



universität
wien

DIPLOMARBEIT

Titel der Diplomarbeit

Synthese neuer Adenosin-A3 Rezeptor-Antagonisten als PET- Tracer Precursoren

angestrebter akademischer Grad

Magistra der Pharmazie (Mag.pharm.)

Verfasserin:	Veronika Schreiber
Studienrichtung:	Pharmazie (A449)
Begutachter:	Ao. Univ.-Prof. Mag. pharm. Dr. rer. nat. Helmut Spreitzer

Wien, im Juni 2010

Die vorliegende Diplomarbeit 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 recht herzlich bedanken möchte.

Besonderer Dank gebührt meinem Betreuer Dr. Karem Shanab, für die Unterstützung bei der
Durchführung der praktischen Arbeit und auch für die Hilfestellung beim Verfassen dieser
Diplomarbeit.

Weiters möchte ich mich beim gesamten Team des Departments für Arznei- und
Naturstoffsynthese, insbesondere bei Mag. Evi Schirmer und Mag. Manochehr Shahabi,
bedanken.

Weiterer Dank gebührt:

Herrn Dr. Leo Jirovetz für die Aufnahme der Massenspektren.

Herrn Mag. Johannes Theiner (Mikroanalytisches Labor der Universität Wien) für die
Durchführung der Elementaranalysen.

Herrn Ing. Peter Unteregger (Fakultät für Chemie der Universität Wien) für die Aufnahme der
hochaufgelösten Massenspektren.

Mein besonderer Dank gilt meinen Eltern und meiner Schwester für die liebevolle
Unterstützung während meiner Studienzeit und auch sonst in jeder Lebenslage.

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG	9
1.1	Grundlagen	9
1.1.1	Adenosin [2, 6, 53]	9
1.1.2	Adenosin-Rezeptoren [2, 6, 8]	9
1.1.3	Bedeutung des A ₃ -Adenosin-Rezeptors [2, 6]	10
1.2	Positronen-Emissions-Tomographie (PET)	12
1.2.1	Nuklearmedizin [35]	12
1.2.2	Entwicklung [20]	13
1.2.3	PET und PET-Tracer [25, 26, 27]	13
1.2.4	2-Fluor-2-deoxy-D-glucose [54]	14
1.2.5	Allgemeine Grundlagen [25, 29]	15
1.2.6	PET-CT-Geräte	16
1.2.7	Vergleich PET und SPECT [20, 41]	17
1.2.8	Anwendung der PET [32]	18
1.3	Radioaktivität	19
1.3.1	Grundlagen [42, 43]	19
1.3.2	Strahlungsarten [7, 42, 43, 46]	19
1.3.2.1	<i>Alphastrahlung</i>	19
1.3.2.2	<i>Betastrahlung</i>	21
1.3.2.3	<i>Gammastrahlung</i>	23
1.3.2.4	<i>Auger-Strahlung</i> [50]	25
1.3.3	Natürliche Radioaktivität [51, 52]	25
1.3.4	Künstliche Radioaktivität [34, 42, 51]	26
1.3.5	Gewinnung radioaktiver Nuklide	26
1.3.5.1	<i>Reaktornuklide</i> [42]	26
1.3.5.2	<i>Beschleunigungsnuklide</i> [7]	27
1.3.5.3	<i>Generatornuklide</i> [34]	28
1.3.6	Radionuklide in PET und SPECT [34]	28
2	EIGENE UNTERSUCHUNGEN	30
2.1	Zielsetzung:	30

2.1.1	Formelschema:	32
2.2	Synthese von 2,4-Diethyl-5-(methoxycarbonyl)-6-phenylpyridin-3-carbothio-S- säure (9a)	35
2.2.1	Synthese von Methyl-3-oxo-3phenylpropanoat (3a).....	35
2.2.2	Synthese von Methyl-3-amino-3-phenylprop-2-enoat (4a) [54].....	36
2.2.3	Synthese von 3-(4-Methoxybenzyl)-5-methyl-2,4-diethyl-6-phenyl-1,4- dihydropyridin-3,5-dicarboxylat (5a)	36
2.2.4	Synthese von 3-(4-Methoxybenzyl)-5-methyl-2,4-diethyl-6-phenylpyridin-3,5- dicarboxylat (6a)	37
2.2.5	Synthese von 2,4-Diethyl-5-(methoxycarbonyl)-6-phenylpyridin-3-carbonsäure (7a).....	37
2.2.6	Synthese von 2,4-Diethyl-5-(methoxycarbonyl)-6-phenylpyridin-3-carbothio-S- säure (9a).....	38
2.3	Synthese von 4,6-Diethyl-5-[(methylsulfanyl)carbonyl]-2-phenylpyridin-3- carbonsäure (8b)	40
2.3.1	Synthese von 4-[Bis(methylsulfanyl)methyliden]heptan-3,5-dion (2b).....	40
2.3.2	Versuch der Synthese von Methyl-3-oxopentanethioat (3b)	41
2.3.3	Synthese von 2,4-Diethyl-5-[(4-methoxybenzyl)oxy]carbonyl]-6-phenylpyridin- 3- carbonsäure (5b).....	41
2.3.4	Synthese von 4-Methoxybenzyl-4,6-diethyl-5-[(methylsulfanyl)carbonyl]-2- phenylpyridin-3-carboxylat (7b)	42
2.3.5	Synthese von 4,6-Diethyl-5-[(methylsulfanyl)carbonyl]-2-phenylpyridin-3- carbonsäure (8b).....	43
2.4	Synthese von Methyl-4,6-diethyl-5-[(methylsulfanyl)carbonyl]-2-phenylpyridin-3- carboxylat (1c).....	44
2.4.1	Synthese von Methyl-4,6-diethyl-5-[(methylsulfanyl)carbonyl]-2-phenylpyridin- 3- carboxylat (1c)	44
3	EXPERIMENTELLER TEIL	46
3.1	Gerätedaten	46
3.2	Synthese von 2,4-Diethyl-5-(methoxycarbonyl)-6-phenylpyridin-3-carbothio-S- säure (9a)	47
3.2.1	Synthese von Methyl-3-oxo-3phenylpropanoat (3a) [3]	47
3.2.2	Synthese von Methyl-3-amino-3-phenylprop-2-enoat (4a) [54].....	48

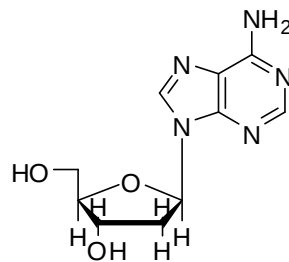
3.2.3	Synthese von 3-(4-Methoxybenzyl)-5-methyl-2,4-diethyl-6-phenyl-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarboxylat (5a)	49
3.2.4	Synthese von 3-(4-Methoxybenzyl)-5-methyl-2,4-diethyl-6-phenylpyridin-3,5-dicarboxylat (6a)	51
3.2.5	Synthese von 2,4-Diethyl-5-(methoxycarbonyl)-6-phenylpyridin-3-carbonsäure (7a).....	53
3.2.6	Synthese von 4,6-Diethyl-5-[(methylsulfanyl)carbonyl]-2-phenylpyridin-3-carbonsäure (9a)	55
3.3	Synthese von 4,6-Diethyl-5-[(methylsulfanyl)carbonyl]-2-phenylpyridin-3-carbonsäure (8b)	57
3.3.1	Synthese von 4-[Bis(methylsulfanyl)methyliden]heptan-3,5-dion (2b).....	57
3.3.2	Synthese von 2,4-Diethyl-5-[(4-methoxybenzyl)oxy]carbonyl}-6-phenylpyridin-3-carbonsäure (5b).....	59
3.3.3	Synthese von 4-Methoxybenzyl-4,6-diethyl-5-[(methylsulfanyl)carbonyl]-2-phenylpyridin-3-carboxylat (7b)	60
3.3.4	Synthese von 4,6-Diethyl-5-[(methylsulfanyl)carbonyl]-2-phenylpyridin-3-carbonsäure (8b).....	62
3.4	Synthese von Methyl-4,6-diethyl-5-[(methylsulfanyl)carbonyl]-2-phenylpyridin-3-carboxylat (1c).....	64
3.4.1	Synthese von Methyl-4,6-diethyl-5-[(methylsulfanyl)carbonyl]-2-phenylpyridin-3-carboxylat (1c)	64
4	LITERATURVERZEICHNIS.....	66
5	ANHANG	69
5.1	Spektren.....	69
5.2	Curriculum Vitae	102
5.3	Zusammenfassung.....	103

1 EINLEITUNG

1.1 Grundlagen

1.1.1 Adenosin [2, 6, 53]

Adenosin ist ein ubiquitär vorkommendes Nukleosid, das aus der Purinbase Adenin und dem Monosacharid β -D-Ribose besteht.



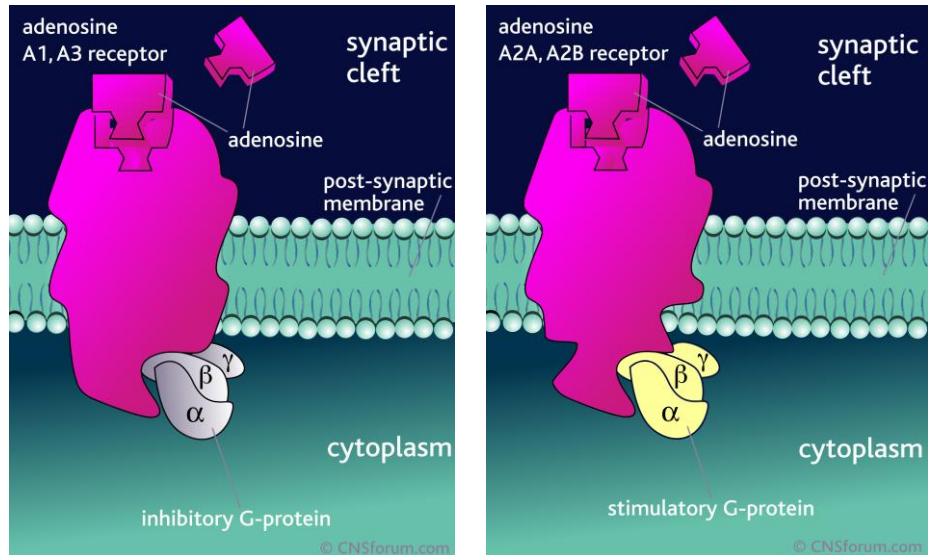
Durch Veresterung der Ribose erhält man je nach Anzahl der hinzugefügten Phosphorreste Adenosin-Mono-Phosphat (AMP), Adenosin-Di-Phosphat (ADP) oder Adenosin-Tri-Phosphat (ATP). Vor allem ATP spielt eine wichtige Rolle im intrazellulären Energietransport.

Adenosin selbst ist ein Baustein von wichtigen Coenzymen im Pflanzen- und Tierreich und auch ein wichtiges Signalmolekül mit einer Vielzahl von Funktionen innerhalb der Zellen. Außerdem hemmt es die Ausschüttung von allen exzitatorischen und aktivierenden Neurotransmittern wie zum Beispiel Dopamin, Acetylcholin oder Noradrenalin, wodurch es zu einer Dilatation der Blutgefäße und damit zum Sinken des Blutdruckes kommt.

1.1.2 Adenosin-Rezeptoren [2, 6, 8]

Derzeit sind vier verschiedene Adenosin-Rezeptor-Subtypen bekannt: A_1 , A_{2a} , A_{2b} und A_3 . Diese P1-Rezeptoren sind membranbeständig positioniert und bestehen aus einem monomeren Protein mit sieben transmembranen Helices. Obwohl sie alle zur großen Familie der G-Protein gekoppelten Rezeptoren gehören unterscheiden sich die verschiedenen Subtypen durch ihre pharmakologischen Eigenschaften sowie durch ihre Affinität und Gewebsverteilung. Die A_1 - und A_3 -Rezeptoren sind an ein inhibierendes G-Protein gekoppelt; bei Rezeptoraktivierung kommt es zur Hemmung der Adenylatcyclase und Phospholipase C, die wiederum die

Neurotransmitter inhibiert. A_{2a} und A_{2b} Rezeptor Subtypen sind an ein stimulierendes G-Protein gekoppelt; bei Rezeptoraktivierung werden die Adenylatcyclase und die Phospholipase C aktiviert, wodurch es zu einer Anregung der Neurotransmission kommt.



Aufbau der Adenosin-Rezeptoren [2]

Aufgrund guter pharmakologischer Techniken gibt es bereits viele Erkenntnisse über die Verteilung von A_1 - und A_{2a} -Rezeptoren im Organismus. So konnten durch mehrere Studien A_1 -Rezeptoren im Gehirn und A_{2a} -Rezeptoren im Striatum nachgewiesen werden [9, 10]. Der am kürzesten bekannte und daher am wenigsten erforschte Rezeptor ist der A_3 -Adenosin-Rezeptor (A_3AR).

1.1.3 Bedeutung des A_3 -Adenosin-Rezeptors [2, 6]

A_3AR ist in praktisch jedem Organ und Gewebe lokalisiert. Dieser Rezeptorsubtyp kommt bei einer Vielzahl von Erkrankungen, wie zum Beispiel bei Herz- [11] und Hirnischämie [12], Glaukom [13], Schlaganfall [14] und Epilepsie [15] vor. Außerdem spielt er bei chronischen Entzündungskrankheiten, sowie bei Asthma und Krebs eine wichtige Rolle [16].

Erst kürzlich konnte der Zusammenhang zwischen der Expression von A_3 -Adenosin-Rezeptoren und einem Tumorgewebe festgestellt werden. Eine Studie, bei der verschiedene Tumorgewebe an in Paraffin eingebetteten Schnitten mittels Reverse-Transkriptase-PCR-Analyse getestet wurden, zeigt, dass an der Oberfläche von Tumorzellen A_3 -Rezeptoren stärker exprimiert werden als in den meisten normalen Geweben. Zudem wurde auch noch

eine stärkere Rezeptorexpression in Lymphknoten-Metastasen festgestellt. Aufgrund dieser Resultate stellt dieser A₃-Subtyp ein potentielles Target für bildgebende Diagnostik und die Inhibition von Tumorwachstum dar [17].

Wegen einer relativ geringen Proteinmenge der Adenosin-Rezeptoren ist über die quantitative Verteilung im Körper im Allgemeinen wenig bekannt [19]. Die indirekte quantitative Real-time PCR (Q-PCR), die quantitative Autoradiographie und die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) sind die bedeutendsten Methoden zur Quantifizierung von Rezeptoren. Während die erste Methode nur die mRNA-Spiegel anzeigt und somit keine direkte Information über die Verteilung bzw. absolute Rezeptormenge gibt, werden für die zwei anderen Methoden radiomarkierte Rezeptorliganden benötigt, von denen jedoch für die quantitative Autoradiographie bis heute nur wenige existieren [18]. Schlussfolgernd ergibt sich daraus, dass PET die beste Möglichkeit ist, um mittels radioaktiver Moleküle *in-vivo* nicht-invasiv Rezeptorbindungsstellen zu quantifizieren.

1.2 Positronen-Emissions-Tomographie (PET)

1.2.1 Nuklearmedizin [35]

Die seit über 50 Jahren angewandte Nuklearmedizin umfasst sowohl die Therapie als auch die Diagnostik mit offenen Radionukliden. Die zwei wichtigsten Grundprinzipien sind, dass (1) der Organismus radioaktive Isotope von natürlich vorkommenden Elementen nicht unterscheiden kann und diese ebenso verstoffwechselt. Dadurch können die räumliche Verteilung und der zeitliche Verlauf einzelner Substanzen mit einer Gammakamera dargestellt werden und so Stoffwechselvorgänge sichtbar gemacht werden. Und (2), dass die radioaktiven Substanzen in so geringer Menge angewendet werden, dass es dadurch zu keiner Beeinflussung der Stoffwechselvorgänge kommt.

Die nuklearmedizinische Funktionsdiagnostik beruht daher auf einem ganz anderen Prinzip als die radiologischen bildgebenden Verfahren, welche die reine Morphologie darstellen. In der nuklearmedizinischen Therapie werden höherenergetische Radiopharmaka bei diagnostischen Methoden verwendet. Sie akkumulieren im betreffenden Organ und bestrahlen dieses von innen. Folglich ist die Strahlenbelastung bei diagnostischen nuklearmedizinischen Verfahren meist geringer oder vergleichbar mit einer Computertomographie.

Bei der konventionellen nuklearmedizinischen Diagnostik werden meist Isotope mit kurzer Halbwertszeit verwendet, die Gammastrahlen abgeben. Gammastrahlen haben eine niedrige Strahlenbelastung und können mit einer Gammakamera detektiert werden. Neben Jod-123, Thallium-201 und Indium-111 ist Technetium-99m (Tc-99m) das am häufigsten verwendete Isotop.

Zusätzlich zu den konventionellen Gammastrahlern gewinnt in letzter Zeit die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) jedoch immer mehr an Bedeutung. Ihr Charakteristikum ist eine Strahlung, die in einem 180° Winkel in entgegengesetzte Richtungen abgegeben wird, wodurch eine viel bessere räumliche Auflösung möglich ist. Durch PET-Scanner und Koinzidenzkameras können Positronenstrahler erfasst werden und als Farbszintigramm dargestellt werden.

PET und SPECT sind die Aushängeschilder der modernen molekularen Bildgebung durch radioaktiv markierte Substanzen. Sie ermöglichen die dreidimensionale Darstellung der regionalen und zeitlichen Verteilung von Radiopharmaka im Körper [34].

1.2.2 Entwicklung [20]

Kuhl und Edwards [21] beschrieben 1963, bereits 10 Jahre vor der ersten Anwendung der Röntgen-Computer-Tomographie (CT), die Single-Photonen-Emissions-Computer-Tomographie (SPECT). Da die frühen SPECT Bilder jedoch nur eine geringe räumliche Auflösung hatten, waren sie damals der CT unterlegen, die anatomische Bilder lieferte.

Zu Beginn der SPECT-Untersuchungen kamen keine hochwertigen Tomogramme zustande, da sich der Patient vor der Gamma Kamera drehen musste. Um diese Patientenbewegung zu vermeiden wurden SPECT-Geräte entwickelt, die um den liegenden Patienten rotieren.

Durch die Verwendung von Dreikopfsystemen und immer leistungsfähigeren Rechnersystemen wurden die Sensitivität, die Bildauflösung und auch die Bearbeitungszeit erheblich verbessert. Außerdem konnte sowohl die Untersuchungszeit als auch die zu applizierende Aktivitätsmenge reduziert werden, womit eine erhebliche Steigerung der Wirtschaftlichkeit verbunden ist. Die Dauer einer einzelnen Schichtaufnahme kann in einer Minute durchgeführt werden.

Im Jahr 1962 untersuchten Rankowitz und Robertson [22] erstmals ein Gehirn mittels PET. Dazu verwendeten sie einen Ring aus 32 Natriumiodid (NaI)-Detektoren. Zufriedenstellende Bilder konnten allerdings erst durch ein CT-Rekonstruktionsverfahren geliefert werden. Die ersten industriereifen PET-Scanner wurden in den 70ern von Ter-Pogossian, Phleps und Hoffman [23] entwickelt, gleichzeitig gelang es Ido, Reivich und Phelps [24] die erste Synthese und Anwendung der 2-[¹⁸F]Fluor-2-deoxy-D-glucose (FDG), dem heute wichtigsten PET-Radiotracer, durchzuführen.

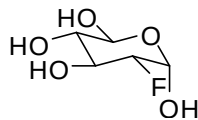
1.2.3 PET und PET-Tracer [25, 26, 27]

Unter Positronen-Emissions-Tomographie (PET) versteht man ein nicht-invasives, bildgebendes Verfahren mit dem physiologische Parameter quantitativ *in-vivo* gemessen werden können. Dazu werden Positronen emittierende Radiopharmaka (Tracer) verabreicht, die biologisch aktive Verbindungen sind, und, möglichst ohne strukturelle Änderung, mit Radionukliden markiert werden. [¹⁸F]Fluor, [¹¹C]Kohlenstoff, [¹³N]Stickstoff und [¹⁵O]Sauerstoff sind die am häufigsten verwendeten Positronen-emittierenden Radioisotope. Aufgrund ihrer kurzen Halbwertszeiten von jeweils 110, 20, 10 und 2 Minuten stellt die Zeit bei der Produktion einen entscheidenden Faktor da. Die injizierte Menge an PET-Tracer

befindet sich im nanomolaren Bereich, wodurch das Auslösen pharmakologischer Effekte verhindert wird. Das Schicksal des Tracers wird durch kinetisches Modelling, die mathematische Beschreibung des Tracers im menschlichen Körper über einen bestimmten Zeitraum, verfolgt. Dadurch wird die Messung von Parametern wie Enzymaktivität, Biosyntheserate, Rezeptordichte und Rezeptorbesetzung ermöglicht.

Bei der Etablierung eines neuen PET-Tracers spielt in erster Linie die unkomplizierte und in ausreichenden Mengen durchführbare Produktion des Tracers sowie dessen Markierung mit Radionukliden eine wichtige Rolle. Weiters ist eine hochaffine und selektive Bindung des Liganden am biochemischen Target und eine niedrige und unspezifische Bindung am Nicht-Target wichtig. Ein schnelles und vollständiges Durchdringen der Blut-Hirn-Schranke ist Voraussetzung für eine optimale Bindung von Radioliganden an Rezeptoren bzw. Enzyme. Erwünscht sind außerdem polare Eigenschaften, um einen schnellen Abtransport aus dem Hirn zu bewirken [28].

1.2.4 2-Fluor-2-deoxy-D-glucose [54]

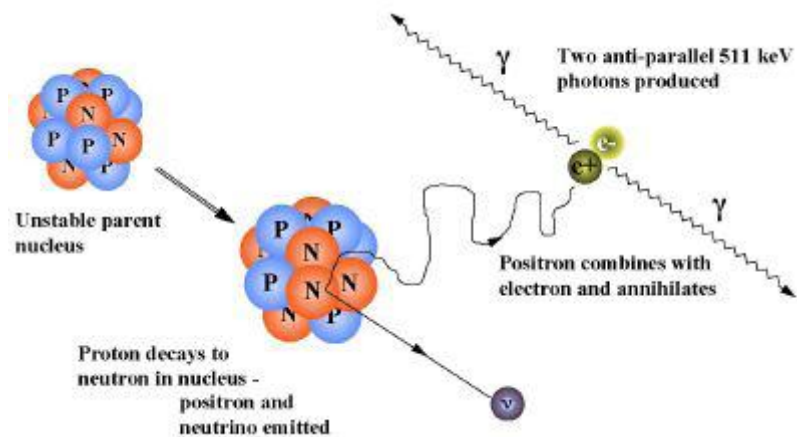


^{18}F -2-FDG ist das mit Abstand am häufigsten verwendete Radiopharmakon in der Positronen-Emissions-Tomographie. Dabei handelt es sich um ein Glucose-Analogon, das zur Messung des regionalen Glucoseverbrauchs mittels PET in der Onkologie, Neurologie und Kardiologie eingesetzt wird. Das Isotop Fluor-18, das lediglich eine Halbwertszeit von 109,8 Minuten besitzt, wird meist mit Hilfe eines Zyklotrons gewonnen.

Obwohl eine Hydroxylgruppe des Moleküls durch das Radionuklid ^{18}F ersetzt ist, wird FDG mittels Glukosetransport aus dem Blut aufgenommen. Dann phosphoryliert das Enzym Hexokinase 2-Fluor-2-deoxy-D-glucose. Die Rückreaktion, also die Dephosphorylierung von FDG-6-Phosphat zu FDG, erfolgt in allen Organen (einzige Ausnahme ist die Leber) und auch im Tumorgewebe sehr langsam, wodurch es zu einer Anreicherung von FDG-6-Phosphat in den Zellen kommt. FDG kann von außen durch den Zerfall von ^{18}F detektiert werden. Man kann also durch die Verteilung von FDG Rückschlüsse auf den Glucosestoffwechsel verschiedener Gewebe machen und so eine frühe Diagnose von Krebserkrankungen ermöglichen.

1.2.5 Allgemeine Grundlagen [25, 29]

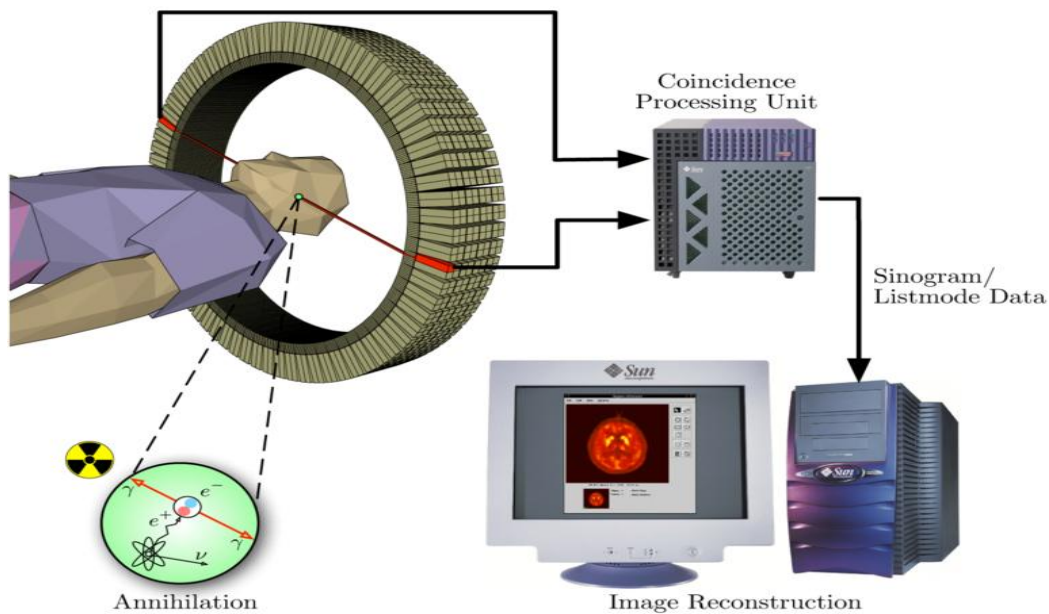
Ein Positron ist ein Antiteilchen eines Elektrons mit identischer Masse, jedoch besitzt es eine elektrische Ladung von $+1$. Bei der PET verlieren emittierte Positronen durch Kollision mit Elektronen im umliegenden Gewebe an kinetischer Energie und es bildet sich dabei das äußerst kurzlebige Positronium. Wenn dieses durch die Umwandlung der gesamten Masse in Energie annihilert, wird die Energie in Form von zwei Gammaquanten mit jeweils 511 keV in einem Winkel von 180 Grad abgestrahlt.



Annihilation [36]

Durch die noch relativ junge Technik der Koinzidenzdetektion kann diese Vernichtungsstrahlung räumlich zugeordnet werden [30]. Mit zwei gegenüberliegenden Detektoren misst man innerhalb von 6 Nanosekunden gleichzeitig Photonen der gleichen Energie, wodurch das Annihilationsereignis auf der Verbindungslinie der zwei Detektoren lokalisiert werden kann. Heutzutage ist ein Patient bei einem PET-Scan von hunderten solcher Detektorreihen umgeben, die die Koinzidenzereignisse detektieren und so Information über die Konzentration und die räumliche Verteilung des Positronenemitters liefern.

Jedes Paar paralleler und gegenüberliegender Detektoren liefert eine Koinzidenzlinie, wodurch man die Position eines Annihilationsereignisses lokalisieren kann. Eine große Anzahl dieser Koinzidenzlinien bezeichnet man als Datensatz aus dem ein Querschnittbild rekonstruiert werden kann. In einer zweidimensionalen Matrix wird horizontal die Abweichung vom CFOV (center of the field of view) und vertikal der Projektionswinkel beschrieben. Diesen Datensatz, der die Projektionsdaten zur Imagerekonstruktion enthält, bezeichnet man als Sinogramm. Nach eventueller Korrektur des Sinogramms wird das Bild durch eine iterative Technik oder gefilterte Rückprojektion rekonstruiert.



Verarbeitungsschema der PET [37]

1.2.6 PET-CT-Geräte

PET liefert gute metabolische Informationen z.B. über das Vorhandensein von Primärtumoren und Metastasen, doch im Laufe der Forschung hat sich gezeigt, dass die PET eine begrenzte Ortsauflösung hat. Um diese Schwachstelle zu umgehen entwickelte Townsend in Zusammenarbeit mit der Firma Siemens/CTI das erste PET-CT- Kombinationsgerät [38]. Der Patient wird unmittelbar hintereinander durch zwei Detektorringe gefahren und dadurch können Probleme, die die Überlagerung getrennt aufgenommener PET- und CT-Bilder mit sich bringen würden, minimiert werden. Mit den neuen vielzeiligen Spiral-CT-Scannern ist in sehr kurzer Zeit eine völlig schmerzfreie Ganzkörper-CT-Messung möglich, die einen sehr hohen diagnostischen Wert aufweist. Außerdem kann die Adsorptionsinformation, die zur Schwächungskorrektur verwendet wird, aus den CT-Daten gewonnen werden. Der größte Vorteil dieses Kombinationsgeräts liegt jedoch in der gleichzeitigen Nutzung von PET und CT und der damit verbundenen Möglichkeit PET-Befunde anatomisch zuzuordnen. Mittlerweile sind fast alle Neuinstallationen PET-CT-Scanner, aber auch SPECT-CT-Geräte gewinnen immer mehr an Bedeutung.



Das PET-CT [39]

1.2.7 Vergleich PET und SPECT [20, 41]

PET und SPECT sind derzeit die einzigen Verfahren, bei denen die molekulare Bildgebung bereits in der klinischen Anwendung möglich ist.

Als Verfahren, das eine absolute Quantifizierung von Radioaktivitätsmengen und eine bessere Abbildungsqualität aufweist, besitzt PET gegenüber SPECT mehrere Vorteile. Zudem haben PET-Systeme eine höhere Sensitivität und es ist eine schnelle Bildaufnahme im Sekundenintervall möglich. Darüber hinaus wird die dynamische Veränderung der Menge eines radioaktiven Moleküls in dem zu untersuchenden Organ exakter gemessen. Der Nachteil einer geringeren Zahl von für die PET geeigneten Radionukliden dürfte in den nächsten Jahren durch die Verfügbarkeit von neuen Positronenstrahlern wie z.B. ^{64}Cu , ^{68}Ga oder ^{124}I zumindest zum Teil überwunden werden.

Die SPECT wird jedoch nicht nur aus Kostengründen ihren Platz in der nuklearmedizinischen Bildgebung als zweites Verfahren neben der PET behalten. So können in der SPECT mehrere Radionuklide unterschiedlicher γ -Energien gleichzeitig angewandt werden. Dadurch kann die Verteilung und Kinetik von unterschiedlich markierten Substraten parallel beobachtet werden. Ein derartiges Verfahren ist bei der PET nicht möglich, da die Vernichtungsstrahlung aus Photonen mit jeweils derselben Energie (511 keV) besteht. Hingegen ist die Optimierung eines Detektors auf eine einzelne Energie nur bei PET-Systemen realisierbar. SPECT-Geräte sind nämlich nur auf die Erfassung von Energiespannen wie z.B. 70 keV bis 360 keV ausgerichtet.

Beide Verfahren sind für den Nachweis von Biomarkern wesentlich empfindlicher als die Magnetresonanztomographie (MR), weisen jedoch gegenüber anderen radiologischen Verfahren den Nachteil einer deutlich schlechteren Detailerkennbarkeit auf.

1.2.8 Anwendung der PET [32]

Mit Hilfe der Positronen-Emissions-Tomographie können bösartige Erkrankungen bereits in einem frühen Stadium erkannt werden und außerdem kann schon bei einer geringen Tumorgroße zwischen gut- und bösartig unterschieden werden. Die PET misst nicht die Größe einer Gewebsveränderung, sondern deren Stoffwechselaktivität, die bei bösartigen Tumoren meist gegenüber normalem Gewebe erhöht ist.

Sie findet vor allem in drei großen Gebieten Anwendung: der Neurologie, der Kardiologie und der Onkologie.

In der Neurologie werden Krankheiten wie Morbus Alzheimer, Parkinson, Chorea Huntington oder Epilepsie untersucht und diagnostiziert.

In der Kardiologie kann man mittels PET sowohl den Durchfluss des Blutes durch die Herzkranzgefäße bestimmen und so Aufschluss über eventuelle Stenosen geben, also auch die Stoffwechselaktivität des Herzmuskels beschreiben.

Das wichtigste Anwendungsgebiet der PET ist jedoch die Onkologie. Wie bereits erwähnt haben Krebszellen aufgrund der verstärkten Teilungsrates einen erhöhten Energiestoffwechsel, weshalb sich energieliefernde und zum Zellaufbau benötigte Substanzen wie Glucose und Aminosäuren in solchen Zellen sehr stark anreichern. Um die Stoffwechselaktivität im ganzen Organismus nachzuvollziehen, markiert man diese Substanzen mit geeigneten Positronenstrahlern und erhält so PET-Szintigramme. Oft können auf diese Weise sogar kleine Metastasen sichtbar gemacht werden. Dadurch wird es möglich das Krebsleiden nach Schweregrad einzuteilen und so zu entscheiden, welches Therapieverfahren zum Einsatz kommt.

Als Suchmethode, ob überhaupt ein Krebs vorliegt, ist die PET jedoch derzeit nicht geeignet. Denn nicht nur bösartige Tumore sondern auch entzündetes, verletzte oder in Abheilung befindliche Gewebe weisen eine erhöhte Stoffwechselaktivität auf. Daher ist es PET nicht möglich zwischen Krebs und Entzündungen zu unterscheiden.

1.3 Radioaktivität

1.3.1 Grundlagen [42, 43]

Gewisse Atomkerne können sich spontan unter Strahlungsemission in andere Nuklide umwandeln. Einen derartigen Kernumwandlungsprozess nennt man auch radioaktiven Zerfall [44].

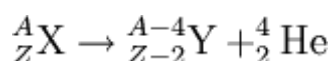
Im Vergleich zum Ausgangskern besitzt der durch den radioaktiven Zerfall entstandene Atomkern einen geringeren Energieinhalt. Diese dabei entstehende Energiedifferenz entspricht der Energie der beim radioaktiven Zerfall abgegebenen Strahlung, die in Form von α -, β -, γ -Strahlung oder e^- -Einfang auftreten kann. In Untersuchungen zur radioaktiven Strahlung wurde gezeigt, dass diese nicht durch Veränderungen der Atomhülle, die z.B. bei chemischen Reaktionen stattfindet, durch Druck, Hitze oder Kälte beeinflusst wird. Vielmehr ist es so, dass die Strahlung im Atomkern selbst ihren Ausgang nimmt.

Von den Elementen mit den Ordnungszahlen 1 bis 83 existieren mehr als 260 stabile Nuklide. Es gibt jedoch noch etwa 1200 instabile, radioaktive Nuklide, die sich spontan in andere Nuklide umwandeln können. Alle Elemente mit der Ordnungszahl > 83 sowie die Elemente Technetium und Promethium besitzen ausschließlich instabile Isotope. Ein durch Umwandlung und somit durch Aussendung von radioaktiver Strahlung entstehender Tochterkern kann entweder stabil oder instabil sein und sich dann weiter umwandeln.

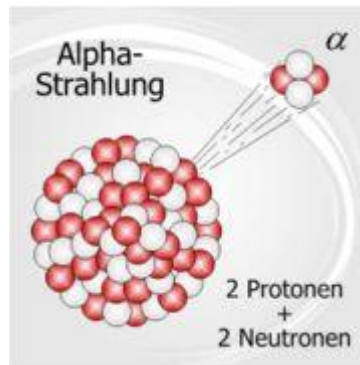
1.3.2 Strahlungsarten [7, 42, 43, 46]

Je nach ihrer Zusammensetzung aus Protonen und Neutronen können radioaktive Kerne auf verschiedene Weise zerfallen. Besonders bedeutsam sind die Zerfallsarten Alpha-, Beta- und Gammazerfall. Die β -Strahlung wird in β^- und β^+ unterteilt, wobei im Rahmen dieser Diplomarbeit der Schwerpunkt auf der β^+ -Strahlung, auch Positronenstrahlung genannt, liegt, da sie die Grundlage für die Positronen-Emissions-Tomographie und ihre eingesetzten Diagnostika darstellt.

1.3.2.1 Alphastrahlung



Beim Alphazerfall zerfällt der Kern (X) in einen ^4He -Kern (α -Teilchen) und den Restkern (Y). Dabei nimmt die Massenzahl (A) um 4 und die Ordnungszahl (Z) um 2 ab. Die dabei entstehende direkt ionisierende α -Strahlung wird mit einer Geschwindigkeit von 15000 bis 20000 km/s aus dem radioaktiven Kern emittiert. Betroffen sind Elemente mit Ordnungszahl ≥ 60 und Massezahlen ≥ 144 und oft schwerere Kerne mit Ordnungszahlen > 83 .



Alphastrahlung [7]

Da das α -Teilchen zweifach positiv geladen ist, tritt es oft in Wechselwirkung mit ungeladener Materie. Die Atome, auf die es trifft, werden ionisiert und dadurch verliert es an Bewegungsenergie. Schließlich entsteht durch das Einfangen von zwei Elektronen ein Helium-Atom. Der Restkern gibt seine zwei überschüssigen Elektronen an die ionisierten Atome der Umgebung ab, wodurch die Summe der Ladungen erhalten bleibt [45].

Natürlich vorkommende Alphastrahler sind Uran und Thorium sowie deren Zerfallsprodukte Radium und Radon. Die Energie eines Alphateilchens liegt zwischen 2 und 5 MeV. Künstlich erzeugte Teilchen können aber auch eine Energie von mehr als 10 MeV aufweisen.

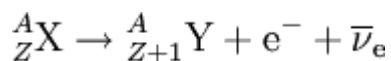
Aufgrund der großen Masse und Ladung der α -Teilchen ist ihre Eindringtiefe in die Materie sehr klein. Abhängig von ihrer Energie beträgt ihre Reichweite in der Luft bei Normaldruck etwa 10 cm. Je niedriger der Luftdruck wird, desto größer ist ihre Reichweite, da die Anzahl der Stoßpartner abnimmt. Im Wasser und organischem Material beträgt die Eindringtiefe in etwa 40 μm , somit reicht schon ein Blatt Papier oder einige Zentimeter Luft zur völligen Abschirmung der Alphateilchen aus. Obwohl Alphateilchen, die von außen auf den menschlichen Körper wirken, relativ ungefährlich sind, können Teilchen, die durch Einatmen oder mit der Nahrung aufgenommen werden, lebende Zellen schwer schädigen.

Aufgrund einer hohen Ionisationswirkung ist diese Strahlung für die diagnostische Anwendung eher ungeeignet. Außerdem besitzt sie meist knochenaffine Eigenschaften sowie

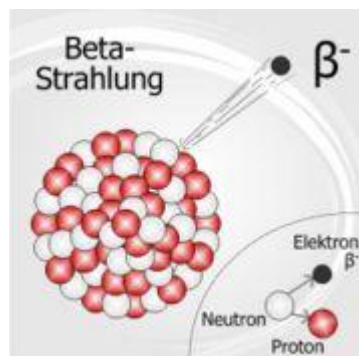
lange Halbwertszeiten und es kann zu einer daraus resultierenden hohen Strahlenbelastung kommen.

1.3.2.2 Betastrahlung

Bei dieser Strahlung unterscheidet man zwischen der β^- -Strahlung (Teilchenstrahlung in Form von Elektronen) und der β^+ -Strahlung (Teilchenstrahlung in Form von Positronen).



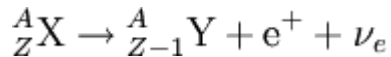
Nuklide, die einen Überschuss an Neutronen aufweisen, zerfallen über den β^- -Prozess. Im Kern wird ein Neutron in ein Proton umgewandelt, und es sendet dabei ein hochenergetisches Elektron (e^-) sowie ein Elektron-Antineutrino ($\bar{\nu}_e$) aus. Diese beiden, auch β^- -Teilchen genannt, verlassen den Atomkern. Da sich nun ein Neutron weniger und ein Proton mehr im Kern befinden, bleibt die Massenzahl unverändert, während sich die Kernladungszahl um eins erhöht. Einen Teil, der beim Zerfall freiwerdenden Energie, bekommt das β^- -Teilchen als kinetische Energie, der Rest geht auf das masse- und ladungslose Antineutrino über.



Betastrahlung [7]

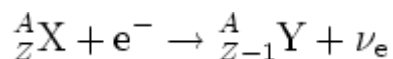
Aufgrund einer wesentlich geringeren Wechselwirkung mit der Materie, ist die Reichweite von β -Strahlen viel größer als die von α -Strahlen. Zur Abschirmung werden Materialien verwendet, deren Atome eine geringe Kernladungszahl besitzen. Da bei diesen Stoffen die auftretende Bremsstrahlung relativ klein ist, ist kein zusätzlicher Schutz gegen die erzeugte Röntgenstrahlung notwendig. Als Absorber für β -Strahlen wird bevorzugt Aluminium eingesetzt.

Ist der menschliche Körper Betastrahlen ausgesetzt, werden die Hautschichten geschädigt. So kann es zu intensiven Verbrennungen und daraus resultierenden Spätfolgen wie Hautkrebs kommen. Werden Betastrahler in den Körper aufgenommen, kommt es zu einer hohen Strahlenbelastung in der Umgebung des Strahlers.



Beim β^+ -Zerfall zerfällt ein protonenreiches Nuklid unter Emission eines Positrons (e^+) und eines Elektron-Neutrinos (ν_e) in ein stabileres Neutron. Aus dem Kern kann dabei ein positiv geladenes Teilchen, das Positron β^+ , ausgesendet werden. Die Zerfallsenergie verteilt sich in Form von kinetischer Energie gleichermaßen auf das Positron und das Neutrino. Die Massezahl bleibt unverändert, aber die Kernladungszahl verringert sich um eins und das Element geht in seinen Vorgänger im Periodensystem über.

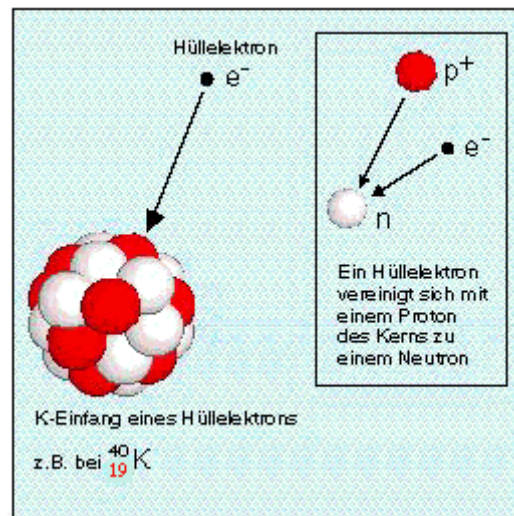
Da Positronen im Kontakt mit Materie nicht stabil sind tritt oft Annihilation auf. Dabei trifft das Positron auf sein Antiteilchen, ein Elektron, und die beiden Teilchen vernichten sich gegenseitig. Während die Ruheenergie der beiden Teilchen in elektromagnetische Strahlung umgewandelt wird, wird die Annihilationsstrahlung in Form von zwei γ -Quanten, mit einer Energie von je 511 keV, frei. Diese Vernichtungsquanten, die gleichzeitig unter 180° gegeneinander auftreten, finden vor allem in der Positronen-Emissions-Tomographie Anwendung.



Der Elektroneneinfang (EC, Electroncapture) ist ein Konkurrenzprozess zum β^+ -Zerfall. Auch hierbei wandelt sich ein Proton des Kerns durch Einfangen eines Elektrons aus einer kernnahen Schale (meistens der K-Schale) in ein Neutron um. Daraus folgt, dass die durch Positronenemissionsstrahlung oder Elektroneneinfang entstandenen Tochternuklide identisch sind. Bei dem Elektroneneinfang geht lediglich die Zerfallsenergie im Gegensatz zum β^+ -Zerfall ausschließlich auf ein Neutrino über. Wie beim β^+ -Zerfall vermindert sich die Kernladungszahl um 1, die Neutronenzahl erhöht sich um 1 und die Massenzahl bleibt unverändert.

Da die Elektronen der K-Schale die höchste Aufenthaltswahrscheinlichkeit am Ort des Atomkerns haben, ist der Einfang eines K-Elektrons am häufigsten. Diesen Elektroneneinfang

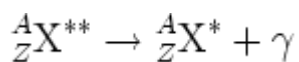
nennt man K-Einfang. Der seltenere Elektroneneinfang aus höheren Schalen wird entsprechend als L-Einfang bzw. M-Einfang bezeichnet.



K-Einfang im Modell [47]

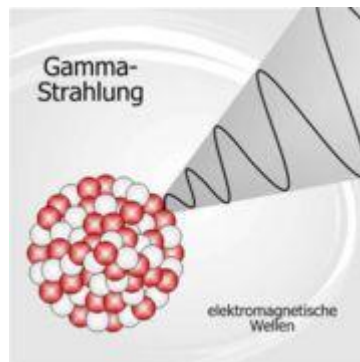
Als EC/β^+ -Verzweungsverhältnis bezeichnet man die relative Häufigkeit mit der diese beiden konkurrierenden Umwandlungen eines überschüssigen Protons im Atomkern bei einem großen Kollektiv dieser gleichen Kerne auftritt. Für die Entstehung eines β^+ -Teilchens muss die Energiedifferenz zwischen Mutter- und Tochterkern mindestens 1.022 MeV betragen. Ist die Energiedifferenz zwischen Mutter- und Tochterkern kleiner als 1.022 MeV, findet folglich der EC-Zerfall statt. Der β^+ -Zerfall wird gegenüber dem EC-Zerfall jedoch bevorzugt, wenn die Energiedifferenz zwischen Mutter- und Tochterkern sehr groß gegen 1.022 MeV ist.

1.3.2.3 Gammastrahlung



Gammastrahlung ist die durchdringendste elektromagnetische Strahlung, die beim Zerfall von Atomkernen vieler natürlich vorkommender oder künstlich erzeugter radioaktiver Isotope entsteht. Nach einer Umwandlung durch α -, β^- -, oder β^+ -/EC-Zerfall verbleibt der Tochterkern oft in einem angeregten Zustand, wobei eine weitere Teilchenemission nicht möglich ist. Dieser Energieüberschuss des Atomkerns wird in Form von elektromagnetischer Strahlung, γ -Quanten abgegeben. Dabei ändert sich weder ihre Massezahl noch ihre Kernladungszahl, es

kommt lediglich zu einem Verlust an Kernbindungsenergie. Die Energien von γ -Quanten liegen zwischen 0.1 und 20 MeV und sie breiten sich mit Lichtgeschwindigkeit aus.



Gammastrahlung [48]

Die Gammastrahlung ist um ein vielfaches energiereicher als z.B. Licht, ihre Quantenenergien betragen einige hundert keV bis MeV. Da weiche Gammastrahlung und mittlere bis harte Röntgenstrahlung dieselben Energiebereiche aufweisen, ist es oft schwer zwischen diesen Strahlungsformen zu unterscheiden. So wird auf Grund ihrer Herkunft gekennzeichnet: Gammastrahlung entsteht durch Zerfall radioaktiver Nuklide und Röntgenstrahlung durch Bremsstrahlung. Eine zweite Art der Unterscheidung ist aufgrund der Quantenenergie: so wird jede elektromagnetische Strahlung mit Quantenenergien über 200 keV als Gammastrahlung bezeichnet.

Indirekt ionisierende Strahlung wird beim Durchgang durch Materie nur gering geschwächt. Das Ausmaß der exponentiellen Schwächung ist charakteristisch für das Material, das von der Strahlung durchdrungen wird. Die Gammastrahlung ist daher die am schwersten abzuschirmende ionisierende Strahlung. Während das charakteristische Maß für die Energie bei α - und β -Strahlen die Reichweite ist, kann bei der γ -Strahlung die Halbwertsdicke eines Adsorbers, also die Stoffdicke, die Intensität auf die Hälfte herabsetzen. Zur Abschirmung der durchdrungsstarken Gammastrahlung werden daher deutlich dickere und dichtere Materieschichten (z.B. Bleiplatten oder Betonmauern) benötigt als für Alpha- oder Betastrahlung [49].

Wenn Gammastrahlung von menschlichem, tierischem oder pflanzlichem Gewebe absorbiert wird, entsteht meist Betastrahlung als Sekundärstrahlung. Dies führt zu Wechselwirkungen mit dem umgebenden Gewebe, wodurch beim Menschen Schäden im Erbgut und bösartige Tumore die Folge sein können.

1.3.2.4 Auger-Strahlung [50]

Der Auger-Effekt wurde nach seinem Entdecker Pierre Victoire Auger benannt. Man versteht darunter den strahlungslosen Übergang eines Elektrons in der Elektronenhülle eines Atoms. Ein fest gebundenes Elektron aus einer der inneren Schalen bekommt durch ein Photon oder Elektron ausreichend Energie und wird aus der Atomhülle herausgelöst. Die dadurch entstandene Lücke in der kernnahen Schale wird durch ein Elektron aus einer höheren, energiereicheren Schale aufgefüllt. Die dabei freiwerdende Energie kann durch Emission eines Photons abgeführt werden (z.B. Röntgenstrahlung). Alternativ zu dem Röntgenprozess kann die Energie strahlungslos an Elektronen auf äußeren Bahnen abgegeben werden, so dass diese infolge ihrer kinetischen Energie das Atom als Auger-Elektronenstrahlung verlassen. Diese Strahlung ist durch eine hohe Strahlendichte und eine geringe Reichweite charakterisiert.

Die Zahl der emittierten Auger-Elektronen hängt vor allem von der Ordnungszahl des Elements ab. Während sehr leichte Elemente meist als Auger-Elektronen emittiert werden, entsteht mit zunehmender Ordnungszahl vorzugsweise Röntgenstrahlung.

1.3.3 Natürliche Radioaktivität [51, 52]

Radionuklide können sowohl durch technische Anwendung als auch durch natürliche Vorgänge entstehen. Einige natürliche Radionuklide wie Uran-238, Thorium-232 oder Kalium-40 sind aufgrund ihrer langen Halbwertszeit seit Entstehung der Erde existent. Diese so genannten primordialen (seit der Erdentstehung existierenden) Radionuklide zerfallen nicht unmittelbar zu einem stabilen nicht-radioaktiven Atom, sondern durchlaufen natürliche Zerfallsreihen. Ausgehend von den Elementen ^{232}Th , ^{235}U und ^{238}U entsteht nach vielen α - und β -Zerfällen am Ende jeder Zerfallsreihe ein stabiles nicht-radioaktives Isotop des Elementes Blei.

Aufgrund ihrer Herkunft kann man zwischen geogenen und kosmogenen Radionukliden unterscheiden. Während geogene Radionuklide aus irdischen Gesteinsschichten stammen und Bestandteile der Erdkruste sind, werden kosmogene Radionuklide durch die energiereiche Weltraumstrahlung in der Atmosphäre gebildet. Als Beispiele hierfür dienen Kohlenstoff-14, Beryllium-7 oder Tritium.

1.3.4 Künstliche Radioaktivität [34, 42, 51]

Künstliche Radionuklide entstehen durch die Vorgangsweise des Menschen, unterliegen aber samt ihren Strahlungen denselben Gesetzmäßigkeiten wie die natürlich vorkommenden Radionuklide. Die Entstehung von radioaktiven Isotopen erfolgt durch das Beschießen von Atomkernen mit α -Teilchen, Neutronen, Protonen, anderen Atomkernen oder auch mit γ -Strahlen, wodurch es zu künstlichen Kernumwandlungen kommt. Die erste künstlich erzeugte Kernumwandlung wurde bereits im Jahr 1919 von E. Rutherford durchgeführt. Diese auf der Erde nicht vorkommenden Nuklide sind aufgrund ihrer relativ kurzen Halbwertszeit für jeden Anwendungszweck extra herzustellen. Als Ausgangskerne erweisen sich ausschließlich langlebige Radionuklide oder stabile Nuklide als geeignet.

Um die erforderliche Reinheit bei medizinisch relevanten Radionukliden gewährleisten zu können, ist die genaue Kenntnis der Kernreaktionsdaten, die Anwendung einer geeigneten Bestrahlungstechnologie sowie die Entwicklung eines radiochemischen Aufarbeitungsprozesses notwendig. Manchmal ist das gewünschte Produkt auch über mehrere verschiedene Kernreaktionen zugänglich, wobei dann die zu erzielende Ausbeute und Reinheit des Produkts sowie die Verfügbarkeit einer geeigneten Bestrahlungseinrichtung von wesentlicher Bedeutung ist.

Neutronenreiche radioaktive Nuklide werden vorwiegend in Kernreaktoren erzeugt. Dabei entstehen sie entweder bei der Kernspaltung direkt als radioaktive Zerfallsprodukte oder sie werden durch Bestrahlung entsprechender Ausgangsnuklide mit Neutronen aktiviert. Hingegen werden neutronenarme Nuklide überwiegend durch Zyklotronen oder Generatoren hergestellt.

1.3.5 Gewinnung radioaktiver Nuklide

1.3.5.1 Reaktornuklide [42]

Die Kernspaltung bezeichnet einen Prozess bei dem instabile und hochangeregte Nuklide großer relativer Atommassen unter Energiefreisetzung in zwei oder mehr Bestandteile mittlerer relativer Atommasse zerlegt werden. Dieser physikalische Vorgang wird auch als Fission bezeichnet und verläuft in einem Kernreaktor. Eine Kernspaltung kann spontan erfolgen und ist somit eine Art radioaktiver Zerfall, oder sie kann durch Teilchen induziert

werden. Dabei trifft ein frei herumfliegendes Teilchen, meist ein Neutron, zufälligerweise einen Kern und wird von diesem absorbiert. Der Kern gewinnt dadurch die Bindungsenergie dieses Neutrons, befindet sich so in einem angeregten Zustand und spaltet sich.

Diese dadurch entstandenen Reaktorradionuklide sind sehr neutronenreich, sie zerfallen durch β^- -Emission und werden vor allem in der endogenen Therapie eingesetzt. Die wichtigsten β^- -Strahler sind ^3H ($T_{1/2} = 12.3 \text{ a}$), ^{14}C ($T_{1/2} = 5730 \text{ a}$), ^{33}P ($T_{1/2} = 25.3 \text{ d}$), ^{35}S ($T_{1/2} = 87.5 \text{ d}$) und ^{125}I ($T_{1/2} = 59.4 \text{ d}$). Vor allem ^3H und ^{14}C spielen auf Grund der relativ einfachen Methode zur Bestimmung der Radioaktivität mittels Flüssigszintillationszählung in der Forschung eine entscheidende Rolle. Das Radionuklid ^{125}I kommt sehr häufig bei Analysen in Radioimmunoassays oder Rezeptorbindungsstudien zum Einsatz, während die Radionuklide ^{33}P und ^{35}S in Stoffwechseluntersuchungen ihre Anwendung finden. Auch hier erfolgt die Bestimmung der Radioaktivität über Flüssigszintillationszählung [34].

1.3.5.2 Beschleunigungsnuklide [7]

Beschleunigungsnuklide werden mit Hilfe eines Teilchenbeschleunigers (Zyklotron) gebildet. Dabei verwendet man einen Kreisbeschleuniger, bei dem, im Gegensatz zum Linearbeschleuniger, die zu beschleunigenden Teilchen durch ein Magnetfeld in eine spiralähnliche Bahn gebracht werden, sodass eine oder mehrere Beschleunigungsstrecken mehrfach durchlaufen werden. Diese Mehrfachnutzung hat sich als äußerst effizient erwiesen. In einem Zyklon entstehen also kinetisch hochenergetische Geschoßteilchen, die in der Lage sind die Abstoßung eines positiv geladenen Atomkerns zu überwinden und so in den Kern eindringen können. Diese Beschleunigungsnuklide zerfallen wegen ihrer Neutronendefizienz meist unter Elektroneneinfang oder β^+ -Emission und eignen sich daher besonders für Diagnosezwecke.

Bei PET-Studien werden häufig kurzlebige Positronenstrahler, wie ^{11}C ($T_{1/2} = 20.4 \text{ min}$), ^{15}O ($T_{1/2} = 2 \text{ min}$), ^{18}F ($T_{1/2} = 109.6 \text{ min}$) und ^{13}N ($T_{1/2} = 10 \text{ min}$) eingesetzt, die ausschließlich im Zyklotron erzeugt werden. Außerdem werden folgende Positronenstrahler eingesetzt um langsame pharmakokinetische Prozesse zu untersuchen und um SPECT- und therapierelevante Radiopharmaka mittels PET zu quantifizieren: ^{64}Cu ($T_{1/2} = 12.7 \text{ h}$), ^{73}Se ($T_{1/2} = 7.1 \text{ h}$), ^{76}Br ($T_{1/2} = 16.0 \text{ h}$), ^{124}I ($T_{1/2} = 4.18 \text{ d}$), ^{86}Y ($T_{1/2} = 14.7 \text{ h}$) und ^{94}Tc ($T_{1/2} = 53 \text{ min}$). Die β^- -Strahler ^{67}Cu ($T_{1/2} = 2.6 \text{ d}$) und ^{186}Re ($T_{1/2} = 3.7 \text{ d}$) werden zur Radiosynthese tumoraffiner Substanzen angewandt, während die α -Strahler ^{211}At ($T_{1/2} = 7.2 \text{ h}$) und ^{255}Ac

($T_{1/2} = 10.0$ d) vor allem für die Behandlung von Schilddrüsentumoren verwendet werden [34].

1.3.5.3 Generatornuklide [34]

In einem Kernreaktor oder Zyklotron zerfallen Mutternuklide in Tochternuklide, die dann chemisch abgetrennt werden können. Im Generatorsystem ist ein langlebiges Mutternuklid an ein Trägermaterial absorbiert, wodurch nach dem Zerfall der Tochterkern leichter aus dem Generator eluiert werden kann. Da diese Generatornuklide meistens nur noch Photonenstrahlen emittieren, werden sie vorwiegend in der SPECT angewendet.

^{67}Ga ($T_{1/2} = 3.26$ d), ^{99}Mo ($T_{1/2} = 2.75$ d), $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ($T_{1/2} = 6$ h), ^{111}In ($T_{1/2} = 2.8$ d) und ^{201}Tl ($T_{1/2} = 3.06$ d) sind die am häufigsten verwendeten Generatornuklide. Das sehr beliebte Radionuklid $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ist aufgrund des Generatorsystems ^{99}Mo zu $^{99\text{m}}\text{Tc}$ fast uneingeschränkt verfügbar. Weiters ist die Halbwertszeit sehr kurz und dadurch die Strahlenbelastung für den Patienten gering. Das chemisch überlegene ^{123}I benötigt jedoch einen größeren Produktionsaufwand und ist somit teurer und nicht immer verfügbar. ^{201}Tl wird hauptsächlich bei myokardialen Blutflussmessungen eingesetzt [34].

1.3.6 Radionuklide in PET und SPECT [34]

Radionuklide, die in der PET oder SPECT angewendet werden, unterscheiden sich aufgrund ihrer speziellen Eigenschaften. So werden bei SPECT-Untersuchungen Radionuklide verwendet, die durch Elektroneneinfang oder Isomerenübergang zerfallen und dabei nur ein Photon aussenden. Um die Körperbarriere zu durchdringen und von einem Detektor registriert zu werden, soll die Energie dieser γ -Strahlen zwischen 70 und 250 keV liegen. Bei PET-Studien werden jedoch kurzlebige Positronenstrahler eingesetzt, welche man mit relativ hoher Auflösung im Körper lokalisieren kann.

Das PET-Radionuklid ^{18}F ist für diese Diplomarbeit am relevantesten. Die Herstellung erfolgt entweder durch ^{20}Ne oder durch ^{18}O Hochdruckgas-Targets. Um die Aktivität aus dem Target entfernen zu können, muss eine geringe Menge elementares Fluor (als Trägergas) hinzugefügt werden. Die spezifische Aktivität des $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ beträgt allerdings nur ≤ 0.5 TBq/mmol und ist somit relativ gering. Im Fall des Wasser-targets wird bei nicht geträgertem $[^{18}\text{F}]\text{Fluorid}$ H_2^{18}O verwendet. Dabei wird das bestrahlte Wasser durch eine bis zu 50 Meter lange Kapillare aus

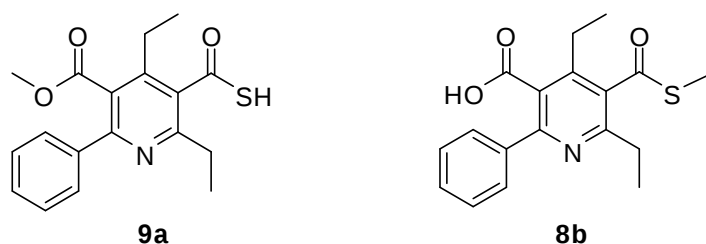
Polypropylen in eine Bleizelle geleitet, wobei die Ausbeute oft mehr als 90 % beträgt. Es sind bereits Wasser-targets auf dem Markt, die ^{18}F -Mengen von bis zu 150 GBq pro Batch erzeugen.

Wegen ihrer kurzen Halbwertszeit müssen Positronenstrahler meist am Ort der Produktion zur intravenösen Anwendung kommen. Obwohl die Positronen-Emissions-Tomographie momentan hauptsächlich im Rahmen von Forschungsprojekten eingesetzt wird, zeichnet sich eine langsam zunehmende Einrichtung von PET-Tomographen auch ohne Zyklotron an großen Kliniken ab. Dabei werden die benötigten Positronenstrahler meist von in der Nähe befindlichen Zyklotrone bezogen, was als so genanntes Satelliten-Prinzip bezeichnet wird.

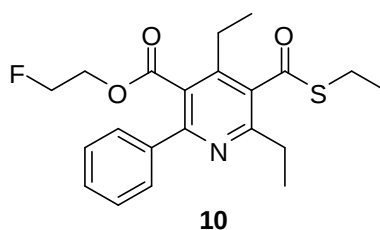
2 EIGENE UNTERSUCHUNGEN

2.1 Zielsetzung:

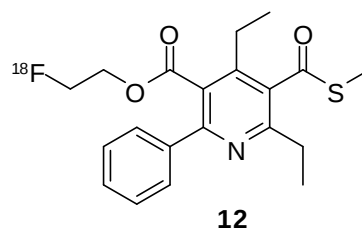
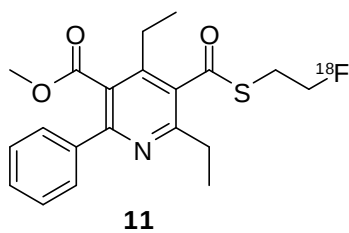
Ziel der vorliegenden Diplomarbeit war einen Zugang zu den Verbindungen 2,4-Diethyl-5-(methoxycarbonyl)-6-phenylpyridin-3-carbothio-S-säure (**9a**), und 4,6-Diethyl-5-[(methylsulfanyl)carbonyl]-2-phenylpyridin-3-carbonsäure (**8b**) zu eröffnen.



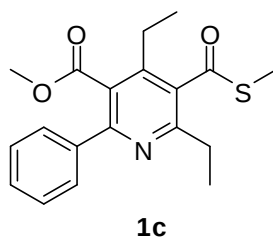
Nachdem Li *et al* [1] eine Reihe von Pyridinderivaten auf deren Eignung als A3A-Rezeptor-Antagonisten untersuchten, stellte sich 2-Fluorethyl-4,6-diethyl-5-[(ethylsulfanyl)carbonyl]-2-phenylpyridin-3-carboxylat (**10**) als besonders wirksam heraus, da dieser Fluorethylester nicht nur eine besonders hohe Affinität, sondern auch eine im Vergleich zu anderen Adenosin-Rezeptoren ausgeprägte Selektivität gegenüber dem A3A-Rezeptor besitzt.



Von dieser Verbindung **10** wurde auch das ^{18}F -Analoga bereits ersten biologischen Tests in Tierversuchen unterzogen und auf dessen Eignung als PET-Diagnostikum geprüft. Im Zuge dieser Untersuchungen zeigte es sich, dass es wünschenswert wäre, die Lipophilie geringfügig herabzusetzen. Aus diesem Grund sollten die O- bzw. S-Methylester **9a** und **8b** als Ausgangsverbindung für weitere Fluorethyl-Derivate **11** und **12** zur Verfügung stehen. Der Wechsel von Ethyl zu Methylester sollte eine geringfügige Polaritätserhöhung bewirken.

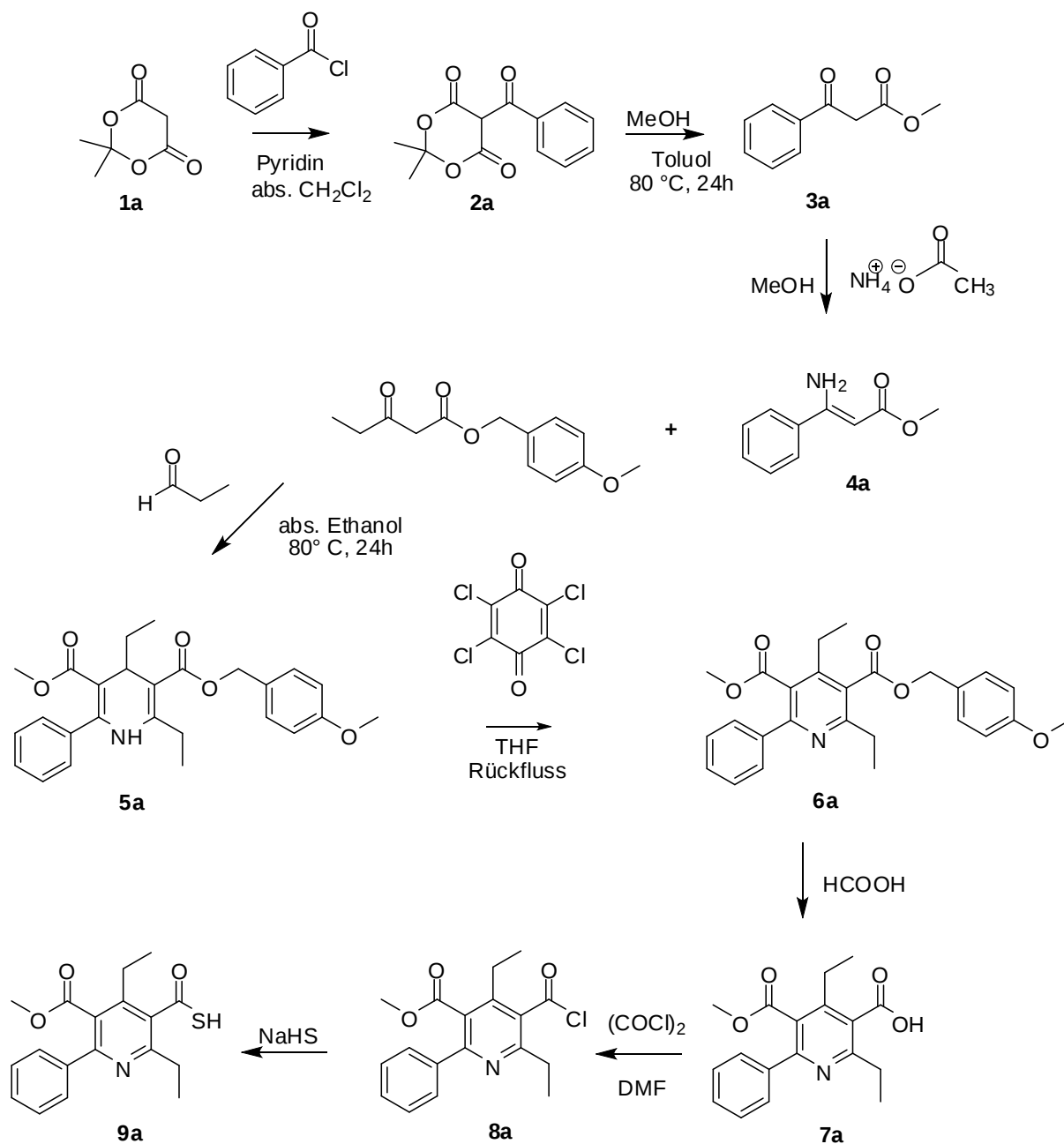


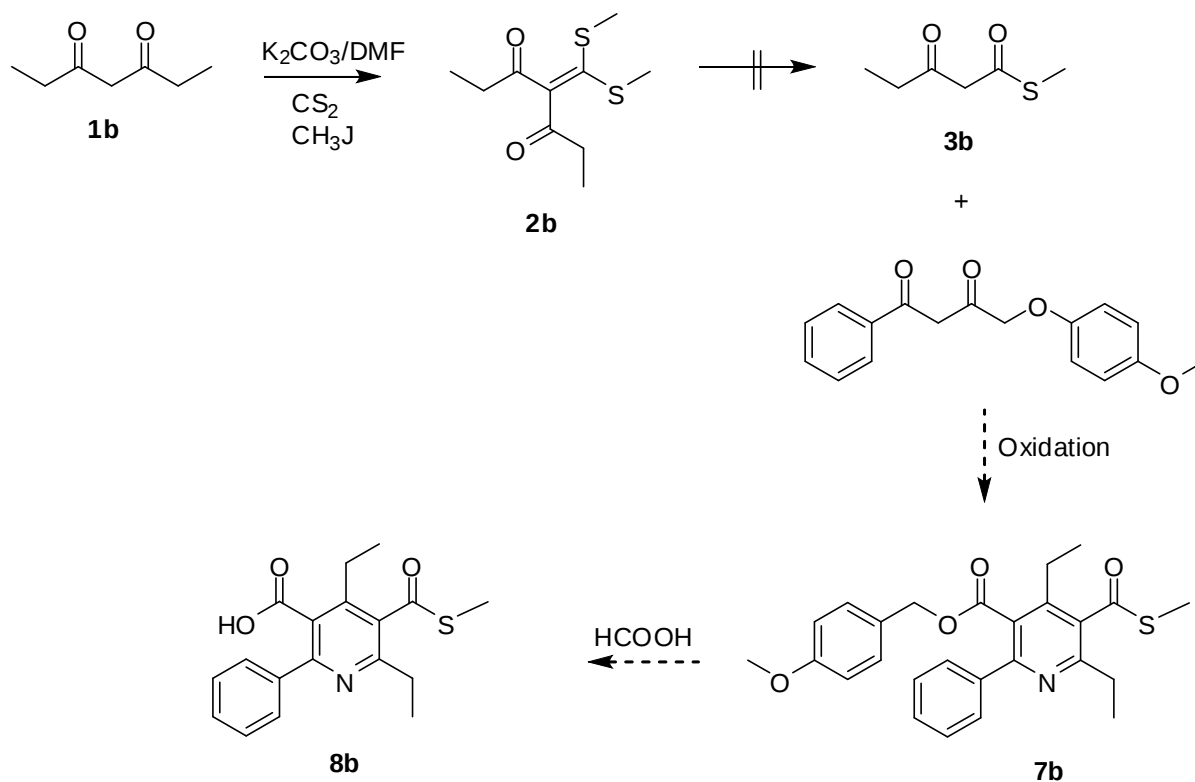
Für weitere vergleichende Untersuchungen und vor allem Verteilungsstudien schien es außerdem zweckmäßig auch den Dimethylester **1c** zur Verfügung zu haben.



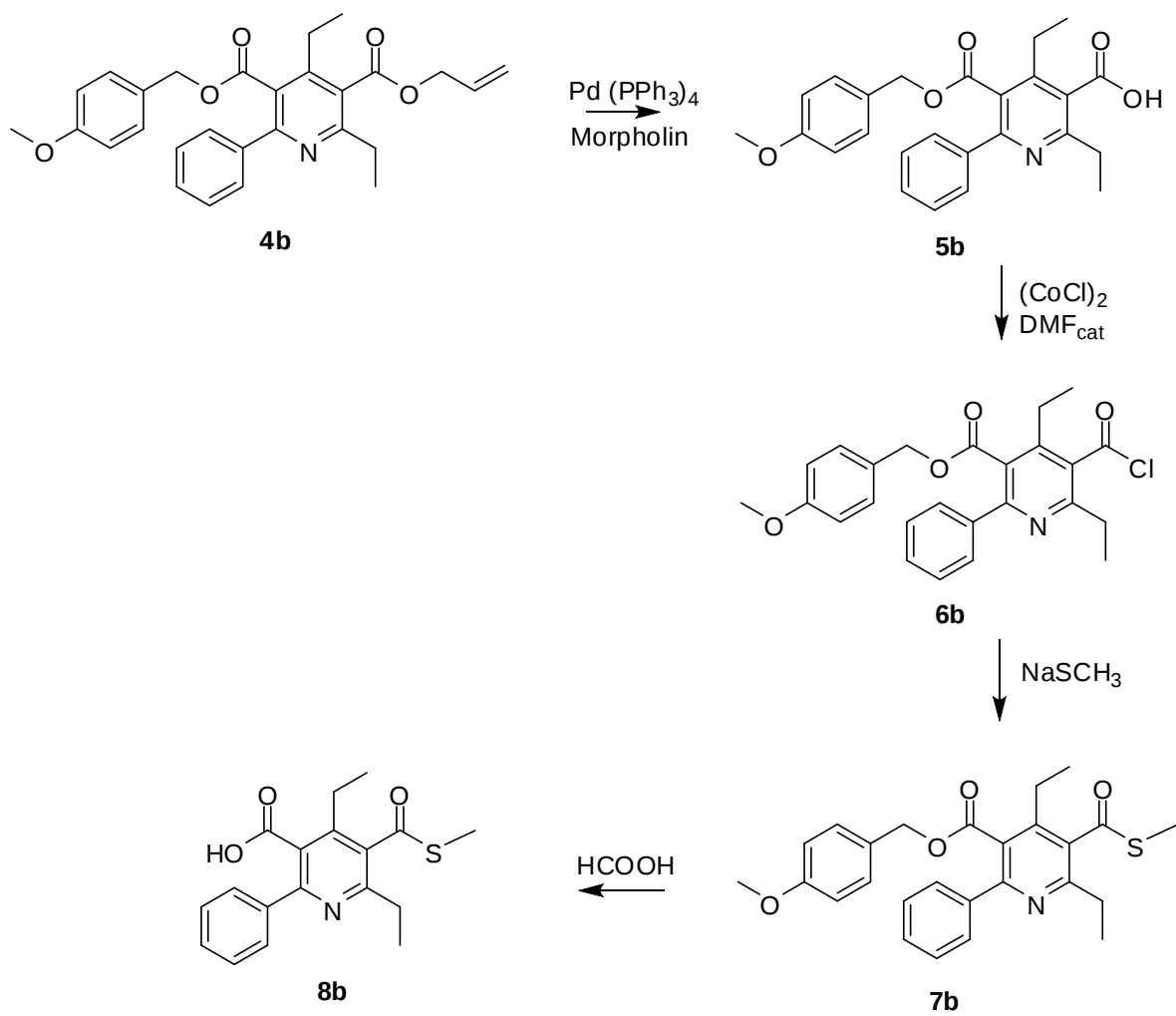
2.1.1 Formelschema:

Synthese a:

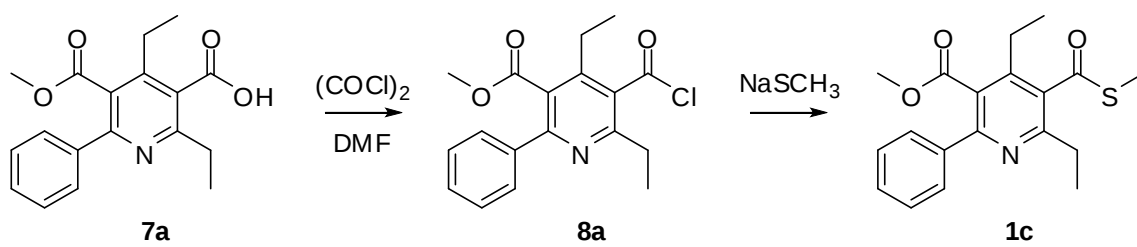


Synthese b:

Begonnen wurde die Arbeit mit dem Versuch der Synthese von 4,6-Diethyl-5-[(methylsulfonyl)carbamoyl]-2-phenylpyridin-3-carbonsäure (**8b**) über den oben beschriebenen Syntheseweg. Da das gewünschte Produkt **3b** jedoch nicht zugänglich gemacht werden konnte wurde ein neuer Syntheseplan entworfen, um zur Zielverbindung (**8b**) zu gelangen.



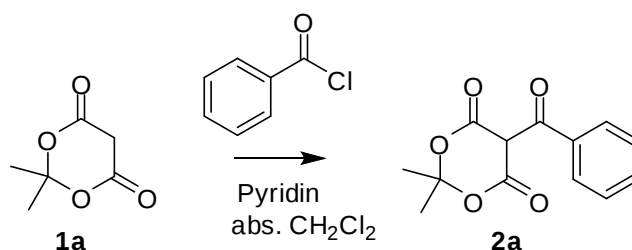
Synthese c:



2.2 Synthese von 2,4-Diethyl-5-(methoxycarbonyl)-6-phenylpyridin-3-carbothio-S-säure (9a)

2.2.1 Synthese von Methyl-3-oxo-3phenylpropanoat (3a)

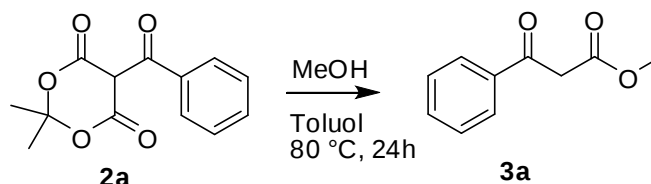
Die Herstellung des β -Ketoesters erfolgte in zwei Schritten nach einer Vorschrift von Oikawa *et al.* [3]



Zunächst wurde kommerziell erhältliche Meldrumsäure (**1a**) unter Inertgasatmosphäre in Dichlormethan gelöst und Benzoylchlorid zugegeben. Mittels Eisbad wurde die Mischung auf $-10\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt und absolutes Pyridin langsam zugetropft, wobei eine Temperatur von $+10\text{ }^\circ\text{C}$ nicht überschritten werden durfte. Nun wurde 1 h lang bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ sowie eine weitere Stunde bei Raumtemperatur gerührt.

Zur Aufarbeitung wurde die rote Lösung mit 1N HCl extrahiert und mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen mit MgSO_4 wurde das Lösungsmittel am Rotavapor entfernt und das entstandene Rohprodukt (**2a**) direkt weiterverarbeitet.

Nach der Acylierung der Meldrumsäure folgte nun die Ringöffnung unter Decarboxylierung der intermediär entstehenden β -Ketosäure.

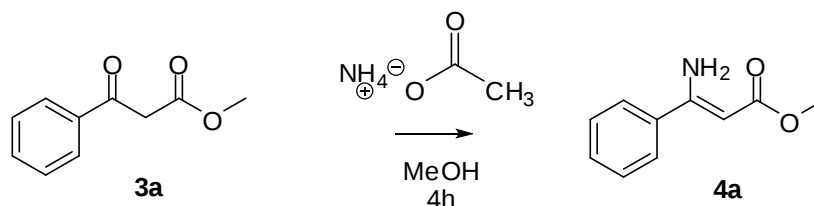


Die substituierte Meldrumsäure (**2a**) wurde mit Methanol und Toluol versetzt und 24 h bei $80\text{ }^\circ\text{C}$ unter Rückfluss erhitzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand mittels

einer Kieselgelsäule gereinigt. Dabei erwies sich das Fließmittelgemisch Ligroin/Ethylacetat 9/1 als geeignet.

Der gewünschte Ester (**3a**) lag als rötlich visköse Flüssigkeit vor.

2.2.2 Synthese von Methyl-3-amino-3-phenylprop-2-enoat (**4a**) [54]

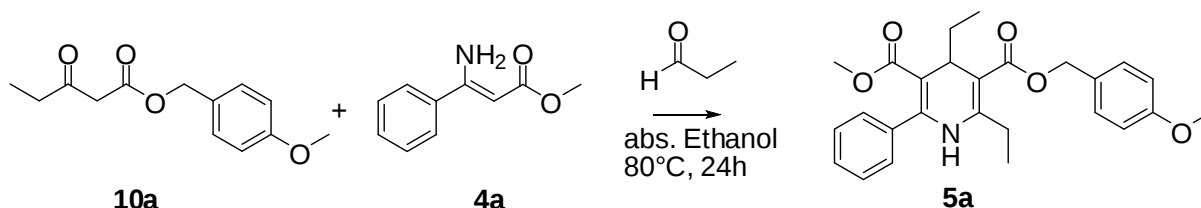


Für die Enaminbildung wurde die Verbindung **3a** und Ammoniumacetat mit Methanol versetzt und für 4 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die vollständige Umsetzung wurde mittels DC-Kontrolle (KG, Fließmittel Ligroin/Ethylacetat 8/2) überprüft.

Zur Aufarbeitung wurde bis zur Trockene eingengt und die gelbe Lösung auf einer Kieselgelsäule mit dem Fließmittel Ligroin/Ethylacetat 8/2 gereinigt. Aufgrund der ähnlichen R_f-Werte von Edukt und Produkt war dies mit einigen Schwierigkeiten verbunden.

3a lag als gelbliches Öl vor.

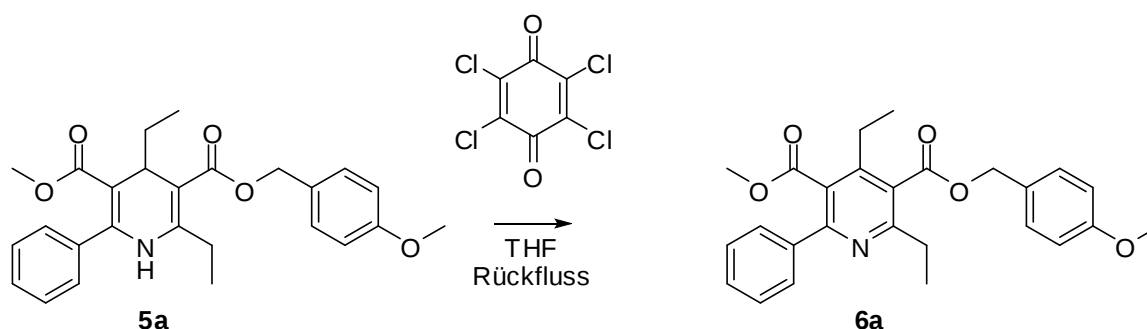
2.2.3 Synthese von 3-(4-Methoxybenzyl)-5-methyl-2,4-diethyl-6-phenyl-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarboxylat (**5a**)



Die anschließende Zyklisierung erfolgte durch die Umsetzung von **10a** mit dem β-Enaminester (**4a**) und Propionaldehyd in einer Hantzsch Kondensation. Als Lösungsmittel wurde absoluter Ethanol verwendet. Die Reaktion verlief im Autoklaven bei 80 °C, die Dauer betrug 24 Stunden.

Nach dem Abkühlen wurde am Rotavapor eingengt und der Rückstand auf einer Kieselgelsäule mit dem Fließmittel Ligroin/Ethylacetat im Verhältnis 8/2 chromatographiert. Das erhaltene 1,4-Dihydropyridin zeigte bei 366 nm eine deutliche Fluoreszenz und lag in Form eines gelbgrünen Öls vor.

2.2.4 Synthese von 3-(4-Methoxybenzyl)-5-methyl-2,4-diethyl-6-phenylpyridin-3,5-dicarboxylat (6a)



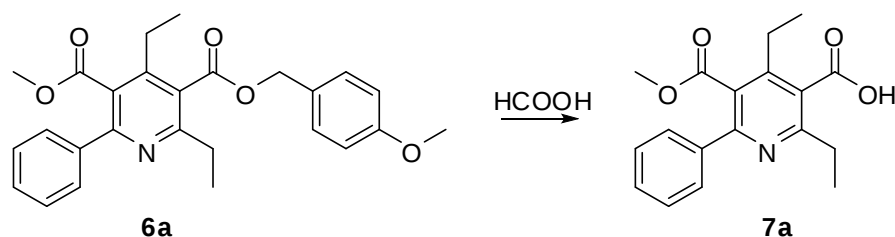
Die Oxidation des 1,4-Dihydropyridins (**5a**) zum Pyridin (**6a**) erfolgte durch das Oxidationsmittel Chloranil. Diese Mischung wurde mit THF versetzt und über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsende wurde mittels DC-Monitoring (Kieselgel, Ligroin/Ethylacetat 8/2) festgestellt, wobei das entstandene Produkt (**6a**) bei 366 nm keine Fluoreszenz mehr zeigte, im Gegensatz zum Edukt (**5a**).

Danach wurde THF unter vermindertem Druck entfernt und der durch das Oxidationsmittel braun gefärbte Rückstand durch eine Kieselgelsäule gereinigt. Als Fließmittel wurde Ligroin/Ethylacetat 8/2 verwendet.

Das entstandene Pyridin lag nun als oranges Öl vor.

2.2.5 Synthese von 2,4-Diethyl-5-(methoxycarbonyl)-6-phenylpyridin-3-carbonsäure (7a)

In dem folgenden Reaktionsschritt wurde die säureempfindliche Schutzgruppe abgespalten, und es entstand die gewünschte Carbonsäure.

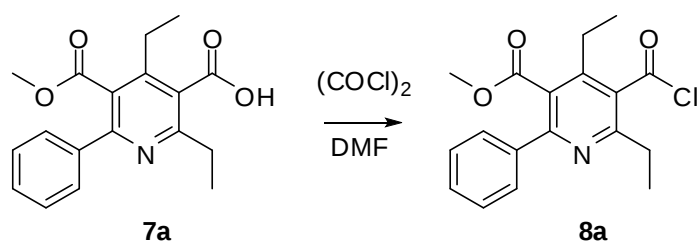


Das Pyridin (**6a**) wurde mit Ameisensäure versetzt und etwa 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, wodurch es zur Hydrolyse des *para*-Methoxybenzylesters kam. Nachdem das Ende der Reaktion mittels DC-Kontrolle festgestellt wurde (Kieselgel, Ethylacetat/Methanol 8/2), wurde die überschüssige Ameisensäure am Rotavapor entfernt und der Rückstand auf etwas Kieselgel aufgezogen und über eine Säule chromatographiert. Als Fließmittel erwies sich Ethylacetat/Methanol 8/2 als geeignet.

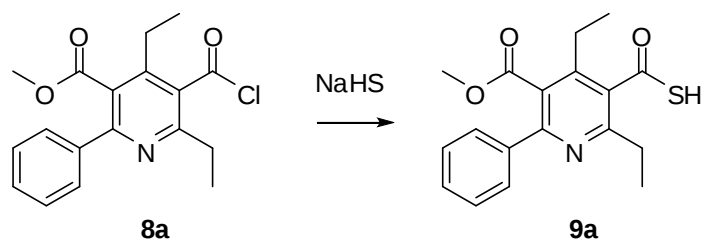
Die entstandene freie Säure lag in Form von farblosen Kristallen vor.

2.2.6 Synthese von 2,4-Diethyl-5-(methoxycarbonyl)-6-phenylpyridin-3-carbothio-Säure (**9a**)

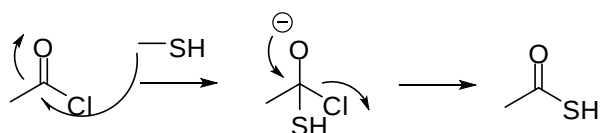
Der letzte Reaktionsschritt war die Umsetzung zur Thiocarbonsäure über ein Säurechlorid.



Die Verbindung **7a**, gelöst in absolutem Benzol, wurde mittels Eisbad auf -10 °C gekühlt. Unter Argonatmosphäre wurde langsam Oxalylchlorid und ein Tropfen N,N-Dimethylformamid hinzugefügt. Die dabei aufsteigenden Gasblasen sind auf das Entstehen von CO und CO₂ zurückzuführen und ein Indiz für den Ablauf der Reaktion. Nach dem Erwärmen der Reaktionsmischung auf Raumtemperatur wurde noch 2 h gerührt bevor das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abrotiert wurde. Das entstandene Säurechlorid wurde als Rohprodukt direkt für den letzten Schritt verwendet.



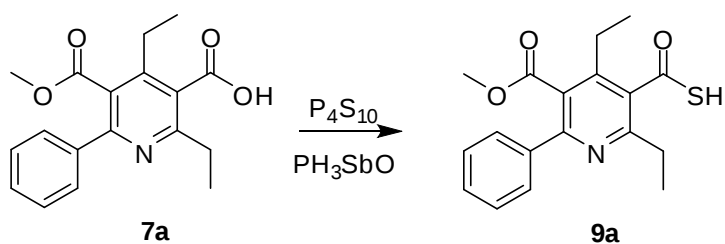
Dieser Reaktionsschritt erfolgte mit Hilfe von Natriumhydrosulfid als Schwefeldonor. Das dabei entstehende SH^- Anion substituiert nukleophil das Chloratom in einem $\text{S}_{\text{N}}2$ Mechanismus. Der größte Vorteil dieser Methode liegt darin, dass NaHS als Festsubstanz vorliegt und daher ein einfacher und sicherer Umgang gewährleistet ist.



NaHS wurde in absolutem Ethanol gelöst und bei $-10\text{ }^\circ\text{C}$ wurde das Säurechlorid der vorangegangenen Reaktion, gelöst in THF, zugetropft. Anschließend wurde bei Raumtemperatur noch 1 h gerührt, hierauf mit 2N HCl angesäuert und mit Ethylacetat extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt und mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Letztendlich wurde die wässrige Phase abgetrennt und die organische Phase über MgSO_4 getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand auf Kieselgel aufgezogen und mit dem Fließmittel Ligroin/Ethylacetat 8/2 chromatographiert.

Das Endprodukt lag in Form farbloser Kristalle vor.

Alternativ wurde hier noch ein zweiter Reaktionsweg nach der Methode von Nomura *et al* [4] untersucht. Dabei kam es zur direkten Sulfurierung der Carbonsäure (**7a**) mit P_4S_{10} katalysiert durch Ph_3SbO .

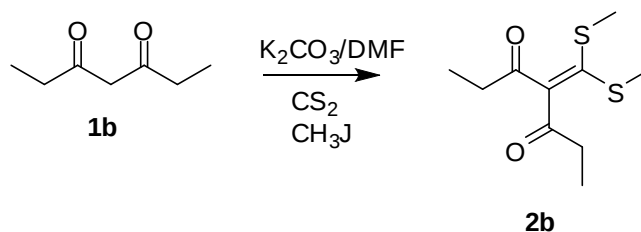


Nach der Herstellung einer Suspension von P_4S_{10} und Ph_3SbO in 65 ml Benzol wurde 2,4-Diethyl-5-(methoxycarbonyl)-6-phenylpyridin-3-carbonsäure (**7a**) hinzugefügt und 12 Stunden unter Rückfluss gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der verbleibende Rückstand mittels Kieselgelsäule gereinigt. Als Fließmittel erwies sich Ligroin/Ethylacetat als geeignet.

Wie bereits durch DC Überprüfung vermutet, zeigten angefertigte Spektren nun, dass das gewünschte Produkt durch diesen Weg nicht zugänglich gemacht werden konnte.

2.3 Synthese von 4,6-Diethyl-5-[(methylsulfanyl)carbonyl]-2-phenylpyridin-3-carbonsäure (**8b**)

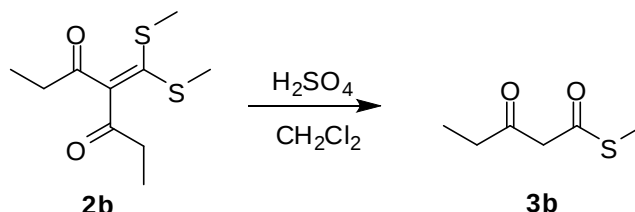
2.3.1 Synthese von 4-[Bis(methylsulfanyl)methyliden]heptan-3,5-dion (**2b**)



Unter Argonatmosphäre wurde zu einer Lösung von 3,5-Heptandion (**1b**) in DMF trockenes Kaliumcarbonat hinzugefügt und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Zutropfen von CS_2 und zweistündigem Rühren wurde noch Methyljodid hinzugefügt und weitere 4 h gerührt. Die zuerst gelbe Lösung war nun rot gefärbt. Zur Aufarbeitung wurde dreimal mit Ether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen mit $MgSO_4$ wurde das Lösungsmittel am Rotavapor abgedampft und das entstandene Produkt auf einer Kieselgelsäule (Fließmittel Ligroin/Ethylacetat 9/1) chromatographiert.

2b lag in Form von hellgelben Kristallen vor.

2.3.2 Versuch der Synthese von Methyl-3-oxopentanethioat (3b)

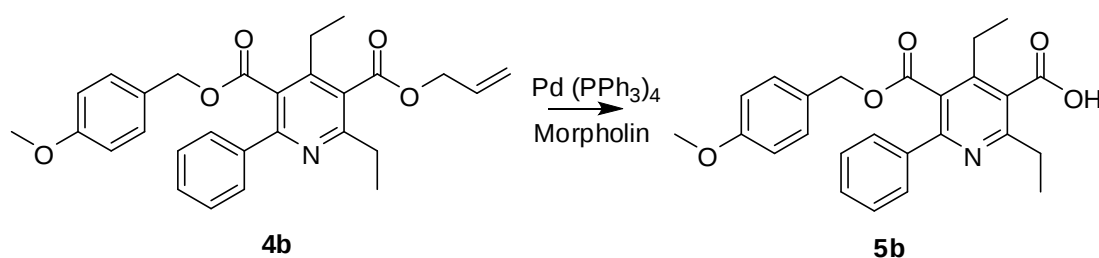


Zu 4-[Bis(methylsulfanyl)methyliden]heptan-3,5-dion (**2b**) wurde unter Intergas Dichlormethan und etwas Schwefelsäure beigelegt und 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde mit Wasser extrahiert und die gesammelten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet. Nach dem Entfernen des überschüssigen Dichlormethans unter Vakuum wurde eine Kugelrohrdestillation durchgeführt.

Anhand eines NMRs wurde sofort ersichtlich, dass sich das gewünschte Produkt (**3b**) nicht gebildet hatte. Auch nach einem weiteren Versuch und Veränderung verschiedener Parameter wie z.B. Reaktionszeit und Temperatur konnte **3b** nicht zugänglich gemacht werden.

Man musste also davon ausgehen, dass die Zielverbindung **8b** auf diesem Weg nicht zugänglich ist.

2.3.3 Synthese von 2,4-Diethyl-5-[[[(4-methoxybenzyl)oxy]carbonyl]-6-phenylpyridin-3-carbonsäure (5b)



In diesem Schritt wurde die Allylesterfunktion von 3-Allyl-5-(4-methoxybenzyl)-2,4-diethyl-6-phenylpyridin-3,5-dicarboxylat (**4b**)¹ mit Tetrakis(triphenylphosphin)palladium und Morpholin abgespalten. Zuerst kam es durch Tetrakis(triphenylphosphin)palladium zur Bildung eines π -Allyl-Palladium-Komplexes, dann wurde dieser durch Morpholin getrappt, woraufhin die Carbonsäure freigesetzt wurde. [5]

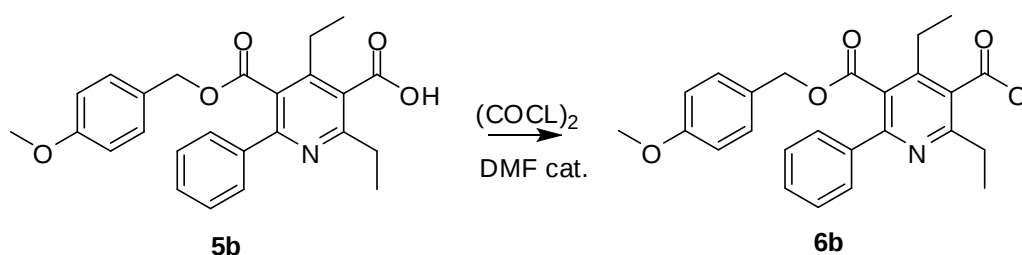
¹Siehe Dissertation Karem Shanab, Synthese von Precursoren von A3-Adenosin-Rezeptor PET-Tracern und möglichen Metaboliten.

Es wurde eine Lösung von 3-Allyl-5-(4-methoxybenzyl)-2,4-diethyl-6-phenylpyridin-3,5-dicarboxylat (**4b**) in THF unter Inertgasatmosphäre hergestellt. Bei Raumtemperatur wurden $\text{Pd(PPh}_3)_4$ und Morpholin eingebracht und nach 30 Minuten wurde das Lösungsmittel am Rotavapor entfernt. Der Rückstand wurde in 2N NaOH gelöst, mit Ethylacetat versetzt und mit 6N HCl angesäuert. Nach dem Extrahieren mit Ethylacetat wurde mit Na_2SO_4 getrocknet und am Rotavapor zur Trockene eingedampft.

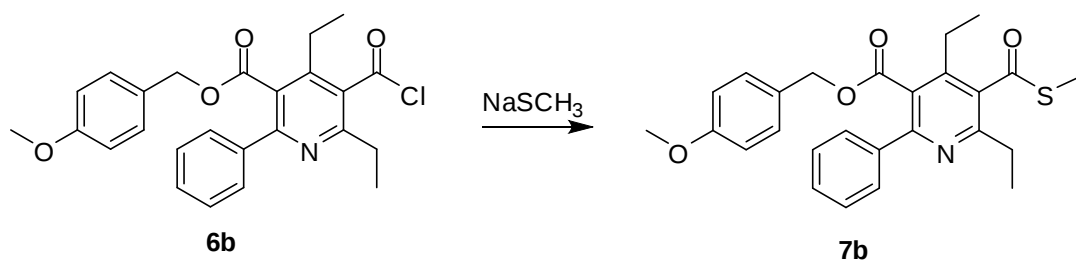
Die entstandene Carbonsäure (**5b**) lag in Form von gelben Kristallen vor.

2.3.4 Synthese von 4-Methoxybenzyl-4,6-diethyl-5-[(methylsulfanyl)carbonyl]-2-phenylpyridin-3-carboxylat (**7b**)

Ausgehend von der freien Carbonsäure wurde via Säurechlorid der Thioester zugänglich gemacht.



2,4-Diethyl-5-[(4-methoxybenzyl)oxy]carbonyl-6-phenylpyridin-3-carbonsäure (**5b**), gelöst in absolutem Benzol, wurde mittels Eisbad auf $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt, bevor unter Inertgasatmosphäre langsam Oxalylchlorid und ein Tropfen N,N-Dimethylformamid hinzugefügt wurde. Die dabei aufsteigenden Gasblasen sind auf das entstehende CO und CO_2 zurückzuführen und ein Indiz für den Ablauf der Reaktion. Nach dem Erwärmen der Reaktionsmischung auf Raumtemperatur wurde noch 2 h gerührt. Dann wurde das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Nachdem, um das restliche Benzol vollständig zu entfernen, der Rückstand noch einige Male mit Toluol co-evaporiert wurde, konnte man das entstandene Säurechlorid als Rohprodukt direkt für den nächsten Schritt verwenden.

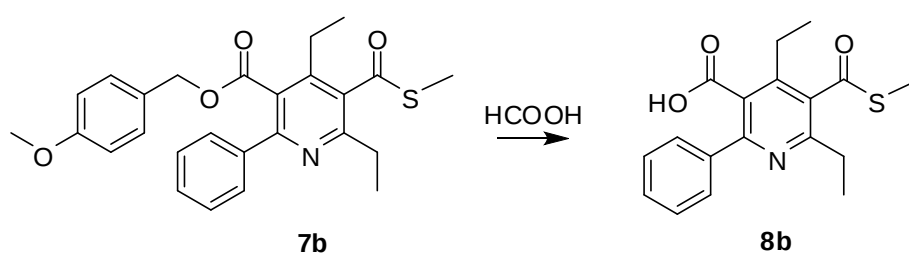


Nachdem NaSCH_3 in absolutem Ethanol gelöst wurde, wurde bei $-10\text{ }^\circ\text{C}$ das Säurechlorid der vorangegangenen Reaktion, gelöst in THF, zugetropft. Anschließend wurde bei Raumtemperatur 1 Stunde gerührt, und hierauf mit 2N HCl angesäuert. Nach dem Extrahieren mit Ethylacetat wurden die organischen Phasen vereinigt, mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der verbleibende Rückstand auf Kieselgel aufgezogen und mit dem Fließmittel Ligroin/Ethylacetat 8/2 gereinigt.

Der Thioester (**7b**) lag in Form oranger Kristalle vor.

2.3.5 Synthese von 4,6-Diethyl-5-[(methylsulfanyl)carbonyl]-2-phenylpyridin-3-carbonsäure (**8b**)

Im letzten Reaktionsschritt erfolgte die Hydrolyse des *para*-Methoxybenzylester zur Carbonsäure.



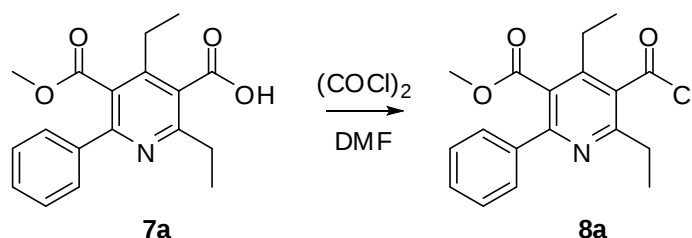
Die Verbindung (**7b**) wurde bei Raumtemperatur mit Ameisensäure versetzt, wodurch die säureempfindliche Schutzgruppe unter milden Bedingungen abgespalten werden konnte. Nachdem das Ende der Reaktion mittels DC-Kontrolle festgestellt wurde (Kieselgel, Ethylacetat/Methanol 8/2), wurde die überschüssige Ameisensäure unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand auf etwas Kieselgel aufgezogen und über eine Säule chromatographiert. Als Fließmittel erwies sich Ethylacetat/Methanol 8/2 als geeignet.

Das Endprodukt lag in Form von weißen Kristallen vor.

2.4 Synthese von Methyl-4,6-diethyl-5-[(methylsulfanyl)carbonyl]-2-phenylpyridin-3-carboxylat (1c)

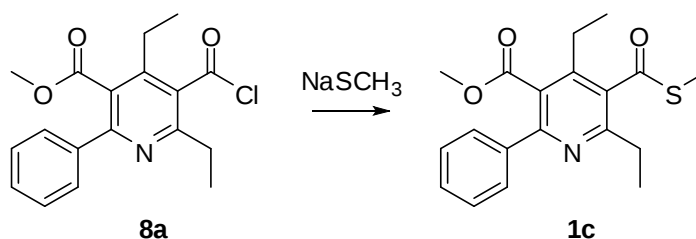
2.4.1 Synthese von Methyl-4,6-diethyl-5-[(methylsulfanyl)carbonyl]-2-phenylpyridin-3-carboxylat (1c)

Ausgehend von der freien Carbonsäure erfolgte nun zuerst die Umsetzung zu einem Säurechlorid.



Die Verbindung **7a**, gelöst in absolutem Benzol, wurde mittels Eisbad auf -10 °C gekühlt. Unter Argonatmosphäre wurde langsam Oxalylchlorid und ein Tropfen N,N-Dimethylformamid hinzugefügt, wobei die dabei aufsteigenden Gasblasen auf das entstehende CO und CO₂ zurückzuführen sind und auf den Ablauf der Reaktion hindeuten. Nachdem die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmt wurde, folgte noch zweistündiges Rühren, bevor das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abrotiert wurde. Das entstandene Säurechlorid wurde als Rohprodukt direkt für den letzten Schritt verwendet.

Die Umsetzung des Säurechlorids zum Thiocarbonsäureester erfolgte durch Zugabe von Natriummethylsulfid.



Es wurde eine Lösung von NaSCH_3 in absolutem Ethanol hergestellt und auf $-10\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Dann wurde das Säurechlorid der vorangegangenen Reaktion, gelöst in THF, langsam zugetropft. Anschließend wurde bei Raumtemperatur 1 h gerührt, hierauf mit 2N HCL angesäuert und mit Ethylacetat extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das überschüssige Lösungsmittel wurde mittels Rotavapor entfernt und der auf Kieselgel aufgezugene Rückstand durch eine Säule gereinigt, wobei sich das Fließmittelgemisch Ligroin/Ethylacetat 8/2 als geeignet erwies.

Die Endsubstanz **1c** wurde nach erfolgter Säulenchromatographie in Form farbloser Kristalle erhalten.

3 EXPERIMENTELLER TEIL

3.1 Gerätedaten

Analysen:

Massenspektren: Shimadzu QP 1000 (EI, 70eV), Direkteinlass.

Hochaufgelöste Massenspektren: Finnigan MAT 8230 (EI, 70eV); Finnigan MAT 900 S (ESI, 4 kV, 3 μ A CH₃CN/MeOH).

¹H, ¹³C NMR-Spektren: Bruker Avance DPX-200 Spectrometer bei 27 °C (200.13 MHz für ¹H, 50.32 MHz für ¹³C), Varian UnityPlus 300 Spectrometer bei 28 °C (299.95 MHz für ¹H, 75.43 für ¹³C). Das Lösungsmittelsignal wird als interner Standard verwendet und auf TMS bezogen mit $\delta = 7.26$ ppm (¹H in CDCl₃), $\delta = 2.49$ ppm (¹H in DMSO-*d*₆), $\delta = 77.0$ ppm (¹³C in CDCl₃), und $\delta = 39.5$ ppm (¹³C in DMSO-*d*₆).

Infrarotspektren: Perkin-Elmer FTIR Spectrometer Spectrum 1000 (KBr-Presslinge).

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.

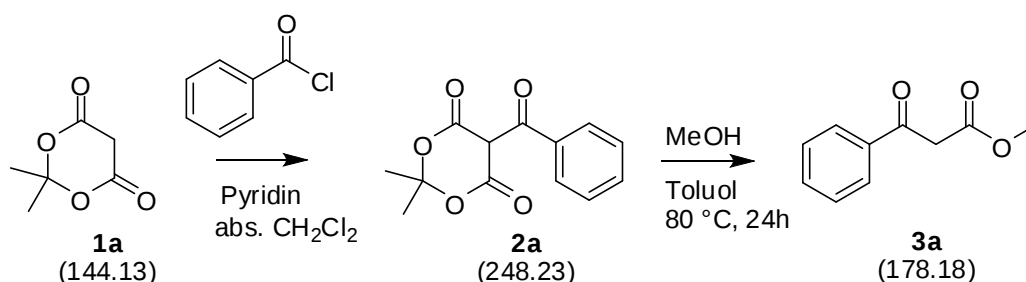
Sonstiges:

Schmelzpunkte: Reichert-Kofler Heiztischmikroskop.

CHN-Analysen: Mikroanalytisches Laboratorium, Universität Wien.

3.2 Synthese von 2,4-Diethyl-5-(methoxycarbonyl)-6-phenylpyridin-3-carbothio-S-säure (9a)

3.2.1 Synthese von Methyl-3-oxo-3phenylpropanoat (3a) [3]

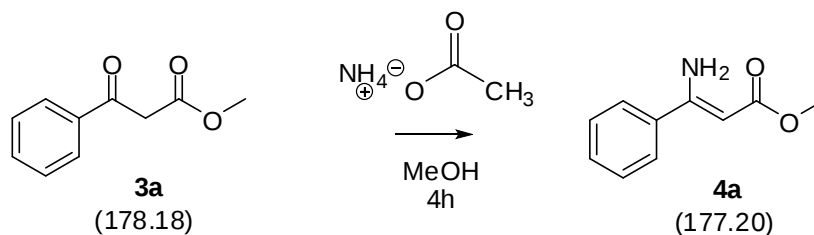


2,2 Dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion (**1a**) (25 g, 173.37 mmol) und Benzoylchlorid (26.8 g, 22.1 ml, 190.70 mmol) werden in 300 ml Dichlormethan unter Inertgas gelöst. Dann wird mittels Eisbad auf 0 °C gekühlt und Pyridin (27.49 g, 28 ml, 347.6 mmol) wird tropfenweise hinzugefügt. Dabei darf die Temperatur 5 °C nicht überschreiten. Man rührt noch eine Stunde bei 0 °C und dann eine weitere Stunde bei Raumtemperatur. Das Ende der Reaktion wird mittels DC-Kontrolle (KG, Fließmittel Ligroin/Ethylacetat 9/1) festgestellt.

Zur Aufarbeitung wird die Reaktionsmischung mit 1N HCl und danach mit H₂O gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und am Rotavapor eingengt. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung direkt im folgenden Reaktionsschritt eingesetzt.

Das entstandene Produkt (**2a**) wird mit Methanol (16.64 g, 21.0 ml, 520.11mmol) und 70 ml Toluol versetzt. Diese Mischung wird 24 Stunden bei 80 °C unter Rückfluss erhitzt. Dann wird unter vermindertem Druck eingengt und der Rückstand über eine Kieselgelsäule (Fließmittel Ligroin/Ethylacetat 9/1) chromatographiert.

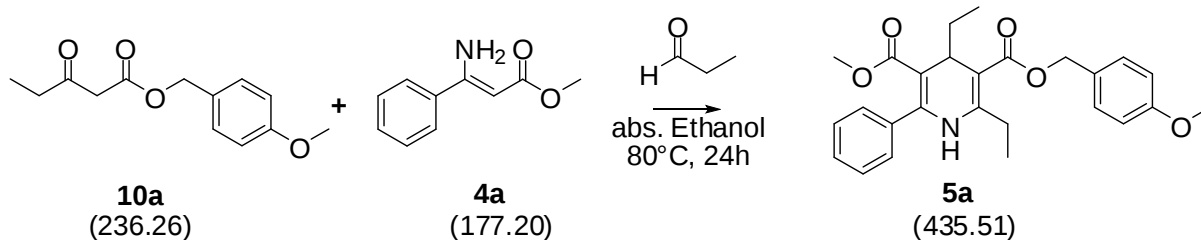
Ausbeute: 9.95g (32 %), rötliches Öl.

3.2.2 Synthese von Methyl-3-amino-3-phenylprop-2-enoat (4a) [54]

Methyl-3-oxo-3-phenylpropanoat (**3a**) (7.9 g, 44.34 mmol) und Ammoniumacetat (17.08 g, 221.68 mmol) werden mit 250 ml Methanol versetzt und für 4 Stunden rückflusserhitzt. Ist die Umsetzung vollständig (DC-Kontrolle: KG, Fließmittel Ligroin/Ethylacetat 8/2) wird das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand über eine Kieselsäule (Ligroin/Ethylacetat 8/2) gereinigt.

Ausbeute: 5.0 g (64 %) gelbliches Öl.

3.2.3 Synthese von 3-(4-Methoxybenzyl)-5-methyl-2,4-diethyl-6-phenyl-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarboxylat (5a)



Methyl-3-amino-3-phenylprop-2-enoat (**4a**) (5.0 g, 28.33 mmol), 4-Methoxybenzyl-3-oxopentanoat (**10a**) (6.69 g, 28.33 mmol) und Propionaldehyd (1.64 g, 28.33 mmol) gelöst in absolutem Ethanol werden im Autoklaven 24 Stunden bei 80 °C gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wird das Rohprodukt auf eine Kieselgelsäule aufgebracht und mit Ligroin/Ethylacetat 8/2 chromatographiert.

Für spektroskopische Untersuchungen werden 200 mg von diesem Öl weiter mittels reversed-phase Chromatographie (RP-18 Kieselgel, Fließmittel: Acetonitril) gereinigt.

Ausbeute: 8 g, (65 %), gelbgrünes Öl.

Spektroskopische Daten:

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.34 (m, 7H), 6.89 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 5.92 (s, 1H), 5.13 (q, 2H, $J = 12.24$ Hz), 4.04 (t, 1H, $J = 5.56$ Hz), 3.81 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 2.70 (m, 2H), 1.51 (m, 2H), 1.16 (t, 3H, $J = 7.44$ Hz), 0.87 (t, 3H, $J = 7.44$ Hz).

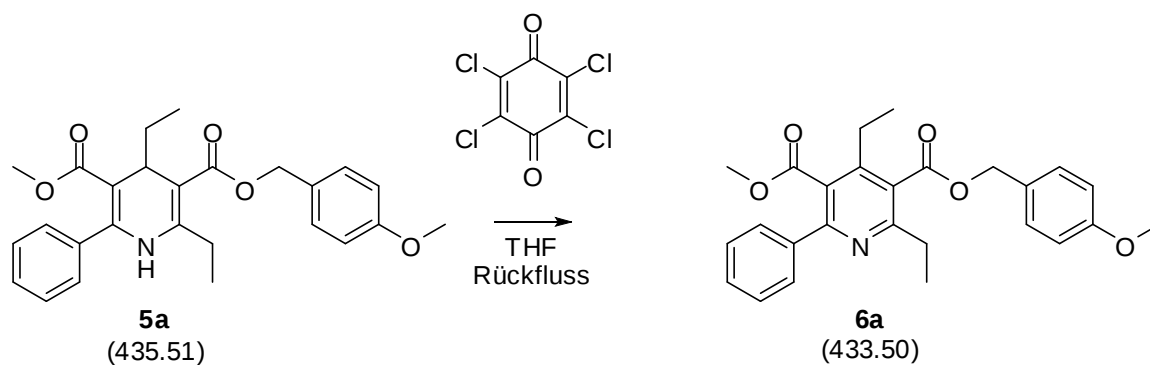
¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 167.6, 167.3, 159.2, 150.9, 147.0, 136.9, 129.7, 129.0, 128.8, 128.1, 128.0, 113.7, 102.6, 101.2, 65.3, 55.2, 50.8, 34.3, 29.0, 25.9, 13.0, 9.0.

IR (KBr): ν (cm⁻¹) 3433, 3294, 2953, 2360, 1679, 1622, 1489.

MS: m/z (%): 434 (M^+ , 0.97), 407 (9), 406 (33), 348 (16), 300 (9), 122 (9), 121 (100), 78 (7), 77 (13).

HRMS: m/z berechnet für C₂₆H₂₉NO₅ ($M^+ - C_2H_5$): 406.1659. Gefunden: 406.1654.

3.2.4 Synthese von 3-(4-Methoxybenzyl)-5-methyl-2,4-diethyl-6-phenylpyridin-3,5-dicarboxylat (**6a**)



3-(4-Methoxybenzyl)-5-methyl-2,4-diethyl-6-phenylpyridin-3,5-dicarboxylat (**5a**) (8 g, 18.37 mmol) und Tetrachlor-1,4-benzochinon (18.0 g, 73.47 mmol) werden in 120 ml THF gelöst und über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Man lässt abkühlen, entfernt das Lösungsmittel und reinigt durch Säulenchromatographie (Kieselgel Ligroin/Ethylacetat 8/2).

Eine Probe des Produkts wird für spektroskopische Zwecke weiter durch reversed-phase Chromatographie (RP-18 Kieselgel Acetonitril/Wasser 9/1) gereinigt.

Ausbeute: 12 g (151 %), oranges Öl.

Spektroskopische Daten:

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.57 (q, 2H, $J = 4.16$ Hz), 7.40 (t, 5H, $J = 6.06$ Hz), 6.92 (d, 2H, $J = 8.58$ Hz), 5.35 (s, 5H), 3.82 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 2.77 (q, 2H, $J = 7.44$ Hz), 2.60 (q, 2H, $J = 7.58$ Hz), 1.25 (t, 3H, $J = 7.58$ Hz), 1.13 (t, 3H, $J = 7.44$).

^{13}C -NMR (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 169.1, 168.3, 160.3, 159.9, 156.6, 148.6, 139.7, 130.8, 128.8, 128.2, 127.3, 127.1, 126.2, 114.0, 67.4, 55.3, 52.3, 29.7, 24.7, 15.2, 13.8.

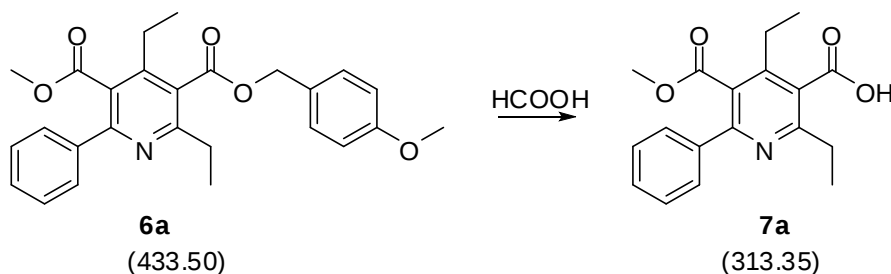
IR (KBr): ν (cm^{-1}) 3431, 2973, 2918, 1723, 1611, 1559, 1516, 1450.

MS: m/z (%): 434 (M^+ , 1.06), 312 (9), 122 (8), 121 (100), 77 (9).

HRMS: m/z berechnet für $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{NO}_5$: 433.1889. Gefunden: 433.1903.

CHN: Anal. berechnet für $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{NO}_5$: C, 72.04; H, 6.28; N, 3.23. Gefunden: C, 71.90; H, 6.25; N, 3.25.

3.2.5 Synthese von 2,4-Diethyl-5-(methoxycarbonyl)-6-phenylpyridin-3-carbonsäure (7a)



3-(4-Methoxybenzyl)-5-methyl-2,4-diethyl-6-phenylpyridin-3,5-dicarboxylat (**6a**) (7 g, 16.14 mmol) und 100 ml Ameisensäure werden solange gerührt bis durch DC Monitoring (Kieselgel, Fließmittel Ethylacetat/ Methanol 8/2) das Ende der Reaktion festgestellt wird. Dann destilliert man das Lösungsmittel im Vakuum ab und reinigt das Rohprodukt mit Hilfe einer Kieselgelsäule (Ethylacetat/Methanol 8/2).

Etwa 200 mg des Produkts werden für spektroskopische Untersuchungen auf RP-Kieselgel aufgezogen, auf eine Säule aufgetragen und mit Acetonitril/H₂O 9/1 chromatographiert.

Ausbeute: 3.65 g, (72 %), farblose Kristalle, Fp 161-162° C.

Spektroskopische Daten:

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 14.0 (s, 1H), 7.48 (t, 5H, $J = 8.84$ Hz), 3.62 (s, 3H), 2.80 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz), 2.59 (t, 2H, $J = 7.44$ Hz), 1.20 (m, 6H).

^{13}C -NMR (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 169.4, 168.6, 158.8, 154.6, 146.8, 139.2, 129.2, 128.9, 128.4, 127.9, 125.9, 52.5, 28.9, 24.3, 15.1, 13.4.

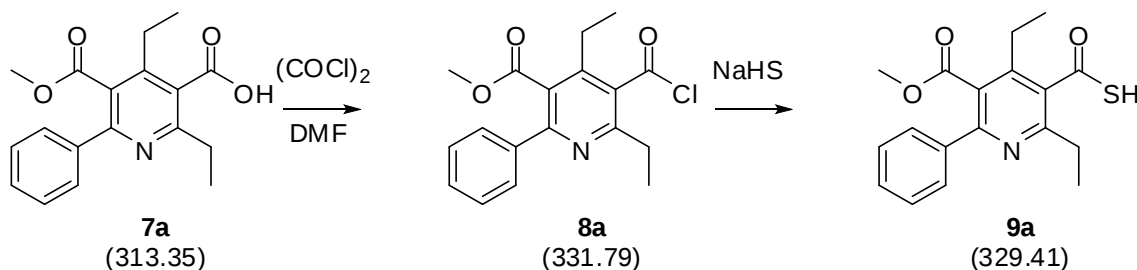
IR (KBr): ν (cm^{-1}) 3431, 2976, 2954, 2451, 1963, 1725, 1562, 1440.

MS: m/z (%): 315 (M^+ , 3.37), 314 (15), 313 (74), 298 (100), 254 (92), 77(74), 69 (51), 57 (40), 43 (77), 41 (57).

HRMS: m/z berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_4$: 313.1314. Gefunden: 313.1311.

CHN: Anal. berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_4$: C, 68.99; H, 6.11; N, 4.47. Gefunden: C, 68.54; H, 6.08; N, 4.34.

3.2.6 Synthese von 4,6-Diethyl-5-[(methylsulfanyl)carbonyl]-2-phenylpyridin-3-carbonsäure (9a)



Das Produkt aus dem vorangegangenen Reaktionsschritt (**7a**) (370 mg, 1.18 mmol) wird in 3.5 ml absolutem Benzol unter Inertgas gelöst. Bei -10 °C tropft man langsam Oxalylchlorid (2 ml) und einen Tropfen DMF hinzu, lässt auf Raumtemperatur erwärmen und rührt dann noch 2 h. Ist die Umsetzung vollständig (KG, Fließmittel Ligroin/Ethylacetat 8/2), entfernt man das Lösungsmittel mittels Rotavapor. Der ölige Rückstand wird dabei mehrmals mit Toluol co-evapuiert. Das entstandene Rohprodukt wird direkt im nächsten Schritt eingesetzt.

NaHS (0.17 g, 3.18 mmol) wird in 3.7 ml absolutem Ethanol gelöst. Das in der vorherigen Reaktion entstandene Säurechlorid (**8a**), gelöst in 5 ml THF, wird langsam bei -10 °C zur Lösung zugetropft. Nun lässt man die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmen und rührt noch eine weitere Stunde bevor man mit 2N HCl ansäuert. Die wässrige Phase wird mit Ethylacetat extrahiert, die so vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, und dann über MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird das Produkt über eine Kieselgelsäule gereinigt. Als Fließmittel verwendet man Ligroin/Ethylacetat 8/2.

Ausbeute: 270 mg, (69 %), weiße Kristalle, Fp 170- 171° C.

Spektroskopische Daten:

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.66 (q, 2H, $J = 3.9$ Hz), 7.45 (t, 3H, $J = 3.42$ Hz), 3.66 (s, 3H), 3.06 (t, 2H, $J = 7.46$ Hz), 2.92 (m, 2H), 1.40 (t, 3H, $J = 7.44$ Hz), 1.28 (t, 3H, $J = 7.32$ Hz).

^{13}C -NMR (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 189.4, 168.6, 160.1, 157.9, 149.2, 139.3, 130.5, 129.2, 128.4, 128.2, 126.5, 52.4, 29.4, 15.8, 14.1.

IR (KBr): ν (cm^{-1}) 3427, 2974, 2940, 2877, 1728, 1559, 1439, 1403.

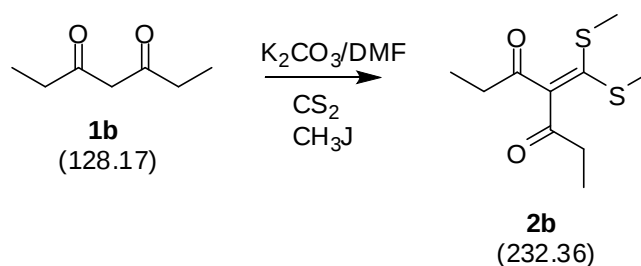
MS: m/z (%): 328 (M^+ , 1.29), 327 (5), 297 (21), 296 (100), 264 (5), 236 (10), 208 (5), 77 (5).

HRMS: m/z berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{NO}_3$ ($\text{M}^+ - \text{SH}$): 296.1287. Gefunden: 296.1289.

CHN: Anal. berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{S}$: C, 65.63; H, 5.81; N, 4.25. Gefunden: C, 65.37; H, 5.50; N, 4.41.

3.3 Synthese von 4,6-Diethyl-5-[(methylsulfanyl)carbonyl]-2-phenylpyridin-3-carbonsäure (8b)

3.3.1 Synthese von 4-[Bis(methylsulfanyl)methyliden]heptan-3,5-dion (2b)



Zu einer Lösung von 3,5-Heptandion (**1b**) (12.8 g, 13.47 ml, 100 mmol) in 100 ml DMF wird unter Intergas trockenes Kaliumcarbonat (13.8 g, 100 mmol) hinzugefügt. Man lässt die Mischung für 2 h bei Raumtemperatur rühren. Dann tropft man CS₂ (18.0 ml, 300 mmol) hinzu und rührt noch einmal 2 h. Nach der Zugabe von Methyljodid (12.5 ml, 200 mmol) lässt man die Reaktionsmischung weitere 4 h rühren.

Zur Aufarbeitung extrahiert man mit Ether, wäscht die vereinigten organischen Phasen mit Wasser und trocknet über MgSO₄. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt auf eine Kieselgelsäule aufgetragen und mit Fließmittel Ligroin/Ethylacetat 9/1 chromatographiert.

Ausbeute: 14.9 g, (64 %), hellgelbe Kristalle, Fp 39° C

Spektroskopische Daten:

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.61 (q, 4H, $J = 7.2$ Hz), 2.36 (s, 6H), 1.08 (t, 6H, $J = 7.18$ Hz).

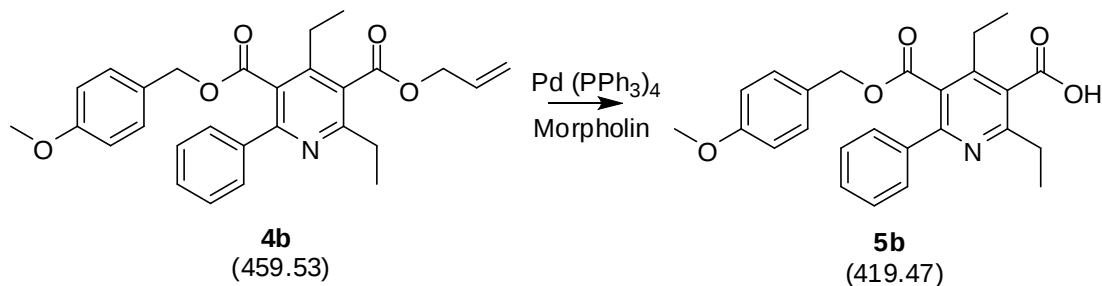
^{13}C -NMR (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 200.7, 150.6, 145.0, 36.2, 17.9, 8.0.

IR (KBr): ν (cm^{-1}) 3435, 2969, 2934, 2887, 1692, 1654, 1485.

MS: m/z (%): 233 (M^+ , 0.81), 232 (6), 217 (45), 203 (19), 147 (62), 129 (23), 99 (37), 75 (9), 57 (100), 45 (13).

HRMS: m/z berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{S}_2$: 232.0592. Gefunden: 232.0509.

3.3.2 Synthese von 2,4-Diethyl-5-[[[(4-methoxybenzyl)oxy]carbonyl]-6-phenylpyridin-3-carbonsäure (5b)

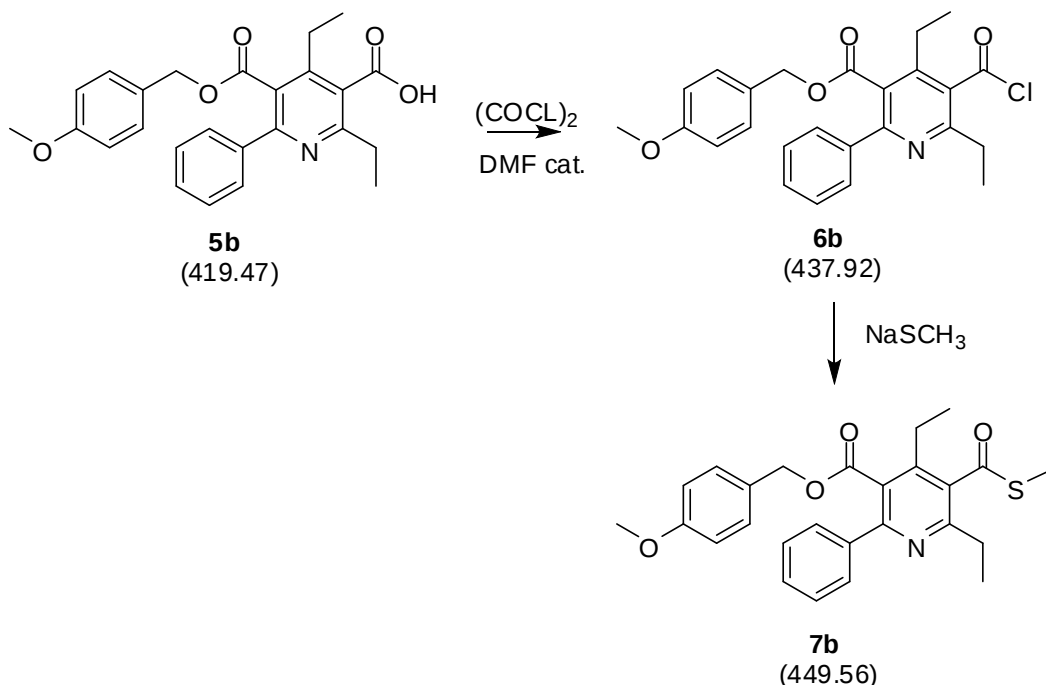


In eine gerührte Lösung von 3-Allyl-5-(4-methoxybenzyl)-2,4-diethyl-6-phenylpyridin-3,5-dicarboxylat (**4b**)² (2.53 g, 5.51 mmol) in 45 ml THF wird Tetrakis(triphenylphosphin)palladium (635.0 mg, 0.55 mmol) und Morpholin (5.83 g, 5.8 ml, 66.94 mmol) unter Argonatmosphäre bei Raumtemperatur eingebracht. Nach 30 Minuten wird das Lösungsmittel am Rotavapor abgedampft, der Rückstand in 2N NaOH aufgenommen und die Lösung mit Ethylacetat versetzt. Dann säuert man mit 6N HCl an und extrahiert 3-5 mal mit Ethylacetat. Die vereinigten organischen Phasen werden mit MgSO_4 getrocknet. Danach wird das Ethylacetat unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie gereinigt (Kieselgel Ethylacetat/Methanol 8/2).

Ausbeute: 1.15 g, (50 %) gelbe Kristalle.

²Siehe Dissertation Karem Shanab, Synthese von Precursoren von A3-Adenosin-Rezeptor PET-Tracern und möglichen Metaboliten

3.3.3 Synthese von 4-Methoxybenzyl-4,6-diethyl-5-[(methylsulfanyl)carbonyl]-2-phenylpyridin-3-carboxylat (7b)



2,4-Diethyl-5-([(4-methoxybenzyl)oxy]carbonyl)-6-phenylpyridin-3-carbonsäure (**5b**) (900 mg, 2.15 mmol) wird in 9 ml absolutem Benzol unter Inertgas gelöst. Bei -10° C tropft man langsam Oxalylchlorid (2 ml) und einen Tropfen DMF hinzu, lässt auf Raumtemperatur erwärmen und rührt dann noch 2 h. Ist die Umsetzung vollständig (KG, Fließmittel Ligroin/Ethylacetat 8/2), entfernt man das Lösungsmittel mittels Rotavapor. Der ölige Rückstand wird dabei mehrmals mit Toluol co-evaporiert. Das entstandene Rohprodukt wird direkt im nächsten Schritt eingesetzt.

NaSCH₃ (0.41 g, 5.82 mmol) wird in 9 ml absolutem Ethanol gelöst. Das in der vorherigen Reaktion entstandene Säurechlorid (**6b**), gelöst in 5 ml THF, wird langsam bei -10° C zur Lösung zugetropft. Nun lässt man die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmen und rührt noch eine weitere Stunde. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird das Produkt über eine Kieselgelsäule gereinigt. Als Fließmittel verwendet man Ligroin/Ethylacetat 8/2.

Eine Probe des Produkts wird für spektroskopische Zwecke weiter durch reversed-phase Chromatographie (RP-18 Kieselgel Acetonitril/Wasser 9/1) gereinigt.

Ausbeute: 620 mg, (64 %) orange Kristalle, Fp 73-74° C

Spektroskopische Daten:

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.60 (q, 2H, *J* = 1.88 Hz), 7.40 (t, 3H, *J* = 2.02 Hz), 6.92 (d, 2H, *J* = 8.58 Hz), 7.66 (d, 3H, *J* = 8.58 Hz), 5.00 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.84 (q, 2H, *J* = 7.46 Hz), 2.69 (q, 2H, *J* = 7.44 Hz), 2.54 (s, 3H), 1.32 (t, 3H, *J* = 7.46), 1.18 (t, 3H, *J* = 7.46).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 195.6, 168.3, 159.7, 159.5, 156.9, 148.1, 139.7, 133.0, 130.4, 128.8, 128.4, 128.3, 126.6, 126.2, 113.7, 67.4, 55.2, 29.1, 24.1, 15.7, 14.0, 12.6.

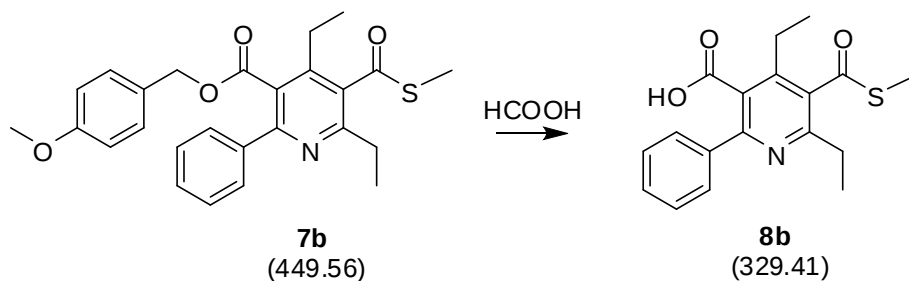
IR (KBr): ν (cm⁻¹) 3415, 2974, 2936, 1724, 1658, 1614, 1559, 1517.

MS: m/z (%): 450 (M⁺, 0.23), 403 (7), 402 (24), 236 (9), 122 (10), 121 (100), 91 (5), 78 (6), 77 (11).

HRMS: m/z berechnet für C₂₆H₂₇NO₄S: 449.1661. Gefunden: 449.1670.

CHN: Anal. berechnet für C₂₆H₂₇NO₄S: C, 69.64; H, 6.05; N, 3.12. Gefunden: C, 69.20; H, 5.98; N, 3.11.

3.3.4 Synthese von 4,6-Diethyl-5-[(methylsulfanyl)carbonyl]-2-phenylpyridin-3-carbonsäure (**8b**)



Das Produkt der vorangegangenen Reaktion (**7b**) (620 mg, 1.38 mmol) wird mit 65 ml Ameisensäure 3 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Die erfolgte Umsetzung wird durch eine DC-Kontrolle (KG, Fließmittel Ethylacetat/Methanol 8/2) bestätigt. Dann destilliert man das Lösungsmittel im Vakuum ab und reinigt das Rohprodukt mit Hilfe einer Kieselgelsäule (Ethylacetat/Methanol 8/2).

Ein kleiner Anteil (100 mg) wird für die spektroskopische Analyse einer reversed-phase Säulenchromatographie unterworfen (RP-18 Kieselgel, Fließmittel: Acetonitril/Wasser 8/2).

Ausbeute: 350 mg, (77 %) weiße Kristalle, Fp 243-244° C.

Spektroskopische Daten:

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 13.63 (s, 1H), 7.55 (q, 5H, $J = 3.54$ Hz), 2.69 (m, 7H), 1.19 (m, 6H).

^{13}C -NMR (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 195.3, 169.3, 157.8, 155.0, 146.4, 139.1, 132.7, 129.0, 128.3, 127.9, 28.3, 23.8, 15.6, 13.8, 12.4.

IR (KBr): ν (cm^{-1}) 3441, 2983, 2938, 2868, 2492, 1921, 1712, 1667, 1554.

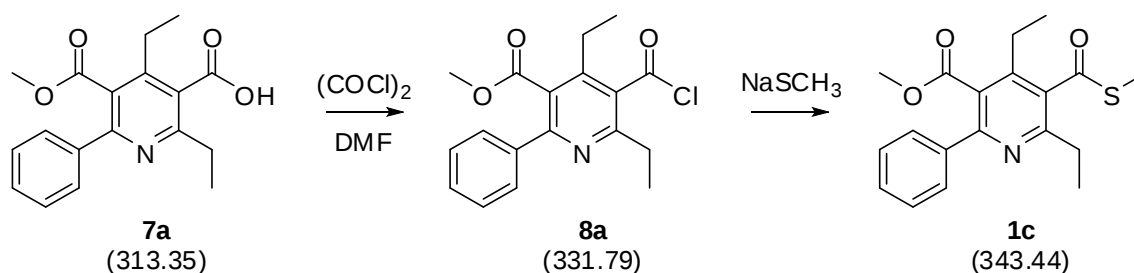
MS: m/z (%): 330 (M^+ , 0.12), 298 (1), 283 (17), 282 (100), 236 (6), 180 (5), 127 (7), 77 (10), 47 (10), 45 (6).

HRMS: m/z berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{S}$: 329.1086. Gefunden: 329.1076.

CHN: Anal. berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{S}$: C, 65.63; H, 5.81; N, 4.25. Gefunden: C, 65.64; H, 5.81; N, 4.06.

3.4 Synthese von Methyl-4,6-diethyl-5-[(methylsulfanyl)carbonyl]-2-phenylpyridin-3-carboxylat (1c)

3.4.1 Synthese von Methyl-4,6-diethyl-5-[(methylsulfanyl)carbonyl]-2-phenylpyridin-3-carboxylat (1c)



2,4-Diethyl-5-(methoxycarbonyl)-6-phenylpyridin-3-carbonsäure (**7a**) (400 mg, 1.27 mmol) wird in 4 ml absolutem Benzol unter Inertgasatmosphäre gelöst und durch ein Eisbad auf -10 °C gekühlt. Dann wird Oxalylchlorid (2 ml) und 1 Tropfen DMF hinzugefügt, man lässt die Lösung auf Raumtemperatur erwärmt und rührt 2h lang.

Nachdem durch DC-Monitoring (KG, Fließmittel Ligroin/Ethylacetat 8/2) das Ende der Reaktion festgestellt wurde, wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand einige Male mit Toluol co-evaporiert. Das entstandene Säurechlorid (**8a**) wird als Rohprodukt zur weiteren Reaktion eingesetzt.

Es wird eine Lösung von NaSCH₃ (0.24 g, 3.44 mmol) in absolutem Ethanol (4 ml) hergestellt. Das in der vorherigen Reaktion entstandene Produkt (**8a**), gelöst in 4 ml THF, wird langsam zur Lösung hinzugefügt. Nachdem die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmt wurde, wird noch eine Stunde gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert, und das Produkt über eine Kieselgelsäule gereinigt. Als Fließmittel verwendet man Ligroin/Ethylacetat 8/2.

Etwa 200 mg des Produkts werden für spektroskopische Untersuchungen auf eine RP-Kieselgelsäule aufgetragen und mit Acetonitril/H₂O 8/2 chromatographiert.

Ausbeute: 350 mg, (80 %) weiße Kristalle, Fp 77° C.

Spektroskopische Daten:

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.62 (d, 2H, $J = 3.52\text{Hz}$), 7.41 (d, 3H, $J = 3.42\text{ Hz}$), 3.61 (s, 3H), 2.85 (q, 2H, $J = 7.2\text{ Hz}$), 2.70 (q, 2H, $J = 7.44\text{ Hz}$), 2.54 (s, 3H), 1.27 (m, 6H).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 195.6, 169.0, 159.5, 156.8, 148.0, 139.6, 133.0, 128.8, 128.3, 128.1, 126.2, 52.3, 29.1, 24.2, 15.7, 14.0, 12.6.

IR (KBr): ν (cm⁻¹) 3429, 2975, 2972, 2884, 1726, 1655, 1559, 1434.

MS: m/z (%): 344 (M⁺, 0.65), 297 (22), 296 (100), 264 (7), 236 (11), 208 (5), 180 (5), 77 (7), 47 (6).

HRMS: m/z berechnet für C₁₉H₂₁NO₃S: 343.1242. Gefunden: 343.1249.

4 LITERATURVERZEICHNIS

- [1] A. H. Li, S. Moro, N. Forsyth, N. Melman, X. D. Ji, K. A. Jacobson, *J Med Chem*, **1999**, 42, 706
- [2] W. Wadsak, L. K. Mien, K. Shanab, D. Ettlinger, D. Haeusler, K. Sindelar, H. Spreitzer, R. Dudczak, K. Kletter, M. Mitterhauser, *Nuc Med Biol*, **2007**, accepted
- [3] Y. Oikawa, K. Sugano, O. Yonemitsu, *J Org Chem*, **1978**, 43, 2087
- [4] Nomura R., Miyazaki S. I., Nakano T., Matsuda H., *Chem. Ber.*, **1990**, 123, 2081
- [5] Kocienski P. J., *Protecting Groups*, Georg Thieme Verlag, **2005**, 3. Auflage, ISBN 3-13-135603
- [6] D. Haeusler, Dissertationsproposal, Medizinische Universität Wien, **2007**
- [7] http://de.wikipedia.org/wiki/Ionisierende_Strahlung (19.03.2008)
- [8] http://www.biospektrum.de/blatt/d_bs_download&_id=934154 (25.03.2008)
- [9] B. D. Hettinger, M. Leid, T. F. Murray, *J. Neurochem.* **1998**, 71, 221-230
- [10] D. L. Rosin, A. Robeva, R. L. Woodard, P. G. Guyenet, J. Linden, *J. Comp. Neurol.* **1998**, 401, 163-186
- [11] B. T. Liang, K. A. Jacobson, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1998**, 95, 6995-6999
- [12] D. K. J. E. Lubitz, W. Ye, J. McCellan, R. C. S. Lin, *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **1999**, 89, 93-106
- [13] M. Y. Avila, R. A. Stone, M. M. Civan, *Invest. Ophthalmol. Visual Sci.* **2002**, 43, 3021-3026
- [14] D. K. Lubitz, K. L. Simpson, R. C. Lin, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **2001**, 939, 85-96
- [15] M. A. Laudadio, C. Psarrapoulou, *Epilepsy Res.* **2004**, 59, 83-94
- [16] S. Gessi, E. Cattabriga, A. Avitabile, R. Gafa', G. Lanza, L. Cavazzini. N. Bianchi, R. Gambari, C. Feo, A. Liboni, S. Gullini, E. Leung, S. Mac-Lennan, P. A. Borea, *Clinical Cancer Research.* **2004**, 10, 5895-5901
- [17] L. Madi, A. Ochaion, L. Rath-Wolfson *et al*, *Clin Cancer Res*, **2004**, 10, 4472.
- [18] L. P. Shearman, D. R. Weaver, *Brain Res.* **1997**, 745(1-2), 10-20
- [19] T. L. Jenner, A. S. Mellick, G. J. Harrison, L. R. Griffiths, R. B. Rose'Meyer, *Mech Ageing Dev*, **2004**, 125, 211
- [20] C. Staiger, S. M. Quaim, H. H. Coenen, H. Herzog, F. Rösch, *Pharmazie in unserer Zeit*, **2005**, 454ff
- [21] D. E. Kuhl, R. Q. Edwards, *Radiology*, **1963**, 80, 653

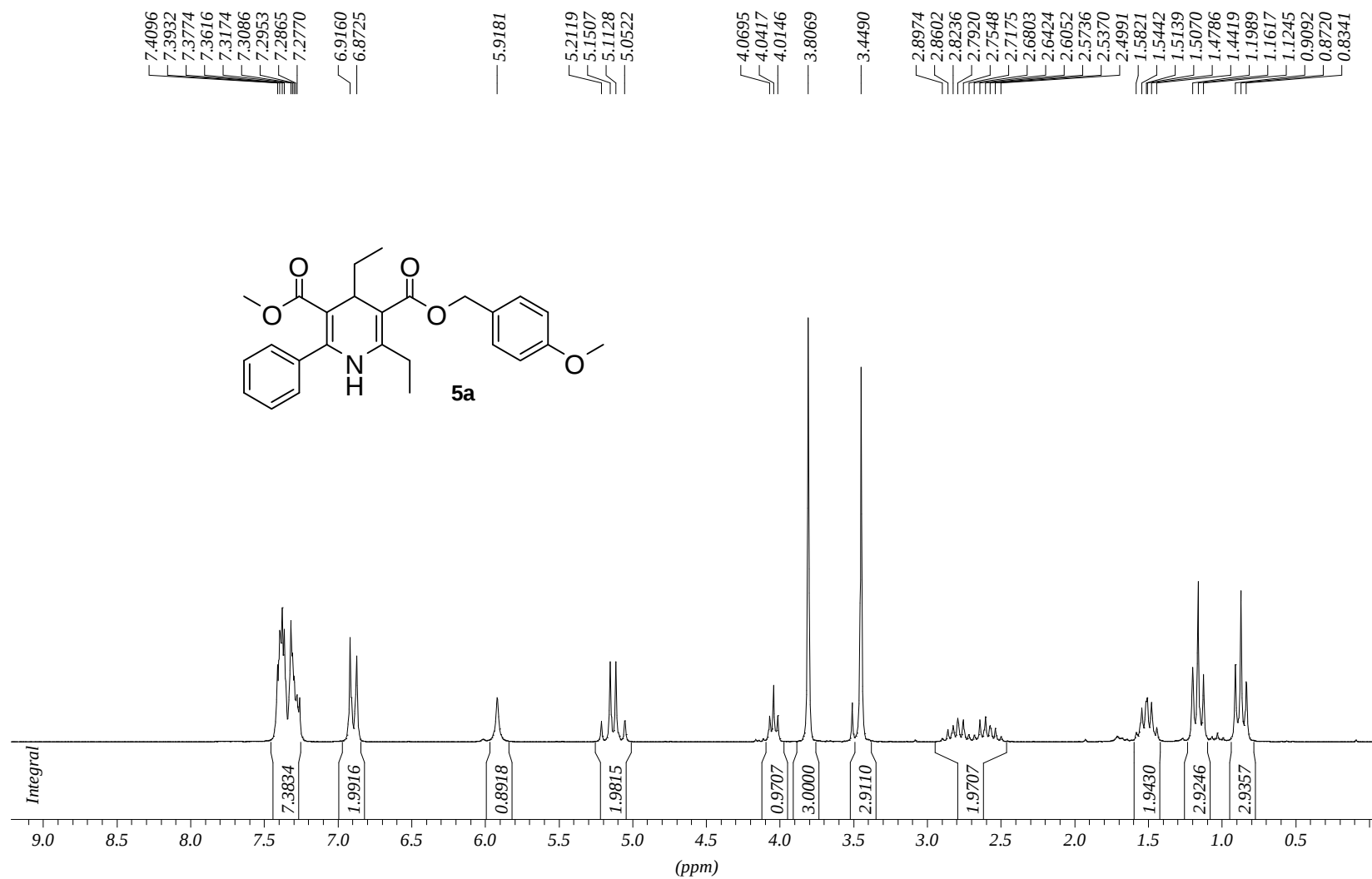
- [22] S. Rankowitz, J. S. Robertson, W. A. Higinbotham, A. M. Niell, *IRE Int Conv Rec*, **1962**, 9, 49
- [23] M. M. Ter-Pogossian, M. E. Phelps, E. J. Hoffman, N. A. Mullani, *Radiology*, **1975**, 114, 89
- [24] T. Ido, C. N. Wan, V. Casella *et al*, *J Lab Comp Radiopharm*, **1978**, 14, 175
- [25] Shukla A. K., Kumar U., *J. Med. Phys.*, **2006**, 31, 13
- [26] Ishiwata, K., Kimura Y., de Vries E. F. J., Elsinga P. H., *Central Nervous System Agents in Medicinal Chemistry*, **2007**, 7(1), 57
- [27] Schlyer D. J., *Ann. Acad. Med. Singapore*, **2004**, 33, 146
- [28] L. K. Mien, Diplomarbeit, Universität Wien, **2003**
- [29] Lundqvist H., Lubberink M., Tolmachev V., *Eur. J. Phys.*, **1998**, 19, 537
- [30] Phelps M. E., Hoffman E. J., Mullani N. A., Ter-Pogossian M. M., *J. Nucl. Med.*, **1975**, 16(3), 210
- [31] http://www-nuk.med.uni-rostock.de/scripte_nuk2/Script_Chemie_II_05.pdf (07.07.2008)
- [32] www.medizin-netz.de/icenter/pet.htm (26.05.2008)
- [33] Mien L. K., *About the radiosynthesis and preclinical evaluation of innovative PET-tracers labelled with fluorine-18 and carbon-11 for neuroimaging*, Dissertation, Universität Wien, Wien, **2007**
- [34] C. Staiger, S. M. Quaim, H. H. Coenen, H. Herzog, F. Rösch, *Pharmazie in unserer Zeit*, **2005**, 454-455
- [35] <http://www.nuklearmedizin.org/Nuklearmedizin.htm> (09.06.2008)
- [36] http://depts.washington.edu/nucmed/IRL/pet_intro/intro_src/section2.html (10.06.2008)
- [37] <http://de.wikipedia.org/wiki/Positronen-Emissions-Tomographie> (10.06.2008)
- [38] T. Beyer, D. W. Townsend, T. Brun *et al*, *J Nucl Med*, **2000**, 41, 1369
- [39] <http://www.klinikum-evb.de/typo/CMS/index.php?id=26> (13.06.2008)
- [40] Schlyer D. J., *Ann. Acad. Med. Singapore*, **2004**, 33, 146
- [41] <http://www.aerztewoche.at/viewArticleDetails.do?articleId=5132> (15.06.2008)
- [42] U. Haas, *Physik für Pharmazeuten und Mediziner*, 6. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart **2002**, 557
- [43] <http://www.meduniwien.ac.at/zal/strahlenschutz/physikalischegrundlagen/derradioaktivezerfall.html> (19.06.2008)
- [44] K. H. Schriever, F. Schuh, *Enzyklopädie Naturwissenschaft und Technik*, Bd.4 P-Sto, Zweiburgen Verlag, München, **1981**, 3520
- [45] R. Magyar, W. Liebhart, G. Jelinek. *Elemente Allgemeine und anorganische Chemie*, 2.

- Auflage, ÖBV + hpt, Wien, **2000**, 9
- [46] U. Bühl, H. Schicha, H.-J. Biersack, W. H. Knapp, C. Reiners, O. Schober, *Nuklearmedizin*, 3. neubearbeitete Auflage, Thieme, Stuttgart-New York, **1999**, Kap. 2 u. 4
- [47] <http://www.hamburger-bildungsserver.de/welcome.phtml?unten=/klima/energie/enk-25.html> (26.06.2008)
- [48] <http://de.wikipedia.org/wiki/Gammastrahlung> (26.06.2008)
- [49] C. Keller, *Grundlagen der Radiochemie*, 3. vollständig neu bearbeitete Auflage, Salle und Sauerländer Verlag, Aarau-Frankfurt am Main, **1993**, Kap. 2.2.3, 3.3, 11.3 u. 12
- [50] Hunnius *Pharmazeutisches Wörterbuch*, 9. Auflage, herausgegeben von H. P. T. Ammon, W. de Gruyter, Berlin, New York, **2004**, 176
- [51] http://www.lanuv.nrw.de/radioaktivitaet/natur_kunst.htm (27.06.2008)
- [52] http://www.radon-info.de/shtml/rad_change.shtml (27.06.2008)
- [53] <http://de.wikipedia.org/wiki/Adenosin> (25.06.2008)
- [54] <http://de.wikipedia.org/wiki/Fluordesoxyglucose> (25.06.2008)
- [55] W.D. Lubell, M. Kitamura, R. Noyori, *Tetrahedron Asymmetry*, **1991**, 543

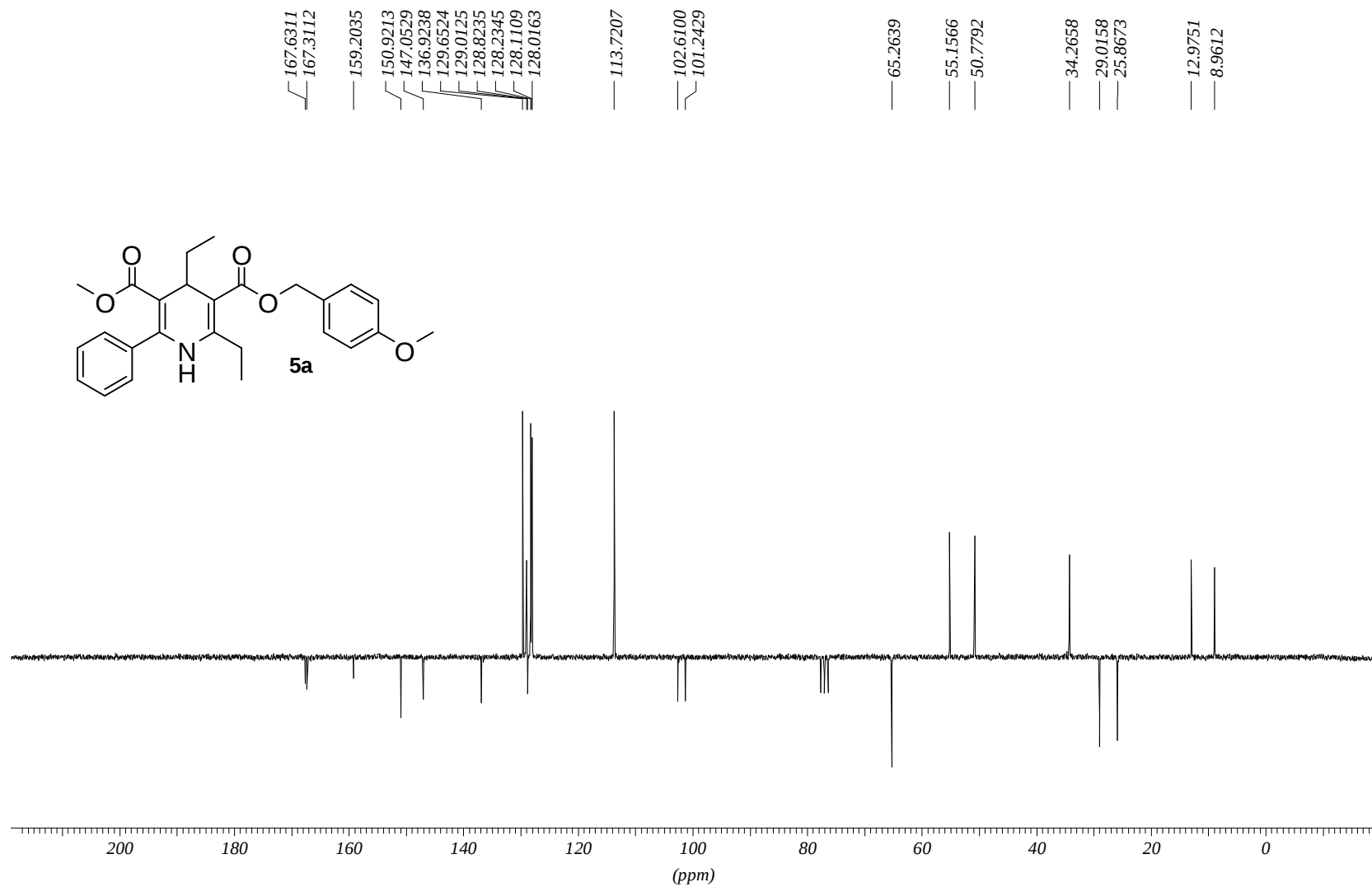
5 ANHANG

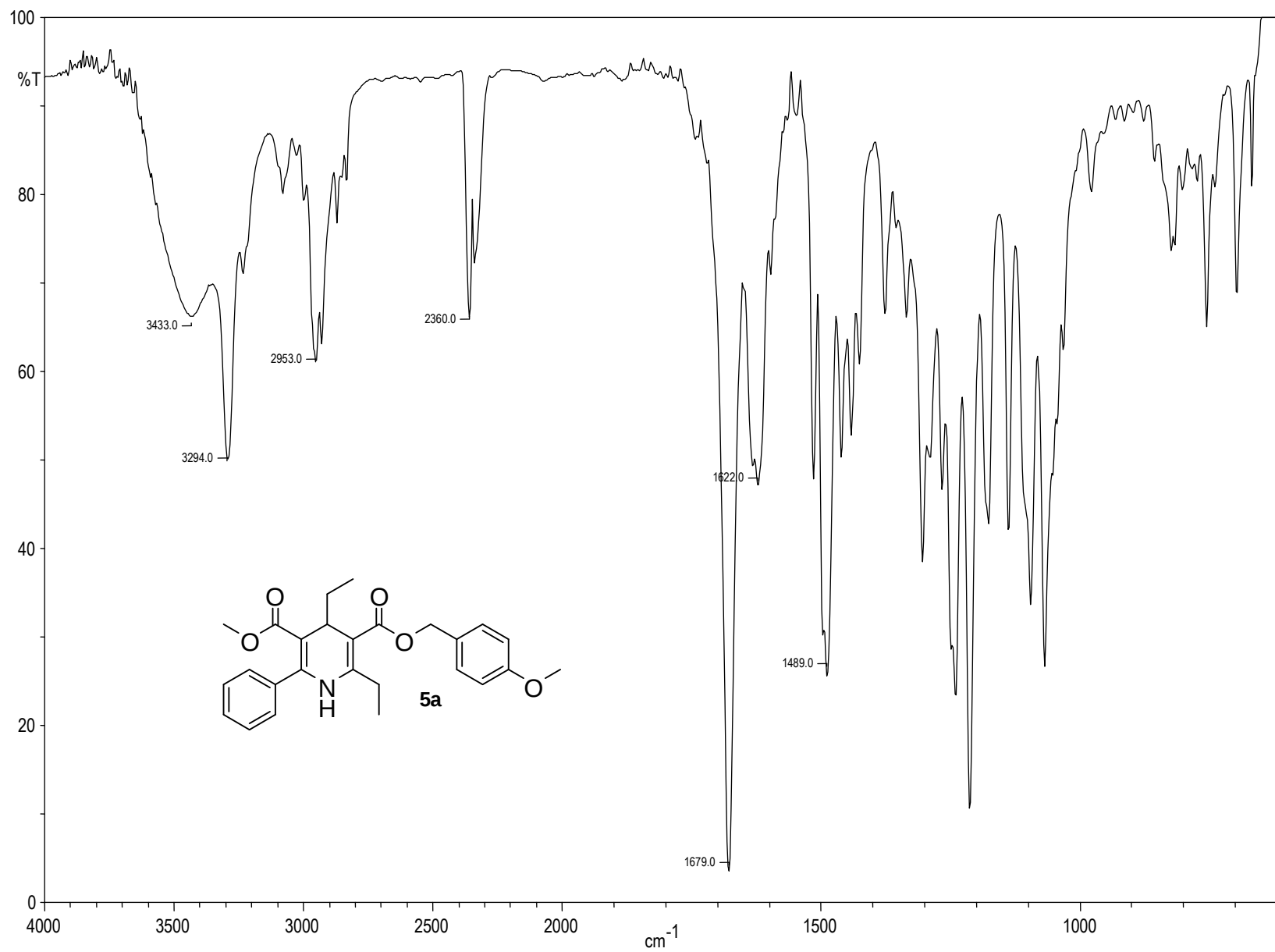
5.1 Spektren

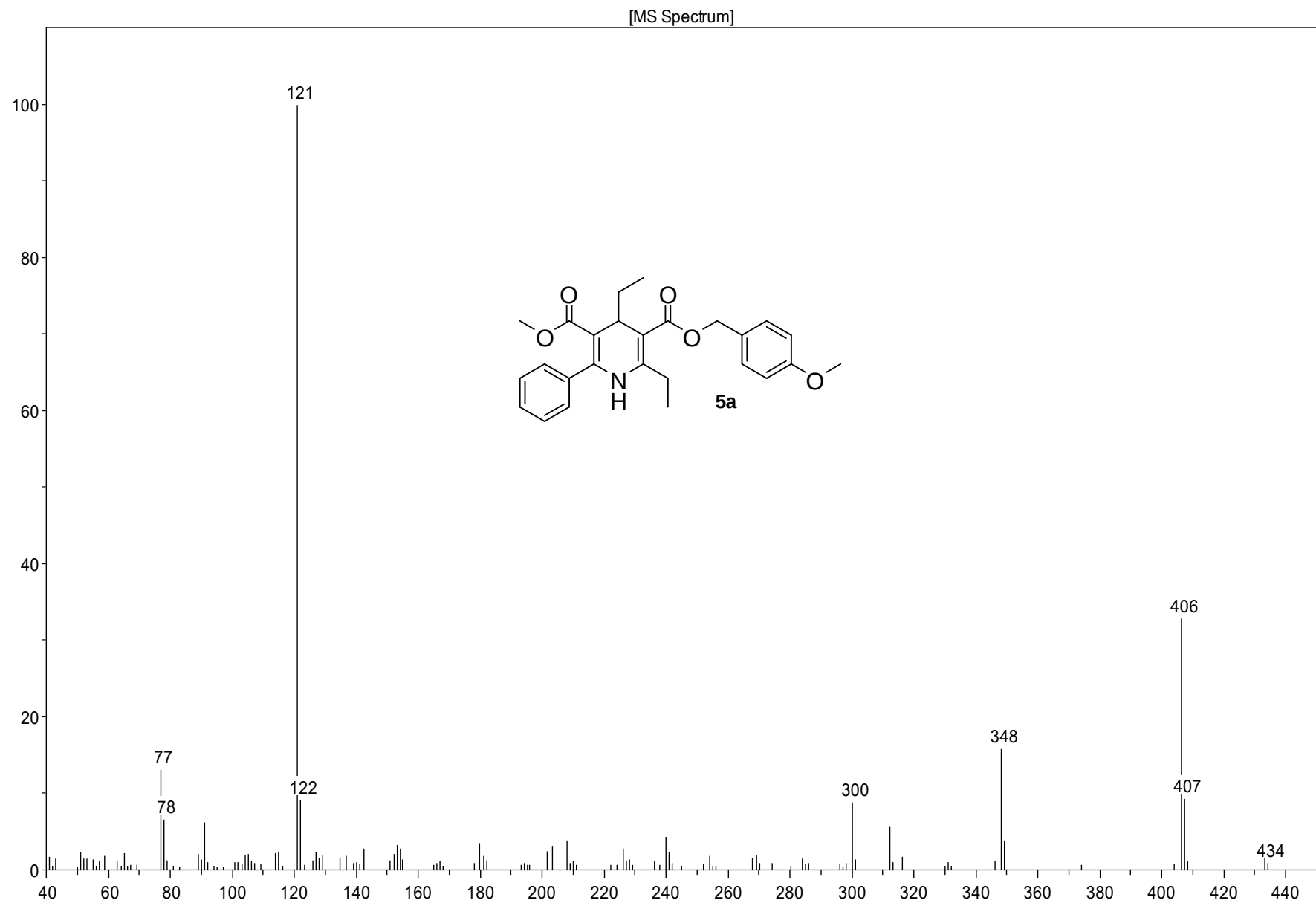
vsdhpOCH3 3-(4-methoxybenzyl) 5-methyl 2,4-diethyl-6-phenyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate



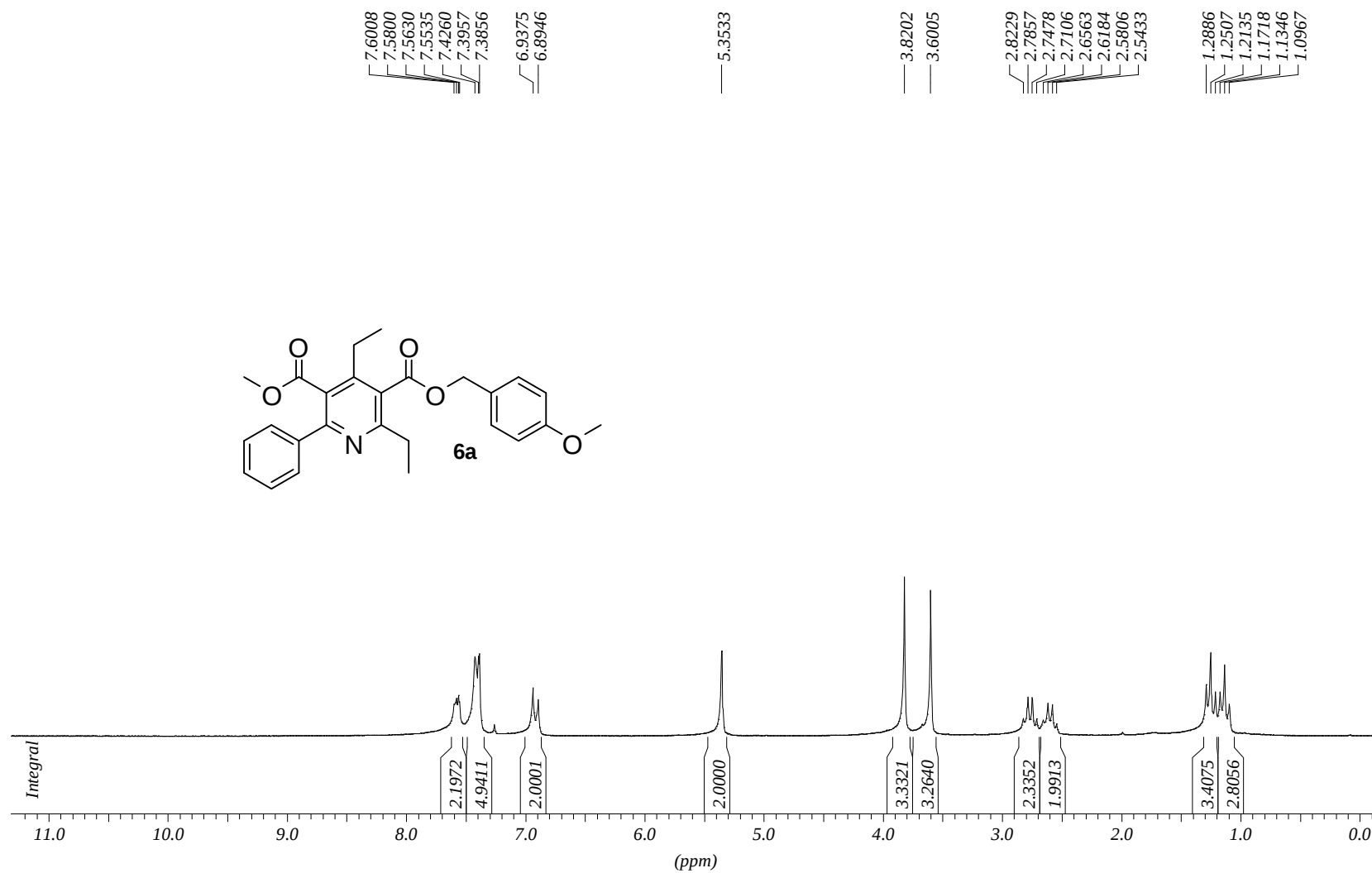
vsdhpOCH3 3-(4-methoxybenzyl) 5-methyl 2,4-diethyl-6-phenyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate in CDCl₃



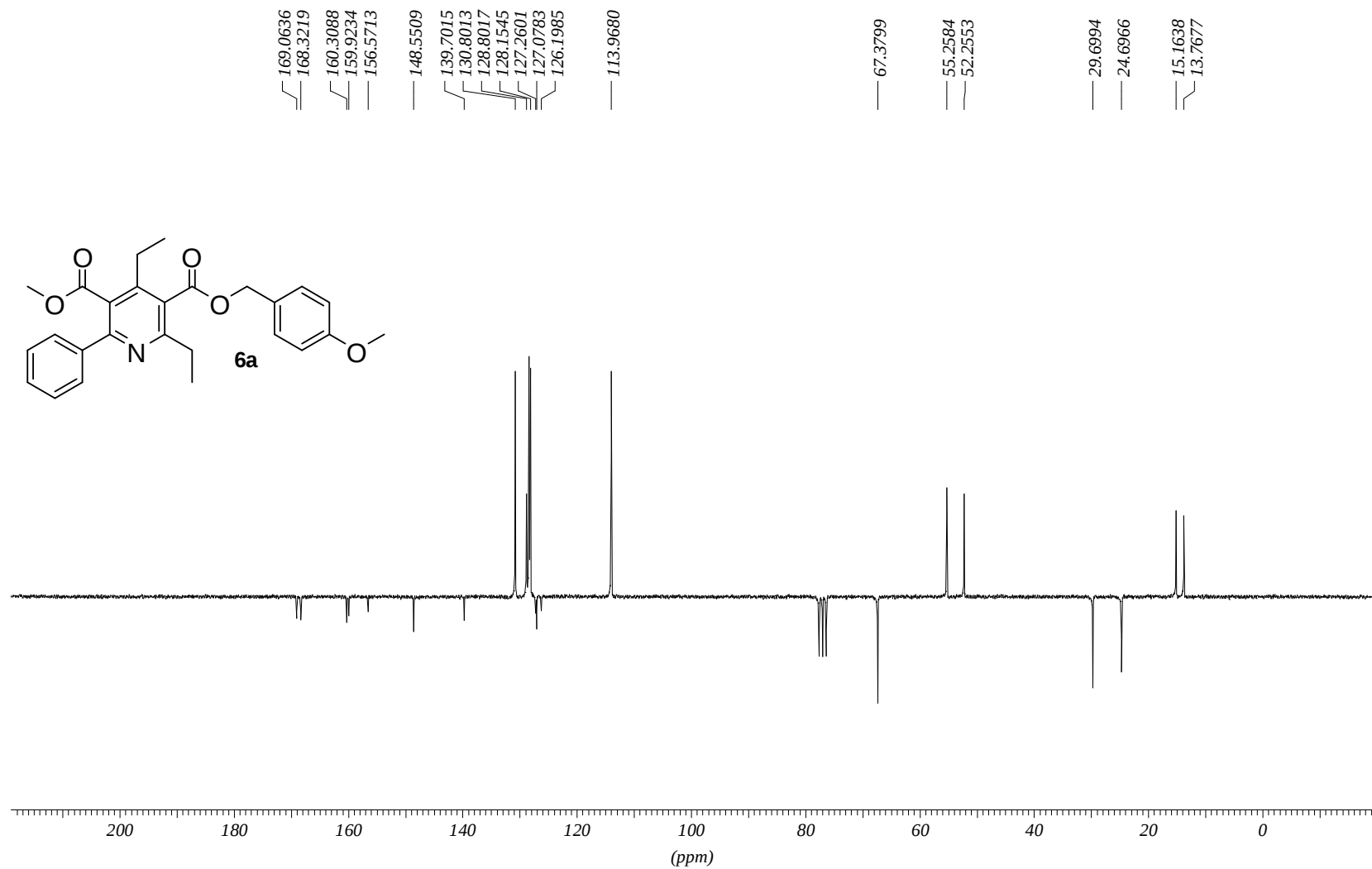


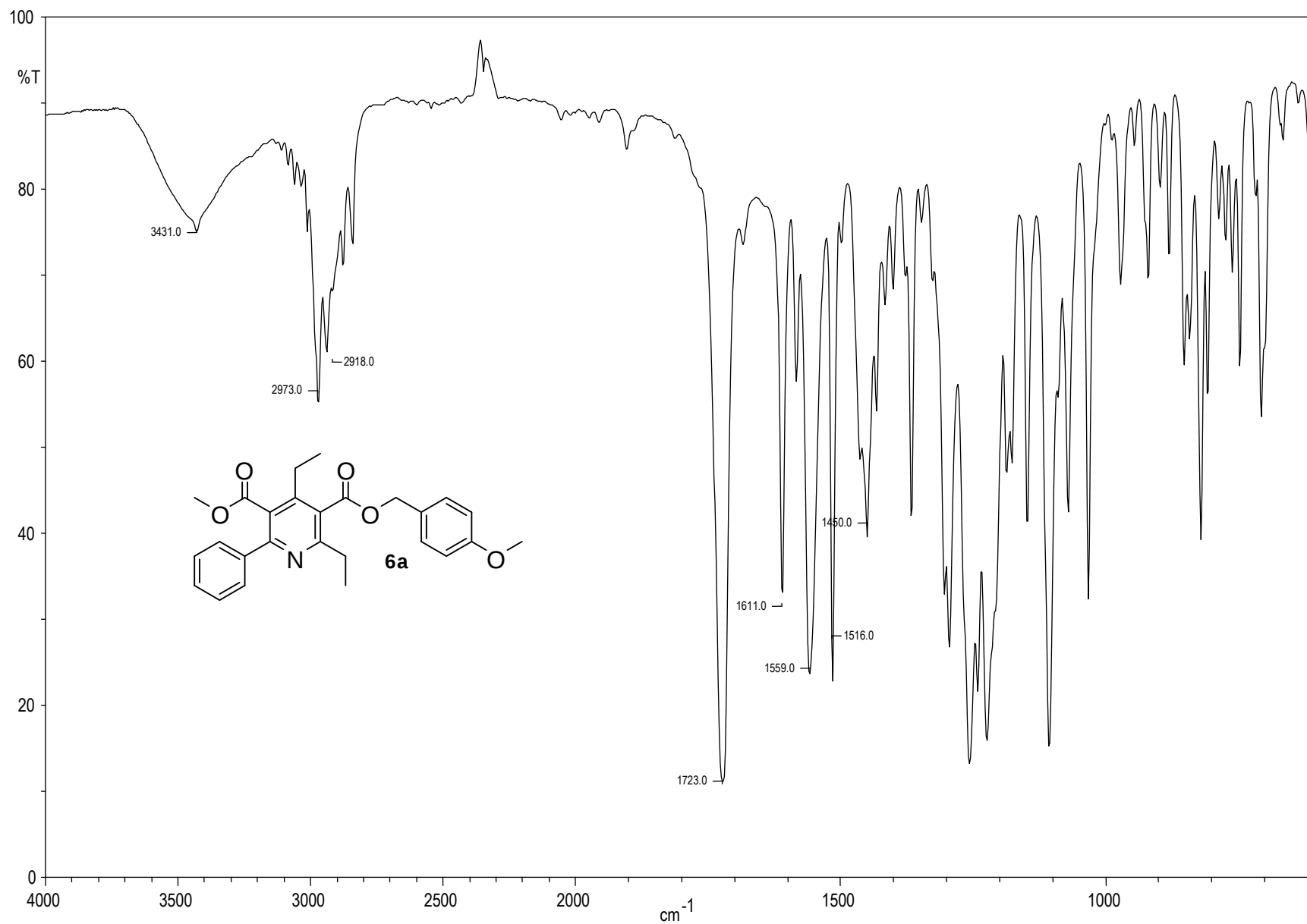


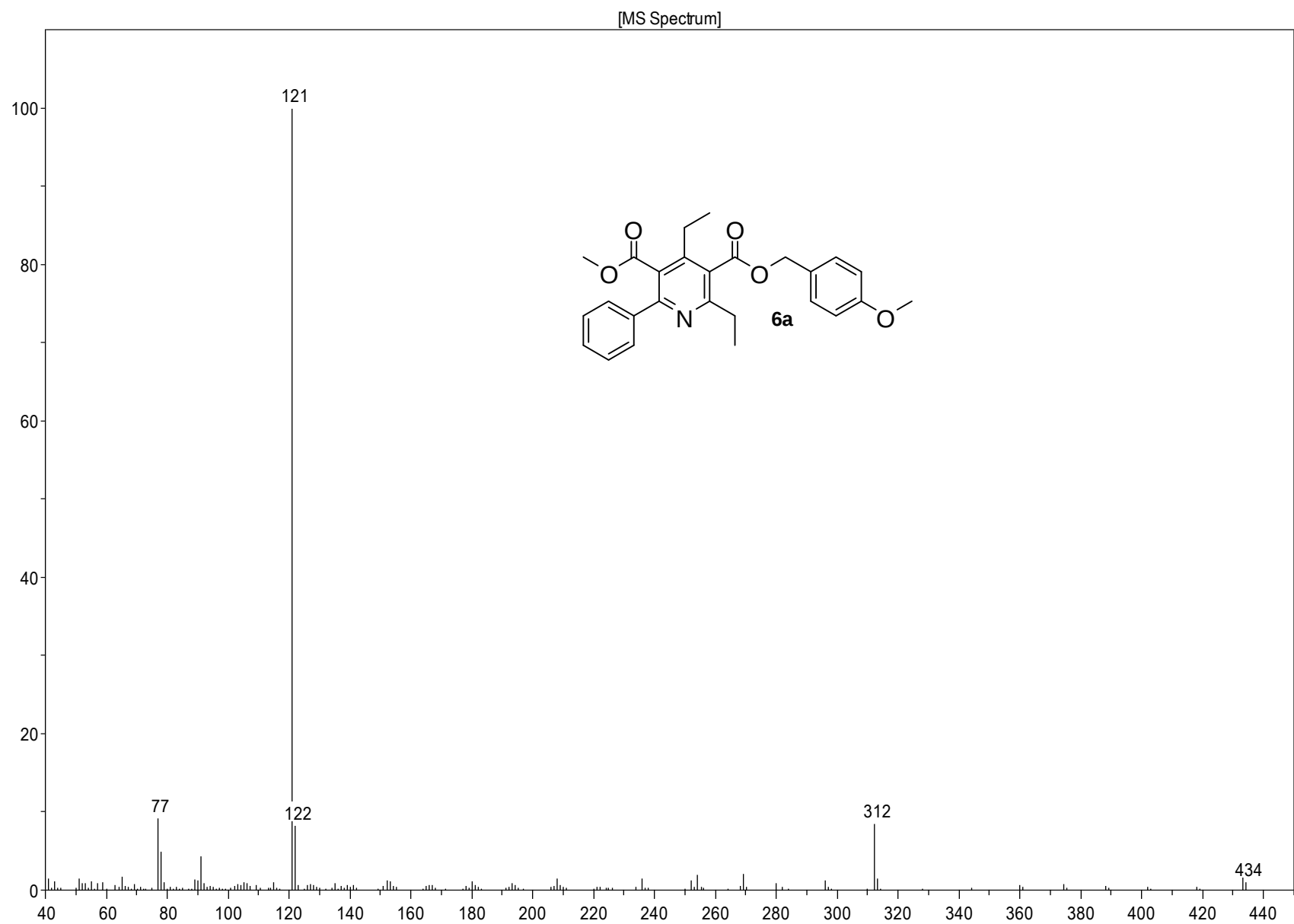
vs pyrOCH₃ 3-(4-methoxybenzyl) 5-methyl 2,4-diethyl-6-phenylpyridine-3,5-dicarboxylate in CDCl₃



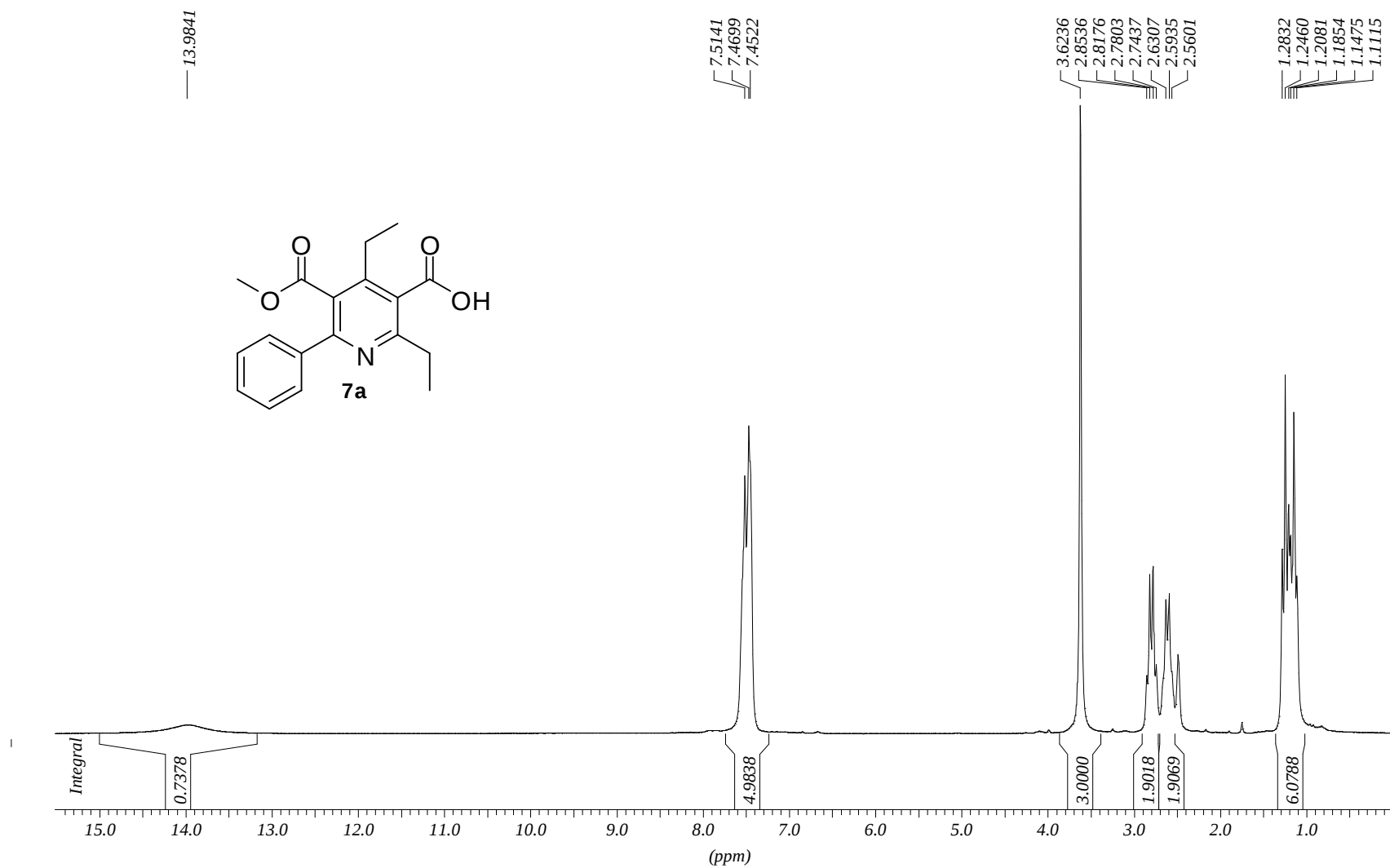
vs-pyr2 3-(4-methoxybenzyl) 5-methyl 2,4-diethyl-6-phenylpyridine-3,5-dicarboxylate in CDCl₃ 30.10.07



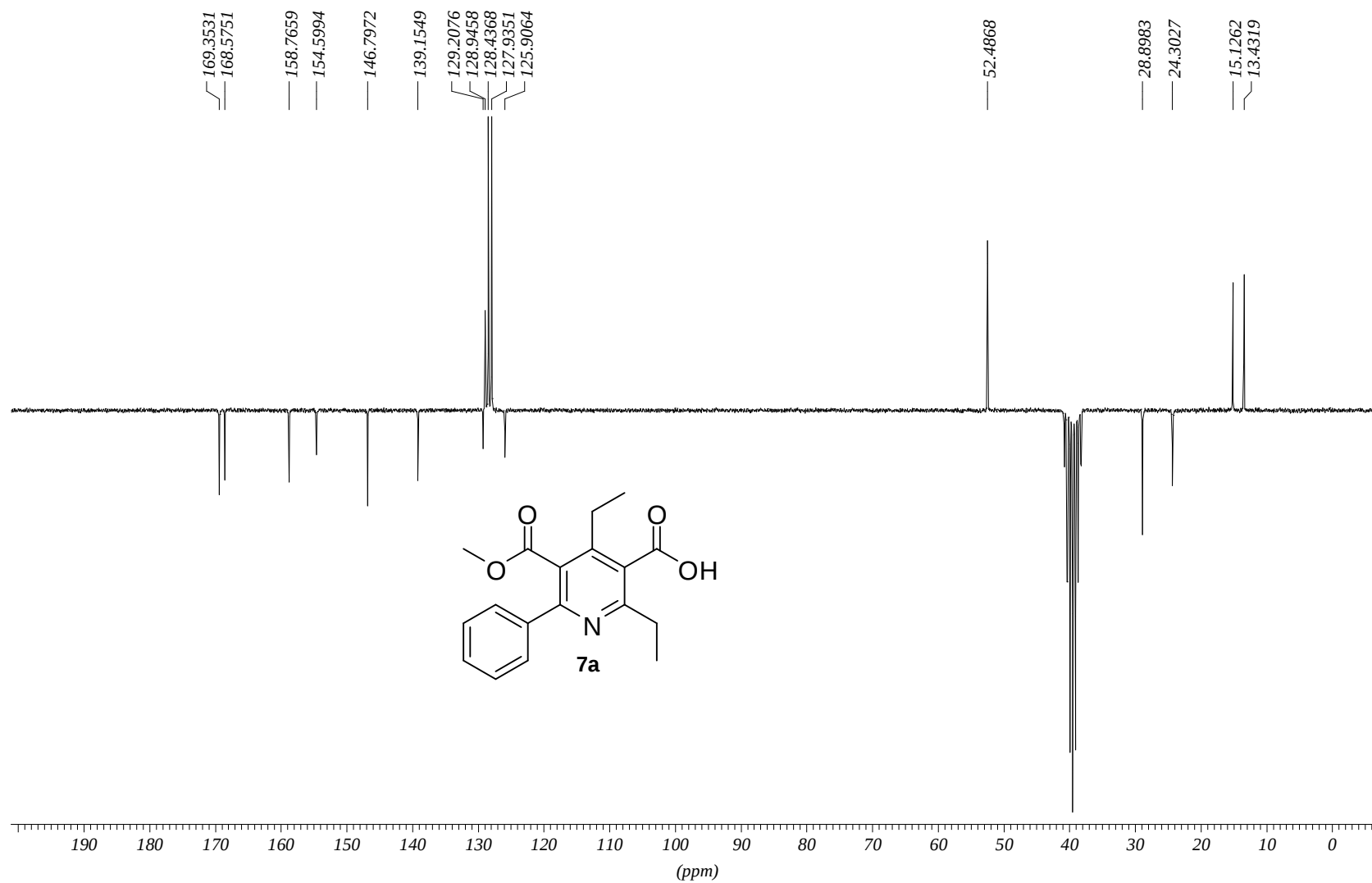


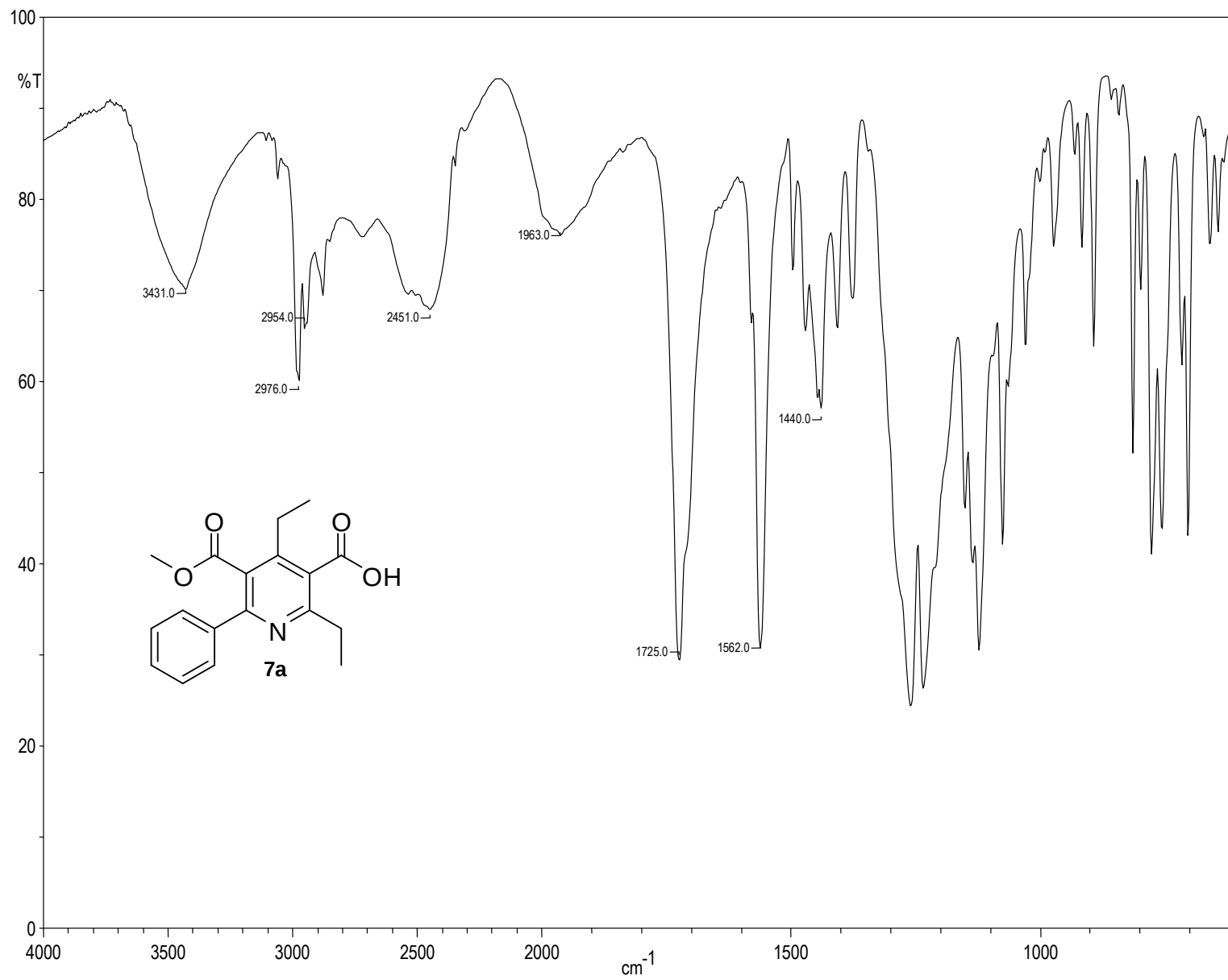


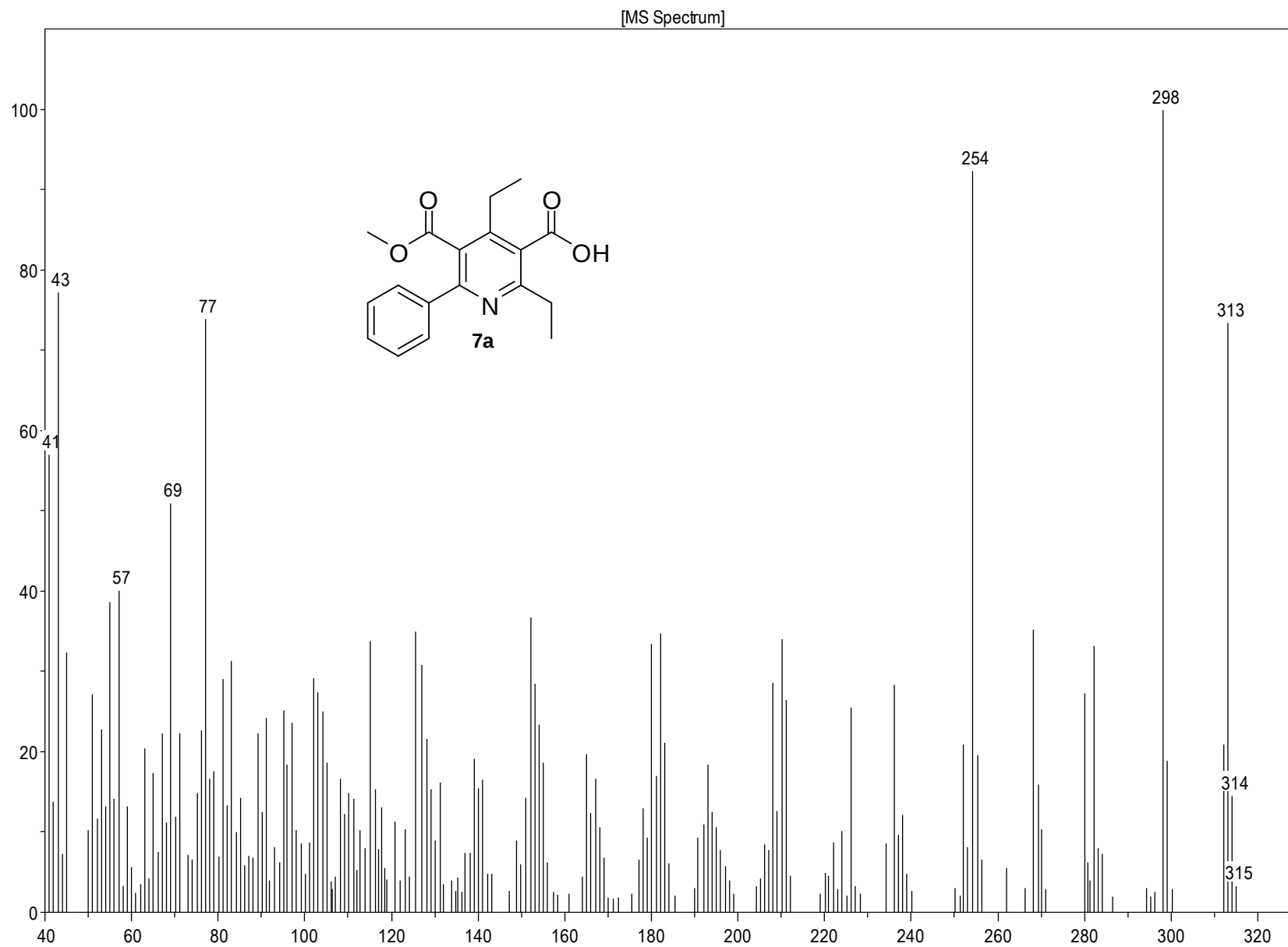
vscoo 2,4-diethyl-5-(methoxycarbonyl)-6-phenylnicotinic acid
in DMSO



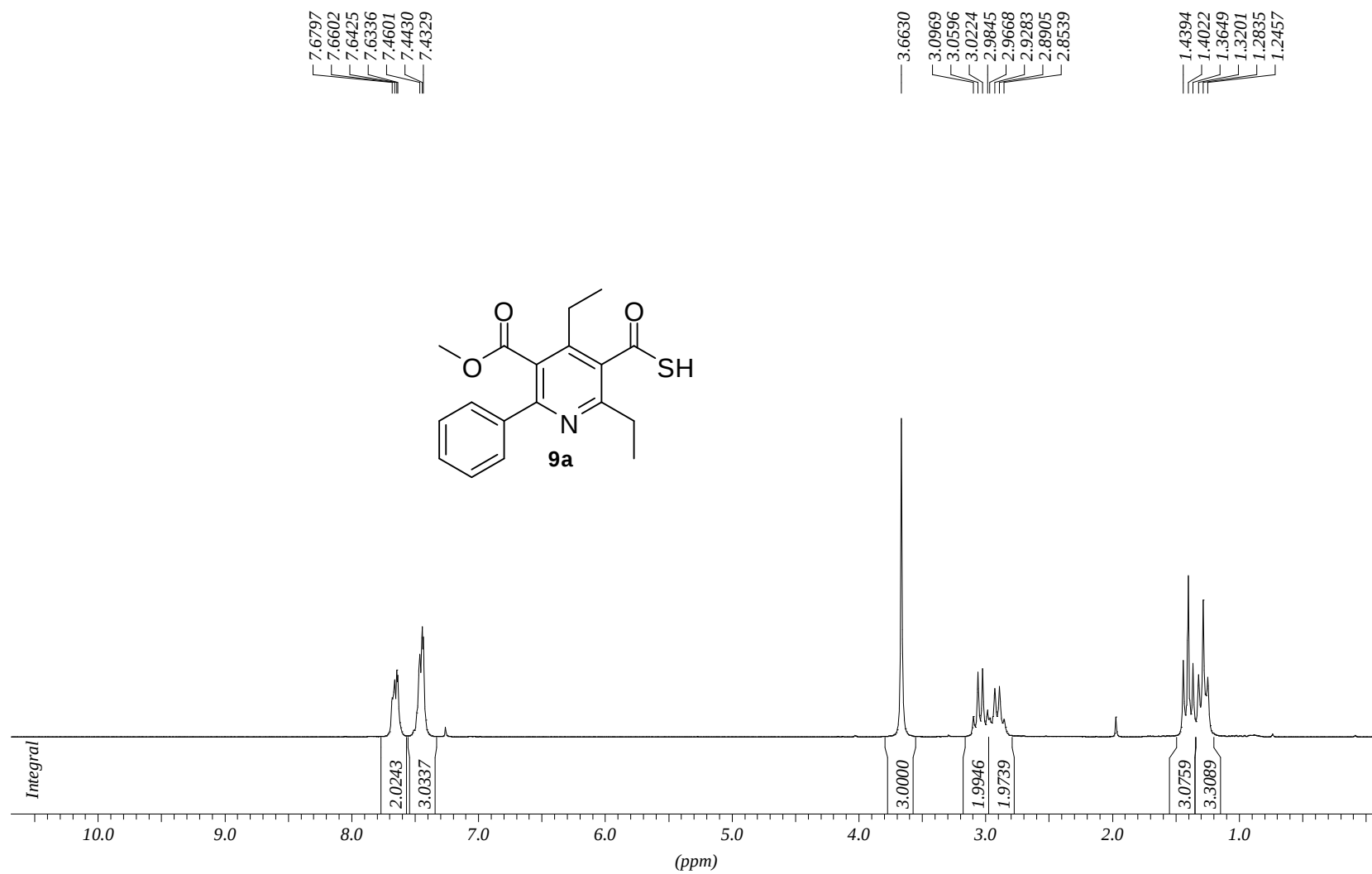
vscoo 2,4-diethyl-5-(methoxycarbonyl)-6-phenylnicotinic acid
in DMSO



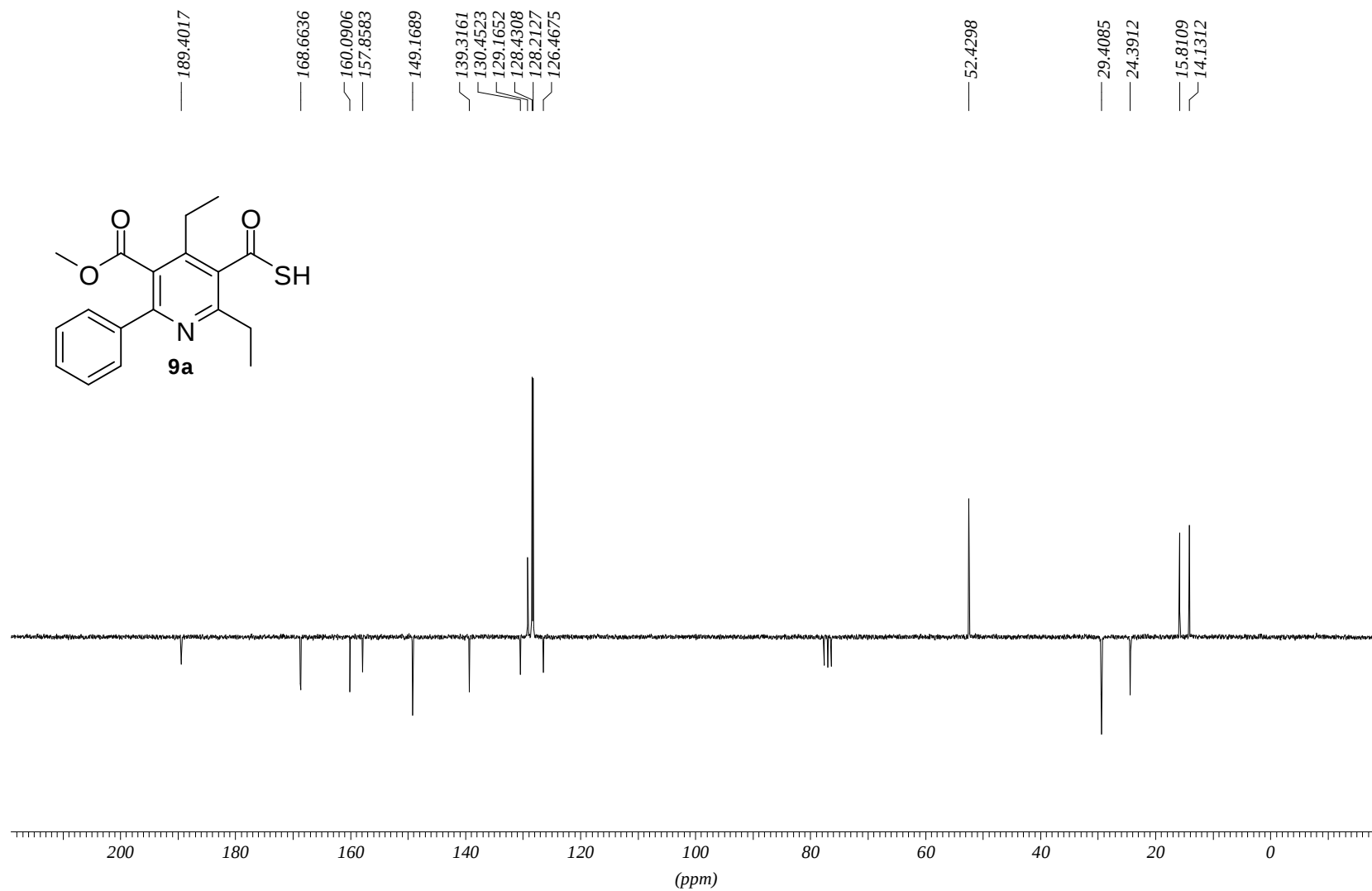


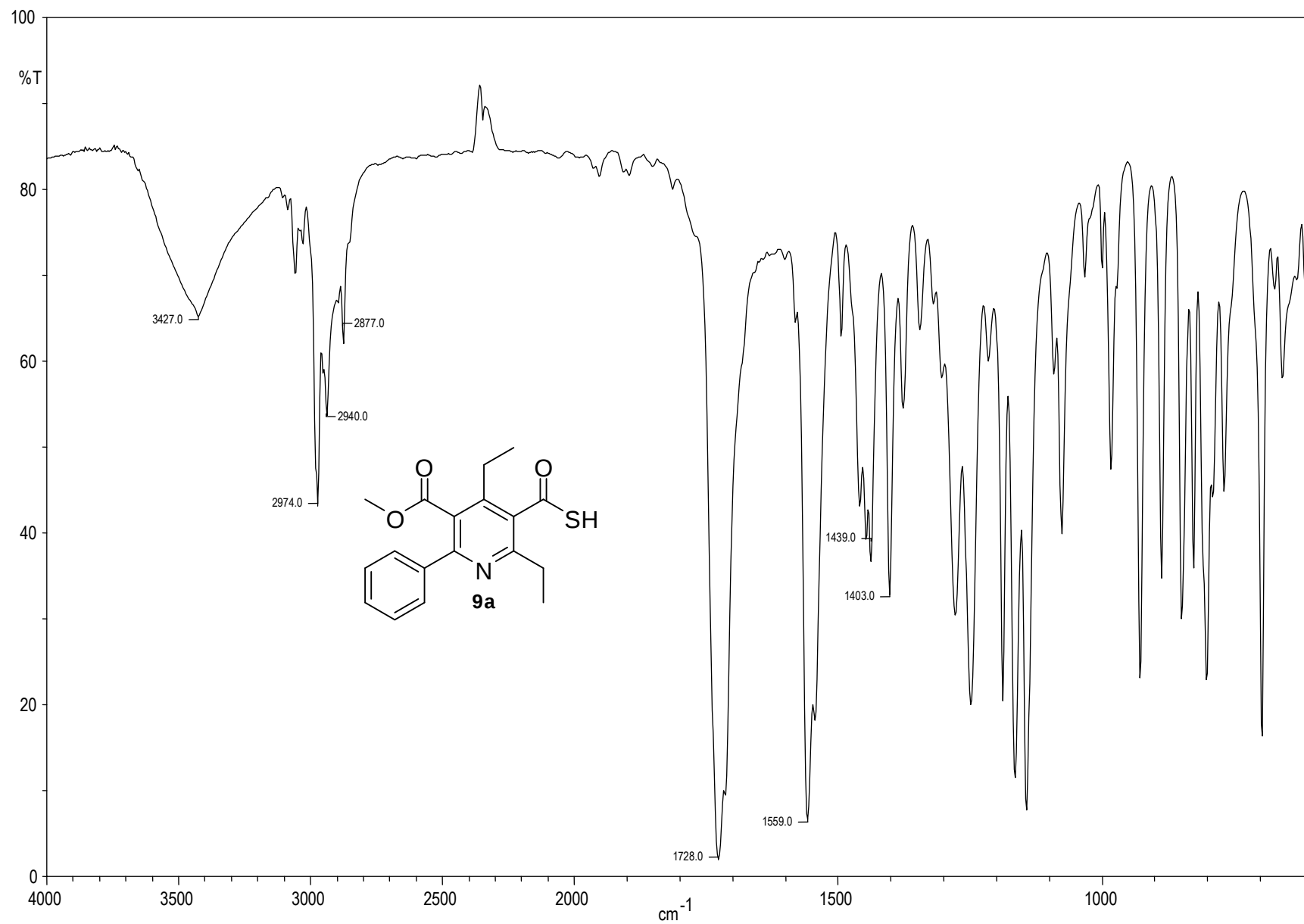


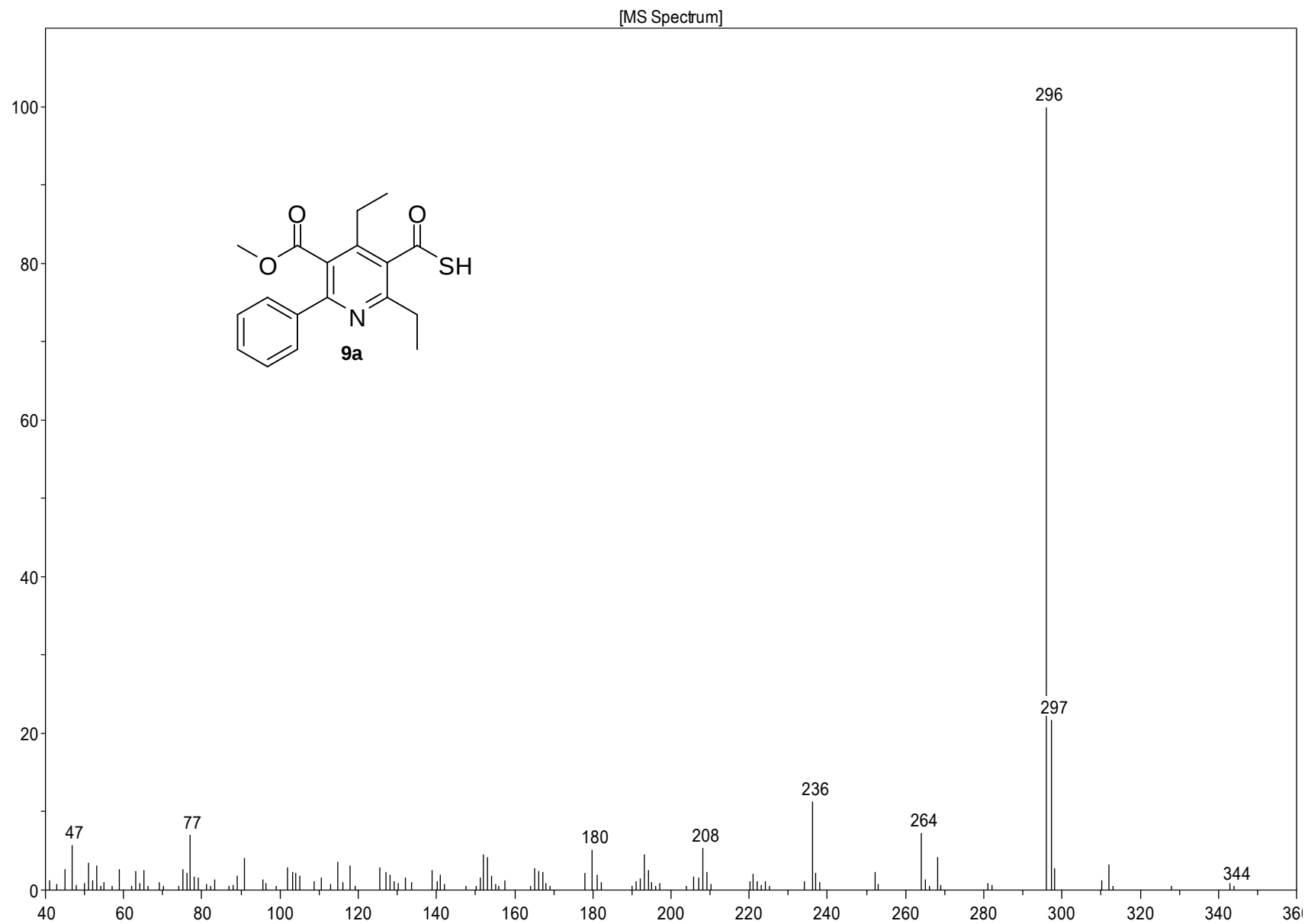
*vs*cosh 2,4-diethyl-5-(methoxycarbonyl)-6-phenylpyridine-3-carbothioic S-acid in CDCl₃



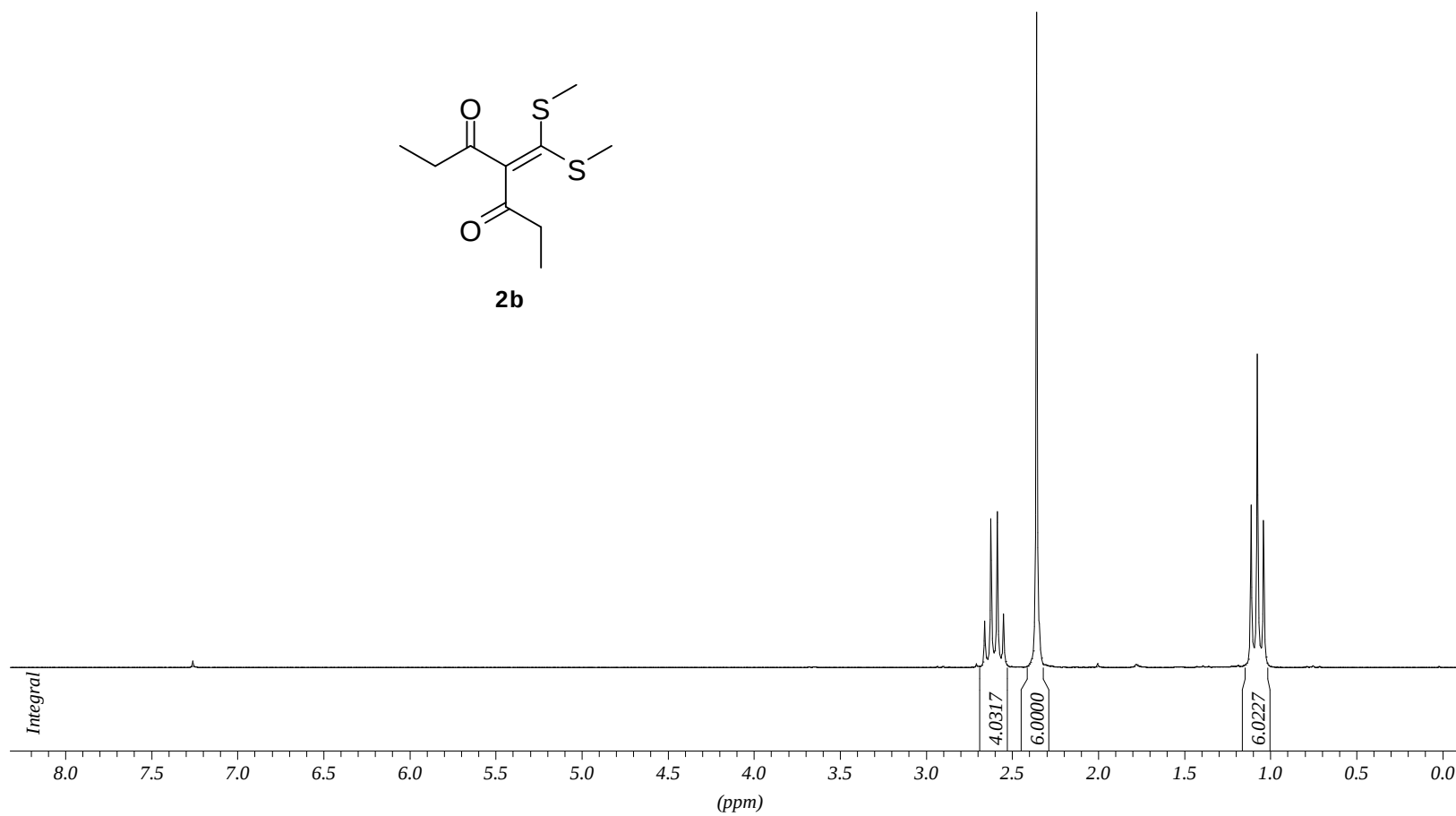
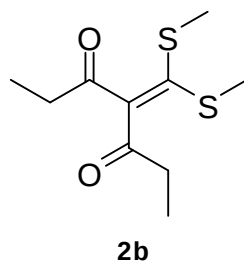
vscosh 2,4-diethyl-5-(methoxycarbonyl)-6-phenylpyridine-3-carbothioic S-acid
in CDCl₃



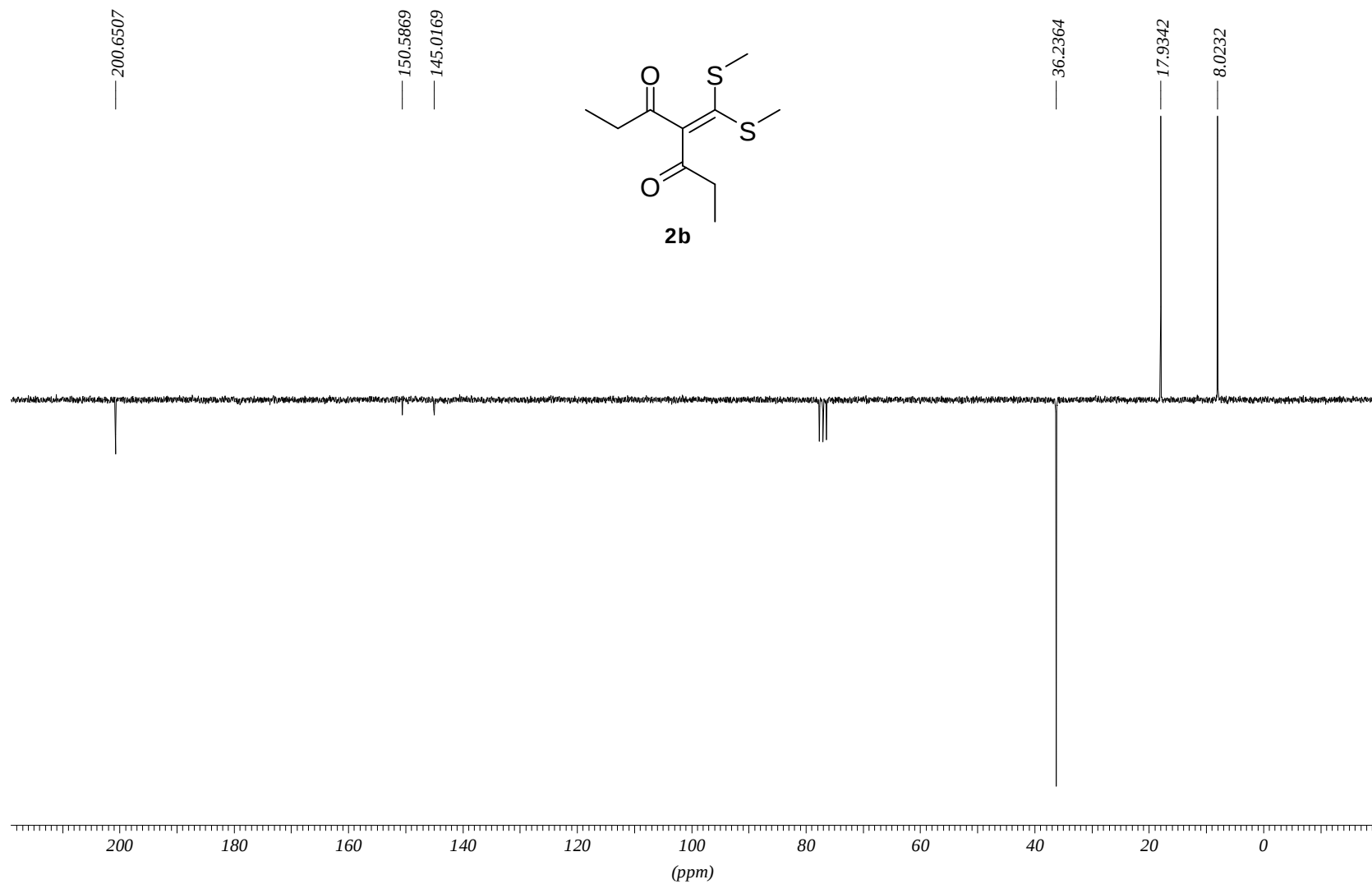


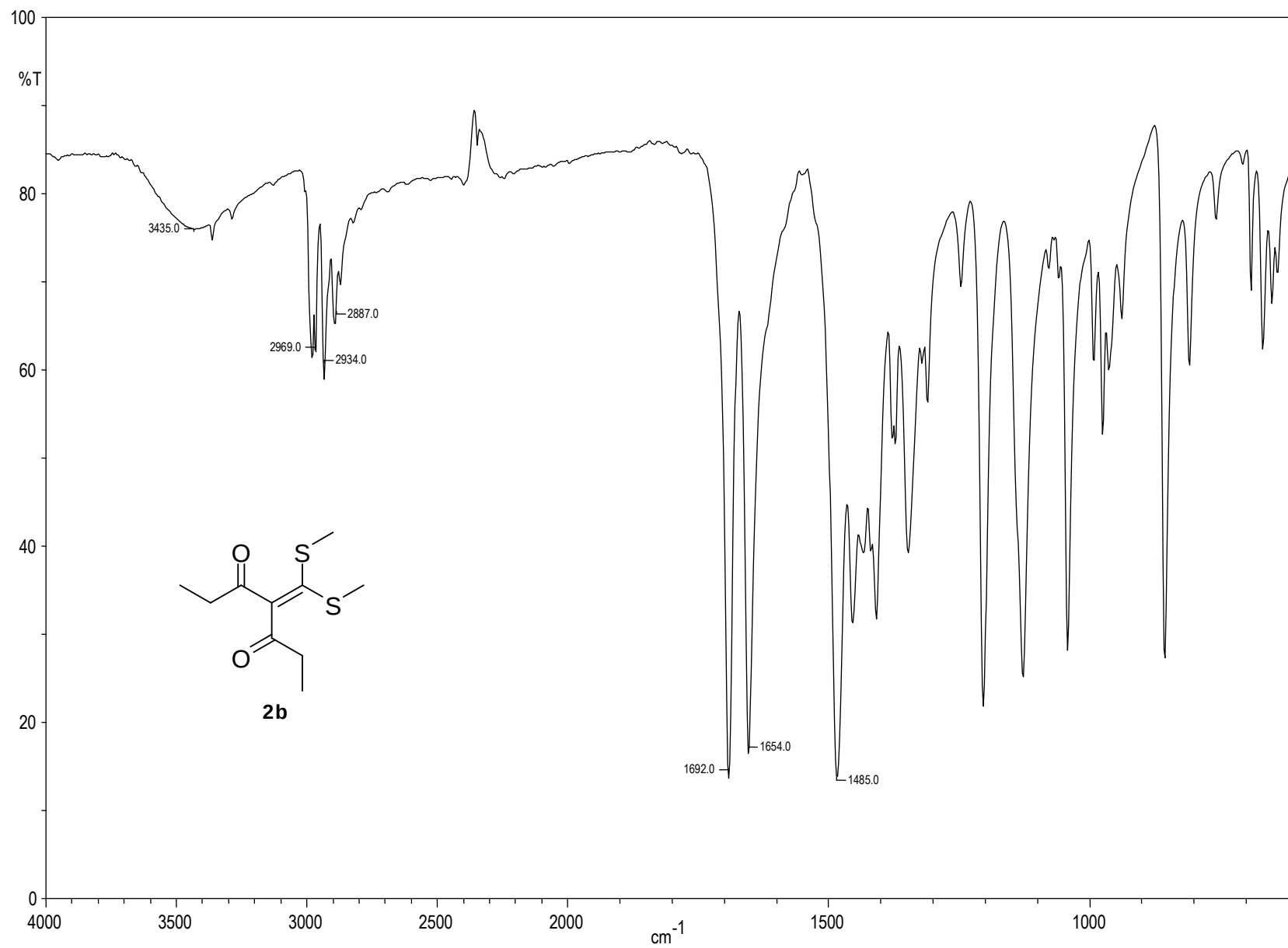


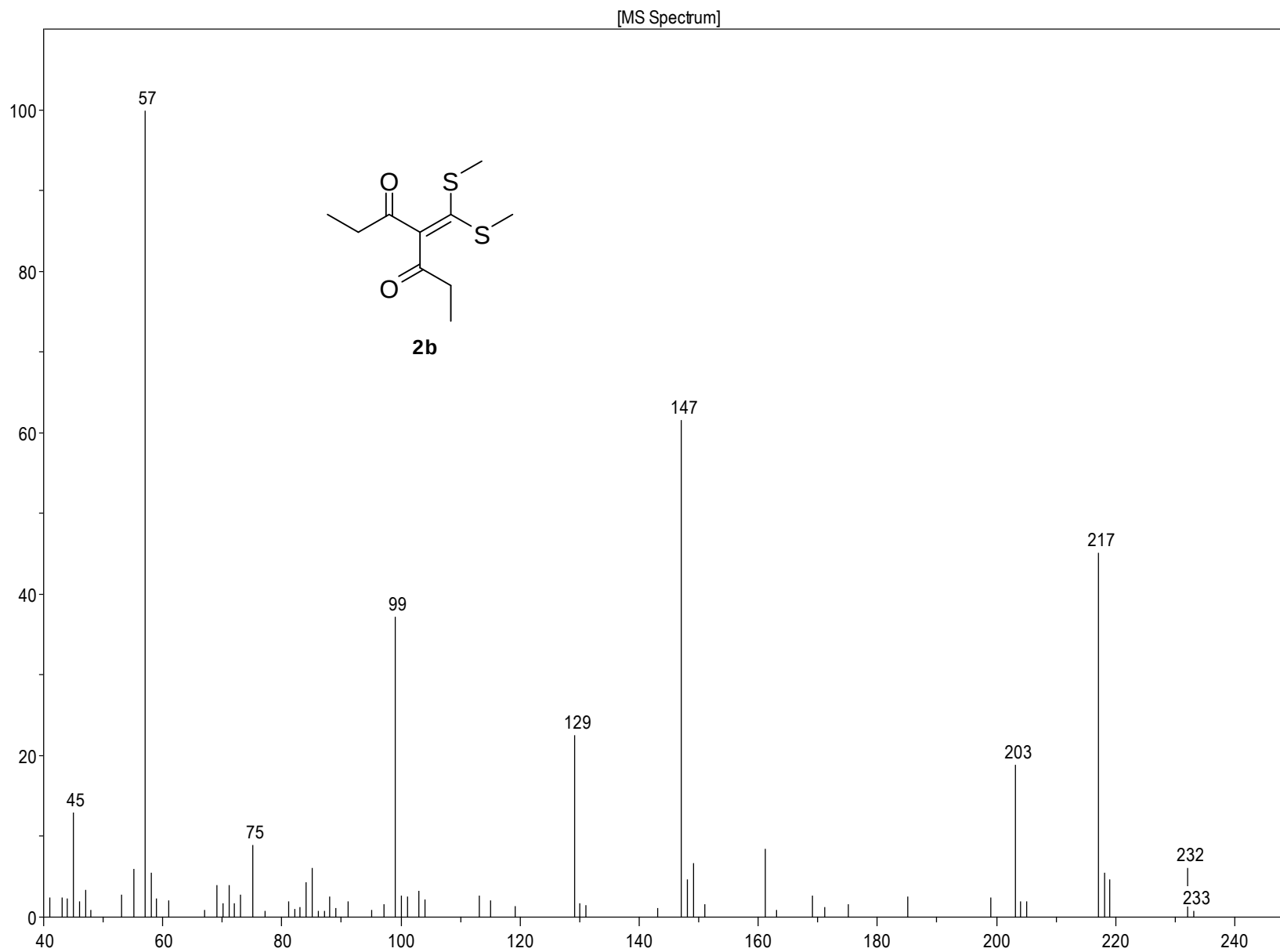
vscryst 4-(bis(methylthio)methylene)heptane-3,5-dione in CDCl₃



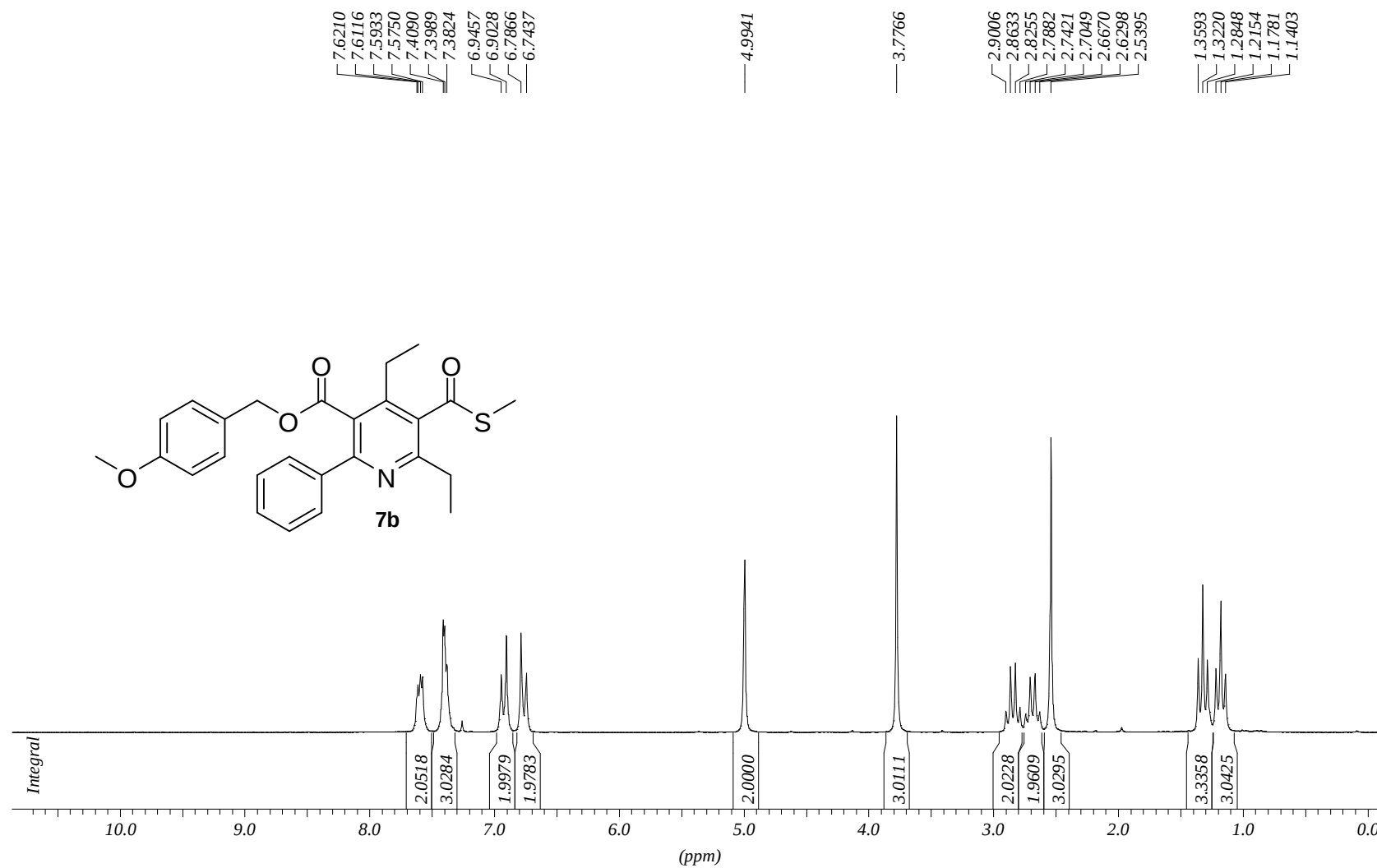
vscryst 4-(bis(methylthio)methylene)heptane-3,5-dione
in CDCl₃







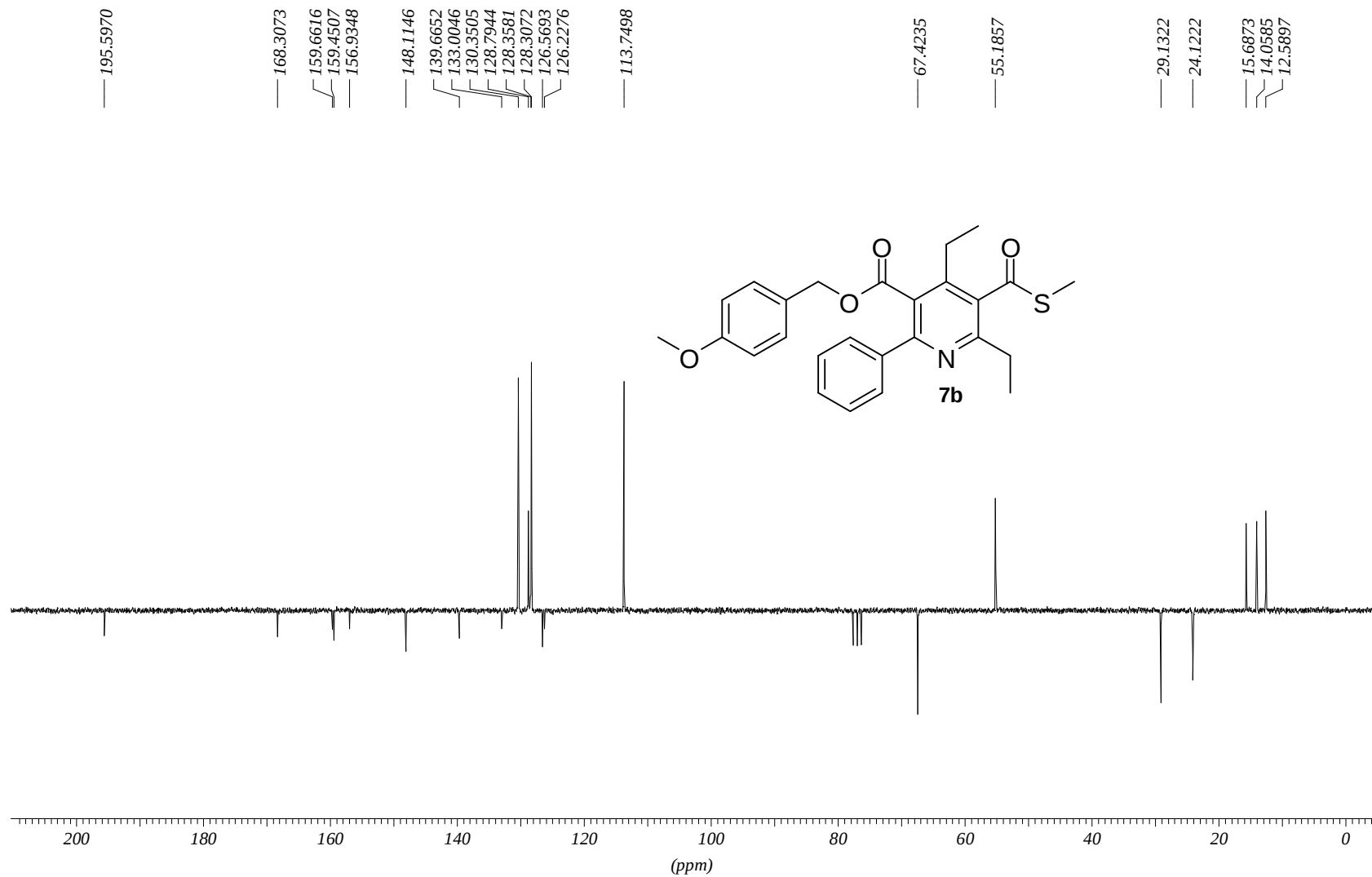
vsbzs3 4-methoxybenzyl 4,6-diethyl-5-(methylthiocarbonyl)-2-phenylnicotinate
in CDCl₃

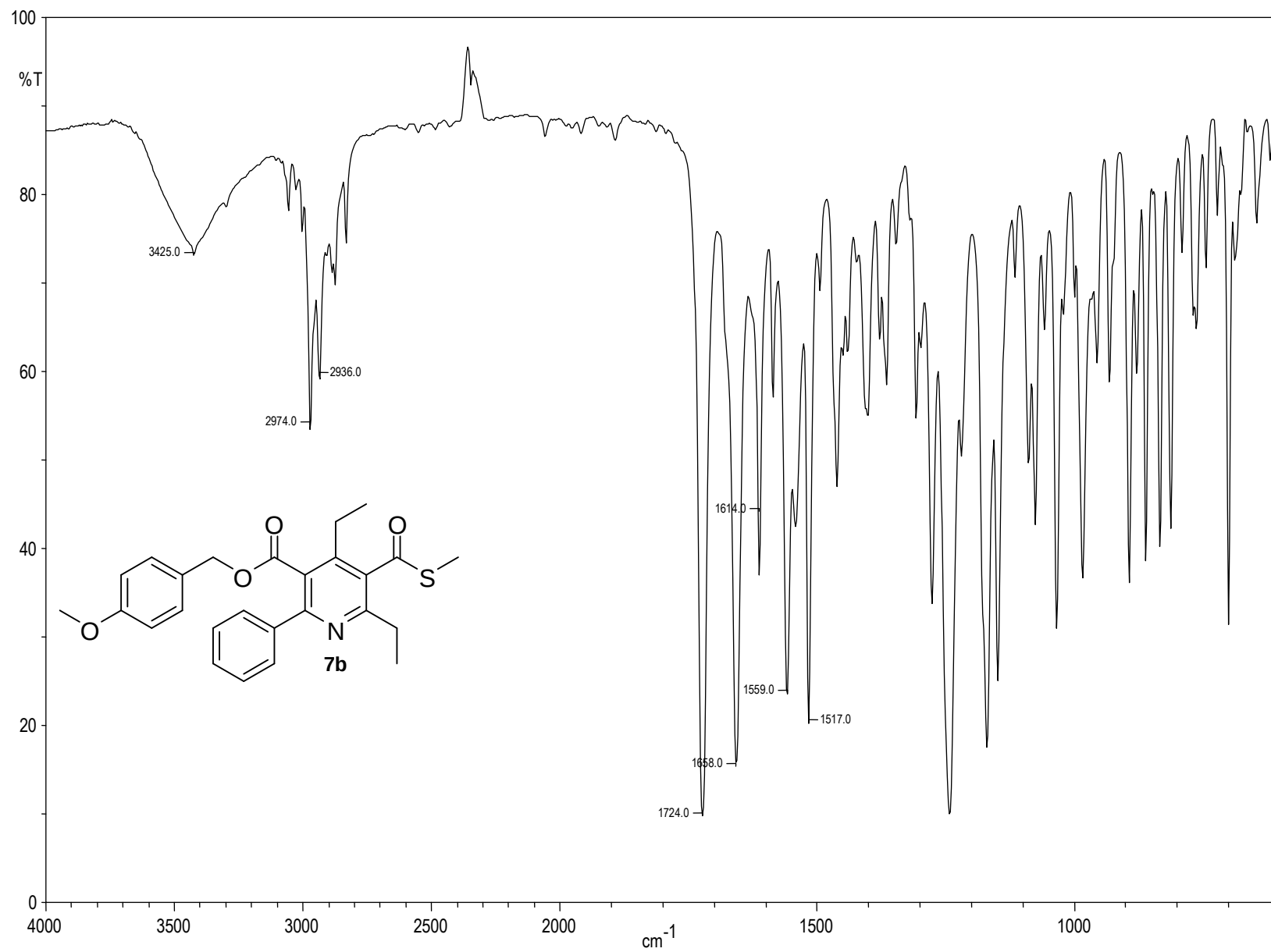


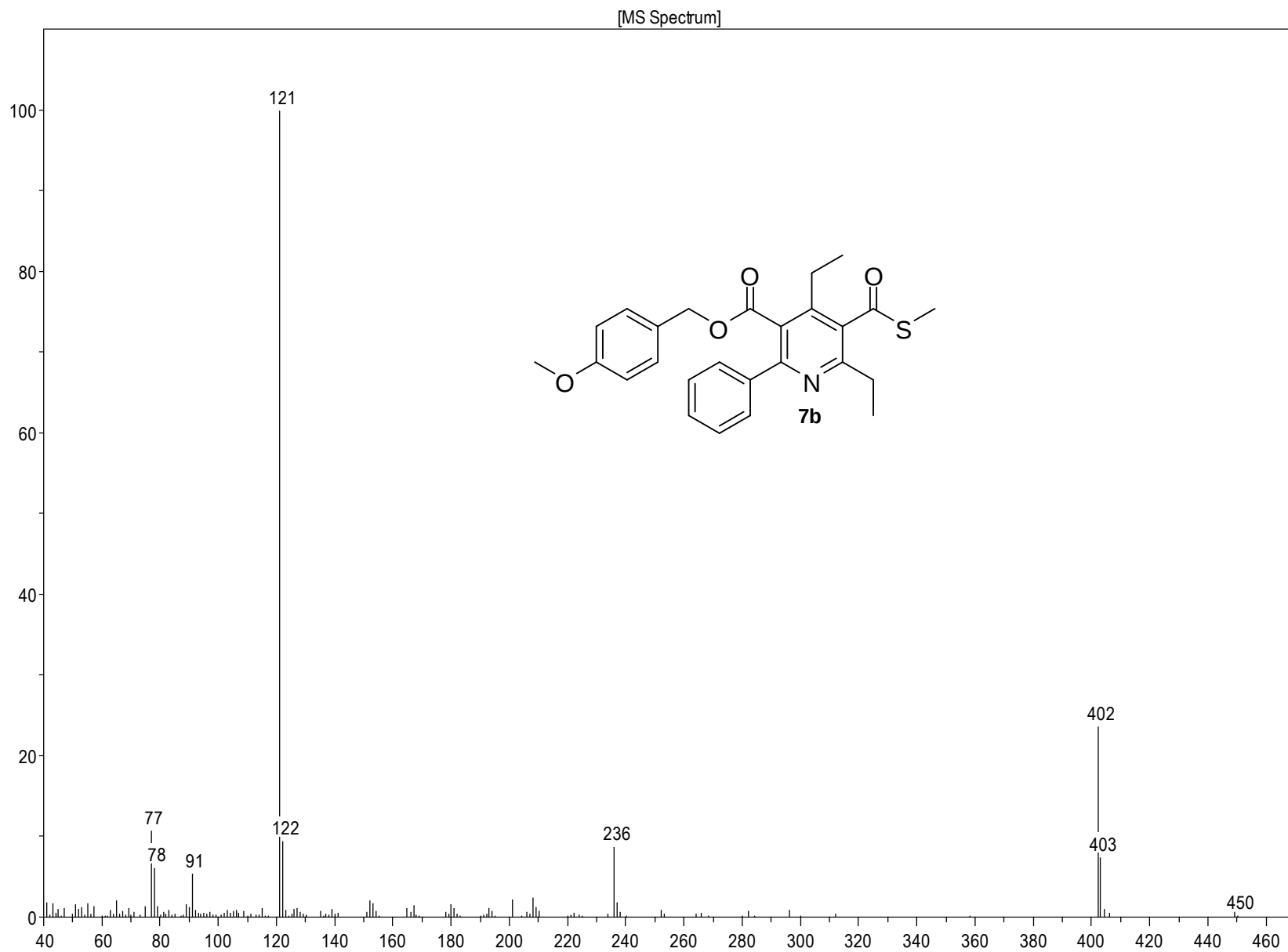
ANHANG

vsbzs3 4-methoxybenzyl 4,6-diethyl-5-(methylthiocarbonyl)-2-phenylnicotinate

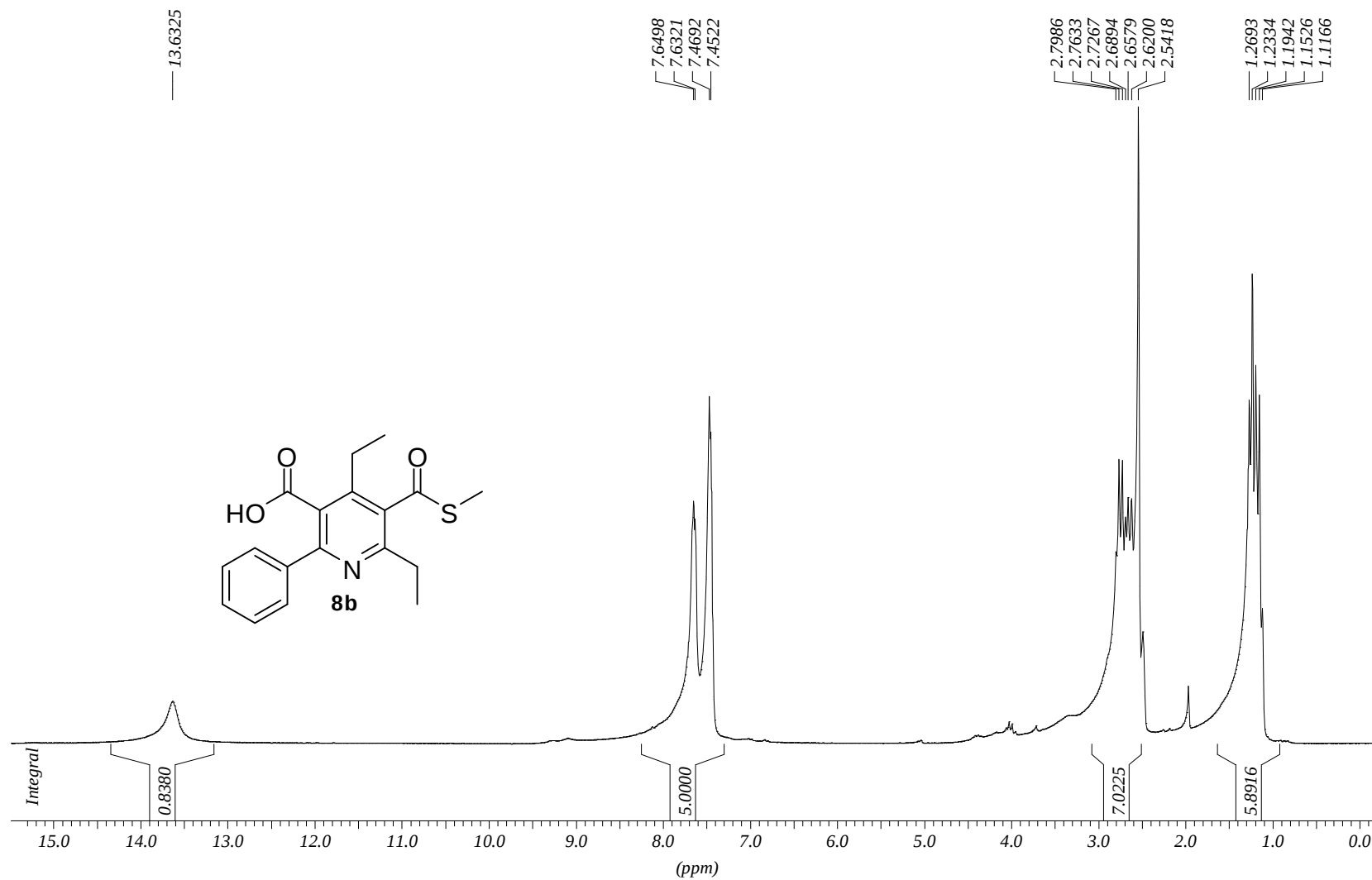
in CDCl₃



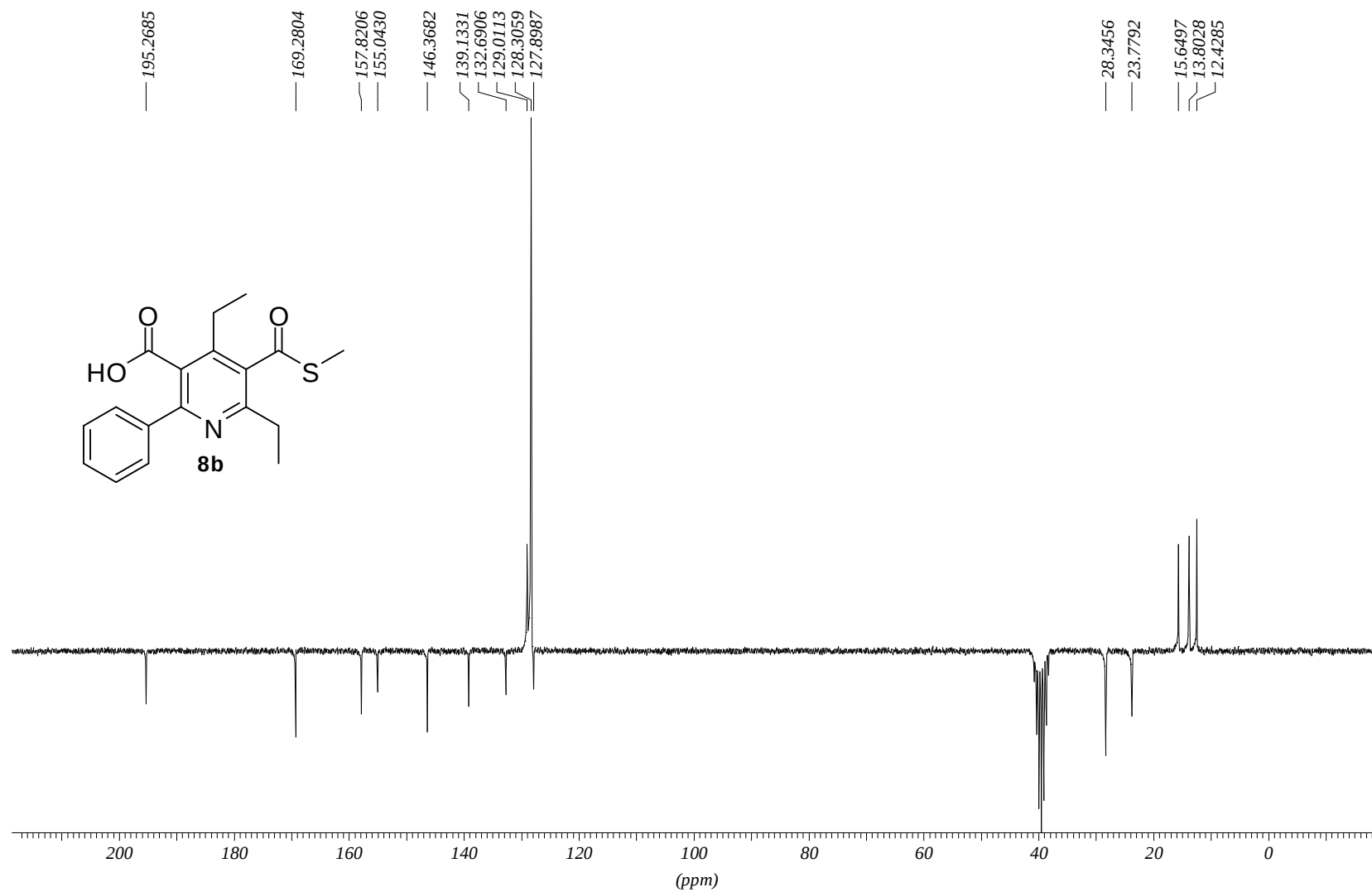


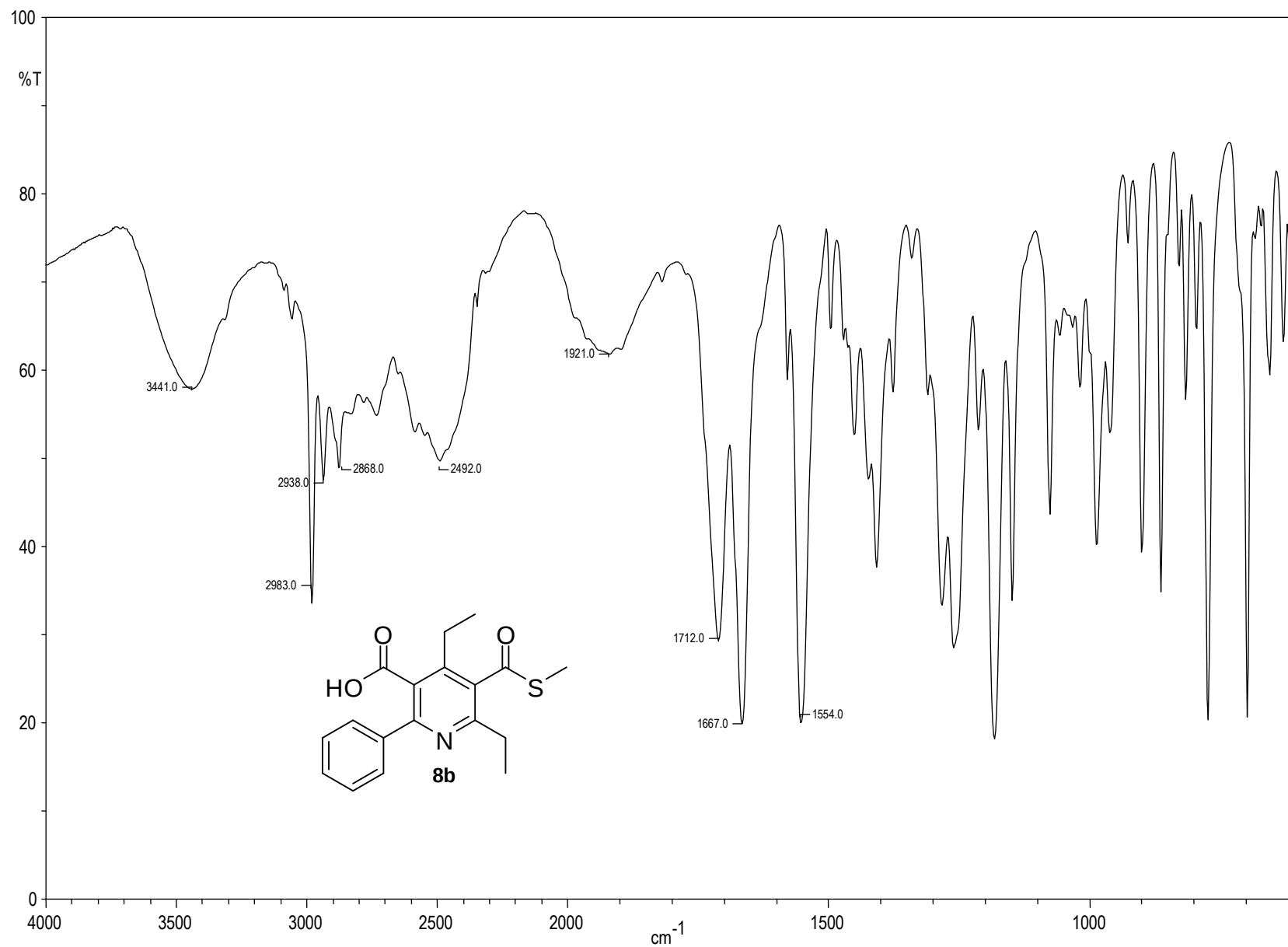


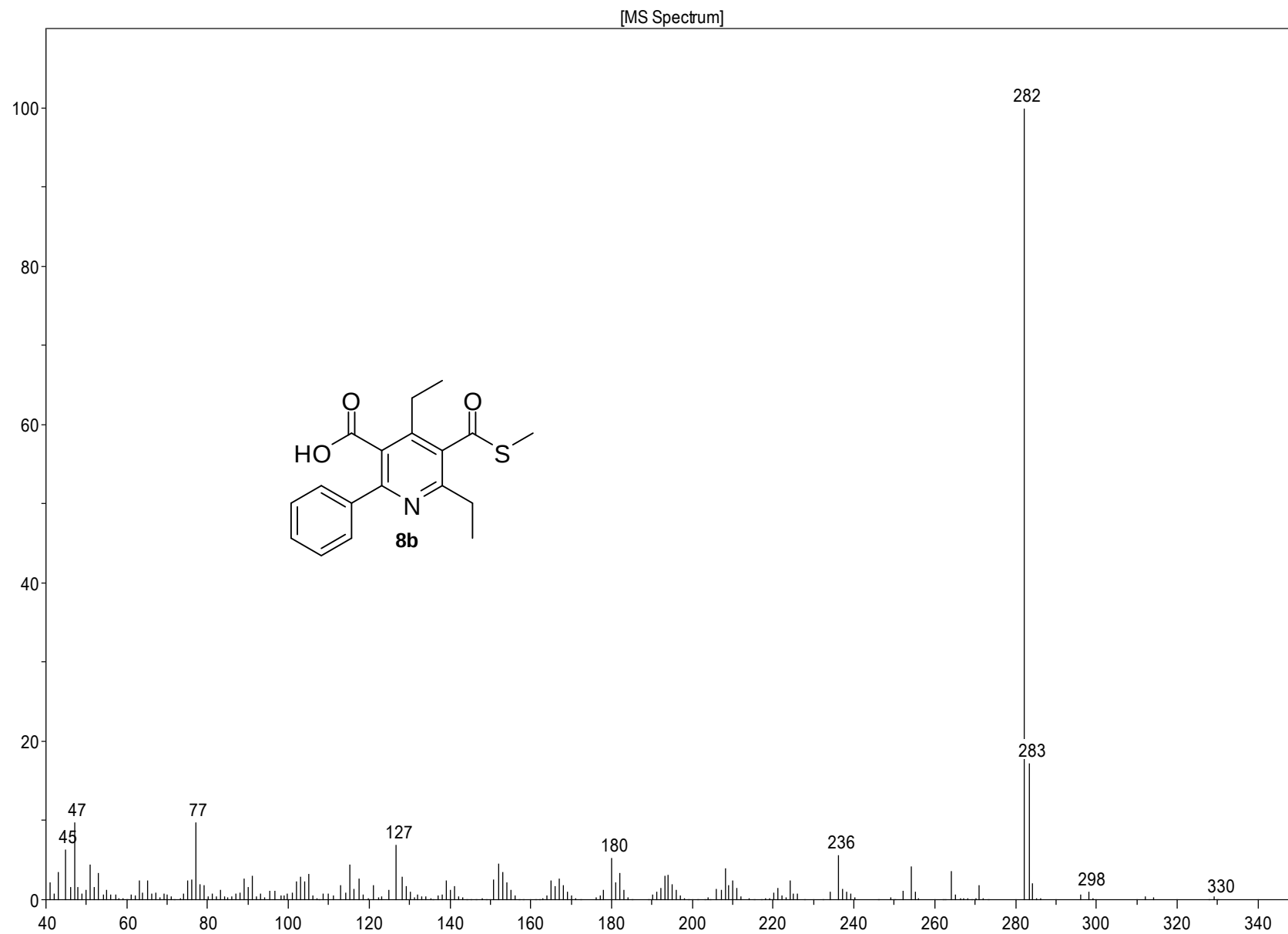
vscoohsch3 4,6-diethyl-5-(methylthiocarbonyl)-2-phenylnicotinic acid in DMSO



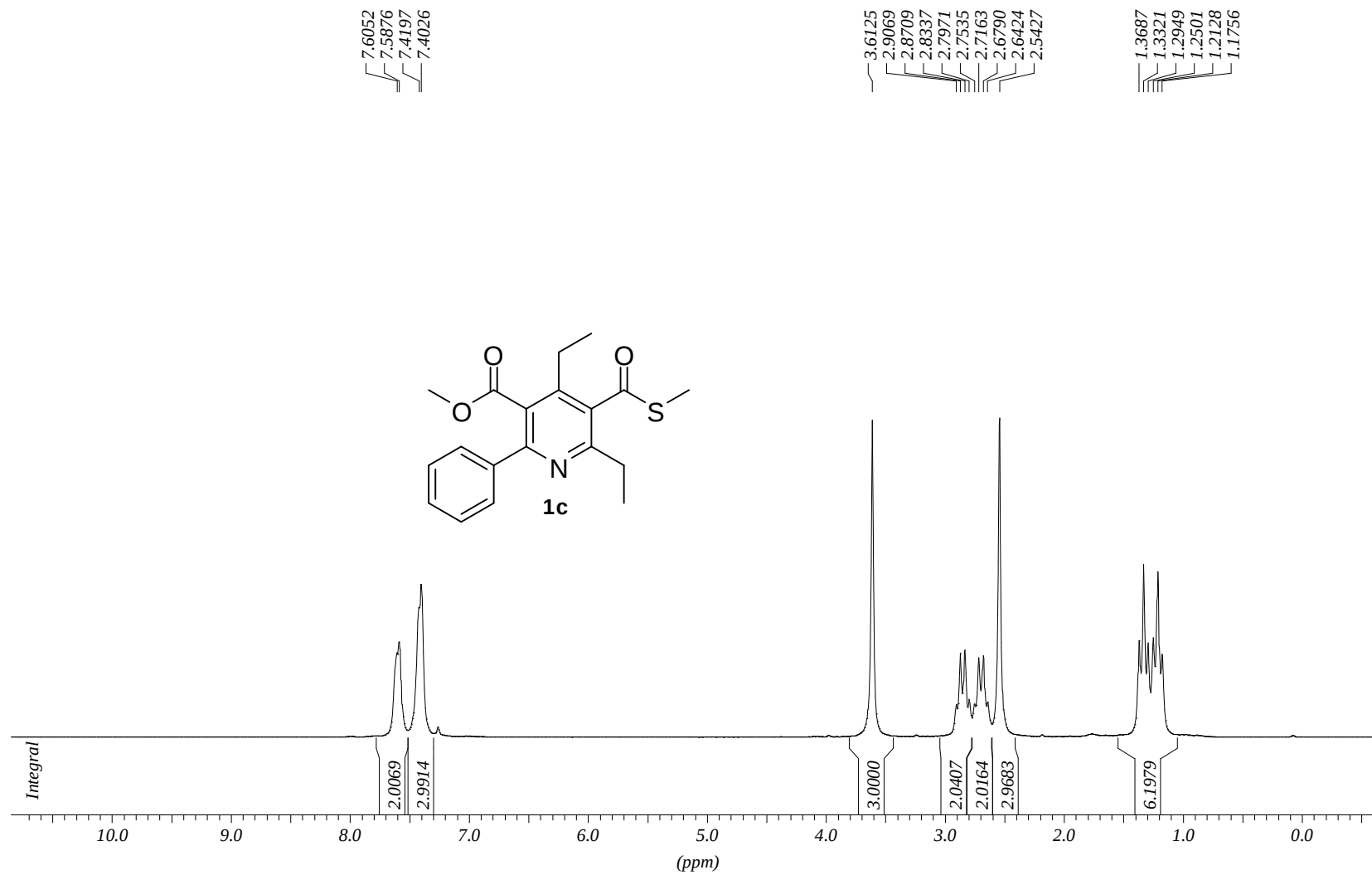
vscoohsch3 4,6-diethyl-5-(methylthiocarbonyl)-2-phenylnicotinic acid
in DMSO



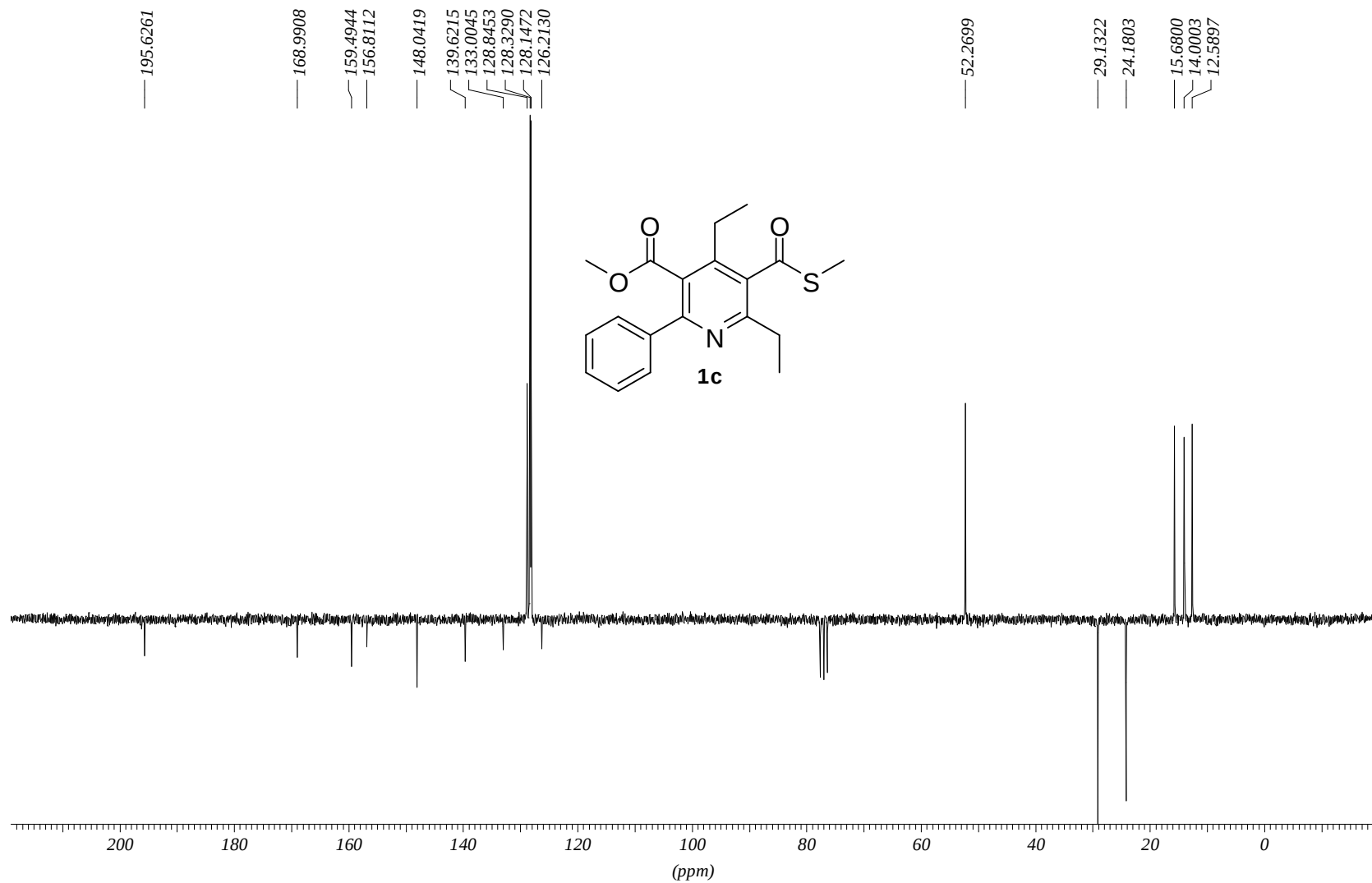


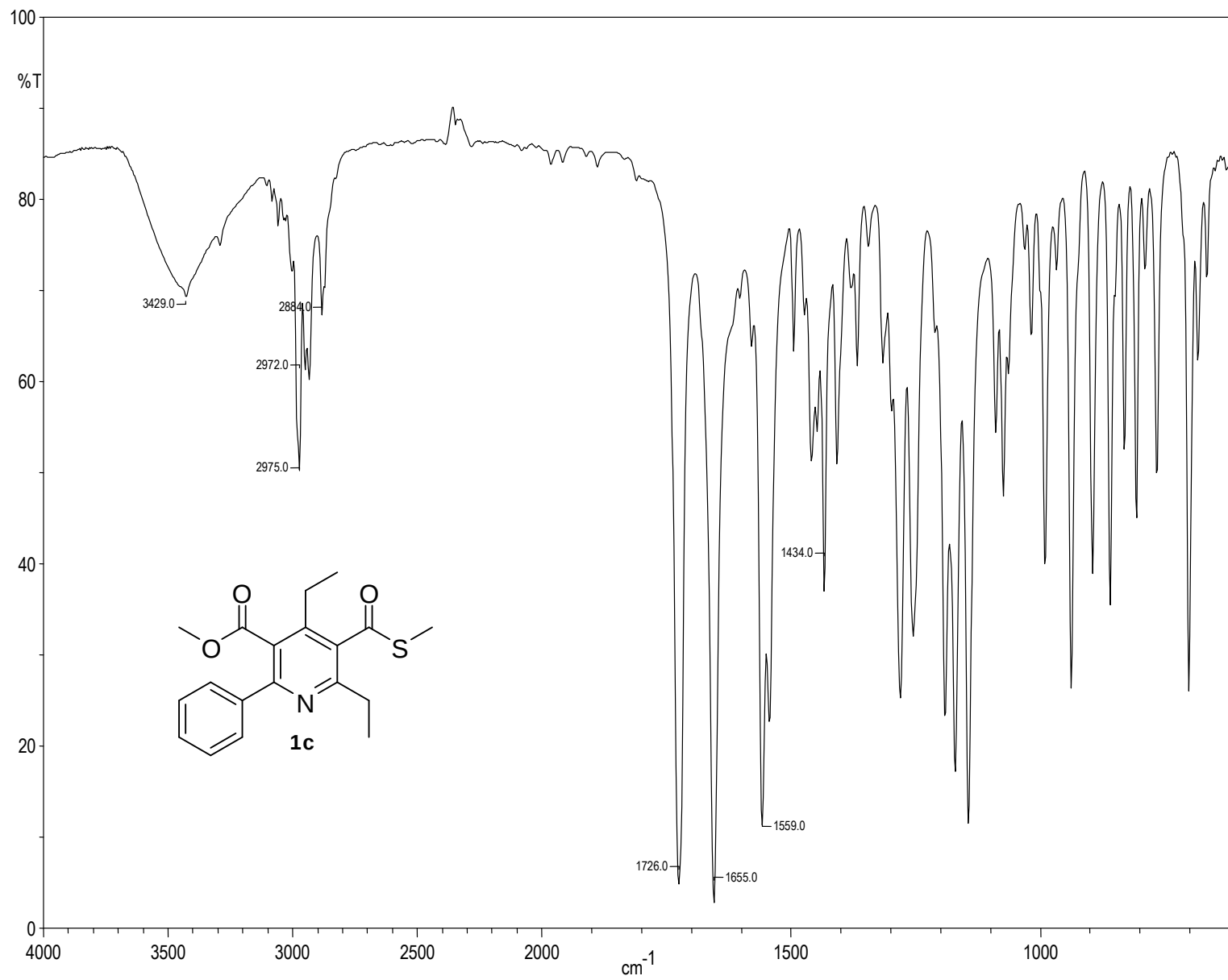


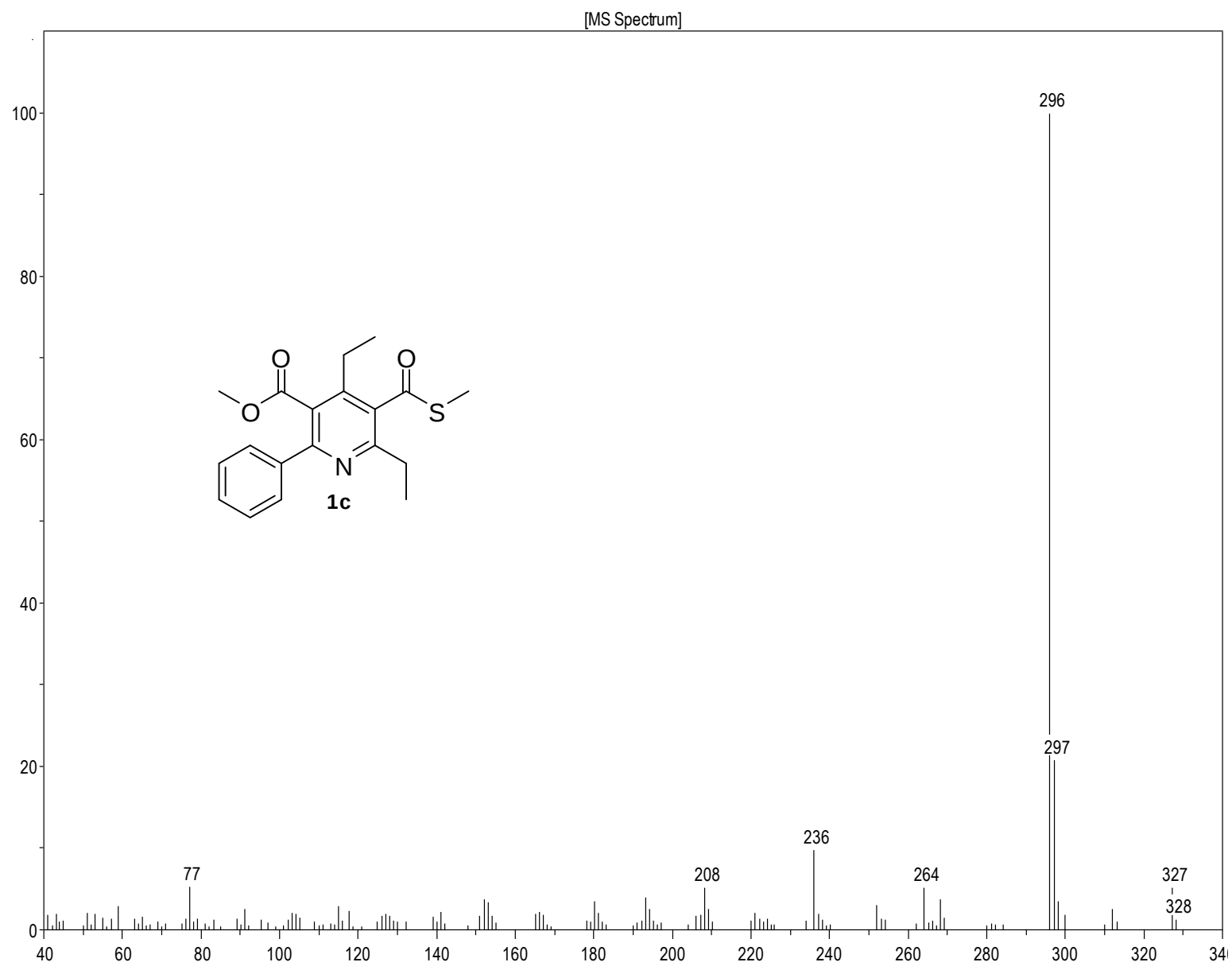
vsOCH₃SCH₃ methyl 4,6-diethyl-5-(methylthiocarbonyl)-2-phenylnicotinate
in CDCl₃



vsOCH₃SCH₃ methyl 4,6-diethyl-5-(methylthiocarbonyl)-2-phenylnicotinate
in CDCl₃







5.2 Curriculum Vitae

Name: Veronika Schreiber
Geburtsdatum: 25. Februar 1984
Familienstand: ledig
Staatsbürgerschaft: Österreich
Eltern: Dipl.-Päd. Marlies Schreiber
Dr. med. Harald Schreiber
Geschwister: Mag. Barbara Schreiber

Ausbildung:

10/2007 – 12/2007 Praktische Durchführung der Diplomarbeit am Department für Arznei- und Naturstoffsynthese
Seit 09/2002 Studium der Pharmazie/Universität Wien
09/1994 – 06/2002 Gymnasium GRG XII Rosagasse, Wien
09/1990 – 06/1994 Volksschule Hetzendorferstraße, Wien

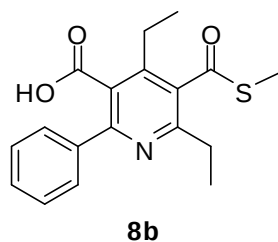
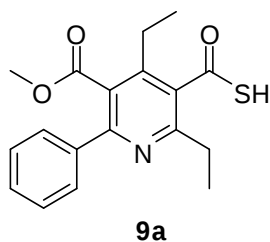
Berufliche Erfahrungen:

10/2007 – 01/2010 Tutorium zum Praktikum „Arzneistoffsynthese“ für Studierende der Pharmazie an der Universität Wien
09/2007 Praktikantin bei Boehringer Ingelheim Austria GmbH in der Abteilung Qualitätskontrolle
09/2005 Praktikum in der Spitalsapotheke des Hanusch-Krankenhauses
09/2004 Praktikum in der Spitalsapotheke des Hanusch-Krankenhauses

5.3 Zusammenfassung

Synthese neuer Adenosin-A3 Rezeptor-Antagonisten als PET-Tracer Precursoren

In der vorliegenden Arbeit wird zunächst eine Einführung über die Bedeutung des Adenosin-Rezeptors und der Positronen-Emissions-Tomographie gegeben. Dann werden die Synthesen und die spektroskopische Charakterisierung zweier Precursoren (**9a**, **8b**) von F-18-markierten Radiotraceren beschrieben und diskutiert. Diese sollen für die Positronen-Emissions-Tomographie als A3-Adenosin-Rezeptor-affine Tracer Verwendung finden.



Außerdem wird für vergleichende Untersuchungen und vor allem Verteilungsstudien ein präparativer Zugang zu der Verbindung **1c** eröffnet.

