



universität
wien

DISSERTATION

Titel der Dissertation

„Synthese neuer PET-Diagnostika zur Untersuchung
des Dopamin- und Noradrenalinstoffwechsels“

Verfasserin

Mag.pharm. Birgit Bornatowicz

angestrebter akademischer Grad

Doktorin der Naturwissenschaften (Dr.rer.nat.)

Wien, 2012

Studienkennzahl lt. Studienblatt:

A 091 449

Dissertationsgebiet lt. Studienblatt:

Pharmazie

Betreuerin / Betreuer:

Ao. Univ.-Prof. Mag. Dr. Helmut Spreitzer

DANKSAGUNG

Die vorliegende Dissertation entstand am Department für Arznei- und Naturstoffsynthese der Universität Wien auf Anregung und unter Leitung von ao. Univ. Prof. Mag. Dr. Helmut Spreitzer, bei dem ich mich aufrichtig und herzlich für seine ausgezeichnete Betreuung und auch für seinen unerschütterlichen Optimismus bedanken möchte.

Dank gilt auch meinen Kollegen am Allgemeinen Krankenhaus Wien (AKH): Univ. Doz. Dr. Wolfgang Wadsak und Univ. Doz. Mag. Dr. Markus Mitterhauser für die Inspiration und besonders mSc. Christina Mark und Cornel Fink für die Unterstützung bei der Durchführung der radiochemischen Synthesen.

Ao. Univ. Prof. Dipl.-Ing. Dr. Wolfgang Holzer unterstützte mich durch die Aufnahme und Interpretation der 2D-Spektren, Ao. Univ. Prof. Mag. Dr. Norbert Haider durch Hilfestellungen bei Computerproblemen, Ing. Peter Unteregger durch die Aufnahme der hochauflösenden Massenspektren und Dr. Leo Jirovetz durch die Aufnahme der DI-Massenspektren.

Meinen KollegInnen Mag. Barbara Datterl, Mag. Miriam Emich, Niklas Filipp, Dr. Theerachart Leepasert, Mag. Cathrin Neudorfer, Mag. Dr. Evi Schirmer, MMag. Manochehr Shahabi und Mag. Dr. Karem Shanab danke ich für die kollegiale Zusammenarbeit.

Besonderer Dank gilt: meinem Bürokollegen Mag. Thomas Nagel für seine immer geduldige Unterstützung und Hilfestellung sowohl beim praktischen Arbeiten wie auch bei Computerproblemen; Angelika Ebner für ihr jederzeit offenes Ohr bei chemischen oder persönlichen Problemen. Bei beiden bedanke ich mich zudem für das Korrekturlesen dieser Arbeit und die erholsamen und gemütlichen Kaffeepausen.

Mit unseren ehemaligen DiplomandInnen Mag. Johanna Beichl, Mag. Anton Kreuzer, Mag. Petra Nopp und Verena Wieder verbindet mich eine schöne gemeinsame Zeit und bleibende Freundschaft.

Besonders großer Dank gilt meinen Eltern die immer an mich geglaubt haben und mir in allen Situationen eine moralische Stütze waren.

INHALTSVERZEICHNIS

1.	EINLEITUNG	9
1.1	Positronen-Emissions-Tomographie (PET)	9
1.1.1	Radioaktivität	9
1.1.1.1	Allgemeines	9
1.1.1.2	Physikalische Grundlagen	9
1.1.2	PET-Technik	11
1.1.3	Tracerkonzept	12
1.1.4	Einheiten	12
1.1.4.1	Aktivität	12
1.1.4.2	Effektive Dosis	13
1.1.5	Radionuklid-Herstellung	13
1.1.5.1	Kernspaltung (= Fission)	14
1.1.5.2	Radionuklid-Generator	14
1.1.5.3	Zyklotron	14
1.1.6	Produktion [¹¹ C]-markierter Precursors	15
1.1.7	Produktion [¹⁸ F]-markierter Precursors	17
1.1.7.1	Nukleophile Reaktion	17
1.1.7.2	Elektrophile Reaktion	18
1.1.8	Vom Radionuklid zum Patient	19
1.1.9	Unterschiede ‚heiße‘–, ‚kalte‘ Chemie	19
1.1.10	Positronenstrahler	20
1.1.11	Anwendung der PET: Beispiel [¹⁸ F]FDG	21
1.2	Dopamin Transporter (DAT)	23
1.2.1	Allgemeines	23
1.2.2	Dopamin	24
1.2.2.1	Aufgaben	24
1.2.2.2	Metabolismus	25
1.2.3	Parkinson	27
1.2.3.1	Allgemeines	27
1.2.3.2	Pathophysiologische Grundlagen	27
1.2.3.3	Symptome Parkinson	28
1.2.3.4	Medikamentöse Therapie	29
1.2.3.5	Angriffspunkte der PET zur Diagnostik von Parkinson	31
1.2.3.6	Beispiel Cocain als DAT Inhibitor	33
1.3	Noradrenalin-Transporter (NET)	34
1.3.1	Allgemeines	34
1.3.2	Noradrenalin	34
1.3.3	Depression	36
1.3.3.1	Allgemeines	36
1.3.3.2	Symptome	36
1.3.3.3	Ursache	36
1.3.3.4	Therapie	37
1.3.4	Aufmerksamkeits-Defizit/Hyperaktivitätsstörung (ADHS)	38
1.3.4.1	Allgemeines	38
1.3.4.2	Symptome	38
1.3.4.3	Ursachen und Risikofaktoren	39
1.3.4.4	Therapie	39
1.4	Zielsetzung 1	41
1.5	Zielsetzung 2	43
2.	EIGENE UNTERSUCHUNGEN	45
2.1	Synthese von 2-Fluorethyl-(5R)-3-(4-iodphenyl)-8-[(2E)-3-iodprop-2-en-1-yl]-8-azabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxylat (13)	45
2.1.1	Synthese von Methyl-(5R)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-en-2-carboxylat (2) 47	
2.1.2	Synthese von Methyl-(5R)-8-methyl-3-phenyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxylat (3)	48
2.1.3	Synthese von Methyl-(5R)-3-(4-iodphenyl)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxylat (4)	50

Einleitung

2.1.4	Synthese von Methyl-(5R)-3-(4-iodphenyl)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxylat (5)	51
2.1.5	Synthese von (2E)-3-Iodprop-2-ensäure (7)	52
2.1.6	Synthese von Ethyl-(2E)-3-iodprop-2-enoat (8)	52
2.1.7	Synthese von (2E)-3-Iodprop-2-en-1-ol (9)	53
2.1.8	Synthese von (2E)-3-Iodprop-2-en-1-yl-4-methylbenzolsulfonat (10)	54
2.1.9	Synthese von Methyl-(5R)-3-(4-iodphenyl)-8-[(2E)-3-iodprop-2-en-1-yl]-8-azabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxylat (11)	56
2.1.10	Synthese von (5R)-3-(4-Iodphenyl)-8-[(2E)-3-iodprop-2-en-1-yl]-8-azabicyclo[3.2.1]octan-2-carbonsäure (12)	56
2.1.11	Synthese von 2-Hydroxyethyl-(5R)-3-(4-iodphenyl)-8-[(2E)-3-iodprop-2-en-1-yl]-8-azabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxylat (43)	58
2.1.12	Synthese von 2-[[[(4-Methylphenyl)sulfonyl]oxy]ethyl-(5R)-3-(4-iodphenyl)-8-[(2E)-3-iodprop-2-en-1-yl]-8-azabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxylat (44)	58
2.1.13	Versuchte Synthesen zu 2-Fluorethyl-(5R)-3-(4-iodphenyl)-8-[(2E)-3-iodprop-2-en-1-yl]-8-azabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxylat (13)	59
2.1.14	Synthese von 2-Fluorethyl-(5R)-3-(4-iodphenyl)-8-[(2E)-3-iodprop-2-en-1-yl]-8-azabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxylat (13)	61
2.2	Synthese von 1-(3-Amino-1-phenylpropyl)-3-phenyl-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on (18), 1-[3-(Methylamino)-1-phenyl propyl]-3-phenyl-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on (19) und 1-{3-[(2-Fluorethyl)amino]-1-phenylpropyl}-3-phenyl-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on (40)	62
2.2.1	1. Syntheseplan	62
2.2.1.1	Synthese von 1-Phenyl-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on (15)	63
2.2.1.2	Syntheseversuche von 1-[(1R)-3-Chlor-1-phenylpropyl]-3-phenyl-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on (17)	63
2.2.2	2. Syntheseplan	65
2.2.2.1	Synthese von (1S)-3-[Benzyl(methyl)amino]-1-phenylpropan-1-ol (21)	65
2.2.2.2	Syntheseversuche von 1-{(1R)-3-[Benzyl(methyl)amino]-1-phenylpropyl}-3-phenyl-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on (22)	66
2.2.3	3. Syntheseplan	67
2.2.3.1	Synthese von Ethyl-(2Z)-3-amino-3-phenylprop-2-enoat (24)	68
2.2.3.2	Synthese von 3-Amino-3-phenylpropan-1-ol (26)	69
2.2.3.3	Synthese von 3-{[tert-Butyl(diphenyl)silyl]oxy}-1-phenylpropan-1-amin (27)	70
2.2.3.4	Syntheseversuch von 2-Brom-N-(3-{[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxy}-1-phenylpropyl)anilin (28)	71
2.2.3.5	Synthese von 2-Brom-N-phenylanilin (30) und 2-Brom-N-(3-{[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxy}-1-phenylpropyl)anilin (28)	72
2.2.4	4. Syntheseplan	74
2.2.4.1	Synthese von 3-Chlor-1-phenylpropan-1-ol (36)	75
2.2.4.2	Synthese von (1-Brom-3-chlorpropyl)benzol (37)	75
2.2.4.3	Synthese von (1-Iod-3-chlorpropyl)benzol (38)	76
2.2.4.4	Synthese von 1-(3-Chlor-1-phenylpropyl)-3-phenyl-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on (17)	76
2.2.4.5	Syntheseversuche von 1-(3-Amino-1-phenylpropyl)-3-phenyl-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on (18)	77
2.2.4.6	Synthese von 1-[3-(Methylamino)-1-phenylpropyl]-3-phenyl-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on (19)	78
2.2.4.7	Synthese von 1-(3-Iod-1-phenylpropyl)-3-phenyl-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on (39) und 1-[3-(Methylamino)-1-phenylpropyl]-3-phenyl-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on (19)	79
2.2.4.8	Synthese von 1-(3-Amino-1-phenylpropyl)-3-phenyl-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on (18)	80
2.2.4.9	Synthese von 1-{3-[(2-Fluorethyl)amino]-1-phenylpropyl}-3-phenyl-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on (40)	81
2.3	[¹³ C]-Methylierungen	82
2.3.1	[¹³ C]-Methylierung im Synthesemodul	82
2.3.2	Synthese von [¹³ C]Methyl-(5R)-3-(4-iodphenyl)-8-[(2E)-3-iodprop-2-en-1-yl]-8-azabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxylat (41)	83
2.3.2.1	Analytische HPLC-Messungen von Standard und Vergleich	83
2.3.2.2	Synthesebedingungen	84

2.3.2.3	Präparative HPLC-Bedingungen	86
2.3.3	Synthese von 1-[3-([¹¹ C]Methylamino)-1-phenylpropyl]-3-phenyl-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on (42)	88
2.3.3.1	Analytische HPLC-Messungen von Standard und Vergleich	88
2.3.3.2	Synthesebedingungen	89
2.3.3.3	Präparative HPLC-Bedingungen	94
2.4	[¹⁸ F]Fluorethylierungen	96
2.4.1	Synthese von 2-[¹⁸ F]Fluorethyl-(5R)-3-(4-iodphenyl)-8-[(2E)-3-iodprop-2-en-1-yl]-8-azabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxylat (49)	96
2.4.1.1	Synthese von 1-Brom-2-[¹⁸ F]fluorethan (51)	96
2.4.1.2	Synthese von 2-[¹⁸ F]Fluorethyl 3-(4-iodphenyl)-8-[(2E)-3''-iodprop-2''-en-1''-yl]-8-azabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxylat (44)	99
2.4.2	Synthese von 1-{3-[(2-[¹⁸ F]Fluorethyl)amino]-1-phenylpropyl}-3-phenyl-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on (50)	102
2.4.2.1	Analytische HPLC-Standard-Messung	102
2.4.2.2	APPI:0-Konzentration und Reaktionsdauer	103
2.4.2.3	Basenkomponente	104
2.5	Ausblick	106
3.	EXPERIMENTELLER TEIL	109
3.1	Gerätedaten	109
3.2	Chemikalien	110
3.3	Synthese von 2-Fluorethyl-(5R)-3-(4-iodphenyl)-8-[(2E)-3-iod prop-2-en-1-yl]-8-azabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxylat (13)	111
3.3.1	Synthese von Methyl-(5R)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-en-2-carboxylat (2) 111	
3.3.2	Synthese von Methyl-(5R)-8-methyl-3-phenyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxylat (3)	112
3.3.3	Synthese von Methyl-(5R)-3-(4-iodphenyl)-8-methyl-8-azabicyclo [3.2.1] octan-2-carboxylat (4)	113
3.3.4	Synthese von Methyl-(5R)-3-(4-iodphenyl)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxylat (5)	114
3.3.5	Synthese von (2E)-3-Iodprop-2-ensäure (7)	115
3.3.6	Synthese von Ethyl-(2E)-3-iodprop-2-enoat (8)	115
3.3.7	Synthese von (2E)-3-Iodprop-2-en-1-ol (9)	116
3.3.8	Synthese von (2E)-3-Iodprop-2-en-1-yl-4-methylbenzolsulfonat (10)	116
3.3.9	Synthese von Methyl-(5R)-3-(4-iodphenyl)-8-[(2E)-3-iodprop-2-en-1-yl]-8-azabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxylat (11)	118
3.3.10	Synthese von (5R)-3-(4-Iodphenyl)-8-[(2E)-3-iodprop-2-en-1-yl]-8-azabicyclo[3.2.1]octan-2-carbonsäure (12)	120
3.3.11	Synthese von 2-Hydroxyethyl-(5R)-3-(4-iodphenyl)-8-[(2E)-3-iodprop-2-en-1-yl]-8-azabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxylat (43)	122
3.3.12	Synthese von 2-{[(4-Methylphenyl)sulfonyl]oxy}ethyl-(5R)-3-(4-iod phenyl)-8-[(2E)-3-iodprop-2-en-1-yl]-8-azabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxylat (44)	123
3.3.13	Synthese von 2-Fluorethyl-(5R)-3-(4-iodphenyl)-8-[(2E)-3-iodprop-2-en-1-yl]-8-azabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxylat (13)	125
3.4	Synthese von 1-(3-Amino-1-phenylpropyl)-3-phenyl-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on (18), 1-[3-(Methylamino)-1-phenyl propyl]-3-phenyl-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on (19) und 1-{3-[(2-Fluorethyl)amino]-1-phenylpropyl}-3-phenyl-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on (40)	127
3.4.1	Synthese von 1-Phenyl-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on (15)	127
3.4.2	Synthese von 3-Chlor-1-phenylpropan-1-ol (36)	128
3.4.3	Synthese von (1-Bromo-3-chlorpropyl)benzol (37)	128
3.4.4	Synthese von (1-Iod-3-chlorpropyl)benzol (38)	129
3.4.5	Synthese von 1-(3-Chlor-1-phenylpropyl)-3-phenyl-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on (17)	130
3.4.6	Synthese von 1-(3-Iod-1-phenylpropyl)-3-phenyl-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on (39)	133
3.4.7	Synthese von 1-[3-(Methylamino)-1-phenylpropyl]-3-phenyl-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on (19)	134
3.4.8	Synthese von 1-(3-Amino-1-phenylpropyl)-3-phenyl-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on (18)	136

Einleitung

3.4.9	Synthese von 1-{3-[(2-Fluorethyl)amino]-1-phenylpropyl}-3-phenyl-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on (40)	138
3.5	Synthese von 2-Bromethyltrifluormethansulfonat (49)	140
4.	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	141
5.	SPEKTREN	147
6.	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	201
7.	SPEKTRENVERZEICHNIS	202
8.	TABELLENVERZEICHNIS	204
9.	DIAGRAMMVERZEICHNIS	204
10.	EXPOSÉ	205
11.	ENGLISH SUMMARY	206
12.	LEBENS LAUF	207
13.	LITERATURVERZEICHNIS	209

1. EINLEITUNG

1.1 Positronen-Emissions-Tomographie (PET)

PET ist eine nicht-invasive Bildgebungstechnik, die es ermöglicht, von außen Einblick in den lebenden Organismus zu erlangen. Moleküle können radioaktiv markiert und inkorporiert werden. Aufgrund deren Photonenstrahlung kann auf den Ort der Anreicherung rückgeschlossen werden, physiologische Prozesse (Stoffwechselprozesse) oder Rezeptor-Transmitter-Interaktion können dargestellt werden.

1.1.1 Radioaktivität

1.1.1.1 Allgemeines¹

Radioaktive Kerne sind instabile Kerne, die bei spontanem Zerfall Strahlung in Form von α -/ β - Partikeln oder γ -Quanten aussenden. Instabile Kerne können sich durch diese Teilchenemission in andere Kerne umwandeln oder gehen durch elektromagnetische Wechselwirkungen vom angeregten Zustand in den Grundzustand zurück.

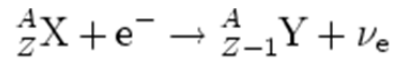
Natürliche radioaktive Nuklide gibt es seit Entstehung der Elemente. Alle Elemente mit einer Ordnungszahl größer als 83 sind radioaktiv.² Es gibt drei natürliche radioaktive Zerfallsreihen: Thorium-, Uran-Radium- und Actinium-Reihe. Ausgehend von den Elementen ^{232}Th , ^{235}U und ^{238}U entsteht nach vielen α - und β -Zerfällen Blei als stabiles Endprodukt.

1.1.1.2 Physikalische Grundlagen^{3,4,5,6,7}

Für den Positronenzerfall gibt es prinzipiell zwei Möglichkeiten: Elektroneneinfang oder Positronenemission, wobei sich letztere in β^- und β^+ Zerfall unterteilen lässt.

Einleitung

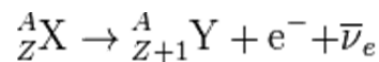
Elektroneneinfang:



A	Massenzahl
Z	Kernladungszahl, Ordnungszahl
X	Mutterkern
Y	Tochter-/Folgekern
e^-	Elektron
ν_e	Neutrino

Beim Elektroneneinfang wird ein Proton des Kerns durch Einfang eines Elektrons aus einer kernnahen Elektronenschale in ein Neutron überführt, ein Neutrino wird dabei emittiert. Die Massezahl bleibt erhalten, die Kernladungszahl vermindert sich um 1.

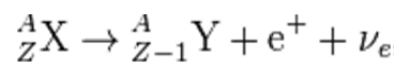
Beta-Minus-Zerfall (β^-):



$\bar{\nu}_e$ Antineutrino

Der β^- -Zerfall tritt bei Atomkernen mit einem Überschuss an Neutronen auf. Dabei wird ein Neutron des Kerns in ein Proton umgewandelt und sendet ein Elektron und ein Antineutrino aus, diese verlassen den Kern. Durch diesen Zerfallsprozess befindet sich ein Neutron weniger, dafür aber ein Proton mehr im Kern. Deshalb bleibt die Massenzahl unverändert, die Kernladungszahl erhöht sich dafür um 1. Der Folgekern steht somit im Periodensystem eine Stelle weiter rechts.

Beta-Plus-Zerfall (β^+):



e^+ Positron

Diese Zerfallsart tritt bei Kernen mit Protonenüberschuss auf. Ein Proton des Kerns wird zu einem Neutron unter Aussendung eines Positrons sowie eines Neutrinos (das im weiteren Ablauf keine Rolle spielt). Die Massezahl bleibt unverändert, doch die Kernladungszahl verringert sich um 1; der Tochterkern steht im Periodensystem eine Stelle weiter links.

1.1.2 PET-Technik^{8,9}

Das beim β^+ -Zerfall generierte Positron durchquert seine Umgebung, soweit seine Energie (1.022 MeV) ausreicht. Wenn es auf ein Elektron trifft, entsteht das kurzlebige Positronium, das im Bruchteil einer Sekunde zerfällt und dabei ein Photonenpaar (= γ -Quanten) ausstrahlt, die mit einer Energie von 511 KeV in einem Winkel von annähernd 180° auseinander abgestrahlt werden. Diesen Zerfallsvorgang nennt man Annihilation.

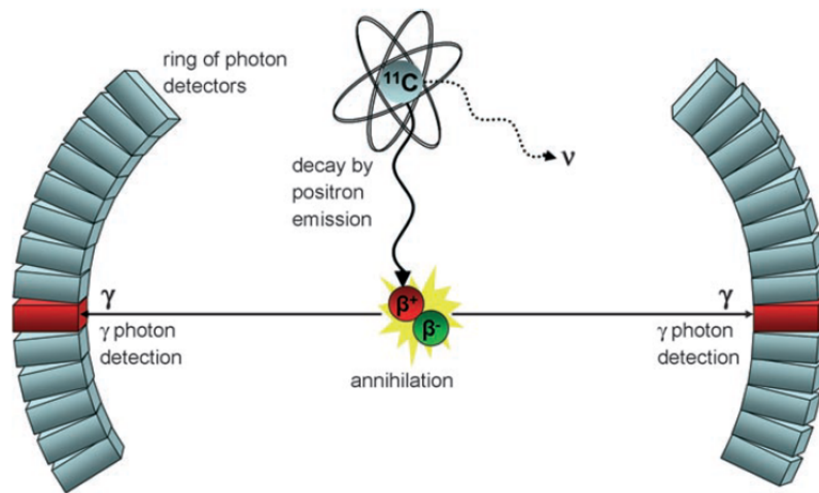


Abbildung 1: Schematische Darstellung von Annihilation und Detektion¹⁰

Wenn zwei gegenüberliegende PET-Detektoren innerhalb des kleinen Zeitfensters von 3-15 ns zwei Photonen mit der Energie von 511 KeV registrieren, so kann auf den Emissionsort des Positrons rückgeschlossen werden, da er in der Mitte der Verbindungslinie der beiden Detektoren liegt (s. Abbildung 1). Mithilfe von Millionen solcher Messungen erhält man Informationen über die Menge und die Position der Positronen im Körper.

Ein PET-Scanner besteht aus einer Reihe von Detektoren, die ringförmig angeordnet sind. Ein Detektor wiederum ist aus jeweils 30 bis 40 Modulen aufgebaut, diese bestehen jeweils aus 4-8 Detektorblöcken. Ein Block wird aus mehreren Einzelkristallen gebildet, die mit Photomultipliern gekoppelt sind. Die einfallenden Photonen reagieren mit den Kristallen. Die entstehende Energie wird in Szintillationslicht umgewandelt, welches an die Photomultiplier weitergeleitet und von diesen verstärkt wird. Die Lokalisation der Szintillation erfolgt nach dem Prinzip der Gamma-Kamera durch Wichtung der Helligkeit der in den Photomultipliern registrierten Szintillationen. Die

Einleitung

meisten PET-Detektoren bestehen aus Bismutgermanat (BGO) oder aus Lutetium-Orthosilicat (LSO).

Häufig sind PET und CT (Computer-Tomographie) oder MRT (Magnet-Resonanz-Tomographie) kombiniert, um anatomisch korrekte Bilder zu erhalten.

1.1.3 Tracerkonzept^{10,11}

Ein Tracer besteht aus einem Radionuklid und einem Molekül (= Ligand, Vehikel, Vektor). Für eine stabile Verbindung dieser Komponenten kann ein Linker benötigt werden. Der Ligand ist verantwortlich für seine chemische und biologische Wirkung innerhalb des Organismus. Er muss hohe Spezifität und Selektivität am Target aufweisen. Beispiele für Targets sind Rezeptoren, Antigene, Enzyme und Transporter.

Das Radionuklid sendet die von außen messbare Strahlung aus, wobei die Markierung das Verhalten des Tracers nicht verändern darf. Die Strahlenbelastung sollte dabei für den Menschen möglichst gering gehalten werden. Gängige PET-Nuklide sind kurzlebig und aufgrund ihrer Halbwertszeiten (HWZ, $t_{1/2}$) nur limitiert verfügbar.

1.1.4 Einheiten

1.1.4.1 Aktivität^{2,12}

Die Aktivität oder Zerfallsrate einer radioaktiven Stoffmenge ist die Anzahl der Kernzerfälle pro Zeiteinheit. Die internationale Einheit für die Aktivität ist Becquerel (Bq). Eine Aktivität von 1 Bq entspricht einem Kernzerfall pro Sekunde. Eine andere oft verwendete Einheit ist Curie (Ci), 1 Ci entspricht 37 Milliarden Kernzerfällen pro Sekunde.

(dps = Zerfälle pro Sekunde, disintegrations per second)

$$1 \text{ Bq} = 1 \text{ dps} = 2.7 \times 10^{-11} \text{ Ci}$$

$$1 \text{ MBq} = 10^6 \text{ dps} = 2.7 \times 10^{-5} \text{ Ci}$$

$$1 \text{ GBq} = 10^9 \text{ dps} = 2.7 \times 10^{-2} \text{ Ci}$$

$$1 \text{ Ci} = 3.7 \times 10^{10} \text{ dps}$$

$$1 \text{ mCi} = 3.7 \times 10^7 \text{ dps}$$

1.1.4.2 Effektive Dosis¹³

Die effektive Dosis ist ein Maß für die gesundheitliche Schädigung einer Person, die ionisierender Strahlung ausgesetzt ist. Die Maßzahl dafür ist das Sievert (Sv). (Da 1 Sv schon eine verhältnismäßig hohe Dosis anzeigt, werden oft kleinere Einheiten verwendet, also mSv und μSv .) Beruflich strahlenexponierte Personen dürfen einer jährlichen Strahlenbelastung von bis zu maximal 20 mSv ausgesetzt sein. Direkte gesundheitliche Schäden sind erst ab einer effektiven Dosis von 1 Sv zu erwarten.

1.1.5 Radionuklid-Herstellung¹

Natürlich vorkommende radioaktive Isotope (= Elemente gleicher Ordnungszahl, aber unterschiedlicher Massenzahl) haben lange Halbwertszeiten und sind daher für die nuklearmedizinische Bildgebung nicht geeignet. Man verwendet statt dessen künstliche Radionuklide.¹⁴ Beschießt man Atomkerne mit α -Teilchen, Neutronen, Protonen, anderen Atomkernen oder unterzieht sie einer γ -Bestrahlung, kommt es zu künstlichen Kernumwandlungen, die dann in der PET Einsatz finden.

Neutronenreiche radioaktive Nuklide werden überwiegend im Kernreaktor erzeugt, wo sie entweder bei der Kernspaltung direkt als radioaktive Zerfallsprodukte entstehen oder durch Bestrahlung entsprechender Ausgangsnuklide mit Neutronen aktiviert werden. Neutronenarme Nuklide werden mittels Zyklotron oder Radionuklid-Generator hergestellt.

1.1.5.1 Kernspaltung (= Fission)¹

Instabile und hoch angeregte Nuklide mit großen relativen Atommassen können in zwei Kerne mittlerer relativer Atommassen zerfallen, wobei beträchtliche Energie freigesetzt wird. Ausgangskern und Spaltprodukte besitzen sehr unterschiedliche Massenzahlen. Die Kernspaltung kann spontan erfolgen oder im Kernreaktor durch Teilchen induziert werden.

Reaktorradiationuklide sind neutronenreich, sie zerfallen unter β -Emission und sind besonders für die endogene Therapie geeignet.

^{90}Y ($t_{1/2} = 64 \text{ h}$), ^{131}I ($t_{1/2} = 8 \text{ d}$), ^{99}Mo ($t_{1/2} = 2.8 \text{ d}$)

1.1.5.2 Radionuklid-Generator^{14,15}

Ein Mutternuklid mit einer langen Halbwertszeit dient als Quelle und produziert das Tochternuklid fortlaufend nach. Das Generatorsystem besteht aus einem Ionenaustauscherharz, an dem das Mutternuklid absorbiert ist. Das ständig nachproduzierte Tochternuklid wird dann chemisch oder physikalisch abgetrennt; z.B. aufgrund unterschiedlicher Aggregat- oder Ladungszustände.

Das Mutternuklid entsteht im Kernreaktor oder Zyklotron.

Beispiele: Mutter

Tochter

^{99}Mo ($t_{1/2} = 2.8 \text{ d}$)

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ ($t_{1/2} = 6 \text{ h}$)

^{68}Ge ($t_{1/2} = 288 \text{ d}$)

^{68}Ga ($t_{1/2} = 68 \text{ min}$)

1.1.5.3 Zyklotron^{6,14,16}

Das Zyklotron ist ein Teilchenbeschleuniger, geeignet zur Herstellung neutronenarmer Radionuklide. Es besteht aus 2 D-förmigen Elektroden (Ds), die sich in einer Vakuumkammer befinden. Die Ds sind mit ihrer flachen Seite aneinander liegend platziert. Die zu beschleunigenden Partikel (Protonen, Deuterium, α -Teilchen) werden in der Mitte injiziert und dann entlang eines hochfrequenten Wechselfelds auf einer Spiralbahn beschleunigt. Über einen Ablenkkondensator werden die Teilchen aus dem

Zyklotron heraus und in einen Targetbehälter, der das zu beschießende Material enthält übergeführt. Hier läuft die nukleare Reaktion ab und das gewünschte Radionuklid entsteht.

1.1.6 Produktion [^{11}C]-markierter Precursors^{10, 17}

[^{11}C]-Kohlenstoff wird hauptsächlich in der $^{14}\text{N}(\text{p}, \alpha)^{11}\text{C}$ Kernreaktion hergestellt.¹⁸ Als Target dient N_2 -Gas, welches Spuren von O_2 enthält, somit entsteht [^{11}C] CO_2 . Nahezu alle [^{11}C]-Radiosynthesen gehen von CO_2 als Primärprodukt aus, woraus eine Vielzahl von Precursoren zugänglich ist (s. Abb. 2).

Die in späteren Kapiteln beschriebenen [^{11}C]-Methylierungen wurden am AKH Wien in der nuklearmedizinischen Abteilung durchgeführt, wobei der in Abbildung 2 rot markierte Weg durchlaufen wird.

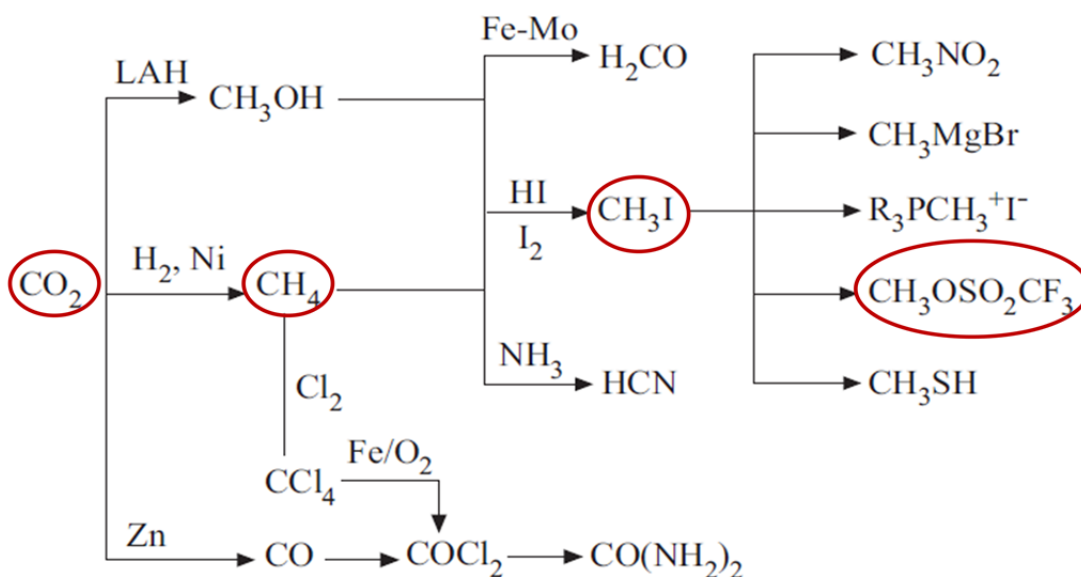


Abbildung 2: Precursors aus [^{11}C] CO_2

Die frühen Synthesen mit [^{11}C] wurden direkt mit markiertem CO_2 oder Cyanid durchgeführt.¹⁹ Die heute gängigste Methylierungsmethode ist die Alkylierung mittels [^{11}C]Methyliodid.²⁰ Dieses entsteht aus [^{11}C] CO_2 entweder durch Reduktion mit LiAlH_4 zu [^{11}C]Methanol und anschließender Umsetzung mit HI oder durch Reduktion mit H_2 /Nickel-Katalysator zu [^{11}C]Methan und gasförmigem Iod.

Einleitung

$[^{11}\text{C}]$ Methyliodid wird auch zur Darstellung von sekundären Precursoren eingesetzt, wie z.B. Methyltriflat, Methyl-Magnesiumbromid oder Nitromethan. $[^{11}\text{C}]$ Methyltriflat ist ein sehr reaktiver Precursor²¹, der aus $[^{11}\text{C}]$ Methyliodid entsteht, wenn es über eine mit Silbertriflat imprägnierte Säule geleitet wird. $[^{11}\text{C}]$ Methan wird weiters umgesetzt zu Cyanwasserstoff, Tetrachlorkohlenstoff und Phosgen.

Die $[^{11}\text{C}]$ Methylgruppe führt man durch N-, O- oder S-Methylierung an ein Targetmolekül ein. Dabei handelt es sich um nukleophile Substitutionsreaktionen von $[^{11}\text{C}]$ Methyliodid/Methyltriflat mit einer Amino-, Alkohol- oder Thiolgruppe des Precursors. Die nukleophile Substitution ist die am häufigsten angewandte Methylierungsmethode, da sie einfach und schnell abläuft.

Weitere Methoden für die Synthese eines $[^{11}\text{C}]$ -Precursors sind folgende:

Bei der Grignard-Reaktion wird mittels $[^{11}\text{C}]\text{CH}_3\text{MgI}$ eine Methylgruppe an der Carbonylgruppe ins Molekül eingeführt.

Aldehyd-Gruppen können mittels Nitromethan ($[^{11}\text{C}]\text{CH}_3\text{NO}_2$) substituiert werden.

Cyanide ($\text{H}[^{11}\text{C}]\text{CN}$) sind wichtige Precursors um in nukleophiler Substitution die Cyanogruppe gegen ein Halogenid auszutauschen.

Phosgen ($[^{11}\text{C}]\text{COCl}_2$) wird entweder mittels katalytischer Chlorierung, gefolgt von Reduktion mittels CO_2 und Zink oder aus $[^{11}\text{C}]$ Tetrachlorkohlenstoff und Cl_2 -Gas hergestellt. $[^{11}\text{C}]$ Phosgen wird zur Synthese von $[^{11}\text{C}]$ Harnstoff eingesetzt, einem Precursor für die 2- $[^{11}\text{C}]$ -Thymin Synthese als Tumordiagnostikum.

1.1.7 Produktion [^{18}F]-markierter Precursors^{10,22}

[^{18}F]Fluorid ist das für die PET am häufigsten eingesetzte Radionuklid, da die HWZ von 110 Minuten genug Zeit für sogar mehrstufige Synthesen zulässt. Aufgrund der kurzen Reichweite der Positronen im Gewebe (2.3 mm) entstehen PET-Bilder in bester Auflösung.

Der Nachteil von [^{18}F]Fluorid aber ist einerseits der geringe Pool an biologisch aktiven fluorierten Zielmolekülen und die andererseits unbekannten Effekte, ausgelöst durch die Einführung eines ‚nicht-natürlichen‘ F-Atoms.

Für die Produktion von [^{18}F] gibt es 2 Methoden.²³ Eine der möglichen Synthesen verläuft mittels Neon. Das Target der $^{20}\text{Ne}(\text{d},\alpha)^{18}\text{F}$ Kernreaktion ist Neon-Gas mit zugesetztem [^{18}F]F₂, um das entstehende Fluor in der oxidierten Form zu halten. Dieses wird dann vom Target-Gas getrennt und direkt in die Synthese eingebracht. Die zweite und auch gebräuchlichste Methode ist die $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$ Reaktion mit [^{18}O] angereichertem Wasser. Dieses Wasser wird entweder direkt²⁰ in der weiteren Synthese eingesetzt oder aber vom Fluorid abgetrennt durch Destillation oder Reinigung mittels Ionenaustauscher-Säule.^{24,25} Um die Reaktivität des Fluorids zu erhöhen werden große Metall-Ionen (Rb, Cs), Metall-Ionen-Komplex-Bildner (Kronen-Ether, Cryptanden) oder Tetrabutylammoniumsalze zugesetzt.^{26,27}

Es gibt zwei Möglichkeiten um eine [^{18}F]-Gruppe in das Zielmolekül einzubringen: direkte oder indirekte Fluorierung mittels [^{18}F]-prothetischer Gruppen. Darunter versteht man kleine mit [^{18}F]Fluorid markierte Alkyl- oder Aryl-Gruppen, die dann mit dem Target-Molekül reagieren. Die direkte Fluorierung kann auf 2 Arten erfolgen: nukleophil oder elektrophil.

1.1.7.1 Nukleophile Reaktion

Die nukleophile Reaktion ist eine hervorragende Methode für die Synthese von aliphatischen Kohlenstoff-Fluor-Bindungen.²⁸ Dazu wird eine geeignete Abgangsgruppe benötigt: Trifluormethansulfonsäureester (= Triflate) beispielsweise sind sehr reaktiv und führen zu guten Ausbeuten. Allerdings müssen potenzielle Nebenreaktionen der Triflate durch die Einführung von Schutzgruppen mit weiteren

Einleitung

funktionellen Gruppen verhindert werden. Ein Beispiel dafür ist die Synthese von [^{18}F]FDG: die Hydroxygruppen sind während der Einführung des Triflats durch Acetyl-Gruppen geschützt.

Andere gute Abgangsgruppen für die aliphatische nukleophile Reaktion sind Halogenide, wobei Fluorid gegen Chlorid, Bromid oder Iodid ausgetauscht wird. Des Weiteren können auch zyklische Sulfate, Mesylate oder Tosylate als Abgangsgruppen zum Einsatz kommen, allerdings mit meist schlechteren Ausbeuten.

1.1.7.2 *Elektrophile Reaktion*

Als elektrophiles Fluorierungs-Reagens für die PET wurde früher [^{18}F]F₂ verwendet. Allerdings verläuft die Reaktion mit F₂ stark exotherm, weshalb bei niedriger Temperatur oder mit sehr verdünnten inerten Lösungsmitteln gearbeitet werden musste. Deshalb wird [^{18}F]F₂ meist in eine weniger reaktive Form übergeführt, z.B. in [^{18}F]Acetylhypofluorit²⁹ oder [^{18}F]Xenon-difluorid.³⁰ Da aber alle diese Reagenzien aus [^{18}F]F₂ hergestellt werden, ist die spezifische Aktivität des Endproduktes recht niedrig.

[^{18}F]FDG wurde früher aus [^{18}F]Acetylhypofluorit dargestellt, [^{18}F]F-Dopa wird heutzutage routinemäßig immer noch mittels elektrophiler Reaktion erzeugt.

1.1.8 Vom Radionuklid zum Patient

Das eben produzierte Radionuklid wird in der ‚heißen‘ Zelle (‚heiß‘ = radioaktiv, im Unterschied dazu ‚kalt‘) (s. Abb. 3) zum Tracer verarbeitet, gereinigt und formuliert. Danach wird der Tracer dem Patienten injiziert und mittels PET-Scanner detektiert. Der gesamte Vorgang muss innerhalb von 3 Halbwertszeiten durchgeführt werden, damit die Strahlendosis für den PET-Scan noch ausreichend hoch ist.

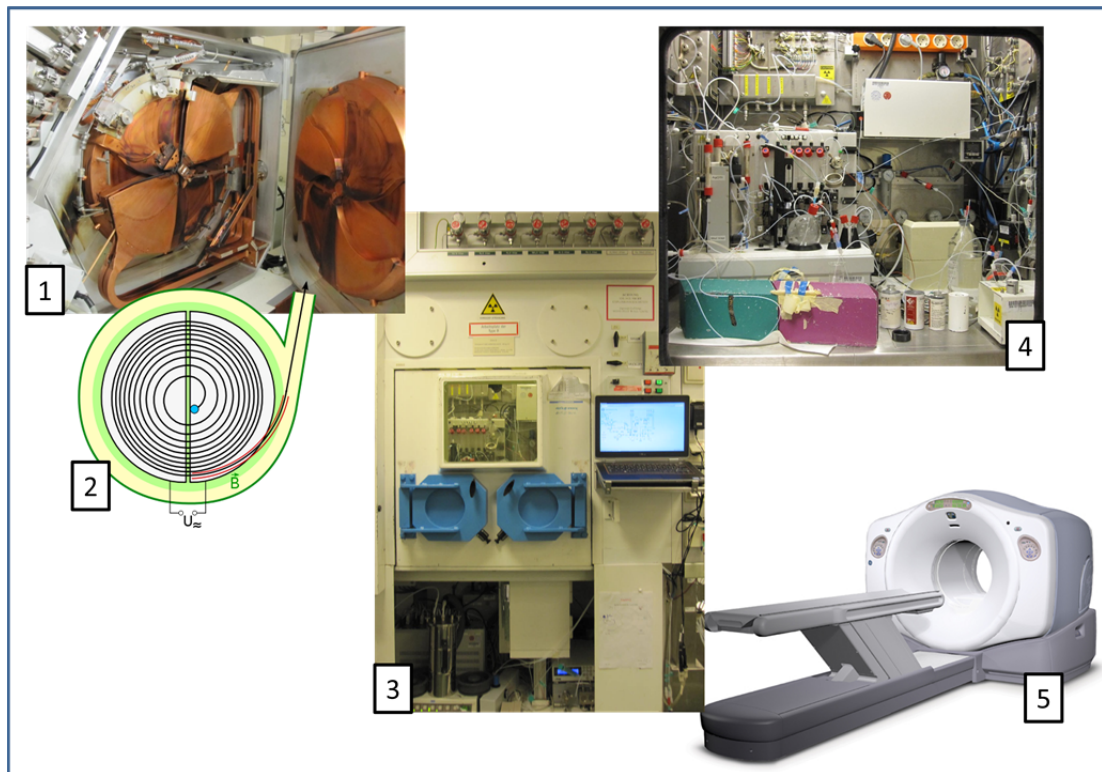


Abbildung 3: 1-Zyklotron (AKH-Wien)¹⁶, 2-Zyklotron schematisch¹⁶, 3-,Heiße‘ Zelle außen, 4-,Heiße‘ Zelle innen, 5-PET³¹

1.1.9 Unterschiede ‚heiße‘–, ‚kalte‘ Chemie¹¹

Eine Schwierigkeit beim Arbeiten mit PET-Nukliden ist die geringe Menge an Radioisotopen, die vom Zyklotron produziert wird. Das Arbeiten mit diesen geringen Mengen erfordert speziell miniaturisierte Geräte und Apparaturen, um damit optimal arbeiten zu können.

Ebenso erfordert das Arbeiten mit Radioaktivität besondere Einrichtungen wie z.B. geschützte Abzüge und Dosimeter. Oft kommen automatisierte Synthese-Module zum Einsatz, die von außen gesteuert werden können (s. Abb. 3).

Einleitung

Die ‚heiße‘ Stöchiometrie verhält sich anders als die ‚kalte‘. So wird der ‚kalte‘ Precursor in einem enormen Überschuss eingesetzt, das Radionuklid dafür nur in kleinsten Mengen.

Reaktionen, die ‚kalt‘ mehrere Stunden oder gar Tage benötigen, erfolgen ‚heiß‘ oftmals innerhalb weniger Minuten oder Sekunden.

1.1.10 Positronenstrahler^{22,32}

Die bei der PET am häufigsten angewandten Radionuklide sind [¹¹C], [¹³N], [¹⁵O] und [¹⁸F] (s. Abb. 4).

Substitution von [¹²C] durch [¹¹C] verändert weder die Reaktionszeit noch den Wirkungsmechanismus eines Moleküls, genauso bei [¹²N]/[¹³N] und [¹⁴O]/[¹⁵O]. [¹⁸F] wird oft anstelle einer Hydroxygruppe oder als Ersatz eines Wasserstoff-Atoms eingefügt, was allerdings pharmakodynamische und pharmakokinetische Parameter ändern kann. Radiochemisch markierte Substanzen verhalten sich im Organismus nicht anders als ihre stabilen Äquivalente. Sie werden im Zyklotron hergestellt.

Radionuclide	Half-life, $t_{1/2}$ (min)	Nuclear reaction	Target	Product	Decay product
¹¹ C	20.4	¹⁴ N(p, α) ¹¹ C	N ₂ (+O ₂) N ₂ (+H ₂)	[¹¹ C]CO ₂ [¹¹ C]CH ₄	¹¹ B
¹³ N	9.97	¹⁶ O(p, α) ¹³ N	H ₂ O H ₂ O + EtOH	[¹³ N]NO _x [¹³ N]NH ₃	¹³ C
¹⁵ O	2.04	¹⁵ N(d, n) ¹⁵ O	N ₂ (+O ₂)	[¹⁵ O]O ₂	¹⁵ N
¹⁸ F	110	²⁰ Ne(d, α) ¹⁸ F ¹⁸ O(p, n) ¹⁸ F	Ne(+F ₂) [¹⁸ O]H ₂ O	[¹⁸ F]F ₂ ¹⁸ F ⁻	¹⁸ O

Abbildung 4: Gebräuchlichste Radionuklide für PET¹⁰

1.1.11 Anwendung der PET: Beispiel [^{18}F]FDG^{10,11,33}

Aufgrund der Verteilung und Konzentration eines Tracers im Organismus können mittels PET wichtige Informationen über physiologische und biochemische Prozesse erhalten werden. Die 3 Haupteinsatzgebiete sind Onkologie, Kardiologie und Neurologie.

In der Onkologie wird PET zum Aufspüren von Tumoren und Metastasen eingesetzt. Der dafür gebräuchlichste Tracer ist [^{18}F]Fluordesoxyglucose (FDG), dessen natürliches Analogon Glucose ist die Hauptenergiequelle vieler Zellen sowie von Tumorzellen, die einen erhöhten Energieverbrauch haben.

[^{18}F]FDG wird im Körper genauso wie Glucose über einen Glucosetransporter vom Plasma ins Gewebe aufgenommen und dann durch das Enzym Hexokinase phosphoryliert, es entsteht [^{18}F]FDG-6-phosphat. Glucose-6-Phosphat würde nun zu Fructose-6-Phosphat reduziert werden, was aber bei [^{18}F]FDG-6-Phosphat nicht passieren kann, da sich anstelle der 2-Hydroxy-Gruppe ein F-Atom befindet. Somit kommt es zur Akkumulation in der Zelle und Tumoren können detektiert werden.

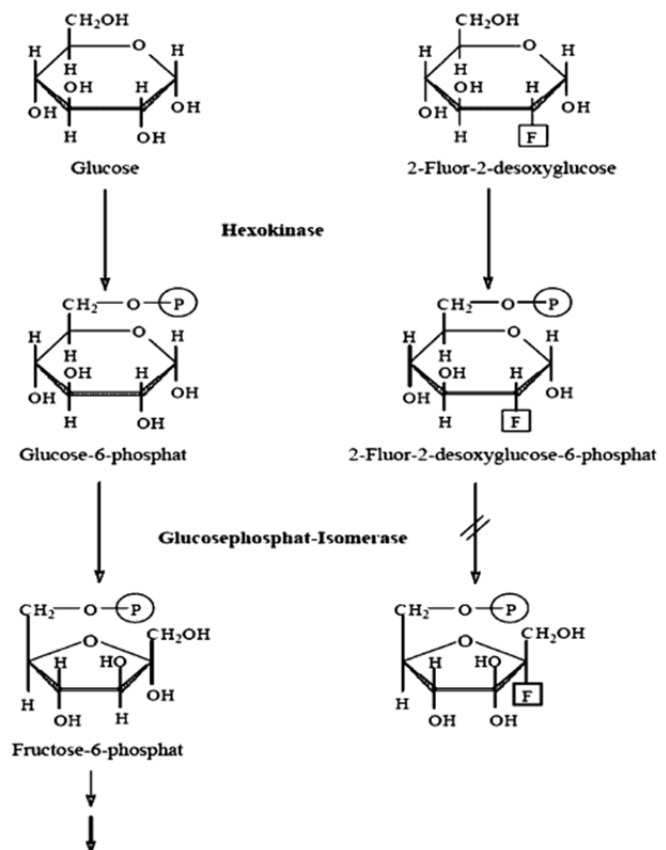


Abbildung 5: Glukose/FDG-Umwandlung¹¹

Eine weitere Möglichkeit zur Tumordiagnose ist die Markierung von Aminosäuren, z.B. L-1-[^{11}C]-Tyrosin. Diese akkumulieren im Gewebe aufgrund der erhöhten Proteinsynthese in Tumoren.

Einleitung

In der Kardiologie wird PET u.a. zur Diagnose von Koronarer-Herz-Krankheit, Ischämie und Durchblutungsstörung angewandt.

Die PET kommt auch zum Einsatz bei der Diagnostik neurodegenerativer Erkrankungen wie Morbus Parkinson, Alzheimer, Dystonien, Chorea Huntington, Ataxie, ADHS und auch bei Demenzen. Änderungen des Energiebedarfs im Gehirn können mit [^{18}F]FDG direkt gemessen werden, Veränderungen der Gehirnfunktionalität durch den zerebralen Blutfluss mit [^{15}O] markiertem Wasser.

1.2 Dopamin Transporter (DAT)

1.2.1 Allgemeines

Plasma-Membran-Monoamin-Transporter beenden die Neurotransmitter-Wirkung durch Entfernung des entsprechenden Monoamins aus dem synaptischen Spalt. Spezifische Inhibitoren dieser Transporter, wie z.B. Cocain, Amphetamine, trizyklische Antidepressiva und SSRI (Selektive Serotonin Wiederaufnahme Hemmer), führen somit aufgrund der dadurch verlängerten Monoamin-Wirkung zu ihren physiologischen Effekten. Einer dieser Transporter ist der Dopamintransporter (s. Abb. 6).³⁴

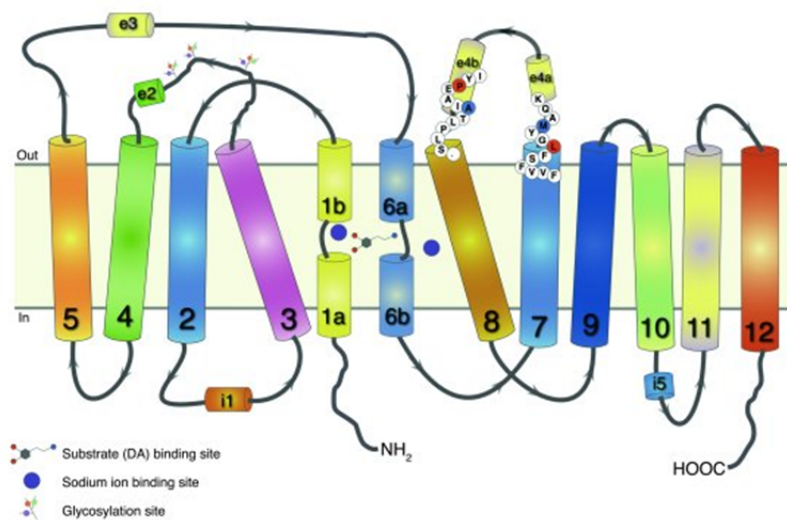


Abbildung 6: DAT³⁵

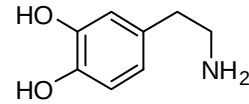
Der DAT besteht aus 620 Aminosäuren mit 12 α -helicalen hydrophoben transmembranären Domänen, 2 bis 4 extrazellulären Glykosilierungsstellen und bis zu 5 intrazellulären Phosphorylierungsstellen. DAT-Level korrelieren mit der Dopamin-Konzentration und somit ist der DAT ein spezifischer Marker der Dopamindichte.³⁶

Der DAT gehört zur Familie der Neurotransmitter/Natrium Symporter (NSS), genauso wie der Serotonin-Transporter (SERT) und der Noradrenalin-Transporter (NET). NSS Proteine koppeln den Na^+ -Transport entlang des Konzentrationsgefälles mit dem Neurotransmitter-Transport gegen das Gefälle. Dabei kommt es auch zu einem Co-Transport von Cl^- .³⁷

Einleitung

1.2.2 Dopamin³⁶

1.2.2.1 Aufgaben



Dopamin steuert das extrapyramidale System, d.h. die nicht-willkürlichen Bewegungen. Weiters reguliert es die Kommunikation zwischen Mittelhirn und Limbischem System und spielt eine Rolle bei der Entwicklung von Süchten und Psychosen. Dopamin wirkt auch an der Hypophyse, wo es die Freisetzung von Prolaktin hemmt. Außerdem reguliert es die Durchblutung der Organe des Bauchraums.³⁸

1.2.2.2 Metabolismus

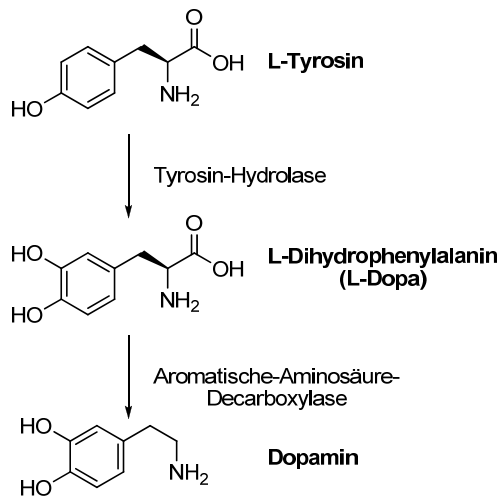


Abbildung 7: Dopamin-Synthese³⁹

Die Dopamin-Synthese (s. Abb. 7) findet in den dopaminergen Nervenendigungen statt. Im Zytoplasma wird Tyrosin zu L-3,4-Dihydroxyphenylalanin (L-Dopa) durch das Enzym Tyrosin-Hydroxylase (TH) umgewandelt. L-Dopa wird dann durch die aromatische Aminosäure Decarboxylase (AADC) zu Dopamin decarboxyliert. Dieses wird mittels Monoamin Transporter Typ 2 (VMAT2) in die präsynaptischen Vesikel eingebracht. Kommt es zur Depolarisation der Nervenendigungen wird das gespeicherte Dopamin in den synaptischen Spalt entlassen und interagiert dort mit den prä- und postsynaptischen Dopaminrezeptoren.

Die Beendigung der Neurotransmission erfolgt durch den Metabolismus des extrazellulären Dopamins durch die Catechol-O-Methyl-transferase (COMT) und die Monoaminoxidase (MAO) zu Homovanillinsäure (s. Abb. 8). Weiters wird ein Teil des Dopamins in die prä-Synapse mittels Dopamintransporter zurück transportiert.

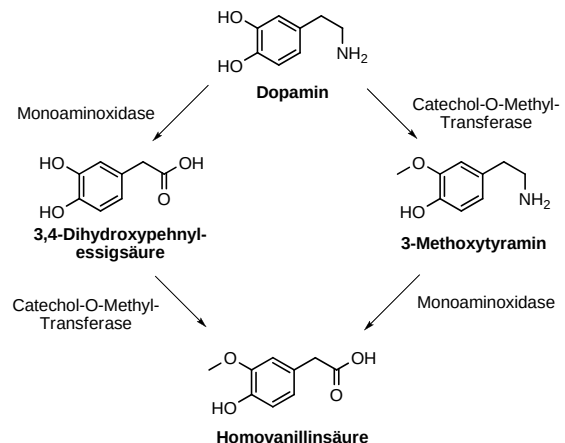
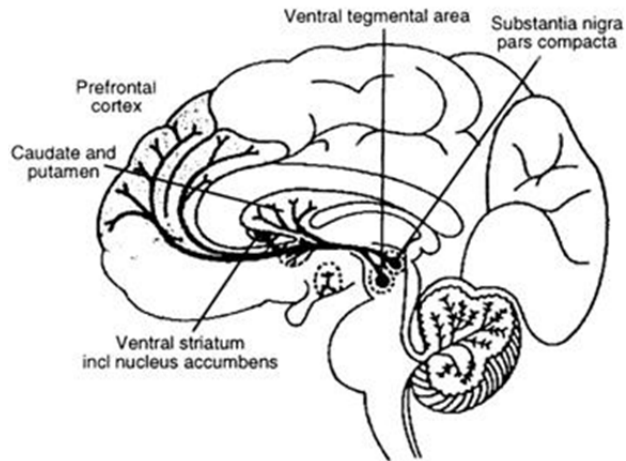


Abbildung 8: Dopamin-Abbau⁴⁰

Dort wird es dann entweder recycelt und wieder in die Vesikel gebracht oder durch die intrazelluläre Monoaminoxidase zu 3,4-Dihydroxyphenylessigsäure abgebaut.

Einleitung



Der Großteil der Dopamin produzierenden Nuclei im Gehirn liegt in der Pars compacta der Substantia nigra und in der Area tegmentalis ventralis (s. Abb. 9).

Abbildung 9: Schema Gehirn 1⁴¹

Die Substantia nigra befindet sich im Mittelhirn und ist ein Bestandteil der Basalganglien, welche maßgeblich an der spezifischen Sekretion und Prozessierung von motorischen und nicht-motorischen Handlungen beteiligt sind.

In vielen Studien wurde bei Parkinson-Patienten ein erniedrigter Dopamin-Spiegel entdeckt, sowie eine Reduktion von TH, AADC, HVA und v.a. DAT.^{42,43,44,45,46,47}

1.2.3 Parkinson⁴⁸

1.2.3.1 Allgemeines

Das Parkinson-Syndrom (Schüttellähmung) ist nach Morbus Alzheimer die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung, an der v.a. ältere Menschen leiden. Die Erkrankungswahrscheinlichkeit nimmt dabei mit dem Lebensalter zu. Aufgrund der steigenden Lebenserwartung sind immer mehr Parkinson-Patienten zu erwarten.

Die Formen dieser Krankheit sind unterschiedlich und lassen sich im Wesentlichen in drei Gruppen einteilen:

Familiäres (vererbtes) Parkinson-Syndrom	5 %
Idiopathisches Parkinson-Syndrom	75 %
Symptomatisches Parkinson-Syndrom	15 %
Induziert durch Medikamente (Neuroleptika, Lithiumsalze), Vergiftungen (z.B. Kohlenmonoxid), Tumore, Arteriosklerose, Enzephalitis	

1.2.3.2 Pathophysiologische Grundlagen³⁶

Die Krankheitsauslöser sind noch nicht gänzlich bekannt. Es spielen sowohl genetische als auch umweltbedingte Faktoren eine Rolle.^{49,50}

Das pathologische Kennzeichen der Krankheit (außer bei der medikamentös induzierten Form) ist die Degeneration dopaminhaltiger Neurone in der Substantia nigra. Diese Degeneration führt zu einer Verarmung an Dopamin im Striatum, wodurch es auch zu einem Ungleichgewicht zu Gunsten anderer Überträgerstoffe wie Acetylcholin, GABA und Glutamat kommt.

Anfänglich kann der Verlust der Neuronen durch das Gehirn ausgeglichen werden. Wenn jedoch mehr als die Hälfte der dopaminergen Neuronen degeneriert ist, treten die typischen Parkinson-Symptome auf.

Post-mortem-Untersuchungen am Gehirn von Patienten lassen vermuten, dass mitochondriale Defekte und oxidativer Stress dem Absterben der dopaminergen Neuronen zugrunde liegen. Weiters sind Lewy-Körper ein pathologisches Merkmal von

Einleitung

Parkinson. Dabei handelt es sich um zytoplasmatische Aggregate, die zum Großteil aus dem Protein α -Synuklein bestehen und mit Antikörpern gegen Ubiquitin reagieren. Die Lewy-Körper dienen höchstwahrscheinlich als Entsorgungsdepot für verklumpte Proteine, die in den Zellen durch das Proteasom nicht oder nur ungenügend abgebaut werden können.⁵¹

Der Verlust dopaminergener Neurone kann auch zu anderen neurodegenerativen Erkrankungen, wie Depression, Huntington oder Schizophrenie führen.⁵²

1.2.3.3 Symptome Parkinson⁵³

1a) Motorische Störungen mit Plus-Symptomen durch Acetylcholin-Überschuss

Rigor (Muskelstarre)

Ruhetremor

Posturale Instabilität (Standunsicherheit)

Sprachstörungen

1b) Minus-Symptome aufgrund des Dopamin Mangels

Hypo- bzw. Akinese (Bewegungsarmut, -losigkeit)

2) Vegetative Störungen

Vermehrter Speichel- und Tränenfluss

Überhöhte Talgproduktion

Gestörte Wärme- und Schweißregulation

Erniedrigter Blutdruck

Funktionsstörungen der Blase

3) Psychische Störungen

Depressive Verstimmungen

Verlangsamung der Denkprozesse

Demenz (im Spätstadium)

1.2.3.4 Medikamentöse Therapie⁴⁸

Die Therapie des Parkinson-Syndroms ist derzeit ausschließlich symptomatisch. Für kurativ oder neuroprotektiv wirksame Therapien existiert zurzeit keine hinreichende Evidenz. Therapieziel ist somit die Besserung von motorischen, autonomen, kognitiven und psychiatrischen Symptomen mit Erhaltung von Selbstständigkeit und Verbesserung der Lebensqualität. Dabei wird versucht, dopaminerge Nebenwirkungen, insbesondere Fluktuationen (= Wirksamkeit des Pharmakons nimmt ab) und Dyskinesien (= unwillkürliche Bewegungen), zu vermeiden. Mit der Pharmakotherapie wird begonnen, sobald eine messbare funktionelle Behinderung oder eine merklich subjektive Einschränkung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität vorliegt.⁵⁴

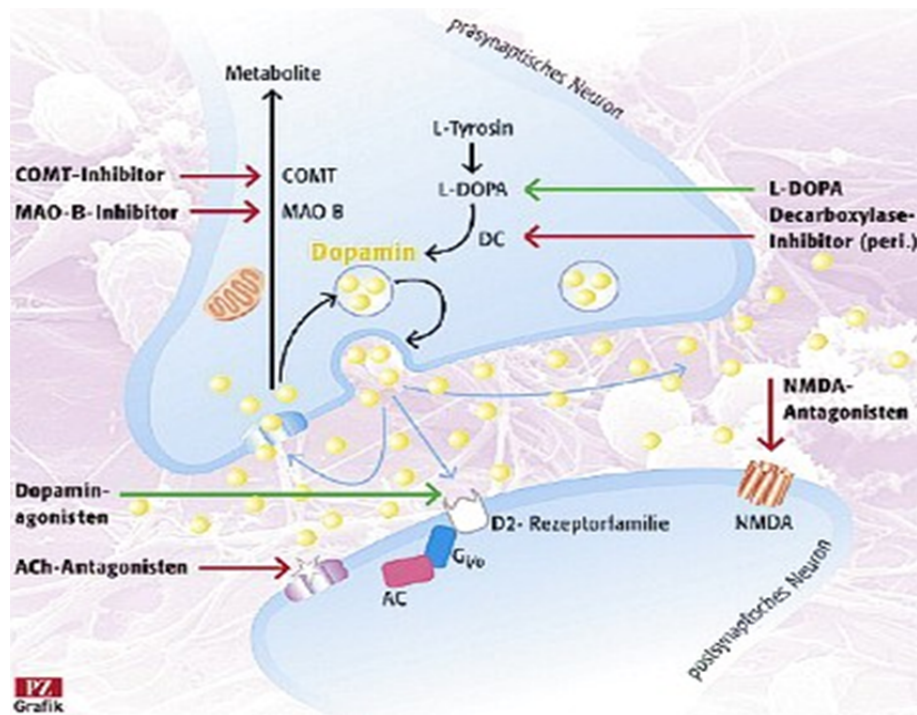


Abbildung 10: Angriffspunkte Medikamente⁵⁵
Grüne Pfeile: Agonisten; Rote Pfeile: Inhibitoren

Levodopa

Levodopa ist die dem Dopamin zugrunde liegende Aminosäure und kann im Gegensatz zu diesem die Blut-Hirn-Schranke überwinden. Es wird gemeinsam mit Decarboxylasehemmern (Benserazid, Carbidopa) verabreicht, um den raschen Abbau im Zentralnervensystem zu verhindern.

Einleitung

COMT-Hemmer

Catechol-O-Methyl-Transferase-Hemmer verhindern die Methylierung und dadurch die Inaktivierung von Dopamin und Levodopa. Vertreter dieser Gruppe sind Entacapon und Tolcapon.

Dopaminrezeptor-Agonisten

Diese werden aufgrund ihrer Struktur in Ergot- und Nonergot-Derivate eingeteilt. Zu den Ergotderivaten gehören Bromocriptin, Cabergolin, α -Dihydroergocriptin, Lisurid und Pergolid, zu den Non-Ergot-Derivaten Pirbedil, Pramipexol, Ropinirol, Apomorphin und Rotigotin.

MAO-B-Inhibitoren

Durch die Hemmung der Monoaminoxidase B wird der Abbau von Dopamin unterdrückt (Selegilin, Rasagilin).

NMDA-Rezeptor-Antagonisten

Amantadin hemmt nicht kompetitiv NMDA-Rezeptoren, wodurch die Störung des Gleichgewichts zwischen dopaminerger Hemmung und glutamaterger Stimulation cholinergischer Neurone verringert wird. Budipin verstärkt die Wirkung von Levodopa und verringert den Tremor.⁴⁸

1.2.3.5 Angriffspunkte der PET zur Diagnostik von Parkinson⁵⁶

Präsynaptische Neurotransmitter-Synthese

[¹⁸F] markierte Derivate von L-Tyrosin und L-Dopa können die Blut-Hirn-Schranke passieren und werden im Striatum decarboxyliert. 6-[¹⁸F]Fluor-L-dopamin wird in den präsynaptischen Vesikeln gespeichert. Ist die Konzentration der aromatischen Aminosäure-Decarboxylase erniedrigt, so kommt es zu einer Minderakkumulation des Radioliganden.

Postsynaptische Rezeptor-Neurotransmitter-Bindung

Steht radioaktiv markiertes Dopamin genauso wie das natürliche zur Verfügung, konkurrieren beide um den gleichen Rezeptor. Hohe Rezeptorverfügbarkeit, verursacht durch mangelnde Konzentration des endogenen Liganden, überexprimierte Rezeptordichte, schnellen Abtransport des L-Dopamins durch präsynaptische Rückaufnahme oder intrasynaptischen Abbau des Neurotransmitters führen zu einer starken Anreicherung des Radioliganden am postsynaptischen Rezeptor.

Neurotransmitter-Abbau im synaptischen Spalt

Mit radioaktiv markierten Molekülen, die wie Dopamin (z. T.) über Monoaminoxidasen abgebaut werden, kann der Dopamin-Abbauprozess in Form der oxidativen Deaminierung in vivo sichtbar gemacht werden.

Vesikuläre Transporter anpräsynaptischen Vesikeln

An präsynaptischen Vesikeln lokalisierte Proteine, sind Bindungsstellen von Neurotransmittern und deren radioaktiv markierten Analoga. Der VMAT2 ist mit [¹¹C]Dihydro-tetra-benazin darstellbar.

Einleitung

Neurotransmitter-Wiederaufnahme am DAT

Das sich im synaptischen Spalt befindliche Dopamin wird mittels DAT in die prä-Synapse zurücktransportiert. Durch Hemmung des DAT kommt es zu einer Steigerung der Dopamin-Konzentration im Spalt und somit zu einer Wirkungsverstärkung.

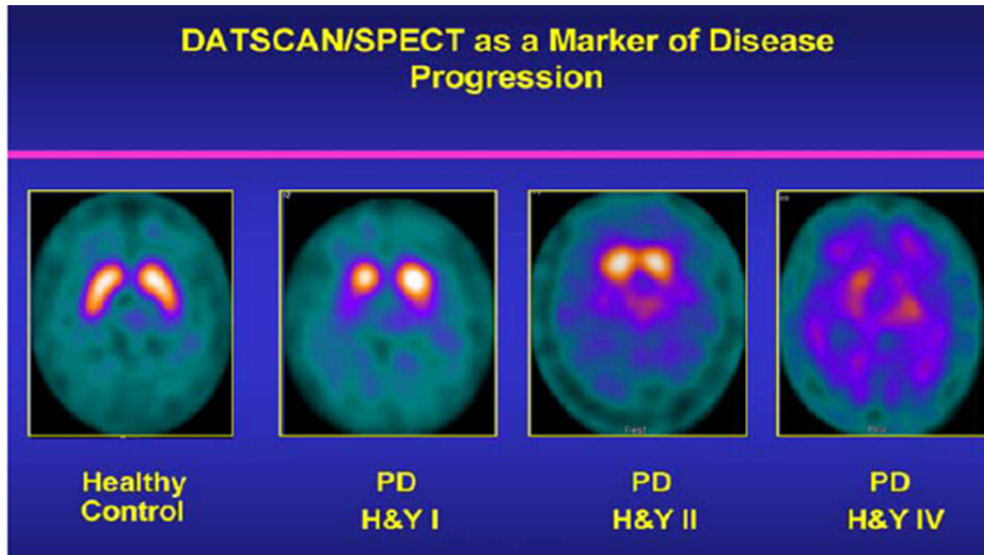


Abbildung 11: SPECT Scan bei fortschreitender Parkinson Erkrankung⁵⁷

In dieser SPECT (single photon emission computed tomography) Aufnahmeserie (Abb. 11) erkennt man den Fortschritt der Krankheit an der immer schlechteren Bindung von β -CIT (= ein DAT Blocker, s. Zielsetzung) am DAT aufgrund der neuronalen Degeneration. Die hier angeführte Einteilung nach Hoehn und Yahr entspricht dem Parkinson Schweregrad von I (keine sichtbaren Einschränkungen) bis IV (schwere Behinderung).⁵⁸

1.2.3.6 Beispiel Cocain als DAT Inhibitor³⁷

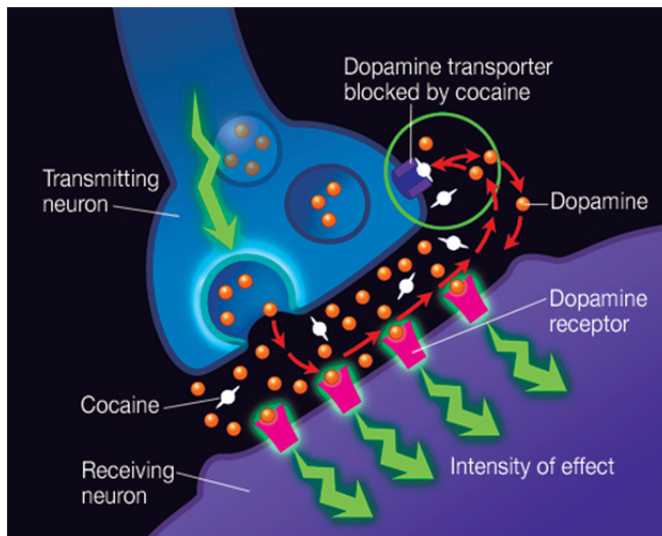


Abbildung 12: Cocain als DAT Blocker⁵⁹

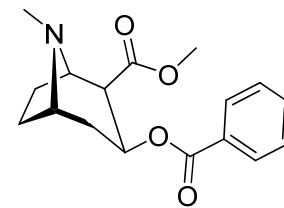


Abbildung 13: Cocain

Durch die Dopamin-Wiederaufnahme-Hemmung steigt der Dopamin Spiegel im synaptischen Spalt rasch an, was zu den für Cocain üblichen Wirkungen (Euphorie, gesteigerte Leistungsfähigkeit und Aktivität, etc.)⁵⁹ führt.

1.3 Noradrenalin-Transporter (NET)

1.3.1 Allgemeines

Die Wirkung von Noradrenalin (Norepinephrin, NE) wird durch den Noradrenalin-Transporter (NET) beendet. Dieser befördert NE von der Synapse zurück in die Vesikeln.⁶⁰ Der Transporter befindet sich an den präsynaptischen Enden der noradrenergen Nerven⁶¹ und besteht aus 617 Aminosäuren, die sich in 12 transmembranäre Domänen gliedern.⁶² Ein großer extrazellulärer Loop zwischen den Domänen 3 und 4 enthält Glycosylierungsstellen.⁶³

1.3.2 Noradrenalin

Durch das Einfügen einer Hydroxy-Gruppe an Dopamin durch das Enzym Dopamin-Hydroxylase (s. Abb. 14) entsteht Noradrenalin.⁶⁴

Dieses spielt eine wichtige Rolle als Neurotransmitter bei vielen Vorgängen im Gehirn, die Aufmerksamkeit, Lernvermögen und Emotionen steuern.

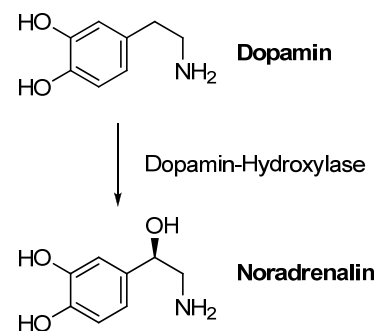


Abbildung 14: Noradrenalin-Aufbau³⁹

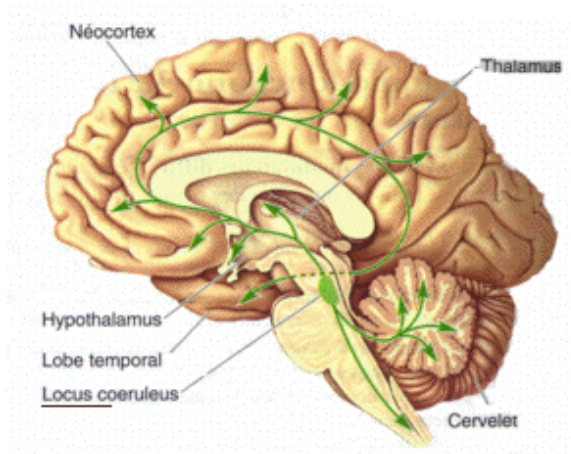


Abbildung 15: Schema Gehirn 2⁶⁵

NE wird im Nebennierenmark und im Locus coeruleus im Mittelhirn gebildet (s. Abb. 15).

Noradrenerge Dysregulation verursacht unterschiedliche pathologische Zustände, psychiatrischer^{66,67}, neurodegenerativer⁶⁸ und kardiovaskulärer⁶⁹ Natur.

Der NET ist somit ein Schlüsselprotein für die Regulierung der noradrenergen Transmission. Veränderungen in seiner Konzentration führen zur Entwicklung von Depression und Aufmerksamkeits-Defizit/Hyperaktivitätsstörung.⁶¹

1.3.3 Depression^{48,70,71}

1.3.3.1 Allgemeines

Die Depression ist die am häufigsten auftretende psychische Erkrankung. Sie äußert sich in einer den Lebensumständen nicht entsprechenden und damit unbegründbaren psychischen Verstimmung mit einer Hemmung der gesamten Affektivität.

1.3.3.2 Symptome

In der Depression ist der Patient freud-, hoffnungs-, appetit- und schlaflos. Oftmals kommt dazu eine Hemmung des Antriebs, die meist mit einer quälenden inneren Unruhe verbunden ist. Das Denken ist einförmig und kreist stets nur um das eigene Befinden. Dabei fühlt sich der Patient unfähig und wertlos, vielfach den Angehörigen gegenüber auch schuldig.

Nicht selten äußert sich eine Depression auch in körperlichen Symptomen, wie Abgeschlagenheit, Oberbauchbeschwerden, Herzbeschwerden etc. Zudem ist die Suizidgefahr erhöht.

1.3.3.3 Ursache

Über die Entstehung von Depressionen ist noch nicht alles bekannt. Doch man vermutet als Ursache eine Neurotransmitterstörung (Dopamin, Noradrenalin und Serotonin) und dadurch eine Veränderung in der Rezeptorverteilung und -dichte.

1.3.3.4 Therapie

Die Therapie zielt auf die Verminderung der Symptome und letztendlich auf eine vollständige Remission, Reduktion des Suizidrisikos, Wiederherstellung der beruflichen und psychosozialen Leistungsfähigkeit und des seelischen Gleichgewichts und die Senkung der Rückfallwahrscheinlichkeit.

Zu den Therapiemethoden gehören psychotherapeutische Behandlung sowie die medikamentöse Therapie mittels Antidepressiva.

Antidepressiva greifen in den Neurotransmitter-Stoffwechsel, sowie in Neurotransmitter-Rezeptor-Wechselwirkungen ein. Die meisten Antidepressiva hemmen die Wiederaufnahme von Noradrenalin und/oder Serotonin aus dem synaptischen Spalt. Zu dieser Gruppe gehören die selektiven Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SNRI; Venlafaxin, Duloxetin), selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SSRI; Citalopram, Fluoxetin) und die selektiven Noradrenalin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (NRI; Reboxetin). Zudem gibt es auch noch die nicht-selektiven Serotonin/Noradrenalin-Wiederaufnahme-Inhibitoren mit zusätzlichen Rezeptor-blockierenden Eigenschaften, dazu gehören die trizyklischen und die tetrazyklischen Antidepressiva (Imipramin, Desipramin, Maprotilin, Mianserin)

Eine weitere Möglichkeit ist die Blockade des Enzyms Monoaminoxidase. Dadurch wird der Monoamin-Abbau verhindert und die synaptische Konzentration von Noradrenalin, Dopamin und Serotonin im Gehirn nimmt zu. Zu dieser Gruppe gehören Tranylcypromin und Moclobemid.

1.3.4 Aufmerksamkeits-Defizit/Hyperaktivitätsstörung (ADHS)

1.3.4.1 Allgemeines^{72,73,74}

ADHS ist eine immer häufiger diagnostizierte Verhaltensstörungen im Kindes- und Jugendalter, mit einer Verbreitung von ca. 5 % bei Kindern von 3-17 Jahren in Österreich.⁷⁵ Im Erwachsenenalter liegt die Erkrankungswahrscheinlichkeit bei 2.9 bis 4.4 %. Die Hauptkennzeichen sind motorische Unruhe, Hyperaktivität und Impulsivität. Erste ADHS Symptomatik tritt vor dem 6. Lebensjahr zeitstabil in verschiedenen Lebensbereichen/Situationen (Schule, Familie, Untersuchungssituation) auf.

Eine ADHS-Diagnose zu erstellen gestaltet sich recht komplex und anspruchsvoll, da viele Symptome auch auf andere Erkrankungen hinweisen können. Die Diagnose wird erstellt aufgrund Anamnese, Erhebung der Symptomatik und direkter Beobachtung.

1.3.4.2 Symptome⁷⁴

Die Symptome lassen sich in 3 Gruppen einteilen:

-) Feinmotorische/somatische Symptomatik: reduzierte Koordination, Störungen der Grob- und Feinmotorik, Ein- oder Durchschlafstörungen, Unfallgefahr durch risikobereites Verhalten
-) Kognitive Störungen: Reduktion von Aufmerksamkeit, Auffassung, Konzentration und Ausdauer, erhöhte Ablenkbarkeit
-) Emotionale und soziale Verhaltensstörungen: Impulsivität, geringe Frustrationstoleranz, Unsicherheit, geringes Selbstwertgefühl.

Die Symptome verstärken sich oft in strukturierten Gruppensituationen, wie z.B. in der Schule.

Bei mindestens einem Drittel der Betroffenen bleibt die Krankheit bis ins Erwachsenenalter bestehen. Bei Erwachsenen können auch weitere Symptome auftreten: affektive Störung (z.B.: major depression), Drogenmissbrauch, antisoziale Persönlichkeitsstörungen und Delinquenz (= straffällig werden).

1.3.4.3 Ursachen und Risikofaktoren^{74,76}

Die Genese von ADHS ist noch nicht vollständig geklärt, es gibt jedoch eine Reihe von Faktoren, die das Auftreten von ADHS begünstigen.

Als großer Risikofaktor gelten Schwangerschafts- und Geburtskomplikationen, Infektionen und Toxine, ZNS-Krankheiten und -Verletzungen. Vor allem Nikotingenuss in der Schwangerschaft führt zu einem erhöhten Erkrankungsrisiko des Kindes.

Außerdem existiert für ADHS eine genetische Prädisposition: In einer betroffenen Familie ist die Wahrscheinlichkeit für weitere Erkrankungen 3 bis 5 Mal erhöht.

Catecholaminerge Dysfunktion im Frontallappen ist ein weiterer ADHS-Auslöser. Noradrenalin und Dopamin sind involviert in vielen Prozessen, wie z. B. Wahrnehmung, Arbeitsgedächtnis, Aufmerksamkeit und Exekutivfunktion. Es wird vermutet, dass ADHS durch abnorme Noradrenalin Transmission ausgelöst wird.⁶⁰

1.3.4.4 Therapie^{48,73,74}

Die Therapie beruht auf 3 Säulen: Psychoedukation, Psychotherapie und medikamentöse Behandlung. Unter Psychoedukation versteht man die Aufklärung und Beratung der Eltern, des Kindes und des Erziehers (= Lehrer). Die Psychotherapie besteht aus Elterntaining und Interventionen in der Familie, Kindergarten/Schule und Therapie des Kindes.

Die medikamentöse Therapie spielt eine sehr große Rolle. Dabei eingesetzt werden:

- Stimulanzen
Diese hemmen die Noradrenalin- und Dopaminwiederaufnahme aus dem synaptischen Spalt. Vertreter dieser Gruppe sind Methylphenidat, Amphetamine und Pemolin.
- Antidepressiva
Siehe Kapitel Depression. Vertreter dieser Gruppe sind Bupropion und Imipramin.

Einleitung

- Neuroleptika

Diese hemmen die Neurotransmitterrezeptoren, v.a. die Dopaminrezeptoren. Ein Vertreter ist Quetiapin.

- SNRI

Atomoxetin erhöht die Noradrenalin-Konzentration im synaptischen Spalt durch die Blockade der Noradrenalin-Transporter.

1.4 Zielsetzung 1

Der präsynaptisch lokalisierte Dopamintransporter ist verantwortlich für die Dopamin-Wiederaufnahme aus dem synaptischen Spalt. Viele Studien zeigen, dass die Dichte dieser Transporter bei Parkinson Patienten reduziert ist.^{77,78,79,80} Mit Hilfe von geeigneten Tracern können diese mittels PET in vivo sichtbar gemacht werden und somit die Parkinson-Diagnose vereinfachen.⁸¹

Kuhar *et al*⁸² zeigten, dass Cocain (Abb. 16) an den DAT bindet und somit die Dopamin-Wiederaufnahme in die Präsynapse hemmt. Strukturanaloga, die anstelle des Benzoyls mit einem Phenolring substituiert wurden, haben eine verstärkte biologische Aktivität.⁸³

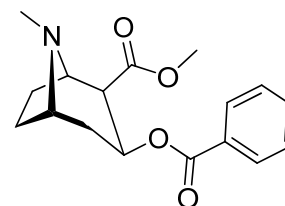


Abbildung 16: Cocain

Carroll *et al*⁸⁴ erforschten die Enantio- und Stereoselektivität am DAT und zeigten, dass die sogenannten WIN-Derivate (Abb. 17) mit der gleichen Stereochemie (2 β -Carboxy methoxy-3 β -phenyltropane) wie (-)-Cocain die stärksten DAT-Inhibitoren sind. Ebenso führte die Einführung eines Halogens am Phenylring anstelle des Benzoylrings zu einer Verbesserung. Radioaktiv markierte F-Phenyl-Derivate zeigten eine höhere Affinität und eine längere Verweildauer am DAT als Cocain.

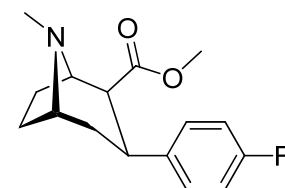


Abbildung 17: WIN 35428

Eine Erhöhung der Elektronendichte am Aromaten führt somit zu einer höheren DAT-Affinität.^{81,85} Für weitere Untersuchungen mittels PET und SPECT wurden Iodphenyllderivate⁸⁶ (= β -CIT, Abb. 18) und N-demethylierte-Derivate⁸⁷ hergestellt. β -CIT hat allerdings auch eine äquivalente Affinität am Serotonin-Transporter.⁸⁷

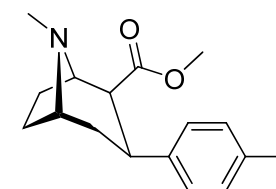


Abbildung 18: β -CIT

In weiterer Folge wurden N-Allyl⁸⁸ und N-Haloalkyl-Substituenten^{89,90} am Tropan-Stickstoff eingeführt und untersucht, mit dem Ergebnis, dass die Spezifität am DAT

Einleitung

weilers erhöht wurde.^{52,91} Somit stand fest, dass derartige Derivate attraktive Liganden für den DAT sind.

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Synthese neuer, hochaffiner DAT-Hemmer mit einer Iod-Propenyl-Seitenkette (= IP) und einem Carboxymethoxy-Iod-Phenyl-Tropan (= CIT)-Grundgerüst (**11**, **12**, **13**), sowie die Synthese derer radioaktiven Analoga (**41**, **49**) für zukünftige PET-Experimente am DAT. Die Abkürzungen ME@IPCIT und FE@IPCIT stehen für Methyl-CIT und Fluorethyl-IPCIT.

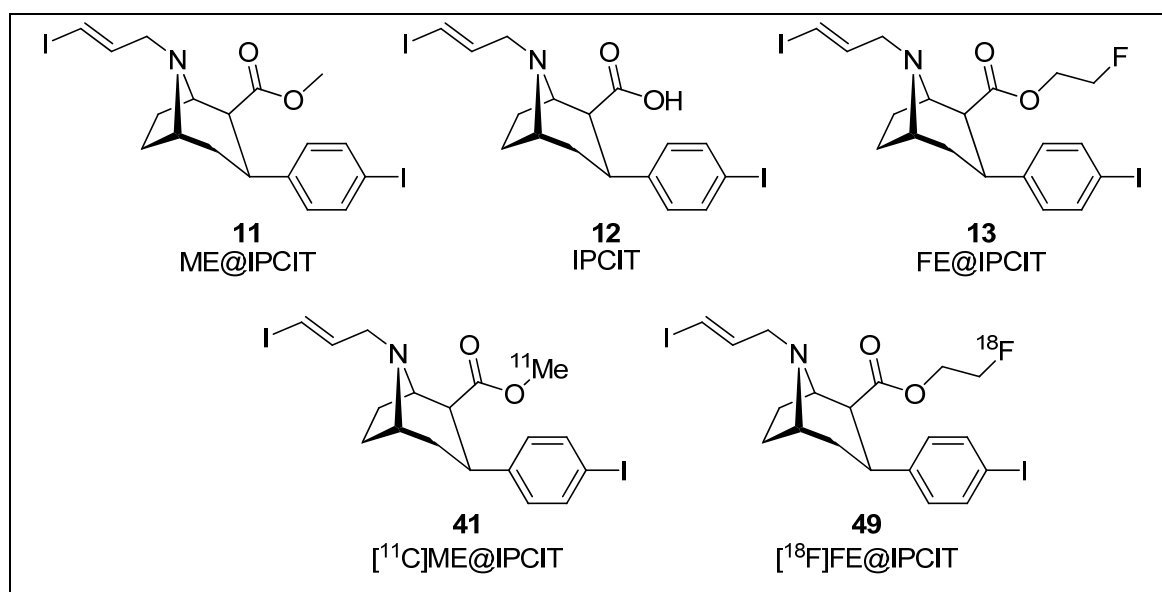


Abbildung 19: Synthesziel 1

1.5 Zielsetzung 2

Monoaminerger Neurotransmitter-Mangel führt zu einer Vielzahl neurologischer Erkrankungen, weshalb der NE-Transporter ein wichtiger Angriffspunkt für die Arzneistoff- und Diagnostiksynthese geworden sind. In den letzten Jahrzehnten wurden viele SSRIs und NRIs entwickelt, um psychiatrische Störungen besser behandeln und diagnostizieren zu können.^{92,93} Die SSRIs zeigten gute Erfolge bei der Behandlung von Depression und Panikattacken. Unter den NRIs fand Reboxetin Einsatz bei Depression^{94,95} und chronischen Schmerzen⁹⁶, Atomoxetin bei ADHS.⁹⁷ Weitere Substanzen (z.B. Venlafaxin⁹⁸) kamen auf den Markt, während die Entwicklung weiterer Wiederaufnahme-Hemmer mit besserem Metabolismus und pharmakologischen Eigenschaften fortschritt.

Zhang *et al*⁹⁹ untersuchten die Rolle von NE bei ZNS-Störungen und entwickelten dabei selektive NRIs, die nicht auf der Reboxetin-Grundstruktur basieren.^{96,100} Eine Reihe von 3-(1H-Indol-1-yl)-*N*-methyl-3-phenylpropan-1-aminen (Abb. 20) wurde synthetisiert, diese Komponenten zeigten sowohl Noradrenalin als auch Dopamin-Wiederaufnahme-Hemmung.^{101,102}

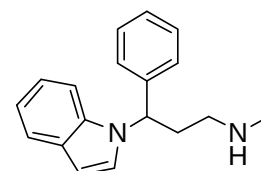


Abbildung 20: 3-(1H-Indol-1-yl)-*N*-methyl-3-phenylpropan-1-amin

Der Indol-Ring wurde später von einem Imidazolone-Ring (Abb. 21) ersetzt, wodurch die Selektivität am NET stark anstieg. Die Einführung von Substituenten am R₃ führte zu einer weiteren Wirkungssteigerung, am besten geeignet erwies sich dafür ein Benzylrest.⁹⁹

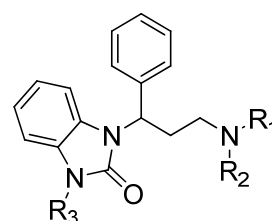


Abbildung 21: APPI-Grundgerüst

Einleitung

Ein weiteres Ziel dieser Arbeit war die Synthese dreier **Amino-Phenyl-Propyl-Imidazolon-Derivate** (= APPI) (**18**, **19**, **40**) und deren anschließende radiochemische Markierung in der nuklearmedizinischen Abteilung des AKH (**42**, **50**), um in Zukunft als PET-Tracer zur Quantifizierung des NET zu dienen. APPI:0 **18**, mit einer freien Aminofunktion, diente dabei als Edukt. Die Abkürzungen ME@APPI und FE@APPI bedeuten Methylamin-APPI und Fluorethylamin-APPI.

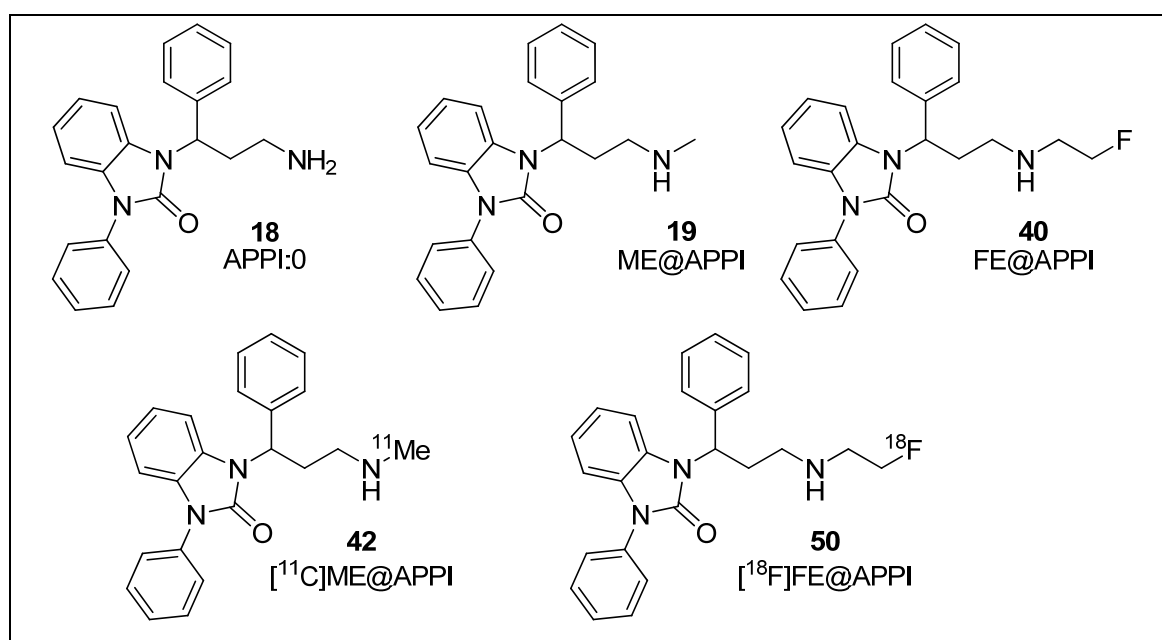


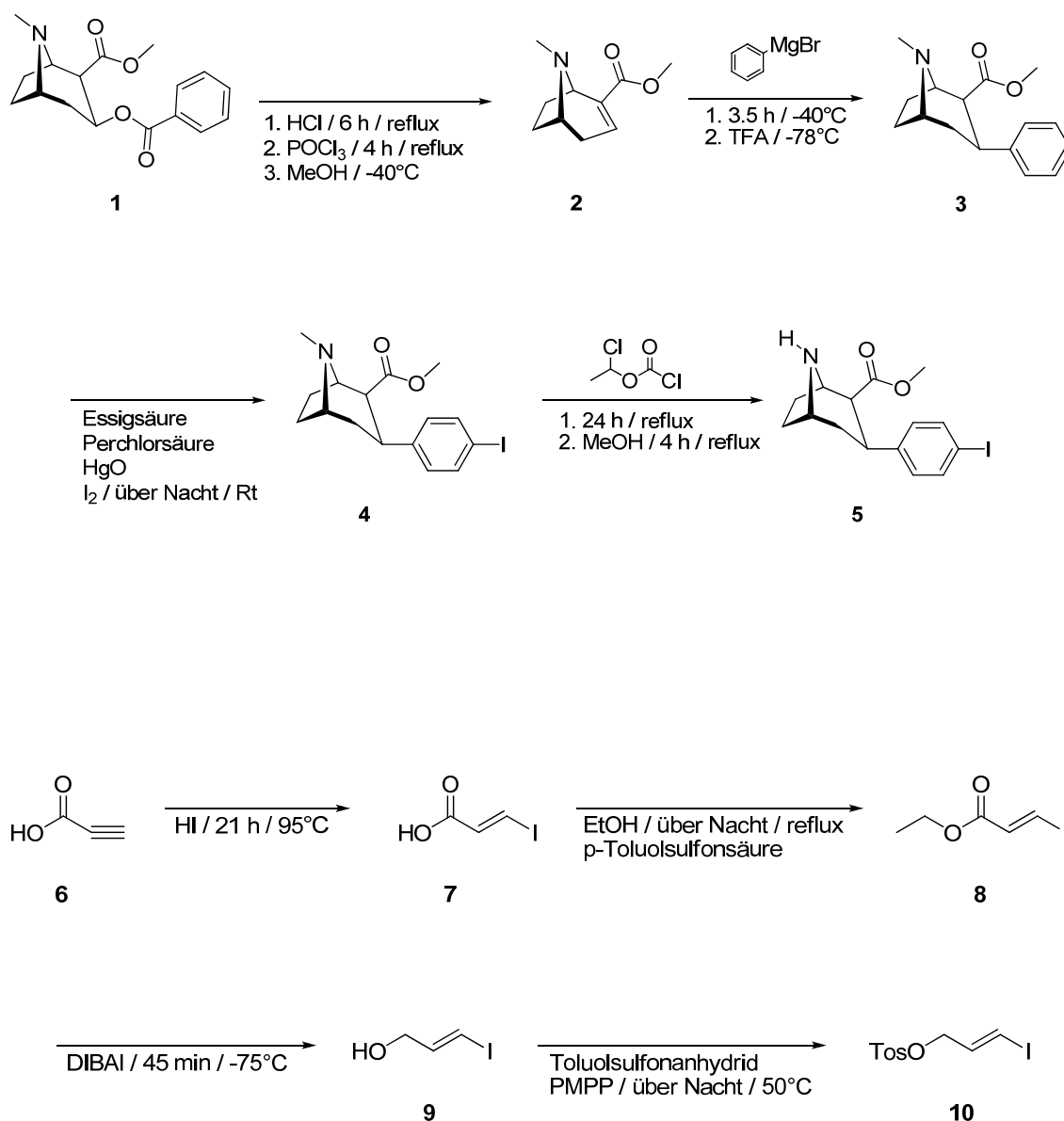
Abbildung 22: Syntheseziel 2

Durch die Quantifizierung dieser Transporter in vivo mit Hilfe der PET sollte es besser möglich sein deren Rolle bei psychiatrischen Erkrankungen, wie z.B. Depression und ADHS zu untersuchen.¹⁰³

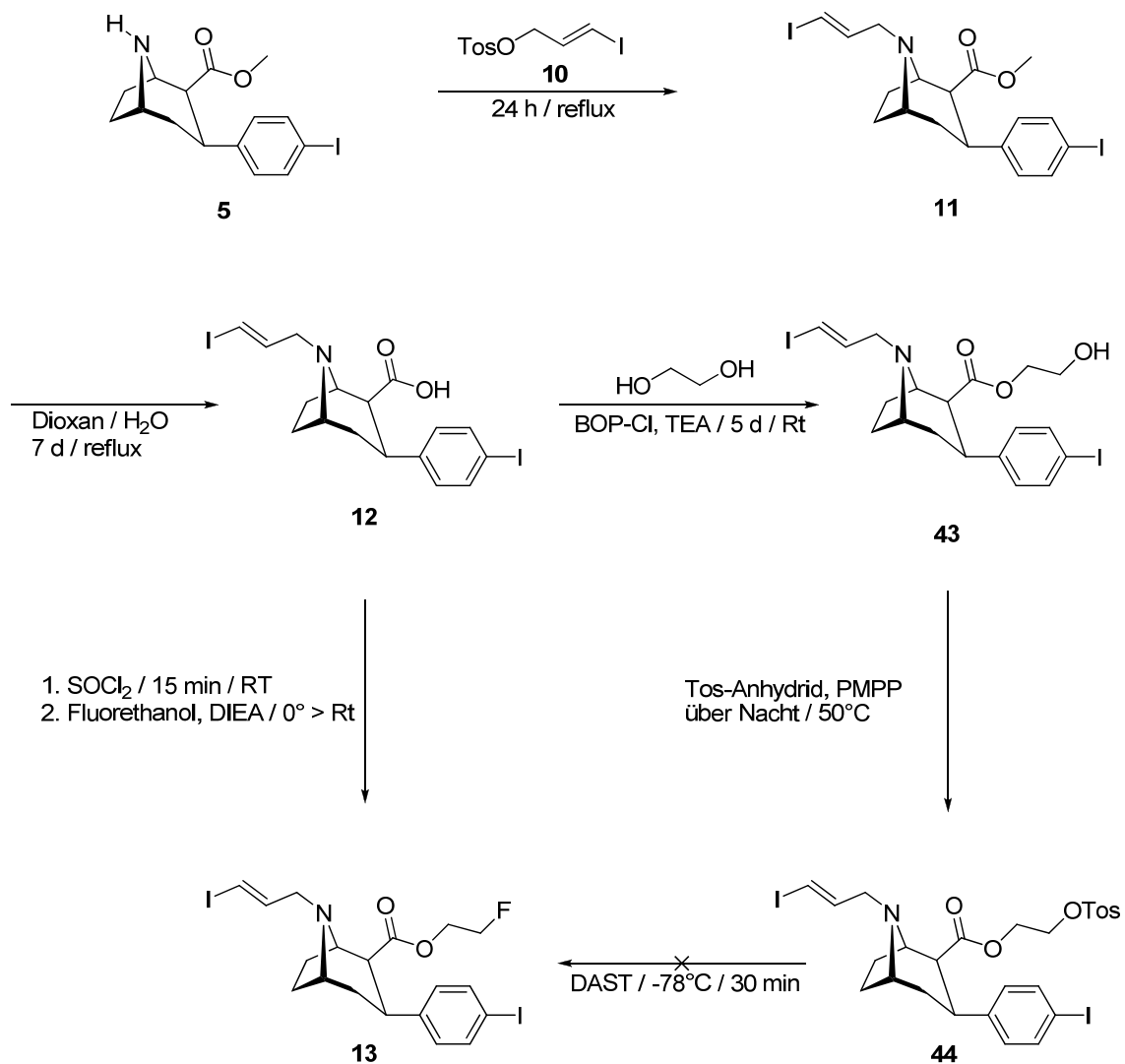
2. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

2.1 Synthese von 2-Fluorethyl-(5R)-3-(4-iodphenyl)-8-[(2E)-3-iodprop-2-en-1-yl]-8-azabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxylat (13)

FORMELSCHEMA 1

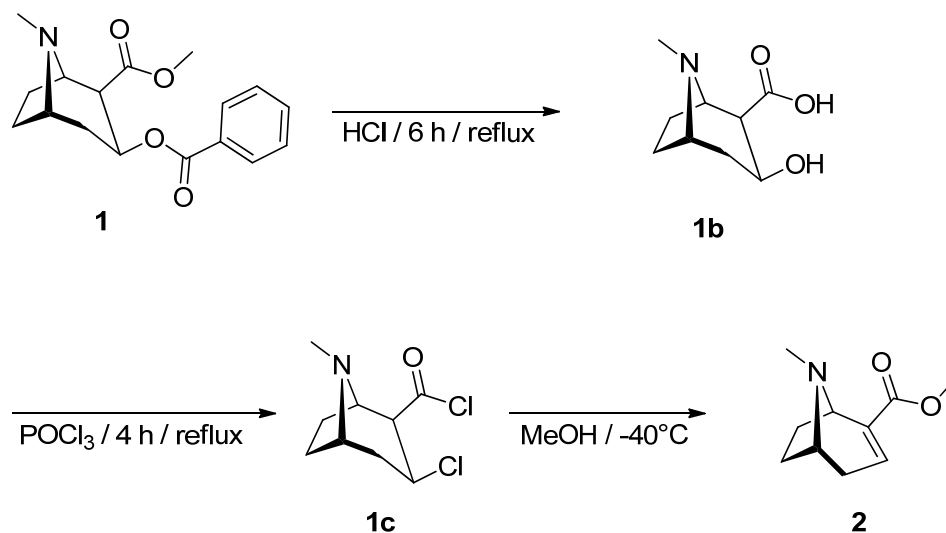


Eigene Untersuchungen



2.1.1 Synthese von Methyl-(5R)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-en-2-carboxylat¹⁰⁴ (**2**)

Die Synthese des Anhydroecgoninmethylesters **2** erfolgte in 3 Schritten.



Cocain-Hydrochlorid **1** wurde mit 6 N HCl versetzt und unter Rückfluss erhitzt. Dabei zeigte sich die gelungene Abspaltung der Benzoesäure unter Bildung von **1b** in Form eines weißen, nadelförmigen Niederschlages. Die Nadeln lösten sich vollständig in Ether und konnten somit gut von der wässrigen Phase abgetrennt werden, die am Rotavapor eingedampft wurde.

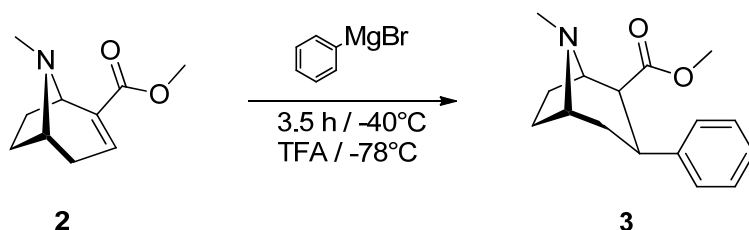
Zur getrockneten Hydroxysäure **1b** wurde wasserfreies POCl_3 zugesetzt und die Reaktionsmischung unter Rückfluss erhitzt. Die vorher noch farblose Substanz verfärbte sich dabei braun. POCl_3 substituierte die Hydroxygruppen und es entstand in der Folge das Säurechlorid **1c**. Nach der 4 stündigen Reaktion wurde überschüssiges POCl_3 am Kugelrohr abdestilliert.

Im letzten Schritt wurde das als braunes Öl vorliegende Rohprodukt auf -40°C gekühlt und mit getrocknetem MeOH versetzt. Nach dem Erwärmen auf Rt wurde MeOH abdestilliert, der Rückstand mit Wasser versetzt, mit NH_4OH auf pH 9 eingestellt und mit CH_2Cl_2 extrahiert. Nach Trocknen und Lösungsmittelentfernung wurde durch Kugelrohrdestillation der Anhydroecgoninester **2** als farbloses Öl isoliert.

Im ^1H -NMR erkannte man deutlich die Singulets beider Methylgruppen, bei 2.23 ppm die Protonen des Methylesters und bei 3.62 ppm das Signal der N-Methyl-Gruppe.

2.1.2 Synthese von Methyl-(5R)-8-methyl-3-phenyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxylat¹⁰⁵ (3)

In Zuge dieser Reaktion wurde der Phenylring via stereoselektiver Grignard-Reaktion an den α,β -ungesättigten Anhydroecgoninmethylester addiert.



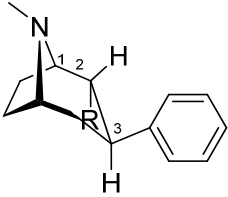
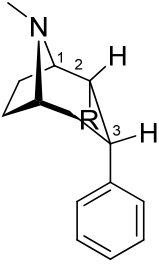
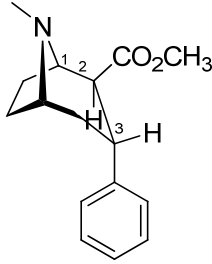
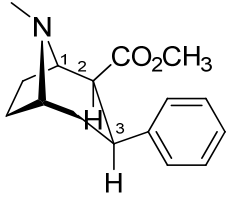
Unter Inertgasatmosphäre wurde Edukt 2 in CH_2Cl_2 gelöst und auf -40°C gekühlt, die mit Ether verdünnte Phenylmagnesiumbromid-Lösung wurde dann langsam zugetropft.

Nach 3.5-stündigem Rühren wurde die Reaktion durch die Zugabe von Trifluoressigsäure in CH_2Cl_2 bei -78°C beendet.

Nach Aufwärmen auf Raumtemperatur wurde die Lösung mit konzentrierter HCl auf pH 1 eingestellt. Die organische Phase wurde abgetrennt, die wässrige wieder auf 0°C gekühlt und mit NH_4OH -Lösung auf einen pH > 10 eingestellt. Die organische Phase wurde anschließend mit Ether extrahiert und chromatographiert.

Im Laufe dieser Reaktion könnten sowohl die gewünschten 2β -Isomere, allerdings auch die unerwünschten 2α -Isomere entstehen. Um die Menge der 2α -Isomere möglichst niedrig zu halten, war ein Arbeiten mit dem passenden Lösungsmittel und bei tiefen Temperaturen notwendig. Bei der erstmaligen Synthese des 2β -Carboxymethoxy- 3β -phenyltropans durch Clark *et al*⁸³ bei -20°C lag das Verhältnis der Isomere deutlich auf der Seite der α -Produkte ($2\alpha:2\beta = 1:3$). Weitere Versuche von Neumeyer *et al*⁸⁸, Carroll *et al*⁸¹ und Meltzer *et al*¹⁰⁶ zeigten eine Verschiebung des Verhältnisses zu 2:3 durch die Absenkung der Temperatur während der Reaktion und auch bei der Säurezugabe.

Die 4 Stereoisomere von 2-Carboxymethoxy-3-phenyltropan:

			
R = CO ₂ CH ₃ Abbildung 23: 2α-3β	R = CO ₂ CH ₃ Abbildung 24: 2α-3α	Abbildung 25: 2β-3α	Abbildung 26: 2β-3β

Xu et al¹⁰⁵ bemerkten zudem eine deutliche Veränderung der Ausbeute bei der Verwendung von CH₂Cl₂ als Lösungsmittel, durch diese Methode kam es zu einem Isomeren-Verhältnis von 1:5 zu Gunsten des 2β-Isomers (s. Abb. 26).

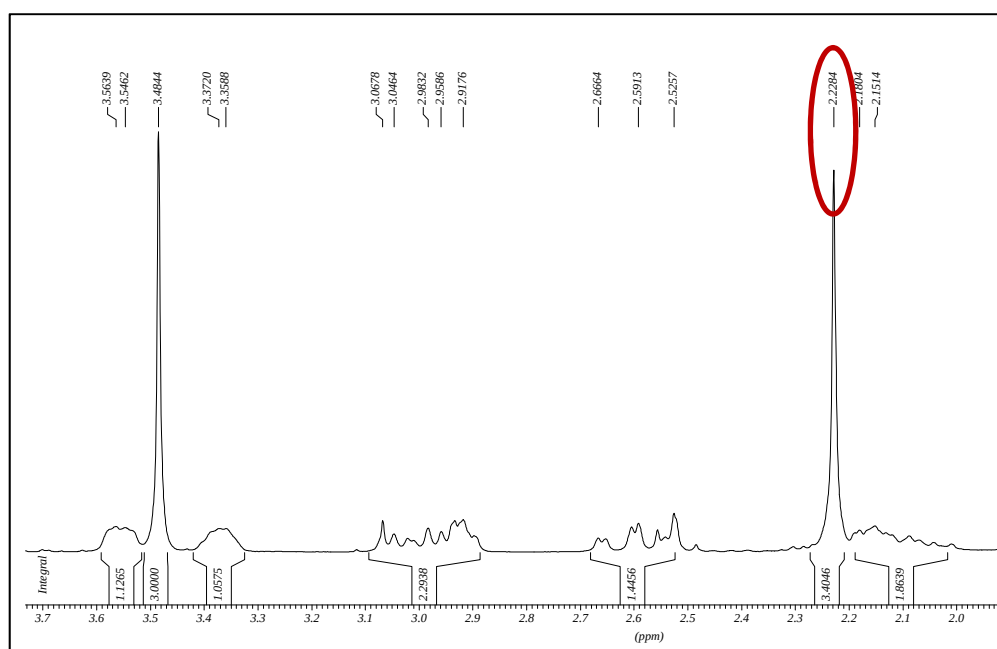
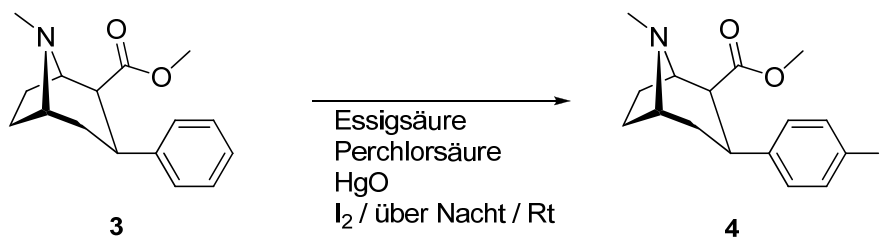


Abbildung 27: ¹H-NMR 2β-Carboxymethoxy-3β-phenyltropan

Säulenchromatographisch konnten die beiden Isomere gut separiert werden. Der Erfolg der Synthese war auch im ¹H-NMR deutlich zu erkennen, da das Signal der -COOCH₃ Methylgruppe des entstandenen β-Isomers bei 2.2 ppm lag und nicht bei 2.4 ppm, wie es beim α-Isomer der Fall gewesen wäre (s. Abb. 27).⁸³

2.1.3 Synthese von Methyl-(5R)-3-(4-iodphenyl)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxylat¹⁰⁷ (4)



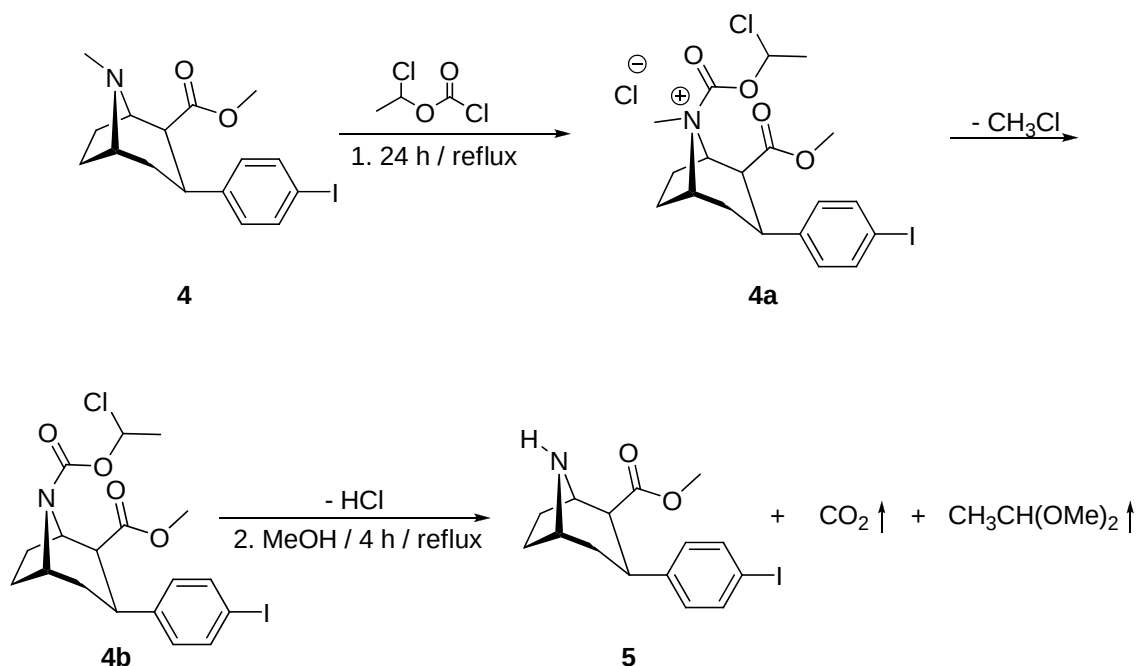
Für die Iodierung wurden Essigsäure, HgO, Perchlorsäure und Verbindung **3** vermengt und portionsweise mit einer Mischung von Iod in Essigsäure und CH₂Cl₂ versetzt. Die anfänglich farblose Lösung färbte sich im Laufe der Zeit immer rötlicher.

Nach Rühren über Nacht bei Raumtemperatur wurde das Filtrat mit Wasser und CH₂Cl₂ verdünnt. Bei 0°C wurde mit einer Ammoniumhydroxid-Lösung alkalisiert, nach Erwärmen auf Rt wurde die organische Phase mit Ether extrahiert.

Die Reinigung erfolgte säulenchromatographisch mit dem Fließmittel Ether/Hexan/Triethylamin im Verhältnis 9/10/1.

Im ¹H-NMR zeigte sich die erfolgreiche Iodierung deutlich an der Signalverschiebung der Phenylprotonen. Das Multiplett des Phenylringes von Verbindung **3** bei 7.20 ppm spaltete sich nun auf in 2 Dupletts bei 7.72 und 7.00 ppm.

2.1.4 Synthese von Methyl-(5R)-3-(4-iodphenyl)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxylat^{107,108} (5)

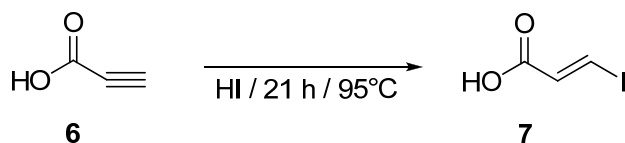


Für die N-Demethylierung wurde das Intermediat **4** in 1,2-Dichlorethan gelöst, mit 1-Chlorethyl-chlorformiat versetzt und unter Rückfluss über Nacht erhitzt (**4a**). Nach Entfernen des Lösungsmittels erhielt man Verbindung **4b**. Diese wurde in MeOH aufgenommen und nochmals 4 Stunden lang gekocht, dabei entstand flüchtiges CO₂ und Dimethoxyethan.

Nach Abkühlen wurde mit NH₄OH alkalisiert, ausgeschüttelt mit CH₂Cl₂ und getrocknet.

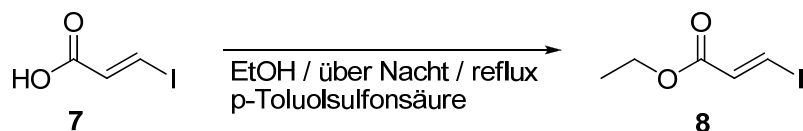
Die gelungene Umsetzung war im NMR durch die Abwesenheit des Methyl-Signals im ¹H und im ¹³C-NMR erkennbar.

2.1.5 Synthese von (2E)-3-Iodprop-2-ensäure¹⁰⁹ (7)



Propiolsäure und wässriger HI wurden in eine dickwandige, verschraubbare Phiole gefüllt. Bei 95°C und 21-stündiger Reaktionsdauer erfolgte eine befriedigende Umsetzung zur Iodacrylsäure, die in Form weißer Nadeln isoliert werden konnte.

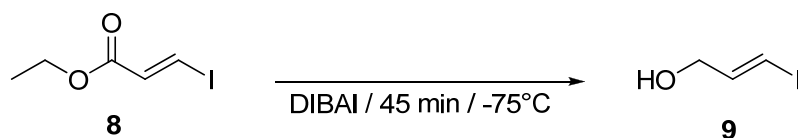
2.1.6 Synthese von Ethyl-(2E)-3-iodprop-2-enoat (8)



Beim ersten Syntheseansatz nach Cox¹⁰⁹ wurden H₂SO₄ und Säure **7** in absolutem Ethanol gelöst und 23 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die anfangs eher farblose Lösung färbte sich im Laufe der Zeit gelb. Nach Abkühlen wurde mit einer gesättigten NaHCO₃-Lösung versetzt und der pH mit weiterem NaHCO₃ auf 7.4 eingestellt. Das Lösungsmittel wurde am Rotavapor entfernt, der Rückstand in EtOAc aufgenommen. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige 3x mit EtOAc ausgeschüttelt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (KG, Diethylether) wurde zwar das gewünschte Produkt erhalten, die Ausbeute war jedoch unbefriedigend.

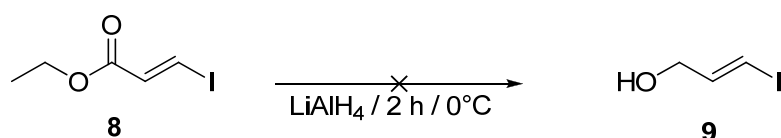
Deshalb wurde alternativ die Veresterung am Wasserabscheider durchgeführt.

Edukt **7** wurde in Toluol gelöst, mit absolutem EtOH und einer katalytischen Menge p-Toluolsulfonsäure versetzt. Die Lösung wurde am Wasserabscheider 24 Stunden lang unter Rückfluss erhitzt, bis sich kein Wasser mehr abschied. Nach Ausschütteln mit NaHCO₃-Lösung und säulenchromatographischer Reinigung erhielt man das Produkt, Verbindung **8**, in Form eines gelb gefärbten Öls in guter Ausbeute.

2.1.7 Synthese von (2E)-3-Iodprop-2-en-1-ol¹⁰⁹ (**9**)

Unter Inertgasatmosphäre wurde die Reaktion mit Hilfe von Diisobutylaluminiumhydrid durchgeführt. Dazu wurde der Ester **8** in CH₂Cl₂ gelöst und auf -75°C herabgekühlt, die Diisobutylaluminiumhydrid-Lösung in Hexan wurde langsam zugetropft, wobei die Temperatur -70°C nicht überschreiten sollte. Bei dieser Temperatur wurde 45 min lang gerührt. Nach Erwärmen auf Rt wurde die Reaktion durch Zugabe von MeOH und Wasser beendet, wobei eine weiße Emulsion entstand. Nach der Zugabe einer Lösung von Rochelle-Salz wurde die organische Phase abgetrennt und die wässrige mit CH₂Cl₂ extrahiert. Nach Trocknung und Entfernung des Lösungsmittels konnte die erfolgreiche Umsetzung spektroskopisch bestätigt werden. Aufgrund der hohen Reinheit konnte **9** als Rohprodukt ohne weitere Reinigung für den Folgeschritt eingesetzt werden.

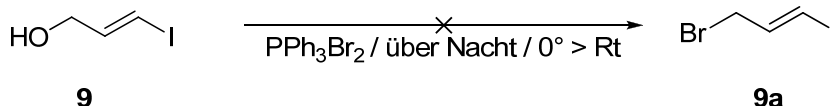
Weiters wurde die Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid versucht.¹¹⁰



Dazu wurde Verbindung **8** in frisch destilliertem Ether gelöst, auf 0°C abgekühlt und langsam unter Inertgasatmosphäre mit einer Lösung aus LiAlH₄ in Ether versetzt. Nach 1 Stunde Rühren bei dieser Temperatur wurde die Reaktion durch Zugabe von Wasser und NaOH beendet. Nach Filtration, Extraktion mit NaHCO₃, Trocknen und Abdampfen des Lösungsmittels konnte jedoch nicht der gewünschte Alkohol erhalten werden.

2.1.8 Synthese von (2E)-3-Iodprop-2-en-1-yl-4-methylbenzolsulfonat¹¹¹ (10)

Der ursprüngliche Plan war, den Alkohol mittels Triphenylphosphin-Dibromid ins Brom-Derivat überzuführen.¹¹²



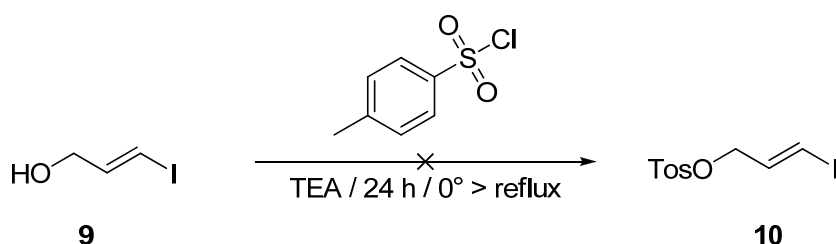
Dazu wurde PPh_3Br_2 in trockenem CH_2Cl_2 gelöst, auf 0°C gekühlt und 5 min lang gerührt. Danach wurde Verbindung **9**, gelöst in etwas Triethylamin und CH_2Cl_2 , langsam zugetropft und bei 0°C 2 Stunden lang gerührt.

Der Rückstand wurde nach Abdampfen des Lösungsmittels in Pentan aufgenommen und über Nacht bei Rt gerührt.

Das Filtrat wurde eingeeengt und das Rohprodukt einer präparativen DC-Reinigung unterworfen. Leider entsprach das ^1H -NMR nicht dem gewünschten Produkt.

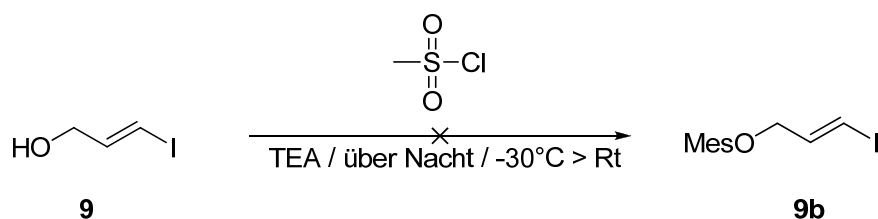
Selbige Reaktion wurde modifiziert, indem PPh_3Br_2 direkt aus Triphenylphosphin und Brom hergestellt wurde. Dazu wurde PPh_3 in CH_2Cl_2 gelöst, auf 0°C gekühlt und mit Brom versetzt. Weiters wurde nach dem obigen Syntheseprotokoll gearbeitet. Auch durch diese Reaktion erhielt man nicht das gewünschte Produkt **9a**.

Da alle Bromierungsversuche erfolglos blieben, wurde stattdessen die Tosylgruppe als neue Abgangsgruppe eingeführt. Der erste Tosylierungsversuch fand mit Hilfe von Tosylchlorid statt.¹¹³



Tosylchlorid in Tetrahydrofuran wurde tropfenweise zu einer auf 0° gekühlten Lösung aus Alkohol **9** und Triethylamin in Tetrahydrofuran gefügt. Die Reaktionsmischung wurde unter Rückfluss 24 Stunden lang gerührt. Nach Entfernung des LM erfolgte die Reinigung durch Säulenchromatographie (KG, Petrolether/EtOAc 9/1). Wider Erwarten führte dies nicht zum gewünschten Tosylat **10**.

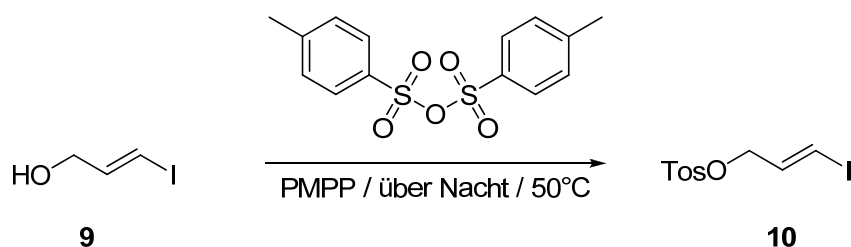
Der nächste Versuch erfolgte mittels Mesylchlorid.



Zu Verbindung **9**, in CH_2Cl_2 gelöst, wurde unter Inertgasatmosphäre bei -30°C Triethylamin und Mesylchlorid zugetropft. Nach 3 Stunden bei dieser Temperatur wurde auf Rt erwärmt und über Nacht gerührt.

Das $^1\text{H-NMR}$, nach Entfernen des Lösungsmittels, schloss die gewünschte Struktur **9b** aus.

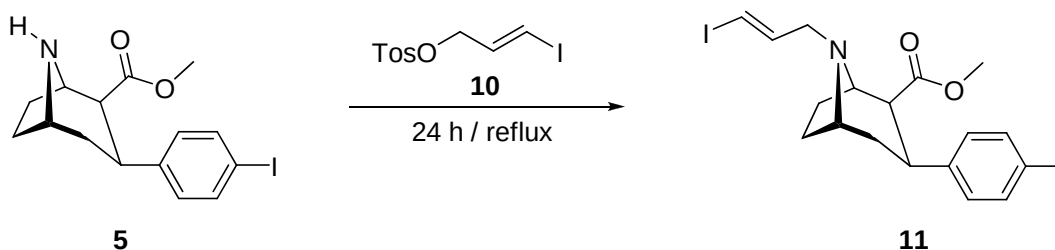
Die endlich erfolgreiche Synthese gelang mit Toluolsulfonsäureanhydrid und Pentamethylpiperidin.¹¹¹



Unter Argonatmosphäre wurde der Alkohol mit Pentamethylpiperidin und Tosyl-Anhydrid versetzt und in absolutem CH_2Cl_2 gelöst. Die Lösung wurde auf 50°C erwärmt und rührte über Nacht.

Nach Eindampfen wurde der Rückstand in CH_2Cl_2 aufgenommen und mit Heptan versetzt. Das ausgefallene Pirilen (= Pentamethylpiperidin-p-toluolsulfonat) wurde abfiltriert, das Filtrat eingengt und dann säulenchromatographisch gereinigt. Auf diesem Weg konnte Tosylat **10** in befriedigender Ausbeute erhalten werden.

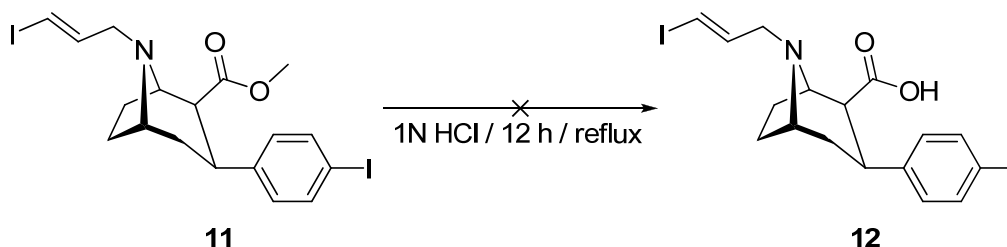
2.1.9 Synthese von Methyl-(5R)-3-(4-iodphenyl)-8-[(2E)-3-iodprop-2-en-1-yl]-8-azabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxylat¹¹⁴ (**11**)



Verbindung **5**, Verbindung **10** und K₂CO₃ wurden in getrocknetem Acetonitril unter Inertgasatmosphäre 24 Stunden lang unter Rückfluss erhitzt, die Tosyl-Abgangsgruppe wurde dabei erwartungsgemäß abgespalten und die Seitenkette an den Tropan-Stickstoff gebunden.

2.1.10 Synthese von (5R)-3-(4-Iodphenyl)-8-[(2E)-3-iodprop-2-en-1-yl]-8-azabicyclo[3.2.1]octan-2-carbonsäure (**12**)

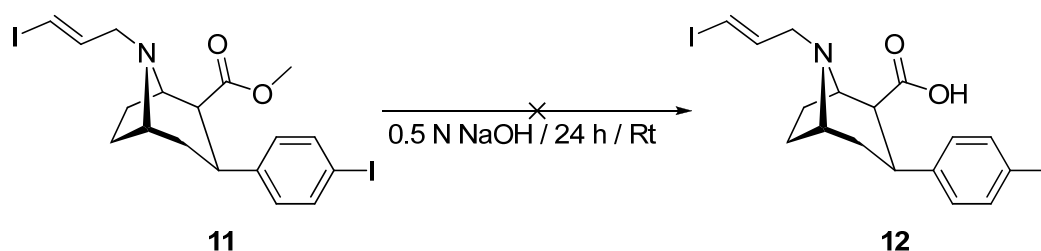
Der erste Versuch zur Darstellung der Säure erfolgte mittels saurer Esterhydrolyse.^{115,116}



Verbindung **11** wurde in 1 N HCl gelöst und 12 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die Lösung wurde nach Abkühlen mit NaOH auf pH 4 eingestellt. Das Lösungsmittel wurde eingeeengt, wobei NaCl ausfiel. Der Rückstand wurde in MeOH aufgenommen, NaCl konnte nun abfiltriert werden.

Das NMR-Spektrum zeigte allerdings, dass nicht die freie Säure **12** entstanden ist.

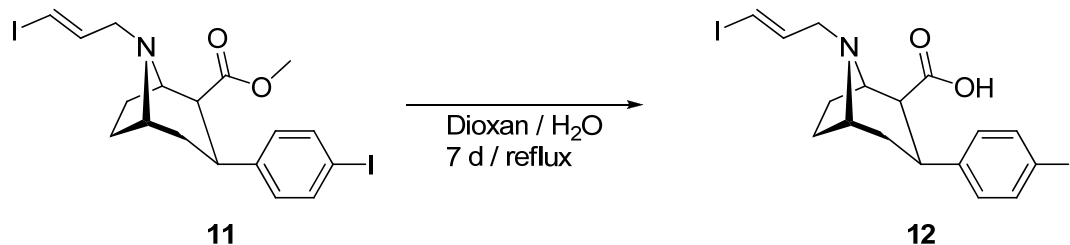
Deshalb folgte der nächste Versuch via alkalischer Esterhydrolyse.¹¹⁶



Der Methylester wurde mit 0.5 N NaOH versetzt und bei Rt gerührt. Da sich der Ester nicht vollständig löste, musste noch etwas EtOH und Dioxan zugegeben werden. Die DC-Kontrolle zeigte, dass nach Rühren über Nacht bei Rt kein Produkt gebildet wurde, weshalb die Lösung in der Folge gelinde erwärmt wurde.

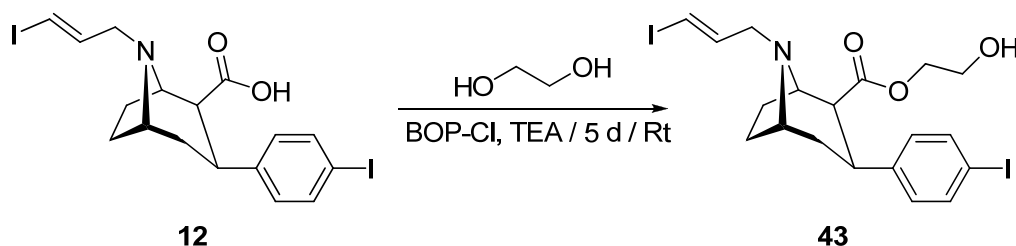
Aufgearbeitet wurde durch Ansäuern mit 2 N HCl, um die Lösung auf einen pH von 4 einzustellen. Entstandenes NaCl wurde dann abfiltriert und Wasser abrotiert.

Auch diese Synthese brachte nicht das gewünschte Ergebnis.



Als erfolgreich erwies sich jedoch die Umsetzung mit Dioxan und Wasser bei 100°C. Die Reaktionsdauer musste allerdings deutlich verlängert werden. Erst nach 5-7 Tagen Reaktionszeit konnte die freie Säure **12** nach säulenchromatographischer Reinigung erhalten werden.

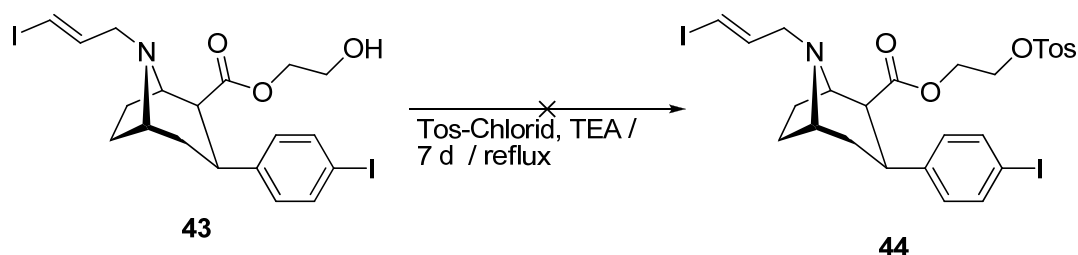
2.1.11 Synthese von 2-Hydroxyethyl-(5R)-3-(4-iodphenyl)-8-[(2E)-3-iodprop-2-en-1-yl]-8-azabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxylat¹¹⁷ (43)



Einer Lösung aus Verbindung **12** in CH_2Cl_2 wurden Ethylenglycol, Bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)phosphin-chlorid und Triethylamin zugefügt. Die Mischung wurde 5 d bei Rt gerührt.

Im DC-Monitoring zeigten sich gleich 2 neue Spots, im ^1H und ^{13}C -NMR der unteren Zone waren die gewünschten zusätzlichen Signale des Hydroxyethylesters **43** erkennbar.

2.1.12 Synthese von 2-[[4-(4-Methylphenyl)sulfonyl]oxy]ethyl-(5R)-3-(4-iodphenyl)-8-[(2E)-3-iodprop-2-en-1-yl]-8-azabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxylat (44)



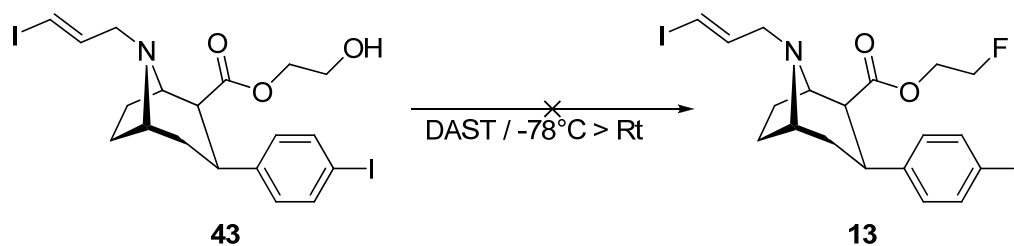
Der Hydroxyethylester wurde in THF gelöst und mit 2.6 Äquivalenten Triethylamin versetzt. Die Lösung wurde auf 0°C gekühlt und mit 2 Äquivalenten p-Toluolsulfonsäure-chlorid versetzt. Nach langsamen Erwärmen auf Rt wurde unter Rückfluss erhitzt.¹¹³ DC-Monitoring (Petrolether/EtOAc 1/3) nach 7 Tagen zeigte folgendes Ergebnis: ein Spot des Edukts und ein darunterliegender, möglicherweise vom Tosylchlorid. Das ^1H -NMR schien auf eine gelungene Umsetzung zu deuten, doch die hochauflösende Massenanalyse ergab nicht die erwartete molare Masse.



Der 2. Tosylierungsversuch erfolgte unter denselben Bedingungen wie bei der Iodpropenyl-Seitenkette.¹¹¹ So wurde unter Sauerstoffausschluss der Hydroxyethylester **43** mit Pentamethylpiperidin und Tosylanhydrid versetzt und in trockenem Dichlorethan gelöst. Nach Erwärmen über Nacht wurde das LM abgedampft, der Rückstand mit Heptan versetzt und der entstandene Niederschlag, das Pentamethylpiperidin-p-toluolsulfonat-Fällungsprodukt, abfiltriert.

Das entstandene Produkt **44** wurde nach einer Reinigung mittels Säulenchromatographie isoliert und diente später für eine Reihe von Fluorierungsversuchen zur Herstellung des [^{18}F]-tragenden Derivates **13** als Precursor.

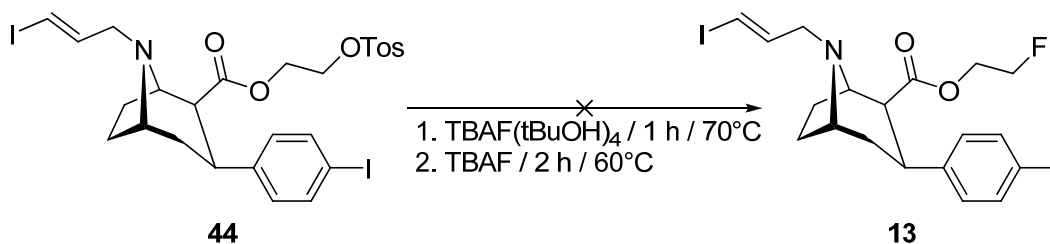
2.1.13 Versuchte Synthesen zu 2-Fluorethyl-(5R)-3-(4-iodphenyl)-8-[(2E)-3-iodprop-2-en-1-yl]-8-azabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxylat (**13**)



Zur Herstellung des Fluorethylesters **13**, der als Vergleichsstandard benötigt wurde, sollte zunächst der Hydroxyethylester **43** als Edukt dienen.

Unter Inertgasatmosphäre wurde **43** in abs. CH_2Cl_2 gelöst, auf -78°C gekühlt und langsam mit 2 Äquivalenten Dimethylaminoschwefeltrifluorid (DAST) versetzt. Nach vollständiger Zugabe wurde auf Rt erwärmt und 30 min rühren gelassen. Bei 0°C wurde mit H_2O hydrolysiert. Nach Alkalisieren mit NaOH wurde extrahiert und getrocknet.¹¹³

Im ^1H und ^{13}C -NMR war die durch das Fluorid theoretisch verursachte Aufspaltung der $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ -Signale nicht erkennbar.



In der Folge wurde auf das Tosylat **44** zurückgegriffen, das durch einfache Substitution den Fluorethylester **13** liefern sollte.

Der 1. Fluorierungsversuch vom Tosylat ausgehend erfolgte mittels Tetrabutylammoniumfluorid-tetra-(tertiär-Butanol).¹¹⁸ Die Synthese ging von t-BuOH aus, dieses wurde mit Hexan und Tetrabutylammoniumfluorid versetzt. Nach 30-minütigem Rühren bei 90°C ließ man auf Rt abkühlen. Der entstandene Niederschlag wurde abgenutscht und gewaschen, nach kurzem Trocknen erhielt man TBAF(tBuOH)₄ in reiner Form.

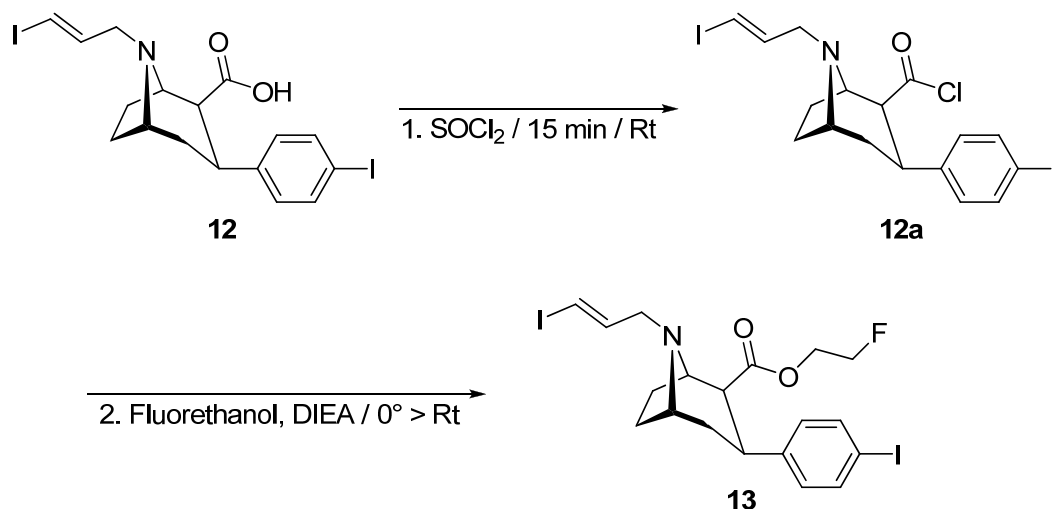
2 Äquivalente TBAF(tBuOH)₄ wurden zu einer Lösung von Tosylat in Acetonitril gefügt. Nach 1 h Erhitzen bei 70°C und anschließendem Abkühlen auf Rt wurde der Rückstand in Wasser aufgenommen, 3x mit Ether extrahiert und getrocknet.

Das NMR zeigte jedoch keine Umsetzung.

Beim 2. Versuch¹¹⁹ wurde das Tosylat in Tetrahydrofuran gelöst, mit 1.6 Äquivalenten TBAF-Lösung in Tetrahydrofuran versetzt und über Nacht bei Rt gerührt. Da sich mittels DC-Monitoring keine Umsetzung zeigte, wurde in der Folge unter Rückfluss erhitzt. Nach Extraktion und säulenchromatographischer Reinigung war anhand der NMR-Spektren keine Umsetzung erkennbar.

Da auch diese Fluorierungsversuche, ausgehend vom Tosylat, scheiterten, wurde nun versucht, die Säure direkt zu fluorethylieren.

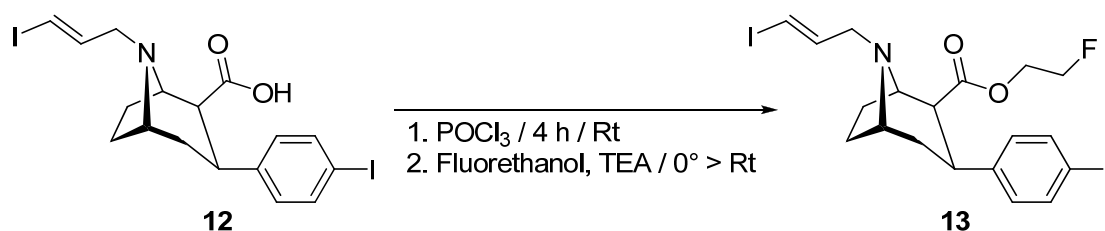
2.1.14 Synthese von 2-Fluorethyl-(5R)-3-(4-iodphenyl)-8-[(2E)-3-iodprop-2-en-1-yl]-8-azabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxylat¹²⁰ (**13**)



Die Säure **12** wurde mit SOCl_2 versetzt und kurz bei Rt gerührt. Nach Entfernung des überschüssigen SOCl_2 wurde das Säurechlorid **12a** in CH_2Cl_2 gelöst und auf 0°C gekühlt. Nach Zugabe von N,N-Diisopropylethylamin und Fluorethanol wurde so lange gerührt, bis die Reaktion beendet war (DC-Monitoring).

Nach Reinigung mittels Säulenchromatographie und Chromatographie mittels präparativer DC konnte **13** (NMR-spektroskopisch) rein isoliert werden.

Alternativ konnte folgende Syntheseroute entwickelt werden:



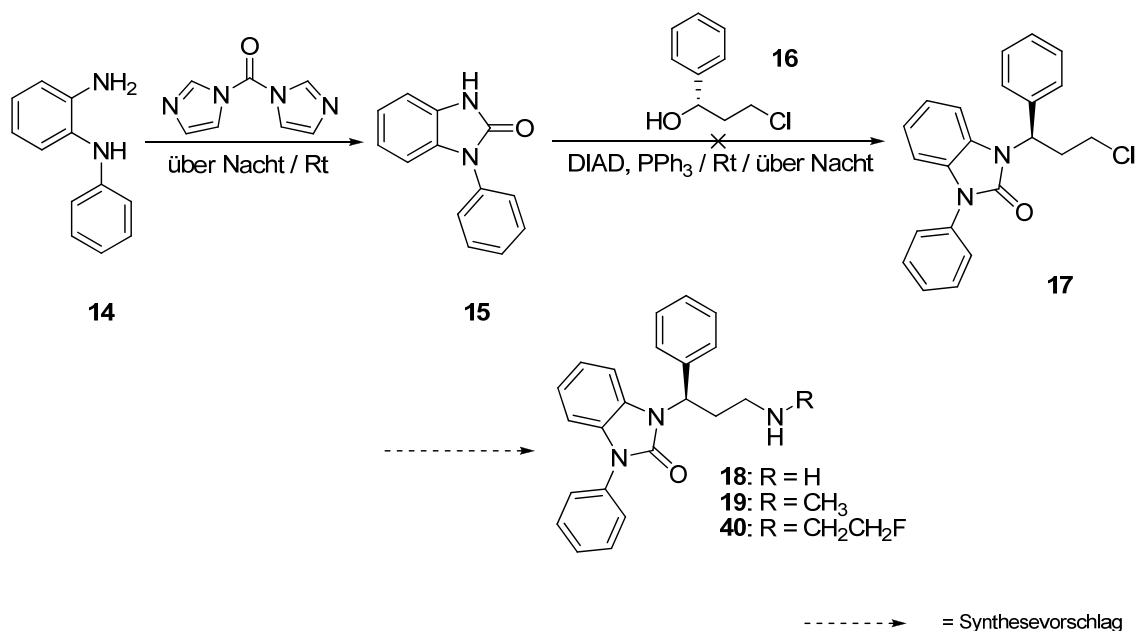
Unter Inertgasatmosphäre wurde die Säure **12** mit abs. POCl_3 vermengt und bei Rt gerührt.¹²¹ Nach Entfernung des überschüssigen POCl_3 wurde das Säurechlorid mit abs. CH_2Cl_2 versetzt und auf 0°C gekühlt. Nun wurde Triethylamin zugetropft und schlussendlich der Fluorethylalkohol. Schon nach einer halben Stunde Rühren bei Rt war die Umsetzung komplett und lieferte **13** noch dazu in wesentlich besserer Ausbeute (85 % statt 42 %).

2.2 Synthese von 1-(3-Amino-1-phenylpropyl)-3-phenyl-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on (18), 1-[3-(Methylamino)-1-phenylpropyl]-3-phenyl-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on (19) und 1-{3-[(2-Fluorethyl)amino]-1-phenylpropyl}-3-phenyl-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on (40)

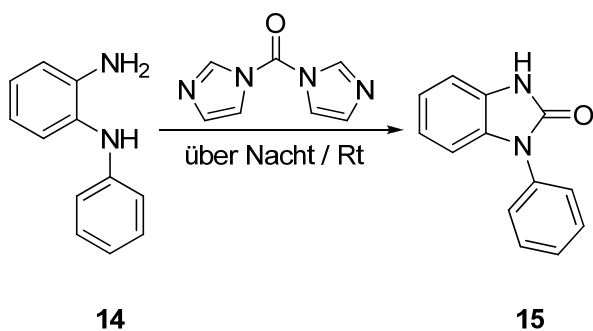
2.2.1 1. Syntheseplan

Der anfängliche Syntheseweg zur Darstellung von den Verbindungen **18**, **19** und **40** sollte eigentlich nur aus 3 Reaktionsschritten bestehen. Nach dem ersten Zyklisierungsschritt sollte die Seitenkette in einer Mitsunobu-Reaktion an das Imidazol-Grundgerüst gekoppelt werden.⁹⁹ Doch auch nach unterschiedlichsten Modifikationsmaßnahmen blieb der Reaktionserfolg zu **17** aus.

FORMELSCHEMA 2.1

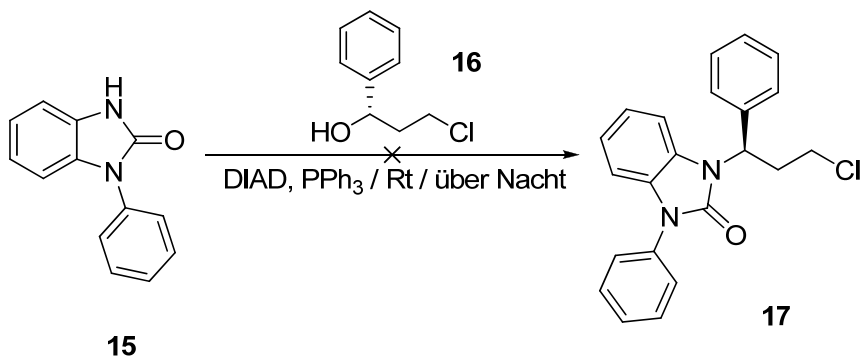


2.2.1.1 Synthese von 1-Phenyl-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on⁹⁹ (15)



Um den Ringschluss zum Benzimidazol 15 zu erreichen wurden N-Phenyl-o-phenyldiamin und Carbonyldiimidazol in Tetrahydrofuran unter Inertgasatmosphäre über Nacht bei Rt gerührt. Die Reaktion verlief mit sehr guten Ausbeuten.

2.2.1.2 Syntheseveruche von 1-[(1R)-3-Chlor-1-phenylpropyl]-3-phenyl-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on (17)



Beim Versuch nach McComas¹²² wurde unter Inertgasatmosphäre und bei Rt gearbeitet. Verbindung 15 wurde in Tetrahydrofuran gelöst und dann mit enantiomerenreinem (-)-Alkohol 16 und PPh₃ versetzt. Zuletzt wurde Diisopropylazodicarboxylat zugetropft. Nach Rühren über Nacht und Aufarbeiten zeigten die NMR-Messungen jedoch nicht das gewünschte Produkt.

Der nächste Versuch erfolgte mit den gleichen Ausgangsverbindungen. Zu Beginn wurde nun jedoch PPh₃ in Tetrahydrofuran gelöst und auf 0°C gekühlt. Nach 30-minütigem Rühren wurde eine Lösung von Alkohol 16 in Tetrahydrofuran zugetropft. Die Lösung wurde auf Rt erwärmt, nach einer halben Stunde wurde Imidazol 15 hinzugefügt. Wieder wurde über Nacht bei Rt gerührt. Auf den ersten Blick schien das 200 MHz NMR-Spektrum das erwünschte Produkt zu zeigen, nach der Reinigung

Eigene Untersuchungen

mittels einer DC-Platte (Kieselgel) konnte keine Substanz mit dem erwarteten NMR-Spektrum isoliert werden.¹²³

Ein weiterer Durchgang erfolgte mittels Mikrowellen-assistierter Synthese. Dazu wurden alle Komponenten in ein Mikrowellenvial eingebracht, als Lösungsmittel diente Dimethylformamid. Bei 600 Watt wurde auf 210°C erwärmt, für eine Dauer von 2 x 6 Minuten.¹²⁴ Auch diese Methode brachte nicht den gewünschten Erfolg.

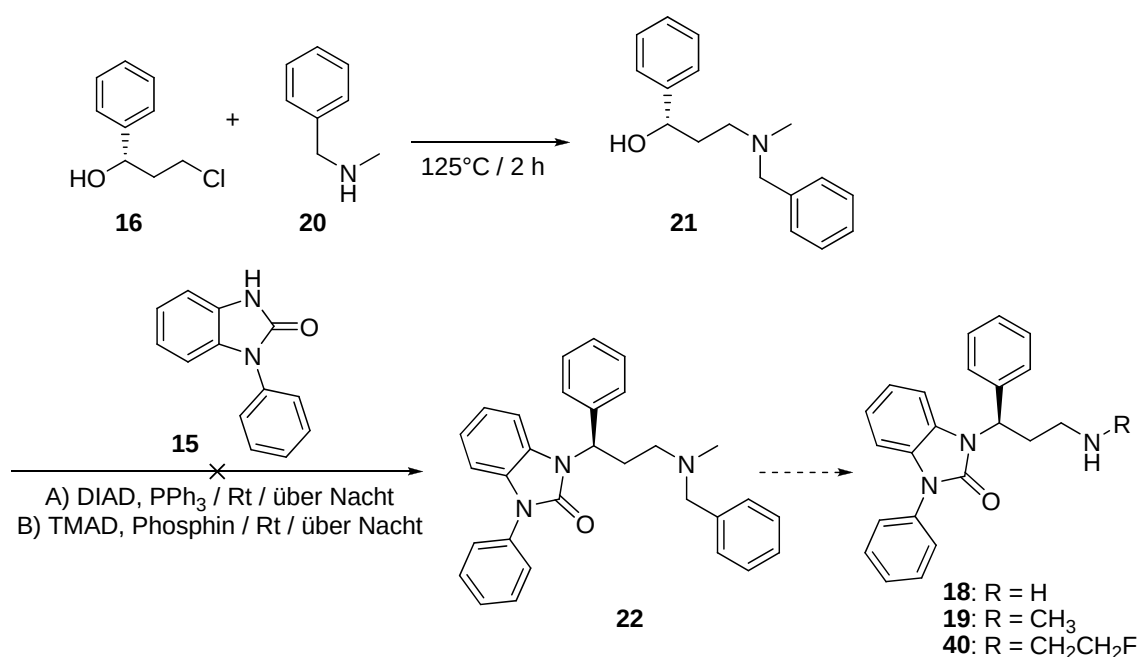
Ein weiterer Versuch wurde ebenfalls in der Mikrowelle durchgeführt, diesmal wurde Tetrahydrofuran als Lösungsmittel eingesetzt. Bei 1000 Watt wurde 1 Minute auf 80°C erhitzt.¹²⁵ Leider blieb dieser Versuch erfolglos.

Der letzte Versuch erfolgte unter Verwendung anderer Reagenzien: PPh_3 wurde durch Tri-n-butylphosphin ersetzt, Diisopropylazodicarboxylat durch Tetramethylazodicarboxamid. Bei 0°C und unter Inertgasatmosphäre wurde Tetramethylazodicarboxamid zu einer Lösung von Tri-n-butylphosphin, Alkohol und Imidazolon zugefügt. Nach 10-minütigem Rühren wurde auf 60°C erwärmt und über Nacht gerührt. Das Dihydro-Tetramethylazodicarboxamid kristallisierte aus und wurde abfiltriert, das Filtrat mit Toluol verdünnt und mit 2 N HCl ausgeschüttelt. Doch auch diese Methode brachte keinen Zugang zu **17**.¹²⁶

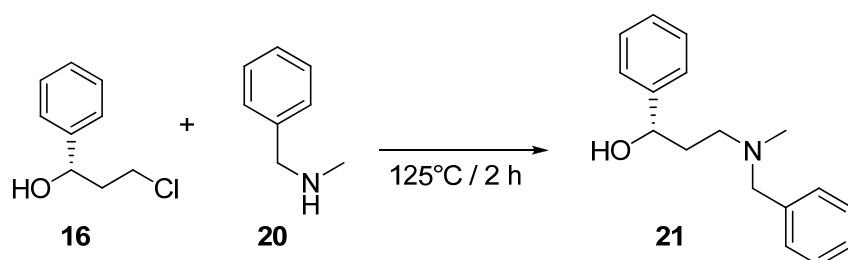
2.2.2 2. Syntheseplan

Unter der Annahme, dass der Chlor-Substituent im Zuge der Mitsunobu-Reaktion für eventuelle Nebenreaktionen verantwortlich sein könnte, sollte in der Folge der Alkohol **21** mit benzylgeschützter Aminofunktion eingesetzt werden.

FORMELSCHEMA 2.2

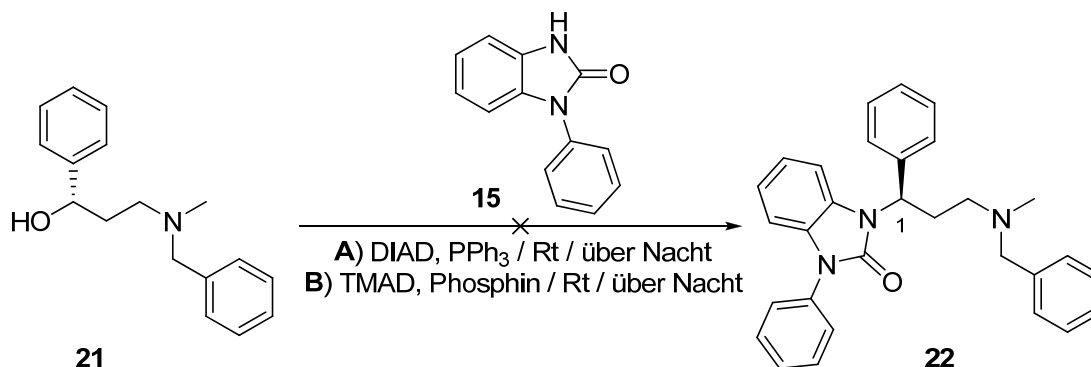


2.2.2.1 Synthese von (1S)-3-[Benzyl(methyl)amino]-1-phenylpropan-1-ol (**21**)



Diese Synthese erfolgte schnell und mit guten Ausbeuten. Verbindung **16** wurde in eine dickwandige, verschraubbare Phiole zusammen mit 1.1 Äquivalenten Benzylmethylamin und Ethanol gefügt. Die Mischung wurde 2 Stunden bei 125°C erhitzt. Nach Säulenchromatographie (KG, Petrolether/EtOAc 1/3) erhielt man 35 % Produkt **21** als hellgelbes Öl.

2.2.2.2 Syntheseversuche von 1-[(1R)-3-[Benzyl(methyl)amino]-1-phenylpropyl]-3-phenyl-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on^{122,127} (22)



Der erste Mitsunobu-Versuch **A** wurde wiederum mit Diisopropylazodicarboxylat, PPh₃ über Nacht bei Raumtemperatur durchgeführt. Leider entstand nicht das gewünschte Produkt.

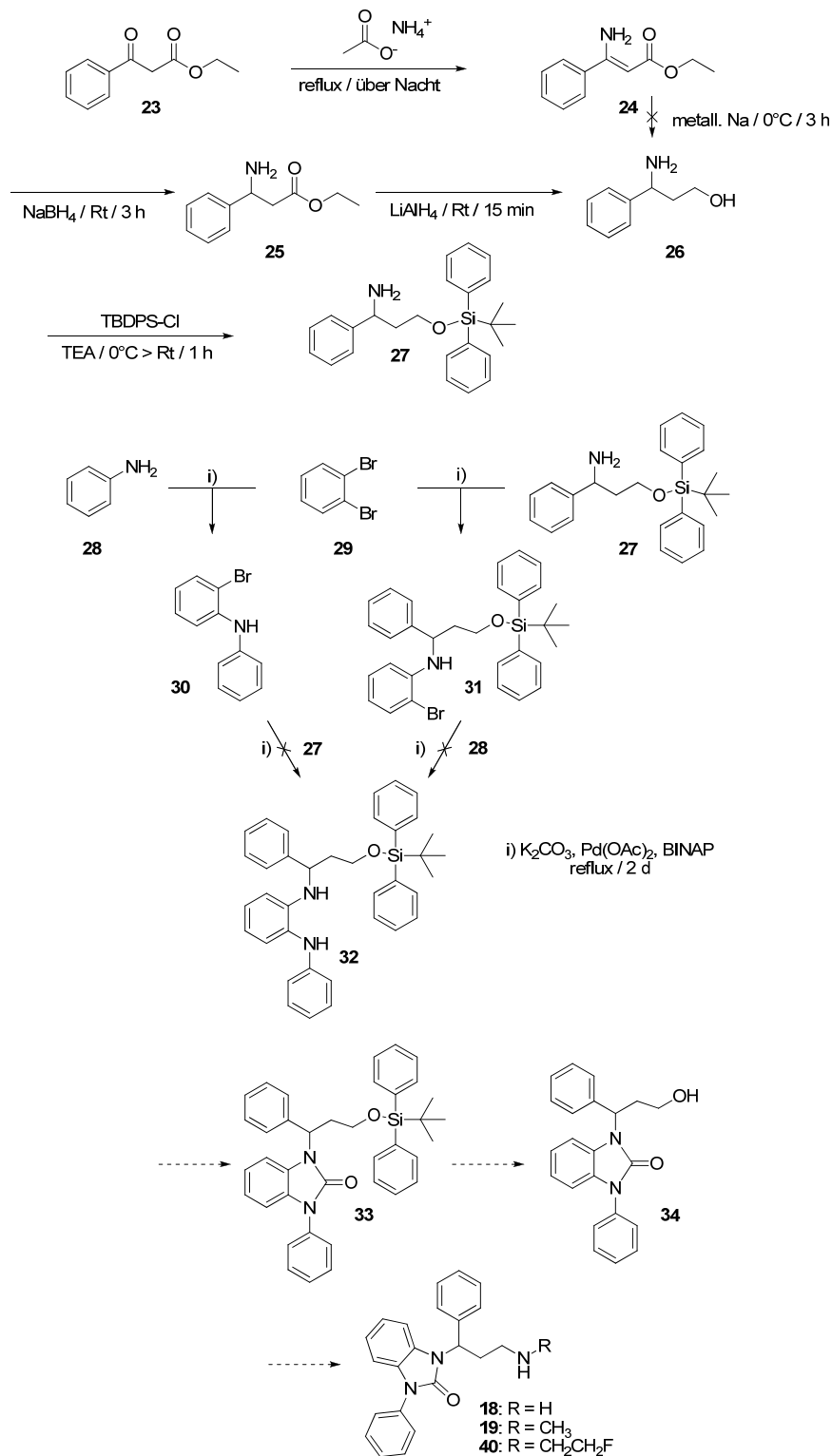
Bei Versuch **B** wurden Tetramethylazodicarboxamid und Tri-n-butylphosphin eingesetzt und bei 0°C zur Reaktionslösung zugetropft. Bei 60°C wurde über Nacht gerührt. Nach Abfiltration des entstandenen Niederschlags und Abdampfen des Lösungsmittels zeigte das NMR wieder nicht die Zielverbindung.

Anfängliches Syntheseziel war, die Zielverbindungen 1-(3-Amino-1-phenylpropyl)-3-(phenylamino)indolin-2-on **18**, 1-(3-(Methylamino)-1-phenylpropyl)-3-phenyl-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-on **19** und 1-(3-(2-Fluorethylamino)-1-phenylpropyl)-3-phenyl-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-on **40** in der gewünschten Stereochemie (R)-1 herzustellen, was mit den publizierten Mitsunobu-Reaktionen einfach zu erreichen schien. Doch nach zahllosen Fehlsynthesen wurde in den kommenden Versuchen auf die enantioselektive Synthese verzichtet und stattdessen ein Zugang zum Racemat erarbeitet.

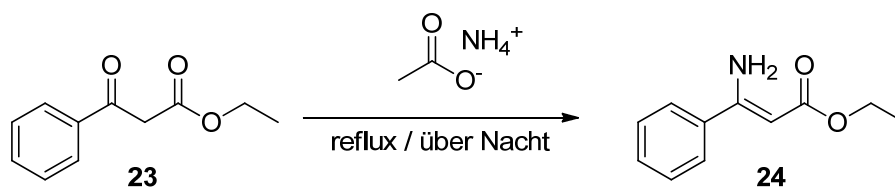
2.2.3 3. Syntheseplan

Das folgende Formelschema 2.3 zeigt den Syntheseplan, der zu den Zielverbindungen **18**, **19** und **40** führen sollte. Es ist erkennbar, dass der Zugang zur Schlüsselverbindung **32** scheiterte, sodass später ein neues Synthesekonzept entwickelt werden musste.

FORMELSCHEMA 2.3



2.2.3.1 *Synthese von Ethyl-(2Z)-3-amino-3-phenylprop-2-enoat*^{128,129} (**24**)



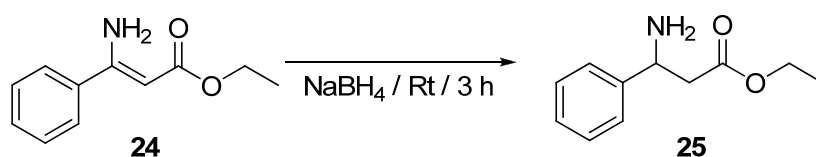
Kommerziell erhältliches Ethyl-3-oxo-3-phenylpropanoat **23** wurde mit 4 Äquivalenten Ammoniumacetat versetzt und in einer Mischung aus Toluol und Eisessig im Verhältnis 5/1 so lange am Wasserabscheider gekocht, bis sich kein Wasser mehr abschied, was nach etwa 24 Stunden der Fall war.

Nach Verdampfen des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt in Ether aufgenommen und mit Wasser extrahiert. Die wässrige Phase wurde 2x mit Ether gewaschen, die gesammelten organischen Phasen anschließend mit NaHCO_3 und gesättigter NaCl -Lösung. Nach Trocknen über MgSO_4 wurde Verbindung **24** säulenchromatographisch (KG, Petrolether/EtOAc 3/1) gereinigt. Man erhielt 30 % gelbes Öl als Ausbeute.

2.2.3.2 Synthese von 3-Amino-3-phenylpropan-1-ol^{130,131,132} (26)

In 2 Schritten erfolgte die Reduktion vom Enamin zum Amin **25** und weiters die Reduktion vom Ester zum Alkohol **26**.

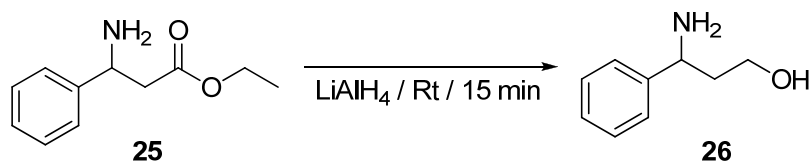
Der erste Reduktionsversuch erfolgte mittels Hydrierung unter Verwendung von PtO_2 als Katalysator. Dieser Versuch blieb erfolglos, ebenso wie nach einem Katalysatorwechsel zu Pd/C .



Der Durchbruch gelang erst unter Einsatz von NaBH_4 . Bei dieser Methode wurde bei maximal 20°C Eisessig portionsweise mit 2.5 Äquivalenten NaBH_4 versetzt. Der dabei in situ entstehende Wasserstoff reduzierte das Enamin **24** innerhalb von 3 Stunden zum Amin **25**.

Danach wurde die Essigsäure bei 50°C unter Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wurde in EtOAc aufgenommen und mit H_2O extrahiert. Die wässrigen Phasen wurden anschließend mit einer K_2CO_3 -Lösung auf einen pH von 12 eingestellt und nochmals mit EtOAc ausgeschüttelt.

Das Produkt **26** konnte in guter Ausbeute (62 %) erhalten und ohne weitere Reinigungsmaßnahmen im den nächsten Schritt eingesetzt werden.

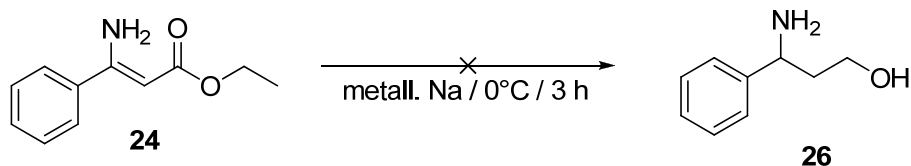


Unter Inertgasatmosphäre wurde das Amin **25** in frisch destilliertem Ether gelöst. Bei 0°C wurden 3 Äquivalente einer 1 M Lösung von LiAlH_4 in Ether vorsichtig zugetropft, wobei es immer wieder zu einem leichten Temperaturanstieg kam. Nach vollständiger Zugabe wurde bei Rt eine Viertelstunde gerührt.

Danach wurde nochmals auf 0°C abgekühlt und die Reaktion wurde durch die Zugabe von Wasser beendet.

Eigene Untersuchungen

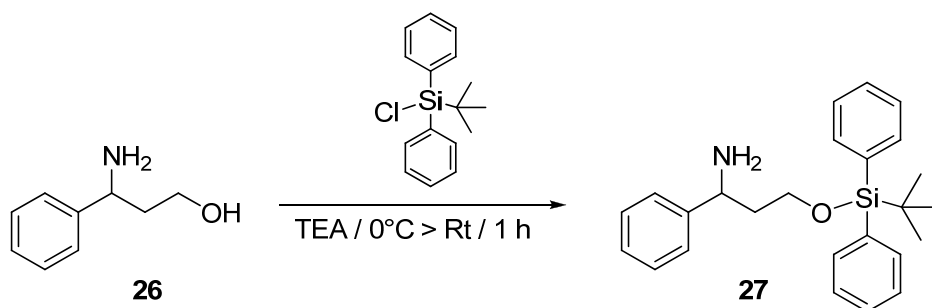
Bei der Aufarbeitung wurde mit heißem Toluol extrahiert, man erhielt den gewünschten Alkohol **26** in einer Ausbeute von 55 % als hellgelbes Öl.



Versuche, das Enamin **24** direkt zu Verbindung **26** mit Hilfe von metallischem Natrium zu reduzieren, blieben jedoch erfolglos.

2.2.3.3 *Synthese von 3-[[tert-Butyl(diphenyl)silyl]oxy]-1-phenylpropan-1-amin*¹³³ (27)

In dieser Reaktion wurde der Alkohol durch eine Tert-butyldiphenylsilyl-chlorid-Schutzgruppe geschützt.



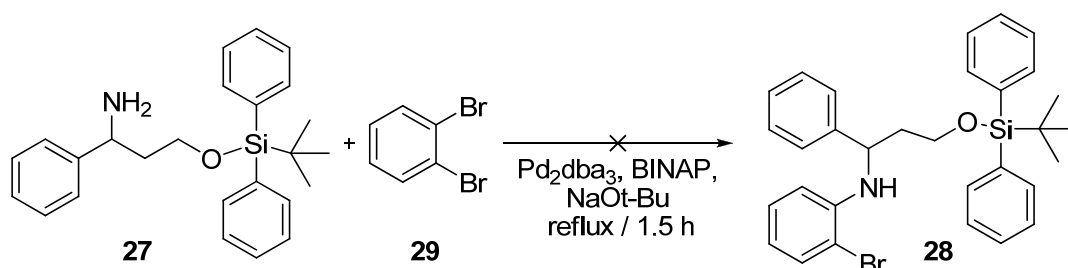
Der in CH₂Cl₂ gelöste Alkohol (1 Eq) wurde auf 0°C gekühlt und vorsichtig mit der in CH₂Cl₂ gelösten Schutzgruppe (0.4 Eq) versetzt. Nach der Zugabe von Triethylamin (0.6 Eq) bei 0°C wurde eine Stunde lang bei Rt gerührt.

Nach Extraktion mit NaHSO₄ und NaHCO₃ Lösungen wurde die organische Phase eingengt, in MeOH aufgenommen. Und mittels 1 M HCl auf einen pH-Wert von 6 eingestellt. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde der Rückstand in Acetonitril aufgenommen und eingedampft.

Nach Säulenchromatographie (KG, Petrolether/EtOAc 9/1 + 5 % TEA) erhielt man die erwünschte Verbindung **27** (39 %) als gelbes Öl.

Ein weiterer Versuch, Verbindung **27** darzustellen, erfolgte unter Verwendung von Imidazol. Hier wurde der Alkohol mit Imidazol in CH_2Cl_2 gelöst und bei 0°C wieder die in CH_2Cl_2 gelöste Schutzgruppe zugetropft. Nach 24 stündigem Rühren bei Rt jedoch zeigte das NMR-Spektrum nicht die zu erwartenden Signale.¹¹³

2.2.3.4 Syntheseversuch von 2-Brom-N-(3-{[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxy}-1-phenylpropyl)anilin¹³⁴ (**28**)

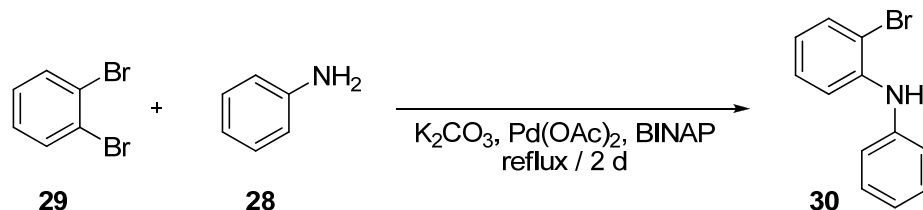


Bei diesem Versuch der Palladium-katalysierten-Aminierung nach Buchwald und Hartwig wurde unter Inertgasatmosphäre gearbeitet. In eine ausgeheizte Phiole wurden Pd_2dba_3 (0.02 Eq) und (1,1'-Binaphthalen-2,2'-diyl)bis(diphenylphosphin) (0.02 Eq) vorgelegt und mit Toluol versetzt. Nach Durchspülen der Phiole mit Argon wurde diese verschlossen und 15 min lang bei 135°C erhitzt.

Nach Abkühlen auf Rt wurden NaOt-Bu (4.05 Eq), Verbindung **27** (5 Eq) und Dibrombenzol (1 Eq), vorher in Toluol gelöst, zugefügt. Die Phiole wurde nochmals mit Gas durchspült und wieder auf 135°C erwärmt, nach 1.5 h wurde die Reaktion beendet.

Nach Aufarbeiten und Säulenchromatographie entsprachen jedoch die NMR-Spektren nicht dem gewünschten Produkt.

2.2.3.5 Synthese von 2-Brom-N-phenylanilin (30) und 2-Brom-N-(3-{{tert-butyl(diphenyl)silyl}oxy}-1-phenylpropyl)anilin^{135,136} (28)



Um nicht weiter Verbindung **27** in Probeversuchen zu verbrauchen, sollte nun zuerst Dibrombenzol mit Anilin gekoppelt werden, welches danach auf demselben Weg mit Verbindung **27** gekoppelt werden sollte.

Der erste Versuch erfolgte nach der Vorschrift von Koley¹³⁵, bei der mittels CEM Explorer PLSTM-Mikrowelle gearbeitet wurde. Doch auch bei genauester Übernahme der Reaktionsbedingungen (Inertgas, Substanzen: $Pd(OAc)_2$, (1,1'-Binaphthalen-2,2'-diyl)bis(diphenylphosphin) und K_2CO_3 , Mengen, Temperatur, Reaktionsdauer, Lösungsmittel) konnte mit der Synthesemikrowelle kein Syntheseerfolg verzeichnet werden, da vermutlich das verwendete Lösungsmittel Toluol aufgrund seiner schlechten Polarität keine Reaktion zuließ.

Auch der Wechsel vom apolaren Lösungsmittel Toluol zum dipolar aprotischen Dimethylformamid führte zu keiner erfolgreichen Umsetzung.

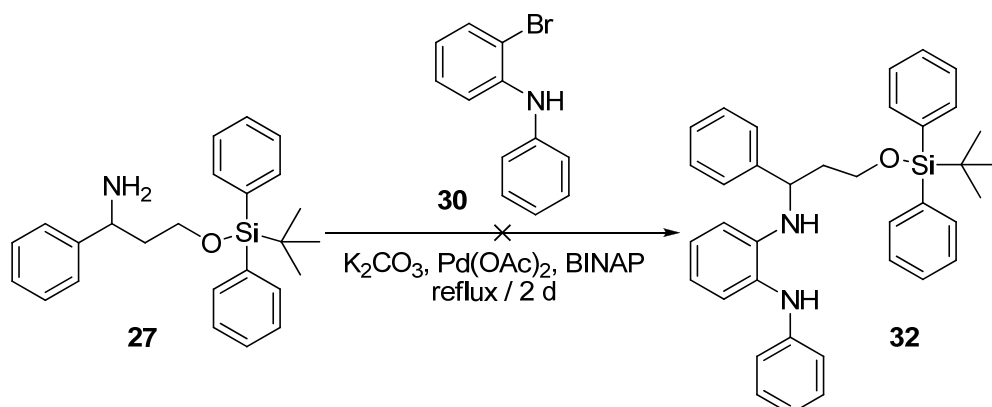
Überraschenderweise war die Reaktion nicht unter Mikrowellen-Bedingungen sondern durch konventionelles Erhitzen erfolgreich.¹³⁶

Allgemeine Reaktionsbedingungen der Kopplungsreaktion mittels (1,1'-Binaphthalen-2,2'-diyl)bis(diphenylphosphin):

$Pd(OAc)_2$ (2 Eq) und (1,1'-Binaphthalen-2,2'-diyl)bis(diphenylphosphin) (2 Eq) wurden mit Toluol vermengt und unter Inertgasatmosphäre gerührt. Dann wurde das Gemisch zu einer Mischung aus Amin (1.2 Eq, **27**), Brom-Derivat (1 Eq, **29**, **30**) und K_2CO_3 (20 Eq) gefügt und unter Rückfluss erhitzt, bis die Reaktion beendet war (1 bis 2 Tage). Nach Abkühlen, Filtrieren und Nachwaschen mit CH_2Cl_2 erfolgte die Reinigung mittels Säulenchromatographie.

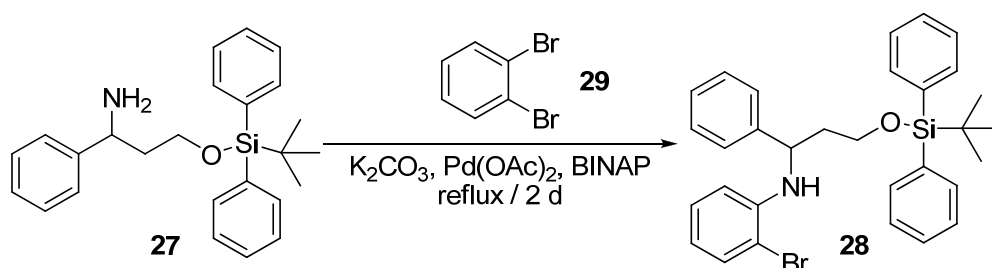
Die anfänglich gelbe Mischung färbte sich im Laufe der Zeit schwarz. Nach Abfiltrieren, Waschen und Chromatographieren (KG, Petrolether/EtOAc 9/1) konnte Verbindung **30** in Form eines blauen Öles (36 %) erhalten werden.

Um zur gewünschten Verbindung **32** zu gelangen, wurde nun versucht, die Aminogruppe von Verbindung **27** an den Aromaten zu koppeln, unter Abspaltung des Broms.



Dieser Versuch brachte wider Erwarten keinen Erfolg.

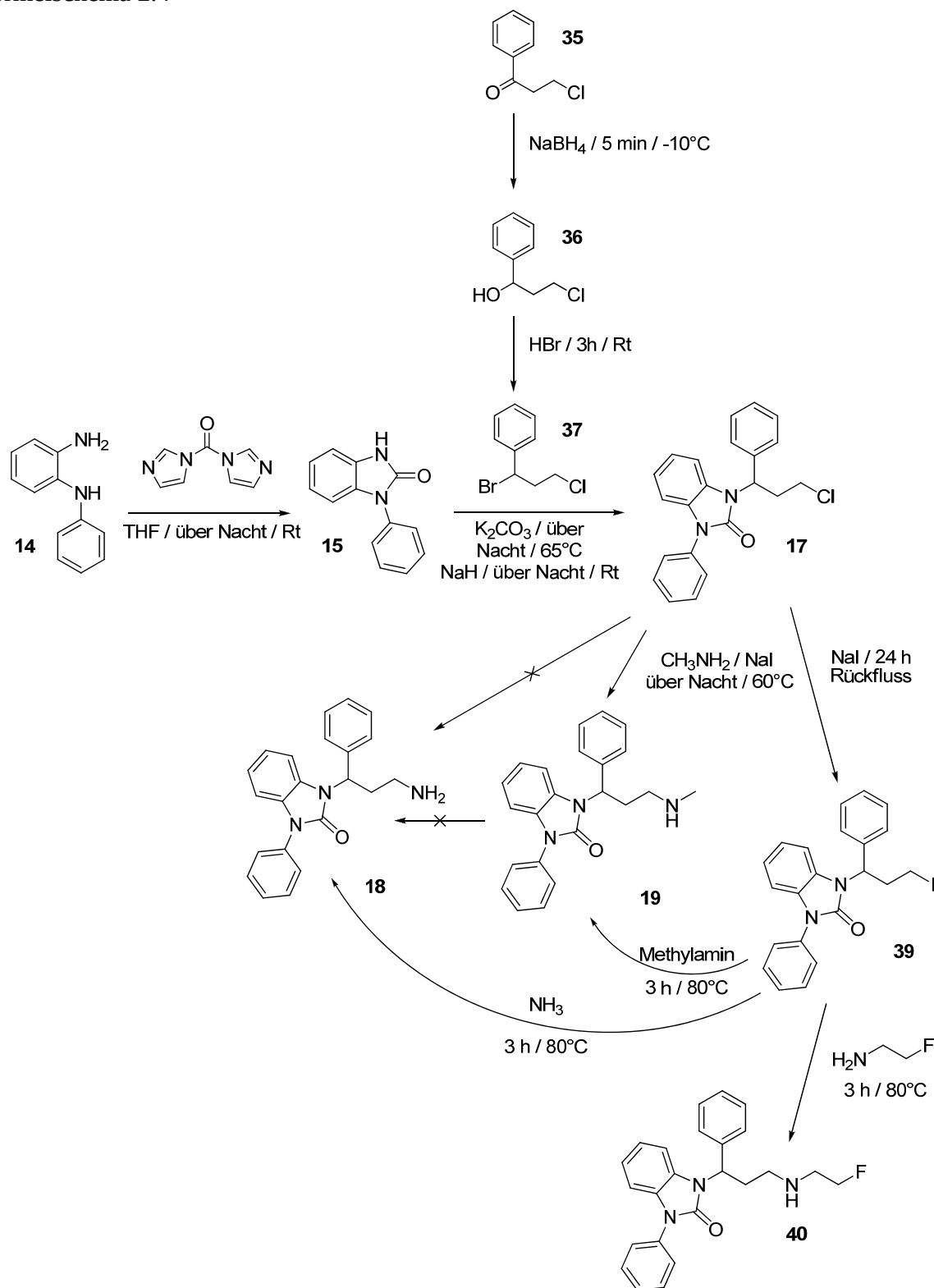
Deshalb wurde anschließend zunächst Verbindung **27** mit Dibrombenzol gekoppelt.



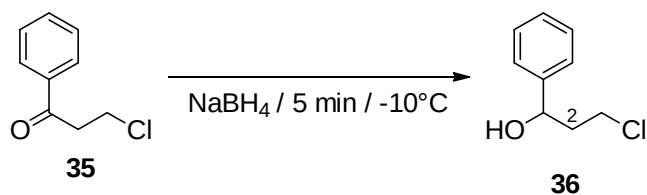
Dieser Schritt war erfolgreich, doch die Umsetzung von Verbindung **28** mit Anilin zur gewünschten Verbindung **32** scheiterte, weshalb ein neuer Synthesepan erstellt wurde (s. Seite 74).

2.2.4 4. Syntheseplan

Formelschema 2.4



2.2.4.1 Synthese von 3-Chlor-1-phenylpropan-1-ol¹³⁷ (36)



Die Reduktion wurde mittels NaBH_4 durchgeführt. Dazu wurde das Keton in einer Mischung aus Tetrahydrofuran und EtOH gelöst, auf -10°C gekühlt und portionsweise mit NaBH_4 versetzt. Nach vollendeter Zugabe wurde noch kurz bei niedriger Temperatur gerührt und die Lösung anschließend auf eine Ammoniumchlorid/Eis-Mischung gegossen.

Nach der Extraktion war das Produkt so rein, dass es ohne weitere Reinigungsschritte für die nächste Reaktion eingesetzt werden konnte. DC-Monitoring mit Petrolether/EtOAc im Verhältnis 9/1 als Fließmittel zeigte die vollständige Umsetzung zum Alkohol **36** an, im $^1\text{H-NMR}$ deutlich erkennbar am CH Peak bei 4.93 ppm. Das CH_2 -Signal am C_2 ist durch den Stereotropie-Effekt aufgespalten (s. Abb. 28).

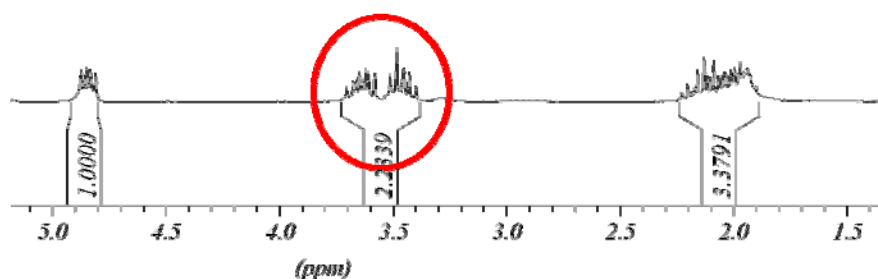
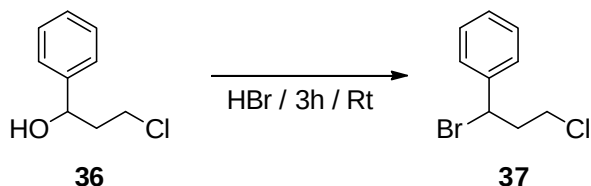


Abbildung 28: $^1\text{H-NMR}$, aufgespaltener Peak der CH_2 -Gruppe

2.2.4.2 Synthese von (1-Brom-3-chlorpropyl)benzol¹³⁷ (37)

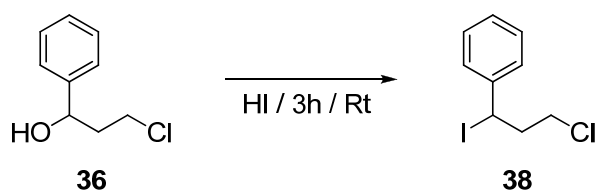


Durch die Zugabe von wässriger HBr wurde die Hydroxygruppe einfach und schnell abgespalten. DC-Monitoring (Petrolether/EtOAc 9/1) nach 3-stündigem Rühren bei Rt zeigte die vollständige Umsetzung an. Zum Beenden der Reaktion wurde die

Reaktionslösung auf Eis und K_2CO_3 gegossen und mit weiterem K_2CO_3 neutralisiert. Als Extraktionsmittel diente Ether. Wieder war das erhaltene Produkt rein genug und wurde sogleich für den nächsten Reaktionsschritt eingesetzt.

Im ^1H -NMR kam es durch den Einfluss des Broms zu einer Tieffeldverschiebung des CH Signals von 4.93 zu 5.23 ppm.

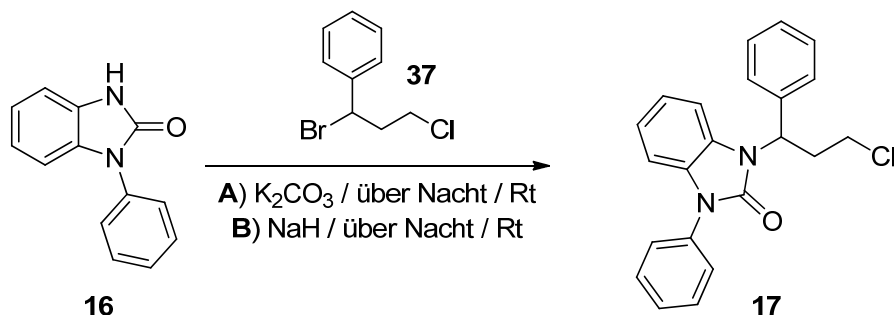
2.2.4.3 Synthese von (1-Iod-3-chlorpropyl)benzol¹³⁷ (38)



Analog zur vorherigen Reaktion wurde hier statt des Broms ein Iod eingeführt. Die Reaktion verlief unter gleichen Bedingungen, anstelle von HBr wurde wässrige HI eingesetzt.

Die erfolgreiche Umsetzung zeigte wieder das ^1H Spektrum, das CH -Signal war noch etwas stärker tieffeldverschoben (5.36 ppm) als bei Verbindung **37**.

2.2.4.4 Synthese von 1-(3-Chlor-1-phenylpropyl)-3-phenyl-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on^{138,139} (17)



Verbindung **17** konnte auf 2 Arten mittels zweier Basen synthetisiert werden.

A) Imidazol-**16** und K_2CO_3 wurden mit Dimethylformamid versetzt und kurz bei Rt gerührt. Nach Zugabe von Verbindung **37** wurde über Nacht bei Rt gerührt. Am nächsten Morgen war eine Umsetzung im DC-Monitoring erkennbar.

Das Gemisch wurde auf Wasser und EtOAc gegossen und mehrere Male mit EtOAc extrahiert. Zuletzt wurde die organische Phase mit Wasser und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Das Produkt wurde säulenchromatographisch gereinigt (KG, Petrolether/EtOAc 9/1).

Eine Temperaturerhöhung hatte keinerlei positive Auswirkung auf die Ausbeute.

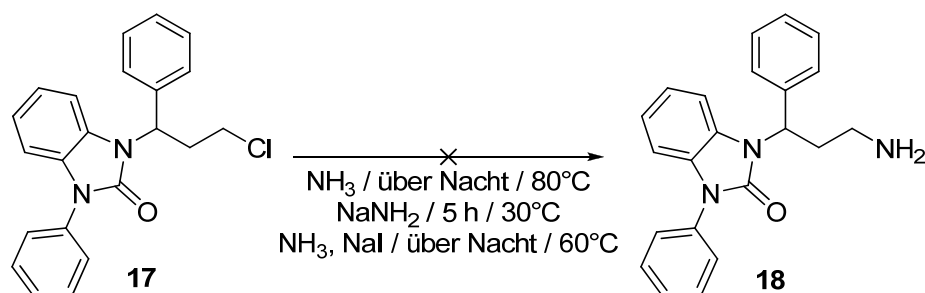
Mit dem Iodderivat, Verbindung **38**, wurde dieselbe Reaktion auf die gleiche Art erfolgreich durchgeführt.

B) Zu Beginn wurde NaH mit Hexan gewaschen. Unter Inertgasatmosphäre und bei 0°C wurde das Imidazol in abs. Dimethylformamid vorgelegt und bei Rt gerührt, um das Proton abzuziehen. Danach wurde wieder auf 0°C gekühlt, Verbindung **37** zugetropft und anschließend über Nacht bei Rt gerührt.

Die Aufarbeitung erfolgte wie unter **A** beschrieben.

Im ^1H -NMR erkennt man gut das CH -Signal bei 5.78 ppm, die benachbarte CH_2 -Gruppe am Chiralitätszentrum ist durch den enantiomeren Effekt aufgespalten.

2.2.4.5 Syntheseveruche von 1-(3-Amino-1-phenylpropyl)-3-phenyl-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on (**18**)



Verbindung **17** wurde mit Ammoniak in MeOH versetzt und in einer dickwandigen, verschlossenen Phiole erst 2 Stunden, dann über Nacht bei 80°C erhitzt. Mittels DC-Monitoring (KG, Petrolether/EtOAc 8/2) waren mehrere neue Zonen erkennbar, die auf einer präparativen DC-Platte aufgetrennt wurden. Leider enthielt keine Zone das gewünschte Produkt.

Eigene Untersuchungen

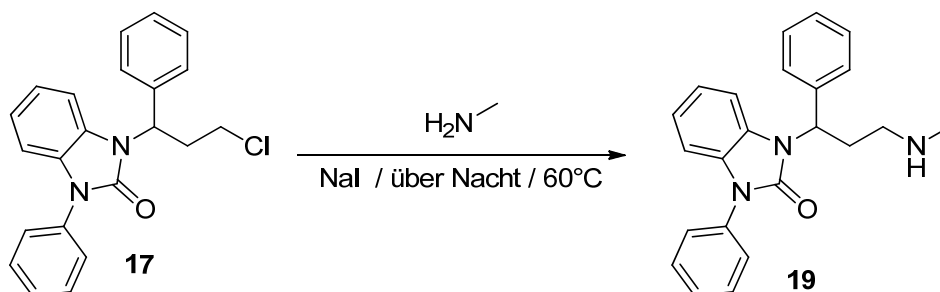
Der gleiche Versuch wurde auch mit Ammoniak in EtOH durchgeführt, mit demselben schlechten Ergebnis.

Auch eine Erhöhung der Ammoniak-Äquivalente (von 10 auf 100) führte zu keinem anderen Ergebnis.¹⁴⁰

Der nächste Versuch wurde mit Natriumamid durchgeführt. Dazu wurde NaNH₂ in getrocknetem Toluol gelöst und bei 0°C unter Inertgasatmosphäre zur Verbindung **17** getropft. Man ließ 5 h lang bei 30°C rühren.¹⁴¹ Das ¹H-NMR zeigte allerdings keine Umsetzung an.

Im letzten Versuch wurden das Chlorid, 100 Äquivalente Ammoniak in MeOH und NaI bei 60° über Nacht gerührt.¹⁴² Im DC-Monitoring waren viele Zonen erkennbar, von denen wieder keine dem gewünschten Produkt entsprach.

2.2.4.6 Synthese von 1-[3-(Methylamino)-1-phenylpropyl]-3-phenyl-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on (**19**)



Der erste Versuch, um zum Methylamin **19** zu gelangen, erfolgte durch Umsetzung von **17** mit Methylamin in Ethanol in einer geschlossenen Phiole durch Erhitzen über Nacht bei 80°C.¹⁴⁰ DC-Monitoring (KG, Petrolether/EtOAc 8/2) zeigte zwar viele Zonen an, die dann mittels präparativer Schichtchromatographie getrennt wurden. Eine Zone davon war das Edukt **12**, Verbindung **19** konnte jedoch nicht identifiziert werden.

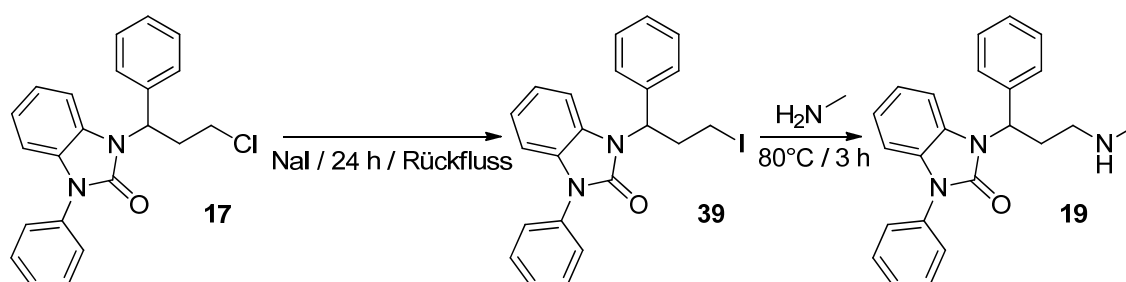
Auch eine Erhöhung der Methylamin-Äquivalente (von 10 auf 100) führte zu keinem positiven Ergebnis.

Zuletzt wurde mit NaI als Katalysator gearbeitet.¹⁴² Bei 60°C wurden das Chlorid, 100 Äquivalente Methylamin in EtOH und NaI über Nacht gerührt. Die entstandenen Zonen wurden wieder auf einer präparativen DC-Platte aufgetrennt. In einer Zone konnte zwar

das Methylamin **19** mittels NMR-Spektroskopie nachgewiesen werden, aber nur in kleinen und unbefriedigenden Mengen.

Deshalb wurde diese Reaktion nun auf 2 Schritte aufgeteilt: 1. vom Chlorid zum Iodid **39**; und 2. zum (Methyl-)Amin **19**.

2.2.4.7 Synthese von 1-(3-Iod-1-phenylpropyl)-3-phenyl-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on (39) und 1-[3-(Methylamino)-1-phenylpropyl]-3-phenyl-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on (19)



Bei dieser Finkelstein-Reaktion wurde das Chlorid **17** in Aceton gelöst und mit Natriumiodid versetzt. Nach 24-stündigem Erhitzen wurde das ausgefallene Natriumchlorid abfiltriert.

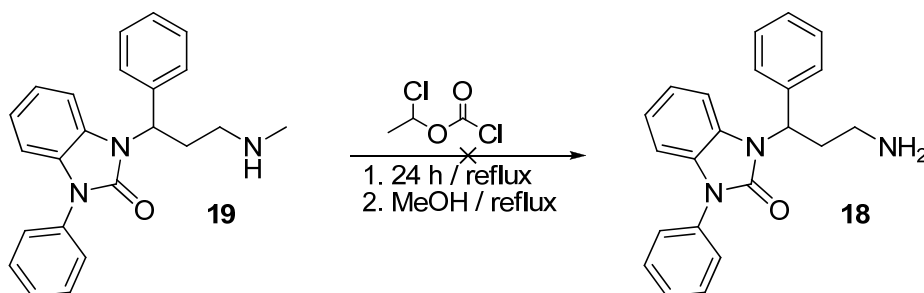
Im ^{13}C -NMR erkennt man deutlich die chemische Verschiebung der beiden CH_2 -Gruppen. Die CH_2 -Gruppe direkt am Iod von Verbindung **39** lag nach dieser Reaktion bei 2.47 ppm, anstelle von 34.08 ppm beim Cl-Derivat **17**.

Verbindung **17** wurde mit 100 Äquivalenten Methylamin in Ethanol in einer dickwandigen, verschraubbaren Phiole zunächst 2 h bei Rt gerührt. Da sich laut DC-Monitoring noch keine Umsetzung zeigte, wurde schließlich 3 Stunden lang bei 80°C erhitzt.

Da bei dieser Reaktion mehrere Nebenprodukte entstanden, war eine säulenchromatographische Reinigung notwendig, um die gewünschte Zielverbindung in zumindest geringen Ausbeuten zu erhalten.

Im ^1H -NMR erkennt man das neu hinzu gekommene Methyl-Signal bei 2.59 ppm, im ^{13}C -NMR deutlich sichtbar ist die Verschiebung der 2 CH_2 -Gruppen von 35.32 und 2.47 vom Iod-Derivat **39** auf 48.02 und 29.63 ppm.

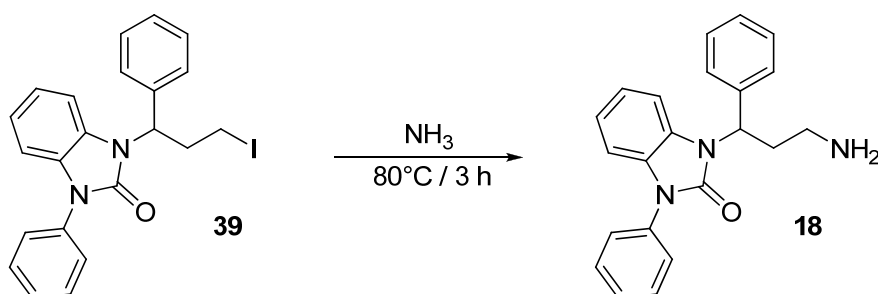
2.2.4.8 Synthese von 1-(3-Amino-1-phenylpropyl)-3-phenyl-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on¹⁰⁷ (**18**)



Für den Versuch der Demethylierung zum primären Amin **18** wurde das Methylamin mit Chlorethylchlorformiat versetzt und 24 Stunden lang unter Rückfluss erhitzt. Dabei färbte sich die anfänglich gelbe Lösung rot und nach einiger Zeit wieder gelb.

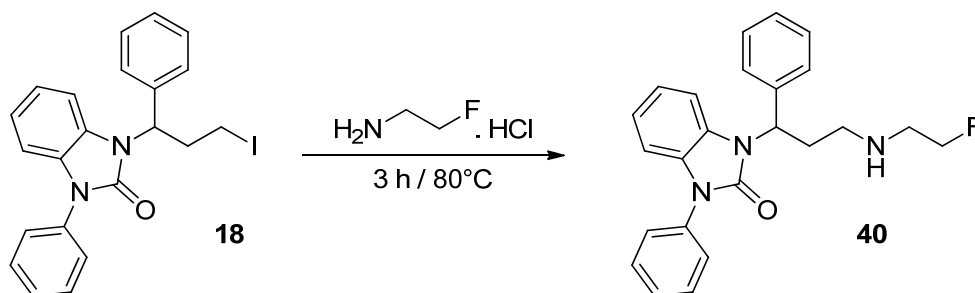
Nach Abdampfen des Lösungsmittels erfolgte eine Zugabe von MeOH und weiteres Erhitzen. Die Reaktion blieb allerdings erfolglos.

Um zum freien Amin zu gelangen¹⁴⁰ wurde Iodid **39** gemeinsam mit ethanolischer oder methanolischer ammoniakalischer Lösung in eine dickwandige Phiole gefüllt und 3 Stunden erhitzt. Mit Ethanol, bzw. Methanol als Lösungsmittel funktionierte die Reaktion nicht, erst der Wechsel zu Isopropanol (oder auch Dioxan) als Lösungsmittel führte zum gewünschten primären Amin **18**.



Die Reinigung des primären Amins **18** verlief mittels Säulenchromatographie unbefriedigend, erst die Umkristallisation mittels Hexan und CH₂Cl₂ lieferte ein reines Produkt.

2.2.4.9 Synthese von 1-{3-[(2-Fluorethyl)amino]-1-phenylpropyl}-3-phenyl-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on (40**)**



Um das Iod nicht vorzeitig zu hydrolysieren, wurde das in etwas Ethanol gelöste Fluorethylamin-Hydrochlorid mit äquimolarer ethanolischer Natronlauge versetzt, das dabei entstehende NaCl störte die Reaktion nicht. Diese Suspension wurde zu dem ebenfalls in EtOH gelösten Edukt **18** gefügt, es wurde über Nacht bei Rt gerührt. Da sich am nächsten Morgen keine Umsetzung zeigte, wurden weiter 3 Stunden bei 80°C erhitzt.

Diese Reaktion wurde sowohl in einer verschlossenen Phiole als auch mit Rückflusskühler durchgeführt, was allerdings keinen Einfluss auf die Ausbeute hatte (ca. 40 %).

2.3 [^{11}C]-Methylierungen

2.3.1 [^{11}C]-Methylierung im Synthesemodul

Alle [^{11}C]-Methylierungen wurden im unterhalb beschriebenen Synthesemodul (s. Abb. 29) in der nuklearmedizinischen Abteilung des AKH Wiens durchgeführt.

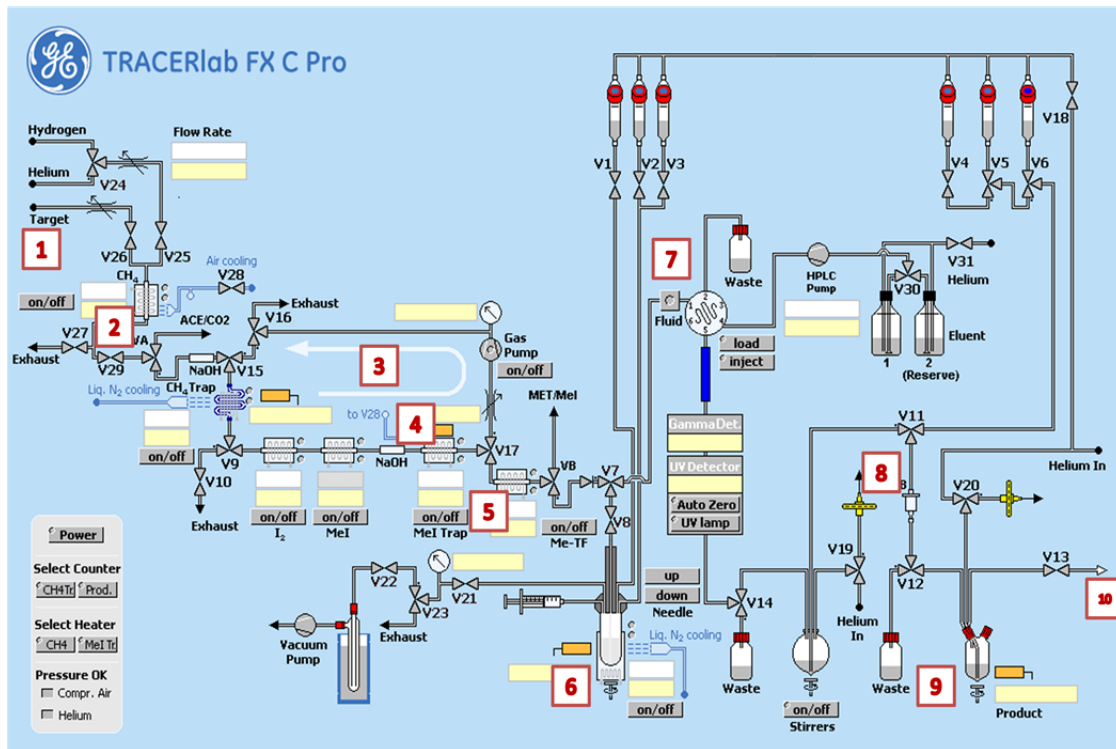


Abbildung 29: Synthesemodul

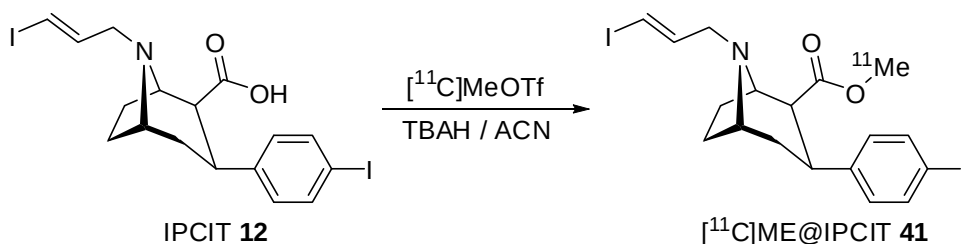
Das Targetgas (N_2) mit Spuren von O_2 , wird durch den Protonenbeschuss im Zyklotron zu [^{11}C] CO_2 (s. Abb. 29-1), dieses wird unter Einsatz von H_2 und Nickel-Katalysator zu [^{11}C]Methan reduziert (2). Das [^{11}C]Methangas wird durch eine kreisförmige und mit gasförmigem Iod angereicherte Leitung (3) gepumpt; in mehreren Kreisläufen entsteht dadurch [^{11}C]Methyliodid (4).

[^{11}C]Methyliodid wird anschließend über den Silbertriflat-Ofen (5) geleitet, es entsteht [^{11}C]Methyltriflat, dieses wird in den Reaktor (6) geführt, in dem es mit der zu methylierenden Verbindung reagiert.

Nach einer bestimmten Reaktionszeit wird die Lösung über die präparative HPLC (7) geleitet, Peaks werden ‚geschnitten‘, die gewünschte Zone wird zur Reinigung über eine Sepak-Kartusche (8) geleitet. In dieser bleibt erst das Produkt haften und das Laufmittel

wird abgetrennt, mit NaCl-Lösung, Wasser und EtOH wird das Produkt anschließend ins Produktsammelgefäß eluiert (9) und zuletzt durch einen Sterilfilter (10) gepresst.

2.3.2 Synthese von [^{11}C]Methyl-(5R)-3-(4-iodphenyl)-8-[(2E)-3-iodprop-2-en-1-yl]-8-azabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxylat (41)



2.3.2.1 Analytische HPLC-Messungen von Standard und Vergleich

Vor Beginn der Synthese wurden der kalte Standard (ME@IPCIT 11) und die Säure (IPCIT 12) an der analytischen HPLC (Gerätedaten: s. experimenteller Teil) vermessen. Als Fließmittel wurde Acetonitril/saures Wasser im Verhältnis 8/2 eingesetzt. Die Messungen im UV-Kanal erfolgten bei einer Wellenlänge von 254 nm, die Durchflussrate betrug 3 ml/min. Der ME@IPCIT-Peak (s. Abb. 31) erschien bei 3:29 min, IPCIT(s. Abb. 32) bei 2:02.

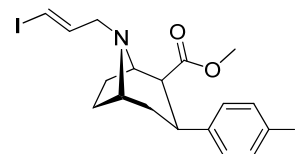


Abbildung 30: ME@IPCIT 11

Zusammensetzung saures Wasser: 2.5 g Ammoniumacetat und 25 ml Essigsäure in 1 L H_2O .

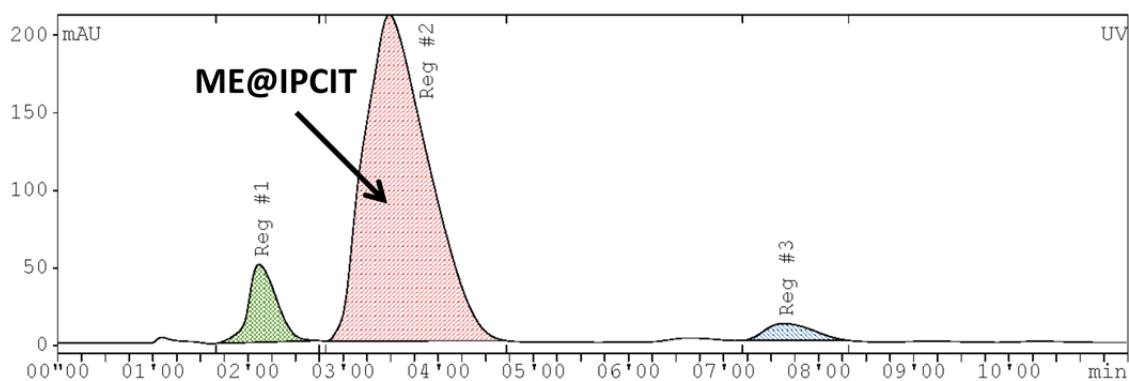


Abbildung 31: ME@IPCIT 11

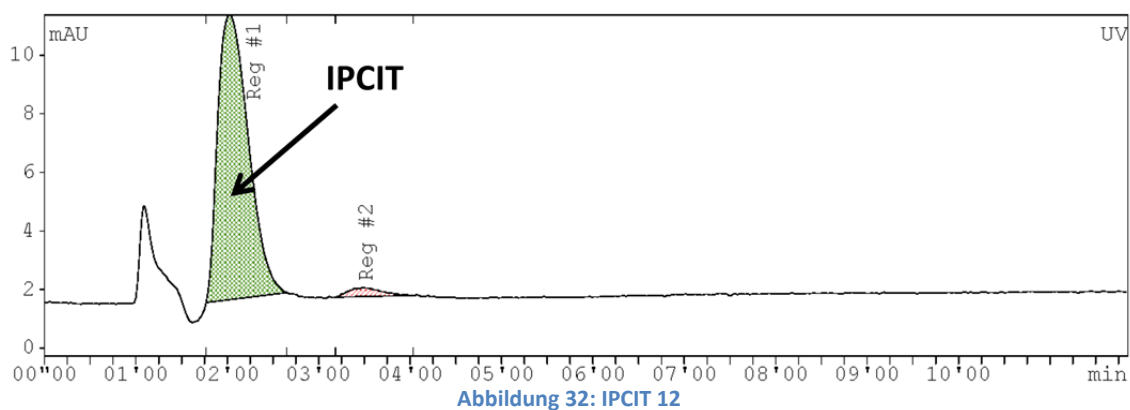


Abbildung 32: IPCIT 12

2.3.2.2 Synthesbedingungen

Konzentration

Im ersten Methylierungsversuch zum $[^{11}\text{C}]$ Methylester **41** ($[^{11}\text{C}]$ ME@IPCIT) wurde die geeignete Konzentration für die Reaktion ausgetestet. Dazu wurde zuerst im Synthesemodul $[^{11}\text{C}]$ Methyltriflat erzeugt, welches dann aus der Apparatur entnommen und hinter einer Bleiabschirmung mit IPCIT **12** zur Reaktion gebracht wurde.

Eine Lösung A mit einer Konzentration von 4 mg/ml IPCIT **12** in Acetonitril wurde hergestellt, auf 5 Reaktionsgefäße (Tab. 1) aufgeteilt, mit weiterem Acetonitril verdünnt und mit je 1 μl Tetrabutylammoniumhydrid-Lösung (480 mg in 1 ml H_2O) versetzt. Zu den einzelnen Verdünnungen wurden je 100 μl $[^{11}\text{C}]$ Methyltriflat gefügt, die Reaktionszeit betrug 30 sec bei Raumtemperatur. Nach Quenchen mit Wasser wurde der radiochemische Umsatz in % (bezogen auf die gesamte Ausbeute) auf der analytischen HPLC (FM: Acetonitril / H_2O 8/2) gemessen (s. Tab. 1).

Die Tetrabutylammoniumhydrid-Lösungen wurden immer aus Tetrabutylammoniumhydrid x 30 H_2O hergestellt.

Versuch	Lösung A µl	ACN µl	Konzentration mg/ml	NaI: Umsatz in % (Durchschnitt)
1	100	0	2	65.6
2	75	25	1.5	67.6
3	50	50	1	65.1
4	25	75	0.5	60.3
5	12.5	87.5	0.25	30.4

Tabelle 1

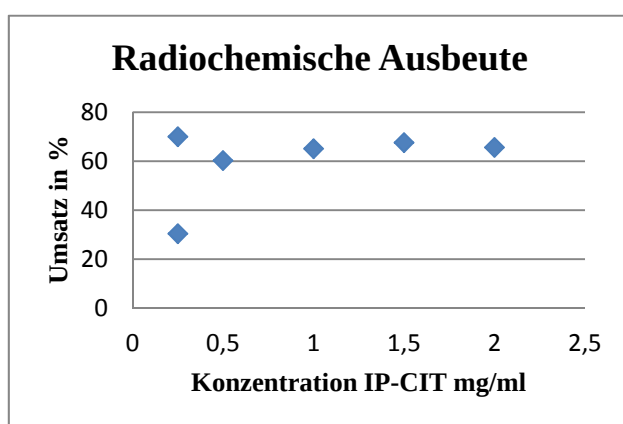


Diagramm 1

Bei fast allen Konzentrationen gab es gute radiochemische Ausbeuten (Tab. 1, Dia. 1). Ansatz 5 mit einer Konzentration von 0.25 mg/ml zeigte das schlechteste Ergebnis, was sich aufgrund der kurzen HWZ von ^{11}C und den langen Wartezeiten zwischen den einzelnen HPLC-Messungen erklären lässt.

Bei weiteren Versuchen und früherem Messen zeigte sich, daß auch diese Konzentration zu guten Ergebnissen führt (70.0 %).

Spektrum 1, Seite 147.

2.3.2.3 Präparative HPLC-Bedingungen

Da die Ausbeute dieser Reaktion ausgezeichnet war, wurde nun schon nach einem geeigneten präparativen Trennsystem gesucht, um [^{11}C]ME@IPCIT **41** in möglichst reiner Form zu gewinnen. Dazu wurde die IPCIT **12** direkt im Reaktor eingewogen, indem es dann automatisch mit [^{11}C]Methyltriflat umgesetzt wurde.

Für diese Versuche wurden jeweils 0.25 mg IPCIT **12** in 250 μl Acetonitril (= 1 mg/ml) gelöst und mit 1 μl Tetrabutylammoniumhydrid-Lösung versetzt. Nach Zugabe von [^{11}C]Methyltriflat erfolgte die Reaktion in 30 sec bei RT.

Die erste Säule (SupelcosilTM) wurde mit dem LM MeOH/Ammoniumformiat 7/3 + 3% Triethylamin eluiert, [^{11}C]ME@IPCIT **41** blieb allerdings auf der Säule haften, konnte jedoch mit weiterem MeOH heruntergewaschen werden.

Im nächsten Versuch wurde die Polarität des LM erhöht, das Verhältnis MeOH/Ammoniumformiat auf 9/1 verschoben. 5 Zonen wurden händisch geschnitten und gesammelt, der im NaI-Durchflussdetektor gemessene größte Peak bei 5 min wurde mit der analytischen HPLC vermessen.

Fraktion	Rz präp. HPLC min	Rz analyt. HPLC min	NaI: Umsatz in %
5	5	4-5	94.8

Tabelle 2

Das Produkt entstand in guter Ausbeute, jedoch nicht ganz rein (Tab. 2).

Spektrum 2, Seite 148.

Deshalb wurde das LM Verhältnis der präparativen HPLC Säule geändert auf MeOH/ Ammoniumformiat 8/2.

Fraktion	Rz präp. HPLC min	Rz analyt. HPLC min	NaI: Umsatz in %
1	10-11	4-5	99.4

Tabelle 3

Die Ausbeute war jetzt ausgezeichnet (Tab. 3), bei der Endformulierung zeigte sich allerdings ein neues Problem: [¹¹C]ME@IPCIT **41** blieb im Sterilfilter (Sep-Pak[®] Light) hängen, man erhielt eine End-Aktivität von nur 285 MBq.

Deshalb wurde im nächsten Versuch der Sterilfilter getauscht (gegen Sep-Pak[®] Plus). Das Endprodukt hatte eine Aktivität von 574 MBq. Diese Ausbeute war besser als im Vorversuch, dennoch verbesserungswürdig. (Edukt: pH Wert: 7.56; Osmolalität: 323 mosmol/kg.)

Als Lösungsvermittler wurde nun Tween 80 eingesetzt, davon wurden 100 µl ins Produktsammelgefäß gefüllt.

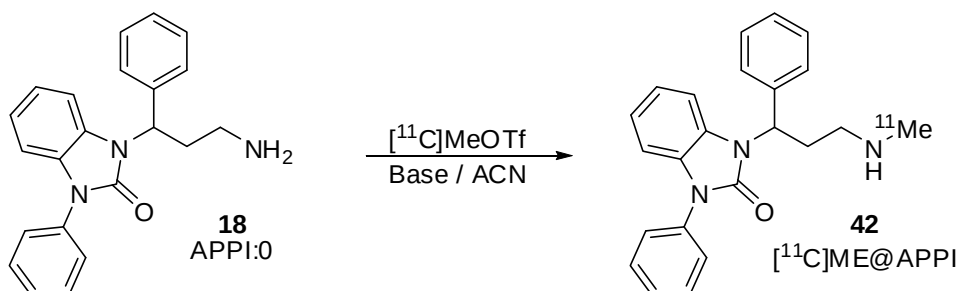
Fraktion	Rz präp. HPLC min	Rz analyt. HPLC min	NaI: Umsatz in %
1	11-12	5-6	98.3

Tabelle 4

Das Endprodukt (Tab. 4) hatte eine Aktivität von 1.89 GBq, einen pH von 7.74 und 302 mosmol/kg.

Spektrum 3, Seite 149.

2.3.3 Synthese von 1-[3-([¹¹C]Methylamino)-1-phenylpropyl]-3-phenyl-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on (42)



2.3.3.1 Analytische HPLC-Messungen von Standard und Vergleich

Vor Beginn der Synthese wurden der kalte Standard **19** (ME@APPI) an der HPLC vermessen und auch zum Vergleich APPI:0 **18**. Als Fließmittel wurde Acetonitril/Ammoniumformiat (0.1 M) im Verhältnis 1/1 eingesetzt. Die Messungen im UV-Kanal erfolgten bei einer Wellenlänge von 254 nm, die Durchflussrate betrug 2 ml/min. Der APPI:0-Peak (s. Abb. 34) erschien bei 5:45 min, ME@APPI (s. Abb. 35) bei 6:24.

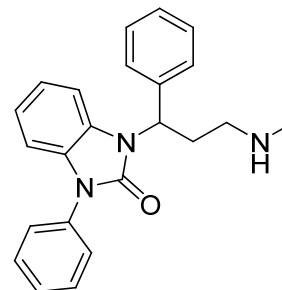


Abbildung 33: ME@APPI 19

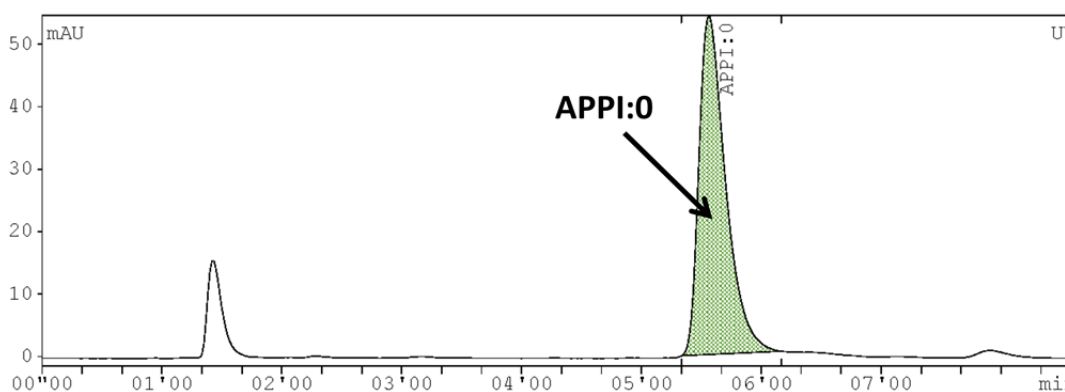


Abbildung 34: APPI:0 18

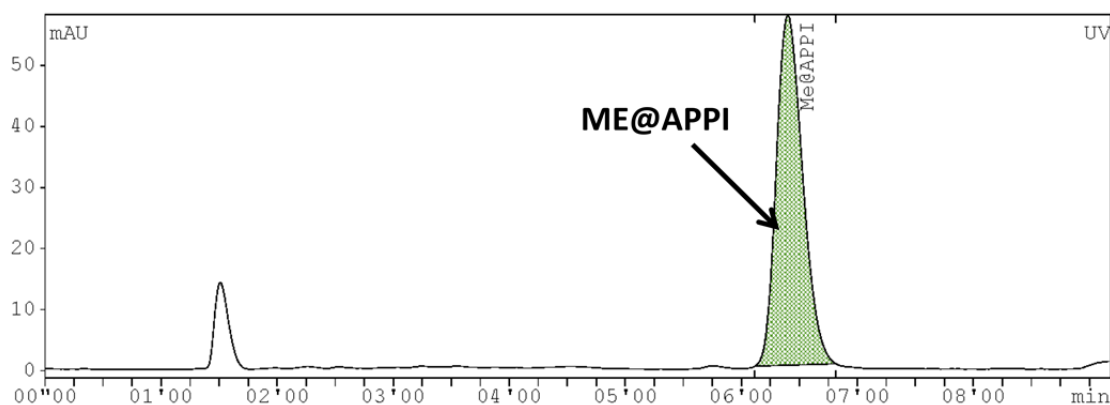


Abbildung 35: ME@APPI 19

2.3.3.2 Synthesebedingungen

Um die optimalen Synthesebedingungen (Konzentration, Temperatur, Zeit, Basenkomponente) für die Methylierung von APPI:0 **18** zu [^{11}C]ME@APPI **42** herauszufinden, waren einige Vorversuche notwendig.

Dabei wurde im Synthesemodul zuerst wieder [^{11}C]Methyltriflat erzeugt, welches dann aus der Apparatur entnommen und hinter einer Bleiabschirmung mit APPI:0 **18** zur Reaktion gebracht wurde.

Da die Aktivität von [^{11}C] aufgrund seiner kurzen HWZ (20 min) schnell abnimmt, sank die mit dem Natriumiodid-Radiodetektor gemessene Aktivität der Produkte ab, je länger die Versuchsreihe dauerte. Dadurch erklären sich manche niedrigen Werte.

Konzentration

Für diesen Versuch wurde eine Lösung **A** aus 4 mg/ml APPI:0 **18** in Acetonitril bereitet und daraus eine Verdünnungsreihe (mit Acetonitril) erstellt. Jeder Verdünnung wurde 1 μl Tetrabutylammoniumhydrid und 100 μl [^{11}C]Methyltriflat zugefügt. (Die Konzentration der Tetrabutylammoniumhydrid-Lösung betrug 480 mg pro ml H_2O .) Nach 5 min Rühren bei Rt gerührt wurde die Reaktion durch die Zugabe von 200 μl Ammoniumformiat beendet. Die einzelnen Verdünnungen wurden anschließend mittels analytischer HPLC (Acetonitril/Ammoniumformiat 1/1) auf ihren radiochemischen Umsatz untersucht.

Versuch	Lösung A	ACN	Konzentration mg/ml	NaI: Umsatz in % (Durchschnitt)
1	100	0	2	17.0
2	75	25	1.5	14.1
3	50	50	1	16.4
4	25	75	0.5	9.0
5	12.5	87.5	0.25	9.6

Tabelle 5

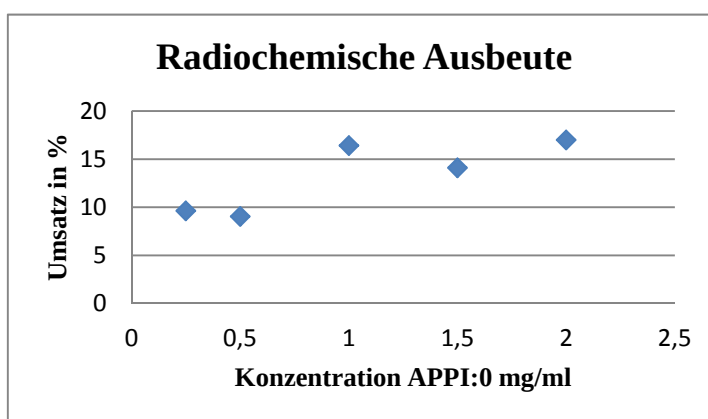


Diagramm 2

Bei einer APPI:0-Konzentration von 2 mg/ml waren die Ausbeuten am höchsten, doch auch mit der niedrigsten Konzentration ließen sich gute Umsetzungen erreichen (Tab. 5, Dia. 2). Um den Substanzverbrauch niedrig zu halten wurde daher bei den folgenden Versuchen immer mit den niedrigeren Konzentrationen (0.25 bis 1 mg/ml) gearbeitet.

Temperatur

Um die optimale Reaktionstemperatur herauszufinden und um überhaupt die Notwendigkeit einer Base auszutesten, wurde folgende Versuchsreihe durchgeführt.

Nur Konzentrationen aus 0.25 und 1 mg/ml APPI:0 **18** in Acetonitril wurden eingesetzt. Bei unterschiedlichen Temperaturen (50 und 75°C) betrug die Reaktionszeit nach Zugabe von 100 µl [¹¹C]Methyltriflat 5 min. Anschließend wurde mit 200 µl Ammoniumformiat gequencht.

Versuch 1 bis 4 wurde ohne Tetrabutylammoniumhydrid durchgeführt, bei Versuch 5 bis 8 wurden je 5 µl der Tetrabutylammoniumhydrid-Lösung zugesetzt.

Versuch	Lösung A	ACN	Konzentration mg/ml	Temperatur °C	NaI: Umsatz in % (Durchschnitt)
1	50	50	1	50	13.0
2	50	50	1	75	18.1
3	12.5	87.5	0.25	50	7.5
4	12.5	87.5	0.25	75	16.5
Ansatz	Lösung A	ACN	Konzentration mg/ml	Temperatur °C	NaI: Umsatz in % (Durchschnitt)
5	50	50	1	50	22.4
6	50	50	1	75	32.8
7	12.5	87.5	0.25	50	17.3
8	12.5	87.5	0.25	75	24.5

Tabelle 6

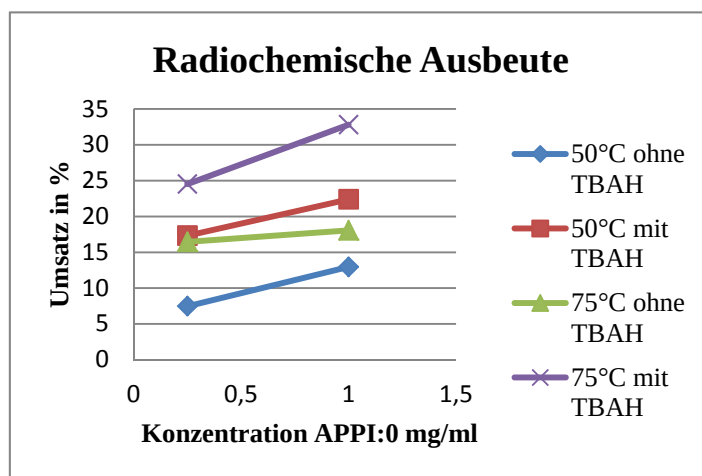


Diagramm 3

Die Ausbeuten waren bei 75°C deutlich höher als bei 50°C (Tab. 6, Dia. 3). Zudem stiegen sie bei Zugabe von Tetrabutylammoniumhydrid enorm an.

Basenkomponente

In dieser Versuchsreihe wurden unterschiedliche Basen ausgetestet. Die APPI:0-Lösungen wurden wieder mit gleicher Menge [^{11}C]Methyltriflat versetzt, die Reaktion wurde nach 5 min bei 75°C beendet.

Versuch	Lösung A	ACN	Konzentration mg/ml	Base	NaI: Umsatz in % (Durchschnitt)
1	25	75	0.5	5 µl TBAH	2.4
2	25	75	0.5	1 µl TEA	69.6
3	25	75	0.5	0.16 mg KOH	0.8
4	25	75	0.5	0.4 mg K_2CO_3	6.4
5	25	75	0.5	5 µl H_2O	1.0

Tabelle 7

Auf den ersten Blick schien der Einsatz von Triethylamin am besten (Tab. 7), doch bei genauer Betrachtung des HPLC-Spektrums kam dieser Peak vor dem eigentlichen [^{11}C]ME@APPI-Peak.

Auch wenn die Ergebnisse mit Tetrabutylammoniumhydrid in diesem Versuch nicht sehr überzeugend waren, zeigten die vorherigen Versuche doch respektable Ausbeuten und Tetrabutylammoniumhydrid blieb die Base der Wahl.

Zeit

Als letzte zu untersuchende Bedingung blieb die Reaktionszeit. Zusätzlich wurde Tetrabutylammoniumhydrid in Acetonitril aufgelöst.

Ansatz	Lösung A	ACN	Konzentration mg/ml	Zeit min	NaI: Umsatz in % (Durchschnitt)
1	50	50	1	5	5.1
2	50	50	1	2	1.9
3	12.5	87.5	0.25	5	0.6
4	12.5	87.5	0.25	2	0

Tabelle 8

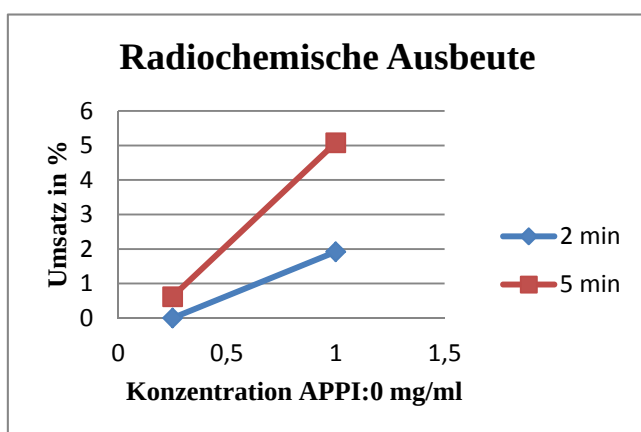


Diagramm 4

Somit standen nun die endgültigen Reaktionsbedingungen für die Methylierung fest: 5 min Erhitzen bei 75°C mit Tetrabutylammoniumhydrid (in H₂O gelöst) (Tab. 8, Dia. 4).

Beispiel einer erfolgreichen Synthese: Spektrum 4, Seite 150.

2.3.3.3 Präparative HPLC-Bedingungen

Ab diesem Versuch wurde die Reaktionslösung, bestehend aus 0.5 mg APPI:0 **18**, 500 µl Acetonitril und 1 µl Tetrabutylammoniumhydrid-Lösung, direkt in den Reaktor des Moduls eingefüllt. Dazu kam frisch produziertes [¹¹C]Methyltriflat, man ließ 5 min lang bei 75°C rühren. Danach wurde mittels einer präparativen HPLC Säule (Supelcosil™) chromatographiert, mit dem Fließmittel Acetonitril/Ammoniumacetat puffer (0.1 M) im Verhältnis 4/6. Die mittels NaI-Detektor angezeigten Zonen wurden geschnitten und die Fraktionen einzeln auf die analytische HPLC aufgetragen, mit folgenden Ergebnissen (Tab. 9):

Fraktion	Rz präp. HPLC min	Rz. analyt. HPLC min	Bemerkung
1	2	1.5*, 2	Verunreinigung
2	3.5	3	Verunreinigung
3	5*	5*	Verunreinigung
4	6	5.5*, 7.5	Precursor*, Produkt
5	11.5	-	nicht gemessen, Peak zu klein

Tabelle 9

* im UV Detektor sichtbar

Da in Zone 4 sowohl Produkt wie auch Edukt (Spektrum 5: Verbindung **18** im UV-Kanal, **42** im NaI-Kanal; Seite 151) enthalten waren, wurde für eine bessere Trennung eine andere Säule (Phenomenex Gemini) ausgetestet, mit MeOH/Ammoniumformiat 7/3 und 0.3 % Triethylamin als Fließmittel.

8 Peaks wurden händisch geschnitten, 2 davon an der analytischen HPLC gemessen (s. Tab. 10).

Fraktion	Rz präp. HPLC min	Rz. analyt. HPLC min	Bemerkung
5	5	6-7*	Precursor**
6	6*	8-9	APPI:0**

Tabelle 10

* im UV Detektor sichtbar

** Peaks diesmal etwas verzögert, da im Laufmittel mehr MeOH war.

Für die Endformulierung von [^{11}C]ME@APPI **42**, wurden in den weiteren Versuchen SepPak-Kartuschen untersucht, am besten eignete sich die C-8 SepPak Kartusche.

Das endgültige Produkt hatte einen pH Wert von 7.7 und eine Osmolalität von 310 mosmol/kg, die Radioausbeute lag bei 2.147 GBq.

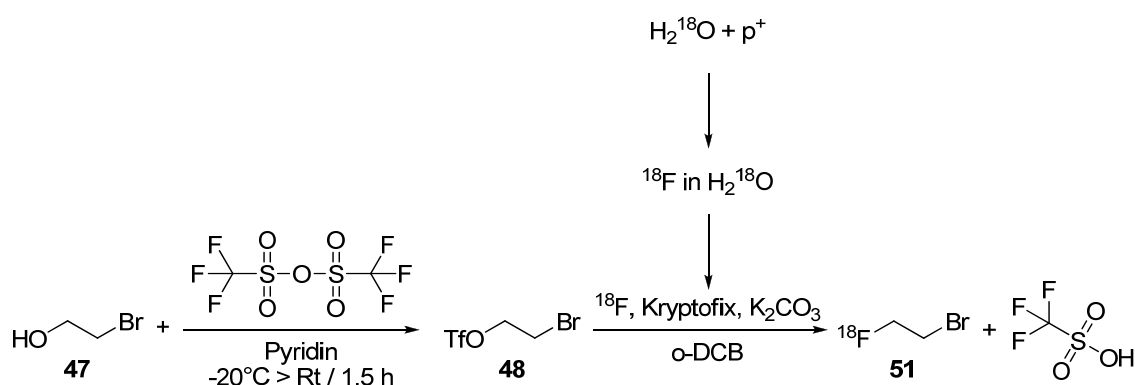
Spektrum 6, Seite 152.

2.4 [¹⁸F]Fluorethylierungen

2.4.1 Synthese von 2-[¹⁸F]Fluorethyl-(5R)-3-(4-iodphenyl)-8-[(2E)-3-iodprop-2-en-1-yl]-8-azabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxylat (49)

Die Fluorethylierung wurde in zwei Schritte unterteilt: Zuerst erfolgte die Synthese von [¹⁸F]Bromfluorethan und danach dessen Umsetzung mit den jeweiligen Edukten.

2.4.1.1 Synthese von 1-Brom-2-[¹⁸F]fluorethan (51)



Synthese von 2-Bromethyltrifluormethansulfonat¹⁴³ (48)

Pyridin und abs. CH₂Cl₂ wurden in einem 2-Hals-Kolben vorgelegt und mit einer Salz/Eis-Mischung auf -20°C gekühlt. Nach der Zugabe von Trifluormethansulfonsäureanhydrid wurde 5 min bei dieser Temperatur gerührt, wobei sich ein Niederschlag bildete, der sich bei der langsamen Zugabe von Bromethanol wieder auflöste. Es wurden weitere 1.5 h gerührt und dann langsam auf Rt erwärmt.

Nach Abnutschen und Eindampfen des Lösungsmittels wurde ein brauner Rückstand erhalten, aus dem durch Destillation im Vakuum ein farbloses Öl hervor ging.

Radiosynthese von von 1-Brom-2-[^{18}F]fluorethan ($=[^{18}\text{F}]\text{BFE}$) (51)

Hinter einer 5 cm dicken Bleiburg wurden die besten Bedingungen für die Synthese von [^{18}F]Bromfluorethan untersucht.

[^{18}F], in Form von Spülwasser aus der [^{18}F]FDG-Synthese des AKH Wiens bezogen, wurde in einer Anionenaustauscherharz-Kartusche vom H_2^{18}O abgetrennt und anschließend mit Elutionslösung von der Kartusche heruntergespült; (1 ml Elutionslösung besteht aus 22 mg Kryptofix 2.2.2, 4.5 mg K_2CO_3 , 700 μl Acetonitril und 300 μl H_2O). Nach Entfernung des Lösungsmittels bei 110°C und anschließendem Abkühlen auf Rt wurde 1 ml Acetonitril zugesetzt und azeotrop getrocknet. Um das beste Lösungsmittel für diese Reaktion zu finden, wurden nochmals etwa 1.2 ml Acetonitril zugesetzt und nach kurzem Sieden wurde die Lösung auf 3 Reaktionsgefäße (A, B, C) aufgeteilt. In jedem dieser Versuchs-Vials befanden sich zusätzlich je 500 μl Lösungsmittel (s. Tab. 11) und 30 μl Bromethyltriflat. Nun wurden die Vials für 10 min erhitzt und nach kurzem Abkühlen auf der analytischen HPLC (Acetonitril/0.1M Ammoniumformiat 1/1) vermessen.

Versuch	Temperatur °C	Ausbeute [^{18}F] %	Ausbeute B[^{18}F]FE %
A: o-DCB	110	9.2	90.2
B: DMF	110	100	0
C: ACN	80	84.5	15.5

Tabelle 11

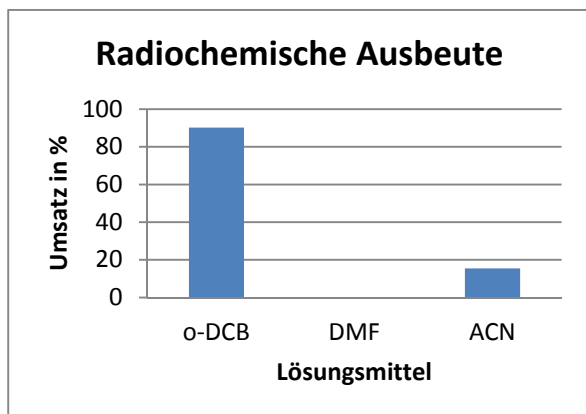


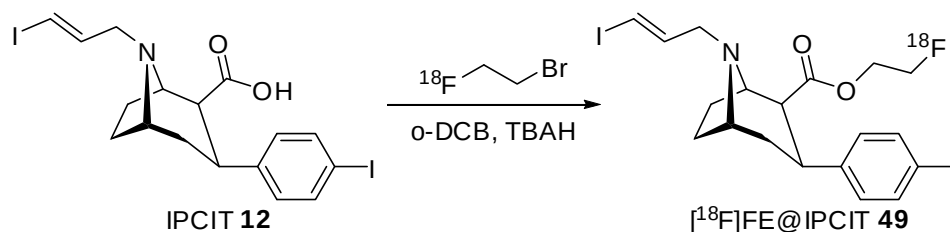
Diagramm 5

Das Ergebnis war eindeutig: Mit Dimethylformamid als Lösungsmittel konnte keinerlei Umsetzung erzielt werden, o-Dichlorbenzol war für diese Reaktion am besten geeignet und wurde daher bei den folgenden Fluorethylierungen eingesetzt.

Der Wechsel des Kryptanden von 2.2.2-Kryptofix auf 18-Krone-6-Ether (15 mg) ergab ein schlechteres [^{18}F]Fluorid/[^{18}F]Bromfluorethan Verhältnis (65/35) und wurde somit nicht weiter verfolgt.

Spektrum 7, Seite 153: UV-Kanal: o-Dichlorbenzol; Radiokanal: [^{18}F]Fluorid (1:40 min) und [^{18}F]Bromfluorethan **52** (3:11 min).

2.4.1.2 Synthese von 2-[^{18}F]Fluorethyl 3-(4-iodphenyl)-8-[(2E)-3'-iodprop-2'-en-1'-yl]-8-azabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxylat (44)



Analytische HPLC-Standard-Messung

Vor Beginn der Synthese wurden Vergleichsmessungen durchgeführt. Dazu wurden IPCIT 12 (2:26 min) und FE@IPCIT 13 (6:78 min) gemeinsam an der Chromolith-RP-18 HPLC (Acetatpuffer/Acetonitril 7/3) vermessen (s. Abb. 37). Die Messungen im UV-Kanal erfolgten bei einer Wellenlänge von 255 nm, die Durchflussrate betrug 2 ml/min.

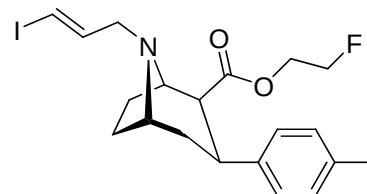


Abbildung 36: FE@IPCIT 13

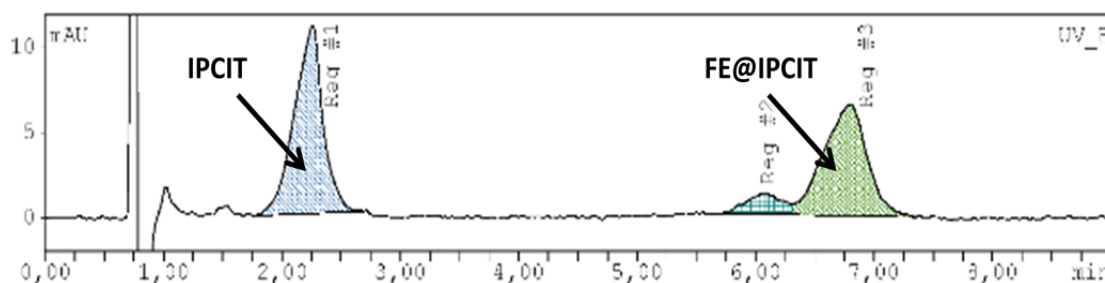


Abbildung 37: IPCIT 12 und FE@IPCIT 13

Synthese von [^{18}F]FE@IPCIT (49)

Die Synthese von [^{18}F]Bromfluorethan wurde wie oben erwähnt durchgeführt. Nach azeotroper Trocknung des Fluorids mit Acetonitril wurden 30 μl Bromethyltriflat in 1000 μl o-Dichlorbenzol zugefügt. Nach einer Reaktionszeit von 10 Minuten bei 100°C wurde in 1 ml Dimethylsulfoxid destilliert. Nach HPLC-Check (Acetonitril/0.1M Ammoniumformiat 1/1) wurde das entstandene [^{18}F]Bromfluorethan zu den einzelnen Reaktionsansätzen gefügt.

Spektrum 8, Seite 154 [^{18}F]Bromfluorethan 52 nach der Destillation.

Basenkomponente

In diesen Versuchen wurden unterschiedliche Basenkomponenten ausgetestet. Zu jedem Reaktionsansatz wurde 1 µl einer Lösung von 40 µmol Base in 50 µl H₂O gefügt. NaH wurde in Dimethylsulfoxid suspendiert, als Lösungsvermittler wurden 3 Tropfen H₂O zugesetzt. Bei 100°C wurde 20 min lang erhitzt, anschließend mit H₂O gequencht und mittels NaI-Detektor vermessen.

Base	Menge in mg	Umsatz in %
LiOH x H ₂ O	1.7	48.8
Cs ₂ CO ₃	13	55.2
TBAH	30	68.6
NaI/KI	6/7.7	0
NaH	0.128	0
NaH + KI	0.128 + 6.7	0
NaH + NaI	0.128 + 6.0	0

Tabelle 12

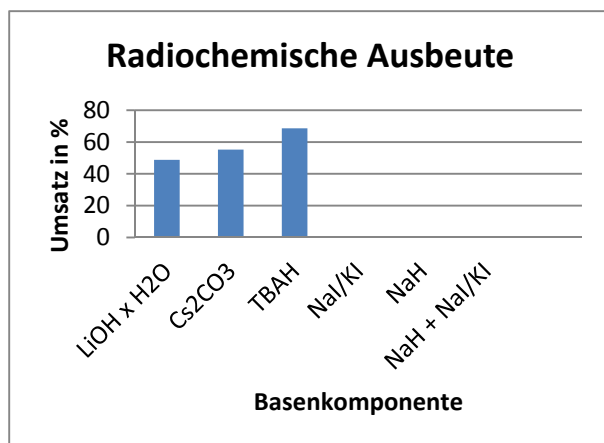


Diagramm 6

Die Ausbeuten waren unter Einwirkung von Tetrabutylammoniumhydrid am höchsten, NaI/KI mit oder ohne NaH, sowie NaH alleine zeigten keinerlei Umsetzung (Tab 12, Dia 6).

Basenkonzentration

Um die geeignete Konzentration an Tetrabutylammoniumhydrid herauszufinden, wurden mehrere Versuche durchgeführt. IPCIT **12**, gelöst in Dimethylsulfoxid, und [^{18}F]Bromfluorethan wurden entsprechend vermengt um Konzentrationen von 1 oder 2 mg/ml IPCIT **12** in Dimethylsulfoxid zu erhalten (Tab. 12). Zu jedem Versuchsansatz wurde 1 μl Tetrabutylammoniumhydrid-Lösung in Wasser zugefügt. Die Reaktionen wurden bei 100°C durchgeführt, die Reaktionsdauer variierte von 15 bis 40 Minuten. Vor der HPLC-Messung (Ammoniumacetat/Acetonitril 7/3) wurde mit Wasser gequenchet. [^{18}F]FE@IPCIT **49** wurde mit dem NaI-Detektor gemessen.

TBAH-Konz. in mg/50 μl H₂O	Zeit Minuten	IPCIT-Konz. mg/ml	Radiochem. Ausbeute %
14.8	25	2	52.1
28	15	1	46.5
33	15	1	63.4
	45	1	65.8
59.8	15	1	0
145	15/40	2	0

Tabelle 13

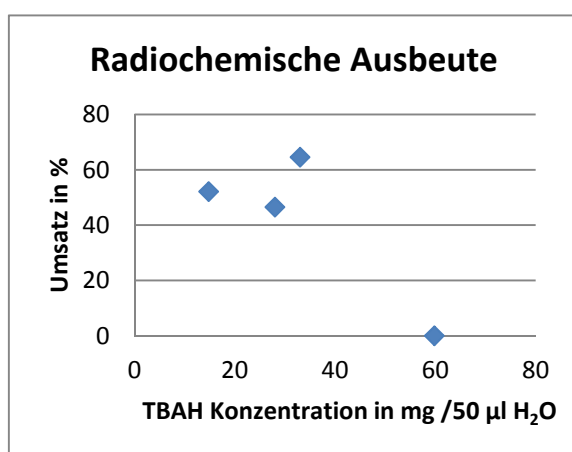
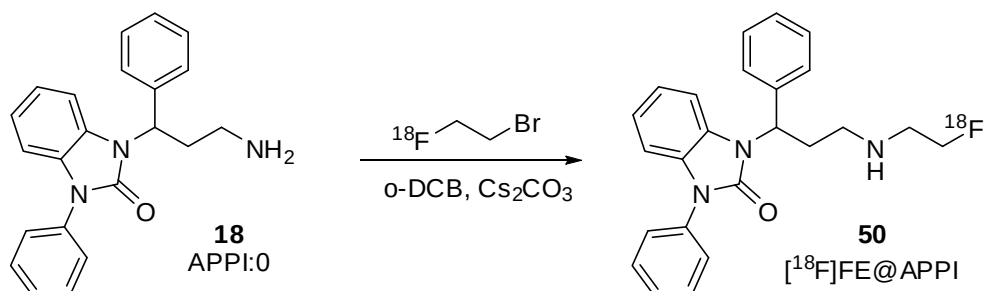


Diagramm 7

Es war deutlich erkennbar, dass sich mit einer Tetrabutylammoniumhydrid-Konzentration von etwa 30 mg in 50 μl H₂O (entspricht einer Konzentration von 40 μmol) die besten Ergebnisse erzielen ließen (Tab. 13, Dia. 7). Ab einer Konzentration von 60 mg erfolgte gar keine Umsetzung mehr.

Spektrum 9, Seite 155: FE@IPCIT **49**: 33 mg Tetrabutylammoniumhydrid nach 15 min Reaktionszeit.

2.4.2 Synthese von 1-{3-[(2-[¹⁸F]Fluorethyl)amino]-1-phenylpropyl}-3-phenyl-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on (50)



2.4.2.1 Analytische HPLC-Standard-Messung

Vor Beginn der Synthese wurde der kalte Vergleichs-Standard (FE@APPI **40**) an der Phenomenex Prodigy HPLC gemessen (Acetonitril/0.1 M Amoniumformiat 1/1). Für dieses Spektrum (Abb. 39) wurde APPI:0 **18** (5:58 min) gemeinsam mit FE@APPI **40** (8:38 min) vermessen. Die Messung im UV-Kanal erfolgte bei einer Wellenlänge von 254 nm, die Durchflussrate betrug 2 ml/min.

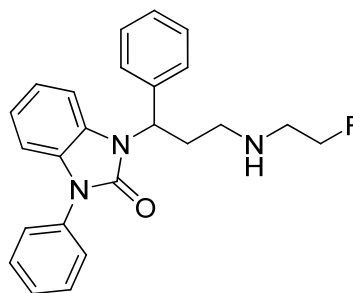


Abbildung 38: FE@APPI 40

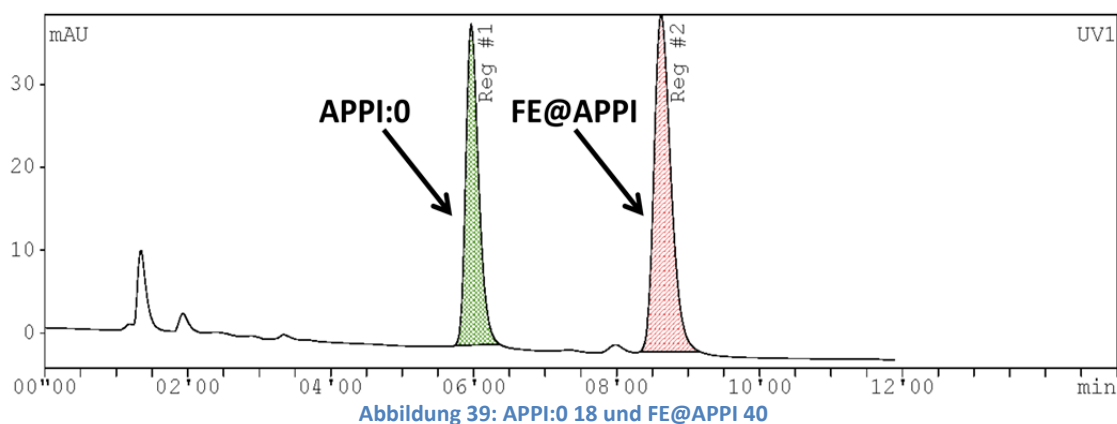


Abbildung 39: APPI:0 18 und FE@APPI 40

2.4.2.2 APPI:0-Konzentration und Reaktionsdauer

Die Synthese von [^{18}F]Bromfluorethan wurde wie bei **49** durchgeführt.

Für diesen Versuch wurden 1.6 mg APPI:0 in 400 μl Dimethylsulfoxid gelöst und mit weiterem Dimethylsulfoxid entsprechend verdünnt (s. Tab. 14). Zu jedem Versuchsansatz wurden 100 μl [^{18}F]Bromfluorethan-Lösung und 1 μl Tetrabutylammoniumhydrid (24 mg in 50 μl H_2O) gefügt, man ließ bei 100°C rühren. Der radiochemische Umsatz wurde mittels NaI-Detektor vermessen (Acetonitril/0.1M Ammoniumformiat 50/50).

Ansatz	APPI:0-Lsg μl	DMSO μl	Konz. mg/ml	Zeit min	Radiochem. Ausbeute %
1	100	0	2	5	9.8
1				10	16.3
1				20	23.9
2	75	25	1.5	20	22.0
3	50	50	1	20	13.6
4	25	75	0.5	20	10.0
5	12.5	87.5	0.25	20	1.8

Tabelle 14

Bei Ansatz 1 zeigte sich nach einer Reaktionszeit von 20 min das beste Ergebnis, deshalb wurden auch die weiteren Proben erst nach 20 min mit H_2O gequencht und vermessen.

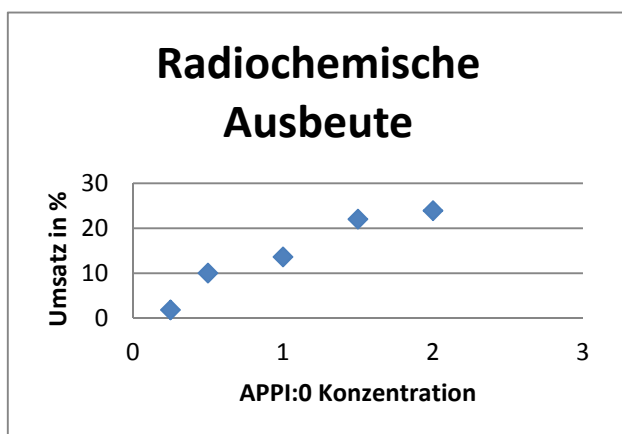


Diagramm 8

Es zeigte sich, dass mit steigender Konzentration die Ausbeute ebenfalls stark anstieg. Da bei einer Konzentration von 1.5 mg/ml bereits ausreichende Umsetzung erreicht war, wurde damit weitergearbeitet um den Substanzverbrauch gering zu halten.

2.4.2.3 Basenkomponente

APPI:0 **18** wurde in Dimethylsulfoxid gelöst und verdünnt um einer Konzentration von 1.5 mg/ml zu entsprechen. Zu den einzelnen Versuchsansätzen (je 50 µl) wurden je 50 µl [^{18}F]Bromfluorethan und Base gefügt. Man ließ 20 min bei 100°C erhitzen.

Ansatz	Base	Radiochem. Ausbeute in %
1	1 µl TBAH (24 mg in 50 µl H ₂ O)	2.3
2	1 µl TBAH (48 mg in 50 µl H ₂ O)	15.4
3	1 µl TBAH (60 mg in 50 µl H ₂ O)	0
4	1 µl Cs ₂ CO ₃ (13 mg in 50 µl H ₂ O)	17.5
5	1 µl Cs ₂ CO ₃ (26 mg in 50 µl H ₂ O)	34.1
6	1 µl LiOH (1.7 mg in 50 µl H ₂ O)	4.8
7	1 µl NaOH (5 M in H ₂ O)	0
8	1 µl TEA	2.28

Tabelle 15

Spektrum 10, Seite 156: FE@APPI **50** mit der Base Cs₂CO₃

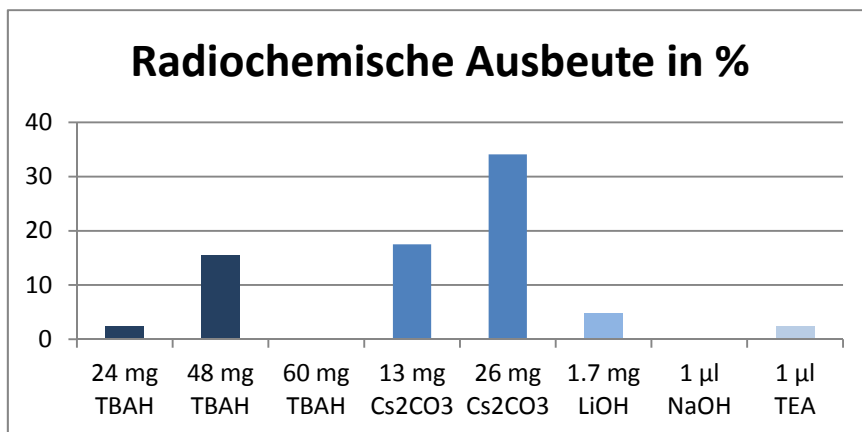


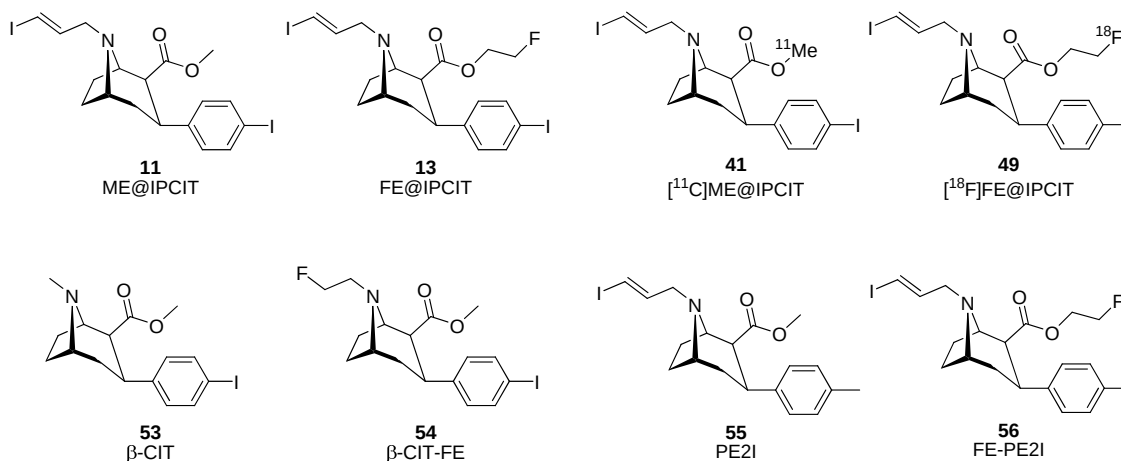
Diagramm 9

Durch die Zugabe der am höchsten konzentriertesten Cs₂CO₃-Lösung ließ sich die beste Umsetzung erzielen.

2.5 Ausblick

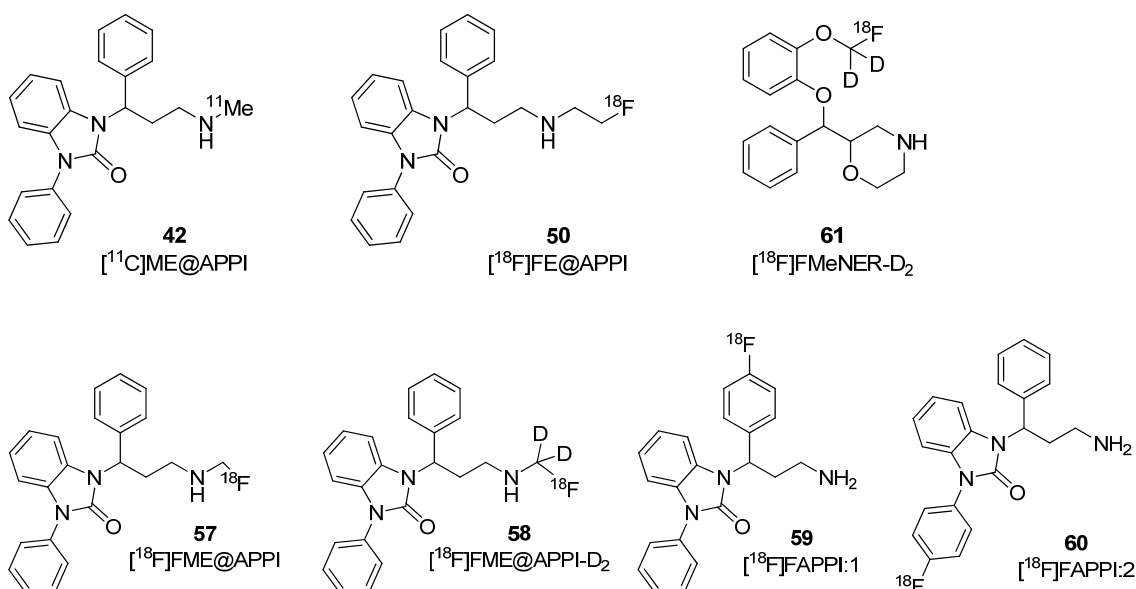
Teil 1: CIT

Von den ‚kalten‘ CIT-Derivaten werden derzeit Affinitätstests^{144,145} am DAT, mittels DAT-exprimierender Membranen und Selektivitätstest bezüglich DAT und Serotonin-Transporter (SERT), bzw. DAT und NET am AKH Wien durchgeführt. Zudem wird die metabolische Stabilität in vitro^{146,147,148} getestet. Die logP-Wert-Bestimmungen^{149,150,151} lassen allerdings aufgrund des hohen Molekulargewichtes von den Verbindungen **11** und **13** auf eine schlechte Blut-Hirn-Permeabilität schließen. Da aber auch die strukturell sehr verwandten Verbindungen β -CIT **53**, β -CIT-FE **54**, PE2I **55**¹⁵², und FE@PE2I **56**¹⁵³ die Blut-Hirn-Schranke passieren können, sollen bessere Modelle zur Untersuchung des Permeabilitätswertes mittels Immobilisierter-artifizieller-Membranen-Chromatographie (IAM)^{154,155} entwickelt werden. Bei erfolgreichen Ergebnissen können weitere Versuche mit den markierten Verbindungen **41** und **49** in Angriff genommen werden (s. Ausblick Teil 2).



Teil 2: APPI

Zusätzlich zu den bisher erfolgreich markierten Verbindungen **42** und **50** soll ein Zugang zu weiteren APPI-Derivaten **57-60** entwickelt und im Vorfeld auch die Synthese der dazu gehörigen nicht-radioaktiven-Analoga, als HPLC-Vergleichsstandards, erfolgen.



Von den ‚kalten‘ Standard Verbindungen sind präklinische Studien geplant. Dazu zählen Affinitätsstudien am NET mittels NET-exprimierender Membranen^{144,145}; Selektivitätstests bezüglich NET und SERT, bzw. NET und DAT; metabolische Stabilitätstests in vitro^{146,147,148}; logP-Wert-Bestimmungen^{149,150,151} und IAM-Chromatographie^{154,155} um die Lipophilie und die Blut-Hirn-Schranken-Permeabilität zu testen.

Die ‚heißen‘ Verbindungen mit den besten Eigenschaften sollen in Biodistributionsstudien mit Nagern eingesetzt werden und in Folge auch Micro-PET-Untersuchungen zur in-vivo Darstellung der NET-Dichte durchgeführt werden. Außerdem sollen spezielle ‚knock-out‘-Tiermodelle gescannt und bei weiterhin vielversprechenden Ergebnissen eine Pharm-Tox-Studie beauftragt werden. Positive Ergebnisse vorausgesetzt, werden diese Verbindungen in einer humanen Vergleichs-studie mit dem derzeitigen Gold-Standard für NET-PET-Bildgebung, $[^{18}\text{F}]\text{FMeNER-D}_2$ **61**, einem hoch affinen Reboxetin-Analogen, eingesetzt.¹⁵⁶

3. EXPERIMENTELLER TEIL

3.1 Gerätedaten

Spektren wurden auf folgenden Geräten aufgenommen:

Massenspektren: GC/MS-Q95050 GC-17A SHIMADZU

Hochaufgelöste Massenspektren: Finnigan MAT 8230 (EI, 70eV) und Finnigan MAT 900 S (ESI, 4 kV, 3 μ A CH₃CN/MeOH), Mikroanalytisches Laboratorium der Universität Wien.

¹H, ¹³C-NMR Spektren: Bruker Avance DPX-200 Spektrometer bei 27°C (200.13 MHz für ¹H, 50.32 MHz für ¹³C), Varian UnityPlus 300 Spektrometer bei 28°C (299.95 MHz für ¹H, 75.43 für ¹³C), Bruker Avance 500 Spektrometer bei 293 K (500.13 MHz für ¹H, 125.77 für ¹³C). Das Lösungsmittelsignal wird als interner Standard verwendet und auf TMS bezogen mit $\delta = 7.26$ ppm (¹H in CDCl₃) und $\delta = 77.0$ ppm (¹³C in CDCl₃).

Chromatographische Trennungen:

Dünnschichtchromatographie: Merck DC-Metallfolien, Kieselgel 60 F₂₅₄, Schichtdicke 0.2 mm; Merck DC-Metallfolien, Kieselgel 60 RP-18 F₂₅₄S, Schichtdicke 0.2 mm.

Säulenchromatographie: Merck Kieselgel 60 F₂₅₄; Merck Kieselgel 60 RP-18 F₂₅₄S.

Präparative Dünnschichtchromatographie: Merck Glasplatten, PLC Kieselgel 60 F₂₅₄, Schichtdicke 2 mm.

HPLC: Analytische HPLC: Merck Hitachi, L-7100 Pumpe, L-7400 UV-Detektor, NaI Durchflussdetektor; Präparative HPLC: La Prep P110, UV-Detektor, NaI-Durchflussdetektor.

Pärparative Säulen: SUPELCO Supelcosil™ LC-ABZ, 25 cm x 10 mm, 5 μ m; Phenomenex Gemini C18, 25 cm x 10 cm, 10 μ m.

Experimenteller Teil

Sonstiges:

Schmelzpunkte: Reichert-Kofler Heiztischmikroskop.

Synthesemikrowelle: Synthos 3000, Anton Paar, SXQ80 Rotor.

Sep-Pak Kartuschen: Sep-Pak[®] Light Alum N, Waters Corporation; Sep-Pak[®] Plus C18, Waters Corporation; Sep-Pak Plus[®] C8, Waters Corporation; Chromafix 30-PS-HCO₃, [¹⁸F] Separation Cartridge.

Sterilfilter: Normal Millex[®] GV 0.22 µm, Durapore PVDF Membran; Millex[®] GS, 0.22 µm, MF Millipore MCE Membran.

Osmometer: Wescor Osmometer Vapro[®] 5600 (Sanova Medical Systems).

pH-Meter: WTW inoLab 740 pH-Meter.

3.2 Chemikalien

Erworben von

Fisher Scientific (at.fishersci.com)

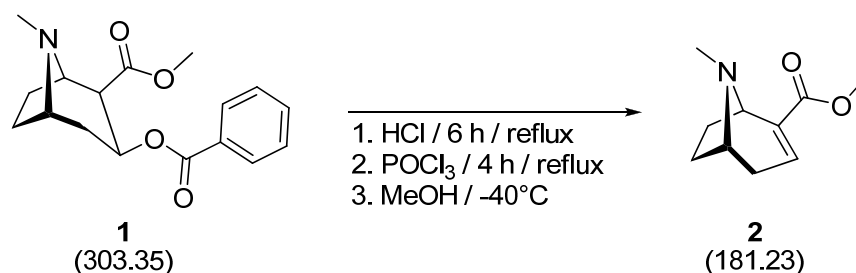
Kwizda

Sigma Aldrich (www.sigma-aldrich.com)

VWR (at.vwr.com)

3.3 Synthese von 2-Fluorethyl-(5R)-3-(4-iodphenyl)-8-[(2E)-3-iodprop-2-en-1-yl]-8-azabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxylat (13)

3.3.1 Synthese von Methyl-(5R)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-en-2-carboxylat¹⁰⁴ (2)



Cocain-Hydrochlorid **1** (20.00 g, 65.93 mmol) wird in 230 ml 6 N HCl gelöst und 6 h lang unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wird die Lösung auf Raumtemperatur gebracht und 3x mit je 100 ml Ether extrahiert. Die wässrige Phase wird am Rotavapor und danach an der Pumpe zur Trockene gebracht. 107 ml frisch destilliertes POCl₃ werden zum Rückstand hinzugefügt, die Mischung wird unter Inertgasatmosphäre 4 h lang unter Rückfluss erhitzt. Überschüssiges POCl₃ wird mittels Kugelrohrdestillation abdestilliert. Das resultierende Öl wird auf -40°C gekühlt und vorsichtig mit 170 ml wasserfreiem MeOH versetzt.

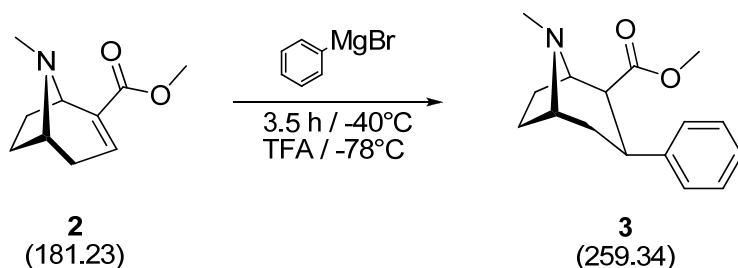
Danach wird die Mischung auf Raumtemperatur erwärmt und das Lösungsmittel am Rotavapor entfernt. Der Rückstand wird mit 160 ml H₂O versetzt und die entstehende Lösung mit konz. NH₄OH-Lösung auf pH 9 eingestellt, mit CH₂Cl₂ extrahiert und über Kaliumcarbonat getrocknet.

Danach werden Trocknungs- und Lösungsmittel entfernt. Gereinigt wird mittels Kugelrohrdestillation.

Ausbeute: 11.27 g (94 %) farbloses Öl

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.

3.3.2 Synthese von Methyl-(5R)-8-methyl-3-phenyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxylat¹⁰⁵ (3)



Verbindung **2** (3.49 g, 19.26 mmol) wird mit 50 ml abs. CH₂Cl₂ in einem 3-Halskolben unter Argonatmosphäre vorgelegt und auf -40°C gekühlt. Eine 2.8 M Magnesiumbromid-Lösung (14 ml) in 50 ml abs. Ether wird langsam zugetropft. Nach 3.5-stündigem Rühren bei dieser Temperatur wird auf -78°C gekühlt und portionsweise mit Trifluoressigsäure (4.39 g, 2 Eq, 38.52 mmol, 3 ml) in 50 ml CH₂Cl₂ versetzt.

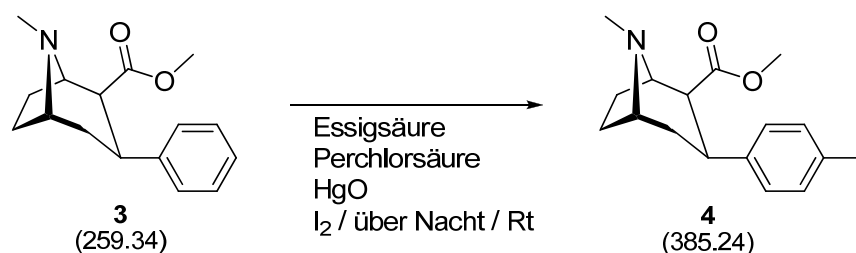
Die Mischung wird mit konz. HCl angesäuert und auf pH 1 eingestellt, die organische Phase wird abgetrennt. Die wässrige Phase wird bei 0°C mit konz. Ammoniumhydroxid-Lösung auf einen pH > 10 gebracht und 3x mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet, abfiltriert und am Rotavapor eingedampft.

Zur Reinigung wird das Rohprodukt auf Kieselgel aufgezogen und mit Petrolether/Triethylamin im Verhältnis 9.5/0.5 chromatographiert.

Ausbeute: 3.26 g (65 %) dunkles gelbes Öl

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.

3.3.3 Synthese von Methyl-(5R)-3-(4-iodphenyl)-8-methyl-8-azabicyclo [3.2.1] octan-2-carboxylat¹⁰⁷ (**4**)



Eine Lösung aus Essigsäure (45 ml), HgO (2.72 g, 12.57 mmol), Perchlorsäure (15 ml) und Verbindung **3** (3.26 g, 12.57 mmol) wird hergestellt. Dazu wird eine Mischung aus Iod (6.37 g, 2 Eq, 25.14 mmol), Essigsäure (60 ml) und CH_2Cl_2 (120 ml) portionsweise gefügt. Dieses Gemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt.

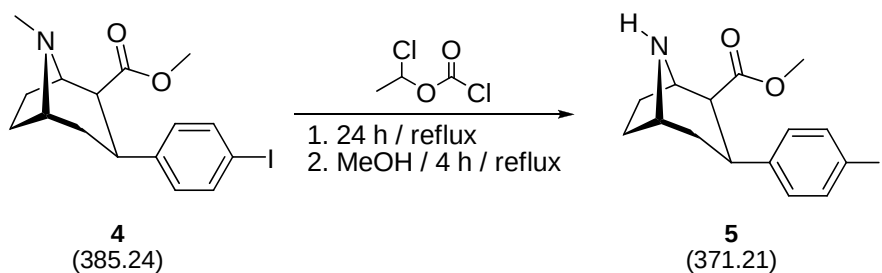
Am nächsten Tag wird abfiltriert, das Filtrat mit Wasser (60 ml) und CH_2Cl_2 (120 ml) verdünnt. NH_4OH wird bei 0°C vorsichtig zugegeben. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur wird die organische Phase abgetrennt und die wässrige 3x mit Ether ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Na_2SO_4 getrocknet und danach eingedampft.

Die Reinigung erfolgt an einer Kieselgelsäule mit dem Fließmittel Ether/Hexan/Triethylamin im Verhältnis 9/10/1.

Ausbeute: 2.01 g (42 %) gelbe Kristalle

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.

3.3.4 Synthese von Methyl-(5R)-3-(4-iodphenyl)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxylat^{107,108} (5)



Verbindung **4** (2.01 g, 5.22 mmol) wird unter Inertgasatmosphäre in absolutem 1,2-Dichlorethan (100 ml) gelöst, mit 1-Chlorethyl-chlorformiat (2.38 g, 3 Eq, 15.66 mmol, 1.7 ml) versetzt und 24 Stunden lang unter Rückfluss erhitzt.

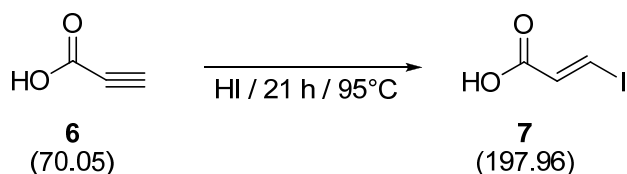
Nach Abkühlen und Verdampfen des Lösungsmittels werden 100 ml Methanol zugefügt und weitere 4 Stunden lang erhitzt.

Nach erneutem Abkühlen wird die Lösung mit NH_4OH versetzt, mit CH_2Cl_2 extrahiert und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Rohprodukt wird ohne weitere Aufreinigung in der nächsten Reaktion eingesetzt.

Ausbeute: 1.40 g (72 %) gelbe Kristalle

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.

3.3.5 Synthese von (2E)-3-Iodprop-2-ensäure¹⁰⁹ (7)



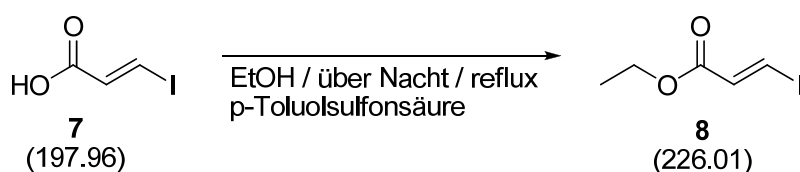
Kommerziell erhältliche Propiolsäure (6 ml, 6.83 g, 97.50 mmol) wird gemeinsam mit wässriger HI (22 ml, 57 %) in eine verstärkte Phiole mit Schraubverschluss gefüllt. Die Phiole wird fest verschlossen und 21 h lang bei 95 °C erhitzt.

Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird mit Wasser verdünnt. Die entstandenen Kristalle werden abgenutscht und mit Petrolether nachgewaschen.

Ausbeute: 17.44 g (90 %) weiße, nadelförmige Kristalle

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.

3.3.6 Synthese von Ethyl-(2E)-3-iodprop-2-enoat (8)



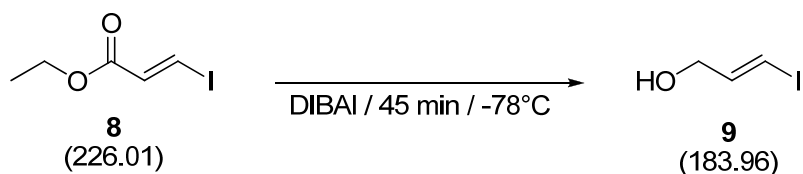
Verbindung **7** (8.00 g, 40.41 mmol) wird mit 100 ml Toluol, absolutem Ethanol (3.16 g, 1.7 Eq, 68.70 mmol, 4 ml) und einer Spatelspitze p-Toluolsulfonsäure versetzt und am Wasserabscheider gekocht. Eine beinahe vollständige Umsetzung ist nach 24 Stunden mittels DC-Monitoring (KG, Diethylether) erkennbar.

Die Reinigung von Verbindung **8** erfolgt säulenchromatographisch (KG, Diethylether).

Ausbeute: 5.43 g (59 %) gelbes Öl

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.

3.3.7 Synthese von (2E)-3-Iodprop-2-en-1-ol¹⁰⁹ (**9**)

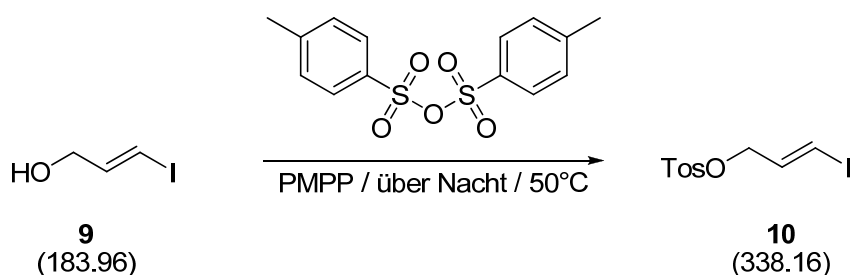


Der Ester **8** (2.28 g, 10.09 mmol) wird unter Inertgasatmosphäre in 20 ml abs. CH₂Cl₂ gelöst und auf -75 °C gekühlt. Dann wird Diisobutylaluminiumhydrid (20 ml einer 1 M Lösung in Hexan, 20.18 mmol) langsam zugetropft. Die Lösung wird 45 Minuten lang bei dieser Temperatur gerührt. Dann wird die Temperatur auf 0°C gebracht und nacheinander versetzt mit MeOH (10 ml), MeOH/H₂O (3/1, 20 ml), H₂O (10 ml), CH₂Cl₂ (30 ml) und einer Lösung von Rochelle Salz (= Kalium-Natrium-Tartrat-Tetrahydrat) (10 % in Wasser, 30 ml). Die organische Phase wird abgetrennt, die wässrige 3x mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Na₂SO₄ getrocknet und eingengt. Das entstandene Rohprodukt enthält keine Verunreinigungen und wird deshalb ohne weitere Aufreinigung gleich im nächsten Reaktionsschritt eingesetzt.

Ausbeute: 1.63 g (88 %) farbloses Öl

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.

3.3.8 Synthese von (2E)-3-Iodprop-2-en-1-yl-4-methylbenzolsulfonat¹¹¹ (**10**)



Unter Inertgasatmosphäre wird der Alkohol **9** (300 mg, 1.63 mmol) in einem trockenen Dreihalskolben vorgelegt, mit 1,2,2,6,6-Pentamethylpiperidin (374 mg, 1.5 Eq,

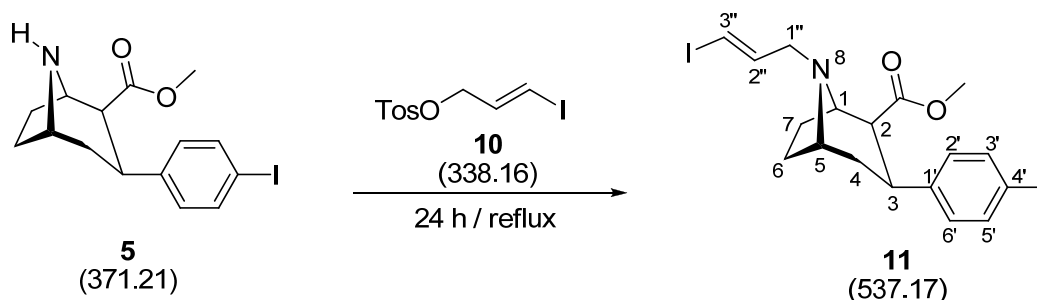
2.45 mmol, 0.4 ml) und p-Toluolsulfonanhydrid (630 mg, 1.63 mmol) versetzt und in 10 ml trockenem 1,2-Dichlorethan gelöst. Bei 50 °C wird über Nacht gerührt.

Das Lösungsmittel wird abrotiert, das verbleibende Öl wird in etwas CH₂Cl₂ aufgenommen und mit Heptan versetzt. Der Niederschlag wird abfiltriert und das Rohprodukt säulenchromatographisch (KG, Petrolether/Ethylacetat 9/1) gereinigt.

Ausbeute: 290 mg (53 %) gelbe Kristalle

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.

3.3.9 Synthese von Methyl-(5R)-3-(4-iodphenyl)-8-[(2E)-3-iodprop-2-en-1-yl]-8-azabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxylat¹¹⁴ (**11**)



Eine Suspension aus Verbindung **5** (851 mg, 2.29 mmol), Verbindung **10** (646 mg, 1.2 Eq, 1.92 mmol) und K_2CO_3 (317 mg, 2.29 mmol) in absolutem Acetonitril wird unter Inertgasatmosphäre 24 Stunden lang unter Rückfluss erhitzt.

Nach Filtration und Entfernung des Lösungsmittels erfolgt die Reinigung säulenchromatographisch (KG, Petrolether/EtOAc 9/1).

Ausbeute: 780 mg (63 %) gelbes Öl

Spektroskopische Daten:

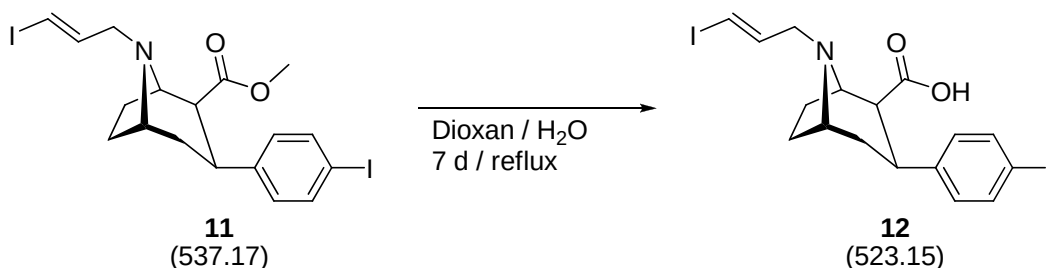
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) (Spektrum 11, Seite 157): δ (ppm): 7.58 (d, 2H, $J = 8.34$ Hz, H-3' + H-5'), 7.01 (d, 2H, $J = 8.20$ Hz, H-2' + H-6'), 6.47 (m, 1H, H-2''), 6.22 (m, 1H, H-3''), 3.66 (s, 1H, H-1), 3.54 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.41 (s, 1H, H-5), 3.02 (m, 1H, H-3), 2.91 (m, 2H, 2x H-1'), 2.54 (m, 1H, H-2), 2.03 (m, 2H, 2x H-4), 1.69 (m, 4H, 2x H-6 + 2x H-7).

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3) (Spektrum 12, Seite 158): δ (ppm): 171.5 ($-\text{COOCH}_3$), 144.2 (C-2'), 142.7 (C-1'), 136.9 (C-3' + C-5'), 129.5 (C-2' + C-6'), 91.1 (C-4'), 77.2 (C-3'), 62.3 (C-1), 61.1 (C-5), 57.9 (C-1'), 52.5 (C-2), 51.2 ($-\text{COOCH}_3$), 33.9 (C-3), 33.8 (C-4), 26.0 (C-6), 25.8 (C-7).

MS (Spektrum 13, Seite 159): m/z (%): 537 (M^+ , 5%), 478 (2), 410 (14), 399 (9), 340 (5), 248 (6), 235 (11), 217 (5), 180 (11), 167 (42), 141 (13), 128 (18), 122 (35), 111 (33), 97 (100), 96 (83), 80 (30), 69 (55), 68 (56), 56 (33), 41 (38).

HRMS: m/z berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{I}_2\text{NO}_2\text{Na}$ ($\text{M}^+ + \text{Na}$): 559.9559. Gefunden: 559.9569.

3.3.10 Synthese von (5R)-3-(4-Iodphenyl)-8-[(2E)-3-iodprop-2-en-1-yl]-8-azabicyclo[3.2.1]octan-2-carbonsäure¹⁵⁷ (**12**)



Der Methylester **11** (69 mg, 0.13 mmol) wird in 10 ml einer Dioxan/H₂O Mischung im Verhältnis 1/1 gelöst und 7 Tage lang unter Rückfluss erhitzt.

Nach Entfernung des Lösungsmittels und gutem Trocknen an der Pumpe wird die Säure säulenchromatographisch (RP-KG, Acetonitril/H₂O 9/1) gereinigt.

Ausbeute: 26 mg (39 %) weiße Kristalle

Spektroskopische Daten:

FP: 88-89°C

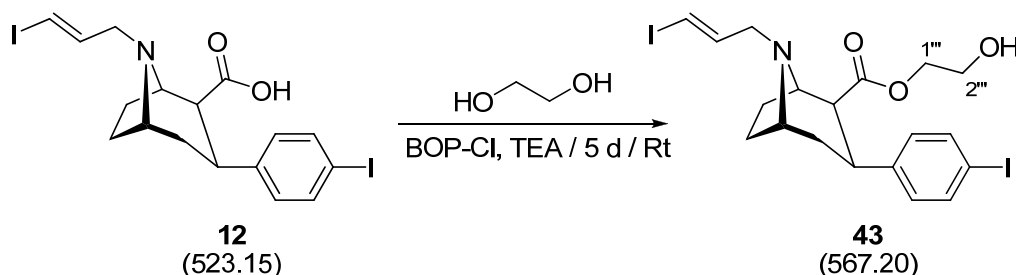
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) (Spektrum 14, Seite 160): δ (ppm) 7.62 (d, 2H, $J = 8.20$ Hz, H-3' + H-5'), 6.96 (d, 2H, $J = 8.34$ Hz, H-2' + H-6'), 6.63 (m, 1H, H-2''), 6.49 (d, 1H, $J = 14.64$ Hz, H-3''), 3.66 (s, 1H, H-1), 3.23 (m, 1H, H-5), 3.13 (m, 2H, H-1''), 2.71 (s, 1H, H-2), 2.45 (m, 1H, H-3), 2.17. (m, 2H, 2x H-4), 1.92 (m, 2H, 2x H-6), 1.79 (m, 2H, 2x H-7).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃) (Spektrum 15, Seite 161): δ (ppm): 173.0 (-COOCH₃), 139.5 (C-2''), 139.4 (C-1'), 137.6 (C-3' + C-5'), 129.5 (C-2' + C-6'), 92.9 (C-4'), 81.8 (C-3''), 61.7 (C-1), 59.0 (C-5), 56.5 (C-1''), 52.4 (C-2), 35.4 (C-3), 34.5 (C-4), 25.5 (C-6), 25.2 (C-7).

MS (Spektrum 16, Seite 162): m/z (%): 523 (M⁺, 4%), 479 (8), 396 (30), 352 (23), 248 (17), 235 (14), 217 (9), 167 (91), 141 (20), 128 (31), 122 (74), 108 (36), 82 (44), 80 (64), 77 (38), 68 (100), 55 (52), 41 (63).

HRMS: m/z berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{I}_2\text{NO}_2\text{Na}$ ($\text{M}^+ + \text{Na}$): 545.9403. Gefunden: 545.9412.

3.3.11 Synthese von 2-Hydroxyethyl-(5R)-3-(4-iodphenyl)-8-[(2E)-3-iodprop-2-en-1-yl]-8-azabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxylat¹¹⁷ (**43**)



318 mg der freien Säure **12** (0.60 mmol) werden in etwas CH_2Cl_2 gelöst und mit Bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)phosphin-chlorid (201 mg, 1.3 Eq, 0.79 mmol), Ethylenglycol (189 mg, 5 Eq, 3.00 mmol, 0.2 ml) und Triethylamin (160 mg, 2.6 Eq, 1.59 mmol, 0.22 ml) versetzt. Man lässt 5 d lang bei Rt rühren.

Die Aufreinigung erfolgt säulenchromatographisch (KG, Petrolether/EtOAc 9/1).

Ausbeute: 180 mg (52 %) gelbes Öl

Spektroskopische Daten:

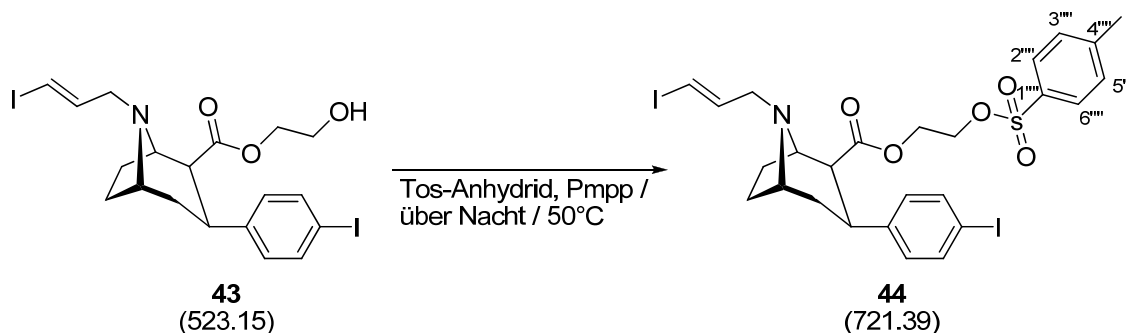
¹H-NMR (200 MHz, CDCl_3) (Spektrum 17, Seite 163): δ (ppm): 7.59 (d, 2H, $J = 8.34$ Hz, H-3' + H-5'), 6.98 (d, 2H, $J = 8.34$ Hz, H-2' + H-6'), 6.53 (m, 1H, H-2''), 6.23 (d, 1H, $J = 14.52$ Hz, H-3''), 3.89 (m, 2H, H-1'''), 3.71 (m, 2H, H-2'''), 3.67 (m, 1H, H-1), 3.45 (m, 1H, H-5), 2.99 (m, 2H, H-1''), 2.89 (m, 1H, H-2), 2.50 (m, 1H, H-3), 2.08 (m, 2H, H-4), 1.71 (m, 4H, 2x H-6 + 2x H-7).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl_3) (Spektrum 18, Seite 164): δ (ppm): 172.0 (-COO-), 143.2 (C-2'), 142.5 (C-1'), 137.1 (C-3' + C-5'), 129.1 (C-2' + C-6'), 91.2 (C4'), 78.5 (C-3''), 65.5 (C-1'''), 63.2 (C-1), 60.4 (C-2'''), 60.3 (C-5), 58.0 (C-1''), 53.1 (C-2), 33.9 (C-4), 33.3 (C-3), 26.0 (C-6), 25.6 (C-7).

MS (Spektrum 19, Seite 165): m/z (%): 567 (4%), 440 (19), 167 (45), 71 (57), 69 (65), 68 (45), 57 (100), 55 (83), 43 (82), 41 (61).

HRMS: m/z berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{I}_2\text{NO}_3$ (M^+): 567.9767. Gefunden: 567.9842.

3.3.12 Synthese von 2-[[[(4-Methylphenyl)sulfonyl]oxy]ethyl-(5R)-3-(4-iodophenyl)-8-[(2E)-3-iodprop-2-en-1-yl]-8-azabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxylat¹¹¹ (44)



Unter Inertgasatmosphäre wird der Hydroxyethylester (47 mg, 0.08 mmol) mit Penta-methylpiperidin (19 mg, 1.12 mmol, 1.5 Eq, 0.02 ml) und Tosylanhydrid (32.4 mg, 0.09 mmol, 1.2 Eq) in trockenem 1,2-Dichlorethan gelöst und über Nacht bei 50°C gerührt.

Das Lösungsmittel wird entfernt, der Rückstand in CH_2Cl_2 gelöst und mit Heptan versetzt. Der ausfallende Niederschlag wird abfiltriert, die Lösung eingengt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (KG, Petrolether/EtOAc 1/1) gereinigt.

Ausbeute: 37 mg (57 %) gelbliches Öl

Spektroskopische Daten:

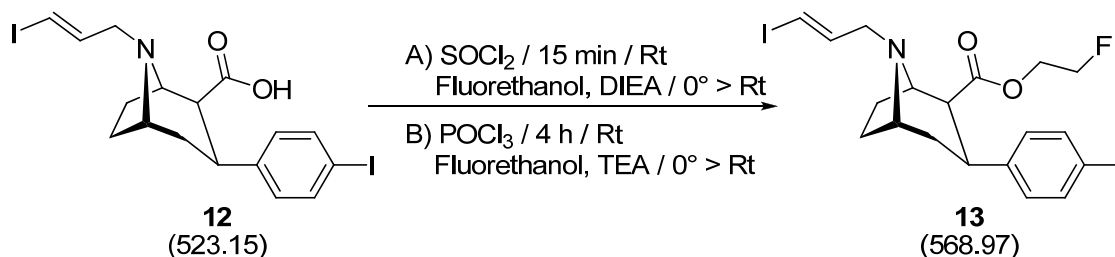
¹H-NMR (200 MHz, CDCl_3) (Spektrum 20, Seite 166): δ (ppm): 7.78 (d, 2H, $J = 8.20$ Hz, H-2'''' + H-6'''), 7.57 (d, 2H, $J = 8.08$ Hz, H-3' + H-5'), 7.33 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz, H-3'''' + H-5'''), 6.97 (d, 2H, $J = 8.46$ Hz, H-2' + H-6'), 6.54 (m, 1H, H-2''), 6.22 (d, 1H, $J = 14.40$ Hz, H-3'), 3.90 (m, 1H, H-1), 3.69 (m, 4H, H-1''' + H-2'''), 3.45 (m, 1H, H-5), 2.97 (m, 2H, H-1'), 2.89 (m, 2H, H-2 + H-3), 2.43 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 2.03 (m, 2H, H-4), 1.73 (m, 4H, 2x H-6 + 2x H-7). (EtOAc bei 4.10, 2.03, 1.25).

Experimenteller Teil

^{13}C -NMR (50 MHz, CDCl_3) (Spektrum 21, Seite 167): δ (ppm): 170.7 ($-\underline{\text{C}}\text{OO}-$), 144.2 (C-2'), 142.5 (C-1'''), 142.3 (C-4'''), 136.9 (C-3' + C-5'), 129.9 (C-3'''' + C-5'''), 129.4 (C-2'''' + C-6'''), 128.0 (C-2' + C-6'), 91.2 (C-4'), 77.3 (C-3' '), 67.8 (C-1'''), 62.9 (C-1), 61.2 (C-2'''), 60.5 (C-5), 57.9 (C-1'), 52.3 (C-2), 33.7 (C-4), 33.6 (C-3), 26.0 (C-6), 25.8 (C-7), 21.7 ($-\underline{\text{C}}\text{H}_3$).

HRMS: (Spektrum 22, Seite 168) m/z berechnet für $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{I}_2\text{NO}_5$ ($\text{M}^+ + \text{H}$): 721.9934.
Gefunden: 721.9939.

3.3.13 Synthese von 2-Fluorethyl-(5R)-3-(4-iodphenyl)-8-[(2E)-3-iodprop-2-en-1-yl]-8-azabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxylat¹²⁰ (**13**)



Methode A)

Die freie Säure **12** (100 mg, 0.19 mmol) wird mit 0.3 ml Thionylchlorid versetzt und 15 min lang bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird das überschüssige SOCl_2 abdestilliert. Das entstandene Säurechlorid wird in 10 ml CH_2Cl_2 gelöst und auf 0°C gekühlt. N,N-Diisopropylethylamin (29 mg, 1.2 Eq, 0.23 mmol, 0.04 ml) wird zugefügt und schließlich auch der Fluorethanol (14 mg, 1.2 Eq, 0.23 mmol, 0.013 ml).

DC-Monitoring (KG, Petrolether/EtOAc 1/2 + 5 % Triethylamin) am nächsten Morgen zeigt die vollständige Umsetzung zum Fluorethylester **13**.

Methode B)

Die Säure **12** (106 mg, 0.20 mmol) wird unter Inertgasatmosphäre mit frisch destilliertem POCl_3 (400 mg, 13 Eq, 2.60 mmol, 0.24 ml) versetzt und 4 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird überschüssiges POCl_3 abdestilliert, das entstandene Säurechlorid mit CH_2Cl_2 versetzt und auf 0°C gekühlt. Triethylamin (0.1 ml) wird zugefügt und anschließend Fluorethanol (168 mg, 13 Eq, 2.60 mmol, 0.15 ml).

Nach 30 Minuten wird die Lösung auf Raumtemperatur gebracht, eingengt und getrocknet.

Die Reinigung erfolgt säulenchromatographische (KG, Petrolether/EtOAc 1/2 + 5 % Triethylamin).

Experimenteller Teil

Ausbeute **A**: 46 mg (42 %) oranges Öl

Ausbeute **B**: 98 mg (85 %) oranges Öl

Spektroskopische Daten:

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) (Spektrum 23, Seite 169): δ (ppm): 7.58 (d, 2H, *J* = 8.34 Hz, H-3' + H-5'), 7.01 (d, 2H, *J* = 8.34 Hz, H-2' + H-6'), 6.47 (m, 1H, H-2''), 6.20 (m, 2H, H-3''), 4.52 (dm, 2H, 2x H-2'''), 4.13 (dm, 2H, 2x H-1'''), 3.70 (s, 1H, H-1), 3.41 (s, 1H, H-5), 2.91 (m, 2H, 2x H-1'), 2.65 (m, 1H, H-2), 2.57 (m, 1H, H-3), 2.02 (m, 2H, 2x H-4), 1.67 (m, 4H, 2x H-6 + 2x H-7).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃) (Spektrum 24, Seite 170): δ: 170.8 (-COO-), 144.2 (C-2'), 142.6 (C-1'), 137.0 (C-3' + C-5'), 129.5 (C-2' + C-6'), 91.2 (C-4'), 83.1 + 79.8 (C-2'''), 77.3 (C-3''), 63.1 + 62.6 (C-1'''), 62.7 (C-1), 60.8 (C-5), 58.0 (C-1'), 52.4 (C-2), 33.8 (C-4), 33.7 (C-3), 26.0 (C-6), 25.9 (C-7).

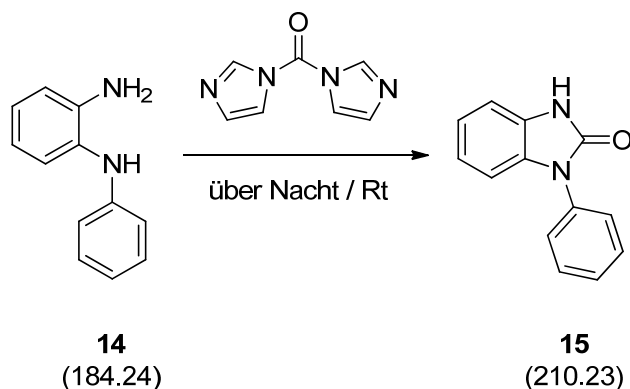
MS (Spektrum 25, Seite 171): *m/z* (%): 569 (M⁺, 37%), 506 (8), 478 (11), 442 (100), 416 (7), 402 (9), 378 (6), 352 (4), 316 (10), 248 (19), 235 (39), 234 (38), 212 (14), 167 (63), 141 (15), 128 (20), 122 (79), 108 (38), 80 (32), 68 (47), 55 (36).

HRMS: *m/z* berechnet für C₁₉H₂₂FI₂NO₂ Na (M⁺ + Na): 591.9622. Gefunden: 591.9610.

HSQC: Spektrum 26, Seite 172.

3.4 Synthese von 1-(3-Amino-1-phenylpropyl)-3-phenyl-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on (18), 1-[3-(Methylamino)-1-phenylpropyl]-3-phenyl-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on (19) und 1-{3-[(2-Fluorethyl)amino]-1-phenylpropyl}-3-phenyl-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on (40)

3.4.1 Synthese von 1-Phenyl-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on⁹⁹ (15)



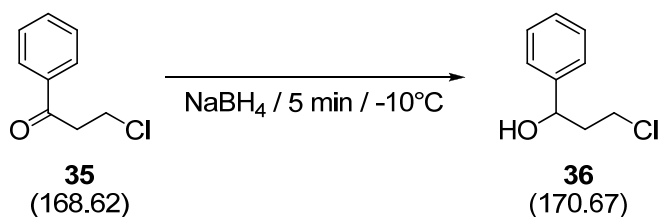
Kommerziell erhältliches N-Phenyl-o-phenyldiamin **14** (1.00 g, 5.43 mmol) wird gemeinsam mit Di-1H-imidazol-1-ylmethanon (= 1,1-Carbonyldiimidazol) (1.23 g, 1.4 Eq, 7.60 mmol) unter Inertgasatmosphäre in Tetrahydrofuran gelöst und eine Nacht lang bei Rt gerührt.

Nach Entfernung des Lösungsmittels erfolgt die Aufreinigung mittels Säulenchromatographie (KG, Petrolether/EtOAc 1/1).

Ausbeute: 845 mg (74 %) rosa Kristalle

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.

3.4.2 Synthese von 3-Chlor-1-phenylpropan-1-ol¹³⁷ (36)

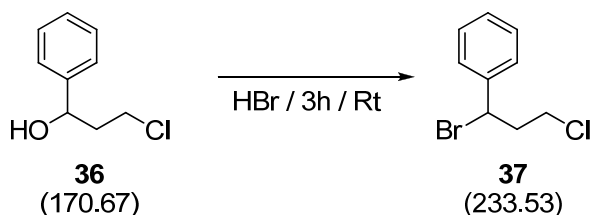


Das Keton **35** (5.00 g, 29.65 mmol) wird in 25 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit 35 ml EtOH versetzt. Die Lösung wird auf -10°C gekühlt und portionsweise mit NaBH_4 (1.18 g, 1.05 Eq, 31.12 mmol) versetzt. 10 Minuten lang wird danach bei -5°C gerührt, nach Erwärmen auf Rt wird die Lösung auf eine Mischung aus 82 ml NH_4Cl -Lsg. in 42 g Eis gegossen und anschließend 3x mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet über Na_2SO_4 und eingeeengt.

Ausbeute: 4.78 g (94 %) farblos bis leicht gelbliches Öl

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.

3.4.3 Synthese von (1-Bromo-3-chloropropyl)benzol¹³⁷ (37)

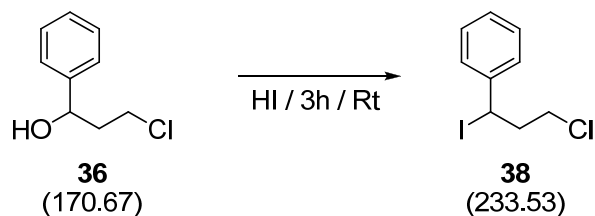


Zu Verbindung **36** (2.09 g, 12.24 mmol) werden 40 ml wässrige HBr gefügt, es wird 3 h bei Rt gerührt. Danach wird diese Lösung auf 72 g Eis und 11 g K_2CO_3 gegossen und mit weiterer K_2CO_3 -Zugabe neutralisiert. 3x wird mit Ether ausgeschüttelt, als Trocknungsmittel dient MgSO_4 . Nach Entfernung des Lösungsmittels am Rotavapor wird Verbindung **37** ohne weitere Aufreinigung im nächsten Schritt eingesetzt.

Ausbeute: 1.74 g (61 %) hellgelbes Öl

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.

3.4.4 Synthese von (1-Iod-3-chlorpropyl)benzol¹³⁷ (**38**)

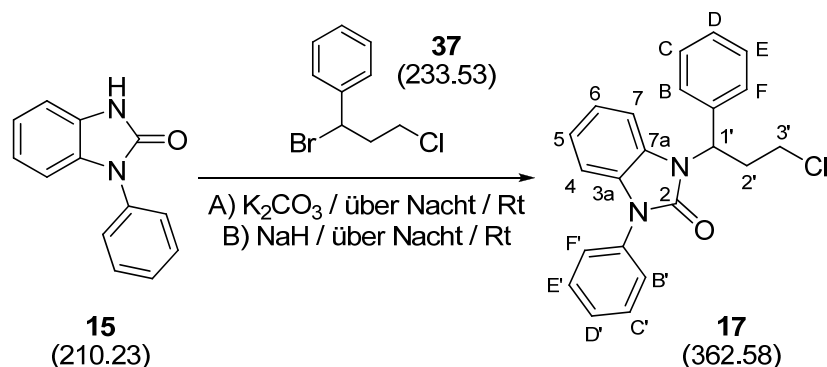


Zu Verbindung **36** (0.76 g, 4.45 mmol) werden 14.31 ml wässrige HBr gegossen, man lässt 3 h bei Rt rühren. Diese Lösung wird danach auf 26 g Eis, versetzt mit 10 g K₂CO₃, gegossen und durch weitere Zugabe von K₂CO₃ neutralisiert. Mit Ether wird 3x ausgeschüttelt, als Trocknungsmittel dient MgSO₄. Nach Entfernung des Lösungsmittels am Rotavapor wird Verbindung **38** ohne weitere Aufreinigung im nächsten Schritt eingesetzt.

Ausbeute: 0.96 g (92 %) dunkelrotes Öl

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.

3.4.5 Synthese von 1-(3-Chlor-1-phenylpropyl)-3-phenyl-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on^{138,139} (**17**)



Methode A)

Verbindung **15** (0.84 g, 4.00 mmol) wird mit K_2CO_3 (1.04 g, 2 Eq, 8.00 mmol) und Dimethylformamid versetzt. Nach etwa 30 min Rühren bei Rt wird Verbindung **37** (1.03 g, 1.5 Eq, 6.00 mmol), gelöst in etwas Dimethylformamid, zugefügt und über Nacht bei Rt gerührt.

Die Mischung wird mit EtOAc und H_2O versetzt. Die wässrige Phase wird mit EtOAc extrahiert, die gesammelten organischen Phasen werden zuletzt mit H_2O und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen.

Methode B)

NaH (114 mg, 4.76 mmol, 60 % Dispersion in Mineralöl) wird vorgelegt und 2x mit abs. Hexan gewaschen. Bei $0^\circ C$ wird das Amin **15** (1.00 g, 4.76 mmol) in Dimethylformamid vorgelegt und 1 h bei Rt gerührt. Die Reaktion wird unter Inertgasatmosphäre durchgeführt.

Es wird nochmals auf $0^\circ C$ gekühlt und anschließend das Halogenid **37** (811 mg, 4.76 mmol) zugefügt. Über Nacht wird bei Rt gerührt.

Die Lösung wird mit eiskaltem Wasser versetzt und mit EtOAc ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit H_2O und gesättigter NaCl-Lösung extrahiert.

Nach Trocknen mit MgSO_4 und Säulenchromatographie (KG, Petrolether/EtOAc, 9/1) erhält man die gewünschte Verbindung **17**.

Ausbeute **A**: 1.15 g (79 %) weißes, wachsartiges Öl

Ausbeute **B**: 483 mg (28 %) weißes, wachsartiges Öl

Spektroskopische Daten:

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) (Spektrum 27, Seite 173): δ (ppm): 7.54 (m, 6H, H-C bis H-E + H-C' bis H-E'), 7.38 (m, 4H, H-B, H-F, H-B', H-F'), 7.07 (m, 4H, H-4 bis H-7), 5.78 (m, 1H, H-1'), 3.65 (m, 2H, 2x H-3'), 3.09 (dm, 2H, 2x H-2').

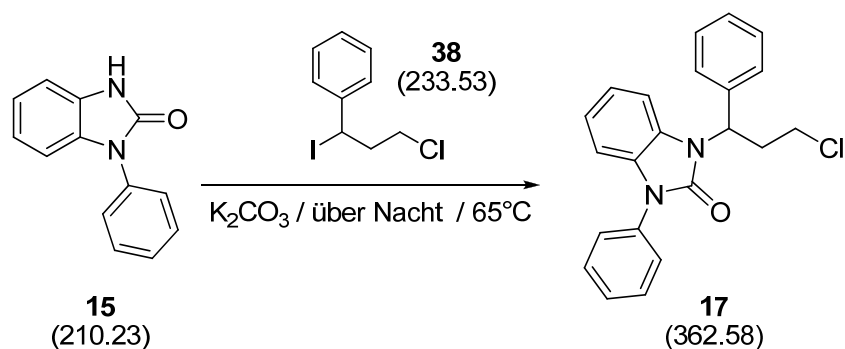
$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3) (Spektrum 28, Seite 174): δ (ppm): 153.1 (C-2), 138.4 (C-A), 134.3 (C-A'), 129.3 (C-C' + C-E'), 128.7 (C-C + C-E), 128.6 (C-3a + C-7a), 127.9 (C-D), 127.5 (C-D'), 127.3 (C-B + C-F), 125.9 (C-B' + C-F'), 121.8 (C-6), 121.4 (C-5), 108.8 (C-4), 108.7 (C-7), 54.3 (C-1'), 41.9 (C-3'), 34.1 (C-2').

MS (Spektrum 29, Seite 175): m/z (%): 362 (18 %), 211 (19), 210 (100), 181 (15), 167 (20), 115 (10), 91 (58), 77 (18), 51 (9).

HRMS: m/z berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O Na}$ ($\text{M}^+ + \text{Na}$): 385.1084. Gefunden: 385.1077.

2D NMR: Spektrum 30 und 31, Seite 176 und 177.

Experimenteller Teil



Verbindung **15** (375 mg, 1.78 mmol) wird mit K_2CO_3 (0.53 g, 2 Eq, 3.56 mmol) und Dimethylformamid versetzt. Nach 30 minütigem Rühren bei Rt wird Verbindung **38** (1.00 g, 2 Eq, 3.56 mmol), gelöst in wenig Dimethylformamid, zugefügt. Man lässt über Nacht bei Rt rühren.

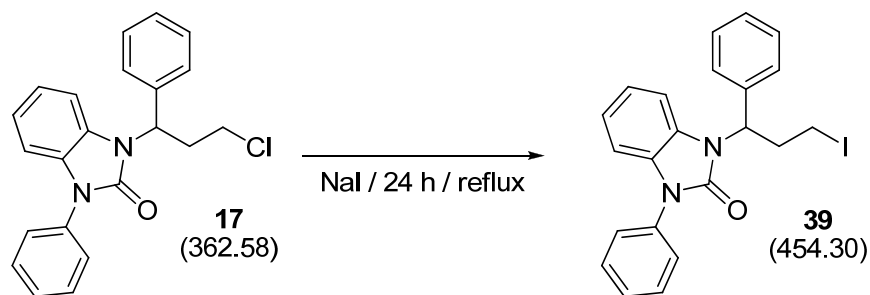
Die Mischung wird mit EtOAc und H_2O versetzt. Die wässrige Phase wird mit EtOAc extrahiert, die gesammelten organischen Phasen werden zuletzt mit H_2O und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet.

Die Reinigung erfolgt säulenchromatographisch (KG, Petrolether/EtOAc 9/1).

Ausbeute: 142 mg (22 %) gelbes Öl

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den vorherigen überein.

3.4.6 Synthese von 1-(3-Iod-1-phenylpropyl)-3-phenyl-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on (39)



Verbindung **17** (2.30 g, 6.34 mmol) wird mit NaI (1.90 g, 2 Eq, 12.69 mmol) und Aceton versetzt. Die Mischung wird 24 Stunden lang unter Rückfluss erhitzt.

Der Niederschlag wird abfiltriert, das Lösungsmittel abgedampft und die Substanz getrocknet.

Ausbeute: 2.74 g (95 %) gelbe Kristalle

Spektroskopische Daten:

FP: Zersetzen bei 253°C

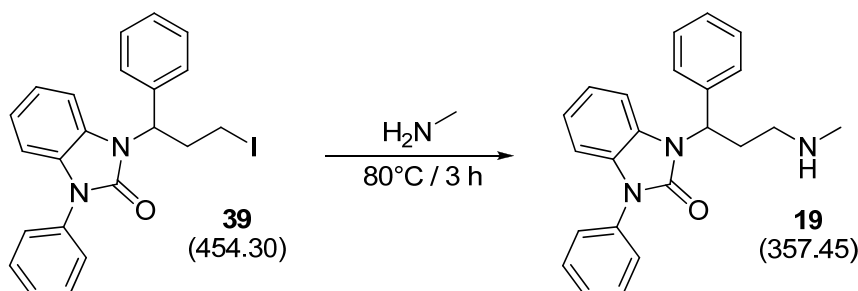
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) (Spektrum 32, Seite 178): δ (ppm): 7.55 (m, 6H, H-C' bis H-E' + H-C bis H-E), 7.36 (m, 4H, H-B, H-F, H-B', H-F'), 7.07 (m, 4H, H-4 bis H-7), 5.72 (m, 1H, H-1'), 3.64 (m, 1H, 1x H-2'), 3.22 (m, 2H, 2x H-3'), 2.86 (m, 1H, 1x H-2').

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃) (Spektrum 33, Seite 179): δ (ppm): 153.3 (C-2), 138.3 (C-A'), 134.4 (C-A'), 129.5 (C-C' + C-E'), 128.9 (C-C + C-E), 128.6 (C-3a + C-7a), 128.1 (C-D), 127.7 (C-D'), 127.4 (C-B + C-F), 126.0 (C-B' + C-F'), 122.0 (C-6), 121.5 (C-5), 109.1 (C-4), 108.9 (C-7), 57.5 (C-1'), 35.3 (C-3'), 2.5 (C-2').

MS (Spektrum 34, Seite 180): m/z (%): 454 (M^+ 13 %), 211 (16), 210 (100), 167 (22), 117 (45), 115 (17), 91 (48), 77 (27), 51 (15).

HRMS: m/z berechnet für C₂₂H₁₉IN₂O Na ($M^+ + Na$): 477.0440. Gefunden: 477.0457.

3.4.7 Synthese von 1-[3-(Methylamino)-1-phenylpropyl]-3-phenyl-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on (**19**)



Verbindung **39** (1.03 g, 2.26 mmol) wird in Methylamin in Ethanol (28.25 ml einer 8 M Lösung) gelöst und in einer dickwandigen verschlossenen Phiole 3 Stunden lang bei 80°C erhitzt. Nach Entfernung des Lösungsmittels erfolgt die Reinigung von Verbindung **19** mittels Säulenchromatographie (KG, CH₂Cl₂/MeOH 9/1).

Ausbeute: 311 mg (39 %) gelbe Kristalle

Spektroskopische Daten:

FP: 104-106°C

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) (Spektrum 35, Seite 181): δ (ppm): 7.52 (m, 6H, H-C' bis E', H-D bis E), 7.35 (m, 4H, H-B, H-F, H-B', H-F'), 7.03 (m, 3H, H-4', H-5', H-6'), 6.73 (d, *J* = 7.46 Hz, 1H, H-7'), 5.79 (m, 1H, H-1'), 3.26 (m, 2H, H-3), 2.93 (m, 2H, H-2), 2.59 (s, 3H, -CH₃).

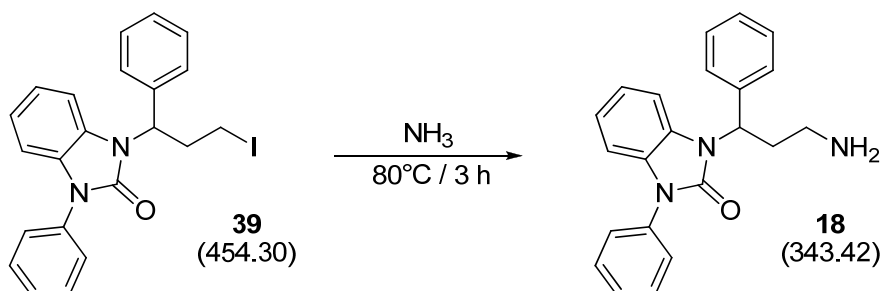
¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃) (Spektrum 36, Seite 182): δ (ppm): 153.6 (C-2'), 138.3 (C-A), 134.4 (C-A'), 129.5 (C-C' + C-E'), 128.8 (C-3a'), 128.0 (C-C + C-E), 127.9 (C-7a'), 127.8 (C-D + D'), 127.3 (C-B + C-F), 126.1 (C-B' + C-F'), 122.0 (C-6'), 121.5 (C-5'), 109.8 (C-7'), 108.9 (C-4'), 53.8 (C-1), 48.0 (C-3), 35.2 (C-2), 29.6 (-CH₃).

MS (Spektrum 37, Seite 183): *m/z* (%): 357 (M⁺ 8 %), 210 (20), 97 (26), 81 (22), 71 (44), 69 (56), 67 (27), 57 (100), 55 (72), 44 (58), 43 (89), 41 (37).

HRMS: *m/z* berechnet für C₂₃H₂₃N₃O (M⁺ + 1): 358.1841. Gefunden: 358.1930.

HMBC: Spektrum 38, Seite 184; **HSQC:** Spektrum 39, Seite 185; **NOESY:** Spektrum 40 und 41, Seite 186 und 187.

3.4.8 Synthese von 1-(3-Amino-1-phenylpropyl)-3-phenyl-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on¹⁴⁰ (**18**)



Verbindung **39** (200 mg, 0.44 mmol) wird in 22 ml NH_3 in Isopropanol (2 M) gelöst und in einer dickwandigen verschlossenen Phiole 3 Stunden lang bei 80°C gekocht.

Nach Abkühlen und Verdampfen des Lösungsmittels erfolgt die Reinigung von Verbindung **18** mittels Säulenchromatographie (KG, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9/1)

Ausbeute: 72 mg (48 %) gelb-braune Kristalle

Spektroskopische Daten:

FP: $89\text{--}91^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) (Spektrum 42, Seite 188): δ (ppm): 7.51 (m, 6H, H-C' bis H-E', H-C bis H-E), 7.30 (m, 4H, H-B, H-F, H-B', H-F'), 6.95 (m, 4H, H4' bis H7'), 5.82 (m, 1H, H-1'), 5.15 (s, 2H, $-\text{NH}_2$), 2.84 (m, 2H, 2x H-3), 2.73 (m, 2H, 2x H-2).

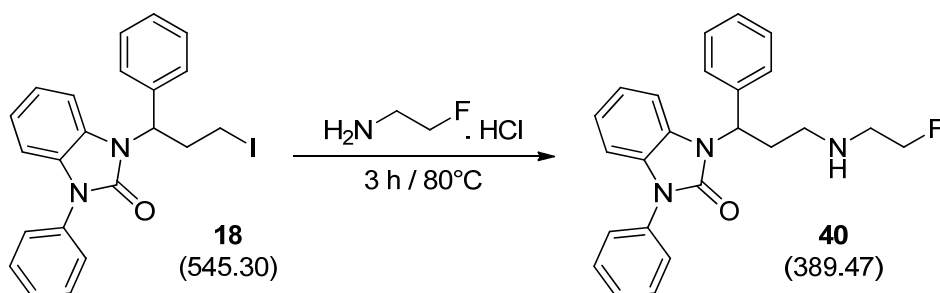
$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3) (Spektrum 43, Seite 189): δ (ppm): 154.0 (C-2'), 137.5 (C-A), 134.0 (C-A'), 129.7 (C-C' + C-E'), 129.5 (C-7a'), 128.9 (C-C + C-E), 128.1 (C-D + C-D'), 127.6 (C-3a), 127.3 (C-B + C-F), 126.4 (C-B' + C-F'), 122.2 (C-6'), 121.9 (C-5'), 110.2 (C-7'), 109.1 (C-4'), 53.1 (C-1), 37.9 (C-3), 30.6 (C-2).

MS (Spektrum 44, Seite 190): m/z (%): 343 (M^+ 20 %), 313 (11), 300 (12), 210 (84), 181 (24), 126 (29), 77 (31), 60 (38), 58 (31), 45 (91), 43 (100), 42 (34), 41 (31).

HRMS: m/z berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}$ ($\text{M}^+ + 1$): 344.1685. Gefunden: 344.1755.

HSQC: Spektrum 45, Seite 191; **HMBC:** Spektrum 46, Seite 192; **COSY:** Spektrum 47, Seite 193.

3.4.9 Synthese von 1-{3-[(2-Fluorethyl)amino]-1-phenylpropyl}-3-phenyl-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on (**40**)



Fluorethylamin HCl (1.00 g, 20 Eq, 10.04 mmol) wird in EtOH gelöst und mit äquimolarer ethanolischer NaOH versetzt. Diese Suspension wird anschließend zum Edukt, Verbindung **18** (0.27 g, 0.50 mmol), gelöst in EtOH, gefügt. Nach 3 Stunden erhitzen unter Rückfluss (oder in einer verschlossenen Phiole) wird entstandenes NaCl abfiltriert, das Filtrat eingeeengt und Verbindung **40** säulenchromatographisch (KG, CH₂Cl₂/MeOH) gereinigt.

Ausbeute: 76 mg (39 %) gelbes Öl

Spektroskopische Daten:

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) (Spektrum 48, Seite 194): δ (ppm): 7.53 (m, 6H, H-C' bis H-E' + H-C bis H-E), 7.34 (m, 4H, H-B, H-F, H-B', H-F'), 7.00 (m, 4H, H-4' bis H-7'), 5.85 (m, 1H, H-1), 4.63 (t, 1H, *J* = 4.78 Hz) + 4.39 (t, 1H, *J* = 4.96 Hz) (= dt, 2H, -NHCH₂CH₂F), 2.99 (t, 1H, *J* = 3.9 Hz) + 2.89 (m, 1H) (= -NHCH₂CH₂F), 2.77 (m, 4H – 2x H-2 + 2x H-3).

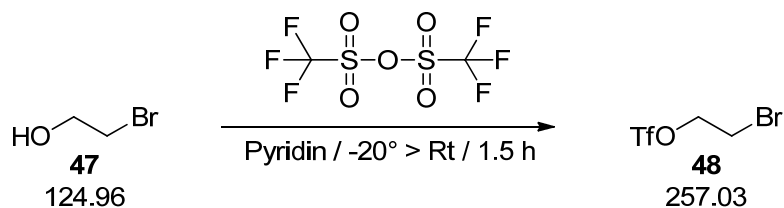
¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃) (Spektrum 49, Seite 195): δ (ppm): 153.8 (C-2'), 138.9 (C-A), 129.5 (C-C' + C-E'), 128.7 (C-C + C-E'), 128.2 (C-7a'), 127.7 (C-D), 127.6 (C-D'), 127.3 (C-B + C-F), 126.0 (C-B' + C-F'), 121.8 (C-6'), 121.3 (C-5'), 109.7 (C-7'), 108.8 (C-4'), 85.1 + 81.8 (= -NHCH₂CH₂F), 53.7 (C-1), 49.7 + 49.3 (= -NHCH₂CH₂F), 46.5 (C-3), 31.0 (C-2).

MS (Spektrum 50, Seite 196): *m/z* (%): 389 (M⁺ 2%), 369 (8), 313 (49), 300 (43), 211 (31), 210 (100), 181 (26), 167 (28), 77 (21), 76 (51).

HRMS: m/z berechnet für $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{FN}_3\text{O}$ ($\text{M}^+ + 1$): 390.1903. Gefunden: 390.1967.

COSY: Spektrum 51, Seite 197; **HMBC:** Spektrum 52, Seite 198; **NOESY:** Spektrum 53, Seite 199; **COSY:** Spektrum 54, Seite 200.

3.5 Synthese von 2-Bromethyltrifluormethansulfonat¹⁴³ (49)



Unter Inertgasatmosphäre werden 1.5 ml Pyridin und 20 ml CH_2Cl_2 im Kolben vorgelegt und auf -20°C gekühlt. Trifluormethansulfonsäureanhydrid (5.00 g, 1.01 Eq, 17.72 mmol, 3 ml) wird zugegeben und 5 min lang gerührt. Man fügt Bromethanol (2.19 g, 17.56 mmol, 1.3 ml) zu und rührt weitere 1.5 h, wobei die Lösung langsam auf Rt gebracht wird.

Nach Abnutschen und Nachwaschen mit CH_2Cl_2 wird das Lösungsmittel am Rotavapor entfernt, der Rückstand wird unter Vakuum destilliert.

Ausbeute: 2.36 g (52 %) farbloses Öl

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.

4. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

α	alpha
AADC	Aromatische Aminosäure Decarboxylase
Abb.	Abbildung
abs.	absolut
ACN	Acetonitril
ADHS	Aufmerksamkeits-Defizit/Hyperaktivitätsstörung
AKH	Allgemeines Krankenhaus Wien
AMF	Ammoniumformiat
APPI	Aminophenylpropylimidazolon
APPI:0	1-(3-Amino-1-phenylpropyl)-3-phenyl-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on
β	beta
BFE	Bromfluorethan
BINAP	(1,1'-Binaphthalen-2,2'-diyl)bis(diphenylphosphin)
BOP-Cl	Bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)phosphin-chlorid
CDCl ₃	Deuteriertes Chloroform
CDI	1,1-Carbonyldiimidazol
CH ₂ Cl ₂	Dichlormethan
CH ₃ NH ₂	Methylamin
Ci	Curie
CIT	Carboxymethoxyphenyltropan
COMT	Catechol-O-Methyltransferase
COSY	Correlation Spectroscopy
Cs ₂ CO ₃	Caesiumcarbonat
d	Duplett, Tag
DAST	Dimethylaminoschwefeltrifluorid

Anhang

DAT	Dopamin-Transporter
DC	Dünnschichtchromatographie
DCE	Dichlorethan
Dia.	Diagramm
DIAD	Diisopropylazodicarboxylat
DIBAL	Diisobutylaluminiumhydrid
DIEA	N,N-Diisopropylethylamin
dm	Duplettisches Multiplett
EtOAc	Ethylacetat
EtOH	Ethanol
Eq	Äquivalent
FDG	Fluordesoxyglucose
FE@	Fluorethyl
FP	Fließpunkt
γ	gamma
g	Gramm
GABA	γ -Aminobuttersäure
GBq	Gigabequerel
h	Stunde
HBr	Bromwasserstoff
HCl	Hydrochlorid, Salzsäure
HI	Iodwasserstoff
HgO	Quecksilberoxid
HMBC	Heteronuclear multi bond correlation
HPLC	High performance liquid chromatography
HRMS	High resolution mass spectrometry
H ₂ O	Wasser

H ₂ SO ₄	Schwefelsäure
HSQC	Heteronuclear single quantum coherence
HVA	Homovanillinsäure
HWZ	Halbwertszeit (t _{1/2})
IP	Iodpropylen
J	Kopplungskonstante
K ₂ CO ₃	Kaliumcarbonat
KeV	Kilo Elektronenvolt
KG	Kieselgel
KI	Kaliumiodid
KOH	Kaliumhydroxid
L	Liter
LiAlH ₄	Lithiumaluminiumhydrid
LM	Lösungsmittel, Laufmittel
M	molar
m	Multipllett
MBq	Megabequerel
m/e	Masse/Ladung
ME@	Methyl-
MeOH	Methanol
MeV	Mega Elektronenvolt
mg	Milligramm
MgSO ₄	Magnesiumsulfat
MHz	Megahertz
min	Minute
ml	Milliliter
μl	Mikroliter

Anhang

mmol	Millimol
mosmol	Milliosmol
μmol	Mikromol
ns	Nanosekunde
Na	Metallisches Natrium
NaBH_4	Natriumborhydrid
NaCl	Natriumchlorid
NaH	Natrium Hydrid
NaHCO_3	Natriumhydrogencarbonat
NaHSO_4	Natriumhydrogensulfat
NaI	Natriumiodid
NaNH_2	Natiumamid
NaOH	Natiumhydroxid
Na_2SO_4	Natriumsulfat
NET	Noradrenalin-Transporter
NH_4OH	Ammoniumhydroxid
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NMR ($^{13}\text{C}/^1\text{H}$)	nuclear magnetic resonance ($^{13}\text{C}/^1\text{H}$)
NOESY	Nuclear overhouser enhancement spectroscopy
o-DCB	ortho Dichlorbenzol
Pd/C	Palladium auf Aktivkohle
$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	Palladiumacetat
Pd_2dba_3	Tris(dibenzylideneaceton)dipalladium(0)
PET	Positronenemissionstomographie
PMPP	Pentamethylpiperidin
POCl_3	Phosphoroxychlorid
PPh_3	Triphenylphosphin

PPh ₃ Br ₂	Triphenylphosphin-Dibromid
ppm	parts per million
PtO ₂	Platinoxid
RP	Reversed Phase
Rt	Raumtemperatur
Rz	Retentionszeit
s.	siehe
sec	Sekunde
SOCl ₂	Thionylchlorid
Sv	Sievert
t	Triplett
Tab	Tabelle
TBAH	Tetrabutylammoniumhydrid
TBAF(tBuOH) ₄	Tetrabutylammonium-tetra-(tertiär-Butanol)
TBDPS-Cl	Tert-Butyldiphenylsilyl-chlorid
TbP	Tri-n-butylphosphin
TEA	Triethylamin
TFA	Trifluoressigsäure
TH	Tyrosinhydrolase
THF	Tetrahydrofuran
TMAD	Tetramethylazodicarboxamid
Tos	Tosylat
v.a.	vor allem
VMAT	Vesicularer-Monoamin-Transporter
ZNS	Zentralnervensystem
z. T.	zum Teil

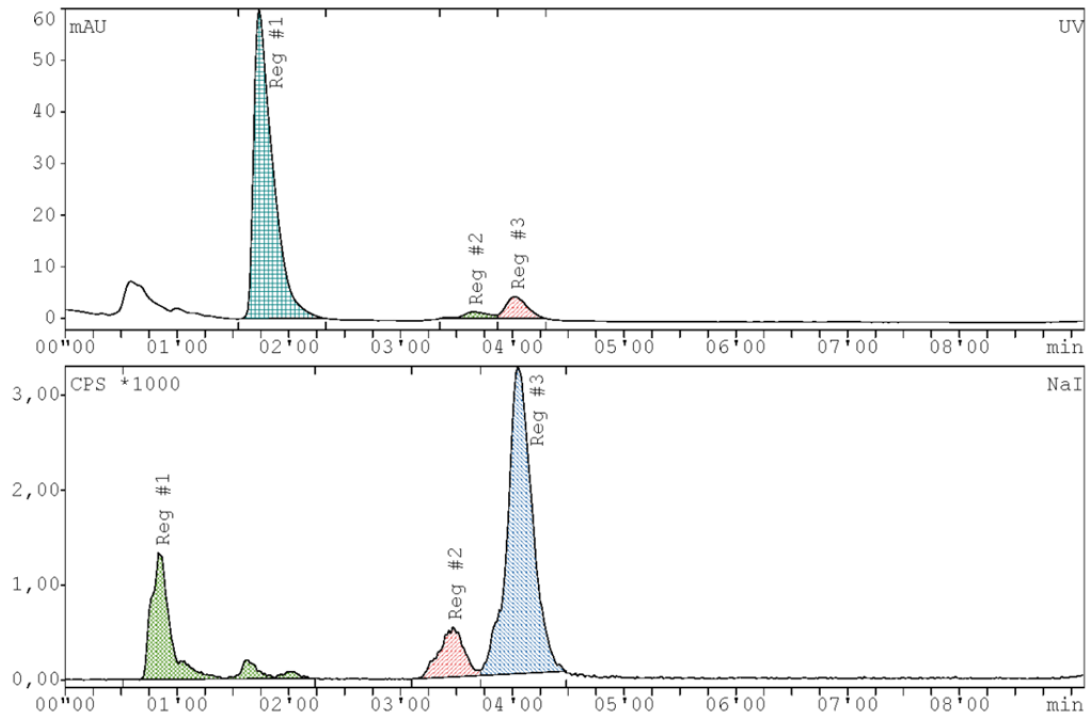
5. SPEKTREN

Messung 13022012_2

AKH

Seite 1/1

C:\GINA_NT\HPLC_rechts\IPCIT\IP-CIT\13022012_2



Probenbeschreibung

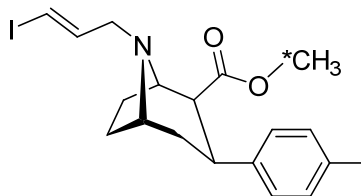
Studie: IPCIT
 Messung: 13022012_2, Injektion : 14.03.2012 08:56
 Methode: IP-Cit vom: 23.11.2011 16:25
 Versuch 1IP-Cit Me
 column: Chromolith performance
 eluent: AcN/sr.wasser 20/80
 flow: 3.0ml/min
 UV-Det: WL=254nm
 Druck 75

Integration NaI

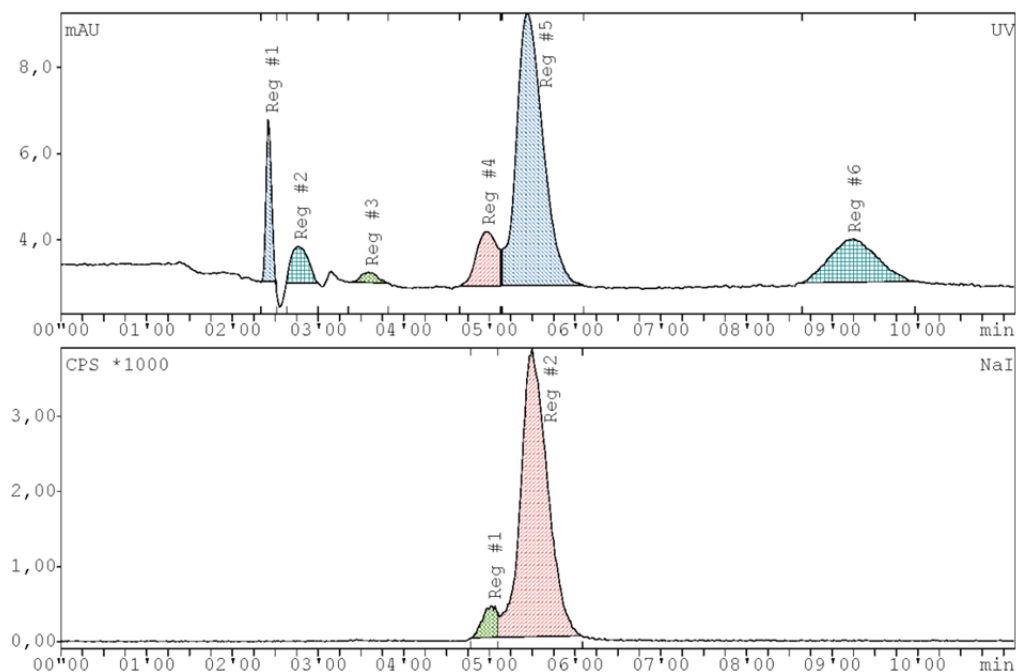
Substanz	Ret s	Typ	Fläche Counts	%Fläche %
Reg #1	01'00	BB	18351,50	23,92
Reg #2	03'28	BD	8006,75	10,44
Reg #3	04'03	DB	50350,68	65,64
Summe in ROI			76708,93	
Fläche			90269,00	
Ext. BKG			0,00 CPS	

Integration UV

Substanz	Ret s	Typ	Fläche mAU*s	%Fläche %
Reg #1	01'45	BB	708,9017	90,34
Reg #2	03'39	DD	20,0545	2,56
Reg #3	04'02	DD	55,7665	7,11
Summe in ROI			784,7228	



Spektrum 1: Rohprodukt Verbindung 41

**Probenbeschreibung**

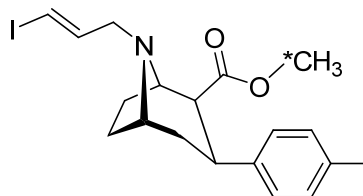
Studie: IPCIT
 Messung: 21032012_5, Injektion : 21.03.2012 08:24
 Methode: IP-Cit vom: 23.11.2011 16:25
 IPCIT Peak 5
 90 MeOH/10 AmF 0.1M / 3% NEt3
 way säuleIP-Cit Me
 column: Chromolith performance
 eluent: AcN/sr.wasser 20/80
 flow: 3.0ml/min
 UV-Det: WL=254nm
 Druck 75

Integration NaI

Substanz	Ret s	Typ	Fläche Counts	%Fläche %
Reg #1	05'02	BD	4599,07	5,24
Reg #2	05'30	DB	83224,79	94,76
Summe in ROI			87823,86	
Fläche			100375,00	
Ext. BKG			0,00 CPS	

Integration UV

Substanz	Ret s	Typ	Fläche mAU*s	%Fläche %
Reg #1	02'26	BD	16,6083	7,30
Reg #2	02'46	DB	11,7842	5,18
Reg #3	03'36	BB	3,1141	1,37
Reg #4	04'58	BD	20,7855	9,14
Reg #5	05'27	DB	136,8636	60,15
Reg #6	09'14	BB	38,3790	16,87
Summe in ROI			227,5346	



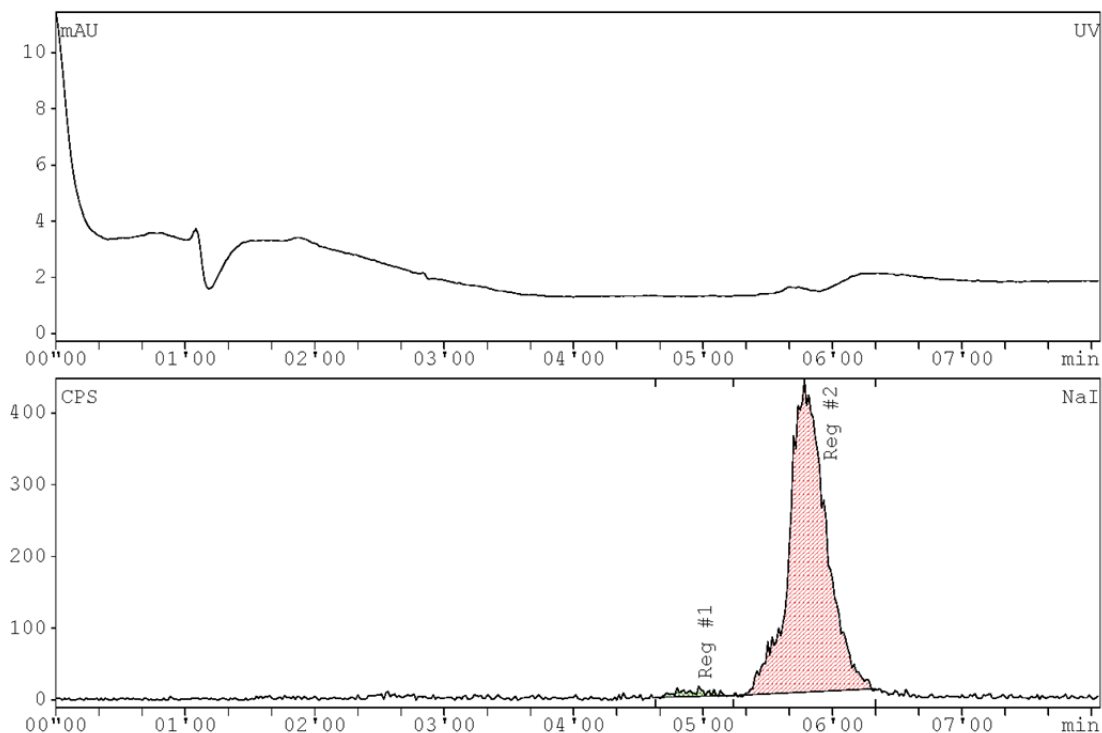
Spektrum 2: Verbindung 41 verunreinigt trotz HPLC

Messung 06042012_1

AKH

Seite 1/1

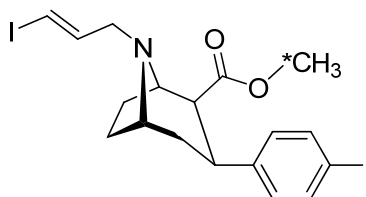
C:\GINA_NT\HPLC_rechts\IP-CIT\IP-CIT\06042012_1

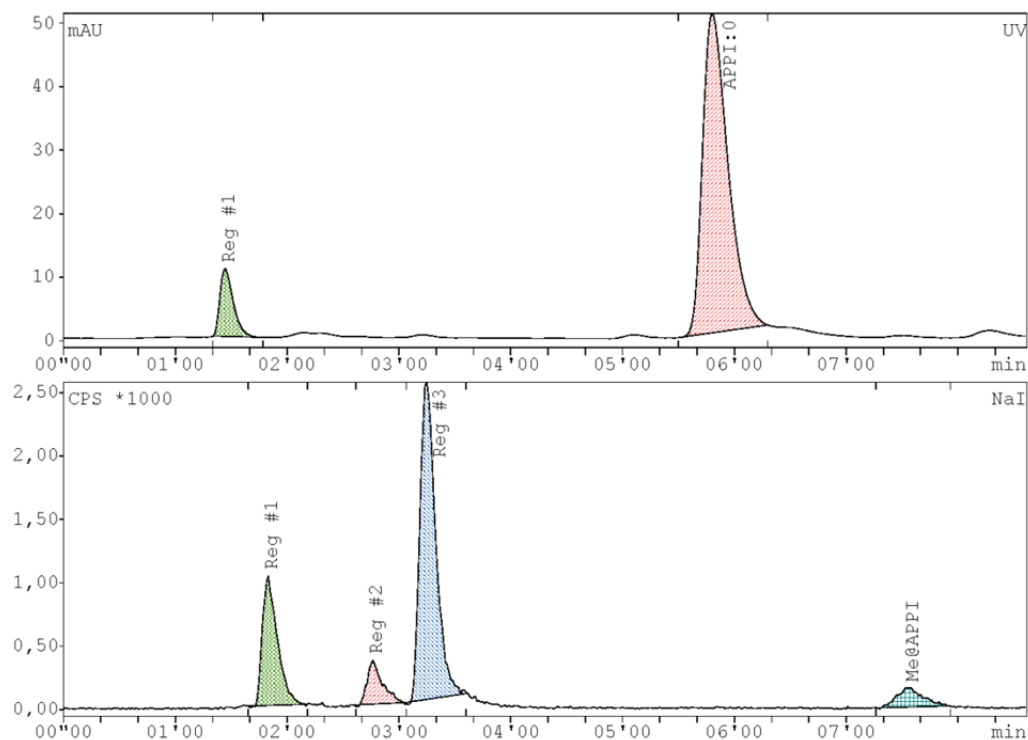
**Probenbeschreibung**

Studie: IP-Cit
 Messung: 06042012_1, Injektion : 06.04.2012 09:38
 Methode: IP-Cit vom: 23.11.2011 16:25
 06042012_1
 Produkt endformuliert IP-Cit Me
 column: Chromolith performance
 eluent: AcN/sr.wasser 20/80
 flow: 3.0ml/min
 UV-Det: WL=254nm
 Druck 75

Integration NaI

Substanz	Ret s	Typ	Fläche Counts	%Fläche %
Reg #1	05'00	BB	147,000	1,68
Reg #2	05'47	BB	8613,714	98,32
Summe in ROI			8760,714	
Fläche			10955,000	
Ext. BKG			0,00 CPS	





Probenbeschreibung

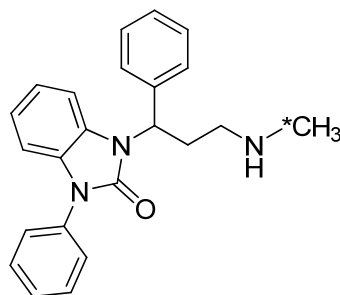
Studie: APPI
 Messung: 24112011_6, Injektion : 24.11.2011 11:31
 Methode: APPI vom: 03.11.2011 11:05
 APPI 002 TEST
 APPI 002 1mg/mL C11-APPI
 column: Phenomenex Prodigy 5µm 250x4mm
 eluent: AcN/0.1 M AMF 50/50 (v/v)
 flow: 2 mL/min
 UV-Det: WL=254nm

Integration NaI

Substanz	Ret s	Typ	Fläche Counts	%Fläche %	Konz µg/mL
Reg #1	01'50	BB	9444,14	23,90	No c
Reg #2	02'46	BB	3160,50	8,00	No c
Reg #3	03'15	BB	24436,00	61,84	No c
Me@APPI	07'34	BB	2472,86	6,26	No c
Summe in ROI			39513,50		
Fläche			52035,00		
Ext. BKG			0,00 CPS		

Integration UV

Substanz	Ret s	Typ	Fläche mAU*s	%Fläche %	Konz µg/mL
Reg #1	01'27	BB	88,4008	9,98	No c
APPI:0	05'48	BB	797,3237	90,02	154,44
Summe in ROI			885,7246		

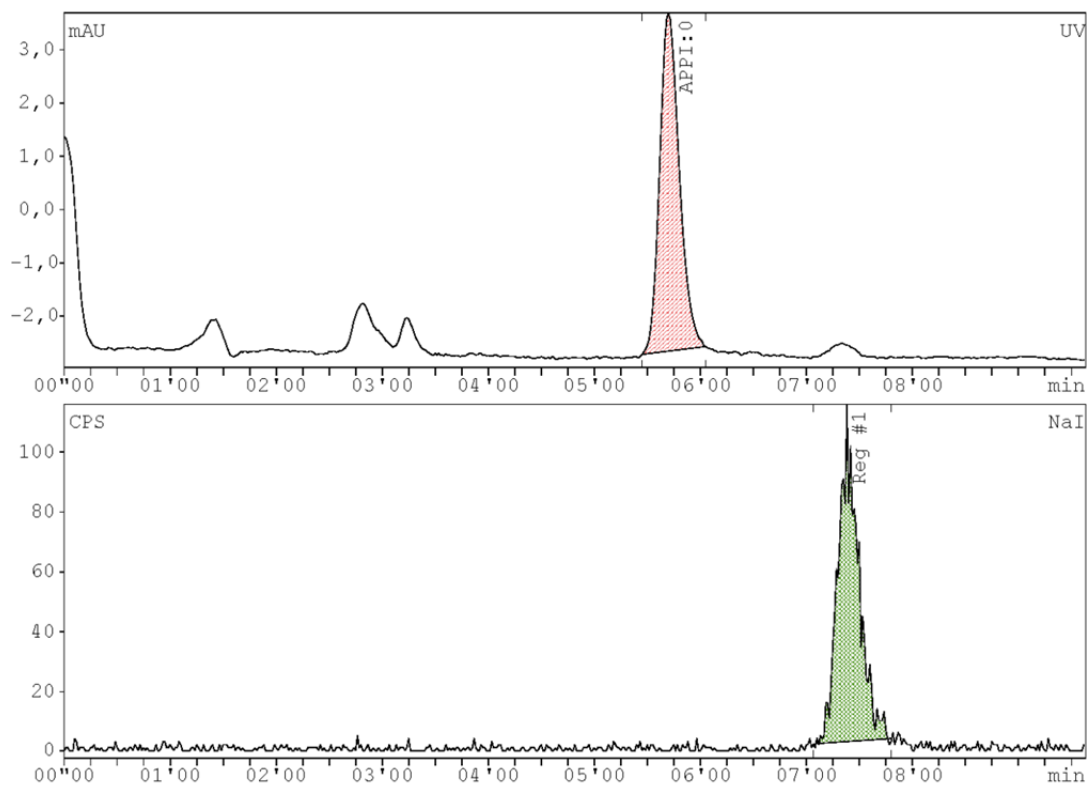


Messung 6.2.2012_4

AKH

Seite 1/1

C:\GINA_NT\HPLC_rechts\BSTUDIE\APPI\6.2.2012_4

**Probenbeschreibung**

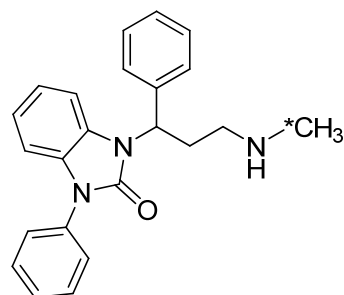
Studie: bStudie
 Messung: 6.2.2012_4, Injektion : 06.02.2012 17:02
 Methode: APPI vom: 03.11.2011 11:05
 APPI
 6.2.2012_4C11-APPI
 column: Phenomenex Prodigy 5µm 250x4mm
 eluent: AcN/0.1 M AMF 50/50 (v/v)
 flow: 2 mL/min
 UV-Det: WL=254nm

Integration NaI

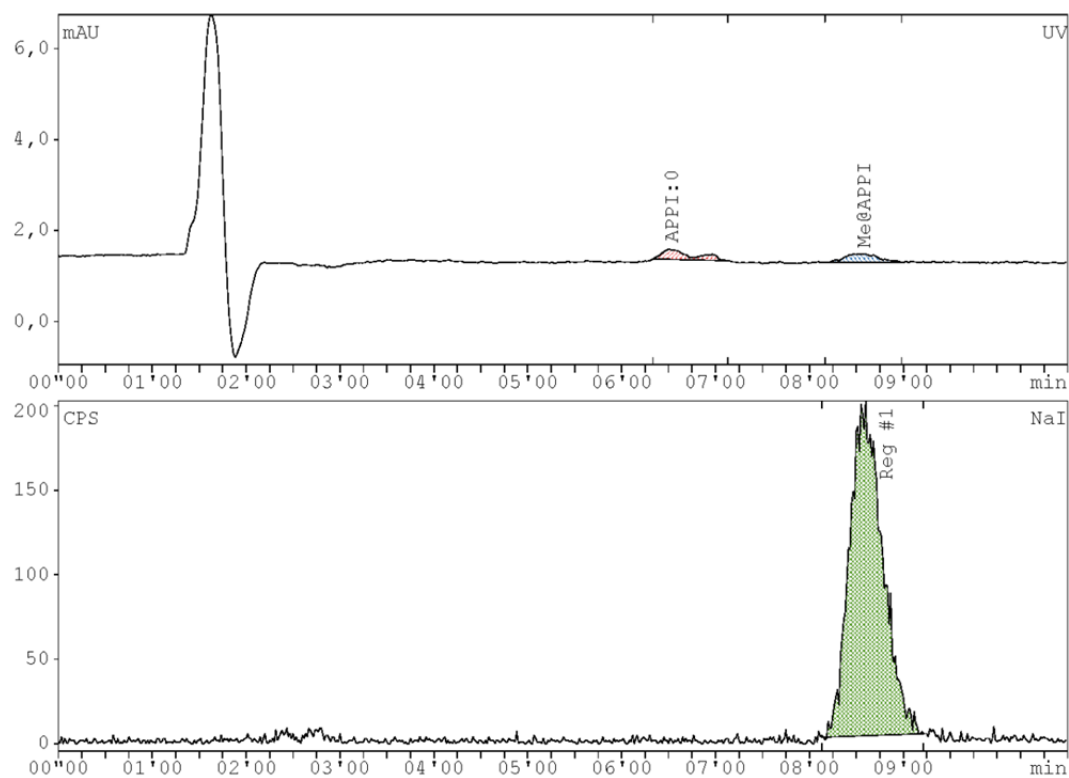
Substanz	Ret s	Typ	Fläche Counts	%Fläche %	Konz µg/mL
Reg #1	07'23	BB	1454,714	100,00	No c
Summe in ROI			1454,714		
Fläche			2027,000		
Ext. BKG			0,00 CPS		

Integration UV

Substanz	Ret s	Typ	Fläche mAU*s	%Fläche %	Konz µg/mL
APPI:0	05'42	BB	81,54788	100,00	15,80
Summe in ROI			81,54788		



Spektrum 5: Verbindung 42 im NaI-Kanal



Probenbeschreibung

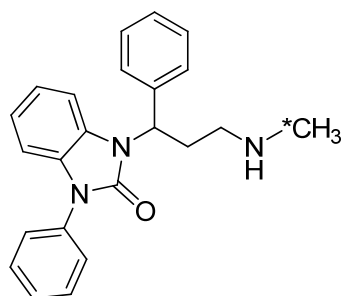
Studie: APPI
 Messung: 07.02.2012_7, Injektion : 07.02.2012 11:49
 Methode: APPI vom: 03.11.2011 11:05
 07.02.2012_7
 Me@APPI neuer Precursor;
 C11-APPI
 column: Phenomenex Prodigy 5µm 250x4mm
 eluent: AcN/0.1 M AMF 50/50 (v/v)
 flow: 2 mL/min
 UV-Det: WL=254nm

Integration NaI

Substanz	Ret s	Typ	Fläche Counts	%Fläche %	Konz µg/mL
Reg #1	08'35	BB	4838,929	100,00	No c
Summe in ROI			4838,929		
Fläche			6375,000		
Ext. BKG			0,00 CPS		

Integration UV

Substanz	Ret s	Typ	Fläche mAU*s	%Fläche %	Konz µg/mL
APPI:0	06'31	BB	5,159382	53,66	1,00
Me@APPI	08'34	BB	4,454998	46,34	0,76
Summe in ROI			9,614380		



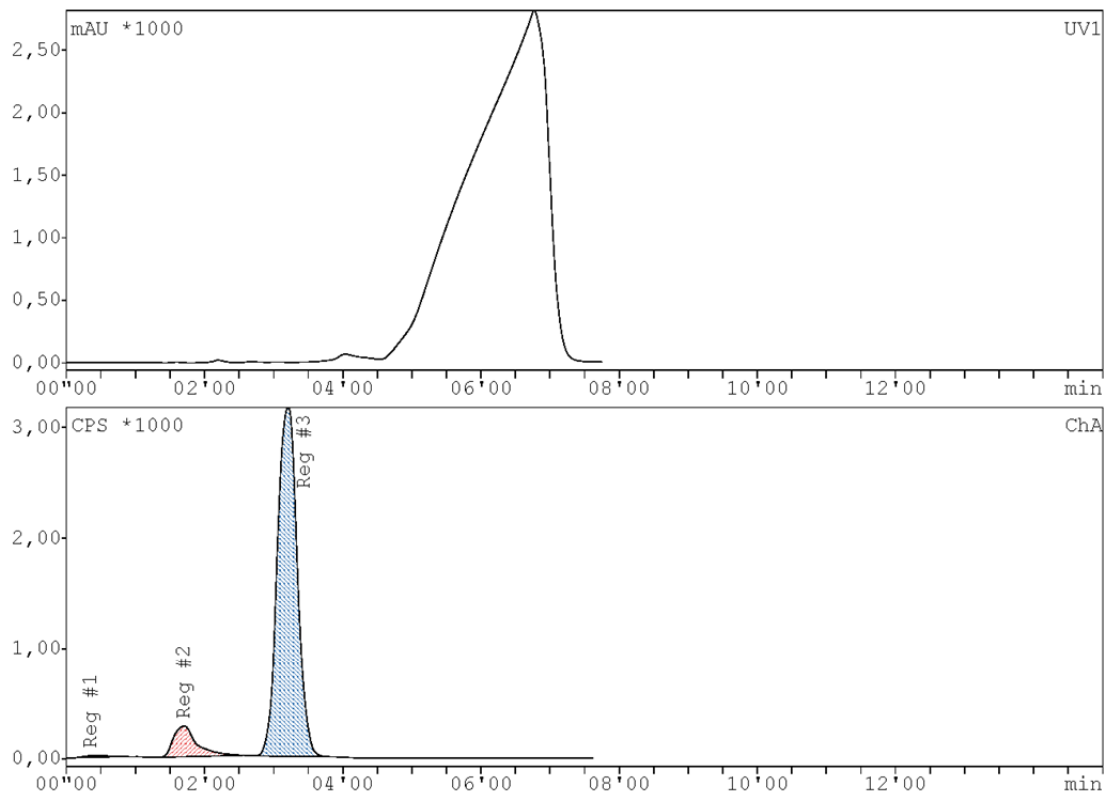
Messung 17072012_BFE_1

AKH

Seite 1/1

C:\GINA_NT\HPLC_links\IPCIT_ASSAY\FE@IPCIT\17072012_BFE_1

Druckdatum: 17.07.2012

**Probenbeschreibung**

Studie: bStudie
 Messung: 17072012_BFE_1, Injektion : 17.07.2012 11:33
 Methode: FE@IPCIT vom: 20.03.2012 14:17
 Meßstation: 1
 17.7.2012
 BFEFE@IPCIT
 PRP-1 Säule
 sre Gemisch/ACN 70/30
 flow 1mL/min

Integration ChA

Substanz	Ret s	Typ	Fläche Counts	%Fläche %
Reg #1	19''00	BB	401,00	0,57
Reg #2	01'40	BB	6469,00	9,19
Reg #3	03'11	BB	63497,07	90,24
Summe in ROI			70367,07	
Fläche			76364,00	
Ext. BKG			0,00 CPS	

Spektrum 7: [¹⁸F]Bromfluorethan in o-Dichlorbenzol

Zusammensetzung saures Gemisch:
 2.5 g Ammoniumacetat, 25 ml Essigsäure und 100 ml EtOH in 1 L H₂O.

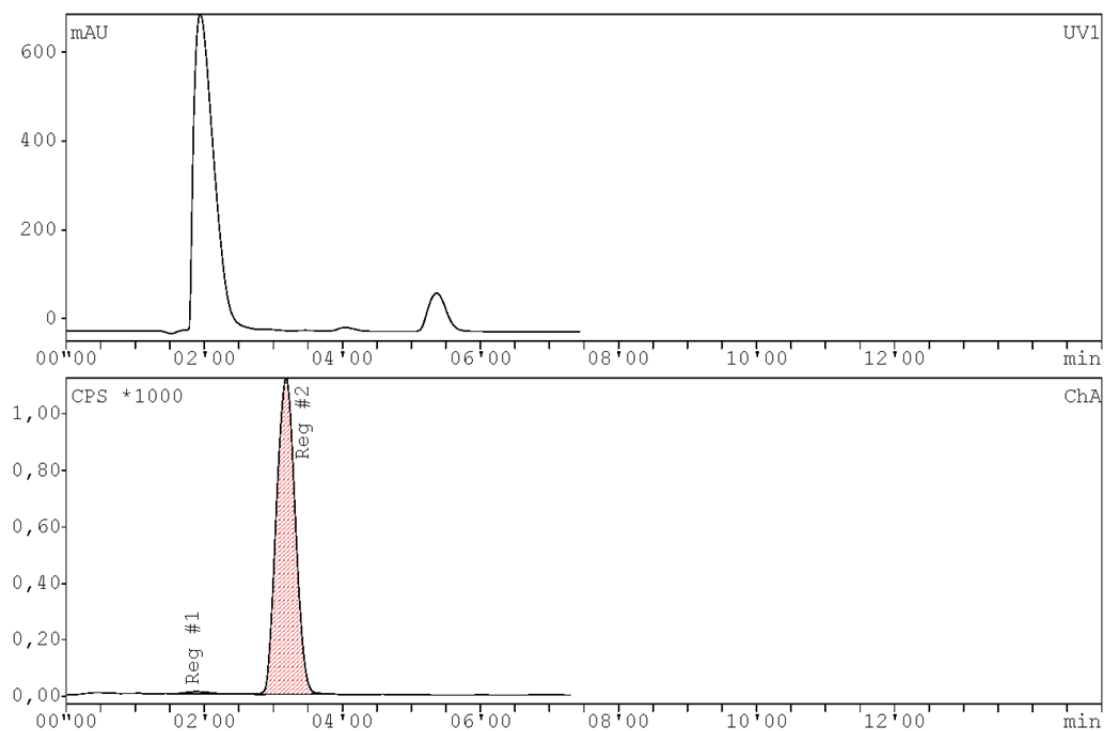
Messung 23072012_BFE_nachDest

AKH

Seite 1/1

C:\GINA_NT\HPLC_links\IPCIT_ASSAY\APPI\23072012_BFE_NACHDEST

Druckdatum: 23.07.2012

**Probenbeschreibung**

Studie: IPCIT_Assay
 Messung: 23072012_BFE_nachDest, Injektion : 23.07.2012 13:32
 Methode: APPI vom: 14.11.2011 11:27
 Meßstation: 1
 APPI
 Phenomenex Prodigy 5µm Phenyl-3 250*4.6 mm
 50/50 ACN/ 0.1M AMF
 2 mL/Min

Integration ChA

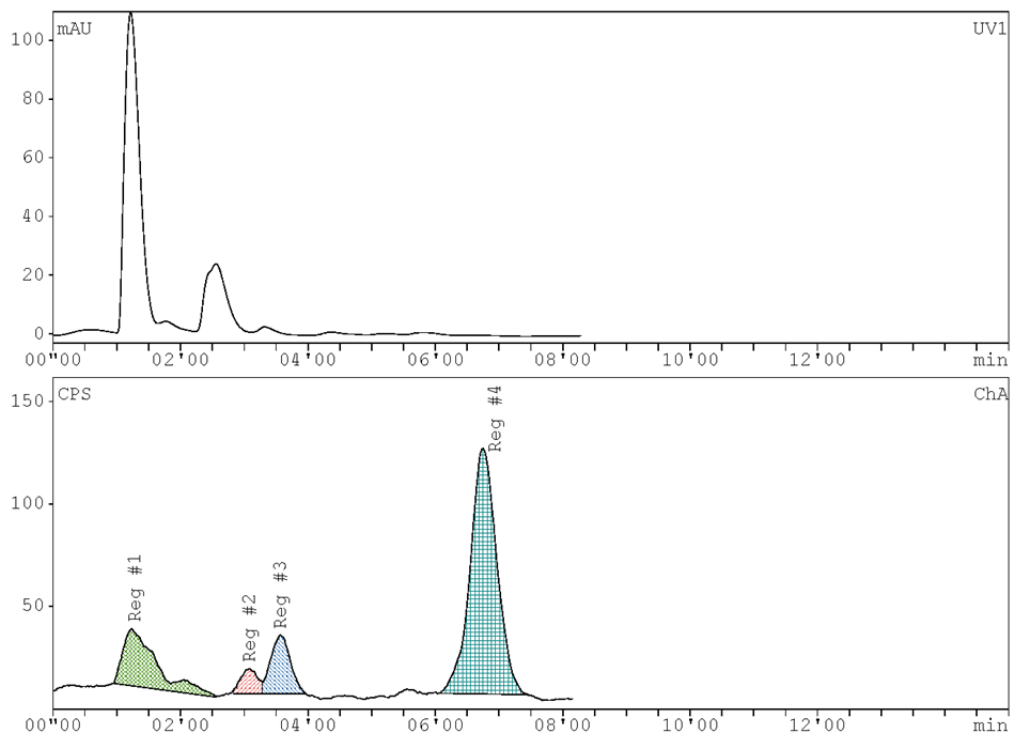
Substanz	Ret s	Typ	Fläche Counts	%Fläche %
Reg #1	01'48	BB	167,71	0,79
Reg #2	03'10	BB	21171,50	99,21
Summe in ROI			21339,21	
Fläche			24575,00	
Ext. BKG			0,00 CPS	

Messung 21062012_FE_IPCIT_C_15min_100C_1mg

AKH

Seite 1/1

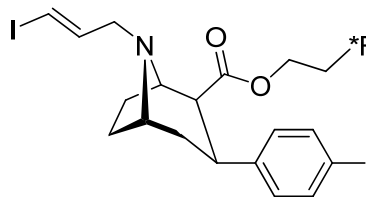
C:\GINA_NT\HPLC_links\IPCIT_ASSAY\FE@IPCIT\21062012_FE_IPCIT_C_15MIN_100C_1MGDruckdatum: 21.06.20

**Probenbeschreibung**

Studie: IPCIT_Assay
 Messung: 21062012_FE_IPCIT_C_15min_100C_1mg, Injektion : 21.06.2012 16:
 Methode: FE@IPCIT vom: 20.03.2012 14:17
 Meßstation: 1
 FE@IPCIT
 PRP-1 Säule
 sre Gemisch/ACN 70/30
 flow 1mL/min

Integration ChA

Substanz	Ret s	Typ	Fläche Counts	%Fläche %
Reg #1	01'15	BB	1035,071	19,19
Reg #2	03'03	BD	231,286	4,29
Reg #3	03'32	DD	615,286	11,41
Reg #4	06'45	BB	3513,214	65,12
Summe in ROI			5394,857	
Fläche			9170,000	
Ext. BKG			0,00 CPS	



Anhang

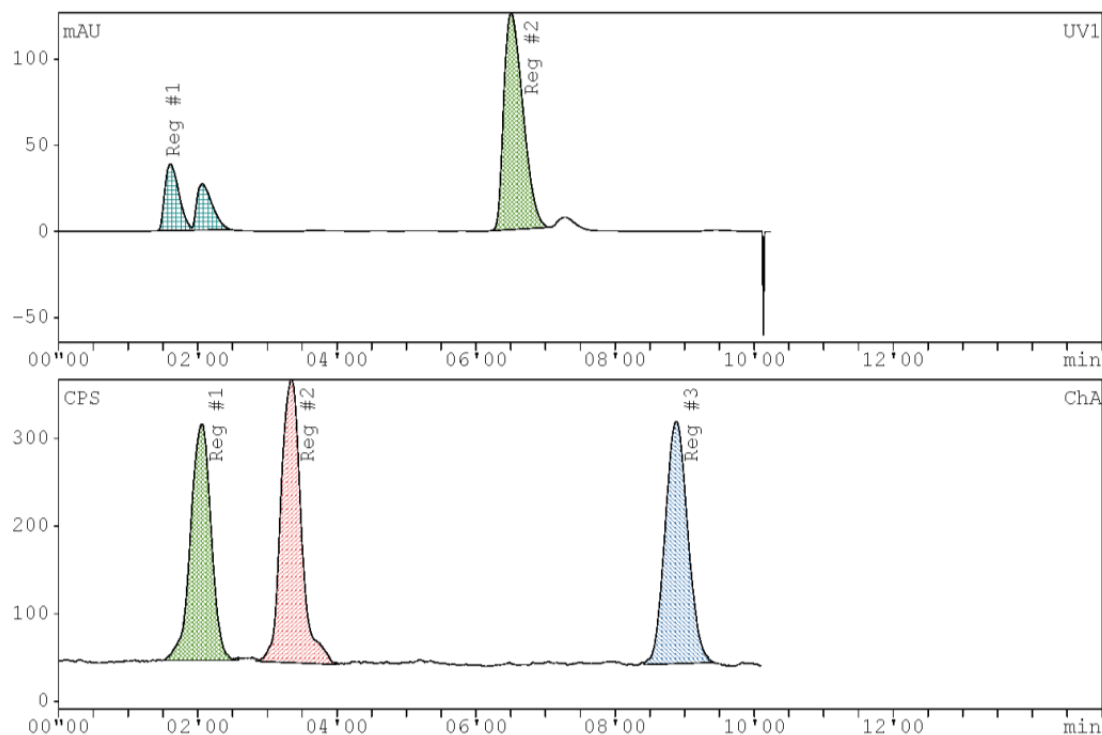
Messung 21082012_Cs2CO3_26mg_2

AKH

Seite 1/1

C:\GINA_NT\HPLC_links\APPI\APPI\21082012_Cs2CO3_26mg_2

Druckdatum: 21.08.2012



Probenbeschreibung

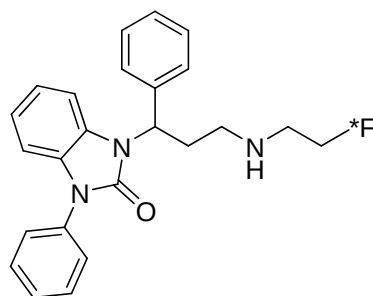
Studie: APPI
 Messung: 21082012_Cs2CO3_26mg_2, Injektion : 21.08.2012 16:56
 Methode: APPI vom: 14.11.2011 11:27
 Meßstation: 1
 21082012
 V5, Cs2CO3, 26mg, 20 min, 2xAPPI
 Phenomenex Prodigy 5µm Phenyl-3 250*4.6 mm
 50/50 ACN/ 0.1M AMF
 2 mL/Min

Integration ChA

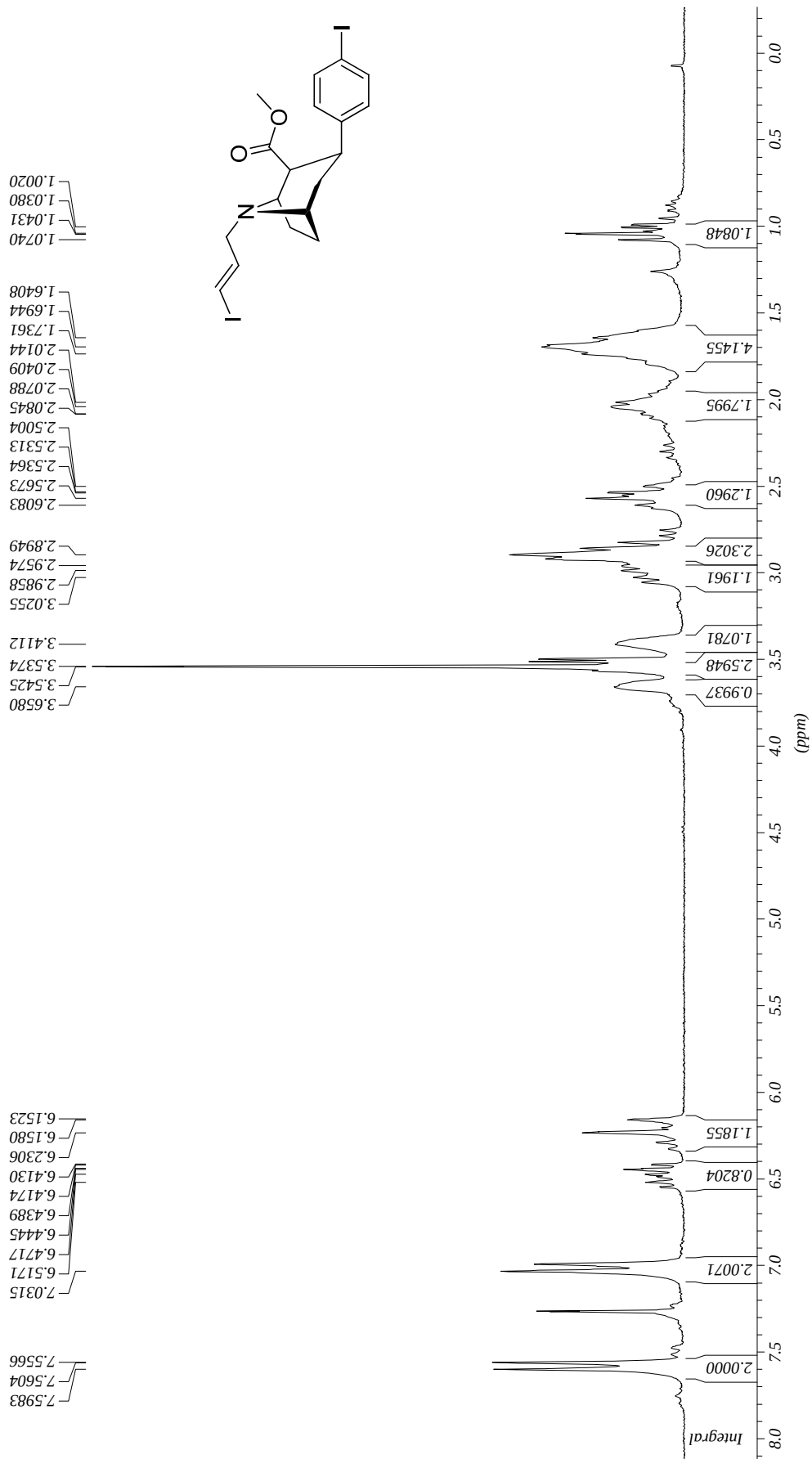
Substanz	Ret s	Typ	Fläche Counts	%Fläche %
Reg #1	02'03	BB	5508,643	30,08
Reg #2	03'19	BB	6557,000	35,80
Reg #3	08'53	BB	6248,857	34,12
Summe in ROI			18314,500	
Fläche			45609,000	
Ext. BKG			0,00 CPS	

Integration UV1

Substanz	Ret s	Typ	Fläche mAU*s	%Fläche %
Reg #1	01'37	BB	956,116	28,42
Reg #2	06'31	BB	2408,458	71,58
Summe in ROI			3364,573	

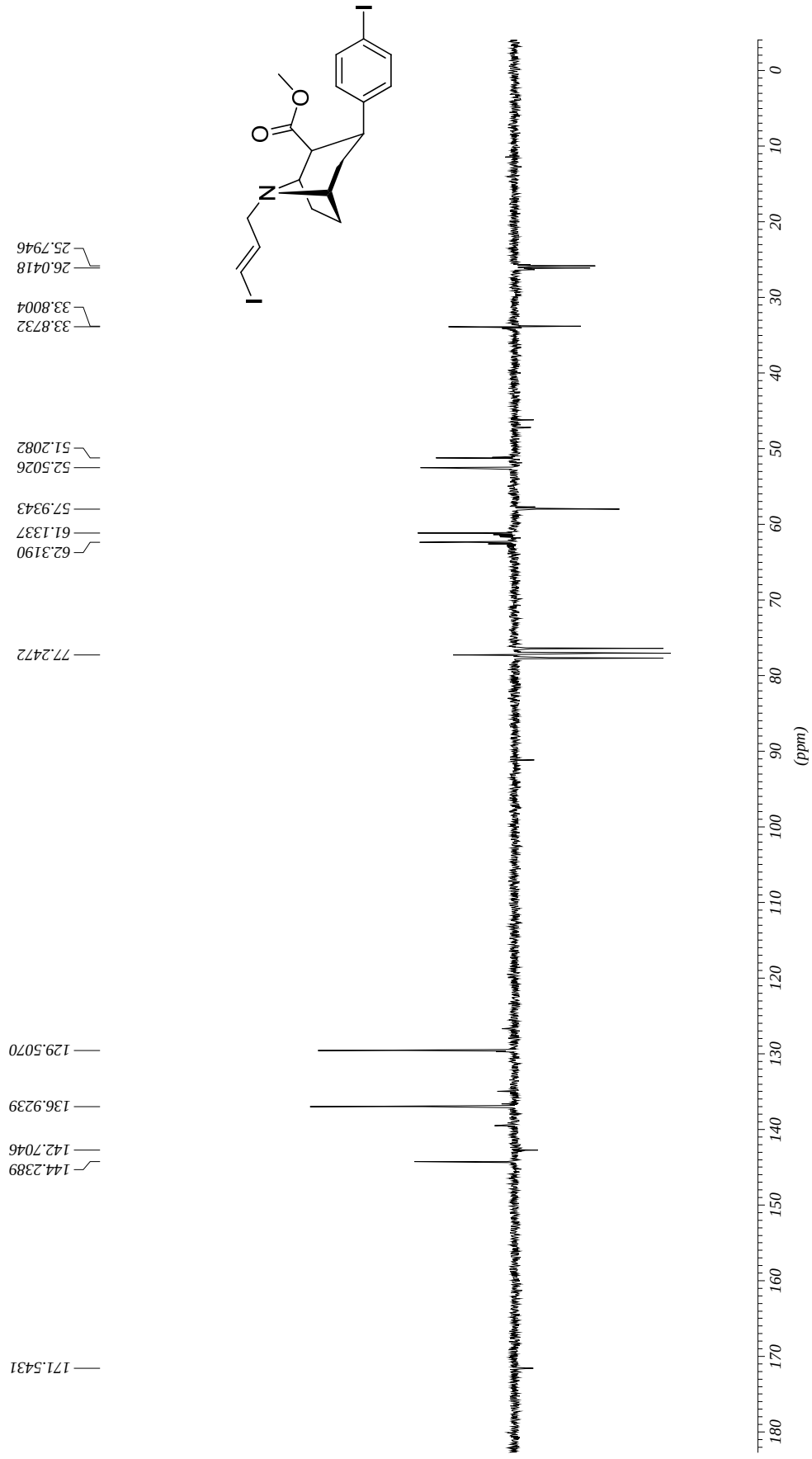


Methylester



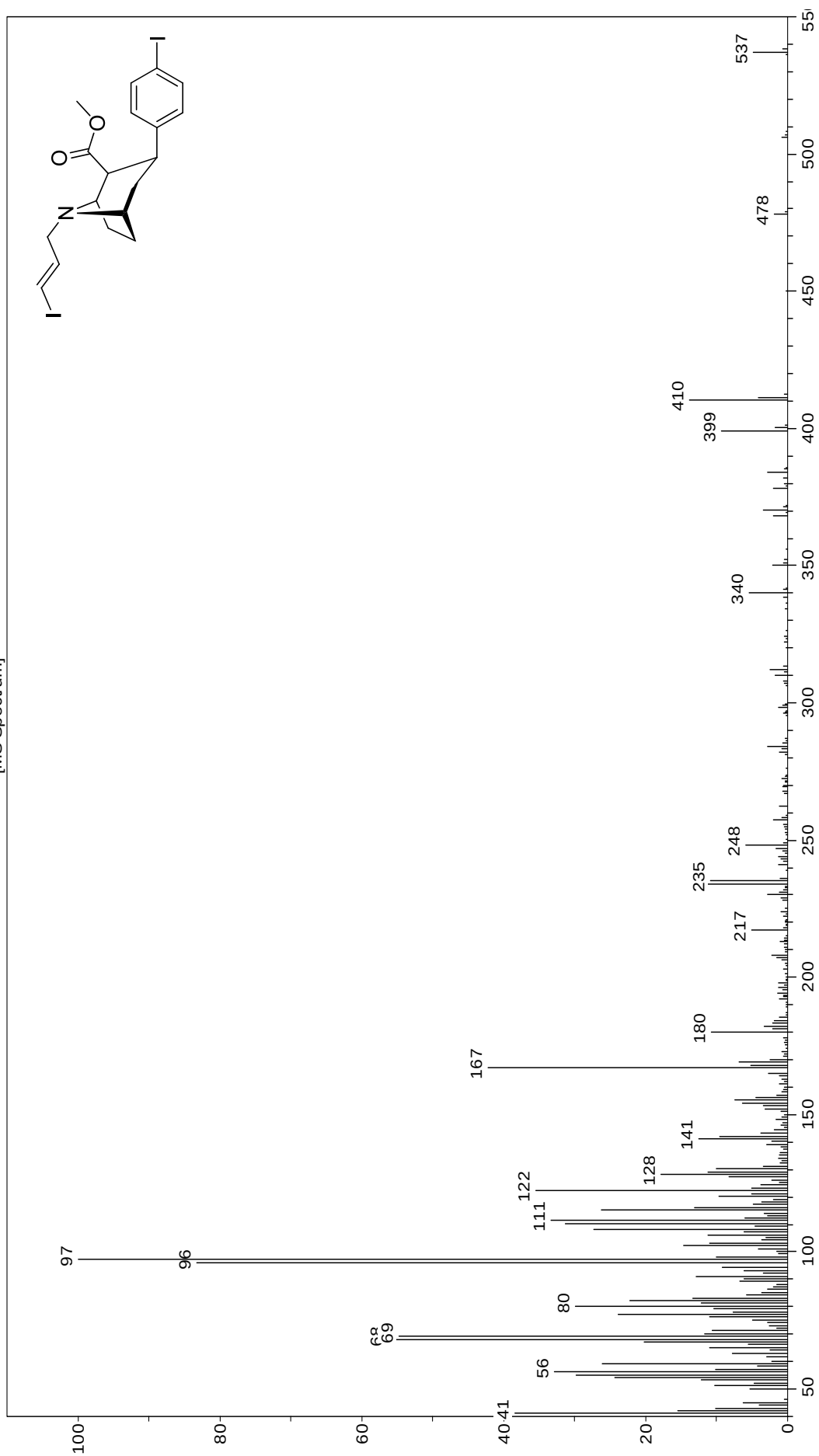
Spektrum 11: ¹H-NMR Verbindung 11

Methylester



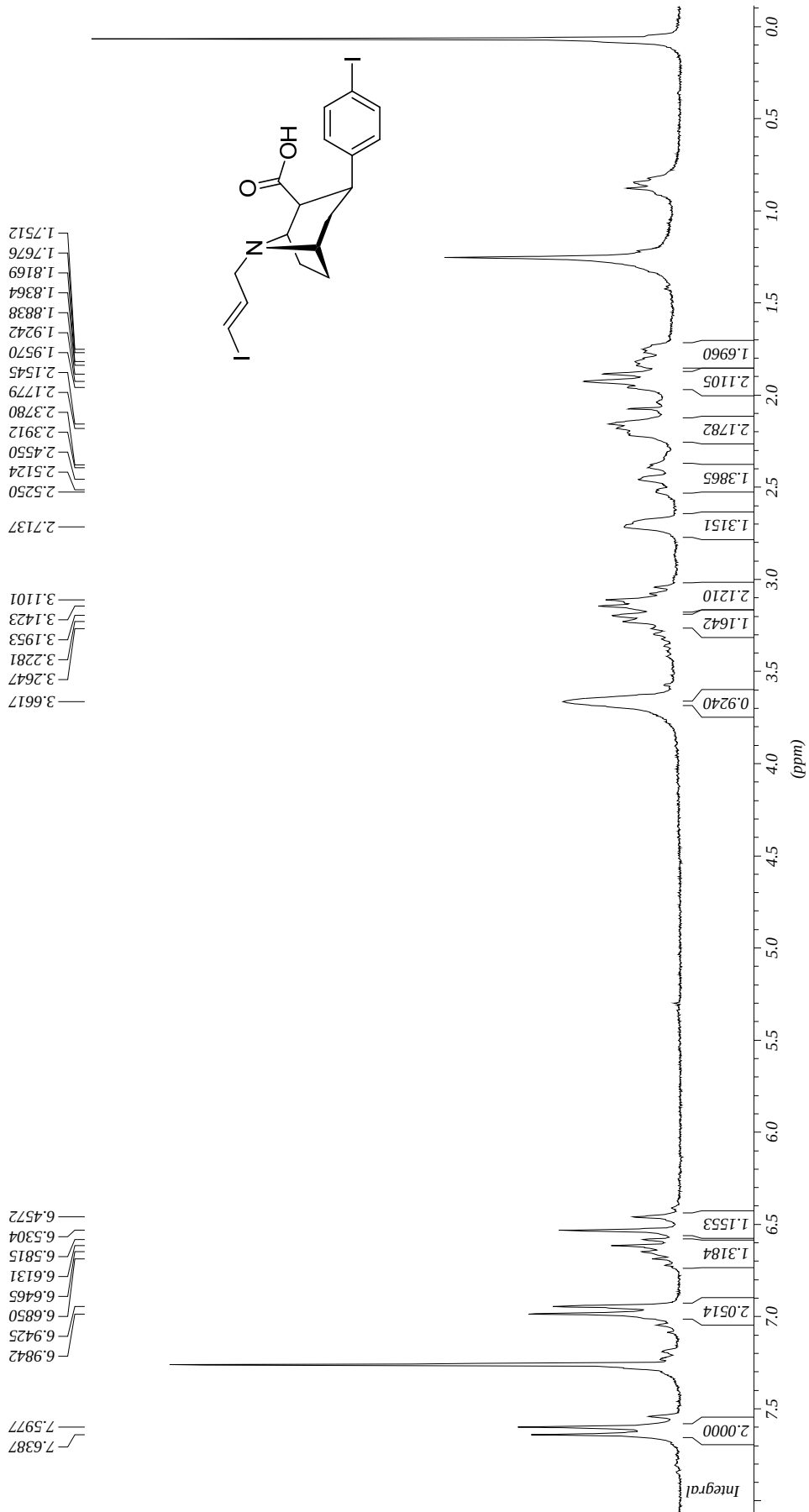
Spektrum 12: ¹³C-NMR Verbindung 11

[MS Spectrum]



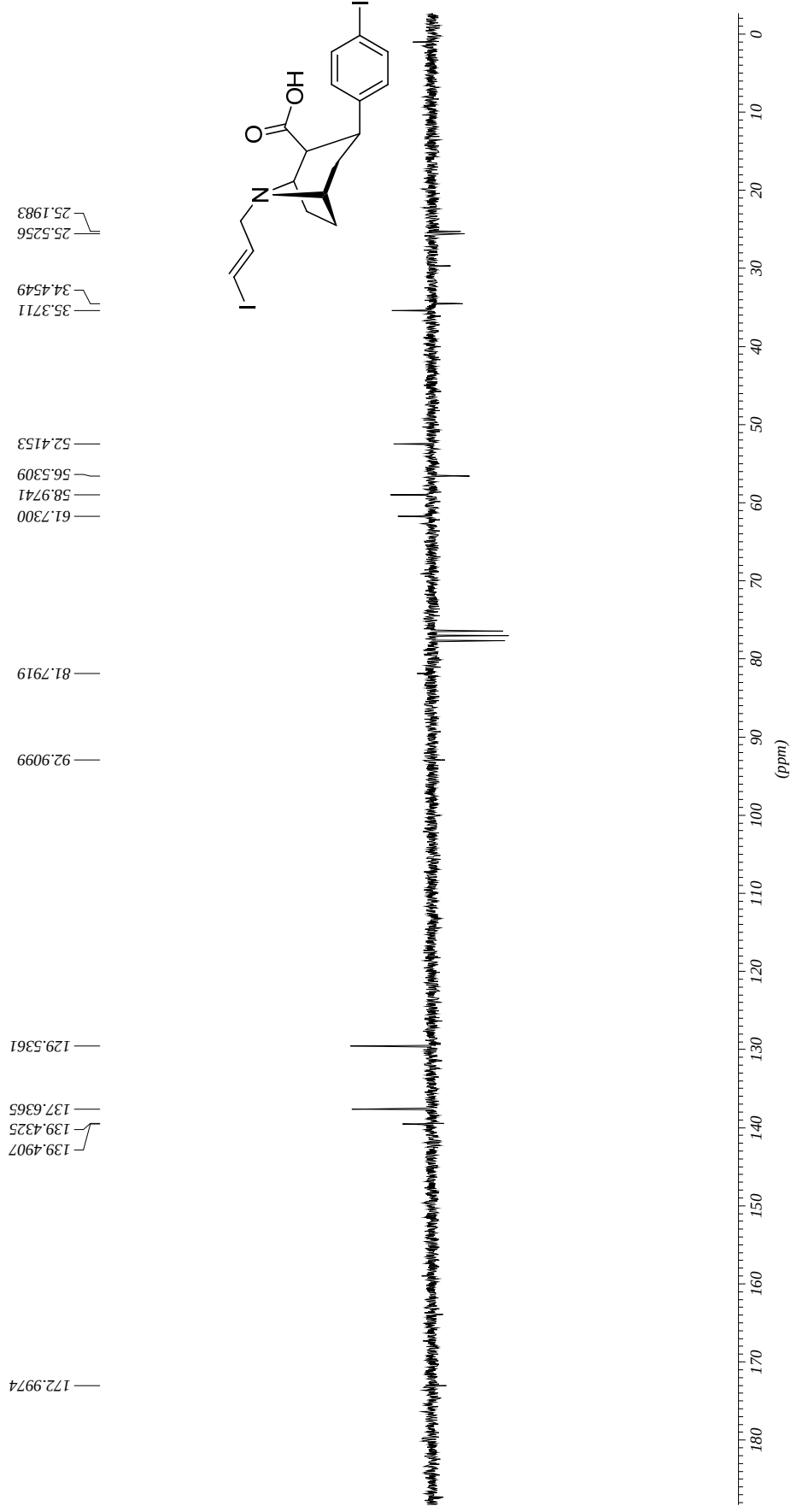
Spektrum 13: MS Verbindung 11

Säure

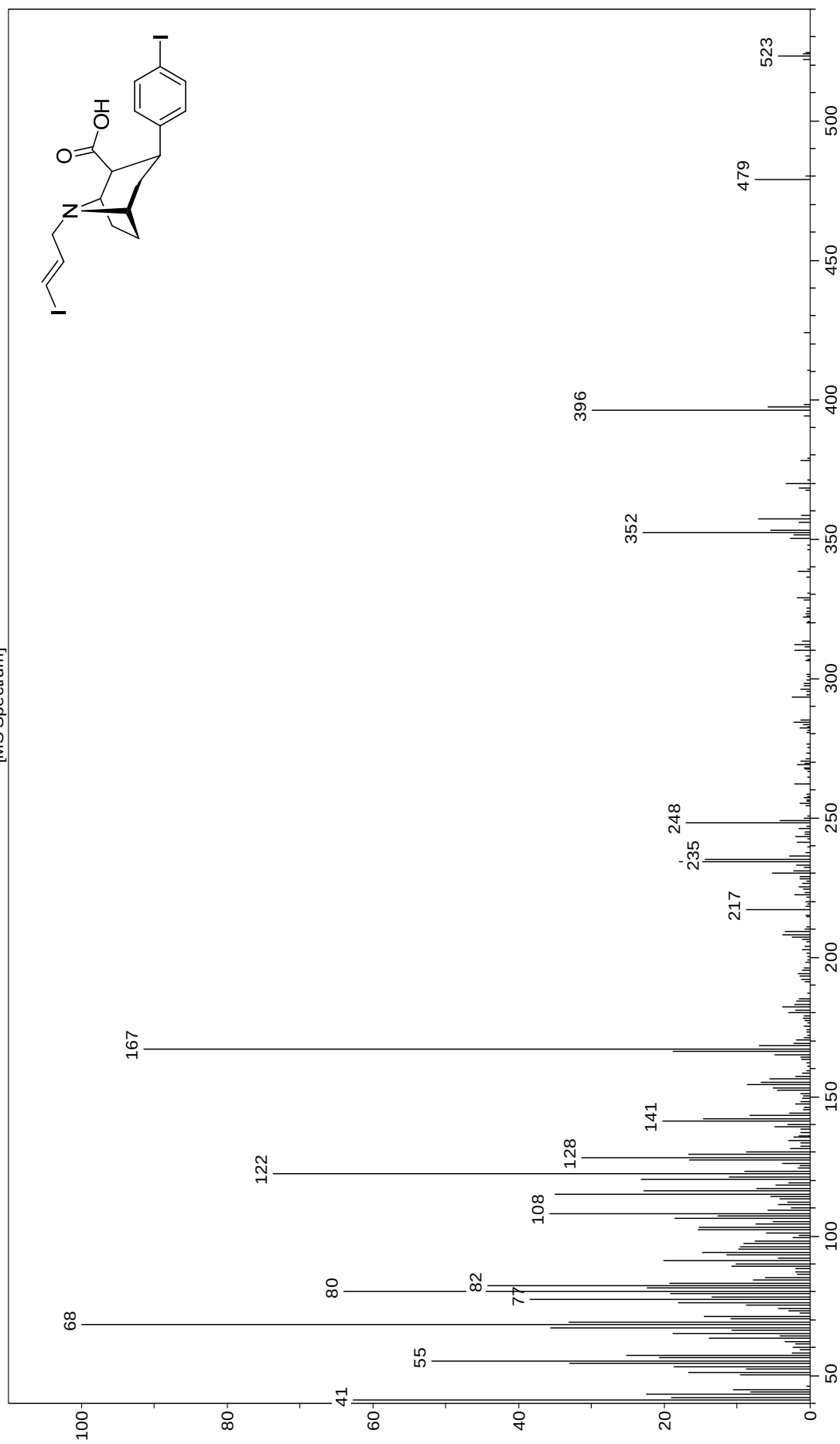


Spektrum 14: ¹H-NMR Verbindung 12

Spektrum 15: ^{13}C -NMR Verbindung 12

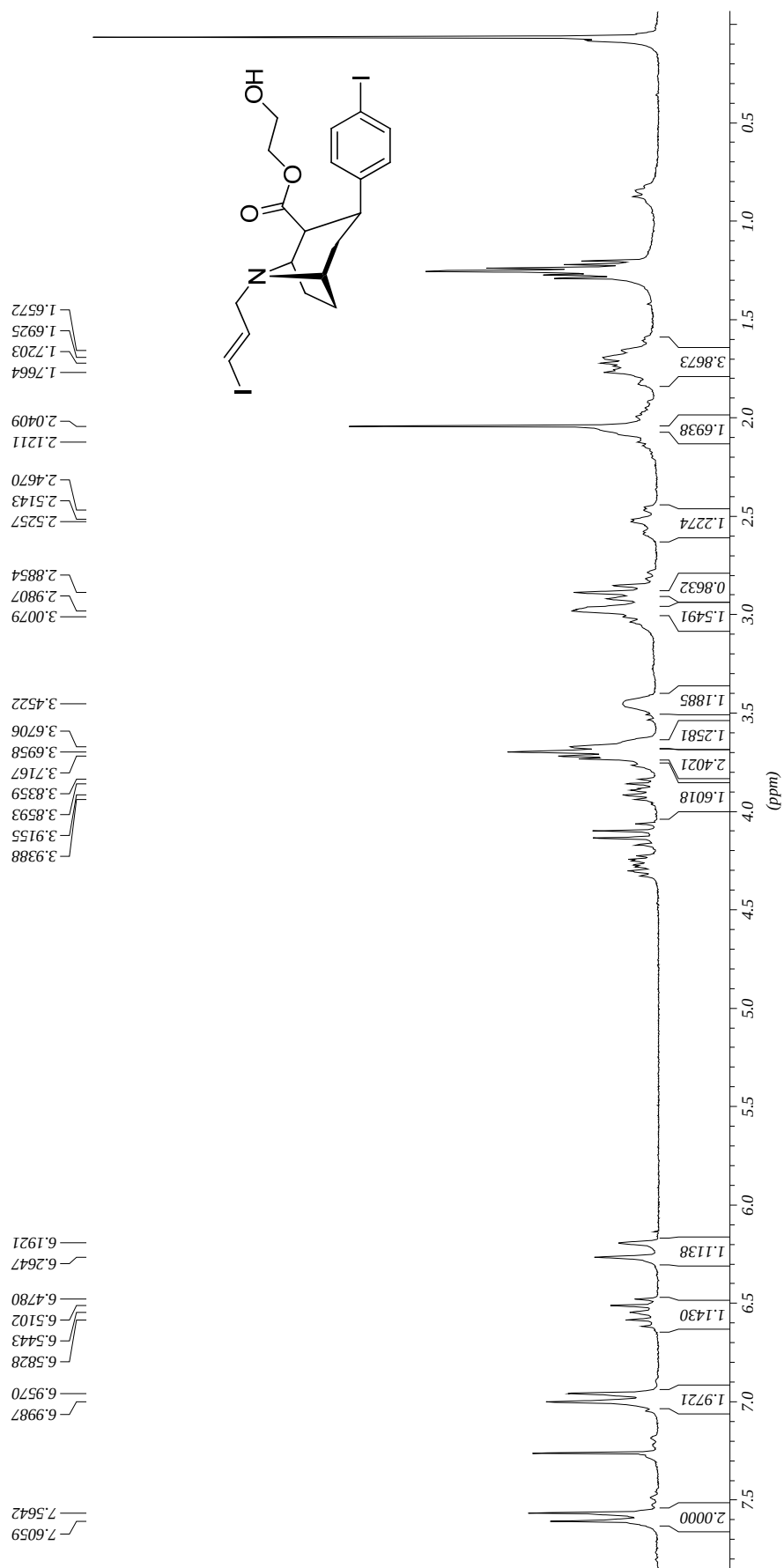


[MS Spectrum]

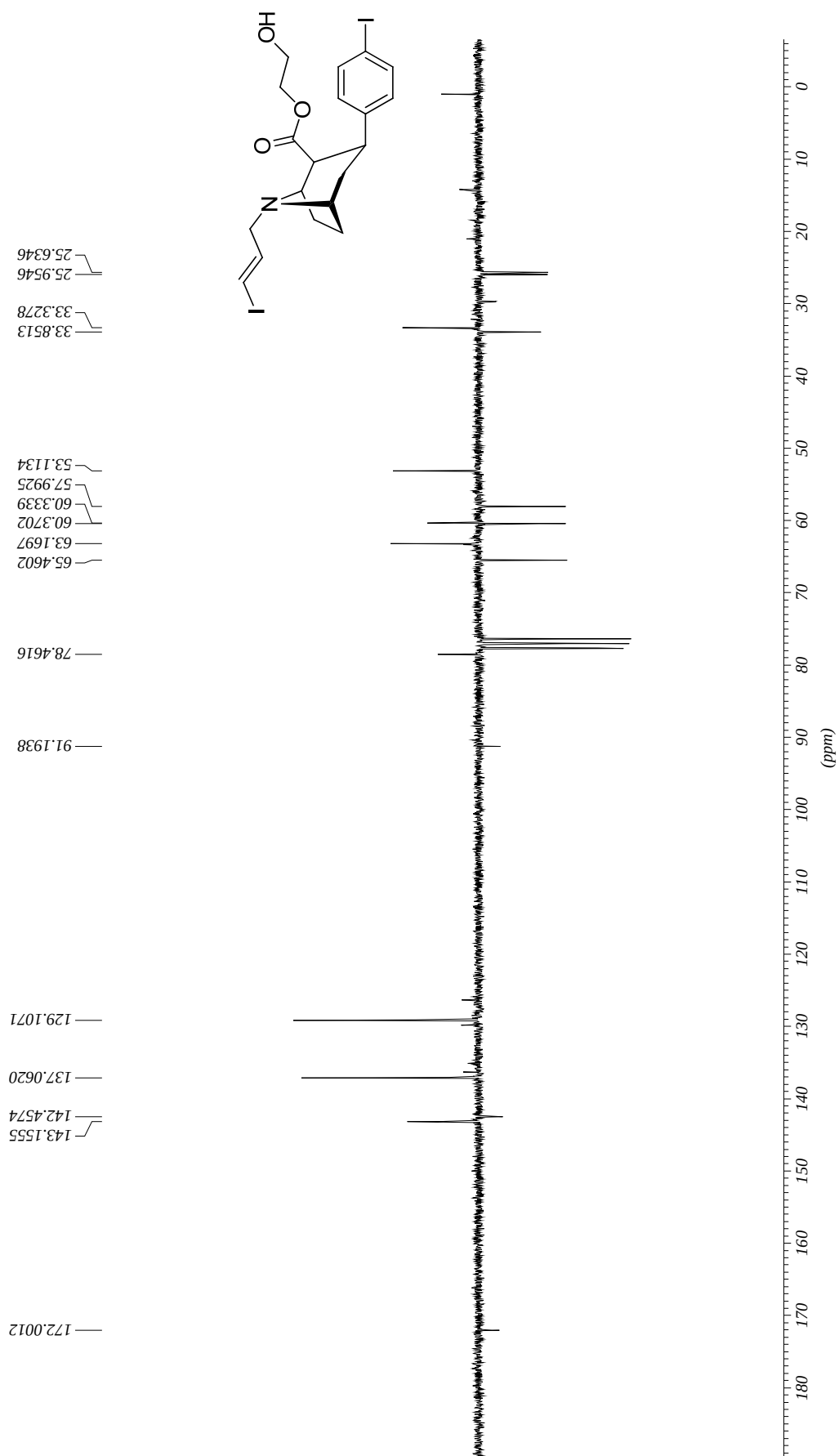


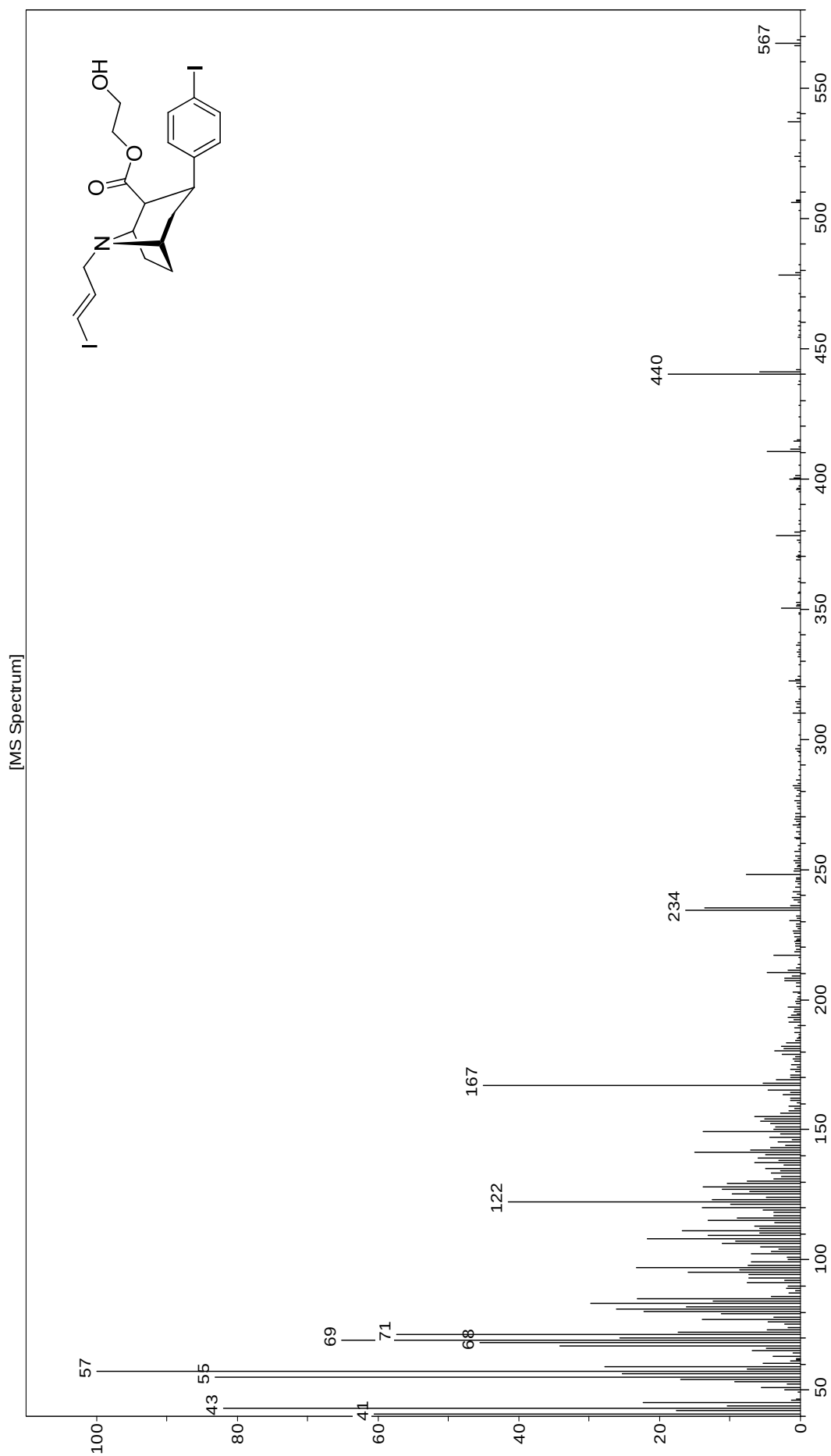
Spektrum 16: MS Verbindung 12

Spektrum 17: ¹H-NMR Verbindung 43



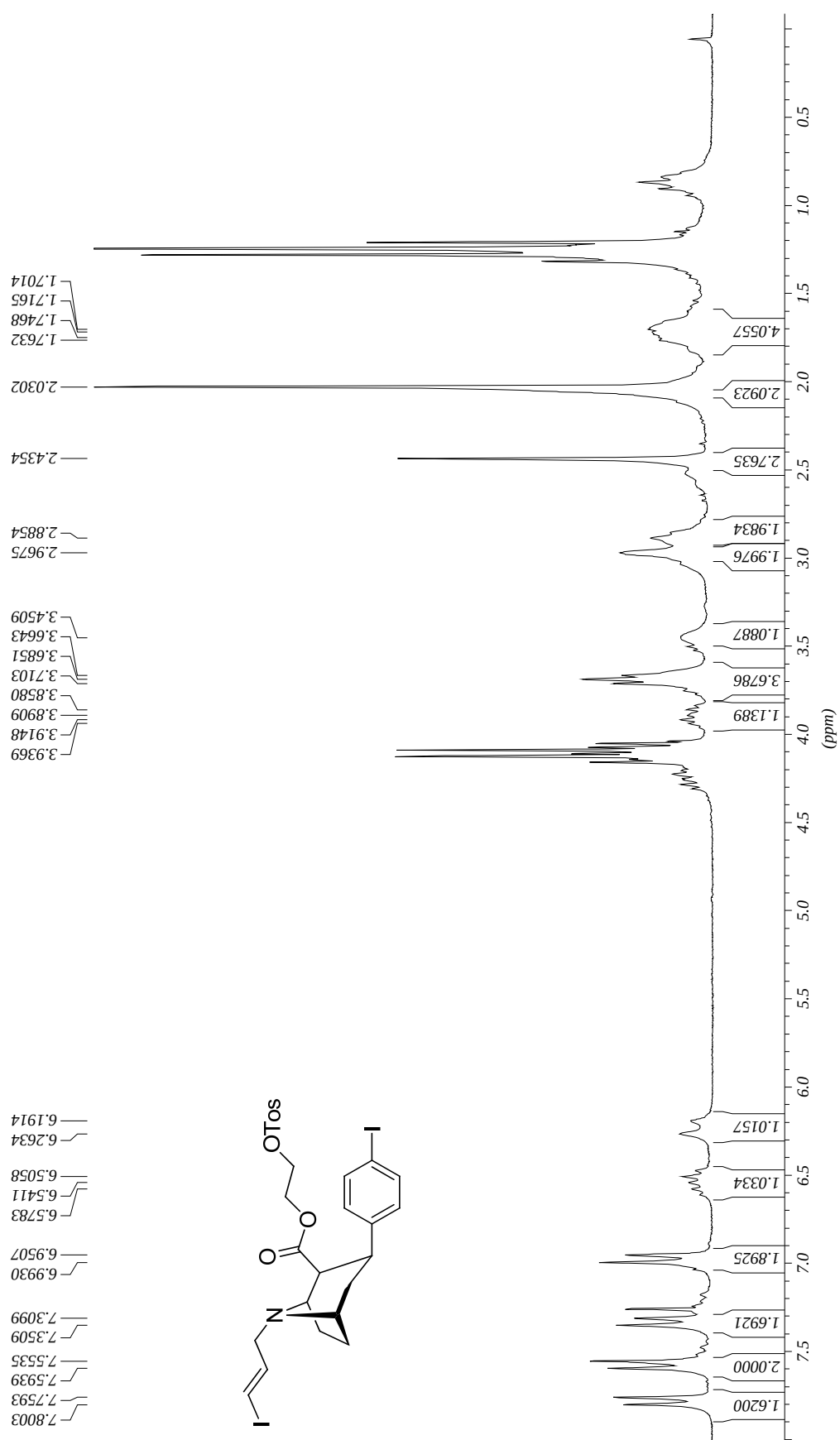
Spektrum 18: ¹³C-NMR Verbindung 43



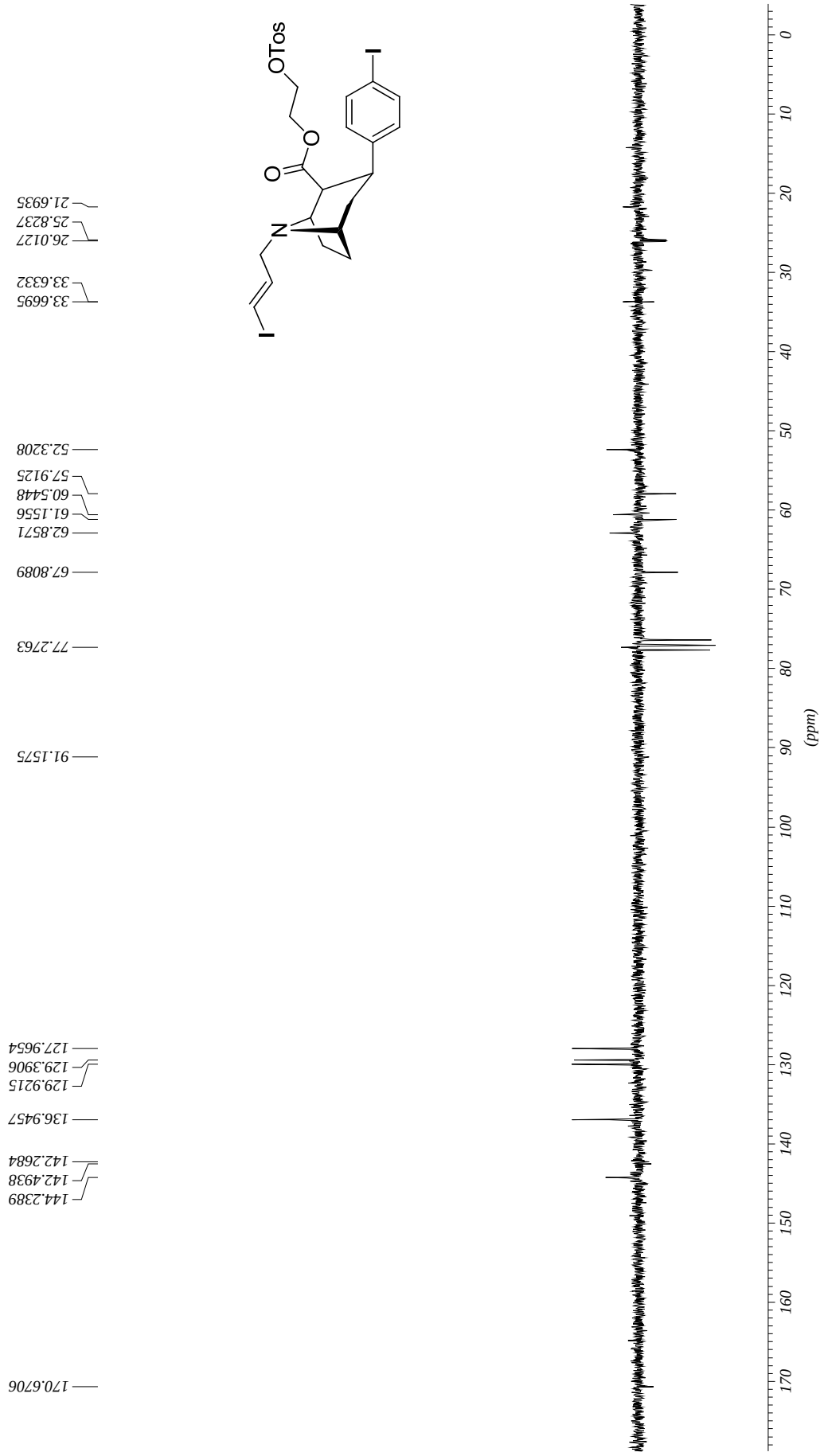


Spektrum 19: MS Verbindung 43

Spektrum 20: ¹H-NMR Verbindung 44

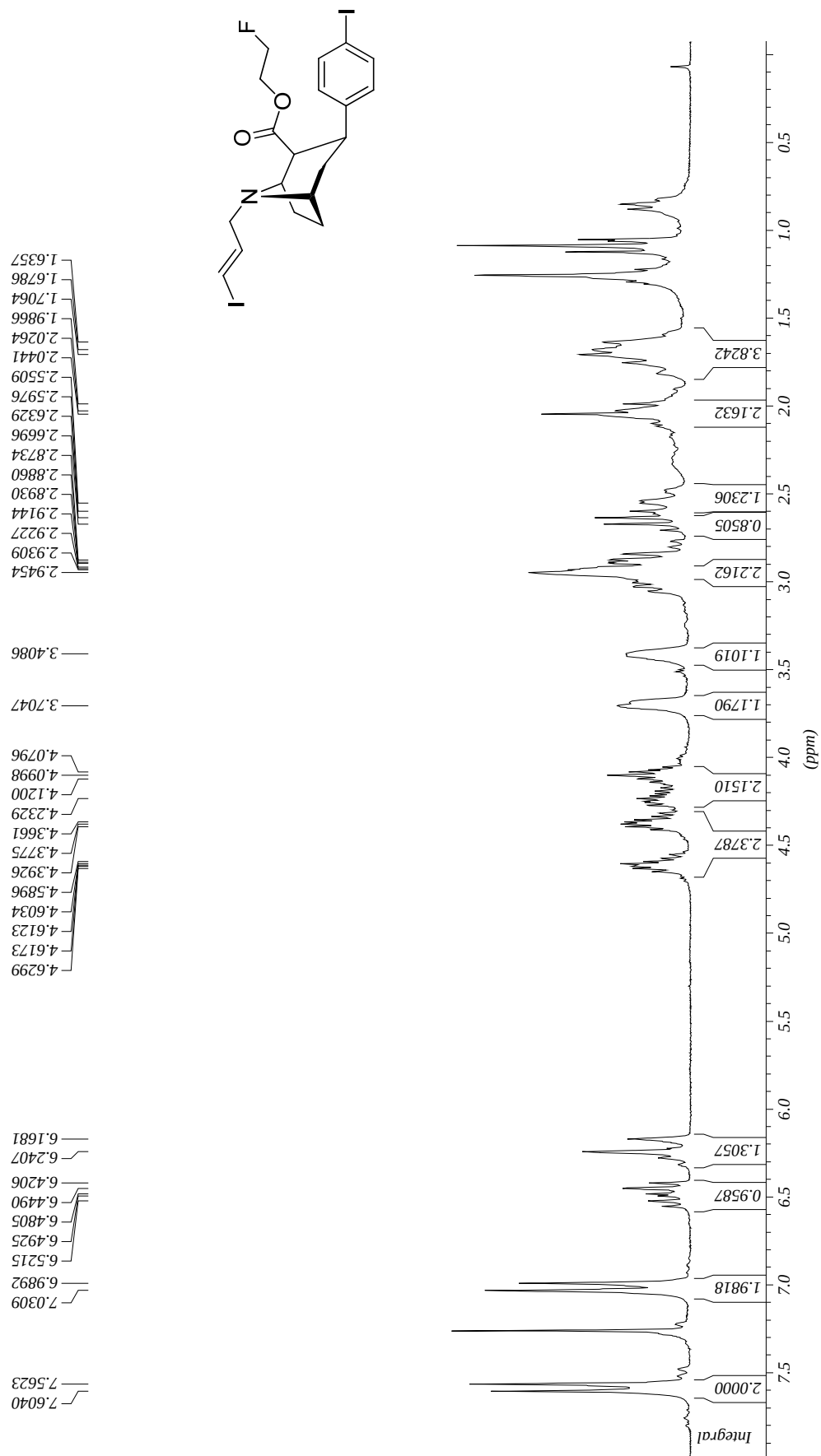


Spektrum 21: ^{13}C -NMR Verbindung 44

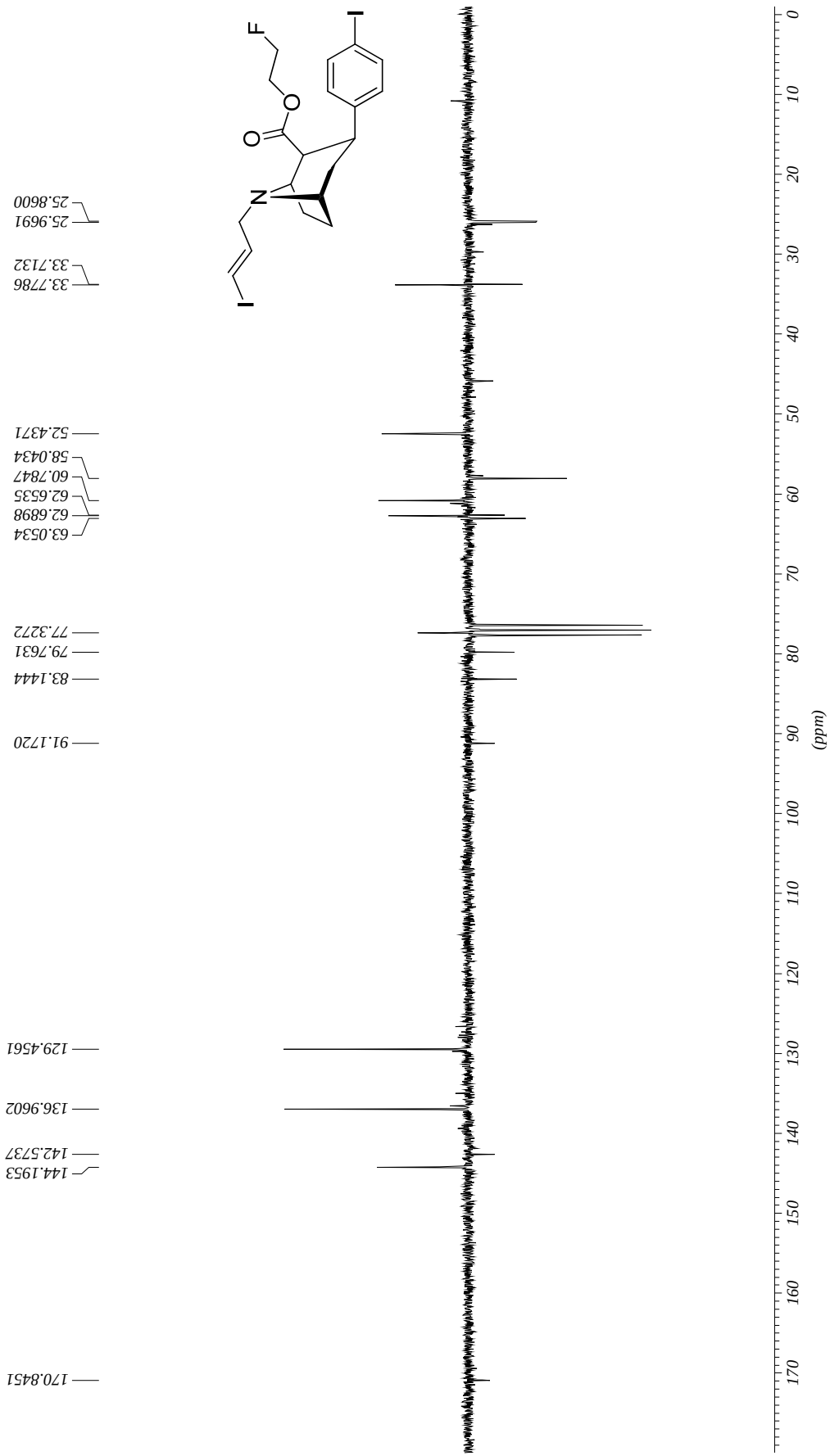


COc1ccc(cc1)OCCOC(=O)C23C4C(C2)C(I)C(C3)N4C=C(I)C5=CC=CC=C5I

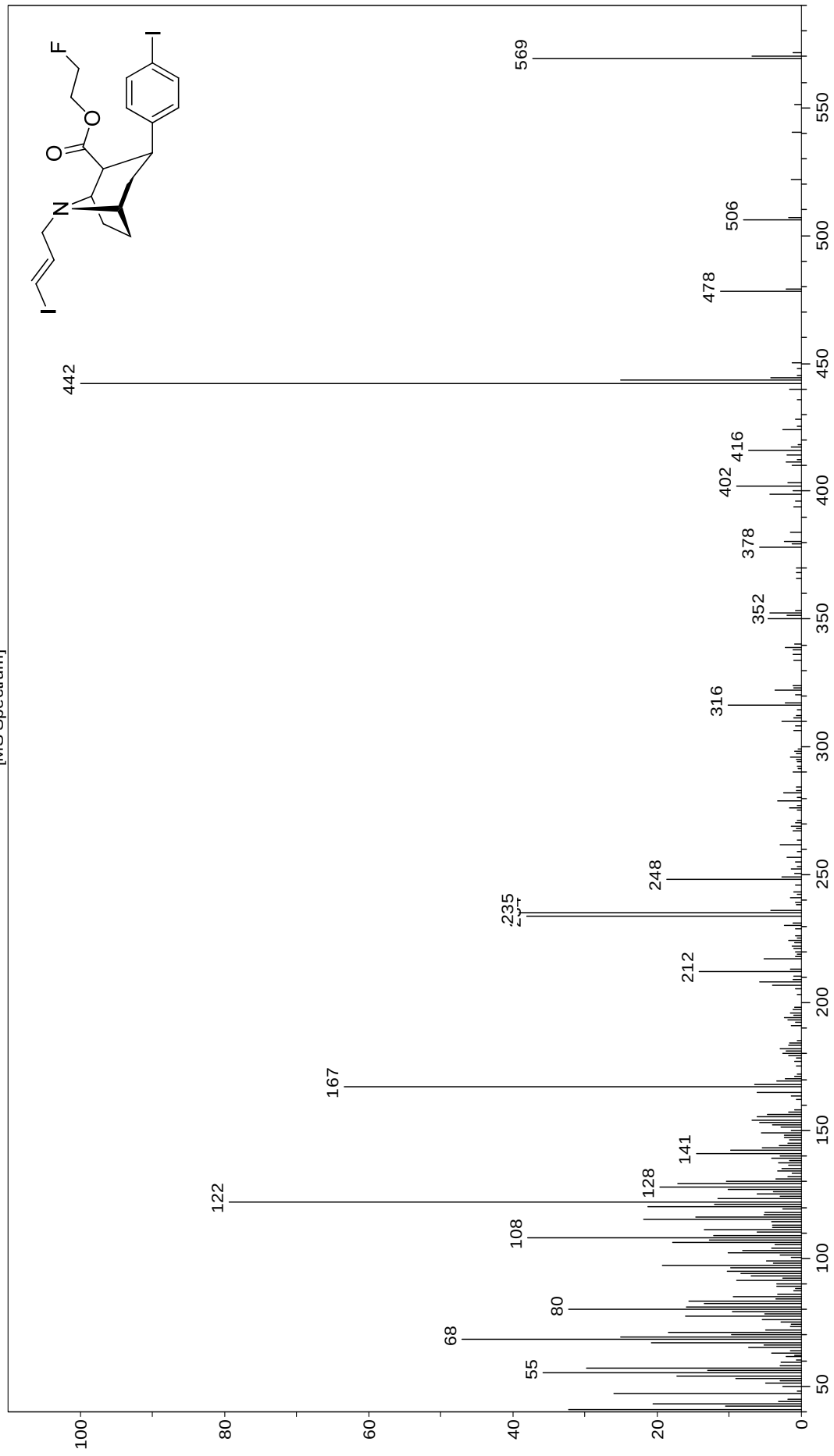
Spektrum 23: ^1H -NMR Verbindung 13



Spektrum 24: ¹³C-NMR Verbindung 13

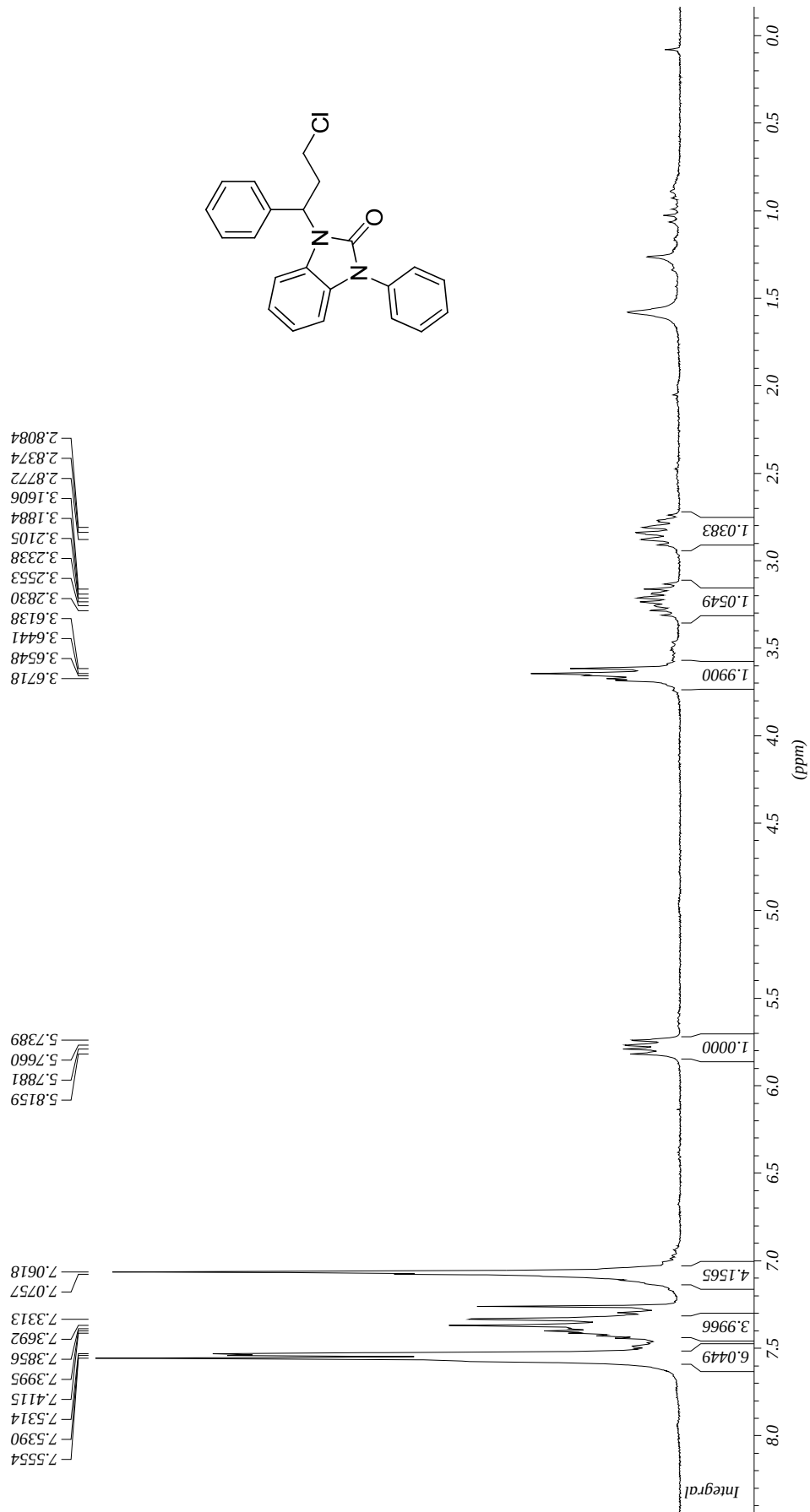


[MS Spectrum]

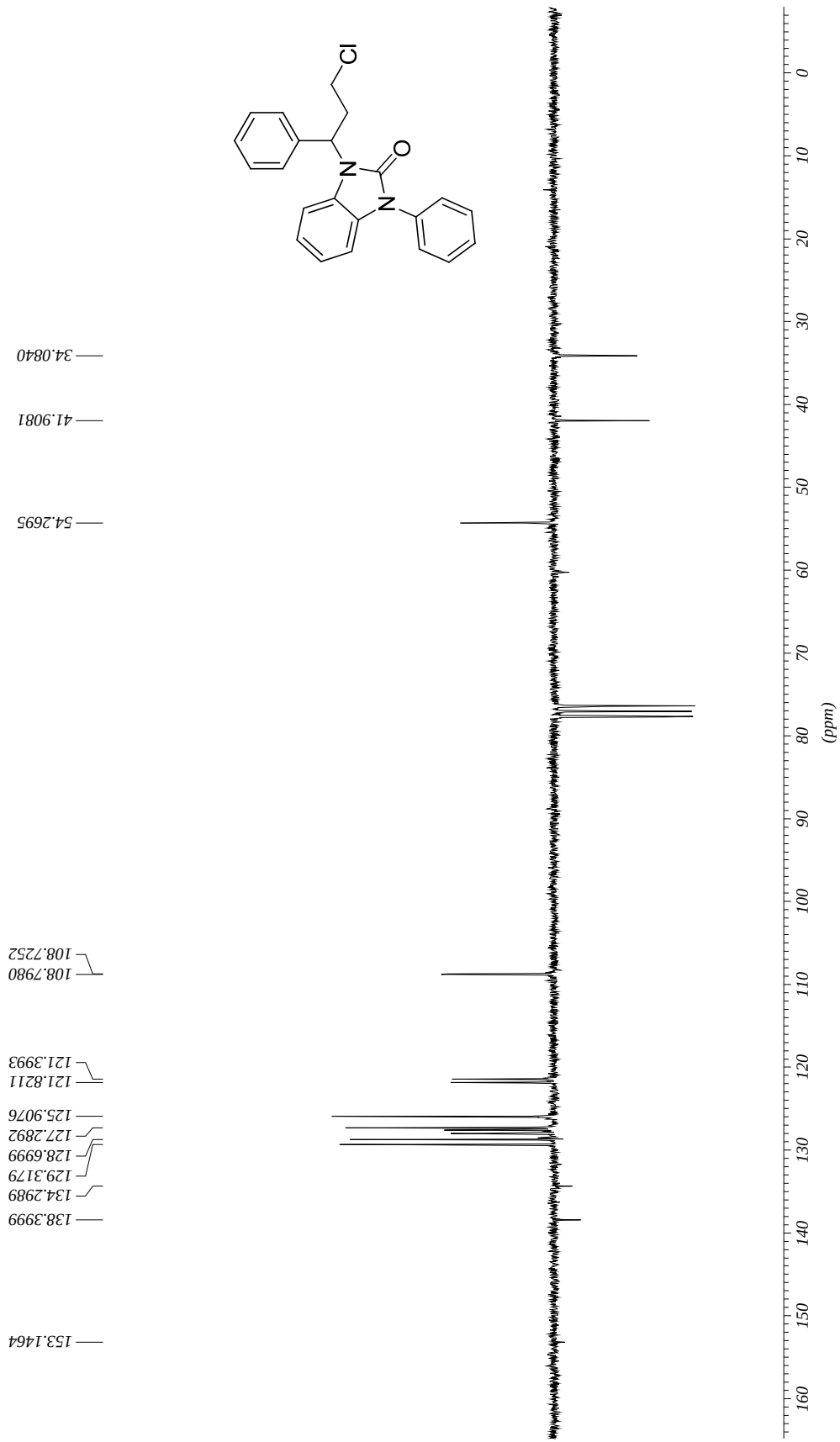


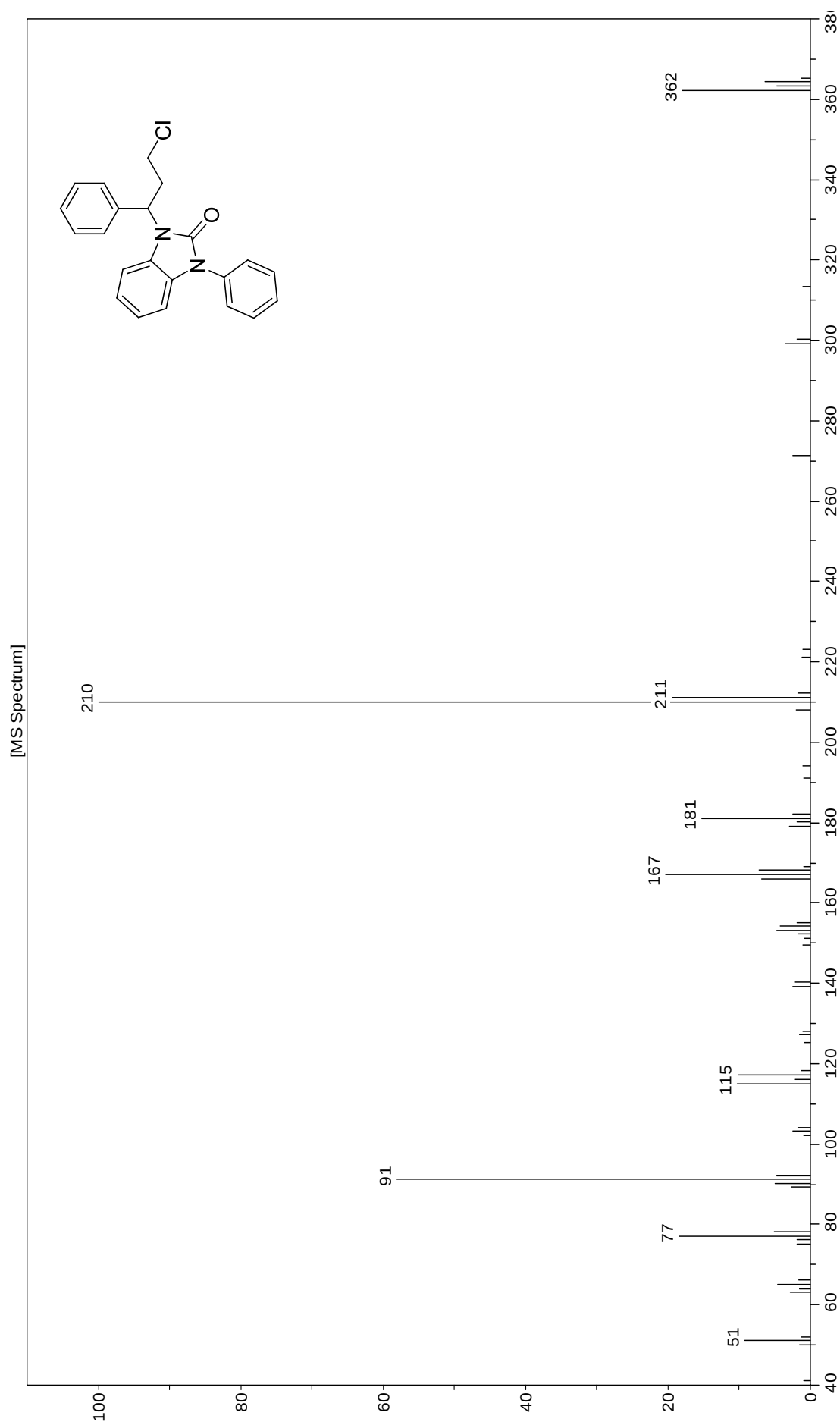
Spektrum 25: MS Verbindung 13





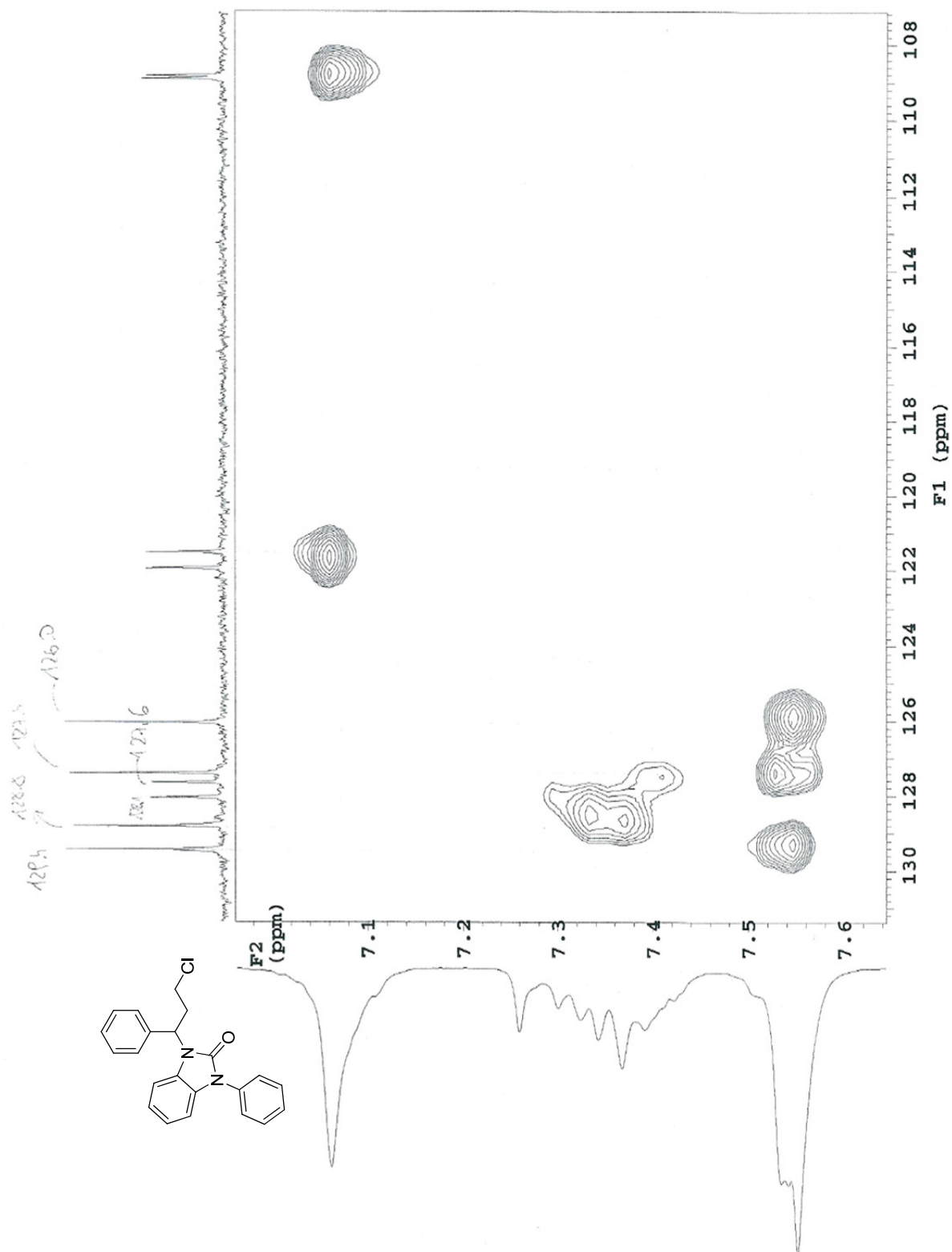
Spektrum 27: ¹H-NMR Verbindung 17

Spektrum 28: ^{13}C -NMR Verbindung 17



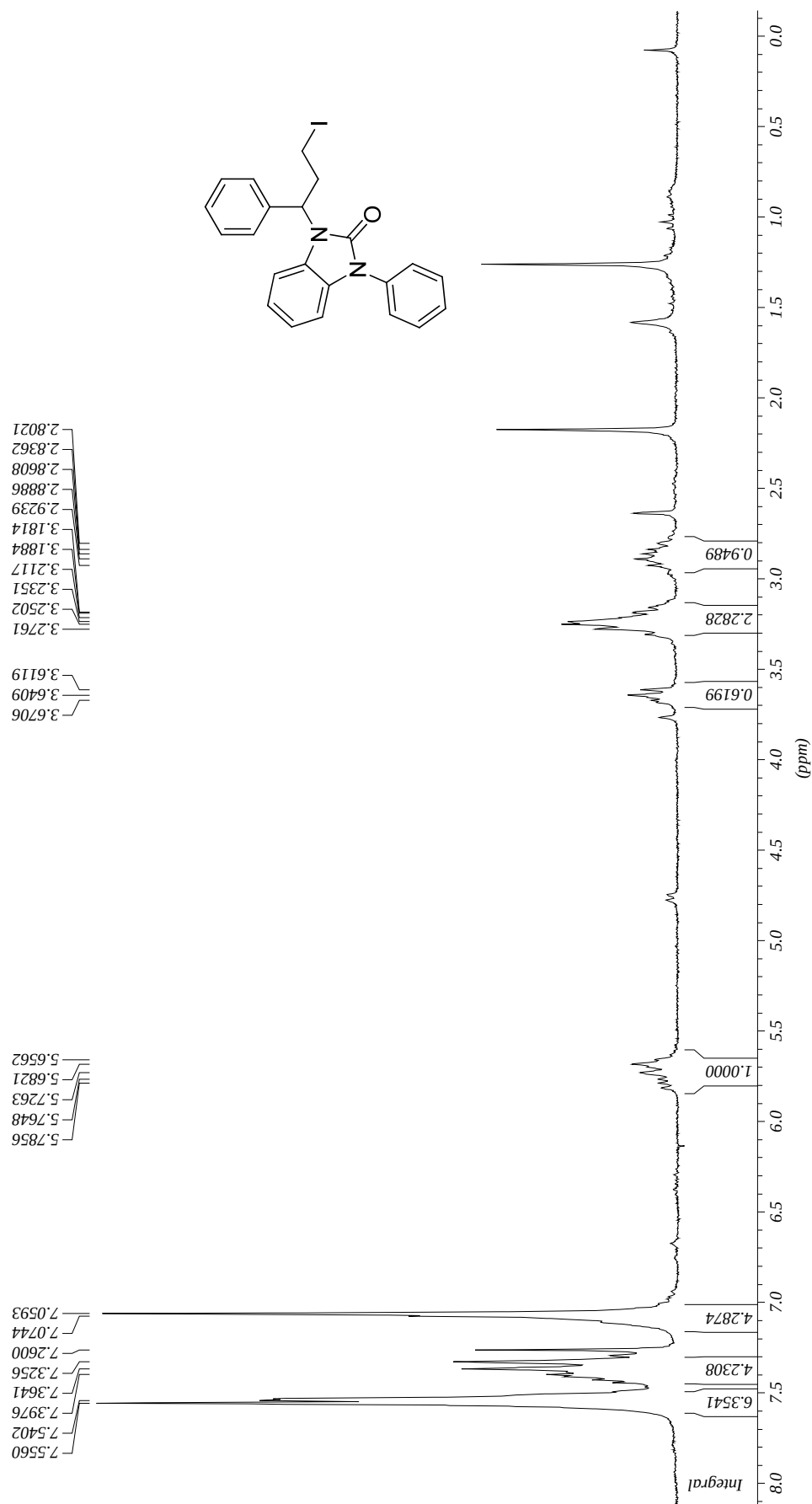
Spektrum 29: MS Verbindung 17



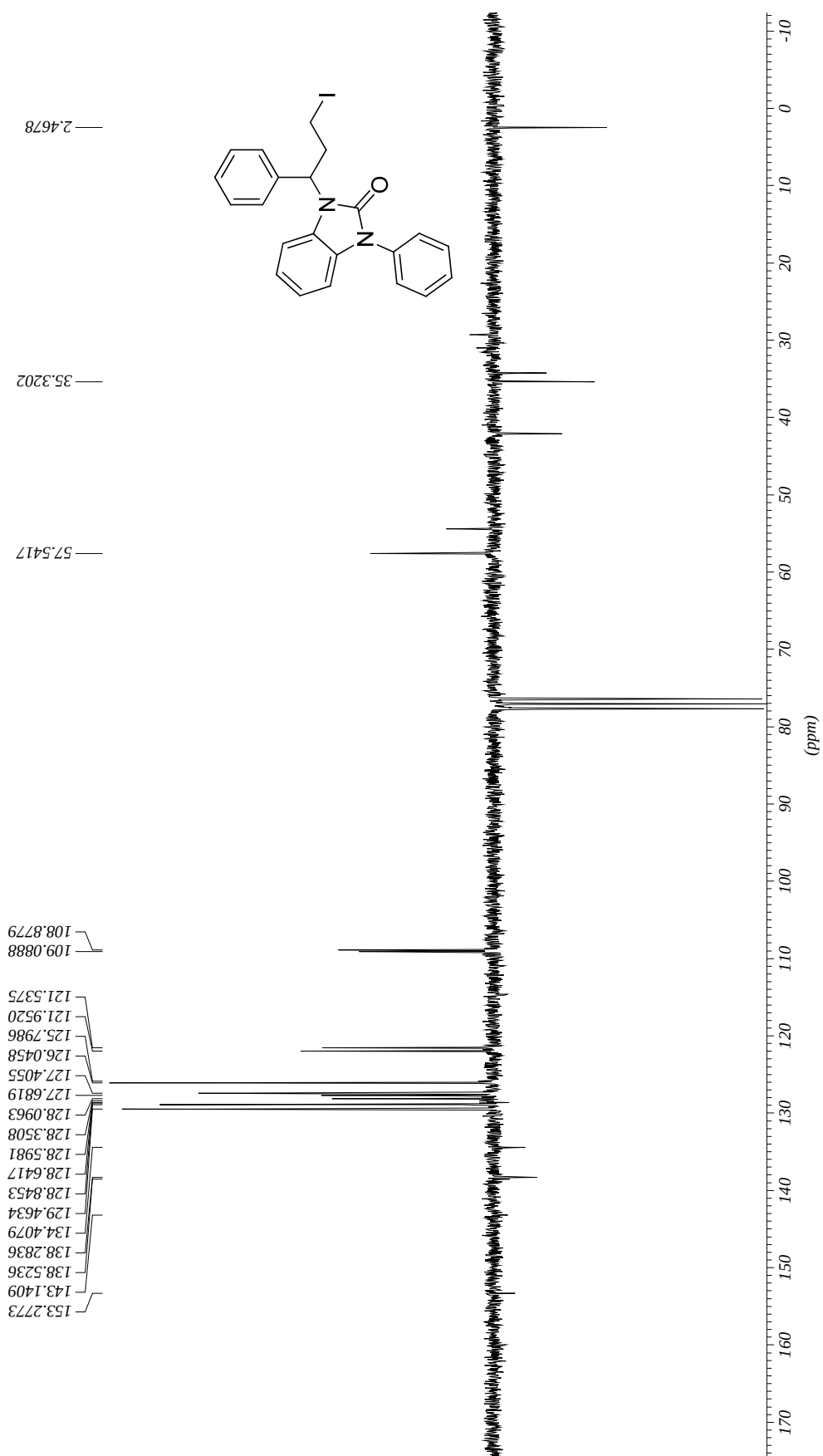


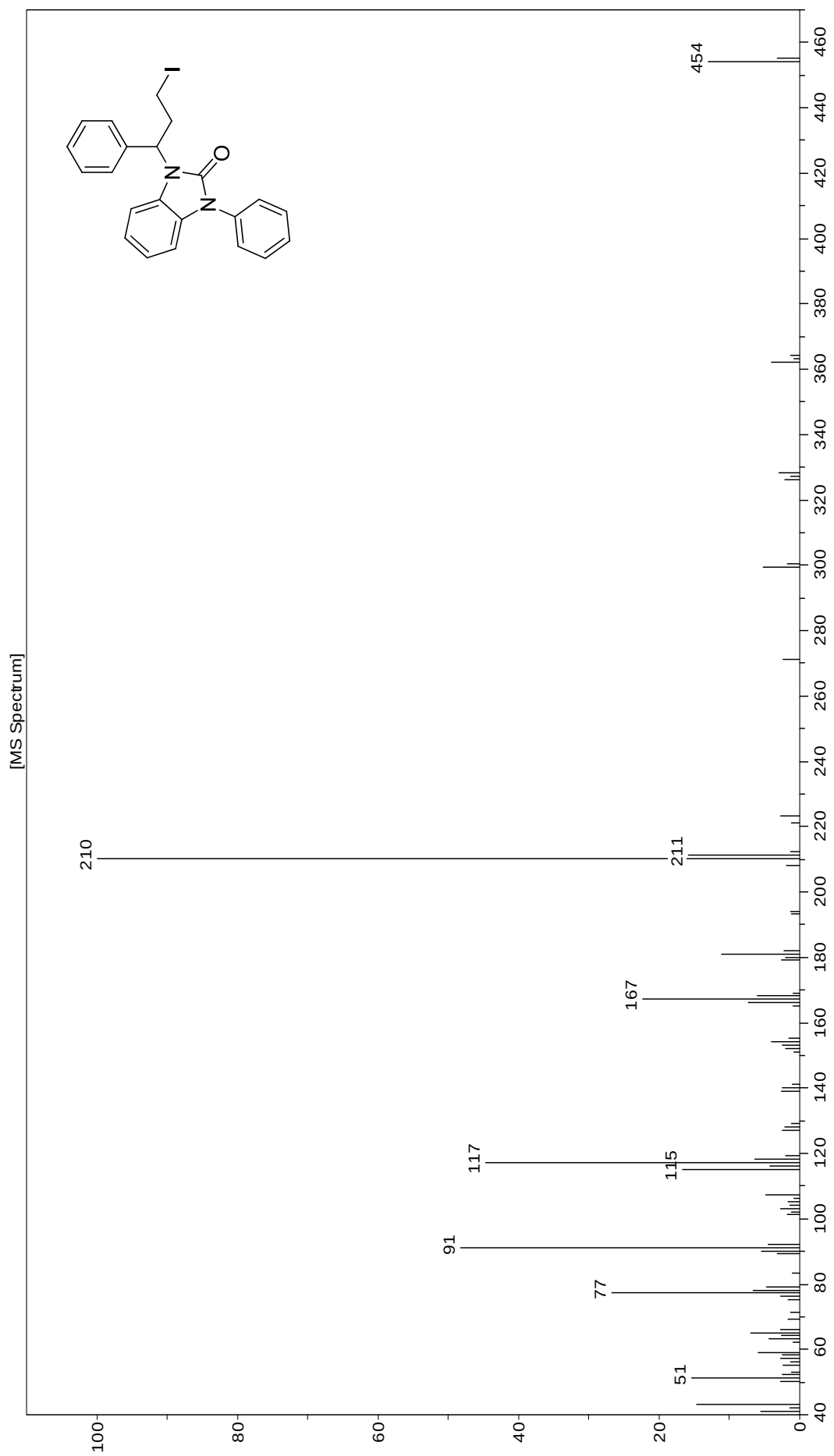
Spektrum 31: 2D NMR (2) Verbindung 17

Spektrum 32: ^1H -NMR Verbindung 39



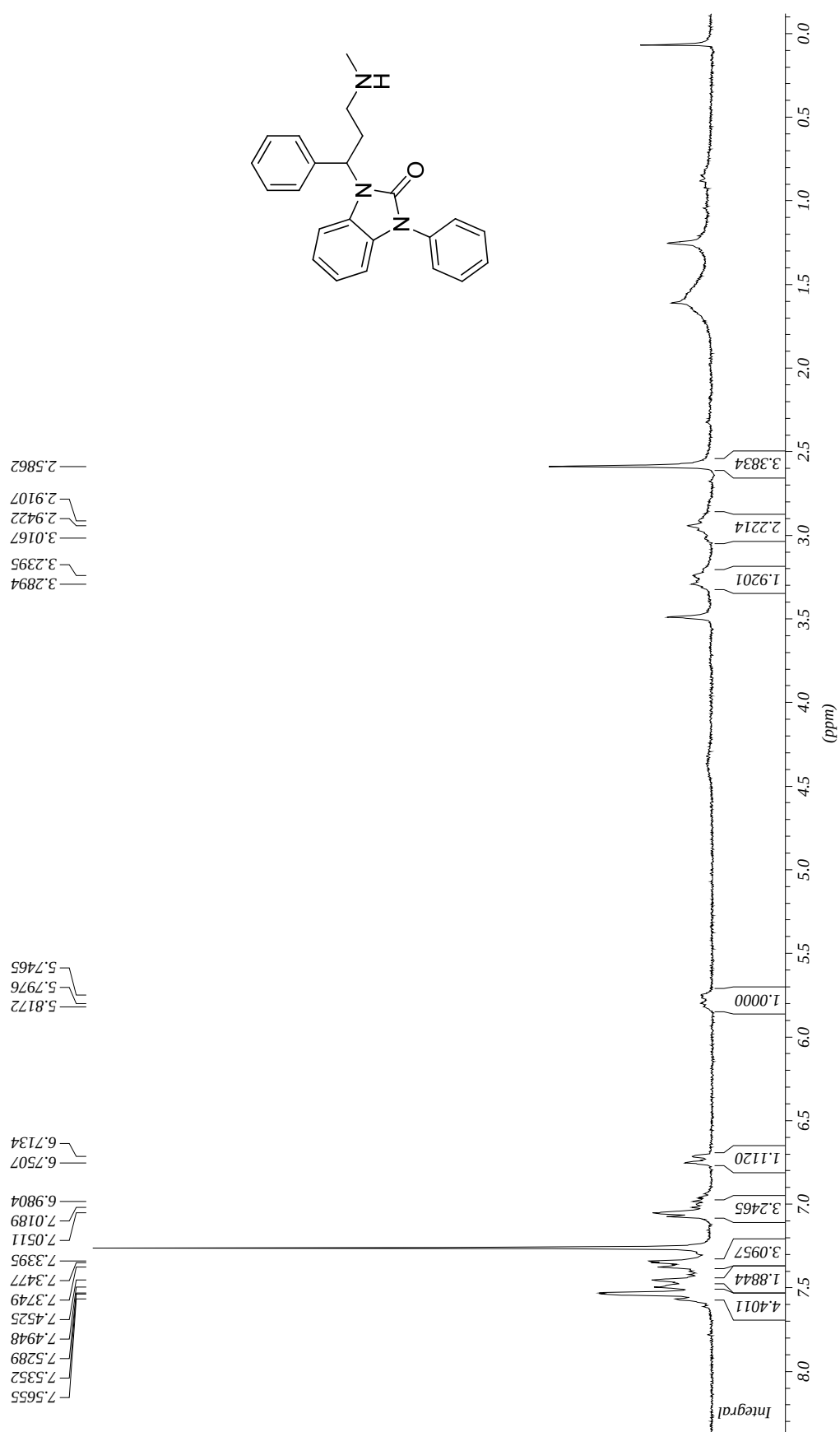
Spektrum 33: ^{13}C -NMR Verbindung 39



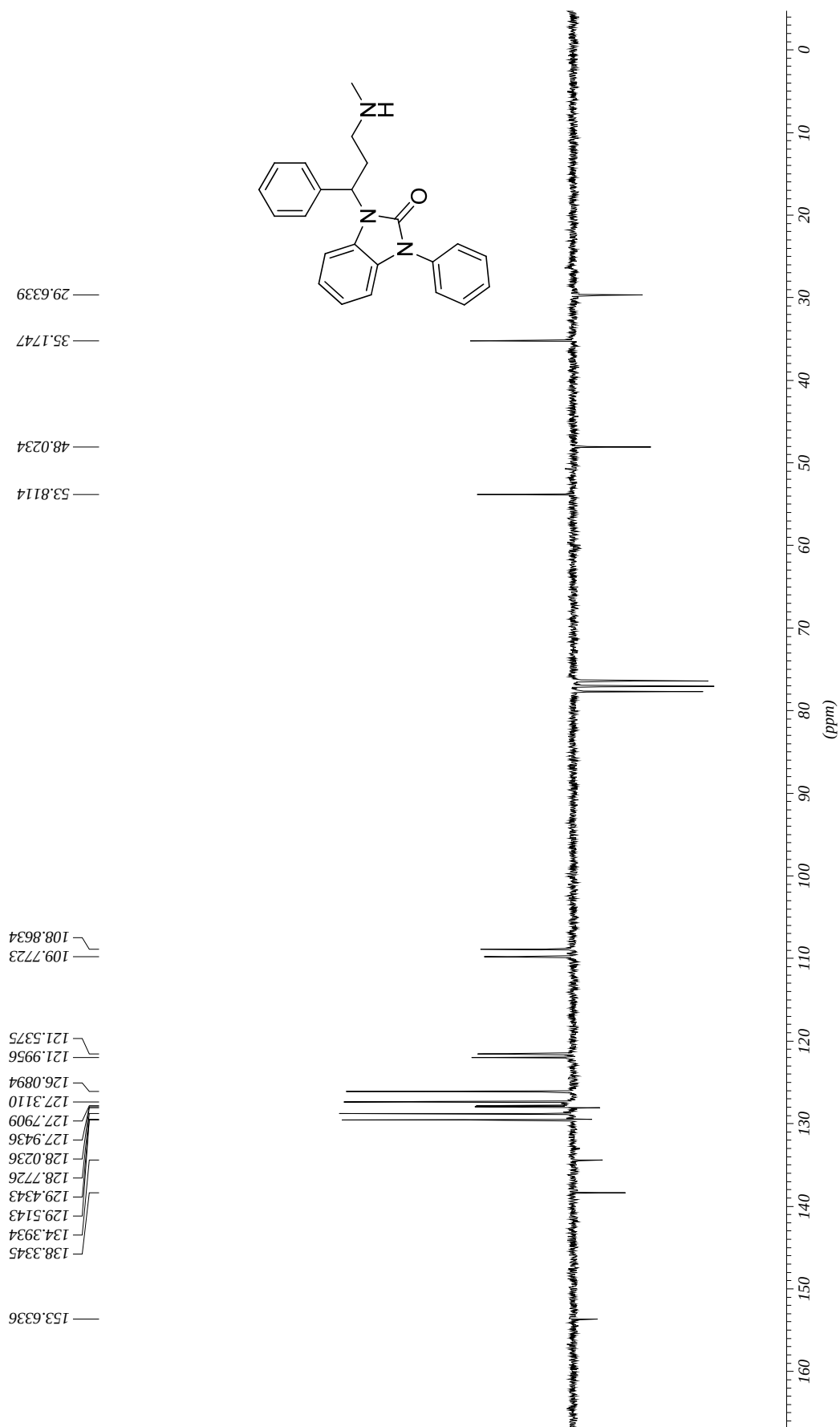


Spektrum 34: MS Verbindung 39

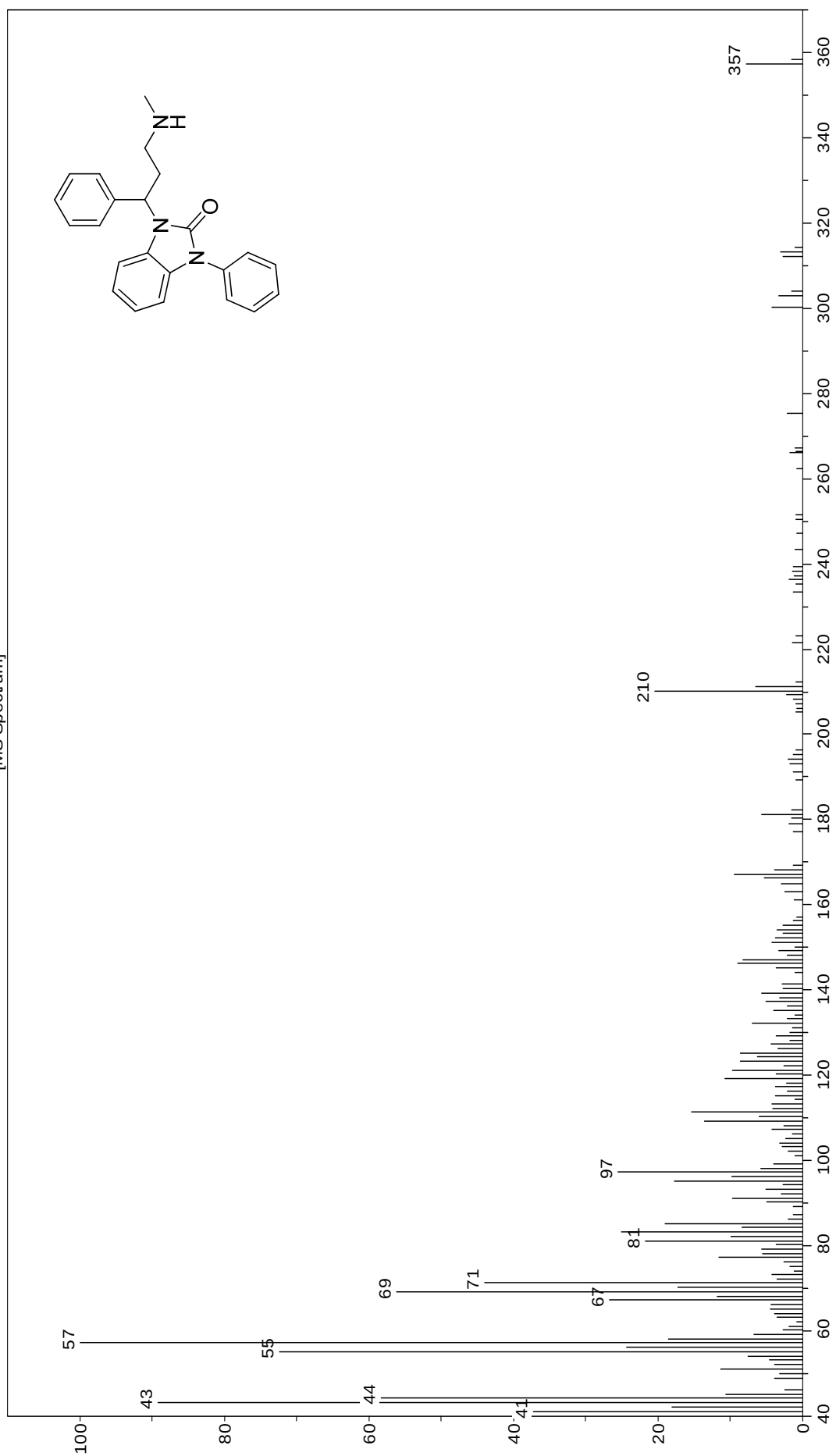
Spektrum 35 ¹H-NMR Verbindung 19



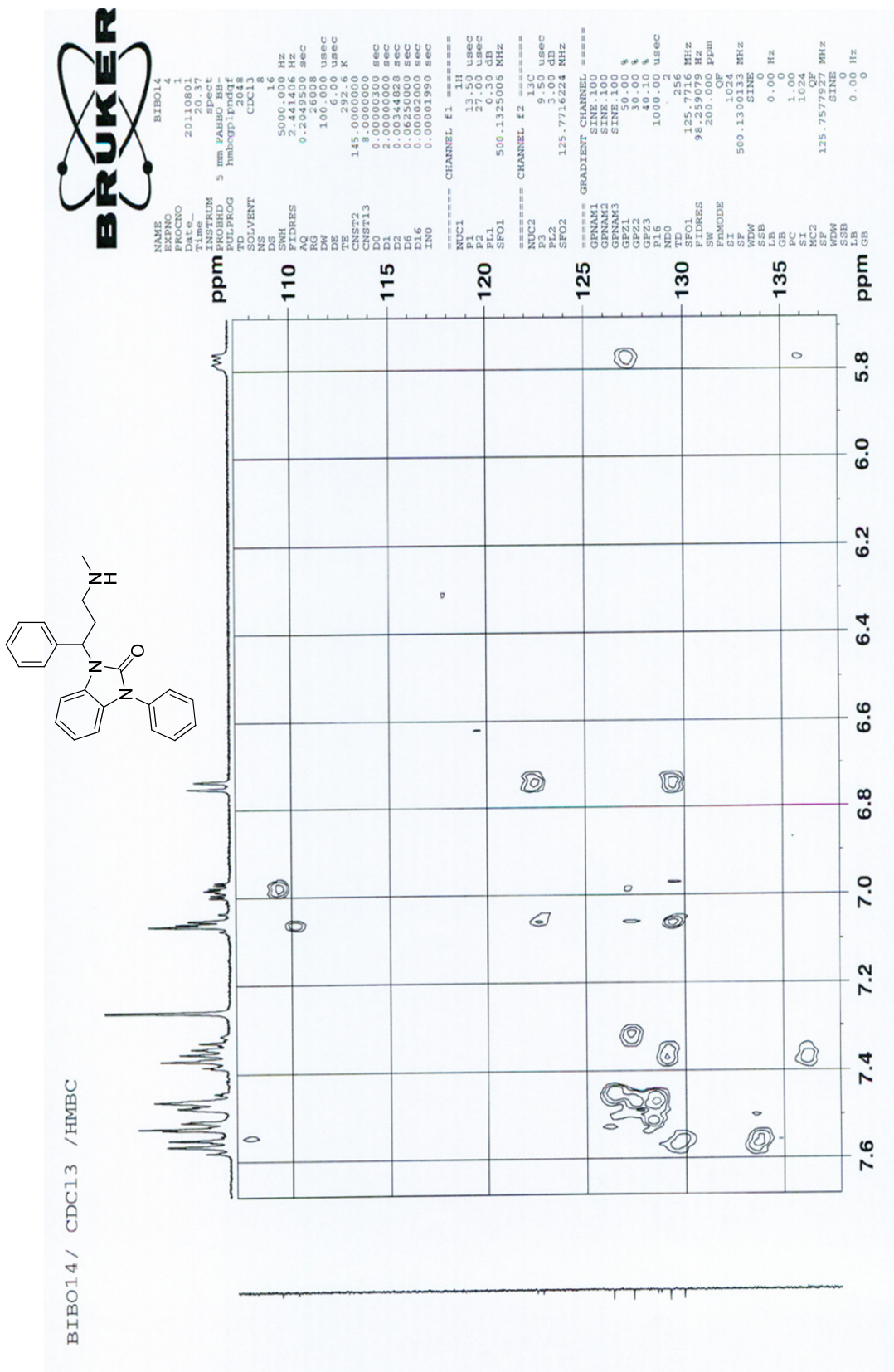
Spektrum 36: ¹³C-NMR Verbindung 19



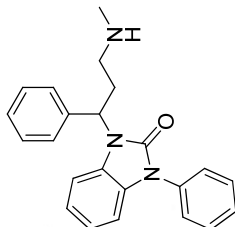
[MS Spectrum]



Spektrum 37: MS Verbindung 19



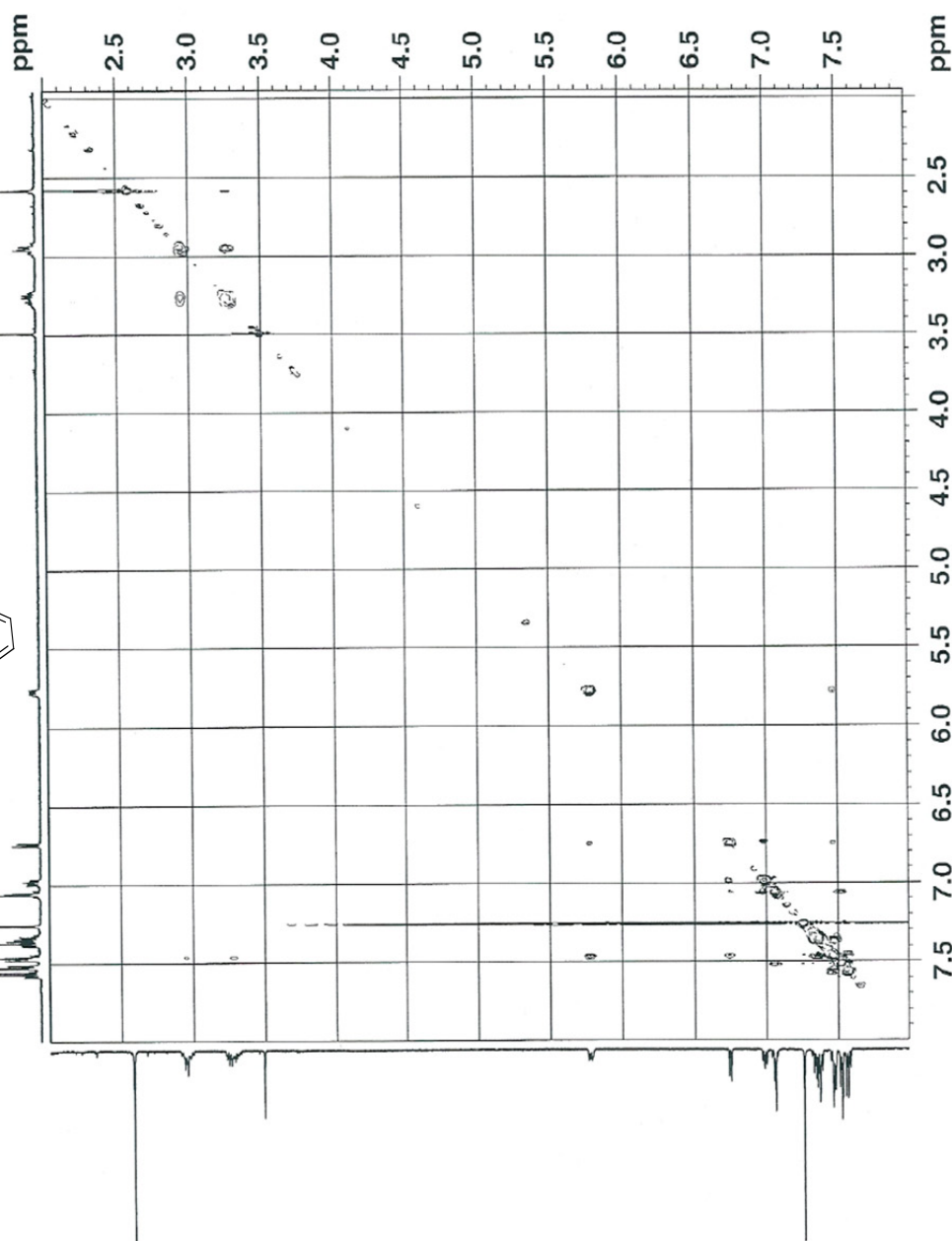
Spektrum 38: HMBc Verbindung 19



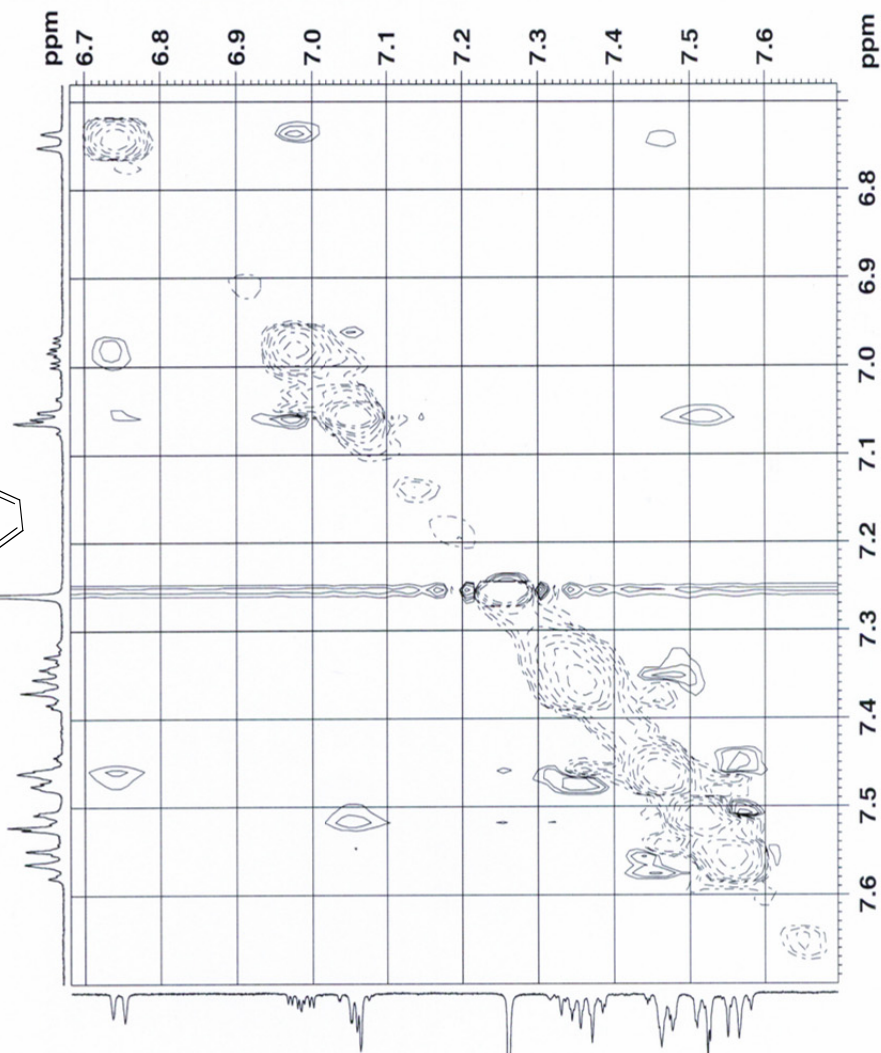
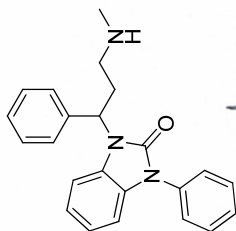
BIBO14/ CDCl3 /NOESY



NAME BIBO14
EXPNO 5
PROCNO 1
Date_ 20110801
Time 21.56
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB-
PULPROG noesygpph
TD 2048
SOLVENT CDCl3
NS 8
DS 8
SWH 5000.000 Hz
FIDRES 2.441406 Hz
AQ 0.2049500 sec
RG 362
DE 100.000 usec
TE 292.3 K
D0 0.0008278 sec
D1 3.0000000 sec
D8 1.0000000 sec
D16 0.0002000 sec
IN0 0.00019995 sec
===== CHANNEL f1 =====
NUC1 1H
P1 13.50 usec
P2 27.00 usec
PL1 0.30 dB
SFO1 500.1325006 MHz
===== GRADIENT CHANNEL =====
GPNAM1 SINE.100
GPNAM2 SINE.100
GPZ1 40.00 %
GPZ2 -40.00 %
P16 1000.00 usec
ND0 1
TD 256
SF01 500.1325 MHz
FIDRES 19.536427 Hz
SW 10.000 ppm
FnmODE States-TpPI
SI 1024
SF 500.1300133 MHz
WDW QSI
SSB 2
LB 0.00 Hz
GB 0
PC 1.00
SI 1024
NC2 States-TpPI
SF 500.1300133 MHz
WDW QSI
SSB 2
LB 0.00 Hz
GB 0



Spektrum 40: NOESY (1) Verbindung 19



BRUKER

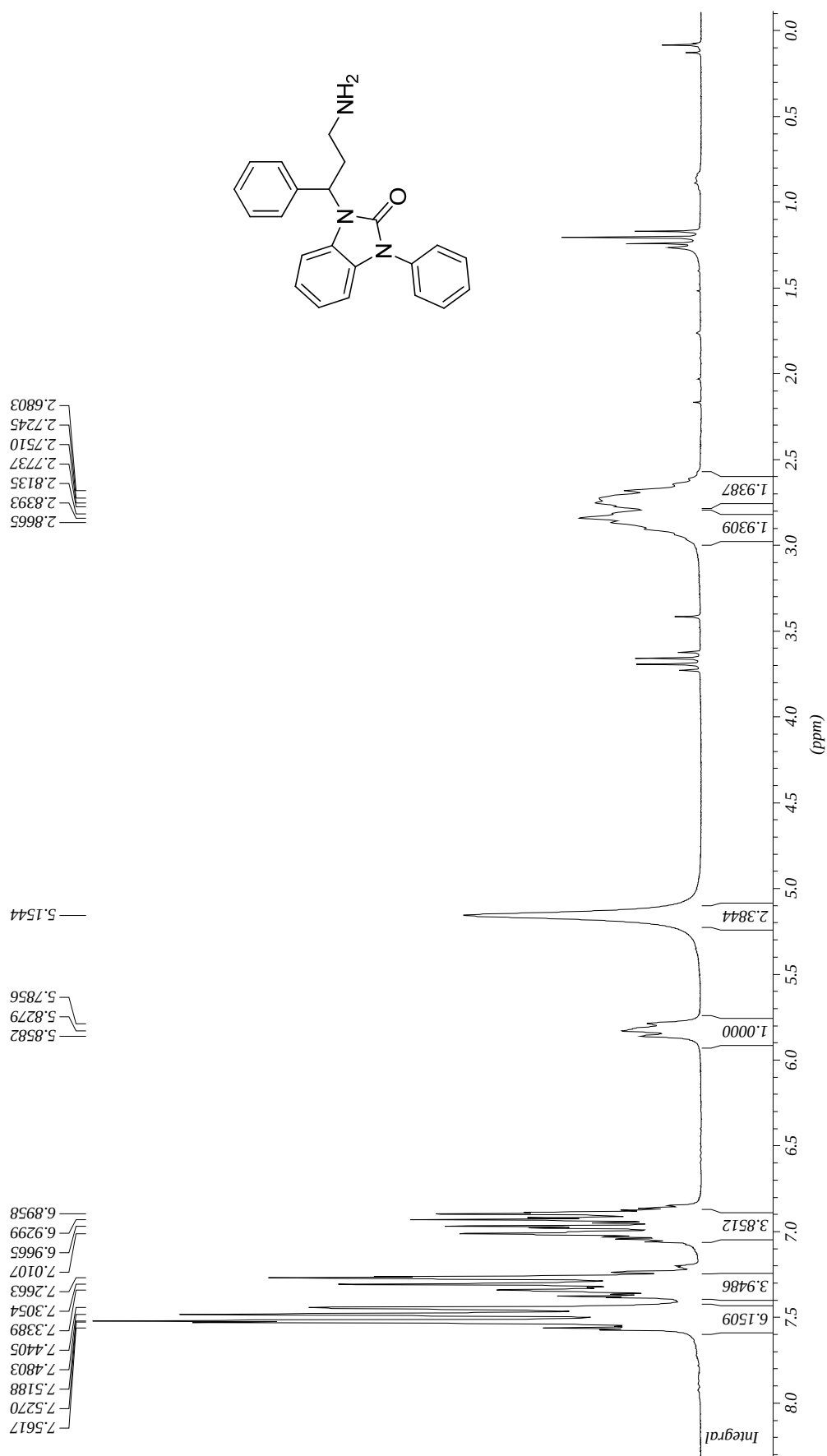
```

===== CHANNEL f1 =====
NAME                               BIRG14
EXPNO                               5
PROCNO                              1
Date_                               20110801
Time_                               21.56
INSTRUM                            spect
PROBHD                             5 mm PABBO BB-
PULPROG                             noesygpph
TD                                 2048
SOLVENT                             CDCl3
NS                                 8
DSH                                5000.000 Hz
AQ                                 2.441406 Hz
RG                                 0.2049500 sec
DE                                 362
DW                                 100.000 usec
TE                                 293.2 K
D0                                 0.00008378 sec
D1                                 3.00000000 sec
D8                                 1.00000000 sec
D16                                0.0002000 sec
INO                                 0.00011995 sec

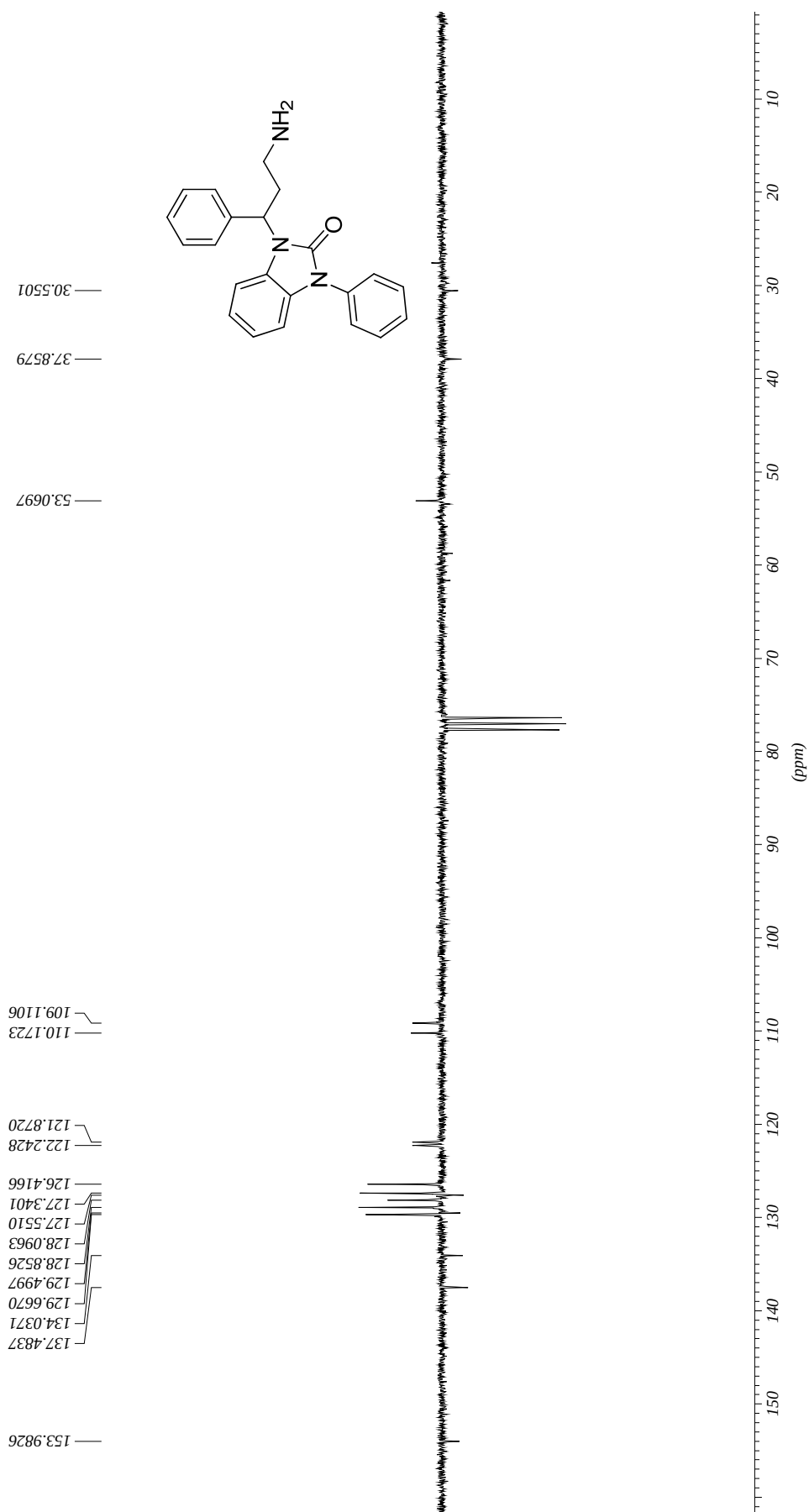
===== CHANNEL f1 =====
NUC1                                1H
P1                                 13.50 usec
P2                                 27.00 usec
PL1                                0.30 dB
SFO1                               500.1325006 MHz

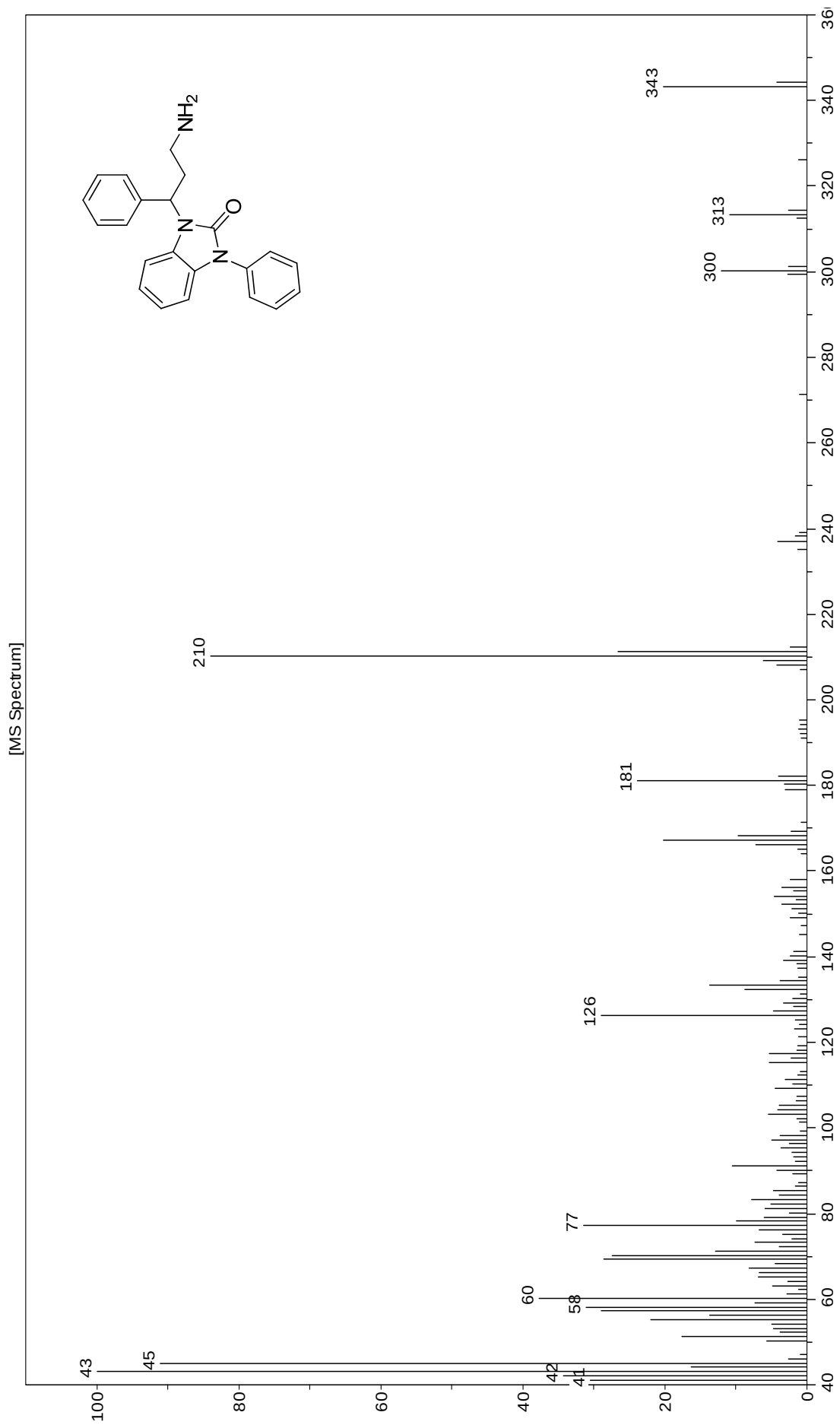
===== GRADIENT CHANNEL =====
GPNAM1                             SINE.100
GPNAM2                             SINE.100
GPZ1                               40.00 %
GPZ2                               -40.00 %
PL16                               1000.00 usec
ND0                                1
SFO1                               500.1325 MHz
FIDRES                             19.536427 Hz
SW                                 10.000 ppm
FMODE                             States-TPII
SI                                 1024
SF                                 500.1300133 MHz
SSB                                QSSINE
LB                                 0.00 Hz
GB                                 0
PC                                 1.00
SC2                                101
SF                                 500.1300133 MHz
SSB                                QSSINE
WDW                                 SF
LB                                 0.00 Hz
GB                                 0

```



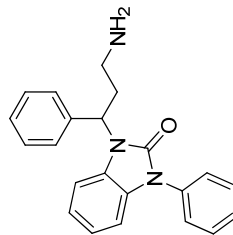
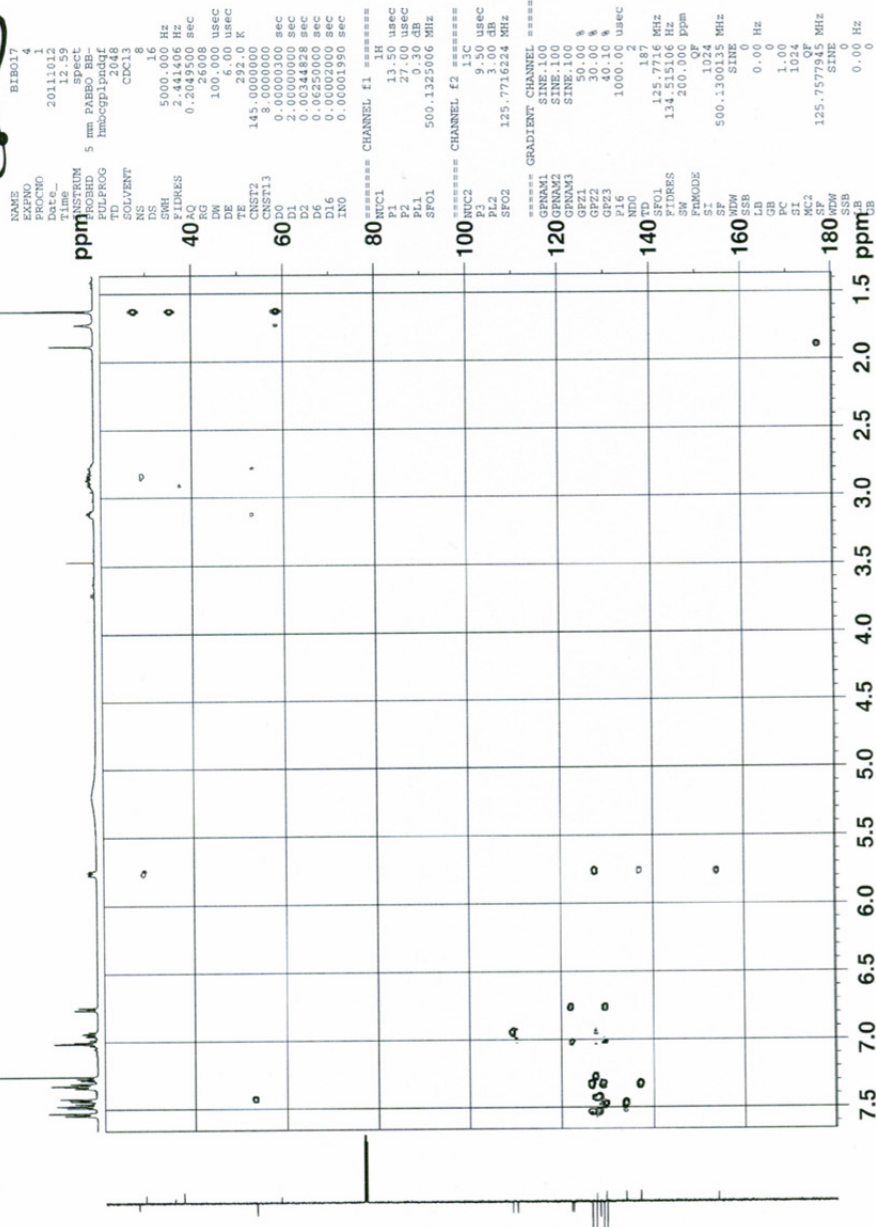
Spektrum 42: ^1H -NMR Verbindung 18





Spektrum 44: MS Verbindung 18

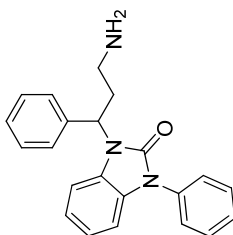
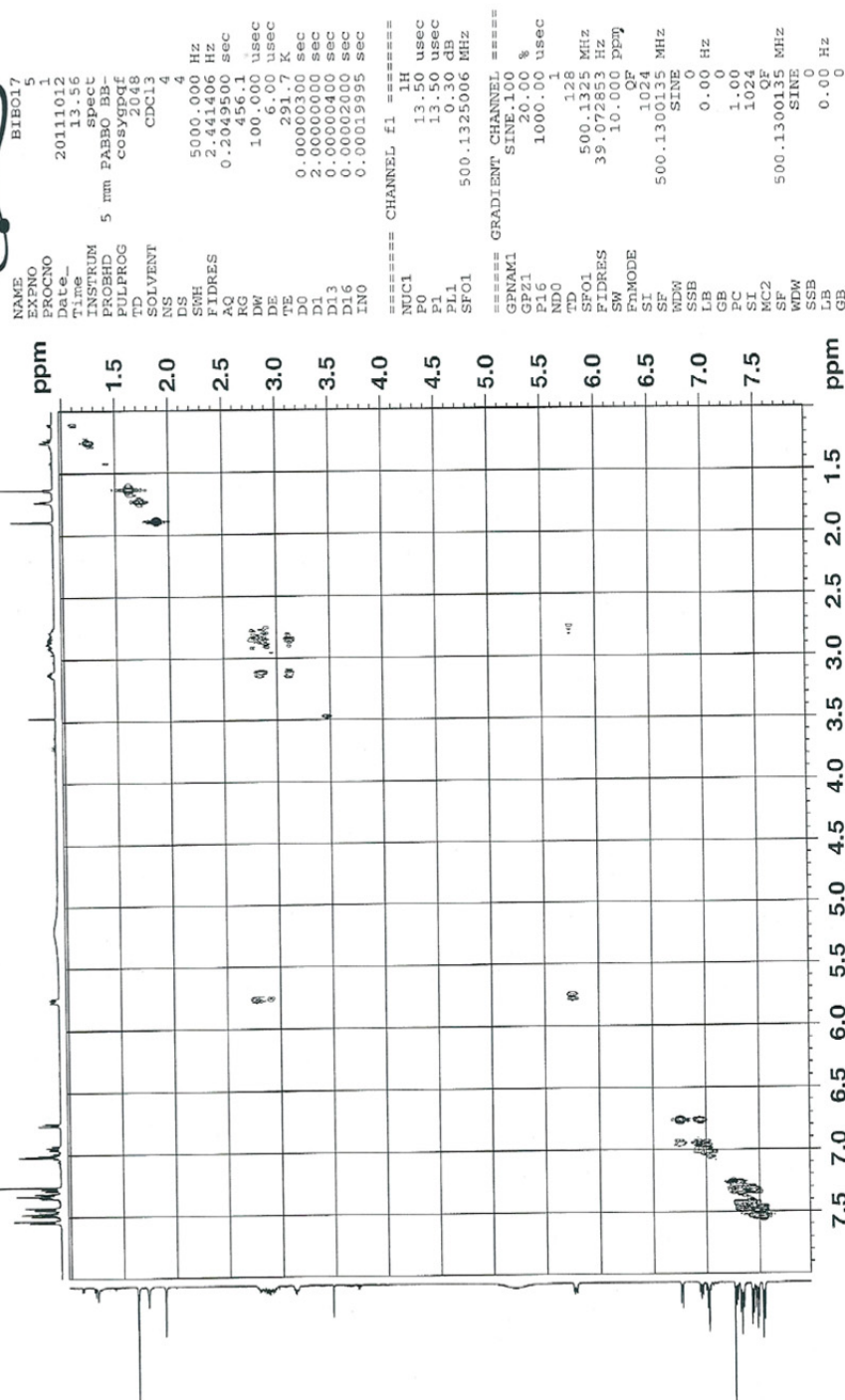
BIB017/ CDC13 /HMBC



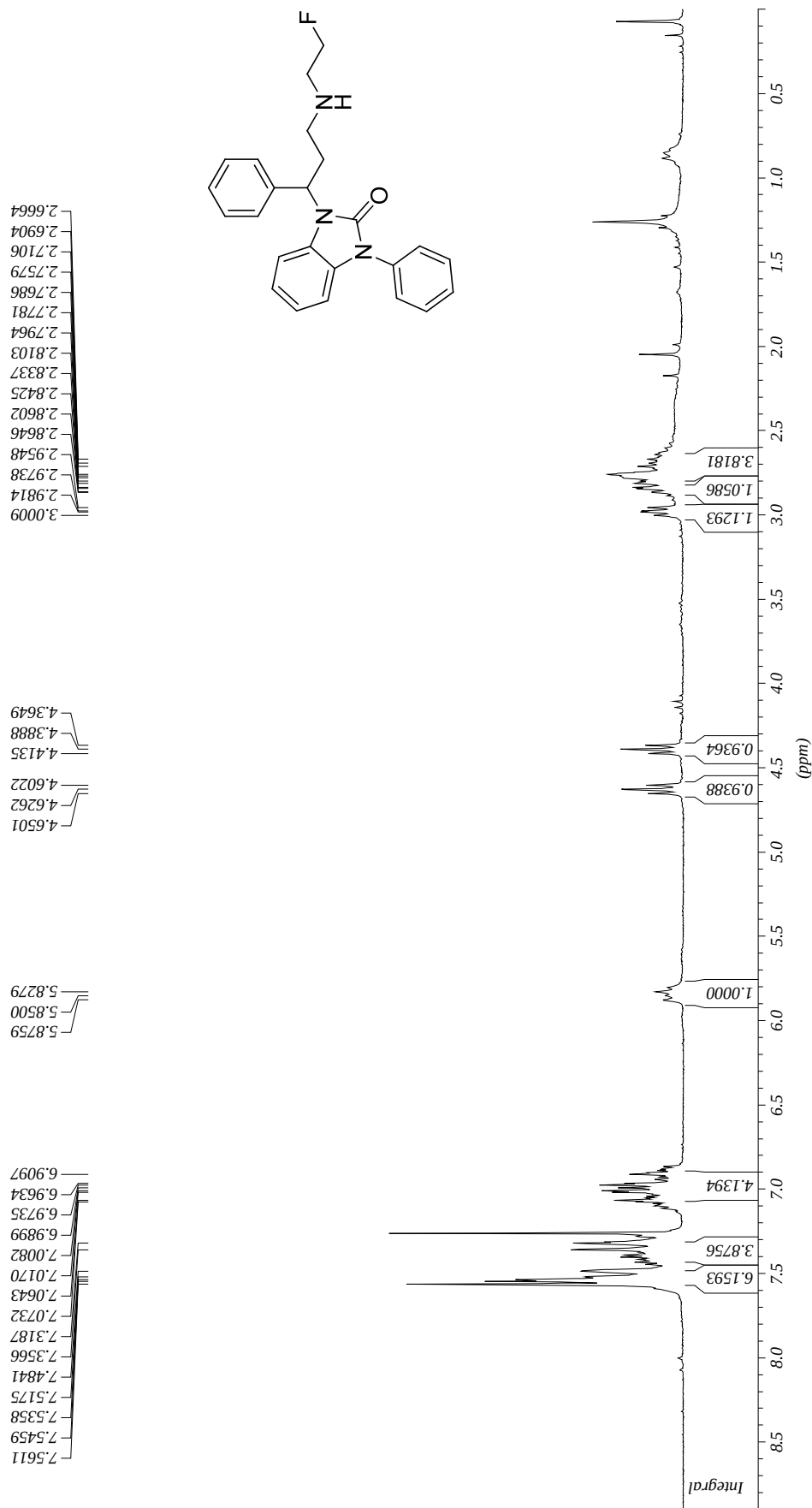
Spektrum 46: HMBC Verbindung 18



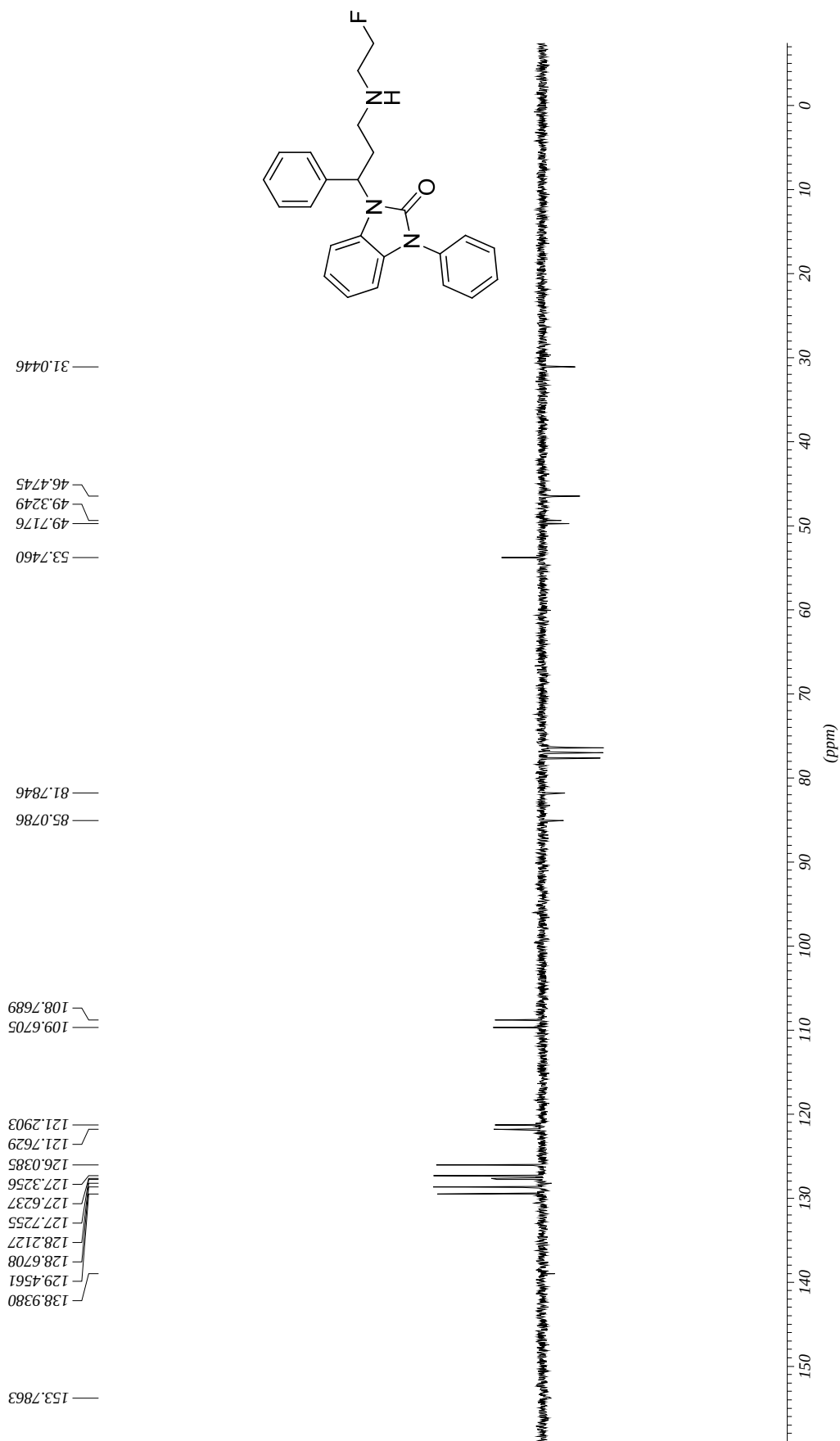
BIBO17/ CDCl3 /COSY



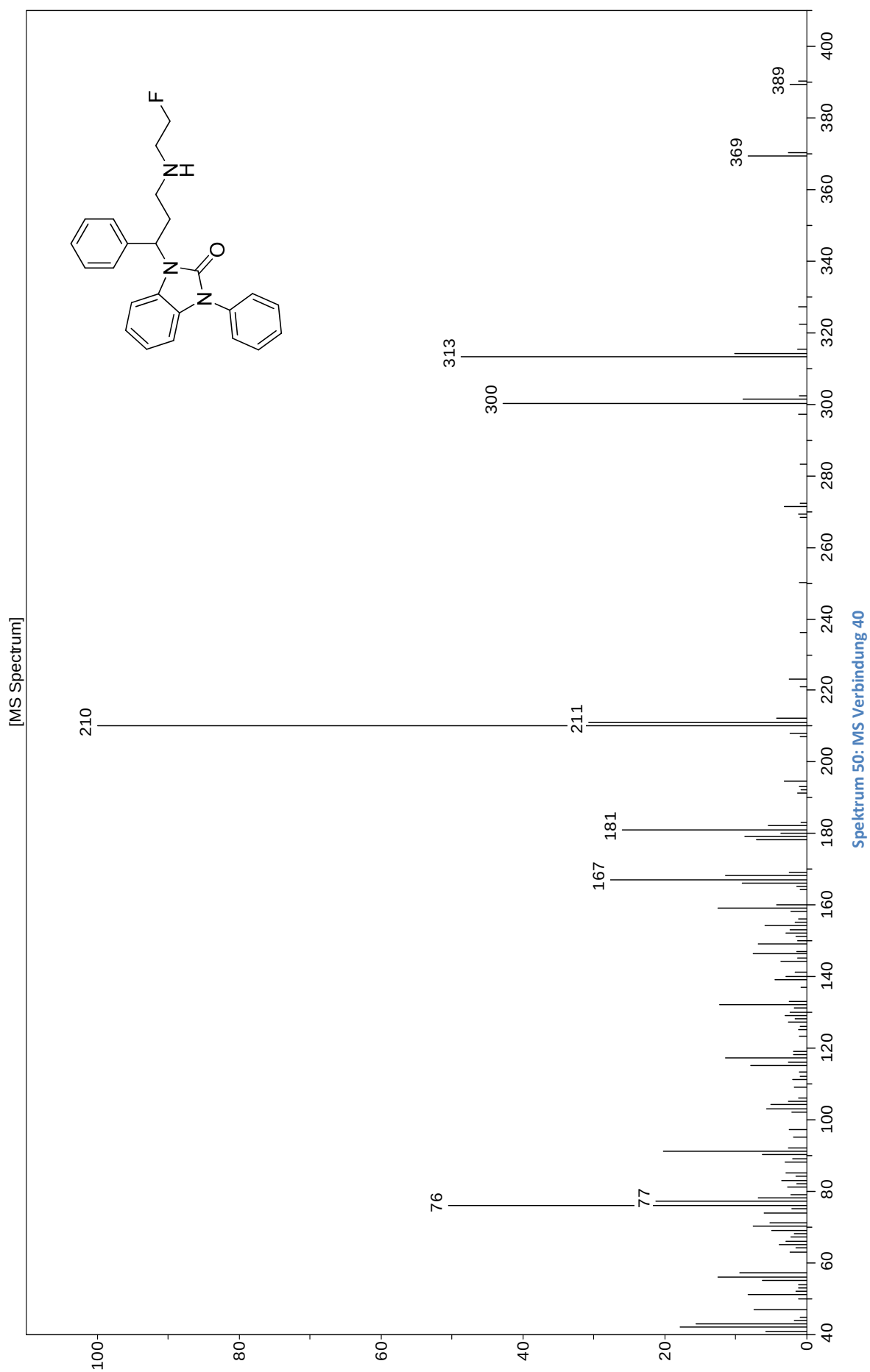
Spektrum 47: COSY Verbindung 18

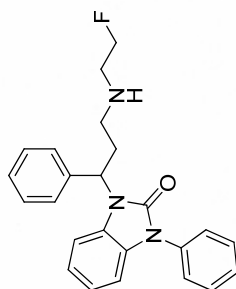


Spektrum 48: ¹H-NMR Verbindung 40

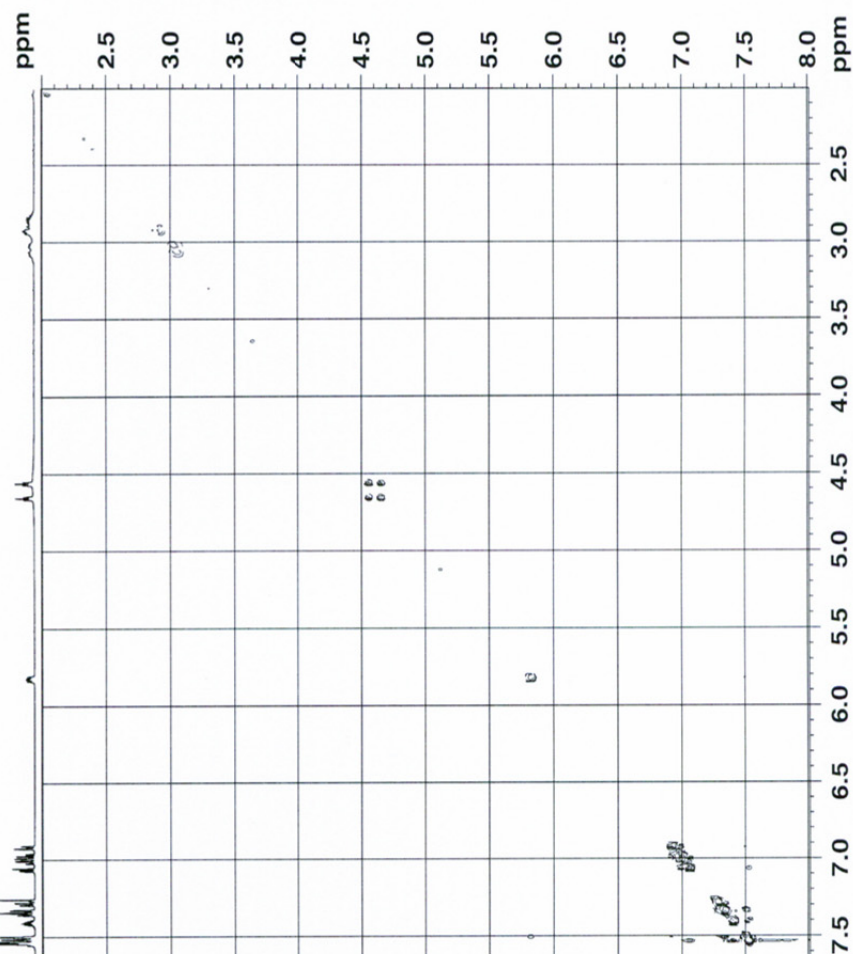


Spektrum 49: ¹³C-NMR Verbindung 40





BIBO16/ CDC13 /NOESY



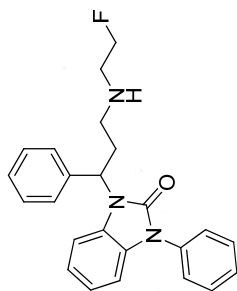
```

NAME      BIBO16
EXPNO     5
PROCNO    1
Date_     20110928
Time      15.17
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm PABBO BB-
PULPROG   noesygpph
TD        2048
SOLVENT   CDC13
NS        8
DS        5000.000 Hz
SWH       20411.406 Hz
AQ        0.2049500 sec
RG        128
DM        100.000 usec
DE        6.00 usec
TE        292.0 K
D0        0.00008278 sec
D1        3.00000000 sec
D8        1.00000000 sec
D16       0.00002000 sec
IN0       0.00019995 sec

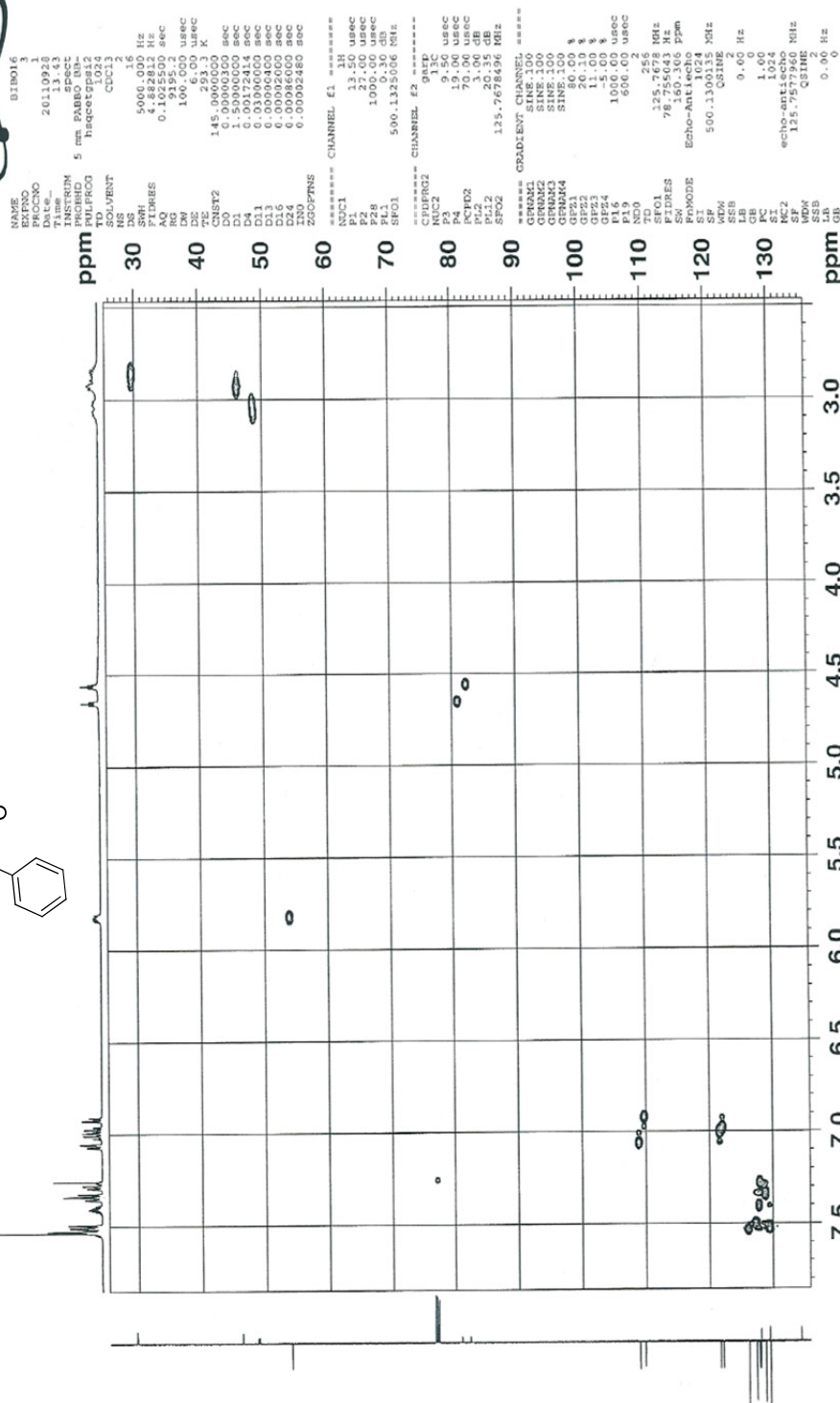
===== CHANNEL f1 =====
NUC1      1H
P1        13.50 usec
PL        0.00 dB
PC1       500.1325006 MHz
SFO1      500.1325006 MHz

===== GRADIENT CHANNEL =====
GPNAM1    SINE.100
GPNAM2    SINE.100
GFZ1      40.00 %
GFZ2      -40.00 %
PL6       1000.00 usec
ND0       1
TD        256
SFO1      500.1325 MHz
FIDRES    19.536427 Hz
SW        10.000 ppm
FMODE     States-TPPI
SI        1024
SF        500.1300135 MHz
WDW       QSINE
SSB       2
LB        0.00 Hz
GB        0
PC        1.00
SI        1024
MC2       States-TPPI
SF        500.1300135 MHz
WDW       QSINE
SSB       2
LB        0.00 Hz
GB        0
  
```

Spektrum 53: NOESY Verbindung 40



BIBO16/ CDCl3 /HSQC



Spektrum 54: COSY Verbindung 40

6. ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Schematische Darstellung von Annihilation und Detektion.....	11
Abbildung 2: Precursors aus [^{11}C] CO_2	15
Abbildung 3: 1-Zyklotron (AKH-Wien), 2-Zyklotron schematisch, 3-, 'Heiße' Zelle außen, 4-, 'Heiße' Zelle innen, 5-PET	19
Abbildung 4: Gebräuchlichste Radionuklide für PET	20
Abbildung 5: Glukose/FDG-Umwandlung	21
Abbildung 6: DAT	23
Abbildung 7: Dopamin-Synthese.....	25
Abbildung 8: Dopamin-Abbau	25
Abbildung 9: Schema Gehirn 1	26
Abbildung 10: Angriffspunkte Medikamente	29
Abbildung 11: SPECT Scan bei fortschreitender Parkinson Erkrankung.....	32
Abbildung 12: Cocain als DAT Blocker.....	33
Abbildung 13: Cocain.....	33
Abbildung 14: Noradrenalin-Aufbau.....	34
Abbildung 15: Schema Gehirn 2	35
Abbildung 16: Cocain.....	41
Abbildung 17: WIN 35428	41
Abbildung 18: β -CIT	41
Abbildung 19: Syntheseziel 1	42
Abbildung 20: 3-(1H-Indol-1-yl)-N-methyl-3-phenylpropan-1-amin	43
Abbildung 21: APPI-Grundgerüst	43
Abbildung 22: Syntheseziel 2	44
Abbildung 23: 2α - 3α	49
Abbildung 24: 2α - 3β	49
Abbildung 25: 2β - 3α	49
Abbildung 26: 2β - 3β	49
Abbildung 27: ^1H -NMR 2β -Carboxymethoxy- 3β -phenyltropan.....	49
Abbildung 28: ^1H -NMR, aufgespaltener Peak der CH_2 -Gruppe	75
Abbildung 29: Synthesemodul.....	82
Abbildung 30: ME@IPCIT 11.....	83
Abbildung 31: ME@IPCIT 11.....	83
Abbildung 32: IPCIT 12	84
Abbildung 33: ME@APPI 19	88
Abbildung 34: APPI:0 18	88
Abbildung 35: ME@APPI 19	89
Abbildung 36: FE@IPCIT 13.....	99
Abbildung 37: IPCIT 12 und FE@IPCIT 13.....	99
Abbildung 38: FE@APPI 40	102
Abbildung 39: APPI:0 18 und FE@APPI 40	102

7. SPEKTRENVERZEICHNIS

Spektrum 1: Rohprodukt Verbindung 41	147
Spektrum 2: Verbindung 41 verunreinigt trotz HPLC	148
Spektrum 3: Verbindung 41	149
Spektrum 4: Rohprodukt Verbindung 42	150
Spektrum 5: Verbindung 42 im NaI-Kanal	151
Spektrum 6: Verbindung 42	152
Spektrum 7: [^{18}F]Bromfluorethan in o-Dichlorbenzol	153
Spektrum 8: [^{18}F]Bromfluorethan nach Destillation	154
Spektrum 9: Rohprodukt Verbindung 49	155
Spektrum 10: Rohprodukt Verbindung 50	156
Spektrum 11: ^1H -NMR Verbindung 11	157
Spektrum 12: ^{13}C -NMR Verbindung 11	158
Spektrum 13: MS Verbindung 11	159
Spektrum 14: ^1H -NMR Verbindung 12	160
Spektrum 15: ^{13}C -NMR Verbindung 12	161
Spektrum 16: MS Verbindung 12	162
Spektrum 17: ^1H -NMR Verbindung 43	163
Spektrum 18: ^{13}C -NMR Verbindung 43	164
Spektrum 19: MS Verbindung 43	165
Spektrum 20: ^1H -NMR Verbindung 44	166
Spektrum 21: ^{13}C -NMR Verbindung 44	167
Spektrum 22: HRMS Verbindung 44	168
Spektrum 23: ^1H -NMR Verbindung 13	169
Spektrum 24: ^{13}C -NMR Verbindung 13	170
Spektrum 25: MS Verbindung 13	171
Spektrum 26: HSQC Verbindung 13	172
Spektrum 27: ^1H -NMR Verbindung 17	173
Spektrum 28: ^{13}C -NMR Verbindung 17	174
Spektrum 29: MS Verbindung 17	175
Spektrum 30: 2D NMR (1) Verbindung 17	176
Spektrum 31: 2D NMR (2) Verbindung 17	177
Spektrum 32: ^1H -NMR Verbindung 39	178
Spektrum 33: ^{13}C -NMR Verbindung 39	179
Spektrum 34: MS Verbindung 39	180
Spektrum 35: ^1H -NMR Verbindung 19	181
Spektrum 36: ^{13}C -NMR Verbindung 19	182
Spektrum 37: MS Verbindung 19	183
Spektrum 38: : HMBC Verbindung 19	184
Spektrum 39: HSQC Verbindung 19	185
Spektrum 40: NOESY (1) Verbindung 19	186
Spektrum 41: NOESY (2) Verbindung 19	187
Spektrum 42: ^1H -NMR Verbindung 18	188
Spektrum 43: ^{13}C -NMR Verbindung 18	189
Spektrum 44: MS Verbindung 18	190
Spektrum 45: HSQC Verbindung 18	191
Spektrum 46: HMBC Verbindung 18	192
Spektrum 47: COSY Verbindung 18	193
Spektrum 48: ^1H -NMR Verbindung 40	194

Spektrum 49: ^{13}C -NMR Verbindung 40	195
Spektrum 50: MS Verbindung 40	196
Spektrum 51: COSY Verbindung 40	197
Spektrum 52: HMBC Verbindung 40	198
Spektrum 53: NOESY Verbindung 40	199
Spektrum 54: COSY Verbindung 40	200

8. TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1.....	85
Tabelle 2.....	86
Tabelle 3.....	87
Tabelle 4.....	87
Tabelle 5.....	90
Tabelle 6.....	91
Tabelle 7.....	92
Tabelle 8.....	93
Tabelle 9.....	94
Tabelle 10.....	95
Tabelle 11.....	97
Tabelle 12.....	100
Tabelle 13.....	101
Tabelle 14.....	103
Tabelle 15.....	104

9. DIAGRAMMVERZEICHNIS

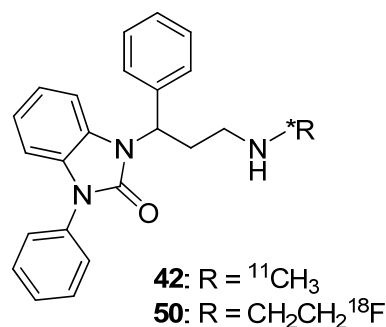
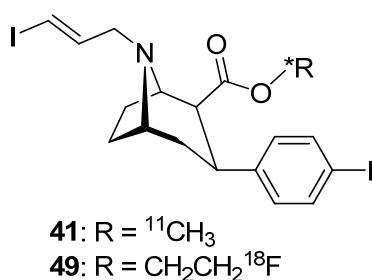
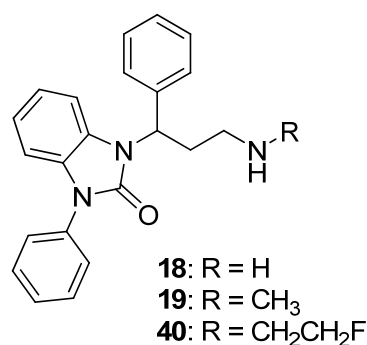
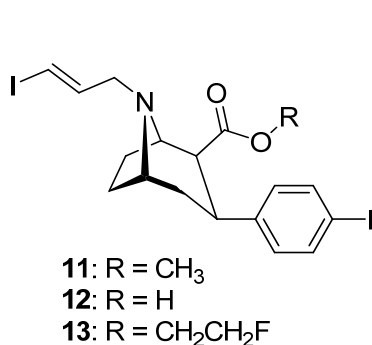
Diagramm 1.....	85
Diagramm 2.....	90
Diagramm 3.....	91
Diagramm 4.....	93
Diagramm 5.....	98
Diagramm 6.....	100
Diagramm 7.....	101
Diagramm 8.....	104
Diagramm 9.....	105

10. EXPOSÉ

Synthese neuer PET-Diagnostika

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit werden die Transporter von Dopamin (DAT) und Noradrenalin (NET) vorgestellt, ebenso die dadurch beeinflussbaren Krankheiten Parkinson, Depression und ADHS. Mittels Positronen-Emissions-Tomographie können diese Transporter durch spezifische antagonistisch wirkende Liganden nicht invasiv quantifiziert und lokalisiert werden.

Ziel der Arbeit war einerseits die Etablierung der ‚kalten‘ Synthese solcher Tracer und Referenzstandarts am DAT (**11-13**) und NET (**18, 19, 40**), sowie deren Charakterisierung. Weiters wurden die besten Konditionen für deren radiochemische Markierung in Form von [^{11}C]Methylierungen (**41, 42**) und [^{18}F]Fluorethylierungen (**49, 50**) erforscht, sowie deren Aufreinigung und Formulierung.



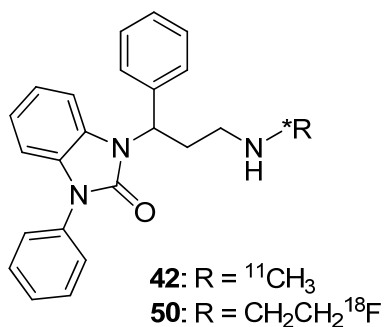
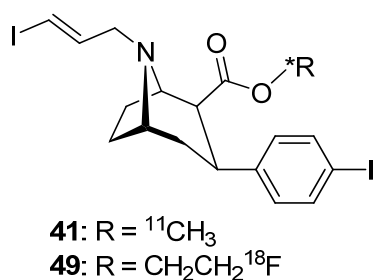
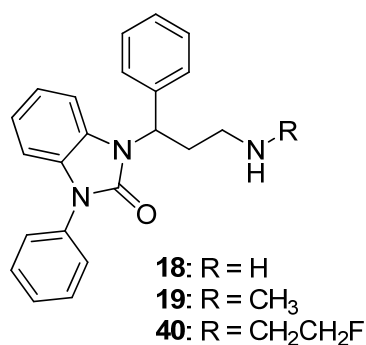
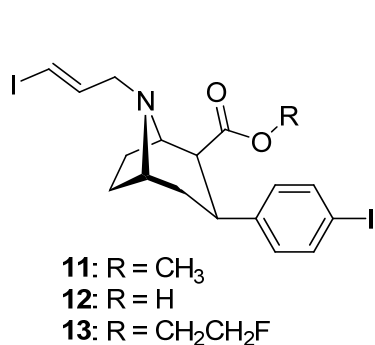
Im Anschluss an diese Arbeit werden am AKH Wien Biodistributionsstudien und Mikro-PET-Experimente durchgeführt, um neue Erkenntnisse über die Transporter zu gewinnen.

11. ENGLISH SUMMARY

Syntheses of new diagnostica for PET

In the beginning of this thesis dopaminergic (DAT) and norepinephrine (NET) transporters are introduced, as well as their thereby influenced diseases like parkinson, depression and ADHS. Positron-emission-tomography is a non invasive technique for detection and localization of these transporters by using specific inhibiting ligands.

The present study aims at establishing synthetic ‘cold’ pathways and characterization of precursors and reference standarts of novel DAT (**11-13**) and NET (**18, 19, 40**) tracers. Furthermore the best conditions of radiochemical labelling ($[^{11}\text{C}]$ methylation: **41, 42**; $[^{18}\text{F}]$ fluorethylation: **49, 50**) were investigated and also their chromatography and formulation.



At the AKH Vienna these ligands will be used in biodistribution studies and micro PET experiments, for receiving new information about the DAT and NET.

12. LEBENS LAUF

Name: Birgit Bornatowicz
 Geburtsdatum: 29. Februar 1984
 Wohnort: Wien

Ausbildung:

1994-2002 BG Berndorf
 2002- 2008 Studium der Pharmazie an der Universität Wien
 WS 07 Diplomarbeit am Department für Arznei- und Naturstoffsynthese
 2008-2012 Dissertation am Department für Arznei- und Naturstoffsynthese
 der Universität Wien

Berufliche Qualifikationen

Juli 1999 Ferialpraxis am Gemeindeamt Bad Vöslau
 Juli 2000 Ferialpraxis am Gemeindeamt Bad Vöslau
 August 2000 Ferialpraxis bei Merkur AG
 Februar 2004 Werkvertrag ARC Seibersdorf, Toxikologie
 August 2004 Ferialpraxis ARC Seibersdorf, Umweltforschung
 2002 – 2006 Ferialpraxis und Aushilfe in der Apotheke Berndorf
 Seit 2008 Technische Assistentin am Department für Arznei- und
 Naturstoffsynthese
 Lehrbeauftragte des Praktikums „Arzneistoffsynthese“ für
 Studierende der Pharmazie der Uni Wien
 SS 09 Tutorium für FH Studiengang Biotechnologie (Fortgeschrittenen
 Praktikum)
 WS 09-SS 12 Tutorium zum „Grundpraktikum zur organischen und
 bioorganischen Chemie“ des Studiums Biotechnologie der FH
 Wien
 SS 10-WS 12 Lehrbeauftragte des Praktikums „Arzneistoffanalytik“ für
 Studierende der Pharmazie der Uni Wien

Anhang

Zusatzqualifikationen

Sprachen

Deutsch, Englisch (Cambridge Certificate in Advanced English)

Französisch, Spanisch, Chinesisch: Anfängerniveau

Giftbezugslizenz

13. LITERATURVERZEICHNIS

1. Haas, U., *Physik für Pharmazeuten und Mediziner*. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart: 2002; Vol. 6. Auflage.
2. Saha, G., *Fundamentals of Nuclear Pharmacy*. Springer-Verlag: 1992.
3. Der radioaktive Zerfall.
<http://www.meduniwien.ac.at/zal/strahlenschutz/physikalischegrundlagen/derradioaktivezerfall.html> (accessed 11.1.2012); Herzog, H.; Rösch, F., Chemistry and physics of scanners. PET- and SPECT-techniques. *Pharm Unserer Zeit* **2005**, 34 (6), 468-73.
4. Betastrahlung. <http://de.wikipedia.org/wiki/Betastrahlung> (accessed 8.1.2012).
5. Elektroneneinfang. <http://de.wikipedia.org/wiki/Elektroneneinfang> (accessed 8.1.2012).
6. Basu, S.; Kwee, T. C.; Surti, S.; Akin, E. A.; Yoo, D.; Alavi, A., Fundamentals of PET and PET/CT imaging. *Ann N Y Acad Sci* **2011**, 1228, 1-18.
7. Shukla, A. K.; Kumar, U., Positron emission tomography: An overview. *J Med Phys* **2006**, 31 (1), 13-21.
8. Technik der PET. http://de.wikipedia.org/wiki/Technik_der_Positronen-Emissions-Tomographie (accessed 13.1.2012).
9. Hellerbach, A. Positronen-Emissions-Tomographie (PET).
http://wwwa1.kph.uni-mainz.de/Vorlesungen/WS06/FP-Seminar/hellerbach_pet.pdf (accessed 23.1.2012).
10. Miller, P. W.; Long, N. J.; Vilar, R.; Gee, A. D., Synthesis of ¹¹C, ¹⁸F, ¹⁵O, and ¹³N radiolabels for positron emission tomography. *Angew Chem Int Ed Engl* **2008**, 47 (47), 8998-9033.
11. Wadsak, W.; Mitterhauser, M., Basics and principles of radiopharmaceuticals for PET/CT. *Eur J Radiol* **2010**, 73 (3), 461-9.
12. Aktivität (Physik). [http://de.wikipedia.org/wiki/Aktivit%C3%A4t_\(Physik\)](http://de.wikipedia.org/wiki/Aktivit%C3%A4t_(Physik)) (accessed 12.6.2012).
13. ÖVS <http://www.strahlenschutzverband.at/index.php?id=funktionkontakt0> (accessed 26.6.2012).
14. Mitterhauser, M., Grundlagen der Radiopharmazie.
15. Radiochemie Vortrag. http://www-nuk.med.uni-rostock.de/fileadmin/KNuk_Texte/Skripte_Nuk_WS/Chemie_WS11_12.pdf (accessed 31.1.2012).
16. Zyklotron. <http://de.wikipedia.org/wiki/Zyklotron> (accessed 10.11.2011).
17. Vallabhajosula, S., *Molecular Imaging* Springer-Verlag Berlin Heidelberg: 2009.
18. Christman, D.; Finn, R.; Karlstrom, K.; Wolf, A., Production of ultra high activity C-11-labeled hydrogen-cyanide, carbon-dioxide, carbon-monoxide and methane via N-14(rho,alpha)C-11 reaction. *International Journal of Applied Radiation and Isotopes* **1975**, 26 (8), 435-442.
19. Finn, R.; Christman, D.R.; Ache, H.; Wolf, A., Preparation of cyanide C-11 for use in synthesis of organic radiopharmaceuticals II. *International Journal of Applied Radiation and Isotopes* **1971**, 22 (12), 735-&.
20. Långström, B.; Lundqvist, H., The preparation of ¹¹C-methyl iodide and its use in the synthesis of ¹¹C-methyl-L-methionine. *Int J Appl Radiat Isot* **1976**, 27 (7), 357-63.
21. Jewett, D., A simple synthesis of [C-11] methyl triflate. *Applied Radiation and Isotopes* **1992**, 43 (11), 1383-1385.

22. Schlyer, D., PET tracers and radiochemistry. *Annals Academy of Medicine Singapore* **2004**, 33 (2), 146-154.
23. Helus, F.; Maierborst, W.; Sahm, U.; Wiebe, L., F-18 cyclotron production methods. *Radiochemical and Radioanalytical Letters* **1979**, 38 (5-6), 395-410.
24. Schlyer, D.; Bastos, M.; Alexoff, D.; Wolf, A., Separation of [F-18] fluoride from [O-18]water using anion-exchange resin. *Applied Radiation and Isotopes* **1990**, 41 (6), 531-533.
25. Mock, B.; Vavrek, M.; Mulholland, G., Back-to-back "one-pot" [F-18]FDG syntheses in a single Siemens-CTI chemistry process control unit. *Nuclear Medicine and Biology* **1996**, 23 (4), 497-501.
26. Hamacher, K.; Coenen, H.; Stocklin, G., Efficient stereospecific synthesis of no-carrier-added 2-[F-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose using aminopolyether supported nucleophilic-substitution. *Journal of Nuclear Medicine* **1986**, 27 (2), 235-238.
27. Kiesewetter, D.; Eckelman, W.; Cohen, R.; Finn, R.; Larson, S., Syntheses and D2 receptor affinities of derivatives of spiperone containing aliphatic halogens. *Applied Radiation and Isotopes* **1986**, 37 (12), 1181-1188.
28. Block, D.; Coenen, H.; Stocklin, G., The NCA nucleophilic F-18 fluorination of 1,N-disubstituted alkanes as fluoroalkylation agents. *Journal of Labelled Compounds & Radiopharmaceuticals* **1987**, 24 (9), 1029-1042.
29. Shiue, C. Y.; Salvadori, P. A.; Wolf, A. P.; Fowler, J. S.; MacGregor, R. R., A new improved synthesis of 2-deoxy-2-[18F]fluoro-d-glucose from 18F-labeled acetyl hypofluorite. *J Nucl Med* **1982**, 23 (10), 899-903.
30. Sood, S.; Firna, G.; Garnett, E., Radiofluorination with xenon difluoride - A new high-yield synthesis of [F-18]2-fluoro-2-deoxy-deuterium-glucose. *International Journal of Applied Radiation and Isotopes* **1983**, 34 (4), 743-745.
31. PET.
http://www.ccsb.org/Patients_Family/Medical_Care_Support/Nuclear_Medicine/Technology/PET_CT_Positron_Emission_Tomography_Computed_Tomography/ (accessed 5.4.2012).
32. Paans, A. M.; Vaalburg, W., Positron emission tomography in drug development and drug evaluation. *Curr Pharm Des* **2000**, 6 (16), 1583-91.
33. Sibylle I, Z., Positron Emission Tomography: Principles, Technology, and Recent Developments. *Nuclear Physics A* **2005**, 752 (0), 679-687.
34. Surratt, C. K.; Ukairo, O. T.; Ramanujapuram, S., Recognition of psychostimulants, antidepressants, and other inhibitors of synaptic neurotransmitter uptake by the plasma membrane monoamine transporters. *AAPS J* **2005**, 7 (3), E739-51.
35. Kurian, M. A.; Zhen, J.; Cheng, S. Y.; Li, Y.; Mordekar, S. R.; Jardine, P.; Morgan, N. V.; Meyer, E.; Tee, L.; Pasha, S.; Wassmer, E.; Heales, S. J.; Gissen, P.; Reith, M. E.; Maher, E. R., Homozygous loss-of-function mutations in the gene encoding the dopamine transporter are associated with infantile parkinsonism-dystonia. *J Clin Invest* **2009**, 119 (6), 1595-603.
36. Au, W.; Adams, J.; Troiano, A.; Stoessl, A., Parkinson's disease: in vivo assessment of disease progression using positron emission tomography. *Molecular Brain Research* **2005**, 134 (1), 24-33.
37. Beuming, T.; Kniazeff, J.; Bergmann, M.; Shi, L.; Gracia, L.; Raniszewska, K.; Newman, A.; Javitch, J.; Weinstein, H.; Gether, U.; Loland, C., The binding sites for cocaine and dopamine in the dopamine transporter overlap. *Nature Neuroscience* **2008**, 11 (7), 780-789.

38. Voos, D. Dopamin. <http://www.medizin-im-text.de/blog/2009/1199/dopamin/> (accessed 23.4.2012).
39. Dopamin. <http://de.wikipedia.org/wiki/Dopamin> (accessed 28.2.2012).
40. COMT. <http://de.wikipedia.org/wiki/Catechol-O-Methyltransferase> (accessed 1.8.2012).
41. Ventral tegmental area.
<http://neuronbank.org/wiki/index.php/File:Nipsv14i6p249F1.jpg> (accessed 23.04.2012).
42. Bernheim.H; Hornykie.O, Herabgesetzte Konzentration der Homovanillinsäure im Gehirn von parkinsonkranken Menschen als Ausdruck der Störung des zentralen Dopaminstoffwechsels. *Klinische Wochenschrift* **1965**, 43 (13), 711-&.
43. Ehringer, H.; Hornykiewicz, O., Verteilung von Noradrenalin und Dopamin (3-Hydroxytyramin) im Gehirn des Menschen und ihr Verhalten bei Erkrankungen des extrapyramidalen Systems. *Klinische Wochenschrift* **1960**, 38 (24), 1236-1239.
44. Lloyd, K.; Davidson, L.; Hornykiewicz, O., Neurochemistry of parkinsons-disease - effect of L-Dopa therapy. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* **1975**, 195 (3), 453-464.
45. Zhong, X.; Haycock, J.; Shannak, K.; Robitaille, Y.; Fratkin, J.; Koeppen, A.; Hornykiewicz, O.; Kish, S., Striatal dihydroxyphenylalanine decarboxylase and tyrosine-hydrolase protein in idiopathic parkinsons-disease and dominantly inherited olivopontocerebellar atrophy. *Movement Disorders* **1995**, 10 (1), 10-17.
46. Pimoule, C.; Schoemaker, H.; Jayoyagid, F.; Sxytton, B.; Agid, Y.; Langer, S., Decrease in [Cocaine-H-3 binding to the dopamine transporter in parkinsons-disease. *European Journal of Pharmacology* **1983**, 95 (1-2), 145-146.
47. Wilson, J.; Levey, A.; Rajput, A.; Ang, L.; Guttman, M.; Shannak, K.; Niznik, H.; Hornykiewicz, O.; Pifl, C.; Kish, S., Differential changes in neurochemical markers of striatal dopamine nerve terminals in idiopathic Parkinson's disease. *Neurology* **1996**, 47 (3), 718-726.
48. Mutschler, Pharmakologie.
49. de la Fuente-Fernandez, R.; Calne, D., Evidence for environmental causation of Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders* **2002**, 8 (4), 235-241.
50. Le, W.; Appel, S., Mutant genes responsible for Parkinson's disease. *Current Opinion in Pharmacology* **2004**, 4 (1), 79-84.
51. Büeler, H., [Molecular mechanisms and genetics. Parkinson disease]. *Pharm Unserer Zeit* **2006**, 35 (3), 198-203.
52. Goodman, M.; Kung, M.; Kabalka, G.; Kung, H.; Switzer, R., Synthesis and characterization of radioiodinated N-(3-iodopropen-1-yl)-2-beta-carboxymethoxy-3-beta-(4-chlorophenyl)tropanes - potential dopamine reuptake site imaging agents. *Journal of Medicinal Chemistry* **1994**, 37 (10), 1535-1542.
53. Mutschler, E.; Geisslinger, G.; Kroemer, H.; Ruth, P.; Schäfer-Korting, M., Mutschler Arzneimittelwirkungen. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH: Stuttgart, 2008.
54. Baas, H., [Pharmacotherapy and guidelines]. *Pharm Unserer Zeit* **2006**, 35 (3), 242-8.
55. Stark, H. Bewährte Therapien und neue Perspektiven.
<http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=1332>.
56. Rösch, F.; Gründer, G.; Schreckenberger, M.; Dannhardt, G., [Radiopharmaceutical strategies and clinical applications. Diagnosis of CNS disease with PET as well as SPECT]. *Pharm Unserer Zeit* **2005**, 34 (6), 474-82.

57. Antonini, A.; DeNotaris, R., PET and SPECT functional imaging in Parkinson's disease. *Sleep Medicine* **2004**, 5 (2), 201-206.
58. Mayer, K. Schweregrade des Parkinson-Syndroms. <http://www.neuro24.de/parkinsonwebsterskala.htm> (accessed 20.6.2012).
59. NIDA Cocaine: Abuse and Addiction. <http://www.nida.nih.gov/researchreports/cocaine/effects.html> (accessed 27.4.2011).
60. Kim, C.-H.; Waldman, I. D.; Blakely, R. D.; Kim, K.-S., Functional Gene Variation in the Human Norepinephrine Transporter. *Annals of the New York Academy of Sciences* **2008**, 1129 (1), 256-260.
61. Chen, P.; Fan, Y.; Li, Y.; Sun, Z.; Bissette, G.; Zhu, M.-Y., Chronic social defeat up-regulates expression of norepinephrine transporter in rat brains. *Neurochemistry International* **2012**, 60 (1), 9-20.
62. USCN Norepinephrine Transporter (NET). [http://www.uscnk.com/directory/Norepinephrine-transporter\(NET\)-2681.htm](http://www.uscnk.com/directory/Norepinephrine-transporter(NET)-2681.htm) (accessed 28.03.2012).
63. Ramamoorthy, S.; Shippenberg, T. S.; Jayanthi, L. D., Regulation of monoamine transporters: Role of transporter phosphorylation. *Pharmacology & Therapeutics* **2011**, 129 (2), 220-238.
64. Dopamin. <http://de.wikipedia.org/wiki/Catechol-O-Methyltransferase>.
65. Locus Coeruleus http://it.wikipedia.org/wiki/Locus_ceruleus.
66. Anand, A.; Charney, D., Norepinephrine dysfunction in depression. *Journal of Clinical Psychiatry* **2000**, 61, 16-24.
67. Beane, M.; Marrocco, R., Norepinephrine and acetylcholine mediation of the components of reflexive attention: implications for attention deficit disorders. *Progress in Neurobiology* **2004**, 74 (3), 167-181.
68. Marien, M.; Colpaert, F.; Rosenquist, A., Noradrenergic mechanisms in neurodegenerative diseases: a theory. *Brain Research Reviews* **2004**, 45 (1), 38-78.
69. Esler, M.; Alvarenga, M.; Pier, C.; Richards, J.; El-Osta, A.; Barton, D.; Haikerwal, D.; Kaye, D.; Schlaich, M.; Guo, L.; Jennings, G.; Socratous, F.; Lambert, G., The neuronal noradrenaline transporter, anxiety and cardiovascular disease. *J Psychopharmacol* **2006**, 20 (4 Suppl), 60-6.
70. AWMF Unipolare Depression. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-005k_S3_Unipolare_Depression_Kurzfassung_2012-01_01.pdf (accessed 27.4.2012).
71. Depression. de.wikipedia.org/wiki/Depression (accessed 30.4.2012).
72. Bymaster, F. P.; Golembiowska, K.; Kowalska, M.; Choi, Y. K.; Tarazi, F. I., Pharmacological characterization of the norepinephrine and dopamine reuptake inhibitor EB-1020: Implications for treatment of attention-deficit hyperactivity disorder. *Synapse* **2012**, 66 (6), 522-32.
73. online, A., Hyperkinetische Störungen. AWMF online: Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie und -psychotherapie.
74. Schwemmler, C.; Schwemmler, U.; Ptak, M., Störungen der Aufmerksamkeit und Aktivität (ADHS). Springer Medizin Verlag 2007: HNO-Praxis, 2007; Vol. 7, pp 569-574.
75. Häufigkeit von ADHS. <https://www.lilly.at/therapeutic-areas/adhs/haeufigkeit> (accessed 26.7.2012).

76. Huss, M., ADHS bei Kindern: Risikofaktoren, Schutzfaktoren, Versorgung, Lebensqualität. Springer Medizin Verlag: Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz 6, 2008; pp 602-605.
77. Allard, P.; Rinne, J.; Marcusson, J., Dopamine uptake sites in parkinsons-disease and in dementia of the alzheimer-type. *Brain Research* **1994**, 637 (1-2), 262-266.
78. Frost, J.; Rosier, A.; Reich, S.; Smith, J.; Ehlers, M.; Snyders, S.; Ravert, H.; Dannals, R., Positron emission tomographic imaging of the dopamine transporter with C-11 WIN 35,428 reveals marked declines in mild parkinson parkinsons-diseaseDISEASE. *Annals of Neurology* **1993**, 34 (3), 423-431.
79. Hirai, M.; Kitamura, N.; Hashimoto, T.; Nakai, T.; Mita, T.; Shirakawa, O.; Yamadori, T.; Amano, T.; Noguchikuno, S.; Tanaka, C., (H-3-)GBR-12935 Binding-sites in human striatal membranes - Binding characteristics and changes in parkinsonians and schizophrenics. *Japanese Journal of Pharmacology* **1988**, 47 (3), 237-243.
80. Innis, R.; Seibyl, J.; Scanley, B.; Laruelle, M.; Abidargham, A.; Wallace, E.; Baldwin, R.; Zeaponce, Y.; Zoghbi, S.; Wang, S.; Gao, Y.; Neumeyer, J.; Charney, D.; Hoffer, P.; Marek, K., Single-photon emission computed tomographic imaging demonstrates loss of striatal dopamine transporters in parkinson disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **1993**, 90 (24), 11965-11969.
81. Carroll, F.; Gao, Y.; Rahman, M.; Abraham, P.; Paraham, K.; Lewin, A.; Boja, J.; Kuhar, M., Synthesis, Ligand-binding, QSAR, and COMFA study of 3-beta-(para-substituted phenyl)tropane-2-beta-carboxylic acid methyl-esters. *Journal of Medicinal Chemistry* **1991**, 34 (9), 2719-2725.
82. Kuhar, M. J.; Ritz, M. C.; Sharkey, J., Cocaine receptors on dopamine transporters mediate cocaine-reinforced behavior. *NIDA Res Monogr* **1988**, 88, 14-22.
83. Clarke, R.; Daum, S.; Gambino, A.; Aceto, M.; Pearl, J.; Levitt, M.; Cumiskey, W.; Bogado, E., Compounds affecting central nervous-system .4. 3beta-phenyltropane-2-carboxylic esters and analogs. *Journal of Medicinal Chemistry* **1973**, 16 (11), 1260-1267.
84. Carroll, F.; Lewin, A.; Abraham, P.; Parham, K.; Boja, J.; Kuhar, M., Synthesis and ligand-binding of cocaine isomers at the cocaine receptor. *Journal of Medicinal Chemistry* **1991**, 34 (3), 883-886.
85. Aronson, B.; Enmon, J. L.; Izenwasser, S.; Katz, J. L.; Kelkar, S. V.; Luo, L.; Nolan, S. P.; Trudell, M. L., Synthesis and ligand binding of eta(6)-(2beta-carbomethoxy-3beta-phenyltropane) transition metal complexes. *J Med Chem* **1996**, 39 (7), 1560-3.
86. Boja, J. W.; Patel, A.; Carroll, F. I.; Rahman, M. A.; Philip, A.; Lewin, A. H.; Kopajtic, T. A.; Kuhar, M. J., [125I]RTI-55: a potent ligand for dopamine transporters. *Eur J Pharmacol* **1991**, 194 (1), 133-4.
87. Neumeyer, J.; Wang, S.; Milius, R.; Baldwin, R.; Zeaponce, Y.; Hoffer, P.; Sybirska, E.; Altikriti, M.; Charney, D.; Malis, R.; Laruelle, M.; Innis, R., [I-123] 2-beta-carboxymethoxy-3-beto-(4-iodophenyl)tropane - high-affinity spect radiotracer of monoamine reuptake sites in brain. *Journal of Medicinal Chemistry* **1991**, 34 (10), 3144-3146.
88. Milius, R.; Saha, J.; Madras, B.; Neumeyer, J., Synthesis and receptor-binding of N-substituted tropane derivatives - high-affinity ligands for the cocaine receptor. *Journal of Medicinal Chemistry* **1991**, 34 (5), 1728-1731.

89. Neumeyer, J. L.; Wang, S.; Gao, Y.; Milius, R. A.; Kula, N. S.; Campbell, A.; Baldessarini, R. J.; Zea-Ponce, Y.; Baldwin, R. M.; Innis, R. B., N-omega-fluoroalkyl analogs of (1R)-2 beta-carbomethoxy-3 beta-(4-iodophenyl)-tropane (beta-CIT): radiotracers for positron emission tomography and single photon emission computed tomography imaging of dopamine transporters. *J Med Chem* **1994**, 37 (11), 1558-61.
90. Neumeyer, J. L.; Tamagnan, G.; Wang, S.; Gao, Y.; Milius, R. A.; Kula, N. S.; Baldessarini, R. J., N-substituted analogs of 2 beta-carbomethoxy-3 beta- (4'-iodophenyl)tropane (beta-CIT) with selective affinity to dopamine or serotonin transporters in rat forebrain. *J Med Chem* **1996**, 39 (2), 543-8.
91. Emond, P.; Chalon, S.; Garreau, L.; Dognon, A. M.; Bodard, S.; Frangin, Y.; Baulieu, J. L.; Besnard, J. C.; Guilloteau, D., A new iodinated tropane derivative (beta-CDIT) for in vivo dopamine transporter exploration: comparison with beta-CIT. *Synapse* **1997**, 26 (1), 72-80.
92. Chen, Z.; Skolnick, P., Triple uptake inhibitors: therapeutic potential in depression and beyond. *Expert Opinion on Investigational Drugs* **2007**, 16 (9), 1365-1377.
93. Iversen, L., Neurotransmitter transporters and their impact on the development of psychopharmacology. *Br J Pharmacol* **2006**, 147 Suppl 1, S82-8.
94. Scates, A. C.; Doraiswamy, P. M., Reboxetine: a selective norepinephrine reuptake inhibitor for the treatment of depression. *Ann Pharmacother* **2000**, 34 (11), 1302-12.
95. Kasper, S.; el Giamal, N.; Hilger, E., Reboxetine: the first selective noradrenaline re-uptake inhibitor. *Expert Opin Pharmacother* **2000**, 1 (4), 771-82.
96. Krell, H. V.; Leuchter, A. F.; Cook, I. A.; Abrams, M., Evaluation of reboxetine, a noradrenergic antidepressant, for the treatment of fibromyalgia and chronic low back pain. *Psychosomatics* **2005**, 46 (5), 379-84.
97. Christman, A. K.; Fermo, J. D.; Markowitz, J. S., Atomoxetine, a novel treatment for attention-deficit-hyperactivity disorder. *Pharmacotherapy* **2004**, 24 (8), 1020-36.
98. Bolden-Watson, C.; Richelson, E., Blockade by newly-developed antidepressants of biogenic amine uptake into rat brain synaptosomes. *Life Sci* **1993**, 52 (12), 1023-9.
99. Zhang, P.; Terefenko, E.; McComas, C.; Mahaney, P.; Vu, A.; Trybulski, E.; Koury, E.; Johnston, G.; Bray, J.; Decher, D., Synthesis and activity of novel 1- or 3-(3-amino-1-phenyl propyl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-ones as selective norepinephrine reuptake inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2008**, 18 (23), 6067-6070.
100. Zhou, J., Norepinephrine transporter inhibitors and their therapeutic potential. *Drugs Future* **2004**, 29 (12), 1235-1244.
101. Greenhouse, R.; Jaime-Figueroa, S.; Raptova, L.; Reuter, D. C.; Stein, K. A.; Weikert, R. J. Preparation of 3-amino-1-arylpropylindoles as monoamine reuptake inhibitors for depression. WO2005118539A1, 2005.
102. Mahaney, P. E.; Vu, A. T.; McComas, C. C.; Zhang, P.; Nogle, L. M.; Watts, W. L.; Sarkahian, A.; Leventhal, L.; Sullivan, N. R.; Uveges, A. J.; Trybulski, E. J., Synthesis and activity of a new class of dual acting norepinephrine and serotonin reuptake inhibitors: 3-(1H-indol-1-yl)-3-arylpropan-1-amines. *Bioorg Med Chem* **2006**, 14 (24), 8455-66.
103. Gallezot, J.-D.; Weinzimmer, D.; Nabulsi, N.; Lin, S.-F.; Fowles, K.; Sandiego, C.; McCarthy, T. J.; Maguire, R. P.; Carson, R. E.; Ding, Y.-S., Evaluation of

- [11C]MRB for assessment of occupancy of norepinephrine transporters: Studies with atomoxetine in non-human primates. *NeuroImage* **2011**, 56 (1), 268-279.
104. Meltzer, P.; Liang, A.; Brownell, A.; Elmaleh, D.; Madras, B., Substituted 3-phenyltropane analogs of cocaine - synthesis, inhibition of binding at cocaine recognition sites, and positron emission tomography imaging. *Journal of Medicinal Chemistry* **1993**, 36 (7), 855-862.
 105. Xu, L.; Trudell, M. L., Stereoselective synthesis of 2 β -carbomethoxy-3 β -phenyltropane derivatives. Enhanced stereoselectivity observed for the conjugate addition reaction of phenylmagnesium bromide derivatives with anhydrous dichloromethane. *J. Heterocycl. Chem.* **1996**, 33 (Copyright (C) 2012 American Chemical Society (ACS). All Rights Reserved.), 2037-2039.
 106. Kozikowski, A.; Saiah, M.; Johnson, K.; Bergmann, J., Chemistry and biology of the 2-beta-alkyl-3-beta-phenyl analogs of cocaine - subnanomolar affinity ligands that suggest a new pharmacophore model at the C-2 position. *Journal of Medicinal Chemistry* **1995**, 38 (16), 3086-3093.
 107. Boja, J. W.; Kuhar, M. J.; Kopajtic, T.; Yang, E.; Abraham, P.; Lewin, A. H.; Carroll, F. I., Secondary amine analogues of 3 beta-(4'-substituted phenyl)tropane-2 beta-carboxylic acid esters and N-norcocaine exhibit enhanced affinity for serotonin and norepinephrine transporters. *J Med Chem* **1994**, 37 (8), 1220-3.
 108. Koreeda, M.; Luengo, J., A novel type of intramolecular diels-alder reaction involving dienol ethers - An unusual preference for a boat transition-state in the incipient ring formation. *Journal of Organic Chemistry* **1984**, 49 (11), 2079-2081.
 109. Cox, L.; DeBoos, G.; Fullbrook, J.; Percy, J.; Spencer, N., Applying asymmetric dihydroxylation to the synthesis of difluorinated carbohydrate analogues: a 1,1-difluoro-1-deoxy-D-xylulose. *Tetrahedron-Asymmetry* **2005**, 16 (2), 347-359.
 110. Wei, X.; Taylor, R. J., In situ manganese dioxide alcohol oxidation-wittig reactions: preparation of bifunctional dienyl building blocks. *J Org Chem* **2000**, 65 (2), 616-20.
 111. Lambert, C.; Mease, R.; Avren, L.; Le, T.; Sabet, H.; McAfee, J., Radioiodinated (aminostyryl)pyridinium (ASP) dyes: New cell membrane probes for labeling mixed leukocytes and lymphocytes for diagnostic imaging. *Nuclear Medicine and Biology* **1996**, 23 (4), 417-427.
 112. Brasseur, D.; Marek, I.; Normant, J., Diastereoselective synthesis of heterosubstituted organogerbismetallallic reagents. Application to a new propargylmetalation reaction of vinyl metals. *Tetrahedron* **1996**, 52 (21), 7235-7250.
 113. Shanab, K. Synthese von Precursoren von A₃-Adenosin-Rezeptor PET-Tracern und möglichen Metaboliten. Universität Wien, 2007
 114. Sun, J.-Y.; Li, J.; Qiu, X.-L.; Qing, F.-L., Synthesis and structure-activity relationship (SAR) of novel perfluoroalkyl-containing quaternary ammonium salts. *Journal of Fluorine Chemistry* **2005**, 126 (9-10), 1425-1431.
 115. Swahn, C.; Halldin, C.; Gunther, I.; Patt, J.; Ametamey, S., Synthesis of unlabelled, H-3- and I-125-labelled beta-CIT and its omega-fluoroalkyl analogues beta-CIT-FE and beta-CIT-FP, including synthesis of precursors. *Journal of Labelled Compounds & Radiopharmaceuticals* **1996**, 38 (7), 675-685.
 116. Basmadjian, G. P.; Singh, S.; Sastrodjojo, B.; Smith, B. T.; Avor, K. S.; Chang, F.; Mills, S. L.; Seale, T. W., Generation of polyclonal catalytic antibodies

- against cocaine using transition state analogs of cocaine conjugated to diphtheria toxoid. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* **1995**, 43 (11), 1902-11.
117. Gong, Y.; Barbay, J.; Dyatkin, A.; Miskowski, T.; Kimball, E.; Prouty, S.; Fisher, M.; Santulli, R.; Schneider, C.; Wallace, N.; Ballentine, S.; Hageman, W.; Masucci, J.; Maryanoff, B.; Damiano, B.; Andrade-Gordon, P.; Hlasta, D.; Hornby, P.; He, W., Synthesis and biological evaluation of novel pyridazinone-based $\alpha(4)$ integrin receptor antagonists. *Journal of Medicinal Chemistry* **2006**, 49 (11), 3402-3411.
 118. Kim, D. W.; Jeong, H.-J.; Lim, S. T.; Sohn, M.-H., Tetrabutylammonium tetra(tert-butyl alcohol)-coordinated fluoride as a facile fluoride source. *Angew Chem Int Ed Engl* **2008**, 47 (Copyright (C) 2012 U.S. National Library of Medicine.), 8404-6.
 119. Mukherjee, J.; Shi, B.; Christian, B. T.; Chattopadhyay, S.; Narayanan, T. K., 11C-Fallypride: radiosynthesis and preliminary evaluation of a novel dopamine D2/D3 receptor PET radiotracer in non-human primate brain. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2004**, 12 (1), 95-102.
 120. Boye, S.; Ortega-Caballero, F.; Sinning, S.; Wiborg, O.; Jensen, H.; Bols, M., High dopamine transporter selectivity can be displayed by remarkably simple non-nitrogen containing inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2007**, 17 (21), 6019-6025.
 121. Schou, M.; Steiger, C.; Varrone, A.; Guilloteau, D.; Halldin, C., Synthesis, radiolabeling and preliminary in vivo evaluation of [(18)F]FE-PE2I, a new probe for the dopamine transporter. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2009**, 19 (16), 4843-4845.
 122. McComas, C.; Vu, A.; Mahaney, P.; Cohn, S.; Fensome, A.; Marella, M.; Nogle, L.; Trybulski, E.; Ye, F.; Zhang, P.; Alfinito, P.; Bray, J.; Johnston, G.; Koury, E.; Deecher, D., Synthesis and activity of 1-(3-amino-1-phenylpropyl)indolin-2-ones: A new class of selective norepinephrine reuptake inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2008**, 18 (18), 4929-4931.
 123. Michel, B.; Strazewski, P., Synthesis of (-)-neplanocin A with the highest overall yield via an efficient mitsunobu coupling. *Tetrahedron* **2007**, 63 (39), 9836-9841.
 124. Lampariello, L.; Piras, D.; Rodriguez, M.; Taddei, M., Solid-phase synthesis of conformationally constrained peptidomimetics based on a 3,6-disubstituted-1,4-diazepan-2,5-dione core. *Journal of Organic Chemistry* **2003**, 68 (20), 7893-7895.
 125. Liao, X.; Butora, G.; Olsen, D.; Carroll, S.; McMasters, D.; Leone, J.; Stahlhut, M.; Doss, G.; Yang, L.; MacCoss, M., Synthesis of 2'-beta-C-methyl-neplanocin derivatives as anti-HCV agents. *Tetrahedron Letters* **2008**, 49 (26), 4149-4152.
 126. Tsunoda, T.; Yamamiya, Y.; Ito, S., 1,1'-(Azodicarbonyl)dipiperidine-tributylphosphine, a new reagent system for mitsunobu reaction. *Tetrahedron Letters* **1993**, 34 (10), 1639-1642.
 127. Literature, T. P., Recently Modified Mitsunobu Reactions. 2007.
 128. Bagley, M.; Glover, C., Bohlmann-Rahtz Cyclodehydration of Aminodienones to Pyridines Using N-Iodosuccinimide. *Molecules* **2010**, 15 (5), 3211-3227.
 129. Zhao, Y.; Zhao, J.; Zhou, Y.; Le, Z.; Li, L.; Zhang, H., Efficient synthesis of beta-amino-alpha, beta-unsaturated carbonyl compounds. *New Journal of Chemistry* **2005**, 29 (6), 769-772.
 130. Bartoli, G.; Cimarrelli, C.; Marcantoni, E.; Palmieri, G.; Petrini, M., Chemoselective and diastereoselective reduction of beta-enamino esters - A

- convenient synthesis of both cis-gamma-amino and trans-gamma-amino alcohols and beta-amino esters. *Journal of Organic Chemistry* **1994**, 59 (18), 5328-5335.
131. Prevost, N.; Shipman, M., Synthesis of substituted piperidines, decahydroquinolines and octahydroindolizines by radical rearrangement reactions of 2-alkylideneaziridines. *Tetrahedron* **2002**, 58 (35), 7165-7175.
 132. English, J.; Bliss, A., The preparation and deamination of some 1,3-amino alcohols. *Journal of the American Chemical Society* **1956**, 78 (16), 4057-4060.
 133. Kupihar, Z.; Schmel, Z.; Kele, Z.; Penke, B.; Kovacs, L., Synthesis and application of a novel, crystalline phosphoramidite monomer with thiol terminus, suitable for the synthesis of DNA conjugates. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2001**, 9 (5), 1241-1247.
 134. Rivas, F.; Riaz, U.; Diver, S., Synthesis of chiral N,N'-disubstituted 1,2-benzenediamines from o-dibromobenzene. *Tetrahedron-Asymmetry* **2000**, 11 (8), 1703-1707.
 135. Koley, M., Synthesis of novel compounds affecting cell differentiation. Dissertation. Technische Universität Wien, 2010.
 136. Jonckers, T.; Maes, B.; Lemiere, G.; Dommisse, R., Selective palladium-catalyzed aminations on dichloropyridines. *Tetrahedron* **2001**, 57 (32), 7027-7034.
 137. Varney, M.; Romines, W.; Boritzki, T.; Margosiak, S.; Bartlett, C.; Howland, E., Syntheses and biological evaluation of N-[4-(2-trans-[(2,6-diamino-4(3H)-oxopyrimidin-5-YL)methyl]thio]cyclobutyl)benzoyl]-L-glutamic acid a novel 5-thiaprimidone inhibitor of dihydrofolate-reductase. *Journal of Heterocyclic Chemistry* **1995**, 32 (5), 1493-1498.
 138. Jona, H.; Shibata, J.; Asai, M.; Goto, Y.; Arai, S.; Nakajima, S.; Okamoto, O.; Kawamoto, H.; Iwasawa, Y., Efficient and practical asymmetric synthesis of 1-tert-butyl 3-methyl (3R,4R)-4-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-1-yl)piperidine-1,3-dicarboxylate, a useful intermediate for the synthesis of nociceptin antagonists. *Tetrahedron-Asymmetry* **2009**, 20 (21), 2439-2446.
 139. Romagnoli, R.; Baraldi, P.; Cruz-Lopez, O.; Preti, D.; Bermejo, J.; Estevez, F., alpha-Bromoacrylamido N-Substituted Isatin Derivatives as Potent Inducers of Apoptosis in Human Myeloid Leukemia Cells. *Chemmedchem* **2009**, 4 (10), 1668-1676.
 140. Gillerman, I.; Fischer, B., Investigations into the Origin of the Molecular Recognition of Several Adenosine Deaminase Inhibitors. *J. Med. Chem.* **2011**, 54 (Copyright (C) 2012 American Chemical Society (ACS). All Rights Reserved.), 107-121.
 141. Reddy, M.; Balakrishna, A.; Kumar, M.; Reddy, G.; Sankar, A.; Reddy, C.; Krishna, T., One-Step Synthesis and Bioassay of N-Phosphoramidophosphonates. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin* **2009**, 57 (12), 1391-1395.
 142. Schnute, M.; Anderson, D.; Brideau, R.; Ciske, F.; Collier, S.; Cudahy, M.; Eggen, M.; Genin, M.; Hopkins, T.; Judge, T.; Kim, E.; Knechtel, M.; Nair, S.; Nieman, J.; Oien, N.; Scott, A.; Tanis, S.; Valliancourt, V.; Wathen, M.; Wleber, J., 2-Aryl-2-hydroxyethylamine substituted 4-oxo-4,7-dihydrothieno[2,3-b]pyridines as, broad-spectrum inhibitors of human herpesvirus polymerases. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2007**, 17 (12), 3349-3353.
 143. Wang, J. Q.; Kreklau, E. L.; Bailey, B. J.; Erickson, L. C.; Zheng, Q. H., Synthesis and preliminary biological evaluation of O6-[4-(2-[18F]fluoroethoxymethyl)benzyl]guanine as a novel potential PET probe for the

- DNA repair protein O6-alkylguanine-DNA alkyltransferase in cancer chemotherapy. *Bioorg Med Chem* **2005**, 13 (20), 5779-86.
144. Zeng, F.; Jarkas, N.; Owens, M.; Kilts, C.; Nemeroff, C.; Goodman, M., Synthesis and monoamine transporter affinity of front bridged tricyclic 3 beta-(4'-halo or 4'-methyl)phenyltropanes bearing methylene or carbomethoxymethylene on the bridge to the 2 beta-position. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2006**, 16 (17), 4661-4663.
 145. Tejani-Butt, S. M., [3H]nisoxetine: a radioligand for quantitation of norepinephrine uptake sites by autoradiography or by homogenate binding. *J Pharmacol Exp Ther* **1992**, 260 (1), 427-36.
 146. Haeusler, D.; Nics, L.; Mien, L. K.; Ungersboeck, J.; Lanzenberger, R. R.; Shanab, K.; Spreitzer, H.; Sindelar, K. M.; Viernstein, H.; Wagner, K. H.; Dudczak, R.; Kletter, K.; Wadsak, W.; Mitterhauser, M., [18F]FE@SUPPY and [18F]FE@SUPPY:2--metabolic considerations. *Nucl Med Biol* **2010**, 37 (4), 421-6.
 147. Ettlinger, D. E.; Wadsak, W.; Mien, L. K.; Machek, M.; Wabnegger, L.; Rendl, G.; Karanikas, G.; Viernstein, H.; Kletter, K.; Dudczak, R.; Mitterhauser, M., [18F]FETO: metabolic considerations. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* **2006**, 33 (8), 928-31.
 148. Zalko, D.; Prouillac, C.; Riu, A.; Perdu, E.; Dolo, L.; Jouanin, I.; Canlet, C.; Debrauwer, L.; Cravedi, J. P., Biotransformation of the flame retardant tetrabromo-bisphenol A by human and rat sub-cellular liver fractions. *Chemosphere* **2006**, 64 (2), 318-27.
 149. Dischino, D.; Welch, M.; Kilbourn, M.; Raichel, M., Relationship between lipophilicity and brain extraction of C-11-labeled radiopharmaceuticals. *Journal of Nuclear Medicine* **1983**, 24 (11), 1030-1038.
 150. Waterhouse, R. N., Determination of lipophilicity and its use as a predictor of blood-brain barrier penetration of molecular imaging agents. *Mol Imaging Biol* **2003**, 5 (6), 376-89.
 151. Donovan, S. F.; Pescatore, M. C., Method for measuring the logarithm of the octanol-water partition coefficient by using short octadecyl-poly(vinyl alcohol) high-performance liquid chromatography columns. *J Chromatogr A* **2002**, 952 (1-2), 47-61.
 152. Halldin, C.; Erixon-Lindroth, N.; Pauli, S.; Chou, Y.-H.; Okubo, Y.; Karlsson, P.; Lundkvist, C.; Olsson, H.; Guilloteau, D.; Emond, P.; Farde, L., [11C]PE2I: a highly selective radioligand for PET examination of the dopamine transporter in monkey and human brain. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2003**, 30 (9), 1220-1230.
 153. Varrone, A.; Gulyás, B.; Takano, A.; Stabin, M. G.; Jonsson, C.; Halldin, C., Simplified quantification and whole-body distribution of [18F]FE-PE2I in nonhuman primates: prediction for human studies. *Nuclear Medicine and Biology* **2012**, 39 (2), 295-303.
 154. Naik, P.; Cucullo, L., In vitro blood-brain barrier models: current and perspective technologies. *J Pharm Sci* **2012**, 101 (4), 1337-54.
 155. Tavares, A. A.; Lewsey, J.; Dewar, D.; Pimlott, S. L., Radiotracer properties determined by high performance liquid chromatography: a potential tool for brain radiotracer discovery. *Nucl Med Biol* **2012**, 39 (1), 127-35.
 156. Schou, M.; Halldin, C.; Pike, V. W.; Mozley, P. D.; Dobson, D.; Innis, R. B.; Farde, L.; Hall, H., Post-mortem human brain autoradiography of the norepinephrine transporter using (S,S)-[18F]FMeNER-D2. *European Neuropsychopharmacology* **2005**, 15 (5), 517-520.

157. Peng, X.; Zhang, A.; Kula, N. S.; Baldessarini, R. J.; Neumeyer, J. L., Synthesis and amine transporter affinities of novel phenyltropane derivatives as potential positron emission tomography (PET) imaging agents. *Bioorg Med Chem Lett* **2004**, *14* (22), 5635-9.