



universität
wien

DIPLOMARBEIT

Titel der Diplomarbeit

**„Untersuchungen zur enantioselektiven Synthese eines
Appetitzüglers für PET-Studien“**

verfasst von

Milojevic Marina

angestrebter akademischer Grad

Magistra der Pharmazie (Mag.pharm.)

Wien, 2015

Studienkennzahl lt. Studienblatt:

A 449

Studienrichtung lt. Studienblatt:

Pharmazie

Betreut von:

Ao. Univ.-Prof. Mag. Pharm. Dr. rer. nat. Helmut Spreitzer

Vorwort und Danksagung

Die vorliegende Diplomarbeit wurde am Department für Arznei- und Naturstoffsynthese der Universität Wien in einem Zeitraum von Oktober 2012 bis März 2013 durchgeführt.

Zu aller erst möchte ich mich bei Ao. Univ.-Prof. Dr. Helmut Spreitzer bedanken. Neben der Möglichkeit meine Diplomarbeit an seinem Department durchzuführen, war er mir eine große fachliche und seelische Unterstützung. Außerdem möchte ich mich in diesem Sinne auch dafür bedanken, dass er sich immer für meine Fragen Zeit genommen hat.

Mein weiterer Dank gebührt meinem Betreuer Dr. Karem Shanab, der mir mit seinem hervorragenden Fachwissen immer zur Seite gestanden ist, mir bei den Interpretationen der Spektren und auch bei praktische Ausübungen eine große Stütze war.

Genauso geht ein großes Dankeschön an meine Freundin Mag. Catharina Neudorfer die mir nicht nur fachlich sondern auch mental eine große Stütze war und mich stets motiviert hat.

Für die tolle Zusammenarbeit möchte ich mich auch bei Mag. Birgit Bornatowicz, Mag. Thomas Nagel und vor allem bei Niclas Filipp für ein lustiges und freundschaftliches Arbeitsklima bedanken.

Weiters bedanke ich mich bei meinen Freunden für ihre Unterstützung und eine tolle Studienzeit.

Mein größter Dank gebührt meinen Eltern Omer und Ljiljana Milojevic, die mich während des gesamten Studiums nicht nur finanziell, sondern auch mental unterstützt haben. Auch meiner Schwester Aleksandra und meiner Oma Desanka möchte ich von Herzen danken, die immer für mich da waren. Ohne sie hätte ich es nicht geschafft.

Zuletzt möchte ich mich herzlich bei meinem Freund Sasa bedanken, der viel Verständnis während meines Studiums aufbrachte, mir stets beigestanden ist und eine wirklich große Unterstützung war.

Abstract

Adipositas stellt eines der höchsten Risikofaktoren für Zivilisationskrankheiten dar, insbesondere als Ursache für Gefäß- und Herz-Kreislaufkrankungen. Die WHO stuft Adipositas als eine der am häufigsten auftretenden Gesundheitsprobleme ein, da es in einigen Fällen durch den Bluthochdruck und zusätzliche Begleiterkrankungen wie Diabetes zu Schlaganfällen und zum Tod führen kann. Es ist mittlerweile bekannt, dass das Peptidhormon MCH (Melanin-Concentrating Hormon oder Melanin-konzentrierendes Hormon) eine entscheidende Rolle bei Adipositas spielt. Es wird aus dem Hypothalamus freigesetzt und dient unter anderem der Regulierung des Körpergewichts und steht auch im Zusammenhang mit psychiatrischen Erkrankungen. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, eine geeignete Vorstufe des MCH1-Rezeptor-Antagonisten SNAP-7941 unter Anwendung einer Biginelli-Synthese herzustellen. Nachdem die Synthesen zunächst wie geplant abliefen, kam es im letzten Reaktionsschritt zu einer unerwarteten Umesterung, sodass letztlich nicht der gewünschte Allylester der SNAP-Säure sondern dessen Methylester entstand. Da dieser nicht zur Säure abbaubar ist, müssen weitere Untersuchungen zur Realisierung der Synthesestrategie durchgeführt werden.

Obesity is one of the highest risk factors that can cause lifestyle diseases, especially vascular and cardiovascular diseases. The WHO classifies obesity as one of the most common health problems, combined with high blood pressure and diabetes it can often lead to strokes and death. By now, it is well known that the peptide hormone MCH (melanin-concentrating hormone) plays a crucial role in obesity. In general, this hormone is isolated in the pituitary gland and is released by the hypothalamus. Usually it is involved in the regulation of body weight and can be associated with mental disorders. The aim of the present study was to establish a synthesis to a precursor of the MCH-1 receptor antagonist SNAP-7941 using a Biginelli-synthesis. The synthesis finally failed because an unforeseen transesterification gave the methyl ester (SNAP-7941) instead of the targeted allyl ester. Since it is not possible to convert the methyl ester to SNAP-acid, further studies are necessary.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	11
1.1	Melanin-Concentrating Hormon (MCH) und Rezeptor	11
1.2	MCH und Adipositas	12
1.2.1	Appetitregulation durch Hypothalamus.....	13
1.3	Der MCH1-Rezeptorantagonist racSNAP-7941	14
1.4	Positronen-Emissions-Tomographie (PET)	15
1.4.1	Allgemeines	15
1.4.2	PET-Messprinzip	15
1.4.3	Radiopharmaka	17
2	Eigene Untersuchungen	19
2.1	Zielsetzung.....	19
2.2	Synthesen	20
2.2.1	Darstellung des Katalysators.....	20
2.2.1.1	Synthese des Katalysators 7-Phenyl-5-(7-phenyl-6-phosphanyloxy-tetralin-5-yl)tetralin-6-yl)oxyphosphinsäure.....	20
2.2.2	Biginelli-Reaktion	22
2.2.2.1	Synthese zur Darstellung von (S)-Allyl-4-(3,4-difluorphenyl)-6-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrimidin-5-carboxylat	22
2.2.3	Herstellung der Seitenkette	24
2.2.3.1	Synthese zur Darstellung von N-(3-(Piperidin-4-yl)phenyl)acetamid	24
2.2.4	Darstellung von SNAP-7941	27

2.2.4.1 Synthese zur Darstellung von Allyl-3-(3-(4-(3-acetamidophenyl)piperidin-1-yl)propylcarbamoyl)-4-(3,4-difluorphenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäureester	27
3 Experimenteller Teil.....	30
3.1 Gerätedaten.....	30
3.2 Synthesen.....	31
3.3.1 Darstellung des Katalysators 7-Phenyl-5-(7-phenyl-6-phosphanyloxy-tetralin-5-yl)tetralin-6-yl)oxyphosphinsäure.....	31
3.3.1.1 Synthese zur Darstellung von 3,3'-Dibromo-5,6,7,8,5',6',7',8'-actahydro-(1,1')binaphtalenyl-2,2'-diol	31
3.3.1.2 Synthese zur Darstellung von 3,3'-Dibromo-2,2'-bis-methoxymethoxy-5,6,7,8,5',6',7',8'-actahydro-(1,1')binaphthalenyl	32
3.3.1 Synthese zur Darstellung von 3,3'-Diphenyl-5,6,7,8,5',6',7',8'-octahydro-(1,1')binaphthalenyl-2,2'-diol	33
3.3.1.4 Synthese zur Darstellung von 7-Phenyl-5-(7-phenyl-6-phosphanyloxy-tetralin-5-yl)tetralin-6-yl)oxyphosphinsäure.....	34
3.3.2 Biginelli Reaktion: Synthese zur Darstellung von S-Allyl-4-(3,4-difluorphenyl)-6-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrimidin-5-carbonsäureester	35
3.3.3 Herstellung der Seitenkette	37
3.3.3.1 Synthese zur Darstellung von t-Butyl-4-(trifluormethylsulfonyloxy)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carbonsäure-ester	37
3.3.3.2 Synthese zur Darstellung von t-Butyl-4-(3-aminophenyl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carbonsäureester	38

3.3.3.3 Synthese zur Darstellung von t-Butyl-4-(3-acetamidophenyl)-5,6-dihydropyridin-1-(2H)-carbonsäureester	39
3.3.3.4 Synthese zur Darstellung von t-Butyl-4-(3-acetamidophenyl)piperidin-1-carbonsäureester	39
3.3.3.5 Synthese zur Darstellung von N-(3-(Piperidin-4-yl)phenyl)acetamid	40
3.3.4 Darstellung von SNAP-7941	41
3.3.4.1 Synthese zur Darstellung von S-Allyl-4-(3,4-difluorphenyl)-6-bromomethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat	41
3.3.4.2 Synthese zur Darstellung von Allyl-4-(3,4-Difluorphenyl)-6-methoxymethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat	42
3.3.4.3 Synthese zur Darstellung von Allyl-3-(3-bromopropylcarbamoyl)-4-(3,4-difluorphenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäureester	43
3.3.4.4 Synthese zur Darstellung von Allyl-3-(3-(4-(3-acetamidophenyl)piperidin-1-yl)propylcarbamoyl)-4-(3,4-difluorphenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäureester	44
4 Literaturverzeichnis	47
Curriculum Vitae	51

1 Einleitung

1.1 Melanin-Concentrating Hormon (MCH) und Rezeptor

Bei dem Melanin-konzentrierenden Hormon handelt es sich um ein zyklisches Neuropeptid, welches an der Regulierung des Appetits und des Energiestoffwechsels beteiligt ist. Das Hormon bindet an zwei G-Protein gekoppelte Rezeptoren ^[1]. Es ist aus 19 Aminosäuren aufgebaut, produziert wird es von Neuronen des lateralen Hypothalamus und der Zona incerta ^[2,44]. Isoliert wurde das MHC erstmals aus der Hypophyse der Knochenfische, weshalb es auch diesen Namen erhielt, da einige Wirbeltiere sich durch ihre Pigmentierung an ihren Hintergrund anpassen können ^[3]. Durch verschiedene Experimente an Versuchstieren wurde festgestellt, dass bei einer Erhöhung des MCH-Spiegels im Körper eine Esssucht, gefolgt von erhöhten Konzentrationen an Glucose im Blut entsteht ^[4].

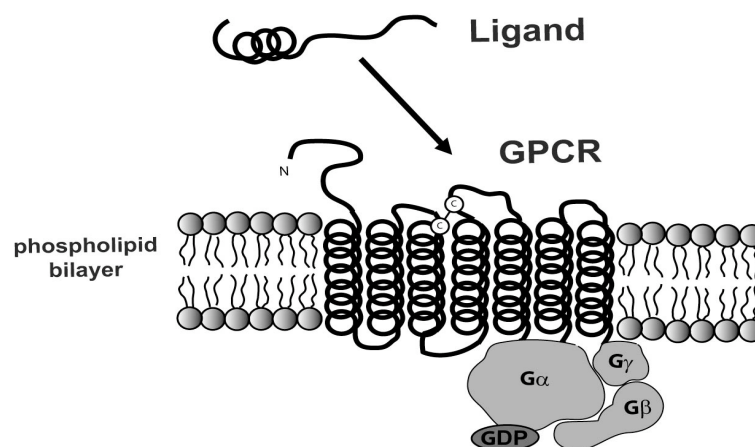


Abb.1: ^[3/] GPCR und die Interaktion zwischen einem Liganden und dem G-Protein

Der MHC1 Rezeptor ist ein G-Protein gekoppelter Rezeptor und besitzt Eigenschaften, welche für diese Rezeptorfamilie typisch sind, wie die drei potentiellen Glykosylierungsstellen am N-Terminus, die 7-transmembranären α -Helices und das DRY-Motiv am Ende der dritten intrazellulären Schleife ^[5,6].

G-Protein gekoppelte Rezeptoren sorgen für einen Informationsaustausch zwischen Intra-und Extrazellulärem Raum, ein Ligand bindet extrazellulär und löst somit eine Signaltransduktion im Inneren der Zelle aus, indem es zu einer Konformationsänderung des G-Proteins kommt und die Bindung und Aktivierung des G-Proteins erfolgt ^[6,7].

MCH1R kann unter anderem an Gi-Proteine binden, welche intrazellulär die Adenylatcyclase (AC) hemmen und somit auch die Umwandlung von Adenosintriphosphat (ATP) zu cyclischem Adenosinmonophosphat (cAMP). Dadurch steigt die Ca^{2+} Konzentration innerhalb der Zelle, indem die Freisetzung des Calciums aus dem endoplasmatischen Retikulum (ER) gefördert und die Proteinkinase A (PKA) gehemmt wird ^[8]. Neben dem Gi, kann der MCH1-R auch an ein Gq-Protein gekoppelt werden, welches die Phospholipase C aktiviert und die Phosphatidylinositol-4,5- biphosphat (PIP2) zu Inositoltriphosphat (IP3) und Diacylglycerin (DAG) spaltet ^[9]. Das Inositoltriphosphat (IP3) ist ein second messenger und sorgt ebenfalls für eine Sekretion des Ca^{2+} , welches für zahlreiche Reaktionen, wie Muskelkontraktion, Mitose, die Genexpression und andere elementare Abläufe verantwortlich ist ^[10,11].

1.2 MCH und Adipositas

Adipositas (lat. adeps = Fett) oder Fettleibigkeit gehört zu den häufigsten Stoffwechselerkrankungen, die durch eine Dysbalance zwischen Energiezufuhr und -verbrauch hervorgerufen werden. Dadurch kommt es zu einer pathologischen Erhöhung der Körperfettmasse, was einen erheblichen Einfluss auf die Gesundheit hat und in der heutigen Gesellschaft ein großes Problem darstellt ^[12]. Die gängigste Methode zur Abschätzung des Körperfettanteils ist das Body-Maß-Index und wird als Quotient aus dem Körpergewicht in kg und dem Quadrat der Körpergröße in Metern (m) angegeben ^[13].

$$\text{BMI} = \text{kg/m}^2$$

Als Übergewicht wird laut WHO ein BMI von über 25 kg/m² definiert, ab 30 kg/m² wird von Adipositas gesprochen ^[14]. Für die Klassifizierung der Adipositas, ist nicht nur die Bestimmung des BMI ausreichend, weil hier nur das Gewicht und die Körpergröße berücksichtigt werden. Es müssen auch die Quotienten aus Taillen- und Hüftumfang oder Taillenumfang und Körpergröße ermittelt werden. Das Taille-Hüft-Verhältnis soll bei Männern kleiner als 1,0 und bei Frauen kleiner als 0,85 sein ^[15,16].

Adipositas ist eine der häufigsten Krankheiten unserer Zeit und hat mittlerweile epidemische Ausmaße erreicht. Zu den Hauptursachen zählen Bewegungsmangel, falsche Ernährung bzw. Überernährung, der steigende Konsum an Fertigprodukten als Nahrungsmittel und stark zuckerhaltige Getränke. Vor allem bei Kinder und Jugendliche haben wir eine steigende Tendenz, als Folge eines passiven Lebensstils, wie wenig Bewegung, jedoch längeres Sitzen vor dem Computer und Fernseher ^[14]. Aktuelle Daten der WHO bestätigen, dass 65% der Weltbevölkerung in Ländern leben, in denen Übergewicht eine höhere Zahl an Toten fordert als Untergewicht ^[17].

1.2.1 Appetitregulation durch Hypothalamus

Der Energiehaushalt wird hauptsächlich über verschiedene Reale des Hypothalamus reguliert, unter anderem dem Nucleus arcuatus (ARC) und dem mit ihm verbundenen Nucleus paraventricularis (PVN), der für die Weiterleitung der Information für Appetit und Essverhalten an den Kortex verantwortlich ist. Das Hunger-und Sättigungsgefühl wird im Nucleus arcuatus gesteuert. Die Appetithemmung erfolgt durch Aktivierung der MC4 Rezeptoren (Melanocortin 4-Rezeptoren) im PVN, dies erfolgt über die POMC/CART-Neuronen (Proopiomelanocortin/ Cocain/ Amphetamine Related Transkript-Neuronen), welche unter anderem über α -MSH aktiviert werden. Appetitstimulierend wirken NPY/AgRP-Neuronen (Neuropeptid Y/Agouti-Related Protein), die ein orexigenes System darstellen ^[18].

Eine weitere Rolle spielt der laterale Hypothalamus (LHA, lateral hypothalamic area), der einen Zusammenhang zwischen sensorischer Information und der somatomotorischen Antwort im Bezug auf Hunger und Durst darstellt ^[19]. An Versuchstieren konnte man feststellen, dass das MCH durch Leptin reguliert wird, genauso wie die vorher genannten Neuropeptide. Man konnte beobachten, dass Mäuse, die unter Nahrungsentzug standen und einen Leptinmangel besaßen, einen erhöhten MCH-Spiegel entwickelten, was wiederum zu einer verstärkten Nahrungsaufnahme führte, bis hin zu Adipositas ^[20,21].

1.3 Der MCH1-Rezeptorantagonist racSNAP-7941

2002 synthetisierte die Firma **SyNAptic Pharmaceutical** eine niedermolekulare Dihydropyrimidin-Verbindung mit einer einzigartigen 4-Piperidinyl-acetanilid-Gruppe, welche eine besondere Wirkung bei Adipositas zeigte und unter dem Namen racSNAP-7941 patentiert wurde ^[22-24].

Der erste nicht-peptidische MCH1-Rezeptor-Antagonist war T-226296 und mit der Synthese von GW3430 erhielt man eine oral aktive Verbindung, die zu einem dosisabhängigen Gewichtsverlust bei Mäusen mit Adipositas führte ^[25]. Borowsky et al ^[24] untersuchte die Wirkung des MCH-Rezeptor 1-Antagonisten in unterschiedlichen Tiermodellen. Durch eine systemische Vorbehandlung mit racSNAP-7941 konnte bei Ratten eine durch intracerebroventrikuläre MCH-Injektion hervorgerufene erhöhte Nahrungsaufnahme gehemmt werden.

Bei einer chronischen Gabe von racSNAP-7941 kam es im Vergleich zu Placebo-Ratten zu einer Steigerung des Metabolismus, gefolgt von einer verminderten Gewichtszunahme durch Appetithemmung. Es wurde auch ein Vergleich zwischen D-Fenfluramin und SNAP aufgestellt und zeigte, dass SNAP längerfristig die Gewichtsreduktion nachhaltig beeinflusst ^[24].

1.4 Positronen-Emissions-Tomographie (PET)

1.4.1 Allgemeines

Die Positronen-Emissions-Tomographie ermöglicht in vivo Untersuchungen, durch die man biochemische und physiologische Prozesse verfolgen kann. Es handelt sich hierbei um ein bildgebendes Verfahren, welches vor allem in der klinischen Diagnostik der Onkologie, Kardiologie und Neurologie Anwendung findet ^[26]. Es werden Schnittbilder erzeugt, durch die man Rezeptorstrukturen, regionale Gewebsdurchblutung aber auch die Gewebsretention von Pharmaka beobachten und regional quantitativ messen kann ^[27]. Hierfür werden radioaktiv markierte Substanzen verwendet, die in den Stoffwechsel des Organismus eingeführt werden und die Positronen emittieren ^[28].

Die häufigsten Positronen die verwendet werden sind ^{11}C , ^{18}F , ^{13}N und ^{15}O . Ihre Halbwertszeiten sind zwar unterschiedlich, aber insgesamt relativ kurz, aus diesem Grund werden vor allem radiochemisch kompatible Laboreinrichtungen benötigt, um eine Detektion zu ermöglichen. Für die Tracersynthese ist auch die richtige Wahl des Isotops unentbehrlich. Nachdem die Synthese erfolgt und die Reinigung abgeschlossen ist, werden die PET-Radiotracer in nano- oder picomolaren Dosen an den Patienten herangebracht bzw. injiziert. Der Vorteil hier ist, dass keine langwierigen klinischen Studien oder eine Zulassung des Arzneimittels nötig ist, da durch die niedrigen Dosierungen auch keine pharmakologischen Folgewirkungen zu erwarten sind ^[29,30,45].

1.4.2 PET-Messprinzip

Die Messtechnik der PET beruht auf die besondere Eigenschaft der Positronen, die bei einem radioaktiven Beta-Zerfall eines instabilen Atomkerns entstehen.

Dabei gehen die Atomkerne in einen stabileren Energiezustand über, wobei ein Proton in ein Neutron umgewandelt wird, ein Positron und ein Neutrino werden emittiert. Im Gegensatz zum Neutrino, welches als neutrales Teilchen ohne Wechselwirkungen mit der Umgebung entweicht, wird das elektrisch positiv geladene Positron abgebremst. Dies geschieht durch die Vereinigung mit einem Elektron, indem es nur kurzzeitig ein Positronium bildet, deren Massen sich in elektromagnetische Strahlung umwandeln und in entgegengesetzte Richtungen auseinanderfliegen in einem Winkel von 180° . Die Energie der beiden Massen beträgt 511 keV.

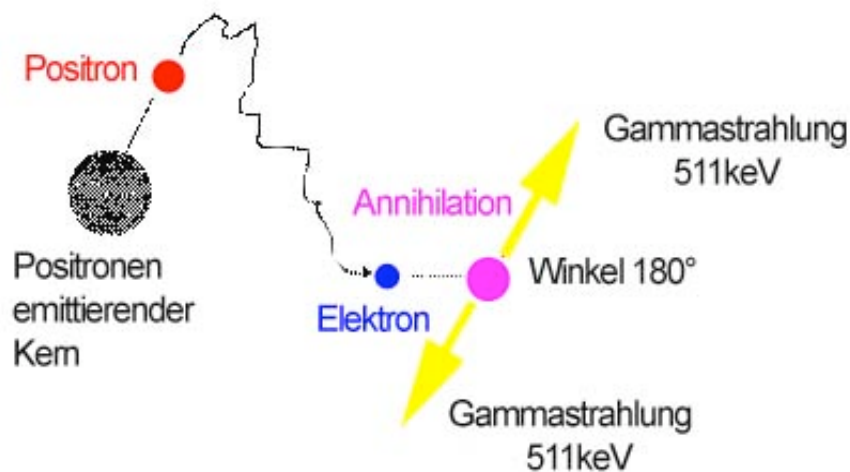


Abb.2: ^[38] β^+ - Zerfall und Anihilation

Die beiden Vernichtungsstrahlen können mit Detektoren die einander gegenüberliegen und zwischen denen sich eine Verbindungslinie (Koinzidenzlinie) befindet, nachgewiesen werden. Um das Anihilationsereignis zu registrieren, muss diese genau in der Mitte der beiden Detektoren stattfinden und es wird gleichzeitig gemessen innerhalb von 12 Nanosekunden. Es wird dann der Entstehungsort der Photonen und ihrer Strahlungsquelle untersucht [31,32].

Von den heutigen Positronenmonographen haben sich in der Praxis die Ringsysteme ausgehend vom Positronen-Paardetektor am ehesten bewährt.

Es entsteht hier durch die große Anzahl an Koinzidenzlinien die durch die Detektoren wiedergegeben werden, sogenannte Koinzidenzlinienfächer, die das Gesichtsfeld des Tomographen darstellen und ein Querschnittbild ergeben.

Die Positronen-Emissions-Tomographie hat in den letzten Jahren vor allem in der klinischen Forschung an Bedeutung gewonnen und wird auch oft im Zusammenhang mit anderen nicht-invasiven bildgebenden Techniken gebracht [33].

1.4.3 Radiopharmaka

Als Radiopharmaka bzw. Radiotracer werden radioaktive Wirkstoffe bezeichnet, welche man zu Therapie und der Diagnose von Krankheiten verwenden kann. 95% der Radiopharmaka werden für die Diagnostik in der Nuklearmedizin angewendet, die man als Radiodiagnostika bezeichnet, während die Radiotherapeutika der Therapie dienen. Als Tracer reichen nur nano- oder picomolare Mengen, weswegen die pharmakologischen Konsequenzen auch sehr gering sind [34].

Ein Radiopharmakon besteht aus einem Radionuklid und einem pharmakologischen Wirkstoff, welcher bei der Herstellung zuerst ausgewählt wird. Danach wird ein passendes Radionuklid an den Wirkstoff gebunden, um die Verteilung im Organismus mithilfe eines Detektors zu verfolgen. Dadurch kann man die metabolische Funktion des Zielorgans bestimmen.

Voraussetzung für den richtigen Wirkstoff ist, dass dieser möglichst sicher und nicht toxisch für den Menschen sein soll, die Strahlung einfach detektierbar und die Strahlung, welcher der Patient ausgesetzt ist, so niedrig wie möglich sein sollte [35].

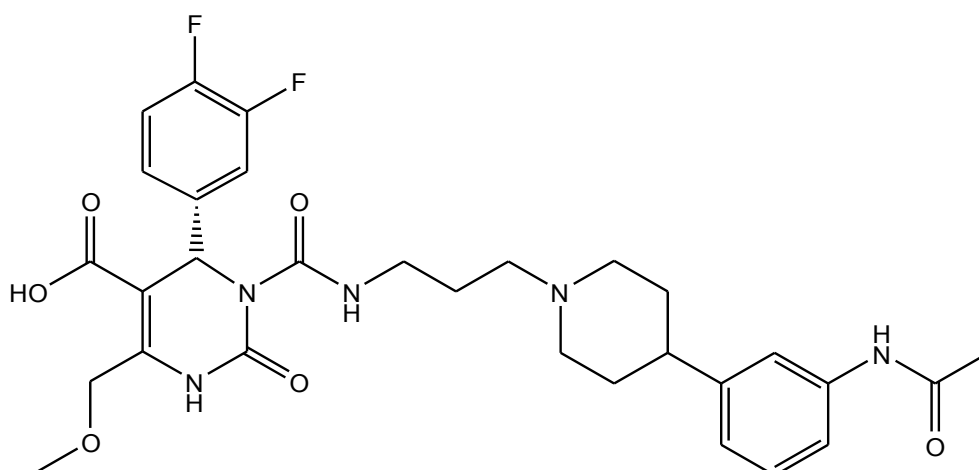
Der wichtigste Radiotracer in der Positronen-Emissions-Tomographie ist [^{18}F]-2-Fluor-2'-desoxyglucose ($[^{18}\text{F}]\text{FDG}$) und wird für Untersuchungen am Gehirn, Herz und bei Tumoren angewendet ^[36].

2 Eigene Untersuchungen

2.1 Zielsetzung

Das Ziel der vorliegenden Diplomarbeit bestand darin, die enantiomerenreine SNAP-Säure als geeignete Vorstufe für weitere PET-analytische Untersuchungen herzustellen. So sollten aus der SNAP-Säure letztlich ein ^{11}C -Methylester bzw. ^{18}F -Fluorethylester zugänglich gemacht werden.

Zunächst sollte über die sogenannte Biginelli-Synthese ein Allylester als Vorstufe zur Herstellung dieser chiralen SNAP-Säure verwendet werden, welche in weiterer Folge für die Synthese des $[^{11}\text{C}]$ -Methylesters und eines $[^{18}\text{F}]$ -Fluorethylesters herangezogen werden kann. Dies wiederum sollte neue Wege zur Untersuchung am MCH-Rezeptor in der PET-Diagnostik eröffnen.

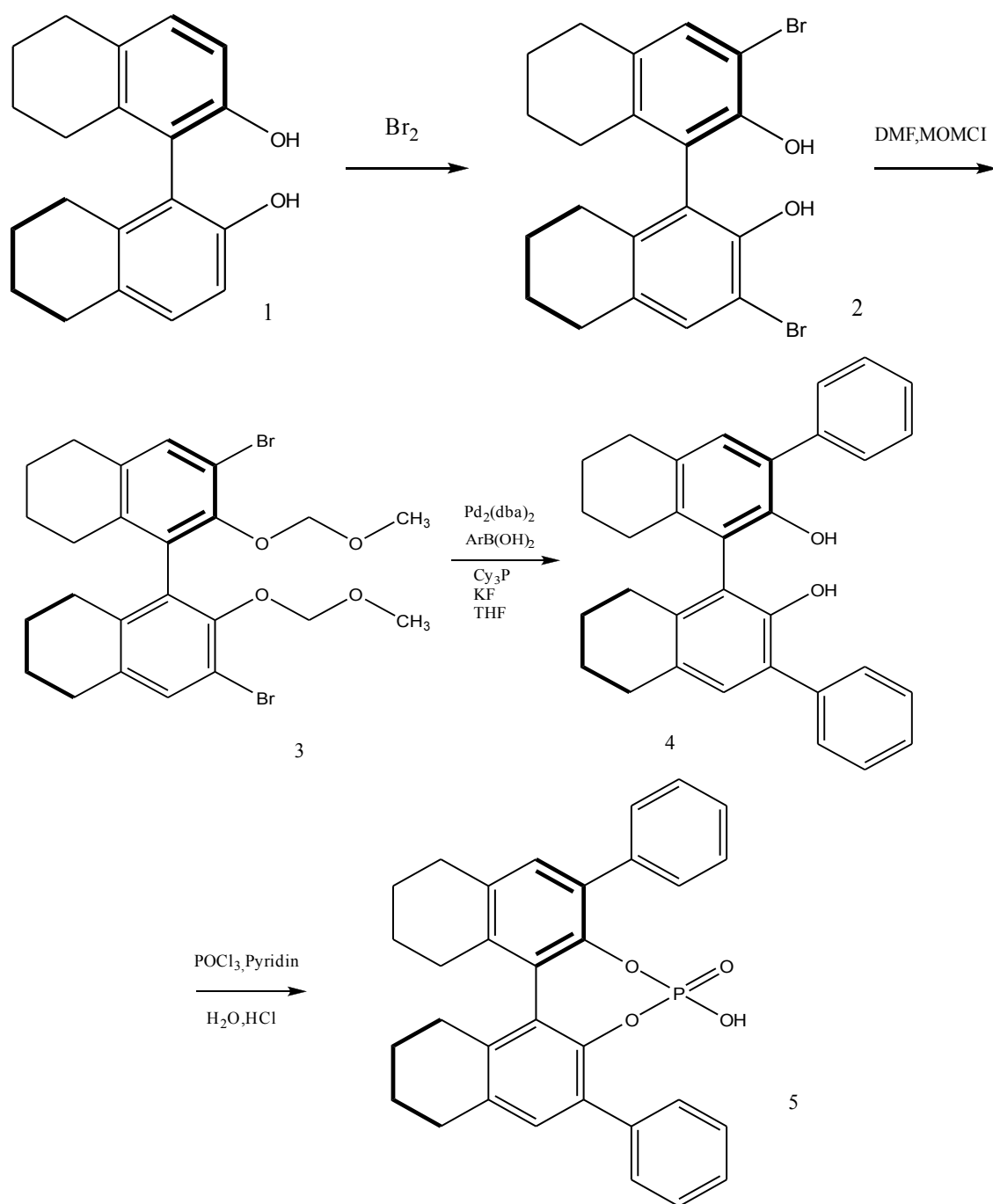


(S)-SNAP-Säure

2.2 Synthesen

2.2.1 Darstellung des Katalysators

2.2.1.1 Synthese des Katalysators 7-Phenyl-5-(7-phenyl-6-phosphanyloxy-tetralin-5-yl)tetralin-6-yl)oxyphosphinsäure



Die vorliegende Synthese des Katalysators 7-Phenyl-5-(7-phenyl-6-phosphanyloxy-tetralin-5-yl)tetralin-6-yl)oxyphosphinsäure entstand in Anlehnung an Daniel ^[39].

In einem vorher gut ausgeheizten und anschließend abgekühltem Rundkolben wurde bei 0°C H₄ Binol mit CH₂Cl₂ gemischt und im selben Durchgang wurde bromiert (**1**), da hier kein Schutz der Phenolgruppen erforderlich war. Anschließend wurde die Mischung 30 Minuten gerührt, danach gab man Natriumsulfat hinzu. Die Lösung wurde mit Dichlormethan ausgeschüttelt, die organischen Phasen wurden abgetrennt und gesammelt. Dann wurde mit MgSO₄ getrocknet, anschließend filtriert und am Rotavapor eingeeengt. Danach wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt (Fließmittel EtOAc/Ligroin 1:9) Im nächsten Schritt wurde eine Apparatur im Trockenschrank vollständig getrocknet, nach dem Zusammenbauen wurde in einem Rundkolben NaH und DMF mittels Eisbad bei 0°C gelöst.

Das Produkt (**2**) wurde ebenfalls bei 0°C in etwas DMF gelöst, danach MOMCl dazugeben. Nachdem die Mischung auf Raumtemperatur erwärmt wurde, wurde eine Stunde gerührt. Danach wurde Wasser hinzugemischt um die Reaktion zu stoppen und etwa 4 mal mit Et₂O ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde gesammelt und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abfiltrieren wurde das Lösungsmittel abrotiert und mittels Säulenchromatographie (Fließmittel EtOAc/Ligroin 1:9) erhält man (**3**). ^[42]

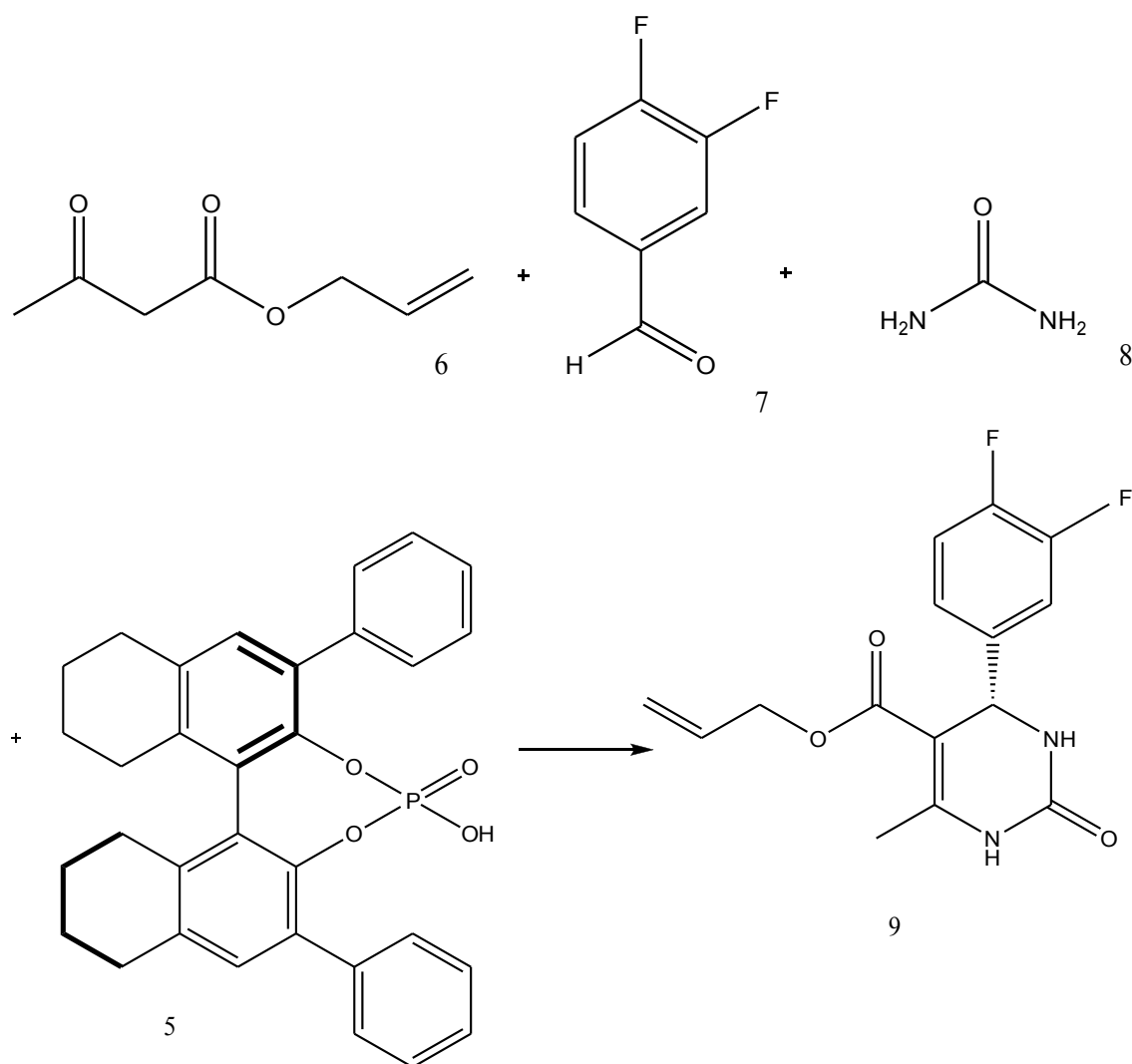
Das durch MOM geschützte Binol (**3**) wurde daraufhin in THF gelöst und mit Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium, Tricyclohexylphosphin, Phenylborsäure und KF versetzt und 18 Stunden bei 75°C unter Rückfluss erhitzt. ^[39]

Das Produkt wurde über Nacht gerührt und der Reaktionsansatz mittels Säulenchromatographie gereinigt (Fließmittel EtOAc/Ligroin 1:1) Das Produkt (**4**) wurde in Pyridin unter inerten Bedingungen gelöst, danach langsam POCl₃ zugetropft und 3 Stunden bei 70°C unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde auf 0°C gekühlt und Wasser zugegeben und in der Folge noch 2 Stunden lang gerührt.

Danach wurde das Produkt **(5)** nach Extraktion mit CH_2Cl_2 und HCl gewonnen. Nachdem das Lösungsmittel am Rotavapor entfernt wurde, wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt (Fließmittel $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9.2:0.8) ^[39]

2.2.2 Biginelli-Reaktion

2.2.2.1 Synthese zur Darstellung von (S)-Allyl-4-(3,4-difluorphenyl)-6-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrimidin-5-carboxylat



Zur Cyclisierung der „SNAP Vorstufe“ mittels Biginelli-Reaktion wurde in einen vorher gut ausgeheizten Rundkolben Harnstoff (**8**), der Katalysator 7-Phenyl-5-(7-phenyl-6-phosphanyloxy-tetralin-5-yl)tetralin-6-yl)oxyphosphinsäure (**5**), getrocknetes CH₂Cl₂ und 3,4-Difluorbenzaldehyd (**7**) eingewogen und gelöst. Danach wurde die Mischung auf 40°C erhitzt und 2 Stunden bei Raumtemperatur unter inerten Bedingungen gerührt, dann wurde ein Allyl-3-oxo-butylsäureester (**6**) langsam zugetropft und anschließend 7 Tage lang bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde mit Kieselgel versetzt und am Rotavapor eingeeengt bis ein Pulver als Rückstand erhalten wurde. Nach Reinigung mittels Säulenchromatographie (EtOAc/PE 3:1 als Fließmittel) wurde im Zuge der Isolation des gewünschten Produkts durch Wechsel des Fließmittelgemisches (MeOH/CH₂Cl₂ 80:20) auch der chirale Katalysator zurückgewonnen ^[40].

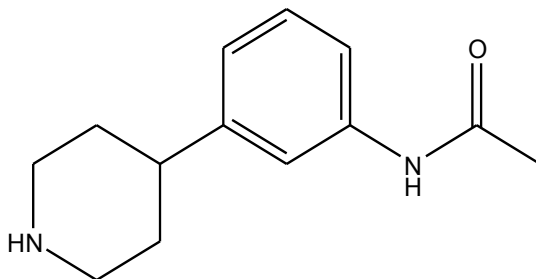
Aufgrund einer geringeren Ausbeute, wurde die Synthese wiederholt, wobei lediglich die Einwaage der Substanzen erhöht wurde, die in Reaktion 3.3.2 (2.Durchgang) verdeutlicht ist.

Nach Durchführung einer NMR-Spektroskopie konnte die Umwandlung zum Allyl-4-(3,4-difluorphenyl)-6-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrimidin-5-carboxylat (**9**) bestätigt werden.

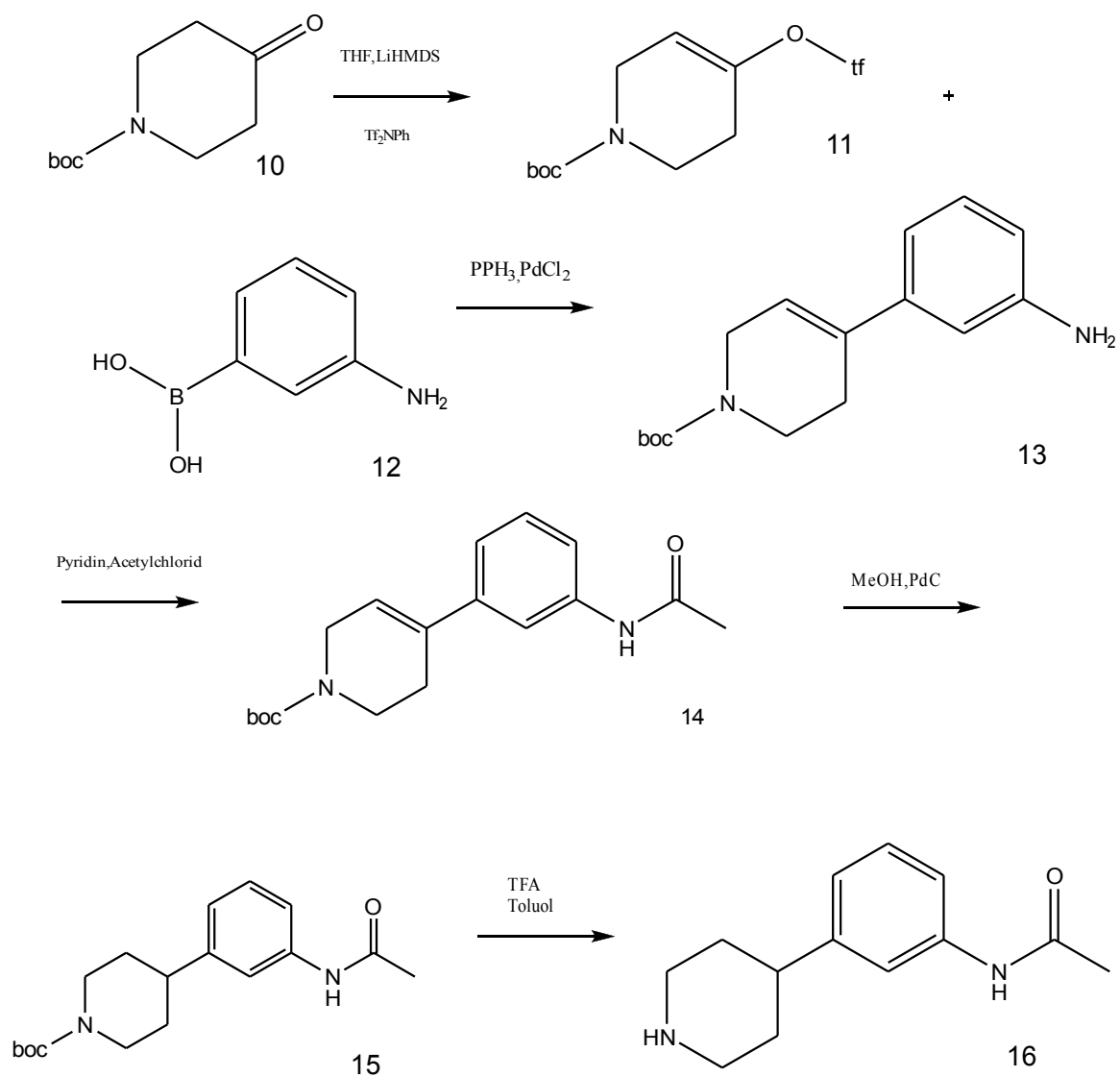
Das erhaltene Produkt wurde ins Department für Nuklearmedizin ins Allgemeinen Krankenhaus Wien geschickt, um mittels chiraler HPLC den Enantiomerenüberschuss zu bestimmen, das Ergebnis ergab eine Enantiomerenverteilung von 90% (S) zu 10% (R).

2.2.3 Herstellung der Seitenkette

Zielmolekül: N-(3-(Piperidin-4-yl)phenyl)acetamid



2.2.3.1 Synthese zur Darstellung von N-(3-(Piperidin-4-yl)phenyl)acetamid



In Anlehnung an Schirmer ^[41] wurde 4-N-Boc-Piperidon (**10**) in THF gelöst und mit LiHMDS bei -78 °C versetzt, nach 30 Minuten gab man eine Lösung von Tf₂NPh in THF dazu, weitere 15 Minuten lang wurde gerührt, anschließend ließ man das Produkt über Nacht auf Raumtemperatur erwärmen. Man erhielt eine orange gefärbte Lösung, die ohne weitere Reinigung im nächsten Reaktionsschritt weiterverwendet wurde.

Die Reaktionslösung von Triflat (**11**) wurde mit Wasser und THF versetzt, K₂CO₃, 3-Aminophenylborsäure Hemisulfat (**12**), PPh₃ und PdCl₂ wurden ebenfalls dazugegeben, entgast und unter Inertgas über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Man erhielt eine dunkelrote Lösung, die in einem Scheidetrichter mit 100 ml Wasser und Ethylacetat ausgeschüttelt wurden. Die Phasen wurden anschließend getrennt und die wässrige Phase noch 2 mal mit EtOAc ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden mittels Na₂SO₄ getrocknet und filtriert. Anschließend wurden am Rotavapor die Lösungsmittel entfernt und mittels Säulenchromatographie gereinigt. (Fließmittel EtOAc/Ligroin)

In Folge wurde das Produkt (**13**) in CH₂Cl₂ gelöst und mit Pyridin versetzt, auf 0°C gekühlt und Acetylchlorid zugegeben, woraufhin sich die Lösung rot färbte. Nach 20 Minuten wurde auf Raumtemperatur erwärmt und nach 1 h 30 min wurde die Reaktion durch Zugabe von gesättigter NH₄Cl Lösung beendet. Das Gemisch wurde mit EtOAc und jeweils 2 mal mit NH₄Cl und NaHCO₃ Lösung gewaschen. Die Phasen wurden getrennt, die organische Phase mit Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel mittels Rotavapor abgetrennt. Reinigung erfolgte über Säulenchromatographie. (Fließmittel EtOAc/ Ligroin 8:2) ^[41]

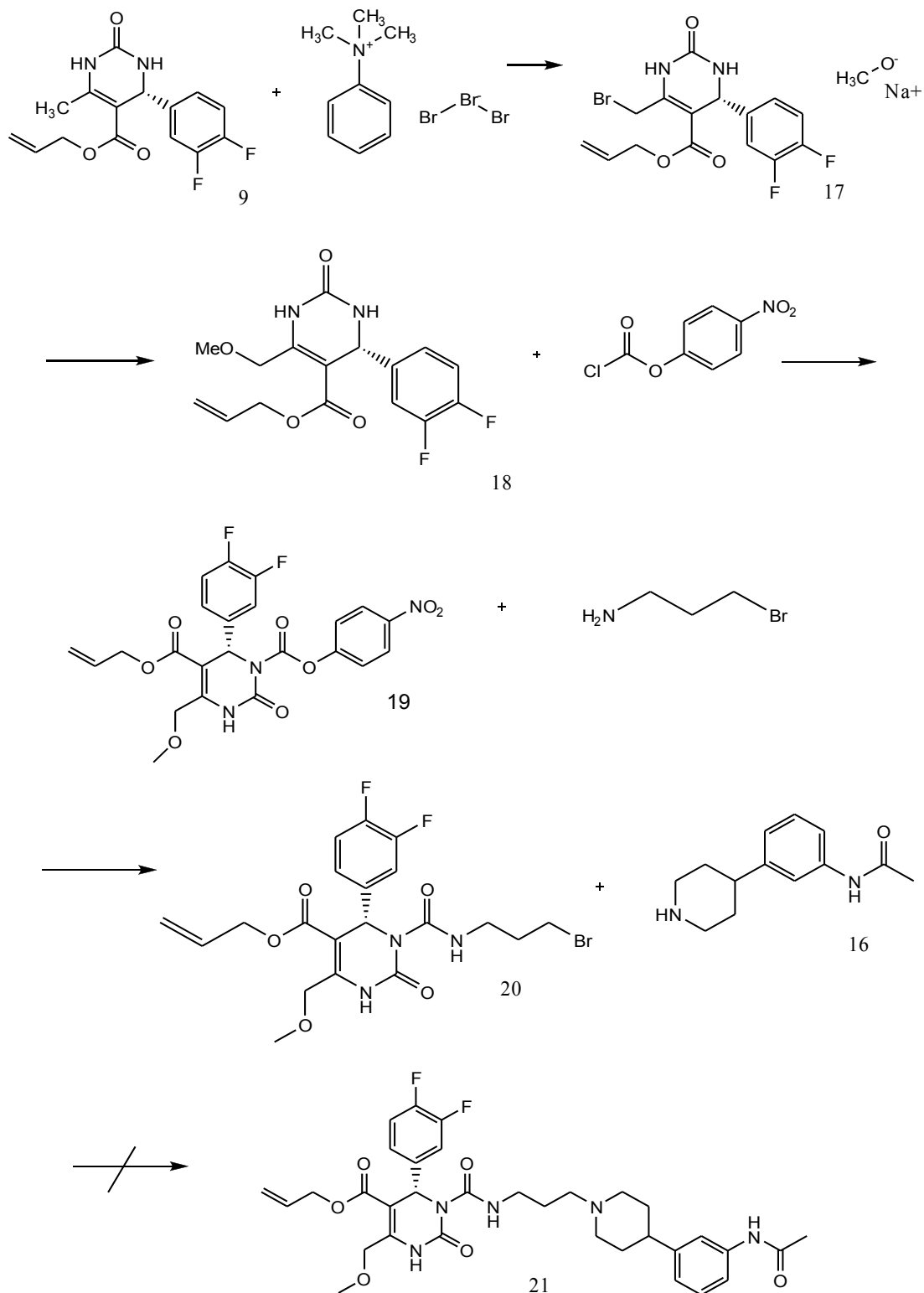
Das gelbe Öl (**14**) wurde in MeOH gelöst, mit Pd/C versetzt und wieder 60 Stunden bei Raumtemperatur hydriert. Danach wurde die Suspension über Celite filtriert und mit MeOH nachgewaschen. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt.

Das Produkt (**15**) wurde gleich weiterverarbeitet, es wurde in CH₂Cl₂ gelöst, mit TFA versetzt und 16 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt, danach wurde Toluol zugesetzt, gerührt und danach das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Anschließend wurde nochmal in CH_2Cl_2 aufgelöst und eine Lösung von NaOH und Wasser 1:1 zugeben. Die Wasserphase wurde noch 2 mal mit CH_2Cl_2 ausgeschüttelt und die gesammelten organischen Phasen wurden getrocknet und abrotiert ^[41]. Laut DC und Überprüfung durch ein NMR lag die gewünschte Verbindung vor.

2.2.4 Darstellung von SNAP-7941

2.2.4.1 Synthese zur Darstellung von Allyl-3-(3-(4-(3-acetamidophenyl)piperidin-1-yl)propylcarbamoyl)-4-(3,4-difluorphenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäureester



Allyl-4-(3,4-difluorphenyl)-6-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrimidin-5-carboxylat (**9**) wurde in CH_2Cl_2 gelöst, Phenyltrimethylammoniumtribromid zugegeben und 20 min bei Raumtemperatur unter Inertbegasung gerührt, danach wurde eine gesättigte Thiosulfatlösung zugegeben um die Reaktion zu beenden. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase wurde 2 mal mit CH_2Cl_2 ausgeschüttelt, die organischen Phasen wurden gesammelt und über MgSO_4 getrocknet. Anschließend wurde die Lösung filtriert, am Rotavapor eingeeengt und über eine Säulenchromatographie gereinigt.

Das Produkt (**17**) wurde mit getrocknetem Methanol unter inerten Bedingungen verdünnt und langsam mit Natriummethoxid versetzt, die gesamte Mischung wurde 20 Minuten unter Rückfluss erhitzt und danach wurde das Lösungsmittel am Rotavapor entfernt. Die Reinigung erfolgte über eine Säulenchromatographie. (Fließmittel EtOAc/Ligroin 8:2)

Eine Überprüfung mit NMR zeigte, dass die Signale der Allylgruppe fehlten, aus diesem Grund musste eine nochmalige Säulenchromatographie durchgeführt werden. Danach ging man gleich zum nächsten Syntheseschritt über.

Zu einer Mischung von Pyrimidon (**18**), THF und Chlorameisensäure-4-nitrophenylester wurde bei -78°C langsam LiHMS zugetropft. Nach 10 Minuten wurde die Reaktion durch Zugabe von Wasser beendet und langsam auf 0°C erwärmt, danach wurde dem Produkt (**19**) K_2CO_3 und 3- Aminopropylamid Hydrobromid zugegeben und die gelbe Lösung über Nacht auf Raumtemperatur gerührt.

Anschließend wurde die gelbe Suspension mit NaHCO_3 ausgewaschen, die Phasen wurden getrennt, wobei die wässrige Phase noch einmal mit Et_2O extrahiert wurde. Die gesammelten organischen Phasen wurden mit Na_2SO_4 getrocknet und filtriert, danach wurde mittels Säulenchromatographie (Fließmittel EtOAc/Ligroin 1:1) gereinigt ^[41].

Das Produkt aus Reaktion 3.3.3.5 wurde in Acetonitril gelöst, Phenyltrimethylammoniumtribromid, Bromid (**20**) und K_2CO_3 zugegeben und unter Inertgas 37 Stunden bei 35°C gerührt.

Anschließend wurde die Lösung filtriert, der Rückstand mit EtOAc gewaschen und das Filtrat im Vakuum vom Lösungsmittel befreit.

Der ölige Rückstand wurde in EtOAc aufgenommen, mit gesättigter NaHCO_3 gewaschen, die wässrige Phase wurde mit EtOAc extrahiert, die organischen Phasen wurden vereinigt und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde mittels Säulenchromatographie (Fließmittel $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1) gereinigt ^[41].

Das endgültig erhaltene schwach gelbe Produkt wurde auf seinen Schmelzpunkt überprüft, mit dem Ergebnis von 68 °C. Nach Überprüfung über das NMR, konnte man feststellen, dass offensichtlich während der Synthese der Allylrest durch einen Methylrest substituiert wurde und daher anstatt des gewünschten Produkts entstanden ist. Die Analyse, weshalb es bei dieser Reaktionssequenz offenbar zu einer Umesterung gekommen ist, ist nicht völlig klar. Es konnte jedoch in früheren Arbeiten gezeigt werden, dass der Methylester von SNAP-7941 einer Umwandlung zur freien SNAP-Säure nicht zugänglich ist, der Allylester jedoch via Pd-mediierter Deallylierung jedoch schon. ^[41]

Es wird Aufgabe folgender Arbeiten sein, die Synthesesequenz soweit zu optimieren, dass letztlich sowohl die Chiralität aber auch die vorhandenen funktionellen Gruppen erhalten bleiben.

3 Experimenteller Teil

3.1 Gerätedaten

Spektren:

^1H -, ^{13}C -NMR-Spektren wurden auf einem Bruker Avance DPX-200 Spectrometer bei 27°C (200.13 MHz für ^1H , 50.32 MHz für ^{13}C) aufgenommen. Das Lösungsmittelsignal fungierte als interner Standard, dabei wurden die Werte der chemischen Verschiebungen auf TMS bezogen: CDCl_3 : $\delta = 7.26$ ppm für ^1H - und $\delta = 77.00$ ppm für ^{13}C -Spektren DMSO-d_6 : $\delta = 2.49$ ppm für ^1H - und $\delta = 39.50$ ppm für ^{13}C -Spektren.

Massenspektrometrische Analysen wurden an einem GC/MS-kombinierten GC/MSQ95050A GC-17A Gerät der Marke SHIMADZU durchgeführt.

Elementaranalysen führte das Mikroanalytische Laboratorium der Universität Wien durch.

Chromatographische Trennungen:

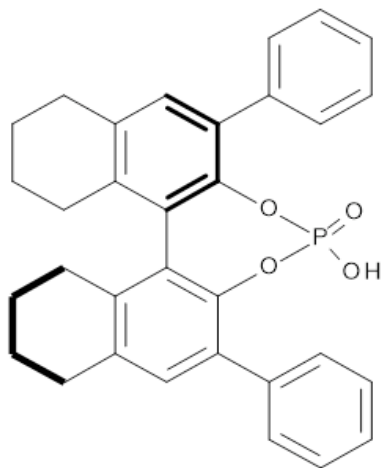
Für die Dünnschichtchromatographie wurden Merck DC-Aluminiumfolien (Kieselgel 60 F_{254} , Schichtdicke 0.2 mm) verwendet.

Bei der Säulenchromatographie wurde Merck Kieselgel 60 (70-230 mesh ASTM) eingesetzt.

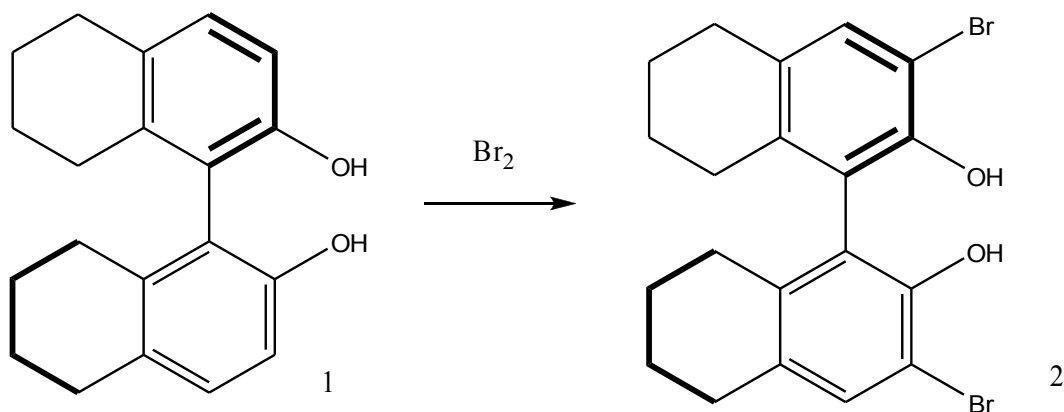
HPLC wurde am Department für Nuklearmedizin im Allgemeinen Krankenhaus Wien mit einem Agilent 1200 Series (Quaternäre Pumpe: G1311A, Variabler Wellenlängendetektor: G1314B) auf einer Chiralcel OD Säule (250 x 4,6 mm) durchgenommen.

3.2 Synthesen

3.3.1 Darstellung des Katalysators 7-Phenyl-5-(7-phenyl-6-phosphanyloxy-tetralin-5-yl)tetralin-6-yl)oxyphosphinsäure



3.3.1.1 Synthese zur Darstellung von 3,3'-Dibromo-5,6,7,8,5',6',7',8'-actahydro-(1,1')binaphtalenyl-2,2'-diol



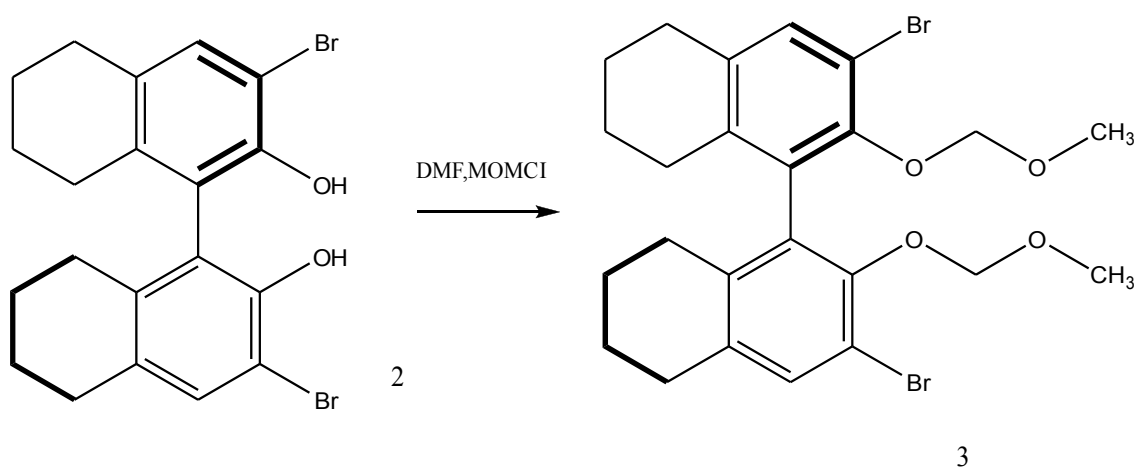
H₄Binol (**1**) (5.30 g, 18.00 mmol) und CH₂Cl₂ (187.5 ml) wird gemischt und auf 0°C abgekühlt. Nach 30 Minuten gibt man Natriumsulfat (187.5 ml) und Brom dazu (5.71 g, 35.76 mmol). Die Lösung wird mit Dichlormethan ausgeschüttelt (70 ml), danach weitere 2 mal mit 60 ml CH₂Cl₂, die organischen Phasen werden abgetrennt und gesammelt.

Diese wird mit MgSO_4 getrocknet, danach filtriert und am Rotavapor eingengt. Danach wird mittels Säulenchromatographie gereinigt (EtOAc/ Ligroin 1:9).

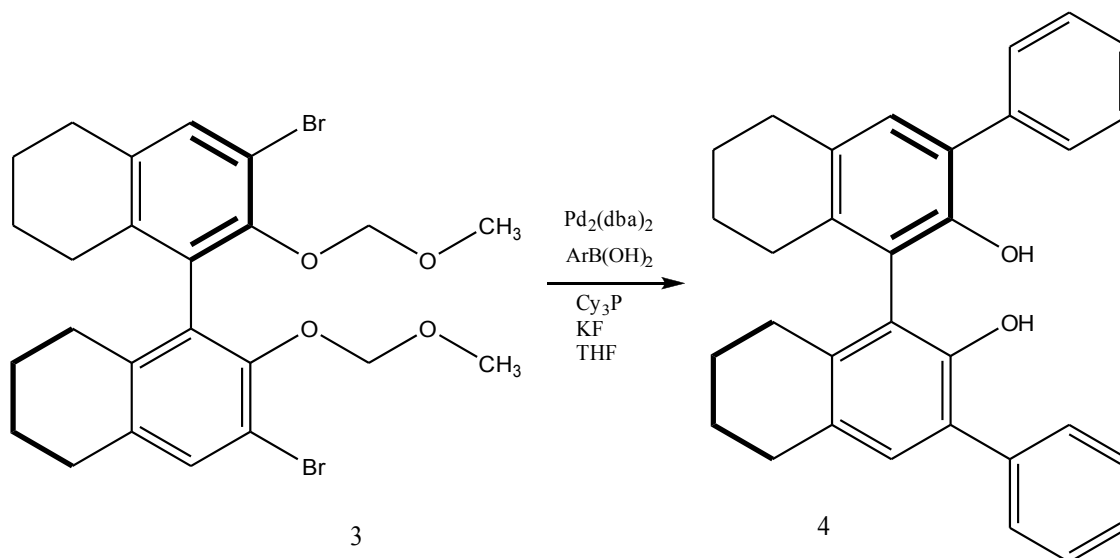
Ausbeute: 6.93 g (85.17%)

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein ^[42].

3.3.1.2 Synthese zur Darstellung von 3,3'-Dibromo-2,2'-bis-methoxymethoxy-5,6,7,8,5',6',7',8'-actahydro-(1,1')binaphthalenyl



3.3.1 Synthese zur Darstellung von 3,3'-Diphenyl-5,6,7,8,5',6',7',8'-octahydro-(1,1')binaphthalenyl-2,2'-diol

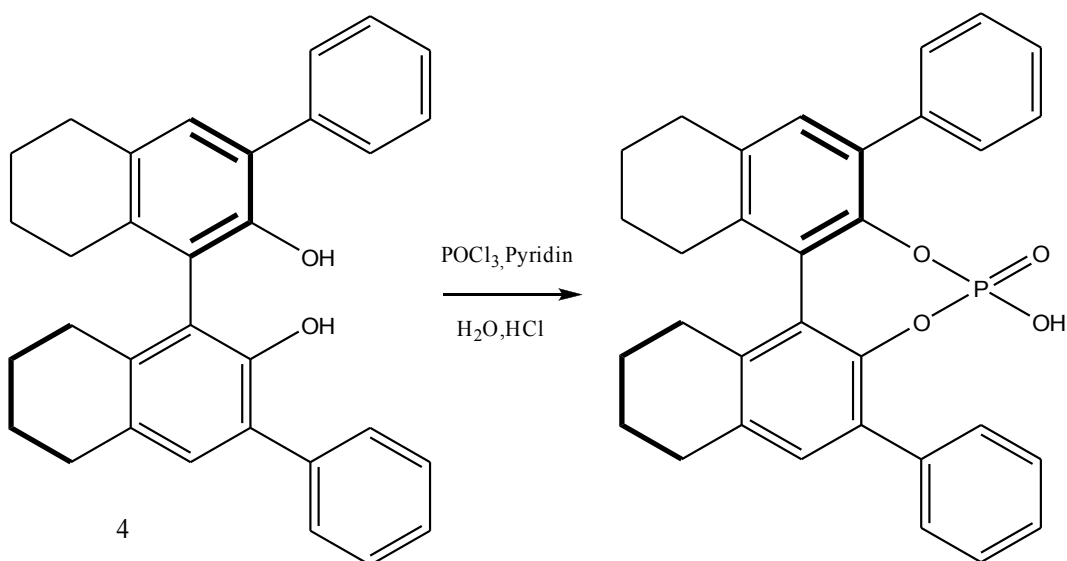


Die Vorstufe **(3)** (S)-3,3'-Dibromo-2,2'-bis-methoxymethoxy-5,6,7,8,5',6',7',8'-octahydro-(1,1')binaphthalenyl (3.86 g, 7.23 mmol) wird in THF (24.24 ml) gelöst und mit Tris(dibenzylidenacetone)dipalladium (0.65 g, 0.71 mmol), Tricyclohexylphosphin (0.36 g, 1.27 mmol), Phenylboronsäure (3.12 g, 25.60 mmol) und Kaliumfluorid (3.07 g, 78.62 mmol) versetzt und 18 Stunden unter Rückfluss bei 75°C erhitzt. Danach wird mittels Säulenchromatographie gereinigt (EtOAc/Ligroin 1:1)

Ausbeute: 3.67 g (98,2%) braunes Öl

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein ^[39].

3.3.1.4 Synthese zur Darstellung von 7-Phenyl-5-(7-phenyl-6-phosphanyloxy-tetralin-5-yl)tetralin-6-yl)oxyphosphinsäure

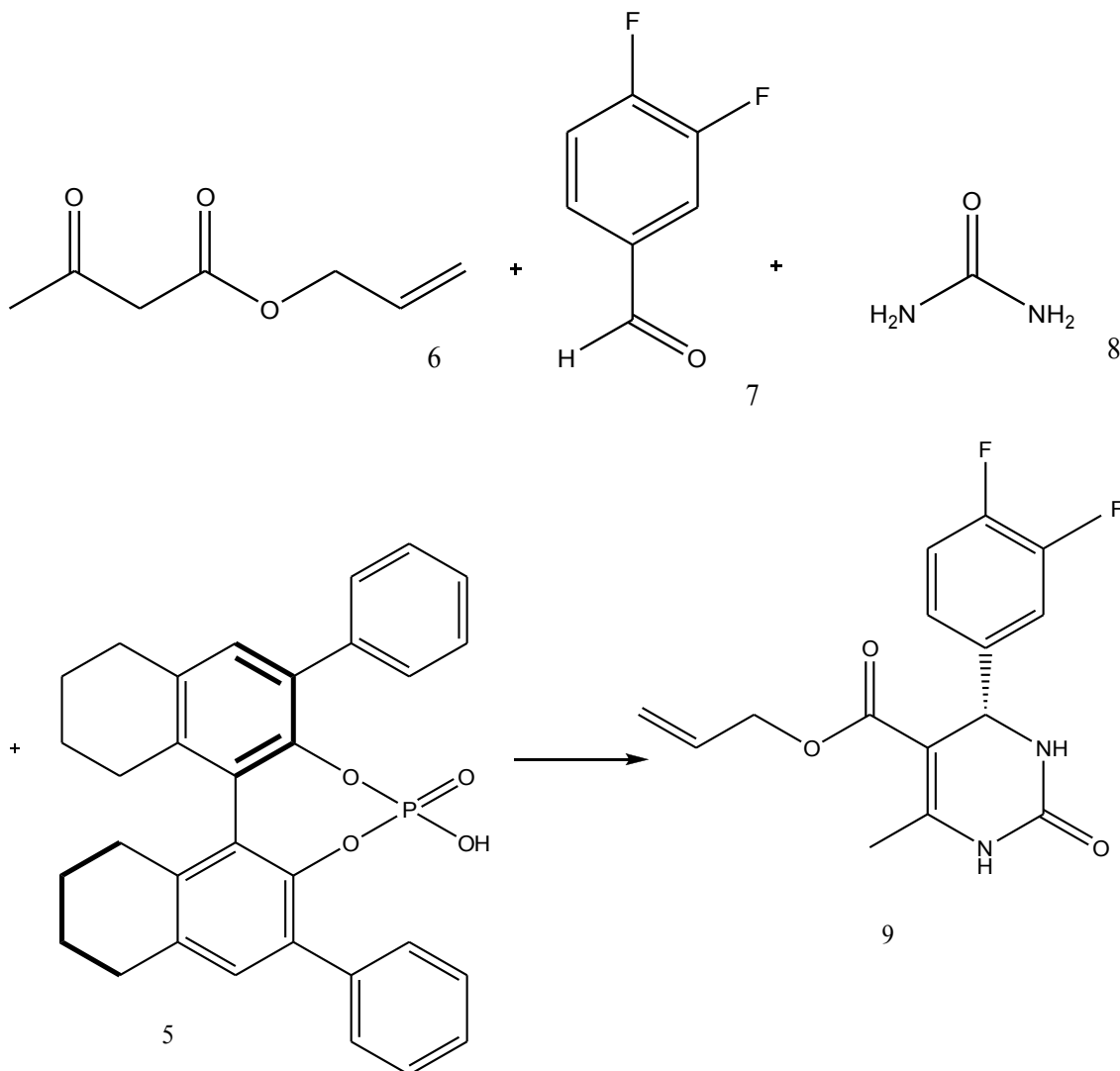


Das entstandene Produkt (**4**) (3.48 g, 7.10 mmol) wird in Pyridin (22.19 ml, 275 mmol) unter inerten Bedingungen gelöst, es wird danach langsam POCl_3 (1.38 ml, 14.87 mmol) zugetropft und 3 Stunden bei 70 °C rückflusserhitzt. Danach wird auf 0°C heruntergekühlt und Wasser (12-20 ml) zugegeben, danach nochmal 2 Stunden lang gerührt. Dann wird das Produkt mit CH_2Cl_2 (300 ml) und HCl (2x 120 ml) ausgeschüttelt, die organische Phase mit MgSO_4 getrocknet. Nachdem das Lösungsmittel am Rotavapor entfernt wurde, wird mittels Säulenchromatographie gereinigt ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9.2:0.8)

Ausbeute: 204 mg (5,6%) hellbraunes Öl

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein ^[39].

3.3.2 Biginelli Reaktion: Synthese zur Darstellung von S-Allyl-4-(3,4-difluorphenyl)-6-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrimidin-5-carbonsäureester



1. Durchgang:

Urea (**8**) (0.79 g, 13.07 mmol), der Katalysator 7-Phenyl-5-(7-phenyl-6-phosphanyloxy-tetralin-5-yl)tetralin-6-yl oxyphosphinsäure (**5**) (0.66 g, 1.31 mmol) und 3,4-Difluorbenzaldehyd (**7**) (3.7 g, 26.14 mmol) werden in CH_2Cl_2 (196 ml) gelöst. Die Mischung wird auf 40°C erhitzt und 2 Stunden bei Raumtemperatur unter inerten Bedingungen gerührt, danach wird Allyl-3-oxobutylsäureester (**6**) (9.29 g, 65.35 mmol) langsam zugetropft und 7 Tage lang bei Raumtemperatur gerührt.

Die Lösung wird mit Kieselgel versetzt und am Rotavapor eingeeengt bis ein Pulver entsteht. Danach wird das Produkt mittels Säulenchromatographie (EtOAc/PE 3:1) gereinigt.

Ausbeute: 1.50 g (37.18%) gelbes Öl

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein ^[40].

2. Durchgang

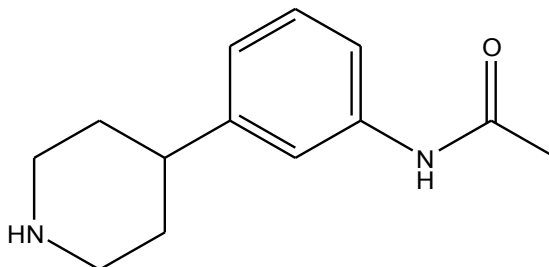
Eine Mischung von Urea (**8**) (0.98 g, 16.21 mmol), Katalysator 7-Phenyl-5-(7-phenyl-6-phosphanyloxy-tetralin-5-yl)tetralin-6-yl)oxyphosphinsäure (**5**) (0.79 g, 1.57 mmol), getrocknetes Dichlormethan (174.61 ml) und Difluorbenzaldehyd (**7**) (4.43 g, 31.30 mmol) wird vermischt, auf 40°C erhitzt und nach 2 Stunden wird Allyl-3-oxo-butylsäureester (**6**) (11.12 g, 78.22 mmol) langsam dazugetropft und wieder 7 Tage lang bei Raumtemperatur gerührt, anschließend wird Lösungsmittel am Rotavapor abgedampft und Produkt mittels Säulenchromatographie gereinigt (EtOAc/PE 3:1)

Ausbeute: 4.27 g (85.44%) gelbes Öl

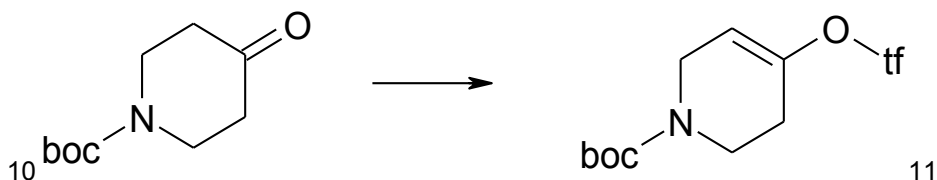
Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein ^[40].

3.3.3 Herstellung der Seitenkette

Zielmolekül: N-(3-(Piperidin-4-yl)phenyl)acetamid

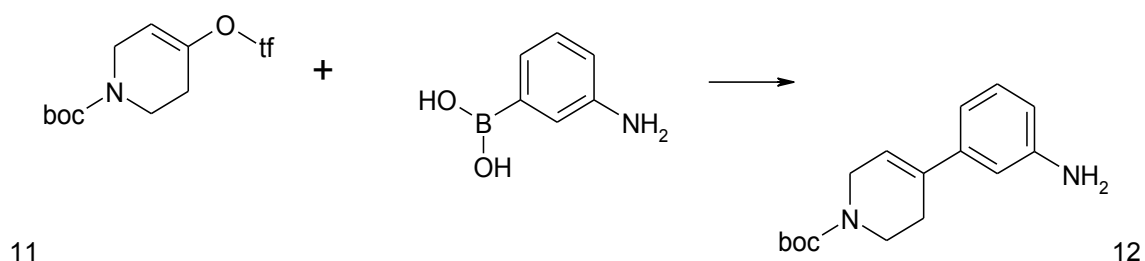


3.3.3.1 Synthese zur Darstellung von t-Butyl-4-(trifluormethylsulfonyloxy)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carbonsäure-ester



4-N-Boc-Piperidon (**10**) (7.8 g, 79.50 mmol) wird in THF (60 ml) gelöst und mit LiHMDS (50.92 ml, 261.68 mmol) bei -78°C versetzt, nach 30 Minuten gibt man eine Lösung von TF₂NPH (15.39 g) in THF (45 ml) dazu, weitere 15 Minuten lang rühren und lässt es über Nacht auf Raumtemperatur erwärmen. Man erhält eine orangene Lösung die ohne weitere Reinigung im nächsten Reaktionsschritt verwendet wird.

3.3.3.2 Synthese zur Darstellung von t-Butyl-4-(3-aminophenyl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carbonsäureester

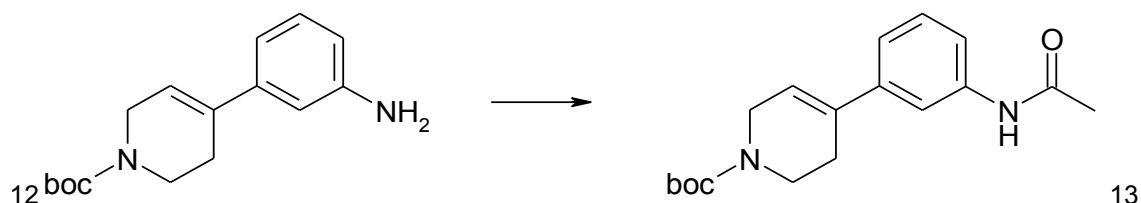


Die Reaktionslösung von Triflat (**11**) mit Wasser (60 ml) und THF (150 ml) versetzen, K_2CO_3 (14.78 g, 106.95 mmol), 3-Aminophenylborsäure Hemisulfat (6.62 g, 35.60 mmol), PPh_3 (0.93 g, 3.55 mmol) und $PdCl_2$ (0.31 g, 1.74 mmol) dazugeben, entgasen und unter Inertgas über Nacht zum Rückfluss erhitzen. Man erhält eine dunkelrote Lösung, die in einem Scheidetrichter mit 100 ml Wasser, 100 Ethylacetat ausgeschüttelt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase noch 2 mal mit EtOAc ausgeschüttelt wird. Die vereinigten organischen Phasen werden mittels Na_2SO_4 getrocknet und filtriert. Anschließend werden am Rotavapor die Lösungsmittel entfernt und mittel Säulenchromatographie gereinigt (EtOAc/Ligroin 1:2).

Ausbeute: 6,02 g (26.08 %)

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein ^[41].

3.3.3.3 Synthese zur Darstellung von t-Butyl-4-(3-acetamidophenyl)-5,6-dihydropyridin-1-(2H)-carbonsäureester

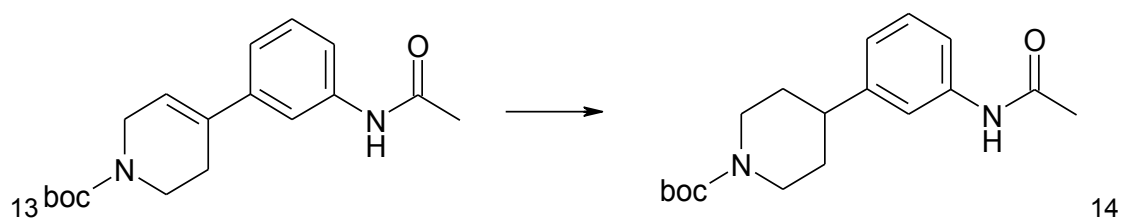


Das Produkt (**12**) (6.02 g, 20.73 mmol) wird in CH_2Cl_2 (21.07 ml) gelöst und mit Pyridin versetzt (4.71 ml, 58.41 mmol), auf 0 °C gekühlt und Acetylchlorid (2.06 ml, 28.92 mmol) zugegeben. Nach 20 Minuten wird auf Raumtemperatur erwärmt und nach 1 Stunde 30 Minuten wird die Reaktion durch Zugabe von gesättigter NH_4Cl Lösung beendet. Das Gemisch wird mit 100 ml EtOAc und jeweils 2 mal mit NH_4Cl und NaHCO_3 Lösung gewaschen. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase wird mit Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel mittels Rotavapor abgetrennt. Reinigung erfolgt über Säulenchromatographie (EtOAc/ Ligroin 8:2)

Ausbeute: 6.83 g (99.13 %) einer gelben öligen Mischung

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein ^[41].

3.3.3.4 Synthese zur Darstellung von t-Butyl-4-(3-acetamidophenyl)piperidin-1-carbonsäureester

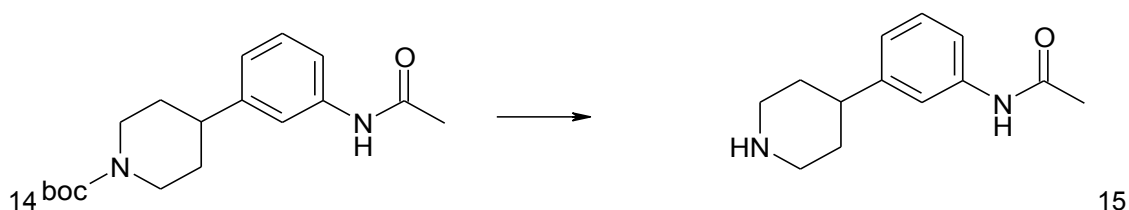


Das Öl (**13**) (6.83 g, 20.55 mmol) wird in 64 ml MeOH gelöst und mit Pd/C (1.93 g, 18.14 mmol) versetzt und während 60 Stunden bei Raumtemperatur hydriert. Danach wird die Suspension über Celite filtriert und mit MeOH nachgewaschen. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Das Produkt wird gleich weiterverarbeitet.

Ausbeute: 6.09 g (93.09 %) farbloses Harz

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein^[41].

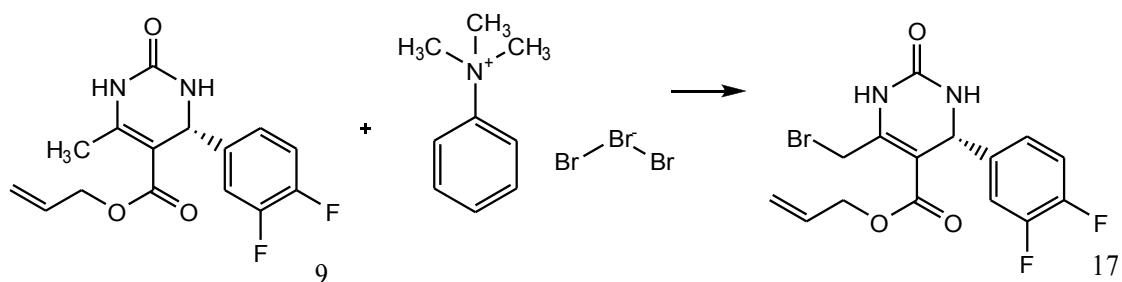
3.3.3.5 Synthese zur Darstellung von N-(3-(Piperidin-4-yl)phenyl)acetamid



Das Produkt (**14**) (6.09 g) wird in CH₂Cl₂ (423 ml) gelöst und mit TFA (28.4 ml) versetzt und 16 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt, danach werden 170 ml Toluol zugesetzt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Anschließend nochmal in CH₂Cl₂ auflösen und eine Lösung von NaOH und Wasser 1:1 zugeben. Die Wasserphase wird noch 2x mit CH₂Cl₂ ausgeschüttelt und die organischen Phasen werden getrocknet und abrotiert. Danach wird das Produkt ohne weitere Reinigungsschritte in Reaktion 3.3.4.4 eingesetzt.

3.3.4 Darstellung von SNAP-7941

3.3.4.1 Synthese zur Darstellung von S-Allyl-4-(3,4-difluorphenyl)-6-bromomethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat

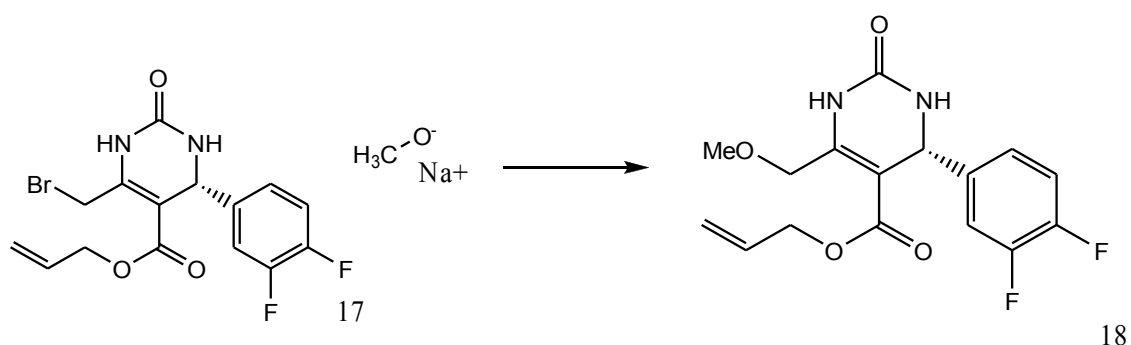


S-Allyl-4-(3,4-difluorphenyl)-6-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrimidin-5-carboxylat (**9**) (4.54 g, 14.73 mmol) wird in CH₂Cl₂ (160 ml) gelöst, Phenyltrimethylammoniumtribromid (7.3 g, 19.43 mmol) zugegeben und 20 min bei Raumtemperatur unter inerten Bedingungen gerührt, danach wird eine gesättigte Thiosulfatlösung (160 ml) zugegeben um die Reaktion zu beenden. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige wird 2 mal mit 20 ml CH₂Cl₂ ausgeschüttelt, die organischen Phasen werden gesammelt und über MgSO₄ getrocknet. Anschließend wird die Lösung filtriert, am Rotavapor eingeeengt und über eine Säulenchromatographie gereinigt. (EtOAc/Ligroin 8:2)

Ausbeute: 4.01 g (70.33 %)

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein^[43].

3.3.4.2 Synthese zur Darstellung von Allyl-4-(3,4-Difluorophenyl)-6-methoxymethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat

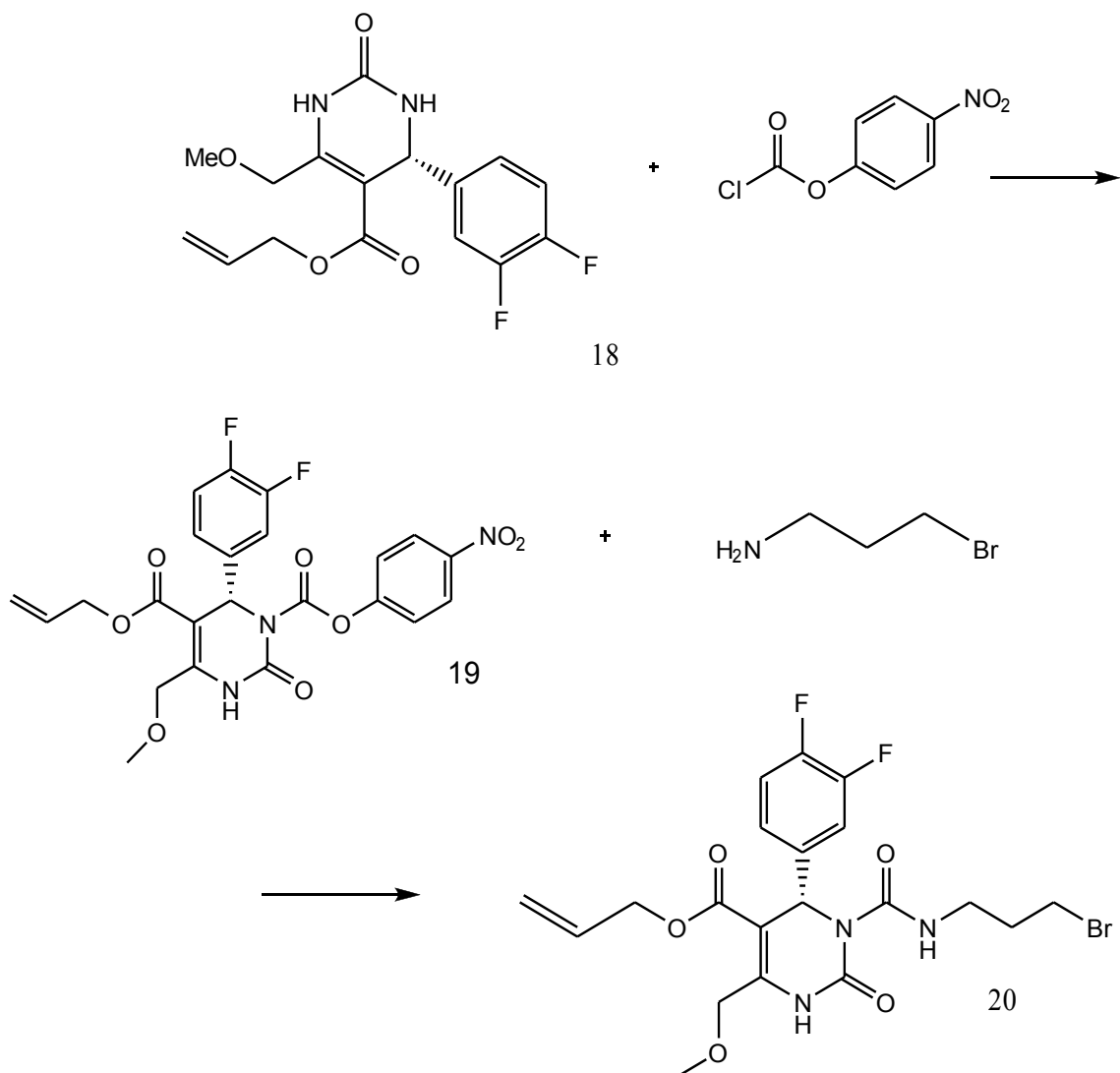


Das Produkt (**17**) (4.01 g, 10.36 mmol) wird mit getrocknetem Methanol (33 ml) unter inerten Bedingungen verdünnt und langsam mit Na-Methanolat (12.02 g, 222.5 mmol) versetzt, die gesamte Mischung wird 20 Minuten unter Rückfluss erhitzt und danach wird Lösungsmittel am Rotavapor entfernt. Die Reinigung erfolgt über eine Säulenchromatographie (EtOAc/Ligroin 8:2).

Ausbeute: 1.33 g (37.93 %)

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein^[43].

3.3.4.3 Synthese zur Darstellung von Allyl-3-(3-brompropylcarbamoyl)-4-(3,4-difluorphenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäureester



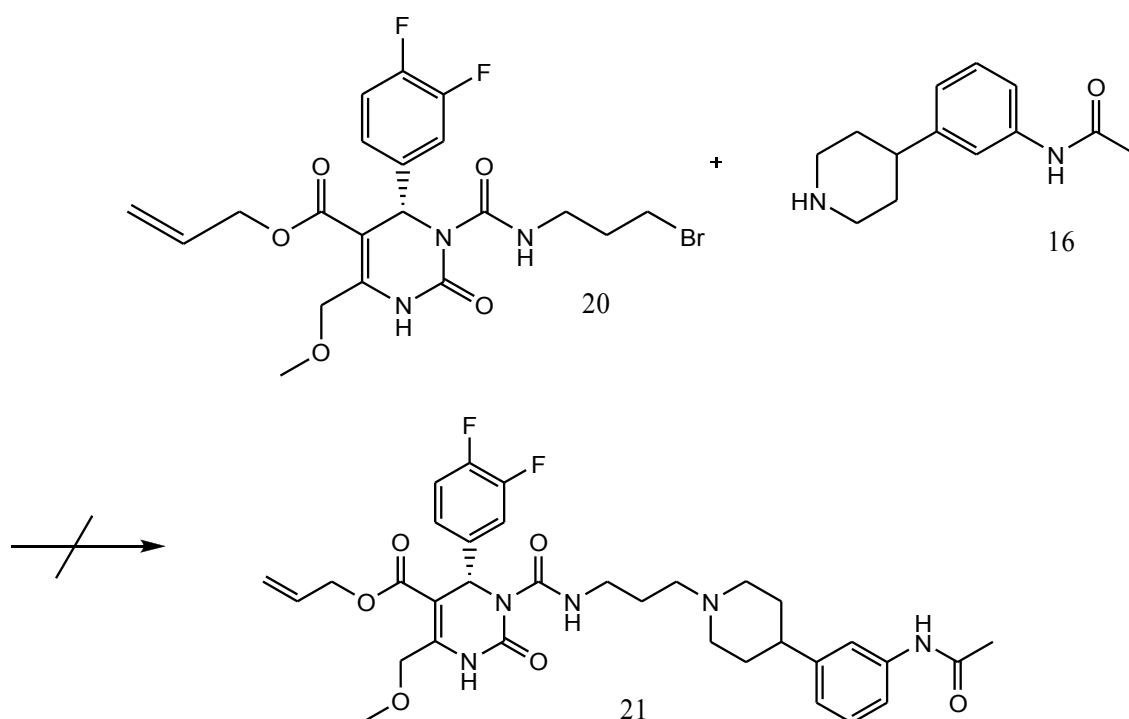
Pyrimidinon (**18**) (1.01 g, 2,99 mmol), THF (38 ml) und Chlorameisensäure-4-nitrophenylester (2.11 g, 22.33 mmol) wird bei -78°C gemischt und langsam LiHMDS (8.36 ml, 7.19 g, 42.97 mmol) zugetropft. Nach 10 Minuten wurde die Reaktion durch Zugabe von Wasser (1 ml) beendet und langsam auf 0°C erwärmt, danach wird dem Produkt (**19**) K₂CO₃ (1.65 g, 11.94 mmol) und 3-Aminopropylamid Hydrobromid (1.96 g, 14.20 mmol) zugegeben und die Lösung über Nacht auf Raumtemperatur gerührt.

Anschließend wird die Suspension mit NaHCO_3 ausgewaschen, die Phasen getrennt. Die gesammelten organischen Phasen werden mit Na_2SO_4 getrocknet und filtriert, danach wird mittels Säulenchromatographie (EtOAc/Ligroin 1:1) gereinigt.

Ausbeute: 1.56 g (90%) gelbes Öl

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein ^[41].

3.3.4.4 Synthese zur Darstellung von Allyl-3-(3-(4-(3-acetamidophenyl)piperidin-1-yl)propylcarbamoyl)-4-(3,4-difluorphenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäureester



Das Produkt **(16)** der Reaktion 3.3.3.5. (1.1 g, 5.04 mmol) wird in ACN (130 ml) gelöst, Bromid **(20)** (1.56 g, 5 mmol) und K_2CO_3 (5.00 g, 36.19 mmol) zugegeben und unter Inertgas 37 Stunden bei 35 °C gerührt, anschließend wird die Lösung filtriert, der Rückstand mit EtOAc gewaschen und das Filtrat im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der ölige Rückstand wird in EtOAc aufgenommen, mit gesättigter $NaHCO_3$ gewaschen, die wässrige Phase wird mit EtOAc extrahiert, die organischen Phasen werden vereinigt und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels wird mittels Säulenchromatographie ($CH_2Cl_2/MeOH$ 9:1) gereinigt.

Ausbeute: 3,06 g (94.84 %) gelber amorpher Feststoff

Die NMR-Daten entsprechen dem Methylester SNAP-7941 ^[41].

4 Literaturverzeichnis

1. Tan, C.P.; Sano, H.; Iwaase, H.; Pan, J.; Sailer, A.W.; Hreniuk, D.L.; Feighner, S.D.; Palyha, O.C.; Pong, S.-S.; Figueroa, D.J.; Austin, C.P.; Jiang, M.M.; Yu, H.; Ito, J.; Ito, M.; Ito, M.; Guan, X.M.; MacNeil, D.J.; Kanatani, A.; Van der Ploeg, L.H.T.; Howard, A.D. *Genomics*, **2002**, 79(6), 785-792
2. Bittencourt, J.C.; Elias, C.F. *Ann.N.Y.Acad.Sci.*, **1993**, 680, 462-465
3. Kawauchi, H.; Naito, N.; Ono, M. *Ann.N.Y.Acad.Sci.*, **1993**, 680, 64-77
4. Bjursell, M.; Gerdin, A.K.; Pliij, K.; Svensson, D.; Svensson, L.; Oscarsson, J.; Snaith, M.; Tornell, J.; Bohlooly-Y, M. *Diabetes*, **2006**, 55, 725-732
5. Lembo, P.M.; Grazzini, E.; Cao, J.; Hubatsch, D.A.; Pelletier, M.; Hoffert, C.; St-Onge, S.; Pou, C.; Labrecque, J.; Groblewski, T.; O'Donnell, D.; Payza, K.; Ahmad, S.; Walker, P. *Nature cell biology*, **1999**, 1, 267-271
6. Saito, Y.; Nothacker, H.P.; Wang, Z.; Lin, S.H.; Leslie, F.; Civelli, O. *Nature*, **1999**, 400, 265-269
7. Hawes, B.E.; Kil, E.; Green, B.; O'Neill, K.; Fried, S.; Graziano, M.P. *Endocrinology* **2000**, 141, 4524-4532
8. Curtis, J.; Finkbeiner S. *Journal of neuroscience research*, **1999**, 58, 88-95
9. Chambers, J.; Ames, R.S.; Bergsma, D.; Muir, A.; Fitzgerald, L.R.; Hervieu, G.; Dytko, G.M.; Foley, J.J.; Martin, J.; Liu, W.-S.; Park, J.; Ellis, C.; Ganguly, S.; Konchar, S.; Cluderay, J.; Leslie, R.; Wilson, S.; Sarau, H. M. *Nature*, **1999**, 400, 261-265
10. Drews J. *Science* **2000**, 287, 1960-1964

11. Wettschureck, N.; Offermanns, S.; Mammalian, G. *Physiological reviews* **2005**, 85, 1159-1204
12. Anderson, J.L.; Crawford, C.B.; Nadeau, J.; Lindberg, T. *Ethology and Sociobiology* **1992**, 13, 197-227
13. Böcker, W.; Denk, H.; Heitz, P.U. *Pathologie*. Urban & Fischer Verlag München Jena, **2004**
14. Branca, F.; Nikogosian, H.; Lobstein, T. *Die Herausforderung Adipositas und Strategien zu ihrer Bekämpfung in der europäischen Region der WHO*, Weltgesundheitsorganisation, **2007**, 1-85
15. Romero-Corral, A.; Somers, V.K.; Sierra-Johnson, J.; Thomas, R.J.; Collazo-Clavell, M.L.; Korinek, J.; Allison, T.G.; Batsis, J.A.; Sert-Kuniyoshi, F.H.; Lopez-Jimenez, F. *International journal of obesity*, **2008**, 32, 959-66
16. Schäffler, A.; *Gesundheit Heute: Krankheit-Diagnose-Therapie*. Knauer Ratgeber Verlag München, **2007**
17. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>, *Obesity and overweight*, Fact sheet N311, (26. August **2015**)
18. Aktories, K.; Förstermann, U.; Hofmann, F.; Starke, K. *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. Urban & Fischer Verlag München Jena, **2004**
19. Elias, C. F.; Sita, L. V.; Zambon, B. K.; Oliveira, E. R.; Vasconcelos, L. A. P.; Bittencourt, J. C. J. *J. Chem. Neuroanat.*, **2008**, 35, 188-201
20. Kokkotou, E. G.; Tritos, N. A.; Masaitis J. W.; Slieker, L.; Maratos-Flier E. *Endojournals*, **2000**, 142(2), 680-686
21. Ludwig, D. S.; Tritos, N. A.; Mastaitis, J. W.; Kulkarni, R.; Kokkotou, E.; Elmquist, J.; Lowell, B.; Flier, J. S.; Maratos-Flier, E. *J. Clin. Invest.*, **2001**, 107(3), 379-386

22. Cheon, H.G. Antiobesity effects of melanin-concentrating hormone receptor 1 (MCH-R1) antagonists. *Handb Exp Pharmacol* **2012**, 209, 383-403
23. Luthin, D.R. *Life sciences* **2007**, 81, 423-440
24. Borowsky, B.; Durkin, M. M.; Ogozalek, K.; Marzabadi, M. R.; DeLeon, J.; Heurich, R.; Lichtblau, H.; Shaposhnik, Z.; Daniewska, I.; Blackburn, T. P.; Branchek, T. A.; Gerald, C.; Vayesse P. J.; Forray C. *Nat. Med.* **2002**, 8, 825-830
25. Marsh, D.J.; Weingarth, D.T.; Novi, D. E.; Chen, H.Y.; Trumbauer, M.E.; Chen, A.S.; Guan, X.M.; Jiang, M.M.; Feng, Y.; Camacho, R.E.; Shen, Z.; Frazier, E.G.; Yu, H.; Metzger, J.M.; Kuca, S.J.; Shearman, L.P.; Gopal-Truter, S.; MacNeil, D.J.; Strack, A.M.; MacIntyre, D.E.; Van der Ploeg, L.H.T.; Qian, S. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **2002**, 99, 3240-3245
26. Feldmann, M.; Koepp, M; *Zeitschrift für Epileptologie*, **2012**, 25(3), 208-214
27. Ukena, D.; Hellwig, D.; Palm, I.; Rentz, K.; Leutz, M., Hellwig, A.P.; Kirsch, C.M.; Sybrecht, G.W. *Pneumologie*, **2000**, 54(02), 49-53.
28. Kuwert, T., Grünwald, F.; Herholz, K.; Larisch, R.; Sabri, O.; Biersack, H.J.; Moser, E.; Müller-Gärtner, H.-W.; Schober, O.; Schwaiger, M.; Büll, U.; Heiss, W.-D. *Der Nervenarzt*, **1998**, 69(12), 1045-1106
29. Knapp, W.H. *Der Onkologe*, **2009**, 5(15), 474-786
30. Schlyer, D.J. *Ann.Acad.Med.Singapore*, **2004**, 33, 146-154
31. Ruhlmann, J.; Oehr, P.; Biersack, H.-J. (Hrsg.) *PET in der Onkologie: Grundlagen und klinische Anwendung*. Springer-Verlag, **2013**
32. Wienhard, K.; Wagner, R.; Heiss, W.-D. *PET: Grundlagen und Anwendungen der Positronen-emissions-tomographie*. Springer-Verlag, **2013**
33. Ostertag, H. *Physikalische Blätter* 48.2 **1992**, 48(2), 77-83
34. Dewanjee, M.K. *Seminars in nuclear medicine*, **1990**, 20, 5-27

35. Schlyer, D.J. *Annals of the Academy of Medicine*, Singapore **2004**, 33, 146-154
36. Hamacher, K.; Coenen, H.H.; Stocklin, G. *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine* **1986**, 27, 235-238
37. <http://www.uni-leipzig.de/~biophys/cms/index.php?id=231>, (26. August **2015**)
38. <http://www.bglerch.asn-ktn.ac.at/physik/paarvernichtung.jpg>, (26. August **2015**)
39. Daniel, I. *Untersuchungen zur Synthese von neuen chiralen MCH-1 Antagonisten für PET-diagnostische Zwecke*. Diplomarbeit, Universität Wien, Wien, **2013**
40. Goss, J.M.; Schaus, S.E.J. *Org.Chem.*, **2008**, 73, 7651-7656
41. Schirmer, E. *Synthese von Precursoren und Referenzsubstanzen neuer MCH-R1 PET-Tracer*, Dissertation, Universität Wien, Wien, **2011**
42. Chen, X.-H.; Xu, X.-Y.; Liu, H.; Cun, L.-F.; Gong, L.-Z.; *Journal of the American Chemical Society*. **2006**, 128(46), 14802-14803
43. Goss, J.M.; Schaus, S.E. *J.Org.Chem.* **2008**, 3, 73(19), 7651-7656
44. Qu, D.; Ludwig, D.S.; Gammeltoft, S.; Piper, M.; Pelleymounter, M.A.; Cullen, M.J.; Mathes, W.F.; Przypek, J.; Kanarek, R.; Maratos-Flier, E. *Nature*, 1996, 380, 243-247
45. Ishiwate, K.; Kimura, Y.; De Vries, E.F.J.; Elsinga, P.H. *Central Nervous System Agents in Med.Chem.*, **2007**, 7(1), 57-77

Curriculum Vitae

Persönliche Daten

Name	Milojevic Marina
Staatsangehörigkeit	Österreich
Geburtsdatum, -ort	19.10.1984, Wien

Ausbildung

10/03 – 09/15	Studium der Pharmazie an der Universität Wien
10/95 – 06/03	GWIKU Haizingergasse
10/91 – 10/95	Volksschule Scheibenbergstraße

Arbeitspraxis

Seit 2013	C21 Apotheke 1210 Wien
2011 – 2013	Bartholomäus Apotheke 1170 Wien
2010 – 2011	Schutzengelapotheke 1180 Wien
2006 – 2010	Vitalapotheke Strebersdorf 1210 Wien

Sprachkenntnisse

Serbisch	Muttersprache
Deutsch	Muttersprache
Englisch	in Wort und Schrift
Italienisch	Grundkenntnisse