



universität
wien

DIPLOMARBEIT

Titel der Diplomarbeit

„Synthese von bicyclischen GABA-Analoga mit
angulärer Carboxylgruppe“

verfasst von

Sabine Hartenberger

angestrebter akademischer Grad

Magistra der Pharmazie (Mag.pharm.)

Wien, 2014

Studienkennzahl lt. Studienblatt:

A 449

Studienrichtung lt. Studienblatt:

Diplomstudium Pharmazie

Betreut von:

Ao. Univ.-Prof. Mag. pharm. Dr. Ernst Urban

DANKSAGUNG

Die vorliegende Arbeit wurde am Department für Pharmazeutische Chemie der Universität Wien im Zeitraum von September 2012 bis Februar 2013 unter der Aufsicht von Ao. Univ.-Prof. Mag. pharm. Dr. Ernst Urban durchgeführt.

An dieser Stelle danke ich Herrn Prof. Dr. Ernst Urban für die interessante Themenstellung, seine ausgezeichnete Betreuung und für sein großes Vertrauen, welches ich im Zuge der Diplomarbeit und darüber hinaus genießen durfte!

Es war mir stets eine große Freude mich mit Herrn Prof. Urban über die Arbeit und andere Themen - die Pharmazie betreffend - auszutauschen!

Herzlicher Dank für die zahllosen und kompetenten Hilfestellungen gilt auch meinem Co-Betreuer Herrn DI (FH) Michael Sonntagbauer, der auch im Labor für ein sehr angenehmes Klima gesorgt hat!

Weiterer Dank gilt Herrn Dr. Bodo Lachmann, der mich auf seinem Spezialgebiet – der Reduktiven Aminierung – sehr hilfreich unterstützen konnte!

Vielen Dank auch an Frau Ing. Claudia Raming, die mich bei den NMR-Messungen unterstützt und dafür gesorgt hat, dass alle benötigten Chemikalien verfügbar waren!

Besonderen Dank möchte ich hiermit auch meiner Familie, insbesondere meinen Eltern aussprechen, ohne deren Unterstützung es mir nicht möglich gewesen wäre, dieses Studium abzuschließen!

Ferner bedanke ich mich herzlich bei meinen Freunden und Freundinnen für ihre Unterstützung! Es erfüllt mich mit großer Freude und tiefer Dankbarkeit auf so einen großartigen Freundeskreis blicken zu dürfen. Vielen Dank Friedrich, Ingrid, Wolfgang, Anna, Barbara mit Familie, Sonja mit Familie, Ana Marija, Sabine, Maria, Andrea, Susi und Christine!

Weiters möchte ich mich auch bei all meinen Studienkollegen und Studienkolleginnen für ihre Hilfsbereitschaft und den steten Austausch bedanken! Durch sie war es möglich die Freude am Studium trotz mancher Widrigkeiten nicht zu verlieren!

Den Schluss dieser Danksagung widme ich jenem ganz besonderen Menschen, der mir seit vielen Jahren als unersetzliche Vertrauensperson in allen Belangen und zu jeder Zeit ausnahmslos zur Seite stand, der mich sowohl fachlich als auch persönlich mit unerschütterlicher Geduld unterstützte, und ohne den ich dieses Studium niemals geschafft hätte! Dieser Dank gilt meinem Freund Thomas, den ich sehr schätze und liebe!

ABKÜRZUNGEN

abs.	absolutiert
AcOH conc.	konzentrierte Essigsäure
BA	Benzylamin
br s	breites Singulett
Brine	gesättigte NaCl-Lsg.
CDCl ₃	deuteriertes Chloroform
(COCl) ₂	Oxalylchlorid
COSY	Correlated Spectroscopy
Cq	quartärer Kohlenstoff
d	Dublett
DC	Dünnschichtchromatographie
DCM	Dichlormethan
dd	dublettisches Dublett
DMF	N,N-Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
EtOAc	Ethylacetat
EtOH	Ethanol
Et ₂ O	Diethylether
FM	Fließmittel
FP	Schmelzpunkt
H-arom	H an Aromaten
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Coherence
HRMS	High Resolution Mass Spectrometry
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence

J	Kopplungskonstante
Lsg.	Lösung
m	Multiplett
Me	Methyl
MeOH	Methanol
MeSO ₂ Cl	Methansulfonsäurechlorid
NaCl-Lsg. ges.	Natriumchloridlösung gesättigt
NaCNBH ₃	Natriumcyanoborhydrid
NaOH	Natriumhydroxid
Na ₂ SO ₄	Natriumsulfat
NH ₃	Ammoniak
NH ₄ Cl	Ammoniumchlorid
NOE	Nuclear Overhauser Effect
NOESY	Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy
Pd/C 10%	Palladium auf Aktivkohle 10%
PE	Petrolether
PG	Protective group / Schutzgruppe
PhMgBr	Phenylmagnesiumbromid
ppm	parts per million
RT	Raumtemperatur
TEA	Triethylamin
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Tetramethylsilan
4-DMAP	4-(Dimethylamino)-pyridin
δ	chemische Verschiebung

1. EINLEITUNG.....	9
1.1. Vorwort ^{1, 2, 3}	9
1.2. Grundlagen der neuronalen Signalübertragung ^{1, 2, 4, 5}	11
1.3. Gestörtes Gleichgewicht exzitatorischer und inhibitorischer Neurotransmitter bei der Epilepsie ^{3, 6}	13
1.4. Glutamat und GABA – Bedeutung und Biosynthese ^{3, 4}	13
1.5. Historischer Rückblick der antikonvulsiven Pharmakotherapie ³	15
1.6. Angriffspunkte in der Therapie ^{2, 3, 6}	15
2. EIGENE UNTERSUCHUNGEN.....	19
2.1. Aufgabenstellung	19
2.2. Reaktionsschemen	20
2.2.1. Synthesekonzept zur Herstellung der Zielverbindungen A.....	20
2.2.2. Synthesekonzept zur Herstellung der Zielverbindungen B.....	21
2.2.3. Potenzielle Verfahren zum Anbringen der Seitenkette an 6, bzw. 11 (siehe Schema 3, a. b.) bzw. direkte Synthese von Verbindungen A, bzw. B via Reaktion von 2, bzw. 8 mit geeigneten Aminen (siehe Schema 3, c.).....	22
2.3. Darstellungen der Synthesen	23
2.3.1. Darstellung von Ethyl-1-benzyl-octahydrochinolin-4a(2H)-carboxylat (17) ⁸	23
2.3.1.1. Darstellung von Methyl-2-oxo-1-(3-oxopropyl)cyclo-hexancarboxylat (2) ⁸	24
2.3.1.2. Darstellung von Methyl-1-[(3Z)-3-(benzylamino)propyl]-2-oxocyclohexancarboxylat (4) und Methyl-1-[(2E)-3-(benzylamino)prop-2-en-1-yl]-2-oxocyclohexancarboxylat (3)	25
2.3.1.3. Darstellung von Methyl-(4aR,8aS)-1-benzyl-octahydrochinolin-4a(2H)-carboxylat (5)	25
2.3.1.4. Modifizierung der Synthesevorschrift zur Realisierung von Methyl-(4aR,8aS)-1- benzyl-octahydrochinolin-4a(2H)-carboxylat (5)	26
2.3.2. Darstellung von 1,1'-(4-[[Dihydroxy(methyl)-l-4-sulfanyl]oxy]but-1-en-1,1-diyl)dibenzol (23) ¹²	27
2.3.3. Darstellung von 4,4-Diphenylbut-3-en-1-amin (27) bzw. 4,4-Diphenylbut-3-en-1- ylmethansulfonat (26) ¹²	28
2.3.4. Darstellung von 3,3-Diphenylpropanal (29) ¹¹	29
2.3.5. Darstellung von Methyl-(4aR,8aS)-octahydrochinolin-4a(2H)-carboxylat (6)	29
2.3.6. Darstellung von Methyl-1-(3,3-diphenylpropyl)octahydrochinolin-4a(2H)-carboxylat (32)	30
3. EXPERIMENTELLER TEIL	32
3.1. Allgemeines.....	32
3.1.1. Chemikalien	32
3.1.2. Analysen	32
3.1.3. Reaktionen unter Inertgas	32

3.2. Synthesen	33
3.2.1. Synthese von Methyl-2-oxo-1-(3-oxopropyl)cyclohexancarboxylat (2)	33
3.2.2. Synthese von Methyl-(4aR, 8aS)-1-benzyl-octahydrochinolin-4a(2H)-carboxylat (5)	34
3.2.3. Synthese von Methyl-1-(3,3-diphenylpropyl)octahydrochinolin-4a(2H)-carboxylat (32)	35
3.2.4. Synthese von 3,3-Diphenylpropanal (29)	37
3.2.5. Synthese von 4,4-Diphenylbutan-1,4-diol (25)	38
3.2.6. Synthese von 4,4-Diphenylbut-3-en-1-ylmethansulfonat (26)	38
3.2.7. Synthese von 5,5-Diphenylpentan-1,5-diol (21)	39
3.2.8. Synthese von 5,5-Diphenylpent-4-enylmethansulfonat (23)	40
 4. LITERATUR	 41
 5. ABBILDUNGSVERZEICHNIS	 42
 6. ANHANG	 43

1. EINLEITUNG

1.1. Vorwort^{1, 2, 3}

„Alles Leben gründet auf Chemie, und alle Lebewesen sind aus chemischen Verbindungen aufgebaut.“¹

Bereits aus diesem Zitat geht hervor, welche große Bedeutung der pharmazeutischen Chemie und ihrer Wirkstoffentwicklung zukommt. In keinem anderen wissenschaftlichen Bereich kommt man näher an eine realistische Umsetzung heran, einen passenden Wirkstoff zu entwickeln, als in dieser. Nicht nur die Synthese neuer Verbindungen, sondern auch deren Identifizierung durch NMR, Massenspektrometrie und andere dementsprechende Verfahren sind spezielle Disziplinen, durch die es möglich wird, Wirkstoffe exakt einem Target anzupassen.

Erst durch das chemische Verständnis und dank der organischen, chemischen Synthese ist es heute nicht nur möglich, sehr gute Wirkungen der Arzneistoffe zu erreichen, sondern auch spezielle Nebenwirkungen zu reduzieren, bzw. abzuschwächen.

In der Zeit als aktive Mitarbeiterin im sozialpädagogischen Bereich wurde mir in der Arbeit mit Menschen mit besonderen Bedürfnissen immer mehr bewusst, wie hoch der Bedarf einer adäquaten und individuellen Medikation ist. Dies betrifft eine große Palette an Arzneimitteln, die zur Behandlung unterschiedlichster Krankheitsbilder eingesetzt werden.

Ein Krankheitsbild - auf dessen Augenmerk sich auch diese Diplomarbeit richtet - sind die Epilepsien. Dabei handelt es sich um chronische Erkrankungen, bei denen es zu spontanen, wiederholten Krampfanfällen kommt und für deren Manifestation es meist keinen erkennbaren Anlass gibt. Diese Anfälle, deren Entstehung im Kapitel 1.2 *Grundlagen der neuronalen Signalübertragung* genauer beschrieben werden, manifestieren sich in unterschiedlichster Form. Sie sind nicht nur das wesentliche Kennzeichen dieser Krankheit,² sondern auch die große Gefahr für Verletzungen, sowie das offensichtliche Kriterium für die Einschränkung der Lebensqualität. Um die Mannigfaltigkeit der epileptischen Anfälle annähernd nachvollziehen zu können, ist nachstehend ein kurzer Ausschnitt der unterschiedlichen Anfallsarten angeführt. Bedeutend ist auch die Tatsache, dass der Anfallstyp wesentlich die Auswahl der Antikonvulsiva im Zuge einer Therapie bestimmt, um einen Therapieerfolg zu gewährleisten.

Eine vereinfachte Klassifikation der Epilepsieformen unterscheidet die fokalen (überschießende synchrone Entladungen sind auf den Ursprungsort beschränkt) und die generalisierten (epileptische Entladungen betreffen weite Gebiete beider Hemisphären) Anfälle, welche ihrerseits noch in viele Unterformen eingeteilt werden. Um nur einige hier zu nennen, gibt es den einfachen fokalen Anfall ohne Bewusstseinsverlust, den komplexen fokalen Anfall - welcher als psychomotorischer Anfall mit Bewusstseinsverlust gekennzeichnet ist - oder den Petit-mal-Anfall, der ferner noch unterteilt wird in Absancen, Blick-Nick-Salaam-Anfälle, klonische Anfälle, tonische Anfälle, myoklonische astatische oder myoklonische Anfälle. Letztere bezeichnet man auch als Impulsiv-petit-mal-Anfälle.² Ein epileptischer Anfall kann sich in einigen Fällen auch zu einem Status epilepticus entwickeln, der als gravierender, medizinischer Notfall zu betrachten ist, da er nicht selten einen tödlichen Verlauf nimmt.

An dieser Stelle möchte ich auf eine Form, den juvenilen, myoklonischen Anfall (Impulsiv-Petit-mal) - der zu den generalisierten Anfällen gehört - genauer eingehen. Dieser äußert sich bei jugendlichen Betroffenen häufig morgens nach dem Aufstehen und bei Übermüdung (Schlafentzug ist die häufigste Ursache von Rezidiven) durch symmetrische Zuckungen der Hände und Arme, wie man es bei elektrischen Schlägen auch beobachten kann. Typischerweise werden dabei die Arme ruckartig in die Höhe geworfen und die Finger gespreizt. Die Beine können einknicken, der Patient befindet sich dabei in akuter Sturzgefahr und es kommt im Zuge dessen auch oftmals zum Bewusstseinsverlust.²

Ebenso erwähnenswert sind Absancen, die sich beispielsweise so zeigen, dass Kinder ca. 20 s in völlig geistiger Abwesenheit mit stierem Blick und „Schreibpause“ beim Diktat reagieren und über keine exakte postiktale Erinnerung verfügen.³

Ursachen für Epilepsien können eine genetische Prädisposition oder eine erworbene Hirnschädigung sein³ und durch diverse Noxen – wie beispielsweise rascher Fieberanstieg, Hyperventilation (ändert die extrazelluläre Ionenkonzentration und erhöht den pH-Wert)³, Flackerlicht, Streifenmuster oder aber auch durch einige Pharmaka wie Chloroquin (Malaria-mittel), Enfluran (Narkotikum), Lithium (Antidepressivum) oder Theophyllin (Antiasthmatikum) - ausgelöst werden. (aus dem Pharmakologieskript).

Epilepsien gehören mit einer Prävalenz von 0,5 - 1 % und einer mittleren Krankheitsdauer von 12,5 – 25 Jahren zu den häufigsten Erkrankungen des zentralen Nervensystems. Ein einziger Anfall im Laufe des Lebens tritt jedoch bei einem wesentlich höheren Anteil der Bevölkerung auf (ca. 5%). Gibt es jedoch keine weiteren Hinweise auf eine bestehende Epilepsie, resultiert im Falle eines einzigen Anfalls keine Notwendigkeit einer antikonvulsiven Therapie,³ es sei denn, es besteht der Verdacht einer idiopathischen Epilepsie (z.B. bei genetischer Disposition). In diesem Fall wäre eine Behandlung in Erwägung zu ziehen. In der Regel wird eine medikamentöse Therapie erst nach dem zweiten oder sogar dritten epileptischen Anfall initiiert.²

Sowohl für Kinder, als auch für Erwachsene, ist der Bedarf an Arzneistoffen zur Behandlung besagter neurologischer Krankheit längst nicht abgedeckt. Leider kommt es nach wie vor gerade in dieser Medikamentengruppe zu Nebenwirkungen, die das Alltagsleben stark beeinträchtigen. Durch die Gabe von Antiepileptika kann man immer wieder unerwünschte Wirkungen, wie erhöhte Aggression, Antriebslosigkeit, Orientierungslosigkeit, Häufung der Anfälle oder ähnliches bei den Patienten beobachten.¹⁶ Daher ist es von besonderer Bedeutung auf diesem Gebiet weitere Forschung zu betreiben. Im Kapitel 1.5 *Historischer Rückblick der antikonvulsiven Pharmakotherapie* wird ebenso ersichtlich, dass eine Weiterentwicklung dieser Arzneistoffgruppe von großer Bedeutung ist.

Diese Diplomarbeit befasst sich einleitend mit den Grundlagen der Entstehung von Epilepsie und als Hauptteil mit den Versuchen, neue GABA-Analoga-Strukturen - die zur Weiterentwicklung neuer Antikonvulsiva dienlich sein sollen – synthetisch herzustellen.

1.2. Grundlagen der neuronalen Signalübertragung^{1, 2, 4, 5}

Alleine im Gehirn bilden über 100 Milliarden Nervenzellen – die sogenannten Neuronen - ein präzise verschaltetes Netzwerk, welches uns erlaubt, all unsere Aktivitäten und Leistungen - wie denken, fühlen, arbeiten, spielen, lachen, sporteln, schlafen, entspannen u.v.m. - auszuführen. Das menschliche Nervensystem reguliert unbewusste Körperfunktionen, kontrolliert Bewegungen, vermittelt Wahrnehmung und steuert unser Verhalten. Es ermöglicht auch Erinnerung und Bewusstsein und schafft damit unsere menschliche Identität.²

Trotz des bereits sehr fortgeschrittenen Wissens ist die Wissenschaft weit davon entfernt, dieses komplexe Informationssystem auf molekularer Ebene - weder in allen Einzelheiten, noch in seiner Gesamtheit - zu verstehen. Intensive Forschungsarbeiten der Neurowissenschaft eröffnen aber ständig neue Erkenntnisse über die molekularen Abläufe der neuronalen Signalübertragung.²

Nervenzellen sind die längsten Zellen des menschlichen Körpers. Ihre Fortsätze - die Axone – erreichen Längen zwischen 0,1 mm und mehr als 1 m. Der Zellkörper mit dem Kern trägt kurze Ausläufer – die Dendriten – welche die eingehenden Signale registrieren. Axone übermitteln elektrische Signale über an ihren Enden kolbenförmigen Auftreibungen – den Synapsen – mit denen sie Muskelzellen oder andere Neuronen kontaktieren.¹ Diese kolbenförmigen Auftreibungen - die Endkölbchen – beinhalten die Überträgerstoffe (Neurotransmitter). Den Membrananteil des Endknopfes im Bereich der Kontaktfläche bezeichnet man als präsynaptische Membran und die ihr gegenüberliegende, etwas verdickte Membran, als subsynaptische, bzw. postsynaptische

Membran. Der außerhalb der Kontaktfläche gelegene Membrananteil wird als postsynaptisch bezeichnet. Zwischen präsynaptischer und postsynaptischer Membran besteht eine anatomische Diskontinuität - der synaptische Spalt - und damit eine Barriere für die Erregungsleitung, die nur mittels chemischer Überträgerstoffe, der Neurotransmitter, überwunden werden kann.²

Eine Erregungsübertragung erfolgt nur, wenn in mehreren Synapsen (ca. 10) zugleich oder in einer Synapse durch eine hohe Frequenz ankommender Erregungen eine ausreichende Menge an Überträgersubstanz gequantelt freigesetzt wird (räumliche oder zeitliche Summation). Nervenzellen verfügen auch über einen präsynaptischen Feedback-Mechanismus, über den eine Hemmung, bzw. seltener auch eine Steigerung der Transmitter-Freisetzung geregelt wird. Entsprechend ihrer Wirkung auf das nachgeschaltete Neuron unterscheidet man erregende (exzitatorische) und hemmende (inhibitorische) Synapsen. Die erregenden Synapsen fördern die Auslösung eines Aktionspotenzials, während die hemmenden Synapsen diesem Vorgang entgegenwirken.²

Im Gegensatz zu den intrazellulären Rezeptoren für Signalmoleküle sind die Liganden-regulierten Ionenkanäle ihrer Natur nach immer Membranproteine. Wie für Ionenkanäle üblich, sind sie für den nicht-ATP-abhängigen Transport verschiedener Ionen durch die Membran verantwortlich. Viele Ionenkanäle zeichnen sich dadurch aus, dass ihr Öffnungszustand und damit ihr Substratfluss regulierbar ist. Anders als bei den spannungsgesteuerten Ionenkanälen, die sich in Abhängigkeit vom Membranpotenzial öffnen oder schließen, beruht der Regulationsmechanismus bei den Liganden-regulierten Ionenkanälen – die als Rezeptoren fungieren - darauf, dass die Bindung spezifischer Liganden den Öffnungszustand des Kanals beeinflusst.⁴

Die Wechselwirkung zwischen Neurotransmitter und Rezeptor führt also dazu, dass sich in der postsynaptischen Membran Ionenkanäle öffnen, was gleichermaßen für erregende als auch für hemmende Transmitter und Synapsen gilt. Der wesentliche Unterschied betrifft die Art der Ionenkanäle, die geöffnet werden. Im Falle erregender Synapsen öffnet der Transmitter Natriumkanäle und es kommt durch den Einstrom von Na^+ -Ionen zu einer Depolarisation der postsynaptischen Membran. Die Erregbarkeit des nachfolgenden Neurons wird erhöht, d.h. es entsteht ein exzitatorisches Potenzial (EPSP). Es sei in diesem Zusammenhang daran erinnert, dass die Membran im Ruhezustand an der Innenseite negativ geladen ist. Im Falle hemmender Synapsen öffnet der Transmitter Chlorid- oder Kaliumkanäle. Durch den Einstrom negativ geladener Cl^- -Ionen oder durch den Ausstrom positiv geladener K^+ -Ionen kommt es zu einer Verstärkung der negativen Ladung und somit zur Hyperpolarisation. Es entsteht ein inhibitorisches postsynaptisches Potenzial (IPSP) und die Erregbarkeit des nachfolgenden Neurons wird vermindert.⁵

1.3. Gestörtes Gleichgewicht exzitatorischer und inhibitorischer Neurotransmitter bei der Epilepsie ^{3,6}

Pathophysiologisch betrachtet spielen bei der Epilepsie das Gleichgewicht der exzitatorischen Neurotransmitter Glutamat, Aspartat und Glycin (als NMDA-Rezeptor-Co-Agonist), sowie der inhibitorische Transmitter GABA (γ -Aminobuttersäure) die entscheidende Rolle. Ist das Gleichgewicht zwischen neuronaler Erregung und neuronaler Hemmung im Gehirn gestört, kommt es in sogenannten Schrittmacherzellen zu einer epileptischen Entladung mit anschließender Erregungsausbreitung. Ein epileptischer Anfall entsteht also durch abnorme elektrische Entladungen im Großhirn,³ oder anders gesagt, durch eine gesteigerte Erregbarkeit zentraler, miteinander vernetzter Neuronengruppen, die sich spontan und synchron entladen, was ferner zu einer Senkung der Krampfschwelle führt.⁶ Dabei können Bewusstsein, Motorik, Sensibilität, vegetatives Nervensystem, Denkvorgänge, Erinnerung, Wahrnehmung und Emotionen gestört sein, je nachdem, welches Rindengebiet von der epileptischen Erregung (mit) erfasst wird. Epileptische Anfälle dauern, abgesehen vom Status epilepticus, nur kurz – d.h. wenige Sekunden bis Minuten.³

Ergebnisse der Grundlagenforschung weisen darauf hin, dass es sich bei einem Teil der Epilepsieformen um Ionen-Kanal-Erkrankungen handelt, bei denen verschiedene Subtypen von K^+ -, Na^+ - und Ca^{2+} -Kanälen betroffen sein können.⁶

1.4. Glutamat und GABA – Bedeutung und Biosynthese ^{3,4}

Quantitativ dominieren unter den für das Zentralnervensystem wichtigen Aminen *der* erregende Transmitter Glutamat und *der* hemmende Transmitter Gamma-Aminobuttersäure (GABA). Die Konzentrationen von Glutamat und GABA liegt im Gehirn grob tausendfach höher als die von Noradrenalin und Dopamin,³ und liegt bei 100 mmol/L.⁴

Glutamat ist nicht nur der wichtigste erregende Neurotransmitter im ZNS, sondern dient auch als Vorläufer des hemmenden Neurotransmitters gamma-Aminobutyrat (GABA), der einen eigenen Stoffwechselzyklus – den GABA-Shunt (dt. GABA-Nebenweg) – eingeht.⁴ Glutamat wird aus α -Ketoglutarat oder aus Glutamin gebildet und verfügt über vier postsynaptische Membran-Rezeptoren, jeweils mit zahlreichen Subtypen. Die drei ionotropen Rezeptoren AMPA (α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid), Kainat und NMDA (N-Methyl-D-Aspartat) und der Gq-Protein gekoppelte, metabotrope Glutamatrezeptor. Alle sind nach ihren Prototyp-Agonisten benannt. Es sind AMPA-

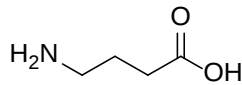
Rezeptoren, durch die Glutamat-Axone im Zentralnervensystem schnelle erregende postsynaptische Potenziale auslösen. Sie öffnen sich nach Aktivierung vor allem für Na^+ - und K^+ -Ionen, sodass die Zellmembran depolarisiert wird. Glutamat wird aus α -Ketoglutarat - einem Glied des Citratcyclus - oder aus Glutamin gebildet. Es kann seine eigene Freisetzung über präsynaptische metabotrope Autorezeptoren hemmen oder steigern.³

GABA wird aus Glutamat unter Katalyse der Glutamat-Decarboxylase synthetisiert. Aus dem wichtigsten erregenden Transmitter entsteht in einem einzigen Schritt der wichtigste hemmende. Die Glutamat-Decarboxylase wird im Zentralnervensystem ausschließlich in GABA-Neuronen exprimiert. Freigesetzte GABA wird inaktiviert, indem es Carrier-vermittelt entweder zurück in die GABA-Axone – neuronaler Uptake - oder in die Gliazellen – glialer uptake - aufgenommen wird. Wiederaufgenommene GABA kann erneut vesikulär gespeichert werden. In den Gliazellen wird es in Glutamin übergeführt und so in die GABAergen Nervenendigungen aufgenommen. Durch Glutaminase wird es zu Glutamat hydrolysiert, und Glutamat wird schließlich wieder zu GABA decarboxyliert. Ebenso wird GABA in den Gliazellen durch GABA-Transaminase zu Succinatsemialdehyd abgebaut, woraus Bernsteinsäure entsteht, welche dann in den Citratzyklus eintritt. Der Abbau von GABA wird durch die Antiepileptika Valproat und Vigabatrin gehemmt. GABA selbst kann seine Freisetzung über präsynaptische Autorezeptoren hemmen.³

Ein Ziel ist auch, weitere Arzneistoffe zu entwickeln, die den glialen (Re)uptake - der über 4 unterschiedliche Transporter-Subtypen (GAT 1-4) abläuft¹⁴ - zu blockieren, um eine Erhöhung der GABA-Konzentration zu erreichen. Durch die Zielmoleküle A bzw. B dieser Diplomarbeit (*siehe 2.1 Aufgabenstellung*) sollte eine spezifische Affinität zu diesem Transportsystem entwickelt werden.³

GABA besitzt zwei Haupttypen von Rezeptoren, nämlich den GABA_A - und den GABA_B -Rezeptor. Der für die Pharmakologie eminent wichtige GABA_A -Rezeptor gehört zu den ligandengesteuerten Ionenkanälen. Er ist ein Cl^- -Kanal. Durch Bindung von GABA an diesen Rezeptor wird der Kanal für Cl^- -Ionen geöffnet, es kommt zur Hyperpolarisation und die Zelle wird durch Erhöhung des Effektes von GABA gehemmt. Als Besonderheit kommt hinzu, dass die synaptische Übertragung dieser Neurotransmitter-Rezeptoren aufgrund ihrer lebenslangen Plastizität (=Wandelbarkeit der synaptischen Übertragung) stärker oder schwächer werden können, ohne dass sich ihre Anzahl ändert. Der GABA_A -Rezeptor verfügt über 5 Untereinheiten, woraus sich eine enorme Zahl von Kombinationsmöglichkeiten ergibt und woran zahlreiche Pharmaka ihre Wirkung entfalten können. So binden beispielsweise Benzodiazepine zwischen der α - und γ -Untereinheit und verstärken dadurch allosterisch GABA-induzierte Cl^- -Ströme, welcher ihr wichtigster molekulare Wirkmechanismus ist. Durch diese Benzodiazepin-Agonisten wird der Rezeptor für GABA empfindlicher.³ Der GABA_B -Rezeptor gehört zu den G-Protein-gekoppelten Rezeptoren, welcher bei Aktivierung über G_i/o die Offenwahrscheinlichkeit

von Ca^{2+} -Kanälen vermindert und von K^{+} -Kanälen erhöht, was ebenso zur Hemmung der Zellen führt.³



γ -Aminobuttersäure

1.5. Historischer Rückblick der antikonvulsiven Pharmakotherapie³

Im Jahr 1857 wurden durch die Anwendung von Bromiden die ersten empirisch bestätigten Therapien zur Anfallsreduktion oder Anfallsfreiheit aufgezeichnet. Bromide werden heute kaum noch eingesetzt. 1912 folgte die bis heute wichtige Einführung des Phenobarbitals als Antikonvulsivum durch den deutschen Neurologen Alfred Hauptmann (1881-1948), nachdem der Hauptmann-Preis der Deutschen Sektion der Internationalen Liga gegen Epilepsie bekannt ist. Welche Umwälzung die beginnende Pharmakotherapie bedeutete, zeigt das Brockhaus-Konversationslexikon von 1908, wo es heißt, dass bei manchen Kranken mit sekundär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen und regelmäßig vorausgehenden Auren die Ausbildung der Konvulsionen „durch feste Umschnürung oberhalb der Stelle, an welcher die Aura zuerst bemerkt wird, verhütet werden kann“.³

1937 wurde das nicht sedierende Analogon von Phenobarbital, das Phenytoin eingeführt, welches bis heute eingesetzt wird. Später folgten die in ihrer Struktur aus dem Phenytoin abgeleiteten Substanzen Trimethadion, Ethosuximid und Mesuximid und das chemisch nicht mehr an Phenytoin erinnernde Carbamazepin. Das derzeit sehr häufig verwendete Valproat, - welches aktuell als das Mittel der ersten Wahl bei generalisierten Anfällen angewendet wird - wurde 1962 eher zufällig entdeckt. Auch bei der Einführung der Benzodiazepine stand die antikonvulsive Wirkung nicht im Vordergrund. Neuere Antikonvulsiva wie Lamotrigin, Gabapentin, Topiramat u.a. fanden erst Ende der 80er Jahre ihren Eingang in die Klinik. Diese Entwicklung beruhte zum Teil auf verbesserte Einsichten in pathophysiologische und neuropharmakologische Grundlagen des Anfallgeschehens.³

1.6. Angriffspunkte in der Therapie^{2, 3, 6}

Antiepileptika sind eine Arzneistoffgruppe, die der symptomatischen Behandlung epileptischer Anfälle dienen, indem sie entweder hemmend auf die Erregbarkeit von Zellen wirken oder die räumliche Ausbreitung der Erregung einschränken, oder beides.

Eine scharfe Trennung in Stoffe, die nur die Erregbarkeit innerhalb eines „epileptischen Herdes“ vermindern, und andere, die nur die räumliche Ausbreitung der Erregung dämpfen, ist nicht möglich.^{3 2} Primäres Ziel der antiepileptischen Therapie ist die Anfallsfreiheit - und das Konzept der Pharmakotherapie besteht darin, selektiv die gestörte Erregbarkeit der Neuronen zu modulieren. Als Targets dienen Ionenkanäle, Transporter und Enzyme, die das gestörte Membranpotenzial stabilisieren und das Missgleichgewicht zwischen exzitatorischen und inhibitorischen Neurotransmittern wieder herstellen.⁶

Die Klassifizierung der Antiepileptika bezieht sich daher auf die bei einem bestimmten Arzneistoff dominierende Wirkung. Vom medizinisch-chemischen Standpunkt aus präsentieren sich die Antiepileptika als strukturell sehr uneinheitlich. Nach ihrem Hauptangriffsort können sie in fünf Gruppen - die im folgenden Absatz kurz beschrieben werden - eingeteilt werden.⁶

- **Inhibitoren spannungsabhängiger Ionenkanäle (Natrium-, Kalium-, Calcium-Kanäle)**

Spannungsabhängige Natrium-, Kalium- und Calciumkanäle sind Angriffspunkte zahlreicher Antiepileptika. Sie vermitteln die Depolarisation der postsynaptischen Neuronen durch den Einstrom von Natrium- und Calciumionen. Durch die Blockade dieser Ionenkanäle gelingt es, die Krampfschwelle anzuheben. Darüber hinaus werden auch Kaliumkanäle, die Freisetzung von Glutamat und die GABA-Aktivität beeinflusst. Die im epileptischen Anfall zu beobachtenden spontanen und synchronen Entladungen von Neuronen werden u.a. mit einer Instabilität des durch spannungsabhängige Ionenkanäle gesteuerten Membranpotenzials begründet.

Eine Blockade der spannungsabhängigen Ionenkanäle erfolgt beispielsweise durch Carbamazepin, Lamotrigin, Oxcarbazepin, Valproinsäure, Topiramat, Phenytoin, Rufinamid, Zonisamid, Lacosamid, Ethosuccinimid, Gabapentin, Mesuximid und Pregabalin.⁶

- **Modulatoren Ligand-gesteuerter Ionenkanäle (GABA_A-, NMDA-Rezeptor-Modulatoren)**

Benzodiazepine, Phenobarbital und Primidon gehören zu den GABA-Rezeptor-Modulatoren und verstärken die GABA-Effekte durch direkte Aktivierung des GABA_A-Rezeptors.

Felbamat, Topiramat und Lamotrigin beruhen zumindest zum Teil auf einem NMDA-Rezeptor-Antagonismus, sodass die erregende Neurotransmission über diesen Rezeptor gehemmt werden kann. Der für Kalium-, Natrium- und Calciumionen durchlässige N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptorkomplex, der beim Ruhepotenzial durch Magnesiumionen verschlossen ist, wird durch erhöhte Glutamatfreisetzung – die über spannungsabhängige Natriumkanäle gesteuert wird – und gleichzeitiger Anwesenheit des Co-Agonisten Glycin

geöffnet, wodurch es zu einem vermehrten Einstrom von Natrium- und Calciumionen kommt.⁶

● Inhibitoren des GABA-Transporters

Der Angriff auf den GABA-Transporter führt zur Erhöhung der GABA-Konzentration im synaptischen Spalt und verstärkt somit die GABA-Wirkung. Tiagabin führt über diesen Weg zur gewünschten Blockade der Wiederaufnahme von GABA über den synaptischen Spalt.⁶

● Inhibitoren der GABA-Transaminase

Auch die Hemmung der GABA-Transaminase erreicht eine Konzentrationserhöhung von GABA im synaptischen Spalt, hierzu wird als wirksamer Arzneistoff Vigabatrin gezählt.⁶

● Antiepileptika mit unbekanntem Wirkmechanismus

In jüngerer Zeit wird ein weiterer Schwerpunkt auf die Protektion der Epileptogenese gesetzt, d.h., vordergründiges Ziel ist es, durch Krampfanfälle entstehende epileptische Entladungen zu hemmen – während Antiepileptika vor allem die Ausbreitung epileptischer Entladungen hemmen sollten.

Levetiracetam und Sultiam sind zwei Wirkstoffe, dessen genauer Wirkmechanismus noch unbekannt ist, welche jedoch eine protektive Wirkung auf die Epileptogenese haben sollen.⁶

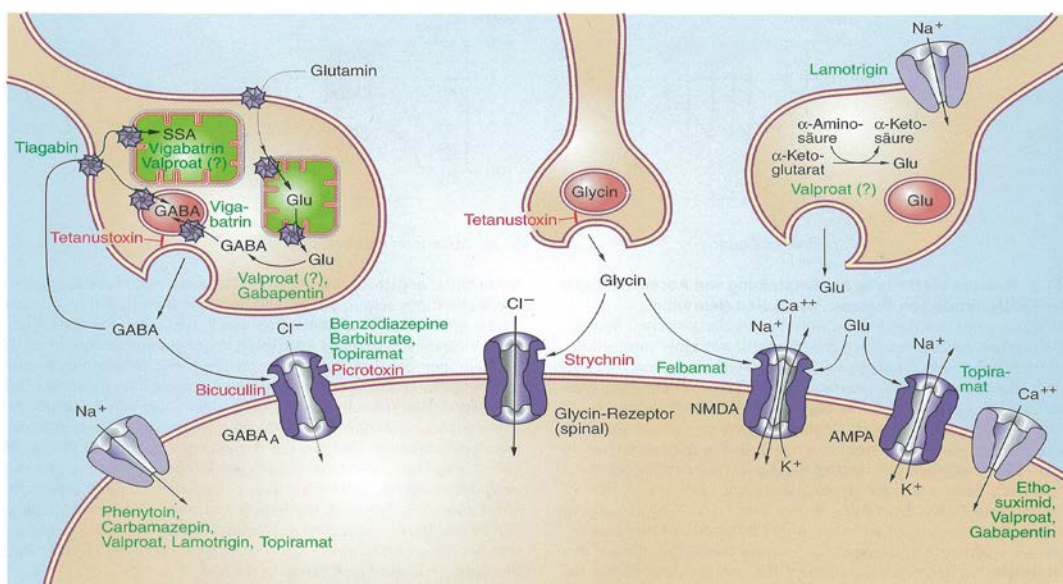
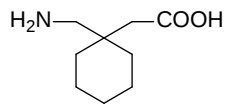
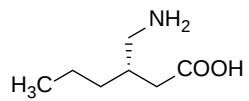


Abb. 1: Wirkmechanismen von Antikonvulsiva und Konvulsiva³

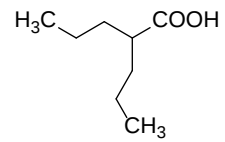
Ein paar ausgewählte Vertreter aus den zuvor angeführten Gruppen chemisch dargestellt, mit den zwei prominenten GABA-Analoga Gabapentin und Pregabalin.^{2, 6}



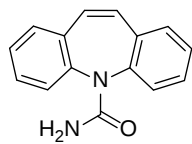
Gabapentin



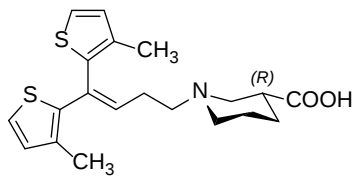
Pregabalin



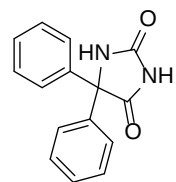
Valproinsäure



Carbamazepin



Tiagabin



Phenytoin

2. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

2.1. Aufgabenstellung

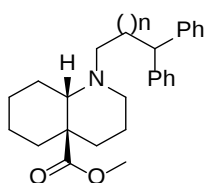
Die Tatsache, dass GABA die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden kann, führte bereits in den 70er Jahren zur Entwicklung von GABA-Analoga.⁷ Die Aufgabe für diese Diplomarbeit war es, sechs Verbindungen mit unterschiedlicher Lipophilie zu synthetisieren - von denen man sich erhoffte, dass sie eine ZNS-Gängigkeit aufweisen - um daraus weitere Derivate, die als GABA-Analoga wirksam werden können, zu synthetisieren. So sollten letztendlich die unten angeführten Zielmoleküle des Typs **A** bzw. **B** hergestellt werden.

Für die Synthese von **A** sollte aus Methyl-2-oxocyclohexancarboxylat (**1**) über ein zweistufiges Verfahren die Verbindung Methyl-(4a*R*,8a*S*)-1-benzyl-octahydrochinolin-4a(2*H*)-carboxylat (**5**) synthetisiert werden und an letzterem die Benzyl-Schutzgruppe entfernt werden. Die dabei resultierende Verbindung **6** - mit nun freier NH-Funktion - sollte im Anschluss mit lipophilen Seitenketten unterschiedlicher Kettenlänge, welche ebenso zu synthetisieren waren - versehen werden, um zu den Zielmolekülen des Typs **A** zu gelangen (siehe Schema 1).

Zur Herstellung der Zielverbindungen **B** sollte ebenfalls Methyl-2-oxocyclohexancarboxylat (**1**) als Ausgangsmaterial fungieren. Aus diesem sollte in einem mehrstufigen Verfahren (siehe Schema 2) die Verbindung Methyl-(3a*R*,7a*S*)-1-benzyl-octahydro-3a*H*-indol-3a-carboxylat (**10**) aufgebaut werden, aus dem nach Abspaltung der Benzyl-Schutzgruppe (ähnlich wie in Schema 1) die Schlüsselverbindung **11** resultiert. Aus dieser sollten schließlich mittels N-Alkylierung die Zielverbindungen des Typs **B** hergestellt werden (siehe Schema 2).

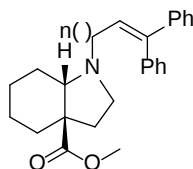
Die Strukturen aller, im Verlauf der vorliegenden Diplomarbeit hergestellten Verbindungen sollten mittels ¹H-NMR, ¹³C-NMR sowie Massenspektrometrie bestätigt werden.

Weiters ist geplant, im Verlauf einer weiterführenden Diplomarbeit, diese und analoge Zielmoleküle mittels in Silico-Methoden auf ihre Affinität zum glialen Reuptake-Transportsystem zu untersuchen. Vorher sollte aber geprüft werden, ob besagte Bicyclen chemisch zugänglich gemacht werden können.



$n = 1 - 3$

Zielmoleküle **A**

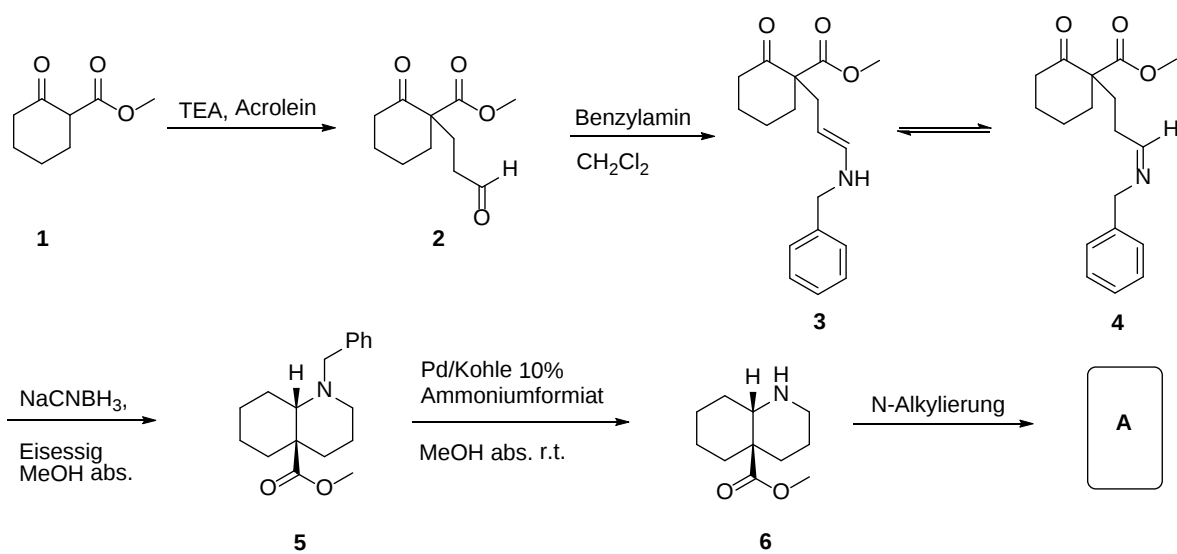


$n = 1 - 3$

Zielmoleküle **B**

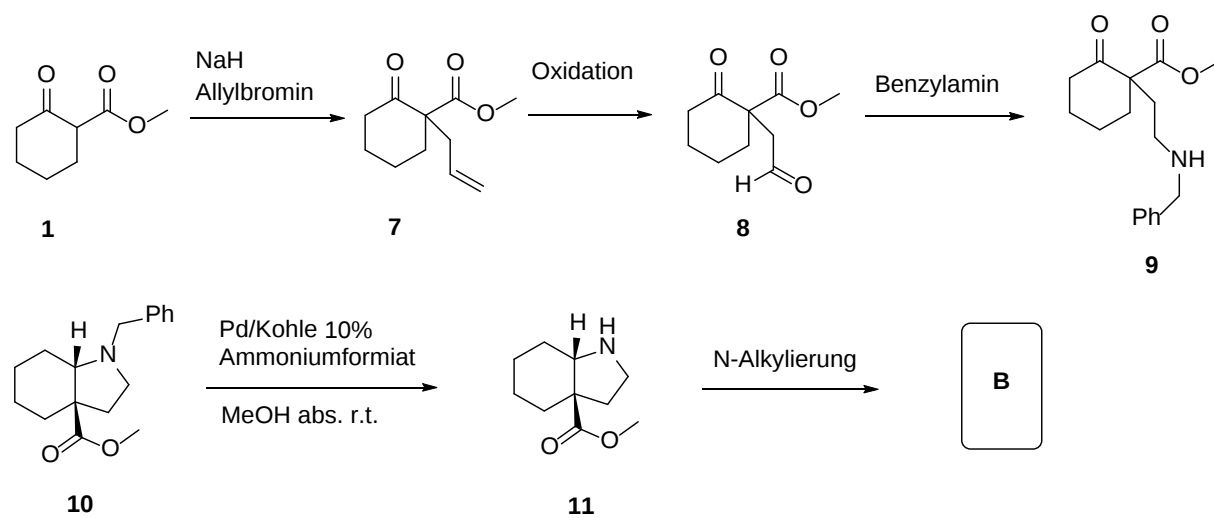
2.2. Reaktionsschemen

2.2.1. Synthesekonzept zur Herstellung der Zielverbindungen A



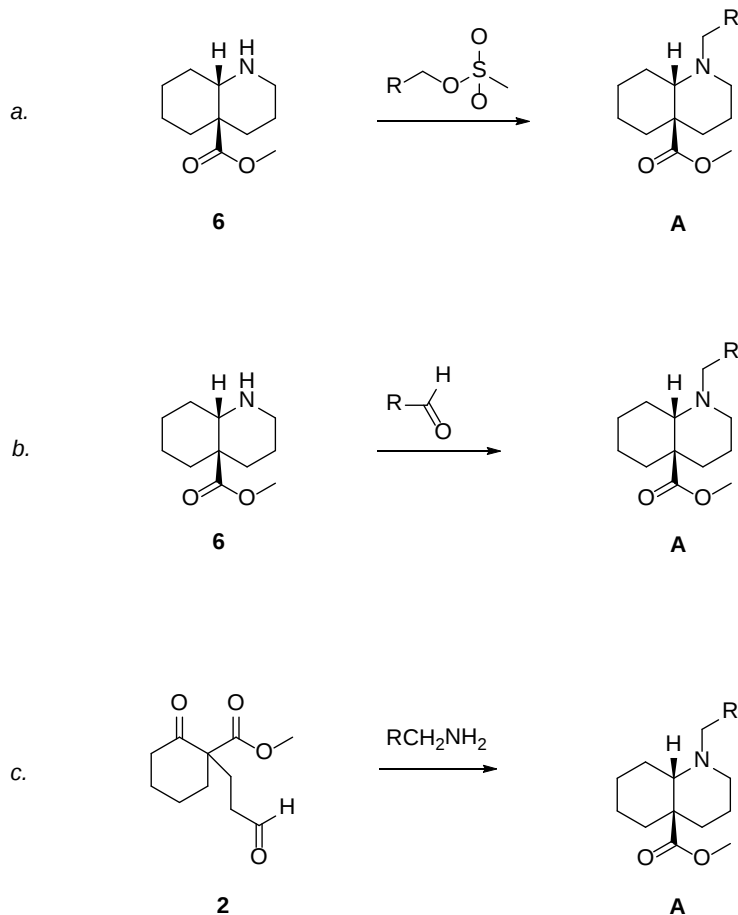
Schema 1

2.2.2. Synthesekonzept zur Herstellung der Zielverbindungen B



Schema 2

2.2.3. Potenzielle Verfahren zum Anbringen der Seitenkette an 6, bzw. 11 (siehe Schema 3, a. b.) bzw. direkte Synthese von Verbindungen A, bzw. B via Reaktion von 2, bzw. 8 mit geeigneten Aminen (siehe Schema 3, c.)



Schema 3

a./b. Potenzielle Verfahren zum Anbringen der Seitenkette an **6** bzw. **11** („N-Alkylierung“)

Zur Einführung der Seitenketten am Stickstoffatom von **6** bzw. **11** erscheint prinzipiell die Reaktion der freien NH-Funktion mit Alkylmethansulfonaten als geeignet (Variante *a.*). Eine Quarternisierung am Stickstoff wurde in vorangegangenen Diplomarbeiten für ähnliche Reaktionen nicht beschrieben. Als Alternative käme die reduktive Aminierung von **6** bzw. **11** mit entsprechend substituierten Aldehyden in Frage (Variante *b.*).

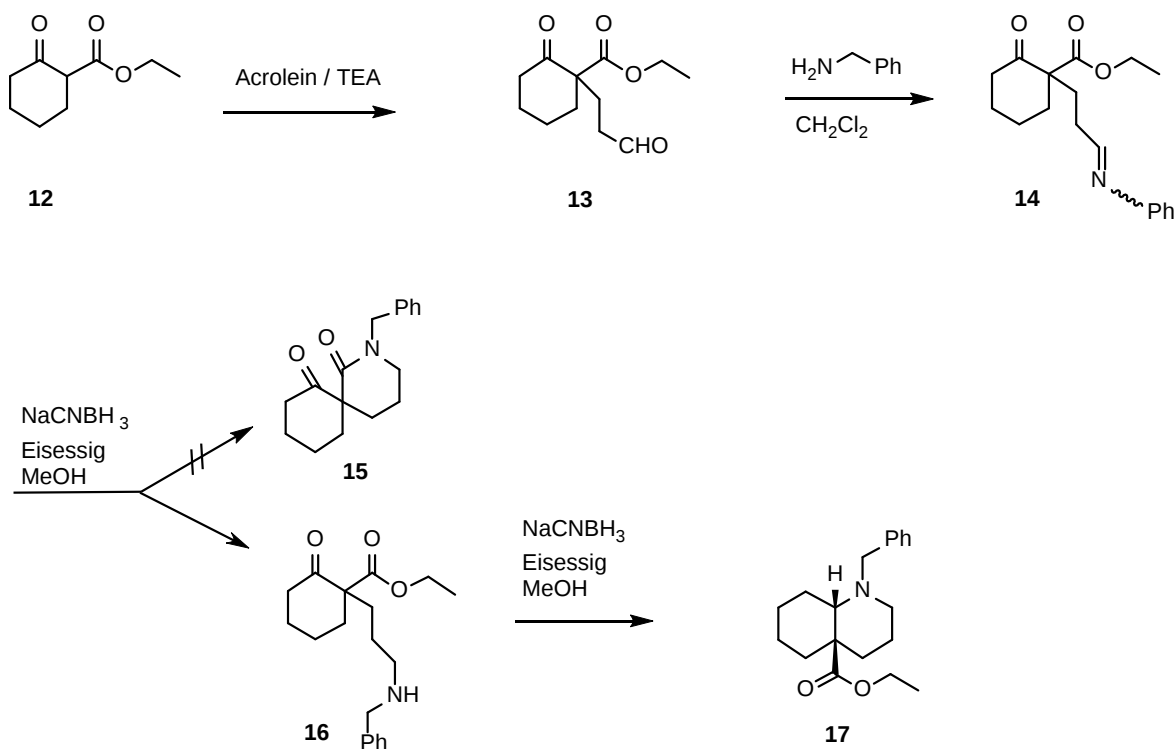
c. Direkte Synthese von Verbindungen **A** (bzw. **B**) via Reaktion von **2** (bzw. **8**) mit geeigneten Aminen

Weiters wäre die Synthese der Zielverbindungen auch auf einem direkteren Weg möglich. Dazu müsste **2** (bzw. **8**) nicht mit Benzylamin, sondern gleich mit dem, die gewünschte N-Alkylfunktion des Endproduktes enthaltenden Amin umgesetzt werden (Variante c.). Dabei würde man sich auch den Schritt der Abspaltung der Benzylschutzgruppe und die nachfolgende N-Alkylierung, d.h. zwei Reaktionsschritte ersparen. (siehe 2.3.6 Schema 14).

Welche der drei oben erwähnten Methoden die am besten geeignete ist, hängt im Wesentlichen von der Zugänglichkeit der entsprechend substituierten Seitenkettenfragmente ab.

2.3. Darstellungen der Synthesen

2.3.1. Darstellung von Ethyl-1-benzyl-octahydrochinolin-4a(2H)-carboxylat (**17**)⁸



Schema 4

Die Idee, eine reproduzierbare Synthese für die Verbindung **5** zu erarbeiten, ergab sich aus der Vorgänger-Diplomarbeit von Georg Mühlbacher⁸. Ihm gelang es aus einem Ethyl-

2-oxocyclohexancarboxylat (**12**) den Bicyclus **17** herzustellen, wenngleich ursprünglich geplant war, den Spirocyclus 2-Aza-N-Benzyl-spiro[5.5]undecan-1,6-dion (**15**) zu erzeugen (Schema 4). Da dieser Bicyclus **17** in einer nicht vernachlässigbaren Ausbeute entstanden war, war es naheliegend, diese Spur weiterzuverfolgen, und Verbindung **17** als Edukt für die Herstellung neuer Derivate, die in Folge zu GABA-Analoga weiterentwickelt werden können, heranzuziehen. Dass die Reproduzierbarkeit der Synthesevorschrift von **17** (Schema 4) noch eine gewisse Herausforderung darstellen würde, hat sich erst bei der praktischen Arbeit herausgestellt und erforderte einige Versuche und Hilfestellungen, bis eine optimale Synthesevorschrift gelang. Das folgende Synthesekonzept lehnt sich eng an die Vorschrift ⁸ an, jedoch wurde im Verlaufe dieser Arbeit als Ausgangsprodukt der Methylester **1** anstatt des eingesetzten 2-oxocyclohexanethylesters (**15**) verwendet, um in Anlehnung der in der Arbeitsgruppe¹⁵ bereits synthetisierten Derivate mit Methylester zu arbeiten. Damit erhoffte man sich eine Verbesserung der chemischen Umsetzung. Auch sollte in weiterer Folge eine Umesterung von **17** erspart bleiben, sowie eine Erleichterung bei der NMR-Strukturaufklärung geschaffen werden, da der Methylester leichter zu interpretierende Signale liefert.

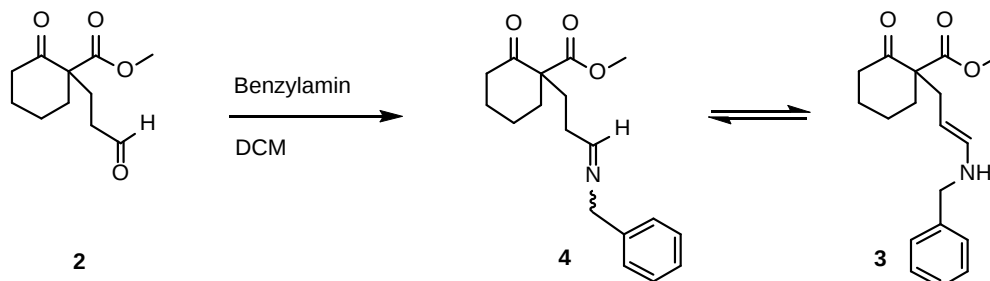
2.3.1.1. Darstellung von Methyl-2-oxo-1-(3-oxopropyl)cyclohexancarboxylat (**2**) ⁸



Schema 5

Wie bereits erwähnt, wurde als Edukt anstatt dem Ausgangsprodukt **12** ein Methyl-2-oxocyclohexancarboxylat (**1**) verwendet um ein weiteres Derivat zu schaffen. Für die Einführung der Seitenkette wurde die Michael-Addition mit Acrolein gewählt, da in einer Stufe das gewünschte Substitutionsmuster erreicht werden kann. Wird die Michael-Addition zur Knüpfung eine C-C-Bindung eingesetzt, so sind als Synthesekomponenten eine Michael-Akzeptor (Acrolein) und eine C-H-acide Verbindung (β -Ketoester **1**) erforderlich. Die Aktivierung des β -Ketoesters **1** kann aufgrund der hohen Acidität des α -Wasserstoffs mit Triethylamin erfolgen.

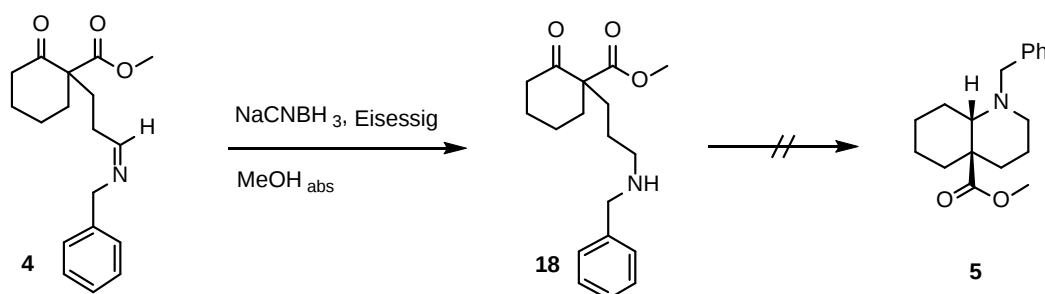
2.3.1.2. Darstellung von Methyl-1-[(3Z)-3-(benzylamino)propyl]-2-oxocyclohexancarboxylat (**4**) und Methyl-1-[(2E)-3-(benzylamino)prop-2-en-1-yl]-2-oxocyclohexancarboxylat (**3**)



Schema 6

In einem einzelnen Schritt wurde ausgehend von der Verbindung **2** und Benzylamin das Zwischenprodukt **4** gebildet. Die Schiff'sche Base **4** (für welche prinzipiell E/Z-Isomerie bezüglich C=N Bindung möglich ist) befindet sich im Gleichgewicht mit dem entsprechenden Enamin **3**. Bei dieser Reaktion wird Wasser als Abspaltungsprodukt gebildet. Durch Abdestillieren von Dichlormethan wird ebenso Wasser codestilliert und das Gleichgewicht zugunsten der Schiff'schen Base hergestellt.¹³ Aufgrund der Instabilität dieses Zwischenproduktes (**4** bzw. **3**) musste die Fortsetzung der Synthese nach dem Eindampfen sofort erfolgen und mündete in folgender Reaktion (siehe 2.3.1.3, Schema 7), welche aber nicht zum gewünschten Produkt führte.

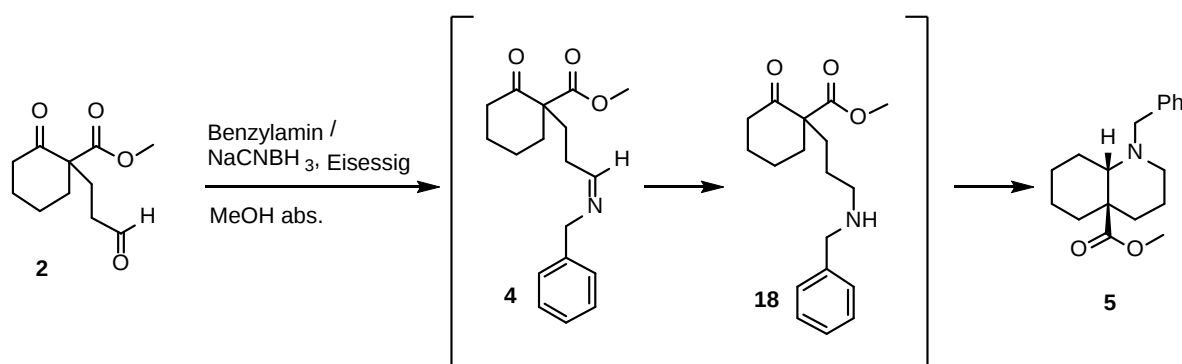
2.3.1.3. Darstellung von Methyl-(4a*R*,8a*S*)-1-benzyl-4a,8a-dihydro-1H-quinolin-4a(2*H*)-carboxylat (**5**)



Schema 7

Da sich die Ausbeute des Produktes **5** nach diesem Syntheseweg (Schema 6 & Schema 7) trotz einer Vielzahl an Versuchen – auch hinsichtlich der Aufarbeitung der Reaktionsgemische - in einem auffällig niedrigem Bereich festfuhr, wurde die Idee geboren, diese reduktive Aminierung - im Sinne der Optimierung und Reduzierung von Fehlerquellen - abzukürzen, und die beiden separaten Syntheseschritte (Schema 6 & Schema 7) in einem einzelnen zu vereinen. Durch Zusammenlegen der Reaktionsschritte konnte eine reproduzierbare Zyklisierung zum Bicyclus **5** erarbeitet werden (siehe 2.3.1.4, Schema 8).

2.3.1.4. Modifizierung der Synthesevorschrift zur Realisierung von Methyl-(4a*R*,8a*S*)-1-benzyl-octahydrochinolin-4a(2*H*)-carboxylat (**5**)



Schema 8

Diese wesentlich elegantere Methode zum gewünschten Produkt zu gelangen, ließ sich wie folgt umsetzen:

Anstatt – wie im Schema 6 – Verbindung **2** zunächst mit Benzylamin in Dichlormethan zur Verbindung **4** umzusetzen, dieses gebildete Reaktionsprodukt zu isolieren und anschließend in methanolischer Lösung zu **5** zu reduzieren (siehe Schema 6 & Schema 7), wurde der gesamte Vorgang in einer Eintopfreaktion realisiert (Schema 8), wobei ausschließlich Methanol als Lösungsmittel verwendet wurde. Auf diese Weise läuft die Reaktion offensichtlich irreversibel ab, da die Schiff'sche Base sofort reduziert und somit aus dem Gleichgewicht entzogen wird. So stellt sich hierbei kein Gleichgewichtszustand mehr ein, sondern das Zwischenprodukt wird kontinuierlich auf Basis des Massenwirkungsgesetzes durch das Abdestillieren des azeotropen Wasser-Dichlormethan-Gemisches entfernt. Man könnte es so rein theoretisch schaffen, die Reaktion quantitativ ablaufen zu lassen.⁹

Weiters ist anzumerken, dass es aufgrund der Wasserbildung nicht vonnöten ist, diese Reaktion unter Wasserausschluss, d.h. mit absolutiertem Methanol unter Argonbegasung ablaufen lassen zu müssen.

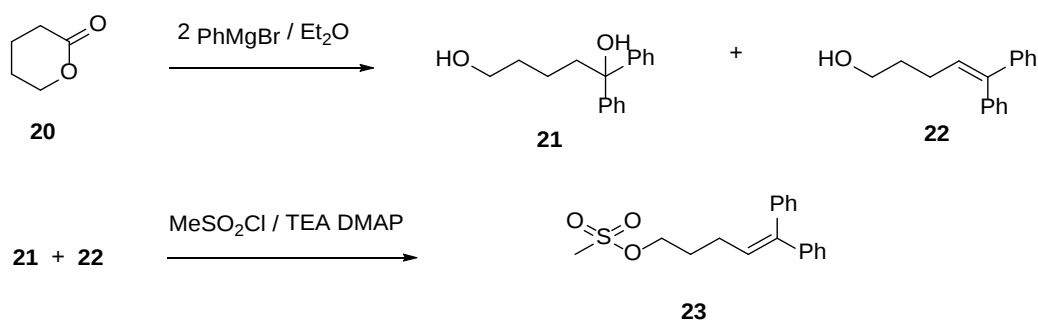
Versuche zur Isolierung des Produktes 5

Da bis zum Schritt der Isolierung vom Produkt **5** noch nicht eindeutig hervorging, woran es lag, nicht zum gewünschten Ergebnis zu gelangen, kristallisierte sich dann heraus, dass es im Zuge des Extrahierens durch die direkte Überführung des Reaktionsgemisches in 0,5N NaOH durch den zu hohen pH-Wert offensichtlich zu einer basischen Esterhydrolyse kam und das Produkt im großen Maße zerstörte. Je nach Dauer zum Kontakt des zu isolierenden Stoffes mit der Lauge entstand mehr oder weniger das Produkt und jede Menge entsprechende, unerwünschte Nebenprodukte.

Es wurde versucht, vor Zugabe der Lauge das Gemisch in Wasser zu überführen, dann mit 0,5 N NaOH auf einen pH-Wert von 12 einzustellen, vergleichsweise das Reaktionsgemisch vor Wasserzusatz auf pH-Wert 7/8 einzustellen und dann ins Wasser zu überführen, oder wie eben aus der vorgelegten Arbeitsvorschrift ohne Wasserzusatz das Reaktionsgemisch direkt mit 0,5N NaOH zu alkalisieren und in unterschiedlicher Dauer (3-10 Minuten) den Alkalisierungsschritt ablaufen zu lassen. Die Daten des NMR zeigten jedoch keine zufriedenstellenden Ergebnisse. Die Methode, den Alkalisierungsschritt mit NaOH zu bewerkstelligen, erwies sich somit als nutzlos.

Eine Beendigung dieses Experimentiervorganges brachte dann die zielführende Methode, das Reaktionsgemisch mit der gleichen Menge Wasser zu vermengen, mit NH_3 den pH-Wert auf 9,5 zu bringen und wie vorgesehen das Gemisch mit Dichlormethan zu extrahieren. Dieser Weg führte mit einer zufriedenstellenden Ausbeute zum gewünschten Produkt **5**.

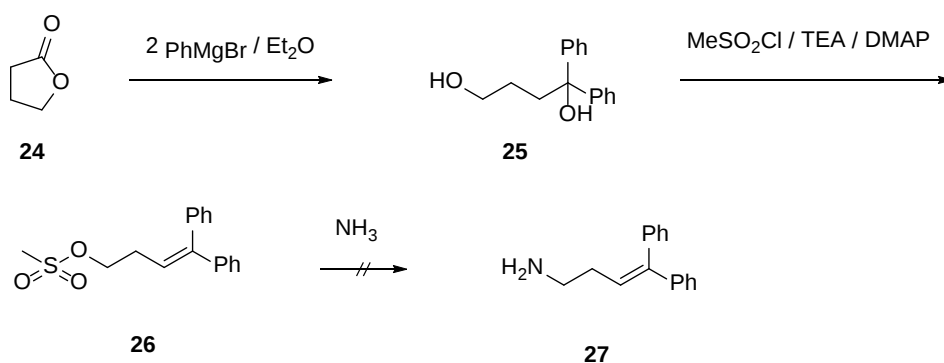
2.3.2. Darstellung von 1,1'-(4-{{Dihydroxy(methyl)-l4-sulfanyl}oxy}but-1-en-1,1'-diyl)dibenzol (**23**)¹²



Schema 9

Ein idealer Baustein zur Synthese des Seitenkettenfragments **23** ist das im Handel erhältliche δ -Valerolacton **20**. Im ersten Schritt wird das Grignard-Reagens Phenylmagnesiumbromid an die Carbonylgruppe des Lactons **20** addiert und anschließend der Lactonring mit einem zweiten Äquivalent Phenylmagnesiumbromid geöffnet. Es resultiert ein Produkt, welches eine primäre und eine tertiäre Alkoholfunktion enthält, wobei bereits teilweise eine Elimination von Wasser aus dem tertiären Alkohol erfolgt. Somit ergibt sich eine Mischung aus dem Diol **21** und dem Olefin **22**. Diese Mischung kann ohne Auftrennung mit Methansulfonsäurechlorid umgesetzt werden. Es erfolgt eine Sulfonierung der Hydroxylgruppen und am Edukt **21** zusätzlich eine Elimination zum Olefin. Somit resultiert daraus ein einheitliches Endprodukt **23** aus dem eingesetzten Gemisch von **21** und **22**.

2.3.3. Darstellung von 4,4-Diphenylbut-3-en-1-amin (**27**) bzw. 4,4-Diphenylbut-3-en-1-ylmethansulfonat (**26**)¹²

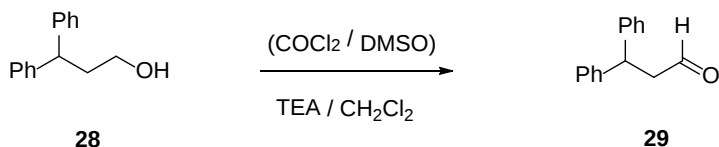


Schema 10

Soll ein Seitenkettenfragment synthetisiert werden, welches eine Alkylkette mit 4 Kohlenstoffen enthält, bietet sich das kommerziell erhältliche γ -Butyrolacton **24** an. Im ersten Schritt wird das Grignard-Reagens Phenylmagnesiumbromid an die Carbonylgruppe des Lactons **24** addiert und anschließend der Lactonring mit einem zweiten Äquivalent Phenylmagnesiumbromid geöffnet. Es resultiert das Produkt **25**, welches eine primäre und eine tertiäre Alkoholfunktion enthält. Eine Elimination von Wasser aus dem tertiären Alkohol **25** wurde nicht beobachtet. Anschließend wird mit Methansulfonsäurechlorid zum gewünschten Seitenkettenfragment **26** umgesetzt.

Zur Bereitstellung des Amins **27**, sollte eine Aminolyse mit Ammoniak¹⁰ erfolgen, das gewünschte Produkt **27** konnte aber nicht aufgefunden werden.

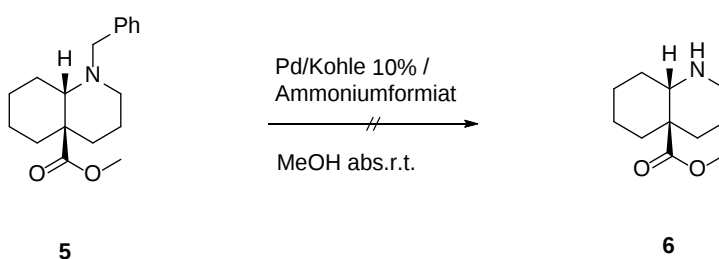
2.3.4. Darstellung von 3,3-Diphenylpropanal (**29**)¹¹



Schema 11

Für die Synthese eines Seitenkettenbausteins, welcher eine Alkylkette mit 3 Kohlenstoffen trägt, kann man von dem kommerziell erhältlichen Alkohol, dem 3,3-Diphenylpropanol **28** ausgehen. Zur Einführung via reduktive Aminierung muss der Alkohol zum Aldehyd aufoxidiert werden. Eine Weiteroxidation zur entsprechenden Carbonsäure muss ausgeschlossen werden. Die Gefahr dieser Nebenreaktion ist aber groß, da ein Aldehyd leichter oxidierbar ist als ein Alkohol. Die Methode der Wahl ist daher die Swern-Oxidation, die üblicherweise eine selektive Oxidation von Alkoholen zu Aldehyden gestattet. Der mit dieser Methode hergestellte Diphenylpropionaldehyd **29** erwies sich als stabil und könnte somit als Edukt für weitere Umsetzungen genutzt werden.

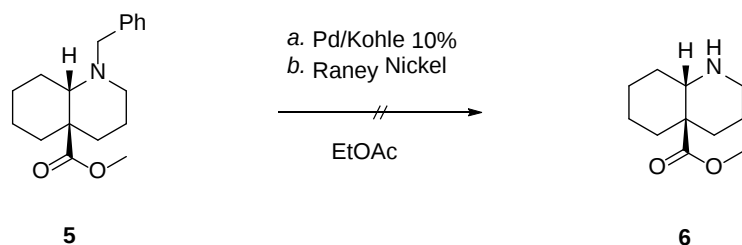
2.3.5. Darstellung von Methyl-(4a*R*,8a*S*)-octahydrochinolin-4a(2*H*)-carboxylat (**6**)



Schema 12

Eine besondere Herausforderung stellte der Schlüsselschritt, die katalytische Hydrierung der Verbindung **5** dar. Ein großer Vorteil über diesen Weg an den Bicyclus **6** heranzukommen wäre dann die Möglichkeit, unterschiedliche Substituenten an die dann freie gewordene NH-Funktion anbringen zu können. Trotz mehrfacher Versuche, die Schutzgruppe abzuspalten, blieb der Erfolg aber aus. Ein einfacher Versuch (siehe

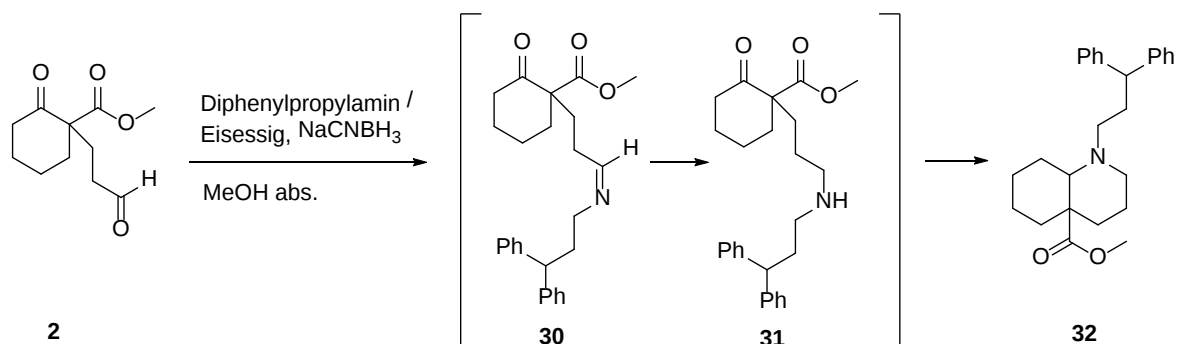
Schema 12), das Benzylamin mithilfe des im Reaktionsschema angeführten Katalysators und Ammoniumformiat in trockenem Methanol unter Argon-Schutzatmosphäre durch rückflussieren vom Heterocyclus zu entfernen, zeigte im NMR keine Abspaltung der Schutzgruppe.



Schema 13

Zwei weitere Versuche (siehe Schema 13, Variante *a.* bzw. *b.*), eine katalytische Hydrierung dieser Verbindung **5** zu erzwingen, gestaltete sich etwas spektakulärer als der vorhergehende Versuch. Unter hohem Wasserstoffdruck (45 bar) wurde das Gemisch einmal mit dem Katalysator Pd/Kohle 10% und einmal mit dem Katalysator Raney Nickel in Ethylacetat für 24 h einer Reaktion ausgesetzt. Doch auch diese Methoden zeigten im NMR nur den gescheiterten Versuch an.

2.3.6. Darstellung von Methyl-1-(3,3-diphenylpropyl)octahydrochinolin-4a(2H)-carboxylat (**32**)



Schema 14

Die Tatsache, dass das Entfernen der Benzylgruppe vom Bicyclus **5** über diese beiden Synthesewege (Schema 12 & Schema 13) nicht funktionierte, führte zur weiteren Überlegung, zumindest eines der Zielmoleküle **A** einfacher zugänglich zu machen. Konnte man durch die direkte Synthese der Verbindung **2** mit Benzylamin die Verbindung **5** herstellen, so sollte es auch möglich sein, ein im Handel erhältliches Diphenylpropylamin anstatt des Benzylamins einzusetzen, um ein weiteres Derivat zu erhalten. Der Beweis dieser Annahme ließ sich durch eine NMR-Messung des Produktes **32** bestätigen.

3. EXPERIMENTELLER TEIL

3.1. Allgemeines

3.1.1. Chemikalien

Bezugsquellen: Sigma Aldrich (www.sigma-aldrich.com)

3.1.2. Analysen

Spektrenaufnahme:

¹H und ¹³C-NMR Spektren: Bruker Avance DPX-200 Spektrometer bei 300 K (200.13 MHz für ¹H, 50.32 MHz für ¹³C) oder Bruker Avance 500 Spektrometer bei 293 K (500.13 MHz für ¹H, 125,77 MHz für ¹³C). Die Referenzierung erfolgte über das Lösungsmittel(rest)signal, welches mit δ 7.26 ppm (¹H-NMR, CDCl₃) bzw. 2.50 ppm (¹H-NMR, DMSO-*d*₆), 77.00 ppm (¹³C-NMR, CDCl₃) bzw. 39.50 ppm (¹³C-NMR, DMSO-*d*₆) auf TMS bezogen wurde.

Massenspektren: Shimadzu GC/MS-Q95050A GC-17A

Chromatographische Trennung:

Dünnschichtchromatographie: DC-Fertigfolien ALUGRAM®Xtra SIL G/UV₂₅₄;

Schichtdicke 0,20mm; Machery-Nagel

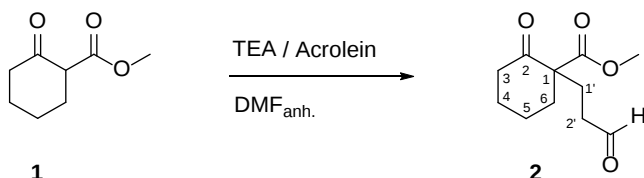
Säulenchromatographie: MN Kieselgel 60 M; Machery-Nagel

3.1.3. Reaktionen unter Inertgas

Die für die Reaktionen benötigten Glasgeräte wurden 2 h im 120 °C heißen Trockenschrank erhitzt, heiß zusammengesetzt und während der gesamten Reaktionszeit kontinuierlich mit trockenem Argon begast. Verwendete Lösungsmittel wurden frisch absolutiert oder über Molekularsieb gelagert. Die Zugabe der Reagenzien erfolgte über ein Septum mit Spritze.

3.2. Synthesen

3.2.1. Synthese von Methyl-2-oxo-1-(3-oxopropyl)cyclohexancarboxylat (**2**)



Der Methylester **1** (2.48 g, 15.879 mmol) wird unter Argon in 13 ml trockenem DMF gelöst. Anschließend wird Acrolein (1.33 g, 23.818 mmol) hinzugefügt und mit TEA (0.24 g, 2.381 mmol) die Reaktion induziert. Das Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur 22 h lang gerührt.

Schließlich wird das Gemisch in 60 ml Ethylacetat aufgenommen, die organische Phase mit 3 x 60 ml Wasser und mit 1 x 60 ml Brine gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und am Rotavapor vom Lösungsmittel befreit.

Zurück bleibt ein gelbes Öl **2** (1.88 g, 8.301 mmol = 52 %). Dieses wird als Rohprodukt direkt weiter verwendet.

Das Spektrum zeigt eine gute Umsetzung und ein unbekanntes Signal. Es könnte sich dabei um den Stabilisator (Hydrochinon) des Acroleins handeln.

Charakterisierung:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ = 9.70 (s, 1H, CHO), 3.71 (s, 3H, OCH_3), 2.55 (m, 1H, H-2'/1), 2.46 (m, 2H, H-6/1 und H-3/1), 2.43 (m, 1H, H-3/2), 2.37 (m, 1H, H-2'/2), 2.13 (m, 1H, H-1'/1), 1.98 (m, 1H, H-4/1), 1.86 (m, 1H, H-1'/2), 1.75 (m, 1H, H-5/1), 1.61 (m, 2H, H-4/2 und H-5/2), 1.45 (m, 1H, H-6/2).

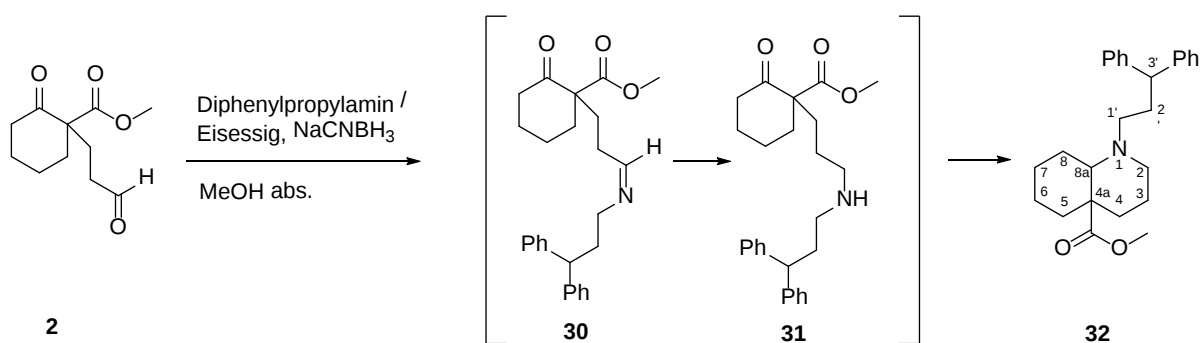
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): δ = 207.56 (C-2), 201.07 (CHO), 172.22 (COO), 59.83 (C-1), 52.40 (OCH_3), 40.89 (C-3), 39.30 (C-2'), 36.54 (C-6), 27.37 (C-4), 26.77 (C-1'), 22.44 (C-5).

Charakterisierung:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ = 7.33 (m, 2H, Ph H-2,6), 7.28 (m, 2H, Ph H-3,5), 7.20 (m, 1H, Ph H-4), 4.04 (d, 1H, J = 13.85 Hz, Benzyl- CH_2), 3.72 (s, 3H, OCH_3), 3.23, (d, 1H, J = 13.85 Hz, Benzyl- CH_2), 2.81 (m, 1H, H-2/1), 2.19 (m, 1H, H-4/1), 2.12 (m, 2H, H-6/1 und H-8a), 2.01 (m, 1H, H-2/2), 1.90 (m, 2H, H-5/1 und H-6/2), 1.83 (m 1H, H-8/1), 1.54 (m, 1H, H-3/1), 1.47 (m, 1H, H-7/1), 1.41 (m, 1H, H-3/2), 1.28 (m, 1H, H-8/2), 1.26 (m, 1H, H-7/2), 1.23 (m, 1H, H-5/2), 1.12 (m, 1H, H-4/2).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): δ = 175.42 (COO), 140.90 (Ph C-1), 128.48 (Ph C-3,5), 127.95 (Ph C-2,6), 126.31 (Ph C-4), 69.23 (C-8a), 56.57 (Benzyl CH_2), 54.60 (C-2), 51.00 (OCH_3), 48.76 (C-4a), 37.76 (C-4), 37.23 (C-5), 26.11 (C-6), 25.81 (C-8), 23.55 (C-3), 22.13 (C-7).

3.2.3. Synthese von Methyl-1-(3,3-diphenylpropyl)octahydrochinolin-4a(2H)-carboxylat (**32**)



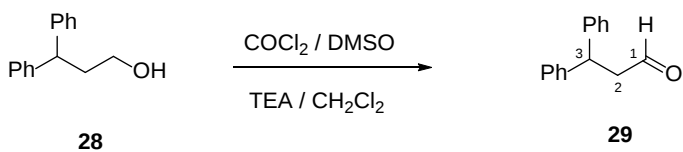
Vom Edukt **2** werden (1.78g, 8.387 mmol) eingesetzt. Dieses wird in 25 ml MeOH gelöst, mit Diphenylpropylamin (1.81 g, 8.566 mmol) versetzt und homogenisiert. Danach wird NaCNBH_3 (0.43 g, 6.825 mmol) zugesetzt und anschließend tropfenweise Eisessig (0.36 ml, 6.12 mmol) hinzugefügt. (CAVE: exotherme, stark schäumende Reaktion, v.a. bei größeren Ansätzen)

Das Reaktionsgemisch wird auf 60°C erhitzt, 3 h gerührt und anschließend bei Raumtemperatur 12 h lang weitergerührt.

Abschließend wird extrahiert, indem man mit derselben Menge Wasser - wie im Reaktionsgemisch vorhanden - selbiges auffüllt, mit NH_3 auf einen pH-Wert 9,5 einstellt und anschließend mit 3 x DCM ausschüttelt. Zuletzt wird über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

Zurück bleibt ein gelbes Öl **32** (3.6 g, 9.193 mmol), welches nach der Reinigung durch Säulenchromatographie noch (1.79 g, 4.571 mmol = 55 %) ergibt.

3.2.4. Synthese von 3,3-Diphenylpropanal (29)



Unter Argon wird eine Lösung von Oxalylchlorid (0.74 g, 5.8299 mmol) in 12 ml DCM - in einem Rundkolben vorgelegt - und auf -60°C abgekühlt. Das parallel dazu in DCM (2,4 ml) gelöste DMSO (0.88 g, 11.26 mmol) wird dann in den Rundkolben zugetropft und 10 min. bei -60°C gerührt. Dann wird eine Lösung des Alkohols 3,3-Diphenylpropanol **28** (1.0 g, 4.71 mmol) in DCM langsam zugetropft und 15 min. rühren gelassen. Anschließend gibt man TEA (2.41 g, 23.82 mmol) hinzu und lässt den Reaktionsansatz auf 20°C erwärmen. Dann wird 25 ml Wasser zugegeben.

Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase mit 3 x 25 ml DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und dann am Rotavapor konzentriert. Zurück bleibt ein gelbes Öl **29**, von dem nach der Reinigung (0.659g, 3.133 mmol = 67 %) übrig sind.

Reinigung: Kieselgel 60

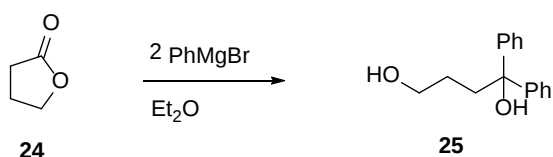
DC: R_f: 0,5 Fließmittel: 8 Teile: Petrolether
2 Teil: Ethylacetat

Flashsäule: Fließmittel: 20 Teile: Petrolether
1 Teile: Ethylacetat

Charakterisierung:

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ = 9.78 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H, CHO), 7.20-7.45 (m, 10H, Ph-H), 4.69 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, CH), 3.23 (dd, *J* = 7.8 und 1.9 Hz, 2H, CH₂).

3.2.5. Synthese von 4,4-Diphenylbutan-1,4-diol (**25**)

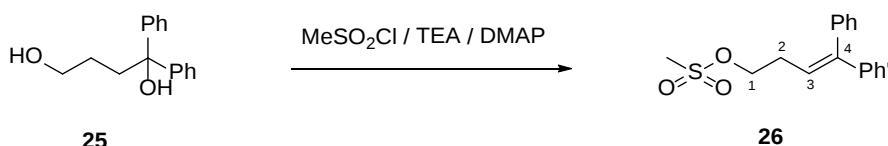


In einer Argonschutzatmosphäre werden γ -Butyrolacton **24** (0.75 g, 8.810 mmol) - in 33 ml Ether homogenisiert – Phenylmagnesiumbromid (6.01 g, 33.147 mmol) zugegeben und 2h unter Rückfluss erhitzt.

Anschließend wird das Reaktionsgemisch mit 13 ml Ammoniumchloridlösung (5%) versetzt, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit 3 x 10 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und am Rotavapor konzentriert.

Man erhält eine feste, gelbliche Substanz **25** (1.7g, 7.015 mmol = 80 %), die direkt als Rohprodukt für die folgende Umsetzung bei Punkt 3.2.6. verwendet wird.

3.2.6. Synthese von 4,4-Diphenylbut-3-en-1-ylmethansulfonat (**26**)



Eine Mischung aus dem Diol **25** (1.7g, 7.015 mmol) in 28ml DCM wird mit TEA (2.12g, 20.99 mmol) versetzt und auf 0°C abgekühlt. Nach der Zugabe von Methansulfonsäurechlorid im Überschuss (+20%) (1.9 g, 16.92 mmol) erwärmt man das Reaktionsgemisch auf 20°C und lässt diesen dann 16h bei RT rühren. Danach fügt man 0,1M HCl zu, trennt die organische Phase ab und extrahiert die wässrige Phase mit DCM. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

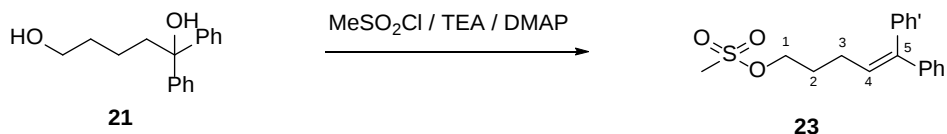
Man erhält ein braunes Öl **26**. Nach der Reinigung bleiben (0.56 g, 2.310 mmol = 33 %).

Fließmittel: 8 Teile: Petrolether
2 Teil: Ethylacetat

Fließmittel: 8 Teile: Petrolether
2 Teile: Ethylacetat

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 145.29 (C-4), 141.81 (Ph C-1), 139.31 (Ph' C-1), 129.59 (Ph' C-2,6), 128.39 (Ph' C-3,5), 128.16 (Ph C-3,5), 127.42 (Ph' C-4), 127.36 (Ph C-4), 127.21 (Ph C-2,6), 122.45 (C-3), 69.18 (C-1), 37.45 (CH₃), 29.69 (C-2).

3.2.8. Synthese von 5,5-Diphenylpent-4-enylmethansulfonat (23)



Das Diol **21** (0.1 g, 0.39 mmol) und 4-Dimethylaminopyridin (0.005 g, 0.04 mmol) werden in 1,5 ml DCM gelöst, mit TEA (0.15 g, 1.485 mmol) versetzt und sogleich auf 0°C gekühlt. Nach Zugabe von Methansulfonsäurechlorid (0.1 g, 0.8729 mmol) wird das Reaktionsgemisch auf 20°C erwärmt und 16 h lang bei RT gerührt.

Anschließend versetzt man mit 1,5 ml 0,1M HCl, trennt die organische Phase ab und extrahiert die wässrige Phase mit 3 x 1 ml DCM. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

Man erhält einen violett-braunen Feststoff **23**, von dem nach der Reinigung (0.035g, 0.1365 mmol = 35 %) übrig bleibt.

Reinigung: Kieselgel 60

DC: R_f: 0,3 Fließmittel: 8 Teile: Petrolether
2 Teil: Ethylacetat

Flashsäule: Fließmittel: 8 Teile: Petrolether
2 Teile: Ethylacetat

Charakterisierung:

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.41 (m, 2H, Ph' H-3,5), 7.35 (m, 1H, Ph' H-4), 7.29 (m, 2H, Ph H-3,5), 7.25 (m, 3H, Ph H-2,4,6), 7.20 (m, 2H, Ph' H-2,6), 6.08 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, H-4), 4.24 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, H-1), 2.95 (s, 3H, CH₃), 2.29 (m, 2H, H-3), 1.93 (m, 2H, H-2).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ = 143.21 (C-5), 142.23 (Ph C-1), 139.70 (Ph' C-1), 129.73 (Ph' C-2,6), 128.27 (Ph' C-3,5), 128.12 (Ph C-3,5), 127.25 (C-4), 127.16 (Ph C-2,6), 127.13 (Ph C-4 und Ph' C-4), 69.19 (C-1), 37.33 (CH₃), 29.34 (C-2), 25.65 (C-3)

4. LITERATUR

1. Müller-Esterl, W., *Biochemie, Eine Einführung für Mediziner und Naturwissenschaftler*. 2009.
2. Mutschler, G., Kroemer, Ruth, Schäfer-Kortnig, *Mutschler Arzneimittelwirkungen - Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie*. 9 ed.; 2008.
3. Aktories, F., Hofmann, Starke, *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie* Elsevier, Urban&Fischer: München, 2005.
4. Löffler, P., Heinrich, *Biochemie & Pathobiochemie*. 8 ed.; Springer Medizin Verlag Heidelberg: 2007.
5. Hänsel, S., *Pharmakognosie Phytopharmazie*. Springer: Heidelberg, 2010.
6. Steinhilber, S.-Z., Roth; , *Medizinische Chemie - Targets Arzneistoffe Chemische Biologie*. 2 ed.; Deutscher Apothekerverlag Stuttgart 2010.
7. Ben-Menachem, E., Vigabatrin. *Epilepsia* 1995, 36 (Suppl. 2), S95-S104.
8. Mühlbacher, Georg, Diplomarbeit. *Versuche zur Synthese spirocyclischer GABA-Derivate mit sechsgliedrigem Heterocyclus*. Universität Wien 2012
9. Lane, Clinton F., *Sodium Cyanoborhydride - A Highly Selective Reducing Agent for Organic Functional Groups*. Aldrich-Boranes, Inc., Milwaukee, Wisconsin 53233, U.S.A.
10. Baeck, M., et al. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* Vol. 15, p. 7184-7202, Linköping University Hex-5-enylamine, Linköping University Swed. Elsevier Ltd. 2007
11. Wagner-Löffler, I.M. Diplomarbeit, Einführung von Arylalkylresten am Stickstoff spirocyclischer Aminosäureester mit GABA-analoger Struktur, Universität Wien 1996
12. Gabriel, Maria, Diplomarbeit *N-Arylalkyl-Derivate spirocyclischer Aminosäureester mit GABA-analoger Struktur* Universität Wien 1998
13. Beyer, Walter *Lehrbuch der Organischen Chemie*, 24. Auflage, Institut für Organische Chemie der Universität Hamburg, S. Hirzel Verlag Stuttgart, Leipzig 2004
14. Azusa Kinjo mail, Tomoko Koito, So Kawaguchi, Koji Inoue, Evolutionary History of the GABA Transporter (GAT) Group Revealed by Marine Invertebrate GAT-1, *PloS one* DOI: 10.1371/journal.pone.0082410, 03, 2013
15. Bendl, Markus; Eder, Michael; Langhammer, Ingo; Urban, Ernst GABA-analogous spirocyclic amino acid esters. Part 5. N-Benzyl-7-azaspiro[4.5]decane-1-carboxylates *Heterocycles* Volume53, Institute of Pharmaceutical Chemistry University of Vienna
16. Austria-Codex Fachinformation 2013/2014 M-O Carbamazepin; Österreichische Apotheker-Verlagsgesellschaft M.B.H. Wien, ISBN 978-3-852002262, 68.Auflage

5. ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abb. 1: Literaturstelle ³

Abb. 2: Zuordnung der ¹H und ¹³C-Signale (in ppm) für **2**

Abb. 3: Zuordnung der ¹H und ¹³C-Signale (in ppm) für **5**

Abb. 4: Zuordnung der ¹H und ¹³C-Signale (in ppm) für **32**

Abb. 5: Zuordnung der ¹H und ¹³C-Signale (in ppm) für **29**

Abb. 6: Zuordnung der ¹H und ¹³C-Signale (in ppm) für **26**

Abb. 7: Zuordnung der ¹H und ¹³C-Signale (in ppm) für **23**

6. ANHANG

Zusammenfassung

English summary

Spektren

Curriculum Vitae

Zusammenfassung

Durch die zahlreichen Epilepsieformen und durch das breite Nebenwirkungsprofil der antikonvulsiven Therapeutika besteht ein hoher Bedarf der Weiterentwicklung neuer Wirkstoffe, die zur Verbesserung der Symptomatik dieser neurologischen Erkrankungen führen sollen. Durch die Tatsache, dass GABA - jener Neurotransmitter, der durch Anreicherung am synaptischen Spalt die inhibitorische Wirkung an Neuronen vermittelt – die Bluthirnschranke nicht passieren kann, ist es nach wie vor ein wichtiges Ziel, diese pharmakokinetische Hürde durch die Entwicklung von GABA-Analoga zu überwinden. Nur so wird es möglich, eine zentrale Wirkung besagter Pharmaka durch Konzentrationserhöhung von GABA am synaptischen Spalt zu erreichen, was wiederum zur Reduktion der Symptome und somit zur Erhöhung der Lebensqualität der Betroffenen führt. Zwei prominente Vertreter der GABA-Analoga sind Gabapentin und Pregabalin.

In dieser Arbeit wurde ausgehend vom kommerziell erhältlichen Methyl-2-oxocyclohexancarboxylat (**1**) der Aldehyd Methyl-2-oxo-1-(3-oxopropyl)cyclohexancarboxylat (**2**) über eine Michael-Addition hergestellt. Anschließend wurde mittels einer reduktiven Aminierung die Aminofunktionalität eingeführt und im selben Schritt zum Methyl-(4a*R*, 8a*S*)-1-benzyl-octahydrochinolin-4a(2*H*)-carboxylat (**5**) cyclisiert. Über den Methylester **5** ist es nach Abspaltung der Schutzgruppe möglich, durch anbringen unterschiedlicher Seitenketten an die so verfügbare freie NH-Funktion neue GABA-Analoga zugänglich zu machen. Eine weitere Methode zur Synthese der Zielmoleküle zu gelangen ist der direkte Syntheseweg, bei dem anstatt der Schutzgruppe (Benzylamin) adäquate Amine direkt zur Zyklisierung herangezogen werden. Dabei erspart man sich auch den Schritt der Abspaltung der Benzylschutzgruppe und die nachfolgende N-Alkylierung.

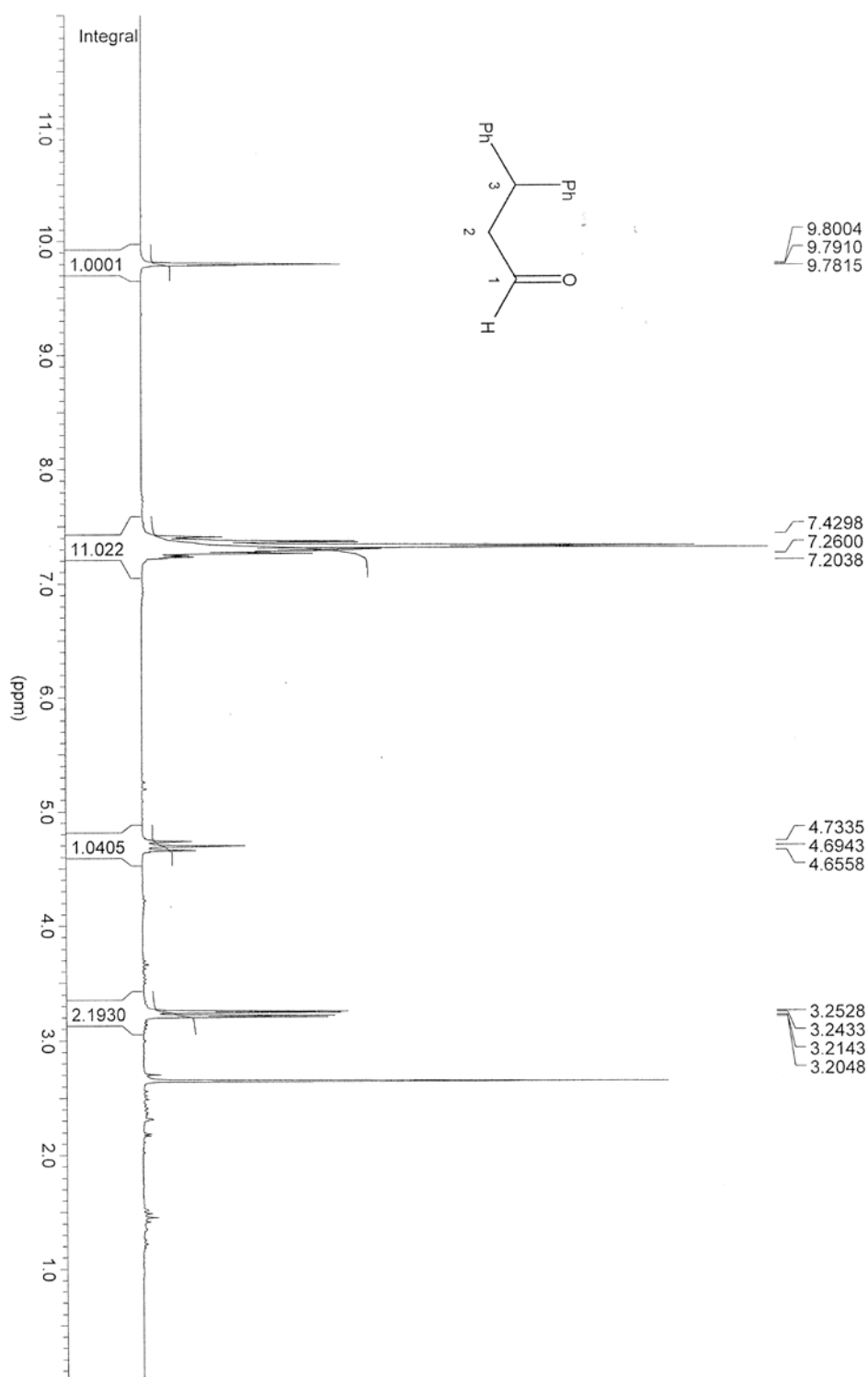
Im Zuge dieser Diplomarbeit gelang es über den zuletzt beschriebenen Syntheseweg bereits ein Derivat, das Methyl-1-(3,3-diphenylpropyl)octahydrochinolin-4a(2*H*)-carboxylat (**32**), sowie durch weitere Synthesen drei Seitenketten **22**, **25** und **29** herzustellen. Gelingt es, die Schutzgruppe aus diesem Bicyclus **5** zu entfernen, könnten somit zahlreiche GABA-Analoga mit geänderten physikalisch-chemischen Eigenschaften synthetisiert werden.

English summary

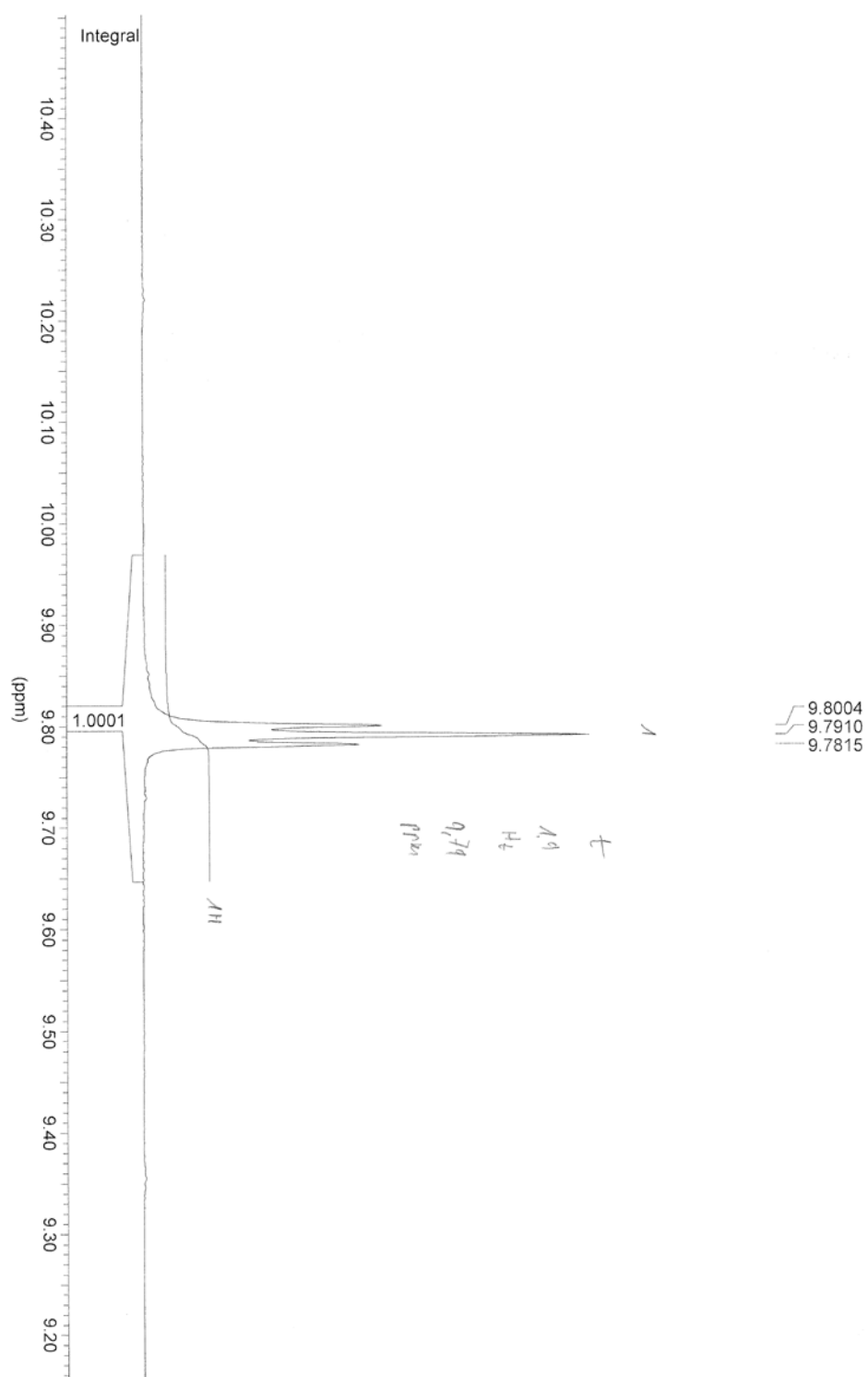
The reasons and the necessity to develop new anticonvulsants are the numerous types of epilepsy and also the presence of the wide side-effect profile that antiepileptic drugs have. The fact, that GABA (γ -Aminobutyric acid) – this is the neurotransmitter which mediates the inhibitory effects to the neurones - is not able to pass the blood–brain barrier, led to the goal to find synthesis for GABA-analogs. With this compounds it is possible to interact the pharmacokinetics and medicate patients to reduce the symptoms of epilepsy and get a higher level of quality of life. Two prominent examples of GABA-analogs are the active agents Gabapentin and Pregabalin.

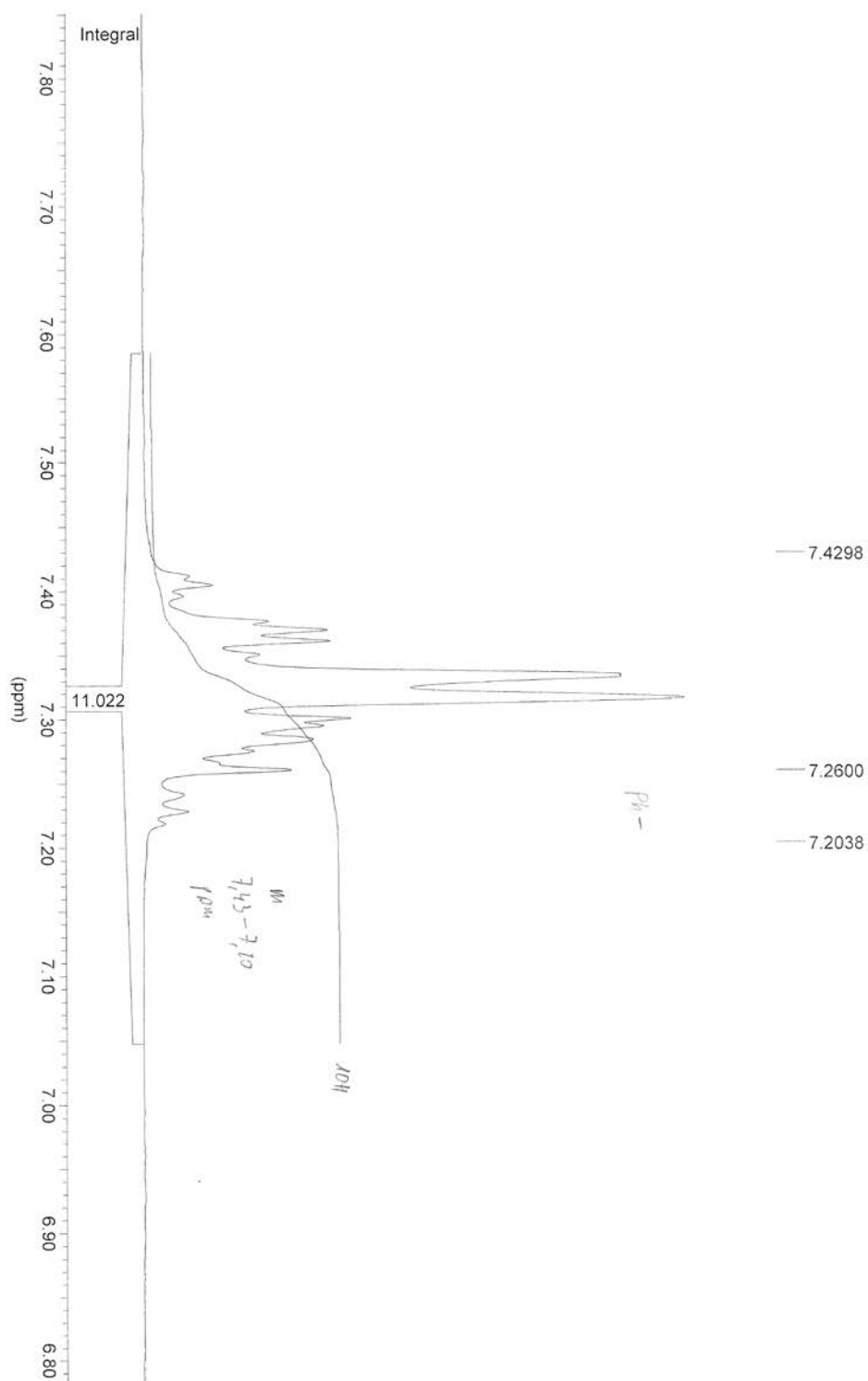
In the current work the syntheses of new GABA-analogs starting from commercially available methyl 2-oxocyclohexanecarboxylate (**1**) is described. Michael addition of **1** with acrolein led to the aldehyde methyl 2-oxo-1-(3-oxopropyl)cyclohexanecarboxylate (**2**). The latter was reductively aminated with benzylamine/sodium cyanoborohydride in a one-pot-reaction to afford methyl (4aR,8aS)-1-benzyl-octahydroquinoline-4a(2H)-carboxylate (**5**). Bicyclus **5** can be considered as a possible starting point for the preparation of new derivatives with potential GABA analog activity. Thus, removal of the benzylic protecting group from **5** and subsequent attachment of suitable side chains to the ring nitrogen atom should enable an access to the desired compounds. An alternative, more direct way to reach the target molecules is to take adequate amines instead of the benzylamine (PG). This alternative way led to one of the intended results of this thesis, namely to methyl 1-(3,3-diphenylpropyl)octahydroquinoline-4a(2H)-carboxylate (**32**). In addition, the synthesis of precursors of three potential 'side-chains', i.e. compounds **22**, **25** and **29** is described. The different length of these chains offers a different lipophilic profile of the target structures.

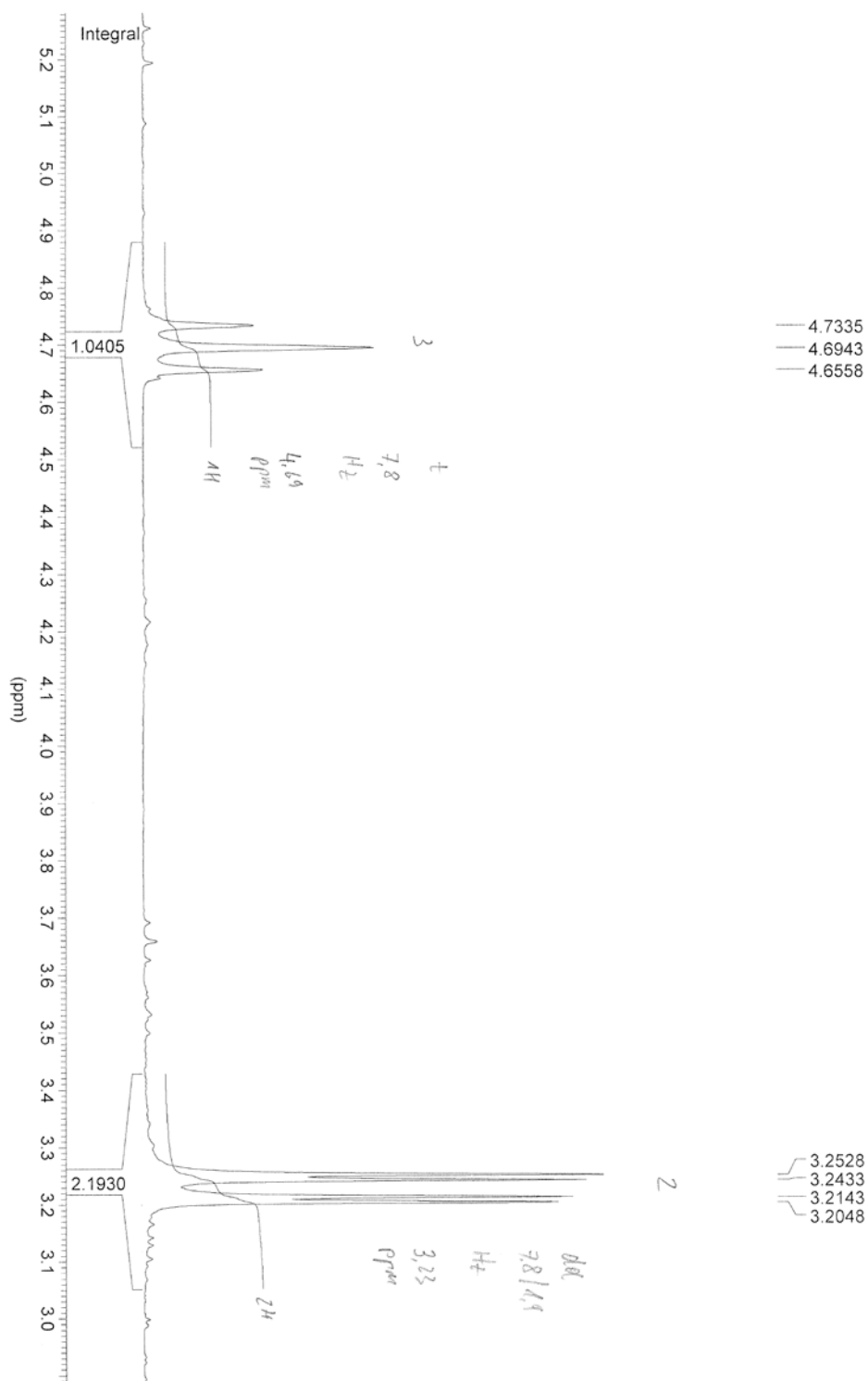
Spektren

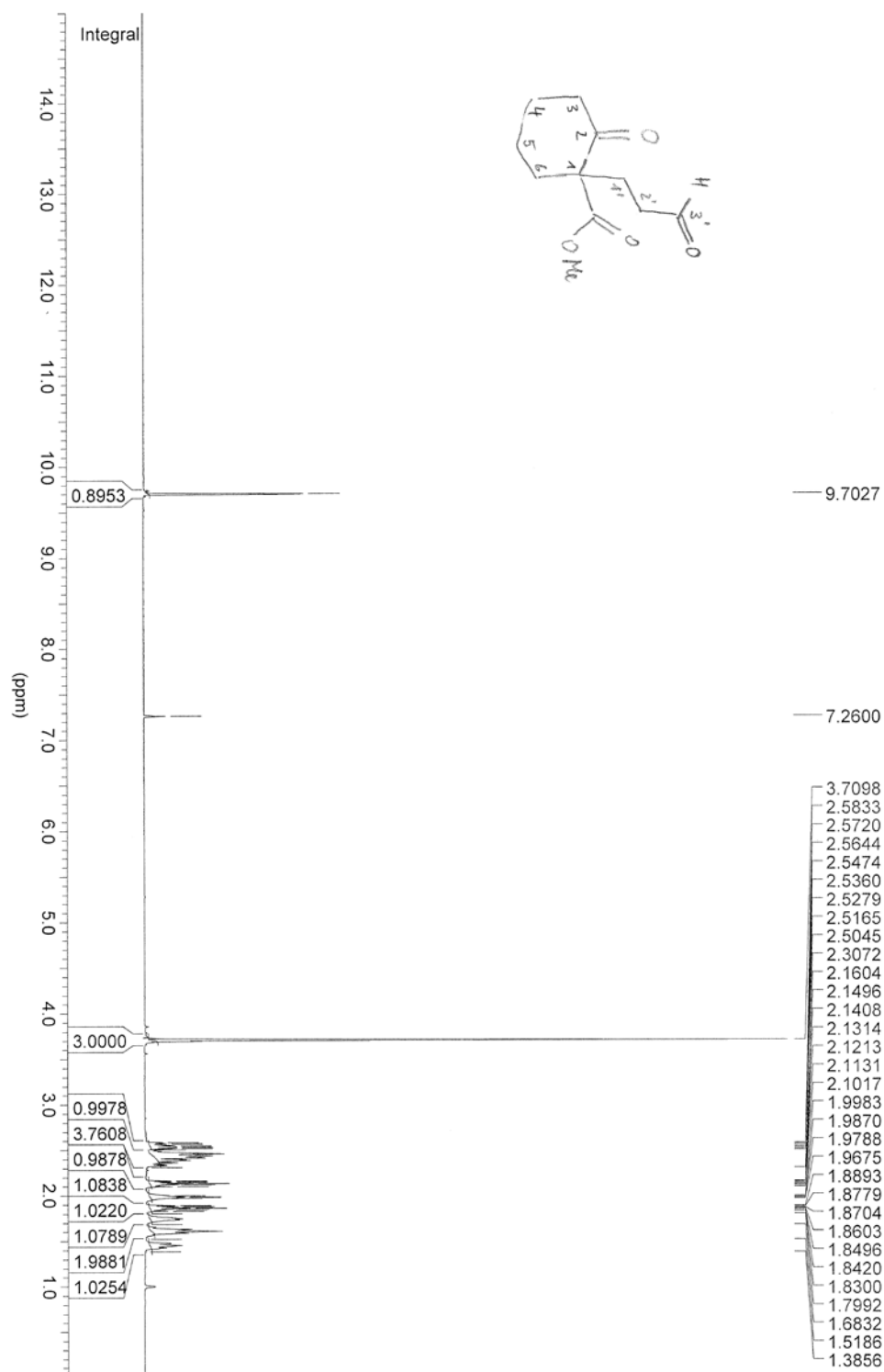


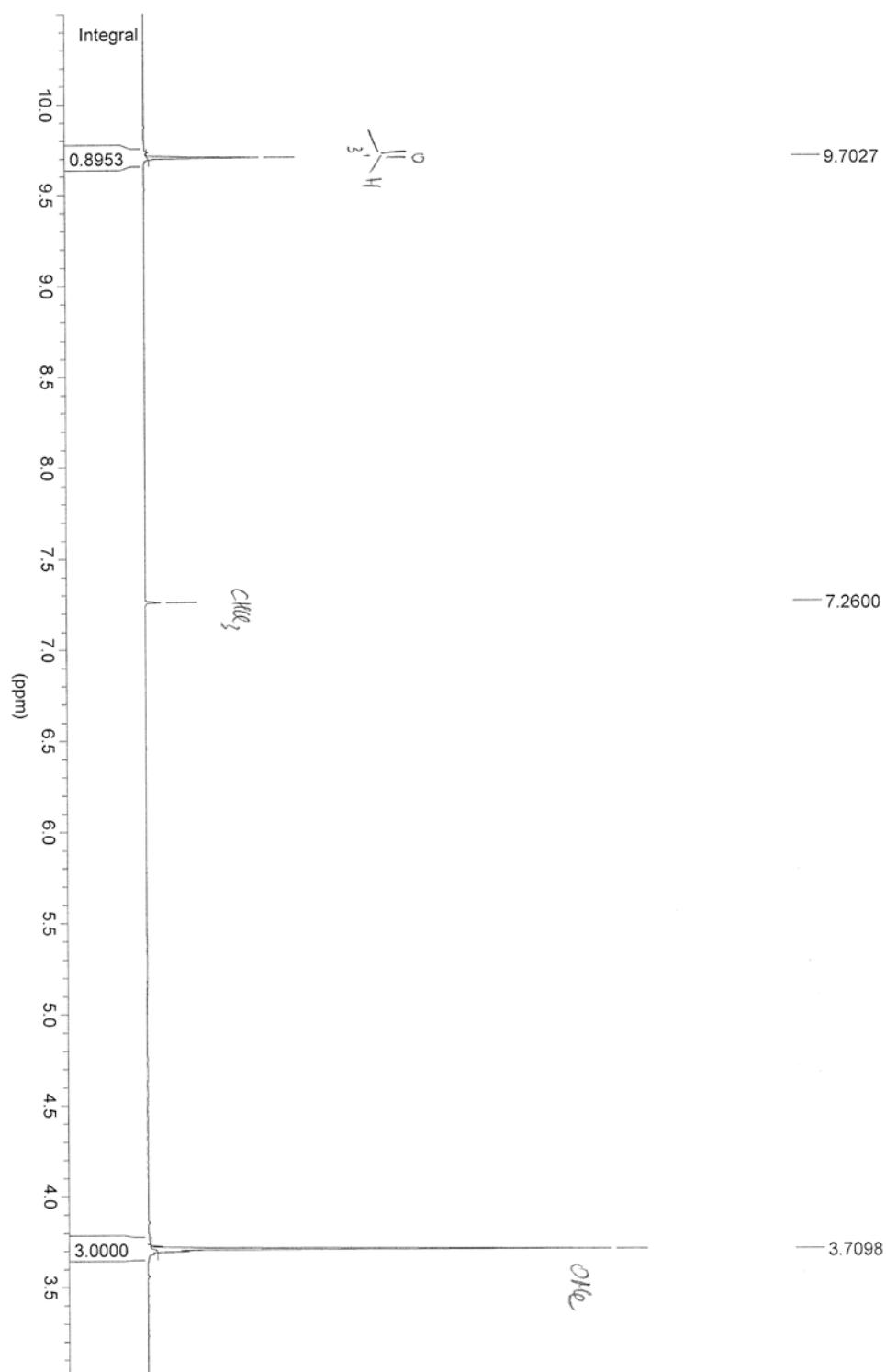
sh17 in CDCl₃, 29.10.2012 PROTON CDCl₃ opt/xminmr sonntagbauer 18

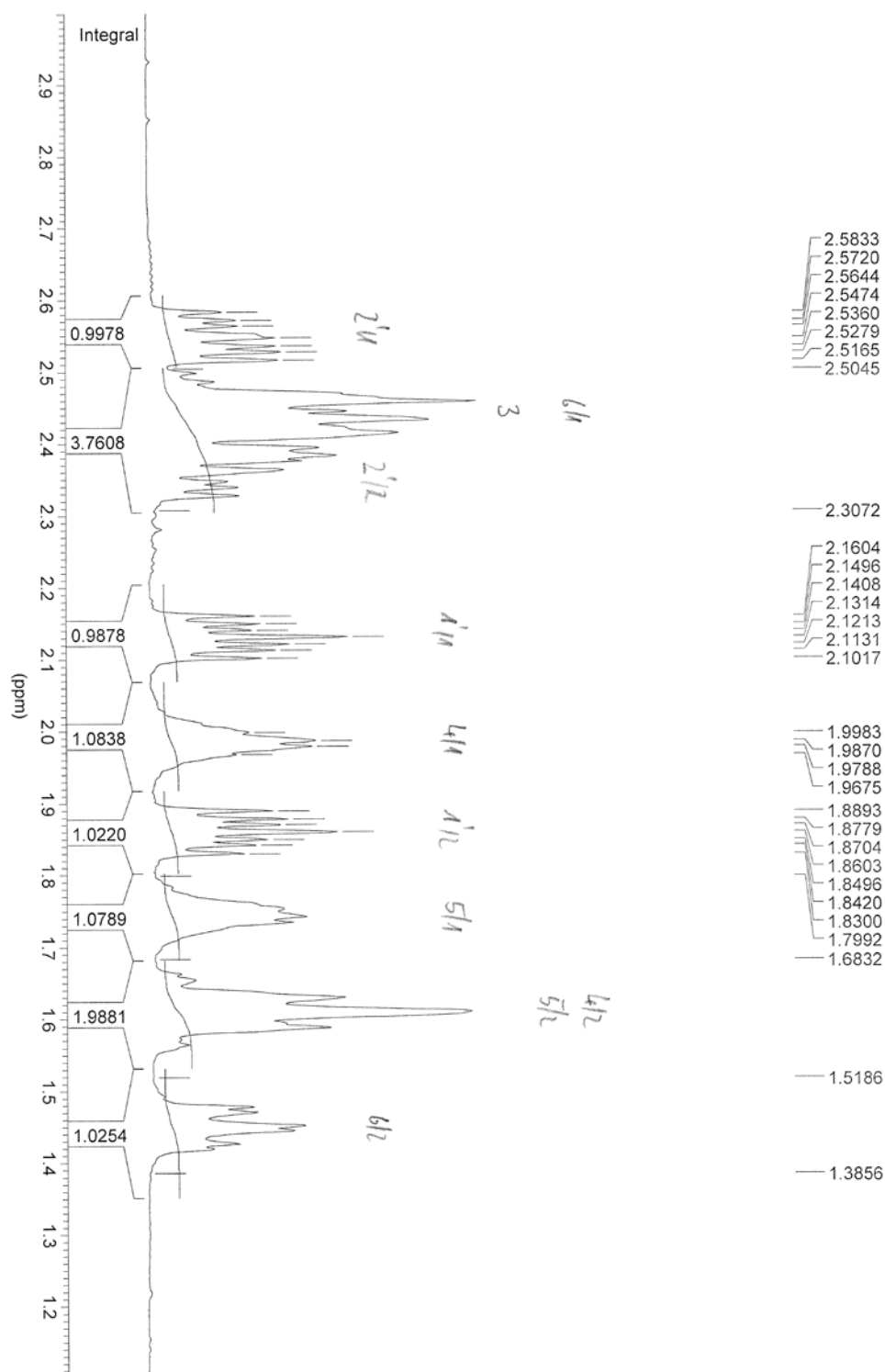




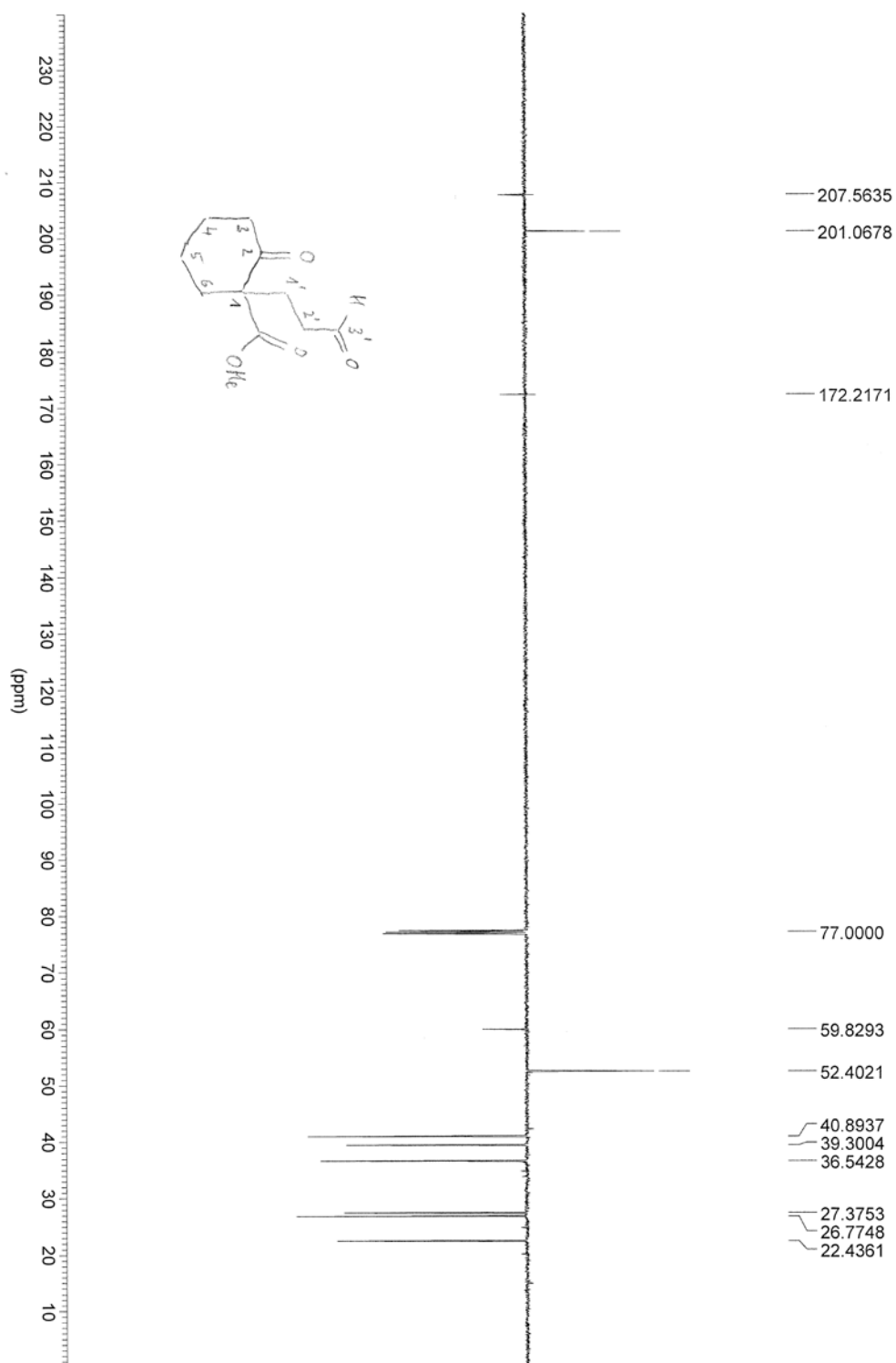


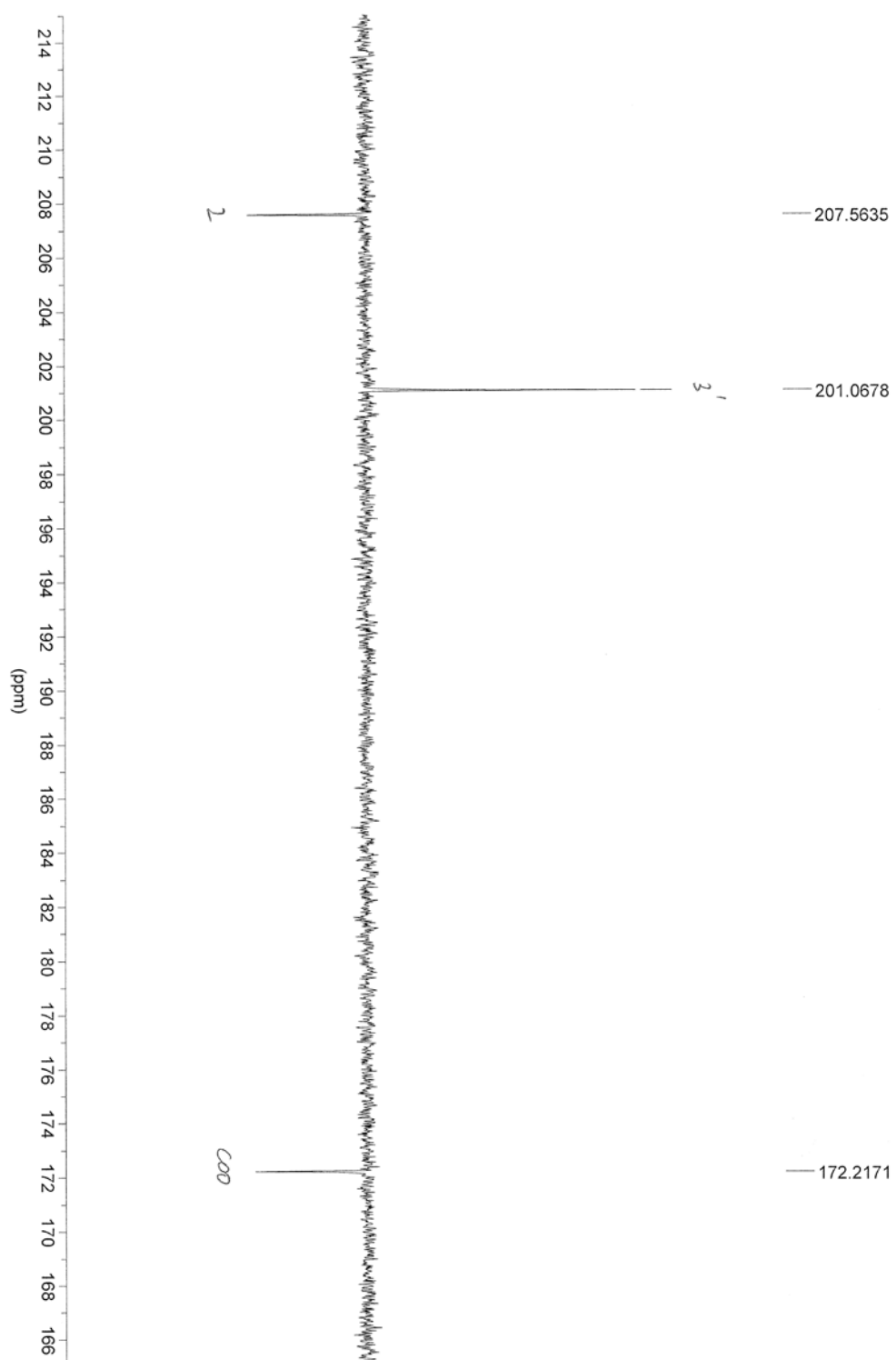




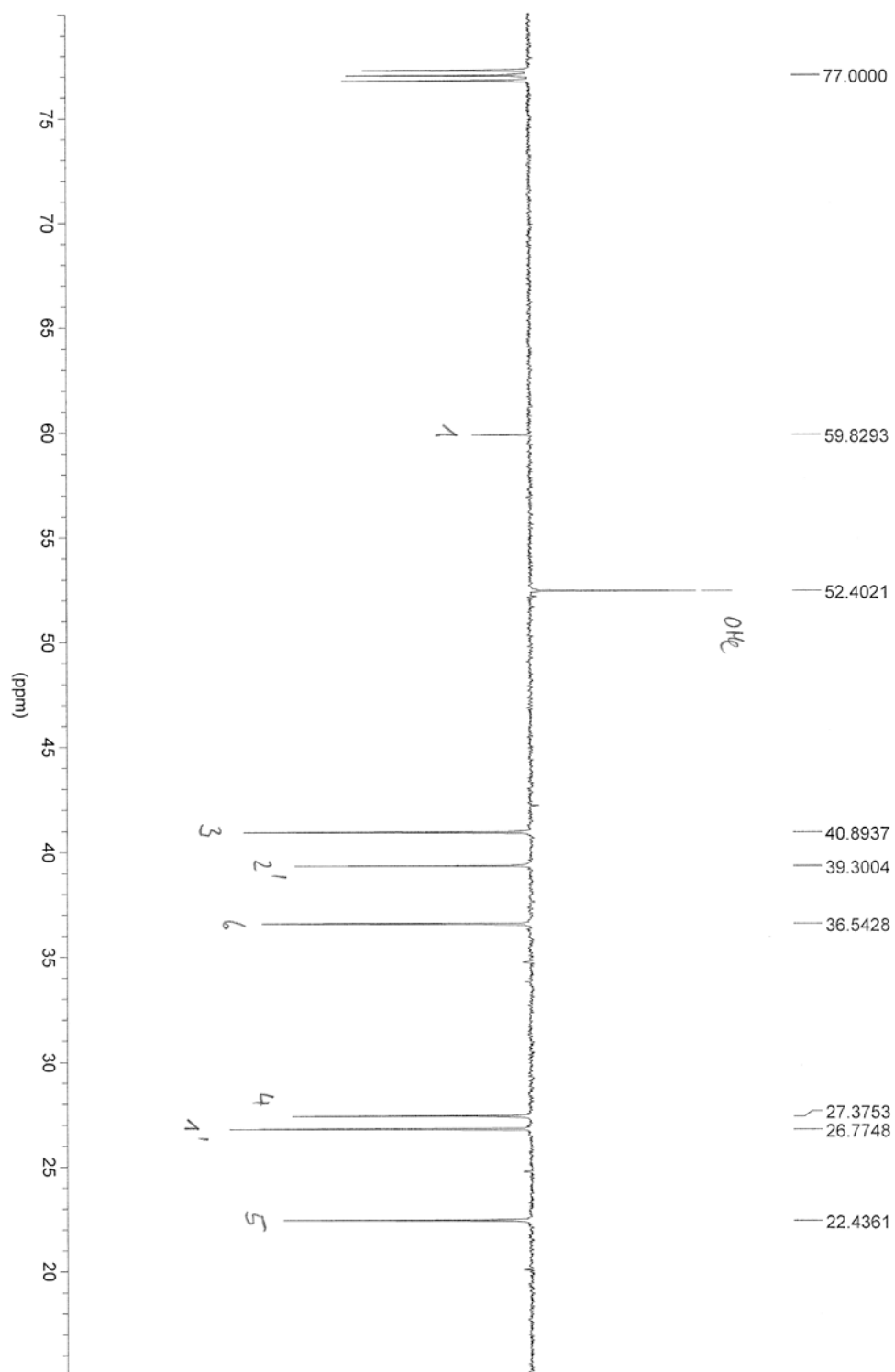


sh023 in cdd3 (APT), 13.11.2012

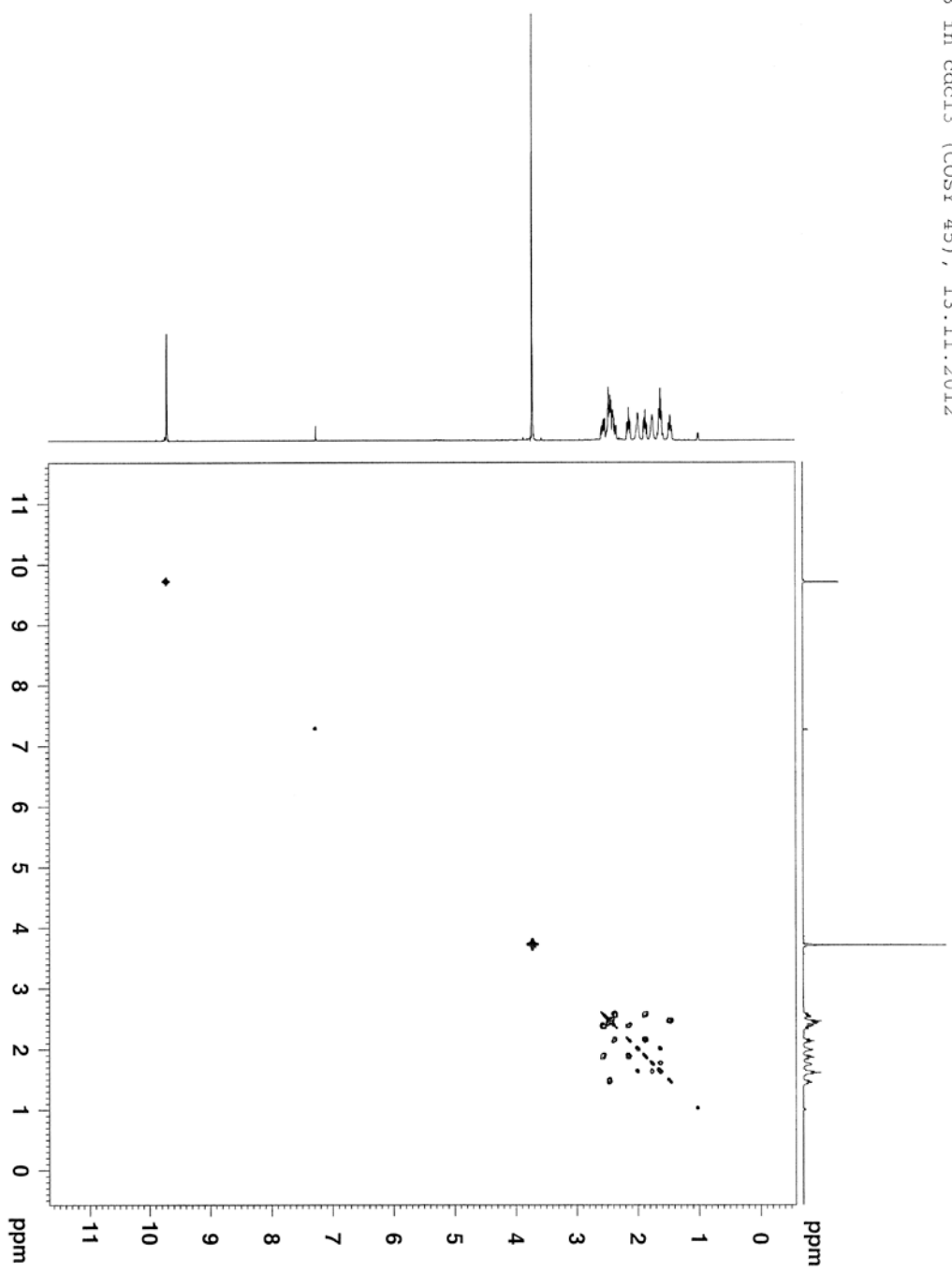




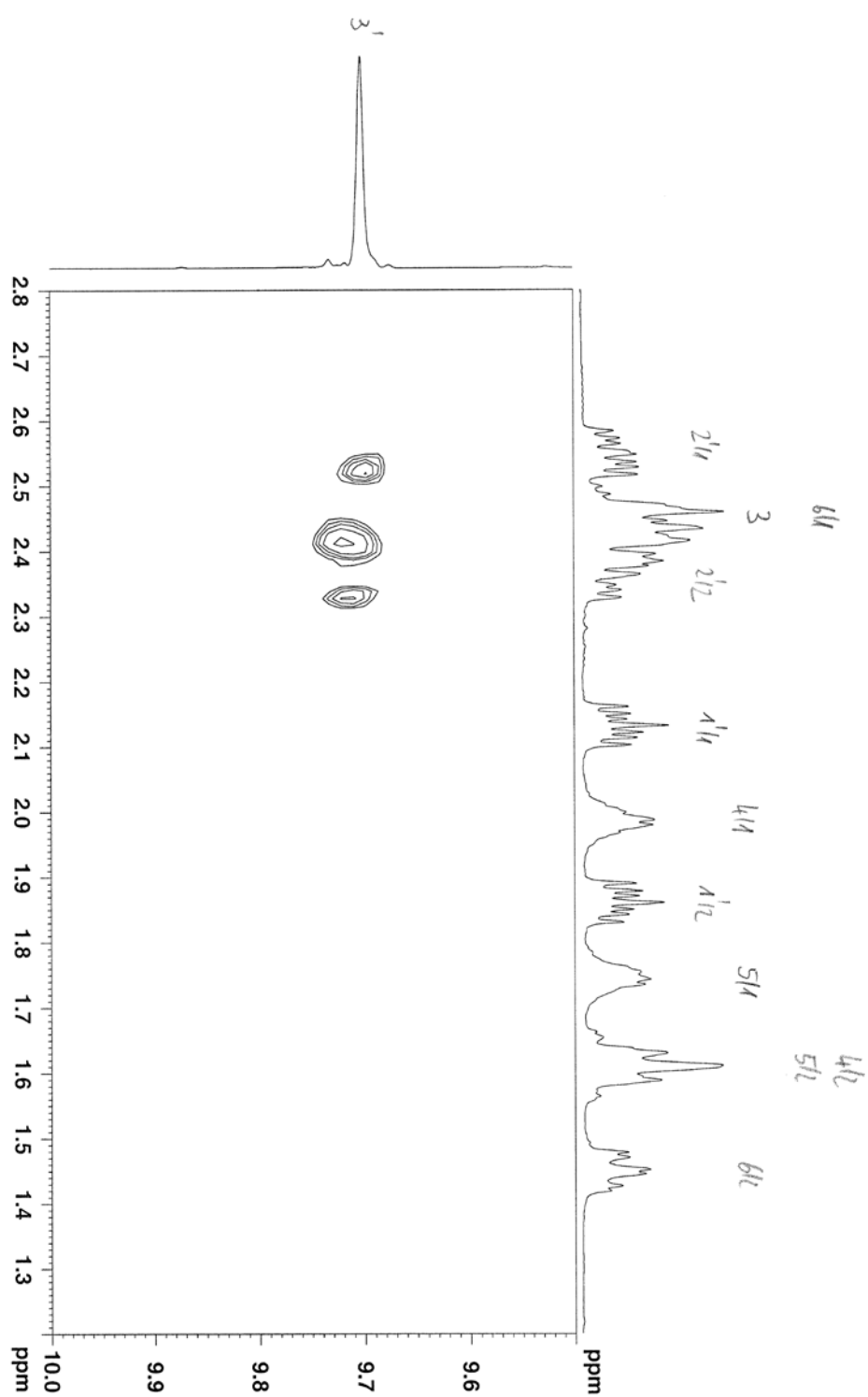
sh023 in cdd3 (APT), 13.11.2012



sh023 in cdcl3 (COSY 45), 13.11.2012



sh023 in cdcl3 (COSY 45), 13.11.2012



ac13 (COSY 45), 13.11.2012

6H 4H 5H 4H 6H

3 2H 1H

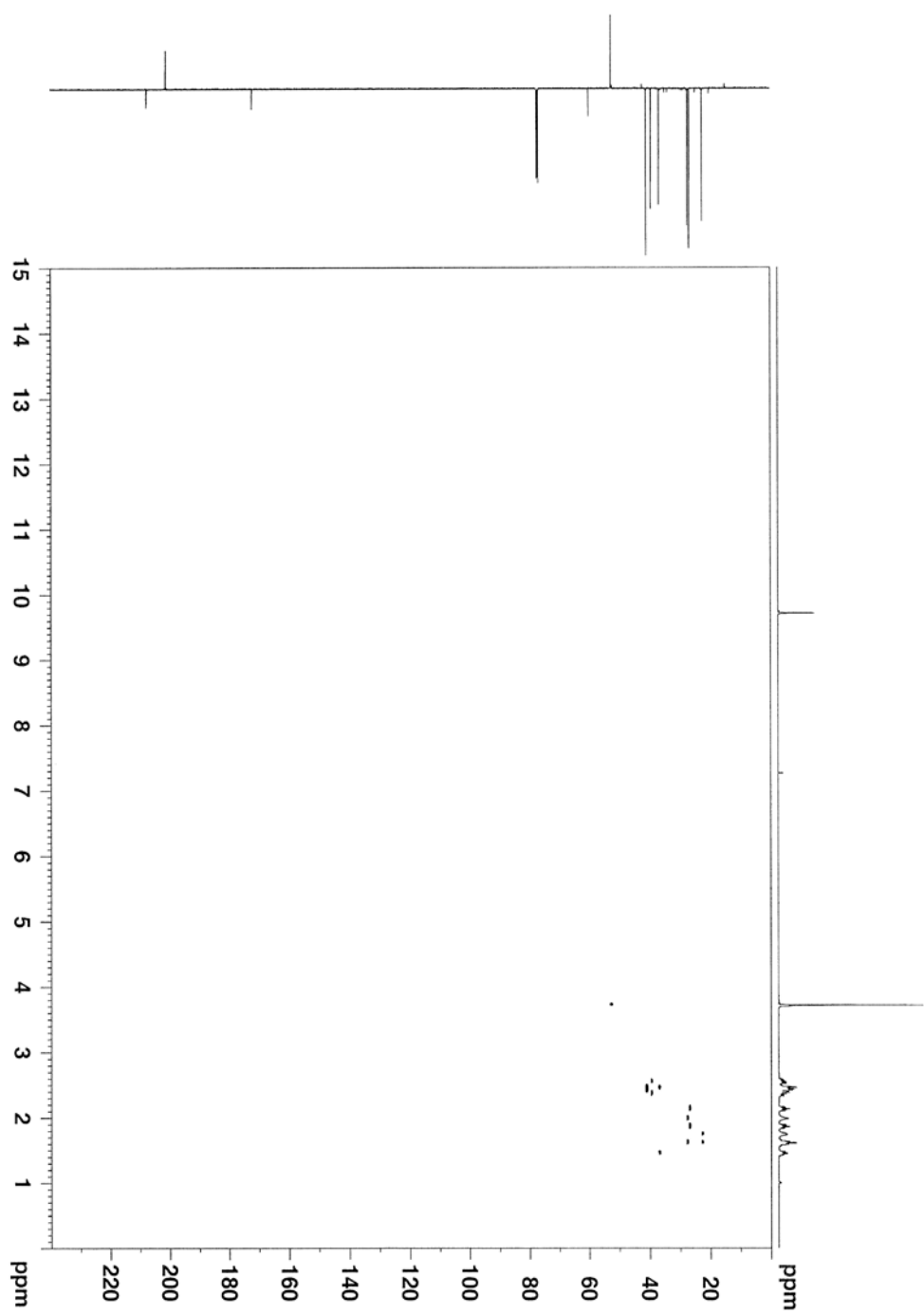
ppm

2.8 2.7 2.6 2.5 2.4 2.3 2.2 2.1 2.0 1.9 1.8 1.7 1.6 1.5 1.4 1.3

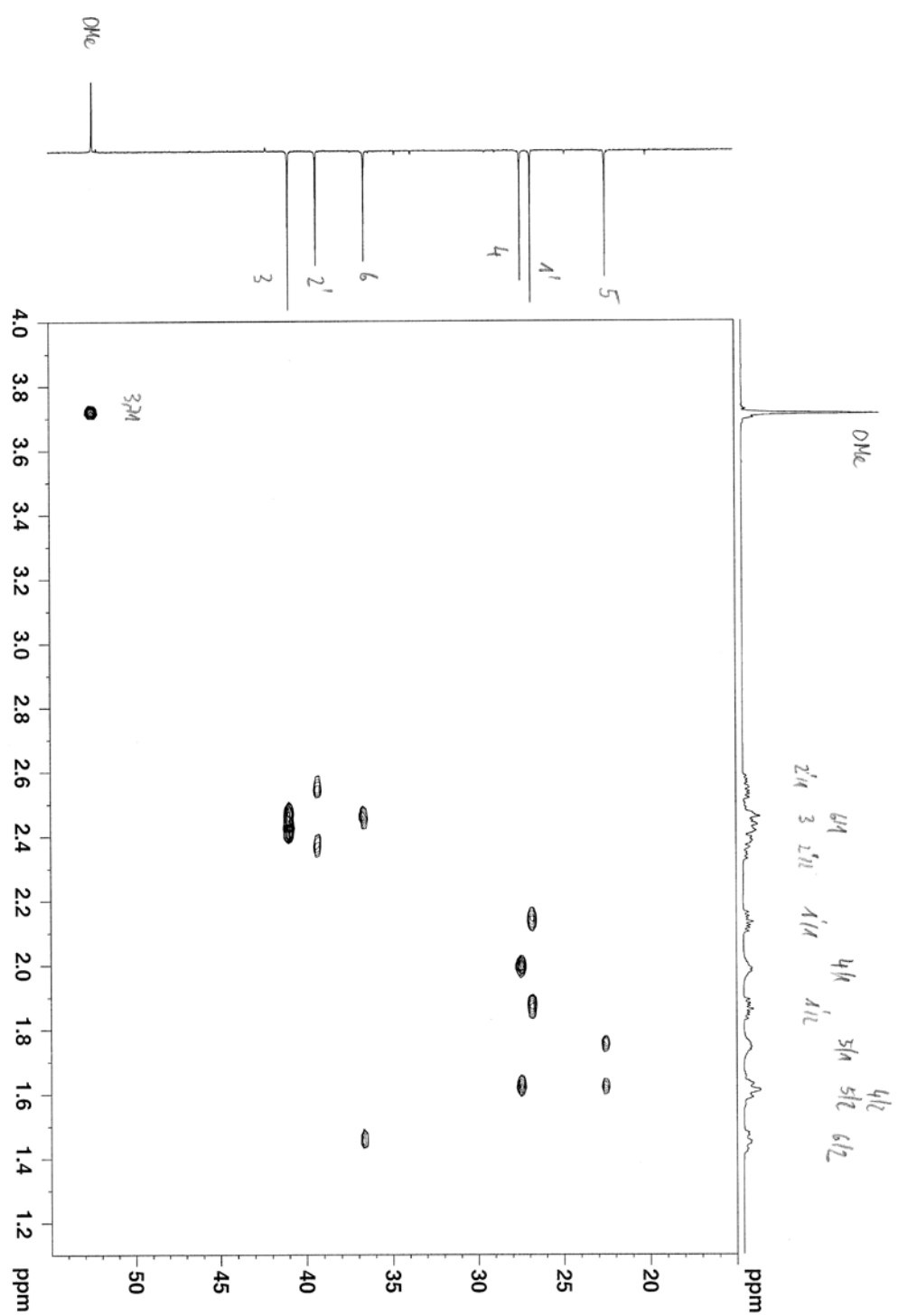
2.8 2.7 2.6 2.5 2.4 2.3 2.2 2.1 2.0 1.9 1.8 1.7 1.6 1.5 1.4 1.3

ppm

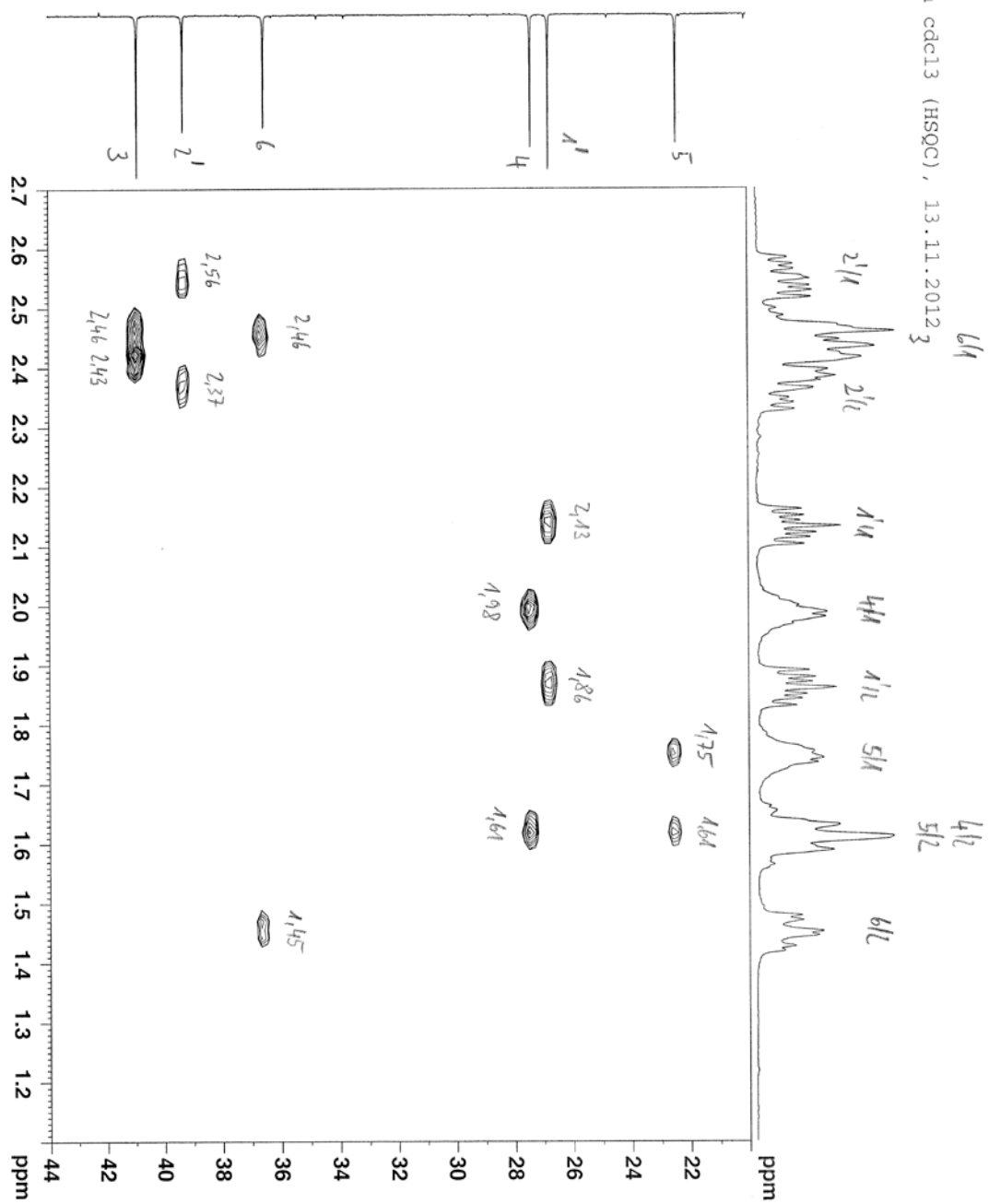
sh023 in cdcl3 (HSQC), 13.11.2012



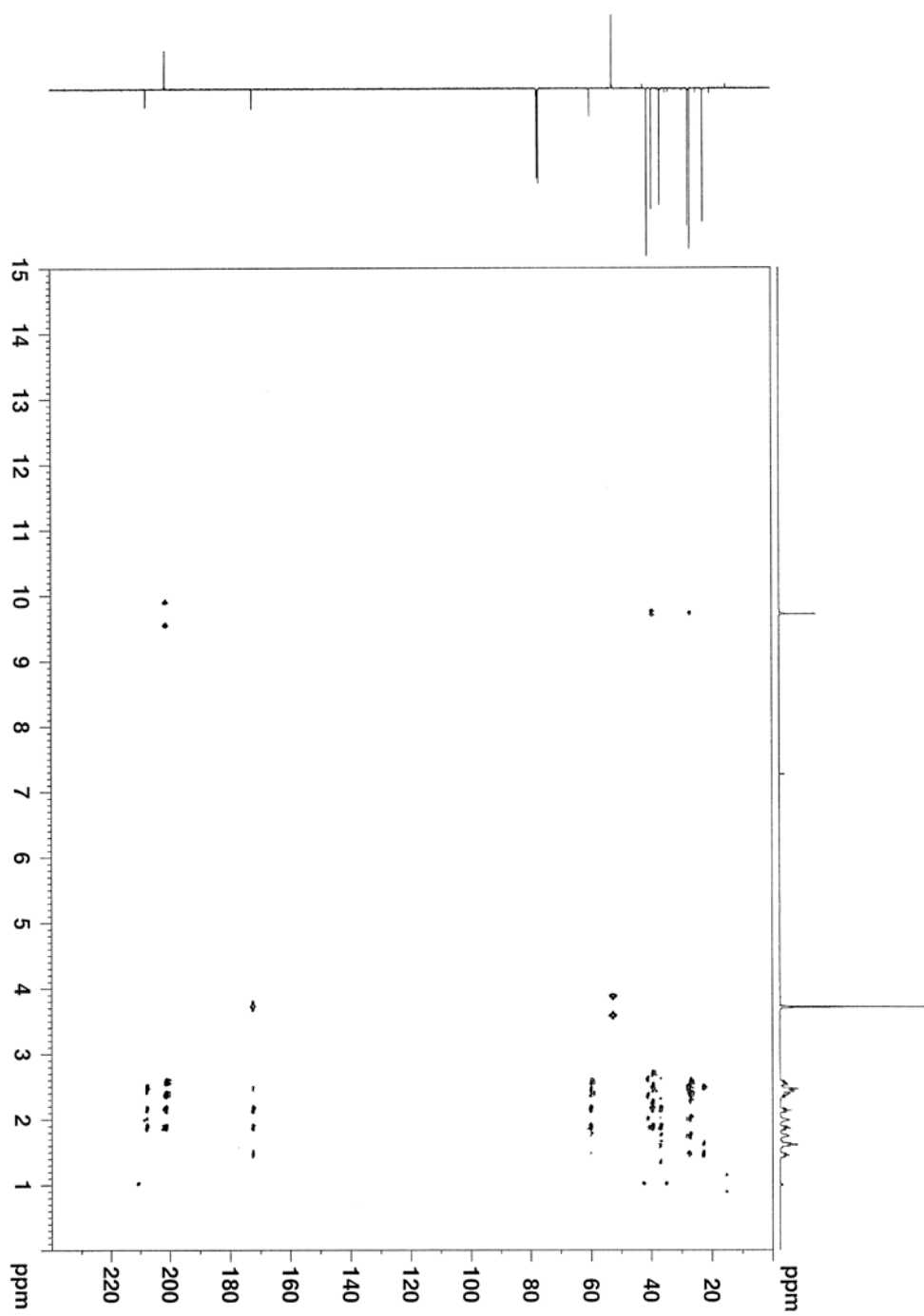
sh023 in cdcl3 (HSQC), 13.11.2012



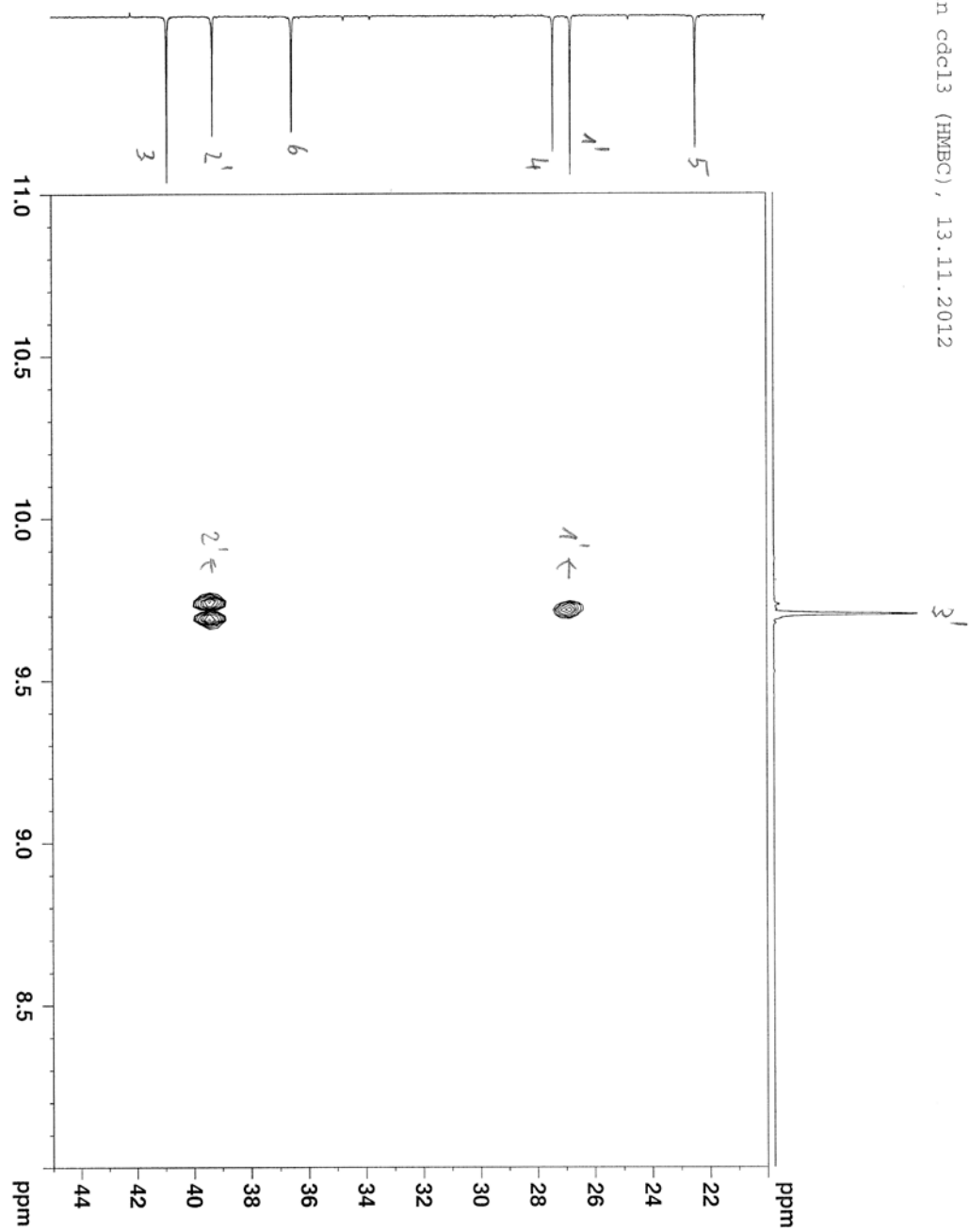
sh023 in cdcl3 (HSQC), 13.11.2012



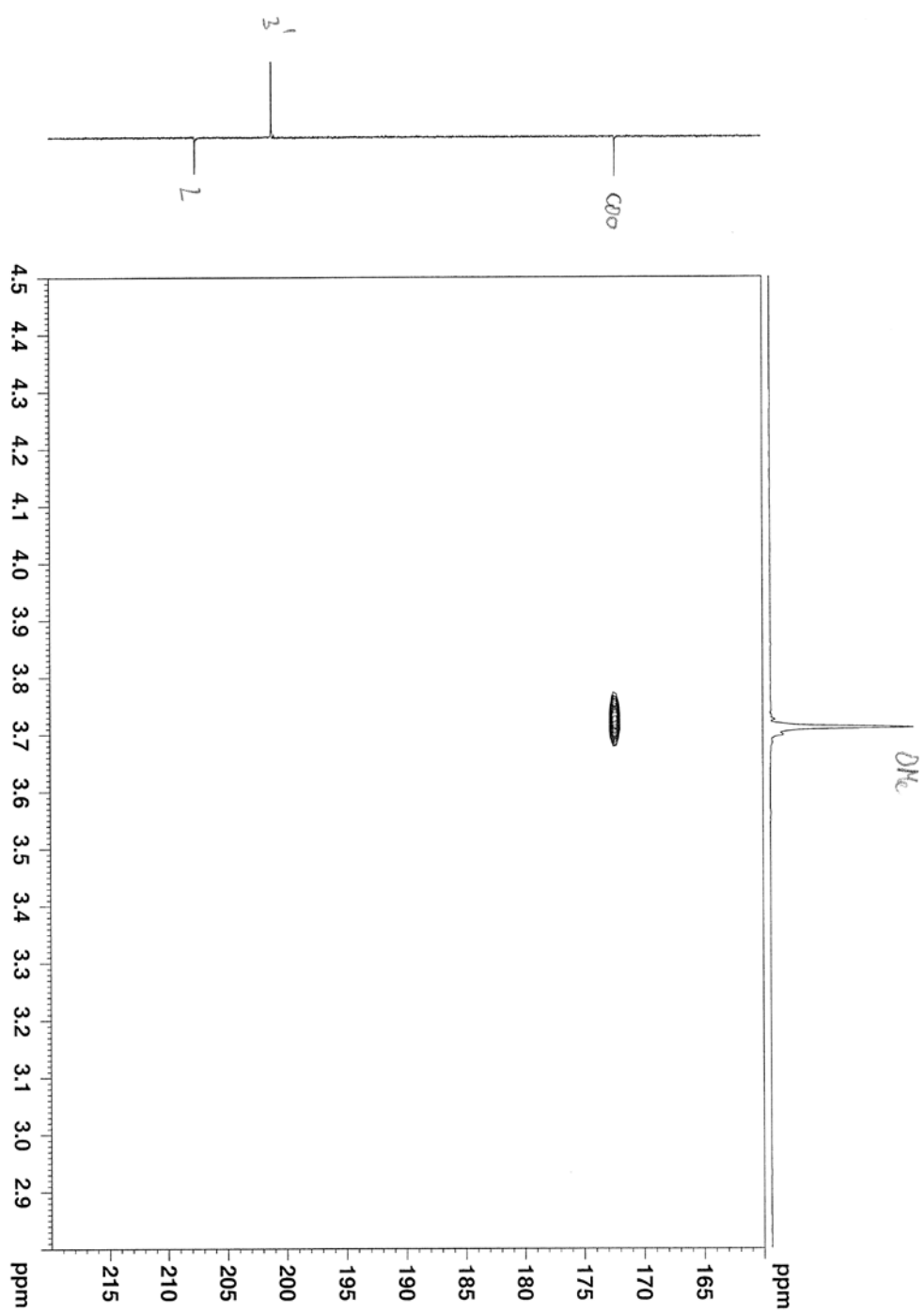
sh023 in cdcl3 (HMBC), 13.11.2012

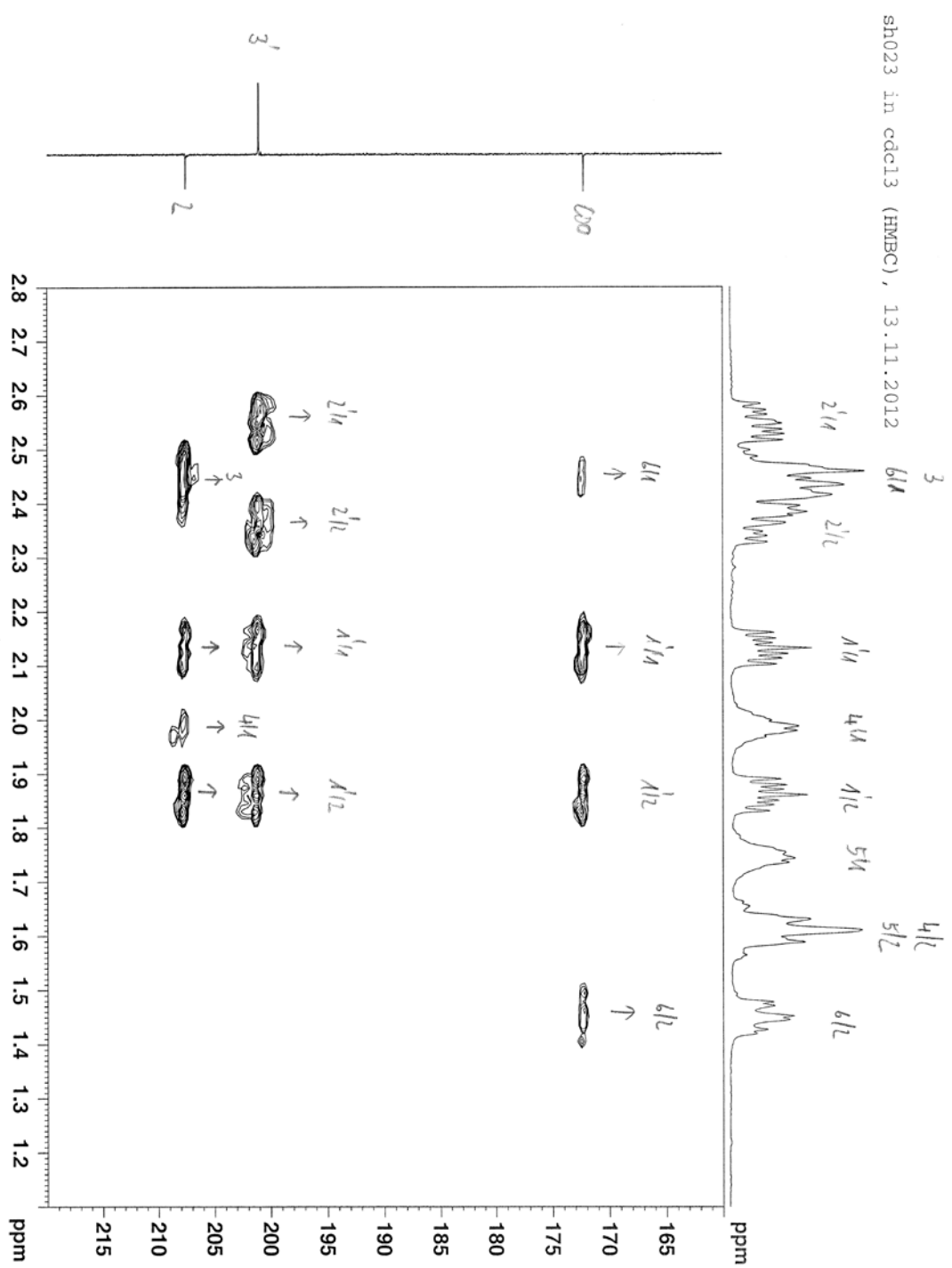


sh023 in cdcl3 (HMBC), 13.11.2012

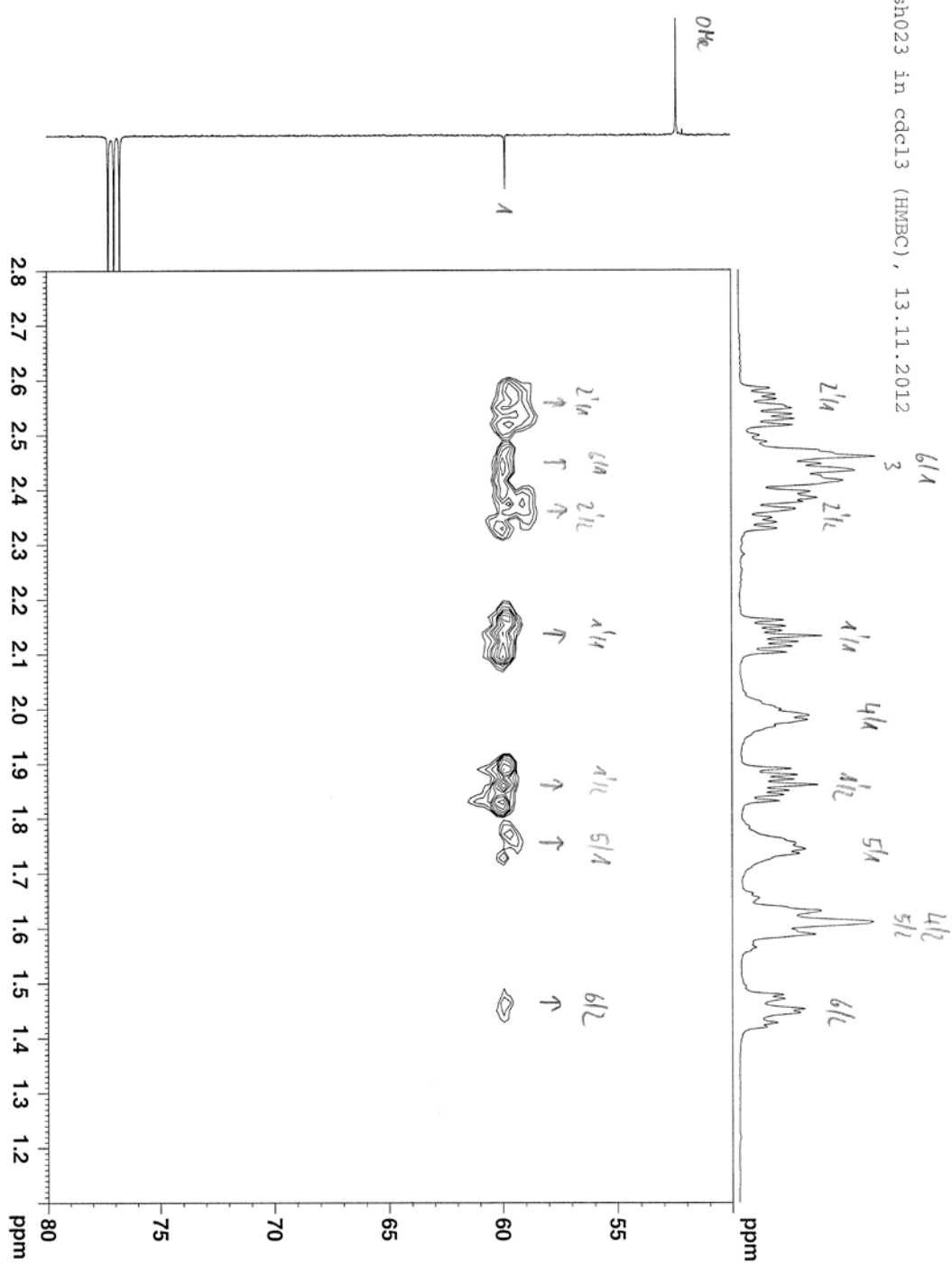


sh023 in cdcl3 (HMBC), 13.11.2012

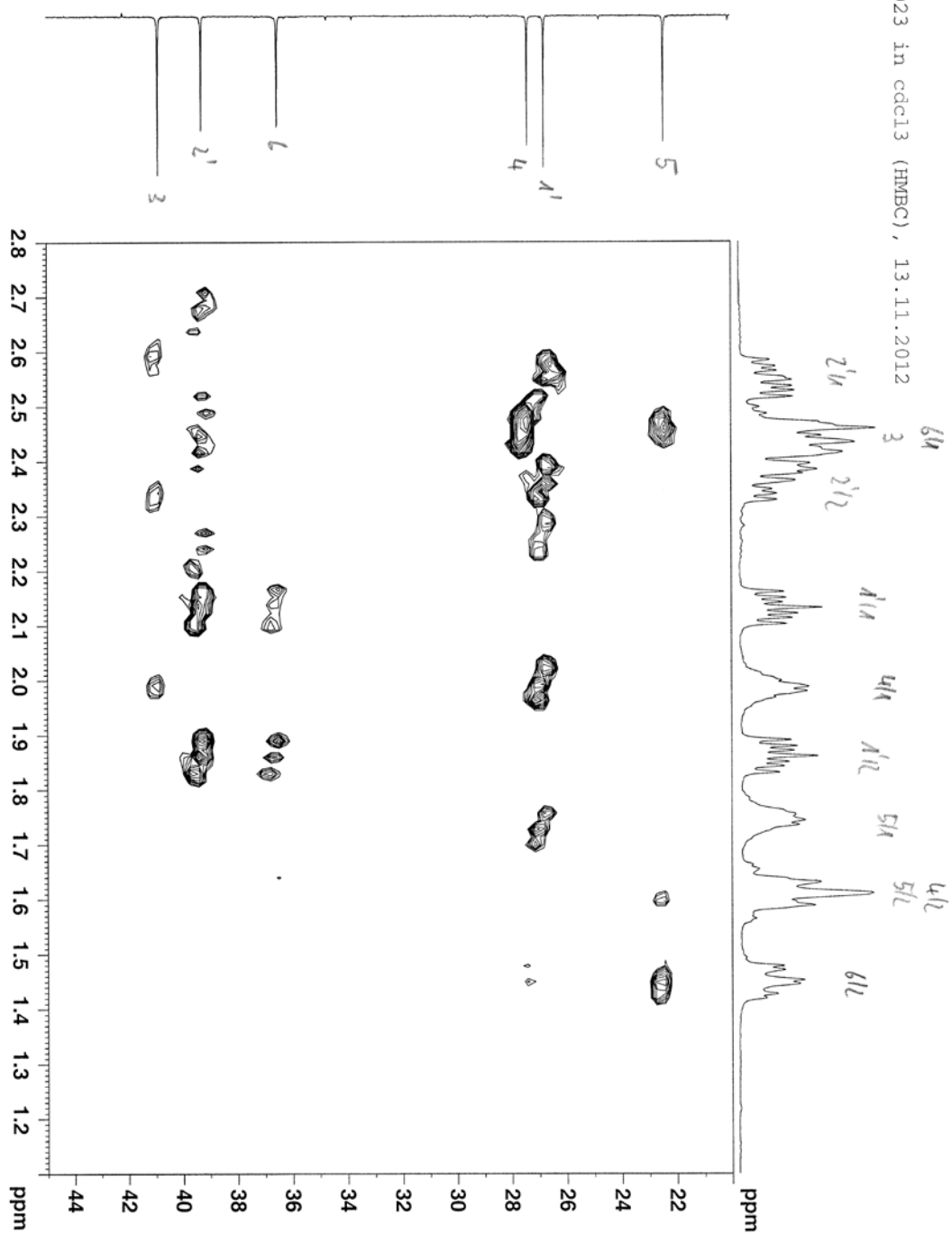


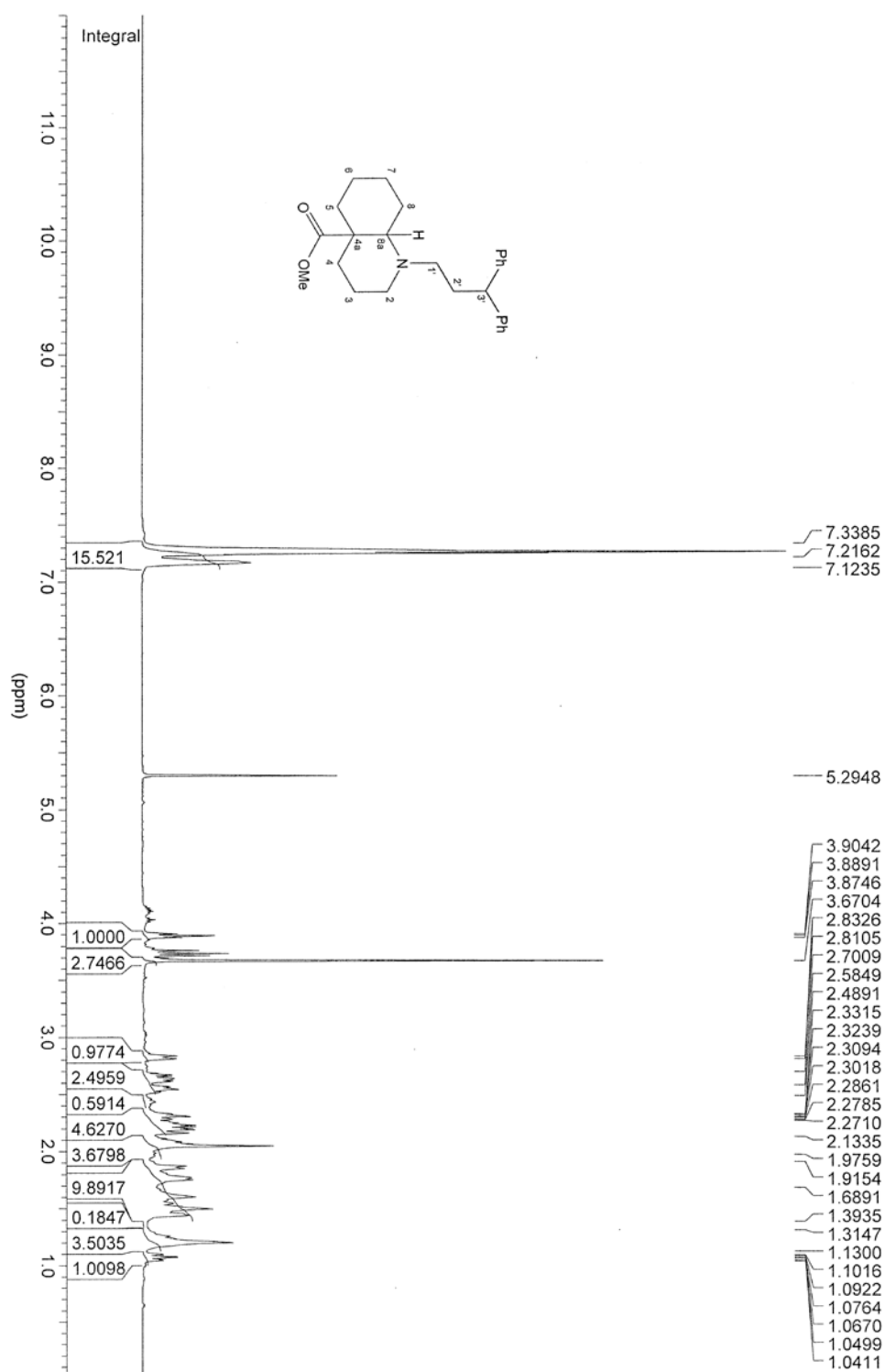


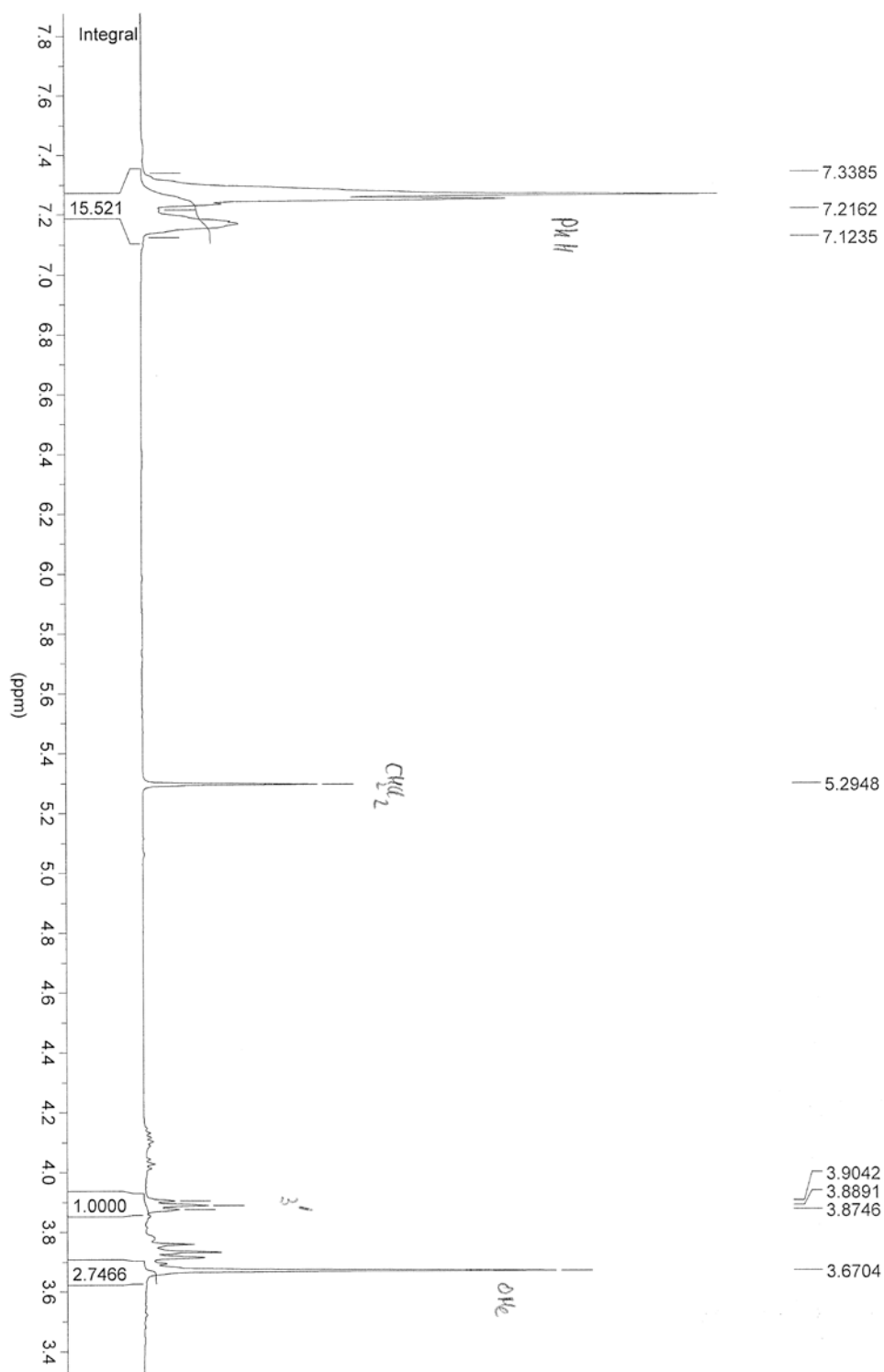
sh023 in cdcl3 (HMBC), 13.11.2012

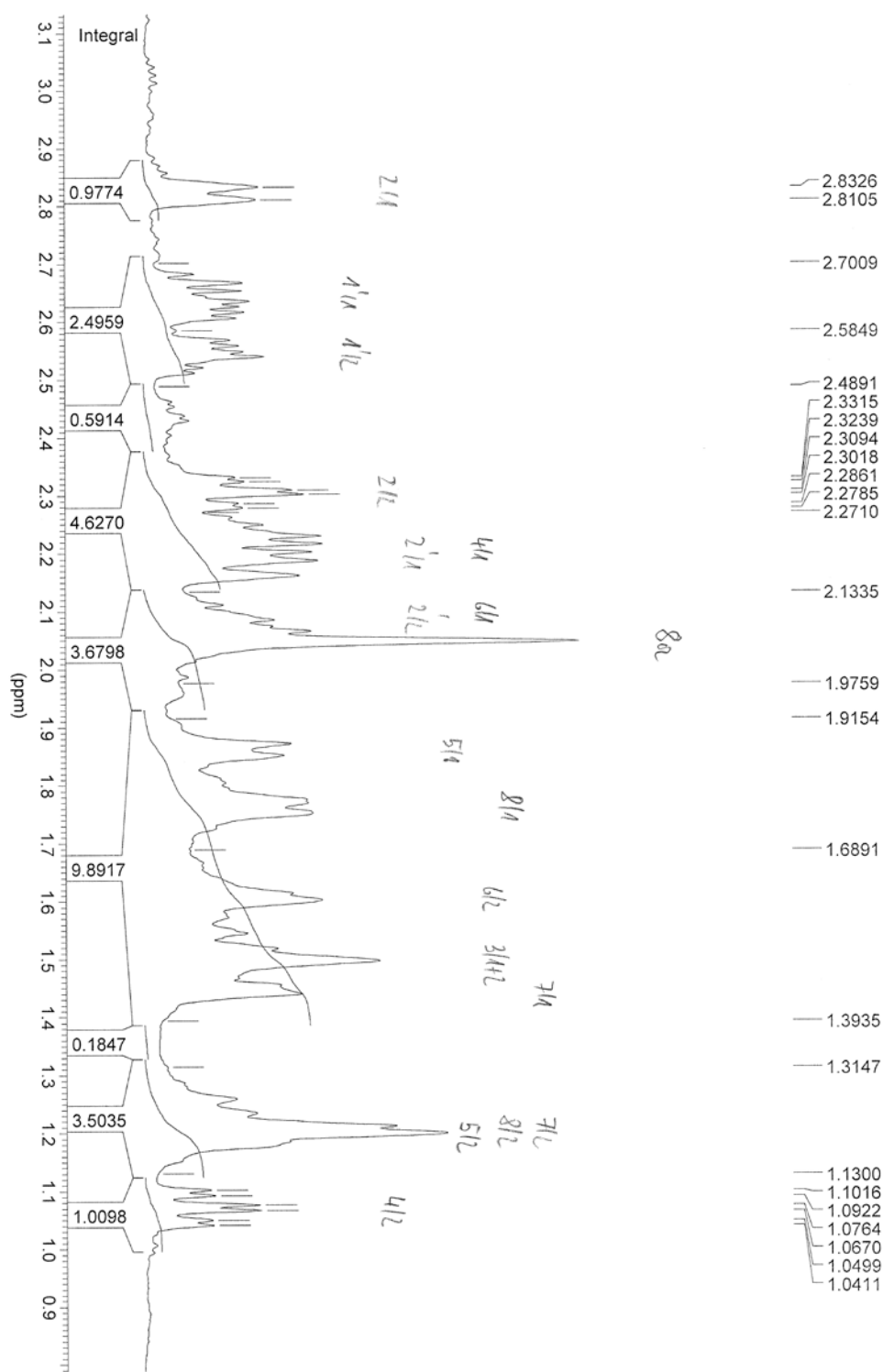


sh023 in cdcl3 (HMBC), 13.11.2012

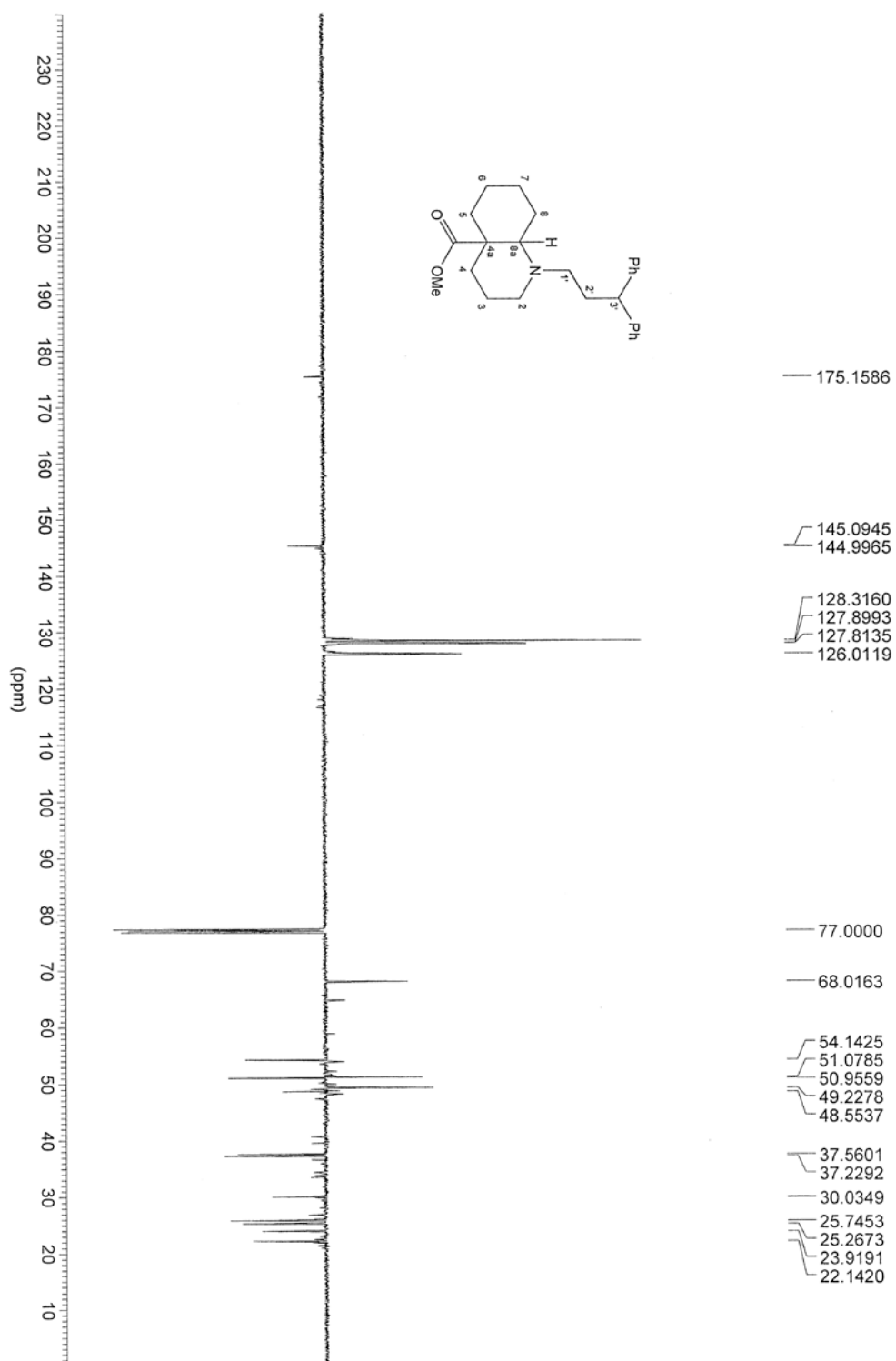




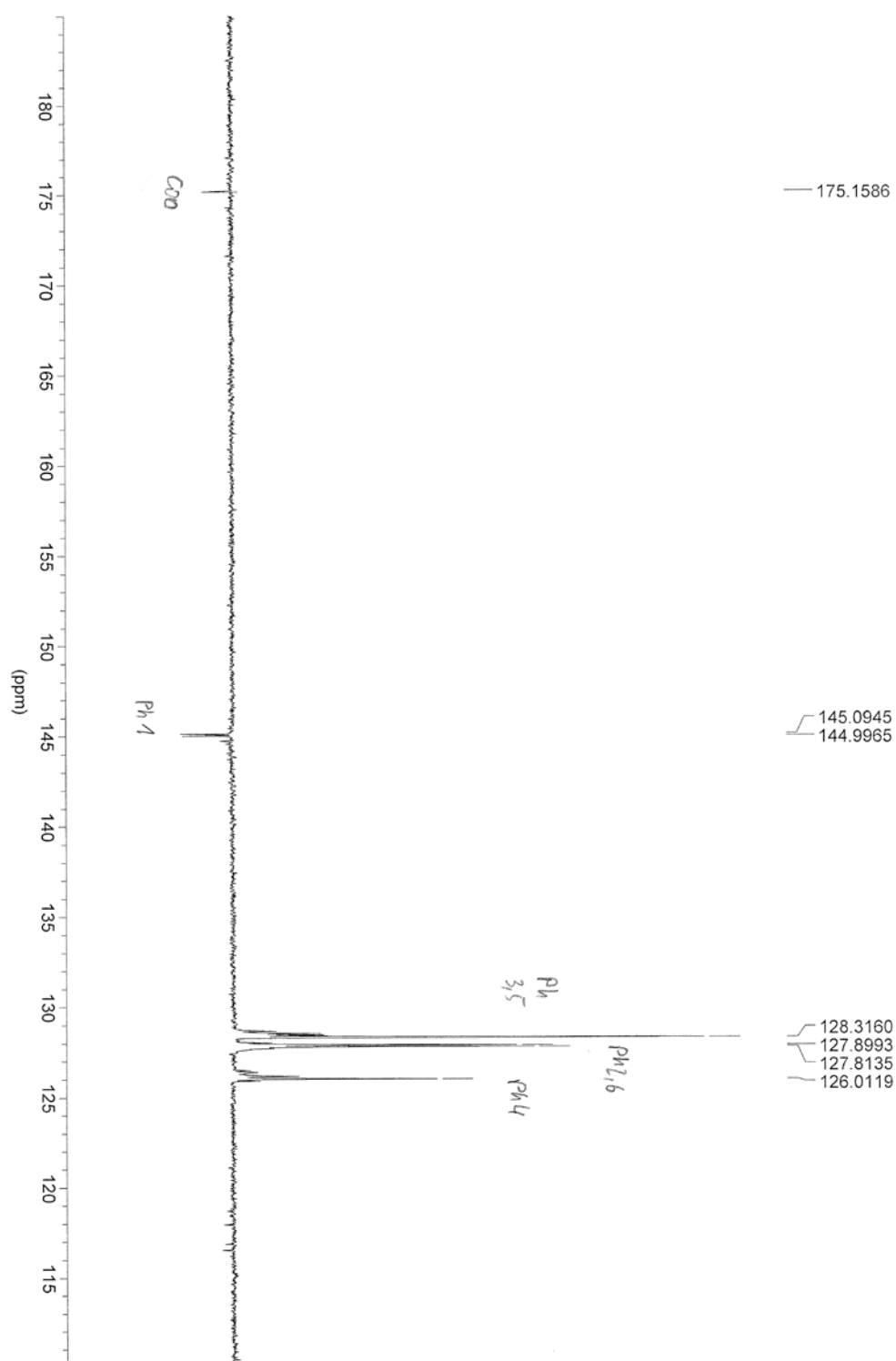


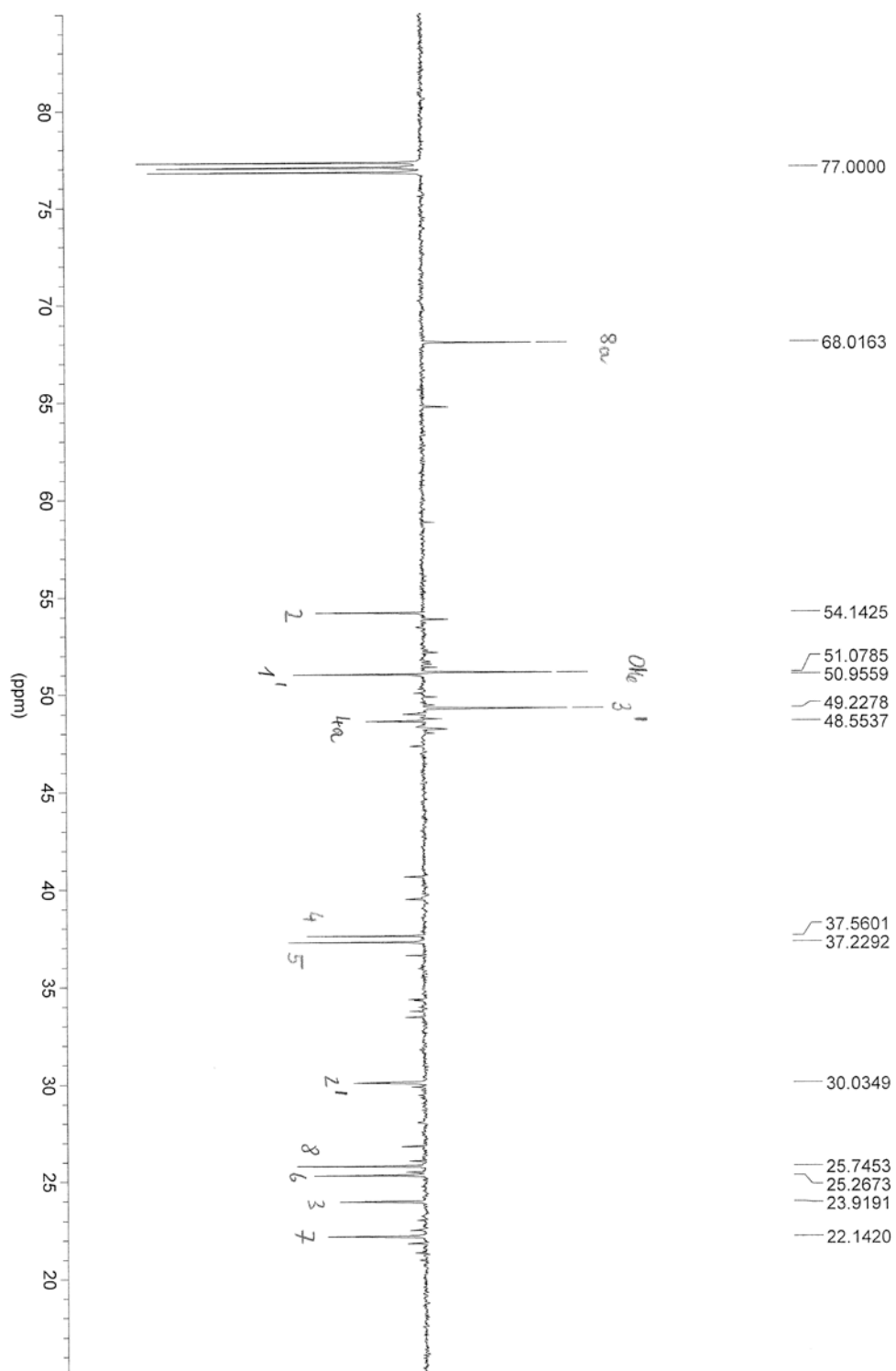


sh024 in odd3 (APT), 19.11.2012

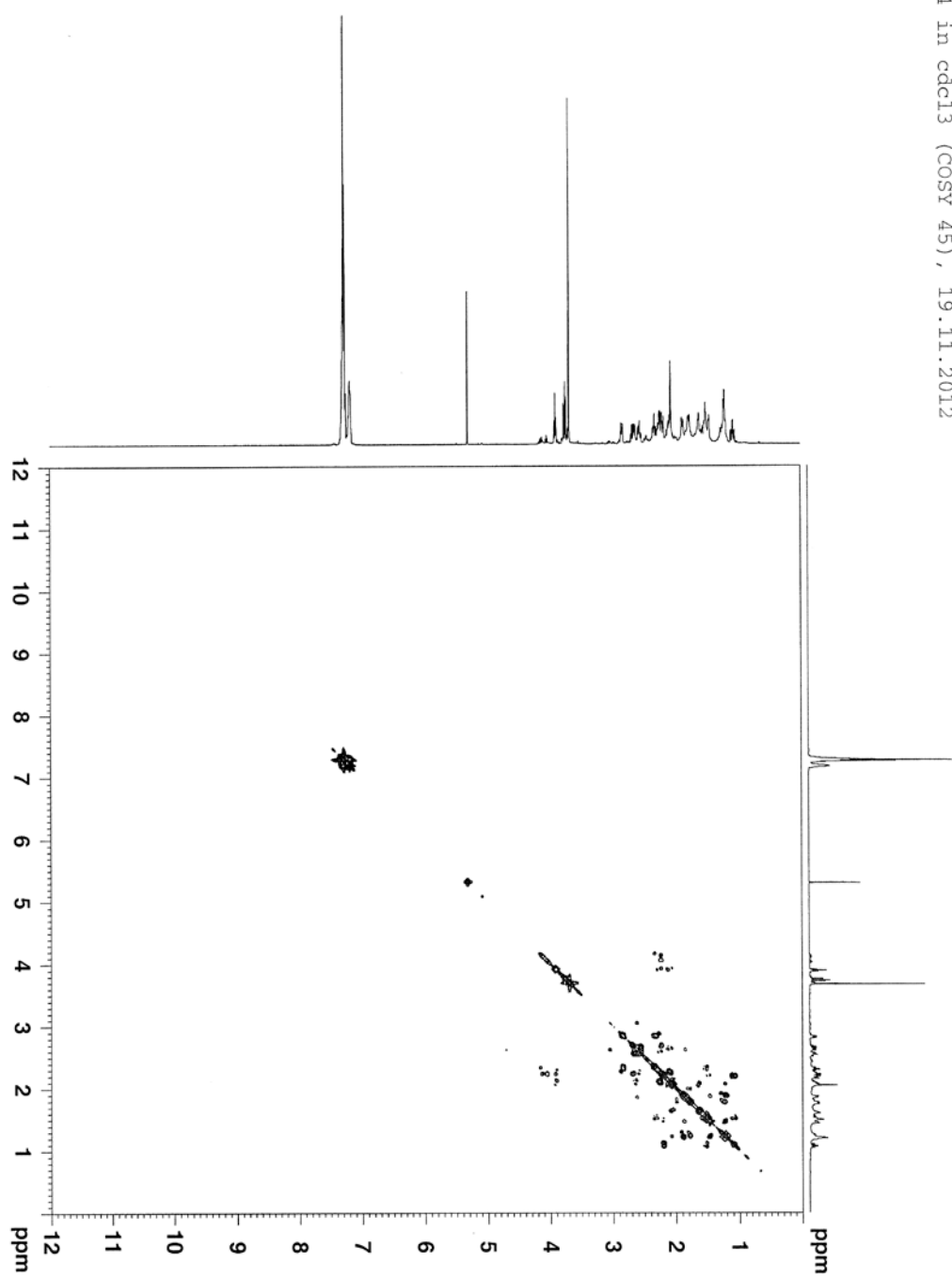


sh024 in cdcl3 (APT), 19.11.2012

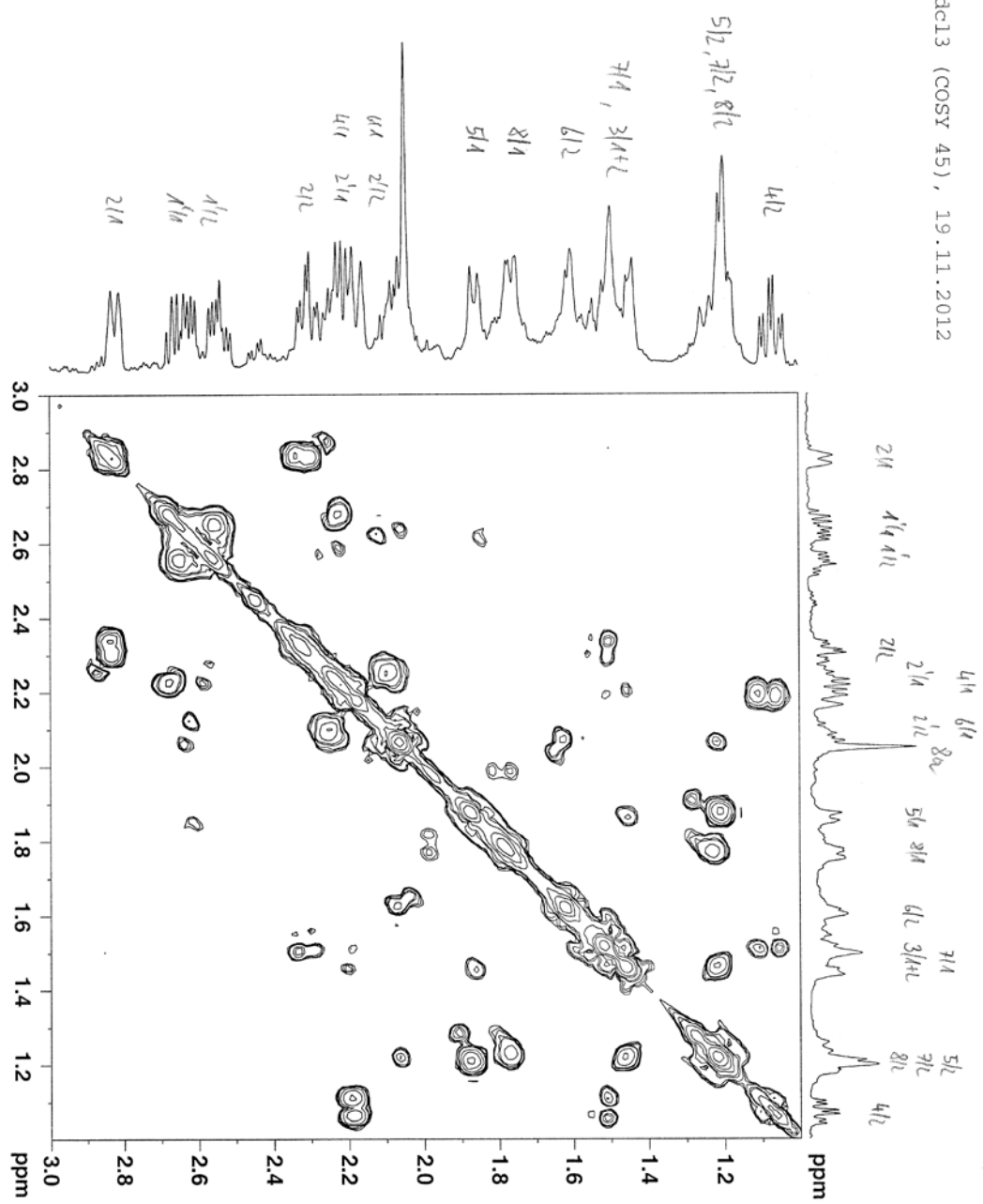




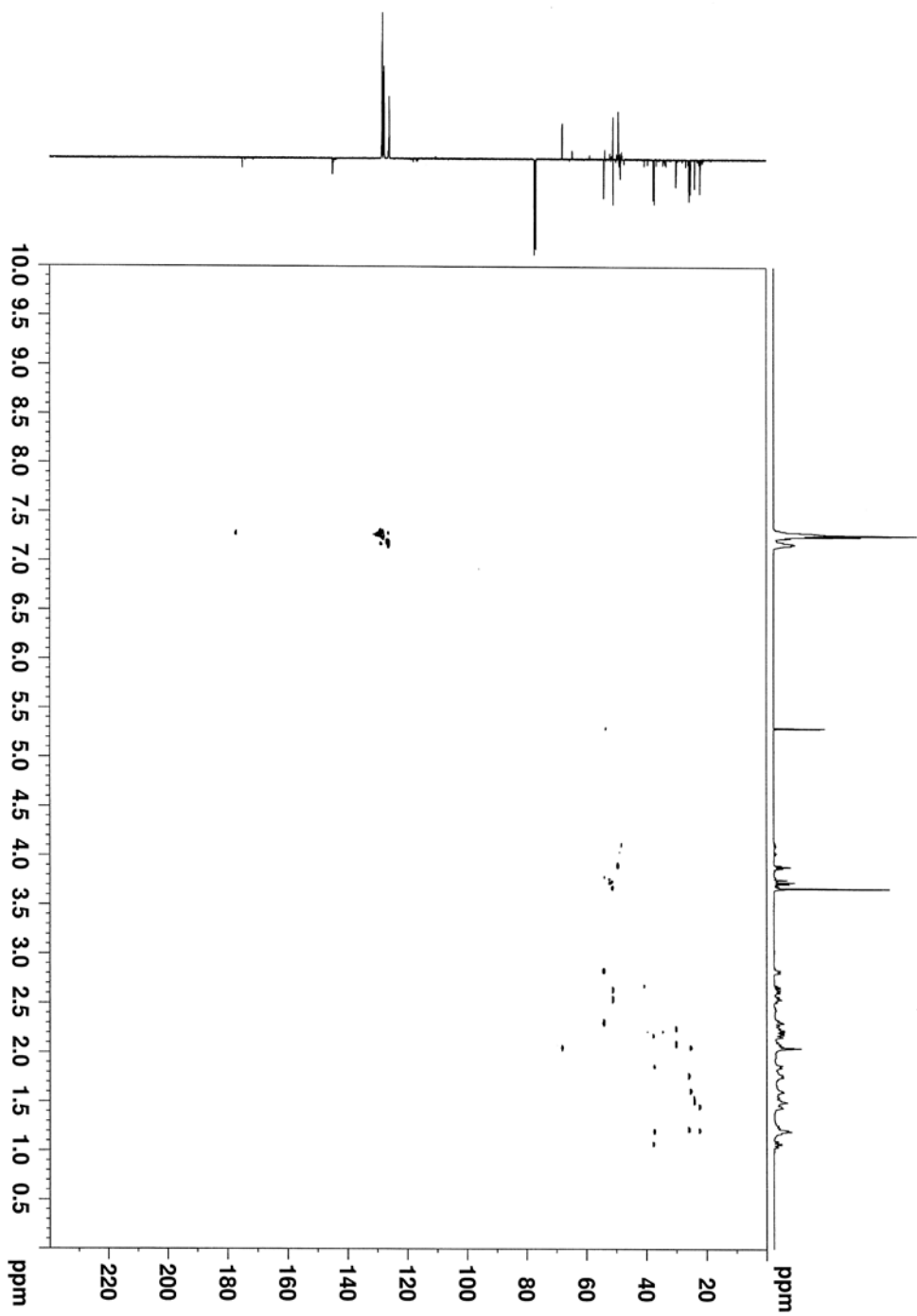
sh024 in cdcl3 (COSY 45), 19.11.2012



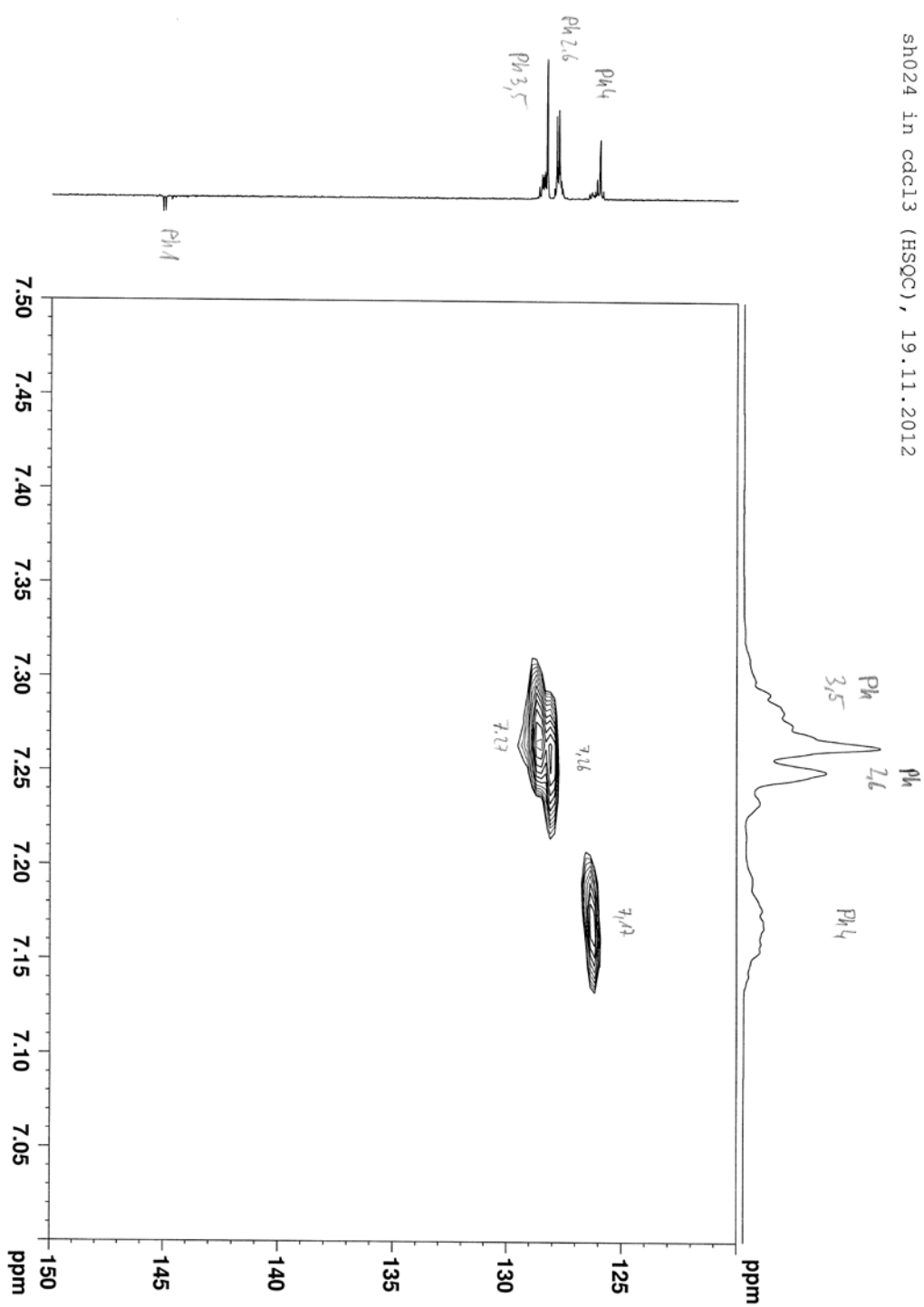
sh024 in cdcl3 (COSY 45), 19.11.2012



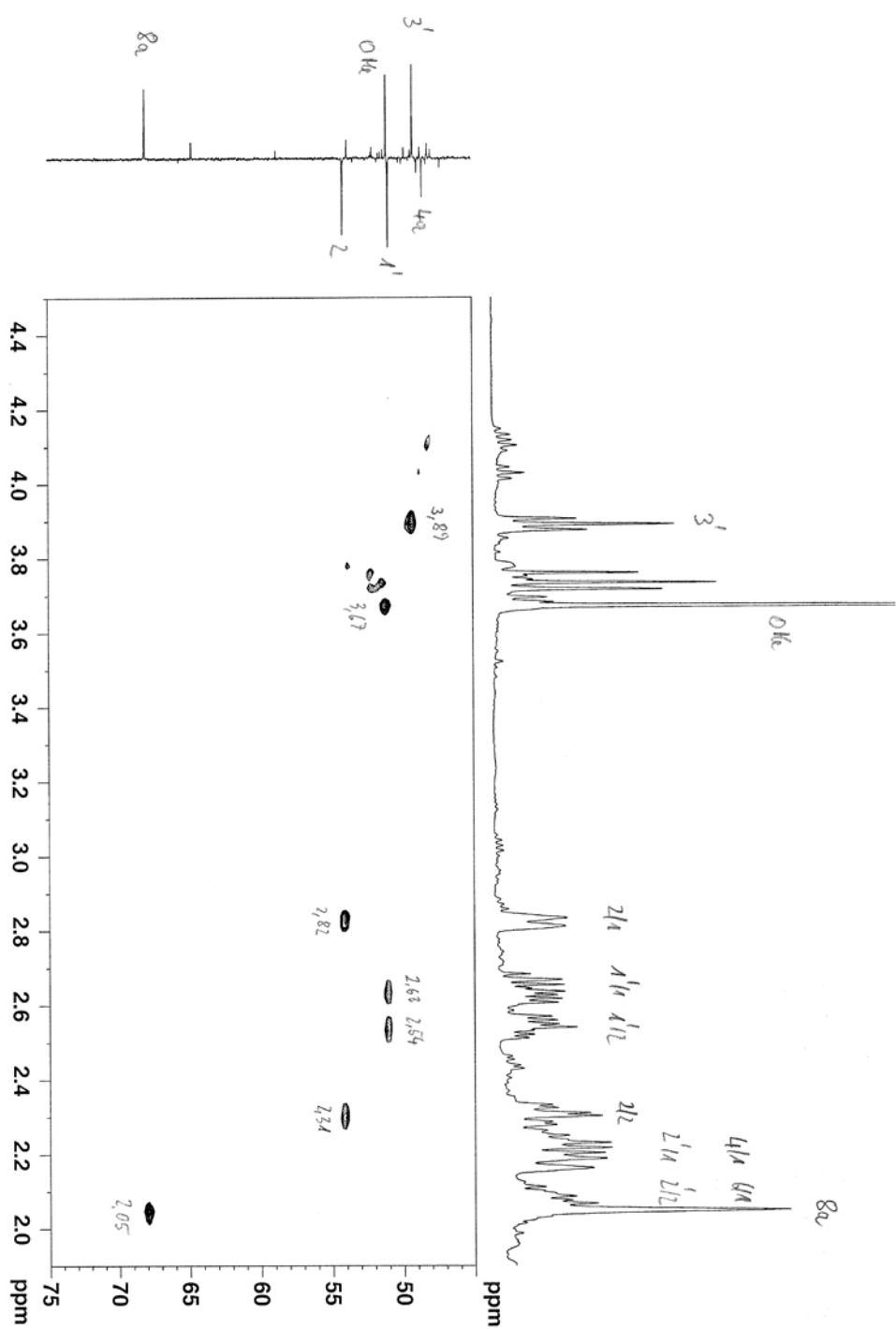
sh024 in cdc13 (HSQC), 19.11.2012



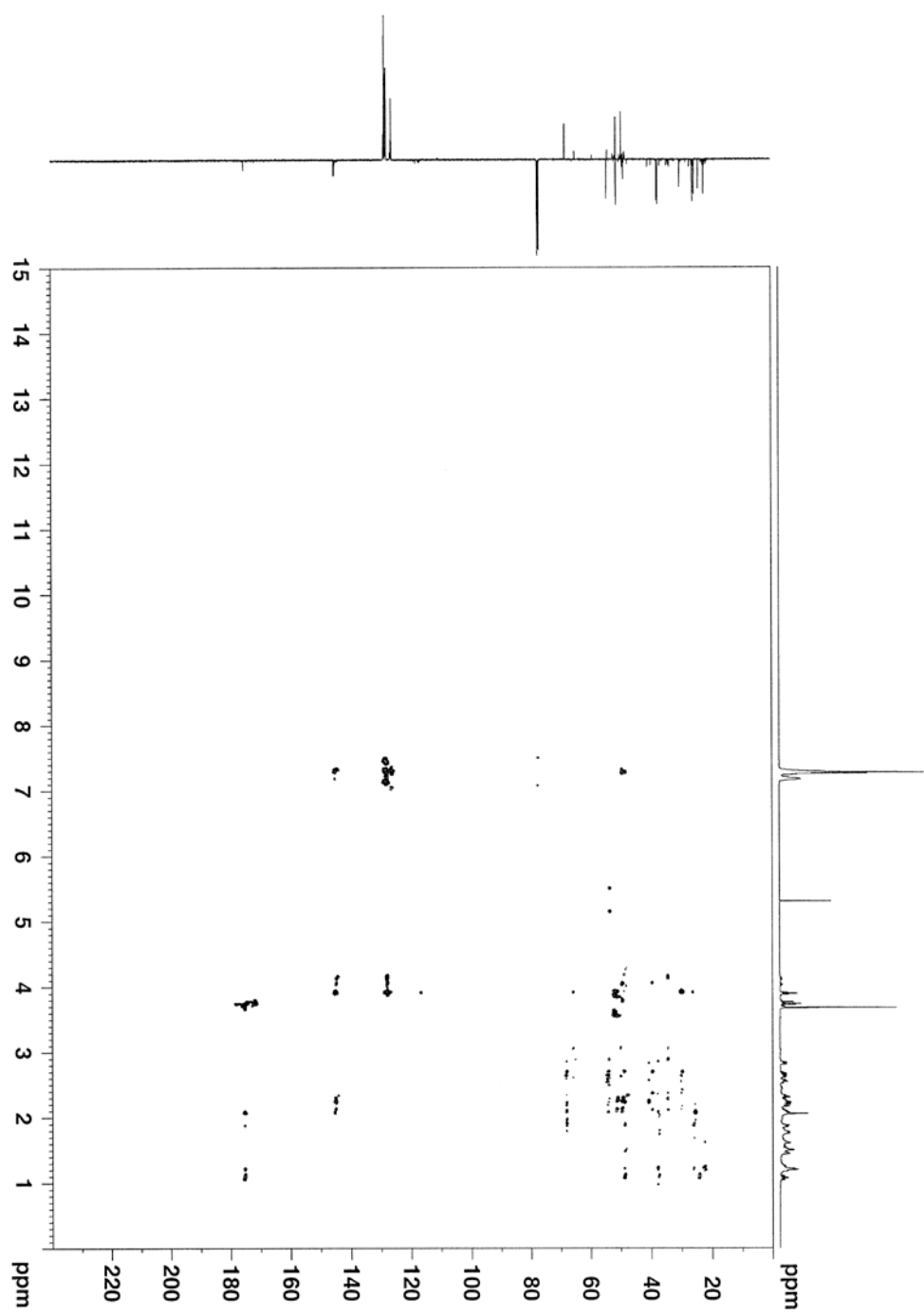
sh024 in cdcl3 (HSQC), 19.11.2012



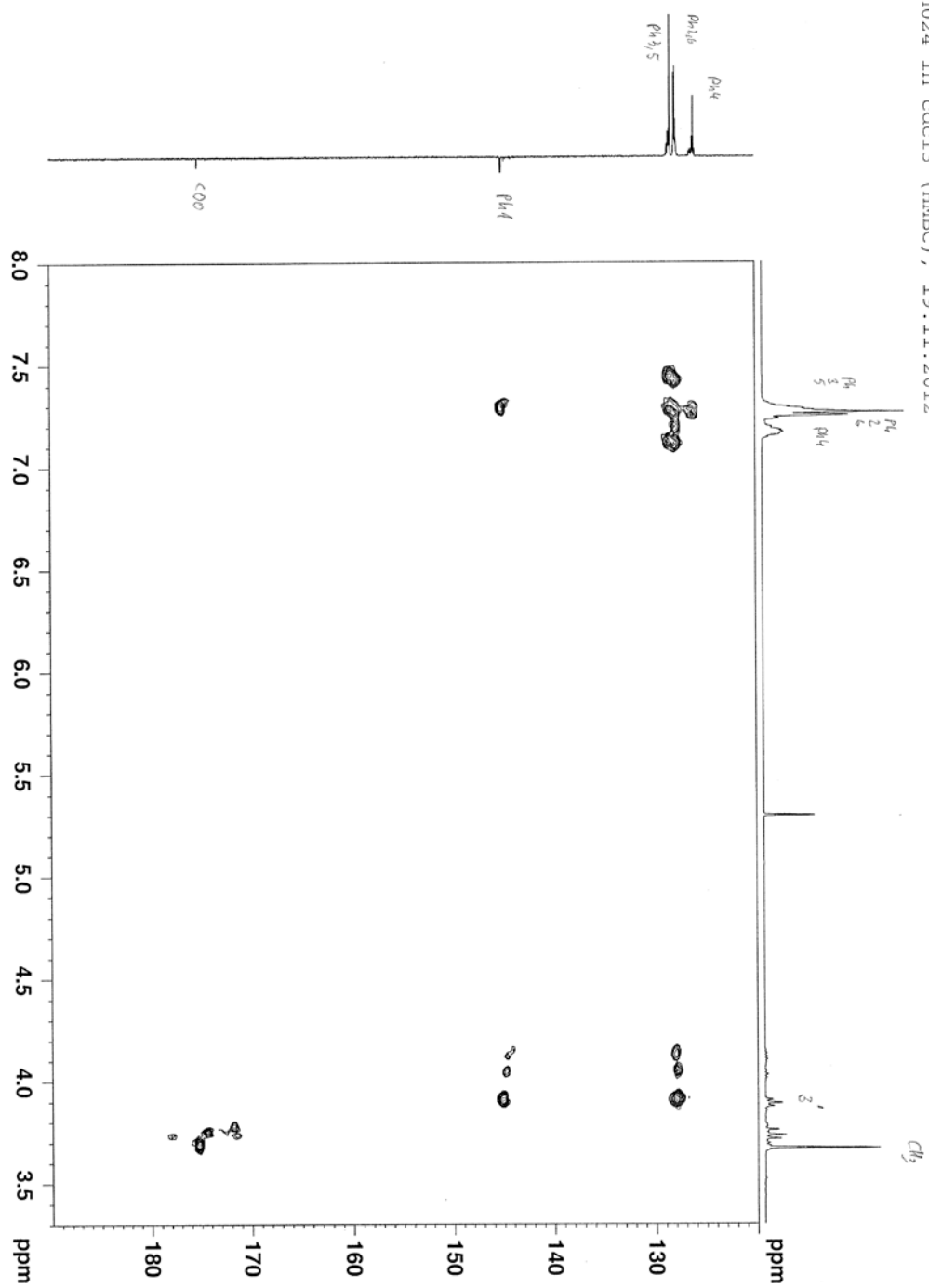
sh024 in cdcl3 (HSQC), 19.11.2012



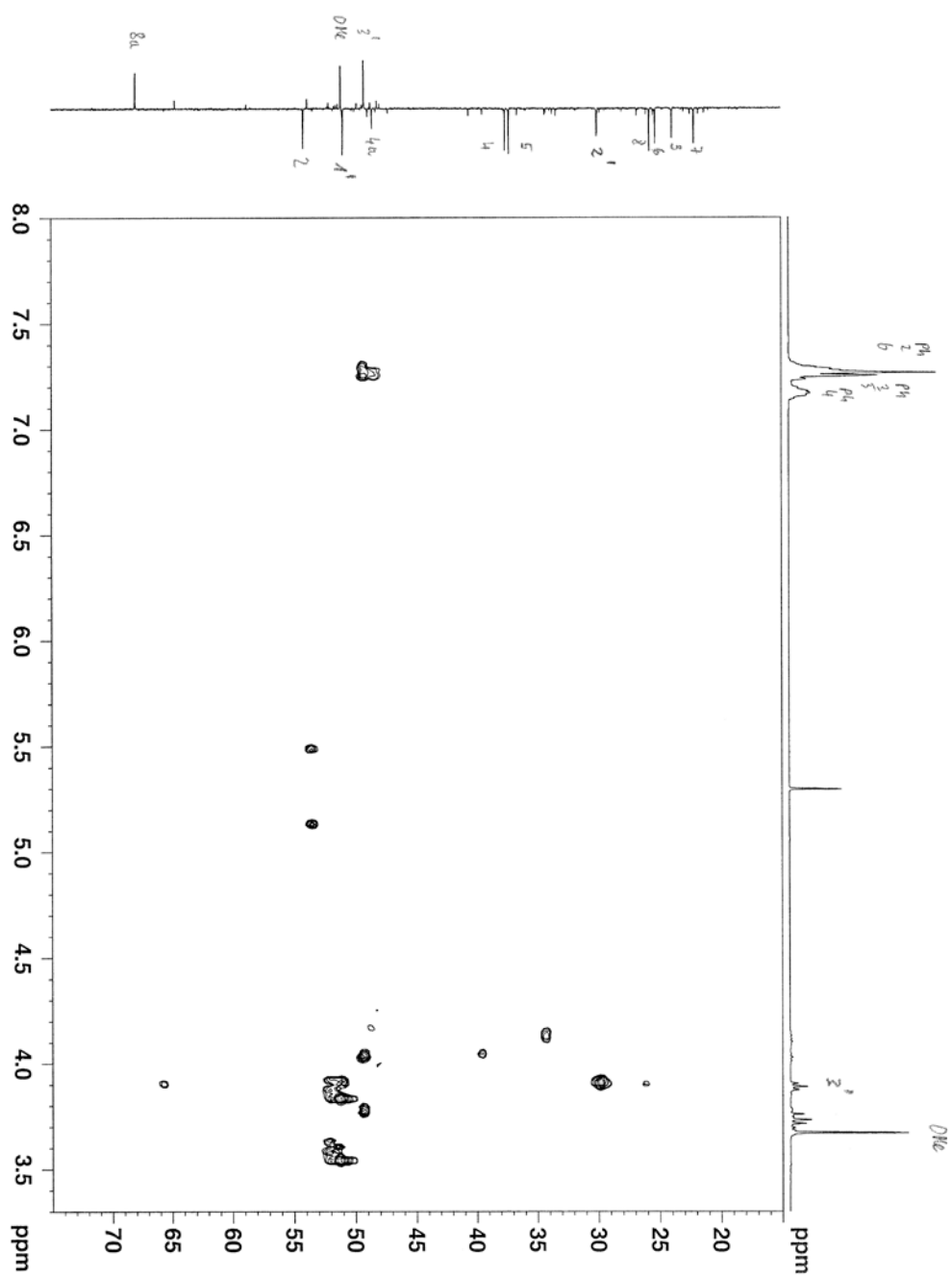
sh024 in cdcl3 (HMBC), 19.11.2012



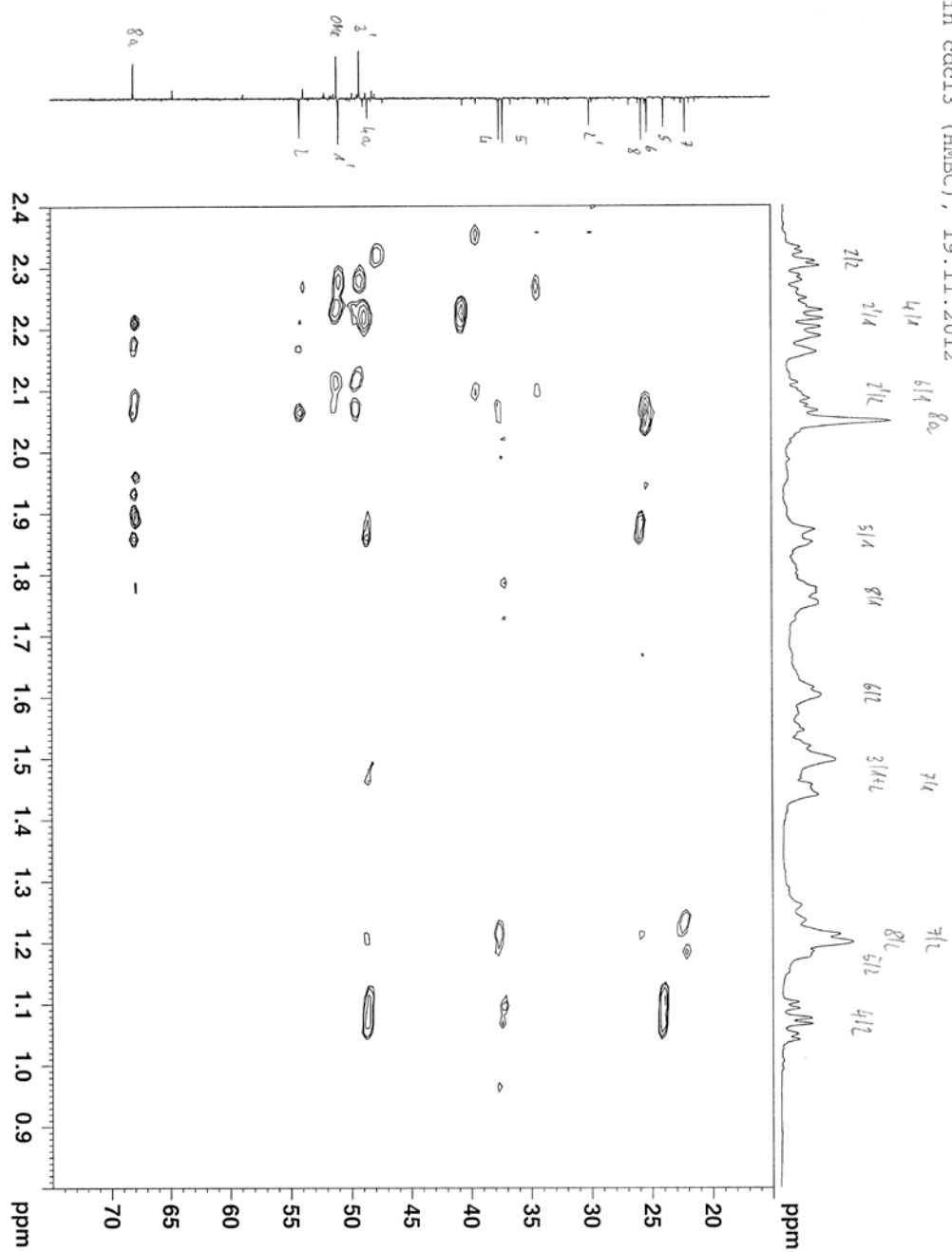
sh024 în cdcl3 (HMBC), 19.11.2012



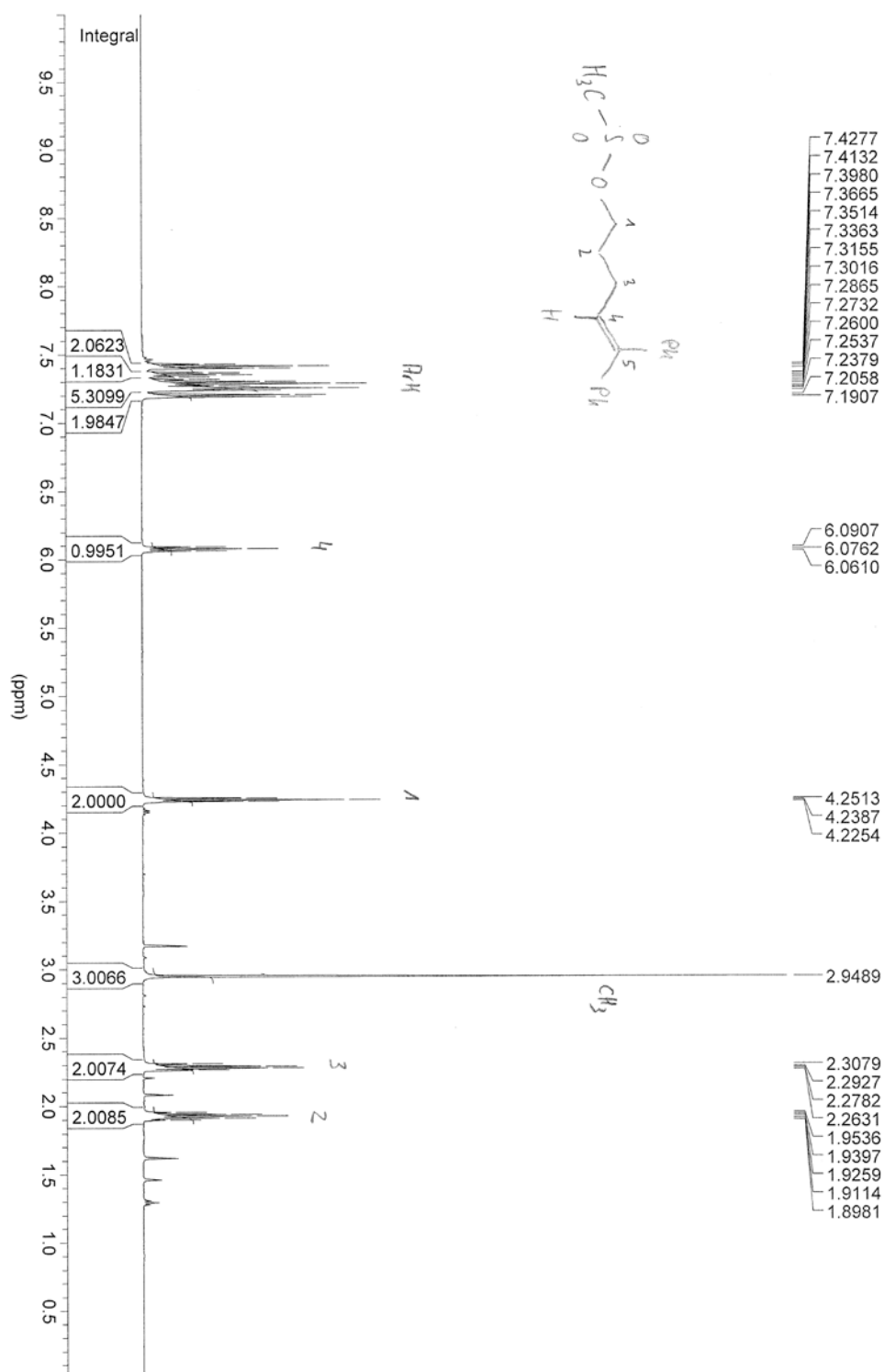
sh024 in cdcl3 (HMBC), 19.11.2012

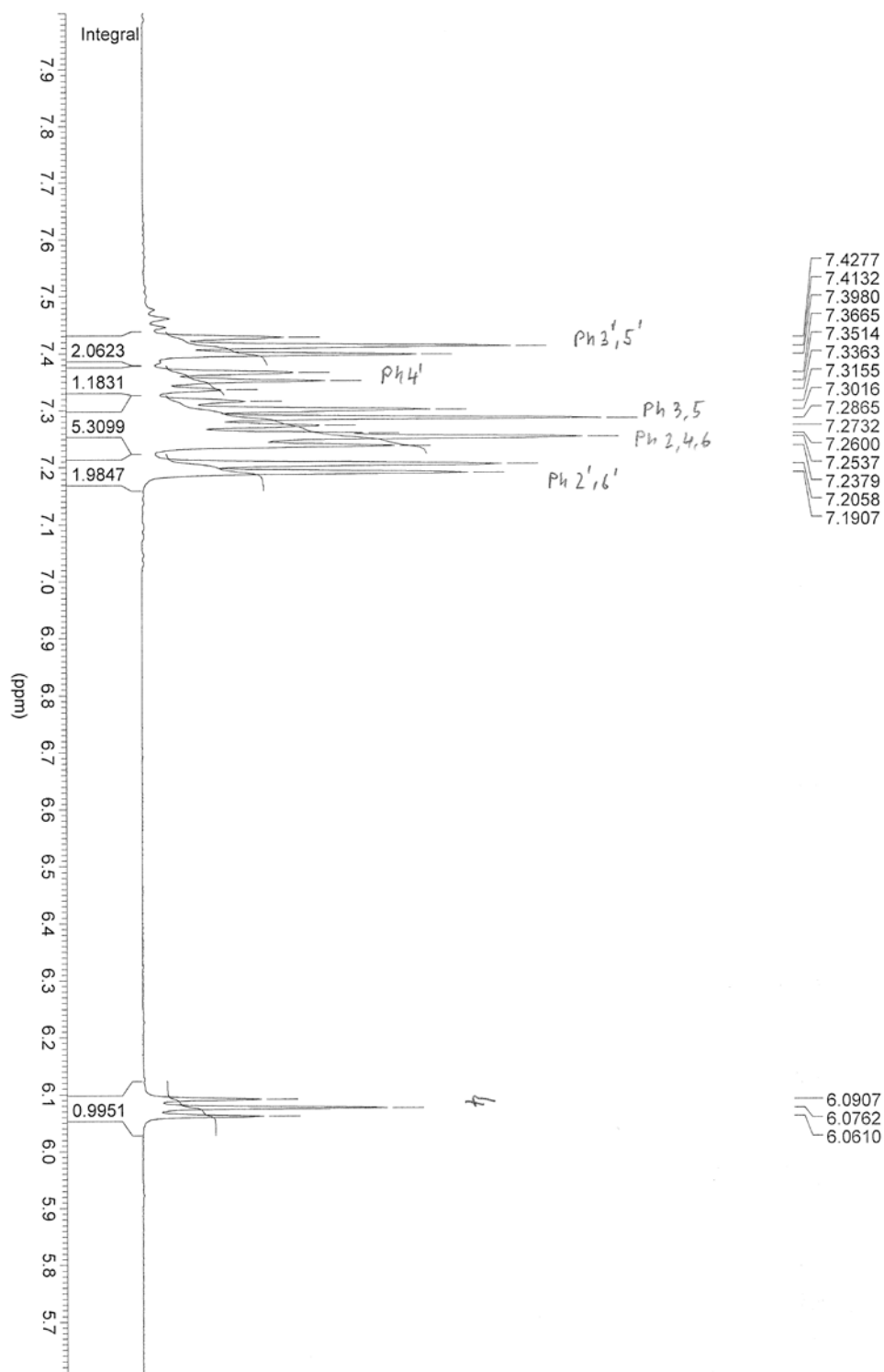


sh024 in cdcl3 (HMBC), 19.11.2012

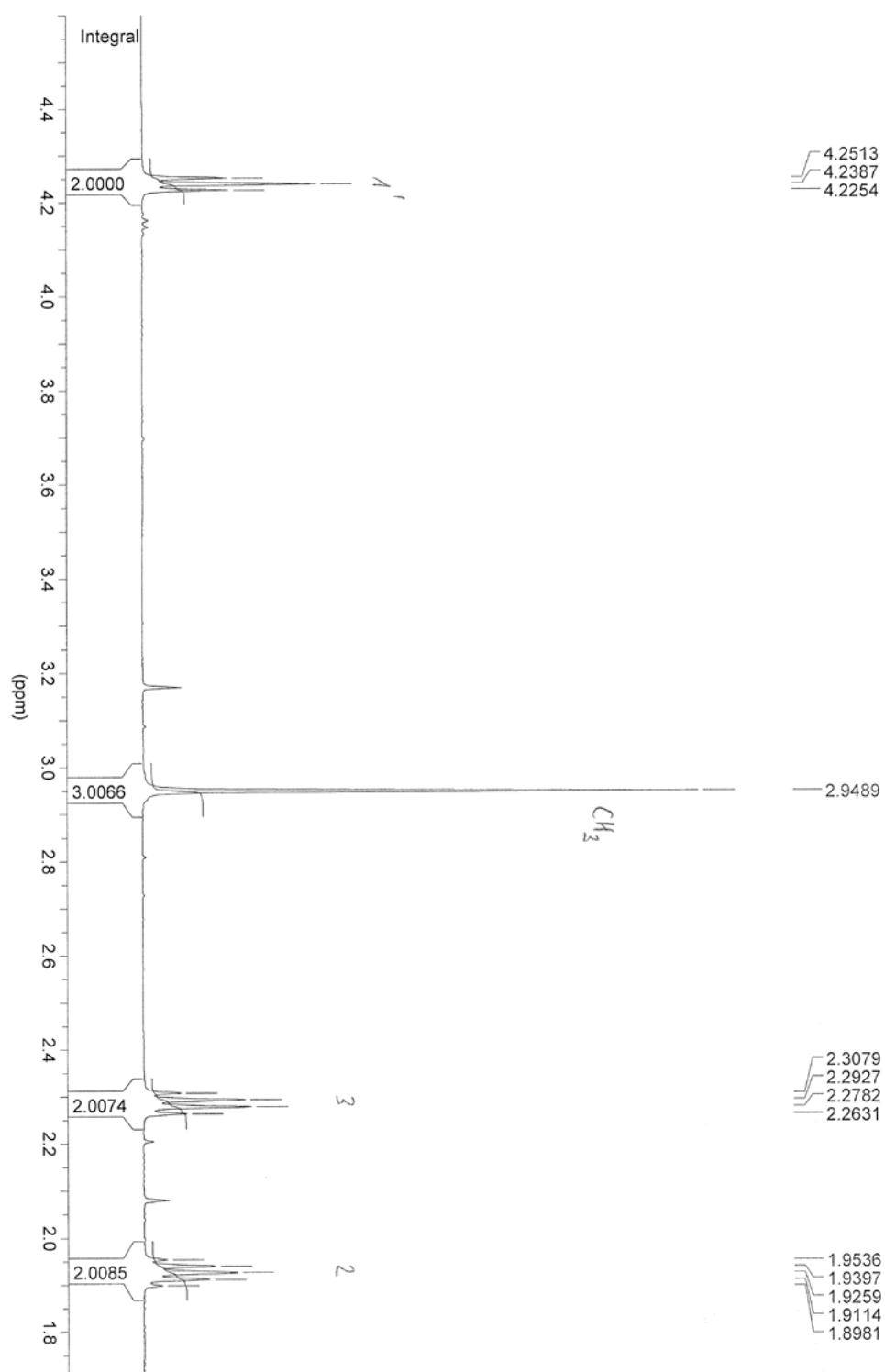


sh030c in cdcl3 (Proton), 28.11.2012

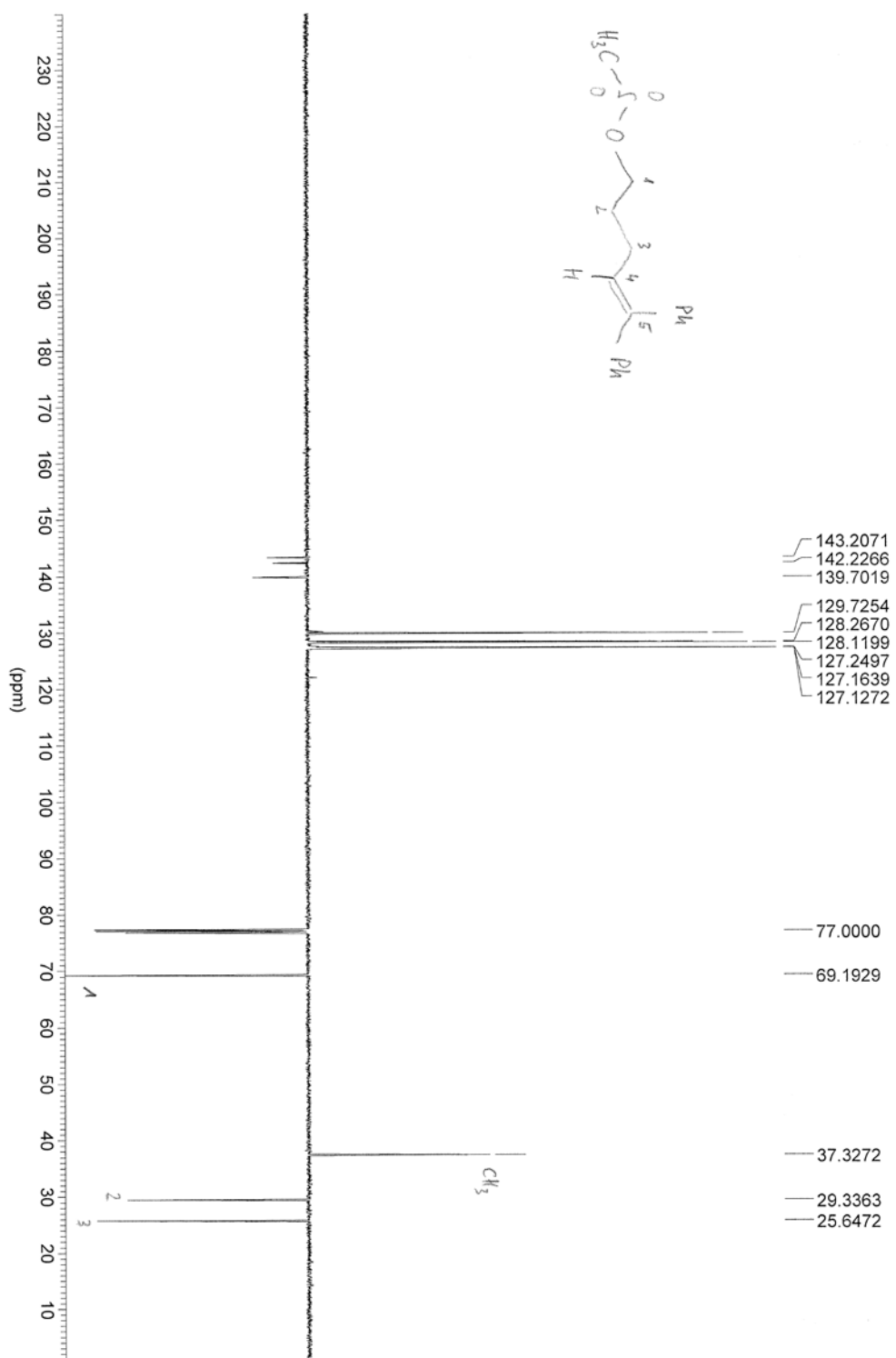


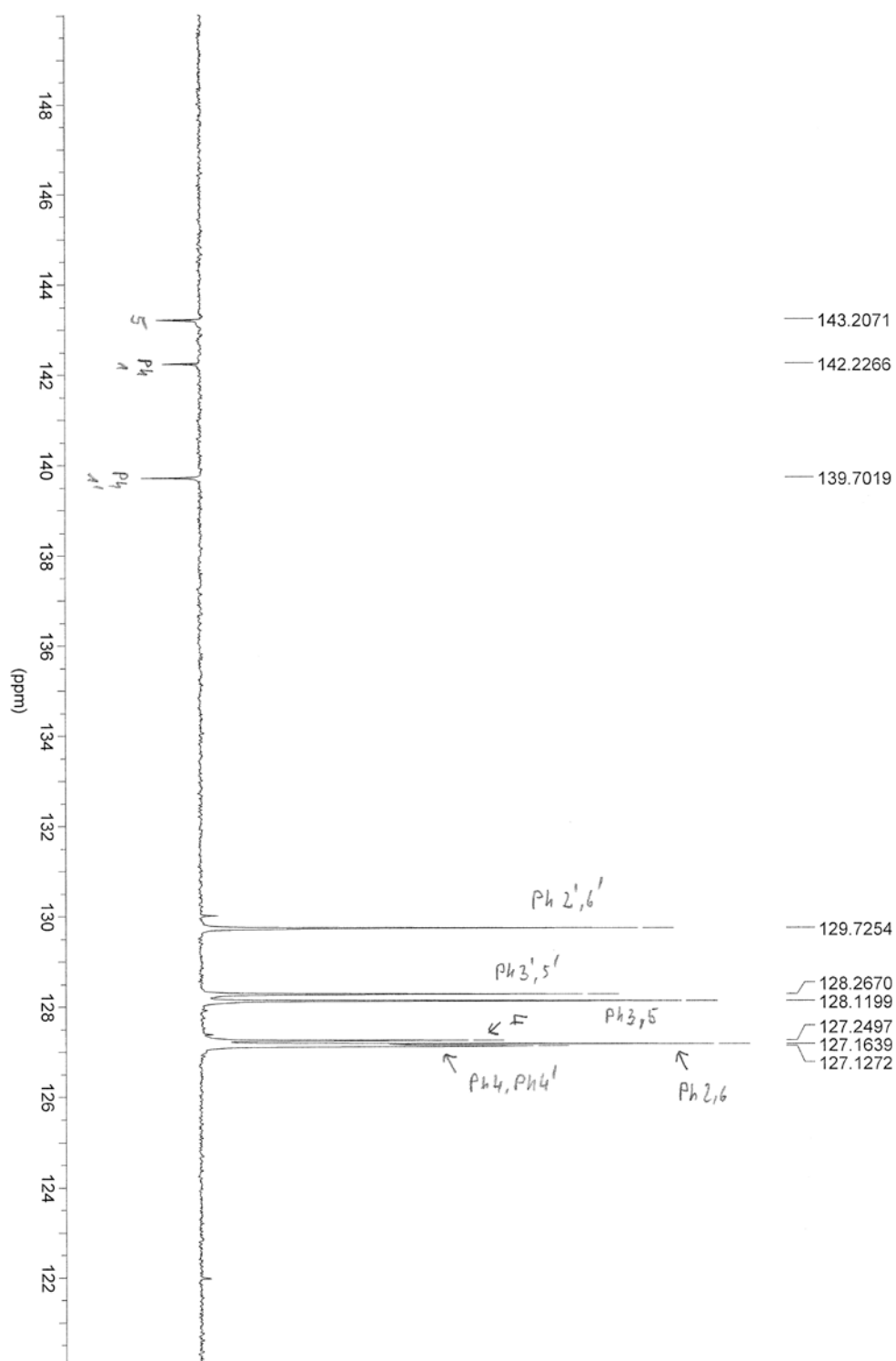


STM30c in cdcl3 (Proton), 28.11.2012

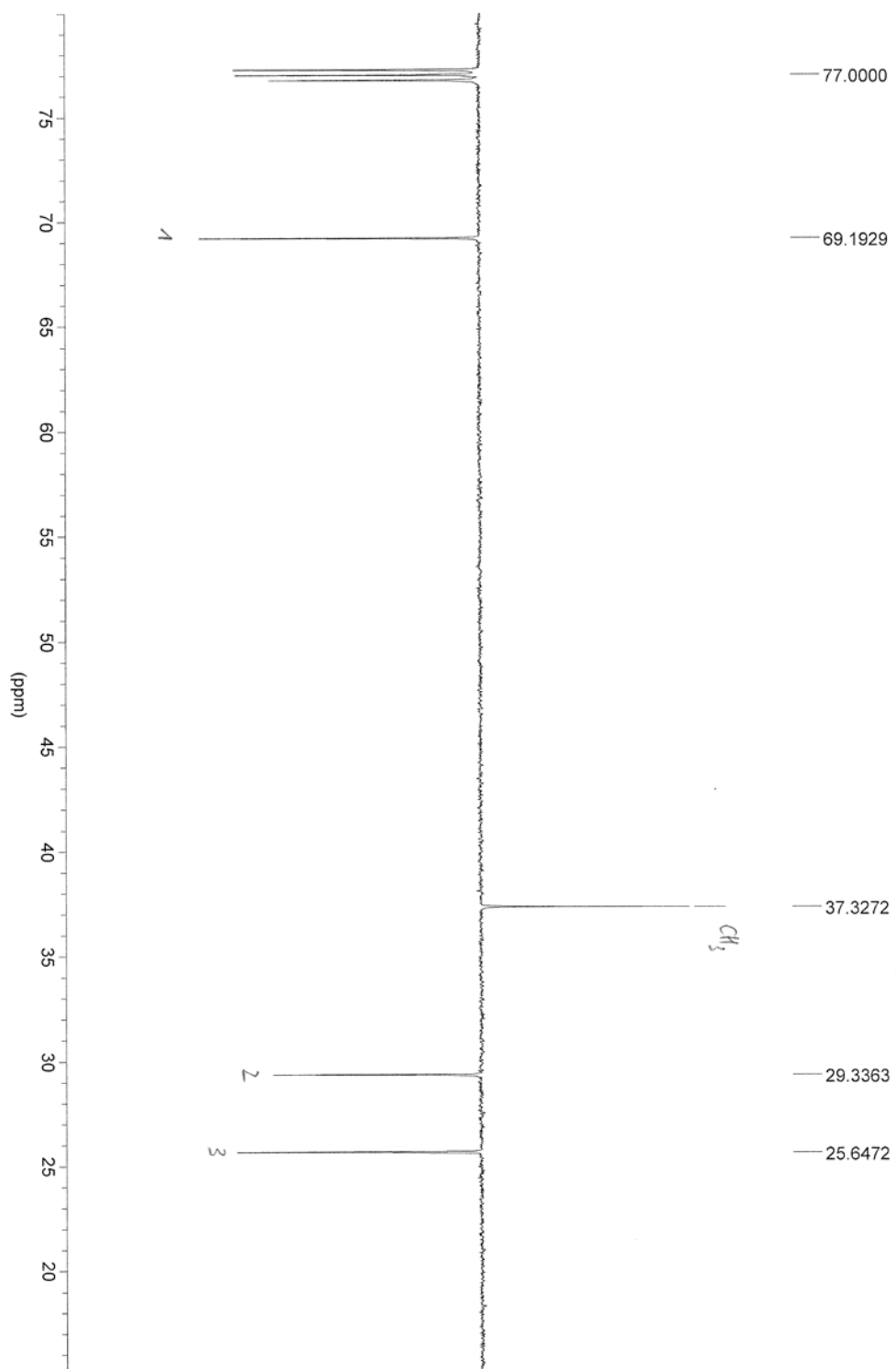


sh030c in cdcl3 (APT), 28.11.2012

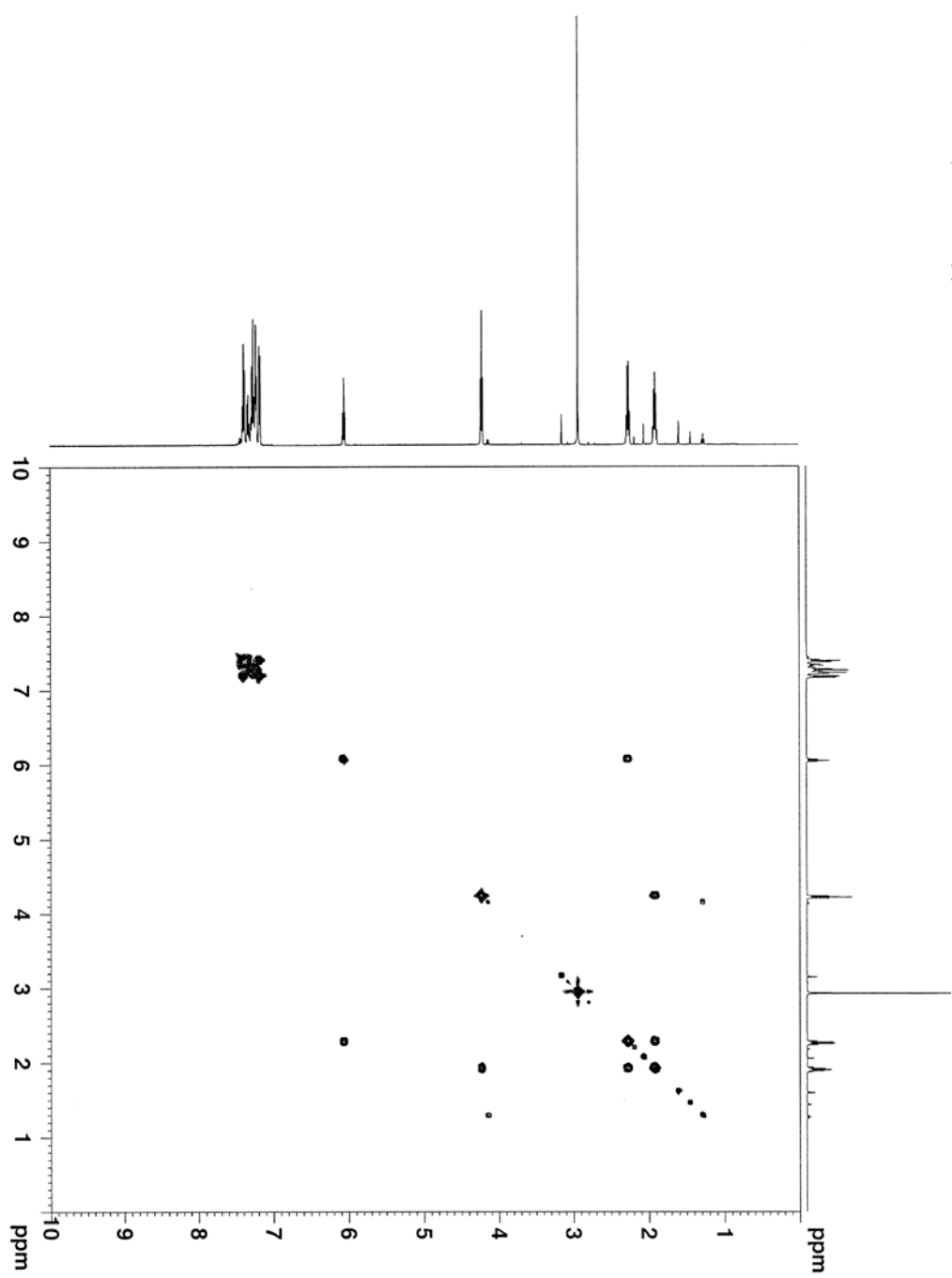




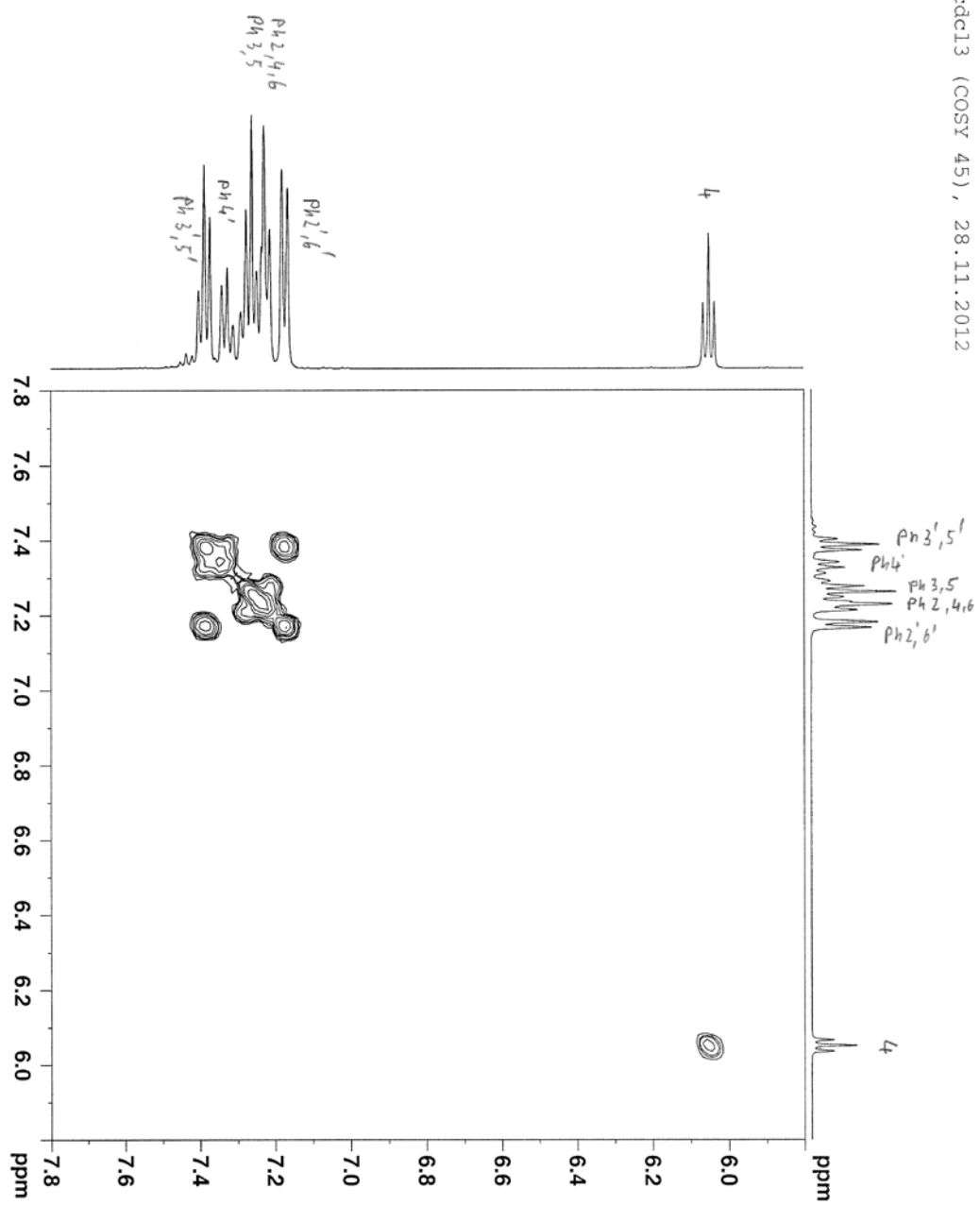
sh030c in cdcl3 (APT), 28.11.2012



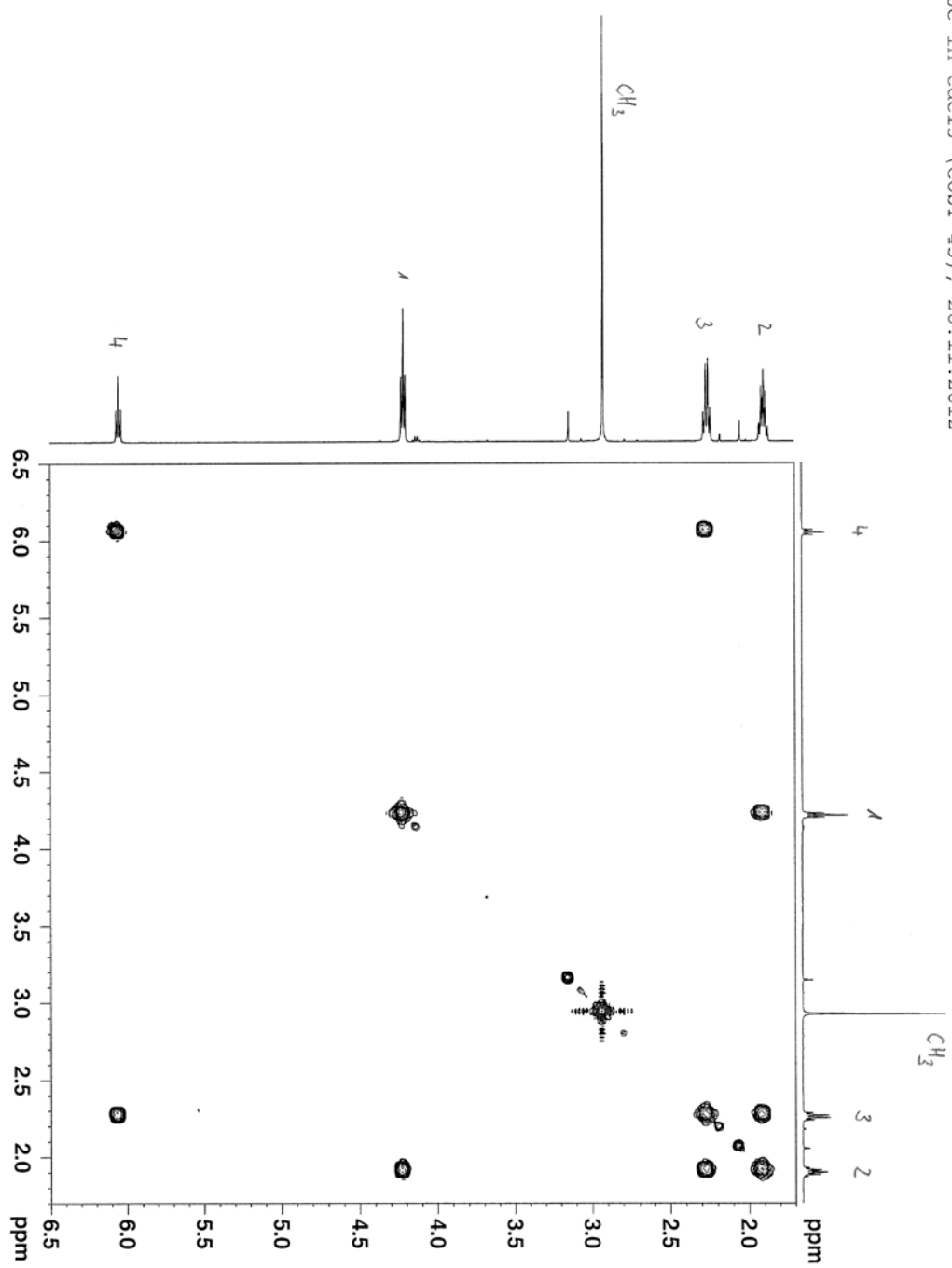
sh030c in cdcl3 (COSY 45), 28.11.2012



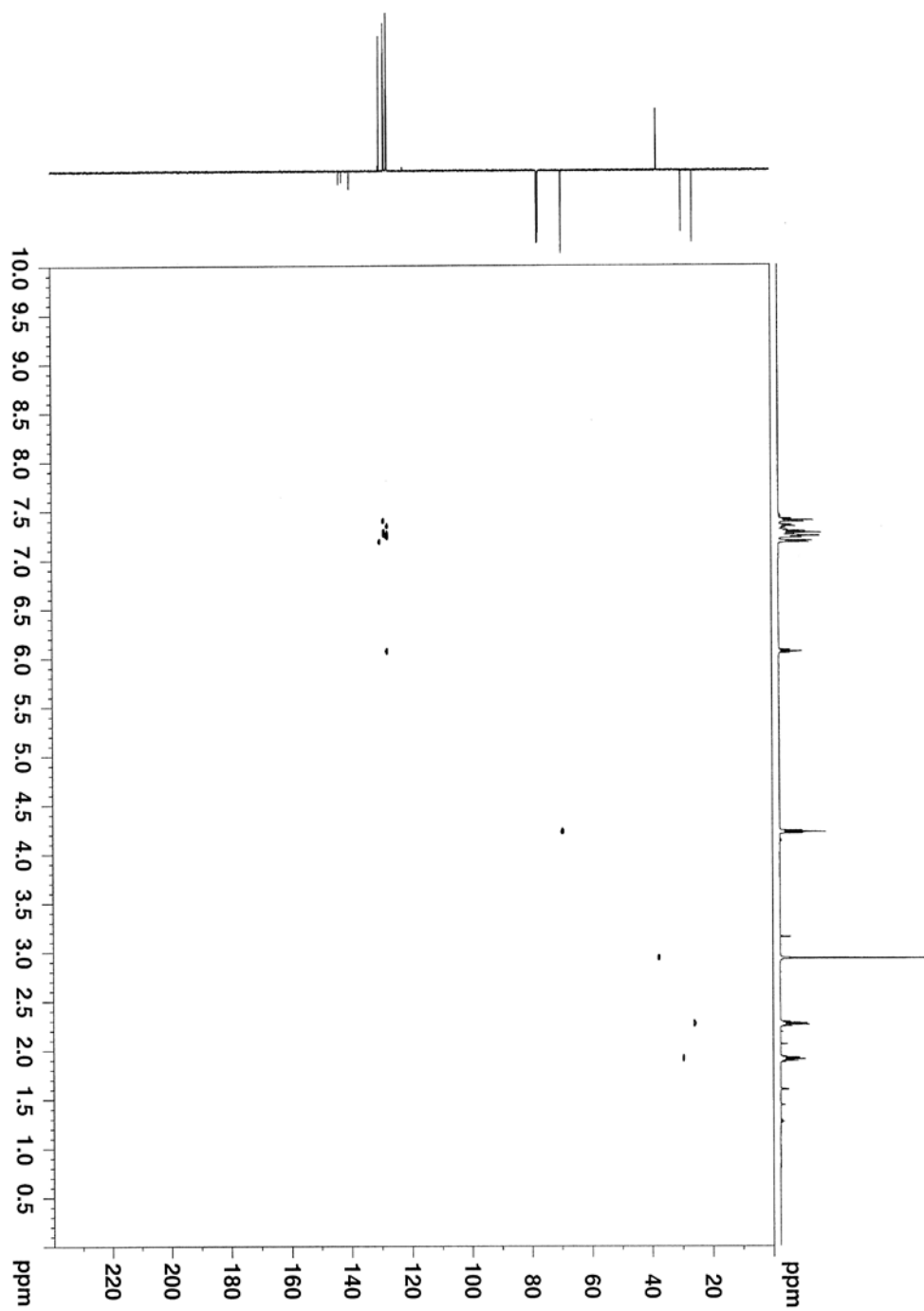
sh030c in cdcl3 (COSY 45), 28.11.2012



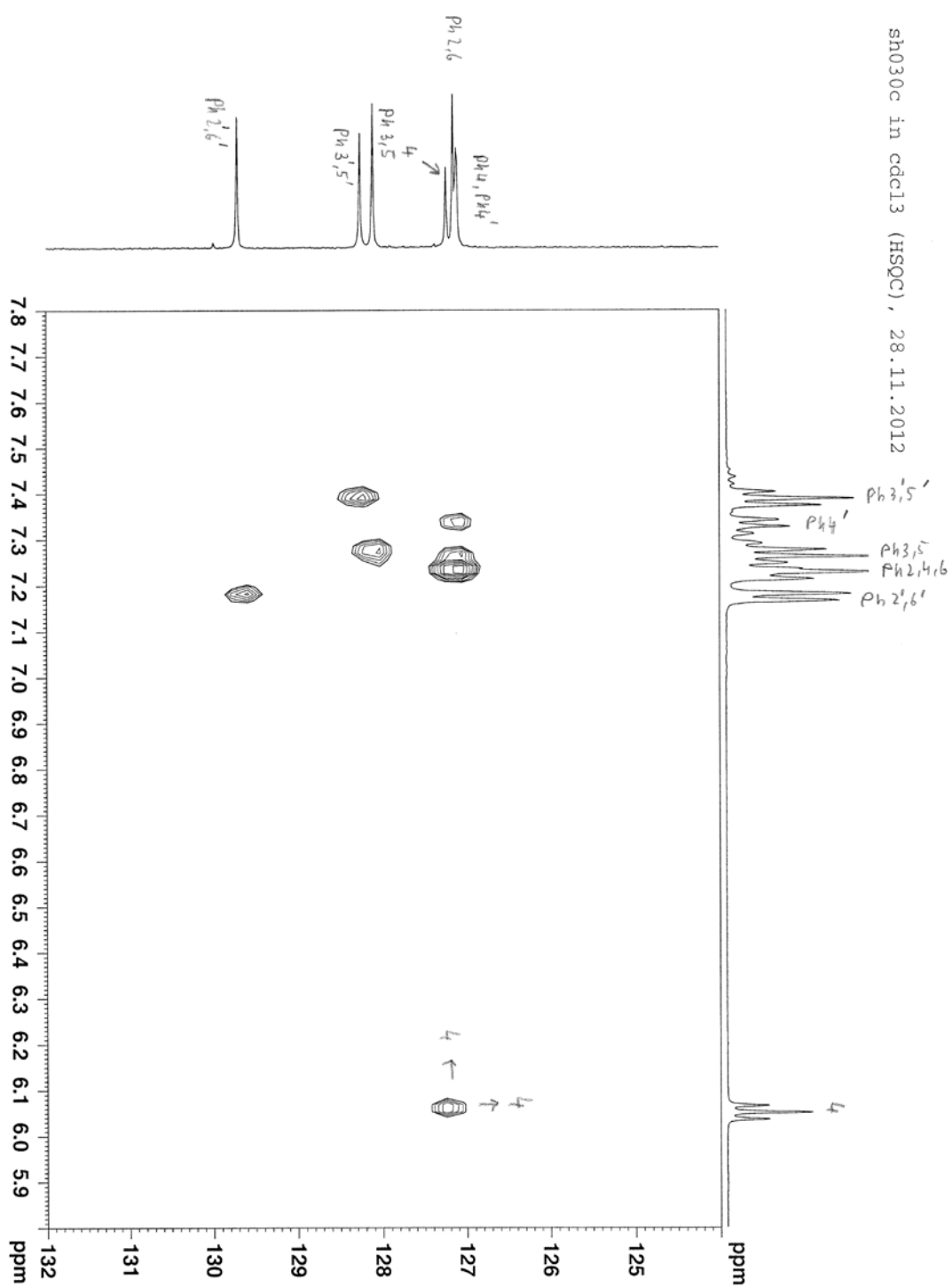
sh030c in cdcl3 (COSY 45), 28.11.2012



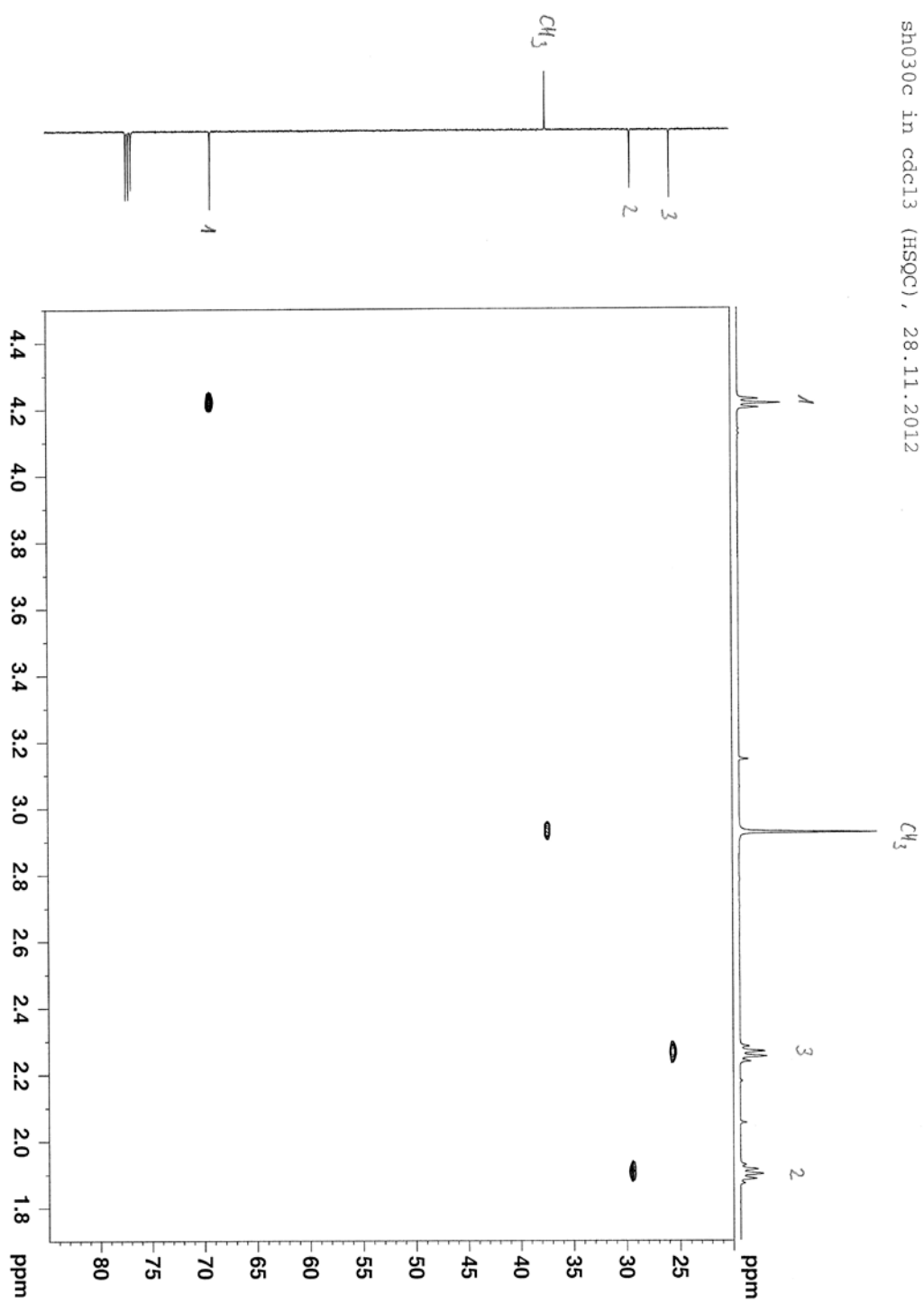
sh030c in cdcl3 (HSQC), 28.11.2012



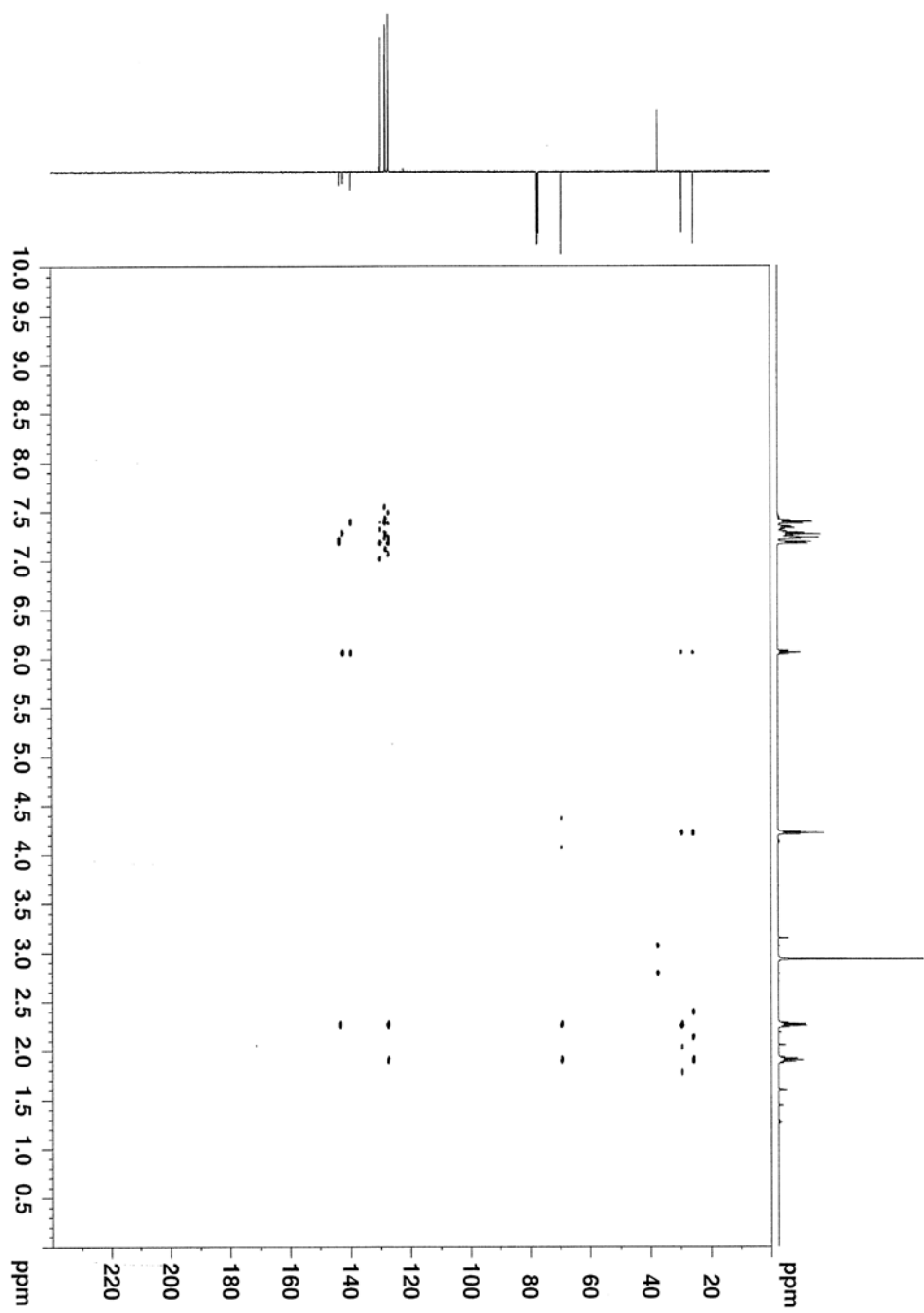
sh030c in cdcl3 (HSQC), 28.11.2012



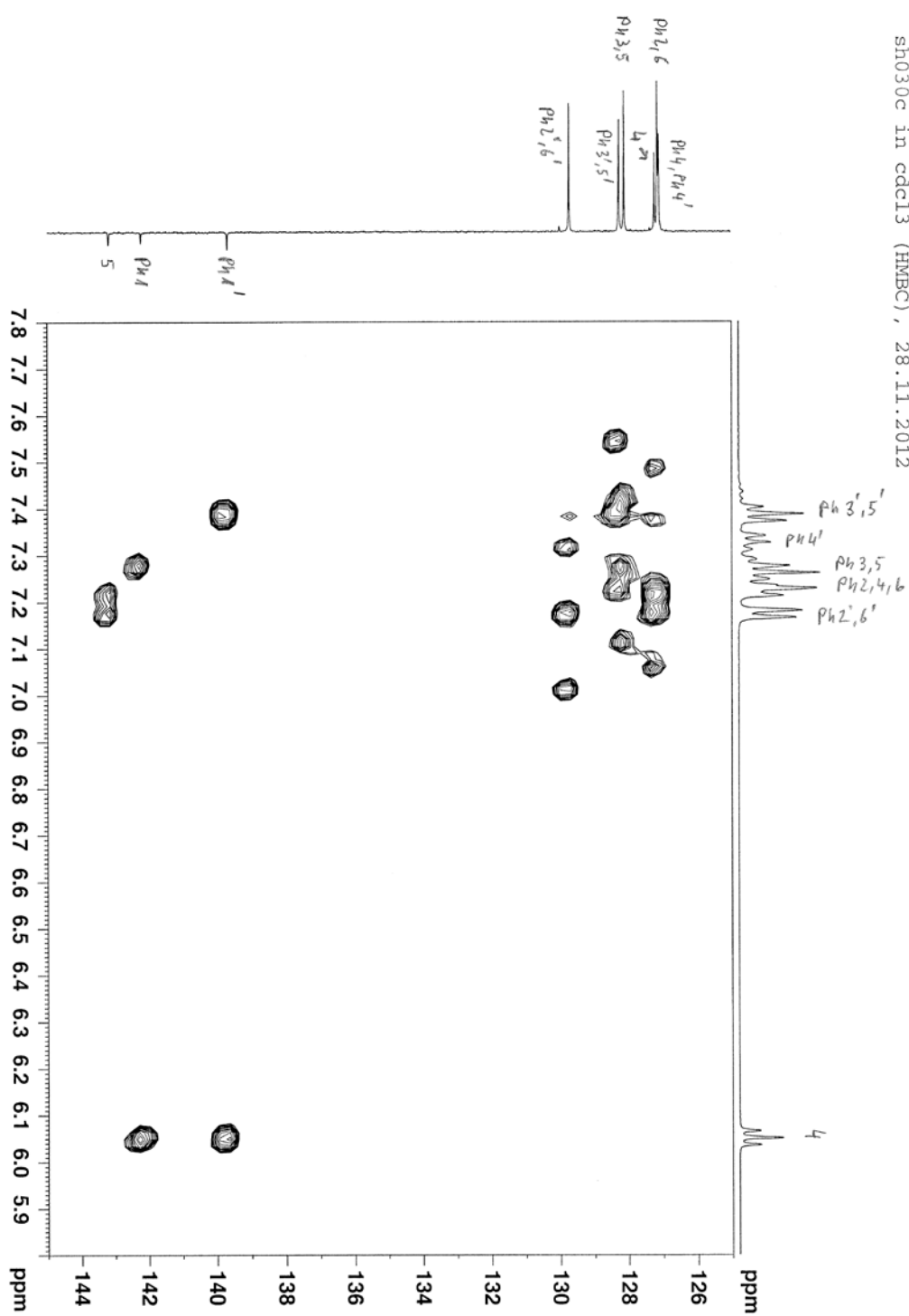
sh030c in cdcl₃ (HSQC), 28.11.2012



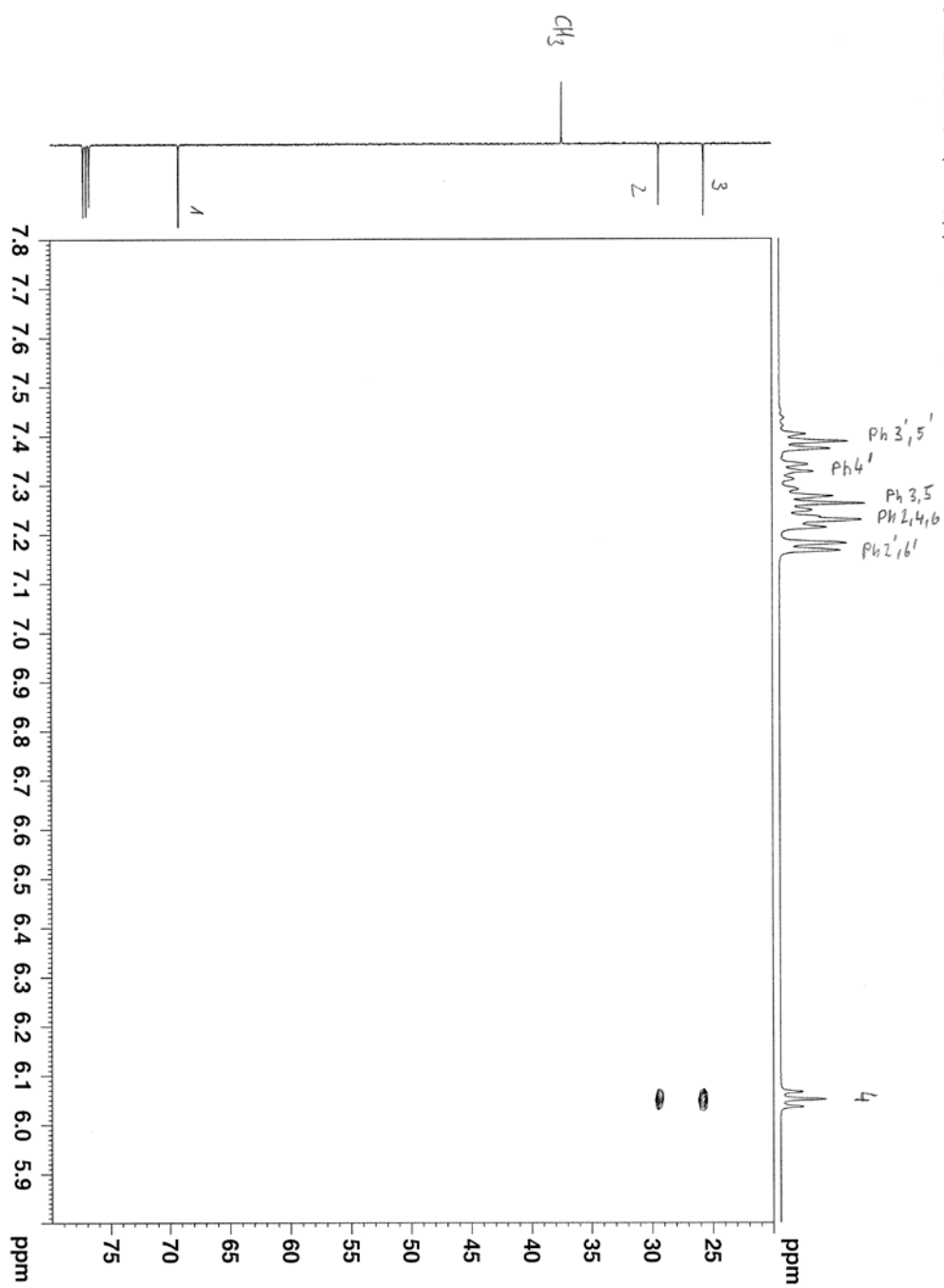
sh030c in cdcl3 (HMBC), 28.11.2012



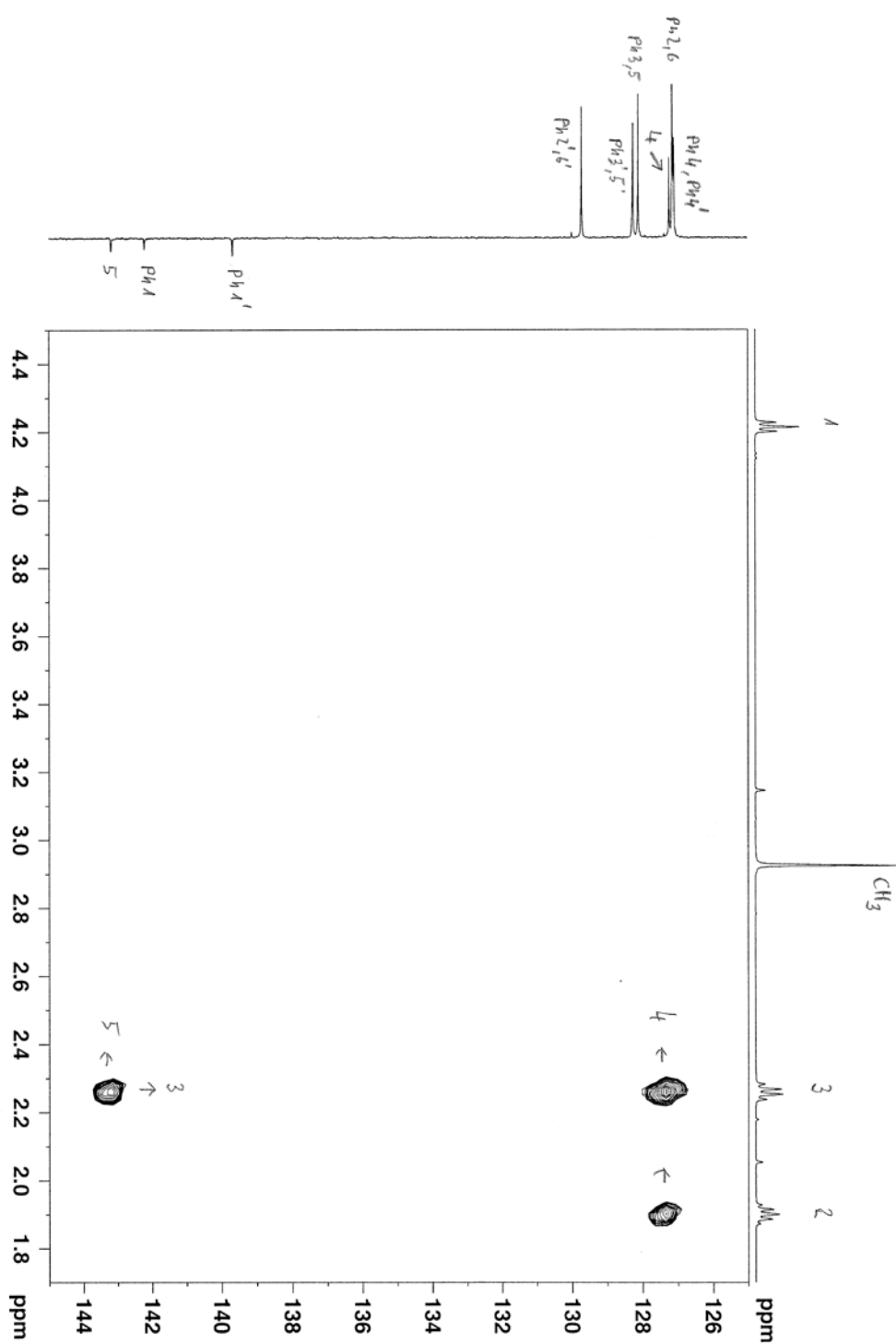
sh030c in cdcl3 (HMBC), 28.11.2012



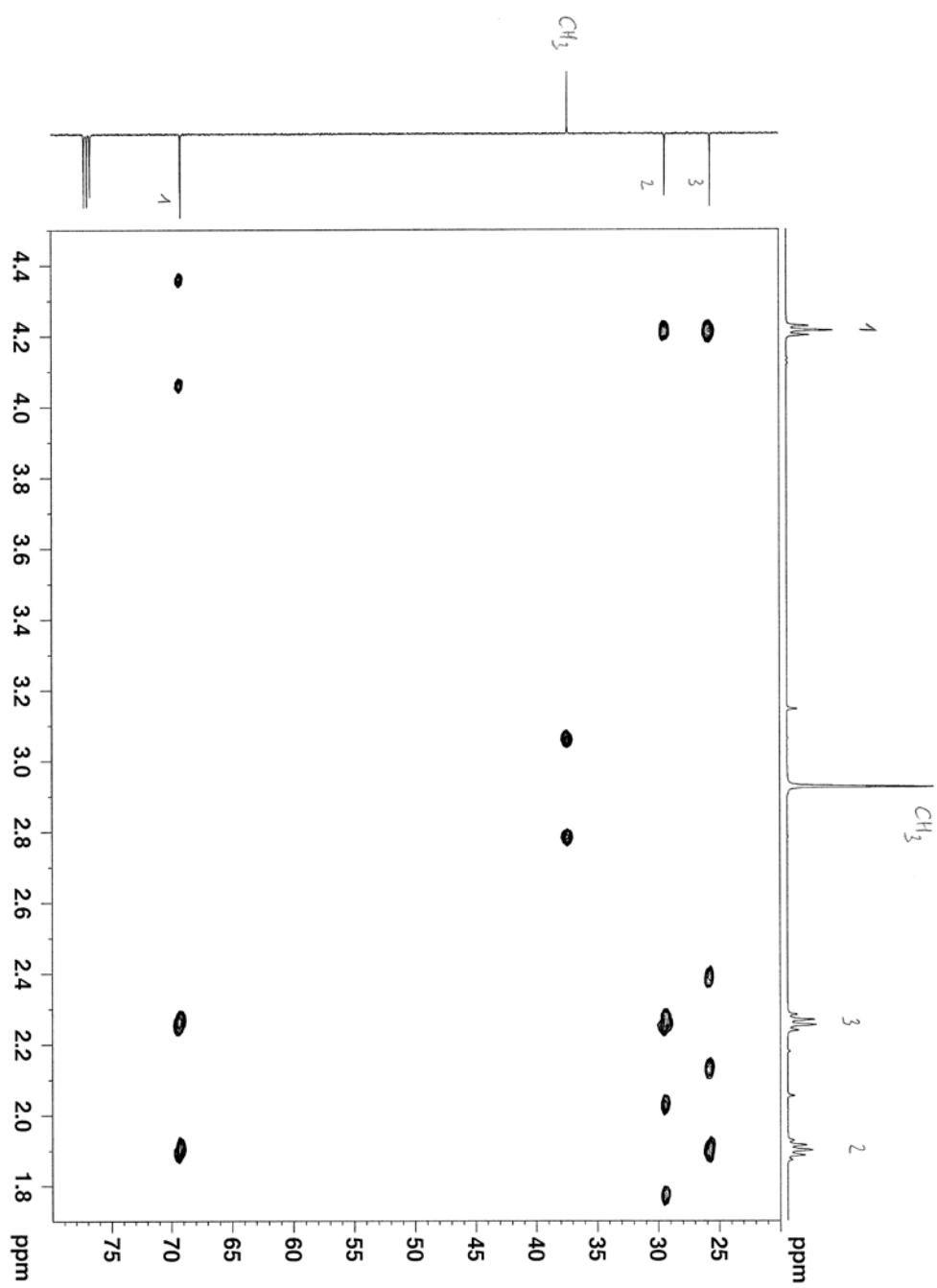
sh030c in cdcl3 (HMBC), 28.11.2012

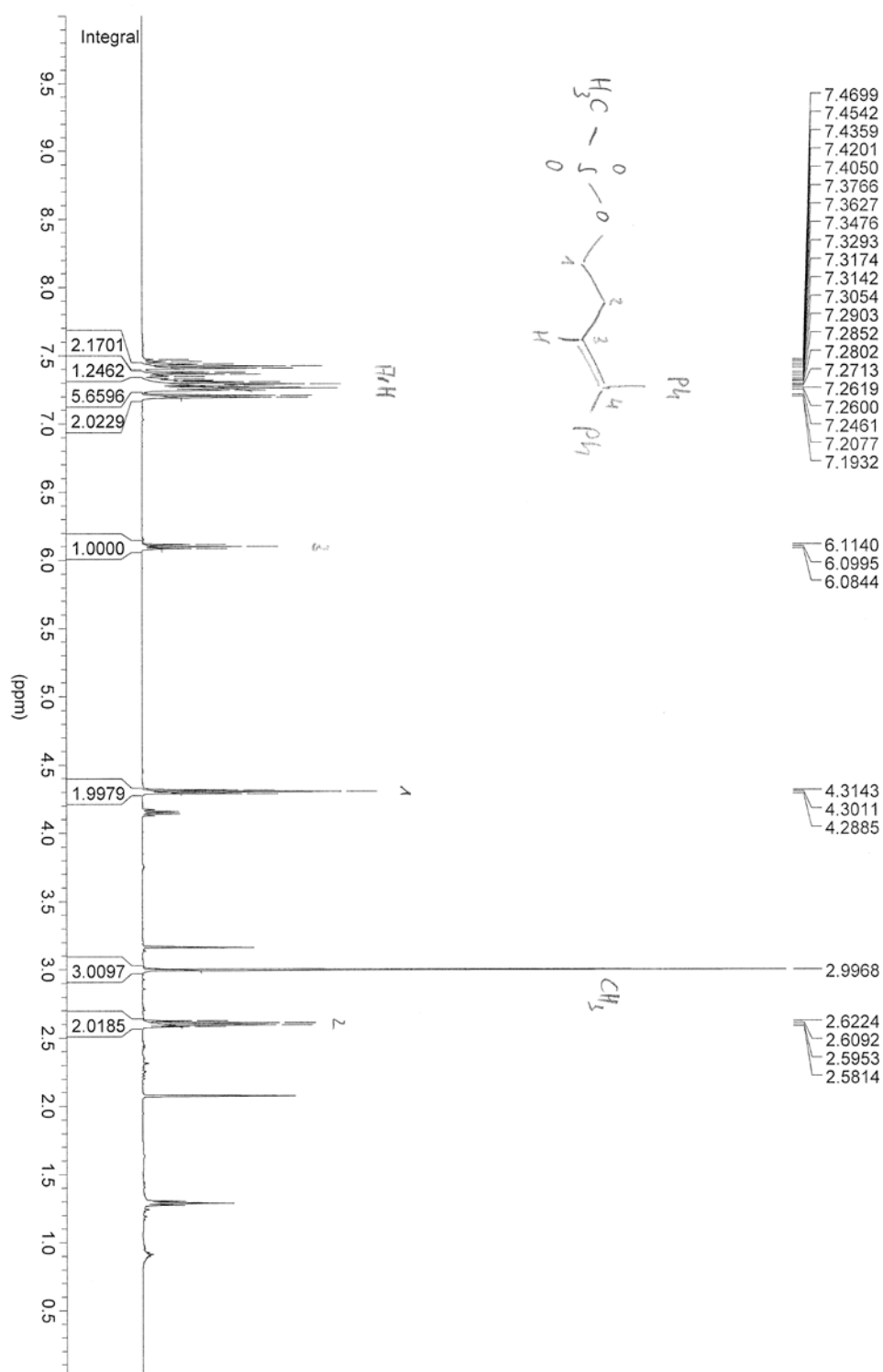


sh030c in cdcl3 (HMBC), 28.11.2012

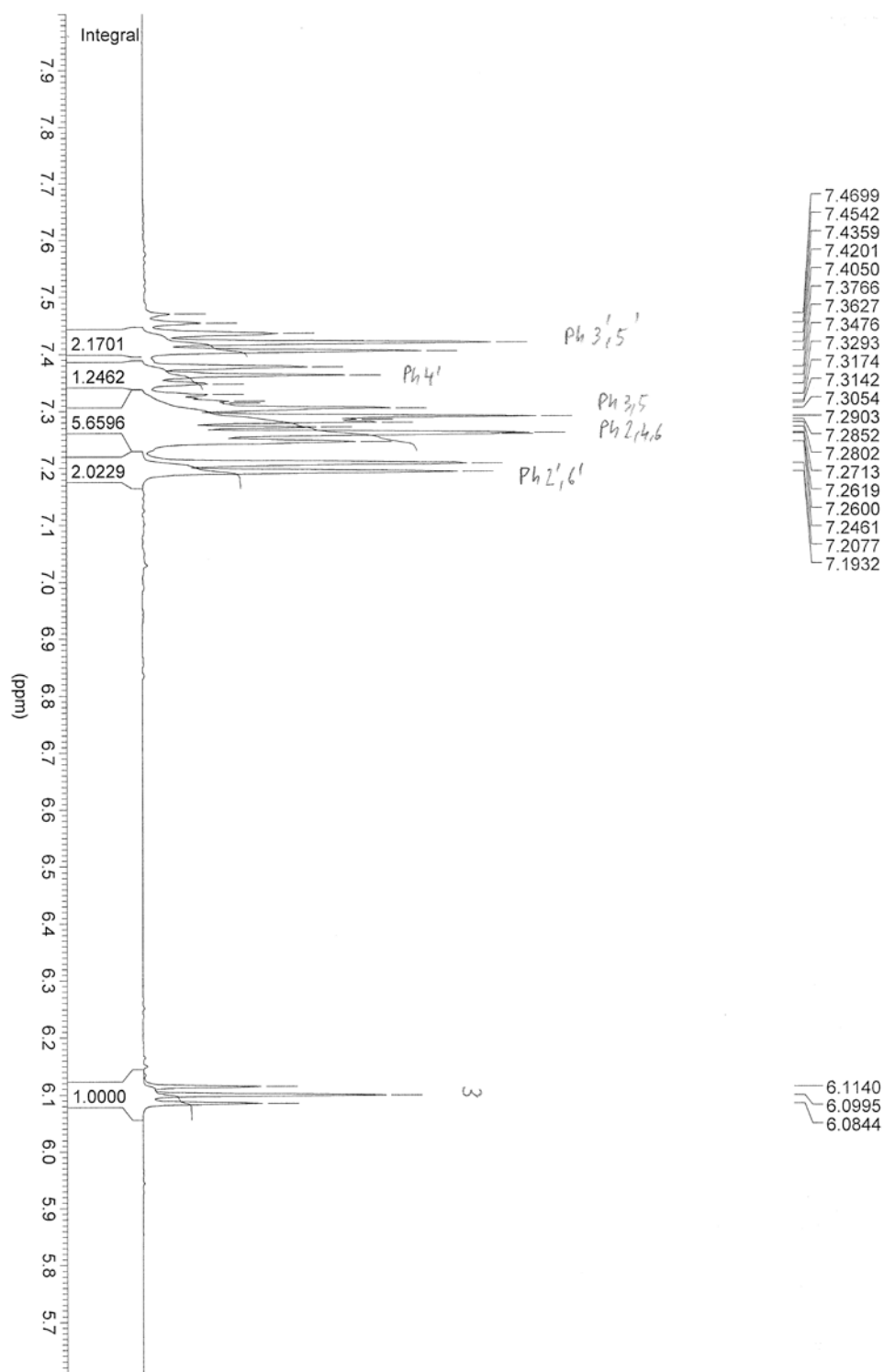


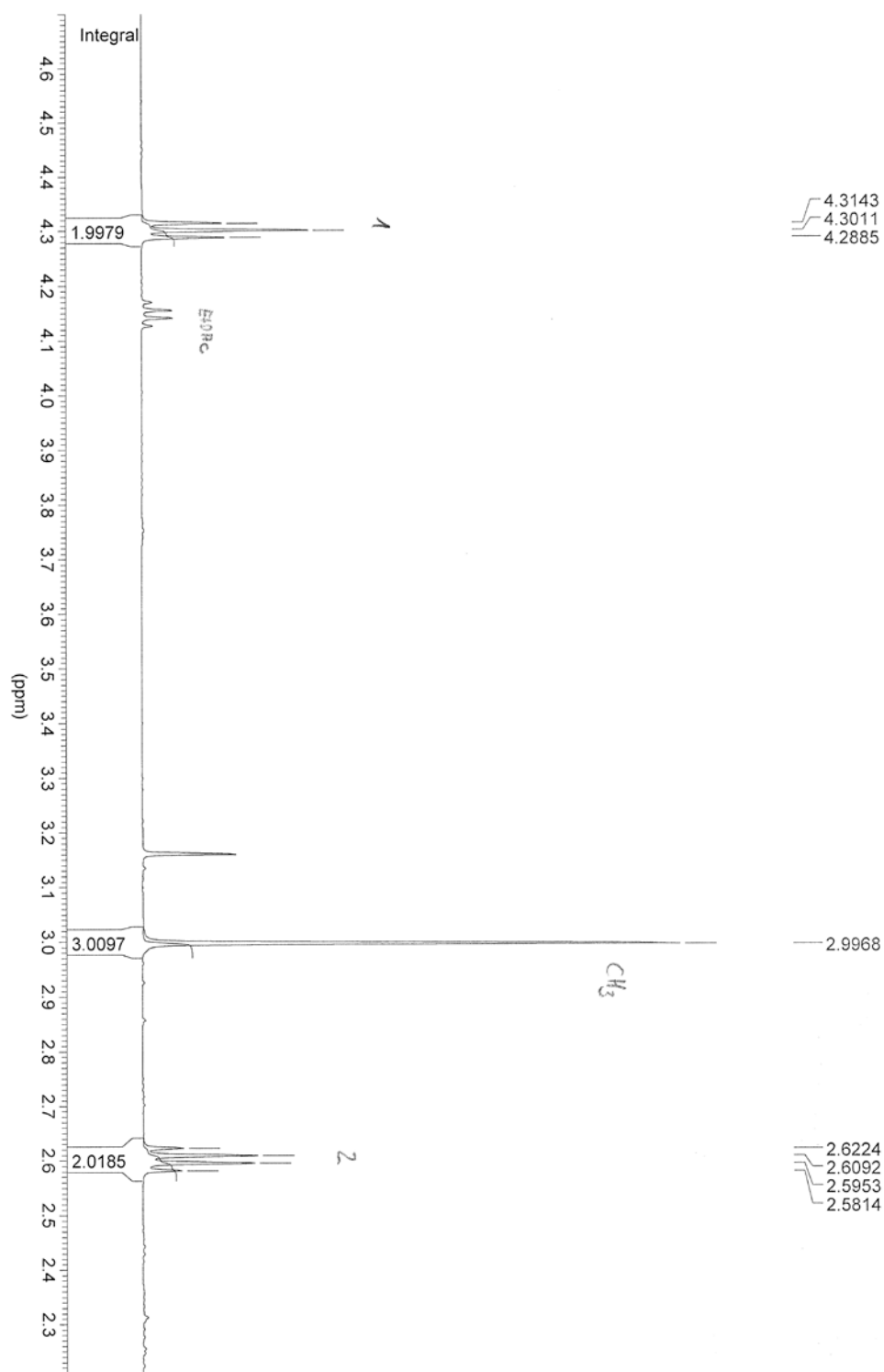
sh030c in cdcl3 (HMBC), 28.11.2012

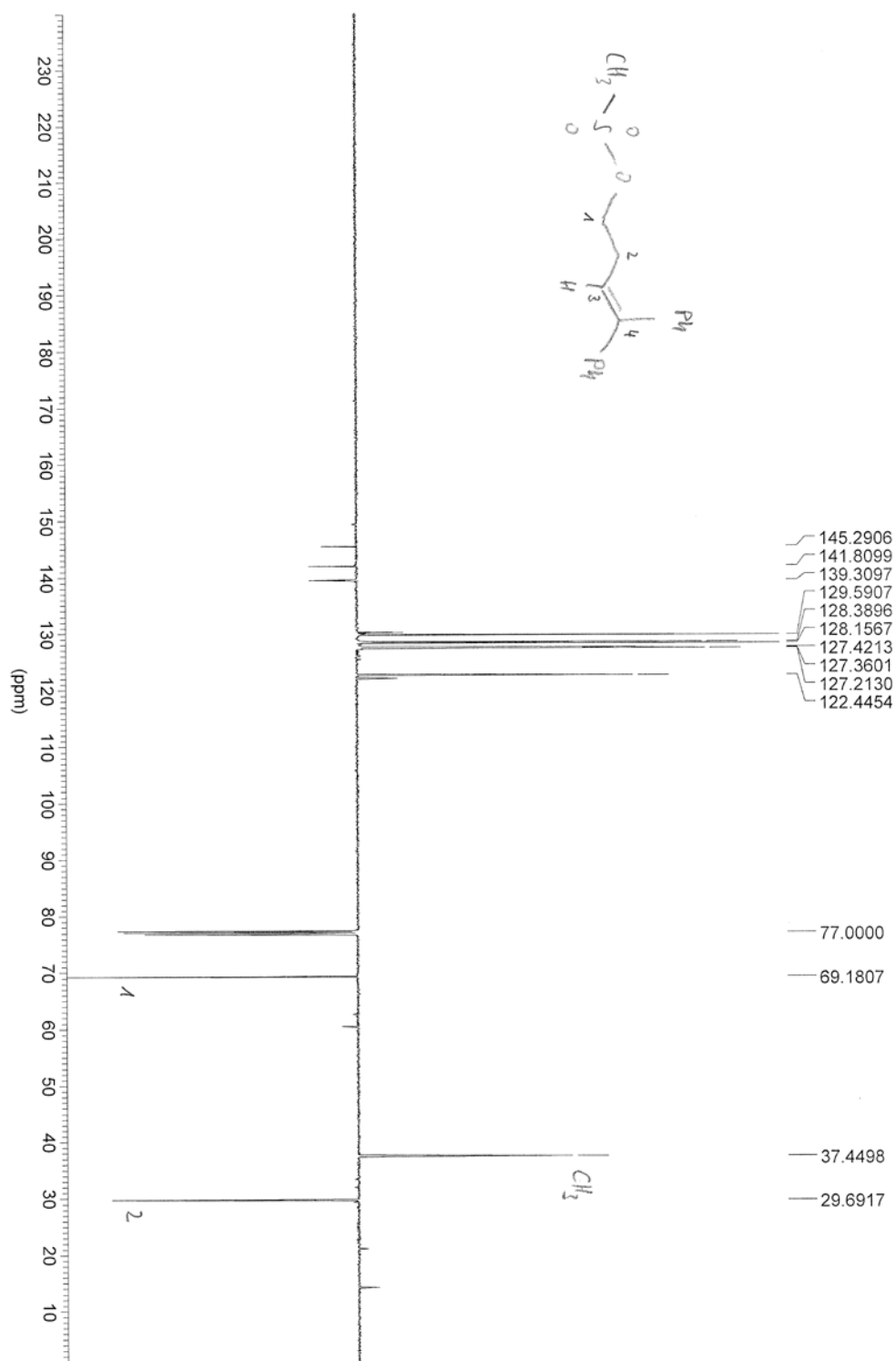


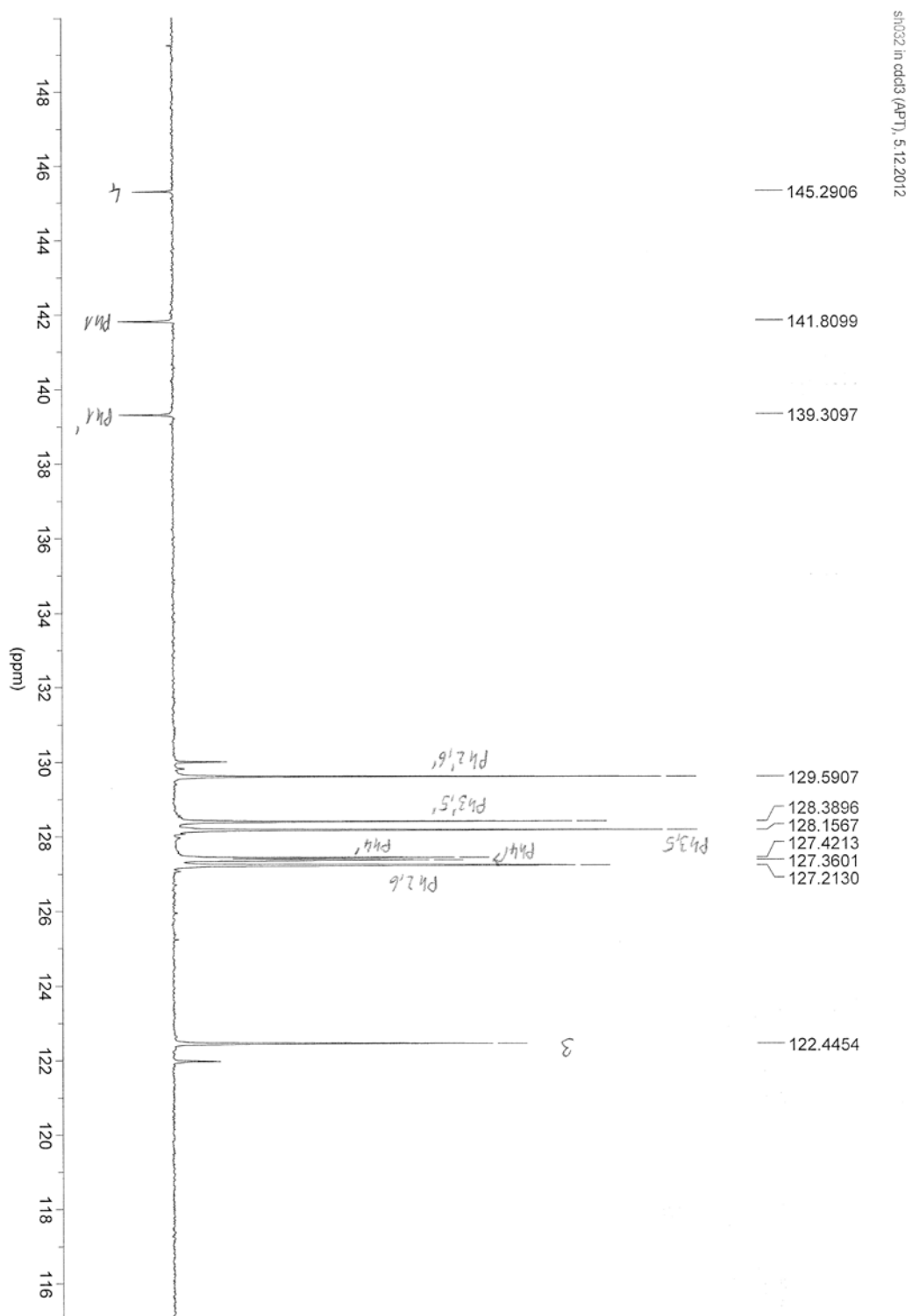


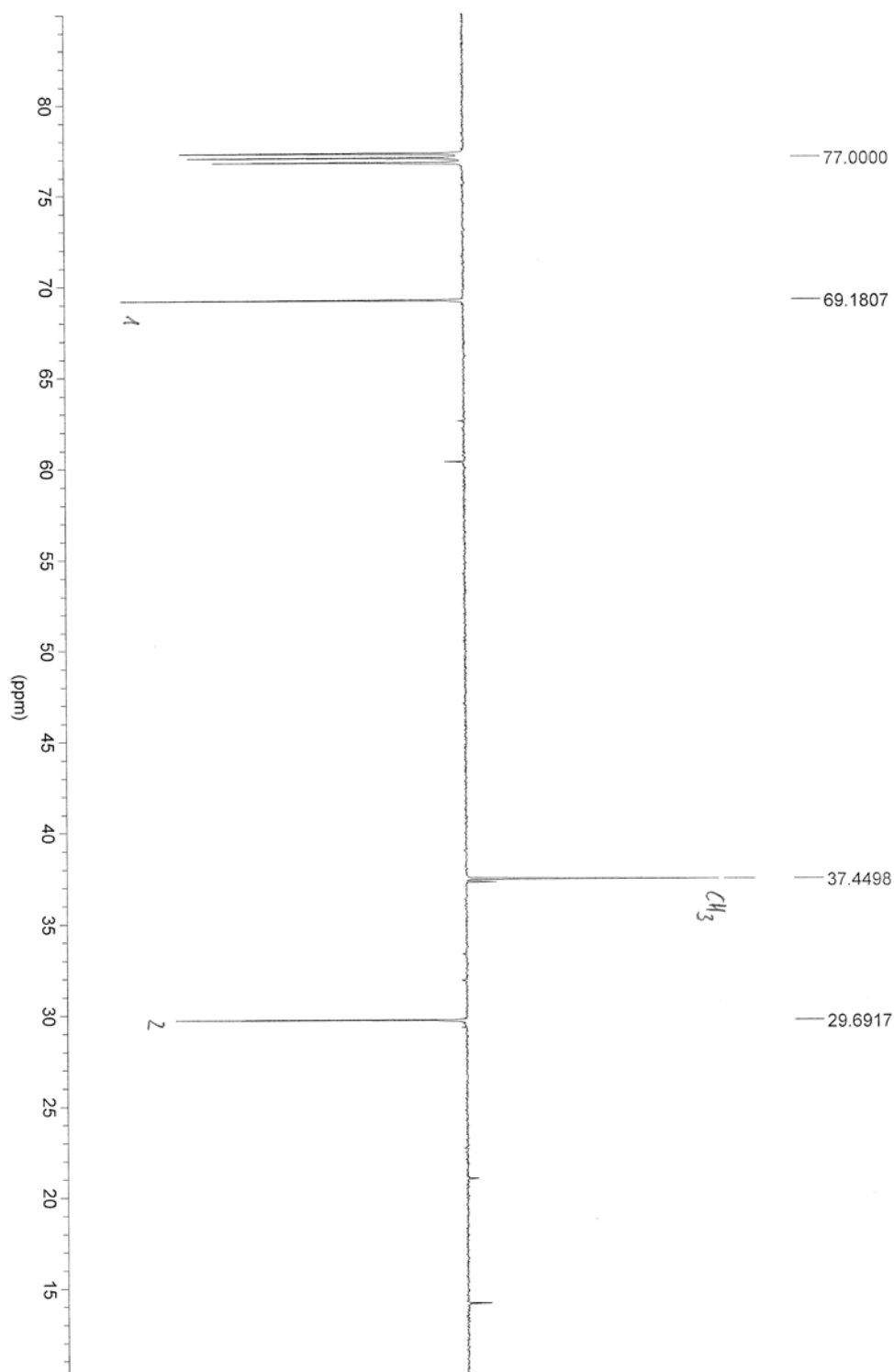
st032 in cdcl3 (Proton), 5.12.2012



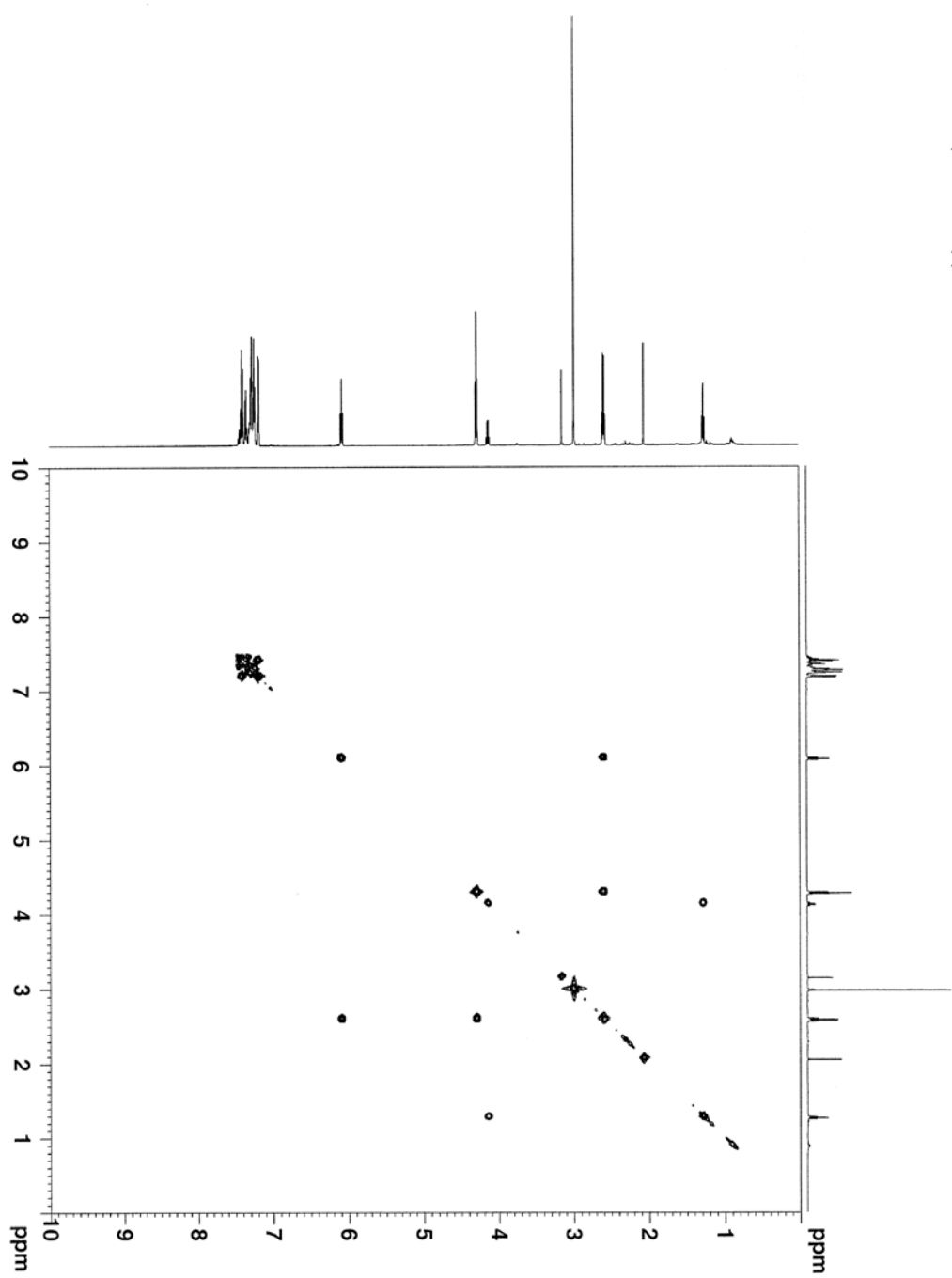




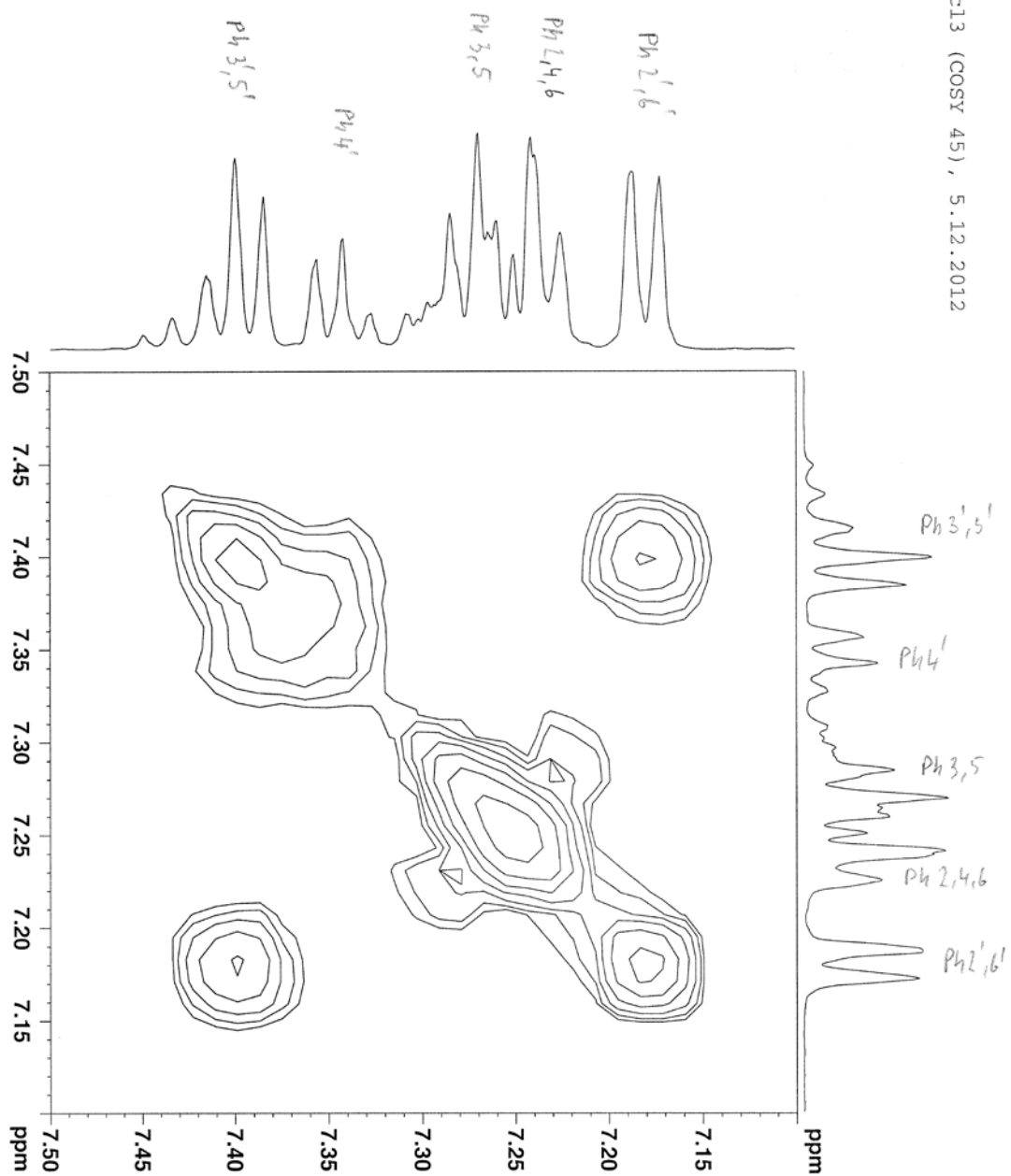




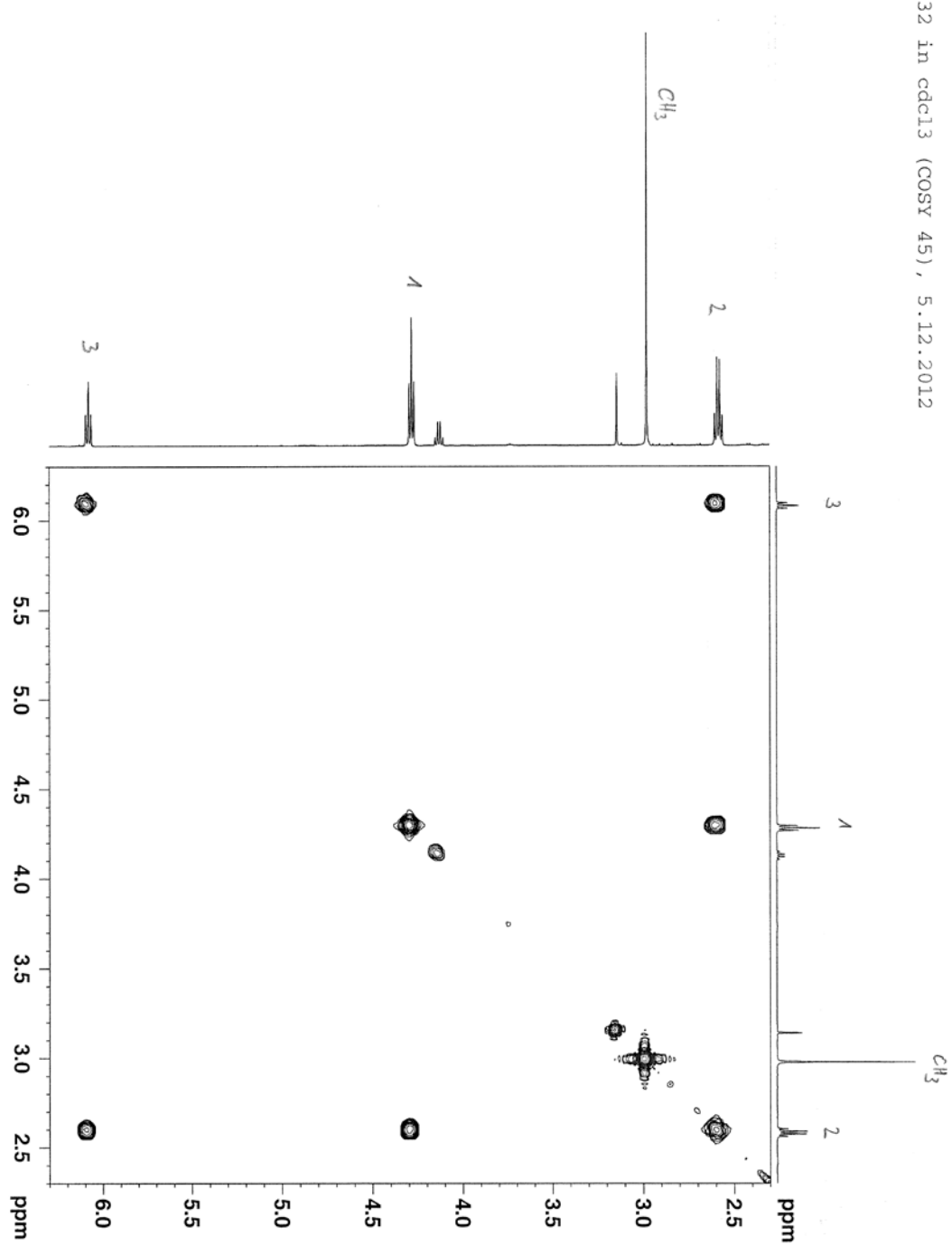
sh032 in cdcl3 (COSY 45), 5.12.2012



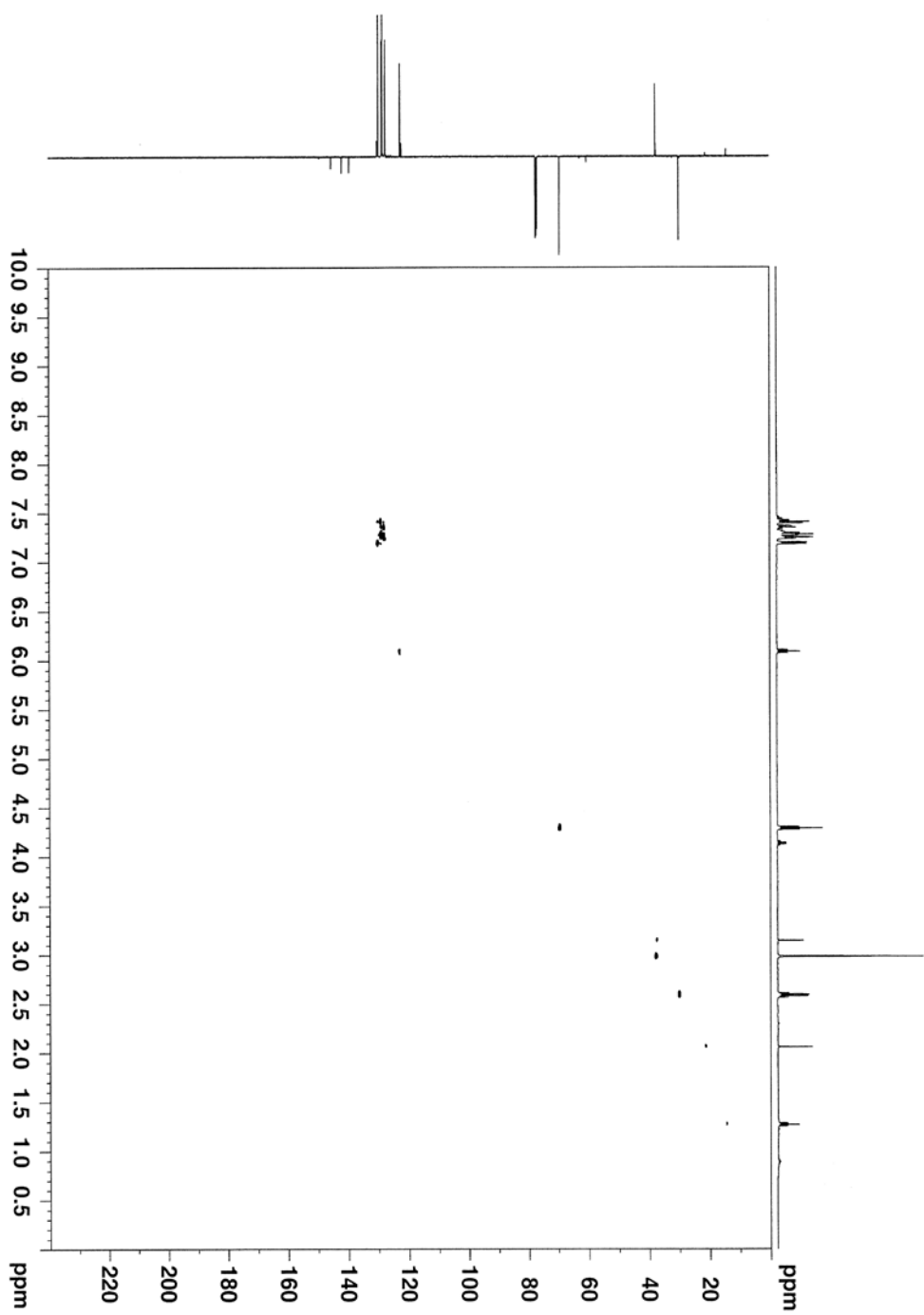
sh032 in cdcl3 (COSY 45), 5.12.2012



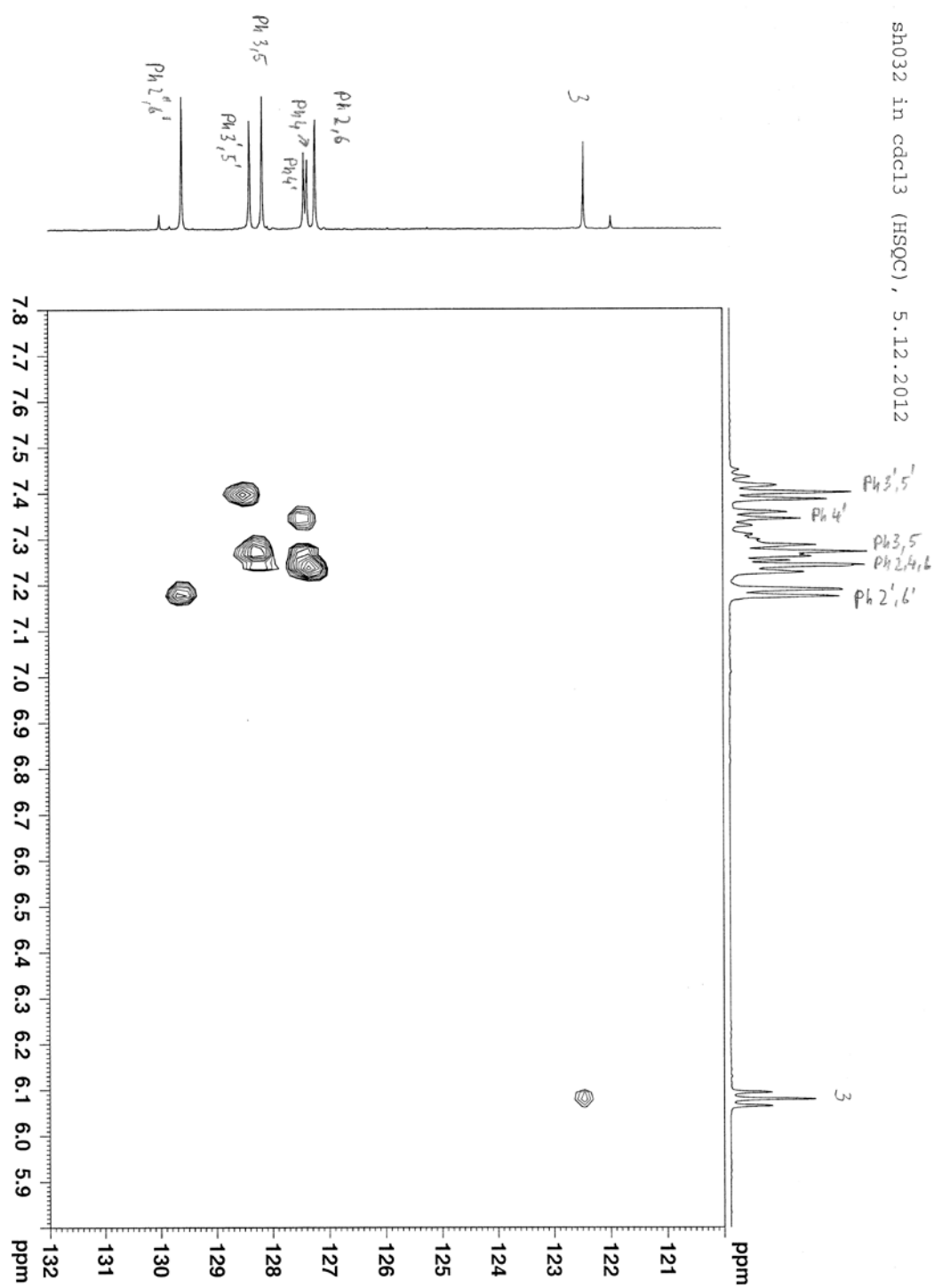
sh032 in cdcl3 (COSY 45), 5.12.2012



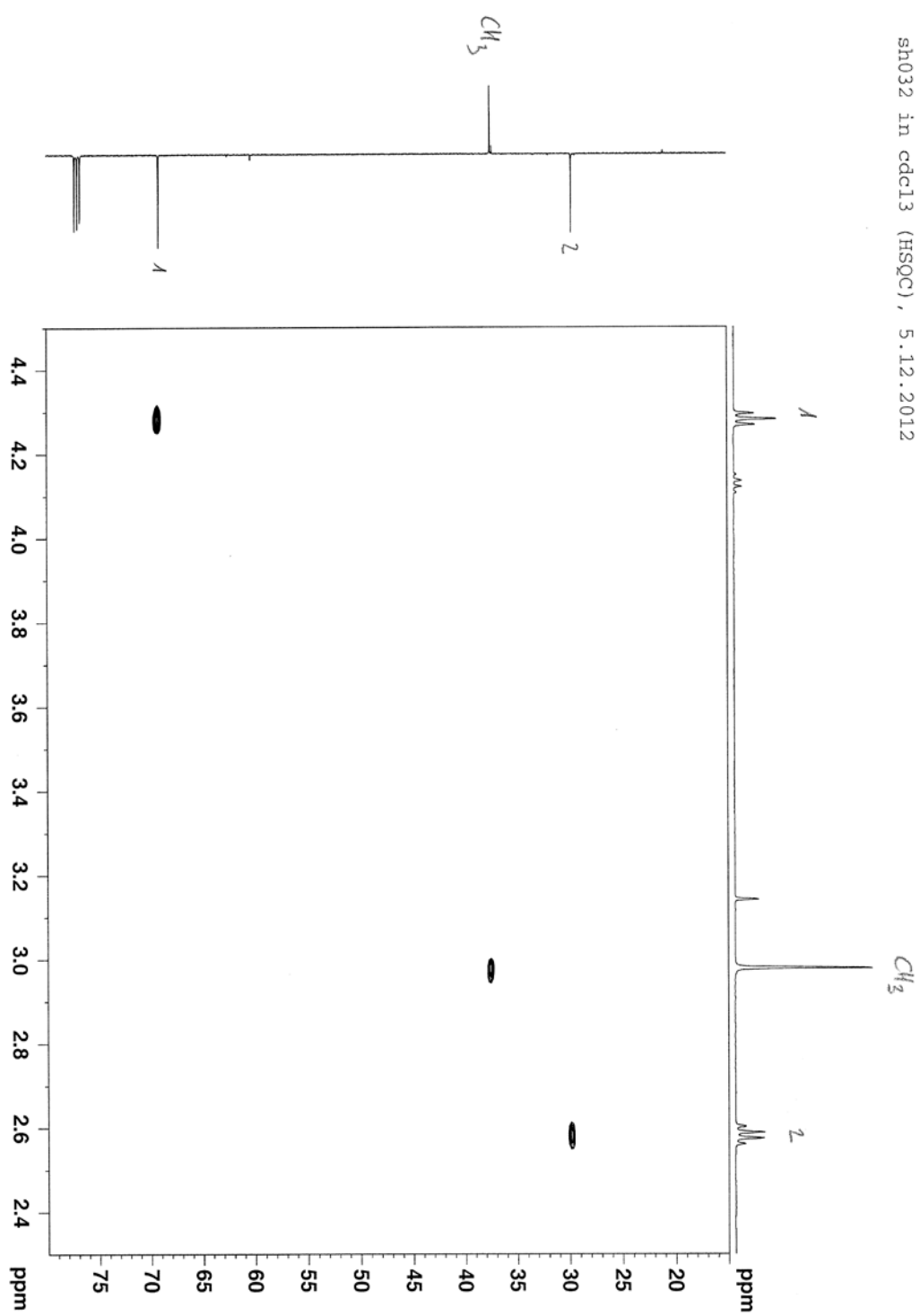
sh032 in cdcl3 (HSQC), 5.12.2012



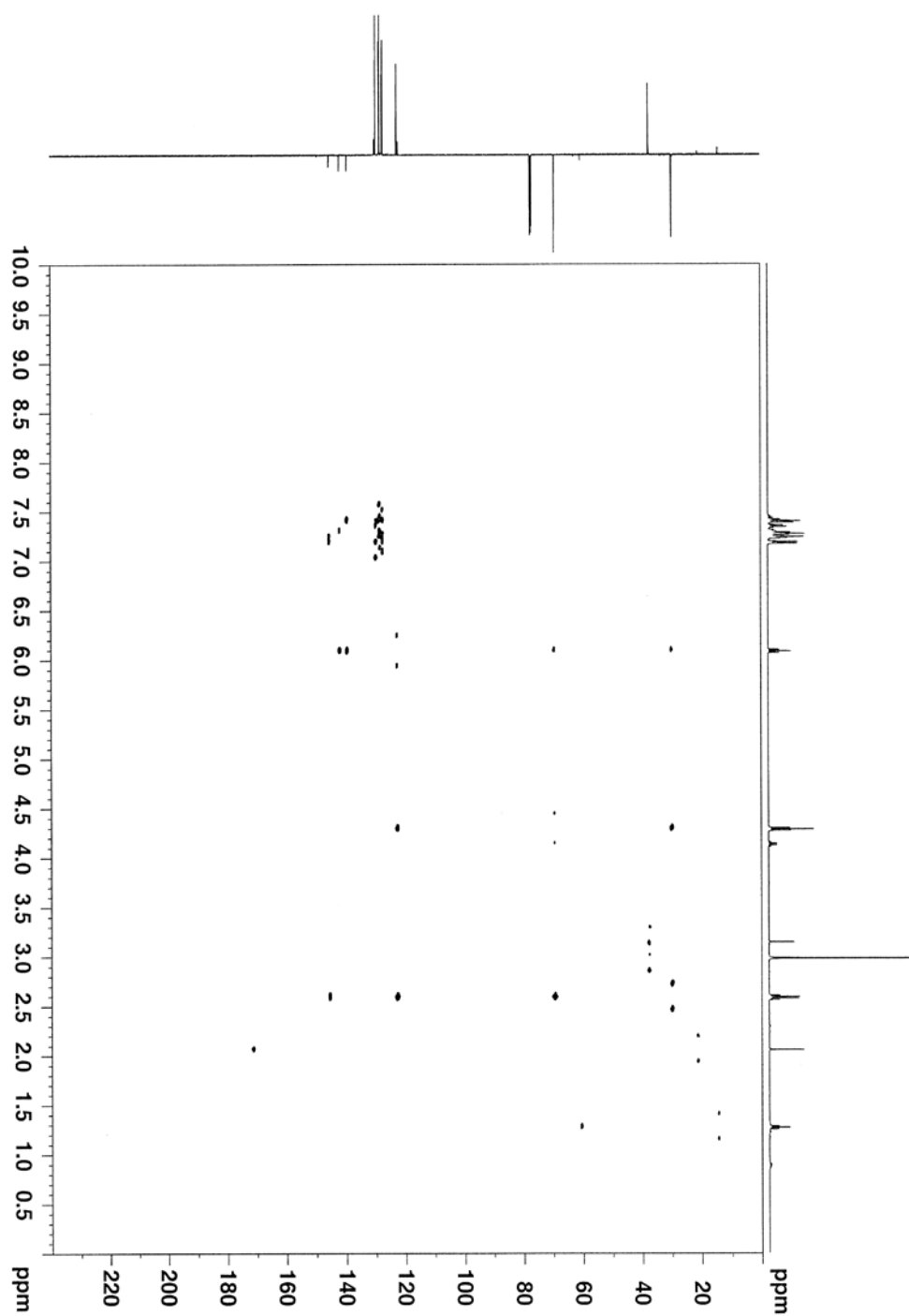
sh032 in cdcl3 (HSQC), 5.12.2012



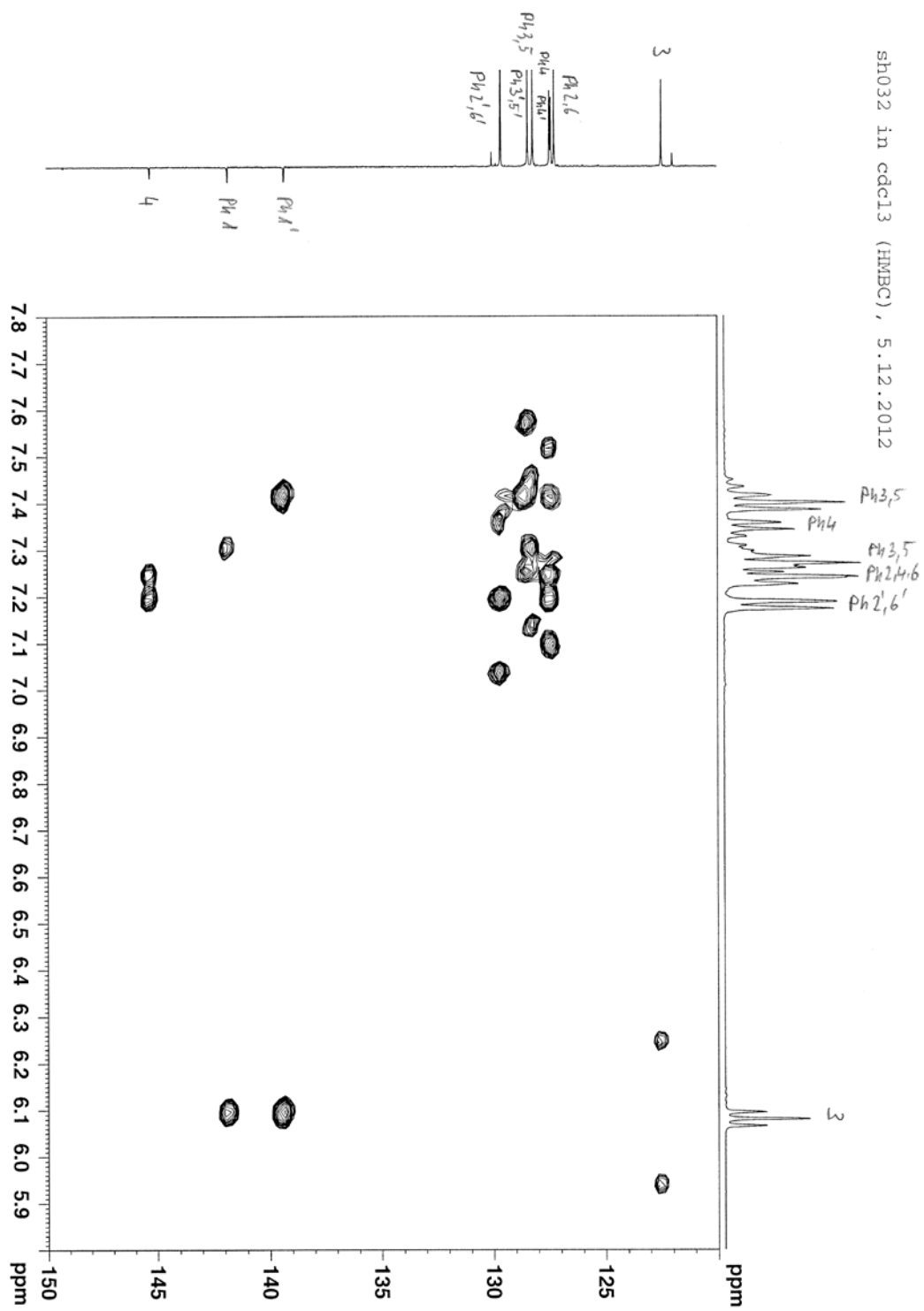
sh032 in cdcl3 (HSQC), 5.12.2012



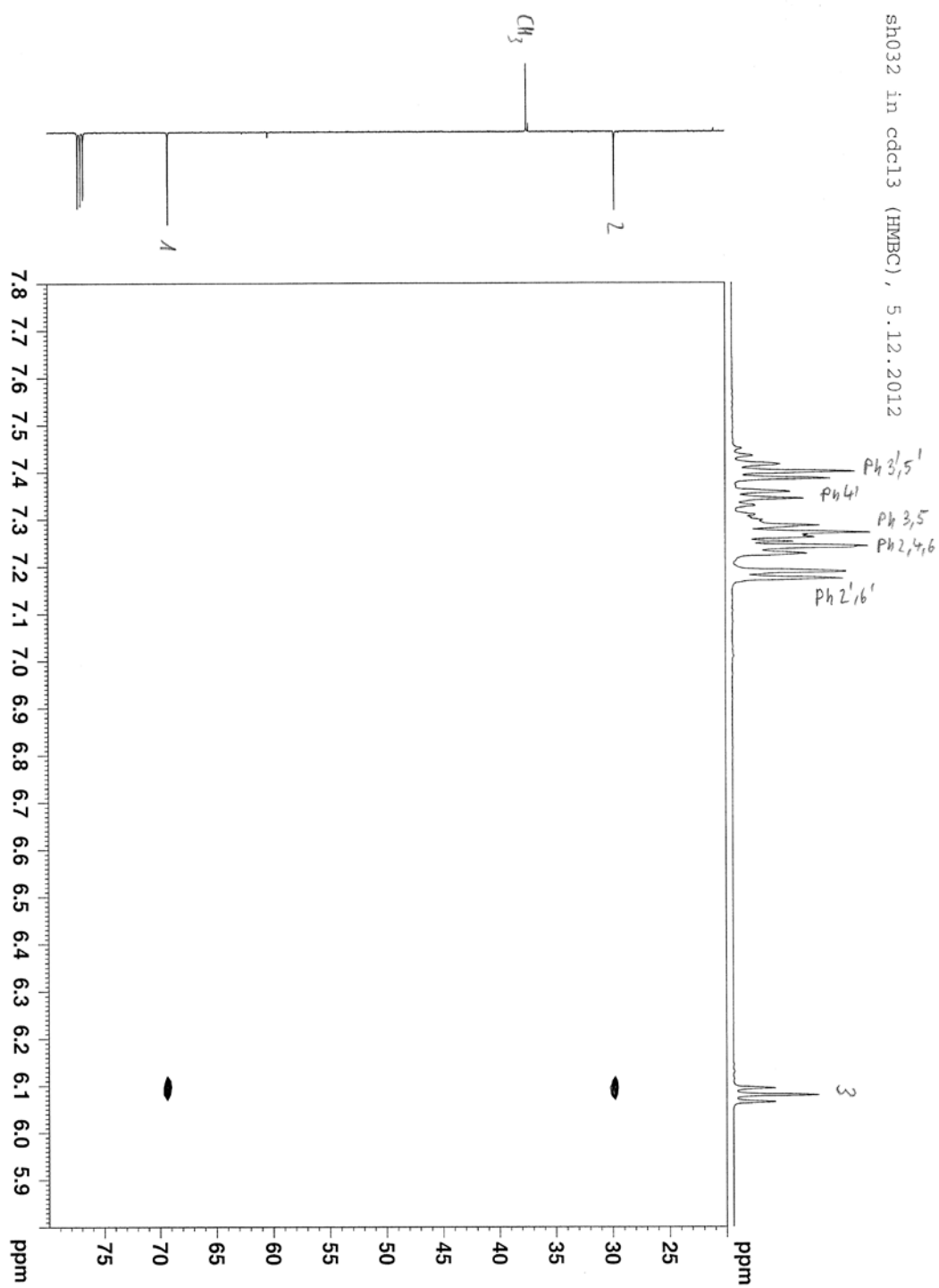
sh032 in cdcl3 (HMBC), 5.12.2012



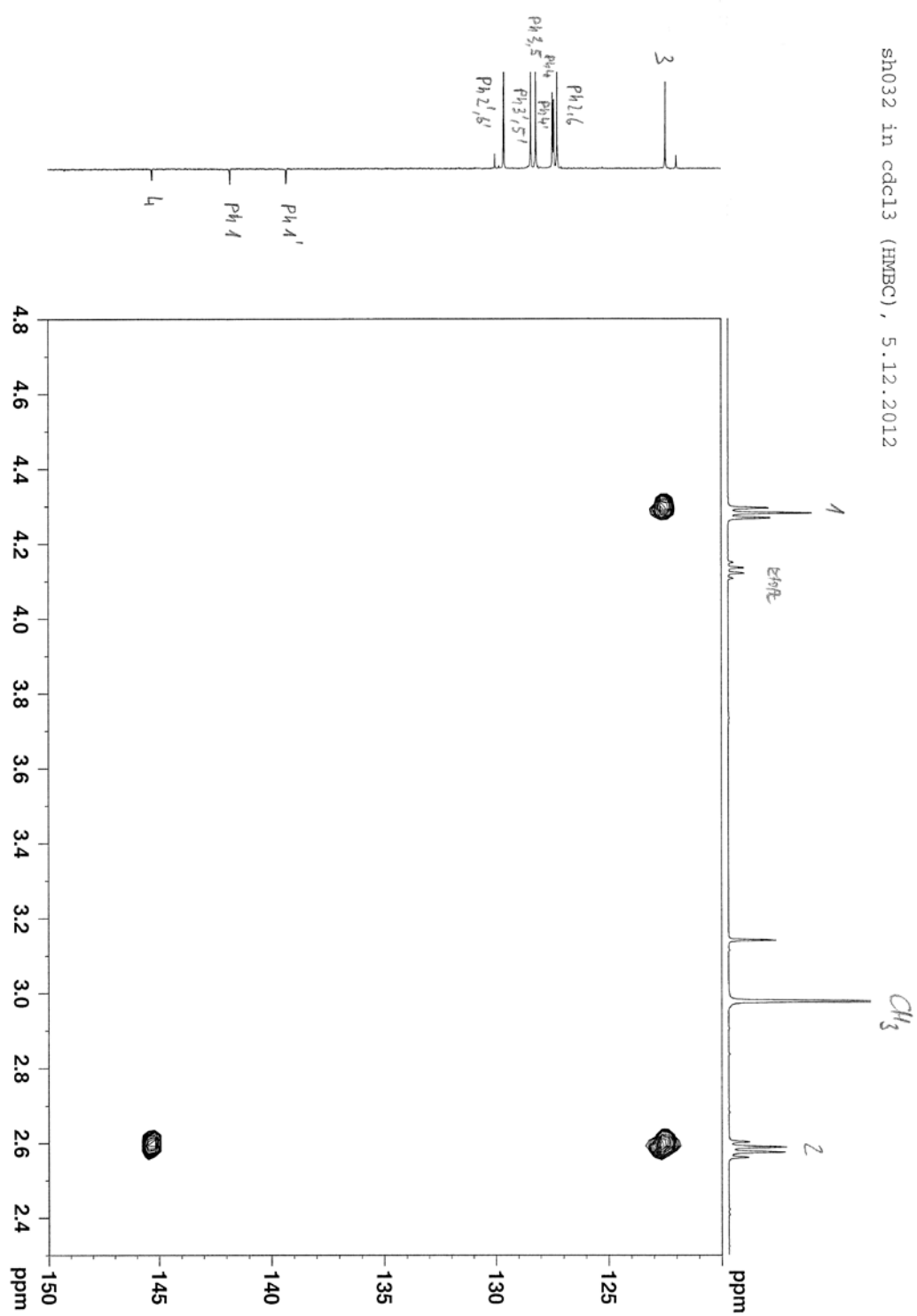
sh032 in cdcl3 (HMBC), 5.12.2012



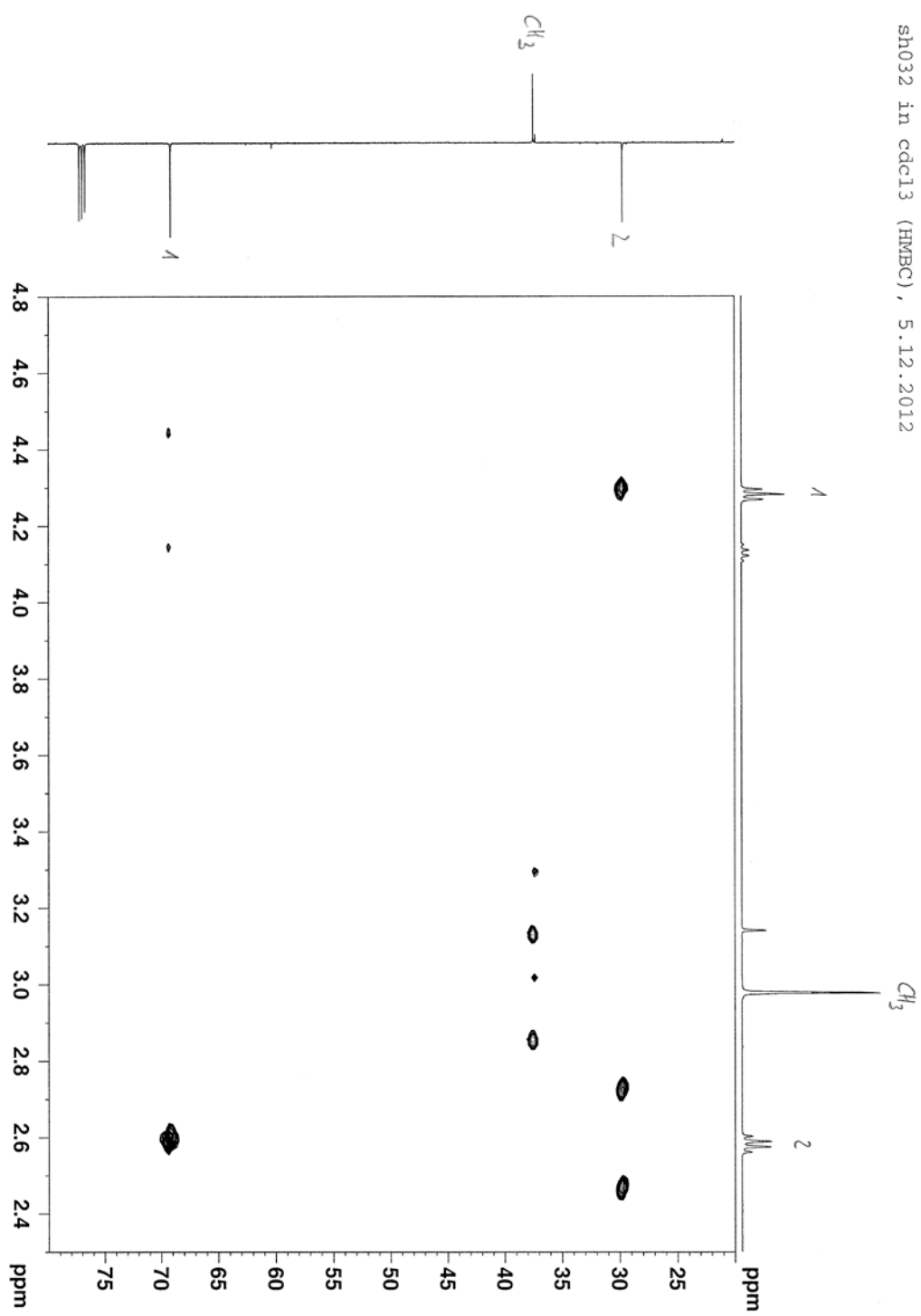
sh032 in cdcl3 (HMBC), 5.12.2012

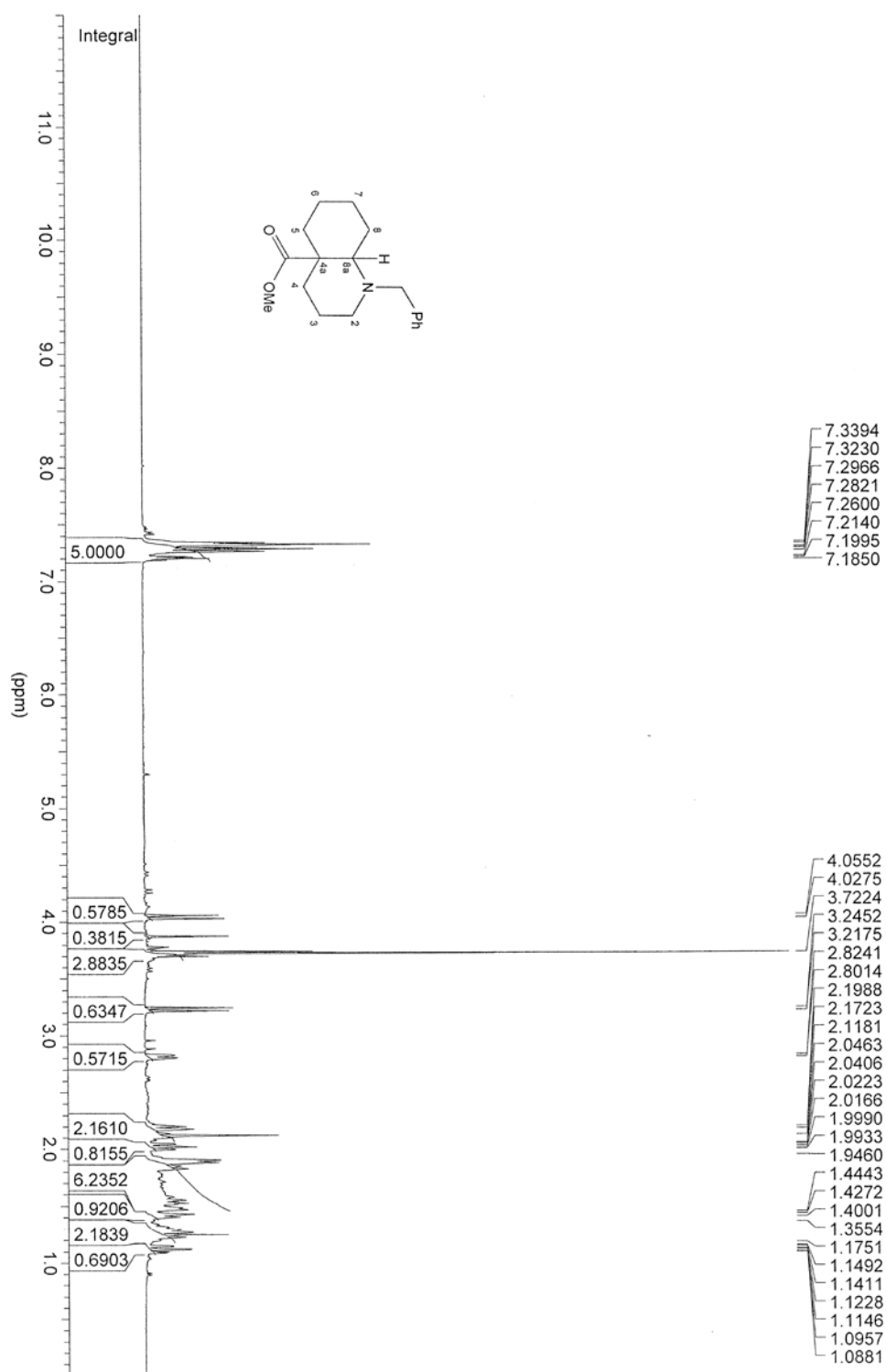


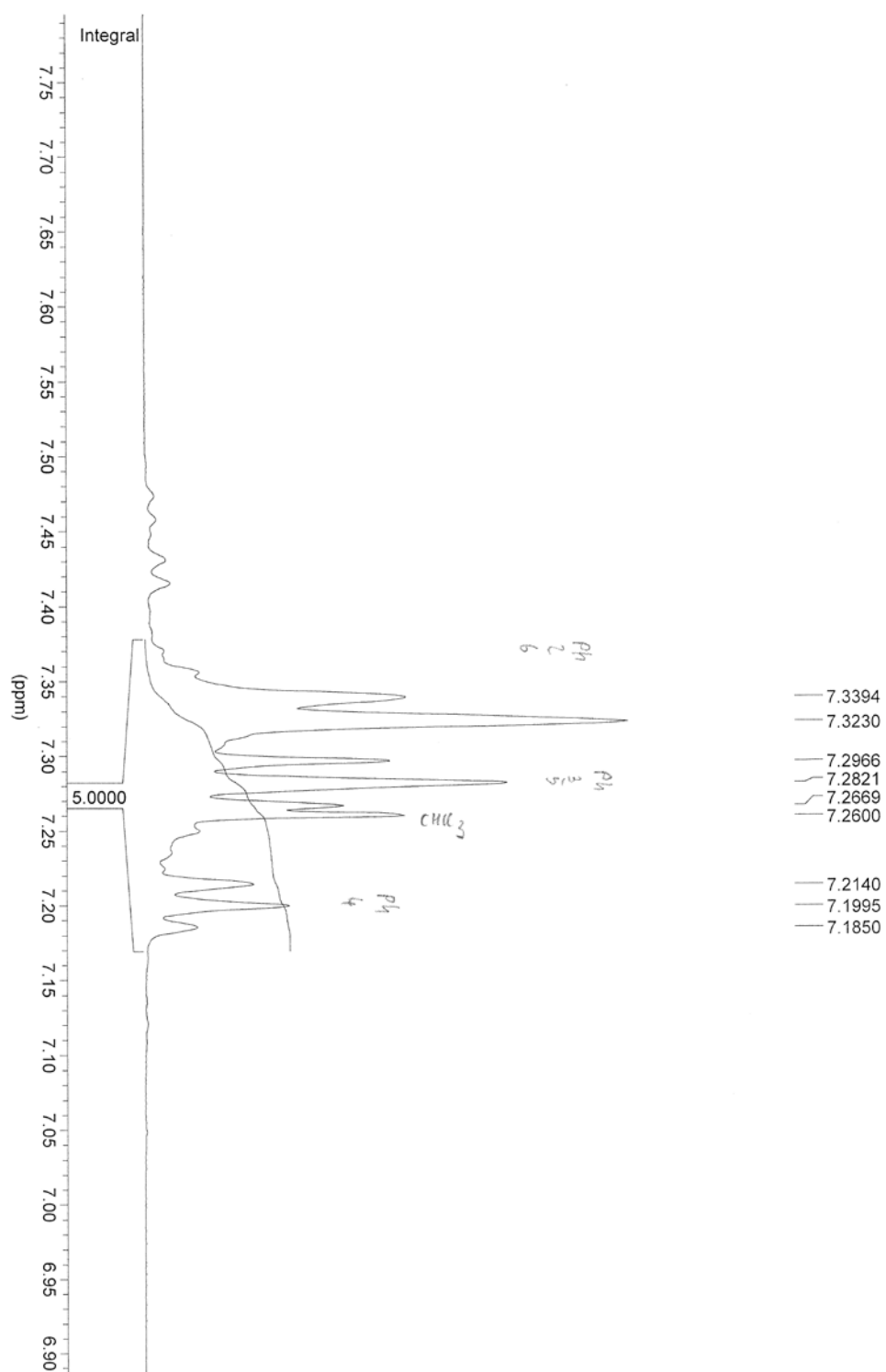
sh032 in cdcl3 (HMBC), 5.12.2012

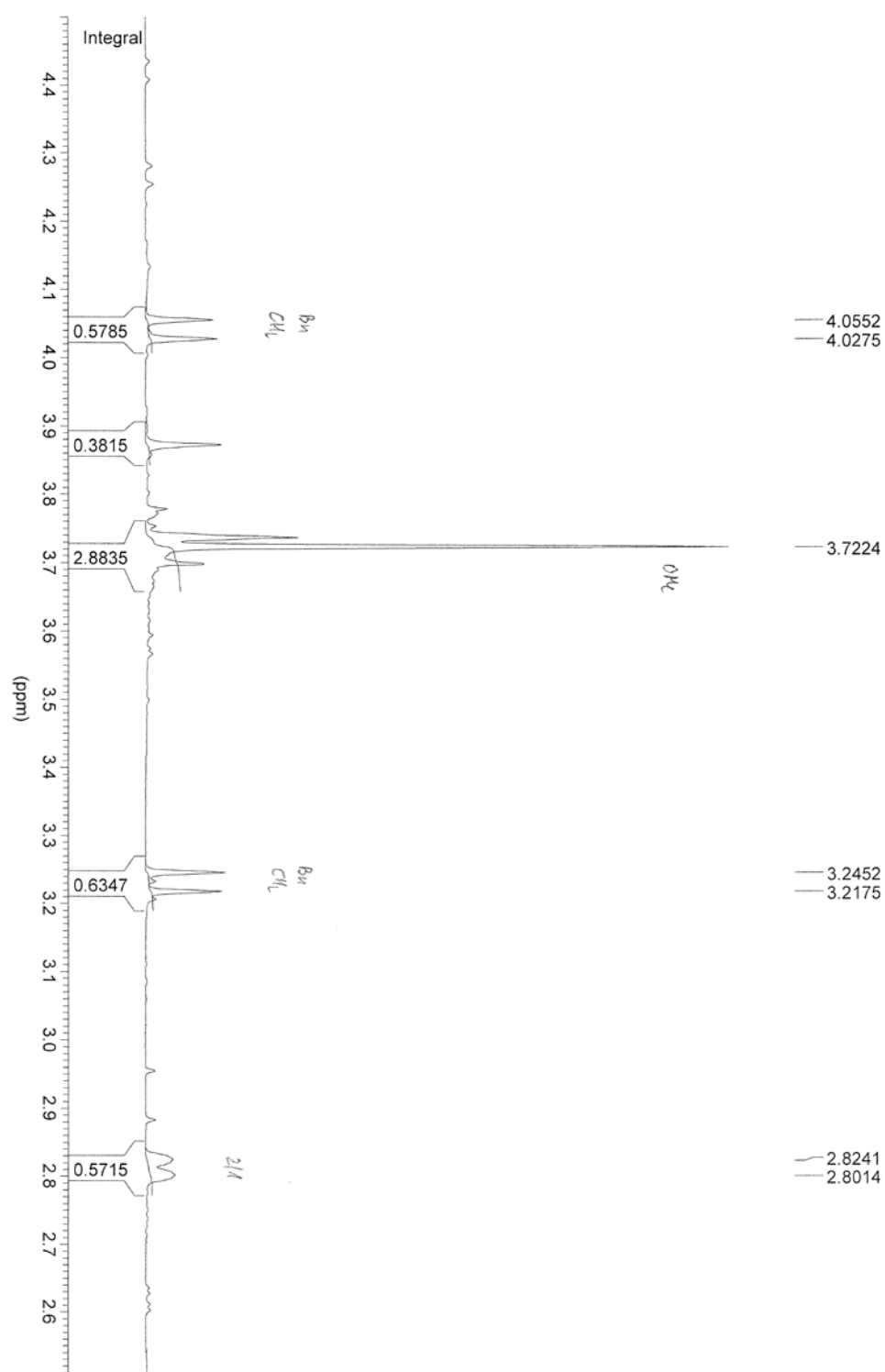


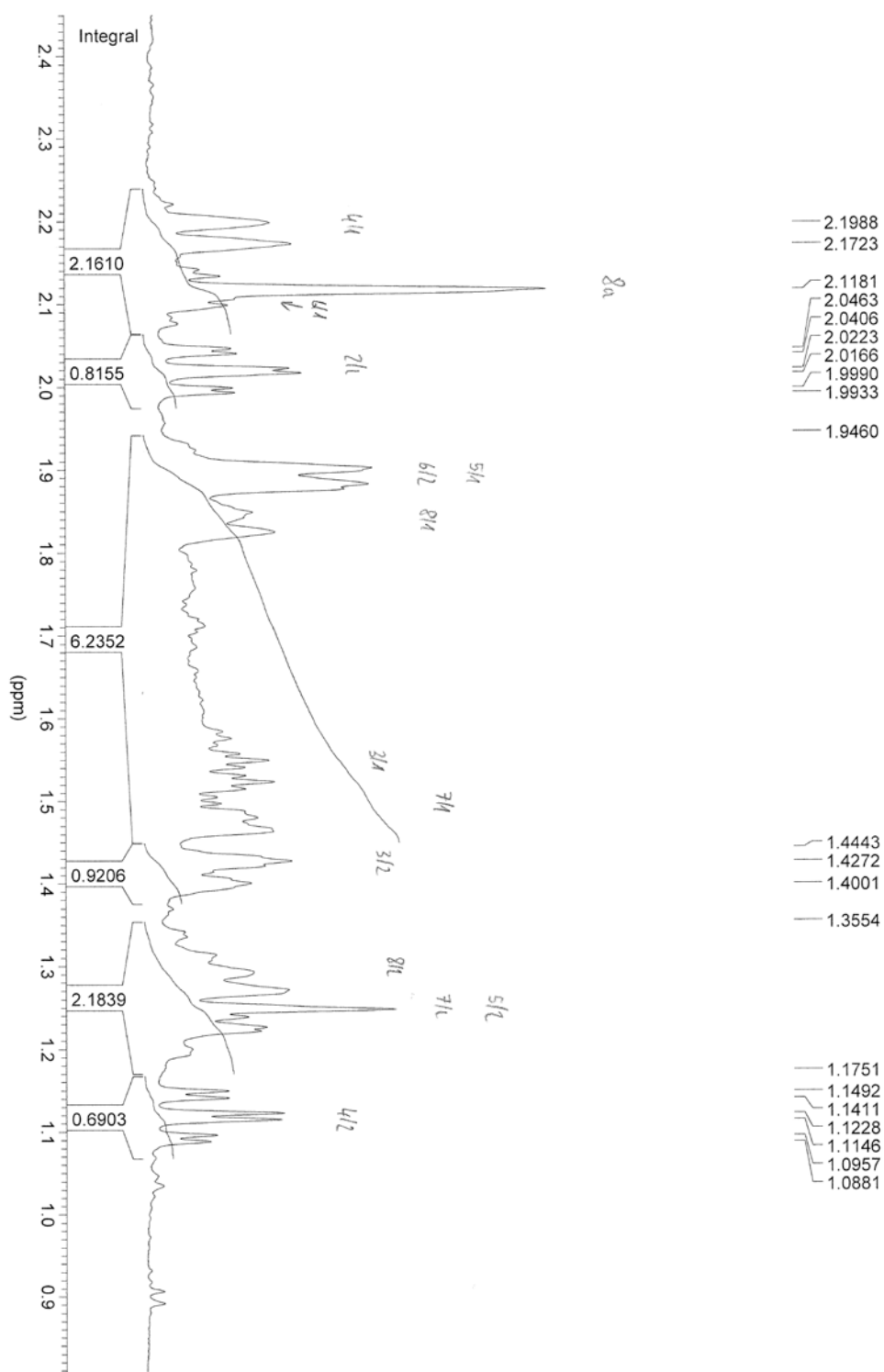
sh032 in cdcl3 (HMBC), 5.12.2012

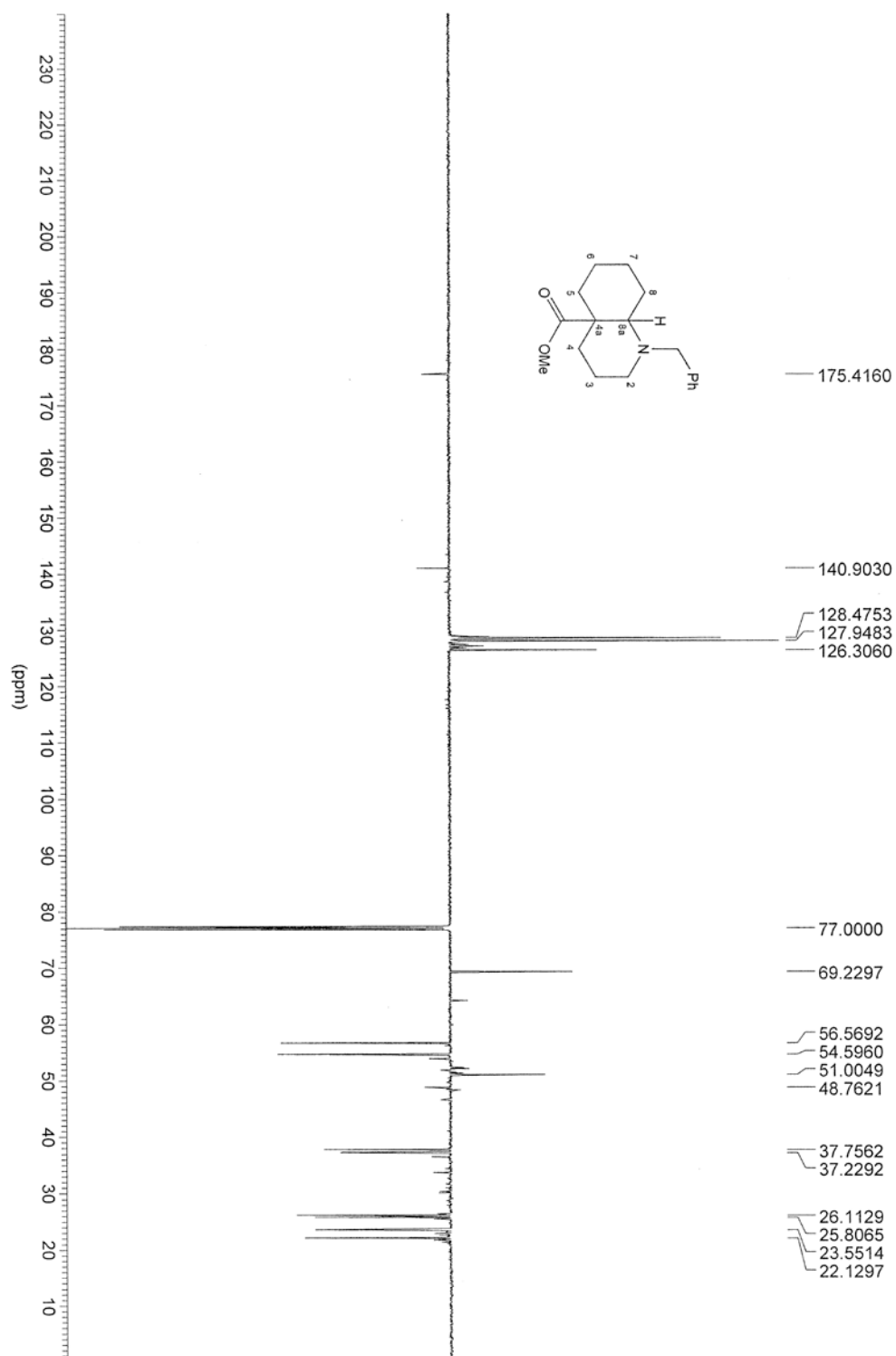


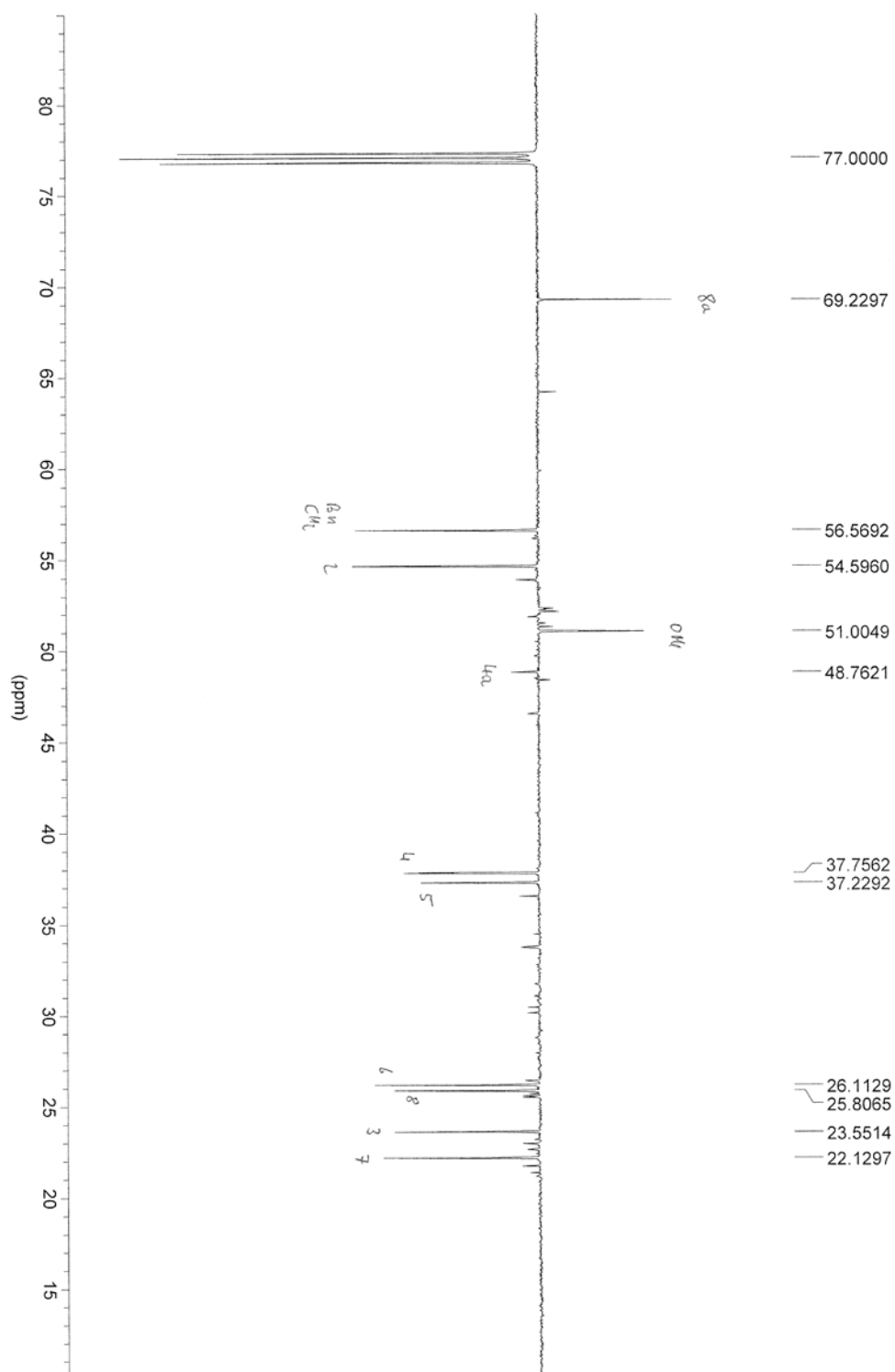




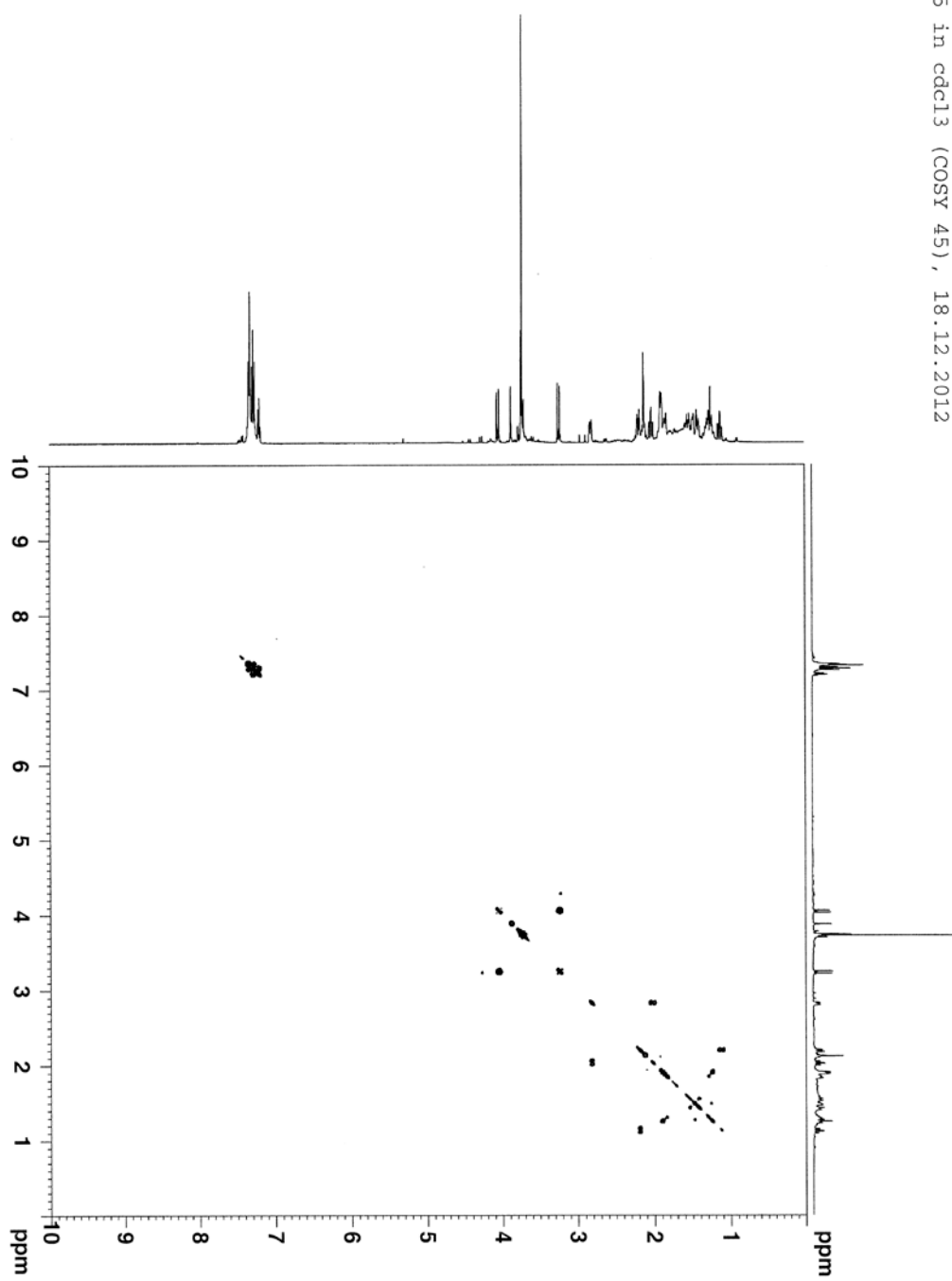




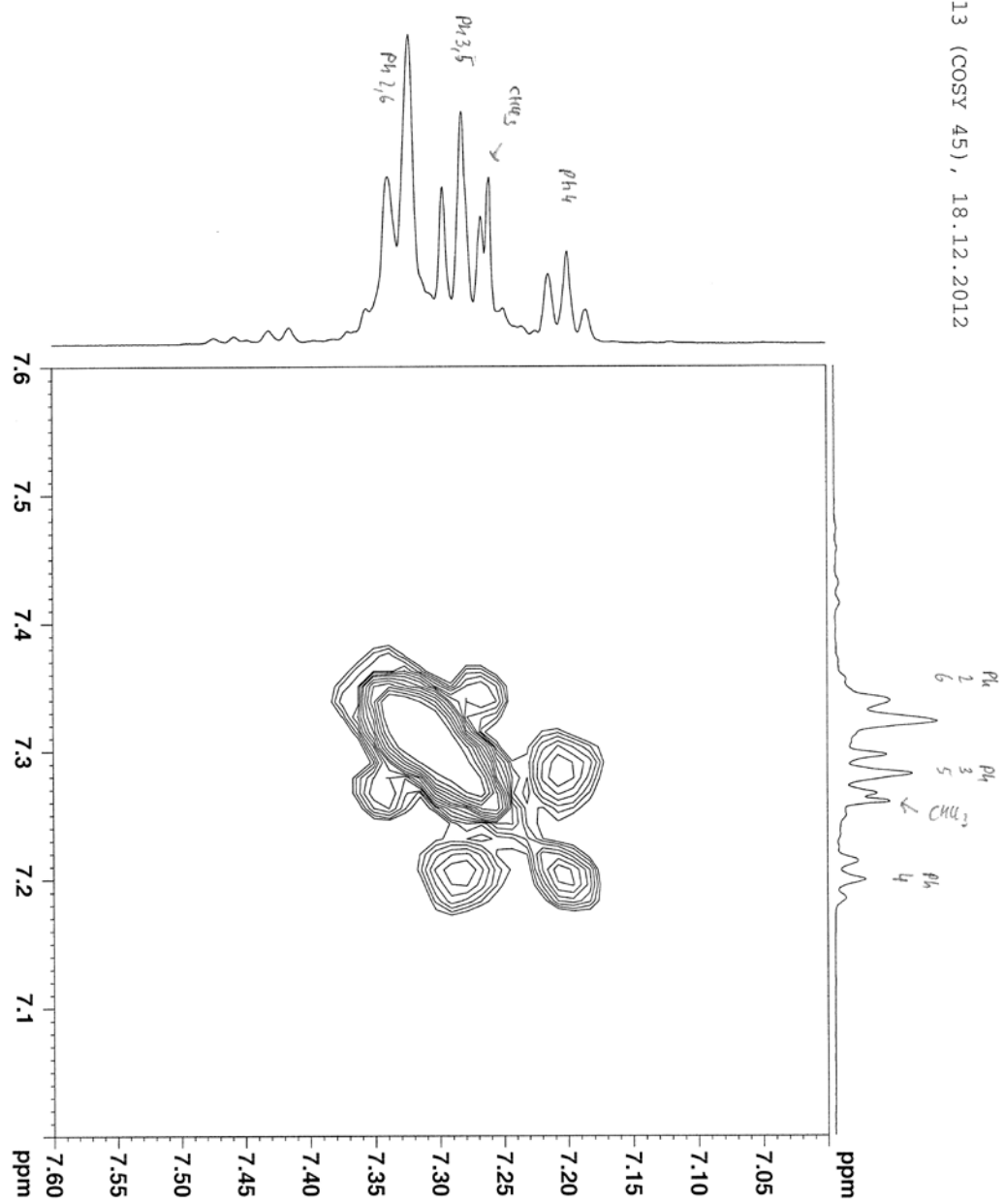




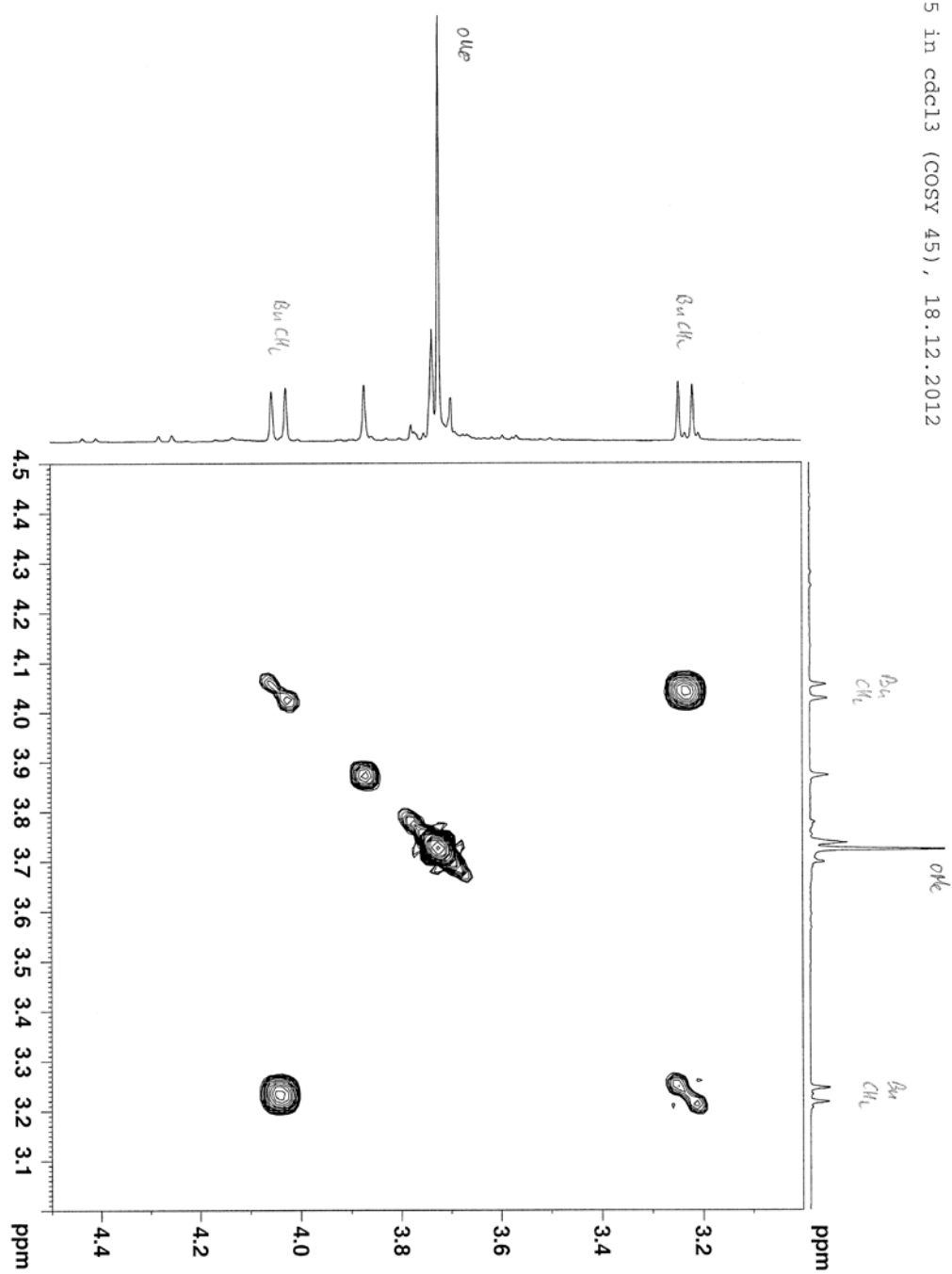
sh035 in cdcl3 (COSY 45), 18.12.2012



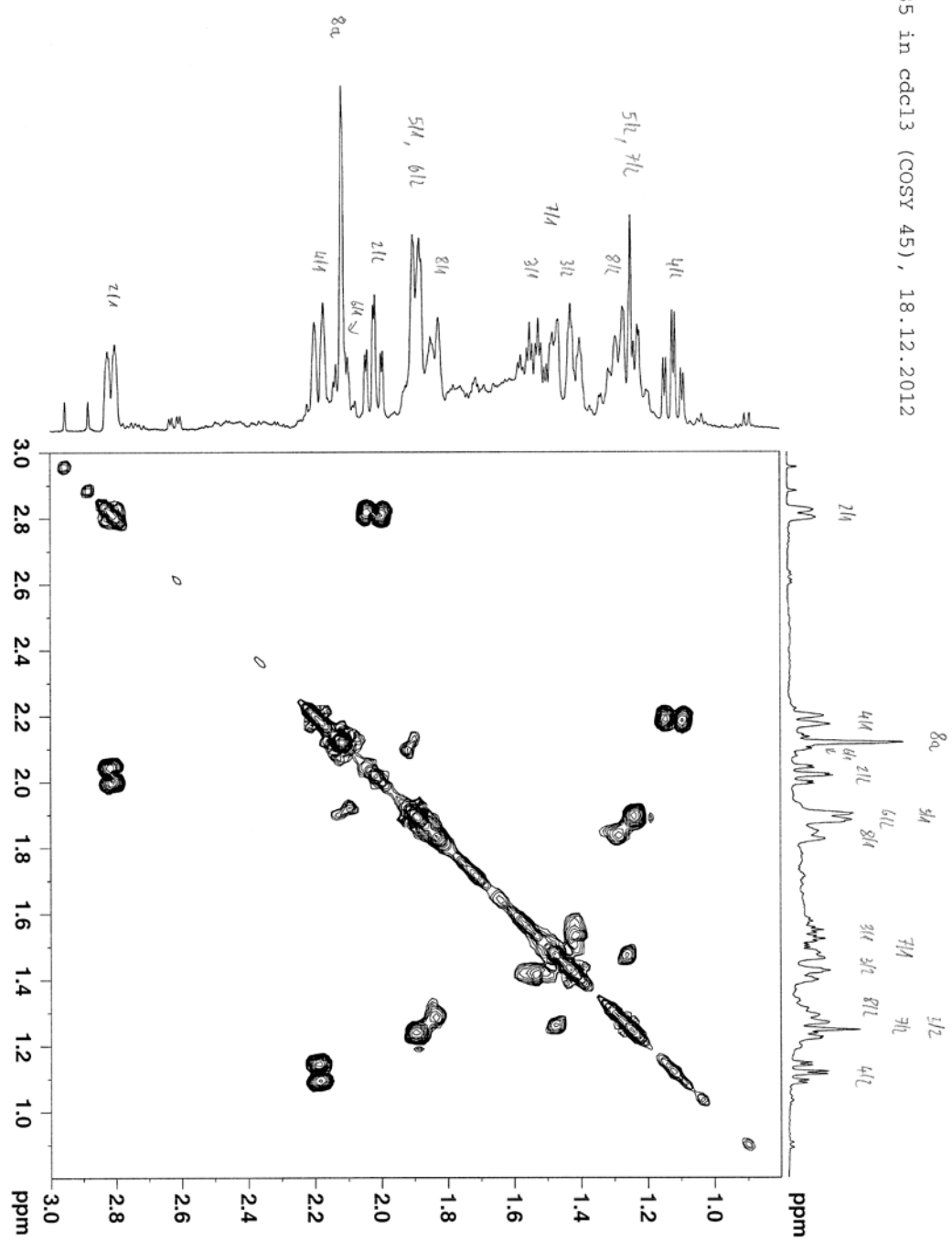
sh035 in cdcl3 (COSY 45), 18.12.2012



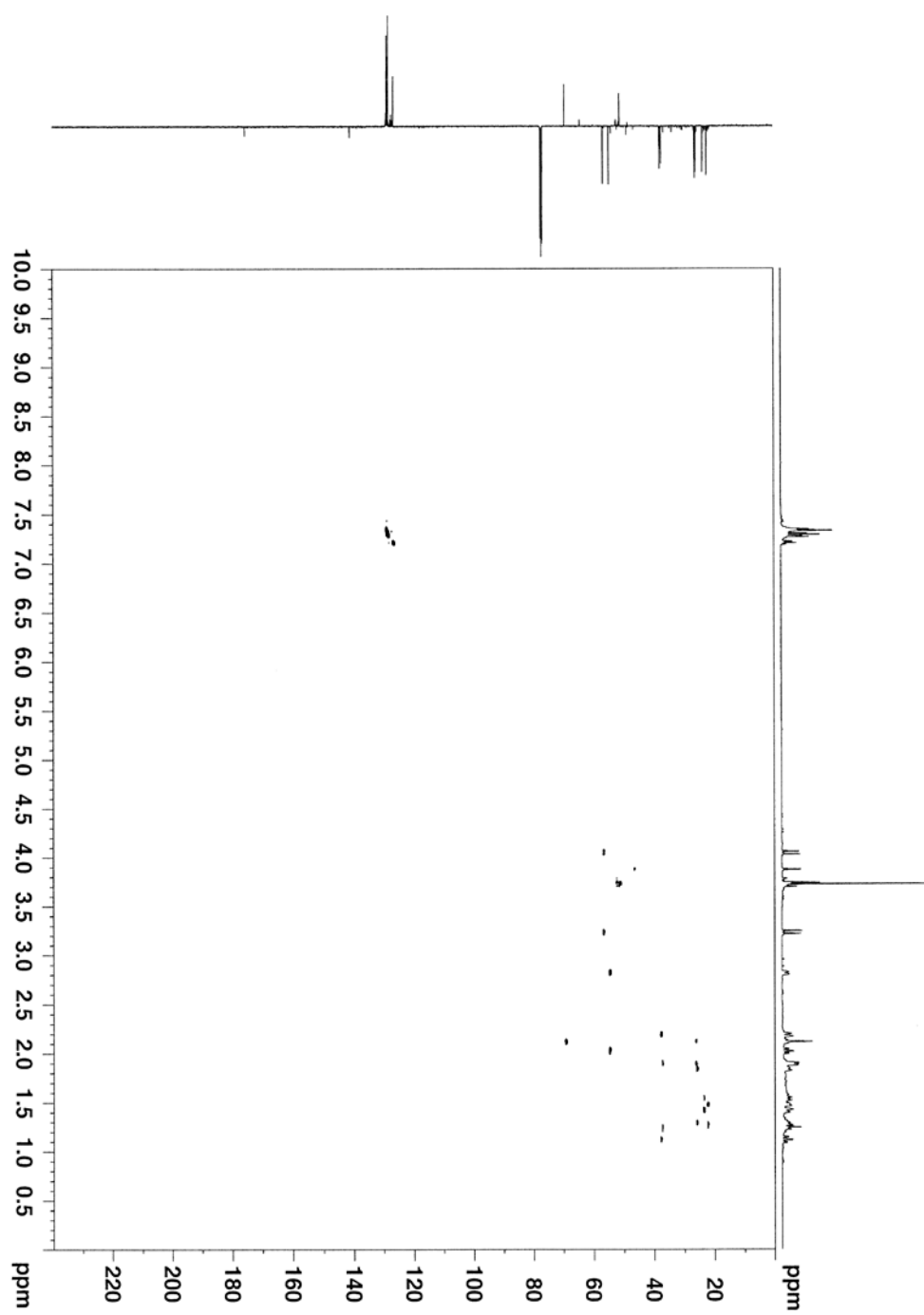
sh035 in cdcl3 (COSY 45), 18.12.2012



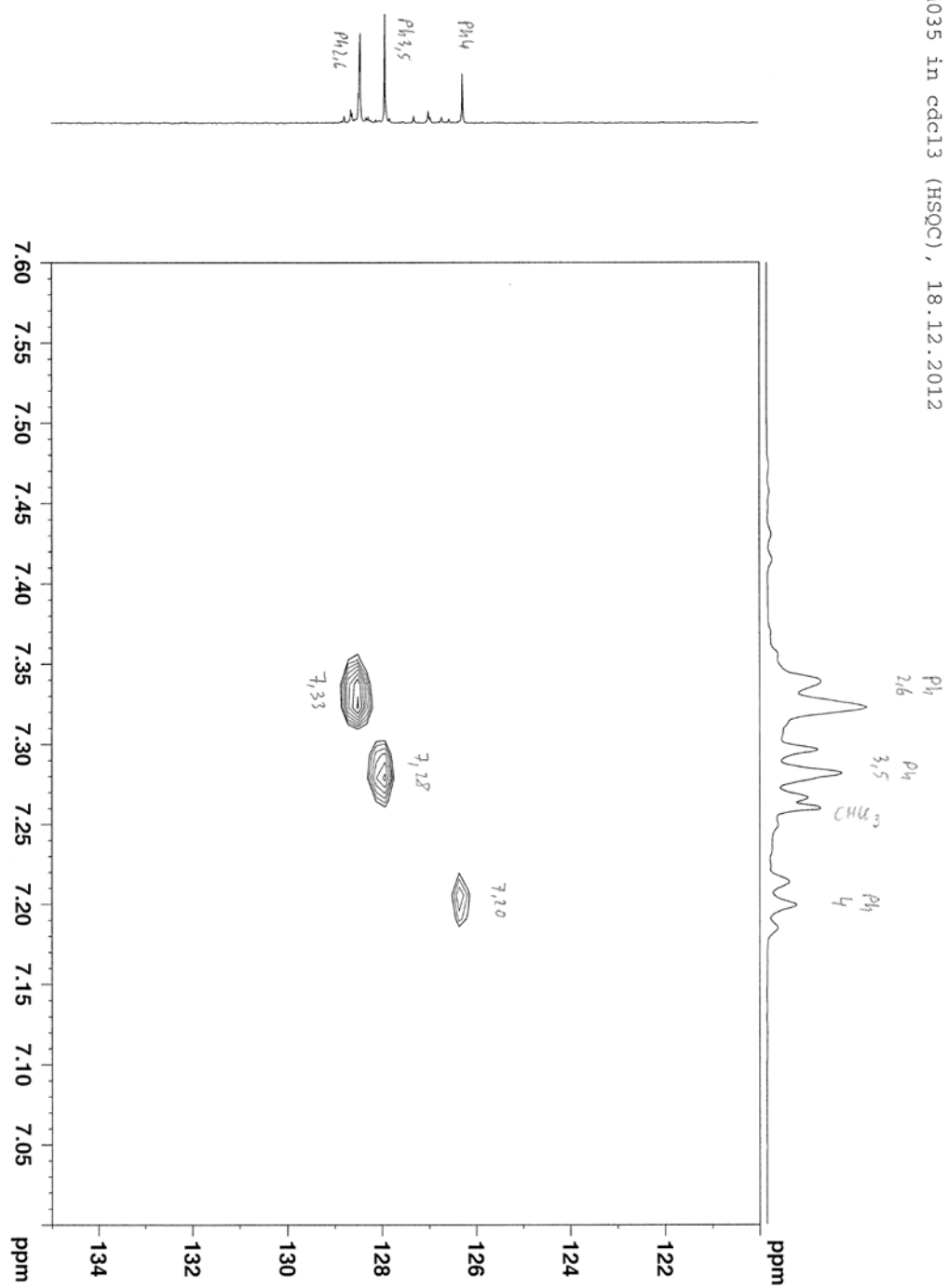
sh035 in cdcl3 (COSY 45), 18.12.2012



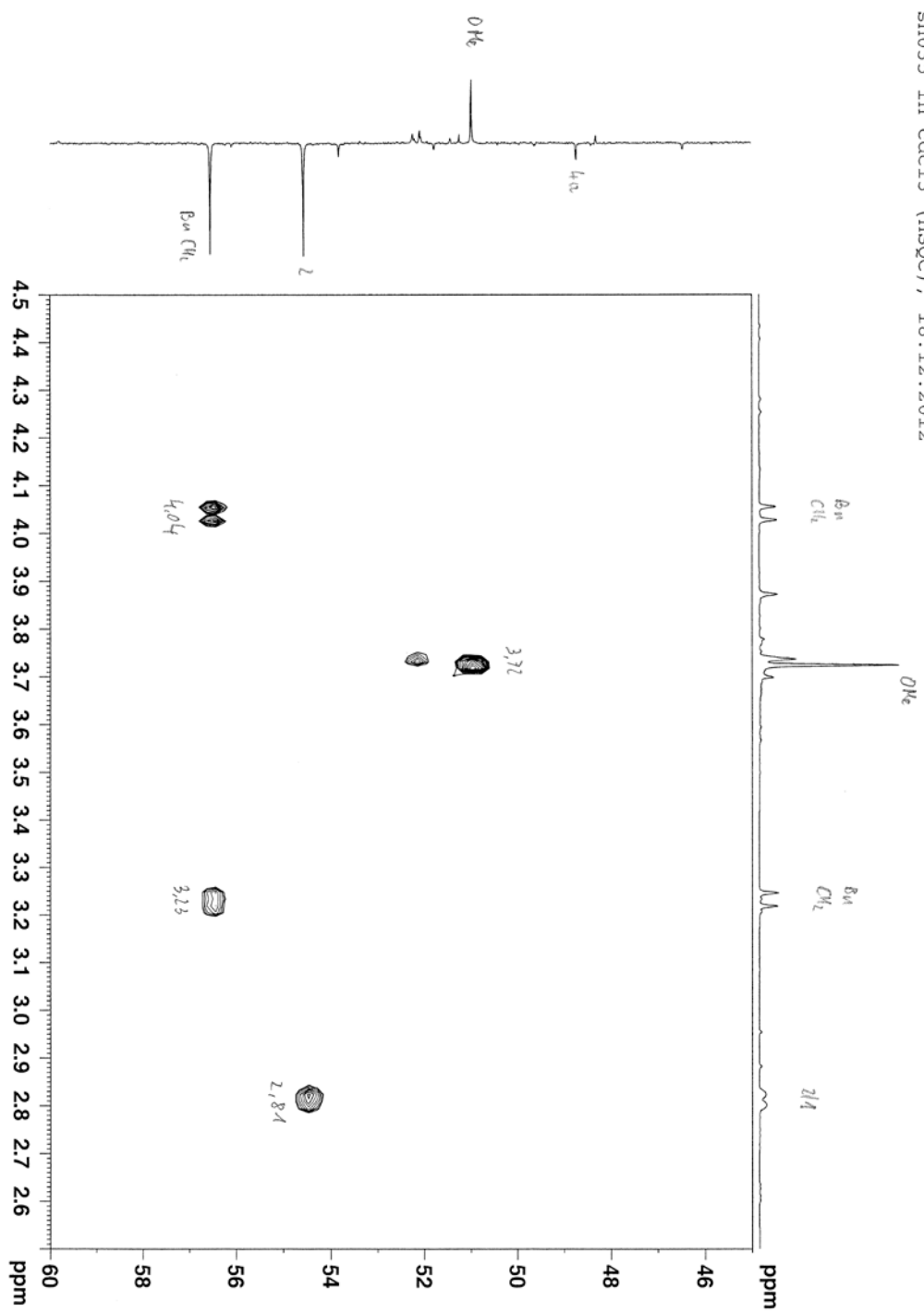
sh035 in cdcl3 (HSQC), 18.12.2012



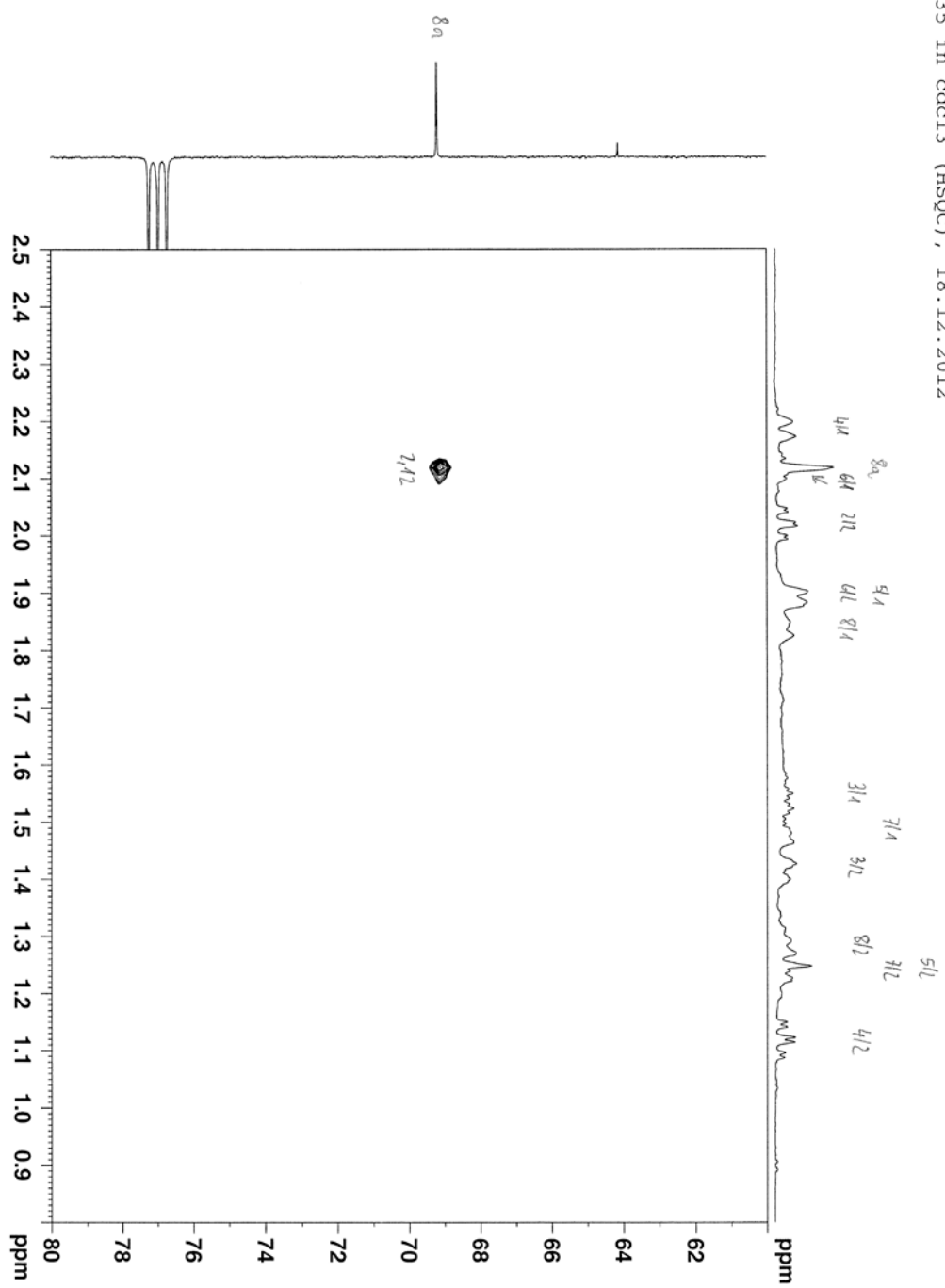
sh035 in cdcl3 (HSQC), 18.12.2012



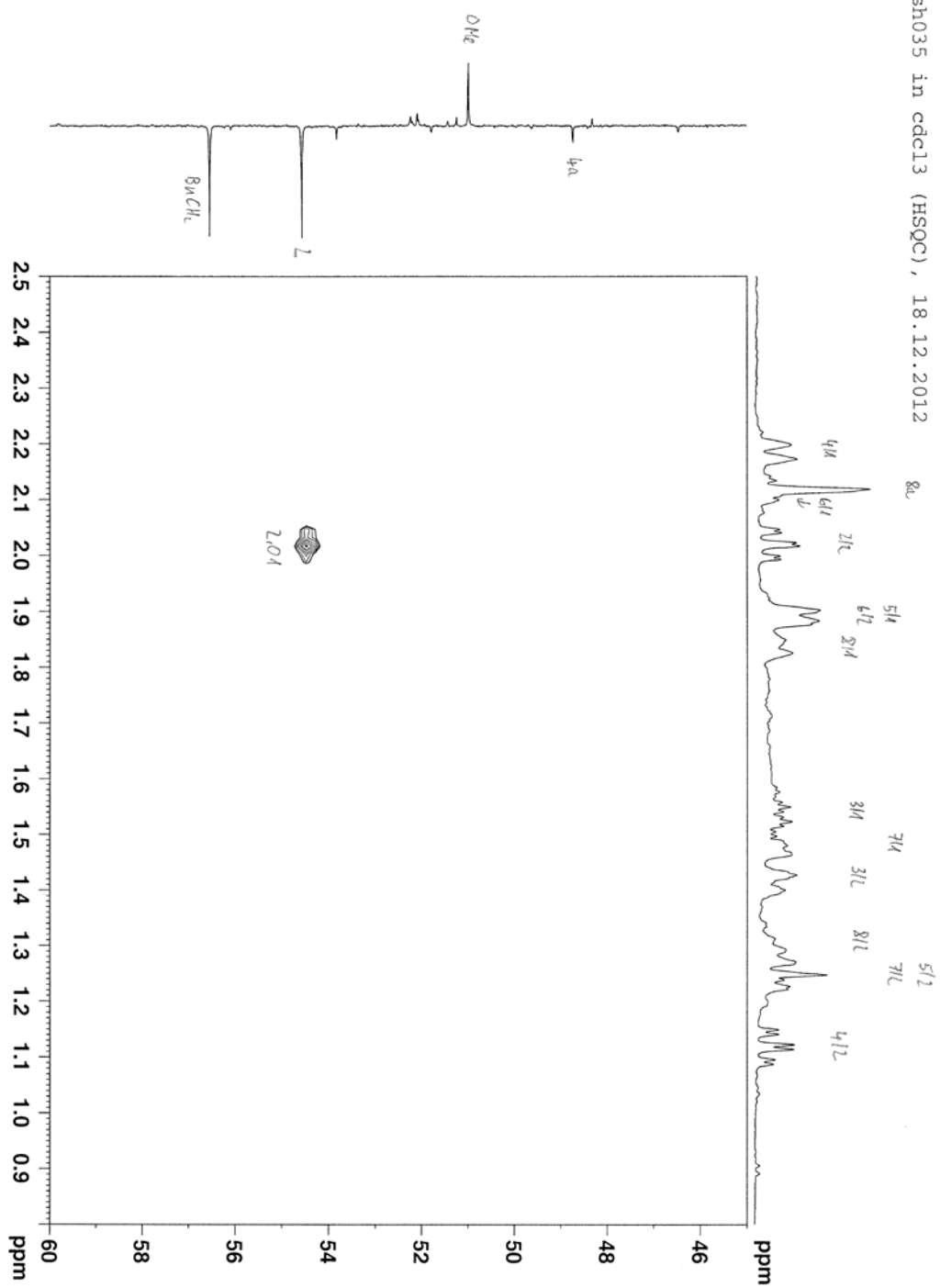
sh035 in cdcl3 (HSQC), 18.12.2012



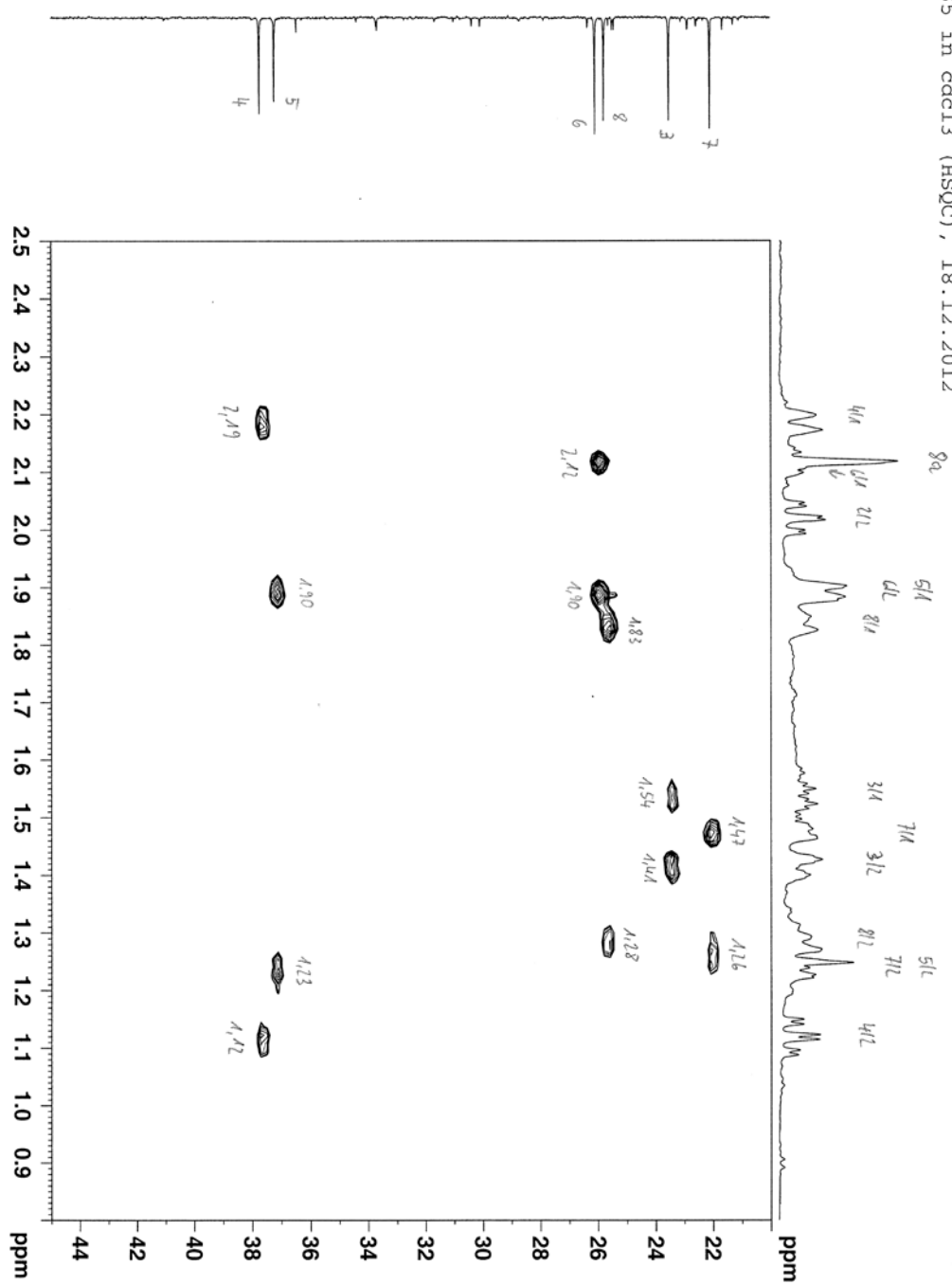
sh035 in cdcl3 (HSQC), 18.12.2012



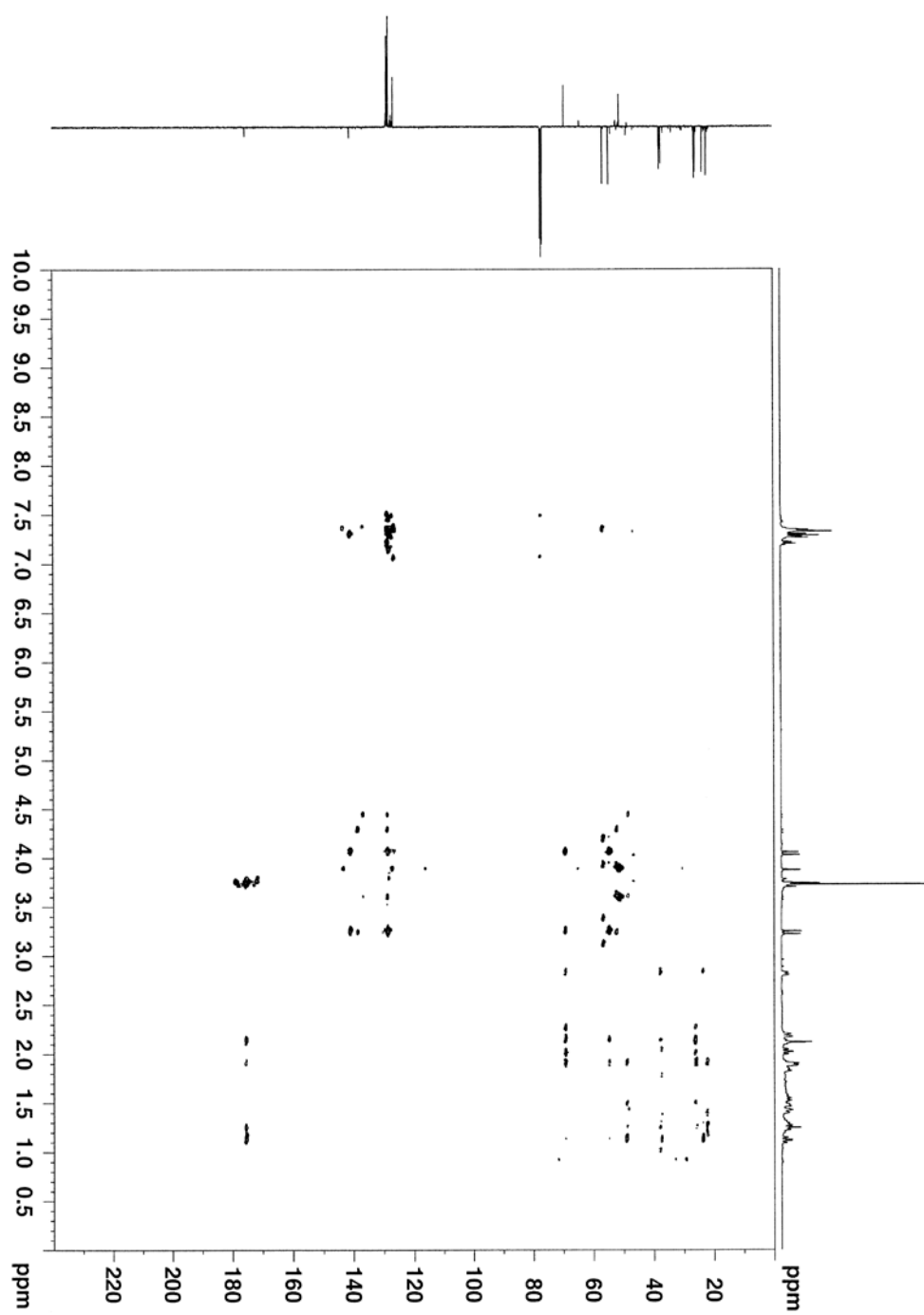
sh035 in cdcl3 (HSQC), 18.12.2012



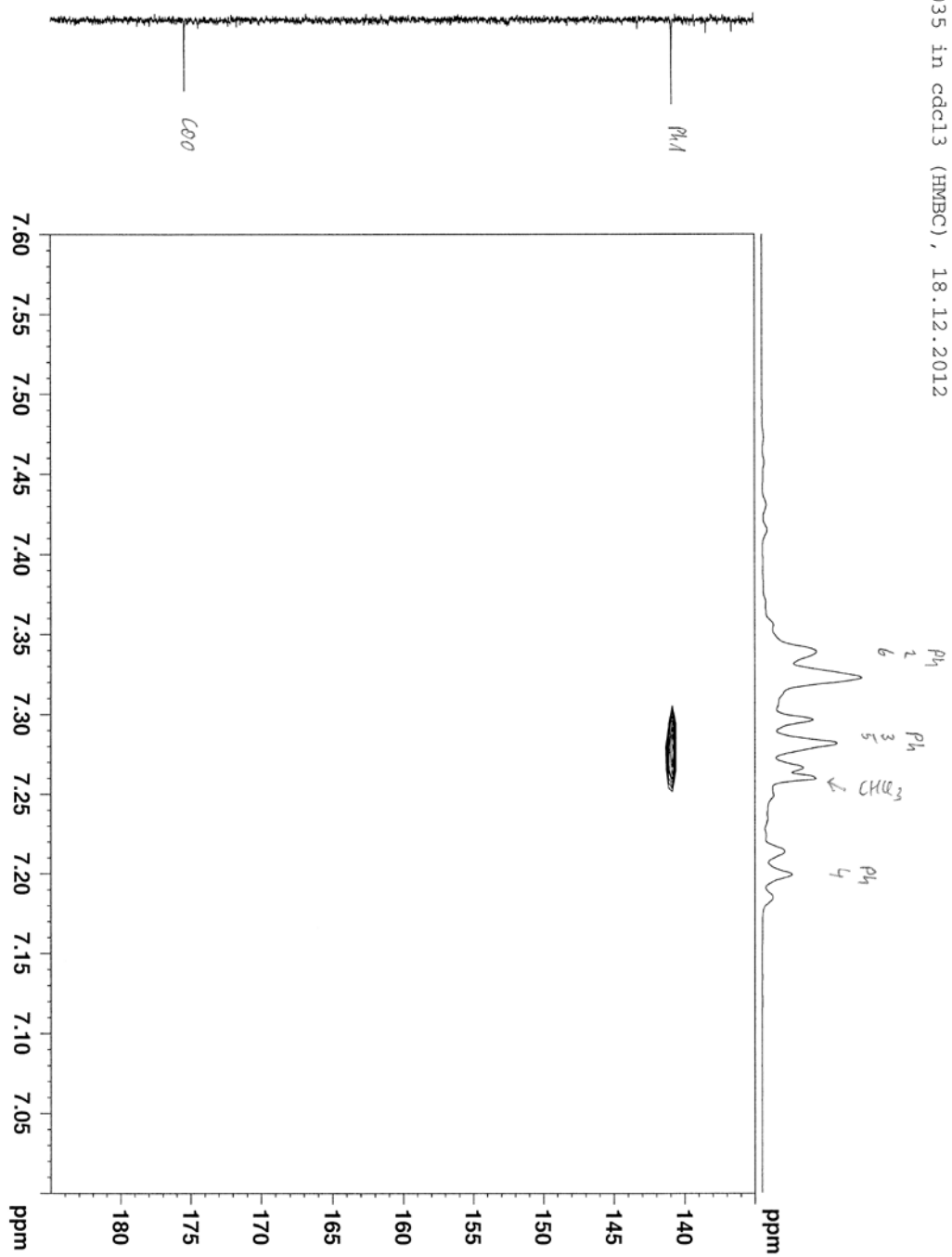
sh035 in cdcl3 (HSQC), 18.12.2012



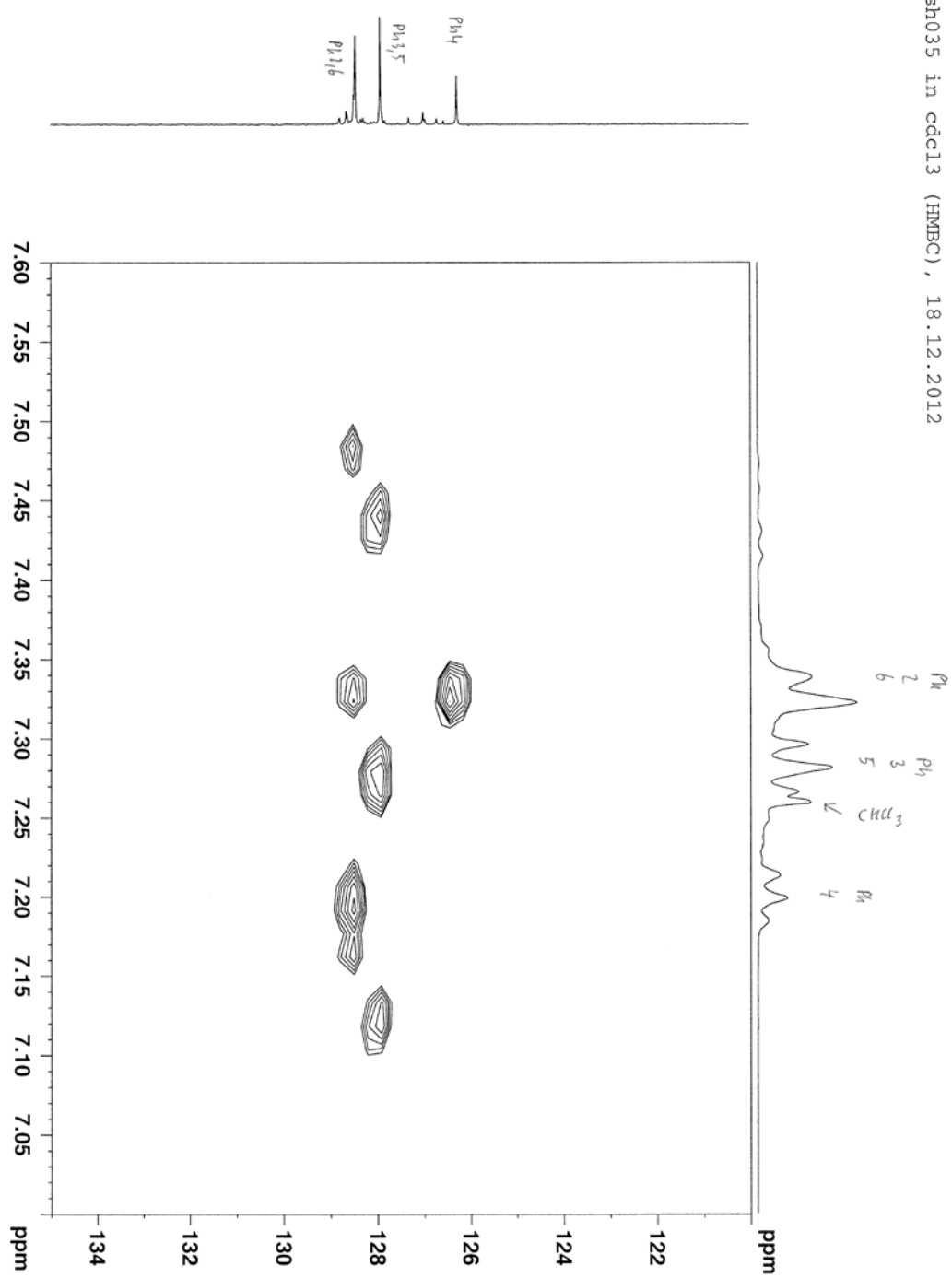
sh035 in cdcl3 (HMBC), 18.12.2012



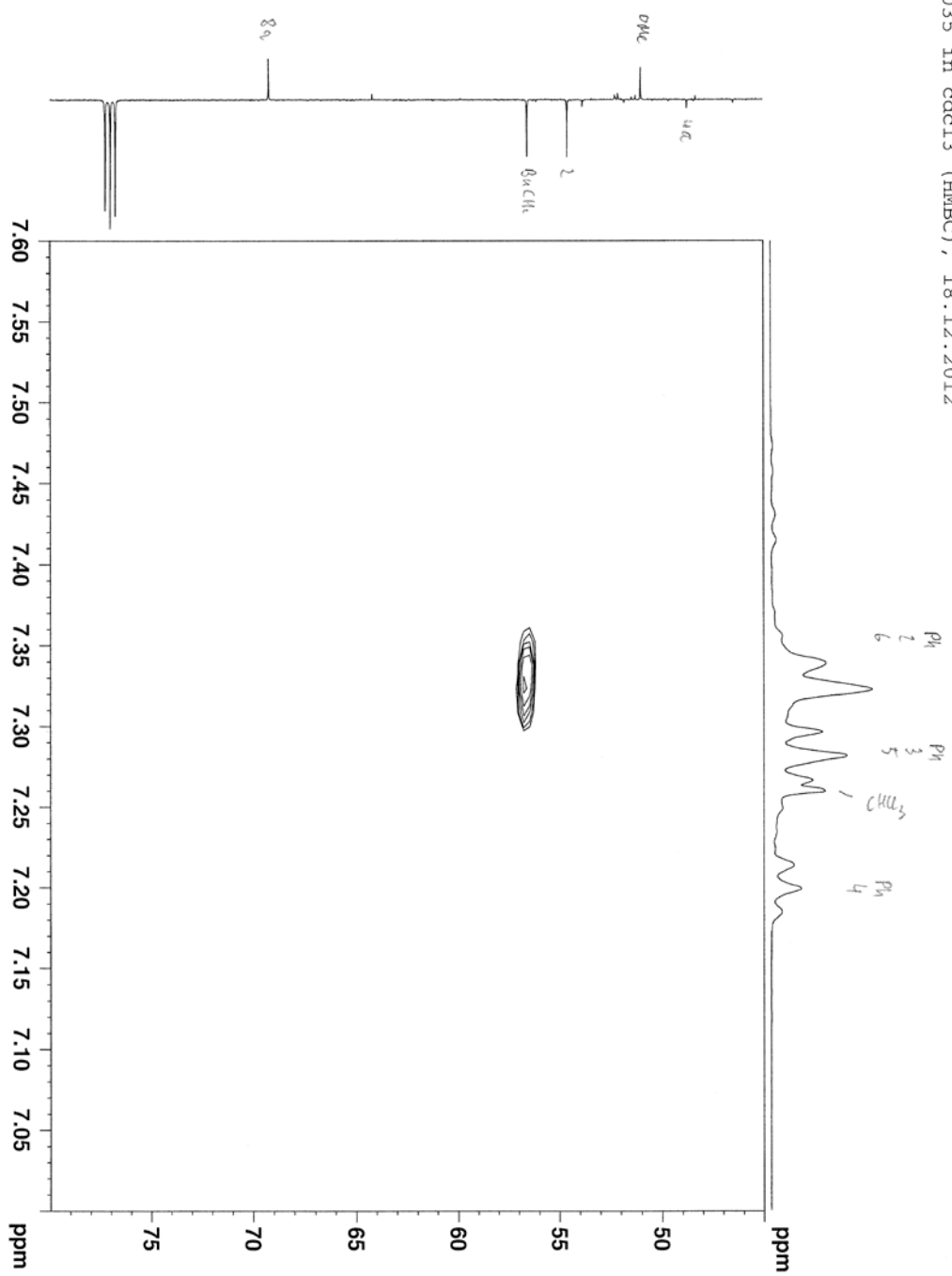
sh035 in cdcl3 (HMBC), 18.12.2012



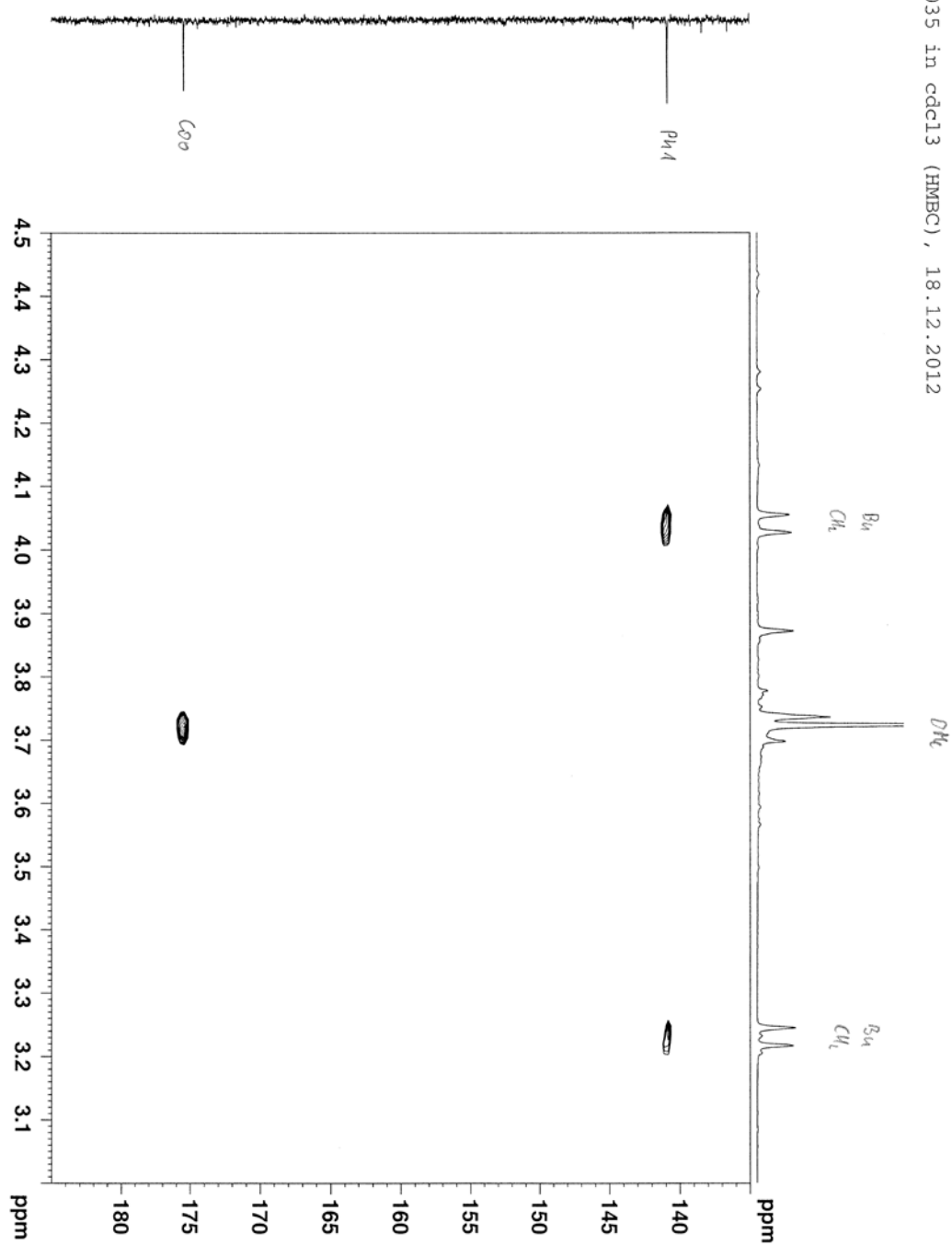
sh035 in cdcl3 (HMBC), 18.12.2012



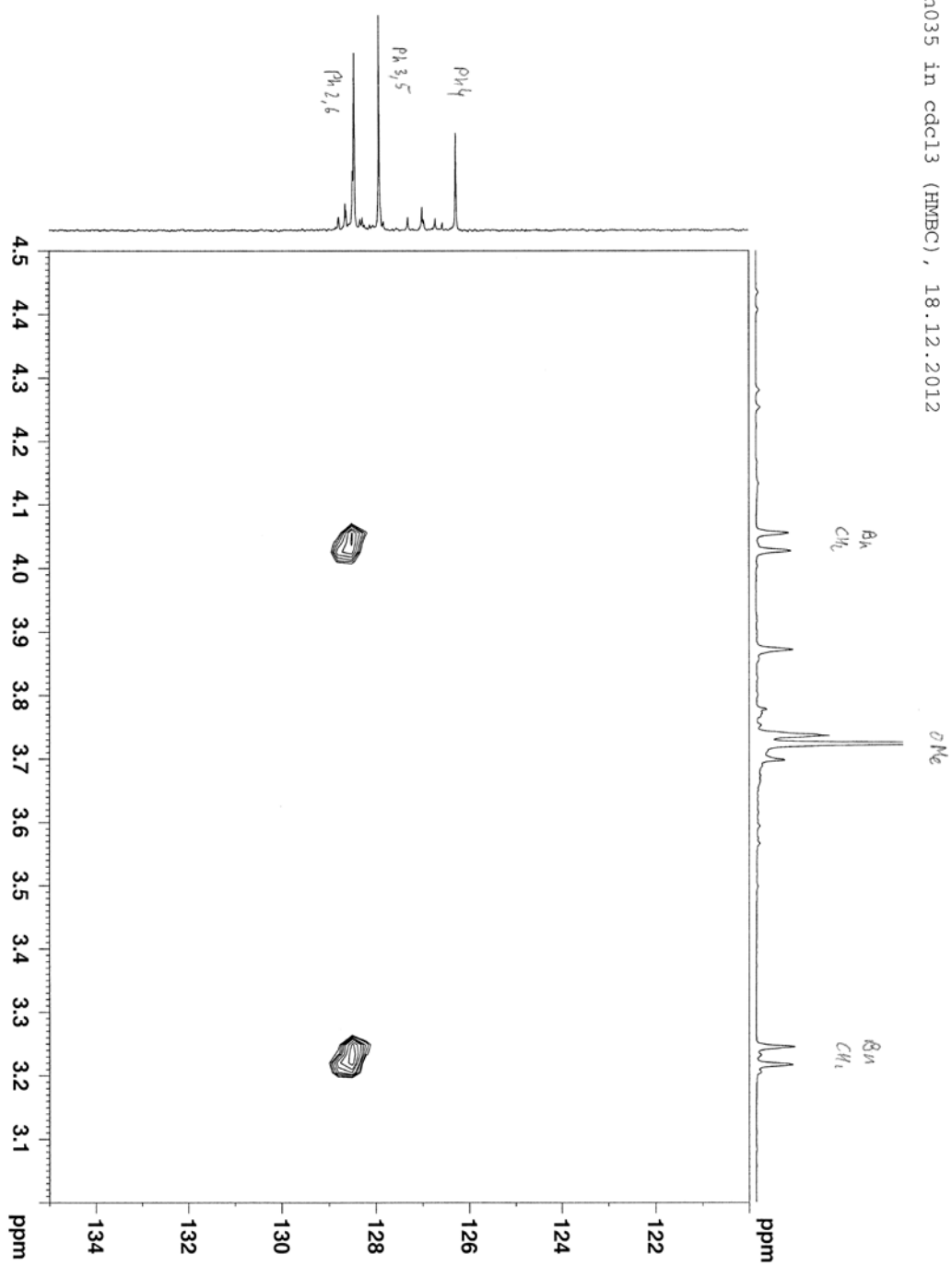
sh035 in cdcl3 (HMBC), 18.12.2012



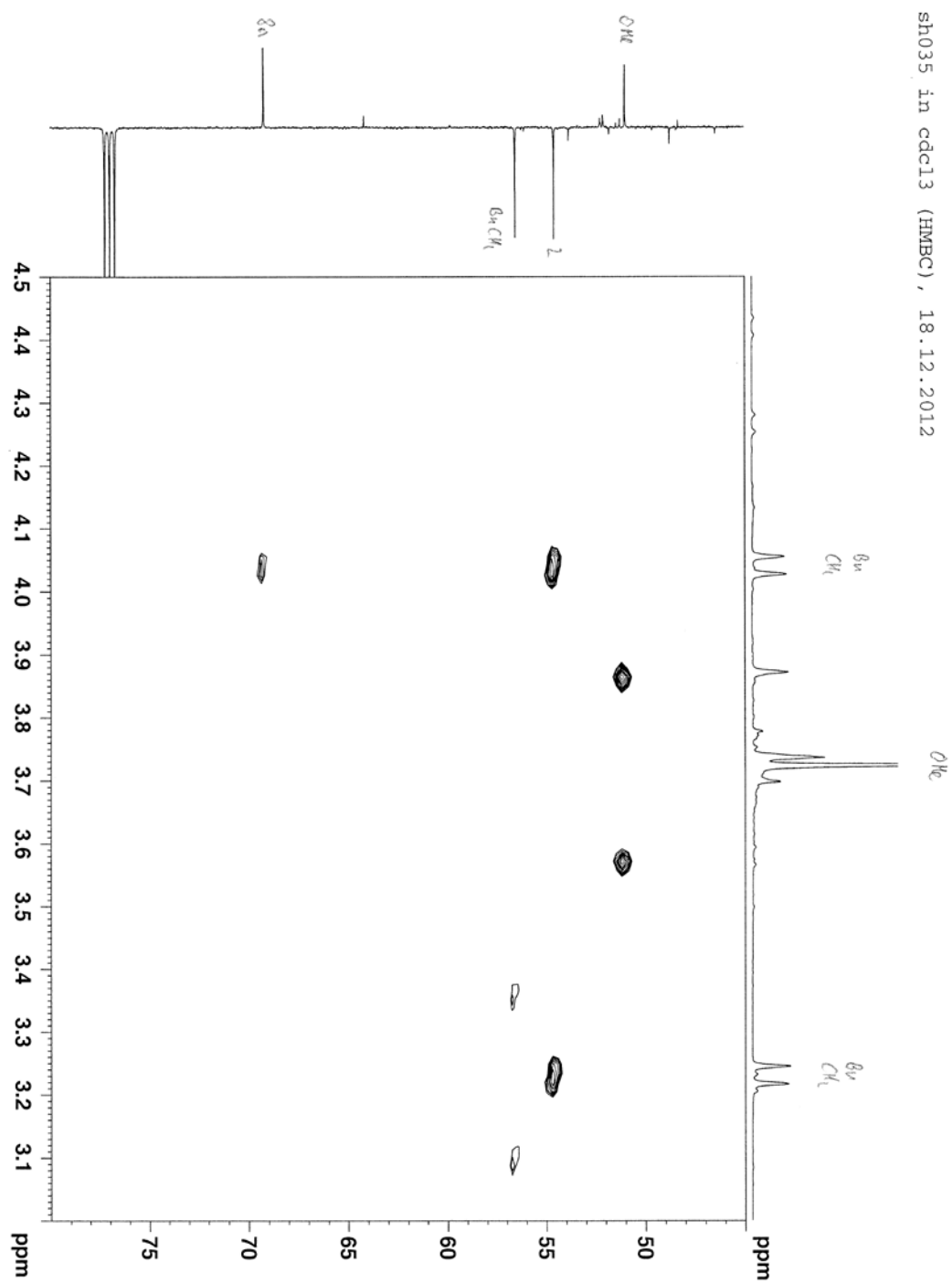
sh035 in cdcl3 (HMBC), 18.12.2012



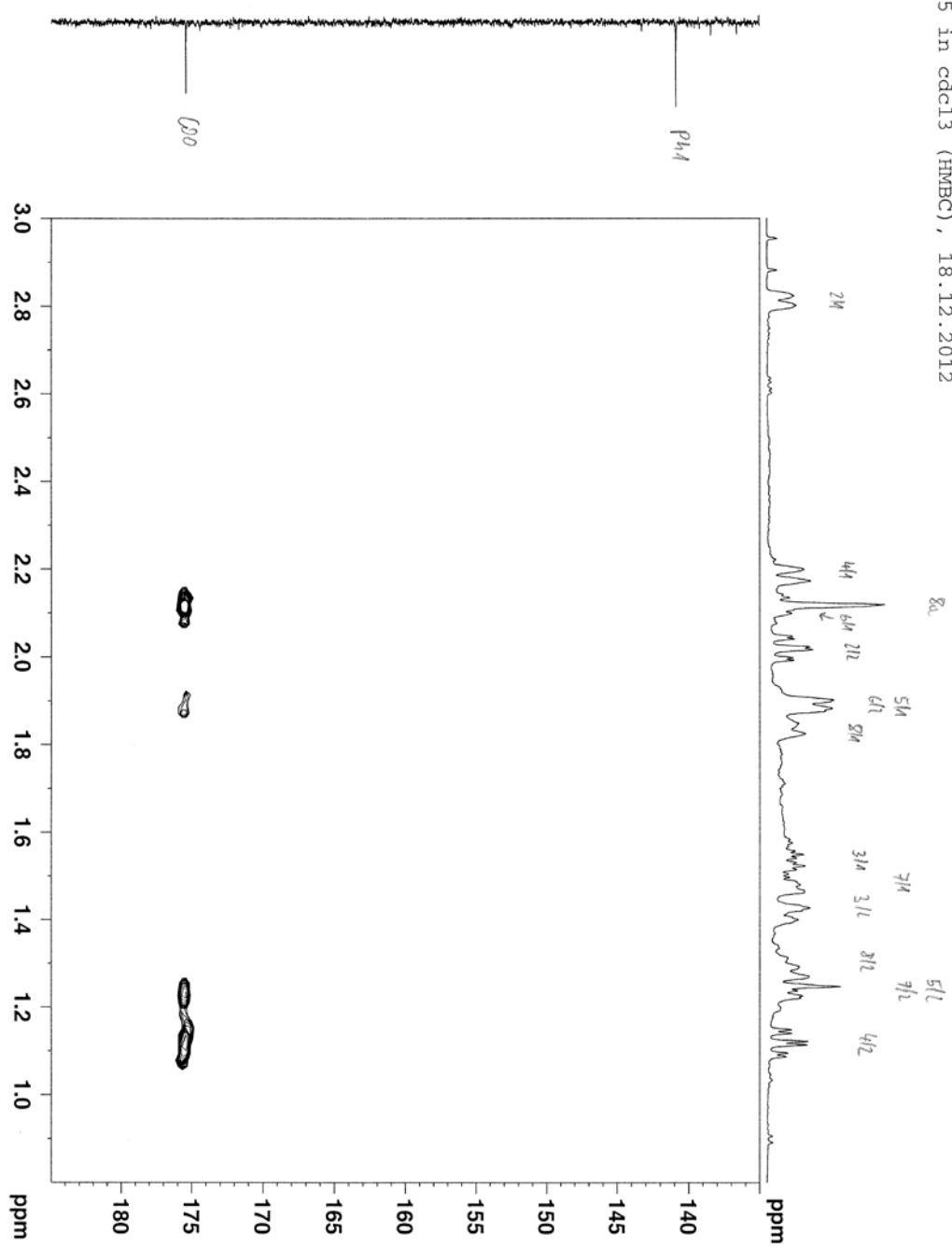
sh035 in cdcl3 (HMBC), 18.12.2012



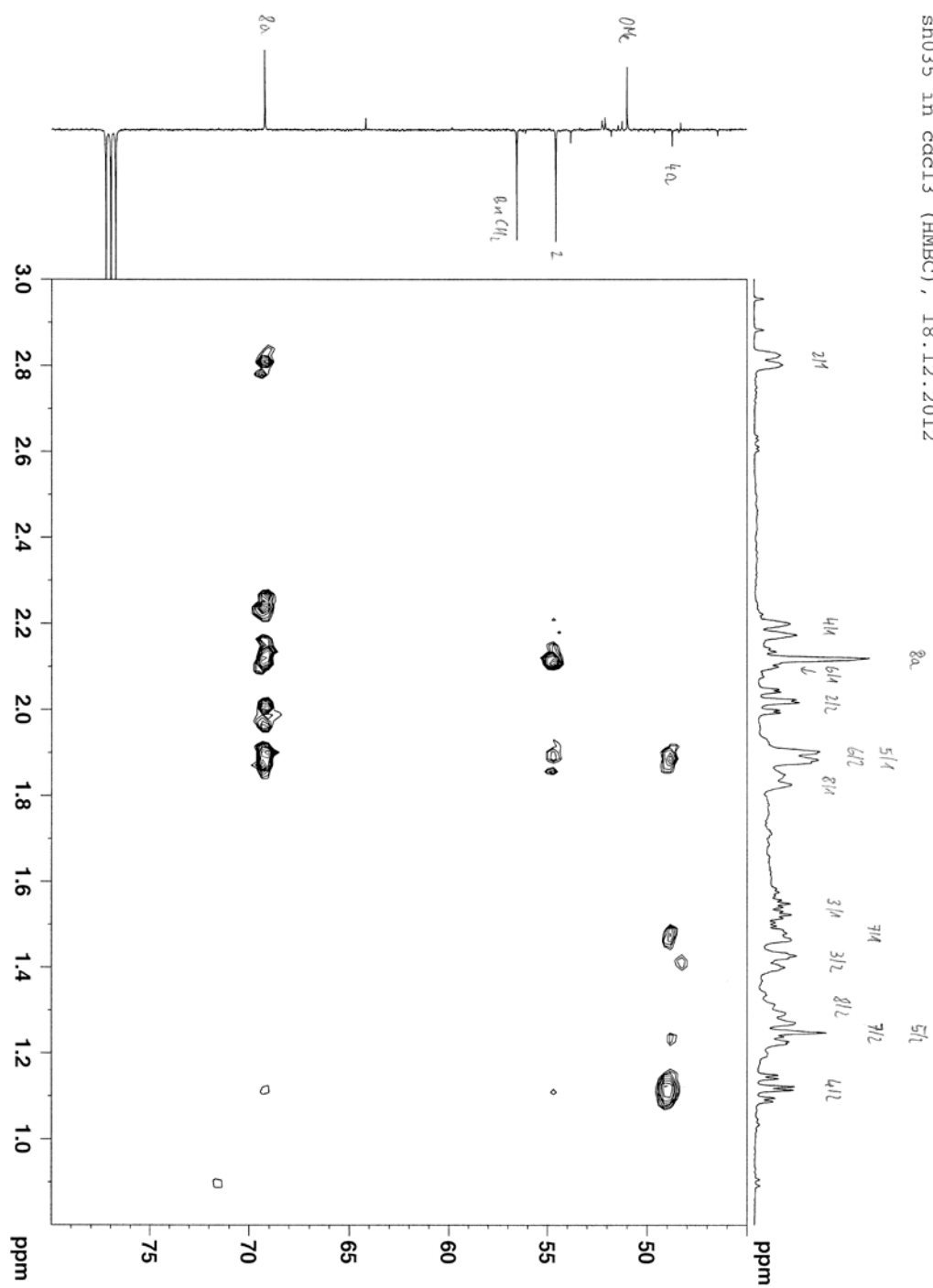
sh035 in cdcl3 (HMBC), 18.12.2012



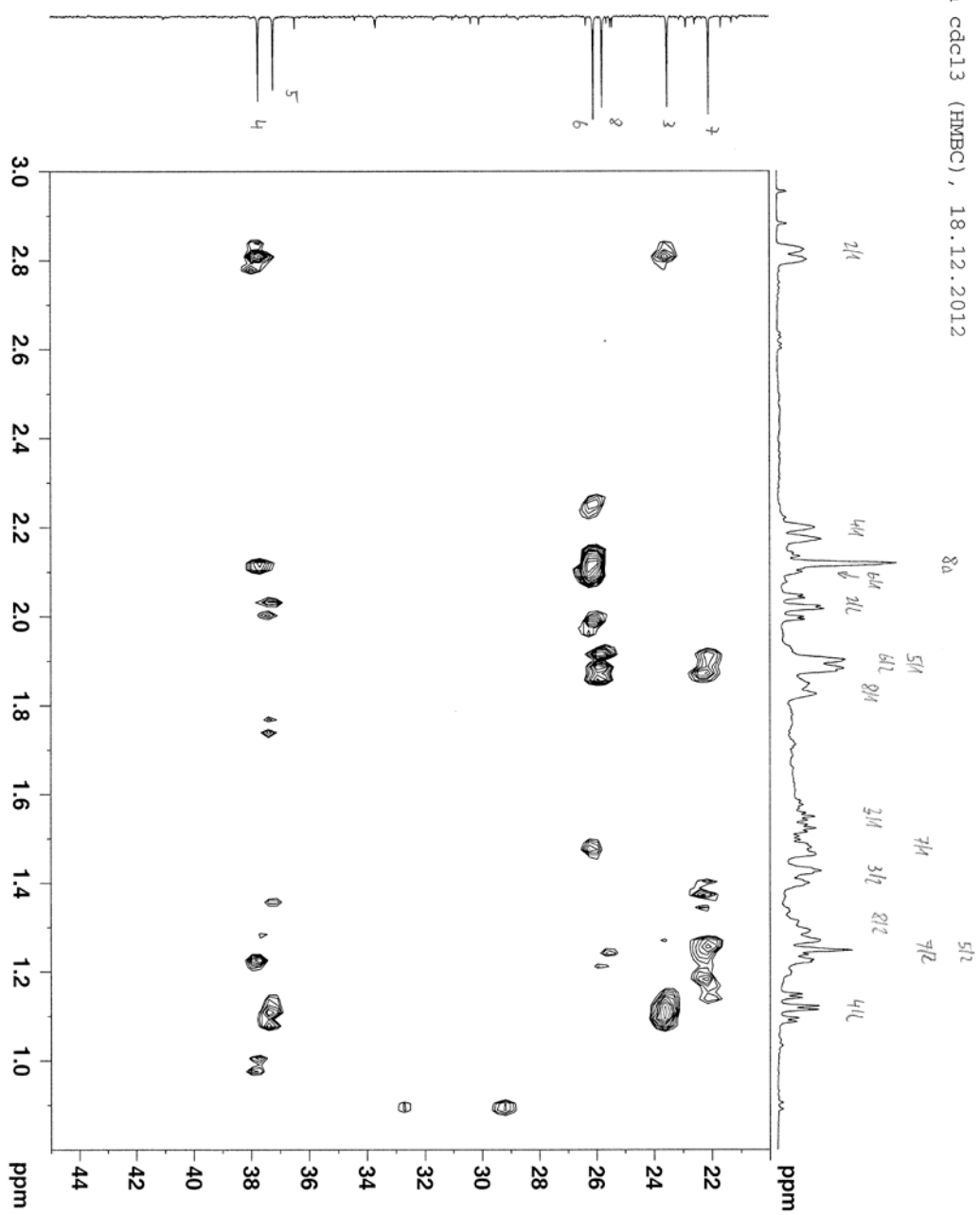
sh035 in cdcl3 (HMBC), 18.12.2012



sh035 in cdcl3 (HMBC), 18.12.2012



sh035 in cdcl3 (HMBC), 18.12.2012



CURRICULUM VITAE

PERSÖNLICHE DATEN

Name	Sabine Hartenberger
Geburtsdaten	01.07.1975, Friesach / Kärnten
Staatsbürgerschaft	Österreich
Eltern	Anneliese Hartenberger Rupert Hartenberger

BERUFSERFAHRUNG

Pharmazeutischer Bereich

2012 – 2014	Tutorin im Rahmen des Praktikums „Quantitative pharmazeutische Analytik“ Institut für pharmazeutische Chemie, Universität Wien
2008 / 05 – 08	Pharmazeutische Mitarbeiterin, Aeskulap – Apotheke Lillie OG, Wien

Sozialer Bereich

2004 – 2014	Sozialpädagogische Mitarbeiterin im Kinder- und Jugendwohlfahrtsbereich, Arbeit mit Menschen mit besonderen Bedürfnissen, Ehrenamtliche Tätigkeiten, Wiener Familienbund, Das Dienstleistungszentrum, Neue Wege, Diakoniewerk
1999 – 2004	Sozialpädagogische Mitarbeiterin, Heilpädagogisches Zentrum Hinterbrühl, sozialtherapeutische Wohngemeinschaft Mario Slobodzian MA11 Wien, Lebenshilfe OÖ

Verkauf

1996 – 1997

Verkäuferin, Foto Optik Gottwald, Klagenfurt

Friseur u. Perückenmacher

1992 – 1995

Lehre mit LAP, Friseur Evelin Lenz, Klagenfurt

SCHUL – UND HOCHSCHULAUSBILDUNG

2004 – 2014

Diplomstudium Pharmazie,
Universität Wien, voraussichtlicher Abschluss 07 /
2014

1998 – 2000

Kolleg für Sozialpädagogik mit Diplom,
BISOP, Baden bei Wien

1994 – 1997

Matura für Berufstätige,
Ingeborg-Bachmann-Gymnasium, Klagenfurt

1992 – 1995

Berufsschule für Friseure und Perückenmacher mit
Lehrabschlussprüfung, Klagenfurt

1989 – 1992

BORG, Treibach-Althofen

1985 – 1989

Hauptschule, Friesach / Knt.

1981 – 1985

Volksschule, Dürnstein / Stmk.

KONTAKT

Sabine Hartenberger
Webgasse 38/26
1060 Wien
hartenberger.sabine@gmail.com