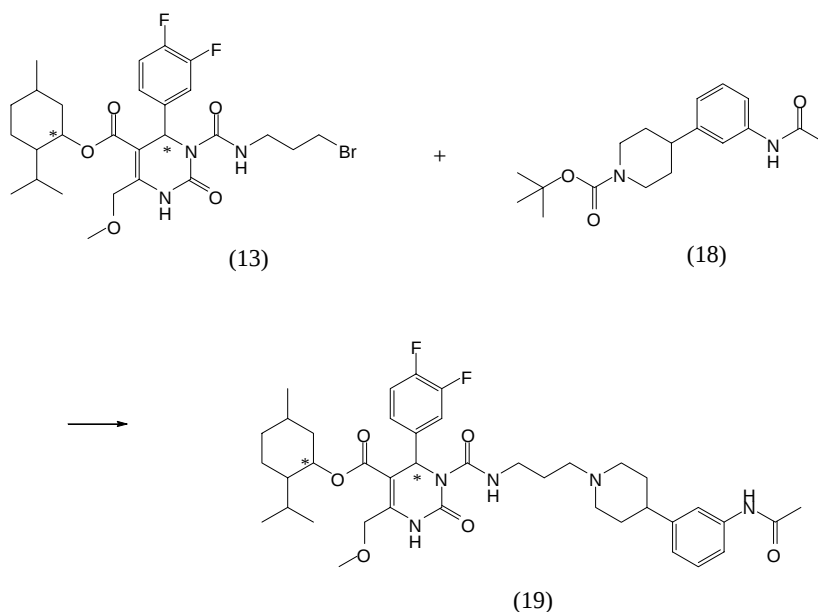
Für die Synthese des **Pyrimidinoncarboxamidfragments (13)** ^[5,14] wurde das Pyrimidinonfragment (10) zuerst mit 4 – Nitrophenylchloroformiat (11) und LiHMDS umgesetzt und anschließend mit 3 – Aminopropylbromid Hydrobromid (12). Der Ablauf der Reaktion verlief problemlos nach den Angaben der Literaturvorschrift ^[14].

2.2.2 Synthese des Piperidinfragments (18) ^[5]



Die Umsetzung des *N*-Boc-Piperidinon (14) mit LiHMDS und TF_2NPh lieferte zunächst das Enoltriflat (15) welches ohne Isolierung in der Folge mit 3-Aminophenylboronsäure (16) zum gewünschten Anilin (17) gekuppelt wurde. Nach Acylierung des anilinischen Stickstoffs und Hydrierung der Doppelbindung wurde Acetamid (18) erhalten.

2.2.3 Fragmentkupplung zur Herstellung von Menthyl-SNAP-7941 (19) ^[5]



Die Herstellung des Menthyl-SNAP 7941 durch die Kupplung des reaktiven Bromids (13) und der Seitenkette (18) verlief ohne Probleme bei einer Reaktionstemperatur von 35°C wie in der Literaturvorschrift vorgegeben. Nach Säulenchromatographie konnte das Produkt (19) in guter Ausbeute gewonnen werden.

Die erfolgreiche Isolierung des diastereomeren Menthylestergemisches von SNAP-7941 zeigten die spektroskopischen Daten:

Erste Versuche, dieses Diastereomerengemisch zu trennen, blieben allerdings erfolglos und werden Aufgabe kommender Untersuchungen sein.

3 Experimenteller Teil

3.1 Gerätedaten

IR:	Perkin Elmer FT- IR – Spektrometer (Spektrum 1000)
MS:	Hewlett – Packard - Spektrometer (GC: 5890, MS: 5970)
^1H - und ^{13}C - NMR:	Bruker Avance DPX-200 NMR Spektrometer • Referenz: TMS • δ- Werte in ppm • ^1H: 200 MHz • ^{13}C: 50 MHz
Analytische	
Dünnschichtchromatographie:	DC - Alufolien Kieselgel 60 F ₂₅₄ (20x20 cm, Fa. Merck, Art. 1.0554)
Präparative	
Dünnschichtchromatographie:	PCS - Platten Kieselgel 60 F ₂₅₄ (20x20 cm, Fa. Merck, Art.1.05717)
Säulenchromatographie:	Kieselgel 60, 70 – 230 mesh ASTM (Fa. Merck, Art. 1.07734)

3.2 Synthese von Menthyl-SNAP-7941 (19)

3.2.1 Synthese des Pyrimidinoncarboxamidfragments (13)

3.2.1.1 Synthese des Menthylesterfragments (4)

Syntheseweg A

Dazu werden Methyl-4-Methoxyacetoacetat (2.92 g, 20 mmol) mit Menthol (3.12, 20 mmol) in Toluol gelöst. Zur Lösung wird CuSO_4 als Katalysator gegeben. Man kocht 60 h bei 80°C in einer Destillationsapparatur um den freigesetzten Methanol abzutrennen. Danach filtriert man die Suspension, rotiert das Lösungsmittel ab und erhält ein klares gelbliches Öl, was in einer Kieselgelsäule (Ethylacetat/Petrolether 8:1) gereinigt wird.

Man erhält 2.8 g Menthylester, der als zweite Fraktion aus der Säule kommt.

Wie das $^1\text{H-NMR}$ zeigte, war diese Fraktion jedoch stark mit Begleitprodukten verunreinigt.

Syntheseweg B

Ein gut trockener und unter Inertgas abgekühlter 250 ml Zweihalskolben wird mit Menthol (3 g, 19.2 mmol), 4-(Dimethylamino)pyridin (700 mg, 5.77 mmol) und 60 ml abs. Toluol gefüllt und gerührt, bis alles gelöst ist. Zur Lösung wird Methyl-4-Methoxyacetoacetat (6.2 ml, 57.7 mmol) gegeben. Man kocht 42 h und kühlt darauf die Mischung im Eiswasserbad ab. Nach Zugabe von ca. 100 ml ges. NH_4Cl Lösung, gibt man 150 ml Ethylacetat dazu.

Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase wird 3x mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird abrotiert.

Die dunkelbraune ölige Substanz wird mit Hilfe von Säulenchromatographie (Ethylacetat/Petrolether 1:1) gereinigt. Man erhält 4.84 g Menthylester als klares gelb – oranges Öl.

Diese Substanz ist nur gering verschmutzt und wurde für die Weiterverarbeitung benutzt.

Ausbeute: 54%

^1H – NMR (CDCl_3 , 200 MHz): zwischen 0,76 und 1,97 befinden sich die 18 H des Menthols (3x CH_3 , 3x CH_2 , 3x CH) eine genaue Zuordnung war leider nicht möglich.

3,39 (3H, Methoxy-H)

3,46 (2H, Methylen-H)

4,05 (2H, Methylen-H)

4,69 (1H, cykl. Menthol-H)

^{13}C – NMR (CDCl_3 , 50 MHz): 20,42 (Methyl-C)
21,65 (2x Methyl-C)
22,94 (Methylen-C)
25,73 (Methyl-C)
31,04 (cykl. CH)
33,81 (Methylen-C)
40,34 (Methylen-C)

45,89 (Methylen-C)

46,55 (cykl. CH)

58,99 (Methyl-C)

75,20 (cykl. CH)

77,00 (Methylen-C)

166,24 (Carboxyl-C)

201,34 (Carbonyl-C)

MS (m/z; rel. Intensität): 41 (46); 45 (100); 69 (43); 83 (97); 95 (30);
109 (3); 115 (14); 132 (41); 144 (2)

IR (KBr; [cm⁻¹]): 2957; 2871; 2360; 1718; 1653

Syntheseweg C

In einem 100 ml 3 – Halskolben werden 2,2-Dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion (2.16 g, 15 mmol) und Säurechloridmethylester (1.48 ml, 16.5 mmol) in 30 ml getr. CH₂Cl₂ gelöst. Unter inerten Bedingungen werden bei 0°C tropfenweise 4-(Dimethylamino)pyridin (2.42 ml, 30 mmol) dazugegeben. Es ist darauf zu achten, dass die Temperatur 0°C nicht überschreitet. Die Lösung wird 1h bei 0°C gerührt, danach wird noch eine weitere Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird die Lösung in einem Scheidetrichter mit 30 ml 1N HCl und dann mit 15 ml H₂O gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden mit MgSO₄ getrocknet. Danach filtriert man und entfernt das Lösungsmittel. Zur trockenen rot gefärbten öligen Lösung fügt man Menthol (4.49 g, 30 mmol) und 30 ml Toluol zu und kocht 24 h bei 80°C. Nach dem Abkühlen rotiert man das Lösungsmittel ab und reinigt das Produkt mit Hilfe von Säulenchromatographie (Ethylacetat/Petrolether 1:1).

Man erhält 4.81 g Menthylester, als gelbes zähes Öl. Das NMR – Spektrum zeigte jedoch dass der Menthylester stark verunreinigt ist.

3.2.1.2 Synthese des Pyrimidinonfragments (10)

Zu einer gut gerührten Mischung aus Menthylester (3.5 g, 12.95 mmol), Difluorbenzaldehyd (1.42 ml, 12.95 mmol) und Harnstoff (1.6 g, 19.42 mmol, 1.5 Äq.) in 20 ml THF werden bei Raumtemperatur Kupfer(I)oxid (185 mg, 1.30 mmol, 0.09 Äq.), 0.35 ml Essigsäure und tropfenweise Borontrifluorid-diethyl-etherat (1.96 ml, 16.8 mmol, 1.3 Äq.) dazugegeben und 8 h unter Rückfluss gekocht. Die Mischung wird ins Eis (35 g) mit NaHCO_3 (7 g) gegossen und durch Celit filtriert. Das Celit wird mit CH_2Cl_2 gewaschen, die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase wird mit 3x mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden mit Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel abrotiert. Man erhält 4.69 g grün ölige Substanz, die man mit Hilfe von Säulenchromatographie (Ethylacetat/Petrolether 3:2) gereinigt. Daraufhin erhält man 3.70 g eines schwach gelben Öls, das durch Verreibung mit n-Hexan zu einem weißen Pulver wird.

Ausbeute: 52%

^1H – NMR (CDCl_3 , 200 MHz): zwischen 0,48 und 1,87 befinden sich die 18 H des Menthols (3x CH_3 , 3x CH_2 , 3x CH) eine genaue Zuordnung war leider nicht möglich.

3,30/3,45 (3H, Methoxy-H)

4,45 -4,75 (1H, Methanol-H, m)

4,62/4,69 (2H, Methylen-H)

5,30 (1H, Pyrimidin-H)

6,79 (1H, aromat.-H)

7,01- 7,10 (3H, 2x aromat. H und 1x Stickstoff H)

7,60 (1H, Stickstoff H)

^{13}C – NMR (CDCl_3 , 50 MHz): 15,32/16,25 (Methyl-C)
20,76/21,93 (Methyl-C)
22,55/23,32 (CH –Gruppe v. Isopropyl)
25,15/26,36 (Methyl-C)
22,55 (cycl. Methylen-C,)
31,36 (cycl. CH)
34,04 (cycl. Methylen-C)
40,00/41,26 (cycl. Methylen-C)
47,04/47,25 (cycl. CH)
54,64 (Pyrimidin-CH)
58,99/59,64 (Methoxy-C)
68,48/68,56 (Methylen-C)
73,94/74,32 cycl. CH)
98,02/98,75 (Pyrimidin- C_q)

115,52/115,88; 117,25/117,59 (2xCH,
arom. H)

122,53 (aromat. CH)

140,68/140,65 (aromat. C_q)

147,83/148,00 (Pyrimidin-C_q)

152,97/152,03 (arom. C_q)

151,98/152,04 (Harnstoff-C)

164,21/164,28 (Carboxyl-C)

MS (m/z; rel. Intensität): 436 (2); 323 (4); 297 (58) ;280 (20) ;267
(38); 253 (17); 22 (21); 186 (100); 168 (17);
167 (20); 153 (17); 138 (17); 95 (45); 81
(39); 69 (35); 67 (23); 57 (23); 55 (84); 45
(29); 43 (76); 41 (74)

IR (KBr; [cm⁻¹]): 3243; 2957; 1694; 1517; 1456;1093

Für die **Synthese des Pyrimidinoncarboxamidfragments (13)** werden in einem gut getrockneten und unter Inertgas abgekühlten Dreihalskolben das Pyrimidinonfragment (1 g, 1.1807 mmol, 1 Äq.) und 4 – Nitrophenylchloroformiat (1.66 g, 8.26 mmol, 3.5 Äq.) in 40 ml getr. THF gelöst. Bei -78 °C werden zur Lösung 6.6 ml LiHMDS (1M in THF) langsam zugetropft. Nach 10 min. wird die Reaktion durch Zugabe von 0,75 ml H₂O beendet, erwärmt auf 0 °C und fügt K₂CO₃ (1.306 g, 9.44 mmol, 4.0 Äq.) und Aminopropylbromid HBr (1.55 g, 7.08 mmol, 3.0 Äq.) zu und lässt über Nacht auf Raumtemperatur erwärmen. Die leuchtend gelbe Suspension wird zweimal mit ges. NaHCO₃ – Lösung gewaschen, die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Diethylether

extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, in einen Rundkolben filtriert und das Lösungsmittel abdestilliert.

Nach Säulenchromatographie (Ethylacetat/Petrolether 2:3) erhält man 70 g Bromid als farbloses Öl.

Ausbeute: 26%

^1H – NMR (CDCl_3 , 200 MHz): zwischen 0,50 und 2,13 befinden sich die 20 H des Menthols (3x CH_3 , 3x CH_2 , 3x CH) und die 2 Methylen-H der Propylbromidseitenkette. eine genaue Zuordnung war leider nicht möglich.

Im Bereich 3,5 (3H, Methoxy-H; 2x 2H, Methylen-H)

4,70/4,80 (2H, Methylen-H)

4,45 -4,75 (1H, Methanol-H, m)

6.63/6,71 (1H, Stickstoff-H)

7,17- 7,19 (3x 1H, arom.-H; 1H Pyrimidin-H)

7,88/7,91 (1H, arom.-H)

8,99/9,02 (1H, Stickstoff-H)

^{13}C – NMR (CDCl_3 , 50 MHz): 15,36/16,00 (Methyl-C)
21,89/22,60 (Methyl-C)
23,33/23,50 (CH –Gruppe vom Isopropyl)
25,27/26,35 (Methyl-C)
31,30 (Methylen-C)

31,35 (cykl. CH)
 32,16 (Methylen-H)
 33,98 (cykl. Methylen-H)
 39,08 (Methylen-H)
 40,73/41,00 (cykl. Methylen-H)
 46,84/47,04 (cykl. CH)
 53,11/53,38 (Methoxy-C)
 59,08 (cykl. CH)
 68,06 (Methylen-C)
 74,57/74,87 (cykl. CH)
 101,64/102,04 (vinyl C_q)
 116 -117 (2x arom.CH)
 122,93/123,64 (arom. CH)
 137,36/137,83 (arom C_q)
 145,15 (cykl. C_q)
 145,73 (arom. C_q)
 147,29/147,68 (Harnstoff-C)
 152,27/152,45 (Harnstoff-C)
 153,26/153,41 (arom. C_q)
 163,51/163,64 (Carboxyl-C)

MS (m/z; rel. Intensität): 600 (1); 435 (15); 404 (84); 297 (96); 281 (22); 267 (100); 265 (45); 221 (30); 185 (44); 95 (30); 83 (56); 55 (83)

IR (KBr; [cm⁻¹]): 3302; 2956; 1717; 1518; 1228; 1120

3.2.2 Synthese des Piperidinfragments (18) ^[5]

Anilin

Eine Lösung von 2.56 g (12.848 mmol, 1.1 Äq.) 4-N-Boc-Piperidinon in 20 ml THF wird bei -78°C mit 16.7 ml (1 M in THF, 16.702 mmol, 1.43 Äq.) LiHMDS versetzt, nach 30 min eine Lösung von 5.05 g (14.135 mmol, 1.21 Äq.) Tf₂NPh in 15 ml THF zugetropft, für weitere 15 min bei -78°C gerührt und über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Die Reaktionslösung wird mit 20 ml Wasser und 50 ml THF verdünnt, mit 4.837 g (35.000 mmol, 3.0 Äq.) K₂CO₃, 2.17 g (11.666 mmol, 1.0 Äq.) PPh₃ und 103 mg (0.53 mmol, 0.05 Äq.) PdCl₃ versetzt, entgast und unter Inertgas über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Die erkaltete rot-braune Suspension wird mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Säulenchromatographie (Ethylacetat/Petrolether 1:1) erhält man 2.36 g (73.7%) Anilin als gelbes Harz.

Acetamid (Acetylierung)

Eine Lösung von 5.718 g (20.842 mmol, 1.0 Äq.) Anilin in 40 ml CH₂Cl₂ wird mit 9.1 ml (113.116 mmol, 5.43 Äq.) Pyridin versetzt, auf 0°C gekühlt, mit 4 ml (56.053 mmol, 2.69 Äq.) Acetylchlorid versetzt und nach 20 min auf RT erwärmt. Nach 1 h 30 min wird die Reaktion durch Zugabe von gesättigter NH₄Cl- und NaHCO₃-Lösung gewaschen, die Phasen jeweils getrennt, die wässrigen Phasen mit EE extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet und das LM im Vakuum entfernt. Das nach Säulenfiltration (Ethylacetat/Petrolether 1:1) erhaltene gelbe, ölige Gemisch wird ohne zusätzliche Aufreinigung weiter umgesetzt.

Acetamid (Hydrierung ohne Abspaltung der Schutzgruppe)

Eine Lösung des erhaltenen Öls in 70 ml MeOH wird mit 1.499 g (1.409 mmol, 0.07 Äq.) Pd/C (10 Gew% Pd) versetzt und während 60 Stunden bei Normaldruck und Raumtemperatur hydriert. Die Suspension wird über Celite filtriert, mit NaOH nachgewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Säulenchromatographie (Ethylacetat/Petrolether 2:1) werden 4.839 g (72.9%) Acetamid als farbloses Harz erhalten.

3.2.3 Fragmentkupplung zur Herstellung von Menthyl-SNAP-7941 (19)

Zunächst wird eine Lösung von 388 mg (1.217 mmol, 1.05 Äq.) Acetamid (19) in 33 ml CH₂Cl₂ mit 1.75 ml (23.554 mmol, 22 Äq.) TFA versetzt und für 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird mit 12 ml Toluol versetzt und das Lösungsmittel vollständig entfernt. Der Rückstand wird mit 42 ml Acetonitril aufgenommen, mit 698 ml (1.165 mmol, 1.3 Äq.) Pyrimidinon-Carboxamid (14) und 1.695 g (12.270 mmol, 11.4 Äq.) K₂CO₃ versetzt und unter inerten Bedingungen für 37 Stunden bei 35°C gerührt. Die gelbe Suspension wird filtriert, der Filtrerrückstand mit EE gewaschen und das Filtrat im Vakuum vom LM befreit. Der ölige Rückstand wird in EE aufgenommen, zweimal mit gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen, die wässrigen Phasen mit EE extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet und das LM im Vakuum entfernt. Nach Säulenchromatographie (MeOH/Ethylacetat 5:1 + 0.5% Triethylamin) werden 371 mg Menthyl-SNAP 7941 als schwach gelbes Öl erhalten.

Ausbeute: 43%

^1H – NMR (CDCl_3 , 200 MHz): siehe Spektrum im Anhang

^{13}C – NMR (CDCl_3 , 50 MHz): siehe Spektrum im Anhang

MS (m/z; rel. Intensität): 737 (0,2); 298 (42); 267 (25); 232 (15); 231 (100); 185 (65); 95 (30); 83 (29); 81 (18); 70 (41); 56 (24); 55 (45); 45 (18); 44 (27); 43 (87); 42 (43); 41 (55)

IR (KBr; $[\text{cm}^{-1}]$): 3311; 2952; 1717; 1518; 1396; 1224; 1118;

3.3 Versuche der Diastereomerentrennung

3.3.1 Trennversuche mittels Dünnschichtchromatographie

Für die Trennversuche wurden ca 20 cm hohe DC – Tröge verwendet. Mit verschiedenen Lösungsmittelmischungen ließ man die DC Folien mehrere Male entwickeln.

Die Trennversuche auf einer RP-Folie (Acetonitril/H₂O 8.5:1.5) ergaben keine positiven Ergebnisse und wiesen starkes Tailing auf. Auch auf der Alox-Folie (Ethylacetat/MeOH 10:1) war eine Trennung nicht möglich. Auf der KG-Folie wurden LM-Gemische wie Ethylacetat/THF (starkes Tailing, keine Trennung), Petrolether/MeOH (kaum Tailing, keine Trennung), Ethylacetat/EtOH (Tailing, keine Trennung). Lediglich mit der Mischung CH₂Cl₂/MeOH 1:1 waren nach der Entwicklung 2 Zonen erkennbar, wobei die Zone mit kleinerem R_f-Wert geringer konzentriert war als die mit dem größeren R_f-Wert. Der Versuch mit einem veränderten LM-Verhältnis eine erfolgreiche Auftrennung zu erhalten (2:1) war ebenfalls erfolglos.

Das Produkt wurde auf eine präparative Platte aufgetragen und mit CH₂Cl₂/MeOH 1:1 entwickelt. Allerdings schien sich die Substanz nach der Entwicklung zersetzt zu haben.

4 Conclusio

Im Rahmen der vorliegenden Diplomarbeit ist es gelungen den MCH₁-Rezeptor Antagonisten SNAP-7941 mit einem Menthol in ein diastereomeres Estergemisch (20) überzuführen. Jedoch ist es nicht gelungen dieses in die beiden Diastereomere zu trennen.

5 Literaturverzeichnis

- [1] T. Reinher, M. Wabitsch: Adipositas in Praxi - multimodale Konzepte für das Kindes- und Jugendalter. Haus Marseille – Verlag GmbH München 2006, S.117 ff
- [2] A. Wirth: Adipositasfibel. Springer Verlag Berlin Heidelberg, 2. Aufl. **2003**
- [3] Johannes G. Wechsler: Adipositas – Ursachen und Therapie. Blackwell Wissenschaft – Verlag Berlin – Wien. **1998**
- [4] Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, Kammerinfo 39/08, österr. Apothekerkammer 14.08.**2008**
- [5] Jan Schönberger: Studien zur Entwicklung neuer Leitstrukturen für die medikamentöse Adipositastherapie. **2006**
- [6] Mutschler et al.: Arzneimittelwirkung – Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie. WVG Stuttgart. 8. Auflage. **2001**, S.190
- [7] Wikipedia Online – Lexikon: Eintrag „Adipositas“. www.wikipedia.at
- [8] Horst de Marées: Sportphysiologie. Sportverlag Strauß. 9., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. **2003**, S.408 ff
- [9] Acta Media Austriaca (**2004**) 31/4: S.133-138. Springer Verlag 2004
- [10] Chemie unserer Zeit, **2005**, 39, S.212 – 217. –Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim
- [11] Douglass F. Taber, John C. Amedio, Jr., and Yogesh K. Patel. Journal of Organic Chemistry. **1985**, 50, S.3618-3619
- [12] Shi-Long Zheng, Wing-Yiu Yu, and Chi-Ming Che. Organic Letters. **2002**, Vol.4, No. 6, S.889-882

- [13] Li et al. Journal of Medicinal Chemistry. **1999**, Vol. 42, No. 4, S.717-718
- [14] Murali Dhar et al. Journal of Medicinal Chemistry. **1999**, Vol. 42, No.23, S.4787-4788
- [15] John McMurry, Tadhg Begley: Organische Chemie der biologischen Stoffwechselwege. Spektrum akademischer Verlag. 1. Auflage **2006**
- [16] E.L. Eliel, S.H. Wilen: Organische Stereochemie. Wiley – VCH Verlag GmbH. **1998**
- [17] Beth Borowsky et al. Nature Medicine **2002**, Vol.8, S 825-830
- [18] Brigitte M. Gensthaler: Medizin – Adipositas. Govi-Verlag **2001**
- [19] The Antibody Newsletter: Neues von Acris Antibodies Frühjahr **2004**. S.6-7
- [20] Roth, Müller, Folkers: Stereochemie & Arzneistoffe. Wissenschaftl. Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart. **1998**
- [21] H. Hart, L.E. Craine, D.J. Hart: organische Chemie. Wiley – VCH Verlag GmbH. 2. Auflage **1999**
- [22] Hellwich: Stereochemie – Grundbegriffe. Springer-Verlag. 2. Auflage **2007**
- [23] Bandgar B.P. et al.: Synth. Comm.31 (13), **2001**. S 2063-2066

6 Abbildungsverzeichnis

Abb.1 siehe Literaturverzeichnis [7]

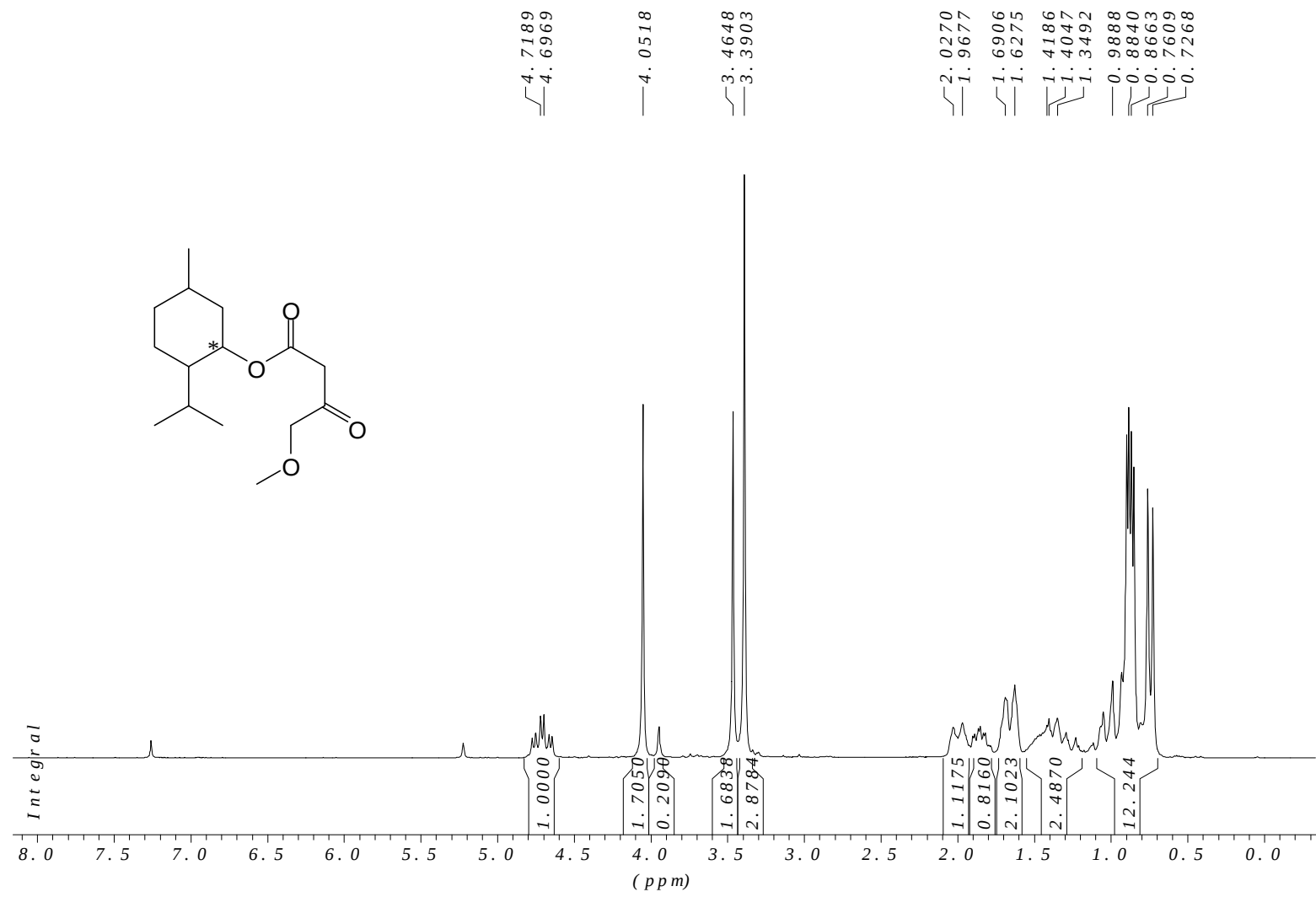
7 Anhang

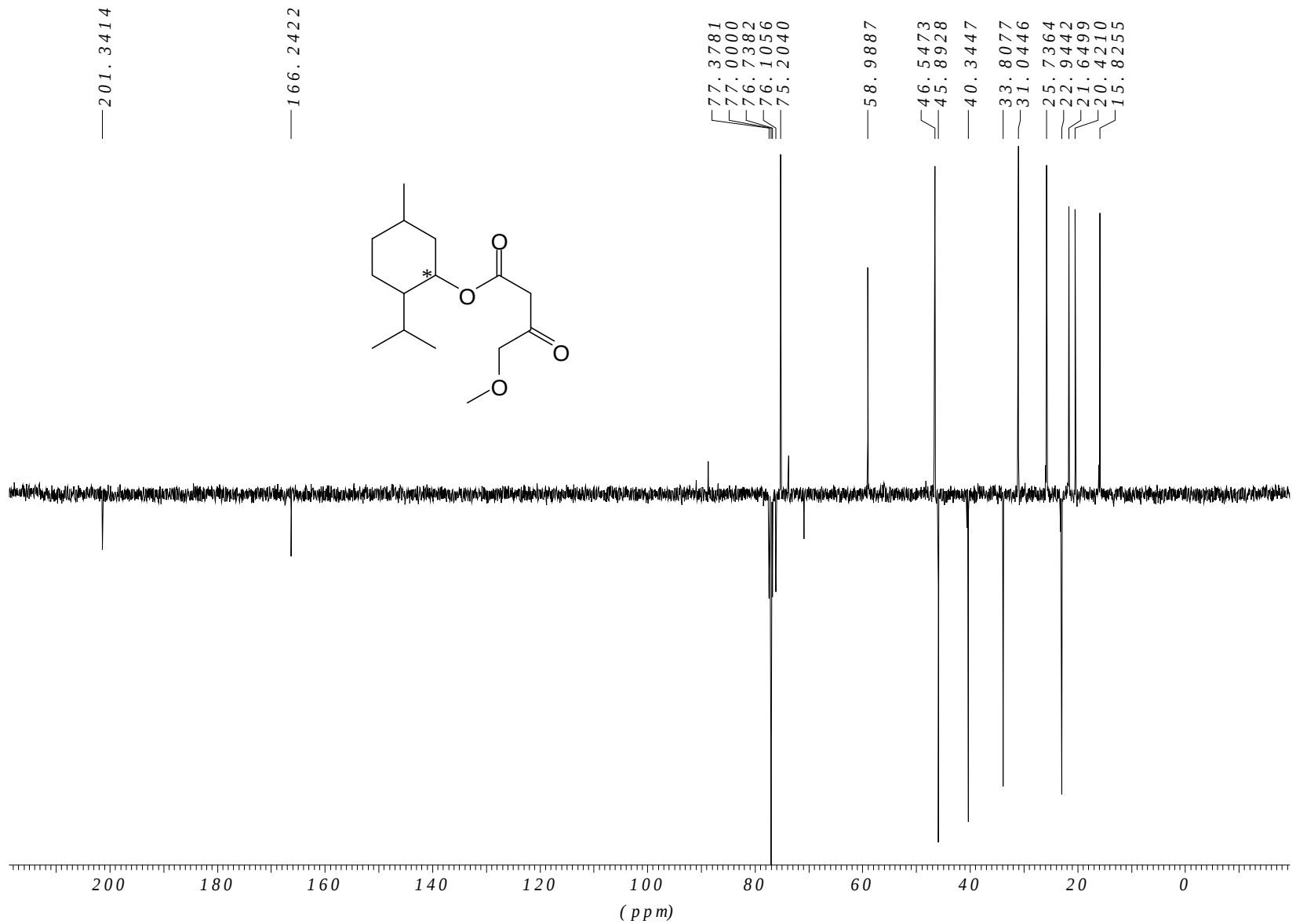
^1H -NMR-Spektren

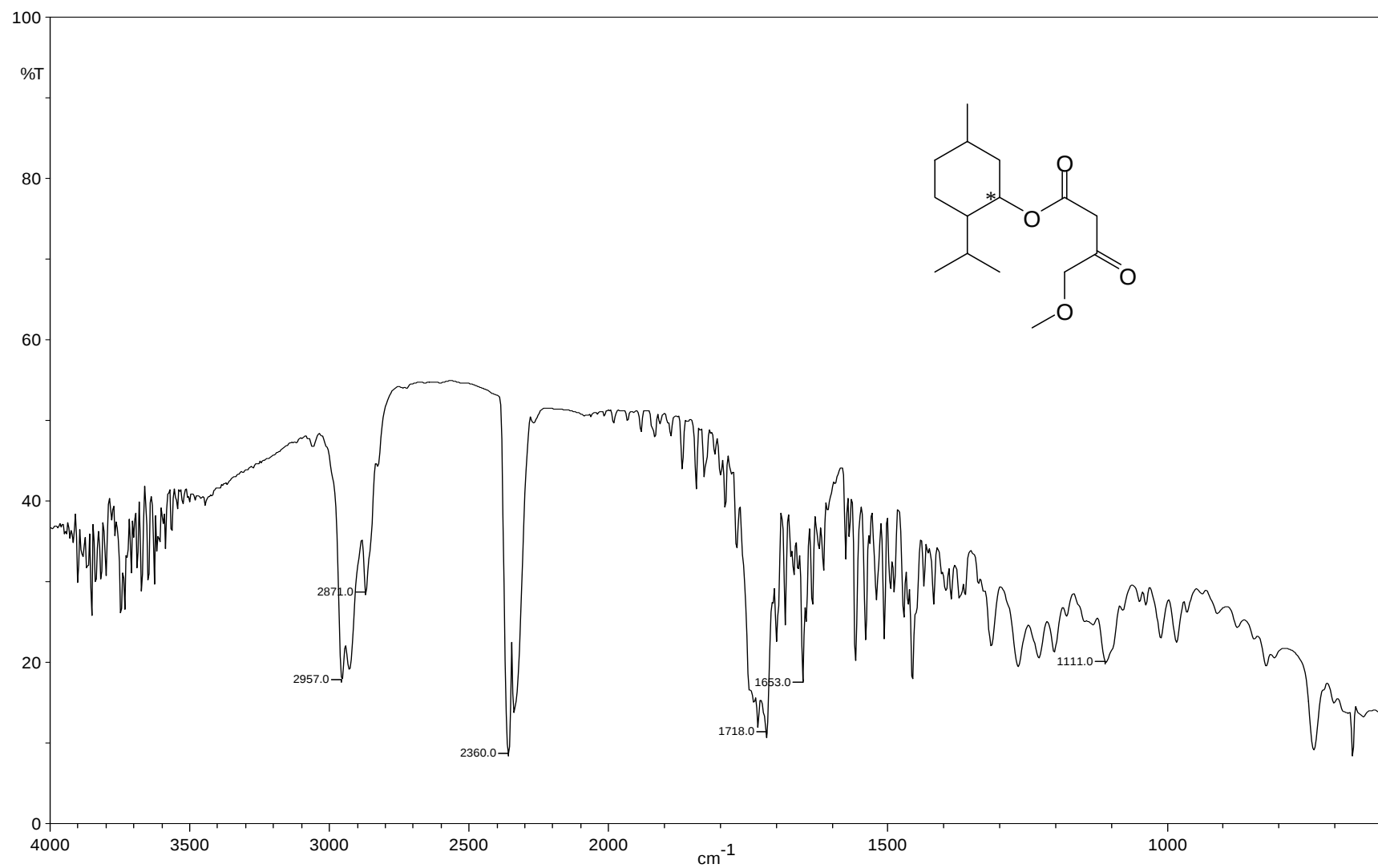
^{13}C -NMR-Spektren

IR-Spektren

MS-Spektren

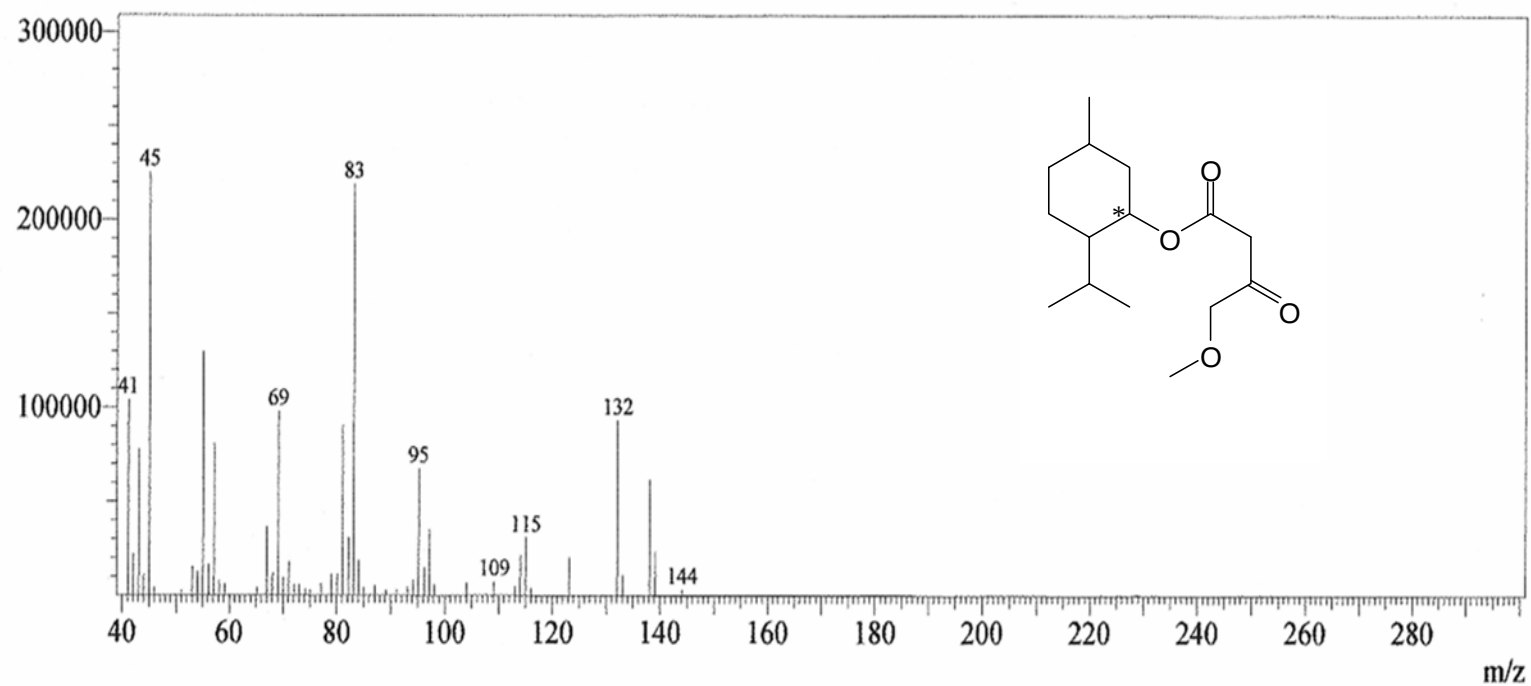


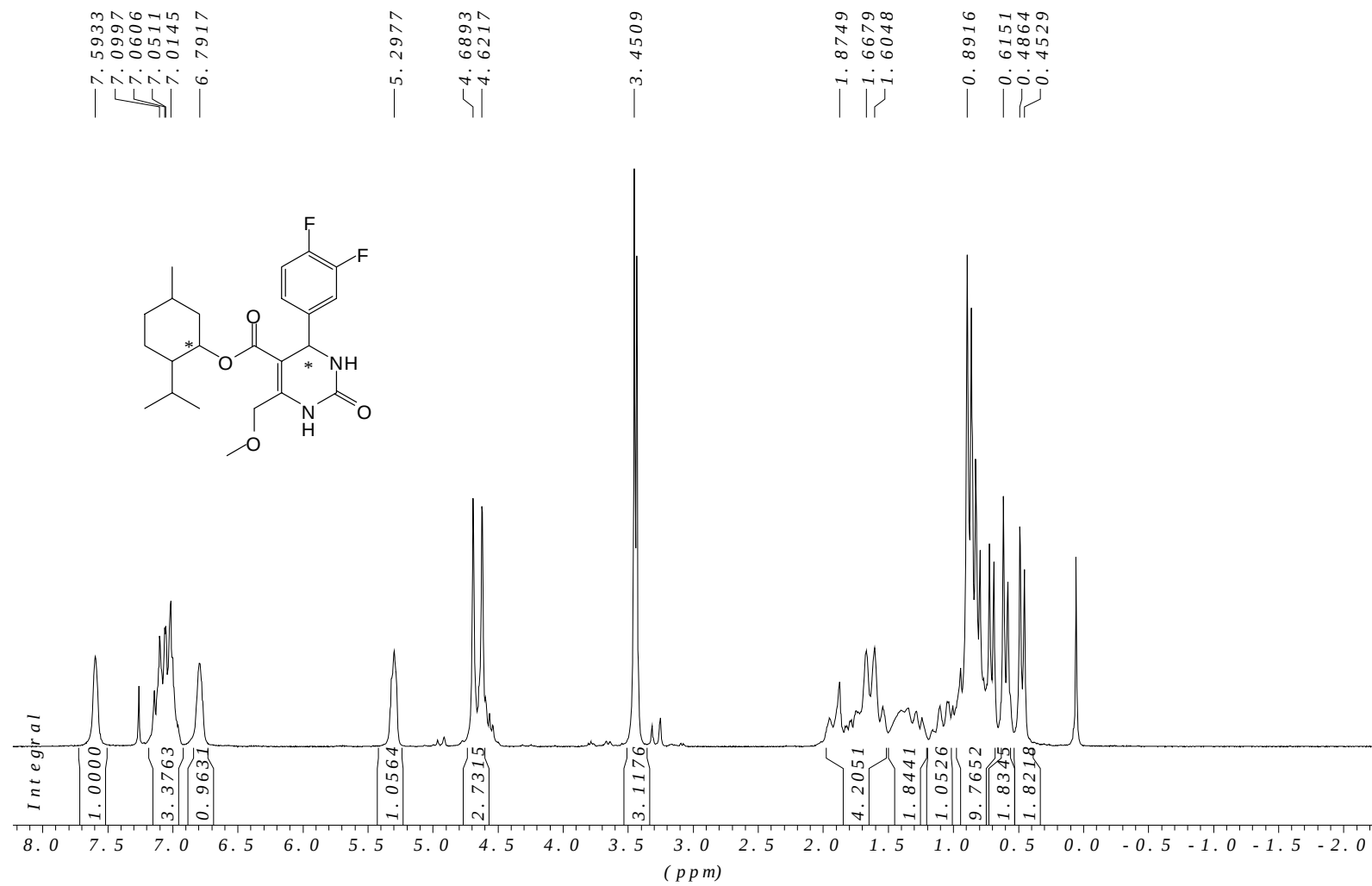


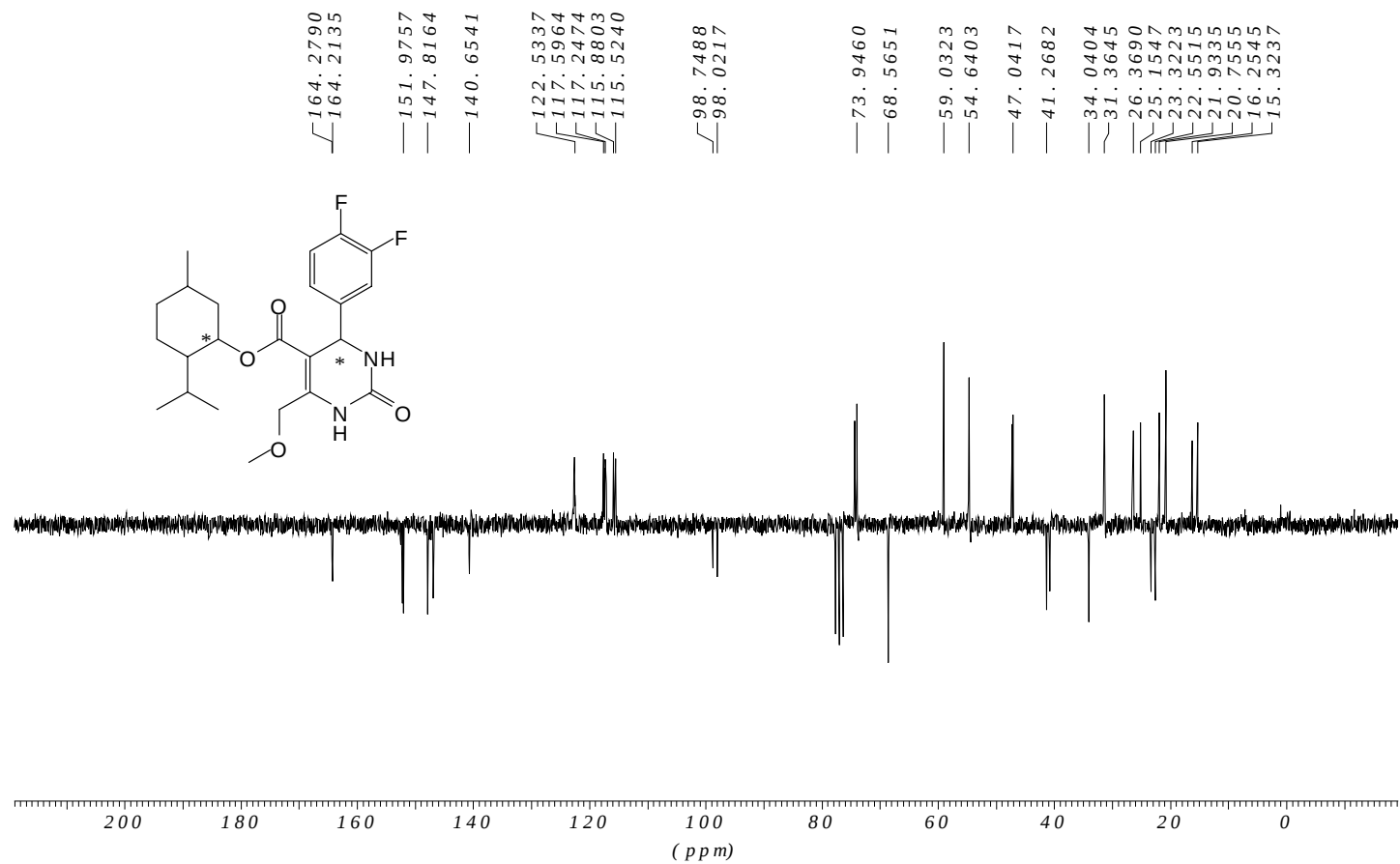


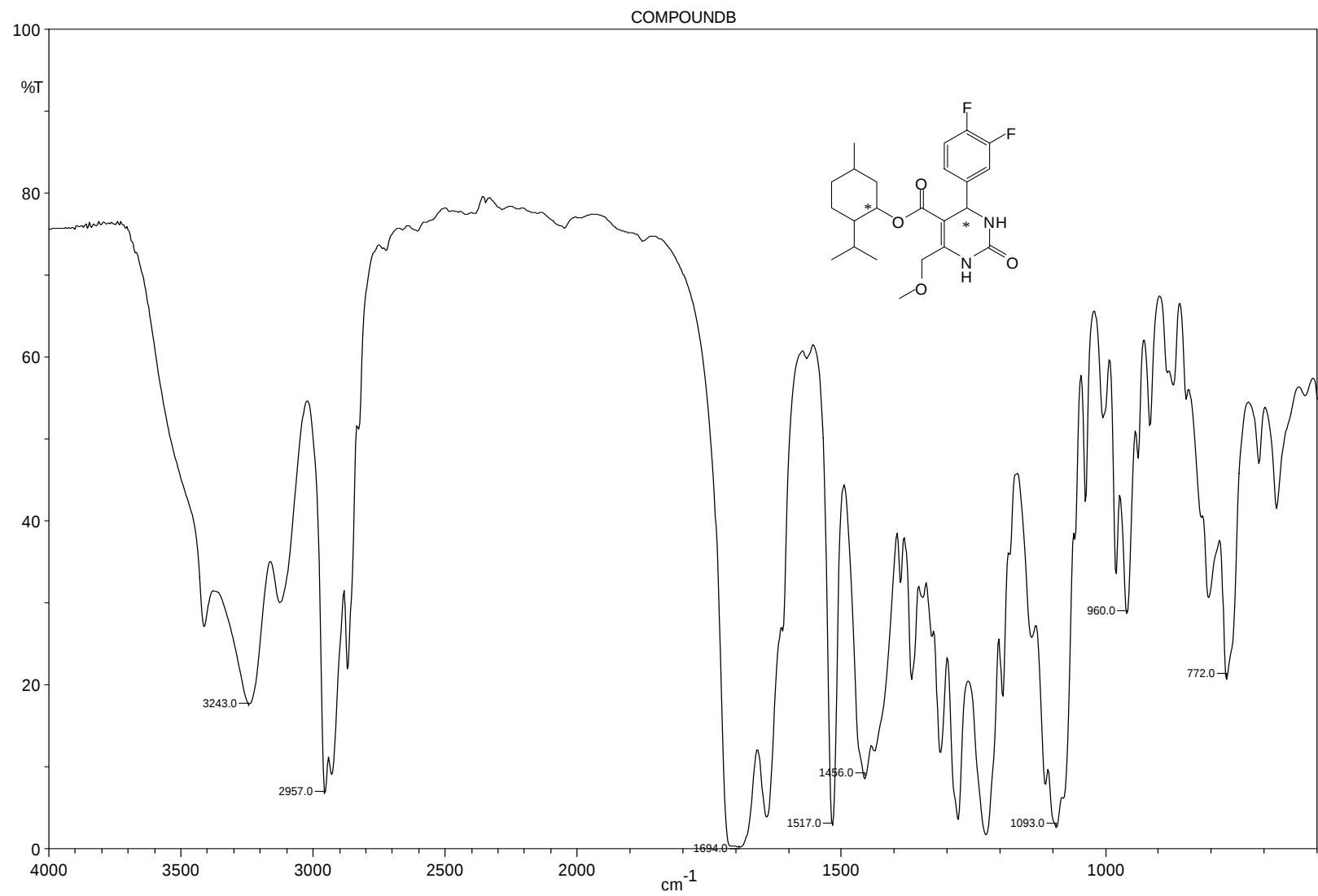
Spectrum

Line#:1 R.Time:0.300(Scan#:13)
MassPeaks:53 BasePeak:45.05(225458)
RawMode:Single 0.300(13)
BG Mode:None



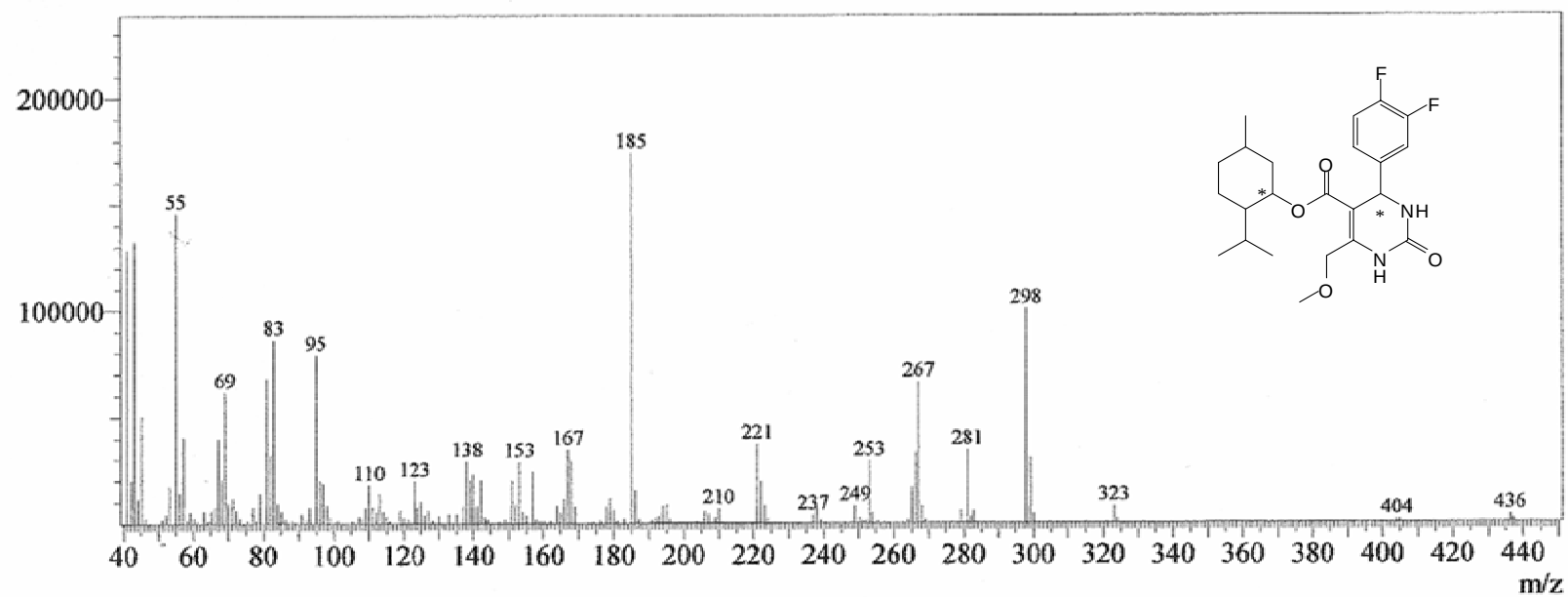


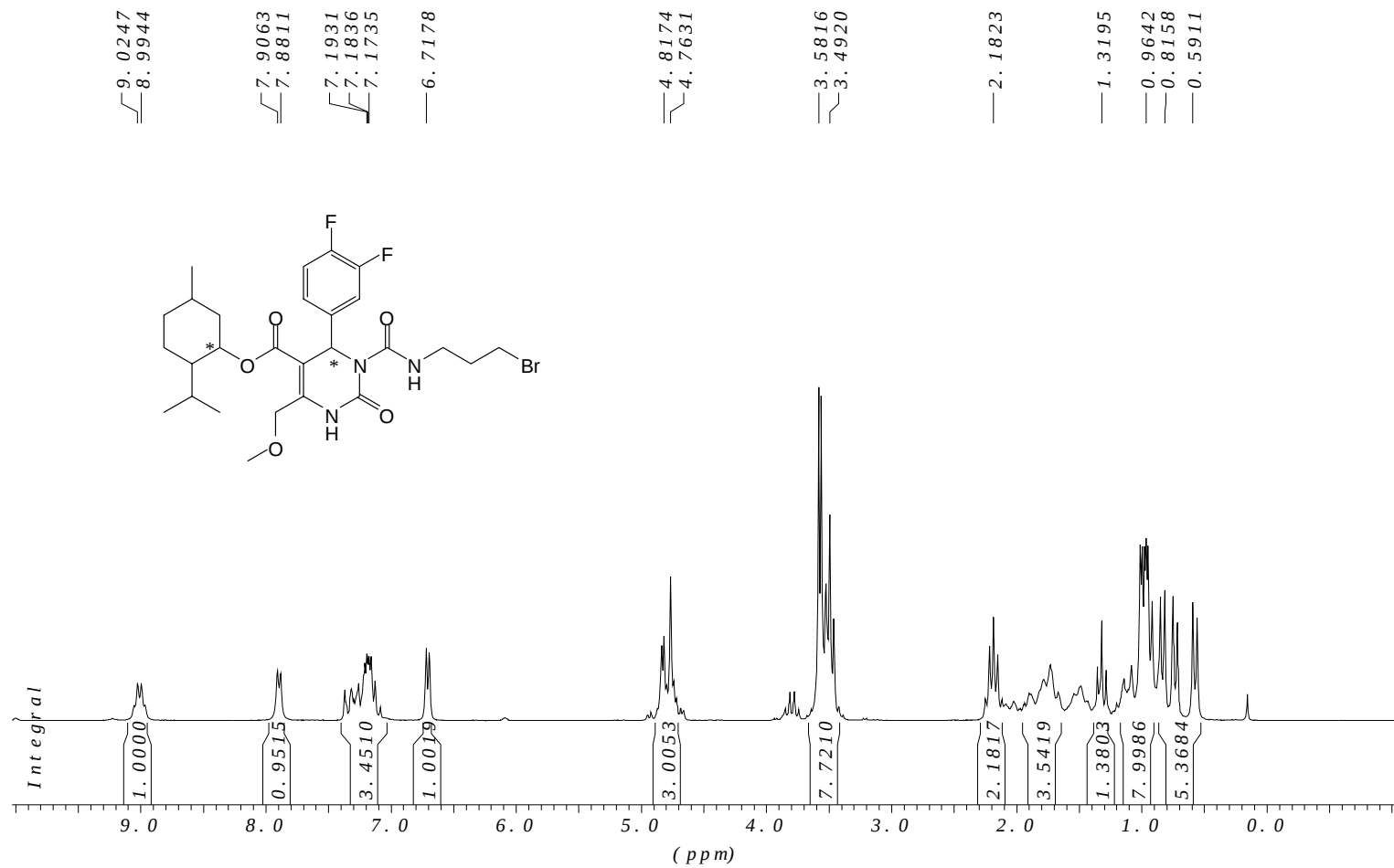


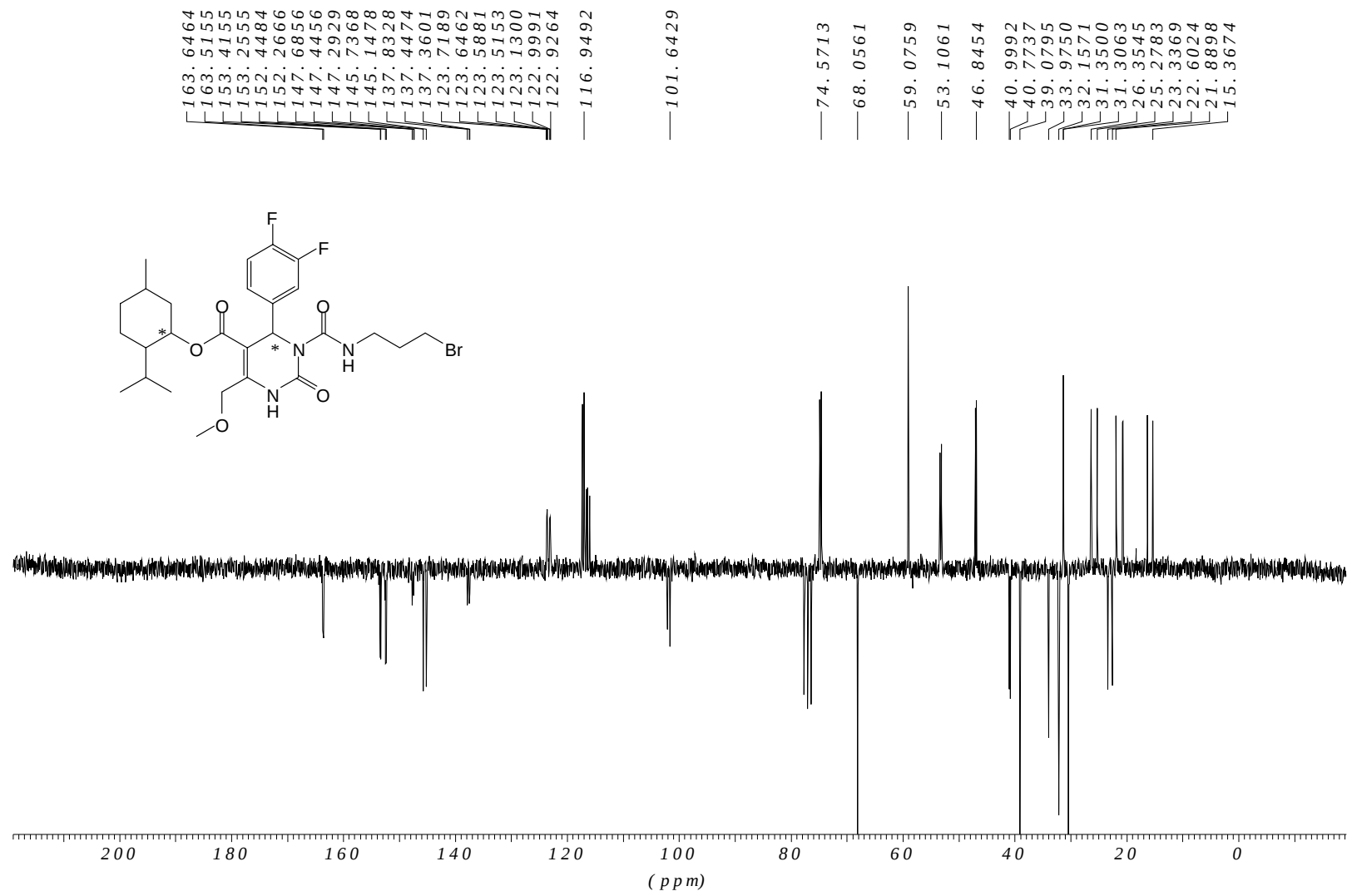


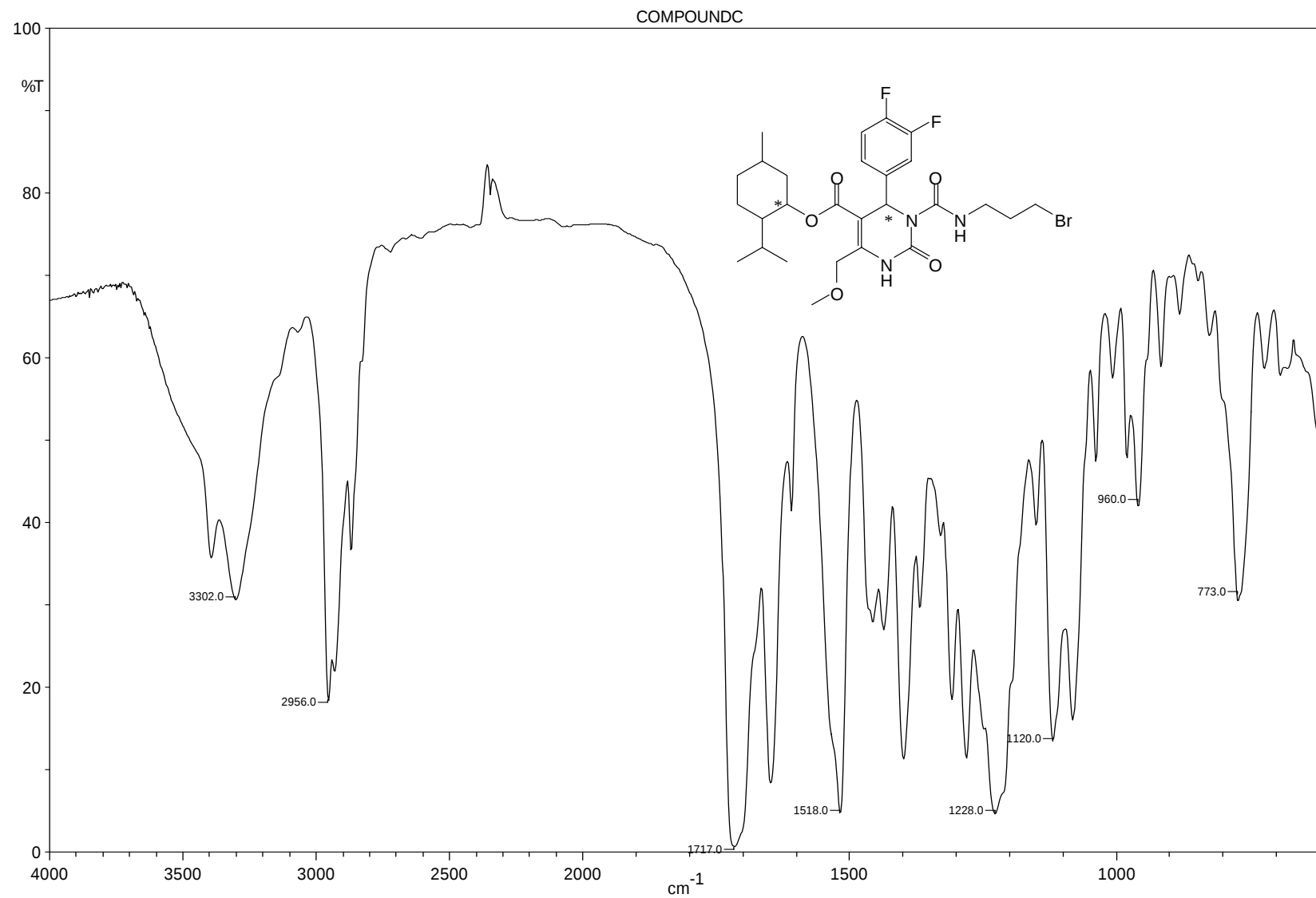
Spectrum

Line#:1 R.Time:8.117(Scan#:951)
MassPeaks:150 BasePeak:184.95(174222)
RawMode:Single 8.117(951)
BG Mode:None



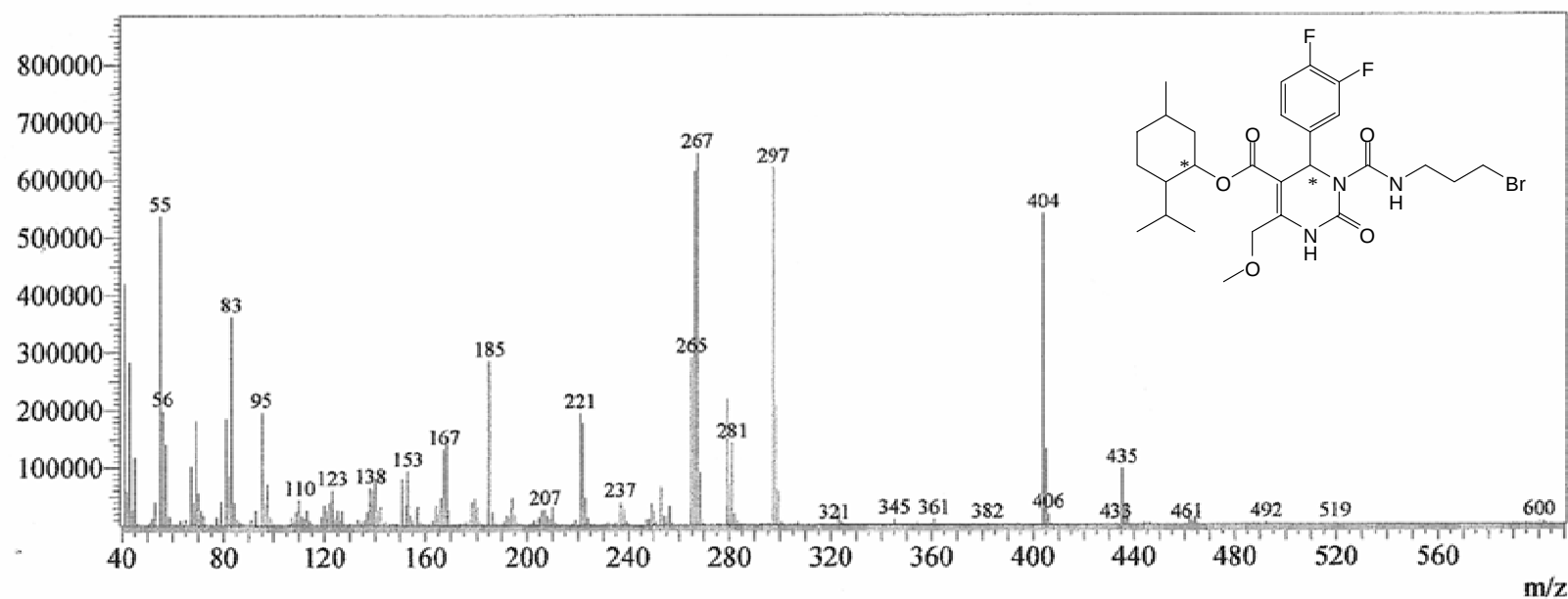


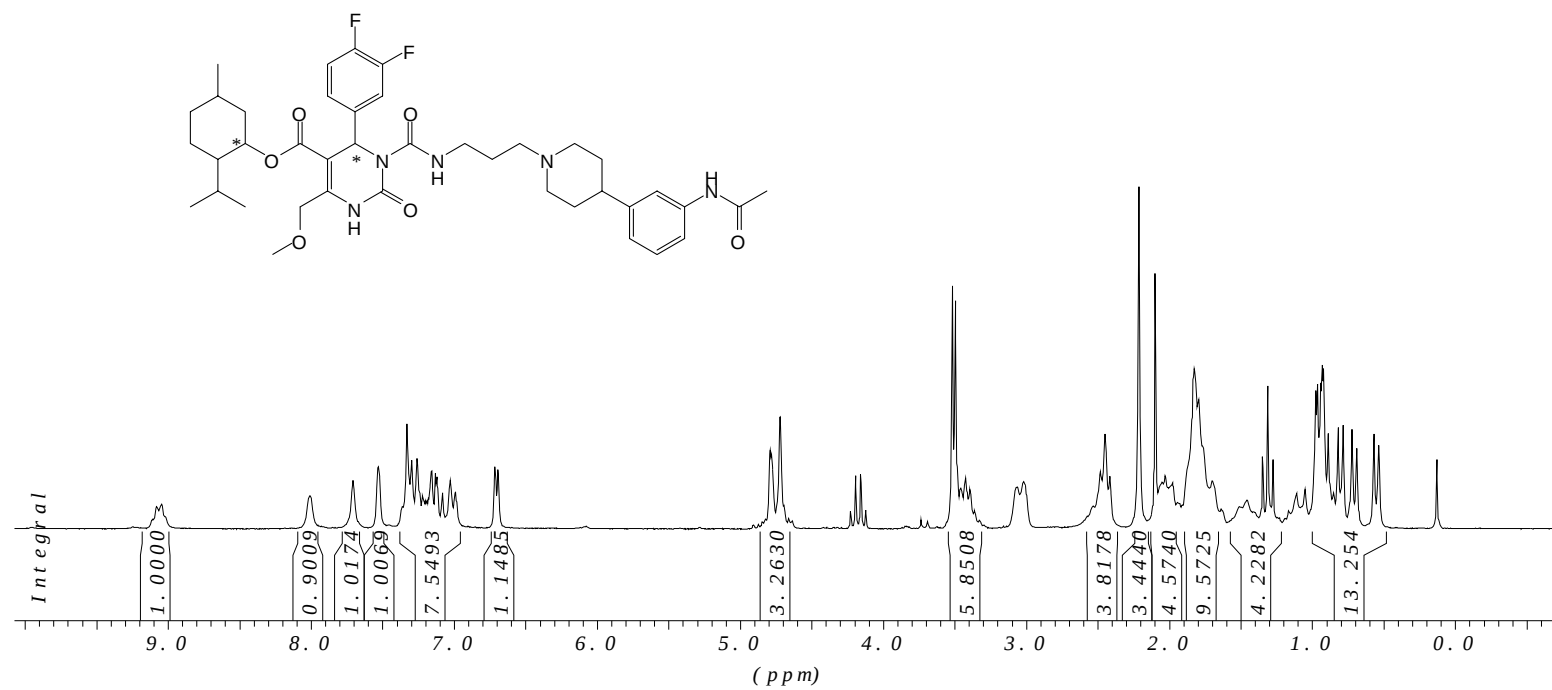


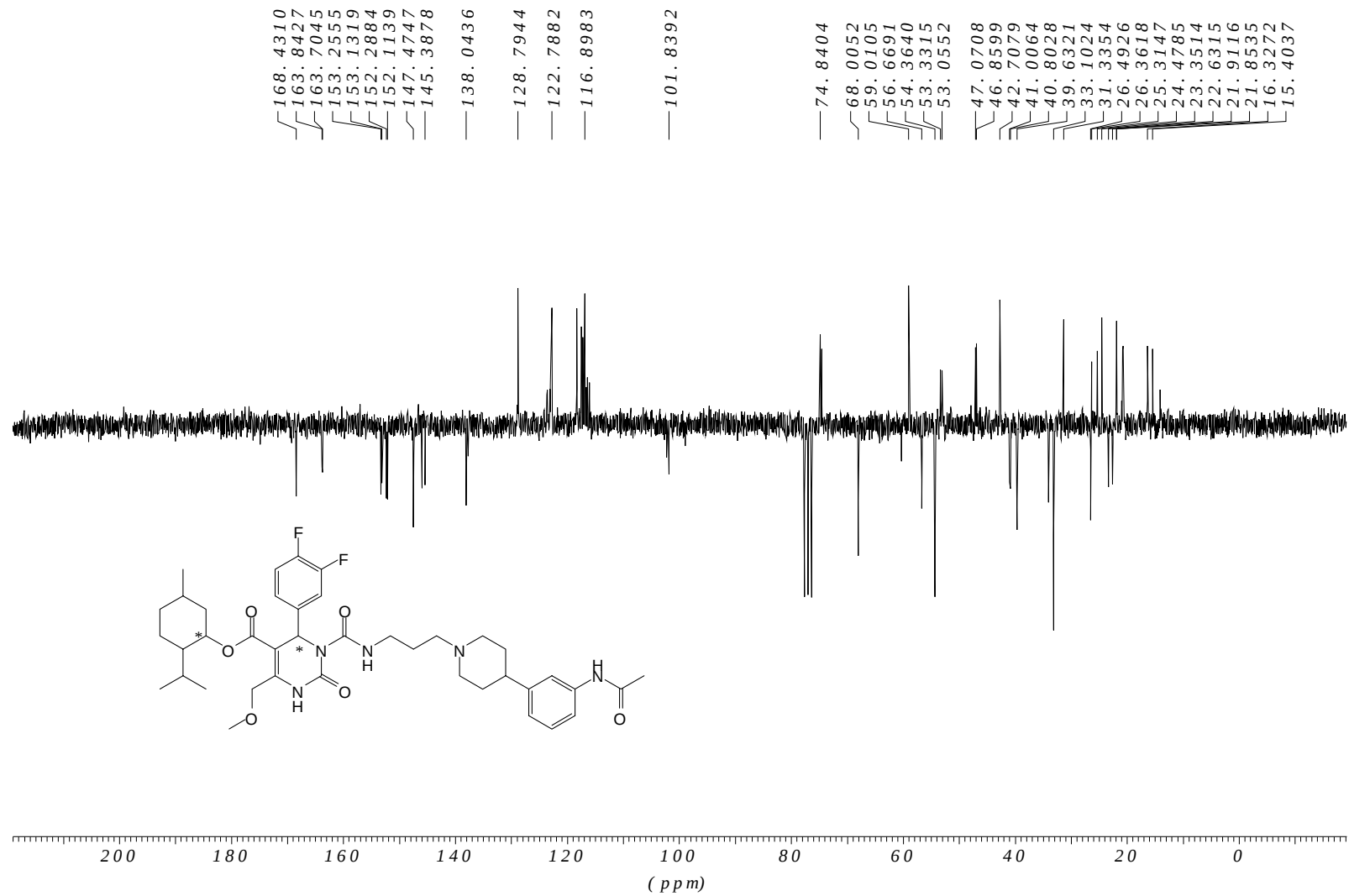


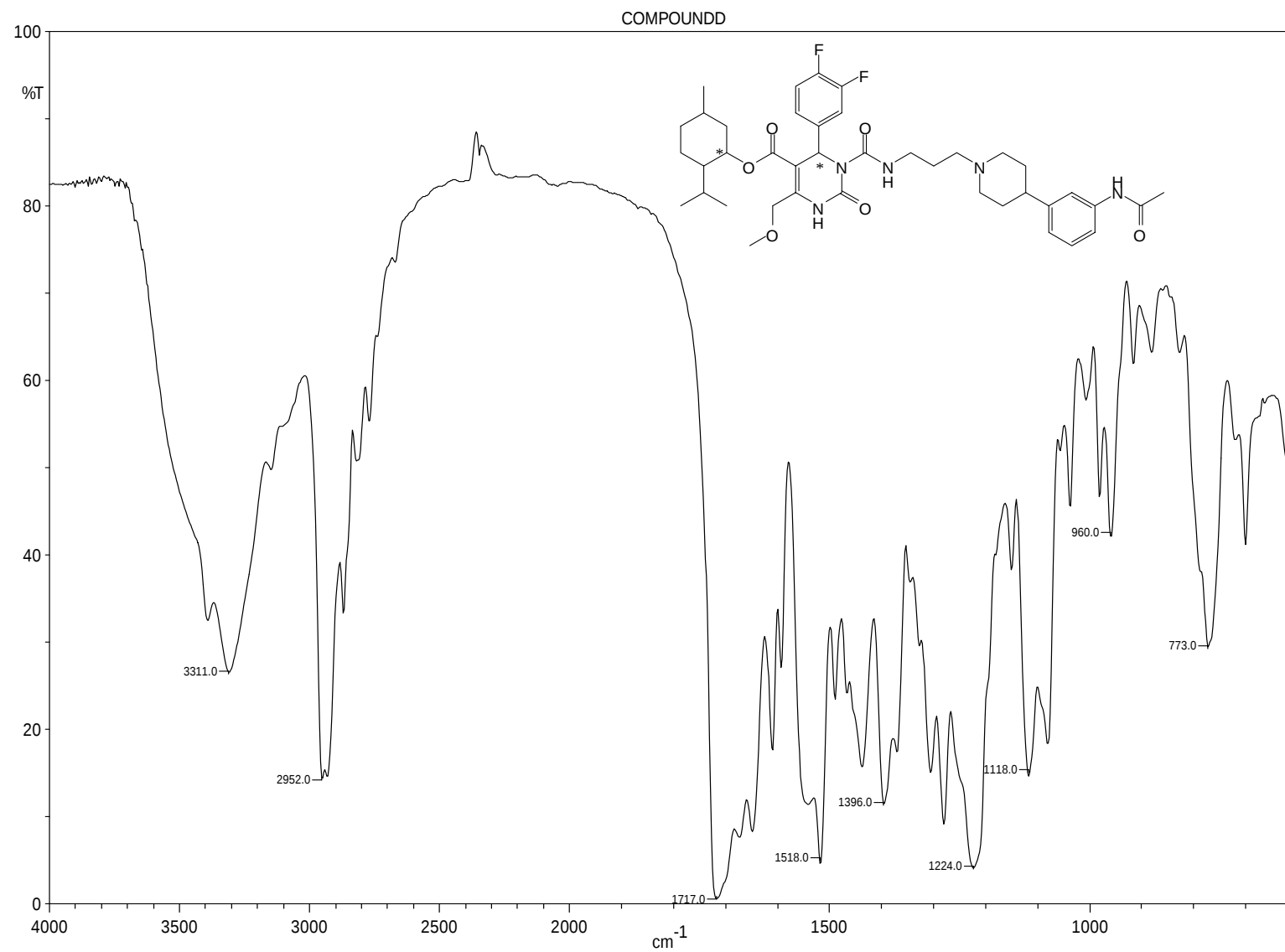
Spectrum

Line#:1 R.Time:10.075(Scan#:1186)
MassPeaks:238 BasePeak:267.05(646590)
RawMode:Single 10.075(1186)
BG Mode:None



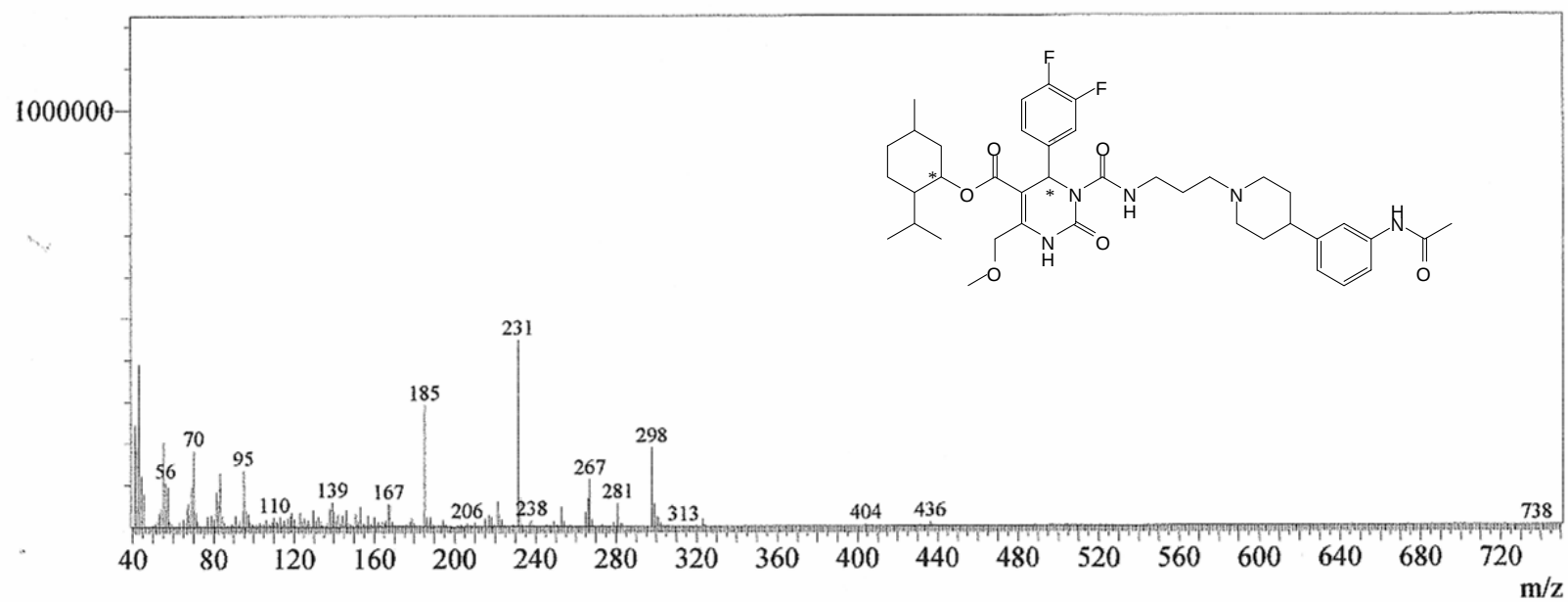






Spectrum

Line#:1 R.Time:12.067(Scan#:1425)
MassPeaks:221 BasePeak:231.10(447445)
RawMode:Single 12.067(1425)
BG Mode:None



LEBENS LAUF

Name: Davidova
Vorname: Ema
Geburtsdatum: 20.Mai 1981
Geburtsort: Prag
Staatsangehörigkeit: Österreich
Eltern: Milan David (Zootechniker)
Cecilie Davidova geb. Petraskova (Glasgraveurin)

Ausbildung:

Sept. 1987 – Juni 1989	Volksschule, Slany, CZ
Sept. 1989 – Juni 1990	Volksschule, Traiskirchen
Sept. 1990 – Juni 1992	Volksschule, Wien
Sept. 1992 – Juni 1996	Bundesgymnasium, Wien
Sept. 1996 – Mai 2001	Oberstufenrealgymnasium f. Leistungssportler (5 jähr. Schulversuch mit Maturaabschluß)
Okt. 2001 – Nov.2007	Studium der Pharmazie, Universität Wien

Berufserfahrung:

2000 – 2001	Kundenberatung, Wr. Spar-und Kreditinstitut, Wien
2002	Ferialpraktikum, Baxter AG, Wien
2003 – 2005	Ferialpraktikum, Apotheke z. Austria, Wien
2003 – 2005	Kundenberatung, Eybl GmbH, Wien
Seit 2006	Sonnenapotheke, Wien

Wien, Oktober 2008