



universität
wien

DISSERTATION

Titel der Dissertation

„Synthese von Precursoren und Referenz-
substanzen neuer MCH-R₁ PET-Tracer“

Verfasserin

Mag. pharm. Eva Schirmer

angestrebter akademischer Grad

Doktorin der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.)

Wien, 2011

Studienkennzahl lt. Studienblatt: A 091 449

Dissertationsgebiet lt. Studienblatt: Pharmazie

Betreuer: ao. Univ.-Prof. Mag. Dr. Helmut Spreitzer

Vorwort und Danksagung

Die vorliegende Arbeit wurde am Dept. für Arznei- und Naturstoffsynthese der Universität Wien in Kooperation mit dem Dept. für Nuklearmedizin des Allgemeinen Krankenhauses Wien (AKH) im Zeitraum von Oktober 2006 bis März 2011 durchgeführt.

An erster Stelle möchte ich mich von ganzem Herzen bei ao. Univ.-Prof. Mag. Dr. Helmut Spreitzer bedanken. Zusätzlich zu der ausgezeichneten Betreuung trug er wesentlich zur Schaffung eines äußerst angenehmen Arbeitsklimas bei, sowie zur Möglichkeit, mein Zweitstudium nebenbei erfolgreich weiterzuführen und war auch in den schwierigen Phasen meiner Arbeit ausnahmslos eine große Unterstützung.

Weiterer Dank gebührt meinen KooperationskollegInnen am AKH, durch die ich als FWF-Mitarbeiterin in den ersten beiden Jahren meiner Tätigkeit finanziert werden konnte (FWF P20977-B09), sowie für ihre Unterstützung, die an mich gestellten wissenschaftlichen Herausforderungen und ihre Inspiration: Univ.-Doz. Mag. Dr. Markus Mitterhauser*, Univ.-Doz. Dr. Wolfgang Wadsak, Mag. Dr. Leonhard-Key Mien, Mag. Dr. Daniela Häusler, Mag. Johanna Ungersböck und Mag. Cécile Philippe.

Für die freundschaftliche und immer konstruktive Zusammenarbeit im Labor danke ich meinen ArbeitskollegInnen und FreundInnen, allen voran Mag. Dr. Karem Shanab*, der durch sein großes Fachwissen und seine Hilfsbereitschaft eine wichtige Stütze war, Mag. Barbara Datterl und Mag. Miriam Emich, die in jeder Situation eine unentbehrliche (moralische) Hilfe waren, sowie MMag. Manochehr Shahabi, Dr. Sabine Leber, Dr. Nipawan Pongprom, Dr. Theerachart Leepasert, Mag. Birgit Bornatowicz,

Mag. Thomas Nagel*, Elisabeth Lehner, Mag. Johanna Beichl, Verena Wieder und Mag. Catharina Neudorfer.

Zu weiterem großem Dank bin ich ao. Univ.-Prof. Dipl.-Ing. Dr. Wolfgang Holzer für die Aufnahme und Interpretation zahlreicher NMR-Spektren, ao. Univ.-Prof. Mag. Dr. Norbert Haider für seine unermüdliche Hilfe (nicht nur) bei allen auftretenden EDV-Problemen und ao. Univ.-Prof. Mag. Dr. Martin Kratzel für seine elektrochemischen Hilfestellungen verpflichtet; ebenso Ing. Peter Unteregger und Mag. Johannes Theiner für die Aufnahme der hochauflösenden Massenspektren bzw. Durchführung der Elementaranalysen.

Der wichtigste Dank gebührt meiner Familie, die zu jeder Zeit für mich da war, mich unterstützt, an mich geglaubt und für den notwendigen mentalen Ausgleich gesorgt hat:

Mag. Susanne Schirmer, Dr. Christoph Schirmer, Sonja, Andrea, Sheila und meinem Opa Dr. Herbert Schirmer, den Radls, Kartuschs und Ass.-Prof. Mag. Wolfgang Marx, sowie Mag. Lukas Grünbichler, ohne den mir vieles nicht so gut gelungen wäre und der in jeder Hinsicht eine Bereicherung ist.

Vielen Dank für alles.

Evi Schirmer, Wien, 2011

Gewidmet meinen viel zu früh verstorbenen Großeltern Maria Schirmer, Dr. Elisabeth Marx und em. o. Univ.-Prof. Dipl.-Ing. Dr. Erich Marx.

* Spezieller Dank für das Korrekturlesen

INHALTSVERZEICHNIS

Abstract

English Summary

1	EINLEITUNG.....	17
1.1	Melanin Concentrating Hormone (MCH)	17
1.2	MCH und Adipositas	20
1.2.1	Adipositas – Ursachen, Risiken und Folgeerkrankungen	20
1.2.2	Gewichtsregulation durch den Hypothalamus.....	23
1.3	Der MCH-Rezeptor.....	25
1.4	Der MCH-Rezeptorantagonist <i>rac</i> SNAP-7941.....	29
1.5	Positronen-Emissions-Tomographie (PET)	33
1.5.1	Grundlagen und Allgemeines	33
1.5.2	Vom physikalischen Ereignis zur Informationsextraktion	34
1.5.3	Aktuelle Fortschritte der PET-Technologie	38
1.5.4	PET-Radiopharmaka.....	39
1.5.5	Allgemeine Herstellung der Nuklide, im Speziellen ^{11}C und ^{18}F	41
1.5.5.1	Produktion im Zyklotron.....	42
1.5.5.2	Produktion im Reaktor	44
1.5.5.3	Produktion im Generator	44
1.5.6	Markierung mit ^{11}C und ^{18}F	46
1.5.6.1	^{18}F Fluoralkylierungen und ^{18}F Fluorethylierungen	46
1.5.6.2	^{18}F Fluorierungen	47
1.5.6.2.1	Nukleophile Fluorierung	47
1.5.6.2.2	Elektrophile Fluorierung.....	48
1.5.6.3	^{11}C Methylierungen.....	49
2	METHODEN UND UNTERSUCHUNGSVERLAUF.....	51
2.1	Zielsetzung.....	51
2.2	Synthesen.....	53

2.2.1	Darstellung von <i>N</i> -(3-(Piperidin-4-yl)phenyl)acetamid (13)	53
2.2.2	Darstellung von <i>rac</i> SNAP-7941 (1).....	58
2.2.3	Versuch der Methylesterhydrolyse von <i>rac</i> SNAP-7941 (1) zur SNAP-Säure (2).....	60
2.2.4	Darstellung der SNAP-Säure (2).....	63
2.2.4.1	Darstellung des <i>p</i> -Methoxybenzylesters PMB-SNAP (27).....	65
2.2.4.2	Darstellung des Trimethylsilylethylesters TMSE-SNAP (31)	69
2.2.4.3	Darstellung des <i>t</i> -Butylesters <i>t</i> -Butyl-SNAP (35)	72
2.2.4.4	Darstellung des Allylesters Allyl-SNAP (39).....	76
2.2.4.5	Zusammenfassung und Vergleich der unterschiedlichen Zugänge zur SNAP-Säure (2).....	81
2.2.5	Darstellung der Ethylderivate HE@SNAP (40), TOE@SNAP (3) und FE@SNAP (4).....	83
2.2.5.1	Darstellung des Hydroxyethylesters HE@SNAP (40)	84
2.2.5.1.1	Darstellung von HE@SNAP (40) aus dem Allylester Allyl-SNAP (39).....	84
2.2.5.1.1.1	Oxidationsversuch mittels Ozonolyse	84
2.2.5.1.1.2	Osmiumtetroxid-vermittelte Oxidation.....	85
2.2.5.1.2	Darstellung von HE@SNAP aus dem <i>t</i> -Butyldiphenylsilyloxyethylester TBDPSOE-SNAP (48).....	90
2.2.5.1.3	Darstellung von HE@SNAP (40) aus dem Allyloxyethylester ALLOE-SNAP (52)	94
2.2.5.2	Darstellung des Tosyloxyethylesters TOE@SNAP (3).....	99
2.2.5.3	Versuch der Darstellung des Fluorethylesters FE@SNAP (4) aus TOE@SNAP (3) und HE@SNAP (40).....	100
2.2.5.3.1	Darstellung aus TOE@SNAP (3).....	100
2.2.5.3.2	Versuch der Darstellung aus HE@SNAP (40).....	103
2.2.6	Darstellung der Propylderivate HP@SNAP (54), TOP@SNAP (5) und FP@SNAP (6)	105
2.2.6.1	Darstellung des Hydroxypropylesters HP@SNAP (54).....	106
2.2.6.2	Darstellung des Tosyloxypropylesters TOP@SNAP (5).....	107
2.2.6.3	Versuch der Darstellung von FP@SNAP (6) aus TOP@SNAP (5)	108
2.2.7	Darstellung von FE@SNAP (4) und FP@SNAP (6) aus der SNAP-Säure (2)	110
2.2.7.1	Darstellung des Fluorethylesters FE@SNAP (4)	110
2.2.7.2	Darstellung des Fluorpropylesters FP@SNAP (6)	113
2.2.8	Zusammenfassung der Synthesen der Ethyl- und Propylderivate	114
2.2.9	Darstellung des Diastereomerenmischungs Menthyl-SNAP (58)	116
2.2.10	Versuch der Enantiomerentrennung mittels chiraler Dünnschichtchromatographie	121
2.3	NMR-spektroskopische Untersuchungen	122

2.4	Zusammenfassung und Ausblick.....	123
3	EXPERIMENTELLER TEIL	125
3.1	Allgemeines	125
3.2	Synthesen.....	127
3.2.1	Darstellung von <i>N</i> -(3-(Piperidin-4-yl)phenyl)acetamid (13).....	127
3.2.1.1	<i>t</i> -Butyl-4-(trifluormethylsulfonyloxy)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carbonsäureester (17).....	127
3.2.1.2	<i>t</i> -Butyl-4-(3-aminophenyl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carbonsäureester (18)	128
3.2.1.3	<i>t</i> -Butyl-4-(3-acetamidophenyl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carbonsäureester (19)	129
3.2.1.4	<i>t</i> -Butyl-4-(3-acetamidophenyl)piperidin-1-carbonsäureester (20).....	130
3.2.1.5	<i>N</i> -(3-(Piperidin-4-yl)phenyl)acetamid (13)	130
3.2.2	Darstellung von <i>rac</i> SNAP-7941 (1)	131
3.2.2.1	Methyl-4-(3,4-difluorphenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäureester (21)	131
3.2.2.2	Methyl-3-(3-brompropylcarbamoyl)-4-(3,4-difluorphenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäureester (22).....	133
3.2.2.3	Methyl-3-(3-(4-(3-acetamidophenyl)piperidin-1-yl)propylcarbamoyl)-4-(3,4-difluorphenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäureester (1).....	134
3.2.3	Darstellung der SNAP-Derivate 27, 31, 35, 39.....	135
3.2.3.1	5-(2-Methoxyacetyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion (23)	135
3.2.3.2	Darstellung von PMB-SNAP (27)	136
3.2.3.2.1	<i>p</i> -Methoxybenzyl-4-methoxy-3-oxobutansäureester (24)	136
3.2.3.2.2	<i>p</i> -Methoxybenzyl-4-(3,4-difluorphenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäureester (25)	137
3.2.3.2.3	<i>p</i> -Methoxybenzyl-3-(3-brompropylcarbamoyl)-4-(3,4-difluorphenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäureester (26)	138
3.2.3.2.4	<i>p</i> -Methoxybenzyl-3-(3-(4-(3-acetamidophenyl)piperidin-1-yl)propylcarbamoyl)-4-(3,4-difluorphenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäureester (27).....	140
3.2.3.3	Darstellung von TMSE-SNAP (31)	142
3.2.3.3.1	2-(Trimethylsilyl)ethyl-4-methoxy-3-oxobutansäureester (28)	142

3.2.3.3.2	2-(Trimethylsilyl)ethyl-4-(3,4-difluorphenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro- pyrimidin-5-carbonsäureester (29).....	144
3.2.3.3.3	2-(Trimethylsilyl)ethyl-3-(3-brompropylcarbamoyl)-4-(3,4-difluorphenyl)-6-(methoxy- methyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäureester (30).....	146
3.2.3.3.4	2-(Trimethylsilyl)ethyl-3-(3-(4-(3-acetamidophenyl)piperidin-1-yl)propylcarbamoyl)-4-(3,4- difluorphenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäureester (31).....	148
3.2.3.4	Darstellung von <i>t</i> -Butyl-SNAP (35).....	150
3.2.3.4.1	<i>t</i> -Butyl-4-methoxy-3-oxobutansäureester (32).....	150
3.2.3.4.2	<i>t</i> -Butyl-4-(3,4-difluorphenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5- carbonsäureester (33).....	152
3.2.3.4.3	<i>t</i> -Butyl-3-(3-brompropylcarbamoyl)-4-(3,4-difluorphenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4- tetrahydropyrimidin-5-carbonsäureester (34).....	154
3.2.3.4.4	<i>t</i> -Butyl-3-(3-(4-(3-acetamidophenyl)piperidin-1-yl)propylcarbamoyl)-4-(3,4-difluorphenyl)- 6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäureester (35).....	156
3.2.3.5	Darstellung von Allyl-SNAP (39).....	158
3.2.3.5.1	Allyl-4-methoxy-3-oxobutansäureester (36).....	158
3.2.3.5.2	Allyl-4-(3,4-difluorphenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5- carbonsäureester (37).....	160
3.2.3.5.3	Allyl-3-(3-brompropylcarbamoyl)-4-(3,4-difluorphenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4- tetrahydropyrimidin-5-carbonsäureester (38).....	162
3.2.3.5.4	Allyl-3-(3-(4-(3-acetamidophenyl)piperidin-1-yl)propylcarbamoyl)-4-(3,4-difluorphenyl)-6- (methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäureester (39).....	164
3.2.4	Darstellung der SNAP-Säure (2).....	166
3.2.4.1	Darstellung aus Allyl-SNAP (39).....	166
3.2.4.1.1	Methode 1 mittels Morpholin.....	166
3.2.4.1.2	Methode 2 mittels Dimedon.....	167
3.2.4.2	Darstellung aus <i>t</i> -Butyl-SNAP (35).....	167
3.2.5	Darstellung der Ethylderivate HE@SNAP (40), TOE@SNAP (3) und FE@SNAP (4).....	169
3.2.5.1	Darstellung von HE@SNAP (40).....	169
3.2.5.1.1	Darstellung aus Allyl-SNAP (39).....	169

3.2.5.1.1.1	2,3-Dihydroxypropyl-3-(3-(4-(3-acetamidophenyl)piperidin-1-yl)propylcarbamoyl)-4-(3,4-difluorphenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäureester (41).....	169
3.2.5.1.1.2	2-Oxoethyl-3-(3-(4-(3-acetamidophenyl)piperidin-1-yl)propylcarbamoyl)-4-(3,4-difluorphenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäureester (42) .	171
3.2.5.1.1.3	2-Hydroxyethyl-3-(3-(4-(3-acetamidophenyl)piperidin-1-yl)propylcarbamoyl)-4-(3,4-difluorphenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäureester (40) .	172
3.2.5.1.2	Darstellung aus TBDPSOE-SNAP (48)	173
3.2.5.1.2.1	2-(<i>t</i> -Butyldiphenylsilyloxy)ethanol (43)	173
3.2.5.1.2.2	2-(<i>t</i> -Butyldiphenylsilyloxy)ethyl-4-methoxy-3-oxobutansäureester (44).....	174
3.2.5.1.2.3	2-Hydroxyethyl-4-(3,4-difluorphenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro- pyrimidin-5-carbonsäureester (45)	176
3.2.5.1.2.4	2-(<i>t</i> -Butyldiphenylsilyloxy)ethyl-4-(3,4-difluorphenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4- tetrahydropyrimidin-5-carbonsäureester (46).....	178
3.2.5.1.2.5	2-(<i>t</i> -Butyldiphenylsilyloxy)ethyl-3-(3-brompropylcarbamoyl)-4-(3,4-difluorphenyl)-6- (methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäureester (47)	180
3.2.5.1.2.6	2-(<i>t</i> -Butyldiphenylsilyloxy)ethyl-3-(3-(4-(3-acetamidophenyl)piperidin-1-yl)propylcarba- moyl)-4-(3,4-difluorphenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5- carbonsäureester (48)	182
3.2.5.1.2.7	2-Hydroxyethyl-3-(3-(4-(3-acetamidophenyl)piperidin-1-yl)propylcarbamoyl)-4-(3,4-difluor- phenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäureester (40) .	184
3.2.5.1.3	Darstellung aus AlLOE-SNAP (52).....	185
3.2.5.1.3.1	Allyloxyethyl-4-methoxy-3-oxobutansäureester (49)	185
3.2.5.1.3.2	Allyloxyethyl-4-(3,4-difluorphenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin- 5-carbonsäureester (50).....	186
3.2.5.1.3.3	Allyloxyethyl-3-(3-brompropylcarbamoyl)-4-(3,4-difluorphenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo- 1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäureester (51)	187
3.2.5.1.3.4	Allyloxyethyl-3-(3-(4-(3-acetamidophenyl)piperidin-1-yl)propylcarbamoyl)-4-(3,4-difluor- phenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäureester (52) .	188
3.2.5.1.3.5	<i>trans</i> -2-(Prop-1-enyloxy)ethyl-3-(3-(4-(3-acetamidophenyl)piperidin-1-yl)-propylcarba- moyl)-4-(3,4-difluorphenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5- carbonsäureester (53)	189

3.2.5.1.3.6	2-Hydroxyethyl-3-(3-(4-(3-acetamidophenyl)piperidin-1-yl)propylcarbamoyl)-4-(3,4-difluorphenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäureester (40) ..	190
3.2.5.2	Darstellung von TOE@SNAP (3)	192
3.2.5.3	Darstellung von FE@SNAP (4)	195
3.2.5.3.1	Darstellung aus der SNAP-Säure (2)	195
3.2.5.3.1.1	Methode 1 mit DCC/DMAP	195
3.2.5.3.1.2	Methode 2 mit EDC	196
3.2.5.3.2	Darstellung aus TOE@SNAP (3)	197
3.2.5.3.2.1	Methode 1 mit CsF	197
3.2.5.3.2.2	Methode 2 mit TBAHF ₂	197
3.2.6	Darstellung der Propylderivate HP@SNAP (54), TOP@SNAP (5) und FP@SNAP (6)	199
3.2.6.1	Darstellung von HP@SNAP (54)	199
3.2.6.2	Darstellung von TOP@SNAP (5)	201
3.2.6.3	Darstellung von FP@SNAP (6)	203
3.2.6.3.1	Darstellung aus der SNAP-Säure (2)	203
3.2.6.3.2	Darstellung aus TOP@SNAP (5)	204
3.2.7	Darstellung des Diastereomerenmischungen Menthyl-SNAP (58)	206
3.2.7.1	Menthyl-4-methoxy-3-oxobutansäureester (55)	206
3.2.7.2	Menthyl-4-(3,4-difluorphenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäureester (56)	207
3.2.7.3	Menthyl-3-(3-brompropylcarbamoyl)-4-(3,4-difluorphenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäureester (57)	208
3.2.7.4	Menthyl-3-(3-(4-(3-acetamidophenyl)piperidin-1-yl)propylcarbamoyl)-4-(3,4-difluorphenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäureester (58)	209
4	LITERATURVERZEICHNIS	211
5	ANHANG	229
5.1	Abkürzungen	231
5.2	Abkürzungen der SNAP-Derivate	235
5.3	Spektren	237
5.4	Curriculum Vitae	353

TABELLEN- UND ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Vergleich MCH Aminosäuresequenz Mensch/Maus/Ratte (19 AS) und Lachs (17 AS)	18
Abbildung 2: MCH Mensch/Maus/Ratte	19
Abbildung 3: Hypothalamische Regulation der Nahrungsaufnahme	24
Abbildung 4: Schleifen des Rhodopsin GPCR	26
Abbildung 5: Signaltransduktion des MCH-R ₁	28
Abbildung 6: Annihilation	35
Abbildung 7: (Mikro-)PET-Diagnostik	36
Abbildung 8: fMRT-PET-Kombinationsaufnahme	37
Abbildung 9: Generator	45
Abbildung 10: Grafische Darstellung der Ausbeuten der SNAP-Derivate im direkten Vergleich	81
Abbildung 11: Die Ethylderivate 3, 4 und 40	83
Abbildung 12: NMR-spektroskopische Verschiebung Allyl-/2-Oxoethyl-SNAP	89
Abbildung 13: Die Derivate 48 und 52	90
Abbildung 14: NMR-spektroskopische Verschiebung Allyl-/Vinyl-SNAP	98
Abbildung 15: Die Propyllderivate 5, 6 und 54	105
Abbildung 16: ¹⁹ F-Spektrum von FE@SNAP (4)	113
 Tabelle 1: Wichtigste PET-Nuklide zur klinischen Anwendung	 41
Tabelle 2: Generatorsysteme	45
Tabelle 3: Ausbeutenvergleich der Synthese der β -Ketoester	76
Tabelle 4: Ausbeutenvergleich der Synthese der Dihydropyrimidinonfragmente	77
Tabelle 5: Ausbeutenvergleich der Synthese der Verbindungen 26, 30, 34 und 38	77
Tabelle 6: Ausbeutenvergleich der Synthese der jeweiligen SNAP-Derivate	78
Tabelle 7: DC-Trennsysteme beim Versuch der Diastereomerentrennung von 58	119
Tabelle 8: HPLC-Trennsysteme beim Versuch der Diastereomerentrennung von 58	120

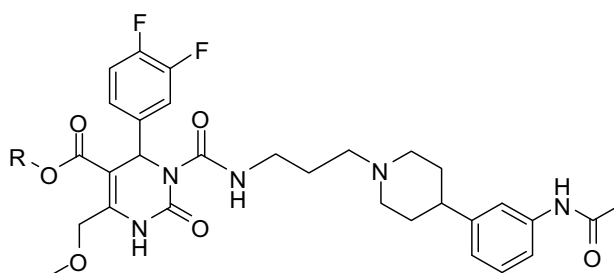
ABSTRACT

Im Laufe der letzten Jahre haben einige Studien nahegelegt, dass das zyklische hypothalamische Peptidhormon MCH (**M**elanin-**C**oncentrating **H**ormone) eine wesentliche Rolle bei der Gewichtsregulation durch den Hypothalamus sowie Wasserhaushalt, Energiemetabolismus und psychiatrischen Erkrankungen spielt.

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Etablierung von Synthesewegen und die Charakterisierung von Precursoren und Referenzstandards für neue MCH-Rezeptor-1 PET-Tracer, da die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) als nicht-invasives bildgebendes Verfahren bestens dazu geeignet ist, Stoffwechselprozesse und physiologische Vorgänge auf molekularer Ebene zu erfassen.

Auf Basis des selektiven und hochaffinen MCH-R₁-Antagonisten **racSNAP-7941 (1)** mit anxiolytischer, antidepressiver und appetitzügelnder Wirkung wurden die Precursoren und die Referenzverbindungen (**2-6**) der entsprechenden PET-Tracer synthetisiert (**7-9**).

- 1: R=CH₃
- 2: R=H
- 3: R=(CH₂)₂OTs
- 4: R=(CH₂)₂F
- 5: R=(CH₂)₃OTs
- 6: R=(CH₂)₃F
- 7: R=[¹¹C]CH₃
- 8: R=(CH₂)₂[¹⁸F]F
- 9: R=(CH₂)₃[¹⁸F]F



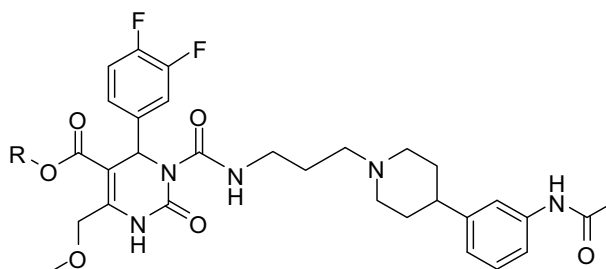
Insgesamt wurde eine Serie von 17 verschiedenen SNAP-Derivaten und deren Vorstufen hergestellt, spektroskopisch analysiert und zu den Zielverbindungen umgesetzt. Die Precursoren werden im Anschluss an diese Arbeit am AKH Wien zu den Radiotracer umgesetzt, die Biodistributionsstudien und Mikro-PET-Experimenten zugeführt werden, um den MCH-R₁ untersuchen zu können und Erkenntnisse über die physiologischen Prozesse rund um MCH zu gewinnen.

ENGLISH SUMMARY

Reports have suggested that the melanin-concentrating hormone (MCH), a cyclic peptide located predominantly in the hypothalamus, plays a significant role in the hypothalamic regulation of food intake as well as water balance, energy metabolism, and psychiatric disorders.

Hence, the present study aims at establishing synthetic pathways and characterization of precursors and reference standards of novel MCH receptor 1 PET tracers. Being a non-invasive imaging technique, positron emission tomography (PET) is optimally capable of capturing metabolic and physiologic processes at the molecular level. Based on the selective, high-affinity MCH-R₁ antagonist *rac*SNAP-7941 (**1**), which has antidepressant, anxiolytic and anorectic effects, different derivatives have been synthesized namely precursors **2**, **3**, **5** as well as reference compounds **1**, **4**, **6** of the corresponding PET tracers **7-9**.

- 1: R=CH₃
- 2: R=H
- 3: R=(CH₂)₂OTs
- 4: R=(CH₂)₂F
- 5: R=(CH₂)₃OTs
- 6: R=(CH₂)₃F
- 7: R=[¹¹C]CH₃
- 8: R=(CH₂)₂[¹⁸F]F
- 9: R=(CH₂)₃[¹⁸F]F



In summary, 17 different derivatives of *rac*SNAP-7941 including their corresponding precursors have been synthesized, spectroscopically analyzed, and finally converted into the target compounds. At the Dept. of Nuclear Medicine (General Hospital of Vienna, AKH) these precursors will be used for the radiosyntheses of the potential PET tracers which will be subjected to biodistribution and micro PET experiments. The overall rationale of this project is to further explore physiologic relevance of the MCH-R₁.

1 EINLEITUNG

1.1 Melanin-concentrating Hormone (MCH)

Melanin-concentrating Hormone oder melaninkonzentrierendes Hormon ist ein orexigenes (appetitanregendes) hypothalamisches Neuropeptid, das eine große Rolle beim Energiehaushalt und Körpergewicht spielt.¹ MCH ist ein zyklisches Peptid aus 19 Aminosäuren und wird hauptsächlich von Neuronen des lateralen Hypothalamus und der Zona incerta gebildet;^{2,3} zusätzlich innervieren MCH-produzierende Nervenfasern weite Teile des restlichen Hirns.⁴

Ursprünglich identifiziert und infolgedessen benannt wurde MCH aus der Pars intermedia der Hypophyse von Knochenfischen (Ketalachsen). Von dort aus wird es in den Blutkreislauf abgegeben und führt zur Aggregation von Melanophoren (Pigmentzellen von Fischen, Amphibien und Reptilien, die Melanin enthalten).^{5,6} Durch diese Aggregation wird der α -MSH (α -Melanocyten stimulierendes Hormon) verteilende Effekt von Melanin inhibiert, wodurch die Haut aufgehellt wird.^{7,8}

Diese Eigenschaft der Farbänderung als Reaktion auf den jeweiligen Hintergrund weisen viele Vertebraten auf.⁵ Werden beispielsweise weiß-angepasste Forellen zu einem dunklen Hintergrund transferiert, steigt die MCH-Ausschüttung in Hypophyse und Hypothalamus. Ähnliches geschieht bei Aalen beim Wechsel der Hintergrundfarbe, allerdings konnte ein höherer MCH-Gehalt hier nur in der Hypophyse festgestellt werden.

Diese Resultate lassen auf eine Exprimierung des Hormons im Bereich der Neurohypophyse schließen.⁹

Erstmals beschrieben wurde dieses Phänomen der dualistischen Regulation der Hautfarbe bei Amphibien mittels zweier antagonistisch arbeitender melanotroper Hypophysenhormone 1931 von Hogben und Slome.⁶ Kawauchi *et al*⁵ untersuchten diesen Dualismus weiter und isolierten im Zuge ihrer Forschungen MCH aus der Hypophyse von Barschjährlingen (*Sarotheron mossambicus*) sowie von Lachsen (*Oncorhynchus keta*) und klärten dessen Aminosäuresequenz auf, wobei sie allerdings die Produktionsquelle nicht genau lokalisieren konnten.

Ein weiterer Aspekt der MCH-Physiologie ist dessen Ausschüttung bei Fischen in Stresssituationen und die damit zusammenhängende Modulation der Stresskompensation.¹⁰

Während Lachs-MCH im Vergleich zu humanem MCH nur 17 statt 19 Aminosäuren aufweist (Abb. 1), ergab die bei Nahon *et al*¹⁰ beschriebene Strukturanalyse des Peptids eine komplette Übereinstimmung der Aminosäuresequenz bei Mensch, Maus und Ratte (Abb. 2, S. 19).

Durch die intramolekulare Disulfidbrücke entsteht eine Ringstruktur.⁸



Abbildung 1:⁸ Vergleich MCH Aminosäuresequenz Mensch/Maus/Ratte (19 AS) und Lachs (17 AS)

Diese Übereinstimmung zeigt die hohe evolutionäre Konservierung des Nonadecapeptids und die starke Homologie zwischen mammalem MCH und dem der Teleostei, wobei das MCH bei Säugetieren und beim Menschen im Gegensatz zu Lachs-

MCH über G-Proteine an Metabolismus und anderen Funktionen des lateralen Hypothalamus beteiligt ist. Das zyklische Hormon wird proteolytisch aus dem Vorläuferprotein ProMCH prozessiert, das aus 116 Aminosäuren besteht.⁸

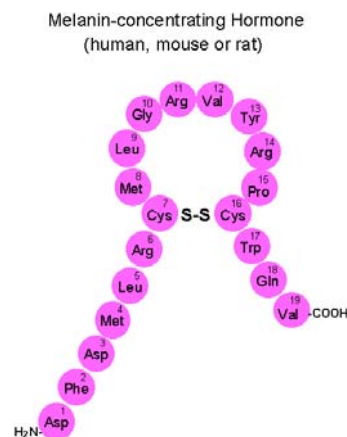


Abbildung 2:¹¹ MCH Mensch/Maus/Ratte

Bittencourt *et al*¹² kommunizierten erstmals die Verteilung und funktionelle Bedeutung von MCH in Primaten, sowie die Lokalisierung von MCH-immunreaktiven (MCH-ir) Neuronen und Fasern im Hirn von Affen (*Cebus apella*) und verifizierten die vermuteten Loci. MCH-ir Neuronen konnten im lateralen Hypothalamus, der dorsolateralen Zona incerta und in den Nuclei paraventricularis und mammillaris medialis nachgewiesen werden. MCH-produzierendes Fasergewebe wurde ebenfalls in der Eminentia mediana und zu einem kleinen Teil im Globus pallidus gefunden.

Der laterale Hypothalamus gilt als Steuerungszentrum von Funktionen wie der Regulation des Blutdrucks und der Körpertemperatur, des Schlaf-Wach-Rhythmus, der Nahrungsaufnahme, sowie von Emotionen und Belohnungsprozessen.⁸

Die physiologische Bedeutung von MCH für den Menschen, die mit der der Vertebraten nur wenige Ähnlichkeiten aufweist, wird in den nachfolgenden Abschnitten (vor allem in Hinblick auf die Gewichtsregulation) diskutiert.

1.2 MCH und Adipositas

Untersuchungen haben gezeigt, dass MCH in direktem Zusammenhang mit der komplexen hypothalamischen Regulation des Körpergewichts steht und es durch Nahrungsentzug zu einer Überexprimierung kommt.

Intracerebroventrikuläre (i.c.v.) Injektion in die lateralen Ventrikel bewirkt im Tierversuch beispielsweise eine gesteigerte Nahrungsaufnahme, während Amputation des MCH-exprimierenden Gens in einem mageren Phänotyp resultiert, weshalb weitere Studien zu Adipositas und der Rolle des MCH-Rezeptors durchgeführt wurden.¹²

Zu diesem Zweck wurde eine Reihe transgener MCH-überexprimierender (overexpressing, MCH-OE) Mäuse gezüchtet, die im lateralen Hypothalamus MCH in nahezu doppelter Menge überexprimierten. MCH-OE Mäuse waren im Gegensatz zu genetisch unmodifizierten Tieren hyperphagisch, hyperleptinämisch und hatten höhere Blutglukosespiegel. Zusätzlich wiesen sie eine signifikante Hyperinsulinämie auf und zeigten keine adäquate Reaktion auf Insulingabe. Diese Insulinresistenz zeigte sich auch durch markant höhere Blutinsulinspiegel und legt einen Zusammenhang mit MCH-Überexpression und Adipositas nahe.^{3,13-17}

1.2.1 Adipositas – Ursachen, Risiken und Folgeerkrankungen

Adipositas und Übergewicht sind laut WHO¹⁸ als übermäßig ausgeprägte Fettakkumulation definiert, die die Gesundheit nachhaltig beeinträchtigen kann.

Als Maßeinheit wird der Body Mass Index (BMI) herangezogen (Körpergewicht in kg pro Körpergröße in Meter zum Quadrat: kg/m^2) der ein hilfreiches Instrument darstellt, um Individuen nach von Alter und Geschlecht abhängigen Referenzwerten einzustufen

zu können. Definitionsgemäß entspricht Übergewicht einem BMI von über 25, Adipositas einem BMI von über 30. Zusätzlich zum BMI wird auch die Waist-Hip-Ratio (WHP) als Maßeinheit eingesetzt.

Diese Grenzwerte stellen einen Maßstab zur individuellen Bewertung dar; Untersuchungen geben jedoch Anlass zur Vermutung, dass das Risiko chronischer Erkrankungen in einer Population schon ab einem Durchschnitts-BMI von mehr als 21 progressiv ansteigt. Die Möglichkeiten einer adäquaten Messmethode für Kinder und Jugendliche im Alter von 5 bis 14 Jahren werden zurzeit evaluiert.

Nach dem Stand der Untersuchungen der WHO 2008 leiden ca. 1.5 Milliarden Erwachsene (über 20-Jährige) an Übergewicht, 500 Millionen an Fettsucht. Der Ausblick auf 2015 lässt diese Summen auf 2.3 Milliarden bzw. 700 Millionen emporschnellen. Zusätzlich waren 2010 mindestens 43 Millionen Kinder unter 5 Jahren von Übergewicht betroffen.

Während Adipositas ursprünglich als Problem der Industrienationen galt, steigt der Anteil der Betroffenen auch in Ländern mit mittlerem oder schwachem Einkommen – insbesondere im urbanen Bereich – dramatisch an.¹⁸

Die fundamentalen Gründe für Adipositas liegen in einem unausgewogenen Energiehaushalt und einem Mangel an Bewegung, da kumulativ mehr Kalorien zugeführt als verbraucht werden. Weitere wichtige Faktoren sind der weltweite Anstieg der Produktion energiereicher (Fertig-)Nahrung, deren Hauptenergiequelle aus Zucker und Fett besteht und die einen Mangel an Mikronährstoffen, Vitaminen und Mineralstoffen aufweist. Zusätzlich ist ein Trend hin zu bewegungsarmer Lebensweise evident, der sich auf veränderten Arbeitsweisen, Transportformen und Urbanisierung gründet.¹⁸

In Hinblick auf die genetische Grundlage der Krankheit sind – trotz bekannter mit Adipositas assoziierter Syndrome wie dem Prader-Willi- oder Bardet-Biedl-Syndrom – nur drei Genmutationen bekannt, die direkt für Adipositas verantwortlich gemacht werden können.¹⁹

Die Risiken für (chronische) Folge- und Begleiterkrankungen der Fettsucht sind mannigfaltig und steigen direkt proportional zum Wert des BMI an: kardiovaskuläre Erkrankungen, die mittlerweile global den Status als Haupttodesursache erreicht haben (mit 17 Millionen Toten pro Jahr), Diabetes (dem die WHO einen Anstieg als Ursache von 50 % der Todesfälle in den nächsten 10 Jahren prophezeit), skelettmuskelspezifische Erkrankungen wie Osteoarthritis, sowie einige Karzinom-Formen.

Da Adipositas eine zentrale Rolle bei Insulinresistenz und Induktion von Typ-II-Diabetes spielt, ist eine hochkalorische Ernährung maßgeblich an der Entstehung dieses pathologischen Zustandes beteiligt.^{18,20-22}

Zusätzlich korreliert frühe Adipositas im Kindesalter mit einer niedrigeren Lebenserwartung durch vorzeitig auftretende Folgeerkrankungen und anderen Aspekten einer ungesunden Lebensführung, die oft mit Adipositas einhergehen.

Vor allem in einkommensschwächeren Ländern ergibt sich eine doppelte Bürde von Krankheiten: Mangelernährung und der Bekämpfung von Infektionskrankheiten steht ein signifikanter Anstieg an adipösen Mitgliedern der Gesellschaft gegenüber, teils sogar im gleichen Haushalt. Inadäquate Ernährung sowohl in Schwangerschaft, Stillzeit als auch im Kindesalter, gefolgt von fettreicher, nährstoffarmer Kost und unzureichender Bewegung sind die Hauptgründe dafür.²⁰⁻²²

1.2.2 Gewichtsregulation durch den Hypothalamus

Elias *et al*²³ beschreiben in einer aktuellen Untersuchung zu der Projektion der MCH-Neuronen unter anderem den Zusammenhang zwischen lateralem Hypothalamus (lateral hypothalamic area, LHA), sensorischer Information und der entsprechenden somatomotorischen mit Hunger und Durst assoziierten Rückmeldung.

Der Nucleus arcuatus (ARC) des Hypothalamus, der zwischen dem dritten Ventrikel und der Eminentia mediana lokalisiert ist, reguliert die Energiehomöostase durch diverse Rückkopplungsmechanismen. Aus der Peripherie erreichen ihn hormonelle und nahrungsspezifische Signale sowie das neuronale Feedback der Nuclei tractus solitarii (NTS). Diese neuronale Information hat einerseits eine beschleunigende und andererseits eine bremsende Wirkung als Effekt zweier antagonistisch arbeitender Subsets von Neuronen, die die Nahrungsaufnahme im ARC kontrollieren.²⁴

So enthält der Nucleus arcuatus zwei als Gegenspieler arbeitende Neuronenpopulationen: die das Neuropeptid Y (NPY) und das Agouti-verwandte Peptid (AgRP) produzierende Untereinheit steigert Appetit und Metabolismus, während der zweite Neuronenkomplex Hunger durch Ausschüttung von α -MSH und anorexigener Amphetamine reduziert. Dem zugrunde liegt das POMC/CART-System, das Proopiomelanocortin als Vorstufe von α -MSH und dem *Cocaine/Amphetamine Related Transcript* exprimiert.²⁵

Beide Subsets innervieren den Nucleus paraventricularis (PVN). Dieser leitet wiederum Signale zu anderen Hirnarealen, wie dem Nucleus ventromedialis und dem Nucleus dorsomedialis in der LHA, die dieses Kontrollsystem modulieren (Abb. 3, S. 24), weiter.²⁴

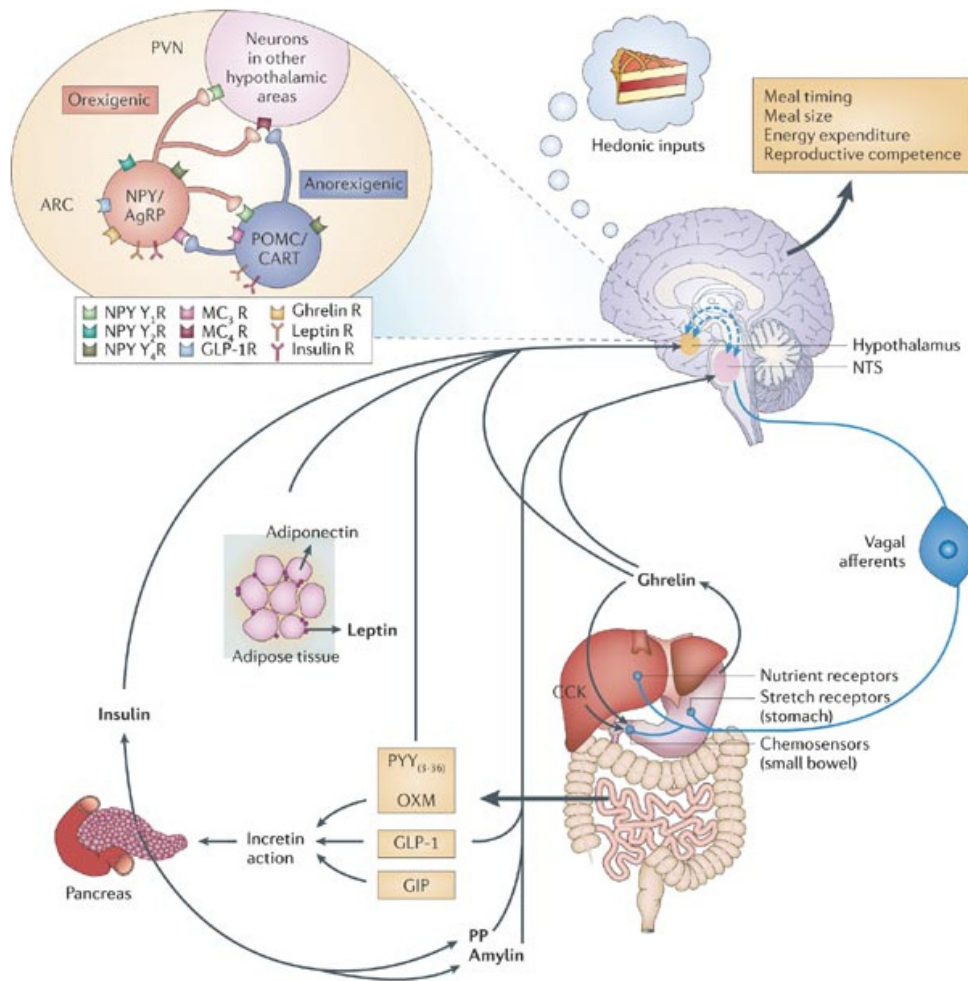


Abbildung 3:²⁴ Hypothalamische Regulation der Nahrungsaufnahme. Periphere Faktoren wie Leptin aus adipösem Gewebe und pankreatisches Insulin indizieren den Langzeitenergiestatus während der kurzzeitigen durch Indikatoren wie das bei akutem Hunger ausgeschüttete Ghrelin (Magen), Sättigungshormone wie Peptid YY₍₃₋₃₆₎ (PPY), das pankreatische Polypeptid (PP, Darm), Amylin und Oxyntomodulin (OXM) signalisiert wird. Die Inkretinhormone Glucagon-like Peptid-1 (GLP-1), glukoseabhängiges insulinotropes Peptid (GIP) und möglicherweise OXM verbessern die Reaktion des Pankreas auf aufgenommene Nährstoffe. Weitere Rückmeldungen werden von Nährstoff- und Dehnungsrezeptoren des Magens primär über afferente Nervenfasern des Vagus und des Sympathikus an den NTS im Hirnstamm gesandt.

MCH wird, wie auch die anderen hypothalamischen Neuropeptide wie NPY, AgRP und MSH, über Leptin reguliert – Kokkotou *et al*¹⁴ stellten eine Negativregulation der MCH-Rezeptor (MCH-R) Expression durch Leptin fest, während MCH *per se* keine signifikanten Effekte auf die MCH-R Expression hat. Leptindefiziente Mäuse haben, wie auch Mäuse unter Nahrungsentzug, einen erhöhten MCH-Spiegel.²⁶

Casatti *et al*²⁷ diskutieren in ihrer Studie zur Verteilung der MCH-produzierenden Neuronen die Hypothese, dass die Projektionsfasern der Neuronen, die in weite Teile des restlichen Hirns ausstrahlen, am Prozess des räumlichen Erinnerungsvermögens teilnehmen. Dies wird durch den im Hypothalamus lokalisierten Nucleus mammillaris medialis²⁸ vermittelt und lässt die Autoren schlussfolgern, dass dies die untersuchten Tiere (Ratten) in Initialmomenten der Appetitstimulation zur Nahrungssuche befähigt.

1.3 Der MCH-Rezeptor

MCH entfaltet seine Wirksamkeit über den MCH-Rezeptor (MCH-R), der zur übergeordneten Gruppe der Rhodopsin-Familie (Typ A, 90 % der Rezeptoren) der G-Proteingekoppelten Rezeptoren (GPCR) gezählt wird (Abb. 4, S. 26).²⁹

Der MCH-R weist einige unterschiedliche Bezeichnungen und Strukturen auf. Erstmalig beschrieben wurde er wegen der großen strukturellen Ähnlichkeit zu den Somatostatin-Rezeptoren unter dem Namen Somatostatin-like Rezeptor (SLC)-1 oder GPR24 als 402 Aminosäuren langer humaner GPCR.³⁰

GPCRs teilen viele strukturelle Merkmale, wie sieben transmembranäre α -Helices, die über sechs Schleifen verschiedener Länge verbunden sind. Sie setzen sich aus je einer α -, β - und γ -Untereinheit zusammen und sind nach untereinheitsabhängigem Signalweg in vier Klassen eingeteilt: G_s , $G_{i/o}$, G_q und $G_{12/13}$.⁸

GPCRs spielen eine wesentliche Rolle in der Signaltransduktion. Diverse Stimuli wie Neurotransmitter, Hormone oder sensorische Stimuli aktivieren durch Interaktion mit heterotrimeren G-Proteinen selektiv intrazelluläre Signalkaskaden. In ihrer Funk-

tion als Initiatoren dieser Mechanismen durch externe Mediatoren sind GPCRs als Targets für spezifische Arzneistoffe von großer Bedeutung. Ungefähr 50 % der kommerziell genutzten Arzneimittel entfalten ihre Wirksamkeit über Interaktion mit zumindest 30 verschiedenen GPCRs.³¹⁻³³

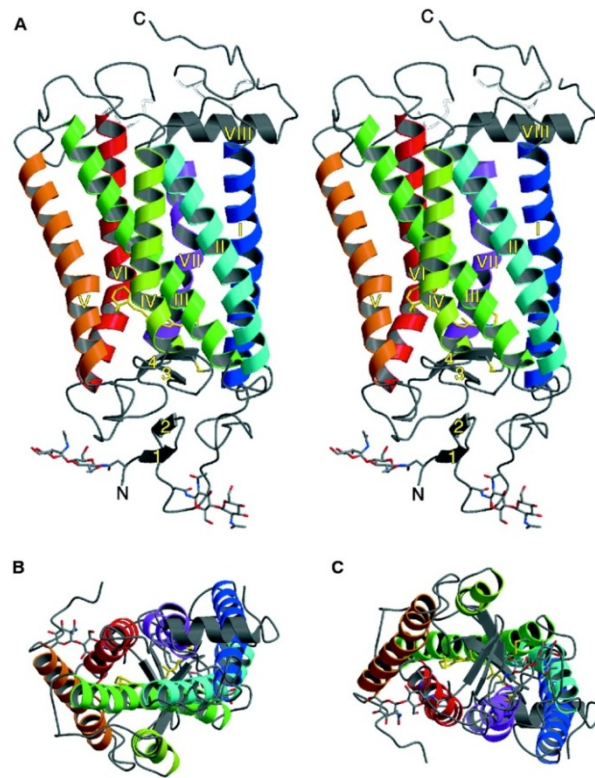


Abbildung 4:²⁹ Schleifen des Rhodopsin GPCR. (A) Parallel zur Ebene der Membran (Stereodarstellung). Ein Einblick in die Membranebene, ausgehend vom Cytoplasma (B) und der intradiscalen Seite (C) der Membran. Rhodopsin besteht aus dem Protein Opsin, das über Lysin kovalent an 11-*cis*-Retinal gebunden ist.

Die Bindung von MCH an den MCH-R ist spezifisch: weder bindet MCH an Melanocortin-Rezeptoren, noch binden andere Neuropeptide wie MSH an den MCH-R. Dies unterstützt die Theorie, dass die antagonistischen Effekte dieser beiden Moleküle aus der durch unterschiedliche Rezeptoren vermittelte Konvergenz der Signalwege resultieren.³⁴

Der MCH-Rezeptor 1 (MCH-R₁), der aus Nagern und Menschen isoliert wurde,^{35,36} setzt sich aus 353 Aminosäuren zusammen und ist mit einer Identität von über 96 % in diversen Spezies (Mensch, Affe, Hund, Ratte, Maus) hoch konserviert, während der MCH-Rezeptor 2 (MCH-R₂) bislang nur im Menschen nachgewiesen werden konnte.^{37,38} Tan *et al*³⁹ beschreiben die speziesspezifische Expression der beiden MCH-Subtypen, sowie den Nachweis der Kodierung eines nicht-funktionellen MCH-R₂-Pseudogens in Ratte, Maus, Hamster, Meerschwein und Kaninchen.⁴⁰

MCH-R₂ weist eine Ähnlichkeit von 38 % der Aminosäuresequenz zum MCH-R₁ auf. Auch dieser zeigt eine starke Bindungsaffinität zu MCH, welche in Umsatz von Inositoltriphosphat (IP₃) und Freisetzung von intrazellulärem Ca²⁺ in Säugetierzellen resultiert. Da die Ca²⁺-Mobilisierung teilweise von Pertussistoxin (PTX) inhibiert wird, liegt der Verdacht nahe, dass die MCH-Rezeptoren sowohl mit dem PTX-sensitiven G_i-Protein als auch dem PTX-insensitiven G_q-Protein interagieren. Die Tatsache, dass der MCH-R zumindest an zwei G-Proteine koppelt, zeigt, dass MCH unterschiedliche intrazelluläre Signalwege aktivieren kann.³⁴

Die Ligandenbindung über eine Vertiefung der dritten und vierten Transmembran-domäne führt zu einer Konformationsänderung des Rezeptors, welche die Bindung an und Aktivierung der G-Proteine ermöglicht. Abhängig von Untereinheit und Klasse des G-Proteins wird nun der cAMP-Spiegel (*cyclic Adenosine Monophosphate*) stimuliert (G_s) oder mittels G_{i/o} inhibiert bzw. über deren jeweilige βγ-Untereinheit die Phospholipase C-β (PLC-β), GIRK-Kanäle (G-Protein-gekoppelte K⁺-Kanäle) und die IP₃-Kinase aktiviert. G_{i/o} wird durch PTX inhibiert. Die PLC wird über G_q-Proteine aktiviert, wodurch es zur Spaltung von Phosphatidylinositolbiphosphat (PIP₂) zu Inositoltriphosphat (IP₃) und Diacylglycerin (DAG) kommt. Dadurch wird intrazelluläres Ca²⁺ freigesetzt und die Proteinkinase C (PKC) aktiviert (Abb. 5).⁸

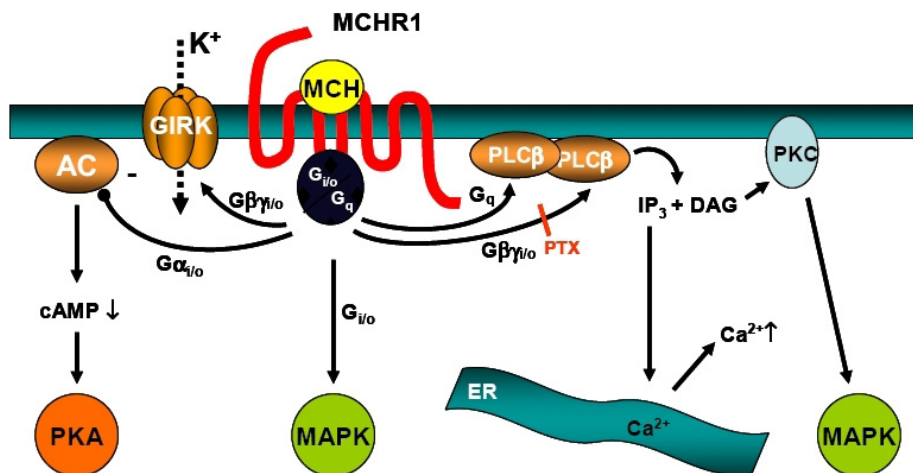


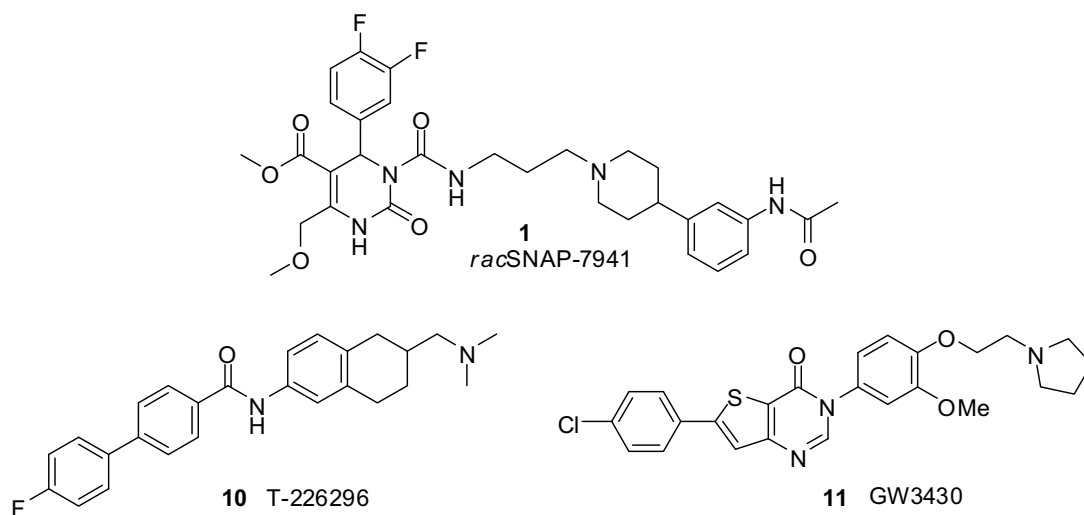
Abbildung 5:⁸ Signaltransduktion des MCH-R₁: Der MCH-R₁ (hier: MCHR1) koppelt über G_{i/o}- und G_q-Proteine. Über G_{i/o} wird die Adenylat-Cyclase (AC) gehemmt, dies bewirkt eine Absenkung des cAMP-Spiegels und Inhibition der Proteinkinase A (PKA). Weiters werden der GIRK-Kaliumkanal und Signalwege der MAP-Kinase (MAPK) aktiviert. Der G_{i/o}-induzierte PTX-sensitive Anstieg von IP₃ und intrazellulärem Ca²⁺ aus dem endoplasmatischen Retikulum (ER) wird über Aktivierung der Phospholipase C (PLC) vermittelt. Verantwortlich für den PTX-insensitiven Teil der IP₃- und Ca²⁺-Aktivierung sind G_q und die PLC β .

Sailer *et al*³⁸ postulieren die auf wenige Regionen des Hirns beschränkte Expression des Rezeptors, wie dem Nucleus arcuatus und dem ventromedialen Hypothalamus: Regionen, die bei der Regulierung des Körpergewichts eine Rolle spielen.

Weitere Studien des MCH-R₁ Expressionsmusters auf Protein- und mRNA-Ebene zeigten starke Expression in Projektionsarealen der MCH-Neuronen im zerebralen Kortex, in Hypothalamus und Hypophyse, Hippokampus und der Amygdala, sowie im limbischen System (z. B. im Nucleus accumbens) und anderen Kernen des Hirnstammes; des Weiteren in einigen peripheren Geweben. Diese peripheren Wirkungsorte wie beispielsweise Darm, Lymphozyten und adipöses Gewebe lassen auf den Einfluss von MCH auf periphere physiologische Funktionen schließen.^{8,27,35,37,41,42}

1.4 Der MCH-Rezeptorantagonist *rac*SNAP-7941

Seit der Entdeckung des nicht-peptidischen MCH-R₁-Antagonisten T-226296 (**10**), der hohe MCH-R₁-Affinität aufweist, wurde eine Reihe strukturell unterschiedlicher selektiver Antagonisten synthetisiert.^{43,44} Eine alternative Zyklisierungsmethode und Eingliederung eines Thieno[3,2-*d*]pyrimidin-4(3H)-on-Ringes, um die Amidfunktion zu schließen, führte zur Synthese von GW3430 (**11**)⁴⁵⁻⁴⁷, einer oral aktiven Verbindung, die signifikanten, dosiskorrelierten Gewichtsverlust in adipösen AKR-Mäusen zur Folge hatte. Weitere Antagonisten wurden auf Basis struktureller Ähnlichkeiten zu Dopamin D₂-Rezeptor-Liganden und MCH-R₁-Modelling entwickelt.⁴⁸



Im Zuge dieser Untersuchungen wurden MCH-R-Antagonisten auf ihre physiologischen Parameter und Spezifität getestet, wobei sich der mittlerweile patentierte MCH-R₁-Antagonist *rac*SNAP-7941⁴⁹⁻⁵⁵ (**1**), der von der Firma **Synaptic Pharmaceutical** synthetisiert und in einer Serie von substituierten Anilin-Piperidinen getestet wurde, als interessantes polyfunktionelles Therapeutikum zur möglichen Bekämpfung der Adipositas herausstellen sollte.

*rac*SNAP-7941 ist ein kompetitiver Antagonist des MCH-R₁ mit einem K_i von 0.5 nM, der im Nager-Tierversuchsmodell antidepressive, anxiolytische und anorektische Wirkung aufweist. Orale Verabreichung bei Ratten führt zu kompletter Unterdrückung der (i.c.v.) MCH-induzierten gesteigerten Nahrungsaufnahme. Das deutliche Potenzial eines peroral aktiven kleinen Moleküls, das die Nahrungsaufnahme inhibiert, zeigt sich in der Veröffentlichung vieler Studien zu neuen MCH-R-Antagonisten. Ein signifikanter Teil dieser neu entwickelten Substanzen weist Fluor-Substituenten an einer oder mehreren Stellen auf, deren günstige Effekte in mehreren Experimenten diskutiert wurden.⁵⁶⁻⁵⁸

Zu weiteren Substraten des MCH-R₁ zählen außer MCH⁵⁹ und dem Radioliganden [¹²⁵I]-S36057⁶⁰ als Agonisten beispielsweise die peptidischen Antagonisten PMC-3881-PI⁶¹⁻⁶³ und PMC-3886-PI,⁶³ die nicht-peptidischen Antagonisten NGD-4714,⁶⁴ ATC-0065 und ATC-0175,⁶⁵ SNAP-94847,^{66,67} AMG-076⁶⁸ und [³⁵S]-4a,⁶⁹ sowie eine bei Jiang *et al*⁷⁰ beschriebene Serie von 2-Aminochinolinen und die bei Basso *et al*⁷¹ getesteten Verbindungen A-665798 und A-777903.

Die Injektion von *rac*SNAP-7941 führte in einer Studie von Borowsky *et al*¹ bezüglich der anorektischen Effekte des Antagonisten zu einer geringeren Zunahme des Körpergewichts (26 %) im Vergleich zu unbehandelten Versuchstieren. Intraperitoneal (i.p.) verabreicht verursachte es die Inhibition der (i.c.v.) MCH-induzierten verstärkten Nahrungszufuhr.

In Hinblick auf den Einfluss von MCH auf Nahrungsaufnahme und Metabolismus kann die in dieser Studie beobachtete Reduktion des Körpergewichts als Reaktion auf die Gabe von *rac*SNAP-7941 zurückgeführt werden. Dies beruht sowohl auf einer Hemmung der Konsumption von Nahrung als auch auf einer Steigerung der Metabolismus-

rate bzw. dem synergistischen Effekt beider Aspekte. Selbst die Aufnahme von wohl-schmeckender Nahrung (gesüßte Milch) wurde direkt proportional zur Menge des verabreichten Antagonisten inhibiert: konnte bei 3 mg/kg (i.p.) eine Minderung der Aufnahme um 13 % beobachtet werden, so waren es bei zehnfacher Dosis (30 mg/kg) schon 59 %. Im Vergleich zu D-Fenfluramin (Isomeride)⁷² konnte die Gewichtsreduktion nachhaltig und konsequent beeinflusst werden. Die Autoren schließen auf eine Vermittlung der antagonistischen Effekte durch hypothalamische Inputs und eine motivationsbedingte Komponente, die den hedonistischen Aspekt des Essens beeinflusst.

Weitere Wirksamkeit und Relevanz wurde dem Antagonisten im Bereich der Anxiolyse und als Antidepressivum zugesprochen,¹ wohingegen die Resultate der Studie von Basso *et al*⁷¹ dieser Hypothese widersprechen.

Im tail suspension-Test⁷³ und rat forced swim-Test zeigten weder racSNAP-7941 noch drei weitere strukturell unterschiedliche oral verfügbare MCH-R₁ Antagonisten wie T-226296, A-665798 und A-777903 signifikante Wirksamkeit.

In Anlehnung an racSNAP-7941 wurden mittlerweile weitere Serien von MCH-R₁-Antagonisten entwickelt und evaluiert.^{74,75}

In einer rezenten Publikation zu MCH-Rezeptor-Bindungsstudien kommunizieren Ito *et al*⁶⁹ die Identifizierung und Charakterisierung eines selektiven Radioliganden für den MCH-R₁ ($K_i=0.42$ nM) mit vernachlässigbarer Bindung zu MCH-R₂. Dieser wurde in *ex vivo* Bindungsstudien an Hirnschnitten von Mäusen eingesetzt. Wie die oben angeführten nicht-peptidischen Antagonisten stellt auch diese Verbindung einen niedermolekularen Antagonisten dar.

Auch das Ziel der vorliegenden Arbeit war die Entwicklung und Synthese von Precursoren für Radioliganden, allerdings für das *PET-Imaging* des MCH-R₁, um in den Folgestudien nach der Synthese der Radiotracer die Effekte rund um Adipositas, MCH-Rezeptorbindung und Bioverfügbarkeit *in vivo* untersuchen zu können. Diagnostische Methoden wie *PET-Imaging* oder *Molecular Imaging* ermöglichen die Darstellung biologischer Prozesse auf molekularer Ebene *in vivo* auf Basis bildgebender Verfahren (siehe 1.5).

Wie in Kapitel 2 unter „Methoden und Untersuchungsverlauf“ beschrieben, wurden dazu verschiedene Derivate von *rac*SNAP-7941 entwickelt und charakterisiert, um in Kooperation mit dem Wiener Allgemeinen Krankenhaus erste Experimente zur Radiomarkierung durchzuführen.

Im nachfolgenden zweiten Abschnitt der Einleitung wird auf die Hintergründe der PET-Technologie eingegangen, sowie die wichtigsten Grundlagen vermittelt, um einen Bogen über die beiden Eckpfeiler dieser Arbeit, den MCH-Rezeptor und die Positronen-Emissions-Tomographie, zu spannen.

1.5 Positronen-Emissions-Tomographie (PET)

1.5.1 Grundlagen und Allgemeines

Die Positronen-Emissions-Tomographie ist ein nicht-invasives bildgebendes Verfahren, mit dem biochemische und physiologische Prozesse wie Stoffwechselprozesse, Transmitter-Rezeptor-Interaktionen, Signaltransduktion oder auch Genexpression *in vivo* im Organismus dargestellt werden können.

Das Potenzial der Koinzidenztechnik beim Positronen-Imaging wurde schon früh erkannt und erste Experimente in den 1950er Jahren durchgeführt. Der Zerfall von Radioisotopen mit Emission extern detektierbarer Strahlung wurde mithilfe des damals entwickelten Zyklotrons entdeckt. Kombiniert mit der Schichtaufnahme- bzw. Schnittbild-Technik der Tomographie, anorganischen Szintillationsdetektoren sowie der entsprechenden Computerkapazität zur Datenakquirierung und Bildrekonstruktion konnte ab Ende der 1970er eine neue Methode der medizinischen Diagnostik etabliert werden. Mittlerweile ist die PET ein wichtiges Instrument der klinischen Forschung, da sie zu einer bedeutsamen Präzisierung der Diagnosemöglichkeiten geführt hat.

In Kombination mit geeignet markierten Radiotracern eröffnet die PET außergewöhnliche Möglichkeiten, um quantitativ Physiologie, Metabolismus, Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und die Wirkungsweise von Arzneistoffen oder auch Lebensmitteln zu analysieren und evaluieren.⁷⁶

Schlüsselement der PET sind die PET-Radiotracer: Verbindungen, die mit kurzlebigen Positron-Emittern markiert sind. Die gebräuchlichsten unter den Positronen-Emittern sind ^{11}C und ^{18}F mit relativ kurzen Halbwertszeiten von 20.4 min bzw. 109.7 min, sowie ^{13}N (10 min) und ^{15}O (2 min). Kohlenstoff, Sauerstoff und Stickstoff sind

Elemente des Lebens und Grundlage nahezu jedes Moleküls mit biologischer Relevanz. Da Wasserstoff kein radioaktives Isotop mit außerhalb des Körpers messbarer Zerfallsemission hat, wird es oft durch Fluor ersetzt.^{77,78} Die Wahl eines geeigneten Radionuklids und der Markierungsposition sind wichtige normative Aspekte beim Design neuer PET-Radiotracer.⁷⁹

Ein weiterer essenzieller Faktor bei PET-Experimenten ist Zeit. Da die Halbwertszeiten ($t_{1/2}$) der eingesetzten Radioisotope gering sind, erfordert dies die räumliche Nähe zu einem Zyklotron zur Isotopengenerierung gleichermaßen wie radiochemisch kompatible Laboreinrichtungen, um die Tracersynthese durchführen zu können. Sobald Synthese und Reinigung abgeschlossen sind, wird der *in situ* hergestellte Tracer in Versuchstier oder PatientIn injiziert. Durch die nano- oder picomolaren Dosen hat die Tracerverabreichung keine pharmakologischen Konsequenzen, somit sind weder jahrelange klinische Studien noch die Zulassung als Arzneistoff erforderlich (Stand 2009 Deutschland: nur [^{18}F]FDG – s. 1.5.4. – ist als einziges PET-Radiopharmakon zugelassen; es existiert eine Regelung, nach der kurzlebige Radiopharmaka nicht dem Arzneimittelgesetz unterliegen, wenn sie vom Lizenzinhaber selbst eingesetzt werden).⁸⁰⁻⁸²

Die im folgenden Kapitel besprochenen Techniken resultieren in Bildern aus Schichtaufnahmen, die aus der Strahlung rekonstruiert werden.

1.5.2 Vom physikalischen Ereignis zur Informationsextraktion

β^+ -Zerfälle treten bei neutronenarmen Nukliden auf und werden zur PET-Diagnostik in der Nuklearmedizin eingesetzt.⁸³

Beim β^+ -Zerfall eines Nuklids wird im Kern ein Proton in ein Neutron und ein Positron umgewandelt (wobei auch ein Neutrino entsteht, das allerdings in der Folge keine Rolle spielt) und das Positron mit der Masse eines Elektrons (Ladung +1) mit hoher

kinetischer Energie emittiert, die nach einer kurzen Distanz zu thermischer Energie umgewandelt wird und mit Elektronen aus der Umgebung ein als Positronium bezeichnetes Elektron-Positron-System bildet (Abb. 6).⁸⁴

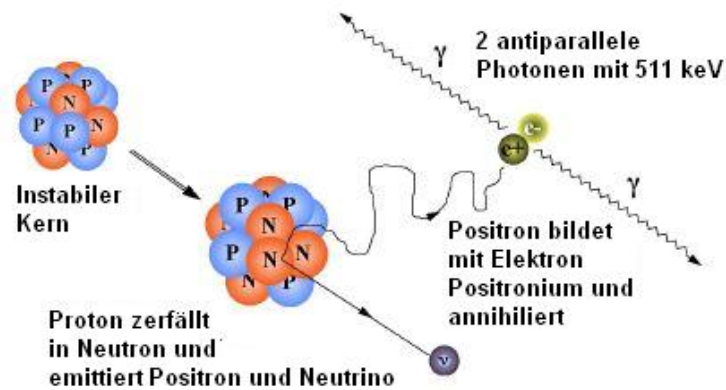


Abbildung 6:⁸⁴ Annihilation (modifiziert)

Dieses System zerfällt sofort und die Massen des Elektrons und des Positrons annihilieren in Form zweier in einem (nahezu) 180°-Winkel abstrahlender γ -Quanten mit jeweils 511 keV. Diese antiparallelen Photonen können nun in Koinzidenz detektiert werden.⁷⁷

Drei Arten von Koinzidenzen sind möglich: echte Koinzidenzen, denen eine Annihilation zugrunde liegt und die „line of response“ entstehen lässt, zufällige koinzidente Registration zweier Quanten unterschiedlicher Annihilationsereignisse und Streuung von Quanten mit Registration innerhalb des Koinzidenzzeitfensters. Dies erfordert mathematische Korrekturverfahren um die Detektionen den richtigen Ereignissen zuordnen zu können. Der γ -Quant trifft auf den Szintillationsdetektor, der beispielsweise aus Bismutgermanat (BGO) oder Lutetiumoxyorthosilikat (LSO) besteht, dabei entsteht ein Lichtquant. Dieser wird über Lichtleiter, die mit gegenüberliegenden, in Koinzidenz geschalteten Photomultipliern gekoppelt sind, als elektronisches Signal übermittelt. Die durch die Annihilation entstehende line of response – die Koinzidenzlinie – ermöglicht die Berechnung der Lokalisierung des Emitters in PatientIn oder

Versuchstier durch ringförmige Anordnung der einzelnen Detektorkristalle in hundert Detektorreihen (Abb. 7).⁸³

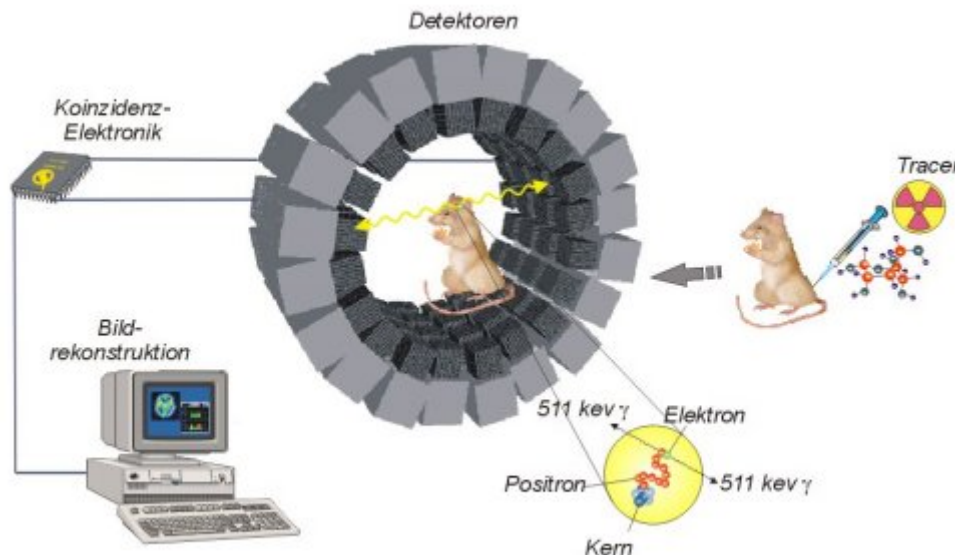


Abbildung 7:⁷⁶ Die Abbildung zeigt den Verfahrensmodus der (Mikro-)PET-Diagnostik: Injektion des mit einem radioaktiven Isotop markierten Tracers, Annihilation des emittierten Positrons mit einem Elektron und daraus resultierender γ -Strahlung mit jeweils 511 keV, die auf die Szintillationsdetektoren trifft, dort detektiert und anschließend zu einem Schichtbild rekonstruiert wird.

Die Summe der Koinzidenzereignisse, die Weiterleitung ihrer Signale, die Filterung der Strahlenbündel durch Kollimatoren und Umwandlung in Lichtquanten, deren Verstärkung und Analyse in den Diskriminatoren liefern einen Datensatz, der eine Bildrekonstruktion ermöglicht.

Die empfindlichen PET-Instrumente müssen eine Vielfalt von Parametern erfüllen: hohe räumliche Auflösung, Sensibilität, axialen FOV (field of view), hohes Zählfrequenzleistungsvermögen und Datentransferrate, Rekonstruktionsalgorithmen, Quantifizierungsaspekte und flexible klinische Einsatzmöglichkeiten. Auch die Kristallmaterialien beeinflussen die Auflösung signifikant. Die Anforderungen an diese sind hohe Dichte, hoher Lichtoutput und kurze Pulslänge. Im Falle von LSO ist beispielsweise die Abklingzeit der Szintillation beträchtlich kürzer und der Szintillationsblitz inten-

siver als bei BGO – allerdings ist LSO erheblich teurer und Scanner auf BGO-Basis überdies empfindlicher.^{77,85}

In der klinischen Anwendung beträgt die Auflösung der PET-Scanner 4-8 mm, während bei Mikro-PET-Experimenten höhere Auflösungen von 0.5-2 mm vonnöten sind.⁸⁶

Bei der (onkologischen) Radiotherapie wird die quantitative Präzision im PET-Imaging von mehreren Faktoren beeinflusst, die die akkurate Dosisberechnung erleichtern.⁸⁷

Meist wird die PET-Technik kombiniert mit anderen nicht-invasiven bildgebenden Verfahren wie der Computertomographie (CT) oder der Magnetresonanztomographie (MRT oder *Magnetic Resonance Imaging*: MRI) eingesetzt, um ein Simultanbild aus physiologisch-funktionellen bzw. anatomisch-strukturellen Parametern zur genaueren Diagnose und Analyse bilden zu können.⁸⁸ Abb. 8 zeigt eine kombinierte fMRT-PET-Aufnahme.

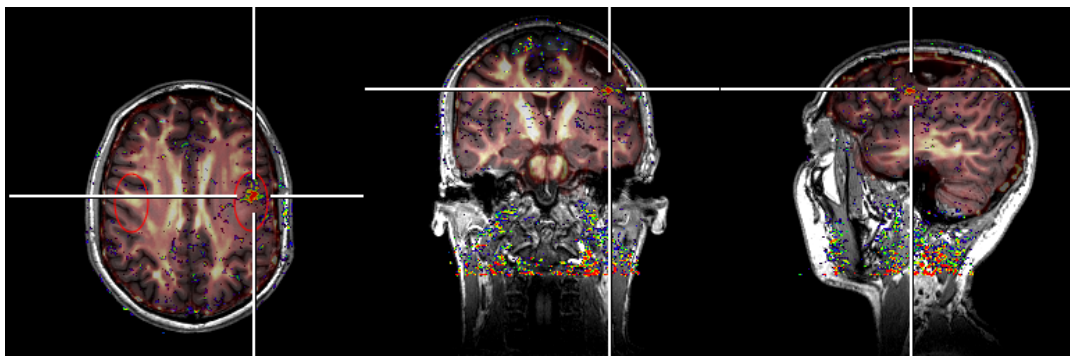


Abbildung 8:⁸⁸ fMRT-PET-Kombinationsaufnahme

Mit Hilfe dieser anatomischen Referenzen durch Hybridmaschinen ist es NuklearmedizinerInnen möglich, Tumoren präzise zu definieren. Bei onkologischen PET-Experimenten ist das Ziel, Tumorgewebe so exakt wie möglich von gesundem Gewebe abzugrenzen, um ein optimales Tumor/non-Tumor-Verhältnis der anschließend verabreichten Therapeutika zu erzielen, i.e. den geringsten Gewebeschaden bei größtmöglicher Tumorvernichtung zu verursachen.

Durch iterative Methoden wie der *ordered subset* Maximierung der Erwartungswerte oder Maximierungs-Wahrscheinlichkeits-Algorithmen wird die Information aus den gesammelten Daten extrahiert und korrigiert. Iterative Algorithmen unterliegen dem physikalischen Modell des Scanners und implementieren geometrische Faktoren und Korrekturen für Photonenstreuung und Detektordurchdringung.⁸⁹⁻⁹²

1.5.3 Aktuelle Fortschritte der PET-Technologie

Neueste Entwicklungen beschreiben unter anderem die auf der kombinierten PET-CT-Technologie basierende sogenannte 4-D-Tomographie, mit der morphologische Dynamiken durch Integration der Zeitkomponente dargestellt werden können.⁹³

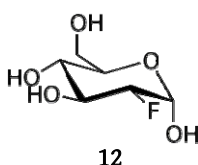
Pichler *et al*⁹⁴ fassen in einer im Jahr 2008 erschienen Studie den gegenwärtigen Stand der Forschung zusammen und geben einen Ausblick auf mögliche Innovationen und Adaptionen zur Optimierung der PET-Technologie. Meilensteine der Entwicklungen sind der Einsatz schnellerer und hellerer Szintillatoren wie das weiter oben erwähnte LSO, sowie Gadoliniumoxyorthosilikat (GSO) und Lutetium-Yttriumoxyorthosilikat. Zusätzlich wurden die Detektoren von 1:1-Szintillatoren beispielsweise zu GSO-gekoppelten Photomultiplerröhren (auf Basis der Anger-Technik) weiterentwickelt.^{95,96} Berichte des Forschungszentrums Jülich erwähnen eine neue Methode der Bewegungskorrektur bei dynamischen PET-Messungen, nämlich die *Multiple Frame Acquisition Method*, die räumliche Abweichungen zwischen Transmissions- und Emissionsmessungen berücksichtigt und der zufolge unpräzise Bildartefakte vermieden werden können.⁷⁶ Calandrino *et al*⁹⁷ sehen die Zukunft des *Diagnostic Imaging* in einer frühestmöglichen Tumor-Detektion in der Onkologie mit dem Ziel, die applizierte Dosis von momentan 10 mSv auf 1 mSv, bei gleichzeitigem Anstieg der Nachweisbarkeit von 2-3 Größenordnungen auf 10^9 - 10^6 Zellen, senken zu können.

1.5.4 PET-Radiopharmaka

Radiopharmaka werden nach zweierlei Anwendungsgebieten klassifiziert: Therapie⁹⁸ und Diagnostik. Die Strahlenbelastung bei der Diagnostik ist für den Menschen moderat – für eine [¹⁸F]FDG-Untersuchung ergibt sich beispielsweise eine Belastung von 10 mSv.

Die Arbeitsgruppe rund um Phelps und Ter-Pogossian^{95,99-103} beschrieb schon 1969 den Einsatz von H₂[¹⁵O]O um den zerebralen Blutfluss darzustellen, sowie die Vorteile gegenüber der bis dato eingesetzten Szintigraphie und leistete wichtige Forschungsarbeit auf dem Gebiet der PET-Technologie.

Als eines der ersten Radiodiagnostika wurde Glukose zu [¹⁸F]FDG (**12**) modifiziert. Das Molekül wurde 1978 erstmals von Ido¹⁰⁴ synthetisiert, sowie von Phelps¹⁰⁵ und Reivich¹⁰⁶ beschrieben. Auch das Forschungszentrum Jülich führte diesbezüglich bedeutende Untersuchungen durch, die als Basis der heutigen Errungenschaften dienen.^{107,108} Die radioaktive Markierung von Glukose, um den Glukose-Metabolismus zu evaluieren, führte zur Verwendung von [¹⁸F]FDG als gebräuchlichstem Radiotracer. Die [¹⁸F]FDG-Aufnahme (passiv durch Glukosetransporter) in Tumorzellen ist der glykolytischen Metabolismusrate von lebensfähigen Tumorzellen proportional und indiziert somit den gesteigerten Glukoseverbrauch im Tumor. Dadurch wird die Möglichkeit sowohl den Tumor in Initialstadien zu lokalisieren als auch das Ansprechen auf die Therapie bildlich präzise darzustellen enorm gesteigert, da das [¹⁸F]FDG-Molekül (fast) ein physiologisches Äquivalent zum endogenen Glukose-Molekül darstellt.¹⁰⁹



Mittlerweile geht der Trend in der Entwicklung von Radiopharmaka hin zu spezifischen Rezeptor-Bindungsstudien um ein möglichst breites Spektrum an potenziellen Tracern zu untersuchen, zu synthetisieren und zu evaluieren.

Die Anwendungsgebiete sind breit gefächert und erstrecken sich über onkologische Tumordiagnostik bis hin zur Diagnostik kardiologischer, neurologischer und neurodegenerativer Erkrankungen wie Alzheimer oder Parkinson. So findet sich beispielsweise auf der Homepage der Arbeitsgruppe für Radiopharmazie der Medizinischen Universität Wien ein Überblick über laufende Projekte und bereits eingesetzte Radiotracer, beispielsweise Liganden für bisher weniger untersuchte Rezeptoren wie etwa Adenosin-Rezeptoren.^{86,110} Geeignete Rezeptor-Radioliganden sind durch hohe Affinität, Spezifität und Selektivität, niedrige nicht-spezifische Bindung und die Abwesenheit von störenden radioaktiven Metaboliten im Zielgewebe charakterisiert.¹¹¹ Des Weiteren ist eine der wichtigsten Prämissen eines Tracers die möglichst umfassende Verfügbarkeit und verlässliche Produktion. Daher müssen gewisse Regeln bei der Planung und Präparation neuer PET-Liganden beachtet werden.

Kriterien für neue PET-Tracer:¹¹²

- Chemische Aspekte
- Stereochemische Aspekte
- Markierungsposition
- Spezifische Aktivität
- Wahl des zyklotronproduzierten Primär- und online-Produktion des Sekundärprecursors
- Wahl des Lösungsmittels (physiologisch!)
- Formulierung des erwarteten klinischen Ergebnisses der nuklearmedizinischen Fragestellung

1.5.5 Allgemeine Herstellung der Nuklide, im Speziellen ^{11}C und ^{18}F

Positronenemitter finden sich auf der gesamten Nuklidkarte, aber nur wenige genügen den Ansprüchen eines geeigneten PET-Nuklids und unterliegen zusätzlich der erforderlichen Produktion unter einfachen Konditionen.

Eine Tabelle der gebräuchlichsten Nuklide und deren Produktion findet sich bei Mitterhauser und Wadsak¹¹³ (Tab.1).

Nuklid	Produktion	Halbwertszeit
^{18}F (F^-)	$^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$	109.7 min
^{18}F (F_2)	$^{20}\text{Ne}(\text{d},\alpha)^{18}\text{F}$	109.7 min
^{11}C	$^{14}\text{N}(\text{p},\alpha)^{11}\text{C}$	20.4 min
^{13}N	$^{16}\text{O}(\text{p},\alpha)^{13}\text{N}$	10.0 min
^{15}O	$^{14}\text{N}(\text{d},\text{n})^{15}\text{O}$	2.0 min
^{64}Cu	$^{64}\text{Ni}(\text{p},\text{n})^{64}\text{Cu}$	12.7 h
^{86}Y	$^{86}\text{Sr}(\text{p},\text{n})^{86}\text{Y}$	14.7 h
^{76}Br	$^{76}\text{Se}(\text{p},\text{n})^{76}\text{Br}$	16.0 h
^{68}Ga	$^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ Generator	67.6 min

Tabelle 1:¹¹³ Wichtigste PET-Nuklide zur klinischen Anwendung

Neben ^{11}C findet ^{18}F , allgemein, aber auch im Speziellen in der später beschriebenen Markierung der Precursoren in Fortsetzung der hier vorgelegten Arbeit, am häufigsten Anwendung als PET-Nuklid. Dies gründet auf seinen günstigen nuklearen Eigenschaften. ^{18}F zerfällt nahezu ausschließlich (97 %) durch Positronen-Übergang zum Grundzustand des stabilen Tochtermoleküls ^{18}O ; die restlichen 3 % werden dem Elekt-

roneneinfang (EC) zugeschrieben. Es stellt einen idealen Zeitrahmen für PET-Untersuchungen dar und eignet sich des Weiteren aufgrund der geringen β^+ -Energie.¹¹⁴

^{18}F kann mittels einer Vielzahl von Nuklearreaktionen produziert werden – seien es Reaktionen im Reaktor oder in geladenen Teilchenbeschleunigern (wie auch Elektronenbeschleunigern). Am häufigsten eingesetzt werden $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$, $^{20}\text{Ne}(\text{d},\alpha)^{18}\text{F}$ und $^{16}\text{O}(\alpha,\text{p})^{18}\text{F}$ in Hinblick auf die eher moderate Projektilenergie- und Strahlenfluss-Anforderung. Nur bei der Herstellung aus ^{16}O bedarf es größerer Energiemengen von über 40 MeV.¹¹⁴

Die Herstellung von n.c.a. ^{18}F (no carrier added – ungeträgert) kann auch auf simplem Wege via einer $^{19}\text{F}(\text{n},2\text{n})^{18}\text{F}$ -Reaktion über 14 MeV Neutronen-Bestrahlung von 2-Fluoranilin und anschließender Extraktion des $[\text{}^{18}\text{F}]\text{F}$ -Ions mit H_2O und säulen-chromatographischer Reinigung erfolgen: Mikołajczak *et al*¹¹⁴ beschreiben damit eine billige und verlässliche Methode, die auch in Ermangelung eines teuren Zyklotrons durchgeführt werden kann.

1.5.5.1 Produktion im Zyklotron

Das Prinzip des Zyklotrons beruht auf der Beschleunigung von geladenen Spezies in einer sich spiralförmig erweiternden Kreisbahn auf ein Target, das dadurch unter Beschuss dieser beschleunigten Projektile gerät.¹¹⁵ Schon in den 1930er Jahren begann sich Lawrence mit der Idee eines Teilchenbeschleunigers, dessen Beschleunigungsmodus nicht auf der Aneinanderreihung vieler zylindrischer Elektroden, sondern nur zweier unter oszillierender Spannung stehender Elektroden beruht, auseinanderzusetzen. Im Herbst 1930 schließlich gelang es einem seiner Studenten, ein Modell mit semizirkularen Beschleunigungselektroden – aufgrund ihrer Form als „Dees“ bezeich-

net – zu entwickeln, das 80,000 Volt-Protonen produzieren konnte. Damit war der Grundstein der heutzutage eingesetzten Zyklotrone gelegt.¹¹⁶⁻¹¹⁸

Durch Beschleunigung von $^1\text{H}^-$ und $^2\text{H}^-$ -Teilchen in einem wechselnden Magnetfeld, dem Abstrippen der Elektronen und Umwandlung in Protonen ($^1\text{H}^+$) und Deuteronen ($^2\text{H}^+$) mit anschließendem Beschuss eines speziellen Targetmaterials kommt es zur Kernreaktion; am häufigsten via (p,n) oder (p, α). Auch der Einsatz von Helium ist möglich.

Nicht nur das entstandene Radionuklid, auch dessen chemische Form spielt in der weiteren Anwendung eine Rolle. Bei der Wahl des Targets hat man die Möglichkeit, zwischen verschiedenen chemischen Formen und den drei Aggregatzuständen entscheiden zu können: fest, flüssig oder gasförmig.

Obwohl eine breitgefächerte Diversität an Kernreaktionen gegeben ist, werden meist nur ein oder zwei Reaktionen standardmäßig eingesetzt – beispielsweise im Falle von ^{11}C die $^{14}\text{N}(\text{p},\alpha)^{11}\text{C}$ Kernreaktion. Durch Sauerstoffspuren am N_2 -Target wird die Umsetzung zu $[^{11}\text{C}]\text{CO}_2$ sichergestellt – dieses dient für eine Reihe von Precursoren von Radiotracern als Ausgangsmolekül.^{82,119}

Da der Zugang zur Herstellung im Reaktor nicht überall möglich bzw. limitiert ist und der Einsatz von Reaktoren im klinischen Bereich sehr begrenzt ist, außerdem neutronenarme PET-Nuklide gefordert sind und hohe spezifische Aktivitäten benötigt werden, ist, soweit die Möglichkeit der Nutzung besteht, das Zyklotron die erste Wahl zur Nuklidproduktion.^{83,112}

1.5.5.2 Produktion im Reaktor

Um Radionuklide aus stabilen Vorstufen herstellen und die Bestrahlung thermischer Neutronen bei hohen Neutronenflüssen gewährleisten zu können, wird eine Reihe von Nukliden im Reaktor produziert. Durch Kernreaktionen werden hohe Neutronenflüsse, die Neutronen liefern, generiert.

Mit diesen Neutronen wird nun das Trägermaterial bestrahlt. Durch Aufarbeitung der bestrahlten Platten erfolgt die Trennung der verschiedenen Nuklide.⁸³

Reaktornuklide sind thermische oder „langsame“ Neutronen, mit einer Energie von >100 MeV. Durch (n, γ)-Reaktionen entstehen nur geträgerte Nuklide. Da natürliches Material bestrahlt wird (Bestrahlung von isotopisch angereichertem Material ist sehr teuer), entstehen viele verschiedene Isotope, was zu Verunreinigungen führt.¹²⁰

Unterschiedliche Beispiele für im Reaktor produzierte Nuklide sind ^{131}J oder ^{102}Y , die durch Neutronenbeschuss und Kernspaltung (n,f) aus ^{235}U hergestellt werden können. Über eine n,p-Reaktion kann ^{59}Fe aus ^{59}Co gewonnen werden. Des weiteren kann ^{99}Mo durch den Einsatz eines Graphitmoderators über die (n, γ)-Reaktion aus ^{96}Mo produziert werden.⁸³

1.5.5.3 Produktion im Generator

Die Nuklidproduktion im Generator hat wesentliche Vorteile gegenüber den anderen beiden Produktionsmethoden. Ein Mutternuklid mit langer Halbwertszeit bedingt gute Transportmöglichkeiten und anschließend wächst vor Ort das Tochternuklid nach, das durch Elution („melken“ des Generators) gewonnen werden kann. So steht das benötigte Nuklid ständig und in gleichbleibend guter Qualität zu Verfügung, der

apparative Aufwand ist gering und es wird wenig Platz benötigt. Am bekanntesten ist das $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ -System.^{121,122}

Tabelle 2 zeigt Beispiele für Generatorsysteme mit PET-Relevanz.

Mutternuklid $t_{1/2}\text{M}$	Tochternuklid $t_{1/2}\text{T}$
^{99}Mo (β^- , γ) 66.6 h	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ (141 keV) 6.02 h
^{113}Sn (EC, γ) 115 d	$^{113\text{m}}\text{In}$ (393 keV) 1.66 h
^{81}Rb (EC, β^+) 4.7 h	$^{81\text{m}}\text{Kr}$ (190 keV) 13.3 s
^{82}Sr (EC) 25 d	^{82}Rb (EC, β^+) 1.3 min
^{68}Ge (EC) 288 d	^{68}Ga (β^+ , γ) 68.3 min

Tabelle 2:¹²² Generatorsysteme

Anhand von Abb. 9 ist das Prinzip des Generators zu erkennen: in einer kleinen abgeschirmten Glassäule befindet sich die radioaktive Muttersubstanz (das Extraktionsmaterial, meist auf einer Ionenaustauschermatrix, ist selektiv für das jeweilige Mutternuklid) die aufgrund ihres Zerfalls ständig neue Tochternuklide bildet und sich daher in einem laufenden radiochemischen Gleichgewicht befindet. Anschließend erfolgt die chromatographische Trennung der beiden Nuklidfraktionen auf den Generatorsäulen (zwei Schutzsäulen zur Sicherstellung der Reinheit des Eluats). Als Elutionsmittel dient beispielsweise physiologische Kochsalz-Lösung.^{121,123}

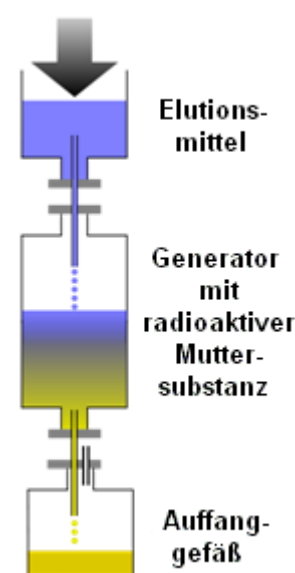


Abbildung 9:¹²⁴ Generator

1.5.6 Markierung mit ^{11}C und ^{18}F

Mitterhauser und Wadsak¹¹³ geben in ihrer Arbeit einen guten Überblick über Fluorierungs- und Methylierungsmöglichkeiten in der PET-Tracer-Produktion. Für Routine-Operationen sind die Realisierbarkeit und die Reproduzierbarkeit der Präparationsmethode unerlässlich.

Um ^{18}F in ein Molekül einzuführen, erschließen sich mehrere Wege, wie elektrophile oder nukleophile Substitution, sowie Isotopenaustausch. Die Methode der Produktion kann die Stabilität des hergestellten Tracers nachhaltig beeinflussen; auch die Reaktionsgeschwindigkeit ist aufgrund der geringen Halbwertszeiten von 109.7 bzw. 20.4 min ein essenzieller Faktor. Eine weitere Möglichkeit besteht in der Übersetzung von ^{11}C -markierten Tracern in ihre ^{18}F -markierten Gegenstücke, um die verlängerte Halbwertszeit nutzen zu können. Diese ermöglicht die präklinische Evaluation, Phase I-Studien sowie Verteilung an nahe gelegene PET-Zentren.¹²⁵

1.5.6.1 [^{18}F]Fluoralkylierungen und [^{18}F]Fluorethylierungen

Viele organische Moleküle tragen Alkylseitenketten, meist Methyl- oder Ethylfunktionen, die als Angriffspunkt für radioaktive Markierung dienen können. Inzwischen wurde eine Vielzahl an [^{18}F]Fluoralkylierungsreagenzien entwickelt, wie [^{18}F]Bromfluormethan,^{126,127} [^{18}F]Fluoriodmethan,¹²⁸ 2-[^{18}F]Bromfluorethan,^{129,130} 2-[^{18}F]Tosyloxyfluorethan,^{131,132} 3-[^{18}F]Bromfluorpropan,¹³³⁻¹⁴⁴ 3-[^{18}F]Fluoriodpropan und 3-[^{18}F]Tosyloxyfluorpropan.¹³⁷

Um allzu große strukturelle Unterschiede zum Precursor-Molekül zu vermeiden, werden üblicherweise kurzkettige Alkylketten eingeführt um die physiologischen Parameter und biologischen Funktionalitäten so gering wie möglich zu beeinflussen.

Da Fluorethylierungsreagenzien ohne großen Aufwand aus handelsüblichen Substanzen produziert werden können und zu Methyl- und Ethylgruppen große sterische Ähnlichkeiten aufweisen, stellen sie die wichtigste Gruppe innerhalb der Fluoralkylierungen dar.

Bevorzugte Angriffsziele sind Amino-,¹⁴¹⁻¹⁴⁶ Hydroxyl-,^{147,148} Mercapto-^{149,150} und Carboxylgruppen.¹⁵¹⁻¹⁵⁶

Zur Anwendung kommen meist Reagenzien, die sich durch Vorteile bei der Darstellung und Stabilität auszeichnen, wie 2- ^{18}F -Tosyloxyfluorethan oder 2- ^{18}F -Bromfluorethan. Ein Vergleich zwischen zehn verschiedenen Vorgehensweisen zur Herstellung und Reinigung von ^{18}F -Bromfluorethan sowie ^{18}F -Tosyloxyfluorethan findet sich bei Wadsak *et al*¹⁵⁷, wobei sich die Kombination von ^{18}F -Bromfluorethan und Destillation als Methode der Wahl erweisen sollte.

1.5.6.2 ^{18}F -Fluorierungen

1.5.6.2.1 Nukleophile Fluorierung

Um das ^{18}F -Fluoridion vor dem nukleophilen Angriff zu aktivieren, werden die in der wässrigen Lösung vorhandenen positiv geladenen Gegenionen (die aus der Targetoberfläche während der Bestrahlung herausgelöst wurden) der F^- -Anionen meist mittels Anionenaustauscherharzen abgetrennt. Die Gründe für die verminderte Reaktivität des aus wässriger Lösung gewonnenen Fluorids sind die hohe Ladungsdichte und die Hydrathülle des Anions.

Auch die Zugabe von kationischen Gegenionen vor Evaporation des Wassers kann die Reaktivität verbessern. Hierzu werden Komplexe großer Metallionen (Rb, Cs, K mit Kryptofix 2.2.2) oder Tetrabutylammonium-Salze eingesetzt. Da durch Kationenzuga-

be auch immer ein weiteres Anion in das Reaktionsgemisch eingebracht wird, wird meist CO_3^{2-} wegen der Absenz basenkatalysierter Nebenreaktionen gewählt.^{108,125,158}

Gute Abgangsgruppen für die Fluor-Substitution sind beispielsweise Triflate (Trifluormethansulfonsäureester), Halogene, sowie Mesylate oder Tosylate (Ester der Methyl- oder *p*-Toluolsulfonsäure). Die Parameter für die Abgangsgruppen sind Zugänglichkeit derselben, Stabilität der Vorstufen und deren Abtrennbarkeit vom Produkt, sowie Lösungsmittel(n), Reagenzien und etwaige Entstehung von Nebenprodukten.

Eine weitere Möglichkeit dieser Art der C-F-Bindung besteht in der Substitution eines Wasserstoffs am Aromaten, da H und F eine ähnliche Atomgröße aufweisen. Allerdings verändert sich der Charakter des aromatischen Ringsystems aufgrund der wesentlich höheren Elektronegativität des Fluors signifikant.^{112,131,159}

1.5.6.2.2 Elektrophile Fluorierung

Bei elektrophilen Fluorierungen ist die spezifische Aktivität der Produkte durch die Herstellung der Reagenzien aus geträgertem $^{18}\text{F}_2$ (c.a. – carrier added) nur moderat. Nichtsdestotrotz stellen elektrophile Zugänge zur Radiomarkierung von PET-Tracern eine wichtige Methode dar, wie die routinemäßige Produktion von ^{18}F]-DOPA zeigt.

Eines der ersten elektrophilen Fluorierungsreagenzien war durch Neon-Bestrahlung erzeugtes ^{18}F] F_2 -Gas. Die Problematik bei der Herstellung des Fluorgases liegt in dessen extremer Reaktivität. Die stark exotherme Reaktion muss mit Kühlung oder starker Verdünnung von ^{18}F]-Fluorlösungen unterbunden werden. Die Umwandlung von Fluor in weniger reaktive funktionelle Gruppen (wie Acetylhypofluorit oder Xenondifluorid) bietet eine weitere Option zur Kompensation dieser Schwierigkeiten.^{86,160-162}

1.5.6.3 $[^{11}\text{C}]$ Methylierungen

Die Darstellung von ^{11}C erfolgt üblicherweise im Zyklotron als $[^{11}\text{C}]\text{CO}_2$. Dieses dient der weiteren Umwandlung zu Methyljodid für Methylierungen, der Herstellung von $[^{11}\text{C}]\text{HCN}$, $[^{11}\text{C}]\text{COCl}_2$ oder $[^{11}\text{C}]\text{CHO}$ für spezielle Anwendungen beziehungsweise der direkten Synthese von Carbonylen und Carboxylen mittels Grignard-Reaktion.

$[^{11}\text{C}]$ Methyljodid wird über Reduktion von $[^{11}\text{C}]\text{CO}_2$ zu $[^{11}\text{C}]\text{Methanol}$ und anschließender Behandlung mit Iodwasserstoff gewonnen; die Reduktion erfolgt durch katalytische Hydrierung oder einem Reduktionsreagenz wie Lithiumaluminiumhydrid. Aufgrund der Flüchtigkeit der eingesetzten Gase wie CO_2 kann leicht über Destillation oder GC gereinigt werden.

Eine andere Option ist die Herstellung aus $[^{11}\text{C}]\text{Methan}$ mittels Iod-Substitution¹⁶³ oder der Einsatz von Methyltriflat.^{164,165}

Die beschriebenen Methoden der PET-Technik, sowie die Fluorierungs- und Methylierungsprozeduren kommen zwar nicht im Rahmen dieser organisch-präparativen Arbeit, jedoch in der Fortsetzung der hier präsentierten Ergebnisse zum Einsatz, um aus den synthetisierten „kalten“ Vorstufen die mit den (im Zyklotron produzierten) Nukliden ^{11}C und ^{18}F markierten radioaktiven Liganden herzustellen, PET-Scans durchzuführen und die Schnittbilder interpretieren zu können.

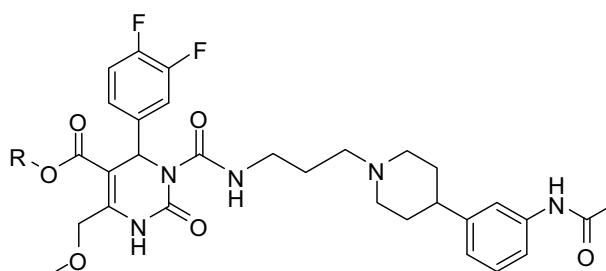
Im nächsten Kapitel wird Bezug auf die Synthesewege zu den Zielverbindungen **1-6**, die dabei auftretenden Herausforderungen und Schwierigkeiten und deren Lösungsansätze genommen.

2 METHODEN UND UNTERSUCHUNGSVERLAUF

2.1 Zielsetzung

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Synthese von Precursoren und Referenzsubstanzen von ^{11}C - und ^{18}F -markierten Radiotracer zur Anwendung in der Positronen-Emissions-Tomographie für den MCH-Rezeptor, ein bis dato noch nahezu unbeschriebener Rezeptor auf dem Gebiet der PET-Diagnostik.

- 1: $\text{R}=\text{CH}_3$
- 2: $\text{R}=\text{H}$
- 3: $\text{R}=(\text{CH}_2)_2\text{OTs}$
- 4: $\text{R}=(\text{CH}_2)_2\text{F}$
- 5: $\text{R}=(\text{CH}_2)_3\text{OTs}$
- 6: $\text{R}=(\text{CH}_2)_3\text{F}$
- 7: $\text{R}=[^{11}\text{C}]\text{CH}_3$
- 8: $\text{R}=(\text{CH}_2)_2[^{18}\text{F}]\text{F}$
- 9: $\text{R}=(\text{CH}_2)_3[^{18}\text{F}]\text{F}$



Ausgehend von *rac*SNAP-7941, Methyl-3-(3-(4-(3-acetaminophenyl)piperidin-1-yl)propylcarbamoyl)-4-(3,4-difluorphenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäureester Hydrochlorid, einem bereits evaluierten und auf Affinität getesteten selektiven MCH-Rezeptor-Antagonisten,⁴⁹⁻⁵⁴ galt es, ebendiese Verbindung (1) und davon abgeleitete Derivate, i.e. die freie Säure (2), sowie die Tosyloxyethyl-Vorstufe (TOE@SNAP, 3) und den Fluorethylester (FE@SNAP, 4) respektive deren Propyl-Analoga TOP@SNAP (5) und FP@SNAP (6) zu synthetisieren.

Abhängig von der Zugänglichkeit und den Ausbeuten sollte entweder das fluorethylierte oder das fluorpropylierte Derivat (4 oder 6) weitere Verwendung als Referenzsubstanz für die Radiosynthese der PET-Tracer (8 oder 9) finden.

Die Verbindungen SNAP-Säure (2) und TOE@SNAP (3) oder TOP@SNAP (5) sollten als Ausgangsverbindungen zur ^{11}C -Markierung respektive ^{18}F -Fluorierung dienen, um danach als PET-Tracer für den MCH-Rezeptor eingesetzt und analysiert werden zu können: aus den jeweiligen Vorläufersubstanzen wären somit die Radiotracer $[^{11}\text{C}]\text{SNAP}$ (7) und $[^{18}\text{F}]\text{FE@SNAP}$ (8) oder $[^{18}\text{F}]\text{FP@SNAP}$ (9) zugänglich.

Die jeweiligen Substituenten generieren die abgekürzten Bezeichnungen: Fluorethyl (FE) und Fluorpropyl (FP), sowie Tosyloxyethyl (TOE) und Tosyloxypropyl (TOP), respektive deren Radionuklidanaloga $[^{18}\text{F}]\text{Fluorethyl}$ ($[^{18}\text{F}]\text{FE}$) und $[^{18}\text{F}]\text{Fluorpropyl}$ ($[^{18}\text{F}]\text{FP}$).

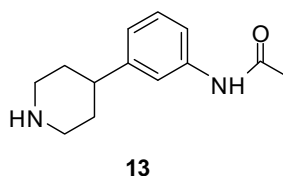
Dasselbe gilt für die Bezeichnung sämtlicher Derivate von *rac*SNAP-7941 (siehe 5.2).

Die Referenzsubstanzen *rac*SNAP-7941 (1) und FE@SNAP (4) oder FP@SNAP (6) weisen als nicht-radioaktive Analoga der PET-Radiotracer dieselben physiologischen und analytischen Eigenschaften wie diese auf und würden daher als Standards zur Radiosyntheseevaluierung fungieren. Mit diesen könnten in nachfolgenden Studien am Allgemeinen Krankenhaus Wien die Radiosynthesen sowie erste Mikro-PET-Experimente und Biodistributionsuntersuchungen an der Ratte vorgenommen werden.

Ferner sollten mittels spektroskopischer und mikroanalytischer Methoden alle synthetisierten Zielverbindungen und Zwischenstufen analysiert und eindeutig charakterisiert werden.

2.2 Synthesen

2.2.1 Darstellung von *N*-(3-(Piperidin-4-yl)phenyl)acetamid (**13**)

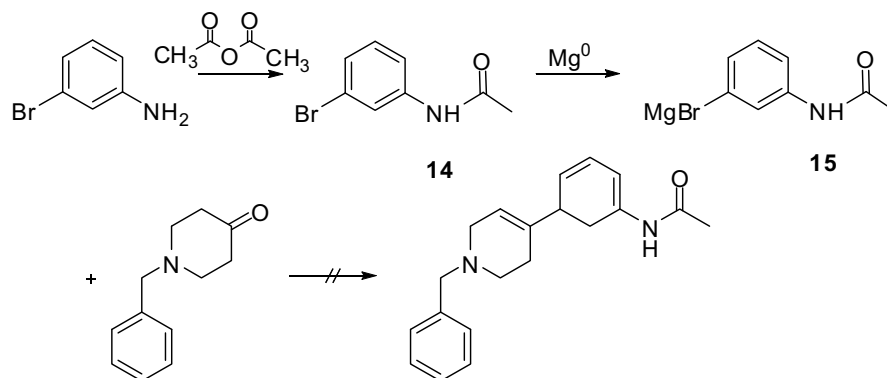


Da Verbindung **13** unverändert für sämtliche SNAP-Derivate als Baustein eingesetzt und daher in größeren Maßstäben produziert wurde, sollte dessen Darstellung durch Modifikation der literaturbekannten Synthese von Schönberger¹⁶⁶ optimiert und verkürzt werden.

Zu diesem Zweck wurden folgende Reaktionsversuche durchgeführt:

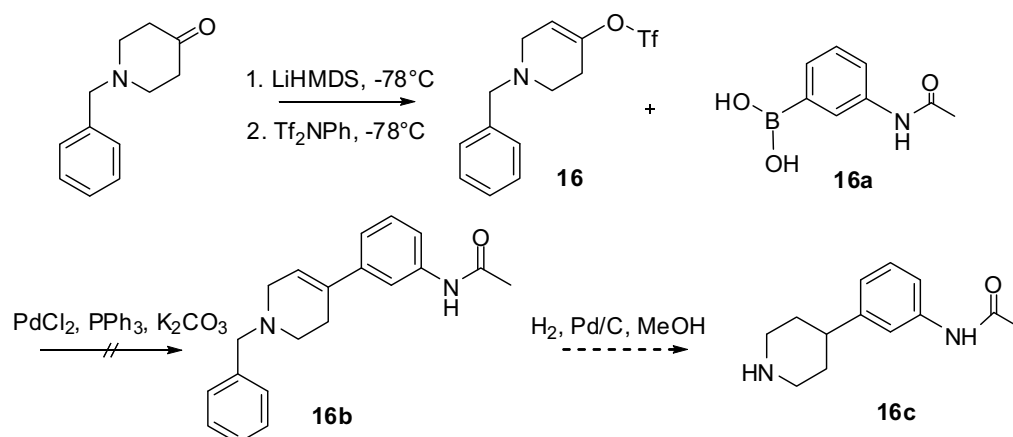
Als primärer Zugang (Schema 1) wurde aus einem kommerziell erhältlichen 3-Bromanilin mit Acetanhydrid das sekundäre Amid **14** nach einer Standardprozedur¹⁶⁷ acetyliert und aus Wasser umkristallisiert. Anschließend konnte die Bromidverbindung nach einer adaptierten Vorschrift von Fournie-Zaluski *et al*¹⁶⁸ durch Magnesiumzugabe zu dem Grignard-Reagenz **15** umgesetzt werden, das im darauf folgenden Schritt nach Wenzel *et al*¹⁶⁹ mit *N*-Benzylpiperidinon verknüpft werden sollte. Zur Aktivierung der Reaktion wurden Iod-Kristalle zugesetzt.

Unerfreulicherweise zeigte die NMR-spektroskopische Analyse, dass die Bildung des gewünschten Produktes ausgeschlossen werden musste.



Schema 1

Die zweite Variante (Schema 2) sah in Anlehnung an Schönberger¹⁶⁶ anstatt der Verwendung der Ausgangsverbindung 3-Aminophenylborsäure das schon acetylierte Edukt **16a** vor, um die Synthese um den Acetylierungsschritt zu verkürzen. Dieses sollte in der Folge mit dem benzylgeschützten Piperidinon, das im ersten Schritt zum Triflat **16** umgewandelt wurde, mittels Suzuki-Kopplung zum gewünschten Produkt **16b** reagieren. Anschließend sollte in einem einzigen Schritt die durch die Triflat-Bildung entstandene Doppelbindung des Piperidins hydriert und die Benzyl-Schutzgruppe unter Bildung des Bausteins **16c** abgespalten werden.

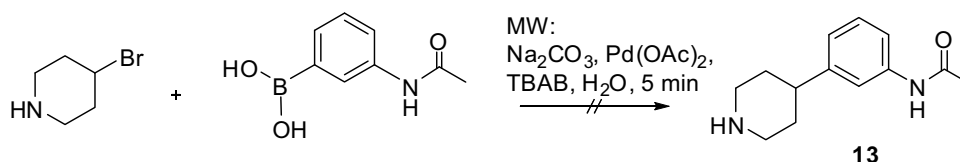


Schema 2

Da die Umsetzung nicht das gewünschte Produkt lieferte, wurde als alternative Methode statt einer Benzyl-Schutzgruppe ein ungeschütztes 4-Brompiperidin gewählt,

das mittels mikrowellenassistierter organischer Synthese mit Palladiumacetat als Katalysator und Tetrabutylammoniumbromid in Wasser als Lösungsmittel umgesetzt werden sollte (Schema 3).

Hierzu wurde mit modifizierten Vorschriften von Kappe¹⁷⁰ und Leadbeater *et al*¹⁷¹ gearbeitet.



Schema 3

Auch in der Mikrowelle konnte unter verschiedenen Reaktionsbedingungen keine Umsetzung festgestellt werden:

Das erste Mikrowellen-Experiment fand bei den Parametern 150°C, 600 W und bei 5, 10 bzw. 12 min statt.

Nach Beendigung der Reaktion wurde das zweiphasige Reaktionsgemisch nach Entfernen des Katalysators mittels Filtration über Celite und Phasentrennung nach Zugabe von Methanol extrahiert und nach Entfernen des Lösungsmittels *in vacuo* säulenchromatographisch über zwei verschiedene Trennsysteme gereinigt (Kieselgel mit Ethylacetat/Ligroin 1:1 + 0.5 % Triethylamin, zweimal entwickelt und Aluminiumoxid mit Ethylacetat/Ligroin 1:1).

Die NMR-spektroskopische Überprüfung zeigte, dass keine Umsetzung stattgefunden hatte, es konnte lediglich das Edukt Acetamidophenylborsäure identifiziert werden.

Beim zweiten Experiment wurden Temperatur, Leistung und Reaktionsdauer auf 200°C, 800 W und 12 min bzw. 15 min erhöht. Dem Wasser wurde Ethanol als Lösungsvermittler zugefügt um so die Mikrowellenbedingungen zu optimieren. Trotzdem

konnte die Umsetzung nach Auswertung der spektroskopischen Daten nicht bestätigt werden.

Auch ein neuerlicher Versuch, die Reaktanden (Schema 3) unter konventionellen Bedingungen in Tetrahydrofuran bei Rückfluss über Nacht umzusetzen, lieferte nicht den erwünschten Erfolg, sondern lediglich ein unidentifizierbares Vielkomponentengemisch.

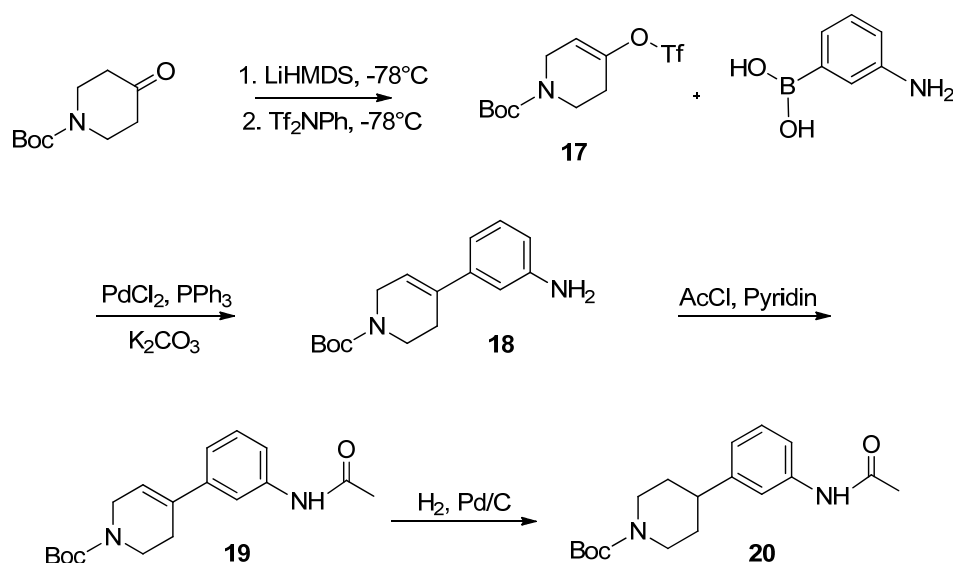
Um das Produkt unter veränderten Mikrowellenbedingungen zugänglich zu machen, wurde in Anlehnung an González-Bobes und Fu¹⁷² Nickeliodid als Katalysator eingesetzt und mit *trans*-Aminocyclohexanol unter Verwendung von Natriumhexamethyldisilazid als Base in Isopropanol umgesetzt. Diese beiden Versuche der Suzuki-Kopplung, zuerst bei 80°C, 500 W und 5 min und in der Folge bei 80°C, 800 W und 10 min blieben jedoch erfolglos.

So wurde letztlich doch auf die literaturbekannte Vorschrift¹⁶⁶ zurückgegriffen und in einer vierstufigen Synthese das Phenylpiperidincarboxylat **20** hergestellt (Schema 4).

Ausgehend von *N*-Boc-Piperidinon wurde zuerst das Enoltriflat **17** durch Umsetzung mit Lithiumhexamethyldisilazid und *N*-Phenylbis(trifluormethansulfonimid) hergestellt, das als δ^+ -geladenes Pseudohalogenid eine gute Abgangsgruppe in der folgenden Kopplungsreaktion unter Suzukibedingungen mit der δ^- -geladenen Borsäure darstellt und so die palladiumkatalysierte Substitution am Aromaten ermöglicht. Amin **18** wurde säulenchromatographisch gereinigt und konnte im folgenden Schritt problemlos zum Acetamid **19** überführt werden.

Für die weitere Umsetzung war eine schnelle Säulenfiltration ausreichend um störende Nebenprodukte abzutrennen.

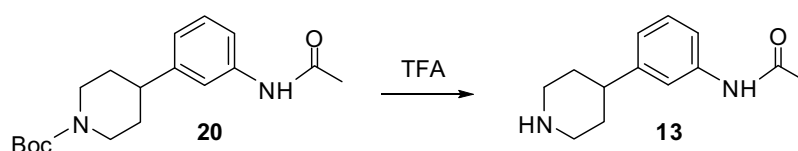
Eine 60-stündige Hydrierung unter Normaldruck in Methanol lieferte schließlich den butyloxycarbonylgeschützten Baustein **20**, der keines weiteren Reinigungsschrittes bedurfte.



Schema 4

Für die im Folgenden beschriebenen Syntheseschritte musste noch die Butyloxy-carbonyl-Schutzgruppe zur Herstellung des 4-substituierten Piperidins **13** entfernt werden.

Dies konnte in einer 16-stündigen Reaktion mit Trifluoressigsäure erreicht werden (Schema 5).

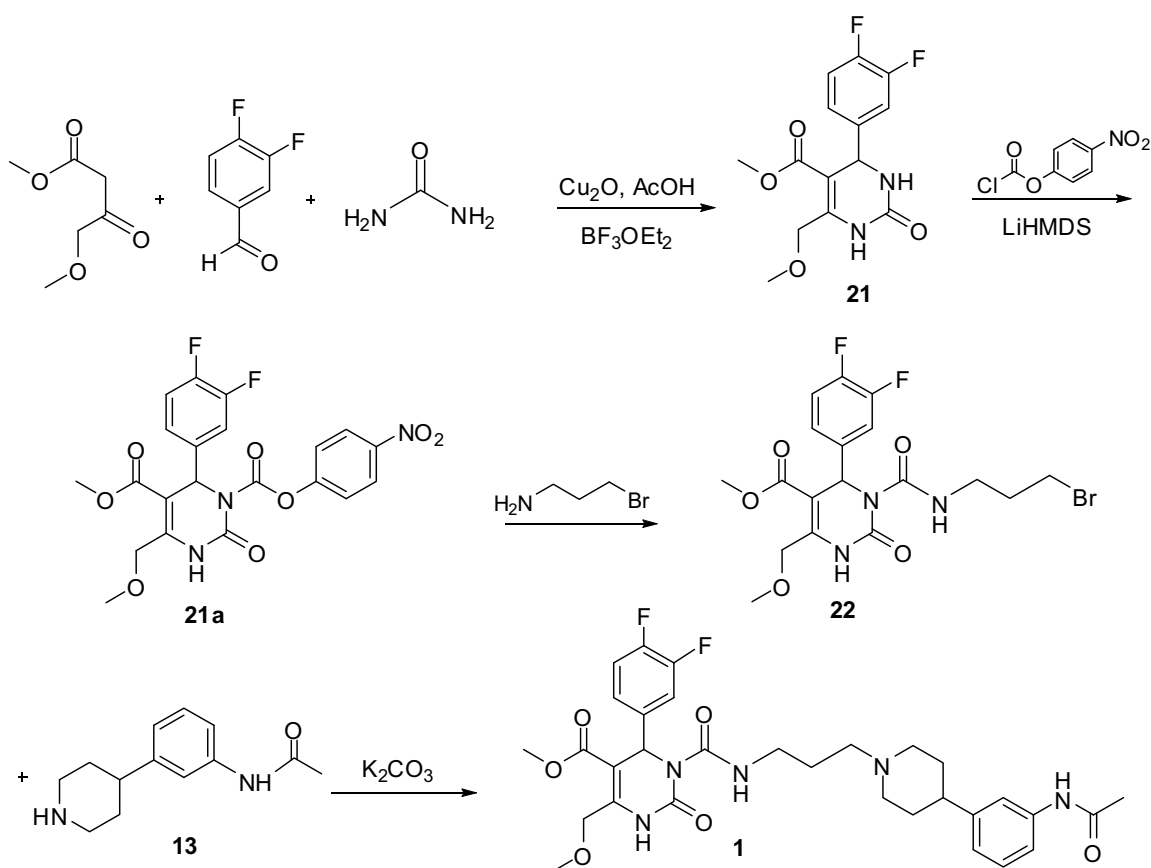


Schema 5

2.2.2 Darstellung von *rac*SNAP-7941 (1)

Der literaturbekannte MCH-Rezeptorantagonist wurde ebenfalls in Analogie zu Schönberger¹⁶⁶ hergestellt (Schema 6).

Einzig die Darstellung von Dihydropyrimidinon **21** wurde in Anlehnung einer alternativen Methode von Dhar *et al*¹⁷³ vollzogen.



Schema 6

Das als Edukt eingesetzte Methoxymethylacetoacetat sowie die anderen Reagenzien sind kommerziell erhältlich und wurden mittels einer Mehrkomponentensynthese, namentlich der Biginelli-Zyklisierung, mit Harnstoff und Difluorbenzaldehyd, sowie dem Zusatz von Essigsäure, Kupferoxid und Bortrifluoriddiethyletherat in acht Stunden unter Rückfluss zum Dihydropyrimidinon-Grundkörper **21** übergeführt.

Anschließend wurde nach der Reinigung eine exzellente Ausbeute von 94 % von **21** erhalten und im nächsten Schritt zu Verbindung **22** umgesetzt.

Der Versuch, das für die weitere Umsetzung erforderliche Zwischenprodukt **21a** (nach der Substitution des Wasserstoffs an Position 3 mit Chlorameisensäure-4-nitrophenylester) zu isolieren und zu charakterisieren, scheiterte an dessen Instabilität.

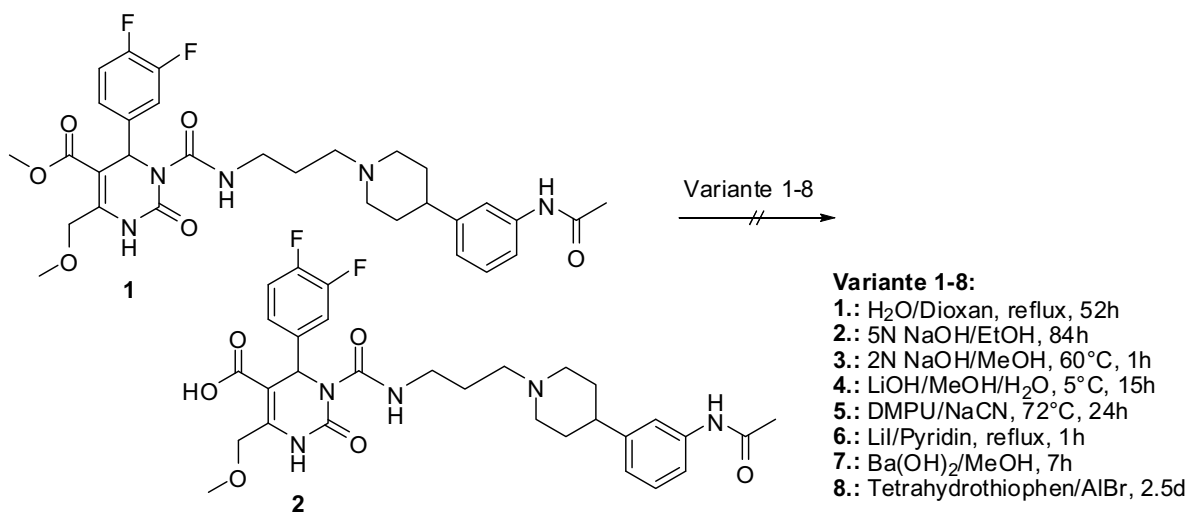
Deshalb wurde anstatt zweier serieller Reaktionsansätze mit einem zusätzlichen Reinigungsschritt die Option der zweistufigen *one pot*-Synthese analog der Literatur gewählt.

Aufgrund der stark exothermen Reaktion wurde unter Kühlung zu einer Lösung von **21** und dem Chlorameisensäureester eine einmolare Lösung von Lithiumhexamethyldisilazid (LiHMDS) in Tetrahydrofuran als starke Base langsam zugetropft. Nach zehn Minuten wurde die Reaktion durch Wasserzugabe gequencht und das Brompropylamin zugegeben. Diese Kombination ermöglichte eine problemlose Überführung in Verbindung **22**, die so nach Ablauf der über Nacht andauernden Reaktionszeit in ebenfalls sehr guter Ausbeute von 88 % erhalten wurde.

Diesen beiden Stufen folgte der abschließende Schritt der Vereinigung der beiden Bausteine Dihydropyrimidinon **22** und **13** durch nukleophile Substitution.

Die Zielverbindung *rac*SNAP-7941 konnte schließlich unter Zugabe von Kaliumcarbonat nach einer 37-stündigen Reaktion und anschließender säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, EtOAc/MeOH 4:1 + 0.5 % Triethylamin) in 77-prozentiger Ausbeute isoliert werden.

2.2.3 Versuch der Methylesterhydrolyse von *rac*SNAP-7941 (1) zur SNAP-Säure (2)



Schema 7

Der Zugang zur SNAP-Säure 2 (Schema 7) gestaltete sich unerwartet schwierig, da sich wie im Folgenden beschrieben herausstellen sollte, dass eine Hydrolyse des Methylesters von *rac*SNAP-7941 1 trotz unterschiedlicher Methoden nicht realisierbar war. Auch der Versuch einer Esterspaltung mittels mikrowellenunterstützter Synthese sollte zu keinem positiven Ergebnis führen.

Folgende Reaktionsbedingungen wurden gewählt, um aus dem Methylester 1 die freie SNAP-Säure 2 zu generieren:

1. Als erstes wurde eine Esterhydrolyse¹⁷⁴ in Wasser/Dioxan durch Rückflusserhitzen über 52 Stunden versucht. Nach extraktiver Aufarbeitung konnte jedoch nur das Edukt isoliert werden.

2. Beim nächsten Versuch wurde daher eine basische Hydrolyse nach Naganawa *et al*¹⁷⁵ durchgeführt. Nach 84-stündigem Rühren mit 5 N Natronlauge in Ethanol und anschließender Extraktion und Ansäuern konnte auch bei dieser Methode keine Säure **2** nachgewiesen werden.
3. Auch der Versuch mit weniger konzentrierter Natriumhydroxidlösung¹⁷⁶ zu hydrolysieren brachte nach einstündigem Rühren und Erhitzen auf 60°C nicht die gewünschte Carbonsäure **2**.
4. Die Methode von Corey *et al*¹⁷⁷ sah die Verseifung vom Methylester zur korrespondierenden Säure **2** durch Zugabe von Lithiumhydroxid im Überschuss in einem 3:1-Gemisch aus Methanol und Wasser vor. Unter Kühlung auf 5°C wurde 15 Stunden gerührt, trotzdem war keine Umsetzung erkennbar.
5. In Anlehnung an Müller und Siegfried¹⁷⁸ wurde DMPU (1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinon) als aprotisches dipolares Lösungsmittel in Kombination mit Natriumcyanid eingesetzt und 24 Stunden auf 72°C erhitzt.
6. Anschließend wurde Methode 6 über die selektive Spaltung des Esters mit Lithiumiodid in Pyridin unter Argonatmosphäre getestet.¹⁷⁹ Nach einstündigem Erhitzen unter Rückfluss wurde der Reaktionsansatz aufgearbeitet.
7. Auch der Einsatz von Bariumhydroxid-Hydrat in Methanol lieferte nach siebenstündigem Rühren keine Umsetzung.¹⁸⁰

8. Die missglückten basischen Hydrolyse-Versuche führten zu der Überlegung, über ein Thiolat-Anion¹⁸¹ zur Zielverbindung **2** gelangen zu können. So wurde dem Methylester in wasserfreiem Milieu Tetrahydrothiophen und Aluminiumbromid über eine Stunde hinweg zugegeben; nach weiteren 24 Stunden die gleiche molare Menge an Aluminiumbromid über einen Zeitraum von 6 Stunden erneut hinzugefügt. Anschließend wurde abermals 38 Stunden gerührt. Nach Ansäuern und Extrahieren konnte auch mit dieser Methode die Säure **2** nicht zugänglich gemacht werden.

Sämtliche gescheiterten Versuche beweisen die Stabilität des Methylesters gegenüber der Esterhydrolyse. Auch in weiteren Experimenten mittels erfolgloser enzymatischer Spaltversuche durch Esterasen wurden diese Annahmen bestätigt.¹⁸² Längere Reaktionszeiten führten lediglich zu einer allmählichen Zersetzung, aber nicht zur Bildung der gewünschten Säure **2**.

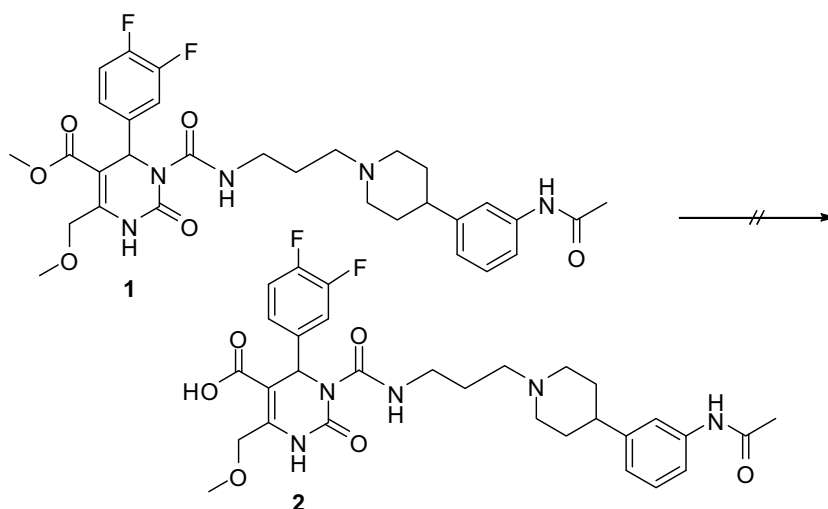
Zwar konnte auf diesem Wege nicht die Zielsubstanz produziert werden; für die Verwendung als PET-Tracer ist diese Erkenntnis allerdings insofern von Vorteil, als die Verbindung **1** *in vivo* nicht zur Säure metabolisiert wird und daher unverändert am Zielrezeptor binden kann.

Da die freie Säure als Vorstufe essenziell für die weiteren Synthesen war, vor allem für die Herstellung des potenziellen Tracers [¹¹C]SNAP (**7**), und nicht aus *rac*SNAP-7941 (**1**) gewonnen werden konnte, wurde nun geprüft, ob der Einsatz anderer Ester zielführender wäre.

Im folgenden Abschnitt werden daher die Synthesen neuer SNAP-Esterderivate mit potenziell besser spaltbaren Estern anstelle des Methylesters behandelt.

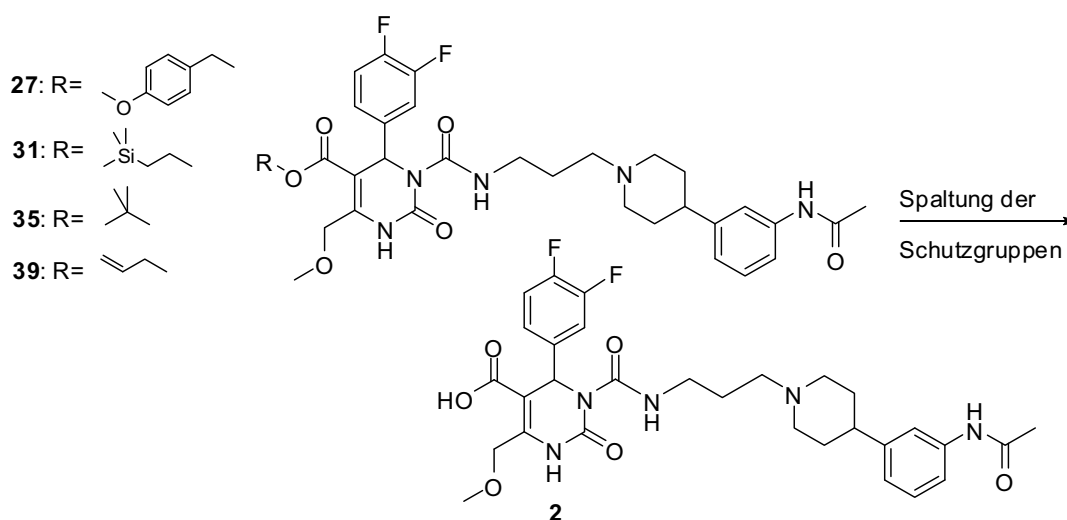
2.2.4 Darstellung der SNAP-Säure (2)

Aufgrund des Scheiterns der Hydrolyse-Versuche des Methylesters von *rac*SNAP-7941 (1) (Schema 8) sollten andere Ester auf deren Eignung als Vorstufe zur Säure SNAP-Säure (2) geprüft werden. Zu diesem Zweck musste in Kauf genommen werden, sämtliche Ester über die jeweiligen Totalsynthesen zugänglich zu machen.



Schema 8

Hierbei fiel die Wahl auf die *p*-Methoxybenzyl- (PMB-), Trimethylsilyl-2-ethyl- (TMS-), *t*-Butyl- und Allylschutzgruppen (Schema 9) um zur Säure 2 gelangen zu können.



Schema 9

Benzylether und -ester sind mittels Hydrierung in Gegenwart eines Übergangmetall-Katalysators wie Palladium spaltbar.¹⁸³

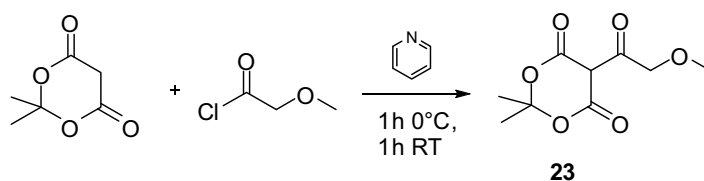
Während sich ein *t*-Butyl-Ester beispielsweise lewissäurekatalysiert unter sauren Bedingungen spalten lässt, sind Silylalkyle unter Verwendung von Fluor-Ionen durch die hohe thermodynamische Affinität des Silizium-Ions zu Fluor im Gegensatz zu Sauerstoff selektiv abzutrennen. Im Falle der als Trimethylsilylethylester geschützten Carbonsäure (Si-C- statt Si-O-Bindung) kann die fluorinduzierte Fragmentierung als Spezialfall einer β -Elimination gesehen werden, bei der das Silizium-Ion als Ersatz für das Proton und das Fluorid als Base fungiert.

Allylester sind unter milden und spezifischen Bedingungen mit Übergangsmetall-Katalysatoren und großer Toleranz hinsichtlich anderer funktioneller (Schutz-)Gruppen vom Substrat spaltbar. Die Resonanzstabilisierung des Carboxylat-Anions aktiviert Allylester für den nukleophilen Angriff eines Palladium(0)-Katalysators. Hierbei wird ein π -Allyl-Palladium-Komplex ausgebildet, der von milden Nukleophilen wie Morpholin, Dimedon oder der Barbitursäure angegriffen werden kann und so die Freisetzung der Carbonsäure induziert.

Die Schutzgruppen mussten in jedem Fall einerseits stark basischen Bedingungen wegen des notwendigen Gebrauchs von Lithiumhexamethyldisilazid standhalten, andererseits aber auch den Zusatz schwacher Säuren, wie der Essigsäure, unbeschadet überstehen.

Zunächst galt es, die β -Ketoester mit der vorgesehenen Schutzgruppe herzustellen, die anstelle des Methoxymethylacetoacetats in der Biginelli-Zyklisierung Verwendung finden sollte.

Dies gelang mittels der Vorstufe **23** durch Acetylierung der Meldrumsäure mit Methoxyacetylchlorid in Dichlormethan unter Zusatz von Pyridin (Schema 10).¹⁸⁴



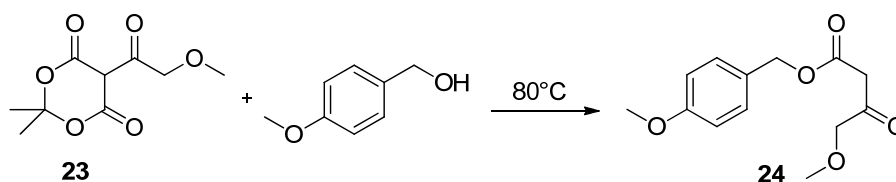
Schema 10

Diese acetylierte Meldrumsäure wurde anschließend, wie im Folgenden beschrieben, durch Erhitzen in Toluol mit insgesamt sieben verschiedenen Alkoholen zu den jeweiligen Estern überführt.

2.2.4.1 Darstellung des *p*-Methoxybenzylesters PMB-SNAP (27)

Als erster Versuch wurde ein Derivat von *rac*SNAP-7941 mit einer *p*-Methoxybenzylschutzgruppe hergestellt.

Zur Herstellung des β -Ketoesters **24** wurde auf die eingangs in Schema 10 beschriebene Methode zurückgegriffen (Schema 11). Über den Syntheseweg der acetylierten Meldrumsäure konnte nach 24-stündigem Erhitzen in Toluol eine annehmbare Ausbeute von 44 % erreicht werden. Dadurch sollte dieser Zugang auch später in der Herstellung der anderen β -Ketoester Verwendung finden.

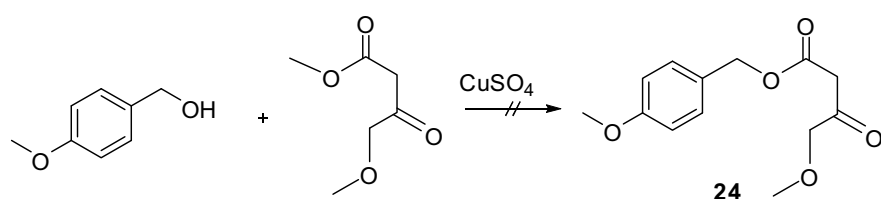


Schema 11

Alternativ zur Herstellung aus dem Meldrumsäurederivat **23** wurde zusätzlich der in Schema 12 dargestellte Weg der Estersynthese getestet. Bei dieser Methode wurden *p*-

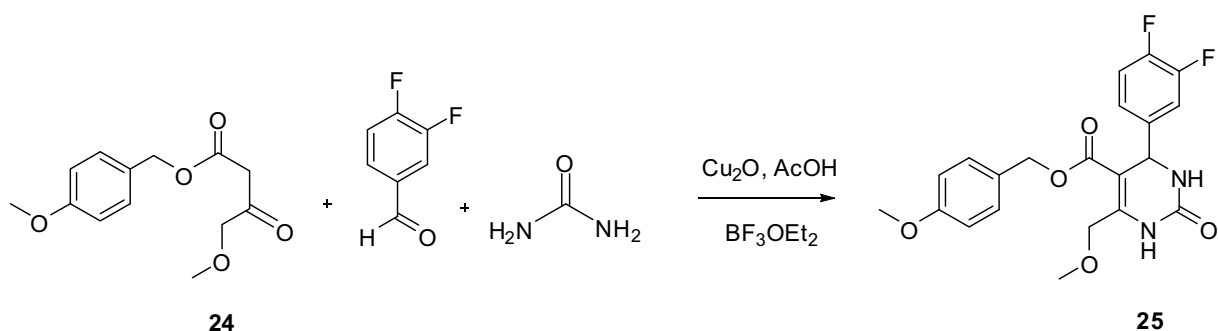
Methoxybenzylalkohol und Methoxymethylacetoacetat mit Kupfer(II)sulfat als Katalysator in Toluol auf 80°C erhitzt.¹⁸⁵

Selbst nach fünftägiger Reaktionszeit konnte jedoch der Ester **24** nicht nachgewiesen werden.



Schema 12

In der Folge wurde das Dihydropyrimidinon-Derivat **25** in Analogie zur Herstellung von *rac*SNAP-7941 (**1**) mittels Biginelli-Zyklisierung (Schema 13) hergestellt. Zu achten war unter anderem auf Lagerung des Kupfer(I)oxids unter Luftausschluss um eine Oxidation zu Kupfer(II)oxid zu vermeiden, da die Ausbeute sonst erhebliche Einbußen erleidet bzw. keine Umsetzung erfolgt.

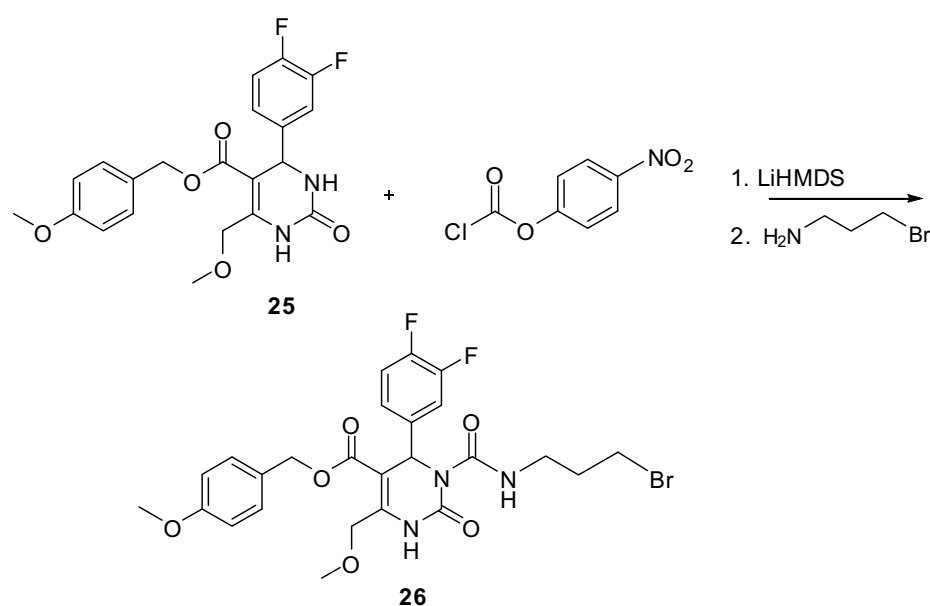


Schema 13

Hierzu wurden die drei Ausgangskomponenten in Tetrahydrofuran nach der modifizierten literaturbekannten Vorschrift¹⁷³ in Anwesenheit von Kupfer(I)oxid und Essigsäure zum Rückfluss erhitzt, gefolgt von tropfenweiser Zugabe von Bortrifluorid-diethyletherat, das als Lewisäure die Zyklisierungsreaktion zu **25** katalysiert. Nach

Extraktion und Reinigung des Rohproduktes wurde **25** in einer Ausbeute von 58 % erhalten.

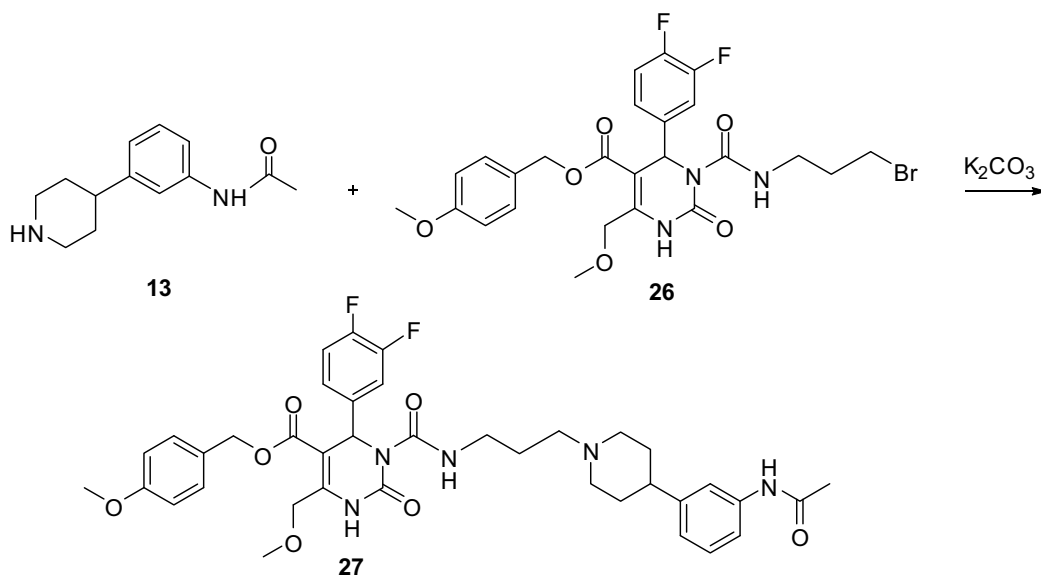
Nach der Zyklisierung wurde Verbindung **25** über das Zwischenprodukt des unter 2.2.2 (Schema 6, S. 58) beschriebenen *p*-Nitrophenylesters der Chlorameisensäure in einer zweistufigen *one pot*-Synthese mit einer Propylbromidkette versehen (Schema 14).



Schema 14

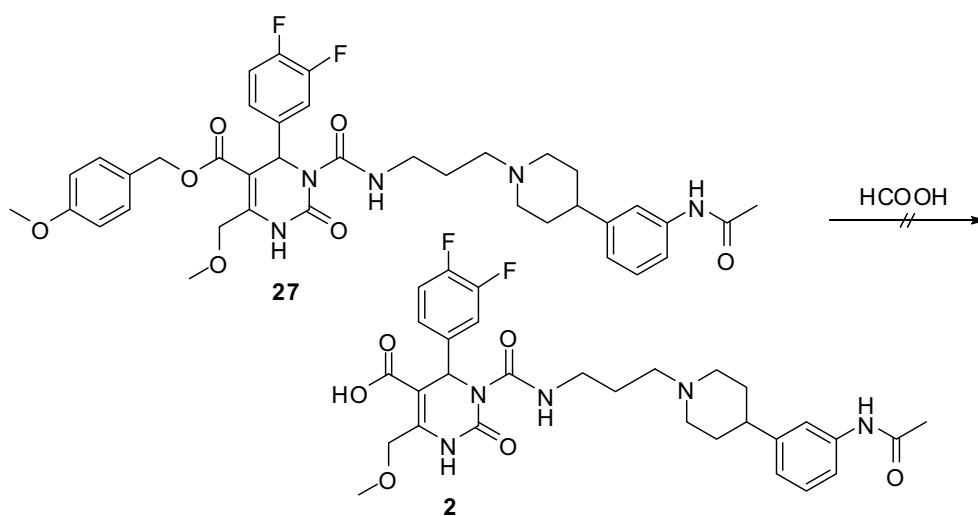
Leider war die Ausbeute bei diesem Syntheseschritt mit 20 % nur mäßig erfolgreich und sollte von einer ebenfalls moderaten Ausbeute von 30 % bei der nächsten Stufe gefolgt werden.

So wurde anschließend das brompropylierte Dihydropyrimidinon **26** analog zu Schönberger¹⁶⁶ mit Verbindung **13** und unter Zusatz von Kaliumcarbonat in einer 37-stündigen Reaktion bei 35°C in Acetonitril zum PMB-geschützten SNAP-Derivat **27** aufgebaut (Schema 15). Die Reinigung erfolgte mittels Säulenchromatographie mit einem Fließmittelgemisch aus Dichlormethan und Methanol (10:1).



Schema 15

In der Folge wurde nun der Versuch, mittels Ameisensäure⁸⁶ den PMB-Ester **27** zu spalten um die freie Säure **2** herzustellen, unternommen (Schema 16).



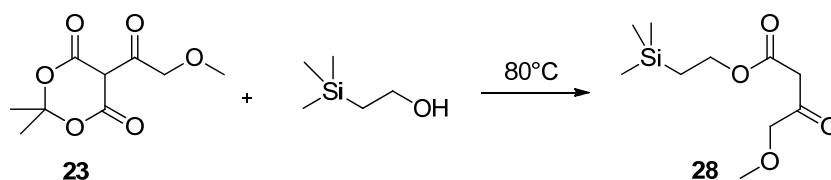
Schema 16

Mittels DC-Monitorings wurde der Verlauf der Reaktion kontrolliert. Nach vierstündigem Rühren und der Detektion neuer Zonen auf der analytischen Kieselgel-Platte wurde die Ameisensäure mittels Kugelmrohrdestillation entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt.

Diese Methode der Umsetzung zu Säure **2** scheiterte, da keine der isolierten Fraktionen das Produkt darstellte. Auch das Edukt konnte nicht zurückgewonnen werden. Zusammenfassend war somit die Herstellung von **2** mittels dieser Schutzgruppen-Variante nicht erfolgreich, zusätzlich führten schlechte Ausbeuten wiederholt zu massivem Substanzverlust und selbst die Reinigung der Zwischenprodukte gestaltete sich problematisch. Da auch die Spaltung der Schutzgruppe nicht zur Säure führte, wurde dieser Syntheseweg nicht weiterverfolgt und das Augenmerk auf andere potenzielle Edukte gelegt, die zur Säureproduktion verhelfen sollten.

2.2.4.2 Darstellung des Trimethylsilylethylesters TMSE-SNAP (31)

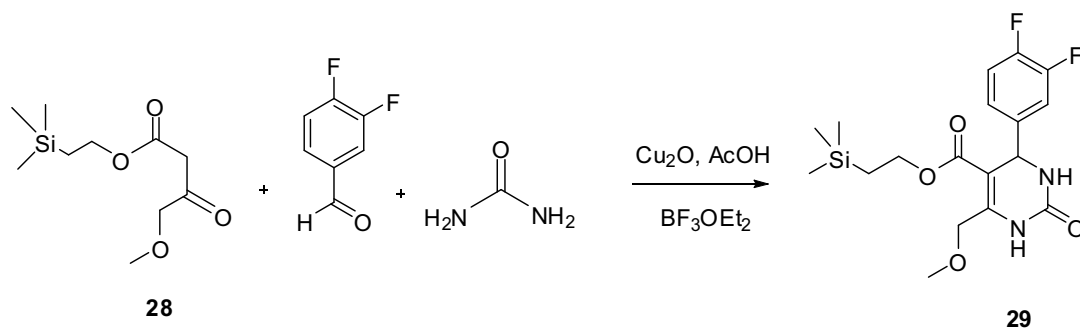
Als nächste Säure-Schutzgruppe wurde der Trimethylsilylethylester gewählt. Analog zu Verbindung **24** wurde auch der β -Ketoester **28** nach demselben Schema aus dem Meldrumsäurederivat **23** hergestellt (Schema 17) und mit einer besseren Ausbeute im Vergleich zu **24**, nämlich 61 %, isoliert.



Schema 17

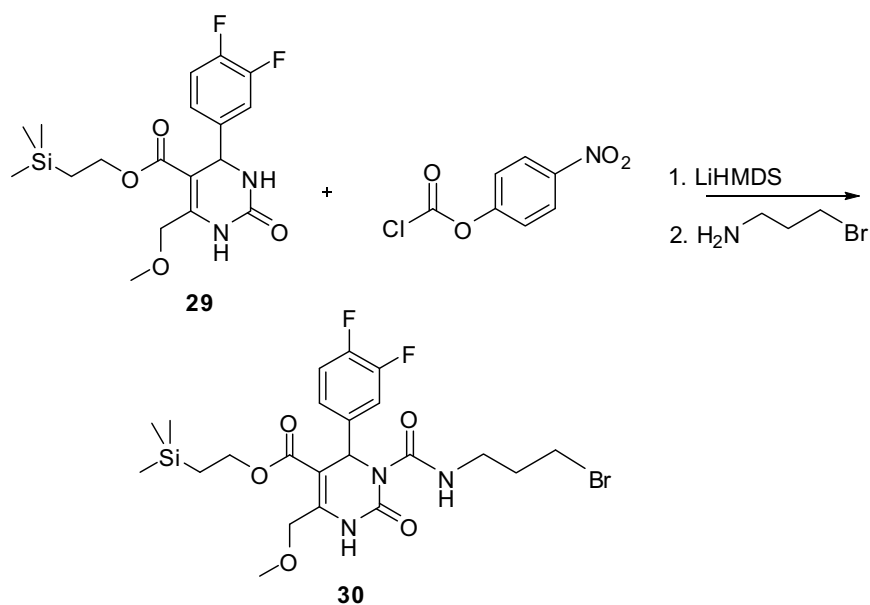
Anschließend wurde der Ester **28** wiederum der Biginelli-Zyklisierung unterworfen und mit Harnstoff und Difluorbenzaldehyd zu Verbindung **29** umgesetzt (Schema 18). Dies gelang mit einer Ausbeute von 51 %.

Im Gegensatz zu der schwierigen Reinigung von **24** und **25** traten bei den Verbindungen **28** und **29** diesbezüglich keinerlei Probleme auf, die die saubere Isolierung dieser Zwischenstufen erschwert hätten.



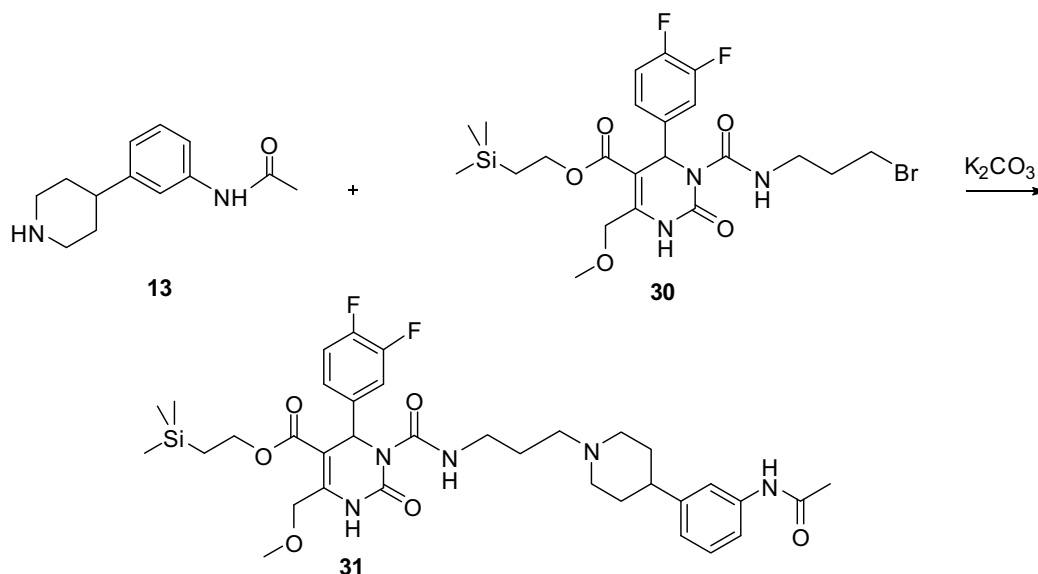
Schema 18

Das Dihydropyrimidinonderivat **29** wurde über zwei Stufen brompropyliert und Verbindung **30** mit einer Ausbeute von 59 % gewonnen (Schema 19). Hierzu wurden Chlorameisensäure-4-nitrophenylester und **29** in Tetrahydrofuran gelöst und bei einer Temperatur von -78°C Lithiumhexamethyldisilazid zugetropft. Anschließend wurde die Reaktion mit Wasser gestoppt und nach Erwärmen auf 0°C Kaliumcarbonat und 3-Aminopropylbromid zugegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt.



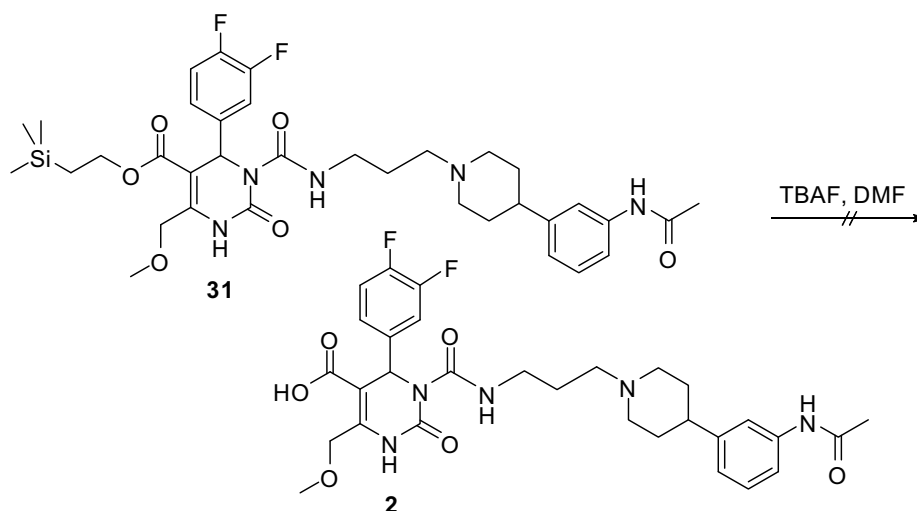
Schema 19

In der Folge wurde wieder Verbindung **13** mit dem Baustein **30** durch 37-stündiges Rühren bei 35°C und dem Zusatz von Kaliumcarbonat zu TMSE-SNAP **31** gekoppelt (Schema 20).



Schema 20

Die anschließende Spaltungsreaktion mit Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF) in *N,N*-Dimethylformamid (DMF) nach adaptierten Vorschriften von Sieber¹⁸⁶ und Lelais *et al*¹⁸⁷ führte allerdings wiederum nicht zur Säure **2** (Schema 21).



Schema 21

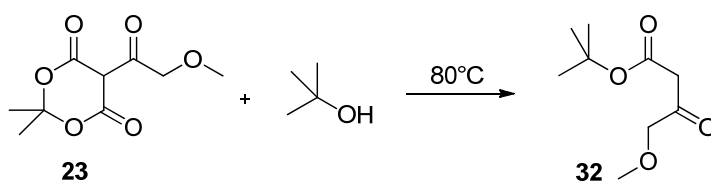
Hierzu wurde eine Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran zu einer Lösung von TMSE-SNAP (**31**) bei 0°C zugegeben und danach auf Raumtemperatur erwärmt. Anschließend wurde eineinhalb Stunden lang gerührt und dem Gemisch nach dünnschichtchromatographischer Überprüfung des Reaktionsverlaufs

Dimethylformamid zugegeben und über Nacht weitergerührt. Nachdem das Dimethylformamid am Kugelrohr entfernt worden war, wurde der Rückstand auf einer Ionenaustauschersäule gereinigt. Nach spektroskopischer Überprüfung der einzelnen Fraktionen konnte keine Umsetzung festgestellt werden.

Somit wurde als nächste Option die *t*-Butyl-Schutzgruppe eingesetzt.

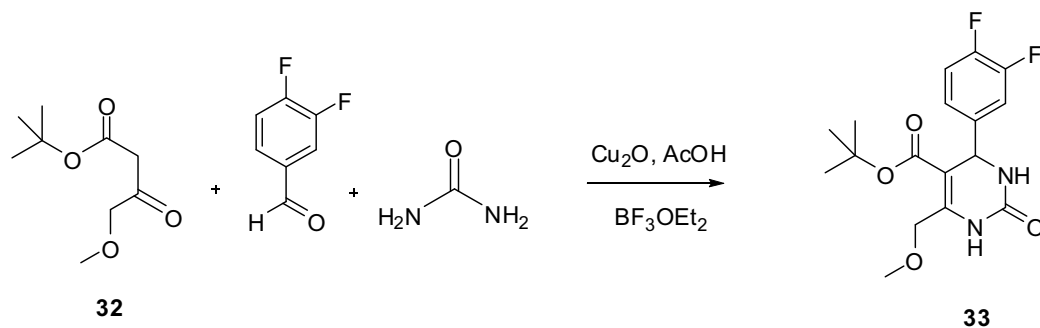
2.2.4.3 Darstellung des *t*-Butylesters *t*-Butyl-SNAP (35)

Gemäß der bewährten Methode über Edukt **23** wurde durch 24-stündiges Erhitzen in Toluol Ester **32** hergestellt (Schema 22). Die Ausbeute dieses ersten Schrittes der Synthese konnte mit der neuen Schutzgruppe auf 62 % gesteigert werden.



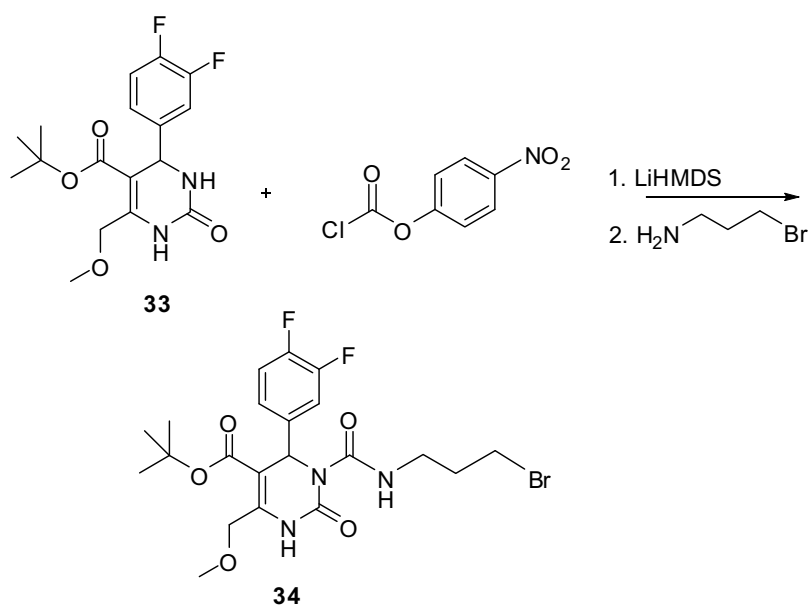
Schema 22

Mit Difluorbenzaldehyd und Harnstoff, Kupfer(I)oxid, Essigsäure und Bortrifluorid-diethyletherat wurde der β -Ketoester **32** zum Dihydropyrimidinon **33** zyklisiert (Schema 23).



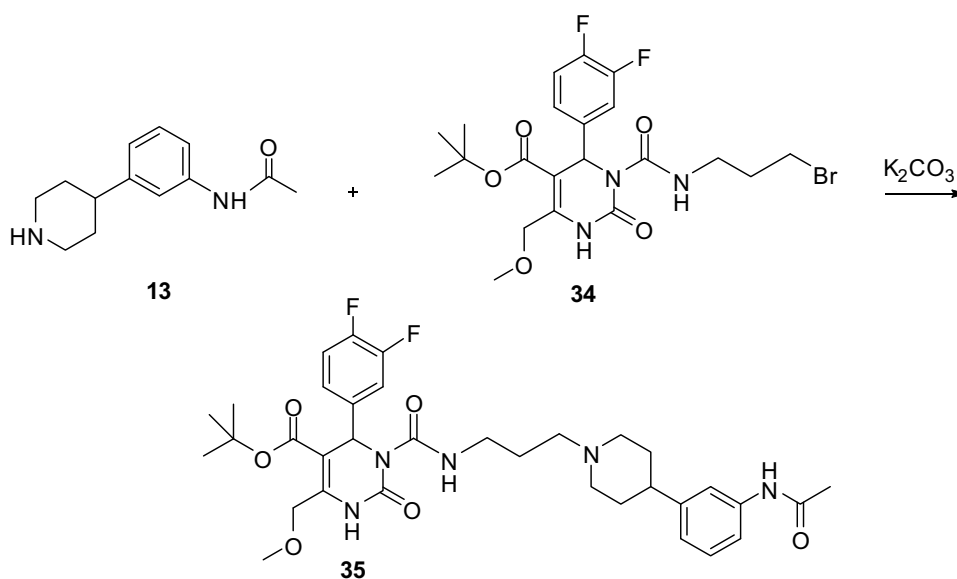
Schema 23

Bei diesem Schritt kam es allerdings durch die mäßige Ausbeute von 31 % zu einem beträchtlichen Verlust von Substanz, zudem gestaltete sich auch die Reinigung schwierig. Anschließend wurde **33** als Edukt der Brompropylierung über zwei Stufen eingesetzt und das Produkt **34** mit guter Ausbeute von 58 % isoliert (Schema 24).



Schema 24

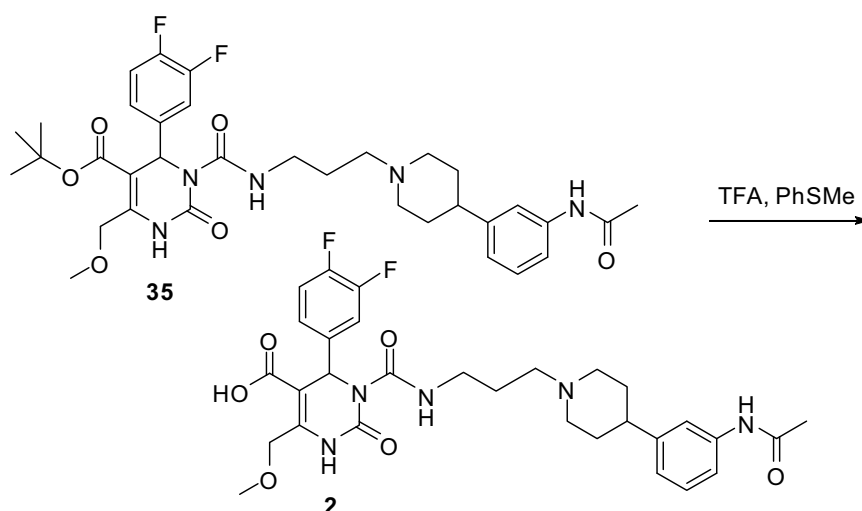
Nach der Reinigung von Verbindung **34** konnte diese erfolgreich mit dem Edukt **13** und Kaliumcarbonat zu *t*-Butyl-SNAP **35** umgesetzt werden (Schema 25).



Schema 25

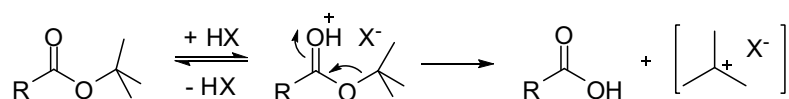
Dies gelang mit einer den anderen Derivaten ähnlichen Ausbeute von 49 %.

Anschließend konnte durch die erfolgreiche Abspaltung der *t*-Butyl-Gruppe von **35** erstmals die Säure **2** mit einer Ausbeute von 20 % hergestellt und somit das verfolgte Ziel erreicht werden (Schema 26).



Schema 26

Zur Spaltung wurde der *t*-Butylester gemäß einem adaptierten Synthesevorschlag nach Kociński¹⁸³ mit Trifluoressigsäure und Thioanisol behandelt (Schema 27). Nach insgesamt viereinhalbstündigem Rühren, erst zwei Stunden bei 0°C, danach weitere zwei Stunden bei Raumtemperatur in Dichlormethan war die Reaktion beendet. Die Ausbeute war im Vergleich zu der Spaltung des Allylesters nur moderat, es konnte trotz der geringen Menge an Substanz nach der Reinigung mittels Ionenaustauschersäule anhand spektroskopischer Methoden die Umsetzung nachgewiesen werden.



Schema 27¹⁸³

Da das Säure-Molekül aufgrund seiner funktionellen Gruppen, nämlich dem tertiären zyklischen Amin der Seitenkette und der Carboxylfunktion an Position 5 des

Dihydropyrimidinons, eine Aminosäure darstellt, musste dies bei der Reinigung berücksichtigt werden.

Deshalb wurde die Ionenaustauschersäule eingesetzt, wobei das Rohprodukt in einem Wasser-Ethanol-Gemisch suspendiert und anschließend mit 2 N Salzsäure auf einen pH von 4.2 eingestellt wurde. Durch intensives Rühren wurde möglichst viel Substanz gelöst, auf die Säule aufgetragen und mit verdünntem Ammoniak eluiert. Dieser Reinigungsprozess wurde vorerst bei der Darstellungsmethode aus *t*-Butyl-SNAP angewandt.

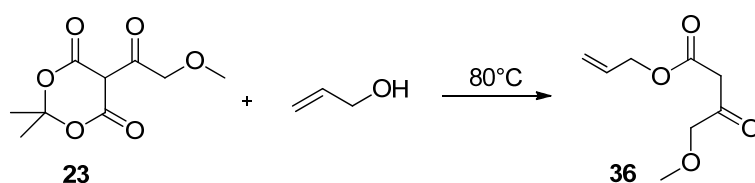
Hierbei traten jedoch Probleme bei der Löslichkeit des Rohproduktes auf, sodass die Reinigung nicht komplikationsfrei ablief und mehrere Wiederholungen notwendig waren. Außerdem beeinträchtigten Kieselgelrückstände des verwendeten Austauschharzes die Analyse der Zielverbindung **2**.

Es sollte sich herausstellen, dass auch eine vergleichsweise unkomplizierte Reinigung mittels Reversed-Phase-Säulenchromatographie zu demselben Ergebnis führte. Daraufhin wurden anstelle der Ionenaustauschersäulen nur mehr RP-Kieselgel-Säulen verwendet, wobei zur Elution eine wässrige Methanollösung mit einem hohen Methanolanteil von 80 % verwendet wurde. Die freie Säure konnte anschließend nach zweitägigem Trocknen an der Vakuumpumpe als hellgelbes Pulver isoliert werden. Aufgrund der Schwierigkeiten bei der Reinigung und den teilweise optimierungsbedürftigen Ausbeuten wurde ein weiterer alternativer Zugang über die Allylschutzgruppe getestet.

Zusammenfassend lieferte die Darstellung aus Verbindung **35** zwar das gewünschte Produkt, da allerdings der Syntheseverlauf nicht optimal und die Ausbeute gering war, wurde auf diesen Zugang verzichtet und spätere Experimente nur noch auf Basis von Allyl-SNAP (**39**) vollzogen.

2.2.4.4 Darstellung des Allylesters Allyl-SNAP (39)

Analog der bekannten Syntheseroute konnte auch der β -Ketoester **36** erfolgreich aus **23** und in bislang bester Ausbeute von 75 % dargestellt werden (Schema 28).



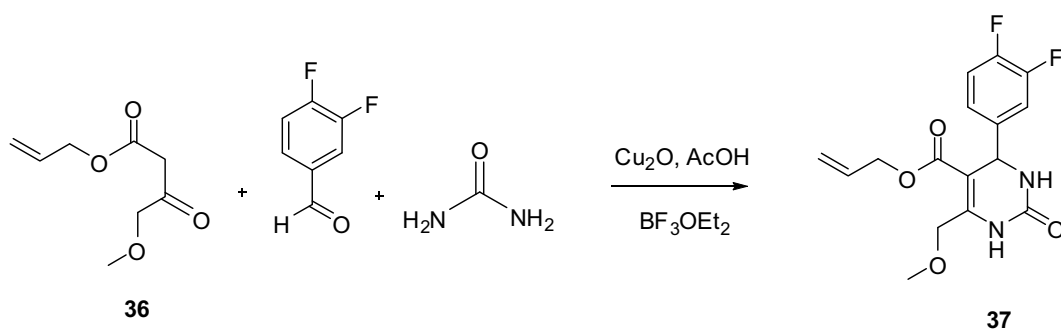
Schema 28

In Tabelle 3 sind die vier geschützten Esterderivate im direkten Vergleich aufgelistet:

Verbindung	24	28	32	36
Ausbeute	44 %	61 %	62 %	75 %

Tabelle 3: Ausbeutenvergleich der Synthese der β -Ketoester

Der Ester **36** wurde zum Dihydropyrimidinonderivat **37** umgesetzt, auch hier wurde die Methode der Biginelli-Zyklisierung beibehalten (Schema 29).



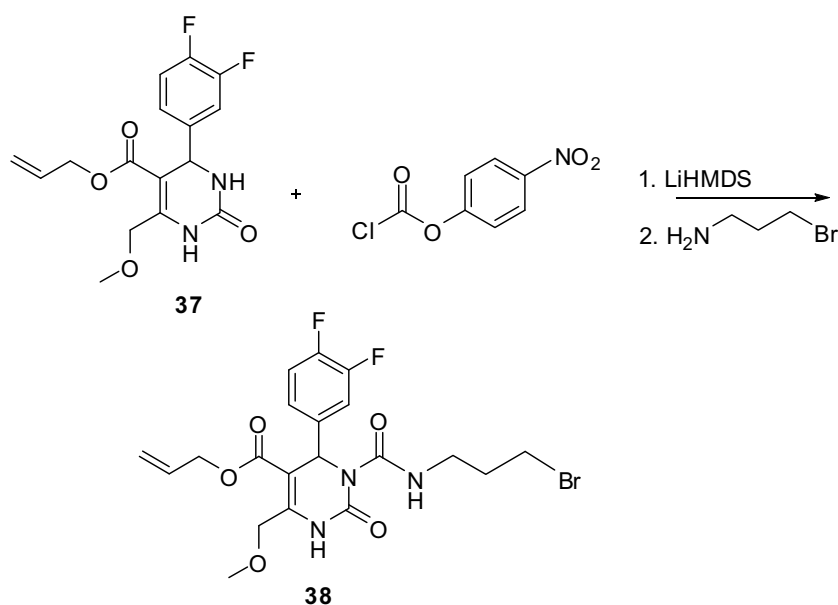
Schema 29

Wie beim ersten Schritt lieferte die Umsetzung ebenfalls eine ausgezeichnete Ausbeute von 92 %. Tabelle 4 zeigt, dass die Ausbeute im Vergleich zu dem *t*-Butylgeschützten Derivat nahezu verdreifacht werden konnte.

Verbindung	25	29	33	37
Ausbeute	58 %	51 %	31 %	92 %

Tabelle 4: Ausbeutenvergleich der Synthese der Dihydropyrimidinonfragmente

Die Verbindung **37** wurde in zwei Schritten zuerst mit Chlorameisensäure-4-nitrophenylester und anschließend mit 3-Aminopropylbromid zu Produkt **38** umgesetzt (Schema 30).



Schema 30

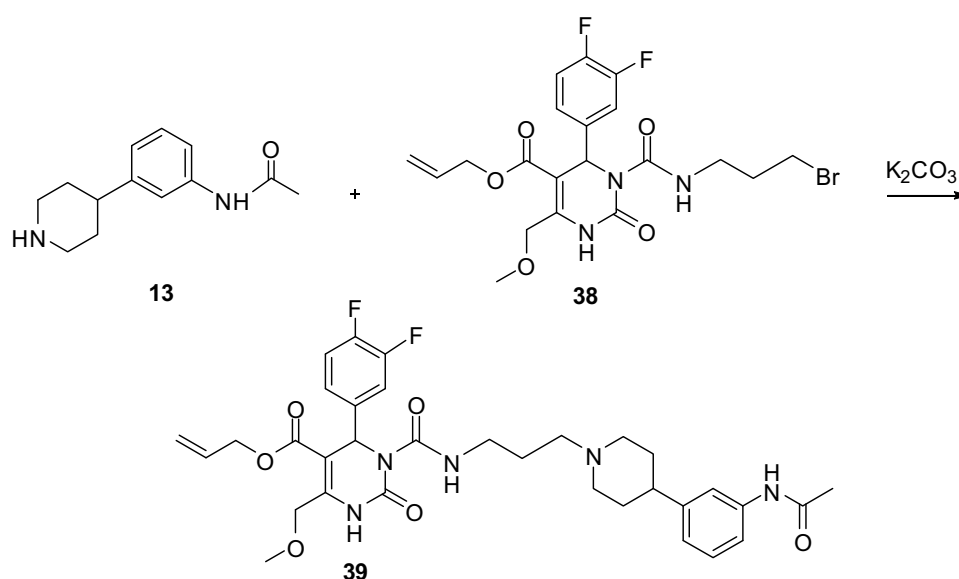
Nach Kühlung auf -78°C bei der Zugabe von Lithiumhexamethyldisilazid und der folgenden über Nacht andauernden Reaktion bei Raumtemperatur wurde auch hier eine sehr gute Ausbeute von 88 % erzielt; wie bei den ersten beiden Stufen der Reaktionskaskade die mit Abstand beste im Vergleich zu den anderen Derivaten (Tab. 5).

Verbindung	26	30	34	38
Ausbeute	20 %	59 %	58 %	88 %

Tabelle 5: Ausbeutenvergleich der Synthese der Verbindungen **26**, **30**, **34** und **38**

Bei der Synthese der letzten Verbindung, dem SNAP-Derivat **39**, entsprach die Ausbeute mit 42 % annähernd der der anderen Derivate (Schema 31 und Tab. 6). Das Edukt **13** wurde mit der brompropylierten Verbindung **38** problemlos zu Allyl-SNAP **39** umgesetzt.

Die säulenchromatographische Reinigung über Kieselgel mit einem Fließmittelgemisch aus Dichlormethan und Methanol (10:1) verlief ohne Schwierigkeiten und die Zielverbindung **39** konnte in Form hellgelber Kristalle gewonnen werden.



Schema 31

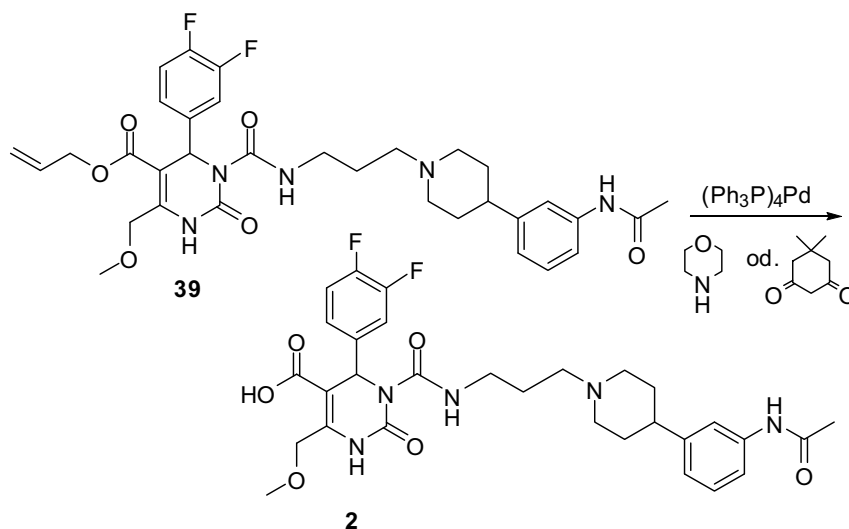
Verbindung	27	31	35	39
Ausbeute	30 %	46 %	49 %	42 %

Tabelle 6: Ausbeutenvergleich der Synthese der jeweiligen SNAP-Derivate

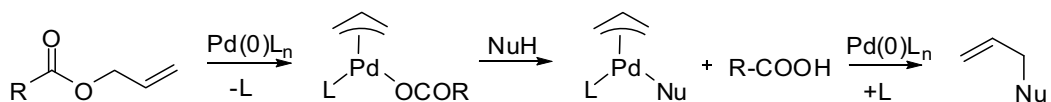
Nach der Herstellung des neuen SNAP-Derivats **39** wurde die Umsetzung zur Zielverbindung SNAP-Säure **2** in Angriff genommen.

Tatsächlich gelang in der Folge ein Zugang zur SNAP-Säure **2** mittels palladiumkatalysierter Spaltung des Allylesters.

Mithilfe eines weiteren modifizierten Zugangs von Kociński¹⁸³ wurde der Allylester **39** mit Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) und Morpholin versetzt, um einen Ligandenaustausch am Katalysator zu ermöglichen (Schemata 32 und 33). Dazu wurden zu der in Tetrahydrofuran gelösten Verbindung **39** der Katalysator und Morpholin hinzugefügt und 17 Stunden gerührt.



Schema 32



Schema 33¹⁸³

Im Gegensatz zu den ersten Reinigungsversuchen des *t*-Butylester-geschützten Derivats konnte auf die zeitintensive Methode der Reinigung über die Ionenaustauschersäule verzichtet werden. Die Isolierung mittels Reversed-Phase-Säulenchromatographie mit einem wässrig-methanolischen (1:4) Fließmittelgemisch erleichterte und verkürzte den Reinigungsprozess, da ein einmaliger Durchlauf ausreichend war um die Säure **2** von sämtlichen Verunreinigungen zu trennen.

Auch die Ausbeute konnte im Vergleich zu Derivat **35** von 20 % auf 29 % gesteigert werden.

Bedauerlicherweise stand die Menge an eingesetztem Edukt, dem eine neunstufige Synthese vorangegangen war, dennoch in einem suboptimalen Verhältnis zur Ausbeute, die bei 2.4 g Allyl-SNAP nur 29 % SNAP-Säure betrug.

Alternativ wurde statt Morpholin Dimedon^{188,189} verwendet. Diese Option wies eine deutlich schlechtere Ausbeute von nur 4 % auf und lieferte somit keine nennenswerten Ergebnisse, die die Synthese grundlegend optimieren hätten können und wurde daher nicht weiter verfolgt.

Ungeachtet dessen konnte mit der Herstellung der SNAP-Säure (**2**) der erste Precursor zur Herstellung des potenziellen PET-Tracers [¹¹C]-Snap zugänglich gemacht werden. Die vorläufigen Ergebnisse der Tracersynthese werden abschließend unter 2.4 diskutiert.

2.2.4.5 Zusammenfassung und Vergleich der unterschiedlichen Zugänge zur SNAP-Säure (2)

Abbildung 10 gibt einen abschließenden Überblick über die Ausbeuten der vier unterschiedlich substituierten Derivate. Daraus ist ersichtlich, dass die Allylester-Derivate bei nahezu allen Syntheseschritten konstant gute Ausbeuten aufwiesen.

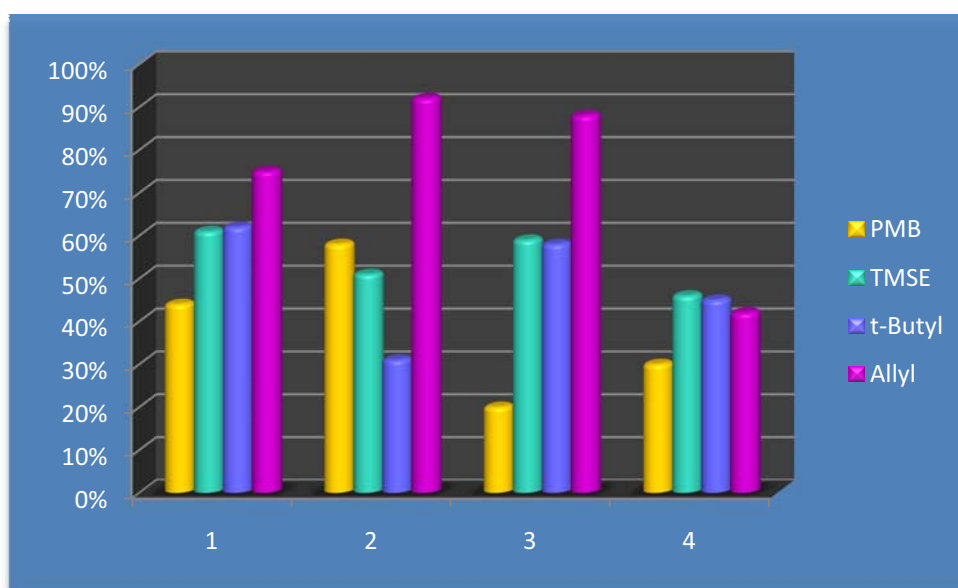


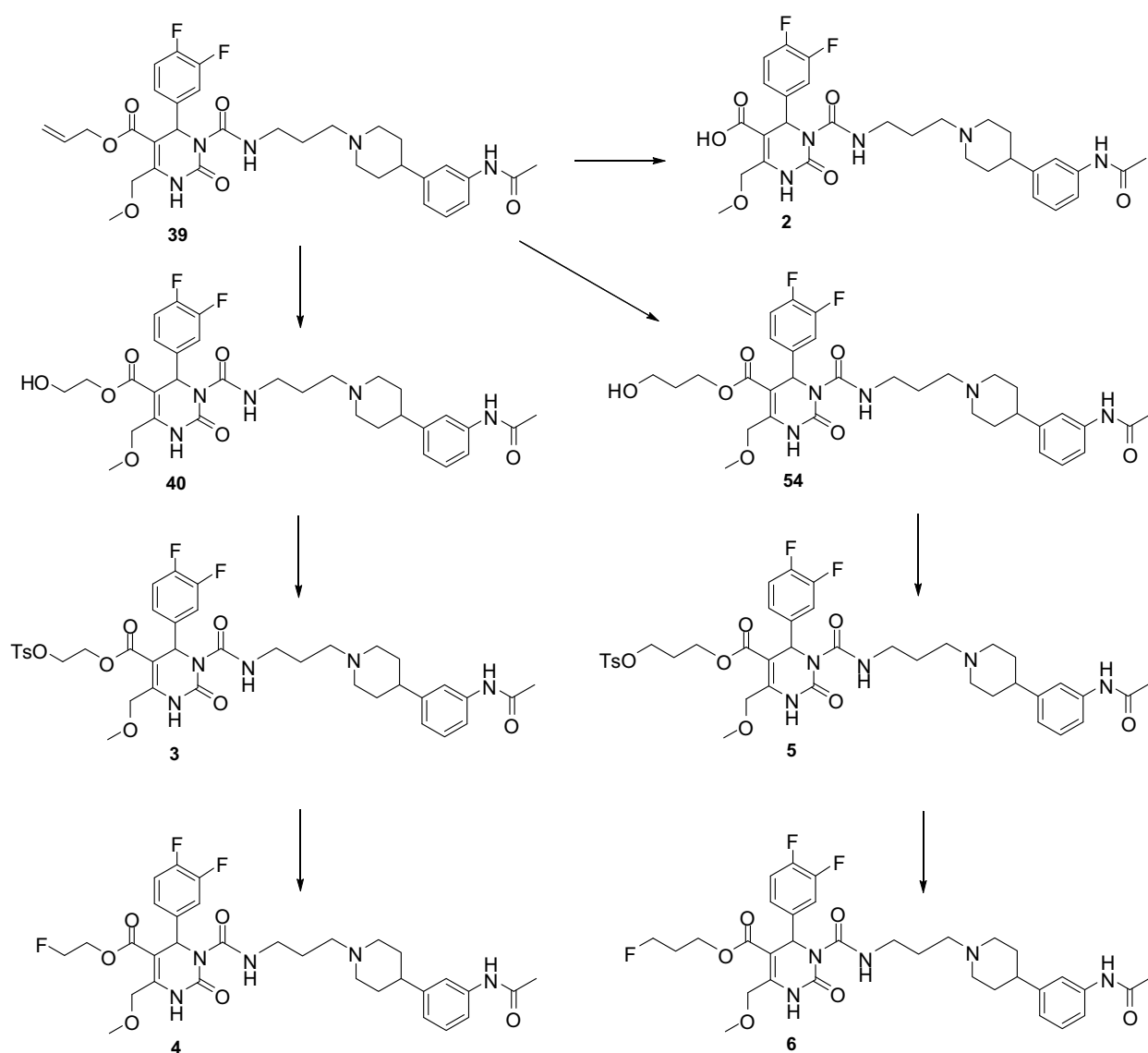
Abbildung 10: Grafische Darstellung der Ausbeuten der SNAP-Derivate im direkten Vergleich

Der Allylester **39** kann aber nicht nur zur Darstellung der freien SNAP-Säure **2** (siehe 2.2.4.4) eingesetzt werden. Darüber hinaus bietet es auch die Möglichkeit, durch mehrstufigen Abbau einen Zugang zu dem benötigten Hydroxyethylester **40** (siehe 2.2.5.1) bzw. Hydroxypropylester **54** (siehe 2.2.6.1) zu eröffnen.

Dies wird in den nachfolgenden Kapiteln 2.2.5 und 2.2.6 erörtert, in denen die verschiedenen Zugänge und Syntheserouten zu den geplanten fluoralkylierten Referenzsubstanzen aufgezeigt werden.

Dadurch sollte sich Allyl-SNAP (**39**) als eine Schlüsselsubstanz dieser Arbeit und somit der Allylester sowohl als optimale Schutzgruppe für die Herstellung der Säure **2**, als auch als Vorstufe für die Verbindungen **40** und **54** qualifizieren.

Diese sollten in der Folge als Edukte für die tosylierten Precursoren **3** oder **5** und diese zur Herstellung der fluoralkylierten Derivate **4** oder **6** dienen (Schema 34).



Schema 34

2.2.5 Darstellung der Ethylderivate HE@SNAP (40), TOE@SNAP (3) und FE@SNAP (4)

3: Tosyloxyethylderivat TOE@SNAP, R= $\text{TsOCH}_2\text{CH}_3$

4: Fluorethylderivat FE@SNAP, R= FCH_2CH_3

40: Hydroxyethylderivat HE@SNAP, R= HOCH_2CH_3

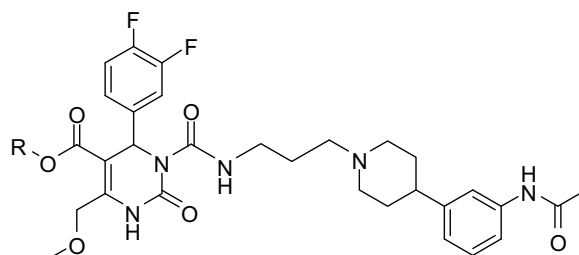
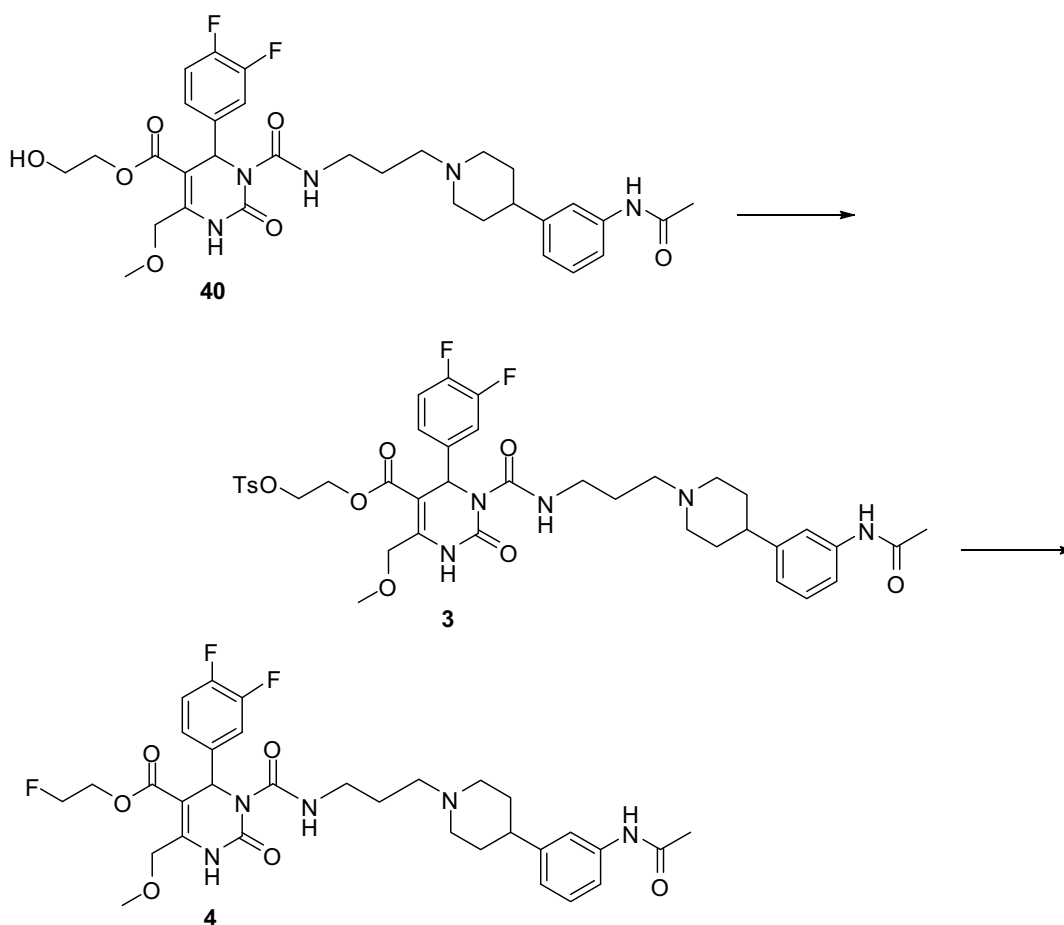


Abbildung 11: Die Ethylderivate 3, 4 und 40

Für die Kontrolle der Radiosynthese des geplanten fluorethylierten PET-Tracers $[\text{}^{18}\text{F}]\text{FE@SNAP}$ musste die nicht-radioaktive Verbindung FE@SNAP (4) als Referenzsubstanz hergestellt werden. Der Synthesepfad hierfür (Schema 35) sah folgenden Reaktionsablauf der Ethylderivate von *rac*SNAP-7941 (40, 3 und 4, Abb. 11) vor:



Schema 35

Als erstes Zwischenprodukt war der Hydroxyethylester HE@SNAP (**40**) vorgesehen, aus dem durch Tosylierung der Tosyloxyethylester TOE@SNAP (**3**) generiert werden sollte. Das Tosylat sollte daraus mittels Fluorierung zum Fluorethylester FE@SNAP (**4**), der Zielverbindung dieser Route, umgesetzt werden.

2.2.5.1 Darstellung des Hydroxyethylesters HE@SNAP (**40**)

Als notwendiges Edukt für die Herstellung des Tosyloxyethylderivates TOE@SNAP (**3**) musste zunächst ein Zugang zum Hydroxyethylderivat HE@SNAP (**40**) eröffnet werden.

2.2.5.1.1 Darstellung von HE@SNAP (**40**) aus dem Allylester Allyl-SNAP (**39**)

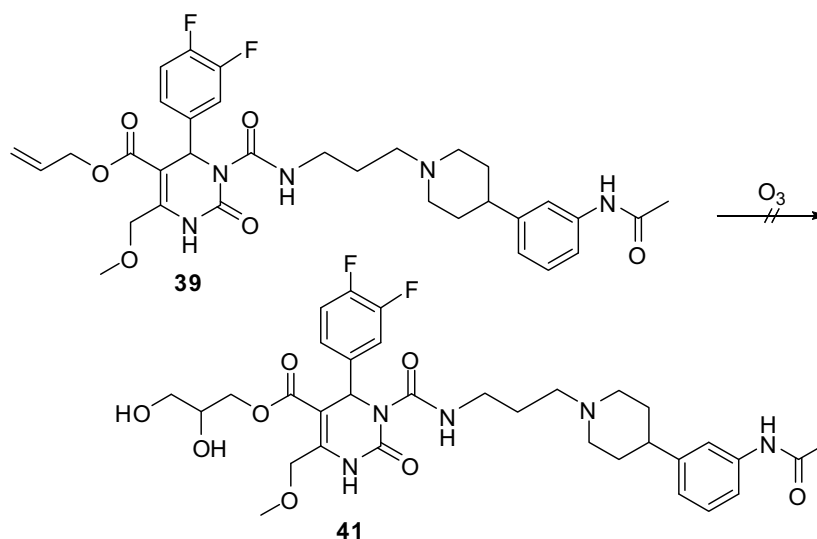
2.2.5.1.1.1 Oxidationsversuch mittels Ozon

Um den Allylester oxidativ abzubauen, wurde als erste Variante die Oxidation mit Ozon gewählt.

Nach Ermittlung geeigneter Reaktionsbedingungen zur Ozonolyse einer zu diesem Zweck hergestellten Testsubstanz (Benzoessäureallylester) wurde Allyl-SNAP **39** in gleicher Weise umgesetzt.

Zur Oxidation des Allylesters wurde ein Ozonisator der Marke Sander unter Inertgasatmosphäre und einem mit gesättigter Kaliumiodid-Lösung gefüllten Auslassgefäß zur Neutralisation des überschüssigen Ozongases eingesetzt. Die Reaktion wurde mittels modifizierter Vorschriften von Volke *et al*¹⁹⁰ und Cousin *et al*¹⁹¹ durchgeführt.

Die intensive Blaufärbung der Reaktionslösung nach 12-13 Minuten schien die erfolgreiche Umsetzung anzeigen, was später jedoch durch spektroskopische Analyse nicht bestätigt werden konnte (Schema 36).



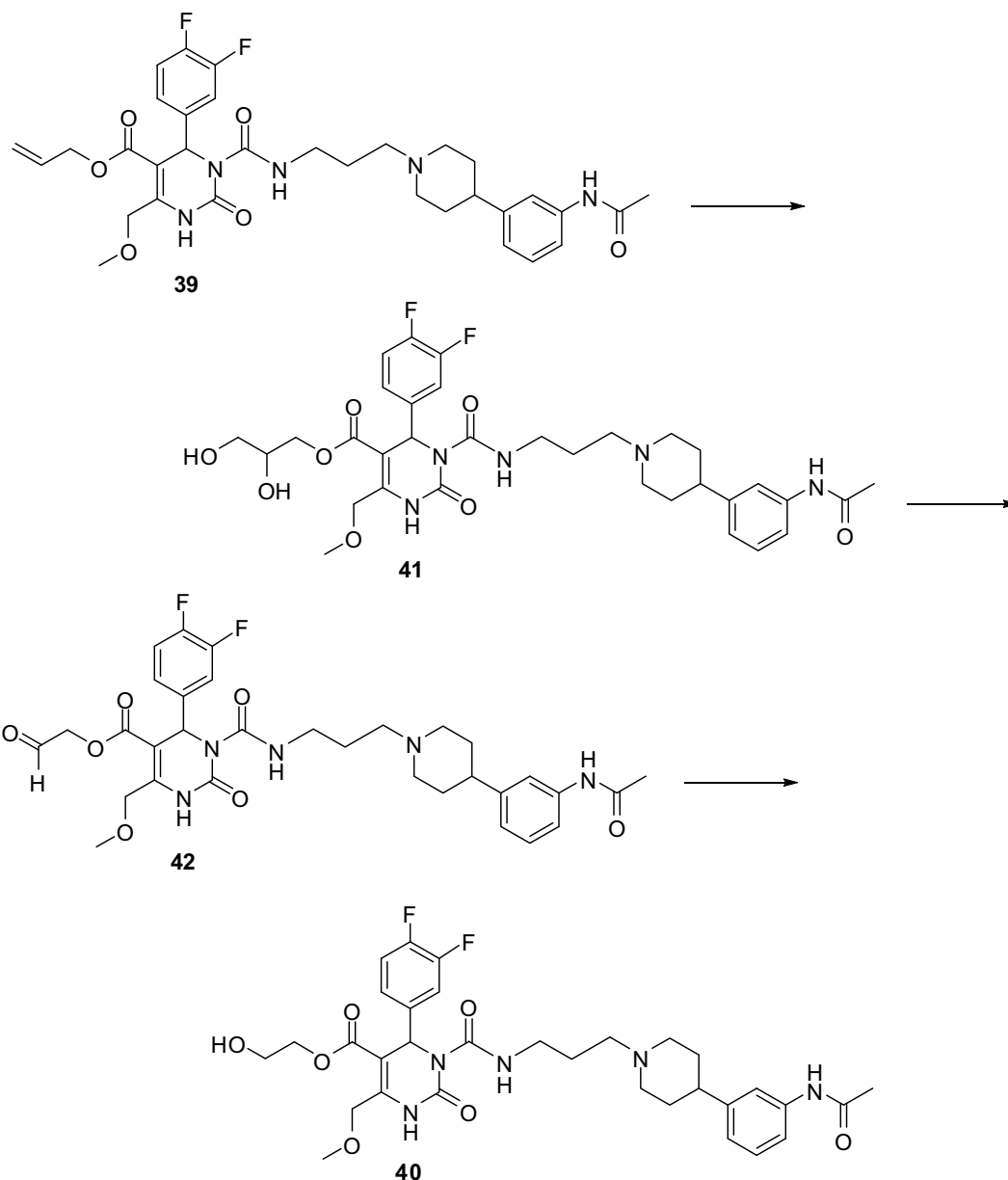
Schema 36

2.2.5.1.1.2 Osmiumtetroxid-vermittelte Oxidation

Da die ozonolytische Oxidation zu Verbindung **41** nicht erfolgreich war, wurde eine alternative Route zur Herstellung von **40** über Oxidation mittels Osmiumtetroxid, anschließender Glykolspaltung und Reduktion gewählt.

Wie der Syntheseweg in Schema 37 zeigt, wurde erst der Allylrest zum 2,3-Dihydroxypropylester (**41**) oxidiert und dieses anschließend mit Natriumperiodat zum 2-Oxoethylester (**42**) umgesetzt. Daraufhin erfolgte die Reduktion des Aldehyds **42** zum Alkohol **40** mit Natriumborhydrid.

Die einzelnen Schritte des Abbaus werden im Folgenden besprochen.

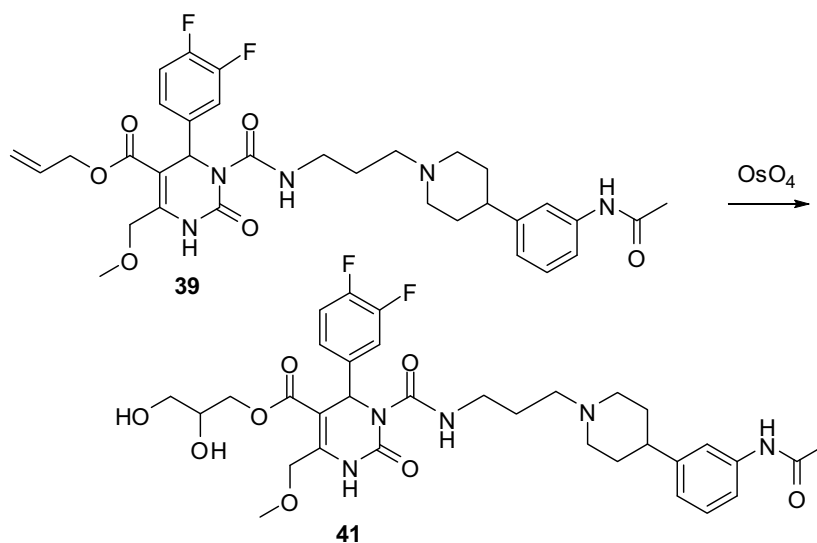


Schema 37

Zunächst sollte die Allyl-Doppelbindung von **39** mit Osmiumtetroxid zum 1,2-Diol oxidiert werden. Dies erforderte vorsichtige Handhabe und das Reagenz wurde als wässrige bzw. butanolische Lösung eingesetzt, wobei sowohl die Art als auch die Mengen der Lösungsmittelzusätze gegenüber der Literatur^{192,193} verändert werden mussten, um in zumindest befriedigender Ausbeute zum Produkt zu gelangen.

Osmiumtetroxid wurde in den ersten Versuchen als wässrige Lösung mit Zusatz von *N*-Methylmorpholin *N*-Oxid Monohydrat, Wasser, Aceton und *t*-Butanol vorgelegt.

Zu dem Gemisch wurde Allyl-SNAP **39** in wässriger Dioxanlösung zugetropft (Schema 38).



Schema 38

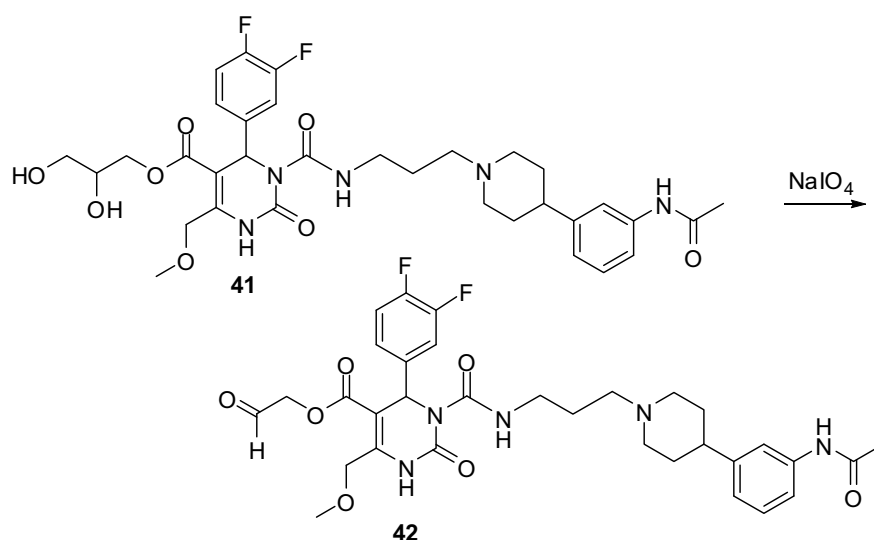
Nach Rühren bei Raumtemperatur über Nacht wurde Celite und Natriumbisulfit zugefügt und nach Filtration und Extraktion mit Dichlormethan über präparative Reversed-Phase-Kieselgelplatten gereinigt. Hierbei wurde dem Fließmittel (Aceton/Wasser) ein 0.5-prozentiger Zusatz von Essigsäure beigemischt.

Da diese Methode leider keine guten Ergebnisse liefern konnte und sich Verbindung **39** nur schlecht im wässrigen Milieu lösen ließ, wurde sie direkt in Dioxan gelöst und zugetropft. Das entstandene gelbe zweiphasige Gemisch färbte sich nach kurzer Zeit schwarz und das gewonnene Rohprodukt wurde nach Filtration des Celite- und Sulfit-Zusatzes und Entfernen der Lösungsmittel direkt im nächsten Schritt eingesetzt.

Die Schwarzfärbung verweist auf die erfolgreiche Oxidation von Allyl-SNAP, da das blassgelbe Osmium(VIII) von seiner höchsten Oxidationsstufe zum schwarzen Osmium(VI) reduziert wird. Mechanistisch bildet sich ein zyklischer Ester der Osmiumsäure, die durch den Zusatz des Natriumhydrogensulfits hydrolysiert wird.¹⁹⁴ Bessere Resultate konnten im wasserfreien Milieu in Anlehnung an Gokel *et al*¹⁹⁵ unter Ver-

wendung von 2.5-prozentiger Osmiumtetroxidlösung in *t*-Butanol (ohne weiteren Butanol-Zusatz) erzielt werden.

Die anschließende Glykolspaltung des 1,2-Diols **41** mit Natriumperiodat (Schema 39) erfolgte nach Adaption eines Synthesevorschlags von Botti *et al*¹⁹⁶ über das Intermediärprodukt des Diesters der Iod(VII)säure, der einstufig zerfällt, wobei Iod(VII) zu Iod(V) reduziert wird.¹⁹⁷



Schema 39

Damit die Reaktion ordnungsgemäß ablaufen kann, wird als Lösungsmittel eine Natriumphosphat-Pufferlösung mit pH 5 verwendet. Da sich das Diol in der Pufferlösung auch nicht durch Ultraschallbehandlung lösen ließ, wurde gemäß Adam *et al*¹⁹⁸ Dichlormethan als Lösungsmittel eingesetzt und Natriumperiodat in Wasser gelöst zugegeben. Die zweiphasige Lösung wurde vier Stunden gerührt, die organische Phase extrahiert und das Lösungsmittel entfernt.

Durch NMR-spektroskopische Analyse zeigte sich eindeutig die Verschiebung des vorherigen Allyl-Kohlenstoffs von 118.6 ppm zum Aldehyd-Kohlenstoff bei 194.8 ppm (Abb. 12).

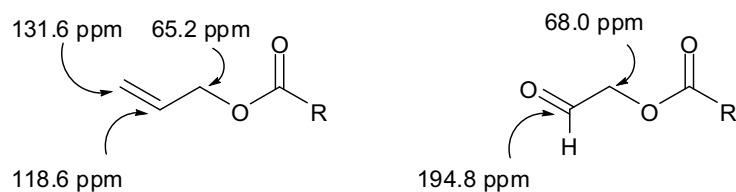
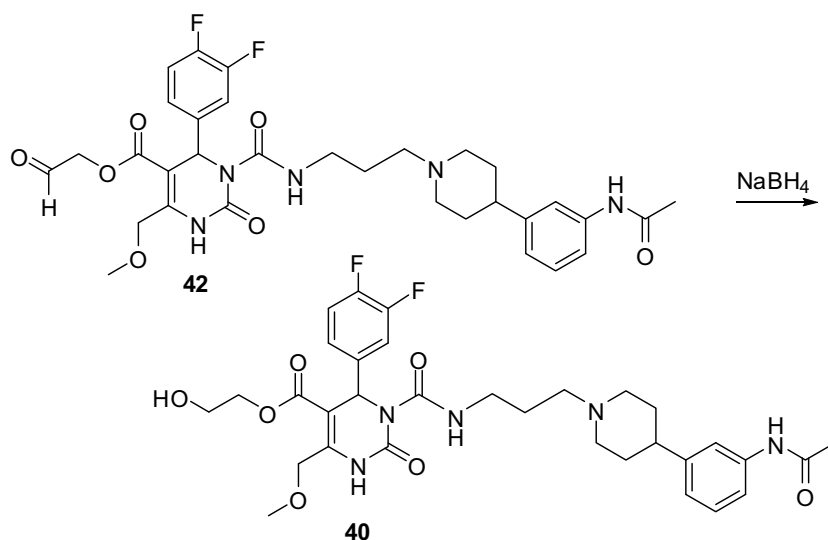


Abbildung 12: NMR-spektroskopische Verschiebung Allyl-/2-Oxoethyl-SNAP

Der Aldehyd **42** wurde im Anschluss ohne weiteren Reinigungsschritt mittels Natriumborhydrid zum Alkohol **40** reduziert. Nach der Durchführung einer Reduktion nach Standardprozedur mit Natriumborhydrid¹⁹⁹ konnte schlussendlich HE@SNAP **40** in zufriedenstellender Ausbeute gewonnen werden (Schema 40).



Schema 40

Allerdings implizierte dieser Zugang einen empfindlicheren Substanzverlust als die im Folgenden beschriebenen Versuche. So wurden aus 1 g Allyl-SNAP **39** nur 0.48 mmol des Produktes **40** erhalten; dies entspricht einer Ausbeute von 31 %.

Zusammenfassend lieferte dieser Abbau über drei Stufen die Zielverbindung, durch die Reinigungsprozesse war die Synthese dennoch zeitintensiv und aufgrund der eher moderaten Ausbeute jedenfalls optimierungsbedürftig. Daher wurde mit der Synthese der geschützten Derivate **48** und **52** ein weiterer Versuch zur Effizienzsteigerung un-

ternommen. Da die Verbindung **40** nicht in der Form des ungeschützten Alkohols hergestellt werden konnte, musste sie mit einer geeigneten Schutzgruppe versehen aufgebaut werden. Als Schutzgruppe für die Hydroxyfunktion wurden in der Folge die *t*-Butyldiphenylsilyl- und die Allylschutzgruppe gewählt, da nicht nur von einer ausreichenden Stabilität ausgegangen werden konnte, sondern auch die Abspaltung als aussichtsreich einzuschätzen war (Abb. 13):

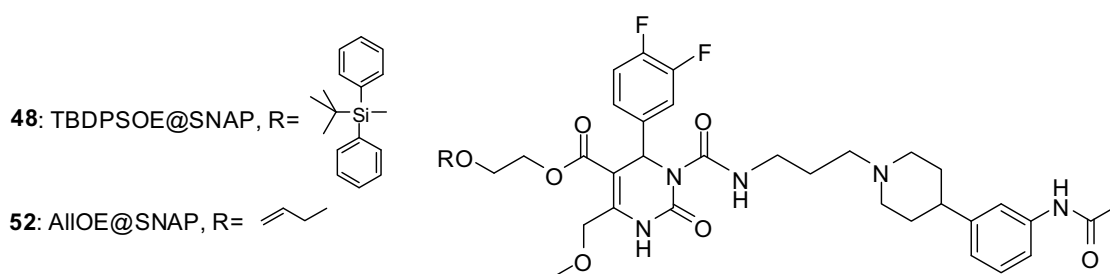
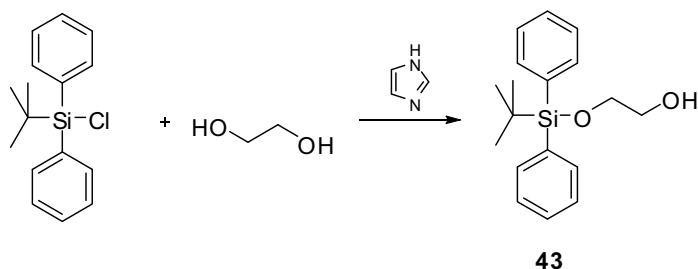


Abbildung 13: Die Derivate **48** und **52**

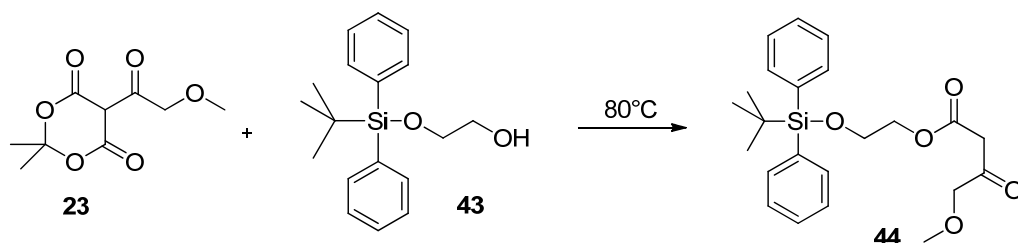
2.2.5.1.2 Darstellung von HE@SNAP (**40**) aus dem *t*-Butyldiphenylsilyloxyethylester TBDPSOE-SNAP (**48**)

Analog zu der Synthese von *rac*SNAP-7941 wurde wie auch bei den Derivaten **27**, **31**, **35** und **39** nach den adaptierten Vorschriften von Schönberger¹⁶⁶ und Dhar¹⁷³ gearbeitet. Für die Herstellung des β -Ketoesters **44** (Schema 42) musste vor der Synthese erst der Alkohol **43** in Anlehnung an Kniess²⁰⁰ aus *t*-Butyldiphenylsilylchlorid und Ethylenglykol hergestellt werden (Schema 41). Hierzu wurde dem in Dichlormethan gelösten Ethylenglykol bei 0°C eine Lösung des Chlorids zugetropft und 24 Stunden gerührt.



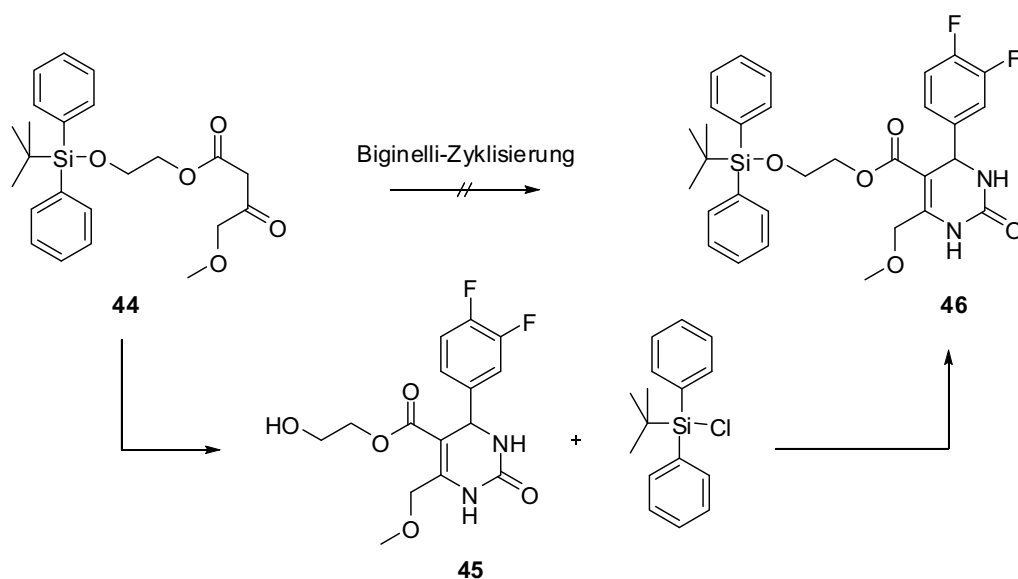
Schema 41

Dieser erste Schritt der Synthese dieses Derivats verlief mit einer sehr guten Ausbeute von 81 %. Leider konnten bei der nächsten Stufe zur Herstellung des β -Ketoesters **44** nur äußerst bescheidene 10 % des Produktes gewonnen werden (Schema 42).



Schema 42

Durch verschiedene Synthesemodifikationen in der Mikrowelle konnte ebenfalls keine Verbesserung erzielt werden. Auch die Biginelli-Zyklisierung mit Harnstoff und 3,4-Difluorbenzaldehyd zum Dihydropyrimidinon verlief nicht planmäßig, da sich die Schutzgruppe vom Molekül löste. Daher war das Produkt dieser Reaktion der Hydroxyethylester **45** des Dihydropyrimidinongrundkörpers **46**. Die neu entstandene Verbindung musste im darauffolgenden zusätzlichen Schritt wieder mit der Schutzgruppe verbunden werden (Schema 43).

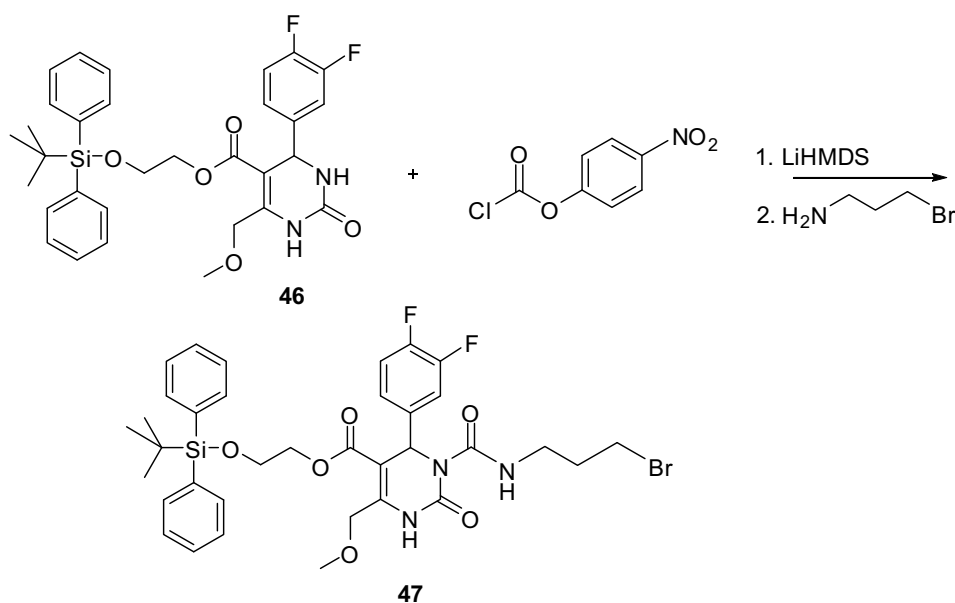


Schema 43

Dies verlief allerdings problemlos, mit nur neunprozentigem Verlust an Substanz.

Anschließend konnte auch bei der zweistufigen Brompropylierung zu Verbindung **47** eine gute Ausbeute von 82 % erzielt werden (Schema 44).

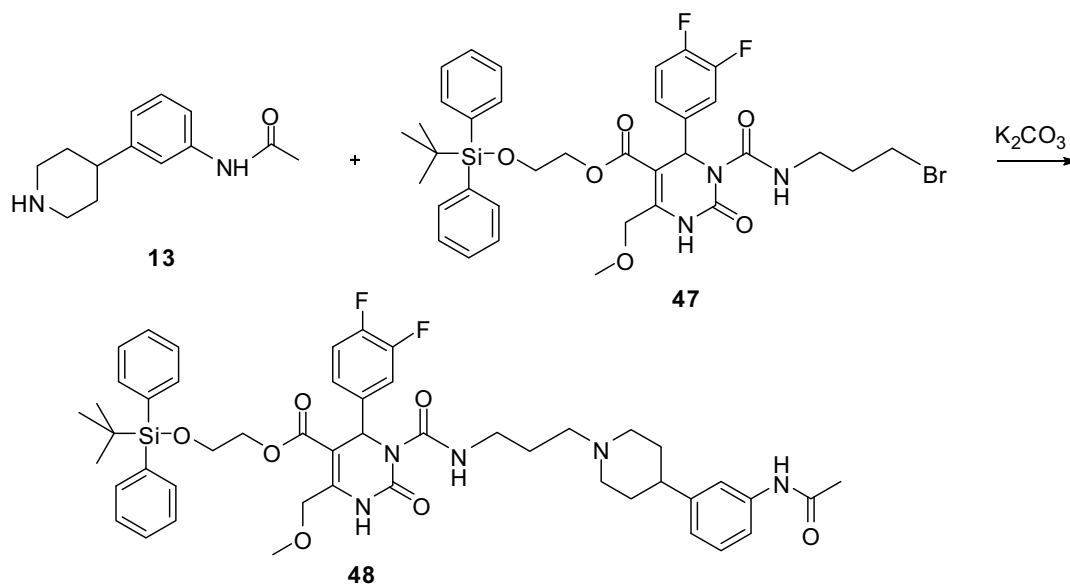
Gleich der Synthese der brompropylierten Zwischenstufen **26**, **30**, **34** und **38** wurden **46** und Chlorameisensäure-4-nitrophenylester in Tetrahydrofuran auf -78°C gekühlt, daraufhin Lithiumhexamethyldisilazid als einmolare Lösung in Tetrahydrofuran zuge-
tropft und die Reaktion nach zehn Minuten durch Wasserzugabe beendet. Nach Er-
wärmen auf 0°C wurden Kaliumcarbonat und 3-Aminopropylbromid zugegeben und
das Reaktionsgemisch über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt.



Schema 44

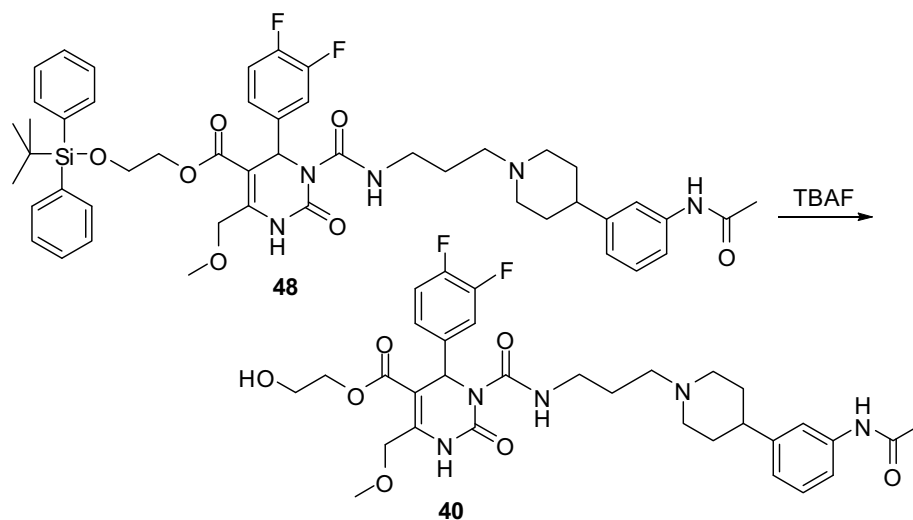
Mit guter, den anderen Derivaten annähernd entsprechender Ausbeute (Tabelle 6, S. 78), verlief auch die Umsetzung zum korrespondierenden SNAP-Derivat **48** (Schema 45). Hierzu wurden die Bausteine **13** und **47** für 37 Stunden bei 35°C und dem Zusatz von Kaliumcarbonat gerührt.

Das geschützte SNAP-Derivat **48** wurde mit einer Ausbeute von 47 % isoliert.



Schema 45

Danach erfolgte die Abspaltung der *t*-Butyldiphenylsilyl-Schutzgruppe mittels Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran²⁰¹ bei kurzer Reaktionszeit von ein- einhalb Stunden problemlos und ergab HE@SNAP (**40**) zu 40 % (Schema 46).



Schema 46

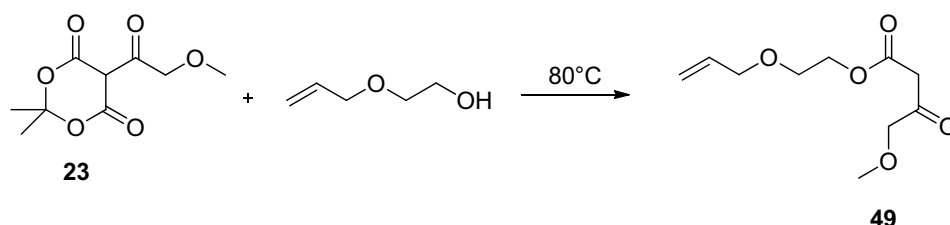
Mit der TBDPS-Schutzgruppe konnte zwar die Umsetzung zu HE@SNAP **40** in annehmbaren Ausbeuten verwirklicht werden, da sich die Synthese allerdings vor allem bei den ersten Stufen als ineffizient erwiesen hatte, sollte noch die Eignung der Allyl-

ether-Schutzgruppe geprüft werden. Sie sollte sich in der Folge tatsächlich als überlegen erweisen.

2.2.5.1.3 Darstellung von HE@SNAP (40) aus dem Allyloxyethylester AlLOE-SNAP (52)

Um den dreistufigen Abbau von **39** zu **40** zu umgehen und den Verlust an Substanz bei der Synthese des Derivats **48** zu vermeiden, wurde wie beschrieben ein weiteres SNAP-Derivat entwickelt. Dieses sollte mittels des allylgeschützten Hydroxyethylesters durch direkte Abspaltung zum Alkohol umgewandelt werden und so das Edukt besser zugänglich machen (vgl. Lehner²⁰² und Beichl²⁰³).

Über den Zugang der acetylierten Meldrumsäure **23** wurde der β -Ketoester **49** gewonnen (Schema 47).

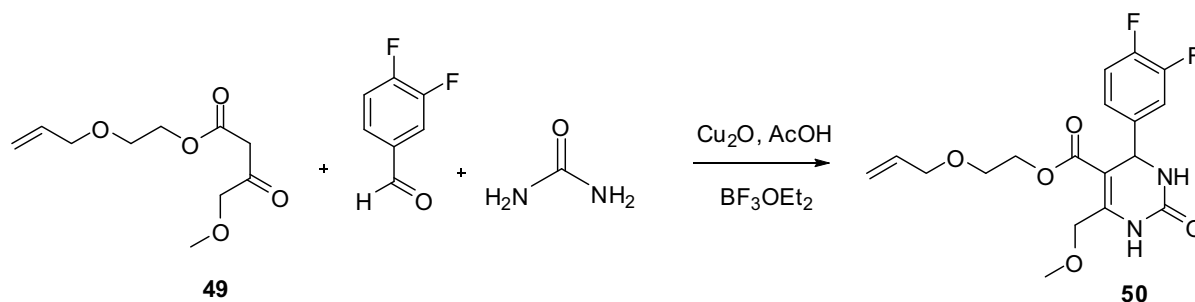


Schema 47

Der Allyloxyethylester **49** konnte durch Vakuumdestillation bei 130-140°C besser und schneller gereinigt werden als mittels Säulenchromatographie und wurde als klare, leicht gelbliche Flüssigkeit isoliert (52 % Ausbeute). Im Zuge der Destillation wurde eine erste, farblose Fraktion bei 60-80°C erhalten, die sich als überschüssiger Allyloxyethanol erweisen sollte.

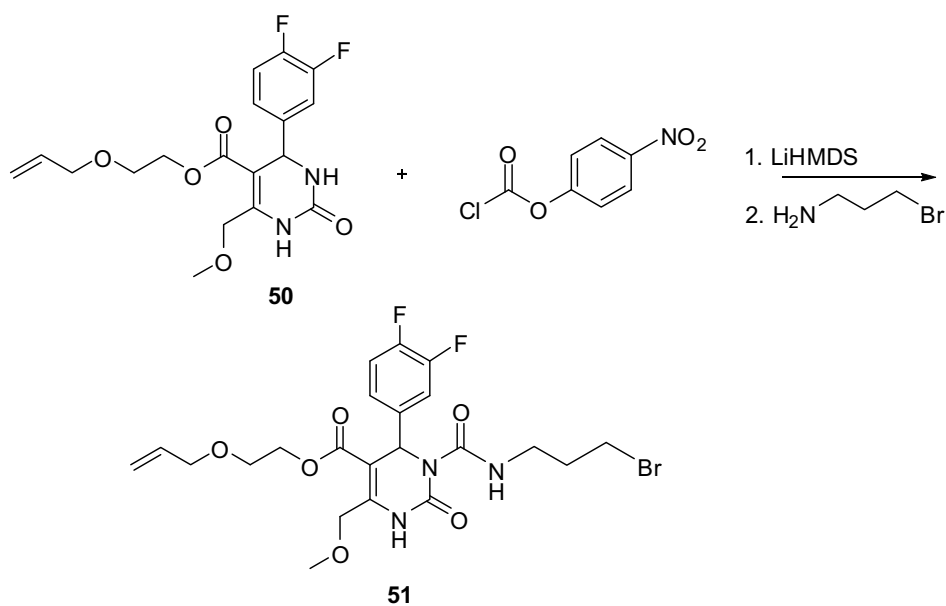
Im Anschluss daran wurde der Ester **49** der Biginelli-Zyklisierung unterworfen. Das Dihydropyrimidinonderivat **50** konnte nach der Reaktion mit Kupferoxid, 3,4-

Difluorbenzaldehyd und Harnstoff mit einer Ausbeute von 24 % isoliert werden (Schema 48).



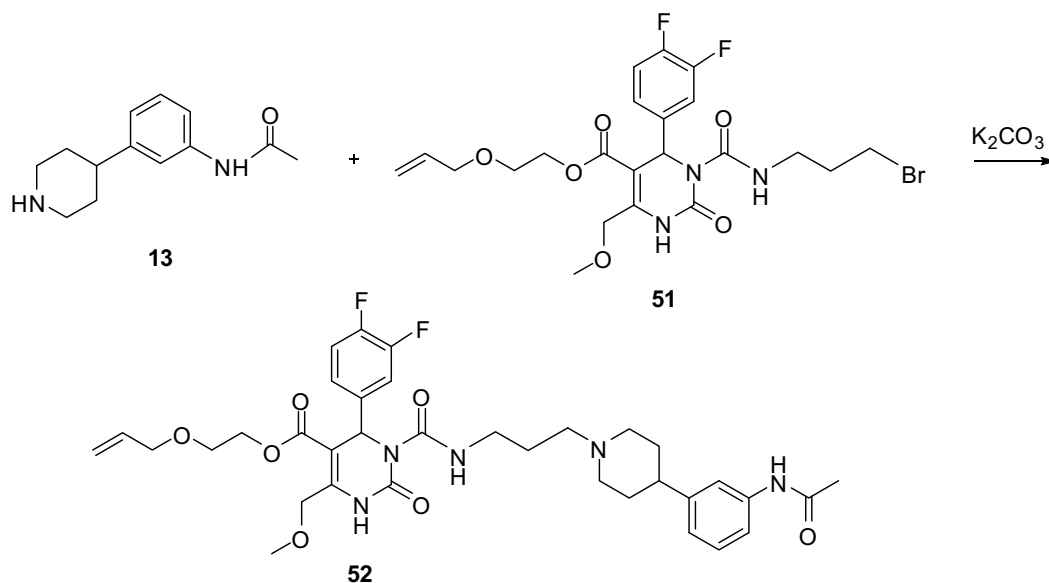
Schema 48

Die nächste Synthesestufe verlief mit einer besseren Ausbeute von 51 %. Hierzu wurde die Verbindung **50** über zwei Stufen mit Chlorameisensäure-4-nitrophenylester und 3-Aminopropylbromid brompropyliert (Schema 49).



Schema 49

Zur Synthese von AlOE-SNAP **52** wurde wie auch bei allen anderen SNAP-Derivaten das 4-substituierte Piperidin-Fragment **13** mit der brompropylierten Verbindung **51** umgesetzt. Dies gelang mit einer Ausbeute von 32 % (Schema 50).

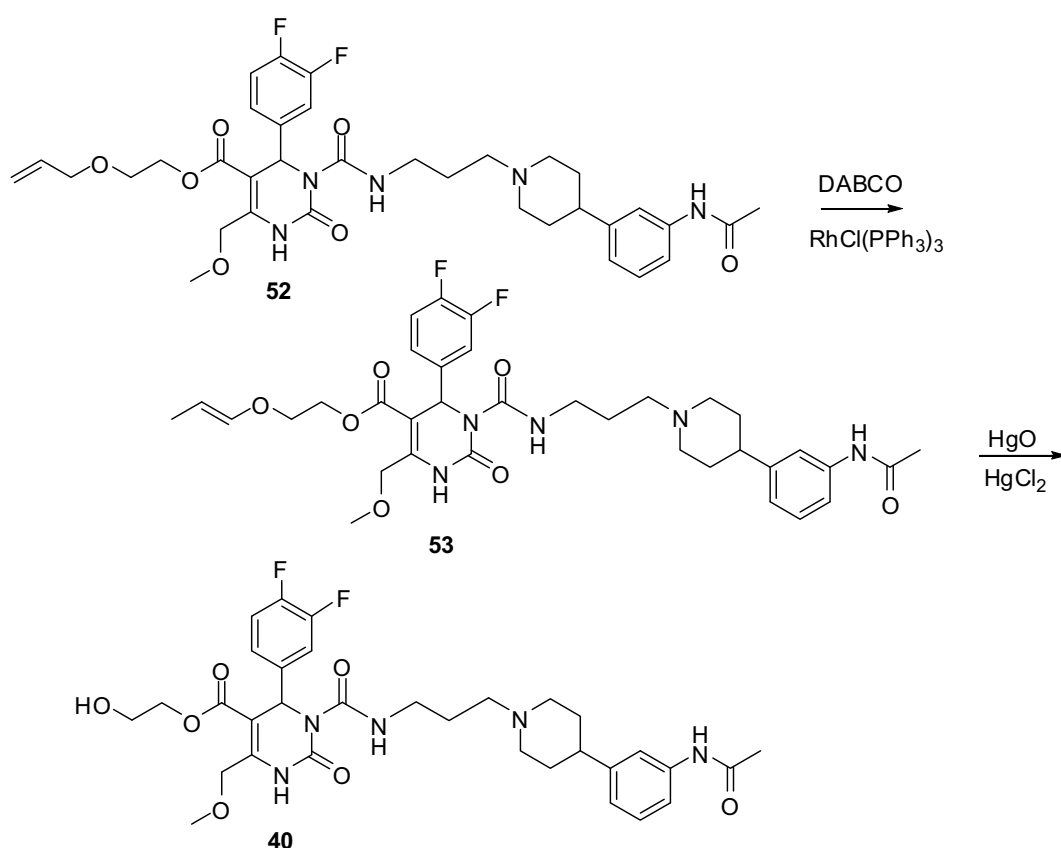


Schema 50

Die Abspaltung der Schutzgruppe sollte wie bei Derivat **48** zu HE@SNAP **40** führen. Die direkte Abspaltung gelang in zwei ersten Experimenten nicht: weder die Kombination mit Samariumiodid und Triethylamin in wässriger Tetrahydrofuranlösung (adaptiert nach Dahlén *et al*²⁰⁴) noch die in Analogie zu Chandrasekhar *et al*²⁰⁵ durchgeführte Vorschrift mit Zusatz von Polymethylhydrosiloxan, Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) und Zinkchlorid führten zu Alkohol **40**.

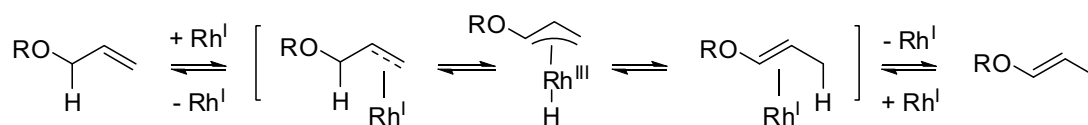
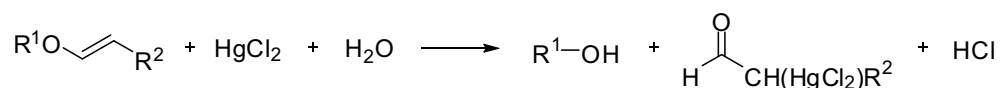
Erst die Methode nach Smith *et al*²⁰⁶ sowie Gigg und Warren²⁰⁷, wonach zunächst mithilfe eines Wilkinson-Katalysators eine Isomerisierung der Doppelbindung erfolgt und das entstehende Intermediat **53** unmittelbar einer anschließenden Quecksilberchlorid/Quecksilberoxid-vermittelten Vinyletherspaltung unterworfen wird, führte zu einer befriedigenden Ausbeute an HE@SNAP **40** (Schema 51).

Die Isomerisierung und Umlagerung der Doppelbindung verläuft durch den Zusatz eines Wilkinson-Katalysators bevorzugt in Richtung des thermodynamisch stabileren Enolethers. Die entstehende Salzsäure wird durch den Zusatz von gelbem Quecksilberoxid abgefangen.



Schema 51

Schema 52 skizziert den möglichen rhodium(I)katalysierten Mechanismus der Isomerisierung, Schema 53 die quecksilbervermittelte Etherspaltung:

Schema 52¹⁸³Schema 53²⁰⁷

Zwar wurden beim zweiten Schritt der Umsetzung 31 % des Eduktes **53** wieder nach der Reinigung zurückgewonnen, die andere Hälfte der Ausgangsverbindung setzte

sich allerdings mit guter Ausbeute von 71 % zu HE@SNAP **40** um. Die rückgewonnene Substanz konnte anhand der NMR-spektroskopischen Analytik eindeutig als Isomer des ursprünglichen Allylethers **52** identifiziert werden.

So fehlte im ^1H -Spektrum das für eine Allylgruppe charakteristische Multiplett bei 5.85 ppm und auch die Signalverschiebung des ^{13}C -Spektrums verwies auf den entstandenen Vinylether (Abb. 14).

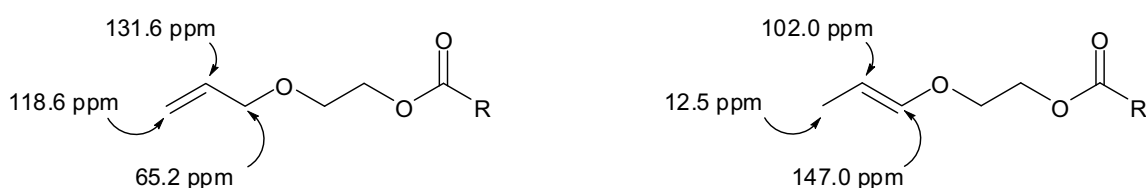


Abbildung 14: NMR-spektroskopische Verschiebung Allyl-/Vinyl-SNAP

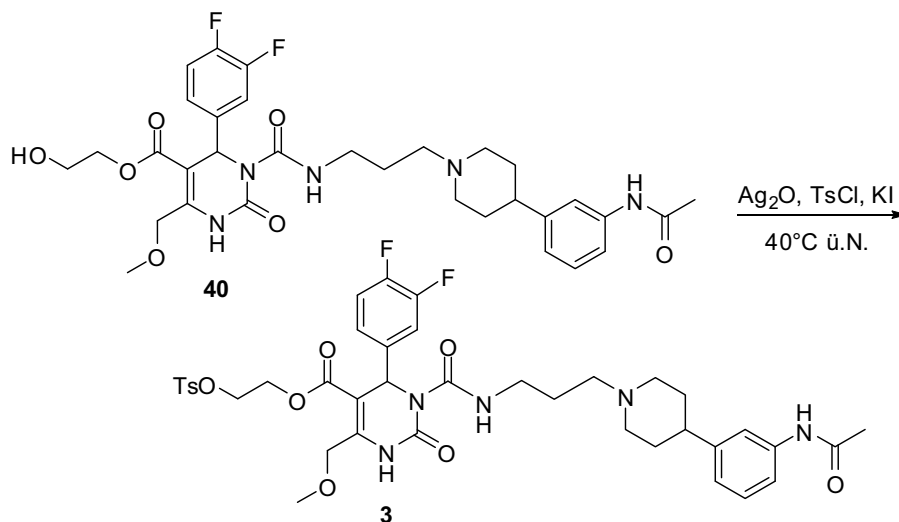
Das allyloxyethylgeschützte SNAP-Derivat **52** sollte sich im Vergleich zum Abbau des Allylesters **39** und dem geschützten Derivat **48** als die beste Verbindung sowohl in der Herstellung als auch bei der Abspaltung der Schutzgruppe zum Hydroxyethylester **40** erweisen.

Auch der Zeitfaktor konnte im Vergleich zu den anderen Synthese-Optionen gering gehalten werden, als negativer Aspekt seien die teilweise moderaten Ausbeuten genannt.

Zusammenfassend muss festgehalten werden, dass der Zugang über das allylgeschützte Derivate **52** den effizientesten Weg zum Hydroxyethylester der SNAP-Säure **2** darstellt.

2.2.5.2 Darstellung des Tosyloxyethylesters TOE@SNAP (3)

Die Tosylierung von HE@SNAP **40** (Schema 54) sollte sich komplexer als erwartet erweisen.



Schema 54

So konnte das Produkt nicht durch gängige Tosylierungsmethoden^{86,208} mittels nukleophiler Substitution durch Zugabe von Basen wie Pyridin oder Triethylamin und Umsetzung mit Tosylchlorid oder Tosylanhydrid gewonnen werden.

Ein alternativer Zugang²⁰⁹ mittels Kobaltchlorid und *p*-Toluolsulfonsäure in Dichlorethan lieferte ebenfalls nicht den Tosylethylester.

Schließlich wurde in Analogie zu Bouzide *et al*²¹⁰ mit Silberoxid und Tosylchlorid die Umsetzung erreicht, wobei das Silberoxid frisch hergestellt wurde.²¹¹ Eine wesentlich bessere Umsetzung der Edukte und Verkürzung der Vorbereitungsdauer konnte durch kommerziell erhältliches reinstes Silberoxid erzielt werden, da sich die Herstellung von Silberoxid aus Silbernitrat und Natronplättchen in wässriger Lösung durch den langwierigen Trocknungsprozess mühevoll gestaltet hatte.

Anschließend konnte ohne weiteres Aufarbeiten nach der chromatographischen Reinigung eine gute Ausbeute von 63 % und das Produkt als hellbrauner amorpher Fest-

stoff erhalten werden, der wegen seines im Vergleich zu den anderen SNAP-Derivaten instabilen Charakters kühl, dunkel und vor allem trocken gelagert werden sollte.

Da der Ester der Trifluormethansulfonsäure ebenfalls ein reaktives Edukt zur Fluorierung darstellt, wurden Versuche unternommen, den terminalen Alkohol mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid umzusetzen. Hierzu wurde nach einer adaptierten Vorschrift von Limberg & Thiem²¹² der Hydroxypropylester in absolutem Dichlormethan gelöst, Triethylamin hinzugefügt und unter Inertgasatmosphäre auf 0°C abgekühlt. Anschließend wurde Trifluormethansulfonsäureanhydrid zugetropft, das Reaktionsgemisch nach 2 Stunden auf Eiswasser gegossen und mit Dichlormethan extrahiert. Nach der säulenchromatographischen Reinigung konnte die Umsetzung zum Triflat mittels spektroskopischer Kontrolle nicht belegt werden, daher wurde dieser Weg nicht weiter untersucht.

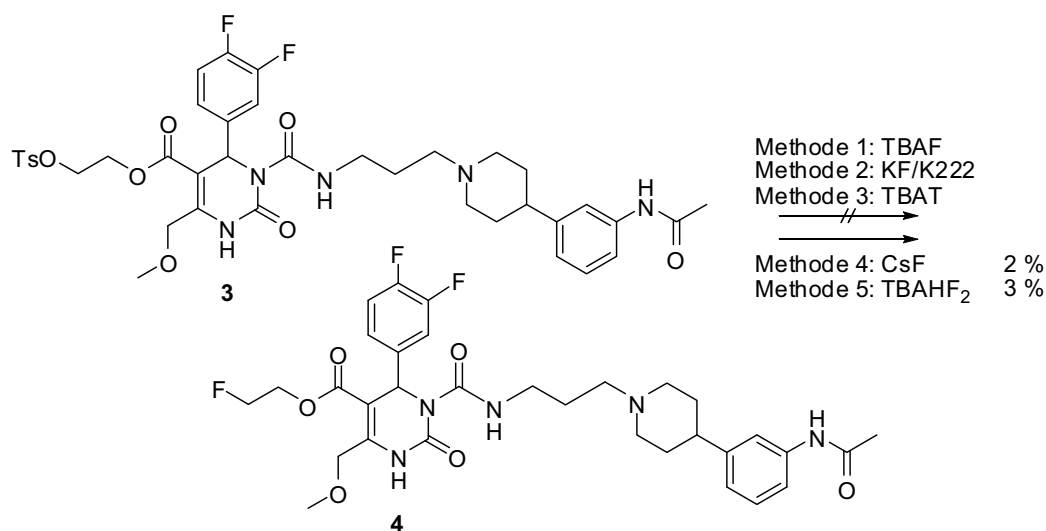
2.2.5.3 Versuch der Darstellung des Fluorethylesters FE@SNAP (4) aus TOE@SNAP (3) und HE@SNAP (40)

2.2.5.3.1 Darstellung aus TOE@SNAP (3)

In Anlehnung an die geplante radiosynthetische Darstellung des Tracers [¹⁸F]FE@SNAP (8) sollte nun die Referenzsubstanz FE@SNAP (4) aus der Tosylatvorstufe 3 gewonnen werden.

Als Fluorlieferant wurde vorerst standardmäßig⁸⁶ Tetrabutylammoniumfluorid eingesetzt und die Reaktion bei milden Bedingungen in Tetrahydrofuran bei Raumtemperatur über Nacht durchgeführt. Da sich nach spektroskopischer Analyse herausstellte, dass die mittels DC-Kontrolle beobachtete Umsetzung nicht zu Verbindung 4 sondern

lediglich zu einer nicht abtrennbaren Verunreinigung von **3** führte, die nur im NMR-Spektrum, nicht aber durch UV-Löschung zu detektieren war, kamen andere fluorliefernde Reagenzien zum Einsatz (Schema 55).



Schema 55

Als alternative Option wurde Tetrabutylammonium(triphenylsilyl)difluorsilikat²¹³ aus Triphenylsilylfluorid in Dichlormethan und einer Tetrabutylammoniumfluorid-Lösung in Tetrahydrofuran hergestellt, wobei das Reagenz nach dem Entfernen der Lösungsmittel als Salz aus Ethylacetat (acht Stunden bei -20°C) gewonnen werden konnte.

Dieses wurde mit der sechsfachen molaren Menge des Tosylats in Acetonitril hinzugefügt und 24 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Nach anschließendem Abfiltrieren und säulenchromatographischer Reinigung konnten fünf Fraktionen isoliert werden, von denen nach NMR-spektroskopischer Analyse keine ein drittes Fluoratom aufwies und somit ebenfalls das Scheitern dieser Methode bestätigte.

Aufgrund der Schwierigkeiten beim Abtrennen des Reaktionsproduktes wurde bei einer weiteren Methode auf die Verwendung von Tetrabutylammoniumsalzen verzichtet

und stattdessen in Anlehnung an die radiosynthetische Methode Kaliumfluorid in Kombination mit dem Kronenether Kryptofix 2.2.2 eingesetzt. Hierzu wurde eine bereits beschriebene Vorgangsweise von Radeke *et al*²¹⁴ adaptiert.

Trotz der moderaten publizierten Ausbeute von nur 14 % sollte dieser Zugang die Reinigung des Produktes erleichtern.

Allerdings zeigte diese Methode keinen Erfolg, da sich weder das Edukt noch das Produkt nach säulenchromatographischer Reinigung (zurück-)gewinnen ließen.

Daher wurde bei zwei weiteren unterschiedlichen Zugangsmethoden einerseits Cäsiumfluorid und andererseits parallel dazu Tetrabutylammoniumhydrogendifluorid eingesetzt.

Die Fluorierungsmethode über Cäsiumfluorid hat im Vergleich zu anderen Fluorierungsmöglichkeiten wesentliche Vorzüge: die Autoren²¹⁵ beschreiben die katalytische Aktivität protischer, sterisch hindernder Lösungsmittel wie *t*-Butanol oder *t*-Amylalkohol (2-Methyl-2-butanol) als Vorteil gegenüber aprotischen Lösungsmitteln. Zusätzlich hängt die Ausbeute stark vom verwendeten Kation - in diesem Fall Cäsium - ab, was auf den Einfluss Coulomb'scher Interaktionen des Kations hindeutet. Des Weiteren scheint sich die Reihenfolge der relativen Reaktivität der Halogenide in protischen Lösungsmittel umzukehren, wodurch das Fluorid-Ion am reaktivsten ist. Dies schien gute Ausgangsbedingungen für einen weiteren Fluorierungsversuch zu sein.

Die andere Variante mittels Tetrabutylammoniumhydrogendifluorid in Anlehnung an Moughamir *et al*²¹⁶ wurde in Anwesenheit von Pyridin in Dioxan durchgeführt. Dieses Reagenz sollte die *in situ*-Aktivierung des Difluorids HF_2^- durch eine nicht-hydroxylierte Base, in diesem Fall Pyridin, bewirken, wodurch eine bessere Substitutionsrate erzielt werden sollte.

Die Reinigung mittels präparativer Kieselgelplatten gestaltete sich bei beiden Zugängen problematisch, da von den eluierten Zonen nur ein Bruchteil der aufgetragenen Substanz eluiert werden konnte. Daher wurde über Kieselgel-Säulenchromatographie gereinigt, wobei zwei Fraktionen gewonnen werden konnten, von denen die erste im ^{13}C -Spektrum die erwartete Verschiebung und Kopplung der Fluorethyl-Kohlenstoffe aufwies; zusätzlich konnte im ^{19}F -Spektrum ein weiterer Fluorsubstituent nachgewiesen werden.

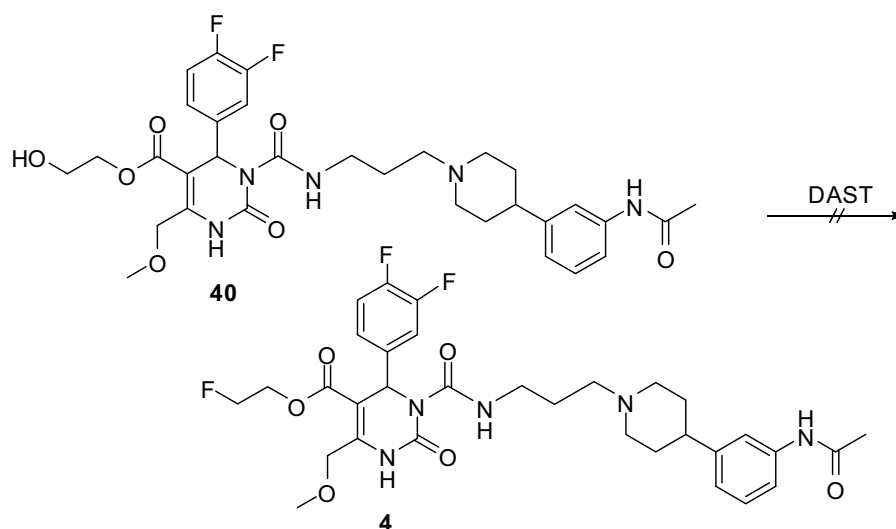
Es konnte zwar bei beiden Methoden NMR-spektroskopisch eine geringe Umsetzung zu FE@SNAP nachgewiesen werden, aber die Reinigung sollte sich zusätzlich als schwierig erweisen. So wurden nach spektroskopischer Analyse insgesamt drei verschiedene Substanzen detektiert, die allerdings nicht unter UV-Löschung sichtbar waren und deshalb chromatographisch schwer abzutrennen waren.

2.2.5.3.2 Versuch der Darstellung aus HE@SNAP (40)

Nachdem der Fluorethylester **4** aus dem Tosylat **3** nicht zugänglich gemacht werden konnte, sollte die „direkte“ Umsetzung des Hydroxyethylesters **40** mit Diaminomethylschwefeltrifluorid (DAST) nach Shanab⁸⁶ den Fluorethylester ergeben.

Hierzu wurde Verbindung **40** bei -78°C unter Inertgasatmosphäre in Dichlormethan gelöst und mit dem Reagenz versetzt. Nach halbstündigem Rühren wurde auf Raumtemperatur erwärmt, nach einer weiteren Stunde auf 0°C gekühlt und die Reaktion mit Wasser gestoppt.

Nach Erwärmen auf Raumtemperatur, Aufarbeiten und Reinigung der organischen Phase mittels Säulenchromatographie konnte allerdings nur mehr die Zersetzung des Eduktes festgestellt werden (Schema 56).



Schema 56

Zusammenfassend konnte somit der Fluorethylester **4** weder aus der Tosylvorstufe **3**, noch aus dem Hydroxyethylester **40** gewonnen werden, wobei die Umsetzung von **3** zu **4** zwar massenspektroskopisch belegt, aber die Zielverbindung nicht sauber isoliert werden konnte.

Diese Ergebnisse veranlassten die in der Zielsetzung aufgezeigte Alternative, nämlich die Herstellung der analogen Propylderivate. Diese sollten möglicherweise leichter einer Fluorsubstitution zugänglich sein und weniger leicht zu einer Eliminationsreaktion im Zuge der Substitution des Tosylats neigen.

2.2.6 Darstellung der Propylsterivate HP@SNAP (54), TOP@SNAP (5) und FP@SNAP (6)

5: Tosyloxypropylsterivat TOP@SNAP, R= $\text{TsOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$

6: Fluorpropylsterivat FP@SNAP, R= $\text{FCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$

54: Hydroxypropylsterivat HP@SNAP, R= $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$

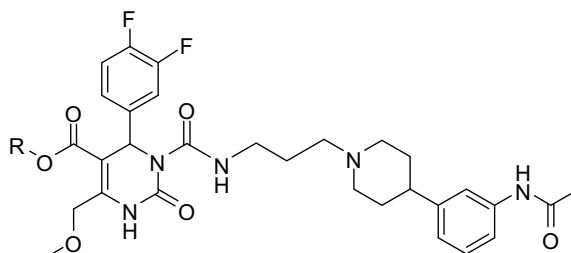
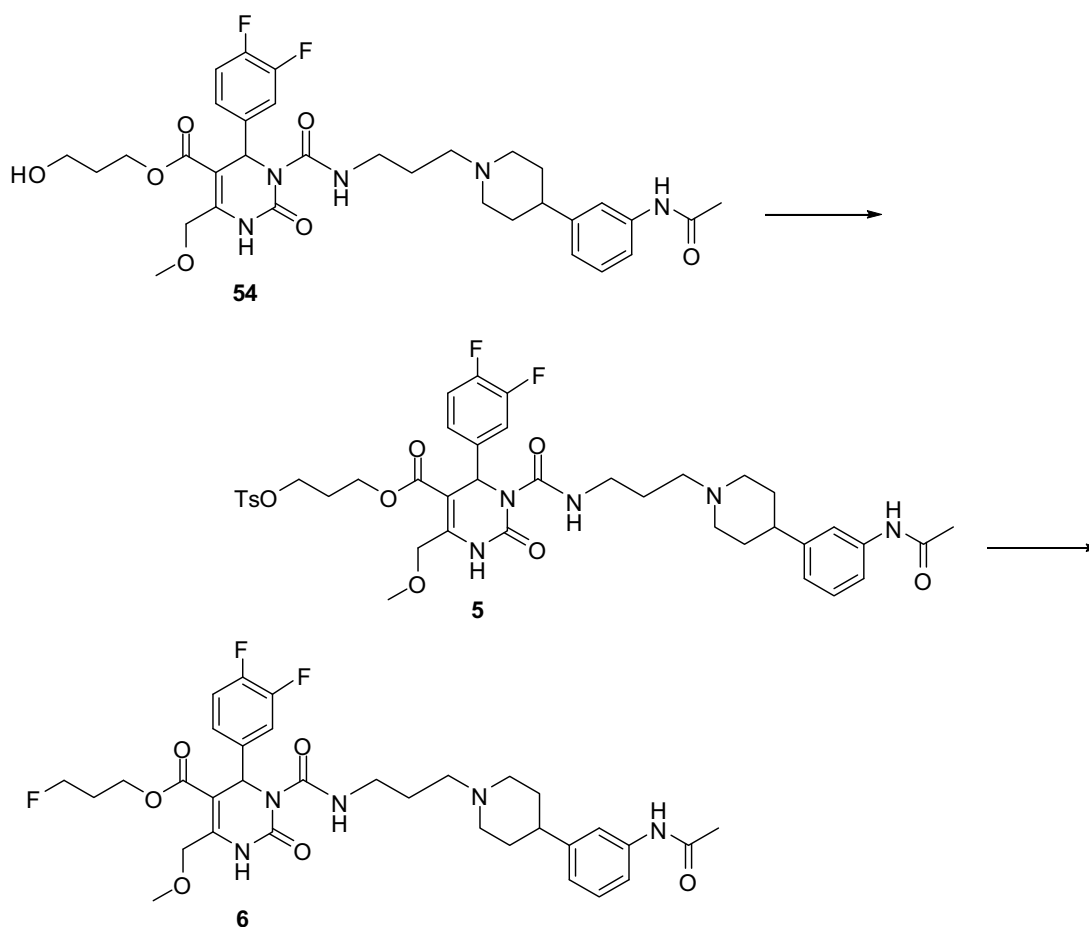


Abbildung 15: Die Propylsterivate 5, 6 und 54

Da der Fluorethylester 4, wie oben angeführt, nicht aus dem Tosylat 3 zu isolieren war, sollte untersucht werden ob der Fluorpropylester 6 aus der Tosylvorstufe 5 (Abb. 15) eventuell leichter herzustellen wäre (Schema 57). Hinsichtlich der biologischen Aktivität sollte auch von einer ähnlichen Wirkung ausgegangen werden können.

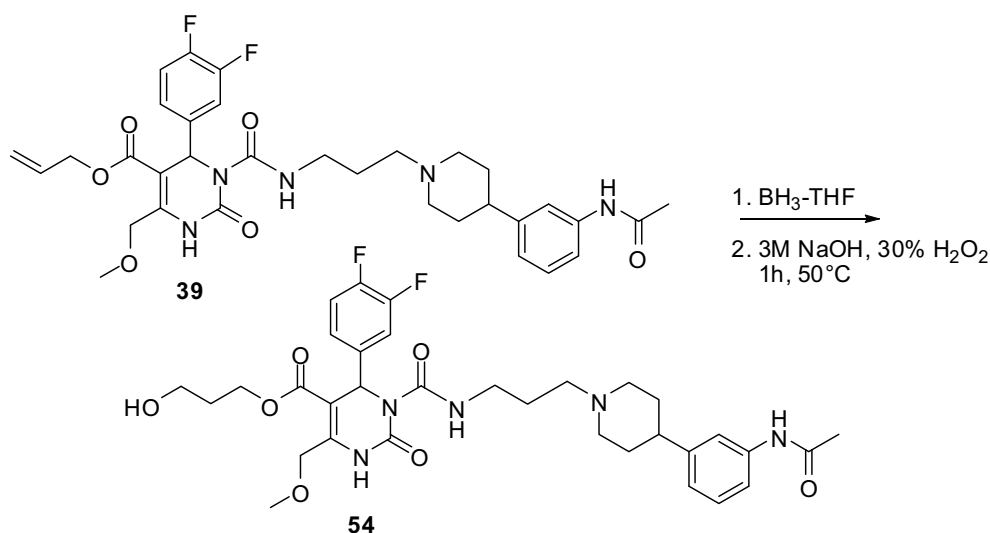


Schema 57

Ausgehend vom Hydroxypropylester **54** sollte das Tosylat **5** hergestellt werden, das zur Synthese des Fluorpropylesters **6** dienen sollte.

2.2.6.1 Darstellung des Hydroxypropylesters HP@SNAP (54)

Ausgehend von Allyl-SNAP konnte der Hydroxypropylester durch Umsetzung mit Boran gewonnen werden (Schema 58). Dessen hochselektive Addition an Olefine mit anschließender oxidativer Spaltung mittels Wasserstoffperoxid ermöglicht die Synthese terminaler Alkohole.



Schema 58

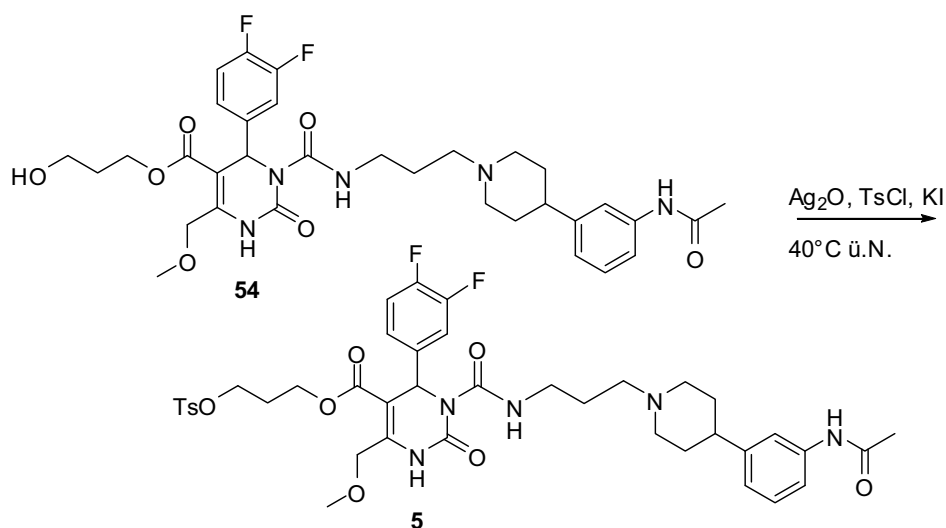
Hierzu wurden vorerst die Synthesen von Boschi *et al*²¹⁷ und Lindhorst & Heidecke²¹⁸ herangezogen und adaptiert. Allyl-SNAP **39** wurde in Tetrahydrofuran gelöst, eine Lösung von 9-Borbornon langsam zugetropft und anschließend 22 Stunden lang gerührt. Der Verlauf der Reaktion wurde mittels DC-Kontrolle überprüft. Nach der Umsetzung wurde erst eine Natriumacetat-, dann eine 30-prozentige Wasserstoffperoxidlösung hinzugefügt um das überschüssige Borbornon abzufangen. Die entstandenen Produkte konnten allerdings nicht als Hydroxypropylester identifiziert

werden und der Großteil des Eduktes wurde nach Säulenchromatographie rein zurückgewonnen.

Daher wurde analog zu Park *et al.*²¹⁹ als reaktiveres Agens ein Boran-Tetrahydrofuran-Komplex eingesetzt, mit dem die Umsetzung gelang. Die Spaltung zum Hydroxypropylester wurde mit 3M Natronlauge und 30-prozentiger Wasserstoffperoxidlösung durchgeführt. Bei diesem Versuch wurde das nicht umgesetzte Edukt partiell wiedergewonnen, da im Zuge der oxidativen Spaltung aus dem Allyl-SNAP-Bor-Komplex wieder ein Teil des Eduktes freigesetzt wird. Über diesen Zugang konnte das Hydroxypropylderivat **54** mit einer Ausbeute von 26 % dargestellt werden, mit dem Versuche der Umsetzung zum Tosylat erfolgten.

2.2.6.2 Darstellung des Tosyloxypropylesters TOP@SNAP (5)

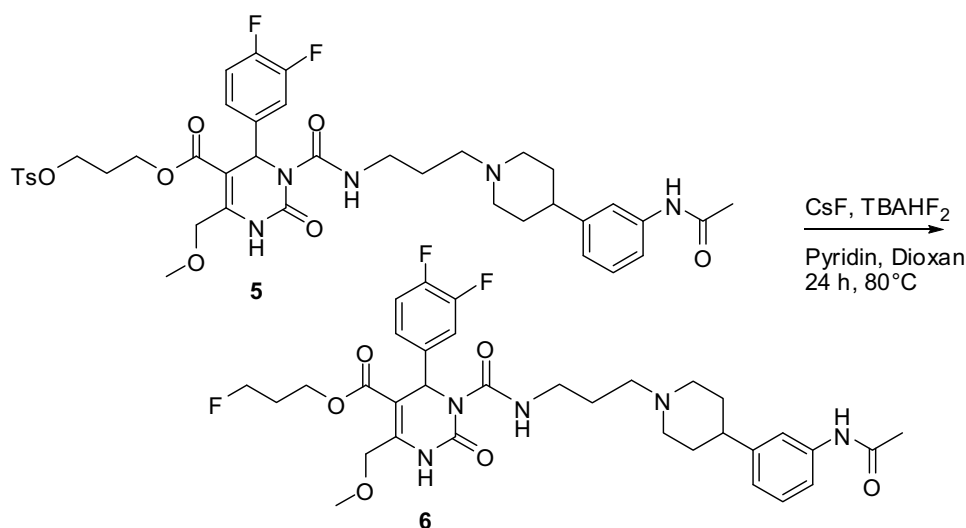
Hierbei wurde auf die Tosylierung analog der Herstellung von Tosyloxyethylester **3** zurückgegriffen und der Alkohol mit Silbernitrat, Tosylchlorid und Kaliumiodid umgesetzt, wobei nach säulenchromatographischer Reinigung eine moderate Ausbeute von 31 % gewonnen werden konnte (Schema 59).



Schema 59

2.2.6.3 Versuch der Darstellung von FP@SNAP (6) aus TOP@SNAP (5)

Der Tosylpropylester **5** sollte in Analogie zum Tosylethylester **3** der Umsetzung zum Fluorpropylester **6** mittels Fluorierung zugeführt werden (Schema 60).



Schema 60

Zuerst wurde dem Tosylat die doppelte molare Menge von Tetrabutylammoniumhydrogendifluorid und Pyridin in Dioxan zugesetzt. Der Verlauf der Reaktion wurde mittels DC-Monitorings überprüft. Nachdem nach 22-stündigem Rühren bei 80°C keine Umsetzung detektiert worden war, wurden zusätzlich drei Äquivalente Cäsiumfluorid in *t*-Butanol hinzugefügt. Nach weiteren zweieinhalb Stunden und einer Temperaturerhöhung auf 90 °C wurde das Gemisch, nachdem mehrere neue Spots detektiert worden waren, säulenchromatographisch gereinigt.

Es konnten drei Fraktionen isoliert werden, von denen zwei ein zusätzliches Fluor im ^{19}F -Spektrum aufwiesen. Da es sich aber um ein Gemisch aus mehreren Substanzen handelte, das mittels herkömmlicher dünnschicht- bzw. säulenchromatographischer

Methoden nicht zu trennen war, blieb nur die Möglichkeit der Trennung mittels präparativer HPLC.

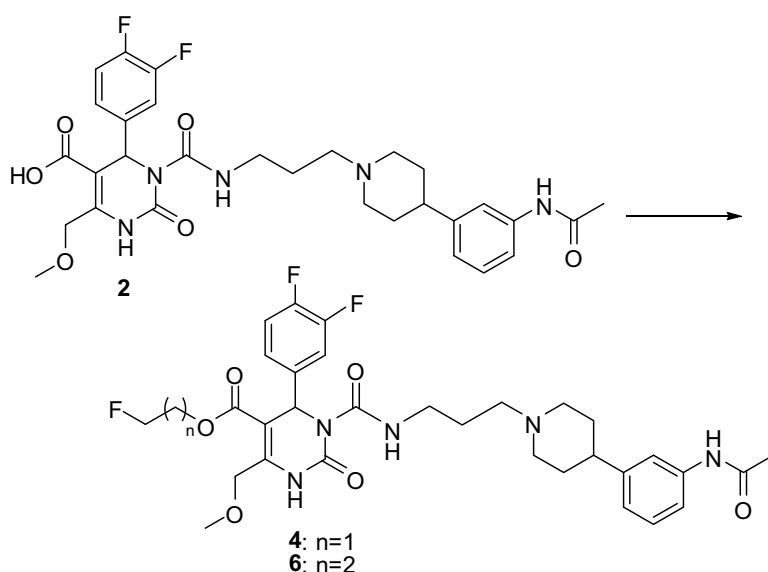
Als Laufmittel wurde Acetonitril/Acetatpuffer (pH 3.5) 30:70 und eine Durchflussrate von 4 ml/min gewählt. Pro Durchgang konnten 2 ml, entsprechend 1 mg Substanzmenge, getrennt werden. Anschließend wurden mehrere Fraktionen isoliert, von denen zwei ein drittes Fluoratom im Molekül aufwiesen. Während eine der beiden Fraktionen nur einem SNAP-Fragment, nicht aber dem vollständigen Molekül, entsprach, konnte in der anderen der Fluorpropylester nachgewiesen werden, allerdings mit dem Ethylderivat vergleichbar schlechter Ausbeute von wenigen Prozent.

Nachdem weder aus dem Tosylethylester **3** noch aus dem Tosylpropylester **5** die Herstellung des Fluorethyl- bzw. Fluorpropylderivats (**4** und **6**) in akzeptabler Weise möglich war, wurde letztlich auf die freie SNAP-Säure **2** als Ausgangsverbindung für die Synthese der fluoralkylierten Zielverbindungen zurückgegriffen.

Die beiden fluoralkylierten Derivate **4** und **6** sollten daher, wie im Folgenden beschrieben, entweder über die Herstellung und anschließende Substitution eines Säurechlorids oder mittels direkter Fluoralkylierung zugänglich gemacht werden.

2.2.7 Darstellung von FE@SNAP (4) und FP@SNAP (6) aus der SNAP-Säure (2)

Nach den unbefriedigenden Ergebnissen der Umsetzung der Tosylate blieb noch die Option der direkten Fluorethylierung bzw. Fluorpropylierung der freien Säure, die die Darstellung der Referenzsubstanzen **4** und/oder **6** ermöglichen sollte (Schema 61).

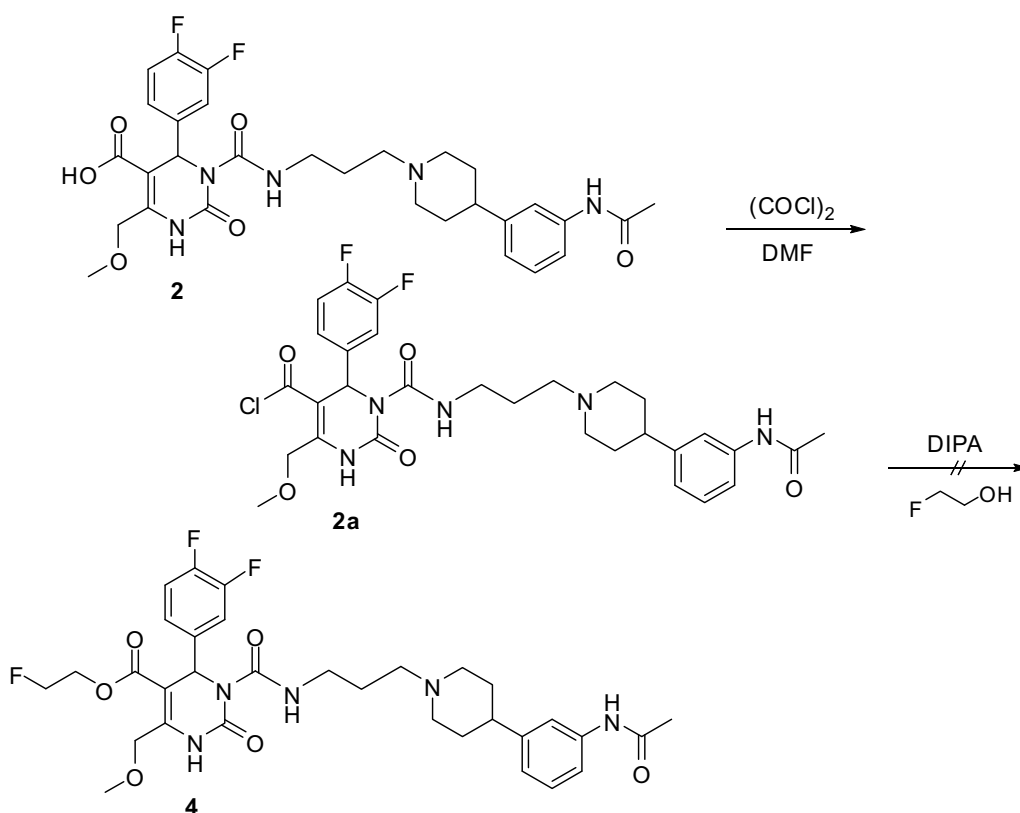


Schema 61

2.2.7.1 Darstellung des Fluorethylesters FE@SNAP (4)

In einem ersten Zugangsversuch über das Säurechlorid von **2** wurde anstelle des bei Boye *et al*²²⁰ beschriebenen Thionylchlorids das mildere Oxalylchlorid eingesetzt. Bei dieser Reaktion wurde die Säure in Dichlormethan gelöst, die zehnfache molare Menge an Oxalylchlorid bei -10°C zugegeben und so das Säurechlorid **2a** hergestellt. Eine katalytische Menge von Dimethylformamid wurde ebenfalls zugegeben (Schema 62). Daraufhin wurde eineinhalb Stunden bei Raumtemperatur gerührt, wobei der Reaktionsfortschritt dünnschichtchromatographisch überprüft wurde. Anschließend wur-

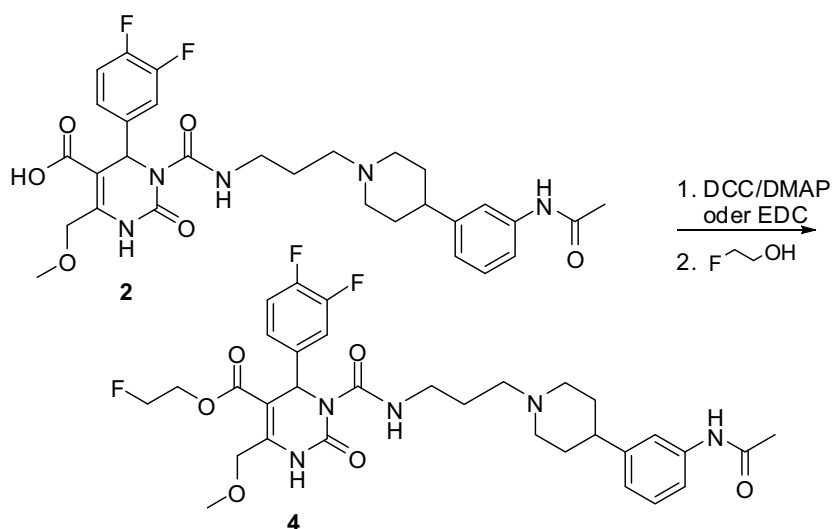
den das überschüssige Oxalylchlorid und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das entstandene rotbraune Säurechlorid im nächsten Schritt direkt mit Diisopropylamin (DIPA) und Fluorethanol versetzt. Nach 16-stündigem Rühren veranlasste die Detektion mehrerer neu entstandener Zonen den Abbruch und das Aufarbeiten des Reaktionsansatzes, allerdings wies keine der isolierten Fraktionen bei spektroskopischer Analyse den Fluorethylester auf.



Schema 62

Aus diesem Grund wurde auf die Steglich-Veresterung zurückgegriffen, deren milde Reaktionsbedingungen die Zersetzung des Moleküls verhindern sollten.²²¹ Hierzu wurden die Säure und Fluorethanol in äquimolaren Mengen, sowie Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) und Dimethylaminopyridin (DMAP) in 1.1-fachem Überschuss in absolutem Dichlormethan für einige Stunden bei Raumtemperatur gerührt.²²² Der Mechanismus beruht auf der Bildung eines O-Acylisoharnstoffderivats aus der Carbon-

säure und dem zugesetzten Dicyclohexylcarbodiimid. Dessen Reaktivität gleicht der eines korrespondierenden Carbonsäureanhydrids. An die aktivierte Säure kann der Alkohol binden und es werden der stabile Dicyclohexylharnstoff sowie der Ester gebildet. Der Zusatz von Dimethylaminopyridin ist nicht immer notwendig (z. B. bei der Bildung von Amiden), beschleunigt aber den Reaktionsverlauf durch die Reaktion mit dem *O*-Acylisoharnstoff und der Bildung eines reaktiven Amids, da DMAP ein stärkeres Nukleophil als der Alkohol darstellt. Dieses Intermediat kann keine intramolekularen Nebenprodukte formen, aber reagiert schnell mit Alkoholen, wodurch es als Acyl-Transferreagenz fungiert (Schema 63).



Schema 63

Diese Methode führte zwar teilweise zur Fragmentierung des Säuremoleküls, allerdings konnte so der Fluorethylester besser als aus **3** gewonnen werden, wenn auch in geringer Ausbeute von 4 %.

Dies belegt das dritte Fluoratom im ^{19}F -Spektrum (Abb. 16). Da sich Verbindung **4** nach der Kieselgel-Säulenchromatographie (Dichlormethan/Methanol 10:1) nicht rein isolieren ließ, wurde anschließend noch mit Reversed-Phase-Kieselgel (Acetonitril/Wasser 10:1) gereinigt.

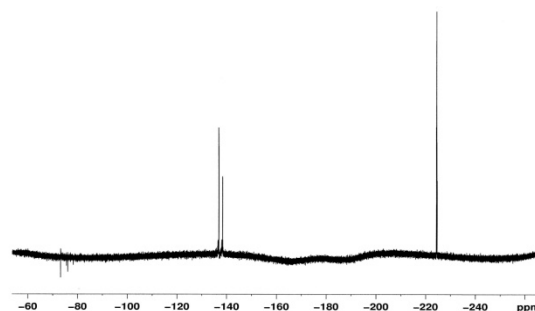
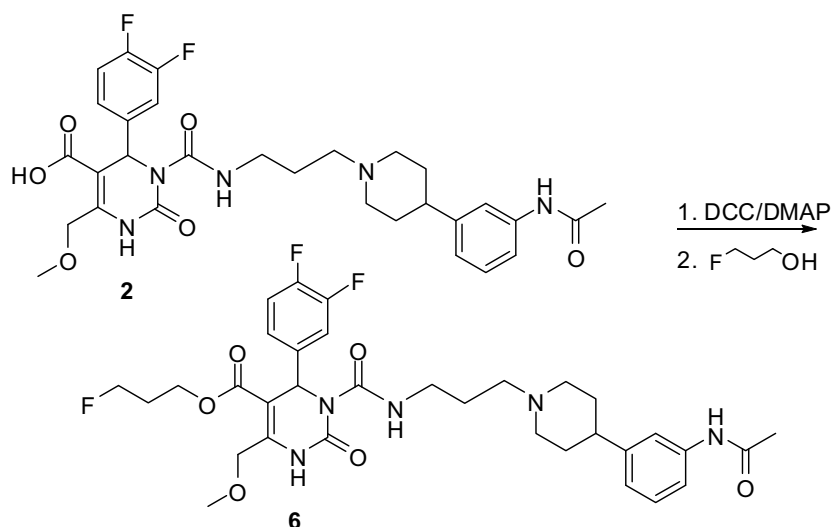


Abbildung 16: ^{19}F -Spektrum von FE@SNAP (4)

Analog zu Shanab⁸⁶ wurde noch anstelle von DCC *N*-(3-Dimethylaminopropyl)-*N'*-ethylcarbodiimid Hydrochlorid (EDC) eingesetzt. Zu Carbonsäure und Alkohol wurde EDC hinzugefügt und zwei Tage in absolutem Tetrahydrofuran bei Raumtemperatur gerührt. Mit der Änderung des Reagenzes entstanden allerdings schwer abzutrennende Verunreinigungen, weshalb diese Methode nicht weiter verfolgt wurde.

2.2.7.2 Darstellung des Fluorpropylesters FP@SNAP (6)

Überraschenderweise wurde im Gegensatz zum Fluorethylester das Fluorpropyl-derivat **6** nur in sehr schlechter Ausbeute gebildet, sodass eine Isolierung aus der Reaktionsmischung nicht erfolgreich war (Schema 64).



Schema 64

Die SNAP-Säure **2** wurde wiederum in absolutem Dichlormethan gelöst und mit Dicyclohexylcarbodiimid und Dimethylaminopyridin versetzt. Anschließend wurde dem Gemisch Fluorpropanol zugesetzt. Das erhaltene Rohprodukt wurde in Methanol unter Ultraschall gelöst und anschließend mittels Reversed-Phase-Säulenchromatographie gereinigt, wobei reiner Methanol als Fließmittel verwendet wurde.

Von den fünf eluierten Fraktionen konnte zwar in einer die Verbindung **6** in geringer Menge NMR-spektroskopisch nachgewiesen werden; eine Isolierung allerdings misslang.

Daher wurde die Herstellung der Propylderivate von *rac*SNAP-7941 zugunsten der Herstellung der Ethylderivate nicht weiter verfolgt.

2.2.8 Zusammenfassung der Synthesen der Ethyl- und Propylderivate

Schema 65 verdeutlicht im Überblick die Syntheserouten und Umwandlungen der jeweiligen SNAP-Derivate, um zu den gewünschten Verbindungen zu gelangen:

So wurden beispielsweise für die Verbindung HE@SNAP **40** drei verschiedene Wege erschlossen. Aus dem allylgeschützten Derivat **39** konnten sowohl durch einen dreistufigen Abbau mittels Oxidation, Glykolspaltung und Reduktion Alkohol **40**, sowie über Boran und Oxidation mittels Wasserstoffperoxid Alkohol **54**, als auch SNAP-Säure **2** gewonnen werden. In einem weiteren Versuch konnte auch Verbindung **48** zu HE@SNAP umgesetzt werden. Ferner stellte sich die Synthese und Spaltung des Allyloxyethylesterderivats **52** als effizienteste und gleichzeitig am wenigsten zeitaufwändige Methode heraus und konnte so einen dritten Zugang zu **40** eröffnen.

HE@SNAP **40** und HP@SNAP **54** konnten anschließend zu den Precursoren TOE@SNAP **3** und TOP@SNAP **5** umgewandelt werden; den ursprünglich zur weiteren Fluorierung vorgesehenen Edukten für die Referenzsubstanzen FE@SNAP **4** und FP@SNAP **6**.

2.2.9 Darstellung des Diastereomerengemisches Menthyl-SNAP (58)

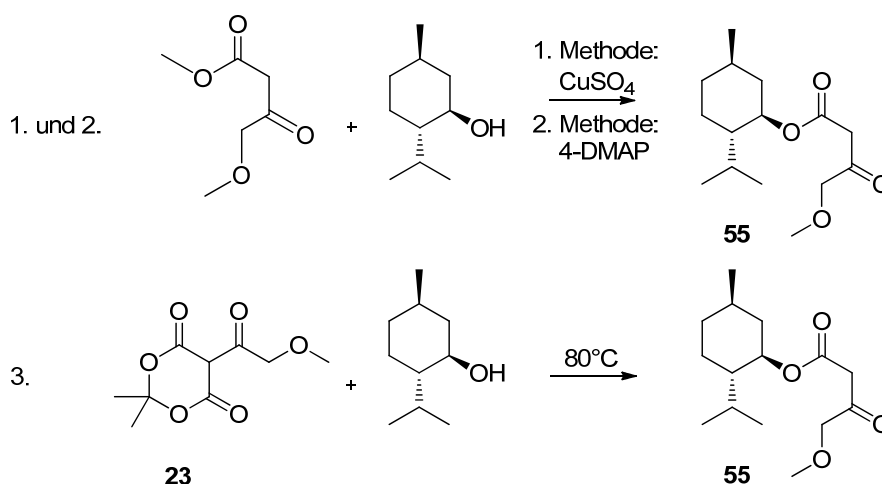
Parallel zu den beschriebenen Synthesearbeiten sollte in wenigen Vorversuchen geprüft werden, ob eine Racematspaltung, sei es direkt oder nach Derivatisierung, einfach realisierbar wäre.

Die bisher veröffentlichte Patentliteratur und andere Studien^{1,49-54,69} zu SNAP-7941 die sich auf das (S)-Enantiomer beziehen, legen die Vermutung nahe, dass von diesem die Hauptwirkung zu erwarten sei. Eine Racematspaltung konnte allerdings schon bei Schönberger¹⁶⁶ nicht erreicht werden, da auf Anraten des Säulenherstellers von der Trennung mittels chiraler HPLC-Säulen aufgrund der unzureichenden Löslichkeit in den von ihm zugelassenen Laufmitteln abzusehen war, zumal nicht zugelassene Laufmittel die kostspieligen chiralen HPLC-Säulen zerstören können.

Während der Durchführung dieser Arbeit wurde ein enantioselektiver Zugang mittels einer alkaloidkatalysierten Mannichreaktion bzw. einer asymmetrischen Biginelli-reaktion mithilfe eines chiralen Phosphorsäurekatalysators publiziert, bei dem die Reaktionsprodukte ee-Werte von 29-89 aufwiesen und nach weiteren Umkristallisationen das enantiomerenreine (S)-SNAP-7941 ergaben.²²³ Wie erwähnt sollte dennoch mit den Versuchen fortgefahren werden, ob eine rasche chromatographische Trennung mittels des diastereomeren Menthylesters **58** der SNAP-Säure **2** möglich wäre.

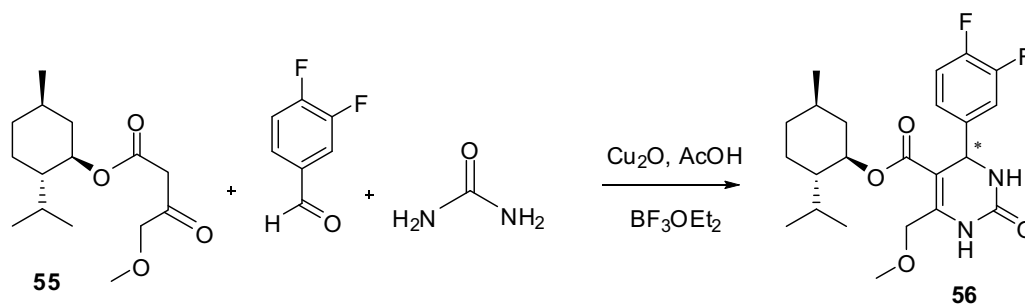
Dieser wurde anhand der gleichen Syntheseroute der SNAP-Derivate **27**, **31**, **35**, **39**, **48** und **52** aufgebaut, wobei als Hilfsgruppe (+)-Menthol gewählt wurde. Um den β -Ketoester herzustellen, wurden drei verschiedene Routen auf ihre Durchführbarkeit und Reproduzierbarkeit getestet. Die Zugänge 1 und 2 entsprachen der zweiten Variante der Herstellung des Esters **24**, während Zugang 3 ausgehend von Verbindung **23** in Analogie zur Estersynthese der restlichen Derivate gewählt wurde. Bei den ersten

den zwei unterschiedliche Katalysatoren zugesetzt: nachdem die Verwendung von Kupfer(II)sulfat nur eine sehr moderate Ausbeute liefern konnte, die sich zusätzlich äußerst schlecht reinigen ließ, wurde im nächsten Experiment mit 4-Dimethylaminopyridin gearbeitet (Schema 66).



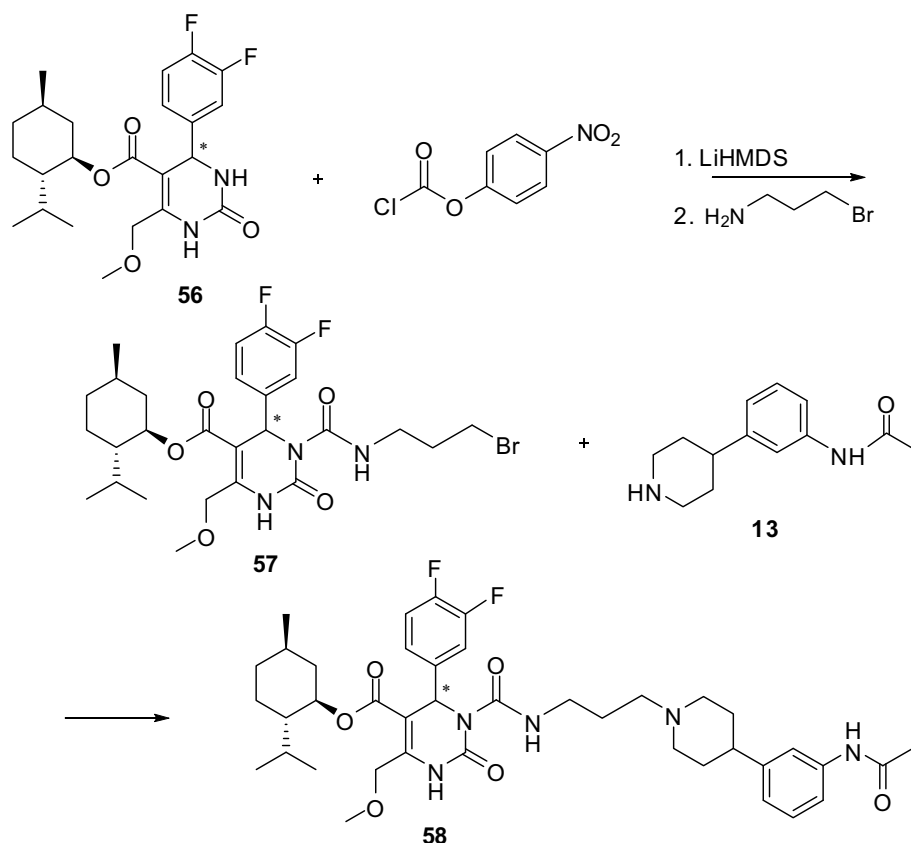
Schema 66

Zugang 2 sollte sich als der effizienteste der drei Möglichkeiten erweisen. Nach 42-stündigem Erhitzen der drei Komponenten Menthol, 4-Dimethylaminopyridin und Methoxymethylacetoacetat in absolutem Toluol und anschließender chromatographischer Reinigung konnte eine Ausbeute von 54 % gewonnen werden. Die dritte Darstellungsmethode verlief analog zu den bereits beschriebenen Synthesen der Ester **24**, **28**, **32**, **36**, **44** und **49**. Der β -Ketoester **55** wurde, wie unter 2.2.2 erläutert, nach der Syntheseroute nach Biginelli zu Dihydropyrimidinon **56** umgesetzt (Schema 67).



Schema 67

Das Produkt **56** ließ sich problemlos in Verbindung **57** überführen und auch die abschließende Synthese von Menthyl-SNAP **58** verlief unkompliziert mit guter Ausbeute (Schema 68); im Anschluss daran sollte die Trennung erfolgen.

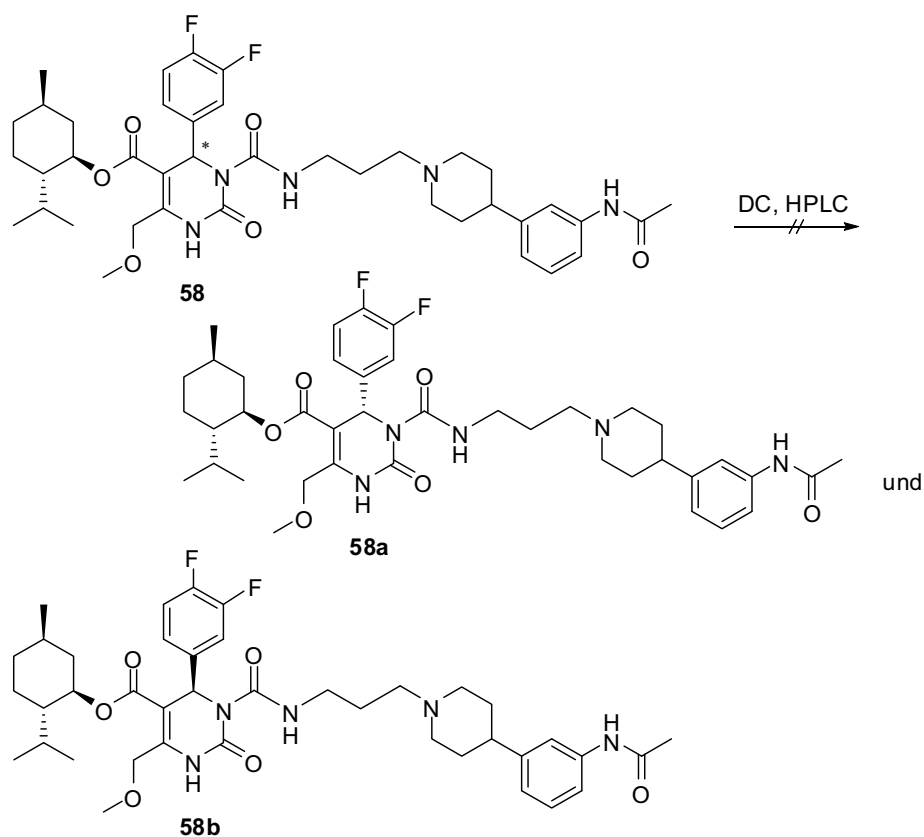


Schema 68

Das Diastereomerengemisch **58** ließ sich allerdings durch verschiedene chromatographische Methoden nicht trennen (Schema 69). Die unterschiedlichen Methoden sind in den Tabellen 7 und 8 gelistet.

Weder die Trennsysteme auf den präparativen Kieselgelplatten, noch die anschließenden Versuche mittels HPLC führten zu einer Trennung der Diastereomeren.

Die teilweise isolierten vermeintlich getrennten Fraktionen stellten sich bei NMR-spektroskopischer Überprüfung als Zersetzungsprodukte des racemischen Menthylestergemisches **58** heraus.



Schema 69

Für die präparative Dünnschichtchromatographie wurden folgende Trennsysteme gewählt:²²⁴

Kieselgel	Aluminiumoxid	Reversed-Phase-Chromatographie
EtOAc/THF 5:1	EtOAc/MeOH 10:1	ACN/H ₂ O 10:1
EtOAc/THF 5:2	EtOAc/MeOH 4:1	ACN/H ₂ O 9:1
EtOAc/MeOH + 0.5 % TEA 10:1	EtOAc/MeOH 1:1	ACN/H ₂ O 8.5:1.5
EtOAc/CH ₂ Cl ₂ 1:1	ACN/H ₂ O 10:1	ACN/MeOH 10:1
EtOAc/EtOH 1:1	ACN/H ₂ O 9:1	ACN/MeOH 9:1
CH ₂ Cl ₂ /MeOH 2:1	ACN/H ₂ O 8.5:1.5	ACN/MeOH 8.5:1.5
CH ₂ Cl ₂ /MeOH 3:1		ACN

Tabelle 7: DC-Trennsysteme beim Versuch der Diastereomerentrennung von 58

Tabelle 8 zeigt die unterschiedlichen Bedingungen und Säulen für die Versuche der Trennung mittels HPLC:

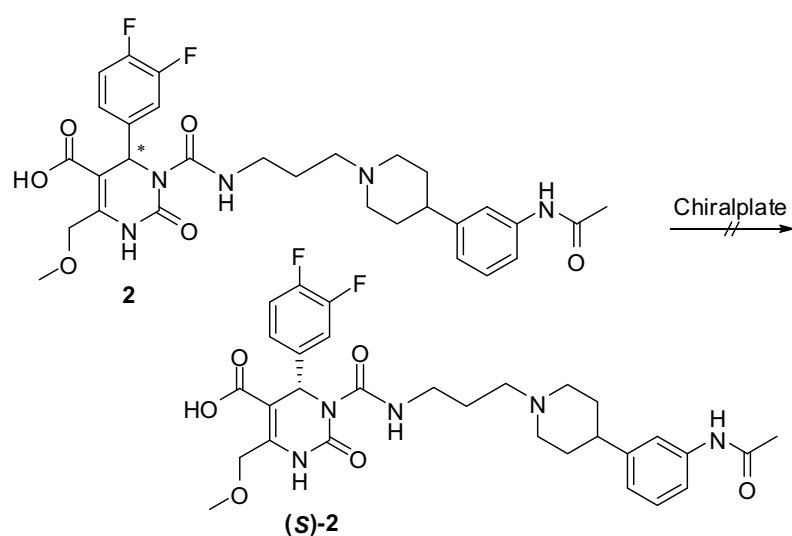
Säule	Verdünnung	Fließmittel
LiChrospher C18	1 mg/ml	70 % MeOH, 30 % H ₂ O, dann 100 % MeOH
BDS Hypersil	1 mg/ml	70 % MeOH, 30 % H ₂ O, dann 100 % MeOH
Zorbax C8	1 mg/2 ml	70 % ACN, 30 % H ₂ O, 0.1 % TEA
Zorbax SB-Phenyl	1 mg/5 ml	70 % ACN, 30 % H ₂ O, 0.1 % TEA
Zorbax GEMINI	1 mg/5 ml	70 % ACN, 30 % H ₂ O, 0.1 % TEA
Synergy Polar-RP80	1 mg/5 ml	70 % MeOH, 30 % H ₂ O, dann 100 % MeOH
Synergy Fusion	1 mg/5 ml	70 % MeOH, 30 % H ₂ O, dann 100 % MeOH
Chiralpak AD-H	1 mg/5 ml	84 % Isopropanol, 16 % Hexan
Chiralcell OD	1 mg/5 ml	84 % Isopropanol, 16 % Hexan

Tabelle 8: HPLC-Trennsysteme beim Versuch der Diastereomerentrennung von **58**

Somit blieb als Alternative der unter 2.2.10 diskutierte Versuch der Trennung des Säureracemats **2**.

2.2.10 Versuch der Enantiomerentrennung mittels chiraler Dünnschichtchromatographie

Als letzte Trennungsoption wurden noch Versuche mit dem Säureracemat **2** vorgenommen (Schema 70) um eine Isolierung der Enantiomeren zu erzielen.



Schema 70

Unter Zuhilfenahme verschiedener Fließmittelgemische²²⁵ wurden Trennversuche auf beschichteten analytischen Dünnschichtchromatographieplatten²²⁶ durchgeführt.

Die Beschichtung besteht aus dem chiralen Selektor (2*S*, 4*R*, 2'*RS*)-*N*-(2'-Hydroxydodecyl)-4-hydroxyprolin, der vor allem zur Trennung von Aminosäure-Racematen geeignet ist. Der Aminosäurecharakter ist auch bei Verbindung **2** gegeben. Allerdings führten diese Experimente trotz verschiedener Fließmittelzusammenstellungen (Ethanol oder Methanol, Wasser und Acetonitril in veränderlichen Anteilen) zu keiner Trennung der Enantiomeren.

Die Analyse der einzelnen eluierten Zonen nach chromatographischer Trennung und Isolierung ergab bei keiner der Fraktionen das Enantiomer *(S)*-**2**.

2.3 NMR-spektroskopische Untersuchungen

Sämtliche NMR-spektroskopische Daten aller neuen, bisher nicht charakterisierten Verbindungen werden in Kapitel 3 angeführt, die dazugehörigen Spektren befinden sich im Anhang.

Durch die Kombination verschiedener NMR-Techniken, wie APT, NOE-Differenz-Spektroskopie, HMQC, HSQC und HMBC (^{13}C - und ^1H -Shift-Korrelationen mit Kopplungen über eine bzw. mehrere Bindungen) und long-range INEPT-Experimente mit selektiver Anregung konnten die Zielverbindungen **3**, **4**, **37**, **39** und **54** eindeutig charakterisiert und diese Ergebnisse bei der Charakterisierung sämtlicher Zwischenstufen angewendet werden. Zusätzlich wurden ^{15}N -HSQC- sowie ^{15}N -HMBC-Aufnahmen zur Analyse herangezogen.

Mittels Einstrahlung auf Methylgruppen konnten die benachbarten Ethylenkohlenstoffe aufgrund der durch NOE-Differenz-Experimente ermittelten Nuklearen Overhauser Effekte unterschieden werden. Quartäre Kohlenstoffe wurden mittels long-range INEPT-Messungen mit selektiver Anregung zugeordnet.

Die wasserstofftragenden Kohlenstoffe konnten anhand von HMQC und HSQC zugewiesen werden.

Anhand dieser Zuordnungen konnten auch die Signale sämtlicher Zwischenstufen und SNAP-Derivate interpretiert werden.

Die Zielverbindungen **4** und **6** wurde außerdem anhand von ^{19}F -Messungen charakterisiert, um die Zuordnung der Kohlenstoff-Signale zu verifizieren und einen zusätzlichen Beleg für die Umsetzung zu liefern. Auch die zweidimensionalen COSY- und NOESY-Experimente stellten genauere Informationen über die SNAP-Derivate zur Verfügung als eindimensionale Messexperimente und ermöglichten so die eindeutige Strukturaufklärung der komplexen Moleküle.

2.4 Zusammenfassung und Ausblick

Basierend auf der weltweit ansteigenden Ausbreitung von Adipositas und der Möglichkeit, ihre physiologischen Ursachen und Zusammenhänge bildlich darstellen zu können, wurde in dieser Dissertation die Vorarbeit in Form der Synthese von Precursoren und Referenzsubstanzen für MCH-Rezeptor PET-Tracer geleistet. Um die Zielverbindungen herzustellen mussten aufgrund der Polyfunktionalität des Moleküls verschiedene Derivate aufgebaut und ihr jeweiliges Potenzial zur Etablierung der Synthesen verglichen und evaluiert werden. Dies ist eine Voraussetzung, um die Precursorsynthese auch zukünftig routinemäßig durchführen zu können.

Das allylgeschützte Derivat **39** von *rac*SNAP-7941 konnte als Edukt für die Herstellung verschiedener Verbindungen etabliert werden, wodurch der Einsatz anderer Schutzgruppen bezüglich der Precursorsynthese hinfällig ist. Durch die Spaltung des Allylesters konnte der Precursor SNAP-Säure **2** und infolgedessen durch Fluorethylierung die Referenzsubstanz FE@SNAP **4** hergestellt und durch diese Syntheseroute die zeitintensive Produktion der Hydroxyethyl- bzw. Tosyloxyethylvorstufen umgangen werden.

Hinsichtlich der Fluoralkylierung sollte sich das fluorethylierte Derivat **4** als das besser zugängliche erweisen. Somit sollte sich auch die Herstellung des fluorpropylierten SNAP-Derivats **6** als obsolet herausstellen.

Die entwickelten Vorstufen werden künftig radiosynthetisch zu den PET-Tracern [^{11}C]SNAP und [^{18}F]FE@SNAP umgesetzt und deren Anreicherungsmuster in Bindungsstudien und Mikro-PET-Experimenten untersucht werden. Die Radiosynthesen, sowie weitere *in vivo*-Studien, deren Interpretation und detaillierte Auswertung werden Gegenstand der anschließenden Studien des Departments für Nuklearmedizin (Med. Univ. Wien/AKH Wien) sein.

Das Ziel dabei ist, MCH-Rezeptoren zu lokalisieren, die Rezeptor-Substrat-Bindung und etwaige Metabolismus-Produkte zu untersuchen, sowie Bindungs- und Biodistributionsstudien vorzunehmen. Im Anschluss daran sollen Mikro-PET- und bei erfolgreichem Verlauf PET-Experimente durchgeführt werden.

Wie unter 1.5.6 diskutiert, stehen diverse Möglichkeiten zur [^{11}C]-Methylierung sowie der [^{18}F]-Fluorierung offen, daher werden die Markierungsmethoden der Precursoren evaluiert sowie die aussichtsreichsten Methoden standardisiert werden.

Erste Versuche der Radiosynthese zum ersten ^{11}C -markierten MCH-R₁ PET-Tracer verliefen bereits mit Erfolg und ergaben für den Tracer [^{11}C]SNAP Ausbeuten von bis zu 10 %. Als Methylierungsmittel wurde [^{11}C]Methyltriflat in 2-Butanon bei 75°C eingesetzt.^{227,228} Im Anschluss an die Etablierung der Tracersynthese wird demnächst mit ersten biologischen Testungen begonnen werden.

Gleichfalls wurden die ersten Versuche, mittels Fluorethylierung der SNAP-Säure (**2**) zu [^{18}F]FE@SNAP (**8**) zu gelangen, gestartet.

Abschließend sei auf eine in diesem Jahr erschienene aktuelle Zusammenfassung von Chung *et al*²²⁹ zu MCH und MCH-Rezeptorsystemen hingewiesen, die einen fundierten Überblick der Ergebnisse der zu diesem Thema erschienenen Studien der letzten Jahre bietet.

3 EXPERIMENTELLER TEIL

3.1 Allgemeines

^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren wurden auf einem Bruker Avance DPX-200 Spektrometer bei 27°C (200.13 MHz für ^1H , 50.32 MHz für ^{13}C), einem Varian UnityPlus 300 Spektrometer bei 28°C (299.95 MHz für ^1H , 75.43 MHz für ^{13}C) oder einem Bruker Avance 500 Spektrometer bei 20°C (500.13 MHz für ^1H , 125.77 MHz für ^{13}C , 470.59 MHz für ^{19}F) aufgenommen. Die nicht deuterierten Rückstände der Lösungsmittel wurden in Bezug auf TMS als interne Standards herangezogen:

CDCl_3 : 7.26 ppm für ^1H - und 77.00 ppm für ^{13}C -Spektren.

$\text{DMSO}-d_6$: 2.49 ppm für ^1H - und 39.50 ppm für ^{13}C -Spektren.

Die Aufnahme der IR-Spektren wurden auf einem Perkin Elmer FT-IR Spektrophotometer (Modell Spectrum 1000) durchgeführt.

Massenspektrometrische Analysen wurden mit einem GC/MS-kombinierten GC/MS-Q95050A GC-17A Gerät der Marke SHIMADZU aufgenommen.

Die Aufnahme der hochauflösenden Massenspektren erfolgte auf einem Finnigan MAT 8230 (EI 70 eV) oder einem Finnigan MAT 900 S (ESI, 4 kV, 3 μA , ACN/MeOH).

Elementaranalysen führte das Mikroanalytische Laboratorium der Universität Wien durch.

Für die Dünnschichtchromatographie wurden DC-Aluminiumfolien der Firma Merck (Kieselgel 60 F_{254} , Nr. 1.05554.0001, 0.2 mm x 20 cm x 20 cm; RP-18 $\text{F}_{254\text{S}}$, Nr. 1.05559.0001, 0.2 mm x 20 cm x 20 cm) benutzt.

Präparative Dünnschichtchromatographien wurden auf Platten derselben Firma durchgeführt (Kieselgel 60 F₂₅₄, Nr. 1.05717.0001, 2 mm x 20 cm x 20 cm; RP-18 F_{254s}, Nr. 1.05434.0001, 0.2 mm x 20 cm x 20 cm).

Bei der Säulenchromatographie wurde Kieselgel 60 (70-230 mesh ASTM, Nr. 1.07734) oder LiChroprep RP-18 Kieselgel (40-63 µm) der Firma Merck eingesetzt.

Für die Versuche der Racemattrennung wurden Chiralplate®-Fertigplatten von Macherey-Nagel (2.5 mm x 10 cm x 20 cm) verwendet.

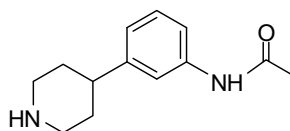
HPLC-Trennungen wurden auf einer Merck Hitachi D6000IF HPLC (UV: L-4000, Pumpe: L-6220) mit einer Chromolith SemiPrep RP-18e Säule (100-10 mm) und einer 2 ml Loop vorgenommen.

Die Chemikalien wurden von den Firmen Sigma Aldrich (www.sigma-aldrich.com), Acros (www.acros.com) und VWR (www.vwr.com) bezogen.

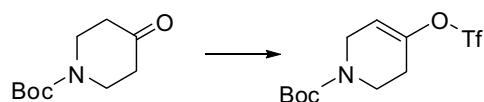
Mikrowellenexperimente wurden in einem Synthos 3000 Mikrowellenofen von Anton Paar mit SXQ80 Rotor umgesetzt.

3.2 Synthesen

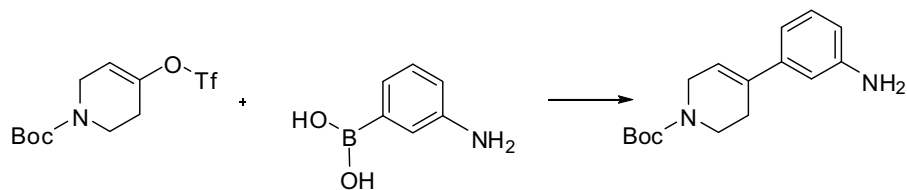
3.2.1 Darstellung von *N*-(3-(Piperidin-4-yl)phenyl)acetamid (13)



3.2.1.1 *t*-Butyl-4-(trifluormethylsulfonyloxy)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carbonsäure-ester (17)



Eine Lösung von 4-*N*-Boc-Piperidinon (2.56 g, 12.85 mmol) in THF (20.0 ml) wird mit LiHMDS (16.7 ml, 16.70 mmol, 1 M in THF) bei -78°C versetzt, nach 30 min eine Lösung von $\text{ Tf}_2\text{NPh}$ (5.05 g, 14.14 mmol) in THF (15.0 ml) zugetropft, bei -78°C für weitere 15 min gerührt und über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Das Reaktionsgemisch wird direkt ohne weitere Reinigung im nächsten Schritt eingesetzt.

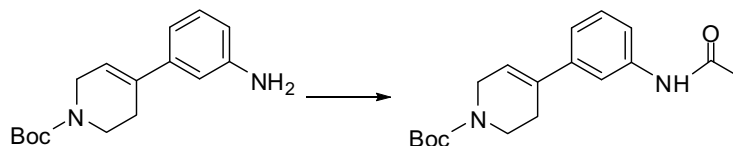
3.2.1.2 *t*-Butyl-4-(3-aminophenyl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carbonsäureester (18)

Die Reaktionslösung von Triflat **17** wird mit Wasser (20.0 ml) und THF (50.0 ml) verdünnt, mit K_2CO_3 (4.84 g, 35.02 mmol), 3-Aminophenylborsäure Hemisulfat (2.17 g, 11.67 mmol), PPh_3 (306 mg, 1.17 mmol) und $PdCl_2$ (103 mg, 0.58 mmol) versetzt, entgast und unter Inertgasatmosphäre über Nacht zum Rückfluss erhitzt. Die erkaltete rotbraune Suspension wird in EtOAc aufgenommen, die Phasen getrennt, die wässrige Phase zweimal mit EtOAc extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Säulenchromatographie (Kieselgel, EtOAc/PE 1:2) erhält man Anilin **18**.

Ausbeute: 2.36 g (73.7 %) gelbes Harz

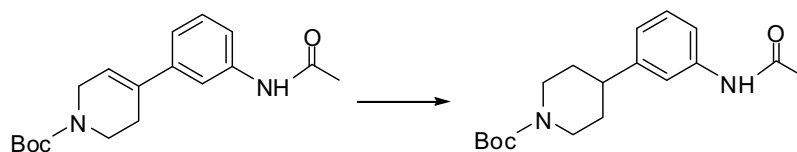
Die analytischen Daten stimmten mit denen der Literatur überein.¹⁶⁶

3.2.1.3 *t*-Butyl-4-(3-acetamidophenyl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carbonsäureester (19)



Eine Lösung von Amin **18** (9.04 g, 32.95 mmol) in CH_2Cl_2 (63.2 ml) wird mit Pyridin (14.4 ml, 14.11 g, 178.40 mmol) versetzt, auf 0°C gekühlt, Acetylchlorid (6.3 ml, 6.96 g, 88.66 mmol) zugegeben und nach 20 min auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 1 h 30 min wird die Reaktion durch Zugabe von gesättigter NH_4Cl -Lösung beendet. Das Gemisch wird in EtOAc aufgenommen, jeweils zweimal mit gesättigter NH_4Cl - und NaHCO_3 -Lösung gewaschen, die Phasen getrennt, die wässrigen Phasen mit EtOAc extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das nach Säulenfiltration (Kieselgel, EtOAc/PE 1:1) des braunen öligen Rohproduktes (15.35 g) erhaltene gelbe ölige Gemisch **19** wird ohne zusätzliche Reinigung im nächsten Schritt umgesetzt.

3.2.1.4 *t*-Butyl-4-(3-acetamidophenyl)piperidin-1-carbonsäureester (20)

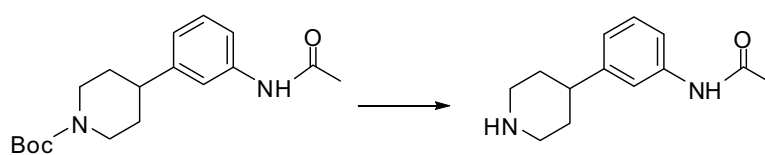


Eine Lösung des erhaltenen Öls **19** in MeOH (111.0 ml) wird mit Pd/C (10 Gew.-% Pd, 2.37 g, 2.23 mmol) versetzt und während 60 h bei Normaldruck und Raumtemperatur hydriert. Die Suspension wird über Celite filtriert, mit MeOH nachgewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Säulenchromatographie (Kieselgel, EtOAc/PE 3:1) erhält man Acetamid **20**.

Ausbeute: 8.97 g (85.5 %) farbloses Harz

Die analytischen Daten stimmten mit denen der Literatur überein.¹⁶⁶

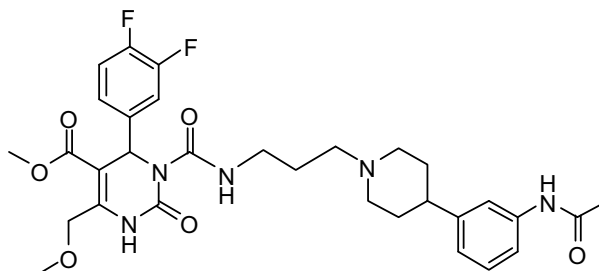
3.2.1.5 *N*-(3-(Piperidin-4-yl)phenyl)acetamid (13)



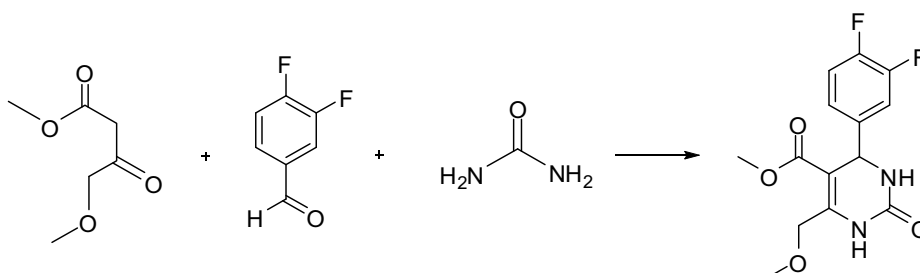
Eine Lösung des geschützten Boc-Amins **20** (5.49 g, 17.24 mmol) in CH₂Cl₂ (381.0 ml) wird mit TFA (25.6 ml, 38.12 g, 334.28 mmol) versetzt und für 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird mit Toluol (153.0 ml) versetzt und das Lösungsmittel im Vakuum vollständig entfernt. Danach wird das Reaktionsprodukt ohne weitere Aufreinigung in der Herstellung von **27**, **31**, **35**, **39**, **48**, **52** sowie **58** eingesetzt.

3.2.2 Darstellung von *rac*SNAP-7941 (1)

Methyl-3-(3-(4-(3-acetamidophenyl)piperidin-1-yl)propylcarbamoyl)-4-(3,4-difluorphenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäureester



3.2.2.1 Methyl-4-(3,4-difluorphenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäureester (21)



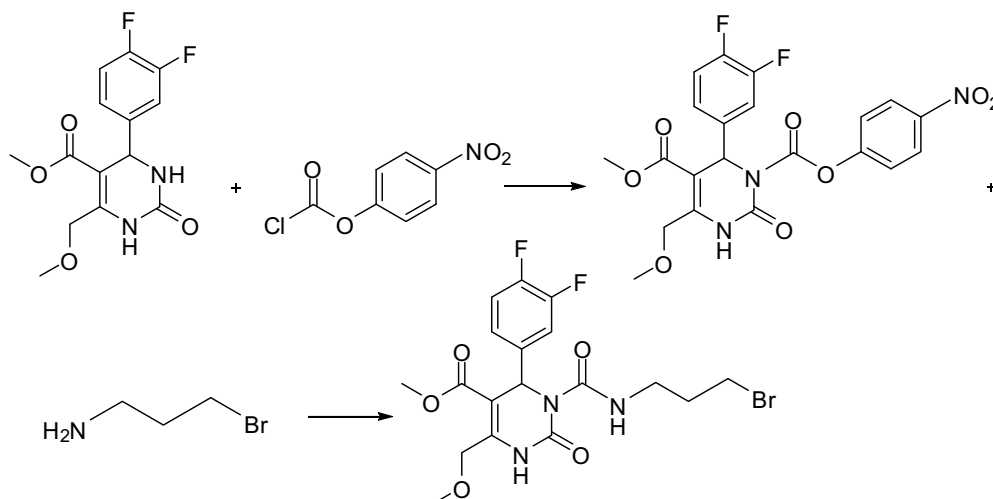
Zu einer gut gerührten Mischung von Methyl-4-methoxyacetoacetat (5.00 g, 34.21 mmol), 3,4-Difluorbenzaldehyd (5.14 g, 36.17 mmol) und Harnstoff (3.16 g, 52.61 mmol) in THF (30.0 ml) werden bei Raumtemperatur Cu_2O (510 mg, 3.56 mmol) und CH_3COOH (210 μl) zugegeben, gefolgt von tropfenweiser Zugabe von Bortrifluoriddiethyletherat (5.6 ml, 6.36 g, 44.78 mmol). Die Mischung wird gerührt und für 8 h zum Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt, auf eine Mischung aus Eis (50 g) und NaHCO_3 (10 g) gegossen und das entstandene Gemisch über Celite filtriert. Mit CH_2Cl_2 (40 ml) wird nachgewaschen. Die organische Phase wird vom Filtrat getrennt und die wässrige Phase wird nochmals mit CH_2Cl_2 (3 x 30 ml) extrahiert. Die vereinigten orga-

nischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wird über Flash-Säulenchromatographie (Kieselgel, 50 % EtOAc in Hexan, dann EtOAc) gereinigt, man erhält das Produkt als blassgelben amorphen Feststoff, der durch Verreibung mit Hexan zu einem weißen Puder wird.

Ausbeute: 10.30 g (94.0 %) hellgelber amorpher Feststoff

Die analytischen Daten stimmten mit denen der Literatur überein.¹⁶⁶

3.2.2.2 Methyl-3-(3-bromopropylcarbamoyl)-4-(3,4-difluorphenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäureester (22)

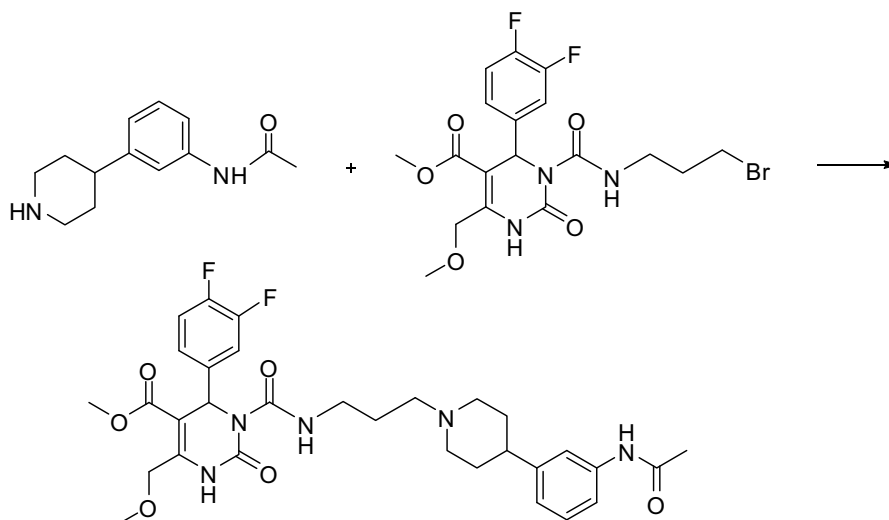


Zu einer Lösung von Pyrimidinon **21** (500 mg, 1.60 mmol) und Chlorameisensäure-4-nitrophenylester (1.13 g, 5.61 mmol) in THF (20.0 ml) wird bei -78°C langsam LiHMDS (4.5 ml, 750 mg, 4.48 mmol, 1 M in THF) zugetropft. Nach 10 min wird die Reaktion durch Zugabe von H_2O (500 μl) beendet, auf 0°C erwärmt, mit K_2CO_3 (885 mg, 6.40 mmol) und 3-Aminopropylbromid Hydrobromid (1.05 g, 4.80 mmol) versetzt und über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Die leuchtend gelbe Suspension wird zweimal mit NaHCO_3 -Lösung gewaschen, die Phasen getrennt, die wässrige Phase mit Et_2O extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Säulenchromatographie (Kieselgel, EtOAc/PE 1:3) erhält man Bromid **22**.

Ausbeute: 673 mg (88.3 %) hellgelbes Öl

Die analytischen Daten stimmten mit denen der Literatur überein.¹⁶⁶

3.2.2.3 Methyl-3-(3-(4-(3-acetamidophenyl)piperidin-1-yl)propylcarbamoyl)-4-(3,4-difluorophenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäureester (1)



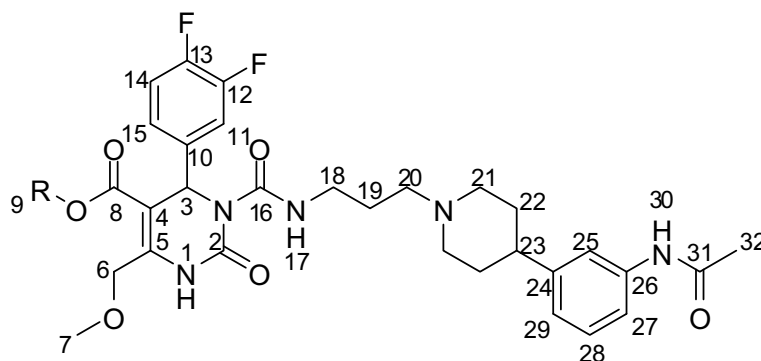
Der Rückstand der Boc-Abspaltung von **13** (siehe 3.2.1.5, ausgehend von 3.10 g **20**) wird in ACN (344.4 ml) aufgenommen, mit Bromid **22** (4.40 g, 9.24 mmol) und K_2CO_3 (13.44 g, 97.24 mmol) versetzt und unter Inertgasatmosphäre für 37 h bei 35°C gerührt. Die gelbe Suspension wird filtriert, der Filtrerrückstand mit EtOAc gewaschen und das Filtrat im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der ölige Rückstand wird in EtOAc aufgenommen, zweimal mit gesättigter $NaHCO_3$ -Lösung gewaschen, die wässrigen Phasen mit EtOAc extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Flash-Säulenchromatographie (Kieselgel, EtOAc/MeOH 4:1 + 0.5 % TEA) erhält man Acetamid *rac*SNAP-7941 (**1**).

Ausbeute: 4.51 g (76.6 %) hellgelber amorpher Feststoff

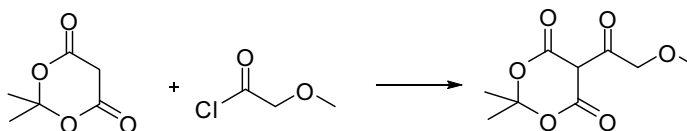
Die analytischen Daten stimmten mit denen der Literatur überein.¹⁶⁶

3.2.3 Darstellung der SNAP-Derivate 27, 31, 35, 39

Die analytischen Daten der ^{13}C - und ^1H -Magnetresonanzspektroskopie werden in den folgenden Kapiteln 3.2.3-3.2.6 bei den Verbindungen **2-6**, **26-39**, **40**, **41**, **46**, sowie **48-57** bezogen auf diese Nummerierung des SNAP-Moleküls angegeben.



3.2.3.1 5-(2-Methoxyacetyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion (**23**)

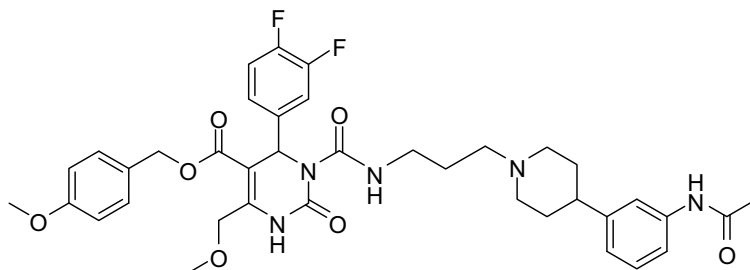


2,2-Dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion (25.00 g, 173.45 mmol) und Methoxyacetylchlorid (20.71 g, 190.84 mmol) werden in trockenem CH_2Cl_2 (347.0 ml) gelöst. Sobald alles gelöst ist, wird Pyridin (28.0 ml, 27.38 g, 346.19 mmol) bei 0°C tropfenweise zugegeben. Die Reaktionstemperatur wird für 1 h auf 0°C gehalten und danach eine weitere Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit 1 N HCl (350 ml) und H_2O (175 ml) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet.

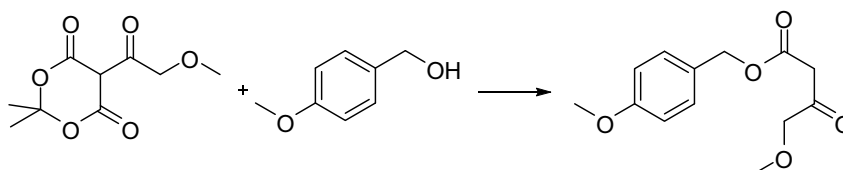
Nach dem Trocknen erhält man 23.11 g des entstandenen Produktes **23** als braunes Harz. Dieses wird ohne weitere Reinigung zu den Estern **24**, **28**, **32**, **36**, **44**, **49** und **55** umgesetzt.

3.2.3.2 Darstellung von PMB-SNAP (27)

p-Methoxybenzyl-3-(3-(4-(3-acetamidophenyl)piperidin-1-yl)propyl-carbamoyl)-4-(3,4-difluorphenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäureester



3.2.3.2.1 *p*-Methoxybenzyl-4-methoxy-3-oxobutansäureester (24)

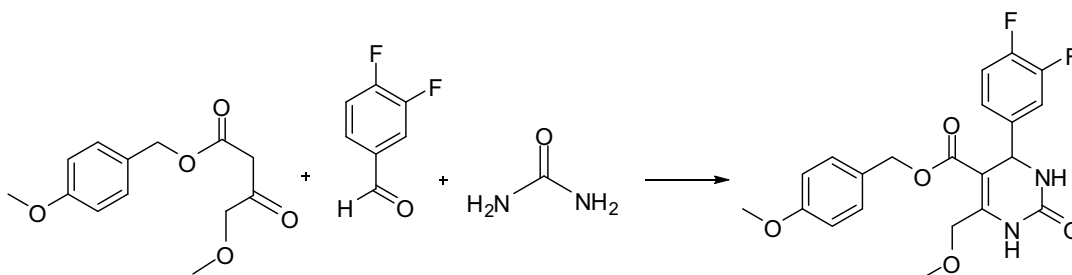


724 mg (3.35 mmol) des Reaktionsproduktes **23** und *p*-Methoxybenzylalkohol (925 mg, 6.69 mmol) werden mit Toluol (10.0 ml) versetzt und die Mischung für 24 h auf 80°C erhitzt. Das Lösungsmittel und der überschüssige Alkohol werden abdestilliert und der Rückstand mittels Säulenchromatographie gereinigt (Kieselgel, PE/EtOAc 3:1).

Ausbeute: 372 mg (44.0 %) braunes Öl

Das vorgereinigte Produkt wird direkt im nächsten Reaktionsschritt eingesetzt.

3.2.3.2.2 *p*-Methoxybenzyl-4-(3,4-difluorphenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäureester (25)

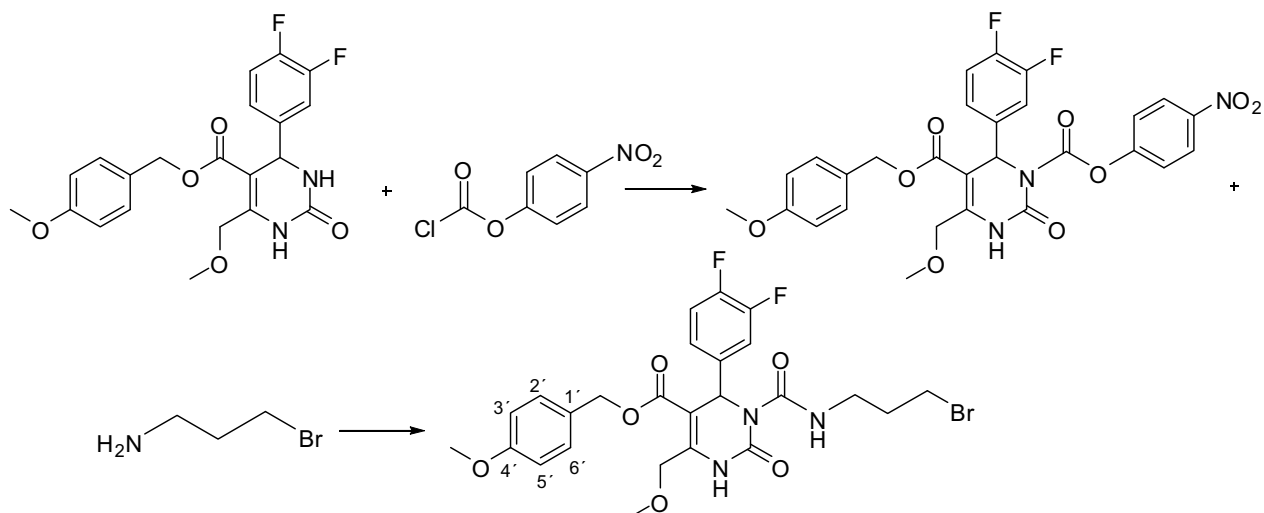


Zu einer gut gerührten Mischung von *p*-Methoxybenzyl-4-methoxyacetoacetat **24** (330 mg, 1.31 mmol), 3,4-Difluorbenzaldehyd (192 mg, 1.35 mmol) und Harnstoff (118 mg, 1.96 mmol) in THF (1.2 ml) werden bei Raumtemperatur Cu₂O (19 mg, 0.13 mmol) und CH₃COOH (7.6 µl) zugegeben, gefolgt von tropfenweiser Zugabe von Bortrifluorid-diethyletherat (0.2 ml, 0.24 g, 1.69 mmol). Die Mischung wird gerührt und für 8 h zum Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt und auf eine Mischung aus Eis (2 g) und NaHCO₃ (400 mg) gegossen, das entstandene Gemisch wird über Celite filtriert. Mit CH₂Cl₂ (5 ml) wird nachgewaschen. Die organische Phase wird vom Filtrat getrennt und die wässrige Phase wird nochmals mit CH₂Cl₂ (3 x 3 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wird über Säulenchromatographie (Kieselgel, EtOAc/MeOH 4:1) gereinigt, man erhält Pyrimidinon **25**.

Ausbeute: 315 mg (57.5 %) gelbes Öl

Das vorgereinigte Produkt wird direkt im nächsten Reaktionsschritt eingesetzt.

3.2.3.2.3 *p*-Methoxybenzyl-3-(3-bromopropylcarbamoyl)-4-(3,4-difluorophenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäureester
(26)



Zu einer Lösung von Pyrimidinon **25** (252 mg, 0.60 mmol) und Chlorameisensäure-4-nitrophenylester (425 mg, 2.11 mmol) in THF (7.5 ml) wird bei -78°C langsam LiHMDS (1.7 ml, 284 mg, 1.70 mmol, 1 M in THF) zugetropft. Nach 10 min wird die Reaktion durch Zugabe von H_2O (190 μl) beendet, auf 0°C erwärmt, mit K_2CO_3 (333 mg, 2.41 mmol) und 3-Aminopropylbromid Hydrobromid (396 mg, 1.69 mmol) versetzt und über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Die leuchtend gelbe Suspension wird zweimal mit NaHCO_3 -Lösung gewaschen, die Phasen getrennt, die wässrige Phase mit Et_2O extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Reinigung des Rohproduktes (892 mg braunes Öl) mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1) erhält man Bromid **26**.

Ausbeute: 70 mg (19.9 %) gelbes Öl

Spektroskopische Daten:

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 1.20-1.25 (m, 2H, 20- CH_2), 1.99-2.08 (m, 2H, 19- CH_2), 3.39-3.41 (m, 2H, 18- CH_2), 3.43 (s, 3H, 7- OCH_3), 3.91 (s, 3H, PMB- OCH_3), 4.63 (s, 2H, 6- OCH_2), 5.46 (s, 2H, PMB- OCH_2), 6.59 (s, 1H, 3- CH), 6.79-6.85 (m, 3H, 11- CH , 14- CH , 15- CH), 6.99-7.14 (m, 4H, PMB-2'- CH , 3'- CH , 5'- CH , 6'- CH), 7.72 (s, 1H, 1-NH), 8.86 (t, 1H, J = 4.4 Hz, 17-NH)

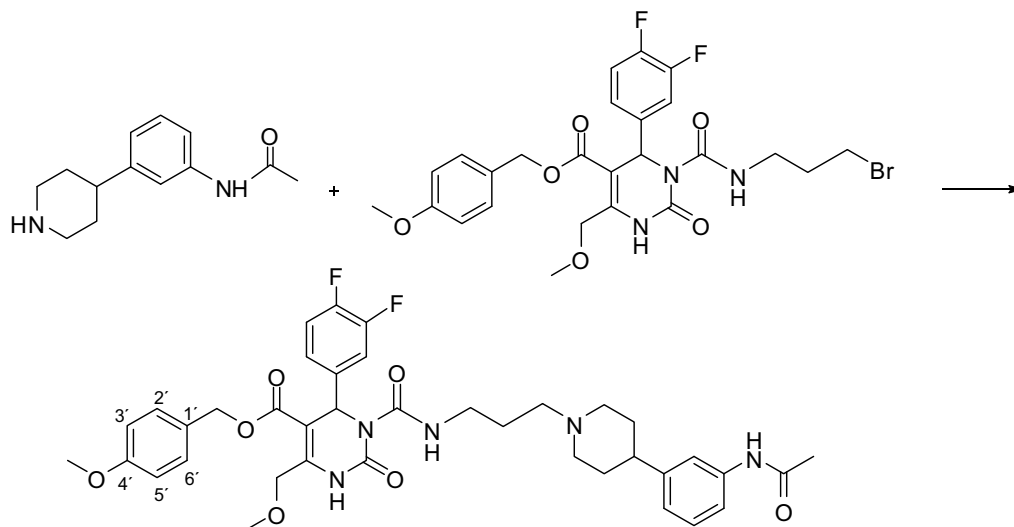
$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 30.4 (20- CH_2), 32.1 (19- CH_2), 39.1 (18- CH_2), 53.2 (3- CH), 55.2 (PMB- OCH_3), 59.2 (7- OCH_3), 66.7 (PMB- OCH_2), 68.0 (6- OCH_2), 106.9 (4-C), 113.9 (PMB-3'- CH , 5'- CH), 116.0/116.4 (11- CH), 117.1/117.4 (14- CH), 123.1 (15- CH), 130.3 (PMB-2'- CH , 6'- CH), 145.7 (2- CO), 153.3 (16- CO), 167.6/167.7 (8- COO)

Die quartären Kohlenstoffe an Position 5 und 10 sind aufgrund der Auflösung des Messgerätes nicht sichtbar.

MS: m/z (%) 325 (57), 294 (81), 279 (31), 265 (29), 222 (20), 137 (28), 121 (100), 45 (37)

HRMS: m/z berechnet für $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_6\text{Br}$ [$M - H$]: 580.0903. Gefunden: 580.0895.

3.2.3.2.4 *p*-Methoxybenzyl-3-(3-(4-(3-acetamidophenyl)piperidin-1-yl)propyl-carbamoyl)-4-(3,4-difluorphenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäureester (27)



109 mg des Rückstandes von **13** (siehe Reaktion 3.2.1.5) werden in ACN (12.6 ml) aufgenommen, mit Bromid **26** (190 mg, 0.33 mmol) und K_2CO_3 (480 mg, 3.40 mmol) versetzt und unter Inertgasatmosphäre für 37 h bei 35°C gerührt. Die gelbe Suspension wird filtriert, der Filtrerrückstand mit EtOAc gewaschen und das Filtrat im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der ölige Rückstand wird in EtOAc aufgenommen, zweimal mit gesättigter $NaHCO_3$ -Lösung gewaschen, die wässrigen Phasen mit EtOAc extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Säulenchromatographie (Kieselgel, $CH_2Cl_2/MeOH$ 10:1) erhält man **27**.

Ausbeute: 75 g (30.3 %) gelbes Öl

Spektroskopische Daten:

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 1.67-1.79 (m, 6H, 19- CH_2 , 22,22'-(CH_2)₂), 2.00-2.13 und 3.08-3.13 (m, 7H, 21,21'-(CH_2)₂, 32- CH_3), 2.48-2.51 (m, 3H, 20- CH_2 , 23- CH), 3.29-3.41 (m, 5H, 7- OCH_3 , 18- CH_2), 3.78 (s, 3H, PMB- OCH_3), 4.65 (d, 2H, $J = 2.6$ Hz, 6- OCH_2), 6.62 (d, 1H, $J = 6.2$ Hz, 3- CH), 6.81-7.22 (m, 10H, 11- CH , 14- CH , 15- CH , 27- CH , 28- CH , 29- CH , 2'- CH , 3'- CH , 4'- CH , 5'- CH), 7.39 (25- CH), 7.97 (br s, 1H, 30-NH), 8.15 (s, 1H, 1-NH), 8.96-8.98 (m, 1H, 17-NH)

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 24.3 (32- CH_3), 25.8 (19- CH_2), 32.2 (22,22'-(CH_2)₂), 39.2 (18- CH_2), 42.0 (23- CH), 53.2 (3- CH), 53.9 (21,21'-(CH_2)₂), 55.2 (PMB- OCH_3), 56.1 (20- CH_2), 59.0 (7- OCH_3), 66.3 (PMB- OCH_2), 68.0 (6- OCH_2), 101.9 (4-C), 113.9 (3'- CH , 5'- CH), 116.0/116.3 (11- CH), 117.0/117.4 (14- CH), 117.8 (27- CH), 118.0 (25- CH), 122.7 (29- CH), 123.0 (15- CH), 127.4 (1'-C), 128.8 (28- CH), 130.0 (2'- CH , 6'- CH), 137.8 (10-C), 138.4 (26-C), 145.9 (5-C), 146.5 (24-C), 152.3 (2- CO), 153.2 (16- CO), 164.1 (8- COO), 168.8 (31- CON)

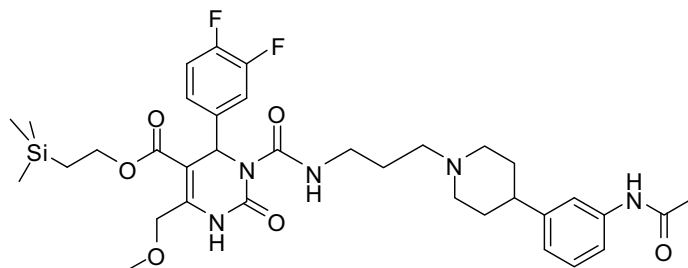
Der quartäre Kohlenstoff an Position 4' ist aufgrund der Auflösung des Messgerätes nicht sichtbar.

MS: m/z (%) 301 (8), 231 (82), 213 (17), 167 (8), 153 (10), 121 (100), 95 (12), 70 (16), 57 (20)

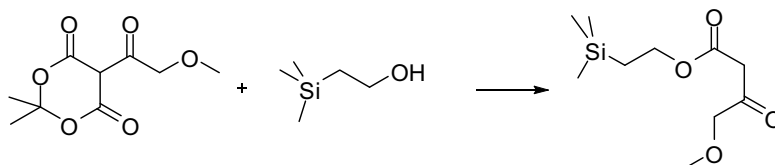
HRMS: m/z berechnet für $\text{C}_{38}\text{H}_{43}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_7$: 720.3209. Gefunden: 720.3216.

3.2.3.3 Darstellung von TMSE-SNAP (31)

2-(Trimethylsilyl)ethyl-3-(3-(4-(3-acetamidophenyl)piperidin-1-yl)propyl-carbamoyl)-4-(3,4-difluorophenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäureester



3.2.3.3.1 2-(Trimethylsilyl)ethyl-4-methoxy-3-oxobutansäureester (28)



Das Reaktionsprodukt **23** (3.60 g, 16.65 mmol) und 2-(Trimethylsilyl)ethanol (4.8 ml, 3.94 g, 33.32 mmol) werden mit Toluol (50.0 ml) versetzt und die Mischung für 24 h auf 80°C erhitzt. Das Lösungsmittel und der überschüssige Alkohol werden abdestilliert und der Rückstand (4.80 g braunes Öl) mittels Säulenchromatographie gereinigt (Kieselgel, PE/EtOAc 9:1).

Ausbeute: 2.35 g (61.0 %) gelbbraunes Öl

Spektroskopische Daten:

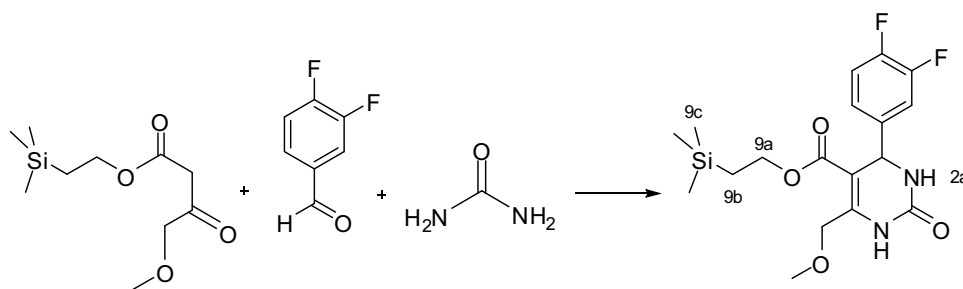
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ (ppm) -0.01 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.91-1.00 (m, 2H, SiCH_2), 3.36 (s, 3H, OCH_3), 3.43 (s, 2H, 2- CH_2), 4.03 (s, 2H, 4- OCH_2), 4.12-4.21 (m, 2H, OCH_2)

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ (ppm) -1.7 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 17.1 (SiCH_2), 45.8 (2- CH_2), 59.2 (OCH_3), 63.6 (OCH_2), 77.2 (4- OCH_2), 167.0 (1- COO), 201.5 (3- CO)

MS: m/z (%) 232 (1), 147 (8), 117 (8), 75 (64), 74 (12), 73 (100), 72 (9), 59 (9), 45 (12)

HRMS: m/z berechnet für $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{O}_4\text{Si}$ [$\text{M} - \text{C}_2\text{H}_4$]: 204.0818. Gefunden: 204.0813.

3.2.3.3.2 2-(Trimethylsilyl)ethyl-4-(3,4-difluorophenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäureester (29)



Zu einer gut gerührten Mischung von 2-(Trimethylsilyl)ethyl-4-methoxyacetoacetat **28** (2.35 g, 10.11 mmol), 3,4-Difluorbenzaldehyd (1.48 g, 10.41 mmol) und Harnstoff (910 mg, 15.17 mmol) in THF (8.7 ml) werden bei Raumtemperatur Cu_2O (146 mg, 1.02 mmol) und CH_3COOH (59 μl) zugegeben, gefolgt von tropfenweiser Zugabe von Bor-trifluoriddiethyletherat (1.6 ml, 1.82 g, 12.80 mmol). Die Mischung wird gerührt und für 8 h zum Rückfluss erhitzt, das Ende der Reaktion kontrolliert man mittels DC (EtOAc/Hexan 1:1). Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt und auf eine Mischung aus Eis (15 g) und NaHCO_3 (3 g) gegossen, das entstandene Gemisch wird über Celite filtriert. Mit CH_2Cl_2 (12 ml) wird nachgewaschen. Die organische Phase wird vom Filtrat getrennt und die wässrige Phase wird nochmals mit CH_2Cl_2 (3 x 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt (3.44 g braunes Öl) wird über Säulenchromatographie (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1) gereinigt.

Ausbeute: 2.05 g (51.0 %) gelbes Öl

Spektroskopische Daten:

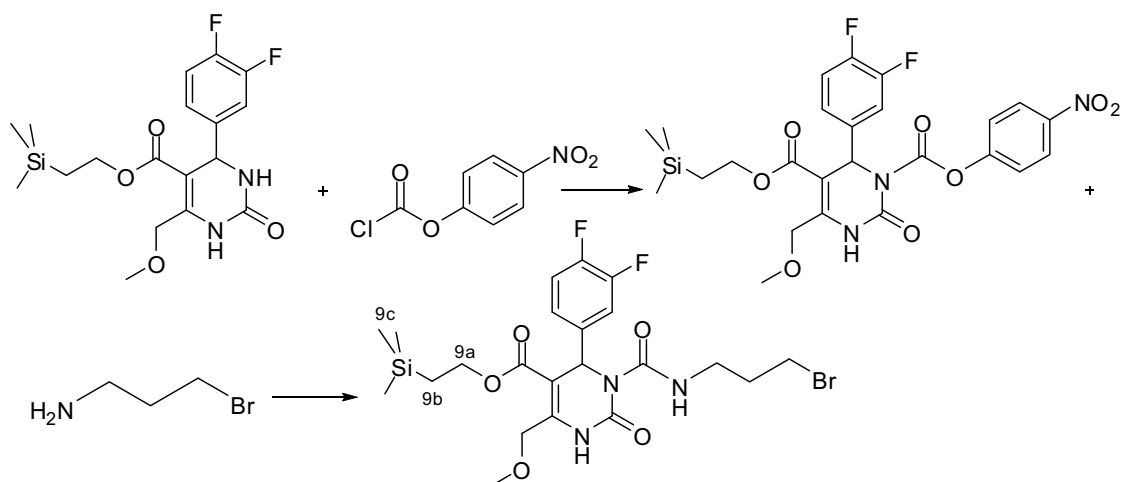
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ (ppm) -0.01 (s, 9H, 9c-Si(CH_3)₃), 0.84-0.93 (m, 2H, 9b-Si CH_2), 3.42 (s, 3H, 7-O CH_3), 4.05-4.14 (m, 2H, 9a-O CH_2), 4.62 (s, 2H, 6-O CH_2), 5.31 (s, 2H, 2a-N H), 6.96 (s, 1H, 3- CH), 7.01-7.15 (m, 3H, 11- CH , 14- CH , 15- CH), 7.65 (s, 1H, 1-N H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ (ppm) -1.7 (9c-Si(CH_3)₃), 17.4 (9b-Si CH_2), 54.3 (3- CH), 59.0 (7-O CH_3), 62.3 (9a-O CH_2), 68.5 (6-O CH_2), 98.8 (4-C), 115.4/115.8 (11- CH), 117.1/117.6 (14- CH), 122.4/122.5 (15- CH), 140.5 (10-C), 147.1 (5-C), 152.5 (2- CO), 165.0 (8- COO)

MS: m/z (%) 398 (1), 370 (11), 355 (27), 323 (13), 293 (11), 281 (11), 257 (10), 253 (9), 225 (10), 185 (10), 167 (13), 84 (12), 75 (13), 73 (100), 45 (26)

HRMS: m/z berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4\text{SiNa}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 421.1371. Gefunden: 421.1365.

3.2.3.3.3 2-(Trimethylsilyl)ethyl-3-(3-bromopropylcarbamoyl)-4-(3,4-difluorophenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäureester (30)



Zu einer Lösung von Pyrimidinon **29** (590 mg, 1.48 mmol) und Chlorameisensäure-4-nitrophenylester (1.05 g, 5.18 mmol) in THF (18.5 ml) wird bei -78°C langsam LiHMDS (4.2 ml, 694 mg, 4.15 mmol, 1 M in THF) zugetropft. Nach 10 min wird die Reaktion durch Zugabe von H_2O (460 μl) beendet, auf 0°C erwärmt, mit K_2CO_3 (819 mg, 5.93 mmol) und 3-Aminopropylbromid Hydrobromid (973 mg, 4.44 mmol) versetzt und über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Die leuchtend gelbe Suspension wird zweimal mit NaHCO_3 -Lösung gewaschen, die Phasen getrennt, die wässrige Phase mit Et_2O extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Reinigung mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, EtOAc/PE 1:1 und $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9.5:0.5) erhält man Bromid **30**.

Ausbeute: 490 mg (59.0 %) gelbes viskoses Öl

Spektroskopische Daten:

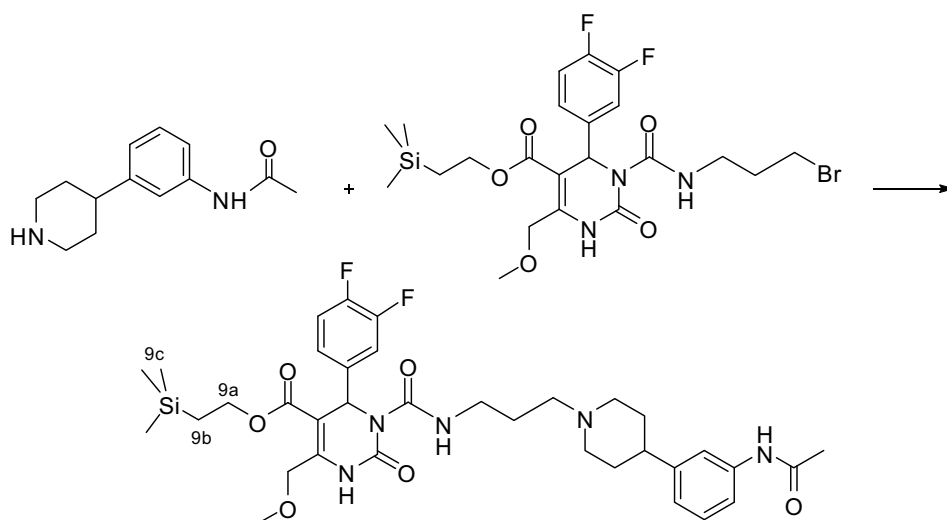
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 0.14 (s, 9H, 9c-Si(CH₃)₃), 1.05-1.15 (m, 2H, 9b-SiCH₂), 1.34-1.41 (m, 2H, 20-CH₂), 2.18-2.28 (m, 19-CH₂), 3.49-3.56 (m, 18-CH₂), 3.59 (s, 3H, 7-OCH₃), 4.18-4.35 (m, 2H, 9a-OCH₂), 4.81 (s, 2H, 6-OCH₂), 6.78 (s, 1H, 3-CH), 7.12-7.39 (m, 3H, 11-CH, 14-CH, 15-CH), 7.87 (s, 1H, 1-NH), 9.02 (t, 1H, J = 5.6 Hz, 17-NH)

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ (ppm) -1.7 (9c-Si(CH₃)₃), 17.5 (9b-SiCH₂), 30.4 (20-CH₂), 32.2 (19-CH₂), 39.1 (18-CH₂), 53.0 (3-CH), 59.1 (7-OCH₃), 63.1 (9a-OCH₂), 68.1 (6-OCH₂), 101.9 (4-C), 116.0/116.4 (11-CH), 117.1/117.4 (14-CH), 123.0/123.1 (15-CH), 137.4/137.5 (10-C), 147.4/147.6 (5-C), 152.5 (2-CO), 153.3 (16-CO), 164.3 (8-COO)

MS: m/z (%) 536 (100), 508 (4), 436 (15), 421 (9), 378 (71), 350 (40), 328 (3), 306 (5), 278 (17), 234 (14)

HRMS: m/z berechnet für C₂₂H₃₀O₅F₂N₃BrSiNa [M + Na]⁺: 584.1004. Gefunden: 584.1008.

3.2.3.3.4 2-(Trimethylsilyl)ethyl-3-(3-(4-(3-acetamidophenyl)piperidin-1-yl)propyl-carbamoyl)-4-(3,4-difluorophenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäureester (31)



251 mg (1.15 mmol) des Rückstandes von **13** (siehe Reaktion 3.2.1.5) werden in ACN (28.0 ml) aufgenommen, mit Bromid **30** (420 mg, 0.75 mmol) und K_2CO_3 (1.09 g, 7.89 mmol) versetzt und unter Inertgasatmosphäre für 37 h bei 35°C gerührt. Die gelbe Suspension wird filtriert, der Filtrerrückstand mit EtOAc gewaschen und das Filtrat im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der ölige Rückstand wird in EtOAc aufgenommen, zweimal mit gesättigter $NaHCO_3$ -Lösung gewaschen, die wässrigen Phasen mit EtOAc extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Säulenchromatographie (Kieselgel, $CH_2Cl_2/MeOH$ 9:1 + 0.5 % TEA) erhält man **31**.

Ausbeute: 240 mg (45.8 %) gelbes Öl

Spektroskopische Daten:

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ (ppm) -0.02 (s, 9H, 9c-Si(CH_3)₃), 0.93-1.02 (m, 2H, 9b-Si CH_2), 1.76 (m, 6H, 19- CH_2 , 22,22'-(CH_2)₂), 1.96-2.08 und 2.98-3.03 (m, 4H, 21,21'-(CH_2)₂), 2.15 (s, 3H, 32- CH_3), 2.43 (t, 3H, J = 6.8 Hz, 20- CH_2 , 23- CH), 3.31-3.41 (m, 2H, 18- CH_2), 3.44 (s, 3H, 7-O CH_3), 4.15-4.24 (m, 2H, 9a-O CH_2), 4.68 (s, 2H, 6-O CH_2), 6.69 (s, 1H, 3- CH), 6.93 (d, 1H, J = 7.6 Hz, 29- CH), 7.03-7.35 (m, 5H, 11- CH , 14- CH , 15- CH , 27- CH , 28- CH), 7.49 (s, 1H, 25- CH), 8.05 (s, 1H, 30-NH), 8.25 (s, 1H, 1-NH), 9.02 (t, 1H, J = 5.1 Hz, 17-NH)

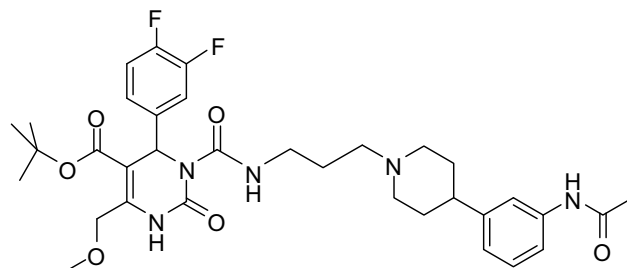
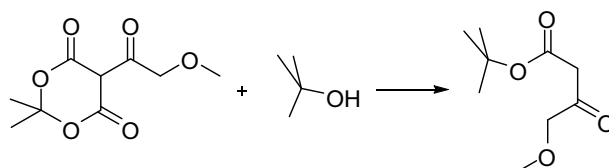
$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ (ppm) -1.8 (9c-Si(CH_3)₃), 17.3 (9b-Si CH_2), 24.2 (32- CH_3), 26.2 (19- CH_2), 32.7 (22,22'-(CH_2)₂), 39.4 (18- CH_2), 42.4 (23- CH), 52.9 (3- CH), 54.1 (21,21'-(CH_2)₂), 56.5 (20- CH_2), 58.9 (7-O CH_3), 63.0 (9a-O CH_2), 67.9 (6-O CH_2), 102.0 (4-C), 115.9/116.2 (11- CH), 116.9/117.3 (14- CH), 117.6 (27- CH), 118.2 (25- CH), 122.5 (29- CH), 122.8/122.9 (15- CH), 128.6 (28- CH), 137.6 (10-C), 138.2 (26-C), 145.8 (5-C), 147.0 (24-C), 152.3 (2-CO), 153.1 (16-CO), 164.3 (8-COO), 168.7 (31-CON)

MS: m/z (%) 700 (26), 600 (2), 345 (8), 259 (4), 231 (4)

HRMS: m/z berechnet für $\text{C}_{35}\text{H}_{48}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_6\text{Si}$ [$\text{M} + \text{H}$]⁺: 700.3342. Gefunden: 700.3343.

3.2.3.4 Darstellung von *t*-Butyl-SNAP (35)

t-Butyl-3-(3-(4-(3-acetamidophenyl)piperidin-1-yl)propylcarbamoyl)-4-(3,4-difluorphenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäureester

3.2.3.4.1 *t*-Butyl-4-methoxy-3-oxobutansäureester (32)

6.40 g (29.60 mmol) des Reaktionsproduktes **23** und *t*-Butylalkohol (9.00 g, 121.42 mmol) werden mit Toluol (90.0 ml) versetzt und die Mischung für 24 h auf 80°C erhitzt. Das Lösungsmittel und der überschüssige Alkohol werden abdestilliert und der Rückstand (4.74 g braunes Öl) mittels Reversed-Phase-Säulenchromatographie (RP-Kieselgel, ACN/H₂O 9:1) und Kugelrohrdestillation (b.p. ca. 260°C) gereinigt.

Ausbeute: 3.44 g (62.0 %) braunes Öl

Spektroskopische Daten:

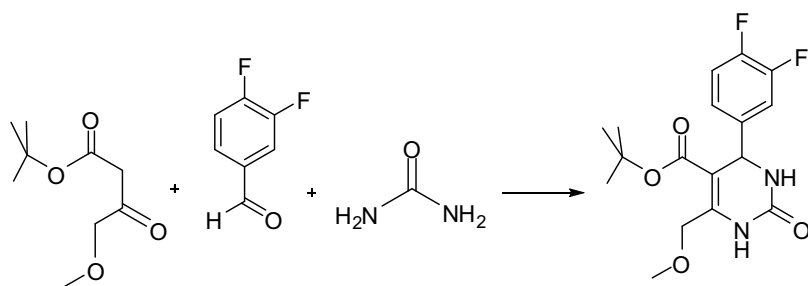
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 1.40 (s, 9H, $t\text{-But-(CH}_3)_3$), 3.34 (s, 2H, 2- CH_2), 3.36 (s, 3H, 5- OCH_3), 4.02 (s, 2H, 4- CH_2)

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 27.8 ($t\text{-But-(CH}_3)_3$), 47.0 (2- CH_2), 59.1 (OCH_3), 77.1 (4- OCH_2), 81.9 ($t\text{-But-C}$), 166.0 (1- COO), 201.8 (3- CO)

MS: m/z (%) 132 (5), 115 (6), 87 (4), 69 (5), 59 (33), 58 (8), 57 (100), 56 (13), 45 (51), 43 (16), 42 (11), 41 (26)

HRMS: m/z berechnet für $\text{C}_5\text{H}_8\text{O}_4 [\text{M} - \text{C}_4\text{H}_8]$: 132.0423. Gefunden: 132.0424.

3.2.3.4.2 *t*-Butyl-4-(3,4-difluorphenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäureester (33)



Zu einer gut gerührten Mischung von *t*-Butyl-4-methoxyacetoacetat (3.00 g, 15.94 mmol), 3,4-Difluorbenzaldehyd (1.8 ml, 2.33 g, 16.40 mmol) und Harnstoff (1.44 g, 23.98 mmol) in THF (14.0 ml) werden bei Raumtemperatur Cu_2O (230 mg, 1.61 mmol) und CH_3COOH (93 μl) zugegeben, gefolgt von tropfenweiser Zugabe von Bortrifluorid-diethyletherat (2.5 ml, 2.88 g, 20.29 mmol). Die Mischung wird gerührt und für 8 h zum Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt und auf eine Mischung aus Eis (25 g) und NaHCO_3 (5 g) gegossen, das entstandene Gemisch wird über Celite filtriert. Mit CH_2Cl_2 (20 ml) wird nachgewaschen. Die organische Phase wird vom Filtrat getrennt und die wässrige Phase wird nochmals mit CH_2Cl_2 (3 x 15 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Man erhält 4.92 g braunes Öl als Rohprodukt, das über Säulenchromatographie (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1) gereinigt wird.

Ausbeute: 1.74 g (30.8 %) gelbes Öl

Spektroskopische Daten:

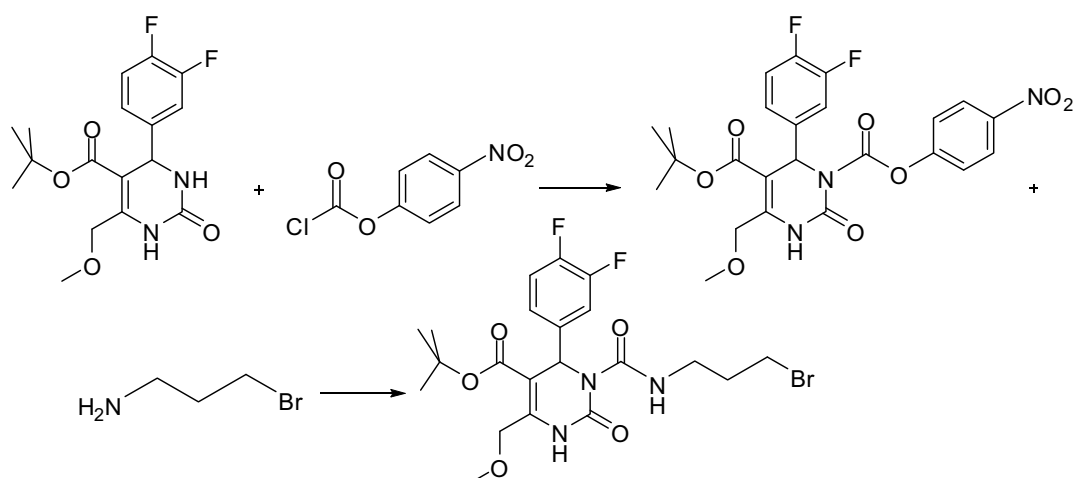
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 1.32 (s, 9H, $t\text{-But-(CH}_3)_3$), 3.41 (s, 3H, 7-OCH $_3$), 4.60 (s, 2H, 6-OCH $_2$), 5.24 (s, 1H, 3-CH), 7.00-7.08 (m, 3H, 11-CH, 14-CH, 15-CH), 7.60 (s, 1H, NH)

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 28.0 ($t\text{-But-(CH}_3)_3$), 54.7 (3-CH), 58.9 (7-OCH $_3$), 68.5 (6-OCH $_2$), 81.1 ($t\text{-But-C}$), 99.9 (4-C), 115.4/115.7 (11-CH), 117.1/117.4 (14-CH), 122.37/122.45/122.5/122.6 (15-CH), 140.7 (10-C), 146.3 (5-C), 152.5 (2-C), 164.03 (8-COO)

MS: m/z (%) 354 (1), 298 (11), 265 (6), 221 (6), 185 (39), 121 (11), 71 (23), 70 (12), 69 (22), 57 (100), 55 (20), 43 (19), 41 (17)

HRMS: m/z berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 377.1289. Gefunden: 377.1284.

3.2.3.4.3 *t*-Butyl-3-(3-bromopropylcarbamoyl)-4-(3,4-difluorophenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäureester (34)



Zu einer Lösung von Pyrimidinon **33** (1.65 g, 4.66 mmol) und Chlorameisensäure-4-nitrophenylester (3.29 g, 16.32 mmol) in THF (60.0 ml) wird bei -78°C langsam LiHMDS (13.0 ml, 2.18 g, 13.03 mmol, 1 M in THF) zugetropft. Nach 10 min wird die Reaktion durch Zugabe von H_2O (1.5 ml) beendet, auf 0°C erwärmt, mit K_2CO_3 (2.57 g, 18.60 mmol) und 3-Aminopropylbromid Hydrobromid (3.06 g, 13.98 mmol) versetzt und über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Die leuchtend gelbe Suspension wird zweimal mit NaHCO_3 -Lösung gewaschen, die Phasen getrennt, die wässrige Phase mit Et_2O extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Reinigung des Rohproduktes (5.23 g braunes Öl) mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9.5:0.5) erhält man Bromid **34**.

Ausbeute: 1.41 g (58.2 %) gelbes Öl

Spektroskopische Daten:

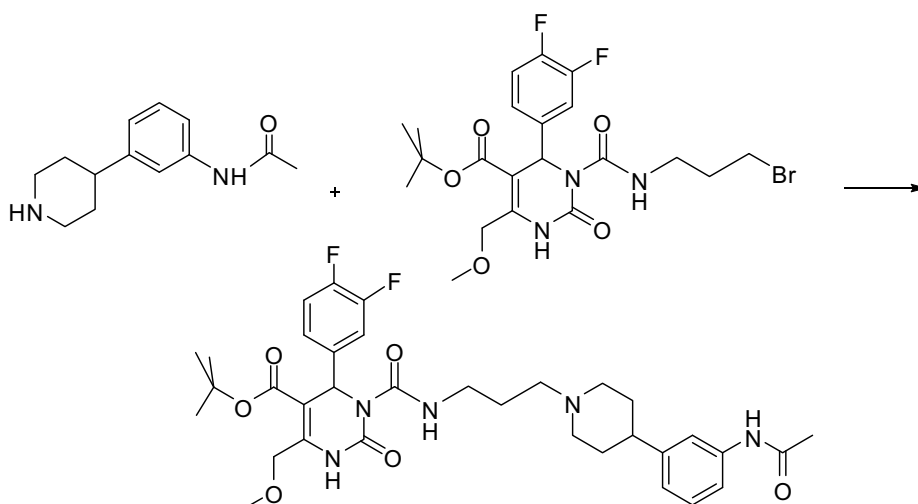
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 1.23 (t, 2H, $J = 7.1$ Hz, 20- CH_2), 1.39 (s, 9H, *t*-But-(CH_3)₃), 2.04-2.21 (m, 2H, 19- CH_2), 3.35-3.42 (m, 2H, 18- CH_2), 3.45 (s, 3H, 7- OCH_3), 4.65 (s, 2H, 6- OCH_2), 6.54 (s, 1H, 3- CH), 7.02-7.23 (m, 3H, 11- CH , 14- CH , 15- CH), 7.73 (s, 1H, 1-NH), 8.91 (t, 1H, $J = 5.6$ Hz, 17-NH)

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 28.1 (*t*-But-(CH_3)₃), 30.5 (20- CH_2Br), 32.1 (19- CH_2), 39.1 (18- CH_2), 53.6 (3- CH), 59.0 (7- OCH_3), 68.1 (6- OCH_2), 81.7 (*t*-But-C), 103.1 (4-C), 116.1/116.4 (11- CH), 117.0/117.3 (14- CH), 123.1 (15- CH), 137.8 (10-C), 147.5 (5-C), 152.5 (2-CO), 153.4 (16-CO), 163.3 (8-COO)

MS: m/z (%) 518 (1), 353 (4), 322 (44), 297 (73), 279 (34), 266 (100), 265 (37), 221 (16), 185 (14), 167 (10), 57 (33), 41 (30)

HRMS: m/z berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5\text{BrNa}$ [$\text{M} + \text{Na}$]⁺: 540.0922. Gefunden: 540.0904.

3.2.3.4.4 t-Butyl-3-(3-(4-(3-acetamidophenyl)piperidin-1-yl)propylcarbamoyl)-4-(3,4-difluorophenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäureester (35)



140 mg (0.64 mmol) des Rückstandes von **13** (siehe Reaktion 3.2.1.5) werden in ACN (16.0 ml) aufgenommen, mit Bromid **34** (215 mg, 0.41 mmol) und K_2CO_3 (605 mg, 4.38 mmol) versetzt und unter Inertgasatmosphäre für 37 h bei 35°C gerührt. Die gelbe Suspension wird filtriert, der Filtrerrückstand mit EtOAc gewaschen und das Filtrat im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der ölige Rückstand wird in EtOAc aufgenommen, zweimal mit gesättigter $NaHCO_3$ -Lösung gewaschen, die wässrigen Phasen mit EtOAc extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach der Reinigung (Kieselgel, $CH_2Cl_2/MeOH$ 10:1) und Trocknen des Rohproduktes an der Vakuumpumpe erhält man **35**.

Ausbeute: 133 mg (49.4 %) gelbbraunes Öl

Spektroskopische Daten:

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 1.41 ($t\text{-But-(CH}_3)_3$), 1.74-1.78 (m, 6H, 19- CH_2 , 22,22'- $(\text{CH}_2)_2$), 1.94-2.07 und 2.98-3.03 (m, 4H, 21,21'- $(\text{CH}_2)_2$), 2.15 (s, 3H, 32- CH_3), 2.37-2.44 (m, 3H, 20- CH_2 , 23- CH), 3.32-3.39 (m, 2H, 18- CH_2), 3.44 (s, 3H, 7- CH_3), 4.66 (s, 2H, 6- CH_2), 6.58 (s, 1H, 3- CH), 6.94 (d, 1H, $J = 7.3$ Hz, 29- CH), 7.03-7.34 (m, 6H, 11- CH , 14- CH , 15- CH , 25- CH , 27- CH , 28- CH), 7.45 (s, 1H, 30- NH), 7.82 (s, 1H, 1- NH), 9.00 (t, 1H, $J = 5.2$ Hz, 17- NH)

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 24.4 (32- CH_3), 26.4 (19- CH_2), 28.1 ($t\text{-But-(CH}_3)_3$), 32.9 (22,22'- $(\text{CH}_2)_2$), 39.5 (18- CH_2), 42.5 (23- CH), 53.5 (3- CH), 54.3 (21,21'- $(\text{CH}_2)_2$), 56.5 (20- CH_2), 59.0 (7- OCH_3), 68.0 (6- OCH_2), 103.3 (4-C), 116.0/116.4 (11- CH), 116.9/117.3 (14- CH), 117.6 (27- CH), 118.3 (25- CH), 122.7 (29- CH), 123.0/123.09/123.14/123.2 (15- CH), 128.8 (28- CH), 138.0 (10-C), 138.1 (26-C), 144.8 (5-C), 147.2 (24-C), 152.3 (2- CO), 153.3 (16- CO), 163.5 (8- COO), 168.5 (31- CON)

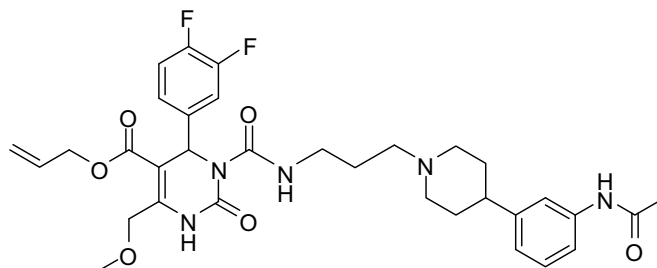
MS: m/z (%) 679 (100, $[\text{M} + \text{Na}]^+$), 657 (20, $[\text{M} + \text{H}]^+$), 621 (10), 601 (17), 324 (23), 302 (49)

HRMS: m/z berechnet für $\text{C}_{34}\text{H}_{44}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_6$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 656.3260. Gefunden: 656.3277.

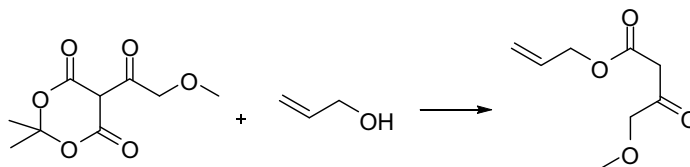
IR: (ν) (cm^{-1}) 3304, 2925, 1709, 1608, 1516, 1392, 1366, 1278, 1230, 1164, 1119, 1080, 772, 732, 701

3.2.3.5 Darstellung von Allyl-SNAP (39)

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



3.2.3.5.1 Allyl-4-methoxy-3-oxobutansäureester (36)



6.40 g (29.60 mmol) des Reaktionsproduktes **23** und Allylalkohol (5.13 g, 88.33 mmol) werden mit Toluol (90-100 ml) versetzt und die Mischung für 24 h auf 80°C erhitzt. Das Lösungsmittel und der überschüssige Alkohol werden abdestilliert und der Rückstand (4.98 g braunes Öl) mittels Säulenchromatographie gereinigt (Kieselgel, EtOAc/PE 1:1).

Ausbeute: 3.81 g (74.8 %) gelbes Öl

Spektroskopische Daten:

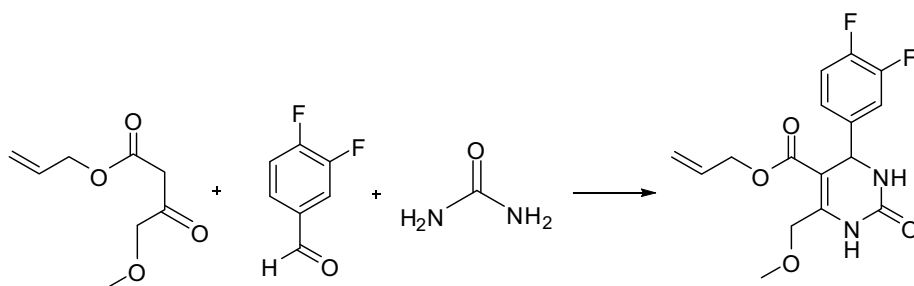
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 3.39 (s, 3H, OCH_3), 3.51 (s, 2H, 2-CH_2), 4.05 (s, 2H, 4-OCH_2), 4.61 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H, Allyl-OCH_2), 5.20-5.35 (m, 2H, Allyl-CH_2), 5.79-5.98 (m, 1H, Allyl-CH)

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 45.6 (2-CH_2), 59.3 (OCH_3), 65.9 (Allyl-OCH_2), 77.3 (4-OCH_2), 118.7 (Allyl-CH_2), 131.4 (Allyl-CH), 166.6 (1-COO), 201.4 (3-CO)

MS: m/z (%) 173 (1), 172 (1), 115 (47), 84 (6), 69 (14), 55 (11), 45 (100), 43 (8), 42 (7), 41 (24)

HRMS: m/z berechnet für $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_4$: 172.0736. Gefunden: 172.0735.

3.2.3.5.2 Allyl-4-(3,4-difluorphenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäureester (37)



Zu einer gut gerührten Mischung von Allyl-4-methoxyacetoacetat **36** (3.70 g, 21.50 mmol), 3,4-Difluorbenzaldehyd (3.15 g, 22.17 mmol) und Harnstoff (1.94 g, 32.30 mmol) in THF (18.4 ml) werden bei Raumtemperatur Cu_2O (310 mg, 2.17 mmol) und CH_3COOH (130 μl) zugegeben, gefolgt von tropfenweiser Zugabe von Bortrifluoriddiethyletherat (3.4 ml, 3.89 g, 24.43 mmol). Die Mischung wird gerührt und für 8 h zum Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt und auf eine Mischung aus Eis (30 g) und NaHCO_3 (6 g) gegossen, das entstandene Gemisch wird über Celite filtriert. Mit CH_2Cl_2 (25 ml) wird nachgewaschen. Die organische Phase wird vom Filtrat getrennt und die wässrige Phase nochmals mit CH_2Cl_2 (3 x 20 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Das Rohprodukt (7.60 g grünes Öl) wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1) gereinigt.

Ausbeute: 6.65 g (91.5 %) gelbes Öl

Spektroskopische Daten:

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 3.44 (s, 3H, 7-OCH₃), 4.48-4.56 (m, 2H, Allyl-OCH₂), 4.64 (d, 2H, $J = 16.5$ Hz, 6-OCH₂), 5.17 (m, 2H, Allyl-CH₂), 5.34 (d, 2H, $J = 3.0$ Hz, 3-CH), 5.79 (m, 1H, Allyl-CH), 6.77 (s, 1H, 2a-NH), 7.02 (m, 1H, 15-CH), 7.06 (m, 1H, 14-CH), 7.11 (m, 1H, 11-CH), 7.66 (s, 1H, 1-NH)

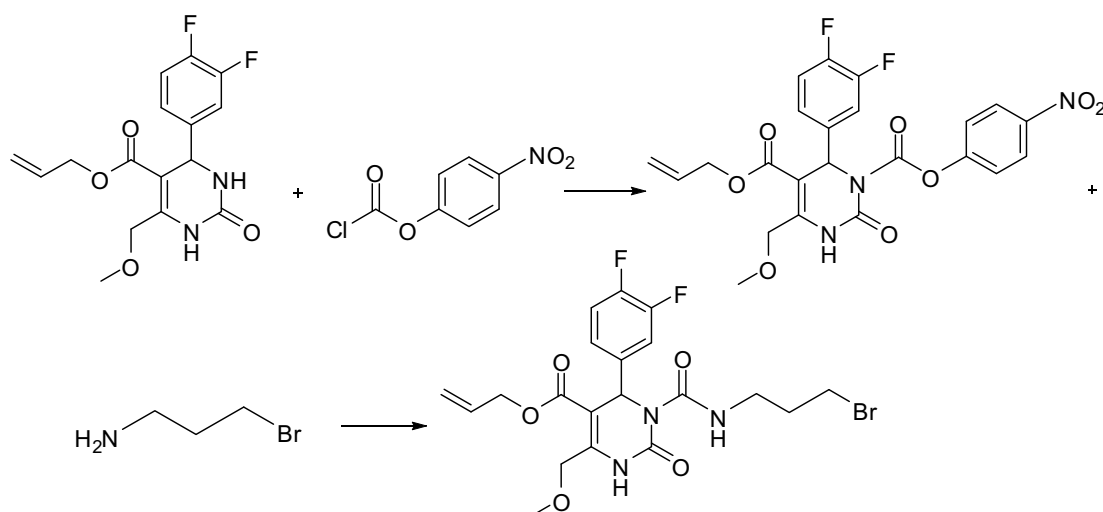
$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 54.5 (53-CH), 59.1 (7-OCH₃), 68.5 (6-OCH₂), 98.2 (4-C), 115.7 (d, $J = 17.6$ Hz, 11-CH), 117.4 (d, $J = 17.4$ Hz, 14-CH), 118.4 (Allyl-CH₂), 122.5 (15-CH), 131.8 (Allyl-CH), 140.4 (t, $J = 4.1$ Hz, 10-C), 147.8 (5-C), 149.9 (12-CF), 150.3 (13-CF), 152.2 (2-CO), 164.3 (8-COO)

$^{19}\text{F-NMR}$ (471 MHz, CDCl_3): δ (ppm) -136.7 (m, 12-CF), -138.5 (m, 13-CF)

MS: m/z (%) 338 (11), 297 (47), 265 (53), 261 (34), 253 (32), 225 (100), 194 (28), 184 (51), 169 (35), 167 (33), 151 (32), 140 (27), 45 (33), 41 (98)

HRMS: m/z berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4$: 339.1156. Gefunden: 339.1150.

3.2.3.5.3 Allyl-3-(3-bromopropylcarbamoyl)-4-(3,4-difluorphenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäureester (38)



Zu einer Lösung von Pyrimidinon **37** (6.54 g, 19.33 mmol) und Chlorameisensäure-4-nitrophenylester (13.65 g, 67.72 mmol) in THF (242.0 ml) wird bei -78°C langsam LiHMDS (54.1 ml, 9.05 g, 54.06 mmol, 1 M in THF) zugetropft. Nach 10 min wird die Reaktion durch Zugabe von H_2O (6.1 ml) beendet, auf 0°C erwärmt, mit K_2CO_3 (10.68 g, 77.27 mmol) und 3-Aminopropylbromid Hydrobromid (12.69 g, 57.96 mmol) versetzt und über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Die leuchtend gelbe Suspension wird zweimal mit NaHCO_3 -Lösung gewaschen, die Phasen getrennt, die wässrige Phase mit Et_2O extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Reinigung des Rohproduktes (23.4 g rotbraunes Öl) mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, EtOAc/PE 1:1 und $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 40:1) erhält man Bromid **38**.

Ausbeute: 8.50 g (87.7 %) gelbes Öl

Spektroskopische Daten:

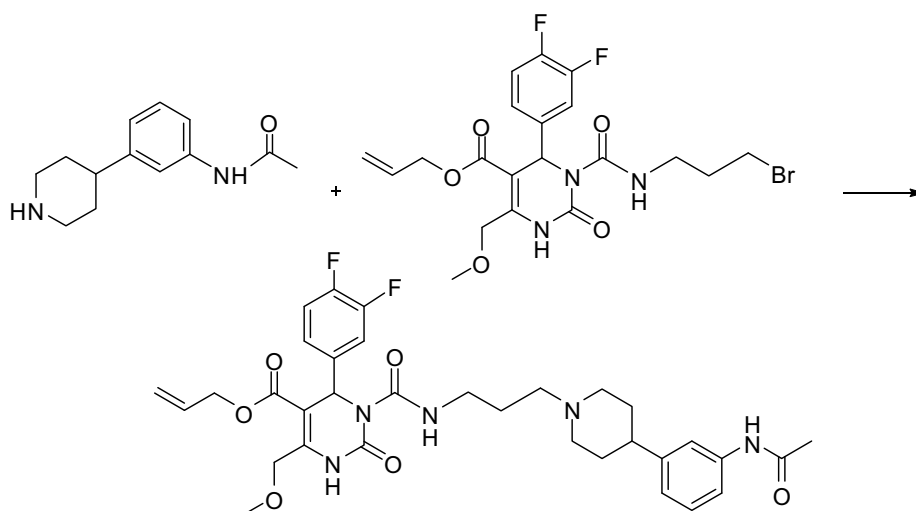
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 1.20-1.30 (m, 2H, 20- CH_2Br), 2.02-2.15 (m, 2H, 19- CH_2), 3.38 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H, 18- CH_2), 3.46 (s, 3H, 7- OCH_3), 4.59-4.62 (m, 2H, Allyl- OCH_2), 4.67 (s, 2H, 6- CH_2), 5.17-5.26 (m, 2H, Allyl- CH_2), 5.74-5.94 (m, 1H, Allyl- CH), 6.66 (s, 1H, 3- CH), 7.02-7.21 (m, 3H, 11- CH , 14- CH , 15- CH), 7.88 (s, 1H, 1-NH), 9.08 (t, 1H, $J = 5.6$ Hz, 17-NH)

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 30.2 (20- CH_2), 31.9 (19- CH_2), 39.3 (18- CH_2), 53.4 (3- CH), 59.1 (7- CH_3), 65.6 (Allyl- OCH_2), 68.0 (6- CH_2), 101.4 (4-C), 115.9/116.2 (11- CH), 117.3/117.6 (14- CH), 118.8 (Allyl- CH_2), 122.8/122.88/122.93/123.0 (15- CH), 131.3 (Allyl- CH), 141.0 (10-C), 146.3 (5-C), 152.4 (2- CO), 153.8 (16- CO), 163.8 (8- COO)

MS: m/z (%) 502 (1), 463 (12), 420 (5), 337 (23), 279 (13), 261 (14), 168 (22), 142 (16), 56 (15), 45 (15), 43 (15), 41 (100)

HRMS: m/z berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5\text{BrNa}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 524.0609. Gefunden: 524.0611.

3.2.3.5.4 Allyl-3-(3-(4-(3-acetamidophenyl)piperidin-1-yl)propylcarbamoyl)-4-(3,4-difluorophenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäureester (39)



4.60 g (21.07 mmol) des Rückstandes **13** von Reaktion 3.2.1.5 werden in ACN (540.0 ml) aufgenommen, mit Bromid **38** (6.90 g, 13.74 mmol) und K_2CO_3 (21.08 g, 152.52 mmol) versetzt und unter Inertgasatmosphäre für 37 h bei 35°C gerührt. Die gelbe Suspension wird filtriert, der Filtrerrückstand mit EtOAc gewaschen und das Filtrat im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der ölige Rückstand wird in EtOAc aufgenommen, zweimal mit gesättigter $NaHCO_3$ -Lösung gewaschen, die wässrigen Phasen mit EtOAc extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält 6.54 g Rohprodukt als gelbbraunes Öl. Nach der Säulenchromatographie (Kieselgel, $CH_2Cl_2/MeOH$ 9:1) erhält man Verbindung **39**.

Ausbeute: 3.70 g (42.1 %) schwach gelber amorpher Feststoff

Spektroskopische Daten:

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 1.73-1.83 (m, 4H, 22,22'-(CH_2)₂), 1.74 (m, 2H, 19- CH_2), 1.99 und 2.99 (m, 4H, 21,21'-(CH_2)₂), 2.16 (s, 3H, 32- CH_3), 2.40 (t, 2H, $J = 7.0$ Hz, 20- CH_2), 2.44 (m, 1H, 23- CH), 3.32 und 3.40 (m, 2H, 18- CH_2), 3.43 (s, 3H, 7- CH_3), 4.54-4.64 (m, 2H, Allyl- CH_2), 4.67 (s, 2H, 6- CH_2), 5.20-5.21 (m, 2H, Allyl- CH_2), 5.85 (m, 1H, Allyl- CH), 6.69 (s, 1H, 3- CH), 6.95 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz, 29- CH), 7.05 (m, 1H, 14- CH), 7.10 (m, 1H, 15- CH), 7.19 (m, 1H, 11- CH), 7.20 (m, 1H, 28- CH), 7.28 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, 27- CH), 7.47 (s, 1H, 25- CH), 7.58 (s, 1H, 30- NH), 8.00 (s, 1H, 1- NH), 8.99 (t, 1H, $J = 5.4$ Hz, 17- NH)

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 24.5 (32- CH_3), 26.4 (19- CH_2), 33.0 (22,22'-(CH_2)₂), 39.7 (18- CH_2), 42.7 (23- CH), 53.0 (3- CH), 54.33, 54.37 (21,21'-(CH_2)₂), 56.7 (20- CH_2), 59.0 (7- CH_3), 65.2 (Allyl- CH_2), 68.0 (6- CH_2), 101.6 (4-C), 116.2 (11- CH), 117.2 (14- CH), 117.5 (27- CH), 118.3 (25- CH), 118.6 (Allyl- CH_2), 122.8 (29- CH), 123.1 (15- CH), 128.8 (28- CH), 131.6 (Allyl- CH), 137.7 (10-C), 138.0 (26-C), 146.5 (5-C), 147.4 (24-C), 149.9 (12- oder 13- CF), 150.1 (12- oder 13- CF), 152.2 (2- CO), 153.1 (16- CO), 163.8 (8- COO), 168.5 (31- CON)

$^{19}\text{F-NMR}$ (471 MHz, CDCl_3): δ (ppm) -136.9 (m, 12- oder 13- CF), -138.5 (m, 12- oder 13- CF)

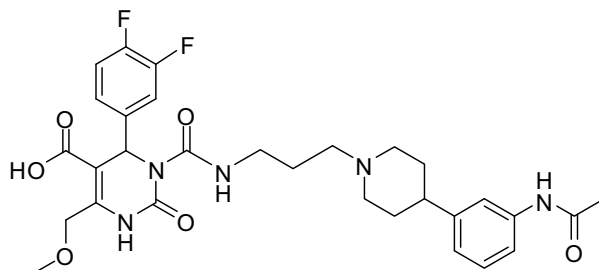
MS: m/z (%) 641 (7), 640 (19), 628 (8), 346 (2), 345 (13), 324 (3), 303 (19), 302 (100)

HRMS: m/z berechnet für $\text{C}_{33}\text{H}_{40}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_6$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 640.2947. Gefunden: 640.2956.

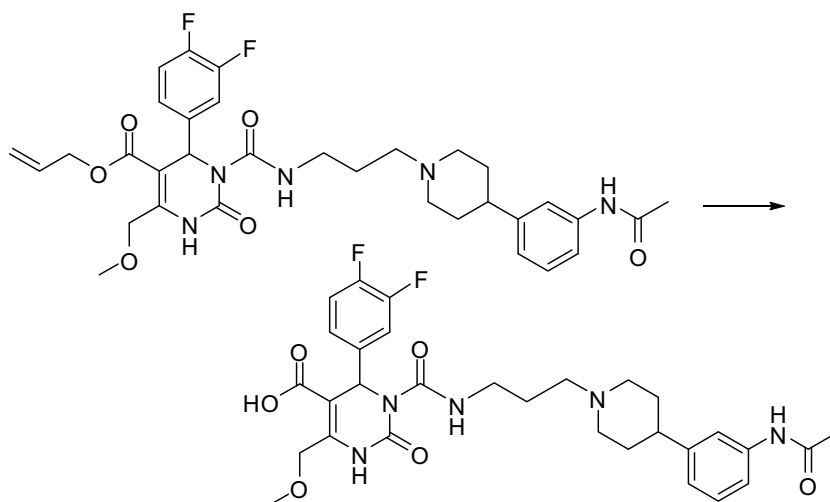
IR: (ν) (cm^{-1}) 3311, 3147, 3087, 2937, 2809, 2771, 1718, 1674, 1647, 1610, 1593, 1541, 1517, 1490, 1468, 1437, 1393, 1371, 1306, 1280, 1211, 1115, 1077, 766

3.2.4 Darstellung der SNAP-Säure (2)

3-(3-(4-(3-Acetamidophenyl)piperidin-1-yl)propylcarbamoyl)-4-(3,4-difluorophenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure



3.2.4.1 Darstellung aus Allyl-SNAP (39)



3.2.4.1.1 Methode 1 mittels Morpholin

Zu Allyl-SNAP **39** (2.44 g, 3.81 mmol) in THF (30.0 ml) fügt man unter Inertgasatmosphäre bei Raumtemperatur $(\text{PPh}_3)_4\text{Pd}$ (530 mg, 0.46 mmol) und Morpholin (3.98 g, 44.38 mmol) zu. Nach 17 h wird THF im Vakuum abdestilliert, und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (RP-Kieselgel, MeOH/H₂O 4:1).

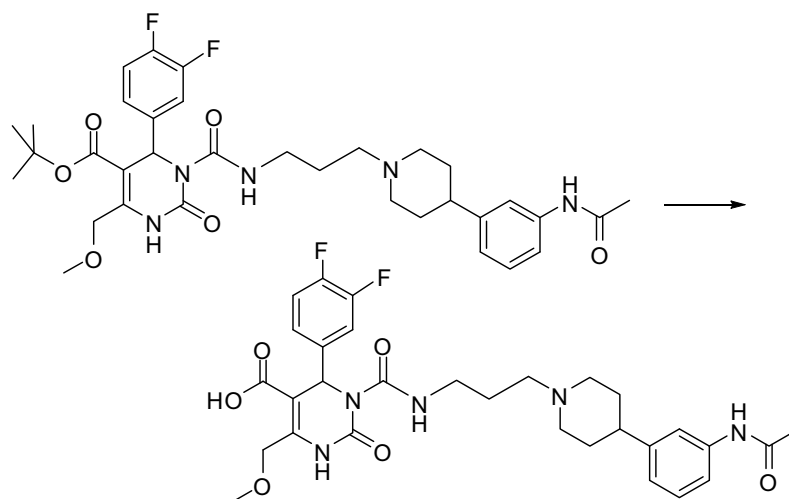
Ausbeute: 660 mg (28.9 %) hellgelber amorpher Feststoff

3.2.4.1.2 Methode 2 mittels Dimedon

Zu Allyl-SNAP **39** (530 mg, 0.83 mmol) in THF (6.3 ml) fügt man unter Inertgasatmosphäre bei Raumtemperatur $(\text{PPh}_3)_4\text{Pd}$ (94 mg, 0.81 mmol) Dimedon (1.04 g, 7.42 mmol) portionsweise zu. Die Suspension wird 30 min gerührt, danach wird THF im Vakuum abdestilliert und der Rückstand (696 mg braunes Harz) auf einer Ionenaustauschersäule (pH 4.2, Amberlite 200, 0.5 N NH_3) gereinigt.

Ausbeute: 21 mg (4.2 %) hellgelber amorpher Feststoff

3.2.4.2 Darstellung aus *t*-Butyl-SNAP (35)



t-Butyl-SNAP **35** (100 mg, 0.15 mmol), TFA (0.7 ml) und eine Lösung von PhSMe in CH_2Cl_2 (0.7 ml, 5:1) werden 2 h bei 0°C und 2.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reinigung erfolgt über eine Ionenaustauschersäule (pH 4.2, Amberlite 200, 0.5 N NH_3).

Ausbeute: 18 mg (19.6 %)

Spektroskopische Daten:

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, d_6 -DMSO): δ (ppm) 1.52-1.66 (m, 6H, 19- CH_2 , 22,22'-(CH_2)₂), 1.89-2.01 (m, 5H, 21,21'- CH_2 , 32- CH_3), 2.36 (m, 3H, 20- CH_2 , 23- CH), 2.98-2.99 (m, 2H, 21,21'- CH_2), 3.22 (m, 5H, 7- OCH_3 , 18- CH_2), 4.59 (dd, 2H, $J = 12.7$ Hz, $J = 84.0$ Hz, 6- CH_2), 6.61 (s, 1H, 3- CH), 6.87 (d, 1H, $J = 6.4$ Hz, 29- CH), 7.03-7.48 (m, 7H, 11- CH , 14- CH , 15- CH , 25- CH , 27- CH , 28- CH , 30- NH), 7.77-7.83 (m, 1H, 1- NH), 8.96 (m, 1H, 17- NH), 9.89 (s, 1H, 8-COOH)

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, d_6 -DMSO): δ (ppm) 24.0 (32- CH_3), 25.8 (19- CH_2), 32.4 (22,22'-(CH_2)₂), 38.9 (18- CH_2), 41.7 (23- CH), 52.5 (3- CH), 53.5 (21,21'-(CH_2)₂), 55.6 (20- CH_2), 57.7 (7- OCH_3), 66.3 (6- OCH_2), 115.0/115.3 (11- CH), 116.9/117.2 (14- CH), 117.4 (27- CH), 117.7 (25- CH), 121.5 (29- CH), 122.6/122.8/122.8 (15- CH), 128.6 (28- CH), 139.1 (10-C), 139.4 (26-C), 146.1 (5-C), 146.6 (24-C), 152.9 (2- CO), 153.2 (16- CO), 168.1 (31- CON), 168.2 (8-COOH)

Der quartäre Kohlenstoff an Position 4 ist aufgrund der Auflösung des Messgerätes nicht sichtbar.

MS: m/z (%) 601 (4), 600 (15), 579 (7), 345 (11), 324 (8), 303 (18), 302 (100), 301 (26), 279 (5)

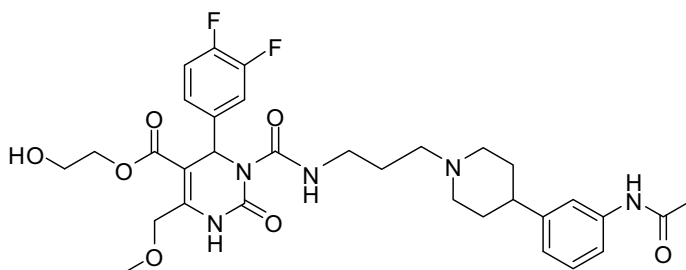
HRMS: m/z berechnet für: $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_6 [\text{M} - \text{H}]^-$: 598.2477. Gefunden: 598.2462

IR: (ν) (cm^{-1}) 3416, 3256, 2961, 2925, 2853, 1711, 1685, 1651, 1610, 1556, 1514, 1489, 1424, 1375, 1261, 1223, 1096, 1021, 874, 799, 703

3.2.5 Darstellung der Ethylderivate HE@SNAP (40), TOE@SNAP (3) und FE@SNAP (4)

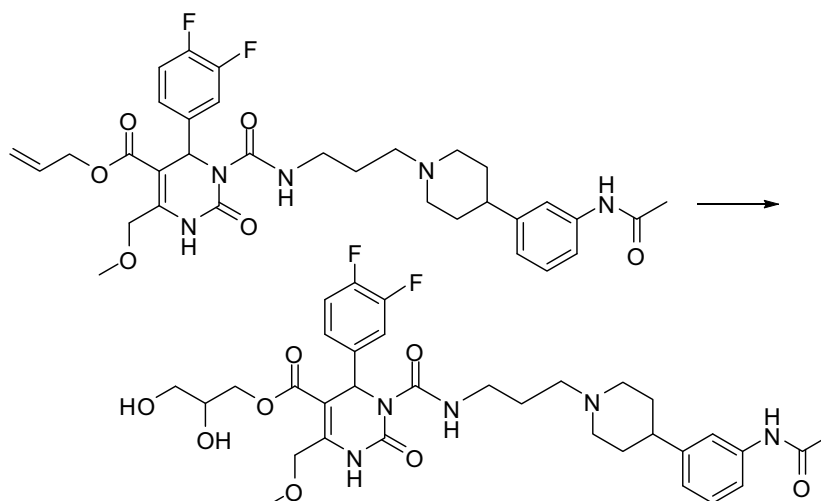
3.2.5.1 Darstellung von HE@SNAP (40)

2-Hydroxyethyl-3-(3-(4-(3-acetamidophenyl)piperidin-1-yl)propylcarbamoyl)-4-(3,4-difluorophenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäureester



3.2.5.1.1 Darstellung aus Allyl-SNAP (39)

3.2.5.1.1.1 2,3-Dihydroxypropyl-3-(3-(4-(3-acetamidophenyl)piperidin-1-yl)propylcarbamoyl)-4-(3,4-difluorophenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäureester (41)



Zu einer Lösung von OsO_4 (2.5 % in *t*-Butanol, 0.5 ml, 10 mg, 0.04 mmol), *N*-Methylmorpholin *N*-Oxid Monohydrat (46 mg, 0.39 mmol), H_2O (0.8 ml), Aceton (0.3 ml) und *t*-Butanol (0.2 ml) wird Allyl-SNAP **39** (250 mg, 0.39 mmol) in Dioxan (0.5 ml) tropfenweise zugefügt. Nach Rühren über Nacht bei Raumtemperatur wird die Mischung 45 min mit Celite (62 mg) und NaHSO_3 (5 mg) behandelt. Danach wird über Celite filtriert, das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt (267 mg) im nächsten Schritt umgesetzt. Zur Identifizierung wird ein Teil gereinigt (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 10:1).

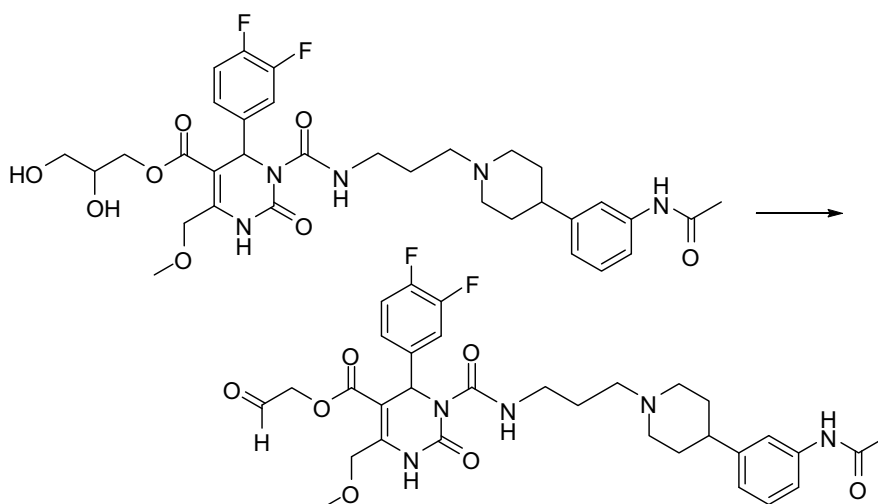
Spektroskopische Daten:

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 1.80-1.92 (m, 6H, 19- CH_2 , 22,22'-(CH_2)₂), 1.99-2.10 und 3.04-3.09 (m, 4H, 21,21'-(CH_2)₂), 2.16 (s, 3H, 32- CH_3), 2.39-2.51 (m, 3H, 20- CH_2 , 23- CH), 3.26-3.41 (m, 2H, 18- CH_2), 3.44 (s, 3H, 7- OCH_3), 3.51-3.74 (m, 2H, 9c- CH_2OH), 3.88-3.92 (m, 1H, 9b- CH_2OH), 4.10-4.30 (m, 2H, 9a- OCH_2), 4.67 (s, 2H, 6- OCH_2), 6.66 (s, 1H, 3- CH), 6.94 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz, 29- CH), 7.04-7.34 (m, 5H, 11- CH , 14- CH , 15- CH , 27- CH , 28- CH), 7.47 (s, 1H, 25- CH), 7.58 (s, 1H, 30- NH), 8.05 (s, 1H, 1- NH), 9.01 (m, 1H, 17- NH)

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 24.6 (32- CH_3), 26.1 (19- CH_2), 32.6 (22,22'-(CH_2)₂), 39.6 (18- CH_2), 42.3 (23- CH), 53.0 (3- CH), 54.3 (21,21'-(CH_2)₂), 56.5 (20- CH_2), 59.1 (7- OCH_3), 63.2 (9c- CH_2OH), 65.5 (9a- OCH_2), 68.1 (6- OCH_2), 70.0 (9b- CH_2OH), 101.3 (4-C), 116.0/116.3 (11- CH), 117.3/117.6 (14- CH), 117.7 (27- CH), 118.1 (25- CH), 122.9 (29- CH), 123.0 (15- CH), 128.9 (28- CH), 137.5 (10-C), 138.1 (26-C), 147.0 (5-C), 147.2 (24-C), 152.1 (2- CO), 153.3 (16- CO), 164.3 (8- COO), 168.5 (31- CON)

HRMS: m/z berechnet für $\text{C}_{33}\text{H}_{42}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_8$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 674.3001. Gefunden: 674.3006.

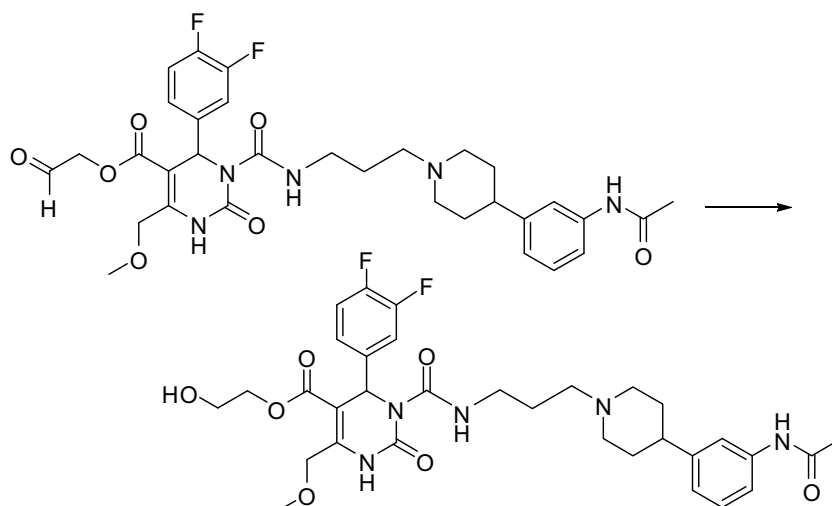
3.2.5.1.1.2 2-Oxoethyl-3-(3-(4-(3-acetamidophenyl)piperidin-1-yl)propylcarbamoyl)-4-(3,4-difluorophenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäureester (42)



Zu einer Lösung des Rohproduktes der vorhergegangenen Oxidation (267 mg, 0.40 mmol) in CH_2Cl_2 (0.6 ml) wird eine Lösung von NaIO_4 (93 mg, 0.44 mmol) in H_2O (0.6 ml) zugegeben. Die zweiphasige Lösung wird 3-4 h gerührt. Danach wird die organische Phase abgetrennt, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Das Rohprodukt wird ohne weitere Aufreinigung im nächsten Schritt umgesetzt.

3.2.5.1.1.3 2-Hydroxyethyl-3-(3-(4-(3-acetamidophenyl)piperidin-1-yl)propyl-carbamoyl)-4-(3,4-difluorophenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäureester (40)

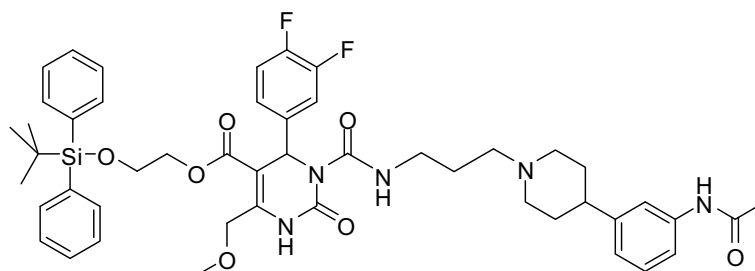
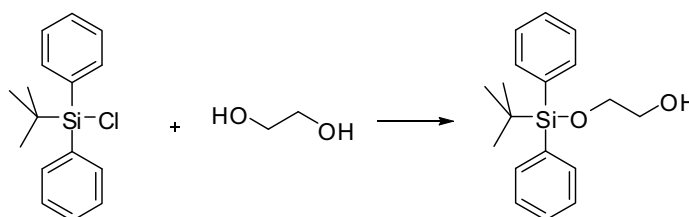


Zur Lösung des entstandenen Aldehyds **42** (88 mg, 0.14 mmol) in MeOH (3.0 ml) gibt man unter Rühren portionsweise NaBH_4 (6 mg, 0.15 mmol) dazu und rührt weitere 45 min. Danach versetzt man mit H_2O , schüttelt dreimal mit Et_2O aus, wäscht die Et_2O -Phase neutral und trocknet über Na_2SO_4 . Nach Filtration des Trocknungsmittels erhält man das Rohprodukt (31 mg) als braunes Öl, das mittels Säulenchromatographie gereinigt wird (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 10:1).

Ausbeute: 12 mg (13.3 %)

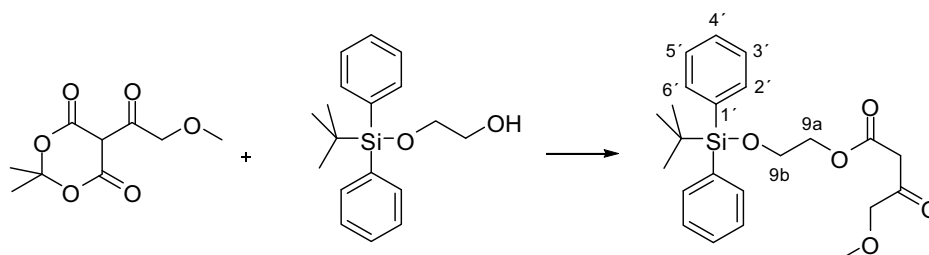
3.2.5.1.2 Darstellung aus TBDPSOE-SNAP (48)

2-(*t*-Butyldiphenylsilyloxy)ethyl-3-(3-(4-(3-acetamidophenyl)piperidin-1-yl)-propylcarbamoyl)-4-(3,4-difluorophenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäureester

3.2.5.1.2.1 2-(*t*-Butyldiphenylsilyloxy)ethanol (43)

Ethylenglykol (5.59 g, 90.00 mmol) und Imidazol (6.13 g, 90.00 mmol) werden in absolutem CH_2Cl_2 (140.0 ml) gerührt; die Reaktionstemperatur wird auf 0°C gesenkt und *t*-Butyldiphenylsilyloxychlorid (23.03 ml, 24.74 g, 90.00 mmol), gelöst in absolutem CH_2Cl_2 , langsam zugetropft. Bei Raumtemperatur wird 24 h gerührt, danach wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand (26.41 g viskoses farbloses Öl) mit H_2O extrahiert um Ethylenglykol-Reste zu entfernen. Man erhält ein weißes Öl, das beim Abkühlen auskristallisiert. Das Rohprodukt wird ohne weitere Aufreinigung im nächsten Syntheseschritt eingesetzt.

Ausbeute: 21.81 g (81.1 %) weiße Kristalle

3.2.5.1.2.2 2-(*t*-Butyldiphenylsilyloxy)ethyl-4-methoxy-3-oxobutansäureester (44)

5.23 g (24.21 mmol) des Reaktionsproduktes **23** und 2-(*t*-Butyldiphenylsilyloxy)ethanol **43** (21.69 g, 72.19 mmol) werden mit Toluol (73.0 ml) versetzt und die Mischung für 24 h auf 80°C erhitzt. Das Lösungsmittel und der überschüssige Alkohol werden abdestilliert und der Rückstand (23.57 g braunes Öl) mittels Reversed-Phase-Säulenchromatographie gereinigt (RP-Kieselgel ACN/H₂O 4:1, dann nur ACN) und anschließend das überschüssige H₂O am Wasserabscheider mit CH₂Cl₂ entfernt.

Man erhält das Produkt in moderater Ausbeute.

Ausbeute: 3.10 g (10.4 %) rotbraunes Öl

Spektroskopische Daten:

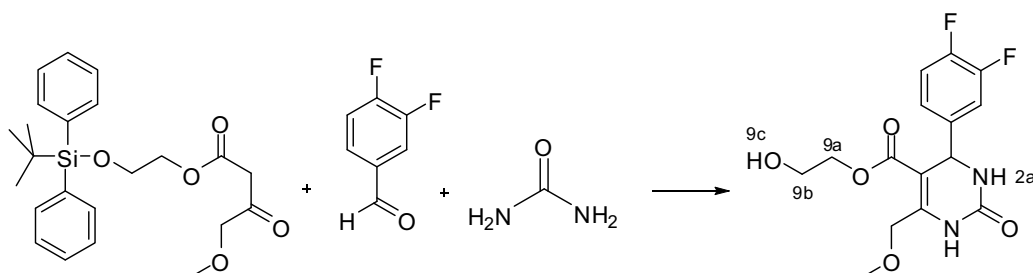
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 1.07 (s, 9H, *t*-But-(CH_3)₃), 3.40 (s, 3H, OCH_3), 3.49 (s, 2H, 2- CH_2), 3.85-3.90 (m, 2H, 9b- OCH_2), 4.08 (s, 2H, 4- OCH_2), 4.24-4.29 (m, 2H, 9a- OCH_2), 7.37-7.45 (m, 6H, 2'-(CH)₂, 4'-(CH)₂, 6'-(CH)₂), 7.66-7.70 (m, 4H, 3'-(CH)₂, 5'-(CH)₂)

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 19.1 (*t*-But-C), 26.7 (*t*-But-(CH_3)₃), 45.6 (2- CH_2), 59.3 (OCH_3), 61.7 (9b- OCH_2), 66.3 (9a- OCH_2), 77.2 (4- OCH_2), 127.7 (3'-(CH)₂, 5'-(CH)₂), 129.7 (4'-(CH)₂), 133.2 (1'-(C)₂), 135.5 (2'-(CH)₂, 6'-(CH)₂), 166.9 (1- COO), 201.3 (3- CO)

MS: m/z (%) 383 (4), 349 (3), 243 (18), 199 (89), 185 (24), 184 (48), 165 (65), 154 (42), 139 (24), 111 (56), 94 (23), 69 (33), 45 (100)

HRMS: m/z berechnet für $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_5\text{SiNa}$ [$\text{M} + \text{Na}$]⁺: 437.1760. Gefunden: 437.1760.

3.2.5.1.2.3 2-Hydroxyethyl-4-(3,4-difluorphenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäureester (45)



Zu einer gut gerührten Mischung von 2-(*t*-Butyldiphenylsilyloxy)-4-methoxyacetoacetat **44** (3.00 g, 7.24 mmol), 3,4-Difluorbenzaldehyd (1.20 g, 8.44 mmol) und Harnstoff (730 mg, 12.15 mmol) in THF (7.0 ml) werden bei Raumtemperatur Cu_2O (117 mg, 0.82 mmol) und CH_3COOH (47 μl) zugegeben, gefolgt von tropfenweiser Zugabe von Bortrifluoriddiethyletherat (1.29 ml, 1.46 g, 10.32 mmol). Die Mischung wird gerührt und für 8 h zum Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt und auf eine Mischung aus Eis (12 g) und NaHCO_3 (2 g) gegossen, das entstandene Gemisch wird über Celite filtriert. Mit CH_2Cl_2 (10 ml) wird nachgewaschen. Die organische Phase wird vom Filtrat getrennt und die wässrige Phase wird nochmals mit CH_2Cl_2 (3 x 7 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel entfernt.

Das Rohprodukt (4.47 g braunes Öl) wird über Säulenchromatographie (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1) gereinigt. Da sich bei diesem Schritt die Schutzgruppe vom restlichen Molekül löste, musste sie wie in Schritt 3.2.5.1.2.1 beschrieben wieder angefügt werden (siehe 3.2.5.1.2.4).

Ausbeute: 0.90 g (36.3 %)

Spektroskopische Daten:

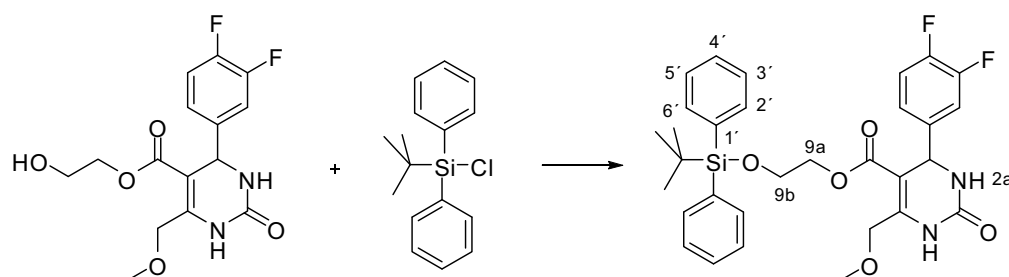
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 3.44 (s, 3H, 7-OCH₃), 3.71 (m, 2H, 9b-CH₂OH), 4.12-4.20 (m, 2H, 9a-OCH₂), 4.63 (s, 2H, 6-OCH₂), 5.37 (d, $J = 2.4$ Hz, 3-CH), 6.77 (s, 1H, 2a-CH), 7.02-7.18 (m, 3H, 11-CH, 14-CH, 15-CH), 7.75 (s, 1H, 1-NH)

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 54.3 (3-CH), 59.1 (7-OCH₃), 60.9 (9b-CH₂OH), 65.9 (9a-OCH₂), 68.5 (6-OCH₂), 98.2 (4-C), 115.4/115.8 (11-CH), 117.3/117.7 (14-CH), 122.4/122.5 (15-CH), 140.5 (10-C), 148.2 (5-C), 152.3 (2-CO), 164.8 (8-COO)

MS: m/z (%) 342 (22), 310 (14), 280 (33), 267 (74), 253 (27), 229 (100), 221 (24), 167 (50), 153 (38), 45 (40)

HRMS: m/z berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_5\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 365.0925. Gefunden: 365.0932.

3.2.5.1.2.4 2-(*t*-Butyldiphenylsilyloxy)ethyl-4-(3,4-difluorphenyl)-6-(methoxymethyl)-
2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäureester (46)



Hydroxyethylester **45** (780 mg, 2.28 mmol) und Imidazol (155 mg, 2.28 mmol) werden in absolutem CH_2Cl_2 (3.5 ml) gerührt; die Reaktionstemperatur wird auf 0°C gesenkt und *t*-Butyldiphenylsilyloxychlorid (0.6 ml, 626 mg, 2.28 mmol), gelöst in absolutem CH_2Cl_2 , langsam zugetropft. Bei Raumtemperatur wird 24 h gerührt, danach wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand (1.53 g) säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1).

Ausbeute: 1.20 g (90.7 %)

Spektroskopische Daten:

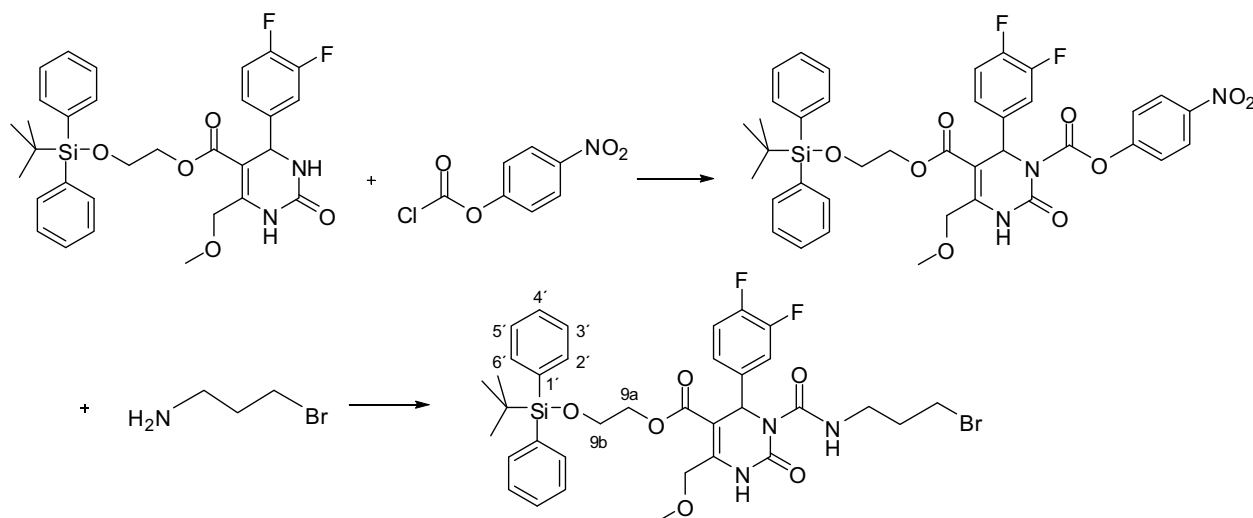
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 1.06 (s, 9H, $t\text{-But-(CH}_3)_3$), 3.42 (s, 3H, 7- OCH_3), 3.79-3.83 (m, 2H, 9b- OCH_2), 4.06-4.29 (m, 2H, 9a- OCH_2), 4.63 (s, 2H, 6- OCH_2), 5.27 (d, 1H, $J = 2.9$ Hz, 3- CH), 6.59 (s, 1H, 2a- NH), 6.96-7.15 (m, 3H, 11- CH , 14- CH , 15- CH), 7.36-7.46 (m, 6H, 2'-(CH)₂, 4'-(CH)₂, 6'-(CH)₂), 7.63-7.76 (m, 5H, 1- NH , 3'-(CH)₂, 5'-(CH)₂)

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 19.1 ($t\text{-But-C}$), 26.7 ($t\text{-But-(CH}_3)_3$), 54.4 (3- CH), 59.0 (7- OCH_3), 62.0 (9b- OCH_2), 65.4 (9a- OCH_2), 68.5 (6- OCH_2), 98.4 (4-C), 115.3/115.7 (11- CH), 117.2/117.5 (14- CH), 122.4/122.5/122.6 (15- CH), 127.7 (3'-(CH)₂, 5'-(CH)₂), 129.8 (4'-(CH)₂), 133.1 (1'-(C)₂), 135.4 (2'-(CH)₂, 6'-(CH)₂), 140.4 (10-C), 147.5 (5-C), 152.3 (2- CO), 164.6 (8- COO)

MS: m/z (%) 580 (1), 523 (18), 493 (4), 282 (15), 281 (100), 251 (51), 238 (12), 235 (12), 199 (18), 165 (18), 140 (30), 135 (12), 45 (10)

HRMS: m/z berechnet für $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_5\text{SiNa}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 603.2103. Gefunden: 603.2121.

3.2.5.1.2.5 2-(*t*-Butyldiphenylsilyloxy)ethyl-3-(3-bromopropylcarbamoyl)-4-(3,4-difluorophenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäureester (47)



Zu einer Lösung von Pyrimidinon **46** (1.10 g, 1.89 mmol) und Chlorameisensäure-4-nitrophenylester (1.34 g, 6.65 mmol) in THF (24.0 ml) wird bei -78°C langsam LiHMDS (5.3 ml, 892 mg, 5.33 mmol, 1 M in THF) zugetropft. Nach 10 min wird die Reaktion durch Zugabe von H_2O (0.6 ml) beendet, auf 0°C erwärmt, mit K_2CO_3 (1.05 g, 7.60 mmol) und 3-Aminopropylbromid Hydrobromid (1.25 g, 5.71 mmol) versetzt und über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Die leuchtend gelbe Suspension wird zweimal mit NaHCO_3 -Lösung gewaschen, die Phasen getrennt, die wässrige Phase mit Et_2O extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet.

Nach Reinigung mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, EtOAc/PE 1:1 und $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9.5:0.5) erhält man Bromid **47**.

Ausbeute: 1.16 g (82.2 %) gelbes Öl

Spektroskopische Daten:

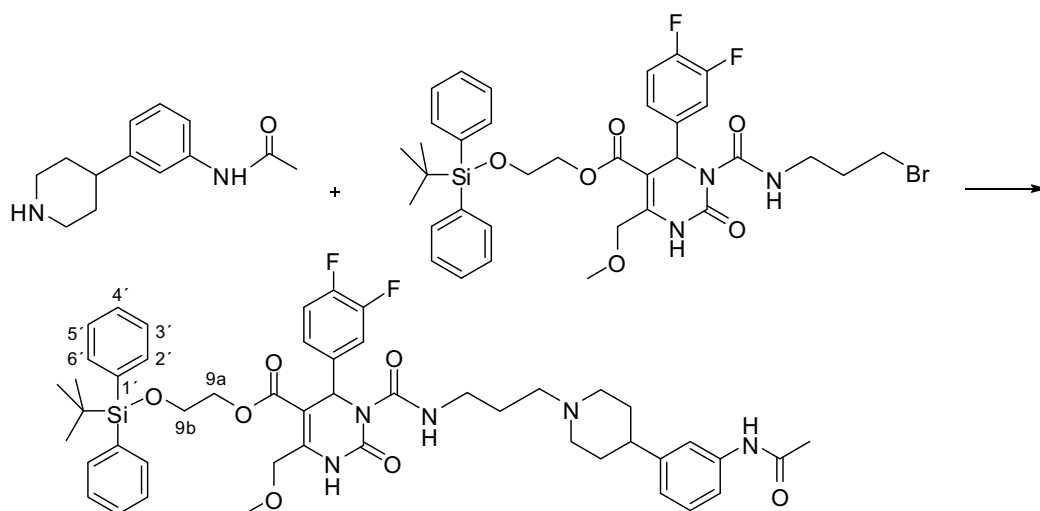
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 0.96 (s, 9H, *t*-But-(CH₃)₃), 1.17-1.24 (m, 2H, 20-CH₂), 2.01-2.11 (m, 2H, 19-CH₂), 3.32-3.51 (m, 5H, 18-CH₂, 7-OCH₃), 3.74-3.79 (m, 2H, 9b-OCH₂), 4.12-4.24 (m, 2H, 9a-OCH₂), 4.61 (s, 2H, 6-OCH₂), 6.64 (s, 1H, 3-CH), 6.78-7.20 (m, 3H, 11-CH, 14-CH, 15-CH), 7.28-7.37 (m, 6H, 2'-(CH)₂, 4'-(CH)₂, 6'-(CH)₂), 7.54-7.58 (m, 4H, 3'-(CH)₂, 5'-(CH)₂), 7.73 (s, 1H, 1-NH), 8.86 (t, *J* = 5.7 Hz, 17-NH)

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 19.0 (*t*-But-C), 26.6 (*t*-But-(CH₃)₃), 30.4 (20-CH₂), 32.1 (19-CH₂), 39.1 (18-CH₂), 53.2 (3-CH), 59.1 (7-OCH₃), 61.8 (9b-OCH₂), 65.7 (9a-OCH₂), 68.1 (6-OCH₂), 101.6 (4-C), 115.5/115.8/116.2 (11-CH), 117.2/117.5 (14-CH), 123.0/123.1/123.2 (15-CH), 127.7 (3'-(CH)₂, 5'-(CH)₂), 129.8 (4'-(CH)₂), 133.1 (1'-(C)₂), 135.4 (2'-(CH)₂, 6'-(CH)₂), 137.4 (10-C), 145.9 (5-C), 152.5 (2-CO), 153.3 (16-CO), 164.6 (8-COO)

MS: *m/z* (%) 768 (53), 686 (2), 603 (100), 560 (47), 540 (16), 460 (1), 238 (2)

HRMS: *m/z* berechnet für C₃₅H₄₀F₂N₃O₆BrSiNa [M + Na]⁺: 766.1736. Gefunden: 766.1728.

3.2.5.1.2.6 2-(*t*-Butyldiphenylsilyloxy)ethyl-3-(3-(4-(3-acetamidophenyl)piperidin-1-yl)propylcarbamoyl)-4-(3,4-difluorophenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäureester (48)



239 mg (1.09 mmol) des Rückstandes von **13** (siehe Reaktion 3.2.1.5) werden in ACN (40 ml) aufgenommen, mit Bromid **47** (775 mg, 1.04 mmol) und K_2CO_3 (1.52 g, 11.00 mmol) versetzt und unter Inertgasatmosphäre für 37 h bei 35°C gerührt. Die gelbe Suspension wird filtriert, der Filtrerrückstand mit EtOAc gewaschen und das Filtrat im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der ölige Rückstand wird in EtOAc aufgenommen, zweimal mit gesättigter $NaHCO_3$ -Lösung gewaschen, die wässrigen Phasen mit EtOAc extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Säulenchromatographie des Rohproduktes (915 mg, Kieselgel, $CH_2Cl_2/MeOH$ 9:1) erhält man **48**.

Ausbeute: 428 mg (46.7 %) gelbes Öl

Spektroskopische Daten:

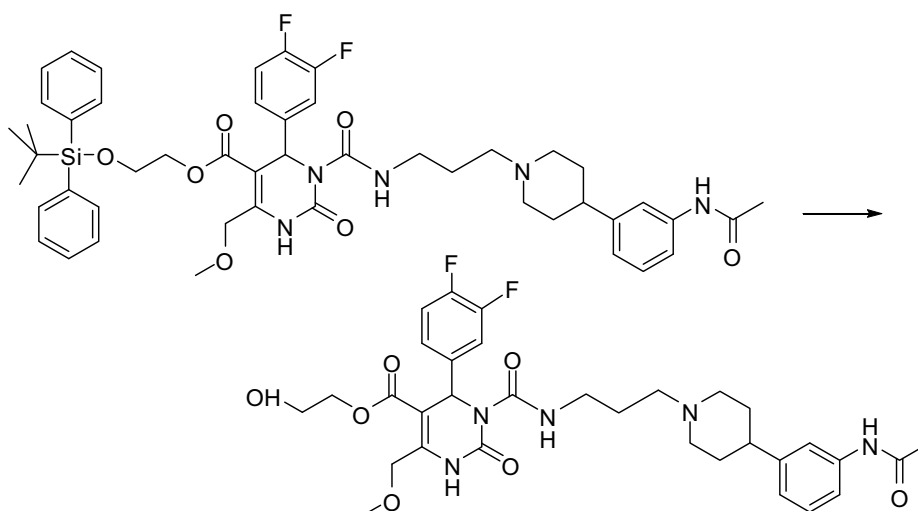
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 1.01 (s, 9H, t-But-(CH₃)₃), 1.25-1.32 (m, 2H, 20-CH₂), 1.74-1.94 (m, 6H, 19-CH₂, 22,22'-(CH₂)₂), 2.01-2.09 und 3.09-3.14 (m, 4H, 21,21'-(CH₂)₂), 2.14 (s, 3H, 32-CH₃), 2.48-2.60 (m, 3H, 20-CH₂, 23-CH), 3.30-3.41 (m, 5H, 18-CH₂, 7-OCH₃), 3.79-3.84 (m, 2H, 9b-OCH₂), 4.13-4.32 (m, 2H, 9a-OCH₂), 4.65 (s, 2H, 6-OCH₂), 6.69 (s, 1H, 3-CH), 6.90-7.26 (m, 7H, 11-CH, 14-CH, 15-CH, 25-CH, 27-CH, 28-CH, 29-CH), 7.33-7.42 (m, 6H, 2'-(CH)₂, 4'-(CH)₂, 6'-(CH)₂), 7.59-7.63 (m, 5H, 3'-(CH)₂, 5'-(CH)₂, 30-NH), 8.15 (s, 1H, 1-NH), 8.86 (t, J = 5.7 Hz, 17-NH)

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 19.0 (t-But-C), 24.3 (32-CH₃), 25.8 (19-CH₂), 26.6 (t-But-(CH₃)₃), 32.1 (22,22'-(CH₂)₂), 39.2 (18-CH₂), 42.0 (23-CH), 53.1 (3-CH), 53.8 (21,21'-(CH₂)₂), 56.0 (20-CH₂), 59.0 (7-OCH₃), 61.8 (9b-OCH₂), 65.6 (9a-OCH₂), 68.0 (6-OCH₂), 101.7 (4-C), 115.8/116.2 (11-CH), 117.1/117.4 (14-CH), 117.8 (27-CH), 118.0 (25-CH), 122.9/122.8/123.0/123.1 (15-CH), 127.7 (3'-(CH)₂, 5'-(CH)₂), 128.8 (28-CH), 129.7 (4'-(CH)₂), 133.0 (1'-(C)₂), 135.4 (2'-(CH)₂, 6'-(CH)₂), 137.6 (10-C), 138.3 (26-C), 146.1 (5-C), 146.4 (24-C), 152.3 (2-CO), 153.1 (16-CO), 164.1 (8-COO), 168.7 (31-CON)

MS: m/z (%) 883 (1), 523 (12), 281 (100), 231 (44), 199 (18), 168 (19), 140 (16), 70 (30), 57 (65), 56 (33), 45 (44), 43 (60), 41 (28)

HRMS: m/z berechnet für C₄₈H₅₇F₂N₅O₇Si: 882.4074. Gefunden: 882.4087.

3.2.5.1.2.7 2-Hydroxyethyl-3-(3-(4-(3-acetamidophenyl)piperidin-1-yl)propyl-carbamoyl)-4-(3,4-difluorophenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäureester (40)



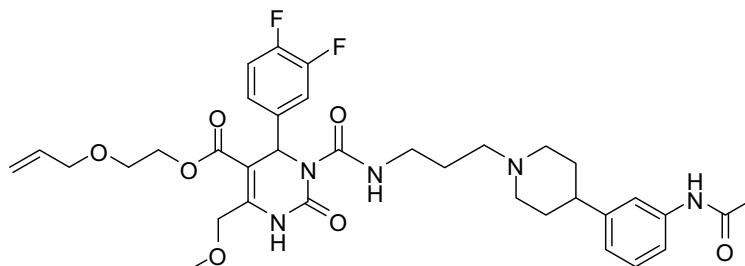
Zu einer Lösung von TBDPSOE-SNAP **48** (428 mg, 0.49 mmol) in THF (6.5 ml) wird TBAF (0.5 ml, 452 mg, 1.73 mmol, 1M in abs. THF) tropfenweise zugefügt. Nach 1.5 h Rühren bei Raumtemperatur wird H₂O (3 µl) zugetropft. Die Reaktionslösung wird im Vakuum eingedampft und das Rohprodukt (767 mg braunes Öl) danach mittels präparativer Reversed-Phase-Dünnschichtchromatographieplatten (RP-Kieselgel, ACN/H₂O 5:1) gereinigt.

Anschließend wird das Kieselgel mit EtOAc/MeOH (10:1) 12 h eluiert.

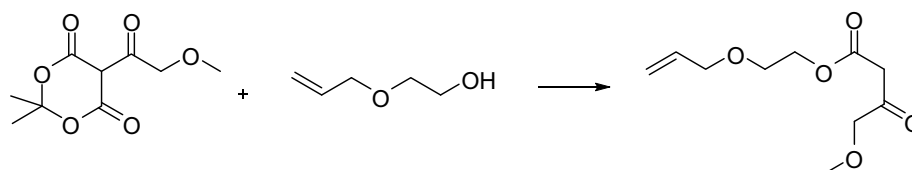
Ausbeute: 126 mg (40.3 %) gelbes Öl

3.2.5.1.3 Darstellung aus ALLOE-SNAP (52)

Allyloxyethyl-3-(3-(4-(3-acetamidophenyl)piperidin-1-yl)propylcarbamoyl)-4-(3,4-difluorphenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäureester



3.2.5.1.3.1 Allyloxyethyl-4-methoxy-3-oxobutansäureester (49)

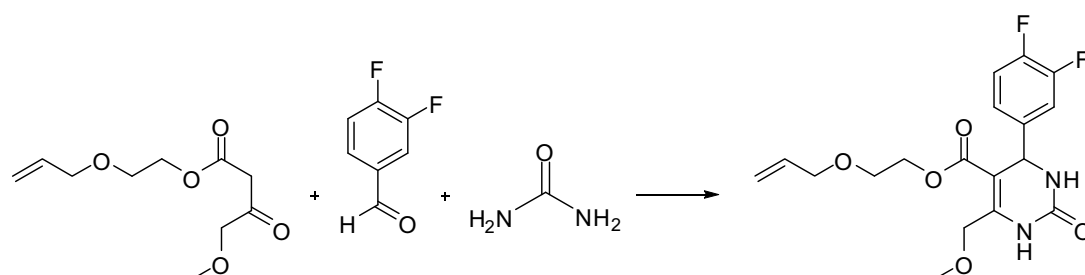


38.74 g (179.20 mmol) des Reaktionsproduktes **23** und Allylalkohol (57.4 ml, 537.60 mmol) werden mit Toluol (90-100 ml) versetzt und die Mischung für 24 h auf 80°C erhitzt. Das Lösungsmittel und der überschüssige Alkohol werden abdestilliert und der Rückstand mittels Vakuumdestillation gereinigt.

Ausbeute: 20.04 g (51.7 %) gelbes Öl

Die analytischen Daten stimmten mit denen der Literatur überein.²⁰³

3.2.5.1.3.2 Allyloxyethyl-4-(3,4-difluorphenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäureester (50)

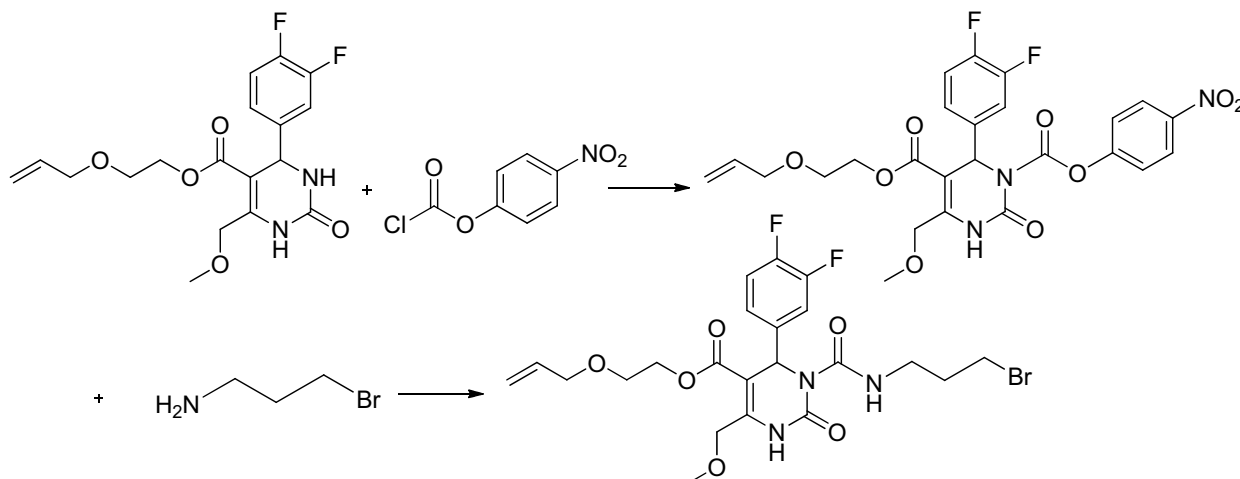


Zu einer gut gerührten Mischung von Allyloxyethyl-4-methoxyacetoacetat **49** (20.04 g, 92.68 mmol), 3,4-Difluorbenzaldehyd (9.8 ml, 12.55 g, 88.34 mmol) und Harnstoff (7.95 g, 132.51 mmol) in THF (113.0 ml) werden bei Raumtemperatur Cu_2O (1.26 mg, 8.83 mmol) und CH_3COOH (506 μl) zugegeben, gefolgt von tropfenweiser Zugabe von Bortrifluoriddiethyletherat (114.8 ml, 130.17 g, 917.04 mmol). Die Mischung wird gerührt und für 8 h zum Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt und auf eine Mischung aus Eis (125 g) und NaHCO_3 (25 g) gegossen, das entstandene Gemisch wird über Celite filtriert. Mit CH_2Cl_2 wird nachgewaschen. Die organische Phase wird vom Filtrat getrennt und die wässrige Phase nochmals mit CH_2Cl_2 (3 x 40 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, EtOAc/PE 3:1) gereinigt.

Ausbeute: 9.00 g (24.4 %) gelbes Öl

Die analytischen Daten stimmten mit denen der Literatur überein.²⁰³

3.2.5.1.3.3 Allyloxyethyl-3-(3-bromopropylcarbamoyl)-4-(3,4-difluorophenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäureester
(51)

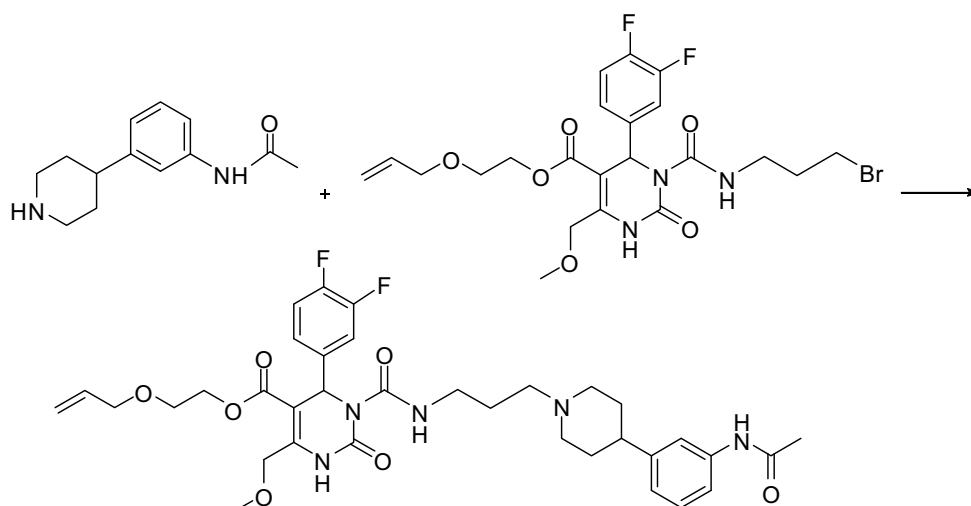


Zu einer Lösung von Pyrimidinon **50** (9.00 g, 23.56 mmol) und Chlorameisensäure-4-nitrophenylester (16.65 g, 82.60 mmol) in THF (300.0 ml) wird bei -78°C langsam LiHMDS (66.08 ml, 11.06 g, 66.08 mmol, 1 M in THF) zugetropft. Nach 10 min wird die Reaktion durch Zugabe von H_2O (9.0 ml) beendet, auf 0°C erwärmt, mit K_2CO_3 (13.03 g, 94.40 mmol) und 3-Aminopropylbromid Hydrobromid (15.50 g, 70.80 mmol) versetzt und über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Die leuchtend gelbe Suspension wird zweimal mit NaHCO_3 -Lösung gewaschen, die Phasen getrennt, die wässrige Phase mit Et_2O extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Reinigung des rotbraunen öligen Rohproduktes mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 10:1) erhält man Bromid **51**.

Ausbeute: 6.60 g (51.3 %) gelbes Öl

Die analytischen Daten stimmten mit denen der Literatur überein.²⁰³

3.2.5.1.3.4 Allyloxyethyl-3-(3-(4-(3-acetamidophenyl)piperidin-1-yl)propylcarbamoyl)-4-(3,4-difluorophenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäureester (52)



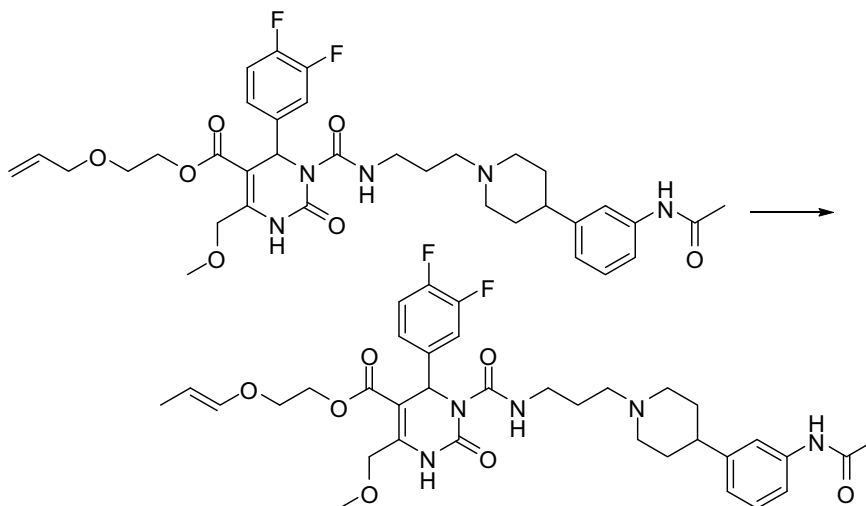
4.04 g (18.52 mmol) des Rückstandes **13** von Reaktion 3.2.1.5 werden in ACN (466.0 ml) aufgenommen, mit Bromid **51** (6.60 g, 12.08 mmol) und K_2CO_3 (17.58 g, 127.20 mmol) versetzt und unter Inertgasatmosphäre für 37 h bei 35°C gerührt. Die gelbe Suspension wird filtriert, der Filtrerrückstand mit EtOAc gewaschen und das Filtrat im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der ölige Rückstand wird in EtOAc aufgenommen, zweimal mit gesättigter $NaHCO_3$ -Lösung gewaschen, die wässrigen Phasen mit EtOAc extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält das Rohprodukt als gelbbraunes Öl.

Nach Säulenchromatographie (Kieselgel, $CH_2Cl_2/MeOH$ 9:1) erhält man Verbindung **52**.

Ausbeute: 2.66 g (32.2 %) gelbes Öl

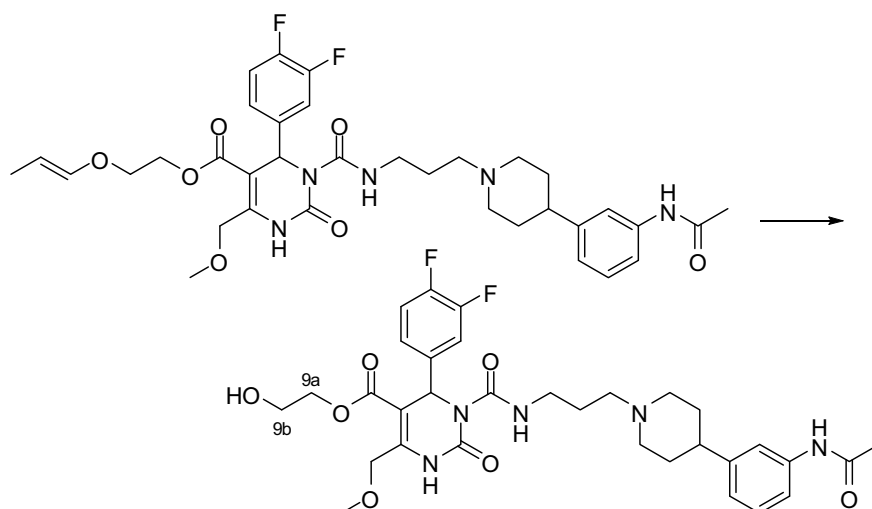
Die analytischen Daten stimmten mit denen der Literatur überein.²⁰³

3.2.5.1.3.5 *trans*-2-(Prop-1-enyloxy)ethyl-3-(3-(4-(3-acetamidophenyl)piperidin-1-yl)-propylcarbamoyl)-4-(3,4-difluorophenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäureester (53)



Allylether **52** (1.45 g, 2.12 mmol) wird in 90-%igem EtOH gelöst, DABCO (1.00 g, 8.90 mmol) wird hinzugefügt und das Reaktionsgemisch auf 80°C erwärmt. Nach Zugabe von $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ (0.51 g, 0.55 mmol) wird die Mischung 15 min gerührt, anschließend auf Raumtemperatur abgekühlt und mit Pufferlösung (pH 7) gequencht. Die wässrige Phase wird mit Et_2O extrahiert, über Na_2SO_4 getrocknet, das Trocknungsmittel abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das entstandene Rohprodukt wird ohne weitere Aufreinigung im nächsten Schritt eingesetzt.

3.2.5.1.3.6 2-Hydroxyethyl-3-(3-(4-(3-acetamidophenyl)piperidin-1-yl)propyl-carbamoyl)-4-(3,4-difluorophenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäureester (40)



Eine Lösung von HgCl_2 (1.02 g, 3.76 mmol) in Aceton/ H_2O (10:1, 10 ml) wird tropfenweise unter Rühren zu einer Lösung des Rohproduktes von **53** und gelbem HgO (1.02 g, 4.71 mmol) in Aceton/ H_2O (10:1, 30 ml) über 3 min zugegeben. Nach Umsetzung des Eduktes (DC-Kontrolle) wird das HgO mittels Filtration über Celite entfernt und Aceton im Vakuum abgedampft.

Der Rückstand wird säulenchromatographisch (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 10:1) gereinigt, wobei ein Teil des Eduktes **53** (444 mg, 30.6 %) wieder zurückgewonnen und daher noch einmal umgesetzt werden kann.

Ausbeute: 677 mg (70.8 %)

Spektroskopische Daten:

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 1.74-1.85 (m, 6H, 19- CH_2 , 22,22'-(CH_2)₂), 2.02-2.09 und 3.01-3.06 (m, 4H, 21,21'-(CH_2)₂), 2.09 (s, 3H, 32- CH_3), 2.42-2.45 (m, 3H, 20- CH_2 , 23- CH), 3.27-3.31 (m, 2H, 18- CH_2), 3.39 (s, 3H, 7- OCH_3), 3.74 (t, 2H, $J = 4.4$ Hz, 9b- CH_2OH), 4.10-4.20 (m, 2H, 9a- OCH_2), 4.62 (s, 2H, 6- OCH_2), 6.62 (s, 1H, 3- CH), 6.86 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz, 29- CH), 6.94-7.23 (m, 5H, 11- CH , 14- CH , 15- CH , 27- CH , 28- CH), 7.33-7.39 (m, 2H, 25- CH , 30- NH), 8.53 (s, 1H, 1- NH), 8.99 (t, 1H, $J = 5.4$ Hz, 17- NH)

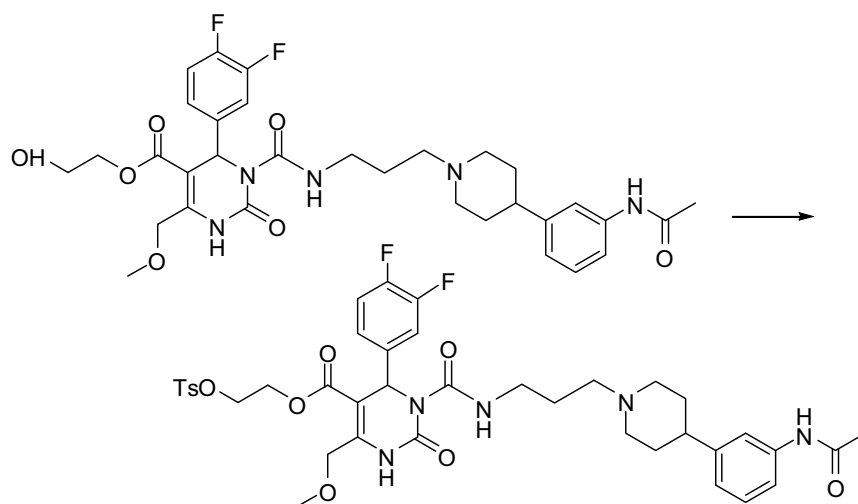
$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 24.1 (32- CH_3), 25.8 (19- CH_2), 32.2 (22,22'-(CH_2)₂), 39.2 (18- CH_2), 42.0 (23- CH), 53.0 (3- CH), 53.9 (21,21'-(CH_2)₂), 56.1 (20- CH_2), 58.9 (7- OCH_3), 60.3 (9b- CH_2OH), 66.2 (9a- OCH_2), 67.9 (6- OCH_2), 101.6 (4-C), 115.8/116.1 (11- CH), 117.1/117.4 (14- CH), 117.8 (27- CH), 118.0 (25- CH), 122.6 (29- CH), 122.7/122.8 (15- CH), 128.7 (28- CH), 137.6 (10-C), 138.3 (26-C), 146.4 (5-C), 147.4 (24-C), 152.2 (2- CO), 153.2 (16- CO), 164.1 (8- COO), 169.0 (31- CON)

MS: m/z (%) 644 (32), 345 (16), 302 (100), 259 (17), 231 (20), 160 (4), 114 (5)

HRMS: m/z berechnet für $\text{C}_{32}\text{H}_{40}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_7$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 644.2896. Gefunden: 644.2902.

3.2.5.2 Darstellung von TOE@SNAP (3)

2-(Tosyloxy)ethyl-3-(3-(4-(3-acetamidophenyl)piperidin-1-yl)propyl-carbamoyl)-4-(3,4-difluorophenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäureester



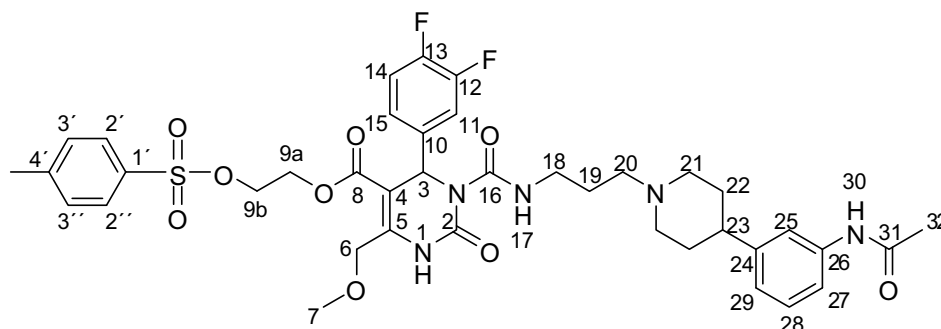
Herstellung von Ag_2O :²¹⁴ Eine Lösung von NaOH (76 mg, 1.9 mmol) in H_2O (2.2 ml) wird auf 80-90°C erhitzt und zu einer ebenfalls 80-90°C heißen Lösung von AgNO_3 (331 mg, 1.95 mmol) in H_2O (2.2 ml) zugefügt. Die resultierende heiße Suspension wird schnell filtriert und der Filterkuchen mit einigen ml heißem H_2O , 95-%igem EtOH und absolutem EtOH gewaschen.

Zu einer Lösung des Alkohols **40** (500 mg, 0.62 mmol) in CH_2Cl_2 (5.0 ml) wird frisch hergestelltes Ag_2O (285 mg, 1.23 mmol), Tosylchlorid (235 mg, 1.23 mmol) und KI (204 mg, 1.23 mmol) unter Rühren zugegeben. Die Mischung wird bei 40°C gerührt bis die Reaktion beendet ist (DC-Kontrolle). Das Reaktionsgemisch wird filtriert, das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand gereinigt (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1).

Ausbeute: 317 mg (64.1 %)

Spektroskopische Daten:

Die analytischen Daten der ^{13}C - und ^1H -Magnetresonanzspektroskopie werden im Folgenden bezogen auf diese Nummerierung des TOE@SNAP-Moleküls angegeben.



^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 1.78-1.86 (m, 4H, 22,22'-(CH_2)₂), 1.79 (m, 2H, 19- CH_2), 2.09 (m, 4H, 21,21'-(CH_2)₂), 2.16 (s, 3H, 32- CH_3), 2.44 (s, 3H, Tos- CH_3), 2.47 (m, 1H, 23- CH), 2.48 (m, 2H, 20- CH_2), 3.32-3.41 (m, 2H, 18- CH_2), 3.45 (s, 3H, 7-O CH_3), 4.19 (m, 2H, 9b-O CH_2), 4.29 (m, 2H, 9a-O CH_2), 4.62 (s, 2H, 6-O CH_2), 6.61 (s, 1H, 3- CH), 6.94 (d, 1H, J = 7.6 Hz, 29- CH), 7.04 (m, 1H, 14- CH), 7.09 (m, 1H, 15- CH), 7.15 (m, 1H, 11- CH), 7.20 (m, 1H, 28- CH), 7.33 (m, 1H, 27- CH), 7.34 (m, 2H, 3',3''-(CH)₂), 7.44 (s, 1H, 25- CH), 7.60 (s, 1H, 30-NH), 7.76 (m, 2H, 2',2''-(CH)₂), 8.01 (s, 1H, 1-NH), 8.96 (t, 1H, J = 5.4 Hz, 17-NH)

^{13}C -NMR (126 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 21.6 (Tos- CH_3), 24.5 (32- CH_3), 26.2 (19- CH_2), 32.6 (22,22'-(CH_2)₂), 39.5 (18- CH_2), 42.3 (23- CH), 53.1 (3- CH), 54.2 (21,21'-(CH_2)₂), 56.5 (20- CH_2), 59.1 (7-O CH_3), 61.9 (9a-O CH_2), 67.2 (9b-O CH_2), 68.1 (6-O CH_2), 100.9 (4- CH), 116.0 (11- CH), 117.4 (14- CH), 117.7 (27- CH), 118.2 (25- CH), 122.8 (29- CH), 123.2 (15- CH), 127.9 (2',2''- CH), 128.9 (28- CH), 130.0 (3',3''- CH), 132.5 (1'-C), 137.6 (10-C), 138.1 (26-C), 145.2 (4'-C), 147.1 (5-C, 24-C), 150.0 (12- oder 13- CF), 150.2 (12- oder 13- CF), 152.1 (2- CO), 153.0 (16- CO), 163.7 (8- COO), 168.5 (31- CON)

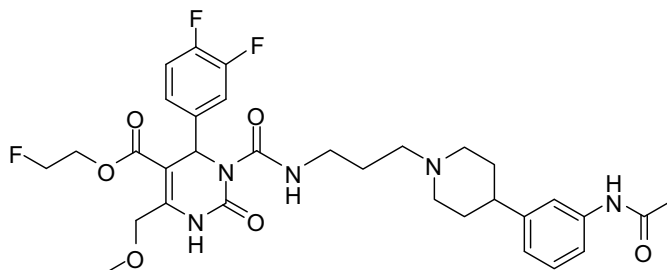
^{19}F -NMR (471 MHz, CDCl_3): δ (ppm) -136.7 (m, 12- oder 13-CF), -138.4 (m, 12- oder 13-CF)

MS: m/z (%) 812 (87), 615 (5), 468 (2), 345 (5), 302 (100), 260 (1)

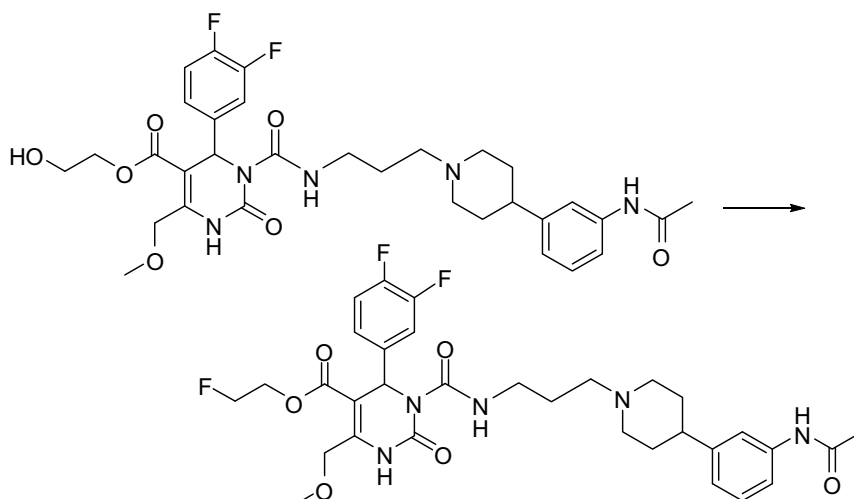
HRMS: m/z berechnet für $\text{C}_{39}\text{H}_{46}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_9\text{S}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 798.2984. Gefunden: 798.2997.

3.2.5.3 Darstellung von FE@SNAP (4)

2-Fluorethyl-3-(3-(4-(3-acetamidophenyl)piperidin-1-yl)propylcarbamoyl)-4-(3,4-difluorphenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäureester



3.2.5.3.1 Darstellung aus der SNAP-Säure (2)



3.2.5.3.1.1 Methode 1 mit DCC/DMAP

Die freie Säure **2** (210 mg, 0.35 mmol) wird in absolutem CH_2Cl_2 (5.0 ml) gelöst und mit Fluorethanol (22 mg, 0.35 mmol), DCC (78 mg, 0.38 mmol) und DMAP (46 mg, 0.38 mmol) versetzt. Nach Rühren über Nacht bei Raumtemperatur wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 10:1, RP-Kieselgel $\text{ACN}/\text{H}_2\text{O}$ 10:1).

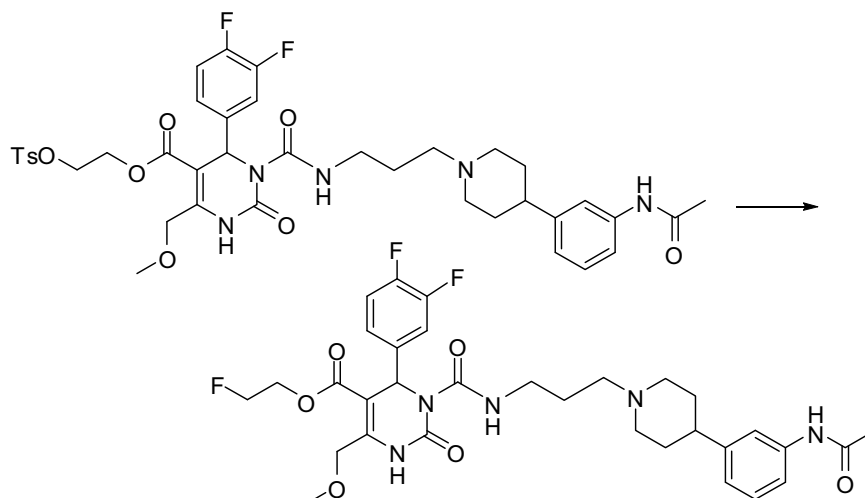
Ausbeute: 10 mg (4.4 %) gelbes Öl

3.2.5.3.1.2 Methode 2 mit EDC

Die freie Säure **2** (100 mg, 0.17 mmol) wird in absolutem THF (5.0 ml) gelöst und mit Fluorethanol (13 mg, 0.20 mmol) und EDC (42 mg, 0.22 mmol) versetzt. Nach zweitägigem Rühren bei Raumtemperatur wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand mittels Reversed-Phase-Säulenchromatographie gereinigt (RP-Kieselgel, ACN/H₂O 10:1).

Ausbeute: 3 mg (2.7 %) gelbbraunes Öl

3.2.5.3.2 Darstellung aus TOE@SNAP (3)



3.2.5.3.2.1 Methode 1 mit CsF

CsF (29 mg, 0.3 mmol) wird zu einer Mischung von TOE@SNAP **3** (80 mg, 0.10 mmol) in *t*-Amylalkohol (3.0 ml) und THF (1.0 ml) zugegeben. Die Mischung wird 2.5 h bei 90°C gerührt. Danach wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie gereinigt (Kieselgel, CH₂Cl₂/MeOH 10:1.5).

Ausbeute: 1.5 mg (2.4 %)

3.2.5.3.2.2 Methode 2 mit TBAHF₂

Zum in Dioxan (3.0 ml) gelösten Substrat **3** (83 mg, 0.10 mmol) wird die doppelte molare Menge an TBAHF₂ (70 µl, 59 mg, 0.21 mmol) und an Pyridin (20 µl, 20 mg, 0.21 mmol) zugegeben. Anschließend wird 24 h lang bei 80°C gerührt. Danach wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand wie unter 3.2.5.3.2.1 gereinigt.

Ausbeute: 2 mg (2.7 %)

Spektroskopische Daten:

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 1.85-1.95 (m, 6H, 19- CH_2 , 22,22'-(CH_2)₂), 2.02-2.08 und 3.14-3.20 (m, 4H, 21,21'-(CH_2)₂), 2.18 (s, 3H, 32- CH_3), 2.54-2.58 (3H, 20- CH_2 , 23- CH), 3.35-3.41 (m, 2H, 18- CH_2), 3.46 (s, 3H, 7- CH_3), 4.25-4.29 (m, 2H, 9a-O CH_2), 4.41-4.48 (m, 2H, 9b-F CH_2), 4.66 (s, 2H, 6- CH_2), 6.66 (s, 1H, 3- CH), 6.94 (d, 1H, $J = 7.4$ Hz, 29- CH), 7.04-7.22 (m, 5H, 11- CH , 14- CH , 15- CH , 27- CH , 28- CH), 7.41 (s, 1H, 25- CH), 7.65 (s, 1H, 30-NH), 7.99 (s, 1H, 1-NH), 9.00 (m, 1H, 17-NH)

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 24.6 (32- CH_3), 26.0 (19- CH_2), 32.4 (22,22'-(CH_2)₂), 39.4 (18- CH_2), 42.3 (23- CH), 53.3 (3- CH), 54.2 (21,21'-(CH_2)₂), 56.4 (20- CH_2), 59.1 (7- CH_3), 63.4 (d, $J = 20.1$ Hz, 9a-O CH_2), 68.0 (6- CH_2), 81.0 (d, $J = 171.0$ Hz, 9b-F CH_2), 101.3 (4-C), 116.2 (d, $J = 17.6$ Hz, 11- CH), 117.3 (d, $J = 16.3$ Hz, 14- CH), 117.8 (27- CH), 118.1 (25- CH), 122.9 (29- CH), 123.0/123.1 (m, 15- CH), 129.0 (28- CH), 137.8 (10-C), 138.1 (26-C), 146.8 (5-C und 24-C), 149.2 (12- oder 13- CF), 151.2 (12- oder 13- CF), 152.2 (2- CO), 153.1 (16- CO), 163.8 (8- COO), 168.4 (31- CON)

$^{19}\text{F-NMR}$ (471 MHz, CDCl_3): δ (ppm) -136.8 (m, 12- oder 13- CF), -138.3 (m, 12- oder 13- CF), -224.4 (9b-F CH_2)

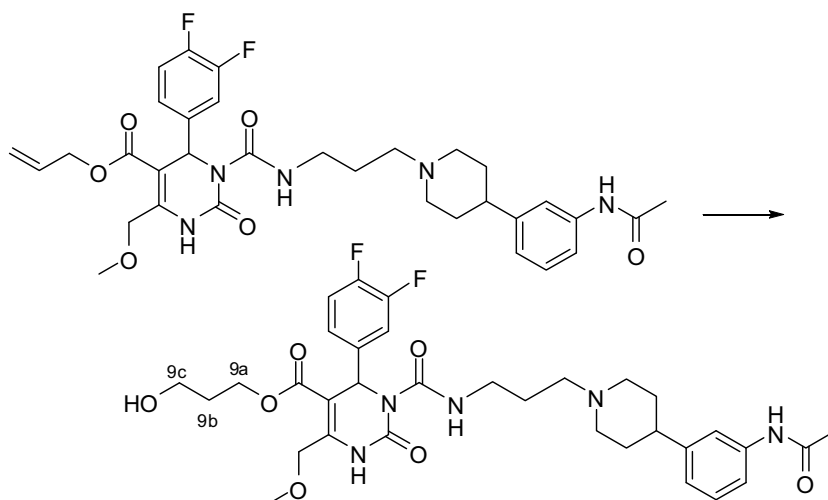
MS: m/z (%) 646 (100), 345 (11), 302 (80), 259 (13), 230 (13), 160 (4)

HRMS: m/z berechnet für: $\text{C}_{32}\text{H}_{39}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_6$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 646.2852. Gefunden: 646.2841.

3.2.6 Darstellung der Propylderivate HP@SNAP (54), TOP@SNAP (5) und FP@SNAP (6)

3.2.6.1 Darstellung von HP@SNAP (54)

3-Hydroxypropyl-3-(3-(4-(3-acetamidophenyl)piperidin-1-yl)propylcarbamoyl)-4-(3,4-difluorphenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäureester



Eine Lösung von BH_3 -THF (1 M, 0.31 mmol, 0.3 ml) wird tropfenweise zu einer Lösung von Allylester **39** (131 mg, 0.21 mmol) in THF zugegeben. Das Gemisch wird 30 min bei Raumtemperatur gerührt, danach wird überschüssiges Hydrid durch Wasserzugabe (0.4 ml) zerstört. Daraufhin wird 3 M NaOH-Lösung (0.2 ml) zugegeben und 30-%ige H_2O_2 -Lösung (0.2 ml) zugetropft. Um die Oxidation zu vervollständigen, wird 2 h auf 60°C erhitzt, danach auf Raumtemperatur abgekühlt und das Lösungsmittel entfernt. H_2O wird zugefügt und mit CH_2Cl_2 extrahiert; die organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Man erhält 108 mg Rohprodukt, aus dem nach der Reinigung (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 10:1) 43 mg Edukt **39** zurückgewonnen werden.

Ausbeute: 23 mg (26.1 %)

Spektroskopische Daten:

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 1.81-1.95 ($22,22'-(\text{CH}_2)_2$), 1.82 (m, 9b- CH_2), 1.84 (m, 19- CH_2), 2.16 und 3.13 ($21,21'-(\text{CH}_2)_2$), 2.17 (s, 32- CH_3), 2.50 (m, 23- CH), 2.54 (m, 20- CH_2), 3.33 und 3.41 (m, 18- CH_2), 3.45 (s, 7- CH_3), 3.52-3.64 (m, 9c- CH_2), 4.22-4.31 (m, 9a- CH_2), 4.67 (s, 6- CH_2), 6.64 (s, 3- CH), 6.94 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz, 29- CH), 7.08 (m, 14- CH), 7.09 (m, 15- CH), 7.18 (m, 11- CH), 7.21 (m, 28- CH), 7.39 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz, 27- CH), 7.42 (s, 25- CH), 7.76 (s, 30- NH), 7.96 (s, 1- NH), 8.98 (t, 1H, $J = 5.6$ Hz, 17- NH)

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 24.6 (32- CH_3), 25.9 (19- CH_2), 31.6 (9b- CH_2), 32.2 ($22,22'-(\text{CH}_2)_2$), 39.3 (18- CH_2), 42.0 (23- CH), 53.0 (3- CH), 54.1 ($21,21'-(\text{CH}_2)_2$), 56.3 (20- CH_2), 59.1 (7- OCH_3), 58.7 (9c- CH_2OH), 61.5 (9a- OCH_2), 68.1 (6- OCH_2), 101.4 (4-C), 116.2 (d, $J = 17.7$, 11- CH), 117.4 (d, $J = 17.3$, 14- CH), 117.9 (27- CH), 118.1 (25- CH), 122.8 (29- CH), 123.1 (dd, $J = 6.3, 3.6$, 15- CH), 129.0 (28- CH), 137.6 (10-C), 138.3 (26-C), 146.5 (24-C), 146.6 (5-C), 150.0 (12- oder 13- CF), 150.1 (12- oder 13- CF), 152.2 (2-C), 153.3 (16-C), 164.5 (8-C), 168.6 (31-C)

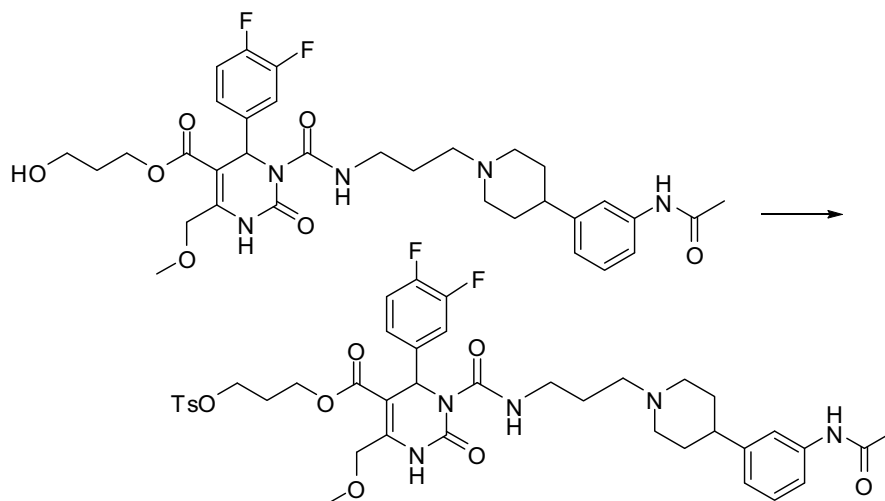
$^{19}\text{F-NMR}$ (471 MHz, CDCl_3): δ (ppm) -136.7 (m, 12- oder 13- CF), -138.1 (m, 12- oder 13- CF)

MS: m/z (%) 658 (48), 345 (5), 302 (100), 259 (13), 231 (14), 160 (5), 113 (5)

HRMS: m/z berechnet für $\text{C}_{33}\text{H}_{47}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_7\text{Na}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$: 680.3271. Gefunden: 680.2858.

3.2.6.2 Darstellung von TOP@SNAP (5)

3-(Tosyloxy)propyl-3-(3-(4-(3-acetamidophenyl)piperidin-1-yl)propyl-carbamoyl)-4-(3,4-difluorophenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäureester

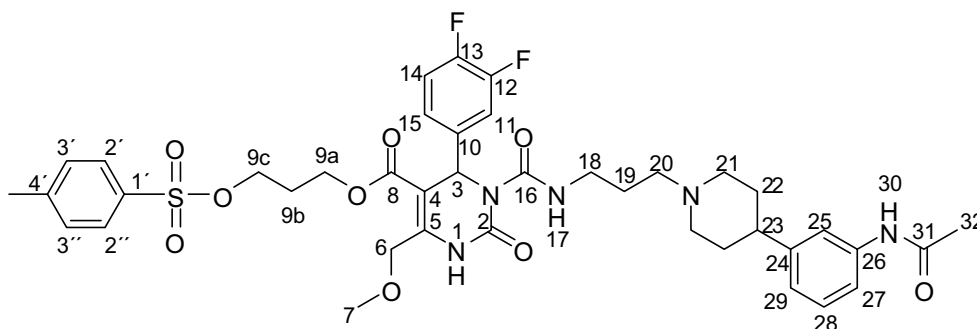


Zu einer gerührten Lösung des Alkohols **54** (116 mg, 0.18 mmol) in CH_2Cl_2 (1.0 ml) wird frisch hergestelltes Ag_2O (siehe 3.2.5.2; 83 mg, 0.36 mmol), Tosylchlorid (69 mg, 0.36 mmol) und KI (60 mg, 0.36 mmol) zugegeben. Die Mischung wird bei 40°C gerührt bis die Reaktion beendet ist (DC-Kontrolle). Das Reaktionsgemisch wird filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Anschließend wird der Rückstand mittels Säulenchromatographie gereinigt (Kieselgel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1).

Ausbeute: 56 mg (31.0 %)

Spektroskopische Daten:

Die analytischen Daten der ^{13}C - und ^1H -Magnetresonanzspektroskopie werden im Folgenden bezogen auf diese Nummerierung des TOP@SNAP-Moleküls angegeben.



$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 1.87-1.97 (m, 8H, 9b- CH_2 , 19- CH_2 , 22,22'-(CH_2) $_2$), 2.05-2.08 und 3.08-3.15 (m, 4H, 21,21'-(CH_2) $_2$), 2.15 (s, 3H, 32- CH_3), 2.42-2.51 (m, 6H, Tos- CH_3 , 20- CH_2 , 23- CH), 3.37-3.40 (m, 2H, 18- CH_2), 3.45 (s, 3H, 7- OCH_3), 3.94-4.04 (m, 2H, 9c- OCH_2), 4.10-4.18 (m, 2H, 9a- OCH_2), 4.65 (s, 2H, 6- OCH_2), 6.58 (s, 1H, 3- CH), 6.92 (d, 1H, J = 7.2 Hz, 29- CH), 7.04-7.26 (m, 5H, 11- CH , 14- CH , 15- CH , 27- CH , 28- CH), 7.30-7.34 (m, 2H, 3',3''-(CH) $_2$), 7.44 (s, 1H, 30-NH), 7.72-7.76 (m, 2H, 2',2''-(CH) $_2$), 7.99 (s, 1H, 1-NH), 8.96 (t, 1H, J = 5.2 Hz, 17-NH)

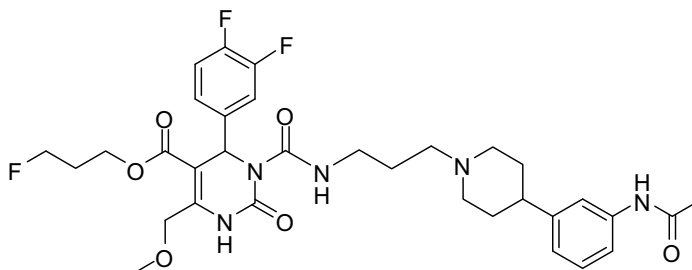
$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 21.6 (Tos- CH_3), 24.5 (32- CH_3), 26.0 (19- CH_2), 29.6 (9b- CH_2), 32.4 (22,22'-(CH_2) $_2$), 39.4 (18- CH_2), 42.2 (23- CH), 52.9 (3- CH), 54.1 (21,21'-(CH_2) $_2$), 56.4 (20- CH_2), 59.1 (7- OCH_3), 60.4 (9c- CH_2OH), 66.6 (9a- OCH_2), 68.0 (6- OCH_2), 101.2 (4-C), 116.0/116.3 (11- CH), 117.2/117.5 (14- CH), 117.7 (27- CH), 118.1 (25- CH), 122.7 (29- CH), 122.9/123.0/123.1/123.2 (15- CH), 127.8 (2',2''-(CH) $_2$), 128.9/129.0 (28- CH), 129.9 (3',3''-(CH) $_2$), 132.7 (1'-C), 137.5 (10-C), 138.3 (26-C), 144.9 (4'-C), 146.6 (5-C), 146.8 (24-C), 152.1 (2- CO), 153.2 (16- CO), 163.8 (8- COO), 168.6 (31- CON)

MS: m/z (%) 812 (1), 371 (46), 286 (56), 231 (43), 71 (29), 70 (100), 65 (28), 57 (38), 56 (55)

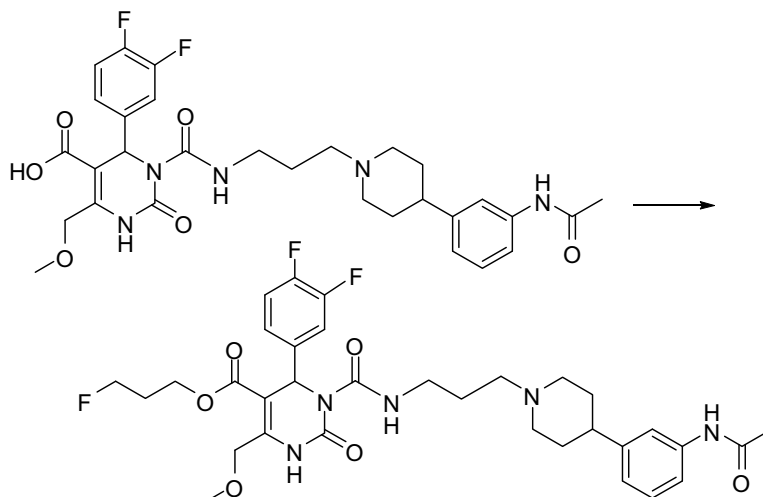
HRMS: m/z berechnet für $\text{C}_{40}\text{H}_{48}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_9\text{S}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: 812.3141. Gefunden: 812.3148.

3.2.6.3 Darstellung von FP@SNAP (6)

3-Fluorpropyl-3-(3-(4-(3-acetamidophenyl)piperidin-1-yl)propylcarbamoyl)-4-(3,4-difluorphenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäureester



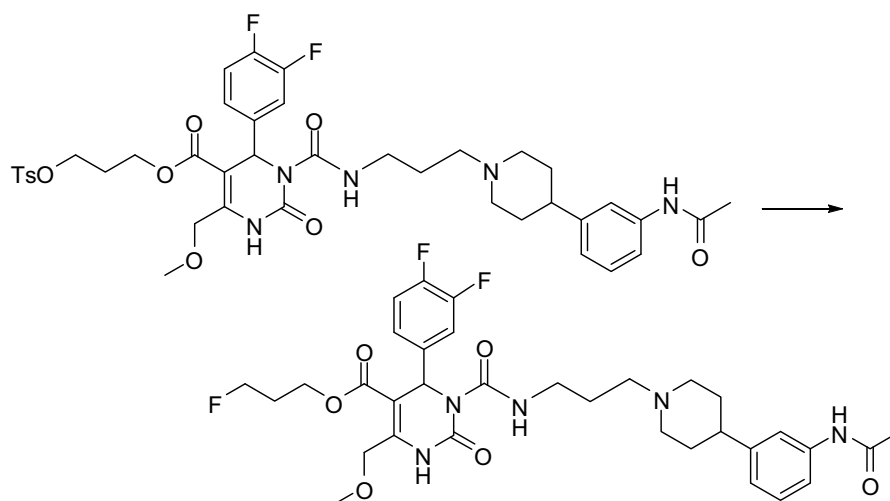
3.2.6.3.1 Darstellung aus der SNAP-Säure (2)



Die freie Säure **2** (250 mg, 0.42 mmol) wird in absolutem THF gelöst; zur Lösung wird Fluorpropanol (33 mg, 0.42 mmol), DCC (94 mg, 0.45 mmol) und DMAP (55 mg, 0.45 mmol) zugegeben. Nach zweitägigem Rühren bei Raumtemperatur wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand nach Lösen im Ultraschallbad mittels Reversed-Phase-Säulenchromatographie gereinigt (RP-Kieselgel, MeOH).

Ausbeute: 7 mg (2.5 %)

3.2.6.3.2 Darstellung aus TOP@SNAP (5)



TOP@SNAP 5 (65 mg, 0.08 mmol) wird in Dioxan gelöst (5.0 ml) und TBAHF_2 (50 μl , 45 mg, 0.16 mmol) sowie Pyridin (10 μl , 13 mg, 0.16 mmol) zugetropft. Dann wird für 24 h auf 80°C erhitzt und danach zusätzlich CsF (23 mg, 0.24 mmol in 2.0 ml *t*-Butanol) hinzugefügt. Daraufhin wird für weitere 2 h auf 90°C erhitzt. Nach Entfernen der Lösungsmittel und säulenchromatographischer Reinigung des Rückstandes werden 19 mg mittels HPLC gereinigt.

Von den drei isolierten Fraktionen kann eine mittels Massenspektrometrie als Fluorpropylester **6** identifiziert werden.

Ausbeute: 0.5 mg (0.9 %)

Spektroskopische Daten:

Aufgrund der Zersetzung auf der Reversed-Phase-Kieselgelsäule nach wiederholten Reinigungsvorgängen kann keine genaue Zuordnung der ^1H - und ^{13}C -NMR-Signale vorgenommen werden.

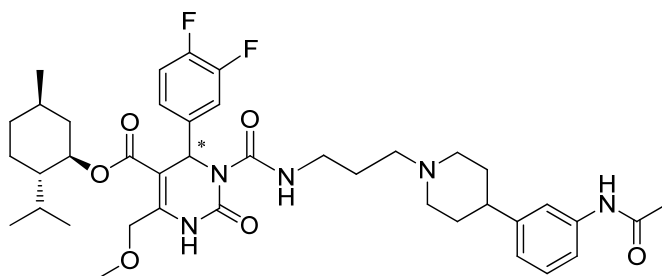
^{19}F -NMR (471 MHz, CDCl_3): δ (ppm) -136.3 (m, 12- oder 13- CF), -138.2 (m, 12- oder 13- CF), -221.8 (9c- FCH_2)

MS: m/z (%) 442 (2), 345 (34), 302 (100)

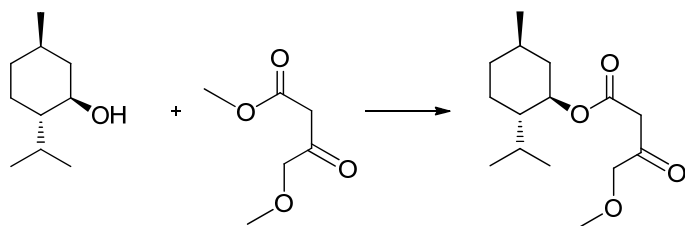
HRMS: m/z berechnet für: 660.3009 $[\text{M} + \text{H}]^+$. Gefunden: 660.3356.

3.2.7 Darstellung des Diastereomerengemisches Menthyl-SNAP (58)

Menthyl-3-(3-(4-(3-acetamidophenyl)piperidin-1-yl)propylcarbamoyl)-4-(3,4-difluorphenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäureester



3.2.7.1 Menthyl-4-methoxy-3-oxobutansäureester (55)

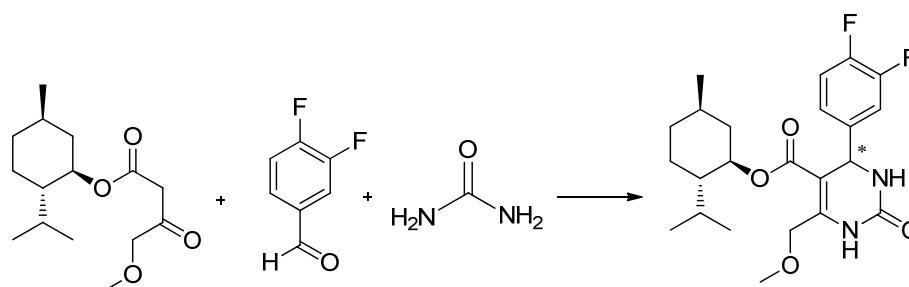


Zu einer gut gerührten Lösung von Menthol (3.00 g, 19.20 mmol) und 4-DMAP (700 mg, 5.73 mmol) in absolutem Toluol (60.0 ml) wird Methyl-4-methoxyacetoacetat (6.2 ml, 7.01 g, 47.98 mmol) zugegeben. Danach wird 42 h zum Rückfluss erhitzt und die Mischung anschließend im Eisbad gekühlt. Nach Zugabe von gesättigter NH_4Cl -Lösung (100 ml) und EtOAc (150 ml) werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase noch dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der braune ölige Rückstand mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, EtOAc/PE 1:1) gereinigt.

Ausbeute: 4.84 g (93.2 %)

Die analytischen Daten stimmten mit denen der Literatur überein.²²⁴

3.2.7.2 Menthyl-4-(3,4-difluorphenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäureester (56)

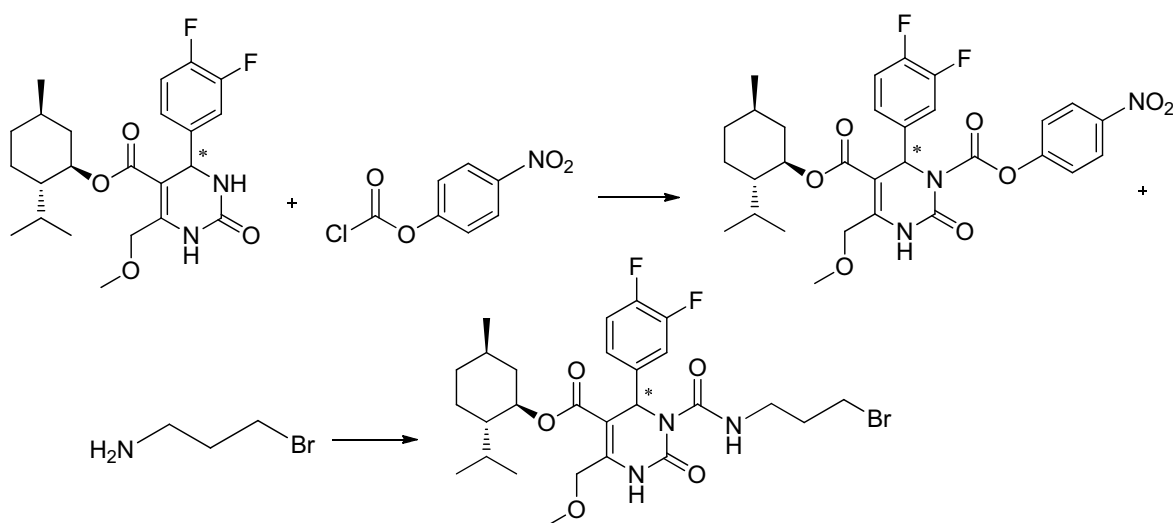


Zu einer gut gerührten Mischung von Menthyl-4-methoxyacetoacetat (3.50 g, 12.95 mmol), 3,4-Difluorbenzaldehyd (1.83 g, 12.87 mmol) und Harnstoff (1.17 g, 19.43 mmol) in THF (20.0 ml) wird bei Raumtemperatur Cu_2O (185 mg, 1.29 mmol) und CH_3COOH (350 μl) zugegeben, gefolgt von tropfenweiser Zugabe von Bortrifluoriddiethyletherat (2.0 ml, 2.22 g, 15.67 mmol). Die Mischung wird gerührt und für 8 h zum Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt und auf eine Mischung aus Eis (20 g) und NaHCO_3 (5 g) gegossen, das entstandene Gemisch wird über Celite filtriert. Mit CH_2Cl_2 (15 ml) wird nachgewaschen. Die organische Phase wird vom Filtrat getrennt und die wässrige Phase wird nochmals mit CH_2Cl_2 (3 x 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt (4.72 g grünes Öl) wird über Säulenchromatographie (Kieselgel, EtOAc/PE 3:2) gereinigt.

Ausbeute: 3.70 g (65.5 %) hellgelbes Öl

Die analytischen Daten stimmten mit denen der Literatur überein.²²⁴

3.2.7.3 Menthyl-3-(3-bromopropylcarbamoyl)-4-(3,4-difluorophenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäureester (57)

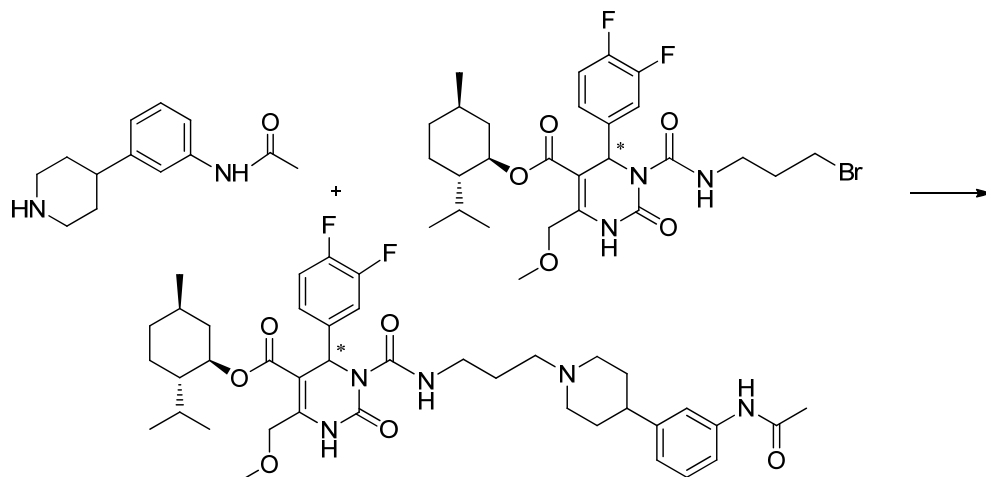


Zu einer Lösung von Dihydropyrimidinon **56** (1.00 g, 2.29 mmol) und Chlorameisensäure-4-nitrophenylester (1.66 g, 8.24 mmol) in THF (20.0 ml) wird bei -78°C langsam LiHMDS (6.6 ml, 1.10 g, 6.6 mmol, 1 M in THF) zugetropft. Nach 10 min wird die Reaktion durch Zugabe von H_2O (750 μl) beendet, auf 0°C erwärmt, mit K_2CO_3 (1.31 g, 9.45 mmol) und 3-Aminopropylbromid Hydrobromid (1.55 g, 7.08 mmol) versetzt und über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Die leuchtend gelbe Suspension wird zweimal mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung gewaschen, die Phasen getrennt, die wässrige Phase mit Et_2O extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Reinigung mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, EtOAc/PE 1:1.5) erhält man Bromid **57**.

Ausbeute: 698 mg (50.8 %) gelbes Öl

Die analytischen Daten stimmten mit denen der Literatur überein.²²⁴

3.2.7.4 Menthyl-3-(3-(4-(3-acetamidophenyl)piperidin-1-yl)propylcarbamoyl)-4-(3,4-difluorophenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäureester (58)



266 mg (1.22 mmol) des Rückstandes von **13** (siehe Reaktion 3.2.1.5) werden in ACN (42.0 ml) aufgenommen, mit Verbindung **57** (698 mg, 1.16 mmol) und K_2CO_3 (1.70 g, 12.26 mmol) versetzt und unter Inertgasatmosphäre für 37 h bei 35°C gerührt. Die gelbe Suspension wird filtriert, der Filtrerrückstand mit EtOAc gewaschen und das Filtrat im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der ölige Rückstand wird in EtOAc aufgenommen, zweimal mit gesättigter $NaHCO_3$ -Lösung gewaschen, die wässrigen Phasen mit EtOAc extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Nach Säulenchromatographie (Kieselgel, EtOAc/MeOH 5:1 + 0.5 % TEA) erhält man das Diastereomerengemisch **58**.

Ausbeute: 371 mg (43.3 %) gelbes Öl

Die analytischen Daten stimmten mit denen der Literatur überein.²²⁴

4 LITERATURVERZEICHNIS

1. Borowsky, B.; Durkin, M. M.; Ogozalek, K.; Marzabadi, M. R.; DeLeon, J.; Heurich, R.; Lichtblau, H.; Shaposhnik, Z.; Daniewska, I.; Blackburn, T. P.; Branchek, T. A.; Gerald, C.; Vaysse, P. J.; Forray, C. *Nat. Med.*, **2002**, 8, 825-830
2. Bittencourt, J. C.; Elias, C. F. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **1993**, 680, 462-465
3. Qu, D.; Ludwig, D. S.; Gammeltoft, S.; Piper, M.; Pelleymounter, M. A.; Cullen, M. J.; Foulds Mathes, W.; Przypek, J.; Kanarek, R.; Maratos-Flier, E. *Nature*, **1996**, 380, 243-247
4. Bittencourt, J. C.; Presse, F.; Arias, C.; Peto, C.; Vaughan, J.; Nahon, J. L.; Vale, W.; Sawchenko, P. E. *J. Comp. Neurol.*, **1992**, 319 (2), 218-245
5. Kawauchi, H.; Kawazoe, I.; Tsubokawa, M.; Kishida, M.; Baker, B. I. *Nature*, **1983**, 305, 321-323
6. Kawauchi, H.; Naito, N.; Ono, M. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **1993**, 680, 64-77
7. Rance, T.; Baker, B. I. *Gen. Comp. Endocrinol.*, **1979**, 37 (1), 64-73
8. Francke, F. *Funktionelle Untersuchungen an den MCH-Rezeptor 1 interagierenden Proteinen MIZIP und Neurochondrin*. Dissertation, Universität Hannover, Hannover, **2005**, 9 ff.
9. Barber, L. D.; Baker, B. I.; Penny, J. C.; Eberle, A. N. *Gen. Comp. Endocrinol.*, **1987**, 65 (1), 79-86
10. Nahon, J.-L.; Presse, F.; Breton, C.; Hervieu, G.; Schorpp, M. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **1993**, 680, 111-129
11. Universität Straßburg,
http://eprints-scd-ulp.u-strasbg.fr:8080/38/01/html/these_body.html
vom 12.11.2009

12. Bittencourt, J. C.; Frigo, L.; Rissman, R. A.; Casatti, C. A.; Nahon, J.-L.; Bauer, J. A. *Brain Res.*, **1998**, 804, 140-143
13. Ludwig, D. S.; Tritos, N. A.; Mastaitis, J. W.; Kulkarni, R.; Kokkotou, E.; Elmquist, J.; Lowell, B.; Flier, J. S.; Maratos-Flier, E. *J. Clin. Invest.*, **2001**, 107 (3), 379-386
14. Kokkotou, E. G.; Tritos, N. A.; Mastaitis, J. W.; Slieker, L.; Maratos-Flier, E. *Endocrinology*, **2001**, 142 (2), 680-686
15. Ludwig, D. S.; Mountjoy, K. G.; Tatro, J. B.; Gillette, J. A.; Frederich, R. C.; Flier, J. S.; Maratos-Flier, E. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, **1998**, 274, E627-E633
16. Rossi, M.; Choi, S. J.; O'Shea, D.; Miyoshi, T.; Ghatei, M. A.; Bloom, S. R. *Endocrinology*, **1997**, 138, 351-355
17. Shimada, M.; Tritos, N. A.; Lowell, B. B.; Flier, J. S.; Maratos-Flier, E. *Nature*, **1998**, 396, 670-674
18. WHO *Obesity and overweight*.
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html>
 vom 17.11.2009 und 15.3.2011
19. Jebb, S. A. *Proc. Nutr. Soc.*, **1999**, 58, 1-14
20. Thounaojam, M. C.; Jadeja, R. N.; Ansarullah; Devkar, R. V.; Ramachandran, A. V. *J. Health Sci.*, **2010**, 56 (1), 92-98
21. Kim, K.-Y.; Lee, H. N.; Kim, Y. J.; Park, T. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **2008**, 72 (7), 1772-1780
22. Bayol, S. A.; Simbi, B. H.; Bertrand, J. A.; Stickland, N. C. *J. Physiol.*, **2008**, 586, 3219-3230
23. Elias, C. F.; Sita, L. V.; Zambon, B. K.; Oliveira, E. R.; Vasconcelos, L. A. P.; Bittencourt, J. C. *J. Chem. Neuroanat.*, **2008**, 35, 188-201
24. Cooke, D.; Bloom, S. *Nature Rev. Drug Disc.*, **2006**, 5, 919-931

25. Kirschbaum, C. *Biopsychologie von A bis Z*. Springer, **2008**, 204, Vorschau unter http://books.google.at/books?id=cyHvFl23930C&dq=arcuate+nucleus&source=gs_navlinks_s vom 18.11.2009
26. Bjursell, M.; Gerdin, A.-K.; Ploj, K.; Svensson, D.; Svensson, L.; Oscarsson, J.; Snaith, M.; Törnell, J.; Bohlooly, M. *Diabetes*, **2006**, 55, 725-733
27. Casatti, C. A.; Elias, C. F.; Sita, L. V.; Frigo, L.; Furlani, V. C. G.; Bauer, J. A.; Bittencourt, J. C. *Neuroscience*, **2002**, 115 (3), 899-915
28. Lippert, H. *Lehrbuch Anatomie*, 6. Auflage, Urban & Fischer, München-Jena, **2003**, 530 ff.
29. Palczewski, K.; Kumasaka, T.; Hori, T.; Behnke, C. A.; Motoshima, H.; Fox, B. A.; Le Trong, I.; Teller, D. C.; Okada, T.; Stenkamp, R. E.; Yamamoto, M.; Miyano, M. *Science*, **2000**, 289, 739-745
30. Kolakowski, L. F.; Jung, B. P.; Nguyen, T.; Johnson, M. P.; Lynch, K. R.; Cheng, R.; Heng, H. H. Q.; George, S. R.; O'Dowd, B. F. *FEBS Lett.*, **1996**, 398, 253-258
31. Rolland, C.; Gozalbes, R.; Nicolai, E.; Paugam, M.-F.; Coussy, L.; Barbosa, F.; Horvath, D.; Revah, F. *J. Med. Chem.*, **2005**, 48, 6563-6574
32. Drews, J. *Science*, **2000**, 287, 1960-1964
33. Klabunde, T.; Hessler, G. *Chem. Bio. Chem.*, **2002**, 3 (10), 928-944
34. Saito, Y.; Nothacker, H.-P.; Civelli, O. *TEM*, **2000**, 11 (8), 299-303
35. Saito, Y.; Nothacker, H.-P.; Wang, Z.; Lin, S. H. S.; Leslie, F.; Civelli, O. *Nature*, **1999**, 400, 265-269
36. Chambers, J.; Ames, R. S.; Bergsma, D.; Muir, A.; Fitzgerald, L. R.; Hervieu, G.; Dytko, G. M.; Foley, J. J.; Martin, J.; Liu, W.-S.; Park, J.; Ellis, C.; Ganguly, S.; Konchar, S.; Cluderay, J.; Leslie, R.; Wilson, S.; Sarau, H. M. *Nature*, **1999**, 400, 261-265

37. Hill, J.; Duckworth, M.; Murdock, P.; Rennie, G.; Sabido-David, C.; Ames, R. S.; Szekeres, P.; Wilson, S.; Bergsma, D. J.; Gloger, I. S.; Levy, D. S.; Chambers, J. K.; Muir, A. I. *J. Biol. Chem.*, **2001**, 276, 20125-20129
38. Sailer, A. W.; Sano, H.; Zeng, Z.; McDonald, T. P.; Pan, J.; Pong, S.-S.; Feighner, S. D.; Tan, C. P.; Fukami, T.; Iwaasa, H.; Hreniuk, D. L.; Morin, N. R.; Sadowski, S. J.; Ito, M.; Ito, M.; Bansali, A.; Ky, B.; Figueroa, D. J.; Jiang, Q.; Austin, C. P.; MacNeil, D. J.; Ishihara, A.; Ihara, M.; Kanatani, A.; Van der Ploeg, L.; Howard, A. D.; Liu, Q. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **2001**, 98, 7564-7569
39. Tan, C. P.; Sano, H.; Iwaasa, H.; Pan, J.; Sailer, A. W.; Hreniuk, D. L.; Feighner, S. D.; Palyha, O. C.; Pong, S.-S.; Figueroa, D. J.; Austin, C. P.; Jiang, M. M.; Yu, H.; Ito, J.; Ito, M.; Ito, M.; Guan, X. M.; MacNeil, D. J.; Kanatani, A.; Van der Ploeg, L. H. T.; Howard, A. D. *Genomics*, **2002**, 79 (6), 785-792
40. An, S.; Cutler, G.; Zhao, J. J.; Huang, S. G.; Tian, H.; Li, W.; Liang, L.; Rich, M.; Bakleh, A.; Du, J.; Chen, J. L.; Dai, K. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2001**, 98, 7576-7581
41. Hervieu, G. *Expert Opin. Therap. Targets*, **2003**, 7 (4), 495-511
42. Hohmann, S. H. *Funktionelle Konsequenzen von Mutationen im Melanocortin-4-Rezeptor-Gen bei adipösen Kindern und Jugendlichen*. Dissertation, Philipps-Universität Marburg, Marburg, **2005**, 4 ff.
43. Kanuma, K.; Omodera, K.; Nishiguchi, M.; Funakoshi, T.; Chaki, S.; Nagase, Y.; Iida, I.; Yamaguchi, J.-I.; Semple, G.; Tran, T.-A.; Sekiguchi, Y. *Bioorg. Med. Chem.*, **2006**, 14, 3307-3319
44. Takekawa, S.; Asami, A.; Ishihara, Y.; Terauchi, J.; Kato, K.; Shimomura, Y.; Mori, M.; Murakoshi, H.; Kato, K.; Suzuki, N.; Nishimura, O.; Fujino, M. *Eur. J. Pharmacol.*, **2002**, 438, 129-135
45. Handlon, A. L.; Al-Barazanji, K. A.; Barvian, K. K.; Bigham, E. C.; Carlton, D. L.; Carpenter, A. J.; Cooper, J. P.; Daniels, A. J.; Garrison, D. T.; Goetz, A. S.; Green, G.

- M.; Grizzle, M. K.; Guo, Y. C.; Hertzog, D. L.; Hyman, C. E.; Ignar, D. M.; Peckham, G. E.; Speake, J. D.; Britt, C.; Swain, W. R. 228th Nat. Meeting of the ACS, Philadelphia, PA, **2004**, MEDI193
46. Hertzog, D. L.; Al-Barazanji, K. A.; Bigham, E. C.; Bishop, M. J.; Britt, C. S.; Carlton, D. L.; Cooper, J. P.; Daniels, A. J.; Garrido, D. M.; Goetz, A. S.; Grizzle, M. K.; Guo, Y. C.; Handlon, A. L.; Ignar, D. M.; Morgan, R. O.; Peat, A. J.; Tavares, F. X.; Zhou, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2006**, 16 (18), 4723-4727
 47. Gehlert, D. R.; Rasmussen, K.; Shaw, J.; Li, X.; Ardayfio, P.; Craft, L.; Coskun, T.; Zhang, H. Y.; Chen, Y.; Witkin, J. M. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **2009**, 329 (2), 429-438
 48. Receveur, J. M.; Bjurling, E.; Ulven, T.; Little, P. B.; Norregaard, P. K.; Hogberg, T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2004**, 14, 5075-5080
 49. Borowsky, B.; Blackburn, T. P.; Ogozalek, K. *U.S. Pat. Appl. Publ.*, **2003**, US 2003082623, 193 ff.
 50. Lagu, B.; Wetzel, J.; Marzabadi, M. R.; DeLeon, J. E.; Gluchowski, C.; Noble, S.; Nagarathnam, D.; Chiu, G. *PCT Int. Appl.*, **2002**, WO 2002006245, 310 ff.
 51. Marzabadi, M. R.; Wetzel, J.; DeLeon, J. E.; Lagu, B.; Gluchowski, C.; Noble, S.; Nagarathnam, D. *U.S. Pat. Appl. Publ.*, **2003**, US 2003069261, 101 ff.
 52. Marzabadi, M.; Jiang, A.; Lu, K.; Chien, C.-A.; DeLeon, J.; Wetzel, J. *PCT Int. Appl.*, **2004**, WO 2004004714, 140 ff.
 53. Salon, J.; Laz, T. M.; Nagorny, R.; Wilson, A.E. *PCT Int. Appl.*, **2002**, WO 2002002744, 524 ff.
 54. Salon, J. A.; Laz, T. M.; Nagorny, R.; Wilson, A. E., Craig, D. A. *U.S. Pat. Appl. Publ.*, **2004**, US 2004038855, 180 ff.
 55. Smith, D. G.; Hegde, L. G.; Wolinsky, T. D.; Miller, S.; Papp, M.; Ping, X.; Edwards, T.; Gerald, C. P.; Craig, D. A. *Behav. Brain Res.*, **2009**, 197 (2), 284-291
 56. Kirk, K. L. *J. Flu. Chem.*, **2006**, 127, 1013-1029

57. Xu, R.; Li, S.; Paruchova, J.; McBriar, M. D.; Guzik, H.; Palani, A.; Clader, J. W.; Cox, K.; Greenlee, W. G.; Hawes, B. E.; Kowalski, T. J.; O'Neill, K.; Spar, B. D.; Weig, B.; Weston, D. J. *Bioorg. Med. Chem.*, **2006**, 14, 3285-3299
58. McBriar, M. D.; Guzik, H.; Xu, R.; Paruchova, J.; Li, S.; Palani, A.; Clader, J. W.; Greenlee, W. J.; Hawes, B. E.; Kowalski, T. J.; O'Neill, K.; Spar, B.; Weig, B. J. *Med. Chem.*, **2005**, 48, 2274-2277
59. Bednarek M. A.; Feighner, S. D.; Hreniuk, D. L.; Palyha, O. C.; Morin, N. R.; Sadowski, S. J.; MacNeil, D. J.; Howard, A. D.; Van der Ploeg, L. H. *Biochemistry*, **2001**, 40 (31), 9379-9386
60. Audinot, V.; Lahaye, C.; Suply, T.; Beauverger, P.; Rodriguez, M.; Galizzi, J. P.; Fauchère, J. L.; Boutin, J. A. *Br. J. Pharmacol.*, **2001**, 133 (3), 371-378
61. Cook, L. B.; Shum, L.; Portwood, S. *Mol. Cell Endocrinol.*, **2010**, 320 (1-2), 45-50
62. Bednarek, M. A.; Hreniuk, D. L.; Tan, C.; Palyha, O. C.; MacNeil, D. J.; Van der Ploeg, L. H.; Howard, A. D.; Feighner, S. D. *Biochemistry*, **2002**, 41 (20), 6383-6390
63. http://www.pepnet.com/ShoppingUsers/PdfDocument.aspx?FileName=feeding_regulatorypeptides.pdf
64. Rokosz, L. L. *Exp. Opin. Drug Disc.*, **2007**, 2 (10), 1301-1327
65. Chaki, S.; Funakoshi, T.; Hirota-Okuno, S.; Nishiguchi, M.; Shimazaki, T.; Iijima, M.; Grottick, A. J.; Kanuma, K.; Omodera, K.; Sekiguchi, Y.; Okuyama, S.; Tran, T. A.; Semple, G.; Thomsen W. J. *Pharmacol. Exp. Ther.*, **2005**, 313 (2), 831-839
66. David, D. J.; Klemenhausen, K. C.; Holick, K. A.; Saxe, M. D.; Mendez, I.; Santarelli, L.; Craig, D. A.; Zhong, H.; Swanson, C. J.; Hegde, L. G.; Ping, X. I.; Dong, D.; Marzabadi, M. R.; Gerald, C. P.; Hen, R. J. *Pharmacol. Exp. Ther.*, **2007**, 321 (1), 237-248
67. Nair, S. G.; Adams-Deutsch, T.; Pickens, C. L.; Smith, D. G.; Shaham, Y. *Psychopharmacology (Berl)*, **2009**, 205 (1), 129-140

68. Andersen, D.; Storz, T.; Liu, P.; Wang, X.; Li, L.; Fan, P.; Chen, X.; Allgeier, A.; Burgos, A.; Tedrow, J.; Baum, J.; Chen, Y.; Crockett, R.; Huang, L.; Syed, R.; Larsen, R. D.; Martinelli, M. *J. Org. Chem.*, **2007**, 72 (25), 9648-9655
69. Ito, M.; Sakamoto, T.; Suzuki, T.; Egashira, S.; Moriya, M.; Ishihara, A.; Iwaasa, H.; Matsushita, H.; Nakase, K.; Wallace, M. A.; Dean, D.; Sato, N.; Tokita, S.; Kanatani, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2009**, 19, 2835-2839
70. Jiang, J.; Hoang, M.; Young, J. R.; Chaung, D.; Eid, R.; Turner, C.; Lin, P.; Tong, X.; Wang, J.; Tan, C.; Feighner, S.; Palyha, O.; Hreniuk, D. L.; Pan, J.; Sailer, A. W.; MacNeil, D. J.; Howard, A.; Shearman, L.; Stribling, S.; Camacho, R.; Strack, A.; Van der Ploeg, L. H. T.; Goulet, M. T.; DeVita, R. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2006**, 16, 5270-5274
71. Basso, A. M.; Bratcher, N. A.; Gallagher, K. B.; Cowart, M. D.; Zhao, C.; Sun, M.; Esbenshade, T. A.; Brune, M. E.; Fox, G. B.; Schmidt, M.; Collins, C. A.; Souers, A. J.; Iyengar, R.; Vasudevan, A.; Kym, P. R.; Hancock, A. A.; Rueter, L. E. *Eur. J. Pharmacol.*, **2006**, 540, 115-120
72. Pharmainformation 8 (2), **1993**,
<http://www2.i-med.ac.at/pharmakologie/info/info8-2.html> vom 23.11.2009
73. Cryan, J. F.; Mombereau, C.; Vassout, A. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, **2005**, 29, 571-625
74. Jiang, Y.; Chen, C.-A.; Lu, K.; Daniewska, I.; De Leon, J.; Kong, R.; Forray, C.; Li, B.; Hedge, L. G.; Wolinsky, T. D.; Craig, D. A.; Wetzel, J. M.; Andersen, K.; Marzabadi, M. R. *J. Med. Chem.*, **2007**, 50, 3870-3882
75. Chen, C.-A.; Jiang, Y.; Lu, K.; Daniewska, I.; Mazza, C. G.; Negron, L.; Forray, C.; Parola, T.; Li, B.; Hedge, L. G.; Wolinsky, T. D.; Craig, D. A.; Kong, R.; Wetzel, J. M.; Andersen, K.; Marzabadi, M. R. *J. Med. Chem.*, **2007**, 50, 3883-3890
76. Forschungszentrum Jülich,
http://www.fz-juelich.de/zel/zel_bildgebung_beschreibung/ vom 17.11.2009

77. Lundqvist, H.; Lubberink, M.; Tolmachev, V. *Eur. J. Phys.*, **1998**, 19, 537-552
78. Paans, A. M.; van Waarde, A.; Elsinga, P. H.; Willemsen, A.T.; Vaalburg, W. *Methods*, **2002**, 27, 195-207
79. Wüst, F. R. *Trends in Org. Chem.*, **2003**, 10, 61-70
80. Knapp, W. H. *Der Onkologe*, **2009**, 5 (15), 474-486
81. Ishiwata, K.; Kimura, Y.; De Vries, E. F. J.; Elsinga, P. H. *Central Nervous System Agents in Med. Chem.*, **2007**, 7 (1), 57-77
82. Schlyer, D. J. *Ann. Acad. Med. Singapore*, **2004**, 33, 146-154
83. Wadsak, W. *Medizinische Radiopharmazie I*, Vorlesung an der Med. Universität Wien, Vorlesungsunterlagen, WS **2006/07**
84. http://depts.washington.edu/nucmed/IRL/pet_intro/intro_src/section2.html
vom 17.11. 2009
85. PET-CT-Zentrum Stuttgart,
<http://sites.google.com/site/petctzentrumstuttgart/> vom 18.2. 2010
86. Shanab, K. *Synthese von Precursoren von A₃-Adenosin-Rezeptor PET-Tracern - Im Dienste der Nuklearmedizin*. vdm Verlag Dr. Müller, Wien, **2008**
87. Fioroni, F.; Grassi, E.; Sghedoni, R.; Sarti, M. A.; Versari, A.; Salvo, D.; Borasi, G. *Curr. Radiopharm.*, **2009**, 2 (3), 144-148
88. <http://www.fz-juelich.de/SharedDocs/Bilder/INM/INM-4/DE/MR-Physik/TeamFmri/PET/fMRT%20und%20PET.html> vom 17.11.2009
89. Shepp, L.A.; Vardi, Y.; *IEEE Trans. Med. Imaging*, **1982**, 1, 113-122
90. Rafecas, M.; Boning, G.; Pichler, B.; Lorenz, E.; Schwaiger, M.; Ziegler, S. I. *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, **2001**, 48, 1490-1895
91. Schmitt, D.; Karuta, B.; Carrier, C.; Lecompte, R. *IEEE Trans. Med. Imaging*, **1988**, 7, 2
92. Karuta, B.; Lecompte, R.; *IEEE Trans. Med. Imaging*, **1992**, 11, 379-385
93. Salvo, D.; Versari, A.; Mansi, L. *Curr. Radiopharm.*, **2009**, 2 (3), 143

94. Pichler, B. J.; Wehrl, H. F.; Judenhofer, M. S. *J. Nucl. Med.*, **2008**, 49, 5-23
95. Ter-Pogossian, M. M.; Phelps, M. E.; Hoffman, E. J.; Mullani, N. A. *Radiology*, **1975**, 114 (1), 89-98
96. Karp, J. S.; Surti, S.; Daube-Witherspoon, M. E.; Freifelder, R.; Cardi, C. A.; Adam, L.-E.; Bilger, K.; Muehllehner, G. *J. Nucl. Med.*, **2003**, 44 (8), 1340-1349
97. Calandrino, R.; Del Maschio, A.; Cattaneo, G. M.; Castiglioni, I. *Nucl. Instr. Meth. Phys. Res. A*, **2009**, 608, 11-14
98. Knopf, A.; Parodi, K.; Bortfeld, T.; Shih, H. A.; Paganetti, H. *Phys. Med. Biol.*, **2009**, 54, 4477-4495
99. Welch, M. J.; Lifton, J. F.; Ter-Pogossian, M. M. *J. Label. Compd.*, **1969**, 5 (2), 168-172
100. Ter-Pogossian, M. M.; Eichling, J. O.; Davis, D. O.; Welch M. J. *J. Clin. Invest.*, **1970**, 49 (2), 381-391
101. Phelps, M. E.; Hoffman, E. J.; Mullani, N. A.; Ter-Pogossian, M. M. *J. Nucl. Med.*, **1975**, 16 (3), 210-224
102. Phelps, M. E.; Hoffman, E. J.; Huang, S. C.; Kuhl, D.E. *J. Nucl. Med.*, **1978**, 19 (6), 635-647
103. Hoffman, E. J.; Huang, S. C.; Phelps, M. E. *J. Compd. Assist. Tomogr.*, **1979**, 3 (3), 299-308
104. Ido, T.; Won, C. N.; Casella, V.; Fowler, J.; Wolf, A. P.; Reivich, M.; Kuhl, D. E. *J. Label. Compd. Radiopharm.*, **1978**, 14, 175-184
105. Phelps, M. E.; Hoffman, E. J.; Selin, C.; Huang, S. C.; Robinson, G.; MacDonald, N.; Schelbert, H.; Kuhl, D. E. *J. Nucl. Med.*, **1978**, 19 (12), 1311-1319
106. Reivich, M.; Kuhl, D.; Wolf, A.; Greenberg, J.; Phelps, M.; Ido, T.; Casella, V.; Fowler, J.; Hoffman, E.; Alavi, A.; Som, P.; Sokoloff, L. *Circ. Res.*, **1979**, 44, 127-137
107. Coenen, H. H.; Klatte, B.; Knöchel, A.; Schüller, M.; Stöcklin, G. *J. Label. Compd. Radiopharm.*, **1985**, 23, 455-467

108. Hamacher, K.; Coenen, H. H.; Stöcklin, G. J. *Nucl. Med.*, **1986**, 27, 235-238
109. Kostakoglu, L.; Goldsmith, S. J. *J. Nucl. Med.*, **2003**, 44 (2), 224-239
110. Med. Universität Wien, Arbeitsgruppe Radiopharmazie,
<http://www.radiopharmaceutical-sciences.net/> vom 26.11.2009
111. Haeusler, D.; Mitterhauser, M.; Mien, L.-K.; Shanab, K.; Lanzenberger, R. R.; Schirmer, E.; Ungersboeck, J.; Nics, L.; Spreitzer, H.; Viernstein, H.; Dudczak, R.; Kletter, K.; Wadsak, W. *Radiochim. Acta*, **2009**, 97, 753-758
112. Mien, L.-K. *About the radiosynthesis and preclinical evaluation of innovative PET-tracers labelled with fluorine-18 and carbon-11 for neuroimaging*. Dissertation, Universität Wien, Wien, **2007**
113. Mitterhauser, M.; Wadsak, W. [^{18}F]fluoroethylated and [^{11}C]methylated PET tracers for research and routine diagnosis. In: *Trends in Radiopharmaceuticals (ISTR-2005): Proceedings of an International Symposium organized by the International Atomic Energy Agency and held in Vienna 14-18 November, 2005*. Wien, IAEA **2007**, 2, 161-182
114. Mikołajczak, R.; Staniszevska, J.; Mikołajewski, S.; Rurarz, E. *Nukleonika*, **2002**, 47 (1), 13-18
115. Jagenbrein, M. *Präparation und Qualitätskontrolle von Fluor-18-markierten Radiopharmaka für das PET-Imaging*. Diplomarbeit, Universität Wien, Wien, **2009**
116. Lawrence, E. O. *The evolution of the cyclotron*. Nobel Lecture,
http://www.nobelprize.virtual.museum/nobel_prizes/physics/laureates/1939/lawrence-lecture.pdf vom 15.12.2009
117. Lawrence, E. O., Livingston, M. S. *Phys. Rev.*, **1931**, 38, 834
118. Lawrence, E. O.; Livingston, M. S. *Phys. Rev.*, **1932**, 40, 19-35
119. Christman, D. R.; Finn, R. D.; Karlstrom, K. I.; Wolf, A. P. *Int. J. Appl. Radiat. Isot.*, **1975**, 26, 435-442

120. Wadsak, W. *Radionuklide und Biotracer 2009*, Vorlesung an der FH Wien, Vorlesungsunterlagen,
http://www.radiopharmaceutical-sciences.net/joomla/media/downloads:fh_wien_vo_2009_teil2a, **2009**, vom 16.2.2010
121. Wadsak, W. *Radionuklide und Biotracer 2009*, Vorlesung an der FH Wien, Vorlesungsunterlagen,
http://www.radiopharmaceutical-sciences.net/joomla/media/downloads:fh_wien_vo_2009_teil2b, **2009**, vom 16.2.2010
122. Mitterhauser, M. *Radiopharmazeutische Technologie II*, Vorlesung an der Universität Wien, Vorlesungsunterlagen, **2006/07**
123. Universität Marburg,
<http://www.staff.uni-marburg.de/~kernchem/pdf/happel2.pdf> vom 16.2.2010
124. de.wikipedia.org/wiki/Technetium-99m-Generator vom 16.2.2010
125. Hamacher, K.; Blessing, G.; Nebeling, B. *Appl. Radiat. Isot.*, **1990**, 41, 49-55
126. Coenen, H. H.; Colosimo, M.; Schüller, M.; Stöcklin, G. *J. Label. Compd. Radiopharm.*, **1986**, 23, 587-595
127. Bergman, J.; Eskola, O.; Lehtikoinen, P.; Solin, O. *Appl. Rad. Isot.*, **2001**, 54, 927-933
128. Zheng, L.; Berridge, M. S.; *Appl. Rad. Isot.*, **2000**, 52, 55-61
129. Elsinga, P. H.; Kawamura, K.; Kobayashi, T.; Tsukada, H.; Senda, M.; Vaalburg, W.; Ishiwata, K. *J. Label. Compd. Radiopharm.*, **2001**, 44 (Suppl. 1), S4-S6
130. Wilson, A. A.; Da Silva, J. N.; Houle, S. *Nucl. Med. Biol.*, **1996**, 23, 487-490
131. Block, D.; Coenen, H. H.; Stöcklin, G. *J. Label. Compd. Radiopharm.*, **1987**, 24, 1029-1042
132. Skaddan, M. B.; Kilbourn, M. R.; Snyder, S. E.; Sherman, P. S.; Desmond, T. J.; Frey, K. A. *J. Med. Chem.*, **2000**, 43, 4552-4562

133. Oh, S.-J.; Choe, Y. S.; Chi, D. Y.; Kim, S. E.; Choi, Y.; Lee, K. H.; Ha, H.-J.; Kim, B.-T. *Appl. Rad. Isot.*, **1999**, 51, 293-297
134. Lundkvist, C.; Halldin, C.; Ginovart, N.; Swahn, C. G.; Farde, L. *Nucl. Med. Biol.*, **1997**, 24, 621-627
135. Chesis, P. L.; Welsh, M. J. *Appl. Rad. Isot.*, **1990**, 41, 259-265
136. Zijlstra, S.; De Groot, T. J.; Kok, L. P.; Visser, G. M.; Vaalburg, W. *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, 1643
137. De Groot, T. J.; Elsinga, P. H.; Visser, G. M.; Vaalburg, W. *Appl. Rad. Isot.*, **1992**, 43, 1335-1339
138. Wester, H. J.; Herz, M.; Weber, W.; Heiss, P.; Senekowitsch-Schmidtke, R.; Schwaiger, M.; Stöcklin, G. *J. Nucl. Med.*, **1999**, 40, 205-212
139. Chaly, T.; Dhawan, V.; Kazumata, K.; Antonini, A.; Margouleff, C.; Dahl, J. R.; Belakhlef, A.; Margouleff, D.; Yee, A.; Wang, S.; Tamagnan, G.; Neumeyer, J. L. *Nucl. Med. Biol.*, **1996**, 23, 999-1004
140. Kazumata, K.; Dhawan, V.; Chaly, T.; Antonini, A.; Margouleff, C.; Belakhlef, A.; Neumeyer, J. L. *J. Nucl. Med.*, **1998**, 39, 1521-1530
141. Gründer, G.; Siessmeier, T.; Lange-Asschenfeldt, C.; Vernaleken, I.; Buchholz, H.-G.; Stoeter, P.; Drzezga, A.; Lüddens, H.; Rösch, F.; Bartenstein, P. *Eur. J. Nucl. Med.*, **2001**, 28, 1463-1470
142. Satyamurthy, N.; Barrio, J. R.; Bida, G. T.; Huang, S. C.; Mazziotta, J. C.; Phelps, M. E. *Appl. Radiat. Isot.*, **1990**, 41, 113-129
143. Satyamurthy, N.; Bida, G. T.; Barrio, J. R.; Luxen, A.; Mazziotta, J. C.; Huang, S. C.; Phelps, M. E. *Int. J. Radiat. Appl. Instrum., Part B*, **1986**, 13 (6), 617-624
144. Chi, D. Y.; Kilbourn, M. R.; Katzenellenbogen, J. A.; Brodack, J. W.; Welch, M. J. *Appl. Radiat. Isot.*, **1986**, 37, 1173-1180

145. Goodman, M. M.; Kilts, C. D.; Keil, R.; Shi, B.; Martarello, L.; Xing, D.; Votaw, J.; Ely, T. D.; Lambert, P.; Owens, M. J.; Camp, V. M.; Malveaux, E.; Hoffman, J. M. *Nucl. Med. Biol.*, **2000**, 27 (1), 1-12
146. Zijlstra, S.; Visser, G. M.; Korf, J.; Vaalburg, W. *Appl. Radiat. Isot.*, **1993**, 44, 651-658
147. Wester, H. J.; Willoch, F.; Tölle, T. R.; Munz, F.; Herz, M.; Oye, I.; Schadrack, J.; Schwaiger, M.; Bartenstein, P. *J. Nucl. Med.*, **2000**, 41, 1279-1286
148. Hamacher, K.; Coenen, H. H. *Appl. Radiat. Isot.*, **2002**, 57, 853-856
149. Suehiro, M.; Greenberg, J. H.; Shiue, C. Y.; Gonzales, C.; Dembowski, B.; Reivich, M. *Nucl. Med. Biol.*, **1996**, 23, 407-412
150. Tang, G.; Wang, M.; Tang, X.; Luo, L.; Gan, M. *Appl. Radiat. Isot.*, **2003**, 58, 219-225
151. Wilson, A. A.; Da Silva, J. N.; Houle, S. *Appl. Radiat. Isot.*, **1995**, 46 (8), 765-770
152. Wadsak, W.; Mitterhauser, M. *J. Label. Compd. Radiopharm.*, **2003**, 46, 379-388
153. Wadsak, W.; Mitterhauser, M.; Mien, L.-K.; Toegel, S.; Keppler, B.; Dudczak, R.; Kletter, K. *J. Label. Compd. Radiopharm.*, **2003**, 46, 1229-1240
154. Mitterhauser, M.; Wadsak, W.; Wabnegger, L.; Sieghart, W.; Viernstein, H.; Kletter, K.; Dudczak, R. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, **2003**, 30, 1398-1401
155. Mitterhauser, M.; Wadsak, W.; Wabnegger, L.; Mien, L.-K.; Toegel, S.; Langer, O.; Sieghart, W.; Viernstein, H.; Kletter, K.; Dudczak, R. *Nucl. Med. Biol.*, **2004**, 31, 291-295
156. Mitterhauser, M.; Wadsak, W.; Mien, L.-K.; Hoepping, A.; Viernstein, H.; Dudczak, R.; Kletter, K. *Synapse*, **2005**, 55, 73-79
157. Wadsak, W.; Mien, L.-K.; Ettlinger, D. E.; Eidherr, H.; Haeusler, D.; Sindelar, K.-M.; Keppler, B. K.; Dudczak, R.; Kletter, K.; Mitterhauser, M. *Nucl. Med. Biol.*, **2007**, 34, 1019-1028
158. Nickles, R. J.; Gatley, S. J.; Votaw, J. R.; Kornguth, M. L. *Appl. Radiat. Isot.*, **1986**, 37, 649-661

159. Kilbourn, M. R. *National Acad. Press, Nucl. Sci. Series*, **1990**, NAS-NS-3203
160. Casella, V.; Ido, T.; Wolf, A. P.; Fowler, J. S.; MacGregor, R. R.; Ruth, T. J. *J. Nucl. Med.*, **1980**, *21*, 750-757
161. Shiue, C.-Y.; Salvadori, P. A.; Wolf, A. P.; Fowler, J. S.; MacGregor, R. R. *J. Nucl. Med.*, **1982**, *23*, 899-903
162. Sood, S.; Firnau, G.; Garnett, E. S. *Int. J. Appl. Radiat. Isot.*, **1983**, *34* (4), 743-745
163. Schönbächler, R.; Ametamey, S. M.; Schubiger, P. A. *J. Label. Compd. Radiopharm.*, **1999**, *42*, 447-456
164. Van Dort, M. E.; Tluczek, L. *J. Label. Compd. Radiopharm.*, **2000**, *43* (6), 603-612
165. Sandell, J.; Langer, O.; Larsen, P.; Dolle, F.; Vaufrey, F.; Demphel, S.; Crouzel, C.; Halldin, C. *J. Label. Compd. Radiopharm.*, **2000**, *43* (4), 331-338
166. Schönberger, J. *Studie zur Entwicklung neuer Leitstrukturen für die medikamentöse Adipositas therapie*. Dissertation, Technische Universität Darmstadt, Darmstadt, **2006**, 140 ff.
167. Vogel's *Textbook of practical organic chemistry including qualitative organic analysis*. 4th Ed., Longman Group Limited, London-New York, **1978**, 1129
168. Fournie-Zaluski, M.-C.; Coric, P.; Thery, V.; Gonzalez, W.; Meudal, H.; Turcaud, S.; Michel, J.-B.; Roques, B. P. *J. Med. Chem.*, **1996**, *39*, 2594-2608
169. Wenzel, B.; Sorger, D.; Heinitz, K.; Scheunemann, M.; Schliebs, R.; Steinbach, J.; Sabri, O. *Eur. J. Med. Chem.*, **2005**, *40*, 1197-1205
170. Kappe, C. O. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 6250-6284
171. Leadbeater, N. E.; Marco, M. *Org. Lett.*, **2002**, *4* (17), 2973-2976
172. González-Bobes, F.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 5360-5361
173. Murali Dhar, T. G.; Nagarathnam, D.; Marzabadi, M. R.; Lagu, B.; Wong W. C.; Chiu, G.; Tyagarajan, S.; Miao, S. W.; Zhang, F.; Sun, W.; Tian, D.; Shen, Q.; Zhang, J.; Wetzel, J. M.; Forray, C.; Chang, R. S. L.; Broten, T. P.; Schorn, T. W.; Chen, T. B.;

- O'Malley, S.; Ransom, R.; Schneck, K.; Bendesky, R.; Harrell, C. M.; Vyas, K. P.; Zhang, K.; Gilbert, J.; Pettibone, D. J.; Patane, M. A.; Bock, M. G.; Freidinger, R. M.; Gluchowski, G. *J. Med. Chem.*, **1999**, 42, 4778-4793
174. Carroll, F. I.; Kotian, P.; Dehghani, A.; Gray, J. L.; Kuzemko, M. A.; Parham, K. A.; Abraham, P.; Lewin, A. H.; Boja, J. W.; Kuhar, M. J. *J. Med. Chem.*, **1995**, 38, 379-388
175. Naganawa, A.; Saito, T.; Nagao, Y.; Egashira, H.; Iwahashi, M.; Kambe, T.; Koketsu, M.; Yamamoto, H.; Kobayashi, M.; Maruyama, T.; Ohuchida, S.; Nakai, H.; Kondo, K.; Toda, M. *Bioorg. Med. Chem.*, **2006**, 14, 5562-5577
176. De Paulis, T.; Hemstapat, K.; Chen, Y.; Zhang, Y.; Saleh, S.; Alagille, D.; Baldwin, R. M.; Tamagnan, G. D.; Conn, P. J. *J. Med. Chem.*, **2006**, 49, 3332-3344
177. Corey, E. J.; Székely, I.; Shiner, C.S. *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 40, 3529-3532
178. Müller, P.; Siegfried, B. *Helv. Chim. Acta*, **1974**, 57, 987-994
179. McMurry, J. E. *Org. React.*, **1976**, 24, 187-224
180. Inoue, K.; Sakai, K. *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 46, 4063-4066
181. Greene, A. E.; Luche, M.-J.; Deprés, J.-P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, 105, 2435-2439
182. Hartmann, S. *Methodenentwicklung für Metabolitenbestimmung von PET-Tracern: in-vitro und ex-vivo Modelle*. Diplomarbeit, Universität Wien, Wien, **2010**
183. Kociński, P. J. *Protecting Groups*. 3rd Ed., Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York, **2005**, 417 ff.
184. Li, A.-H.; Moro, S.; Forsyth, N.; Melman, N.; Ji, X.; Jacobson, K. A. *J. Med. Chem.*, **1999**, 42, 706-721
185. Bandgar, B. P.; Sadavarte, V. S.; Uppalla, L. S. *Synth. Comm.*, **2001**, 31 (13), 2063-2066
186. Sieber, P. *Helv. Chim. Acta*, **1977**, 60, 2711-2716
187. Lelais, G.; Micuch, P.; Josien-Lefebvre, D.; Rossi, F.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta*, **2004**, 87, 3131-3158

188. Kunz, H.; Waldmann, H. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1984**, 23, 71
189. Roush, W. R.; Sciotti, R. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, 120, 7411-7419
190. Volke, D.; Daghighi, M.; Hennig, L.; Findeisen, M.; Giesa, S.; Oehme, R.; Welzel, P. *Helv. Chim. Acta*, **2003**, 86, 4214-4232
191. Cousin, D.; Mann, J.; Nieuwenhuyzen, M.; van den Berg, H. *Org. Biomol. Chem.*, **2006**, 4, 54-62
192. Valenti, P.; Recanatini, M.; Da Re, P.; Galimbeni, W.; Avanzi, N.; Filippeschi, S. *Arch. Pharm. (Weinheim)*, **1985**, 318, 923-926
193. Shuter, E.; Duong, H.; Hutton, C. A.; McLeod, M. D. *Org. Biomol. Chem.*, **2007**, 5, 3183-3189
194. <http://www.chemgapedia.de> vom 17.5.2010
195. Gokel, G. W.; Hernandez, J. C.; Viscariello, A. M.; Arnold, K. A.; Campana, C. F.; Echegoyen, L.; Fronczek, F. R.; Gandour, R. D.; Morgan, C. R.; Trafton, J. E.; Miller, S. R.; Minganti, C.; Eiband, D.; Schultz, R. A.; Tamminen, M. *J. Org. Chem.*, **1987**, 52, 2963-2968
196. Botti, P.; Pallin, T. D.; Tam, J. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, 118, 10018-10024
197. <http://werz.chemie.uni-goettingen.de> vom 17.5.2010
198. Adam, J.-M.; De Fays, L.; Laguerre, M.; Ghosez, L. *Tetrahedron*, **2004**, 60, 7325-7344
199. Gattermann, L.; Wieland, H. *Die Praxis des organischen Chemikers*. De Gruyter Verlag, Berlin, New York, **1982**, 540
200. Kniess, T. *J. Label. Compd. Radiopharm.*, **2002**, 45, 629
201. Crimmins, M. T.; Al-Awar, R. S.; Vallin, I. M.; Hollins, W. G.; O'Mahony, R.; Lever, J. G.; Bankaitis-Davis, D. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, 118, 7513-7528
202. Lehner, E. *Neue Syntheszugänge für MCH-Rezeptor PET-Precursor-Vorstufen*. Diplomarbeit, Universität Wien, Wien, **2011**, in Vorbereitung

203. Beichl, J. *Studien zur Herstellung einer neuen Vorstufe eines MCH₁-Rezeptor-Antagonisten für PET-diagnostische Zwecke*. Diplomarbeit, Universität Wien, Wien **2010**
204. Dahlén, A.; Sundgren, A.; Lahmann, M.; Oscarson, S.; Hilmersson, G. *Org. Lett.*, **2003**, 5 (22), 4085-4088
205. Chandrasekhar, S.; Reddy, C. R.; Rao, R. J. *Tetrahedron*, **2001**, 57, 3435-3438
206. Smith, A. B.; Empfield, J. R.; Rivero, R. A.; Vaccaro, H. A.; Duan, J.; Sulikowski M.M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, 114, 9419-9434
207. Gigg, R.; Warren, C. D. *J. Chem. Soc. C*, **1968**, 1903-1911
208. Lambert, C.; Mease, R. C.; Avren, L.; Le, T.; Sabet, H.; McAfee, J. G. *Nucl. Med. Biol.*, **1996**, 23, 417-427
209. Velusamy, S.; Kiran Kumar, J. S.; Punniyamurthy, T. *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 45 (1), 203-205
210. Bouzide, A.; LeBerre, N.; Sauvé, G. *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 8781-8783
211. Tanabe, M.; Peters, R. H. *Org. Synth. Coll. Vol. VII*, **1990**, 386 (1981, 60, 92)
212. Limberg, G.; Thiem, J. *Aust. J. Chem.*, **1996**, 49, 349-356
213. Pilcher, A. S.; Ammon, H. L.; DeShong, P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, 117, 5166-5167
214. Radeke, H.; Hanson, K.; Yalamanchili, P.; Hayes, M.; Zhang, Z.-Q.; Azure, M.; Yu, M.; Guaraldi, M.; Kagan, M.; Robinson, S.; Casebier, D. *J. Med. Chem.*, **2007**, 50, 4304-4315
215. Kim, D. W.; Ahn, D.-S.; Oh, Y.-H.; Lee, S.; Kil, H. S.; Oh, S. J.; Lee, S. J.; Kim, J. S.; Ryu, J. S.; Moon, D. H.; Chi, D. Y. *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 16394-16397
216. Moughamir, K.; Atmani, A.; Mestdag, H.; Rolando, C.; Francesch, C. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 7305-7306
217. Boschi, D.; Tron, G. C.; Lazzarato, L.; Chegaev, K.; Cena, C.; Di Stilo, A.; Giorgis, M.; Bertinaria, M.; Fruttero, R.; Gasco, A. *J. Med. Chem.*, **2006**, 49 (10), 2886-2897

218. Heidecke, C. D.; Lindhorst, T. K. *Chem. Eur. J.*, **2007**, 13, 9056-9067
219. Park, Y. S.; Lee, E. J.; Chun, Y. S.; Yoon, Y. D.; Yoon, K. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124 (24), 7123-7135
220. Boye, S. V.; Ortega-Caballero, F.; Sinning, S.; Wiborg, O.; Jensen, H. H.; Bols, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2007**, 17, 6019-6025
221. <http://www.organic-chemistry.org/namedreactions/steglich-esterification.shtm>
222. Guo, J.; Knapp, D. W.; Boegeman, S. *Tetrahedron: Asymm.*, **2000**, 11, 4105-4111
223. Goss, J. M.; Schaus, S. E. *J. Org. Chem.*, **2008**, 73, 7651-7656
224. Davidova, E. *Versuche zur Herstellung eines MCH₁-Rezeptorantagonisten in enantiomerenreiner Form*. Diplomarbeit, Universität Wien, Wien, **2008**
225. Wieder, V. *Versuche der Enantiomerentrennung eines MCH-Rezeptor PET- Precursors*. Diplomarbeit, Universität Wien, Wien, **2011**, in Vorbereitung
226. Günther, K. *Dünnschichtchromatographische Enantiomerentrennung mittels Ligandenaustausch*. GIT Verlag GmbH, Darmstadt, GIT Suppl. 3, **1986**, 6-12
227. Philippe, C.; Schirmer, E.; Wadsak, W.; Mitterhauser, M. *Radiosynthesis of [¹¹C]SNAP-7941: The First Potential PET-Ligand For The MCHR1*. EANM'10 – Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine, Wien, Österreich, 9.-13.10.2010
228. Philippe, C.; Schirmer, E.; Spreitzer, H.; Dudczak, R.; Viernstein, H.; Wadsak, W.; Mitterhauser, M. *[¹¹C]SNAP-7941, the first potential PET-Tracer for the MCHR1: Preparation and Automatisaton*. ISRS 2011 – 9th International Symposium on Radiopharmaceutical Sciences, Amsterdam, Niederlande, 28.8.-2.9. 2011
229. Chung, S.; Parks, G. S.; Lee, C.; Civelli, O. *J. Mol. Neurosci.*, **2011**, 43, 115-121

5 ANHANG

5.1 Abkürzungen

Abb.	Abbildung	CH ₂ Cl ₂	Dichlormethan
abs.	absolut	CH ₃ COOH	Essigsäure
AC	Adenylatcyclase	CHO	Aldehyd
AcCl	Acetylchlorid	cm	Zentimeter
ACN	Acetonitril	CO ₂	Kohlenstoffdioxid
AgNO ₃	Silbernitrat	CO ₃ ²⁻	Carbonatanion
Ag ₂ O	Silber(I)oxid	CoCl ₂	Kobaltchlorid
AgRP	Agouti Related Peptide	COSY	Correlation Spectroscopy
AlLOE	Allyloxyethyl	CsF	Cäsiumfluorid
APT	Attached Proton Test	Cu ₂ O	Kupfer(I)oxid
Äq.	Äquivalente	CuSO ₄	Kupfersulfat
ARC	Nucleus arcuatus	CT	Computertomographie
AS	Aminosäure	EDC	N-(3-Dimethylaminopropyl)- N'-ethylcarbodiimid
BF ₃ OEt ₂	Bortrifluoriddiethyletherat	δ	Verschiebung
BGO	Bismutgermanat	d	Deuterium
BMI	Body Mass Index	d	Tag(e)
Boc	tert-Butyloxycarbonyl	DABCO	Diazabicyclooctan
b.p.	boiling point	DAG	Diacylglycerin
Bq	Becquerel	DAST	Diethylaminoschwefeltri- fluorid
br s	broad singulett	DC	Dünnschichtchromatographie
°C	Grad Celsius	DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
c.a.	carrier added	DIPA	Diisopropylamin
cAMP	cyclic Adenosine Monophos- phate	4-DMAP	4-(Dimethylamino)pyridin
CART	Kokain und Amphetamin regulierendes Transskript	DMPU	1,3-Dimethyl-3,4,5,6- tetrahydro-2(1H)pyrimidinon
CCK	Cholecystokinin	DMS	Dimethylsulfid
CDCl ₃	deutერიertes Chloroform	d ₆ -DMSO	deutერიertes Dimethylsulfoxid
CF ₃ COOH	Trifluoressigsäure		

EC	Electron Capture	HMQC	Heteronuclear Multiple Quantum Correlation experiment
EI	Electron Impact		
ER	Endoplasmatisches Reticulum	HPLC	High Performance Liquid Chromatography
ESI	Electrospray Ionisation		
Et ₂ O	Ether	H ₂ O	Wasser
EtOAc	Ethylacetat	H ₂ [¹⁵ O]O	radiomarkiertes Wasser
<i>et al</i>	et alii	HRMS	High Resolution Mass Spectrometry
EtOH	Ethanol		
eV	Elektronenvolt	HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence experiment
Fa.	Firma		
[¹⁸ F]FDG	[¹⁸ F]Fluordesoxyglukose	I ₂	Iod
fMRT	funktionelle MRT	i.c.v.	intracerebroventrikulär
FOV	Field Of View	i.e.	ita est
g	Gramm	INEPT	Insensitive Nuclei Enhanced by Polarization Transfer
G-Protein	Guanin-Nukleotid-bindendes Protein	i.p.	intraperitoneal
GC	Gaschromatographie	IP ₃	Inositoltriphosphat
Gew.-%	Gewichtsprozent	ir	immunreaktiv
GIRK	G-protein-coupled Inwardly Rectifying K ⁺ channel	<i>J</i>	Kopplungskonstante
GIP	glukoseabhängiges insulinotropes Peptid	K	Kelvin
GLP	Glucagon-like Peptide	K(ryptofix)222	4,7,13,16,21,24-Hexaoxa-1,10-diazabicyclo[8.8.8]-hexacosan
GPCR	G-Protein-Coupled Receptor	KBr	Kaliumbromid
h	Stunde(n)	K ₂ CO ₃	Kaliumcarbonat
HCl	Salzsäure	keV	Kiloelektronenvolt
HCN	Blausäure	KF	Kaliumfluorid
HgCl ₂	Quecksilberdichlorid	K _i	Inhibitionskonstante
HgO	Quecksilberoxid	KI	Kaliumiodid
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation experiment	kV	Kilovolt
		KG	Kieselgel
		l	Liter

L	Ligand	MS	Massenspektrometrie
LHA	Lateral Hypothalamic Area	mSv	Millisievert
LiHMDS	Lithiumhexamethyldisilazid	MW	Mikrowelle
LSO	Lutetiumorthosilikat	n	Neutron
M	molar	N	normal
M ⁺	Molekularion	NaBH ₄	Natriumborhydrid
μA	Mikroampere	NaCl	Natriumchlorid; Kochsalz
m/z	Masse/Ladungs-Verhältnis	Na ₂ CO ₃	Natriumcarbonat
MAPK	Mitogen Activated Proteine Kinase	NaHCO ₃	Natriumhydrogencarbonat; Natron; Speisesoda
MeOH	Methanol	NaIO ₄	Natriumperiodat
MeV	Megaelektronenvolt	NaOH	Natriumhydroxid
MC	Melanocortin	Na ₂ SO ₄	Natriumsulfat
MCH	Melanin-Concentrating Hor- mone	n.c.a.	no carrier added
MCH-OE	MCH-Overexpressing	NH ₄ Cl	Ammoniumchlorid
MCH-R ₁	MCH-Rezeptor 1	NiI ₂	Nickeliodid
MCH-R ₂	MCH-Rezeptor 2	nM	nanomolar
mg	Milligramm	NMO	N-Methylmorpholin N-Oxid
MgSO ₄	Magnesiumsulfat		Monohydrat
MHz	Megahertz	NMR	Kernresonanzspektroskopie
min	Minute(n)	NOE	Nuclear Overhauser Effect/ Enhancement
μl	Mikroliter	NOESY	Nuclear Overhauser Enhance- ment Spectroscopy
ml	Milliliter		
μm	Mikrometer	NPY	Neuropeptid Y
mm	Millimeter	NTS	Nucleus/-i tractus solitarii
mmol	Millimol	Nu	Nukleophil
MR	Magnetresonanz	NuH	protoniertes Nukleophil
MRI	Magnetic Resonance Imaging	O ₃	Ozon
mRNA	Messenger Ribonucleic Acid	OsO ₄	Osmiumtetroxid
MRT	Magnetresonanztomographie	OXM	Oxyntomodulin

p	Proton	RhCl(PPh ₃) ₃	Rhodiumchlorid-
<i>p</i> -	para-		tris(triphenylphosphin)
Pd/C	Palladiumkatalysator mit Aktivkohle	RP	Reversed-Phase
PdCl ₂	Palladiumchlorid	RT	Raumtemperatur
Pd(0)L _n	Palladium(0)-Liganden- komplex	S.	Seite(n)
Pd(OAc) ₂	Palladiumacetat	s, d, t, q, m	Singulett, Dublett, Triplett, Quartett, Multiplett
PE	Petrolether; Ligroin	s	Sekunde(n)
PET	Positronen-Emissions- Tomographie	(SLC)-1	Somatostatin-like Receptor
Ph	Phenyl	<i>t</i> -	tertiär-
pH	potentia/pondus Hydrogenii	<i>t</i> / ₂	Halbwertszeit
PhSMe	Thioanisol	TBAB	Tetrabutylammoniumbromid
PIP ₂	Phosphatidylinositolbi- phosphat	TBAHF ₂	Tetrabutylammonium- hydrogendifluorid
PKA	Proteinkinase A	TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
PKC	Proteinkinase C	TBAT	Tetrabutylammonium- triphenyldifluorsilikat
PLC	Phospholipase C	TBDPSOE	<i>t</i> -Butyldiphenylsilyloxyethyl
PMB	<i>p</i> -Methoxybenzyl	TEA	Triethylamin
POMC	Proopiomelanocortin	Temp.	Temperatur
PP	pankreatisches Polypeptid	Tf ₂ NPh	<i>N</i> -Phenylbis(trifluormethan- sulfonimid); Triflimid
PPh ₃	Triphenylphosphin	TFA	Trifluoressigsäure
(PPh ₃) ₄ Pd	Tetrakis(triphenylphosphin)- Palladium	THF	Tetrahydrofuran
ppm	parts per million	TMS	Trimethylsilan
PPY	Peptid YY ₍₃₋₃₆₎	TMSE	Trimethylsilylethyl
PTX	Pertussistoxin	TsCl	Tosylchlorid
PVN	Nucleus paraventricularis	vgl.	vergleiche
R _f	Retentionsfaktor	WHO	World Health Organisation
		W	Watt

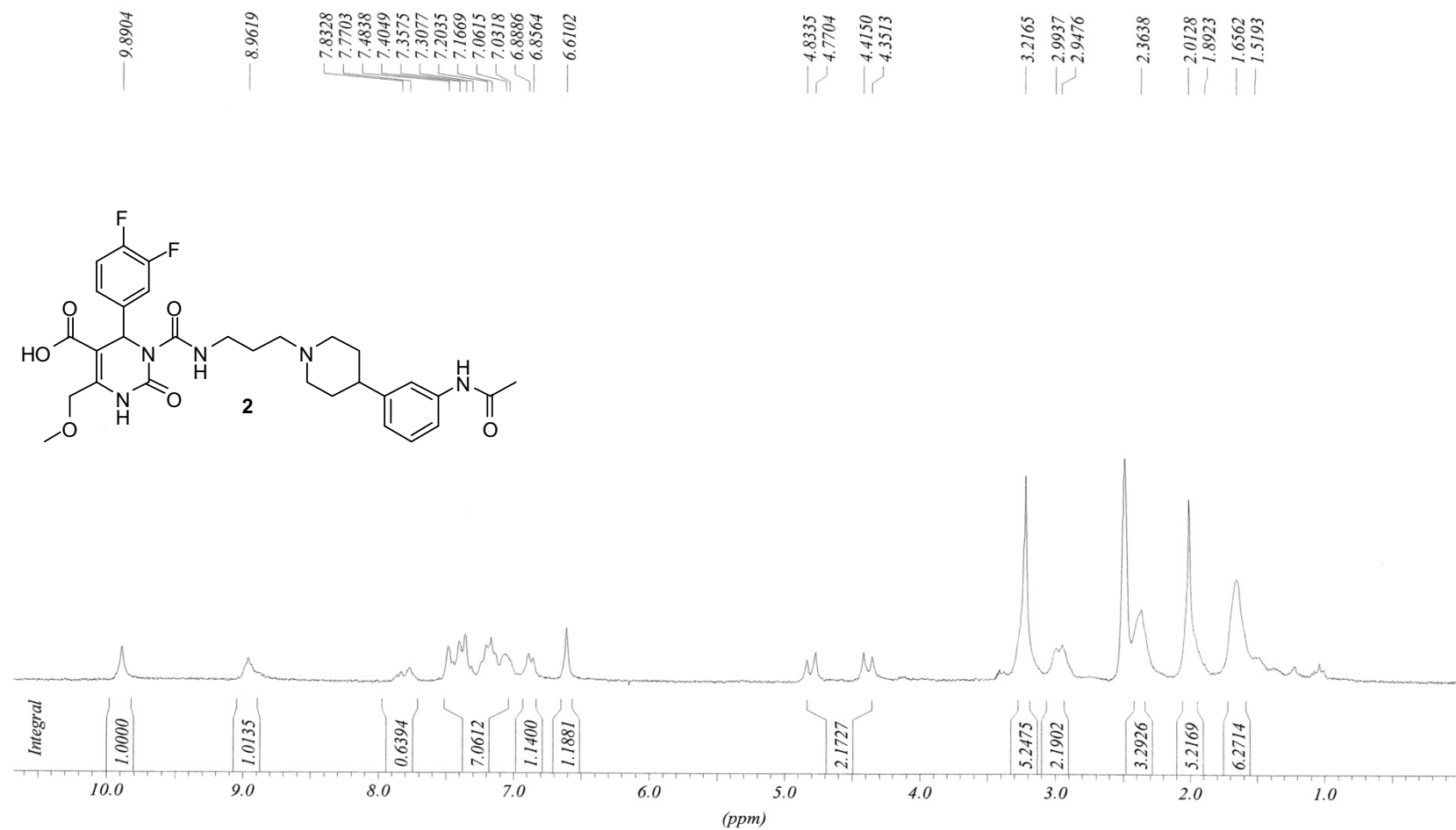
5.2 Abkürzungen der SNAP-Derivate

[¹¹ C]SNAP	[¹¹ C]Methyl-3-(3-(4-(3-acetamidophenyl)piperidin-1-yl)propylcarbamoyl)-4-(3,4-difluorphenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure-ester
[¹⁸ F]FE@SNAP	2-[¹⁸ F]Fluorethyl-3-(3-(4-(3-acetamidophenyl)piperidin-1-yl)propylcarbamoyl)-4-(3,4-difluorphenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure-ester
ALOE-SNAP	Allyloxyethyl-3-(3-(4-(3-acetamidophenyl)piperidin-1-yl)propylcarbamoyl)-4-(3,4-difluorphenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure-ester
Allyl-SNAP	Allyl-3-(3-(4-(3-acetamidophenyl)piperidin-1-yl)propylcarbamoyl)-4-(3,4-difluorphenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäureester
FE@SNAP	2-Fluorethyl-3-(3-(4-(3-acetamidophenyl)piperidin-1-yl)propylcarbamoyl)-4-(3,4-difluorphenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure-ester
HE@SNAP	2-Hydroxyethyl-3-(3-(4-(3-acetamidophenyl)piperidin-1-yl)propylcarbamoyl)-4-(3,4-difluorphenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure-ester
HP@SNAP	3-Hydroxypropyl-3-(3-(4-(3-acetamidophenyl)piperidin-1-yl)propylcarbamoyl)-4-(3,4-difluorphenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure-ester
Menthyl-SNAP	Menthyl-3-(3-(4-(3-acetamidophenyl)piperidin-1-yl)propylcarbamoyl)-4-(3,4-difluorphenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäureester
PMB-SNAP	<i>p</i> -Methoxybenzyl-3-(3-(4-(3-acetamidophenyl)piperidin-1-yl)-propylcarbamoyl)-4-(3,4-difluorphenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäureester
<i>rac</i> SNAP-7941	Methyl-3-(3-(4-(3-acetamidophenyl)piperidin-1-yl)propylcarbamoyl)-4-(3,4-difluorphenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäureester

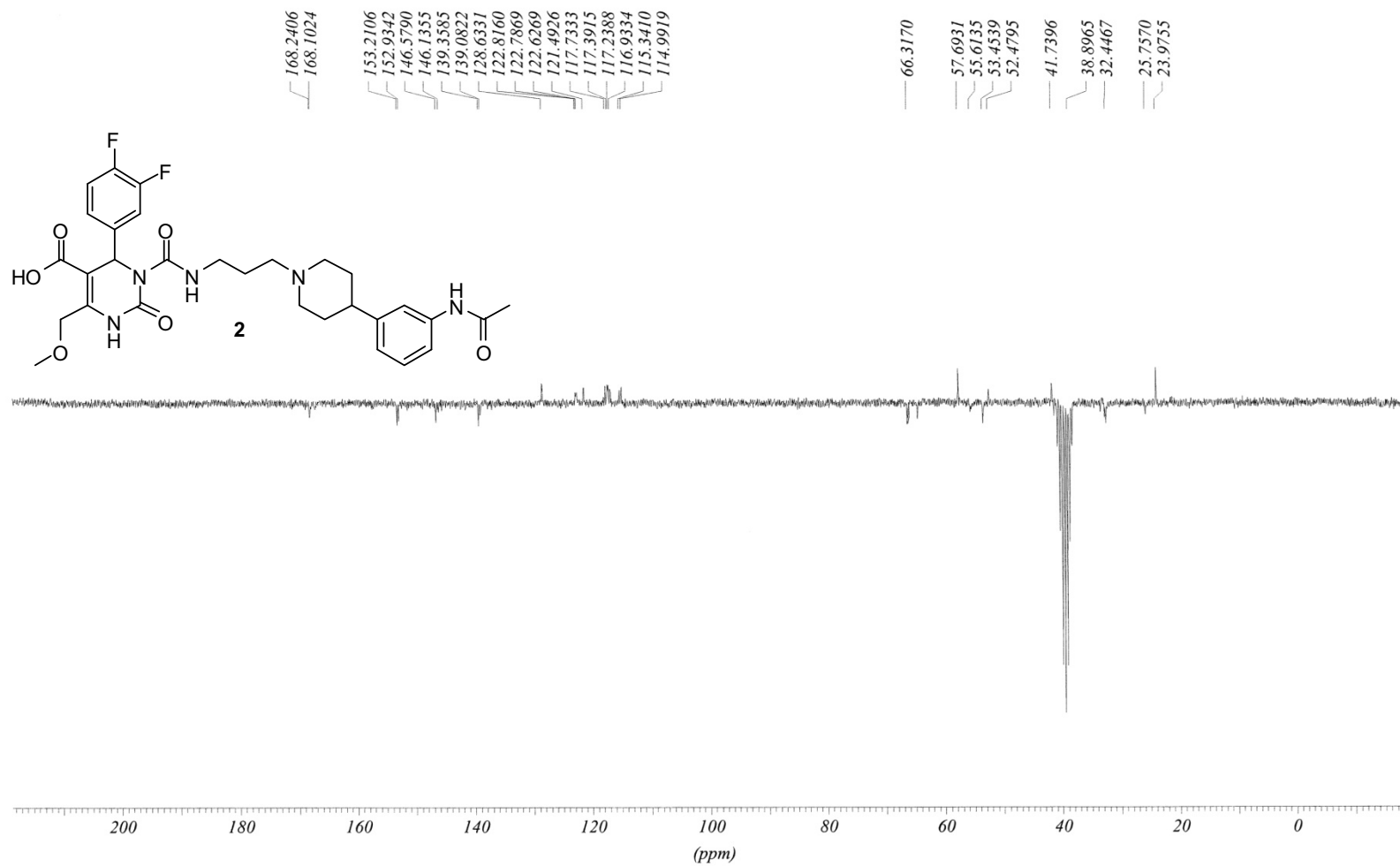
TBDPSOE-SNAP	2-(<i>t</i> -Butyldiphenylsilyloxy)ethyl-3-(3-(4-(3-acetamidophenyl)piperidin-1-yl)propylcarbamoyl)-4-(3,4-difluorphenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäureester
<i>t</i> -Butyl-SNAP	<i>t</i> -Butyl-3-(3-(4-(3-acetamidophenyl)piperidin-1-yl)propylcarbamoyl)-4-(3,4-difluorphenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäureester
TMSE-SNAP	2-(Trimethylsilyl)ethyl-3-(3-(4-(3-acetamidophenyl)piperidin-1-yl)-propylcarbamoyl)-4-(3,4-difluorphenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäureester
TOE@SNAP	2-(Tosyloxy)ethyl-3-(3-(4-(3-acetamidophenyl)piperidin-1-yl)propylcarbamoyl)-4-(3,4-difluorphenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäureester
TOP@SNAP	3-(Tosyloxy)propyl-3-(3-(4-(3-acetamidophenyl)piperidin-1-yl)propylcarbamoyl)-4-(3,4-difluorphenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäureester

5.3 SPEKTREN

17.12.10, vw-sre, 12 mg, DMSO- d_6 PROTON H₁C₁APT



1.3.11, es-sre5, 30 mg, DMSO- d_6 C13APT DMSO opt/xwinnmr schirmer 56

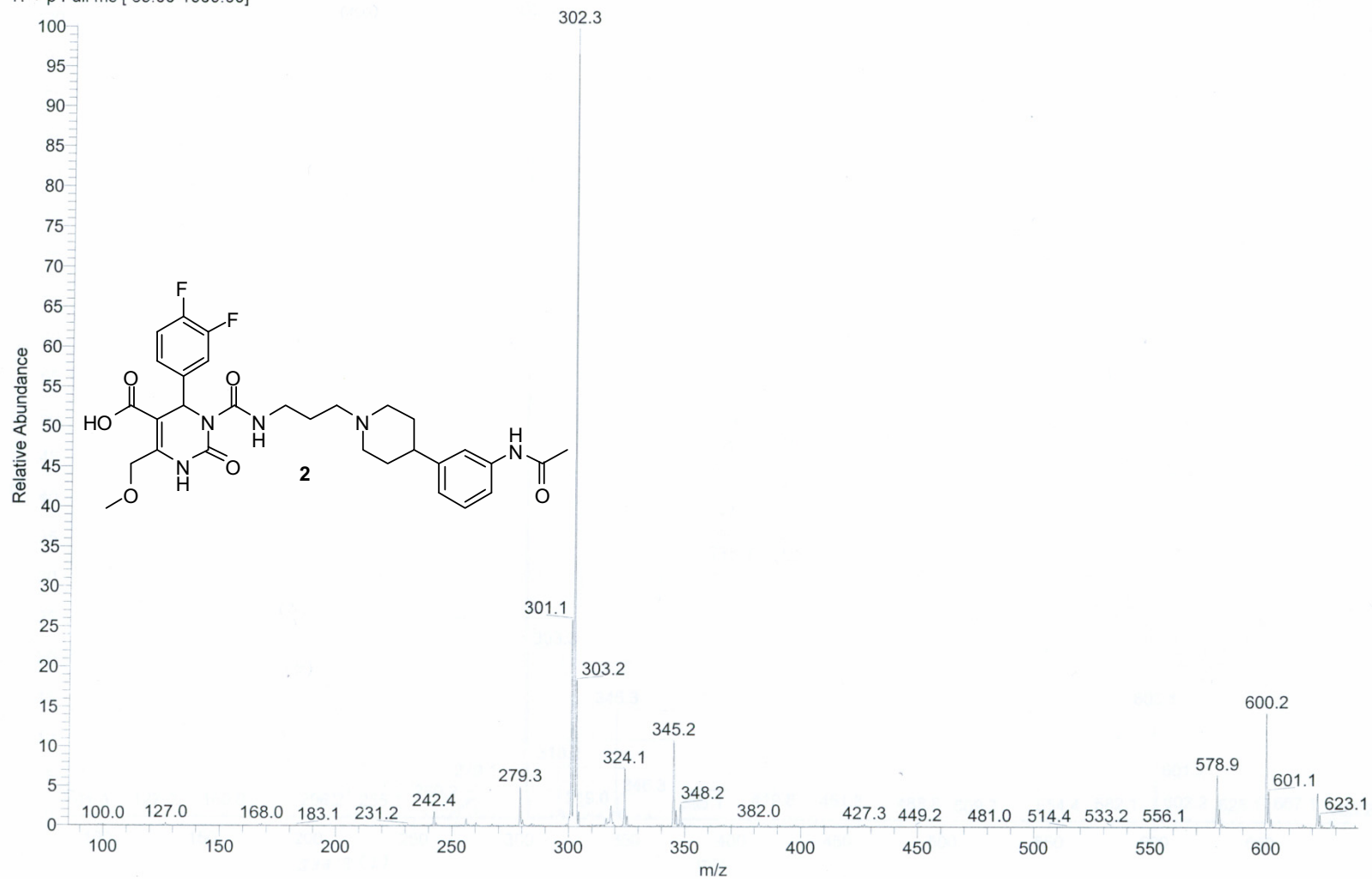


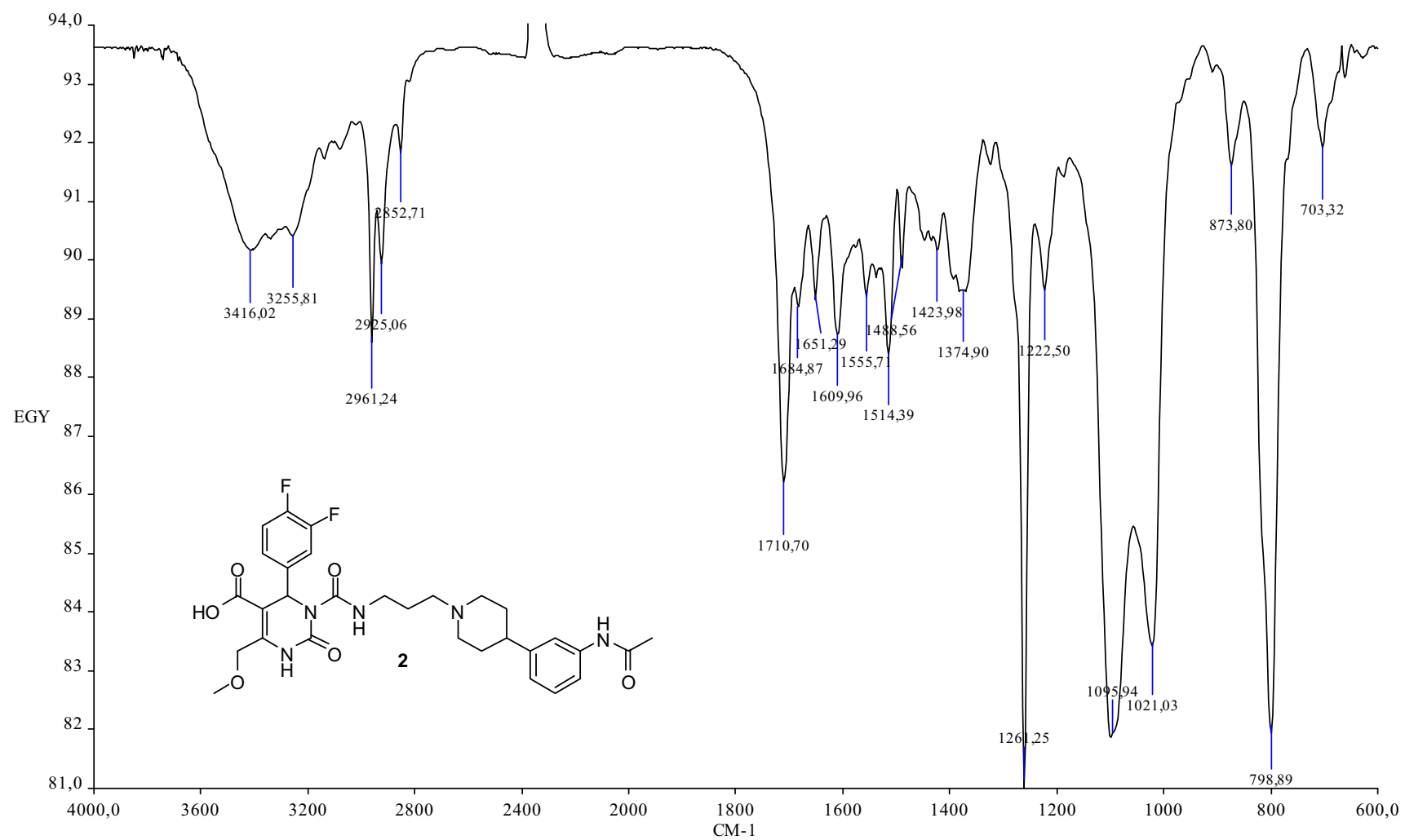
C:\Kratzel\SEPP080529_S
C:\Kratzel\SEPP080529 Saeure

05/29/2008 08:12:09 PM

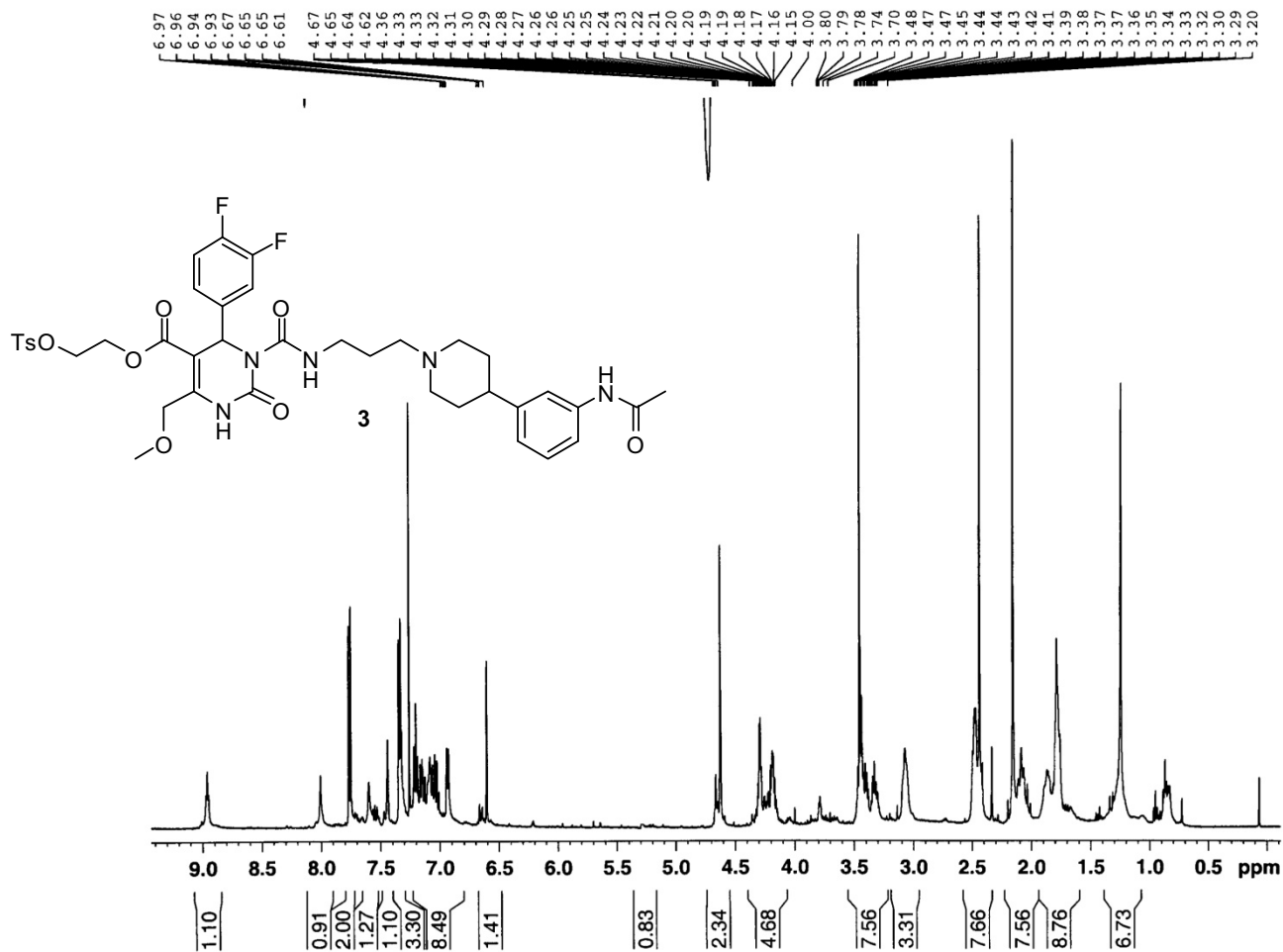
C:\Kratzel\SEPP080529_S

SEPP080529_S #23-58 RT: 0.36-0.92 AV: 36 NL: 5.05E7
T: + p Full ms [85.00-1000.00]





Evi es-ts5f1 / CDC13



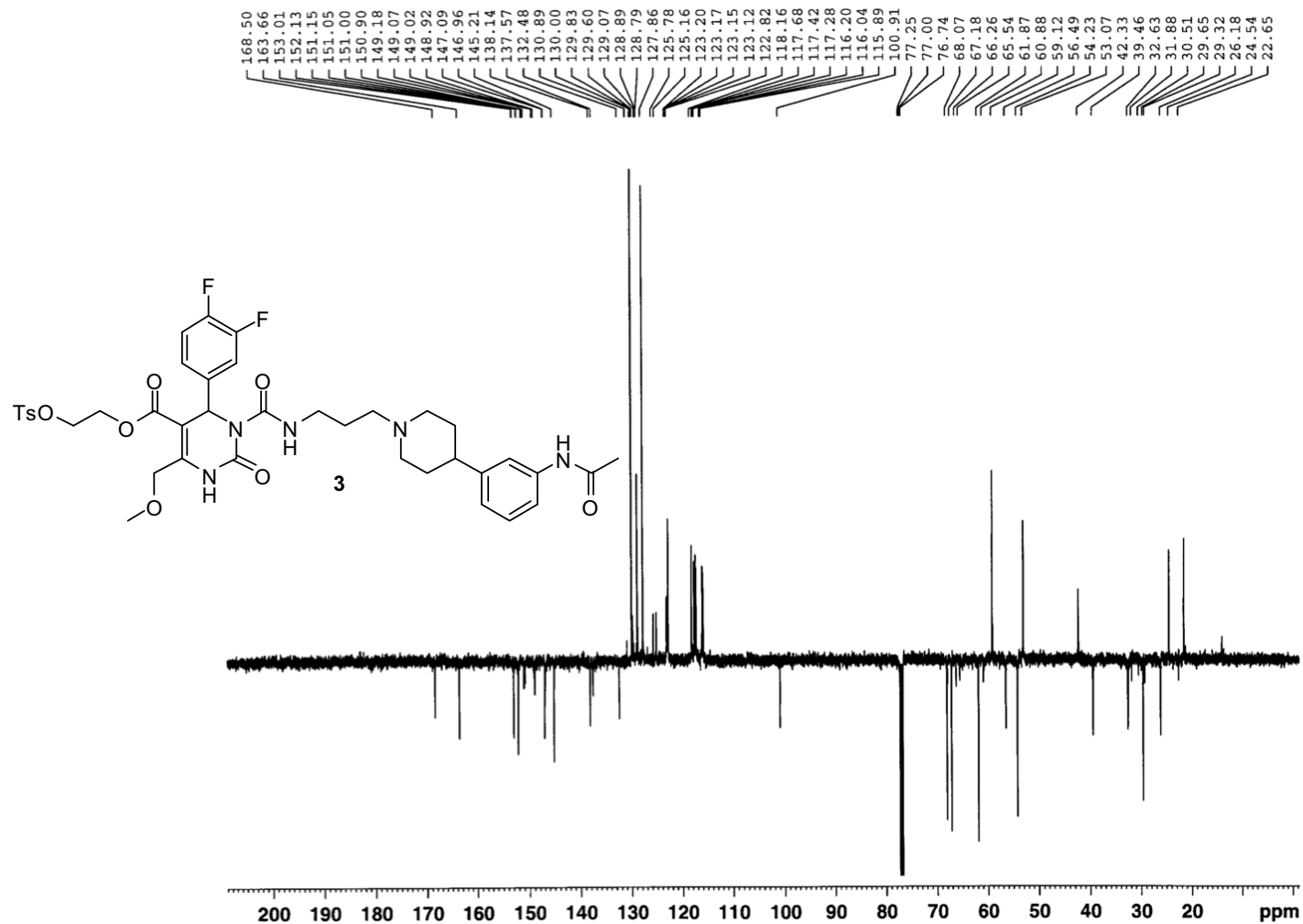
Current Data Parameters
NAME ES-Tos
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20091012
Time 18.14
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm BBO BB-1H
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT CDC13
NS 16
DS 2
SWH 8012.820 Hz
FIDRES 0.122266 Hz
AQ 4.0895586 sec
RG 90.5
DW 62.400 usec
DE 6.00 usec
TE 293.4 K
D1 5.00000000 sec
MCREST 0.00000000 sec
MCWRK 0.01500000 sec

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 1H
P1 13.50 usec
PL1 0.30 dB
SFO1 500.1337510 MHz

F2 - Processing parameters
SI 65536
SF 500.1300137 MHz
WDW no
SSB 0
LB 0.00 Hz
GB 0
PC 1.00

Evi es-ts5f1 / CDC13



Current Data Parameters
 NAME ES-Tos
 EXPNO 2
 PROCNO 1

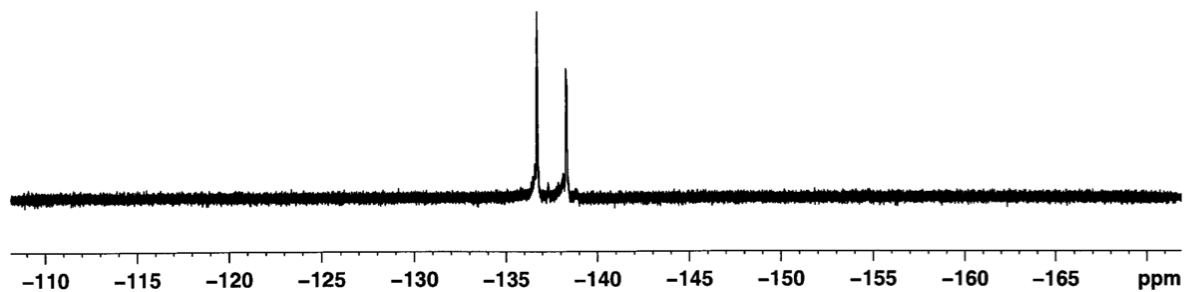
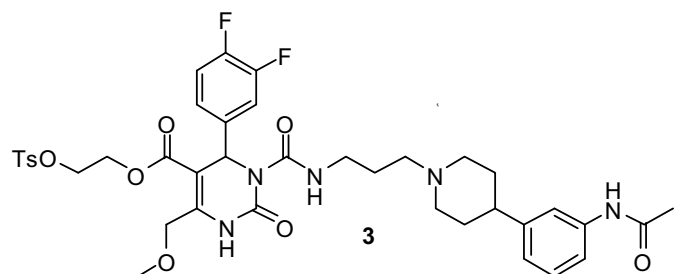
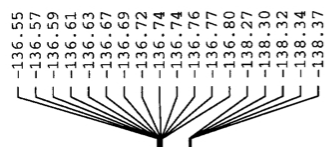
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20091012
 Time 21.16
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm BBO BB-1H
 PULPROG jmod
 TD 120116
 SOLVENT CDC13
 NS 2048
 DS 4
 SWH 26455.027 Hz
 FIDRES 0.220246 Hz
 AQ 2.2702613 sec
 RG 7298.2
 DW 18.900 usec
 DE 6.00 usec
 TE 294.8 K
 CNST2 145.000000
 CNST11 1.000000
 D1 2.00000000 sec
 d20 0.00689655 sec
 DELTA 0.00001210 sec
 MCREST 0.00000000 sec
 MCWRK 0.01500000 sec

===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 13C
 P1 9.50 usec
 p2 19.00 usec
 PL1 3.80 dB
 SFO1 125.7708678 MHz

===== CHANNEL f2 =====
 CPDPRG2 waltz16
 NUC2 1H
 PCPD2 90.00 usec
 PL2 0.30 dB
 PL12 16.78 dB
 SFO2 500.1330008 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 125.7577968 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0
 PC 1.00

Evi es-ts5f1 / CDC13 / 19F



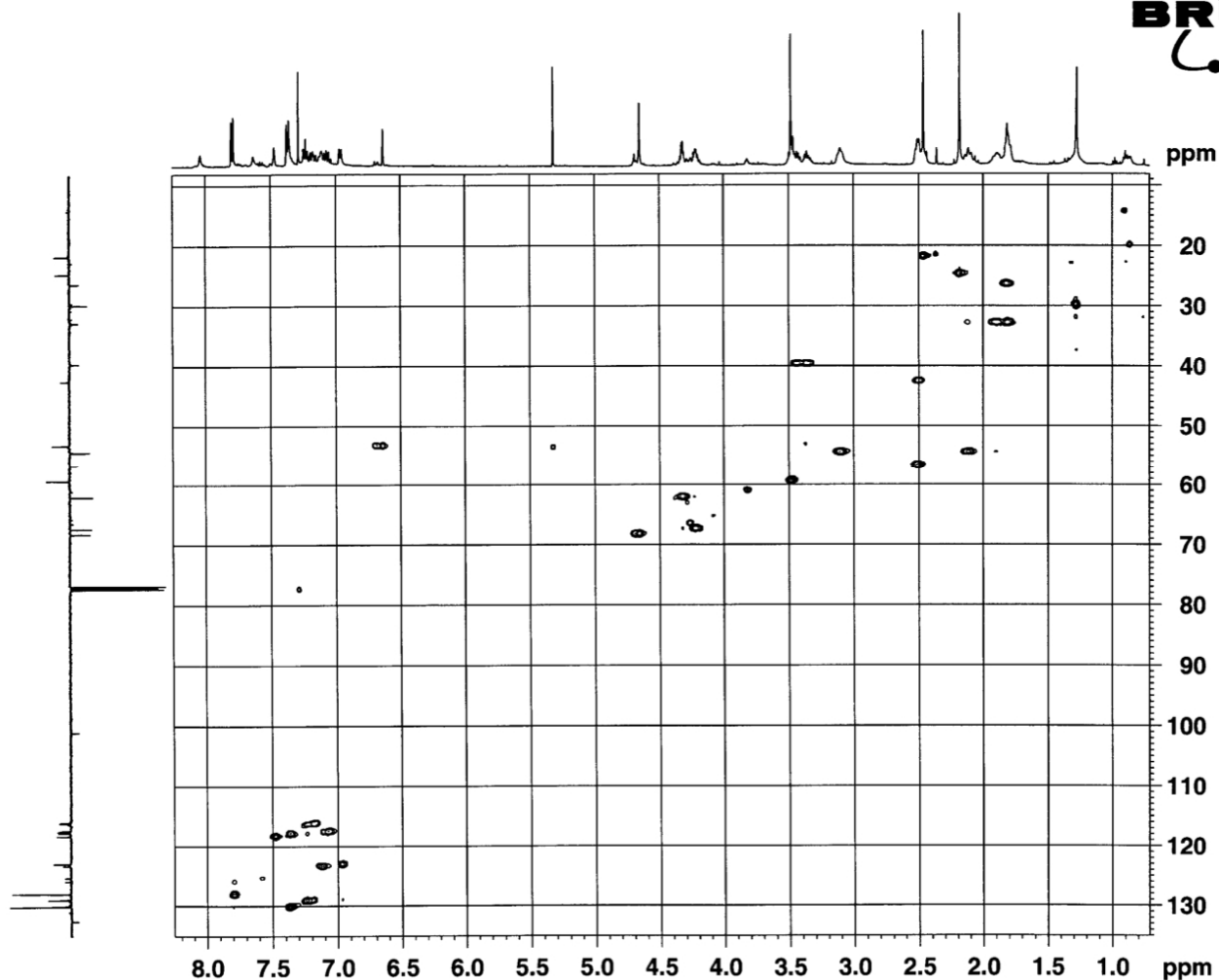
Current Data Parameters
NAME ES-Tos
EXPNO 10
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20091012
Time 18.09
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm BBO BB-1H
PULPROG zgpg30
TD 240236
SOLVENT CDC13
NS 16
DS 0
SWH 30030.029 Hz
FIDRES 0.125002 Hz
AQ 3.9999959 sec
RG 362
DW 16.650 usec
DE 6.00 usec
TE 293.4 K
D1 3.00000000 sec

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 19F
P1 12.50 usec
PL1 -3.00 dB
SFO1 470.5264791 MHz

F2 - Processing parameters
SI 65536
SF 470.5923620 MHz
WDW no
SSB 0
LB 0.00 Hz
GB 0
PC 1.00

Evi es-ts5f1 /CDC13/13C-1H HSQC



Current Data Parameters
 NAME ES-Tos
 EXPNO 1
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20091012
 Time 21.18
 INSTRUM spect
 PROBR0 5 mm BBO BB-1H
 PULPROG hsqcetgpsa12
 TD 1024
 SOLVENT CDCl3
 NS 4
 DS 16
 SWH 5000.000 Hz
 FIDRES 4.882812 Hz
 AQ 0.1025560 sec
 RG 26000
 CW 100.000 usec
 DE 6.00 usec
 TE 294.2 K
 CHST2 145.000000 sec
 d0 0.00000000 sec
 D1 1.50000000 sec
 d4 0.00172414 sec
 d11 0.03000000 sec
 d13 0.00000400 sec
 D16 0.00002800 sec
 D24 0.00086000 sec
 DELTA1 0.00110301 sec
 DELTA2 0.00192800 sec
 DELTA3 0.00070414 sec
 JNU 0.00002480 sec
 MCREST 0.00000000 sec
 MCRM 0.25000051 sec
 STPOINT 124

***** CHANNEL f1 *****
 NU1 1H
 P1 13.50 usec
 p2 27.00 usec
 P22 1000.00 usec
 P21 0.30 dB
 SFO1 500.1325006 MHz

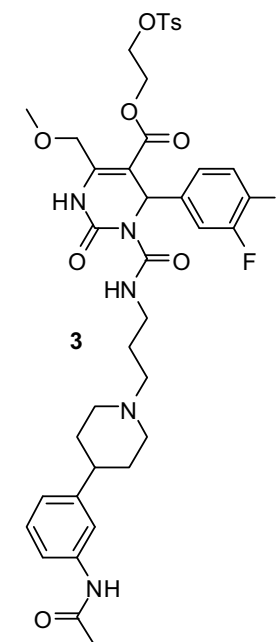
***** CHANNEL f2 *****
 CPDPRG2 gpr2
 NU2 13C
 P3 9.50 usec
 p4 19.00 usec
 P42 70.00 usec
 P41 1.00 dB
 P42 20.35 dB
 SFO2 125.7678494 MHz

***** GRADIENT CHANNEL *****
 GPRAM1 SINE.100
 GPRAM2 SINE.100
 GPRAM3 SINE.100
 GPRAM4 SINE.100
 GPC1 0.00 %
 GPC2 0.00 %
 GPC3 0.00 %
 GPC4 0.00 %
 GPC5 0.00 %
 GPC6 0.00 %
 GPC7 0.00 %
 GPC8 0.00 %
 GPC9 0.00 %
 GPC10 0.00 %
 GPC11 0.00 %
 GPC12 0.00 %
 GPC13 0.00 %
 GPC14 0.00 %
 GPC15 0.00 %
 GPC16 0.00 %
 GPC17 0.00 %
 GPC18 0.00 %
 GPC19 0.00 %
 GPC20 0.00 %
 GPC21 0.00 %
 GPC22 0.00 %
 GPC23 0.00 %
 GPC24 0.00 %
 GPC25 0.00 %
 GPC26 0.00 %
 GPC27 0.00 %
 GPC28 0.00 %
 GPC29 0.00 %
 GPC30 0.00 %
 GPC31 0.00 %
 GPC32 0.00 %
 GPC33 0.00 %
 GPC34 0.00 %
 GPC35 0.00 %
 GPC36 0.00 %
 GPC37 0.00 %
 GPC38 0.00 %
 GPC39 0.00 %
 GPC40 0.00 %
 GPC41 0.00 %
 GPC42 0.00 %
 GPC43 0.00 %
 GPC44 0.00 %
 GPC45 0.00 %
 GPC46 0.00 %
 GPC47 0.00 %
 GPC48 0.00 %
 GPC49 0.00 %
 GPC50 0.00 %
 GPC51 0.00 %
 GPC52 0.00 %
 GPC53 0.00 %
 GPC54 0.00 %
 GPC55 0.00 %
 GPC56 0.00 %
 GPC57 0.00 %
 GPC58 0.00 %
 GPC59 0.00 %
 GPC60 0.00 %
 GPC61 0.00 %
 GPC62 0.00 %
 GPC63 0.00 %
 GPC64 0.00 %
 GPC65 0.00 %
 GPC66 0.00 %
 GPC67 0.00 %
 GPC68 0.00 %
 GPC69 0.00 %
 GPC70 0.00 %
 GPC71 0.00 %
 GPC72 0.00 %
 GPC73 0.00 %
 GPC74 0.00 %
 GPC75 0.00 %
 GPC76 0.00 %
 GPC77 0.00 %
 GPC78 0.00 %
 GPC79 0.00 %
 GPC80 0.00 %
 GPC81 0.00 %
 GPC82 0.00 %
 GPC83 0.00 %
 GPC84 0.00 %
 GPC85 0.00 %
 GPC86 0.00 %
 GPC87 0.00 %
 GPC88 0.00 %
 GPC89 0.00 %
 GPC90 0.00 %
 GPC91 0.00 %
 GPC92 0.00 %
 GPC93 0.00 %
 GPC94 0.00 %
 GPC95 0.00 %
 GPC96 0.00 %
 GPC97 0.00 %
 GPC98 0.00 %
 GPC99 0.00 %
 GPC100 0.00 %

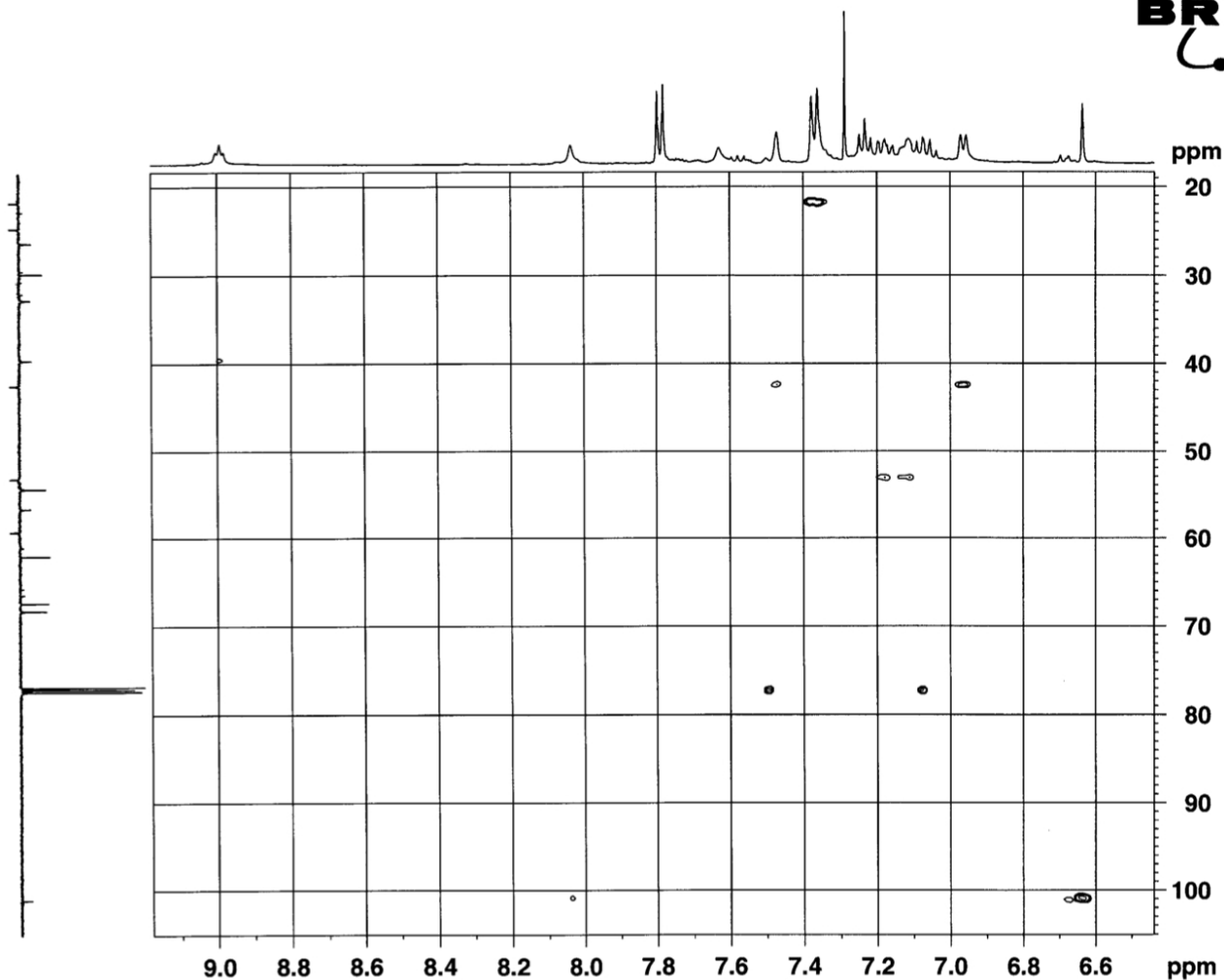
F1 - Acquisition parameters
 NU0 2
 TD 256
 SFO1 125.7678 MHz
 FIDRES 78.755043 Hz
 SW 78.755043 Hz
 PULPROG Echo-AntiEcho

F2 - Processing parameters
 SI 1024
 SF 500.1300000 MHz
 WCN Q2INE
 SSB 0.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40

F1 - Processing parameters
 SI 1024
 SF 125.7577890 MHz
 WCN Q2INE
 SSB 0.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40



Evi es-ts5f1 / CDCl3 / HMBC



Current Data Parameters
 NAME ES-Tos
 EXPNO 4
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20091012
 Time 21.48
 INSTRUM spect
 PROCNO 5 mm BBO BB-1H
 PULPROG invgpp1rdrf
 TD 2048
 SOLVENT CDCl3
 NS 16
 DS 16
 SWH 5000.000 Hz
 FIDRES 2.441406 Hz
 AQ 0.2049500 sec
 RG 26008
 DW 100.000 usec
 DE 6.00 usec
 TE 293.7 K
 CNET2 145.000000
 d0 0.0000300 sec
 d1 2.0000000 sec
 d2 0.0014828 sec
 D6 0.0650000 sec
 d13 0.0000400 sec
 d16 0.0000200 sec
 INO 0.0002209 sec
 MCREST 0.0000000 sec
 MCKR 2.0000000 sec

***** CHANNEL f1 *****
 NUC1 1H
 P1 13.50 usec
 P2 27.00 usec
 PL1 0.30 dB
 SFO1 500.1325006 MHz

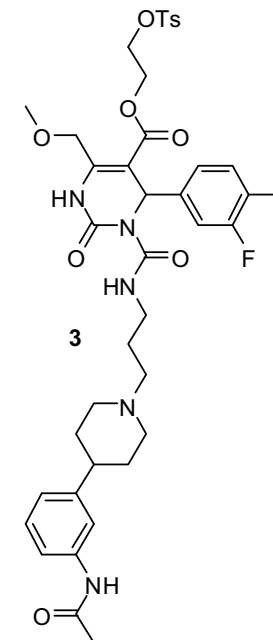
***** CHANNEL f2 *****
 NUC2 13C
 P3 9.50 usec
 PL2 3.00 dB
 SFO2 125.7703019 MHz

***** GRADIENT CHANNEL *****
 GPMAM1 SINE.100
 GPMAM2 SINE.100
 GPMAM3 SINE.100
 GPX1 0.00 %
 GPX2 0.00 %
 GPX3 0.00 %
 GPY1 0.00 %
 GPY2 0.00 %
 GPY3 0.00 %
 GPZ1 50.00 %
 GPZ2 30.00 %
 GPZ3 40.10 %
 P16 1000.00 usec

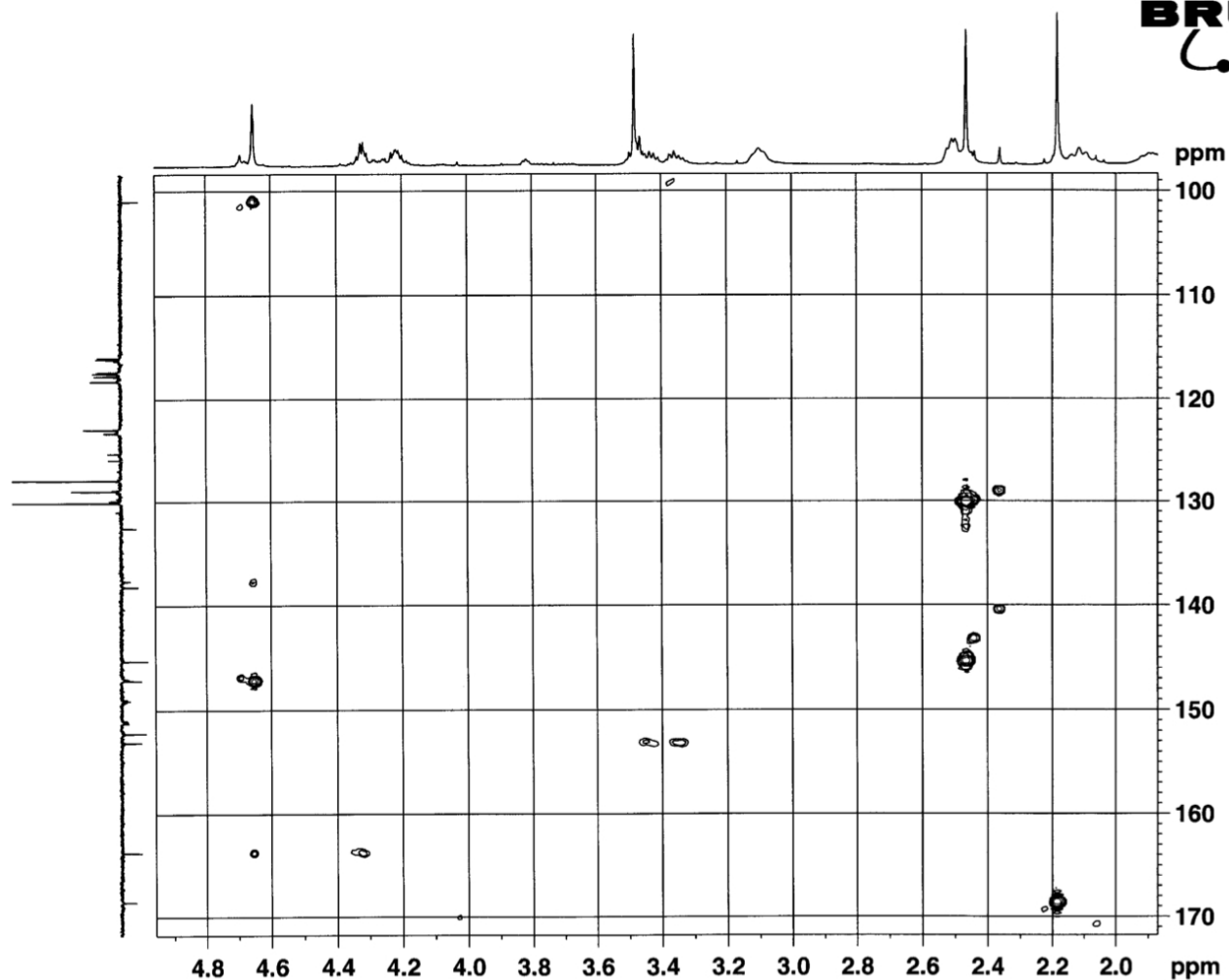
F1 - Acquisition parameters
 ND0 2
 TD 256
 SFO1 125.7703 MHz
 FIDRES 88.426712 Hz
 SW 179.989 ppm
 FMODE QF

F2 - Processing parameters
 SI 1024
 SF 500.1300000 MHz
 WDM SINE
 SSB 0
 LB 0.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40

F1 - Processing parameters
 SI 1024
 SF 125.7577890 MHz
 WDM SINE
 SSB 0
 LB 0.00 Hz
 GB 0



Evi es-ts5f1 / CDC13 / HMBC



Current Data Parameters
NAME ES-Tos
EXPNO 4
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20091012
Time 21.48
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm BBO BB-1H
PULPROG inv4gplrdqf
TD 2048
SOLVENT CDC13
NS 16
DS 16
SWH 5000.000 Hz
FIDRES 2.441406 Hz
AQ 0.2049500 sec
RG 26008
DW 100.000 usec
DE 6.00 usec
TE 293.7 K
CNST2 145.000000
d0 0.0000300 sec
d1 2.0000000 sec
d2 0.00344828 sec
d4 0.06500000 sec
d13 0.0000400 sec
d16 0.0002000 sec
IM0 0.0000209 sec
MCREST 0.0000000 sec
MCWRK 2.0000000 sec

***** CHANNEL f1 *****
NUC1 1H
P1 13.50 usec
p2 27.00 usec
PL1 0.30 dB
SFO1 500.1325006 MHz

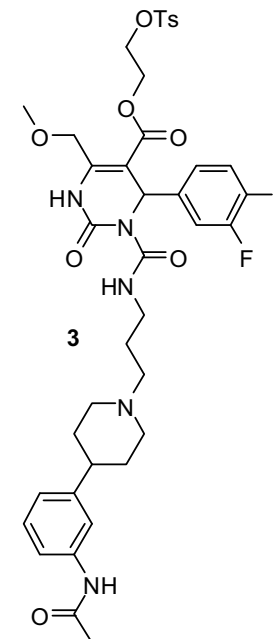
***** CHANNEL f2 *****
NUC2 13C
P3 9.50 usec
PL2 3.00 dB
SFO2 125.7703019 MHz

***** GRADIENT CHANNEL *****
GPRAM1 SINE.100
GPRAM2 SINE.100
GPRAM3 SINE.100
GFX1 0.00 %
GFX2 0.00 %
GFX3 0.00 %
GVP1 0.00 %
GVP2 0.00 %
GVP3 0.00 %
GPD1 50.00 %
GPD2 30.00 %
GPD3 40.10 %
P16 1000.00 usec

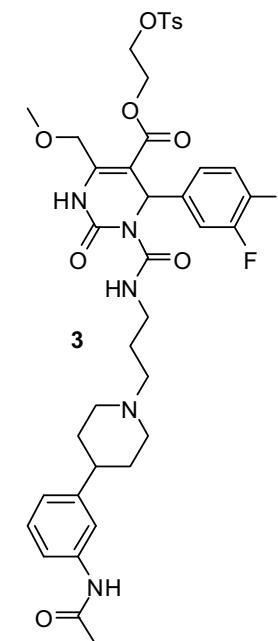
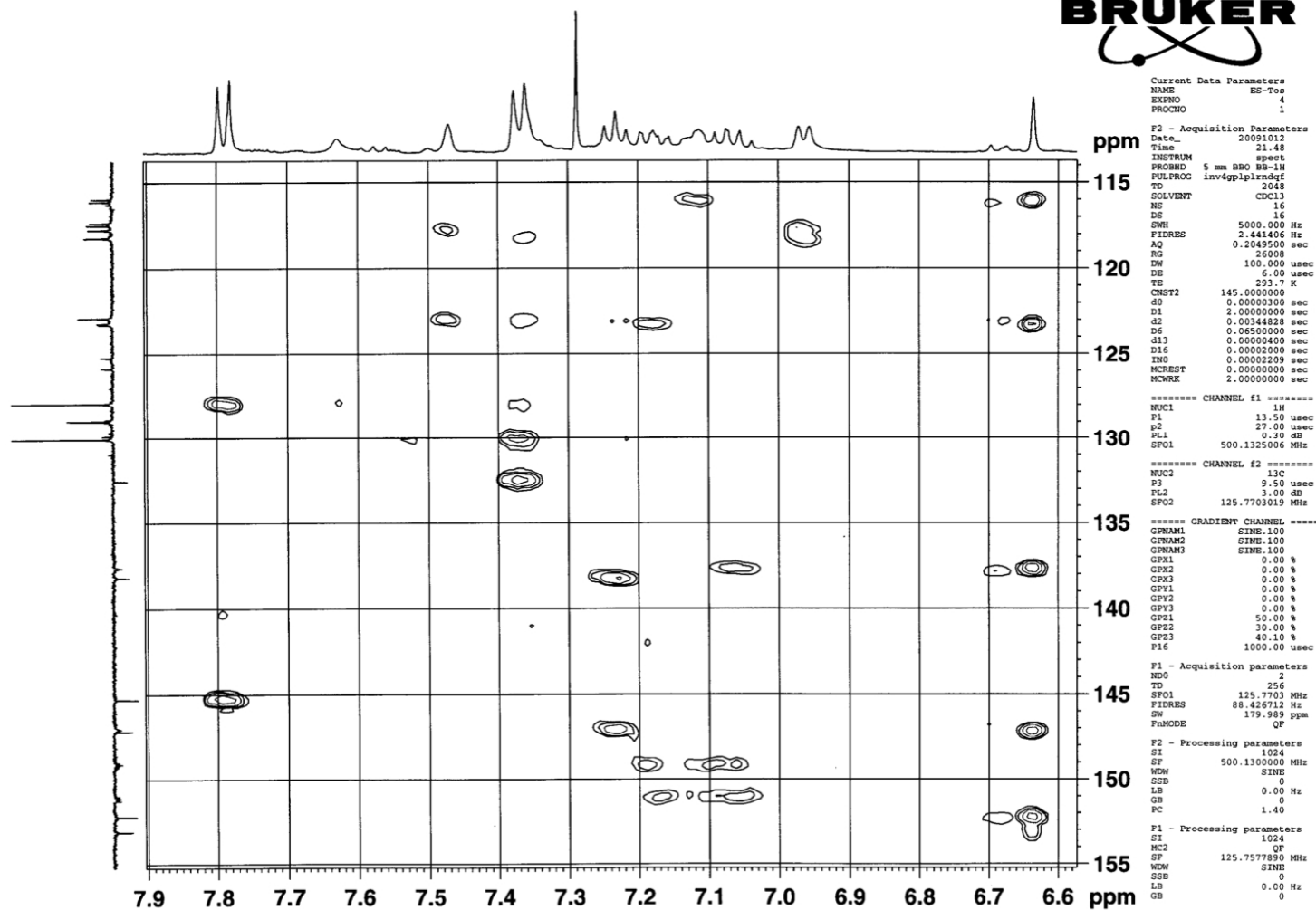
F1 - Acquisition parameters
XD0 2
TD 256
SFO1 125.7703 MHz
FIDRES 88.426712 Hz
SW 179.989 ppm
FAMODE QF

F2 - Processing parameters
SI 1024
SF 500.1300000 MHz
WDW SINE
SSB 0
LB 0.00 Hz
GB 0
PC 1.40

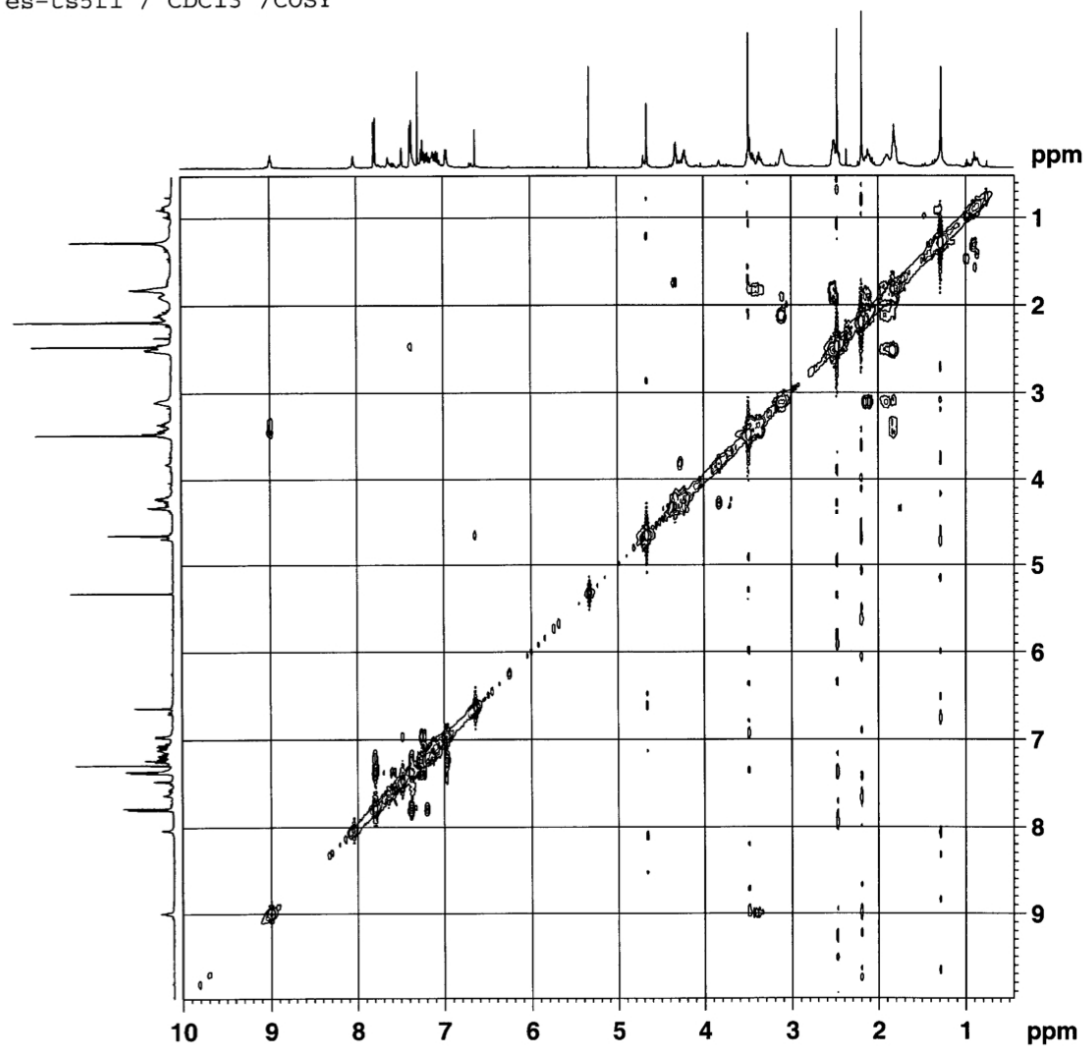
F1 - Processing parameters
SI 1024
MC2 QF
SF 125.7577890 MHz
WDW SINE
SSB 0
LB 0.00 Hz
GB 0



Evi es-ts5f1 / CDC13 / HMBC



Evi es-ts5f1 / CDC13 /COSY



Current Data Parameters
NAME ES-Tos
EXPNO 5
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20091013
Time 0.25
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm BBO BB-1H
PULPROG cosygppqf
TD 2048
SOLVENT CDC13
NS 4
DS 4
SWH 6127.451 Hz
FIDRES 2.991920 Hz
AQ 0.1672484 sec
RG 143.7
DW 81.600 usec
DE 6.00 usec
TE 293.4 K
d0 0.00000300 sec
d1 2.00000000 sec
d13 0.00000400 sec
d16 0.00002000 sec
IN0 0.00016320 sec
MCREST 0.00000000 sec
MCWRK 2.00000000 sec

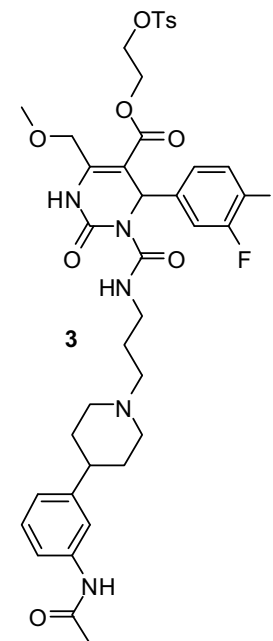
===== CHANNEL f1 =====
NUC1 1H
P0 13.50 usec
P1 13.50 usec
PL1 0.30 dB
SFO1 500.1327797 MHz

===== GRADIENT CHANNEL =====
GPNAM1 SINE.100
GPNAM2 SINE.100
GPM1 0.00 %
GPM2 0.00 %
GPM3 0.00 %
GPM4 0.00 %
GPM5 20.00 %
GPM6 20.00 %
P16 1000.00 usec

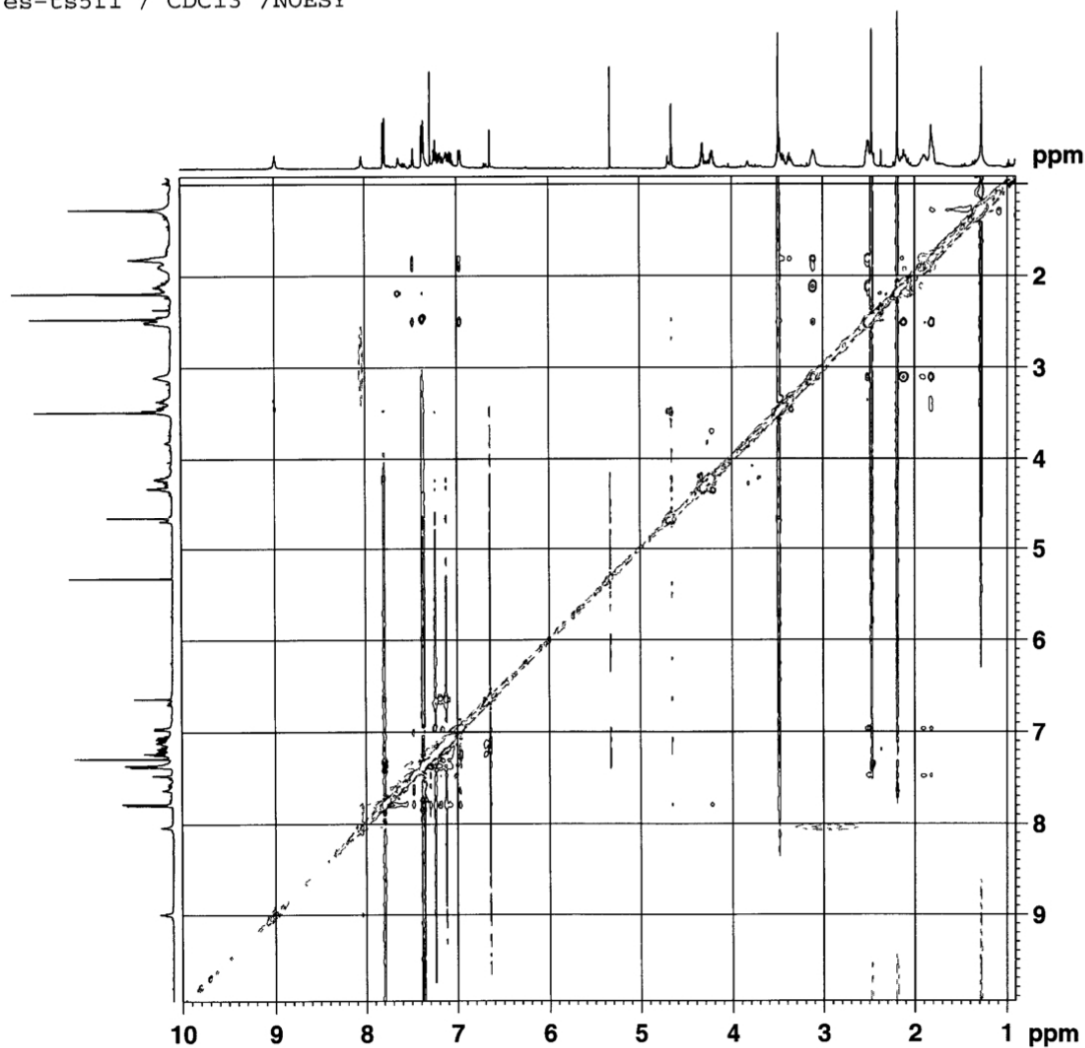
F1 - Acquisition parameters
ND0 1
TD 128
SFO1 500.1328 MHz
FIDRES 47.870712 Hz
SW 12.252 ppm
FMODE QF

F2 - Processing parameters
SI 1024
SF 500.1300000 MHz
WDW SINE
SSB 0
LB 0.00 Hz
GB 0
PC 1.00

F1 - Processing parameters
SI 1024
MC2 QF
SF 500.1300000 MHz
WDW SINE
SSB 0
LB 0.00 Hz
GB 0



Evi es-ts5f1 / CDC13 /NOESY



Current Data Parameters
 NAME ES-Tos
 EXPNO 6
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20091013
 Time 0.45
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm BBO BB-1H
 PULPROG noesygpph
 TD 2048
 SOLVENT CDC13
 NS 8
 DS 8
 SWH 6127.451 Hz
 FIDRES 2.991920 Hz
 AQ 0.1672484 sec
 RG 128
 DW 81.600 usec
 DE 6.00 usec
 TE 293.4 K
 D0 0.00006441 sec
 D1 3.00000000 sec
 D8 1.00000000 sec
 D16 0.00002000 sec
 INO 0.00016320 sec
 MCWRT 1.50000000 sec
 ST1CNT 128
 TAU 0.49897999 sec

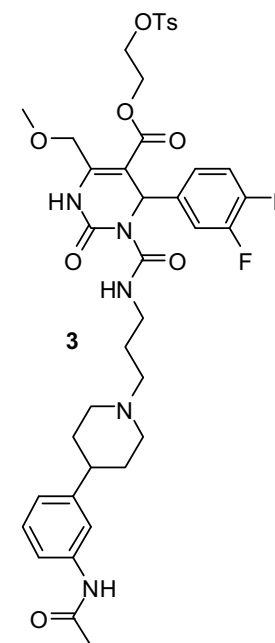
===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 1H
 P1 13.50 usec
 P2 27.00 usec
 PL1 0.30 dB
 SFO1 500.1327797 MHz

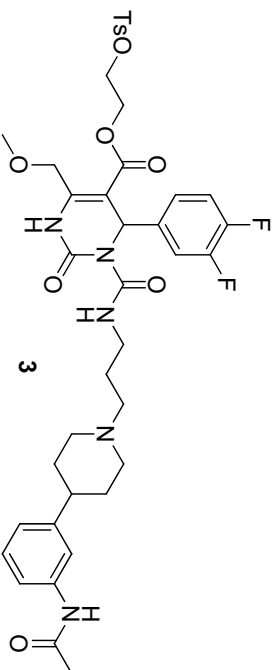
===== GRADIENT CHANNEL =====
 GPNAM1 SINE.100
 GPNAM2 SINE.100
 GPK1 0.00 %
 GPK2 0.00 %
 GPV1 0.00 %
 GPV2 0.00 %
 GPZ1 40.00 %
 GPZ2 -40.00 %
 P16 1000.00 usec

F1 - Acquisition parameters
 ND0 1
 TD 256
 SFO1 500.1328 MHz
 FIDRES 23.935356 Hz
 SW 12.252 ppm
 FhMODE States-TPPI

F2 - Processing parameters
 SI 1024
 SF 500.1300000 MHz
 WDW QSINE
 SSB 2
 LB 0.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40

F1 - Processing parameters
 SI 1024
 MC2 States-TPPI
 SF 500.1300000 MHz
 WDW QSINE
 SSB 2
 LB 0.00 Hz
 GB 0





Display Report

Analysis Info

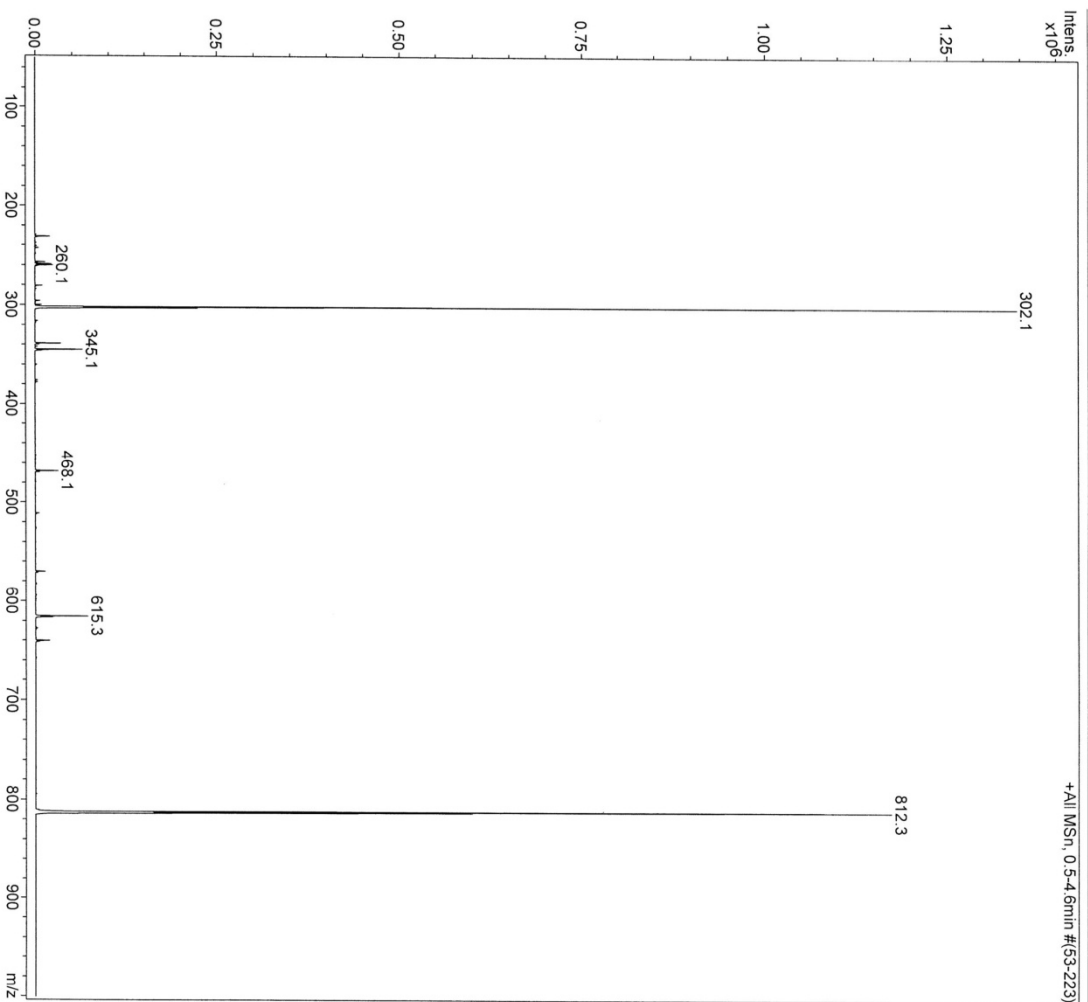
Analysis Name D:\DATA\36674_y.d
 Method anthocyanane.m
 Sample Name Tos@SNAP
 Comment Schirmer/Arzneistoffsynthese

Acquisition Date 27.01.2011 14:08:55

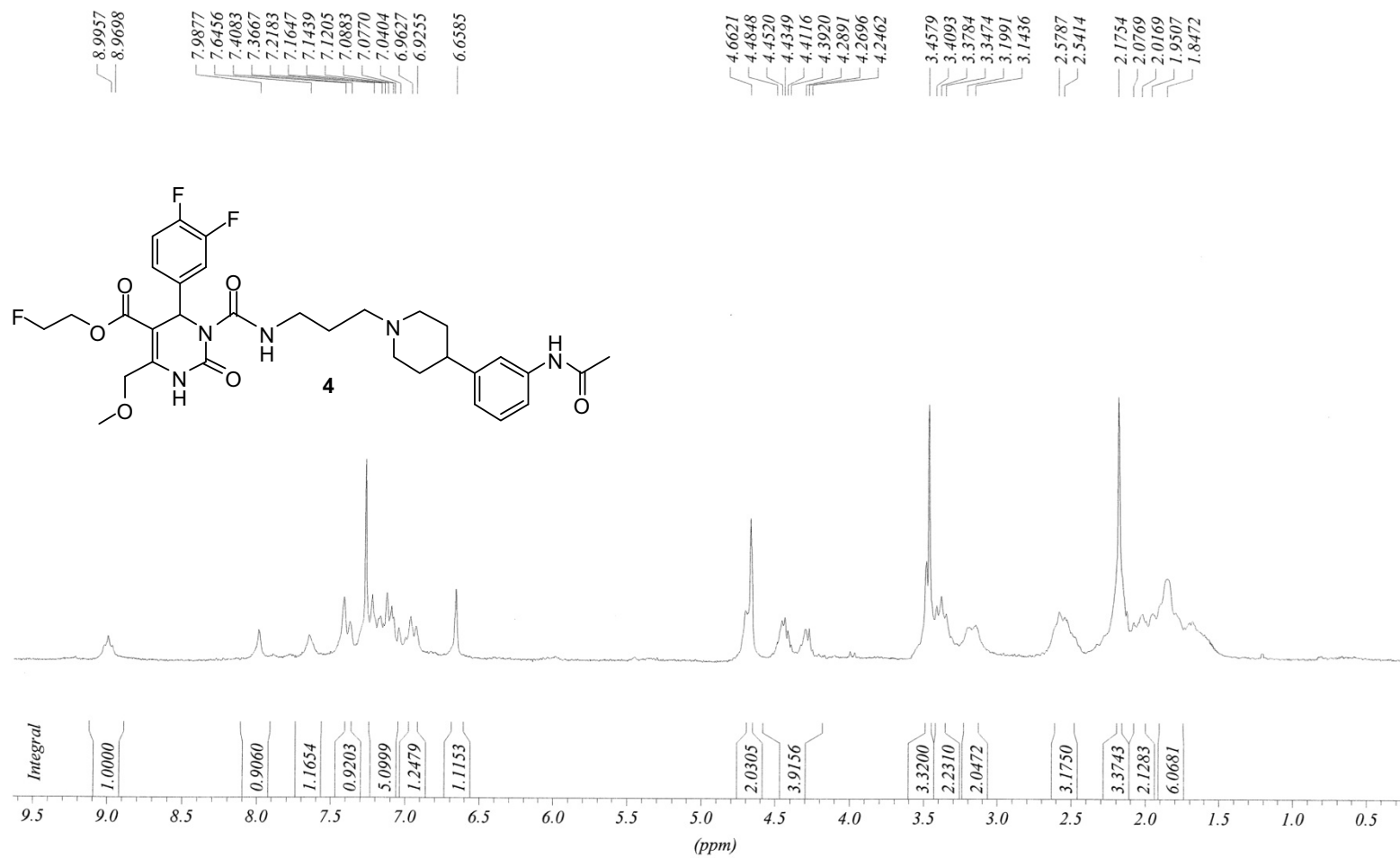
Operator phu
 Instrument HCTplus

Acquisition Parameter

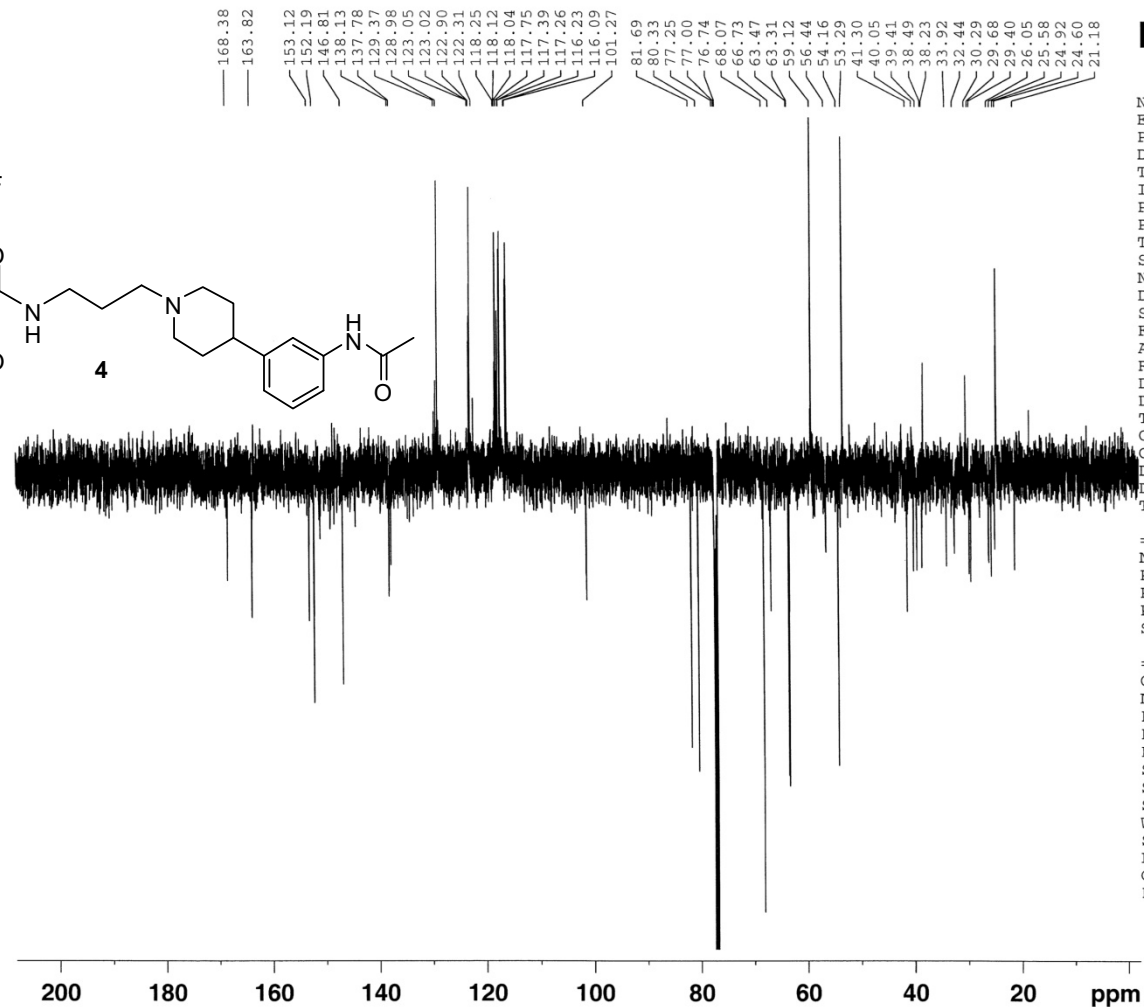
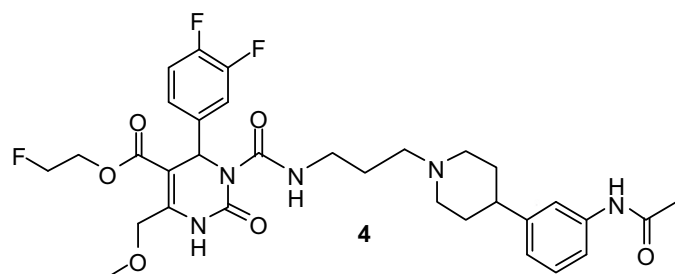
Ion Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Alternating Ion Polarity	off
Mass Range Mode	Ultra Scan	Scan Begin	50 m/z	Scan End	1000 m/z
Capillary Exit	121.2 Volt	Skim 1	15.0 Volt	Trap Drive	81.4
Accumulation Time	938 µs	Averages	5 Spectra	Auto MS/MS	off



2.2.11, *es-sf2*β, 3. Fraktion SF2 (25-K1), 20 mg, CDCl₃ □ PROTON □



ES fesp16

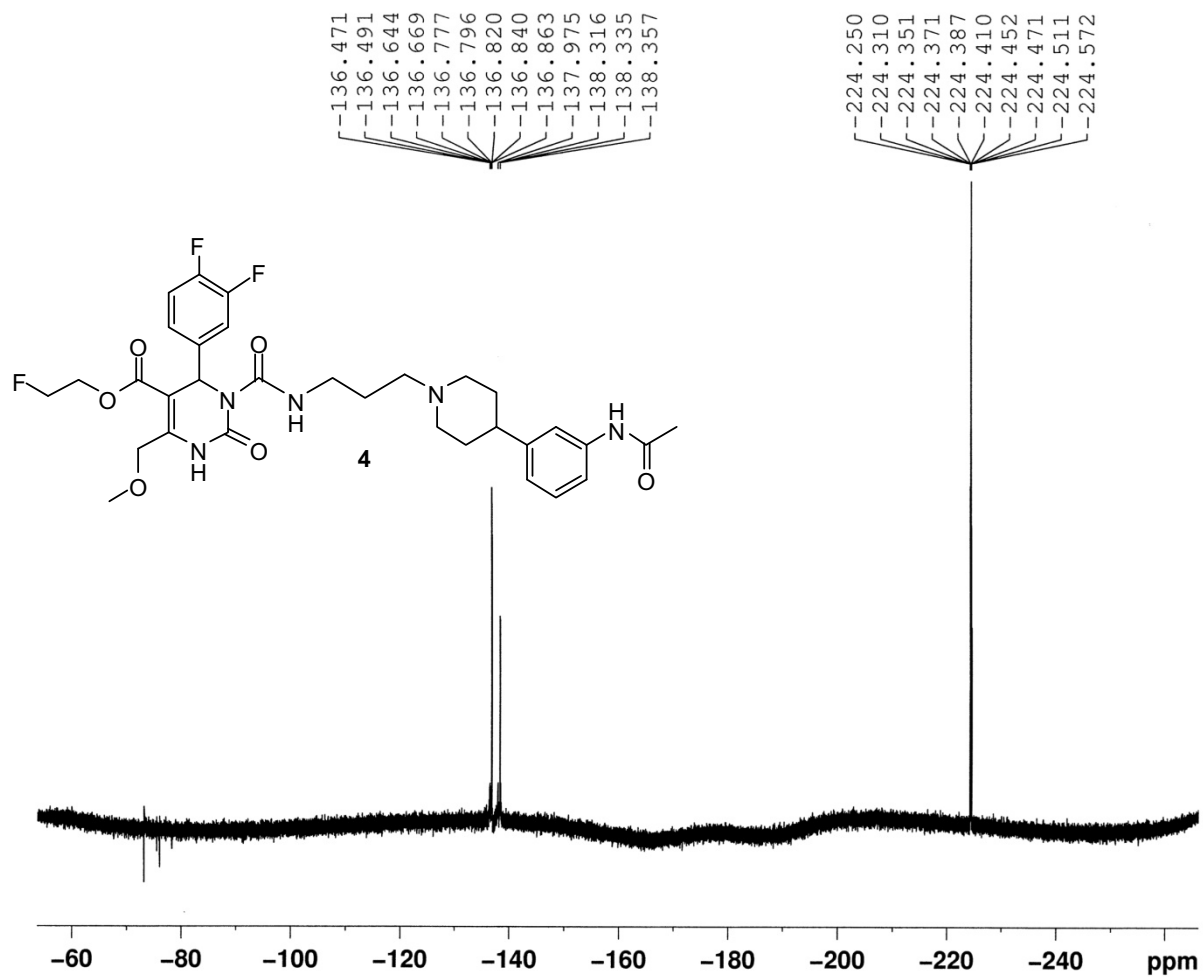


NAME es_fesp16
EXPNO 2
PROCNO 1
Date_ 20110228
Time 9.19
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB-
PULPROG jmod
TD 111106
SOLVENT CDCl3
NS 4096
DS 4
SWH 26455.027 Hz
FIDRES 0.238106 Hz
AQ 2.0999722 sec
RG 14596.5
DW 18.900 usec
DE 12.00 usec
TE 294.7 K
CNST2 145.0000000
CNST11 1.0000000
D1 2.0000000 sec
D20 0.00689655 sec
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 13C
P1 9.50 usec
P2 19.00 usec
PL1 3.80 dB
SFO1 125.7707421 MHz

===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2 waltz16
NUC2 1H
PCPD2 90.00 usec
PL2 0.30 dB
PL12 16.78 dB
SFO2 500.1325006 MHz
SI 32768
SF 125.7577934 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40

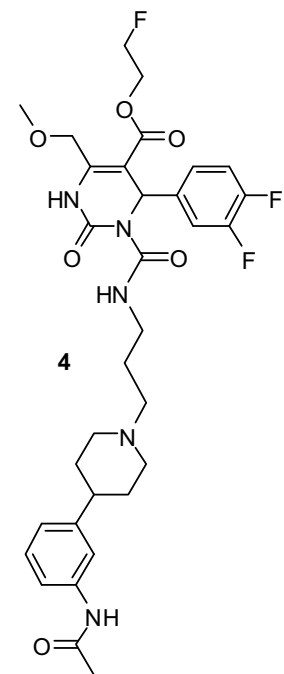
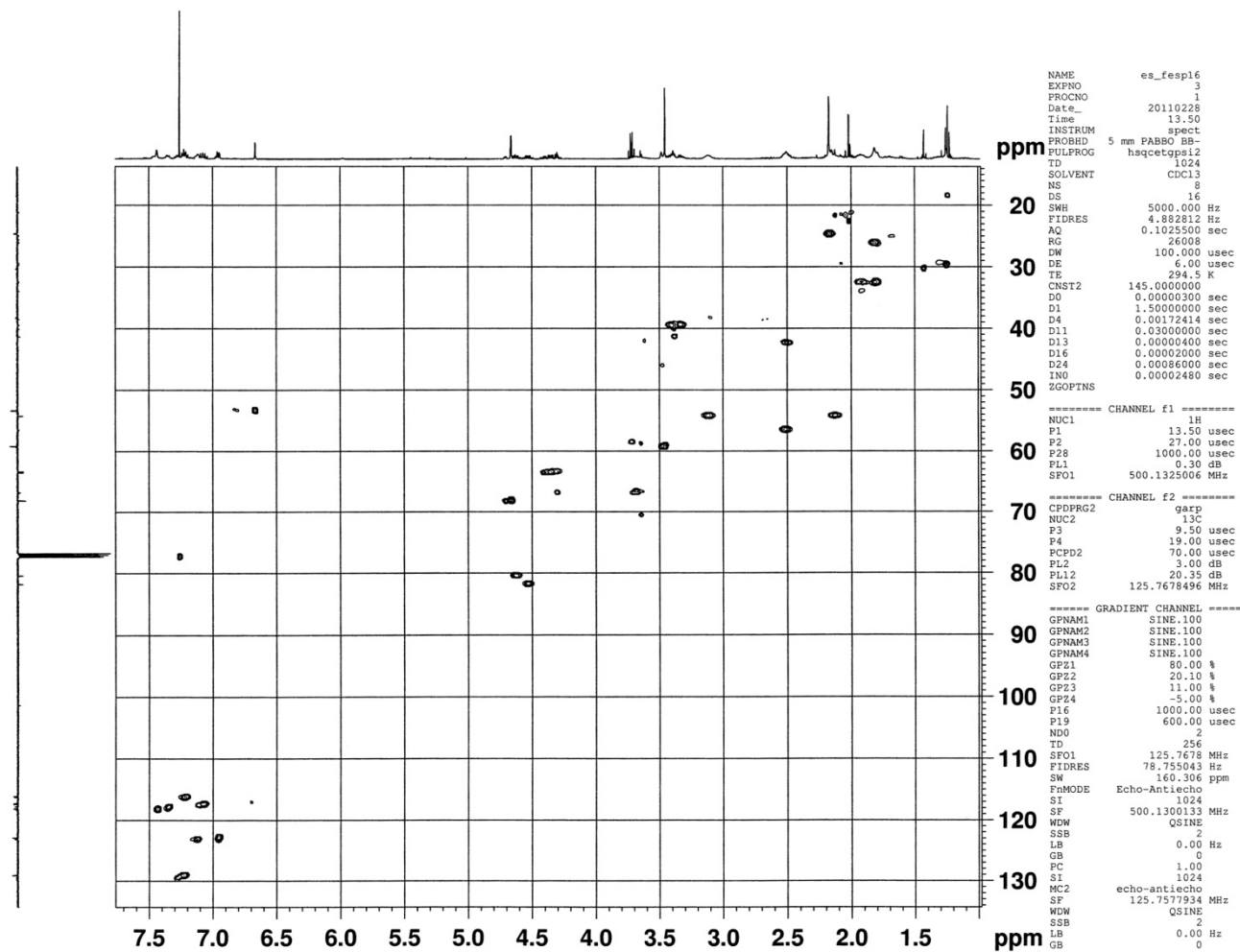
ES fesp16/19F



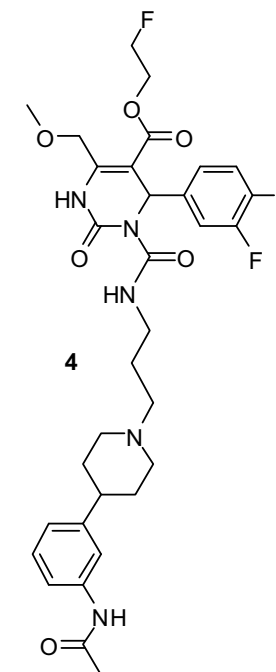
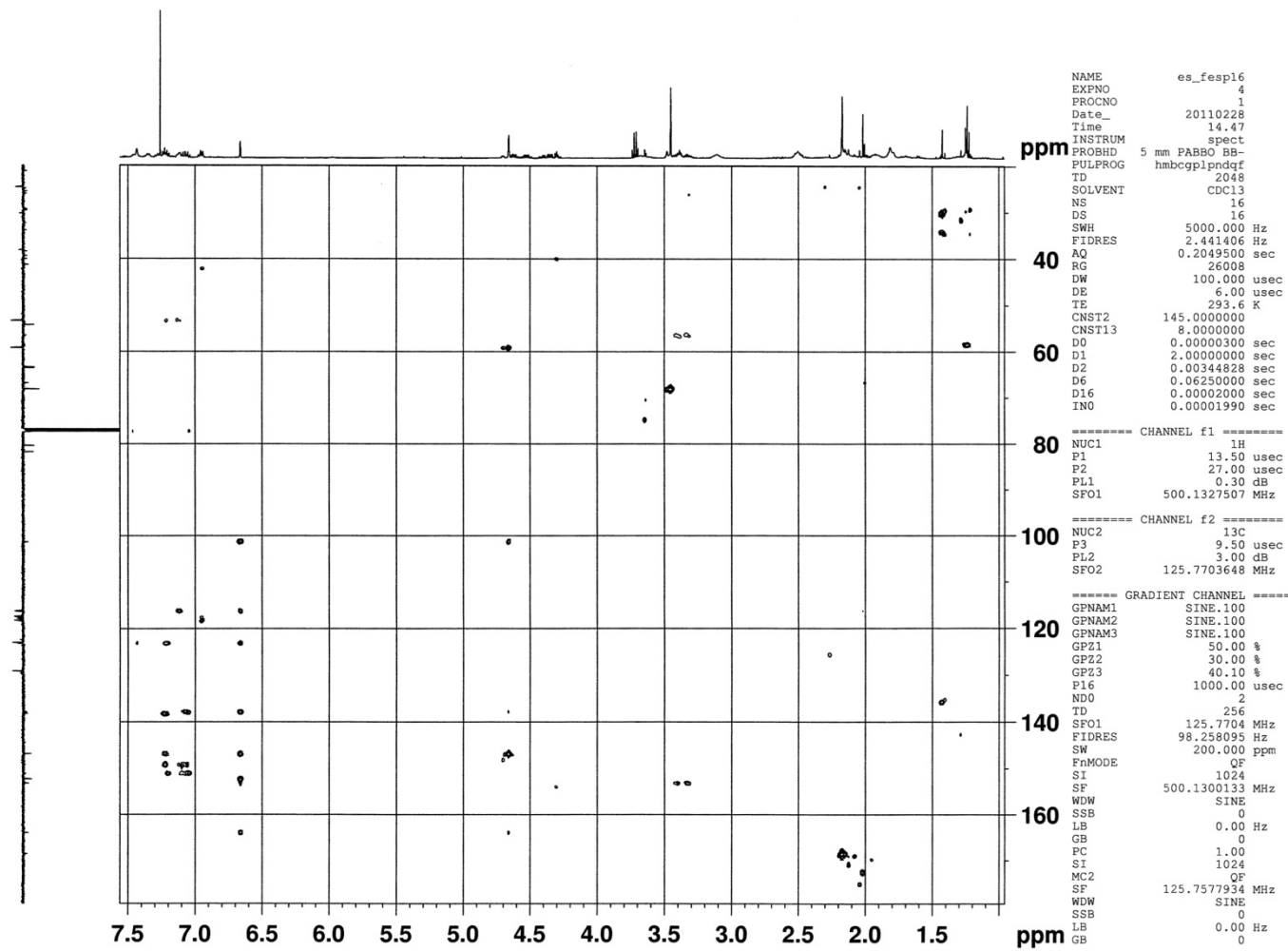
NAME es_fesp16
 EXPNO 7
 PROCNO 1
 Date_ 20110228
 Time 8.57
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm PABBO BB-
 PULPROG zgfglqn
 TD 131072
 SOLVENT CDC13
 NS 16
 DS 0
 SWH 100000.000 Hz
 FIDRES 0.762939 Hz
 AQ 0.6554150 sec
 RG 512
 DW 5.000 usec
 DE 6.00 usec
 TE 293.2 K
 D1 5.00000000 sec
 TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 19F
 P1 12.50 usec
 PL1 -3.00 dB
 SF01 470.5170672 MHz
 SI 65536
 SF 470.5923620 MHz
 WDW no
 SSB 0
 LB 0.00 Hz
 GB 0
 PC 1.00

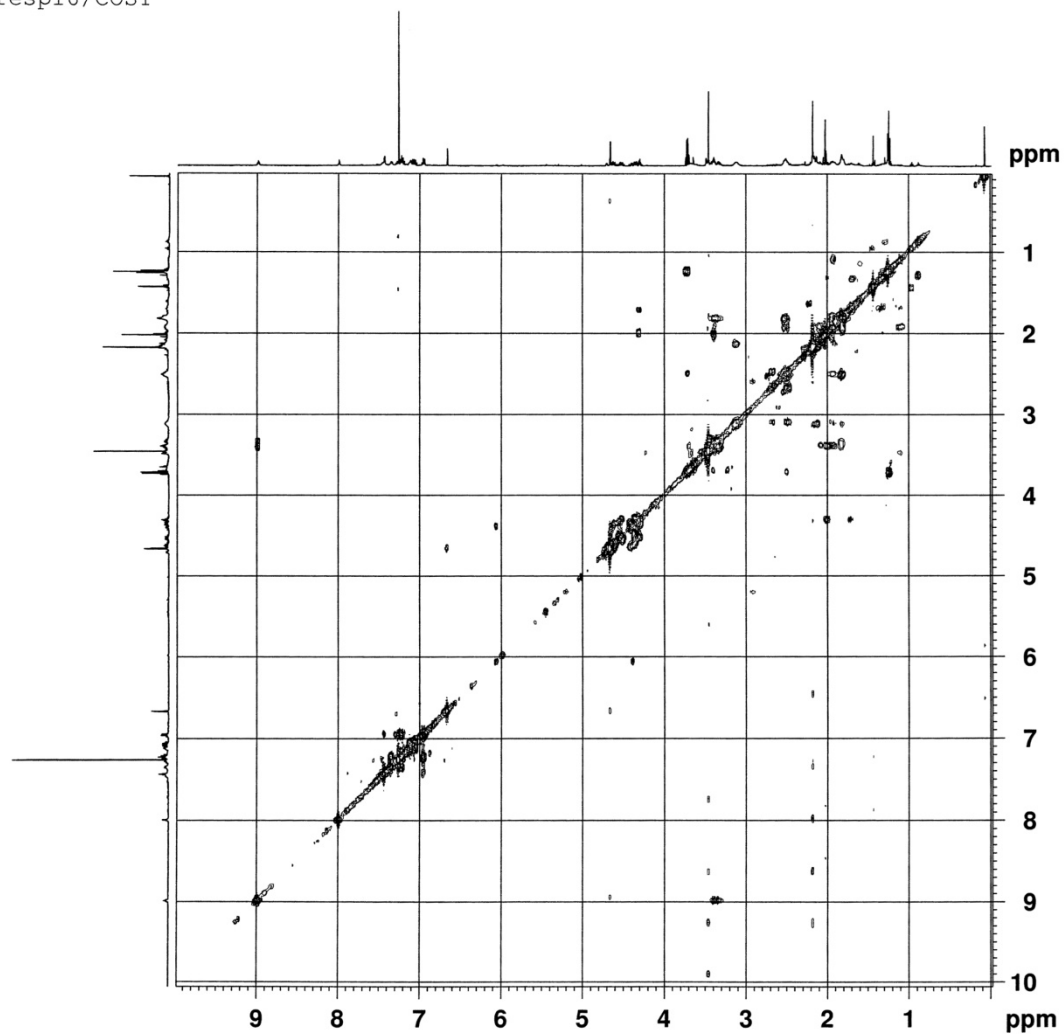
ES fesp16/HSQC



ES fesp16/HMBC



ES fesp16/COSY

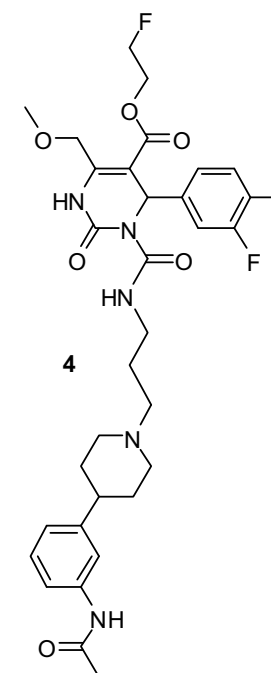


```

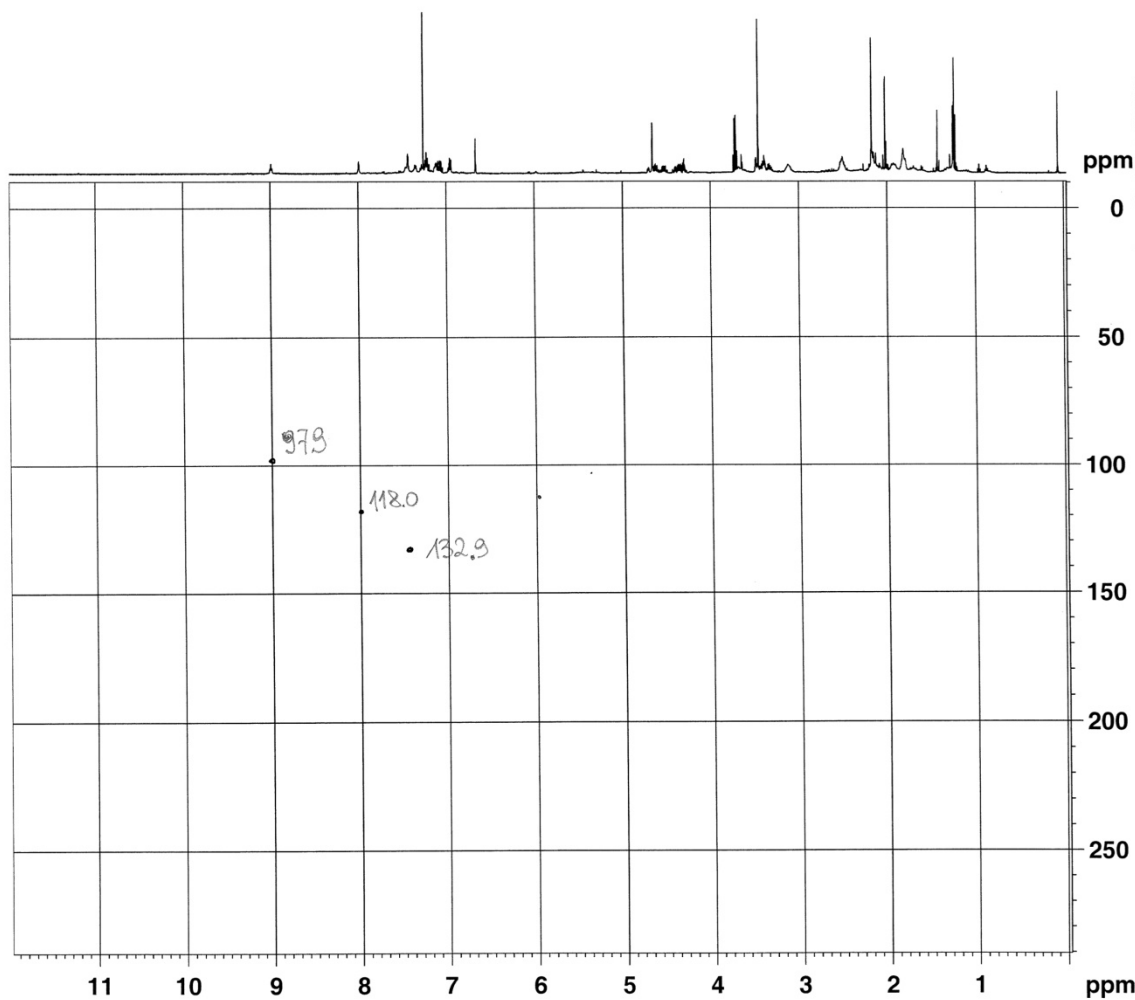
NAME          es_fesp16
EXPNO         5
PROCNO        1
Date_         20110228
Time          17.23
INSTRUM       spect
PROBHD        5 mm PABBO BB-
PULPROG       cosygpgqf
TD            2048
SOLVENT       CDCl3
NS            8
DS            4
SWH           6127.451 Hz
FIDRES        2.991920 Hz
AQ            0.1672484 sec
RG            456.1
DW            81.600 usec
DE            6.00 usec
TE            293.2 K
D0            0.00000300 sec
D1            2.00000000 sec
D13           0.00000400 sec
D16           0.00002000 sec
IN0           0.00016320 sec

===== CHANNEL f1 =====
NUC1           1H
P0            13.50 usec
P1            13.50 usec
PL1           0.30 dB
SFO1          500.1327797 MHz

===== GRADIENT CHANNEL =====
GPNAM1        SINE.100
GPZ1          20.00 %
P16           1000.00 usec
ND0           1
TD            201
SFO1          500.1328 MHz
FIDRES        30.484831 Hz
SW            12.252 ppm
FnMODE        QF
SI            1024
SF            500.1300133 MHz
WDW           SINE
SSB           0
LB            0.00 Hz
GB            0
PC            1.40
SI            1024
MC2           QF
SF            500.1300133 MHz
WDW           SINE
SSB           0
LB            0.00 Hz
GB            0
  
```



ES fesp16/15N HSQC



NAME es_fesp16
 EXPNO 9
 PROCNO 1
 Date_ 20110301
 Time 4.33
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm PABBO BB-
 PULPROG hsqcetgps12
 TD 1024
 SOLVENT CDCl3
 NS 24
 DS 16
 SWH 6009.615 Hz
 FIDRES 5.868765 Hz
 AQ 0.0853300 sec
 RG 26008
 DW 83.200 usec
 DE 6.00 usec
 TE 293.5 K
 CNST2 90.0000000
 D0 0.00000300 sec
 D1 1.50000000 sec
 D4 0.00277778 sec
 D11 0.03000000 sec
 D13 0.00000400 sec
 D16 0.00002000 sec
 D24 0.00277778 sec
 IN0 0.00003280 sec
 ZGPGTNS

ppm

0

50

100

150

200

250

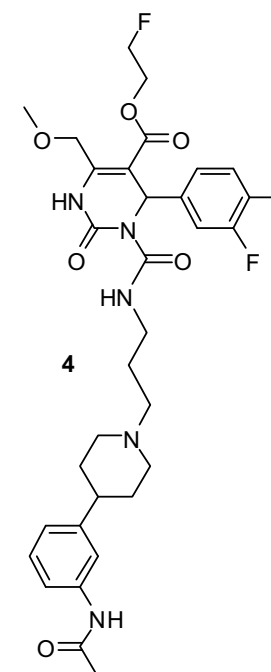
ppm

===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 1H
 P1 13.50 usec
 P2 27.00 usec
 P28 1000.00 usec
 PL1 0.30 dB
 SFO1 500.1330008 MHz

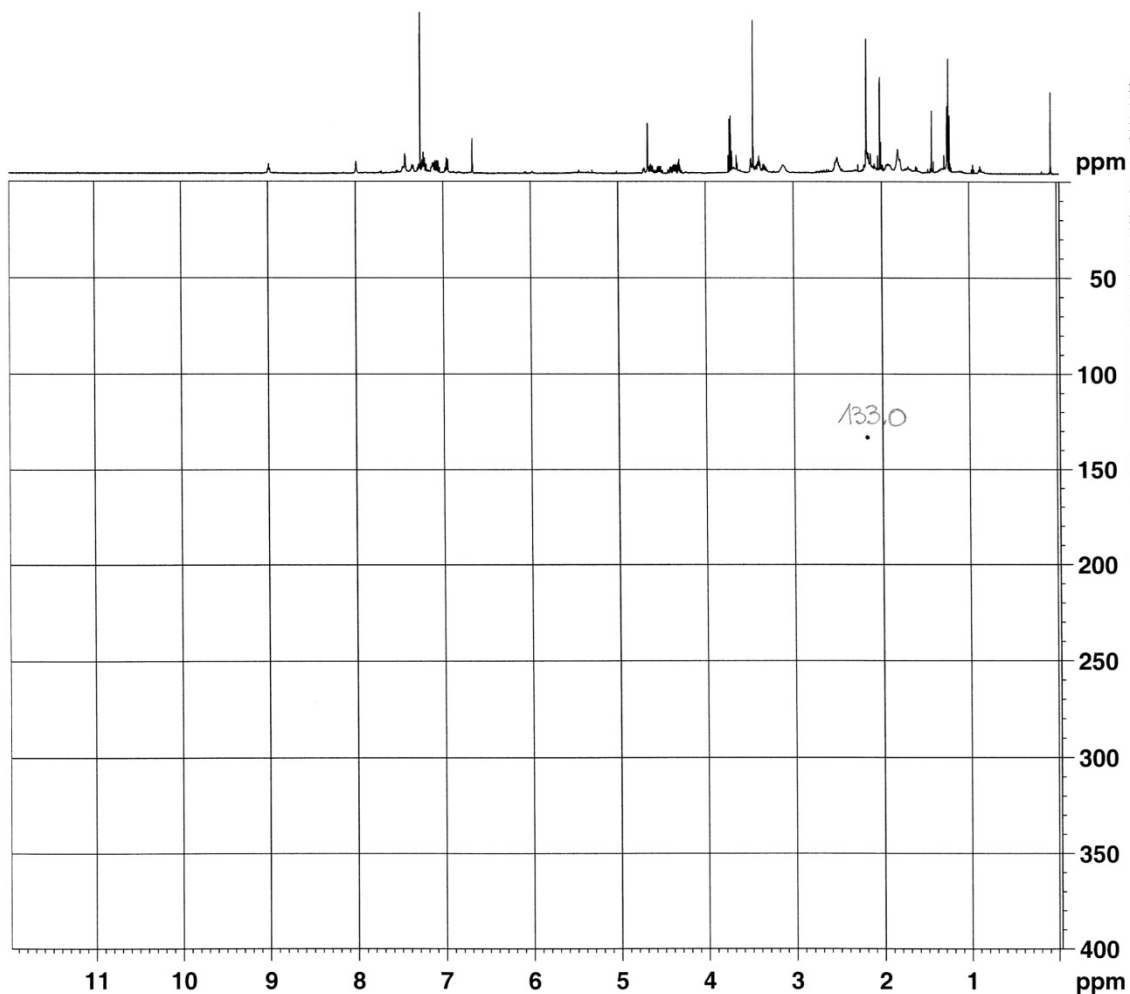
===== CHANNEL f2 =====
 CPDPRG2 garp
 NUC2 15N
 P3 15.00 usec
 P4 30.00 usec
 PCPD2 190.00 usec
 PL2 1.50 dB
 PL12 24.50 dB
 SFO2 50.6848279 MHz

===== GRADIENT CHANNEL =====
 GPNAM1 SINE.100
 GPNAM2 SINE.100
 GPNAM3 SINE.100
 GPNAM4 SINE.100
 GPZ1 80.00 %
 GPZ2 8.10 %
 GPZ3 50.10 %
 GPZ4 0.00 %
 P16 1000.00 usec
 P19 600.00 usec
 NDO 2
 TD 256
 SFO1 50.68483 MHz
 FIDRES 59.546497 Hz
 SW 300.759 ppm
 FhMODE Echo-Antiecho
 SI 1024
 SF 500.1300113 MHz

WDW QSINE
 SSB 2
 LB 0.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40
 SI 1024
 MC2 echo-antiecho
 SF 50.6777330 MHz
 WDW QSINE
 SSB 2
 LB 0.00 Hz
 GB 0



es fesp16/ CDC13 / 15N HMBC

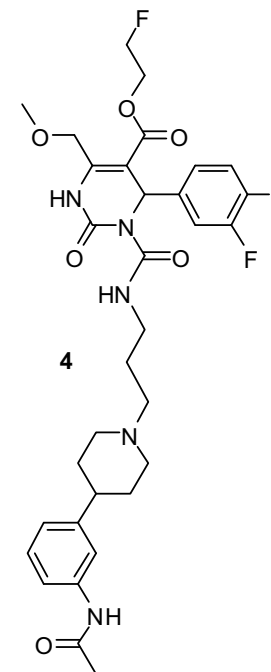


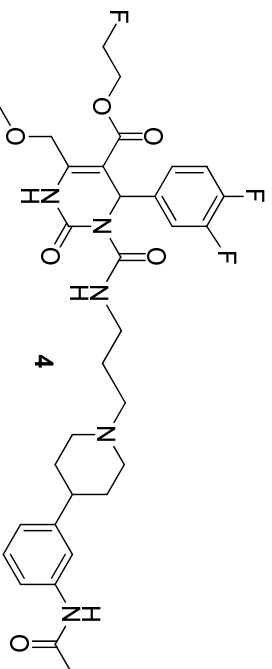
NAME es_fesp16
EXPNO 8
PROCNO 1
Date_ 20110228
Time 18.57
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB-
PULPROG hmbcgp1pndqf
TD 2048
SOLVENT CDC13
NS 48
DS 16
SWH 6009.615 Hz
FIDRES 2.934382 Hz
AQ 0.1705268 sec
RG 26008
DW 83.200 usec
DE 6.00 usec
TE 293.2 K
CNST2 90.0000000
CNST13 8.0000000
D0 0.00000300 sec
D1 2.00000000 sec
D2 0.00555556 sec
D6 0.06250000 sec
D16 0.00002000 sec
IN0 0.00002465 sec

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 1H
P1 13.50 usec
P2 27.00 usec
PL1 0.30 dB
SFO1 500.1330008 MHz

===== CHANNEL f2 =====
NUC2 15N
P3 15.00 usec
PL2 1.50 dB
SFO2 50.6878685 MHz

===== GRADIENT CHANNEL =====
GPNAM1 SINE.100
GPNAM2 SINE.100
GPNAM3 SINE.100
GPZ1 70.00 %
GPZ2 30.00 %
GPZ3 50.10 %
P16 1000.00 usec
ND0 2
TD 320
SFO1 50.68787 MHz
FIDRES 63.359837 Hz
SW 400.000 ppm
FnmODE QF
SI 2048
SF 500.1300133 MHz
WDW SINE
SSB 0
LB 0.00 Hz
GB 0
PC 1.00
SI 1024
MC2 QF
SF 50.6777330 MHz
WDW SINE
SSB 0
LB 0.00 Hz
GB 0





Display Report

Analysis Info

Analysis Name D:\DATA\37139_y.d
 Sample Name anthocyanine.m
 Comment FESP
 Direkteinlass 1200ul/h
 ACN/MeOH

Acquisition Date 04.05.2011 15:33:21

Operator plu
 Instrument HCT plus

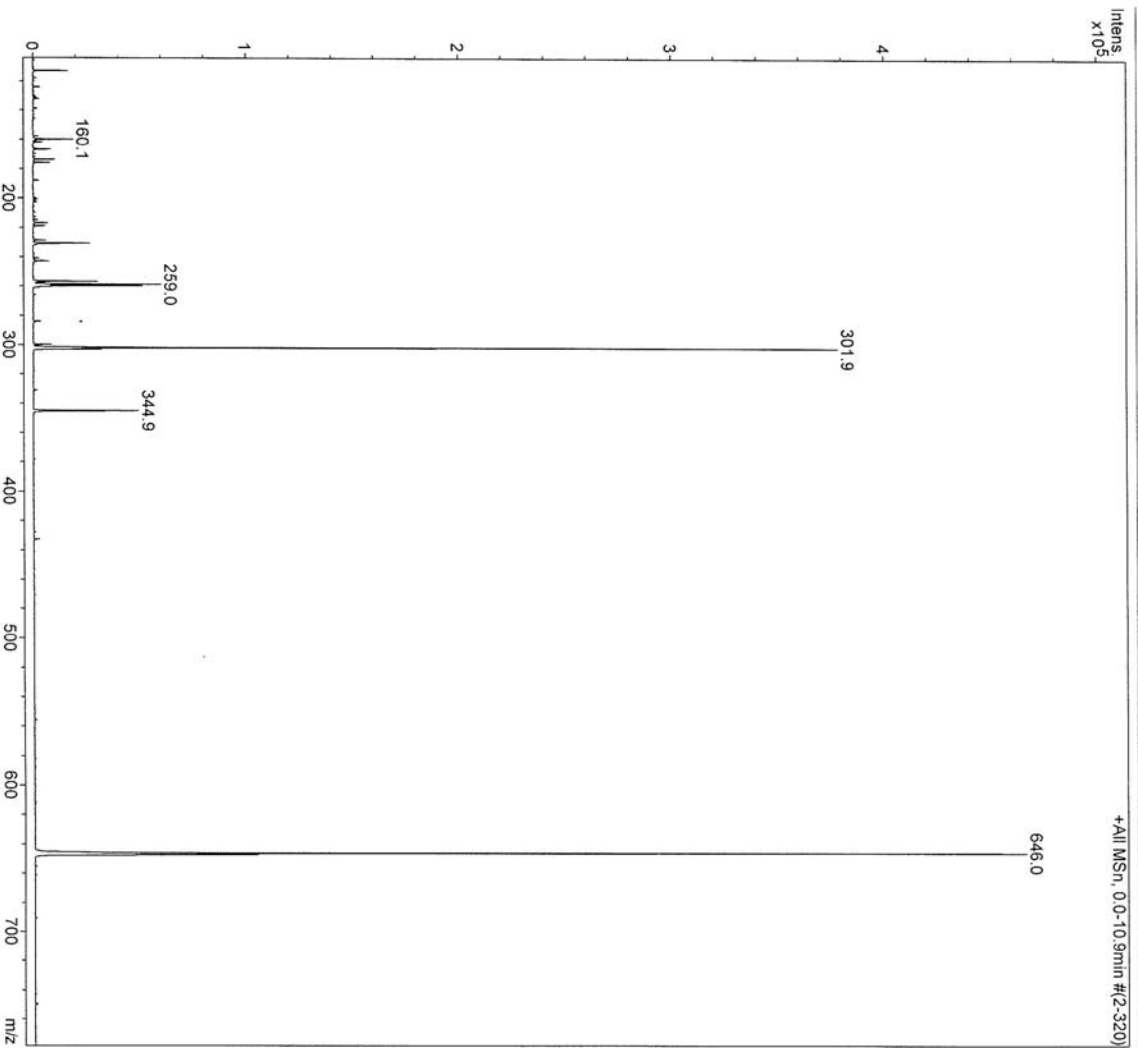
Acquisition Parameter

Ion Source Type ESI
 Mass Range Mode Ultra Scan
 Capillary Exit 121.2 Volt
 Accumulation Time 2632 µs

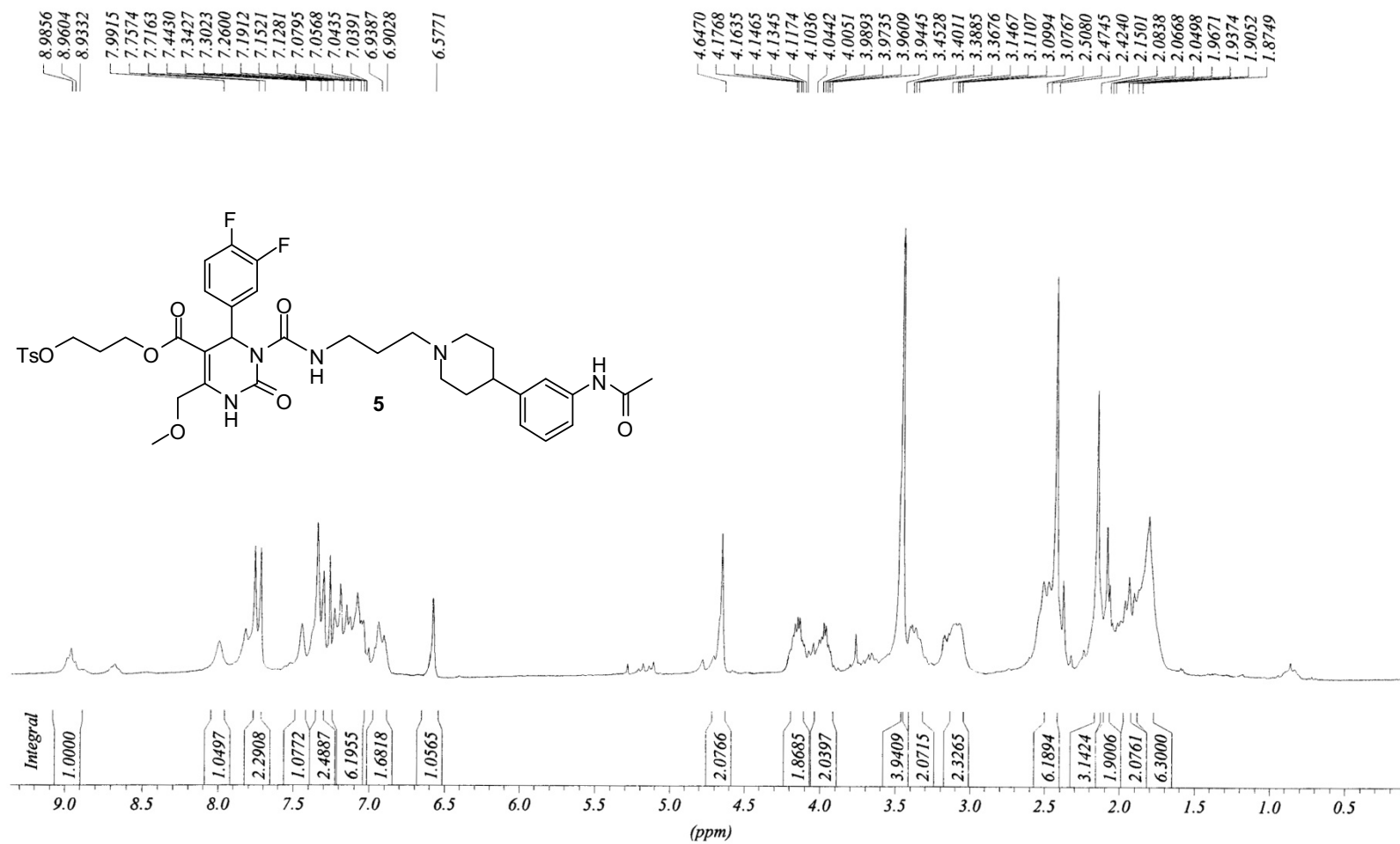
Ion Polarity
 Scan Begin
 Skim 1
 Averages

Positive
 105 m/z
 15.0 Volt
 5 Spectra

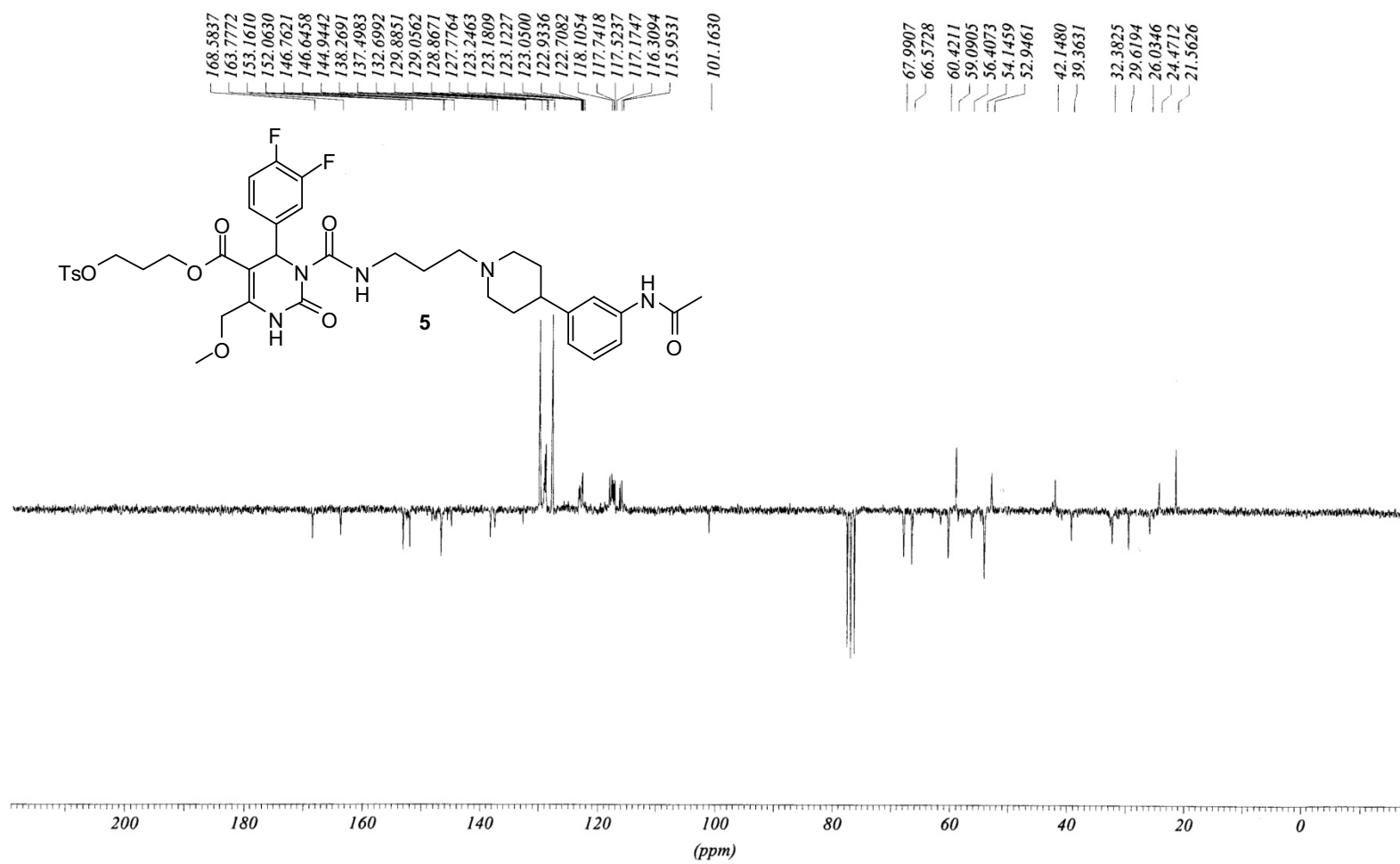
Alternating Ion Polarity off
 Scan End 1000 m/z
 Trap Drive 81.4
 Auto MS/MS off

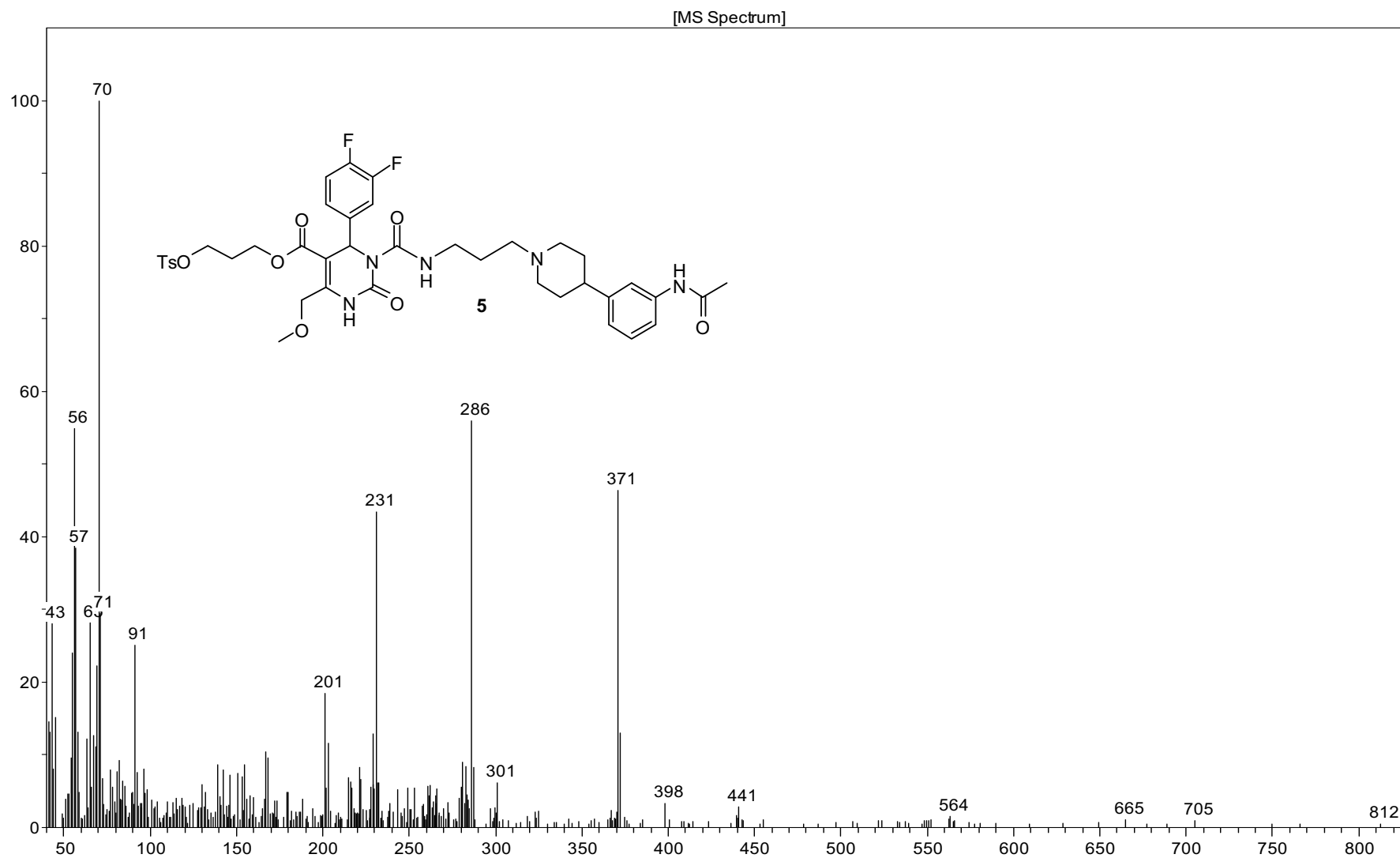


19.10.10., es-pt1f1, OH-Propyl > Tos PT1, 1. Fraktion 56 mg, CDCl3 □ PROTON CDCl3 opt/xwinmr schirmer 8 □



19.10.10., es-pt1f1, OH-Propyl > Tos PT1, 1. Fraktion 56 mg, CDCl₃ □ C13APT CDCl₃ opt/xwinmr schirmer 8 □



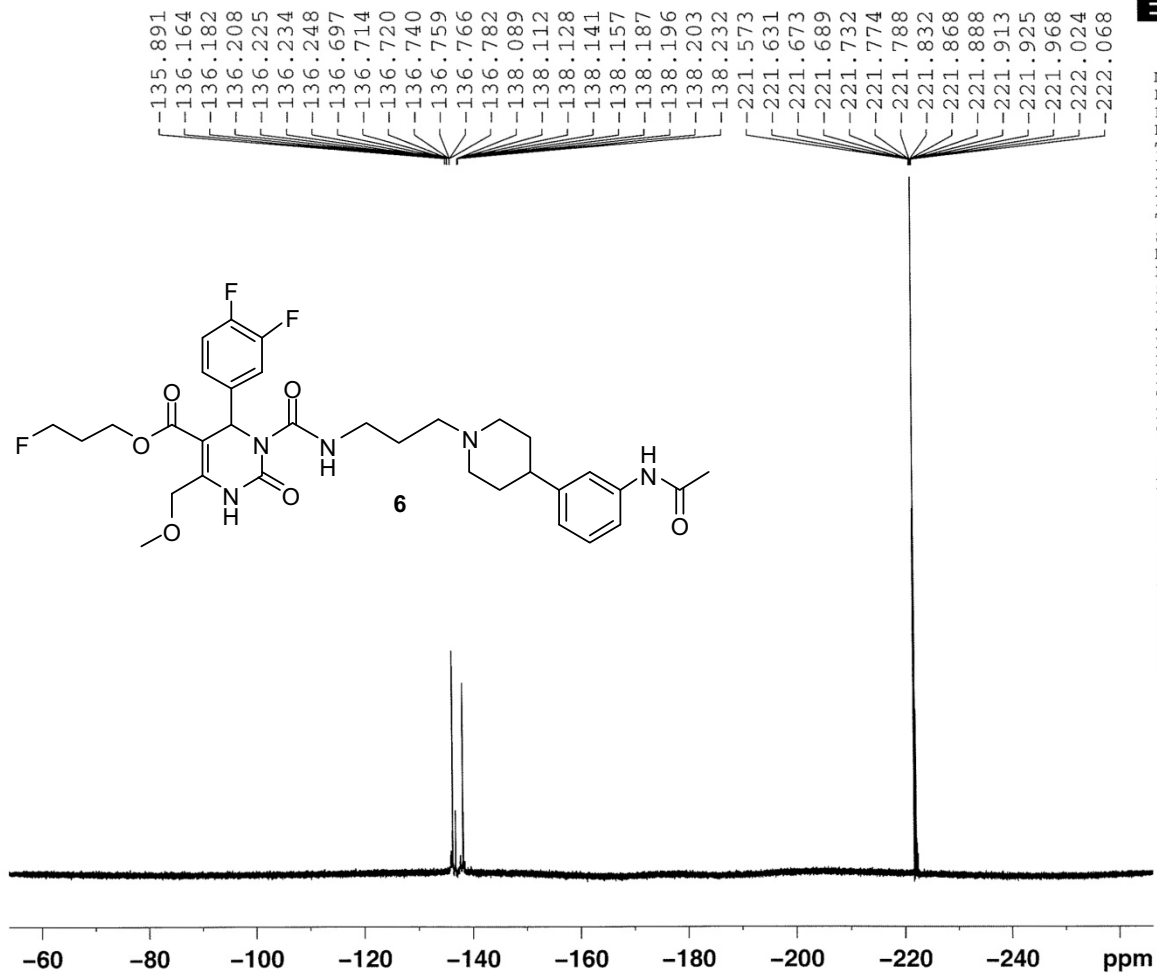


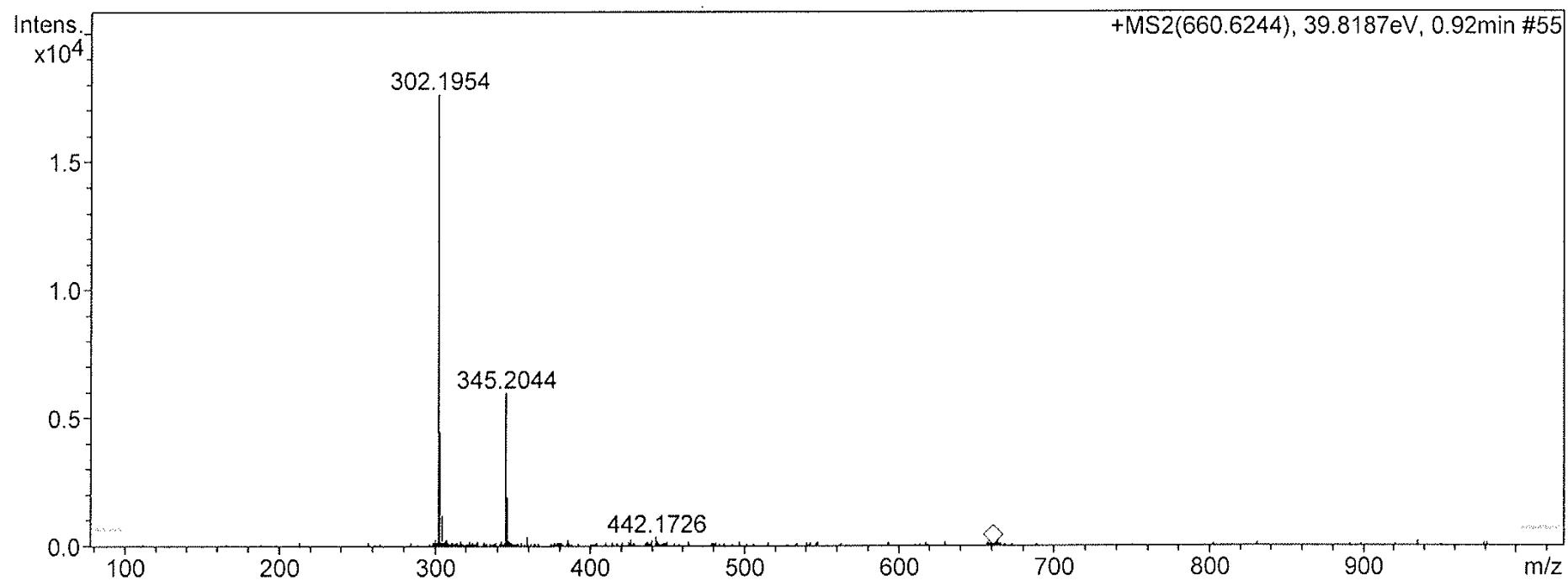
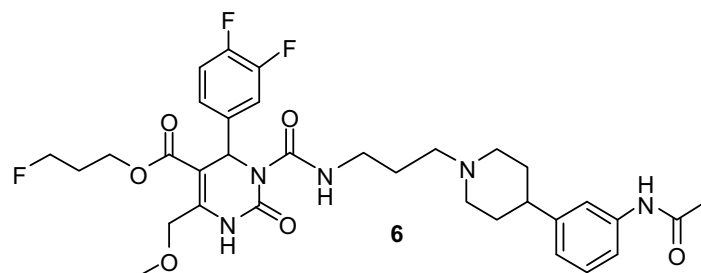
ES fsp10/19F



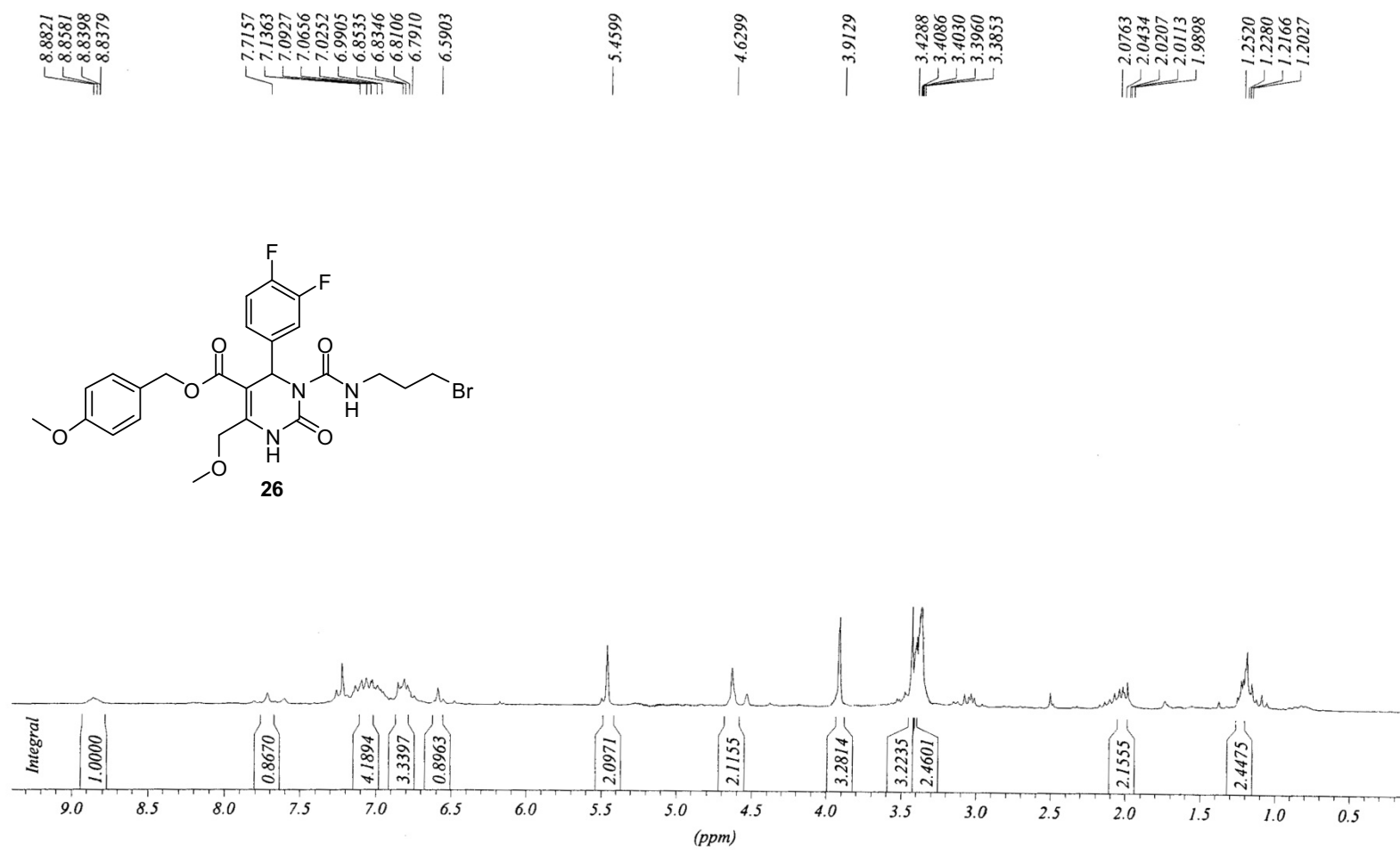
NAME es_fsp10
 EXPNO 2
 PROCNO 1
 Date_ 20110408
 Time 10.26
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm PABBO BB-
 PULPROG zgfglqn
 TD 131072
 SOLVENT CDCl3
 NS 16
 DS 0
 SWH 100000.000 Hz
 FIDRES 0.762939 Hz
 AQ 0.6554150 sec
 RG 512
 DW 5.000 usec
 DE 6.00 usec
 TE 293.3 K
 D1 5.00000000 sec
 TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 19F
 P1 12.50 usec
 PL1 -3.00 dB
 SFO1 470.5170672 MHz
 SI 65536
 SF 470.5923620 MHz
 WDW no
 SSB 0
 LB 0.00 Hz
 GB 0
 PC 1.00

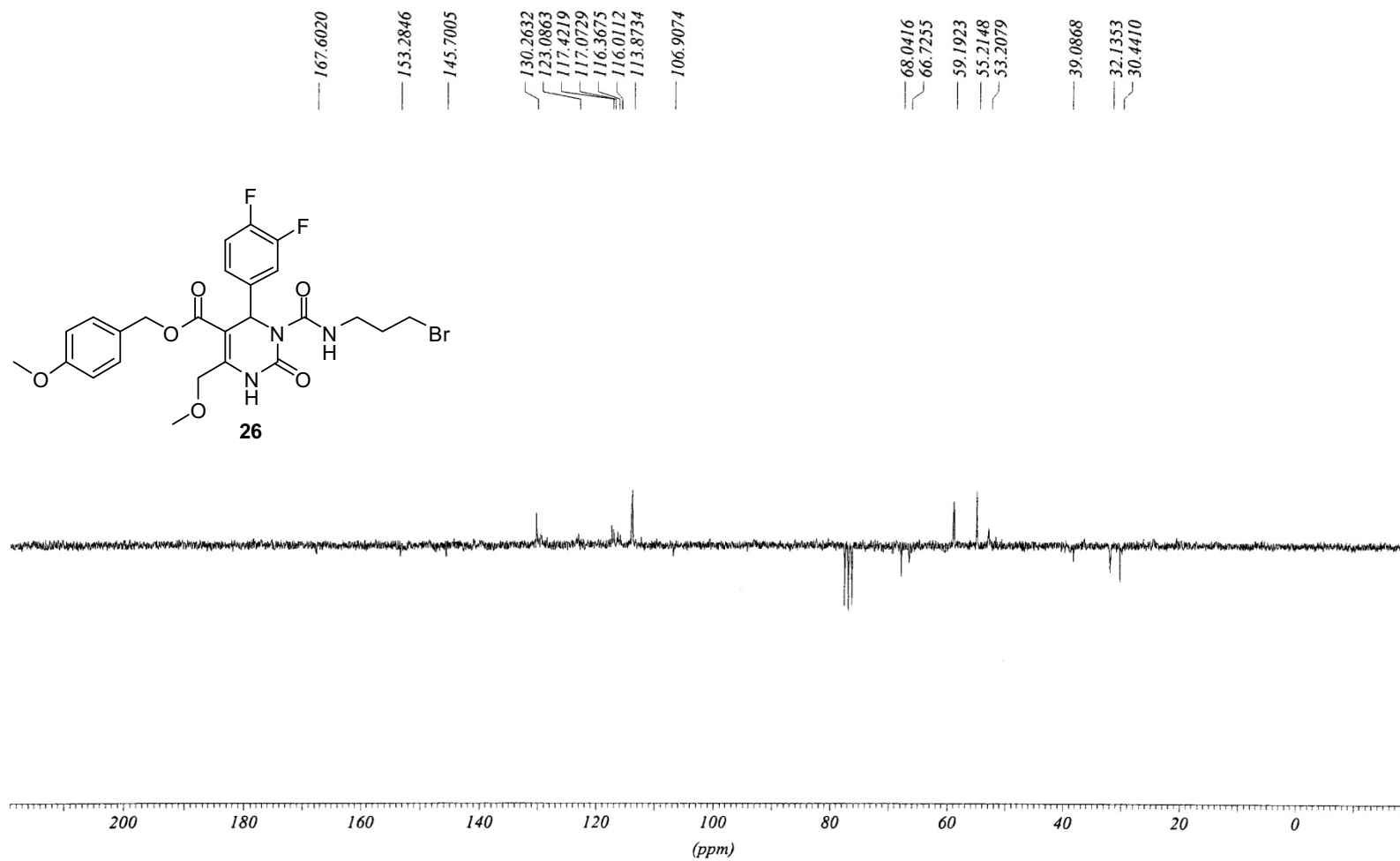


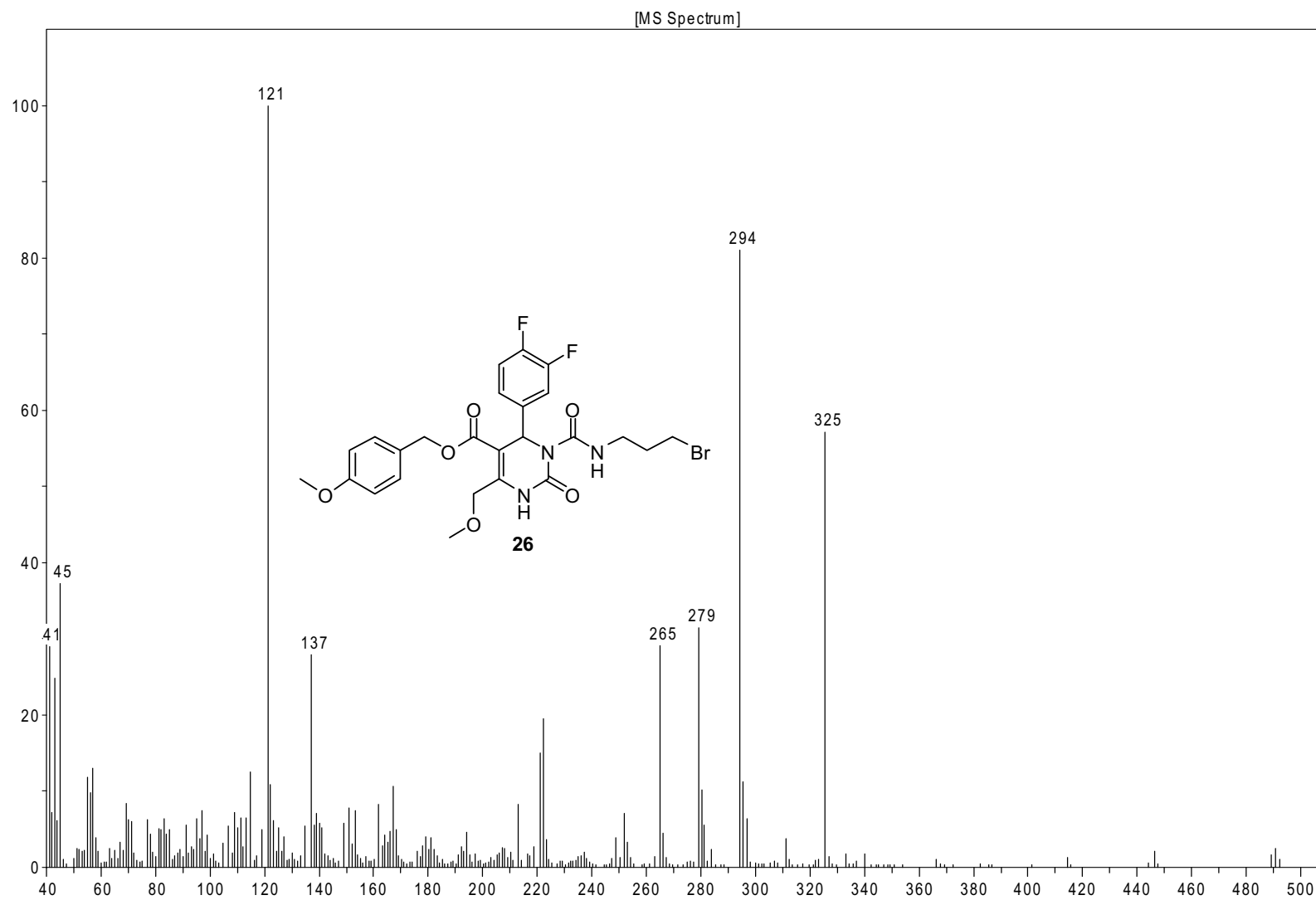


18.2.08, es-bgkp2, Fraktion 5+6, CDCl₃, ca 67 mg □ PROTON CDC13 opt/xwinmr schirmer 47 □

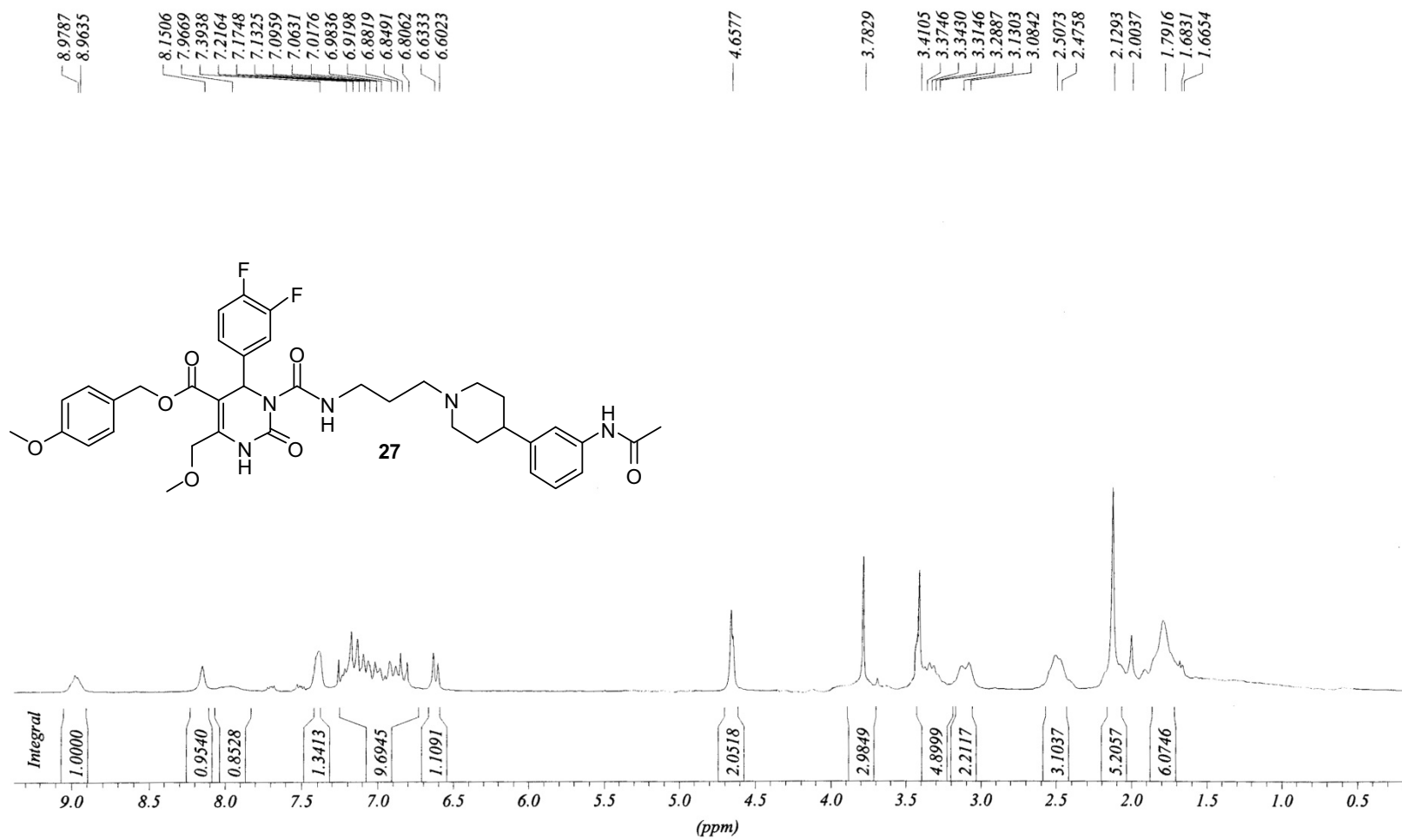


18.2.08, es-bgkp2, Fraktion 5+6, CDCl₃, ca 67 mg □ C13APT CDCl₃ opt/xwinnmr schirmer 47 □

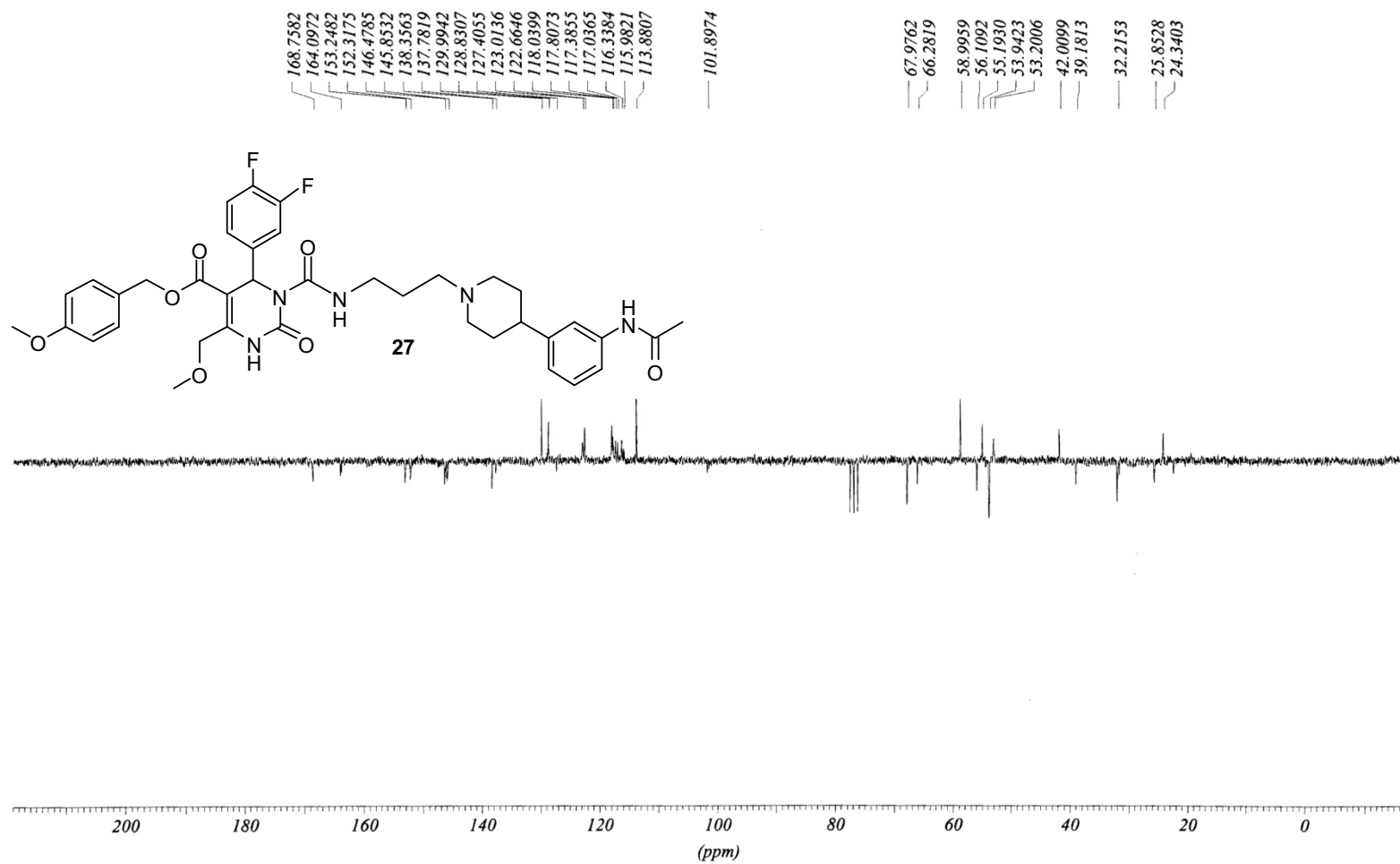


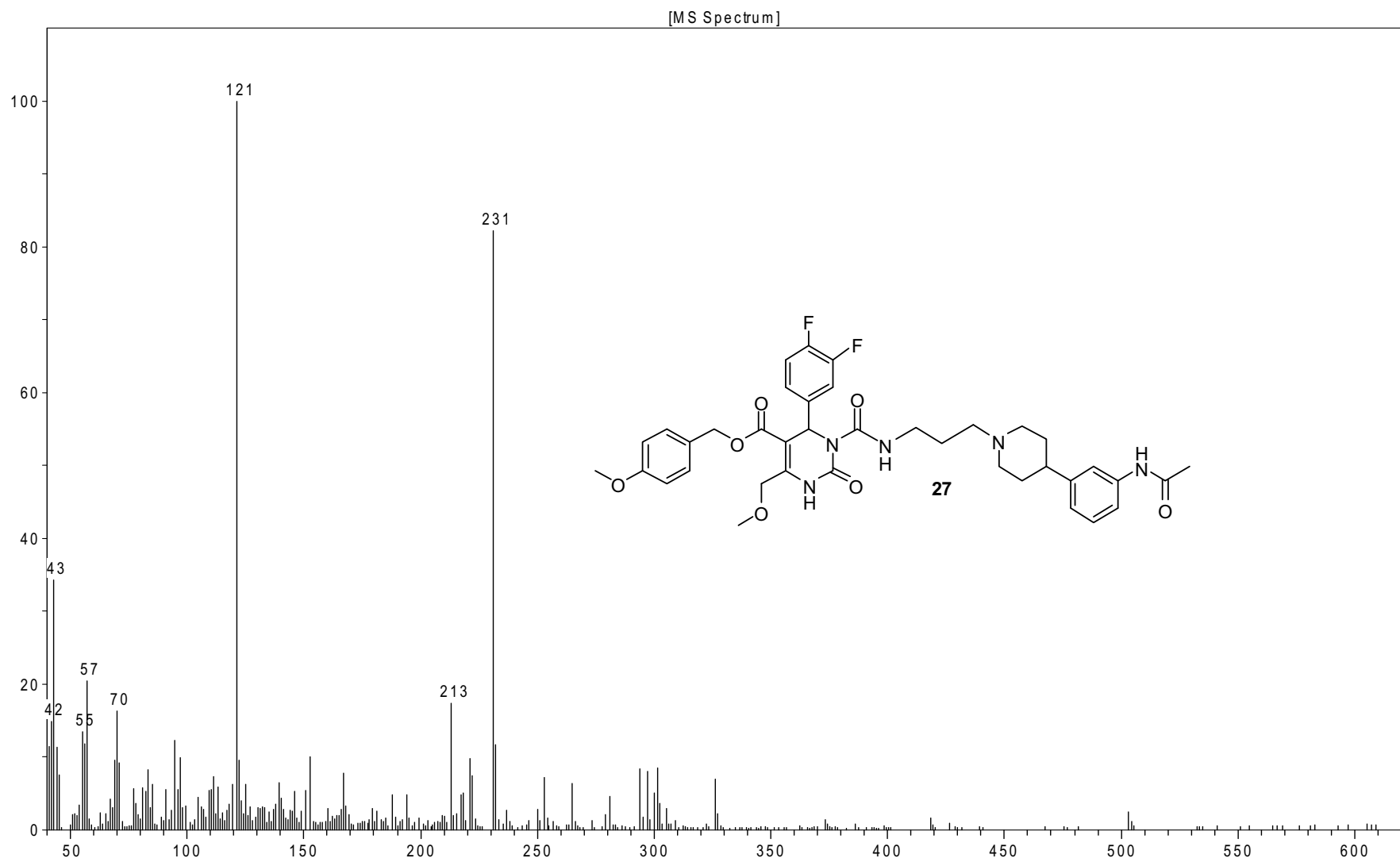


22.7.10, jb-bsp, 73 mg, CDCl₃ □ PROTON CDC13 opt/xwinmr schirmer 44 □

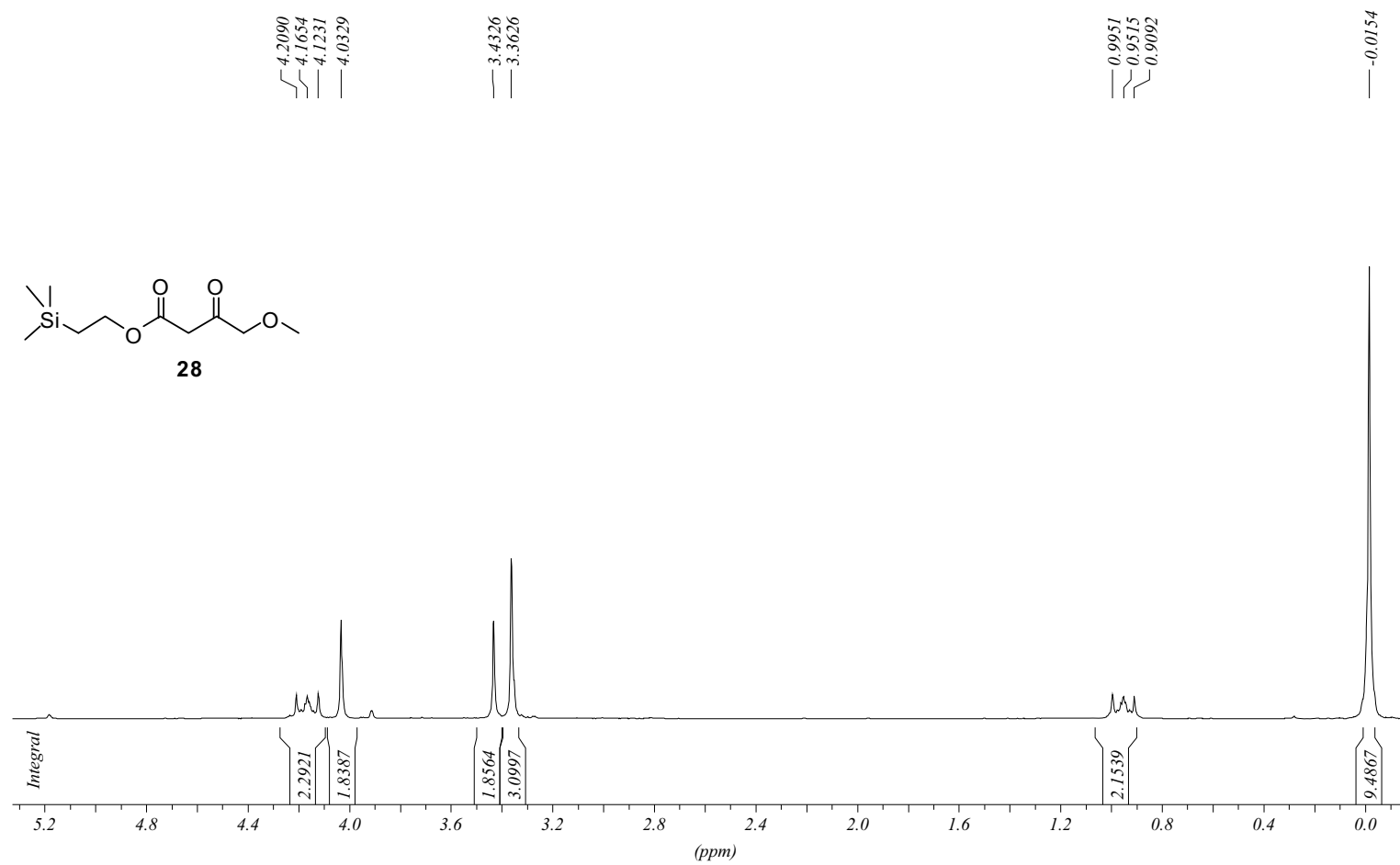


22.7.10, jb-bsp, 73 mg, CDCl₃ □ C13APT CDCl₃ opt/xwinmr schirmer 44 □

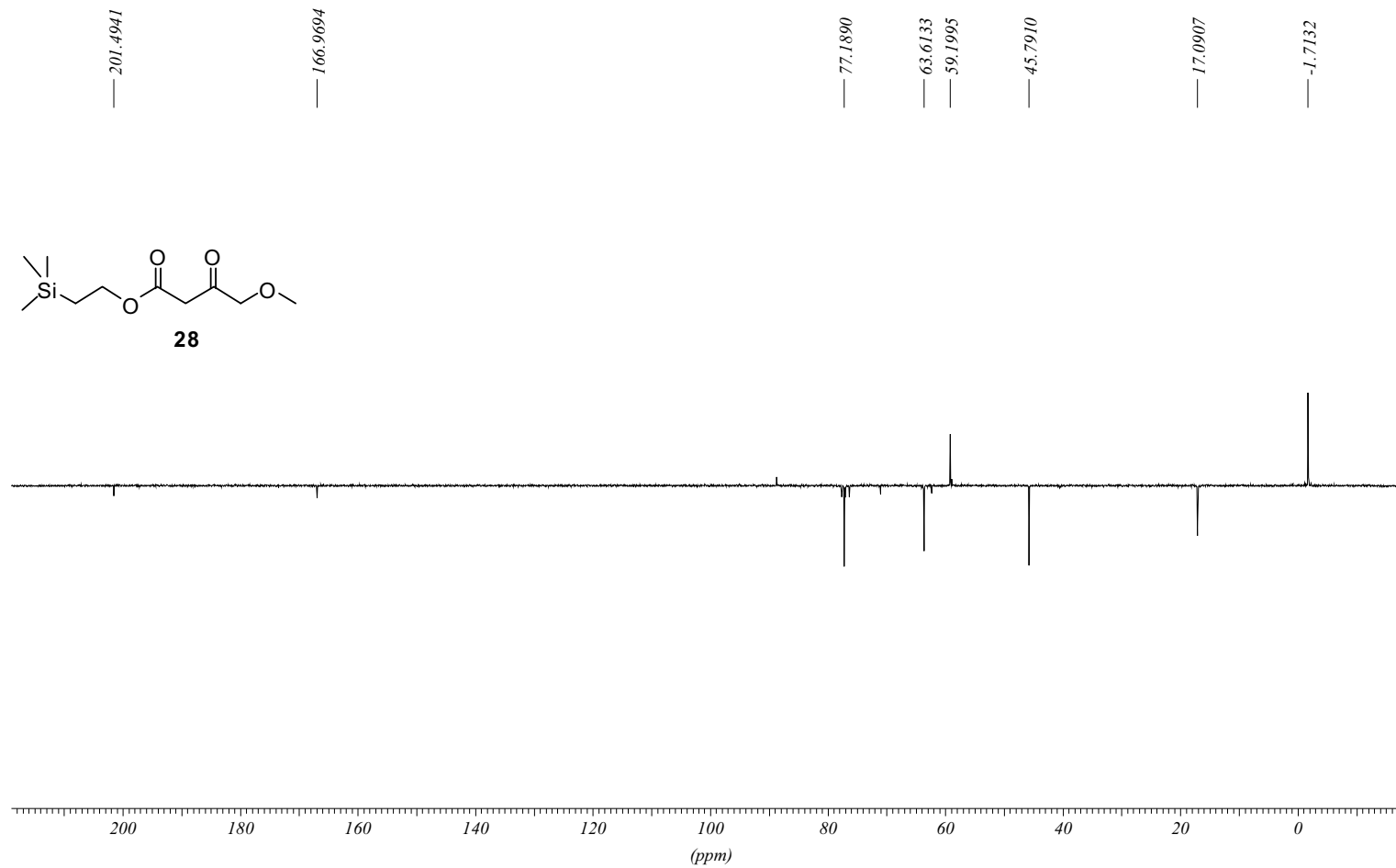


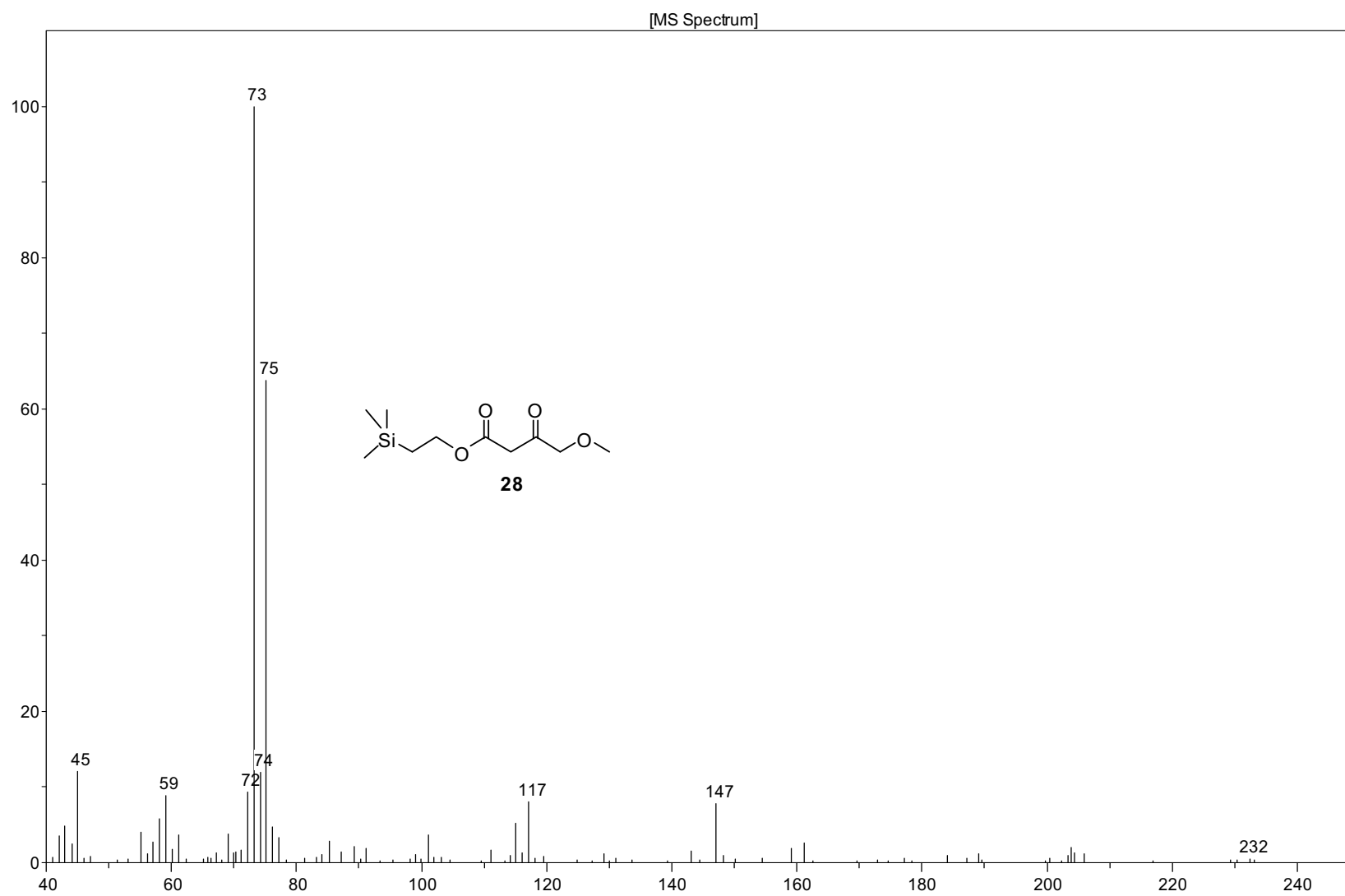


25.10.07, es-cf3-4, Ester C nach RP, Fraktion 3 und 4, ca 100 mg, CDCl₃ PROTON CDCl₃ opt/swinnmr schirmer 5

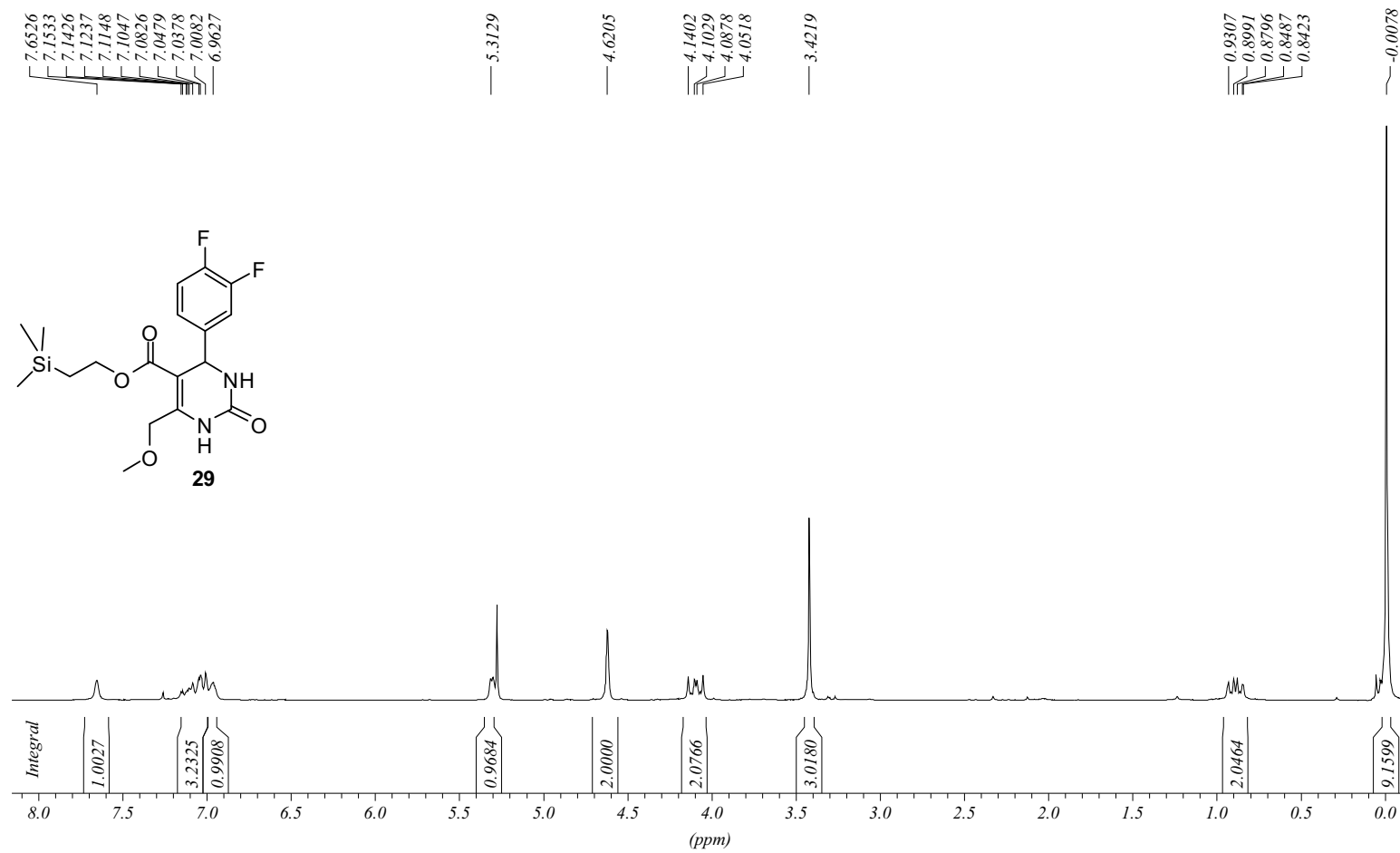


25.10.07, es-cf3-4, Ester C nach RP, Fraktion 3 und 4, ca 100 mg, CDCl₃ C13APT CDCl₃ opt/xwinnmr schirmer 5

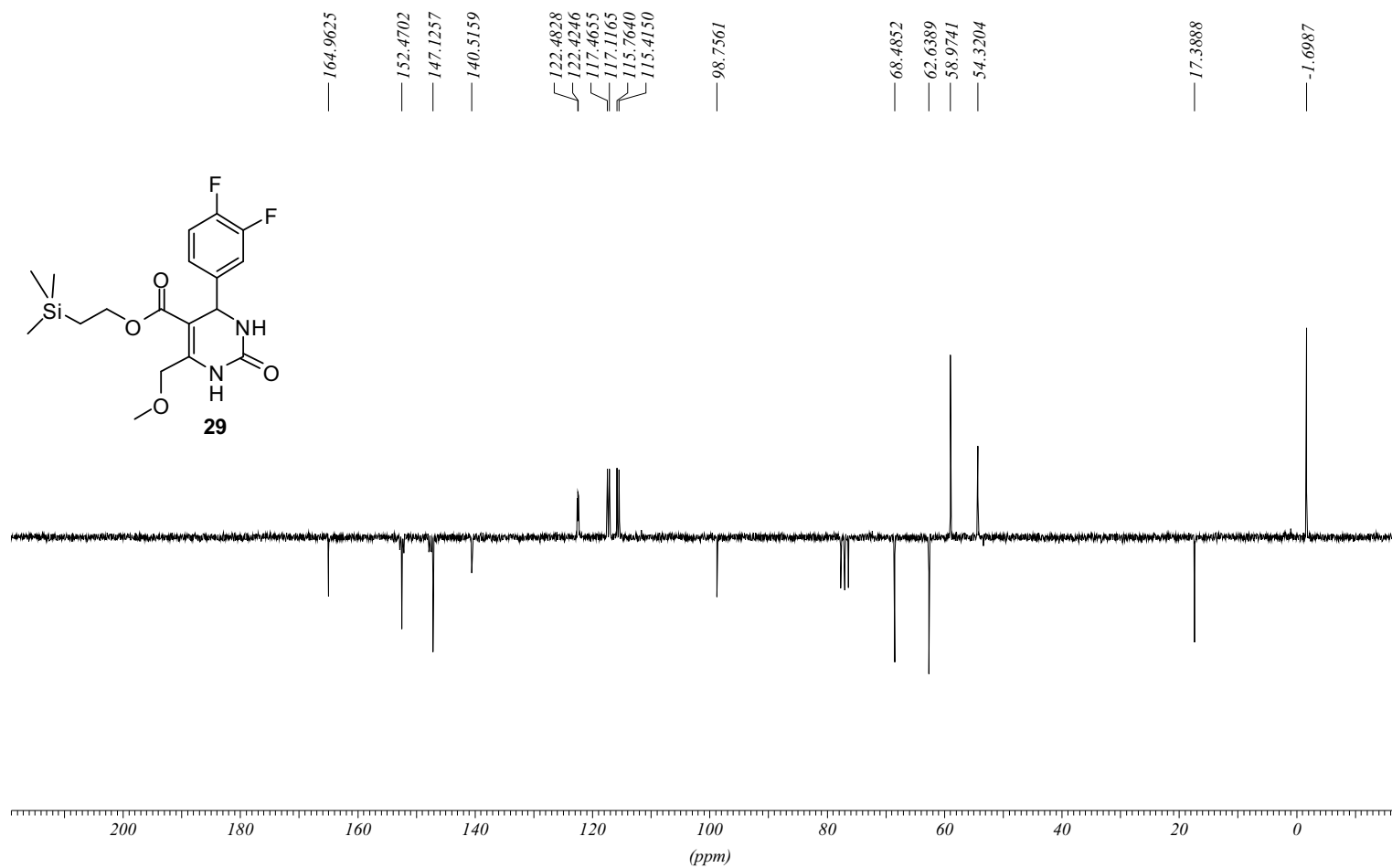


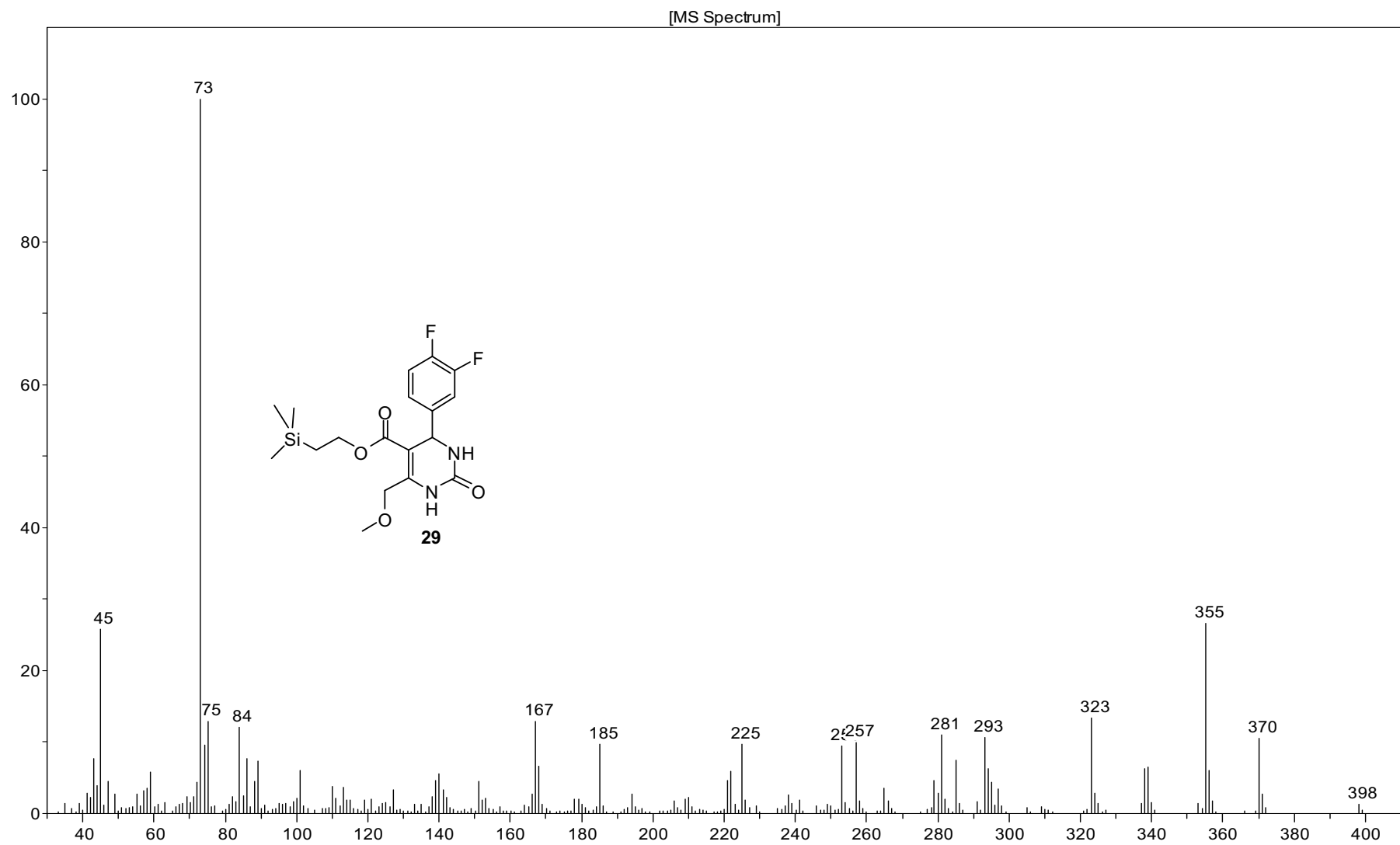


21.11.07, es-cgk2 Fraktion 6-12 PROTON CDC13 opt/xwinmr schirmer 60

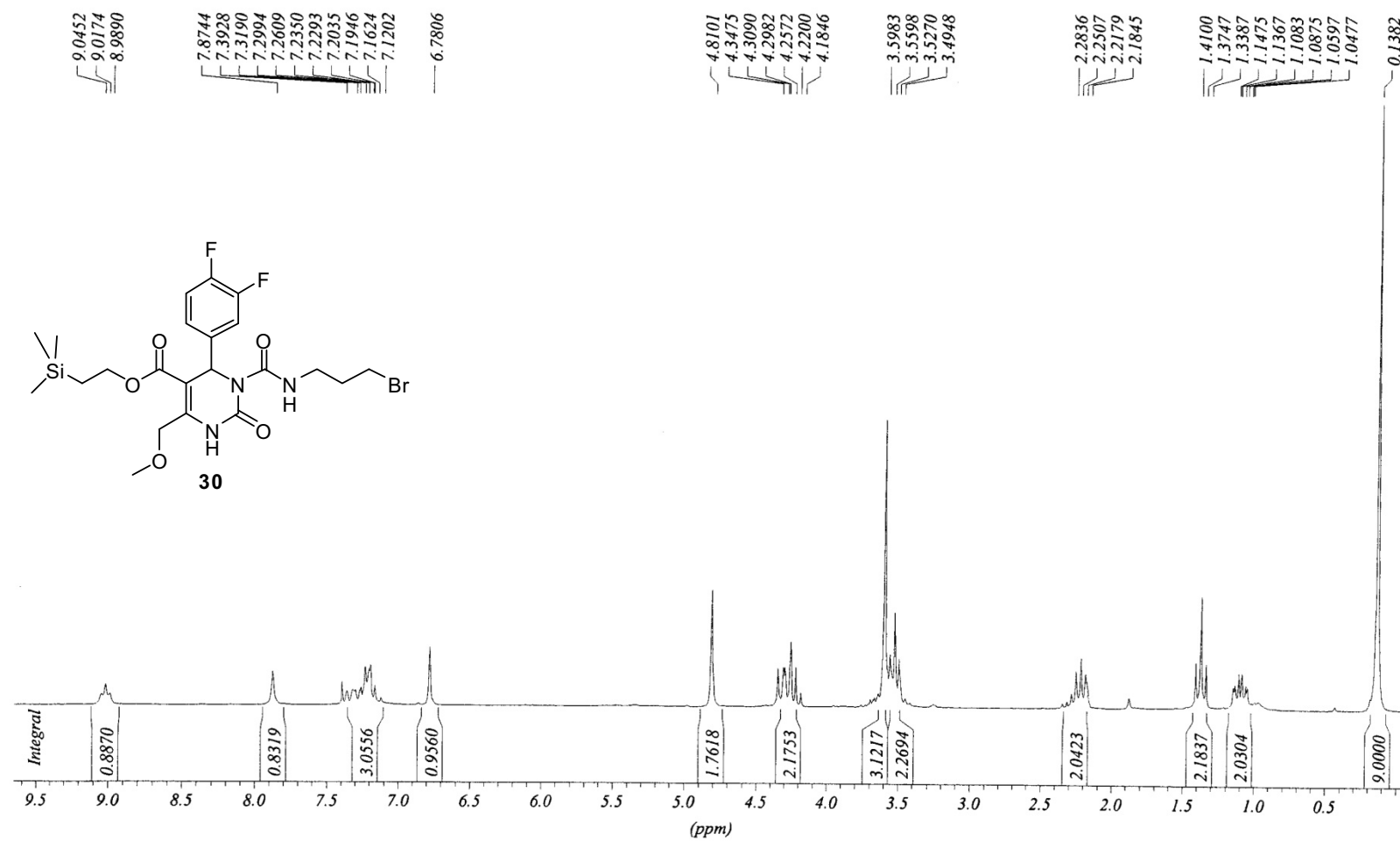


21.11.07, es-cgk2 Fraktion 6-12 $C_{13}APT$ $CDCl_3$ opt/xwinmr schirmer 60

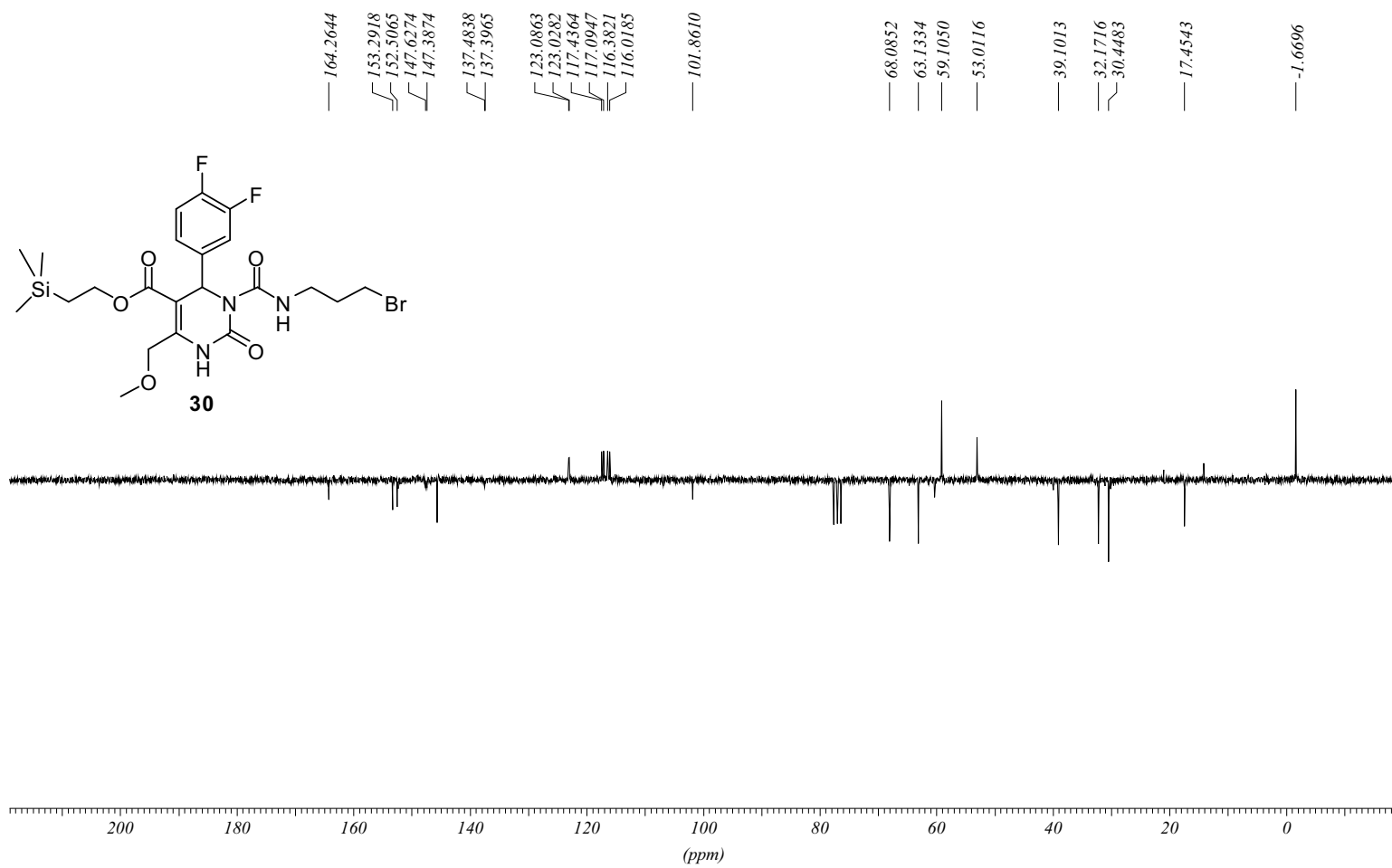


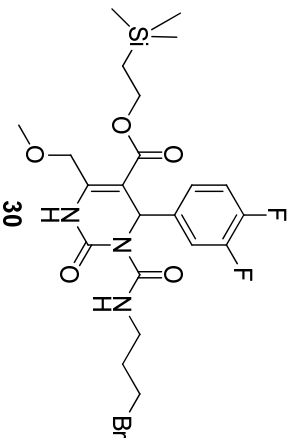


8.1.08, es-cgkp5, cgkp3 gereinigt, ca 110 mg, CDCl₃ □ PROTON CDCl₃ opt/xwinmr schirmer 49 □



8.1.08, es-cgkp5, cgkp3 gereinigt, ca 110 mg, CDCl₃ C13APT CDCl₃ opt/xwinmr schirmer 49





Display Report

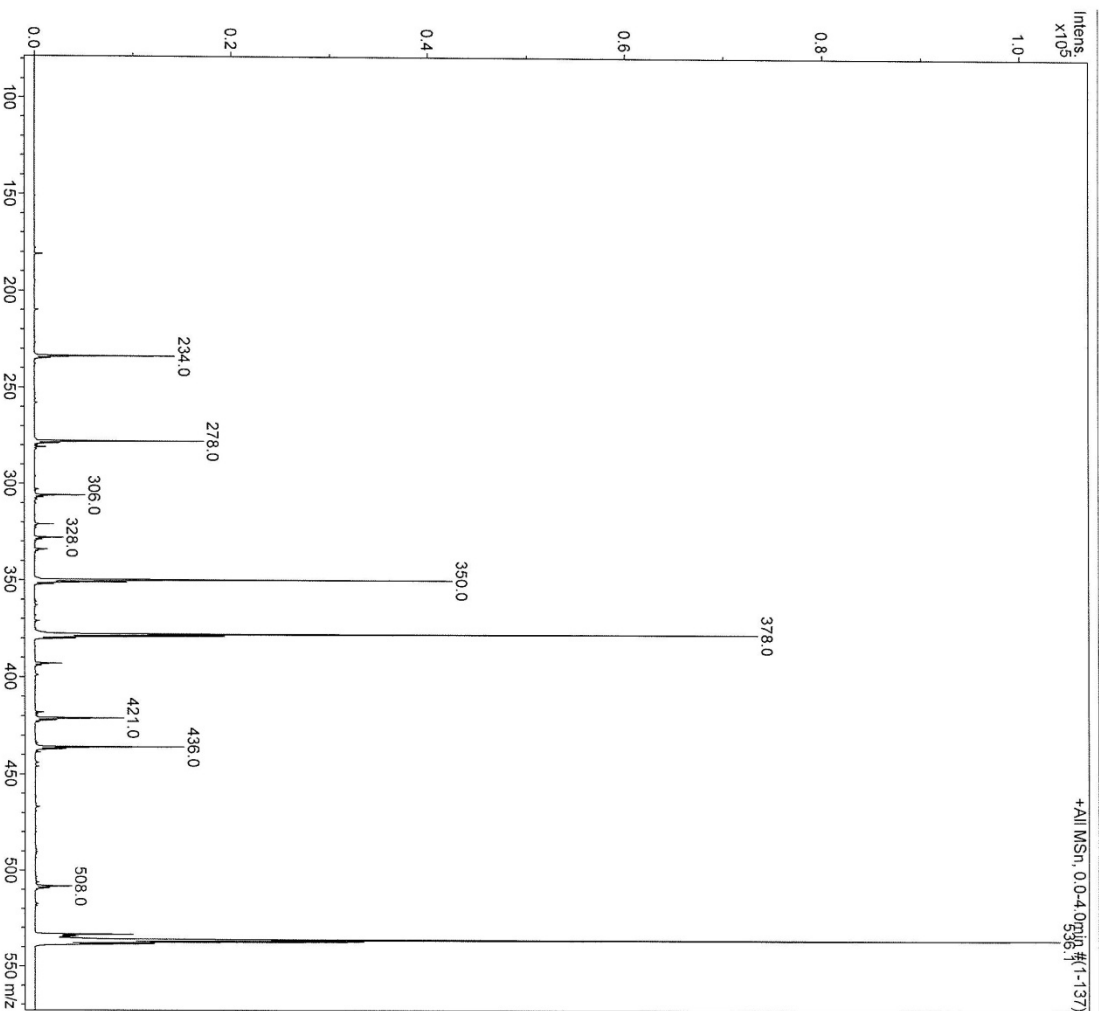
Acquisition Date 21.03.2011 15:34:20

Analysis Info

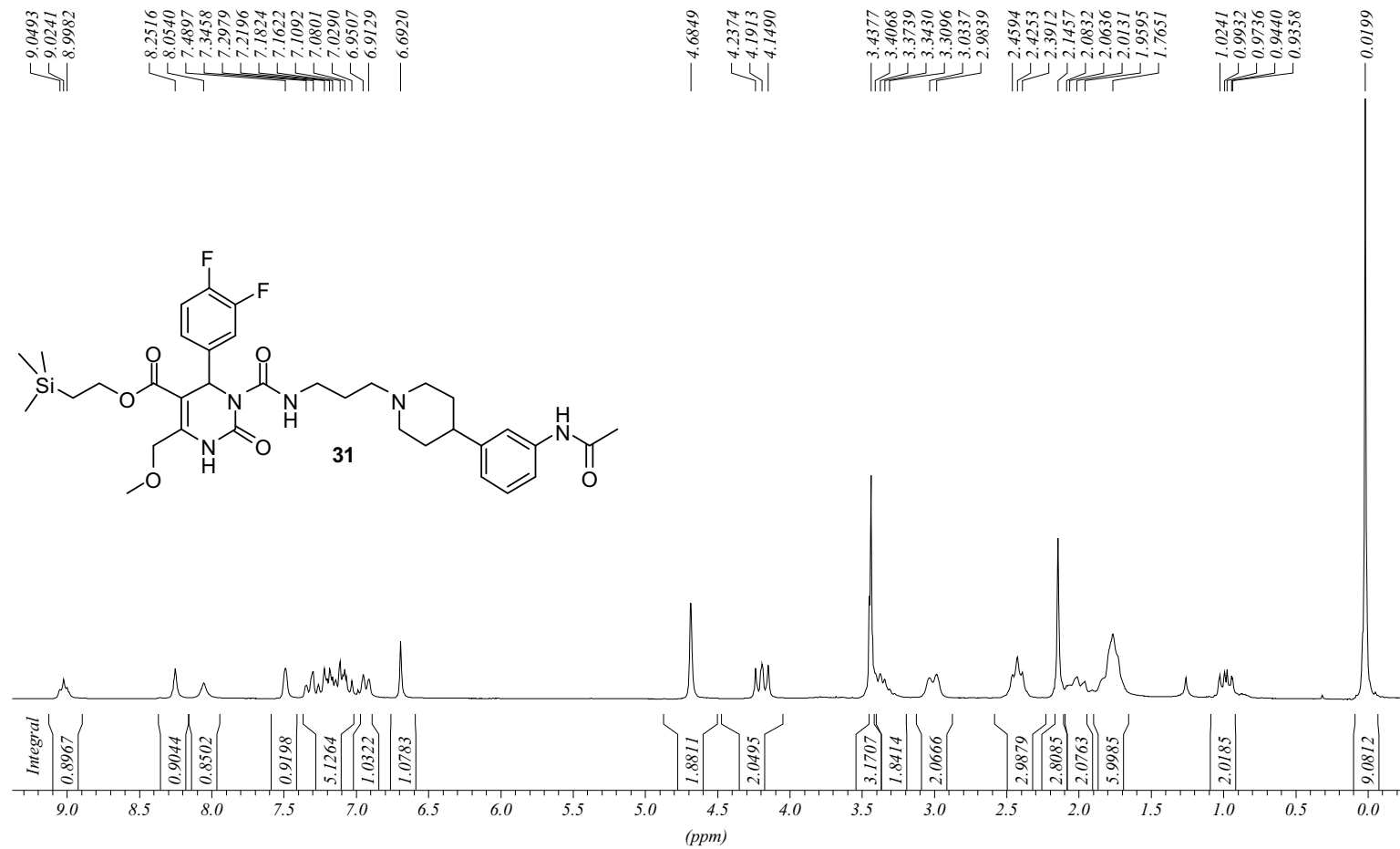
Analysis Name D:\DATA\Archiv\Schirmer\36670_x.d

Sample Name anthocyanane.m

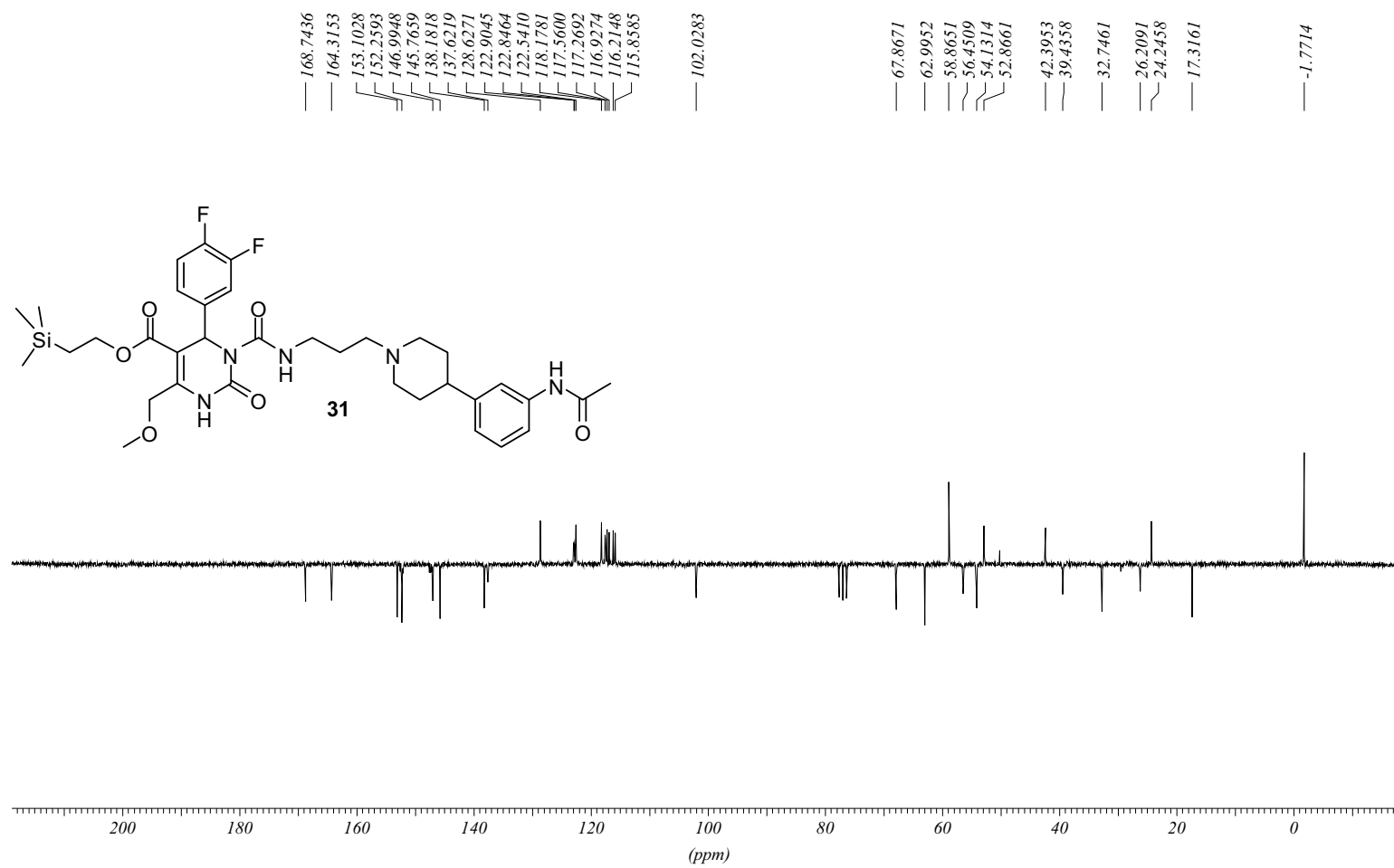
Comment CCKp5

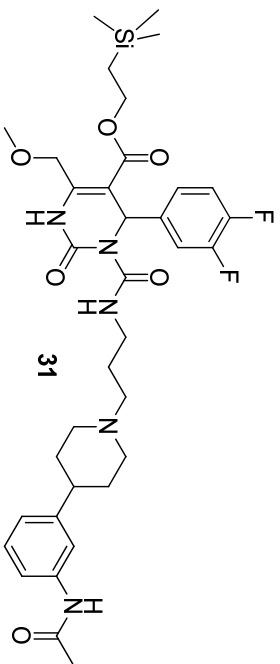
Neue Saeule Luna 3 μ C18(2) 100A
250 x 4,6 mm 3 micronOperator
Instrumentphu
HCTplus
Acquisition Parameter
Ion Source Type ESI
Mass Range Mode Ultra Scan
Capillary Exit 121.2 Volt
Accumulation Time 14096 usIon Polarity
Scan Begin
Skim 1
AveragesPositive
50 m/z
15.0 Volt
5 SpectraAlternating Ion Polarity
Scan End
Trap Drive
Auto MS/MSoff
1000 m/z
81.4
off

24.1.08, es-csp2, TriMeSilEtsepp sauber, 120 mg, CDCl₃ PROTON CDCl₃ opt/xwinmmr schirmer 59



24.1.08, es-csp2, TriMeSiEtsepp sauber, 120 mg, CDCl₃ C13APT CDCl₃ opt/xwinmr schirmer 59





Display Report

Analysis Info

Analysis Name D:\DATA\36666_y.d
 Method anthocyanane.m
 Sample Name CSP
 Comment Schirmer/Arzneistoffsynthese

Acquisition Date 27.01.2011 16:07:43

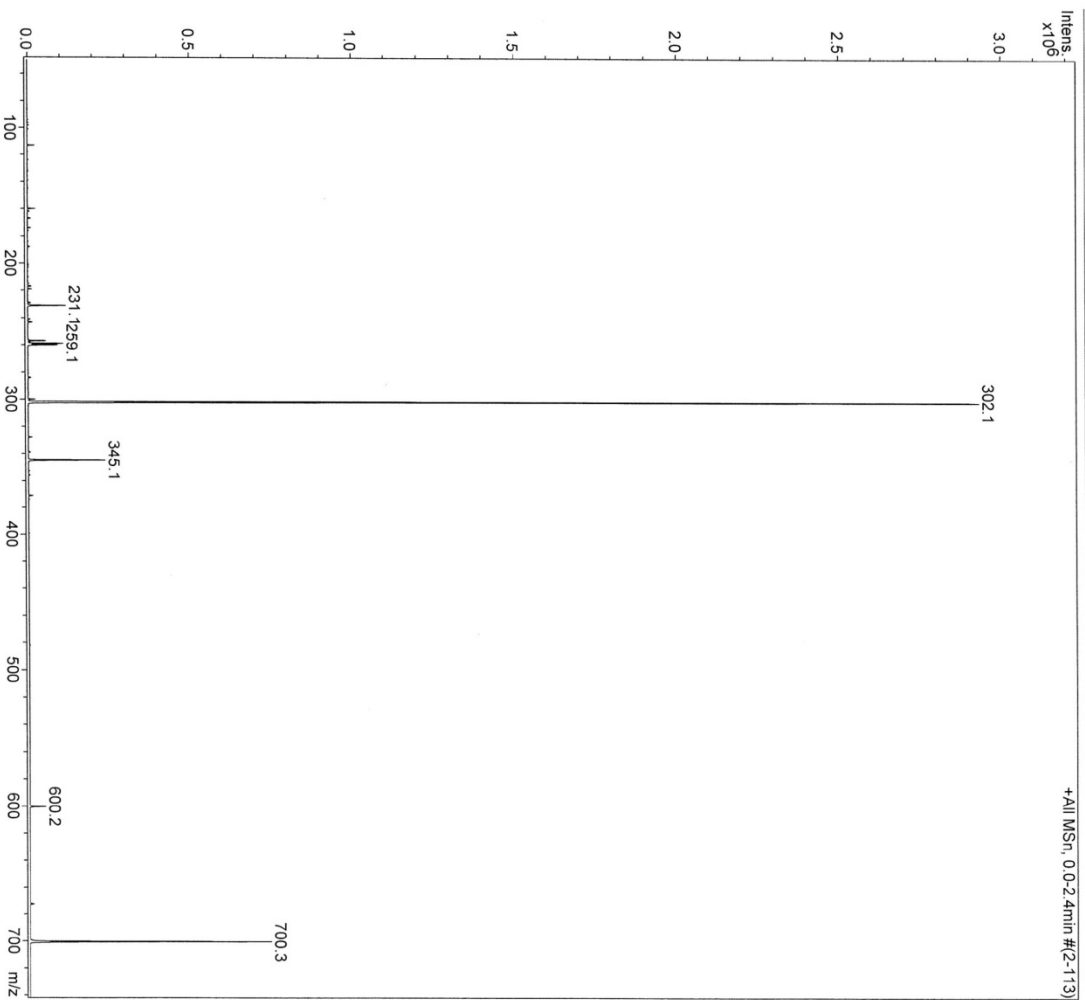
Operator phu
 Instrument HCTplus

Acquisition Parameter

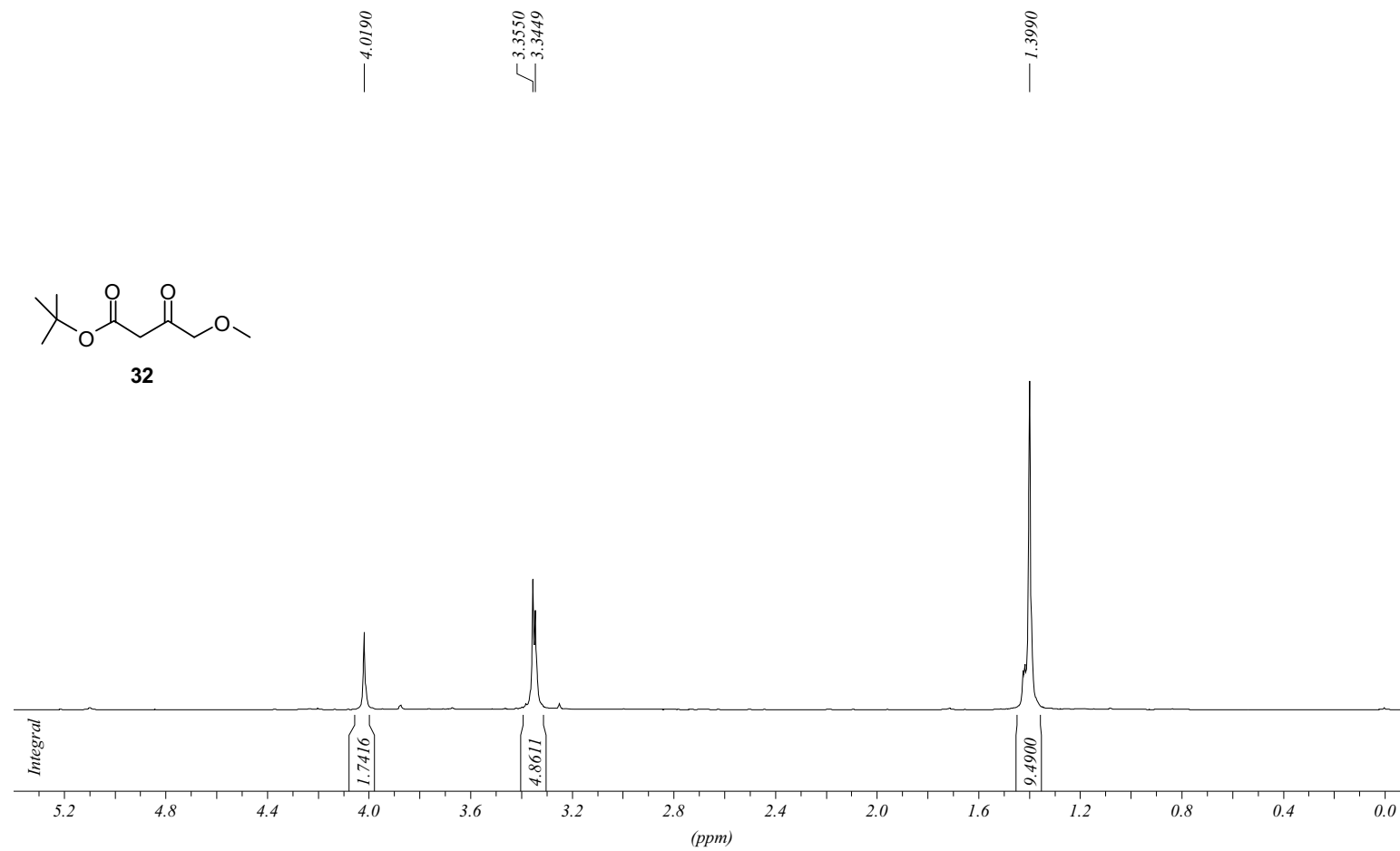
Ion Source Type ESI
 Mass Range Mode Ultra Scan
 Capillary Exit 121.2 Volt
 Accumulation Time 1179 µs

Ion Polarity Positive
 Scan Begin 50 m/z
 Skim 1 15.0 Volt
 Averages 5 Spectra

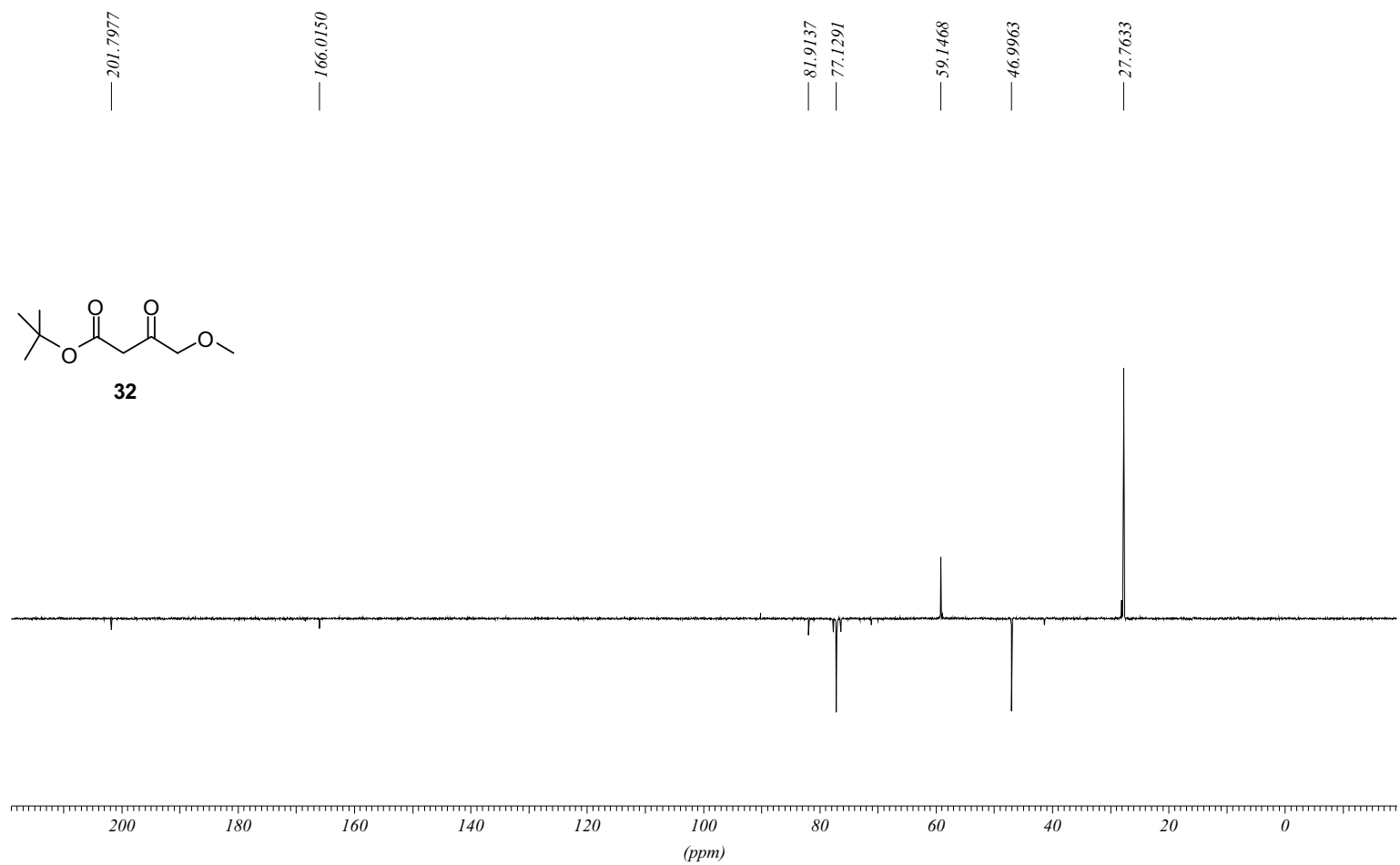
Alternating Ion Polarity off
 Scan End 1000 m/z
 Trap Drive 81.4
 Auto MS/MS off

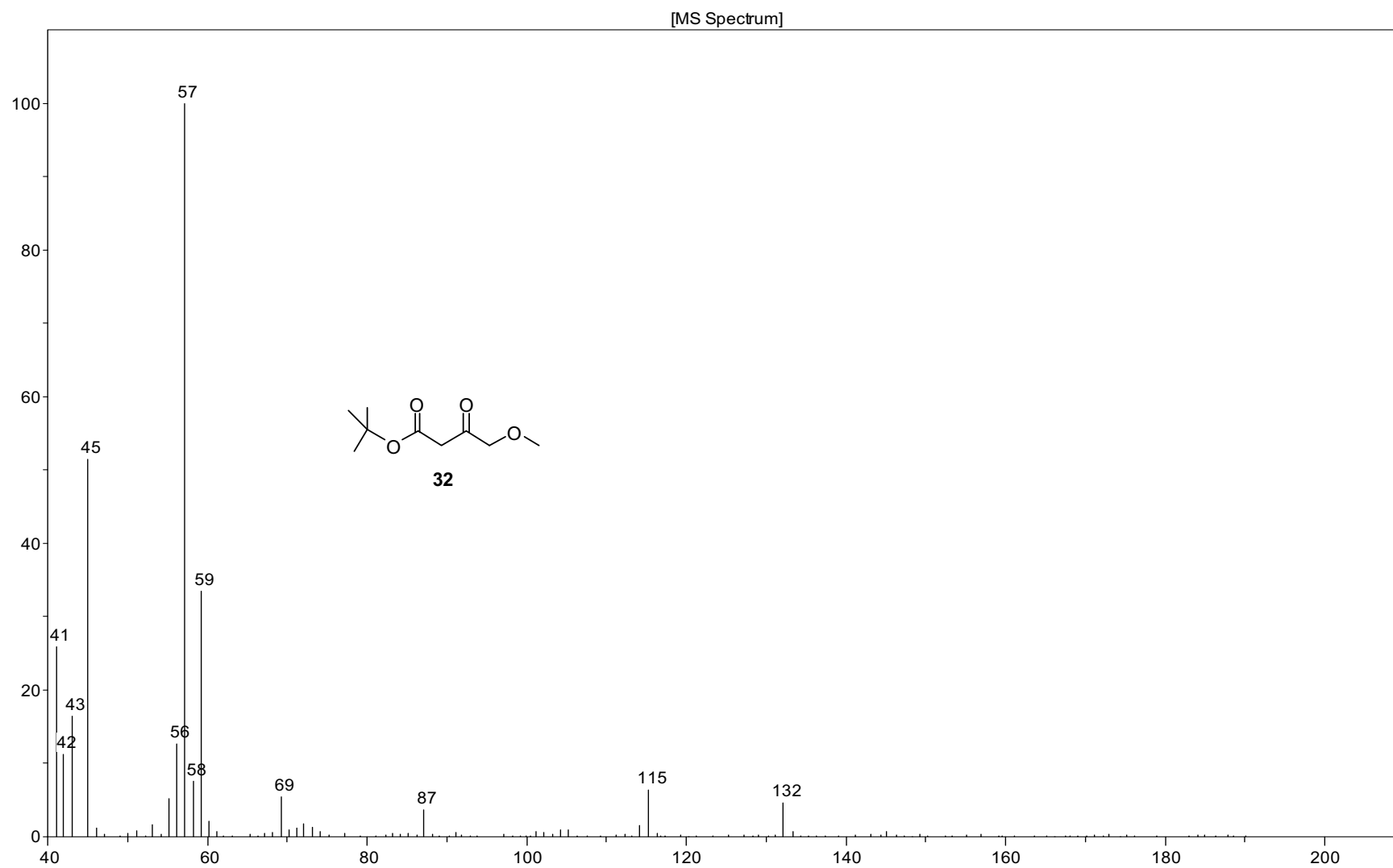


25.10.07, es-df3, Ester D nach RP, Fraktion 3, ca 100 mg, CDCl₃ PROTON CDCl₃ opt/xwinnmr schirmer 7

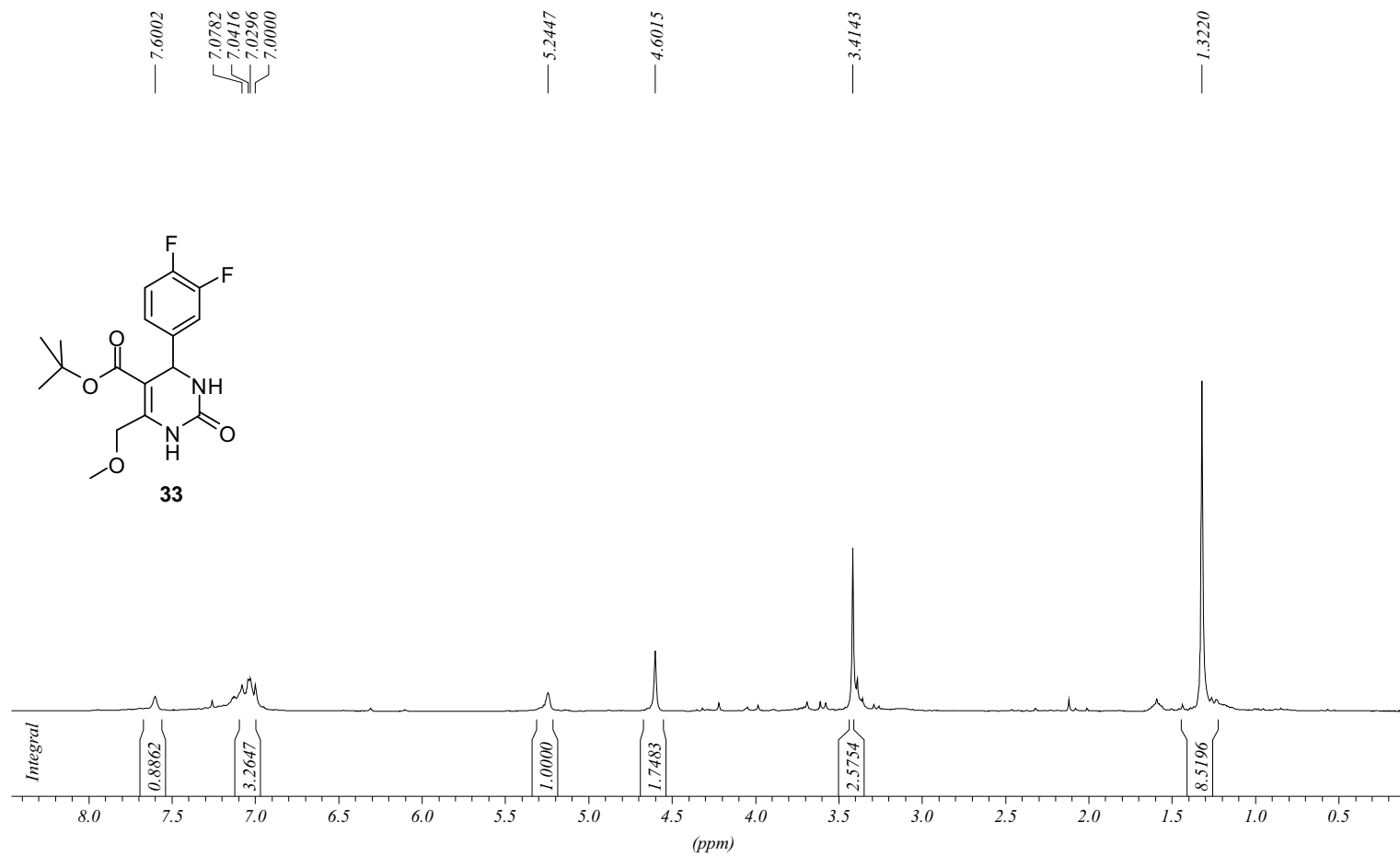


25.10.07, es-df3, Ester D nach RP, Fraktion 3, ca 100 mg, CDCl₃ C13APT CDCl₃ opt/xwinnmr schirmer 7

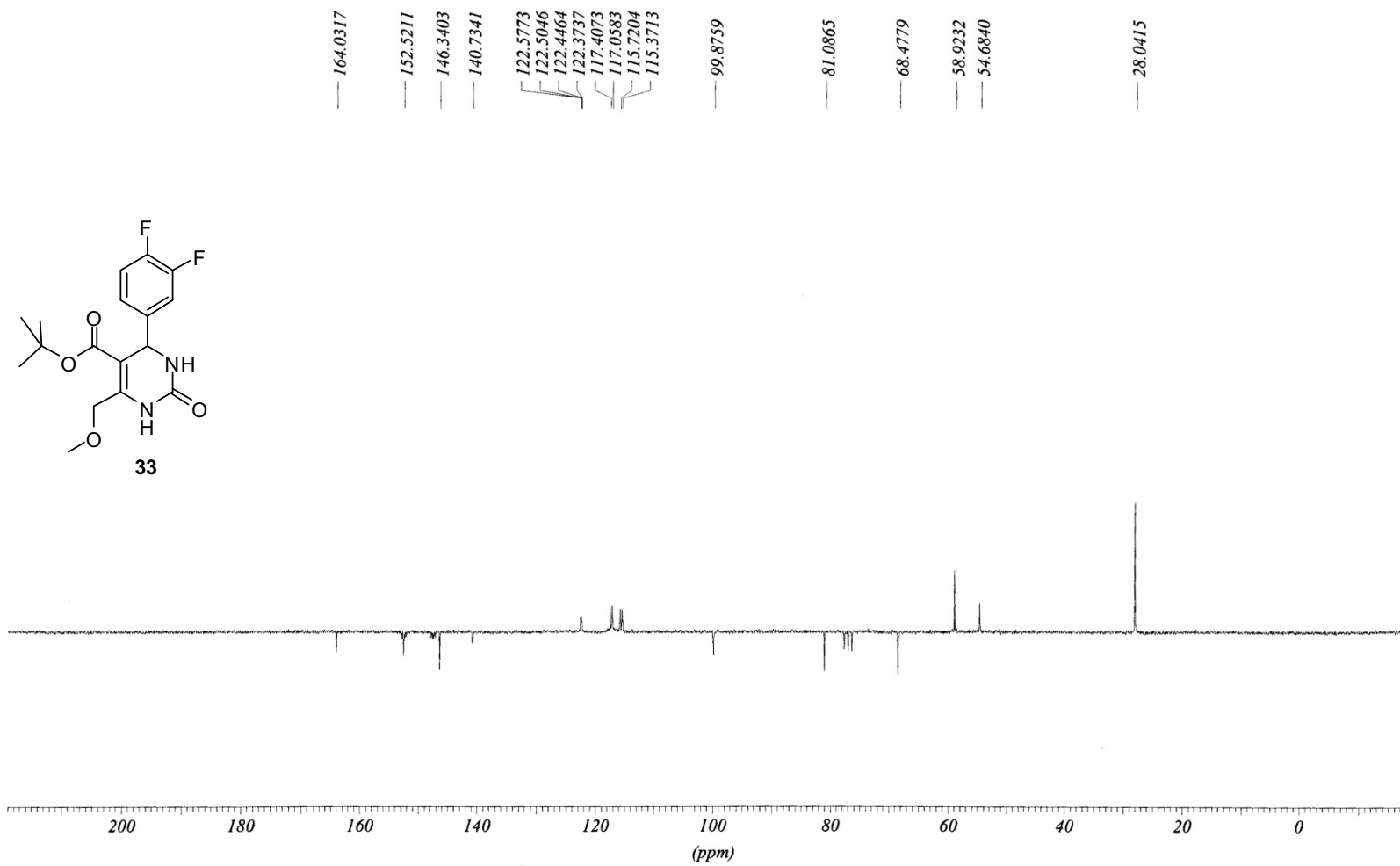


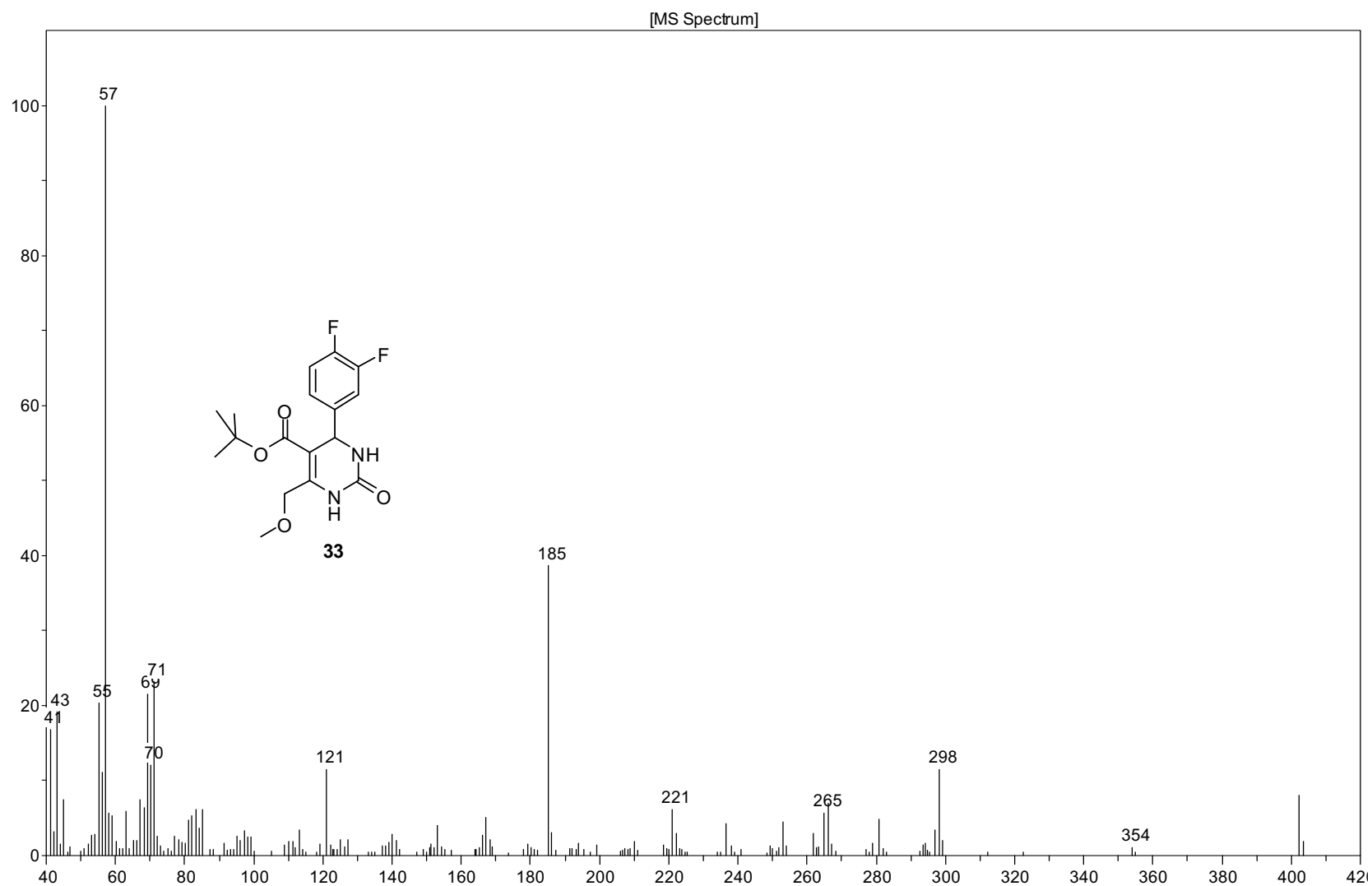


28.11.07, es-dgk, ca 115 mg, CDCl₃ PROTON CDCl₃ opt/xwinmmr schirmer 59

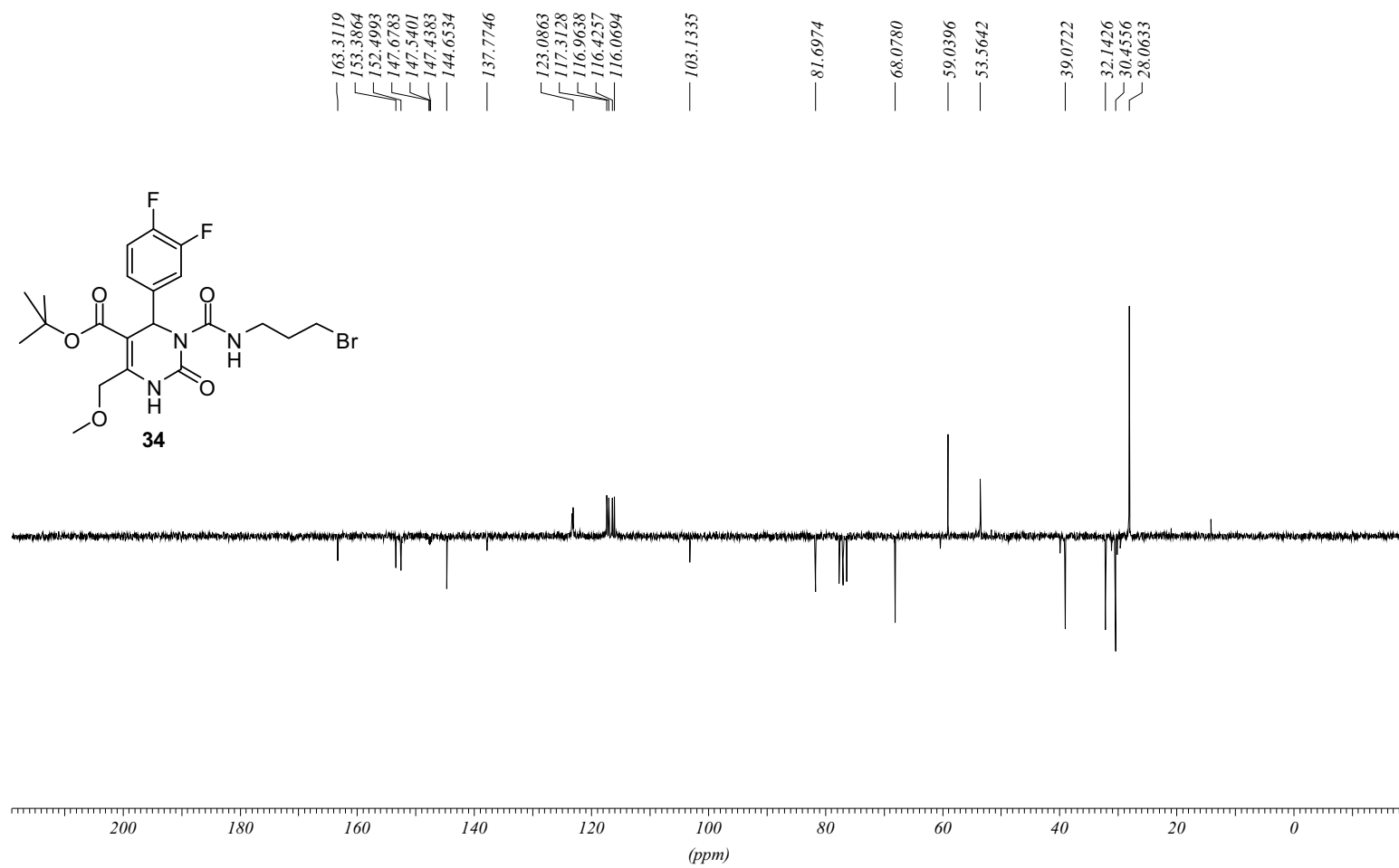


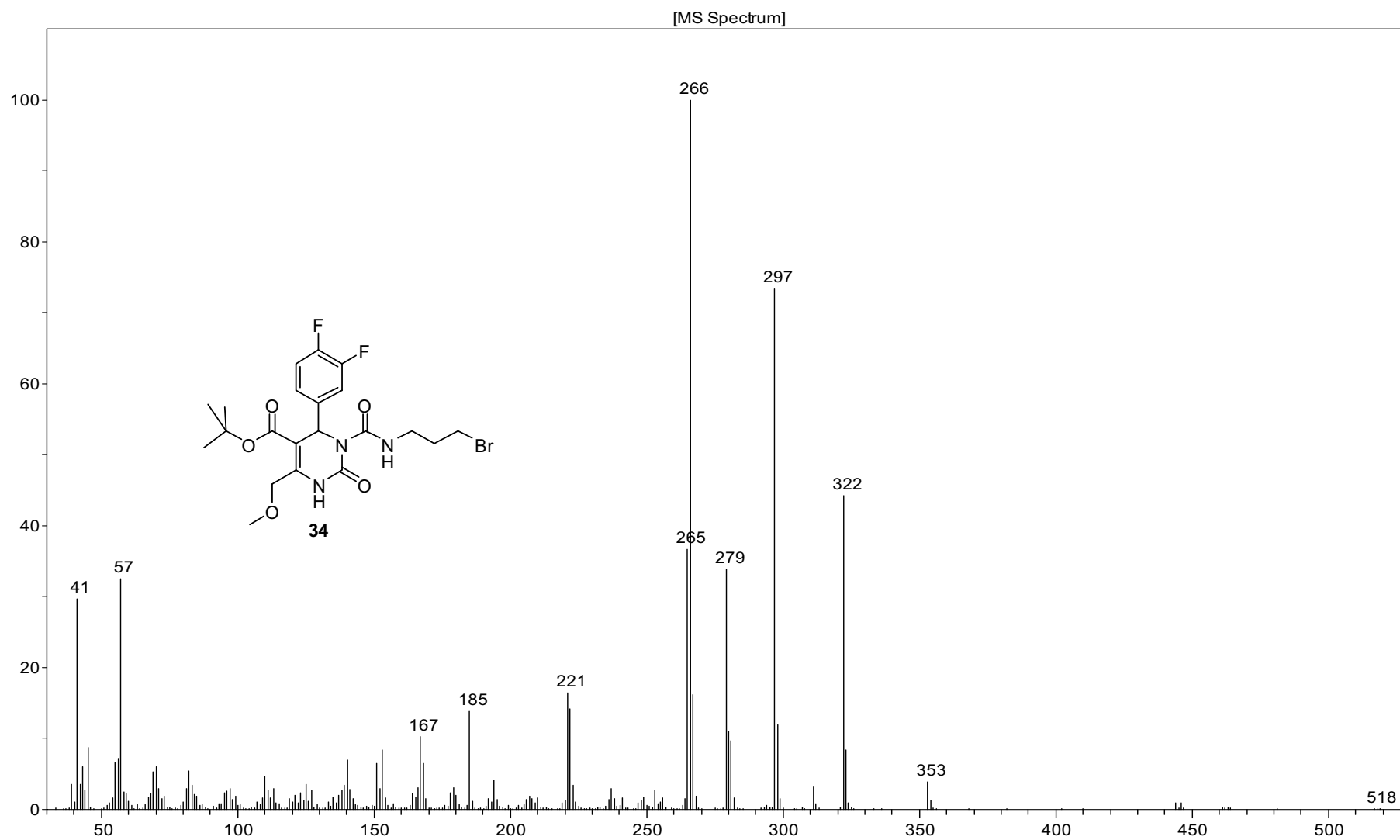
28.11.07, es-dgk, ca 115 mg, CDCl₃ □ C13APT CDCl₃ opt/xwinnmr schirmer 59 □



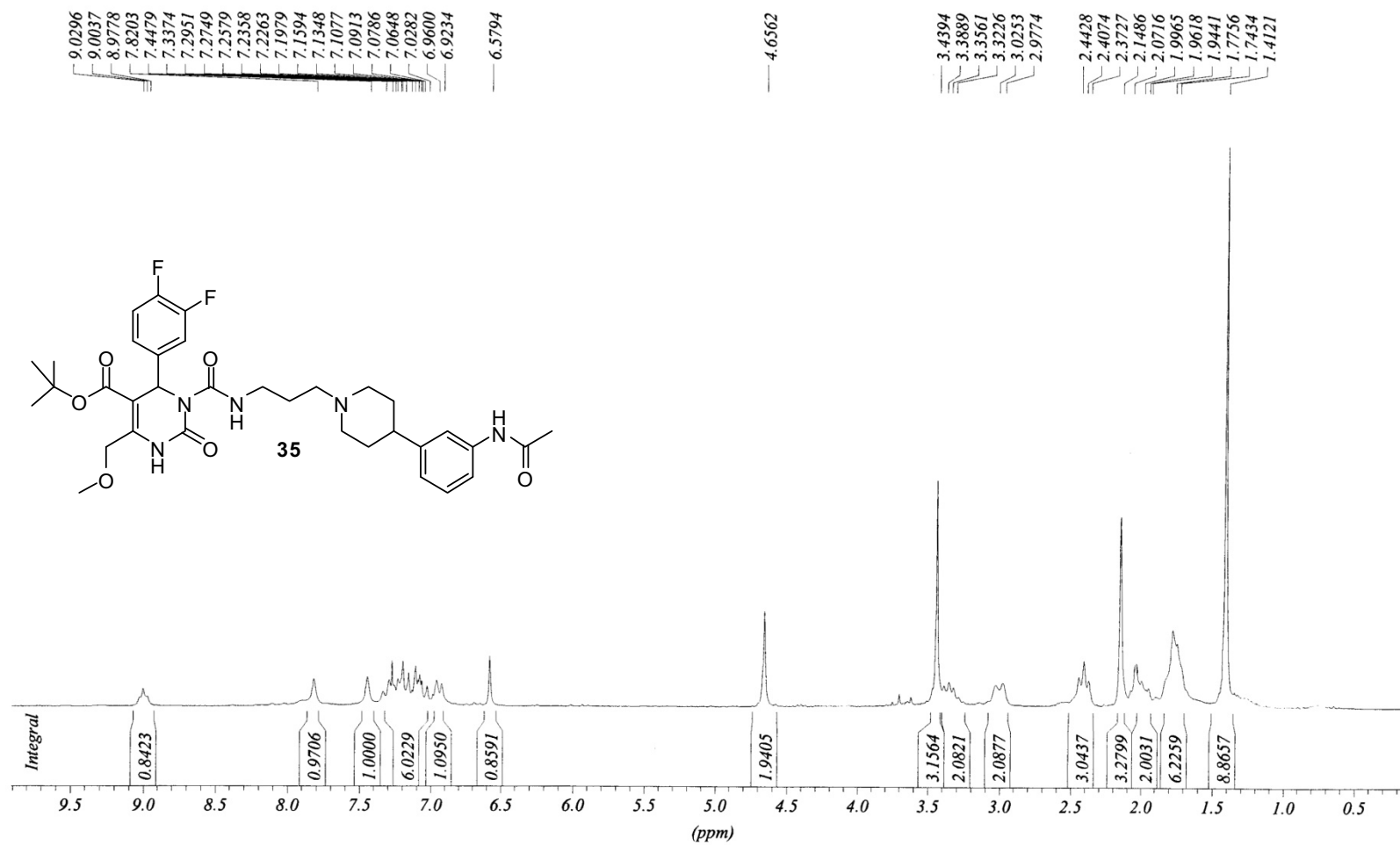


8.1.08, es-dgkp2, es-dgkp gereinigt, ca 100 mg, CDC13 C13APT CDC13 opt/xwinmr schirmer 50

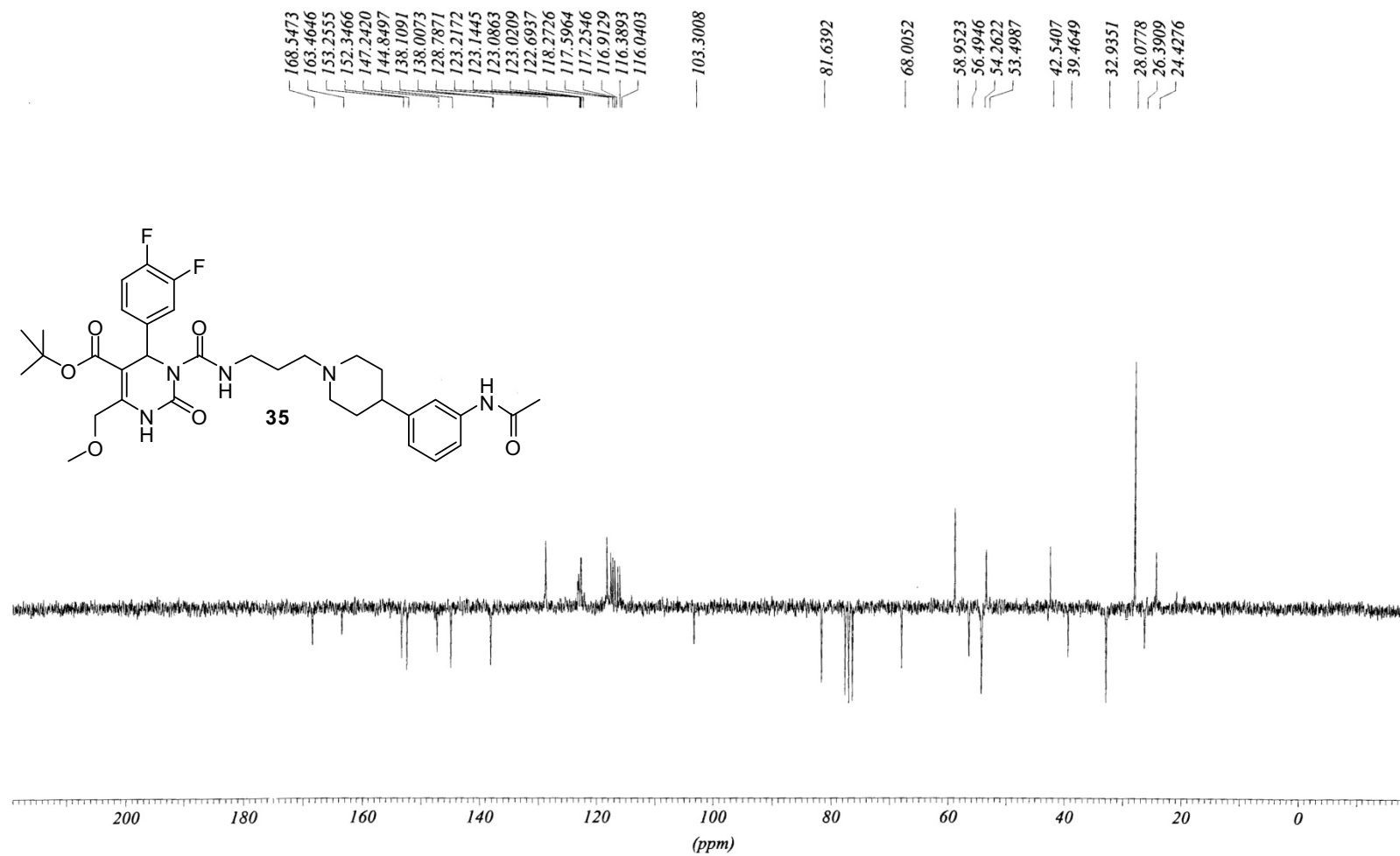




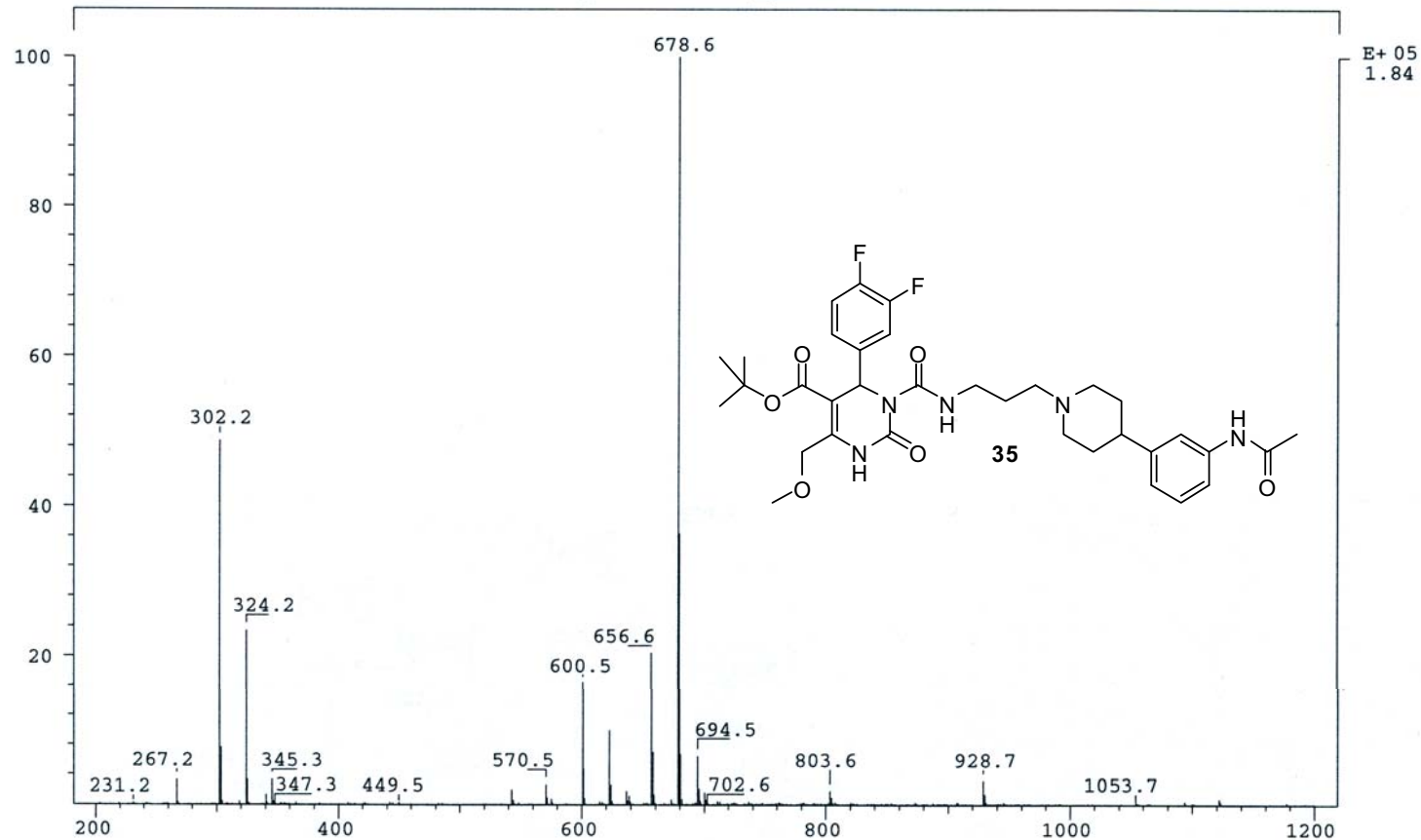
15.1.08, es-dsp, Tertiaerbutylsepp Rohprodukt, ca 110 mg, CDCl₃ □ PROTON CDCl₃ opt/xwinnmr schirmer 41 □

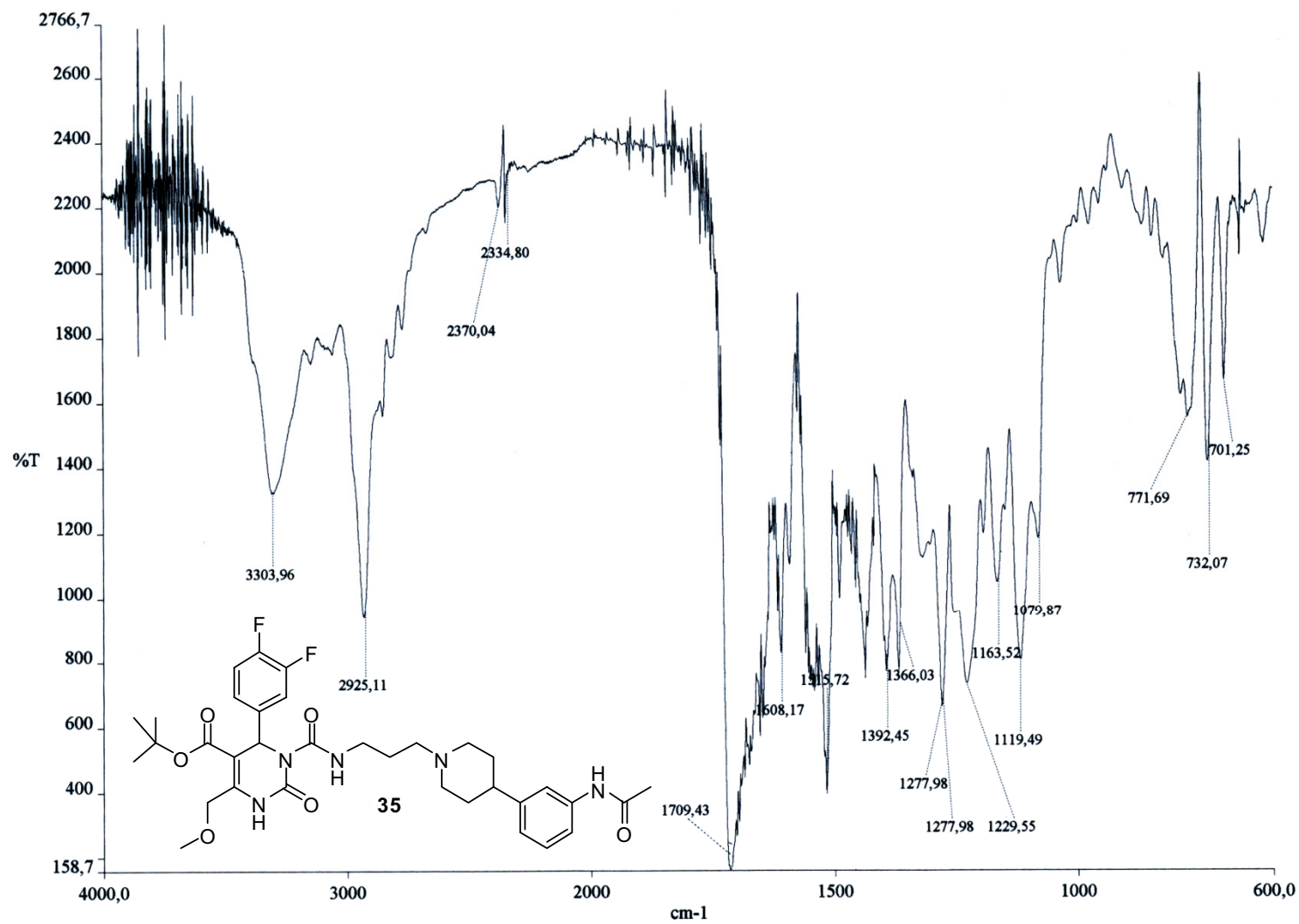


15.1.08, es-dsp, Tertiaerbutylsepp Rohprodukt, ca 110 mg, CDC13 $\square$ C13APT CDC13 opt/xwinmr schirmer 41 $\square$

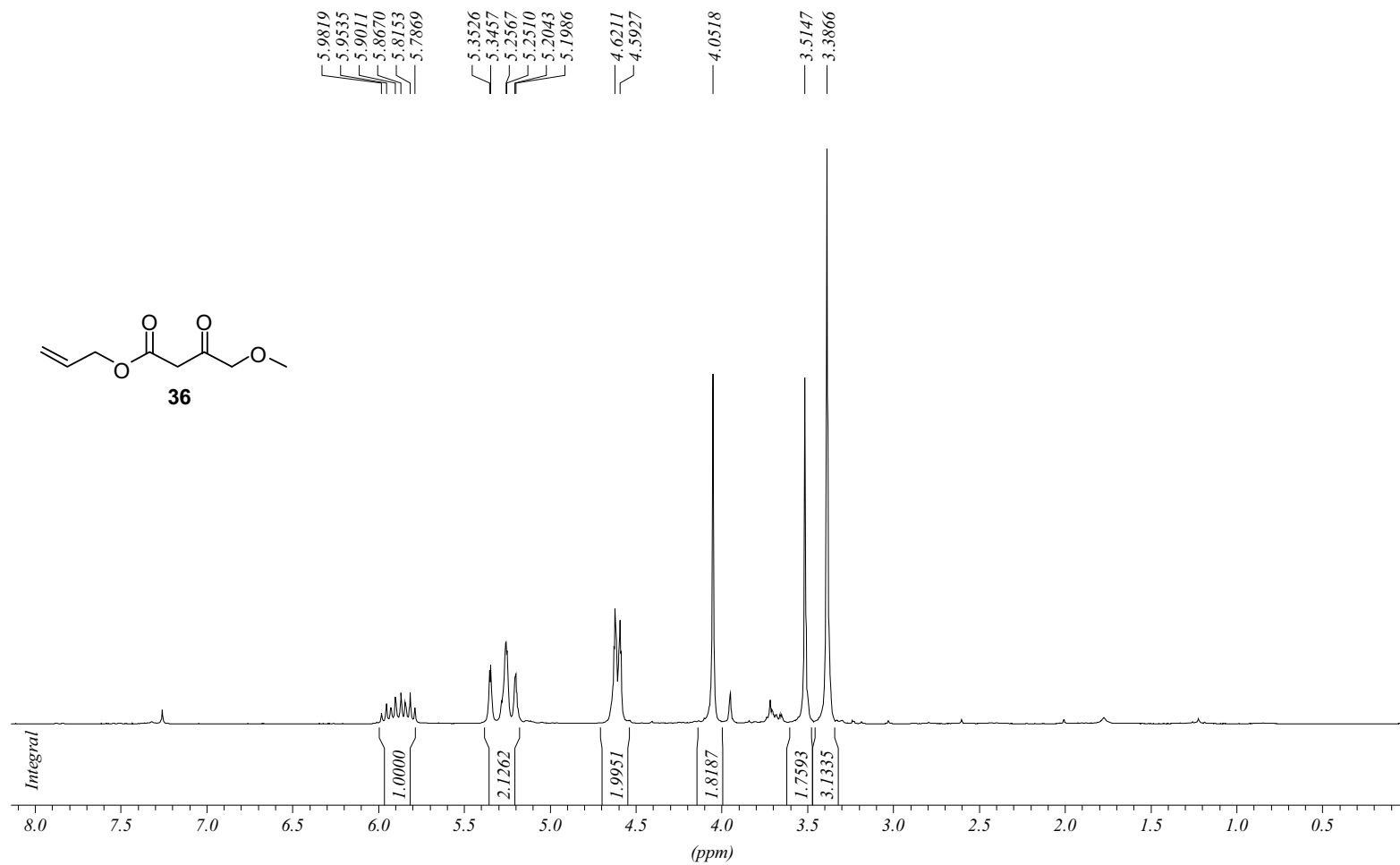


SPEC: 00000000000000000000000000000000a 04-Mar-95 Elapse: 00:22.6 1
 Samp: dsp Start : 16:16:17 1
 Comm: 4kV 0.3uA MeOH/ACN
 Mode: ESI +VE +APICID LMR BSCAN (EXP) UP LR NRM
 Oper: phu Client: Pharm/Spreizer/Schi Inlet :
 Base: 678.6 Inten : 184424 Masses: 201 > 1199
 Norm: 678.6 RIC : 745757 #peaks: 1071
 Peak: 1000.00 mmu
 Data: AVER : Scans 1-25 from /usr/users/finnigan/data/32999_1.dat

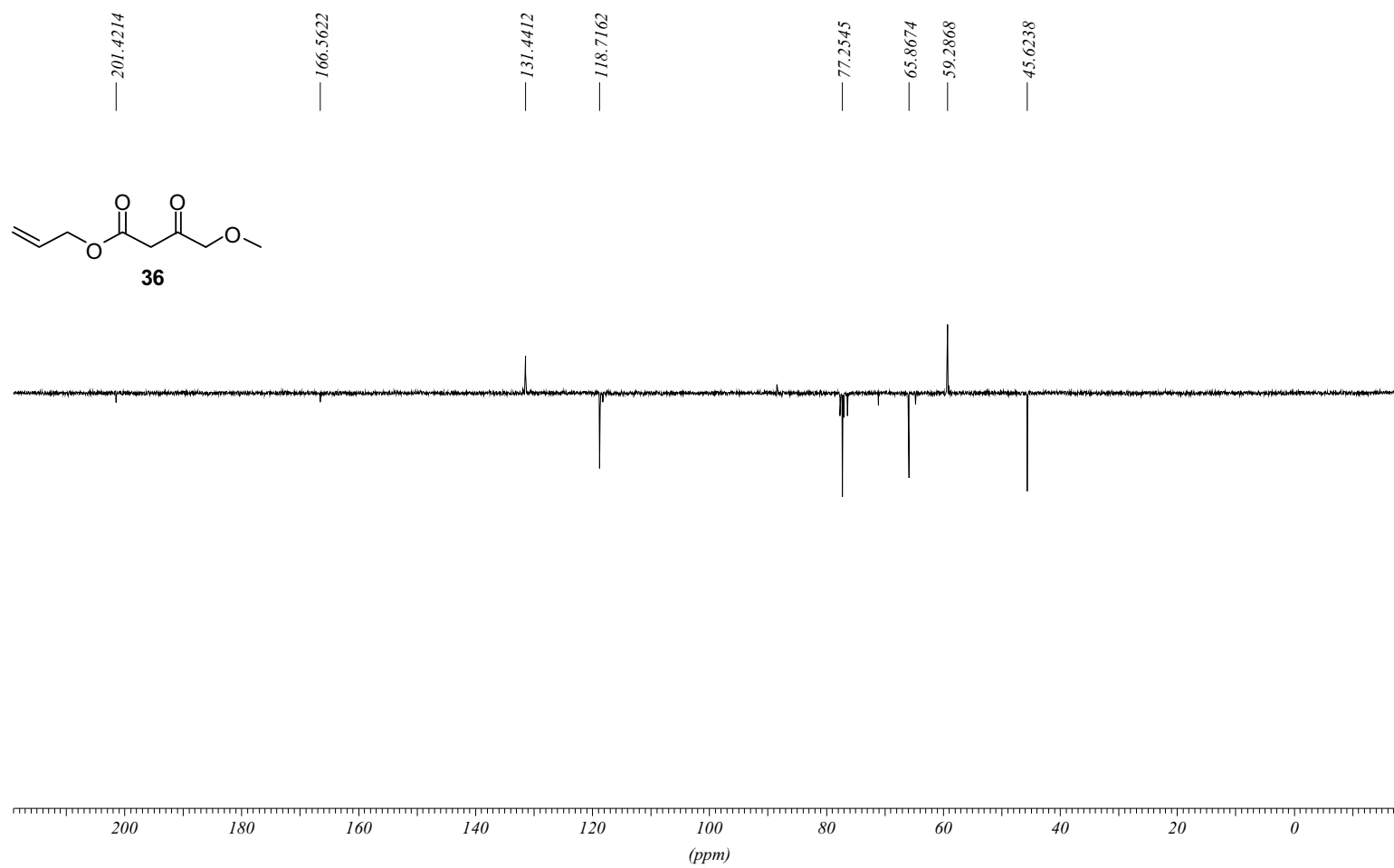


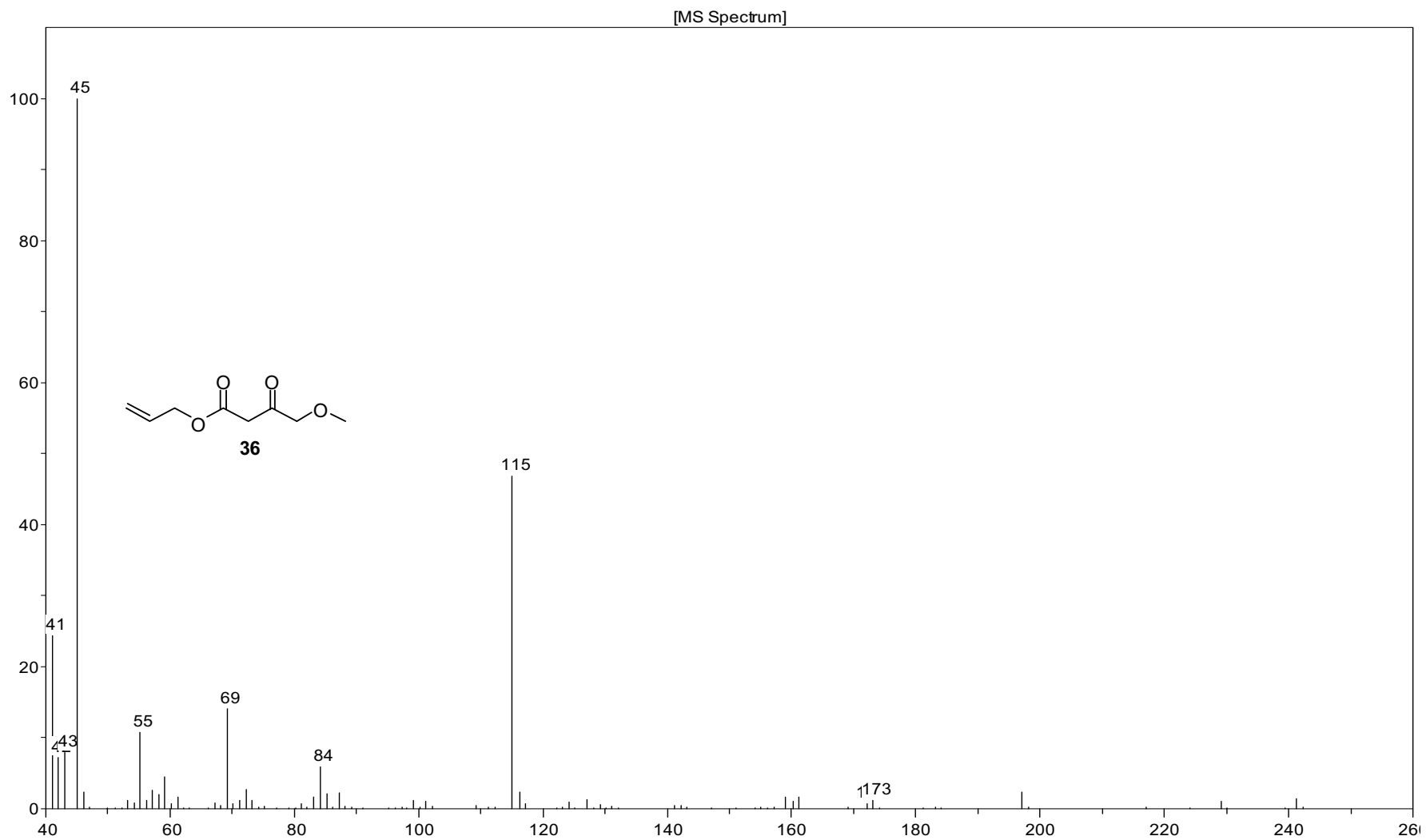


2.8.07, es-ams, Allylmethoxyacetoacetat nach Saeule, ca 50 mg, CDCl₃ PROTON CDCl₃ opt/xwinmr schirmer 12

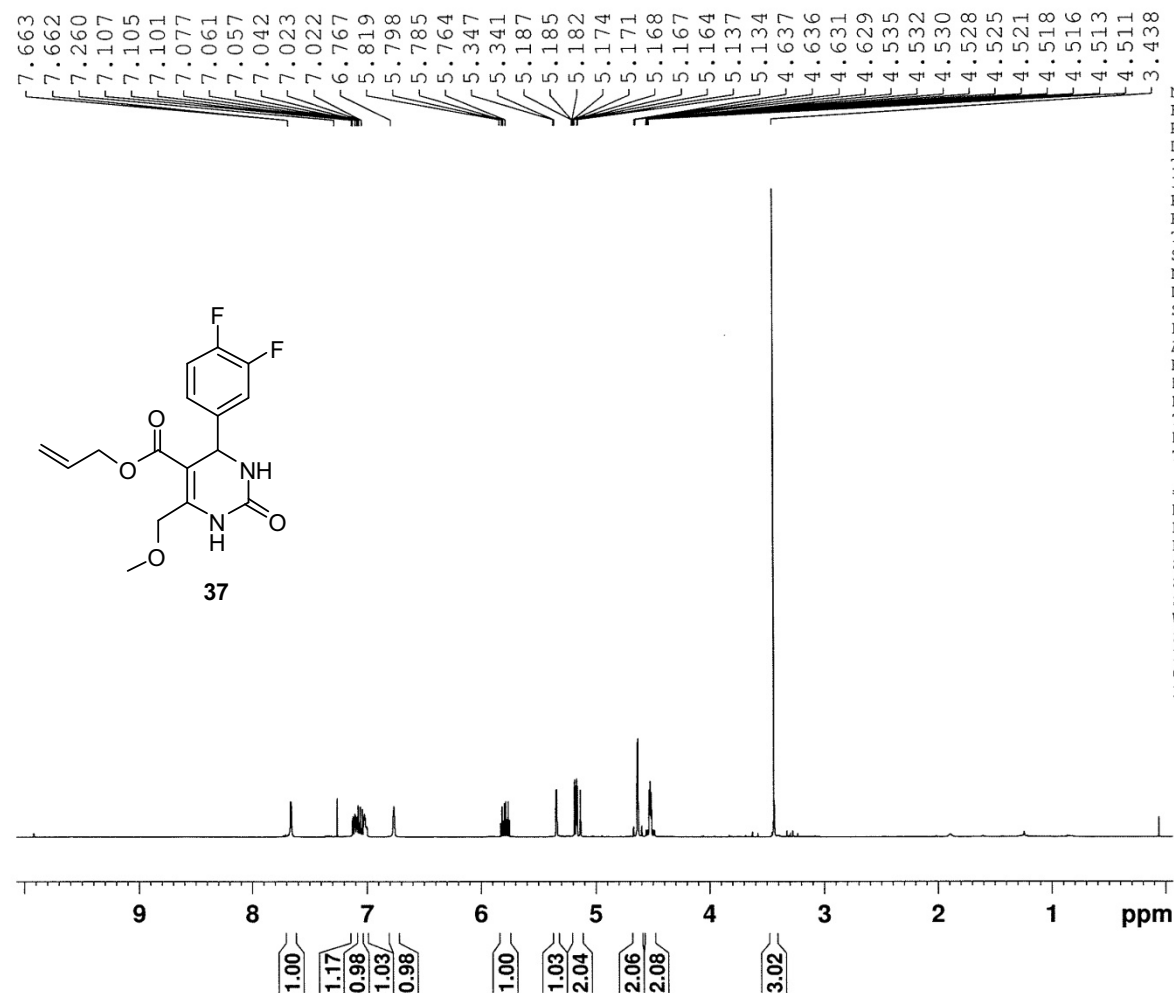


2.8.07, es-ams, Allylmethoxyacetoacetat nach Saeule, ca 50 mg, CDCl₃ C13APT CDCl₃ opt/xwinnmr schirmer 12





es agk7/ CDC13 / 1H



```

NAME          es_agk7
EXPNO          1
PROCNO         1
Date_         20110306
Time_          15.44
INSTRUM        spect
PROBHD         5 mm PABBO BB-
PULPROG        zg30
TD             89926
SOLVENT        CDC13
NS             16
DS             2
SWH            8992.806 Hz
FIDRES         0.100002 Hz
AQ            4.9999914 sec
RG             90.5
DW            55.600 usec
DE             6.00 usec
TE            293.3 K
D1            4.00000000 sec
TD0            1

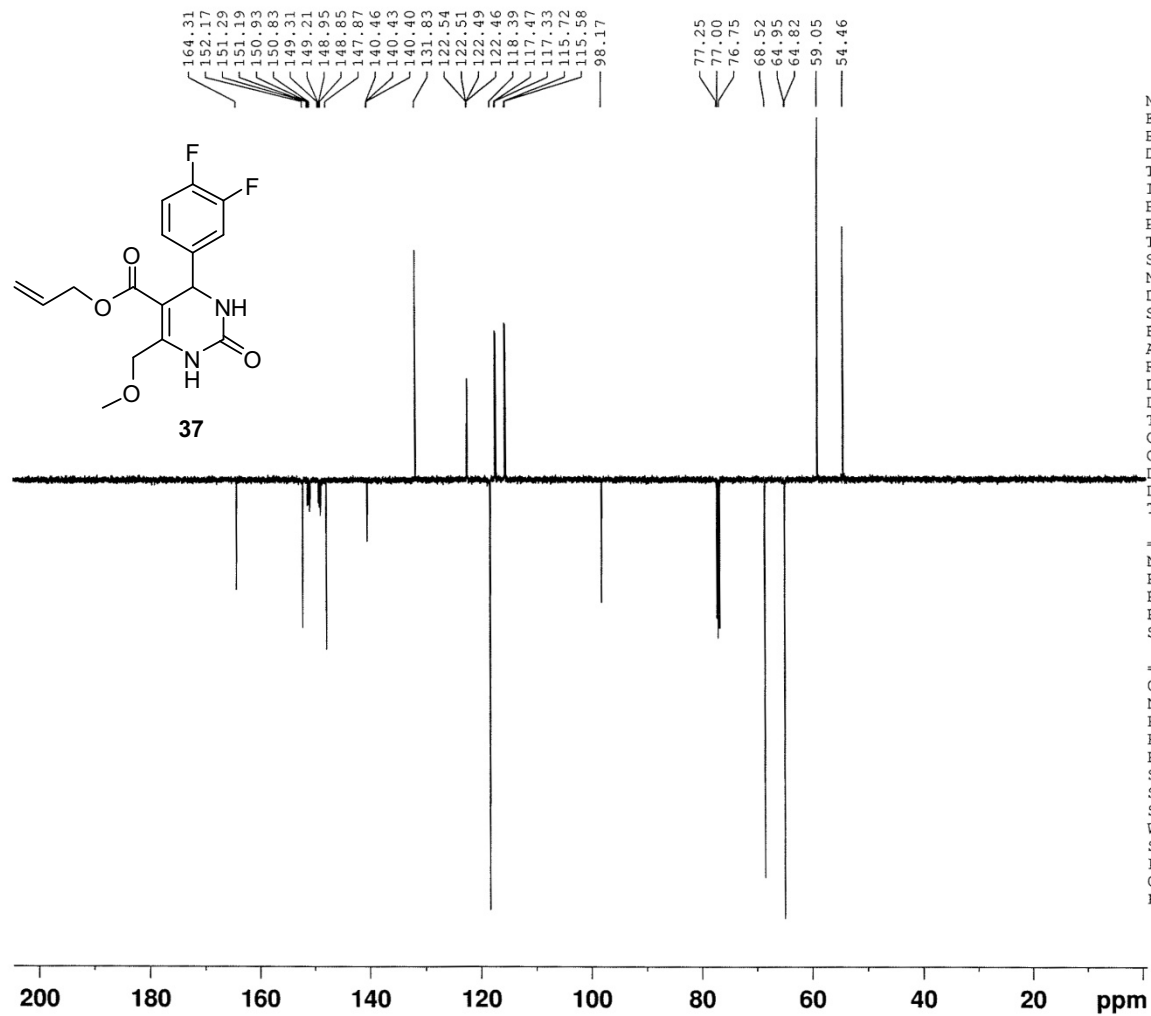
```

```

===== CHANNEL f1 =====
NUC1           1H
P1            13.50 usec
PL1            0.30 dB
SFO1          500.1337510 MHz
SI            65536
SF            500.1300132 MHz
WDW            no
SSB            0
LB            0.00 Hz
GB            0
PC            1.00

```

es agk7/ CDC13 / APT

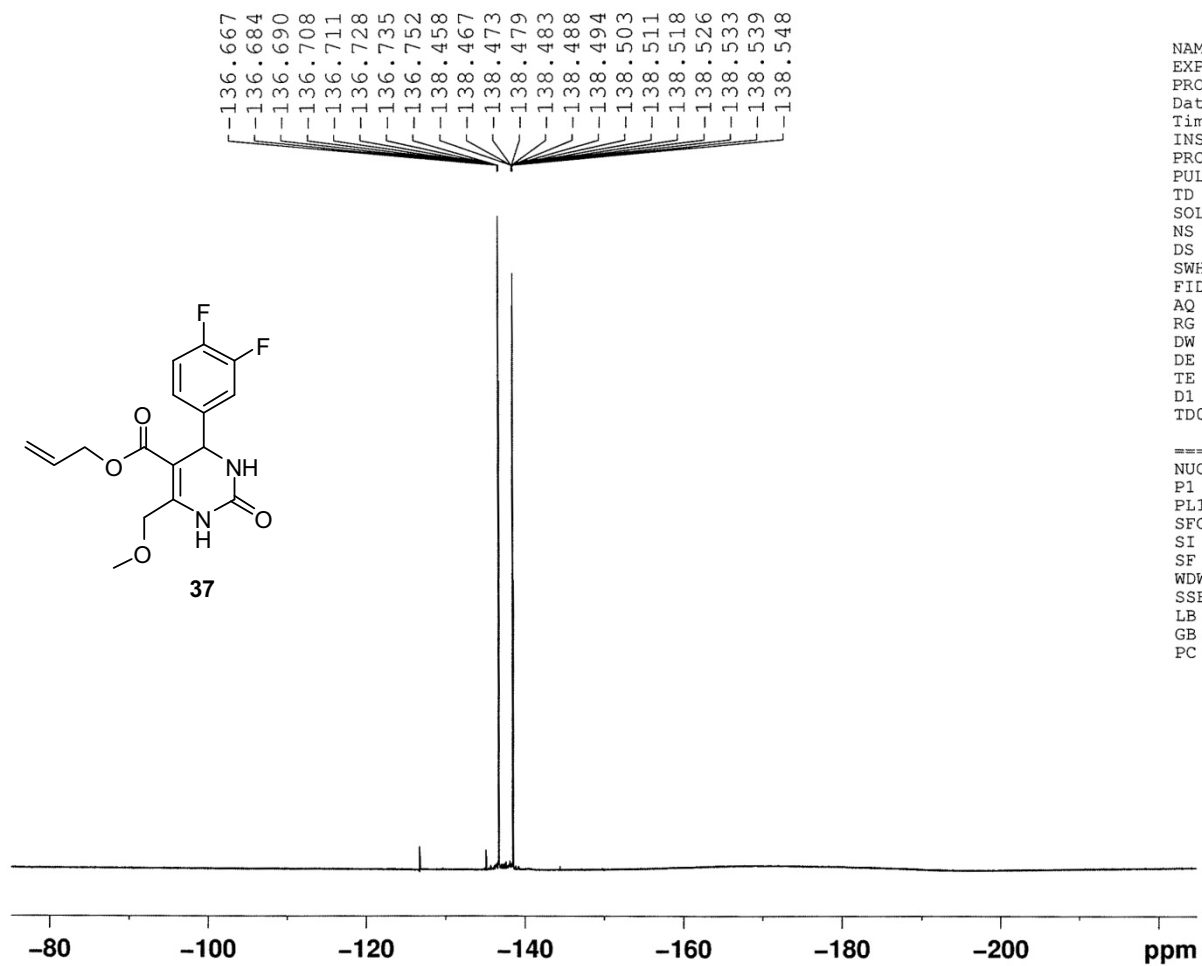


```

NAME          es_agk7
EXPNO          2
PROCNO         1
Date_          20110306
Time           16.07
INSTRUM        spect
PROBHD         5 mm PABBO BB-
PULPROG        jmod
TD             111106
SOLVENT        CDC13
NS             415
DS             4
SWH            25839.793 Hz
FIDRES         0.232569 Hz
AQ            2.1499705 sec
RG            16384
DW            19.350 usec
DE            12.00 usec
TE            294.8 K
CNST2         145.0000000
CNST11        1.0000000
D1            2.00000000 sec
D20           0.00689655 sec
TD0           1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1           13C
P1             9.50 usec
P2            19.00 usec
PL1            3.80 dB
SF01          125.7706163 MHz

===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2        waltz16
NUC2            1H
PCPD2          90.00 usec
PL2             0.30 dB
PL12           16.78 dB
SF02          500.1320005 MHz
SI             32768
SF            125.7577965 MHz
WDW            EM
SSB            0
LB             1.00 Hz
GB            0
PC             1.40
  
```

es agk7/ CDCl₃ / ¹⁹F

```

NAME          es_agk7
EXPNO         8
PROCNO        1
Date_         20110306
Time          15.36
INSTRUM       spect
PROBHD        5 mm PABBO BB-
PULPROG       zgfglqn
TD            65536
SOLVENT       CDCl3
NS            16
DS            0
SWH           70422.539 Hz
FIDRES        1.074563 Hz
AQ            0.4653627 sec
RG            512
DW            7.100 usec
DE            6.00 usec
TE            293.2 K
D1            5.00000000 sec
D0            1

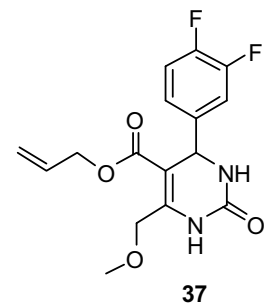
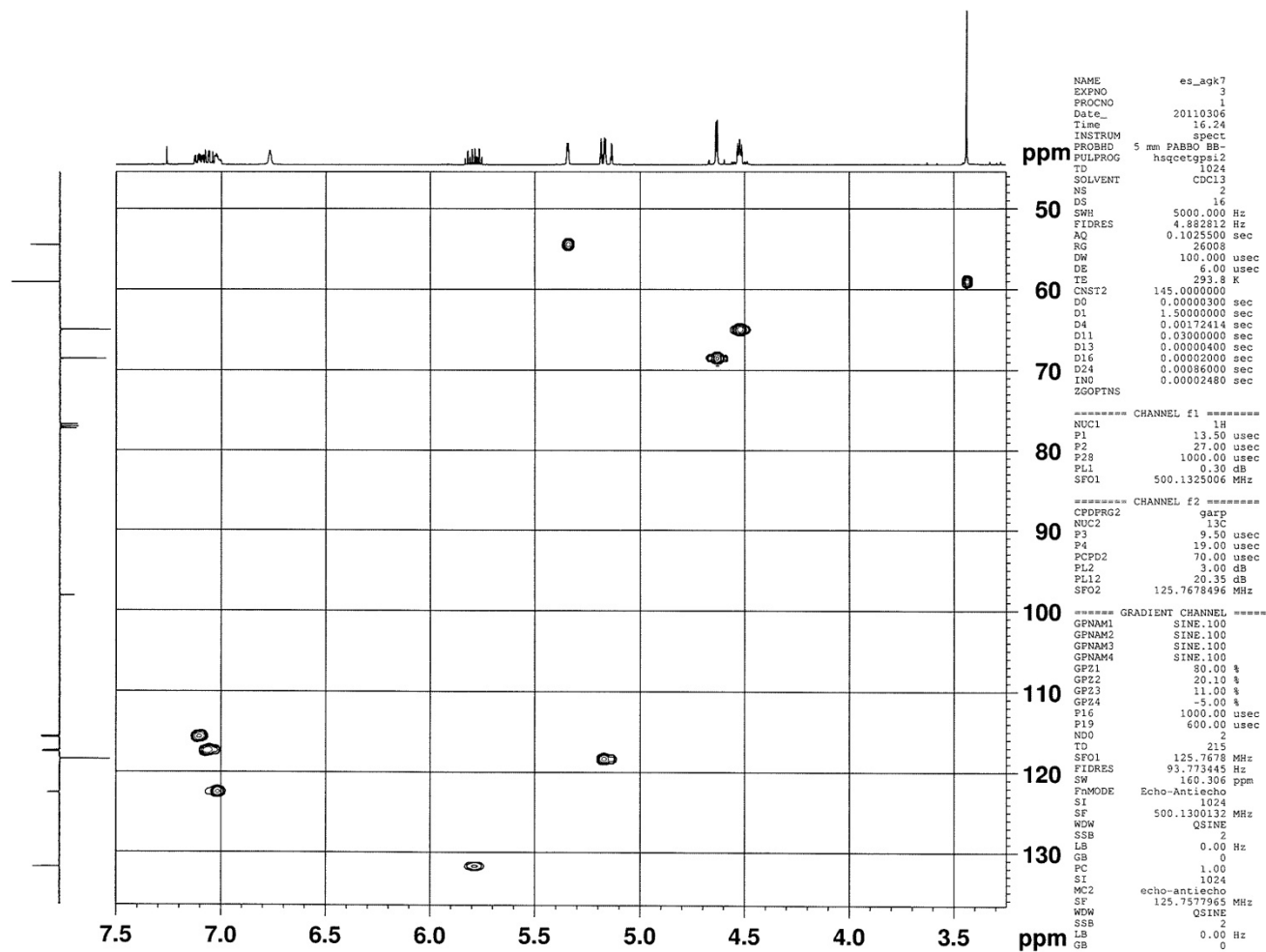
```

```

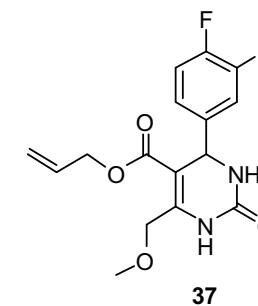
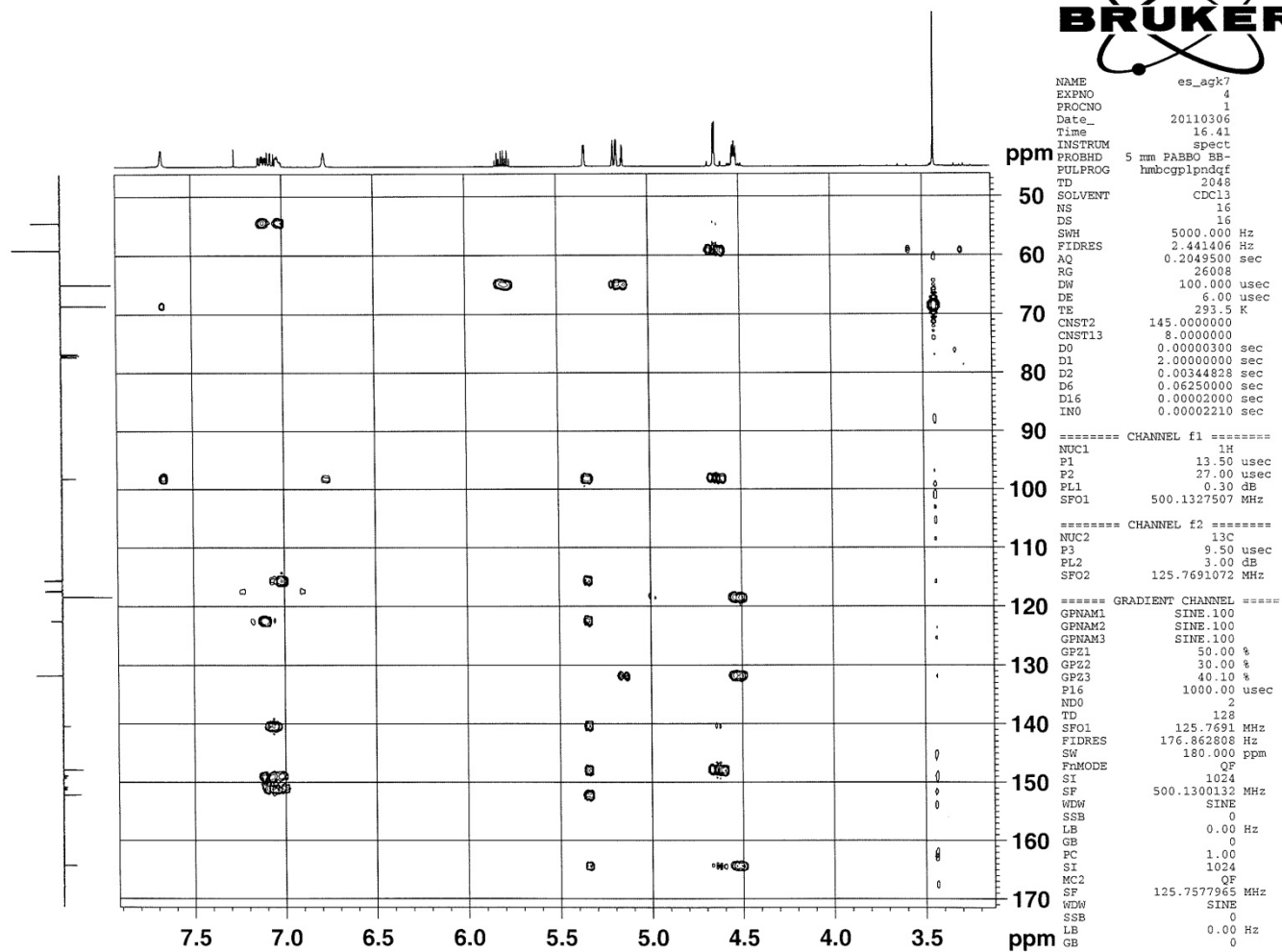
===== CHANNEL f1 =====
NUC1          19F
P1            12.50 usec
PL1           -3.00 dB
SFO1          470.5217731 MHz
SI            65536
SF            470.5923620 MHz
WDW           no
SSB           0
LB            0.00 Hz
GB            0
PC            1.00

```

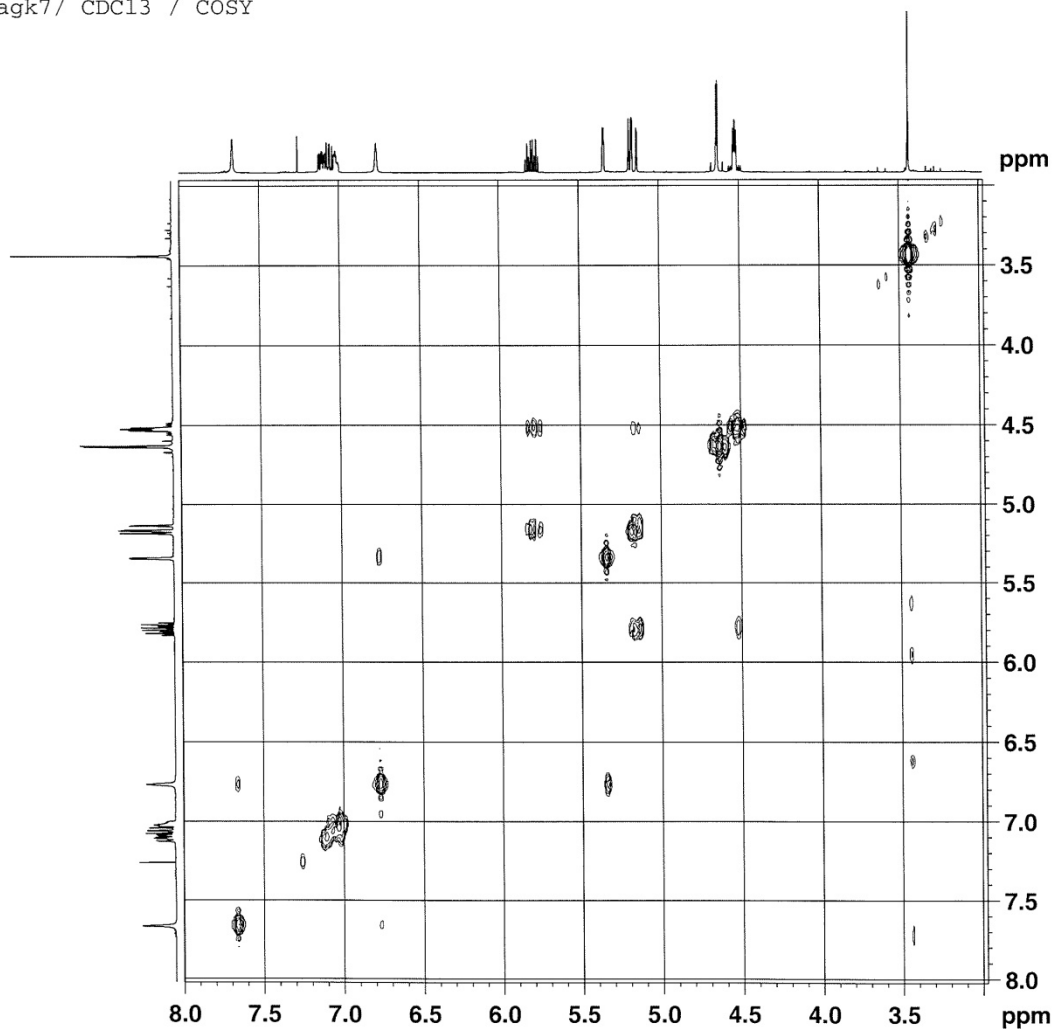
es agk7/ CDC13 / HSQC



es agk7/ CDCl3 / HMBC



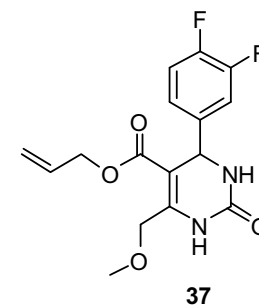
es agk7/ CDC13 / COSY



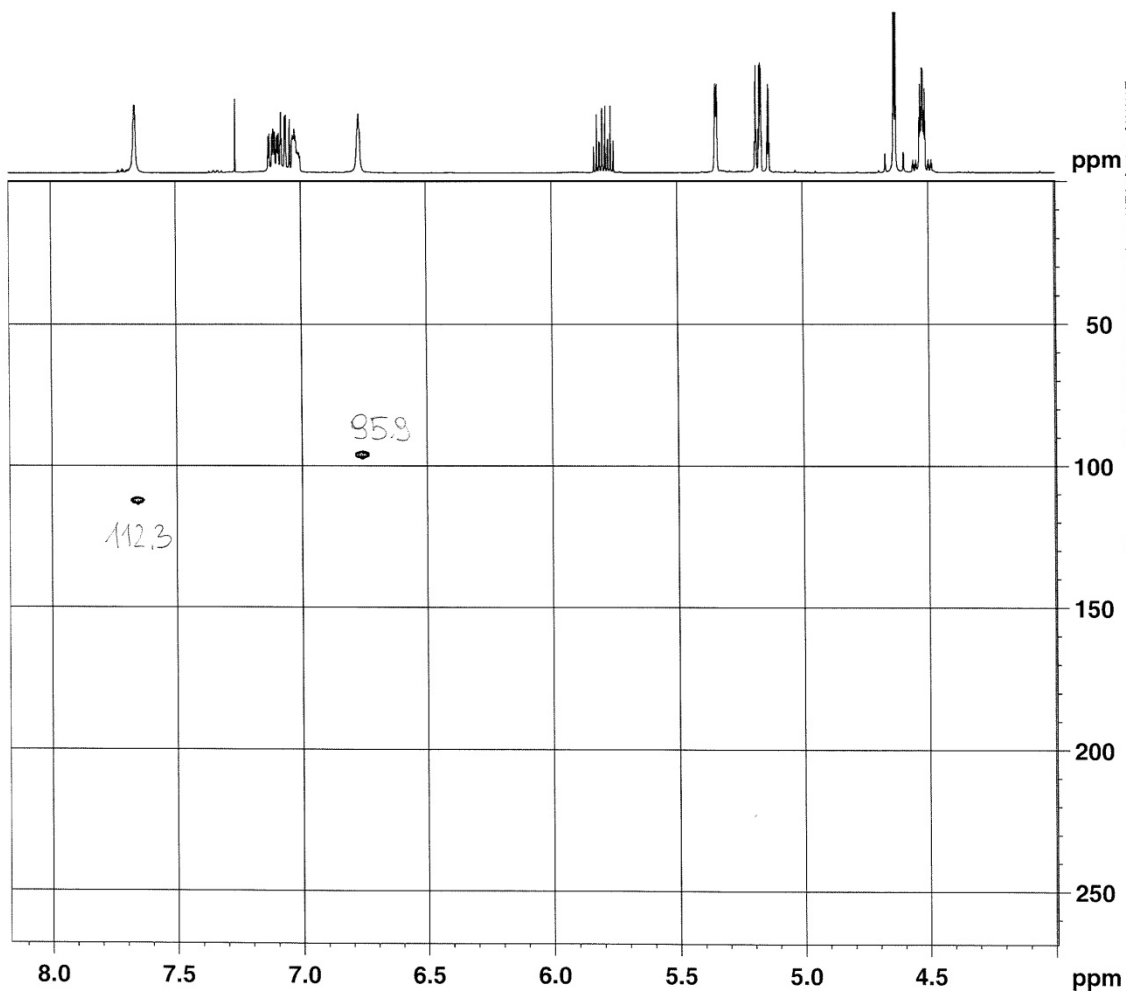
NAME es_agk7
 EXPNO 5
 PROCNO 1
 Date_ 20110306
 Time 17.59
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm PABBO BB-
 PULPROG cosygpgf
 TD 2048
 SOLVENT CDC13
 NS 4
 DS 4
 SWH 6127.451 Hz
 FIDRES 2.991920 Hz
 AQ 0.1672484 sec
 RG 128
 DW 81.600 usec
 DE 6.00 usec
 TE 293.3 K
 D0 0.00000300 sec
 D1 2.00000000 sec
 D13 0.00000400 sec
 D16 0.00002000 sec
 IN0 0.00016320 sec

===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 1H
 P0 13.50 usec
 P1 13.50 usec
 PL1 0.30 dB
 SFO1 500.1327797 MHz

===== GRADIENT CHANNEL =====
 GPNAM1 SINE.100
 GPZ1 20.00 %
 P16 1000.00 usec
 NDO 1
 TD 128
 SFO1 500.1328 MHz
 FIDRES 47.870712 Hz
 SW 12.252 ppm
 F1MODE QF
 SI 1024
 SF 500.1300132 MHz
 WDW SINE
 SSB 0
 LB 0.00 Hz
 GB 0
 PC 1.00
 SI 1024
 MC2 QF
 SF 500.1300132 MHz
 WDW SINE
 SSB 0
 LB 0.00 Hz
 GB 0



es agk7/ CDC13 / 15N HSQC



```

NAME          es_agk7
EXPNO         1
PROCNO        1
Date_         20110306
Time          23.35
INSTRUM       spect
PROBHD        5 mm PABBO BB-
PULPROG       hsqcetgpsi2
TD            1024
SOLVENT       CDC13
NS            16
DS            16
SWH           5000.000 Hz
FIDRES        4.882812 Hz
AQ            0.1025500 sec
RG            26008
DA            100.000 usec
DE            6.00 usec
TE            293.4 K
CNST2         90.0000000
DO            0.00000100 sec
D1            1.50000000 sec
D4            0.00277778 sec
D11           0.03000000 sec
D13           0.00000400 sec
D16           0.00002000 sec
D24           0.00277778 sec
INO           0.00003280 sec
ZGOPTNS

```

ppm

50

100

150

200

250

ppm

```

***** CHANNEL f1 *****
NUC1          1H
P1            13.50 usec
P2            27.00 usec
P28           1000.00 usec
PL1           0.30 dB
SFO1          500.1325096 MHz

```

```

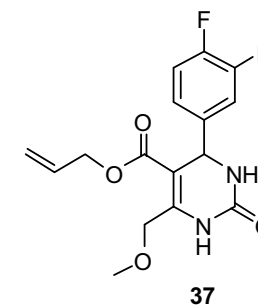
***** CHANNEL f2 *****
CPDPRG2       garp
NUC2          15N
P3            15.00 usec
P4            30.00 usec
PCPD2         190.00 usec
PL2           1.50 dB
PL12          24.50 dB
SFO2          50.6853347 MHz

```

```

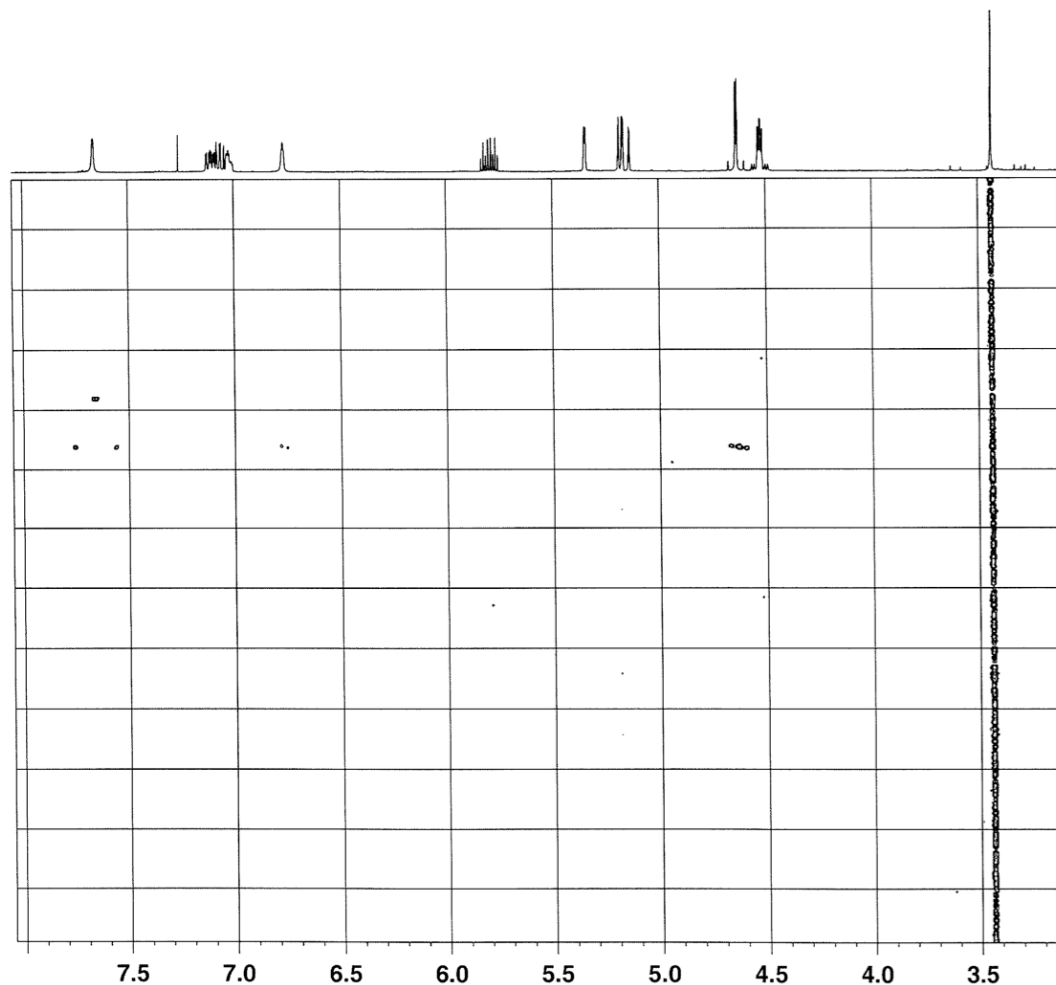
***** GRADIENT CHANNEL *****
GPNAM1        SINE.100
GPNAM2        SINE.100
GPNAM3        SINE.100
GPNAM4        SINE.100
GPZ1          50.00 %
GPZ2          8.10 %
GPZ3          50.10 %
GPZ4          0.00 %
P16           1000.00 usec
P19           600.00 usec
ND0           2
TD            256
SFO1          50.68533 MHz
SW            59.547092 Hz
FIDRES        300.759 ppm
FNMODE        Echo-Antiecho
SI            1024
SF            500.1300132 MHz
WDM           QSINE
SSB           2
LB            0.00 Hz
GB            0
FC            1.00
SI            1024
MC2           echo-antiecho
SF            50.6777330 MHz
WDM           QSINE
SSB           2
LB            0.00 Hz
GB            0

```

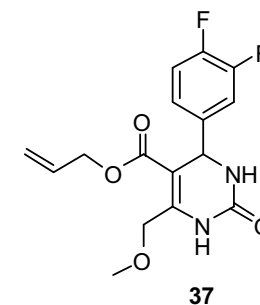


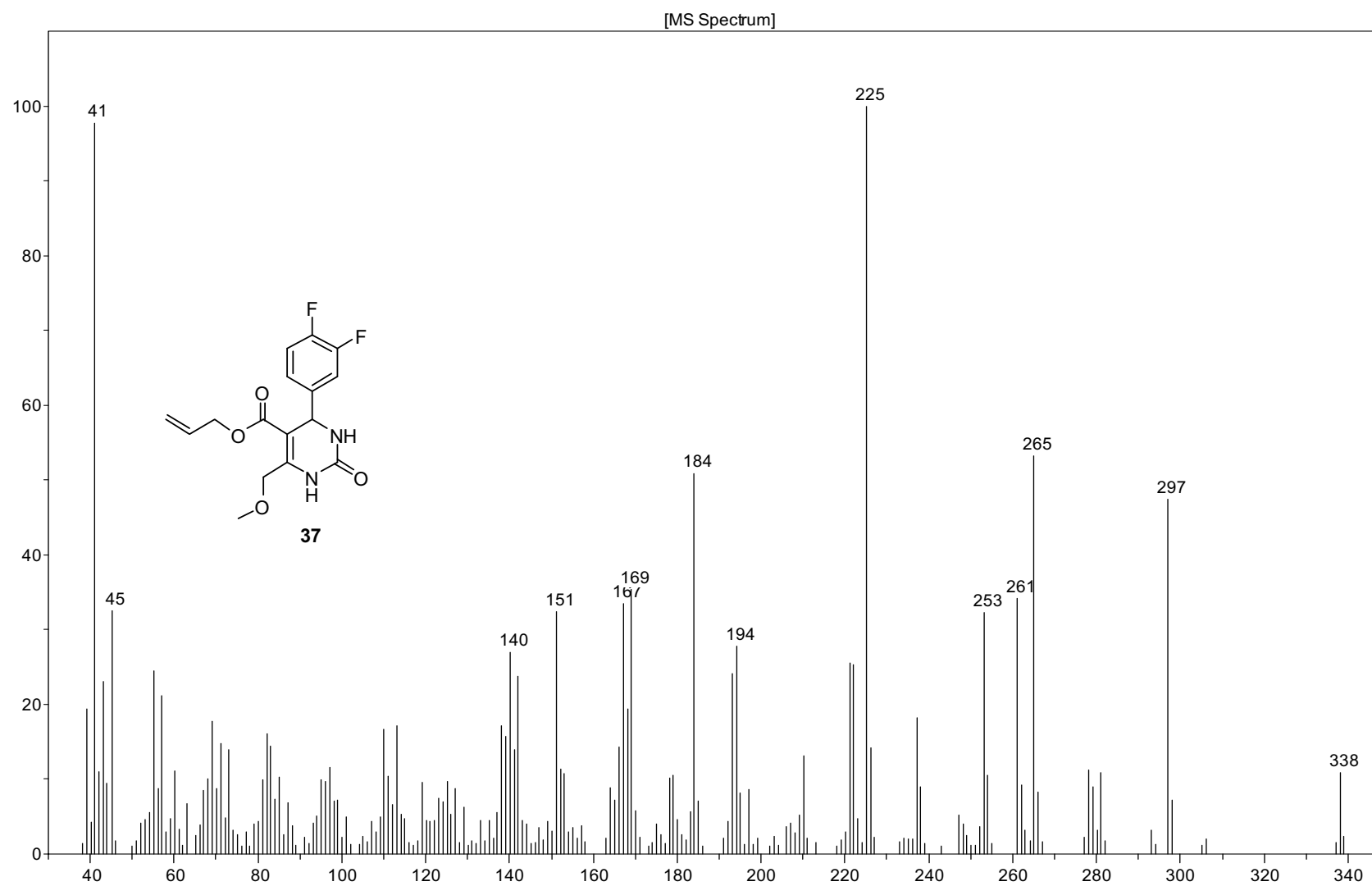
37

es agk7/ CDCl3 / 15N HMBC

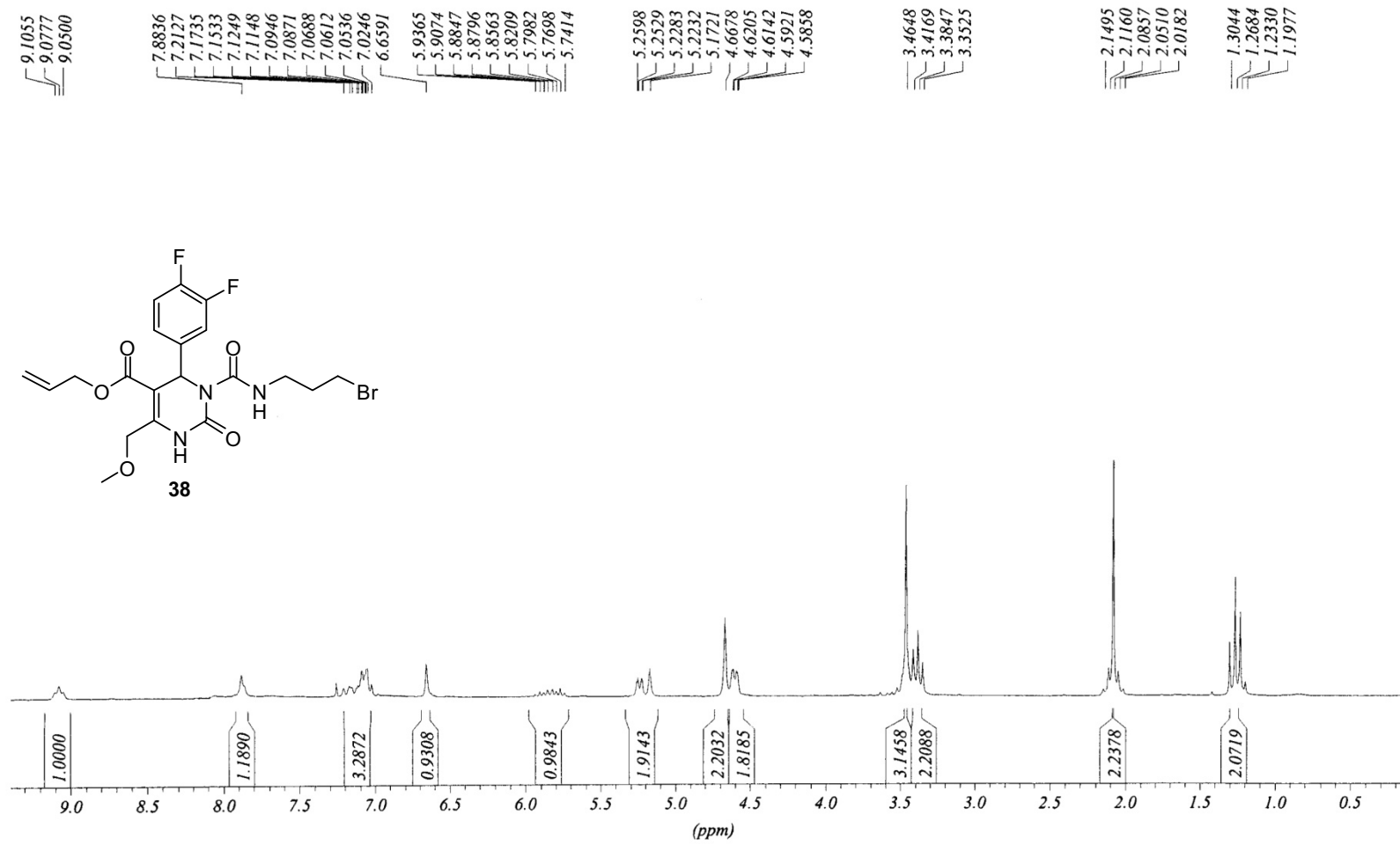


NAME es_agk7
EXPNO 6
PROCNO 1
Date_ 20110306
Time 18.21
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB-
PULPROG hmbcggplndqf
TD 2048
SOLVENT CDCl3
NS 32
DS 16
SWH 5000.000 Hz
FIDRES 2.441406 Hz
AQ 0.2049500 sec
RG 26008
DW 100.000 usec
DE 6.00 usec
TE 293.2 K
CNST2 90.0000000
CNST13 8.0000000
D0 0.00000300 sec
D1 2.00000000 sec
D2 0.00555556 sec
D6 0.06250000 sec
D16 0.00002000 sec
INO 0.00003855 sec
===== CHANNEL f1 =====
NUC1 1H
P1 13.50 usec
P2 27.00 usec
PL1 0.30 dB
SFO1 500.1325006 MHz
===== CHANNEL f2 =====
NUC2 15N
P3 15.00 usec
PL2 1.50 dB
SFO2 50.6853347 MHz
===== GRADIENT CHANNEL =====
GPNAM1 SINE.100
GPNAM2 SINE.100
GPNAM3 SINE.100
GPZ1 70.00 %
GPZ2 30.00 %
GPZ3 50.10 %
P16 1000.00 usec
ND0 2
TD 256
SFO1 50.68533 MHz
FIDRES 50.68533 Hz
SW 256.000 ppm
FMODE QF
SI 2048
SF 500.1300132 MHz
WDW SINE
SSB 0
LB 0.00 Hz
GB 0
PC 1.00
SI 1024
MC2 QF
SF 50.6777330 MHz
WDW SINE
SSB 0
LB 0.00 Hz
GB 0

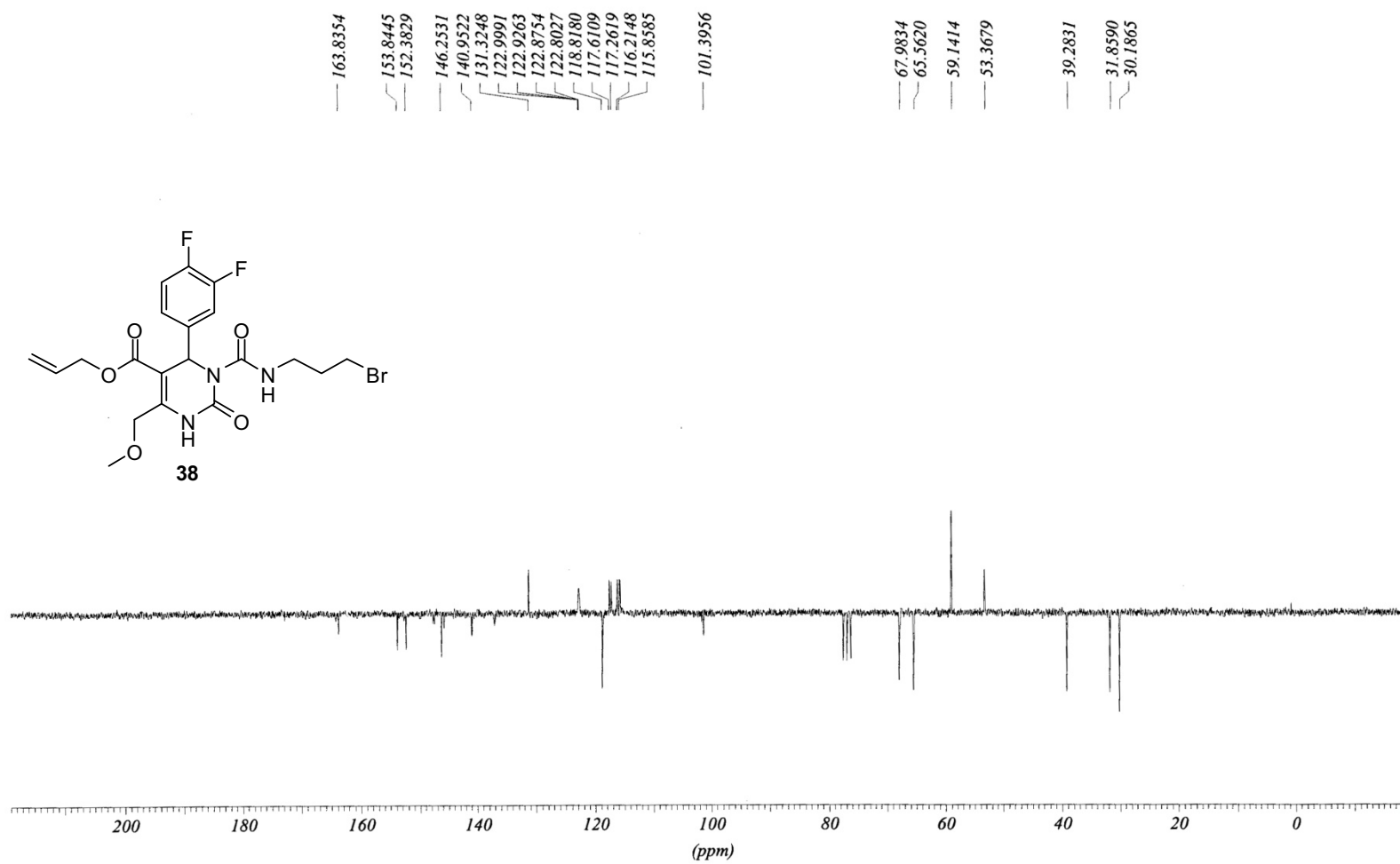


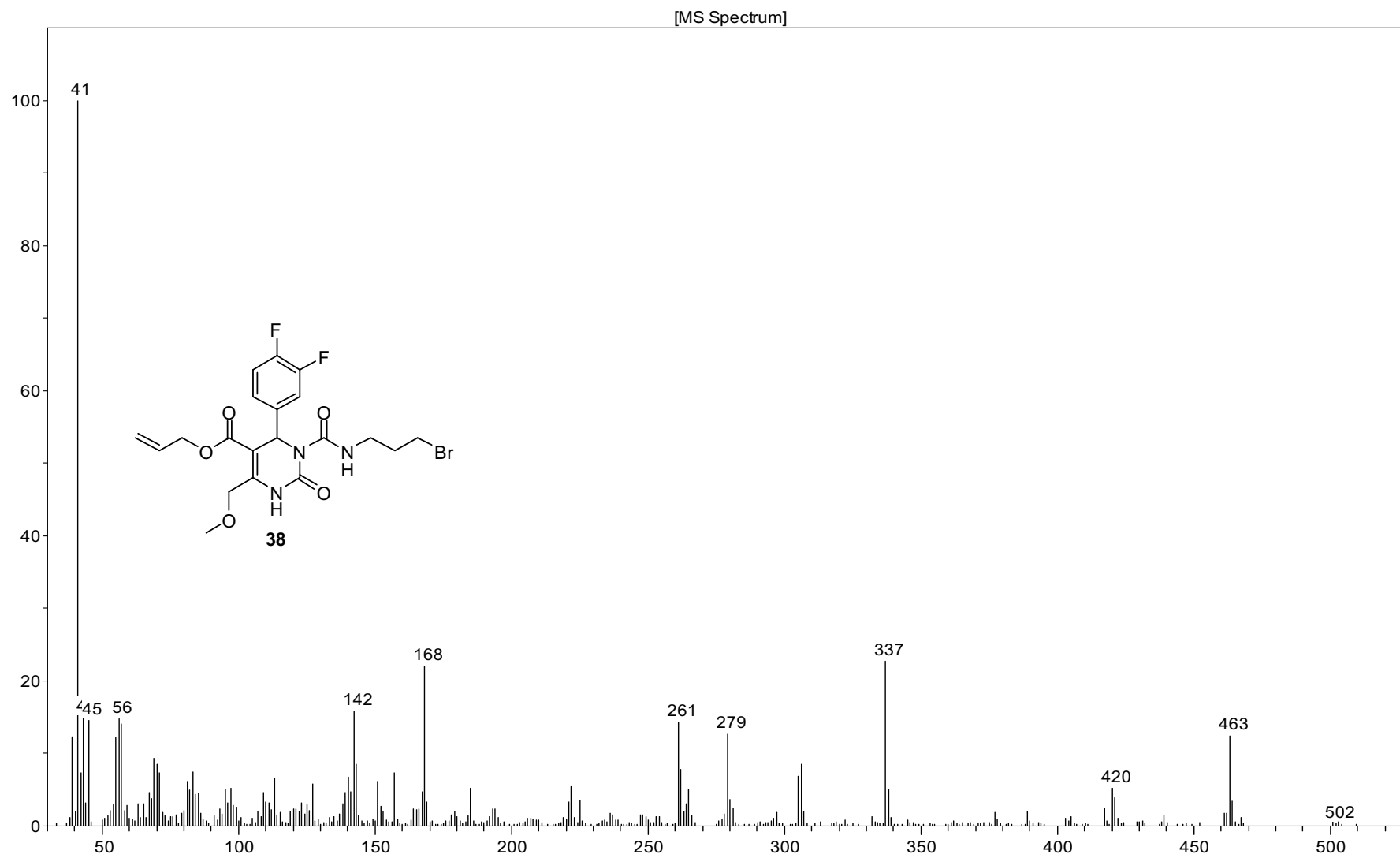


1.4.08, es-agkp7, exkl weissem NS, CDCl₃ PROTON CDCl₃ opt/xwinmr schirmer 16

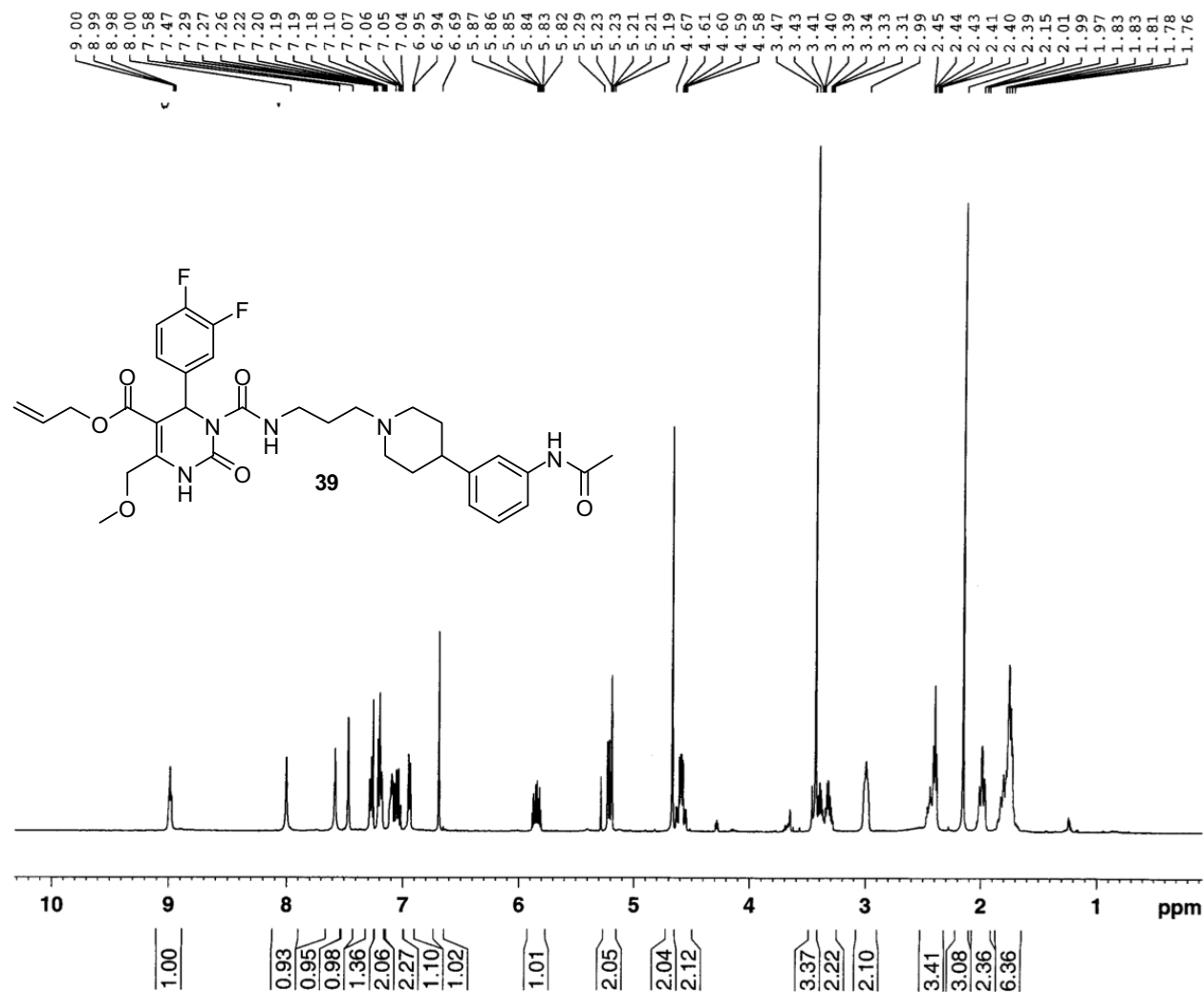


1.4.08, es-agkp7, exkl weissem NS, CDCI3 $\square$ C13APT CDCI3 opt/xwinnmr schirmer 16 $\square$





Evil/CDC13 (MG 639)



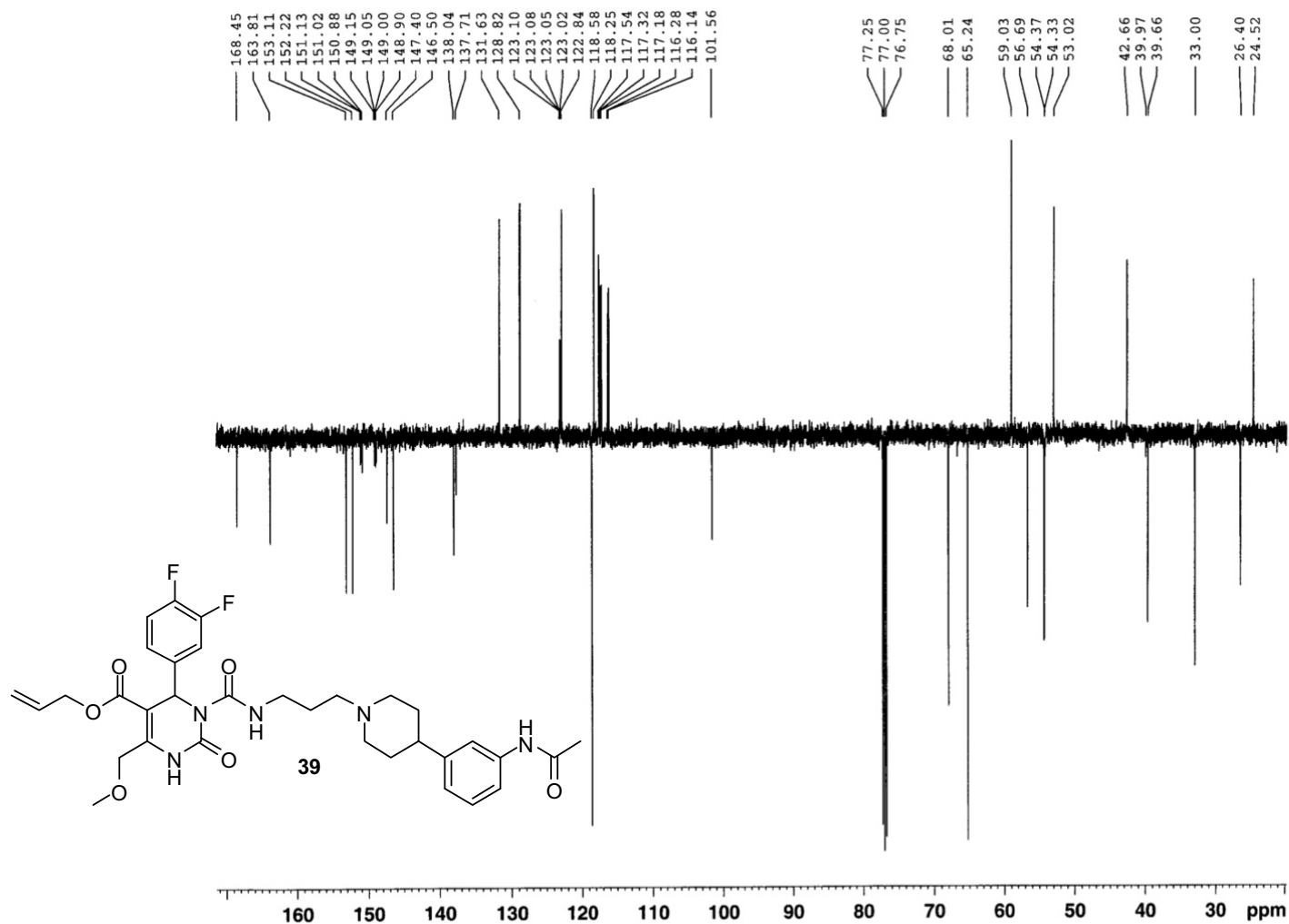
Current Data Parameters
 NAME Evil
 EXPNO 1
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20090408
 Time 18.34
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm BBO BB-1H
 PULPROG zg30
 TD 65536
 SOLVENT CDC13
 NS 16
 DS 2
 SWH 8012.820 Hz
 FIDRES 0.122266 Hz
 AQ 4.0895586 sec
 RG 80.6
 DW 62.400 usec
 DE 6.00 usec
 TE 293.0 K
 D1 5.00000000 sec
 MCREST 0.00000000 sec
 MCWRK 0.01500000 sec

===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 1H
 P1 13.50 usec
 PL1 0.30 dB
 SFO1 500.1330885 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 65536
 SF 500.1300134 MHz
 WDW no
 SSB 0
 LB 0.00 Hz
 GB 0
 PC 1.00

Evil/APT



Current Data Parameters
NAME Evil
EXPNO 2
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20090408
Time 18.43
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm BBO BB-1H
PULPROG jmod
TD 105816
SOLVENT CDC13
NS 186
DS 4
SWH 26455.027 Hz
FIDRES 0.250010 Hz
AQ 1.9999913 sec
RG 16384
DW 18.900 usec
DE 6.00 usec
TE 293.9 K
CNST2 145.000000
CNST11 1.0000000
D1 2.00000000 sec
d20 0.00689655 sec
DELTA 0.00001210 sec
MCREST 0.00000000 sec
MCWRK 0.01500000 sec

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 13C
P1 9.50 usec
p2 19.00 usec
PL1 3.80 dB
SFO1 125.7703643 MHz

===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2 waltz16
NUC2 1H
PCPD2 90.00 usec
PL2 0.30 dB
PL12 16.78 dB
SFO2 500.1325006 MHz

F2 - Processing parameters
SI 131072
SF 125.7577983 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.00

Evi1/CDC13/19F



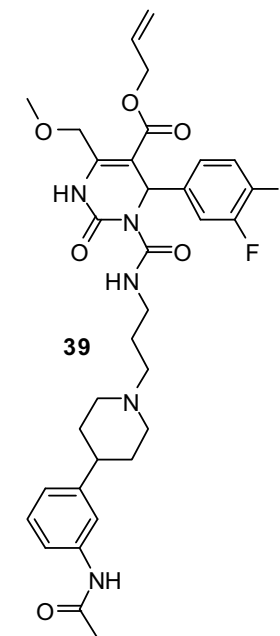
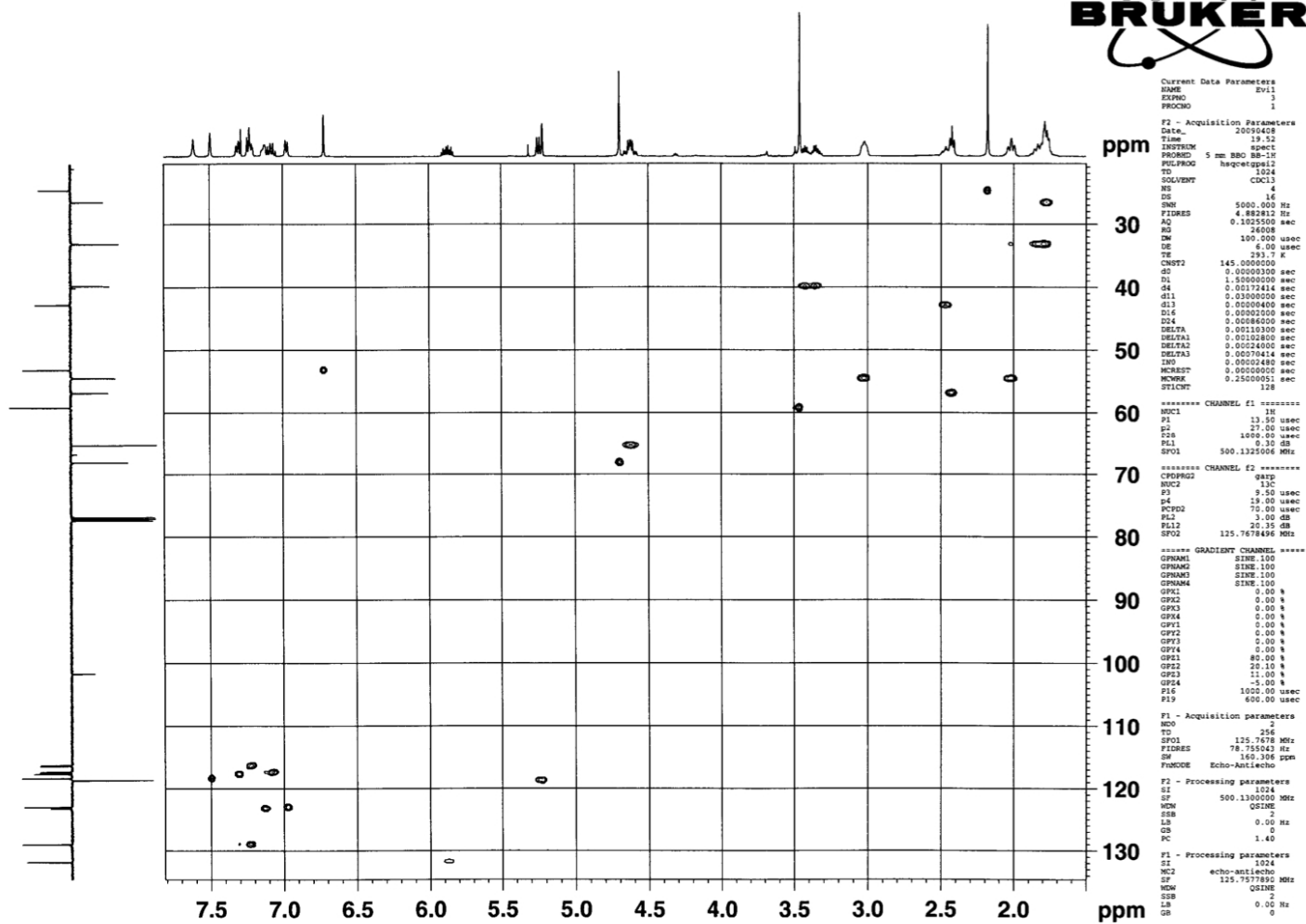
Current Data Parameters
 NAME Evi1
 EXPNO 8
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20090409
 Time 11.33
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm BBO BB-1H
 PULPROG zgpg30
 TD 281682
 SOLVENT CDC13
 NS 16
 DS 0
 SWH 70422.539 Hz
 FIDRES 0.250007 Hz
 AQ 1.9999993 sec
 RG 574.7
 DW 7.100 usec
 DE 6.00 usec
 TE 293.2 K
 D1 5.00000000 sec

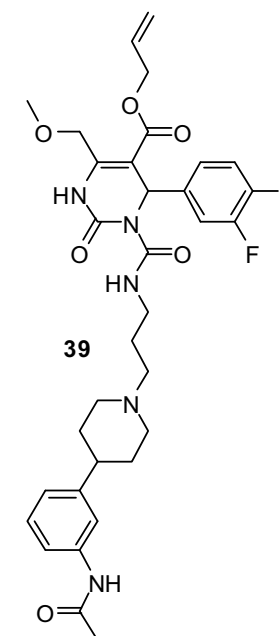
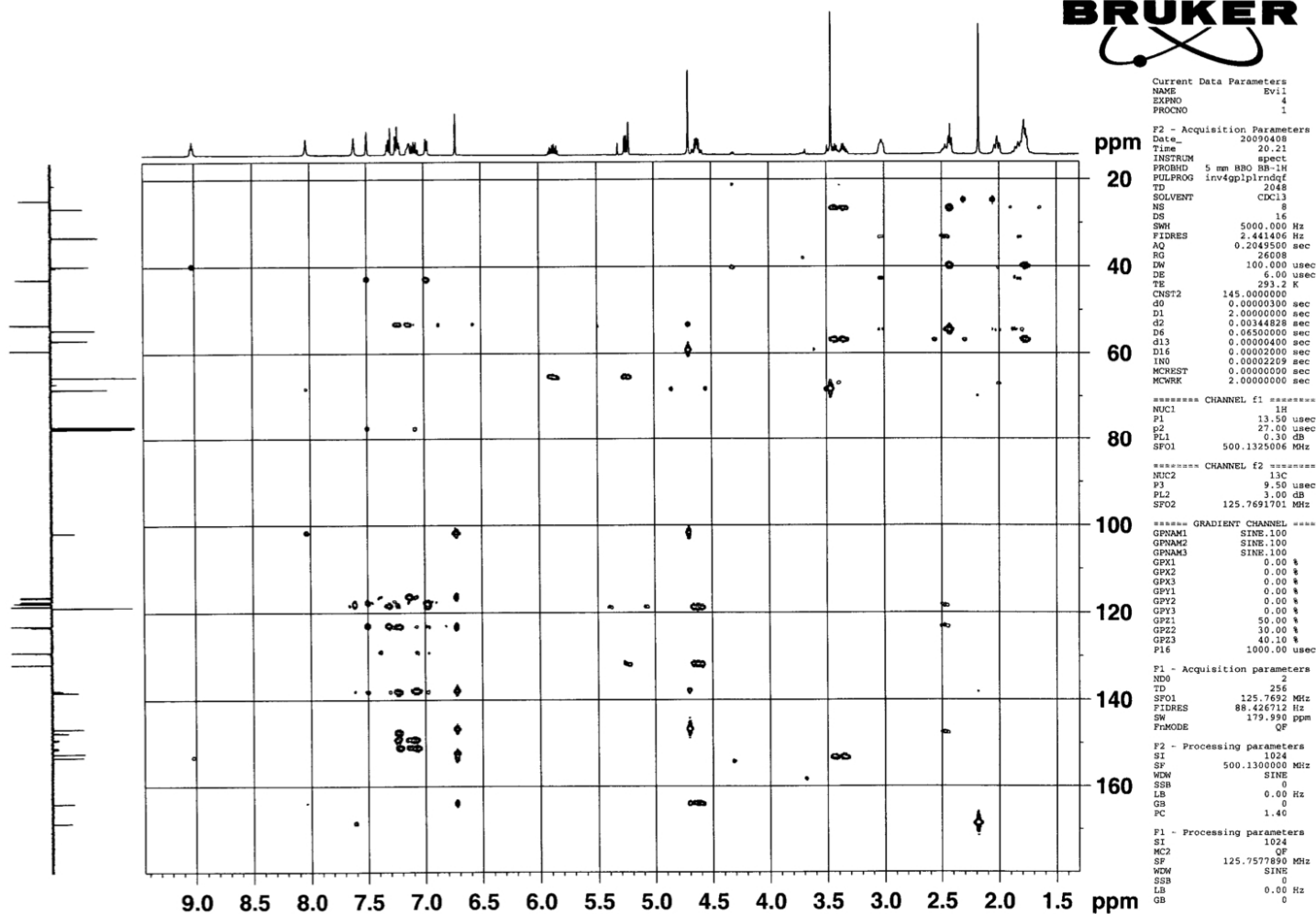
===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 19F
 P1 12.50 usec
 PL1 -3.00 dB
 SFO1 470.5358175 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 65536
 SF 470.5923620 MHz
 WDW no
 SSB 0
 LB 0.00 Hz
 GB 0
 PC 1.00

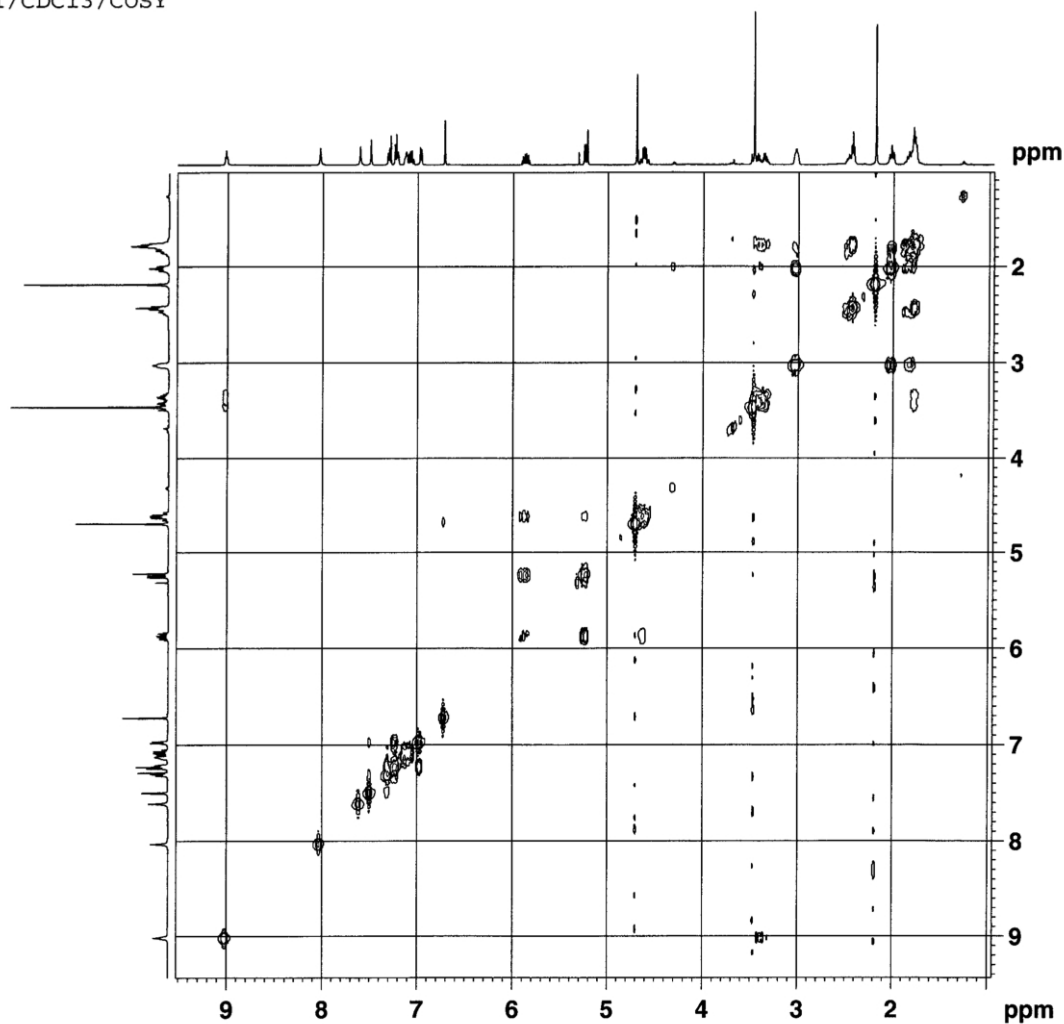
Evil/CDC13/13C-1H HSQC



Evil/HMBC



Evi1/CDC13/COSY



Current Data Parameters
NAME Evi1
EXPNO 5
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20090408
Time 21.39
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm BBO BB-1H
PULPROG cosygpgf
TD 2048
SOLVENT CDC13
NS 4
DS 4
SWH 6127.451 Hz
FIDRES 2.991920 Hz
AQ 0.1672484 sec
RG 114
DW 81.600 usec
DE 6.00 usec
TE 293.0 K
d0 0.0000300 sec
d1 2.0000000 sec
d13 0.0000400 sec
d16 0.0000200 sec
TNO 0.00016320 sec
MCREST 0.0000000 sec
MCWRK 2.0000000 sec

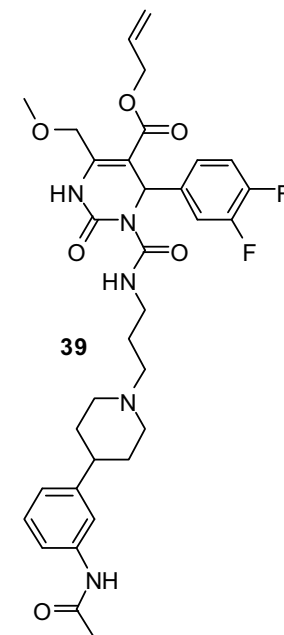
===== CHANNEL f1 =====
NUC1 1H
P0 13.50 usec
P1 13.50 usec
PL1 0.30 dB
SFO1 500.133008 MHz

===== GRADIENT CHANNEL =====
GPNAM1 SINE.100
GPNAM2 SINE.100
GPK1 0.00 %
GPK2 0.00 %
GPI1 0.00 %
GPV2 0.00 %
GP21 20.00 %
GP22 20.00 %
F16 1000.00 usec

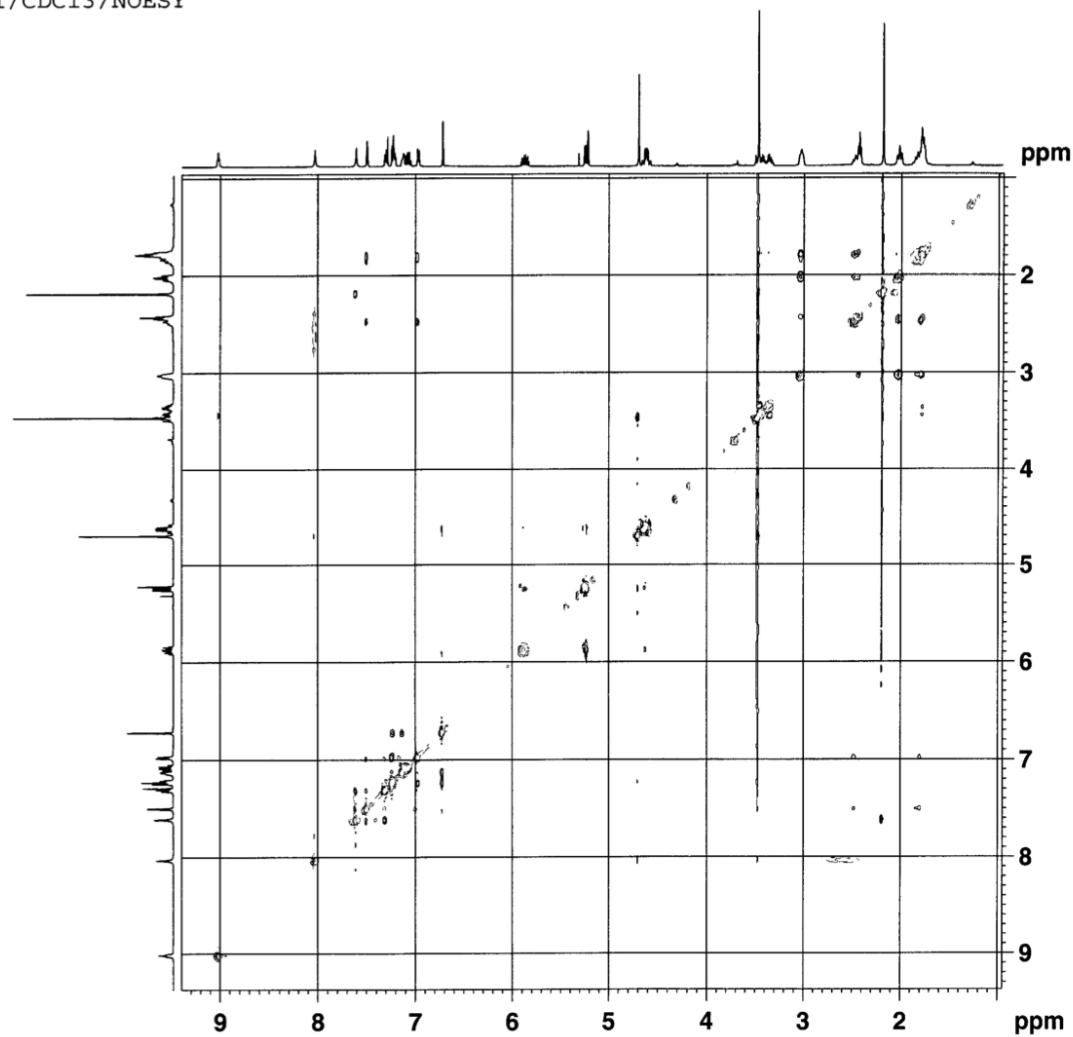
F1 - Acquisition parameters
ND0 1
TD 128
SFO1 500.133 MHz
FIDRES 47.870712 Hz
SW 12.252 ppm
FIRMODE QF

F2 - Processing parameters
SI 1024
SF 500.130000 MHz
WDW SINE
SSB 0
LB 0.00 Hz
GB 0
PC 1.40

F1 - Processing parameters
SI 1024
MC2 QF
SF 500.130000 MHz
WDW SINE
SSB 0
LB 0.00 Hz
GB 0



Evi1/CDC13/NOESY



Current Data Parameters
 NAME Evi1
 EXPNO 6
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20090408
 Time 21.59
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm BBO BB-1H
 PULPROG noesygpph
 TD 4096
 SOLVENT CDCl3
 NS 8
 DS 8
 SWH 6127.451 Hz
 FIDRES 1.495960 Hz
 AQ 0.3343652 sec
 RG 90.5
 DW 81.600 usec
 DE 6.00 usec
 TE 293.0 K
 d0 0.0006441 sec
 D1 3.00000000 sec
 D8 1.00000000 sec
 D16 0.0002000 sec
 IN0 0.00016320 sec
 MCREST 0.00000000 sec
 MCWRE 1.50000000 sec
 STICNT 128
 TAU 0.49897999 sec

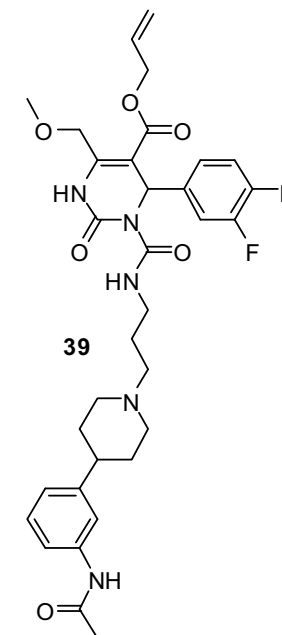
===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 1H
 P1 13.50 usec
 P2 27.00 usec
 PL1 0.30 dB
 SFO1 500.1330008 MHz

===== GRADIENT CHANNEL =====
 GPNAM1 SINE.100
 GPNAM2 SINE.100
 GPK1 0.00 %
 GPK2 0.00 %
 GPY1 0.00 %
 GPY2 0.00 %
 GPZ1 40.00 %
 GPZ2 -40.00 %
 P16 1000.00 usec

F1 - Acquisition parameters
 ND0 1
 TD 256
 SFO1 500.133 MHz
 FIDRES 23.935356 Hz
 SW 12.252 ppm
 FMODE States-TPPI

F2 - Processing parameters
 SI 1024
 SF 500.1300000 MHz
 WDW QSINE
 SSB 2
 LB 0.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40

F1 - Processing parameters
 SI 1024
 MC2 States-TPPI
 SF 500.1300000 MHz
 WDW QSINE
 SSB 2
 LB 0.00 Hz
 GB 0



C:\FH\SS2008\EVI_Allyl_2

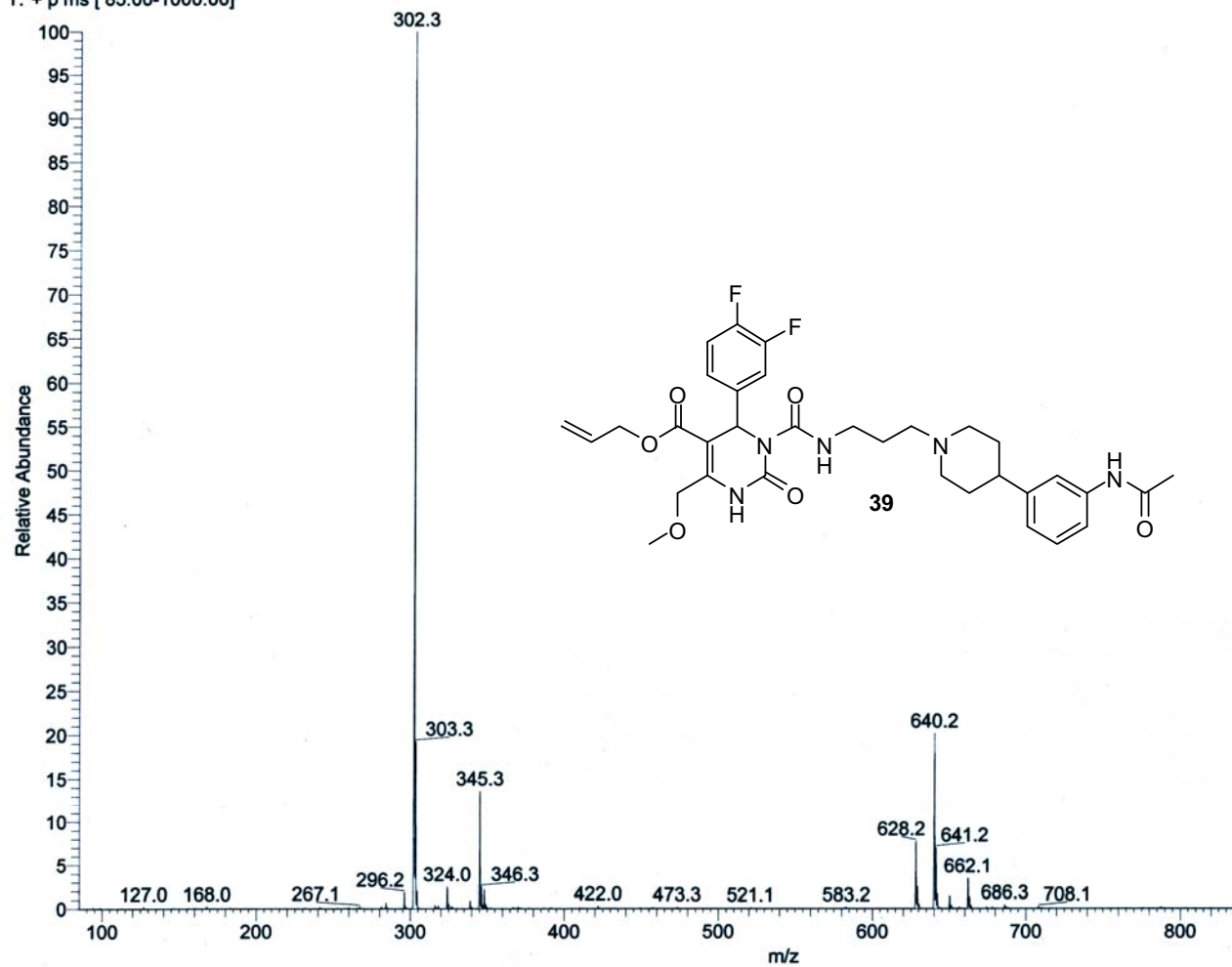
06/02/2008 06:38:46 PM

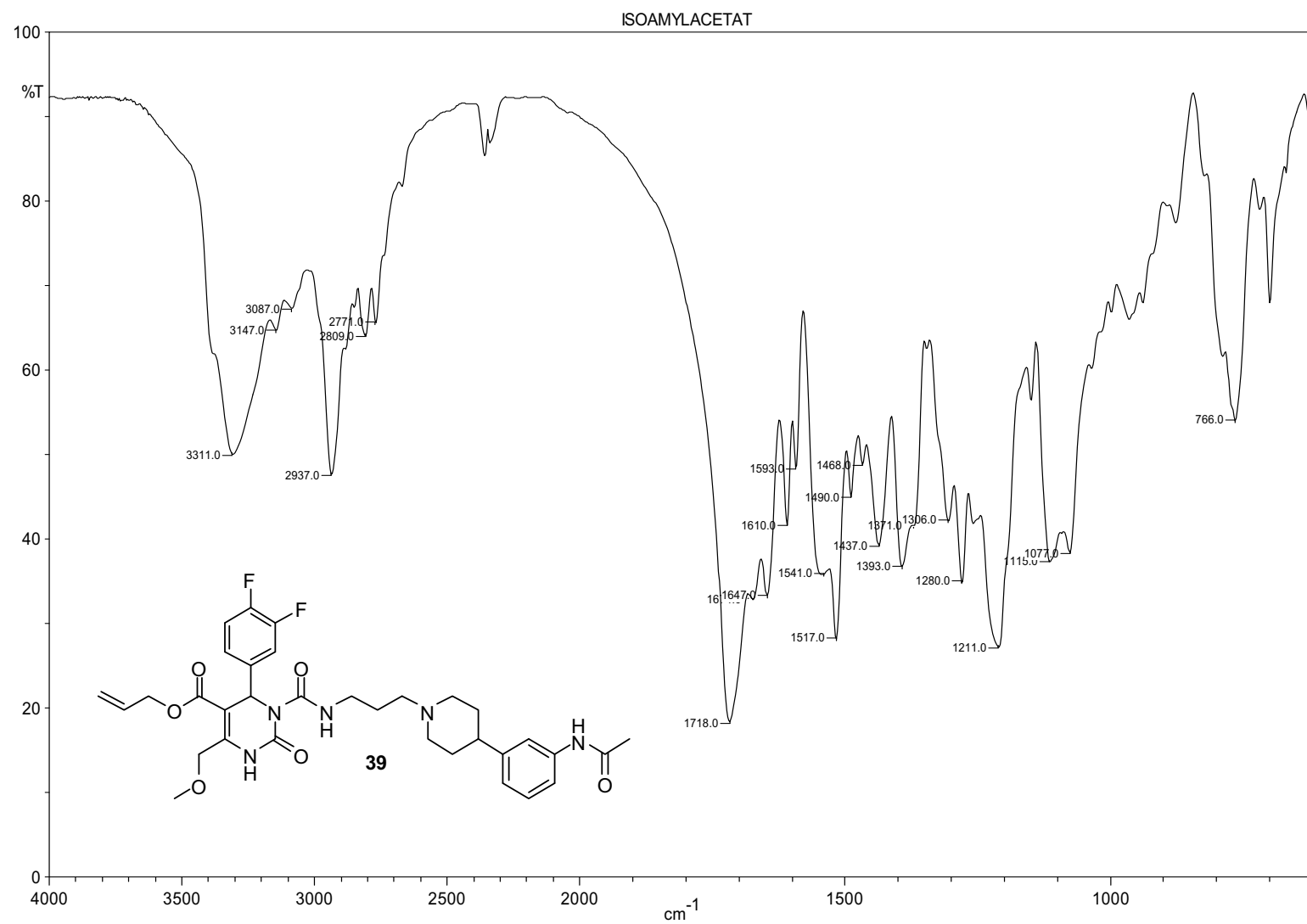
C:\FH\SS2008\EVI_Allyl_2.RAW

C:\FH\SS2008\EVI_Allyl_2 positive Mode

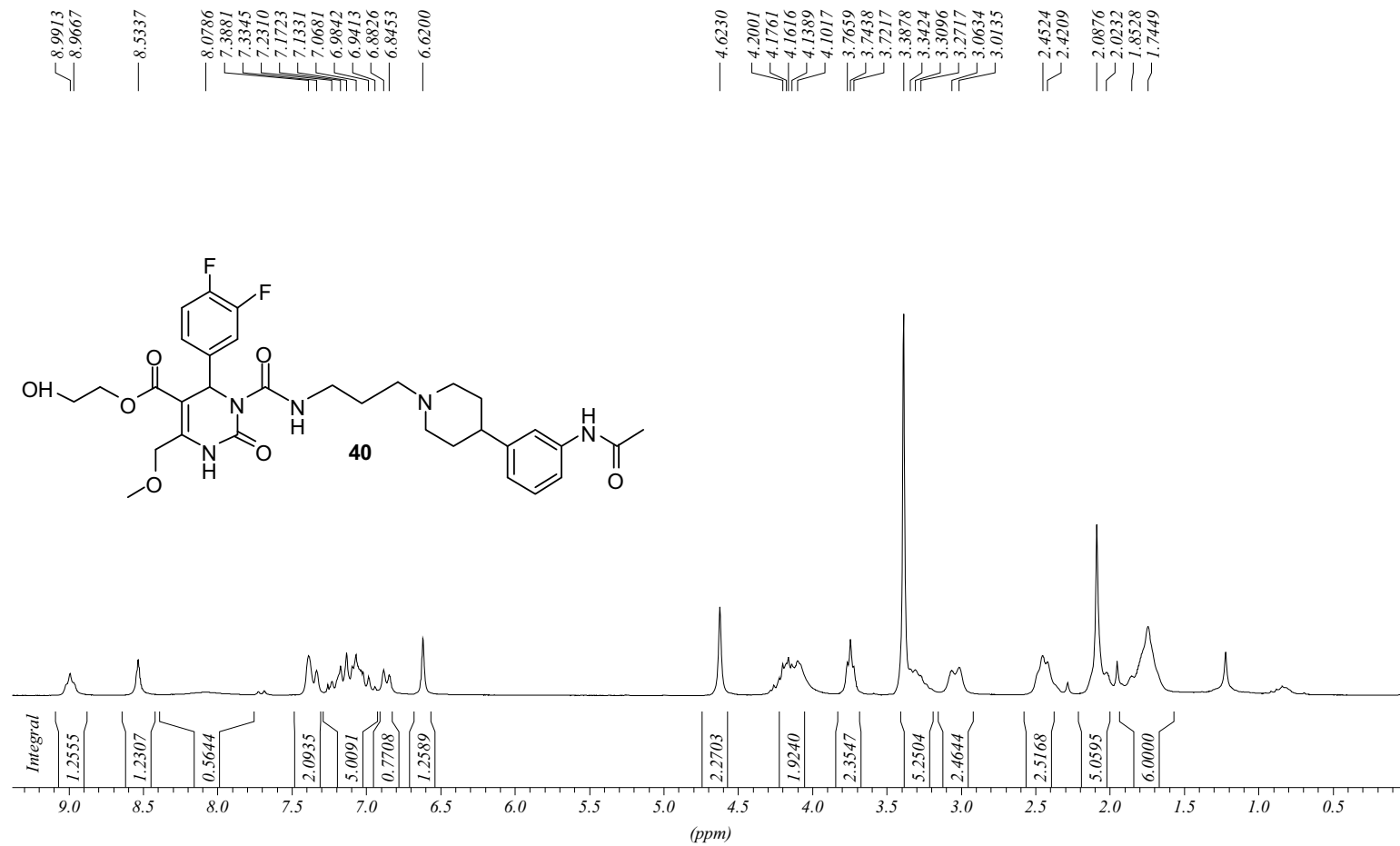
EVI_Allyl_2 #1-16 RT: 0.00-0.24 AV: 16 NL: 2.68E7

T: + p ms [85.00-1000.00]

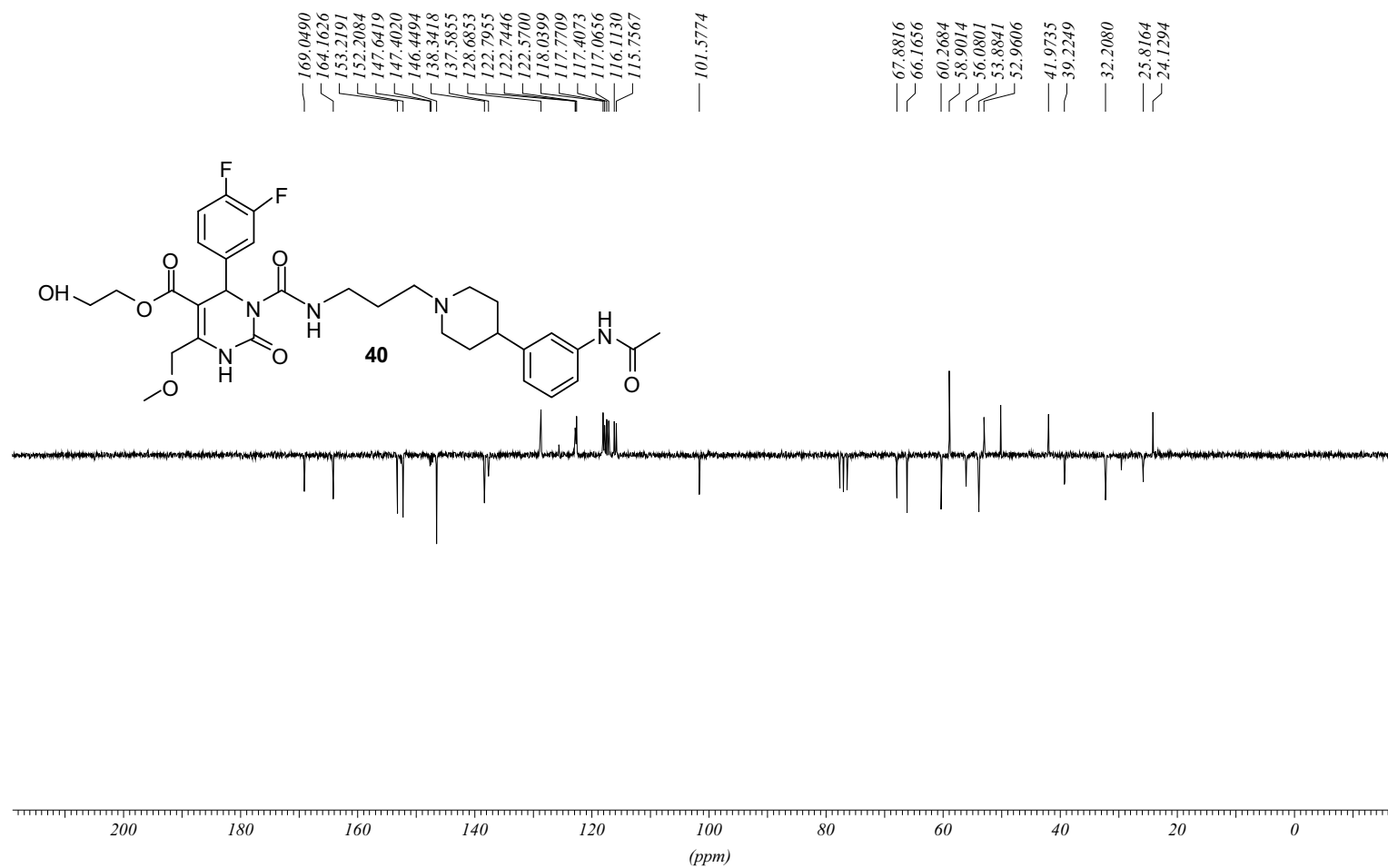


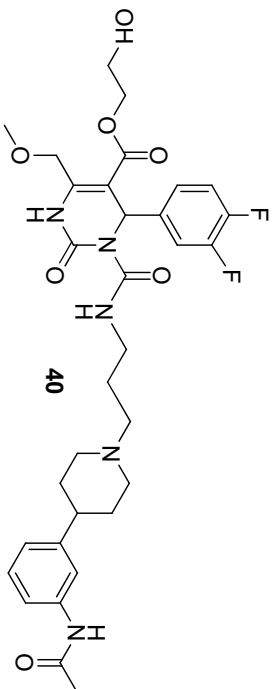


11.2.10, es-hsp11, 3. Fraktion Vinylsnap = HESp, 178 mg, CDCl₃ PROTON CDCl₃ opt/xwinnmr schirmer 35



11.2.10, es-hsp11, 3. Fraktion Vinylsnap = HESp, 178 mg, CDCl₃ C13APT CDCl₃ opt/xwinmr schirmer 35





Display Report

Analysis Info

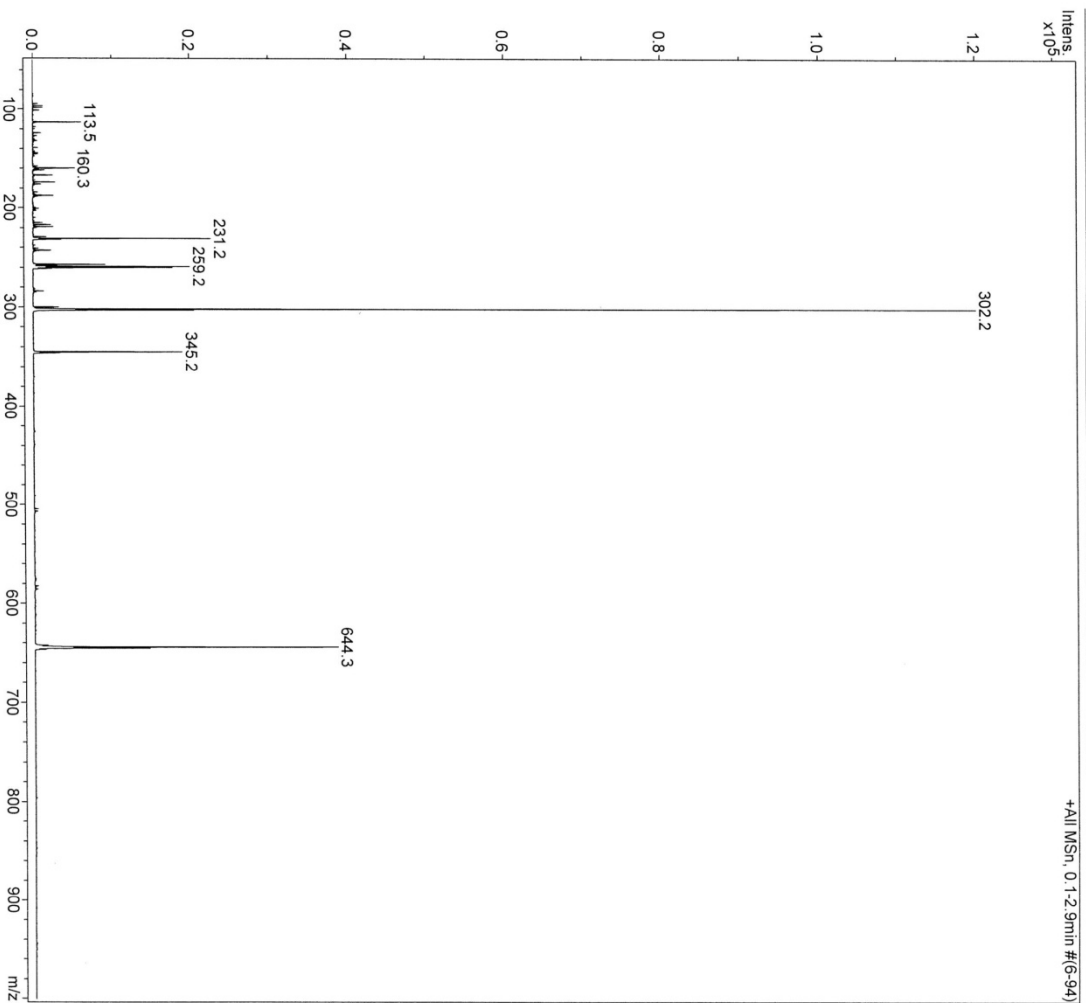
Analysis Name D:\DATA\36737_x.d
 Method Anthocyanane.m
 Sample Name HESp
 Comment Schirmer/Arzneistoffsynthese

Acquisition Date 01.02.2011 17:28:30

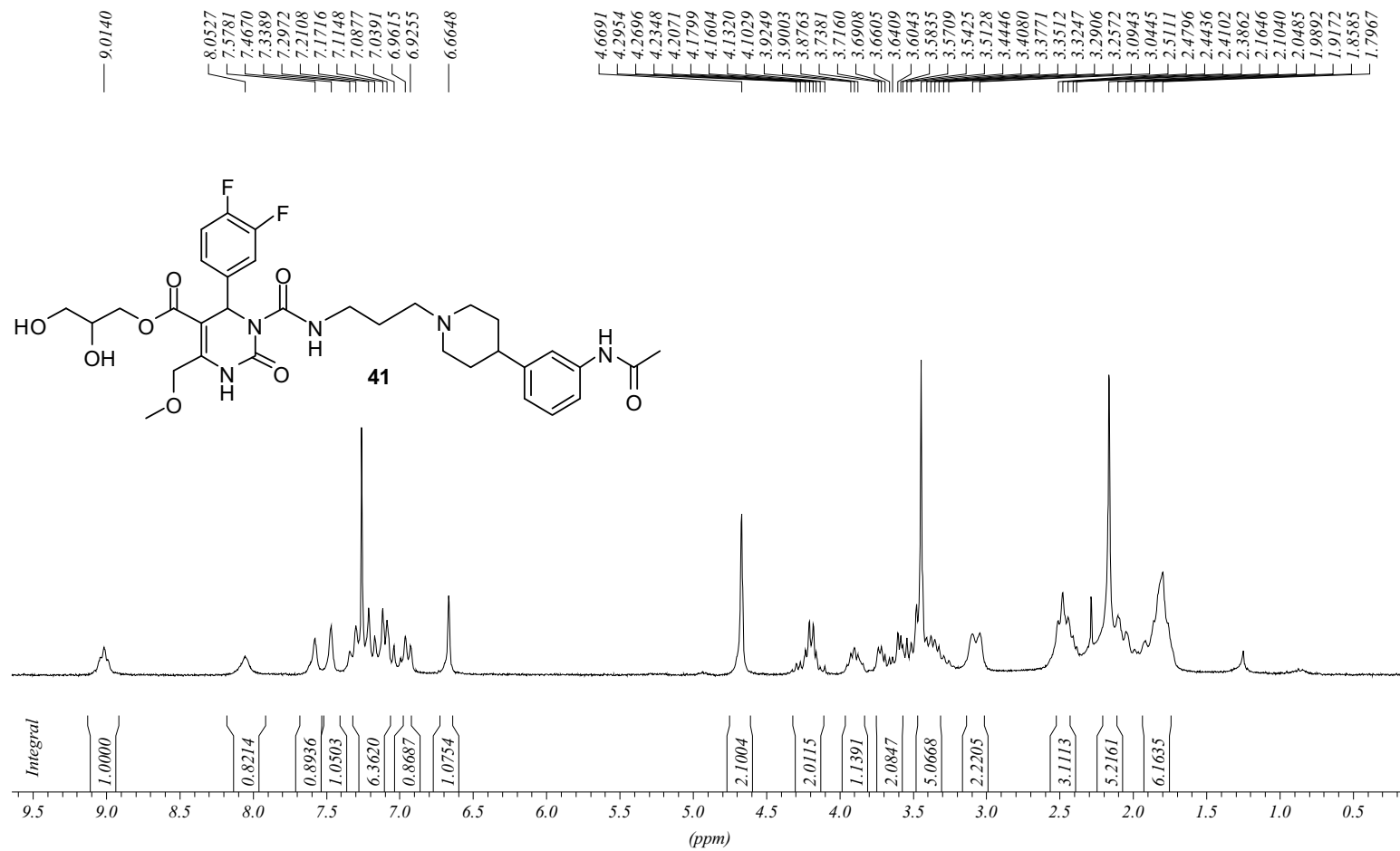
Operator phu
 Instrument HCTplus

Acquisition Parameter

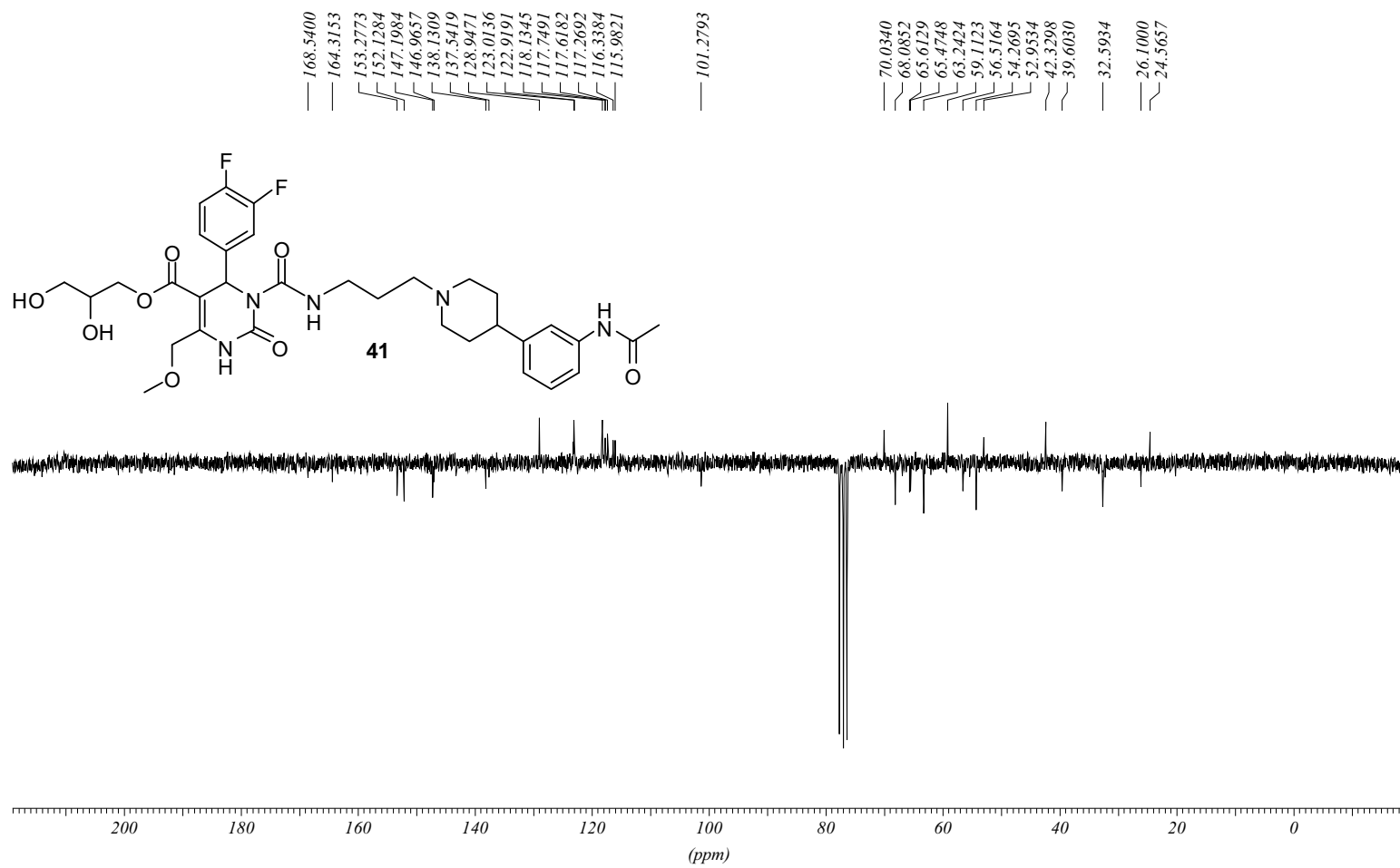
Ion Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Alternating Ion Polarity	off
Mass Range Mode	Ultra Scan	Scan Begin	50 m/z	Scan End	1000 m/z
Capillary Exit	121.2 Volt	Skim 1	15.0 Volt	Trap Drive	81.4
Accumulation Time	18534 µs	Averages	5 Spectra	Auto MS/MS	off



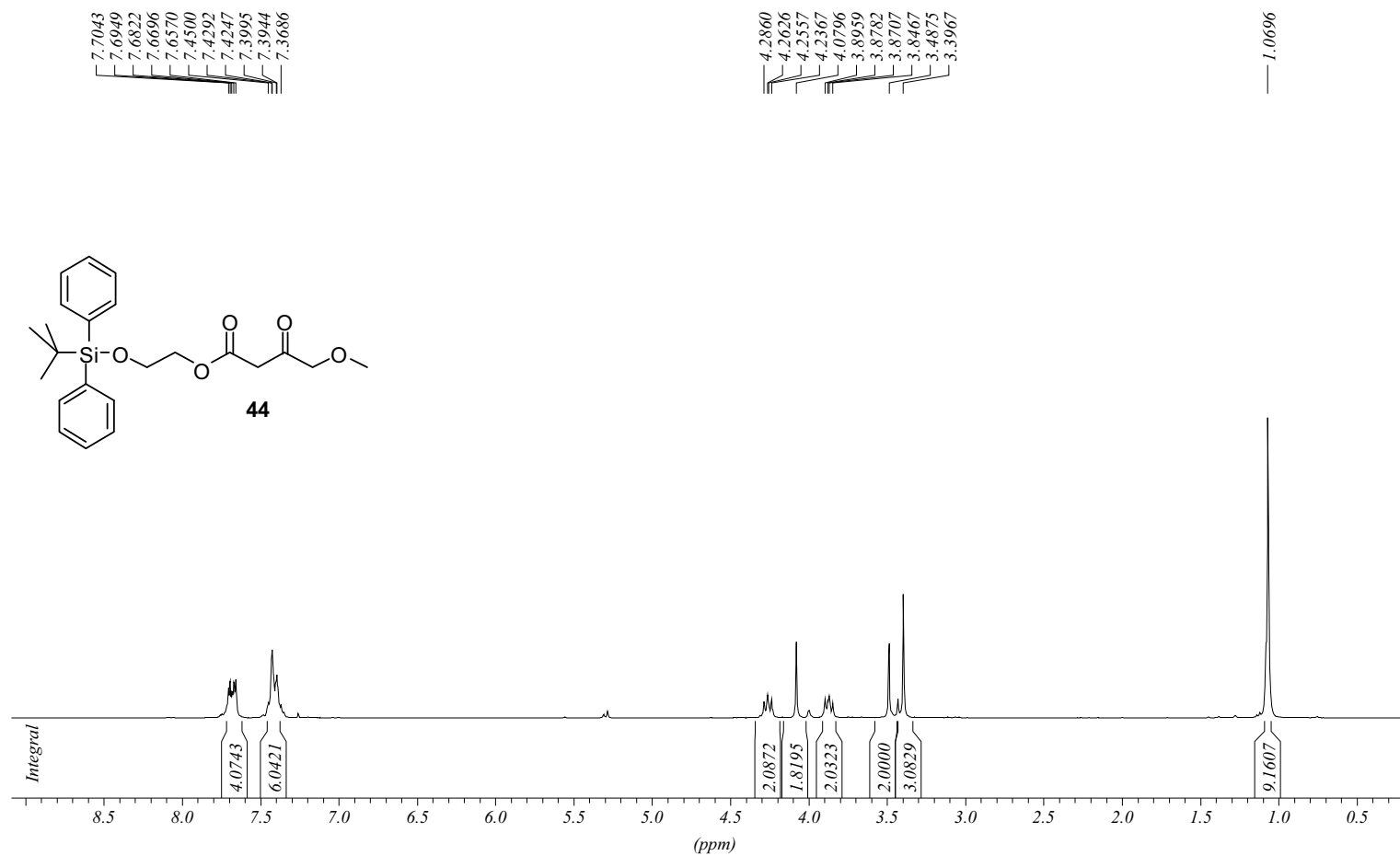
20.1.11, es-2ohsp, Diol-Snap, 18 mg, CDCl₃ PROTON H₂C₂APT



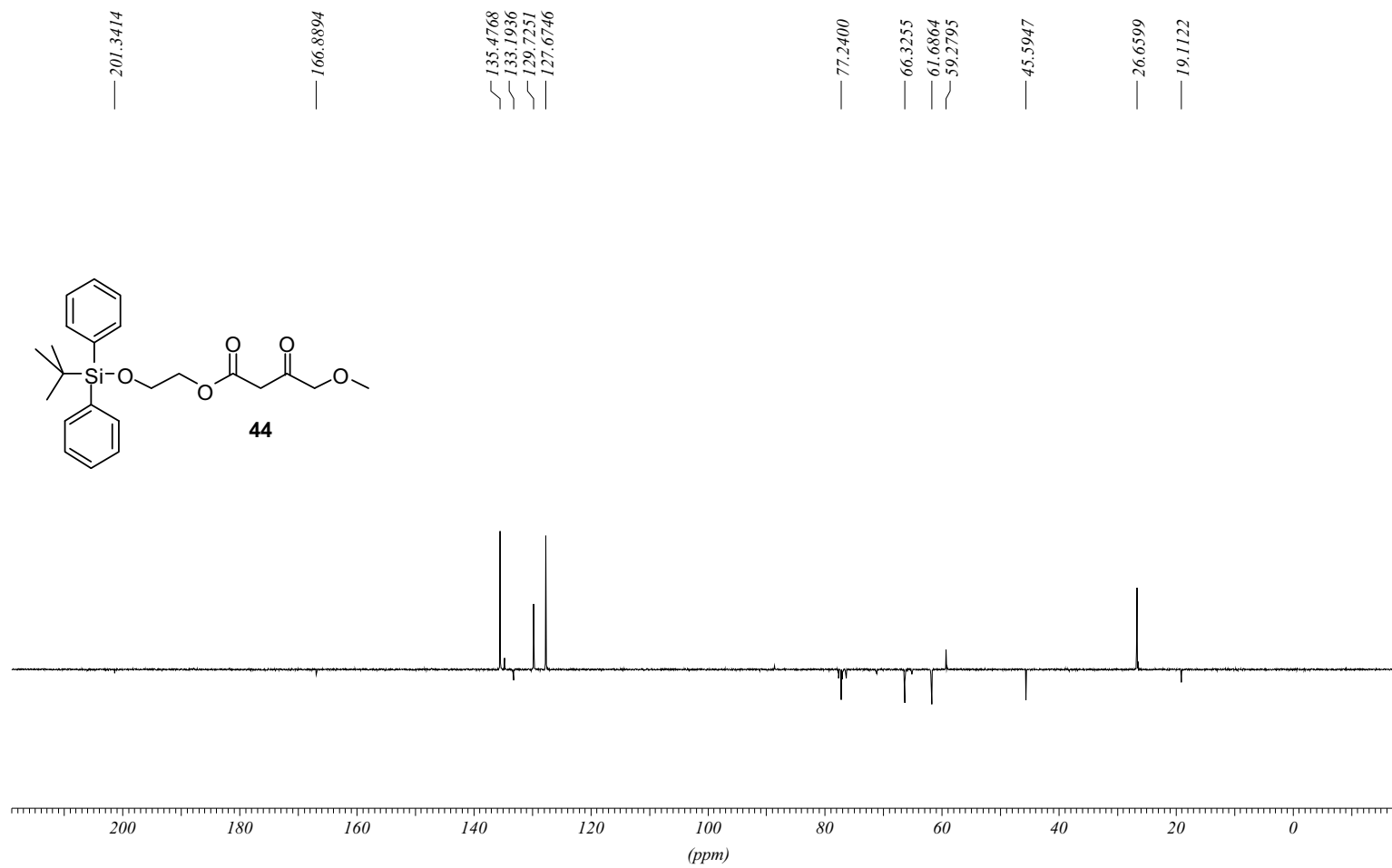
20.1.11, es-2ohsp, Diol-Snap, 18 mg, CDCl₃ C13APT H_C_APT

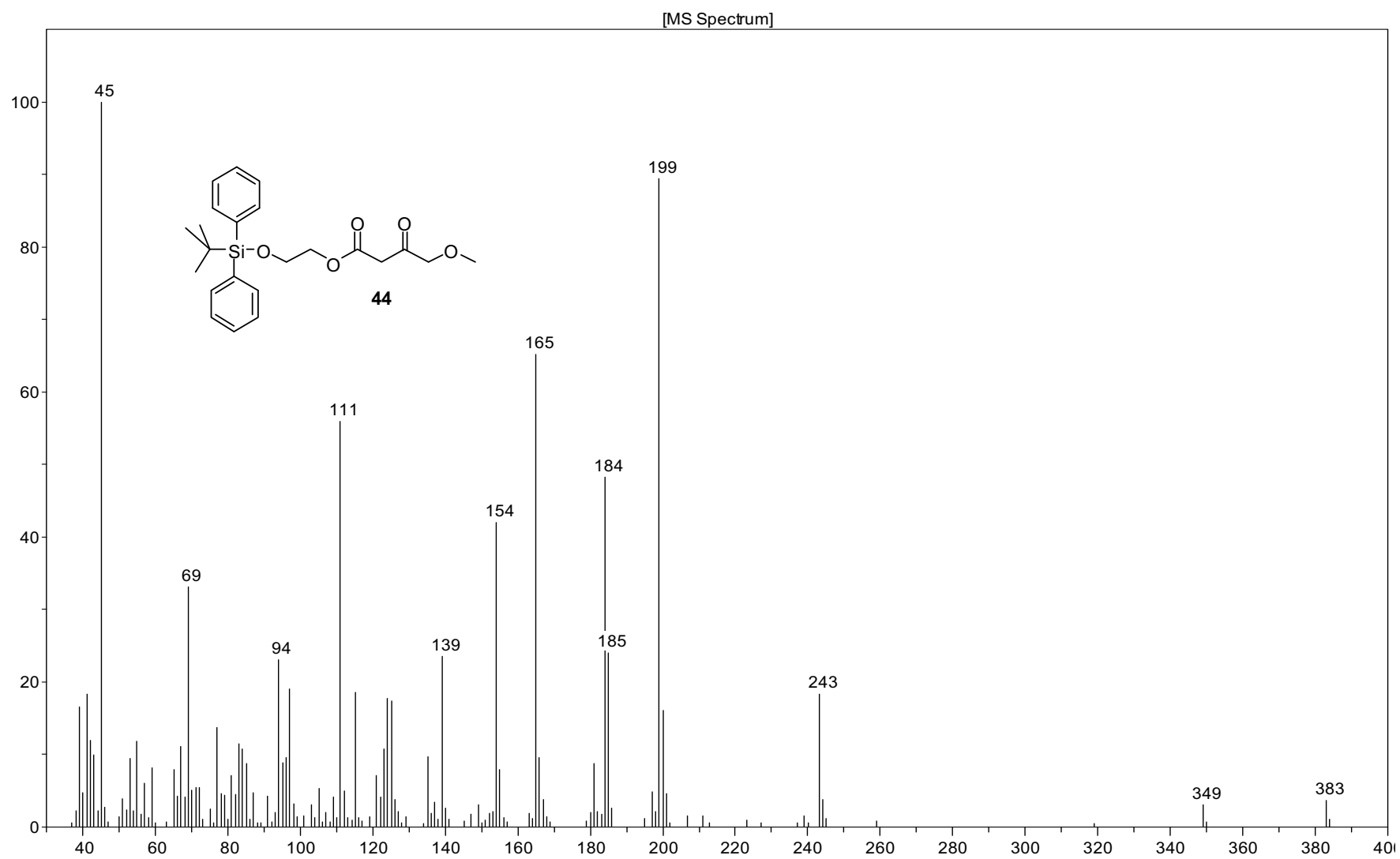


25.3.08, es-ee, Ester E nach Wasserabscheider, 108 mg, CDCl₃ PROTON CDCl₃ opt/swinnmr schirmer 11

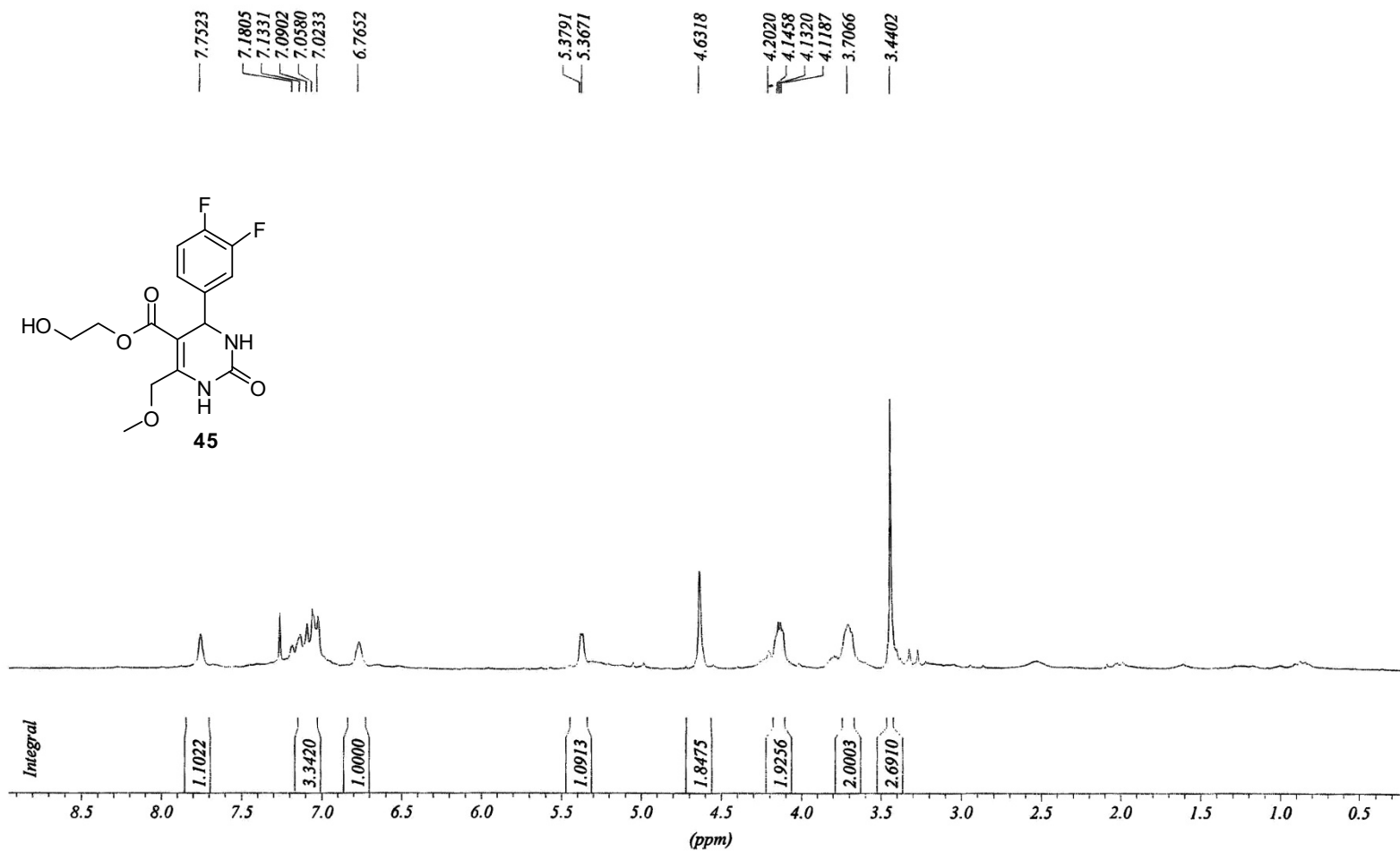


25.3.08, es-ee, Ester E nach Wasserabscheider, 108 mg, CDCl₃ C13APT CDCl₃ opt/xwinmr schirmer 11

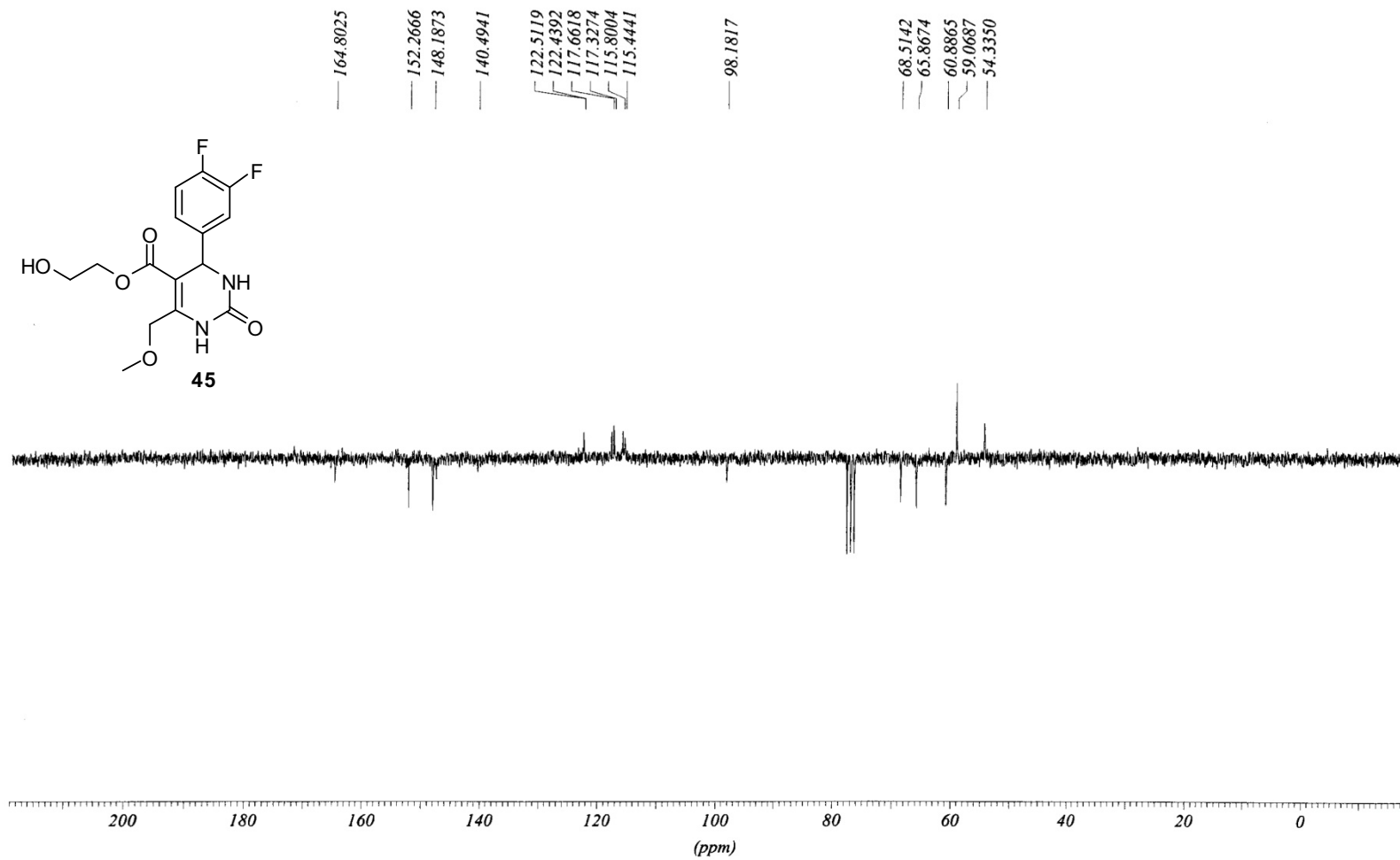


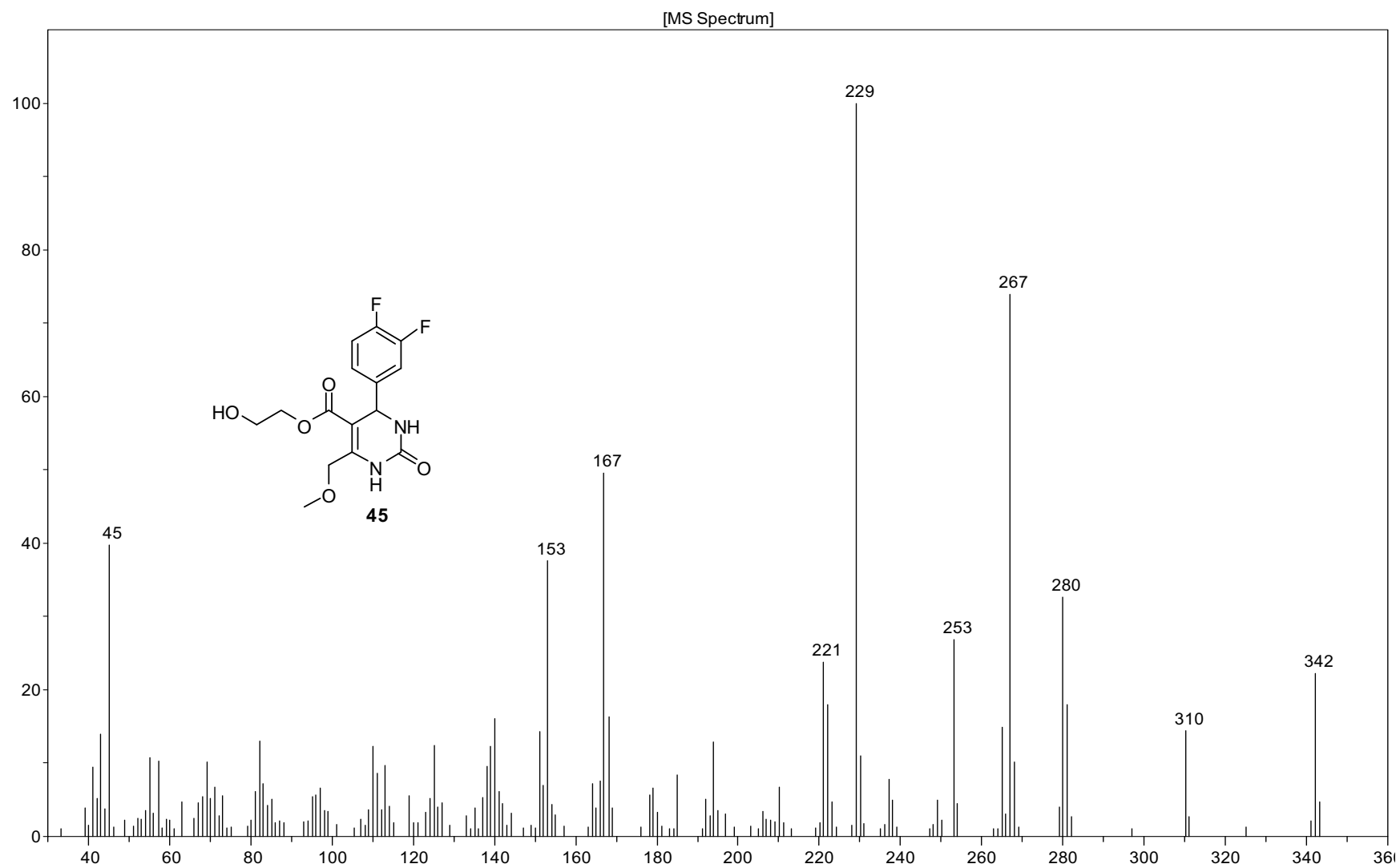


8.4.08, es-egk, 98 mg (Filtrat davon), CDCl₃ □ PROTON CDCl₃ opt/swinnmr schirmer 50 □

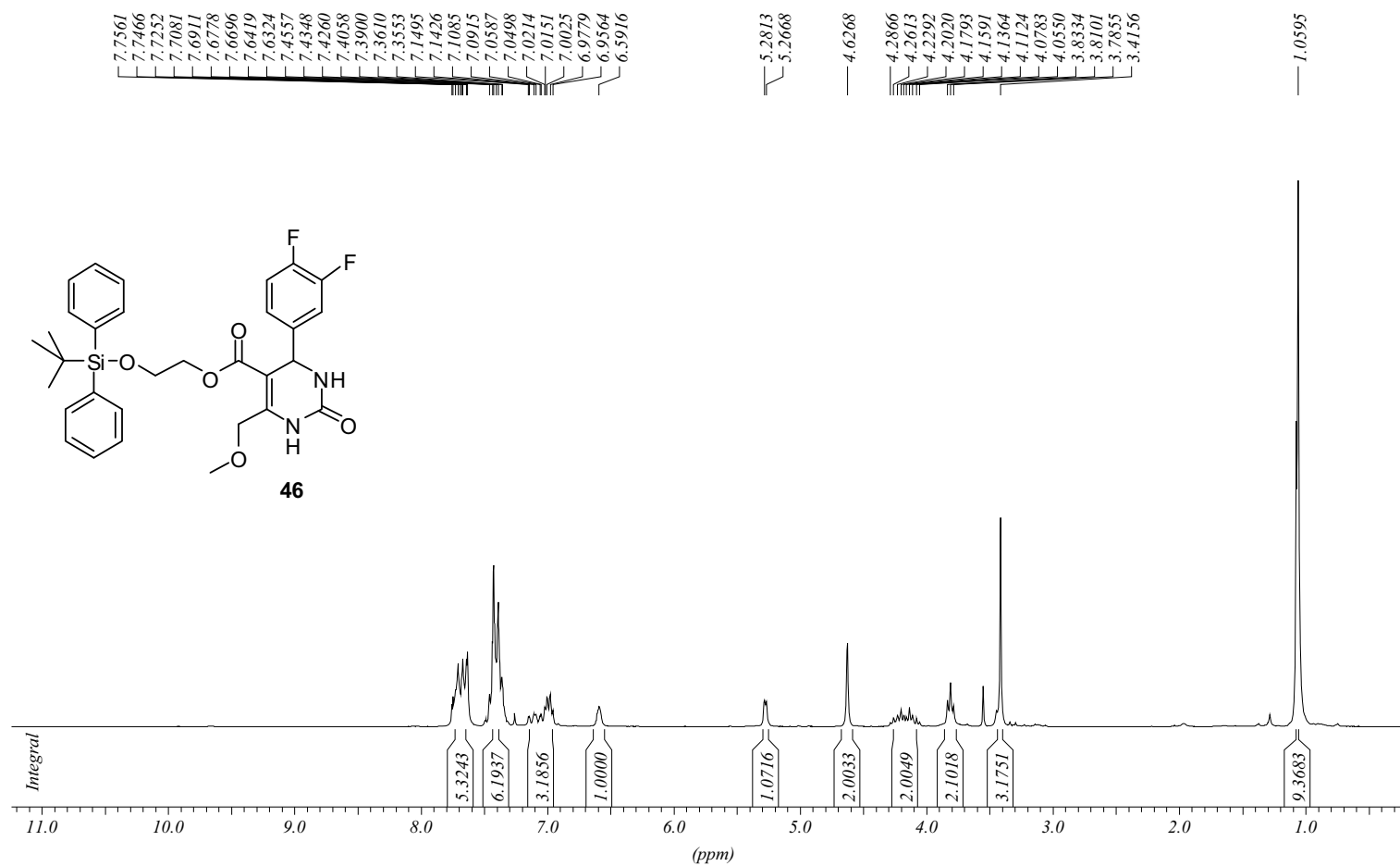


8.4.08, es-egk, 98 mg (Filtrat davon), CDCl₃ □ C13APT CDC13 opt/xwinnmr schirmer 50 □

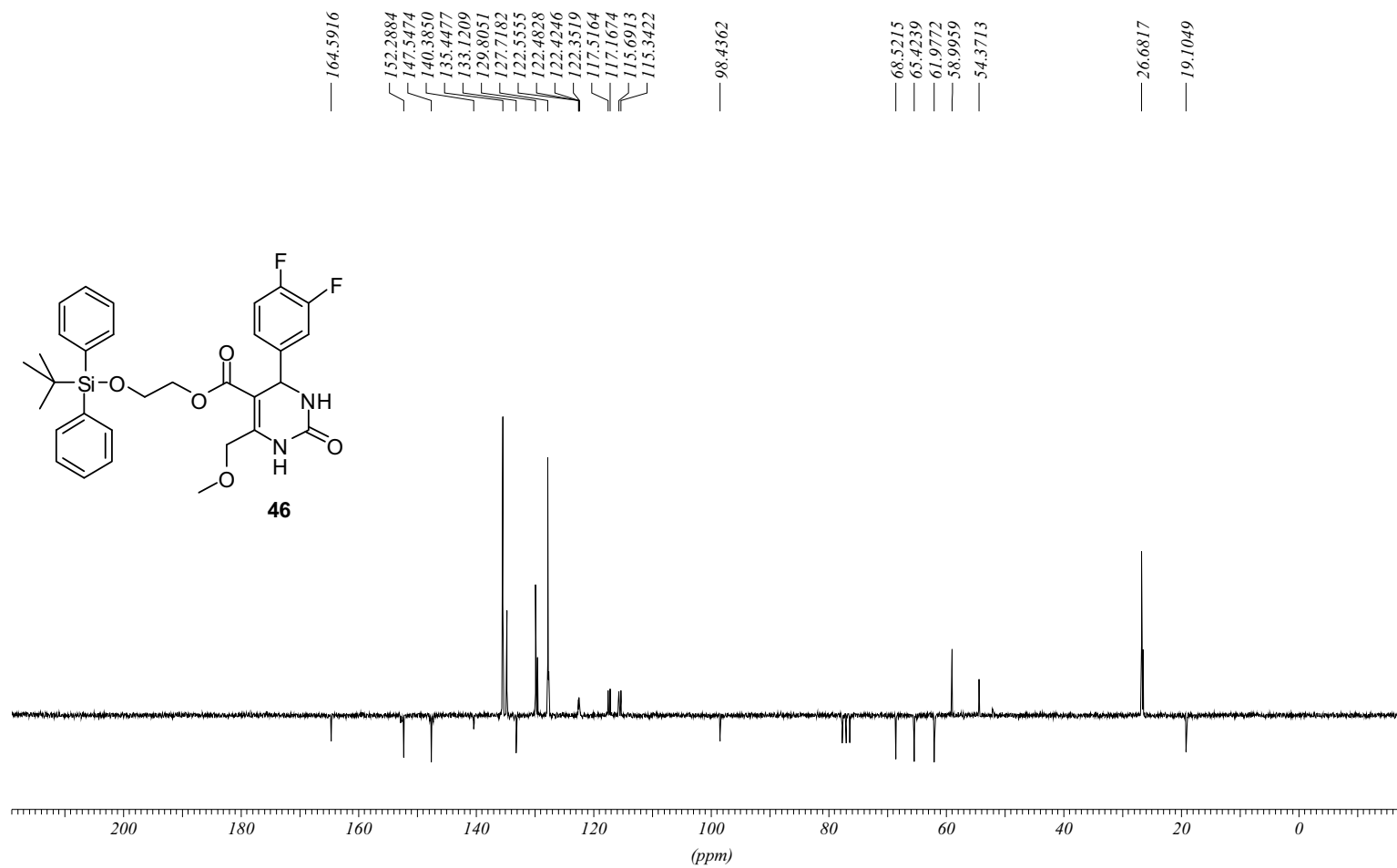


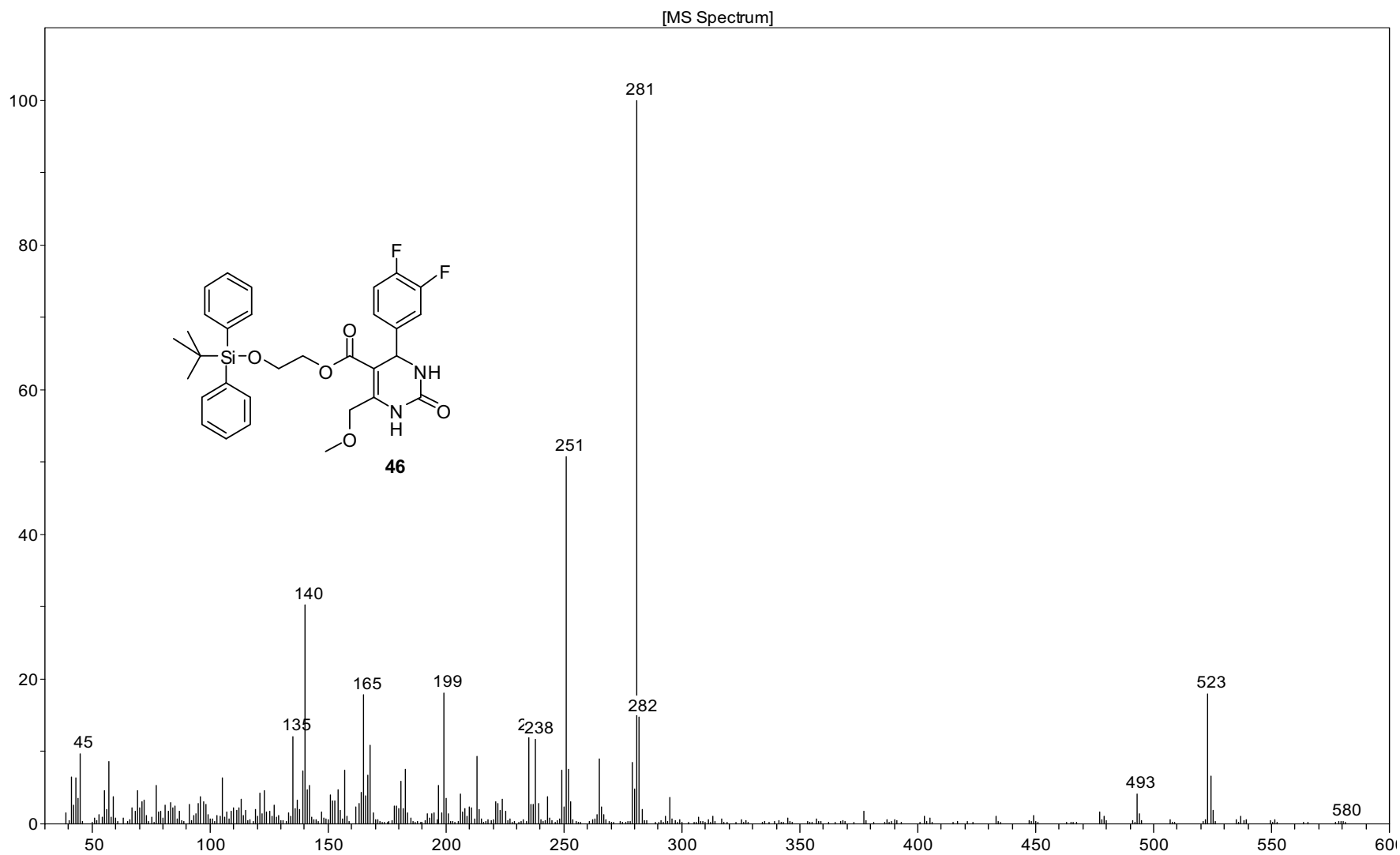


27.7.08, es-egks, EGk-Sg2 (inkl Schutzgruppe), ca 100 mg (von 697 mg), CDCl₃ PROTON CDCl₃ opt/xwinnmr schirmer 47

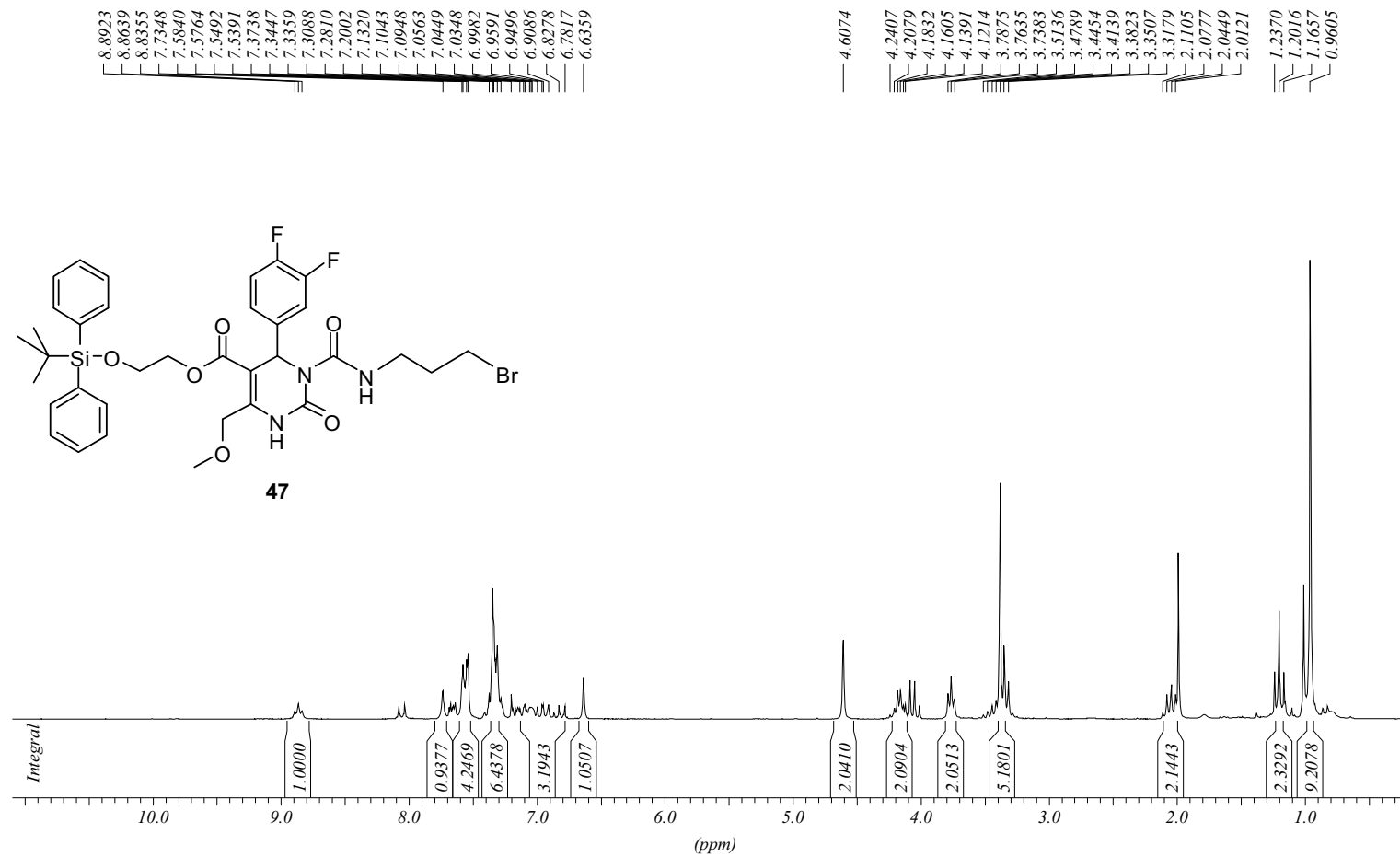


27.7.08, es-egks, EGk-Sg2 (inkl Schutzgruppe), ca 100 mg (von 697 mg), CDCl₃ C13APT CDCl₃ opt/xwinnmr schirmer 47

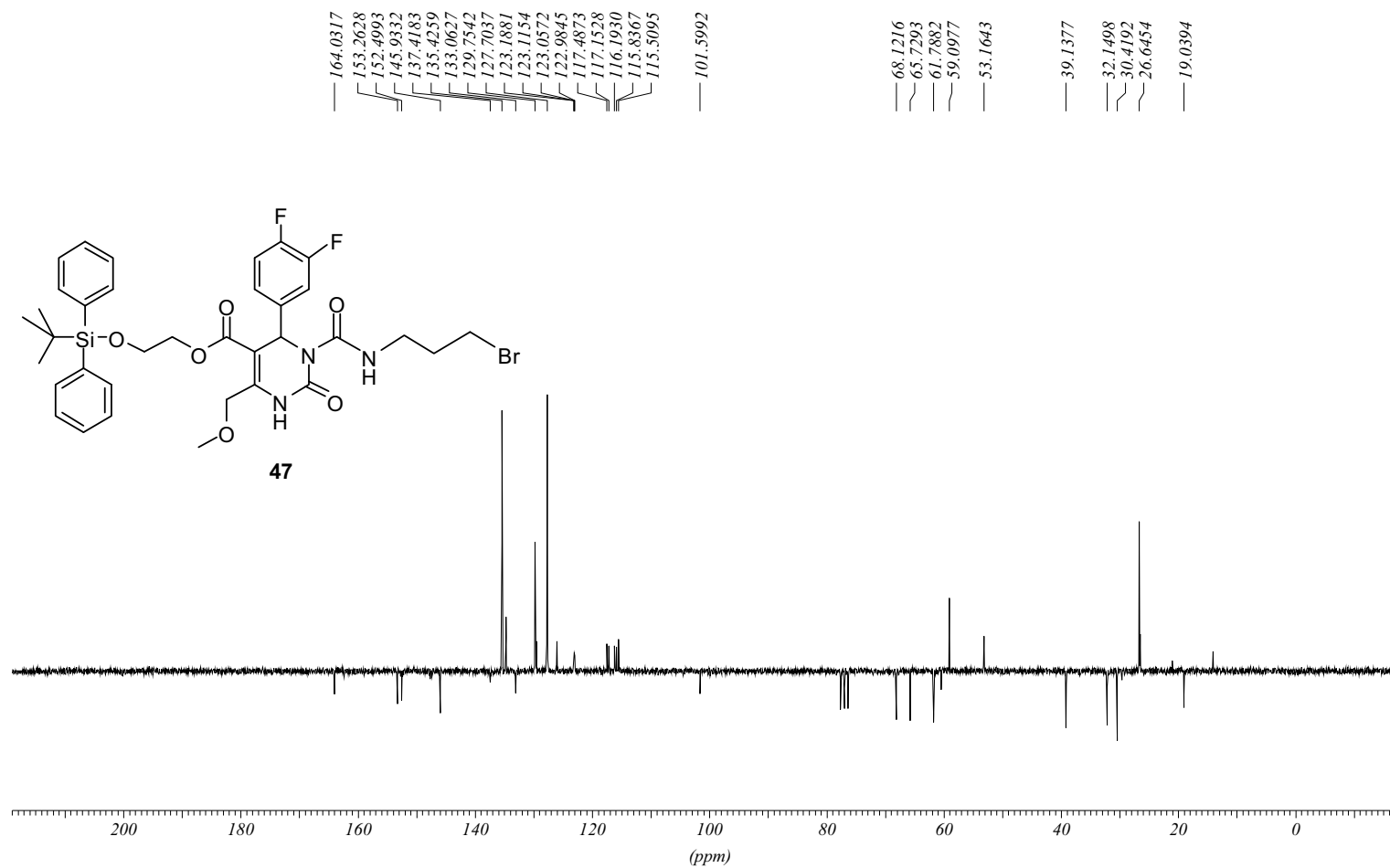


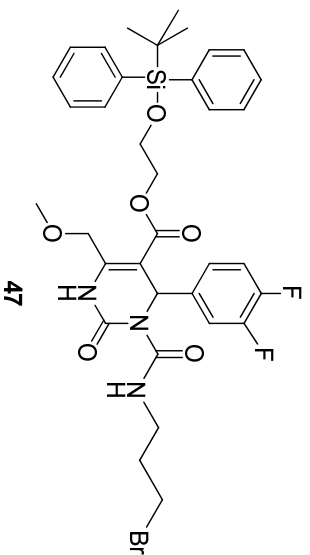


23.7.08, es-egkp1, Fr 1 (380 mg), CDCl₃, ca 90 mg PROTON CDCl₃ opt/xwinnmr schirmer 45



23.7.08, es-egkp1, Fr 1 (380 mg), CDCl₃, ca 90 mg C13APT CDCl₃ opt/xwinnmr schirmer 45





Display Report

Analysis Info

Analysis Name D:\DATA\36739_x.d
Method Anthocyanine.m
Sample Name ECKP
Comment Schirmer/Arzneistoffsynthese

Acquisition Date 01.02.2011 17:49:45

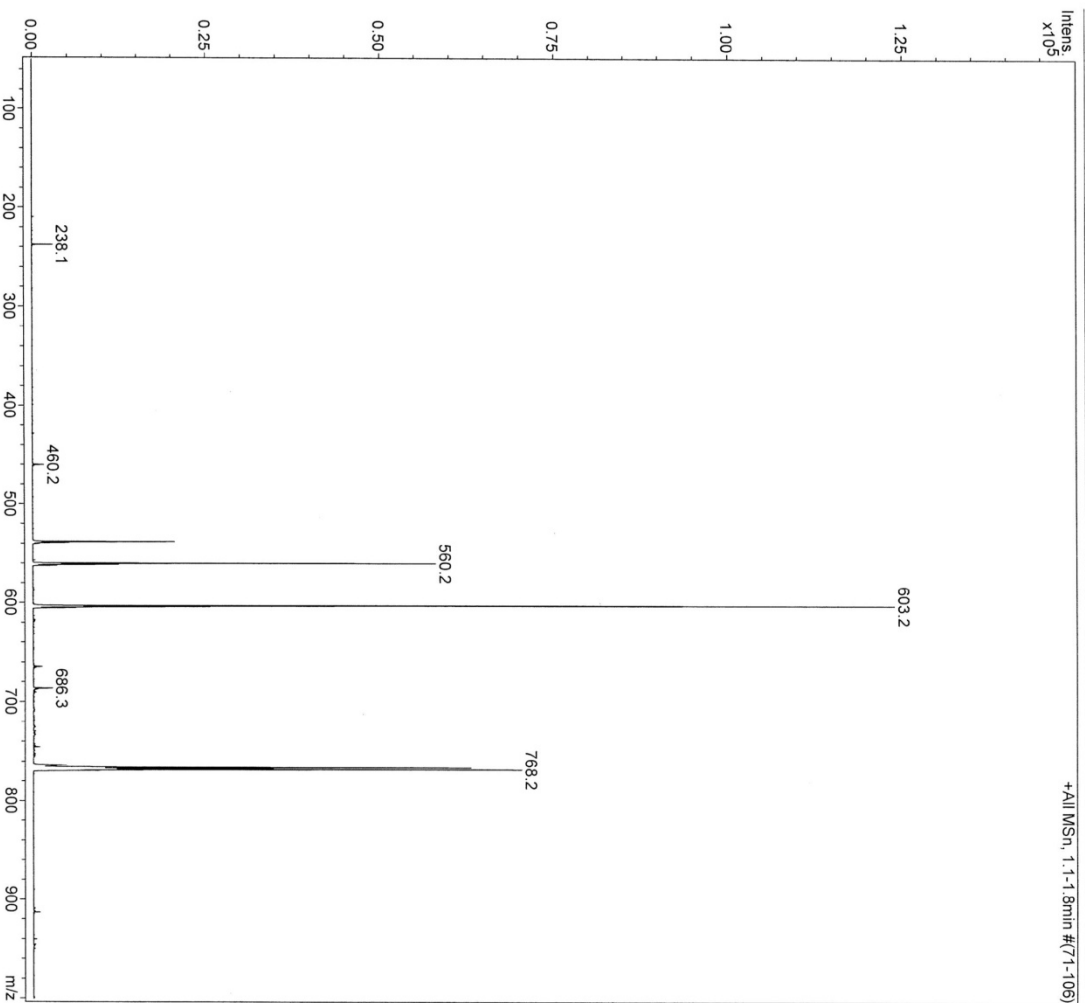
Operator phu
Instrument HCTplus

Acquisition Parameter

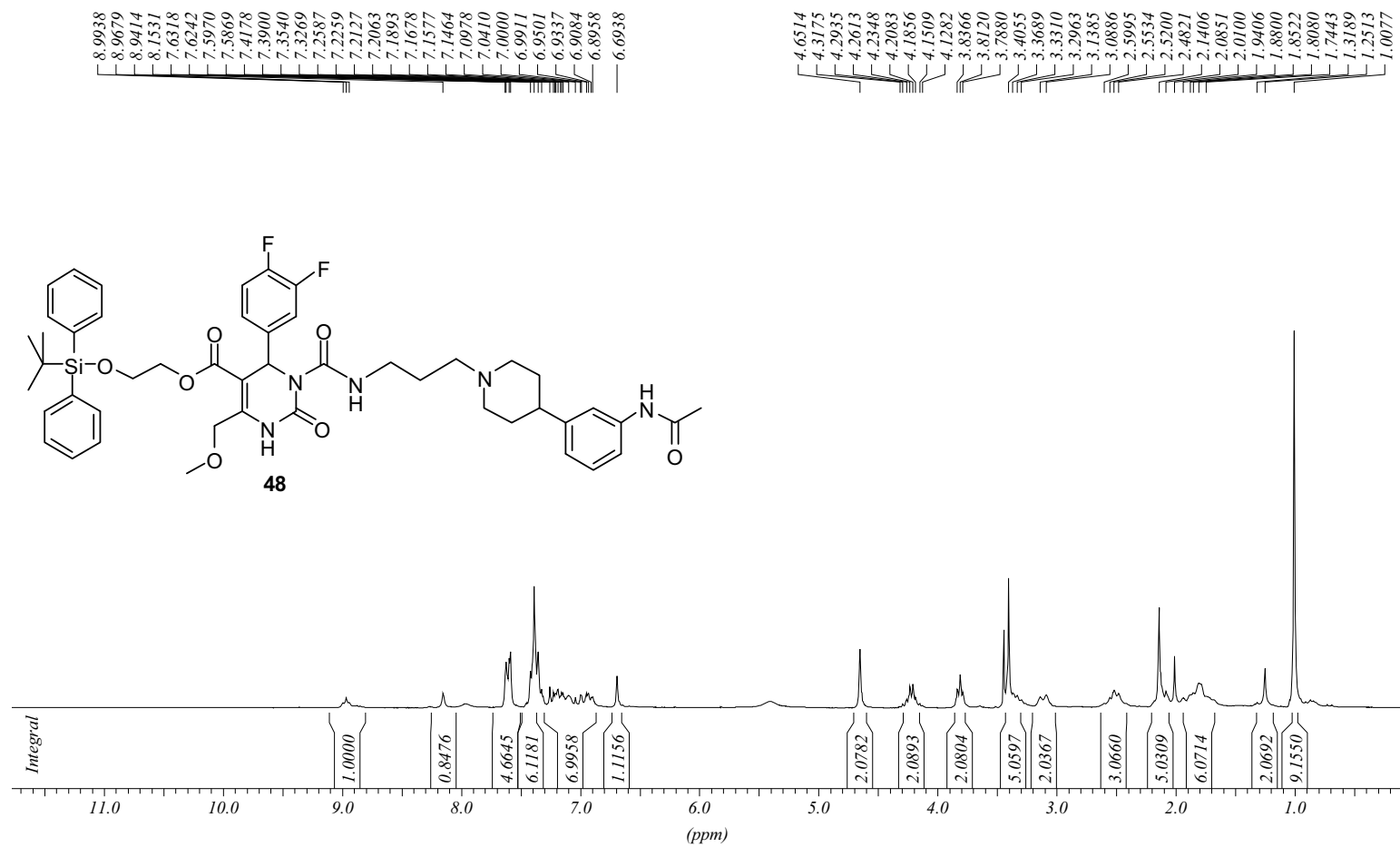
Ion Source Type ESI
Mass Range Mode Ultra Scan
Capillary Exit 121.2 Volt
Accumulation Time 4114 µs

Ion Polarity Positive
Scan Begin 50 m/z
Skim 1 15.0 Volt
Averages 5 Spectra

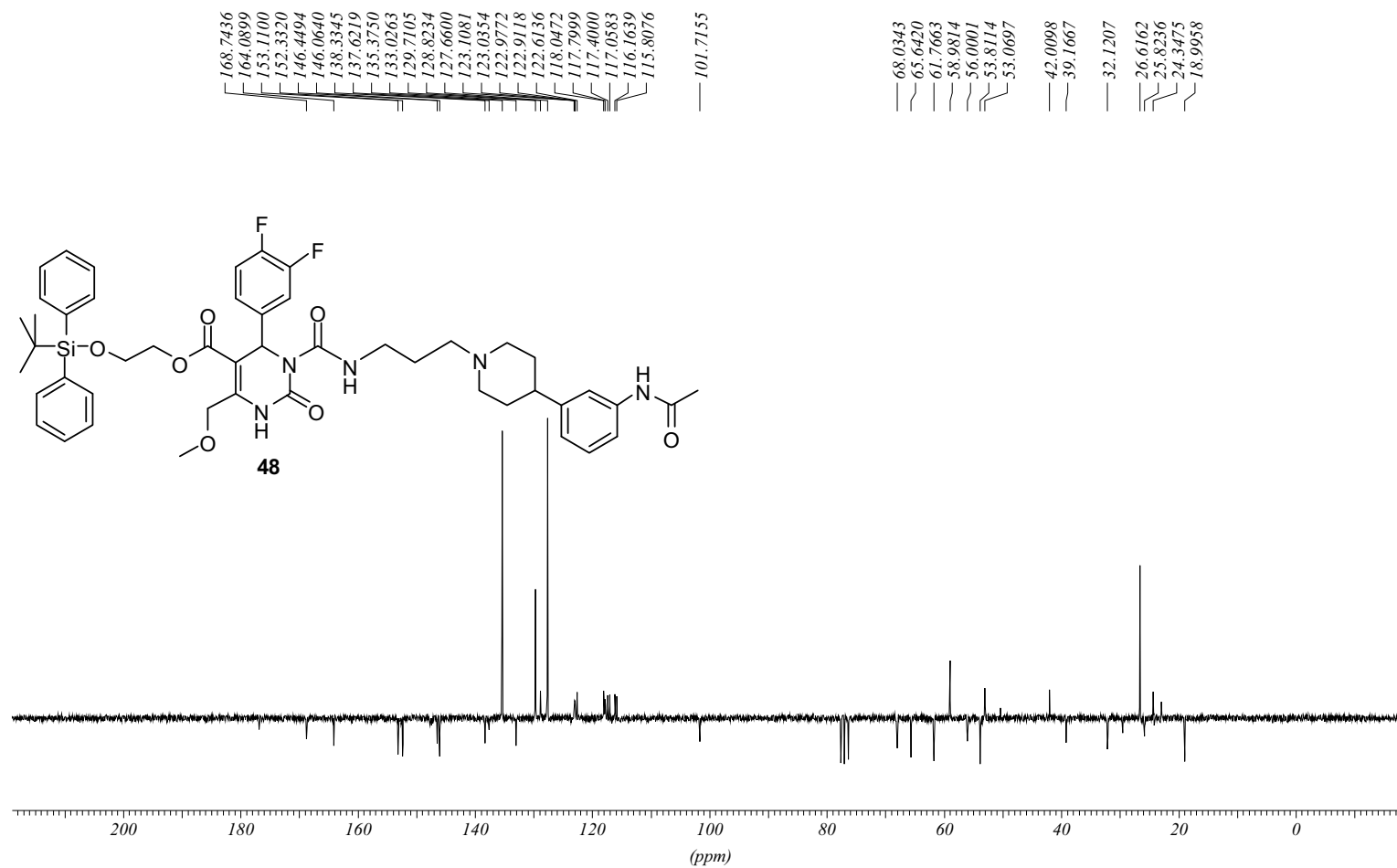
Alternating Ion Polarity off
Scan End 1000 m/z
Trap Drive 81.4
Auto MS/MS off

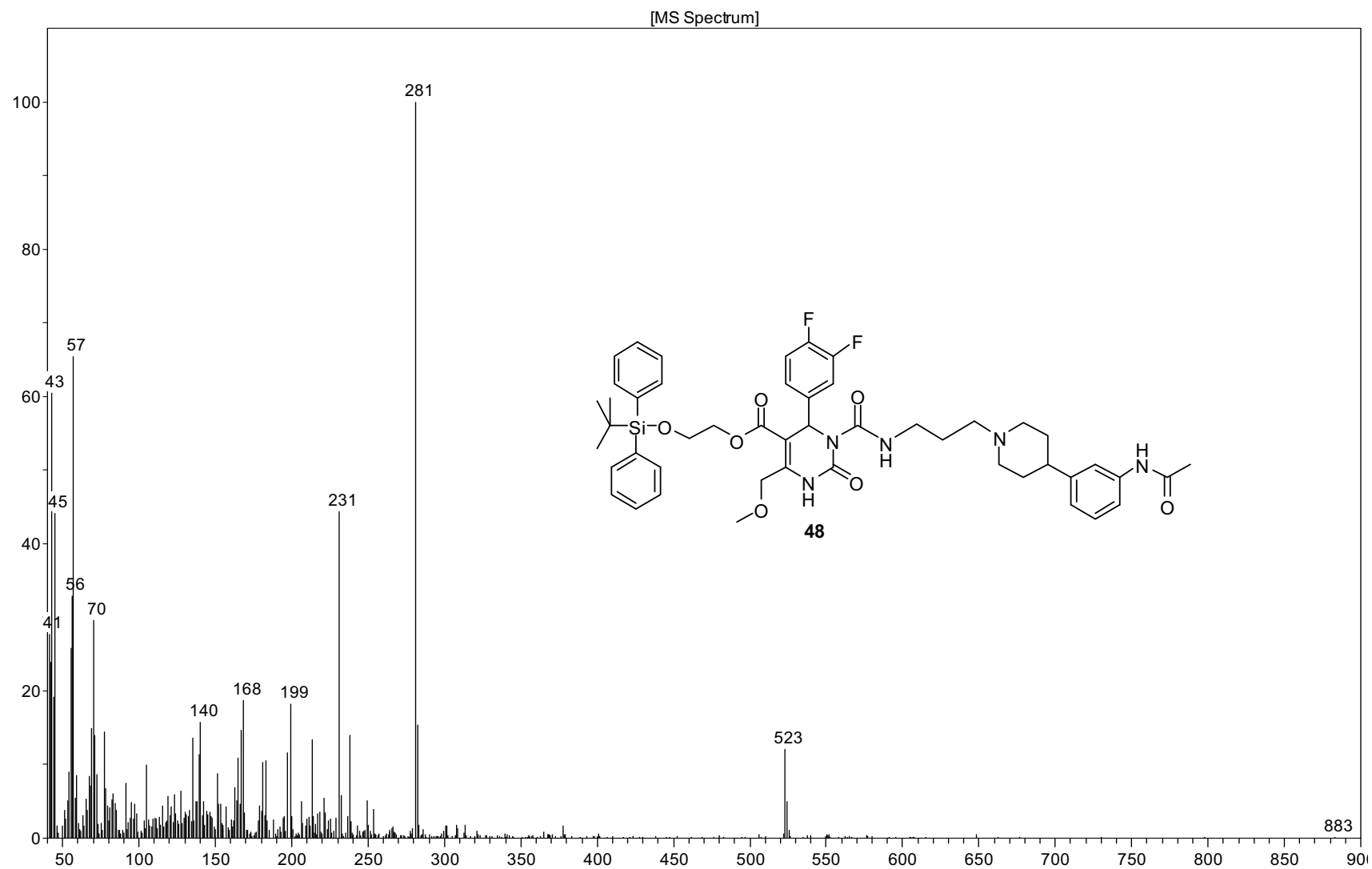


7.8.08, es-esp, E-Snap, ca. 95 mg (aus 195.4 mg), CDCl₃ PROTON CDCl₃ opt/swinnmr schirmer 19

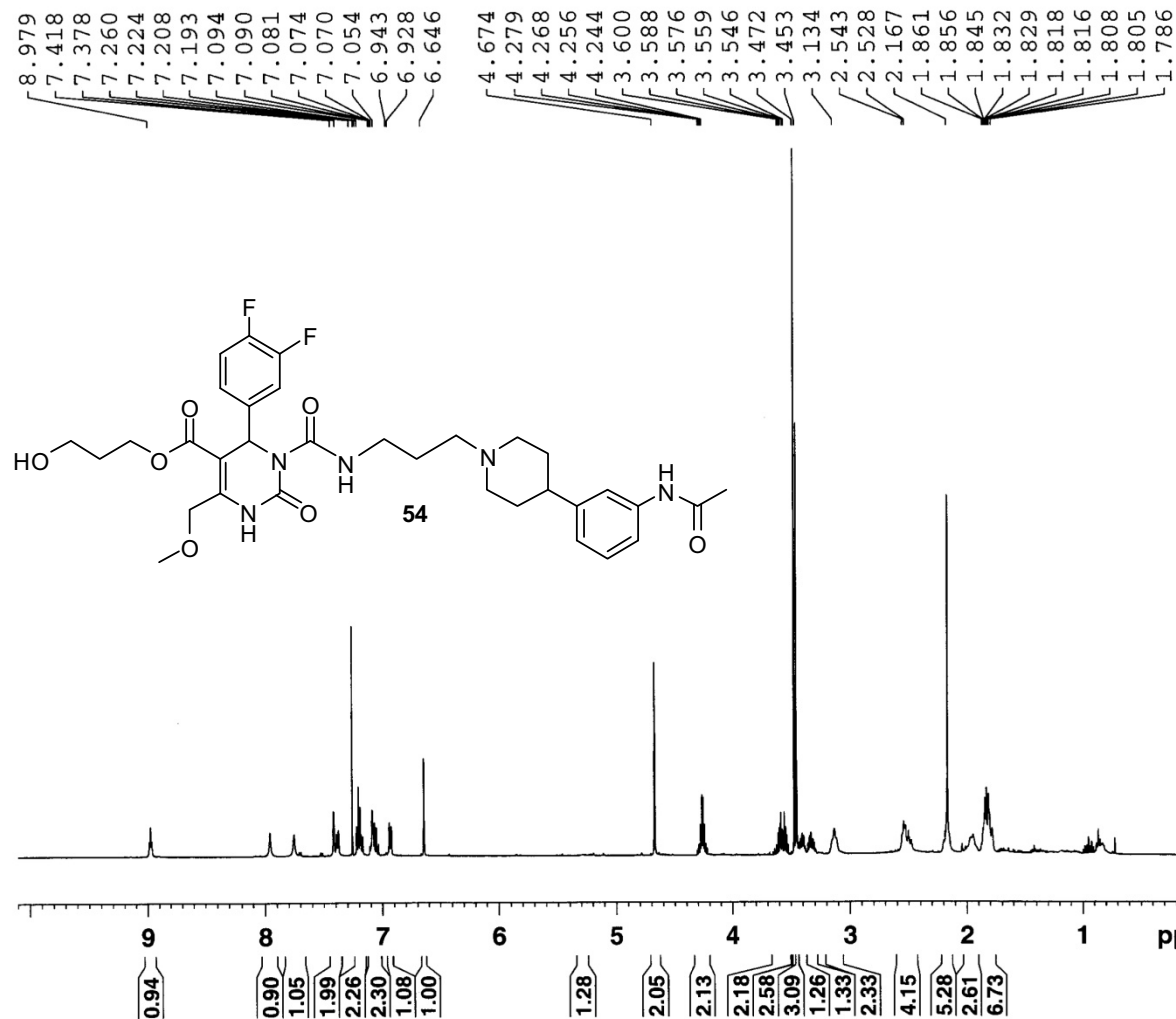


7.8.08, es-esp, E-Snap, ca. 95 mg (aus 195.4 mg), CDCl₃ C13APT CDCl₃ opt/xwinnmr schirmer 19





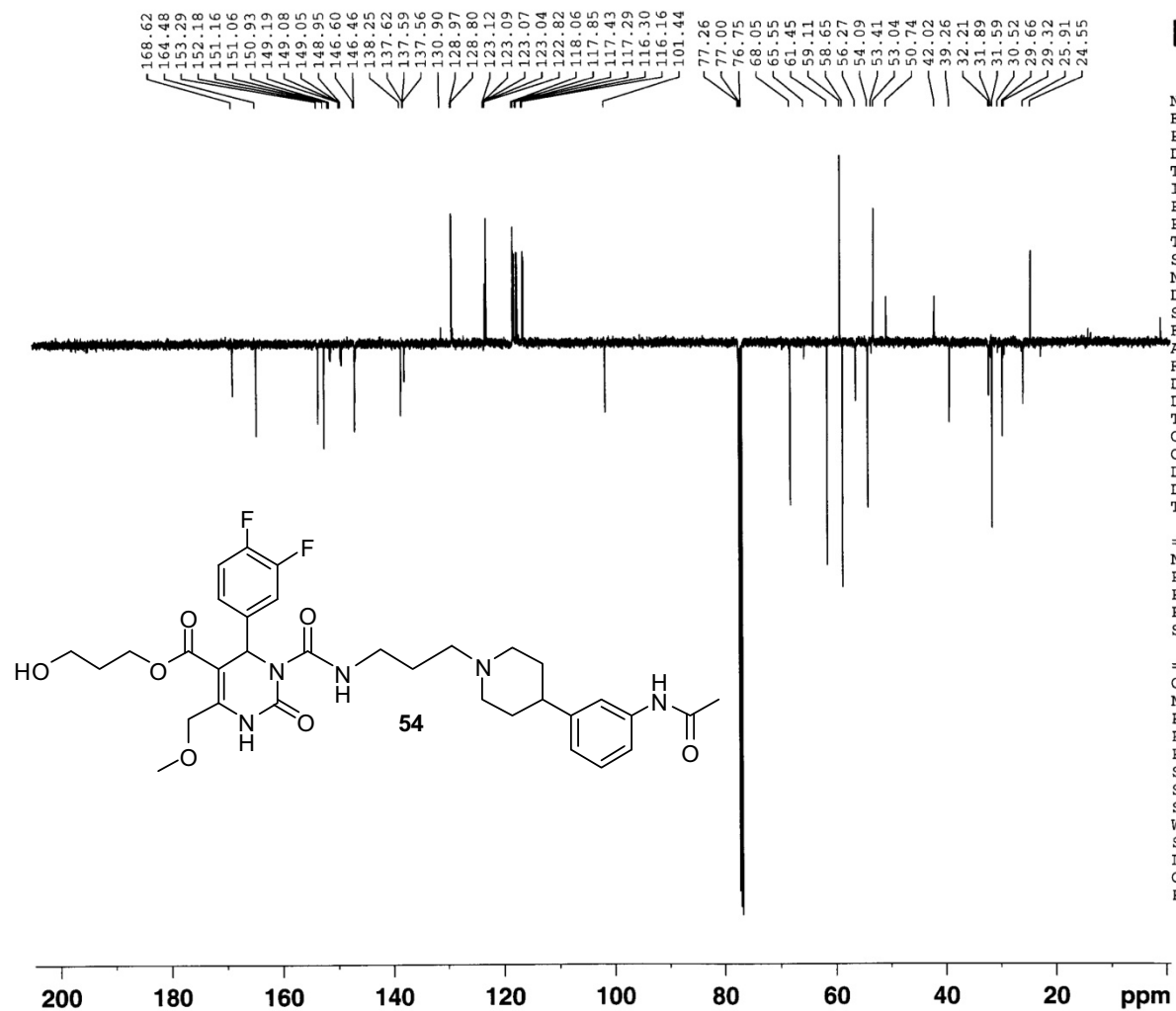
es ap4f2/ CDC13 / 1H



NAME es_ap4f2
 EXPNO 1
 PROCNO 1
 Date_ 20100927
 Time 16.19
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm PABBO BB-
 PULPROG zg30
 TD 89926
 SOLVENT CDC13
 NS 16
 DS 2
 SWH 8992.806 Hz
 FIDRES 0.100002 Hz
 AQ 4.9999914 sec
 RG 90.5
 DW 55.600 usec
 DE 6.00 usec
 TE 293.1 K
 D1 4.00000000 sec
 TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 1H
 P1 13.50 usec
 PL1 0.30 dB
 SFO1 500.1337510 MHz
 SI 65536
 SF 500.1300133 MHz
 WDW no
 SSB 0
 LB 0.00 Hz
 GB 0
 PC 1.00

es ap4f2/ CDC13 / APT



```

NAME          es_ap4f2
EXPNO         2
PROCNO        1
Date_         20100927
Time          16.59
INSTRUM       spect
PROBHD        5 mm PABBO BB-
PULPROG       jmod
TD            111106
SOLVENT       CDC13
NS            2048
DS            4
SWH           25839.793 Hz
FIDRES        0.232569 Hz
AQ            2.1499705 sec
RG            16384
DW            19.350 usec
DE            12.00 usec
TE            294.2 K
CNST2         145.0000000
CNST11        1.0000000
D1            2.00000000 sec
D20           0.00689655 sec
TD0           1
  
```

```

===== CHANNEL f1 =====
NUC1          13C
P1            9.50 usec
P2            19.00 usec
PL1           3.80 dB
SFO1          125.7706163 MHz
  
```

```

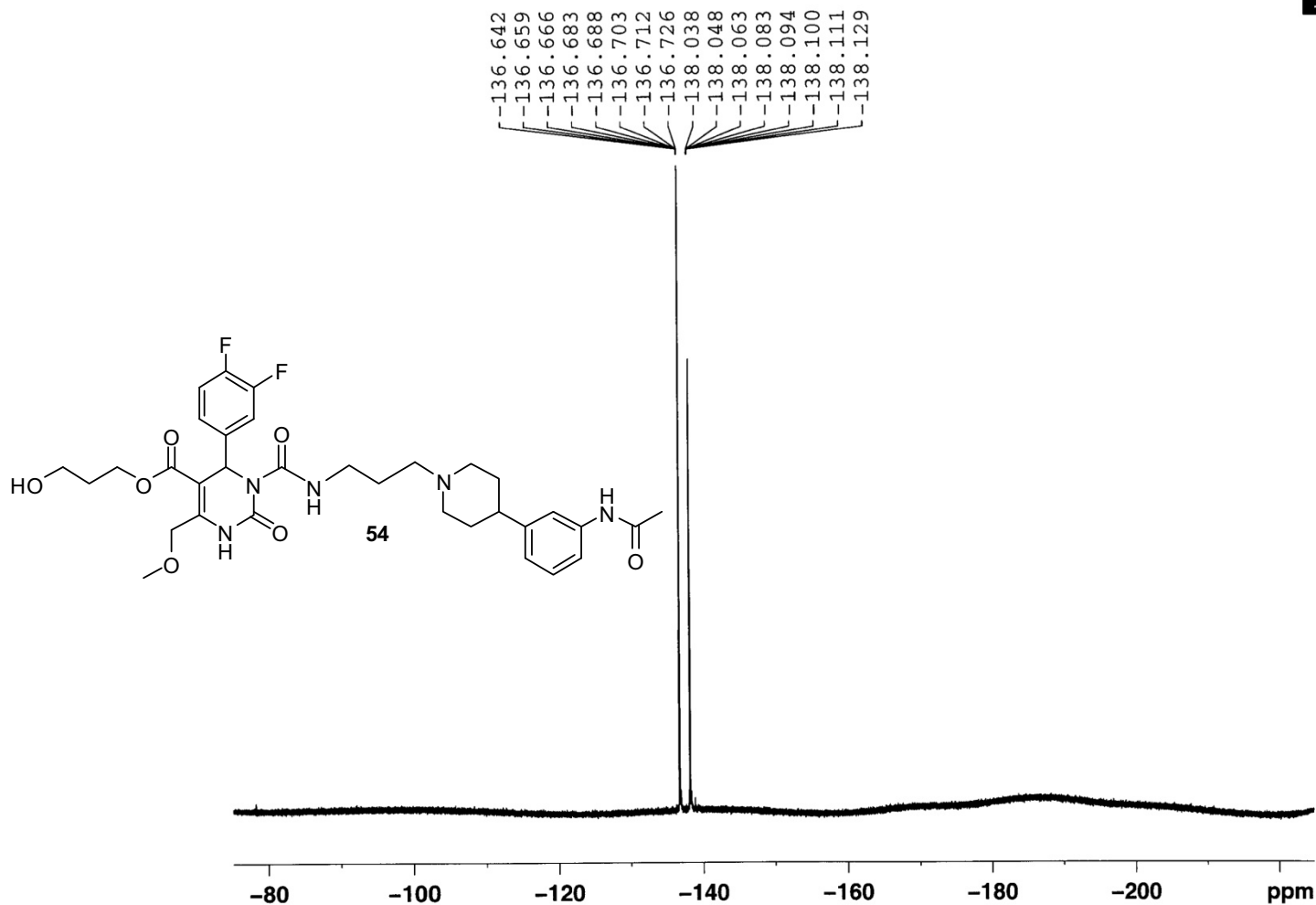
===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2       waltz16
NUC2          1H
PCPD2         90.00 usec
PL2           0.30 dB
PL12          16.78 dB
SFO2          500.1320005 MHz
SI            32768
SF            125.7577949 MHz
WDW           EM
SSB           0
LB            1.00 Hz
GB            0
PC            1.40
  
```

es ap4f2/ CDC13 / 19F

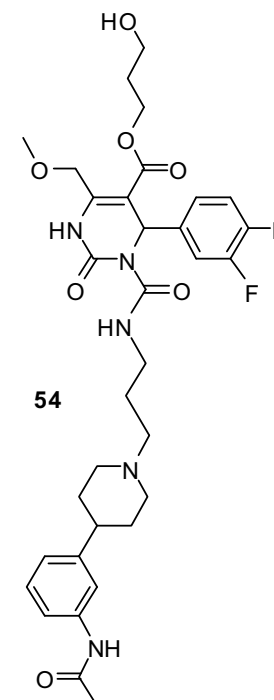
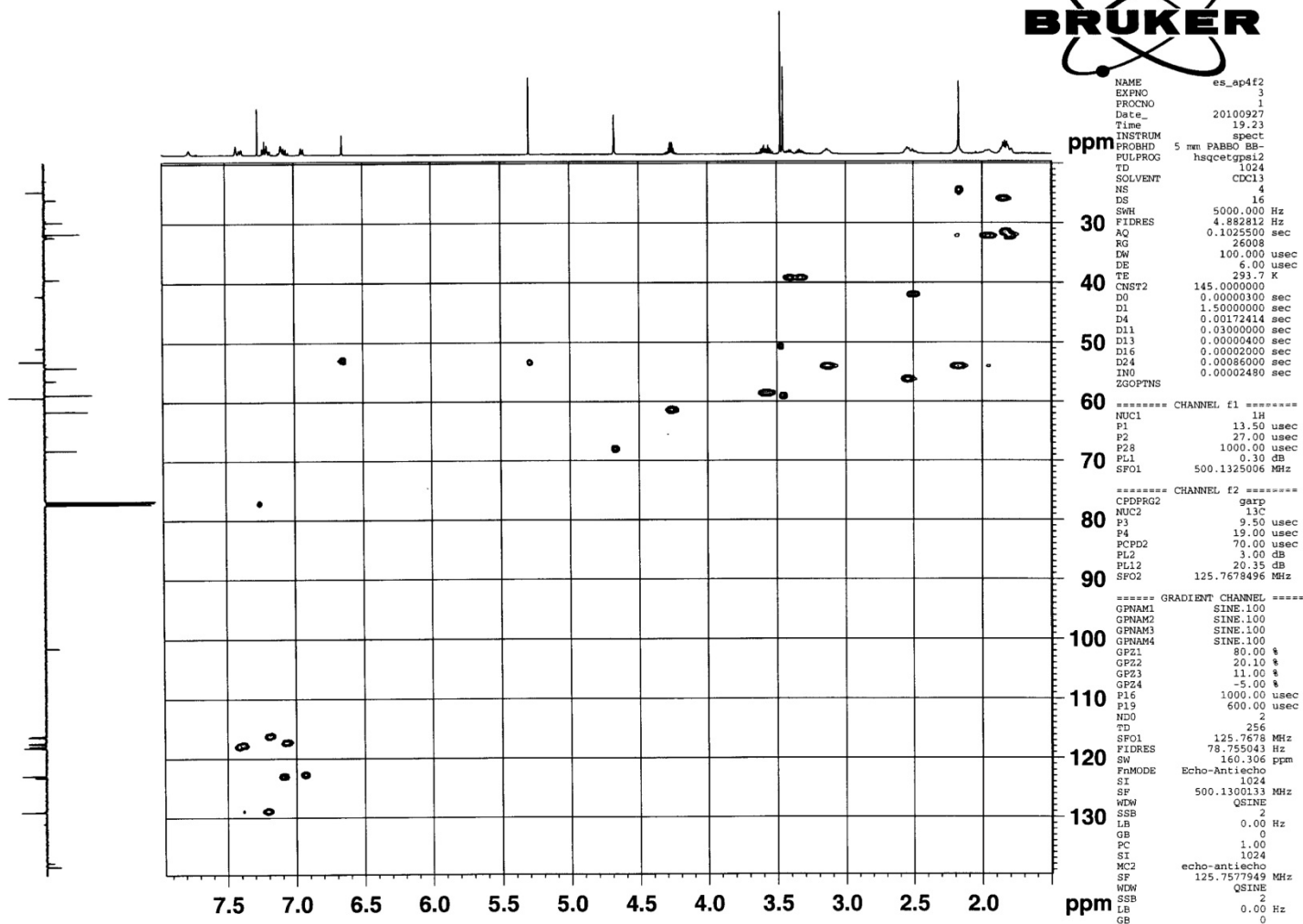


NAME es_ap4f2
EXPNO 7
PROCNO 1
Date_ 20100927
Time 23.40
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB-
PULPROG zgflgm
TD 65536
SOLVENT CDC13
NS 16
DS 0
SWH 70422.539 Hz
FIDRES 1.074563 Hz
AQ 0.4653627 sec
RG 362
DW 7.100 usec
DE 6.00 usec
TE 293.1 K
D1 5.00000000 sec
TD0 1

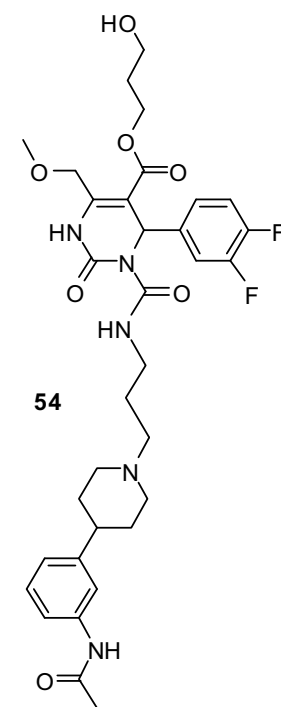
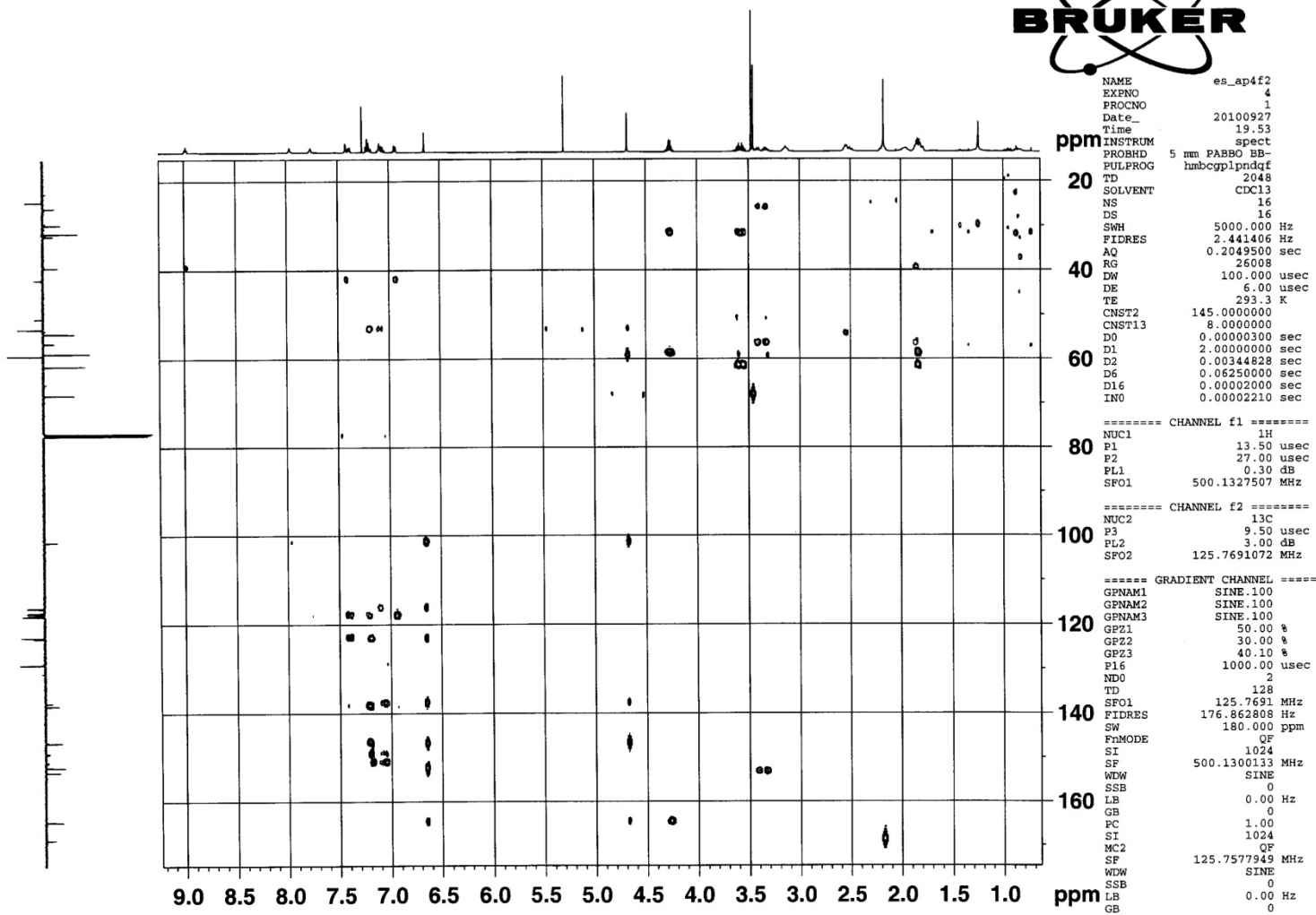
===== CHANNEL f1 =====
NUC1 19F
P1 12.50 usec
PL1 -3.00 dB
SFO1 470.5217731 MHz
SI 65536
SF 470.5923620 MHz
WDW no
SSB 0
LB 0.00 Hz
GB 0
PC 1.00

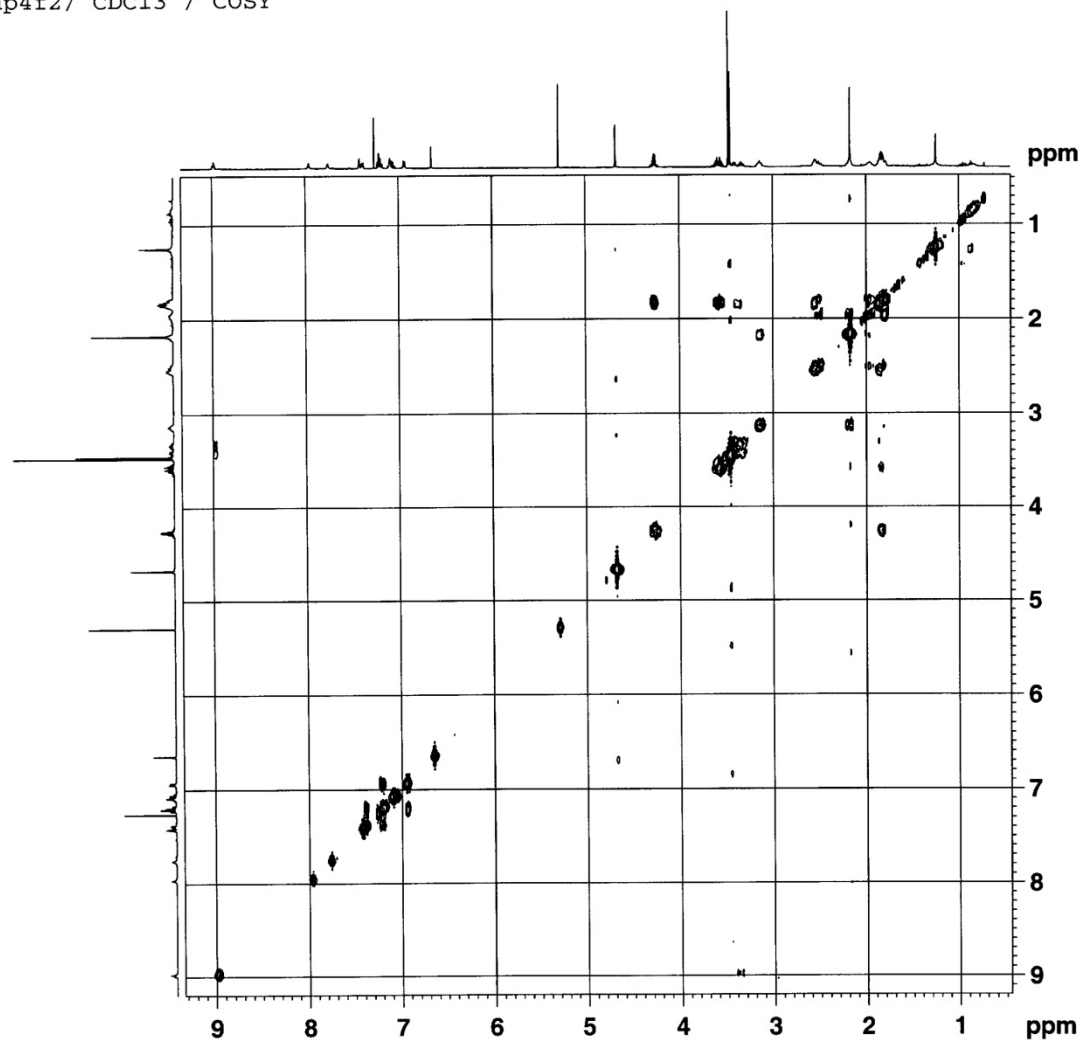


es ap4f2/ CDC13 / HSQC



es ap4f2/ CDC13 / HMB

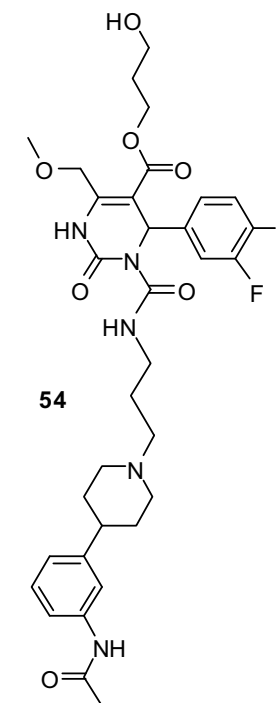


es ap4f2/ CDCl₃ / COSY

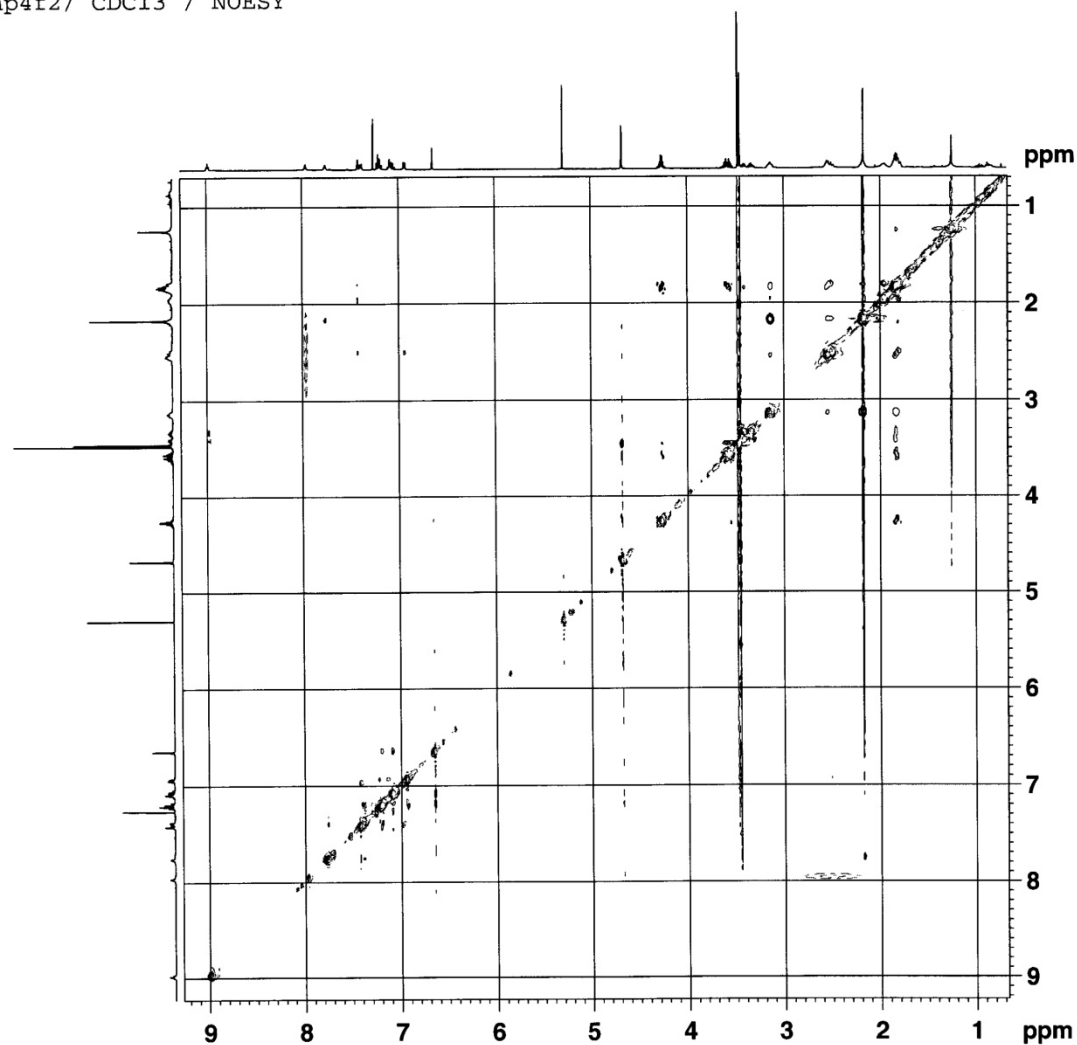
NAME es_ap4f2
 EXPNO 5
 PROCNO 1
 Date_ 20100927
 Time 21.12
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm PABBO BB-
 PULPROG cosygpcqf
 TD 2048
 SOLVENT CDCl₃
 NS 4
 DS 4
 SWH 6127.451 Hz
 FIDRES 2.991920 Hz
 AQ 0.1672484 sec
 RG 181
 DW 81.600 usec
 DE 6.00 usec
 TE 293.2 K
 D0 0.00000300 sec
 D1 2.00000000 sec
 D13 0.00000400 sec
 D16 0.00002000 sec
 IN0 0.00016320 sec

===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 1H
 P0 13.50 usec
 P1 13.50 usec
 PL1 0.30 dB
 SFO1 500.1327797 MHz

===== GRADIENT CHANNEL =====
 GPNAM1 SINE.100
 GPZ1 20.00 %
 P16 1000.00 usec
 ND0 1
 TD 128
 SFO1 500.1328 MHz
 FIDRES 47.870712 Hz
 SW 12.252 ppm
 FMODE QF
 SI 1024
 SF 500.1300133 MHz
 WDW SINE
 SSB 0
 LB 0.00 Hz
 GB 0
 PC 1.00
 SI 1024
 MC2 QF
 SF 500.1300133 MHz
 WDW SINE
 SSB 0
 LB 0.00 Hz
 GB 0



es ap4f2/ CDC13 / NOESY

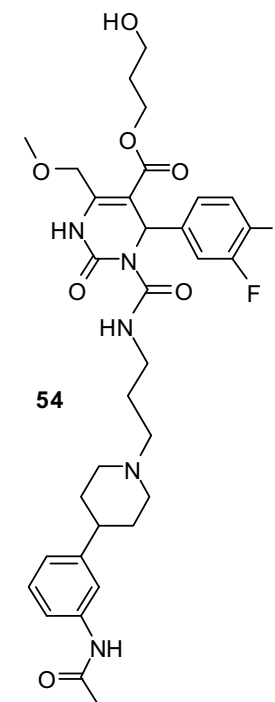


```

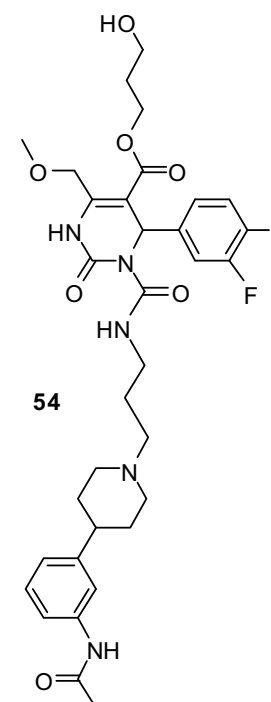
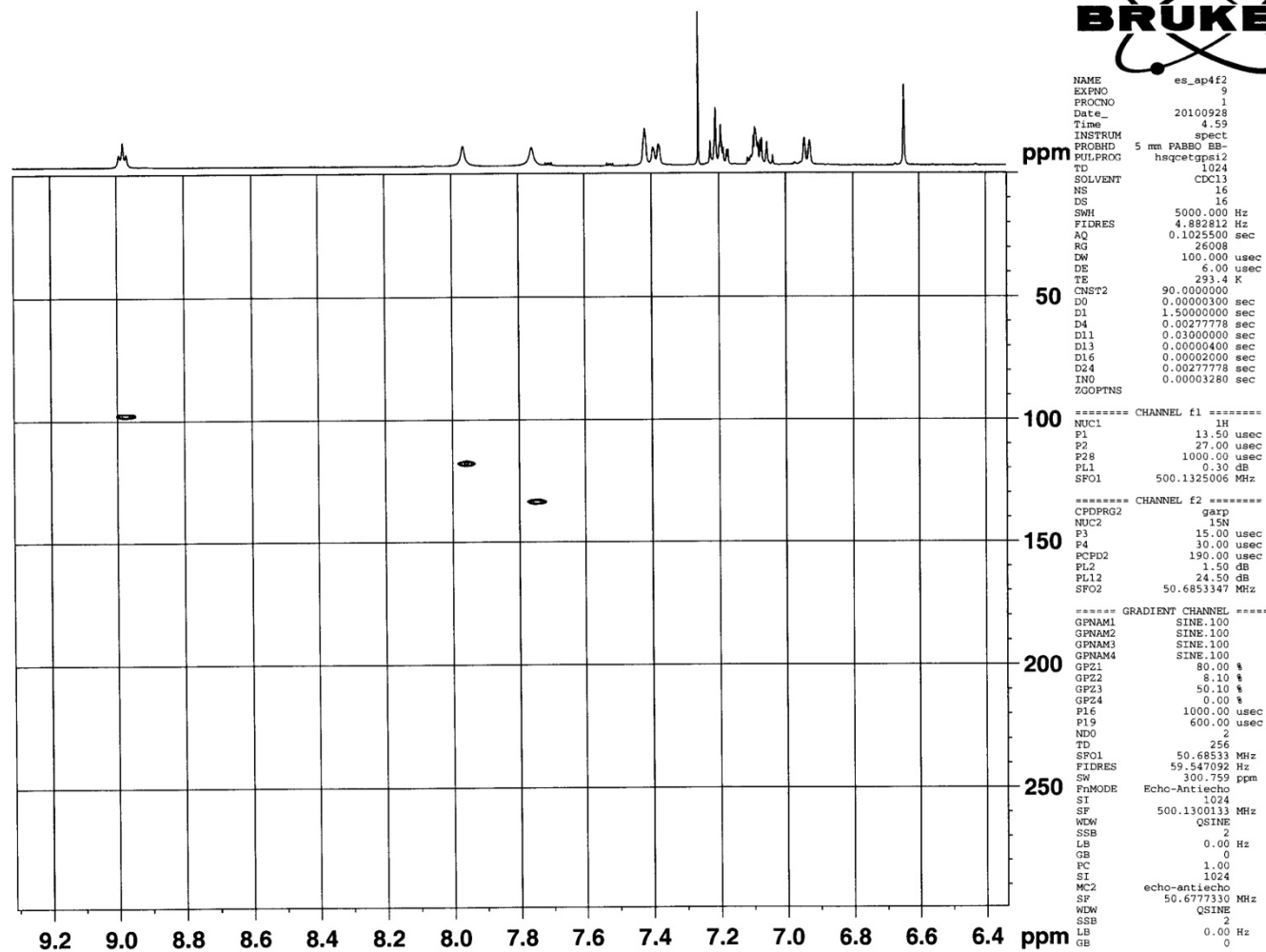
NAME          es_ap4f2
EXPNO         6
PROCNO        1
Date_         20100927
Time          21.32
INSTRUM       spect
PROBHD        5 mm PABBO BB-
PULPROG       noesygpph
TD            2048
SOLVENT       CDC13
NS            8
DS            8
SWH           6127.451 Hz
FIDRES        2.991920 Hz
AQ            0.1672484 sec
RG            362
DW            81.600 usec
DE            6.00 usec
TE            293.1 K
D0            0.00006441 sec
D1            3.00000000 sec
D8            0.50000000 sec
D16           0.00002000 sec
IN0           0.00016320 sec

===== CHANNEL f1 =====
NUC1           1H
P1            13.50 usec
P2            27.00 usec
PL1           0.30 dB
SFO1          500.1327797 MHz

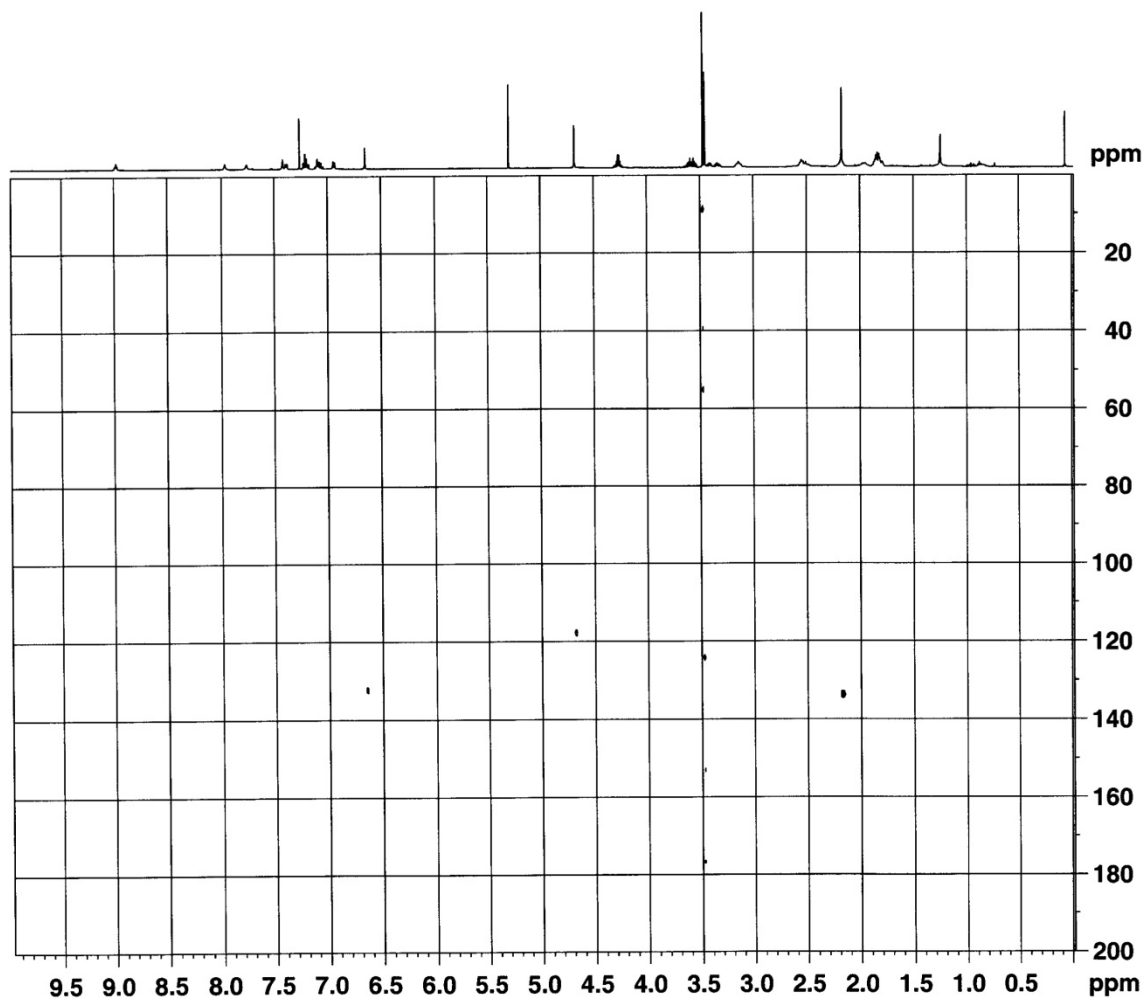
===== GRADIENT CHANNEL =====
GPNAM1        SINE.100
GPNAM2        SINE.100
GPZ1          40.00 %
GPZ2          -40.00 %
P16           1000.00 usec
ND0           1
TD            256
SFO1          500.1328 MHz
FIDRES        23.935356 Hz
SW            12.252 ppm
FrMODE        States-TPPI
SI            1024
SF            500.1300133 MHz
WDW           QSINE
SSB           2
LB            0.00 Hz
GB            0
PC            1.00
SI            1024
MC2           States-TPPI
SF            500.1300133 MHz
WDW           QSINE
SSB           2
LB            0.00 Hz
GB            0
  
```



es ap4f2/ CDC13 / 15N HSQC



es ap4f2/ CDC13 / 15N HMBC



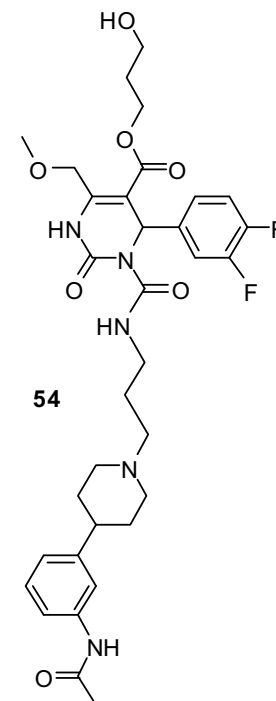
```

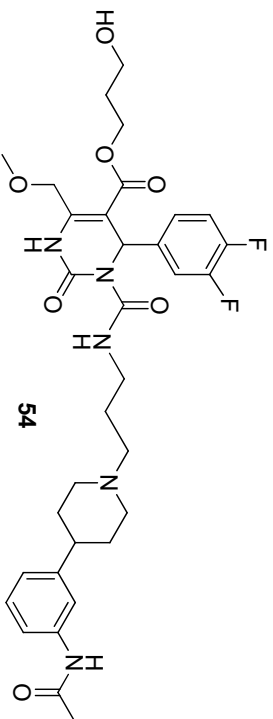
NAME          es_ap4f2
EXPNO         10
PROCNO        1
Date_         20100928
Time          9.41
INSTRUM       spect
PROBHD        5 mm PABBO BB-
PULPROG       hmbcggp1pndqf
TD            2048
SOLVENT       CDC13
NS            32
DS            16
SWH           5000.000 Hz
FIDRES        2.441406 Hz
AQ            0.2049500 sec
RG            26008
DW            100.000 usec
DE            6.00 usec
TE            293.3 K
CNST2         90.0000000
CNST13        8.0000000
D0            0.00000300 sec
D1            2.00000000 sec
D2            0.00555556 sec
D6            0.06250000 sec
D16           0.00002000 sec
IN0           0.00004935 sec

===== CHANNEL f1 =====
NUC1           1H
P1            13.50 usec
P2            27.00 usec
PL1           0.30 dB
SFO1          500.1325006 MHz

===== CHANNEL f2 =====
NUC2           15N
P3            15.00 usec
PL2           1.50 dB
SFO2          50.6828008 MHz

===== GRADIENT CHANNEL =====
GPNAM1        SINE.100
GPNAM2        SINE.100
GPNAM3        SINE.100
GP21          70.00 %
GP22          30.00 %
GP23          50.10 %
P16           1000.00 usec
ND0           2
TD            128
SFO1          50.6828 MHz
FIDRES        79.191879 Hz
SW            200.000 ppm
FhMODE        QF
SI            2048
SF            500.1300133 MHz
WDW           SINE
SSB           0
LB            0.00 Hz
GB            0
PC            1.00
SI            1024
MC2           QF
SF            50.6777330 MHz
WDW           SINE
SSB           0
LB            0.00 Hz
GB            0
  
```





Display Report

Analysis Info

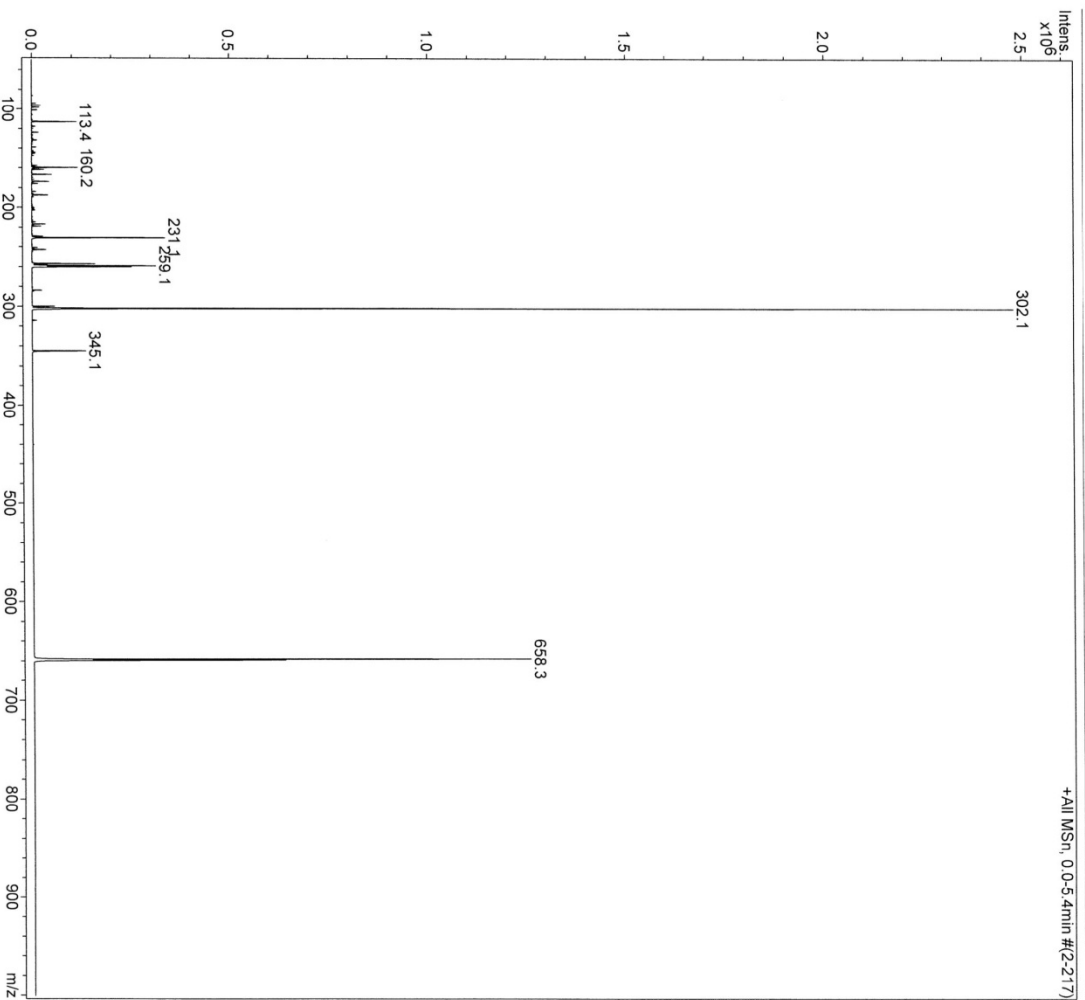
Analysis Name D:\DATA\36672_x.d
 Method anthocyan.m
 Sample Name *HPJ5*
 Comment Schirmer/Arzneistoffsynthese

Acquisition Date 27.01.2011 15:30:52

Operator phu
 Instrument HCTplus

Acquisition Parameter

Ion Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Alternating Ion Polarity	off
Mass Range Mode	Ultra Scan	Scan Begin	50 m/z	Scan End	1000 m/z
Capillary Exit	121.2 Volt	Skim 1	15.0 Volt	Trap Drive	81.4
Accumulation Time	908 µs	Averages	5 Spectra	Auto MS/MS	off



5.4 Curriculum Vitae

Persönliche Daten

Name	Eva Christiane Schirmer
geboren	1982, 17. Juni, Wien
Wohnort	A-1080 Wien
Eltern	Mag. pharm. Susanne Schirmer, geb. Marx Dr. med. Christoph Schirmer
Geschwister	Cand. iur. Sonja Schirmer, geb. 1986, 29. Mai Andrea Schirmer, geb. 1991, 25. November
Familienstand	ledig

Ausbildung

10/06-	Doktoratsstudium der Naturwissenschaften; Studium der Kultur- und Sozialanthropologie an der Univ. Wien (2. Abschnitt abgeschlossen 9.3.2011)
10/00-07/06	Studium der Pharmazie an der Univ. Wien, Diplomprüfung mit Auszeichnung
09/92-06/00	AHS – GRG 13 Wenzgasse 7, Matura mit Auszeichnung

Arbeitspraxis

10/09-02/10, 10/10-02/11	Tutorin an der FH Campus Wien (Biochemie)
08/09-10/09	Leitung des Praktikums „Arzneistoffsynthese und -analytik“ an der Karl-Franzens-Univ., Graz
04/09	Anthropolog. Feldpraktikum, Monemvasía, Griechenland
01/09-	Universitätsassistentin an der Univ. Wien
01/07-12/08	FWF Projektmitarbeiterin an der Med. Univ. Wien
10/06-02/09	externe Lektorin an der Univ. Wien
10/06-	Doktorandin am Dept. für Arznei- und Naturstoffsynthese
03/06-06/08	e-learning-Tutorin am Dept. für Arznei- und Naturstoffsynthese
10/05-03/06	Diplomarbeit am Dept. für Arznei- und Naturstoffsynthese
10/03-06/06	Tutorin am Dept. für Arznei- und Naturstoffsynthese für das Praktikum zur Arzneistoffsynthese
08/03-09/03, 07/04-08/04	Ferialpraxis im Novartis Research Institute, Pharmakokinetik
07/02	Ferialpraxis bei Fa. Johann Kwizda
11/01-02/02	Teilzeitarbeit bei Zara Clothing GmbH
03/01-07/01, 03/02-07/02	Teilzeitarbeit in der Hermesapotheke, 1230 Wien
07/01	Ferialpraxis bei Gerot Pharmazeutika, Pharmakokinetik
07/00-08/00	Briefträgerin für die Österreichische Post AG

Fremdsprachen

Deutsch: Muttersprache, Englisch: verhandlungssicher in Wort und Schrift, Französisch: konversations-sicher in Wort und Schrift, Spanisch: erweiterte Grundkenntnisse in Wort und Schrift

Publikationen

Synthesis and antiproliferative activity of new cytotoxic tri- and tetraazabenz[3,2-a]fluorene-5,6-dione derivatives, **E. Schirmer**, K. Shanab, M. Shahabi, T. Leepasert, J. Ruzicka, W. Holzer, H. Spreitzer, P. Schmidt, B. Aicher, G. Müller, E. Günther. **2011**, in progress

Synthesis and antiproliferative activity of new cytotoxic azanaphthoquinone annelated pyrrolo derivatives II, K. Shanab, **E. Schirmer**, E. Wulz, B. Weissenbacher, S. Lassnig, R. Slanz, G. Fösleitner, W. Holzer, H. Spreitzer, P. Schmidt, B. Aicher, G. Müller, E. Günther. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2011**, 21, 3117–3121

Synthesis and biological evaluation of new cytotoxic azanaphthoquinone annelated pyrrolo derivatives, K. Shanab, **E. Schirmer**, E. Wulz, H. Knafl, W. Holzer, H. Spreitzer, P. Schmidt, B. Aicher, G. Müller, E. Günther. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2010**, 20, 3950–3952

Radiosynthesis of a novel potential adenosine A₃ receptor ligand, 5-ethyl 2,4-diethyl-3-((2-[¹⁸F]fluoroethyl)sulfanylcarbonyl)-6-phenylpyridine-5-carboxylate ([¹⁸F]FE@SUPPY:2), D. Haeusler, M. Mitterhauser, L.-K. Mien, K. Shanab, R. Lanzenberger, **E. Schirmer**, J. Ungersboeck, L. Nics, H. Spreitzer, H. Viernstein, R. Dudczak, K. Kletter, W. Wadsak. *Radiochim. Acta*, **2009**, 97, 753–758

Präsentationen

[¹¹C]SNAP-7941, the first potential PET-Tracer for the MCHR1: Preparation and Automatisaton, C. Philippe, **E. Schirmer**, H. Spreitzer, R. Dudczak, H. Viernstein, W. Wadsak, M. Mitterhauser. ISRS 2011 – 9th International Symposium on Radiopharmaceutical Sciences, Amsterdam, Niederlande, 28.8.-2.9. 2011

Synthesis of MCHR₁ PET tracer reference compounds, **E. Schirmer**, M. Mitterhauser, C. Philippe, K. Shanab, W. Wadsak, W. Holzer, H. Spreitzer. JMMC 2011 – Joint Meeting on Medicinal Chemistry, Catania/Sizilien, Italien, 30.6.-2.7.2011

RADIOSYNTHESIS OF [¹¹C]SNAP-7941: THE FIRST POTENTIAL PET-LIGAND FOR THE MCHR1, C. Philippe, **E. Schirmer**, W. Wadsak, M. Mitterhauser. EANM'10 – Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine, Wien, Österreich, 9.-13.10.2010

New synthetic approaches to novel MCHR₁ PET tracer precursors and reference compounds, **E. Schirmer**, M. Mitterhauser, E. Lehner, C. Philippe, K. Shanab, W. Wadsak, H. Spreitzer. ECHC 2010 - European Colloquium on Heterocyclic Chemistry, Wien, Österreich, 23.-27.8.2010

Synthesis of Novel MCH receptor PET tracer precursors, **E. Schirmer**, M. Mitterhauser, C. Philippe, E. Lehner, W. Wadsak, L.-K. Mien, K. Shanab, C. Neudorfer, W. Holzer, B. Datterl, M. Kratzel, H. Spreitzer. PACCON 2010 - Pure and Applied Organic Chemistry, Ubon Ratchathani, Thailand, 21.-23.1.2010

One-Step Microwave-assisted Preparation of SUPPY:0 Derivatives, C. Neudorfer, K. Shanab, L.-K. Mien, D. Häusler, **E. Schirmer**, H. Spreitzer, R. Lanzenberger, K. Kletter, M. Mitterhauser, W. Wadsak. PACCON 2010 - Pure and Applied Organic Chemistry, Ubon Ratchathani, Thailand, 21.-23.1.2010

Synthesis of in-vivo Metabolites of the new Adenosine A3 Receptor PET-radiotracer [^{18}F]FE@SUPPY, K. Shanab, V. Polster, H. Spreitzer, W. Holzer, W. Wadsak, L.K. Mien, **E. Schirmer**, M. Mitterhauser. ICHAC-8 8th International Conference on Heteroatom Chemistry, Riverside, CA, USA, 12.-16.8.2007

Preparation of the Adenosine A3 Receptor Ligand [^{18}F]FE@SUPPY, W. Wadsak, L. K. Mien, K. Shanab, D. E. Ettlinger, K. Weber, B. Schmid, **E. Schirmer**, D. Häusler, R. Lanzenberger, H. Spreitzer, R. Dudczak, K. Kletter, M. Mitterhauser. 17th International Symposium on Radiopharmaceutical Sciences - ISRS 17, Aachen, Deutschland, 30.4.-4.5.2007