



universität
wien

DIPLOMARBEIT / DIPLOMA THESIS

Titel der Diplomarbeit / Title of the Diploma Thesis

„Synthese fluorsubstituierter Propafenonanaloga“

verfasst von / submitted by

Lene Visvader

angestrebter akademischer Grad / in partial fulfilment of the requirements for the degree of
Magistra der Pharmazie (Mag.pharm.)

Wien, 2017 / Vienna, 2017

Studienkennzahl lt. Studienblatt /
degree programme code as it appears on
the student record sheet:

A 449

Studienrichtung lt. Studienblatt /
degree programme as it appears on
the student record sheet:

Diplomstudium Pharmazie UniStG

Betreut von / Supervisor:

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

Danksagung

Die vorliegende Diplomarbeit wurde am Department für Pharmazeutische Chemie der Universität Wien unter der Betreuung von Ao. Univ.-Prof. Mag. pharm. Dr. Ernst Urban verfasst.

An dieser Stelle möchte ich mich bei Prof. Dr. Ernst Urban für die interessante Themenstellung, die stets kompetente Betreuung und für sein großes Vertrauen bedanken. Ich danke Ihnen für Ihr Verständnis, Ihre Geduld sowie für die Zeit, die Sie aufgebracht haben, um mich zu unterstützen und die Spektren auszuwerten.

Mein weiterer Dank gilt Univ.-Prof. Dr. Gerhard Ecker für die gute Zusammenarbeit, die uns schließlich zur Veröffentlichung unserer Publikation geführt hat.

Ich bedanke mich außerdem bei der Kollegschaft und den Mitwirkenden der Abteilung des Departments für Pharmazeutische Chemie der Universität Wien für ihre fachliche Unterstützung.

Zudem möchte ich mich bei meinen StudienkollegInnen und FreundInnen bedanken, die mich während des gesamten Studiums unterstützt und immer wieder aufgebaut haben.

Ebenfalls möchte ich mich bei meiner Korrekturleserin Anne für die Zeit und Mühe ganz herzlich bedanken.

Mein besonderer Dank gilt meiner Familie, insbesondere meinen Eltern, ohne deren Unterstützung es mir nicht möglich gewesen wäre, dieses Studium abzuschließen.

Inhaltsverzeichnis

Einleitung	1
ABC Transporter	1
P-Glykoprotein.....	2
Breast Cancer Resistance Protein.....	3
Inhibitoren von P-gp und BCRP	4
Propafenon.....	5
Propafenon als β -Blocker	6
Struktur-Wirkungs-Beziehung zwischen Propafenonanaloga und ABC Transportern.....	7
Fluor.....	8
Themenstellung.....	9
Hauptteil	10
Synthesekonzept 1	10
Synthesekonzept 2	11
Reduktive Aminierung mit fluorsubstituierten Ketonen.....	11
NMR-Spektroskopie der Monofluorderivate	13
NMR-Spektroskopie der Difluorderivate.....	15
Epoxidöffnung mit Benzylamin	17
Reduktive Aminierung von Verbindung 18	17
Testung der Hydrochloride.....	18
Abstract.....	19
Zusammenfassung	20
Experimenteller Teil.....	21
Synthese von 1-(2-((Oxiran-2-yl)methoxy)phenyl)-3-phenylpropan-1-on.....	22
Synthese von 1-(2-(3-(N-Ethyl-N-methylamino)-2-hydroxypropoxy)phenyl)-3-phenylpropan-1-on	23
Synthese von 1-(2-(3-(Ethylamino)-2-hydroxypropoxy)phenyl)-3-phenylpropan-1-on.....	24
Synthese von 1-(2-(3-(2,2,2-Trifluorethylamino)-2-hydroxypropoxy)phenyl)-3-phenylpropan-1-on.....	26
Synthese von 1-(2-(3-(2-Fluorethylamino)-2-hydroxypropoxy)phenyl)-3-phenylpropan-1-on	27
Synthese von 2-(2-Phenethyl-1,3-dioxolan-2-yl)phenol	28
Synthese von 2-(2-((Oxiran-2-yl)methoxy)phenyl)-2-phenethyl-1,3-dioxolan	29
Synthese von 1-(2-(3-Amino-2-hydroxypropoxy)phenyl)-3-phenylpropan-1-on.....	30

Synthese von 1-(2-(2-Phenethyl-1,3-dioxolan-2-yl)phenoxy)-3-aminopropan-2-ol	31
Synthese von 1-(2-(2-Hydroxy-3-(isopropylamino)propoxy)phenyl)-3-phenylpropan-1-on	32
Synthese von 1-(2-(3-(1-Fluorpropan-2-ylamino)-2-hydroxypropoxy)phenyl)-3-phenylpropan-1-on.....	33
Synthese von 1-(2-(3-(1,1-Difluorpropan-2-ylamino)-2-hydroxypropoxy)phenyl)-3-phenylpropan-1-on	35
Synthese von 1-(2-(3-(1,1,1-Trifluorpropan-2-ylamino)-2-hydroxypropoxy)phenyl)-3-phenylpropan-1-on.....	37
Synthese von 1-(2-(2-Phenethyl-1,3-dioxolan-2-yl)phenoxy)-3-(benzylamino)propan-2-ol	39
Synthese von 1-(2-(3-(N-Benzyl-N-isopropylamino)-2-hydroxypropoxy)phenyl)-3-phenylpropan-1-on	40
Synthese von 1-(2-(3-(N-Benzyl-N-(1-fluorpropan-2-yl)amino)-2-hydroxypropoxy)phenyl)-3-phenylpropan-1-on.....	42
Synthese von 1-(2-(3-(N-Benzyl-N-(1,1-difluorpropan-2-yl)amino)-2-hydroxypropoxy)phenyl)-3-phenylpropan-1-on.....	44
Synthese von 1-(2-(2-Phenethyl-1,3-dioxolan-2-yl)phenoxy)-3-(N-benzyl-N-(1,1,1-trifluorpropan-2-yl)amino)propan-2-ol	46
Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese der Hydrochloride	47
Auswertung der NMR-Spektren	48
Literaturverzeichnis	65
Abkürzungsverzeichnis.....	67
Anhang.....	68
Lebenslauf	68

Einleitung

Jährlich erkranken in Österreich rund 39 000 Menschen an Krebs, wobei Männer häufiger betroffen sind als Frauen. Bösartige Tumorerkrankungen stellen somit die zweithäufigste Todesursache nach Herz-Kreislauferkrankungen dar. [1]

Mögliche Krebstherapien sind die operative Entfernung des Tumors, Strahlentherapie, zielgerichtete Therapien (targeted therapies), Hormontherapie, Immuntherapie, Stammzelltransplantation sowie die Chemotherapie. Zu den Zytostatika zählen Alkylantien, Antimetabolite, Mitosehemmstoffe, Topoisomerase-Inhibitoren und andere Zytostatika wie Antibiotika. [5]

Auf Grund ihrer Multidrug Resistance (MDR) Eigenschaften sind einige Tumorarten in der Lage Arzneistoffe aus den Zellen auszuschleusen und damit unempfindlich gegen die Therapie. Dieser Prozess wird von Mitgliedern der ABC Transporter Familie gesteuert. [10]

ABC Transporter

Die größte Familie an Transmembranproteinen stellen die ATP-binding cassette (ABC) Transporter dar. Man spricht von der ABC Transporter Superfamilie. Zu dieser zählen 49 verschiedene Transporter beim Menschen, welche in 7 Unterfamilien ABCA bis ABCG eingeteilt sind. Diese Proteine binden ATP (Adenosintriphosphat) und nutzen die gewonnene Energie um verschiedene Moleküle durch Zellmembranen zu transportieren. Sie bestehen aus zwei Transmembrandomänen (TMD) und zwei Nukleotid-bindenden Domänen (NBD). Die TMD enthalten 6-11 α -Helices, welche die Membran durchspannen und für die Substratspezifität verantwortlich sind. Die NBD befinden sich im Zytoplasma und sind verantwortlich für die Übertragung der Energie, die benötigt wird um das Substrat durch die Membran zu transportieren. Die meisten ABC Transporter befördern die Substanzen nur in eine Richtung. Bei Bakterien sind sie meistens verantwortlich für den Import von essentiellen Verbindungen (z.B. Vitamine, Zucker, Metallionen), die nicht durch Diffusion in die Zellen eingeschleust werden können. Bei Eukaryoten werden Verbindungen aus dem Zytoplasma aus den Zellen oder in Zellorganellen, wie das Endoplasmatische Reticulum, Mitochondrien oder Peroxisomen geschleust. Häufig werden lipophile Verbindungen innerhalb der Zelle als Teil eines metabolischen Prozesses oder außerhalb der Zelle zu anderen Organen transportiert, oder die Transporter dienen der Sekretion. Das eukaryotische ABC Protein liegt entweder als voller Transporter mit zwei TMD und zwei NBD oder als halber Transporter vor, letzterer muss ein Homodimer oder ein Heterodimer bilden, um einen funktionstüchtigen Transporter zu bilden. [9]

P-Glykoprotein

Das Multidrug-Resistance-Protein 1 (MDR1) oder auch P-Glykoprotein (P-gp, ABCB1) genannt, wurde als erster ABC Transporter identifiziert, eine Errungenschaft von Juliano RL und Ling V [3]. Es gehört zur ABCB Unterfamilie, zu der beim Menschen 11 Transporter zählen. P-gp setzt sich aus 1280 Aminosäuren zusammen und ist die meist erforschte Exportpumpe, die für den Transport von Arzneimitteln aus dem intrazellulären in den extrazellulären Raum verantwortlich ist. Es wird in verschiedenen Geweben exprimiert, wie im Intestinaltrakt, den Nieren, der Leber, dem Gehirn und der Plazenta. Es befindet sich auf der apikalen Seite der Barrieren und vermittelt den Ausstrom von verschiedenen exogenen und xenobiotischen Verbindungen. P-gp wird in der apikalen Membran des gesamten Darms von Duodenum bis Rectum exprimiert, durch eine hohe Expression in Enterozyten des Dünndarms führt es zu einer verringerten Bioverfügbarkeit vieler Arzneimittel, welche Substrate dieses Transporters sind. In Hepatozyten befindet es sich in der canalicularen Membran, in den Nieren auf der luminalen Seite der proximalen Tubulus Epithelzellen, hier ist es für den Export von körperfremden Substanzen zur Galle beziehungsweise in den Urin verantwortlich. P-gp stellt außerdem einen wichtigen Schutzmechanismus für die Blut-Hirn-Schranke vor dem Eindringen von Toxinen und Arzneistoffen in das Zentralnervensystem dar. [10]

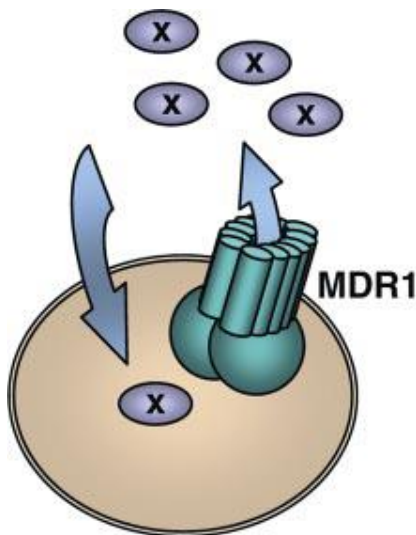


Abb. 1: Funktion des Multidrug/xenobiotischen ABC Transporters. Diese ABC Transporter befinden sich in der Plasmamembran und befördern verschiedene lipophile und/oder amphiphile Xenobiotika und metabolische Produkte nach außen. MDR1/P-gp transportiert lipophile Verbindungen (X). [11]

P-gp hat ein breites Substrat Spektrum, es vermittelt den Ausstrom einer Vielzahl an Substanzen unterschiedlicher Arzneistoffklassen, dazu gehören unter anderem Krebsmedikamente (z. B. Docetaxel, Etoposid, Vincristin), Immunsuppressiva (z. B. Ciclosporin, Tacrolimus), Antibiotika (z. B. Makrolide), Statine (z. B. Lovastatin, Atorvastatin), Herzmedikamente (z. B. Digoxin) und β -Blocker (z. B. Carvedilol). Auf Grund der Positionierung an Membranbarrieren und des breiten Substrat

Spektrums ist P-gp ein wichtiger Parameter der Pharmakokinetik und ebenso ein wichtiger Mediator von transportvermittelten Wechselwirkungen zwischen Arzneistoffen.

Substrate von P-gp sind ebenso Substrate von Arzneistoff-metabolisierenden Enzymen wie CYP3A4, genauso wie Inhibitoren P-gp und CYP3A4 hemmen, daher werden viele Wechselwirkungen zwischen Arzneistoffen durch die Inhibition dieser beiden verursacht. [10]

Breast Cancer Resistance Protein

Das Breast Cancer Resistance Protein (BCRP, ABCG2) gehört zur ABCG Unterfamilie und setzt sich aus 655 Aminosäuren zusammen. Dieser Transporter muss ein Dimer, bevorzugt ein Homodimer bilden, um die Transportfunktionen ausführen zu können [11]. Es wird im Intestinaltrakt, der Leber, den Nieren, dem Gehirn, sowie in den Hoden und der Plazenta exprimiert. BCRP befindet sich in Enterozyten, Hepatozyten, proximalen Tubulusepithelzellen und den Kapillarendothelzellen des Gehirns an der apikalen/luminalen Membran. Einige Arzneistoffe wurden als Substrate und/oder Inhibitoren identifiziert. Zu den Substraten zählen Virostatika (z. B. Aciclovir), Statine (z. B. Pravastatin, Rosuvastatin), Zytostatika (z. B. Topotecan), Antibiotika (z. B. Ciprofloxacin) sowie Diclofenac, Sulfasalazin und Cimetidin. Des Weiteren wurde gezeigt, dass endogene Substanzen und Metaboliten, wie Vitamin K₃, Estronsulfat, Dehydroepiandrosteronsulfat und Harnsäure von BCRP transportiert werden. Substanzen, die den BCRP-vermittelten Ausstrom hemmen ohne dabei selbst transportiert zu werden, sind Ciclosporin, Omeprazol und Pantoprazol, Saquinavir und Tacrolimus. [10]

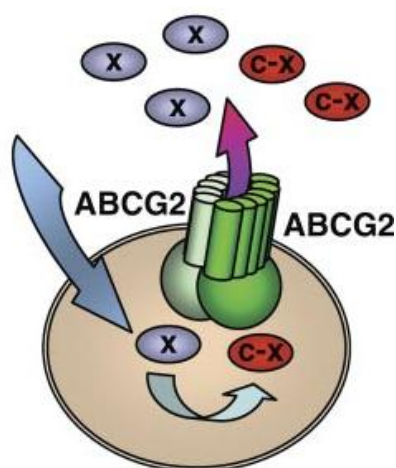


Abb. 2: Funktion des Multidrug/xenobiotischen ABC Transporters. Diese ABC Transporter befinden sich in der Plasmamembran und befördern verschiedene lipophile und/oder amphiphile Xenobiotika und metabolische Produkte nach außen. ABCG2/BCRP kann sowohl lipophile Arzneistoffe (X), als auch intrazellulär gebildete Metaboliten, wie z. B. Glutathion oder glucuronidierte Verbindungen (C-X) transportieren. [11]

Inhibitoren von P-gp und BCRP

Basierend auf ihrer physiologischen Expression sind P-gp und BCRP wichtige Parameter für die Absorption, Verteilung und Exkretion von Arzneistoffen und Metaboliten, welche Substrate dieser beiden sind. Die Hemmung des korrekten Transports dieser ABC Proteine ist verantwortlich für Wechselwirkungen zwischen Arzneistoffen. Eine Überexpression führt zu einer verringerten Wirkung von Arzneistoffen in Tumorzellen. [12]

Mit dem Ziel die MDR Eigenschaften zu verändern, gab es schon einige medizinisch chemische Fortschritte, es wurden Verbindungen hervorgebracht, die entweder spezifisch P-gp beziehungsweise BCRP oder beide hemmen. [12]

Verapamil stellt einen Modulator der ersten Generation von P-gp dar. Des Weiteren wurden Ciclosporin A, Chinin, Monoklonale Antikörper und andere als Modulatoren identifiziert. Aufgrund von Schwankungen bei der Absorption, starker Bindung an Plasmaproteine oder hoher Toxizität bei effektiver Plasmakonzentration, sind jedoch die meisten dieser Modulatoren nicht einsetzbar. Die Notwendigkeit von selektiveren, potenteren Verbindungen mit hoher Bindungsaffinität führt zur Entwicklung von Modulatoren der zweiten und dritten Generation, zu diesen zählen Valspodar, Elacridar, Zosuquidar, XR9051, sowie Tariquidar und Laniquidar. Es werden hohe Effizienz, niedrige Toxizität und verbesserte Selektivität erwartet. Studien zeigen jedoch diverse Toxizitäten und geringe Vorteile in der Überlebensrate von Patienten. Momentan laufen Studien für die Entwicklung von wirksamen, nicht-toxischen Modulatoren, die keine CYP450 Inhibitoren darstellen. [2]

Fumitremorgin C (FTC) ist ein spezifischer Inhibitor des BCRP Transporters, wird jedoch nur für Forschungszwecke verwendet, da es ein neurotoxisches Mycotoxin ist. Weitere BCRP Inhibitoren sind Elacridar, 17 β -Estradiol, sowie die Flavonoide Quercetin, Biochanin A und Genistein. Um zu beurteilen, ob diese Verbindungen gegen Tumore, die BCRP überexprimieren, eingesetzt werden können, sind noch weitere Studien notwendig. [2]

Sowohl bei P-gp als auch bei BCRP Inhibitoren spielt die Basizität des Stickstoffatoms und die Starrheit der Substituenten in dieser Region eine wichtige Rolle. Diese Eigenschaften treffen für Propafenon, das Propafenonderivat GPV005, sowie für Fumitremorgin C und dessen Derivat Ko143 zu. [12]

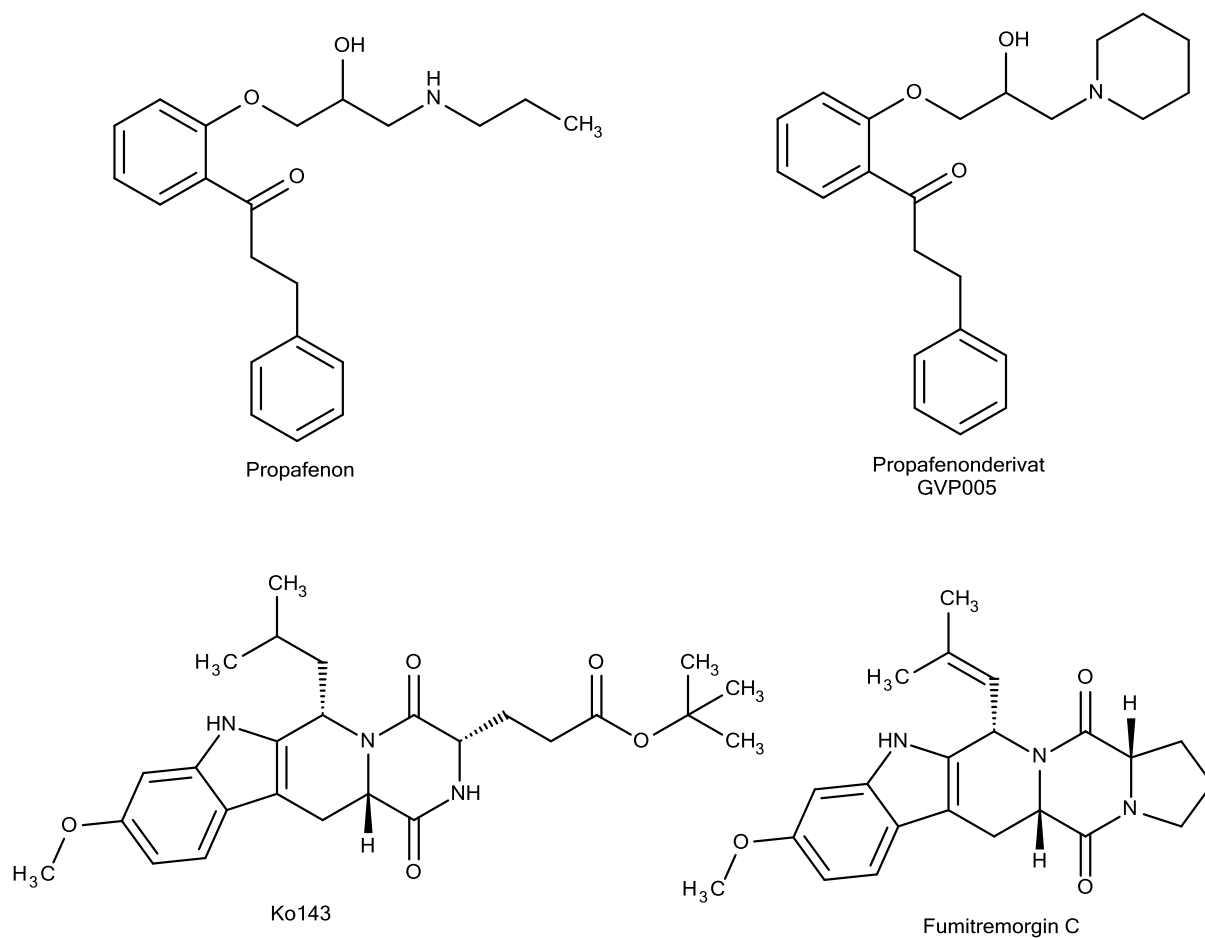


Abb. 3: P-gp und BCRP Inhibitoren [12]

Propafenon

Propafenon gehört zur Klasse der Ic-Antiarrhythmika mit geringen β -blockierenden und Ca^{2+} -antagonistischen Eigenschaften. Ic-Antiarrhythmika hemmen den schnellen Natriumeinstrom mit langsamer Reaktivierung der Na^+ -Kanäle, dies erfolgt bei einem nahezu unveränderten Aktionspotential. Propafenon hat eine Halbwertszeit von circa 5-17 Stunden und eine Bioverfügbarkeit von 50 %. Es wird hepatisch metabolisiert und renal eliminiert. Der Metabolismus unterliegt einem genetischen Polymorphismus mit zwei Phänotypen, dem normalen Metabolisierer („extensive metaboliser“) und dem defizienten Metabolisierer („poor metaboliser“), zu letzteren zählen 5-10 % der Europäer, diese neigen zur kompletten β -Blockade. [4]

Propafenon als β -Blocker

Die Bindungsstelle für β -Blocker am Rezeptor ist die selbe wie die für die Katecholamine Noradrenalin und Adrenalin. Die Bindung basiert auf Wasserstoffbrücken zwischen dem β -Blocker und dem Rezeptor, stellt keine kovalente Bindung dar und ist damit reversibel. Ein wichtiger Schritt in der Entwicklung von β -Blockern war die Einführung der Oxymethylen-Gruppe ($-\text{OCH}_2-$) in die Arylethanolamin Struktur des Pronethalols um zum Propanolol zu gelangen. Aryloxypropanolamine wie Propanolol sind potentere β -Blocker und werden heutzutage klinisch eingesetzt. Durch die Oxymethylen-Gruppe wird die Seitenkette verlängert, trotzdem wird eine Konformation eingenommen, welche die Hydroxy- und Amin-Gruppen in die richtige Position bringen. [16]

Nach der Markteinführung von Propanolol wurde die Lipophilie als ein wichtiger Faktor der komplexen Pharmakologie von β -Blockern erkannt. Es wird vermutet, dass die Nebenwirkungen des Propanolols auf die hohe Lipophilie zurückzuführen sind. Es werden Analoga mit hydrophilen Eigenschaften synthetisiert, um festzustellen, ob die Nebenwirkungen sich verringern. Als hydrophiler Rest wird ein Carbonsäureamid in *para*-Position angehängt und schließlich Practolol synthetisiert. Practolol hat eine Eigenschaft, die bis dahin noch nicht bei β -Blockern beobachtet wurde, es ist kardioselektiv (β_1 selektiv). Die Verschiebung des Carbonsäureamids in *meta*- oder *ortho*-Position des Benzolringes verursacht einen Verlust der Selektivität, aber nicht der β -Blockade. Dadurch wird gezeigt, dass die *para*-Substitution signifikant ist für die β_1 Selektivität. [16]

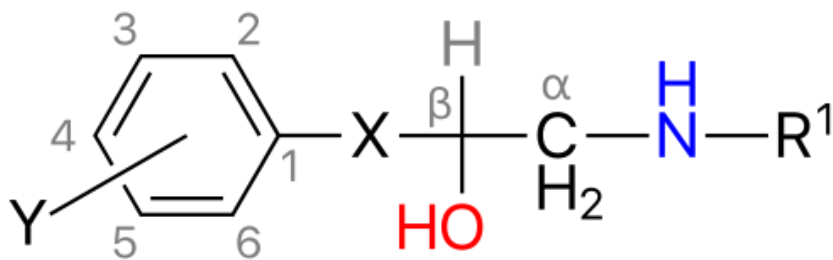


Abb. 4: Struktur-Wirkungs-Beziehung von β -Blockern [16]

Essentiell für die Funktion als β -Blocker ist, dass die Verbindung einen aromatischen Ring und ein β -Ethanolamin enthält, dies trifft beides für Propafenon zu. Der aromatische Ring kann entweder benzo-heterozyklisch (wie Indole) oder heterozyklisch (wie Thiadiazole) sein. [16]

Die Seitenketten sind variabel:

Der X-Teil der Seitenkette kann entweder direkt mit dem aromatischen Ring oder durch eine $-\text{OCH}_2-$ Gruppe verbunden sein.

Wenn X $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{SCH}_2-$ oder $-\text{NCH}_2-$ ist, gibt es keine oder nur geringe Aktivität.

Der Alkylrest (R^1) sollte am besten verzweigt sein.

Alkyl ($-CH_3$) Substituenten am α , β oder γ Kohlenstoff (wenn $X = -OCH_2-$) verringern die β -Blockade, besonders am α Kohlenstoff.

Substituenten am Aromaten *ortho* > *meta* > *para* führen zu nicht-selektiven β -Blockern. Große *para*-Substituenten verringern die Aktivität, große *ortho*-Gruppen bewahren die Aktivität.

Substituenten an den Kohlenstoffen 2 und 6 führen zur Inaktivierung im Gegensatz zur Substitution an 3 und 5, hier bleibt die Aktivität erhalten. Die größte Kardioselektivität erhält man, wenn die Substituenten *para* > *meta* > *ortho* angeordnet werden. [16]

Die Konfiguration des chiralen Carbinol-Kohlenstoffs sollte der Konfiguration des Adrenalin entsprechen. Eutomer und Dystomer unterscheiden sich bei β -Blockern in ihrer Wirkstärke etwa um den Faktor 100.

Struktur-Wirkungs-Beziehung zwischen Propafenonanaloga und ABC Transportern

Propafenonanaloga sind Inhibitoren des P-gp vermittelten Toxin Ausstroms. Für die biologische Aktivität dieser als auch für andere P-gp Inhibitoren sind die Lipophilie als auch die Stärke der Wasserstoffbrückenakzeptoren maßgeblich. Modulatoren vom Propafenon-Typ in niedriger Konzentration stimulieren die ATPase Aktivität um das zweifache der normalen Aktivität. Bei höheren Konzentrationen nimmt die P-gp ATPase Aktivität wieder ab, zum Teil ist die Aktivität sogar geringer als normal. Die Carbonyl-Gruppe und der basische Stickstoff von tertiären Propafenonanaloga tragen nichts zur ihrer Fähigkeit bei die Plasmamembran zu durchdringen, sondern sind wichtige molekulare Strukturen für Interaktionen mit Erkennungssequenzen des P-gp. Quartäre Analoga zeigen eine geringere Aktivität durch ihre permanente positive Ladung, welche das Durchdringen der Plasmamembran behindert. [13]

Die Selektivität von Propafenon zum P-gp und BCRP Transporter wird unter anderem von den Substituenten in der Umgebung des Stickstoffs beeinflusst (siehe Abb. 5). Die Beweglichkeit der Substituenten wird durch die Einführung eines Prolins und einer Diketopiperazin Hälfte (R_1) verändert, wobei letztere nur nichtbasische Stickstoffatome enthält. Die Lipophilie der Propafenonanaloga kann durch unterschiedliche Substituenten, z. B. ein Wasserstoff statt der Benzylgruppe, an der Phenon Hälfte (R_2) variiert werden. Des Weiteren kann die Hydroxygruppe (R_1) in der Verbindungsregion zwischen dem Stickstoffatom und dem zentralen aromatischen Ring entfernt werden und es können Substituenten, wie z. B. eine Methoxygruppe, am zentralen aromatischen Ring (R_3) eingeführt werden. Um den Einfluss der Basizität des Stickstoffatoms auf die

Wechselwirkungen zwischen dem Transporter und Propafenon spezifisch zu analysieren, sollten fluorsubstituierte Analoga des Propafenons (R4) getestet werden. [12]

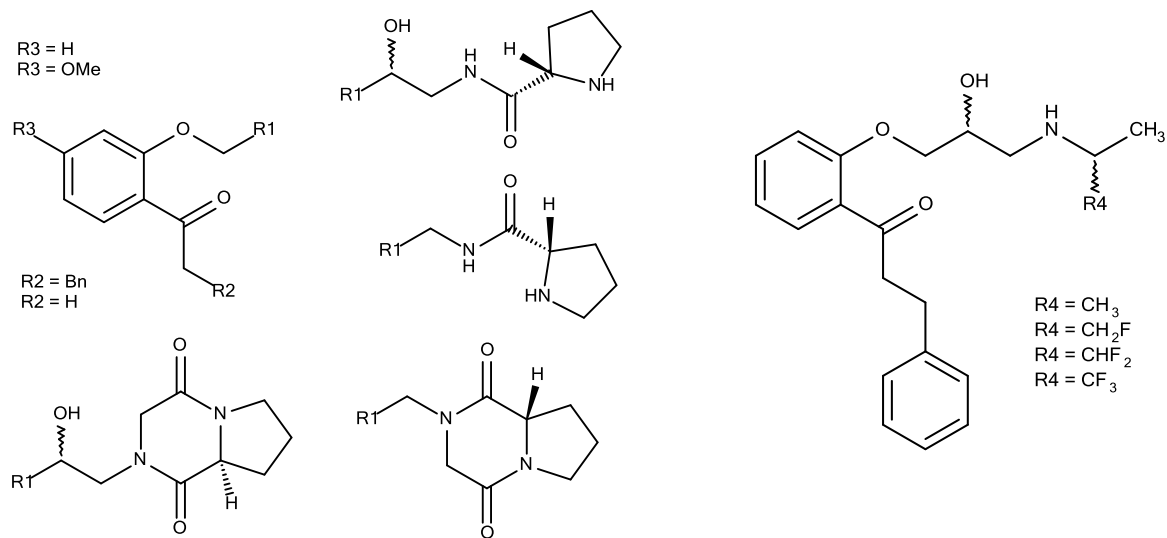


Abb 5: Propafenonanaloga [12]

Fluor

Fluor steht im Periodensystem in der 7. Hauptgruppe und gehört zur 17. Gruppe laut IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry). Es ist das leichteste Halogen mit einer relativen Atommasse von 18,9984032 u, hat die Oxidationsstufe -1, ist das reaktivste und elektronegativste, 3,98 laut Pauling, aller Elemente. [6]

Die Einführung von Fluor in Arzneistoffe kann sehr vorteilhaft sein. Die chemischen Eigenschaften, Anordnung und biologische Aktivität, sowie die Stabilität, Lipophilie und Bioverfügbarkeit ändern sich. Geschätzte 20 % der Arzneimittel am Markt enthalten Fluor, wie zum Beispiel Mittel gegen Krebs, Antidepressiva sowie Entzündungshemmende Arzneimittel. [7, 8]

Weitere wichtige Faktoren für den Einbau von Fluor statt Wasserstoff ist der Van der Waals Radius von 1,47 Å im Vergleich zu 1,20 Å des Wasserstoffs, sowie die größere Stabilität der C-F Bindung im Vergleich zur C-H Bindung, welche vor oxidativer Metabolisierung schützt und damit die Halbwertszeit verlängert. Zum Beispiel kann ein aromatischer Ring durch enzymatische Reaktionen zum giftigen Epoxid umgewandelt werden. Ein Fluor-Substituent in *para*-Position schützt den aromatischen Ring und verhindert die Epoxidbildung. Der Einbau von Fluor in biologisch aktive organische Stoffe erhöht die Lipophilie, da die C-F Bindung hydrophober ist als die C-H Bindung. Außerdem beeinflusst Fluor die Azidität (und Basizität) von benachbarten funktionellen Gruppen. Die beiden Effekte erhöhen die Bioverfügbarkeit des Arzneistoffs, da das Durchdringen von

Plasmamembranen erleichtert wird. Beispielsweise wird die Basizität von Aminen stark reduziert sowie auch der pKs-Wert von Molekülen. [8, 14]

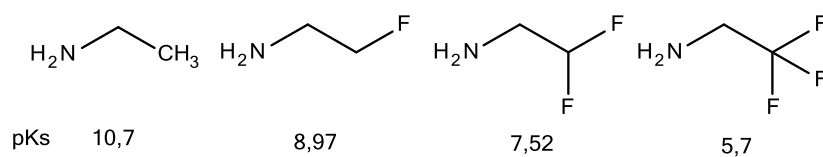


Abb. 6: Reduktion des pKs-Wertes durch Fluor [15]

Des Weiteren wird die Bindungsaffinität der Verbindungen zu Zielproteinen verbessert, entweder durch direkte Interaktion des Fluors mit dem Protein oder indirekt durch Beeinflussung der Polarität von anderen Gruppen. Fluor verlängert auch die biologische Halbwertszeit durch Schutz vor Hydrolyse oder abbauenden Enzymen. [8]

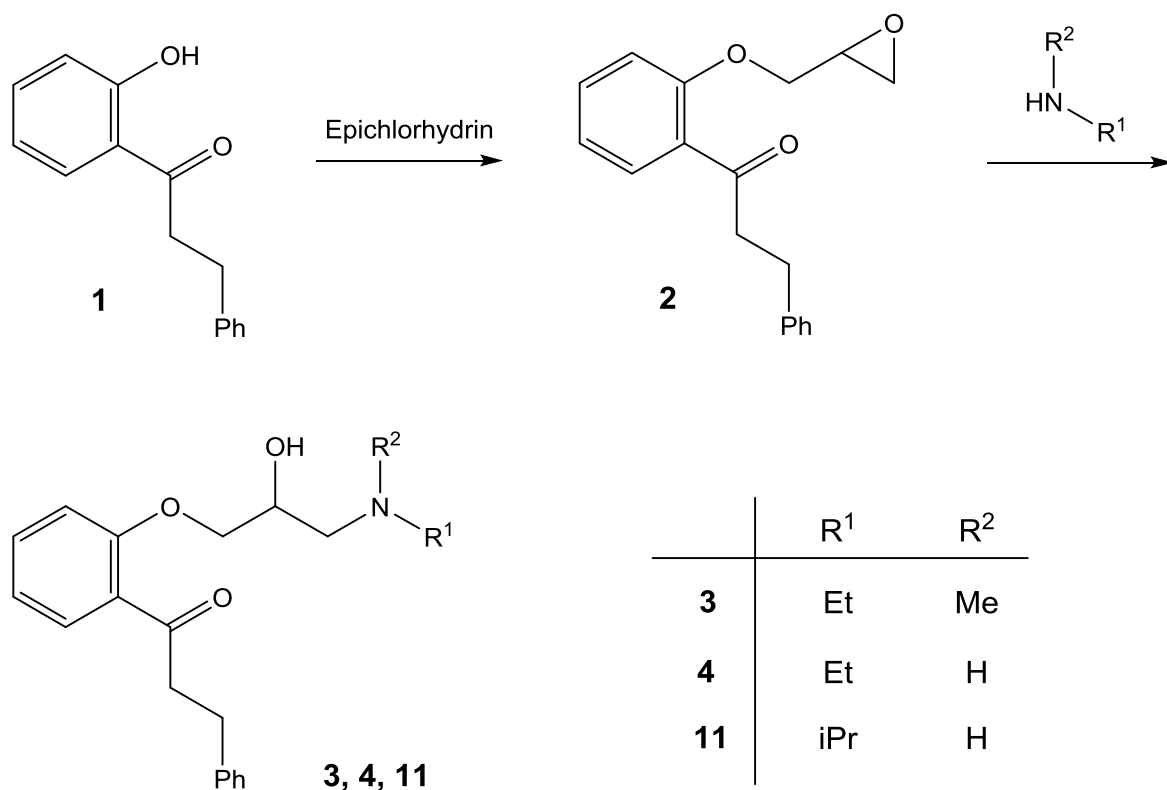
Themenstellung

Ziel der hier präsentierten Diplomarbeit war es Isopropyl-, Fluorisopropyl-, Difluorisopropyl- und Trifluorisopropylanaloga des Propafenons, mit und ohne Benzyl-Gruppe am Stickstoff, herzustellen und für eine pharmakologische Testung zur Verfügung zu stellen.

Das Hauptinteresse der Strukturvariation lag darin, den Einfluss der Fluorsubstitution und der damit verbundenen Minderung der Basizität des Stickstoffs auf die Aktivität der Testsubstanzen am P-gp und BCRP Rezeptor zu untersuchen.

Hauptteil

Synthesekonzept 1

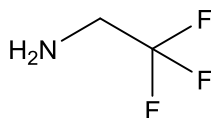
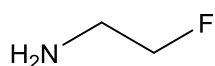


Nach Umsetzung des Phenols **1** mit Epichlorhydrin erhält man das Epoxid **2**, das mit basischen Aminen wie Methyl-Ethylamin, Ethylamin und Isopropylamin geöffnet werden kann. Die Reaktionsbedingungen werden analog zu früheren Arbeiten des Departments der Pharmazeutischen Chemie gewählt. [17]

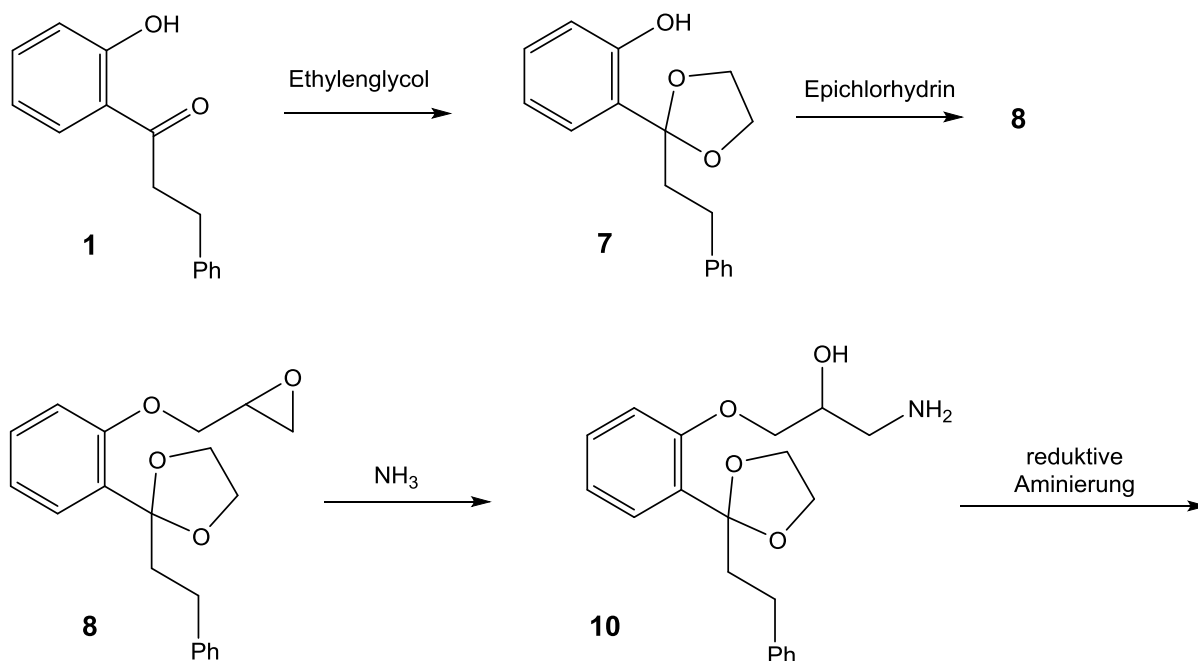
Die Reinigung der erhaltenen Produkte erfolgt durch Flash-Chromatographie.

Der Strukturbeweis wird anhand der typischen Signale in den NMR-Spektren erbracht. Zu erkennen ist, dass die Epoxid-Signale fehlen, während die Signale der Substituenten am Stickstoff hinzu kommen. Des Weiteren sind typische Signale für die OCH_2 -Gruppe, die Carbinol-Struktur sowie die NCH_2 -Gruppe der Glycerinteilstruktur vorhanden.

Mit unbasischen fluorsubstituierten Aminen, wie 2,2,2-Trifluorethylamin und Fluorethylamin, scheitert die Reaktion an der unzureichenden Nukleophilie der eingesetzten Amine.

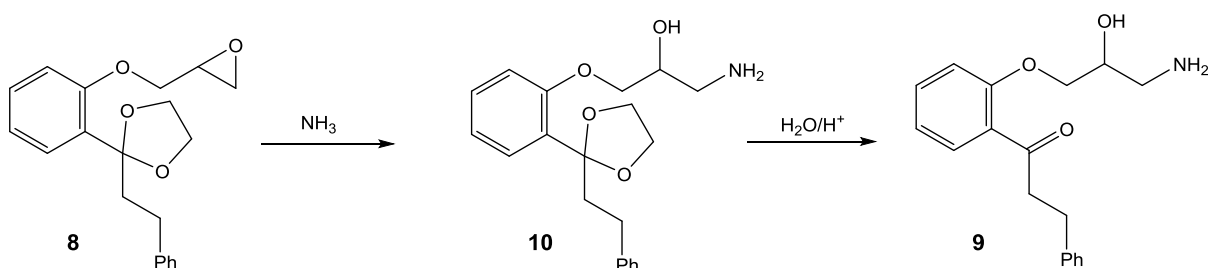


Synthesekonzept 2



Um die als Testsubstanzen begehrten fluorsubstituierten Analoga von Propafenon dennoch zu erreichen, wurde ein alternatives Synthesekonzept ausgearbeitet, das zuerst die Einführung des Stickstoffes mit Ammoniak als unsubstituierte Aminogruppe vorsieht und im letzten Schritt die Anknüpfung eines beliebig substituierten Alkylrestes durch reduktive Aminierung gestattet. Der Schutz der Ketogruppe von Verbindung 1 ist notwendig, um Nebenreaktionen bei der Epoxidöffnung mit Ammoniak zu vermeiden.

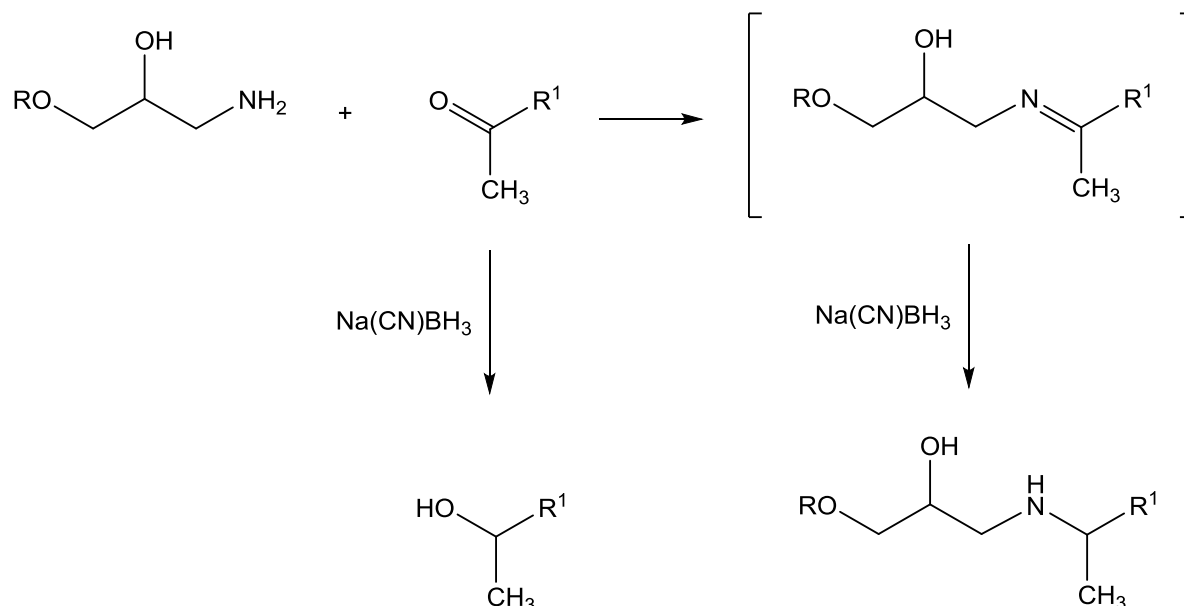
Die Ketalisierung wurde nach einer bekannten Vorschrift durchgeführt. [18] Die Epoxidierung und Epoxidöffnung verlaufen glatt und mit guter Ausbeute, jedoch ist die Wahl der Aufarbeitungsbedingungen nach der Epoxidöffnung entscheidend, da sonst das Ketal hydrolysiert wird und das ungeschützte Derivat 9 entsteht.



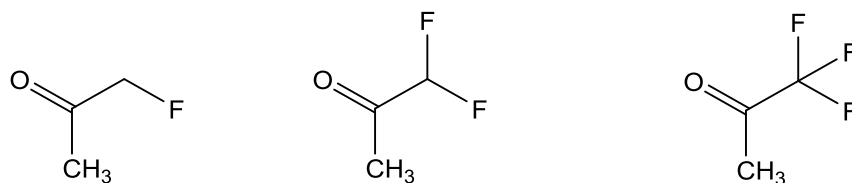
Reduktive Aminierung mit fluorsubstituierten Ketonen

Die Reaktionsbedingungen werden analog der Publikation von Upthagrove AL. und Nelson WL. [19] gewählt, allerdings wird die in der Literatur beschriebene Reaktion zur Herstellung von Propranololderivaten genutzt.

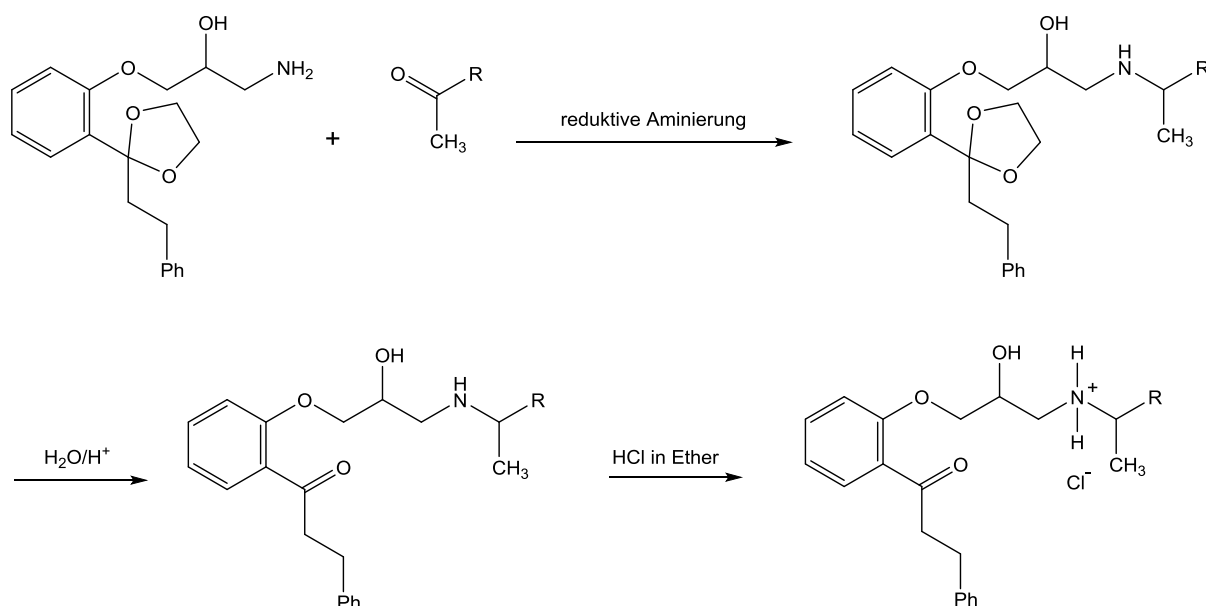
Als Reduktionsmittel wird Natriumcyanoborhydrid genutzt, da dieses Reduktionsmittel dafür bekannt ist, das aus Amin und Keton gebildete Imin selektiv zu reduzieren, während die als Nebenreaktion zu vermeidende Reduktion des Ketons zum sekundären Alkohol weitgehend unterbleibt.



Die Umsetzung des geschützten Amins **10** ist mit Monofluor- und 1,1-Difluoraceton gelungen, jedoch mit 1,1,1-Trifluoraceton gescheitert.

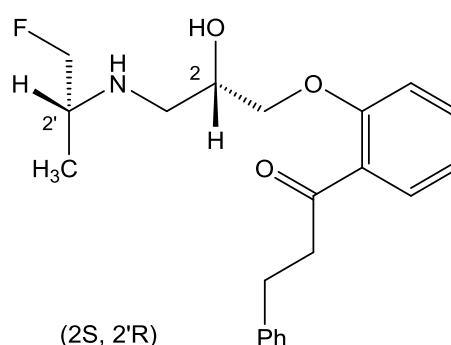
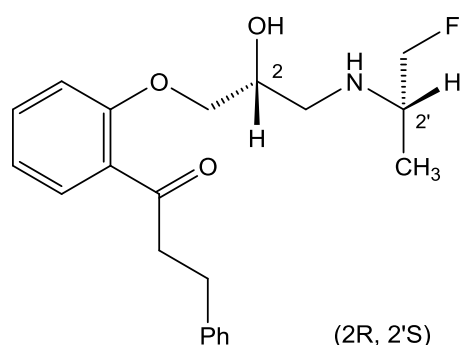
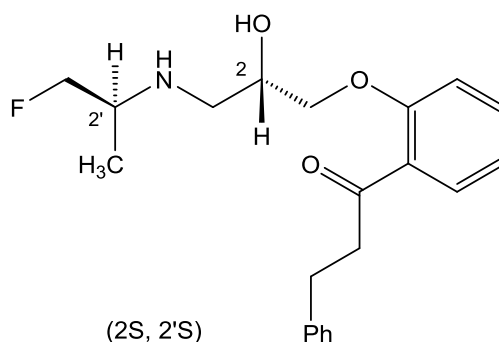
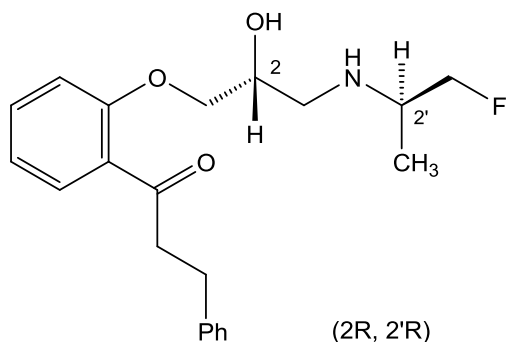


Eine Isolierung der Ketal-geschützten Derivate ist möglich, jedoch stellt eine one-pot-Synthese bis zum freien Keton eine praktikablere Arbeitsweise dar.



Die finale Reinigung der Derivate erfolgt auf der Stufe der Hydrochloride, die als Zwischenstufen auftretenden Acetale und freien Basen werden aber auch isoliert und NMR-spektroskopisch charakterisiert.

NMR-Spektroskopie der Monofluorderivate

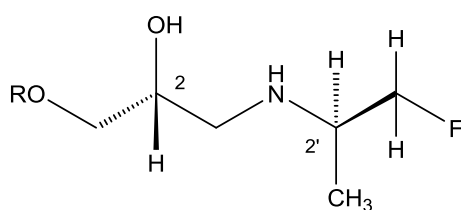


Im Monofluorderivat entsteht durch den Fluorsubstituenten im Isopropylteil ein neues Chiralitätszentrum (C-2'). Da mit dem Carbinolkohlenstoff C-2 bereits ein Chiralitätszentrum vorliegt und beide Asymmetriezentren ohne Selektion gebildet werden, sind zwei diastereomere Racempaare als Reaktionsprodukte zu erwarten. Prinzipiell könnte die Bildung des zweiten Chiralitätszentrums mit einer „gewissen Selektivität“ erfolgen, bei der experimentellen Durchführung der reduktiven Aminierung erhielten wir jedoch stets ein 1:1 Gemisch der diastereomeren Racempaare. Versuche zur chromatographischen Trennung der diastereomeren Racempaare scheiterten am nahezu identen Laufverhalten in allen getesteten Laufmittelgemischen.

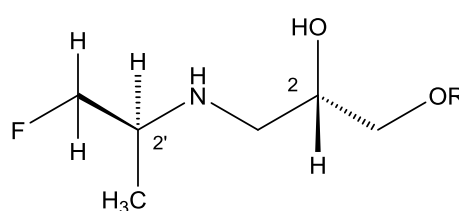
Das Protonenspektrum zeigt die für Propafenonaloga typischen Signale und eine Signalgruppe von zwei Protonen bei 4,37 und 4,27 ppm, die von der -CH₂F Gruppe stammt. Wegen der benachbarten Chiralitätszentren kommen die beiden Methylenprotonen der -CH₂F Gruppe nicht isochron und durch die geminale Kopplung zum Fluoratom zusätzlich dublettiert zur Resonanz.

Das Fluorresonanzspektrum zeigt zwei Signale bei -225,17 ppm und -225,27 ppm für die diastereomeren Monofluorverbindungen. Die chemische Verschiebung ist für -CH₂F Gruppen typisch. Feinaufspaltungen resultieren aus den Kopplungen mit den zwei geminal und einem vicinal benachbarten Protonen, sodass für jedes Diastereomer ein Doppeltriplett resultiert.

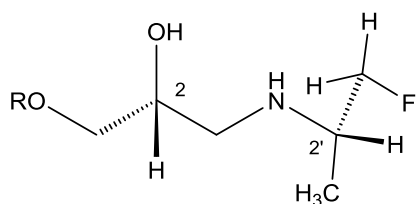
Auch im Kohlenstoffresonanzspektrum sind zwei Signalsätze für die diastereomeren Monofluorverbindungen detektierbar. Duplettierungen der Kohlenstoffsignale resultieren aus den Kopplungen mit dem direkt gebundenen Fluoratom (ca. 170 Hz) am Methylenkohlenstoff, dem geminal gebundenen Fluoratom (ca. 18 Hz) am Methinkohlenstoff und einem vicinal gebundenen Fluoratom (ca. 7 Hz) am Methylkohlenstoff.



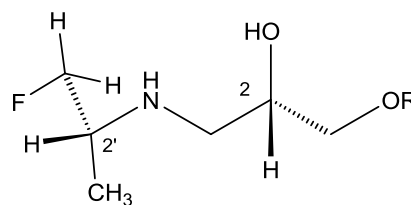
(2R, 2'R)



(2S, 2'S)



(2R, 2'S)

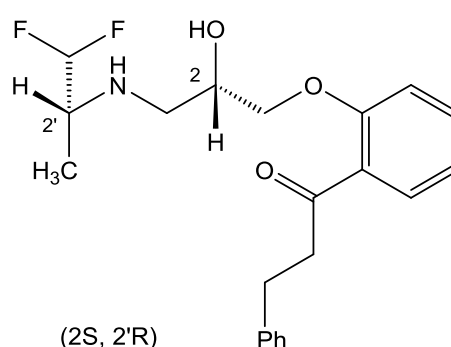
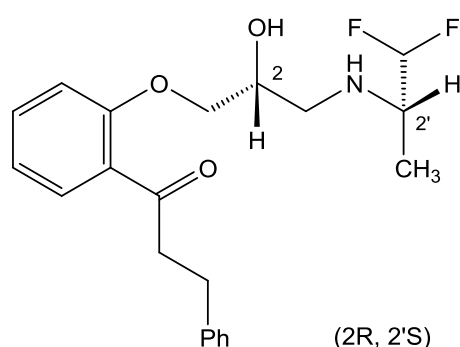
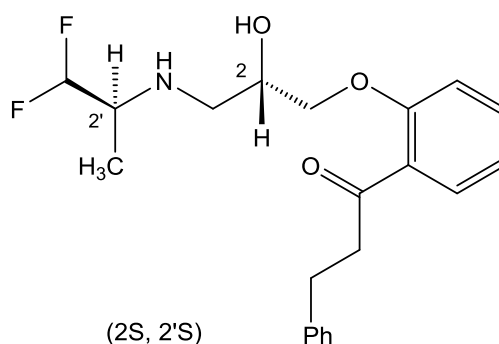
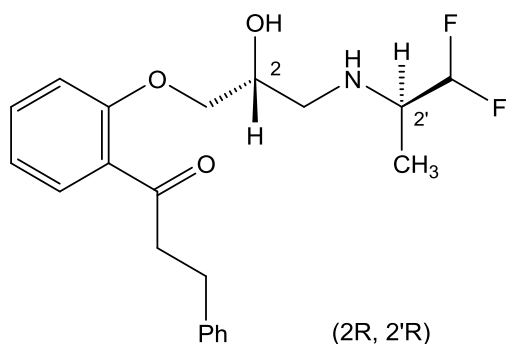


(2S, 2'R)

Die obenstehend beschriebenen Effekte durch das in den Molekülen vorhandene Fluoratom werden in analoger Weise auch in den NMR-Spektren der Acetale und Hydrochloride beobachtet.

Details zu den Verschiebungen und Kopplungskonstanten können aus den im Anhang abgebildeten Tabellen entnommen werden.

NMR-Spektroskopie der Difluorderivate



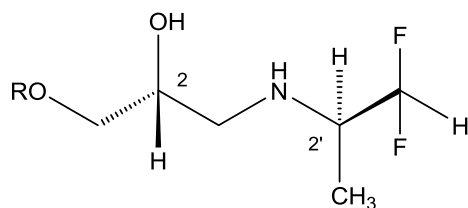
Im Difluorderivat entsteht durch die beiden Fluorsubstituenten im Isopropylteil ebenfalls ein neues Chiralitätszentrum (C-2'). Da mit dem Carbinolkohlenstoff C-2 bereits ein Chiralitätszentrum vorliegt und beide Asymmetriezentren ohne Selektion gebildet werden, sind zwei diastereomere Racempaare als Reaktionsprodukte zu erwarten. Prinzipiell könnte die Bildung des zweiten Chiralitätszentrums mit einer „gewissen Selektivität“ erfolgen, bei der experimentellen Durchführung der reduktiven Aminierung erhielten wir jedoch stets ein 1:1 Gemisch der diastereomeren Racempaare.

Das Protonenspektrum zeigt die für Propafenonaloga typischen Signale und eine Signalgruppe von einem Proton bei 5,60 ppm, das von der -CF₂H Gruppe stammt.

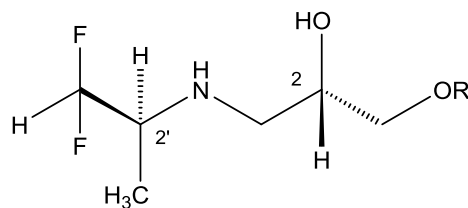
Das Fluoresonanzspektrum zeigt je zwei Signale bei -125,56 ppm und -127,60 ppm sowie bei -125,63 ppm und -127,46 ppm für die diastereomeren Difluorverbindungen. Wegen der benachbarten Chiralitätszentren kommen die beiden Fluoratome der -CF₂H Gruppen nicht isochron zur Resonanz. Die chemischen Verschiebungen sind für -CF₂H Gruppen typisch. Zusätzliche Feinaufspaltungen resultieren aus den Kopplungen mit den geminal und vicinal benachbarten Protonen, sodass für jedes Diastereomer vier Doppeldupletts resultieren.

Auch im Kohlenstoffresonanzspektrum sind zwei Signalsätze für die diastereomeren Difluorverbindungen detektierbar. Tripletterungen der Kohlenstoffsignale resultieren aus den Kopplungen mit den direkt gebundenen Fluoratomen (ca. 244 Hz) am Methinkohlenstoff, den geminal

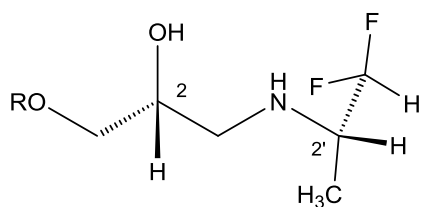
gebundenen Fluoratomen (ca. 21,7 Hz) am Methinkohlenstoff und den vicinal gebundenen Fluoratomen (ca. 4,4 Hz) am Methylkohlenstoff.



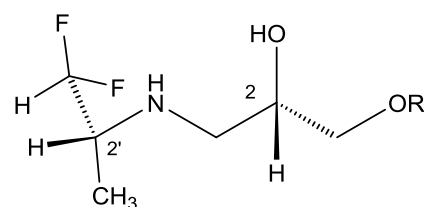
(2R, 2'R)



(2S, 2'S)



(2R, 2'S)



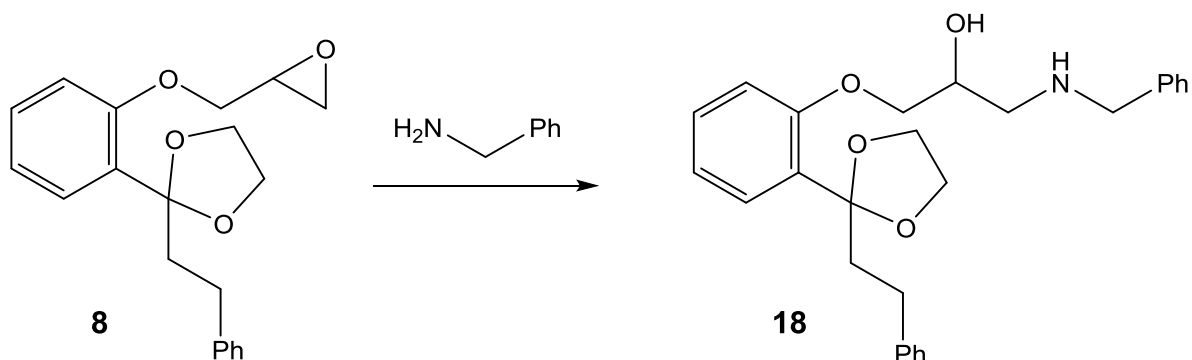
(2S, 2'R)

Die obenstehend beschriebenen Effekte durch die in den Molekülen vorhandenen Fluoratome werden in analoger Weise auch in den NMR-Spektren der Acetale und Hydrochloride beobachtet.

Details zu den Verschiebungen und Kopplungskonstanten können aus den im Anhang abgebildeten Tabellen entnommen werden.

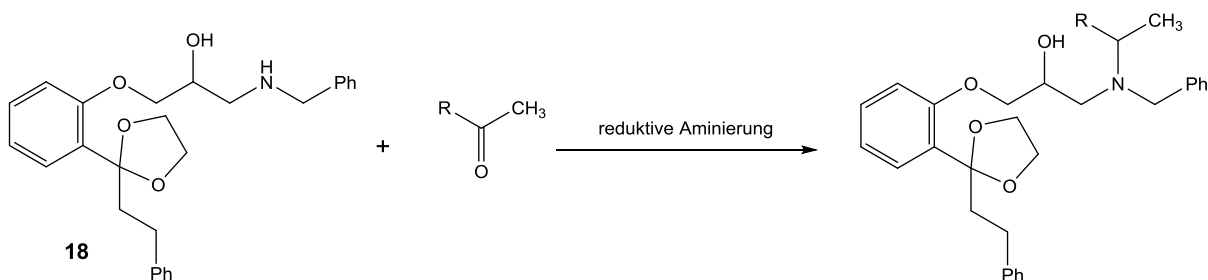
Die reduktive Aminierung mit 1,1,1-Trifluoraceton ist wahrscheinlich an der Flüchtigkeit des Ketons gescheitert, da dieses einen Siedepunkt von 22°C hat und damit schwierig zu handhaben ist.

Epoxidöffnung mit Benzylamin



Um von Verbindung **8** zu Verbindung **18** zu gelangen muss das Epoxid geöffnet werden, als Lösungsmittel hat sich Acetonitril im Vergleich zu Toluol bewährt. Nach Überprüfung der NMR-Daten konnte festgestellt werden, dass keine weitere Aufarbeitung notwendig ist.

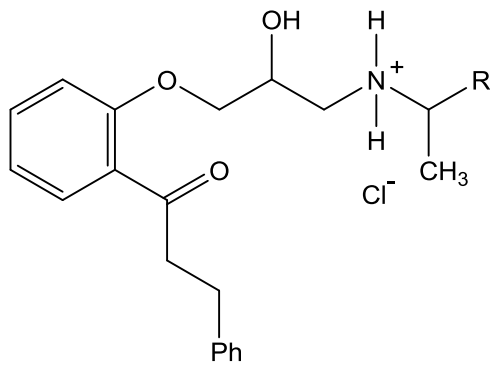
Reduktive Aminierung von Verbindung **18**



Bei der reduktiven Aminierung von Verbindung **18** mit Aceton beziehungsweise 1,1,1-Trifluoraceton konnten keine Reaktionen festgestellt werden. Mit Monofluoraceton kam es zu einer Umsetzung, mit 1,1-Difluoraceton wurde ein Umsatz von zirka 50 % verzeichnet.

Das Problem bei diesen Reaktionen ist wohl die Sperrigkeit des Benzyl-Substituenten am Stickstoff.

Testung der Hydrochloride



Die Propafenonderivate mit den Isopropyl-, Monofluor- und Difluorresten wurden in silico und in vitro Studien am P-gp und BCRP Transporter unterzogen.

Zur in silico Bestimmung wurden zwei Modelle genutzt, um die Aktivität auf die P-gp und BCRP Transporter vorherzusagen und anschließend eine in vitro Testung durchzuführen.

Bei den in vitro Studien wurde die inhibitorische Aktivität auf P-gp und BCRP durch intrazelluläre Akkumulation von Daunorubicin beziehungsweise Mitoxantron in Zellen, welche P-gp oder BCRP überexprimieren, getestet. Die Verbindungen, die einen inhibitorischen Effekt von mehr als 50 % bei einer Konzentration unter 10 µm, verglichen mit der vollständigen Inhibition von bekannten Inhibitoren von P-gp (Verapamil) und von BCRP (Ko143), zeigten, wurden als aktiv eingestuft. Es konnte gezeigt werden, dass die fluorsubstituierten Propafenonderivate sowohl am P-gp als auch am BCRP Transporter als effektive Inhibitoren wirken. Das Derivat mit dem Isopropylrest zeigte am BCRP Transporter keine Wirkung. Die IC₅₀ Werte für BCRP aller Verbindungen waren um das 5-fache höher als für P-gp und damit deutlich wirksamer am P-gp Transporter. [12]

Abstract

Many people worldwide suffer from cancer, so scientists have developed various methods to defend this disease. One treatment in the fight against cancer is the use of chemotherapeutics. The problem with these drugs is that some types of cancer are able to transport the chemotherapeutic drugs out of their cells. This process is enabled by transporters like p-glycoprotein (P-gp) and breast cancer resistance protein (BCRP), which are members of the ABC (ATP binding cassette) transporter superfamily, these efflux transporters have Multidrug resistance (MDR) features. Though, it is possible to inhibit these transporters and to keep the therapeutic drugs inside the cells.

The main task of this diploma thesis was the development of different inhibitors for P-gp and BCRP. Propafenone, a class 1c anti-arrhythmic, is known as inhibitor of ABC transporters. The idea was to increase the inhibitory effect by modifying the basicity of the nitrogen atom, which is possible by fluorination. Unfortunately the yield of the synthesis of analogues with benzyl and trifluoroisopropyl substituents, respectively, was not satisfactory. Propafenone-derivatives with isopropyl-, fluoroisopropyl- or difluoroisopropyl-groups were synthesized and their inhibitory activity was successfully shown by in silico and in vitro models. The outcomes was published in 2016 in the Journal ChemMedChem by Schwarz T. *et al* entitled *Subtle Structural Differences Trigger Inhibitory Activity of Propafenone Analogues at the Two Polyspecific ABC Transporters: P-Glycoprotein (P-gp) and Breast Cancer Resistance Protein (BCRP)*.

Zusammenfassung

Viele Menschen weltweit leiden an Krebs, daher haben Wissenschaftler verschiedene Methoden entwickelt um diese Krankheit zu bekämpfen. Eine Behandlung im Kampf gegen Krebs ist der Einsatz von Chemotherapeutika. Das Problem bei diesen Arzneimitteln ist, dass einige Tumorarten in der Lage sind die chemotherapeutischen Medikamente aus ihren Zellen auszuschleusen. Dieser Prozess wird durch Transporter wie P-Glykoprotein (P-gp) und Breast Cancer Resistance Protein (BCRP), welche Mitglieder der ABC (ATP binding cassette) Transporter Superfamilie sind, ermöglicht, diese Efflux-Transporter haben Multidrug resistance (MDR) Eigenschaften. Es ist jedoch möglich diese Transporter zu hemmen, um die therapeutischen Arzneimittel innerhalb der Zellen zu halten.

Die Hauptaufgabe dieser Diplomarbeit war die Entwicklung verschiedener Inhibitoren von P-gp und BCRP. Propafenon, ein Klasse Ic-Antiarrhythmikum, ist ein bekannter Inhibitor von ABC Transportern. Die Idee war es, den inhibitorischen Effekt durch Modifikation der Basizität des Stickstoffatoms zu verstärken, was durch Fluorierung möglich ist. Leider war die Ausbeute der Synthese der Analoga mit Benzyl- und/oder Trifluorisopropyl-Substituenten nicht zufriedenstellend. Propafenonderivate mit Isopropyl-, Fluorisopropyl- oder Difluorisopropyl-Rest wurden synthetisiert und ihre inhibitorische Aktivität wurde erfolgreich durch in silico und in vitro Modelle gezeigt. Die Ergebnisse wurden 2016 im Journal ChemMedChem von Schwarz T. *et al* unter dem Titel *Subtle Structural Differences Trigger Inhibitory Activity of Propafenone Analogues at the Two Polyspecific ABC Transporters: P-Glycoprotein (P-gp) and Breast Cancer Resistance Protein (BCRP)* veröffentlicht.

Experimenteller Teil

Die Reagenzien und Lösungsmittel wurden bei der Firma Sigma Aldrich Handels GmbH bezogen.

Die ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren wurden auf einem Bruker Avance DPX-200 Spektrometer bei 300 K (200.13 MHz für ^1H , 50.32 MHz für ^{13}C) oder Bruker Avance 500 Spektrometer bei 293 K (500.13 MHz für ^1H , 125,77 MHz für ^{13}C) aufgenommen.

Die Aufnahme der ^{19}F -NMR-Spektren (470,59 MHz für ^{19}F) erfolgte ebenfalls auf einem Bruker Avance 500 Spektrometer.

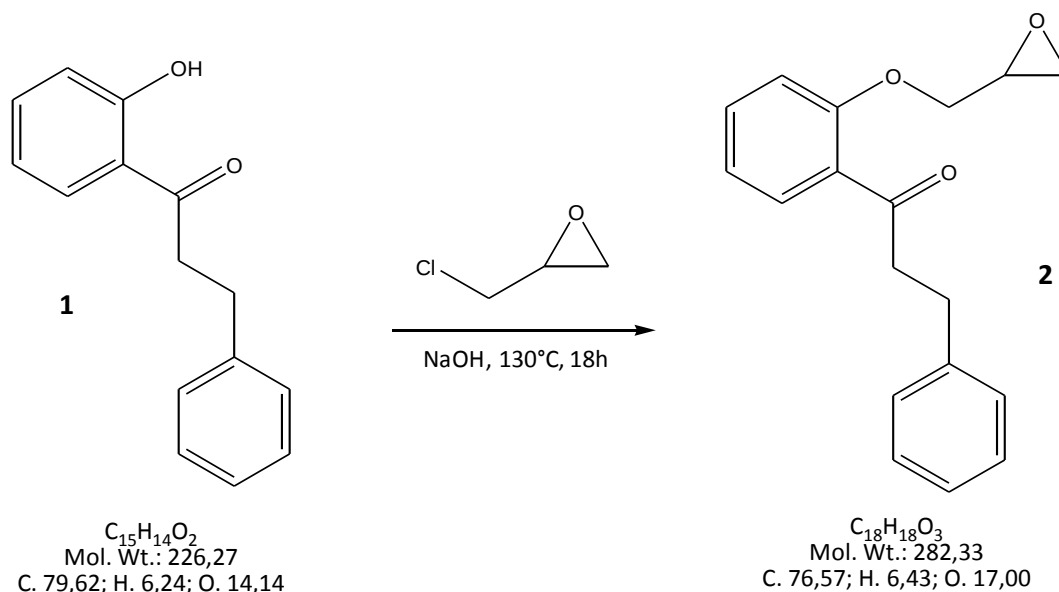
Die Eichung der ppm-Skala erfolgte durch das Lösungsmittelsignal des deuterierten Chloroforms, dessen Peak im ^1H -NMR bei δ 7.26 ppm sowie im ^{13}C -NMR bei δ 77.00 ppm erscheint.

Die Dünnschichtchromatographien (DC) wurden auf Fertigfolien der Firma Merck durchgeführt. Es wurde unter UV bei 254 nm detektiert.

Für die Flash-Chromatographie wurde Kieselgel (Si 60, 40-63 μm) der Firma Merck verwendet. Die nötige Menge an Säulenmaterial wurde in zirka vier Teilen Fließmittel suspendiert, danach wurde die Säule gefüllt. Die mobile Phase wurde mit einem Druck von zirka 0,5 bar durch das Kieselgel gepresst, bis die stationäre Phase luftblasenfrei war. Das zu trennende Gemisch wurde zuerst in einer 2-3fachen Menge Fließmittel gelöst und im Anschluss gleichmäßig auf das Kieselgel aufgetragen. Nach Zugabe von etwas Seesand konnte mit der Auftrennung begonnen werden.

Sämtliche bei den Synthesen anfallenden Abfälle wurden vorschriftsmäßig gesammelt und entsorgt.

Synthese von 1-(2-((Oxiran-2-yl)methoxy)phenyl)-3-phenylpropan-1-on



Reagenzien und Lösungsmittel:

Substanz	Masse [g]	Volumen [ml]	Dichte [g/ml]	MG [g/mol]	Stoffmenge [mmol]	Äqu.
2'-OH-3 Phenyl-Propiophenon	0,979			226,27	4,3267	1
Epichlorhydrin		10	1,18	92,52	127,5262	30
NaOH	0,211			40	5,2750	1,2

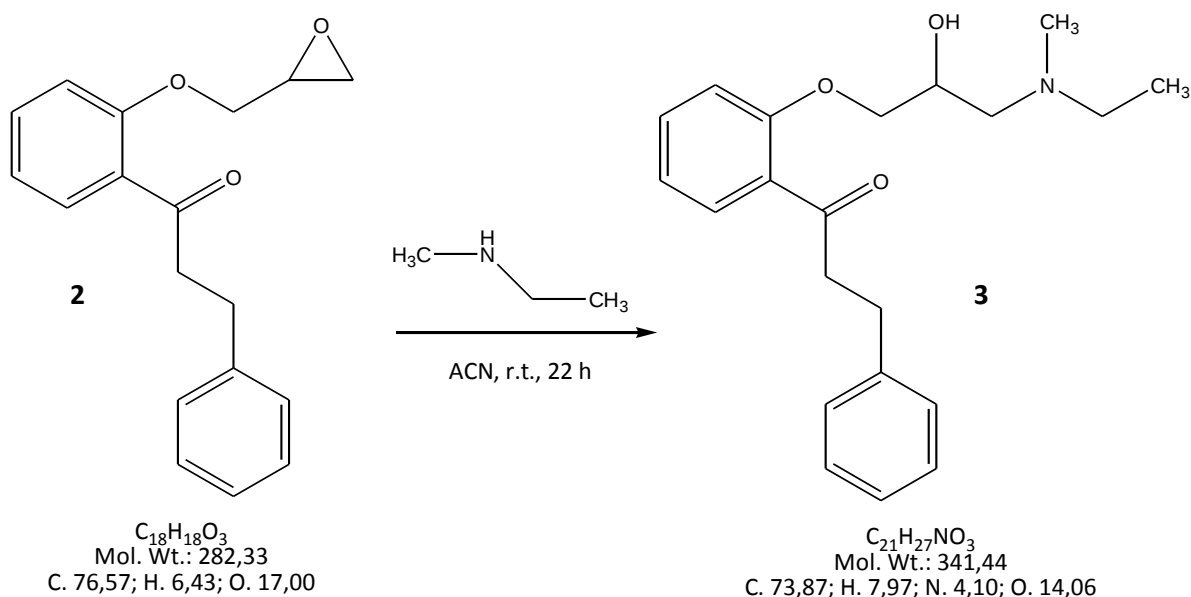
Arbeitsvorschrift:

2'-OH-3 Phenyl-Propiophenon wird mit Natriumhydroxid und Epichlorhydrin versetzt und 18 h unter Rückfluss bei 130°C erhitzt. Es entsteht ein beiger Brei.

Die Reaktionslösung wird am Rotavapor eingengt, der braune dickflüssige Rückstand in 50 ml Diethylether aufgenommen und 3-mal mit 30 ml Wasser ausgeschüttelt. Die Etherphase wird über Natriumsulfat getrocknet und am Rotavapor zu einer bräunlich-gelben dickflüssigen Lösung eingengt. Nach dem Abkühlen entsteht ein wachsartiger Rückstand **2**.

Ausbeute: 1,125 g (3,9847 mmol) entspricht 92 %

Synthese von 1-(2-(3-(N-Ethyl-N-methylamino)-2-hydroxypropoxy)phenyl)-3-phenylpropan-1-on



Reagenzien und Lösungsmittel:

Substanz	Masse [g]	Volumen [ml]	Dichte [g/ml]	MG [g/mol]	Stoffmenge [mmol]	Äqu.
Verbindung 2	0,503			282,33	1,7816	1
N-Methylethylamin		0,79	0,668	59,11	8,9278	5
Acetonitril		10				

Arbeitsvorschrift:

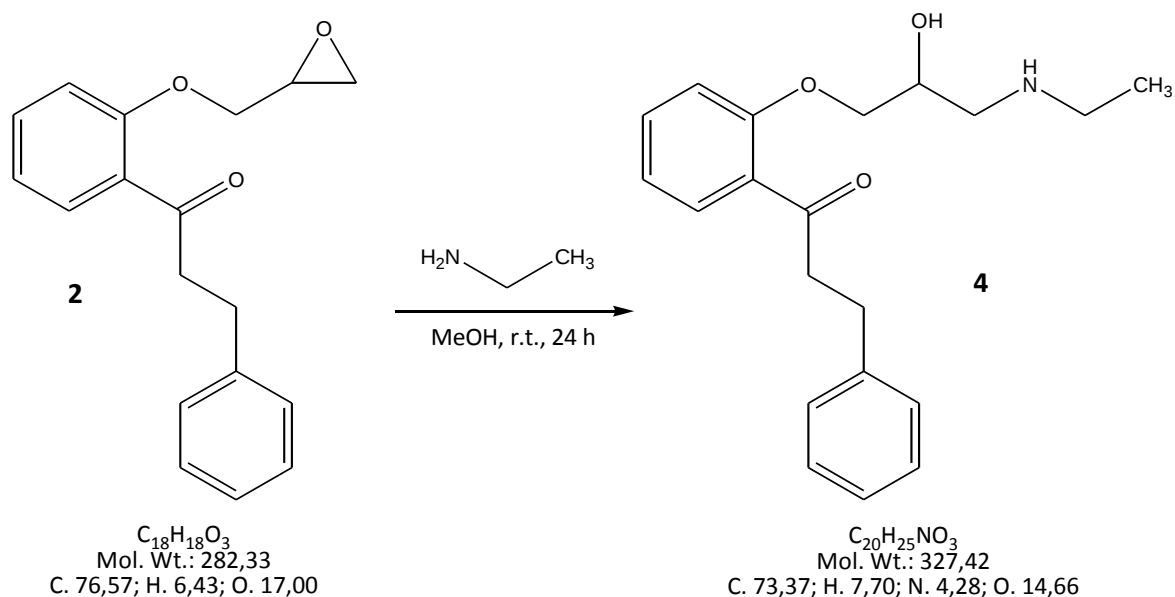
Verbindung **2** wird mit N-Methylethylamin und Acetonitril versetzt, 22 h bei Raumtemperatur gerührt und dann am Rotavapor eingedampft. Es entsteht ein gelbes Öl.

Ausbeute: 0,551 g (1,6138 mmol) entspricht 91 %

Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt (Laufmittel: Dichlormethan mit 1 % Triethylamin). Man erhält 0,197 g (0,5770 mmol, entspricht 47 %) des gewünschten Produkts. Um die Kieselsäure zu entfernen, wird das Produkt in Dichlormethan gelöst und mit 2N Ammoniak ausgeschüttelt. Die organische Phase wird zu einem gelben Öl **3** eingengt.

Ausbeute: 0,074 g (0,2167 mmol) entspricht 75 %

Synthese von 1-(2-(3-(Ethylamino)-2-hydroxypropoxy)phenyl)-3-phenylpropan-1-on



Reagenzien und Lösungsmittel:

Substanz	Masse [g]	Volumen [ml]	Dichte [g/ml]	MG [g/mol]	Stoffmenge [mmol]	Äqu.
Verbindung 2	0,512			282,33	1,8135	1
2.0 M Ethylamin in MeOH		5		45,08	10,0044	5

Arbeitsvorschrift:

Verbindung **2** wird mit 2.0 M Ethylamin in Methanol bei Raumtemperatur 24 h gerührt, dann am Rotavapor eingedampft. Man erhält ein gelbes Öl.

Ausbeute: 0,628 g (1,9180 mmol) entspricht 106 %

Um die Imine zu entfernen, wird der Rückstand in 20 ml Ethylacetat gelöst und mit 20 ml 2N Salzsäure versetzt. Zur wässrigen Phase werden 30 ml 2N Ammoniak zugesetzt und 3-mal mit je 20 ml Ethylacetat ausgeschüttelt. Die organischen Phasen werden getrennt voneinander zu einem gelben wachsartigen Rückstand eingengt.

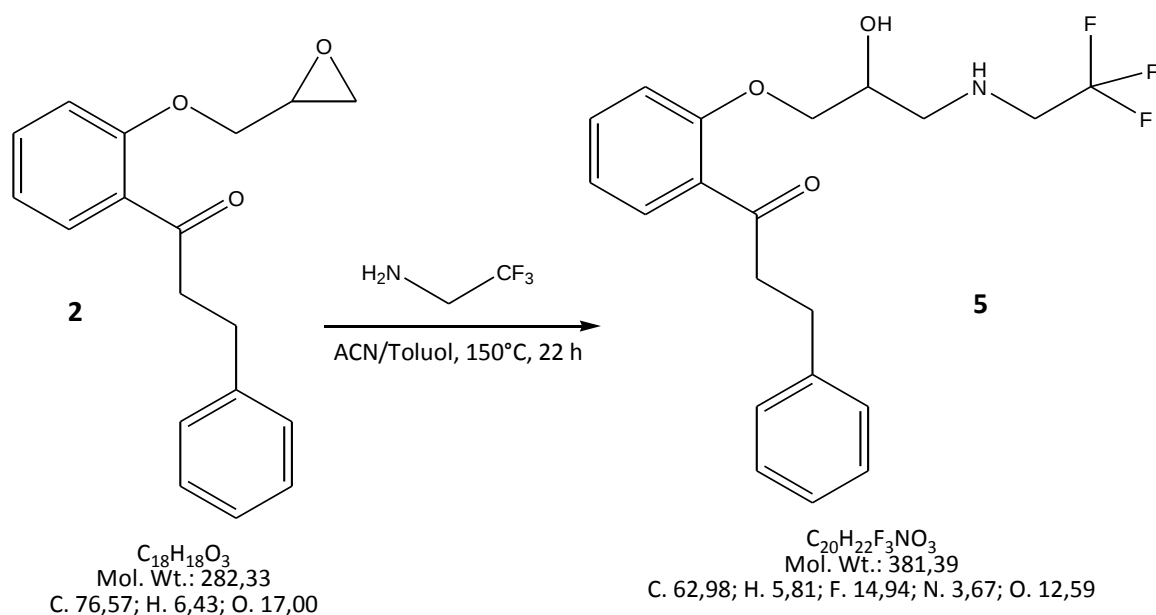
Ausbeute: 0,435 g (1,3286 mmol) entspricht 69 %

Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie über Kieselgel gereinigt (Laufmittel: Dichlormethan mit 2,5 % Triethylamin, dann Dichlormethan mit 2,5 % Triethylamin und 3 %

Methanol). Um die Kieselsäure zu entfernen, wird das gewünschte Produkt in Dichlormethan gelöst und mit 2N Ammoniak ausgeschüttelt. Die organische Phase wird zu einem bräunlichen, wachsartigen Rückstand eingedampft.

Ausbeute: 0,166 g (0,5070 mmol) entspricht 78 %

Synthese von 1-(2-(3-(2,2,2-Trifluorethylamino)-2-hydroxypropoxy)phenyl)-3-phenylpropan-1-on



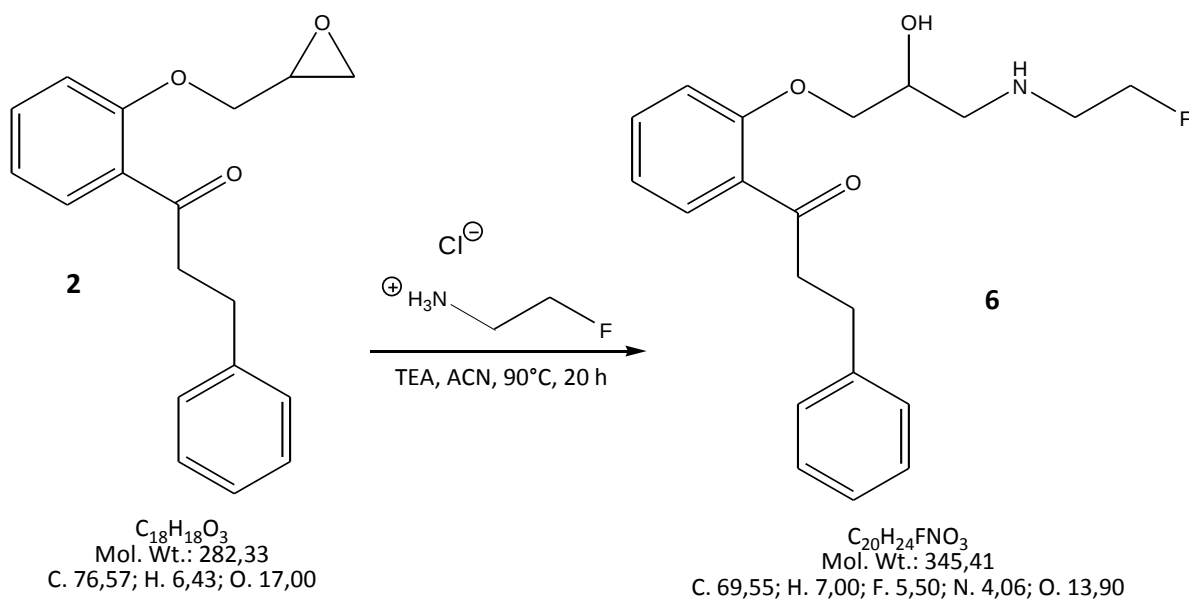
Reagenzien und Lösungsmittel:

Substanz	Masse [g]	Volumen [ml]	Dichte [g/ml]	MG [g/mol]	Stoffmenge [mmol]	Äqu.
Verbindung 2	0,502			282,33	1,7781	1
2,2,2-Trifluorethylamin	0,554		1,262	99,06	5,4916	3
Acetonitril		10				

Arbeitsvorschrift:

- 1) Verbindung **2** und 2,2,2-Trifluorethylamin werden mit 10 ml Acetonitril versetzt und bei Raumtemperatur 22 h gerührt.
Die Reaktion hat nicht stattgefunden.
- 2) Verbindung **2** und 2,2,2-Trifluorethylamin werden mit 10 ml Acetonitril versetzt und 20 h unter Rückfluss (90°C) erhitzt.
Die Reaktion hat nicht stattgefunden.
- 3) Verbindung **2** und 2,2,2-Trifluorethylamin werden mit 25 ml Toluol versetzt und im Autoklav 22 h auf 150°C erhitzt.
Das gewünschte Produkt ist nicht entstanden.

Synthese von 1-(2-(3-(2-Fluorethylamino)-2-hydroxypropoxy)phenyl)-3-phenylpropan-1-on



Reagenzien und Lösungsmittel:

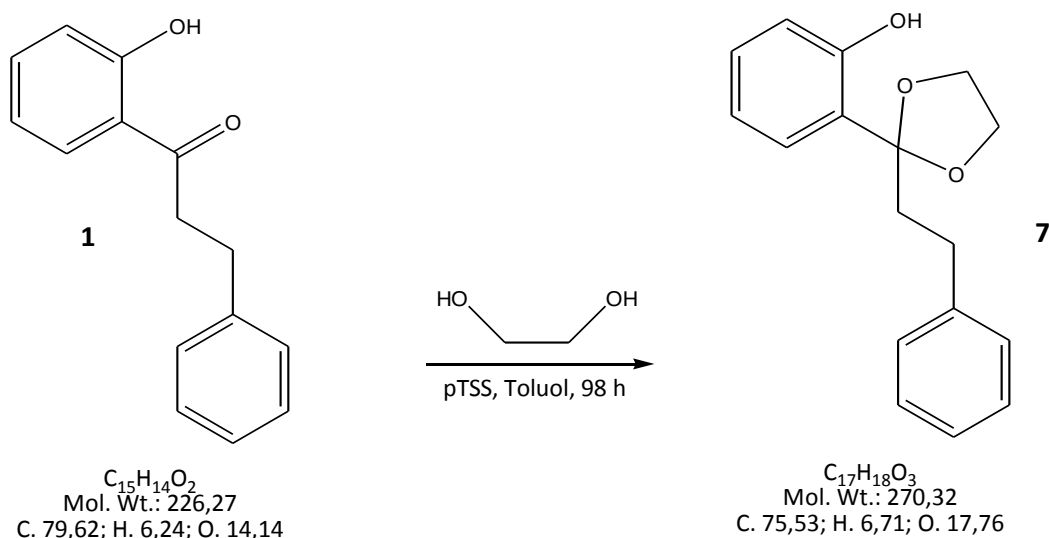
Substanz	Masse [g]	Volumen [ml]	Dichte [g/ml]	MG [g/mol]	Stoffmenge [mmol]	Äqu.
Verbindung 2	0,501			282,33	1,7745	1
2-Fluorethylamin Hydrochlorid	0,201			99,54	2,0193	1,1
Triethylamin	0,292		0,73	101,19	2,8857	1,6
Acetonitril		10				

Arbeitsvorschrift:

Verbindung **2**, 2-Fluorethylamin und Triethylamin werden in 10 ml Acetonitril gelöst und 20 h unter Rückfluss (90°C) erhitzt. Das Gemisch wird am Rotavapor eingedampft, der Rückstand in Ethylacetat gelöst und 3-mal mit 2N Natriumcarbonat-Lösung ausgeschüttelt. Die organische Phase wird zu einem gelben Öl eingengt.

Das gewünschte Produkt ist nicht entstanden.

Synthese von 2-(2-Phenethyl-1,3-dioxolan-2-yl)phenol



Reagenzien und Lösungsmittel:

Substanz	Masse [g]	Volumen [ml]	Dichte [g/ml]	MG [g/mol]	Stoffmenge [mmol]	Äqu.
2'-OH-3 Phenyl-Propiophenon	32,01			226,27	141,4682	1
Ethylenglykol		39	1,113	62,07	692,7662	4,9
p-Toluolsulfonsäure	0,63					
Toluol		250				

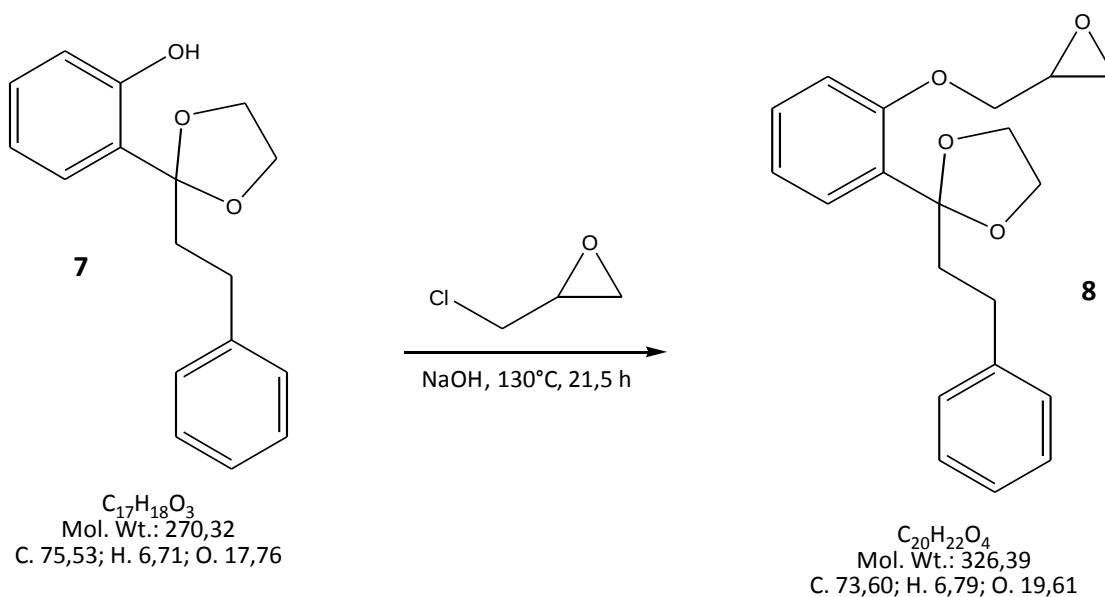
Arbeitsvorschrift:

2'-Hydroxy-3 Phenyl-Propiophenon wird in 250 ml Toluol gelöst, es werden Ethylenglykol und p-Toluolsulfonsäure hinzugefügt und am Wasserabscheider erhitzt. Nach 51 h werden nochmals 0,52 g p-Toluolsulfonsäure zugegeben. Nach 98 h wird die Reaktion abgebrochen und aufgearbeitet.

Es wird 2-mal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und 2-mal mit Wasser gewaschen, dann das organische Lösungsmittel am Rotavapor entfernt. Man erhält eine Mischung aus 2'-Hydroxy-3 Phenyl-Propiophenon und Verbindung **7**. Durch Kristallisation aus Methanol erhält man farblose Nadeln von Verbindung **7**.

Ausbeute: 14,362 g (53,1296 mmol) entspricht 38 %

Synthese von 2-((2-((Oxiran-2-yl)methoxy)phenyl)-2-phenethyl-1,3-dioxolan



Reagenzien und Lösungsmittel:

Substanz	Masse [g]	Volumen [ml]	Dichte [g/ml]	MG [g/mol]	Stoffmenge [mmol]	Äqu.
Verbindung 7	5,001			270,32	18,5003	1
Epichlorhydrin		43	1,18	92,52	548,3627	30
NaOH	0,903			40	22,5750	1,2

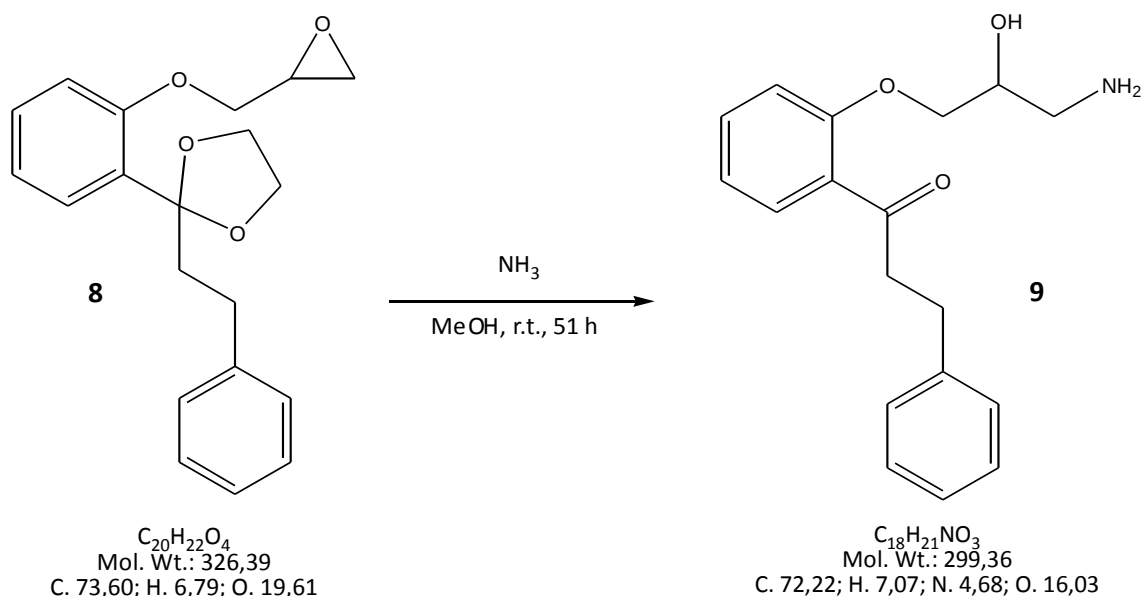
Arbeitsvorschrift:

Verbindung **7** wird mit Natriumhydroxid und Epichlorhydrin versetzt und 21,5 h unter Rückfluss (130°C) erhitzt. Es entsteht eine milchige Lösung.

Die Reaktionslösung wird am Rotavapor eingedunstet. Der Rückstand wird in 80 ml t-Butylmethylether gelöst und 3-mal mit je 60 ml Wasser ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und zu einem gelben Öl **8** eingedunstet.

Ausbeute: 5,932 g (18,1746 mmol) entspricht 98 %

Synthese von 1-(2-(3-Amino-2-hydroxypropoxy)phenyl)-3-phenylpropan-1-on



Reagenzien und Lösungsmittel:

Substanz	Masse [g]	Volumen [ml]	Dichte [g/ml]	MG [g/mol]	Stoffmenge [mmol]	Äqu.
Verbindung 8	0,990			326,39	3,0332	1
2.0M NH_3 in MeOH		40		17,03	80	26,4

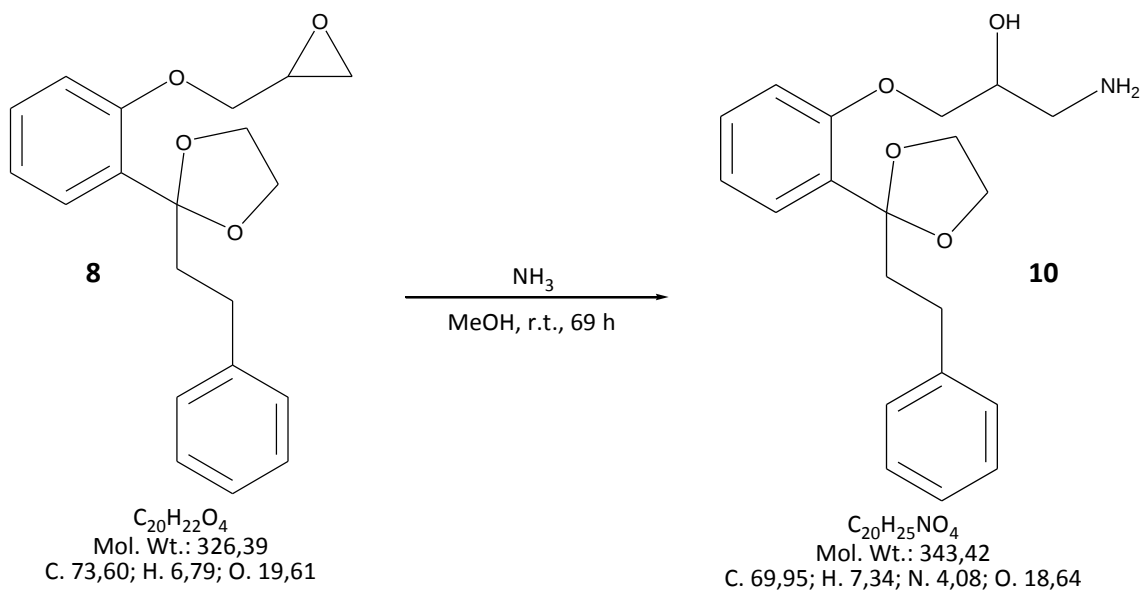
Arbeitsvorschrift:

Verbindung **8** wird mit 40 ml 2.0 M Ammoniak in Methanol versetzt und gut verschlossen 51 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Fortschritt der Reaktion wird mittels DC überwacht (Laufmittel: 84 % Dichlormethan, 12 % Ethylacetat, 2 % Methanol und 2 % Triethylamin). Nach 51 h wird das Lösungsmittel abrotiert.

Der Rückstand wird in einer Mischung aus 150 ml Diethylether und 75 ml Ethylacetat gelöst und mit 75 ml 2N wässriger Salzsäure extrahiert. Die wässrige Phase wird mit 6N Natriumhydroxid-Lösung auf einen pH von 11 gebracht. Die alkalische Lösung wird 4-mal mit 60 ml Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird mit 20 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingengt.

Da durch 2N Salzsäure die zuvor eingeführte Schutzgruppe geöffnet wird, muss die Reaktion wiederholt und anders aufgearbeitet werden.

Synthese von 1-(2-(2-Phenethyl-1,3-dioxolan-2-yl)phenoxy)-3-aminopropan-2-ol



Reagenzien und Lösungsmittel:

Substanz	Masse [g]	Volumen [ml]	Dichte [g/ml]	MG [g/mol]	Stoffmenge [mmol]	Äqu.
Verbindung 8	1,053			326,39	3,2262	1
2.0M NH_3 in MeOH		40		17,03	80	25

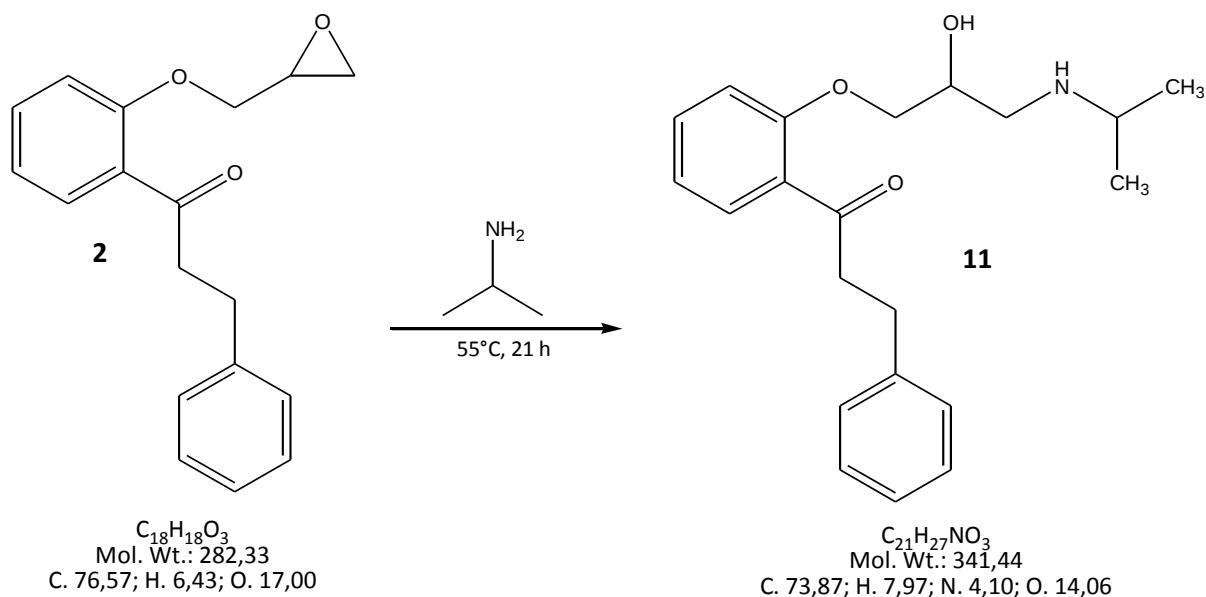
Arbeitsvorschrift:

Verbindung **8** wird mit 40 ml 2.0 M Ammoniak in Methanol versetzt und gut verschlossen bei Raumtemperatur gerührt. Der Fortschritt der Reaktion wird mittels DC überwacht (Laufmittel: 84 % Dichlormethan, 12 % Ethylacetat, 2 % Methanol, 2 % Triethylamin). Die Lösung wird nach 69 h zu einem gelben Öl eingengt.

Zur Aufarbeitung wird das Öl in 50 ml Dichlormethan gelöst und 3-mal mit 50 ml 2N Natriumcarbonat-Lösung ausgeschüttelt. Die organische Phase wird zu einem gelben Öl **10** eingengt.

Ausbeute: 1,192 g (3,4710 mmol) entspricht 108 %

Synthese von 1-(2-(2-Hydroxy-3-(isopropylamino)propoxy)phenyl)-3-phenylpropan-1-on



Reagenzien und Lösungsmittel:

Substanz	Masse [g]	Volumen [ml]	Dichte [g/ml]	MG [g/mol]	Stoffmenge [mmol]	Äqu.
Verbindung 2	0,514			282,33	1,8206	
Isopropylamin		10	0,694	59,11	117,4082	

Arbeitsvorschrift:

Verbindung **2** wird in 10 ml Isopropylamin 21 h unter Rückfluss (55°C) erhitzt. Nach dem Einengen erhält man ein gelbes Öl.

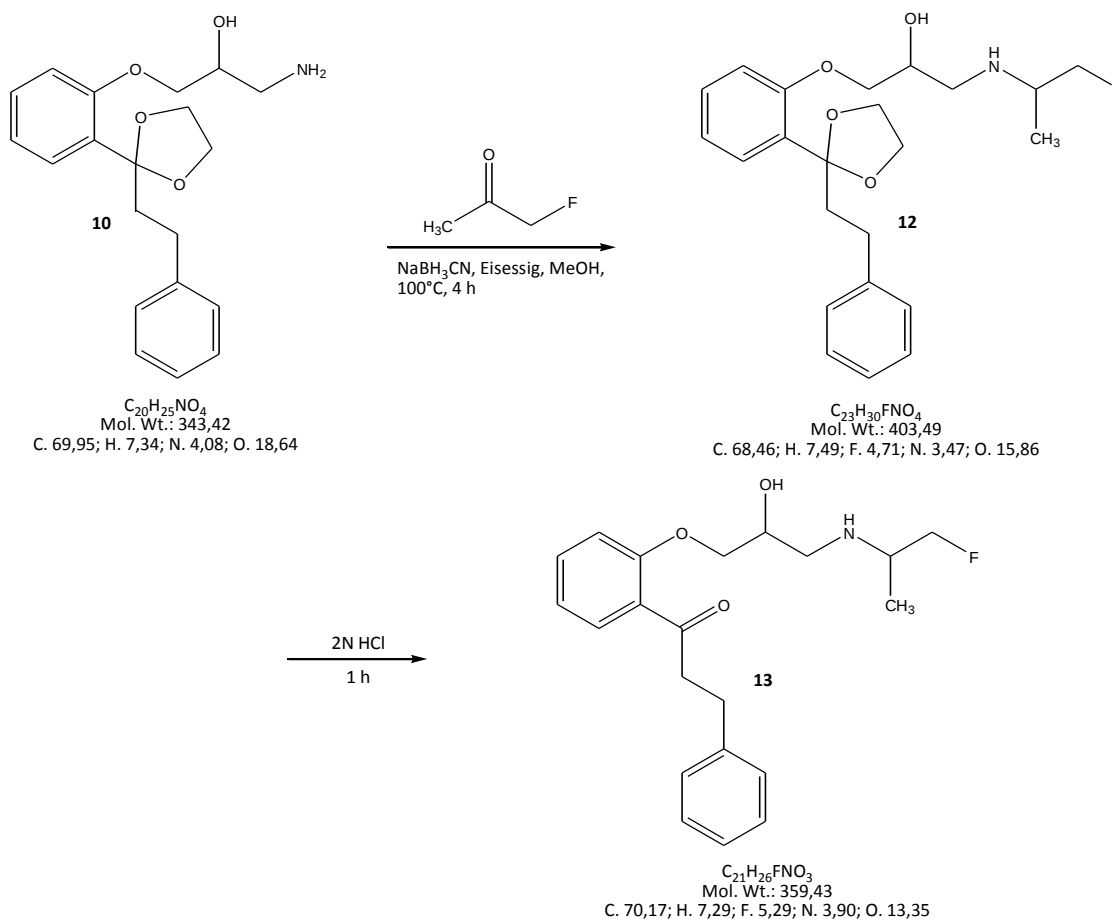
Ausbeute: 0,598 g (1,7514 mmol) entspricht 96 %

Der Rückstand wird in 20 ml Ethylacetat gelöst und mit 20 ml 2N Salzsäure versetzt. Es bildet sich ein Niederschlag in der organischen Phase (A). Die wässrige Phase wird mit 30 ml 2N Ammoniak versetzt und 3-mal mit je 20 ml Ethylacetat extrahiert, die organischen Phasen werden gesammelt zu B. Die organischen Phasen A und B werden getrennt voneinander über Natriumsulfat getrocknet und eingedunstet. Der Niederschlag wird in 40 ml Dichlormethan (C) gelöst und mit 20 ml 2N Ammoniak ausgeschüttelt. Die organische Phase wird wieder über Natriumsulfat getrocknet und eingedunstet.

B und C enthalten das gewünschte Produkt **11**.

Ausbeute: 0,353 g (1,0339 mmol) entspricht 57 %

Synthese von 1-(2-(3-(1-Fluorpropan-2-ylamino)-2-hydroxypropoxy)phenyl)-3-phenylpropan-1-on



Reagenzien und Lösungsmittel:

Substanz	Masse [g]	Volumen [ml]	Dichte [g/ml]	MG [g/mol]	Stoffmenge [mmol]	Äqu.
Verbindung 10	0,501			343,42	1,4589	1
Fluoraceton	0,357			76,07	4,6930	3
NaBH_3CN	0,368			62,84	5,8561	4
Eisessig		0,2				
MeOH		10				

Arbeitsvorschrift:

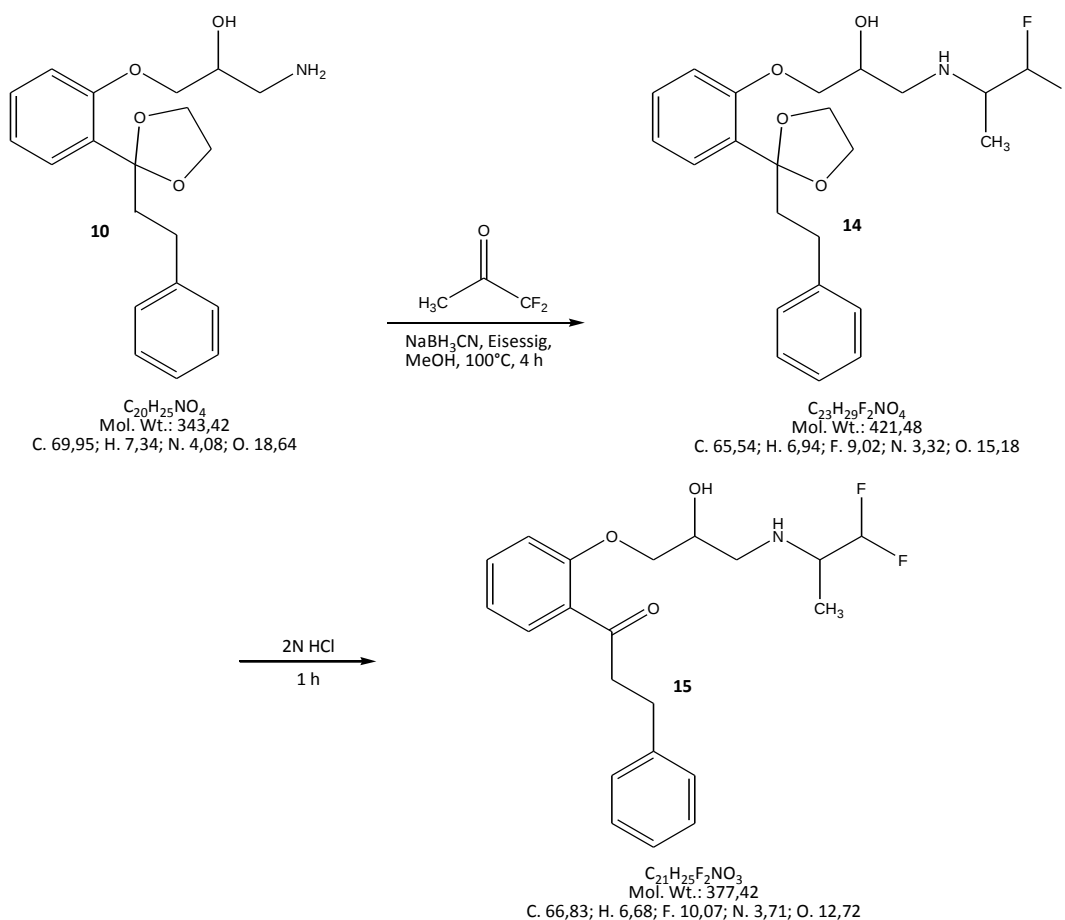
- 1) Verbindung **10** und Natriumcyanoborhydrid werden in 10 ml Methanol gelöst, dann werden Fluoraceton und 200 µl Eisessig zur Reaktionsmischung hinzugefügt. Das Gemisch wird 4 h unter Rückfluss (100°C) und Argon erhitzt. Es werden 40 ml Dichlormethan zur Reaktionsmischung hinzugegeben und 2-mal mit je 10 ml 2N Natriumcarbonat-Lösung extrahiert. Die organische Phase wird zu einem gelben Öl **12** eingengt.

Ausbeute: 0,596 g (1,4771 mmol) entspricht 101 %

- 2) Der Rückstand von **12** wird in 50 ml Ethylacetat gelöst, mit 30 ml 2N Salzsäure versetzt, 1 h verschlossen gerührt, dann werden die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird 2-mal mit je 25 ml Ethylacetat extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen werden mit 75 ml 2N Natriumcarbonat-Lösung ausgeschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet und zu einem gelben Öl **13** eingeeengt.

Ausbeute: 0,451 g (1,2548 mmol) entspricht 86 %

Synthese von 1-(2-(3-(1,1-Difluorpropan-2-ylamino)-2-hydroxypropoxy)phenyl)-3-phenylpropan-1-on



Reagenzien und Lösungsmittel:

Substanz	Masse [g]	Volumen [ml]	Dichte [g/ml]	MG [g/mol]	Stoffmenge [mmol]	Äqu.
Verbindung 10	0,251			343,42	0,7309	1
1,1-Difluoraceton	0,220			94,06	2,3389	3
NaBH_3CN	0,183			62,84	2,9122	4
Eisessig		0,1				
MeOH		5				

Arbeitsvorschrift:

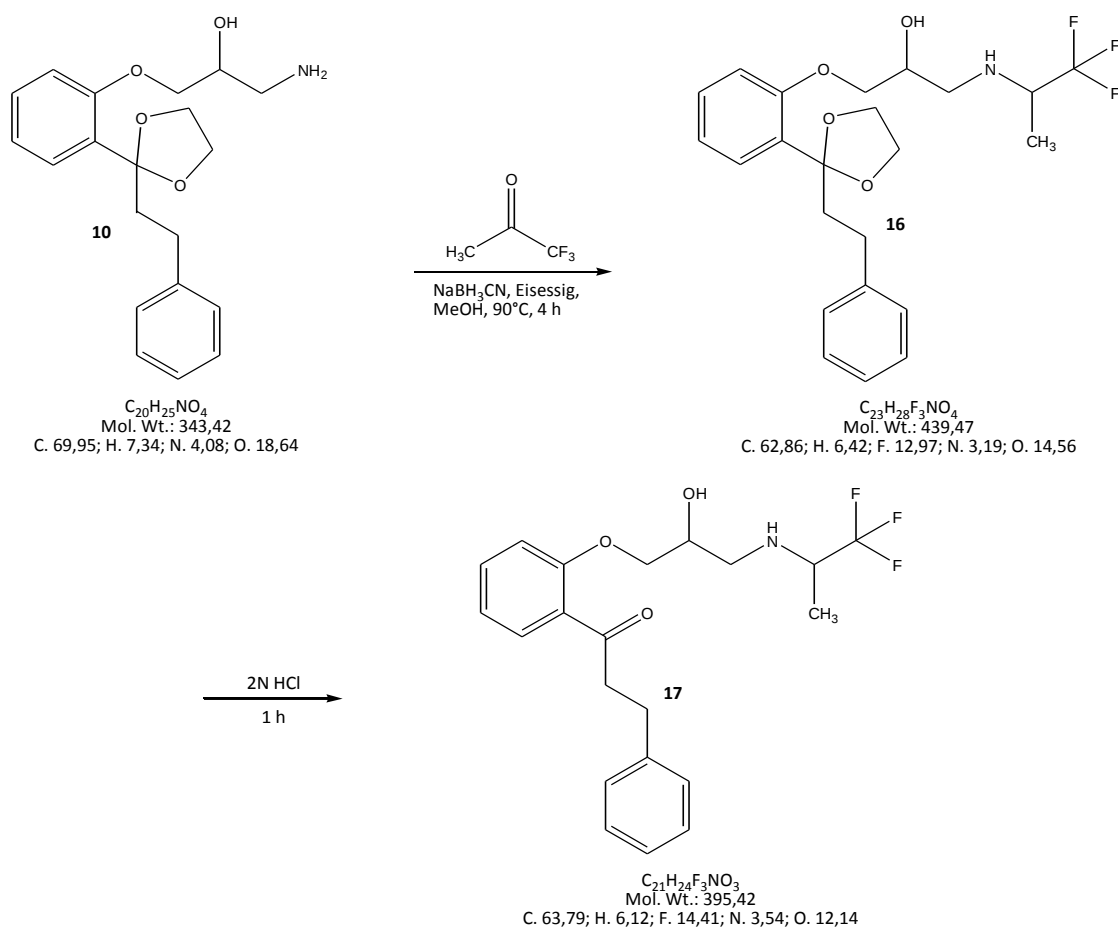
- 1) Verbindung **10** und Natriumcyanoborhydrid werden in 5 ml Methanol gelöst, dann werden 1,1-Difluoraceton und 100 μl Eisessig zur Reaktionsmischung hinzugefügt. Es wird 4 h unter Rückfluss (100°C) und Argon erhitzt. Dann werden 20 ml Dichlormethan zur Reaktionsmischung hinzugegeben und 2-mal mit je 5 ml 2N Natriumcarbonat-Lösung extrahiert. Die organische Phase wird zu einem gelben Öl **14** eingengt.

Ausbeute: 0,315 g (0,7474 mmol) entspricht 102 %

- 2) Der Rückstand von **14** wird in 25 ml Ethylacetat gelöst, mit 15 ml 2N Salzsäure versetzt, 1 h verschlossen gerührt, dann werden die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird 2-mal mit je 15 ml Ethylacetat extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen werden mit 55 ml 2N Natriumcarbonat-Lösung ausgeschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet und zu einem gelben Öl **15** eingeeengt.

Ausbeute: 0,232 g (0,6147 mmol) entspricht 84 %

Synthese von 1-(2-(3-(1,1,1-Trifluorpropan-2-ylamino)-2-hydroxypropoxy)phenyl)-3-phenylpropan-1-on



Reagenzien und Lösungsmittel:

Substanz	Masse [g]	Volumen [ml]	Dichte [g/ml]	MG [g/mol]	Stoffmenge [mmol]	Äqu.
Verbindung 10	0,180			343,42	0,5241	1
1,1,1-Trifluoraceton	0,176			112,05	1,5707	3
$NaBH_3CN$	0,134			62,84	2,1324	4
Eisessig		0,1				
MeOH		5				

Arbeitsvorschrift:

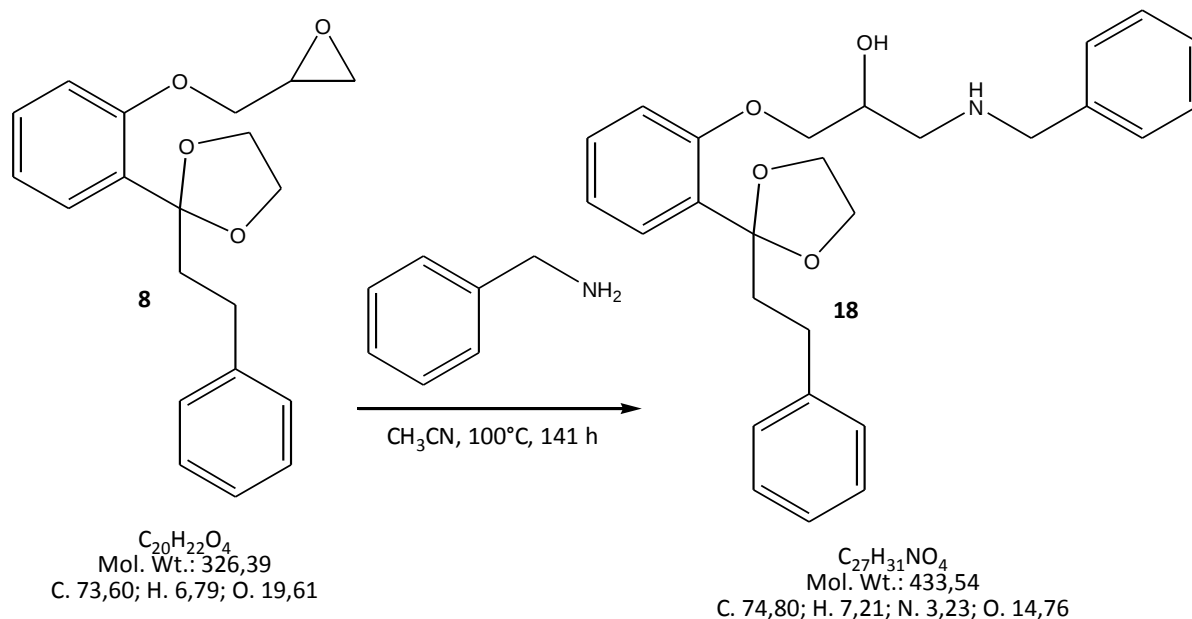
- 1) Verbindung **10** und Natriumcyanoborhydrid werden in Methanol gelöst und mit 1,1,1-Trifluoraceton, sowie Eisessig versetzt. Die Reaktion wird 4 h im Autoklaven bei 90°C Badtemperatur erhitzt. Nach dem Abkühlen werden 20 ml Dichlormethan hinzugegeben und es wird 2-mal mit je 10 ml 2N Natriumcarbonat-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und zu einem gelben Öl **16** eingengt.

Ausbeute: 0,213 g (0,4847 mmol) entspricht 92 %

- 2) 0,155 g (0,3527 mmol) **16** werden in 20 ml Ethylacetat gelöst und mit 15 ml 2N Salzsäure 1 h gerührt. Die wässrige Phase wird 2-mal mit je 15 ml Ethylacetat extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen werden 2-mal mit je 40 ml 2N Natriumcarbonat-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Einengen erhält man ein gelbes Öl **17**.

Ausbeute: 0,133 g (0,3364 mmol) entspricht 95 %

Synthese von 1-(2-(2-Phenethyl-1,3-dioxolan-2-yl)phenoxy)-3-(benzylamino)propan-2-ol



Reagenzien und Lösungsmittel:

Substanz	Masse [g]	Volumen [ml]	Dichte [g/ml]	MG [g/mol]	Stoffmenge [mmol]	Äqu.
Verbindung 8	0,428			326,39	1,3113	1
Benzylamin	0,159			107,15	1,4839	1,1
Acetonitril		20				

Arbeitsvorschrift:

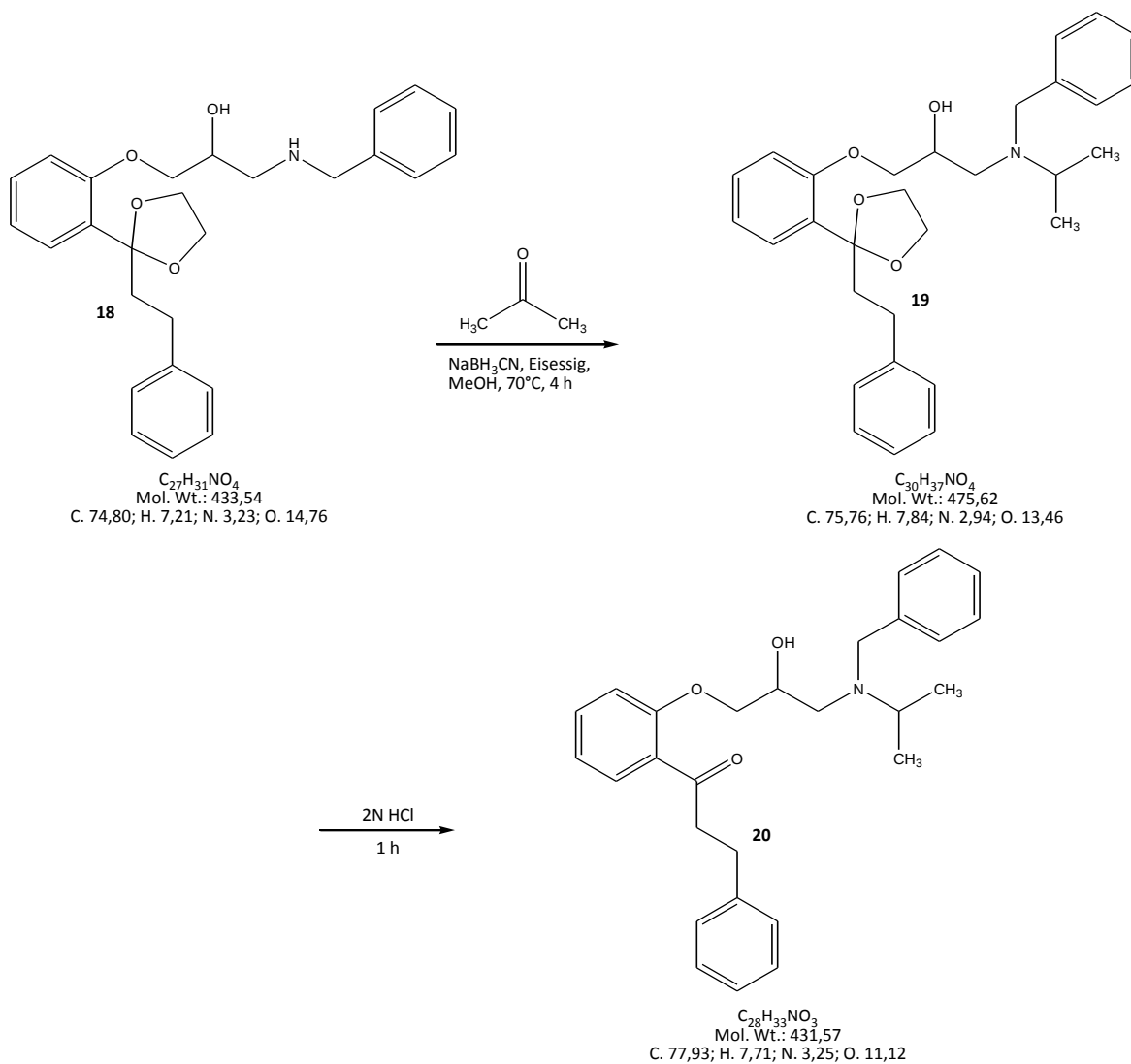
Verbindung **8** wird in Acetonitril gelöst und mit Benzylamin 141 h unter Rückfluss (100°C) erhitzt. Der Fortschritt der Reaktion wird mittels Dünnschichtchromatographie kontrolliert.

Laufmittel: 84 % CH_2Cl_2 , 12 % EtOAc, 2 % MeOH, 2 % TEA

Ist die Reaktion abgeschlossen, wird das Lösungsmittel am Rotavapor entfernt, das gelbe Öl in 40 ml Dichlormethan gelöst, 2-mal mit je 30 ml 2N Natriumcarbonat-Lösung ausgeschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet und zu einem gelben Öl **18** eingeeengt.

Ausbeute: 2,782 g (6,4169 mmol) entspricht 104 %

Synthese von 1-(2-(3-(N-Benzyl-N-isopropylamino)-2-hydroxypropoxy)phenyl)-3-phenylpropan-1-on



Reagenzien und Lösungsmittel:

Substanz	Masse [g]	Volumen [ml]	Dichte [g/ml]	MG [g/mol]	Stoffmenge [mmol]	Äqu.
Verbindung 18	0,251			433,54	0,5790	1
Aceton	0,113			58,08	1,9456	3
NaBH ₃ CN	0,147			62,84	2,3393	4
Eisessig		0,1				
MeOH		5				

Arbeitsvorschrift:

- 1) Verbindung **18** und Natriumcyanoborhydrid werden in Methanol gelöst und mit Aceton, sowie Eisessig versetzt. Die Reaktion wird 4 h unter Rückfluss (70°C) und Argon erhitzt. Nach dem Abkühlen werden 20 ml Dichlormethan hinzugegeben und es wird 2-mal mit je 10 ml 2N Natriumcarbonat-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und zu einem gelben Öl **19** eingengt.

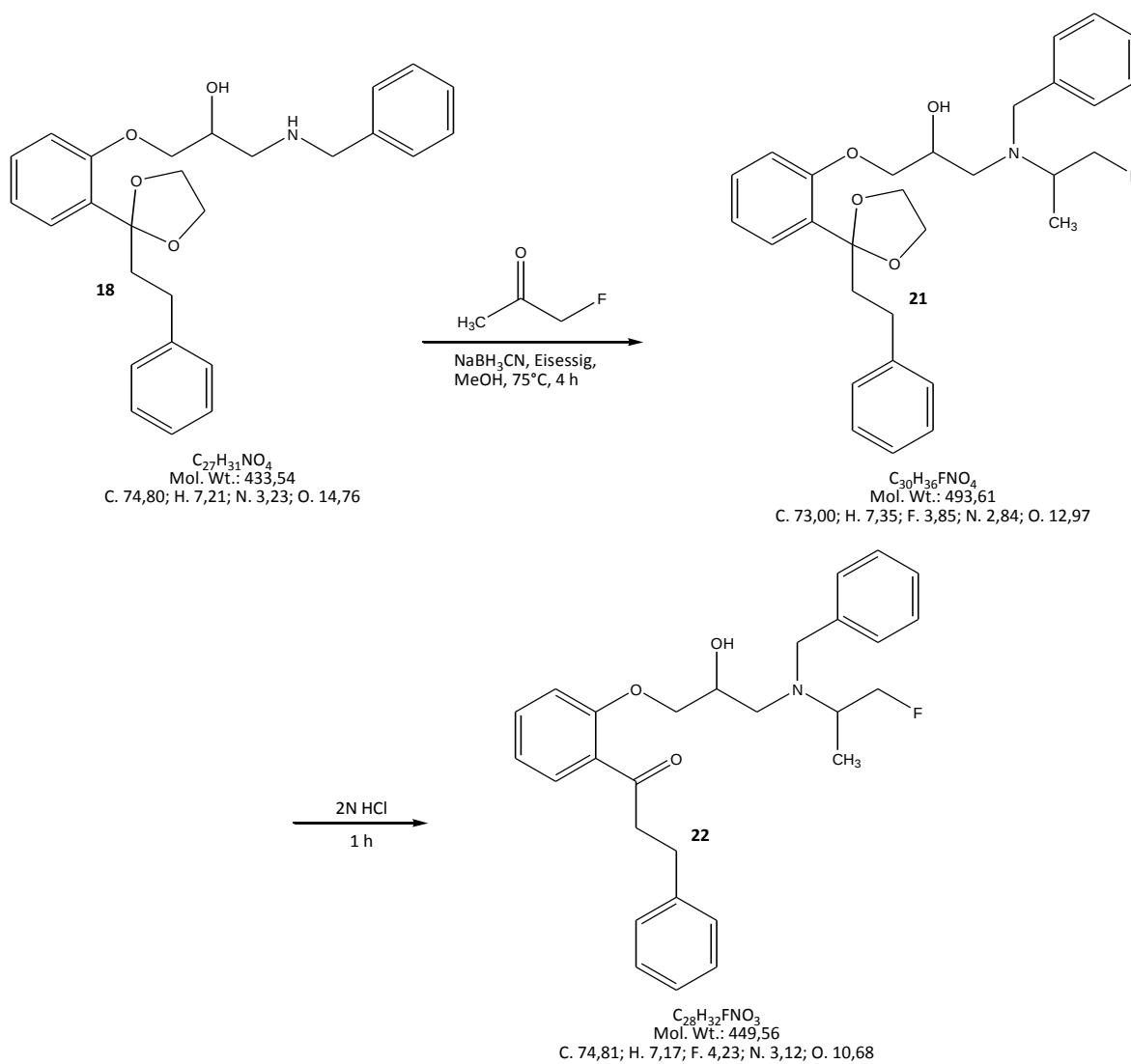
Ausbeute: 0,262 g (0,5509 mmol) entspricht 95 %

- 2) 0,205 g (0,4310 mmol) **19** werden in 20 ml Ethylacetat gelöst und mit 15 ml 2N Salzsäure 1 h verschlossen gerührt. Die wässrige Phase wird 2-mal mit je 15 ml Ethylacetat extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen werden 2-mal mit je 40 ml 2N Natriumcarbonat-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Einengen erhält man ein gelbes Öl **20**.

Ausbeute: 0,175 g (0,4055 mmol) entspricht 94 %

Das gewünschte Produkt ist nicht entstanden.

Synthese von 1-(2-(3-(N-Benzyl-N-(1-fluorpropan-2-yl)amino)-2-hydroxypropoxy)phenyl)-3-phenylpropan-1-on



Reagenzien und Lösungsmittel:

Substanz	Masse [g]	Volumen [ml]	Dichte [g/ml]	MG [g/mol]	Stoffmenge [mmol]	Äqu.
Verbindung 18	0,504			433,54	1,1625	1
Fluoraceton	0,274			76,07	3,6019	3
NaBH_3CN	0,294			62,84	4,6785	4
Eisessig		0,2				
MeOH		10				

Arbeitsvorschrift:

- 1) Verbindung **18** und Natriumcyanoborhydrid werden in Methanol gelöst und mit Fluoraceton, sowie Eisessig versetzt. Die Reaktion wird 4 h unter Rückfluss (75°C) und Argon erhitzt. Nach dem Abkühlen werden 40 ml Dichlormethan hinzugegeben und es wird 2-mal mit je 15 ml 2N Natriumcarbonat-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und zu einem gelben Öl **21** eingeeengt.

Ausbeute: 0,548 g (1,1102 mmol) entspricht 96 %

- 2) Verbindung **21** wird in 40 ml Ethylacetat gelöst und mit 30 ml 2N Salzsäure 1 h gerührt. Die wässrige Phase wird 2-mal mit je 20 ml Ethylacetat extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen werden 2-mal mit je 30 ml 2N Natriumcarbonat-Lösung ausgeschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet und zu einem gelben Öl **22** eingeeengt.

Ausbeute: 0,376 g (0,8364 mmol) entspricht 97 %

- 3) Reinigung mittels Säulenchromatographie:

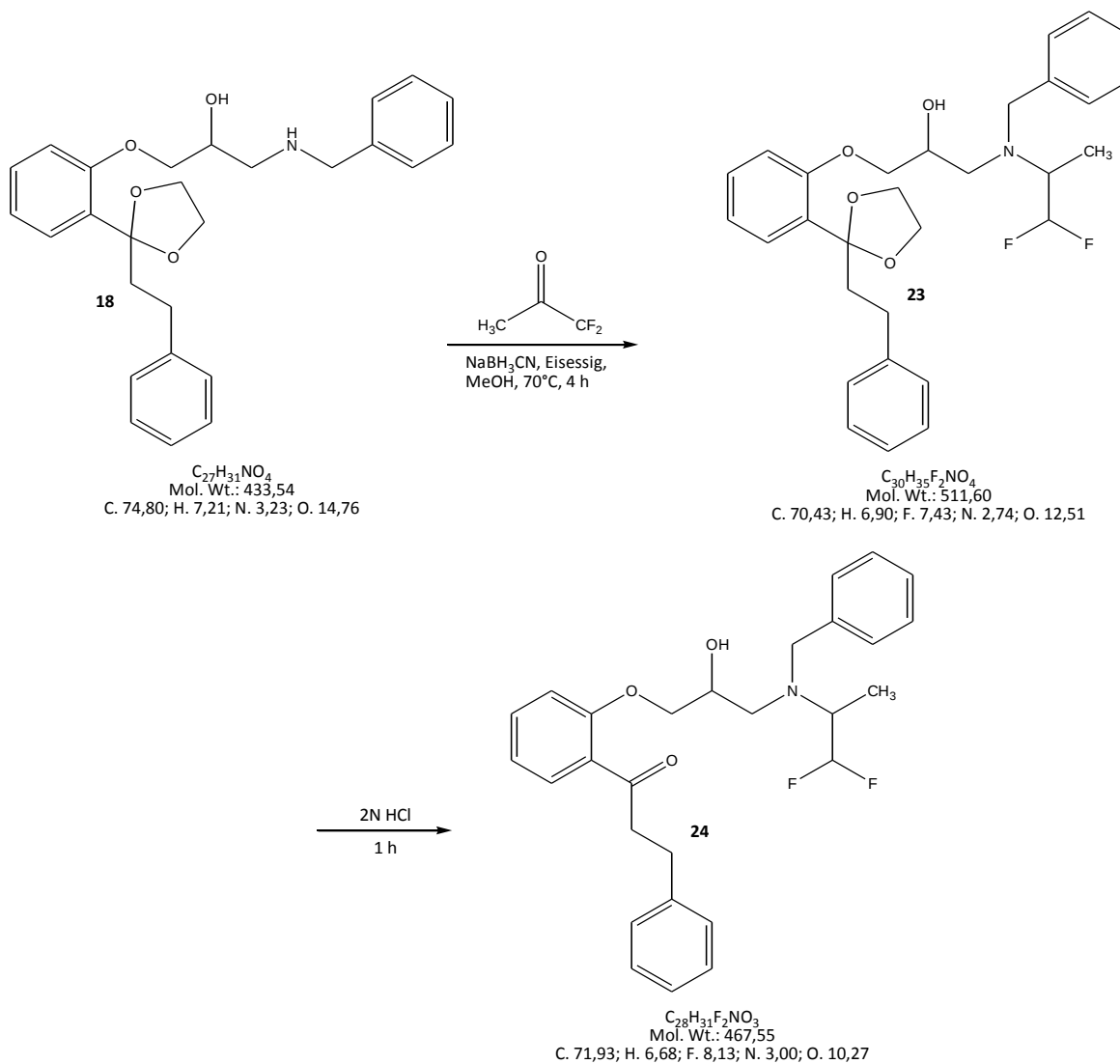
0,429 g **22** werden in Dichlormethan gelöst und auf Kieselgel (30 g) aufgebracht.

Fließmittel:

- I. DCM mit 1 % NH_3 conc.
- II. DCM : MeOH = 50 : 1 mit 1 % NH_3 conc.
- III. DCM : MeOH = 40 : 1 mit 1 % NH_3 conc.

Man erhält 2 Fraktionen, die 1. Fraktion enthält das gewünschte Produkt **22** (0,100 g), die 2. Fraktion enthält Edukt **18** (0,205 g).

Synthese von 1-(2-(3-(N-Benzyl-N-(1,1-difluorpropan-2-yl)amino)-2-hydroxypropoxy)phenyl)-3-phenylpropan-1-on



Reagenzien und Lösungsmittel:

Substanz	Masse [g]	Volumen [ml]	Dichte [g/ml]	MG [g/mol]	Stoffmenge [mmol]	Äqu.
Verbindung 18	0,251			433,54	0,5790	1
1,1-Difluoraceton	0,360			94,06	3,8273	6
NaBH_3CN	0,145			62,84	2,3074	4
Eisessig		0,1				
MeOH		5				

Arbeitsvorschrift:

- 1) Verbindung **18** und Natriumcyanoborhydrid werden in Methanol gelöst und mit 1,1-Difluoraceton, sowie Eisessig versetzt. Die Reaktion wird 4 h unter Rückfluss (70°C) und Argon erhitzt. Nach dem Abkühlen werden 20 ml Dichlormethan hinzugegeben und es wird 2-mal mit je 10 ml 2N Natriumcarbonat-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und zu einem gelben Öl **23** eingeeengt.

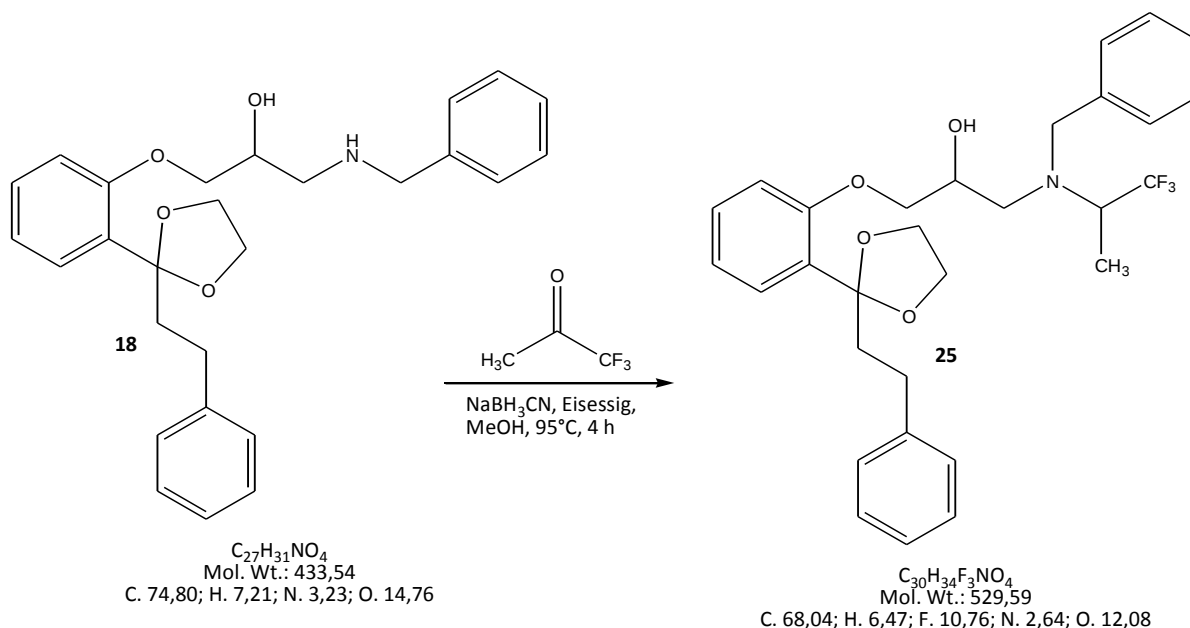
Ausbeute: 0,269 g (0,5258 mmol) entspricht 91 %

Es wurden max. 50 % umgesetzt.

- 2) 0,208g (0,4066 mmol) **23** werden in 20 ml Ethylacetat gelöst und mit 15 ml 2N Salzsäure 1 h verschlossen gerührt. Die wässrige Phase wird 2-mal mit je 15 ml Ethylacetat extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen werden 2-mal mit je 40 ml 2N Natriumcarbonat-Lösung ausgeschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet und zu einem gelben Öl **24** eingeeengt.

Ausbeute: 0,179 g (0,3828 mmol) entspricht 94 %

Synthese von 1-(2-(2-Phenethyl-1,3-dioxolan-2-yl)phenoxy)-3-(N-benzyl-N-(1,1,1-trifluorpropan-2-yl)amino)propan-2-ol



Reagenzien und Lösungsmittel:

Substanz	Masse [g]	Volumen [ml]	Dichte [g/ml]	MG [g/mol]	Stoffmenge [mmol]	Äqu.
Verbindung 18	0,249			433,54	0,5743	1
1,1,1-Trifluoraceton	0,222			112,05	1,9813	3
NaBH ₃ CN	0,147			62,84	2,3393	4
Eisessig		0,1				
MeOH		5				

Arbeitsvorschrift:

Verbindung **18** und Natriumcyanoborhydrid werden in Methanol gelöst und mit Eisessig versetzt. Da 1,1,1-Trifluoraceton extrem flüchtig ist, wird es als letzte Komponente hinzugefügt. Die Reaktion wird 4 h im Autoklaven bei 95°C Badtemperatur erhitzt. Nach dem Abkühlen werden 20 ml Dichlormethan hinzugegeben und es wird 2-mal mit je 10 ml 2N Natriumcarbonat-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und zu einem gelben Öl **25** eingengt.

Ausbeute: 0,248 g (0,4683 mmol) entspricht 82 %

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese der Hydrochloride

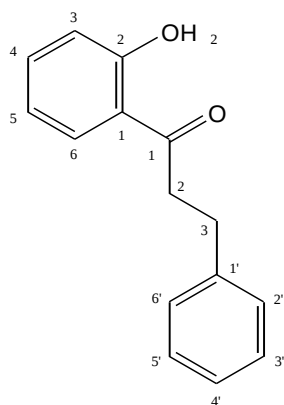
Die Bildung aller Hydrochloride erfolgt nach folgendem Schema.

Nach Abspaltung der Schutzgruppe wird der Rückstand in wenig Diethylether gelöst, zur Löslichkeitsverbesserung kann etwas Ethylacetat zugegeben und erwärmt werden. Dann wird ein leichter Überschuss an 1.0 M Salzsäure in Diethylether hinzugefügt, es bilden sich sofort die Hydrochloride. Zur vollständigen Umsetzung wird noch 15 min gerührt. Die Hydrochloride werden abgenutscht und über Nacht im Exsiccator getrocknet.

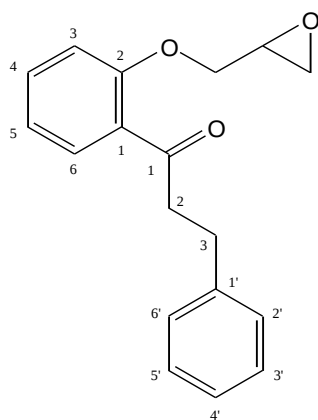
Die Reagenzien Diethylether und Ethylacetat sollten wasserfrei sein, da sonst keine ausreichend großen Kristalle entstehen und sich diese schlecht abnutschen lassen. Daher sollten die Lösungsmittel über Calciumchlorid getrocknet werden und unmittelbar vor Gebrauch filtriert werden.

	Einwaage	Hydrochlorid-Auswaage	Ausbeute
Verbindung 11	0,072 g (0,2109 mmol)	0,052 g (0,1376 mmol)	65,24 %
Verbindung 11	0,195 g (0,5711 mmol)	0,181 g (0,4790 mmol)	83,87 %
Verbindung 13	0,141 g (0,3923 mmol)	0,084 g (0,2122 mmol)	54,09 %
Verbindung 13	0,451 g (1,2548 mmol)	0,264 g (0,6669 mmol)	53,15 %
Verbindung 15	0,212 g (0,5617 mmol)	0,123 g (0,2972 mmol)	52,91 %
Verbindung 15	0,488 g (1,2930 mmol)	0,254 g (0,6137 mmol)	47,46 %
Verbindung 15	0,042 g (0,1113 mmol)	0,008 g (0,0193 mmol)	17,34 %
Verbindung 17	0,112 g (0,2832 mmol)	0,109 g (0,2524 mmol)	89,12 %
Verbindung 22	0,100 g (0,2224 mmol)	0,094 g (0,1934 mmol)	86,96 %

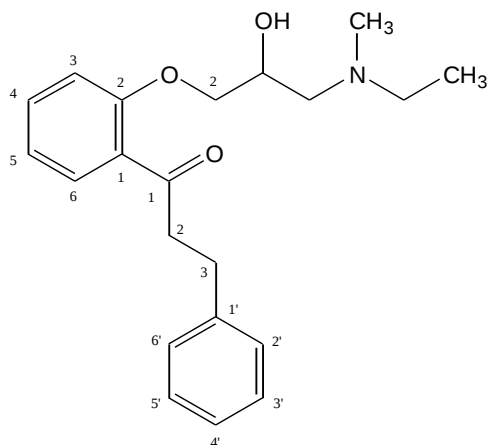
Auswertung der NMR-Spektren



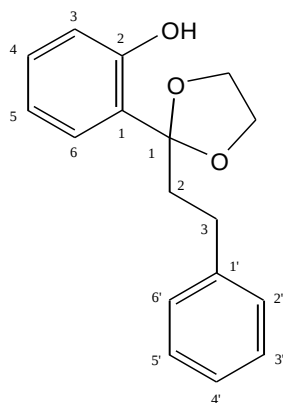
LV000		^1H	^{13}C
1	C	--	205,35
Ph 2	C	--	162,42
Ph 1'	C	--	140,68
Ph 4	CH	7,46	136,32
Ph 6	CH	7,74	129,79
Ph 3', Ph 5'	CH	7,31	128,57
Ph 2', Ph 6'	CH	7,25	128,37
Ph 4'	CH	7,22	126,29
Ph 1	C	--	119,23
Ph 5	CH	6,88	118,89
Ph 3	CH	6,99	118,54
2	CH ₂	3,33	40,01
3	CH ₂	3,07	29,97



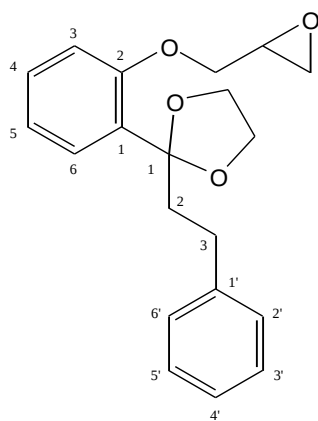
LV001		¹ H	¹³ C
1	C	--	201,71
Ph 2	C	--	157,14
Ph 1'	C	--	141,50
Ph 4	CH	7,43	133,24
Ph 6	CH	7,66	130,34
Ph 1	C	--	128,82
Ph 3', Ph 5'	CH	7,27	128,37
Ph 2', Ph 6'	CH	7,24	128,34
Ph 4'	CH	7,18	125,86
Ph 5	CH	7,02	121,33
Ph 3	CH	6,93	112,60
OCH ₂	CH ₂	4,31/4,01	69,43
Oxiran CH	CH	3,32	49,80
Oxiran CH ₂	CH ₂	2,87/2,71	44,56
2	CH ₂	3,35	45,20
3	CH ₂	3,04	30,28



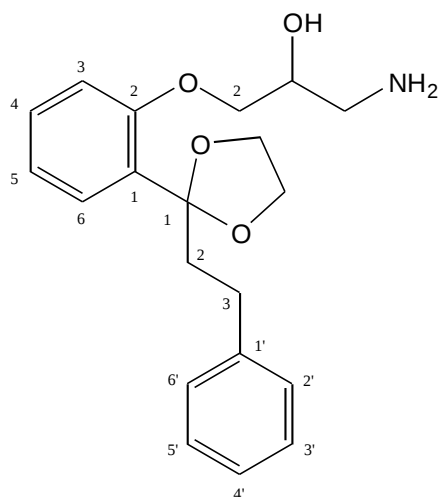
LV002b		¹ H	¹³ C
1	C	--	201,44
Ph 2	C	--	157,76
Ph 1'	C	--	141,60
Ph 4	CH	7,71	133,41
Ph 6	CH	7,46	130,35
Ph 1	C	--	128,35
Ph 2', Ph 6'	CH	7,26	128,35
Ph 3', Ph 5'	CH	7,29	128,35
Ph 4'	CH	7,19	125,84
Ph 5	CH	7,02	120,94
Ph 3	CH	6,98	112,60
OCH ₂	CH ₂	4,11/4,05	71,01
CHOH	CH	4,03	65,60
NCH ₂	CH ₂	2,52/2,43	49,78
NEt	CH ₂	2,50/2,37	51,67
2	CH ₂	3,38	45,48
NCH ₃	CH ₃	2,20	41,37
3	CH ₂	3,05	30,26
CH ₃	CH ₃	1,04	12,25



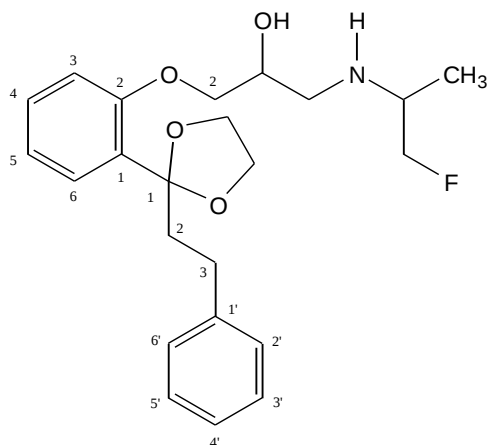
LV007a		^1H	^{13}C
Ph 2	C	--	154,73
Ph 1'	C	--	141,48
Ph 4	CH	7,22	130,01
Ph 3', Ph 5'	CH	7,25	128,57
Ph 2', Ph 6'	CH	7,16	130,28
Ph 6	CH	7,31	126,93
Ph 4'	CH	7,16	125,78
Ph 1	C	--	125,28
Ph 5	CH	6,89	119,93
Ph 3	CH	6,89	117,08
OCH ₂ -CH ₂ O	C	4,14/3,94	64,60
1	C	--	111,27
2	CH ₂	2,26	41,11
3	CH ₂	2,75	29,37



LV008		^1H	^{13}C
Ph 2	C	--	156,08
Ph 1'	C	--	142,34
Ph 1	C	--	130,12
Ph 4	CH	7,28	129,43
Ph 2', Ph 6'	CH	7,18	128,32
Ph 3', Ph 5'	CH	7,25	128,14
Ph 6	CH	7,53	127,49
Ph 4'	CH	7,14	125,45
Ph 5	CH	6,97	120,74
Ph 3	CH	6,93	113,66
1	C	--	109,91
OCH ₂	CH ₂	4,27/4,10	68,91
OCH ₂ -CH ₂ O	C	4,07/3,89	64,77
Oxiran CH	CH	3,39	50,23
Oxiran CH ₂	CH ₂	2,88	44,67
2	CH ₂	2,49	39,48
3	CH ₂	2,66	30,10



LV011		^1H	^{13}C
Ph 2	C	--	156,62
Ph 1'	C	--	142,09
Ph 1	C	--	130,02
Ph 4	CH	7,28	129,64
Ph 2', Ph 6'	CH	7,15	128,30
Ph 3', Ph 5'	CH	7,23	128,25
Ph 6	CH	7,48	127,09
Ph 4'	CH	7,14	125,60
Ph 5	CH	6,97	120,97
Ph 3	CH	6,91	114,37
1	C	--	110,30
OCH ₂	CH ₂	4,21/3,96	72,37
CHOH	CH	3,97	70,84
OCH ₂ CH ₂ O	CH ₂	4,08/3,88	64,81/64,72
NCH ₂	CH ₂	2,92	44,24
2	CH ₂	2,44	39,99
3	CH ₂	2,65	29,95



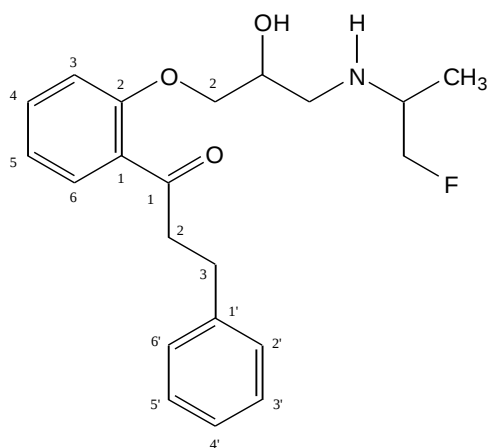
LV012		^1H	^{13}C
Ph 2	C	--	156,65
Ph 1'	C	--	142,12
Ph 1	C	--	130,07
Ph 4	CH	7,28	129,62
Ph 2', Ph 6'	CH	7,15	128,29
Ph 3', Ph 5'	CH	7,23	128,23
Ph 6	CH	7,48	127,07
Ph 4'	CH	7,14	125,58
Ph 5	CH	6,96	120,90
Ph 3	CH	6,90	114,41
1	C	--	110,30
-CH ₂ F	CH ₂	4,34/4,24 ^d 4,38/4,29 ^d	87,05 ^a 87,00 ^a
OCH ₂	CH ₂	4,21/3,98	72,65
CHOH	CH	4,06	69,23/69,19
OCH ₂ CH ₂ O	CH ₂	4,08/3,88	64,81/64,73
NCH	CH	2,99	53,10 ^b
NCH ₂	CH ₂	2,85	49,35
2	CH ₂	2,44	39,91
3	CH ₂	2,65	29,91
CH ₃	CH ₃	1,09	16,24 ^c

^a: $^1J(^{13}\text{C} - ^{19}\text{F}) = 168,5 \text{ Hz}$

^b: $^2J(^{13}\text{C} - ^{19}\text{F}) = 18,4 \text{ Hz}$

^c: $^3J(^{13}\text{C} - ^{19}\text{F}) = 7,7 \text{ Hz}$

^{19}F -NMR: $\delta = -224.50$ (dt, $J = 47,3/47,3/16,9 \text{ Hz}$, 1F),
 -224.67 (dt, $J = 47,5/47,5/17,2 \text{ Hz}$, 1F).



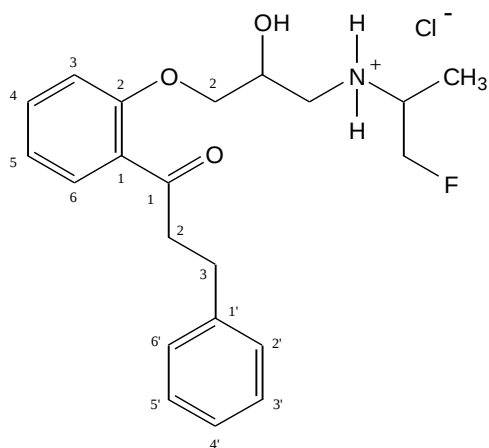
LV012a		¹ H	¹³ C
1	C	--	201,48/201,46
Ph 2	C	--	157,56
Ph 1'	C	--	141,45
Ph 4	CH	7,45	133,54/133,50
Ph 6	CH	7,67	130,29/130,25
Ph 2', Ph 6'	CH	7,23	128,44
Ph 3', Ph 5'	CH	7,28	128,35
Ph 1	C	--	128,30/128,24
Ph 4'	CH	7,19	125,99
Ph 5	CH	7,02	121,10
Ph 3	CH	6,97	113,17/113,13
-CH ₂ F	CH ₂	4,37/4,27	86,54/86,41 ^a
OCH ₂	CH ₂	4,09	71,36/71,24
CHOH	CH	4,03	68,04
NCH	CH	2,96 ^e	53,20/53,09 ^b
NCH ₂	CH ₂	2,95/2,79	49,22
2	CH ₂	3,31	44,93/44,86
3	CH ₂	3,03	30,22
CH ₃	CH ₃	1,11/1,09	16,07/15,93 ^c

a: $^1J(^{13}\text{C} - ^{19}\text{F}) = 170,05$ bzw. $170,18\text{Hz}$

b: $^2J(^{13}\text{C} - ^{19}\text{F}) = 18,4\text{ Hz}$

c: $^3J(^{13}\text{C} - ^{19}\text{F}) = 6,1$ bzw. $7,7\text{ Hz}$

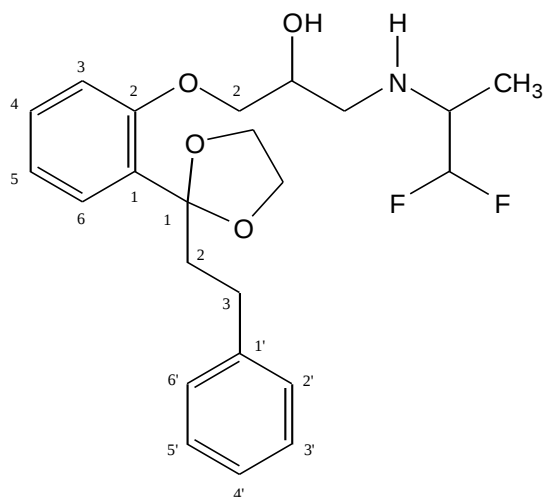
¹⁹F-NMR: $\delta = -225.17$ (dt, $J = 47,5/47,5/17,7\text{ Hz}$, 1F),
 -225.27 (dt, $J = 47,0/47,0/17,7\text{ Hz}$, 1F).



LV013B		^1H	^{13}C
1	C	--	201,80 [*]
Ph 2	C	--	157,23
Ph 1'	C	--	141,00 [*]
Ph 4	CH	7,74	134,60/134,53
Ph 6	CH	7,49	130,98/130,89
Ph 2', Ph 6'	CH	7,21	128,38
Ph 3', Ph 5'	CH	7,29	128,57
Ph 1	C	--	126,50
Ph 4'	CH	7,19	126,16/126,13
Ph 5	CH	7,04	121,32
Ph 3	CH	6,97	113,24
-CH ₂ F	CH ₂	4,74/4,65	83,84/82,26 [*]
OCH ₂	CH ₂	4,20	71,62/71,40
CHOH	CH	4,59	64,92/64,85
NCH	CH	3,57	54,78 [*]
NCH ₂	CH ₂	3,57/3,33	49,32
2	CH ₂	3,33	43,49/43,37
3	CH ₂	3,00	30,21
CH ₃	CH ₃	1,53/1,55	12,87/12,52 [*]

* : ex HSQC bzw. HMBC

^{19}F -NMR: δ = - 222,29 (dt, J = 45,4/45,4/19,3 Hz, 1F),
 - 222,97 (dt, J = 47,1/47,1/18,4 Hz, 1F).



LV015		¹ H	¹³ C
Ph 2	C	--	156,64/156,62
Ph 1'	C	--	142,10
Ph 1	C	--	130,11/130,06
Ph 4	CH	7,28	129,63
Ph 2', Ph 6'	CH	7,14	128,28
Ph 3', Ph 5'	CH	7,23	128,25
Ph 6	CH	7,48	127,10
Ph 4'	CH	7,13	125,61
Ph 5	CH	6,97	120,95
-CHF ₂	CH	5,63	117,95
Ph 3	CH	6,90	114,42
1	C	--	110,31
OCH ₂	CH ₂	4,21/3,99	72,59
CHOH	CH	4,05	69,27/69,09
OCH ₂ CH ₂ O	CH ₂	4,07/3,88	64,82/64,73
NCH	CH	2,94	55,36/55,23
NCH ₂	CH ₂	2,92/2,85	49,74/49,51
2	CH ₂	2,44	39,95
3	CH ₂	2,65	29,97/29,92
CH ₃	CH ₃	1,16	13,96/13,64

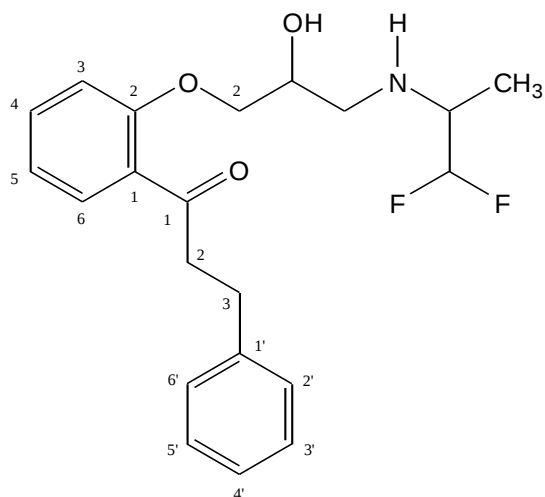
¹⁹F-NMR:

δ(Diastereomer 1) = - 124,36 (ddd, J = 280,7/56,8/10,0 Hz, 1F),

- 127,85 (ddd, J = 281,0/56,7/14,0 Hz, 1F)

δ(Diastereomer 2) = -. 125,02 (ddd, J = 281,2/56,5/10,3 Hz, 1F),

- 127,28 (ddd, J = 281,0/56,5/12,8 Hz, 1F).



LV015a		¹ H	¹³ C
1	C	--	201,39
Ph 2	C	--	157,55
Ph 1'	C	--	141,45
Ph 6	CH	7,66	130,15
Ph 4	CH	7,44	133,40
Ph 1	C	--	129,96
Ph 2', Ph 6'	CH	7,23	128,43
Ph 3', Ph 5'	CH	7,28	128,34
Ph 4'	CH	7,20	126,00
Ph 5	CH	7,02	121,12
-CHF ₂	CH	5,60	117,57
Ph 3	CH	6,96	113,28
OCH ₂	CH ₂	4,09/4,05	71,35/71,25
CHOH	CH	3,96	68,56/68,43
NCH	CH	2,84	55,11/55,07
NCH ₂	CH ₂	2,95/2,87 2,81/2,75	49,64/49,60
2	CH ₂	3,30	45,00
3	CH ₂	3,03	30,19
CH ₃	CH ₃	1,13	13,99/13,81

¹⁹F-NMR:

δ(Diastereomer 1) = - 125,56 (ddd, J = 281,3/56,7/10,6 Hz, 1F),
 - 127,60 (ddd, J = 281,4/56,4/13,4 Hz, 1F)

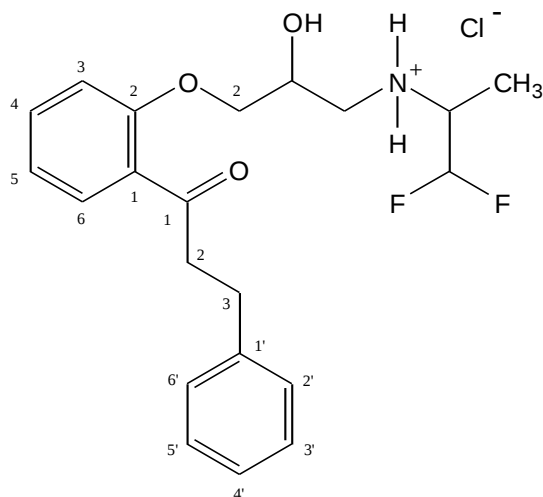
δ(Diastereomer 2) = - 125,63 (ddd, J = 281,3/56,7/10,6 Hz, 1F),
 - 127,46 (ddd, J = 281,4/56,4/13,1 Hz, 1F).

¹³C-NMR:

a. ¹J(¹³C - ¹⁹F) = 242,7 bzw. 243,8 Hz

b. ²J(¹³C - ¹⁹F) = 21,5 Hz

c. ³J(¹³C - ¹⁹F) = 4,4 bzw. 4,0 Hz

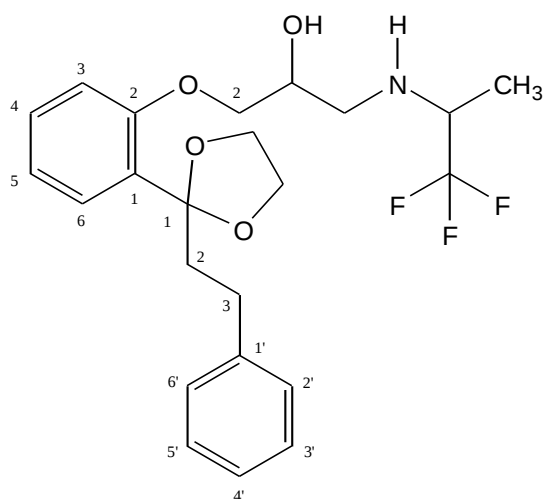


LV015B		^1H	^{13}C
1	C	--	201,74/201,68
Ph 2	C	--	157,17/157,06
Ph 1'	C	--	140,90/140,87
Ph 6	CH	7,73	130,98/130,88
Ph 4	CH	7,49	134,59/134,52
Ph 1	C	--	126,56/126,39
Ph 2', Ph 6'	CH	7,21	128,37/128,34
Ph 3', Ph 5'	CH	7,29	128,57
Ph 4'	CH	7,19	126,18/126,16
Ph 5	CH	7,05	121,39
-CHF ₂	CH	6,29	113,79
		6,30	113,58
Ph 3	CH	6,96	113,27/113,22
OCH ₂	CH ₂	4,19	71,62/71,37
CHOH	CH	4,63	64,88/64,78
NCH	CH	3,58	55,96/55,76
NCH ₂	CH ₂	3,53/3,33	49,78/49,57
2	CH ₂	3,31	43,59/43,49
3	CH ₂	3,00	30,18
CH ₃	CH ₃	1,58/1,55	10,51/10,02
OH	--	5,52	--

^{19}F -NMR:

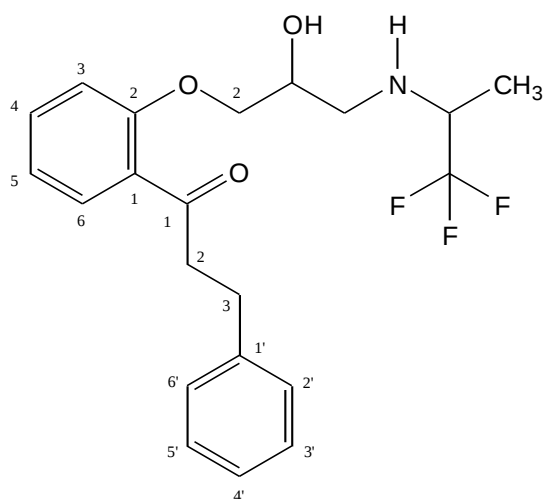
δ (Diastereomer 1) = - 122,75 (ddd, J = 298,2/54,1/4,7 Hz, 1F),
 - 126,21 (ddd, J = 297,6/54,7/12,9 Hz, 1F)

δ (Diastereomer 2) = -. 123,04 (ddd, J = 297,7/53,9/6,2 Hz, 1F),
 - 125,00 (ddd, J = 297,7/54,7/12,0 Hz, 1F).



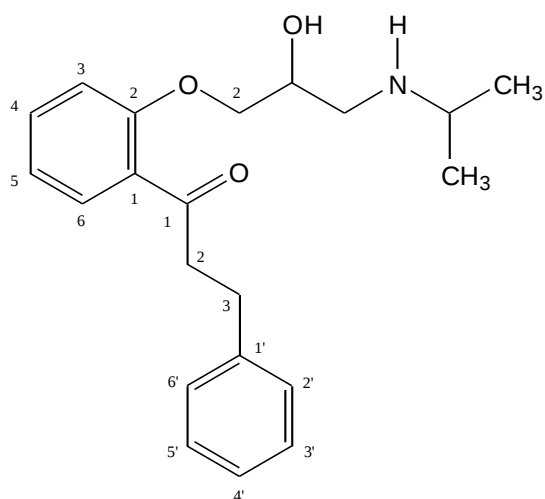
LV031_1		¹ H	¹³ C
Ph 2	C	--	156,68/156,59
Ph 1'	C	--	142,09
Ph 1	C	--	130,08/130,02
Ph 4	CH	7,27	129,62
Ph 2', Ph 6'	CH	7,15	128,29
Ph 3', Ph 5'	CH	7,23	128,22
Ph 6	CH	7,48	127,09
Ph 4'	CH	7,13	125,57
Ph 5	CH	6,96	120,90
-CF ₃	C	--	??
Ph 3	CH	6,90	114,44/114,36
1	C	--	110,31
OCH ₂	CH ₂	4,21/3,98	72,69/72,66
CHOH	CH	4,12	68,86
OCH ₂ CH ₂ O	CH ₂	4,07/3,88	64,79/64,72
NCH	CH	2,87	49,18
NCH ₂	CH ₂	2,83	49,37
2	CH ₂	2,44	39,93
3	CH ₂	2,66	29,94
CH ₃	CH ₃	1,12	22,56/22,50

¹⁹F-NMR: δ = - 76,39 (d, J = 6,9 Hz, 3F), - 76,64 (d, J = 7,2 Hz, 3F).

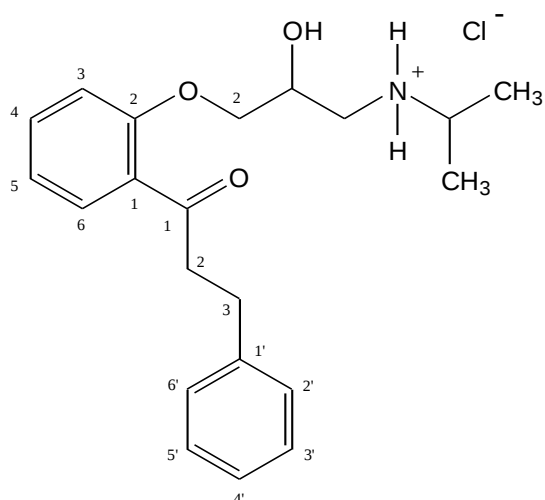


LV031a		¹ H	¹³ C
1	C	--	201,41
Ph 2	C	--	157,24
Ph 1'	C	--	141,10
Ph 6	CH	7,70	130,64
Ph 4	CH	7,46	134,10
Ph 1	C	--	130,00
Ph 2', Ph 6'	CH	7,21	128,49
Ph 3', Ph 5'	CH	7,28	128,36
Ph 4'	CH	7,18	126,05
Ph 5	CH	7,02	121,16
-CF ₃	C	--	??
Ph 3	CH	6,96	113,04
OCH ₂	CH ₂	4,17/4,12	71,28
CHOH	CH	4,45	65,56
NCH	CH	3,17	51,08
NCH ₂	CH ₂	3,23/3,04	48,91
2	CH ₂	3,31	44,05
3	CH ₂	3,01	30,21
CH ₃	CH ₃	1,36/1,33	19,93/19,73

¹⁹F-NMR: δ = - 76,55 (d, J = 6,9 Hz, 3F), - 76,75 (d, J = 7,2 Hz, 3F).

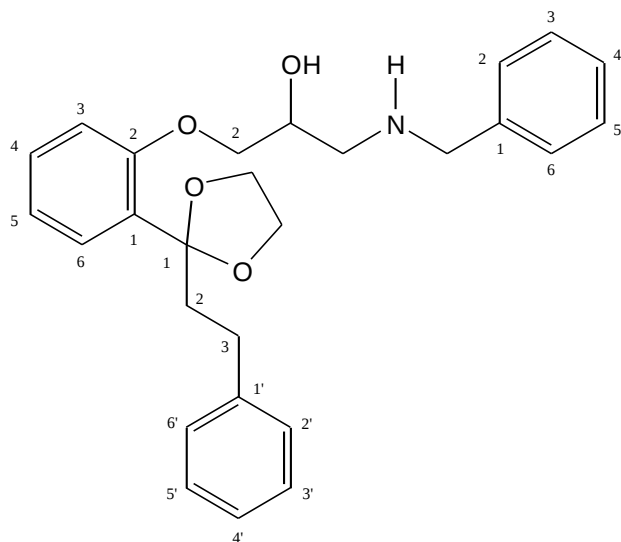


LV018c		^1H	^{13}C
1	C	--	201,50
Ph 2	C	--	157,62
Ph 1'	C	--	141,48
Ph 4	CH	7,44	133,40
Ph 6	CH	7,66	130,20
Ph 1	C	--	128,39
Ph 2', Ph 6'	CH	7,23	128,39
Ph 3', Ph 5'	CH	7,28	128,33
Ph 4'	CH	7,18	125,93
Ph 5	CH	7,01	120,97
Ph 3	CH	6,96	113,01
OCH ₂	CH ₂	4,07	71,36
CHOH	CH	3,98	68,05
NCH ₂	CH ₂	2,83/2,67	49,25
NCH	CH	2,74	48,91
2	CH ₂	3,33	45,07
3	CH ₂	3,03	30,21
CH ₃	CH ₃	1,05	23,01/22,80



LV018B		¹ H	¹³ C
1	C	--	201,40
Ph 2	C	--	157,15
Ph 1'	C	--	140,99
Ph 4	CH	7,48	134,35
Ph 6	CH	7,72	130,79
Ph 1	C	--	126,70
Ph 2', Ph 6'	CH	7,22	128,38
Ph 3', Ph 5'	CH	7,29	128,54
Ph 4'	CH	7,18	126,10
Ph 5	CH	7,03	121,23
Ph 3	CH	6,98	113,08
OCH ₂	CH ₂	4,22/4,16	71,29
CHOH	CH	4,62	64,88
NCH ₂	CH ₂	3,37/3,16	48,92
NCH	CH	3,32	51,86
2	CH ₂	3,31	43,76
3	CH ₂	3,02	30,22
CH ₃	CH ₃	1,47/1,44	19,05/18,86
NH	--	9,24/8,78	--
OH	--	5,62	--

= Hydrochlorid aus Fraktion **18b**



LV024		^1H	^{13}C
Ph 2	C	--	156,62
Ph 1'	C	--	142,12
Bn 1	C	--	139,82
Ph 1	C	--	130,03
Ph 4	CH	7,27	129,59
Bn 2, Bn 6	CH	7,31	128,38
Ph 2', Ph 6'	CH	7,15	128,30
Ph 3', Ph 5'	CH	7,23	128,21
Bn 3, Bn 5	CH	7,33	128,16
Ph 6	CH	7,47	127,05
Bn 4	CH	7,24	127,00
Ph 4'	CH	7,14	125,57
Ph 5	CH	6,96	120,86
Ph 3	CH	6,90	114,33
1	C	--	110,29
OCH ₂	CH ₂	4,22/3,99	72,75
CHOH	CH	4,13	68,88
OCH ₂ CH ₂ O	CH ₂	2,84	64,77/64,71
Bn CH ₂	CH ₂	3,85	53,95
NCH ₂	CH ₂	2,84	51,21
2	CH ₂	2,43	39,90
3	CH ₂	2,64	29,92

Literaturverzeichnis

- [1] STATISTIK AUSTRIA - http://www.statistik.at/web_de/statistiken/index.html
Stand: 2016-03-30
- [2] Sun YL, Patel A, Kumar P, Chen ZS, *Role of ABC transporters in cancer chemotherapy*, Chin J Cancer, **2012**, 31(2), 51-57
- [3] Juliano RL, Ling V, *A surface glycoprotein modulating drug permeability in Chinese hamster ovary cell mutants*, Biochim Biophys Acta, **1976**, 455(1), 152-162
- [4] Karow T, Lang-Roth R, *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, 23. Aufl., **2015**, 197-198
- [5] Krebsinformationsdienst des Deutschen Krebsforschungszentrums -
<https://www.krebsinformationsdienst.de/behandlung/index.php> Stand: 2016-11-01
- [6] <https://www.webelements.com/fluorine/> Stand: 2017-01-17
- [7] Thayer A, *Fabulous Fluorine*, Chemical & Engineering News, **2006**, 84(23), 15-24
- [8] Shah P, Westwell A, *The role of fluorine in medicinal chemistry*, J Enzyme Inhib Med Chem, **2007**, 22(5), 527-540
- [9] Dean M, Rzhetsky A, Allikmets R, *The Human ATP-Binding Cassette (ABC) Transporter Superfamily*, Genome Res, **2001**, 11, 1156-1166
- [10] König J, Müller F, Fromm MF, *Transporters and Drug-Drug Interactions: Important Determinants of Drug Disposition and Effects*, Pharmacol Rev, **2013**, 65(3), 944-966
- [11] Sarkadi B, Homolya L, Szakács G, Váradi A, *Human Multidrug Resistance ABCB and ABCG Transporters: Participation in a Chemoimmunity Defense System*, Physiol Rev, **2006**, 86(4), 1179-1236
- [12] Schwarz T, Montanari F, Cseke A, Wlcek K, Visvader L, Palme S, Chiba P, Kuchler K, Urban E, Ecker GF, *Subtle Structural Differences Trigger Inhibitory Activity of Propafenone Analogues at the Two Polyspecific ABC Transporters: P-Glycoprotein (P-gp) and Breast Cancer Resistance Protein (BCRP)*, ChemMedChem, **2016**, 11(12), 1380-1394
- [13] Schmid D, Ecker G, Kopp S, Hitzler M, Chiba P, *Structure-Activity Relationship Studies of Propafenone Analogs Based on P-Glycoprotein ATPase Activity Measurements*, Biochem Pharmacol, **1999**, 58(9), 1447-1456
- [14] https://en.wikipedia.org/wiki/Biological_aspects_of_fluorine Stand: 2017-01-31
- [15] https://www.princeton.edu/chemistry/macmillan/group-meetings/AEA_Organofluorine.pdf
Stand: 2017-01-31
- [16] https://en.wikipedia.org/wiki/Discovery_and_development_of_beta-blockers
Stand: 2017-01-31

- [17] Burghofer S, Diplomarbeit *Synthese neuer MDR-Modulatoren vom Propafenontyp*, Universität Wien, **1994**
- [18] Ecker G, Dissertation *Synthese der Enantiomere von Propafenon sowie neuer Benzofuran-analoger Derivate*, Universität Wien, **1991**
- [19] Upthagrove AL, Nelson WL, *Importance of Amine pKa and Distribution Coefficient in the Metabolism of Fluorinated Propranolol Derivatives. Preparation, Identification of Metabolite Regioisomers, and Metabolism by CYP2D6*, Drug Metab Dispos, **2001**, 29(11), 1377-1388

Abkürzungsverzeichnis

ABC	ATP-binding cassette
ACN/ CH_3CN	Acetonitril
ATP	Adenosintriphosphat
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
DC	Dünnschichtchromatographie
DCM/ CH_2Cl_2	Dichlormethan
Et	Ethyl
EtOAc	Ethylacetat
HCl	Salzsäure
HMBC	Hetero Multiple Bond Correlation
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence
Hz	Hertz
iPr	Isopropyl
MDR	Multidrug Resistance
Me	Methyl
MeOH	Methanol
MG	Molekulargewicht
NBD	Nukleotid-bindende Domäne
$\text{NaBH}_3\text{CN}/\text{Na}(\text{CN})\text{BH}_3$	Natriumcyanoborhydrid
NaOH	Natriumhydroxid
NH_3	Ammoniak
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
P-gp	P-Glykoprotein
Ph	Phenyl
ppm	parts per million
pTSS	p-Toluolsulfonsäure
r.t.	Raumtemperatur
TEA	Triethylamin
TMD	Transmembrandomäne
Äqu.	Äquivalente

Anhang

Lebenslauf