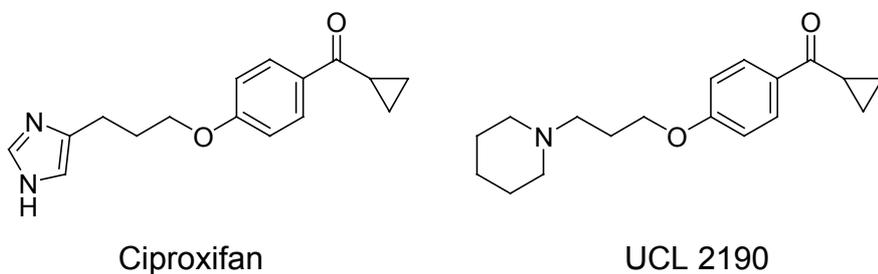


## **2 Chemischer Teil**

## 2.1 Allgemeiner Teil

In den Anfängen der Entwicklung von Histamin-H<sub>3</sub>-Rezeptor Antagonisten war ein in 4-Position monosubstituierter Imidazolring ein typisches Merkmal. Damit Histamin-H<sub>3</sub>-Rezeptorantagonisten potentiell therapeutisch zum Einsatz kommen, war es eine logische Weiterentwicklung, einen adäquaten Ersatz für den Imidazolring zu finden, da dieser pharmakokinetische Probleme verursachen könnte. Die Verbindungen könnten als potentielle Substrate der Cytochrom-P450-Enzyme und anderer metabolischer Enzyme unerwünschte Interaktionen hervorrufen. Erste Versuche verfolgten dieses Ziel durch Verwendung von aromatischen *N*-Heterocyclen, wie z.B. Pyridine oder Pyrazine,<sup>102,103</sup> jedoch fehlte diesen Substanzen die H<sub>3</sub>-antagonistische Potenz. Eine der ersten wirklichen Durchbrüche war der Austausch des Imidazolrings durch sekundäre Amine, vor allem durch gesättigte Piperidin- oder Pyrrolidinringe durch *Ganellin* et al. 1998<sup>106</sup>, was zur Charakterisierung der Klasse der 4-(Phenoxyalkyl)piperidine führte.<sup>192</sup> Ein erfolgreicher Imidazolersatz durch einen bioisosteren Piperidinring ist in Abbildung 2-1 am Beispiel Ciproxifan → UCL 2190 dargestellt.

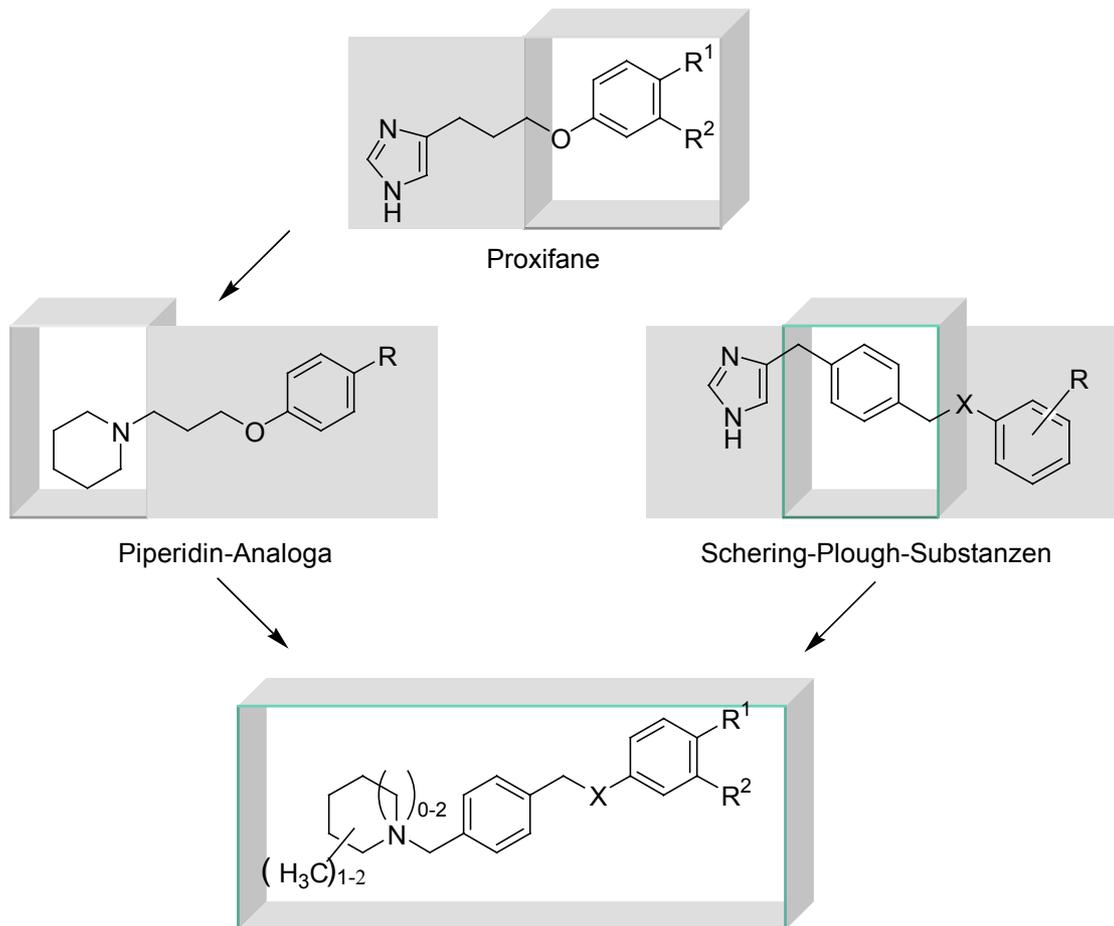


**Abb. 2-1** Leitstrukturen

Später wurde diese Strukturvariation in unserem Arbeitskreis auch auf andere bekannte Klassen ausgedehnt.<sup>107</sup> Eine weitere etablierte Klasse von Histamin-H<sub>3</sub>-Rezeptorantagonisten sind die von Schering-Plough entwickelten Verbindungen, basierend auf dem 4-Benzyl-(1*H*-imidazol-4-yl)-Strukturelement. Verbindungen dieser Art (**A**, **C**) sind vielfach patentiert.<sup>115-117</sup> Vor kurzem wurde ein Harnstoffderivat (**B**) mit sehr guten pharmakokinetischen Eigenschaften, wie z.B. hoher oraler Bioverfügbarkeit publiziert (siehe Tab. 1-4).<sup>118</sup>

In der vorliegenden Arbeit sollte gezeigt werden, ob auch in dieser Substanzklasse ein Ersatz des Imidazolrings durch einen *N*-substituierten Piperidinring und ähnliche gesättigte Heterozyklen möglich ist. Dazu wurde die, nach dem von *Stark* et al. formulierten generellen Aufbauschema für Histamin-H<sub>3</sub>-Rezeptorantagonisten (Abb. 1-6),<sup>84</sup> als Spacer A

anzusehende 4-Methylbenzyl-Partialstruktur speziell auf die Proxifan-Klasse und andere Klassen von H<sub>3</sub>-Rezeptorantagonisten übertragen (Abb. 2-2). Gleichzeitig wird die flexible Alkylkette durch das Einbringen eines planaren und starren Phenylrings stark rigidisiert und damit die freie Drehbarkeit der Moleküle eingeschränkt.



X = verschiedene funktionelle Gruppen; R = verschiedene Substituenten.

**Abb. 2-2** Bauschema der N-Benzylamine.

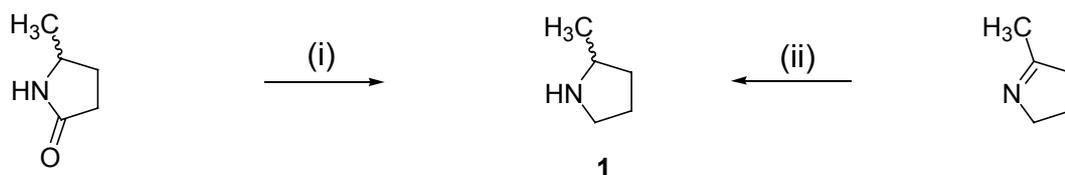
Speziell wurden Phenolether synthetisiert, da diese einen guten Vergleich mit den in unserem Arbeitskreis entwickelten Proxifanen ermöglichten, von denen auch eine Vielzahl als Piperidin-Analoga durch die Arbeiten von *Ganellin* vorliegt (UCL 2190, Abb. 2-1). Zur Identifizierung von Struktur-Wirkungsbeziehungen und zur weiteren pharmakologischen Optimierung der Substanzen wurde die Ether-Partialstruktur durch andere funktionelle Gruppen ersetzt und verschiedene Stellungsisomere ausgewählter N-Benzylpiperidine synthetisiert.

## 2.2 Darstellung methylsubstituierter Pyrrolidine

Ausgehend von der Beobachtung, daß sich die antagonistische Potenz von 3-(Piperidin-1-yl)-propylphenolethern (Bsp. UCL 2190, siehe Abb. 2-1) durch variable Methylsubstitution am Heterozyklus beeinflussen ließ, wurden in dieser Substanzklasse in Kapitel 2.3 beschriebene Phenylethanonderivate mit methylsubstituierten Piperidinen hergestellt. Da sich bei der pharmakologischen Testung zeigte, daß hier ein Pyrrolidinring einem Piperidinring überlegen ist, wurden methylsubstituierte Pyrrolidine benötigt, die nicht kommerziell erhältlich waren. Die Synthese der hergestellten Pyrrolidine sei im Folgenden erläutert.

### 2.2.1 Synthese von (*R/S*)-2-Methylpyrrolidin (1)

Für die Synthese von *rac.* 2-Methylpyrrolidin wurden zwei Wege gewählt (Abb. 2-3). Zum einen ließ sich 2-Methylpyrrolidin-5-on in THF mit  $\text{LiAlH}_4$  reduzieren.



(i)  $\text{LiAlH}_4$ , Diethylether<sub>abs</sub>, 4 h, Reflux; (ii)  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{MeOH}_{abs}$ , 12 h, Reflux.

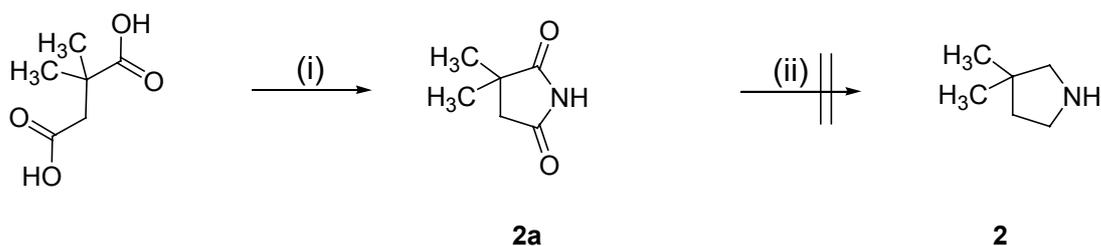
#### Abb. 2-3 Synthese von (*R/S*)-2-Methylpyrrolidin (1).

Dabei zeigte sich, daß das entstandene Amin stark an die entstehenden anorganischen Salze adsorbiert und selbst durch mehrmaliges Auskochen mit Diethylether keine nennenswerten Ausbeutesteigerungen erzielt wurden. Zum anderen wurde mit der Reduktion von 5-Methyl-3,4-dihydro-2*H*-pyrrol mit  $\text{NaBH}_4$  in Methanol eine einfachere, schnellere und unkompliziertere Methode entwickelt, mit der sich das Produkt in höheren Ausbeuten von den im Laufe der Aufarbeitung des Ansatzes anfallenden Anorganika abtrennen ließ.

### 2.2.2 Synthese von 3,3-Dimethylpyrrolidin (2)

Pyrrolidine lassen sich leicht über die entsprechenden Succinimidvorstufen herstellen. Diese lassen sich elegant und vorteilhaft durch Erhitzen von Bernsteinsäureanhydriden mit Aminen oder Ammoniumacetat in Eisessig synthetisieren.<sup>193</sup> Da jedoch nur die freie 2,2-Dimethylbernsteinsäure, nicht jedoch das entsprechende Anhydrid zur Verfügung stand, wurde das Ammoniumsalz der Säure durch Eindampfen einer wässrigen Lösung von 2,2-

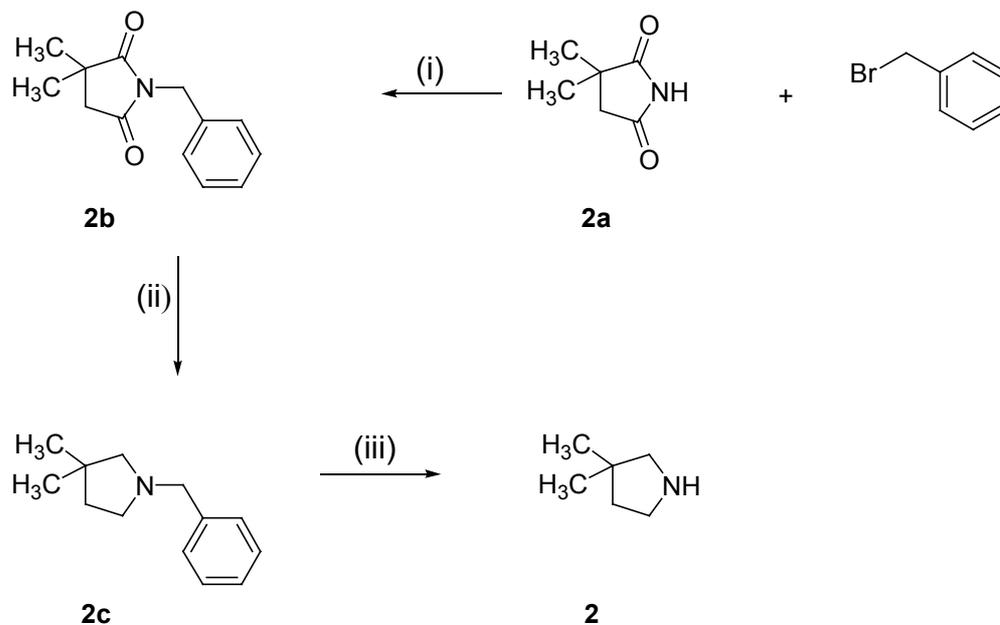
Dimethylbernsteinsäure mit der äquimolaren Menge Ammoniak hergestellt, welches daraufhin durch Schmelzen in das entsprechende Imid überführt wurde.<sup>194</sup>



(i) (a)  $\text{NH}_3$ , erhitzen, (b) Schmelze, 2 h ; (ii)  $\text{LiAlH}_4$ , Diethylether, Reflux, 24 h.

**Abb. 2-4**    Syntheseversuch von 3,3-Dimethylpyrrolidin (**2**).

Die Ausbeute war in diesem Fall sogar höher, als für die zunächst beabsichtigte Methode berichtet ist.<sup>195</sup> Die anschließende Reduktion mit  $\text{LiAlH}_4$  zum 3,3-Dimethylpyrrolidin, eine in der Literatur häufig zu findende Standardmethode, mißlang aber. Die Reaktion blieb laut MS auf der Stufe des 3,3-Dimethylpyrrolidin-2,5-dions stehen (Abb. 2-4). Wahrscheinlich



(i) EtOH, 12 h, RT; (ii)  $\text{LiAlH}_4$ ,  $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{THF}_{\text{abs}}$ , 72 h, Reflux; (iii) Pd/C (10 %), 4 bar, EtOH, 24 h, 70 °C.

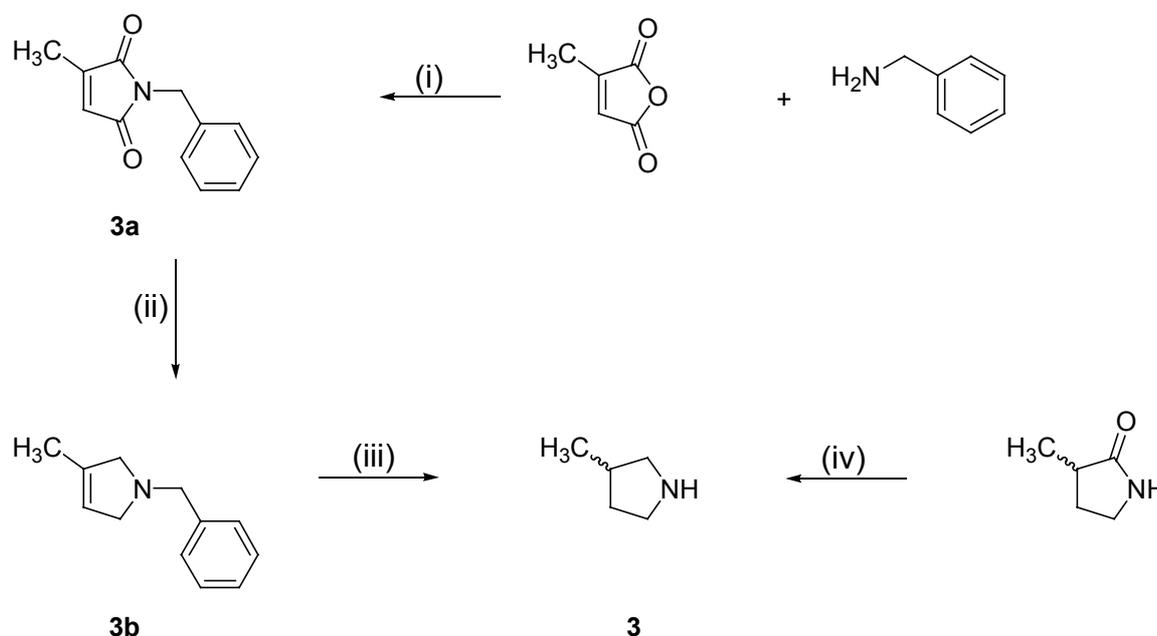
**Abb. 2-5**    Synthese von 3,3-Dimethylpyrrolidin (**2**).

erschweren die voluminösen Methylgruppen den Angriff an die benachbarte Carbonylgruppe. Deshalb wurde durch die leichtere Reduzierbarkeit bei *N*-Substitution der Stickstoff mit Benzylbromid benzyliert<sup>196</sup>. Dabei wurde auf Zugabe einer Hilfsbase verzichtet, nachdem mit KOH oder  $\text{K}_2\text{CO}_3$  das Succinimid gespalten wurde. Erneute Reduktion unter gleichen Bedingungen lieferte daraufhin das gewünschte zweifach reduzierte *N*-Benzyl-3,3-dimethylpyrrolidin, welches unter Standardbedingungen hydrogenolytisch zum 3,3-

Dimethylpyrrolidin reduziert wurde. Dabei entsteht aus der abgespaltenen Benzylgruppe Toluol (Abb. 2-5). Dieses konnte durch seinen nur um 5 °C niedrigeren Siedepunkt im Vergleich zu 3,3-Dimethylpyrrolidin durch anschließende Destillation im Kugelrohrfen nicht abgetrennt werden. Da seine Anwesenheit bei den späteren Umsetzungen nicht stört, wurde auf eine Abtrennung verzichtet.

### 2.2.3 Synthese von (*R/S*)-3-Methylpyrrolidin (**3**)

Die Synthese von *rac.* 3-Methylpyrrolidin gelang ohne Komplikationen mit der von *Corrie et al.* beschriebenen Methode<sup>193</sup>, indem käufliches Citraconsäureanhydrid mit Benzylamin in Eisessig in *N*-Benzyl-3-methylmaleinimid umgewandelt wurde.



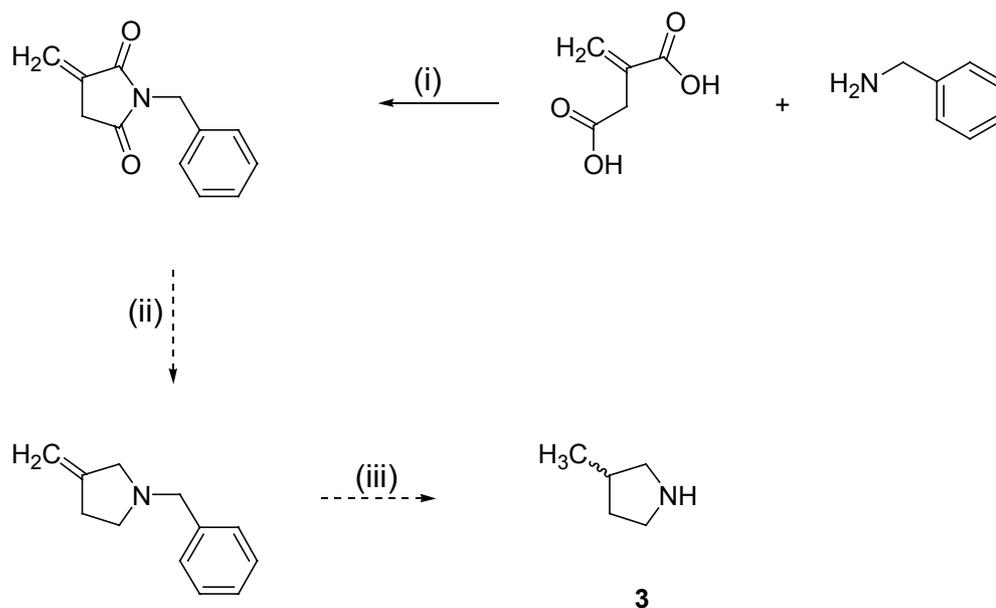
(i) Eisessig, 2 h, Reflux; (ii) LiAlH<sub>4</sub>, AlCl<sub>3</sub>, THF<sub>abs</sub>, 72 h, Reflux; (iii) Pd/C (10 %), 4 bar, EtOH, 24 h, 70°C; (iv) LiAlH<sub>4</sub>, AlCl<sub>3</sub>, THF<sub>abs</sub>, 36 h, Reflux.

**Abb. 2-6** Synthese von (*R/S*)-3-Methylpyrrolidin (**3**).

Damit konnte im Vergleich zur Synthese des 3,3-Dimethylpyrrolidins eine Synthesestufe eingespart und das Imid ebenso mit Lithiumaluminiumhydrid zum *N*-Benzyl-3-methyl-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol reduziert werden. Im letzten Schritt wurde neben der Abspaltung des Benzylrestes gleichzeitig die verbliebene Doppelbindung im Ring hydriert, so daß direkt das gewünschte Produkt vorlag (Abb. 2-6). In Analogie zur Synthese des 3,3-Dimethylpyrrolidins wurde auf die Abtrennung des bei der Hydrierung entstehenden Toluols verzichtet. Die vielfach in der Literatur erwähnte direkte Reduktion von 3-Methylpyrrolidin-2-on mit LiAlH<sub>4</sub>

in Diethylether gelang mit kommerziell erhältlichem Edukt erst nach Verwendung höher siedender Lösungsmittel und längerer Reaktionszeit. Dabei waren die Ausbeuten aber immer noch zu gering, um präparativ von Interesse zu sein.

Eine alternative Synthesemethode (Abb. 2-7) bot sich ausgehend von käuflicher Itaconsäure an. Diese konnte durch Schmelzen mit Benzylamin direkt zum entsprechenden Imid umgesetzt werden und sollte analog zur vorherigen Synthesemethode das gewünschte Produkt liefern.



(i) Schmelze, 3 h, 130 °C; (ii) LiAlH<sub>4</sub>, AlCl<sub>3</sub>, THF<sub>abs</sub>, 72 h, Reflux; (iii) Pd/C (10 %), 4 bar, EtOH, 24 h, 70°C.

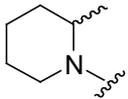
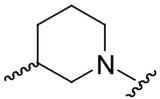
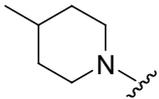
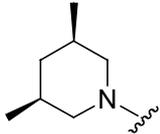
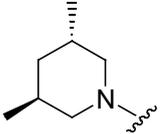
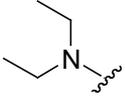
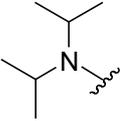
**Abb. 2-7** Alternative Synthese von (*R/S*)-3-Methylpyrrolidin (**3**).

Da in der Zwischenzeit aus den vorangegangenen Versuchen genügend (*R/S*)-3-Methylpyrrolidin zur Verfügung stand, wurde dieser Weg nicht weiter verfolgt.

### 2.3 Acetoproxifan-Analoga (5 - 17)

Die positiven Erfahrungen auf dem Gebiet des Austauschs der Imidazolgruppe durch Piperidine und andere gesättigte Amine auf dem Gebiet der 3-(1*H*-Imidazol-4-yl)-propylether gaben Anlaß zu erwarten, daß sich derartige Strukturveränderungen auch in dieser Klasse positiv auswirken könnten. Deshalb wurden auch die im Kapitel zuvor beschriebenen Pyrrolidine synthetisiert.

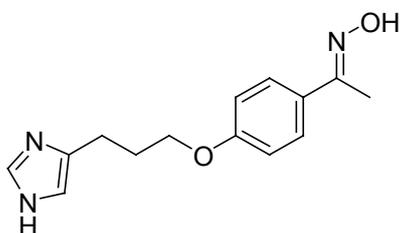


R			
Nr.	11	12	13
R	 <i>meso cis</i>	 <i>rac. trans</i>	
Nr.	14	15	
R			
Nr.	16	17	

**Abb. 2-8** Darstellung von Acetoproxifan-Analoga (5 - 17).

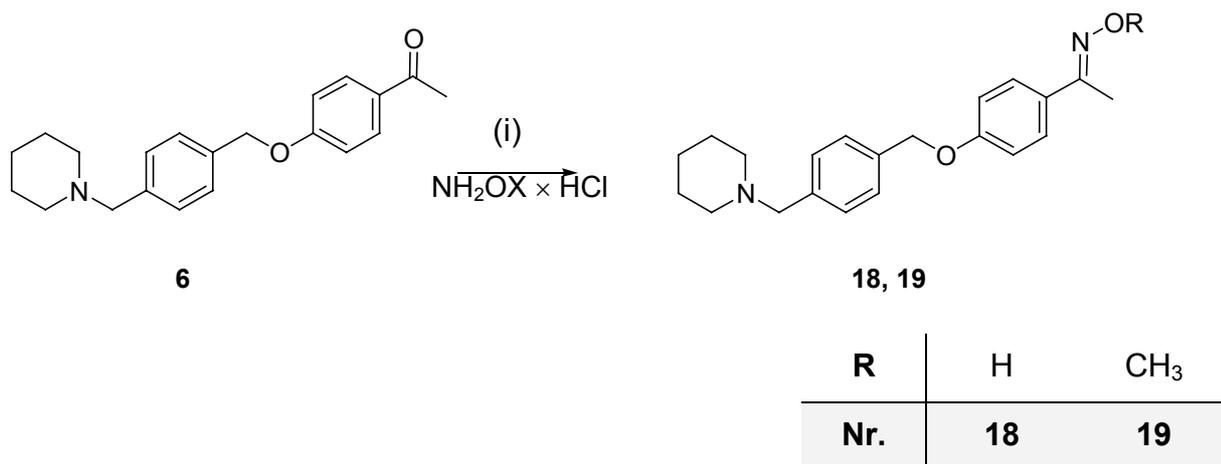
## 2.4 Oxime (18 - 19)

Die Umwandlung der Acetylgruppe von Acetoproxifan in ein Oxim hatte eine deutliche Wirksteigerung zur Folge und führte zur Etablierung von Imoproxifan als Referenzsubstanz (Abb. 2-9).<sup>98</sup>



**Abb. 2-9** Imoproxifan.

In analoger Weise sollte auch aus der Acetylverbindung **6** dessen Oxim und Methoxim hergestellt werden. Dazu wurde **6** in einer Kondensationsreaktion mit Hydroxylamin  $\times$  HCl, bzw. *O*-Methylhydroxylamin  $\times$  HCl in absolutem Ethanol in Anwesenheit von  $K_2CO_3$  unter Rückfluß erhitzt. Mit  $K_2CO_3$  läßt sich die benötigte Base aus dem Salz freisetzen (Abb. 2-10).

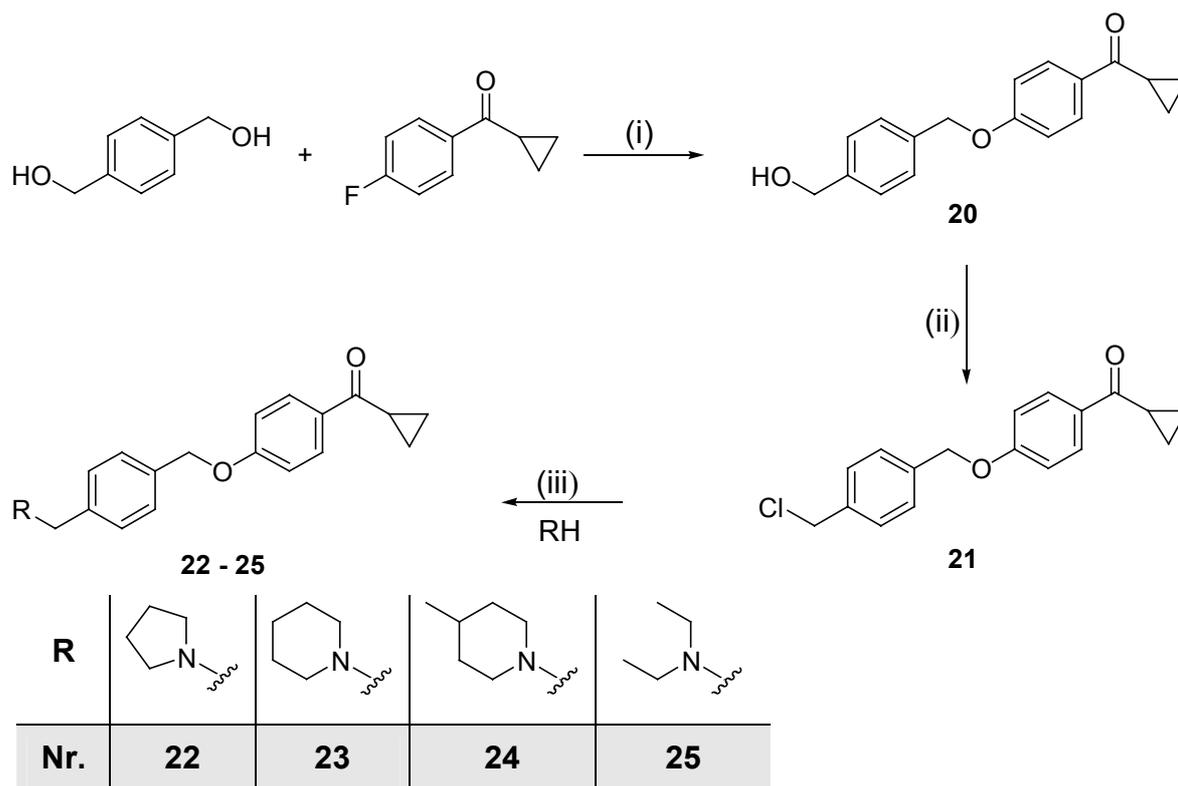


(i) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, EtOH<sub>abs</sub>, 12 h, Reflux (**18**: X= H, **19**: X= CH<sub>3</sub>).

**Abb. 2-10** Darstellung der Oximderivate von **6**.

## 2.5 Ciproxifan-Analoga (22 - 25)

Zur Darstellung der Cyclopropylketone stand das Cyclopropyl-(4-Fluorphenyl)methanon zur Verfügung. Dieses lies sich nach der *Williamson*-Ethersynthese in einer S<sub>N</sub>Ar-Reaktion mit 1,4-Benzendimethanol analog der optimierten Synthese für Ciproxifan<sup>198</sup> verethern. Da hier ein Arylhalogenid einem Benzylalkohol gegenüberstand mußte mit NaH eine sehr starke Base gewählt werden, die den Alkohol zu deprotonieren vermag. Da Fluorid eine schwache Abgangsgruppe darstellt, wurde Tetrabutylammoniumiodid zur intermediären Bildung eines Aryliodids zugegeben. Das Tetrabutylammoniumiodid ist durch seine bessere Löslichkeit in dem verwendeten Lösungsmittel dem üblicherweise verwendeten KI vorzuziehen. Zusätzlich enthielt der Ansatz eine katalytische Menge des Kronenethers 15-Krone-5, der durch Komplexierung von Na<sup>+</sup>-Ionen die Reaktivität des sich bildenden Alkoholats in Folge geringerer Solvation zusätzlich steigert. Trotzdem mußten Reaktionszeiten von 18 h für akzeptable Umsatzraten gewählt werden. Das Produkt **20** konnte anschließend nach säulenchromatographischer Aufreinigung über eine S<sub>N</sub>i-Reaktion mit Thionylchlorid in das entsprechende Benzylchlorid **21** überführt werden. Dieses Synthone wurde zur Alkylierung verschiedener *N*-Heterozyklen herangezogen (Abb. 2-11).

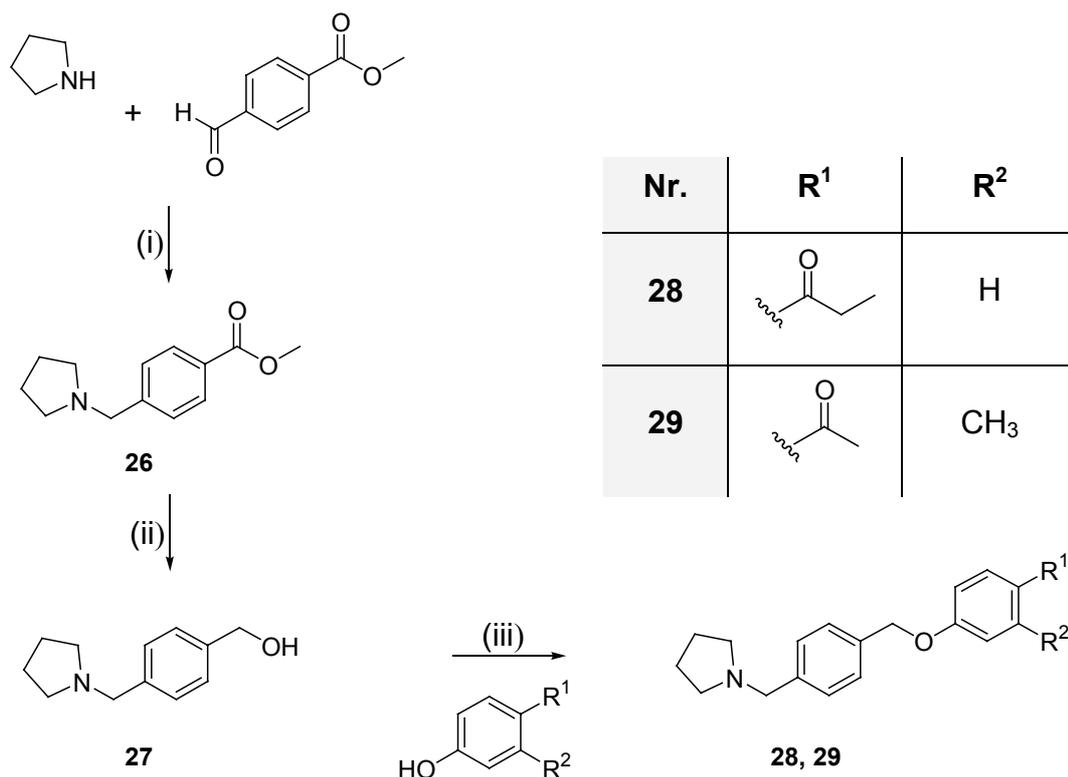


(i) NaH, 15-Krone-5, TBAI, THF<sub>abs</sub>, 18h, Reflux; (ii) SOCl<sub>2</sub>, THF<sub>abs</sub>, 4 h, 50°C; (iii) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, EtOH, 12 h, Reflux.

**Abb. 2-11** Darstellung der Ciproxifan-Analoga (**22 - 25**).

## 2.6 N-Benzylpyrrolidine (28 - 29)

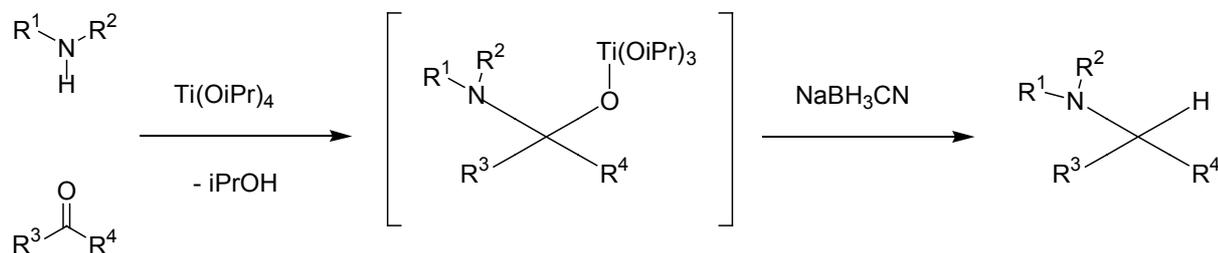
Zur Darstellung verschiedener substituierter 4-Phenoxyethylbenzylpyrrolidine wurde zunächst 4-(Pyrrolidin-1-ylmethyl)phenylmethanol als Synthesebaustein hergestellt, der im weiteren Verlauf der Synthese vorteilhaft und effektiv mittels *Mitsunobu*-Reaktion mit Phenolen zu den gewünschten Endprodukten verethert wurde. Zur Gewinnung dieses Synthesebausteins wurde zunächst 4-Formylbenzoesäuremethylester mit Pyrrolidin reaktiv aminiert. Im Gegensatz zu üblichen Methoden der reaktiven Aminierung, z.B. nach *Borch*, werden bei dieser Methode der Aldehyd oder das Keton mit einer äquimolaren Menge Amin in Anwesenheit von Titan(IV)isopropoxid nach *Mattson* umgesetzt<sup>199</sup>. Es wurde diese Methode herangezogen, da sie mehrere Vorteile in sich vereint. Dieses Verfahren ist vor allem durch den sparsamen Gebrauch der Aminkomponente bei der Reaktion von Vorteil. Weiterhin werden dadurch säuresensitive Funktionen (z.B. Ester, Acetale) nicht beeinflusst und selbst bei Carbonylverbindungen, die nur schlecht Imine bilden, lassen sich akzeptable Ausbeuten erzielen.



(i) Ti(IV)isopropoxid, NaBH<sub>3</sub>CN, MeOH, 12h, RT; (ii) NaBH<sub>4</sub>, AlCl<sub>3</sub>, Diglyme, 24 h, Reflux; (iii) PPh<sub>3</sub>, Azodicarbonsäurediethylester, THF<sub>abs</sub>, 3 d, RT.

### Abb. 2-12 Darstellung der N-Benzylpyrrolidine **28** und **29**.

Mit der Verwendung von Titan(IV)isopropoxid als Lewisäure wird ein Komplex zwischen Amin, Carbonylgruppe und Titan-Zentralatom postuliert (Abb. 2-13) der von dem verwendeten NaBH<sub>3</sub>CN leichter angegriffen werden kann. Diese Methode erwies sich im Laufe dieser Arbeit als universell anwendbar.



### Abb. 2-13 Vermuteter Ablauf der reduktiven Aminierung.

Selbst die Abweichung von der Originalvorschrift, in der nur flüssige Aldehyde oder Ketone verwendet wurden, indem Amin und Titan(IV)isopropoxid in die methanolische Lösung des festen Aldehyds gegeben wurde, brachte keine Verschlechterung der Ausbeuten. Die Reaktion wurde in Methanol durchgeführt, da in Ethanol eine Umesterung des 4-

Formylbenzoesäuremethylesters in den Ethylester zu beobachten war, der im folgenden schwerer zu reduzieren war. Das erhaltene Produkt **26** wurde im nächsten Schritt zum Alkohol **27** reduziert. Eine für Ester besonders geeignete Reduktionsmethode ist die Verwendung des Systems  $\text{NaBH}_4/\text{AlCl}_3$  oder anderer polyvalenter Metallhalogenide in Diglyme (Diethylenglykoldimethylether).<sup>200</sup> Damit stand ein reduzierendes Agens zur Verfügung, das eine ähnlich reduzierende Potenz wie Lithiumaluminiumhydrid aufweist, im Gegensatz dazu aber wesentlich einfacher und gefahrloser zu handhaben ist. Das Lösungsmittel Diglyme zeichnet sich hierbei durch gute Lösungseigenschaften von  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  und  $\text{AlCl}_3$  aus. Weiterhin sind hohe Reaktionstemperaturen, bedingt durch den hohen Siedepunkt, möglich. Nachteilig war das etwas aufwendigere Entfernen von Diglyme, das am Rotationsverdampfer erst bei 80 °C Wasserbadtemperatur und 7 mbar abzudampfen war. Verbleibende Reste wurden im Anschluß durch säulenchromatographische Reinigung endgültig abgetrennt. Der Benzylalkohol **27** wurde mit den entsprechenden Phenolen nach *Mitsunobu* (Kap. 2.7.2.) zu den Endprodukten **28** und **29** umgesetzt.

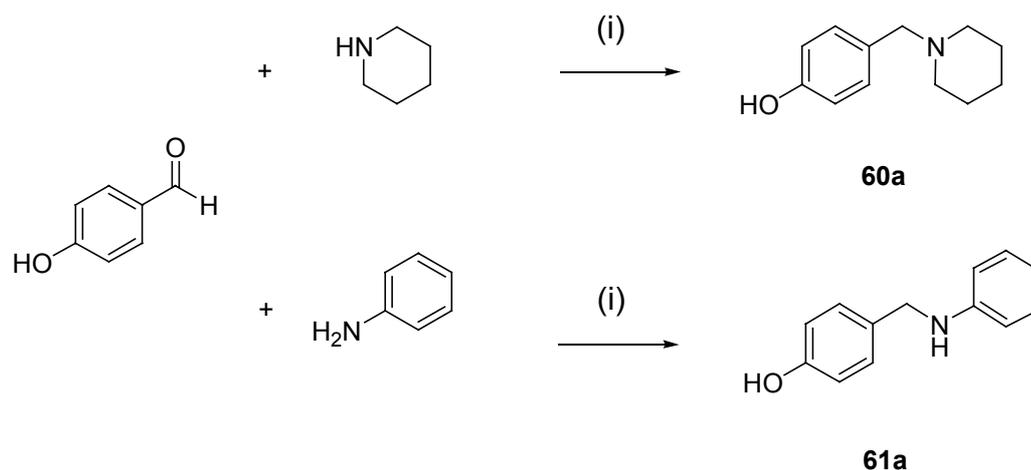
## 2.7 N-Benzylpiperidine (32 - 63)

Im Laufe der Arbeiten an den in den Kapiteln zuvor beschriebenen carbonylhaltigen Verbindungen deuteten neueste pharmakologische Testergebnisse von Ciproxifan auf eine mögliche toxische Wirkung der 4-Carbonylphenoxy-Partialstruktur hin. Deshalb sollten vorrangig Verbindungen ohne Carbonylgruppe synthetisiert werden. Obwohl der Einbau eines Pyrrolidinrings häufig bessere pharmakologische Ergebnisse ergab, wurde auf den Piperidinring zurückgegriffen, da sich damit eine bessere Vergleichbarkeit mit den nicht-imidazolhaltigen Leitstrukturen ergab.

### 2.7.1 Darstellung verschiedener Phenol-Vorstufen

#### 2.7.1.1 Synthese der Phenole **60a** und **61a**

Mit der allgemein anwendbaren Methode der reduktiven Aminierung nach *Mattson* aus Kap. 2.6 konnte auch **60a** aus 4-Hydroxybenzaldehyd und Piperidin synthetisiert werden.<sup>199</sup> Dieser Baustein wurde als phenolische Komponente mit **31** gekoppelt, andererseits wurde er als Synthesevorstufe zur Synthese der in Kapitel 2.10.1 beschriebenen inversen Ether verwendet.



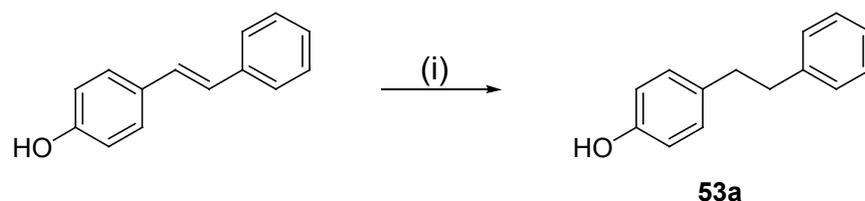
(i) Ti(IV)isopropoxid, NaBH<sub>3</sub>CN, EtOH, 12h, RT.

**Abb. 2-14** Darstellung von **60a** und **61a**.

Mit Anilin ließ sich 4-Hydroxybenzaldehyd direkt zu 4-(Phenylaminomethyl)phenol **61a** reaktiv aminieren.<sup>201</sup> Die positiven Ergebnisse bei der Synthese der Vorstufen **26** und **30** (Abb. 2-11 und 2-19) waren der Anlaß, diese Methode auch hier anzuwenden. In diesem Fall konnte sie jedoch nicht überzeugen. Die Ausbeuten waren erheblich geringer, was möglicherweise auf die geringere Nukleophilie des schwächer basischen Stickstoffs zurückzuführen ist.

### 2.7.1.2 Synthese des Dihydrostilbens **53a**

Um den Einfluß der Beweglichkeit eines zusätzlichen Aromaten am Phenol auf die Aktivität zu untersuchen, wurde die C=C-Doppelbindung des 4-Hydroxystilbens, die Phenolvorstufe von **54**, katalytisch hydriert. Mit einem Platin/Aktivkohle Katalysator und mit Wasserstoff unter Atmosphärendruck verlief die Hydrierung schnell und vollständig. Die Dihydrostilbenverbindung **53a** konnte damit in nahezu quantitativer Ausbeute erhalten werden (Abb. 2-15).

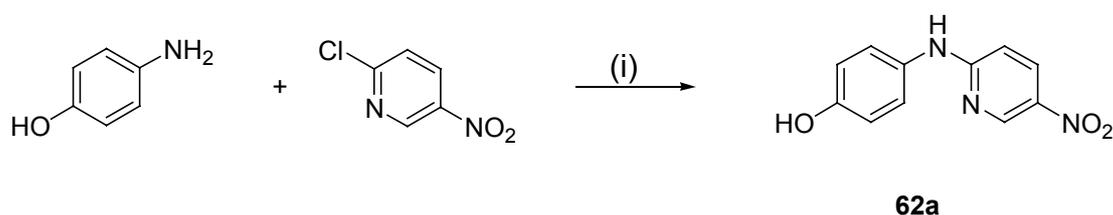


(i) Pt/C (10 %), H<sub>2</sub>, 1 bar, EtOH, 12 h, RT.

**Abb. 2-15** Darstellung von **53a**.

### 2.7.1.3 Synthese des Aminophenols (62a)

Exemplarisch sollten die Auswirkungen des Ersatzes der Propylkette durch eine 4-Methylbenzyl-Partialstruktur auch bei einem Vertreter einer Gruppe H<sub>3</sub>-Rezeptorantagonisten gezeigt werden, die sich durch eine sehr hohe Affinität zum humanen H<sub>3</sub>-Rezeptor bei gleichzeitiger hoher Hemmung der Histamin-N<sup>F</sup>-Methyltransferase auszeichnen.<sup>202</sup> Zur Herstellung der dafür benötigten phenolischen Vorstufe 4-(5-Nitropyridin-2-ylamino)phenol **62a** wurde 4-Aminophenol mit 2-Chlor-5-nitropyridin unter Zusatz von Salzsäure in Ethanol erhitzt.<sup>203,204</sup>



(i) 2N HCl, KI, EtOH, 12 h, Reflux.

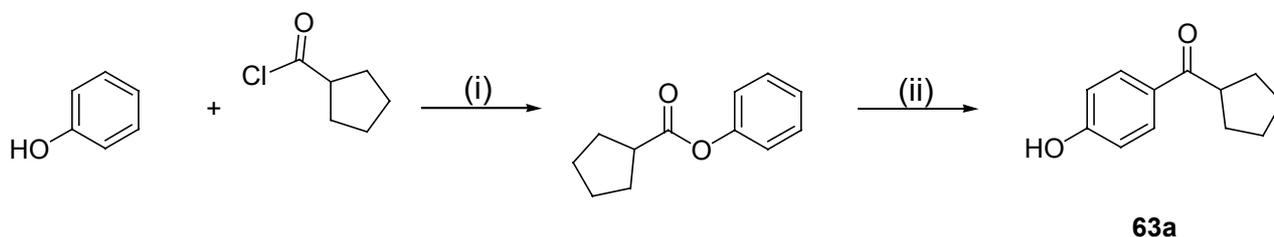
#### Abb. 2-16 Darstellung von **62a**.

Der Zusatz der Salzsäure erhöht die Nucleophilie und damit die Reaktivität des Heterozyklus, indem das heteroaromatische Stickstoffatom protoniert und der Elektronenzug verstärkt wird. Außerdem wird eine Deprotonierung des Aminophenols verhindert, so daß aufgrund der damit zurückgedrängten sehr hohen Nucleophilie möglicherweise eine unerwünschte Phenoletherbildung mit dem Chlorheteroaromaten verhindert wird. Eine Verringerung der Nucleophilie der Aminogruppe durch Protonierung des Aminophenols scheint nur in unerheblichem Ausmaß stattzufinden. Das Produkt konnte als Hydrochlorid aus dem Ansatz abfiltriert werden, mußte jedoch nach Freisetzung der Base säulenchromatographisch gereinigt werden.<sup>205</sup>

### 2.7.1.4 Synthese von Cyclopentyl-(4-hydroxyphenyl)methanon (**63a**)

Für die Synthese von **63** mußte zunächst die Phenolvorstufe **63a** hergestellt werden. Dies gelang nach einer in der Literatur beschriebenen Methode<sup>206</sup>, bei der Phenol zunächst mit Cyclopentancarbonsäurechlorid zum Phenolester umgesetzt wird. Anschließend wird der Ester einer *Fries*-Umlagerung, einem Spezialfall der *Friedel-Crafts*-Acylierung, unterworfen.<sup>207</sup> Um die Bildung von *ortho*-Nebenprodukten zu unterdrücken und überwiegend das gewünschte *para*-Hydroxyphenylketon zu erhalten, wurden als

Reaktionsbedingungen ein Überschuß Aluminiumchlorid als Lewisäure-Katalysator, niedrige Reaktionstemperaturen und Nitrobenzen als Reaktionsmedium gewählt (Abb. 2-17).

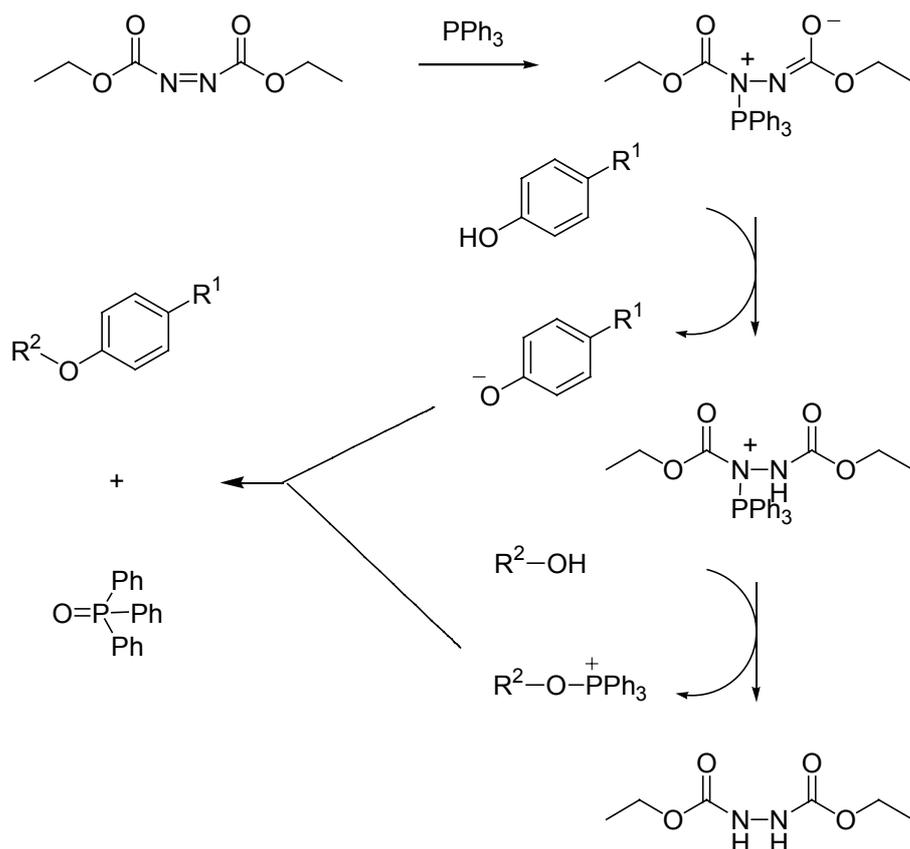


(i) Triethylamin, (ii)  $\text{AlCl}_3$ , Nitrobenzen, RT.

**Abb. 2-17** Darstellung von **63a**.

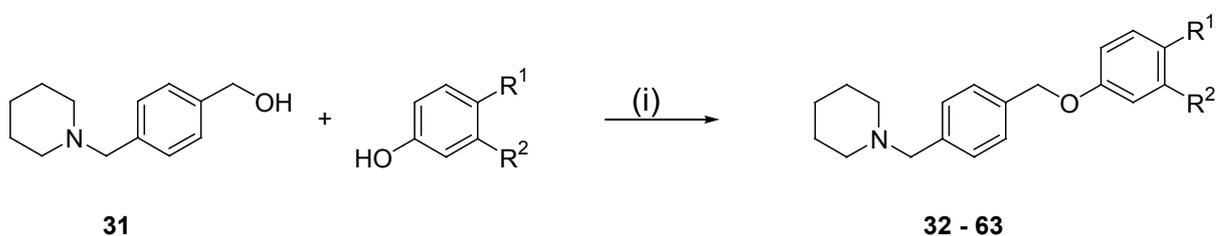
### 2.7.2 Phenoether-Synthese nach Mitsunobu (32 - 63)

Phenoether lassen sich auf mannigfaltige Weise herstellen. Am häufigsten findet, wie bereits in Kapitel 2.5 erwähnt, die klassische *Williamson*-Ethersynthese Anwendung. Eine häufig eingesetzte Methode ist die Synthese nach *Mitsunobu*.<sup>208</sup> Sie zeichnet sich dadurch aus, daß ein Alkohol und ein Phenol direkt miteinander reagieren und damit die Umwandlung des Alkohols in ein reaktives Halogenid nicht notwendig ist. Außerdem lassen sich unter optimalen Reaktionsbedingungen hohe Ausbeuten erzielen. Neben Phenolen lassen sich auch andere saure funktionelle Gruppen, wie z.B. Carbonsäuren, Imide und Oxime verwenden. Als Reagenzien werden Azodicarbonsäureester und Triphenylphosphin eingesetzt. Im ersten Schritt reagiert Azodicarbonsäurediethylester zunächst mit Triphenylphosphin zu einem zwitterionischen Phosphoniumsalz. Dieses übernimmt das Proton der phenolischen Hydroxylgruppe und aktiviert im nächsten Schritt den aliphatischen Alkohol durch Abgabe des Triphenylphosphinrestes. Dieser reagiert nun mit dem Phenolat in einer klassischen  $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion zum Arylether. Dabei wird Triphenylphosphinoxid und Dihydroazodicarbonsäurediethylester gebildet (Abb. 2-18).



**Abb. 2-18** Mechanismus der *Mitsunobu*-Reaktion.

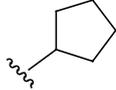
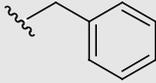
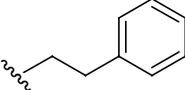
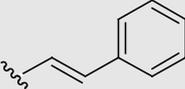
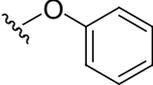
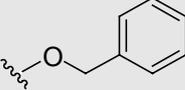
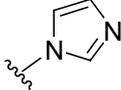
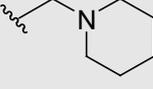
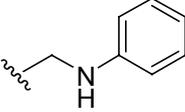
Für die hier dargestellten Verbindungen konnte mit 4-(Piperidin-1-ylmethyl)phenylmethanol **31** eine gemeinsame Vorstufe hergestellt werden. In analoger Weise zur Synthese von **27** wurde auch hier zunächst 4-Formylbenzoesäuremethylester mit Piperidin zu 4-(Piperidin-1-ylmethyl)benzoesäuremethylester **30** reduktiv aminiert und die verbleibende Ester-Funktion im Anschluß zum Benzylalkohol **31** reduziert (Abb. 2-19). Damit stand ein Synthesebaustein zur Verfügung, der mit verschiedenen substituierten Phenolen umgesetzt werden konnte.

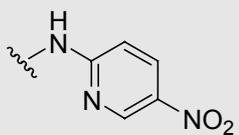
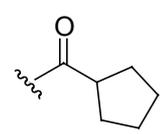


(i) PPh<sub>3</sub>, Azodicarbonsäurediethylester, THF<sub>abs</sub>, Argon, 3 d, RT.

**Abb. 2-19** Darstellung von Phenolettern nach *Mitsunobu*.

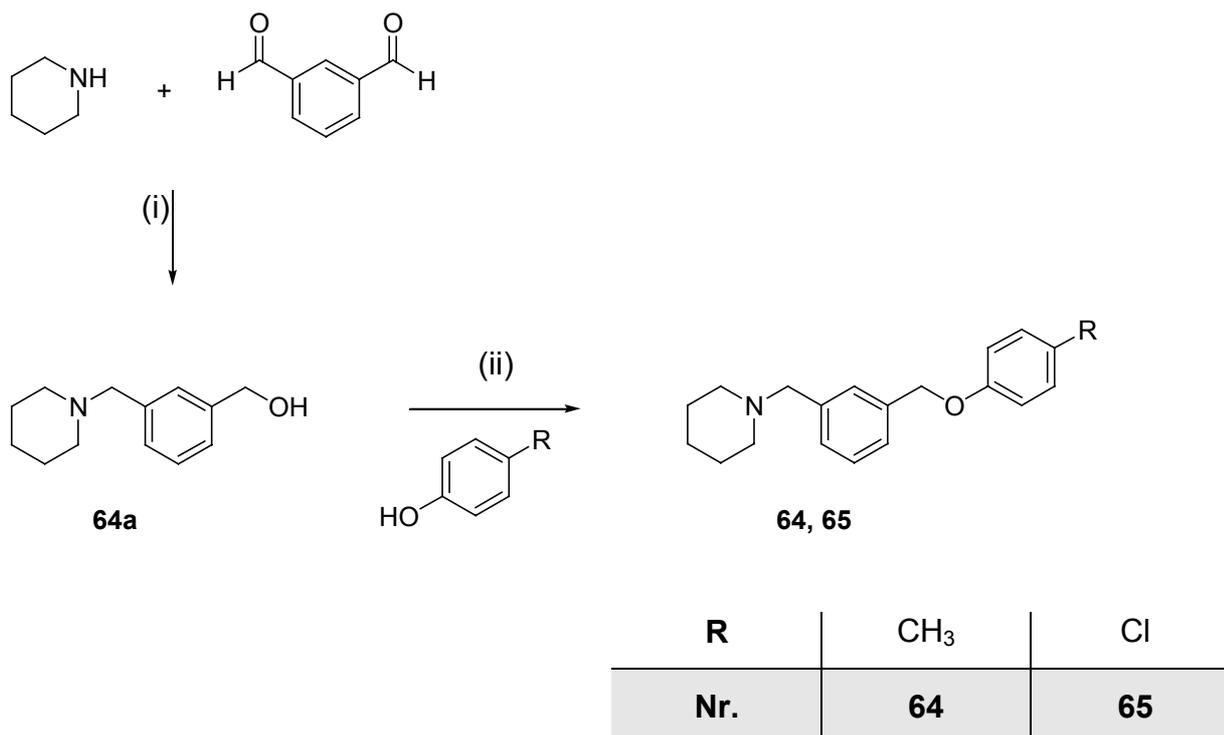
**Tab. 2-1** Übersicht der nach *Mitsunobu* hergestellten Verbindungen. Allgemeine Struktur siehe Abb. 2-19.

Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
32	H	H	51		H
33	F	H	52		H
34	Cl	H	53		H
35	Cl	F	54		H
36	Cl	Cl	55	OCH <sub>3</sub>	H
37	Cl	CH <sub>3</sub>	56	OC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H
38	Br	H	57		H
39	I	H	58		H
40	CF <sub>3</sub>	H	59		H
41	CH <sub>3</sub>	H	60		H
42	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	61		H

Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
43	H	CH <sub>3</sub>	62		H
44	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	63		H
45	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H			
46	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -				
47	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H			
48	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H			
49	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -				
50	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	H			

## 2.8 meta-Substituierte N-Benzylpiperidine (64 - 65)

Bei der Herstellung *meta*-substituierter *N*-Benzylpiperidine wurde ähnlich der Synthese der *para*-substituierten Ether ein 3-(Piperidin-1-ylmethyl)phenylmethanol (**64a**) hergestellt. Dieser Alkohol konnte in einer Einstufensynthese aus Isophthaldialdehyd und Piperidin mit der in Kap. 2.6 beschriebenen Methode gewonnen werden. Durch den Austausch des üblicherweise verwendeten NaBH<sub>3</sub>CN mit NaBH<sub>4</sub> konnte gleichzeitig die zweite Aldehyd-Funktion zum Alkohol reduziert werden. Damit stand ein Synthesebaustein zur Verfügung, mit dem die entsprechenden Endverbindungen nach der *Mitsunobu*-Reaktion hergestellt werden konnten (Abb. 2-20).

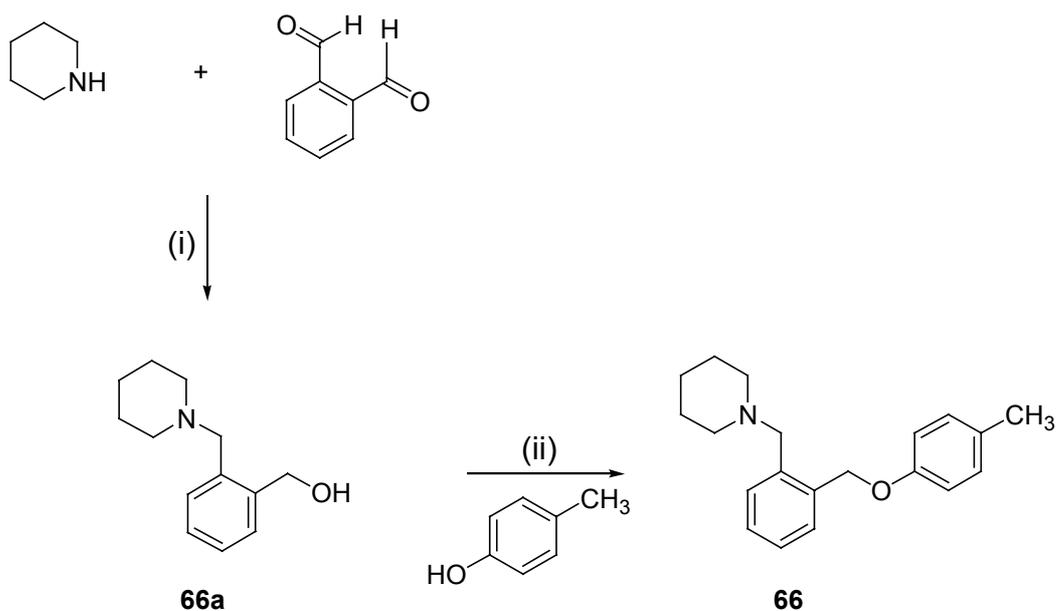


(i) Ti(IV)isopropoxid, NaBH<sub>4</sub>, EtOH, 12h, RT; (ii) PPh<sub>3</sub>, Azodicarbonsäurediethylester, THF<sub>abs</sub>, 3 d, RT.

**Abb. 2-20** Darstellung der *meta*-substituierten *N*-Benzylpiperidine **64** und **65**.

## 2.9 *ortho*-Substituierte *N*-Benzylpiperidine (66 - 67)

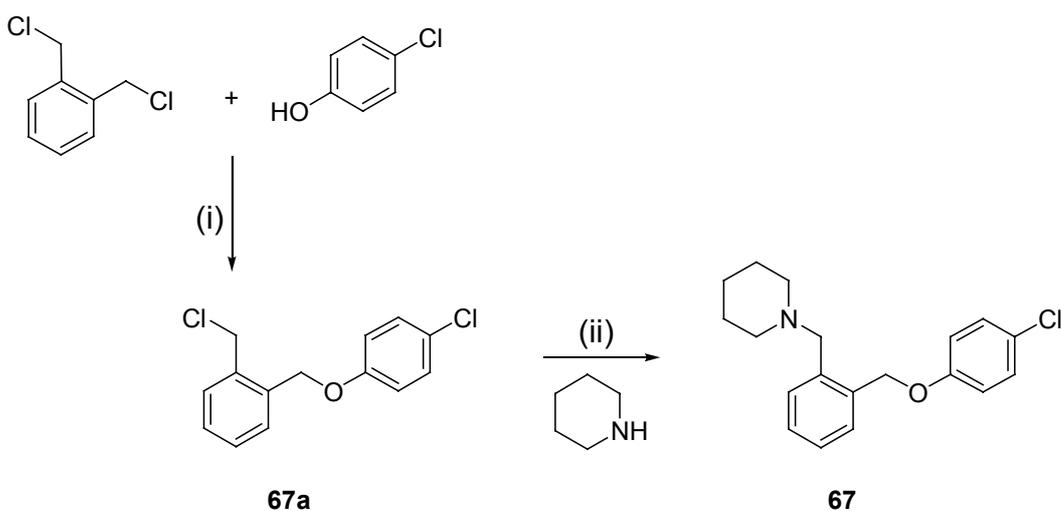
Zur Synthese *ortho*-substituierter *N*-Benzylpiperidine wurde zunächst analog der Herstellung der *meta*-Derivate der 2-(Piperidin-1-ylmethyl)phenylmethanol hergestellt (**66a**), der nach *Mitsunobu* mit den vorhandenen Phenolen verethert werden sollte. Dazu wurde Phthaldialdehyd mit Piperidin unter den in Kap.2.6 beschriebenen Bedingungen reaktiv aminiert. Die darauffolgende Reaktion mit 4-Methylphenol lieferte das gewünschte Produkt **66** (Abb. 2-21).



(i) Ti(IV)isopropoxid, NaBH<sub>4</sub>, EtOH, 12h, RT; (ii) PPh<sub>3</sub>, Azodicarbonsäurediethylether, THF<sub>abs</sub>, 3 d, RT.

**Abb. 2-21** Darstellung des *ortho*-substituierten *N*-Benzylpiperidins **66**.

Bei der analogen Reaktion mit 4-Chlorphenol hingegen konnte selbst nach 3 Versuchen kein Produkt isoliert werden, so daß ein anderer Weg eingeschlagen werden mußte. Zunächst wurde in Analogie zur Synthese von **4** 1,2 Bis(Chlormethyl)benzen mit 4-Chlorphenol verethert. Um die Bildung des Diphenolethers zurückzudrängen, wurde das Dihalogenid im 4fachen Überschuß eingesetzt. Das resultierende Produkt **67a** konnte durch den damit erreichten Erhalt der zweiten Benzylchlorid-Funktion mit Piperidin zu **67** umgesetzt werden (Abb. 2-22).

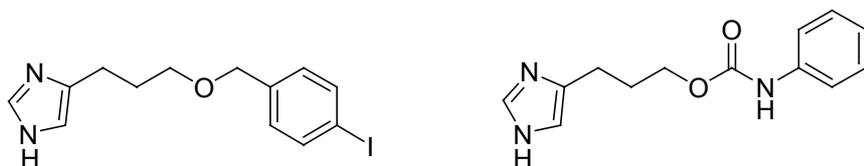


(i) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, EtOH, 12h, Reflux; (ii) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, EtOH, 12 h, Reflux.

**Abb. 2-22** Darstellung des *ortho*-substituierten *N*-Benzylpiperidins **67**.

## 2.10 Austausch der Ether-Funktion durch andere funktionelle Gruppen

Um den Einfluß der Ether-Funktion auf die Aktivität der Verbindungen zu untersuchen, wurden Verbindungen hergestellt, bei denen dieses Strukturelement durch für andere Klassen von Histamin-H<sub>3</sub>-Rezeptorantagonisten typische funktionelle Gruppen ersetzt ist.



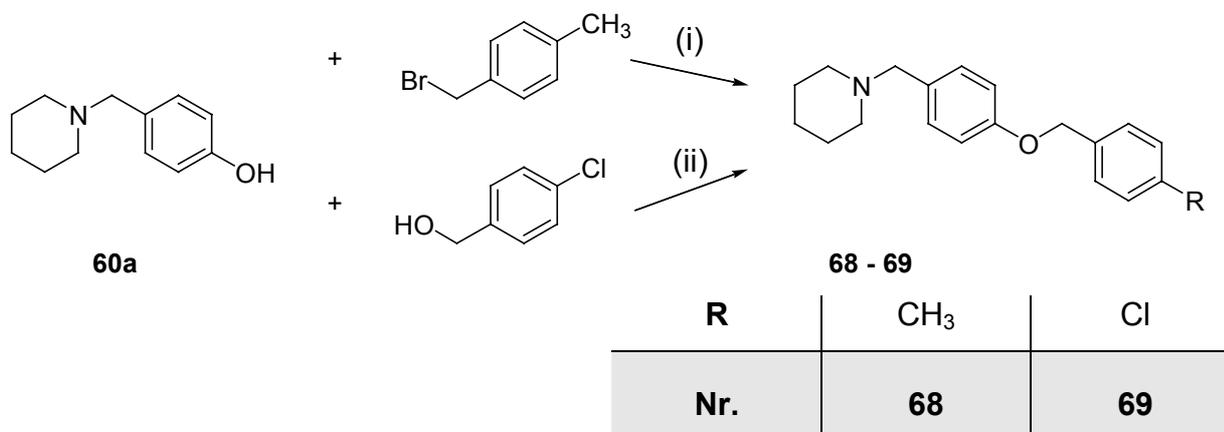
Iodoproxyfan

FUB 138

**Abb. 2-23** Beispiele für H<sub>3</sub>-Rezeptorliganden mit anderen funktionellen Gruppen.

### 2.10.1 Inverse Ether (68 - 69)

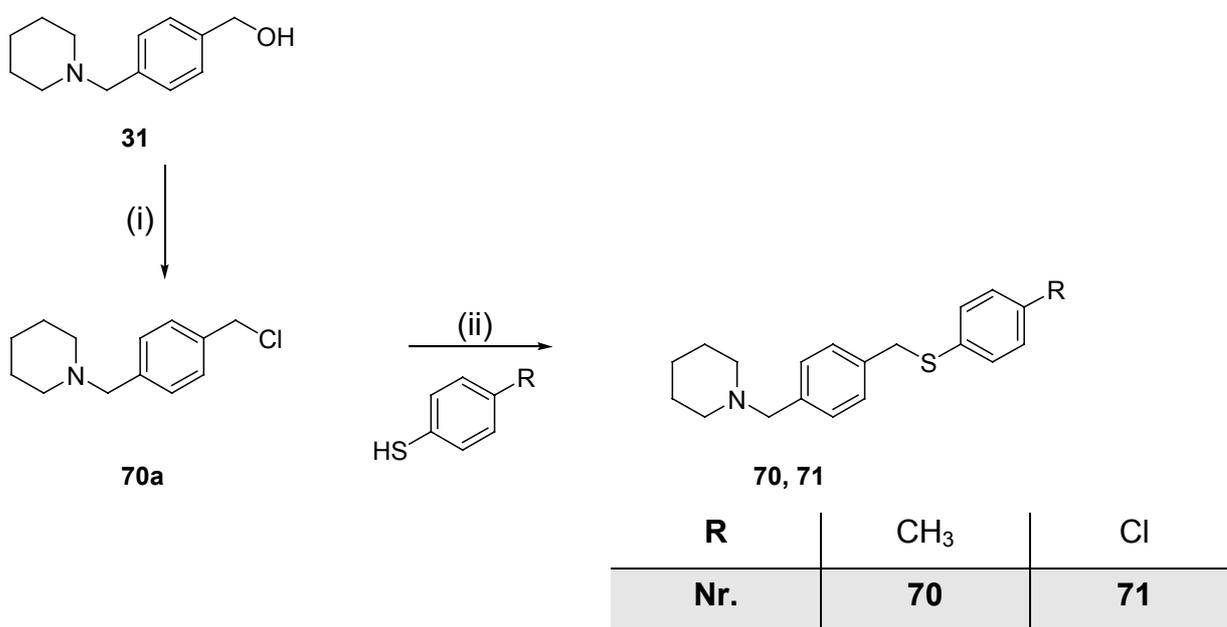
Durch die Ergebnisse von **60** im humanen Testmodell stellte sich die Frage, welcher Teil des Moleküls für die Bindung an den Rezeptor verantwortlich ist. Deshalb sollte untersucht werden, ob die Verschiebung des Sauerstoffatoms um eine CH<sub>2</sub>-Gruppe und damit ein stark verändertes elektrisches und sterisches Verhältnis zu besseren Affinitäten am Rezeptor führt. Für die Darstellung der inversen Ether stand die zuvor hergestellte Phenol-Zwischenstufe **60a** zur Verfügung. Diese wurde zum einen mit 4-Methylbenzylbromid in einer S<sub>N</sub>1-Reaktion verethert (**68**) zum anderen unter *Mitsunobu*-Bedingungen mit 4-Chlorbenzylalkohol zum gewünschten Phenolether **69** umgesetzt (Abb. 2-24).



(i) KOH, EtOH, 48 h, Reflux; (ii) PPh<sub>3</sub>, Azodicarbonsäurediethylether, THF<sub>abs</sub>, 3 d, RT.

**Abb. 2-24** Darstellung der inversen Ether **68** und **69**.**2.10.2 Thioether (70 - 71)**

Zur Synthese der Thioether mußte zunächst das Synthone **31** in das Benzylchlorid **70a** durch Reaktion mit Thionylchlorid überführt werden. Das gebildete Chlorid fiel im Laufe der Reaktion in Tetrahydrofuran durch die dabei entstehende Salzsäure als Hydrochlorid aus und konnte durch Filtration H-NMR-rein für weitere Reaktionen gewonnen werden. Anschließend wurde es mit den entsprechenden Benzenthioaten verethert (Abb. 2-25).

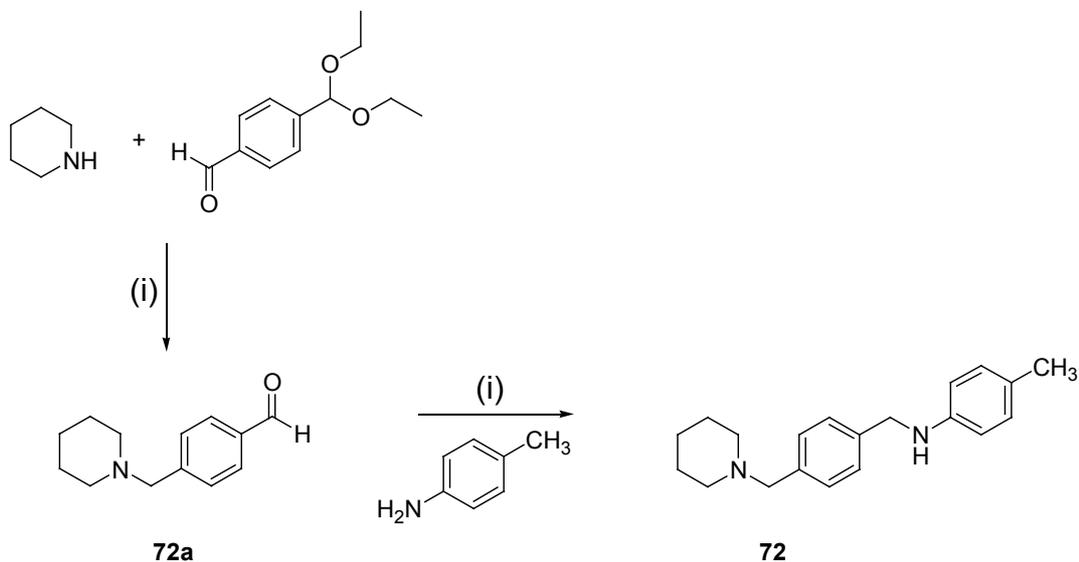


(i) SOCl<sub>2</sub>, THF<sub>abs</sub>, 4 h, 50 °C; (ii) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, EtOH, 12 h, Reflux.

**Abb. 2-25** Darstellung der Thioether **70** und **71**.**2.10.3 Amine (72 - 73)**

Die Herstellung der Amine gelang auf zwei Wegen. In einer ersten Variante wurde zunächst mit Piperidin und 4-(Diethoxymethyl)benzaldehyd 4-(Piperidin-1-ylmethyl)benzaldehyd (**72a**) durch reduktive Aminierung nach *Mattson*<sup>199</sup> hergestellt. Dabei wurde unter den gegebenen Reaktionsbedingungen gleichzeitig die Acetal-Schutzgruppe, die eine Disubstitution verhindern und gegenüber den vorhandenen Reaktionsbedingungen hätte inert sein sollen, abgespalten. Somit konnte unerwarteterweise der nächste Schritt, die saure Abspaltung der Acetal-Schutzgruppe ausgelassen werden. Zunächst sollte damit ein neuer

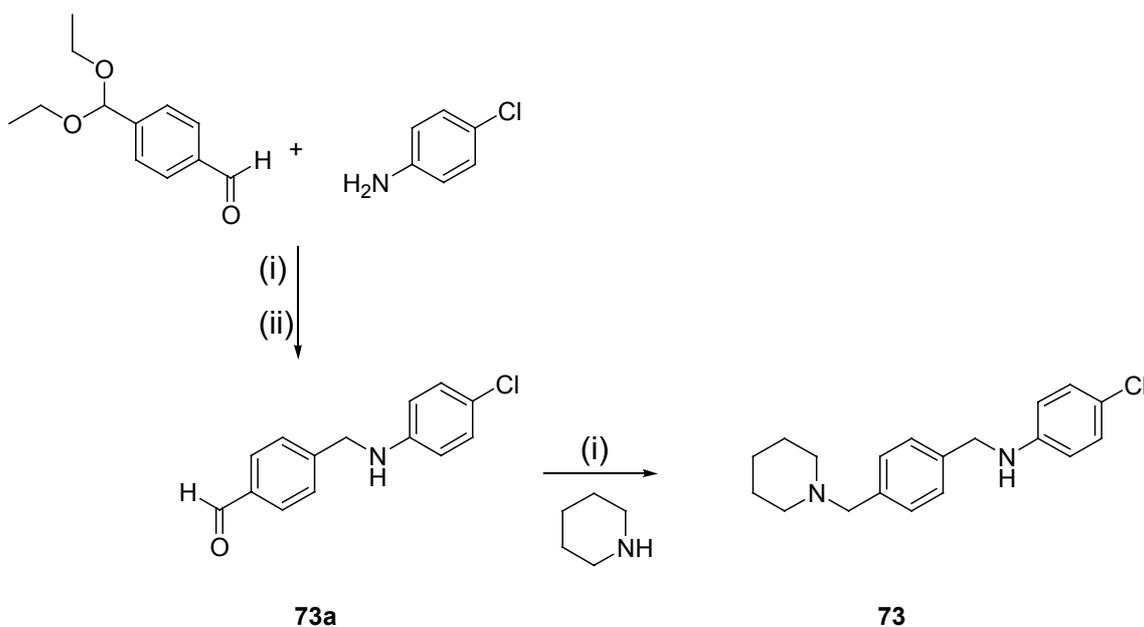
leichterer Weg zur Synthese von **31** eingeschlagen werden. Die verbleibende Aldehydfunktion hätte leicht mit  $\text{NaBH}_4$  zum Alkohol reduziert werden können. Da aber noch über die zuvor beschriebenen Synthesen genügend **31** zur Verfügung stand, konnte aus dem resultierenden Benzaldehyd **72a** und 4-Methylanilin die entsprechende Endverbindung **72** synthetisiert werden (Abb. 2-26).



(i) Ti(IV)isopropoxid,  $\text{NaBH}_4$ , EtOH, 12h, RT.

**Abb. 2-26** Darstellung des Amins **72**.

Für die Synthese des *para*-chlorsubstituierten Amins **73** wurde ein entgegengesetzter Syntheseweg vom anderen Moleküle gewählt. Dabei wurde 4-(Diethoxymethyl)-benzaldehyd mit 4-Chloranilin nach der Methode von *Mattson*<sup>199</sup> reaktiv aminiert. Im Anschluß wurde der erhaltene Reaktionsansatz in Tetrahydrofuran gelöst und unter sauren Bedingungen gerührt, um die Acetal-Schutzgruppe abzuspalten.



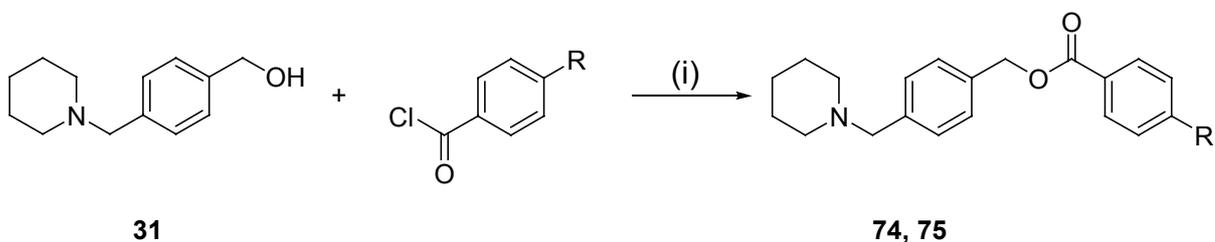
(i) Ti(IV)isopropoxid,  $\text{NaBH}_3\text{CN}$ , EtOH, 12h, RT; (ii) 2N HCl, THF, 12 h, RT.

**Abb. 2-27** Darstellung des Amins **73**.

Da im Gegensatz zum Syntheseweg von **72** das Zwischenprodukt aus der ersten Reaktion nicht isoliert und charakterisiert wurde, ist aus den Erfahrungen mit **72** anzunehmen, daß die saure Hydrolyse unnötig war, da bereits die fertige Benzaldehyd-Zwischenstufe **73a** vorlag. Diese wurde mit Piperidin zur Endverbindung **73** reaktiv aminiert (Abb. 2-27).

**2.10.4 Ester (74 - 75)**

Die analogen Esterverbindungen konnten durch Reaktion des Synthons **31** mit den kommerziell erhältlichen Säurechloriden hergestellt werden (Abb. 2-28). Durch die reibungslose, schnelle und vollständige Umsetzung der sehr reaktiven Säurechloride wurde das Reaktionsende durch DC-Kontrolle bestimmt.

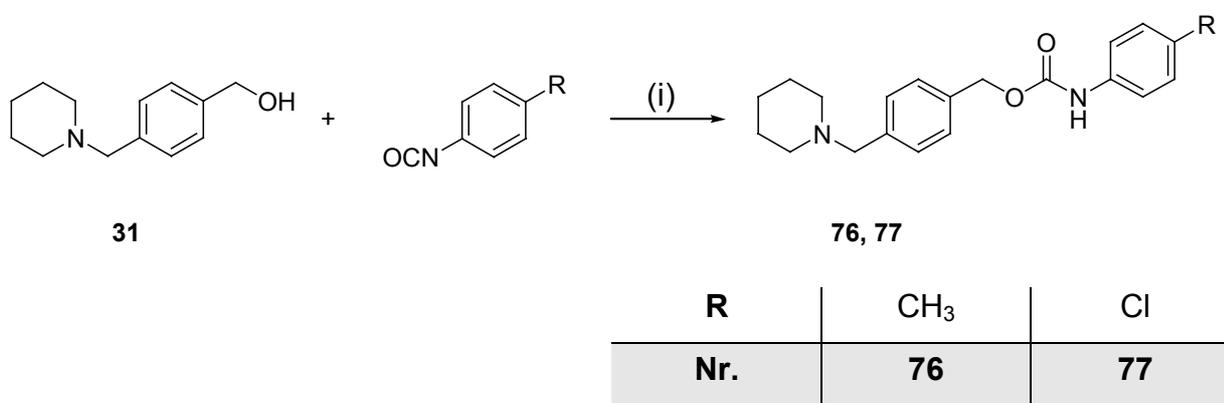


R	CH <sub>3</sub>	Cl
Nr.	74	75

(i) Triethylamin, THF<sub>abs</sub>, 5 h, RT.

**Abb. 2-28** Darstellung der Ester **74** und **75**.**2.10.5 Carbamate (76 - 77)**

Ähnlich den Estern gelang die Darstellung der Endverbindungen **76** und **77** mit den sehr reaktiven kommerziell erhältlichen Isocyanaten. Die Isocyanate reagierten spontan mit dem Benzylalkohol **31** zu den gewünschten Carbamaten (Abb. 2-29). Das Ende der Reaktion konnte wie schon bei den Estersynthesen durch DC Kontrolle kontrolliert werden.

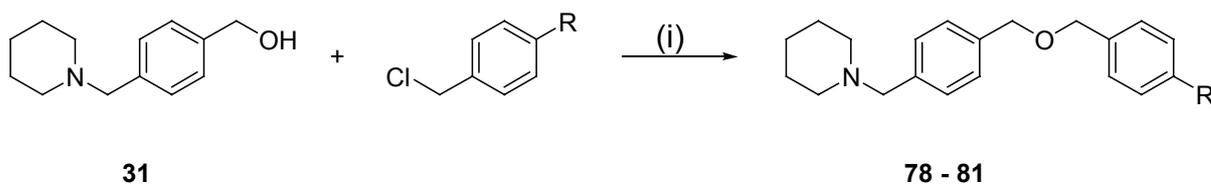


(i) THF<sub>abs</sub>, N<sub>2</sub>, 4 h, RT.

**Abb. 2-29** Darstellung der Carbamate **76** und **77**.**2.10.6 Dibenzylether (78 - 81)**

Als Vorbild für die Dibenzylether dient Iodoproxyfan (Kap. 2.1), aus der Klasse der Proxifane<sup>209</sup>. Es sollte untersucht werden, welchen Einfluß das 4-Methylbenzyl-Strukturelement bei den Proxifan-Analoga auf die pharmakologischen Ergebnisse hat.

Neben der klassischen Methode nach *Williamson*, die in ersten Versuchen mit wechselnden Reaktionsbedingungen nur schwarze teerartige Produkte ergab, können Dibenzylether auch mittels Phasen-Transfer Katalyse hergestellt werden.



R	H	F	Cl	Br
Nr.	<b>78</b>	<b>79</b>	<b>80</b>	<b>81</b>

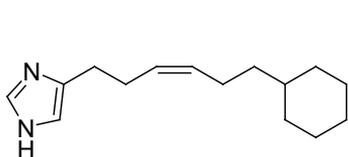
(i) NaOH (40 %), TBAHSO<sub>4</sub>, Toluol, 4-8 h, RT.

**Abb. 2-30** Darstellung der Dibenzylether **78 - 81**.

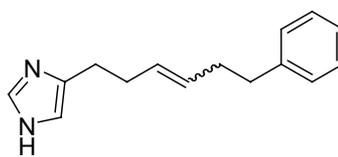
Dieses Verfahren zeichnete sich durch einfache Handhabung, sowie schnelle und unkomplizierte Aufarbeitung aus. Dazu wurden der Alkohol, das Halogenid und Tetrabutylammoniumhydrogensulfat als Phasen-Transfer Katalysator in Toluol vorgelegt und mit wässriger konzentrierter NaOH als 2-Phasen-System bei Raumtemperatur exzessiv gerührt (Abb. 2-30). Mit dieser Methode lassen sich drastische Reaktionsbedingungen, Inertbegasung, wasserfreies Medium und die Aufarbeitung der normalerweise verwendeten NaH Dispersion umgehen. Der Ansatz wurde mit Ethylacetat und Wasser verdünnt und die organische Phase abgetrennt, eingengt und säulenchromatographisch gereinigt.

### 2.10.7 Stilbenderivat 82

Mit FUB 426 und FUB 427 (Abb. 1-7) gelang es H<sub>3</sub>-Rezeptorantagonisten zu entwickeln, die vergleichbar mit GT 2227 dem von Stark aufgestellten generellen Aufbauschema<sup>84</sup> für H<sub>3</sub>-Rezeptorantagonisten widersprachen, indem ihnen eine zusätzliche polare Funktion fehlt, die für eine Rezeptorbindung verantwortlich gemacht wurde.<sup>110</sup>



GT 2227



FUB 426



---

Nr.	83	84	85
-----	----	----	----

(i) (a)  $\text{PPh}_3$ , Azodicarbonsäurediethylester,  $\text{THF}_{\text{abs}}$ , 3 d, RT; (b) 2N HCl, THF, 2 h, RT.

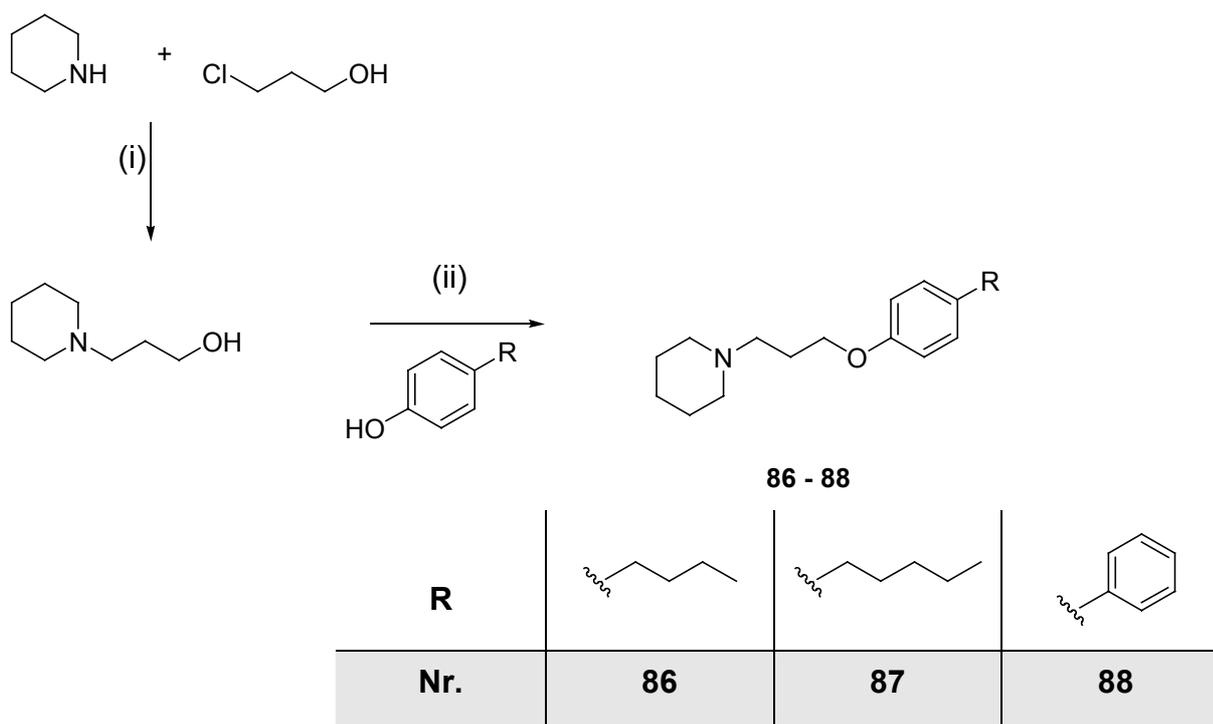
**Abb. 2-33** Darstellung der 3-(1*H*-Imidazol-4-yl)propyl-arylether **83 - 85**.

Dabei zeigten *para*-alkylierte Phenoether aus dieser und der Klasse der 3-(Piperidin-1-yl)propyl-arylether eine unerwartet hohe Potenz. Deshalb wurde beschlossen, aus beiden Verbindungsklassen weitere Verbindungen mit Alkylsubstitution zu synthetisieren (Abb. **2-33**).

Als Ausgangsverbindung für die imidazolhaltigen Propylether stand das tritylierte 3-(1*H*-Imidazol-4-yl)propanol<sup>210</sup> zur Verfügung, welches dankenswerterweise durch Frau Dr. J.-M. Lecomte, Fa. Bioprojet, Paris, bereitgestellt wurde. In diesem Fall erfolgte die Synthese der Ether aus dem Alkohol und den entsprechend substituierten Phenolen nach *Mitsunobu*.<sup>208</sup> Im Anschluß daran mußte noch die Trityl-Schutzgruppe abgespalten werden. Dieses gelang in nahezu quantitativer Ausbeute unter Standardbedingungen durch Erhitzen mit Salzsäure in Tetrahydrofuran.

## 2.12 3-(Piperidin-1-yl)propyl-arylether (86 - 88)

In analoger Weise zu den 3-(1*H*-Imidazol-4-yl)propyl-arylethern wurden *para*-alkylsubstituierte 3-(Piperidin-1-yl)propyl-arylether mit 3-(Piperidin-1-yl)propanol als Ausgangsstoff hergestellt (Abb. **2-34**). Das 3-(Piperidin-1-yl)propanol läßt sich durch Monoalkylierung von Piperidin mit 3-Chlorpropan-1-ol und anschließender Destillation gewinnen und wurde freundlicherweise von Herrn Thomas Rudolf und Prof. H. Stark zur Verfügung gestellt.

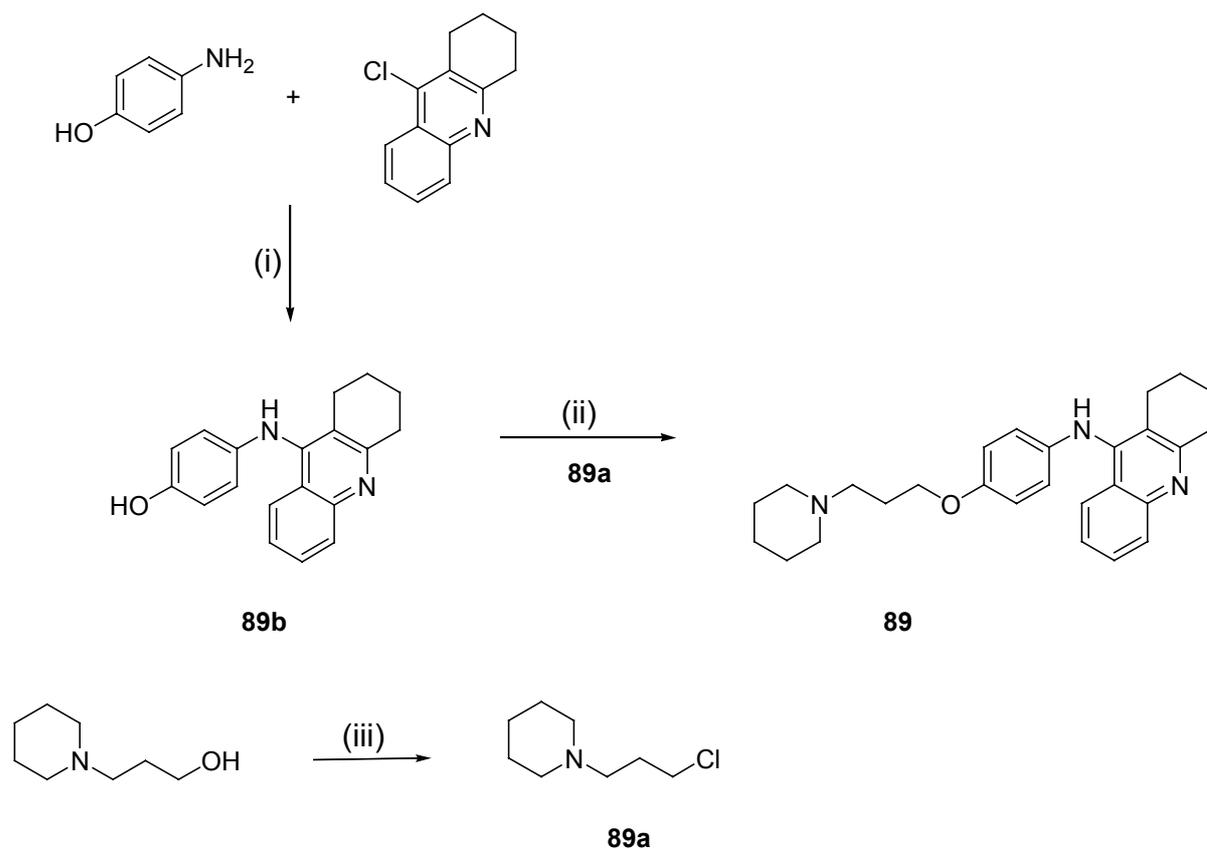


(i)  $K_2CO_3$ , KI, Aceton, 12 h, Reflux; (ii)  $PPh_3$ , Azodicarbonsäurediethylester,  $THF_{abs}$ , 3 d, RT.

**Abb. 2-34** Darstellung der 3-(Piperidin-1-yl)propyl-arylether **86 - 88**.

### 2.13 1,2,3,4-Tetrahydroacridinderivat **89**

Parallel zu den hier geschilderten Arbeiten wurden in unserem Arbeitskreis 1,2,3,4-Tetrahydroacridin-haltige Phenoether synthetisiert, die sich als äußerst potente Liganden des Histamin- $H_3$ -Rezeptors mit gleichzeitiger inhibitorischer Wirkung auf die Histamin- $N^T$ -Methyltransferase darstellten<sup>202</sup>. In der Arbeit von *Apelt* wurde gezeigt, daß mit sinkender Kettenlänge zwischen Phenol und Acridin die Aktivität am humanen  $H_3$ -Rezeptor zunimmt. Deshalb wurde das in diese Gruppe passende Derivat **89** hergestellt.



(i) KI, 2N HCl, EtOH, 12 h, Reflux; (ii) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, KI, EtOH, 12 h, Reflux; (iii) SOCl<sub>2</sub>, THF<sub>abs</sub>, 2 h, Reflux.

**Abb. 2-35** Synthese von **89**.

Dazu wurde zunächst die Phenolvorstufe **89b** durch Erhitzen von 4-Aminophenol und 9-Chlor-1,2,3,4-tetrahydroacridin, welches freundlicherweise von Herrn Dr. J. Apelt zur Verfügung gestellt wurde, in Ethanol nach Zugabe von 2 N HCl hergestellt. Der Zusatz von Salzsäure führt zu einer Protonierung der Stickstoff im Heteroaromaten und erhöht durch eine Verstärkung des –I-Effekts die Reaktivität.<sup>203,204</sup> Gleichzeitig wurde das Produkt als Hydrochlorid im Laufe der Reaktion ausgefällt und konnte durch Filtration und anschließende Umkristallisation isoliert werden. In der von *Apelt* übernommenen Methode wurde zunächst der Baustein 3-(Piperidin-1-yl)propanol in das Chlorid überführt, welches dann in Ethanol mit dem Aminophenol nach *Williamson* umgesetzt wurde.<sup>202</sup>