



universität  
wien

# DIPLOMARBEIT

Titel der Diplomarbeit

„Versuche zur Synthese spirocyclischer GABA-Derivate  
mit sechsgliedrigem Heterocyclus“

Verfasser

Georg Mühlbacher

angestrebter akademischer Grad

Magister der Pharmazie (Mag.pharm.)

Wien, 2012

Studienkennzahl lt. Studienblatt:

A 449

Studienrichtung lt. Studienblatt:

Diplomstudium Pharmazie UniStG

Betreuerin / Betreuer:

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



## **Danksagung**

An dieser Stelle bedanke ich mich bei Herrn Univ.-Prof. Dr. Ernst Urban für die Themenstellung und das der Arbeit entgegengebrachte Interesse sowie für die kompetente Betreuung und die Hilfe bei der Interpretation der NMR-Spektren.

Ein weiterer Dank gilt meinen Kollegen in der Abteilung für das angenehme Arbeitsklima und den zahlreichen konstruktiven Ratschlägen.

Ferner bedanke ich mich auch bei meinen Freunden, die ich während des Studiums kennen und schätzen gelernt habe.

Zuletzt bedanke ich mich bei meiner Familie und insbesondere bei meinen Eltern, die mit ihrer Unterstützung mir das Studium ermöglicht haben.



## Inhaltsverzeichnis

Einleitung.....	1
Grundlagen der synaptischen Übertragung.....	1
$\gamma$ -Aminobuttersäure als inhibitorischer Transmitter.....	2
Angriffspunkte in der Therapie von Erkrankungen im ZNS.....	3
Themenstellung.....	9
Hauptteil .....	10
Versuche zur Aminolyse des $\beta$ -Ketoesters.....	10
Versuch zur Einführung von Schutzgruppen.....	11
Versuche zur Alkylierung des Cyclohexanoncarbonsäureesters.....	13
Versuche zur Synthese von Cyclohexan-2-on-1-carbonsäurebenzylamid ausgehend von der Pimelinsäure.....	14
Anhydrid- und Diamidsynthese.....	14
Cyclisierungsversuche.....	16
Versuche zur Synthese von 2-Aza-N-Benzyl-sipro[5.5]undecan-1,6-dion.....	18
Ausbildung von 1-Benzyl-4a-perhydrochinolincarbonsäureethylester.....	18
Zusammenfassung.....	20
Abstract.....	21
Experimenteller Teil.....	22
Versuche zur Synthese von 2-Cyclohexanoncarbonsäurebenzylamid.....	23
Synthese von 1-(2-Formylethyl)-2-cyclohexanon-carbonsäureethylester.....	27
Versuch zur Synthese von 1-[2-(1,3-Dioxol-2-yl)ethyl]cyclohexan-2-on- carbonsäureethylester.....	28
Versuch zur Synthese von 2-Hydroxy-cyclohexancarbonsäureethylester.....	29
Versuch zur Synthese von 1-[2-(N-Benzylimino)ethyl]cyclohexan-2-on- carbonsäureethylester.....	30
Versuche zur Synthese von 1-[2-(1,3-Dioxol-2-yl)ethyl]cyclohexan-2-on- carbonsäureethylester.....	31
Versuch zur Synthese von 1-(3,3-Dimethoxy-propyl)-2,2- dimethoxycyclohexancarbonsäureethylester.....	33
Versuch zur Einführung von Ethylenglykolschutzgruppen an der Keto- und an der Aldehydfunktion.....	34
Versuche zur Synthese von Pimelinsäureanhydrid.....	35
Versuche zur Synthese von N,N'-Bis-benzyl-pimelinsäurediamid.....	38
Versuche zur Synthese von N-Benzyl-cyclohexan-2-on-carbonsäureamid.....	40
Synthese von N-Benzyl-cis-Chinolin-4a-Carbonsäureethylester.....	42
Quellenangabe.....	44

Anhang: NMR-Spektren, Lebenslauf



## Einleitung

„Nervensystem, Organismus und Umwelt sind direkt miteinander verknüpft“[1]. Der Funktion des Zentralnervensystems liegen viele Vorgänge zugrunde die einerseits die Informationsverarbeitung beeinflussen, andererseits viele Körperfunktionen bewusst oder unbewusst steuern.

## Grundlagen der synaptischen Übertragung

Die Grundeinheit des Nervensystems stellt das Neuron dar, welches typischerweise aus Zellkörper, Axon und Dendriten aufgebaut ist und für die Erregungsleitung und Erregungsübertragung zuständig ist. Eine weitere wichtige Funktion übernehmen Gliazellen, die Einfluss auf die extrazelluläre Konzentration von Ionen, den lokalen Blutfluss und somit in weiterer Folge auf die Sauerstoffversorgung nehmen und so die Weiterleitung von elektrischen Signalen beeinflussen können.

Neuronen besitzen feine Fortsätze, die Dendriten, die durch ihre starke Verzweigung die Oberfläche des Neurons vergrößern und somit einen wichtigen Ort des Reizursprungs darstellen.

Das Axon, ein faserartiger, zu einem gewissen Teil myelinisierter Fortsatz des Neurons, sorgt für die Weiterleitung des Signals an andere Nerven- bzw. Muskelzellen, die an einer am Axon endständigen Verzweigung erfolgt. An den Endknöpfchen (*Boutons*) findet diese Übertragung mittels einer nachgeschalteten Synapse statt.

Reize von außen werden über afferente Fasern (lat. *affere*-hinzuführen) in das Zentralnervensystem geleitet. Als Reaktion darauf kann eine Erregung nach außen hin über efferente Fasern (lat. *efferens*-hinaustragen) z.B. zu bestimmten Muskelzellen erfolgen. Registrieren nun Sinneszellen efferente Aktionen, kann diese Information wiederum über afferenten Fasern in das Zentralnervensystem geleitet werden. Dieser Vorgang des Erregungskreises nennt man Reafferenz [2].

Das Grundprinzip einer Synapse ist jenes, dass ein über das Axon ankommendes elektrische Signal über den synaptischen Spalt chemisch übertragen wird und an den gegenüberliegenden Dendriten wieder in ein elektrisches Signal umgewandelt wird. Die Synapse besteht aus einem präsynaptischen Teil mit der präsynaptischen Membran, an der ein ankommendes Signal dafür sorgt, dass Transmittervesikel mit der Membran verschmelzen und die Transmitter in den synaptischen Spalt freisetzen. Im synaptischen Spalt führen diese Substanzen zu einer Auslösung eines Aktionspotentials oder zu einer

Hyperpolarisation an der postsynaptischen Membran. Die Auslösung einer Erregung und auch die Erregungsunterdrückung sind abhängig vom Rezeptortyp an der postsynaptischen Membran als auch von den Transmittersubstanzen aus den präsynaptischen Vesikeln. Es kann somit eine Unterscheidung zwischen erregenden und hemmenden Synapsen getroffen werden [3]. Viele erregende Neurotransmitter wie Acetylcholin, Glutamin- und Asparaginsäure als auch hemmende Neurotransmitter wie  $\gamma$ -Aminobuttersäure oder Glycin sind selbst Aminosäuren oder Abbauprodukte von diesen. Sie werden im Zellkörper synthetisiert und in Vesikeln in der Präsynapse gespeichert und bei Bedarf in den synaptischen Spalt abgegeben [4].

### **$\gamma$ -Aminobuttersäure als inhibitorischer Transmitter**

Als wichtigster hemmender Überträgerstoff gilt  $\gamma$ -Aminobuttersäure, das Decarboxylierungsprodukt der Glutaminsäure, das mittels Glutamatdecarboxylase in der Biosynthese hergestellt wird. Eine Interaktion kommt mit den GABA-Rezeptoren zustande, von denen man bis jetzt zwei Typen unterscheiden kann, nämlich den GABA<sub>A</sub>- und den GABA<sub>B</sub>-Rezeptor. GABA<sub>A</sub>-gehört zur Klasse der ligandengesteuerten Ionenkanäle, d.h. Cl<sup>-</sup>-Ionen passieren den Kanal durch die postsynaptische Membran, sobald er durch GABA aktiviert worden ist. Dies führt zu einer Hyperpolarisation der postsynaptischen Membran und in weiterer Folge zu einer Abnahme der Erregbarkeit der betroffenen Zelle. GABA<sub>B</sub>-Rezeptoren sind G-Protein-gekoppelte Rezeptoren, d.h. eine Bindung ihres Liganden GABA führt zu einer Konformationsänderung des Rezeptors, die eine Aktivierung eines G-Proteins zur Folge hat, welches die Leitfähigkeit von Ca<sup>2+</sup>-Kanälen herabsetzt und die von K<sup>+</sup>-Kanälen erhöht. Somit führt auch die Aktivierung des GABA<sub>B</sub>-Rezeptors zu einer Herabsetzung der Erregbarkeit der Membran. Diese Hyperpolarisation, die dazu führt, dass das Auslösen eines Aktionspotentials an der postsynaptischen Membran des Neurons erschwert oder verhindert wird, nennt man inhibitorisches postsynaptisches Potential [5]. Aus Vesikeln freigesetzte GABA wird über Carrier-Uptake-Systeme entweder in die Axone (neuronaler Uptake) oder in benachbarte Gliazellen (glialer Uptake) transportiert. Im Axon kann sie erneut in Vesikeln gespeichert werden, während sie in Gliazellen mittels GABA-Transaminase zur entsprechenden  $\alpha$ -Ketocarbonsäure umgesetzt und in den Citratzyklus eingeschleust wird. Bei dieser Transaminierungsreaktion wird die Amino-Gruppe der GABA auf ein Molekül  $\alpha$ -Ketoglutarat übertragen und es bildet sich L-

Glutaminsäure, die schließlich entweder selbst metabolisiert wird oder der neuronalen GABA-Biosynthese bereitgestellt werden kann [6], [7].

Neuronen selbst können keine *de novo* Synthese von Glutamat oder  $\gamma$ -Aminobuttersäure ausgehend von Glucose betreiben, da ihnen das Enzym Pyruvatcarboxylase fehlt, welches die Addition einer Carboxylfunktion an ein Molekül Pyruvat katalysiert und somit Oxalacetat herstellt [8]. Sie sind daher auf  $\alpha$ -Ketoglutarat aus dem Citratzyklus angewiesen, das durch Glutaminase in den Mitochondrien zu Glutamat umgesetzt, und nach Transport ins Cytoplasma dort mittels Glutamatdecarboxylase zur  $\gamma$ -Aminobuttersäure decarboxyliert wird.

### **Angriffspunkte in der Therapie von Erkrankungen im ZNS**

Verbindungen, die in die oben genannten Mechanismen wie GABA-abbauende oder synthetisierende Enzyme oder an GABA-Rezeptoren eingreifen sind von therapeutischem Interesse. Einerseits als Antikonvulsiva bei der Epilepsie, andererseits auch als Hypnotika und Anxiolytika. Neuere Untersuchungen zeigen auch einen schützenden Effekt von Benzodiazepinen auf Neuronen nach einer cerebralen Ischämie [9].

Im folgenden wird vor allem auf die Epilepsie, ihre Ätiologie und auch auf die Therapie und ihre Wirkmechanismen eingegangen.

Epilepsien zählen zu den häufigsten Erkrankungen des Nervensystems. Zwischen 0,5-1% der Bevölkerung erkrankt im Laufe ihres Lebens daran, aber bis zu 5% der Menschen erleiden einen einzigen epileptischer Anfall in ihrem Leben. Aber ohne weitere Anzeichen auf eine chronische Epilepsie ist dieser Fall nicht behandlungsbedürftig.

Durchschnittlich beträgt die Krankheitsdauer 12,5-25 Jahre. Eine Beendigung einer Therapie ist dann möglich, wenn während den letzten drei Jahren der medikamentösen Behandlung keine Anfälle auftraten. Unter EEG-Kontrolle wird dann versucht, die Dosis langsam über sechs bis zwölf Monate auszuschleichen.

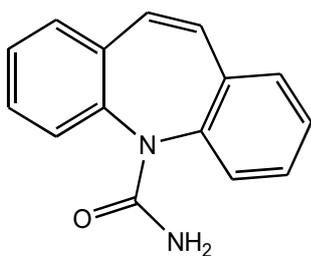
Ein epileptischer Anfall wird durch exzitatorische Neuronen ausgelöst, die durch ein instabiles Ruhepotential gekennzeichnet sind. Selbst nach Beendigung eines Aktionspotentials kann in diesen Zellen noch eine depolarisierender Strom vorhanden sein [10], [11].

Während eines Anfalls können Bewusstsein, motorische Fähigkeiten, Sensibilität, vegetatives Nervensystem, Denken, Erinnerungsvermögen, Wahrnehmung und

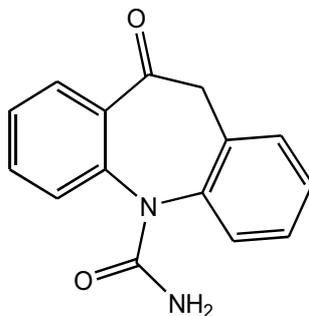
Emotionsempfindung gestört sein, nach Abhängigkeit des Auftrettsortes im Gehirn. Die Dauer eines epileptischen Anfalls ist in der Regel kurz und beträgt nur wenige Sekunden bis Minuten. Eine Ausnahme stellt der Status epilepticus dar, der entweder ein lange andauernder Anfall oder eine Serie von Anfällen ist, und auch lebensbedrohlich sein kann, da durch die massive Störung des Zentralnervensystems die Kontrolle über wichtige Vitalfunktionen beeinträchtigt sein oder sogar ganz ausfallen kann.

„Ziel der Therapie der Epilepsie ist es, eben diese Schrittmacherzellen „ruhigzustellen“, indem hemmende Einflüsse verstärkt bzw. exzitatorische Einflüsse gehemmt werden“ [12]. Das Bestreben ist das Stoppen von Anfällen und eine medikamentöse Prophylaxe dieser. Angriffspunkte sind exzitatorische Rezeptoren und Kanäle wie z.B. der T-Typ-Calcium-Kanal, spannungsabhängige Natriumkanäle und der NMDA-Rezeptor als auch inhibitorische Regulationsmechanismen wie die GABA-Rezeptoren und die GABA-Biosynthese [13], [14].

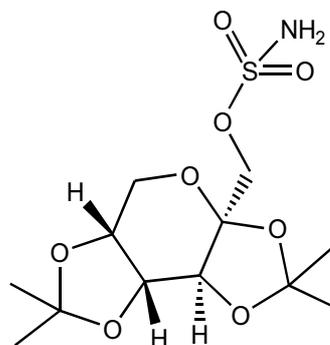
Auf spannungsabhängige Natriumkanäle wirken vor allem Carbamazepin, Valproinsäure, Phenytoin oder Topiramamat. Sie fördern die Inaktivierung der Natriumkanäle und setzt so die Wahrscheinlichkeit herab, dass hochfrequente Aktionspotentiale entstehen. Der Effekt auf die Kanäle ist umso stärker, je höher die Frequenz ist. Man spricht von einem *use-dependent* Block. Daher werden die Amplitude und Dauer von einzelnen Aktionspotentialen nicht beeinflusst [15].



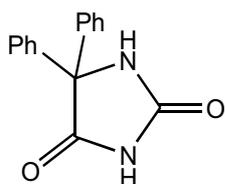
Carbamazepin



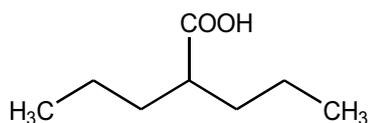
Oxcarbazepin (Prodrug)



Topiramamat

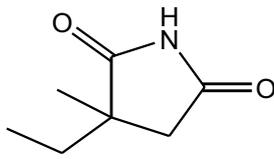


Phenytoin



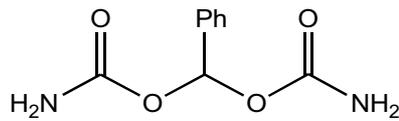
Valproinsäure

Ströme durch den T-Typ-Calcium-Kanal können durch Ethosuximid beeinflusst werden.



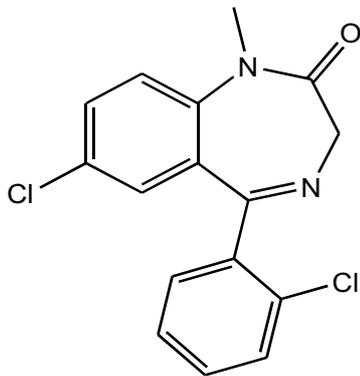
Ethosuximid

Vorwiegend am NMDA-Rezeptor wirkt Felbamat, ein Antikonvulsivum vom Propandioltyp. Durch die Hemmung des exzitatorischen Einstromes von Natrium und Calcium durch diese Kanäle werden depolarisierende Ströme gestoppt.

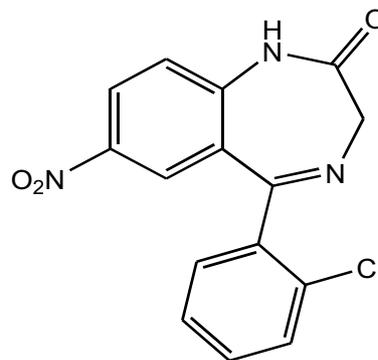


Felbamat

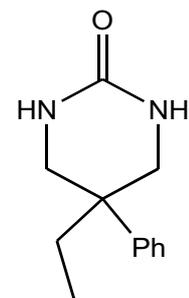
Die Benzodiazepinbindungsstelle am  $GABA_A$ -Rezeptor ist der Wirkort der Benzodiazepine. Nach ihrerer Bindung erhöhen sie durch allosterische Umlagerung am Rezeptor die Öffnungswahrscheinlichkeit für den Chlorid-Kanal und führt so zu einer Hyperpolarisation am betreffenden Neuron. Barbiturate greifen an einer anderen allosterischen Regulationsstelle an und führen nicht zu Erhöhung der Öffnungswahrscheinlichkeit sondern zu einer Verlängerung der Dauer, in der der Kanal für Chlorid-Ionen passierbar ist.



Diazepam



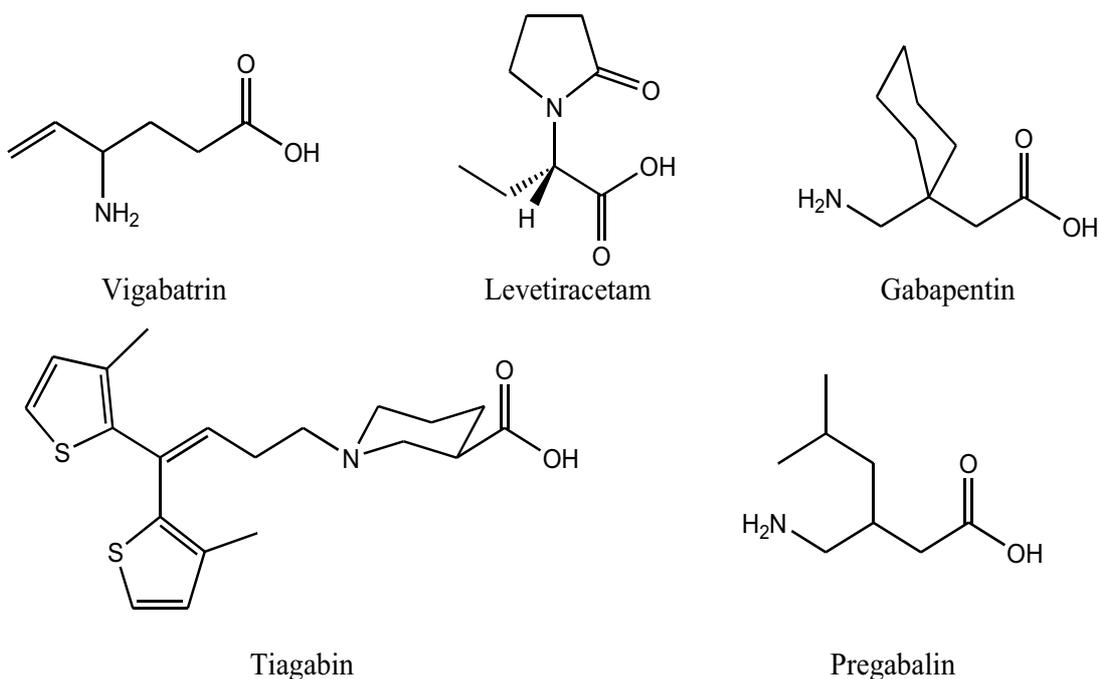
Clonazepam



Phenobarbital

Substanzen, die die GABA-Biosynthese und ihren Metabolismus beeinflussen sind meist in ihrer Struktur Derivate oder Rigidisierungen der  $\gamma$ -Aminobuttersäure. Beispielsweise hemmen Valproinsäure und Vigabatrin das Enzym GABA-Transaminase, welches  $\gamma$ -Aminobuttersäure zum Succinylsemialdehyd abbaut.

Levetiracetam hat einen anderen Angriffspunkt. Es interagiert mit dem Vesikelprotein SV2A und in weiterer Folge verschmelzen mehr GABA- und Glycin-beladene Vesikel mit der präsynaptischen Membran [16]. Andere GABA-Derivate haben unterschiedlichste Wirkmechanismen oder sind im Fall von z.B. Gabapentin noch nicht vollständig geklärt. Tiagabin hemmt den *reuptake* von  $\gamma$ -Aminobuttersäure aus dem synaptischen Spalt und erhöht somit dort die Konzentration. Pregabalin hemmt spannungsabhängige Calciumkanäle und verhindert somit an der präsynaptischen Membran einer Synapse, dass mit excitatorischen Neurotransmittern beladene Vesikel in den synaptischen Spalt entladen werden.

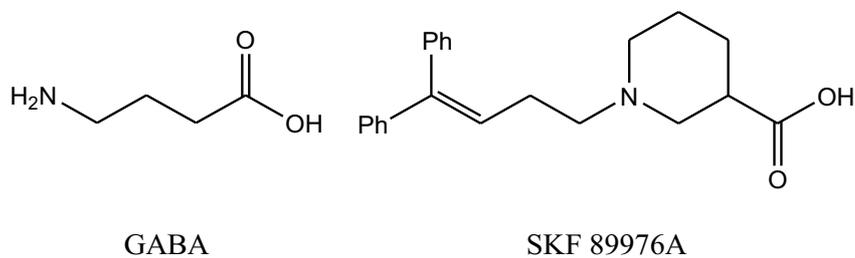


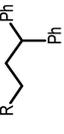
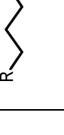
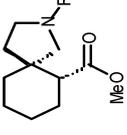
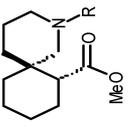
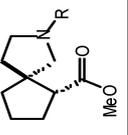
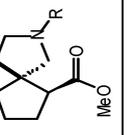
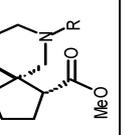
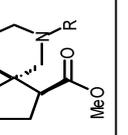
In der Arbeitsgruppe meines Diplomarbeitbetreuers wurden schon einige GABA-Derivate mit spirocyclischer Struktur synthetisiert [17], [18], [19]. Diese Strukturen zeichnen sich dadurch aus, dass ihre Molekülketten in ihrer Beweglichkeit stark eingeschränkt und im Gegensatz zur  $\gamma$ -Aminobuttersäure relativ starr sind. Diese kann ihre Konformation leicht verändern und hat somit Zugang zu vielen Targets ( $\text{GABA}_{\text{A}}$ -,  $\text{GABA}_{\text{B}}$ -Rezeptor, etc.) während solche starren Moleküle vermutlich nur Zugang zum *reuptake* haben und diesen hemmen. *Reuptake*-Inhibitoren hemmen die Wiederaufnahme von Transmittermolekülen aus dem synaptischen Spalt in präsynaptische Membran. Dadurch steigt die Transmitterkonzentration im synaptischen Spalt an und eine erhöhte Rezeptorwirkung ist die logische Konsequenz.

Starre, der  $\gamma$ -Aminobuttersäure ähnliche Moleküle, wie die Nipicotinsäure oder homo- $\beta$ -Prolin zeigen *in-vitro* eine Hemmung des *reuptakes*, sind aber nicht von

therapeutischem Interesse, da sie an der postsynaptischen Membran als Antagonisten zur  $\gamma$ -Aminobuttersäure fungieren und *in vivo* die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden können. Neuere *reuptake*-Hemmer sind durch Einführung stark lipophile Reste wie ein 4, 4'-Diphenyl-but-3-en-1-yl fähig die Blut-Hirn-Schranke zu passieren und zeigen selbst in *in vivo*-Experimenten eine ausgeprägte GABA-*reuptake* Hemmung.

Die in dieser Arbeitsgruppe bereits synthetisierten spirocyclischen Aminosäuren **1a-1c** sowie **2a-2b** zeigten in ersten biologischen Untersuchungen eine selektive Hemmung des GABA-*reuptakes* in mittelstarkem Ausmaß. Die Verbindung **1c** weist einen  $IC_{50}$  von 7,6  $\mu$ M auf. Im Vergleich dazu Tiagabin mit einem  $IC_{50}$  von 0,065  $\mu$ M. Der Grund für die vergleichsweise schlechte Hemmung liegt vermutlich in der Rigidität der untersuchten Verbindung, da sie selbst nicht als freie Säure vorliegt sondern als Ester, und auch der Rest am Stickstoff für eine Hemmung nicht ideal ist [20], [21].



	R-H	R-CH <sub>2</sub> Ph					
	<b>1a</b>	<b>1b</b>	<b>1c</b>	<b>1d</b>	<b>1e</b>	<b>1f</b>	<b>1g</b>
	<b>2a</b>	<b>2b</b>	<b>2c</b>	<b>2d</b>	<b>2e</b>	<b>2f</b>	<b>2g</b>
	<b>3a</b>	<b>3b</b>	<b>3c</b>	<b>3d</b>	<b>3e</b>	<b>3f</b>	<b>3g</b>
	<b>4a</b>	<b>4b</b>	<b>4c</b>	<b>4d</b>	<b>4e</b>	<b>4f</b>	<b>4g</b>
	<b>5a</b>	<b>5b</b>	<b>5c</b>	<b>5d</b>	<b>5e</b>	<b>5f</b>	<b>5g</b>
	<b>6a</b>	<b>6b</b>	<b>6c</b>	<b>6d</b>	<b>6e</b>	<b>6f</b>	<b>6g</b>

**Schema:** Spirocyclische Aminosäureester als GABA uptake Inhibitoren (Zielmoleküle)

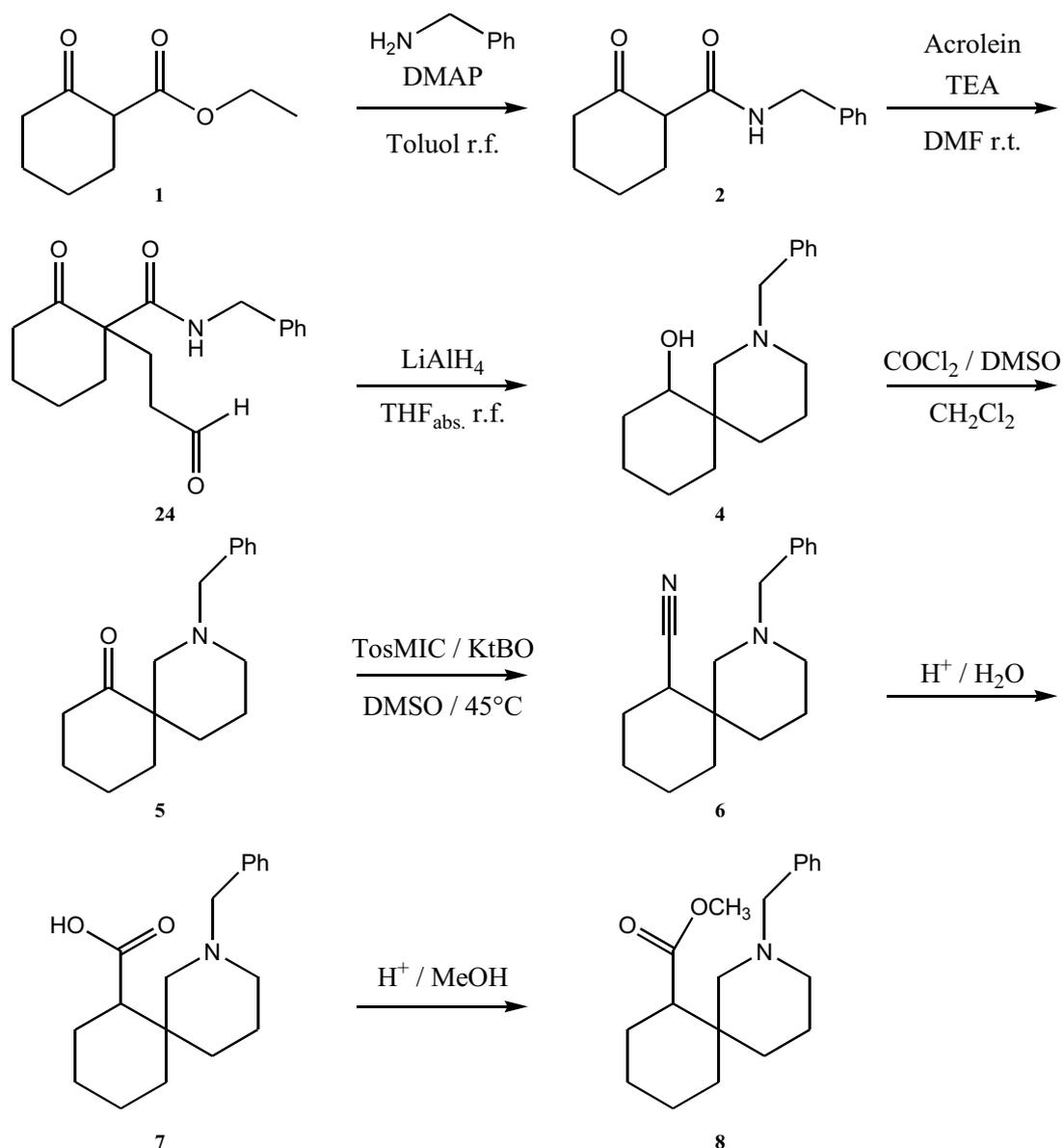
## Themenstellung

Ziel der Arbeit war es, den spirocyclischen Aminosäureester 2-Aza-N-Benzyl-spiro[5.5]undecan-7-carbonsäuremethylester **8** herzustellen. Der Kern der Arbeit befasst sich mit jenen Synthesekonzepten, die entweder vom Cyclohexan-2-on-1-carbonsäureethylester **1** bzw. von der Pimelinsäure **16** ausgehen.

Ein weiterer Aufgabenbereich dieser Diplomarbeit bestand auch in der Aufreinigung und anschließender Charakterisierung der hergestellten Substanzen mittels  $^1\text{H}$ -,  $^{13}\text{C}$ - sowie 2D-Kernresonanzspektroskopie.

## Hauptteil

Als Grundlage diente ein Synthesekonzept, ausgehend vom Cyclohexan-2-on-1-carbonsäureethylester **1**, das sich bereits zur Herstellung des Aminosäureesters 2-Aza-N-Benzyl-sipro [4.5]decan-7-carbonsäuremethylesters **1b** bewährte.



Schema 1: Synthesekonzept ausgehend von der Aminolyse des Cyclohexanoncarbonsäureethylesters **1**

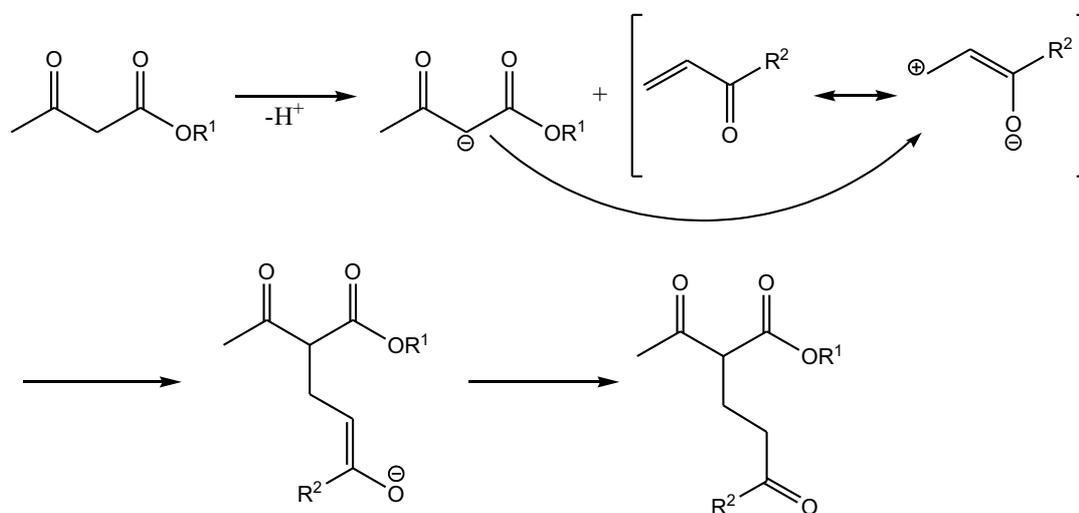
## Versuche zur Aminolyse des $\beta$ -Ketoesters

Im ersten Schritt unterwarfen wir das Edukt Cyclohexan-2-on-1-carbonsäureethylester **1** einer Aminolyse in Toluol unter Katalyse von *p*-Dimethylaminopyridin die den Ester in das gewünschte Benzylamid **2** überführen sollte,

jedoch zeigte sich keine Produktbildung. Selbst bei höheren Reaktionstemperaturen in Xylol und bei gleichzeitiger Entfernung von etwaigem Ethanol, der aus dem Ester frei wird, zeigte sich nur eine geringe Umsetzung zu dem gewünschten Produkt. In größeren Mengen bildete sich lediglich das Imin zwischen dem Benzylamin und der  $\beta$ -Ketofunktion. Grund für diese schlechte Reaktivität des Esters kann die Keto-Enol-Tautomerie sein, die bei einem sechsgliedrigem cyclischen  $\beta$ -Ketoester stärker ausgeprägt ist, als beispielsweise bei einem analogen fünfgliedrigem Derivat.

### Michael-Addition von Acrolein an den $\beta$ -Ketoestern

Daher substituierten wir den Wasserstoff in der  $\alpha$ -Position mit einer 2-Formylethyl-Gruppe durch Umsetzung des  $\beta$ -Ketoesters **1** mit Acrolein und Triethylamin in Dimethylformamid. Die  $^1\text{H-NMR}$  Daten des Produktes **3** zeigten ein charakteristisches Formyl-H bei 9,72 ppm sowie eine Ethoxyfunktion bei 1,22-1,29 ppm bzw. 4,13-4,17 ppm. Eine Alkylierung in Form einer Michael-Addition war also möglich. Der Mechanismus (s. Schema 2) beruht auf einer Deprotonierung einer CH-aciden Position und anschließender nucleophiler Addition des Carbanions an die  $\beta$ -Position einer  $\alpha, \beta$ -ungesättigten Verbindung mit einer elektronenziehenden funktionellen Gruppe.

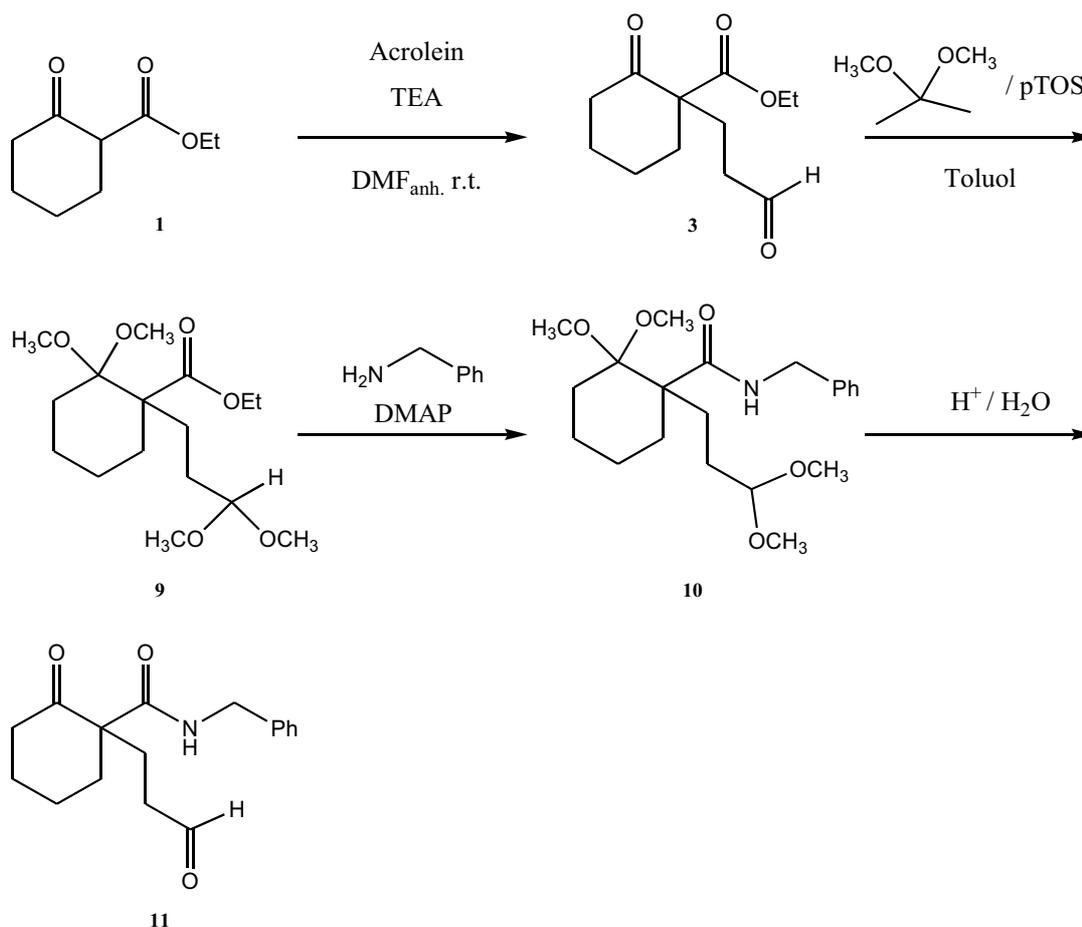


Schema 2: Reaktionsmechanismus der Michael-Addition

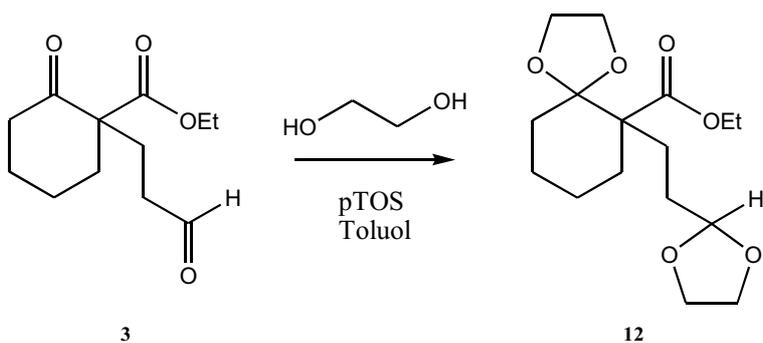
### Versuch zur Einführung von Schutzgruppen

Die weitere Überlegung war jene, dass bei einer erneuten Umsetzung mit Benzylamin die Keto- als auch die Aldehydposition zu schützen sind, damit diese funktionellen Gruppen nicht zu den entsprechenden Iminen reagieren und das

Benzylamin so aus dem Reaktionsgemisch entfernen. Insbesondere die Formylgruppe ist geneigt in Anwesenheit von Aminen in ein Imin überzugehen.



Schema 3: Syntheseplan zur Einführung von Schutzgruppen an Keto- und Aldehydposition mit Dimethoxypropan und anschließender Aminolyse

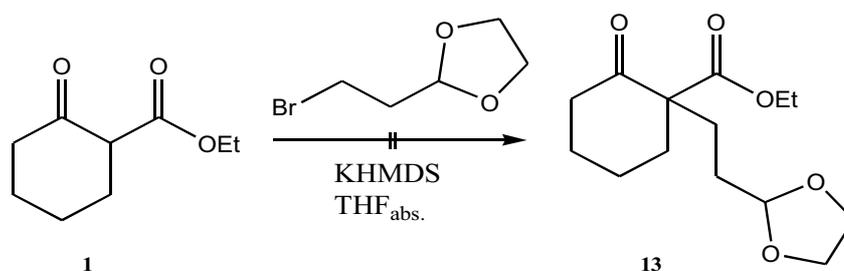


Schema 4: Syntheseplan zur Einführung von Schutzgruppen mit Ethylenglykol

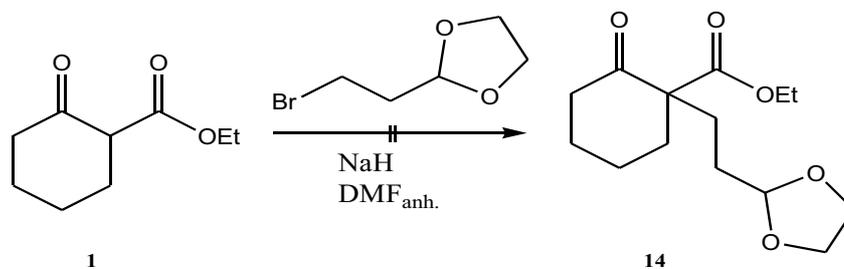
Als Schutzgruppenreaktion zogen wir eine Acetal- und Ketalbildung mit Ethylenglykol (**12**) bzw. Dimethoxypropan (**9**) unter Säurekatalyse in Betracht. Doch auch hier kam es zu keiner Bildung der gewünschten Verbindungen. Weder die Aldehyd- noch die Ketofunktion trug eine der ausgewählten Schutzgruppen.

## Versuche zur Alkylierung des Cyclohexanoncarbosäureesters

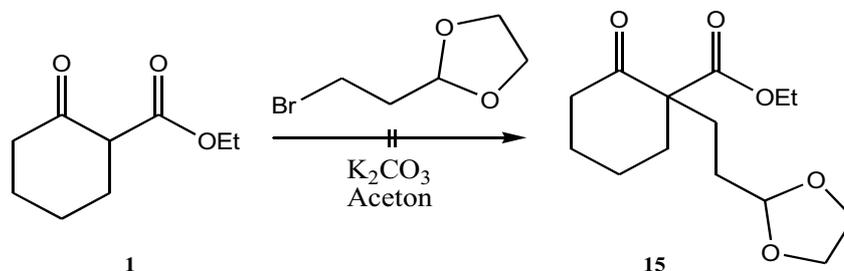
Dennoch verwarfen wir die Überlegungen einer Schutzgruppe nicht ganz und versuchten die Einführung eines 2-Ethyl-1,3-dioxolylrestes in einer basisch katalysierten Alkylierungsreaktion. Es wurden jeweils Versuche mit  $K_2CO_3$  in Aceton (**15**), mit Kaliumhexamethyldisilazan (KHMDS) in absolutiertem Tetrahydrofuran (**13**) als auch mit Natriumhydrid in trockenem Dimethylformamid (**14**) durchgeführt, wobei kein Syntheseversuch das gewünschte Ergebnis brachte (vgl. Schemata 6 bis 8). Die  $^1H$ -NMR-Spektren der Produkte zeigten eine deutliche Keto-Enol-Tautomerie, sichtbar am Enol-OH bei 12 ppm, ein sicheres Zeichen dafür, dass das  $\alpha$ -H nicht substituiert wurde. Im Fall des Natriumhydridversuches war überhaupt keine Auswertung des Spektrums mehr möglich.



Schema 5: Alkylierungsversuch mit KHMDS



Schema 6: Alkylierungsversuch mit NaH

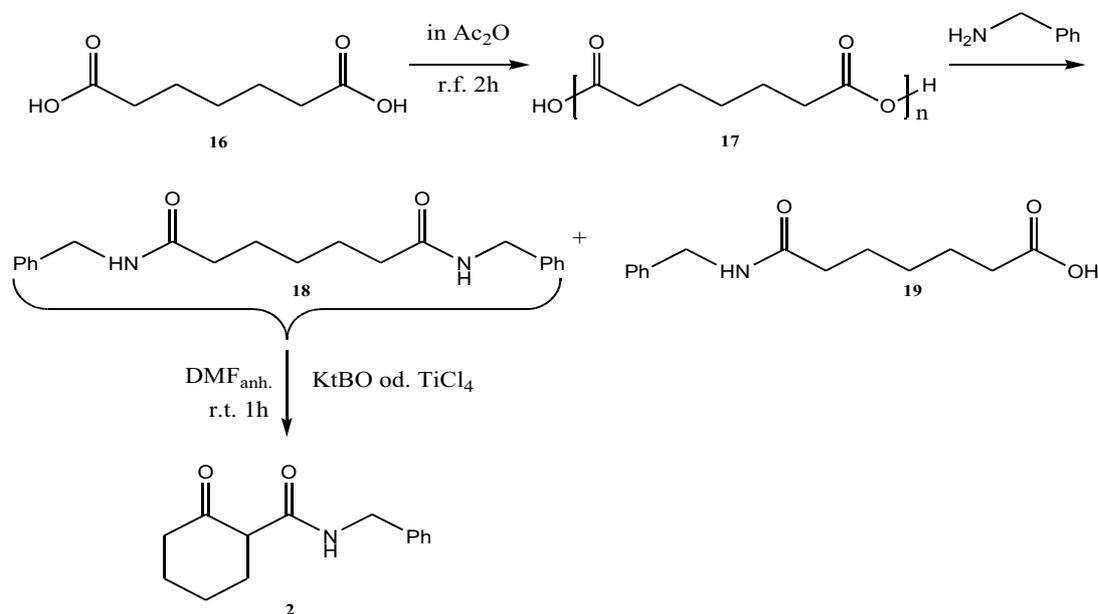


Schema 7: Alkylierungsversuch mit Kaliumcarbonat

Die Ursache für die verminderte Aktivität des  $\alpha$ -H liegt vermutlich in der Keto-Enol-Tautomerie der Verbindung. Zusätzlich wird die Bildung des Enols während der Reaktion dadurch begünstigt, da bei den oben durchgeführten Alkylierungen Bromwasserstoff frei wird.

## Versuche zur Synthese von Cyclohexan-2-on-1-carbonsäurebenzylamid ausgehend von der Pimelinsäure

Angesichts dieser Erkenntnisse erarbeiteten wir ein anderes Synthesekonzept ausgehend von der Pimelinsäure **16** (Heptandisäure), die, nachdem sie in den entsprechenden Anhydrid **17** übergeführt wurde, zuerst zum entsprechenden Diamid **18** und schließlich in einer Dieckmannkondensation einer Cyclisierung zum entsprechenden  $\beta$ -Ketoamid **2** umgesetzt werden sollte.



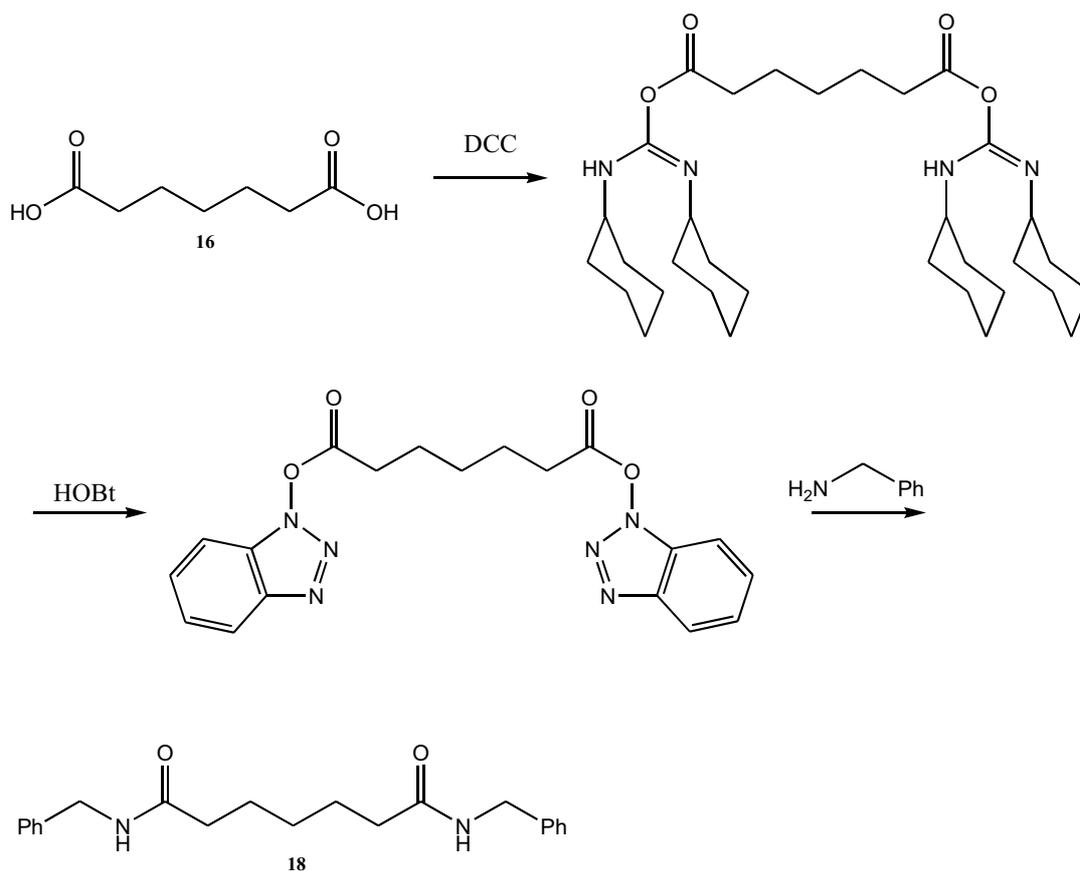
Schema 8: Cyclohexanoncarbonsäurebenzylamid **2**-Synthese ausgehend von der Pimelinsäure

### Anhydrid- und Diamidsynthese

Um zum Anhydrid **17** der Pimelinsäure **16** zu kommen, muss diese in Acetanhydrid unter Schutzatmosphäre für mindestens 45 Minuten zum Rückfluss erhitzt werden. Eine längere Reaktionszeit führt zu keiner Verbesserung der Ausbeute oder zur Bildung von Nebenprodukten. Bemerkenswert ist vor allem jene Annahme, dass die Pimelinsäure **16** kein cyclisches Anhydrid in Form eines Oxocan-2,8-dion bildet, sondern ein lineares Polymer **17**. Bestärkt wird diese These dadurch, dass bei folgender Umsetzung des Anhydrides **17** mit einem Äquivalent Benzylamin in Toluol eine Mischung von Diamid **18** und Monoamid **19** entsteht.

Ein in der Arbeitsgruppe parallel verlaufender Versuch zielte auf die Extraktion des Monoamids **19** durch Abnutschen des ungelösten Diamids **18** und anschließendem Ausschütteln des Filtrates mit 2N Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung, Ansäuern der wässrigen Phase mit Salzsäure und erneuter Extraktion der sauren wässrigen Phase mit einem organischen Lösungsmittel, wahlweise Dichlormethan oder Ethylacetat. So konnte das Monoamid **19** in hoher Reinheit aus dem Reaktionsgemisch aufgearbeitet werden und nach anschließender Veresterung der freien Carboxylfunktion einer Kalium-*tert.*-Butylat katalysierten Dieckmannkondensation bzw. einer Titan-tetrachlorid katalysierten Cyclisierung unterworfen werden. [22].

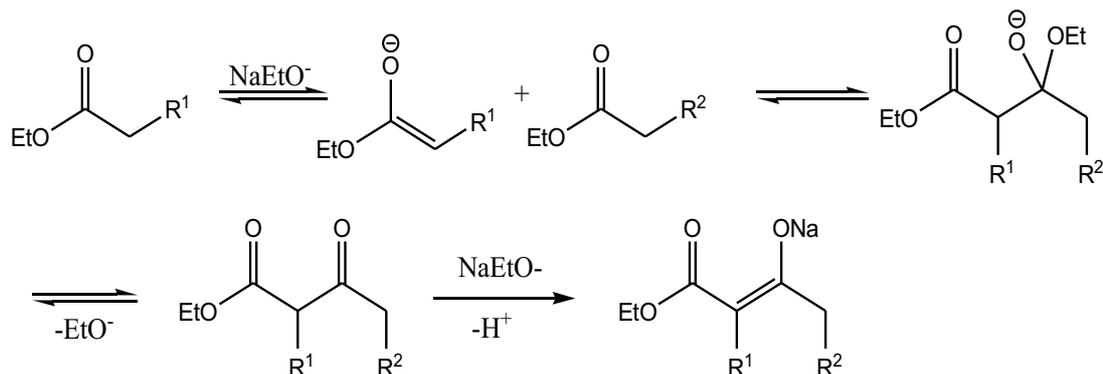
Um das N,N'-Bis-benzyl-pimelinsäurediamid **18** selektiv und rein herzustellen unternahmen wir einen Versuch im Sinn einer klassischen Peptidsynthese (vgl. Schema 10). Die Pimelinsäure **16** wird mit Hydroxybenzotriazol (HOBt) vermengt, unter Argon in trockenem Dichlormethan gelöst, auf 0°C gekühlt und anschließend zuerst mit Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) und dann mit Benzylamin versetzt. Das Prinzip hinter dieser Reaktion ist, dass die Carboxylgruppe bei vorangegangener Aktivierung mit DCC zu einem Aktivester so reaktiv ist, dass sie mit einem Amin zu einer Amidfunktion reagiert. HOBt dient bei dieser Reaktion als Hilfsreagens. Leider gab es bei dieser Methode große Probleme in der Aufreinigung. Es entsteht eine große Menge an N,N'-Bis-cyclohexyl harnstoff, der aus der Dichlormethanlösung ausfällt und erst nach Abnutschen und mehrmaligem Abfiltrieren aus der Lösung zu entfernen war. Hier liegt auch das Hauptproblem dieser Synthese. Das N,N'-Dibenzylpimelinsäurediamid **18** ist in vielen Lösungsmitteln nur schlecht löslich und in Dichlormethan praktisch unlöslich, sodass sicher ein Großteil mit dem Harnstoffderivat ausfällt und an der Nutsche zurückbleibt. Zusätzlich kam es zur Bildung von so vielen Nebenprodukten, sodass eine Herstellung im Molmaßstab über diesen Syntheseweg zu umständlich und unpraktisch ist.



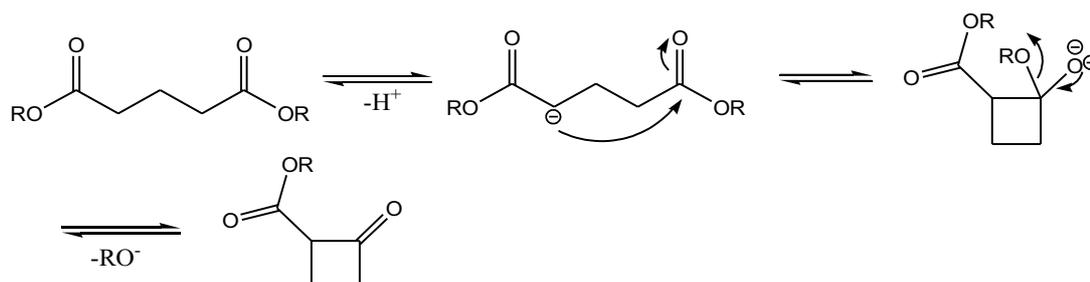
Schema 9: Syntheseplan zur Herstellung von *N,N'*-Bis-benzyl-pimelinsäurediamid via DCC und HOBT

### Cyclisierungsversuche

Somit blieben wir bei der Synthese über den Pimelinsäureanhydrid **17** und trennten Monoamid **19** und Diamid **18** wie im experimentellen Teil beschrieben. Wir versuchten eine Cyclisierung des *N,N'*-Bis-benzyl-pimelinsäurediamids **18** katalysiert durch Kalium-*tert.*-Butylat bzw. durch die Lewisäure Titan-tetrachlorid. Der Reaktionsmechanismus der basisch katalysierten Cyclisierung folgt jenem der Kondensation nach Dieckmann. Eine Base, in unserem Fall Kalium-*tert.*-Butylat, entzieht dem Kohlenstoffatom in  $\alpha$ -Position zu einer elektronenziehenden Gruppe ein Proton und dieses kann so als Carbanion ein Carbonyl- oder Carboxyl-C angreifen. Im Prinzip folgt diese Reaktion nach Dieckmann einer Claisen-kondensation, bei der man den Umstand ausnützt, dass eine intramolekulare Kondensation bevorzugt abläuft im Vergleich zu einer intermolekularen (s.a. Schema 11 und 12).

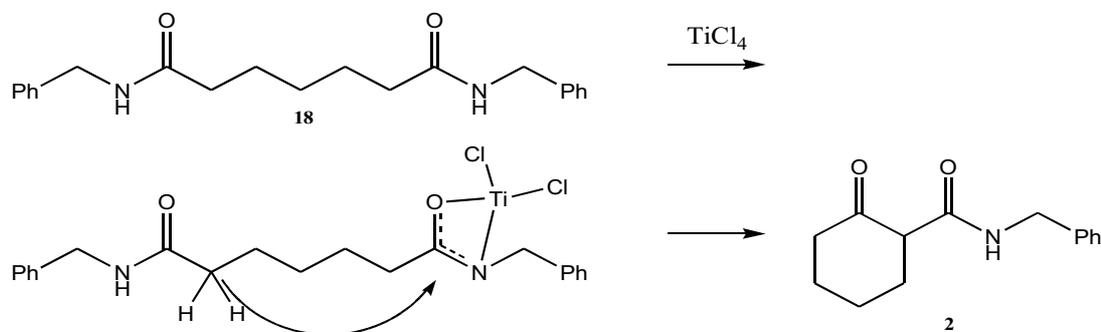


Schema 10: Mechanismus der Claisen-Kondensation



Schema 11: Mechanismus der Dieckmann-Kondensation

Im Vergleich dazu verläuft der Parallelversuch mittels Titan-tetrachlorid anders. Es komplexiert die Amid-Carboxylgruppe und das  $\alpha$ -Kohlenstoffatom bindet unter Titan-dioxidbildung das Carboxyl-C der Amidgruppe.



Schema 12: Reaktionsablauf einer lewissäurekatalysierten Kondensation

Aus diesen Versuch entstand aber nicht die gewünschte Verbindung sondern es blieb das Edukt **18** zurück. Weder Kalium-*tert.*-Butylat noch Titan-tetrachlorid cyclisierten das Diamid zum  $\beta$ -Ketoamid **2**. Im  $^1\text{H-NMR}$  änderte sich nichts im Vergleich zum Edukt **18**.

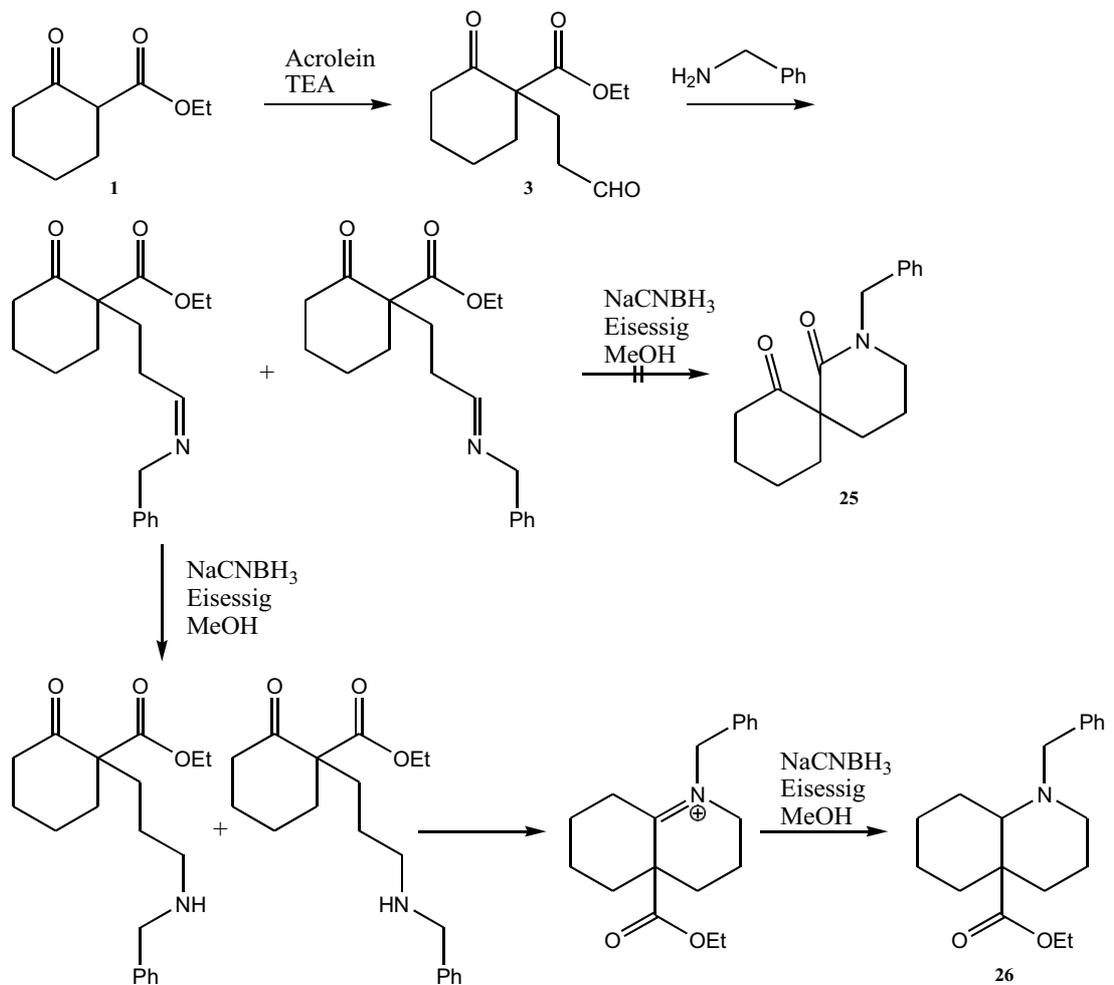
## Versuche zur Synthese von 2-Aza-N-Benzyl-sipro[5.5]undecan-1,6-dion

Schließlich versuchten wir die Cyclisierung über einen anderen Weg. Wir synthetisierten erneut 1-(2-Formyl-ethyl)cyclohexan-2-on-1-carbonsäureethylester **3** durch Umsetzung von Cyclohexan-2-on-carbonsäureethylester **1** mit Acrolein und Triethylamin in trockenem DMF unter Argon und setzten das Produkt mit einem Äquivalent Benzylamin in trockenem Dichlormethan bei Raumtemperatur um. Es bildete sich die Schiffsche Base zwischen dem Benzylamin und der Formylgruppe. Der Nachteil bei diesem Weg war jener, dass das Imin hydrolyseempfindlich ist und somit der Reaktionsverlauf nicht auf einer DC-Platte zu verfolgen war. Außerdem musste aus diesem Grund die Reaktionsmischung sofort eingedampft und gleich für den nächsten Reaktionsschritt verwendet werden. Dieser bestand aus einer selektiven Reduktion des Imins zum Amin mittels Natriumcyanborhydrid in essigsaurer, methanolischer Lösung und anschließender intramolekularer Aminolyse zum gewünschten Spirocyclus **25**.

### Ausbildung von 1-Benzyl-4a-perhydrochinolincarbonsäureethylester

Aber die Reaktion bildete nicht das gewünschte Produkt **25** sondern einen 1-Benzyl-4a-perhydrochinolincarbonsäureester **26**. Die Iminoethylgruppe ist so lang, dass sie auch mit der Ketofunktion reagieren kann und dies aufgrund der besseren Reaktivität im Vergleich zur Aminolyse des Esters auch tut. Schließlich reduziert das  $\text{NaCNBH}_3$  die Iminium-Gruppe zum Amin (s.a. Schema 14).

Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ist vor allem die noch vorhandene Esterfunktion auffällig, sichtbar an dem Quartett der  $\text{CH}_2$ -Gruppe bei 4,18-4,28 ppm und dem Triplett der  $\text{CH}_3$ -Gruppe bei 1,28-1,35 ppm des Ethylrestes. Dass aber dennoch ein tertiäres Amin vorliegt ist am Multiplett zwischen 2,15 ppm und 2,89 ppm der Position 2 des Perhydrochinolins zu sehen



*Schema 13: Synthesekonzept zur Herstellung von 2-Aza-N-Benzylspiro[5.5]undecan-1,6-dion und tatsächlicher Reaktionsverlauf*

## Zusammenfassung

Der angestrebte spirocyclische Aminosäureester mit einer 2-Aza-spiro[5.5]undecan-7-carbonsäure-Teilstruktur **8** konnte nicht über folgende Synthesekonzepte hergestellt werden. Zu Beginn versuchten wir ein mehrstufiges Syntheschema ausgehend von Cyclohexan-2-on-1-carbonsäureethylester **1**, das einer Aminolyse mit Benzylamin zum entsprechenden  $\beta$ -Ketoamid **2** umgesetzt werden sollte, doch das Edukt **1** blieb selbst bei hohen Temperaturen und langen Reaktionszeiten der Hauptbestandteil der Reaktionmischung.

Daher erarbeiteten wir ein neues Konzept ausgehend von der Pimelinsäure **16**, die mittels Acetanhydrid in ihren Anhydrid **17** übergeführt aus diesem anschließend die beiden Amide **18** und **19** synthetisiert wurden. Das N,N-bis-benzyl-pimelinsäurediamid **18** bildete das Edukt für die folgende Dieckmannkondensationen mittels KTBO und  $\text{TiCl}_4$ , die aber keine Umsetzung zum gewünschten  $\beta$ -Ketoamid **2** brachten.

Wir versuchten erneut ein Syntheschema ausgehend von Cyclohexan-2-on-1-carbonsäureethylester **1** zu entwickeln. Wir setzten den  $\beta$ -Ketoester **1** in einer Michael-Addition zu 1-(2-Formylethyl)-cyclohexan-2-on-carbonsäureethylester **3** um. Dieses Produkt **3** wurde schließlich mit Benzylamin versetzt und zum Imin umgesetzt, welches aufgrund seiner Hydrolyseempfindlichkeit sofort weiterverarbeitet wurde. Wir verfolgten eine milde Reduktion des Imins mittels  $\text{NaCNBH}_3$  und eine anschließende intramolekulare Aminolyse zum spirocyclischen Amid **25**, doch das Reduktionsprodukt reagierte fast vollständig mit der Ketofunktion unter Bildung einer Iminium-Teilstruktur, die anschließend wieder durch  $\text{NaCNBH}_3$  zum 1-Benzyl-4a-perhydrochinolincarbonsäureester **26** reduziert wurde.

## Abstract

Our goal was to find a synthesis for spirocyclic esters of aminoacids with a 2-Aza-spiro[5.5]undecan-7-carboxylic acid substructure like **8**. Unfortunately none of our experiments resulted in the desired product. First we tried a concept starting with cyclohexan-2-on-1-carboxylate ethylester **1**. The  $\beta$ -ketoester **1** was subjected to an aminolysis with benzylamine that did not form the corresponding  $\beta$ -ketoamide **2** despite high reaction temperatures and long reaction times.

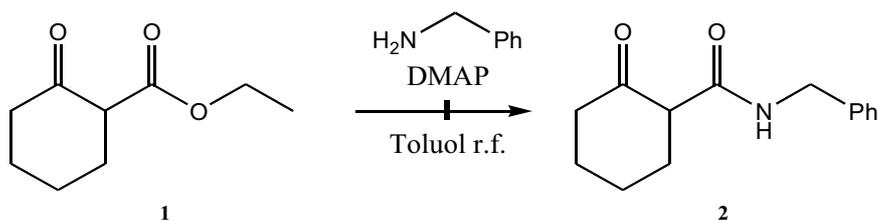
Thus we tried to develop a new synthesis beginning with pimelic acid **16**. This dicarboxylic acid **16** was formed to an anhydride **17** in boiling acetic anhydride. This anhydride **17** was then converted with benzylamine to N,N-bis-benzyl-pimelic acid **18**. This product **18** was used for Dieckmann condensation. At first we tried a condensation experiment with potassium-*tert.*-butoxide and then another with  $\text{TiCl}_4$  as a catalyst but both methods failed to deliver the wanted product.

Because of these results we pursued another concept starting again with cyclohexan-2-on-1-carboxylate ethylester **1**. We synthesised the 1-(2-Formoethyl)-cyclohexan-2-on-carboxylate ethylester **3** by use of a Michael reaction. The following reaction consisted of **3** and benzylamine forming the corresponding imine. Due to its sensitivity to hydrolysis the imine was immediately used for the next reaction. The next step aimed for the reduction of the imine and forming the spirocyclic amide **25** by addition of  $\text{NaCNBH}_3$ . But instead 1-benzyl-4a-perhydroquinolincarboxylate ethylester **26** was formed. An intermediate amine-substructure emerges as a result of the reduction and this amine reacts with the keto-function. This iminium-structure was again reduced with  $\text{NaCNBH}_3$  forming **26**.

## Experimenteller Teil

Die  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren wurden auf einem Bruker Avance 500 sowie einem Bruker Avance 400 bzw. 200 Kernresonanzspektrometer aufgenommen. Die Eichung der ppm-Skala für die NMR-Spektren erfolgte anhand des Lösungsmittelsignals für  $\text{CDCl}_3$  [ $\delta(^1\text{H}) = 7.26 \text{ ppm}$ ] bzw.  $\text{CDCl}_3$  [ $\delta(^{13}\text{C}) = 77.00 \text{ ppm}$ ]. Für die Flash-Chromatographie wurde Kieselgel der Firma Merck (Si 60, 40 - 63  $\mu\text{m}$ ) eingesetzt. Ein Teil des Sorbens wurde in fünf Teilen Laufmittel suspendiert, in die Säule eingebracht und solange Laufmittel durch die Säule gepresst (ungefähr 0.5 bar), bis die Packung luftblasenfrei war. Für die Dünnschichtchromatographie (DC) wurden Fertigfolien der Firma Merck verwendet. Das Lösungsmittel Tetrahydrofuran wurde mit Natrium getrocknet und stets frisch destilliert verwendet. Als Indikator für die Wasserfreiheit wurde Benzophenon zugesetzt. Das Kühlen der Reaktionsmischung auf  $-78^\circ\text{C}$  erfolgte durch das Benutzen eines Kühlbades, das durch Lösen von Trockeneis (festes Kohlenstoffdioxid) in Aceton hergestellt wurde.

## Versuch zur Synthese von 2-Cyclohexanoncarbonsäurebenzylamid

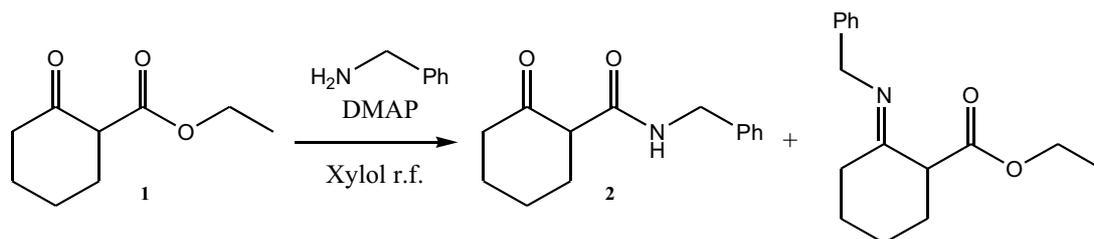


2-Cyclohexanoncarbonsäureethylester **1** (22 g; 128,1 mmol), Benzylamin (27,45 g; 256,2 mmol) und DMAP (4,79 g; 38,4 mmol) werden in 500 ml Toluol gelöst und 64 h unter Rückfluss erhitzt. Danach lässt man die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur abkühlen und schüttelt mit 2N HCl (3x100ml) aus. Die HCl-Phase lässt man 3h bei Raumtemperatur rühren und extrahiert man mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2x100ml). Die CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Phasen werden gesammelt, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, abfiltriert und am Rotavapor eingedampft. Zurück bleibt ein gelbliches Öl (2,7g).

Die Toluol-Phase wird erneut mit 2N HCl (3x100ml) ausgeschüttelt, die organische Phase über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und am Rotavapor unter vermindertem Druck einrotiert. Es bleibt ein gelbes Öl zurück (14,53 g) aus dem über Nacht Kristalle ausfallen. Nach Kühlung im Kühlschrank werden die Kristalle abgenutscht und im Exsikkator getrocknet (0,6 g).

Die Interpretation des <sup>1</sup>H-NMR Spektrums der Dichlormethan-, als auch der Toluol-Phase lässt keinen Schluss auf die Reaktionsumsetzung zu und auch die NMR-Analyse der Kristalle zeigte nur eine anorganische Substanz.

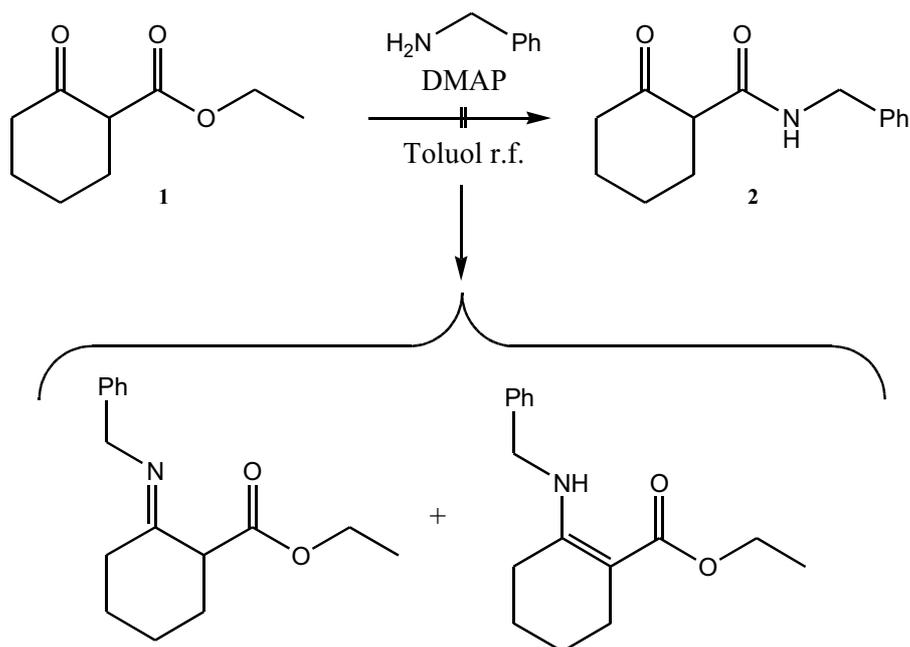
## Versuch zur Synthese von 2-Cyclohexanoncarbonsäurebenzylamid



2-Cyclohexanoncarbonsäureethylester **1** (4,72 g; 23,53 mmol), DMAP (0,28 g; 2,3 mmol) und Benzylamin (5,03 g; 47 mmol) werden in 50 ml Xylol gelöst und 20 h zum Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel des Reaktionsgemisches wird unter vermindertem Druck entfernt. Zurück bleibt ein gelbliches Öl **2** (10,78 g).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta=7.38-6.95$  (m, 10H, Aromat), 4.41-4.39 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 2H, Benzyl- $\text{CH}_2$ ), 4.30-4.27 (m, 2H, Benzyl- $\text{CH}_2$ ), 4.02-3.99 (q, 2H,  $J=4\text{Hz}$ ,  $\text{OCH}_2$ ), 2.32-2.18 (m, 8H), 1.58-1.43 (m, 5H), 1.17-1.15 (t, 3H,  $J=4\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ )

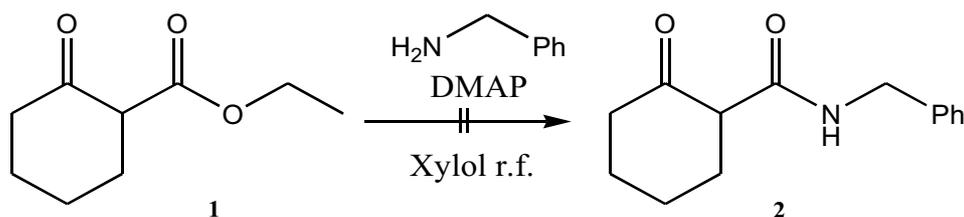
## Versuch zur Synthese von 2-Cyclohexanoncarbonsäurebenzylamid



2-Cyclohexanoncarbonsäureethylester **1** (2,0 g; 11,76 mmol), DMAP (0,14 g; 0,117mmol) und Benzylamin (2,5 g; 23,52 mmol) werden in 50 ml Toluol gelöst und für 16 h zum Sieden erhitzt. Mittels eines Wasserabscheiders soll der aus der Aminolyse freiwerdende Ethanol aus dem Reaktionsgemisch entfernt werden. Tatsächlich wird aber entstehendes Reaktionswasser im Wasserabscheider gesammelt und nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck erhält man das oben abgebildete Imin bzw. Enamin als gelbes Öl, nicht jedoch das gewünschte Produkt.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta=9.37$  (s, 1H, NH), 7.37-7.27 (m, 5H, Phenyl), 4.42-4.41 (d, 2H,  $J=4\text{Hz}$  Benzyl- $\text{CH}_2$ ), 4.17-4.13 (q, 2H,  $J=5\text{Hz}$ ,  $\text{OCH}_2$ ), 2.33-2.30 (m, 4H), 1.65-1.56 (m, 4H), 1.30-1.28 (t, 3H,  $J=5\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ )

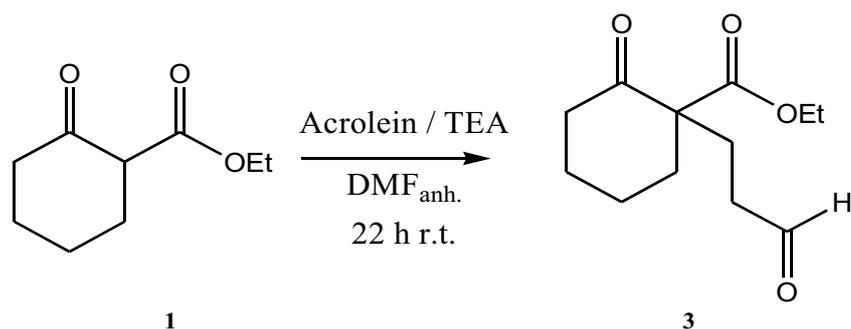
## Versuch zur Synthese von 2-Cyclohexanoncarbonsäurebenzylamid



2-Cyclohexanoncarbonsäureethylester **1** (2,0 g; 11,76 mmol), DMAP (0,14 g; 0,117mmol) und Benzylamin (3,75 g; 35,28 mmol) werden in 50 ml Xylol gelöst und für 113 h zum Sieden erhitzt und an einem Wasserabscheider gesammeltes Lösungsmittel wird durch frisches ersetzt. Danach wird unter vermindertem Druck das Xylol entfernt. Es bleibt ein brauner Feststoff zurück. Dieser wird in 50 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> aufgenommen und mit 300 ml 2N HCl versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Dichlormethanphase wird abgeschieden und die HCl-Phase noch mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2x50 ml) extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und am Rotavapor eingedampft. Zurück bleibt eine schwarze Gallerte, die mittels Säulenchromatographie (Kieselgel 60, Heptan:Aceton 50:1, Heptan Aceton 4:1) getrennt wurde.

Das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum war nicht auswertbar.

## Synthese von 1-(2-Formylethyl)-2-cyclohexanon-carbonsäureethylester

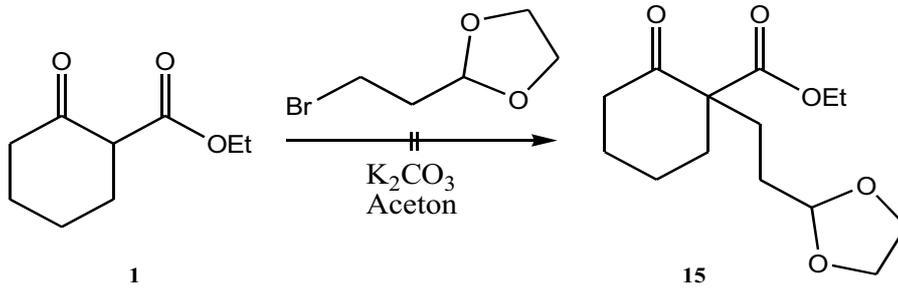


2-Cyclohexanoncarbonsäureethylester **1** (2 g; 11,76 mmol) wird unter Argon in 10 ml trockenem DMF gelöst. Anschließend wird Acrolein (0,998 g; 17,64 mmol) hinzugefügt und die Reaktion durch Zugabe von Triethylamin (0,12 g; 1,17 mmol) gestartet. Das Reaktionsgemisch wird 22 h unter Argon bei Raumtemperatur gerührt. Schließlich wird das Gemisch in 50 ml Ethylacetat aufgenommen und die organische Phase mit Wasser (3x50 ml) und Brine (1x50ml) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und einrotiert. Zurück bleibt ein gelbes Öl **3** (1,957g; 8,66 mmol).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ=9.66 (s, 1H, Formylgruppe), 4.16-4.09 (m, 2H OCH<sub>2</sub>), 2.55-2.46 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.46-2.27 (m, 4H, 2xCH<sub>2</sub>), 2.11-2.04 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.01-1.88 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.84-1.78 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.75-1.64 (m, 2H CH<sub>2</sub>), 1.64-1.49 (m, 4H, 2xCH<sub>2</sub>), 1.44-1.76 (m, 2H, CH<sub>2</sub>)

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ=207.66 (Keton-CO), 201.11 (Formyl-CO), 171.63 (COO), 61.34 (OCH<sub>2</sub>), 59.69 (C1), 40.83 (C3), 39.18 (C2'), 36.47 (C6), 27.32 (C4), 26.69 (C1'), 22.36 (C5)

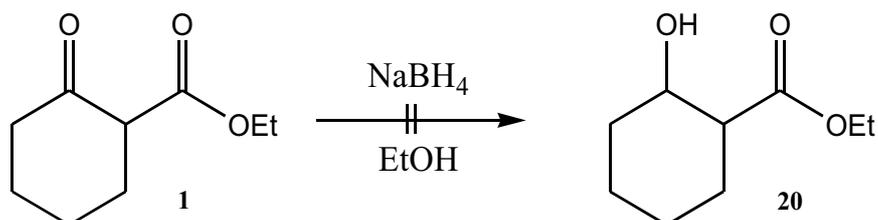
## Versuch zur Synthese von 1-[2-(1,3-Dioxol-2-yl)ethyl]cyclohexan-2-on-carbonsäureethylester



Cyclohexan-2-on-carbonsäureethylester **1** (0,5 g; 2,94 mmol),  $K_2CO_3$  (1,22 g; 8,82 mmol) und 2-(2-Bromomethyl)-1,3-dioxolan (0,53 g; 2,94 mmol) werden in 50 ml Aceton gelöst und unter Rückfluss über Nacht erhitzt. Am nächsten Morgen wird das  $K_2CO_3$  abgenutscht und das erhaltene Filtrat am Rotavapor eingedampft. Zurück bleibt ein rotbraunes Öl (0,668 g).

Das  $^1H$ -NMR-Spektrum zeigte keine Umsetzung.

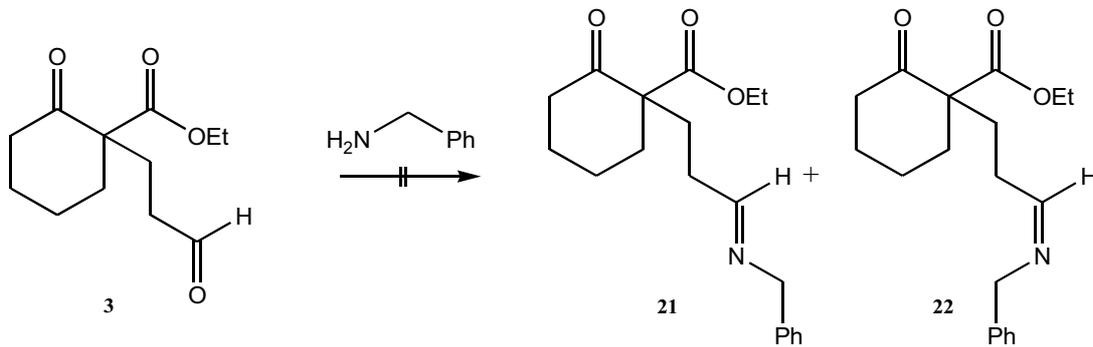
## Versuch zur Synthese von 2-Hydroxy-cyclohexancarbonsäureethylester



Cyclohexan-2-on-carbonsäureethylester **1** (0,5 g; 2,94 mmol) wird unter Inertgas in 20 ml Ethanol gelöst. Portionsweise wird dann NaBH<sub>4</sub> (0,11 g; 2,94 mmol) hinzugegeben und 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Schließlich wird die Reaktion durch Zugabe von 6N HCl bis pH=6 gestoppt und der Ethanol unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird in Brine aufgenommen und mit Ethylacetat ausgeschüttelt (3x20 ml). Die organischen Phasen werden dann über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, abfiltriert und unter vermindertem Druck wird dann das Ethyl-acetat entfernt. Zurück bleibt ein gelbes Öl (0,42 g).

Das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum war nicht interpretierbar.

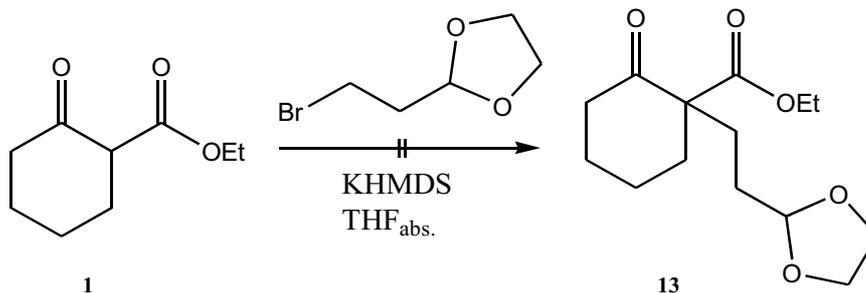
**Versuch zur Synthese von 1-[2-(N-Benzylimino)ethyl]cyclohexan-2-on-carbonsäureethylester**



1-(2-Formylethyl)cyclohexan-2-on-carbonsäureethylester **1** (0,5 g; 2,2 mmol) und Benzylamin (0,235 g; 2,2 mmol) werden in 20 ml Toluol gelöst und zum Rückfluss erhitzt. Während der ersten Stunde wird Toluol am Wasserabscheider gesammelt und eine entsprechende Menge frisches Lösungsmittel in das Reaktionsgemisch hinzugefügt. Schließlich lässt man die Mischung unter Rückfluss über Nacht sieden und entfernt am folgenden Morgen das Lösungsmittel unter vermindertem Druck. Zurück bleibt ein rostbraunes Öl (0,661 g).

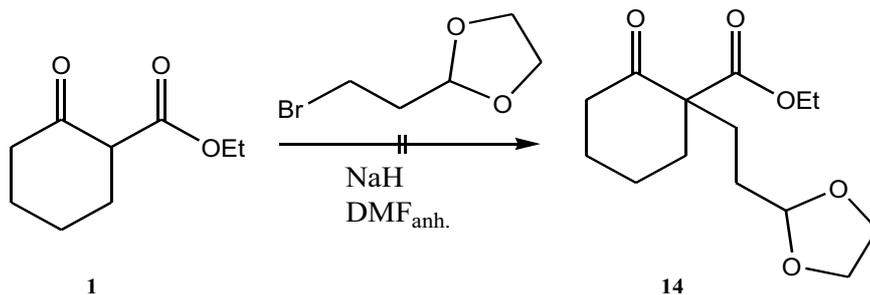
Das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum war nicht bewertbar.

## Versuch zur Synthese von 1-[2-(1,3-Dioxol-2-yl)ethyl]cyclohexan-2-on-carbonsäureethylester



Cyclohexan-2-on-carbonsäureethylester **1** (0,5 g; 2,94 mmol) wird in 15 ml trockenem THF gelöst und unter Inertgas auf  $-78^{\circ}\text{C}$  gekühlt. Anschließend wird Kaliumhexamethyldisilazan (0,585 g; 2,94 mmol) hinzugefügt und 1 h gerührt. Danach wird 2-(2-Bromomethyl)-1,3-dioxolan hinzugegeben und das Trockeneis aus dem Gasbehälter entfernt. Nachdem das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur gekommen ist, versetzt man es mit 10 ml Wasser und schüttelt mit Ethylacetat (3x 20 ml) aus. Die organischen Phasen werden mit einer gesättigten  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und am Rotavapor eingedampft. Es bleibt ein gelbes Öl zurück. Im  $^1\text{H-NMR}$  war keine Umsetzung sichtbar, eine Ketoenoltautomerie ( $\delta=12.23$ ) war in großem Ausmaß vorhanden.

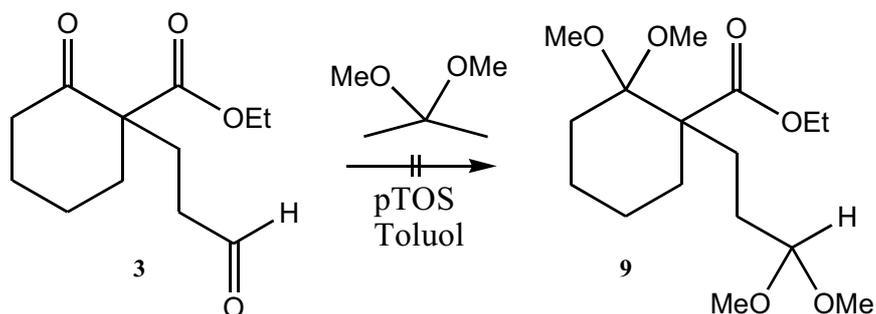
## Versuch zur Synthese von 1-[2-(1,3-Dioxol-2-yl)ethyl]cyclohexan-2-on-carbonsäureethylester



NaH (0,125 g; 3,23 mmol) wird in einem Spitzkolben unter Argon mit Petrolether gewaschen (3x) und die Petroletherphasen ausgesaugt. Dann wird 10 ml trockenes DMF hinzugefügt und das NaH durch Rühren darin gelöst. Nachdem es vollständig gelöst ist fügt man Cyclohexan-2-on-carbonsäureethylester **1** (0,5 g; 2,94 mmol) hinzu und lässt weitere 10 min rühren. Danach wird 2-(2-Bromomethyl)-1,3-dioxolan zugegeben und für 30 min zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlung wird das Gemisch mit 20 ml Wasser versetzt und mit Ethylacetat (3x 20 ml) ausgeschüttelt. Die vereinigten Ethylacetatphasen werden mit einer gesättigten NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen (1x 30 ml), über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, abfiltriert und am Rotavapor eingedampft. Zurück bleibt ein orange-braunes Öl (0,674 g).

Das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum war nicht auswertbar.

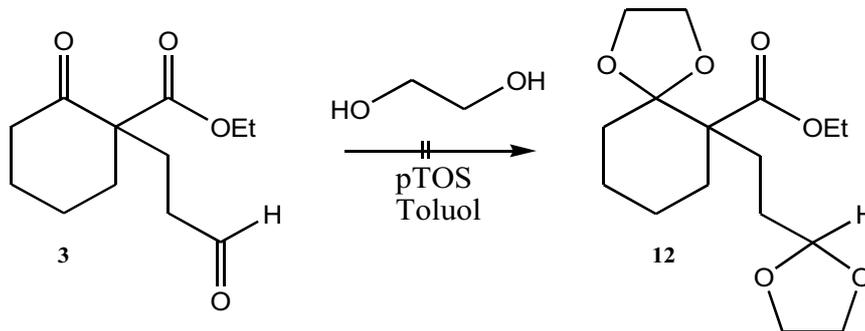
## Versuch zur Synthese von 1-(3,3-Dimethoxy-propyl)-2,2-dimethoxycyclohexancarbonsäureethylester



1-(2-Formylethyl)cyclohexan-2-on-carbonsäureethylester **3** (0,5 g; 2,2 mmol) und 2,2-Dimethoxypropan (0,458 g; 4,4 mmol) werden in Toluol (8 ml) gelöst und anschließend eine Spatelspitze *p*-Toluolsulfonsäure ( $\approx 0,02$ g;) hinzugegeben und über Nacht zum Rückfluss erhitzt. Am nächsten Morgen wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt (0,389 g).

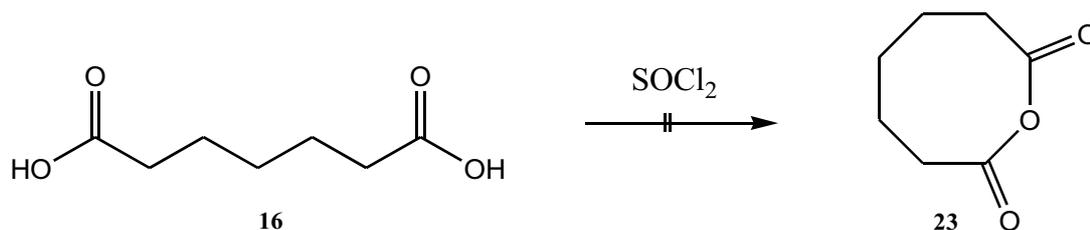
Das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum war nicht auswertbar.

## Versuch zur Einführung von Ethylenglykolschutzgruppen an der Keto- und an der Aldehydfunktion



1-(2-Formylethyl)cyclohexan-2-on-carbonsäureethylester **3** (0,5 g; 2,2 mmol), Ethylenglykol (0,273 g; 4,4 mmol) sowie eine Spatelspitze *p*-Toluolsulfonsäure werden in 8 ml Toluol gelöst und über Nacht zum Rückfluss erhitzt. Am nächsten Tag wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt (0,436 g). Das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum war nicht auswertbar.

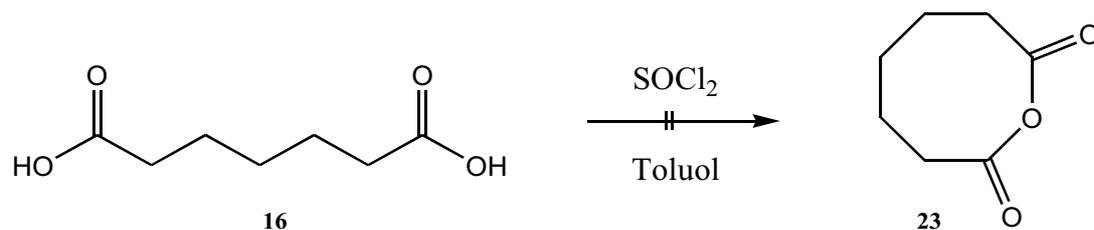
## Versuch zur Synthese von Pimelinsäureanhydrid



Pimelinsäure **16** (1 g; 6,25 mmol) wird eingewogen, in Thionylchlorid suspendiert und unter Schutzgas für 2 h 30 min zum Rückfluss erhitzt, wobei sich die Pimelinsäure vollständig löst. Das Reaktionsgemisch wird am Rotavapor eingedampft und der Rückstand in 20 ml Toluol aufgenommen und erneut unter vermindertem Druck einrotiert. Das zurückbleibende Öl wird in Dichlormethan aufgenommen, mit Benzylamin versetzt (0,79 g; 6,25 mmol) und 30 min bei Raumtemperatur unter Argon gerührt. Es bildet sich ein weißer Niederschlag, der abgenutscht wird (0,768g).

Das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum war nicht auswertbar.

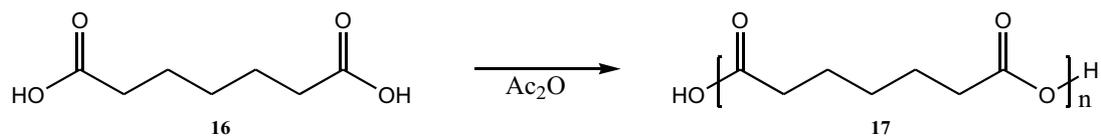
## Versuch zur Synthese von Pimelinsäureanhydrid



Pimelinsäure **16** (4 g; 25 mmol) wird in 20 ml Toluol gelöst, mit Thionylchlorid (5,95 g; 50 mmol) versetzt und über Nacht zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittel und nicht reagiertes Thionylchlorid unter vermindertem Druck entfernt. Zurück bleibt ein braun gefärbtes Öl (4,239 g).

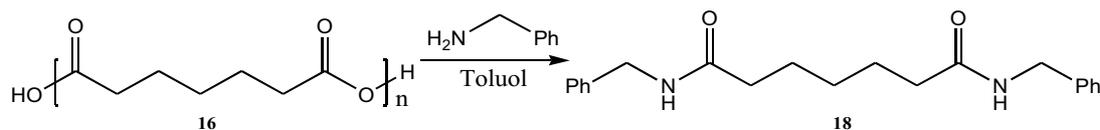
Das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum war nicht auswertbar.

## Synthese von Pimelinsäureanhydrid



Pimelinsäure **16** (4 g; 25 mmol) wird in 20 ml Acetanhydrid suspendiert und zum Rückfluss über Nacht erhitzt. Unter vermindertem Druck wird der verbliebene Acetanhydrid entfernt und es bleibt ein schwach gelb gefärbtes Öl **17** zurück (3,794 g; 26,72 mmol).

## Synthese von N,N'-Bis-benzyl-pimelinsäurediamid



Pimelinsäureanhydrid **16** (1 g; 7,02 mmol) wird in 20 ml Toluol unter Argonatmosphäre gelöst. Benzylamin (0,75 g; 7,02 mmol) wird tropfenweise zur Reaktionsmischung hinzugefügt und 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Der entstandene Niederschlag wird abgenutscht und mit 2N Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung an der Nutsche gewaschen (250 ml). Der an der Nutsche verbliebene Feststoff **18** wird im Exsikkator getrocknet (0,247 g).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ=7.35-7.31 (m, 2x2H, Phenyl-H 3,5), 7.38-7.25 (m, 2x3H, Phenyl-H 2,4,6), 5.85 (s, 2x1H, NH), 4.41-4.40 (d, 2x2H, J=4Hz, Benzyl CH<sub>2</sub>), 2.24-2.20 (t, 2x2H, J=8Hz, CH<sub>2</sub>), 1.72-1.65 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.41-1.34 (m, 2H, CH<sub>2</sub>)

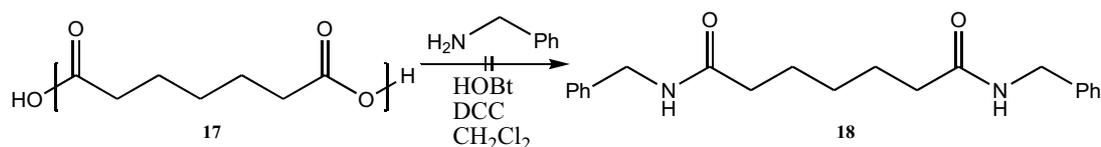
<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ=138.30 (Phenyl-C1), 128.70 (Phenyl-C3,5), 127.80 (Phenyl-C2,6), 127.50 (Phenyl-C4), 43.59 (Benzyl-CH<sub>2</sub>), 36.17 (2xCH<sub>2</sub>), 28.50 (CH<sub>2</sub>), 25.02 (2xCH<sub>2</sub>)

Durch Ausschütteln des Filtrates mit 2N Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung, Ansäuern der wässrigen Phase mit Salzsäure und erneuter Extraktion der sauren wässrigen Phase mit einem organischen Lösungsmittel, wahlweise Dichlormethan oder Ethylacetat, kann das Monoamid **19** in hoher Reinheit gewonnen werden.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz): δ=7.34-7.28 (m, 2H, Phenyl-H 3,5), 7.24 (m, 3H, Phenyl-H 2,4,6), 6.05-5.99 (m, 1H, NH), 4.42-4.40 (d, 2H, J=8Hz, Benzyl-CH<sub>2</sub>), 2.34-2.30 (t, 2H, J=8Hz, CH<sub>2</sub>), 2.23-2.19 (t, 2H, J=8Hz, CH<sub>2</sub>), 1.70-1.59 (m, 4H, 2xCH<sub>2</sub>), 1.40-1.33 (m, 2H, CH<sub>2</sub>)

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ=178.49 (COOH), 173.20-173.12 (CON), 138.15 (Phenyl-C1), 128.67 (Phenyl-C3,5), 127.78 (Phenyl-C2,6), 127.49 (Phenyl-C4), 43.60 (Benzyl-CH<sub>2</sub>), 36.29 (CH<sub>2</sub>), 33.73 (CH<sub>2</sub>), 28.52 (CH<sub>2</sub>), 25.25 (CH<sub>2</sub>), 24.29 (CH<sub>2</sub>)

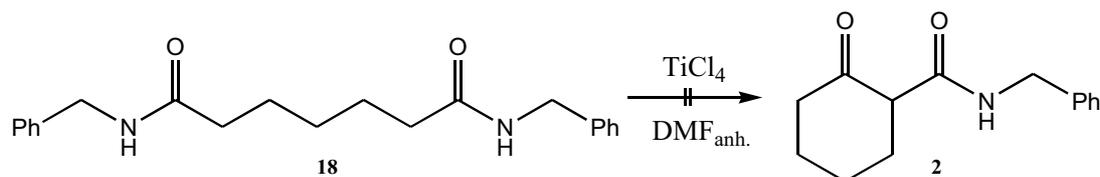
## Versuch zur Synthese von N,N'-Bis-benzyl-pimelinsäurediamid



Pimelinsäure **16** (641 mg; 4 mmol) und Hydroxybenzotriazol (270 mg; 2 mmol) werden vermengt, unter Schutzatmosphäre in 50 ml trockenem Dichlormethan gelöst und mit einem Eisbad auf 0°C gekühlt. Anschließend fügt man Dicyclohexylcarbodiimid zur Reaktionsmischung dazu und tropft langsam Benzylamin hinein. Das Reaktionsgemisch wird bis zum Erreichen von Raumtemperatur gerührt und dann durch Zugabe von 100 ml gesättigter NaHCO<sub>3</sub> gequenchet. Dieses Gemisch wird anschließend mit Dichlormethan (3x 70 ml) extrahiert, wobei vorher abgenutscht werden muss. Die organischen Phasen werden vereinigt, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, abfiltriert und unter vermindertem Druck eingedampft. Zurück bleibt ein gelber Feststoff (0,601 g).

Das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum ist nicht auswertbar.

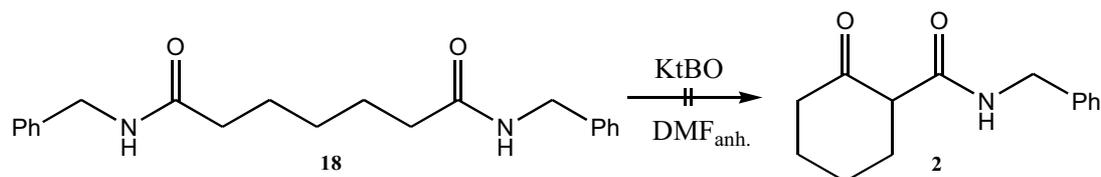
## Versuch zur Synthese von N-Benzyl-cyclohexan-2-on-carbonsäureamid



N,N'-Bis-benzyl-pimelinsäurediamid **18** (0,2g; 0,59 mmol) wird unter Argon in 10 ml trockenem DMF gelöst. Titantetrachlorid (0,124 g; 0,18 ml; 0,65 mmol) wird zum Reaktionsgemisch hinzugegeben und 1 h gerührt. Danach wird das Gemisch mit 20 ml gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung versetzt und mit Ethylacetat (3x 20 ml) ausgeschüttelt. Die organischen Phasen werden vereinigt, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, abfiltriert und zur Trockene eingedampft. Zurück bleibt ein weißer Feststoff (0,148 g).

Das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum zeigt das Spektrum des Diamids **18**.

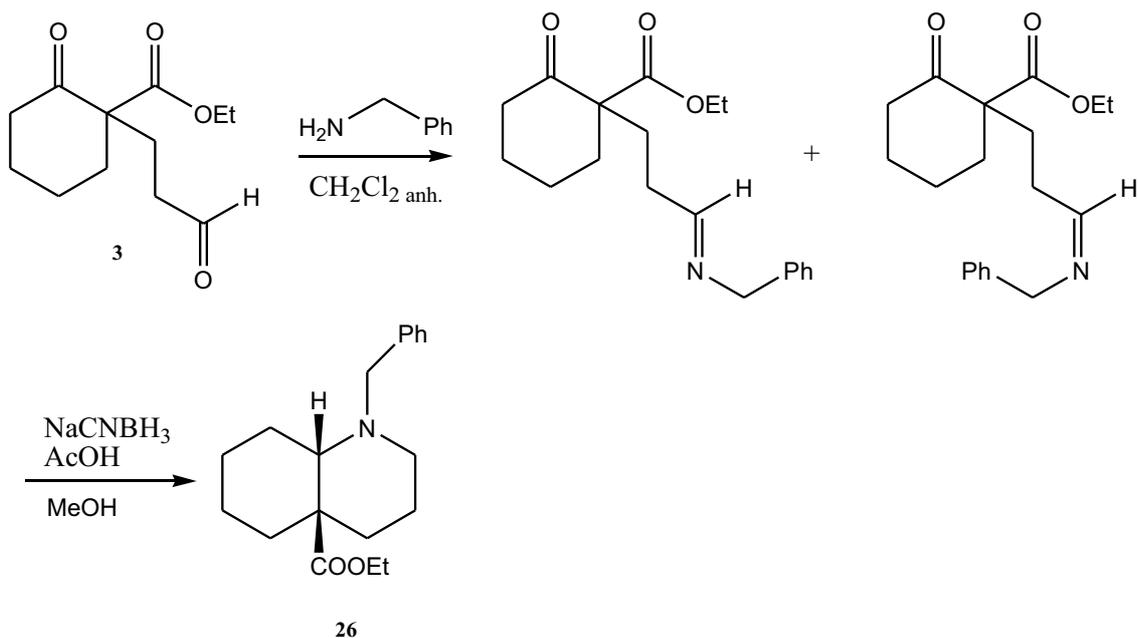
## Versuch zur Synthese von N-Benzyl-cyclohexan-2-on-carbonsäureamid



N,N'-Bis-benzyl-pimelinsäurediamid **18** (0,2 g; 0,59 mmol) werden unter Argon in 10 ml trockenem DMF gelöst. Kalium-*tert*-Butylat wird eingewogen, zur Reaktionsmischung hinzugefügt und 1 h unter Schutzgas gerührt. Anschließend versetzt man das Reaktionsgemisch mit 20 ml gesättigte NH<sub>4</sub>Cl-Lösung und schüttelt mit Ethylacetat (3x 20 ml) aus. Die organischen Phasen werden vereinigt, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und am Rotavapor unter vermindertem Druck zur Trockenem eingedampft. Zurück bleibt ein weißer Feststoff (0,176 g).

Das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum zeigt das Spektrum des Diamids **18**.

## Synthese von N-Benzyl-cis-Chinolin-4a-Carbonsäureethylester



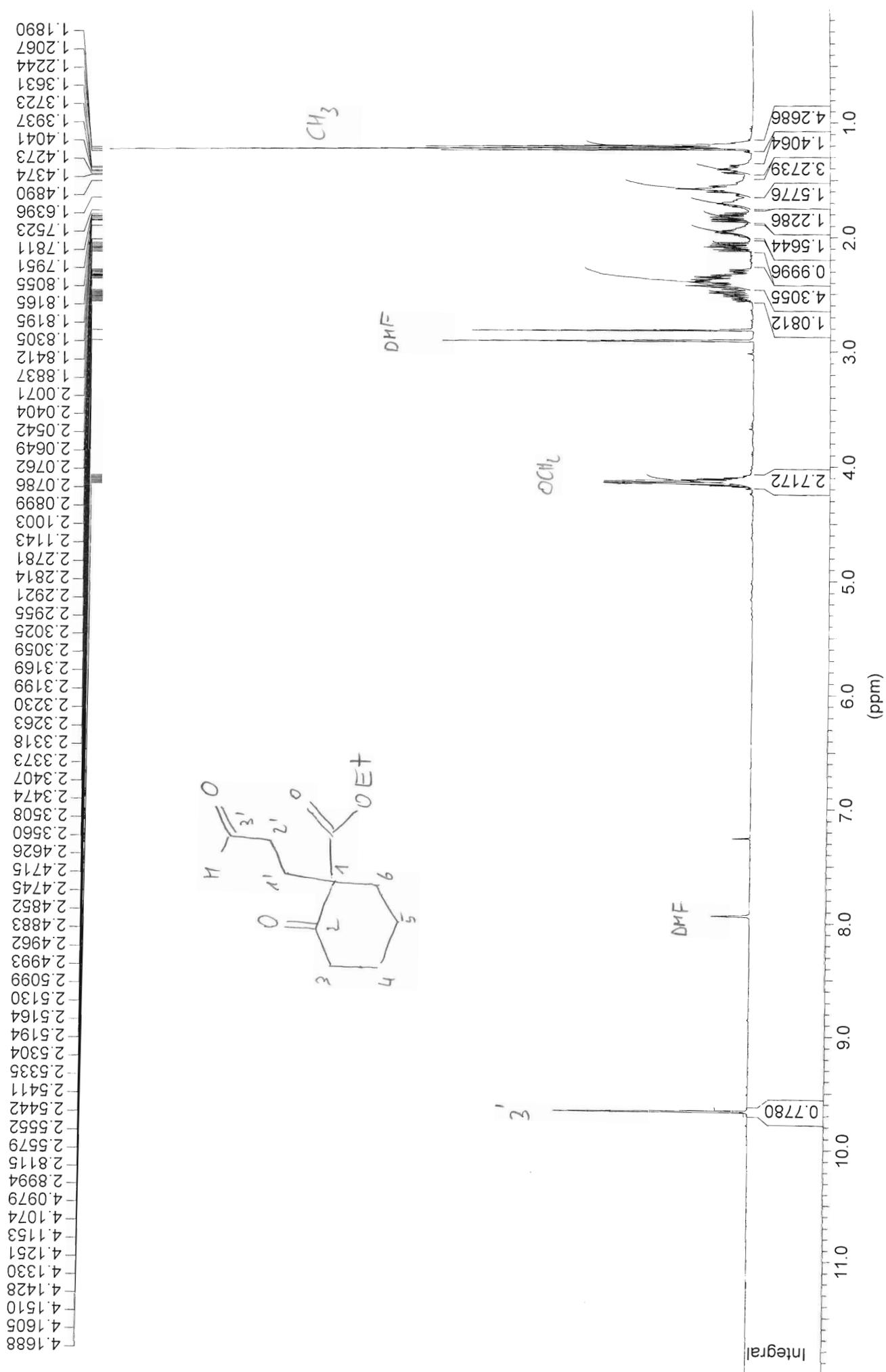
1-(2-Formylethyl)-cyclohexan-2-on-carbonsäureethylester **3** (0,5 g; 2,2 mmol) wird unter Argon in 5 ml trockenem Dichlormethan gelöst. Dann fügt man Benzylamin (0,235 g; 2,2 mmol) zum Reaktionsgemisch hinzu und lässt man 1 h bei Raumtemperatur rühren. Anschließend dampft man es schnell und mild (30°C) am Rotavapor ein und löst den Rückstand sofort unter Argon in 8 ml Methanol. Schließlich fügt man NaCNBH<sub>3</sub> (0,153 g; 2,42 mmol) und Eisessig (0,145 g; 0,14 ml; 2,42 mmol) hinzu und rührt das Gemisch 18 h bei Raumtemperatur. Dann wird es in 30 ml wässrige 0,5 N NaOH-Lösung übergeführt und diese mit Dichlormethan (3x 20 ml) extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und am Rotavapor eingedampft. Zurück bleibt ein gelbes Öl (0,536 g). Das Rohprodukt wurde noch mittels Säulenchromatographie (50 g Kieselgel 60; Fließmittel Cyclohexan:TEA:MeOH =95:2,5:2,5; rF<sub>Prod.</sub>=0,74; rF<sub>Verunreinigung</sub>=0,35) getrennt. Nach dem Eindampfen blieb ein gelbes Öl **26** zurück (0,268 g).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 7.35-7.18 (m, 5H, Phenyl-H), 4.24-4.18 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4.08-4.04 (d, 2H, J=16Hz Benzyl-CH<sub>2</sub>), 3.22-3.18 (d, 2H, J=16Hz Benzyl-CH<sub>2</sub>), 2.84-2.80 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-2), 2.93-2.07 (m, 3H, CH<sub>2</sub>-8, CH-8a), 2.04-1.98 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-2), 1.93-1.81 (m, 6H, CH<sub>2</sub>-5,6,8), 1.63-1.50 (m, 6H, CH<sub>2</sub>-3,7,3) 1.36-1.28 (m, 9H, 3xCH<sub>2</sub>-6,7,5, 1xCH<sub>3</sub>), 1.17-1.07 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-4)

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$ =174.90 (COO), 140.99 (Phenyl-C1), 128.44 (Phenyl-C2,6), 127.92 (Phenyl-C3,5), 126.26 (Phenyl-C4), 69.26 (CH-8a), 59.56 (OCH<sub>2</sub>), 56.55 (Benzyl-CH<sub>2</sub>), 54.57 (CH<sub>2</sub>-2), 48.47 (C-4a), 37.80 (C-4), 37.29 (C-5), 26.08 (C-8), 25.83 (C-6), 23.46 (C-3), 22.06 (C-7), 14.34 (CH<sub>3</sub>)

## Quellenangabe

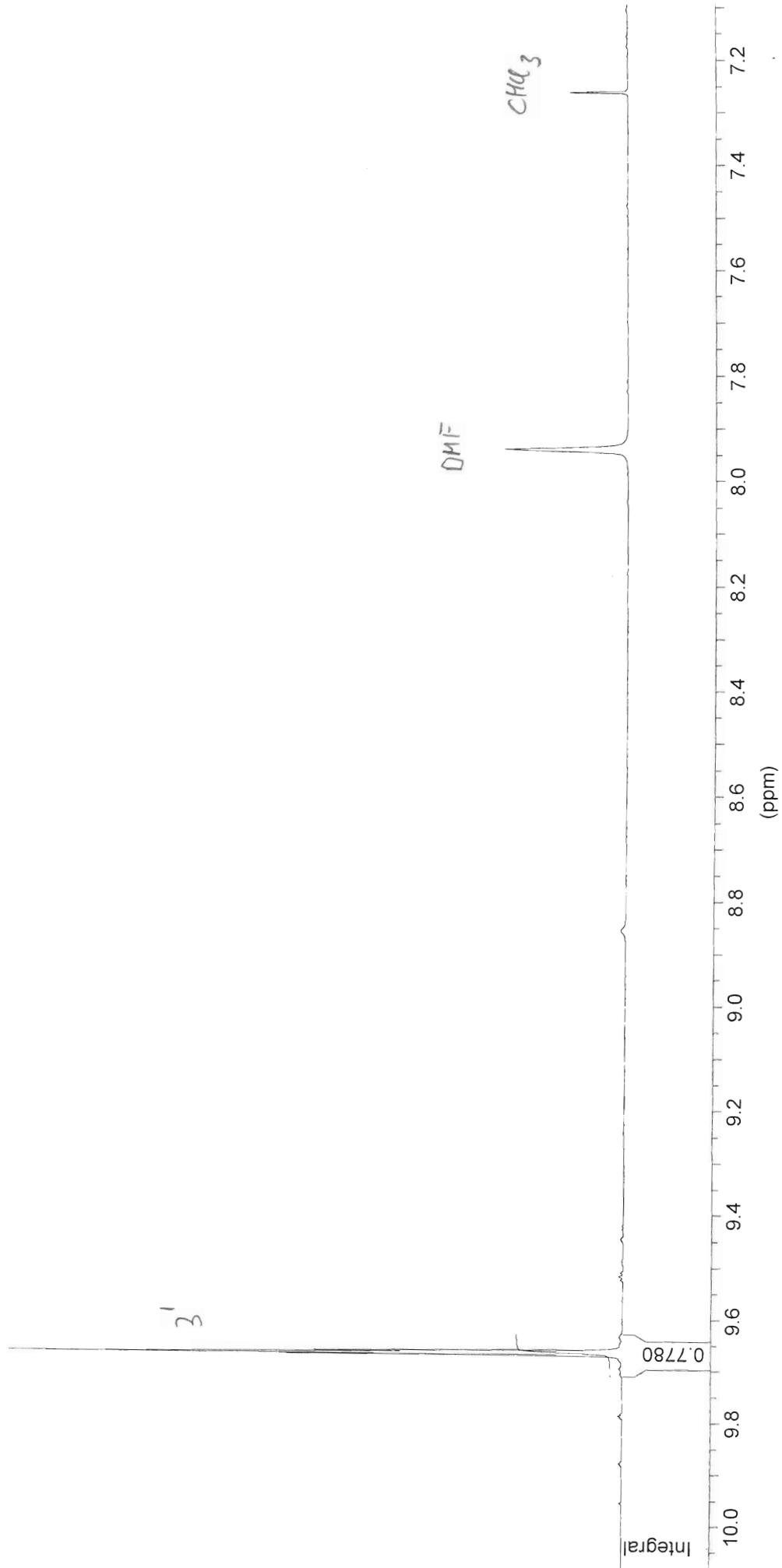
[1]	Werner Kahler, Michael Frotscher; Taschenatlas Anatomie, <i>Nervensystem und Sinnesorgane</i> Thieme Verlag 1975, S.2
[2]	vgl. Werner Kahler, Michael Frotscher; <i>Taschenatlas Anatomie, Nervensystem und Sinnesorgane</i> Thieme Verlag 1975, S. 18
[3]	vgl. Werner Kahler, Michael Frotscher; <i>Taschenatlas Anatomie, Nervensystem und Sinnesorgane</i> Thieme Verlag 1975, S. 24
[4]	vgl. Werner Kahler, Michael Frotscher; <i>Taschenatlas Anatomie, Nervensystem und Sinnesorgane</i> Thieme Verlag 1975, S. 26
[5]	vgl. Thews, G.; Mutschler, E.; Vaupel, P. <i>Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen</i> ; Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart 1999), (vgl. Aktories, Förstermann, Hofmann, Starke; <i>Allg. und spez. Pharmakologie und Toxikologie</i> ; Elsevier, Urban & Fischer 2010
[6]	vgl. Thews, G.; Mutschler, E.; Vaupel, P. <i>Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen</i> ; Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart 1999
[7]	vgl. Aktories, Förstermann, Hofmann, Starke; <i>Allg. und spez. Pharmakologie und Toxikologie</i> ; Elsevier, Urban & Fischer 2010
[8]	Patel 1974; Yu et al.1983; Shank et al. 1985; Schousboe et al. 1997; Hertz et al.1999
[9]	vgl. <i>Neuroscience</i> Vol. 98, No. 3, pp. 471–484, Elsevier Science Ltd 2000
[10]	Holzgrabe, U. <i>Pharm. i. u. Zeit</i> 1997, 26, 152-156
[11]	vgl. Aktories, Förstermann, Hofmann, Starke; <i>Allg. und spez. Pharmakologie und Toxikologie</i> ; Elsevier, Urban & Fischer 2010, S. 283
[12]	Lullmann, H., Moht, K., Ziegler, A.: Taschenatlas der Pharmakologie, Thieme Verlag, Stuttgart, 1996
[13]	vgl. Aktories, Förstermann, Hofmann, Starke; <i>Allg. und spez. Pharmakologie und Toxikologie</i> ; Elsevier, Urban & Fischer 2010, S. 286
[14]	Holzgrabe, U. <i>Pharm. i. u. Zeit</i> 1997, 26, 152-156
[15]	vgl. Aktories, Förstermann, Hofmann, Starke; <i>Allg. und spez. Pharmakologie und Toxikologie</i> ; Elsevier, Urban & Fischer 2010, S. 286
[16]	vgl. Aktories, Förstermann, Hofmann, Starke; <i>Allg. und spez. Pharmakologie und Toxikologie</i> ; Elsevier, Urban & Fischer 2010, S. 287
[17]	C. Dostal, S. Lauritz, E. Urban, <i>Heterocycles</i> 1992, 34, 135-148
[18]	G. Hollauf, E. Urban, <i>Heterocycles</i> 1994, 38, 2295-2308
[19]	M. Bendl, M. Eder, I. Langhammer, E. Urban, <i>Heterocycles</i> 2000, 53, 115-126
[20]	L. J. S. Knutsen, K. E. Andersen, J. Lau, B. F. Lundt, R. F. Henry, H. E. Morton, L. Naerum, H. Petersen, H. Stephensen, P. D. Suzdak, M. D. B. Swedberg, C. Thomsen, P. O. Huusfeldt, <i>J. Med. Chem.</i> 1999, 42, 3447-3462
[21]	K. Kresse, Diplomarbeit, <i>Universität Wien</i> 2002
[22]	A. Taschauer, Diplomarbeit, <i>Universität Wien</i> 2012

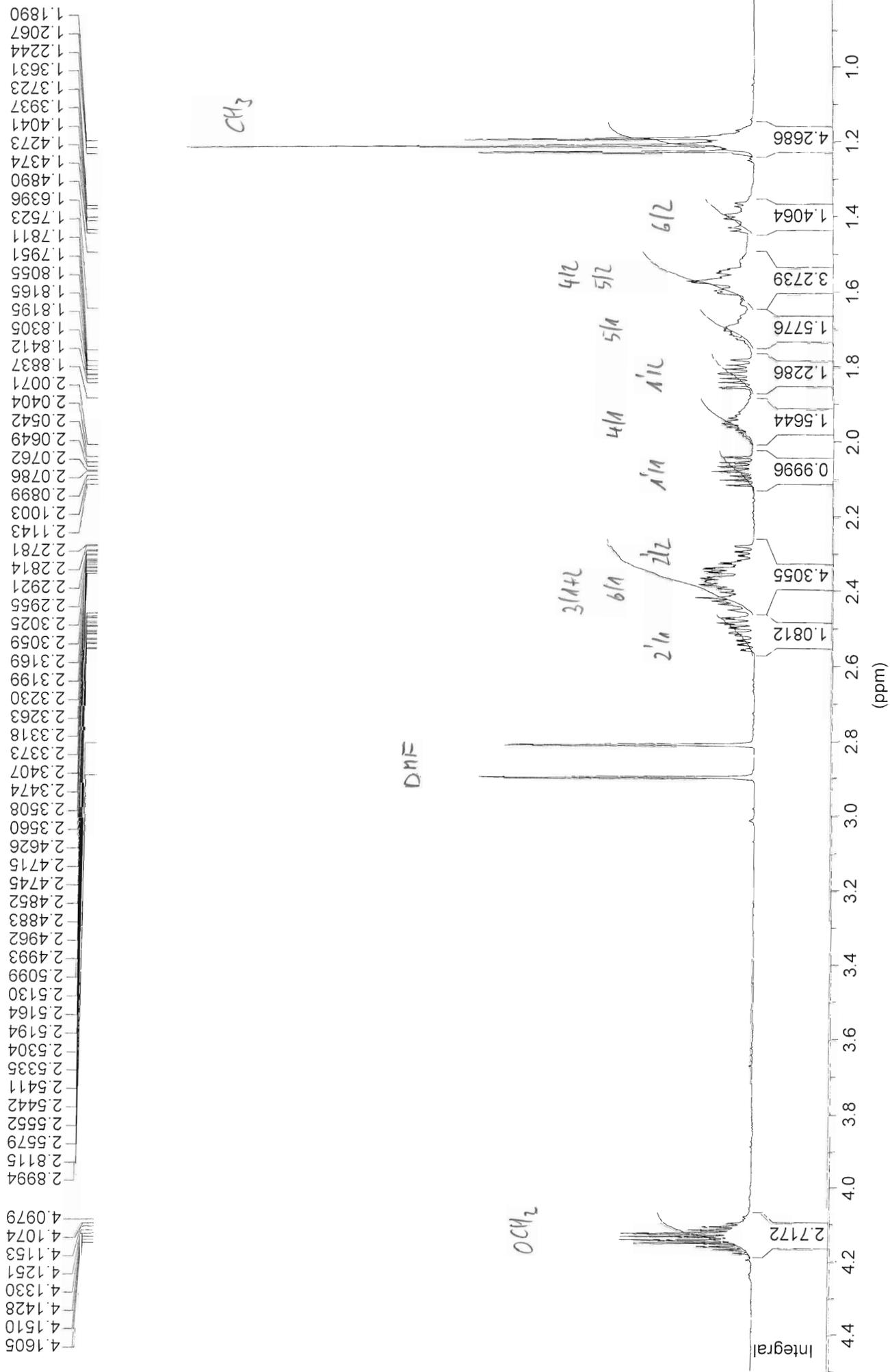


9.6679  
9.6648  
9.6614

7.9391

7.2600





2.3560  
2.3508  
2.3474  
2.3407  
2.3373  
2.3318  
2.3263  
2.3230  
2.3199  
2.3169  
2.3059  
2.3025  
2.2955  
2.2921  
2.2814  
2.2781

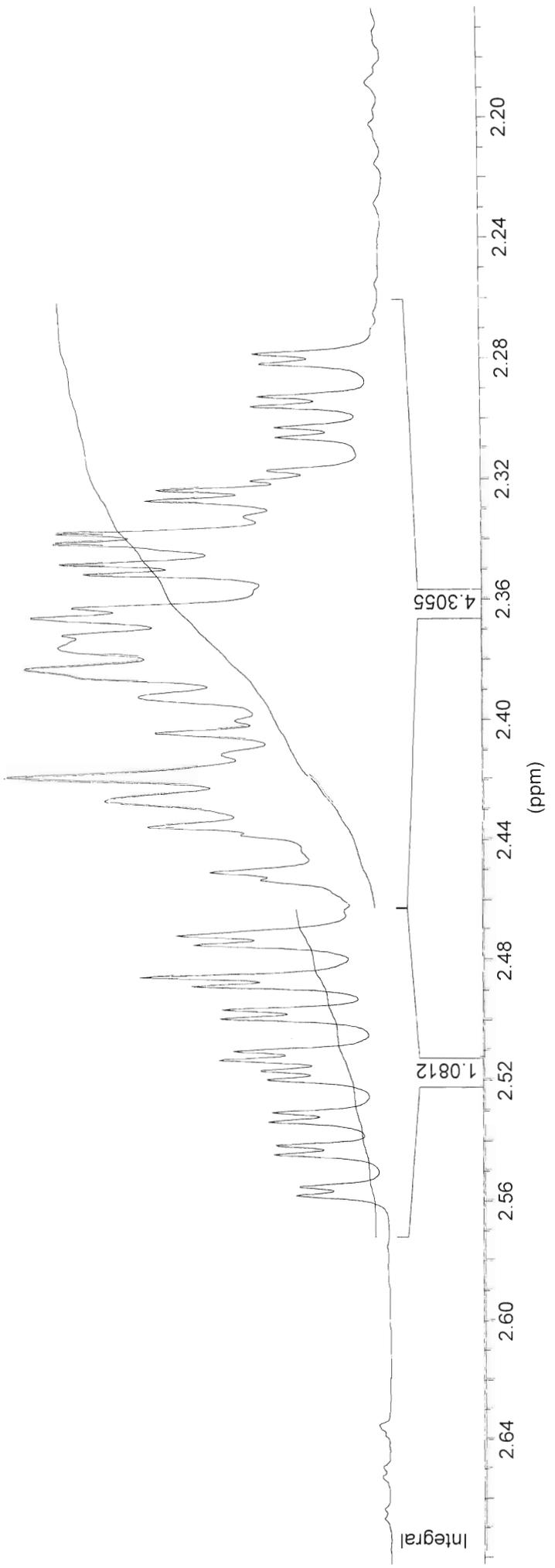
2.5579  
2.5552  
2.5442  
2.5411  
2.5335  
2.5304  
2.5194  
2.5164  
2.5130  
2.5099  
2.4993  
2.4962  
2.4883  
2.4852  
2.4745  
2.4715  
2.4626

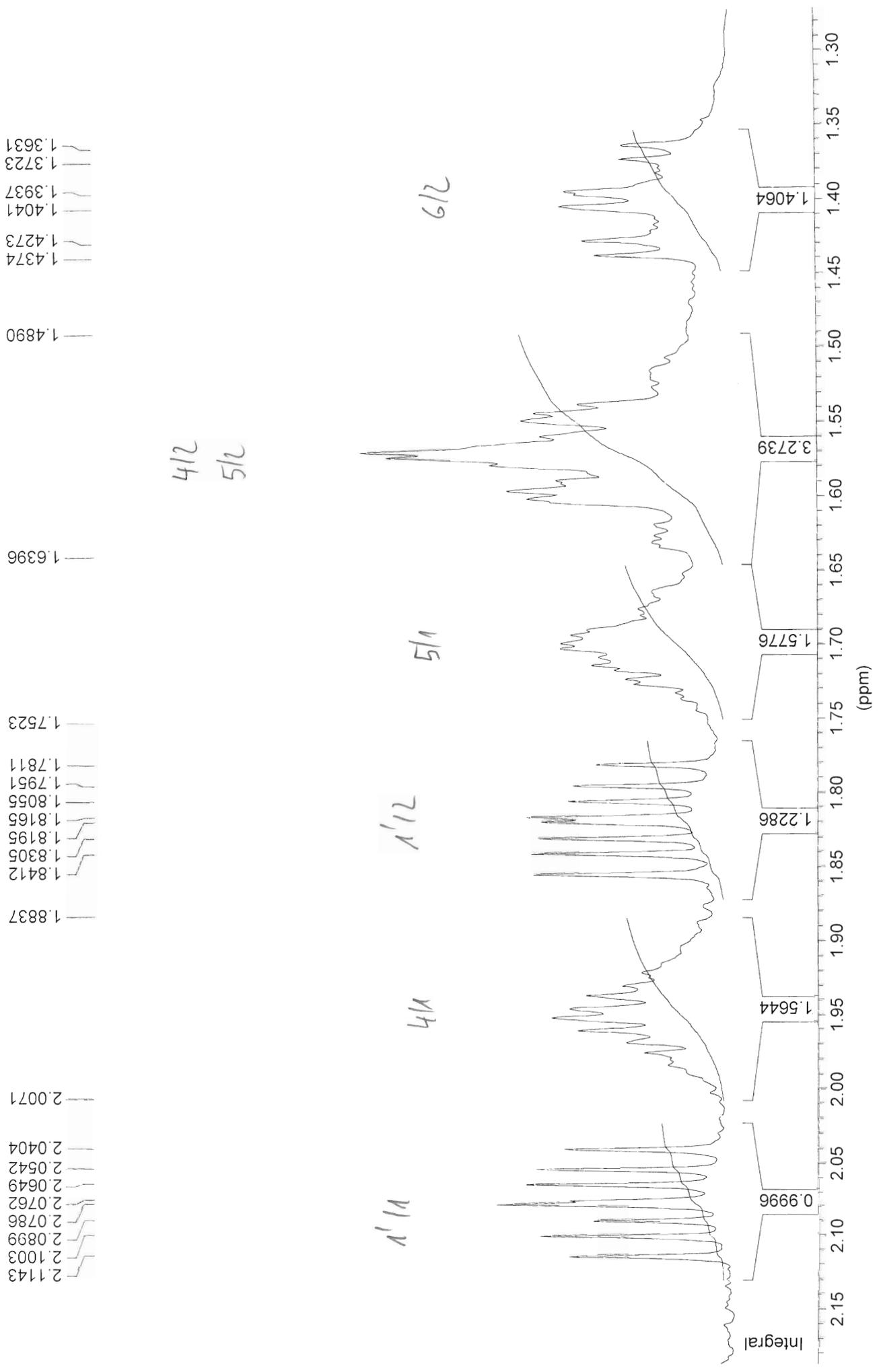
3/1+2

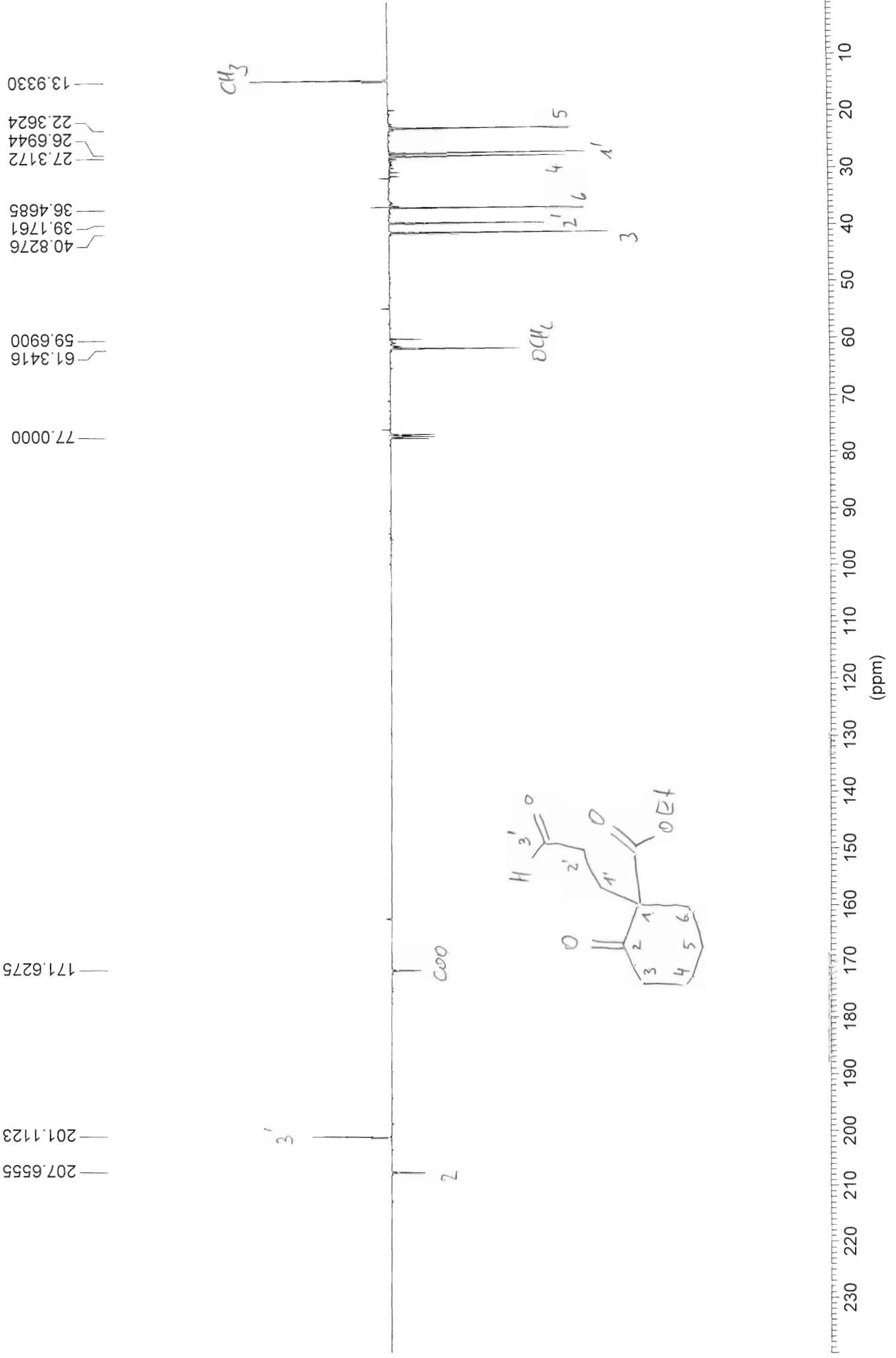
6/1

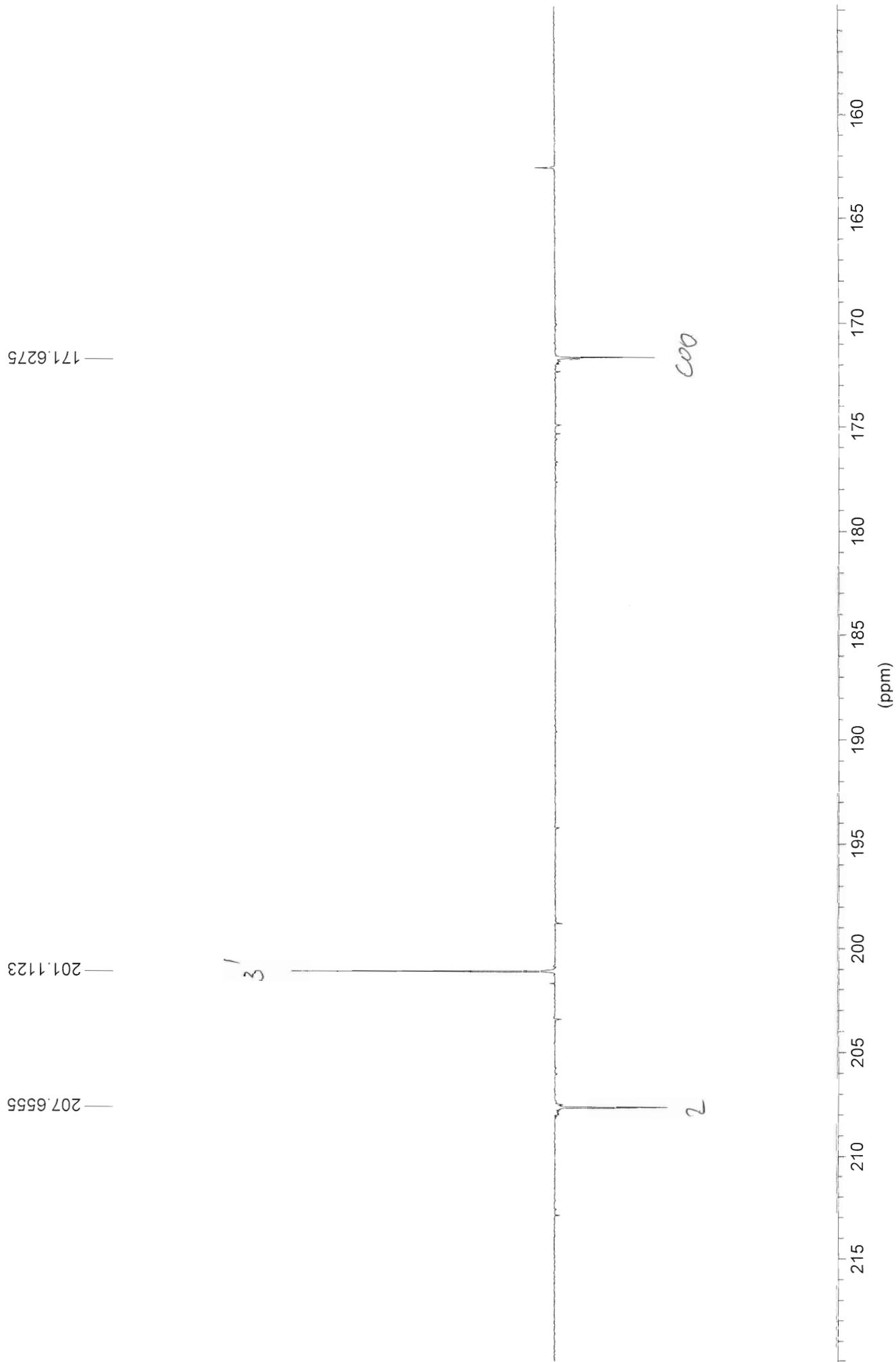
2/2

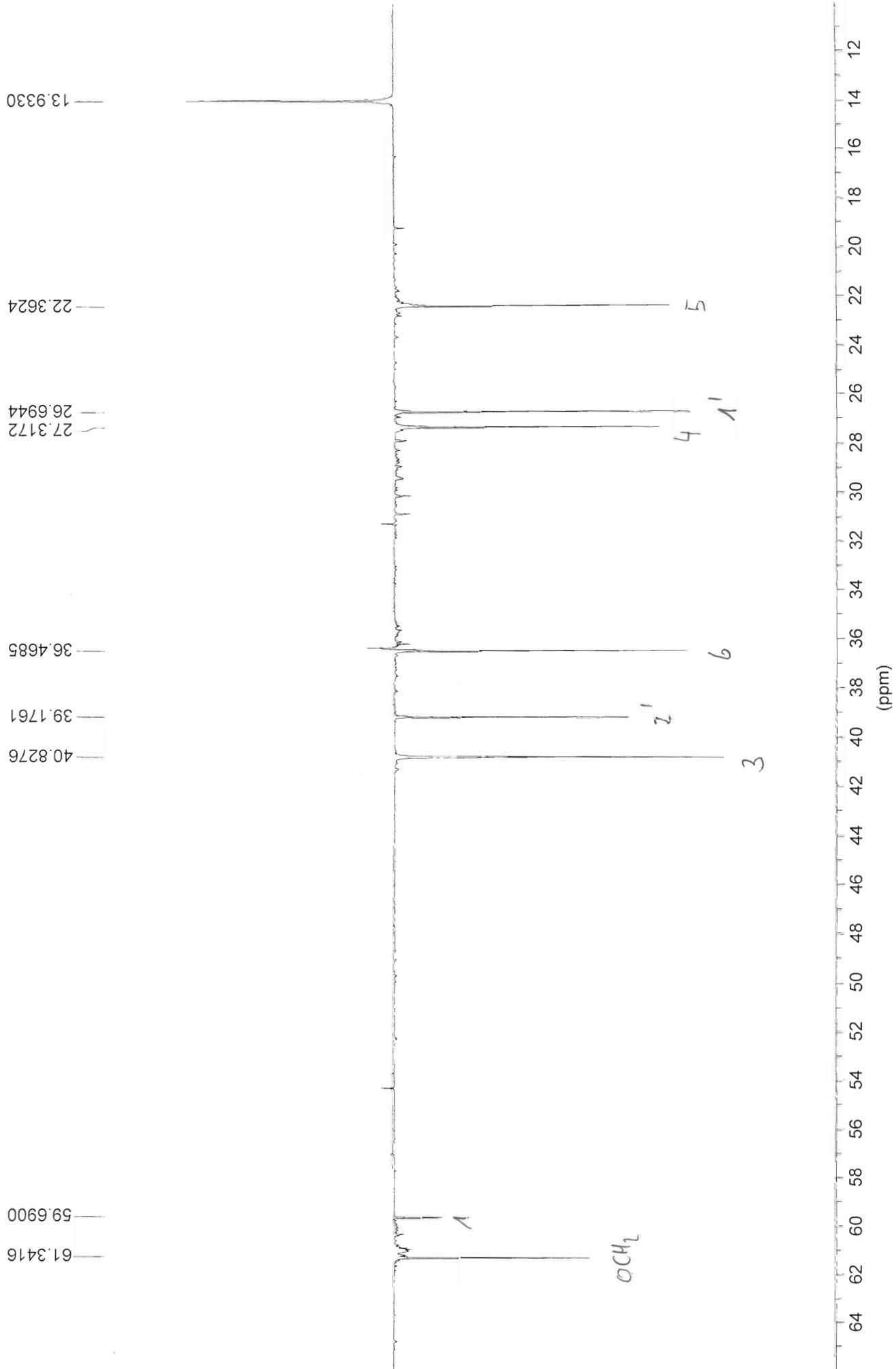
2/1



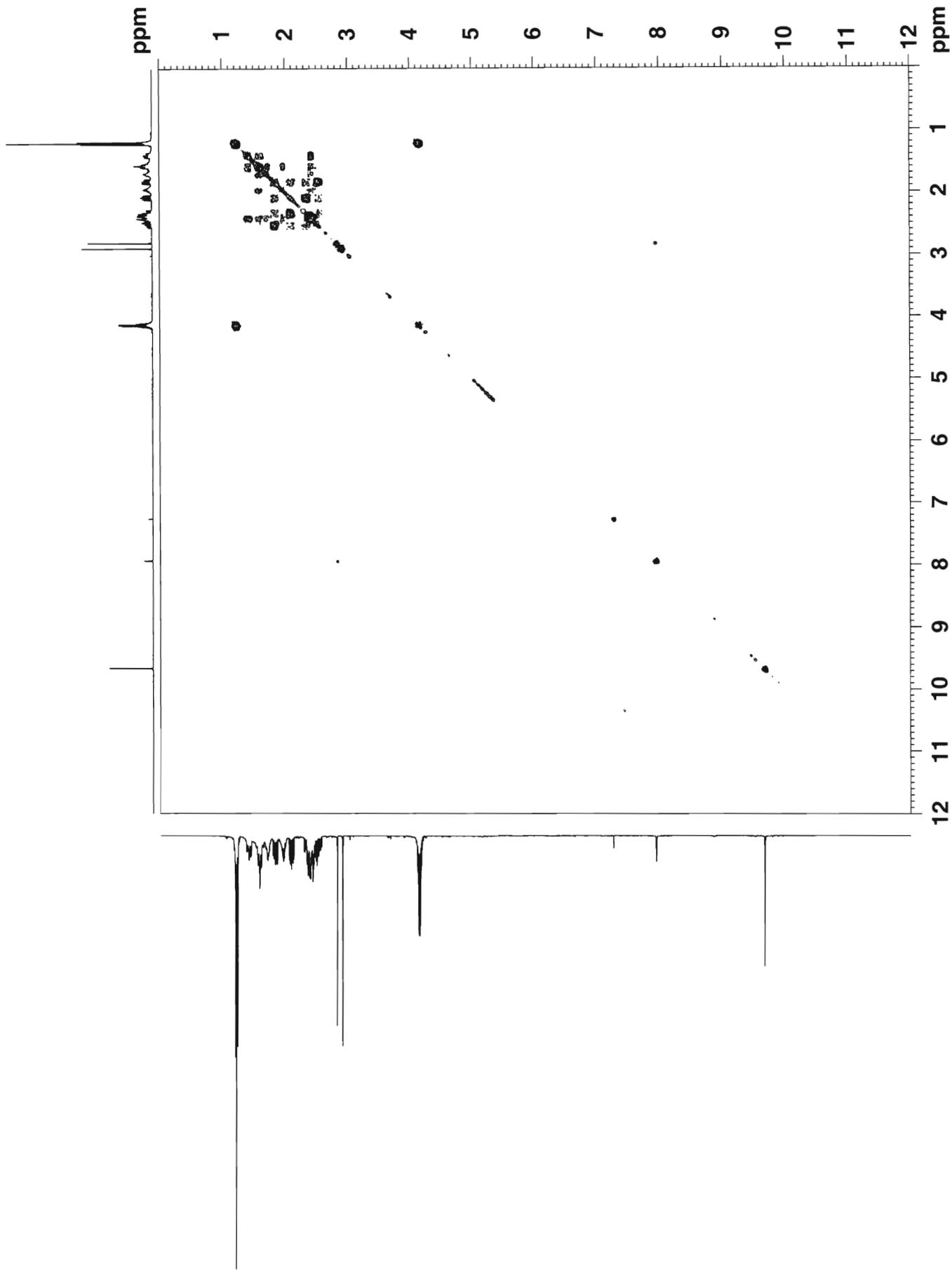




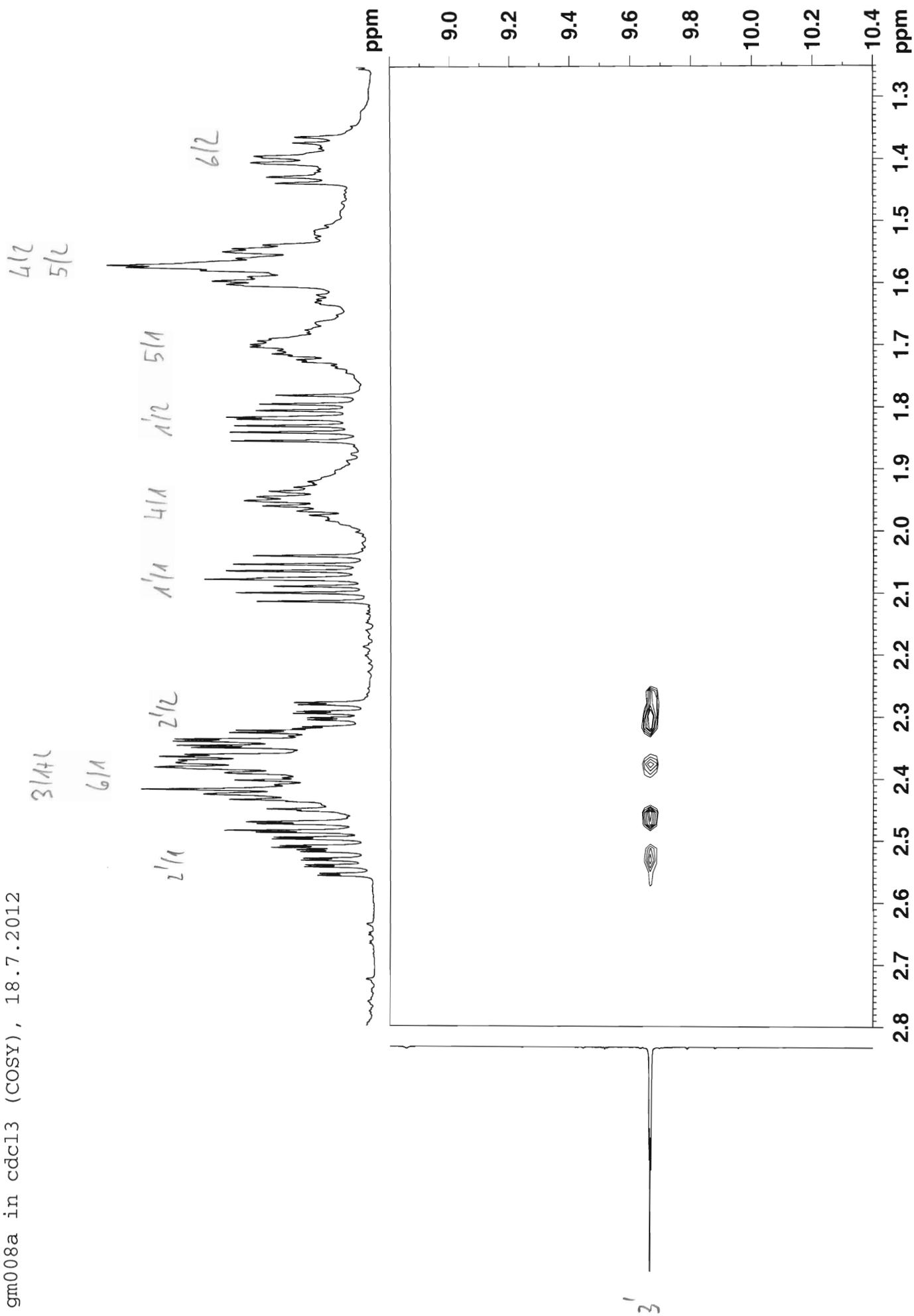




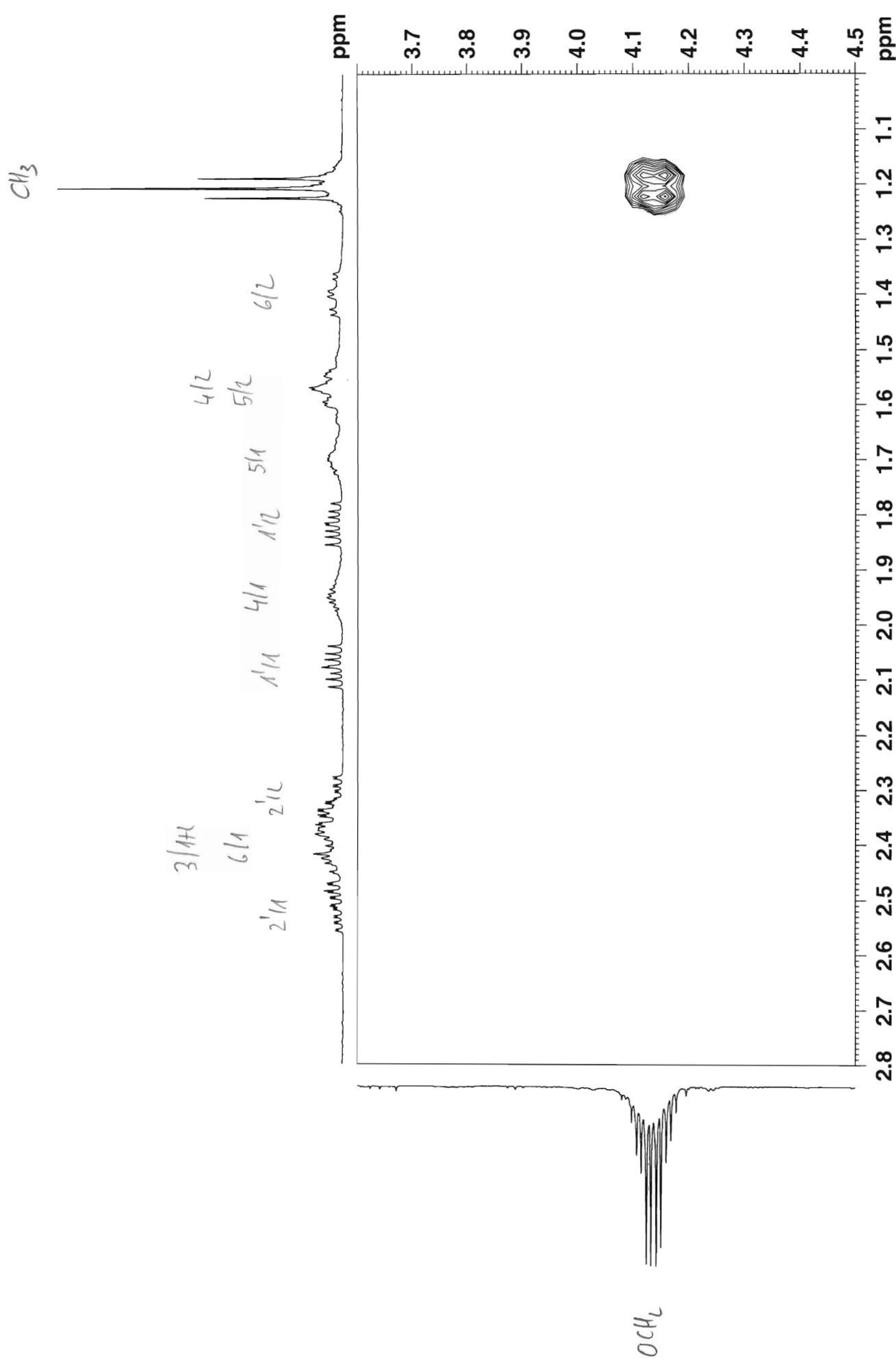
gm008a in cdcl3 (COSY), 18.7.2012



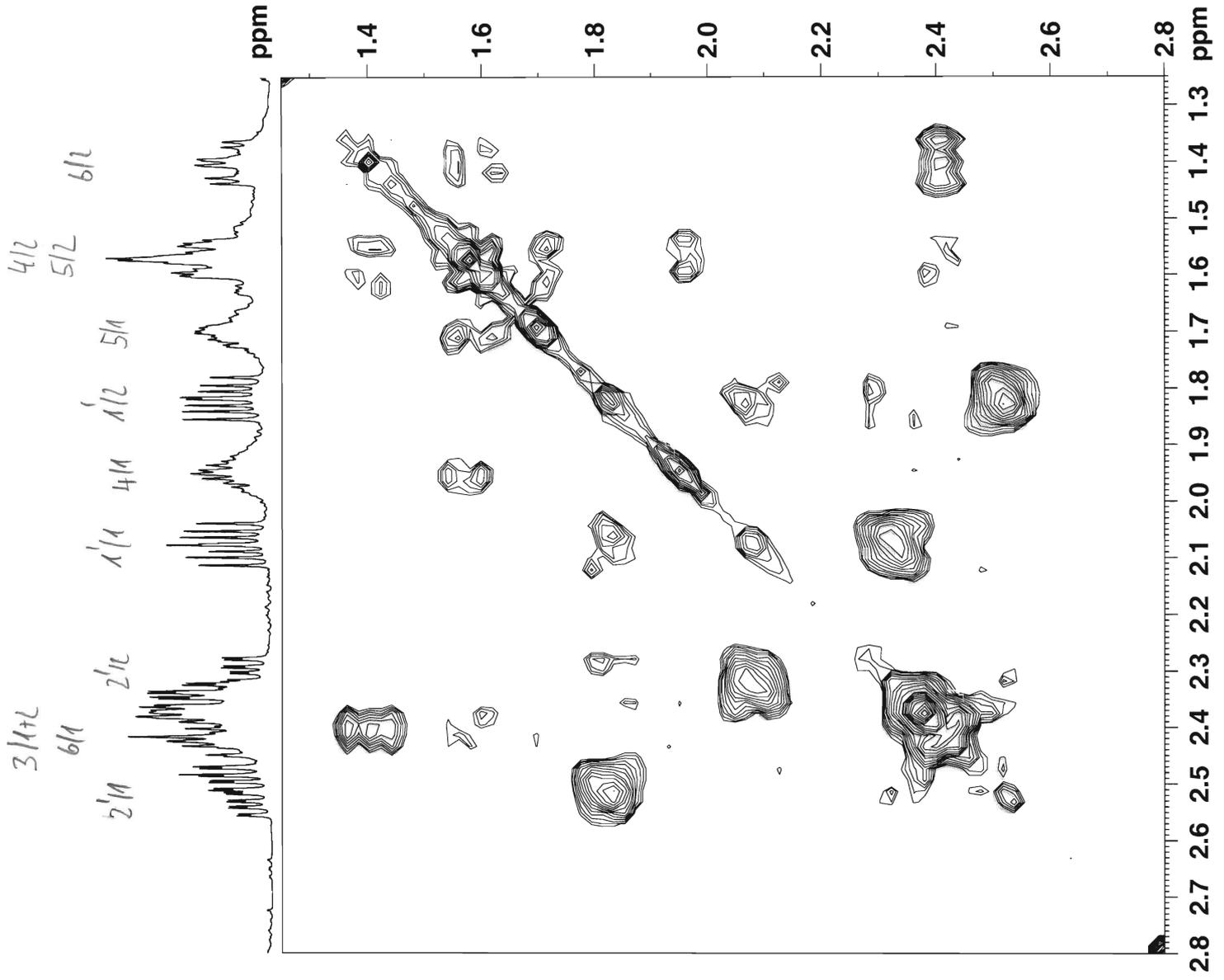
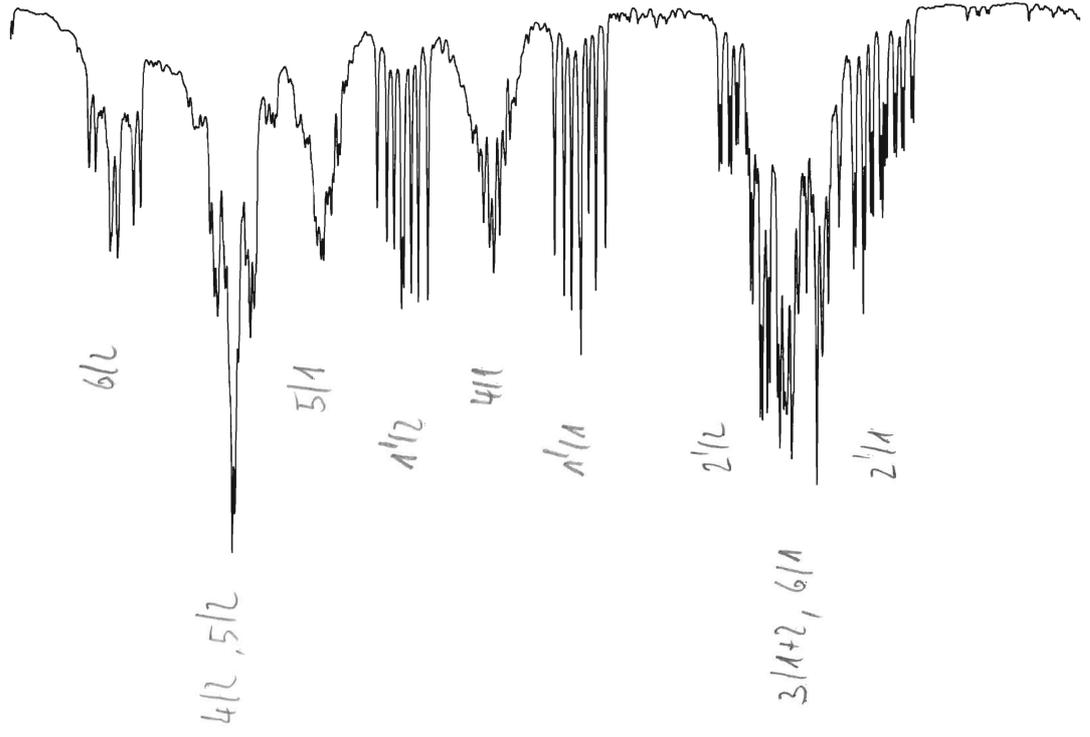
gm008a in cdcl3 (COSY), 18.7.2012



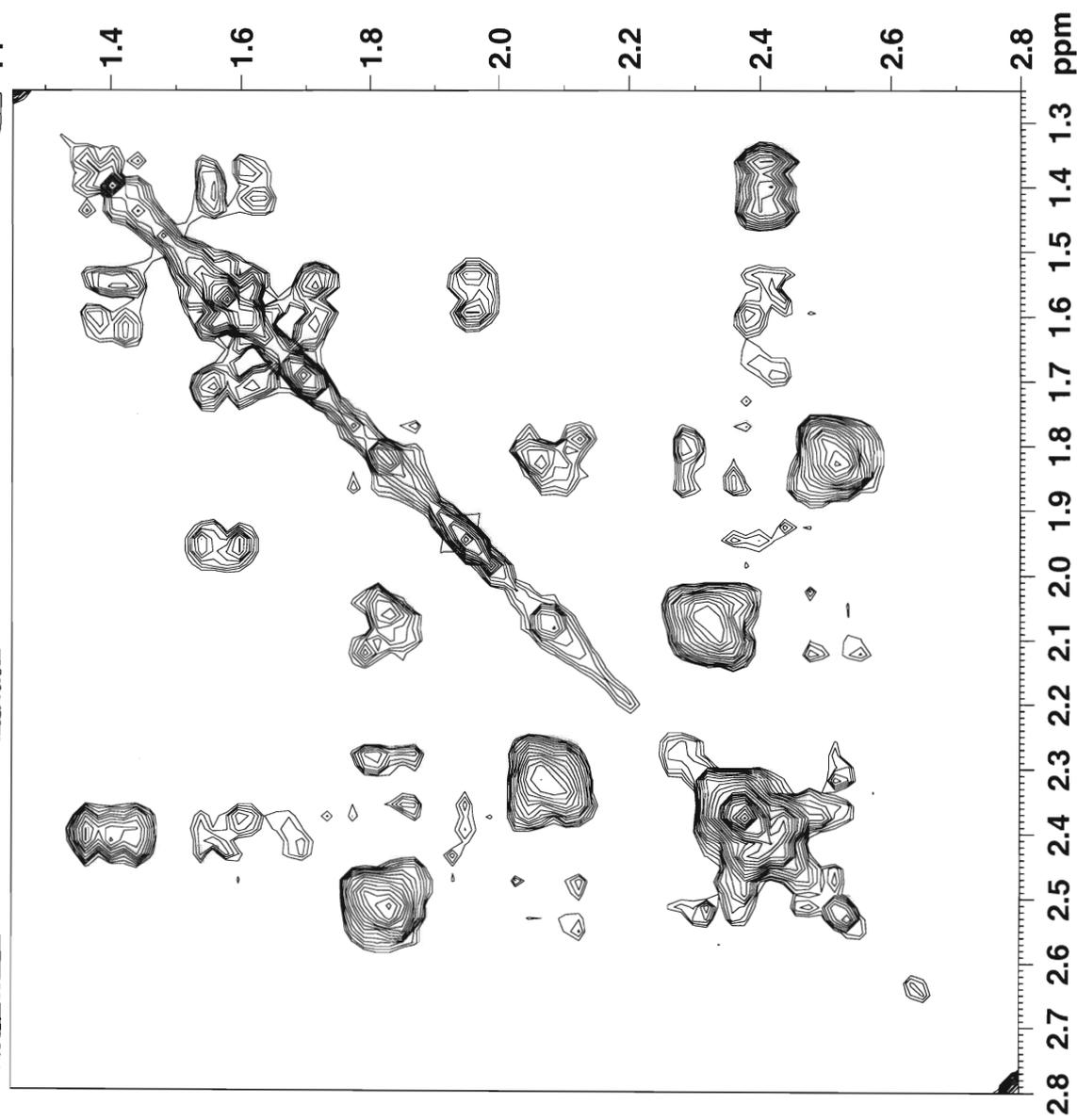
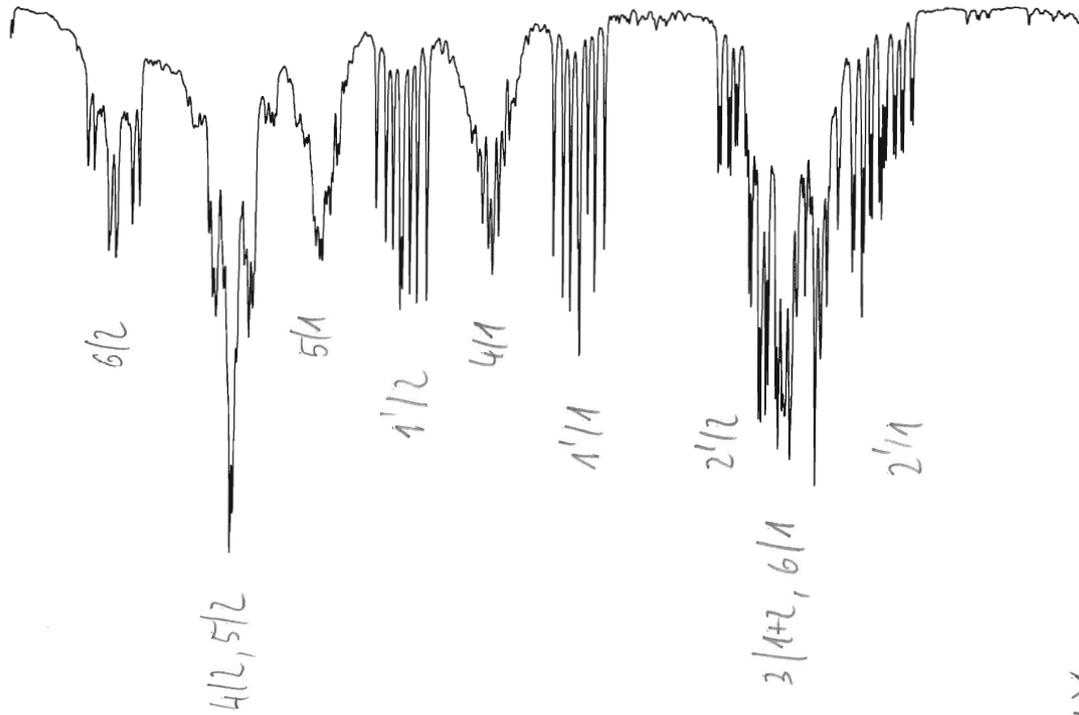
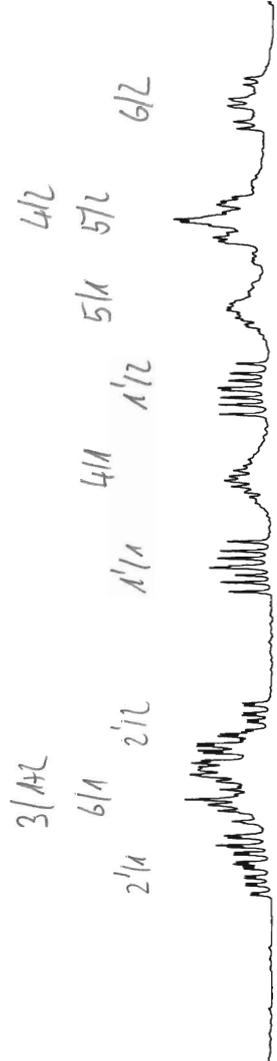
gm008a in cdcl3 (COSY), 18.7.2012



gm008a in cdcl3 (COSY), 18.7.2012

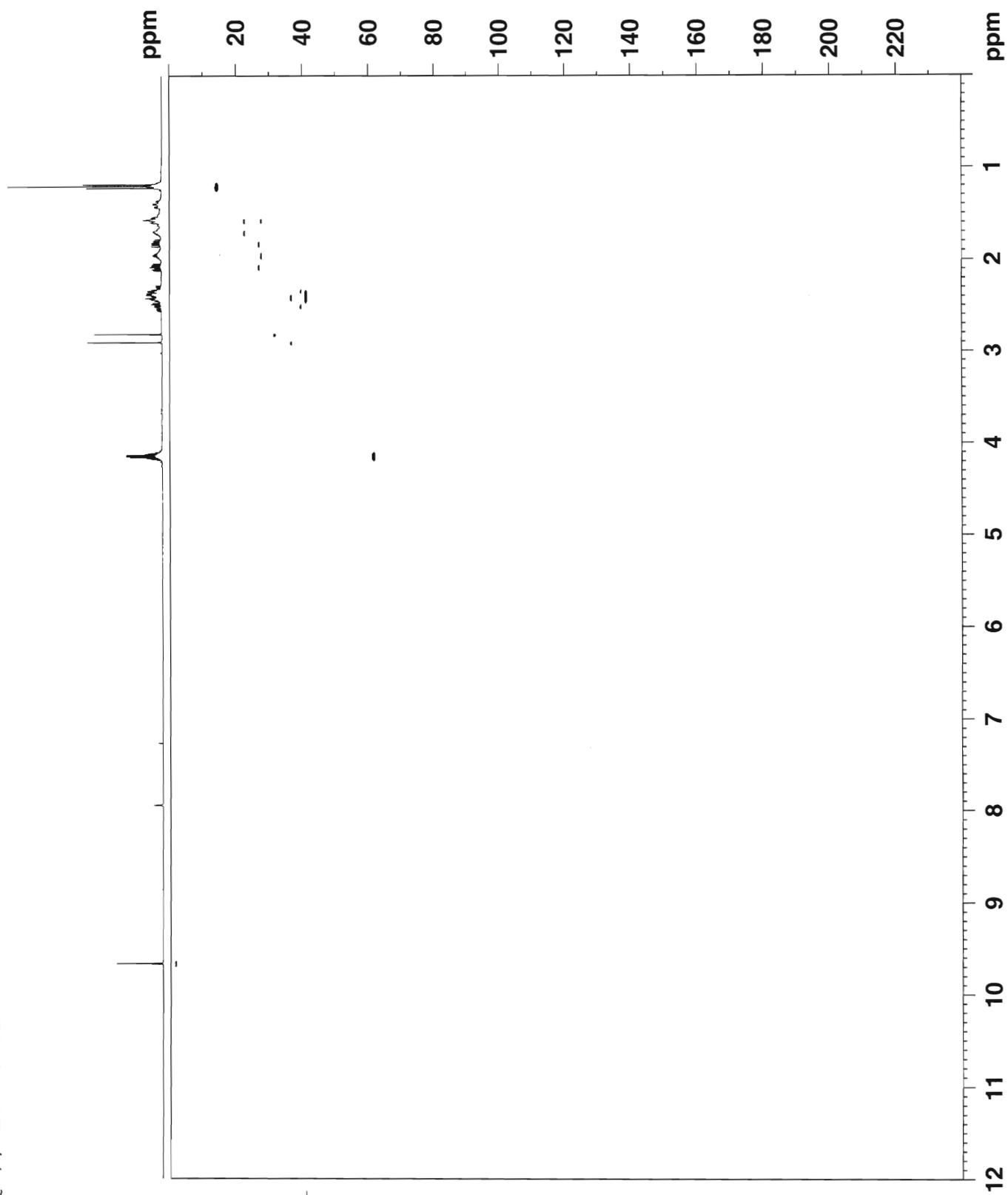


gm008a in cdcl3 (COSY), 18.7.2012



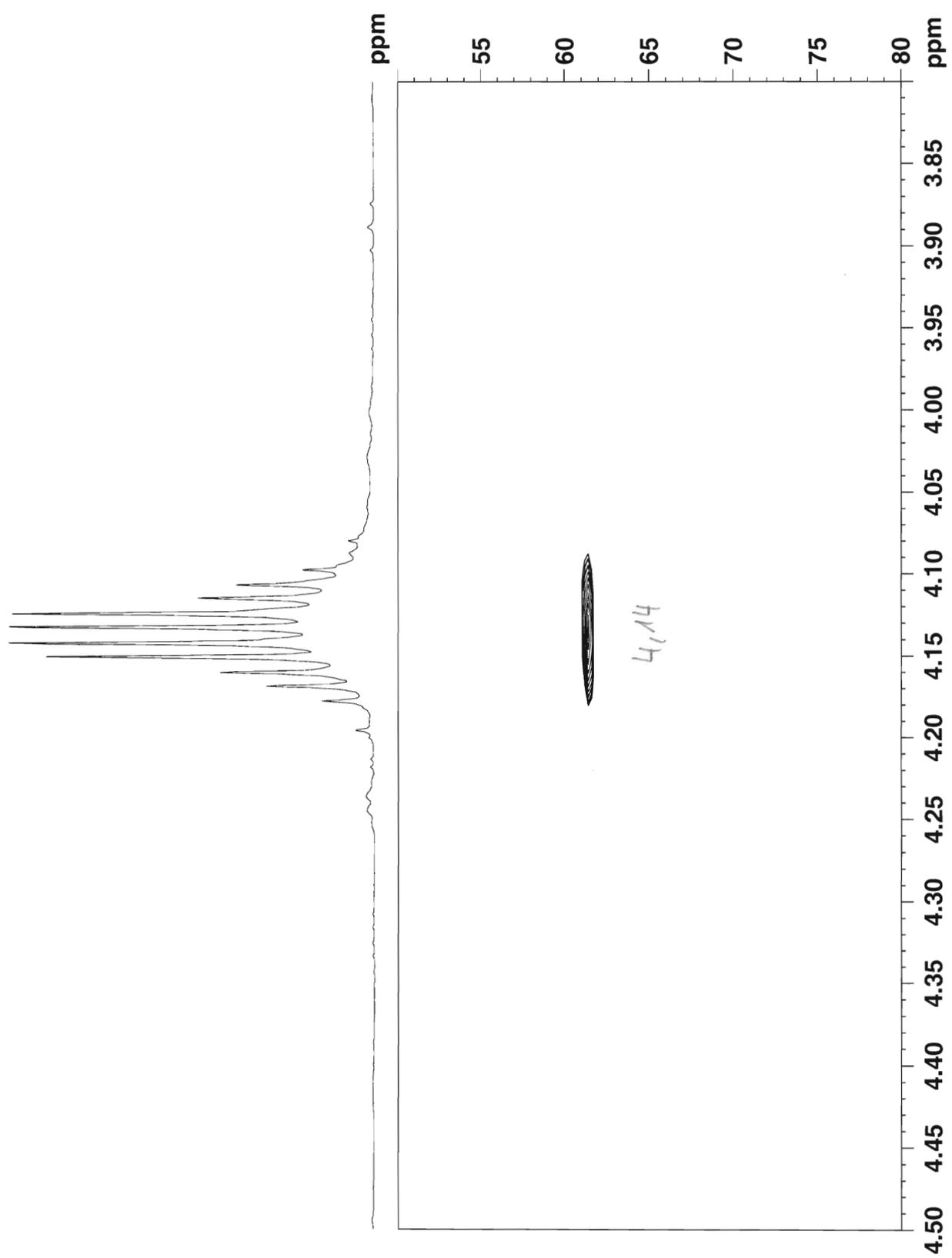
4x

gm008a in cdcl3 (HSQC), 18.7.2012

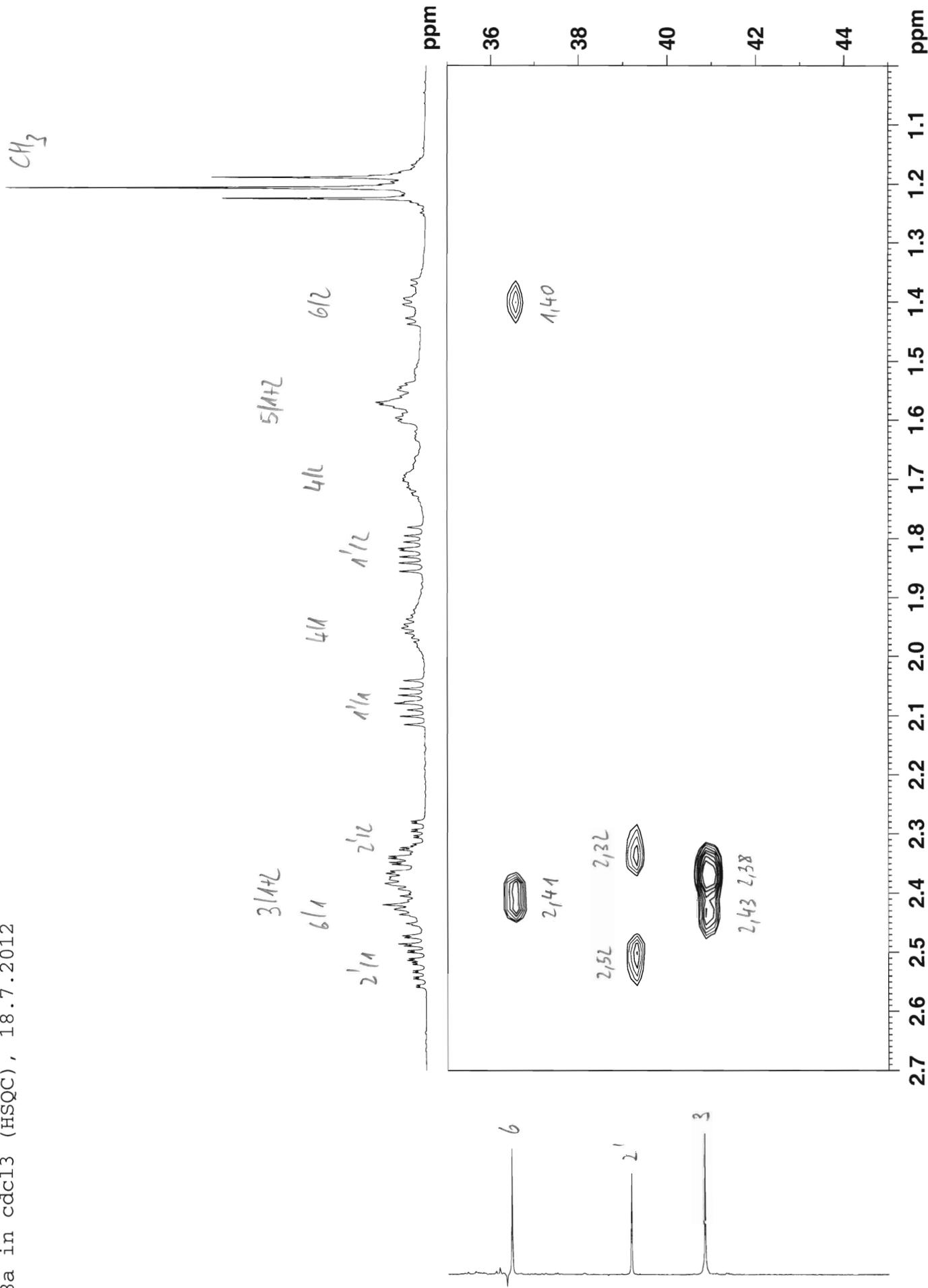


gm008a in cdcl3 (HSQC), 18.7.2012

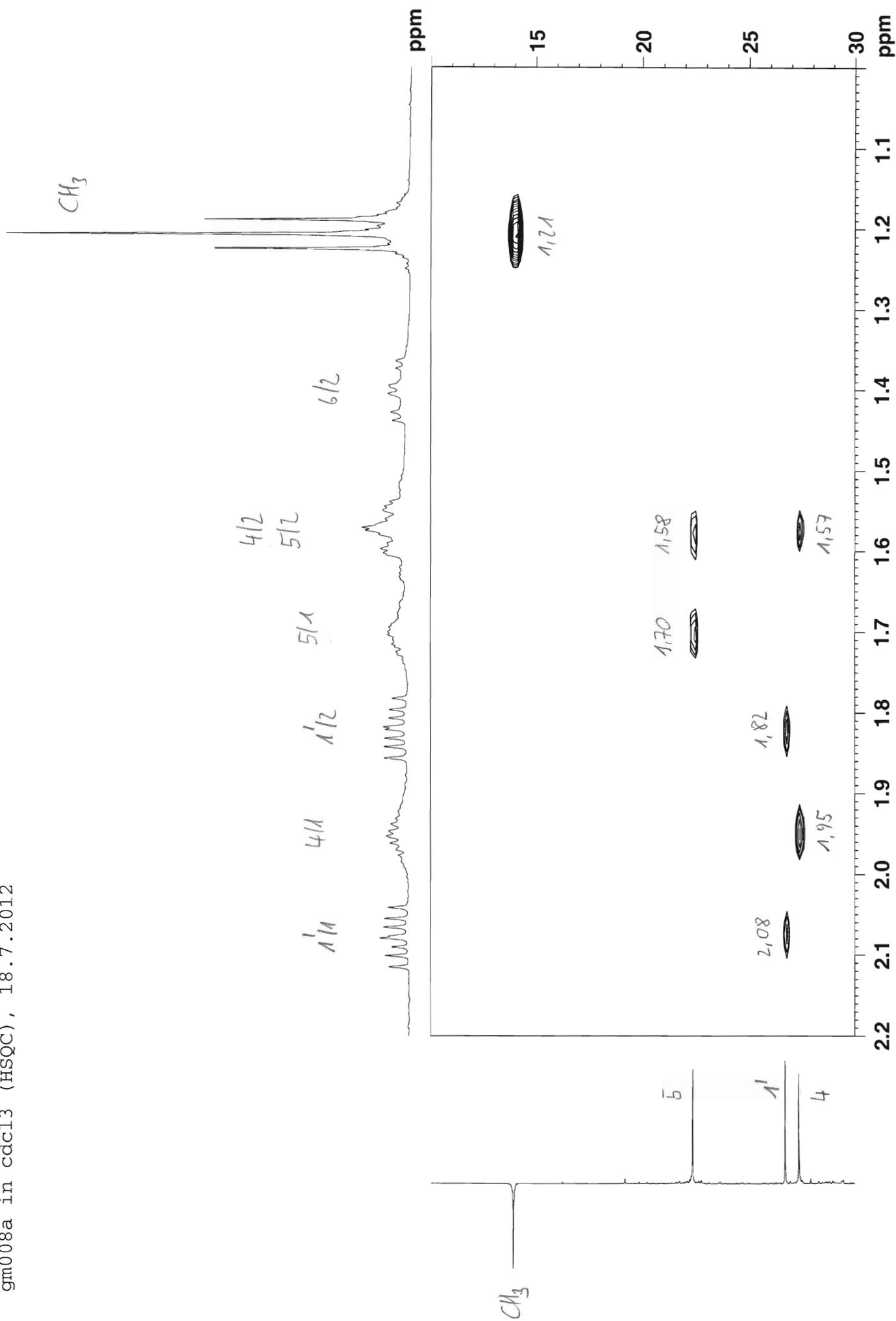
OCH<sub>2</sub>



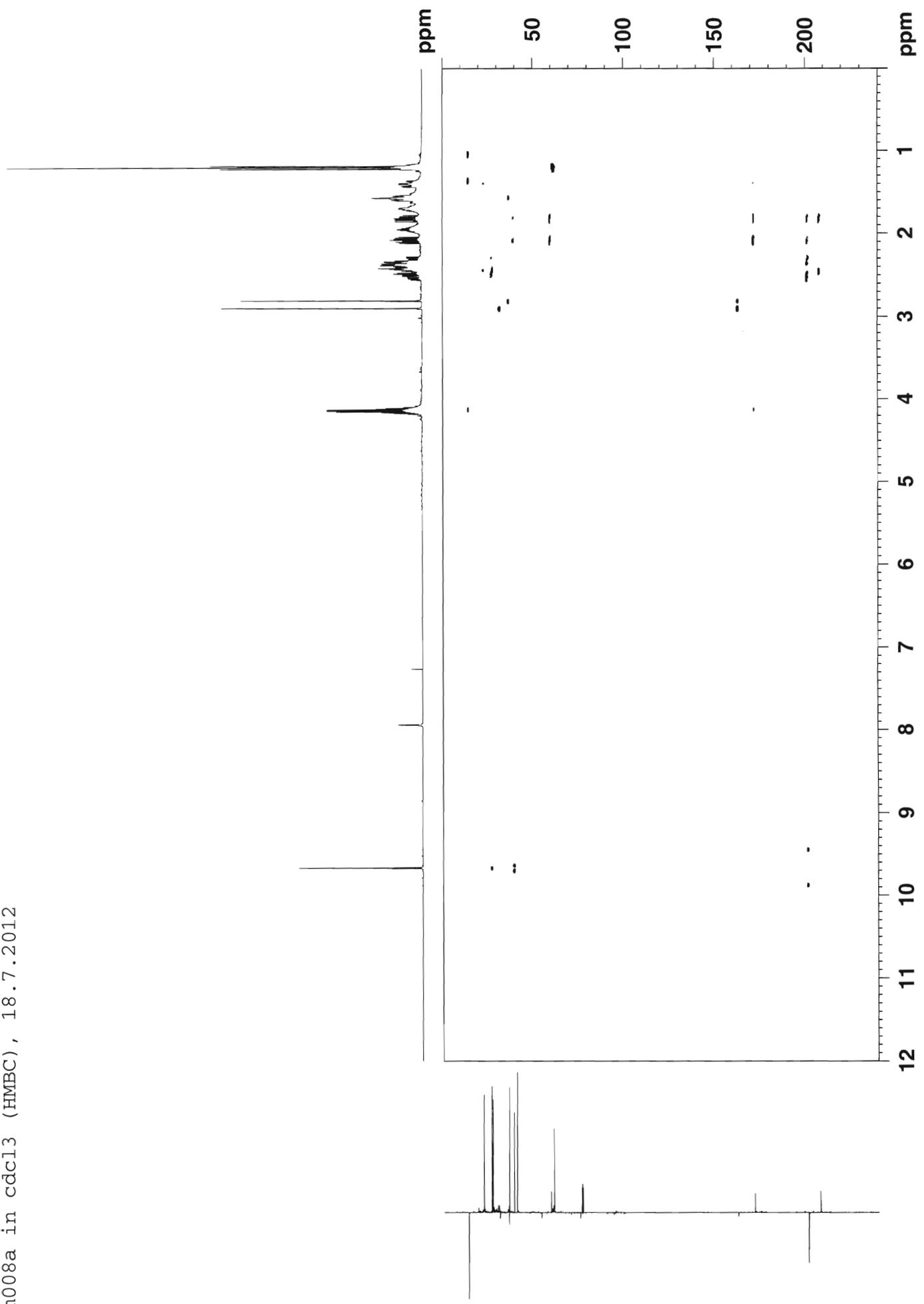
gm008a in cdcl3 (HSQC), 18.7.2012



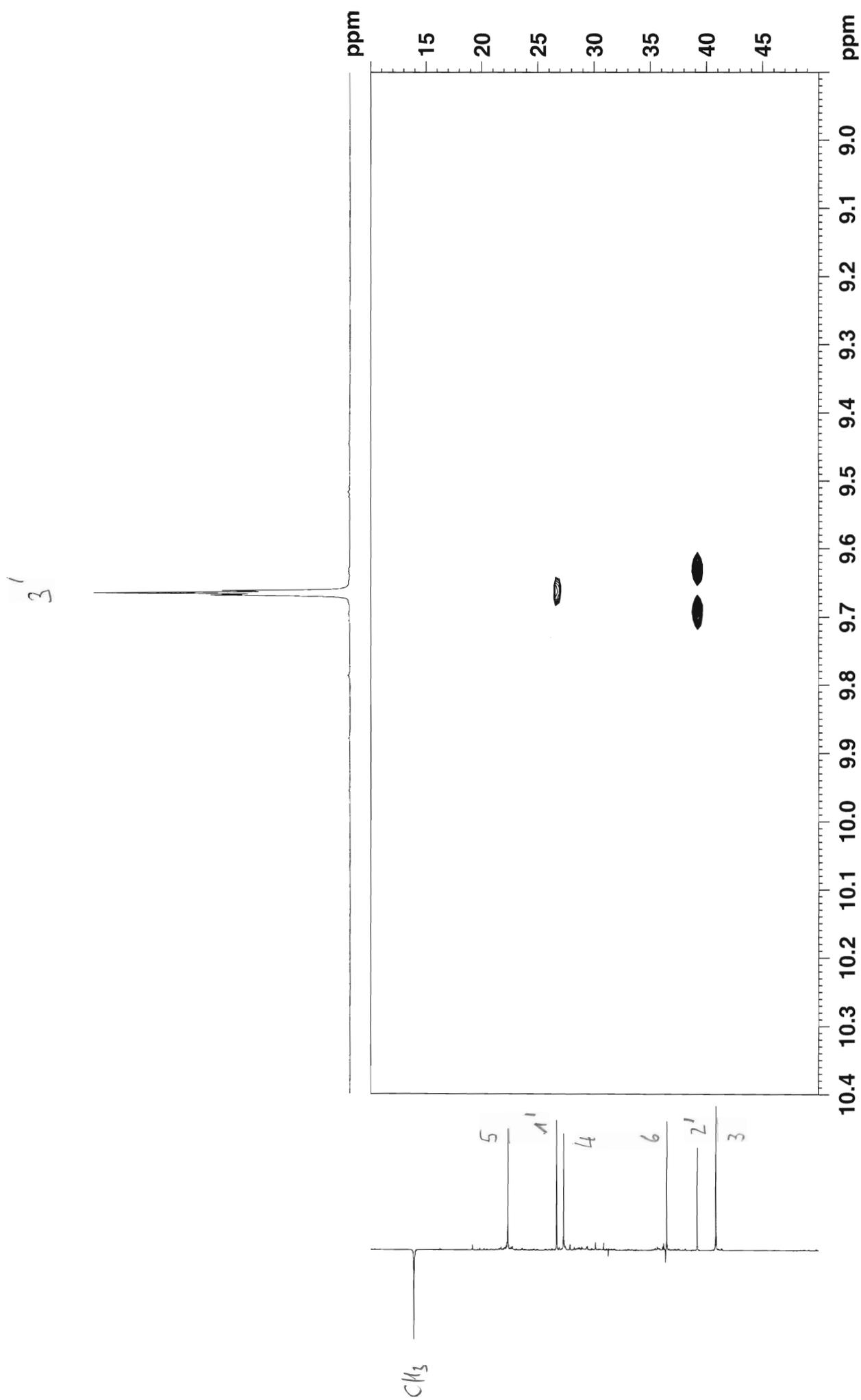
gm008a in cdcl3 (HSQC), 18.7.2012



gm008a in cdcl3 (HMBC), 18.7.2012

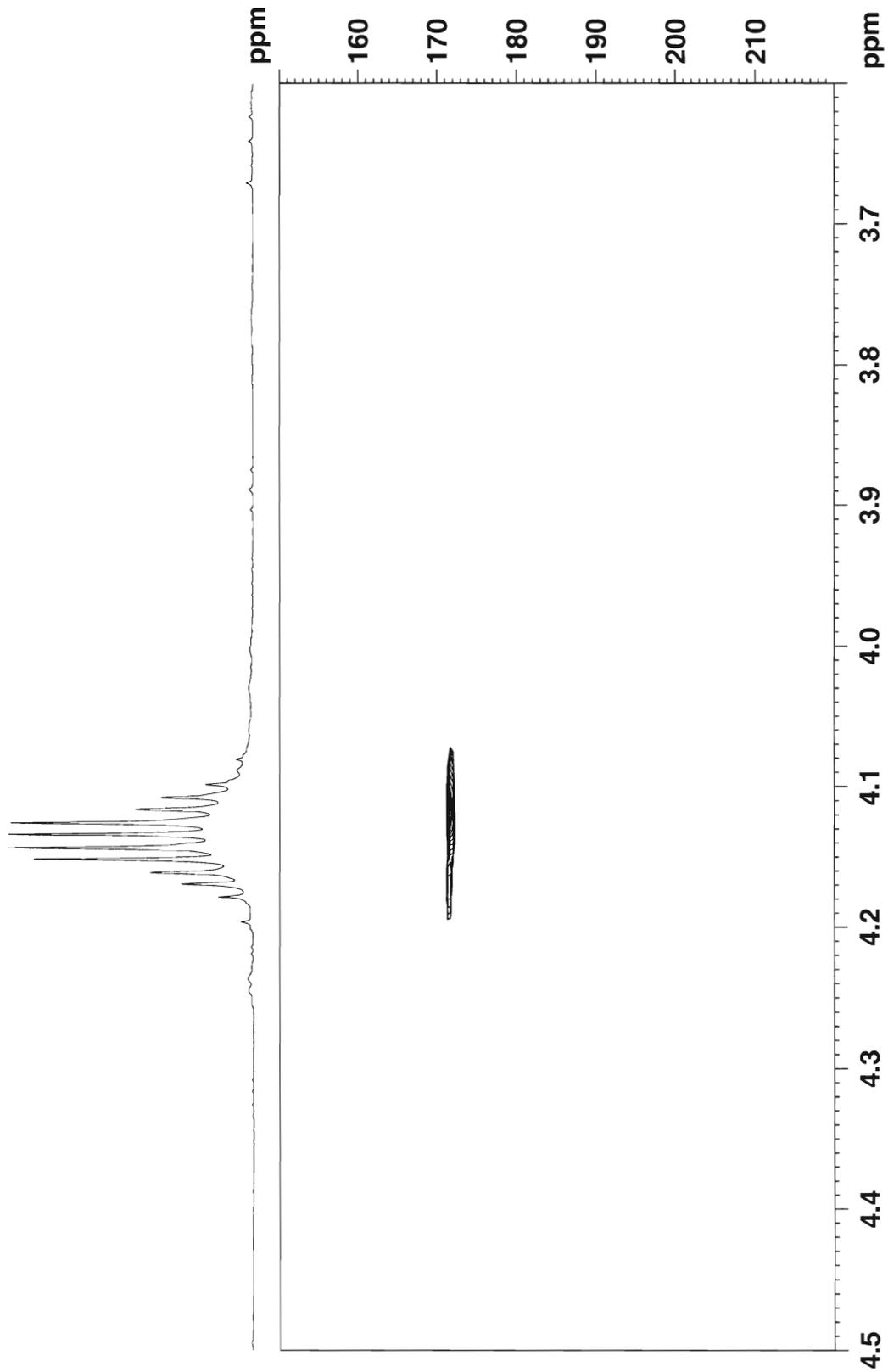


gm008a in cdcl3 (HMBC), 18.7.2012



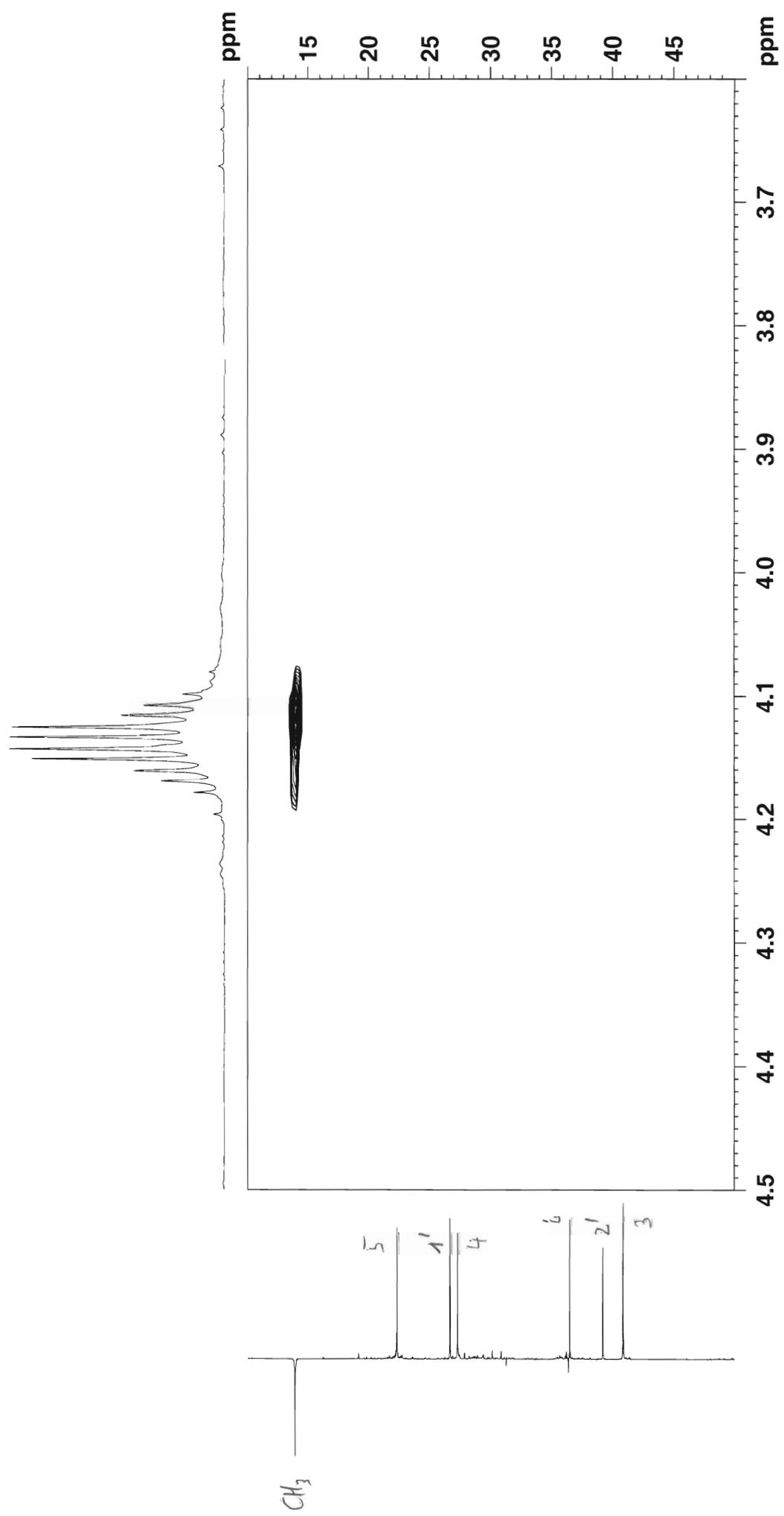
gm008a in cdcl3 (HMBC), 18.7.2012

$OCH_2$

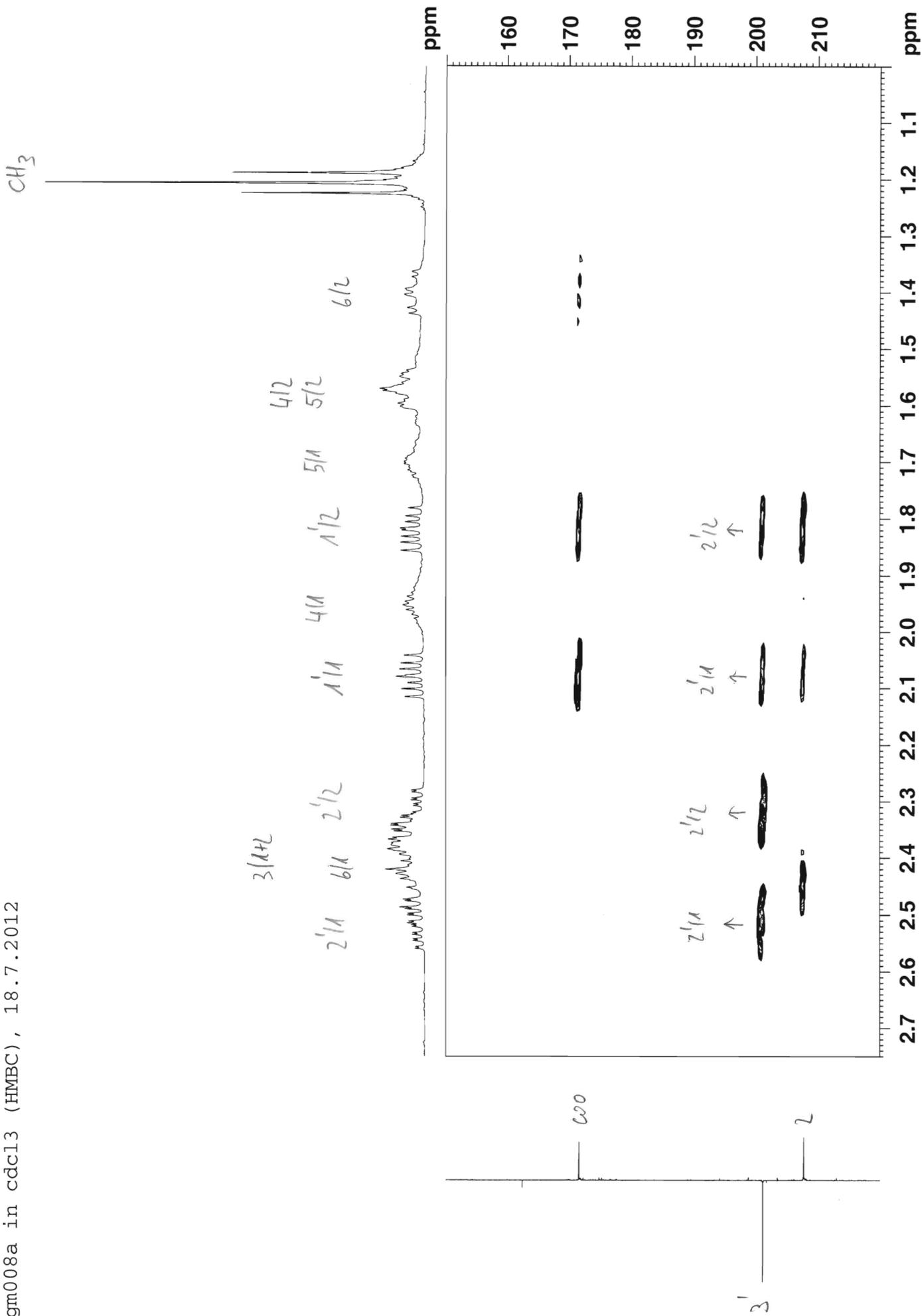


gm008a in cdcl3 (HMBC), 18.7.2012

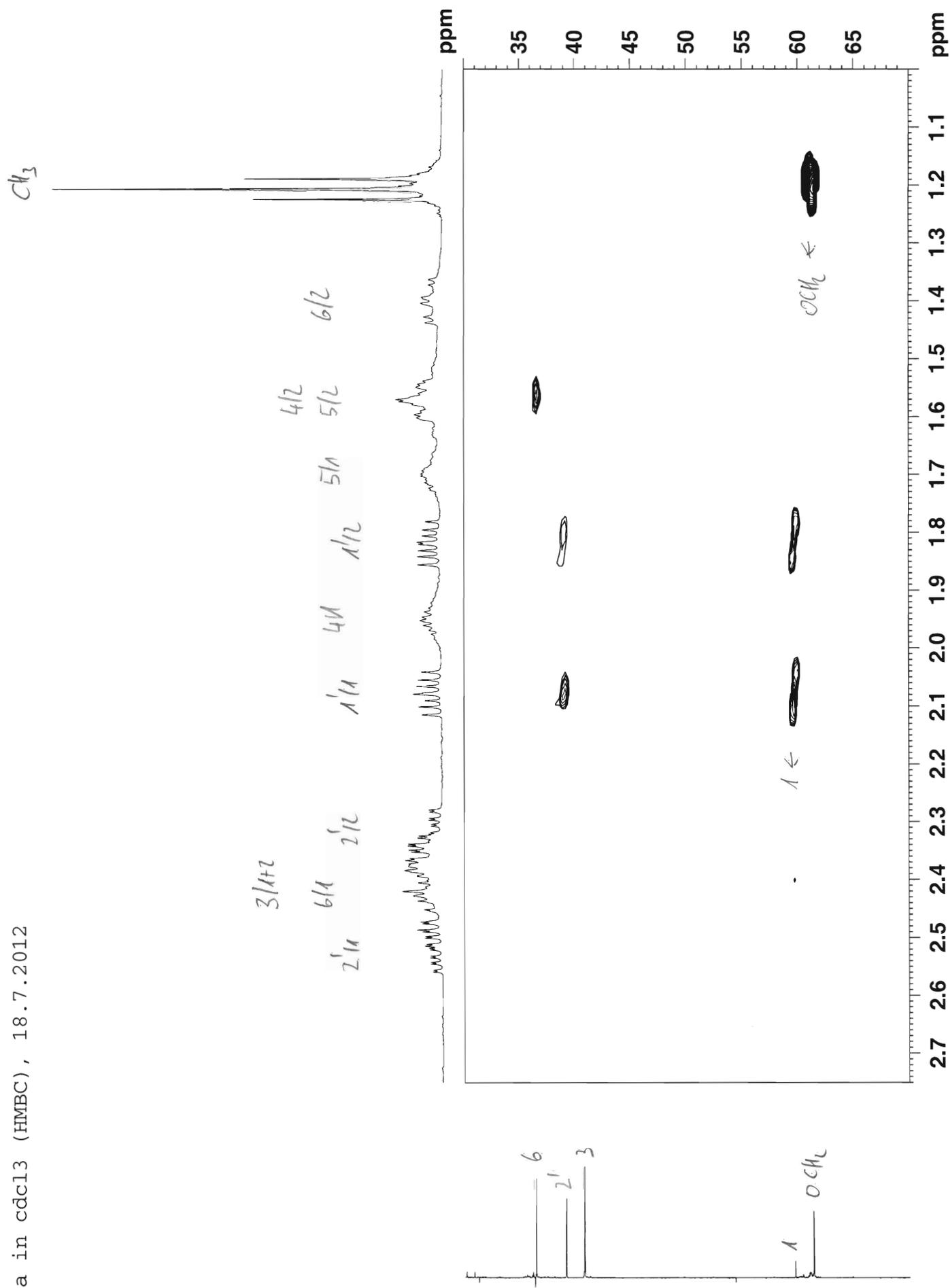
*OCH<sub>2</sub>*



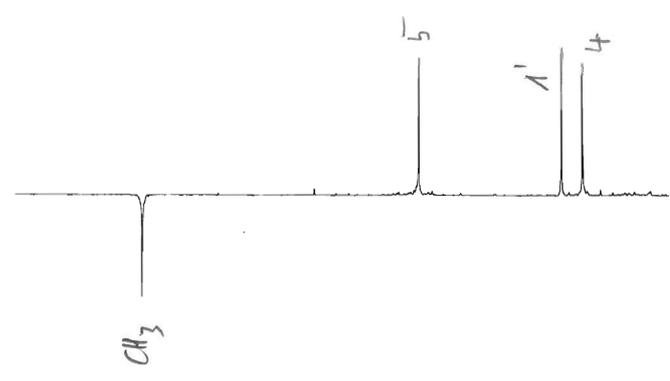
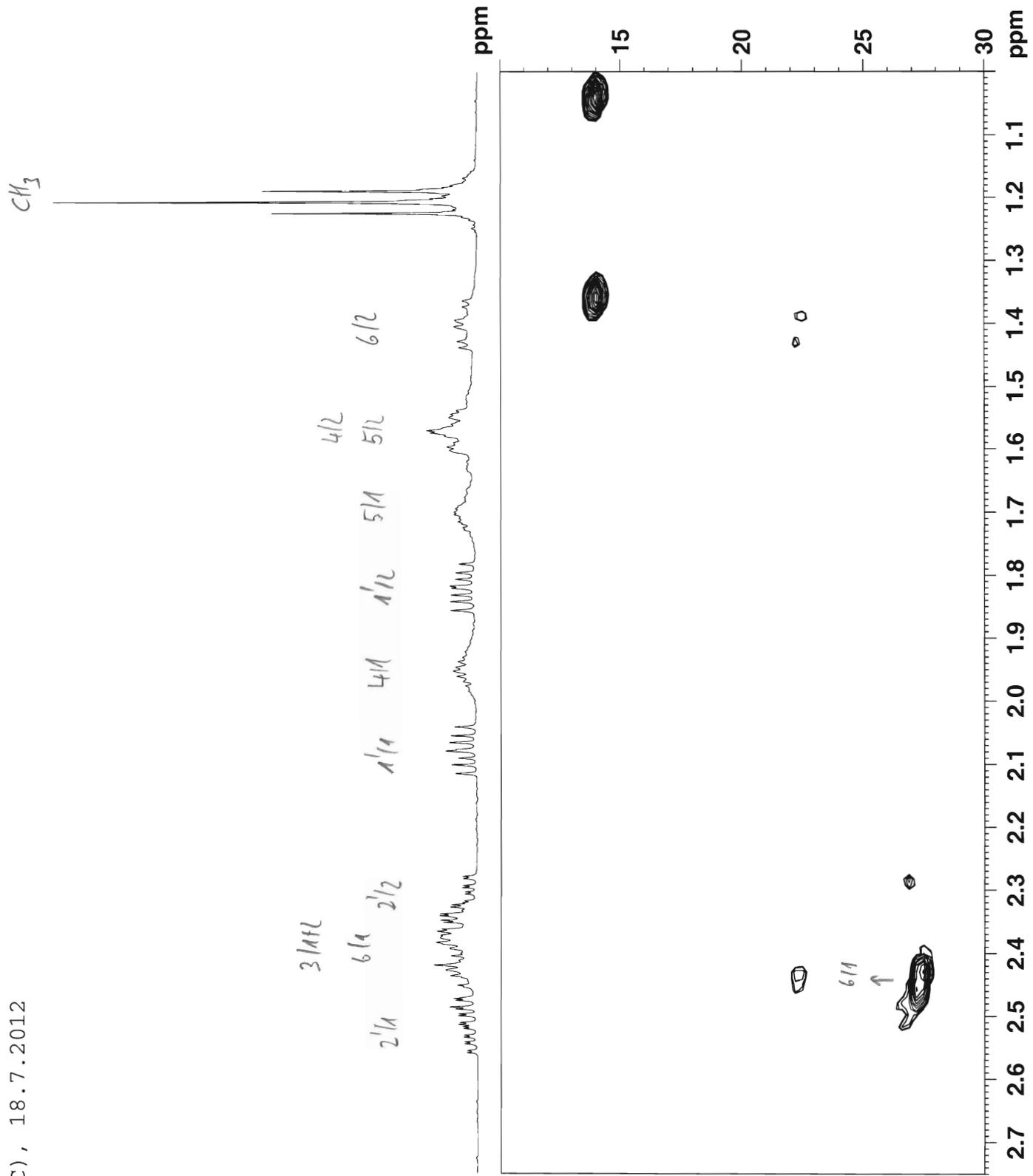
gm008a in cdcl3 (HMBC), 18.7.2012

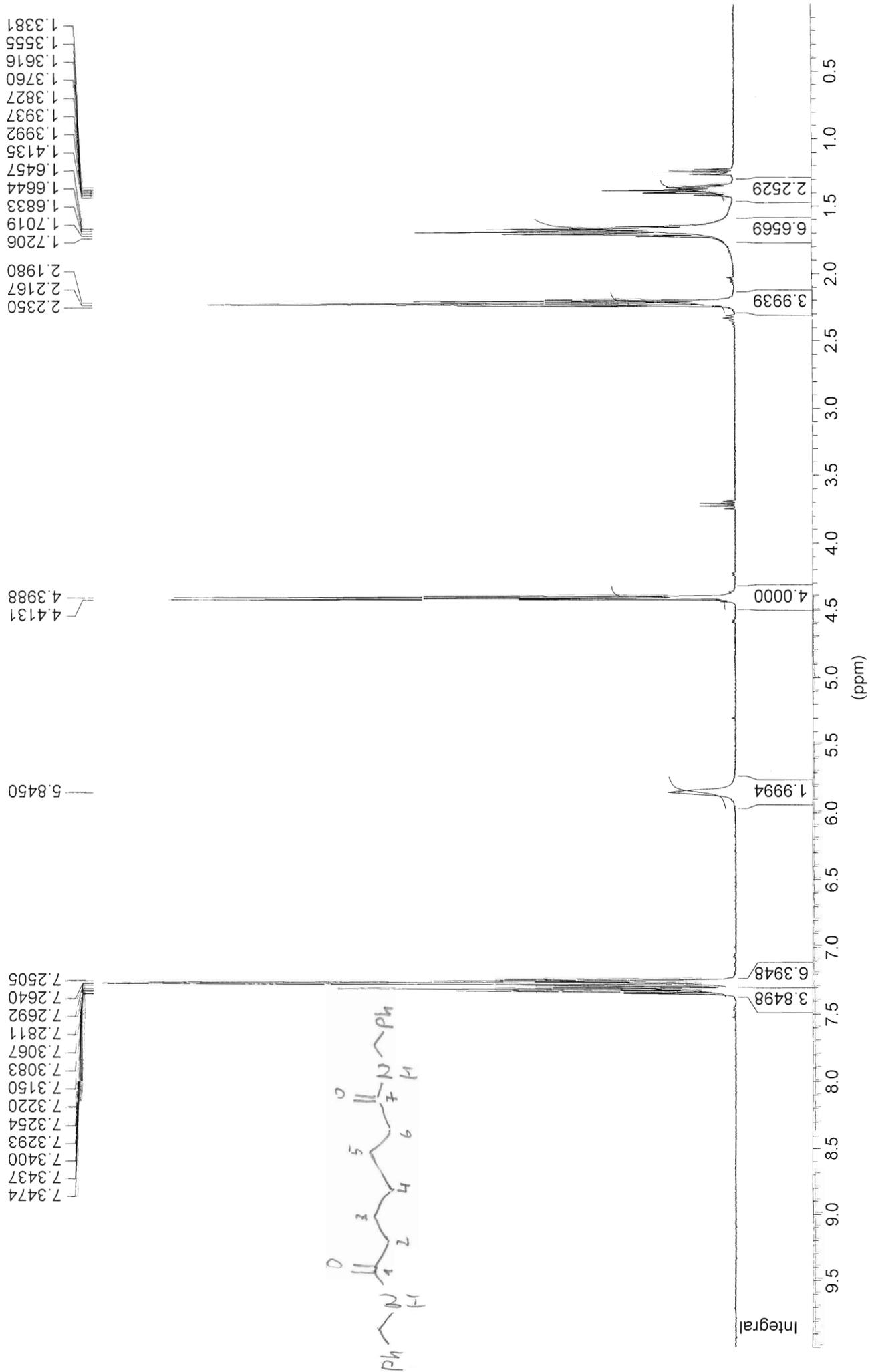


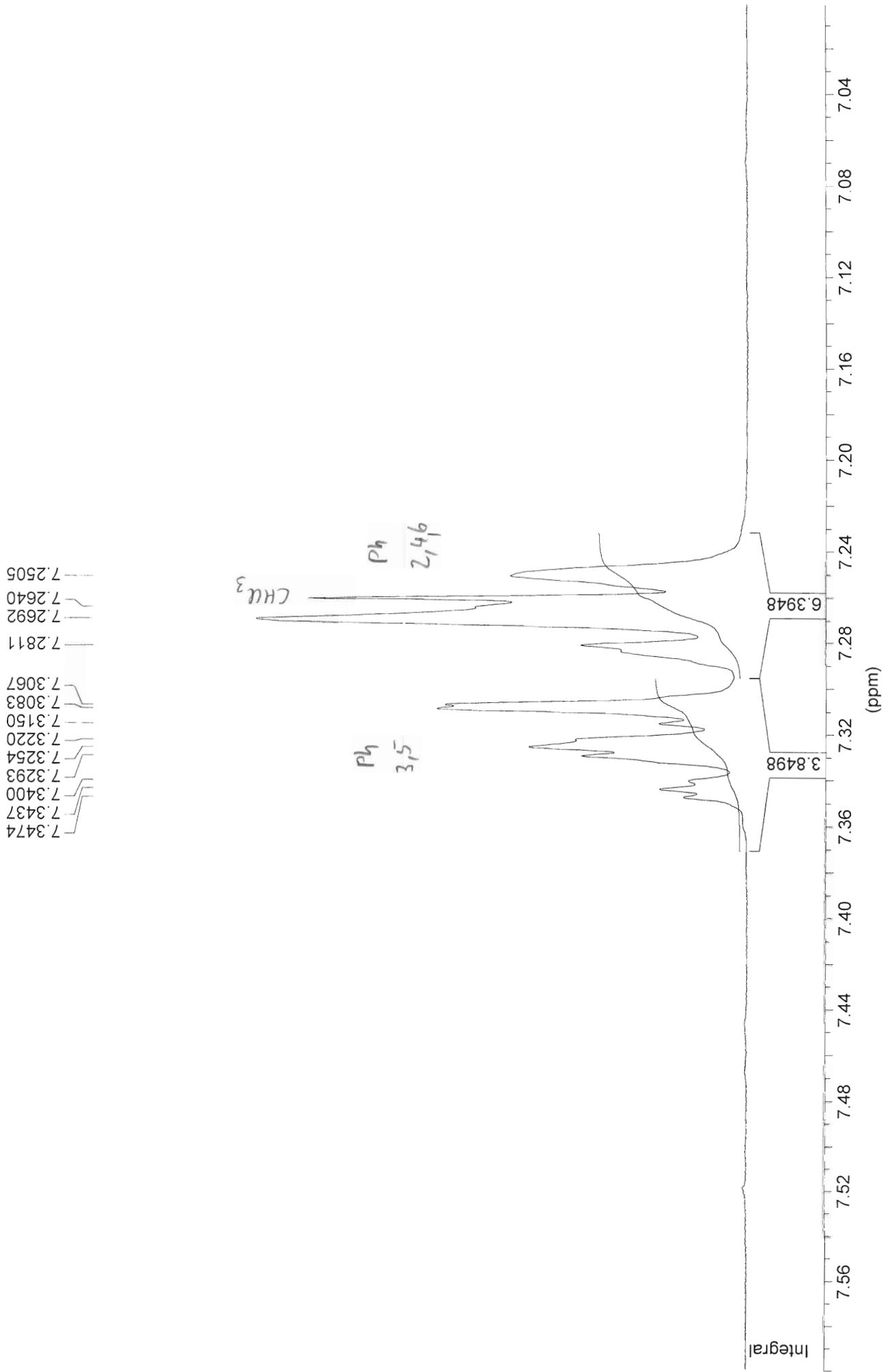
gm008a in cdcl3 (HMBC), 18.7.2012

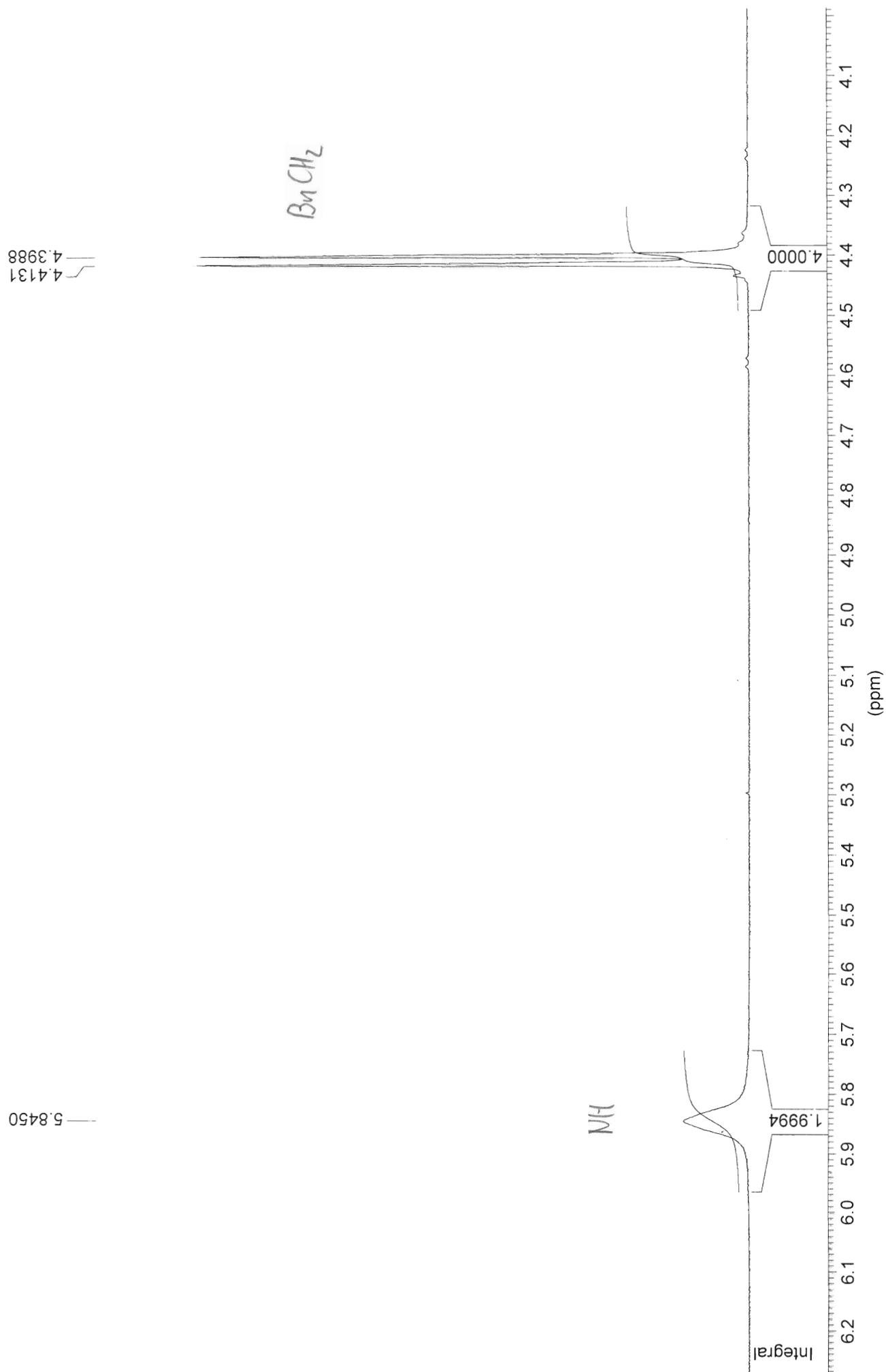


gm008a in cdcl3 (HMBC), 18.7.2012





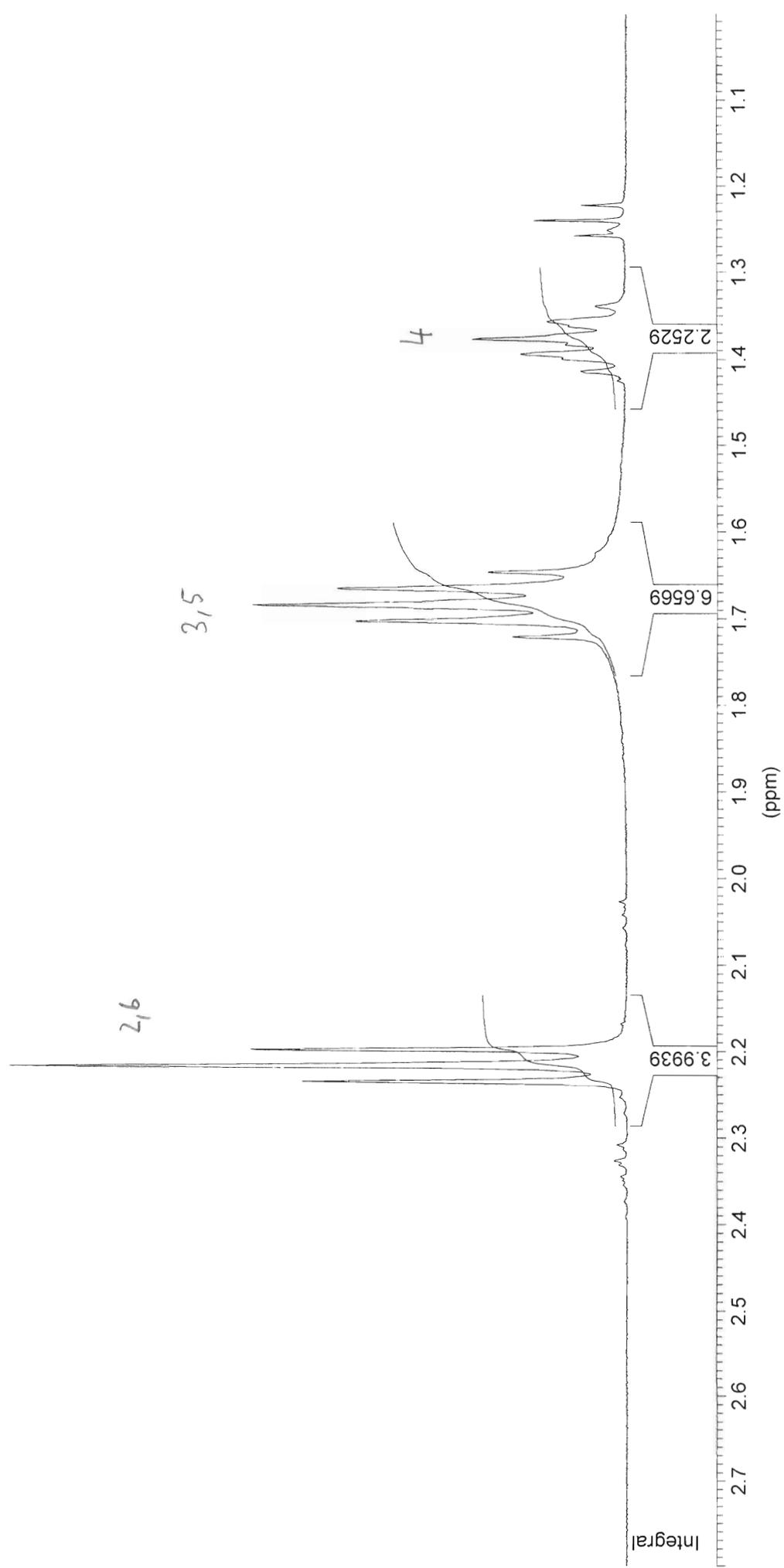


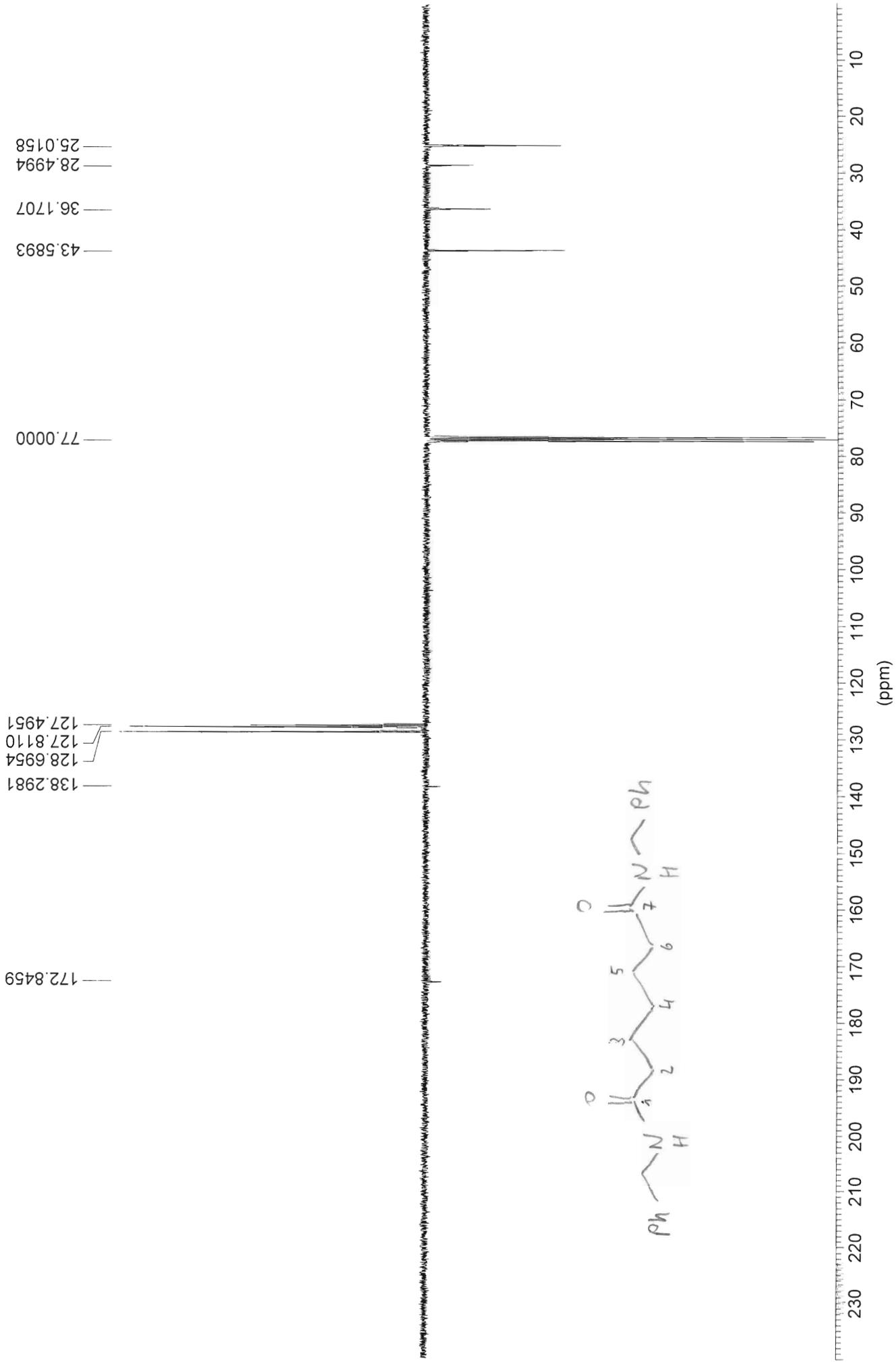


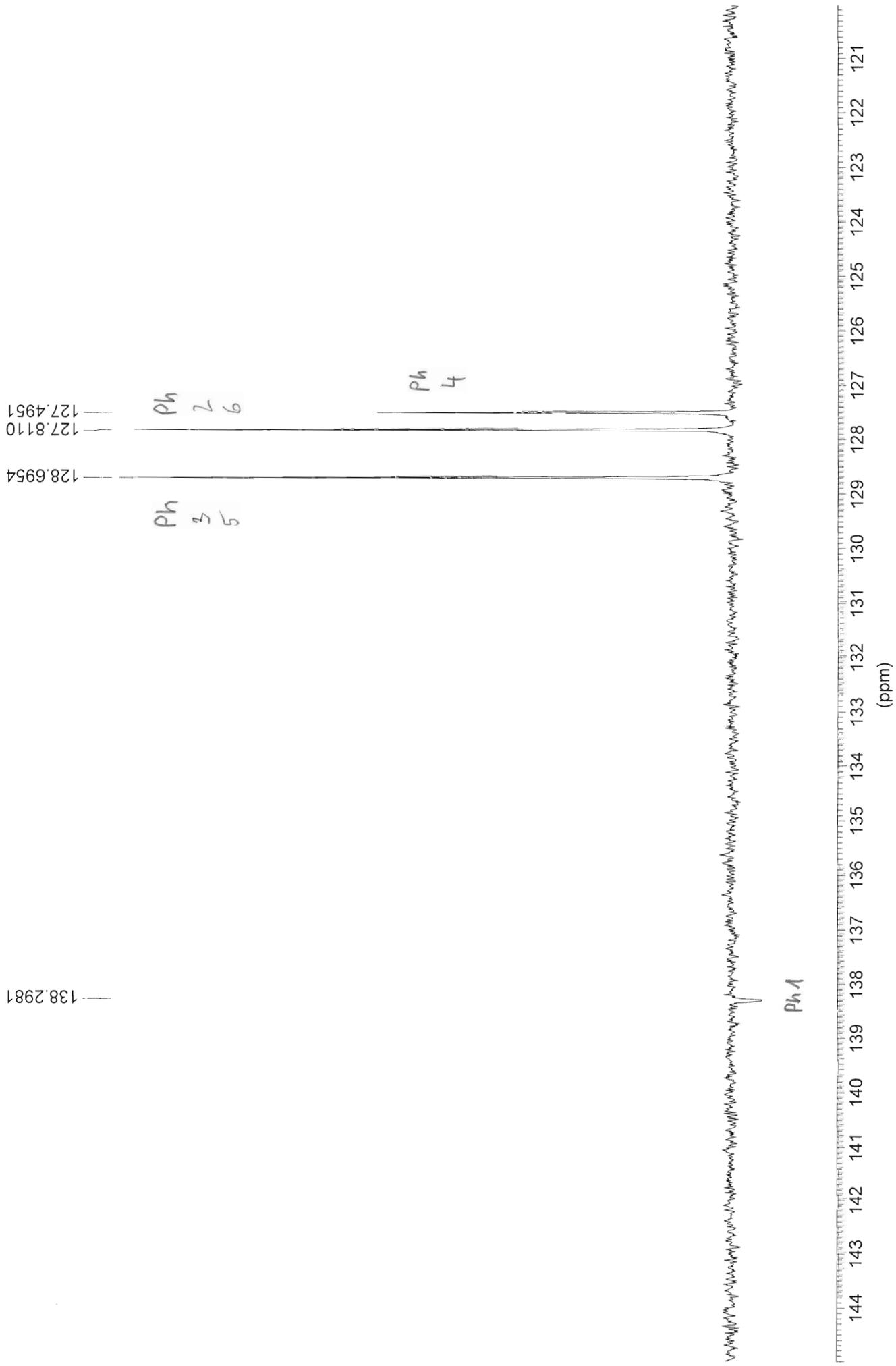
1.4135  
1.3992  
1.3937  
1.3827  
1.3760  
1.3616  
1.3555  
1.3381

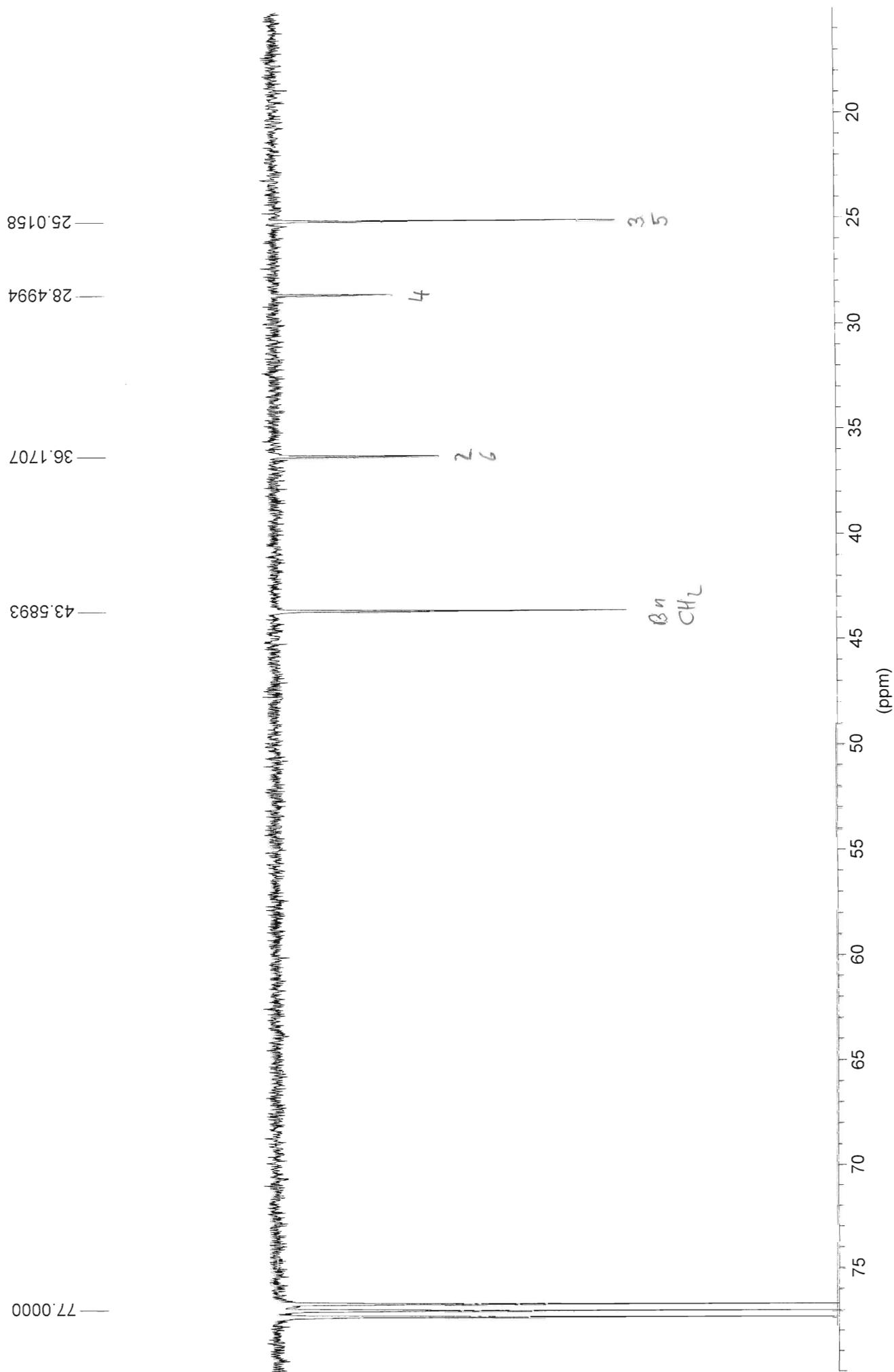
1.7206  
1.7019  
1.6833  
1.6644  
1.6457

2.2350  
2.2167  
2.1980

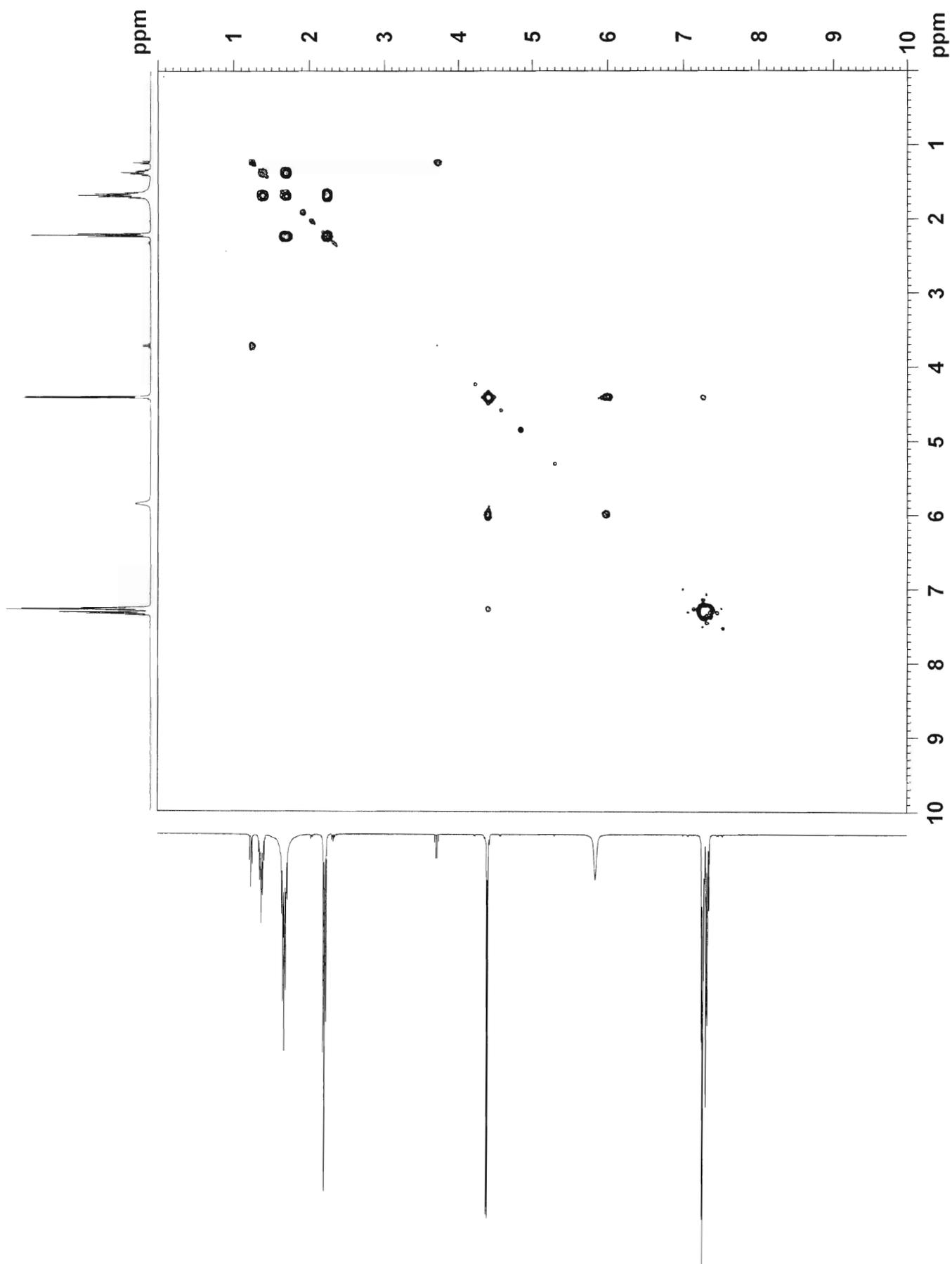




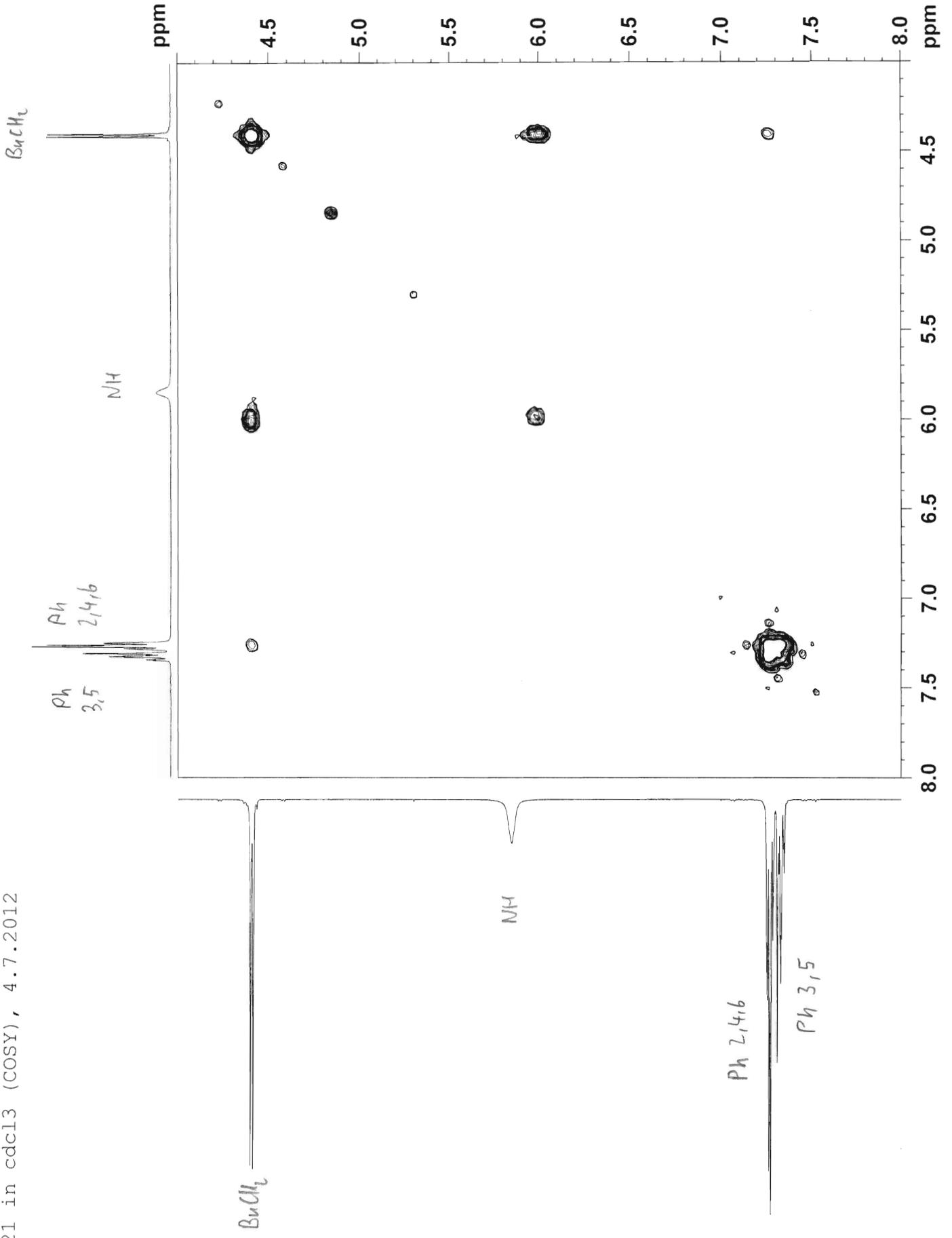




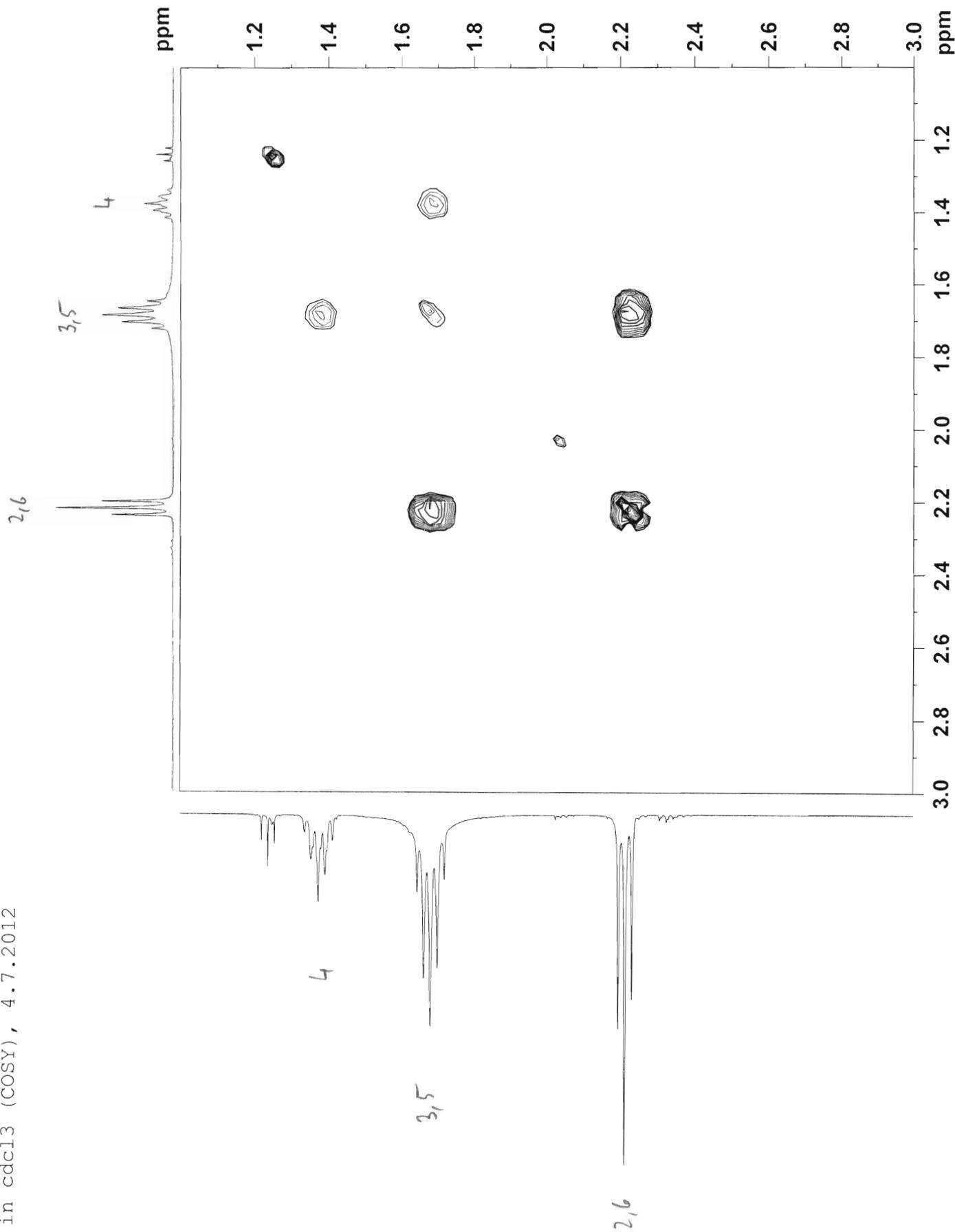
gm021 in cdcl3 (COSY), 4.7.2012



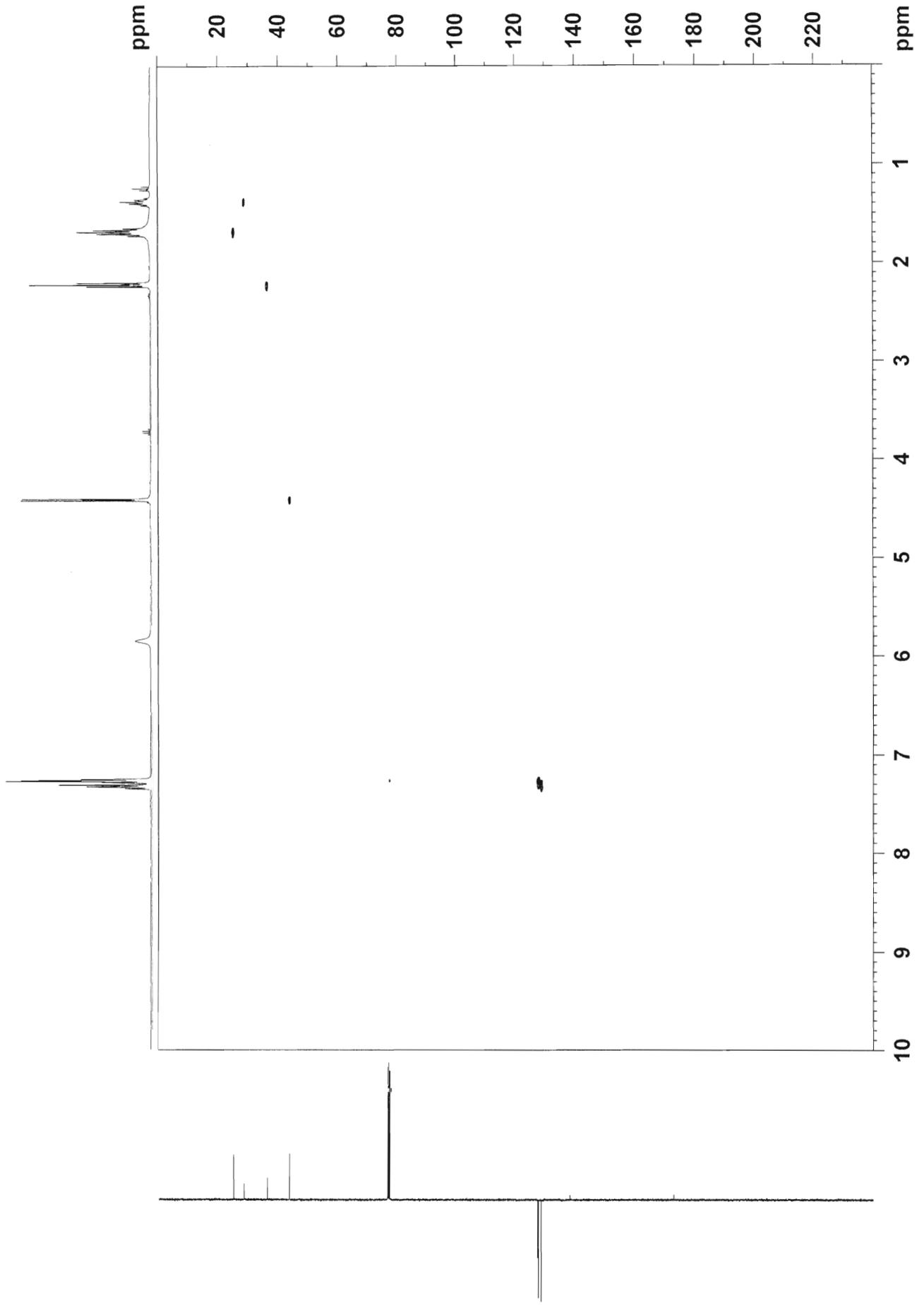
gm021 in cdcl3 (COSY), 4.7.2012



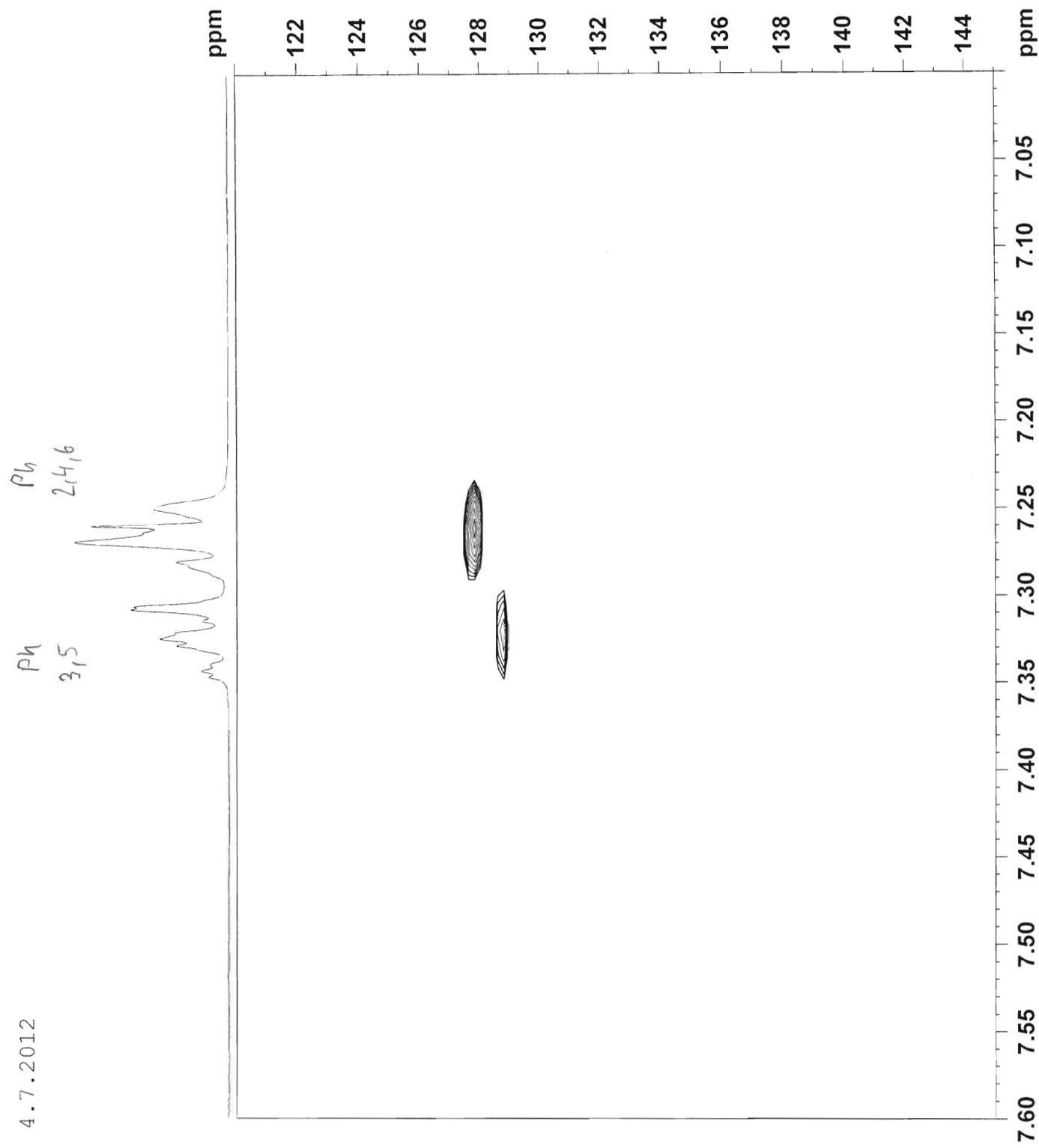
gm021 in cdcl3 (COSY), 4.7.2012



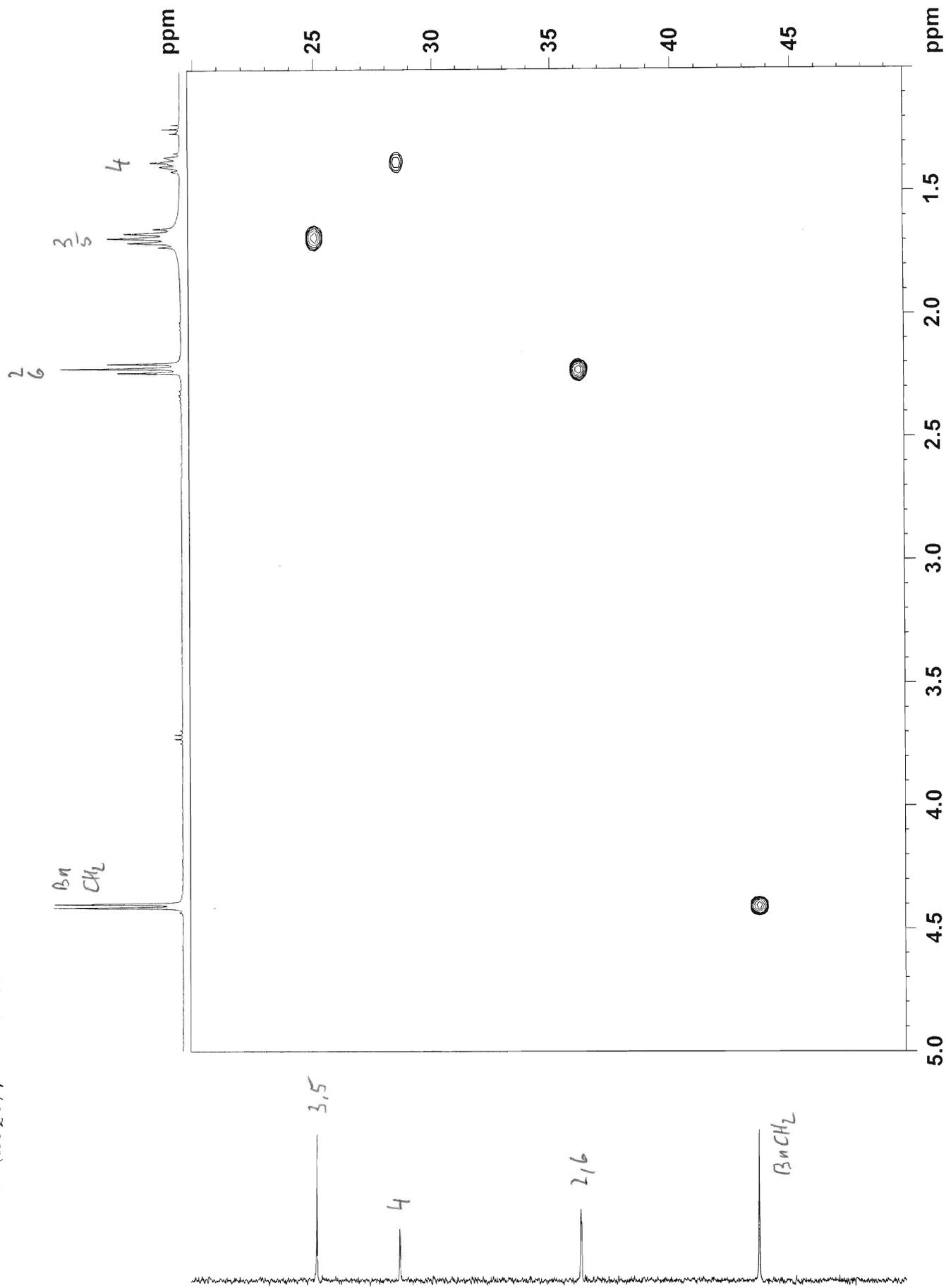
gm021 in cdcl3 (HSQC), 4.7.2012



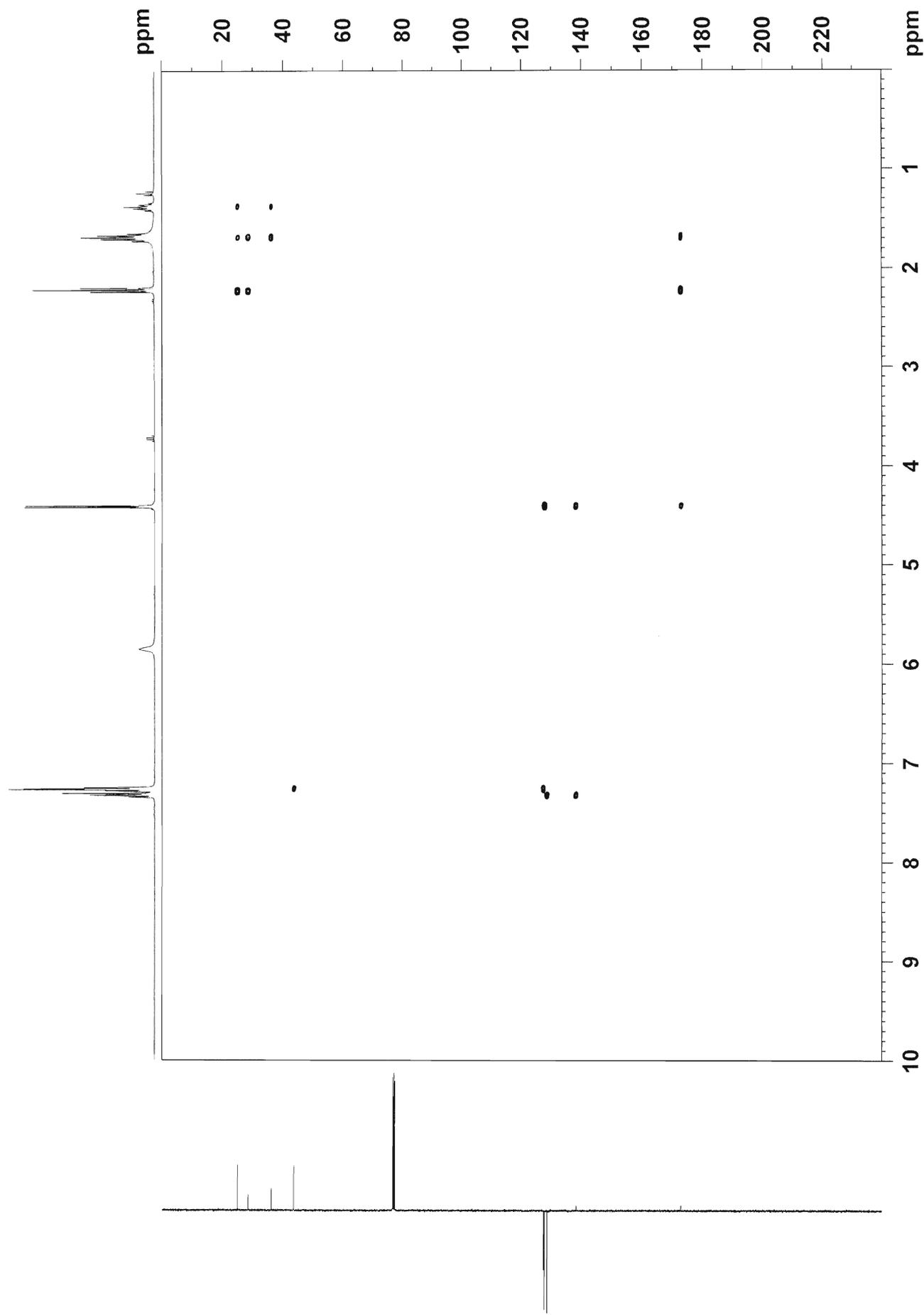
gm021 in cdc13 (HSQC), 4.7.2012



gm021 in cdcl3 (HSQC), 4.7.2012

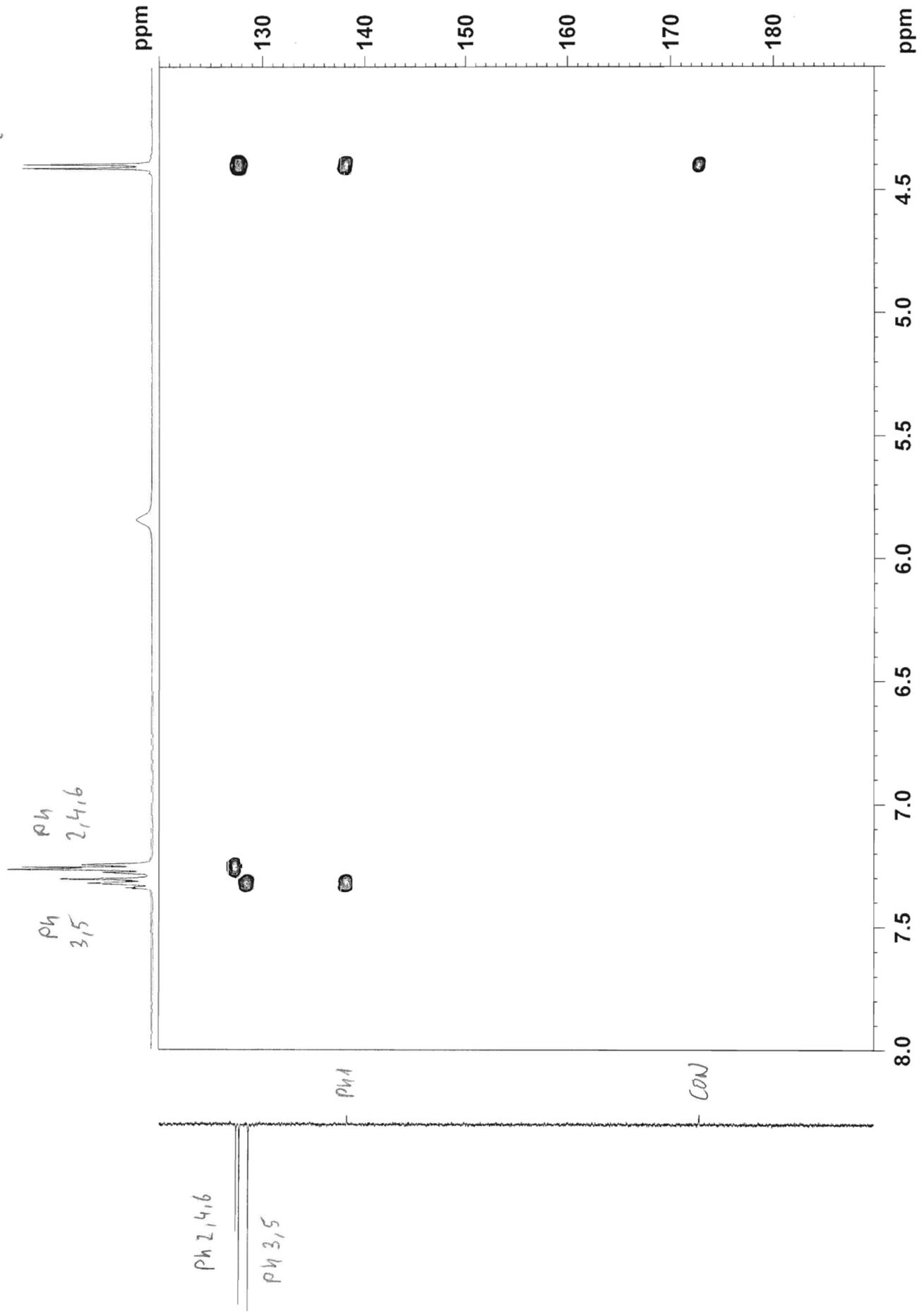


gm021 in cdcl3 (HMBC), 4.7.2012



gm021 in cdcl3 (HMBC), 4.7.2012

BuCH<sub>2</sub>



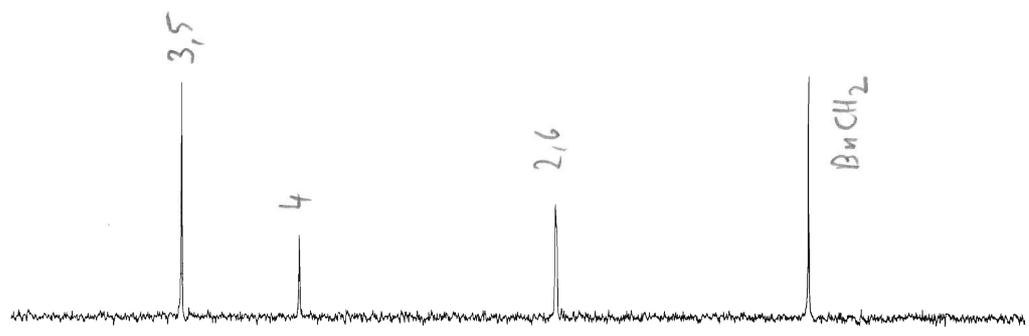
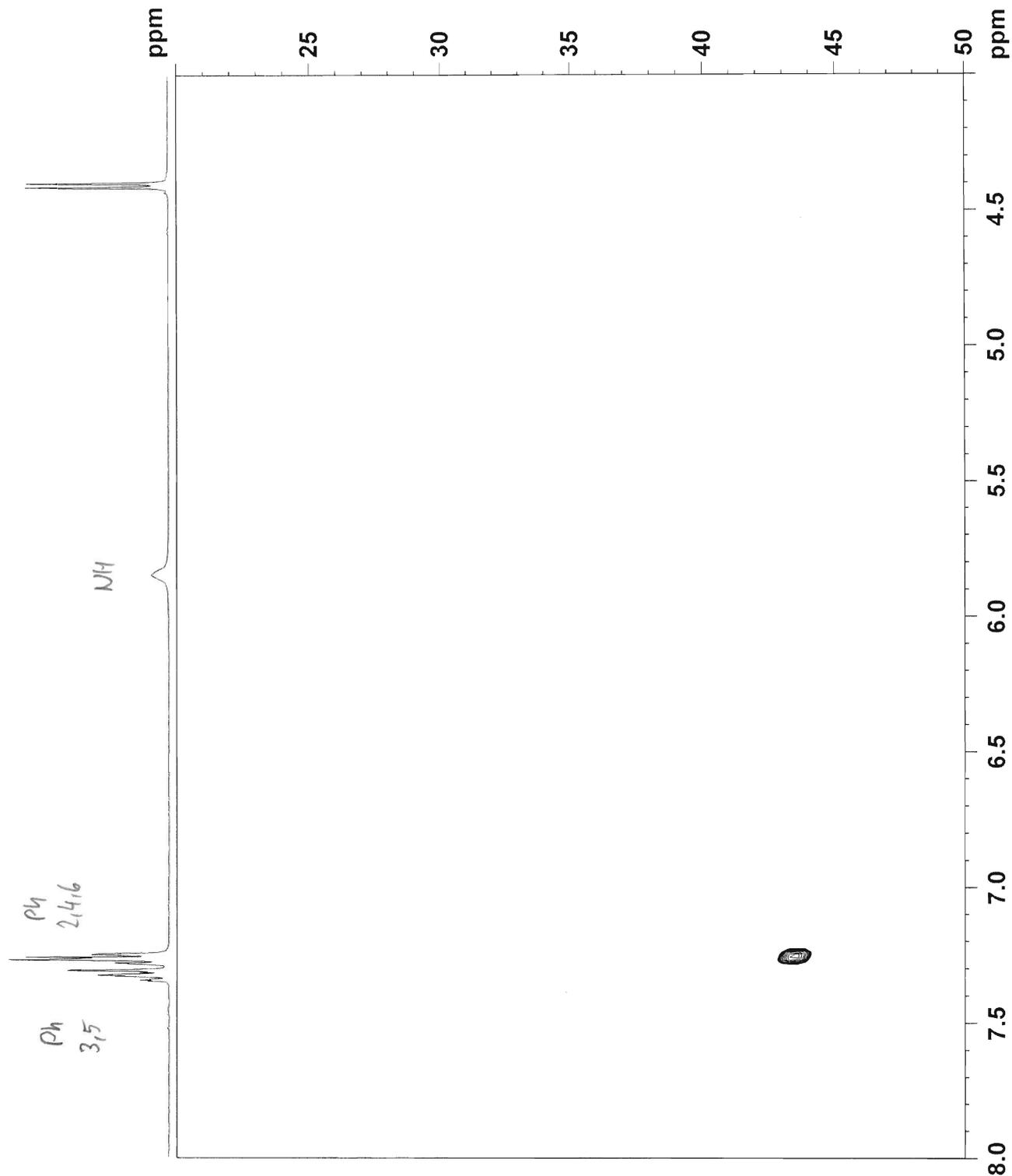
Ph 2,4,6

Ph 3,5

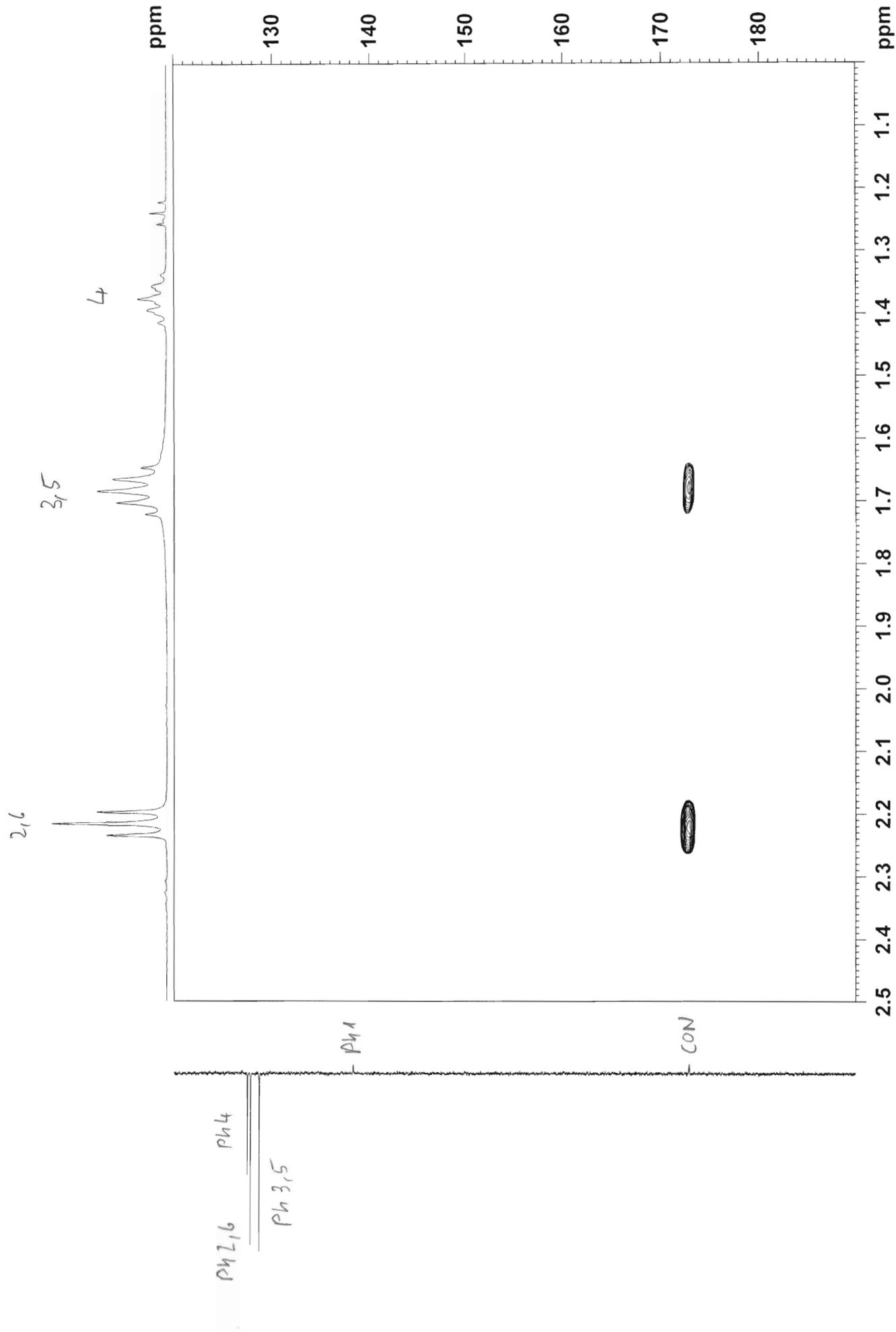
Ph

CON

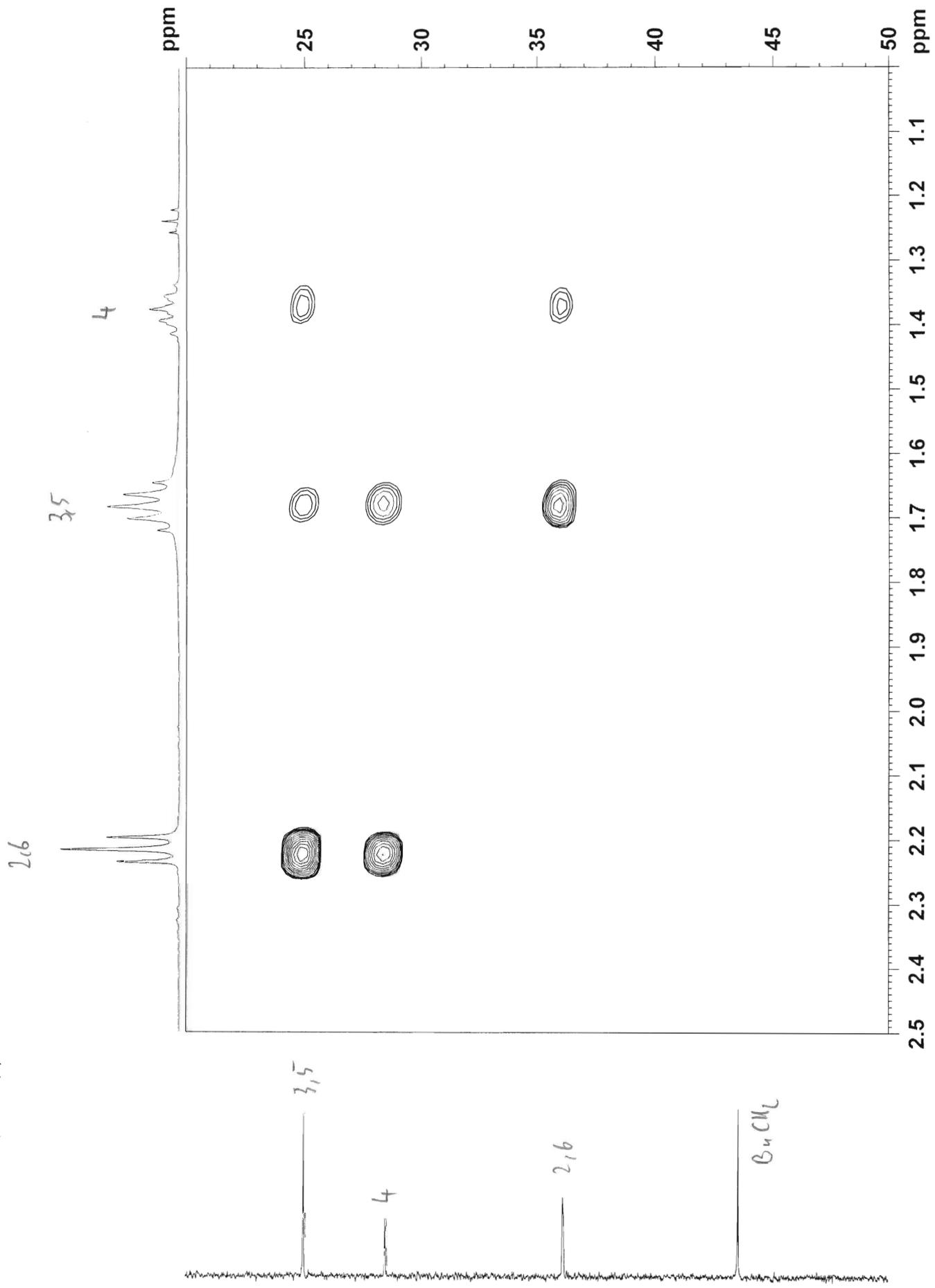
gm021 in cdcl3 (HMBC), 4.7.2012

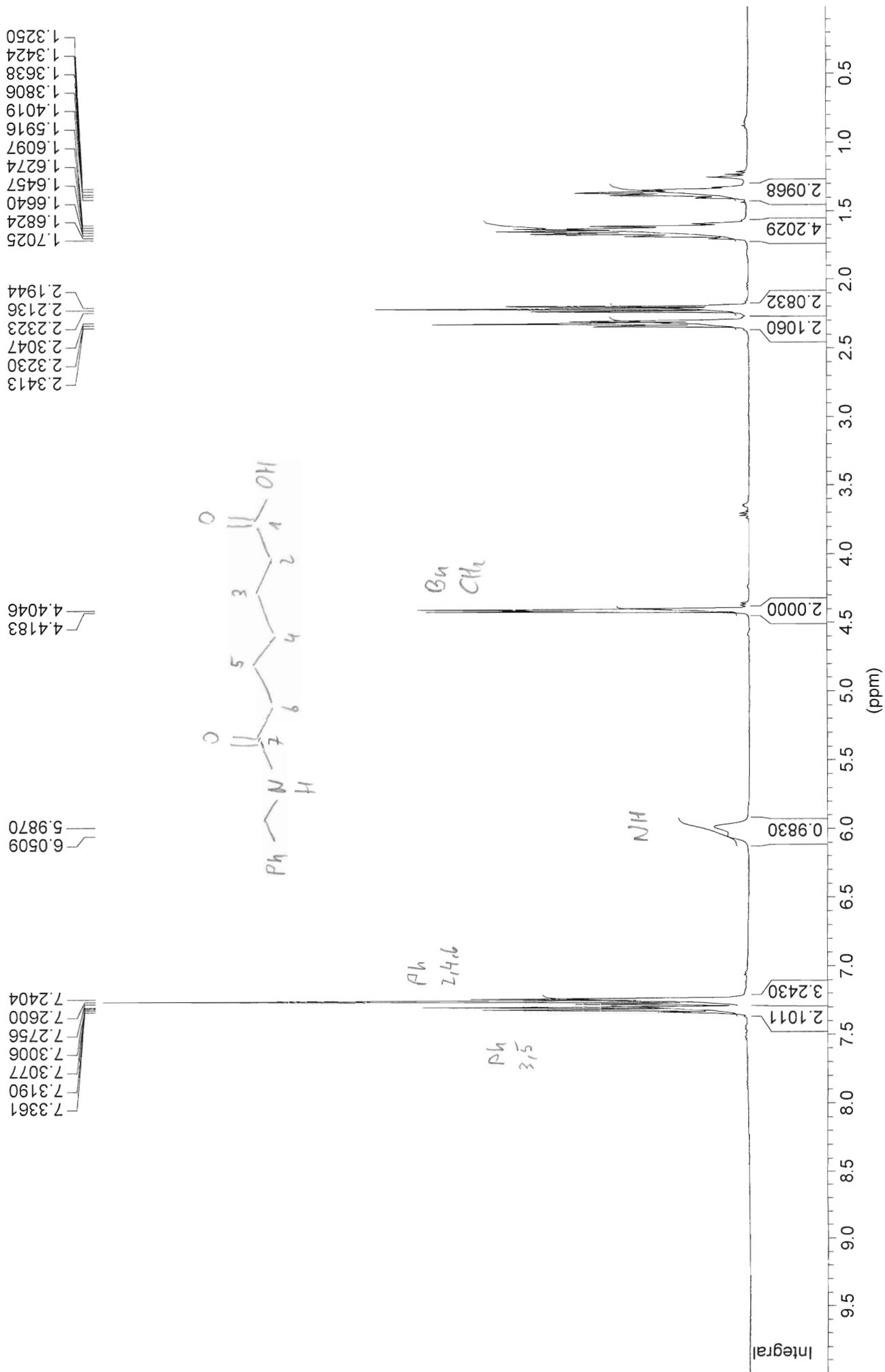


gm021 in cdcl3 (HMBC), 4.7.2012



gm021 in cdcl3 (HMBC), 4.7.2012

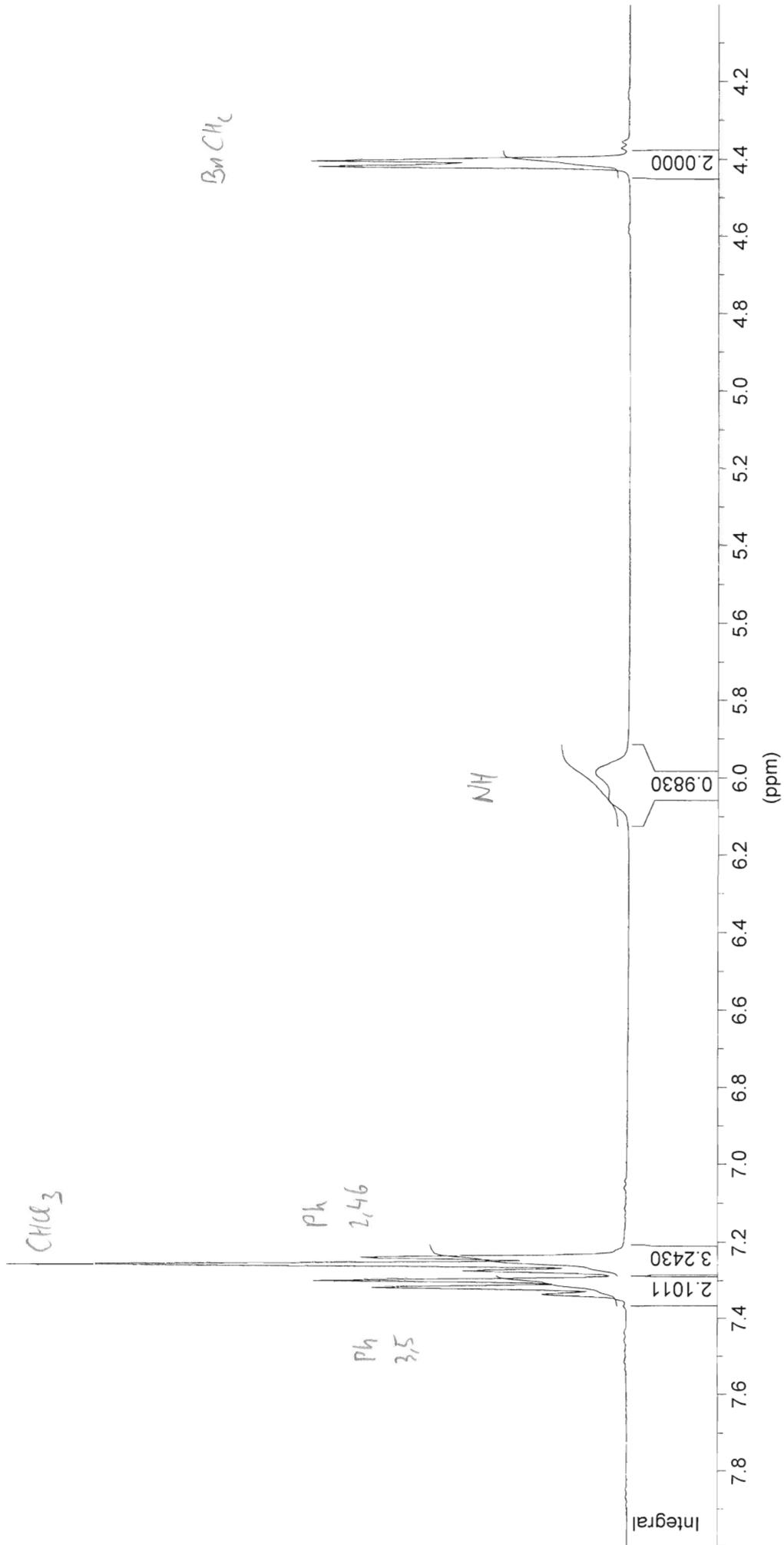


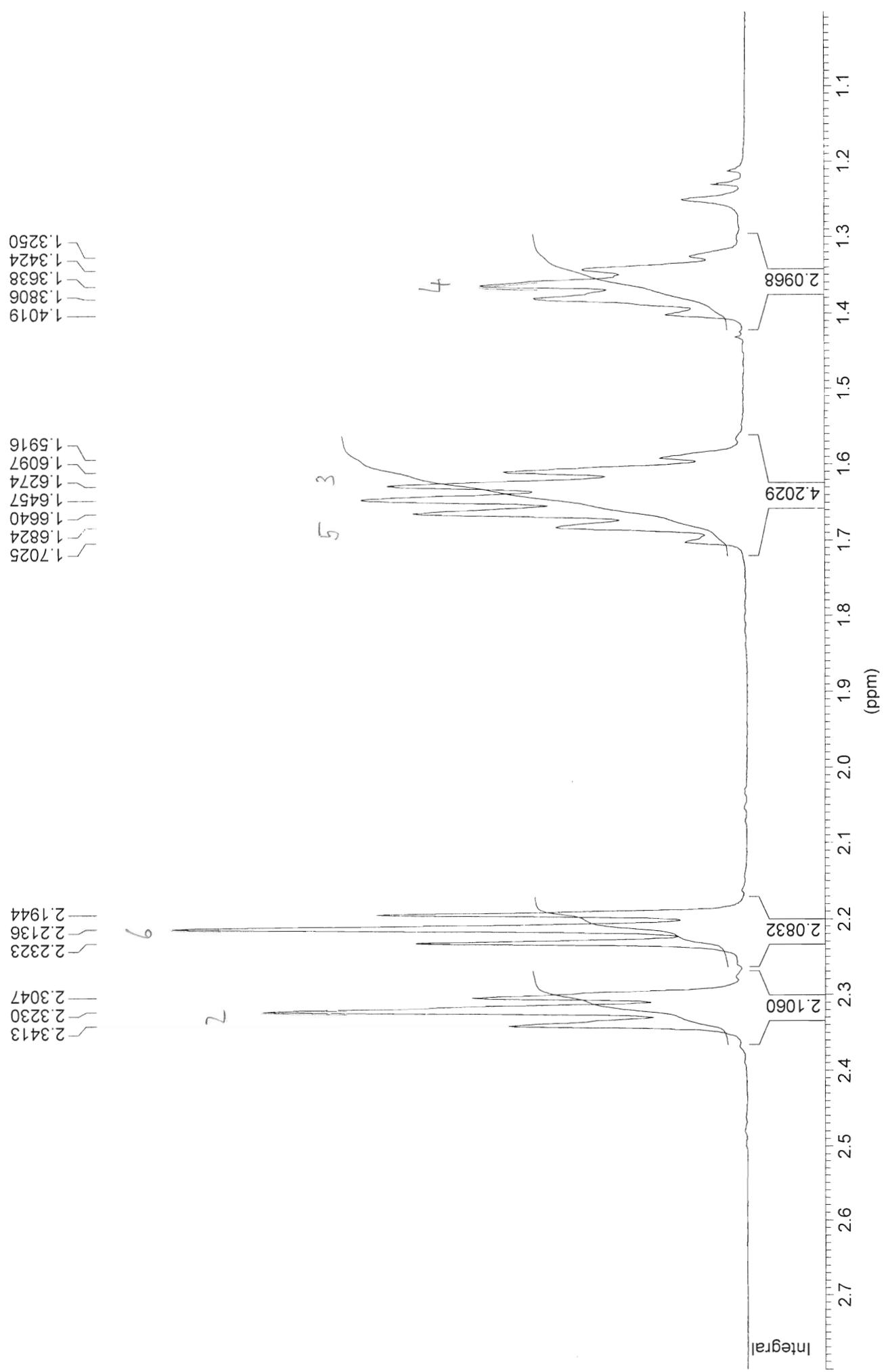


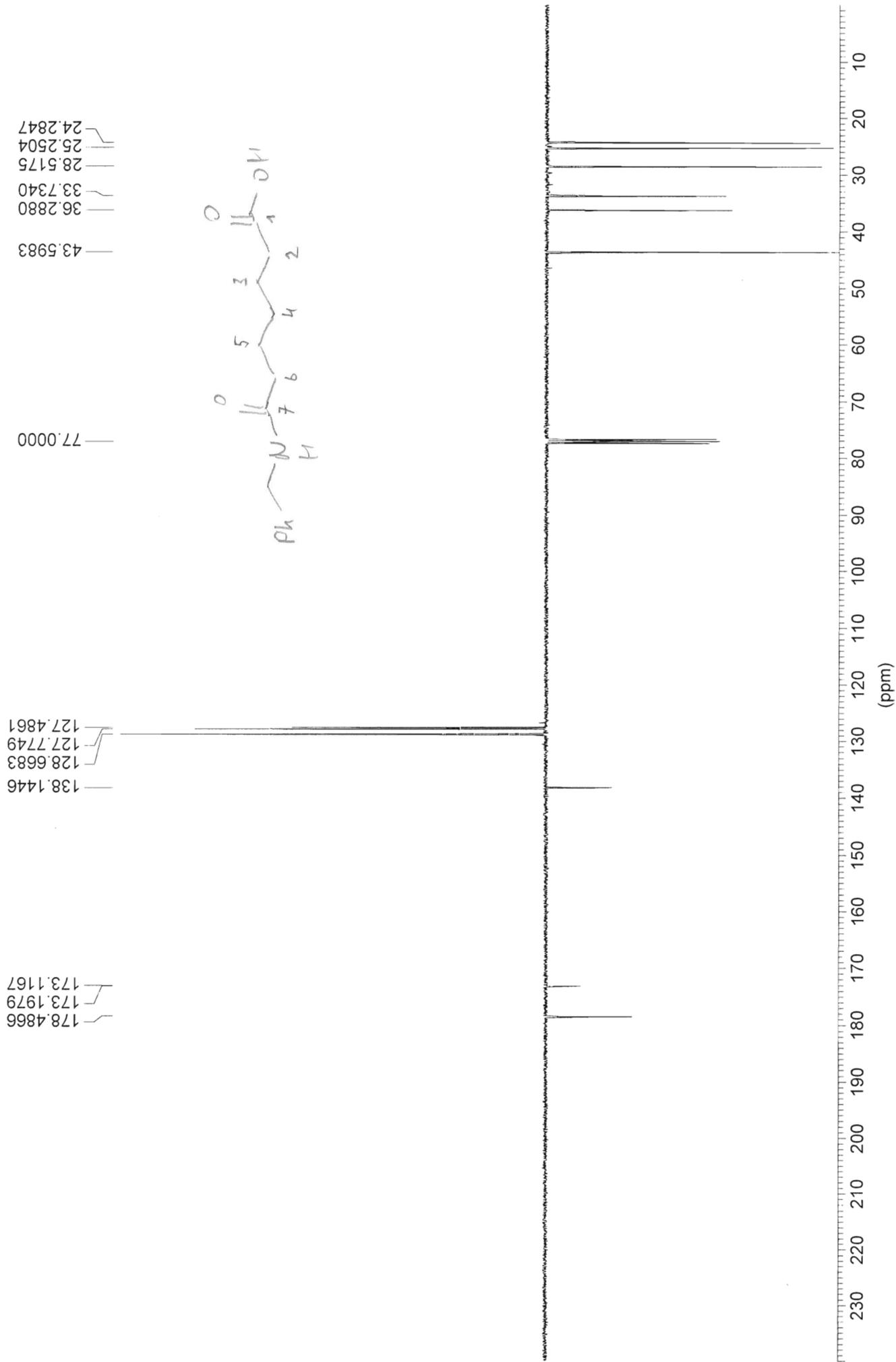
7.3361  
7.3190  
7.3077  
7.3006  
7.2756  
7.2600  
7.2404

6.0509  
5.9870

4.4183  
4.4046

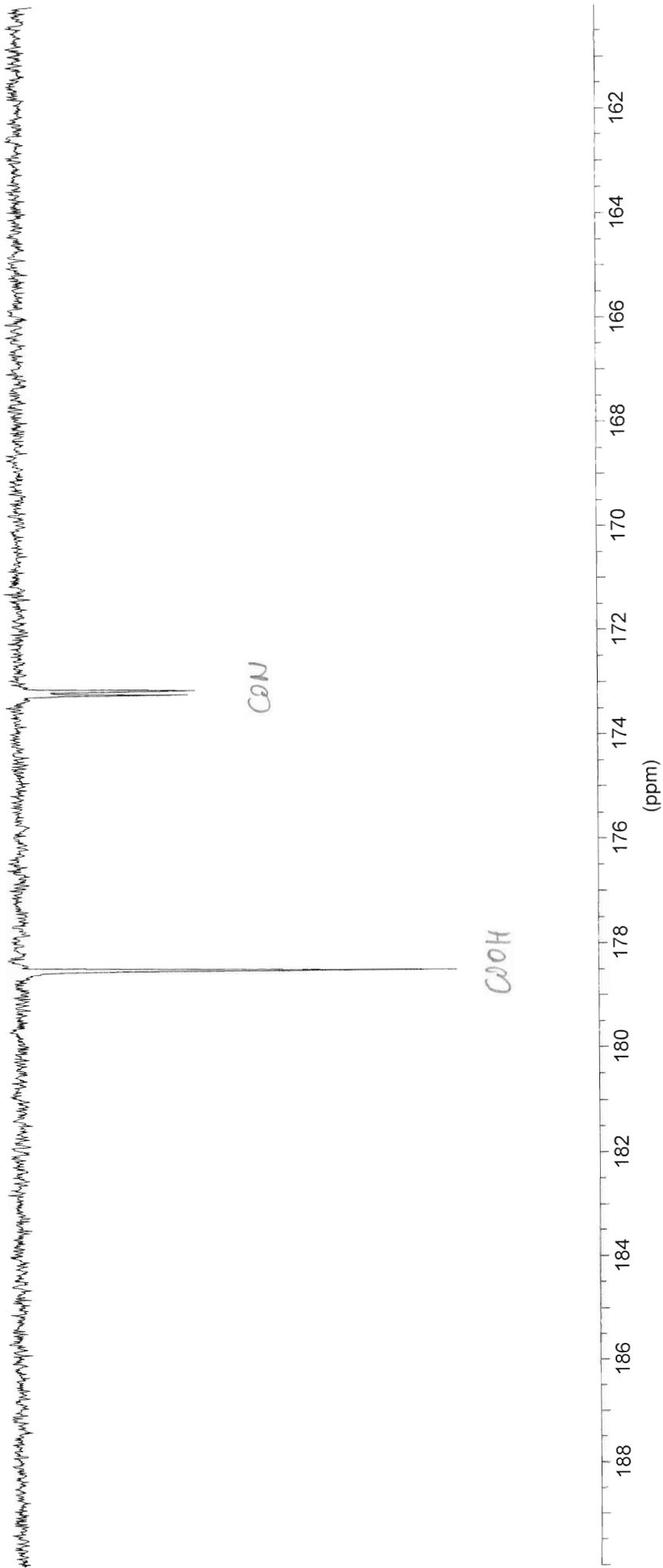


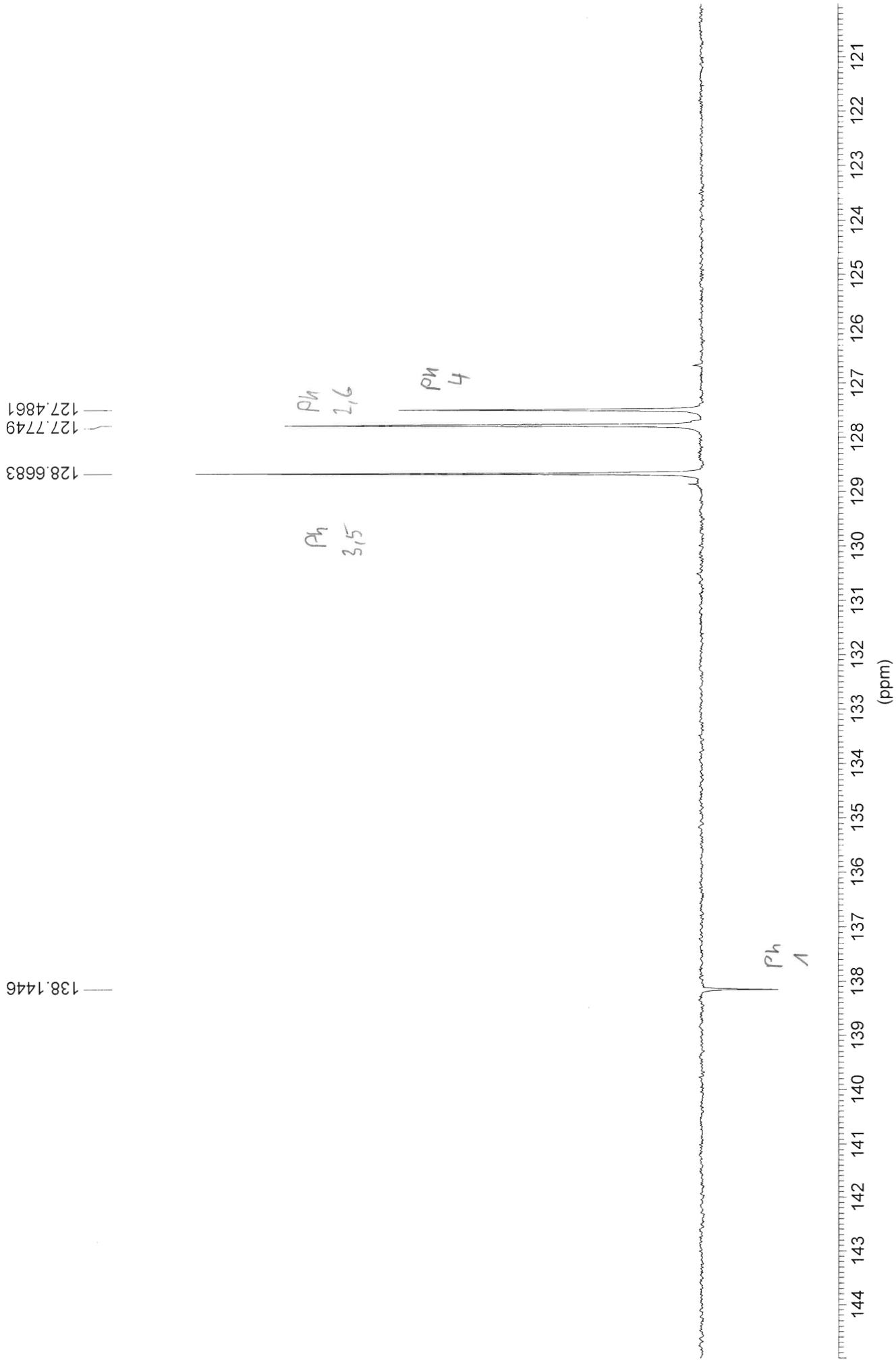


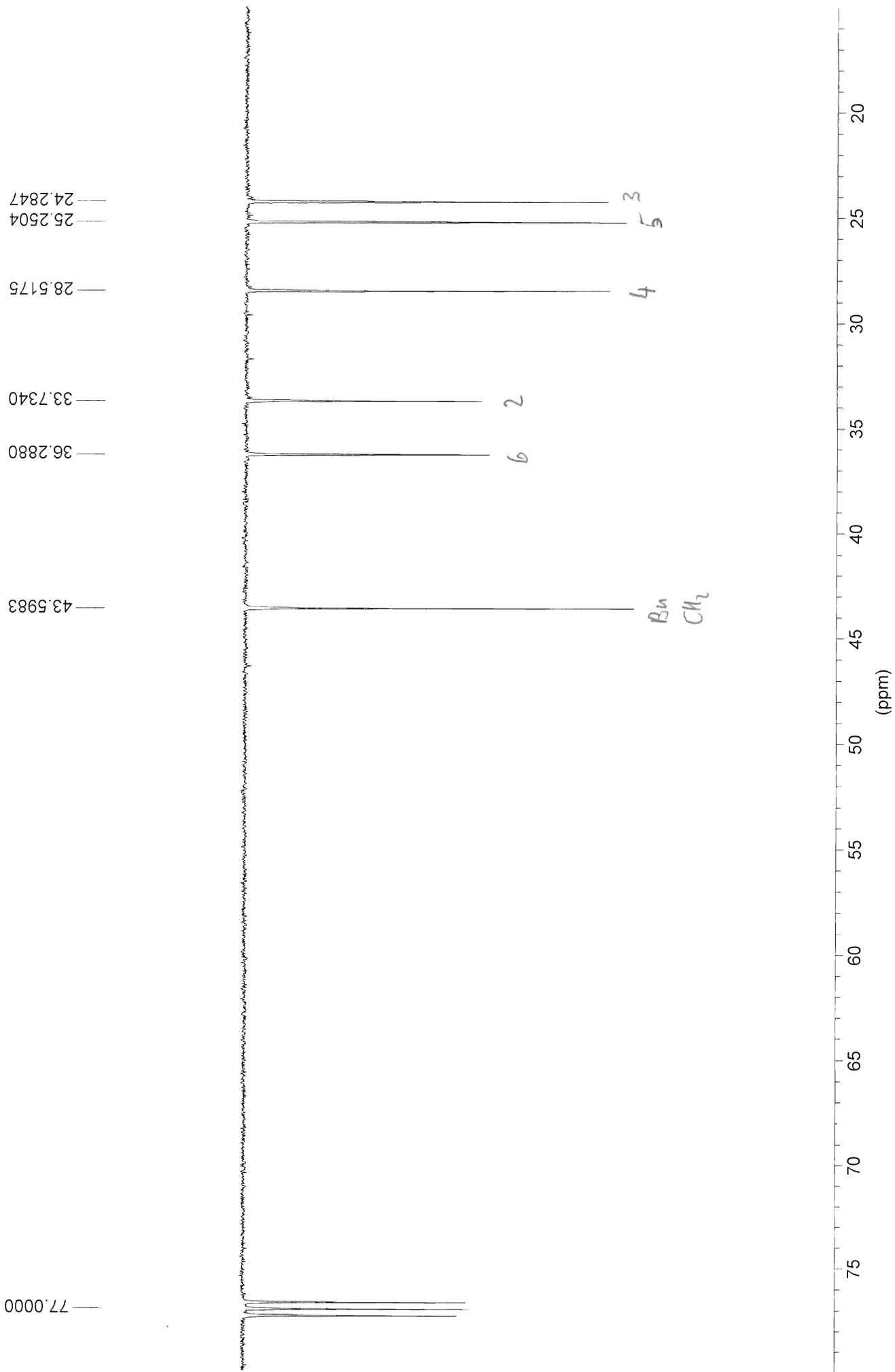


173.1979  
173.1167

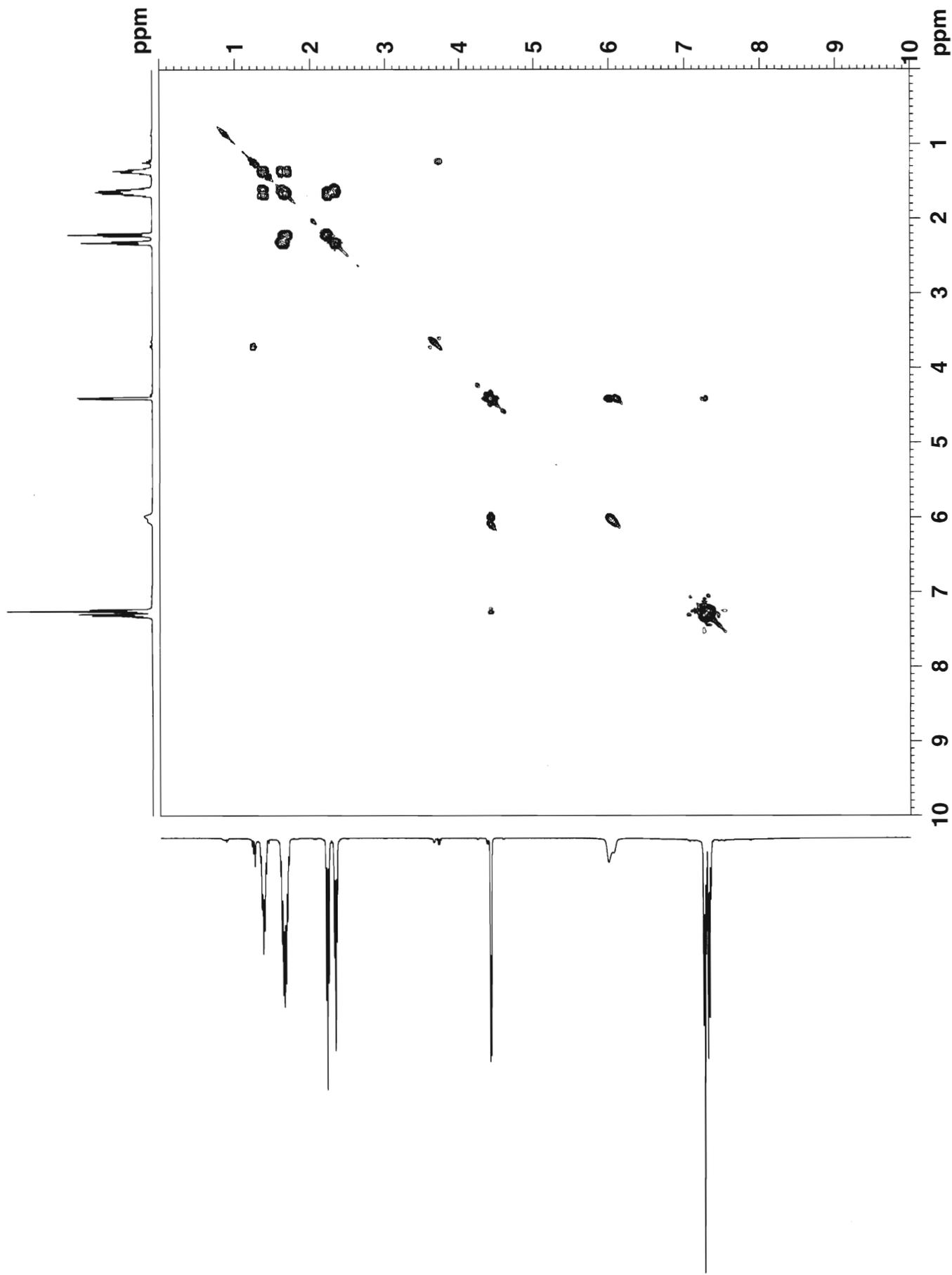
178.4866



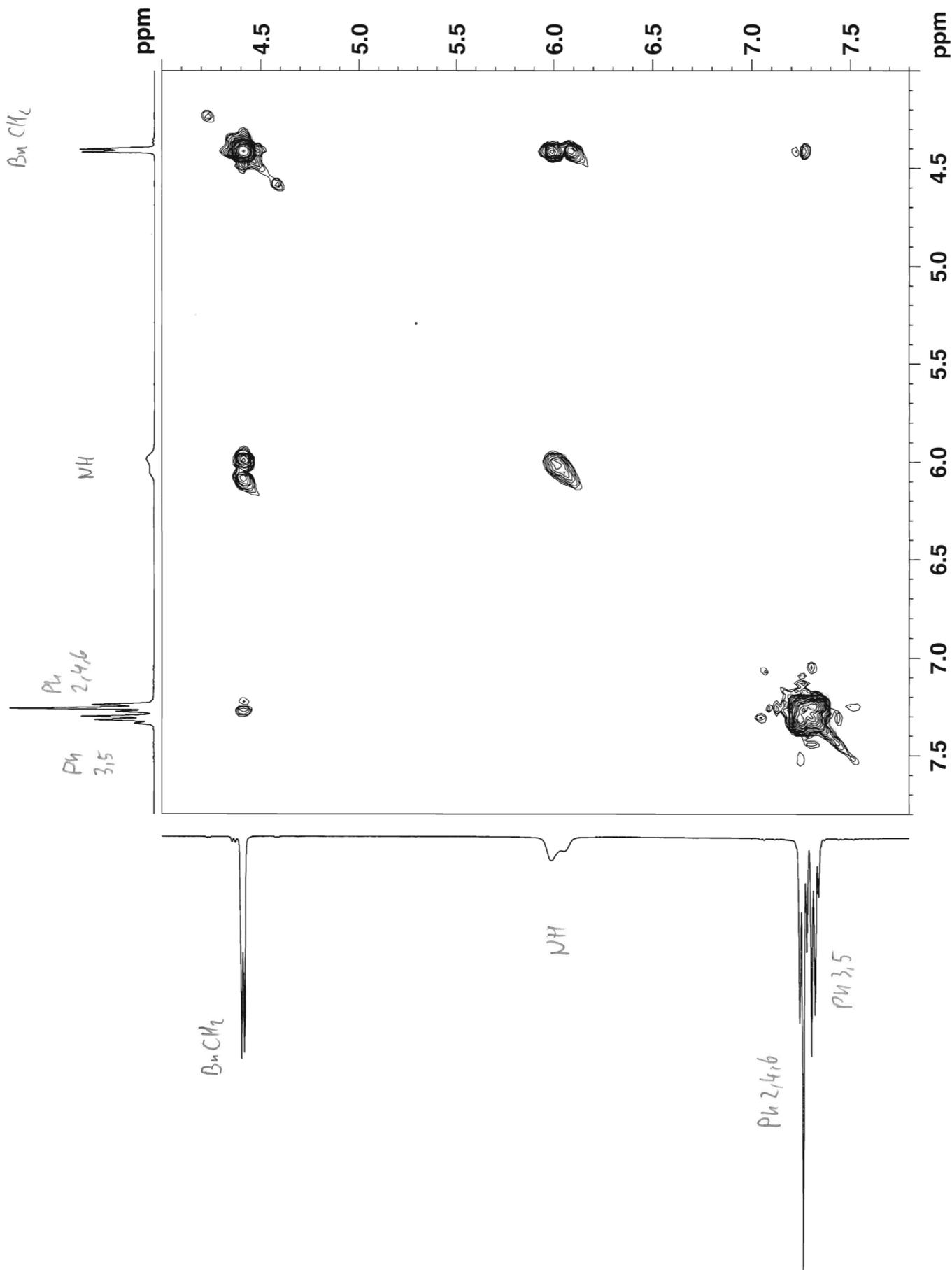




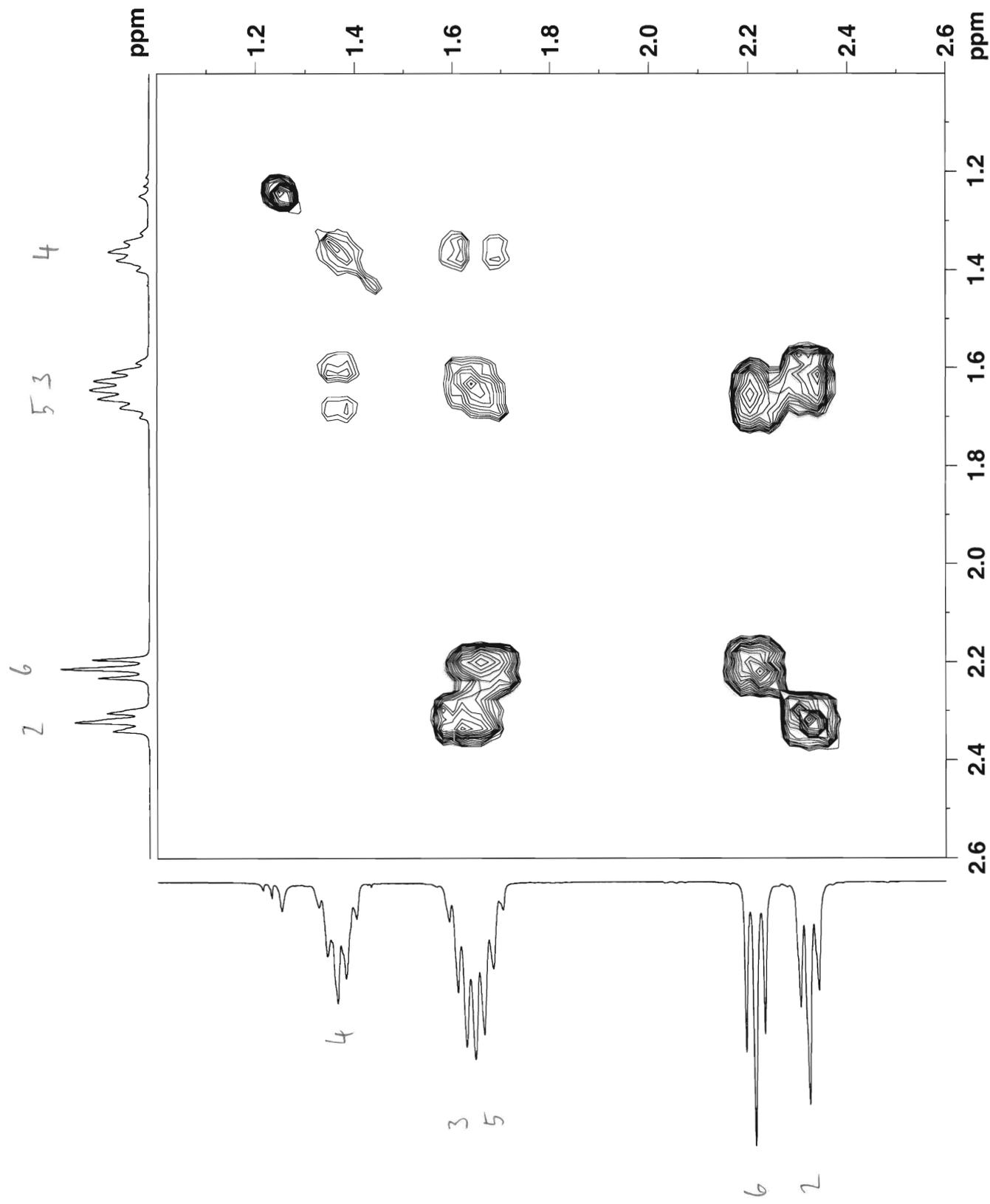
gm028b in cdcl3 (COSY), 6.7.2012



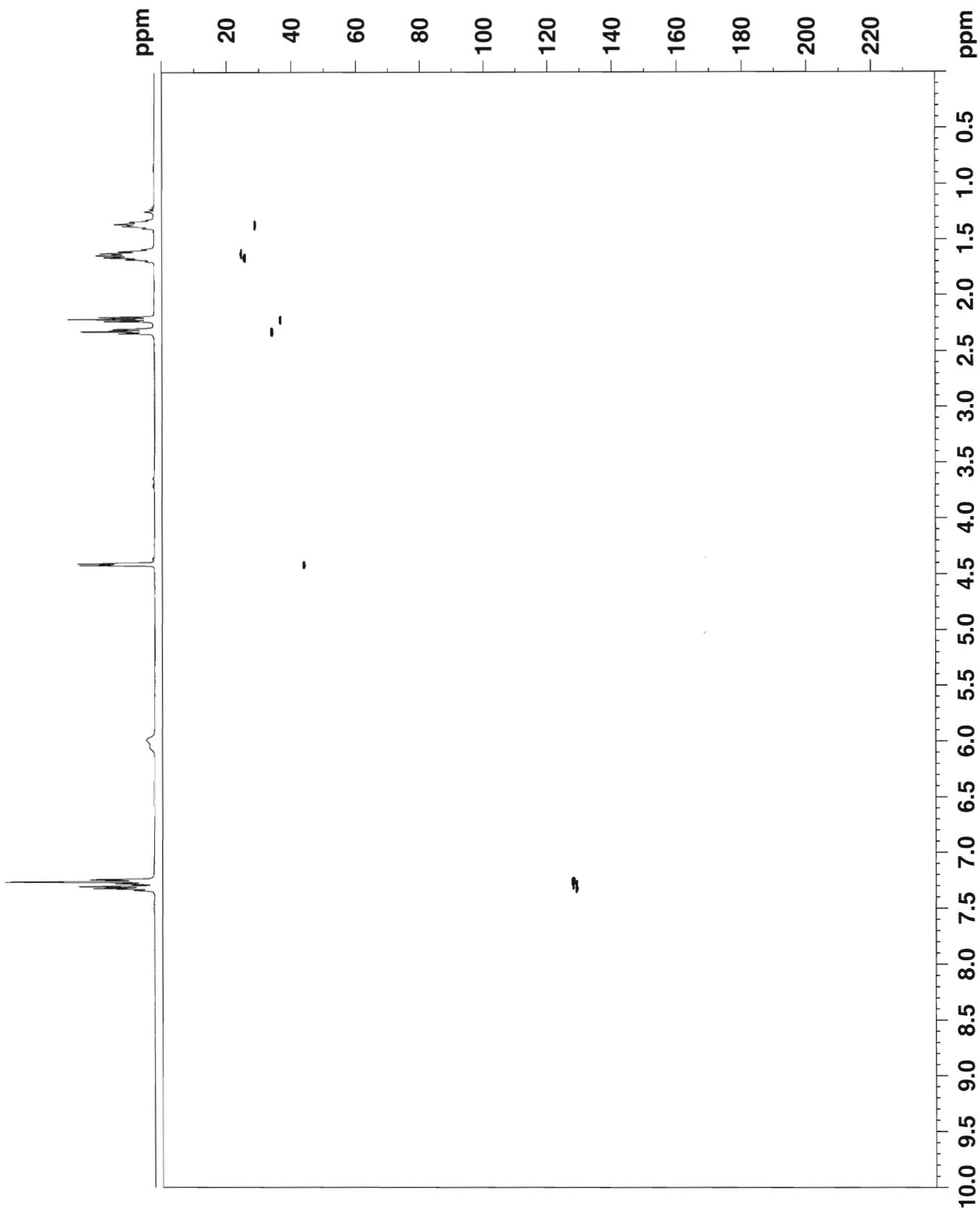
gm028b in cdc13 (COSY), 6.7.2012



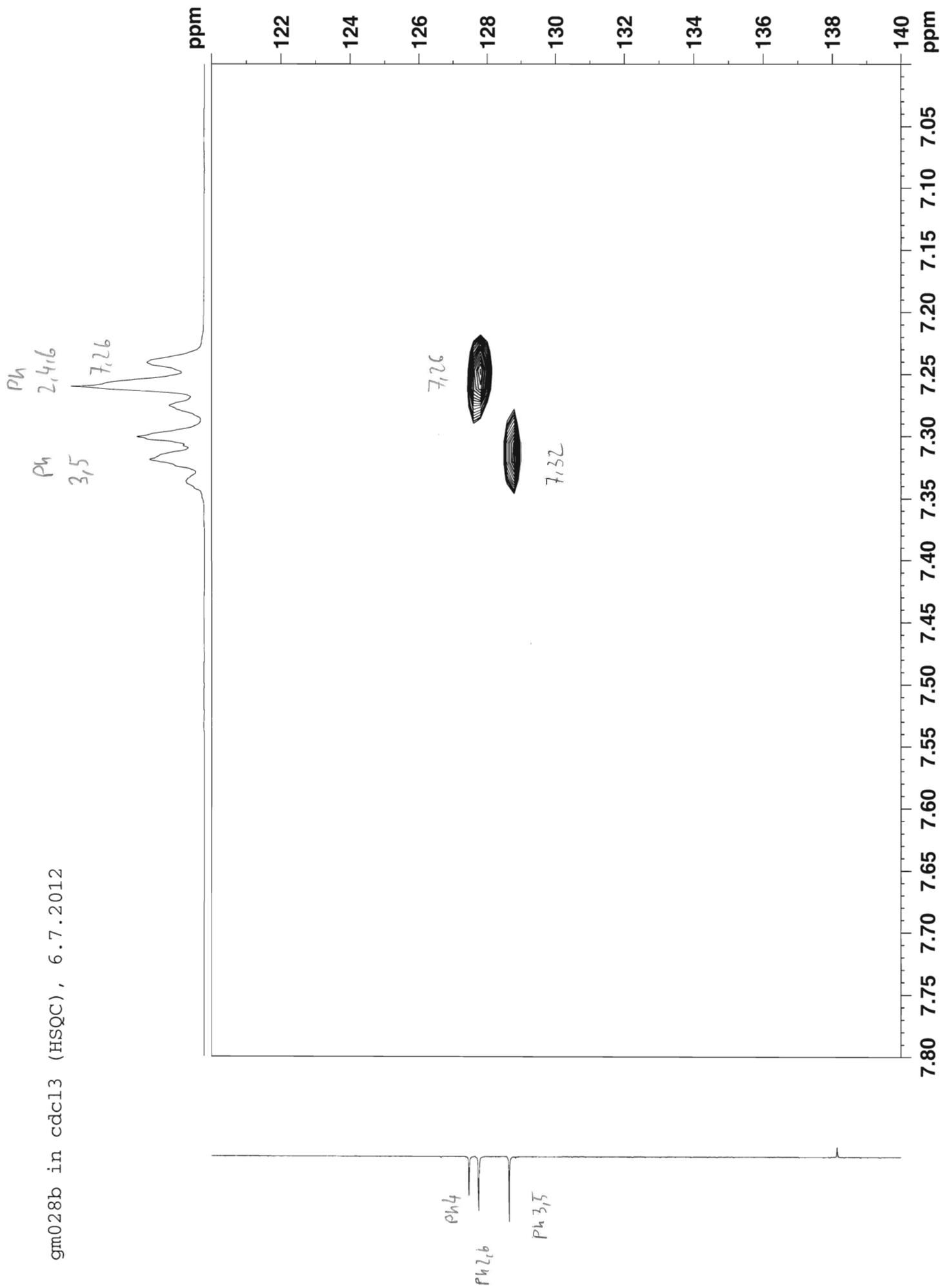
gm028b in cdcl3 (COSY), 6.7.2012



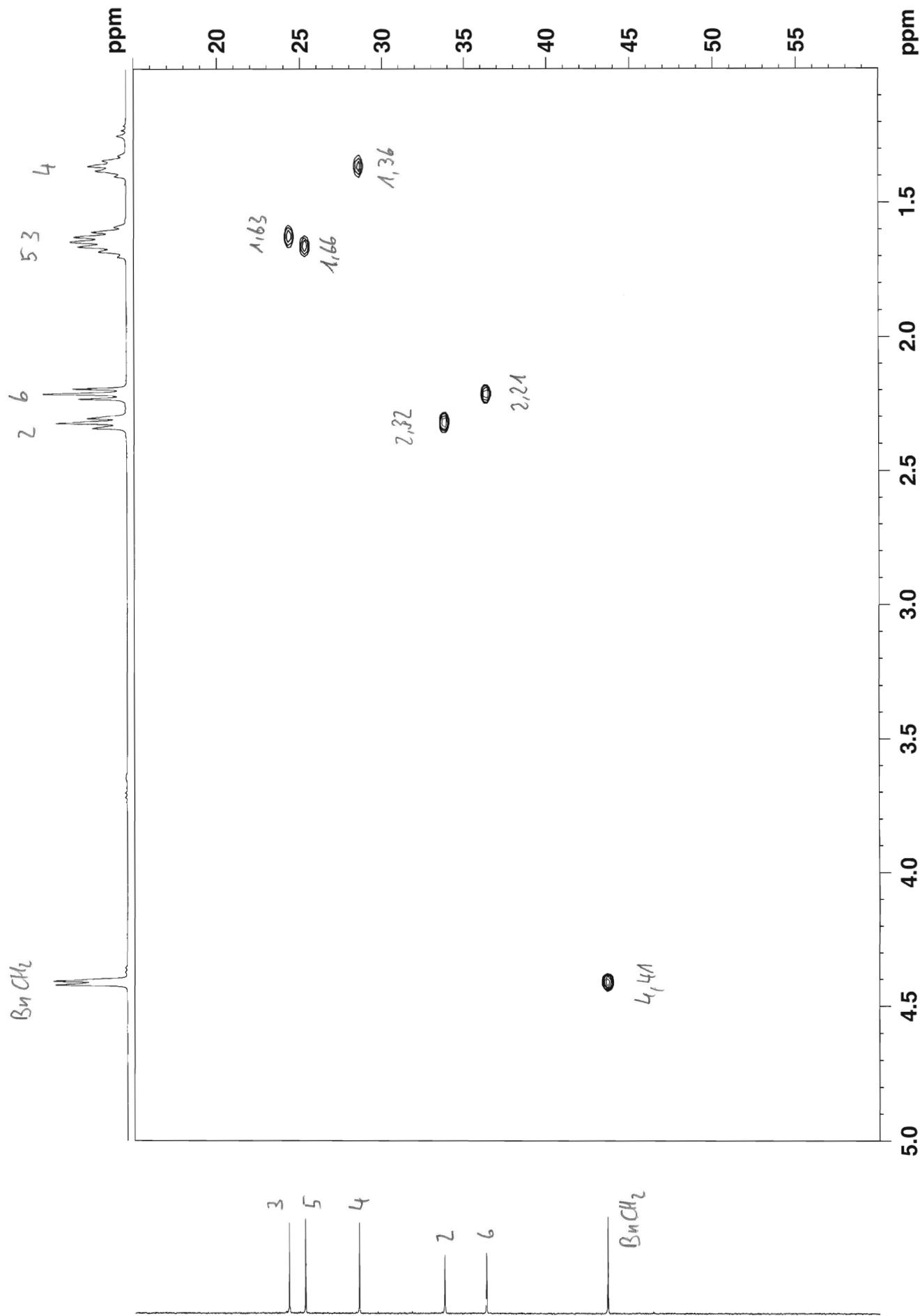
gm028b in cdcl3 (HSQC), 6.7.2012



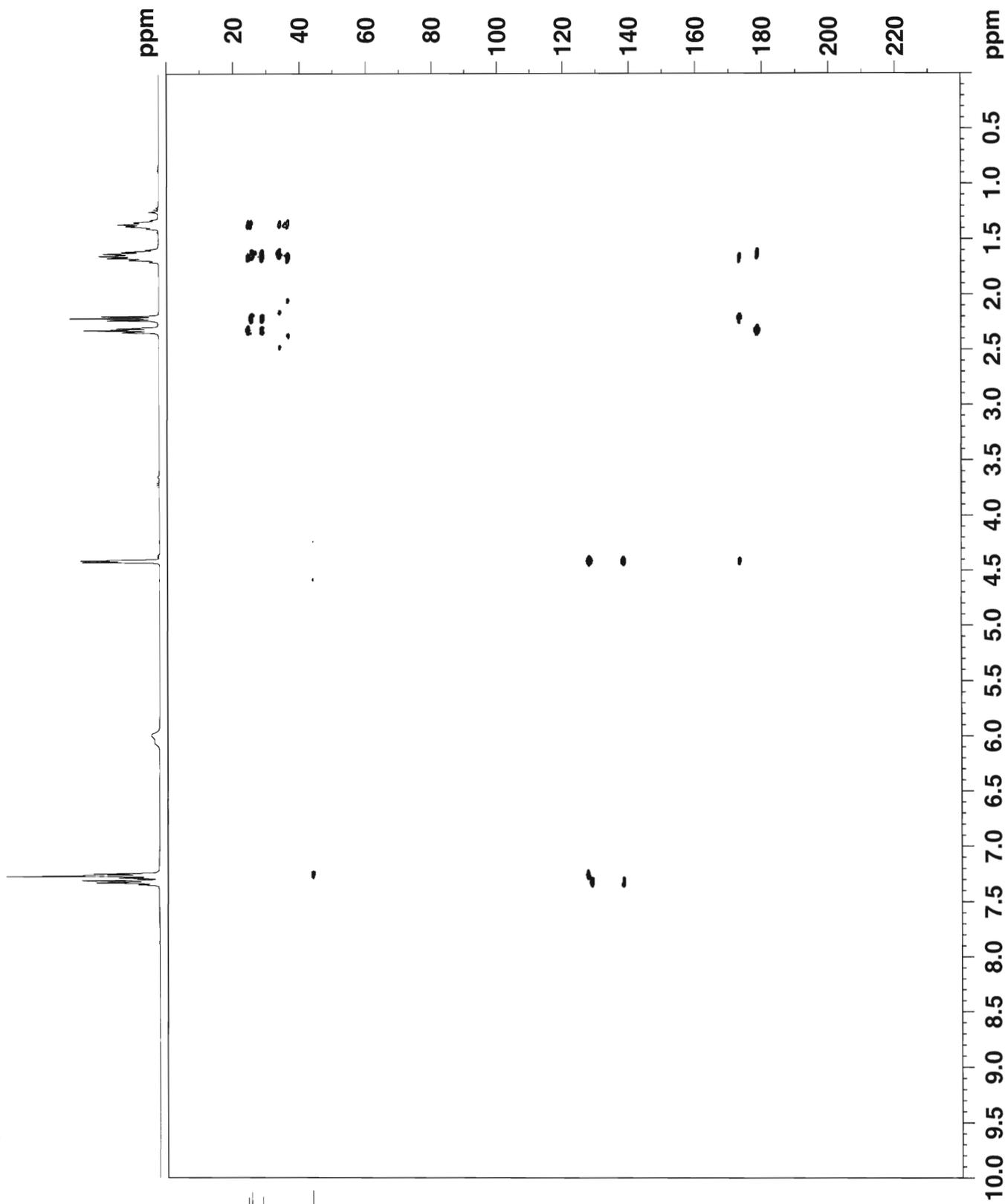
gm028b in cdcl3 (HSQC), 6.7.2012



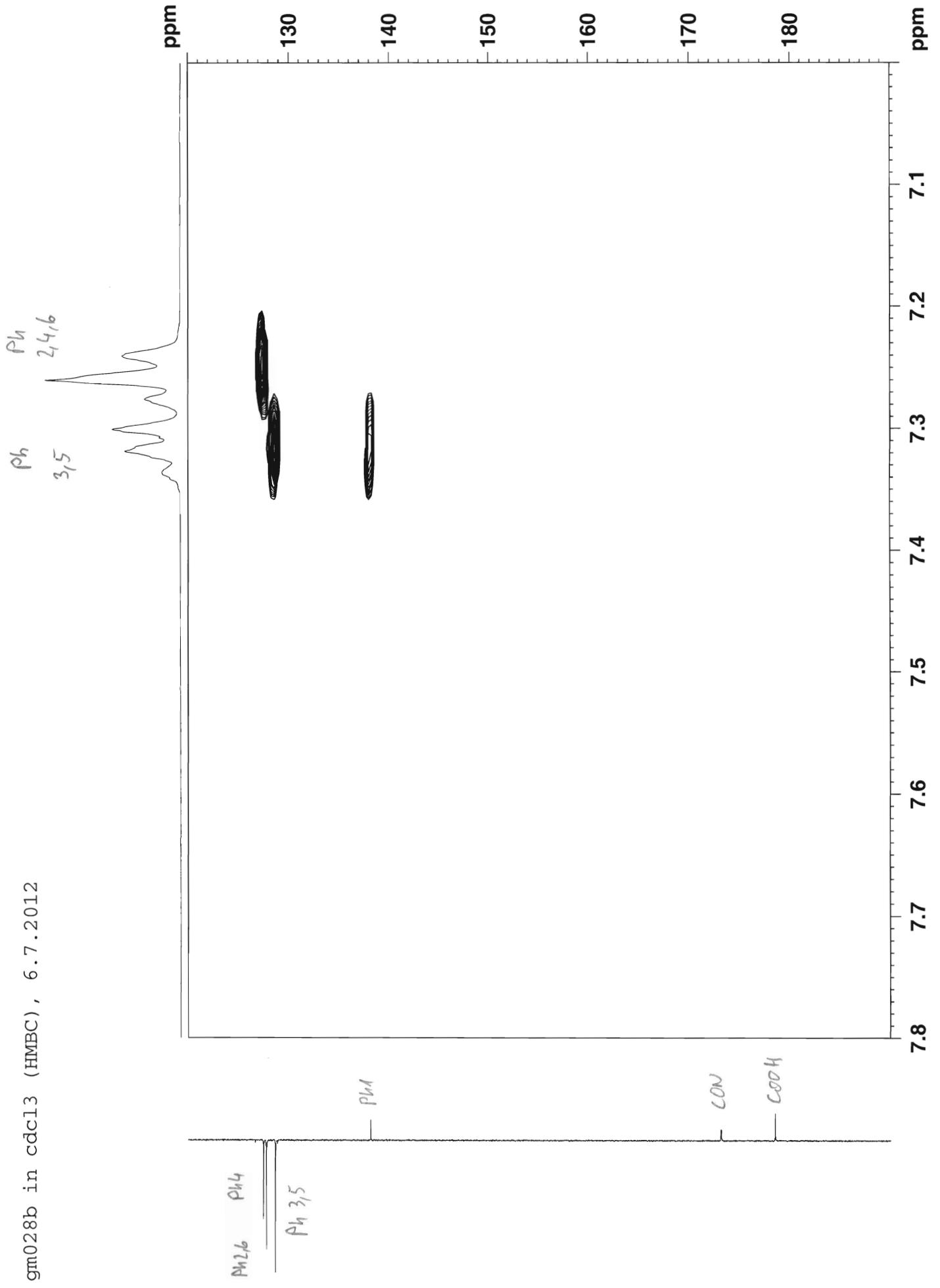
gm028b in cdcl3 (HSQC), 6.7.2012



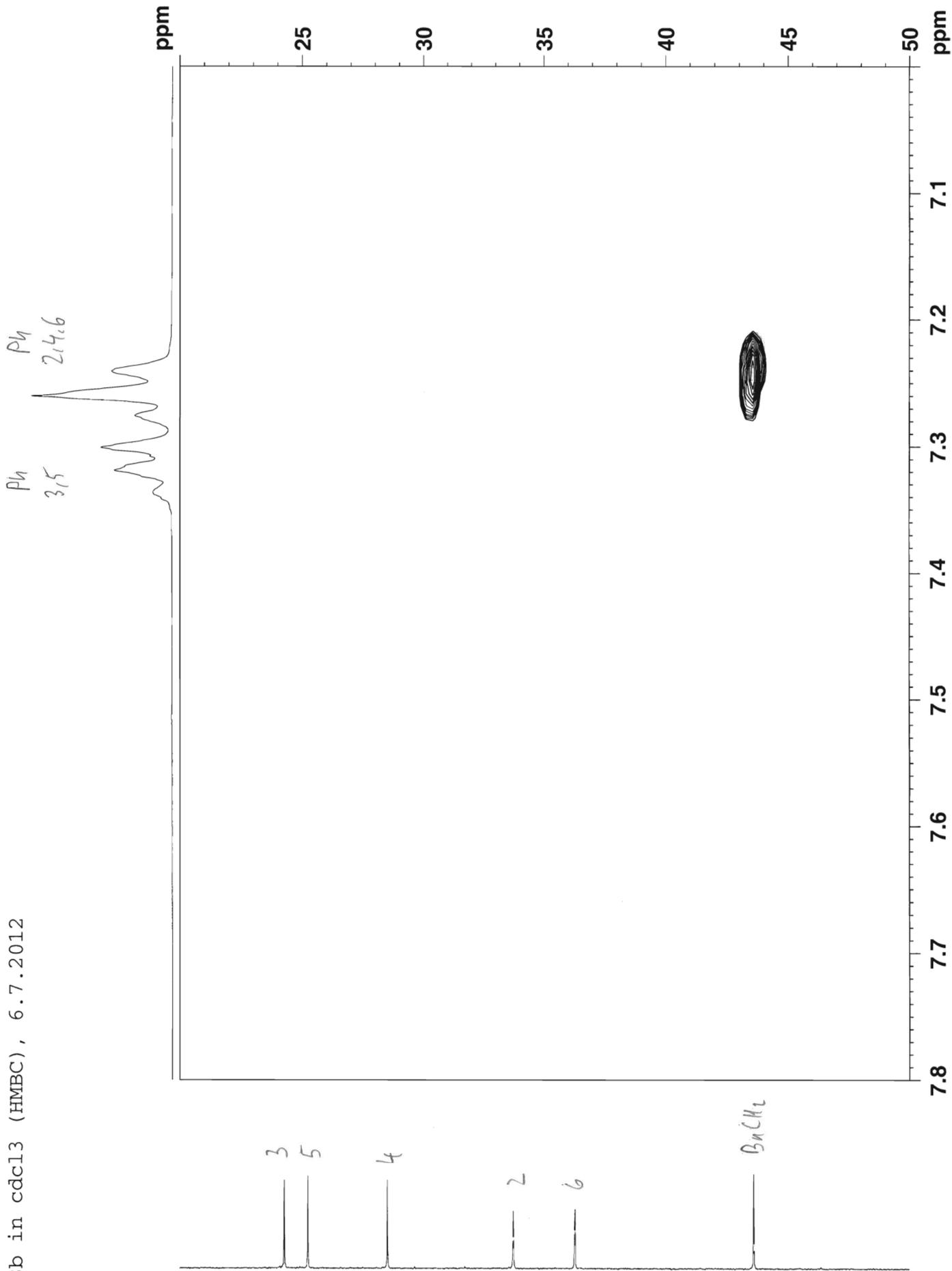
gm028b in cdcl3 (HMBC), 6.7.2012



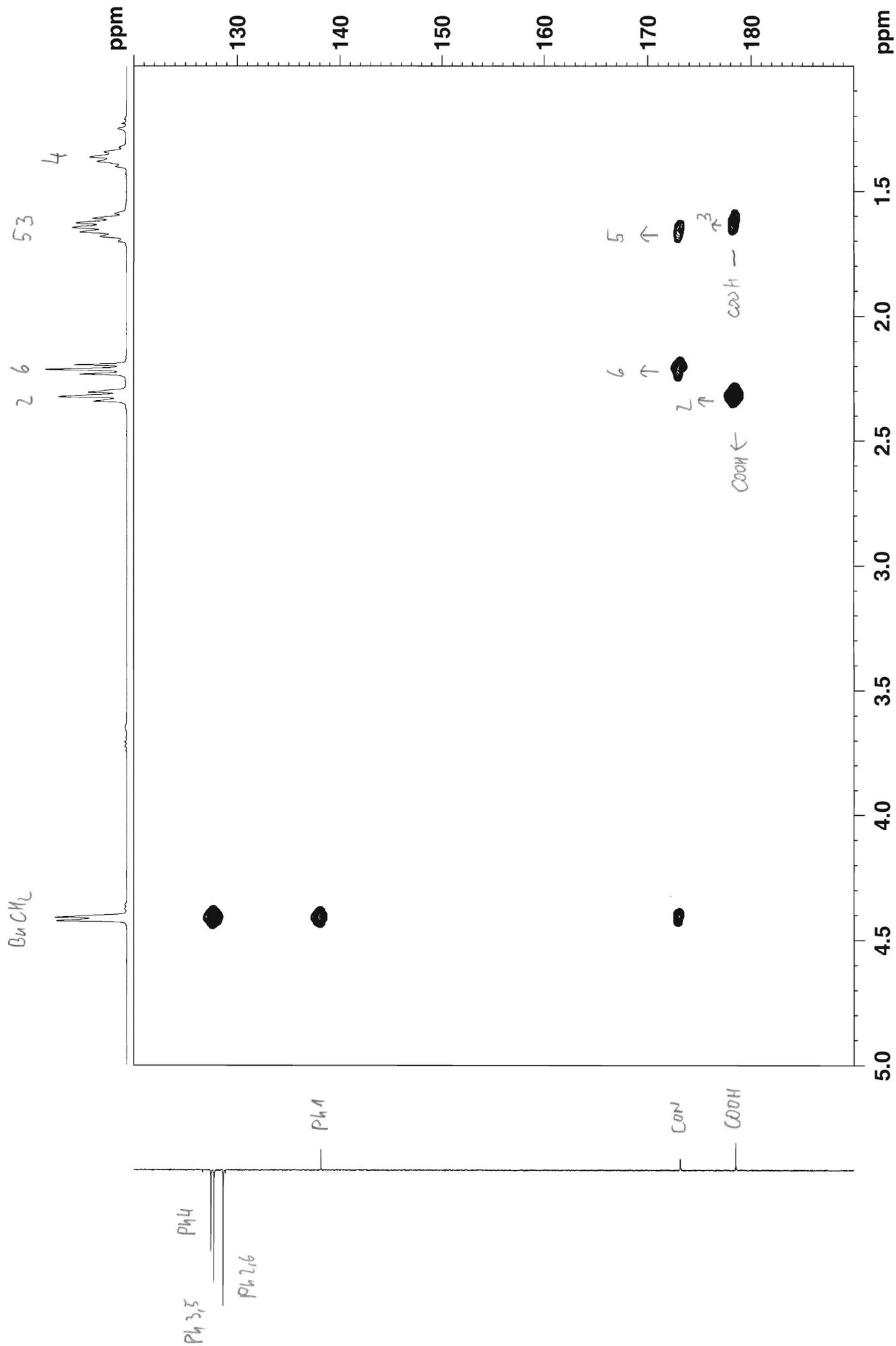
gm028b in cdcl3 (HMBC), 6.7.2012



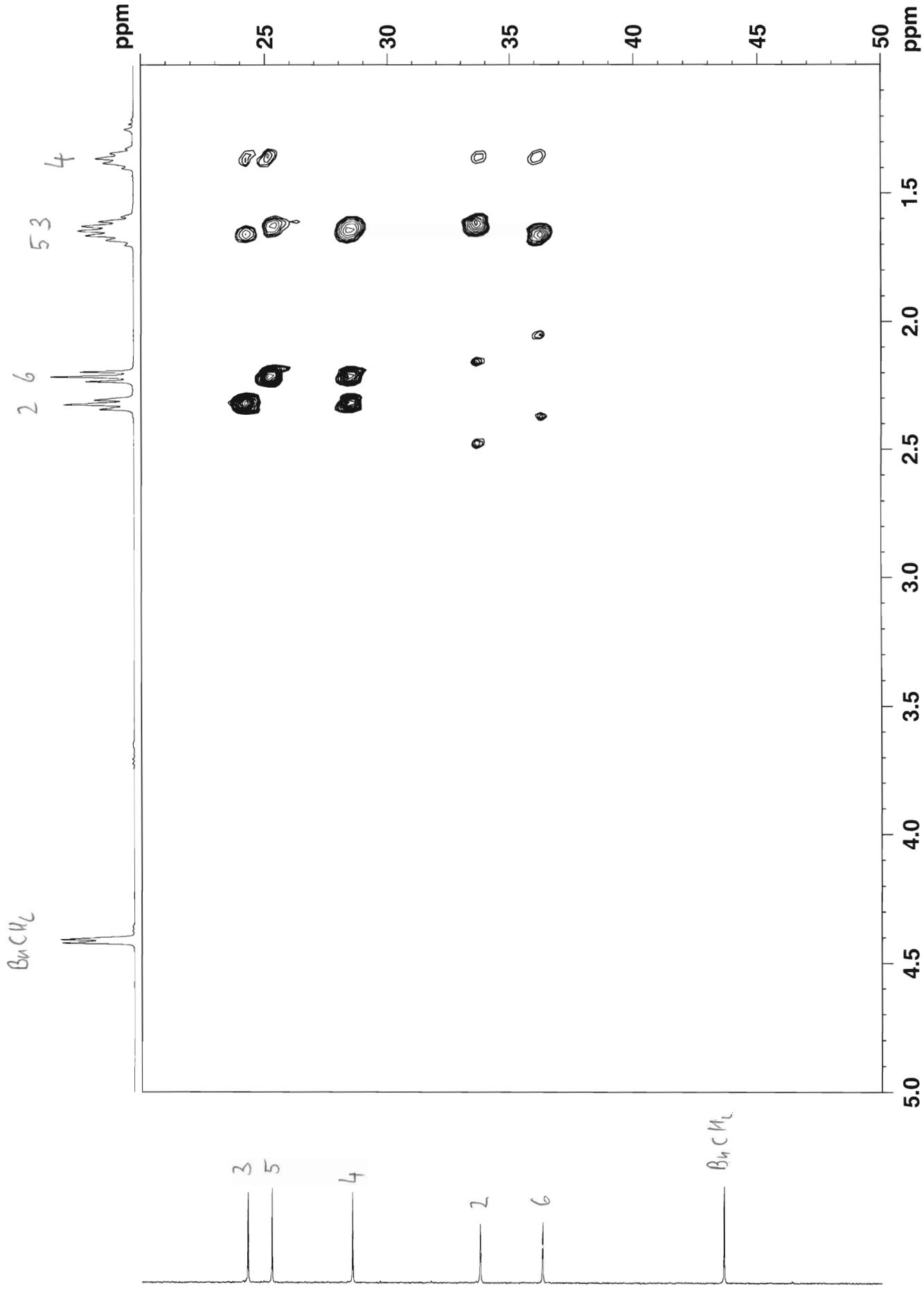
gm028b in cdcl3 (HMBC), 6.7.2012

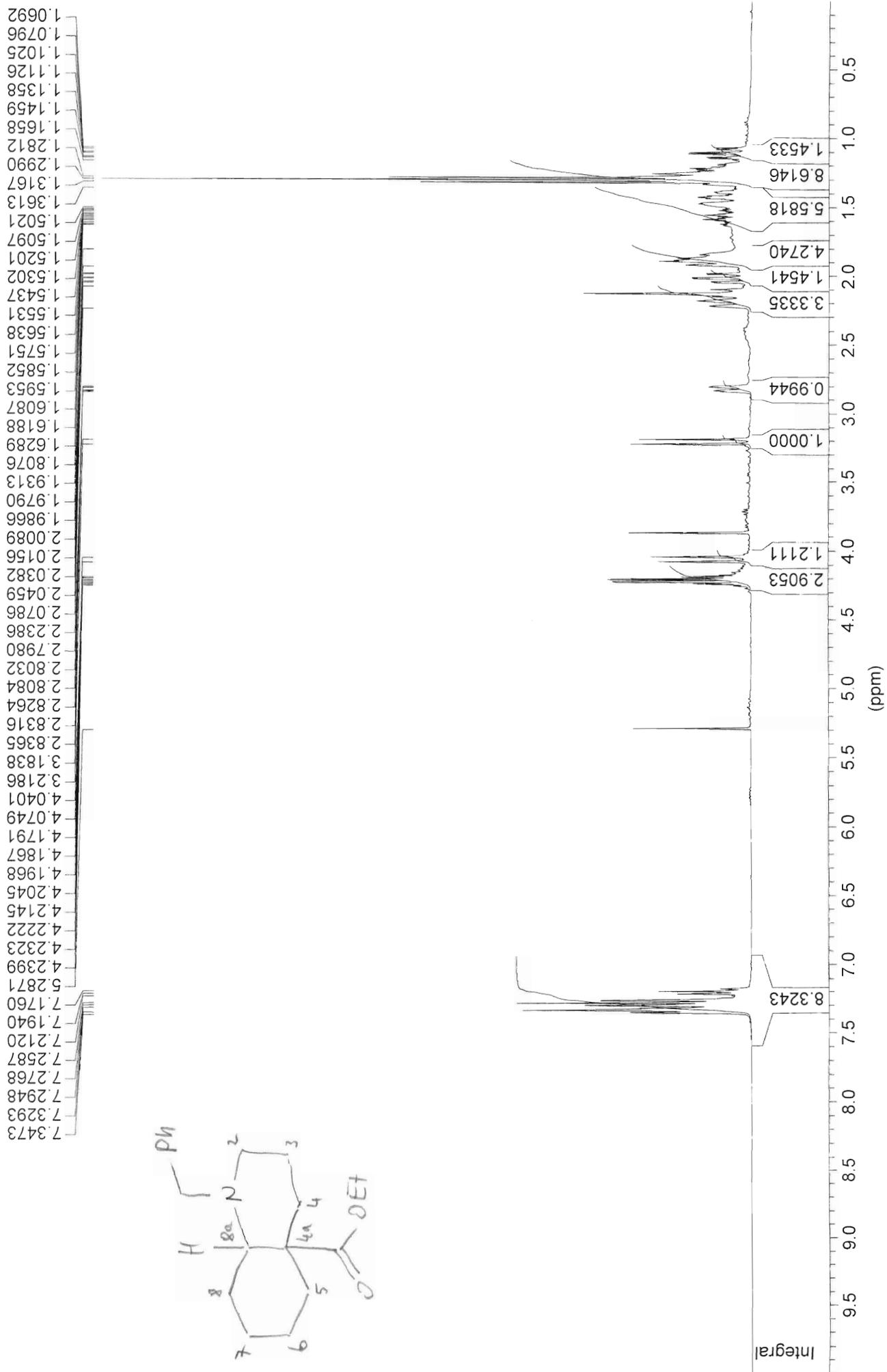


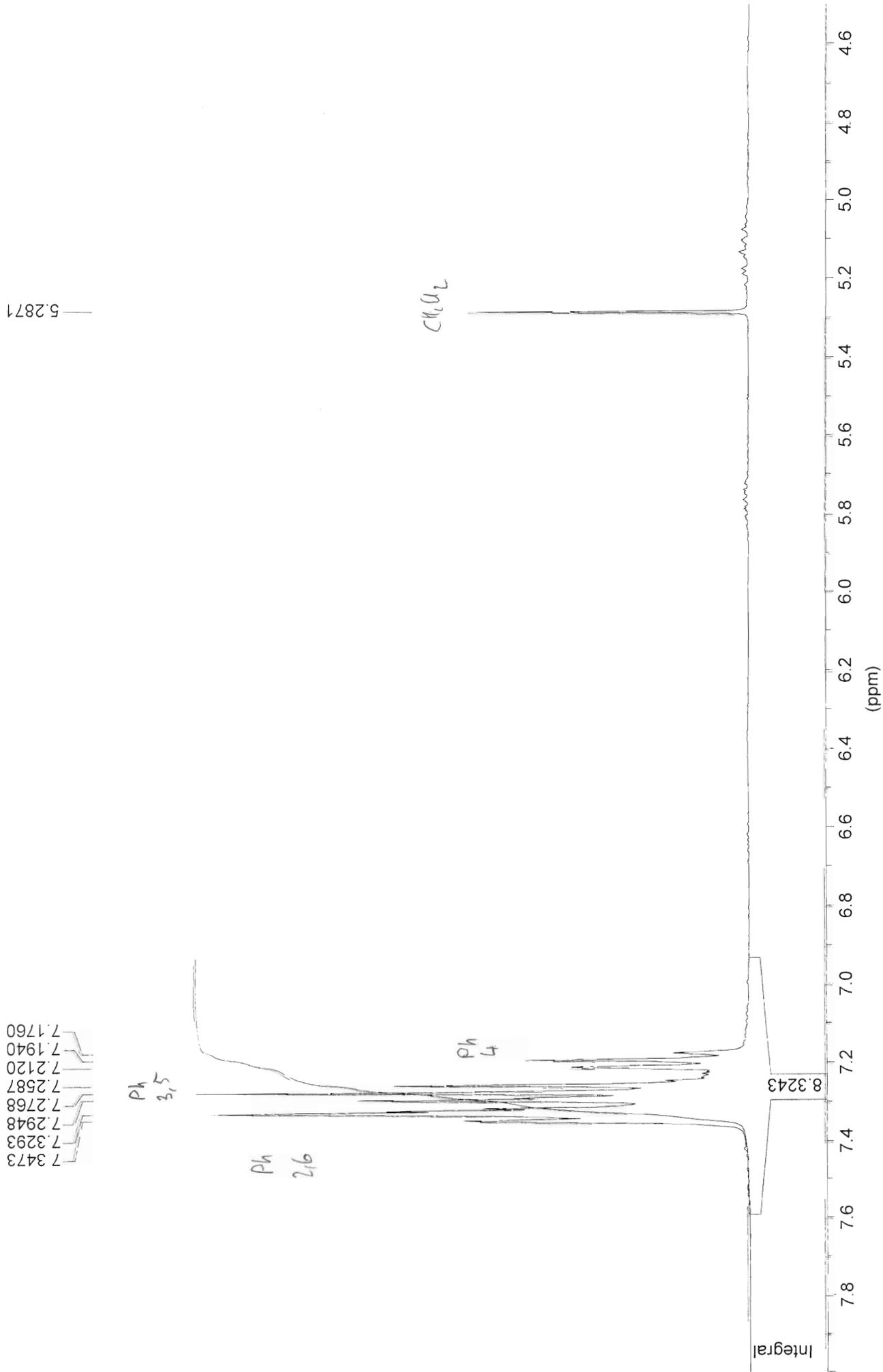
gm028b in cdcl3 (HMBC), 6.7.2012

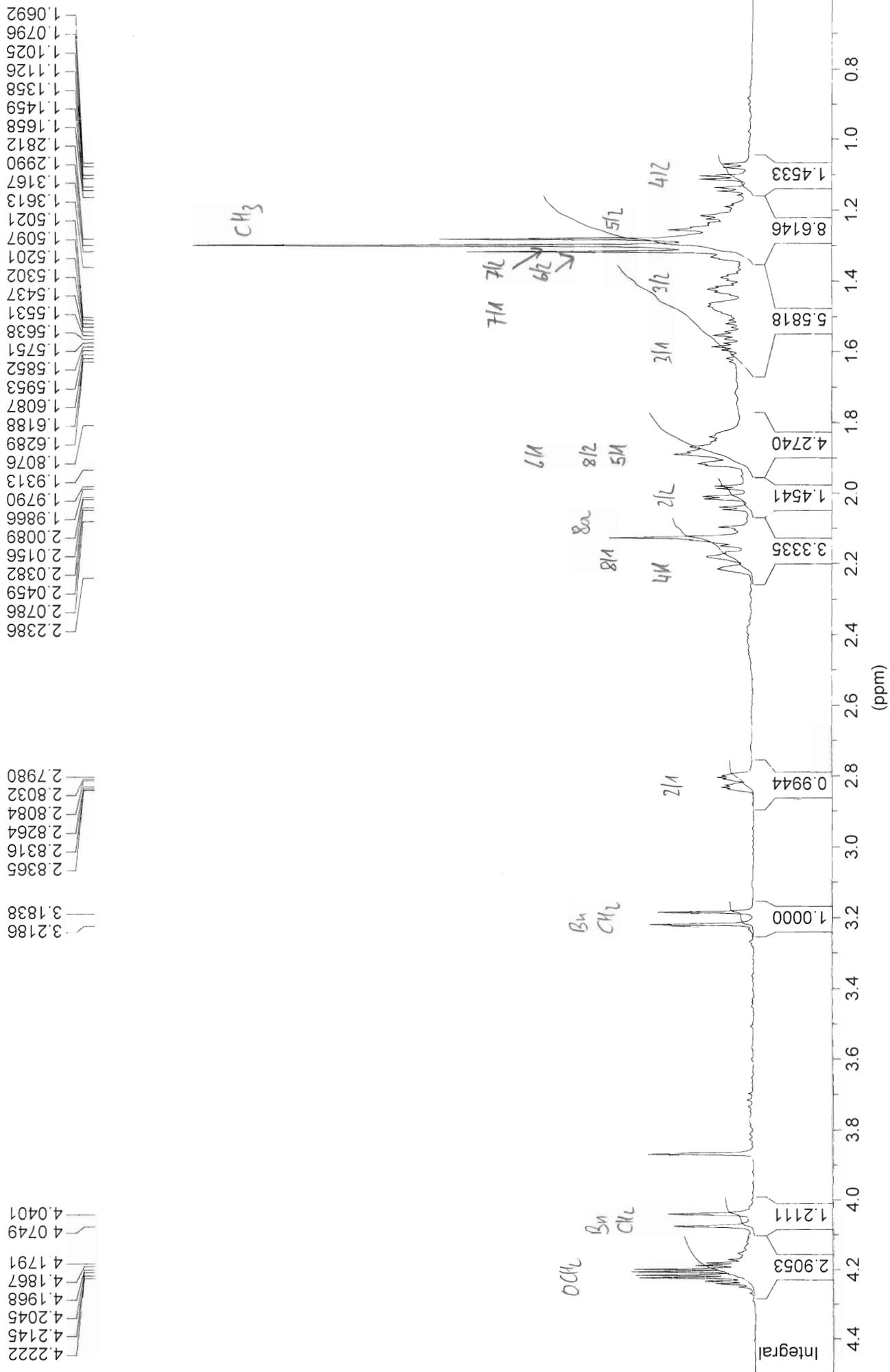


gm028b in cdcl3 (HMBC), 6.7.2012









2.8365  
2.8316  
2.8264  
2.8084  
2.8032  
2.7980

3.2186  
3.1838

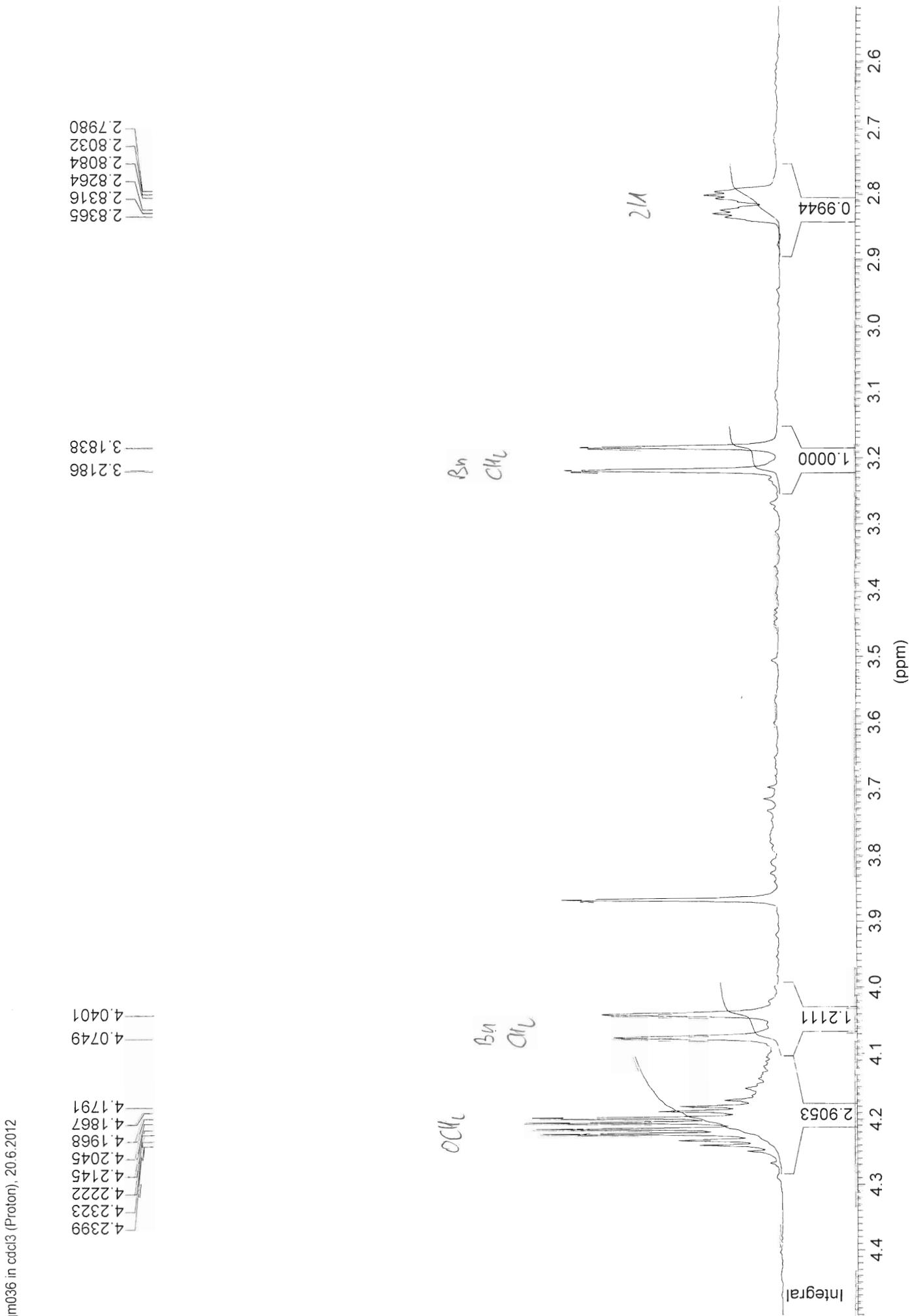
4.0749  
4.0401

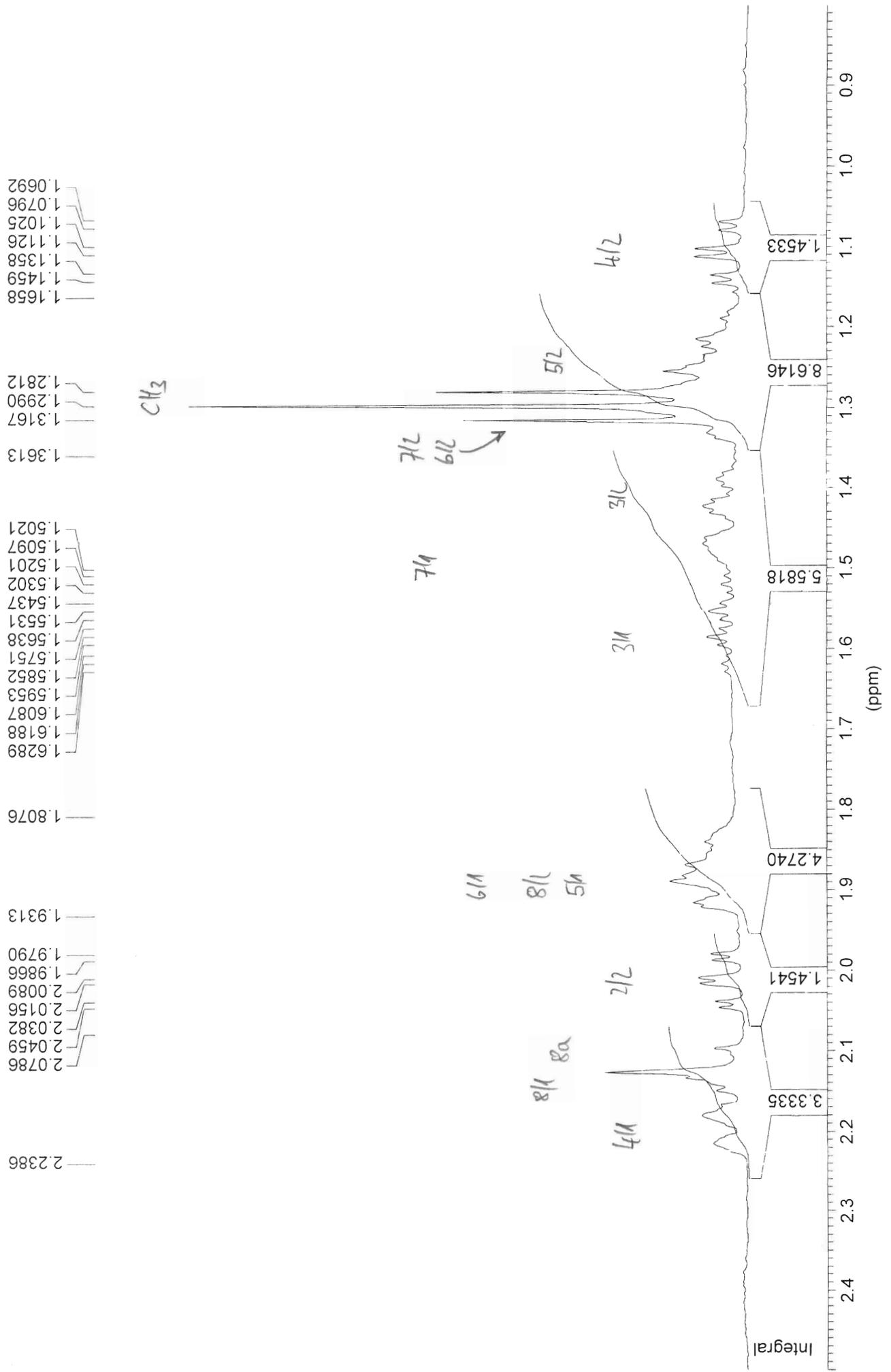
4.2399  
4.2323  
4.2222  
4.2145  
4.2045  
4.1968  
4.1867  
4.1791

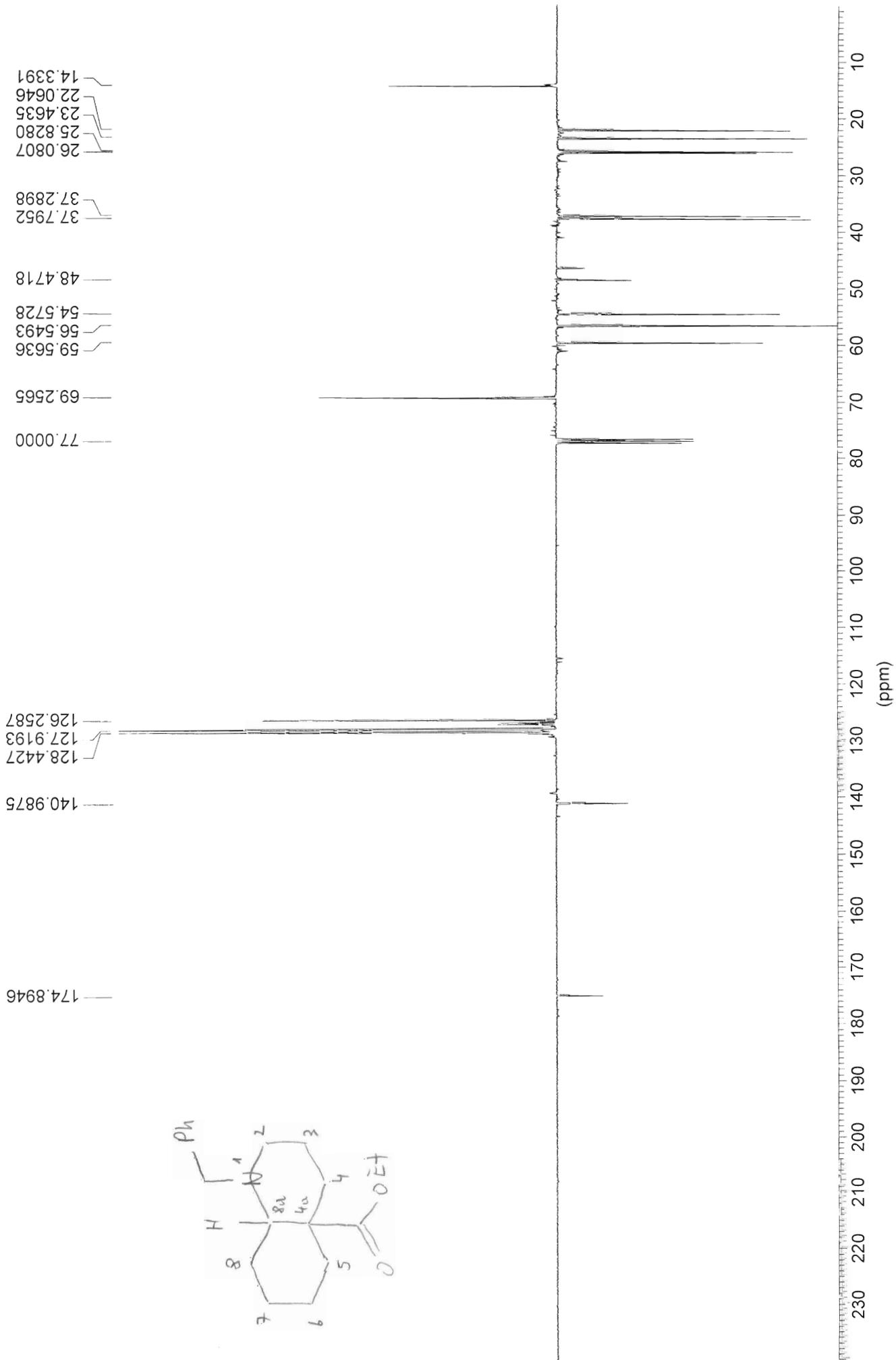
*OH*

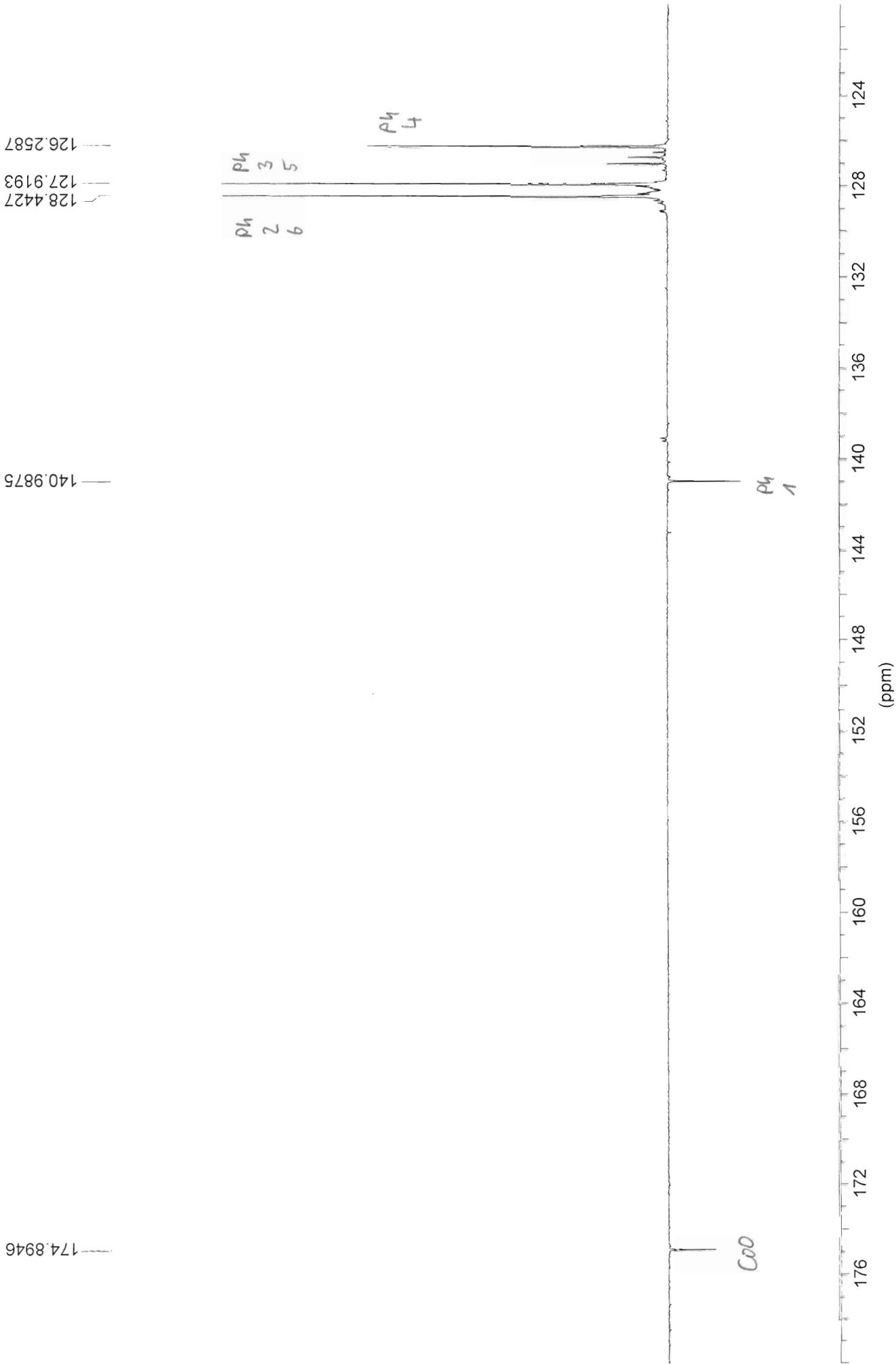
*Bn*  
*CH<sub>2</sub>*

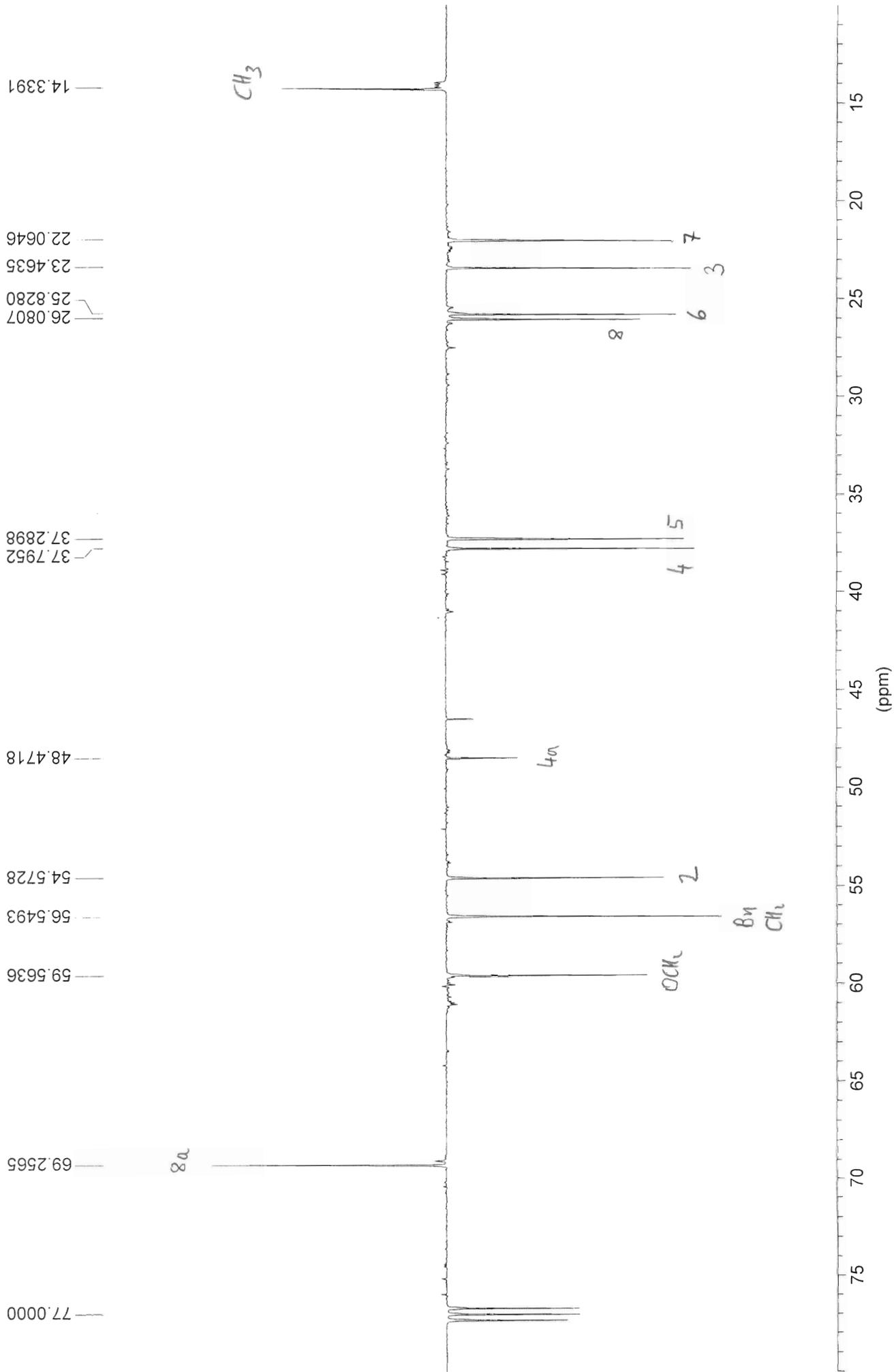
*Bn*  
*CH<sub>2</sub>*



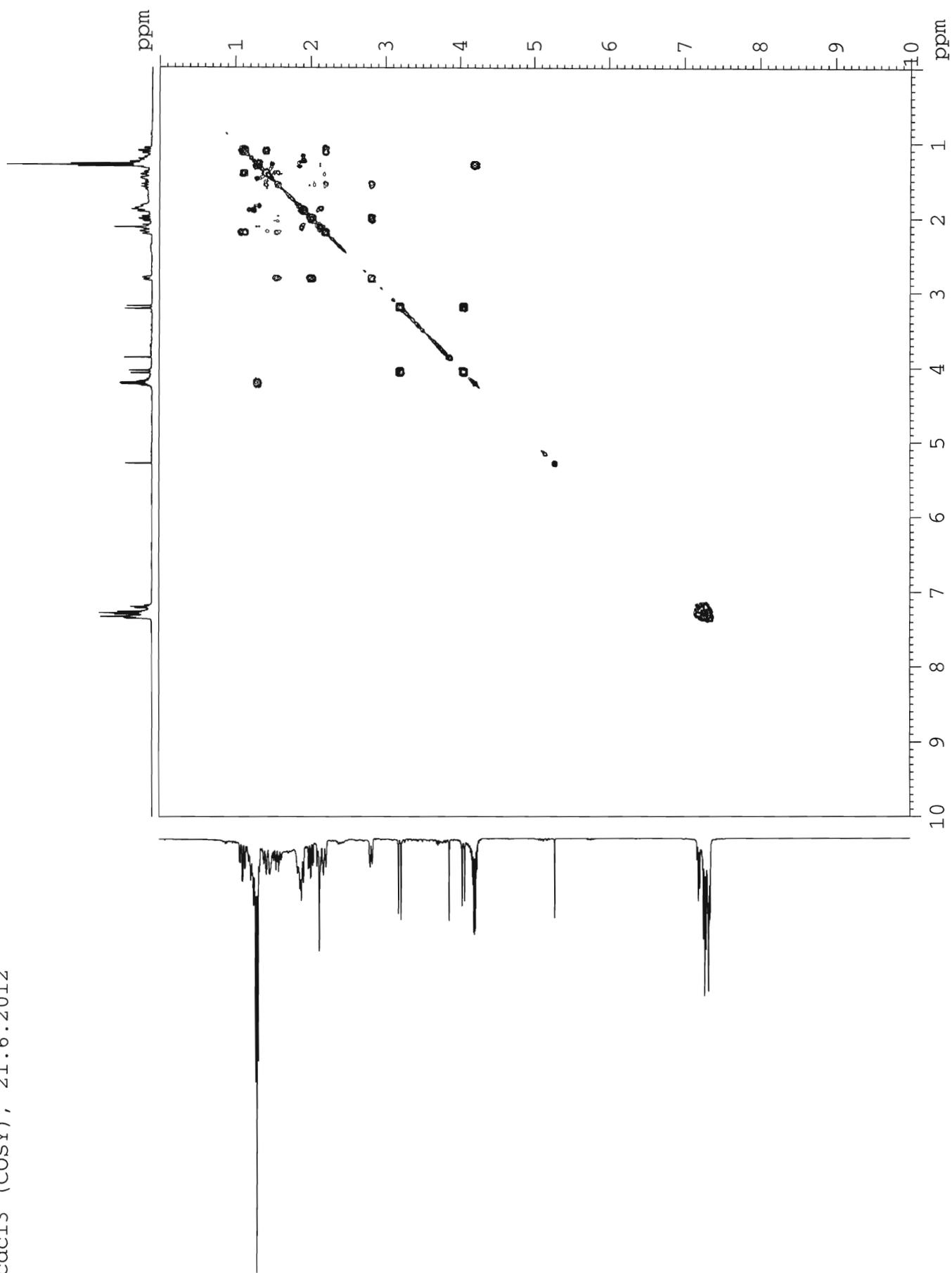




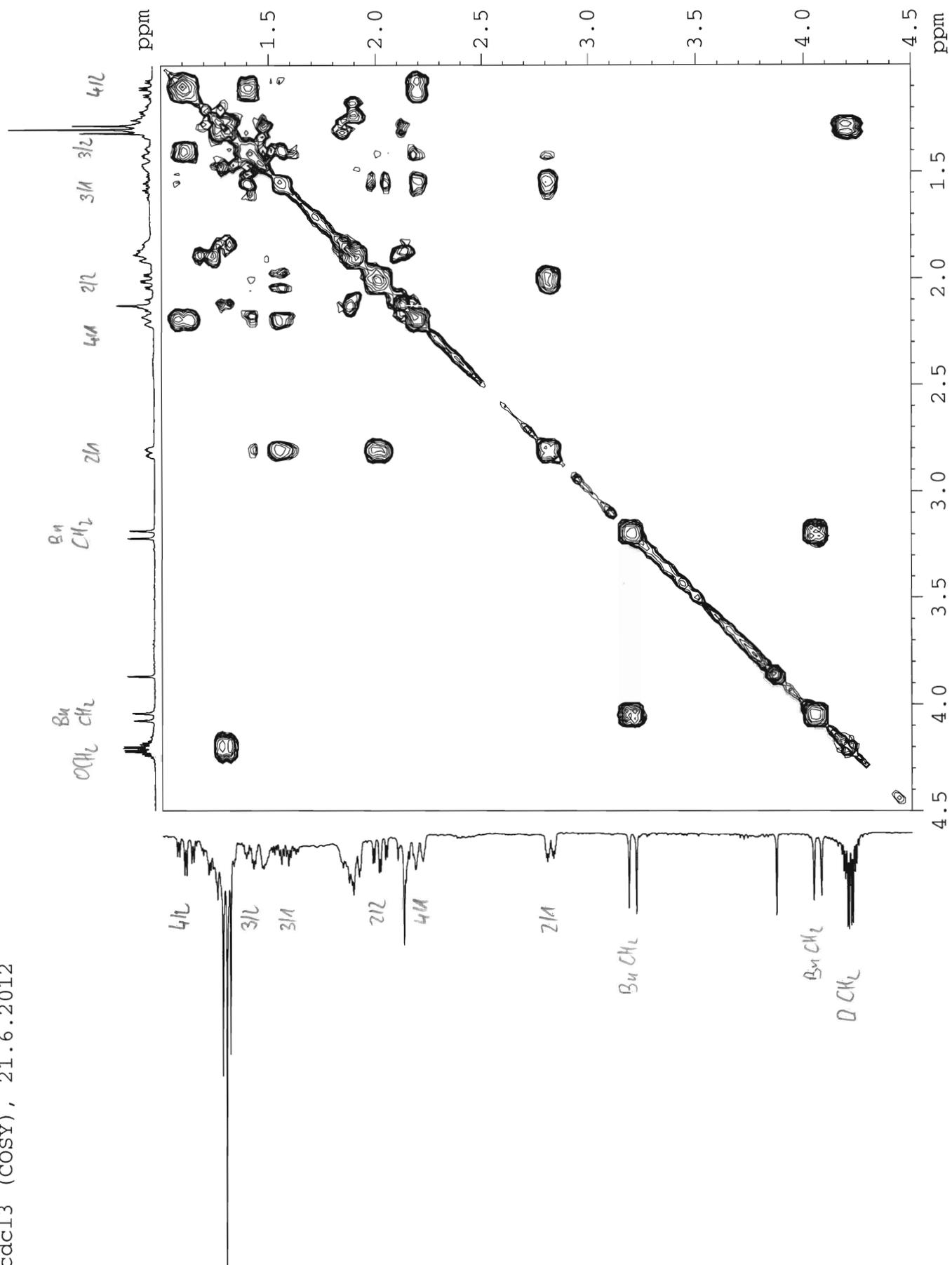




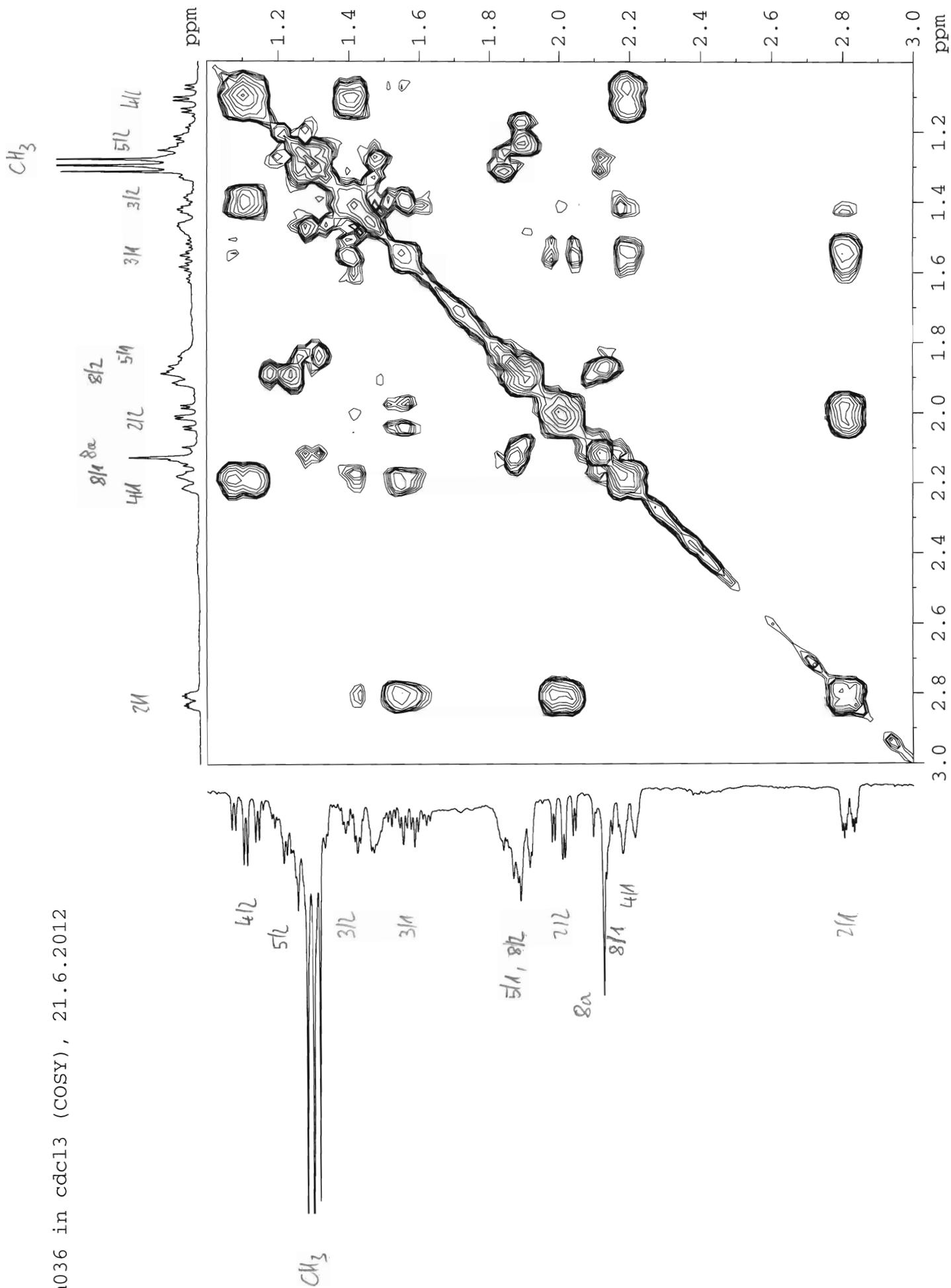
gm036 in cdcl3 (COSY), 21.6.2012



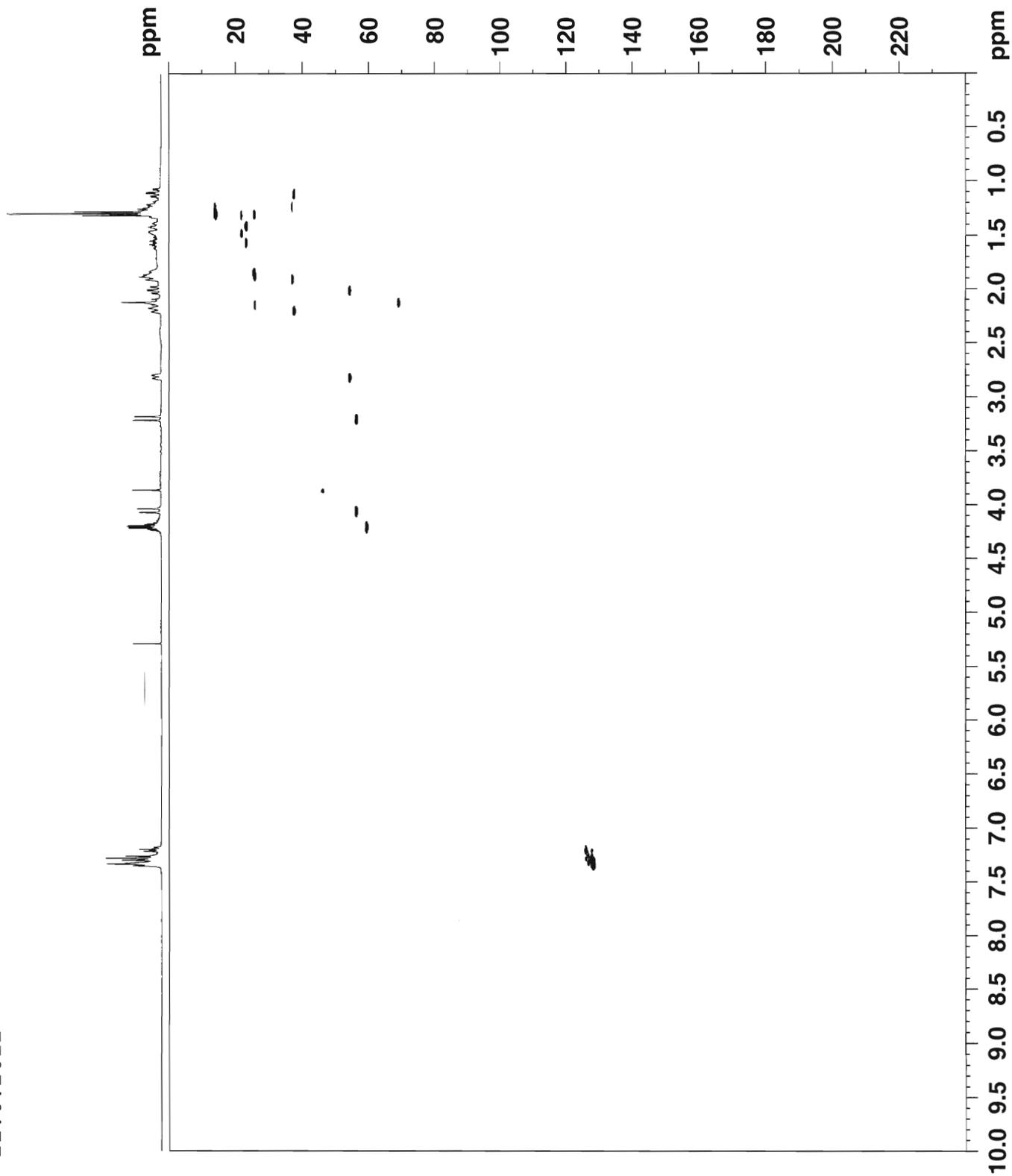
gm036 in cdcl3 (COSY), 21.6.2012



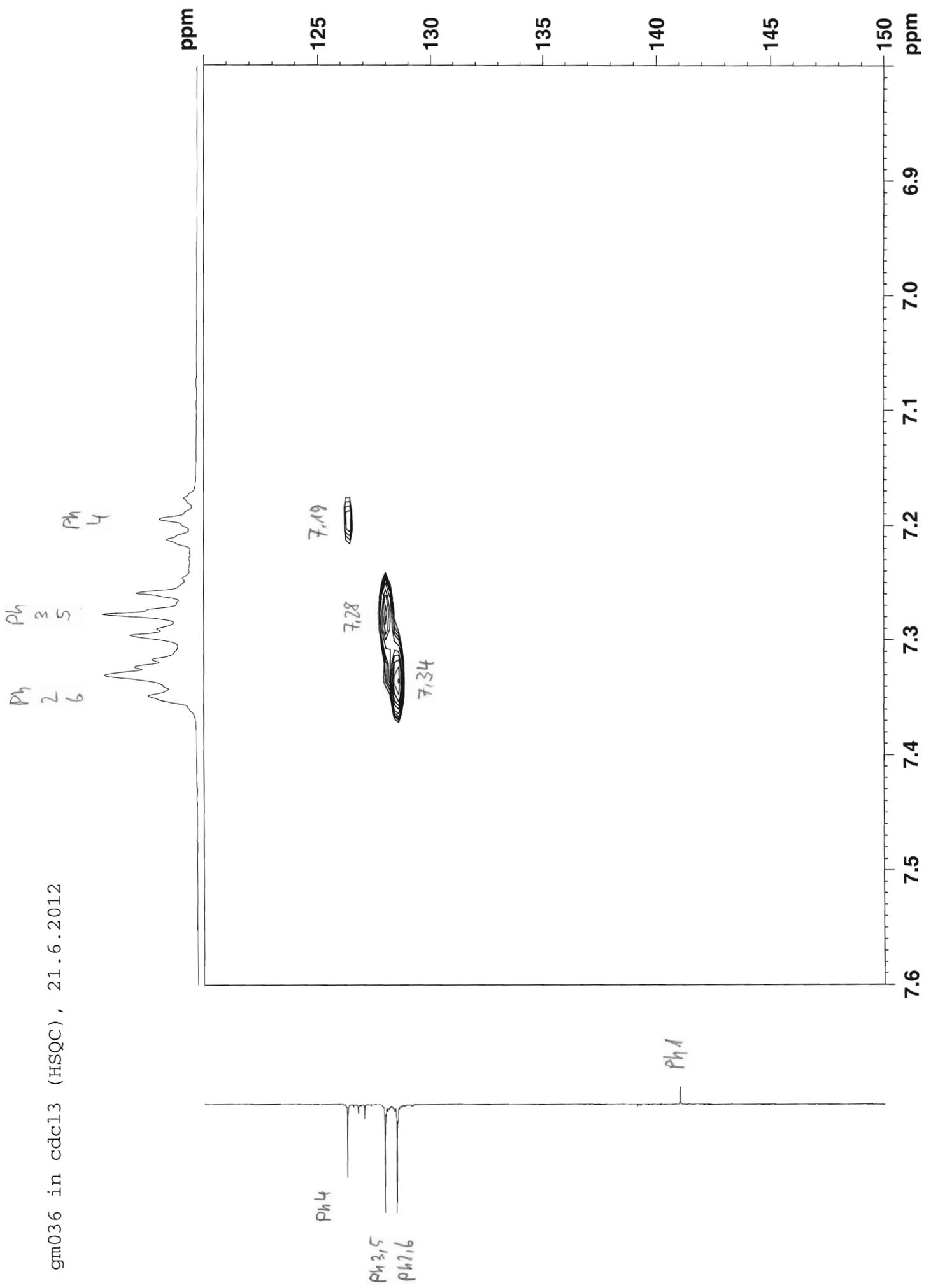
gm036 in cdcl3 (COSY), 21.6.2012



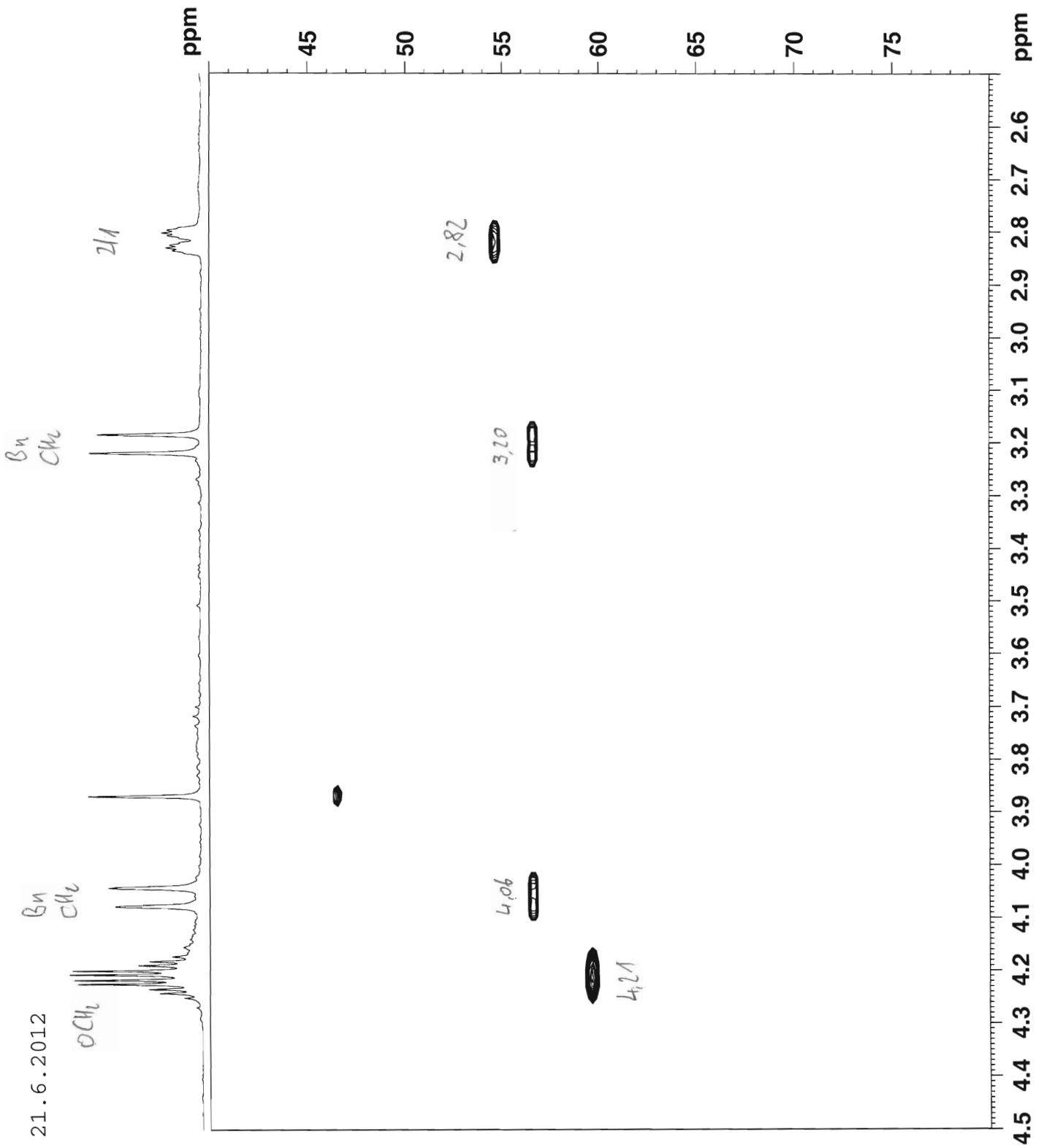
gm036 in cdcl3 (HSQC), 21.6.2012



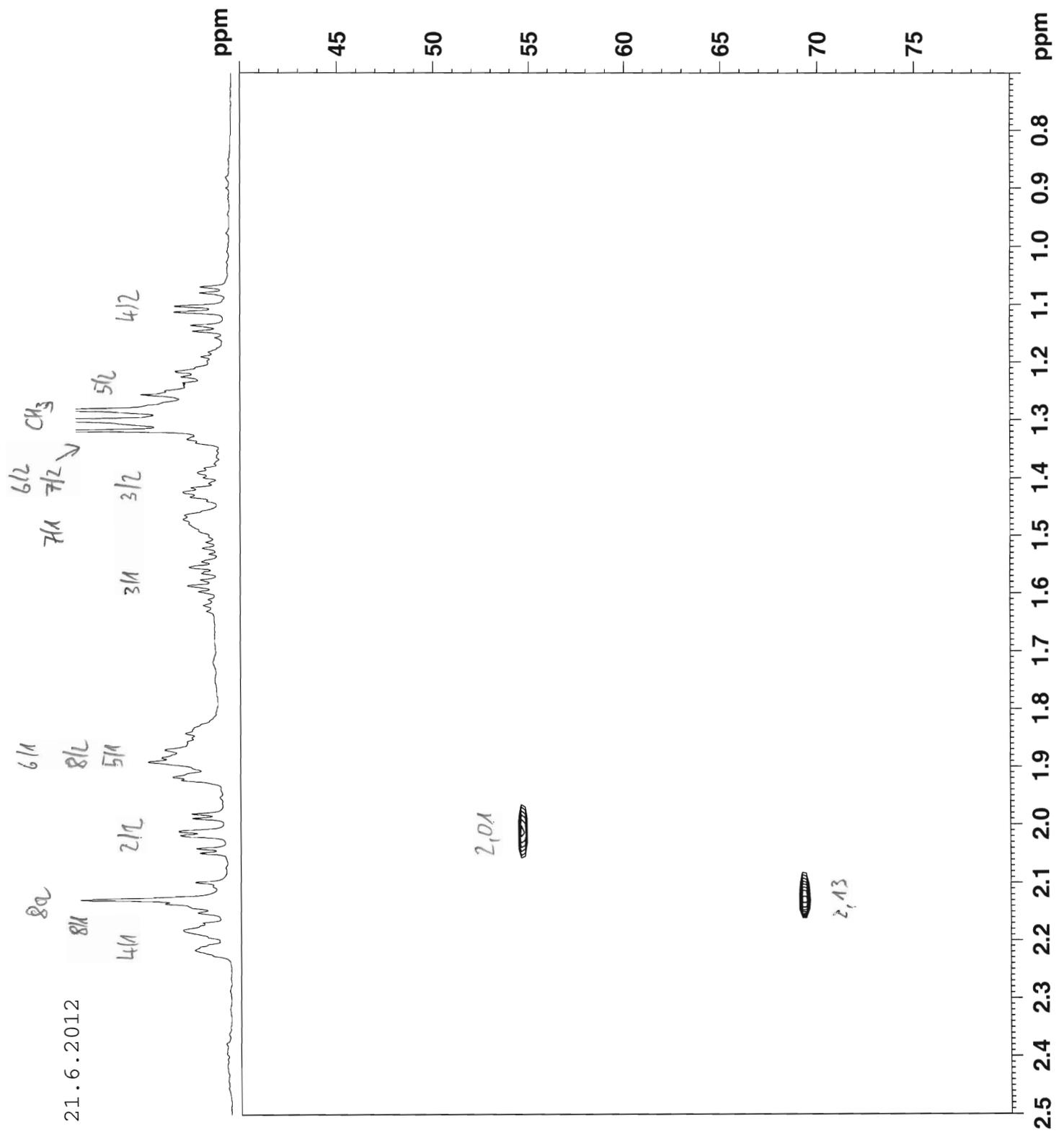
gm036 in cdcl3 (HSQC), 21.6.2012



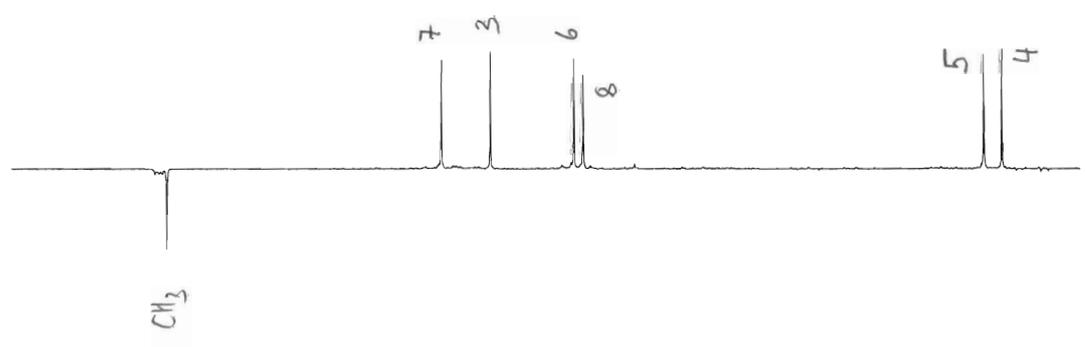
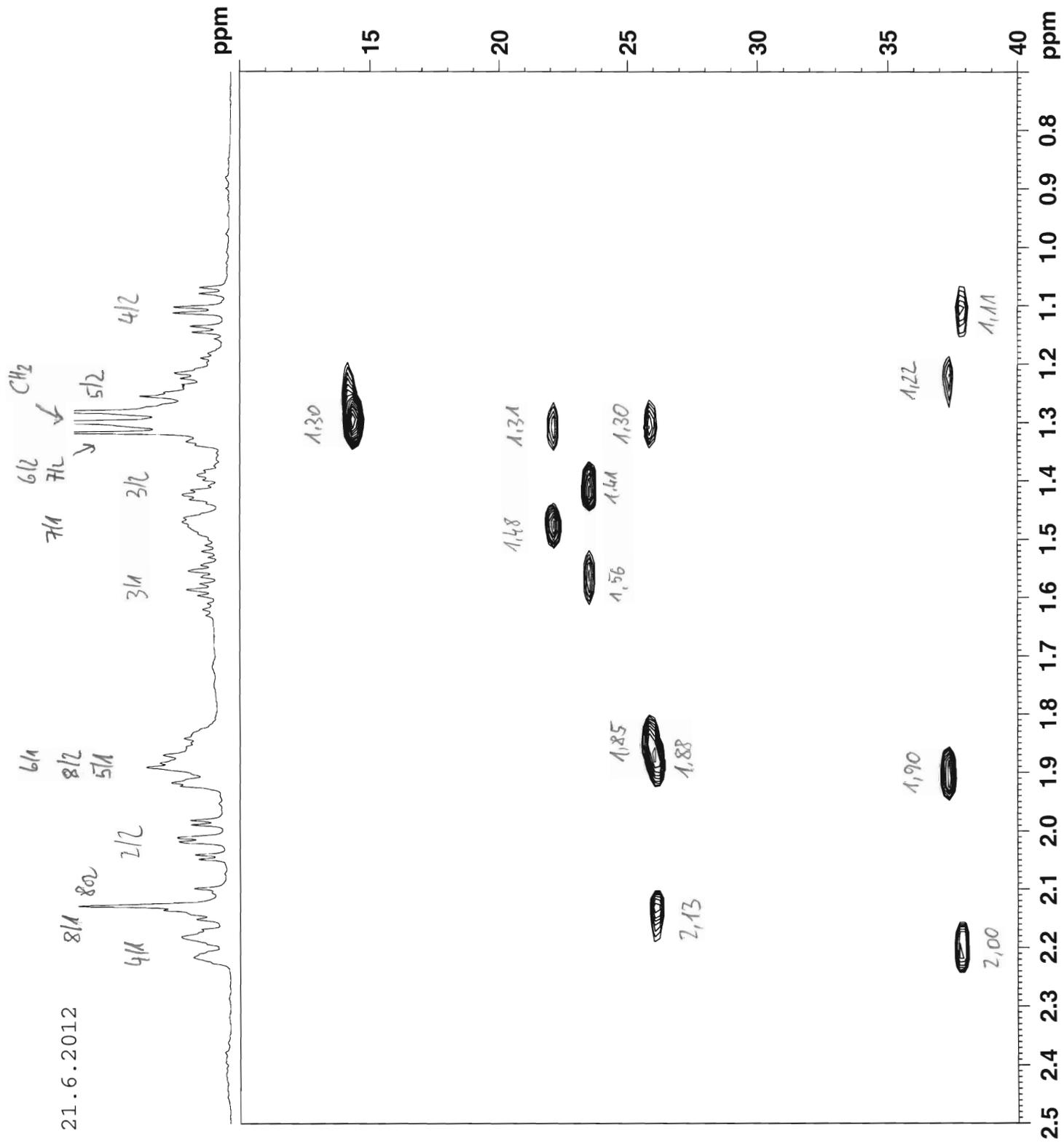
gm036 in cdcl3 (HSQC), 21.6.2012



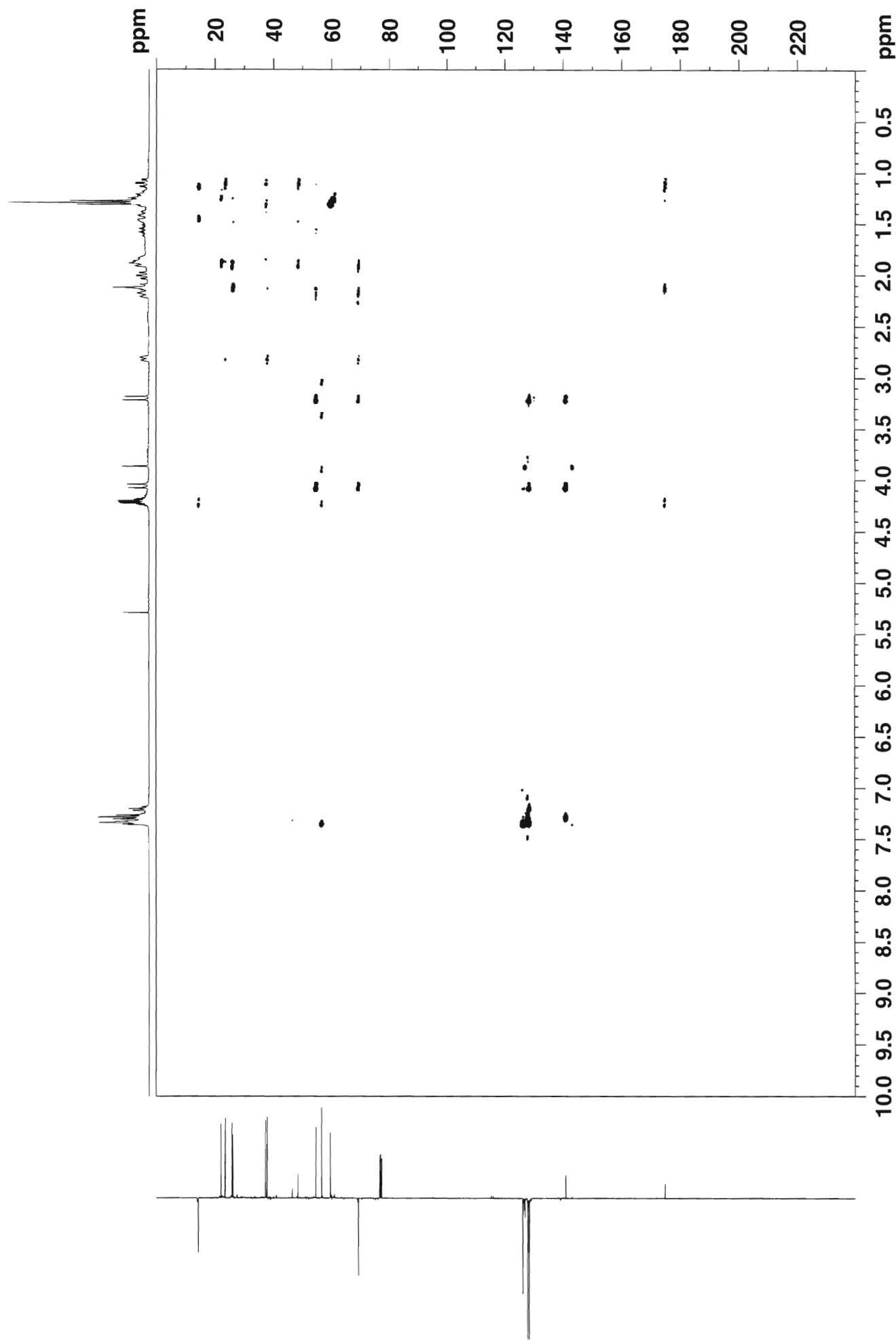
gm036 in cdcl3 (HSQC), 21.6.2012



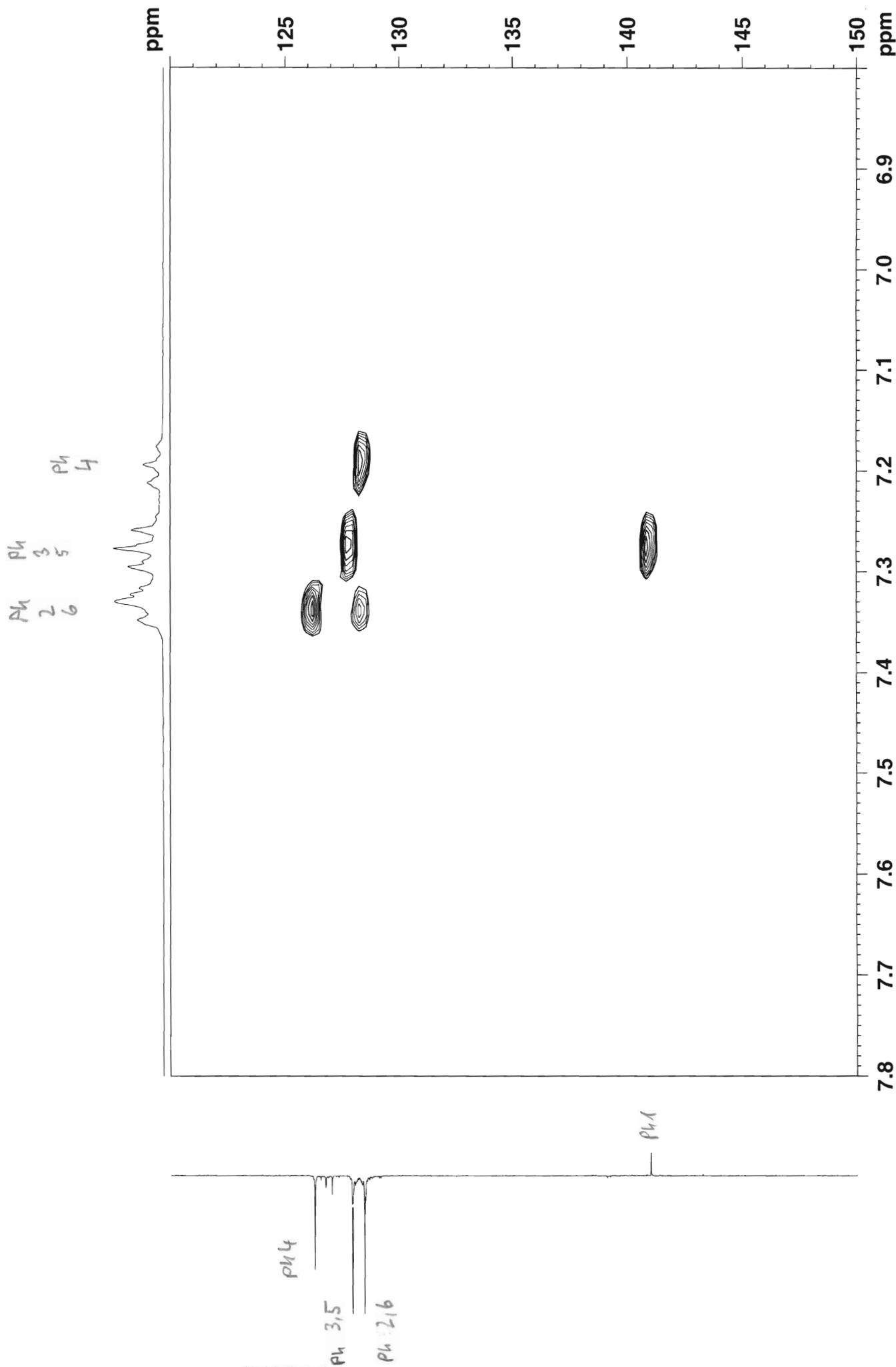
gm036 in cdcl3 (HSQC), 21.6.2012



gm036 in cdcl3 (HMBC), 20.6.2012

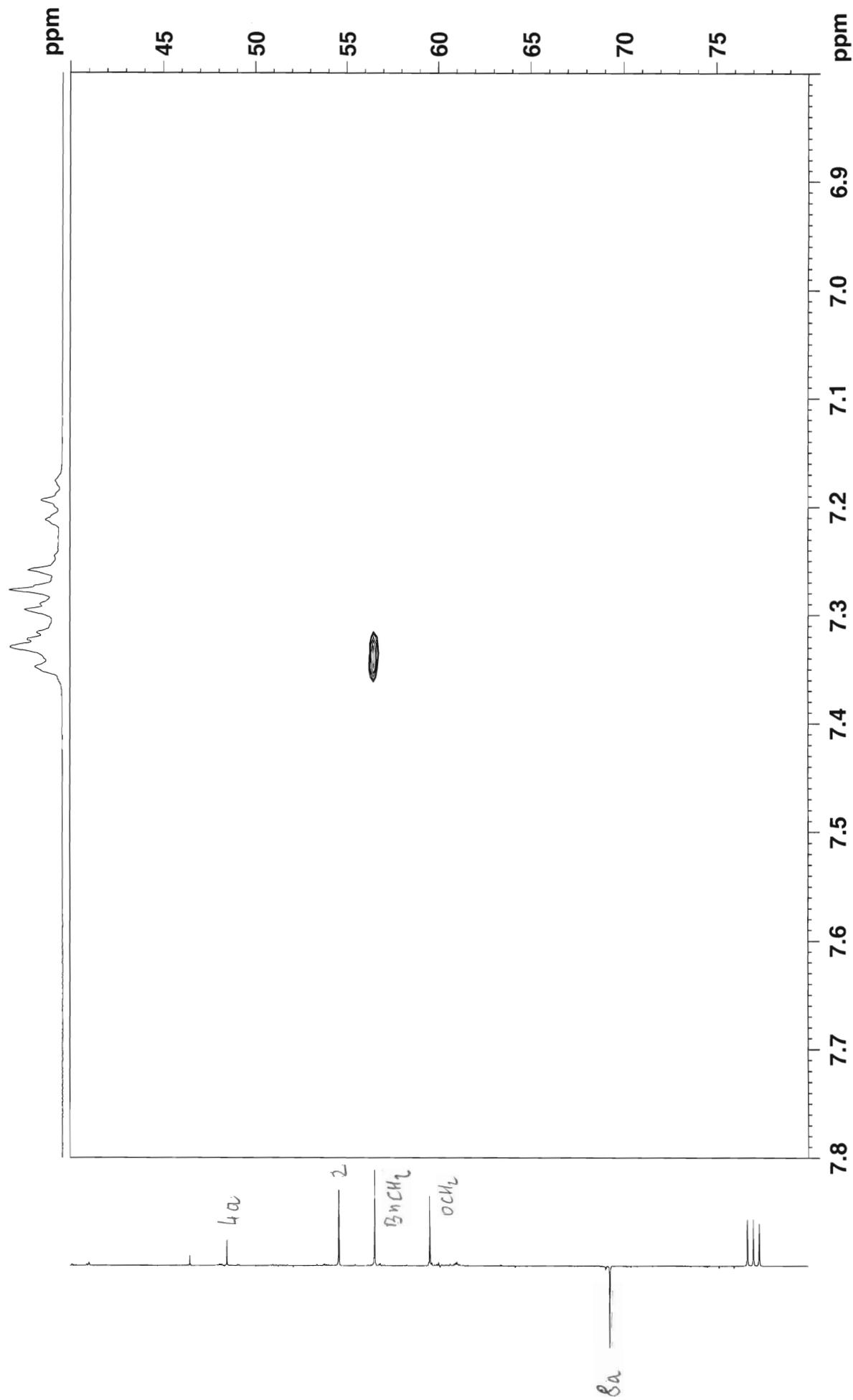


gm036 in cdcl3 (HMBC), 20.6.2012

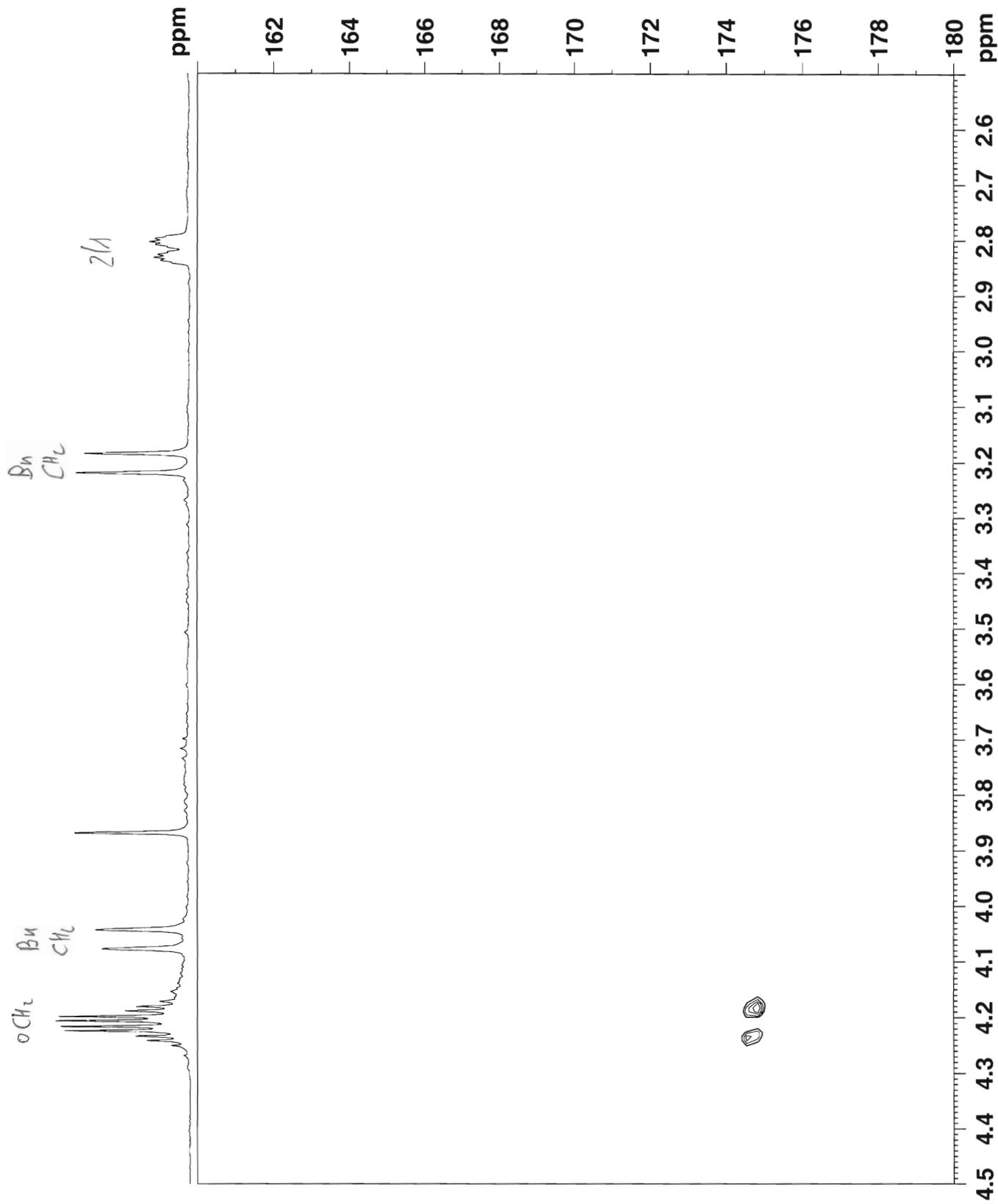


gm036 in cdcl3 (HMBC), 20.6.2012

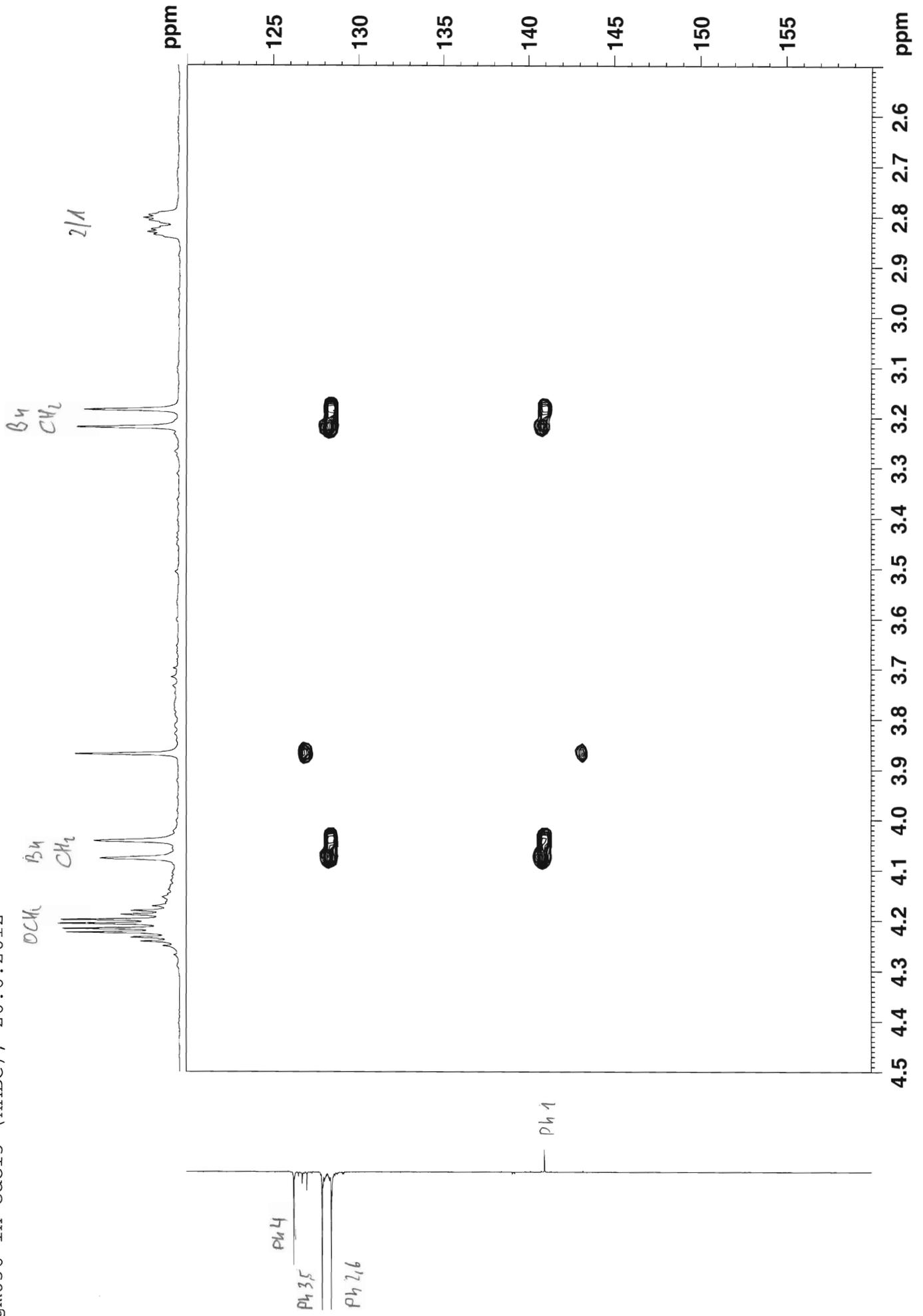
Ph  
2-  
6  
Ph  
3  
5  
Ph  
4  
4



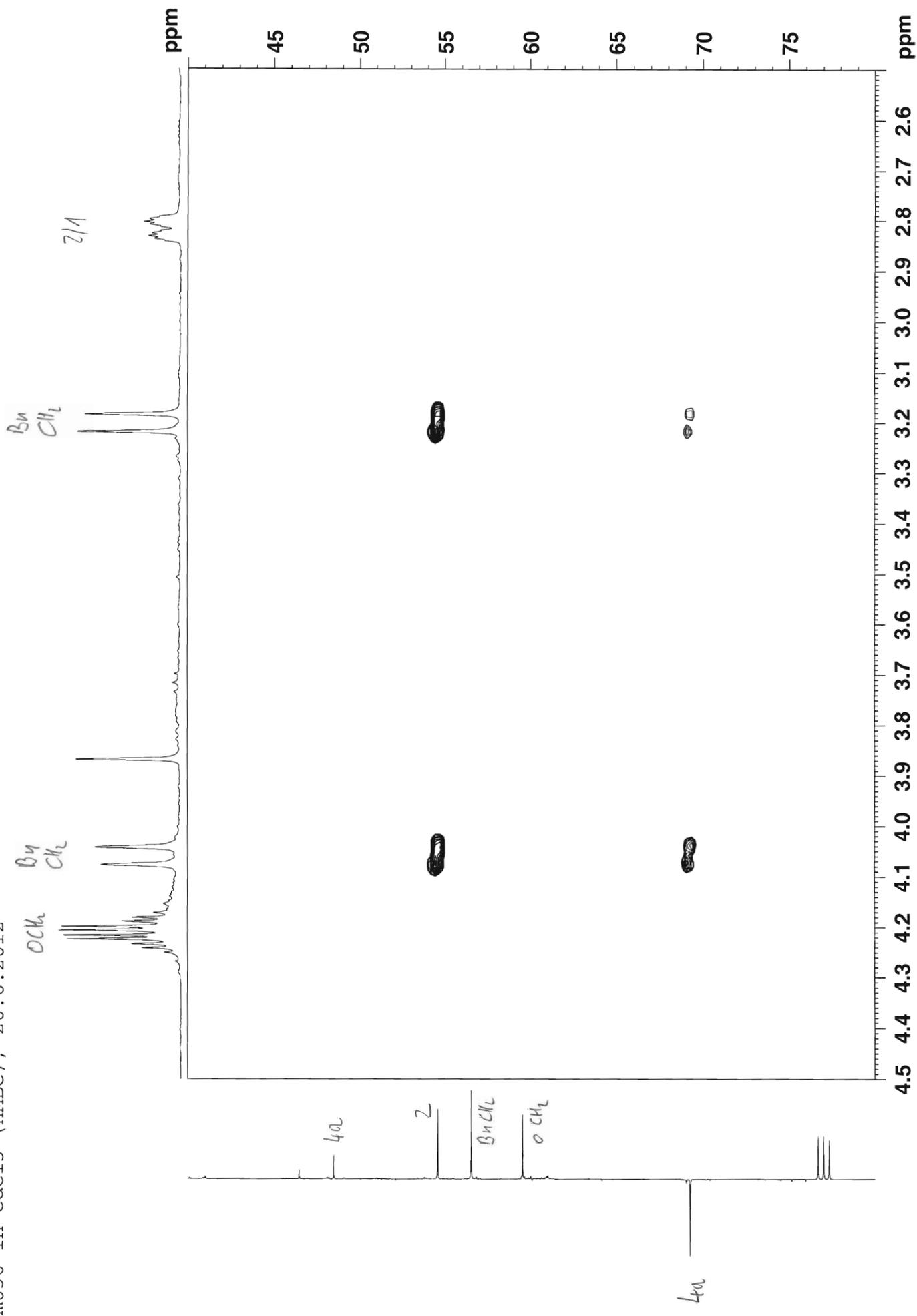
gm036 in cdcl3 (HMBC), 20.6.2012



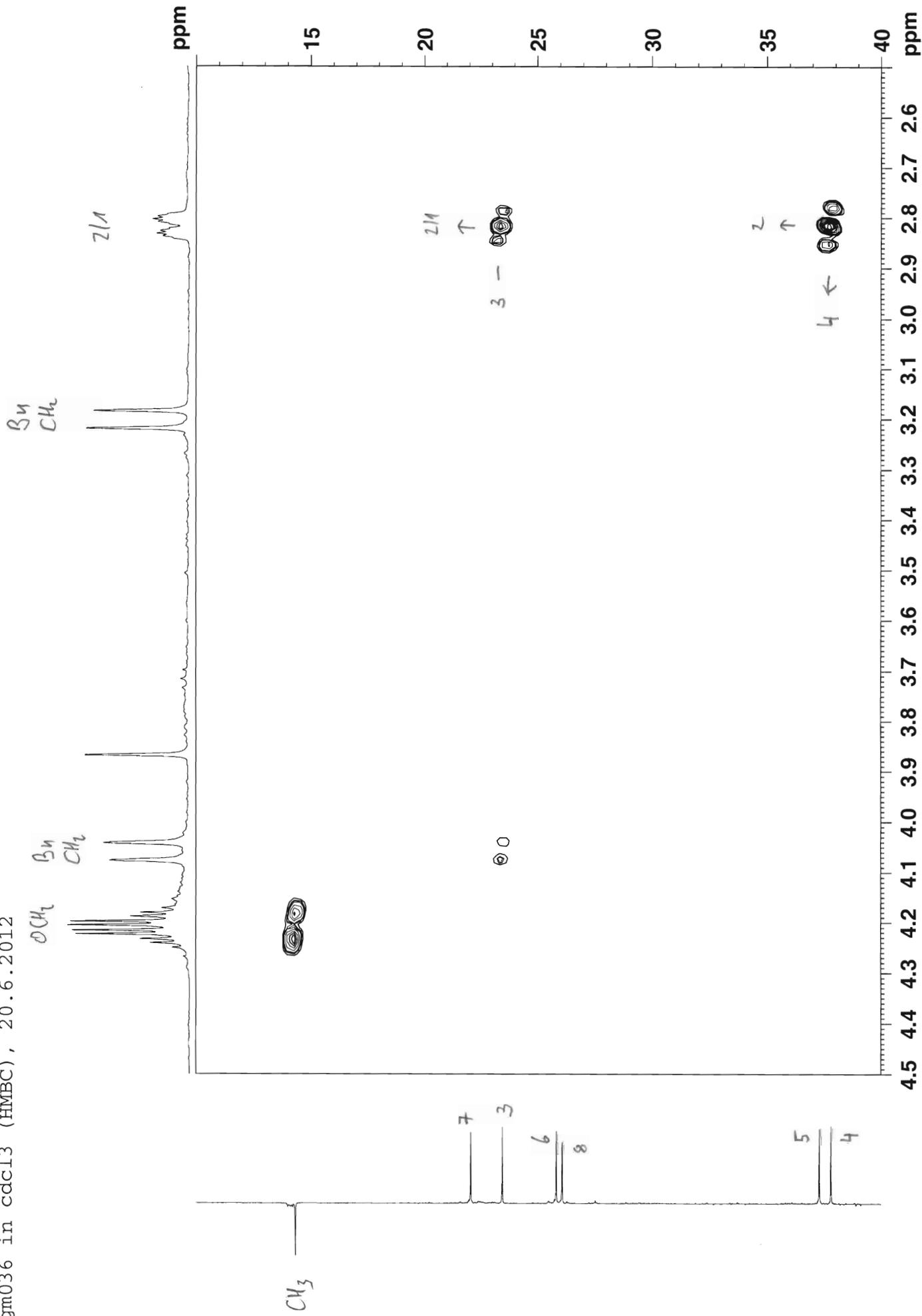
gm036 in cdcl3 (HMBC), 20.6.2012



gm036 in cdcl3 (HMBC), 20.6.2012

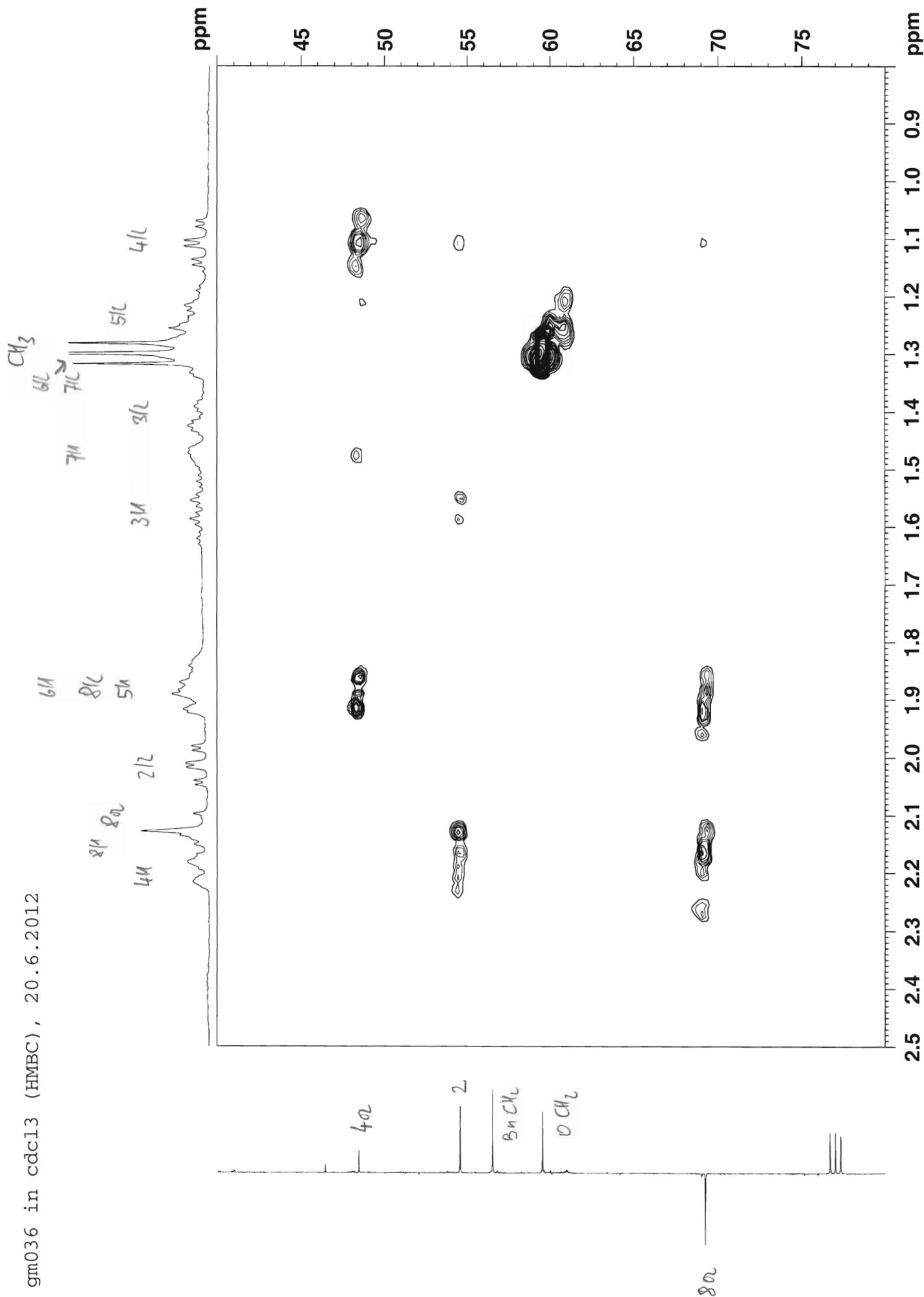


gm036 in cdcl3 (HMBC), 20.6.2012

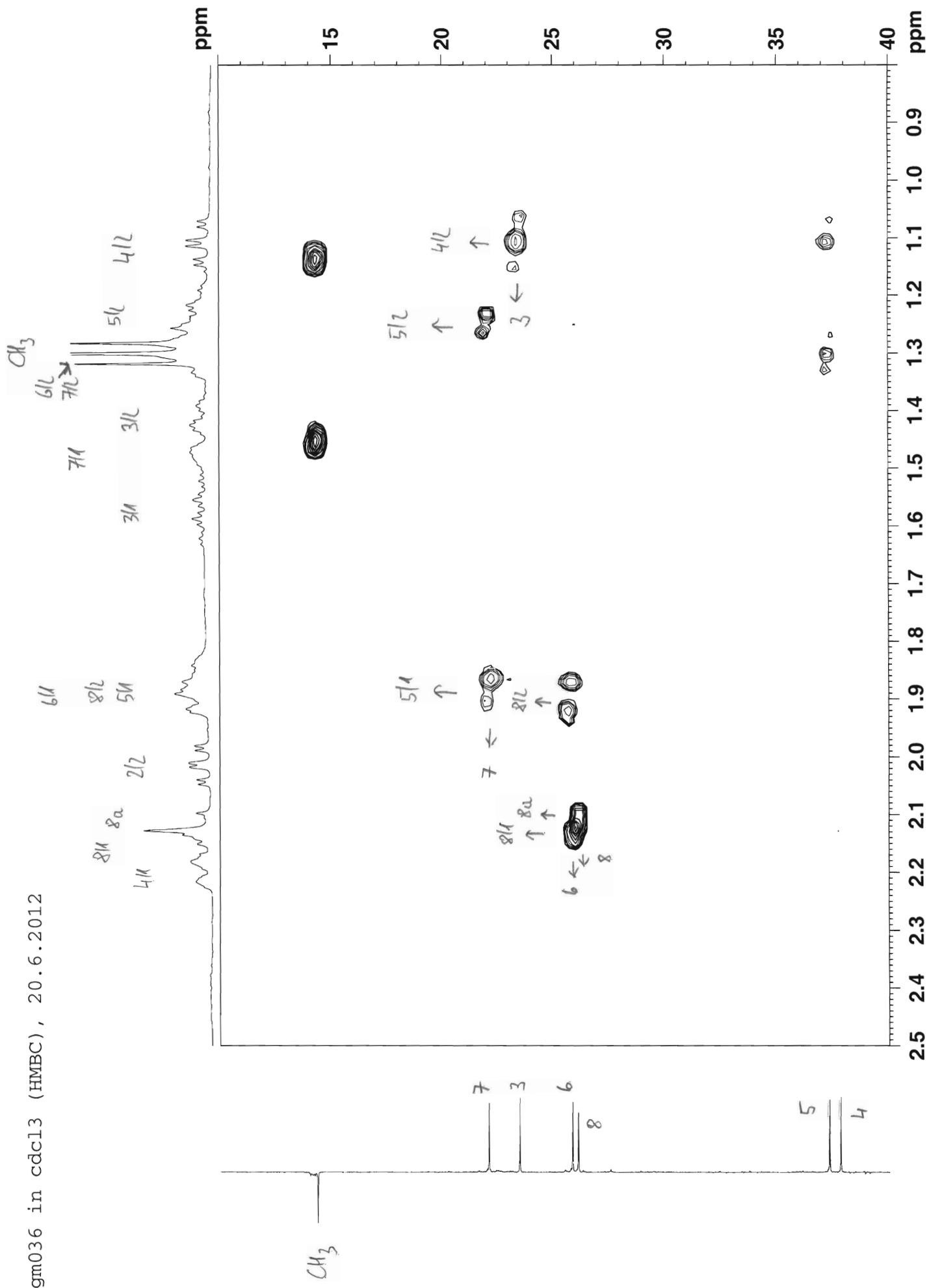




gm036 in cdcl3 (HMBC), 20.6.2012



gm036 in cdcl3 (HMBC), 20.6.2012



# **Lebenslauf**

## **Persönliche Angaben:**

Name: Georg Mühlbacher

Geburtsdatum: 18.06.89

Geburtsort: Melk

Eltern: Maria-Luise und Johann Mühlbacher

Geschwister: Klaus und Paul Mühlbacher

Staatsangehörigkeit: Österreich

## **Ausbildung:**

1995-1999: Volksschule Laimbach am Ostrong

1999-2003: Hauptschule Pöggstall

2003-2007: ORG im Stift Melk

seit 2007: Studium der Pharmazie an der Universität Wien