



universität
wien

DIPLOMARBEIT

Titel der Diplomarbeit

Studien zur Herstellung einer neuen Vorstufe eines MCH₁-Rezeptor-
Antagonisten für PET-diagnostische Zwecke

angestrebter akademischer Grad

Magistra der Pharmazie (Mag.pharm.)

Verfasserin: Johanna Beichl

Studienrichtung /Studienzweig Pharmazie (A 449)
(lt. Studienblatt):

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

Wien, im September 2010

People come into our lives for a reason

Wicked

Vorwort

Die vorliegende Diplomarbeit wurde am Department für Arznei- und Naturstoffsynthese der Universität Wien im Zeitraum von März bis September 2010 erarbeitet.

Zu aller erst möchte ich mich bei Ao. Univ.-Prof. Dr. Helmut Spreitzer für die Möglichkeit bedanken unter seiner Leitung meine Diplomarbeit durchführen zu können.

Ebenfalls bedanke ich mich bei Ao. Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Holzer für die Aufnahme und Interpretation meiner Spektren.

Weiterer Dank gebührt Dr. Leo Jirovetz für die Aufnahme der DI-Massenspektren, Ing. Peter Unteregger für die Aufnahme der hochauflösenden Massenspektren und Mag. Johannes Theiner für die Durchführung der Elementaranalysen.

Besonders möchte ich mich bei meiner Betreuerin Mag. Evi Schirmer bedanken, da sie mich mit großem Einsatz durch meine Arbeit begleitet hat und immer für Fragen und Probleme zur Stelle war.

Genauso möchte ich mich bei Dr. Karem Shanab für seine Tipps und Tricks bedanken.

Bei Mag. Birgit Bornatowicz und meinen Labor-Kollegen Petra und Thomas möchte ich mich nicht nur für die Unterstützung und Hilfe bedanken, sondern auch für die lustige und interessante gemeinsame Zeit.

Großen Dank auch an meine Eltern, die mein Interesse für Pharmazie geweckt und in Folge das Studium ermöglicht haben und an meine Brüder, die ein wichtiger Teil in meinem Leben sind.

Meiner Taufpatin Gabi möchte ich für ihre großzügige und liebevolle Unterstützung danken.

Frau Mag. Elisabeth Bauer-Soos möchte ich für ihr Entgegenkommen danken, das mir ermöglicht hat Diplomarbeit, Arbeit und Beendigung des Studiums unter einen Hut zu bringen.

Weiters bedanke ich mich bei meinen Freunden und Studienkollegen für ihre Hilfe und die schöne gemeinsame Zeit.

Zu guter Letzt möchte ich mich von ganzem Herzen bei meinem Freund Christoph bedanken, der mir nicht nur während der Diplomarbeit zur Seite gestanden ist, sondern mich in den letzten Jahren durch alle Höhen und Tiefen begleitet hat.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	11
1.1	Melanin-Concentrating Hormone (MCH)	11
1.2	MCH in Zusammenhang mit Adipositas	12
1.2.1	Gewichtsregulation durch den Hypothalamus und MCH	12
1.2.2	Adipositas	14
1.3	Der MCH-Rezeptor	16
1.4	Der MCH ₁ -Rezeptorantagonist <i>rac</i> SNAP-7941.....	17
1.5	Radiopharmazie	18
1.5.1	Die Geschichte der Radiopharmazie	18
1.5.2	Die radioaktive Strahlung.....	20
1.5.2.1	Die α -Strahlung	20
1.5.2.2	Die β -Strahlung, β -Zerfall	21
1.5.2.3	Die γ -Strahlung.....	22
1.5.3	Radioaktive Nuklide	22
1.5.3.1	Natürliche Nuklide.....	22
1.5.3.2	Künstliche Nuklide	23
1.5.3.3	Das Zyklotron	23
1.5.4	Radiopharmaka	24
1.5.4.1	Radiotherapeutika	24
1.5.4.2	Radiodiagnostika	24
1.5.5	Positronen-Emissions-Tomographie (PET)	25
1.5.5.1	Allgemeines	25

1.5.5.2	Das Prinzip der PET	25
1.5.5.3	PET- Tracer	27
2	Eigene Untersuchungen.....	29
2.1	Zielsetzung	29
2.2	Synthesen.....	31
2.2.1	Synthese von 2-(Allyloxy)ethyl-3-(3-brompropylcarbamoyl)-4-(3,4-difluorphenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäureester	31
2.2.2	Synthese von <i>t</i> -Butyl-4-(3-acetamidophenyl)piperidin-1-carbonsäureester	34
2.2.3	Die Zusammenführung der Fragmente 5 und 10 zu AE-SNAP: 2-(Allyloxy)ethyl-3-(3-(4-(3-acetamidophenyl)piperidin-1-yl)propylcarbamoyl)-4-(3,4-difluorphenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäureester	36
2.2.4	Die Darstellung von 2-Hydroxyethyl-3-(3-(4-(3-acetamido-phenyl)-piperidin-1-yl)propylcarbamoyl)-4-(3,4-difluorphenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäureester	38
2.2.5	Versuche zur Darstellung der SNAP-Säure 3-(3-(4-(3-Acetamido-phenyl)-piperidin-1-yl)propylcarbamoyl)-4-(3,4-difluorphenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure	40
2.2.5.1	1. Methode mit Trimethylsilyliodid	40
2.2.5.2	2. Methode mit LiOH·H ₂ O	41
2.2.5.3	3. Methode mit K ₂ CO ₃ -Pufferlösung	41
2.2.6	Darstellung von <i>p</i> -Methoxybenzyl-SNAP 4-Methoxy-benzyl-3-(3-(4-(3-acetamidophenyl)-piperidin-1-yl)propyl-carbamoyl)-4-(3,4-difluorphenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäureester	42
2.2.7	Versuche zur Darstellung der SNAP-Säure aus <i>p</i> -Methoxy-benzyl-SNAP	43
3	Experimenteller Teil	45
3.1	Allgemeines	45
3.2	Synthesen.....	46
3.2.1	Synthese von 5-(2-Methoxyacetyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion	46

3.2.2	Synthese von 2-(Allyloxy)ethyl-4-methoxy-3-oxobutansäure-ester.....	46
3.2.3	Synthese von 2-(Allyloxy)ethyl-4-(3,4-difluorphenyl)-6-methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäureester	48
3.2.4	Synthese von 2-(Allyloxy)ethyl-3-(3-brompropylcarbamoyl)-4-(3,4-difluorphenyl)-6-methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäureester.....	50
3.2.5	Synthese von <i>t</i> -Butyl-4-(trifluormethylsulfonyloxy)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carbonsäureester	52
3.2.6	Synthese von <i>t</i> -Butyl-4-(3-aminophenyl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carbonsäureester	52
3.2.7	Synthese von <i>t</i> -Butyl-4-(3-acetamidophenyl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carbonsäureester	53
3.2.8	Synthese von <i>t</i> -Butyl-4-(3-acetamidophenyl)piperidin-1-carbonsäureester	54
3.2.8	Synthese von N-(3-(Piperidin-4-yl)phenyl)acetamid	54
3.2.9	Synthese von 2-(Allyloxy)ethyl-3-(3-(4-(3-acetamidophenyl)-piperidin-1-yl)propylcarbamoyl)-4-(3,4-difluorphenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäureester	55
3.2.10	Synthese von (E)-2-(Prop-1-enyloxy)ethyl-3-(3-(4-(3-acetamidophenyl)piperidin-1-yl)propylcarbamoyl)-4-(3,4-difluorphenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäureester	57
3.2.11	Synthese von 2-Hydroxyethyl-3-(3-(4-(3-acetamidophenyl)-piperidin-1-yl)propylcarbamoyl)-4-(3,4-difluorphenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäureester	58
3.2.12	Synthese von 4-Methoxybenzyl-3-(3-(4-(3-acetamidophenyl)-piperidin-1-yl)propylcarbamoyl)-4-(3,4-difluorphenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäureester	59
4	Literaturverzeichnis	61
5	Anhang	65
	Abkürzungsverzeichnis.....	67
	Spektren	69
	Zusammenfassung	83

Abstract.....	84
Lebenslauf	85

1 Einleitung

1.1 Melanin-Concentrating Hormone (MCH)

Bei dem Melanin-Concentrating Hormone bzw. dem Melanin-konzentrierenden Hormon handelt es sich um ein zyklisches Polypeptid aus 19 Aminosäuren, das vorwiegend von den Neuronen des lateralen Hypothalamus und der Zona incerta gebildet wird. Aufgrund seiner orexigenen (appetitanregenden) Wirkung wird dem Neuropeptid große Bedeutung in Hinsicht auf Energiehaushalt und Körpergewicht zugeschrieben.^{1,2}

Die Vielfalt der Wirkungen des MCH ist erstaunlich: So sind beispielsweise einige niedere Wirbeltiere in der Lage ihre Farbe zu ändern um sich an ihre jeweilige Umgebung anzupassen. Dies steht in Zusammenhang mit MCH, das erstmals aus der Hypophyse von Knochenfischen – den Ketalachsen – isoliert wurde, da es zur Aggregation von Melanophoren führt.^{3,4} Durch die Aggregation dieser Pigmentzellen, die Melanin enthalten, wird der Effekt von α -MSH (Melanocyten stimulierenden Hormon) auf die Pigmentierung antagonisiert und es kommt schließlich zur Aufhellung der Haut. Diese duale Hormonkontrolle ermöglicht den Knochenfischen eine Anpassung an ihren Hintergrund.³ Eine hohe Konzentration von MCH hat bei Amphibien und Reptilien hingegen einen MSH-ähnlichen Effekt.^{4,5}

Die Gabe von hohen Konzentrationen von sMCH (salmon-MCH, Lachs-MCH) ergab bei Reptilien und Amphibien, aber auch bei Fischen, paradoxerweise eine erhöhte Pigmentierung. Dieser Effekt ist wahrscheinlich auf die abweichende AS-Sequenz außerhalb der Ringstruktur im Vergleich zum MCH von Mensch, Maus und Ratte zurückzuführen. Außerdem unterscheidet sich Lachs-MCH durch die Anzahl seiner Aminosäuren. Während sMCH 17 AS hat, haben Mensch, Maus und Ratte – mit kompletter Übereinstimmung – 19 AS. Die Übereinstimmung bei Mensch, Maus und Ratte lässt auf eine hohe evolutionäre Konservierung des Nonadecapeptids schließen (Abb.1).⁶

Weiters wurde MCH-Ausschüttung bei Fischen als Reaktion auf Stress beobachtet, wobei das Peptid als physiologischer Modulator der Stresskompensation fungiert.⁶

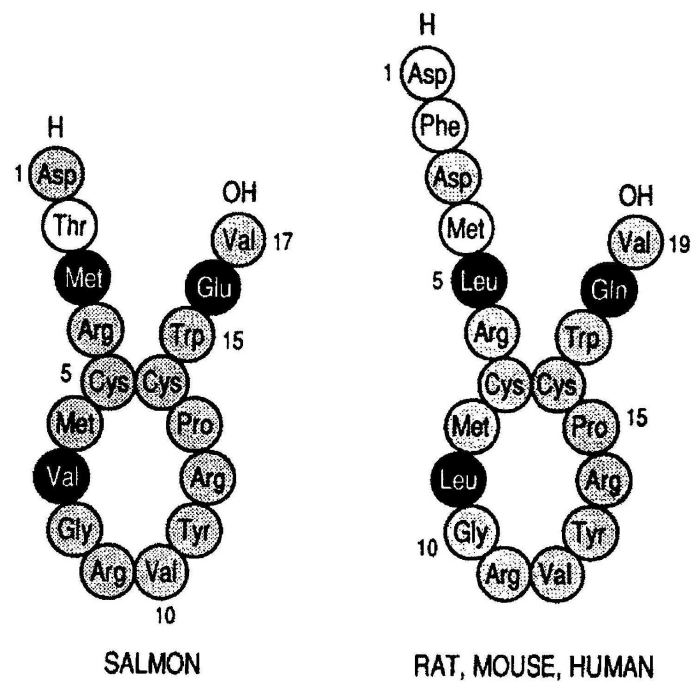


Abb. 1:⁶ Vergleich der Strukturen von sMCH und MCH bei Ratte, Maus und Mensch

1.2 MCH in Zusammenhang mit Adipositas

1.2.1 Gewichtsregulation durch den Hypothalamus und MCH

Die lateral hypothalamic area (LHA) trägt einen Teil zur Vernetzung von sensorischer Information und somatomotorischer Antwort in Bezug auf Hunger und Durst bei. Obwohl in der LHA eine sehr heterogene neurochemische Vielfalt anzutreffen ist, exprimiert eine äußerst hohe Zahl an Zellen MCH, was für den Energiehaushalt eine große Rolle spielt.⁷

Der Nucleus arcuatus (ACR) des Hypothalamus, ein weiterer Regulator der Energiehomöostase, wird einerseits von hormonellen und nahrungsspezifischen Signalen, andererseits auch vom neuronalen Feedback der Nuclei tractus solitarii (NTS) des Hypothalamus beeinflusst. So wird durch den Nucleus arcuatus über zwei entgegengesetzt wirkende Neuronenpopulationen ein Gleichgewicht zwischen Hunger und Appetit erreicht: Während das Neuropeptid Y appetitsteigernd wirkt,

bewirkt die Ausschüttung von α -MSH und anorexigener Amphetamine die Reduktion von Hunger (Abb.2).⁸

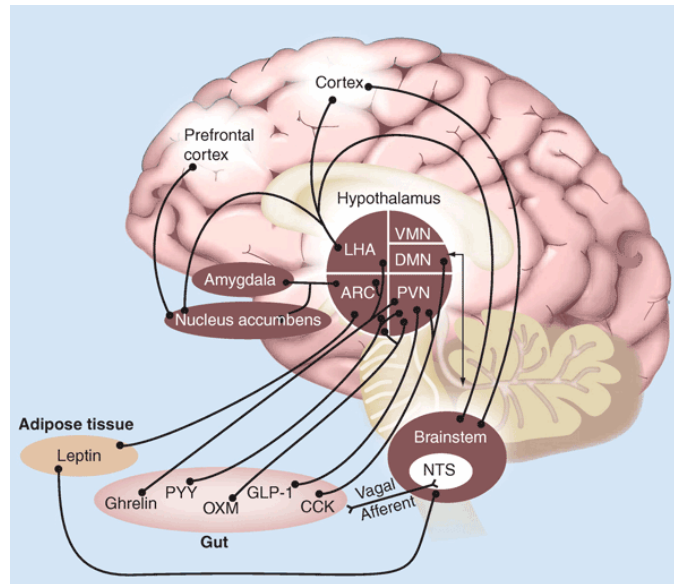


Abbildung 2:⁹ Hypothalamische Regulation der Nahrungsaufnahme: Kurzzeitige Regulation des Energiestatus erfolgt über Faktoren wie Ghrelin, ein Hormon, das bei akutem Hungergefühl ausgeschüttet wird, das Sättigungshormon Peptid YY (PPY) oder Oxyntomodulin (OXM), wogegen der Langzeitenergiestatus über periphere Hormone und Faktoren wie Insulin und Leptin beeinflusst wird. Weiters spielen die im Darm vorhandenen Dehnungsrezeptoren eine Rolle, da sie über afferente Nervenfasern des Vagus Rückmeldungen an den NTS im Hirnstamm senden.¹⁰

Um den Zusammenhang zwischen MCH und Körpergewicht zu veranschaulichen, wurden Untersuchungen durchgeführt, die eine deutliche Korrelation zwischen Nahrungsentzug und Überexpression von MCH zeigten.¹¹

Weiters führt die Behandlung mit MCH zu einer gesteigerten Nahrungsaufnahme. Dies konnte auch an Mäusen beobachtet werden, die einen Mangel an Leptin aufwiesen, da es bei ihnen zu einer erhöhten Expression von MCH kam.⁷ Versuchstiere, die MCH überexprimierten, entwickelten eine Esssucht, Adipositas, hatten erhöhte Blutglukosespiegel mit der Folge einer Insulinresistenz und eine Hyperinsulinämie mit reduziertem Ansprechen auf Insulingabe.¹²

1.2.2 Adipositas

Bei Adipositas (Synonym Fettleibigkeit, Fettsucht bzw. Obesitas) handelt es sich um starkes Übergewicht mit einer übermäßigen Vermehrung des Körperfetts und krankhaften Auswirkungen. Nach WHO-Definition spricht man ab einem Körpermasseindex (BMI) von 30 kg/m^2 von Adipositas, wobei noch mit Bauchumfang und Taille-Hüft-Verhältnis (waist hip ratio, WHP) zwei andere Kriterien zur Bewertung herangezogen werden. Was den Bauchumfang betrifft, sollte dieser bei Frauen unter 80 cm und bei Männern unter 92 cm sein. Das Taille-Hüft-Verhältnis soll bei Frauen kleiner als 0,85 und bei Männern kleiner als 1,0 sein und ist als Quotient aus Bauchumfang und Hüftumfang ermittelbar.^{13, 14}

Ausschlaggebend für das Risiko einer Herz-Kreislauferkrankung ist nicht in erster Linie der BMI sondern vielmehr das Fettverteilungsmuster. Personen mit einer hüft- und Oberschenkelbetonten Fettverteilung (Birnentyp) haben ein geringeres Risiko einer Folgeerkrankung als jene Personen, deren Fettdepots sich im Bauchraum und den inneren Organen (Apfeltyp) befinden. Dieses viszerale Fett (inneres Bauchfett) steht im Zusammenhang mit einem gestörten Fett- und Kohlenhydratstoffwechsel. Mit der Zunahme des inneren Bauchfetts steigt daher auch das Risiko für Folgeerkrankungen. Oft tritt Adipositas gemeinsam mit Insulinresistenz, Hypertonie und Dyslipidämie als tödliches Quartett oder metabolisches Syndrom auf.^{14,32}

Neben dem typischen Bild von Überernährung, meist in Kombination mit Bewegungsmangel, gibt es eine Vielfalt an Ursachen für Adipositas:

Zu sozio-kulturellen Faktoren zählen unter anderem Bewegungsarmut durch sitzende Tätigkeiten im Berufsleben oder den modernen Lebensstil dank Rolltreppen, Fahrstuhl oder Auto, sowie Erziehung („der Teller wird leer gegessen“) oder übergewichtige Eltern als negative Vorbilder.

Genetische Faktoren beeinflussen ebenfalls unseren Grundumsatz: Zwillingsstudien deuteten auf den Zusammenhang von Übergewicht und einer genetischen Prädisposition hin. Der Korrelationskoeffizient für den BMI lag bei 0,7.¹⁵ Weiters zeigten Untersuchungen bei Adoptivkindern einen Zusammenhang vom BMI der Kinder mit dem BMI ihrer leiblichen Eltern, wohingegen das Gewicht der Adoptiveltern keinen Einfluss hatte.¹⁶

Ein weiterer Faktor der zu Adipositas führen kann, ist der Einfluss von Stoffwechselerkrankungen. Wie hoch der Anteil der Fälle ist, bei denen eine Stoffwechselerkrankung tatsächlich die Ursache ist, ist noch nicht bekannt, jedoch ist gesichert, dass Erkrankungen wie eine Schilddrüsenunterfunktion (einschließlich Hashimoto-Thyreoiditis), Störungen des Kortisolhaushaltes (Cushing-Syndrom) oder Hyperinsulinismus zu Adipositas führen können.¹⁷ Neue Untersuchungen lassen auch auf einen Zusammenhang mit einer Infektion durch das Adenovirus des Typs HAdV-3 vermuten.¹⁸

Einige Medikamente sind auch aufgrund ihrer Nebenwirkungen für vermehrte Gewichtszunahme und im Extremfall auch für Adipositas verantwortlich. Zu den wichtigsten Vertretern mit solchen unerwünschten Arzneimittelwirkungen zählen z.B. orale Kontrazeptiva, Antidepressiva, Neuroleptika oder Kortikosteroide.¹⁹

Es gibt eine Reihe von Zivilisationskrankheiten, die als Folge von Adipositas oder als Begleiterscheinung auftreten können und zu einer zusätzlichen Risikoerhöhung für kardiovaskuläre Erkrankungen führen. Am häufigsten treten Hypertonie, Insulinresistenz und infolge dessen Diabetes mellitus Typ 2, Arteriosklerose, Dislipidämie sowie Gicht, Schlaganfall und Herzinfarkt auf.

Darüber hinaus ist Fettleibigkeit ein Risikofaktor für eine Verminderung der kognitiven Fähigkeiten und Demenzerkrankungen einschließlich Alzheimer.²⁰ Dies steht jedoch hauptsächlich mit Diabetes mellitus als Begleiterkrankung in Zusammenhang, da bekannt ist, dass es bei dieser Erkrankung zu Defekten des Gefäßsystems kommt und zusätzlich ein Defekt des Glukosetransportmechanismus ins Gehirn vorliegt.²¹

1.3 Der MCH-Rezeptor

Beim MCH-Rezeptor handelt es sich um einen G-Protein gekoppelten Rezeptor (GPCR) der Rhodopsin Familie, zu denen 90% der Rezeptoren zählen, der für die spezifische Wirkung des MCH verantwortlich ist, die – wie schon erwähnt – in Pigmentänderung bei Fischen bzw. in der Regulation des Energiehaushalts bei Säugetieren resultiert.²²

Ursprünglich wurde der MCH-R aufgrund seiner strukturellen Ähnlichkeit zu den Somatostatin-Rezeptoren als Somatostatin-like receptor (SLC)-1 oder als GRP 24 bezeichnet.²³ Es handelt sich hierbei um einen Rezeptor mit 402 Aminosäuren der typische strukturelle Merkmale für einen GPCR aufweist, wie sieben transmembranäre α -Helices die über sechs Schleifen unterschiedlicher Länge miteinander verbunden sind. Spezifische Liganden an der extrazellulären oder transmembranären Domäne führen zu Konformationsänderungen, die zur Aktivierung des G-Proteins und dadurch zur Aktivierung weiterer Signaltransduktionswege führen.²⁴

MCH bindet mit einer sehr hohen Selektivität an den MCH-R. Es wurde festgestellt, dass MCH keinerlei Affinität zu den Melanocortin-Rezeptoren hat und auch umgekehrt keine Bindung von MSH an den MCH-R stattfindet.²⁴

Der aus Nagern und Menschen isolierte MCH₁-R hat eine Länge von 353 Aminosäuren und ist mit einer Übereinstimmung der Aminosäuresequenz von 96% bei den verschiedenen Spezies wie Maus, Ratte, Hund, Affe und beim Menschen hoch konserviert.²⁵ Bei diesem Rezeptor handelt es sich auch um das Target, das bei der Arzneimitteltherapie von Adipositas von Interesse ist. Eine Blockade dieses Rezeptors ergab bereits im Tierversuch bei Ratten die gewünschte Wirkung von reduzierter Nahrungskonsumation.

Hingegen konnte der MCH₂-R bislang nur beim Menschen gefunden werden.¹ Mit einer Übereinstimmung von 38% in der Aminosäuresequenz gibt es deutliche strukturelle Unterschiede zum MCH₁-R. Trotzdem zeigt er eine hohe Bindungsaffinität zu MCH, was in IP₃ Umsetzung und Freisetzung von intrazellulärem Ca²⁺ resultiert.²⁵

1.4 Der MCH₁-Rezeptorantagonist *rac*SNAP-7941

Die Tatsache, dass eine intracerebroventrikuläre Injektion von MCH bei Mäusen eine Steigerung der Nahrungsaufnahme verursacht und bei Präpro-MCH-knockout-Mäusen hingegen eine verringerte Aufnahme, sowie reduziertes Körpergewicht zu beobachten waren, machte den MCH₁-Rezeptor zu einem interessanten Target für die Pharmakotherapie von Adipositas. Der erste nicht-peptidische MCH₁-Rezeptor-Antagonist war T-226296, der mit seiner Entdeckung die Weichen für weitere Verbindungen stellte.

Mit der Synthese von GW3430 wurde eine oral aktive Verbindung zugänglich, bei der ein signifikanter dosisabhängiger Gewichtsverlust bei adipösen Mäusen zu beobachten war.²⁶

Das von der Firma Synaptic Pharmaceutical synthetisierte und mittlerweile patentierte *rac*SNAP-7941 stellte sich schließlich als interessantes Therapeutikum zur möglichen Behandlung von Adipositas heraus. Neben der Reduktion des Körpergewichts als Reaktion auf SNAP-Gabe durch einerseits verringerte Nahrungsaufnahme, andererseits durch gesteigerte Metabolisierung, konnte auch ein antidepressiver und anxiolytischer Effekt beobachtet werden: es kam zu einer eindeutigen Reduktion der Immobilisation und Erhöhung der Schwimmzeit im Rattenschwimmtest.^{1,26} Jedoch konnte diese Wirkung bei Basso *et al*²⁷ nicht bestätigt werden, was diese Beobachtungen fraglich macht.

Mit einer 1000-fach höheren Selektivität von SNAP für den MCH₁-R im Vergleich zu MCH₂-R und damit einer direkten Wirkung auf die Nahrungsaufnahme konnte gezeigt werden, dass selbst die Aufnahme gesüßter Kondensmilch direkt proportional zur Dosis des verabreichten Antagonisten gesenkt werden konnte. Außerdem wurde gezeigt dass bei langfristiger Verabreichung von SNAP im Vergleich zu D-Fenfluramin eine nachhaltige Gewichtsreduktion erzielt werden konnte, wohingegen bei kurzzeitiger Anwendung durch D-Fenfluramin eine stärkere Inhibition der Aufnahme von süßer Milch die Folge war.¹

1.5 Radiopharmazie

1.5.1 Die Geschichte der Radiopharmazie

Ein Meilenstein für die Radiologie und Radiopharmazie war Ende des 19. Jahrhunderts die Entdeckung der Radioaktivität und damit die Möglichkeit, durch die Strahlung von verschiedenen natürlich vorkommenden Stoffen Einblick in den lebenden Körper zu bekommen. Diese Beobachtungen wurden von Wilhelm Conrad Röntgen (1845-1923) und ein Jahr später von Henri Becquerel (1852-1908) gemacht.

Nach der Entdeckung folgte bald der Einsatz von radioaktiven Substanzen im Bereich der Therapie von Hauterkrankungen, wo bereits der Einsatz von Röntgenstrahlen seine Anwendung gefunden hatte. Neben der Therapie von Akne und Kupferausschlag gab es auch Berichte über Erfolge bei therapeutischer Haarentfernung. Außerdem wurden radioaktive Substanzen zur Behandlung von Lungentuberkulose, Elephantiasis, Syphilis oder Epilepsie erprobt. Es kam zu einem richtigen „Hype“ was Radioaktivität betraf und bald konnte man Geräte kaufen, die Brunnenwasser radioaktiv anreichern sollten um die Kurbäder „nach Hause zu holen“. Mit radioaktivem Wasser wurde die Verlangsamung des Alterungsprozesses und Revitalisation verbunden. Üblich waren auch diverse pharmazeutische Präparate wie Suppositorien, Globuli, Pastillen, Injektionen oder sogar Inhalatoren, die mit radioaktiven Substanzen versetzt wurden. Zur Behandlung von Lupus wurde ein sogenanntes Uranpflaster verschrieben, das aus in Wachs gebetteten Uransalzen bestand und mit Leder an der jeweiligen Stelle befestigt wurde. Um nicht direkt mit der Haut in Kontakt zu treten wurde es noch in Wachspapier gewickelt.

Schon in den ersten Jahren nach ihrer Entdeckung erkannte man die Wirkung radioaktiver Strahlung auf Tumorzellen. Bereits 1905 wurde in den USA die erste Spickung eines Tumors durchgeführt, wobei eine radioaktive Substanz in geschlossener Form, z.B. in einem Glasröhrchen oder einer Metallkapsel, in den Körper eingebracht wurde und mithilfe dieses Gefäßes auch wieder aus dem Körper entfernt werden konnte. Nach dem Ersten Weltkrieg konnten auf diesem Gebiet bedeutende Erfolge erzielt werden. Aufgrund neuer Messgeräte wurde es möglich die zu verabreichenden Dosen genauer zu bestimmen. Nach einem langwierigen Streit

zweier Lager wurde schließlich zugunsten der fraktionierten Bestrahlung als Standardtherapie entschieden, die im Gegensatz zur Intensivbestrahlung niedrigere Dosen aber dafür eine regelmäßige Bestrahlung verlangte.

Bald wurde man aber auch auf die negativen Auswirkungen der radioaktiven Substanzen aufmerksam: es wurden Entzündungen und Rötungen der Haut bei längerer Einwirkung von Radiumpräparaten bis hin zu bösartigen Entwicklungen der Entzündungen beobachtet. Man wurde sich bewusst, dass zwar einerseits Tumorzellen damit vernichtet werden konnten, aber auch das umliegende Gewebe in Mitleidenschaft gezogen wurde. Zudem wurde beobachtet, dass kleine Säugetiere, wie Mäuse, bei intensiver Bestrahlung innerhalb von kürzester Zeit starben.

Für die Einführung von Radioaktivität in der Diagnostik war ein Chemiker namens George de Hevesy (1885-1966) von großer Bedeutung. Er entwickelte eine Methode, die später in der Medizin als Tracer-Methode bekannt wurde. Als Junggeselle arbeitete und wohnte er zeitweise in England, wo er auf den Verdacht hin, dass seine Vermieterin die Reste des berühmten Sonntagmahls (Meatpudding) in der darauffolgenden Woche wieder verwertete, die Essensreste mit einer kleinen Menge eines radioaktiven Isotops versetzte. Tatsächlich konnte er ein paar Tage später die alten Reste identifizieren und als er dies triumphierend seiner Vermieterin kundtat, sich nach einer neuen Unterkunft umsehen.

Einen Durchbruch stellte die Entdeckung der künstlichen Radionukleotide im Jahr 1933 dar, wobei es wichtig war, dass es sich um Verbindungen handeln musste die von Organen und Geweben selektiv aufgenommen werden und um Isotope, die eine relativ kurze Halbwertszeit besitzen. Durch die Entwicklung des Zyklotrons konnte noch ein weiterer Entwicklungssprung gemacht werden, jedoch brachte dies erst nach Ende des Zweiten Weltkriegs einen deutlichen generellen Aufschwung.²⁸

1.5.2 Die radioaktive Strahlung

Bei radioaktiver Strahlung handelt es sich um die Ausbreitung von Teilchen oder Wellen, die beim Zerfall instabiler Kerne entstehen, was man im ersten Fall als Korpuskelstrahlung und im anderen als Wellenstrahlung bezeichnet. Die Tatsache, dass sich diese Strahlung im elektrischen Feld in drei verschiedene Teile aufspalten lässt, führte zu der Erkenntnis, dass es drei Strahlungsarten gibt (Abb.3).

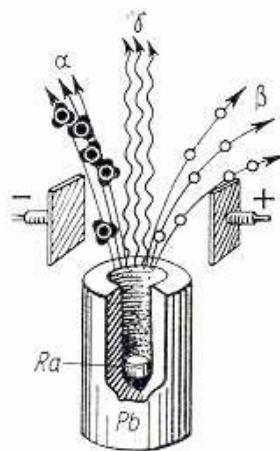


Abb. 3:²⁹ Die Ablenkung der radioaktiven Strahlung im elektrischen Feld

1.5.2.1 Die α -Strahlung

Dabei handelt sich es um den Teil der Strahlung, der vom elektrischen Feld wie ein Strom positiv geladener Teilchen abgelenkt wird. Die α -Strahlung besteht aus doppelt positiv geladenen Heliumkernen, also zweiwertigen Kationen, weshalb sie auch zur Ionenstrahlung zählt. Die Austrittsgeschwindigkeit aus dem Kern entspricht ca. 10% der Lichtgeschwindigkeit. Ihre Reichweite in der Luft beträgt nur wenige Zentimeter. Außerdem ist die α -Strahlung bereits mithilfe dünner Barrieren, wie zum Beispiel Papier, abschirmbar.

Aufgrund der geringen Reichweite und der geringen Eindringtiefe in die menschliche Haut ist die α -Strahlung für den Menschen nicht sehr gefährlich. Beim Einatmen oder bei der Einnahme über Speisen ist sie jedoch aufgrund ihres starken ionisierenden Potentials um den Faktor 20 schädlicher als β - oder γ -Strahlung.

1.5.2.2 Die β -Strahlung, β -Zerfall

Die β -Strahlung ist ebenfalls eine ionisierende Strahlung die beim β -Zerfall entsteht. Was ihr Verhalten im elektrischen Feld betrifft, gleicht es dem Verhalten eines Stroms negativ geladener Teilchen. Bei dieser Strahlung kann man zwischen der häufiger auftretenden β -Strahlung, die aus Elektronen besteht und der seltener auftretenden β^+ -Strahlung unterscheiden, bei deren Teilchen es sich um Positronen handelt. Die β -Strahlung hat im Allgemeinen weniger Energie als die α -Strahlung und wirkt auch weniger ionisierend als diese, hat jedoch eine größere Reichweite von einigen Metern. Im Vergleich zur α -Strahlung lässt sich die β -Strahlung auch relativ einfach abschirmen, auch wenn es hier etwas dickerer Materialien wie Glas oder Aluminium bedarf.

Kommt der Mensch in Kontakt mit β -Strahlung werden nur äußerste Hautschichten geschädigt. Es kommt an diesen Stellen zu intensiven Verbrennungen, an denen es als Spätfolge zu Hautkrebs kommen kann. Gelangt die Strahlung in den Körper, kann es zu Störungen der Schilddrüse bis hin zu Schilddrüsenkarzinomen (bei radioaktivem Iod-131), aber auch zu Knochenkrebs oder Leukämie kommen.

Beim β -Zerfall verlässt in Folge des Zerfallvorgangs ein energiereiches β -Teilchen - entweder ein Elektron oder ein Positron - den Kern. Gleichzeitig entsteht ein Antineutrino oder ein Neutrino. Diese beiden emittierten Teilchen werden jedoch nicht wirklich aus dem Kern freigegeben. Je nach Art der entstandenen Teilchen unterscheidet man zwischen dem β^- - und dem β^+ -Zerfall.

Beim β^- -Zerfall kommt es in einem Nuklid mit Neutronenüberschuss zur Umwandlung eines Neutrons in ein Proton und zur Emission eines Elektrons und eines Antineutrinos. Der β^+ -Zerfall tritt vorwiegend bei Nukliden mit Protonenüberschuss

auf, wobei ein Proton unter Abgabe eines Positrons und eines Neutrinos in ein Neutron umgewandelt wird. Wie beim β -Zerfall bleibt die Massenzahl gleich, doch Kernladungszahl verringert sich im Gegensatz dazu um eins.^{29, 30}

1.5.2.3 Die γ -Strahlung

Die dritte Strahlungsart, die γ -Strahlung, besteht aus Photonen die energieärmer sind als die Teilchen der α - und β -Strahlung, jedoch die Fähigkeit besitzen Materie zu durchdringen. Im Gegensatz zu den beiden anderen Arten lässt sich die γ -Strahlung nicht im elektrischen Feld ablenken. Die γ -Strahlung entsteht, wenn ein in einem angeregten Zustand befindlicher Tochterkern, der durch einen vorhergehenden radioaktiven Zerfall entsteht, in einen weniger hoch angeregten Zustand oder den Grundzustand zurückgeht. Die dabei frei werdende Energie wird in Form von γ -Strahlung abgegeben. Ihre Reichweite beträgt einige Kilometer und auch ihre Abschirmung gestaltet sich schwieriger und ist nur mit dicken Materialien, wie Blei, durchführbar.

Vom menschlichen Körper wird die Strahlung absorbiert, wo sie deutliche Schäden hervorrufen kann. Dabei kann es sich sowohl um somatische als auch um genetische Schäden handeln.²⁹

1.5.3 Radioaktive Nuklide

1.5.3.1 Natürliche Nuklide

Bei natürlichen Radionukliden handelt es sich um in der Natur vorkommende Nuklide, deren Halbwertszeit mindestens in der Größenordnung des Alters der Erde liegt oder durch kosmische Strahlung „nachgebildet“ werden. Beispiele für solche primordialen Nuklide sind ^{40}K , ^{87}Rb , ^{144}Nd , ^{174}Hf , ^{232}Th , ^{235}U und ^{238}U , wobei die drei letztgenannten primordialen Nuklide die sogenannten Mutternuklide der folgenden

natürlichen Zerfallsreihen bilden: die Thorium-, die Uran-Radium- und die Actinium-Reihe. Im Laufe sukzessiver α -und β -Zerfälle werden die jeweiligen Folgeprodukte gebildet, bis der Zerfall schließlich mit einem stabilen, nicht radioaktiven Endprodukt endet, was im Fall der Uran-Radium-Reihe z.B. Blei ergibt.³⁰

1.5.3.2 Künstliche Nuklide

Unter künstlicher Radioaktivität versteht man eine durch Beschuss mit α -Teilchen, Neutronen, Protonen, anderen Atomkernen oder auch mit γ -Strahlung erzielte künstliche Kernumwandlung. Bei solchen Kernumwandlungen entstehen kurzlebige radioaktive Isotope, die auf der Erde sonst nicht vorkommen.

Radioaktive Nuklide werden überwiegend in Kernreaktoren erzeugt, wo sie durch Bestrahlung entsprechender Ausgangsnuklide mit Neutronen oder bei der Kernspaltung direkt als radioaktive Zerfallsprodukte entstehen.³⁰ Im Gegensatz zu neutronenreichen Nukliden, die in Kernreaktoren hergestellt werden, werden protonenreiche Nuklide vorwiegend mittels Zyklotron hergestellt.³¹

1.5.3.3 Das Zyklotron

Das Zyklotron ist Teilchenbeschleuniger, der mithilfe eines Magnetfelds die zu beschleunigenden Teilchen in eine spiralförmige Bahn bringt, was zur Folge hat, dass die Beschleunigungstrecken – auch gaps genannt – mehrfach durchlaufen werden und damit eine höhere Effizienz erreicht wird als bei einem Linearbeschleuniger. Durch den Beschuss eines Targetmaterials mit den beschleunigten Teilchen kommt es schließlich zur Kernreaktion.^{32, 33}

Kurzlebige Positronenstrahler können nur mittels Zyklotron hergestellt werden. Bei den Zyklotronradionukliden handelt es sich um neutronenarme Nuklide, die hauptsächlich durch Elektroneneinfang oder β^+ -Emission zerfallen.³¹

1.5.4 Radiopharmaka

1.5.4.1 Radiotherapeutika

Da als Ziel bei der Radiotherapie eine möglichst große therapeutische Wirkung im Zielgewebe gewünscht ist, eignen sich α - und β -Emitter mit einer Halbwertszeit von mehreren Stunden bis zu zehn Tagen besonders gut. Die Auswahl des Radionuklids richtet sich nach dem Wirkort und der Reichweite seiner Strahlung.³⁴

Aufgrund ihrer Emission relativ hochenergetischer β -Teilchen haben sich ^{32}P und ^{90}Y in der Palliativtherapie etabliert. Für die Synthese tumoraffiner Therapienuklide werden häufig ^{67}Cu , ^{89}Sr , ^{131}I , ^{153}Sm , ^{186}Re und ^{188}Re verwendet. Mit der Ausnahme von ^{67}Cu und ^{186}Re werden alle Nuklide im Kernreaktor erzeugt. Diese beiden werden mittels Zyklotron generiert. Bei dem wohl wichtigsten Therapienuklid handelt es sich um ^{131}I , das vorwiegend für die Therapie von Schilddrüsentumoren verwendet wird.³¹

1.5.4.2 Radiodiagnostika

Dabei handelt es sich um radioaktiv markierte Verbindungen, die nach Aufnahme in den menschlichen Körper am Stoffwechsel teilnehmen und zur Verfolgung des Stoffwechsels *in vivo* und zur Diagnosestellung bei Erkrankungen von Schilddrüse, Lunge, Leber, Nieren, Herz oder Skelettmuskulatur, sowie in der Onkologie und zur Erkennung neurogenerativer Erkrankungen dienen. Darüberhinaus sind sie bei der Beurteilung des Therapieerfolgs, wie bei der Therapieüberwachung und -steuerung von großer Bedeutung. Außerdem ist die Strahlenbelastung in der Diagnostik viel geringer im Vergleich zur Therapie. Es gibt eine Vielzahl von Therapienukliden, wobei $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{123}I , ^{111}In und ^{18}F die häufigsten sind.³⁵

1.5.5 Positronen-Emissions-Tomographie (PET)

1.5.5.1 Allgemeines

Bei der Positronen-Emissions-Tomographie, auch PET, handelt es sich um ein nicht-invasives bildgebendes Verfahren der Nuklearmedizin, das Schnittbilder von lebenden Organismen erzeugt, indem es die Verteilung einer radioaktiv markierten Substanz im Organismus sichtbar macht und damit biochemische und physiologische Funktionen auf molekularer Ebene *in vivo* darstellt (funktionelle Bildgebung). Neben dem Erfolg auf dem Gebiet der Diagnostik in Onkologie, Neurologie und Kardiologie ist mit PET eine Möglichkeit zur Quantifizierung von Arzneistoffen beim Menschen und Versuchstier gegeben.

Für die Bildgebung sind die sogenannten PET-Radiotracer von großer Bedeutung. Sie werden zu Beginn einer PET-Untersuchung den PatientInnen injiziert. Dabei handelt es sich um Verbindungen, die mit einem Positronen emittierenden Isotop markiert sind. Die Wahl des angemessenen Isotops und der richtigen Markierungsposition ist beim Designen der PET- Radiotracer von großer Bedeutung, da die Halbwertszeit des Isotops in das Zeitfenster der biochemischen Prozesse passen muss um eine Detektion zu ermöglichen.

Aufgrund ihres zahlreichen Vorkommens in der Natur sind die weitverbreitetsten Radionukleotide ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O und ^{18}F , wobei ^{11}C und ^{18}F wegen ihrer Halbwertszeiten von 20.4 min und 109.7 min die häufigste Anwendung finden.³⁶

1.5.5.2 Das Prinzip der PET

Bei der PET werden Nuklide verwendet, die Positronen (β^+ -Strahlung) emittieren. Dies geschieht, wenn beim β^+ - Zerfall, der vorwiegend in protonenreichen Nukliden auftritt, im Kern des Nuklids ein Proton in ein Neutron und ein Positron umgewandelt wird. Es kommt zu einer Wechselwirkung zwischen dem Positron und einem in der Umgebung befindlichen Elektron und die beiden bilden das sogenannte Positronium, ein Elektron-Positron-System. Durch die Wechselwirkung von Positron und Elektron findet die Annihilation oder Vernichtung statt, wobei zwei

hochenergetische Photonen (Vernichtungsstrahlen) in einem Winkel von 180° entgegengesetzt emittiert werden. Diese γ -Quanten besitzen eine Energie von 511 keV und werden koinzident detektiert (Abb.4). Aufgrund der Kurzlebigkeit der Positronen reagieren diese nur mit Elektronen der unmittelbaren Umgebung, was eine genaue Lokalisation der jeweiligen Verbindung ermöglicht.³⁷

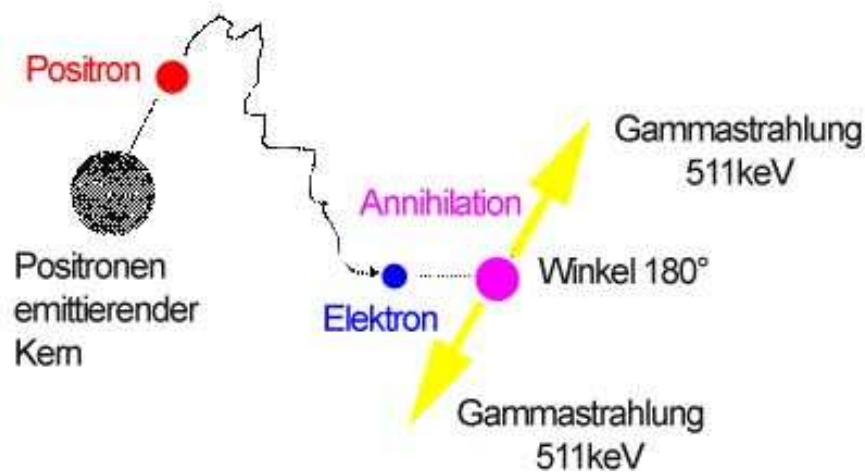


Abb 4:³⁸ β^{+-} Zerfall und Annihilation

Um die bei der Annihilation entstandenen Photonen zu messen wurden Detektorringe konstruiert, die in der Lage sind mithilfe zweier gegenüberliegender Detektoren die Photonen zur gleichen Zeit als Signal zu registrieren. Mittels Computer ist es dann möglich den Ursprung der Photonen und damit auch den Ort der Strahlungsquelle sichtbar zu machen (Abb.5).³⁹

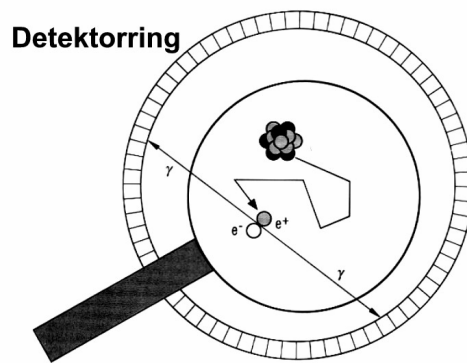


Abb. 5:³⁹ Darstellung der Annihilation mit Detektion der Photonen mittels Detektorring

1.5.5.3 PET- Tracer

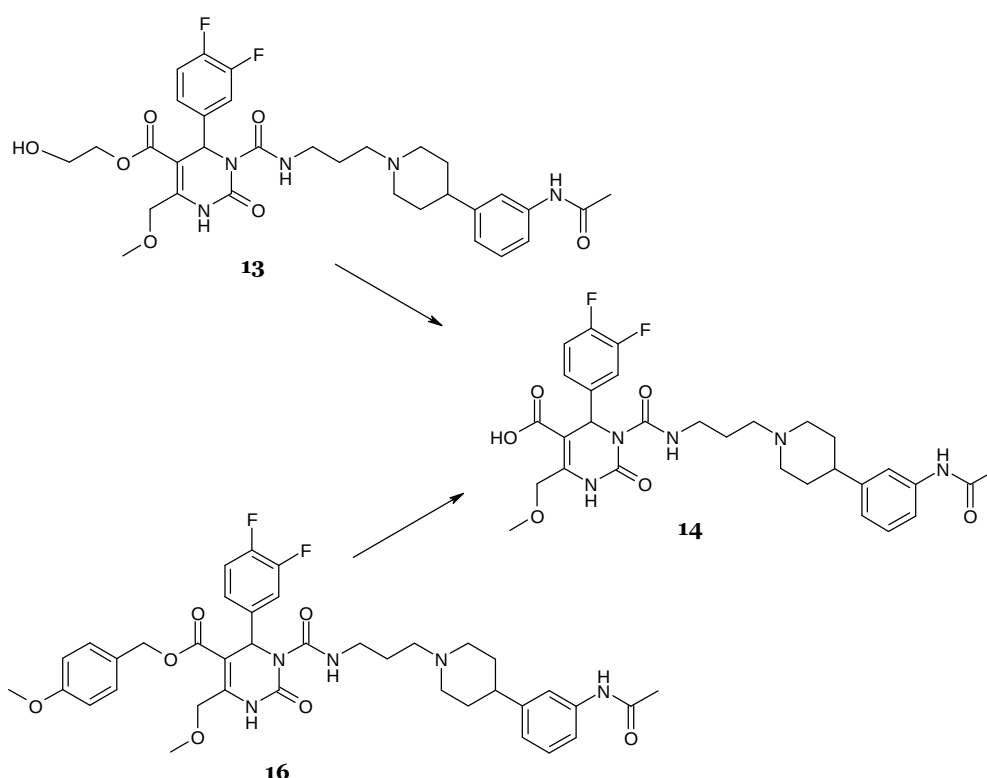
Der gebräuchlichste PET-Tracer ist die radioaktiv markierte 2-Fluor-2-desoxy-D-glukose [^{18}F]FDG. [^{18}F]FDG wird vom menschlichen Körper analog zur Glukose über den Glukosetransporter aus dem Blut in die Zellen aufgenommen und dort durch das Enzym Hexokinase phosphoryliert. Da die [^{18}F]FDG-Aufnahme lebensfähiger Tumorzellen mit deren glykolytischer Aktivität korreliert, kommt es zu einer erhöhten Konzentration von [^{18}F]FDG, was in erster Linie eine Lokalisation des Tumors und des Weiteren eine Therapieüberwachung ermöglicht. [^{18}F]FDG findet jedoch nicht nur in der Onkologie Anwendung, sondern ist auch ein in der Neurologie und Kardiologie häufig verwendetes PET-Diagnostikum.^{32, 40}

Vermehrt geht die Entwicklung von Radiodiagnostika bzw. Radiopharmaka in Richtung spezifischer Rezeptor-Bindungsstudien, um eine größere Vielfalt an Tracern zu erhalten. Wichtige Kriterien für PET-Tracer, genauer für die geeigneten Liganden, sind hohe Affinität, Spezifität und Selektivität, genauso wie Metaboliten, die im Zielgewebe keine störende radioaktive Aktivität zeigen.⁴¹

2 Eigene Untersuchungen

2.1 Zielsetzung

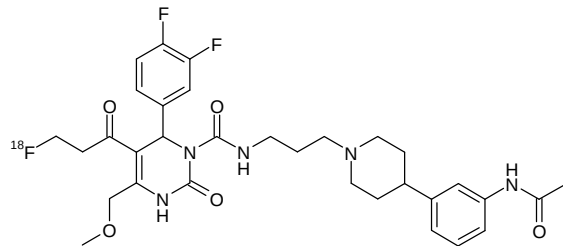
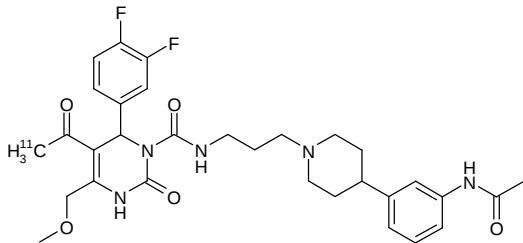
Das Ziel dieser Diplomarbeit war es in Anlehnung an einen bereits erfolgreich durchgeführten Syntheseweg^{42,43} ein dem racSNAP-7941 verwandtes Derivat, den Hydroxyethylester (**13**) herzustellen und ausgehend von dieser Verbindung im weiteren Schritt zur freien SNAP-Säure (**14**) zu gelangen.



Da bisherige Synthesewege nur geringe Ausbeuten lieferten¹⁰, war die Etablierung einer potentiell erfolgreichen Option wünschenswert. SNAP-Säure (**14**) sollte in der Folge durch ¹¹C-Methylierung zum PET-Tracer [¹¹C]SNAP umgesetzt werden um PET-diagnostische Untersuchungen des MCH₁-R durchführen zu können.

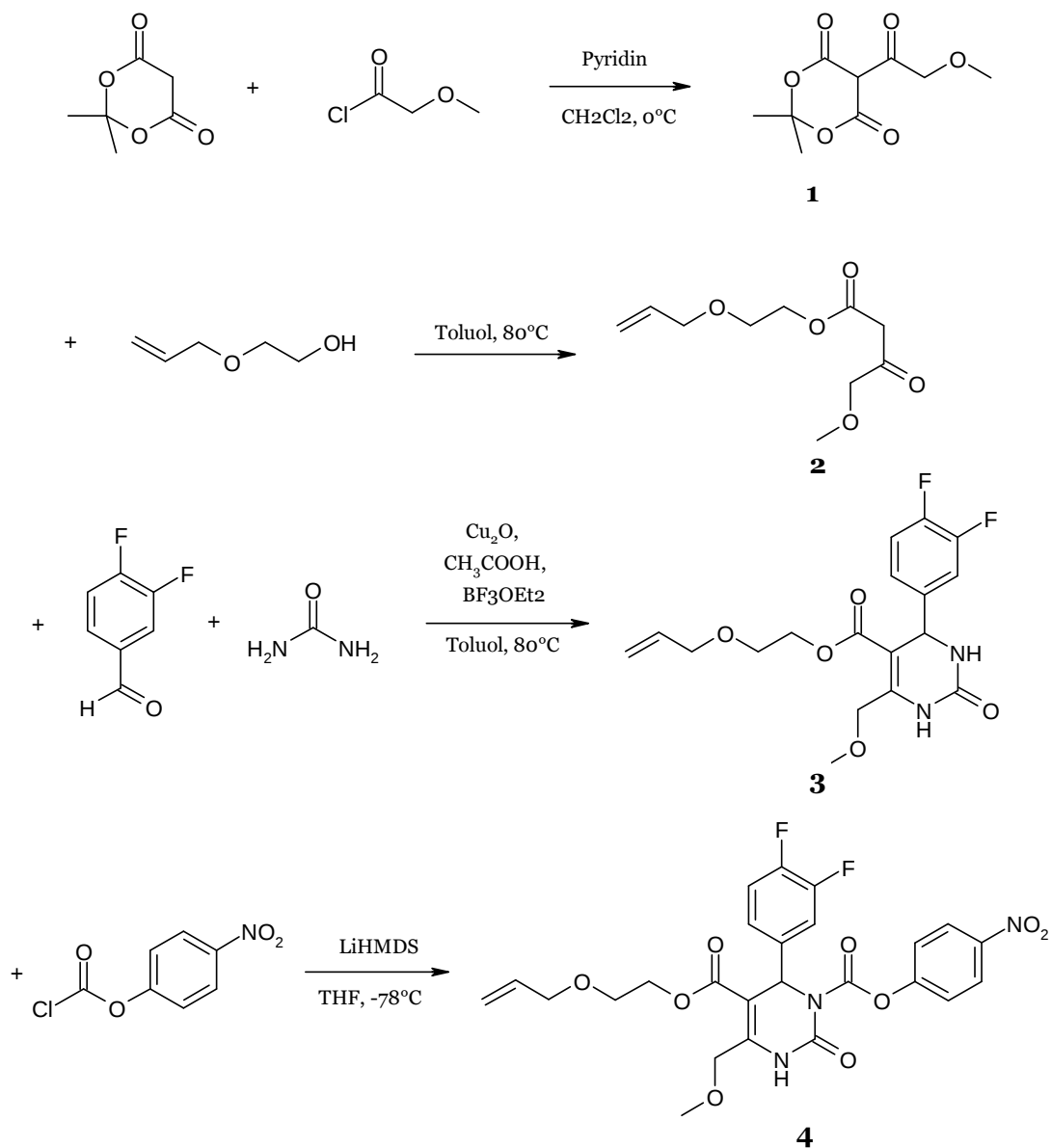
Alternativ zum Hydroxyethylester sollte der Zugang zu **14** über ein anderes Derivat mit einer *p*-Methoxybenzylschutzgruppe (**16**) durch deren selektive Abspaltung erfolgen.

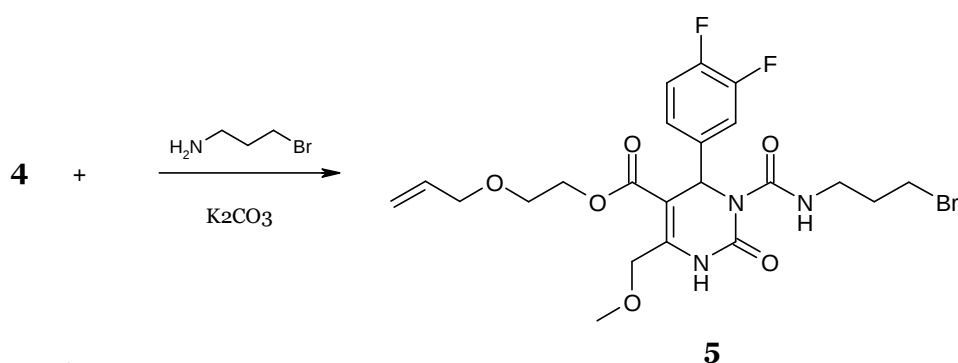
Die Bedeutung einer geeigneten Methode zur Herstellung der SNAP-Säure (**14**) liegt darin, dass diese in der Folge nicht nur zur Herstellung eines ^{11}C -Methylesters sondern auch eines ^{18}F -Ethylesters für PET-Untersuchungen dienen könnte.



2.2 Synthesen

2.2.1 Synthese von 2-(Allyloxy)ethyl-3-(3-brompropylcarbamoyl)-4-(3,4-difluorphenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäureester





Schema 1

Die ersten beiden Schritte der Synthese des Grundkörpers entstanden durch Adaptation der Arbeitsvorschrift von Li *et al*⁴², wohingegen die weiteren Arbeitsschritte in Anlehnung an Schönberger⁴³ durchgeführt wurden.

In einem Rundkolben wurde Meldrumsäure vorgelegt und diese unter inerten Bedingungen in Dichlormethan gelöst. Nach der anschließenden Zugabe des Methoxyessigsäurechlorids wurde auf -20 - -30°C abgekühlt. Zu der abgekühlten Lösung wurde langsam das Pyridin unter Beobachtung der Temperatur hinzu getropft. Durch das Abkühlen auf bis zu -30°C konnte das Ansteigen der Temperatur über 0°C vermieden werden, was bei einer Temperatur der Reaktionslösung von exakt 0°C aufgrund der exothermen Reaktion sehr schwierig gewesen wäre. Somit konnte ein besseres Ergebnis erzielt werden. Nach der Zugabe wurde eine weitere Stunde bei 0°C gerührt, das Lösungsmittel entfernt und nach Erreichen der Raumtemperatur noch eine weitere Stunde gerührt. Um die Probe aufzuarbeiten wurde sie mit Salzsäure und Wasser ausgeschüttelt, die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abfiltrieren und Abrotieren des Lösungsmittels wurde die Reaktionsmischung ohne weiteres Aufarbeiten in der folgenden Reaktion eingesetzt.⁴²

Das Rohprodukt (**1**) aus Schritt 1 wurde in Toluol gelöst und die Mischung nach Zugabe von Allyloxyethanol auf 80°C erhitzt und unter Reflux 24 Stunden gerührt. Zur Gewinnung der Reinsubstanz wurde das Lösungsmittel zuerst abrotiert und anschließend eine Vakuumdestillation durchgeführt. Der überschüssige Alkohol

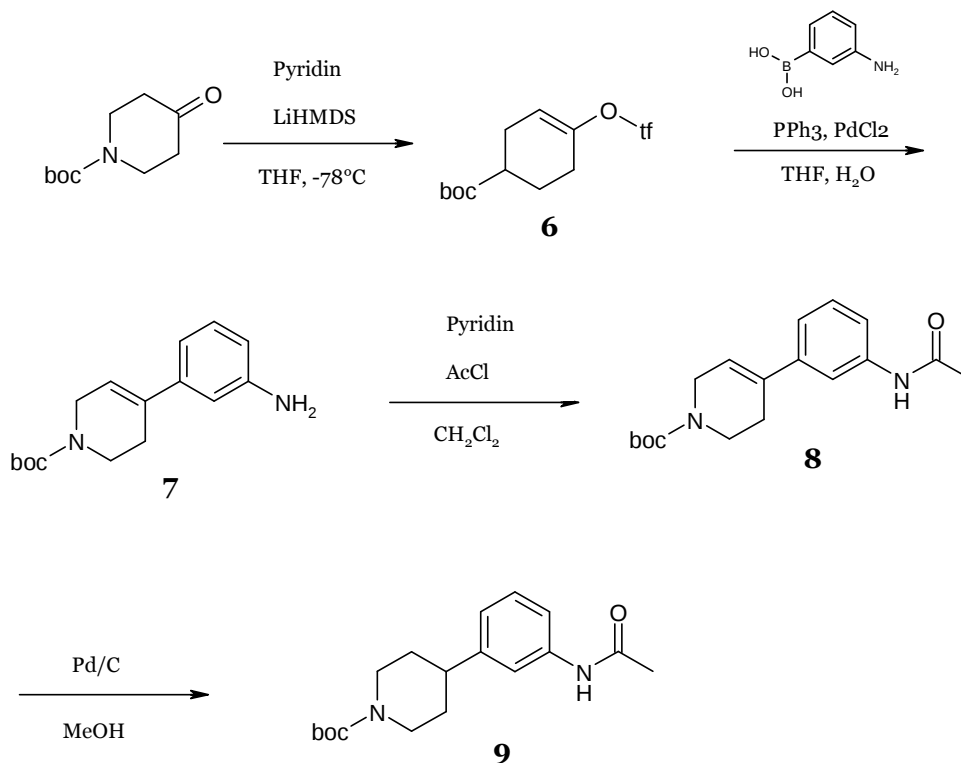
destillierte bei einer Temperatur von ca. 40°C, wohingegen der Allyloxyester erst bei einer Temperatur von 60°C seinen Siedepunkt erreicht hat.⁴²

Difluorbenzaldehyd, der Allyloxyethylester (**2**) und Harnstoff wurden unter inerten Bedingungen in Tetrahydrofuran gelöst, portionsweise mit Kupferoxid versetzt und anschließend wurde Essigsäure zugetropft. Beim darauffolgenden Zutropfen von Bortrifluoriddiethyldietherat wurde die Reaktionsmischung klar. Anschließend wurde die Lösung erhitzt und unter Rückfluss 16 Stunden gerührt. Nachdem die Probe auf Raumtemperatur abgekühlt war, wurde sie um die Reaktion zu beenden in eine Kristallisierschale mit Eis und Wasser gegossen. Diese Mischung wurde über Celite filtriert und der Überstand mit Dichlormethan nachgewaschen. Die grüne organische Phase wurde von der blauen wässrigen Phase getrennt und die wässrige Phase wurde noch drei Mal mit Dichlormethan extrahiert. Anschließend wurden die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotavapor abgedampft. Die Reinigung erfolgte mittels Säulenchromatographie, wobei zuerst mit CH₂Cl₂/MeOH 10: 1 gearbeitet wurde und um die Trennung zu optimieren auf EtAc/PE 3:1 gewechselt wurde.⁴³

Zu einer Lösung des Pyrimidon (**3**) wurde wiederum bei -78°C mit 4-Nirtophenylchloroformiat in Tetrahydrofuran langsam Lithiumhexamethyldisilazid hinzuge tropft. Nach 10 Minuten wurde die Reaktion durch Zugabe von Wasser beendet und die Reaktionsmischung auf 0°C aufgewärmt.

Abschließend wurde diese Reaktionslösung mit Kaliumcarbonat und 3-Aminopropylbromid Hydrobromid versetzt und über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Zur Aufreinigung wurde zweimal mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen und wie bei den vorherigen Schritten die Phasen getrennt, die wässrige Phase mit Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und nach dem Abfiltrieren am Rotavapor zur Trockenen eingedampft. Die Reinigung mittels Säulenchromatographie (CH₂Cl₂/MeOH 10:1) stellte sich als langwierig heraus, da die sowohl auf der DC-Platte als auch auf der Säule als leuchtend gelbe Substanz erkennbare Verunreinigung nur sehr schwer abtrennbar war (Schema 1).⁴³

2.2.2 Synthese von *t*-Butyl-4-(3-acetamidophenyl)piperidin-1-carbonsäureester



Schema 2

Unter inerten Bedingungen wurde 4-*N*-Boc-Piperidinon in Tetrahydrofuran gelöst und bei einer Temperatur von -78°C mit Lithiumhexamethyldisilazid versetzt. Nach 30 Minuten bei dieser Temperatur wurde eine Lösung von Phenyltrifluormethansulfimid in Tetrahydrofuran langsam hinzu getropft, wobei darauf zu achten war, dass es zu keinem Temperaturanstieg kam. Nach weiteren 15 Minuten bei -78°C wurde über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt.

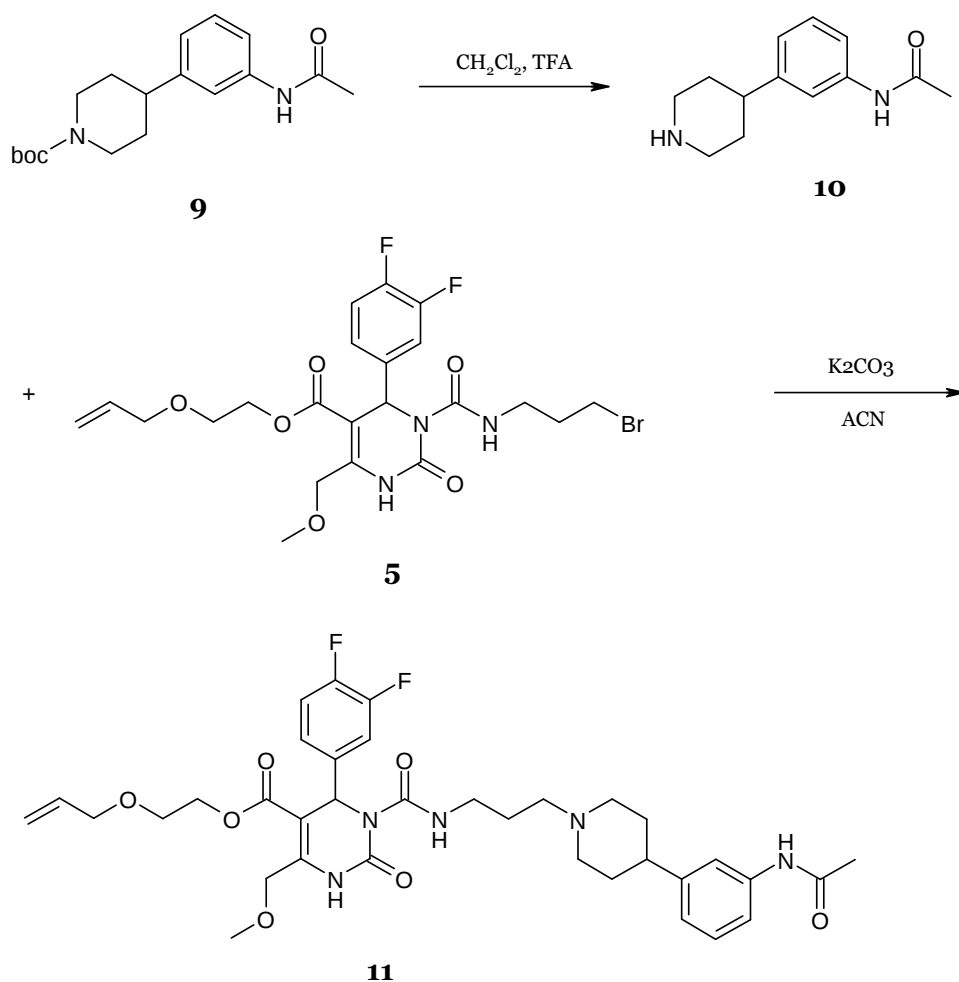
Ohne die Reaktionslösung zuvor aufzuarbeiten wurde sie mit Wasser und Tetrahydrofuran verdünnt. Nach dem Verdünnen wurden 3-Aminophenylcarbon-säure Hemisulfat, Triphenylphosphin und Palladiumchlorid hinzugefügt, die Mischung entgast und dann unter inerten Arbeitsbedingungen über Nacht unter Reflux

erhitzt, wobei sich die Reaktionslösung über Nacht rötlich verfärbt hat. Anschließend wurde die Lösung in Ethylacetat aufgenommen und nach der Phasentrennung die wässrige Phase noch zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel abrotiert und anschließend säulenchromatographisch gereinigt (EtAc/PE 1:2).

Für die Acetylierung wurde das Anilin (**7**) in Dichlormethan gelöst und mit Pyridin versetzt. Nach Kühlen auf 0°C wurde Acetylchlorid hinzugefügt und nach 20 Minuten bei 0°C auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 1 Stunde 30 Minuten Rühren wurde die Reaktion mit der Zugabe von gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung beendet. Das Gemisch wurde in Ethylacetat aufgenommen, zweimal mit gesättigter Ammoniumchlorid - und Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen und die wässrige Phase nach der Phasentrennung noch mit Ethylacetat extrahiert. Wiederum wurden die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel mit Vakuum abrotiert und anschließend die Substanz mittels Säulenfiltration (EtAc/PE 1:2) gereinigt, wobei das Fließmittelgemisch auf Ethylacetat /Ligroin 1:1 verändert wurde um eine schnellere Eluation des Produkts (**8**) zu erzielen, nachdem die Verunreinigung als erste Fraktion abgetrennt werden konnte.

Das erhaltene Öl wurde in Methanol gelöst und nach der Zugabe von Palladium/Aktivkohle-Katalysator 60 Stunden bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert wobei Verbindung **9** erhalten wurde (Schema 2).⁴³

2.2.3 Die Zusammenführung der Fragmente 5 und 10 zu AE-SNAP: 2-(Allyloxy)ethyl-3-(3-(4-(3-acetamidophenyl)piperidin-1-yl)propylcarbamoyl)-4-(3,4-difluorophenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäureester



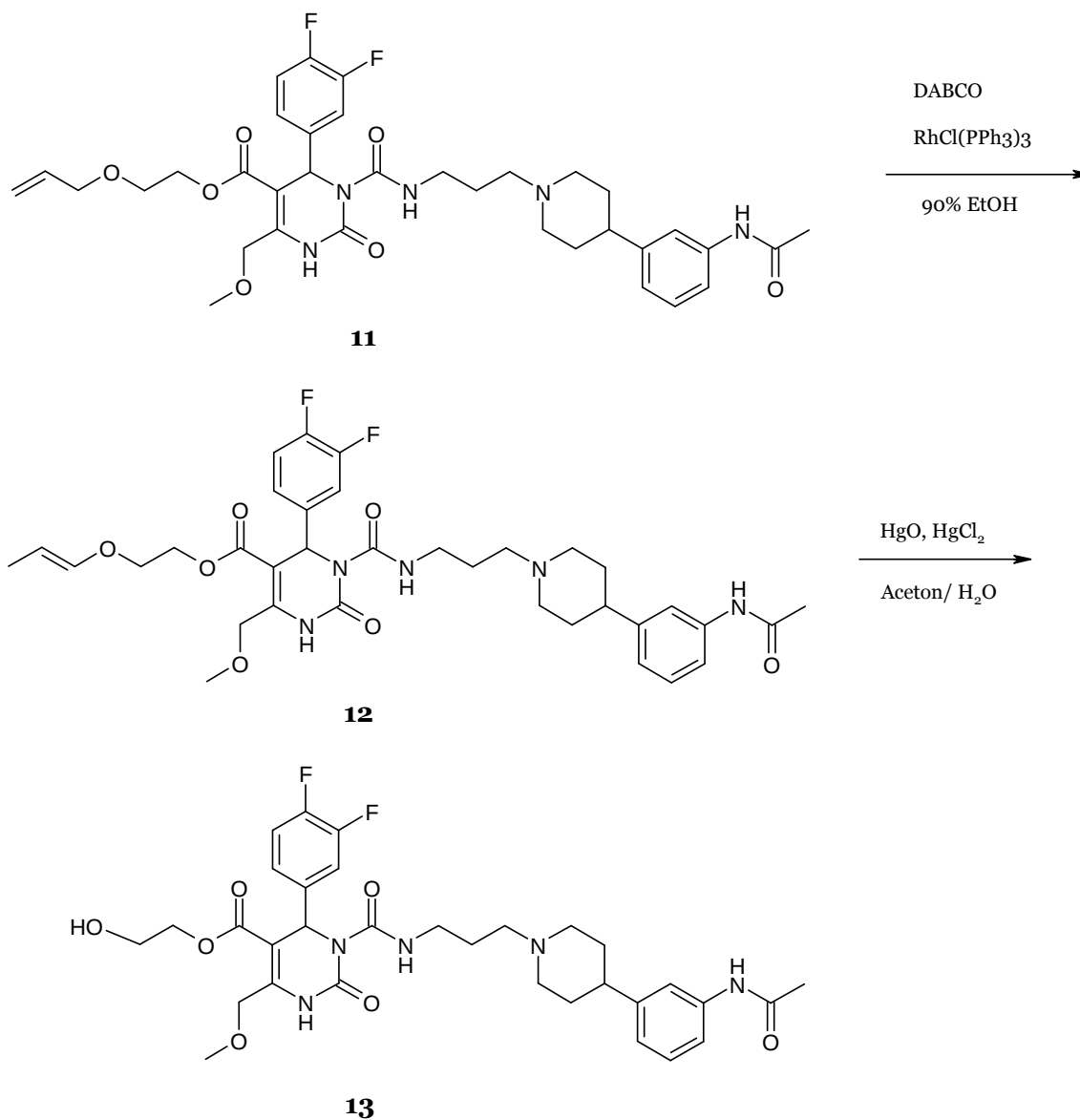
Schema 3

Die Zusammensetzung von Seitenkette und Grundkörper wurde ebenfalls nach dem Vorbild von Schönberger⁴³ durchgeführt.

Zur Abspaltung der Schutzgruppe des Boc-Amins (**9**) wurde dieses in Dichlormethan gelöst und mit Trifluoressigsäure versetzt. Nach 16 Stunden bei Raum-

temperatur wurde die Lösung mit Toluol versetzt und anschließend das Lösungsmittel vollständig am Rotavapor entfernt. Der Rückstand (**10**) wurde in Acetonitril gelöst und nach Zugabe des Bromids (**5**) unter inerten Arbeitsbedingungen mit Kaliumcarbonat versetzt. Nach weiteren 37 Stunden bei 35°C wurde die Suspension filtriert, der Rückstand mit Ethylacetat nachgewaschen und das Filtrat einrotiert. Der ölige Rückstand wurde nochmal in Ethylacetat aufgenommen und zweimal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit EtAc extrahiert und nach Vereinigen der organischen Phasen wurden diese über Natriumsulfat getrocknet. Anschließend wurde das Natriumsulfat abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft. Die Reinigung erfolgte über Säulenchromatographie (CH₂Cl₂/MeOH 10:1) (Schema 3).⁴³

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

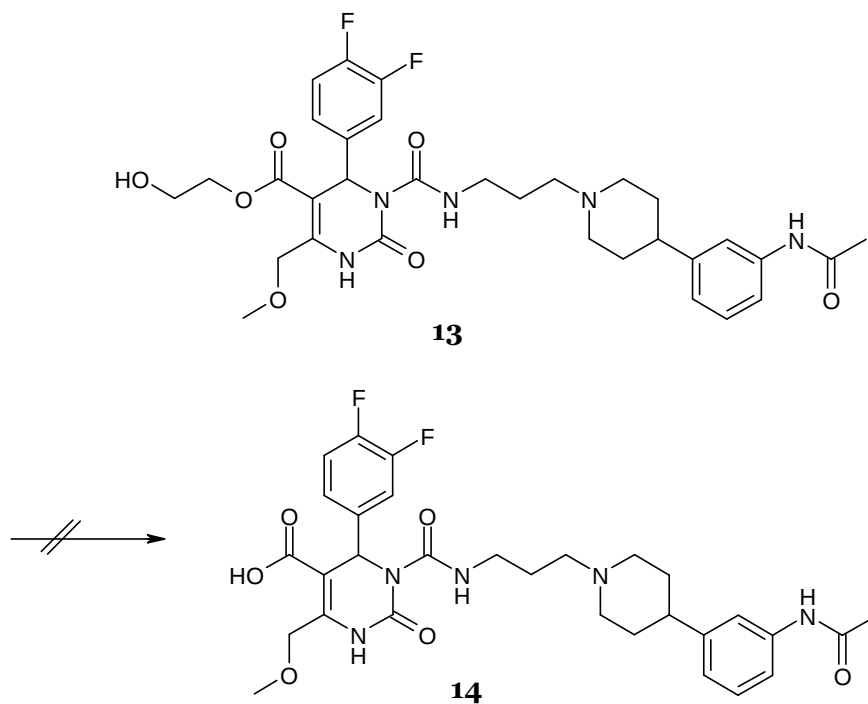


Schema 4

Für die Umsetzung des Allyloxyethyl-SNAP (**11**) zum Vinyl-SNAP (**12**) wurde in Anlehnung an Smith⁴⁴ der Allylether in 90% Ethanol gelöst und nach der Zugabe von

Diazabicyclooctan auf 80°C erhitzt. Nach dem Erreichen der Temperatur wurde Chlorotris(triphenylphosphin)rhodium hinzugefügt und die Mischung 15 Minuten gerührt. Anschließend wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und mit Puffer pH 7.0 gequenchet. Nach der Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Anschließend wurde filtriert und das Lösungsmittel am Rotavapor abgedampft.⁴⁴ Ohne weitere Aufarbeitung wurde der Rückstand für die Umsetzung zum Hydroxyethyl-SNAP (**13**) eingesetzt. Dafür galt die Vorschrift von Gigg und Warren⁴⁵ als Vorbild. Dabei wurde der Rückstand in Aceton / Wasser (10:1) aufgenommen und mit Quecksilberoxid versetzt. Anschließend wurde über 3 Minuten eine Lösung von Quecksilberchlorid in Aceton / Wasser hinzugetropft. Die Suspension wurde ohne Filtration direkt vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand inklusive der Quecksilbersalze direkt zur Reinigung auf die Säule aufgetragen (CH₂Cl₂/MeOH 10:1) (Schema 4).⁴⁵

2.2.5 Versuche zur Darstellung der SNAP-Säure 3-(3-(4-(3-Acetamido-phenyl)-piperidin-1-yl)propylcarbamoyl)-4-(3,4-difluorphenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäure



Schema 5

2.2.5.1 1. Methode mit Trimethylsilyliodid

Eine Lösung von Hydroxyethyl-SNAP (**13**) in Dichlormethan wurde mit Trimethylsilyliodid versetzt und ca. 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde Wasser hinzugefügt und nach weiteren 5 Minuten Rühren das Lösungsmittel am Rotavapor entfernt und der Rückstand an der Pumpe mehrere Stunden getrocknet. Hierzu wurde die Anleitung von Enders *et al*⁴⁶ adaptiert.

Mittels NMR-Spektroskopie konnte festgestellt werden, dass keine Umsetzung zur freien Säure (**14**) erfolgte. Jedoch konnten 57% des Esters durch säulenchromatographische Trennung (CH₂Cl₂/MeOH 10:1) zurückgewonnen werden.

Trimethylsilyliodid wird folgendermaßen bei einer Esterhydrolyse verwendet: es kommt bei der Umsetzung des Esters mit genannter Verbindung einerseits zu einem Iodalkan als Zwischenprodukt und andererseits zu einem Silylester, der nach leichter Hydrolyse die entsprechende Carbonsäure freisetzt.⁴⁷ Über diesen Reaktionsmechanismus konnte das Ausgangsprodukt nicht zur gewünschten freien Säure (**14**) umgesetzt werden.

2.2.5.2 2. Methode mit LiOH·H₂O

Als Vorbild galt die Anleitung von Fernández *et al*⁴⁸: Das Hydroxyethyl-SNAP (**13**) wurde in Dioxan/Wasser (3:1) gelöst und nach dem Abkühlen auf 0°C mit Lithiumhydroxid Hydrat versetzt. Diese Mischung wurde 2.5 Stunden bei 0°C gerührt.

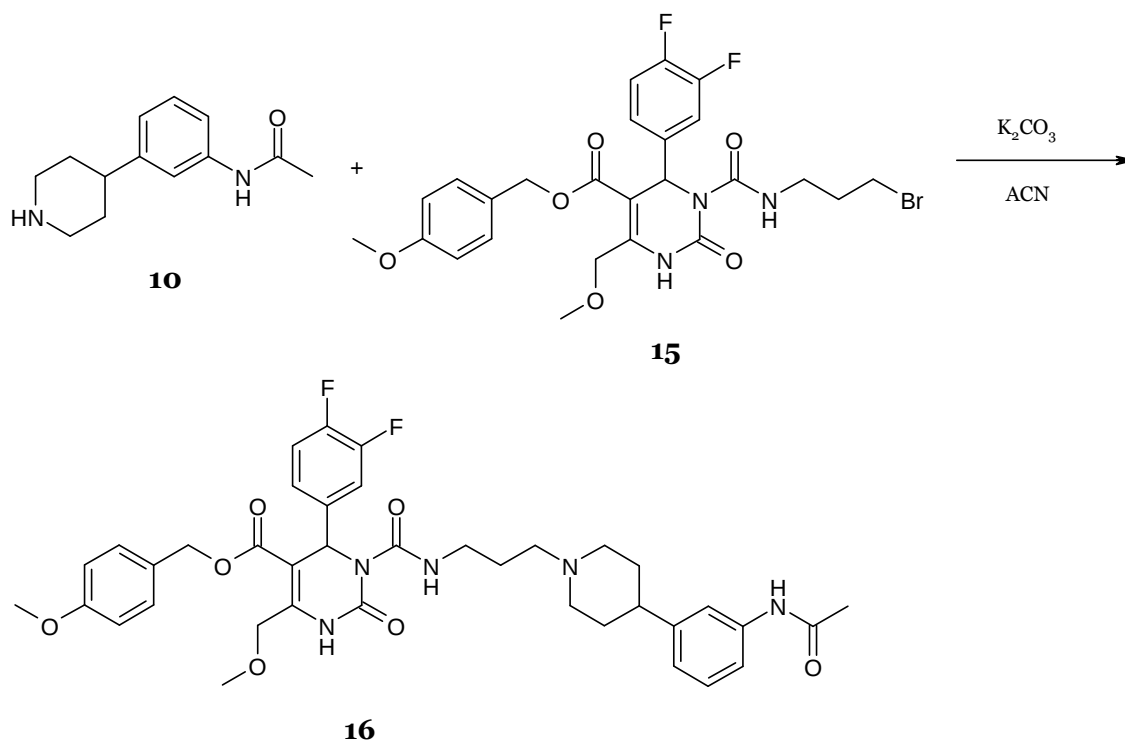
Bei dieser Reaktion wird die starke Basizität des Lithiumhydroxid für eine alkalische Esterhydrolyse genutzt.⁴⁹ Jedoch konnte auch über diesen Mechanismus nicht die gewünschte Zielverbindung (**14**) gewonnen werden.

2.2.5.3 3. Methode mit K₂CO₃-Pufferlösung

In Anlehnung an Moreau *et al*⁵⁰ wurde eine äquimolare Menge Kaliumcarbonat in Wasser gelöst und anschließend der in Dimethylsulfoxid gelöste Hydroxyeethylester (**13**) hinzugefügt. Nach 30 minütigem Rühren bei 25°C wurde auf 70-75°C erhitzt und weitere 30 Minuten gerührt.

Hierbei handelt es sich ebenfalls um eine alkalische Esterhydrolyse jedoch unter weit weniger stark basischen Bedingungen.⁴⁹ Auch dieser Versuch der Darstellung der freien Säure (**14**) scheiterte (Schema 5).

2.2.6 Darstellung von *p*-Methoxybenzyl-SNAP 4-Methoxy-benzyl-3-(3-(4-(3-acetamidophenyl)-piperidin-1-yl)propyl-carbamoyl)-4-(3,4-difluorphenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäureester

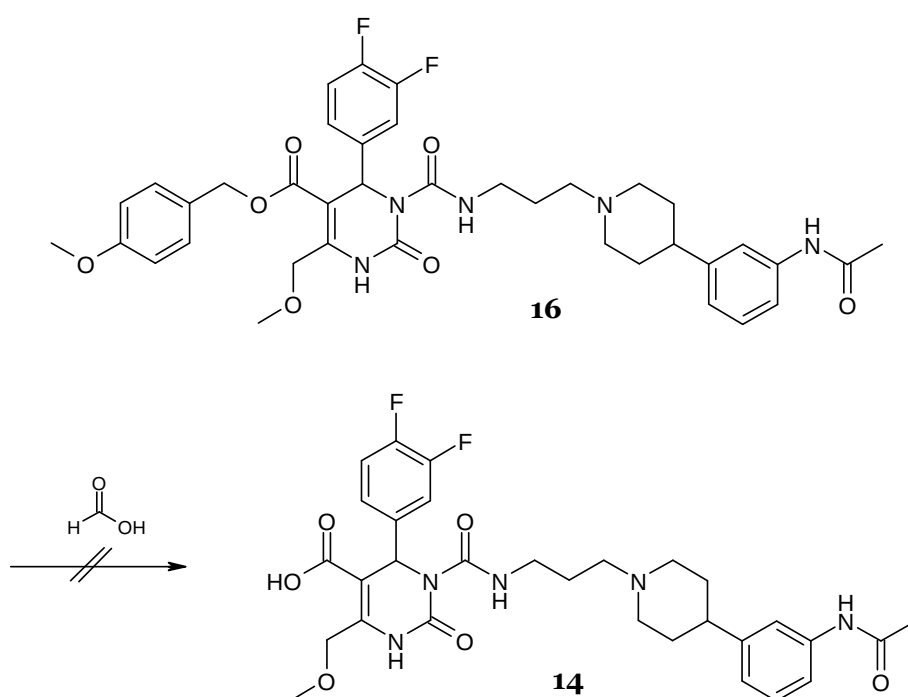


Schema 6

Analog zur Herstellung von Allyloxyethyl-SNAP wurde zuerst zur Abspaltung der Schutzgruppe das in Dichlormethan gelöste Boc-Amin (**9**) mit Trifluoressigsäure versetzt und 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Zugabe von Toluol wurde das Lösungsmittel am Rotavapor abgedampft und der Rückstand (**10**) in Acetonitril aufgenommen. Anschließend wurde unter inerten Arbeitsbedingungen das Bromid (**15**)¹⁰ und Kaliumcarbonat hinzugefügt. Nach 37 Stunden bei 35°C wurde die Suspension filtriert, der Rückstand mit Ethylacetat nachgewaschen und das Filtrat eingedampft. Wie beim Allyloxyethyl-SNAP wurde der ölige Rückstand nochmal in Ethylacetat aufgenommen und zweimal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat

extrahiert und nach Vereinigen der organischen Phasen wurden diese über Natriumsulfat getrocknet. Anschließend wurde das Trocknungsmittel abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft. Die Reinigung erfolgte ebenfalls über Säulenchromatographie ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 10:1) (Schema 6).⁴³

2.2.7 Versuche zur Darstellung der SNAP-Säure aus *p*-Methoxybenzyl-SNAP



Schema 7

p-Methoxybenzyl-SNAP (**16**) wurde durch Zugabe von Ameisensäure gelöst und anschließend bis zur Beendigung der Reaktion (ca. 4 Stunden, DC-Monitoring) bei Raumtemperatur gerührt. Für diesen Reaktionschritt wurde die Anleitung von Shanab⁵¹ adaptiert.

Mechanistisch läuft die Reaktion so ab, dass die säurelabile Methoxybenzyl-Schutzgruppe spezifisch mittels Ameisensäure abgespalten und damit in die freie Säure überführt werden kann. Bei dem zugrundeliegenden Mechanismus handelt es

sich vermutlich um eine unimolekulare Alkyl-Sauerstoffspaltung (AAL1), die durch die Verwendung von Säuren mit hoher Acidität begünstigt wird.^{49, 51, 52} Das gewünschte Produkt konnte jedoch über diesen Reaktionsweg nicht erhalten und auch die Ausgangsverbindung nicht zurückgewonnen werden (Schema 7).

3 Experimenteller Teil

3.1 Allgemeines

Spektren:

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

Die Aufnahme der hochauflösender Massenspektren erfolgte auf einem Finnigan MAT 8230 (EI, 70eV) und einem Finnigan MAT 900 S (ESI, 4 kV, 3 μ A ACN/MeOH).

^1H , ^{13}C NMR-Spektren wurden auf einem Bruker Avance DPX-200 Spectrometer bei 27 °C (200.13 MHz für ^1H , 50.32 MHz für ^{13}C), Varian UnityPlus 300 Spectrometer bei 28 °C (299.95 MHz für ^1H , 75.43 für ^{13}C) aufgenommen. Das Lösungsmittelsignal wird als interner Standard verwendet und auf TMS bezogen mit $\delta = 7.26$ ppm (^1H in CDCl_3), $\delta = 2.49$ ppm (^1H in DMSO-d_6), $\delta = 77.0$ ppm (^{13}C in CDCl_3), und $\delta = 39.5$ ppm (^{13}C in DMSO-d_6) angegeben.

Infrarotspektren wurden mit einem KBr Pressling auf einem Perkin-Elmer 1600 Series FTIR Spektrometer (Modell 1605) vermessen.

Elementaranalysen führte das Mikroanalytische Laboratorium der Universität Wien durch.

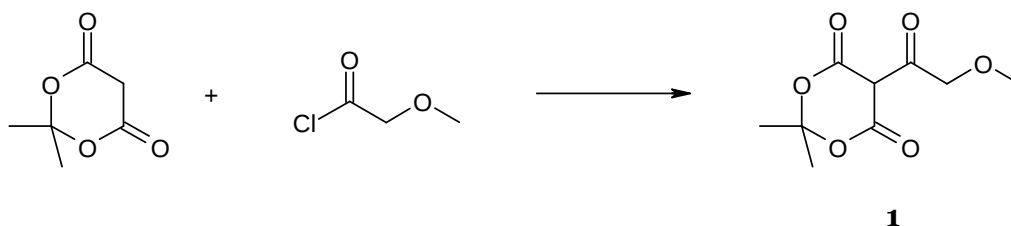
Chromatographische Trennungen:

Dünnschichtchromatographie: Hierfür wurden Merck DC-Aluminiumfolien (Kieselgel 60 F₂₅₄, Schichtdicke 0.2 mm; Merck DC-Metallfolien, Kieselgel 60 RP-18 F₂₅₄S, Schichtdicke 0.2 mm) verwendet.

Säulenchromatographie: Bei der Säulenchromatographie wurde Merck Kieselgel 60 (70-239 mesh ASTM) eingesetzt.

3.2 Synthesen

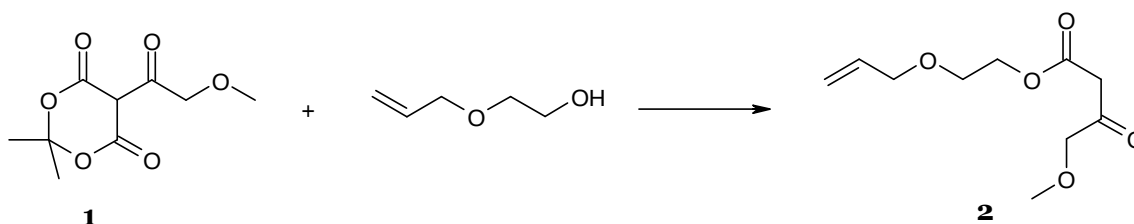
3.2.1 Synthese von 5-(2-Methoxyacetyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion



Eine Lösung von 25.80 g (179.20 mmol, 1.00 Äq) Meldrumsäure in 60 ml CH_2Cl_2 wird unter inerten Bedingungen mit 18 ml (196.92 mmol, 1.1 Äq) Methoxyessigsäurechlorid versetzt. Anschließend wird auf -20°C abgekühlt und 28.9 ml (358.40 mmol, 2 Äq) Pyridin langsam hinzu getropft. Bei 0°C wird eine Stunde lang gerührt, nach Entfernen des Eises auf Raumtemperatur aufgewärmt und noch eine weitere Stunde gerührt.

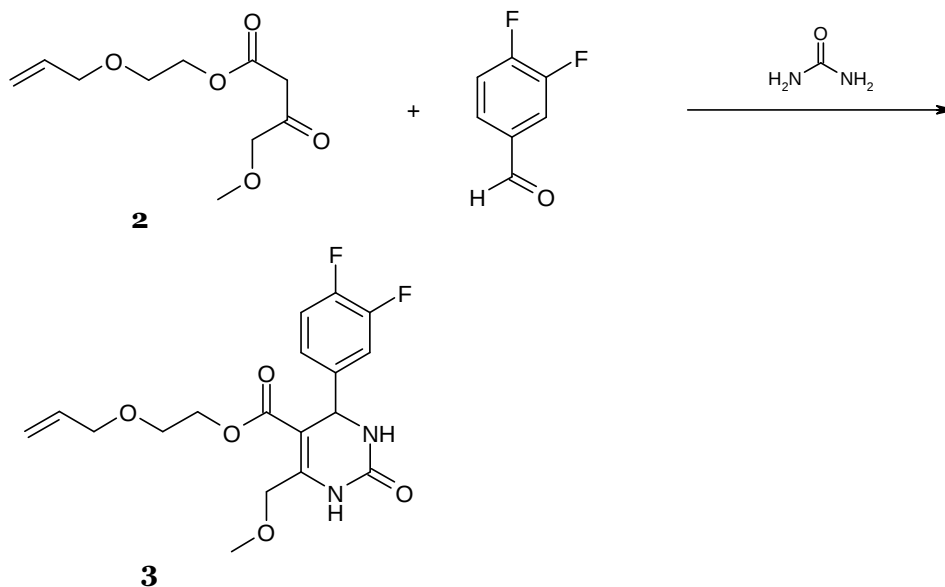
Das Reaktionsgemisch wird mit 1N HCl und mit H_2O gewaschen und die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet. Nach dem Abfiltrieren wird das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand (**1**) für den nächsten Reaktionsschritt eingesetzt.

3.2.2 Synthese von 2-(Allyloxy)ethyl-4-methoxy-3-oxobutansäure-ester



Der Rückstand (**1**) aus Reaktion 3.2.1 wird in 80 ml Toluol gelöst und nach der Zugabe von 57.42 ml (537.60 mmol, 3 Äq) Allyloxyethanol unter inerten Bedingungen auf 80°C erhitzt und das Reaktionsgemisch über 24 Stunden bei dieser Temperatur gerührt.

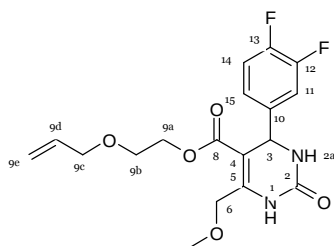
3.2.3 Synthese von 2-(Allyloxy)ethyl-4-(3,4-difluorphenyl)-6-methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäureester



20.04 g (92.79 mmol, 1.05 Äq) Allyloxyethylester (**2**) werden unter inerten Bedingungen mit 9.75 ml (88.34 mmol, 1.00 Äq) Difluorbenzaldehyd und 7.95 g (132.51 mmol, 1.50 Äq) Harnstoff in 113 ml THF gelöst und portionsweise mit 1.26 g (8.83 mmol, 0.10 Äq) Cu_2O versetzt. Nach der Zugabe von 506 μl (8.83 mmol, 0.10 Äq) Essigsäure werden 14.42 ml (114.84 mmol, 1.3 Äq) BF_3OEt hinzu getropft. Anschließend wird 16 Stunden lang unter Rückfluss gerührt.

Zum Aufarbeiten der Probe wird das Reaktionsgemisch in eine Kristallisierschale mit 125 g Eis und 25 g NaHCO_3 gegossen und damit die Reaktion beendet. Diese Mischung wird über Celite filtriert und gut mit CH_2Cl_2 nachgewaschen. Die grüne organische Phase wird von der blauen wässrigen Phase getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel anschließend am Rotavapor abgedampft. Nach Säulenchromatographie (Kieselgel, EtAc/PE 3:1) erhält man racemisches Pyrimidinon (**3**).

Ausbeute: 9.00g (24.40 %) gelbes Öl



Die F-substituierten C-Atome 12 und 13 konnten mittels ^{13}C -NMR nicht detektiert werden und erscheinen nicht im Spektrum.

^1H -NMR (200 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 3.43 (s, 3H, 7- CH_3), 3.94-4.23 (m, 6H, 9a- CH_2 , 9b- CH_2 , 9c- CH_2), 4.63 (s, 2H, 6- CH_2), 5.16-5.29 (m, 2H, 9e- CH_2), 5.76-5.96 (m, 1H, 9d-CH), 6.52 (s, 1H, 3-CH), 7.04-7.21 (m, 3H, 11-CH, 14-CH, 15-CH), 7.66 (s, 1H, NH)

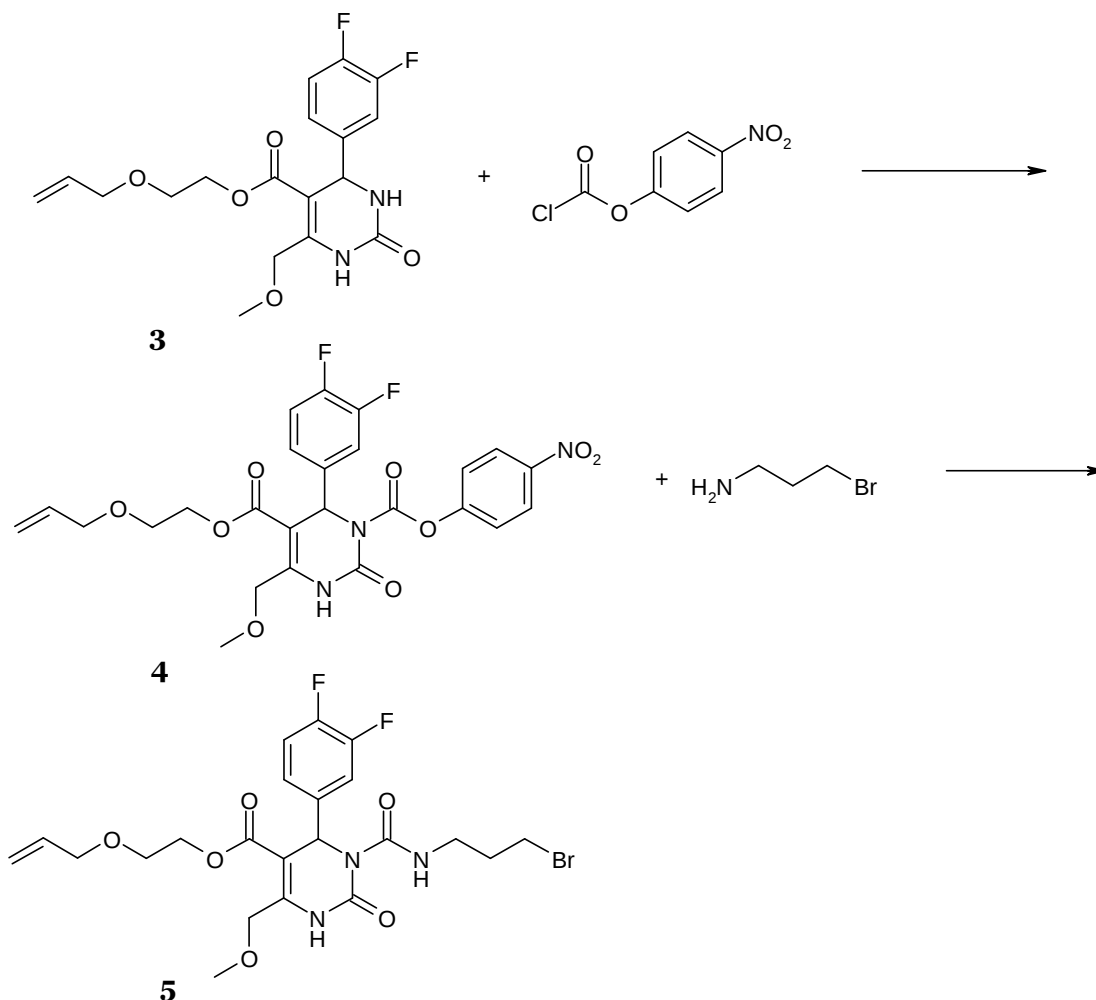
^{13}C -NMR (50 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 54.5 (3-CH), 59.1 (7- CH_3), 63.3 (9a- CH_2), 67.7 (9b- CH_2), 68.5 (6- OCH_3), 71.9 (9c- CH_2), 98.4 (4-Cq), 115.6/115.9 (11-CH), 117.2 (9e- CH_2), 117.4/117.6 (14-CH), 134.2 (10-Cq), 147.6 (5-Cq), 152.2 (2-CO), 164.5 (8-COO)

MS: m/z (%) 382 (14), 280 (51), 269 (28), 222 (31), 221 (39), 167 (51), 45 (35), 41 (100)

HRMS: m/z berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{O}_5\text{F}_2\text{N}_2$: 383.1419. Gefunden: 383.1426

CHN: Anal. berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{O}_5\text{F}_2\text{N}_2 \cdot \frac{1}{2} \text{H}_2\text{O}$: C, 55.20; H, 5.16; N, 7.15. Gefunden: C, 54.60; H, 5.10; N, 6.82.

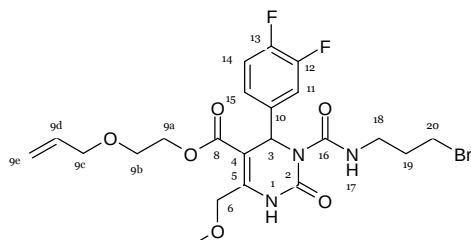
3.2.4 Synthese von 2-(Allyloxy)ethyl-3-(3-brompropylcarbamoyl)-4-(3,4-difluorphenyl)-6-methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäureester



Eine Lösung von 9.0g (23.56 mmol, 1.00 Äq) Pyrimidinon (**3**) und 16.65 g (82.60 mmol, 3.5 Äq) Nitrophenylchloroformiat in 300 ml THF wird auf -78°C herabgekühlt und dieser Lösung werden langsam 66.08 ml (66.08 mmol, 2.80 Äq) LiHMDS zugetropft. Durch die Zugabe von 9 ml H_2O nach 10 min wird die Reaktion beendet. Nach dem Erwärmen auf 0°C werden 13.03 g (94.40 mmol, 4.00 Äq) K_2CO_3 und 15.50 g (70.80 mmol, 3.00 Äq) 3-Aminopropylbromid Hydrobromid hinzugefügt und anschließend über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Die gelbe Suspension wird zweimal mit NaHCO_3 -Lösung gewaschen, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Et_2O ausgeschüttelt. Nach dem Vereinigen der organischen Phasen wird

über Na₂SO₄ getrocknet, das Lösungsmittel abrotiert und mittels Säulenchromatographie (CH₂Cl₂/MeOH 10:1) gereinigt.

Ausbeute: 6.60 g (51.32 %)



Die F-substituierten C-Atome 12 und 13 konnten mittels ¹³C-NMR nicht detektiert werden und erscheinen nicht im Spektrum.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 2.02-2.08 (m, 2H, 19-CH₂), 3.36-3.47 (m, 5H, 18, 7-CH₃), 3.60-3.62 (m, 2H, 20-CH₂), 3.94-4.29 (m, 6H, 9a-CH₂, 9b-CH₂, 9c-CH₂), 4.65 (s, 1H, 6-CH₂), 5.15-5.28 (m, 2H, 9e-CH₂), 5.75-5.94 (m, 1H, 9d-CH), 6.64 (s, 1H, 3-CH), 7.02-7.25 (m, 3H, 11-CH, 14-CH, 15-CH), 7.77 (s, 1H, 1-NH), 8.89 (t, 1H, 17-NH, *J*=5.6 Hz)

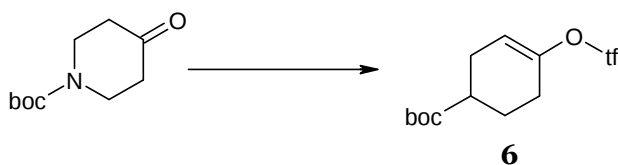
¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 30.4 (20-CH₂), 32.1 (19-CH₂), 39.1 (18-CH₂), 59.1 (7-CH₃), 63.7 (9a-CH₂), 67.6 (9b-CH₂), 68.1 (6-OCH₂), 71.9 (9c-CH₂), 101.5 (4-Cq), 116.0/116.4 (11-CH), 117.1 (9e-CH₂), 117.3/117.4 (14-CH), 122.9 (15-CH), 134.2 (9d-CH), 137.8 (10-Cq), 146.0 (5-Cq), 152.5 (2-CO), 153.2 (16-CO), 163.9 (8-COO)

MS: m/z (%) 546 (2), 381 (64), 350 (52), 311 (30), 280 (48), 279 (100), 249 (33), 222 (47), 220 (32), 167 (29), 41 (91)

HRMS: m/z berechnet für C₂₂H₂₆O₆BrF₂N₃H: 548.1035. Gefunden (M+1)⁺: 548.1044

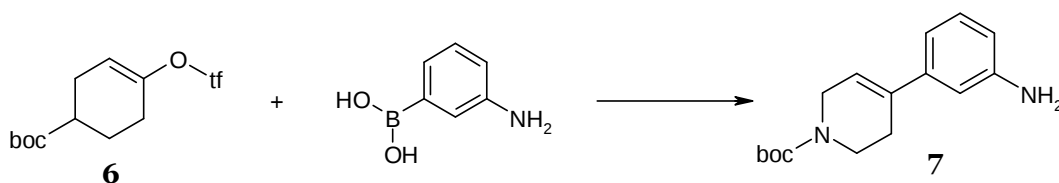
CHN: Anal. berechnet für C₂₂H₂₆O₆BrF₂N₃H·1/2 H₂O: C, 47.58; H, 4.73; N, 7.57. Gefunden: C, 47.47; H, 4.81; N, 7.28.

3.2.5 Synthese von *t*-Butyl-4-(trifluormethylsulfonyloxy)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carbonsäureester



Unter inerten Bedingungen wird eine Lösung von 12.67 g (63.55 mmol, 1.10 Äq) 4-*N*-Boc-Piperidon in 99 ml THF auf -78°C abgekühlt und mit 82.65 g (82.61 mmol, 1.43 Äq) LiHMDS (1M in THF) versetzt. Nach 30 min wird eine Lösung von 25.00 g (69.90 mmol, 1.21 Äq) Tf₂NPH in 74.25 ml THF zugetropft. Nach anschließendem Rühren von 15 min bei -78°C wird über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Das erhaltene Reaktionsgemisch wird für den nächsten Reaktionschritt eingesetzt ohne eine weitere Aufreinigung durchzuführen.⁴³

3.2.6 Synthese von *t*-Butyl-4-(3-aminophenyl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carbonsäureester

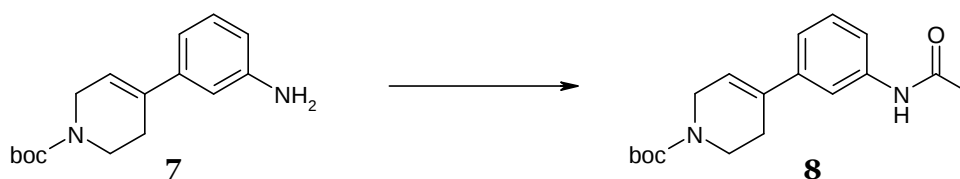


Die rote Reaktionslösung wird mit 99.00 ml H₂O und 247.50 ml THF verdünnt und unter inerten Arbeitsbedingungen mit 10, 74 g (57.77 mmol, 1.00 Äq) 3-Aminophenylboronsäure·1/2 H₂SO₄, 23.98 g (173.31 mmol, 3.00 Äq) K₂CO₃, 1.52 g (5.78 mmol, 0.10 Äq) PPh₃ und 0.509 g (2.89 mmol, 0.05 Äq) PdCl₂ versetzt. Anschließend wird über Nacht unter Reflux erhitzt. Die erkaltete Suspension wird in EtAc aufgenommen und nach der Phasentrennung wird die wässrige Phase zweimal mit EtAc ausgeschüttelt. Nach dem Vereinigen der organischen Phasen werden diese über Na₂SO₄ getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft und mittels Säulenchromatographie (EtAc/PE 1:2) aufgereinigt.⁴³

Ausbeute: 9.76 g (61.57 %) gelbes Harz

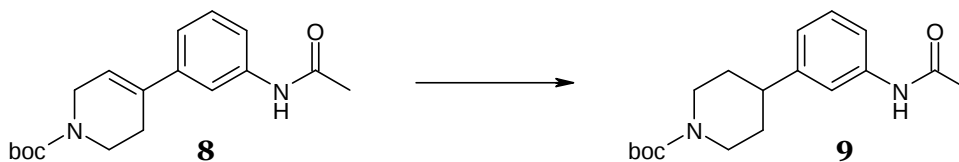
Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.⁴³

3.2.7 **Synthese von *t*-Butyl-4-(3-acetamidophenyl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carbonsäureester**



9.76 g (35.57 mmol, 1.00 Äq) des Rückstand von 3.2.6. (**7**), werden in 68. 27 ml CH₂Cl₂ gelöst und nach der Zugabe von 15.59 ml (193.16 mmol, 5.43 Äq) Pyridin auf 0°C gekühlt. Nach dem Erreichen dieser Temperatur werden 6.80 ml (95.69 mmol, 2.69 Äq) Acetylchlorid hinzu gefügt und nach weiteren 20 Minuten bei 0°C auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 1 Stunde 30 Minuten wird die Reaktion durch die Zugabe von gesättigter NH₄Cl-Lösung beendet. Das Gemisch wird in EtAc aufgenommen und jeweils zweimal mit gesättigter NH₄Cl und NaHCO₃-Lösung gewaschen. Anschließend werden die Phasen getrennt, die wässrige Phase mit EtAc extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet und nach Abdampfen des Lösungsmittels mittels Säulenfiltration mit Eluentengraduation (EtAc/PE 1:2, EtAc/PE 1:1) das reine Produkt (**8**) als gelbliches Öl erhalten. Dieses Produkt wird ohne weitere Aufreinigung nächsten Reaktionsschritt eingesetzt.⁴³

3.2.8 Synthese von *t*-Butyl-4-(3-acetamidophenyl)piperidin-1-carbonsäureester



Das erhaltene Öl wird in 120 ml MeOH gelöst und nach der Zugabe von 2.56 g (2.49 mmol, 0.07 Äq) Pd/C über 60 Stunden bei Normaldruck und Raumtemperatur hydriert. Die Suspension wird in Folge über Celite filtriert und nach gründlichem Nachwaschen des Rückstands wird das Filtrat am Rotavapor zur Trockenen eingedampft. Als Produkt erhält man Acetamid (**9**).⁴³

Ausbeute: 7.21 g (35.65 %) farbloses Harz

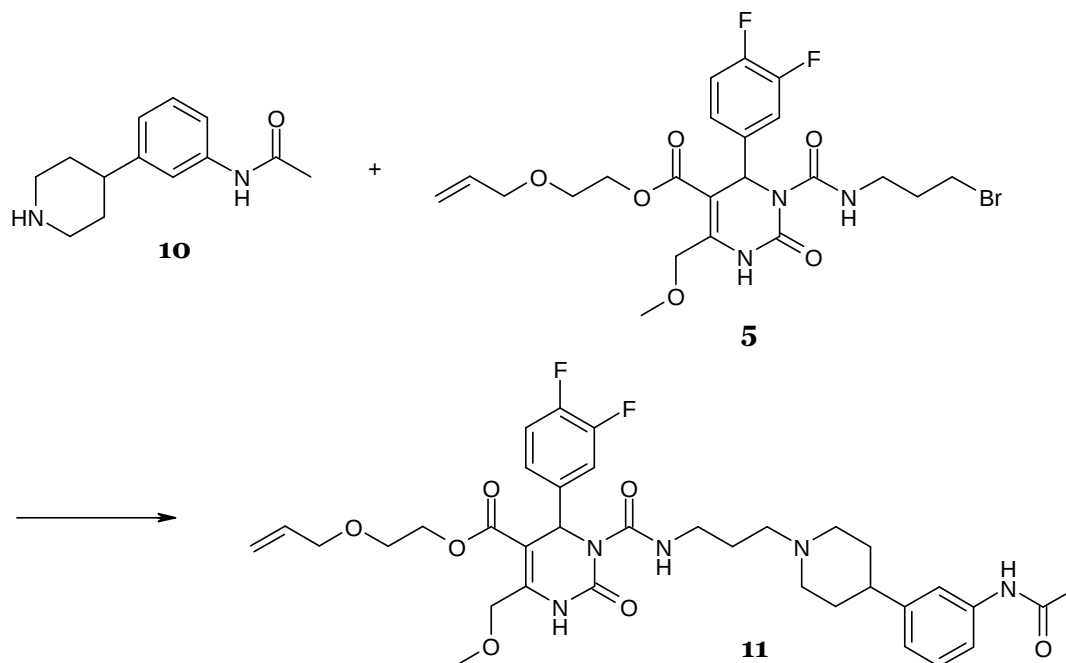
Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.⁴³

3.2.8 Synthese von N-(3-(Piperidin-4-yl)phenyl)acetamid



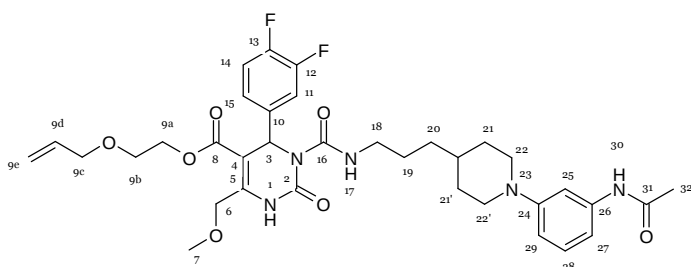
4.04 g (12.68 mmol, 1.05 Äq) Boc-Amin (**9**) werden in 282 ml CH₂Cl₂ gelöst und anschließend mit 19.43 ml (253.68 mmol, 21.00 Äq) TFA versetzt. Diese Mischung wird 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, daraufhin wird 112.58 ml Toluol hinzugefügt und das Lösungsmittel vollständig abrotiert. Der Rückstand wird ohne weitere Reinigung für die Herstellung von Allyloxyethyl-SNAP (**11**) eingesetzt.⁴³

3.2.9 Synthese von 2-(Allyloxy)ethyl-3-(3-(4-(3-acetamidophenyl)-piperidin-1-yl)propylcarbamoyl)-4-(3,4-difluorphenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäureester



Die Seitenkette (**10**) wird in 465.96 ml ACN aufgenommen, mit 6.60 g (12.08 mmol, 1.00 Äq) Bromid (**5**) und 17.58 g (127.20 mmol, 10.53 Äq) K_2CO_3 versetzt und unter inerten Bedingungen bei 35°C für 37 Stunden gerührt. Die gelbe Suspension wird anschließend filtriert, der Filtrerrückstand gut mit EtAc gewaschen und das Filtrat am Rotavapor vom Lösungsmittel befreit. Daraufhin wird der Rückstand wieder in EtAc aufgenommen und zweimal mit gesättigter $NaHCO_3$ -Lösung gewaschen. Nach der Phasentrennung wird die wässrige Phase mit EtAc ausgeschüttelt und anschließend werden die vereinigten organischen Phasen zur Trockenen gebracht. Die Reinigung erfolgt mittels Säulenchromatographie ($CH_2Cl_2/MeOH$ 10: 1).

Ausbeute: 2.66 g (32.20 %) gelbes Harz



Die F-substituierten C-Atome 12 und 13 konnten mittels ^{13}C -NMR nicht detektiert werden und erscheinen nicht im Spektrum.

^1H -NMR (200 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 1.72-1.81 (m, 6H, 19- CH_2 , 22- CH_2 , 22'- CH_2), 1.99 und 2.99 (m, 4H, 21- CH_2 , 21'- CH_2), 2.11 (s, 3H, 32- CH_3), 2.39 (m, 2H, 20- CH_2), 2.42 (m, 1H,), 3.29 und 3.39 (m, 2H, 18- CH_2), 3.37 (s, 3H, 7- CH_3), 3.55-3.60 (m, 2H, 9b- CH_2), 3.92 und 3.94 (d, 2H, 9c- CH_2 , $J=5.6$ Hz), 4.17 und 4.29 (m, 2H, 9a- CH_2), 4.63 (m, 2H, 6- CH_2), 5.12-5.26 (m, 2H, 9e- CH_2), 5.81 (m, 1H, 9d-CH), 6.65 (s, 1H, 3-CH), 6.90 (d, 1H, 29-CH, $J=7.44$), 6.98-7.19 (m, 5H, 11-CH, 14-CH, 15-CH, 27-CH, 28-CH), 7.25 (s, 1H, 25-CH), 7.44 (s, 1H, 30-NH), 7.95 (s, 1H, 1-NH), 8.98 (t, 1H, 17-NH, $J=5.3$ Hz)

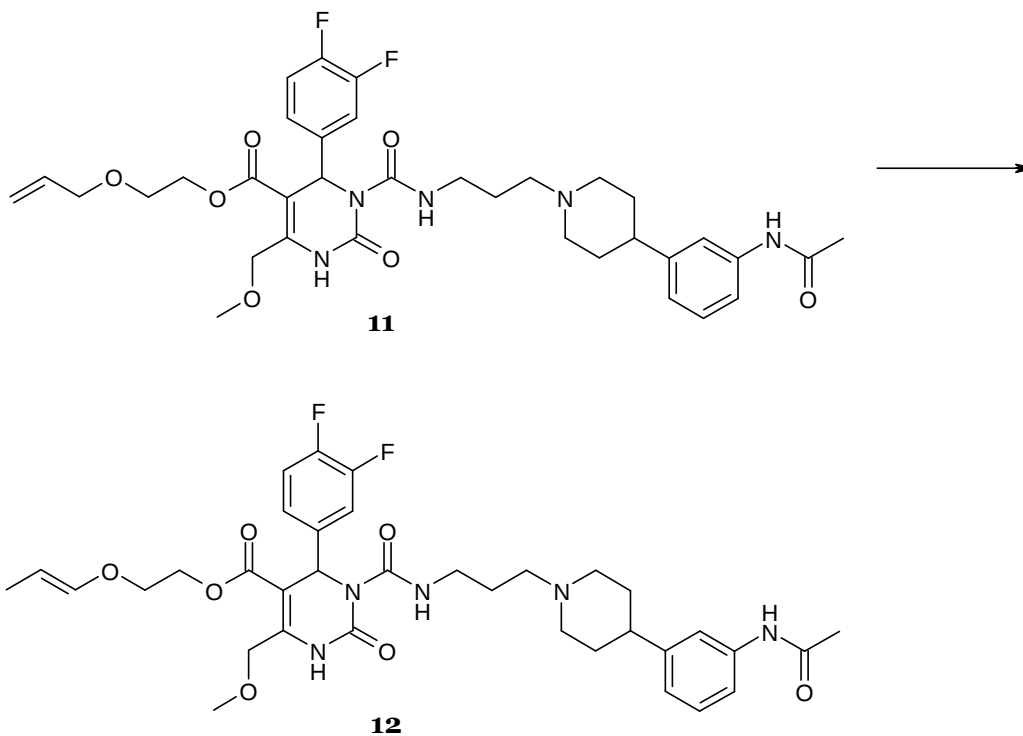
^{13}C -NMR (50 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 24.4 (32- CH_3), 26.3 (19- CH_2), 32.8 (22, 22'- CH_2), 39.5 (18- CH_2), 42.5 (23-CH), 53.1 (3-CH), 54.2 (21, 21'- CH_2), 56.5 (20- CH_2), 58.9 (7- OCH_3), 63.6 (9a- CH_2), 67.6 (9b- CH_2), 67.9 (6- OCH_2), 71.9 (9c- CH_2), 101.7 (4-Cq), 115.9/116.3 (11-CH), 116.9 (9e- CH_2), 117.2/117.3 (14-CH), 117.6 (27-CH), 118.2 (25-CH), 112.7 (29-CH), 122.8 (15-CH), 128.7 (28-CH), 134.2 (9d-CH), 137.8 (10-Cq), 138.2 (26-Cq), 146.2 (5-Cq), 147.16 (24-Cq), 152.3 (2-CO), 153.0 (16-CO), 164.0 (8-COO), 168.6 (31-CON)

MS: m/z (%) 280 (33), 231 (100), 221 (21), 167 (34), 70 (26), 45 (21), 44 (21), 43 (54), 42 (31), 41 (57)

HRMS: m/z berechnet für $\text{C}_{35}\text{H}_{43}\text{O}_7\text{F}_2\text{N}_5\text{H}$: 684.3209. Gefunden ($\text{M}+1$) $^+$: 684.3195

CHN: berechnet für $\text{C}_{35}\text{H}_{43}\text{O}_7\text{F}_2\text{N}_5\text{H} \cdot \text{H}_2\text{O}$: C, 59.90; H, 6.19; N, 9.98. Gefunden: C, 59.09; H, 6.35; N, 9.69.

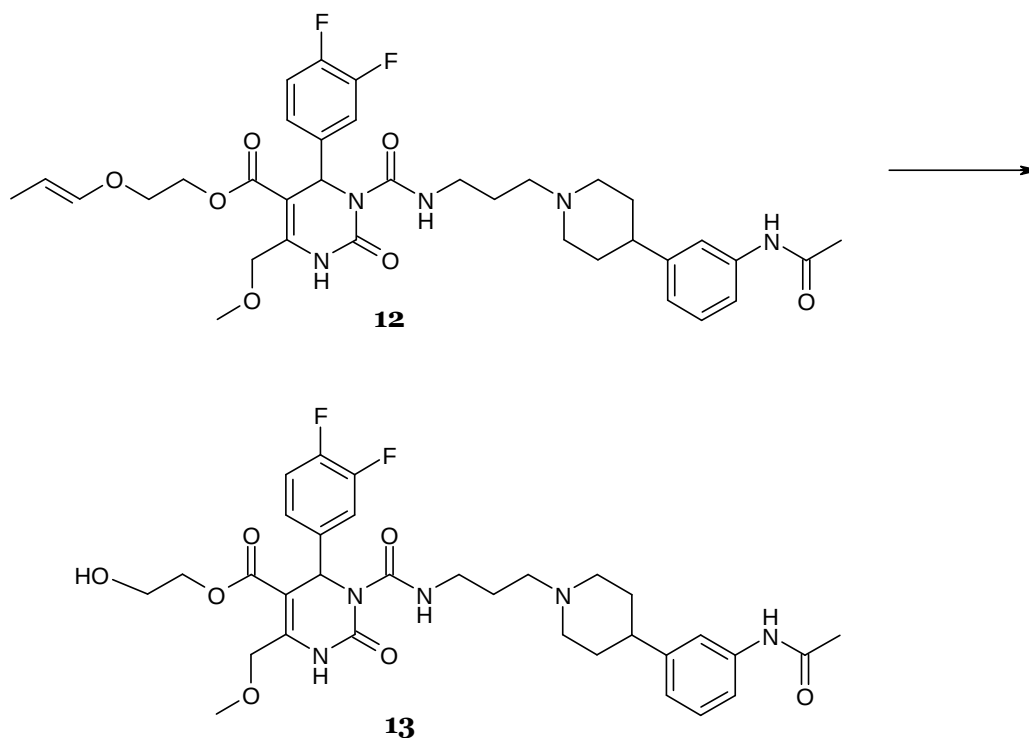
3.2.10 Synthese von (E)-2-(Prop-1-enyloxy)ethyl-3-(3-(4-(3-acetamidophenyl)piperidin-1-yl)propylcarbamoyl)-4-(3,4-difluorphenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäureester



2.66 g (3.89 mmol, 1.00 Äq) Allylether (**11**) werden in 90% EtOH gelöst, mit 1.83 g (16.34 mmol, 4.20 Äq) DABCO versetzt und auf 80°C erhitzt. Nach Erreichen der Temperatur werden 0.94 g (1.01 mmol, 0.26 Äq) $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ hinzugefügt und weiter 15 Minuten bei 80°C gerührt. Anschließend wird auf Raumtemperatur abgekühlt und mit pH 7.0 Puffer gequencht. Die Phasen werden getrennt und nach Extrahieren der wässrigen Phase mit Et_2O werden die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und anschließend am Rotavapor vom Lösungsmittel befreit. Das Produkt (**12**) wird ohne weitere Aufreinigung für den nächsten Schritt eingesetzt.

Ausbeute: 2.949 g Rohprodukt

3.2.11 Synthese von 2-Hydroxyethyl-3-(3-(4-(3-acetamidophenyl)-piperidin-1-yl)propylcarbamoyl)-4-(3,4-difluorphenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäureester

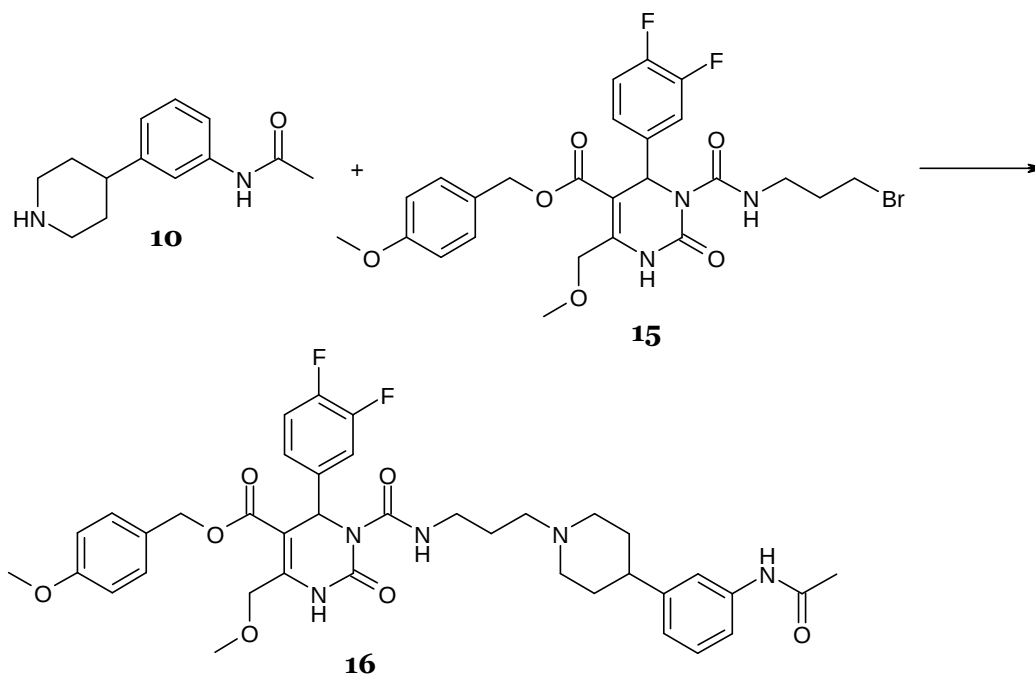


Die 2.95 g (4.31 mmol, 1.00 Äq) Rückstand (**12**) von 3.2.10. werden in 58.66 ml Aceton/Wasser (10:1) gelöst und sofort mit 1.76 g (6.47 mmol, 1.50 Äq) HgO versetzt. Anschließend wird eine Lösung von 1.76 g HgCl₂ in 19.55 ml Aceton/Wasser (10:1) über 3 Minuten zugetropft. Um die Suspension zu reinigen wird anschließend das Lösungsmittel am Rotavapor eingedampft und der Rückstand inklusive der Quecksilbersalze auf eine Säule aufgetragen und säulenchromatographisch getrennt (CH₂Cl₂/MeOH 10:1).

Ausbeute: 1.10 g (43.96 %) gelbes Harz

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.¹⁰

3.2.12 Synthese von 4-Methoxybenzyl-3-(3-(4-(3-acetamidophenyl)-piperidin-1-yl)propylcarbamoyl)-4-(3,4-difluorphenyl)-6-(methoxymethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carbonsäureester



109 mg (0.343 mmol, 1.05 Äq) der (**10**) werden in 12.61 ml ACN aufgenommen und mit 190.30 mg (0.33 mmol, 1.00 Äq) *p*-Methoxybenzylgrund-körper (**15**) und 0.48 g (3.40 mmol, 10.53 Äq) K_2CO_3 versetzt. Anschließend wird auf 35°C erhitzt und die Suspension 37 Stunden gerührt. Danach wird filtriert, der Filtrerrückstand mit EtAc nachgewaschen und das Filtrat einrotiert. Der Rückstand wird in EtAc aufgenommen, zweimal mit gesättigter $NaHCO_3$ -Lösung gewaschen und die wässrige Phase nach der Phasentrennung mit EtAc extrahiert. Nach Vereinigen der organischen Phasen werden diese über Na_2SO_4 getrocknet und nach Filtration im Vakuum eingedampft. Mittels Säulenchromatographie ($CH_2Cl_2/MeOH$ 10:1) wird ein gelbes Harz erhalten (**16**).

Ausbeute: 75 mg (30.30 %) gelbes Harz

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.¹⁰

4 Literaturverzeichnis

1. Borowsky, B.; Durkin, M. M.; Ogozalek, K.; Marzabadi, M. R.; DeLeon, J.; Heurich, R.; Lichtblau, H.; Shaposhnik, Z.; Daniewska, I.; Blackburn, T. P.; Branchek, T. A.; Gerald, C.; Vayesse P. J.; Forray C. *Nat. Med.* **2002**, 8, 825-80
2. Qu, D.; Ludwig, D. S.; Gammeltoft, S.; Piper, M.; Pelleymounter, M. A.; Cullen, M. J.; Mathes, W. F.; Przypek, J.; Kanarek, R.; Maratos-Flier, E. *Nature*, **1996**, 380, 243-247
3. Kawauchi, H.; Kawazoe, I.; Tsubokawa, M.; Kishida, M.; Baker, B. I. *Nature*, **1983**, 305, 321-323
4. Kawauchi, H.; Naito, N.; Ono, M. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **1993**, 680, 64-77
5. Matsunga, T. O.; Hruby, V. I.; Lebl, M.; De Lauro Castrucci, A. M.; Hadley, M. E. *Peptides*, **1989**, 10, 773-778
6. Nahon, J.-L.; Presse, F.; Breton, C.; Hervieu, G.; Schorpp, M. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **1993**, 680, 111-129
7. Elias, C. F.; Sita, L. V.; Zambon, B. K.; Oliviera, E. R.; Vasconcelos, L. A. P.; Bittencourt, J. C. *J. Chem. Neuroanat.*, **2008**, 35, 188-201
8. Kirschbaum, C. *Biopsychologie von A bis Z*. Springer, **2008**, 204
9. <http://img.medscape.com/fullsize/migrated/581/204/eem581204.fig1.gif>
(Juni 2010)
10. Schirmer, E. Synthese von Precursoren und Referenzsubstanzen von MCH₁-Rezeptor PET-Tracern. Dissertation, Universität Wien, **2010**
11. Ludwig, D. S.; Tritos, N. A.; Mastaitis, J. W.; Kulkarni, R.; Kokkotou, E.; Elmquist, J.; Lowell, B.; Flier, J. S.; Maratos-Flier, E. *J. Clin. Invest.*, **2001**, 107(3), 379-386
12. Bjursell, M.; Gerdin, A.-K.; Ploj, K.; Svensson, D.; Svensson, L.; Oscarsson, J.; Snaith, M.; Törnell, J.; Bohlooly-Y, M. *Diabetes*, **2006**, 55, 725-732
13. Thews, G.; Mutschler, E.; Vaupel, P. *Anatomie Physiologie Pathophysiologie des Menschen*, Wiss. Verl.-Ges., **1999**, 5.Auflage, ISBN 3-8047-1616-4

14. World Health Organisation: *Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation*. In: *WHO Technical Report Series*. 2000,894,
15. Stunkard, A. J.; Harris, J. R.; Pedersen, N. L; McClearn, G. E.; *New Eng. J. Med.*, **1990**, 322, 1483–1487
16. Stunkard, A. J.; Sorensen, T. I.; Hanis, C.; Teasdale, T. W.; Chakraborty, R.; Schull, W. J.; Schulsinger F. *New Eng. J. Med.*, **1986**, 314, 193-198
17. Whigham, L. D.; Israel, B. A.; Atkinson, R. L. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* **2006**, 290(1), 190-4
18. Vangipuram, S. D.; Yu, M.; Tian, J.; Stanhope, K. L.; Pasarica, M.; Havel, P. J.; Heydari, A. R.; Dhurandhar, N. V. *Int J Obes* , **2007**, 31(1), 87-96
19. Aktories, K.; Förstermann, U.; Hofmann, F.; Forth, W. *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie*,9.Auflage, **2005**,
20. Elias, M.F.; Elias, P.K.; Sullivan, L.M.; Wolf, P.A.; D’Agostino, R.B. *Neurobiol Aging*, 26, **2005**, 11-16.
21. Naderali, E. K. et al.: Obesity and Alzheimer's Disease: *A Link Between Body Weight and Cognitive Function in Old Age*. In: *Am J Alzheimers Dis Other Demen.*, **2009**
22. Palczewski, K.; Kumasaka, T.; Hori, T.; Behnke, C. A.; Motoshima, H.; Fox, B. A.; Le Trong, I.; Teller, D. C.; Okada, T.; Stenkamp, R. E.; Yamamoto, M.; Miyana, M. *Science*, **2000**, 289, 739-745
23. Saito, Y.; Nothacker, H.-P.; Civelli, O: *TEM*, **2000**, 11(8), 299-303
24. Saito, Y.; Nothacker, H.-P.; Wang, Z.; Lin, S. H. S.; Leslie, F.; Civelli, O. *Nature*, **1999**, 400, 265- 269
25. Sailer, A. W.; Sano, H.; Zeng, Z.; McDonald, T. P.; Pan, J.; Pong, S.-S.; Feighner, S. D.; Tan, C. P.; Fukami, T.; Iwaasa, H.; Hreniuk, D. L.; Morin, N. R.; Sadowski, S. J.; Ito, M; Bansali, A.; Ky, B.; Figueroa, D. J.; Jiang, Q.; Austin C. P.; MacNeil, D. J.; Ishihara, A.; Ihara, M.; Kanatani, A.; Van der Ploeg, L.; Howard, A. D.; Liu, Q. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, **2001**, 98, 7564- 7569
26. Kanuma, K.; Omodera, K.; Nishiguchi, M.; Funakoshi, T.; Chaki, S.; Nagase,Y.; Iida, I.; Yamaguchi, J.-I.; Semple, G.; Tran, T.-A.; Sekiguchi, Y. *Bioorg. Med. Chem.*, **2006**, 14, 3307-3319

27. Basso, A. M.; Bratcher, N. A.; Gallagher, K. B.; Cowart, M. D.; Zhao, C. Sun, M.; Esbenshade, T. A.; Brune, M. E.; Fox, G. B.; Schmidt, M.; Collins, C. A.; Souers, A. L.; Iyengar, R.; Vasudevan, A.; Kym, P. R.; Hancock, A. A.; Rueter, L. E. *Eur. J. Pharmacol.*, **2006**, *540*, 115-120
28. Staiger, C. *Pharmazie in unserer Zeit*, **2005**, 454 ff
29. <http://www.meduniwien.ac.at/zal/strahlenschutz/physikalischegrundlagen/derradioaktivezerfall.html> (Juni 2010)
30. Haas, U. *Physik für Pharmazeuten und Mediziner*. 6. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, **2002**, 557ff.
31. Qaim, S. M.; Coenen, H. H. *Pharmazie in unserer Zeit*, **2005**, 460ff
32. www.wikipedia.org
33. www.physicsmasterclass.org (Juni 2010)
34. Schmaljohann, J.; Biersack, H.-J.; Guhlke, S. *Pharmazie in unserer Zeit*, **2005**, 498ff.
35. Gündisch, D. *Pharmazie in unserer Zeit*, **2005**, 484ff.
36. Wüst, F. R. *Trends in Org. Chem.*, **2003**, *10*, 61-70
37. Lundqvist, H.; Lubberink, M.; Tolmachev, V. *Eur J. Phys.*, **1998**, *19*, 57- 552
38. <http://www.bglerch.asn-ktn.ac.at/physik/paarvernichtung.jpg> (Juni 2010)
39. <http://www.physicsmasterclasses.org/exercises/bonn2/de/index.html> (Juni 2010)
40. Kostakogli, L.; Goldsmith, S. J. *J. Nucl. Med.*, **2003**, *44*(2), 224-239
41. Haeusler, D.; Mitterhauser, M.; Mien, L.-K.; Shanab, K.; Lanzenberger, R. R.; Schirmer, E.; Ungersboeck, J.; Nics, L.; Spreitzer, H.; Viernstein, H.; Dudeczak, R.; Kletter, K.; Wadsak, W. *Radiochim. Acta*, **2009**, *97*, 753-758
42. Li, A.-H.; Moro, S.; Forsyth, N.; Melman, N.; Ji, X.; Jacobson, K. A. *J. Med. Chem.*, **1999**, *42*, 706-721
43. Schönberger, J. *Studie zur Entwicklung neuer Leitstrukturen für medikamentöse Adipositas therapie*. Dissertation, Technische Universität Darmstadt, Darmstadt, **2006**, 140ff.
44. Smith, A. B *JACS*, **1992**, *114*, 9419-34
45. Gigg, R.; Warren, C.D. *J. Chem. Soc. C.*, **1968**, 1903

46. Enders, D.; Funk, R.; Klatt, M.; Raabe, G.; Hovestreydt, E. R. *Angew. Chemie*, **1993**, 105, 3, 418-420
47. Ho, T. L.; Olah, G. A. *Angew. Chem.*, **1976**, 24, 84743
48. Fernández, M.; Alonso, R. *Org. Lett.*, **2003**, 5, 14, 2461-64
49. Sykes, P. *Reaktionsmechanismen der Organischen Chemie - Eine Einführung*, WILEY-VCH Verlag GmbH, **1988**, 9.Auflage, ISBN: 3527268723
50. Moreau, J.-L.; Couffignal, R.; Arous- Chtara, R. *Tetrahedron*, **1981**, 37, 307-310,
51. Shanab, K. *Synthese von Precursoren von A3-Adenosin-Rezeptor PET-Tracern und möglichen Metaboliten - Im Dienste der Nuklearmedizin*. Vdm Verlag Wien, **2007**
52. Kocienski, P. J. *Protecting Groups*, Georg Thieme Verlag **2005**, 3.Auflage, ISBN: 3-13-135603

5 Anhang

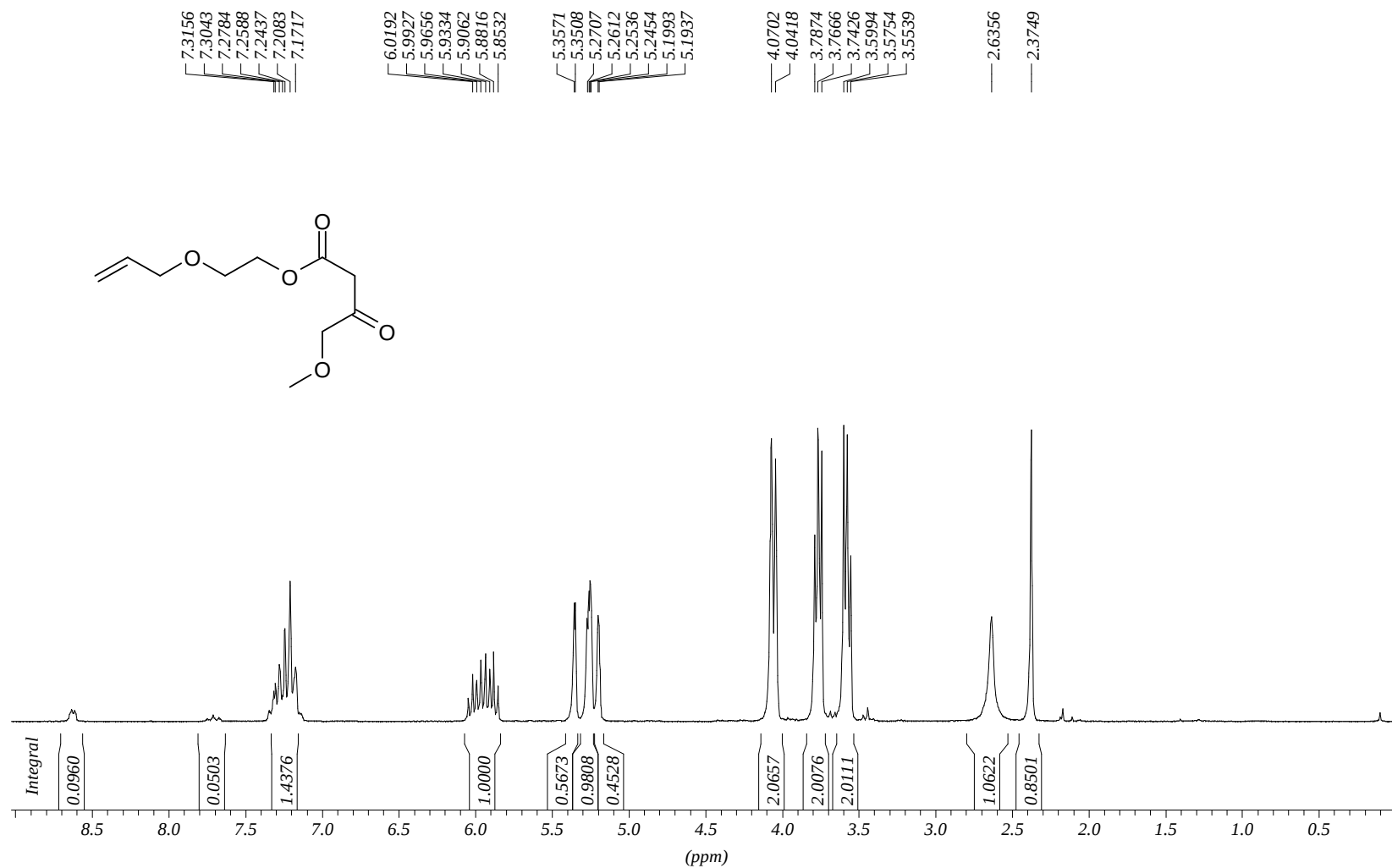
Abkürzungsverzeichnis

ACN	Acetonitril
ACR	Nucleus arcuatus
Abb.	Abbildung
α -MSH	α -Melanozyten stimulierendes Hormon
AS	Aminosäure
BF_3OEt_2	Bortrifluoriddiethyldietherat
BMI	Bodymassindex
Boc	Butyloxycarbonyl
CDCl_3	Deuterochloroform
CH_2Cl_2	Dichlormethan
Cu_2O	Kupferoxid
DABCO	Diazabicyclooctan
DC	Dünnschichtchromatographie
DMSO	Dimethylsulfoxid
EtAc	Ethylacetat
Et_2O	Diethylether
eV	Elektronenvolt
GC	Gaschromatographie
GPCR	G-Protein gekoppelter Rezeptor
HgCl_2	Quecksilberchlorid
HgO	Quecksilberoxid
IP_3	Inositoltriphosphat
KBr	Kaliumbromid
K_2CO_3	Kaliumcarbonat
LHA	lateral hypothalamic area
LiHMDS	Lithiumhexamethyldisilazid (=Lithiumbis(trimethylsilyl)amid)
μA	Mikroampere
MCH	Melanin-Concentrating Hormone
MCH-R	Melanin-Concentrating Hormone-Rezeptor
MeOH	Methanol

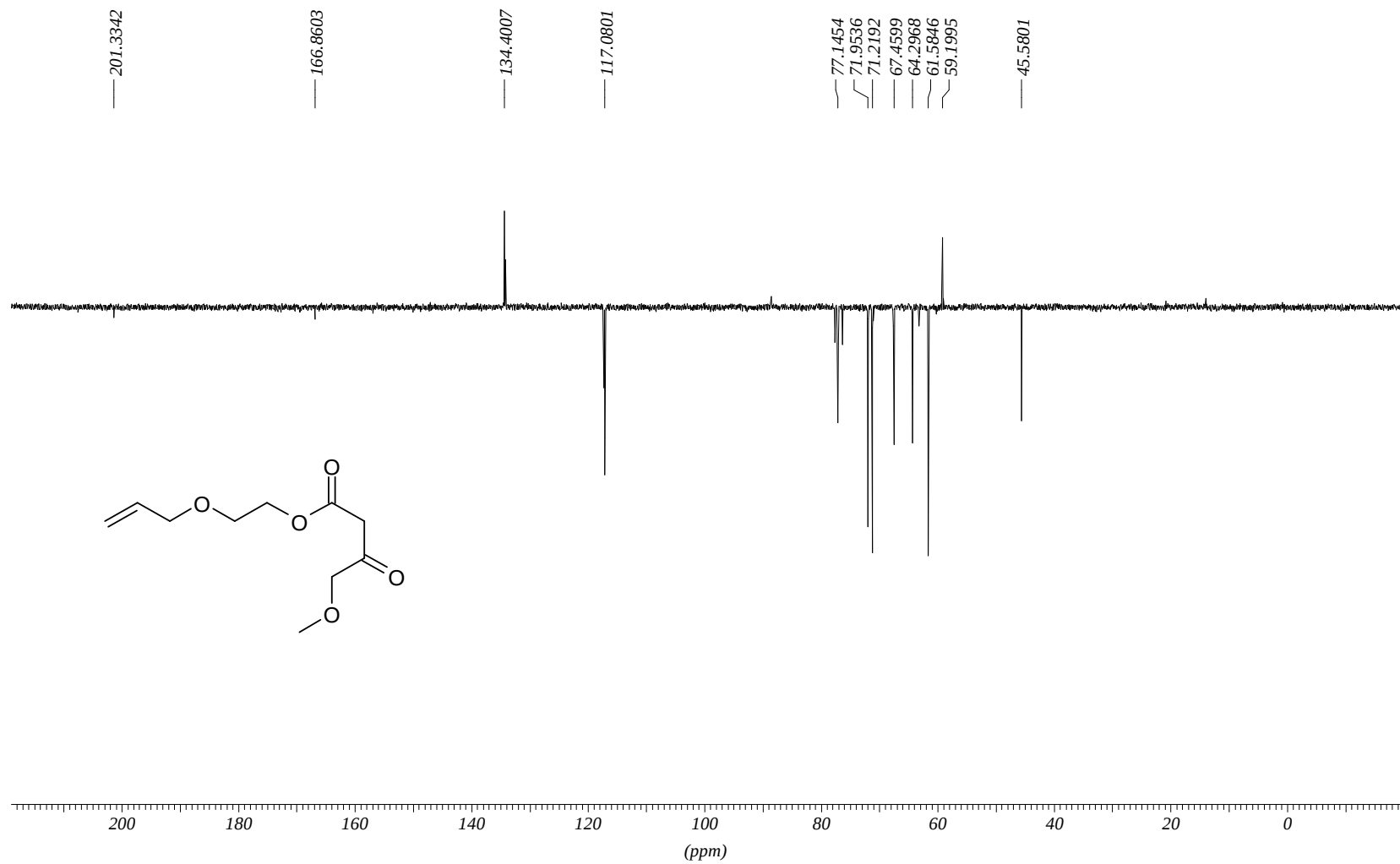
MHz	Megahertz
MS	Massenspektrometer
NaHCO ₃	Natriumhydrogencarbonat
Na ₂ SO ₄	Natriumsulfat
NH ₄ Cl	Ammoniumchlorid
NTS	Nuclei tractus solitarii
Pd/C	Palladium/Aktivkohle
PdCl ₂	Palladiumchlorid
PE	Ligroin, Petrolether
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PPh ₃	Triphenylphosphin
ppm	parts per million
RhCl(PPh ₃) ₃	Chlorotris(triphenylphosphin)rhodium
SLC	Somatostatin-like Rezeptor
sMCH	salmon Melanin-Concentrating Hormone
TFA	Trifluoressigsäure
Tf ₂ NPh	Phenyltrifluormethansulfimid
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Tetramethylsilan
WHP	Waist-Hip-Ratio

Spektren

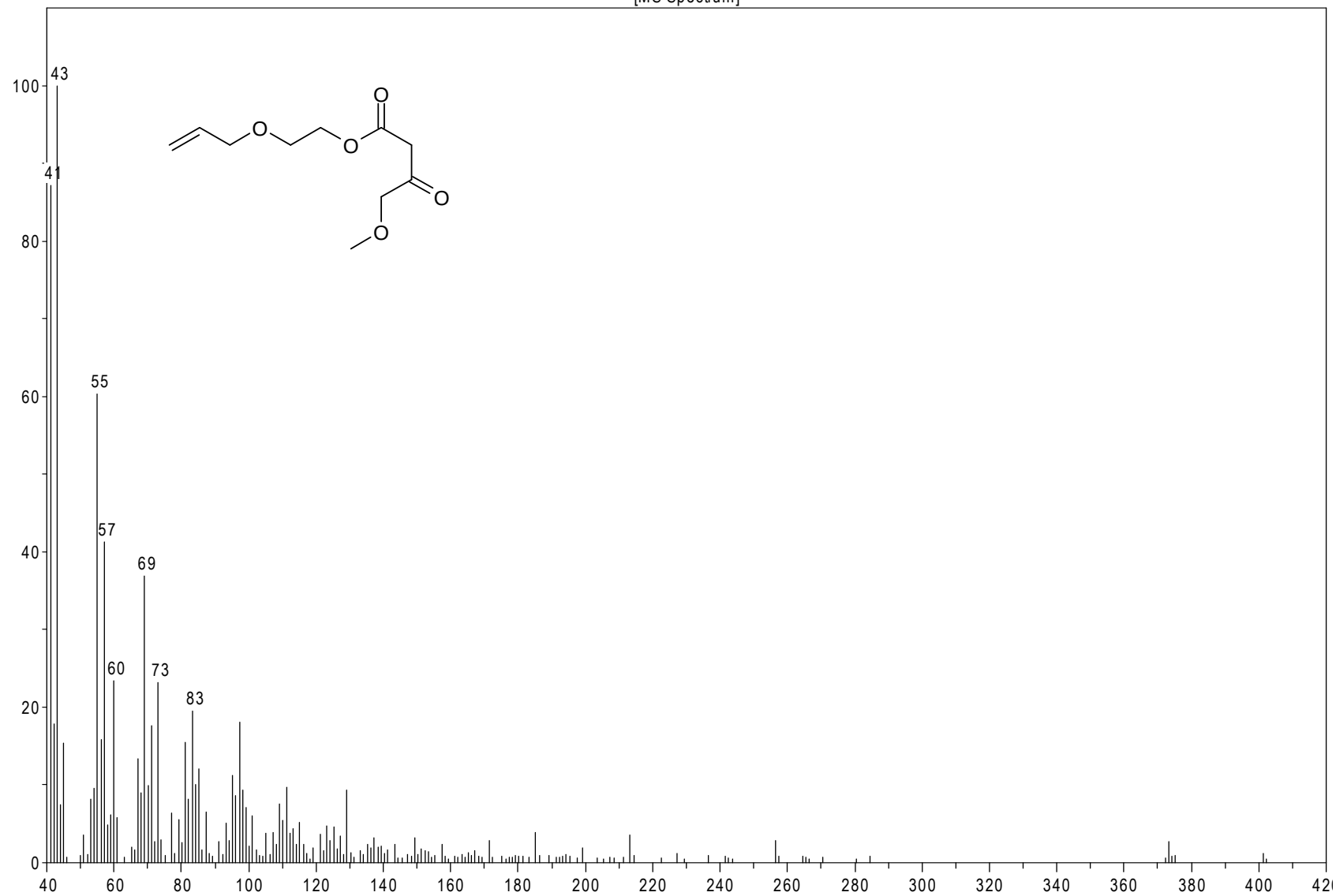
PROTON CDCl3 opt/xwinnmr schirmer 8



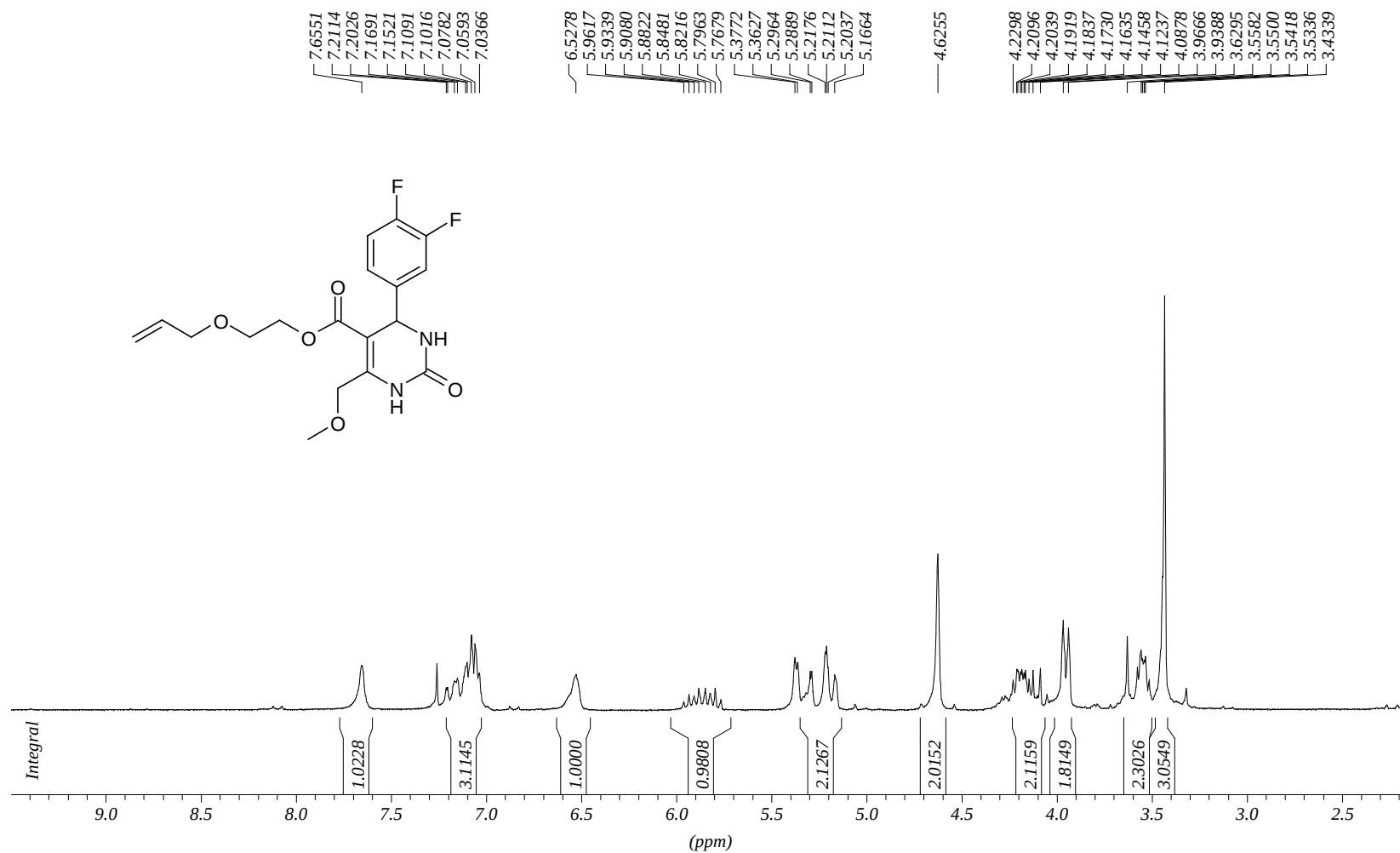
8.9.09, 1l-ae3, Allyloxyethylester, ca 100 mg, $CDCl_3$ $\square$ C13APT $CDCl_3$ opt/xwinnmr schirmer 8 $\square$



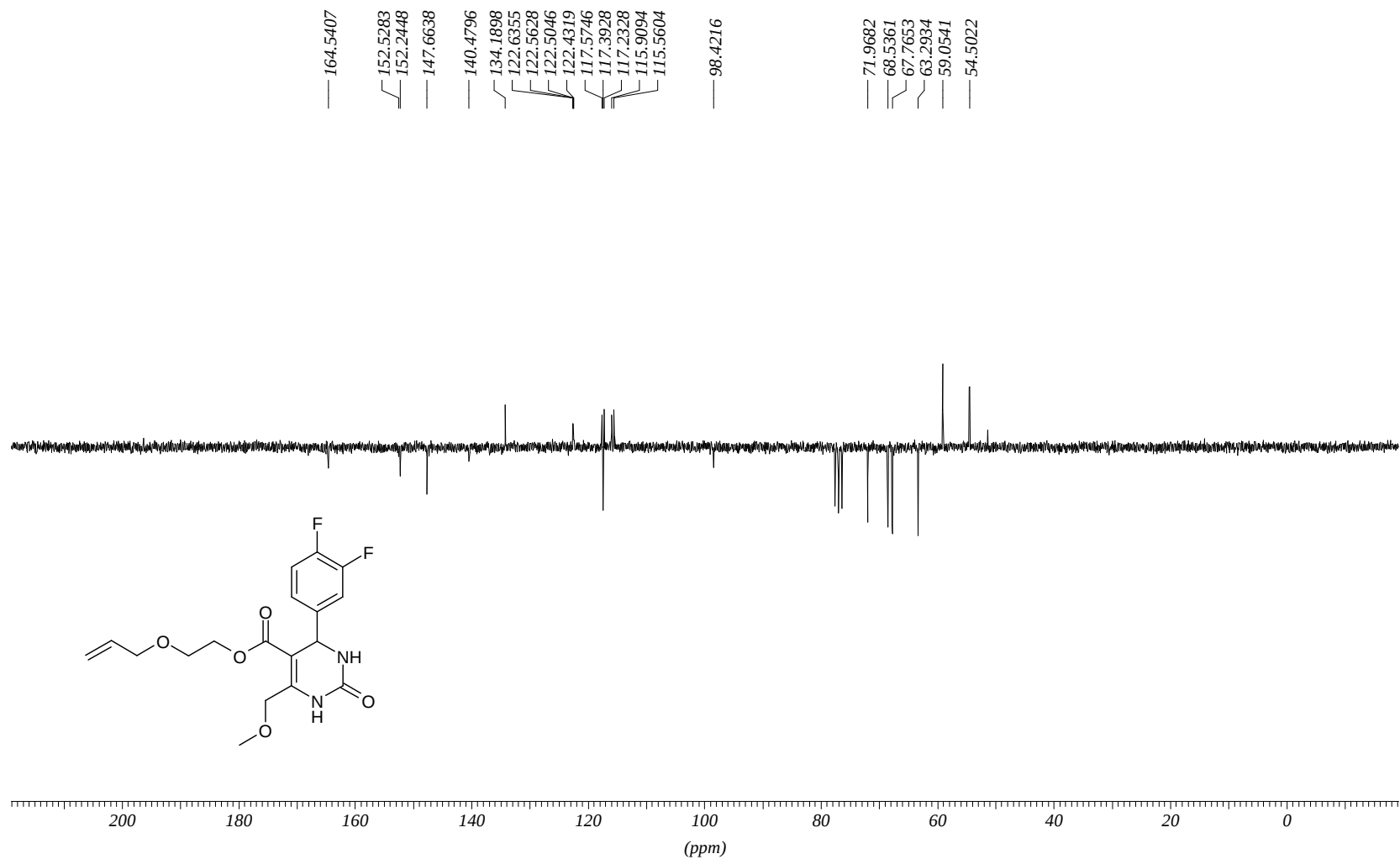
[MS Spectrum]



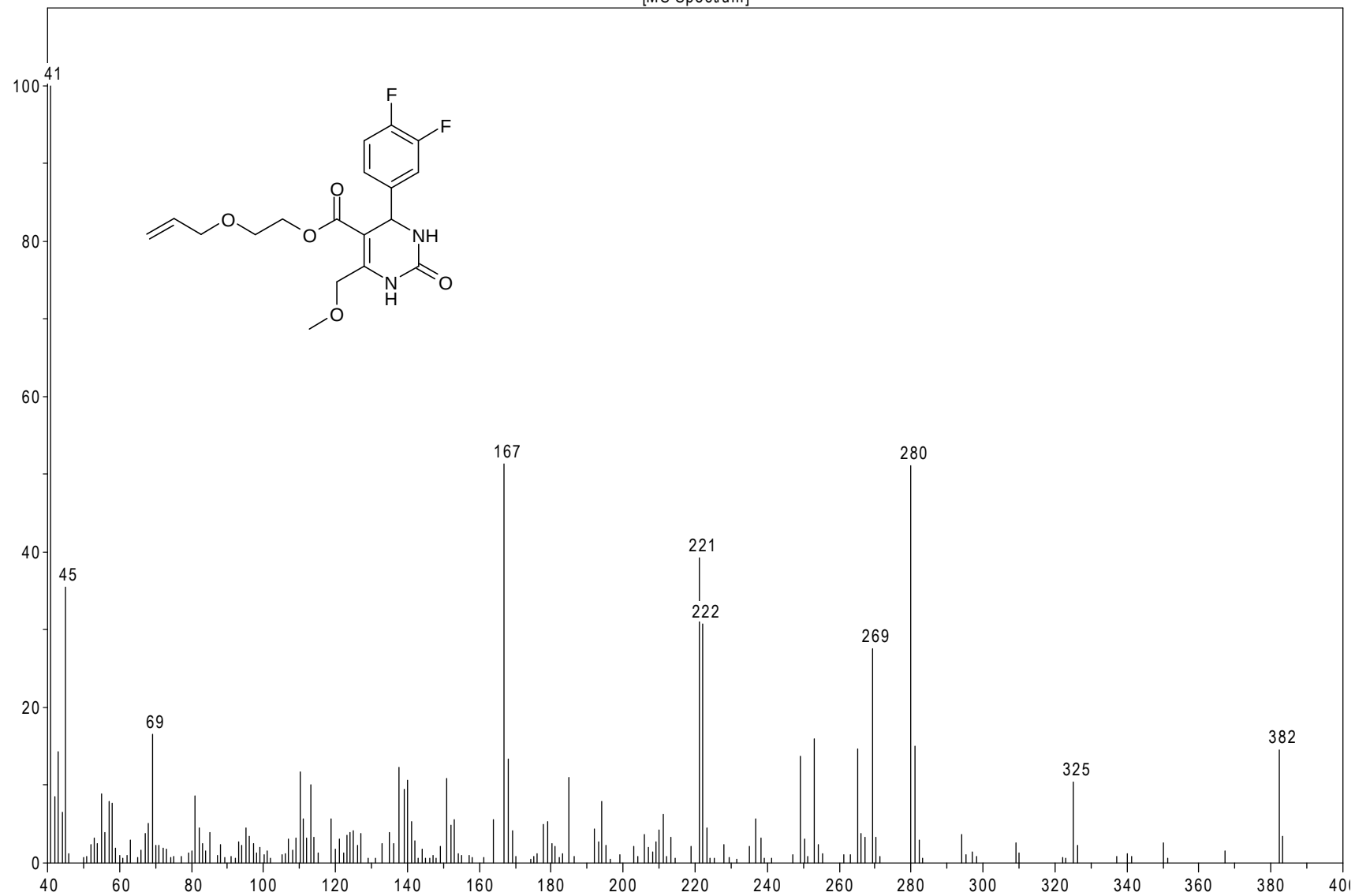
23.6.10, jb-gkp3, 2. Fraktion nach 2. Saeule, CDCl₃ □ PROTON CDCl₃ opt/xwinnmr schirmer 3 □



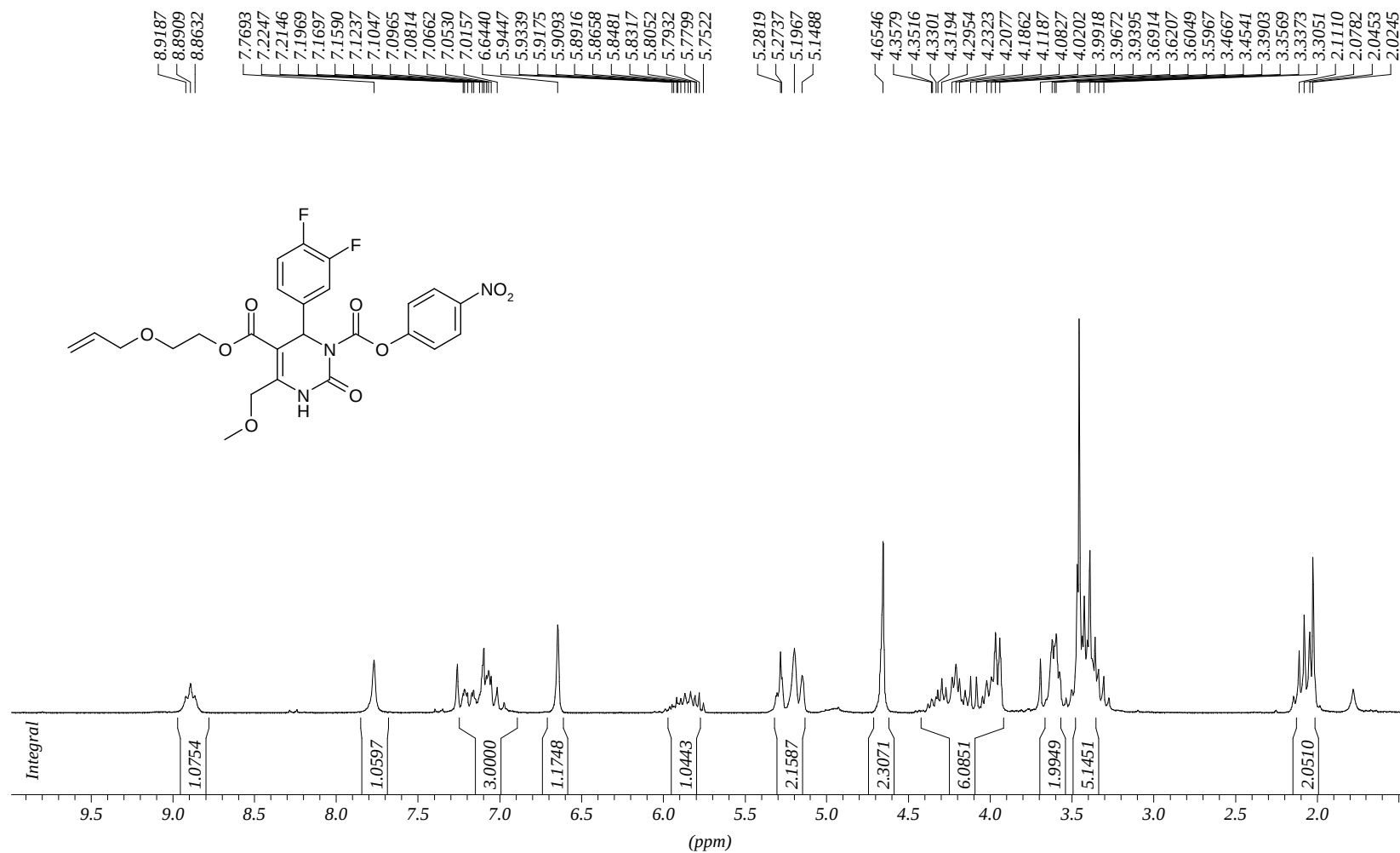
23.6.10, jb-gkp3, 2. Fraktion nach 2. Saeule, CDCl3 $\square$ C13APT CDCl3 opt/xwinnmr schirmer 3 $\square$



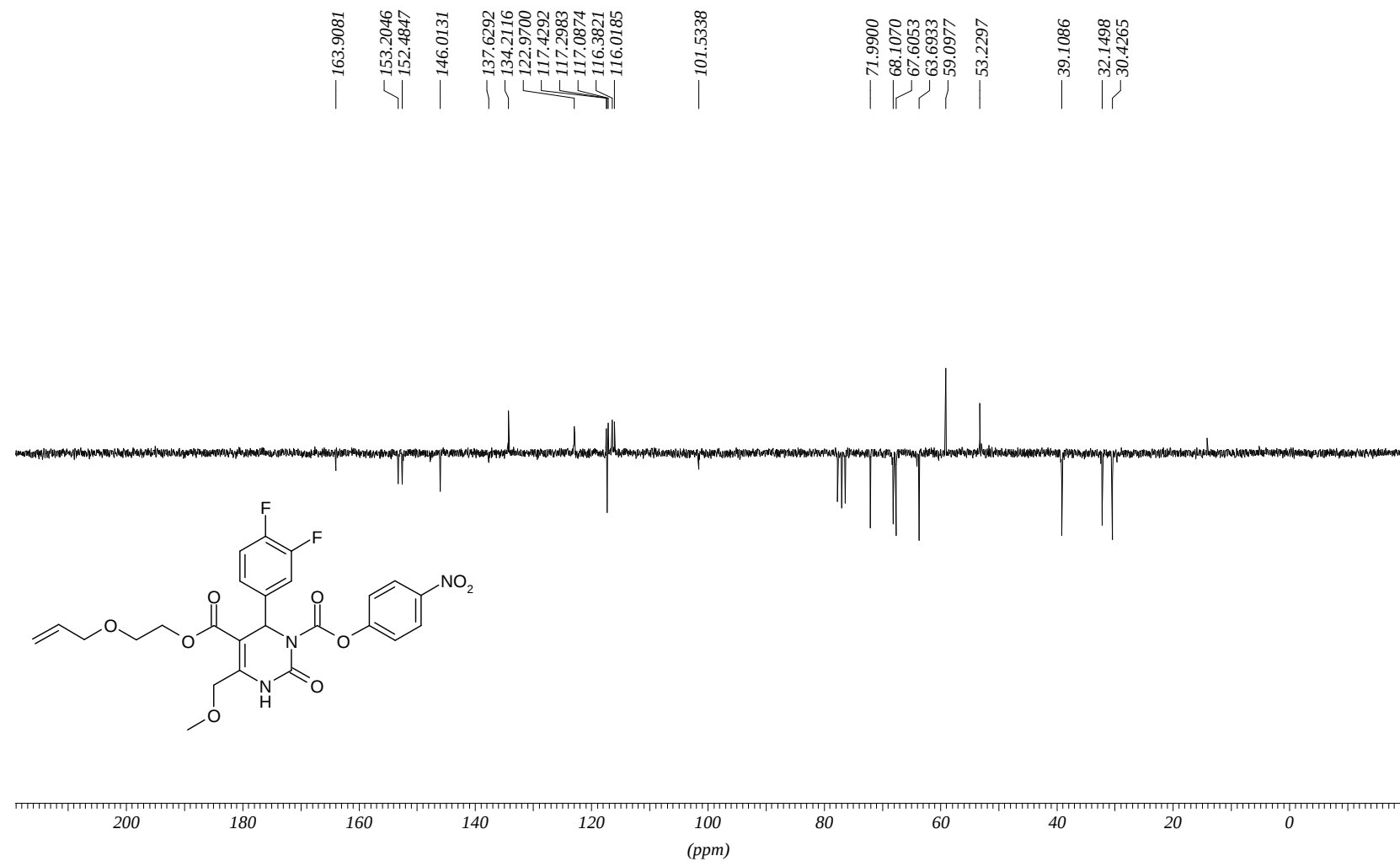
[MS Spectrum]

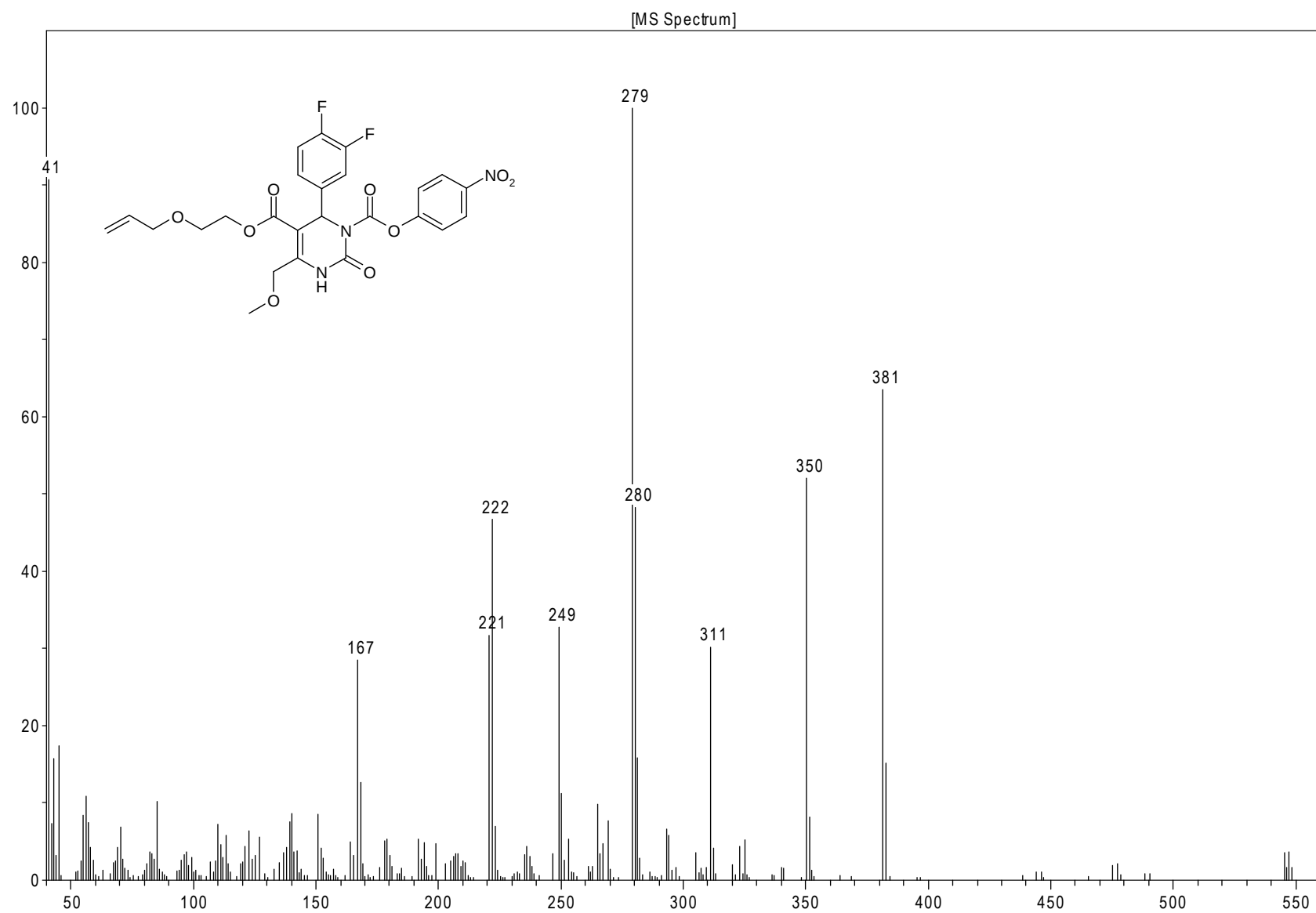


2.6.2010, jb-gkp, AE-Gkp, CDCl₃ □ PROTON CDCl₃ opt/xwinmr schirmer 18 □

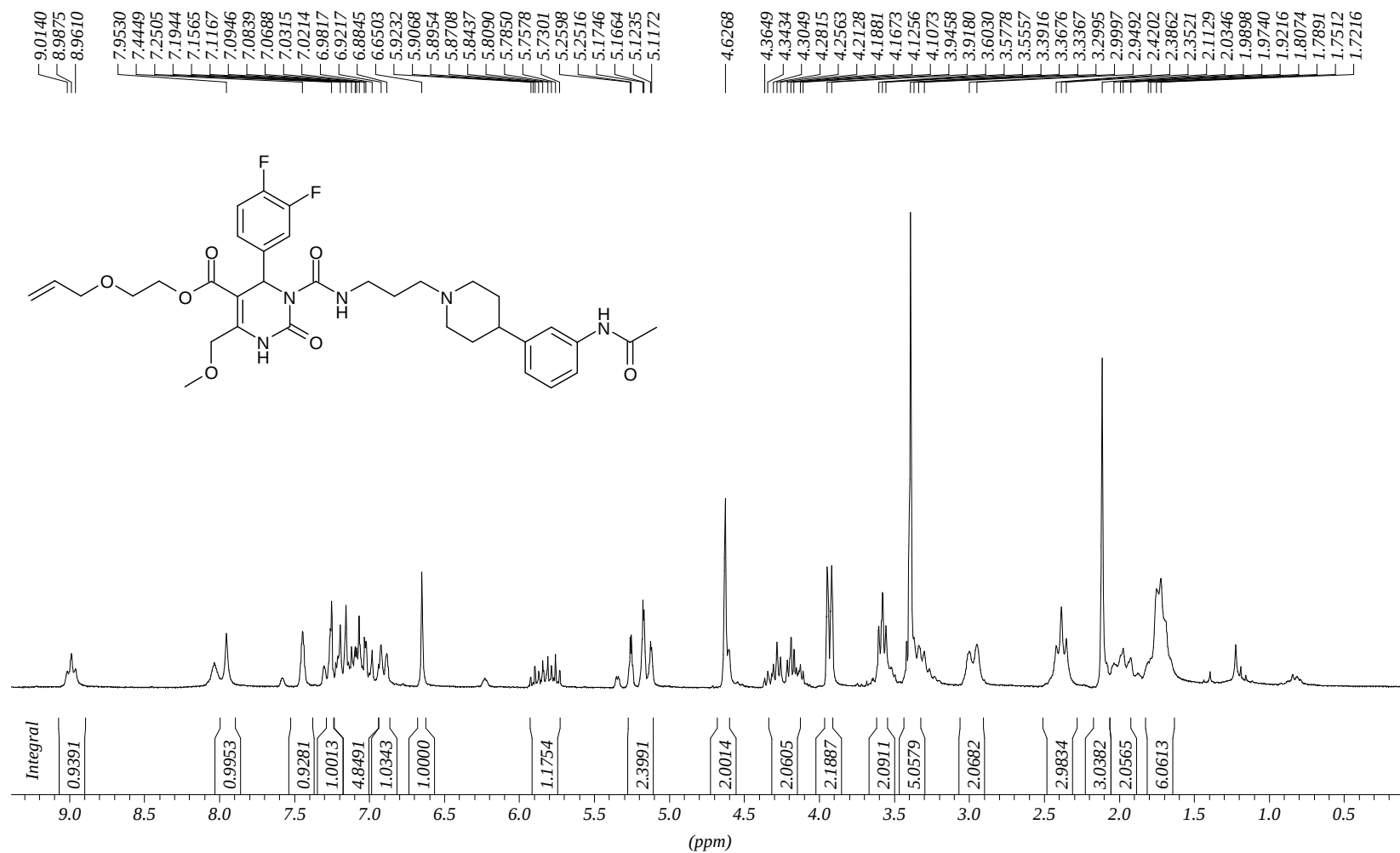


2.6.2010, jb-gkp, AE-Gkp, CDCl₃ □ C13APT CDCl₃ opt/xwinnmr schirmer 18 □

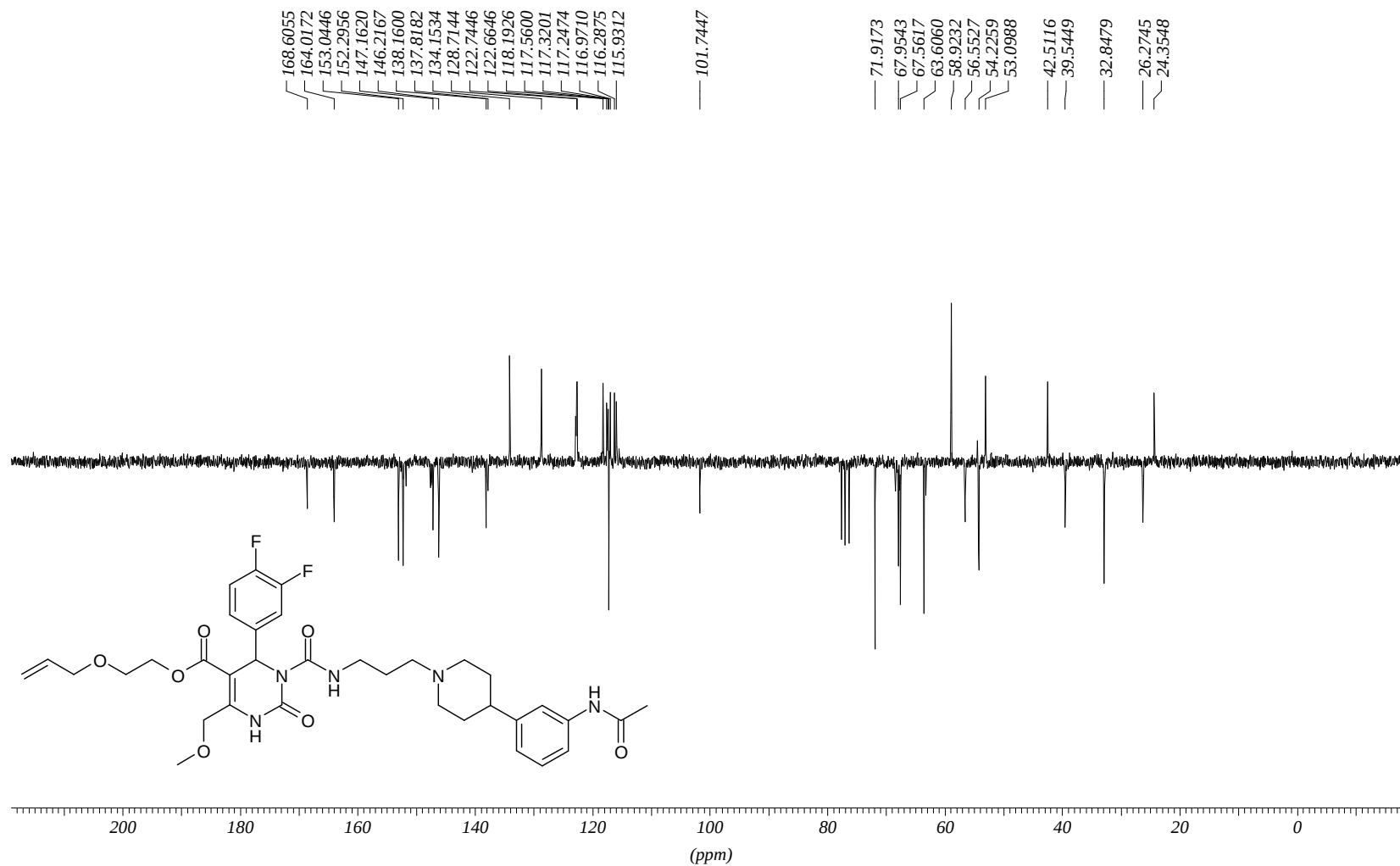


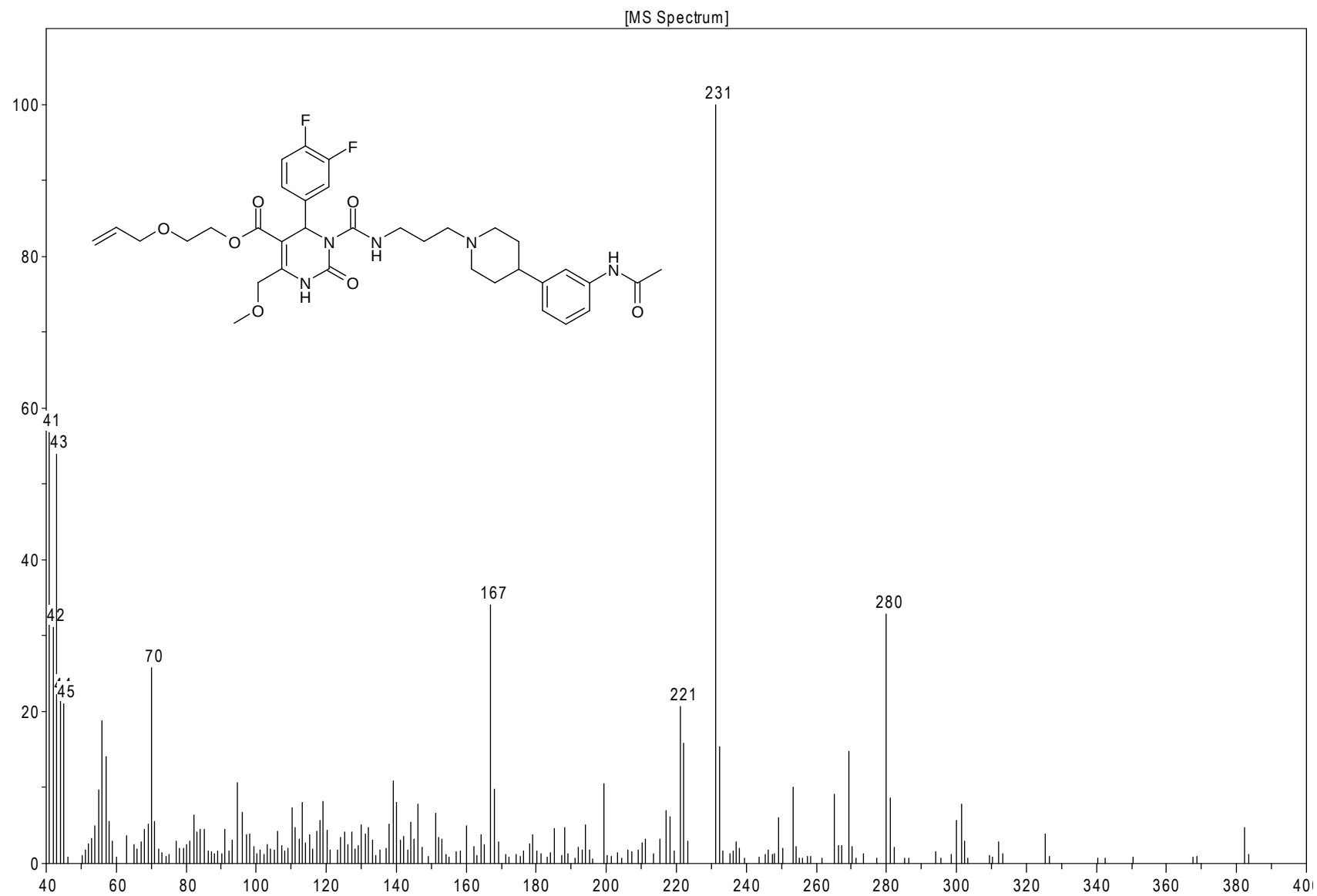


30.10.2009, Il-aesp1, Allyloxyethyl-Snap, Fraktion C, 100 mg, CDCl₃ PROTON CDC13 opt/xwinnmr schirmer 35



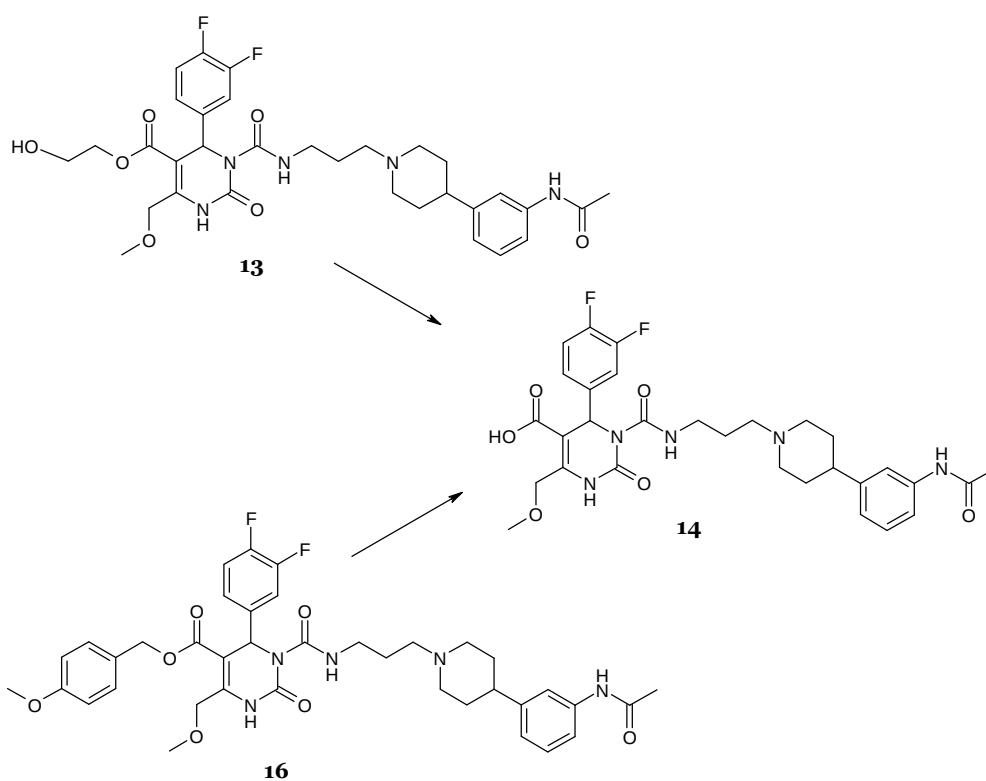
30.10.2009, Il-aesp1, Allyloxyethyl-Snap, Fraktion C, 100 mg, CDCl₃ □ C13APT CDCl₃ opt/xwinmr schirmer 35 □





Zusammenfassung

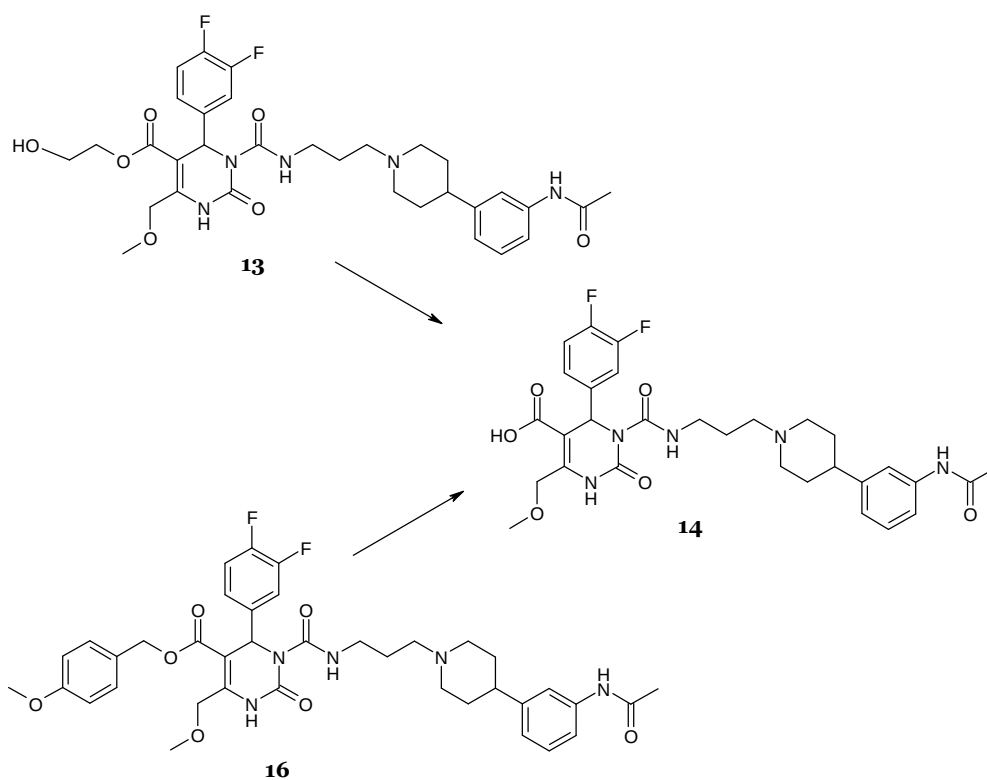
In der vorliegenden Arbeit wird die Synthese von zwei verschiedenen Derivaten von *rac*SNAP, nämlich Hydroxyethyl-SNAP (**13**) sowie *p*-Methoxybenzyl-SNAP (**16**), beschrieben und diskutiert. Weiters werden die spektroskopischen Daten dieser beiden Verbindungen und ihrer Vorstufen angegeben. Diese Strukturen stellen die Edukte der eigentlichen Arbeit dar, da sie zur Umsetzung zum Precursor SNAP-Säure (**14**) dienen sollten.



Darauffolgend werden die Versuche zur Synthese von SNAP-Säure (**14**) genau wiedergegeben und diskutiert. Leider gelang es nicht aus den angeführten Edukten **13** und **16** einen Zugang zur SNAP-Säure (**14**) zu eröffnen.

Abstract

In the submitted diploma work the synthesis of two different derivatives of *rac*SNAP, Hydroxyethyl-SNAP (**13**) and *p*-Methoxybenzyl-SNAP (**16**) are described and discussed. All of the synthesized compounds are spectroscopically analyzed and characterized. The compounds should serve as educts for a SNAP-Acid synthesis (**14**), which is a convenient MCH-receptor PET-tracer precursor.



Furthermore the experimental synthesis of SNAP-acid is reproduced and discussed. Unfortunately none of the attempts worked properly.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Johanna Beichl
Staatsangehörigkeit	Österreich
Geburtsdatum, -ort	02.08.1987, Wien

Ausbildung

10/05 – 09/10	Studium der Pharmazie an der Universität Wien
09/97 – 06/05	Gymnasium, Institut der Englischen Fräulein St. Pölten
09/93 – 06/97	Volksschule, Ober-Grafendorf

Beruflicher Werdegang

2004 - 2009	Marien-Apotheke, Ferialpraktikum
07/09	Stadtapotheke Amstetten
	Zum guten Hirten, Ferialpraktikum
12/09	Apotheke zum Papst