

# Synthese, Tritierung, $^{99m}\text{Tc}$ -Markierung und Evaluierung von Benzamid-Derivaten zur Visualisierung der $\text{D}_2/\text{D}_3$ -Rezeptoren

## **Dissertation**

zur Erlangung des Grades  
„Doktor der Naturwissenschaften“  
im Promotionsfach Chemie

am Fachbereich Chemie, Pharmazie und Geowissenschaften  
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von  
Tobias Heß  
geboren am 13.02.1980 in Hofheim am Taunus

Mainz 2009



## Zusammenfassung:

Die Diagnose und Therapie von neurodegenerativen Krankheiten, wie beispielsweise Morbus Parkinson besitzt in der heutigen Gesellschaft eine immer größere Bedeutung. Über moderne, bildgebende nuklearmedizinische Verfahren wie SPECT und PET ist es mit geeigneten Radioliganden möglich, Morbus Parkinson vor dem Auftreten von Symptomen zu diagnostizieren. Ein wichtiger Ansatzpunkt zur Diagnose von Morbus Parkinson ist die Visualisierung der postsynaptischen Dopamin-Rezeptoren über radioaktiv ( $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{123}\text{I}$ ) markierte Benzamid-Derivate.

Auf Grundlage der (S)-Pyrolidin-2,3-dimethoxy-Benzamid-Struktur des  $^{18}\text{F}$ -Liganden Fallypride wurden verschiedene  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -markierte Benzamid-Derivate als potentielle Radioliganden zur Parkinson-Diagnostik entwickelt. Um das Potential von Metall-konjugierten Benzamiden abschätzen zu können, wurden zunächst einfache Vergleichssubstanzen entwickelt. Diese sollten die Einführung eines Chelators simulieren und wurden hierfür hinsichtlich ihrer *in vitro*-Bindungsaffinitäten zu den Dopamin-, Serotonin- und adrenergen Rezeptoren evaluiert. Die zunächst entwickelten Derivate mit unterschiedlichen Kettenlängen zur Kopplung des Chelators zeigten für die Propylkette Affinitäten im nanomolaren Bereich. Im Anschluss sollten basierend auf diesen Ergebnissen vier verschiedene Chelatoren (Carbonyl-Cyclopentadienyl, Amido-Cyclopentadienyl, 2-Pyridyl-Imin und  $\text{N}_2\text{S}_2$ ) über eine Propylkette an die 5-Position der Benzamidgrundstruktur gekoppelt werden. Die geplante Synthese des Carbonyl-Cyclopentadienyl-Derivates gelang jedoch nicht. Für die weiteren Chelatoren (Amido-Cyclopentadienyl, 2-Pyridyl-Imin und  $\text{N}_2\text{S}_2$ ) konnten die jeweiligen Markierungsvorläufer und Rhenium-Komplexe dargestellt werden, die ebenfalls hinsichtlich ihrer Bindungsaffinitäten evaluiert wurden. Die erzielten Affinitäten zeigten, dass eine Übertragung der Affinitäten der einfachen Vergleichssubstanzen auf die komplexeren Metall-Benzamide nicht möglich war. Insbesondere der  $\text{N}_2\text{S}_2$ -Rhenium-Komplex besitzt nur noch geringe Affinität (490 - 900 nM) zu den  $\text{D}_2$ - und  $\text{D}_3$ -Rezeptoren.

Die mittel-affinen 2-Pyridyl-Imin- und Amidocyclopentadien-Komplexe wurden mit  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  markiert und die Markierungsausbeute hinsichtlich Reaktionstemperatur, Markierungsvorläuferkonzentration und Heizmethoden optimiert. Dabei konnte der Imin-Komplex quantitativ mittels  $\text{fac-}[^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$  in 30 Minuten bei  $45^\circ\text{C}$  markiert werden. Der Amido-Cyclopentadien-Komplex konnte über die Umsetzung des Ferrocen-Markierungsvorläufer mit  $\text{Mn}(\text{CO})_5\text{Br}$  und  $[\text{Cp}^*\text{Cp}(\text{CO})_2\text{Cp}^*]^{2+}$  in Ausbeuten von bis zu 60 % markiert werden. Im Anschluss an die Markierungen wurden die  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Komplexe über HPLC isoliert und in *in vitro*-Autoradiographien von Rattenhirnschnitten weiter evaluiert. Die erhaltenen Ergebnisse bestätigten die für die Rhenium-Komplexe erzielten Affinitäten und zeigten keine spezifische Anreicherung in bestimmten Hirnarealen. Aus diesen Ergebnissen kann geschlossen werden, dass die dargestellten  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Benzamide aufgrund mangelnder Affinitäten und einer hohen unspezifischen Bindung keine geeigneten Liganden zur Darstellung der  $\text{D}_2$ - und  $\text{D}_3$ - Rezeptoren sind.

Um die dargestellten  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Benzamide mit  $[\text{F}^{18}]$ Fallypride vergleichen zu können, wurde zusätzlich  $[\text{H}^3]$ Fallypride dargestellt. Hierfür wurde zunächst der Nor-Markierungsvorläufer synthetisiert und die Markierungsausbeute optimiert. Die finale Umsetzung mit  $[\text{H}^3]$ Methylnosylat ergab nach HPLC-Aufreinigung 15 mCi  $[\text{H}^3]$ Fallypride mit einer radiochemischen Reinheit von  $>99,5\%$ . Erste Autoradiographien zeigten eine hohe Anreicherung des Liganden im Striatum, verbunden mit einer sehr niedrigen unspezifischen Bindung.

## Abstract

Neurodegenerative diseases such as Morbus Parkinson are of growing importance in the modern society. Molecular imaging via SPECT and PET enables an early diagnosis of Parkinson before the occurrence of symptoms. One of the most important approaches for the diagnosis of Morbus Parkinson is the use of radio-labelled ( $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{123}\text{I}$ ) benzamides for the visualization of the  $\text{D}_2$ - and  $\text{D}_3$ -receptors.

Based on the (*S*)-pyrrolidine-2,3-dimethoxy-benzamide-structure of the  $^{18}\text{F}$ -ligand Fallypride various  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -labelled benzamides as potential radioligands for the diagnosis of Parkinson were developed. To estimate the potential of metal-based benzamides several model compounds containing a phenyl ring were synthesized. Variation of the alkyl chain length between the pharmacophore benzamide structure and the phenyl ring gave 12 model compounds which were analysed towards their *in vitro* affinities for various CNS-receptors ( $\text{D}_1$ ,  $\text{D}_{2\text{s}}$ ,  $\text{D}_{2\text{l}}$ ,  $\text{D}_3$ ,  $\text{D}_4$ ,  $5\text{HT}_{1\text{A}}$ ,  $5\text{HT}_{2\text{A}}$ , and  $\alpha 1$ ). The obtained phenyl-derivatives showed excellent affinities and selectivities towards the  $\text{D}_2/\text{D}_3$ -receptors in the low nanomolare range.

Based on these results 4 different chelators (carbonyl-cyclopentadienyl, 2-pyridine-imine, amido-cyclopentadienyl and  $\text{N}_2\text{S}_2$ ) were chosen to be linked to the 5-position of the benzamide via a propyl-chain. However, the planned synthesis of the carbonylcyclopentadienyl-derivative did not succeed. For the further chelators (2-pyridine-imine, amido-cyclopentadienyl and  $\text{N}_2\text{S}_2$ ) the respective labelling precursors and corresponding rhenium-complexes were synthesised and determined towards their *in vitro* affinities. The obtained affinities showed that a transfer of the affinities of the simple model compounds onto the complex metal-benzamides was not possible. Particularly the  $\text{N}_2\text{S}_2$ -rhenium complex possesses minor affinity towards the  $\text{D}_2$ - and  $\text{D}_3$ -receptors.

The medium-affine 2-pyridyl-imine- and amido-cyclopentadienyl-complexes ( $K_i=70\text{-}400$  nM for the Re-analogues) were labelled with  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  and the radiochemical yield optimized towards the reaction temperature, labelling precursor concentration and heating method. A quantitative labelling of the imine-complex was achieved with  $\text{fac-}[^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$  after 30 minutes at  $45^\circ\text{C}$ . The amido-cyclopentadienyl complex was prepared in yields of up to 60 % by the reaction of the ferrocene-precursor with  $\text{Mn}(\text{CO})_5\text{Br}$  and  $[\text{ReO}_4]^-$ . Subsequent to the labelling the  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -complexes were purified by HPLC and evaluated in *in vitro*-autoradiographies. The results showed no specific enrichment in certain brain areas confirming the for the rhenium-complexes obtained affinities. From these results it can be concluded that the synthesized  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -benzamides due to too low affinities and a high unspecific binding are no suitable ligands for the visualization of the  $\text{D}_2$ - and  $\text{D}_3$ -receptors.

In order to be able to compare the various  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -benzamides with the starting structure Fallypride, additionally [ $^3\text{H}$ ]Fallypride was synthesised via a  $^3\text{H}$ -methylation with [ $^3\text{H}$ ]methyl nosylate. Therefore the desired labelling precursor, Norfallypride, was synthesised starting from 2-hydroxy-3-methoxy-benzoic acid using a benzyl-protecting group in 10 steps with an overall yield of 14%. The optimization of the labelling reaction was achieved with [ $^3\text{H}$ ]methyl nosylate and gave 98 % yield with  $\text{CsCO}_3$  in DMF after 2 hours at room temperature. The [ $^3\text{H}$ ]methyl nosylate was synthesized starting from tritium gas over 5 steps. Purification via semi-preparative HPLC resulted in 15 mCi of [ $^3\text{H}$ ]fallypride with a radiochemical purity of >99 % (HPLC). First autoradiographies showed a high enrichment in the striatum combined with a very low unspecific binding.





<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
<b>1.1</b>	<b>Das Element Technetium</b>	<b>2</b>
1.1.1	Darstellung und Isolation von Technetium-99m	2
1.1.2	Chemie von Technetium und Rhenium	4
1.1.3	Technetium (V)	5
1.1.4	Technetium (I)	5
1.1.5	Technetium-Radiopharmaka	8
<b>1.2</b>	<b>Dopamin</b>	<b>12</b>
1.2.1	Dopamin-Rezeptoren	13
<b>1.3</b>	<b>Morbus Parkinson</b>	<b>15</b>
1.3.1	Diagnostik von Morbus Parkinson	15
<b>2</b>	<b>Problemstellung</b>	<b>22</b>
<b>3</b>	<b>Ergebnisse und Diskussion</b>	<b>27</b>
<b>3.1</b>	<b>Darstellung der Vergleichssubstanzen</b>	<b>27</b>
3.1.1	Synthese der Phenyl-Benzamid-Derivate	28
3.1.2	Darstellung von ( <i>S</i> )-1-Allyl-2-aminomethylpyrrolidin	37
3.1.3	Übersicht über die dargestellten Vergleichssubstanzen	42
<b>3.2</b>	<b><i>In vitro</i>-Affinitäten der Vergleichssubstanzen</b>	<b>43</b>
3.2.1	Ermittelte Affinitäten für die Vergleichssubstanzen	43
3.2.2	Diskussion der <i>in vitro</i> -Affinitäten	46
3.2.3	Diskussion der <i>in vitro</i> -Affinitäten in Bezug auf die Darstellung der Markierungsvorläufer und Rhenium-Analoga	48
<b>3.3</b>	<b>Synthese der Markierungsvorläufer und Rhenium-Komplexe</b>	<b>49</b>
3.3.1	Technetium (I)-Markierungsvorläufer und Rhenium-Analoga	49
3.3.2	Technetium (V)-Markierungsvorläufer und Rhenium-Analoga	67
<b>3.4</b>	<b><i>In vitro</i>-Affinitäten der Markierungsvorläufer, Re-Komplexe und verschiedener Fallypride-Derivate</b>	<b>72</b>
3.4.1	Diskussion der <i>in vitro</i> -Affinitäten der verschiedenen Benzamid-Derivate	74
3.4.2	Diskussion der <i>in vitro</i> -Affinitäten der Re-Analoga und Markierungsvorläufer	75
<b>3.5</b>	<b>Ergebnisse und Diskussion der Radiomarkierung mit <sup>99m</sup>Tc</b>	<b>77</b>
3.5.1	Synthese des Markierungssynthons <i>fac</i> -[ <sup>99m</sup> Tc(CO) <sub>3</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>3</sub> ] <sup>+</sup>	77

---

3.5.2	$^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3$ -Markierung des Imin-Markierungsvorläufers 82	78
3.5.3	$^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3$ -Markierung der Amido-Cyclopentadien-Derivate	81
3.5.4	$^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3$ -Markierung von 71 durch eine Ligandenaustausch-markierung	85
3.5.5	Ergebnisse und Diskussion der Autoradiographien	90
<b>4</b>	<b>[<math>^3\text{H}</math>]Fallypride</b>	<b>92</b>
4.1	<b>Synthese des Markierungsvorläufers Norfallypride</b>	<b>93</b>
4.2	<b>Synthese des <math>^1\text{H}</math>-Standards [<math>^1\text{H}</math>]Fallypride</b>	<b>95</b>
4.3	<b>Ausarbeitung der Markierung mit [<math>^3\text{H}</math>]Methylnosylat</b>	<b>96</b>
4.4	<b>Markierung mit [<math>^3\text{H}</math>]Methylnosylat</b>	<b>98</b>
4.4.1	Evaluierung von [ $^3\text{H}$ ]Fallypride - Autoradiographien	99
<b>5</b>	<b>Experimenteller Teil</b>	<b>101</b>
5.1	<b>Allgemeines und Messgeräte:</b>	<b>101</b>
5.2	<b>Allgemeine Vorschriften:</b>	<b>104</b>
5.2.1	Generelle Methode I-Wittig-Reaktion:	104
5.2.2	Generelle Methode II-Carboxylierung:	104
5.2.3	Generelle Methode III-Hydrierung der Doppelbindung:	104
5.2.4	Generelle Methode IV-Kopplung Amin-Carbonsäure:	105
5.2.5	Synthese der Aldehyde	106
5.2.6	Synthese der Wittig-Reagenzien	107
5.2.7	Synthese von (S)-1-Allyl-2-aminomethylpyrrolidin	108
5.2.8	Synthese der Di-Methoxy-Vergleichssubstanzen	110
5.2.9	Synthese der Mono-Methoxy-Vergleichssubstanzen	117
5.3	<b>Synthese der Rhenium-Komplexe und Markierungsvorläufer</b>	<b>124</b>
5.3.1	Synthese des NaCp-Vorläufers	124
5.4	<b>Synthese der kopplungsfähigen Fallypride-Derivate</b>	<b>127</b>
5.4.1	Synthese der „Amido-Cyclopentadienyl“-Markierungsvorläufer und Rhenium-Analogons	132
5.4.2	Synthese des $\text{N}_2\text{S}_2$ -Markierungsvorläufers und Rhenium-Analogons	134
5.4.3	Synthese des 2-Imin-Markierungsvorläufers und Rhenium-Analogons	137
5.4.4	Synthese verschiedener Fallypride-Derivate	139
5.5	<b>Synthese von [<math>^3\text{H}</math>]Fallypride</b>	<b>141</b>



---

5.5.1	Synthese des Synthesevorläufers, Norfallypride	141
5.5.2	Synthese des kalten Standard [ <sup>1</sup> H]Fallypride	145
<b>5.6</b>	<b>Radioaktive Markierungen mit <sup>99m</sup>Tc</b>	<b>147</b>
5.6.1	Identifizierung der <sup>99m</sup> Tc-Verbindungen	148
5.6.2	Optimierung der <sup>99m</sup> Tc-Markierung	148
5.6.3	Abtrennung der <sup>99m</sup> Tc-Verbindungen	148
<b>5.7</b>	<b>Evaluierung der dargestellten Substanzen</b>	<b>149</b>
5.7.1	Bestimmung der K <sub>i</sub> -Werte	149
5.7.2	Autoradiographien von [ <sup>99m</sup> Tc] <b>73</b> , [ <sup>99m</sup> Tc] <b>86</b> und [ <sup>3</sup> H]Fallypride	149
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung und Ausblick</b>	<b>150</b>
<b>7</b>	<b>Anhang</b>	<b>158</b>
7.1	Abkürzungsverzeichnis	158
7.2	Abbildungsverzeichnis	160
7.3	Tabellenverzeichnis	163
7.4	Literaturverzeichnis	164



# 1 Einleitung

In der Diagnose und Therapie von Krankheiten spielt die Nuklearmedizin eine wichtige Rolle. Sie beruht auf der Verwendung von Radiopharmaka, in der Regel organischen Verbindungen, die mit einem kurzlebigen Radionuklid markiert sind. In seltenen Fällen werden die Radionuklide in ihrer anorganischen Form verwendet. Über die emittierte Strahlung des Radionuklid ist es möglich, die Verteilung/den Weg des Radiopharmakons im biologischen System extern zu verfolgen. In Abhängigkeit vom verwendeten Radionuklid werden dabei moderne computergestützte diagnostische Verfahren, wie die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) oder die Einzel-Photonen-Emissions-Computer-Tomographie (SPECT) genutzt. Im Falle der PET werden positronen-emittierende Radionuklide verwendet und die aus der Annihilation des Positrons mit seinem Antiteilchen, dem Elektron, resultierende Vernichtungsstrahlung koinzident detektiert. Bei der SPECT werden ebenfalls  $\gamma$ -Quanten detektiert. Diese resultieren im Unterschied zur PET aus der Abregung eines (durch vorangegangenen radioaktiven Zerfall entstandenen) angeregten Kernzustandes.

Radionuklid	$t_{1/2}$	$\gamma$ -Energie (keV)	Zerfallsart (Häufigkeit)	Quelle
$^{11}\text{C}$	20,30 min	511 (162 %)	$\beta^+$ (99,8); EC (0,2)	Cyclotron
$^{13}\text{N}$	9,96 min	511 (200 %)	$\beta^+$ (100)	Cyclotron
$^{15}\text{O}$	2,03 min	511 (200 %)	$\beta^+$ (99,9); EC (0,1)	Cyclotron
$^{18}\text{F}$	109,7 min	511 (194 %)	$\beta^+$ (96,9); EC (3,1)	Cyclotron
$^{99\text{m}}\text{Tc}$	6,02 h	141 (87 %)	IT (90)	(Kernreaktor) Generator
$^{123}\text{I}$	13,2 h	159 (83 %)	EC (100)	Cyclotron
$^{111}\text{In}$	2,83 d	171 (91 %), 247 (94 %)	EC (100)	Cyclotron
$^{67}\text{Ga}$	78,3	93 (37 %), 184 (20%)	EC (100)	Cyclotron

**Tabelle 1:** In der Nuklearmedizin häufig verwendete Radionuklide, getrennt nach PET und SPECT-Nukliden [1]

Mittels dieser Methoden und den geeigneten Radiopharmaka können verschiedenste physiologische Parameter analysiert werden. Über die Anreicherung des Radiopharmakons in den Zielgebieten/organen ist es möglich, Aussagen über die metabolische Aktivität bzw. Organfunktionen, die Durchblutung (von Organen) und zahlreiche biochemische und molekularbiologische Zusammenhänge zu treffen.

## 1.1 Das Element Technetium

Aufgrund der für die diagnostische Bildgebung exzellenten physikalischen Eigenschaften und der sehr guten und kostengünstigen Verfügbarkeit über einen Radionuklidgenerator werden heute rund 80-85 % aller nuklearmedizinischen Diagnosen mit Technetium-99m-markierten Radiopharmaka durchgeführt [2]. Neben der monochromatischen 140 keV  $\gamma$ -Linie, die im optimalen Auflösungsbereich der für die SPECT genutzten  $\gamma$ -Detektoren (Thallium dotierte NaI-Kristalle) liegt, besitzt Technetium-99m eine sehr geringe Intensität an gewebeschädigender Korpuskularstrahlung und minimiert somit die Strahlenbelastung des Patienten. Darüber hinaus ist mit der Halbwertszeit von 6 Stunden eine unproblematische Radiosynthese und eine Applikation des Radiopharmakons mit ausreichender Messzeit im Patienten möglich. Deshalb wurden zahlreiche Koordinationsverbindungen des Technetiums mit unterschiedlichen biologischen und chemischen Eigenschaften für verschiedene Fragestellungen entwickelt. Diese besitzen heute bereits eine breite Anwendung in der klinischen Routine [3].

### 1.1.1 Darstellung und Isolation von Technetium-99m

Technetium-99m, das metastabile Kernisomer von Technetium-99g, ist durch den  $\beta^-$ -Zerfall von Molybdän-99 ( $t_{1/2} = 66$  h) zugänglich (Abbildung 1). Dieses zerfällt mit einer Wahrscheinlichkeit von 87 % in den angeregten Zustand ( $^{99m}\text{Tc}$ ) und zu 13 % direkt in den Grundzustand ( $^{99g}\text{Tc}$ ). Das metastabile Technetium-99m ( $t_{1/2} = 6,0$  h) geht zu 90 % unter Emission eines 140 keV  $\gamma$ -Quants in den Grundzustand über, der Photonenverlust durch innere Konversion beträgt 10 %. Das langlebige Technetium-99g ( $t_{1/2} = 2,1 \cdot 10^5$  a) zerfällt über  $\beta^-$ -Zerfall in das stabile Ruthenium-99, die Wahrscheinlichkeit für einen Zerfall von Technetium-99m zu Ruthenium-99 beträgt  $3,7 \cdot 10^{-3}$  %.

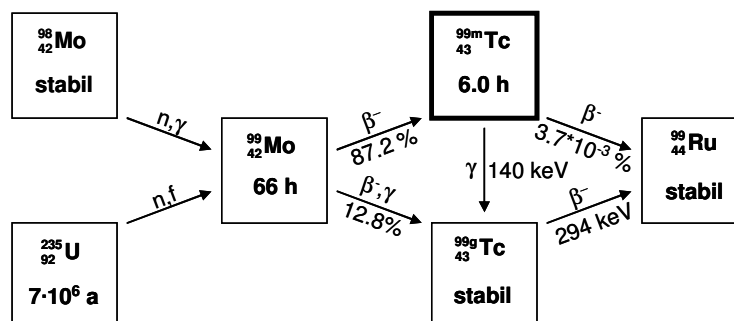


Abbildung 1: Übersichtsschema zur Bildung und Zerfall von  $^{99}\text{Mo}$ ,  $^{99m}\text{Tc}$  und  $^{99g}\text{Tc}$  [3]

Um Molybdän-99 in den benötigten Mengen darzustellen, werden vorwiegend zwei Möglichkeiten verwendet. Die erste besteht in der Bestrahlung von natürlichem oder angereichertem Molybdän-98 mit thermischen Neutronen in einem Kernreaktor. Hier entsteht das gewünschte Isotop, so genanntes (n,γ)-Molybdän-99, über die Reaktion  ${}^{98}_{42}\text{Mo}(n, \gamma){}^{99}_{42}\text{Mo}$ . Der Vorteil dieser Reaktion liegt in der sehr hohen Reinheit des erhaltenen Molybdäns-99. Daher ist für die spätere Verwendung keine chemische Aufreinigung notwendig. Demgegenüber steht der niedrige Wirkungsquerschnitt der Reaktion von 0,13 barn, wodurch die erhaltene spezifische Aktivität des (n,γ)-Molybdäns-99 lediglich bei wenigen Ci/g liegt [4].

Die zweite und favorisierte Möglichkeit zur Produktion von Molybdän-99 ist die Gewinnung des trägerfreien Isotops mit spezifischen Aktivitäten von bis zu  $10^4$  Ci/g (370 TBq/g) aus der Spaltung von Uran-235 in einem Kernreaktor (Spaltausbeute 6,1 %). Als Targetmaterial für diese Reaktion wird natürliches oder mit Uran-235 angereichertes Uran in verschiedenen Legierungen oder Urandioxid eingesetzt [5]. Der Nachteil dieser Produktionsmethode liegt in der Isolation des dargestellten Molybdän-99 aus dem Uran und Spaltproduktgemisch. Es sind mehrere aufwendige Abtrennschritte notwendig, um die benötigte Reinheit zu erhalten.

Für die nuklearmedizinische Anwendung von Technetium-99m muss dieses von seinem Mutternuklid isoliert werden. Das vorwiegend angewandte Verfahren hierfür ist die Verwendung eines am Ende der 50'er Jahre entwickelten, auf dem Prinzip der Säulenchromatographie basierenden  ${}^{99}\text{Mo}/{}^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Radionuklidgenerators [6]. Das (aufgereinigte) Molybdän-99 wird in modernen Generatoren als  ${}^{99}\text{MoO}_4^{2-}$  auf eine  $\text{Al}_2\text{O}_3$ -Säule aufgebracht und am oberen Ende dieser als heteropolymeres  $\text{Al}[\text{Mo}_6\text{O}_{24}]^9$  dauerhaft gebunden [3]. Das durch den Zerfall des Molybdän-99 gebildete Per-technetat ( ${}^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ ) kann einfach mittels isotonischer Kochsalzlösung (0,9 % NaCl) vom Generator eluiert werden, während Molybdän-99 auf der Säule gebunden bleibt. Bei der Beladung der  $\text{Al}_2\text{O}_3$ -Säule mit Molybdän-99 kommt der große Vorteil des Spalt-Molybdäns zum Tragen. So muss, um die gewünschte Aktivität (klinische Generatoren:  $\sim 80$  GBq an  ${}^{99}\text{Mo}$ ) zu erreichen, eine große Menge (mehrere mg) an (n,γ)-Molybdän-99 auf die Säule aufgebracht werden. Hierdurch besteht die Gefahr eines Molybdändurchbruchs bei der Elution des Generators nach wenigen Elutionen, was eine weitere Verwendung des Generators unmöglich macht. Verwendet man hingegen Spalt-Molybdän, so muss für eine vergleichbare Aktivität nur ein Bruchteil an Molybdän verwendet werden, was die Gefahr eines Molybdän-Durchbruchs minimiert. Der Durchbruch kann durch die Verwendung einer größeren Menge an Säulenmaterial verhindert werden. Für die Elution des Generators sind als Folge jedoch größere

Volumina notwendig, was in einer geringeren Volumenaktivität an Technetium-99m und einer Veränderung der Markierungsbedingungen resultiert.

Betrachtet man die Gesamtkonzentration an  $\text{TcO}_4^-$  ( $^{99\text{m}}\text{Tc} + ^{99\text{g}}\text{Tc}$ ) im Eluat eines mit (n, $\gamma$ )-Molybdän-99 hergestellten Generators, so beträgt diese  $10^{-6}$ - $10^{-8}$  M. Geht man von einer Aktivitätsmenge von 0,5-30 mCi (18,5-1110 MBq) für die verschiedenen Anwendung im Menschen aus, so entspricht dies umgerechnet in etwa 6 ng ( $6 \cdot 10^{-9}$  g) an Technetium-99m [3,7].

### 1.1.2 Chemie von Technetium und Rhenium

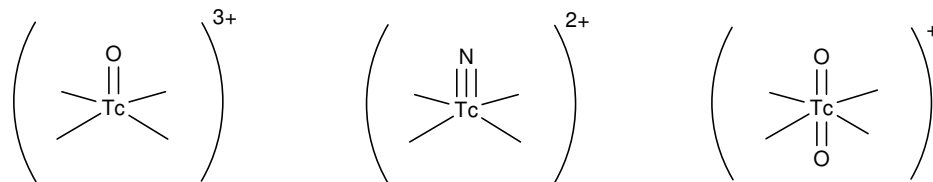
Bedingt durch den Einsatz von Technetium-99m in der Nuklearmedizin wurde die Chemie, insbesondere die Komplexchemie, von Technetium sehr intensiv untersucht [3]. Viele Experimente zur Charakterisierung und vor allem Identifizierung neuer  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Verbindungen sind aufgrund der geringen Stoffmengen, der Radioaktivität (1 mg  $\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4$  entspricht einer Aktivitätsmenge von  $\sim 10^8$  MBq) und kurzen Halbwertszeit jedoch nicht möglich. Anstelle von Technetium-99m werden deshalb Modellverbindungen mit dem langlebigen Technetium-99g und insbesondere dem Nebengruppenpartner Rhenium dargestellt.

Technetium (Z=43) und Rhenium (Z=75), beides Elemente der 7. Nebengruppe, besitzen bedingt durch die Lanthanoidenkontraktion ähnliche Ionen- und Ladungsradien sowie ein ähnliches Komplexbildungsverhalten. Formell sind Verbindungen von Technetium und Rhenium mit den Oxidationsstufen von -I bis +VII bekannt. Die in der Nuklearmedizin am häufigsten verwendeten  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Radiopharmaka werden alle ausgehend von  $\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4$  dargestellt und beinhalten Technetium in den Oxidationsstufen +VII, +V, +IV, +III und +I mit Koordinationszahlen von 4 bis 7. Abhängig von der jeweiligen Oxidationsstufe werden verschiedene Liganden bevorzugt. So bilden Technetium und Rhenium in den hohen und mittleren Oxidationsstufen +VII, +VI, +V und +IV besonders stabile Komplexe mit  $\sigma$ -Donorliganden. Hierbei bevorzugen gemäß dem HSAB-Konzept die höheren Oxidationsstufen „härtere“ Liganden (Stickstoff, Sauerstoff) und die mittleren Stufen „weichere“ Liganden (Schwefel, Phosphor). Komplexe mit Technetium in den niedrigeren Oxidationsstufen (+I und +III) bilden oft Komplexe mit  $\pi$ -Akzeptorliganden wie Carbonylen oder Isonitrilen [8,9,10].

### 1.1.3 Technetium (V)

Keine andere Oxidationsstufe des Technetiums findet aktuell mehr Verwendung in  $^{99m}\text{Tc}$ -Radiopharmaka als Technetium (V). Die Technetium (V)-Komplexe zeichnen sich durch eine hohe Komplexstabilität in wässrigem/physiologischem Milieu aus, was sie für die Anwendung in der Nuklearmedizin sehr attraktiv macht.

Ein Großteil dieser Komplexe besteht aus einem Oxo-Technetium- $(\text{Tc}^{\text{V}}=\text{O})^{3+}$ - bzw. einem isoelektronischen Nitrido-Technetium- $(\text{Tc}^{\text{V}}\text{N})^{2+}$ -Kern. Um diesen Kern (Abbildung 2) ordnen sich 4 Donoratome (wie Schwefel-, Sauerstoff- oder Stickstoffatome) an. Dabei nehmen die Donoratome die basalen Positionen und der Sauerstoff bzw. Stickstoff des Technetium-Kerns die apicale Position einer quadratischen Pyramide ein.



**Abbildung 2:** Charakteristische Komplextypen des Technetium (V)

Werden anstelle von negativ geladenen Donoratomen neutrale Donoratome wie z.B. Phosphine verwendet, so erfolgt zum Ladungsausgleich die Addition eines weiteren Sauerstoffatoms an den  $(\text{Tc}^{\text{V}}=\text{O})^{3+}$ -Kern und es bildet sich der Dioxo-Kern  $(\text{O}=\text{Tc}^{\text{V}}=\text{O})^{+}$ , der sich mit 4 Donoratomen zu einem oktaedrischen Komplex formiert.

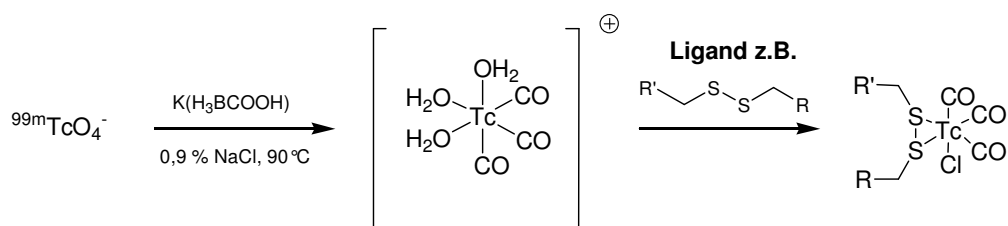
Für die verschiedenen Anwendungen wurde eine große Bandbreite an Liganden (z.B. mit den Donorstrukturen  $\text{N}_2\text{S}_2$ ,  $\text{NS}_3$ ,  $\text{N}_3\text{S}$ ), entwickelt. Mit diesen ist es möglich, je nach Problemstellung Technetium (V)-Komplexe anionischer, neutraler oder kationischer Struktur darzustellen [11].

### 1.1.4 Technetium (I)

Neben den vorwiegend verwendeten Oxidationsstufen +V und +III in Technetium-Radiopharmaka spielen routinemäßig genutzte Verbindungen mit Technetium in der Oxidationsstufe +I eine untergeordnete Rolle. Derzeit findet mit dem kationischen myokardialen Perfusionstracer  $^{99m}\text{Tc}(\text{MIBI})_6^+$  (MIBI = 2-Methoxy-2-methylpropyl-1-isonitril) nur eine Technetium (I)-Verbindung Anwendung in der Klinik (Tabelle 2) [12]. Durch die Entwicklung neuer Chelatoren und Markierungssynthons spielen

Technetium (I)-Verbindungen derzeit allerdings eine zunehmende Rolle in der Entwicklung neuer  $^{99m}\text{Tc}$ -Radiopharmaka.

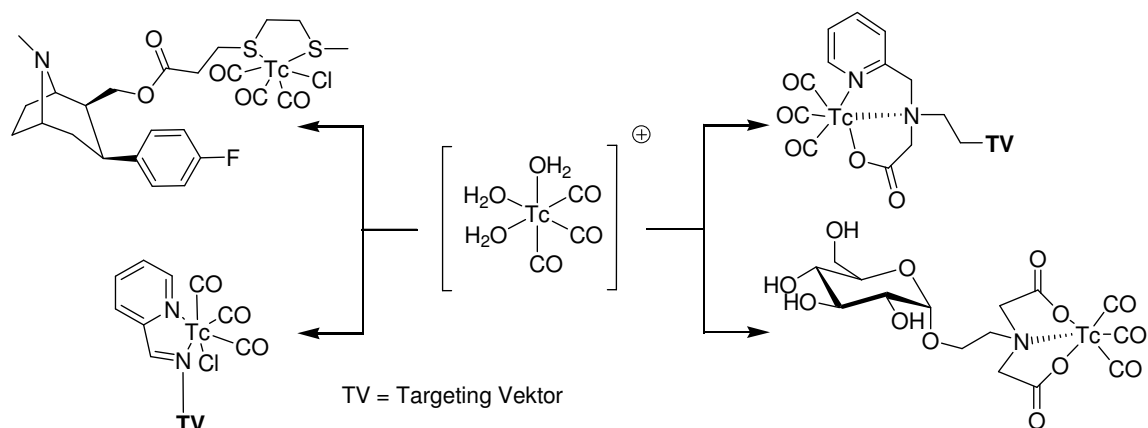
In der Oxidationsstufe +I besitzt Technetium eine  $d^6$ -Konfiguration und bildet bevorzugt mit  $\pi$ -Akzeptorliganden (wie Carbonylen oder Isonitrilen) hexakoordinierte oktaedrische Komplexe, die (aufgrund der 18-Elektronenregel) eine besondere Stabilität aufweisen. Insbesondere durch die Zugänglichkeit des organometallischen  $[\text{Tc}^{\text{I}}(\text{CO})_3]^+$ -Kerns über Markierungsvorläufer des Typs  $\text{fac-}[^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{X})_3]^+$  ( $\text{X}=\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{Cl}$ ) fand die die Markierung mit Technetium in der Oxidationsstufe +I im Verlauf der letzten 15 Jahre große Anwendung. Maßgeblichen Anteil daran hatte die Entwicklung des Isolink<sup>®</sup>-Kits zur einfachen Synthese von  $\text{fac-}[^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$  [13]. Der  $[\text{Tc}^{\text{I}}(\text{CO})_3]^+$ -Kern zeichnet sich durch seine geringe Größe, kinetische Stabilität und vielfältige Markierungsmöglichkeiten aus. Im  $\text{fac-}[^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$ -Markierungsvorläufer sind die CO-Liganden aufgrund der  $\pi$ -Rückbindungen stark an das Metallion gebunden, während die Aqua-Liganden leicht substituiert werden können.



**Abbildung 3:** Beispielhaftes Syntheschema von  $[\text{fac-}^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3]$ -Komplexen ausgehend von  $[\text{fac-}^{99m}\text{TcO}_4]^-$

Das  $\text{fac-}[^{99m}\text{Tc}(\text{H}_2\text{O})_3(\text{CO})_3]^+$ -Synthon bildet mit einer großen Zahl an Liganden Komplexe. Untersuchungen ergaben, dass aliphatische Amine als isolierte Liganden nur schwach mit dem  $[\text{Tc}^{\text{I}}(\text{CO})_3]$ -Kern koordinieren. Die Verwendung von Carbonsäuren und anderen anionischen Liganden zeigte ähnliche Ergebnisse. Thioethergruppen wiesen eine langsame Koordination auf, ergaben aber sehr stabile Komplexe. Auf der anderen Seite zeigten aromatische Amine eine schnelle und sehr stabile Koordination an den  $[\text{Tc}^{\text{I}}(\text{CO})_3]^+$ -Kern. Als eine der besten Ligandenkonstellationen stellte sich die Kombination aus einem aromatischen sowie einem aliphatischen Amin und einer Carbonsäure dar [14].

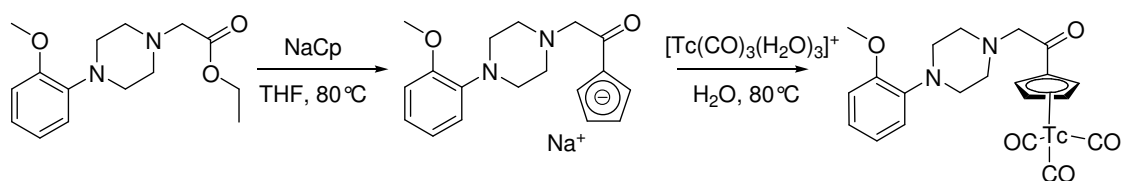




**Abbildung 4:** Übersicht über  $[^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3]$ -Komplexe mit unterschiedlichen Liganden zur Komplexierung des  $[^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3]$ -Kerns [14,15,16,17]

Neben den klassischen Liganden wie z.B. Aminen oder Carbonsäuren kann der  $[\text{Tc}^I(\text{CO})_3]^+$ -Kern auch durch den in der organometallischen Chemie sehr prominenten Cyclopentadienyl-Liganden komplexiert werden. Die entstehenden „Pianostuhl“-Halbsandwich-Komplexe sind vor allem für die Entwicklung rezeptorspezifischer, hirngängiger  $^{99m}\text{Tc}$ -Radiopharmaka von großem Interesse. Neben ihrer hohen Lipophilie, geringen Größe und dem geringen Molekulargewicht sind sie ungeladen, was für die Überwindung der Blut-Hirn-Schranke (BHS) eine zentrale Rolle spielt.

Für die Synthese der Cyclopentadien-Liganden bestehen mehrere Möglichkeiten. Ein Syntheseweg ist der Umsatz einer Esterfunktion mit Natriumcyclopentadien (NaCp) zum Carbonyl-Cyclopentadienyl-Natriumsalz (Abbildung 5).

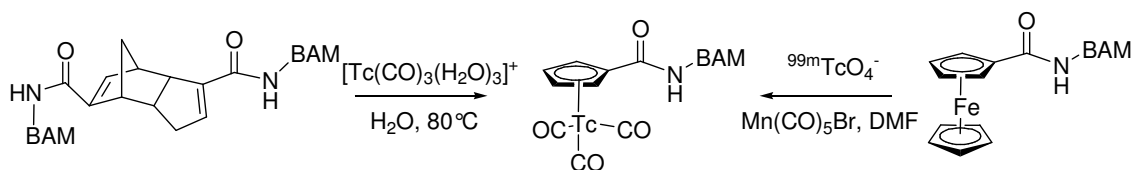


**Abbildung 5:** Beispielhafter Syntheseweg zur Darstellung eines  $\text{Cp}-[^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3]$ -Komplexes über die Verwendung von NaCp

Aufgrund der Verwendung der starken Base NaCp werden insbesondere bei sensitiven Strukturen oft Nebenreaktionen beobachtet. Die Abtrennung des Produktes aus dem Reaktionsgemisch wird jedoch stark durch die Hydrolyseempfindlichkeit des entstehenden Natriumsalzes erschwert, so dass oft die unaufgereinigte Reaktionsmischung als Markierungsvorläufer für die spätere Radiosynthese verwendet werden muss.

Eine weitere Synthesemöglichkeit der gewünschten Cyclopentadien-Markierungsvorläufer besteht in der Einführung von Ferrocen-Strukturen in die Zielstruktur, z.B. über den Umsatz eines Amins mit 1-Ferrocencarbonsäure und einer anschließenden Spaltung des Sandwich-Komplexes und Verdrängung des Eisen(II)-Ions durch den  $[\text{Tc}^{\text{I}}(\text{CO})_3]^+$ -Kern [18,19].

2007 konnten Alberto et al. einen neuen Zugang zu den  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Cp-Halbsandwich-Komplexen aufzeigen. Über eine metallvermittelte Retro-Diels-Alder-Reaktion konnten Dicyclopentadienderivate zu den  $[\text{Cp-R}(\text{CO})_3\text{Tc}]$ -Komplexen mit guten Ausbeuten umgesetzt werden. Der exakte Mechanismus der Reaktion sowie die Anforderungen an die Markierungsvorläufer sind bislang ungeklärt [20].

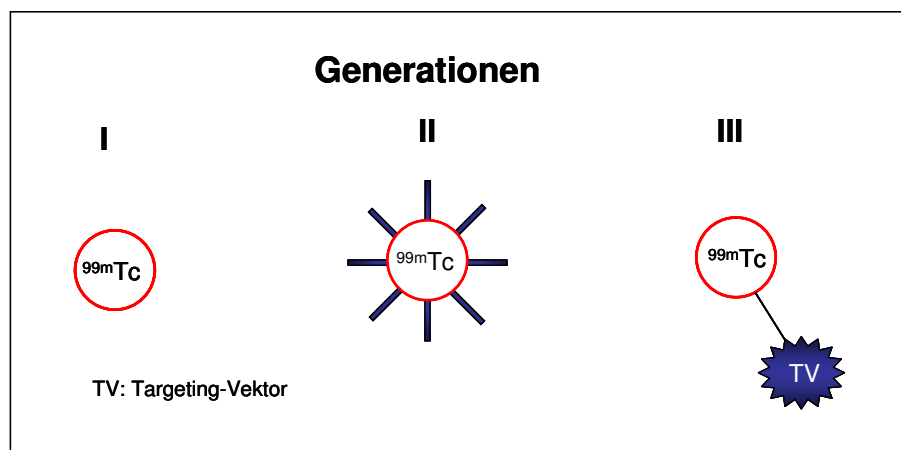


**Abbildung 6:** Beispielhafter Synthesewege für die Darstellung von  $\text{Cp}-[\text{Cp-R}(\text{CO})_3\text{Tc}]$ -Komplexen über eine Metall-katalysierte Retro-Diels-Alder-Reaktion

### 1.1.5 Technetium-Radiopharmaka

Die Entwicklung von Technetium-Radiopharmaka unterscheidet sich grundlegend von der Entwicklung mit organischen Radioisotopen wie z.B. Kohlenstoff-11, Stickstoff-13 oder Sauerstoff-15-markierten Radiopharmaka. Diese sogenannten Isotopentracer basieren auf dem Austausch eines stabilen Isotops in einer biologisch aktiven Komponente gegen sein radioaktives Analogon (z.B.  $^{12}\text{C}$  gegen  $^{11}\text{C}$ ) was keine Änderung der biologischen Aktivität bewirkt. Technetium hingegen ist weder in biologisch aktiven Molekülen vorhanden, noch kann es über kovalente Bindungen in ein organisches Molekül eingebunden werden. Infolge seines metallischen Charakters muss es über Liganden komplexiert werden, deren Einführung in die Zielmoleküle oft Einfluss auf die biologische Aktivität hat.

Im Verlaufe der Entwicklung von Technetium-Radiopharmaka wurden drei verschiedene Strategien für die Darstellung der gewünschten biologischen Vorgänge erarbeitet. Man unterteilt die jeweiligen Radiopharmaka in die sogenannten „Generationen I bis III“ – Radiopharmaka (Abbildung 7).



**Abbildung 7:** Schematische Darstellung der verschiedenen Generation von  $^{99m}\text{Tc}$ -Radiopharmaka

#### 1.1.5.1 Generation I und II – Radiopharmaka

Als erstes Technetium-Radiopharmakon wurde 1961 das vom  $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ -Generator eluierte Pertechnetat  $[\text{}^{99m}\text{TcO}_4]^-$  unter der Annahme, dass das Pertechnetat-Anion ähnlich zu Iodid in die Schilddrüse aufgenommen wird, erfolgreich für die Diagnose von Schilddrüsenerkrankungen angewendet [21]. Pertechnetat wird in die Gruppe der Generation I – Pharmaka eingeordnet. Biodistribution und Targeting-Fähigkeit hängen hier ausschließlich von der Größe und der Ladung des Komplexes ab. Im Verlauf der folgenden Jahre wurde weitere Generation I – Pharmaka (Tabelle 2) für verschiedene Fragestellungen wie z.B. der Darstellung des pulmonalen Blutflusses über Technetium-markierte Albuminpartikel oder der Darstellung des retikuloendothelialen Systems mittels Technetium-markierter Schwefel-Kolloide entwickelt [22,23].

Radiopharmakon	Abkürzung	Anwendungsgebiet
Technetium – Schwefel Kolloid	$^{99m}\text{Tc}/\text{S}$	Retikulo-Endotheliales System (Leber, Niere, Knochen)
Natriumpertechnetat	$[\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4]$	Schilddrüse, (Magen)
Technegas	Technegas	Lungenfunktion/ventilationen
Technetium (makro aggregiertes) Albumin	$^{99m}\text{TcMAA}$	Pulmonaler Blutfluss (Lungenscan)

**Tabelle 2:** Übersicht über einige ausgewählte Technetium Generation I – Pharmaka [21,22,23,24]

Als Generation II – Pharmaka (Tabelle 3) bezeichnet man Liganden, die hinsichtlich des gewünschten Targets in ihrer Struktur und Ladung „pharmakologisch“ funktionalisiert wurden. Zur Darstellung der Myokardperfusion wurde Technetium-Sestamibi (**Cardiolite**<sup>®</sup>, DuPont) ein kationischer, hexa-kordinierter Technetium (I)-Komplex, entwickelt, der als K<sup>+</sup>-Mimetikum über die Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-Pumpe in die Myocyten aufgenommen wird [25]. Für Knochenstudien wurden verschiedene Technetium-Phosphonat-Komplexe (z.B. <sup>99m</sup>TcMDP) entwickelt, die über die Phosphonatstruktur an in den Knochen eingelagertes Hydroxylapatit binden [26].

Radiopharmakon	Abkürzung	Anwendungsgebiet
<sup>99m</sup> Technetium-Methylen-Diphosphonat	<sup>99m</sup> TcMDP	Knochenstudien
<sup>99m</sup> Tc Sestamibi	<sup>99m</sup> TcMIBI	Kardiale Funktion und Blut-Pool Scan
<sup>99m</sup> Tc Hexa-methylen-propylen-amin-oxid	<sup>99m</sup> Tc HMPAO/ <i>Ceretec</i> <sup>®</sup>	Gehirnstudien

**Tabelle 3:** Übersicht über einige ausgewählte Technetium Generation II – Pharmaka [25,26,27]

### 1.1.5.2 Generation III – Radiopharmaka

Die dritte Generation von Technetium-Radiopharmaka unterscheidet sich stark von den ersten beiden beschriebenen Generationen. Sie setzen sich aus dem so genannten Targeting-Vektor (TV), einem organischen Molekül mit hoher Affinität zu dem biologischen Zielsystem (z.B. Rezeptoren), und einem an den TV angeknüpften Chelator zur Koordination des Technetiums (Abbildung 7) zusammen. Der zur Komplexierung des Technetiums benötigte Chelator ist also anders als in den ersten beiden Generationen nicht direkt für die biologische Aktivität des Radiopharmakons maßgeblich. Der <sup>99m</sup>Tc-Chelator-Komplex sollte hier „inert“ sein, d.h. die Bindungsaffinität zu dem biologischen Target möglichst wenig beeinflussen.

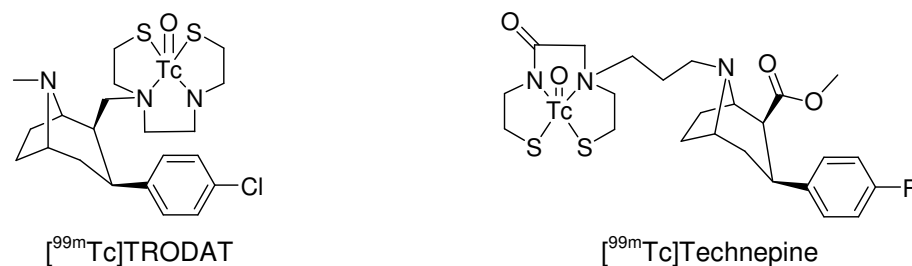
Für die Entwicklung von Rezeptor-spezifischen Radiopharmaka spielt die Lokalisierung der Rezeptoren eine wichtige Rolle. Je nach Rezeptor müssen die Radiopharmaka nach der Applikation eine oder mehrere Membranen auf ihrem Weg zu dem Rezeptor durchdringen, was sich in den Anforderungen an ihre Größe und Ladung widerspiegelt. Generell besitzen Substanzen mit Molekulargewichten von über 600 g/mol und geladene Substanzen größere Probleme, Membranen zu passieren [28].

So können peripher gelegene Rezeptoren wie z.B. die auf den Zellmembranen von neuroendokrinen Tumoren überexprimierten Somatostatinrezeptoren leichter von diesen Pharmaka erreicht werden als z.B. im Gehirn befindliche Neurotransmitter-Rezeptoren die durch die BHS geschützt werden. Die für periphere Rezeptoren entwickelten und tolerierten Pharmaka (z.B.  $^{99m}\text{Tc}$ -markierte Somatostatin-Analoga [28]. für den Somatostatinrezeptor) sind tatsächlich oft große Moleküle (z.B. Peptide), die zusätzlich Ladungen aufweisen. Dennoch ermöglichen sie die Visualisierung der Rezeptoren.

Neurorezeptorspezifische  $^{99m}\text{Tc}$ -Radiopharmaka sind für Diagnose und Kontrolle vieler neurodegenerativer Krankheiten wie z.B. Alzheimer und Morbus Parkinson (MP) von großem Interesse.

Zur Synthese solcher Komponenten müssen mehrere Parameter beachtet werden. Zum Einen können nur „leichte“ ( $M < 600 \text{ g/mol}$ ), ungeladene, lipophile Komplexe die BHS penetrieren. Zum Anderen ist das Einbringen des (Chelat)-Liganden in den TV oft mit einer starken Verminderung der Affinität verbunden. Für viele Neurorezeptoren ist bislang auch noch keine exakte Rezeptorstruktur bekannt, so dass die Affinitäten neuer Pharmaka schwer prognostiziert werden können. Dennoch wurden in den letzten Jahren Tracer für verschiedenste Neurorezeptoren dargestellt [12,28].

Exemplarisch soll hier der präsynaptische Dopamin-Transporter (DAT), dessen Veränderungen mit Krankheiten wie Schizophrenie oder MP in Verbindung gebracht werden, betrachtet werden. Für ihn wurden verschiedene auf der Kokaingrundstruktur basierende Radiopharmaka entwickelt. Über die Derivatisierung der Chelatoren, die Variation der Oxidationsstufen des Technetiums (+V bzw. +I) und der Kettenabstände zwischen Chelator und Tropangerüst gelang es, mehrere potente und selektive Tracer darzustellen (Abbildung 8). Zwei der vielversprechendsten Strukturen sind  $^{99m}\text{Tc}$ TRODAT und  $^{99m}\text{Tc}$ Technepine. Beide besitzen sehr gute Affinitäten zu dem Dopamintransporter (DAT) und gute Selektivitäten hinsichtlich der Serotonin-Rezeptoren. Eine ausreichende Aufnahme beider Liganden in das menschliche Gehirn ebenso wie die Fähigkeit der *in vivo*-Visualisierung der DAT-Verteilung konnte gezeigt werden [29,30].



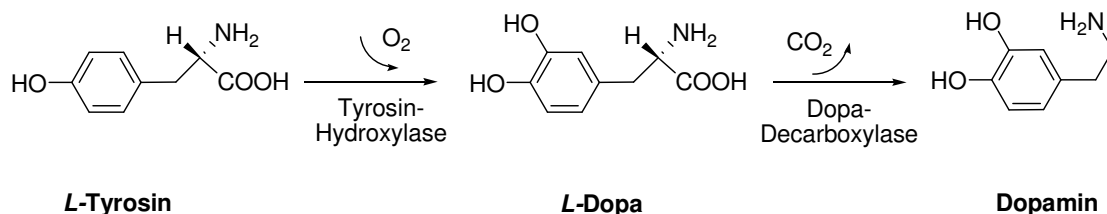
**Abbildung 8:** Strukturen von  $^{99m}\text{Tc}$ TRODAT und  $^{99m}\text{Tc}$ Technepine [29,30]

Neben Substanzen für den DAT-Rezeptor wurden Substanzen für serotonerge Rezeptoren (5HT<sub>1A</sub>, 5HT<sub>2A</sub>), dopaminerge Rezeptoren (D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>), Sigma-Rezeptoren sowie Muscarin – Acetylcholin Rezeptoren entwickelt [28].

## 1.2 Dopamin

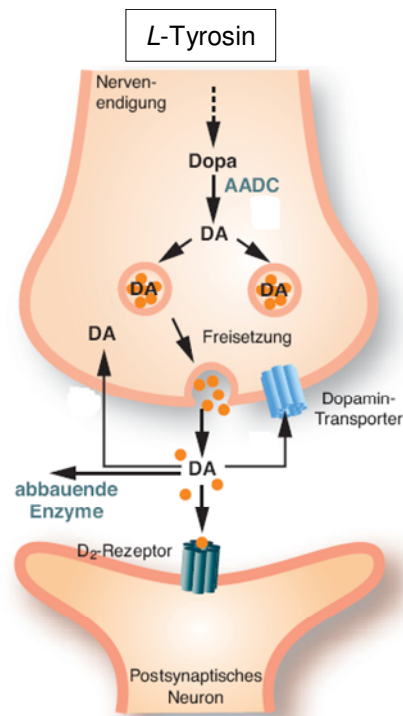
Dopamin (DA) ist der wichtigste Katecholamin-Neurotransmitter des Zentralen Nervensystems (ZNS). Seine physiologischen Funktionen umfassen die Motorik, Emotionen, Nahrungsaufnahme, Wahrnehmung und die endokrine Regulation [37]. Veränderungen in der dopaminergen Neurotransmission werden mit einer Reihe von Krankheiten des ZNS wie Morbus Parkinson, Huntington Chorea, Schizophrenie, dem Tourette Syndrom und der Aufmerksamkeitsdefizit Hyperaktivitätsstörung (ADHS) in Verbindung gebracht [31,32,33,34,35,36,37]. Weiterhin spielen dopaminerge Neurone bei der Wirkung von Psychopharmaka wie z.B. Antidepressiva oder Amphetaminen eine wichtige Rolle [38,39].

Wie bei allen Katecholaminen findet die Biosynthese des Dopamins in den sympathischen Nervenendigungen und der Nebenniere ausgehend von *L*-Tyrosin statt (Abbildung 9). Über die Tyrosinhydroxylase erfolgt der Umsatz zu *L*-3,4-Dihydroxyphenylalanin (*L*-Dopa), aus dem über die Dopadecarboxylase Dopamin entsteht.



**Abbildung 9:** Biosynthese des Dopamins ausgehend von *L*-Tyrosin

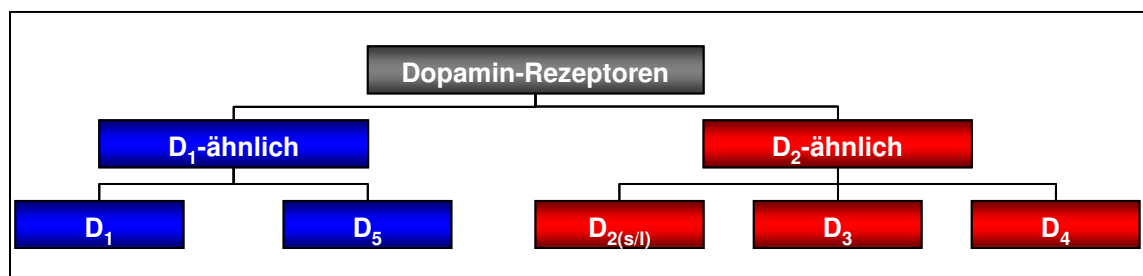
Nach der Synthese in den Nervenzellen wird Dopamin von Dopamin-Carriern in spezielle Vesikel transportiert, dort gespeichert und bei Reizung der Nervenzelle in den synaptischen Spalt ausgeschüttet. Im synaptischen Spalt diffundiert das Dopamin an die postsynaptisch gelegenen Dopaminrezeptoren und bewirkt eine Weiterleitung des Signals. Anschließend kann das Dopamin entweder enzymatisch (durch Monoaminoxidase B oder Catechol-O-methyltransferase) abgebaut oder mittels des Dopamin-Transporters (DAT) wieder aus dem synaptischen Spalt entfernt werden (Abbildung 10) [40].



**Abbildung 10:** Schema der Signalübertragung im dopaminergen Neuron [41]

### 1.2.1 Dopamin-Rezeptoren

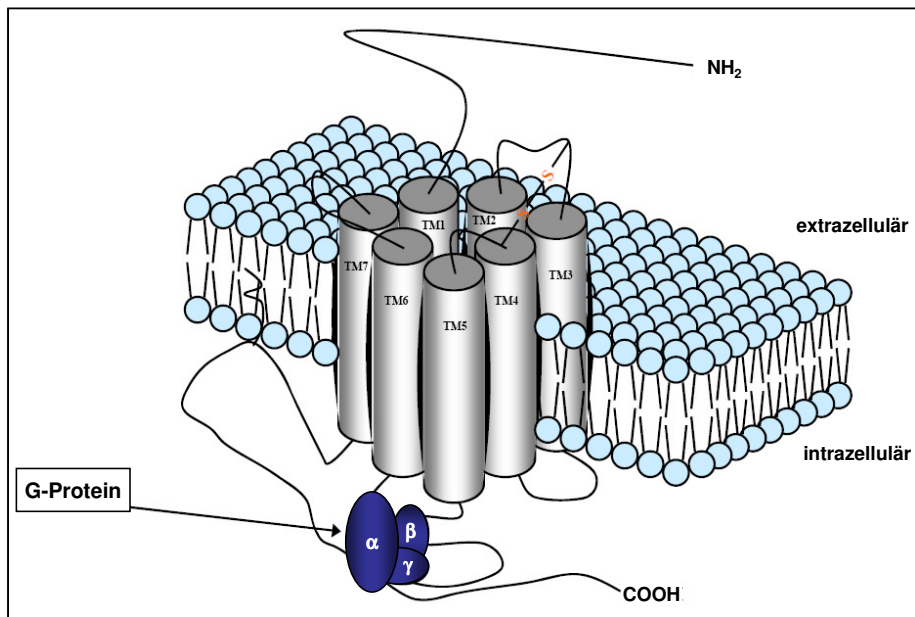
Die Dopamin-Rezeptoren werden in 5 Subtypen unterteilt ( $D_1$  bis  $D_5$ ), die man in die Gruppen der  $D_1$ -ähnlichen bzw.  $D_2$ -ähnlichen Rezeptoren einteilt (Abbildung 11). Die Gruppe der  $D_1$ -ähnlichen Rezeptoren ( $D_1$ ,  $D_5$ ) wirkt stimulierend auf die Adenylatcyclase, während die Gruppe der  $D_2$ -ähnlichen Rezeptoren ( $D_2$ ,  $D_3$ ,  $D_4$ ) inhibierend auf die Adenylatcyclase wirkt [42].



**Abbildung 11:** Klassifizierung der Dopamin-Rezeptoren nach ihrer Wirkungsweise [43]

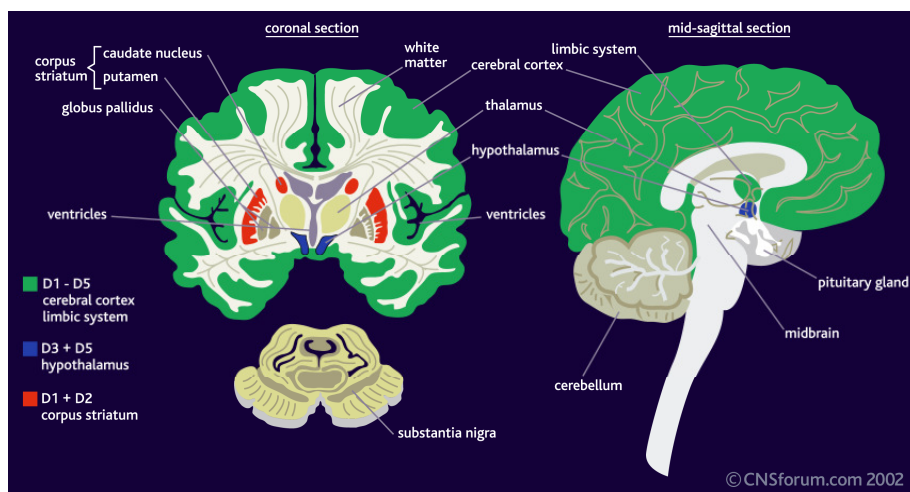
Strukturell besitzen alle Subtypen einen ähnlichen Aufbau. Sie gehören zur Gruppe der transmembranständigen G-Protein-gekoppelten Rezeptoren (GPCR) und bestehen aus 7 membranären Domänen mit jeweils 3 intrazellulären und extrazellulären Loops, sowie einem intrazellulären C-Terminus (Abbildung 12). Betrachtet man die

Unterschiede der beiden Gruppen von Dopamin-Rezeptoren, so besitzen die  $D_{1/5}$ -Rezeptoren einen längeren COOH-Terminus und eine kleinere dritte intrazelluläre Schleife als die  $D_{2/3/4}$ -Rezeptoren.



**Abbildung 12:** Modifizierte Dopamin-Rezeptor-Struktur (Grundstruktur aus [43])

Der  $D_2$ -Rezeptor existiert in 2 verschiedenen Isoformen, welche sich durch den Einschub von 29 Aminosäuren in der dritten extrazellulären Schleife unterscheiden. Aufgrund dessen werden sie in  $D_{2s}$ - (s = short) und  $D_{2l}$ - (l = long) Rezeptoren unterteilt. Verteilungsstudien konnten die Lokalisation der verschiedenen DA-Rezeptorsubtypen im ZNS aufzeigen, die in Abbildung 13 für das humane Gehirn dargestellt ist [42].



**Abbildung 13:** Distribution der Dopamin-Rezeptoren ( $D_1$ - $D_5$ ) im gesunden humanen Gehirn [44]



### 1.3 Morbus Parkinson

Die Parkinson'sche Erkrankung ist eine chronische, progressive, neurodegenerative Krankheit. Sie wird durch die drei Kardinalsymptome Rigor (Muskelstarre), Ruhetremor (Zittern) und Akinese (Bewegungslosigkeit) charakterisiert, die bei jedem Patienten verschieden stark ausgeprägt sind [45]. Neben diesen Kardinalsymptomen können außerdem der Verlust der Halte- und Stellreflexe und in besonders schweren Fällen auch vegetative Störungen wie zum Beispiel eine Verlangsamung der geistigen Fähigkeiten auftreten [46]. In der Bundesrepublik Deutschland rechnet man mit einer Zahl von etwa 200.000 bis 250.000 Erkrankten, was rund 0,3 % der Gesamtbevölkerung entspricht. Durch die steigende Lebenserwartung wird mit einer weiteren Zunahme dieser Zahl gerechnet. Rund 10 % der Patienten erkranken vor dem 40. Lebensjahr, 30 % vor dem 50. Lebensjahr und 40-50 % zwischen 50. und 60. Lebensjahr [47].

Die Lebenserwartung nach der Diagnose von Morbus Parkinson konnte nach der klinischen Nutzung von L-Dopa von 10 auf 15 Jahre gesteigert werden [48].

Die Ursachen für die Erkrankung und die damit verbundenen Symptome liegen in dem Absterben dopaminerger Neuronen in der *Substantia nigra*, was einen Dopaminmangel und eine Verschiebung der Verhältnisse mit anderen Neurotransmittern zu Folge hat. Der Mangel an Dopamin bewirkt z.B. einen Überschuss an den exzitatorischen Neurotransmittern Glutamat und Acetylcholin. Der für die Krankheit charakteristische Tremor und Rigor lässt sich mit einer großen Wahrscheinlichkeit auf eine Erhöhung der AcetylcholinKonzentration zurückführen [49,50,51].

#### 1.3.1 Diagnostik von Morbus Parkinson

Die Diagnose von Morbus Parkinson basiert auf Anamnese und ausführlichen neurologischen Untersuchungen. Hierdurch kann die Krankheit in den meisten Fällen gut diagnostiziert werden. Jedoch treten die zur Diagnose führenden Symptome erst ab einer Degeneration von rund 80 % der dopaminergen Neuronen auf, was eine frühzeitige Diagnose über Anamnese und eine damit verbundene frühzeitige Therapie nicht ermöglicht [52].

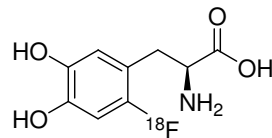
Über die Anwendung funktioneller bildgebender Verfahren wie der PET und SPECT besteht die Möglichkeit, mit geeigneten Radioliganden schon lange vor Auftreten der ersten Symptome die Erkrankung über die biochemischen Veränderungen zu visualisieren. Hierdurch kann schon in einem frühen Stadium der Krankheit

medikamentös Einfluss genommen werden und die Lebensdauer und Qualität der Patienten stark verbessert werden.

Die verwendeten Radioliganden stützen sich dabei auf die Folgen der Degeneration an präsynaptischen dopaminergen Neuronen und des damit verbundenen Dopaminmangels. Es wurden Radioliganden zur Darstellung der Syntheserate des Dopamins, der Darstellung der Dopaminbindung am präsynaptischen Dopamintransporter und der Darstellung der postsynaptischen Dopaminrezeptoren entwickelt.

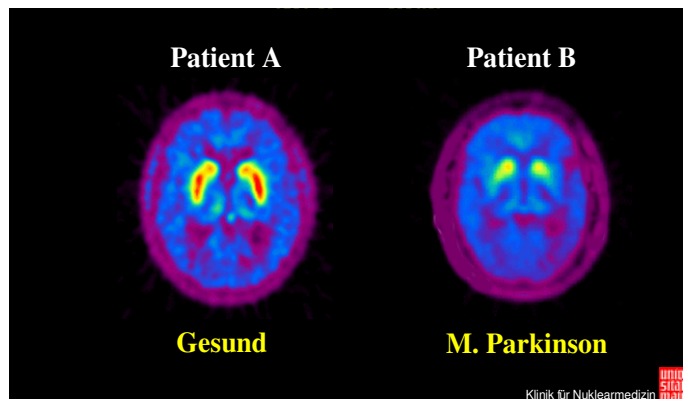
### 1.3.1.1 Messung der präsynaptischen Dopamin-Syntheserate

Zur Messung der Dopamin-Syntheserate wird 6-[<sup>18</sup>F]Fluor-L-Dopa, die <sup>18</sup>F-markierte Vorstufe des Dopamin-Vorläufers L-Dopa, verwendet. Sie wird nach der Applikation mittels des Transporters für neutrale Aminosäuren über die BHS transportiert.



**Abbildung 14:** <sup>18</sup>F-Ligand zur Messung der präsynaptischen Dopamin-Syntheserate: 6-[<sup>18</sup>F]Fluor-L-Dopa

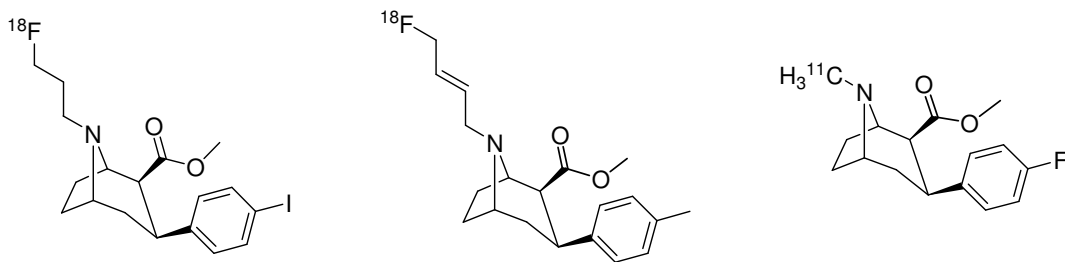
Anschließend wird sie vorwiegend in den präsynaptischen dopaminergen Neuronen des Striatums analog zu L-Dopa unter Erhalt der <sup>18</sup>F-Markierung von der Dopa-Decarboxylase decarboxyliert und als [<sup>18</sup>F]Dopamin intrazellulär gespeichert [41,53,54]. Somit kann über die Anreicherung von 6-[<sup>18</sup>F]Fluor-L-Dopa und ihre Quantifizierung auf die Zahl der dopaminergen Neuronen bzw. die Enzymaktivität in den Neuronen geschlossen werden.



**Abbildung 15:** <sup>18</sup>F-Dopa-PET Aufnahmen in 2 Patienten (linke Seite: gesunder Patient, rechte Seite: an Parkinson erkrankter Patient)

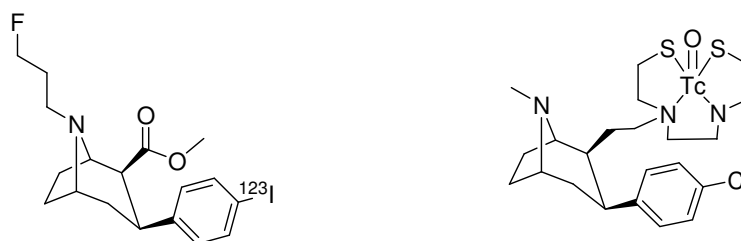
### 1.3.1.2 Darstellung der präsynaptischen Dopamin-Transporter

Eine oft angewendete Möglichkeit zur Diagnostik bzw. zum Ausschluss einer Parkinson-Erkrankung ist die Darstellung der präsynaptischen Dopamin-Transporter. Bedingt durch die selektive Degeneration der präsynaptischen Neuronen kommt es im Krankheitsverlauf zu einem progressiven Rückgang der Dopamin-Transporter-Verfügbarkeit im Striatum. Mit selektiven Radioliganden können diese Veränderungen frühzeitig visualisiert und eine Erkrankung diagnostiziert werden [55].



**Abbildung 16:** Ausgewählte PET-DAT-Liganden: N-([<sup>18</sup>F]FP)-β-CIT, [<sup>18</sup>F]LBT-999; [<sup>11</sup>C]CFT

Seit Anfang der 90er Jahre sind selektive DAT-Liganden für die PET und die SPECT verfügbar. Sie basieren größtenteils auf einer Tropangrundstruktur und wurden zur Optimierung der Selektivität gegenüber anderen Rezeptoren und hinsichtlich der Markierung derivatisiert. Zur Visualisierung via PET stehen Kohlenstoff-11 und Fluor-18 markierte Derivate (Abbildung 16) wie z.B. N-([<sup>18</sup>F]FP)-β-CIT oder [<sup>18</sup>F]LBT-999 zur Verfügung [56,57]. Für die Diagnose via SPECT wurden ebenfalls zahlreiche Derivate entwickelt. Die beiden prominentesten unter ihnen sind das <sup>123</sup>Iod-Derivat [<sup>123</sup>I]-FP-β-CIT (DATSCAN<sup>®</sup>) und das zuvor bereits erwähnte <sup>99m</sup>Tc-Derivat [<sup>99m</sup>Tc]TRODAT (Abbildung 17) [30,58].

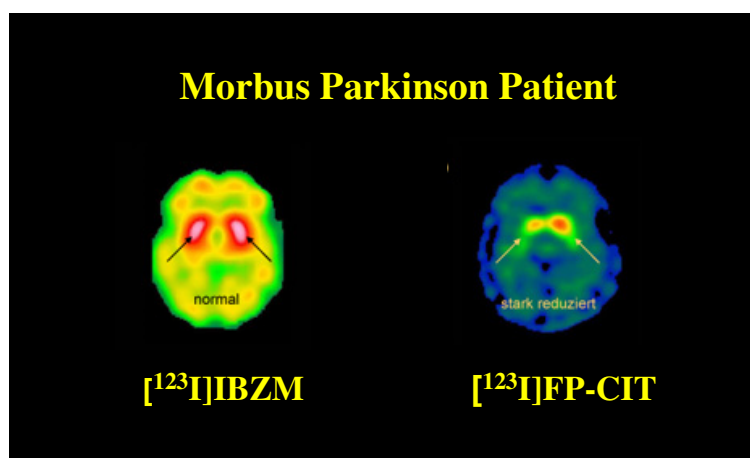


**Abbildung 17:** Ausgewählte SPECT-DAT-Liganden: [<sup>123</sup>I]FP-CIT und [<sup>99m</sup>Tc]TRODAT

### 1.3.1.3 Darstellung der postsynaptischen Dopamin-Rezeptoren

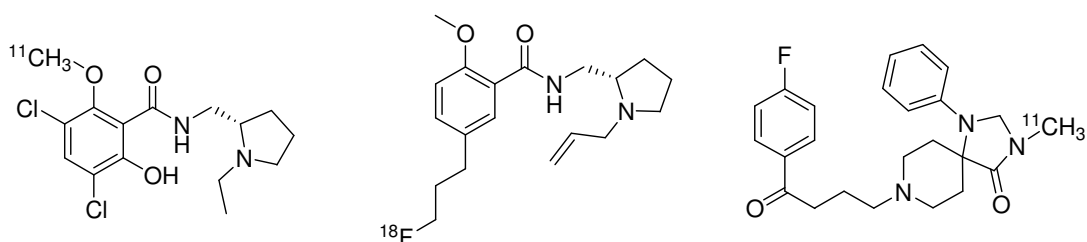
Die dritte nuklearmedizinische Methode zur Parkinsondiagnostik, die insbesondere zur Differenzialdiagnostik verwendet wird, ist die Darstellung der postsynaptischen Dopamin-Rezeptoren (D<sub>1</sub> und D<sub>2</sub>-Rezeptoren).

Nach Applikation der hochaffinen Radioliganden konkurrieren diese mit Dopamin um eine Bindung an den Dopaminrezeptoren. Bedingt durch den Dopaminmangel erfolgt bei Parkinson-Patienten eine Überexprimierung bzw. höhere Verfügbarkeit der postsynaptischen Dopaminrezeptoren. Die Radioliganden können sich hierdurch stärker anreichern und erlauben eine Differenzierung zwischen gesunden und an Parkinson erkrankten Personen.



**Abbildung 18:** [<sup>123</sup>I]IBZM und [<sup>123</sup>I]FP-Cit SPECT-Aufnahmen eines Parkinson-Patienten  
[modifiziert aus 59]

Als potentielle Tracer wurden D<sub>1</sub>-Rezeptorliganden (wie [<sup>11</sup>C]NNC-112 [60]) sowie D<sub>2</sub>-Rezeptorliganden entwickelt. Aufgrund der viel höheren Zahl an D<sub>2</sub>-Rezeptoren und der besseren Verfügbarkeit von geeigneten D<sub>2</sub>-Liganden werden heute fast ausschließlich D<sub>2</sub>-Liganden in der klinischen Diagnostik verwendet (Abbildung 19). Als D<sub>2</sub>-Liganden werden vorwiegend Benzamid-Derivate und selten Butyrophenone (z.B. N-[<sup>11</sup>C]Methylspiperon [61]) verwendet.



**Abbildung 19:** D<sub>2</sub>-Rezeptorliganden: [<sup>11</sup>C]Raclopride, [<sup>18</sup>F]Desmethoxyfallypride, N-[<sup>11</sup>C]Methyl-Spiperon [61,62,63]

Der prominenteste Vertreter der Kohlenstoff-11 markierten Benzamide ist [ $^{11}\text{C}$ ]Raclopride [63]. Oft verwendet wird ebenfalls das Fluor-18-Benzamid [ $^{18}\text{F}$ ]Desmethoxyfallypride, welches über die längere Halbwertszeit des Fluors einen Transport erlaubt und auch an Orten ohne lokale Syntheseabteilung verwendet werden kann [62].

Auch für diese Diagnosemöglichkeit von Parkinson wurden SPECT-Liganden wie z.B. [ $^{123}\text{I}$ ]IBZM oder [ $^{123}\text{I}$ ]Epidepride entwickelt (Abbildung 20) [64,65].



**Abbildung 20:** Verschiedene SPECT- $D_2$ -Rezeptorliganden: [ $^{123}\text{I}$ ]Epidepride und [ $^{123}\text{I}$ ]IBZM [64,65]

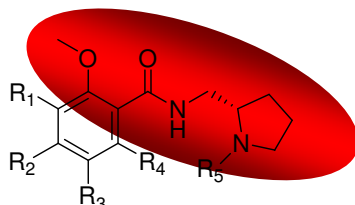
#### 1.3.1.4 Selektive $D_2/D_3$ -Antagonisten

Unter den  $D_2$ -Rezeptor-Liganden nimmt die Gruppe der Benzamide eine Sonderstellung ein. Im Vergleich mit allen anderen  $D_2$ -Liganden wie den Butyrophenonen (z.B. Methylspiroperidol, Haloperidol) und den Thioxanthenen (z.B. Flupenthixol) besitzen sie die beste Affinität zu den  $D_2/D_3$ -Rezeptoren verbunden mit exzellenten Selektivitäten gegenüber anderen Neurorezeptoren (Tabelle 4) [66].

Substanz:	$K_i$ (nm $\pm$ SEM)							
	MP <sub>1</sub>	hD <sub>2s</sub>	hD <sub>2l</sub>	hD <sub>3</sub>	hD <sub>4.4</sub>	p5-HT <sub>6A</sub>	p5-HT <sub>2A</sub>	p $\alpha$ 6
FP	1800 $\pm$ 2000	2,1 $\pm$ 0,15	2,2 $\pm$ 0,050	1,6 $\pm$ 0,30	1300 $\pm$ 250	1100 $\pm$ 120	3700 $\pm$ 300	970 $\pm$ 340
DMFP	30,000 $\pm$ 1500	30 $\pm$ 5,0	30 $\pm$ 4,0	33 $\pm$ 3,6	3000 $\pm$ 400	2300 $\pm$ 750	4500 $\pm$ 50	1900 $\pm$ 100
IBZM	12,000 $\pm$ 1500	4,2 $\pm$ 0,75	4,2 $\pm$ 0,45	4,5 $\pm$ 0,69	570 $\pm$ 30	1100 $\pm$ 50	2000 $\pm$ 900	1900 $\pm$ 50
Raclopride	37,000 $\pm$ 0	31 $\pm$ 2,2	17 $\pm$ 1,7	15 $\pm$ 1,5	3100 $\pm$ 150	4400 $\pm$ 600	3500 $\pm$ 600	3000 $\pm$ 100
FLB457	15,000 $\pm$ 0	1,6 $\pm$ 0,33	0,65 $\pm$ 0,009	0,42 $\pm$ 0,045	210 $\pm$ 3,4	2200 $\pm$ 50	1200 $\pm$ 0	830 $\pm$ 95

**Tabelle 4:** Affinitäten ausgewählter Benzamid-Derivate [67]

Der pharmakophore Teil der Benzamide (in Abbildung 21 rot umrandet) besteht aus der in ortho-Position zur Amidgruppe befindlichen Methoxygruppe und der S-Konfiguration des Pyrolidinrestes (Abbildung 21). Über Variation des Substitutionsmuster am Aromaten bzw. des Alkylrestes am Pyrolidin-Stickstoff wurden zahlreiche Derivate (Tabelle 5) zur Verbesserung der Affinitäten und Lipophilie dargestellt und evaluiert [68,69,70,71].



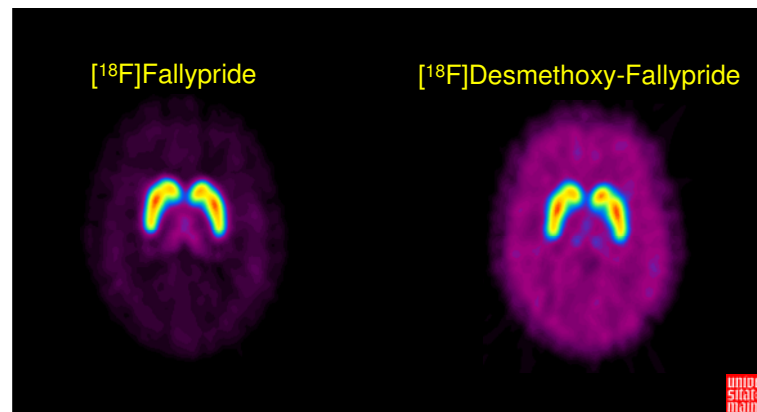
**Abbildung 21:** Benzamidgrundstruktur mit pharmakophorem Teil

Substanz:	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	Methode
Raclopride	-Cl	-H	-Cl	-OH	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	PET
Fallypride	-OCH <sub>3</sub>	-H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> F	-H	-CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	PET
Desmethoxyfallypride	-H	-H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> F	-H	-CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	PET
Eticlopride	-Cl	-H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-OH	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	PET
FLB 463 S	-OCH <sub>3</sub>	-H	-Br	-OH	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	PET
FLB 457 S	-OCH <sub>3</sub>	-H	-Br	-H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	PET
IBZM	-H	-H	-I	-OH	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	PET/SPECT
Epidepride	-OCH <sub>3</sub>	-H	-I	-H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	SPECT
N-Allylepidepride	-OCH <sub>3</sub>	-H	-I	-H	-CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	SPECT
Iodopride	-H	-H	-I	-H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	SPECT
ABZM	-H	-NH <sub>2</sub>	-I	-H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	SPECT

**Tabelle 5:** Übersicht über die Struktur verschiedener Benzamid-Derivate

So konnte z.B. am Beispiel des [<sup>18</sup>F]Desmethoxyfallypride über die Einführung einer zweiten Methoxygruppe die Affinität zu den D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub>-Rezeptoren bei gleich guter Selektivität um den Faktor 10 verbessert werden. Das Monomethoxy-Derivat Desmethoxyfallypride besitzt Affinitäten, die in Bereichen der anderen Mono-Methoxy-Benzamide wie z.B. Raclopride liegen. Das Dimethoxy-Derivat Fallypride hingegen besitzt Affinitäten im subnanomolaren Bereich zu den D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub>-Rezeptoren.

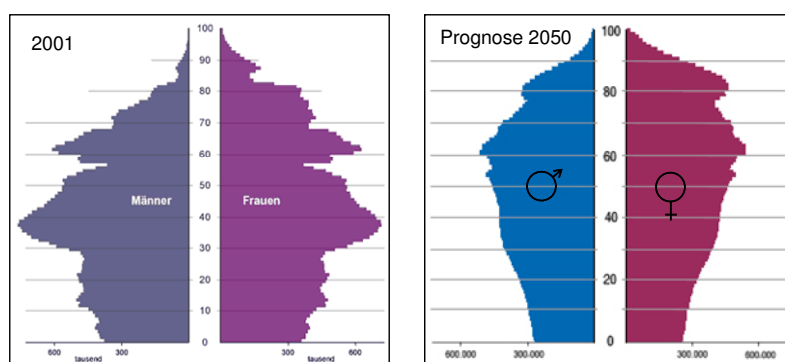
PET-Studien konnten diese Affinitätsunterschiede sehr gut sichtbar machen. Sie zeigten, dass [ $^{18}\text{F}$ ]Desmethoxyfallypride sehr gut zur Visualisierung der  $\text{D}_2/\text{D}_3$ -Rezeptoren in Hirnregionen mit hoher Rezeptordichte wie dem Striatum geeignet ist. Zur Darstellung extrastriataler Dopamin-Rezeptoren in Regionen mit sehr geringer  $\text{D}_2/\text{D}_3$ -Rezeptordichte hingegen reichte die Affinität nicht aus, um eine gute Signal-zu-Hintergrundrate zu erhalten. Für diese Fragestellungen eignet sich das wesentlich affinere Dimethoxy-Derivat [ $^{18}\text{F}$ ]Fallypride besser [72,73].



**Abbildung 22:** PET-Aufnahmen von [ $^{18}\text{F}$ ]Fallypride und [ $^{18}\text{F}$ ]Desmethoxyfallypride in gesunden Probanden

## 2 Problemstellung

Bedingt durch die stetig verbesserte Lebensqualität und bessere medizinische Versorgung ist ein weiterer Anstieg der Lebenserwartung der Menschen prognostiziert. Gleichzeitig verlagert sich die Alterspyramide immer mehr zugunsten der über 50-Jährigen und ein Übergewicht dieser wird für das Jahr 2050 vorhergesagt. Der frühzeitigen Diagnose von neurodegenerativen Krankheiten, speziell Morbus Parkinson, deren Erkrankungswahrscheinlichkeit ab einem Alter von 50 stark zunimmt, kommt hierdurch eine große Rolle zu.



**Abbildung 23:** Statistische Altersverteilung im Jahr 2001 und Prognose für das Jahr 2050

Die molekulare, nuklearmedizinische Bildgebung mittels PET und SPECT spielt in der medizinischen Diagnostik eine immer größere Rolle. Mittels hochaffiner und selektiver Radioliganden ermöglicht sie es, biochemische Prozesse und Veränderungen *in vivo* abzubilden. Dies erlaubt z.B. die Diagnose neuro-degenerativer Krankheiten wie Morbus Parkinson noch vor dem Auftreten der ersten Symptome und erlaubt somit eine frühzeitige Behandlung der Patienten.

In der Diagnostik von Parkinson mit SPECT und PET spielen 3 Substanzklassen eine wichtige Rolle. Neben  $^{18}\text{F}$ -markierten Analoga des Dopaminvorläufers *L*-Dopa und markierten Tropanderivaten ( $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ) zur Messung präsynaptischer Dopamintransporter werden vor allem markierte Benzamide ( $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{123}\text{I}$ ) zur Analyse der Verfügbarkeit  $\text{D}_2$ -artiger postsynaptischer Dopaminrezeptoren verwendet.

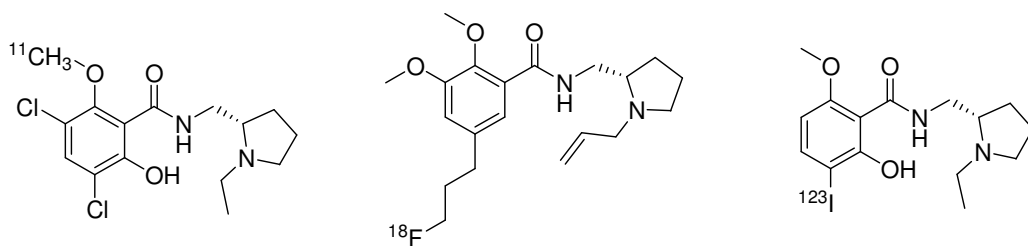
Unter den für die molekulare Bildgebung verwendeten Radionukliden nimmt Technetium-99m eine Sonderrolle ein. Aufgrund seiner für die Bildgebung exzellenten Eigenschaften und der sehr guten, kostengünstigen Verfügbarkeit über den  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Radionuklidgenerator werden rund 80 % aller nuklearmedizinischen Diagnosen mit  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Radiopharmaka durchgeführt. Dennoch spielen insbesondere



Neurorezeptor-spezifische, hirngängige  $^{99m}\text{Tc}$ -Radiopharmaka in der klinischen Anwendung eine untergeordnete Rolle. Dies lässt sich auf die Schwierigkeit der Darstellung von hirngängigen Liganden, die Metall-Komplexe enthalten (ungeladene Struktur, ausreichende Lipophilie,  $M < 600 \text{ g/mol}$ ) zurückführen. Über die Entwicklung neuer Technetium-Markierungsstrategien und Chelatoren, insbesondere durch die Entwicklung des  $\text{Tc}^{\text{I}}(\text{CO})_3$ -Kerns, bestehen allerdings neue Zugänge zur Darstellung der gewünschten Komplexe.

Die Darstellung eines Technetium-99m-markierten Radioliganden zur Visualisierung der postsynaptischen Dopamin-Rezeptoren würde einen breiten, einfachen Zugang zur Diagnose von Parkinson mittels SPECT ermöglichen.

Die bisher angewendeten Benzamide (Abbildung 24) basieren auf der (*S*)-Pyrolidin-2-methoxybenzamid-Struktur. Als potente Strukturen zur Untersuchung der postsynaptischen Dopamin-Rezeptoren haben sich besonders die  $^{18}\text{F}$ -Liganden [ $^{18}\text{F}$ ]Fallypride (FP) und [ $^{18}\text{F}$ ]Desmethoxyfallypride (DMFP) herausgestellt.

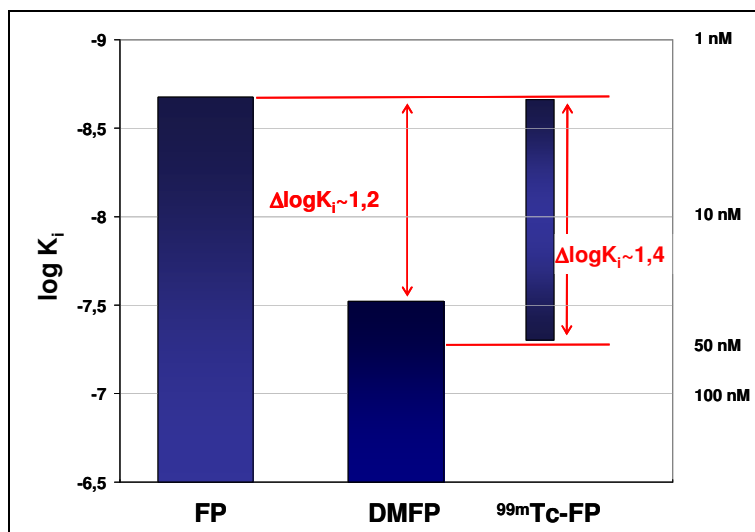


**Abbildung 24:** Dopamin-Rezeptorliganden: [ $^{11}\text{C}$ ]Raclopride, [ $^{18}\text{F}$ ]Fallypride, [ $^{123}\text{I}$ ]IBZM

Das Ziel dieser Arbeit war es, verschiedene (*S*)-N-[(1-Allyl-2-pyrrolidinyl)methyl]-2,3-dimethoxy-benzamide mit verschiedenen Chelatoren zur Komplexierung von Technetium in den Oxidationsstufen +I und +V darzustellen. Der durch die Einführung des Metall-Komplexes resultierende Affinitätsverlust sollte über die Verwendung der hochaffinen Fallypride-Grundstruktur kompensiert werden und in einem Derivat mittlerer Affinität, vergleichbar mit der von Desmethoxyfallypride, resultieren. Laut Abbildung 25 beträgt der Unterschied der  $K_i$ -Werte für die  $D_{2s}$ -Rezeptoren zwischen FP (2 nM) und DMFP (30 nM), was  $\Delta \log K_i = 1,2$  entspricht.

Aufgrund der fehlenden Informationen bezüglich einer Einführung von sterischen Resten an der Position 5 der (*S*)-Pyrolidin-2,3-dimethoxy-benzamid-Grundstruktur sollten zunächst einfache Modellsubstanzen dargestellt und ihre *in vitro*-Affinitäten zu verschiedenen Rezeptoren ( $D_1$ ,  $D_{2(s/l)}$ ,  $D_3$ ,  $D_4$ ,  $5\text{-HT}_{1A}$ ,  $5\text{-HT}_{2A}$ ,  $\text{pa}1$ ) bestimmt werden.

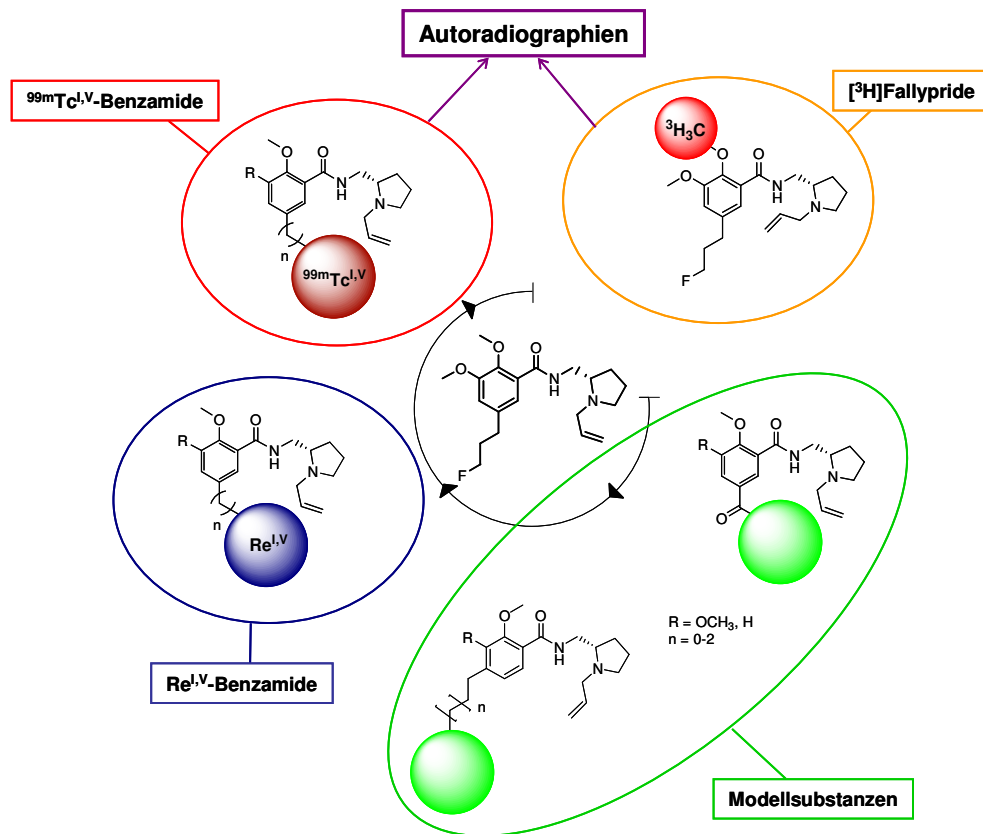
Anstelle des Chelators sollte dabei ein Phenylring über eine aliphatische Kette an die Benzamidstruktur angeknüpft werden, um die optimale Kettenlänge zwischen Chelator und pharmakophorer Einheit zu ermitteln (Abbildung 26).



**Abbildung 25:** Schematische Darstellung des  $K_i$ -Bereichs für potentielle  $^{99m}\text{Tc}$ -Benzamide

Nach der Evaluierung der Modellsubstanzen sollten verschiedene Chelatoren über die ermittelte ideale Kettenlänge an die Benzamidstruktur angeknüpft werden. Diese Derivate dienen als Markierungsvorläufer für die späteren  $^{99m}\text{Tc}$ -Markierungen und als Vorläufer zur Darstellung der Rhenium-Komplexe. Die verschiedenen Rhenium-Komplexe werden als Technetium-Analoga zur Evaluierung der *in vitro*-Affinitäten und Referenzsubstanzen für die späteren  $^{99m}\text{Tc}$ -Markierungen verwendet.

Im Anschluss an die erfolgreiche Synthese der Rhenium-Komplexe und der verschiedenen Markierungsvorläufer sollte die  $^{99m}\text{Tc}$ -Markierung geeigneter Derivate stattfinden. Hierbei sollten die radiochemischen Markierungsreaktionen hinsichtlich Markierungsausbeute, Reaktionszeit, Temperatur und Einwaage des Markierungsvorläufers optimiert werden. Weiterhin sollten die Einflüsse der Heizmethode (Ölbad bzw. Mikrowelle) auf die Markierungsausbeute untersucht werden. Nach Abtrennung der  $^{99m}\text{Tc}$ -Produkte war es das Ziel, die zuvor erhaltenen *in vitro*-Affinitäten mittels autoradiographischer Experimente zu überprüfen. Über *ex vivo*-Experimente sollte zudem die Passierbarkeit der BHS der dargestellten Substrate überprüft werden.

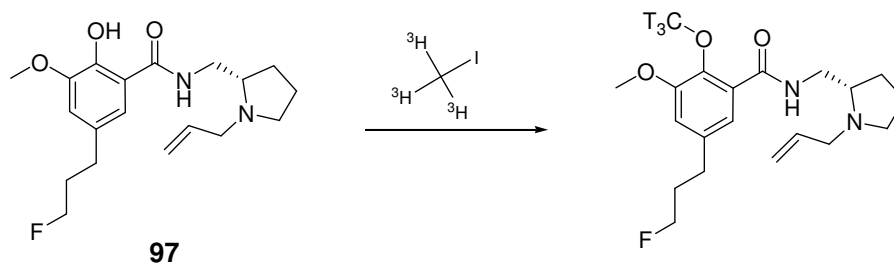


**Abbildung 26:** Schematische Darstellung der verschiedenen präparativen Zielstrukturen ausgehend von Fallypride

Um eine direkte Vergleichbarkeit zwischen dem Ausgangsmolekül Fallypride und den verschiedenen  $^{99m}\text{Tc}$ -Benzamiden gewährleisten zu können, müsste für jede biologische Studie mit den  $^{99m}\text{Tc}$ -Verbindungen parallel zur  $^{99m}\text{Tc}$ -Synthese die Synthese von  $[^{18}\text{F}]$ Fallypride erfolgen. Dies ist aus vielen Gründen, z.B. der Kosten und des Bedarfs an mehreren Experimentatoren, nicht praktikabel.

Tritium-markierte Substanzen besitzen besonders in *in vitro*-Experimenten eine starke Anwendung. Aufgrund der langen Halbwertszeit des Tritiums von 12,3 Jahren und seiner niedrigen  $\beta$ -Energie ( $E_{\text{max}} = 30 \text{ keV}$ ) werden hohe Auflösungen und lange Experimente bei einer geringen Strahlenbelastung für den Experimentator ermöglicht. Aus diesem Grund war ein weiteres Ziel dieser Arbeit,  $[^3\text{H}]$ Fallypride zu synthetisieren, um die dargestellten  $^{99m}\text{Tc}$ -Benzamide direkt mit dem Ausgangsmolekül Fallypride vergleichen zu können. Für die  $^3\text{H}$ -Synthese musste zunächst eine geeignete Markierungsstrategie erarbeitet und der Markierungsvorläufer sowie der „kalte“ Standard  $[^1\text{H}]$ Fallypride synthetisiert werden. Nach Optimierung der Markierungsparameter mit deuterierten Reagentien sollte die Markierung extern (F.a. RC Tritec

AG) durchgeführt werden und anschließend die Aufreinigung des Rohproduktes via HPLC erfolgen.



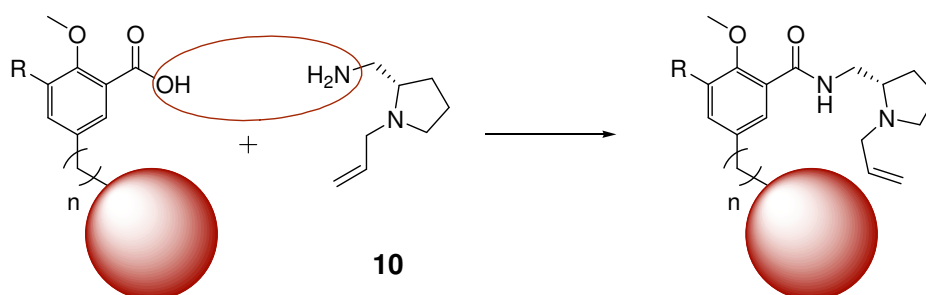
**Abbildung 27:** Exemplarische  $^3\text{H}$ -Markierung von Fallypride

Im Anschluss an die Synthese des [ $^3\text{H}$ ]Fallyprides sollte der zuvor bereits beschriebene Vergleich zwischen den dargestellten  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Benzamiden und [ $^3\text{H}$ ]Fallypride erfolgen. Dies erhöht die Aussagekraft über das Potential der dargestellten  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Liganden zur Diagnose von Morbus Parkinson.

### 3 Ergebnisse und Diskussion

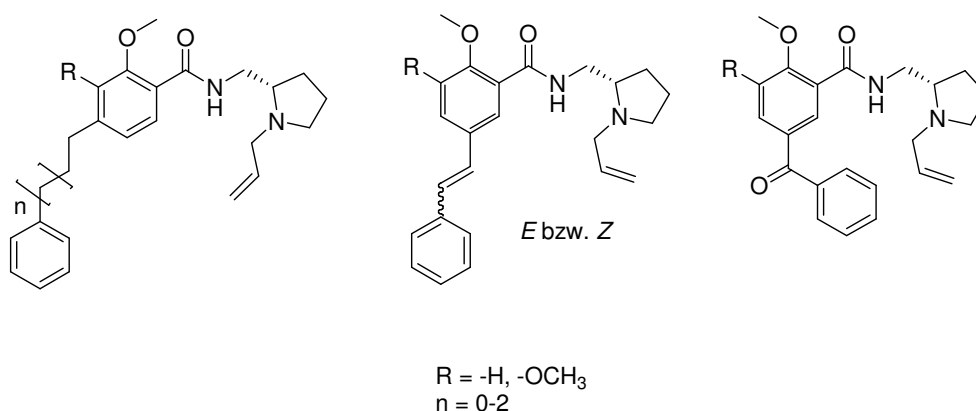
#### 3.1 Darstellung der Vergleichssubstanzen

Zur Darstellung der verschiedenen Vergleichssubstanzen zur Ermittlung des optimalen Abstands zwischen Benzamidstruktur und Chelator wurde eine Synthesestrategie mit möglichst analogem Syntheseverlauf für alle Derivate entwickelt. Diese lag in der Darstellung des jeweiligen Mono- und Dimethoxybenzoesäure-Derivats, welches in einem finalen Schritt mit (*S*)-1-Allyl-2-aminomethylpyrrolidin **10** zum Benzamid gekoppelt wurde (Abbildung 28).



**Abbildung 28:** Schematische Darstellung der Benzamidsynthese aus Benzoesäure und (*S*)-1-Allyl-2-aminomethylpyrrolidin **10**

Als einfache isosterische Gruppe zum späteren Chelator/Metallkomplex wurde ein Phenylring in das Molekül eingeführt. Die variierten aliphatischen Kettenlängen lagen zwischen  $n = 0-2$ . Zusätzlich wurden die beiden Benzophenon-Derivate dargestellt (Abbildung 29).

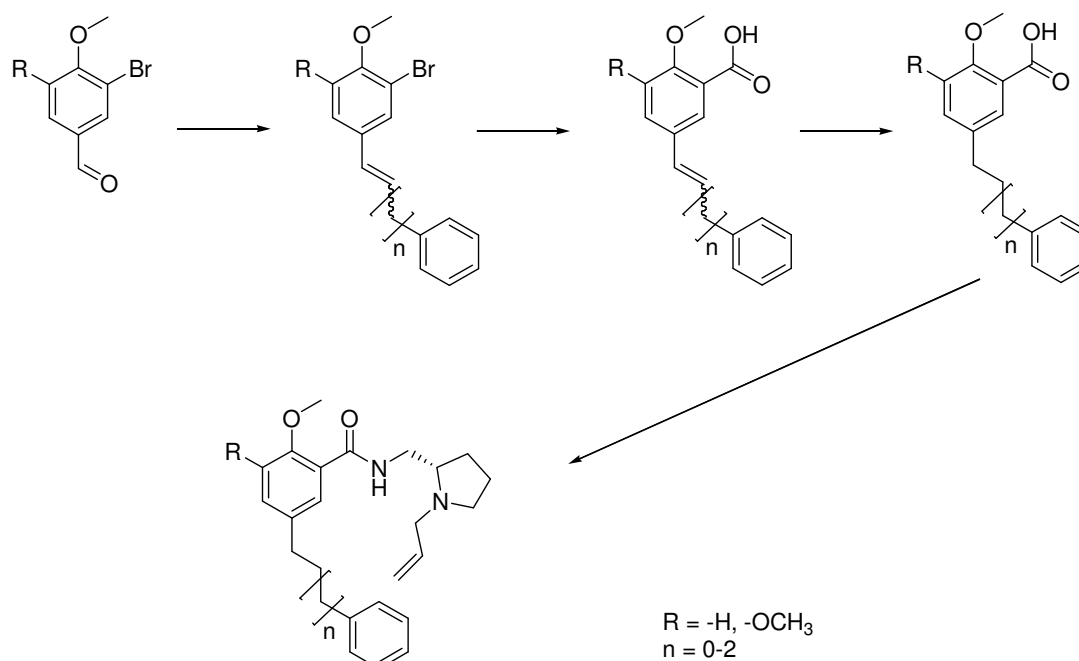


**Abbildung 29:** Übersicht über geplante Vergleichssubstanzen

### 3.1.1 Synthese der Phenyl-Benzamid-Derivate

Um die Abhängigkeit der Kettenlänge zwischen Phenylring und pharmakophorer Einheit zu untersuchen, sollten Derivate mit Kettenlängen von  $n = 2, 3, 4$  dargestellt werden.

Der Fokus bei der Synthesepaltung lag auf einem einheitlichen Syntheschema für alle Benzoesäure-Derivate, ausgehend von einer möglichst geringen Zahl an Edukten.



**Abbildung 30:** Vereinfachtes Syntheschema der Phenyl-Benzamid-Derivate

Abbildung 30 zeigt das geplante Syntheschema, welches sich in 5 Unterabschnitte gliedern lässt:

- Synthese der Aldehyde
- Synthese der Wittig-Reagentien
- Synthese der Benzoesäure-Derivate
- Synthese von (*S*)-1-Allyl-2-aminomethyl-pyrrolidin
- Kopplung der Benzamide

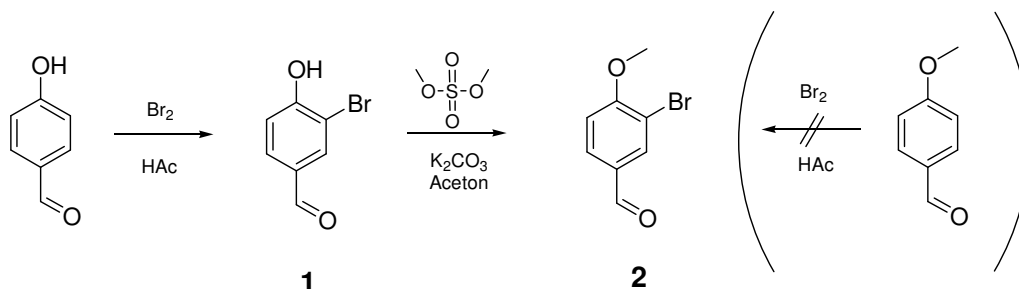
In den nächsten Kapiteln werden diese Unterabschnitte getrennt diskutiert.

### 3.1.1.1 Synthese der Aldehyde

Für die Synthese der einzelnen Benzoesäure-Derivate wurde 5-Brom-3,4-dimethoxybenzaldehyd **4** bzw. 3-Brom-4-methoxybenzaldehyd **2** als Edukt benötigt. Da diese Moleküle für eine Vielzahl an Reaktionen verwendet werden sollten, lag das Ziel der Synthesen auf der einfachen Möglichkeit der Darstellung größerer Produktmengen (10 – 20 g), die unkompliziert und schnell aufgereinigt werden konnten.

Zur Darstellung von 3-Brom-4-methoxybenzaldehyd **2** (Abbildung 31) wurde in einer ersten Reaktion die direkte Bromierung von Anisaldehyd (p-Methoxybenzaldehyd) in Eisessig durchgeführt. Trotz der gleichen dirigierenden Wirkung beider Substituenten zur 3-Position konnte kein einheitliches Produkt erhalten werden. Die in der Literatur beschriebenen Aufreinigungsverfahren wie Umkristallisation oder Destillation ergaben keine befriedigende Reinheit des Produkts.

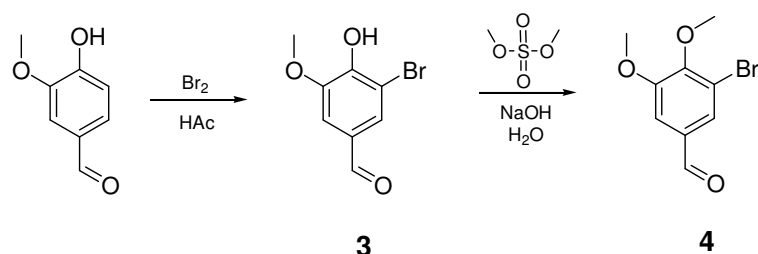
Deshalb wurde der Umweg über die Synthese von 3-Brom-4-hydroxybenzaldehyd **1** gewählt. Die elektrophile Bromierung von 4-Hydroxybenzaldehyd verlief ohne die zuvor genannten Probleme und das reine Produkt konnte über Umkristallisation aus H<sub>2</sub>O mit einer Ausbeute von 75 % erhalten werden [74]. In einer weiteren Reaktion wurde die phenolische Hydroxylgruppe mittels Dimethylsulfat und Kaliumcarbonat als Base in 71 %iger Ausbeute methyliert und das gewünschte Produkt extraktiv aufgereinigt [75].



**Abbildung 31:** Syntheschema von 3-Brom-4-methoxybenzaldehyd **2** über die Umsetzung von 3-Brom-4-hydroxybenzaldehyd **1**

Für die Darstellung des Dimethoxy-Derivates wurde ebenfalls eine zweistufige Synthese durchgeführt (Abbildung 32). Auch hier ist eine Bromierung von 3,4-Dimethoxybenzaldehyd ohne Nebenprodukte nicht möglich. Verwendet man *o*-Vanillin, so lässt sich dieses leicht zu 5-Bromvanillin mit elementarem Brom ohne Nebenprodukte in einer Ausbeute von 77 % umsetzen. Das Rohprodukt fällt direkt aus der erkaltenden Reaktionslösung aus, kann abgesaugt und anschließend umkristallisiert werden [76]. Im nächsten Reaktionsschritt wurde analog zum Monomethoxy-Derivat die freie phenolische Hydroxylgruppe zur Methoxygruppe umgesetzt. Die Methylierung unter klassischen Bedingungen unter Verwendung von Methyljodid oder Dimethyl-

sulfat (als Methylierungsmittel) in Aceton und Kaliumcarbonat als Base resultierte in schlechteren Ausbeuten als die in der Literatur beschrieben 80 %. Deshalb wurde ein alternativer Reaktionsweg durch Umsetzung des Edukts in wässriger NaOH-Lösung mit Dimethylsulfat bei 70-100 °C gewählt. Über eine extractive Aufarbeitung des erhaltenen Rohprodukts wurde die gewünschte Reinheit erhalten [76].



**Abbildung 32:** Syntheschema von 5-Brom-3,4-dimethoxybenzaldehyd **4** über die Umsetzung von 5-Bromvanillin **3**

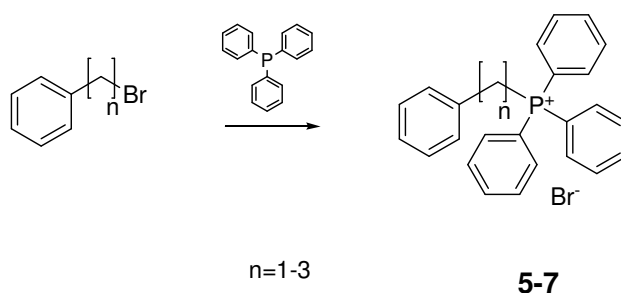
### 3.1.1.2 Synthese der Wittig-Reagentien

Um ausgehend von den zuvor beschriebenen Aldehyden die geplanten Derivate mit variierender Kettenlänge über eine Wittig-Reaktion darzustellen, mussten die jeweiligen Wittig-Reagentien hergestellt werden. Die am häufigsten verwendete Synthesestrategie für die Darstellung der Triphenylphosphonium-Verbindungen ist die Umsetzung eines Alkylhalogenids mit Triphenylphosphin. Als Lösungsmittel für diese Reaktion werden meistens unpolare Lösungsmittel wie Benzol oder Toluol verwendet. In diesen ist Triphenylphosphin im Gegensatz zu den entstehenden Phosphoniumsalzen löslich, so dass die erhaltenen Salze oft direkt aus der Reaktionslösung ausfallen.

Die Benzyl-, Phenylethyl- und Phenylpropyltriphenylphosphonium-Salze wurden in allen Fällen nach Literatur beschriebenen Synthesen über die Umsetzung des entsprechenden Bromids mit Triphenylphosphin in Benzol oder Toluol durchgeführt (Abbildung 33). Im Falle des Benzyl- und des Phenylpropyl-Derivates fielen die Produkte direkt aus der heißen Reaktionsmischung aus und konnten nach dem Absaugen und der Trocknung direkt verwendet werden [77,78].

Bei der Synthese des Phenylethyltriphenylphosphonium-Bromids **6** schied sich im Gegensatz zu den anderen beiden Derivaten das Produkt als unlösliches Öl ab [79].





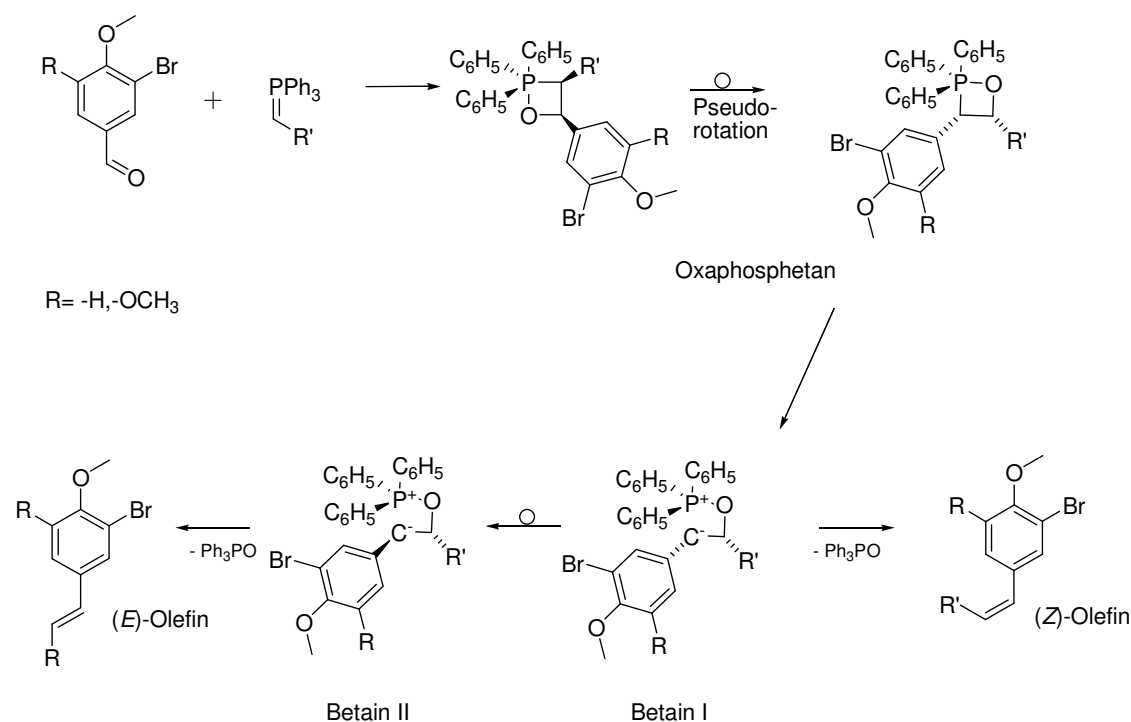
**Abbildung 33:** Allgemeines Syntheschema der verwendeten Wittig-Reagentien **5-7**

Das Öl wurde zur Reinigung mit Benzol refluxiert, im Anschluss das Benzol verworfen und erneut mit frischem Benzol refluxiert. Eine an diese Extraktion anschließende Trocknung im Vakuum bei 100 °C ergab das Produkt in Ausbeuten von 91 % als einen amorphen farblosen Feststoff.

### 3.1.1.3 Synthese der Benzoesäure-Derivate

Nach der erfolgreichen Synthese der jeweiligen Aldehyde und der entsprechenden Wittig-Reagentien wurden die Benzoesäure-Derivate gemäß der geplanten Syntheseroute (Abbildung 30) dargestellt.

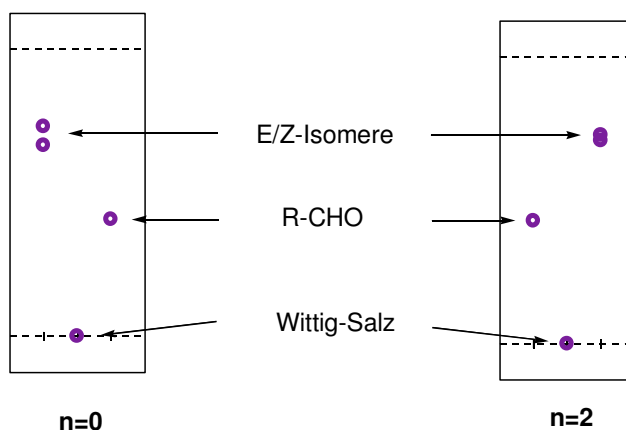
Im ersten Schritt wurden in einer Wittig-Reaktion aus den Alkyltriphenylphosphonium-Salzen die Phosphoniumylide dargestellt und diese mit den Aldehyden zu den gewünschten Alkenen umgesetzt. Aus der Umsetzung des Aldehyds mit dem Alkylindetriphenylphosphoran bildet sich ein Oxaphosphetan, in dem sich die Bindungspartner des fünfbindigen Phosphors in einer trigonalen, bipyramidalen Stellung um diesen befinden. Durch eine Pseudorotation gelangt die P-C-Bindung aus einer äquatorialen in eine apicale Stellung und der Phosphetanring kann zum Betain **I** geöffnet werden. Befindet sich am Alkylindetriphenylphosphoran ein destabilisierender Rest ( $R'$ , z.B. Alkyl), so kann das Betain **I** zum *Z*-Olefin unter Abspaltung von Triphenylphosphinoxid umgesetzt werden. Stabilisiert der Rest jedoch das Alkylindetriphenylphosphoran, so wird die Lebensdauer des Betains **I** erhöht und dieses kann in das stabilere Betain **II** übergehen. Aus diesem wird nun ebenfalls unter Abspaltung von Triphenylphosphinoxid das *E*-Olefin gebildet (Abbildung 34).



**Abbildung 34:** Reaktionsmechanismus der Wittig-Reaktion am Beispiel der verwendeten Aldehyde und Wittig-Reagentien (modifiziert nach [80])

In dieser Arbeit wurde auf eine stereoselektive Synthese wie z.B. die Schlosser-Reaktion, die die selektive Darstellung der verschiedenen Isomere ermöglicht, verzichtet. Lediglich im Falle der Kettenlänge  $n = 0$  wurden die aus der nicht selektiven Synthese entstandenen *E/Z*-Isomere säulenchromatographisch getrennt und die finalen Stilben-Benzamide synthetisiert. Für die Komponenten mit  $n = 1,2$  wurden die entstandenen Isomere nicht isoliert, sondern in der nächsten Reaktion als Isomeren-gemisch eingesetzt, da für diese Kettenlänge eine spätere Hydrierung der Doppelbindung vorgesehen war und die ungesättigten Benzamid-Derivate nicht dargestellt werden sollten.

Zusätzlich war eine Trennung der Isomere für  $n = 1,2$  mittels Säulenchromatographie nur bei sehr unpolaren Bedingungen (PE/EA; 40/1) möglich. Die sehr schlechte Löslichkeit der Produkte in dieser Lösungsmittelkombination machte eine säulenchromatographische Auftrennung nur schwer möglich (Abbildung 35).



**Abbildung 35:** Dünnschichtchromatogramm für die Wittig-Reaktion  $n = 0$  und  $n = 2$   
(PE/EA; 4/1;  $R_f = 0,75$  und  $0,70$  für  $n = 0$ ,  $R_f = 0,73$  und  $0,71$  für  $n = 2$ )

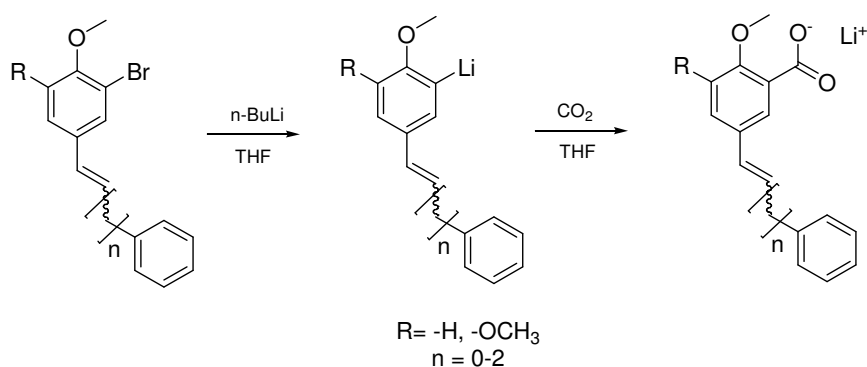
Als Basen für die Darstellung der Ylide bieten sich verschiedene Möglichkeiten wie z.B. Natriumhydrid, Natriumamid oder Kalium-*tert*-butoxid an. Kalium-*tert*-butoxid stellte sich für die geplanten Synthesen als optimaler Kandidat heraus. Das jeweilige Wittig-Salz wurde für die Synthese in THF suspendiert, die Mischung auf  $-15\text{ °C}$  gekühlt und Natrium-*tert*-butoxid zugegeben, was eine augenblickliche Umsetzung zum Ylid, gekennzeichnet durch eine Farbänderung (farblos-dunkelrot), hervorrief. Nach der Zugabe des Aldehyds entfärbte sich die Lösung und das Produkt wurde extraktiv und säulenchromatographisch aufgereinigt. Sofern nicht einzeln isoliert, wurde das Verhältnis der *E/Z*-Isomere via NMR bestimmt.

In Tabelle 6 sind die Verteilungen der jeweiligen Isomere und Gesamtausbeuten aufgelistet.

Derivat	n	Ausbeute (%)	<i>E</i> -Isomer (%)	<i>Z</i> -Isomer (%)
Monomethoxy <b>33</b>	0	89	20	80
Monomethoxy <b>40</b>	1	74	42	58
Monomethoxy <b>44</b>	2	82	13	87
Dimethoxy <b>15</b>	0	82	18	82
Dimethoxy <b>22</b>	1	70	45	55
Dimethoxy <b>26</b>	2	61	15	85

**Tabelle 6:** Produktübersicht der Wittig-Reaktionen für die Dimethoxy- bzw. Monomethoxy-Derivate mit den Kettenlängen  $n = 0-2$

Die Einführung von Carboxylgruppen in aromatische Verbindungen über die Umsetzung von Aryllithiumverbindungen mit Kohlendioxid ist eine in der Literatur oft angewendete Methode zur Darstellung von Benzoesäure-Derivaten aus dem jeweiligen Brom-, Iod- oder Chlor-Derivat, falls die gewünschte Benzoesäure nicht direkt verfügbar ist. In einigen Fällen ist eine erfolgreiche Umsetzung ohne Halogenatom möglich, dies setzt aber eine gleiche dirigierende Wirkung der verschiedenen Substituenten voraus [81]. Die Verwendung eines Halogenatoms ist dem jedoch in fast allen Fällen überlegen, da hier regioselektiv das gewünschte Produkt gebildet werden kann und keine Carboxyl-Nebenprodukte entstehen.



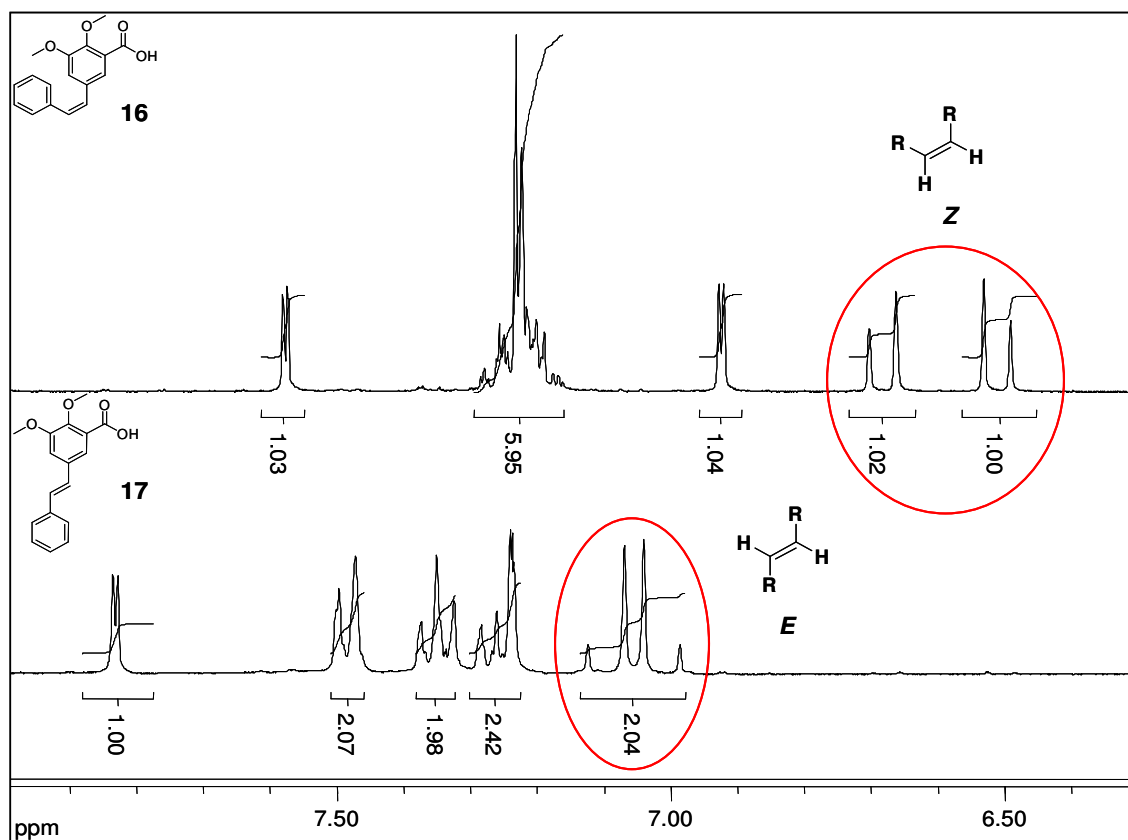
**Abbildung 36:** Syntheschema zur Einführung der Carboxylgruppe mit n-BuLi und CO<sub>2</sub>

Über die Zugabe von n-Butyl-Lithium (n-BuLi) zu den zuvor dargestellten Brom-Derivaten in THF bei -78 °C wurden die jeweiligen Aryllithium-Derivate dargestellt und für 30 Minuten Kohlendioxid in die Reaktionslösung eingeleitet (Abbildung 36).

Derivat	n	Ausbeute (%)	E-Isomer (%)	Z-Isomer (%)
Monomethoxy <i>E</i> <b>35</b>	0	65	100	0
Monomethoxy <i>Z</i> <b>34</b>	0	47	0	100
Monomethoxy <b>41</b>	1	95	42	58
Monomethoxy <b>45</b>	2	85	5	95
Dimethoxy <i>E</i> <b>17</b>	0	82	100	0
Dimethoxy <i>Z</i> <b>16</b>	0	82	0	100
Dimethoxy <b>23</b>	1	92	45	55
Dimethoxy <b>27</b>	2	81	20	80

**Tabelle 7:** Produktübersicht der Carboxylierung für die Dimethoxy- bzw. Monomethoxy-Derivate mit den Kettenlängen n = 0-2

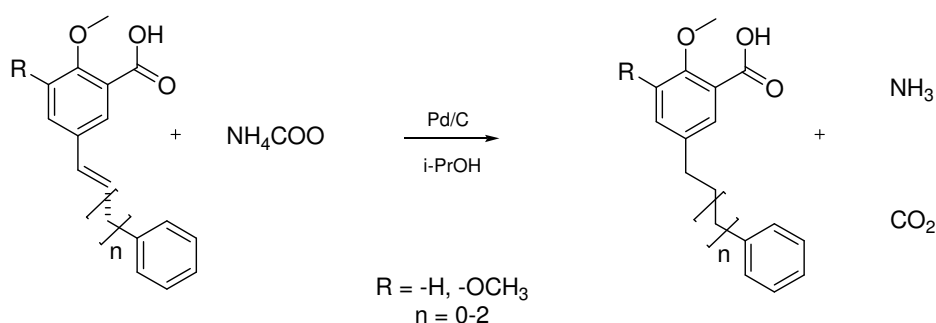
Die extractive Aufarbeitung ergab in den meisten Fällen die sauberen Benzoesäuren in moderaten Ausbeuten von bis zu 90 %. Ein wichtiges Kriterium der Reaktion ist der Ausschluss von Wasser und Luft, welche die Ausbeute stark herabsetzen können. Als Nebenprodukt entsteht in allen Fällen aus n-BuLi Butansäure, welche sich aber nach der Aufarbeitung über die Verwendung von Hochvakuum einfach aus dem Produkt abdestillieren lässt. Im Falle der Kettenlänge  $n = 1,2$  konnte nach der Reaktion eine Veränderung der *E/Z*-Rate beobachtet werden, die sich mit der Verwendung der starken Base n-BuLi erklären lässt. Für die Stilben-Derivate hingegen wurde diese Isomerisierung nicht beobachtet und es wurden nur die reinen *E*- bzw. *Z*-Komponenten erhalten (Tabelle 7). Im  $^1\text{H-NMR}$  sowie  $^{13}\text{C-NMR}$  konnten nur die jeweiligen *cis*- bzw. *trans*-zugehörigen Signale gefunden werden. Für die *cis*-Komponente zeigt das  $^1\text{H-Spektrum}$  2 Dubletts bei einer Verschiebung von  $\delta = 6.51$  und  $6.69$  mit einer Kopplungskonstante von  $12.1$  Hz. Im Falle der *trans*-Doppelbindung überlagern die beiden Dubletts und das Signal ist weiter ins Tieffeld ( $\delta = 7.06$ ) verschoben, die Kopplungskonstante beträgt die für eine *trans*-Doppelbindung typischen  $16$  Hz (Abbildung 37).



**Abbildung 37:**  $^1\text{H-NMR}$ -Ausschnitt der *E/Z*-Dimethoxy-stilben-Benzoesäuren **16** bzw **17**

Für die Komponenten  $n = 0-2$  sollten im letzten Syntheseschritt die Doppelbindungen zu Einfachbindungen hydriert werden. Dieser Syntheseschritt musste nach der Einführung der Carboxylfunktion erfolgen, da zur Reduktion der olefinischen Doppelbindung Katalysatoren wie Palladium auf Aktivkohle (Pd/C) zum Einsatz kommen. Die Kombination dieser mit den Brom substituierten Komponenten würde zu einem Halogen-Wasserstoff-Austausch, analog zu dem oft verwendeten Tritium/Halogen-Austausch, führen [82]. Das Resultat wäre somit der unerwünschte dehalogenierte Aromat. Eine Reduktion der Carboxylfunktion über die Verwendung von Pd/C und Wasserstoff war hingegen nicht zu erwarten und wurde nicht beobachtet. Erste Versuche wurden erfolgreich mit Pd/C als Katalysator und Wasserstoff durchgeführt, wobei keine Nebenreaktionen beobachtet wurden.

Limitierend waren jedoch die Reaktionszeiten dieser Variante, da eine vollständige Umsetzung der Doppelbindung bis zu 5 h dauerte. Daher wurde die Hydrierung über die Verwendung einer mikrowellengestützte Synthese durchgeführt. Als Hydriddonor diente Ammoniumformiat ( $\text{NH}_4\text{COO}$ ), das mit dem Edukt und Pd/C in Isopropanol suspendiert und in der Mikrowelle für 10 Minuten bei einer Leistung von 100 Watt auf  $85\text{ }^\circ\text{C}$  erhitzt wurde (Abbildung 38). Nach der Aufarbeitung wurden die gewünschten Derivate in nahezu quantitativen Ausbeuten erhalten (Tabelle 8).



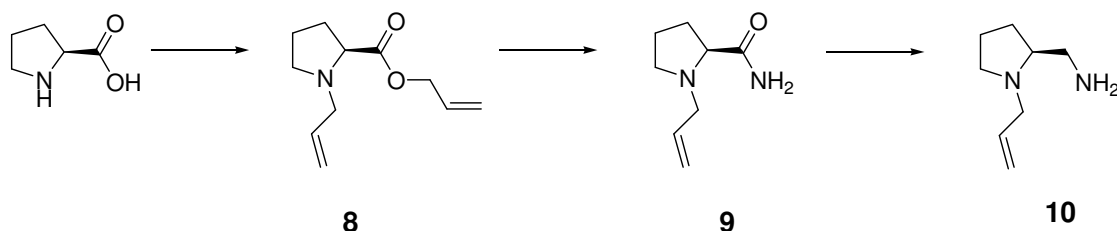
**Abbildung 38:** Generelles Syntheschema der Hydrierung mittels Ammoniumformiat und Pd/C

Derivat	n	Ausbeute (%)	Derivat	n	Ausbeute (%)
Monomethoxy <b>38</b>	0	98	Dimethoxy <b>20</b>	0	96
Monomethoxy <b>42</b>	1	96	Dimethoxy <b>24</b>	1	82
Monomethoxy <b>46</b>	2	96	Dimethoxy <b>28</b>	2	97

**Tabelle 8:** Reaktionsausbeuten nach der Hydrierung mit Ammoniumformiat

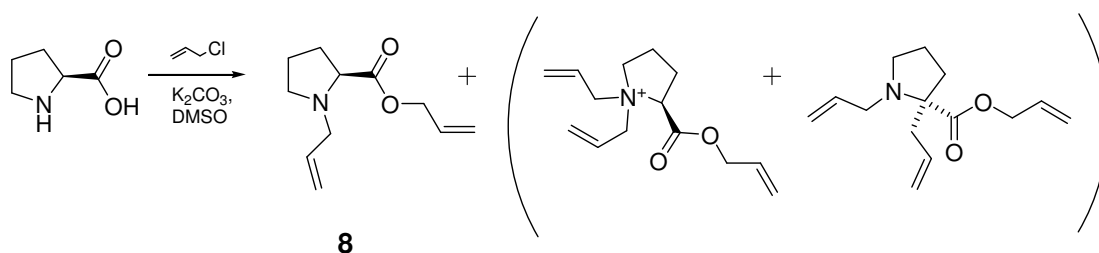
### 3.1.2 Darstellung von (*S*)-1-Allyl-2-aminomethylpyrrolidin

Untersuchungen zur Konfiguration des stereogenen Zentrums am Pyrrolidinring zeigten, dass die *S*-Konfiguration notwendig für eine hohe Affinität zu den D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub>-Rezeptoren ist [70]. In der Literatur wurde eine dreistufige Synthese des (*S*)-1-Allyl-2-aminomethylpyrrolidin **10** erstmals von T. Högberg beschrieben (Abbildung 39) [83]. Diese Synthese wurde leicht modifiziert und für die Darstellung der verschiedenen Benzamid-Derivate verwendet [67,84].



**Abbildung 39:** Vereinfachtes Syntheschema von (*S*)-1-Allyl-2-aminomethylpyrrolidin **10** ausgehend von *L*-Prolin

Im ersten Schritt der Synthese wurde ausgehend von *L*-Prolin der (*S*)-1-Allyl-2-pyrrolidincarbonsäureallylester **8** in DMSO mit Kaliumcarbonat als Base dargestellt (Abbildung 40). In dieser Arbeit wurde anstelle des in der Literatur beschriebenen Alkylierungsmittels Allylbromid das kostengünstigere Allylchlorid verwendet. Eine signifikante Änderung der Ausbeute war hierbei trotz schlechterer Abgangstendenz des Chloratoms nicht zu beobachten.



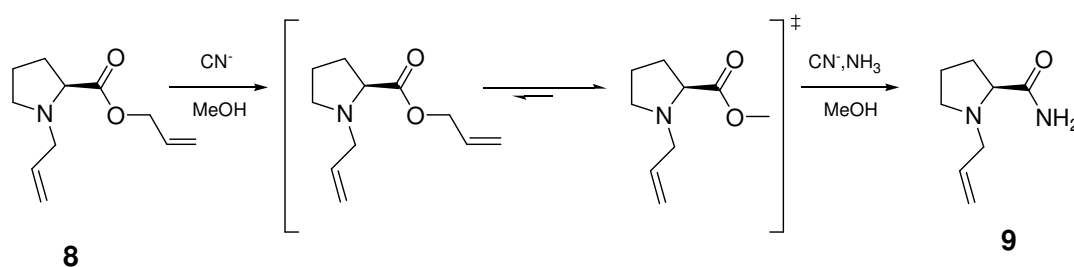
**Abbildung 40:** Syntheschema von (*S*)-1-Allyl-2-pyrrolidincarbonsäureallylester **8** ausgehend von *L*-Prolin unter Angabe der Nebenprodukte

Über die Variation der Molverhältnisse von *L*-Prolin zu Allylchlorid, sowie Konzentrationsänderungen oder der Verwendung von DMF anstelle von DMSO als Lösungsmittel konnte keine Erhöhung der Ausbeute erzielt werden.

Als Nebenprodukte treten vorwiegend das quaternäre Ammoniumsalz und das zusätzlich am stereogenen Zentrum alkylierte Produkt auf. Über eine wässrige Aufarbeitung konnte das Ammoniumsalz einfach aus der Reaktionsmischung entfernt

werden. Die finale Isolation des Produkts erfolgte säulenchromatographisch oder über eine fraktionierte Hochvakuumdestillation. Aufgrund des geringeren Zeitaufwands und der Möglichkeit der Darstellung größerer Produktmengen ist die Destillation der Säulenchromatographie überlegen.

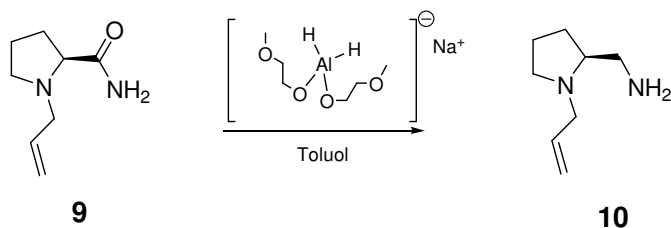
Im zweiten Schritt der Synthese wurde der zuvor dargestellte Allylester schonend und unter Erhalt der Stereokonfiguration in einer Cyanid katalysierten Aminolyse mit Ammoniak zum (*S*)-1-Allyl-2-pyrrolidin-carbonsäureamid **9** umgesetzt (Abbildung 41). Hörberg et. al. konnten zeigen, dass eine Ammoniakkonzentration von 9 mol/L und eine Reaktionstemperatur von 50 °C die besten Ausbeuten bei einer gleichzeitigen Racemisierung von unter 1 % erzielt. Durch die Zugabe von 10 mol % Natriumcyanid als Katalysator konnte der Umsatz des Esters von 37 % auf 98 % bei einer Reaktionszeit von 38 h gesteigert werden [85]. Die Reaktion verläuft sowohl über den Allylester als auch den *in situ* dargestellten Methylester. Über eine extraktive Aufarbeitung mit anschließender Umkristallisation aus Diisopropylether konnte das Produkt einfach aufgereinigt werden.



**Abbildung 41:** Syntheschema von (*S*)-1-Allyl-2-pyrrolidin-carbonsäureamid **9** mit Zwischenprodukten

Den letzten und schwierigsten Syntheseschritt stellt die Reduktion des zuvor dargestellten Carbonsäureamids zum primären Amin dar (Abbildung 42). Aufgrund der im Molekül enthaltenen Allylgruppe ist der Einsatz eines schonenden Reduktionsmittels notwendig. Konventionelle Reduktionsmittel wie  $\text{LiAlH}_4$  oder  $\text{NaBH}_4$  zeigten neben der gewünschten Reduktion des Carbonsäureamids eine Reduktion der Doppelbindung, was eine Aufreinigung des Produkts erschwerte [83]. Über die Verwendung von SDMA (Natrium-dihydrido-bis-(2-methoxyethoxy)-aluminat) konnte die Reduktion der Doppelbindung vermieden und das gewünschte Produkt in Ausbeuten von bis zu 60 % dargestellt werden. Der limitierende Faktor der Reaktion war die destillative Aufarbeitung des Rohprodukts, welche durch die kleinen Produktmengen erschwert wurde. Weiterhin ist das dargestellte Amin instabil und konnte nur begrenzt gelagert werden, wodurch die Darstellung größerer Produktmengen ineffektiv war.

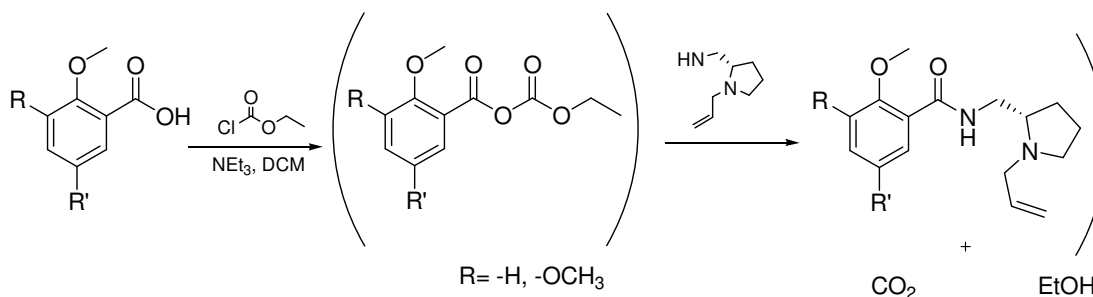




**Abbildung 42:** Syntheschema von (*S*)-1-Allyl-2-aminomethylpyrrolidin **10**

### 3.1.2.1 Kopplung der Benzamide

Der letzte Syntheseschritt zur Darstellung der Phenyl-Benzamide war die Kopplung der verschiedenen Benzoesäuren mit (*S*)-1-Allyl-2-aminomethylpyrrolidin **10** zu den finalen Benzamiden. Amidbindungen können über viele verschiedene Wege aus einer Carbonsäure und einem primären oder sekundären Amin synthetisiert werden. Vor der eigentlichen Kopplung muss die Säurefunktion jedoch für einen nukleophilen Angriff des Amins aktiviert werden, eine direkte Synthese aus Säure und Amin zum Amid ist nur schwer möglich. So gibt es die Möglichkeit der Darstellung von Aktivestern, Säurehalogeniden, *O*-Acylisoharnstoffen etc. zur Erhöhung der Carbonylaktivität und Vereinfachung des nukleophilen Angriffs. Für die in der Literatur beschriebenen Benzamid-Derivate gibt es keine eindeutig bevorzugte Syntheseroute zur Kopplung der Benzoesäuren mit den jeweiligen Aminen. Oft verwendet werden die klassischen Kopplungsreagentien wie DCC (*N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid) und HOBT (1-Hydroxybenzotriazol) [86] oder Thionylchlorid bzw. Oxalylchlorid zur Darstellung des Säurechlorids [87]. Die für diese Varianten erzielten Ausbeuten liegen alle in Bereichen von bis zu 85 %, jedoch erschweren die verwendeten Lösungsmittel, Reagentien oder Folgeprodukte der Hilfsreagentien in vielen Fällen die Aufarbeitung.



**Abbildung 43:** Generelles Syntheschema der Benzamidbindung über Bildung eines gemischten Anhydrids mit Chlorethylformiat

Über die Synthese eines gemischten Anhydrids mit Chlorethylformiat und Triethylamin als Hilfsbase in Dichlormethan (Abbildung 43) konnten diese Probleme umgangen werden. Das gemischte Anhydrid zersetzt sich nach Umsetzung mit dem Amin zu Kohlendioxid, Ethanol und dem gewünschten Amid. Nach extraktiver und säulen-chromatographischer Aufarbeitung wurden die gewünschten Produkte in Ausbeuten von bis zu 87 % erhalten (Tabelle 9).

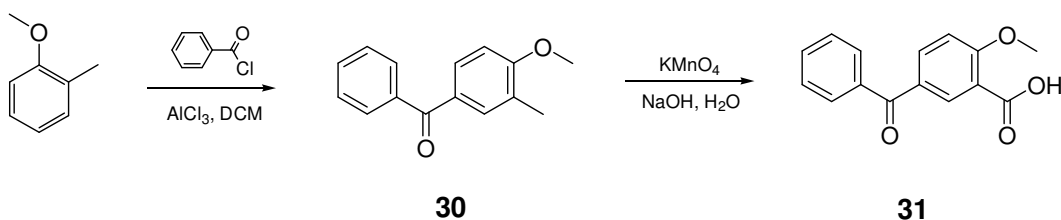
Derivat	n	Ausbeute (%)	Derivat	n	Ausbeute (%)
Monomethoxy <i>E</i> <b>19</b>	0	71	Dimethoxy <i>E</i> <b>37</b>	0	78
Monomethoxy <i>Z</i> <b>18</b>	0	75	Dimethoxy <i>Z</i> <b>36</b>	0	74
Monomethoxy <b>21</b>	0	64	Dimethoxy <b>39</b>	0	67
Monomethoxy <b>25</b>	1	86	Dimethoxy <b>43</b>	1	81
Monomethoxy <b>29</b>	2	70	Dimethoxy <b>47</b>	2	66

**Tabelle 9:** Übersicht der Reaktionsausbeuten für die Benzamidbildung mittels Chlorethylformiat

### 3.1.2.2 Synthese der Benzophenon-Benzamid-Derivate

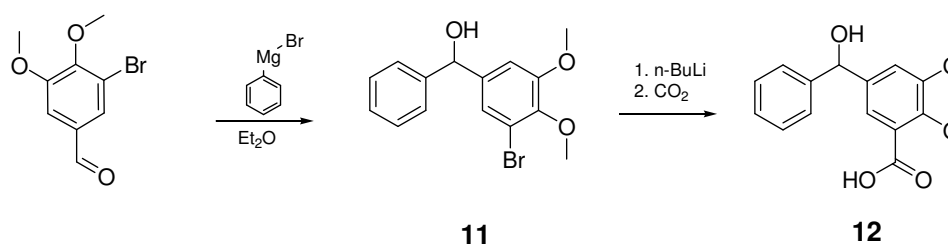
Neben den über eine Alkylkette verbundenen Phenyl-Benzamiden sollten außerdem die jeweiligen Benzophenon-Derivate dargestellt werden.

Auch hier wurden zunächst die jeweiligen Carboxy-Benzophenone synthetisiert und analog zu den zuvor beschriebenen Phenyl-Benzamiden zu den Amiden umgesetzt. Die Synthese des 3-Carboxy-4-methoxy-benzophenons **31** war in der Literatur beschrieben und konnte sehr gut reproduziert werden [88]. Dabei wurde im ersten Schritt der Reaktion regioselektiv aus 2-Methylanisol in einer Friedel-Crafts-Acylierung mit Aluminiumchlorid und Benzoylchlorid 4-Methoxy-3-methyl-benzophenon **30** in einer Ausbeute von 90 % synthetisiert. Anschließend wurde die Methylgruppierung mit Kaliumpermanganat zur Carboxylfunktion oxidiert (Abbildung 44).



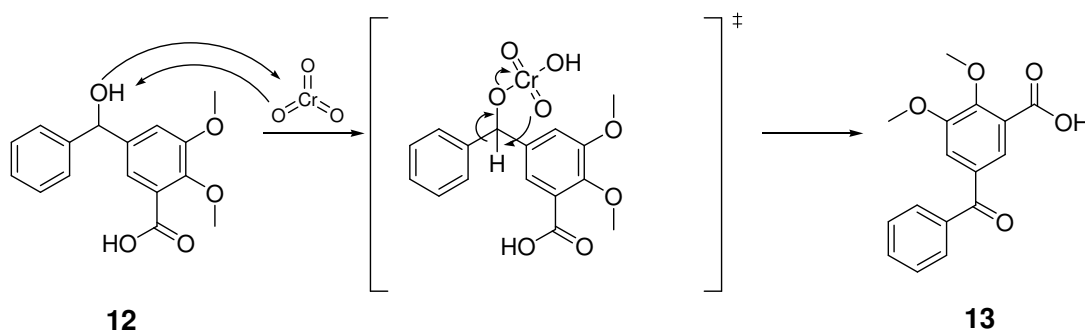
**Abbildung 44:** Synthese von 3-Carboxy-4-methoxy-benzophenon **31** über 4-Methoxy-3-methyl-benzophenon **30**

Eine analoge Syntheseroute für das Dimethoxyanalogon 3-Carboxy-4,5-dimethoxybenzophenon **13** über eine Friedel-Crafts-Acylierung ist regioselektiv nicht möglich. Durch die zweite Methoxygruppe und ihren dirigierenden Einfluss würde man kein einheitliches Produkt erhalten. Deshalb wurde ausgehend vom dem bereits dargestellten und einfach zugänglichen 5-Brom-3,4-dimethoxybenzaldehyd **4** eine neue 3-stufige Syntheseroute entwickelt. In einer Grignard-Reaktion mit Phenylmagnesiumbromid wurde 3-Brom-4,5-dimethoxybenzhydrol **11** mit einer Ausbeute von 84 % hergestellt [89]. Analog zu der zuvor beschriebenen Einführung der Carboxylgruppe über die Umsetzung mit *n*-BuLi und Kohlendioxid wurde im nächsten Schritt 3-Carboxy-4,5-dimethoxybenzhydrol **12** dargestellt (Abbildung 45).



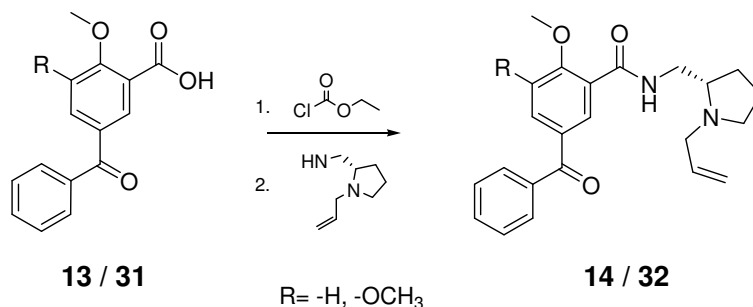
**Abbildung 45:** Syntheschema von 3-Carboxy-4,5-dimethoxybenzhydrol **12** ausgehend von 5-Brom-3,4-dimethoxybenzaldehyd **4**

Über eine Jones-Oxidation mittels  $\text{CrO}_3$  in Eisessig wurde im letzten Syntheseschritt das Benzhydrol zum gewünschten Benzophenon oxidiert (Abbildung 46) [90]. Der Mechanismus der Jones-Oxidation ist bisher nicht genau geklärt; ein vermuteter Mechanismus ist der nukleophile Angriff des Alkohols am Chromkern. Dabei wird der Alkohol deprotoniert und über eine  $\alpha$ -H-Eliminierung der Chromkern abgespalten und das Keton gebildet [91]. Eine Aufreinigung des erhaltenen Produkts war nicht notwendig, da sich das komplette Edukt ohne Nebenprodukte umsetzte.



**Abbildung 46:** Möglicher Reaktionsmechanismus der Jones-Oxidation [91]

Im letzten Syntheseschritt wurden wie zuvor beschrieben ebenfalls über die Umsetzung der Säuren mit Ethylchlorformiat und (*S*)-1-Allyl-2-aminomethylpyrrolidin **10** die beiden Benzamide dargestellt (Abbildung 47).

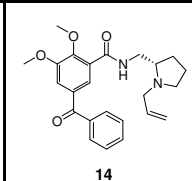
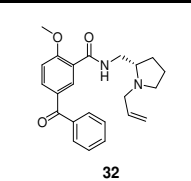
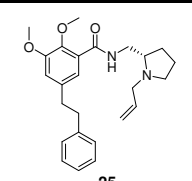
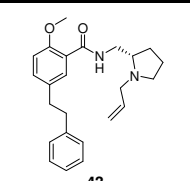
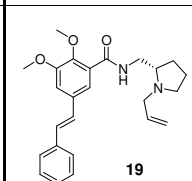
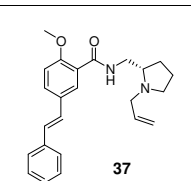
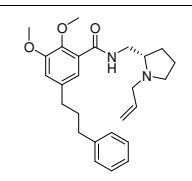
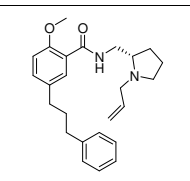
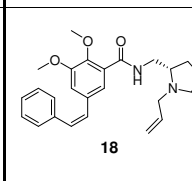
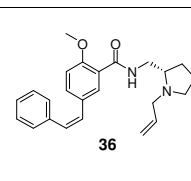
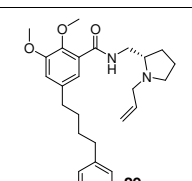
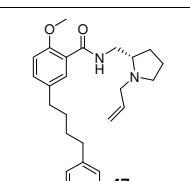


**Abbildung 47:** Darstellung der Benzophenonbenzamide 14/32 über die Umsetzung mit (*S*)-1-Allyl-2-aminomethylpyrrolidin **10** und Chlorethylformiat

### 3.1.3 Übersicht über die dargestellten Vergleichssubstanzen

Die beschriebenen Synthesen resultierten in 12 Derivaten (Tabelle 10), deren Bindungsaffinitäten ermittelt wurden. Man kann sie z.B. über die Art der Kopplung des Phenylrings an das Benzamid unterscheiden. In die erste Gruppe werden die Benzophenon und die *E*- bzw. *Z*-Stilben-Derivate eingeteilt, hier ist der Phenylring durch die Doppelbindung bzw. die Carbonylgruppe nicht frei drehbar an das Benzamid gekoppelt. Eine „Anpassung“ des Phenylrings an die Rezeptorstruktur ist somit durch die starre Struktur nicht möglich.

In die zweite Gruppe werden die über eine aliphatische Kette verbundenen Phenyl-Benzamide eingeteilt. Sie unterscheiden sich lediglich in der Länge der verwendeten aliphatischen Kette ( $n = 0-2$ ). Im Gegensatz zu der starren Anbindung des Phenylrings in der ersten Gruppe ist in dieser Gruppe eine freie Drehbarkeit des Phenylrings möglich. Eine Anpassung an die Rezeptorstruktur sollte dadurch begünstigt werden.

Derivat	Di-Methoxy	Mono-Methoxy	Derivat	Di-Methoxy	Mono-Methoxy
Benzophenon	 14	 32	n=0	 25	 43
<i>E</i> -Stilben	 19	 37	n=1	 21	 39
<i>Z</i> -Stilben	 18	 36	n=2	 29	 47

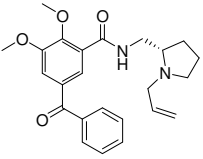
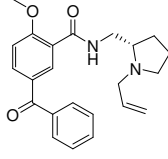
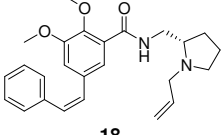
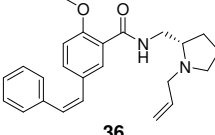
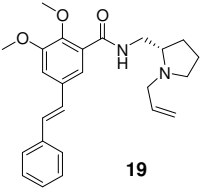
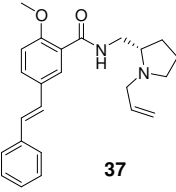
**Tabelle 10:** Übersicht über alle dargestellten Vergleichsubstanzen

### 3.2 *In vitro*-Affinitäten der Vergleichsubstanzen

Um für die Entwicklung späterer SPECT-Tracer die optimale Kettenlänge zwischen Chelator und pharmakophorer Einheit zu wählen, wurden die *in vitro*-Affinitäten der Vergleichssubstanzen bestimmt. Alle Verbindungen wurden hinsichtlich ihres Bindungsverhaltens zu den Dopamin-Rezeptoren D<sub>1</sub>, D<sub>2s</sub>, D<sub>2l</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub> sowie den Serotonin-Rezeptoren 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2A</sub> und dem adrenergen Rezeptor α<sub>1</sub> vermessen [92].

#### 3.2.1 Ermittelte Affinitäten für die Vergleichssubstanzen

In den folgenden Tabellen sind die ermittelten Affinitäten (in nanoMol - nM) jeweils für das Mono- bzw. Dimethoxy-Derivat aufgeführt. Die Ergebnisse in schwarzer Schrift geben die Werte der Einzelerperimente an, die resultierenden Mittelwerte sowie die Anzahl der Experimente (n) sind jeweils in blau dargestellt. Zum Vergleich sind die im gleichen Assay ermittelten Werte für die fluorierten Fallypride-Derivate Fallypride **99** und Desmethoxy-Fallypride angefügt.

	<b>pD<sub>1</sub></b> [ <sup>3</sup> H]SCH 23990	<b>hD<sub>2l</sub></b> [ <sup>3</sup> H]Spiperone	<b>hD<sub>2s</sub></b> [ <sup>3</sup> H]Spiperone	<b>hD<sub>3</sub></b> [ <sup>3</sup> H]Spiperone	<b>hD<sub>4,4</sub></b> [ <sup>3</sup> H]Spiperone	<b>p5-HT<sub>1A</sub></b> [ <sup>3</sup> H]WAY100635	<b>p5-HT<sub>2A</sub></b> [ <sup>3</sup> H]Ketan. mit Prazosin	<b>α<sub>1</sub></b> [ <sup>3</sup> H]Prazosin
								
	<b>14</b>		<b>32</b>					
Di	26000 17000 <b>(2) 22000</b>	290 260 <b>(2) 280</b>	220 200 <b>(2) 210</b>	59 54 <b>(2) 57</b>	6100 4600 <b>(2) 5400</b>	210 310 88 <b>(3) 200</b>	1200 1400 1000 <b>(3) 1200</b>	4900 3800 <b>(2) 4400</b>
Mono	21000 14000 <b>(2) 18000</b>	2200 2700 <b>(2) 2500</b>	1300 1200 <b>(2) 1300</b>	130 1500 <b>(2) 820</b>	8700 14000 <b>(2) 11000</b>	350 (1 600) 560 <b>(2) 460</b>	4500 1800 2200 <b>(3) 2800</b>	2100 2500 <b>(2) 2300</b>
								
	<b>18</b>		<b>36</b>					
Di Z	7900 8100 <b>(2) 8000</b>	13 23 <b>(2) 18</b>	9,8 9,8 <b>(2) 9,8</b>	1,4 2,1 <b>(2) 1,8</b>	120 150 <b>(2) 140</b>	110 (520) 98 <b>(2) 100</b>	1700 900 610 <b>(3) 1100</b>	1900 1800 <b>(3) 1900</b>
Mono Z	4700 4500 <b>(2) 4600</b>	35 60 <b>(2) 48</b>	110 94 <b>(2) 100</b>	63 79 <b>(2) 71</b>	840 710 <b>(2) 780</b>	150 300 <b>(2) 230</b>	1200 2500 <b>(2) 1900</b>	710 800 <b>(2) 760</b>
								
	<b>19</b>		<b>37</b>					
Di E	1800 1600 <b>(2) 1700</b>	61 72 <b>(2) 67</b>	49 39 <b>(2) 44</b>	20 19 <b>(2) 20</b>	860 1100 <b>(2) 980</b>	2100 920 270 <b>(3) 1100</b>	340 350 510 <b>(3) 400</b>	2100 2100 <b>(2) 2100</b>
Mono E	3100 3800 <b>(2) 3500</b>	290 180 <b>(2) 240</b>	600 200 <b>(2) 400</b>	330 250 <b>(2) 390</b>	1500 1000 <b>(2) 1300</b>	1300 2000 <b>(2) 1700</b>	730 1000 <b>(2) 870</b>	1000 1400 <b>(2) 1200</b>

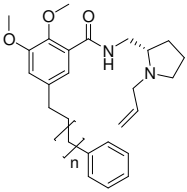
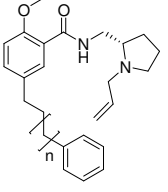
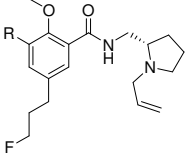
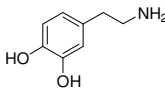
	<b>pD<sub>1</sub></b> [ <sup>3</sup> H]SCH 23990	<b>hD<sub>21</sub></b> [ <sup>3</sup> H]Spiperone	<b>hD<sub>2s</sub></b> [ <sup>3</sup> H]Spiperone	<b>hD<sub>3</sub></b> [ <sup>3</sup> H]Spiperone	<b>hD<sub>4,4</sub></b> [ <sup>3</sup> H]Spiperone	<b>p5-HT<sub>1A</sub></b> [ <sup>3</sup> H]WAY100635	<b>p5-HT<sub>2A</sub></b> [ <sup>3</sup> H]Ketan. mit Prazosin	<b>pa1</b> [ <sup>3</sup> H]Prazosin
								
n = 0 <b>21</b>	7200 8100  (2) 7700	2,9 3,2  (2) 3,1	2,2 2,1  (2) 2,2	0,29 0,27 0,40 0,34 0,39 (5) 0,34	270 220  (2) 250	410 (1700) 400 (2) 410	190 110 110 (3) 140	2900 2900  (2) 2900
n = 1 <b>25</b>	3300 2500  (2) 2900	1,4 1,1  (2) 1,3	0,83 0,60  (2) 0,77	0,29 0,49 0,24 0,22 (4) 0,31	1500 1600  (2) 1600	900 1500 540 (3) 980	45 71 82 (3) 66	1400 1200  (2) 1300
n = 2 <b>29</b>	2200 1800  (2) 2000	5,0 5,4  (2) 5,2	2,7 2,1  (2) 2,4	0,77 1,4 0,47 0,46 0,53 (5) 0,73	560 700  (2) 630	530 (1400) 590 (2) 560	220 100 87 (3) 440	970 1200  (2) 2000
								
n = 0 <b>39</b>	5800 4100  (2) 5000	80 62  (2) 71	33 26  (2) 30	63 65  (2) 64	700 810  (2) 760	340 (1500) 330 420 (2) 340	480 410 420 (3) 440	1900 2000  (2) 2000
n = 1 <b>43</b>	1600 3600  (2) 2600	37 31  (2) 34	23 19  (2) 21	18 19  (2) 19	870 940  (2) 910	1200 1300 1000 (3) 1200	59 88 57 (3) 68	1300 1300  (2) 1300
n = 2 <b>47</b>	2800 3000  (2) 2900	42 60  (2) 51	21 37  (2) 29	19 25  (2) 22	1300 1600  (2) 1500	1100 1700 1200 (3) 1300	120 210 260 (3) 200	1400 1800  (2) 1600
	<b>pD<sub>1</sub></b> [ <sup>3</sup> H]SCH 23990	<b>hD<sub>21</sub></b> [ <sup>3</sup> H]Spiperone	<b>hD<sub>2s</sub></b> [ <sup>3</sup> H]Spiperone	<b>hD<sub>3</sub></b> [ <sup>3</sup> H]Spiperone	<b>hD<sub>4,4</sub></b> [ <sup>3</sup> H]Spiperone	<b>p5-HT<sub>1A</sub></b> [ <sup>3</sup> H]8-HO-DPAT	<b>p5-HT<sub>2A</sub></b> [ <sup>3</sup> H]Ketan. mit Prazosin	<b>pa1</b> [ <sup>3</sup> H]Prazosin
								
Di <b>99</b>	20000 16000  (2) 18000	2,2 2,1  (2) 2,2	1,9 2,2  (2) 2,1	1,3 1,9 2,0 1,5 (4) 1,7	(5,8) (5,6) 1000 1500 (2) 1300	1200 960  (2) 1100	4000 3400  (2) 3700	1300 630  (2) 970
Mono	28000 31000  (2) 30000	26 34  (2) 30	25 35  (2) 30	25 34 42 30 (4) 33	(70) (83) 2600 3400 (2) 3000	1500 3000  (2) 2300	4500 4400  (2) 4500	2000 1800  (2) 1900

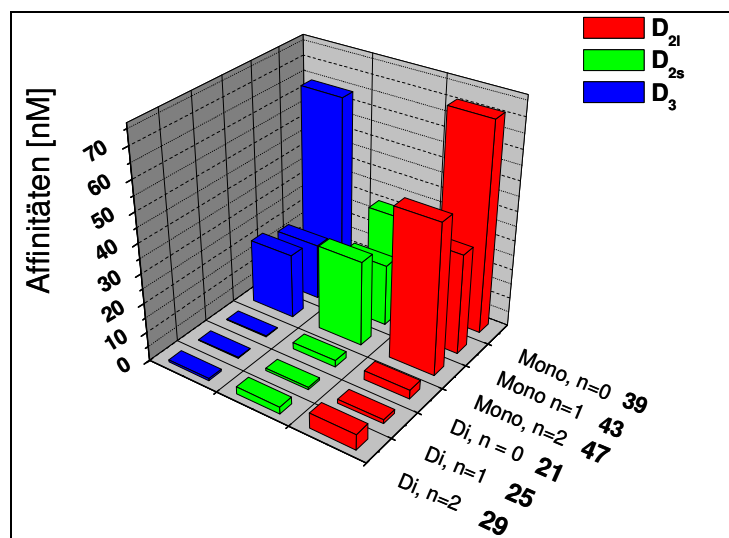
Tabelle 11: Ergebnisse der Affinitätsbestimmung der Vergleichssubstanzen

	D <sub>1</sub>	D <sub>2</sub>	D <sub>3</sub>	D <sub>4</sub>	D <sub>5</sub>
					
	3405	400	40	300	228

**Tabelle 12:** Affinitäten von Dopamin [93]

### 3.2.2 Diskussion der *in vitro*-Affinitäten

Vergleicht man zunächst die Affinitäten der beiden Gruppen von Vergleichs-substanzen mit denen des Ausgangsmoleküles Fallypride **99** zu den verschiedenen Dopamin-Rezeptoren, so erkennt man, dass vor allem die über eine aliphatische Kette verbundenen Dimethoxy-Phenyl-Derivate (**21**, **25**, **29**) sehr gute Affinitätswerte besitzen. Diese liegen für die D<sub>2s</sub> bzw. D<sub>2l</sub>-Rezeptoren im niedrigen nanomolaren Bereich und sind somit vergleichbar zu den Werten von **99**. Die Affinitäten zu den D<sub>3</sub>-Rezeptoren sind um den Faktor 5 besser als die von **99**. Für die Kettenlänge mit n = 1 wurden die besten Affinitäten erzielt. Hinsichtlich ihrer Selektivität zu den anderen untersuchten Neurorezeptoren besteht ein Unterschied zwischen Fallypride **99** und den aliphatischen Dimethoxy-Phenyl-Derivaten.

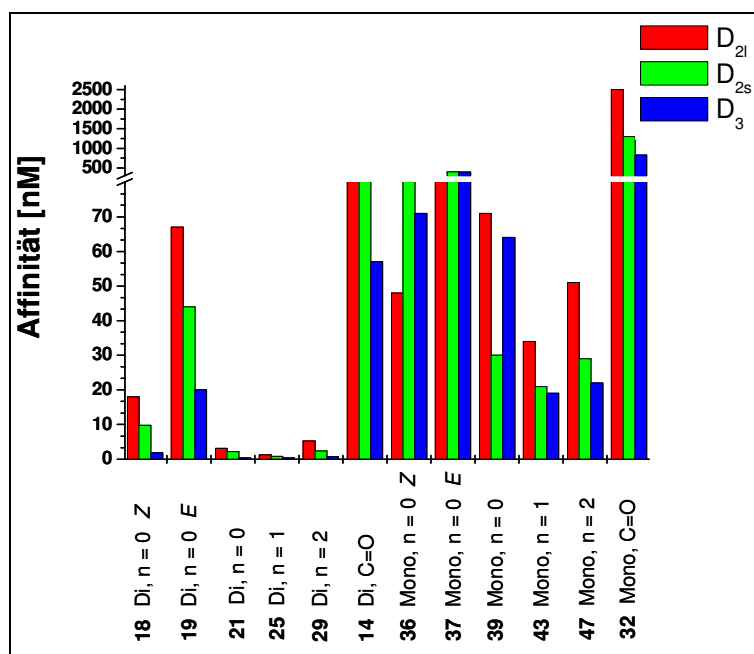


**Abbildung 48:** Affinitätsprofile für die D<sub>2s</sub>-, D<sub>2l</sub>- und D<sub>3</sub>-Rezeptoren der Substanzen n = 0-2

Insbesondere für den serotonergen 5HT<sub>2A</sub>-Rezeptor zeigen die Komponenten verglichen mit **99** schlechtere Affinitäten von 66 - 480 nM, die Selektivitäten sollten jedoch durch die exzellenten Affinitäten zu den D<sub>2(s/l)</sub> bzw. D<sub>3</sub>-Rezeptoren ausreichend sein.



Vergleicht man die Affinitätswerte der zweiten mit der ersten Gruppe von Vergleichssubstanzen, bei welcher der Phenylring über eine fixierte, nicht drehbare Bindung (Doppelbindung bzw. Carbonylgruppe) mit dem Benzamid verbunden ist, so ist ein großer Unterschied zu erkennen. Vor allem die nur durch eine Carbonylgruppe getrennten Benzophenon-Derivate (**14**) zeigen einen großen Affinitätsverlust zu den  $D_{2(s/l)}$ - und  $D_3$ -Rezeptoren ( $\sim$  Faktor 200 in Bezug auf **99**). Die ebenfalls rotationsgehinderten Stilben-Derivate (**18, 19**) bestätigen diese Beobachtung des Affinitätsverlustes bei kürzerer Kettenlänge und eingeschränkter Drehbarkeit. Beide Stereoisomere (*E* bzw. *Z*) besitzen im Vergleich zu dem hydrierten Derivat schlechtere Affinitäten und schlechtere Selektivitäten. Das *cis*-Isomer besitzt um den Faktor 5 bessere Affinitäten als das *trans*-Isomer, ist aber ebenfalls nicht selektiv zu den  $D_{2(s/l)}$  und  $D_3$ -Rezeptoren.



**Abbildung 49:** Affinitätsprofile aller Vergleichssubstanzen für die  $D_{2s}$ -,  $D_{2l}$ - und  $D_3$ -Rezeptoren

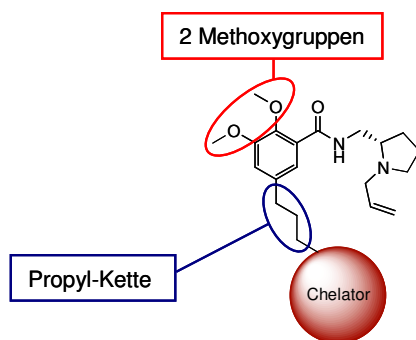
Die verschiedenen Monomethoxy-Analoga bestätigen den für die fluorierten Liganden Fallypride bzw. Desmethoxyfallypride beobachteten Affinitätsunterschied. Alle dargestellten Monomethoxy-Derivate besitzen schlechtere Affinitäten als die jeweiligen Dimethoxy-Analoga. Über die Einführung einer zweiten Methoxygruppe in das Benzamid ist es also möglich, die Affinität zu den  $D_{2(s/l)}$ - und  $D_3$ -Rezeptoren stark (Faktor 10 – 15) zu verbessern und einen potentiellen Affinitätsverlust durch die Einführung eines Restes (z.B. eines Chelators) zu kompensieren.

Über die Synthese der Monomethoxy-Derivate konnte nicht nur der Affinitäts-

unterschied zwischen Mono- und Dimethoxy-Komponenten aufgezeigt werden. Die für die Dimethoxy-Derivate beobachteten Abhängigkeiten von der Kettenlänge bzw. freien Drehbarkeit konnten durch die Monomethoxy-Derivate bestätigt werden. Hier ergibt ebenfalls eine Kettenlänge von  $n = 1$  die besten Affinitäten, das *cis*-Isomer ist affiner als das *trans*-Isomer und die unmittelbare Kopplung als Benzophenon resultiert in schlechten Affinitäten.

### 3.2.3 Diskussion der *in vitro*-Affinitäten in Bezug auf die Darstellung der Markierungsvorläufer und Rhenium-Analoga

Auf Grundlage der zuvor aufgeführten Affinitäts-Struktur-Beziehungen war eines der Ziele die optimale Kettenlänge der finalen Benzamid-Chelator-Struktur festzulegen. Die ermittelten Affinitätswerte zeigen, dass über die Kopplung des Chelators an eine aliphatische Kette der Kettenlänge  $n = 1$  die besten Ergebnissen zu erwarten sind. Zusätzlich sollte der Markierungsvorläufer bzw. das finale Technetium-Benzamid über zwei Methoxygruppen verfügen um eine optimale Affinität zu erhalten.



**Abbildung 50:** Schematische Darstellung der optimalen Metall-Benzamid-Struktur

Eine unmittelbare Kopplung des Chelators an das Benzamid über eine Carbonylgruppe, analog zu den Benzophenonen würde mit großer Wahrscheinlichkeit in unselektiven und wenig affinen Derivaten resultieren. Ebenfalls wäre eine Kopplung des Chelators über eine rotationsgehinderte Dreifach- oder Doppelbindung, vergleichbar mit den Stilben-Derivaten nicht optimal für die Darstellung eines  $D_2/D_3$ -hochaffinen Metall-Komplexes.

### 3.3 Synthese der Markierungsvorläufer und Rhenium-Komplexe

Zur Chelatierung des Technetiums wurden vier verschiedene Ansätze gewählt. Der Fokus lag auf der Darstellung drei verschiedener Technetium (I)-Liganden zur Komplexierung des  $^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3$  ausgehend von  $\text{fac-}[^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$ . Zudem sollte ein klassischer  $\text{N}_2\text{S}_2$ -Chelator, der mit dem  $\text{Tc}^{\text{V}}$ -Oxo-Kern ungeladene Komplexe bildet, eingeführt werden.

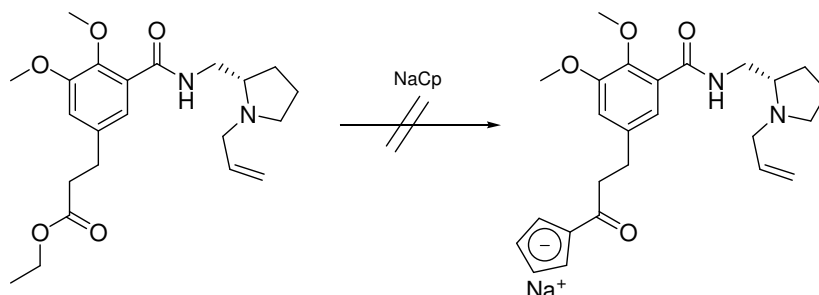
Für alle Ligandensysteme wurden die Rhenium-Analoga dargestellt und diese ebenfalls hinsichtlich ihrer Affinität zu den Dopamin-Rezeptoren und anderen Rezeptorsystemen vermessen.

In den folgenden Kapiteln werden die verschiedenen Ligandensysteme einzeln diskutiert.

#### 3.3.1 Technetium (I)-Markierungsvorläufer und Rhenium-Analoga

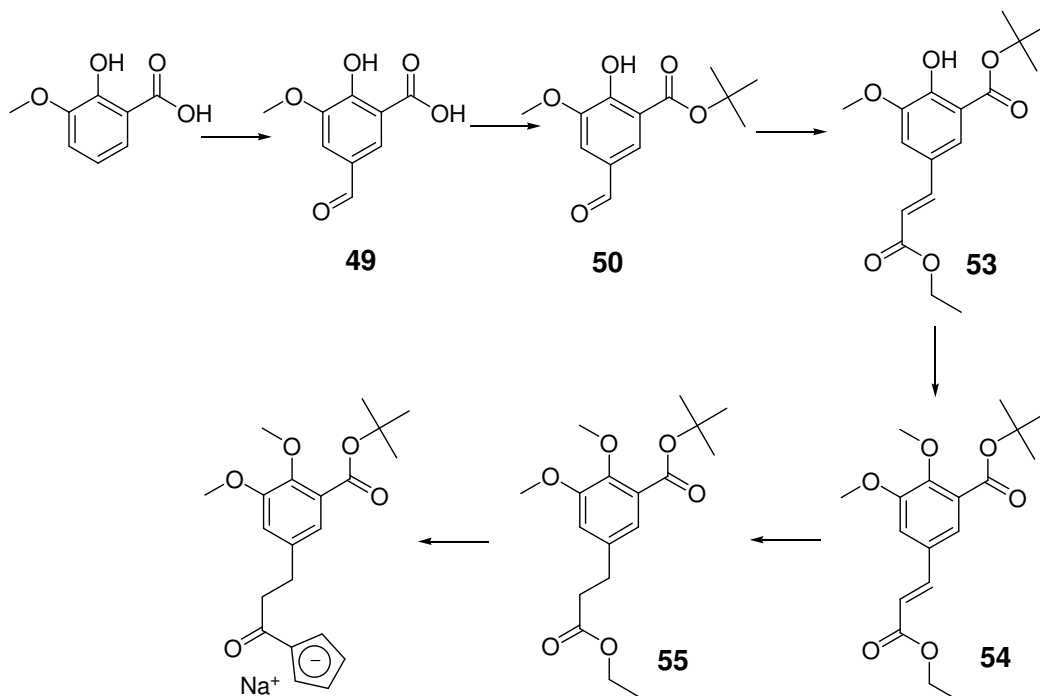
##### 3.3.1.1 Darstellung eines Carbonyl-cyclopentadienyl-Liganden

Die Verwendung von Carbonylcyclopentadien (CO-Cp) als Ligand für die Komplexierung von  $^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3$  findet häufig Anwendung in der Entwicklung neuer  $^{99m}\text{Tc}$ -Liganden. Die Hauptreaktion zur Einführung des CO-Cp-Liganden in Moleküle ist die Umsetzung eines Esters (i.d.R. Ethylesters) mit NaCp, was in dem Natrium-Cyclopentadienyl-Salz des Liganden resultiert. Der Einsatz dieser Reaktion ausgehend von einem Ethylesterderivat zur Darstellung des direkten Markierungsvorläufers war aufgrund der starken Base NaCp nicht möglich (Abbildung 51). Sie würde nicht nur wie gewünscht die Esterfunktion umsetzen, sondern auch am chiralen Zentrum des Pyrolidins das Wasserstoffatom abstrahieren und das enantiomerenreine Produkt in ein Racemat umsetzen.



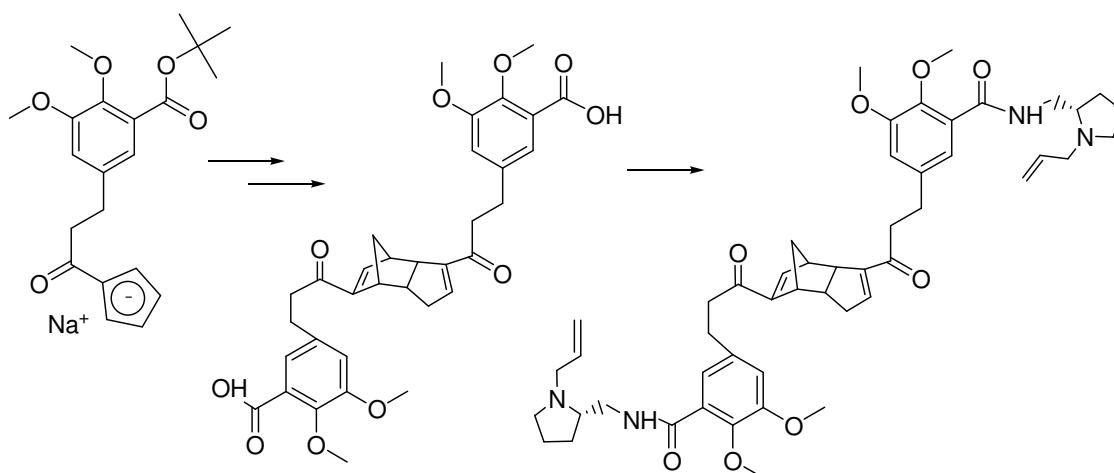
**Abbildung 51:** Synthesemöglichkeit zur Darstellung des CO-Cp-Markierungsvorläufers

Aus diesem Grund wurde ausgehend von aktuellen Ergebnissen von Alberto et al. ein neues Syntheschema erarbeitet (Abbildung 52 und Abbildung 54) [20]. Um die Probleme der Racemisierung des Benzamids zu umgehen, sollte zunächst ein Benzoesäure-Derivat (NaCp-Vorläufer) mit NaCp umgesetzt werden.



**Abbildung 52:** Geplantes Syntheschema des NaCp-Vorläufers ausgehend von 2-Hydroxy-3-methoxy-benzoesäure

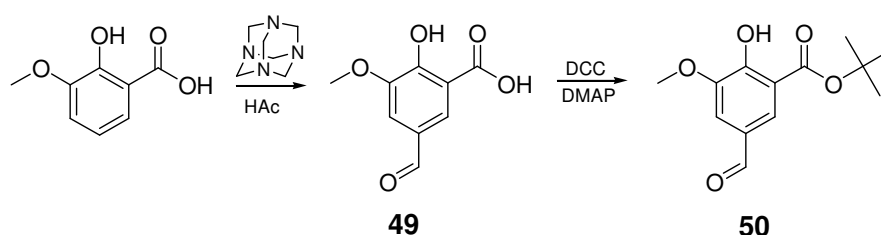
Das resultierende Natrium-Salz sollte mit Essigsäure zum direkt Cyclopentadien-Derivat verdrängt werden und im Anschluss analog zur Literatur über eine Diels-Alder-Reaktion in das stabile Cyclopentadien-Dimer übergehen. Der Vorteil dieses Dimers ist die unproblematische Umsetzung zu den nächsten gewünschten Stufen, was im Falle des Natrium-Cp-Salzes nicht möglich ist. Im letzten Schritt der Reaktion, der Markierung mit  $fac\text{-}[^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$ , kann das Dimer dann über eine Metallkatalysierte Retro-Diels-Alder-Reaktion zu den gewünschten Monomeren umgesetzt werden.



**Abbildung 53:** geplantes Syntheschema nach der Umsetzung mit NaCp

### 3.3.1.1.1 Synthese des NaCp-Vorläufers

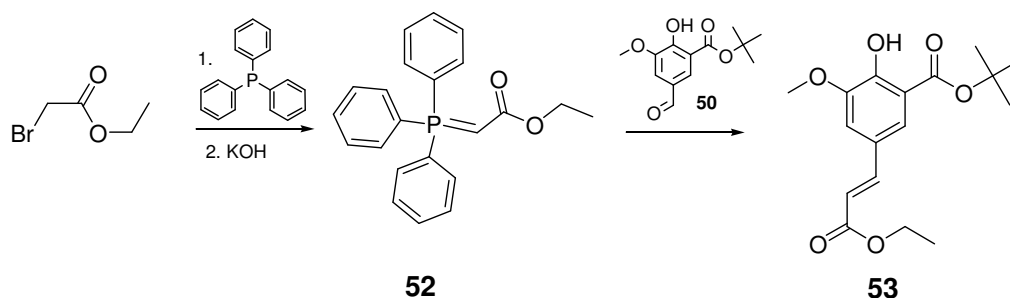
Im ersten Schritt der Synthese wurde ausgehend von 2-Hydroxy-3-methoxy-benzoesäure in 5-Position eine Formylgruppe über eine Duff-Reaktion mit Hexamethylen-tetramin (Urotropin) eingeführt [94]. Über die deprotonierte freie Hydroxylgruppe wird in dieser Reaktion die negative Ladung in den aromatischen Ring verschoben und die aus dem Urotropin entstandene Methingruppe angegriffen. Via eines Iminium-Ions entsteht ein Benzylamin-Intermediat, welches durch eine intramolekulare Redoxreaktion und saure Hydrolyse in der Formylgruppe resultiert [95]. Mit DCC, Dimethylaminopyridin (DMAP) und *tert*-Butanol in THF wurde anschließend in einer Steglich-Veresterung der *tert*-Butylester **50** dargestellt (Abbildung 54) [96].



**Abbildung 54:** Syntheseweg zur Darstellung von 5-Formyl-2-hydroxy-3-methoxybenzoesäure-*tert*-butylester **50**

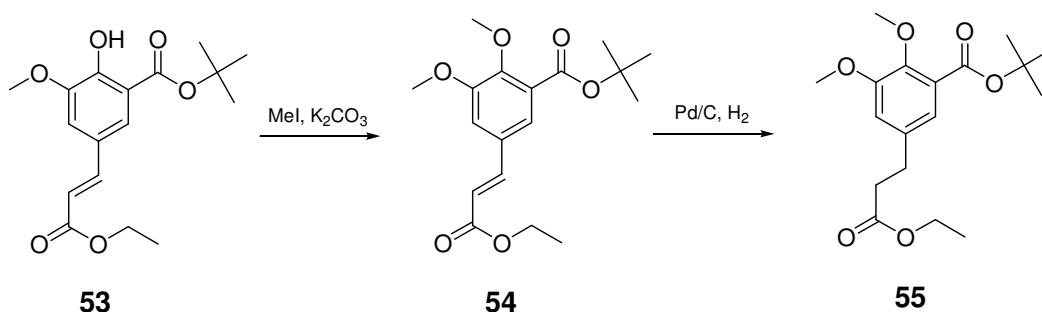
Analog zu den Phenyl-Benzamiden wurde die benötigte Gruppierung (Ethoxycarbonylmethyl) über eine Wittig-Reaktion in das Molekül eingebracht. Das entsprechende Wittig-Reagenz **51** wurde quantitativ durch die Reaktion von Ethyl-2-bromoacetat mit Triphenylphosphin erhalten [97]. Über die Umsetzung des Wittig-Reagenz mit KOH wurde der stabile Triphenylphosphanylidenessigsäurealkylester **52**

dargestellt. Die Wittig-Reaktion wurde unter Verwendung von 1,3 Äquivalenten Triphenylphosphanylidensigsäurealkylester in DCM bei 50 °C durchgeführt, bis via DC-Reaktionskontrolle ein vollständiger Umsatz des Eduktes festgestellt wurde (Abbildung 55) [98]. Säulenchromatographische Aufreinigung ergab das *E*-Isomer in 80 % Ausbeute, die Isomerenrate lag bei *E/Z*: 99/1.



**Abbildung 55:** Synthese von 5-((*E*)-2-(Ethoxycarbonyl)vinyl)-2-hydroxy-3-methoxybenzoesäure-*tert*-butylester **53**

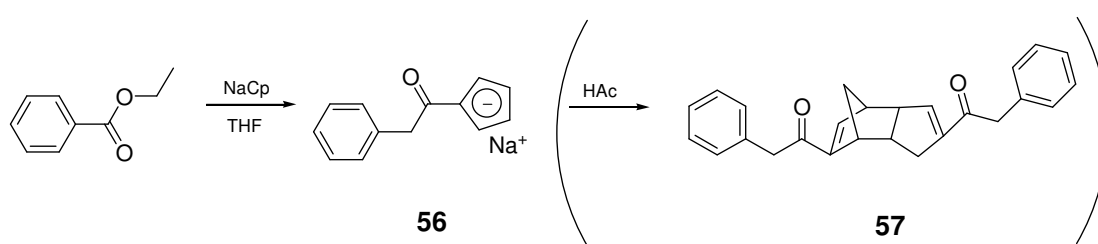
Eine nachfolgende Umsetzung der freien phenolischen Hydroxylgruppe mit  $K_2CO_3$  und Methyljodid in Aceton ergab 5-((*E*)-2-(Ethoxycarbonyl)vinyl)-2,3-dimethoxybenzoesäure-*tert*-butylester **54** in nahezu quantitativer Ausbeute. Die olefinische Doppelbindung wurde mit Pd/C und Wasserstoff hydriert, eine Aufreinigung des erhaltenen Produktes war nicht notwendig (Abbildung 56).



**Abbildung 56:** Syntheschema von 5-(2-Ethoxycarbonyl-ethyl)-2,3-dimethoxybenzoesäure-*tert*-butylester **55**

### 3.3.1.1.2 Umsetzung des NaCp-Vorläufers mit Natriumcyclopentadien

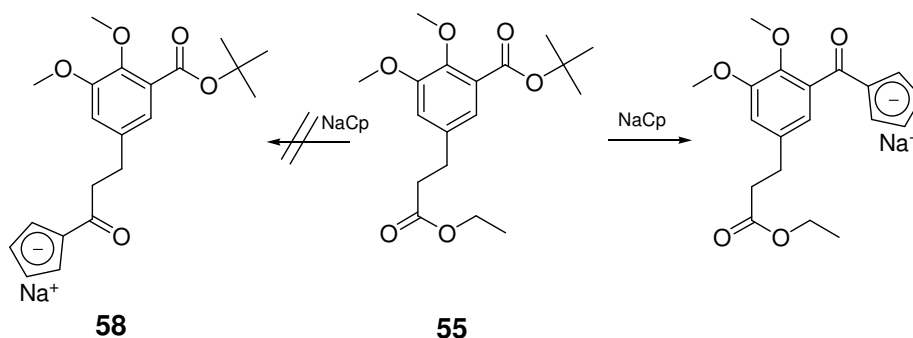
Um die Umsetzung des zuvor dargestellten Ethylester-Derivats **55** mit NaCp optimieren zu können, wurden zunächst die Reaktionsbedingungen an einem kostengünstigen, kommerziell erhältlichen Molekül (Phenyllessigsäureethylester) getestet. Für jeden Versuch wurde die NaCp-Lösung frisch unter Schlenkbedingungen dargestellt. Hierfür wurde zunächst Cyclopentadien destillativ aus dimerem Cyclopentadien gewonnen und dieses in absolutem, trockenem THF mit Natrium umgesetzt. Das Refluxieren der hellvioletten NaCp-Lösung mit einem Überschuss von 1,3 Äquivalenten NaCp mit Phenyllessigsäureethylester in THF ergab das gewünschte Natrium-Cp-Salz in einer maximalen Ausbeute von 80 % (Abbildung 57).



**Abbildung 57:** Syntheschema des dimeren Cyclopentadien-Derivates **57**

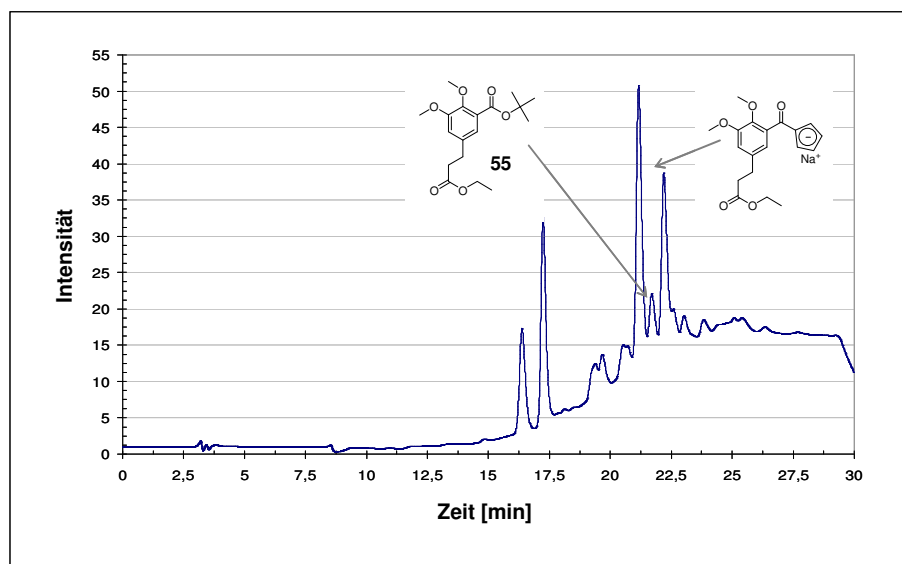
Das hygroskopische Salz wurde aufgrund seiner Luftempfindlichkeit direkt mit HAc umgesetzt, um das dimere Cyclopentadien-Produkt zu erhalten. Alle Versuche das massenspektroskopisch nachgewiesene Produkt säulenchromatographisch aufzureinigen resultierten in der Zersetzung des Produktes. Die Verwendung verschiedener Säulenchromatographie-Materialien auf Aluminiumoxid- oder Siliziumoxid-basis mit oder ohne vorheriger Deaktivierung ergab keine Verbesserung.

Die Übertragung der zuvor erarbeiteten Methode auf den dargestellten 5-(2-Ethoxycarbonyl-ethyl)-2,3-dimethoxy-benzoesäure-*tert*-butylester **55** ergab kein Produkt. Es wurde im Gegensatz zu der Umsetzung mit dem Phenyllessigsäureethylester eine Vielzahl von Produkten erhalten. Deshalb wurden die Reaktionsbedingungen variiert. Zunächst wurde die Menge an NaCp und anschließend die verwendete Reaktionstemperatur verändert. Jedoch resultierte eine Umsetzung von NaCp mit **55** weder bei  $-40\text{ °C}$  noch bei  $80\text{ °C}$  in der Darstellung des gewünschten Produktes. Es wurden in allen Fällen die gleichen ungewünschten Reaktionsprodukte wie schon bei der Umsetzung bei  $65\text{ °C}$  erhalten (Abbildung 58).



**Abbildung 58:** Syntheseversuch des Natriumsalzes von **58**

Die Hydrolyseempfindlichkeit der NaCp-Salze machte die Aufreinigung und Isolation des Produktes unmöglich.



**Abbildung 59:** HPLC-Diagramm der Reaktionsmischung von NaCp und **55** (30 Min.; -40 °C)

Eine HPLC-Analyse mit anschließender massenspektroskopischer Analyse der abgetrennten Produkte (Abbildung 59) ergab, dass anders als erwartet der sterisch anspruchsvollere *tert*-Butylester anstelle des Ethylesters angegriffen wurde. Den restlichen Produktpeaks und erhaltenen Massen konnten keine Strukturen zugewiesen werden. Aus diesem Grund wurde dieser Reaktionsweg zur Darstellung eines CO-Cp-Liganden abgebrochen.

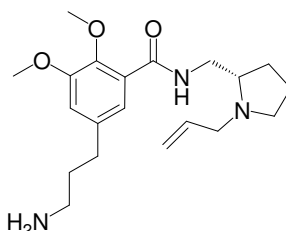


### 3.3.1.2 Darstellung eines Amido-Cyclopentadienyl-Vorläufer

Eine weitere Möglichkeit zur Darstellung von  $^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3$ -Komplexen mit dem Cyclopentadien-Chelator sind Moleküle mit der Chelatorstruktur CO-NH-Cp. Für die Markierung mit  $\text{fac-}[^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$  sind zwei verschiedene Markierungsvorläufer möglich, die zu dem gleichen markierten Produkt führen. Beide haben gemeinsam, dass sie über die Bildung einer Amidbindung aus der im Zielmolekül vorhandenen Aminofunktion oder einer Carboxylgruppe des Chelators dargestellt werden können.

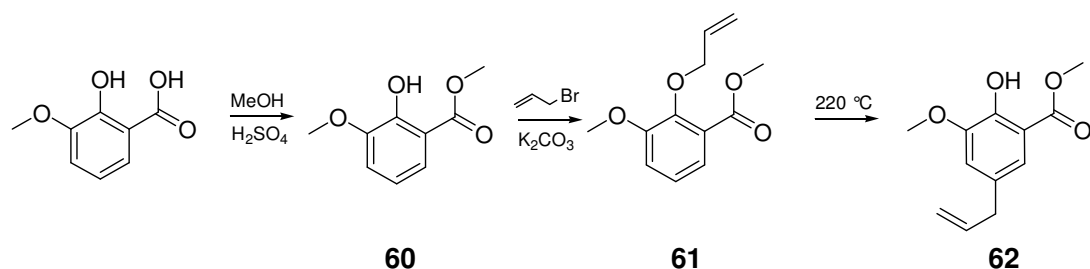
#### 3.3.1.2.1 Synthese von Aminofallypride

Zur Kopplung der Carboxylgruppe/n der verschiedenen Chelatoren an die Aminofunktion sollte zunächst ein aminofunktionalisiertes Derivat des Ausgangsmoleküls Fallypride dargestellt werden.



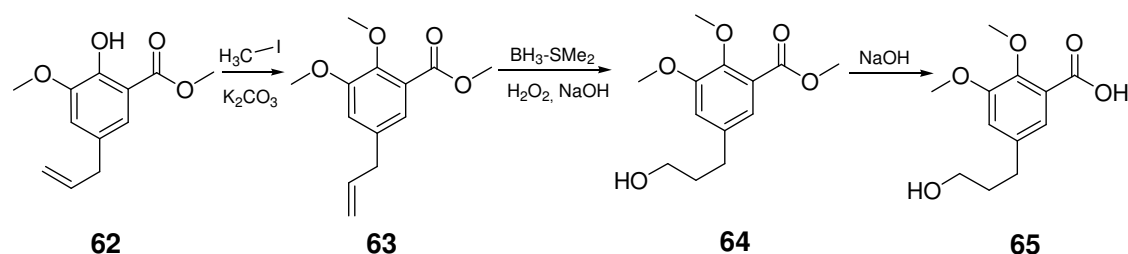
**Abbildung 60:** Struktur von Aminofallypride **69**

Die Synthese des Aminofallyprides wurde ausgehend von dem in der Literatur beschriebenen „Hydroxyfallypride“ **66** entwickelt. Dabei wurde die in der Literatur beschriebene Synthese der 5-(3-Hydroxypropyl)-2,3-dimethoxybenzoesäure **65** leicht modifiziert [99]. Analog zur Literatur wurde die Synthese ausgehend von 2-Hydroxy-3-methoxybenzoesäure gestartet und mittels MeOH und  $\text{H}_2\text{SO}_4$  zunächst der Methyl-ester **60** dargestellt. Anstelle einer Kugelrohrdestillation wurde das Produkt aus MeOH/ $\text{H}_2\text{O}$  umkristallisiert, was die Aufreinigung stark erleichterte. Die Einführung der Allylgruppe mittels Allylbromid und darauf folgende Oxo-Cope/Claisen-Umlagerung ergaben die gewünschten Produkte in ausreichender Reinheit, eine weitere Aufreinigung war nicht notwendig (Abbildung 61).



**Abbildung 61:** Syntheschema zur Darstellung von 5-Allyl-2-hydroxy-3-methoxybenzoesäuremethyl ester **62**

Analog zur Einführung der Allylgruppe im zweiten Reaktionsschritt konnte die phenolische Hydroxylgruppe mit Methyljodid und Kaliumcarbonat sehr leicht zur Methoxygruppe umgesetzt werden. Auch hier war nach extraktiver Aufarbeitung keine weitere Aufreinigung notwendig. Die Gesamtausbeute über die ersten vier Stufen lag bei 78 %. Über eine Hydroborierung mittels eines BH<sub>3</sub>-SMe<sub>2</sub>-Komplexes und anschließender Addition von H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> im alkalischen Milieu konnte 5-(3-Hydroxypropyl)-2,3-dimethoxybenzoesäuremethyl ester **64** in 66 % Ausbeute nach säulenchromatographischer Aufreinigung erhalten werden. Die in der Literatur beschriebene Ausbeute von 90 % mittels der Umsetzung mit 9-BBN konnte nicht reproduziert werden [99]. Anschliessend wurde der Methyl ester mit zwei Äquivalenten KOH verseift und die reine Säure **65** in 92 % Ausbeute erhalten (Abbildung 62).

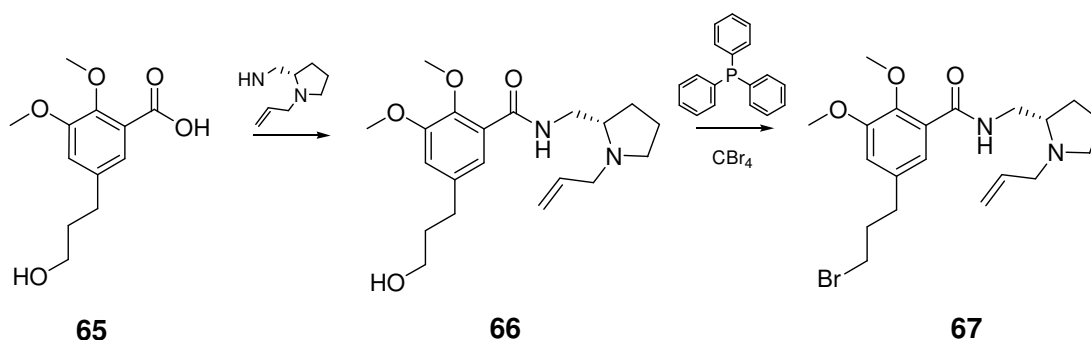


**Abbildung 62:** Syntheschema von 5-(3-Hydroxypropyl)-2,3-dimethoxybenzoesäure **65**

Über die Verwendung von Ethylchlorformiat konnte wie zuvor beschrieben die Benzoesäure **65** mit (S)-1-Allyl-2-aminomethylpyrrolidin **10** umgesetzt und das gewünschte „Hydroxyl-Fallpyride“ **66** in guter Ausbeute von 85 % erhalten werden.

Die Substitution von Alkoholen zu den entsprechenden Halogen-Derivaten lässt sich über verschiedene Reaktionen realisieren. Eine oft angewandte Reaktion ist die Umsetzung des Alkohols mit dem jeweiligen Phosphortrihalogenid. Eine wesentlich sanftere Umsetzung kann über die Appel-Halogenierung erreicht werden. Hier wird der Alkohol mit stöchiometrischen Mengen an Tetrabromkohlenstoff bzw. Tetrachlorkohlenstoff und Triphenylphosphin umgesetzt. Die Triebkraft dieser Reaktion ist die

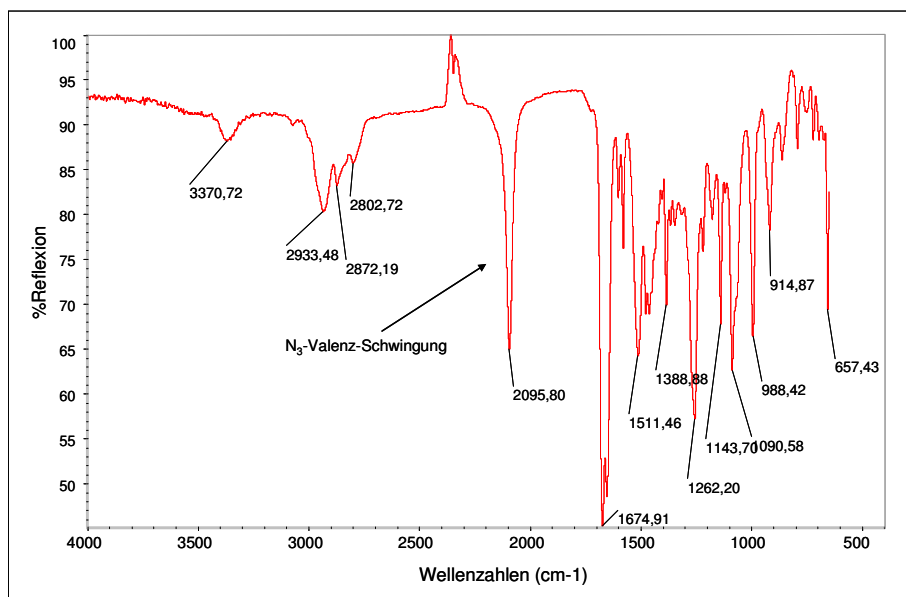
hohe Stabilität der Sauerstoff-Phosphor-Bindung des entstehenden Triphenylphosphinoxids. Das Triphenylphosphin reagiert zunächst mit Tetrabrommethan zum sogenannten Appel-Salz, welches sich aus dem Kation des Triphenylphosphonium-Bromids und dem Tribromcarbeniumanion zusammensetzt. Das Tribromcarbeniumanion deprotoniert den Alkohol zum Alkoholat. Dieses reagiert wiederum mit dem Triphenylphosphoniumkation zu einem Oxophosphonium-intermediat, welches eine gute Abgangsgruppe darstellt und leicht durch das freigewordene Bromid substituiert wird. Die Hydroxylgruppe konnte mit dieser Methode zum gewünschten Brom-Derivat **67** in einer Ausbeute von 81 % umgesetzt werden (Abbildung 63). Säulenchromatographische Aufreinigung mit EA/MeOH, 4/1, ergab das reine Produkt.



**Abbildung 63:** Syntheschema von „Bromfallypride“ **67**

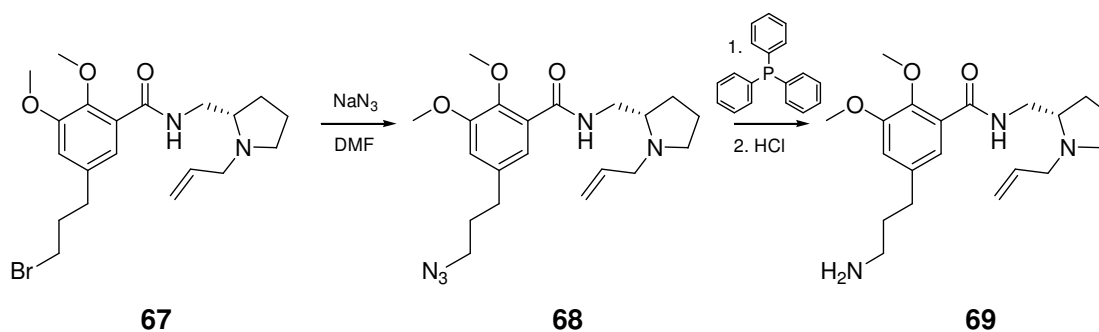
Die Substitution des Bromids mit Natriumazid zum „Azidofallypride“ **68** konnte nahezu quantitativ in DMF erreicht werden. Eine Reaktionskontrolle und spätere kernresonanzspektroskopische Analyse des entstandenen Produktes gestaltete sich schwierig, da sich sowohl dünnschichtchromatographisch als auch im <sup>1</sup>H-Spektrum Edukt und Produkt nur marginal in ihrem Verhalten unterscheiden. Über die Messung eines Infrarotspektrums und des <sup>13</sup>C-Spektrums konnte aber ein vollständiger Umsatz des Bromids zum Azid **68** gezeigt werden. Bei einer Wellenzahl von 2095 cm<sup>-1</sup> war die für die N<sub>3</sub>-Bindung typische N<sub>3</sub>-Valenzschwingung zu beobachten (Abbildung 64).

Im letzten Schritt der Synthese wurde das Azid **68** mit Hilfe der Staudinger-Reaktion zum Amin **69** reduziert, da eine Reduktion mittels Pd/C und Wasserstoff aufgrund der im Molekül enthaltenen Allylgruppe nicht möglich war. Bei dieser milden Methode bildet zunächst das Triphenylphosphin mit dem Azid ein Phosphazid, welches durch eine konzertierte Stickstoffabspaltung zum Phosphinimin weiterreagiert.



**Abbildung 64:** IR-Spektrum des „Azidofallypride“ **68**

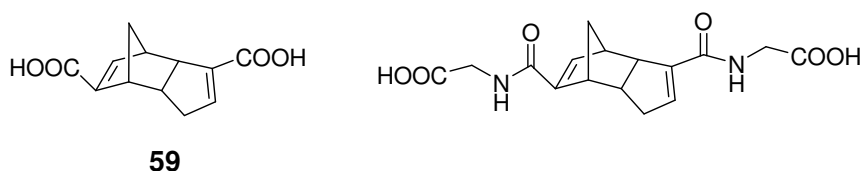
Dieses lässt sich durch Hydrolyse mit HCl in Triphenylphosphinoxid und in das Amin **69** umsetzen (Abbildung 65). Auf eine säulenchromatographische Aufreinigung konnte verzichtet werden, da bereits die extraktive Aufarbeitung der Reaktionsmischung das Produkt in 97 % Ausbeute mit der gewünschten Reinheit lieferte. Die Gesamtausbeute der Reaktion lag bezogen auf das Edukt 2-Hydroxy-3-methoxybenzoesäure, über alle 10 Stufen bei 31 %.



**Abbildung 65:** Syntheschema von Aminofallypride **69**

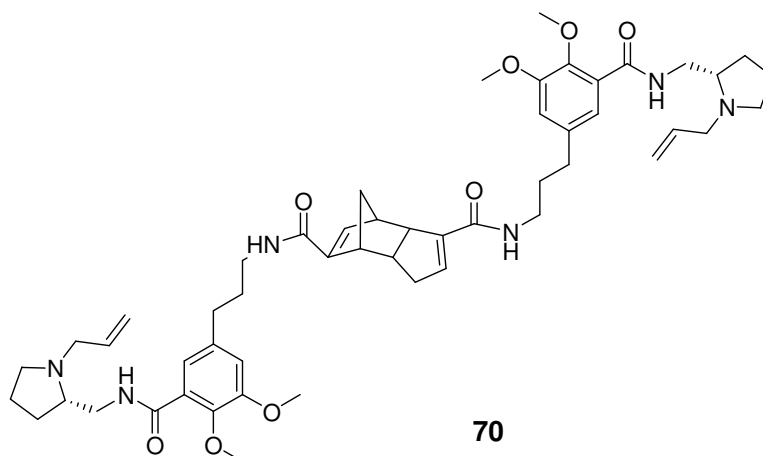
### 3.3.1.2.2 Synthese von „Thiele's Säure“-Markierungsvorläufern

In ihrer Publikation über die Metall-katalysierte Retro-Diels-Alder-Reaktion zur Einführung des  $^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3$ -Kerns beschrieben Alberto et al. ebenfalls die Möglichkeit der Markierung von Amid-Derivaten, die ausgehend von Thiele's Säure **59** (dimeres 1-Carboxylcyclopentadien) und verschiedenen Aminen dargestellt wurde (Abbildung 66) [20].



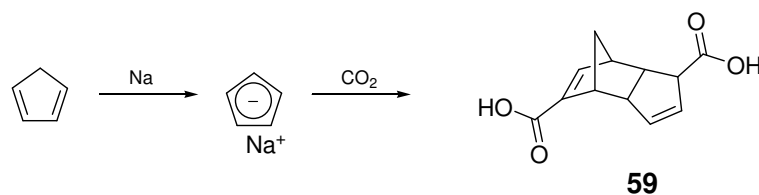
**Abbildung 66:** Thiele's Säure und markierbare Substanzen nach Alberto et al [20]

Aufgrund dieser Ergebnisse war es das Ziel, Aminofallypride **69** mit Thiele's Säure **59** zu dem dimeren Markierungsvorläufer umzusetzen (Abbildung 67).



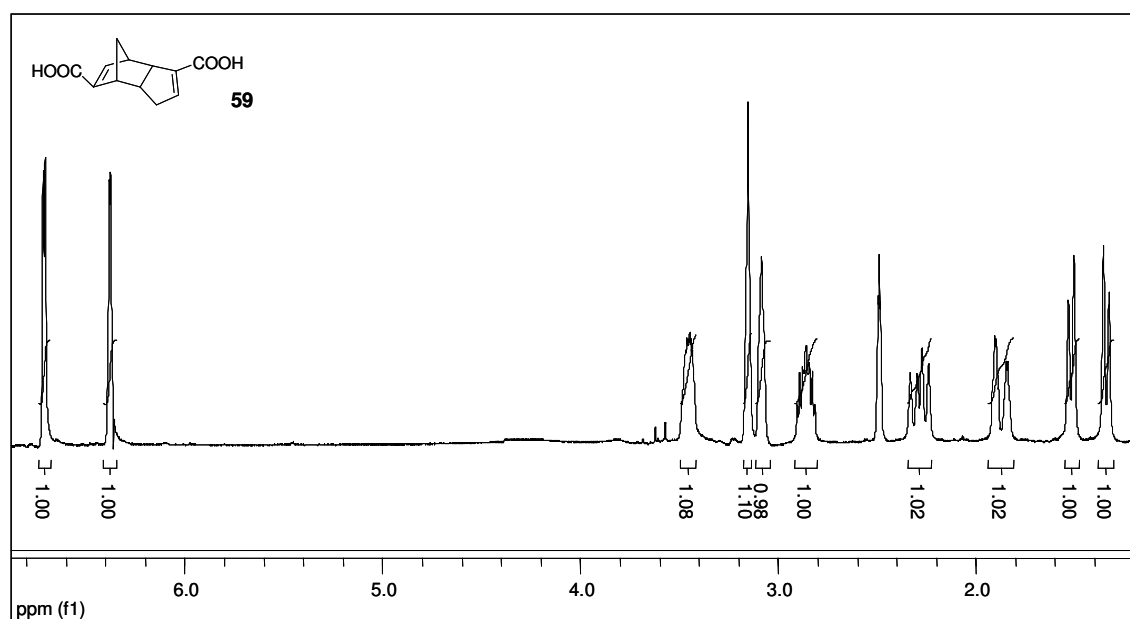
**Abbildung 67:** Dimerer Markierungsvorläufer **70** für die Metall-katalysierte Retro-Diels-Alder-Markierung

Zunächst wurde in einer einstufigen Reaktion Thiele's Säure **59** ausgehend von Cyclopentadien synthetisiert [100]. Hierfür wurde eine frische NaCp-Lösung in THF hergestellt, die anschliessend auf Trockeneis gegossen wurde. Nach extraktiver Aufarbeitung und Umkristallisation aus MeOH erhielt man in geringer Ausbeute von nur 13 % die farblose (Thiele's) Säure **59** (Abbildung 68).



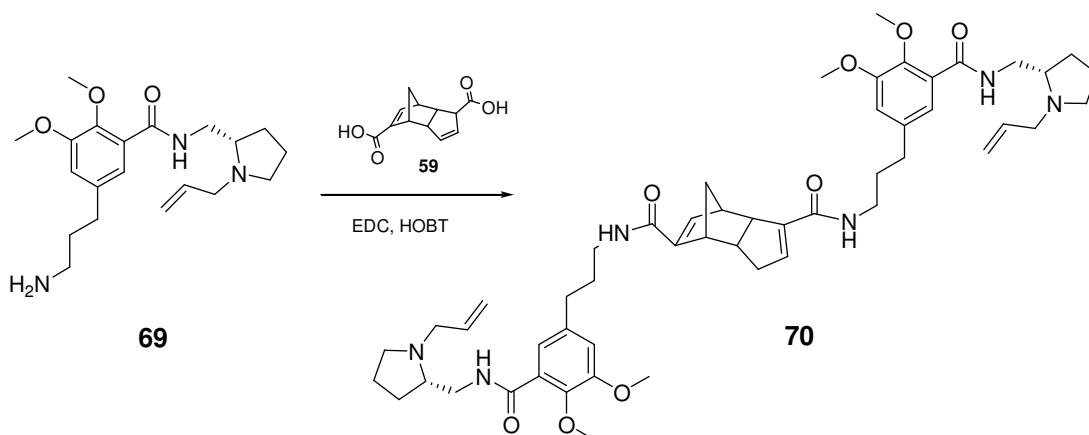
**Abbildung 68:** Syntheschema von Thiele's Säure **59** ausgehend von Cyclopentadien

Im Vergleich zu den in der Literatur beschriebenen Verfahren, die von mehreren Isomeren der Thiele's Säure berichten, wurde hier nur ein einziges Isomer (Abbildung 69) erhalten.



**Abbildung 69:**  $^1\text{H}$ -Spektrum von Thiele's Säure **59** (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )

Im letzten Schritt der Reaktion wurde das dargestellte Amin **69** mit Thiele's Säure **59** umgesetzt. Aufgrund der schlechten Löslichkeit von **59**, wurde die Reaktion in DMF durchgeführt. Als Kopplungsreagentien wurden EDC (1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid) und HOBt mit Triethylamin als Hilfsbase verwendet. Eine extractive Aufarbeitung und anschließende säulenchromatographische Aufreinigung ergab das saubere Produkt in Form verschiedener Konformationsisomere des Bi-zyklus (Abbildung 70). Die gemessenen Kernresonanzspektren bestätigten die Isomerisierung, eine weitere Analyse war aufgrund der starken Überlagerung der Signale der verschiedenen Isomere nur schwer möglich. Eine hochaufgelöste Masse (HRMS) und HPLC-Analyse zeigten das saubere Produkt.

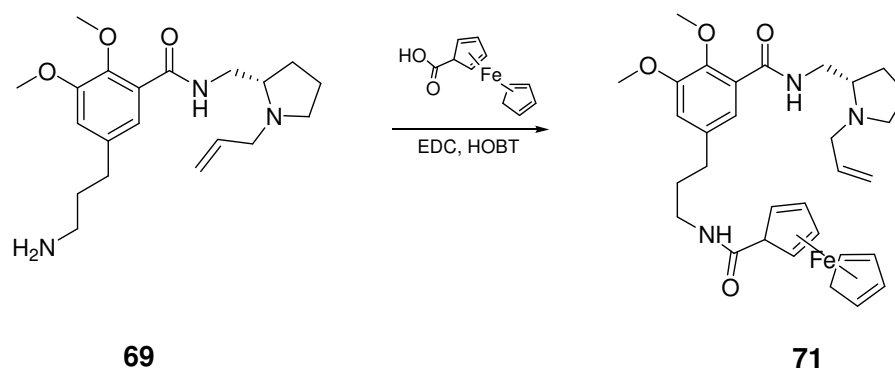


**Abbildung 70:** Syntheschema des dimeren Markierungsvorläufers **70**

### 3.3.1.2.3 Synthese eines Ferrocen-Markierungsvorläufers

Neben der Markierung über eine Metall-katalysierte Retro-Diels-Alder-Reaktion besteht die Möglichkeit der Markierung eines Ferrocen-Derivates. Dabei wird der Ferrocen-Sandwichkomplex gespalten und das Eisenatom und ein Cyclopentadien-Ring von dem  $^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3$ -Kern verdrängt [18].

Die Einführung des Ferrocen-Komplexes in das Zielmolekül wurde über die Umsetzung des Aminofallylpyrides **69** mit 1-Ferrocencarbonsäure durchgeführt. Als Kopplungsreagentien wurden analog zur Kopplung mit der Thiele's Säure **59** EDC und HOBT sowie Triethylamin als Hilfsbase verwendet (Abbildung 71).



**Abbildung 71:** Syntheschema des Ferrocen-Markierungsvorläufers **71** ausgehend von Aminofallylpyridine **69**

Die Verwendung von EDC anstelle von DCC zur Kopplung von Carbonsäuren mit Aminen zu den jeweiligen Amiden erleichtert die Aufarbeitung stark. Lässt sich der entstandene Harnstoff im Falle von DCC oft nur schwer entfernen, ist dies im Falle von EDC einfach über Extraktion möglich, da sich der entstehende Harnstoff zersetzt.

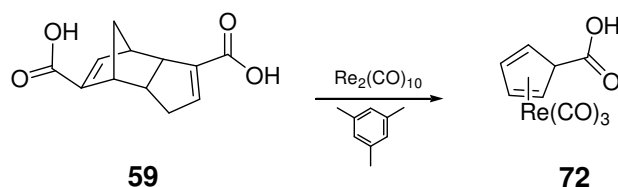
Nach extraktiver und säulenchromatographischer Aufreinigung konnte das gewünschte Produkt in einer Ausbeute von 56 % erhalten werden.

#### 3.3.1.2.4 Synthese des CO-NH-Cp-Rhenium-Derivates

Da es keine stabilen Technetium-Isotope gibt, werden zur Darstellung „kalter“ Komplexe, die zum Beispiel für die Affinitätsbestimmungen oder auch als Vergleichsstandards für die späteren Markierungen verwendet werden, oft die entsprechenden Rhenium-Komplexe verwendet. Rhenium besitzt, da es eine Periode unter dem Technetium positioniert ist, eine sehr ähnliche Komplexchemie wie Technetium. Für die Darstellung des gewünschten Rhenium-Komplexes nach dem Schema -NH-CO-Cp-Re(CO)<sub>3</sub> gibt es mehrere Möglichkeiten. Theoretisch ist die Umsetzung der beiden Markierungsvorläufer **70** bzw **71** mit [Re(CO)<sub>3</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>3</sub>]Br **85** oder [Et<sub>4</sub>N]<sub>2</sub>[ReBr<sub>3</sub>(CO)<sub>3</sub>] **84** möglich, was mit einer „kalten“ Markierung vergleichbar wäre. Eingeschränkt wird diese Reaktion jedoch durch die benötigte Menge an Markierungsvorläufern, die nur in kleinen Mengen zugänglich sind.

Eine einfachere Möglichkeit liegt in der Darstellung von 1-Cyclopentadienyl-tricarbonylrhenium (I)-carbonsäure **72** die dann analog zur Darstellung der Markierungsvorläufer mit Aminofallypride **69** umgesetzt werden kann.

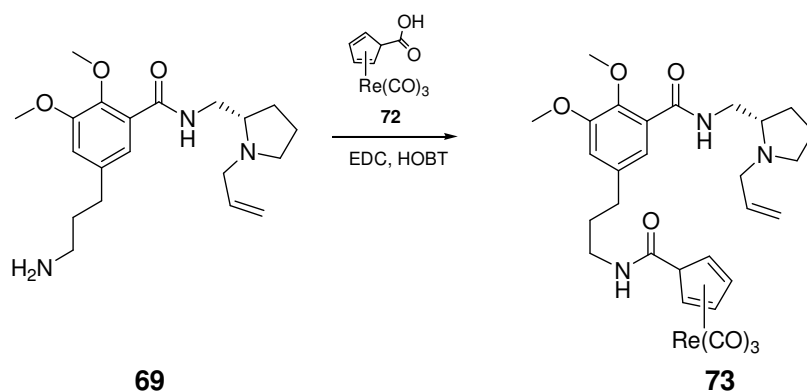
Ausgehend von Dirheniumdeccarboxyl ([Re<sub>2</sub>(CO)<sub>10</sub>]) kann über Umsetzung mit Thiele's Säure **59** in Mesitylen bei 165 °C der gewünschte Komplex **72** in nahezu quantitativer Ausbeute dargestellt werden (Abbildung 72) [100].



**Abbildung 72:** Syntheschema von 1-Cyclopentadienyltricarbonylrhenium (I)-carbonsäure **72**

Dieser kann nun analog zu den Markierungsvorläufern mit **69** mittels EDC und HOBT zum Re-Analogen **73** gekoppelt werden (Abbildung 73). Die Ausbeute für diese Reaktion ist mit 46 % nur moderat, lässt sich aber durch eine zweimalige Aufreinigung mittels Säulenchromatographie und die verwendeten kleinen Eduktmengen erklären.





**Abbildung 73:** Syntheschema des Re-Analogons **73** ausgehend von Aminofallypride **69** und 1-Cyclopentadienyltricarboxylrhenium (I)-carbonsäure **72**

### 3.3.1.3 Synthese eines Liganden auf 2-Pyridin-Imin-Basis

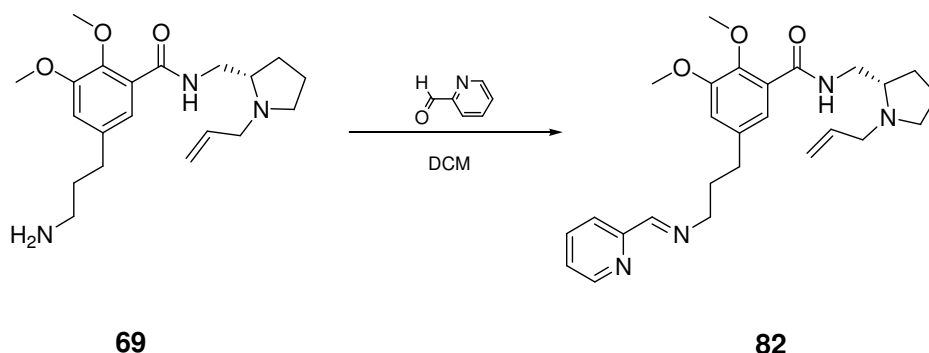
Der dritte verwendete Chelator basiert auf den in der Komplexchemie häufig verwendeten Chelatoren, den Iminen, die auch oft als Schiff'sche Basen bezeichnet werden. Diese zeichnen sich durch eine hohe Komplexstabilität und eine schnelle Komplexbildung aus. Für die Technetium-99m Chemie wurden bereits solche Imine dargestellt, die verwendeten Oxidationsstufen des Technetiums lagen hier hauptsächlich bei (+III) und selten bei (+V). Komplexe, in denen Technetium als  $^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{CO})_3$ -Kern in der Oxidationsstufe (+I) koordiniert ist, sind erstmalig 2003 dargestellt worden.

#### 3.3.1.3.1 Synthese des Imin-Markierungsvorläufer

Erste Komplexe auf der Basis von  $^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{CO})_3$ -Iminen wurden über die Umsetzung von Konjugaten aus verschiedenen Aminen mit 2-Pyridincarbaldehyd erhalten. Diese Komplexe zeichnen sich, ähnlich wie die Cyclopentadien-Komplexe, durch ihre geringe Größe und gute Lipophilie aus. Der Zugang zu dem gewünschten Markierungsvorläufer konnte analog zur Literatur über die Umsetzung des zuvor beschriebenen Aminofallyprides **69** mit 2-Pyridincarbaldehyd (Abbildung 74) erfolgen [17].

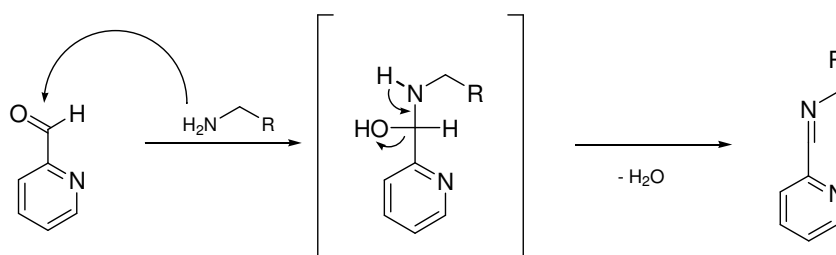
Hierfür wurde Aminofallypride **69** in DCM bei RT mit 1,05 Äquivalenten 2-Pyridincarbaldehyd umgesetzt. Die Reaktion verlief sehr schnell und schon nach wenigen Stunden war ein nahezu quantitativer Umsatz erfolgt. Eine Aufreinigung der Reaktionsmischung wurde zunächst mittels Säulenchromatographie mit DCM/MeOH (4/1) versucht, was jedoch in der Zersetzung des gewonnenen Produktes resultierte. Über eine Deaktivierung des verwendeten Kieselgels mittels Triethylamin und der Verwendung

eines Laufmittels aus EA/MeOH und  $\text{NEt}_3$  (5/2 + 3 %) konnte das reine Produkt **82** erhalten werden.



**Abbildung 74:** Syntheschema des Imin-Markierungsvorläufers **82**

Der Reaktionsmechanismus der Iminbildung basiert auf dem nukleophilen Angriff des primärenamins am Carbonyl-Kohlenstoff. Als Zwischenprodukt der Reaktion bildet sich über zwei Schritte aus den Edukten das Halbiminal, welches über Protonierung,  $\text{H}_2\text{O}$ -Abspaltung und anschließende Deprotonierung in das Imin überführt wird (Abbildung 75). Aufgrund dieser  $\text{H}_2\text{O}$ -Bildung werden für die Synthese oft  $\text{H}_2\text{O}$ -entziehende Reagenzien beigefügt, was in dieser Reaktion aufgrund des kleinen Reaktionsansatzes nicht notwendig war.



**Abbildung 75:** Genereller Mechanismus der Imin-Bildung

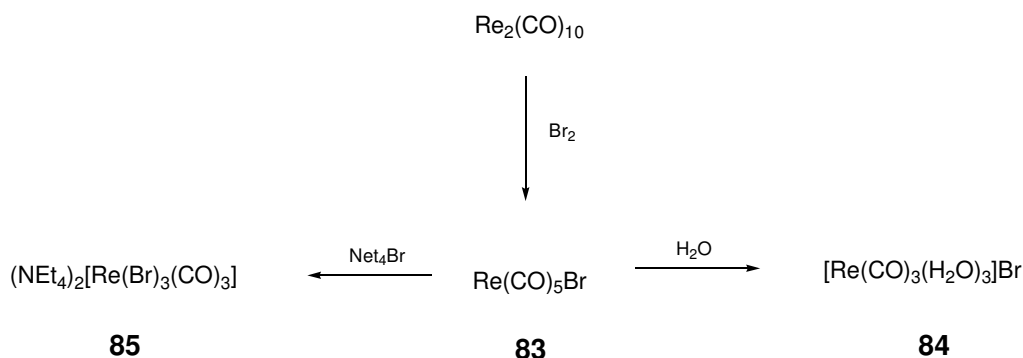
### 3.3.1.3.2 Synthese des Rhenium-Imin-Komplexes

Lange Zeit gab es kein Rhenium-Analogon zu dem in der Technetium-99m-Chemie verwendeten  $\text{fac-}[^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$ -Synthon. Zur Darstellung der jeweiligen  $\text{Re}(\text{CO})_3$ -Komplexe wurde i. d. R. der  $(\text{NEt}_4)_2[\text{Re}(\text{Br})_3(\text{CO})_3]$ -Komplex **85** verwendet. Der Nachteil in der Verwendung dieses Synthons liegt in der Aufreinigung der entstandenen Komplexe. Das in der Reaktionsmischung aus dem  $(\text{Net}_4)_2[\text{Re}(\text{Br})_3(\text{CO})_3]$  entstehende Tetraethylammoniumbromid  $\text{NEt}_4\text{Br}$  lässt sich oftmals nur schwer via

Extraktion oder Säulenchromatographie entfernen. Mit der Verwendung von  $[\text{Re}(\text{H}_2\text{O})_3(\text{CO})_3]\text{Br}$  **84** lässt sich dieses Problem leicht umgehen. Dieser Komplex wurde 2004 erstmals beschrieben und hat den zuvor etablierten  $(\text{NEt}_4)_2[\text{Re}(\text{Br})_3(\text{CO})_3]$ -Komplex in seiner Anwendung verdrängt [101,102].

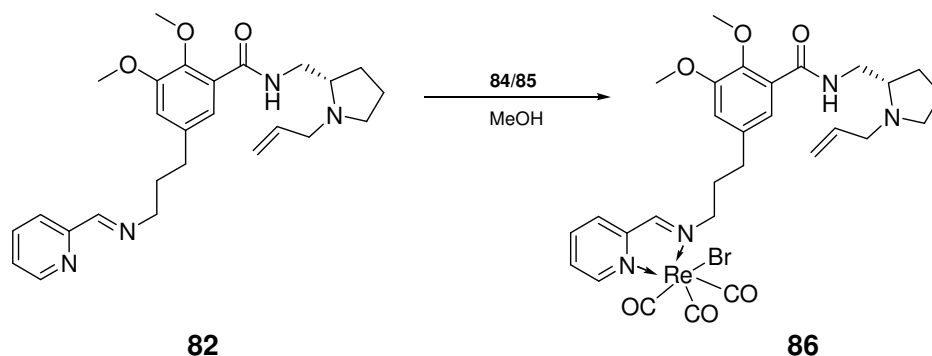
In dieser Arbeit wurden die Imin-Rhenium-Komplexe über die Verwendung beider Synthons dargestellt, um die Ausbeuten vergleichen zu können.

Beide Rhenium-Komplexe sind nicht käuflich erhältlich und müssen in einer 2-stufigen Synthese dargestellt werden. Zunächst wurde aus  $\text{Re}_2(\text{CO})_{10}$  mit Brom das monomere Bromopentacarbonylrhenium (I) **83** in 46 % Ausbeute erhalten [103]. In den nächsten Reaktionsschritten wurde über die Umsetzung von **83** mit Millipore-Wasser Tris-aqua-triscarbonyl-rhenium (I) bromid **84** [101] bzw. über die Umsetzung mit Tetraethylammoniumbromid in Diglyme Di-tetraethylammonium-rhenium-(I)-trisbrom-triscarbonyl **85** erhalten (Abbildung 76) [103]. Die Ausbeuten lagen für **84** bei 92 % bzw. für **85** bei 59 %.



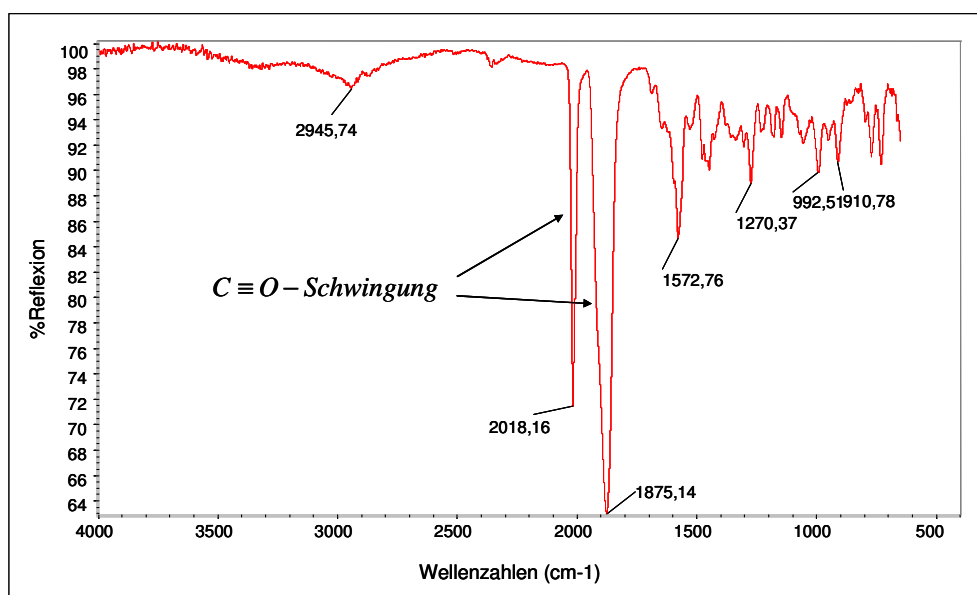
**Abbildung 76:** Syntheschema der verschiedenen Rhenium-Markierungssynthons

Der Umsatz des Markierungsvorläufers **82** mit den beiden Synthons **84** bzw. **85** erfolgte in MeOH bei 75 °C bzw. Raumtemperatur. Im Falle des Tris-aqua-Komplexes **84** zeigte sich, dass die Aufarbeitung wesentlich leichter durchgeführt werden konnte. Nach beendeter Reaktion wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt via Säulenchromatographie aufgereinigt. Für die Umsetzung mit **85** hingegen musste nach erfolgter Reaktion und Entfernung des Lösungsmittels das entstandene Tetraethylammoniumbromid mehrfach mit THF ausgefällt und filtriert werden. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung konnte aber auch hier das saubere Produkt **86** erhalten werden. Aufgrund der wesentlich einfacheren Aufreinigung ist die Umsetzung von **82** mit **84** der Umsetzung mit **85** stark überlegen. Bezogen auf die Ausbeute gibt es zwischen den beiden Varianten keine Unterschiede, da beide die Darstellung der gewünschten Imin-Rhenium-Komplexe **86** in Ausbeuten von über 90 % ermöglichen (Abbildung 77).



**Abbildung 77:** Darstellung des Imin-Rhenium-Komplexes **86**

Das aufgenommene IR-Spektrum des Re-Komplexes **86** (Abbildung 78) bestätigte die Reinheit des Komplexes. Es sind die für den Tris-Carbonyl-Komplex charakteristischen CO-Banden bei Wellenzahlen von 2018 und 1875 zu erkennen. Vergleicht man diese Wellenzahlen der CO-Banden mit den Wellenzahlen der CO-Banden der beiden Edukte **84** oder **85**, so erkennt man, dass diese bei anderen Wellenzahlen zu erwarten sind und somit eine Verunreinigung durch Edukte auszuschließen ist.



**Abbildung 78:** IR-Spektrum des Rhenium-Imin-Komplexes **86**

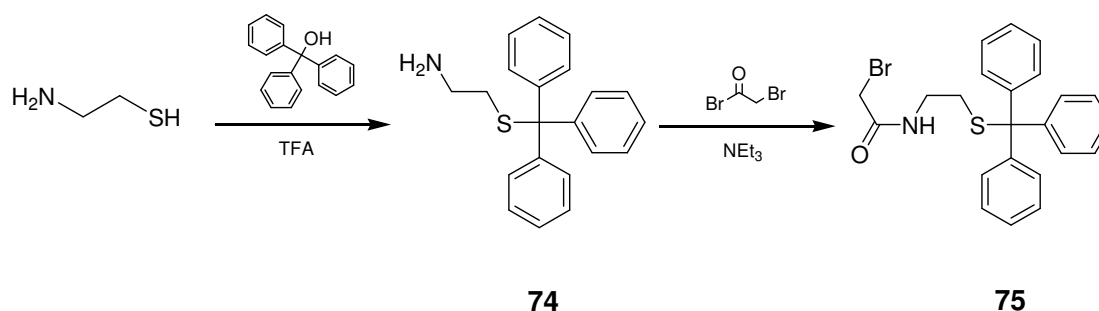
### 3.3.2 Technetium (V)-Markierungsvorläufer und Rhenium-Analoga

#### 3.3.2.1 Synthese eines $N_2S_2$ -Liganden

In der Literatur oft verwendete Chelatoren zur Darstellung von ungeladenen Technetium-Komplexen sind Chelatoren, die zwei Stickstoffatome und zwei Schwefelatome als Donoratome zur Komplexbildung beinhalten. Diese sogenannten  $N_2S_2$ -Chelatoren bilden einen ungeladenen Komplex mit dem Tc(V)-Oxo-Kern. Die verschiedenen Chelatoren unterscheiden sich in den Substitutionsmustern der Ethylenbrücken, die die Donoratome miteinander verknüpfen. In dieser Arbeit wurde ein von Katzenellenbogen et al. im Jahre 1994 entwickelter  $N_2S_2$ -Ligand verwendet und die Synthese der Chelatorgrundstruktur basierend auf dem von ihm beschriebenen Verfahren durchgeführt [104].

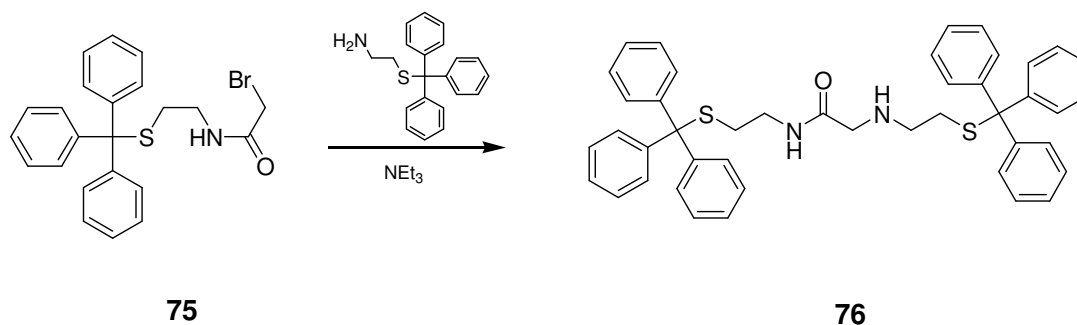
##### 3.3.2.1.1 Synthese des $N_2S_2$ -Markierungsvorläufers

Aufgrund der enthaltenen Schwefelatome muss im ersten Reaktionsschritt eine Schutzgruppe eingeführt werden. Hierfür wurde Cysteaminiumchlorid TFA katalysiert mit Triphenylmethanol umgesetzt und die Tritylschutzgruppe (Tr) eingeführt. In der nächsten Stufe wurde das erhaltene S-(Triphenylmethyl)-2-aminoethanthiol **74** mit Bromacetyl bromid und Triethylamin als Hilfsbase zu N-(2-Bromacetyl)-S-(triphenylenmethyl)-2-aminoethanthiol **75** umgesetzt (Abbildung 79).



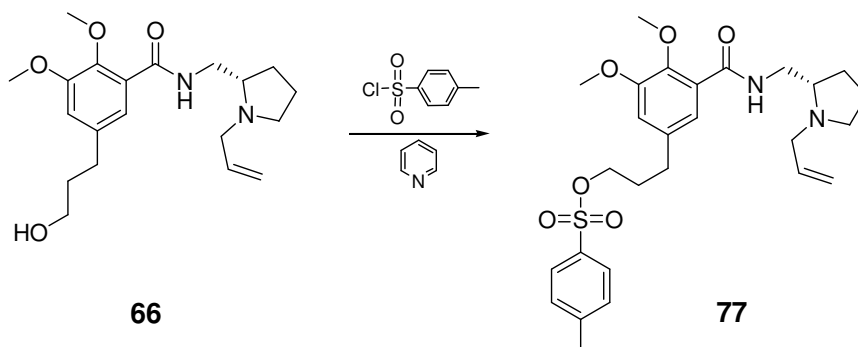
**Abbildung 79:** Syntheschema von N-(2-Bromacetyl)-S-(triphenylenmethyl)-2-aminoethanthiol **75**

Über eine Substitution unter Verwendung von Triethylamin wurde im nächsten Schritt der Reaktion das zuvor dargestellte S-(Triphenylmethyl)-2-aminoethanthiol **74** mit N-(2-Bromacetyl)-S-(triphenylenmethyl)-2-aminoethanthiol **75** zum tritylgeschützten Chelator **76** umgesetzt (Abbildung 80).



**Abbildung 80:** Syntheschema von N-[2-((2-(Triphenylmethyl)thio)ethyl)amino)acetyl]-S-triphenylmethyl-2-aminoethanethiol **76**

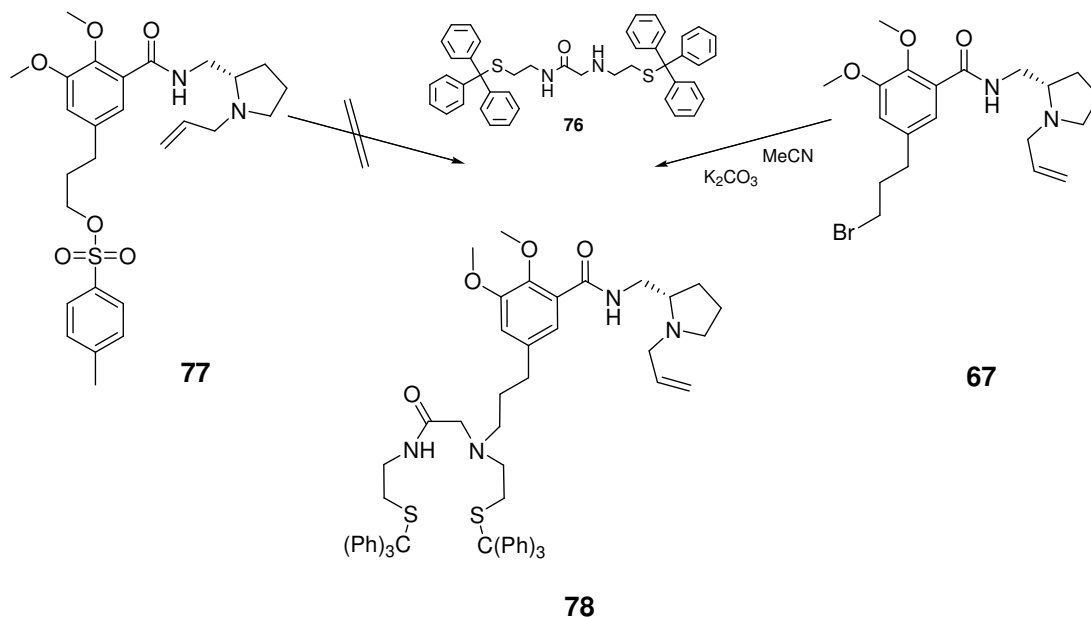
In Anlehnung an die in der Literatur beschriebene Kopplung des gewünschten Targeting-Vektors an die sekundäre Aminofunktion des Chelators via einer Tosylabgangsgruppe wurde zunächst mittels Tosylchlorid und Pyridin ausgehend von **66** das „Tosylfallypride“ **77** dargestellt (Abbildung 81). Die Kopplung dieses Derivates mit dem Chelator **76** in DCM bei 40 °C sollte laut Literatur ohne die Verwendung von Basen erfolgen. Nach der beschriebenen Reaktionsdauer von 2 Stunden konnte keine Umsetzung beobachtet werden. Eine Verlängerung der Reaktionszeit auf bis zu sieben Tage resultierte in keinem Produkt. Daraufhin wurde anstelle von Dichlormethan, Tetrahydrofuran (THF) bzw. Acetonitril (MeCN) als Lösungsmittel eingesetzt, um eine höhere Reaktionstemperatur verwenden zu können, aber auch diese Änderung ergab keine Umsetzung zum gewünschten Produkt.



**Abbildung 81:** Syntheschema von „Tosylfallypride“ **77** ausgehend von Hydroxyfallypride **66**

Der Zusatz von verschiedenen Basen wie  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , Triethylamin, oder DIPEA (Diisopropylethylamin) ergab ebenfalls mit Reaktionszeiten von bis zu sieben Tagen keine Produktausbeute von mehr als 5 %. Diese Probleme lassen sich wahrscheinlich mit der Größe der beiden Moleküle erklären. Ein Angriff der Tosylabgangsgruppe am sekundären Stickstoff, der in unmittelbarer Nachbarschaft zur Tritylschutzgruppe sitzt,

ist wahrscheinlich sterisch stark gehindert und eine Kopplung somit nur schwer möglich.



**Abbildung 82:** Syntheschema von „*S,S'*-Ditrityl- $N_2S_2$ -Fallypride“ 78

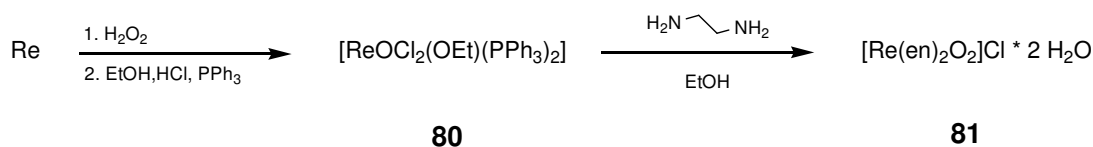
Um die Ausbeute weiter steigern zu können wurden die verschiedenen Reaktionsbedingungen ebenfalls mit dem Brom-Derivat **67** anstelle des Tosyl-Derivates durchgeführt. Die Abgangstendenz des Bromids für solche Reaktionen ist, bei wesentlich geringerem räumlichen Anspruch, mit der Abgangstendenz der Tosylgruppe vergleichbar. Über die Verwendung von MeCN und Kaliumcarbonat als Base konnte das gewünschte Produkt in 55 % Ausbeute erhalten werden (Abbildung 82). Eine Verlängerung der Reaktionszeit resultierte in keiner Steigerung der Ausbeute. Nach extraktiver Aufreinigung konnte das gewünschte Produkt säulenchromatographisch erhalten werden.

### 3.3.2.1.2 Synthese des $N_2S_2$ -Rhenium-Komplexes

Nach der erfolgreichen Synthese des tritylgeschützten Markierungsvorläufers sollte ebenfalls der Rhenium-Komplex dargestellt werden. Hierfür stehen mehrere Synthesemöglichkeiten zur Verfügung.

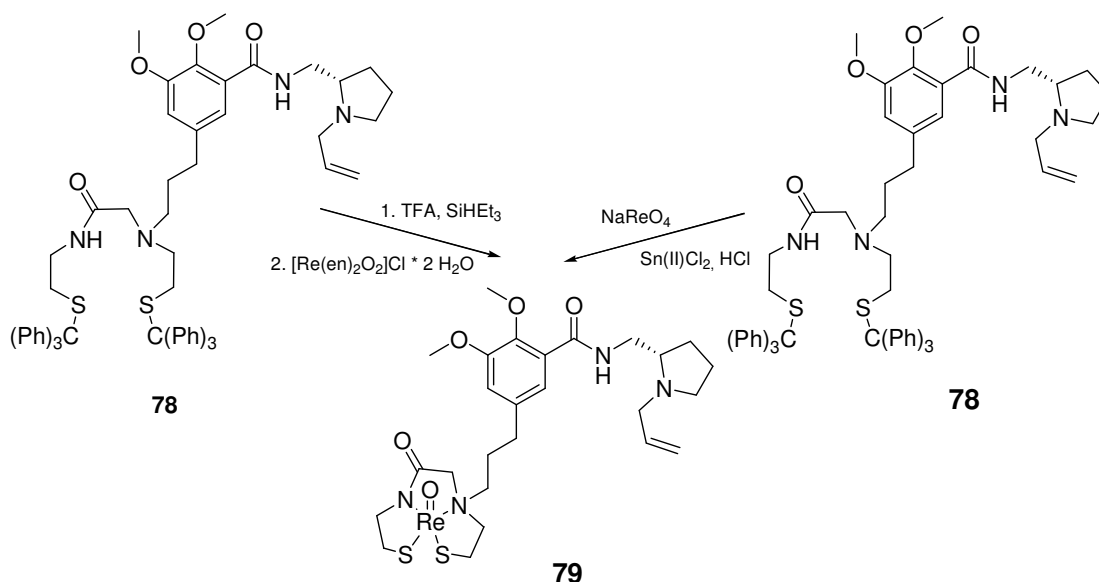
Zunächst mussten für eine Komplexierung die beiden Tritylschutzgruppen des Schwefels entfernt werden. Eine Aufreinigung des ungeschützten Dithiols gestaltete sich schwierig, da die freien Thiolgruppen sehr oxidationsempfindlich sind und nach der Oxidation nicht mehr als Donoratom fungieren können.

Im ersten Ansatz wurde der geschützte Markierungsvorläufer **78** zuerst entschützt und im Anschluss ohne Isolation des freien Markierungsvorläufers mit einem zuvor dargestellten Re (V)-Komplex **81** umgesetzt [105].



**Abbildung 83:** Syntheseweg von Dioxobis(ethylendiamin)rhenium (V)-chlorid-Dihydrat **81**

Zur Darstellung des Rhenium-Komplexes wurde hierfür zunächst aus Rhenium mittels Wasserstoffperoxid ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) und Salzsäure die Perrheniumsäure ( $\text{HReO}_4$ ) gewonnen. Diese wurde im Anschluss mit EtOH und Triphenylphosphin versetzt und Oxodichloroethoxobis(triphenylphosphin)-rhenium (V) **80** gewonnen. In der nächsten Stufe wurde **80** mit Ethylendiamin in EtOH umgesetzt und Dioxobis(ethylendiamin)rhenium (V)-chlorid-Dihydrat **81** erhalten (Abbildung 83). Der geschützte Markierungsvorläufer **78** wurde unter Argonatmosphäre mit Trifluoressigsäure (TFA) und Triethylsilan versetzt, welche die Tritelgruppen entfernen sollte. Im Anschluss daran wurde das freie Thiol extraktiv aufgearbeitet, die wässrige Phase mit Natriumacetat basisch gestellt und Dioxobis(ethylendiamin)rhenium (V)-chlorid Dihydrat **81** zugegeben. Nachdem die Mischung für 2 Stunden refluxiert wurde konnte das Rohprodukt extraktiv isoliert werden (Abbildung 84) [106].



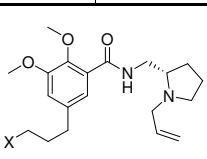
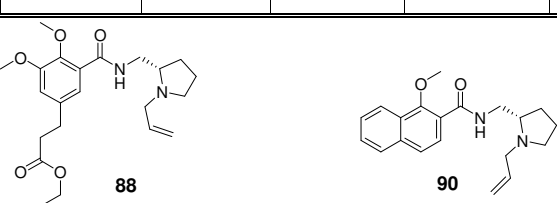
**Abbildung 84:** Syntheschema von „Re(V)O-N<sub>2</sub>S<sub>2</sub>-Fallypride“ **79**

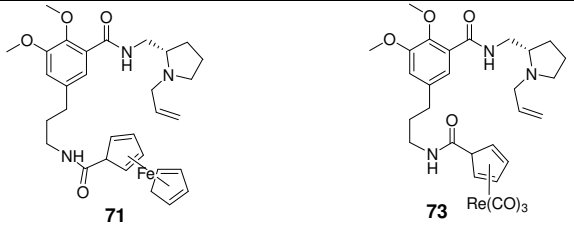
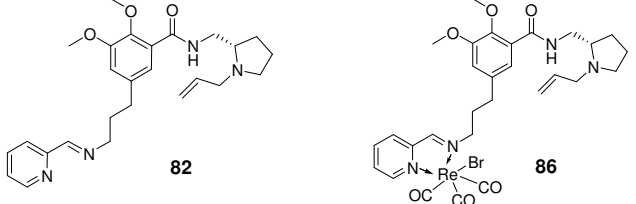
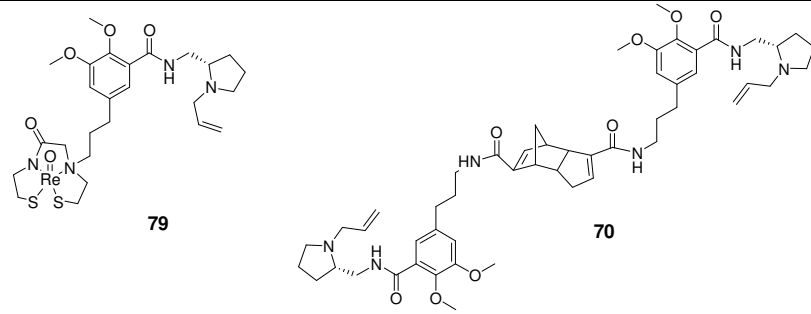


Ein zweiter Ansatz zur Darstellung des N<sub>2</sub>S<sub>2</sub>-Rhenium-Komplexes wurde mittels Zinn(II)-chlorid (SnCl<sub>2</sub>) als *in situ* Reduktionsmittel und Natriumperrhenat (NaReO<sub>4</sub>) durchgeführt (Abbildung 84). Nach extraktiver Aufarbeitung wurde das entstandene Rohprodukt säulenchromatographisch aufgereinigt. Die Trennung der in beiden Reaktionsmöglichkeiten entstandenen *anti/syn*-Isomere gelang über Säulenchromatographie nicht. Deshalb wurde das Isomerengemisch über eine semi-preparative HPLC (System 1) aufgereinigt und die Isomere von einander getrennt. Das *syn*-Isomer war hierbei stark bevorzugt (*anti/sy*; 15/85). Aufgrund der geringen Ausbeute von 29 % konnte lediglich dieses Isomer in ausreichenden Mengen isoliert werden.

### 3.4 *In vitro*-Affinitäten der Markierungsvorläufer, Re-Komplexe und verschiedener Fallypride-Derivate

Analog zu den Vergleichssubstanzen wurden die *in vitro*-Affinitäten der verschiedenen Markierungsvorläufer, Rhenium-Analoga sowie einiger anderer Benzamid-Derivate bestimmt. Diese sind in Tabelle 13 zusammengefasst.

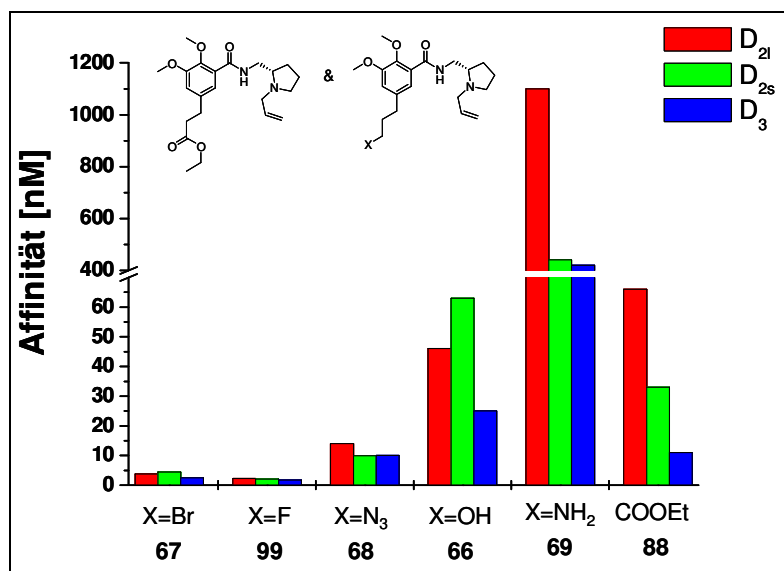
	<b>MP1</b> [ <sup>3</sup> H]SCH 23990	<b>hD<sub>2l</sub></b> [ <sup>3</sup> H]Spiperone	<b>hD<sub>2s</sub></b> [ <sup>3</sup> H]Spiperone	<b>hD<sub>3</sub></b> [ <sup>3</sup> H]Spiperone	<b>hD<sub>4,4</sub></b> [ <sup>3</sup> H]Spiperone	<b>p5-HAT<sub>1A</sub></b> [ <sup>3</sup> H]WAY100635	<b>p5-HAT<sub>2A</sub></b> [ <sup>3</sup> H]Ketan. mit Prazosin	<b>pa1</b> [ <sup>3</sup> H]Prazosin
								
<b>X=OH</b> <b>66</b>	17000 32000 (2) 25000	54 37 (2) 46	68 58 (2) 63	22 28 (2) 25	16000 12000 (2) 14000	820 900 (2) 860	9300 7000 (2) 8200	6200 5600 (2) 5900
<b>X=Br</b> <b>67</b>	17000 13000 (2) 15000	4,9 2,5 (2) 3,7	7,1 1,6 (2) 4,4	3,3 1,7 (2) 2,5	1200 1500 (2) 1400	780 720 (2) 750	940 1100 (2) 1000	1400 1300 (2) 1400
<b>X=N<sub>3</sub></b> <b>68</b>	35000 25000 (2) 30000	15 12 (2) 14	13 6,7 (2) 9,9	11 10 (2) 10	1600 2400 (2) 2000	790 1500 (2) 1100	1800 1800 (2) 1800	2900 3000 (2) 3000
<b>X=NH<sub>2</sub></b> <b>69</b>	59000 47000 (2) 53000	1 300 890 (2) 1100	370 510 (2) 440	410 420 (2) 420	13000 18000 (2) 16000	960 1200 (2) 1100	8900 8500 (2) 8700	4300 4300 (2) 4300
								
<b>88</b>	42000 60000 (2) 51000	96 36 (2) 66	41 24 (2) 33	14 8,3 (2) 11	11000 10000 (2) 11000	1700 1 800 (2) 1800	2300 1200 (2) 1800	9600 6100 (2) 7900
<b>90</b>	4100 5100 (2) 4600	17 23 (2) 20	25 26 (2) 26	58 56 (2) 57	110 63 (2) 87	64 78 (2) 71	4000 8900 (2) 6500	780 920 (2) 850

	MP1 [ <sup>3</sup> H]SCH 23990	hD <sub>21</sub> [ <sup>3</sup> H]Spiperone	hD <sub>2s</sub> [ <sup>3</sup> H]Spiperone	hD <sub>3</sub> [ <sup>3</sup> H]Spiperone	hD <sub>4,4</sub> [ <sup>3</sup> H]Spiperone	p5-HAT <sub>1A</sub> [ <sup>3</sup> H]WAY100635	p5-HAT <sub>2A</sub> [ <sup>3</sup> H]Ketan. mit Prazosin	pa1 [ <sup>3</sup> H]Prazosin
								
<b>71</b>	23000 22000 (2) 23000	240 210 (2) 230	180 150 (2) 170	240 260 (2) 250	6300 6700 (2) 6500	2300 3000 (2) 2700	6600 7500 (2) 7100	2800 2900 (2) 2900
<b>73</b>	11000 6100 (2) 8600	180 260 (2) 220	230 680 (2) 460	86 72 (2) 79	8100 11000 (2) 9600	1200 1500 (2) 1400	2200 1900 (2) 2100	1500 1800 (2) 1700
								
<b>82</b>	31000 23000 (2) 27000	730 1200 (2) 970	480 670 (2) 580	570 770 (2) 670	14000 15000 (2) 15000	560 970 (2) 770	11000 18000 (2) 15000	3600 4400 (2) 4000
<b>86</b>	7800 9500 (2) 8700	290 390 (2) 340	260 300 (2) 280	320 460 (2) 390	290 510 (2) 400	2000 2400 (2) 2200	3600 3600 (2) 3600	68 250 (2) 160
								
<b>70</b>	12000 6400 (2) 9200	3,1 2,9 (2) 3,0	5,6 6,6 (2) 6,1	42 60 (2) 51	11000 13000 (2) 12000	710 820 (2) 770	13000 13000 (2) 13000	1400 1400 (2) 1400
<b>79</b>	17000 21000 (2) 19000	1300 490 (2) 900	830 580 (2) 710	580 400 (2) 490	9600 14000 (2) 12000	360 570 (2) 470	4800 7100 (2) 6000	840 560 (2) 700

**Tabelle 13:** Übersicht über ermittelte Affinitäten der Markierungsvorläufer, Re-Analoga und Benzamid-Derivate

### 3.4.1 Diskussion der *in vitro*-Affinitäten der verschiedenen Benzamid-Derivate

Um weitere Informationen über die  $D_2/D_3$ -Rezeptoren und die Struktur von potentiellen Radioliganden zu erhalten, wurden neben den Rhenium-Analoga und Markierungsvorläufern auch die im Zuge verschiedener Synthesen dargestellten Benzamid-Derivate hinsichtlich ihrer Bindungsaffinitäten vermessen. Aus Abbildung 85 geht hervor, dass die besten Affinitäten mit den beiden halogenierten Derivaten **67** ( $X=Br$ ) und **99** ( $X=F$ ) erreicht werden. Das fluorierte Derivat **99** (Fallypride) erzielt hierfür um den Faktor 2 bessere Affinitäten als das Brom-Derivat **67**. Diese Beobachtungen gehen mit neuen Ergebnissen einher, die vergleichbare Werte für das Chlor-Derivat berichten [107]. Die Hydroxykomponente **66** bzw. das „Azidofallypride“ **68** und auch das Ethylesterderivat **88** zeigen um den Faktor 10-15 schlechtere Affinitäten, die aber noch immer im mittleren zweistelligen nanomolaren Affinitätsbereich mit bestehend guter Selektivität liegen. Im Gegensatz hierzu steht das Amino-Derivat **69**, welches einen starken Affinitätsverlust insbesondere für den  $D_{21}$ -Rezeptor ( $K_i=1100$  nM) aufzeigt. Die Affinitäten zu den  $D_{2s}$ - und  $D_3$ -Rezeptoren sind ebenfalls stark abgefallen und weisen verglichen mit Fallypride **99** einen Unterschiedsfaktor von 200 auf. Eine Erklärung hierfür liegt wahrscheinlich in der Donor/Akzeptor-Funktion der Substituenten. Sowohl die Hydroxylgruppe (im Derivat **66**), als auch die Aminogruppe (im Derivat **69**) sind in der Lage, H-Brücken auszubilden. Dem gegenüber stehen die Halogen-Derivate **67** und **99** bzw. das Azido-Derivat **68**, deren Donor/Akzeptor-Funktion weniger stark ausgeprägt ist.



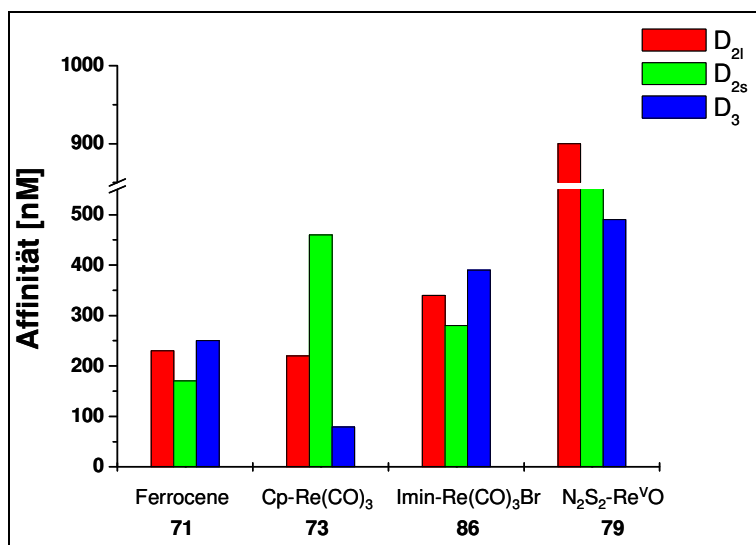
**Abbildung 85:** Affinitätsprofile für die  $D_{2s}$ -,  $D_{21}$ - und  $D_3$ -Rezeptoren der Substanzen **66**, **67**, **68**, **69**, **88**, **99**

### 3.4.2 Diskussion der *in vitro*-Affinitäten der Re-Analoga und Markierungsvorläufer

Betrachtet man die Bindungsaffinitäten der verschiedenen Markierungsvorläufer und insbesondere die Rhenium-Analoga, die als Vergleichssubstanz für den jeweiligen Technetium-99m-Liganden fungieren sollen, so erkennt man, dass die einfache Struktur der Vergleichssubstanzen die komplexeren Strukturen der Rhenium-Komplexe und Markierungsvorläufer schlechter als erwartet wiedergeben konnte.

Bei der Untersuchung der Markierungsvorläufer, die ebenfalls hinsichtlich ihrer Affinitäten vermessen wurden, fiel der dimere Markierungsvorläufer **70** aus dem Rahmen der untersuchten Vorläufer heraus. Er zeigte exzellente Affinitäten im niedrigen nanomolaren Bereich für die  $D_{2s}$ -/ $D_{2l}$ -Rezeptoren und war im Gegensatz zu allen anderen in dieser Arbeit untersuchten Derivaten affiner zu den  $D_2$ -Rezeptoren als zu den  $D_3$ -Rezeptoren. Da dieser Vorläufer über die Umsetzung des wenig affinen Aminofallyprides **69** mit Thiele's Säure **59**, welche keine Affinität zu den Rezeptoren besitzen sollte, erfolgte, lässt dies Rückschlüsse auf die Einbindung einer Aminofunktion in Benzamid-Derivaten zu. Der Umsatz der Aminofunktion zu einer Amidfunktion scheint einen starken Einfluss auf die Affinitäten zu besitzen. Weiterhin scheint es möglich, über die Verwendung zweier Benzamide eine bessere Affinität erzielen zu können. Dies könnte unter anderem für die Darstellung von Tumoren, die  $D_2$ -Rezeptoren überexprimieren, von größerem Interesse sein. Über die Kopplung zweier Benzamide an einen Chelator z.B. DO2A könnten somit hochaffine Radioliganden zur Tumordiagnostik dargestellt werden.

Generell konnte jedoch durch die Einführung von Akzeptor- bzw. Donorfunktionen über die Chelatoren und das Metallatom ein starker Affinitätsverlust beobachtet werden. Am Beispiel des Rhenium-Komplexes des  $N_2S_2$ -Liganden **79** kann diese gut aufgezeigt werden. Er besitzt eine große Zahl an Heteroatomen, die in der Lage sind, Wasserstoffbrücken auszubilden und mit dem Rezeptor zu wechselwirken. Als Folge dessen zeigt er einen starken Affinitätsverlust im Vergleich zu **99**, besitzt lediglich eine geringe Affinität zu den  $D_2$ / $D_3$ -Rezeptoren und ist nicht selektiv zu diesen Rezeptoren (Abbildung 86).



**Abbildung 86:** Affinitätsprofile für die D<sub>2s</sub>-, D<sub>2l</sub>- und D<sub>3</sub>-Rezeptoren der Substanzen **71**, **73**, **86**, **79**

Die beiden Triscarbonyl-Komplexe **73** und **86** zeigen ebenfalls einen Affinitätsverlust, der jedoch nicht ganz so stark wie der von **79** ist. Jedoch sind die erzielten Werte ebenfalls außerhalb des gewünschten K<sub>i</sub>-Bereiches (Abbildung 25). Mit Werten im Bereich zwischen 79 und 460 nM für die D<sub>2s</sub>-/D<sub>2l</sub>- bzw. D<sub>3</sub>-Rezeptoren besitzt der Cyclopentadienyl-Komplex **73** noch die besten Werte der drei Rhenium-Komplexe, zusätzlich zeigt er nur Affinität zu den D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub>-Rezeptoren. Der 2-Pyridin-Imin-Komplex **86** hingegen hat seine Selektivität zu den D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub>-Rezeptoren verloren und besitzt eine vergleichbare Affinität zu dem D<sub>4</sub>-Rezeptoren und dem adrenergen  $\alpha$ 1-Rezeptor.

Aus diesen Gründen wurden für die Planung der <sup>99m</sup>Tc-Markierungsexperimente die Komplexe **73** und **86** ausgewählt, um sie hinsichtlich ihrer Markierung zu optimieren und in weiteren biologischen Experimenten ihre Fähigkeit als potentielle Liganden zu untersuchen.

### 3.5 Ergebnisse und Diskussion der Radiomarkierung mit $^{99m}\text{Tc}$

#### 3.5.1 Synthese des Markierungssynthons $\text{fac-}[^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$

Die Darstellung der gewünschten  $^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3$ -Komplexe verlief in den meisten Fällen analog zur Darstellung der jeweiligen Rhenium-Komplexe. Anstelle der verschiedenen Rhenium-Synthons **84** bzw. **85** werden die Vorläufer mit  $\text{fac-}[^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$  umgesetzt. Zur Synthese von  $\text{fac-}[^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$  bieten sich 2 Möglichkeiten an (Tabelle 14). Die erste und einfachere Variante ist die Verwendung des kommerziell verfügbaren Isolink<sup>®</sup>-Kits der Firma Mallinckrodt (Abbildung 87).



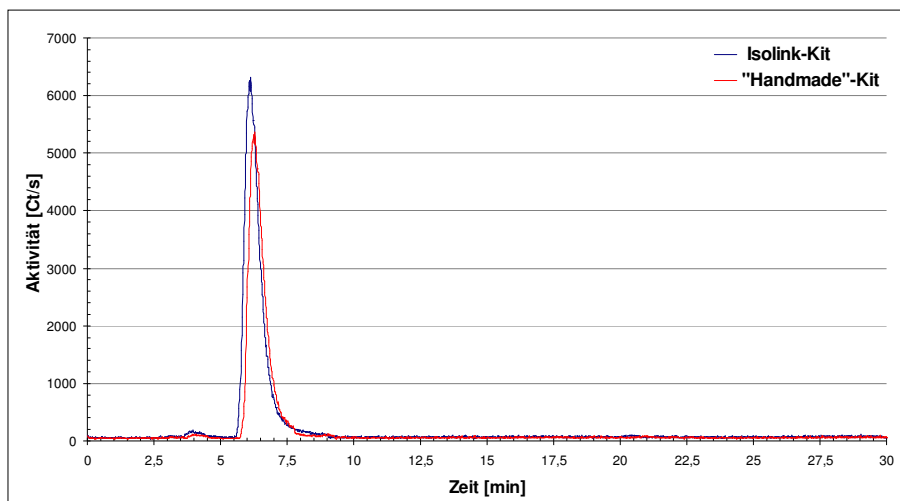
**Abbildung 87:** Isolink-Kit zur Darstellung von  $\text{fac-}[^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$

In das bereits mit den Chemikalien bestückte Vial wurden 1-2 mL (50 MBq – 2 GBq) des Generatoreluats gegeben und die Mischung für 30 Minuten auf 95 °C erhitzt. Die resultierende Mischung kann noch nicht für die Komplexierung verwendet werden und der pH-Wert muss mittels 0,1 N HCl auf ~7 eingestellt werden. Nach abschließender Qualitätskontrolle des Produkts via Radio-HPLC (System 2) konnte  $\text{fac-}[^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$  zur weiteren Umsetzung verwendet werden. Die erzielten radiochemischen Ausbeuten lagen dabei über 98 % mit radiochemischen Reinheiten von über 99 % (Abbildung 88).

	<b>A (IsoLink-Kit)</b>	<b>B („Handmade“ Kit)</b>
<b>Chemikalie:</b>	$\text{K}_2[\text{H}_3\text{BCO}_2]$ (4,5 mg)	$\text{Na}_2\text{BC}$ (4 mg)
	$\text{Na}_2$ -Tatrate · 2 $\text{H}_2\text{O}$ (8,5 mg)	$\text{Na}_2$ -Tatrate · 2 $\text{H}_2\text{O}$ (7mg)
	$\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10 \text{H}_2\text{O}$ (2,85 mg)	$\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10 \text{H}_2\text{O}$ (7 mg)
	$\text{Na}_2\text{CO}_3$ (7,15 mg)	

**Tabelle 14:** Chemikalienübersicht Markierungskits

Die zweite Methode ist die Verwendung eines eigenhändig zusammengestellten Kits. Dabei werden die im Isolink-Kit enthaltenen und vermischten Chemikalien selbst eingewogen und leicht veränderte Chemikalienverhältnisse verwendet. Analog zum Isolink-Kit wurden ebenfalls 1-2 mL (50 MBq - 2 GBq) des Generatoreluats hinzugegeben und die resultierende Mischung für 30 Minuten auf 95 °C erhitzt. Da auf die Verwendung von Natriumcarbonat verzichtet wird, ist keine anschließende Einstellung des pH-Wertes erforderlich. Die Ausbeuten und radiochemischen Reinheiten sind vergleichbar mit denen des Isolink-Kits (Abbildung 88).



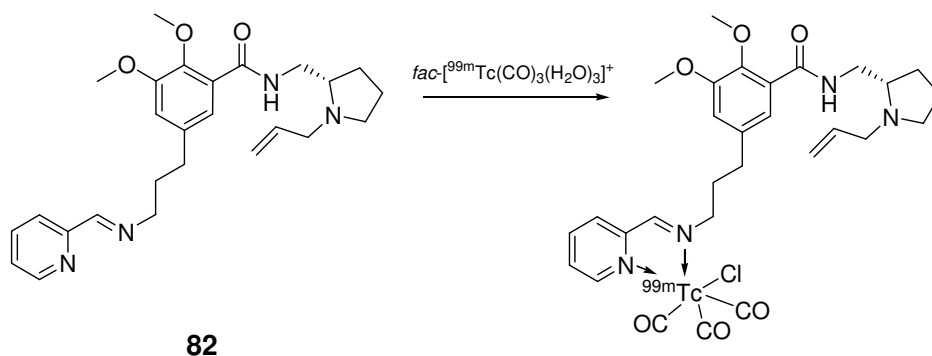
**Abbildung 88:** Qualitätskontrolle  $fac-[^{99m}Tc(CO)_3(H_2O)_3]^+$

In dieser Arbeit wurde alle Markierungen mittels über den Isolink<sup>®</sup>-Kit dargestelltem  $fac-[^{99m}Tc(CO)_3(H_2O)_3]^+$  durchgeführt.

### 3.5.2 $^{99m}Tc(CO)_3$ -Markierung des Imin-Markierungsvorläufers **82**

Für die Markierung von Iminen auf 2-Pyridin-Basis gibt es in der Literatur nur wenige Beispiele [17]. Deshalb wurden Markierungen mit verschiedenen Konzentrationen und Temperaturen zur Ermittlung der optimalen Markierungsparameter (radiochemische Ausbeute, RCA) durchgeführt. In allen Fällen (falls nicht anderweitig gekennzeichnet) wurde das Imin **82** in verschiedenen Konzentrationen in Methanol (Teilvolumen 0,5 mL) gelöst und mit 0,5 mL der  $fac-[^{99m}Tc(CO)_3(H_2O)_3]^+$ -Lösung vereinigt (Gesamtvolumen 1 mL).

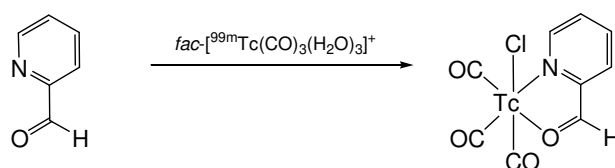




**Abbildung 89:** Markierungsreaktion von **82** mit  $fac-[^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$

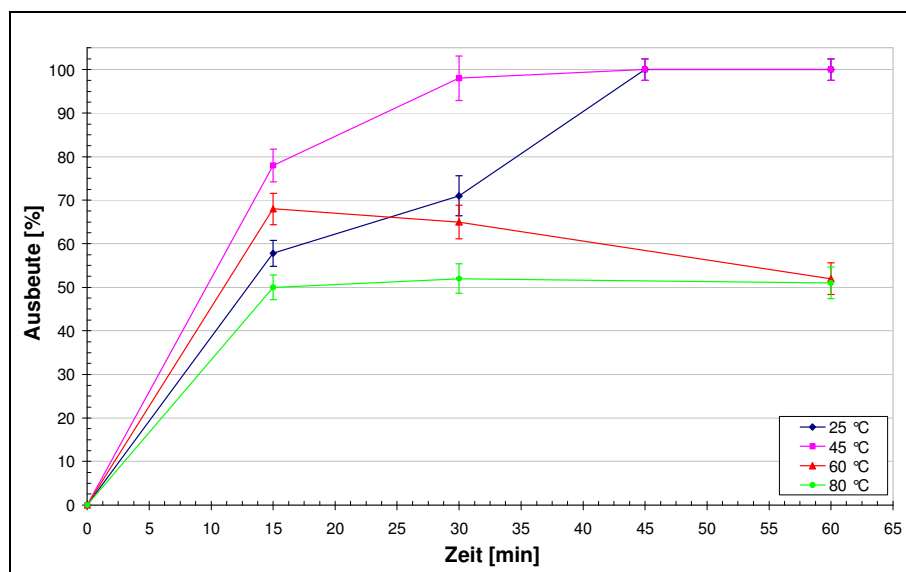
### 3.5.2.1 Abhängigkeit der RCA von Reaktionstemperatur und Vorläuferkonzentration

Als Konzentrationen wurde jeweils die finale Iminkonzentration betrachtet. Das Ziel war es dabei, eine maximale Reaktionsausbeute bei einer gleichzeitigen möglichst geringen Vorläufermenge zu erhalten. Zunächst wurde als Ausgangskonzentration eine Iminkonzentration von  $10^{-3}$  M ( $\sim 450 \mu\text{g/mL}$ ) bei Raumtemperatur betrachtet. Nach einer Reaktionszeit von 45 Minuten war eine komplette Umsetzung des Markierungssynthons zu beobachten (Abbildung 91). Zu den Zeitpunkten 15 Minuten und 30 Minuten war noch ein Nebenprodukt zu registrieren. Dieses ist durch die Markierung von minimal in der Reaktionsmischung vorhandenen Resten an 2-Pyridin-carbaldehyd zu erklären. Dieses bildet mit  $fac-[^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$  ebenfalls einen schwachen Komplex (Abbildung 90), der nach längerer Reaktionszeit durch den wesentlich stärkeren Imin- $^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3$ -Komplex verdrängt wird.



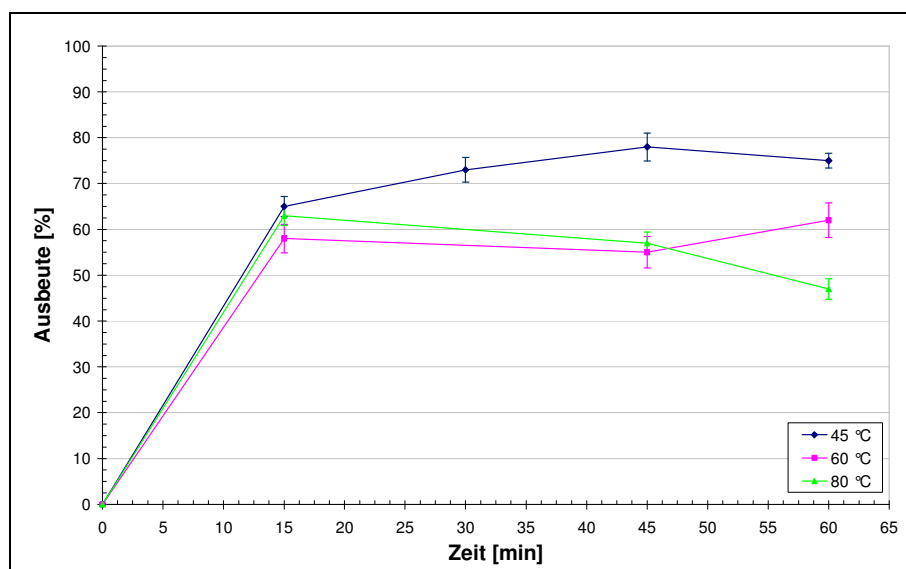
**Abbildung 90:** Bildung des Nebenproduktes aus  $fac-[^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$  und 2-Pyridin-carbaldehyd

Über die Erhöhung der Reaktionstemperatur auf  $45 \text{ }^\circ\text{C}$  konnte die quantitative Umsetzung bereits nach 30 Minuten erreicht werden. Die Erhöhung der Temperatur auf  $60 \text{ }^\circ\text{C}$  oder auch  $80 \text{ }^\circ\text{C}$  resultierte in einer hohen Bildungsrate eines unerwünschten zweiten Nebenproduktes (Abbildung 91).



**Abbildung 91:** Abhängigkeit der radiochemischen Ausbeute von der Reaktionstemperatur ( $10^{-3}$  M Markierungsvorläufer **82**)

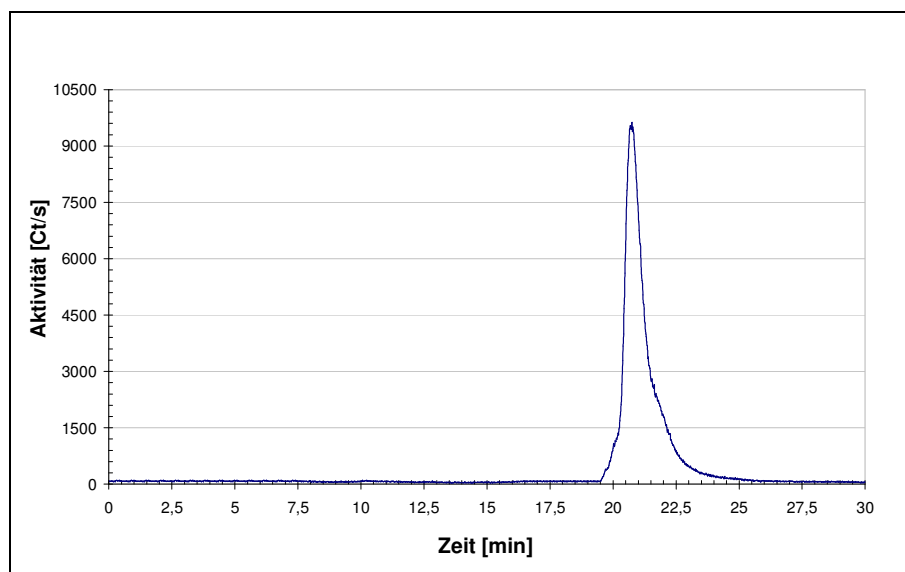
Um die Menge an eingesetztem Markierungsvorläufer reduzieren und gegebenenfalls auf eine spätere Abtrennung des markierten Produktes vom Vorläufer verzichten zu können, wurde als nächste Konzentration eine Imin-Konzentration von  $10^{-4}$  M ( $\sim 45 \mu\text{g/mL}$ ) verwendet. Hier konnte kein vollständiger Umsatz beobachtet werden (Abbildung 92). Selbst bei einer langen Reaktionsdauer von über 2 h war kein vollständiger Umsatz des Markierungssynthons zu beobachten.



**Abbildung 92:** Abhängigkeit der radiochemischen Ausbeute von der Reaktionstemperatur ( $10^{-4}$  M Markierungsvorläufer **82**)

Dabei konnte trotz der unvollständigen Reaktion mit zunehmender Reaktionsdauer eine Zunahme des unerwünschten Nebenproduktes beobachtet werden. Eine Erhöhung der Temperatur auf 60 °C bzw. 80 °C resultierte wie zuvor beobachtet in einem hohen Prozentsatz an Nebenprodukt.

Als optimale Vorläuferkonzentration zeigte sich eine Konzentration von  $2,5 \cdot 10^{-4}$  M ( $\sim 113 \mu\text{g/mL}$ ). Bei einer Reaktionstemperatur von 45 °C ermöglichte diese einen vollständigen Umsatz des Produktes nach einer Reaktionszeit von 30 Minuten (Abbildung 93).



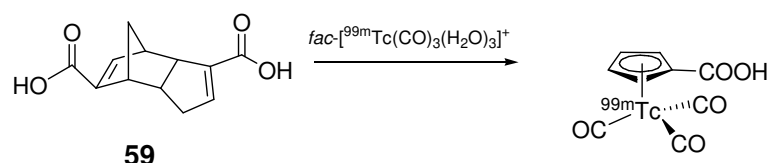
**Abbildung 93:** HPLC-Diagramm der Markierungsreaktionsmischung ( $2,5 \cdot 10^{-4}$  M Markierungsvorläufer **82**, 45 °C, 30 Min.)

### 3.5.3 $^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{CO})_3$ -Markierung der Amido-Cyclopentadien-Derivate

Neben dem Iminvorläufer **82** sollten ebenfalls die beiden Markierungsvorläufer **70** bzw. **71** markiert werden. Diese beiden ergeben nach der Markierung das identische  $^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{CO})_3$ -Markierungsprodukt. Ihre Markierung verläuft über verschiedene Ansätze, weshalb die Markierung der beiden Markierungsvorläufer getrennt in den folgenden Kapiteln diskutiert wird. In allen Fällen (falls nicht anderweitig gekennzeichnet) wurde der Markierungsvorläufer **70** bzw. **71** in verschiedenen Konzentrationen in dem jeweiligen Lösemittel (Teilvolumen 0,5 mL) gelöst und mit 0,5 mL der *fac*- $[\text{}^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$ -Lösung bzw.  $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$  versetzt (Gesamtvolumen 1 mL).

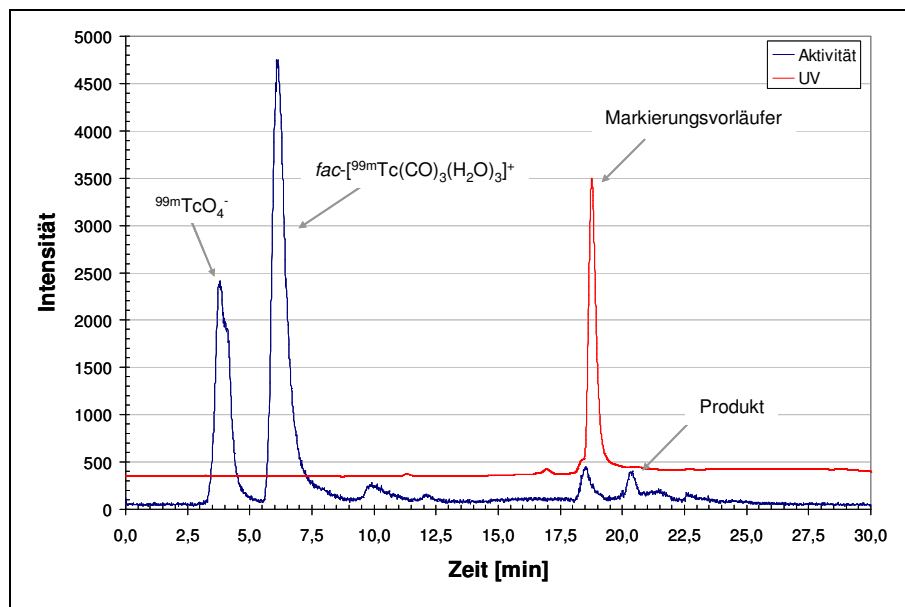
### 3.5.3.1 $^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3$ -Markierung von **70** durch Metall-katalysierte Retro-Diels-Alder-Reaktion

Die erste Möglichkeit zur Darstellung des gewünschten Amido-Cyclopentadien- $^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3$ -Komplexes liegt in einer  $^{99m}\text{Tc}$ -katalysierten Spaltung des dimeren Diels-Alder-Produktes. Diese Markierungsmethode wurde unerwartet bei Markierungsversuchen verschiedener 1-Cyclopentadien-Derivate beobachtet. Es konnte gezeigt werden, dass dimeres 1-Carboxylcyclopentadien - Thiele's Säure **59** durch *fac*- $^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3$ <sup>+</sup> gespalten wird und man das monomere Markierungsprodukt erhält (Abbildung 94) [20].



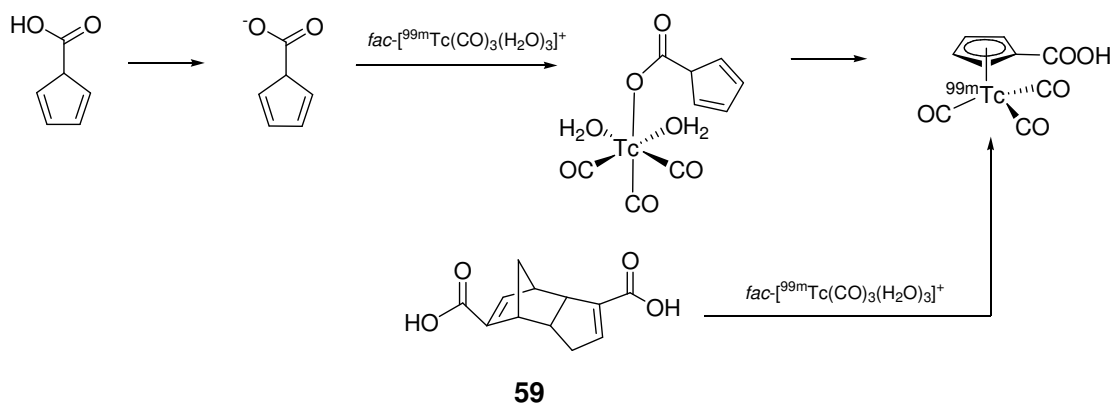
**Abbildung 94:** Reaktion von Thiele's Säure **59** mit *fac*- $^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3$ <sup>+</sup>

Um die thermische Spaltung des Dimers und eine anschließende Markierung des Monomers auszuschließen, wurde die thermische Spaltung von Thiele's Säure ebenfalls untersucht und erst bei Temperaturen von mehr als 165 °C beobachtet [100]. Da für die Markierung jedoch nur Temperaturen bis 90 °C verwendet wurden, konnte eine solche Spaltung ausgeschlossen werden. Neben den verschiedenen Carboxyl-Derivaten konnten einfache Konjugate der Thiele's Säure, die über Kopplung der Carboxylgruppen von **59** mit Aminen (z.B. der Aminofunktion von Glycin) gewonnen wurden, ebenfalls sehr gut markiert werden. Die literaturbeschriebenen Markierungsbedingungen mit einer Ligandenkonzentration von  $10^{-3}$  M und neutralem pH-Wert wurden als Ausgangspunkt für die Optimierung der Markierung gewählt. Erste Versuche zeigten jedoch, dass diese Bedingungen nicht auf das Derivat **70** übertragen werden konnten. Trotz hoher Temperaturen von 95 °C und Reaktionszeiten von bis zu 6 h konnte nicht mehr als 2 % Markierungsprodukt erhalten werden (Abbildung 95).



**Abbildung 95:** HPLC-Diagramm der Markierungsreaktionsmischung  
( $10^{-3}$  M Markierungsvorläufer 70, 95 °C, 60 Min.)

Um eine Komplexierung des Technetiums durch Cyclopentadien zu erreichen, muss zunächst ein Proton des Cyclopentadienrings abstrahiert werden. Die Acidität der C-H-Bindung in wässrigem Milieu ist jedoch zu schwach, um eine Deprotonierung in neutralem Milieu zu erreichen. Dennoch ließen sich die literaturbeschriebenen Thiele's Säure-Derivate in neutralem Milieu markieren. Ein Erklärungsansatz beschreibt eine „Vor“-Koordination des Technetiums durch die Carboxylfunktion/en und einer anschließenden Komplexierung an den Cyclopentadienring (Abbildung 96) [20].



**Abbildung 96:** Mechanistische Darstellung der Markierung von **59** mit  $fac-[^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$  [20]

Um die Abhängigkeit des pH-Wertes auf die Markierung zu untersuchen, wurde systematisch der pH-Wert der Reaktionslösung variiert. Hierfür wurde von dem

neutralen  $fac-[^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$  gestartet und die Reaktionslösung mit 0,1 N NaOH oder 0,1 N HCl auf den gewünschten pH-Wert eingestellt. Limitiert wird der pH-Wert im sauren Bereich durch die Stabilität des Markierungssynthons  $fac-[^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$ , welches sich unter diesen Bedingungen zersetzt und für eine Markierung nicht mehr zur Verfügung steht. Die Variation der pH-Werte ergab ebenfalls nicht mehr als 3 % Markierungsausbeute. In allen Fällen konnte analog zu Abbildung 95 lediglich der Markierungsvorläufer, sowie Pertechnetat bzw.  $fac-[^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$  nachgewiesen werden. In Tabelle 15 werden die verschiedenen Markierungsbedingungen zusammengefasst.

MV – 70 [M]	t [h]	pH	Anteil MeOH [Vol. %]	Ausbeute [%]
$10^{-3}$	1, 2, 4, 6	7	10, 30, 50, 70	<2 %
$10^{-3}$	1, 2, 4, 6	7,5; 8; 8,5; 9	50	<2 %
$10^{-3}$	1, 2, 4, 6	5; 5,5; 6; 6,5;	50	<1 %
$2,5 \cdot 10^{-3}$	1, 2, 4, 6	7	30,50	< 2 %
$5 \cdot 10^{-3}$	1, 2, 4, 6	7	30,50	< 3 %

**Tabelle 15:** Übersicht der Markierungsversuche von **70** mit  $fac-[^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$  bei  $T = 95 \text{ }^\circ\text{C}$  (Ölbad)

Um höhere Reaktionstemperaturen ( $T = 120 \text{ }^\circ\text{C}$ ) nutzen zu können, wurde in weiteren Experimenten anstelle von Methanol DMF bzw. DMSO verwendet. Auch dieser Tausch resultierte in keiner Erhöhung der Markierungsausbeute. Die Nutzung von DMSO wirkte sich zusätzlich negativ auf das Markierungssynthon aus, da offensichtlich DMSO als Oxidationsmittel fungierte und die Tc(I)-Spezies zu Pertechnetat - Tc(VII) reoxidierte.

Mikrowellengestützte Markierungen führen häufig zu einer Erhöhung der Markierungsausbeute bei kürzeren Reaktionszeiten. Neben einem sehr hohen Energieeintrag durch die Mikrowelle (MW) besteht außerdem die Möglichkeit der Durchführung von Reaktionen unter Druck (bis 10 bar). Aus diesem Grund wurden neben den klassisch im Ölbad durchgeführten Experimenten Markierungsexperimente in der Mikrowelle durchgeführt (Tabelle 16). Auch hier wurde keine Markierung erzielt, vielmehr wurde das Markierungssynthon schnell reoxidiert. Dies lässt sich in bei einigen Reaktionen durch die Nutzung von DMSO bzw. durch die schlechte Möglichkeit des Luftausschlusses bei der Reaktion erklären. Je nach Temperatur war bereits nach wenigen Minuten das Synthon  $fac-[^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$  komplett reoxidiert.

Eine Erklärung für die generell schlechten Markierungsausbeuten zu finden fällt schwer, da bisher wenige strukturell vergleichbare Moleküle markiert wurden und der

exakte Mechanismus der Reaktion bisher ungeklärt ist. In bisher unpublizierten Ergebnissen der Gruppe Alberto spiegelt sich die Problematik ebenfalls wieder. Derivate, die nach bisher gesammelten Erfahrungen eine gute Markierung ergeben sollten, ließen sich schwer markieren.

Die bisher erforschten Derivate sind zudem alle von einfacherer Struktur und besitzen nur eine koordinierende funktionelle Gruppe (Amid, Carboxyl oder Carbonyl) pro Cyclopentadienring, die zusätzlich unmittelbar am Cyclopentadienring lokalisiert ist. Wenn man nun wie in Abbildung 96 gezeigt von einer „Vor“-Koordination durch die funktionelle Gruppe ausgeht, besteht durch die Benzamidfunktionen von **70** ebenfalls die Möglichkeit einer Koordination, die in Konkurrenz zur am Chelator befindlichen Amidfunktion stehen könnte. Der räumliche Abstand eines an die Benzamidfunktion koordinierten Technetiums zu dem dimeren Chelator könnte somit ein Aufbrechen des Diens und Dienophils in zwei einzelne Cyclopentadienringe verhindern.

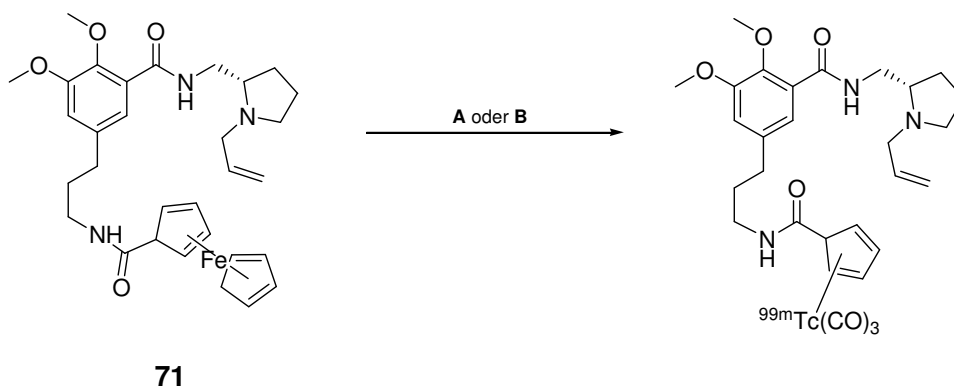
MV – 70 [M]	t	pH	LM	T [°C]	Methode	Ausbeute [%]
10 <sup>-3</sup>	1 h, 2 h	7	DMSO, 50 %	120	Ölbad	< 2 %
10 <sup>-3</sup>	1 h, 2 h	7	DMF, 50 %	120	Ölbad	< 1 %
10 <sup>-3</sup>	1, 3, 5, 10 Min	7	DMSO, 50 %	120	MW	< 1 %
10 <sup>-3</sup>	1, 3, 5, 10 Min	7	DMSO, 50 %	120	MW	< 2 %
10 <sup>-3</sup>	5, 10 Min	7	DMF, 30 %	135	MW	< 1 %
10 <sup>-3</sup>	5, 10 Min	7	DMSO, 30 %	135	MW	< 2 %

**Tabelle 16:** Übersicht über Markierungsversuche von **70** mit  $fac-[^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$  bei verschiedenen Temperaturen (Ölbad und Mikrowelle)

### 3.5.4 <sup>99m</sup>Tc(CO)<sub>3</sub>-Markierung von **71** durch eine Ligandenaustauschmarkierung

Als zweite Markierungsmöglichkeit zur Darstellung des Amido-Cyclopentadien-<sup>99m</sup>Tc(CO)<sub>3</sub>-Komplexes bietet sich die Umsetzung des Ferrocen-Derivates **71** mit unterschiedlichen Technetium-Spezies an (Abbildung 97). In dieser Reaktion wird der Ferrocen-Sandwich-Komplex gespalten und das Eisen(II)-Zentralteilchen durch den <sup>99m</sup>Tc(CO)<sub>3</sub>-Kern verdrängt. Im Jahr 1992 konnte Wenzel die zuvor nur mit Ruthenium an Ferrocen-Derivaten bekannte Reaktion erstmals mit Technetium durchführen [18]. Hierfür setzte er verschiedene Ferrocen-Derivate, Pertechnetat und einen Carbonyldonor wie z.B. Mn(CO)<sub>5</sub>Br oder Fe(CO)<sub>9</sub> in verschiedenen organischen Lösemitteln wie MeOH oder THF miteinander in guten Ausbeuten um. Außerdem konnte er bei

seinen Studien aufzeigen, dass die Verwendung eines Reduktionsmittels wie  $\text{Sn(II)Cl}_2$  für die Reaktion nicht notwendig war. Er erklärte dies mit der Reduktion des Technetiums durch einen kleinen Teil der Ferrocen-Spezies (Eisen(II)), welche zu einer Ferrocenium-Spezies (Eisen(III)) umgesetzt wurde. Diese Markierungsmethode wurde von der Gruppe um Katzenellenbogen aufgegriffen und weiter ausgearbeitet [108].



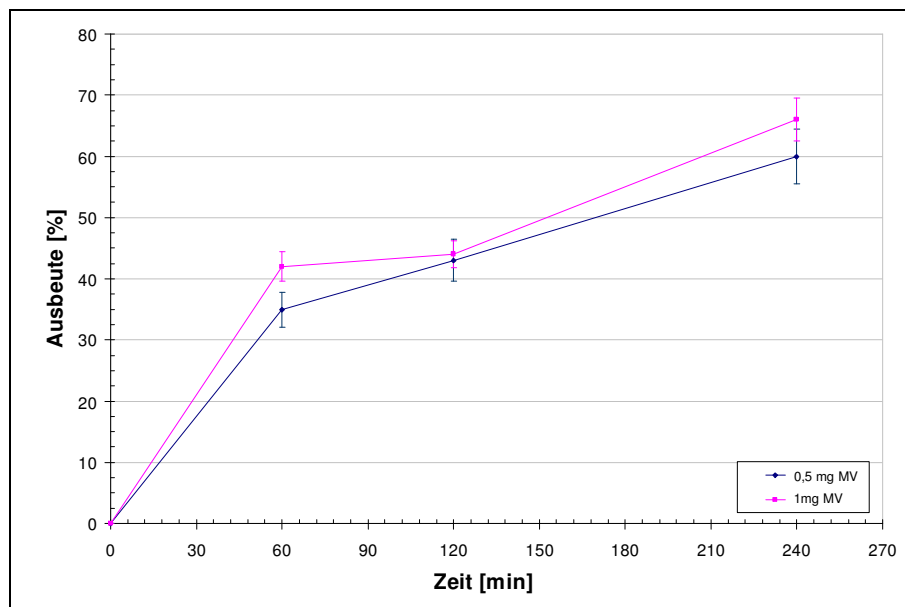
**A:**  $\text{fac-}[^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$

**B:**  $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ ,  $\text{Mn}(\text{CO})_5\text{Br}$

**Abbildung 97:** Allgemeines Markierungsschema des Ferrocen-Derivates

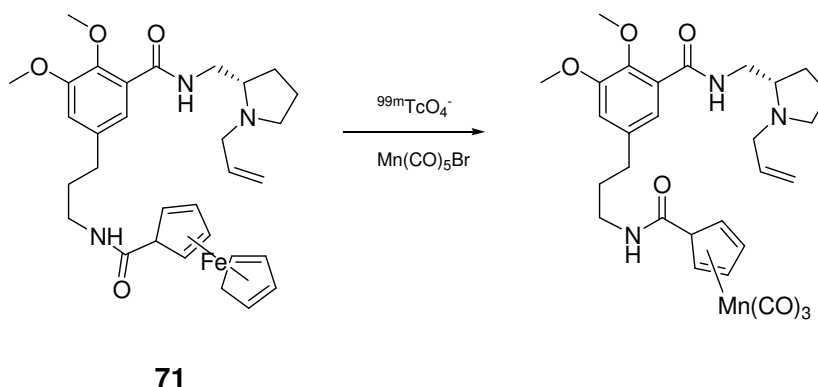
Sie beschrieben ebenso wie Wenzel Ausbeuten von bis zu 95 % bei Reaktionszeiten von einer Stunde [108]. Der Nachteil der Reaktion liegt in der Verwendung von Bedingungen eines Autoklaven, d.h. die Reaktionen werden in verschlossenen, druckresistenten Glasgefäßen durchgeführt und auf Temperaturen (z.B. 130 °C bei der Verwendung von MeOH), die weit über dem Siedepunkt der jeweiligen Lösemittel liegt, erhitzt. Diese Reaktionsbedingungen waren in Mainz nicht umsetzbar, weshalb die gängigen Lösemittel wie MeOH oder THF gegen DMF ausgetauscht wurden um eine hohe Reaktionstemperatur gewährleisten zu können. Erste Versuche bei 120 °C mit einer MV-Konzentration von  $10^{-3}$  M (Gesamtkonzentration) in DMF (50 Vol. %) mit  $\text{Mn}(\text{CO})_5\text{Br}$  als CO-Donor ergaben nach Reaktionszeiten von einer Stunde Ausbeuten von 35 % (Abbildung 98).



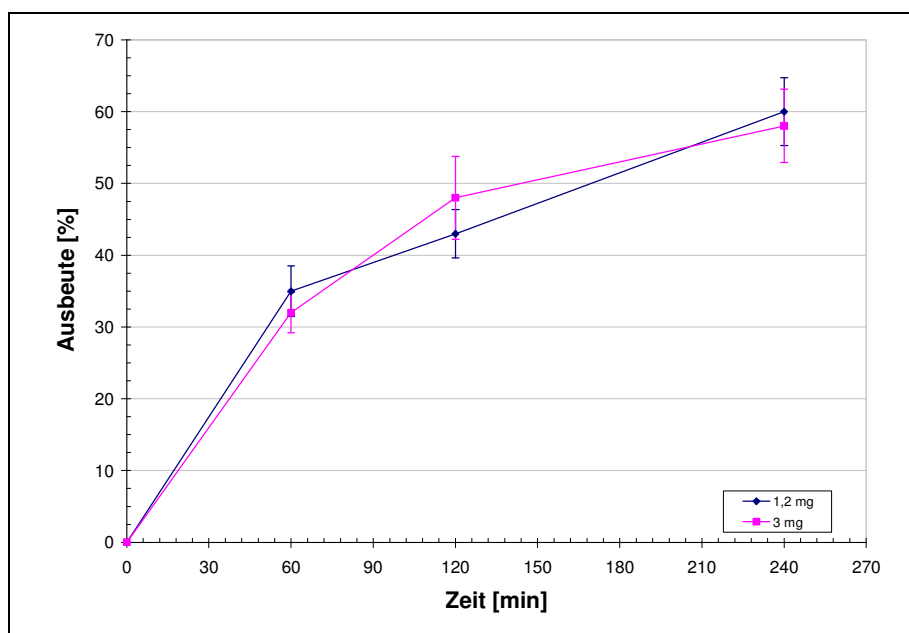


**Abbildung 98:** Abhängigkeit der radiochemischen Ausbeute von der Menge an Markierungsvorläufer **71** bei  $T = 120\text{ °C}$

Die Erhöhung der Reaktionszeit auf zwei Stunden erhöhte die Ausbeute auf 43 %. Eine weitere Verlängerung der Reaktionszeit auf 4 Stunden resultierte in 60 % Ausbeute. Dabei spielte die Veränderung der Konzentration an  $\text{Mn}(\text{CO})_5\text{Br}$  ( $1 \cdot 10^{-3}$  –  $1 \cdot 10^{-4}$  M) eine geringe Rolle in der Ausbeute (Abbildung 100). Die in der Literatur für einige Derivate beschriebene Verminderung der spezifischen Aktivität durch das Mangan-substituierte Nebenprodukt anstelle des Technetium-Komplexes konnte in dieser Reaktion nicht beobachtet werden.

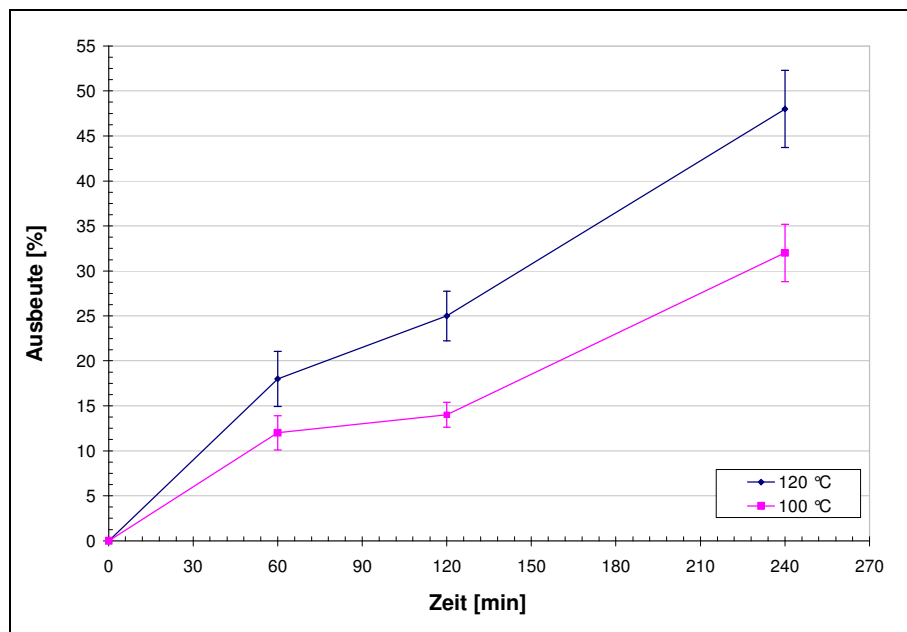


**Abbildung 99:** Potentielle Nebenreaktion während der Markierung mit  $\text{Mn}(\text{CO})_5\text{Br}$  und  $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$



**Abbildung 100:** Abhängigkeit der radiochemischen Ausbeute von der Menge  $\text{Mn}(\text{CO})_5\text{Br}$  ( $10^{-3}$  M MV 71,  $T = 120$  °C)

Aufgrund der oben bereits erwähnten Probleme mit schlecht abtrennbaren Nebenprodukten untersuchte Alberto et al. die Möglichkeit,  $\text{fac-}[^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$  als Markierungsvorläufer einzusetzen [109]. Es konnte gezeigt werden, dass sich die Reaktion ebenfalls mit sehr guten Ausbeuten von bis zu 90 % durchführen ließ. Die Reaktion setzte jedoch die Verwendung von DMSO und vor allem Reaktionszeiten von bis zu 4 Stunden für einen guten Umsatz voraus. Analoge Umsetzungen in DMF mit  $\text{fac-}[^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$  in geschlossenen Gefäßen bei über dem Siedepunkt des Lösemittels liegenden Temperaturen zeigten ebenfalls sehr gute Ausbeuten von über 90 % bei wesentlich kürzeren Reaktionszeiten. Aus diesem Grund wurde die Reaktion in DMSO im Ölbad und der Mikrowelle bei einer Temperatur von 120 °C ausgearbeitet. Als Markierungsvorläuferkonzentration wurden  $10^{-3}$  M analog zur Markierung mit  $\text{Mn}(\text{CO})_5\text{Br}$  und Pertechetat verwendet. Die erhaltenen Ergebnisse (Abbildung 101) bestätigten die in der Literatur beschriebenen Umsetzungen. Nach einer Stunde Reaktionszeit erhielt man lediglich eine Ausbeute von etwa 20 %. Erhitzte man die Reaktion für weitere 3 Stunden, so erhielt man eine maximale Ausbeute von etwa 50 %. Die Übertragung der Reaktion auf die Mikrowelle resultierte in den gleichen Problemen, wie zuvor beschrieben. Nach nur kurzen Zeiten war das Markierungssyntheton  $\text{fac-}[^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$  oxidiert und eine Markierung nicht mehr möglich.



**Abbildung 101:** Abhängigkeit der radiochemischen Ausbeute von der Reaktionstemperatur ( $10^{-3}$  M Markierungsvorläufer **71**,  $fac-[^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$ )

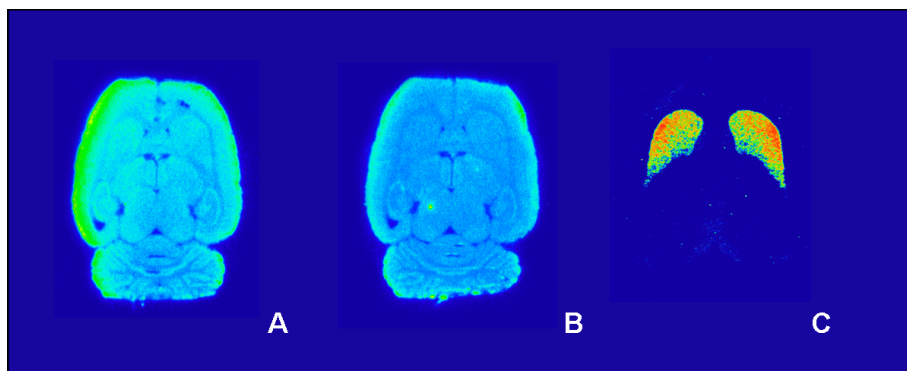
Für die biologischen Experimente wurde daher auf die erste Reaktionsmöglichkeit der Umsetzung mit  $\text{Mn}(\text{CO})_5\text{Br}$  zurückgegriffen, da hier in kurzen Reaktionszeiten höhere Markierungsausbeuten möglich waren.

### 3.5.5 Ergebnisse und Diskussion der Autoradiographien

Nach der Markierung und Isolation der Liganden [ $^{99m}\text{Tc}$ ]73 und [ $^{99m}\text{Tc}$ ]86 sollten die für die Rhenium-Komplexe ermittelten Affinitäten in autoradiographischen Studien überprüft und das Potential der Liganden untersucht werden. Die Evaluierung der Radioliganden mittels Autoradiographien fand in Kooperation mit der Psychiatrischen Klinik und Polyklinik der Universität Mainz in Zusammenarbeit mit Frau Vanessa Bockhart statt.

Für die Autoradiographien wurden 14  $\mu\text{m}$  dicke, transversale Rattenhirnschnitte verwendet. Die Radioliganden wurden in Tris-HCl-Puffer (50 mM, pH= 7,4) aufgenommen und in verschiedenen Aktivitätskonzentrationen (10 kBq/mL, 25 kBq/mL, 50 kBq/mL, 100 kBq/mL) auf die Rattenhirnschnitte gegeben. Die Expositionszeit auf der Fotoplatte betrug 12 h. Jede Aktivitätskonzentration wurde mit  $n = 4$  Versuchen durchgeführt und zur Bestimmung der unspezifischen Bindung mit Haloperidol (10  $\mu\text{M}$ ) verdrängt.

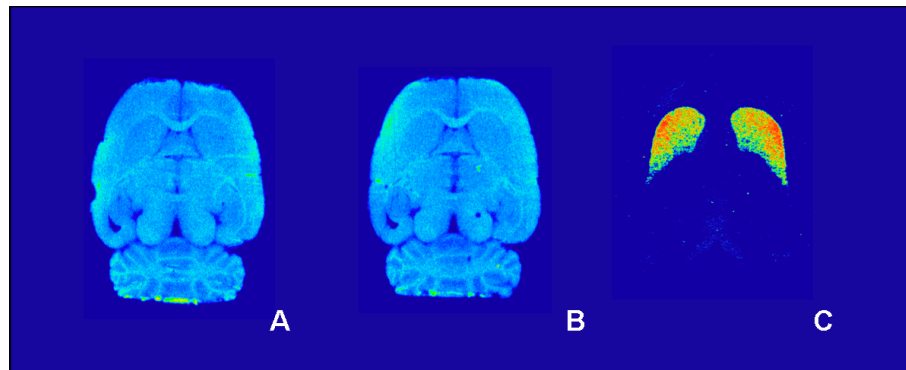
Die Resultate sind in Abbildung 102 und Abbildung 103 für die Aktivitätskonzentration 25 kBq/ml ([ $^{99m}\text{Tc}$ ]73 und [ $^{99m}\text{Tc}$ ]86) und 2 nM für [ $^3\text{H}$ ]Fallypride dargestellt. Die erhaltenen Bilder sind in Falschfarbe mit dunkelblau als Hintergrundfarbe und rot als maximale Signalintensität dargestellt.



**Abbildung 102:** Transversale Autoradiographien auf 14  $\mu\text{m}$  Rattenhirnschnitten mit **A:** [ $^{99m}\text{Tc}$ ]86; **B:** [ $^{99m}\text{Tc}$ ]86 + Haloperidol; **C:** [ $^3\text{H}$ ]Fallypride

Beide Liganden zeigen in den Autoradiographien eine starke unspezifische Bindung in allen Hirnarealen. Eine starke Anreicherung im Striatum, wie sie beispielsweise für [ $^{18}\text{F}$ ]Fallypride typisch ist, ist hier nicht zu beobachten. Eine Abgrenzung einzelner Hirnbereiche und somit Quantifizierung der Aktivität war nur schwer möglich. Die zur Bestimmung der unspezifischen Bindung durchgeführten Verdrängungsexperimente

mit Haloperidol konnten die starke unspezifische Bindung der Liganden bestätigen. Haloperidol (ein D<sub>2</sub>-hochaffines Butyrophenon) befindet sich dabei in Konkurrenz zu dem Radioliganden um die Bindungsplätze an den Dopaminrezeptoren. In den Verdrängungsexperimenten sollte deshalb eine verminderte Bindung des Liganden in den Dopamin-Rezeptor reichen Hirnarealen (wie dem Striatum) zu erkennen sein. Die durchgeführten Experimente zeigen jedoch kaum Unterschied zwischen den nicht verdrängten bzw. verdrängten Hirnschnitten was eine starke unspezifische Bindung der Liganden bestätigt.



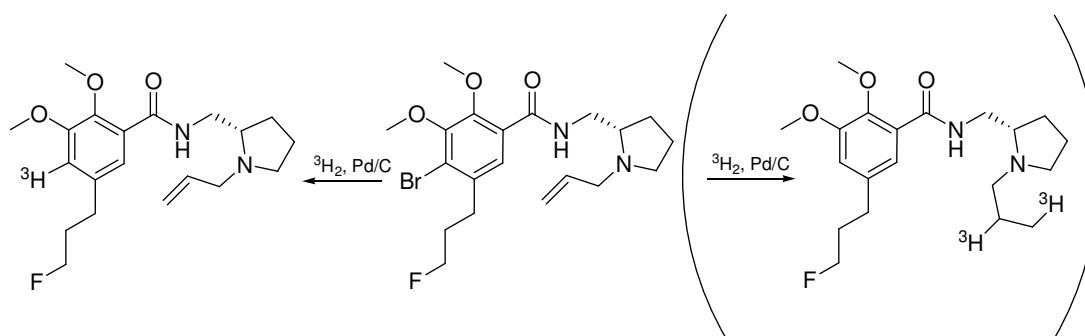
**Abbildung 103:** Transversale Autoradiographien auf 14 µm Rattenhirnschnitten mit  
**A:** [<sup>99m</sup>Tc]73; **B:** [<sup>99m</sup>Tc]73 + Haloperidol; **C:** [<sup>3</sup>H]Fallypride

Die erhaltenen Ergebnisse lassen sich durch die schlechten Affinitätswerte der Liganden und ihre schlechten Selektivitäten gegenüber anderen Rezeptorsystemen erklären.

## 4 [<sup>3</sup>H]Fallypride

Um die verschiedenen Technetium-99m-Derivate mit dem Ausgangsmolekül Fallypride vergleichen zu können war es das Ziel, anstelle des <sup>18</sup>F-markierten Derivates ein langlebiges <sup>3</sup>H-markiertes Analogon zu entwickeln. Die Einführung von Tritium in das Molekül verändert dessen biologische Eigenschaften nicht und bietet über die lange Halbwertszeit des Tritiums von 12,3 Jahren und seiner niedrigen  $\beta$ -Energie ( $E_{\text{max}} = 30 \text{ keV}$ ) optimale Parameter für Vergleichsstudien. Zusätzlich können für die durchgeführten Autoradiographien Röntgenfilme verwendet werden, die eine höhere Auflösung ermöglichen.

Betrachtet man sich die Struktur von Fallypride **99**, so erkennt man 2 potentielle Möglichkeiten zur Einführung von Tritium in das Zielmolekül. Die erste Möglichkeit stellt den wohl am häufigsten verwendeten Weg der Einführung von Tritium in organische Moleküle dar: Über die Einführung eines Halogenatoms (z.B. Chlor oder Brom) an eines der unsubstituierten aromatischen Kohlenstoffatome und finale Substitution des Halogens durch Tritium wäre eine definierte Einführung des Tritiums möglich (Abbildung 104). Limitiert wird diese Methode durch die notwendige Verwendung eines Katalysators wie z.B. Pd/C, was in der Reduktion der allylischen Doppelbindung als unerwünschte Nebenreaktion resultieren könnte (Abbildung 104). Eine Trennung der verschiedenen Produkte könnte aufgrund der sehr ähnlichen Struktur problematisch werden.



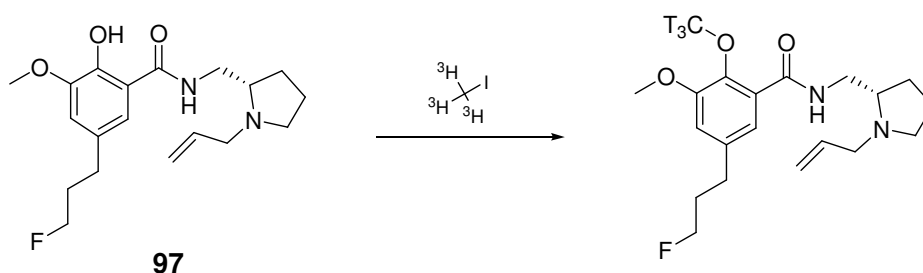
**Abbildung 104:** Potentielle Möglichkeit zur Einführung von Tritium in Fallypride **99**

Eine einfachere, unproblematischere Einführung von Tritium in das Fallypride ist über die Umsetzung einer freien phenolischen Hydroxylgruppe mittels eines tritierten Methylierungsreagenz wie z.B. [<sup>3</sup>H]Methyliodid oder [<sup>3</sup>H]Dimethylsulfat zu erwarten (Abbildung 105). Ein weiterer Vorteil eines solchen Derivats wäre, dass dieses auf-

grund der Einführung von bis zu 3 Tritiumatomen in einer höheren spezifischen Aktivität resultieren würde.

#### 4.1 Synthese des Markierungsvorläufers Norfallypride

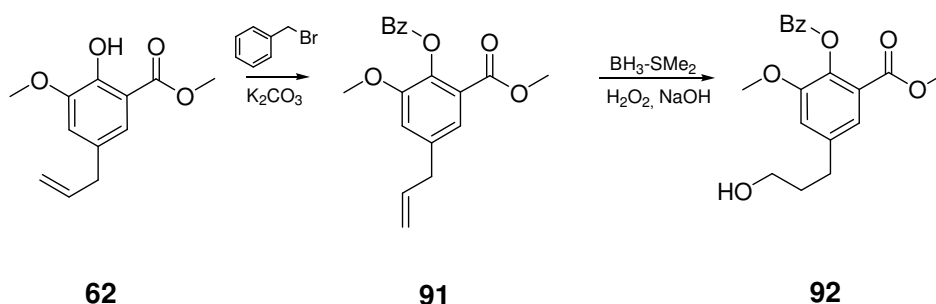
Der für eine solche Methylierung benötigte „Nor“-Vorläufer ist in der Literatur bereits für die Synthese von [ $^{11}\text{C}$ ]Fallypride beschrieben [110]. Die Schutzgruppenstrategie sowie die Darstellung der jeweiligen Derivate wurde jedoch überarbeitet und an die bestehenden optimierten Reaktionen zur Darstellung von **65** bzw. **66** angepasst.



**Abbildung 105:** Vereinfachtes Syntheschema der Tritiummarkierung ausgehend von **97**

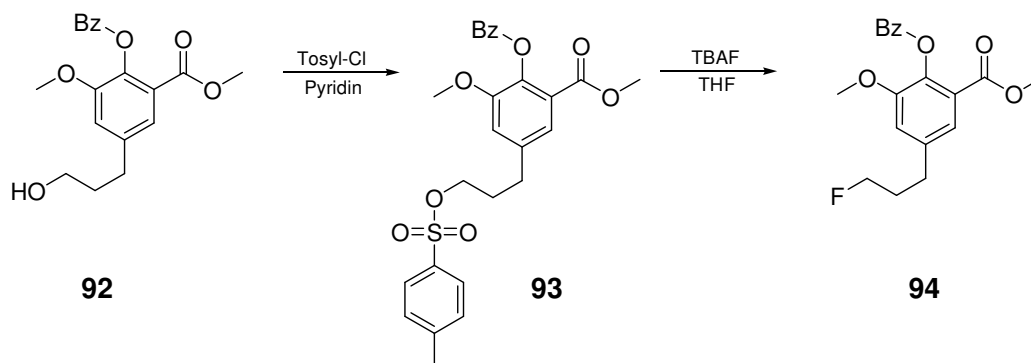
Das gewünschte Norfallypride **97** sollte analog zu den zuvor dargestellten Derivaten des Fallyprides über die Umsetzung des Benzoesäure-Derivats mit (*S*)-1-Allyl-2-aminomethylpyrrolidin **10** zum finalen Norfallypride **97** dargestellt werden.

Die Synthese der benötigten 2-Hydroxy-5-(3-fluorpropyl)-3-methoxy-benzoesäure **96** startet vom bereits dargestellten 5-Allyl-2-hydroxy-3-methoxy-benzoesäuremethylester **62**. Über die Umsetzung der freien phenolischen OH-Gruppe mit Benzylbromid wurde nahezu quantitativ die Benzylschutzgruppe eingeführt. Analog zum Dimethoxy-Derivat **64**, wurde über eine Hydroborierung mit anschließender Aufarbeitung mit Wasserstoffperoxid und NaOH die Allylgruppe zur 3-Hydroxypropylgruppe mit 50 % Ausbeute umgesetzt (Abbildung 106).



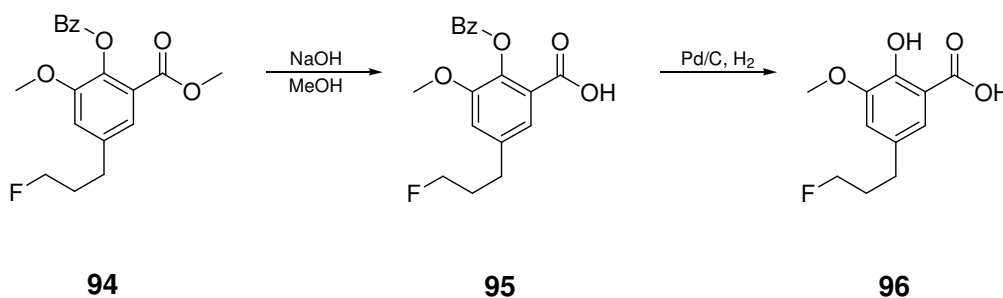
**Abbildung 106:** Syntheschema von 2-(Benzyloxy)-5-(3-hydroxypropyl)-3-methoxybenzoesäuremethylester **92**

Zur Einführung von Fluor in organische Moleküle bieten sich mehrere Möglichkeiten, wie z.B. die direkte Umsetzung der Hydroxylgruppe mit Diethylaminosulfurtrifluorid (DAST) zum Fluor-Derivat, an. Eine häufig angewandte Möglichkeit ist die Umsetzung guter Abgangsgruppe wie Tosylaten, Mesylaten etc. mit Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF). Zur Darstellung des benötigten Tosyl-Derivates **93** wurde **92** mit Tosylchlorid und Pyridin in einer Ausbeute von 65 % eingeführt und die Abgangsgruppe im nächsten Schritt der Reaktion mittels TBAF quantitativ gegen Fluor ausgetauscht (Abbildung 107) [110].



**Abbildung 107:** Syntheschema von 2-(Benzyloxy)-5-(3-fluorpropyl)-3-methoxybenzoesäuremethyl ester **94**

Im Anschluss an die Einführung des Fluors wurde der Methylester mit Natriumhydroxid gespalten und die Benzoesäure **95** ohne weitere Aufreinigung direkt mit Pd/C und Wasserstoff zur Abspaltung der Benzylschutzgruppe umgesetzt. Die entstandene 2-Hydroxy-5-(3-fluorpropyl)-3-methoxybenzoesäure **96** konnte ohne weitere Aufreinigung direkt weiter eingesetzt werden (Abbildung 108).

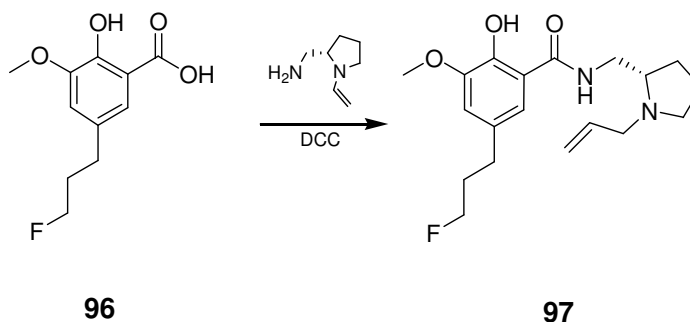


**Abbildung 108:** Syntheschema von 2-Hydroxy-5-(3-fluorpropyl)-3-methoxybenzoesäure **96**

Anders als bei den zuvor dargestellten Benzamiden wurde in diesem Fall die Benzoesäure und das Amin mittels DCC zum gewünschten Norfallypride **97** verknüpft. Der Grund hierfür liegt in der Beobachtung einer Esterbildung zwischen der phenolischen Hydroxylgruppe und der Benzoesäure bei der Verwendung von Ethylchlorformiat.



Über die Verwendung des sterisch anspruchsvolleren DCC's kann diese Esterbildung vermieden und das gewünschte Derivat dargestellt werden (Abbildung 109).



**Abbildung 109:** Syntheschema von Norfallypride **97** mittels DCC

## 4.2 Synthese des $^1\text{H}$ -Standards [ $^1\text{H}$ ]Fallypride

Für die notwendige HPLC-Analyse bzw. HPLC-Aufreinigung des Markierungsproduktes wurde zusätzlich zu dem Markierungsvorläufer der „kalte“ Standard [ $^1\text{H}$ ]Fallypride benötigt. Dieser kann über drei verschiedene Wege aus in anderen Synthesen benötigten Produkten dargestellt werden. Die erste Möglichkeit besteht in dem Umsatz des zuvor dargestellten Tosyl-Derivates **77** mit TBAF, analog zur Einführung des Fluoratoms in **94**. Hier wurde analog zu **94** ein schneller Umsatz des Tosyl-Derivates bei 50 °C beobachtet. Innerhalb von 3 Stunden war das komplette Edukt umgesetzt und das Produkt konnte mit 90 % Ausbeute mittels Säulenchromatographie erhalten werden. Eine zweite Möglichkeit ist die Umsetzung der 2-Hydroxy-5-(3-fluorpropyl)-3-methoxybenzoesäure **96** mit Methyljodid und Kaliumcarbonat unter anschließender Verseifung des als Nebenprodukt entstandenen Methylesters mit NaOH zu 5-(3-Fluorpropyl)-2,3-dimethoxybenzoesäure **98**. Diese Benzoesäure lässt sich anschliessend mit Ethylchlorformiat und **10** analog zu den zuvor dargestellten Benzamiden ebenfalls zu **99** umsetzen. Die Ausbeute über beide Stufen betrug für diese Variante 58 %.

Als dritte Variante bietet sich die Umsetzung von Norfallypride **97** mit Methyljodid analog zur ausgearbeiteten Markierung an. Diese Variante wurde aufgrund des größeren Bedarfs an Norfallypride nicht durchgeführt.

Nach Analyse des Produktes mittels  $^1\text{H}$ -NMR,  $^{13}\text{C}$ -NMR und hochaufgelöster Masse wurde das Produkt zur Reinheitsanalyse in die für die zur [ $^{18}\text{F}$ ]Fallypride-Qualitätskontrolle genutzte HPLC injiziert und eine Reinheit von größer 96 % ermittelt (Abbildung 110).

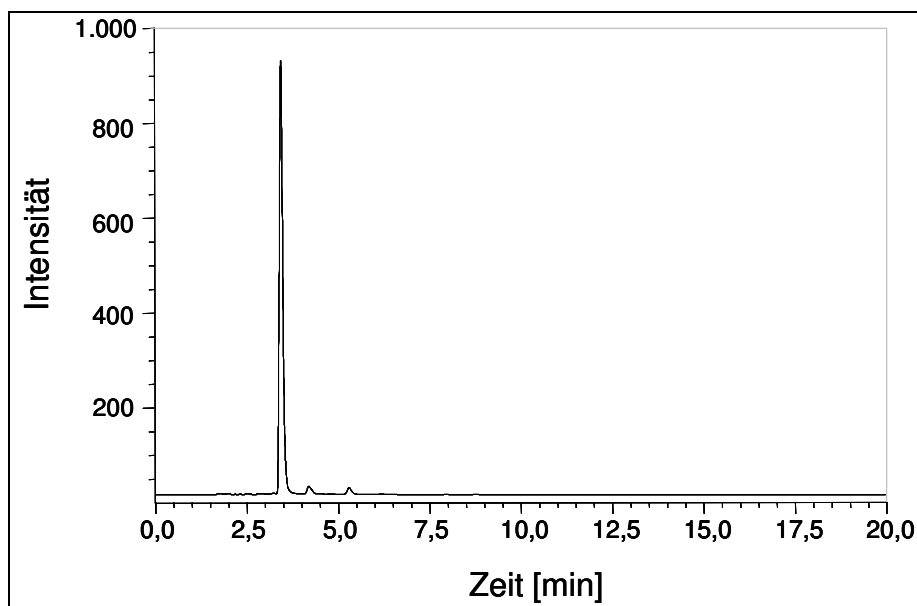


Abbildung 110: HPLC-Diagramm von [<sup>1</sup>H]Fallypride 99

### 4.3 Ausarbeitung der Markierung mit [<sup>3</sup>H]Methylnosylat

Betrachtet man die Liste der geeigneten und verfügbaren tritierten Methylierungsmittel, so erkennt man, dass die am meisten verwendeten Mittel (<sup>3</sup>H)<sub>6</sub>-Dimethylsulfat und vor allem (<sup>3</sup>H)<sub>3</sub>-Methyliodid sind. Der Nachteil an Dimethylsulfat liegt in seinem hohen Preis und einer nicht quantitativen Übertragung der beiden Methylgruppen. Dieser Nachteil besteht bei Methyliodid nicht. Der niedrige Siedepunkt von nur 42 °C und die damit verbundene hohe Flüchtigkeit erschweren einen Umgang und erhöhen das Kontaminationsrisiko. Ein immer häufiger verwendetes Methylierungsmittel ist [<sup>3</sup>H]Methylnosylat, welches aus dem Silbersalz der Sulfonsäure und [<sup>3</sup>H]Methyliodid gewonnen wird (Abbildung 111). Der Vorteil dieses Methylierungsmittel liegt in seinem hohen Siedepunkt, der damit verbundenen geringen Flüchtigkeit und somit der Möglichkeit, die Reaktionsmischung erhitzen zu können. Die in para-Position befindliche Nitrogruppe erhöht die Reaktivität, so dass diese mit der von Dimethylsulfat vergleichbar ist.

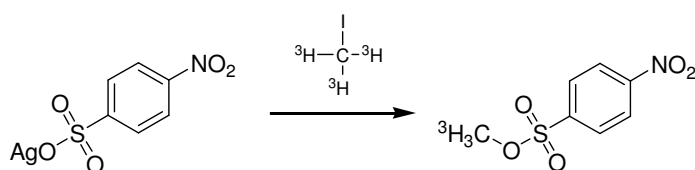
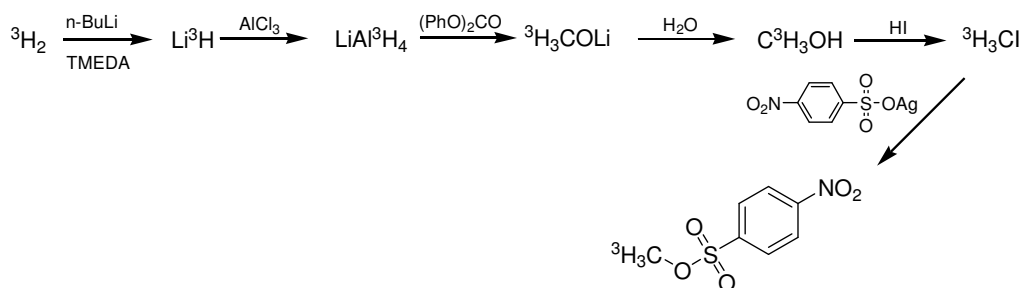


Abbildung 111: Syntheschema von <sup>3</sup>H-markiertem Methylnosylat

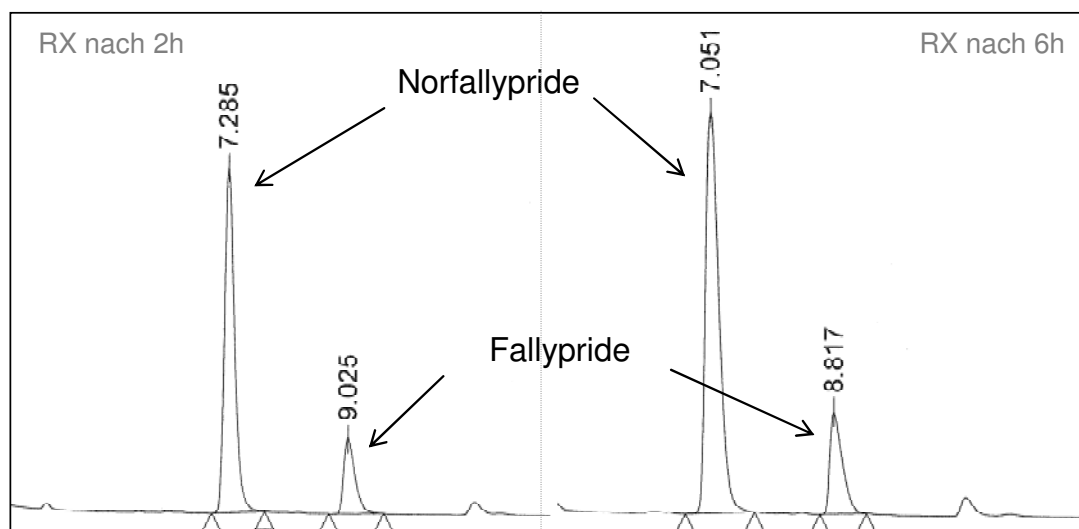
Das für die Markierung notwendige [ $^3\text{H}$ ]Methylnosylat wurde ausgehend von Tritium in einer mehrstufigen Synthese dargestellt (Abbildung 112).



**Abbildung 112:** Synthese des [ $^3\text{H}$ ]Methylnosylats ausgehend von Tritium

Die finale Tritiummarkierung konnte nicht im Rahmen dieser Arbeit durchgeführt werden, da die für die Markierung notwendige Ausstattung an der Universität Mainz nicht vorhanden war. Aus diesem Grunde wurde die  $^1\text{H}$ -Markierung im gleichen Maßstab wie die  $^3\text{H}$ -Markierung ausgearbeitet und die finale  $^3\text{H}$ -Markierung von der Firma RC Tritec AG in Teufen durchgeführt.

Als Reaktionsgröße wurde ein Ansatz mit 10  $\mu\text{mol}$  Norfallypride ausgearbeitet, was bei einem Einsatz von rund 740-1850 MBq [ $^3\text{H}$ ]Methylnosylat einem ungefähr 5fachen Überschuß an Norfallypride entspricht. Aufgrund der Ansatzgröße wurde der Reaktionsverlauf der durchgeführten Synthesen via analytischer HPLC verfolgt und analysiert.



**Abbildung 113:** Ausschnitt des HPLC-Diagramm der Reaktionsmischung nach 2 und 6 Stunden

Als optimales Lösungsmittel für die Synthese erwies sich analog zu der in der Literatur beschriebenen [ $^{11}\text{C}$ ]Markierungssynthese die Verwendung von DMF. Ein 5-facher Überschuss von Caesiumcarbonat als Base ergab die besten Ausbeuten.

Die HPLC-Analyse zeigte bereits nach 2 Stunden Reaktionszeit bei Raumtemperatur einen Umsatz von fast 96 % bezogen auf die eingesetzte Menge an Methylnosylat (Abbildung 113). Eine Verlängerung der Reaktionszeit auf 6 h ergab eine Erhöhung der Ausbeute auf 98 % (Tabelle 17).

Reaktionszeit	Norfallypride (Edukt) [%]	Methylnosylat [%]	Fallypride (Produkt) [%]
2 h	(81)	(4)	96
6 h	(80)	(2)	98

**Tabelle 17:** Übersicht der Reaktion Methylnosylat mit Norfallypride **96** (umgerechnet auf das eingesetzte Verhältnis von 1:5)

#### 4.4 Markierung mit [ $^3\text{H}$ ]Methylnosylat

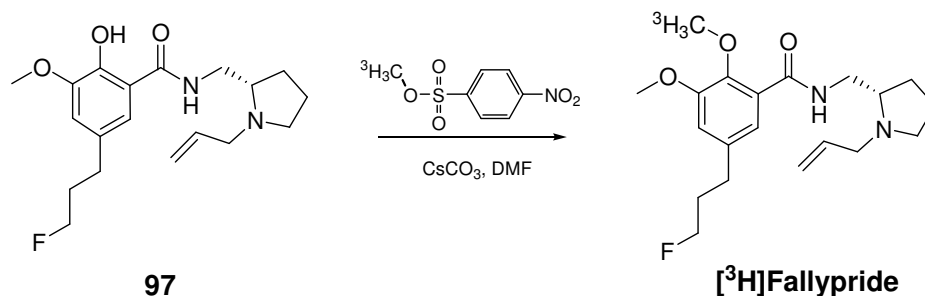
Die Markierung wurde nach der mit [ $^1\text{H}$ ]Methylnosylat ausgearbeiteten Reaktionsvorschrift durch die Firma RC Tritec AG mittels eines „Tritium Manifold Systems“, durchgeführt.



**Abbildung 114:** Tritium Manifold System der Firma RC Tritec AG [111]

Die radiochemische Ausbeute nach der Reaktion betrug 69 % (HPLC-Analyse). Für die Aufreinigung des Rohproduktes wurde das Ethanol im Vakuum abgetrennt, der

Rückstand in MeCN aufgenommen und im Isotopenlabor der Firma Sanovi-Aventis (Frankfurt-Höchst) über eine semipräparative HPLC aufgereinigt.



**Abbildung 115:** Syntheschema der Umsetzung von Norfallypride **97** mit [ $^3\text{H}$ ]Methylnosylat

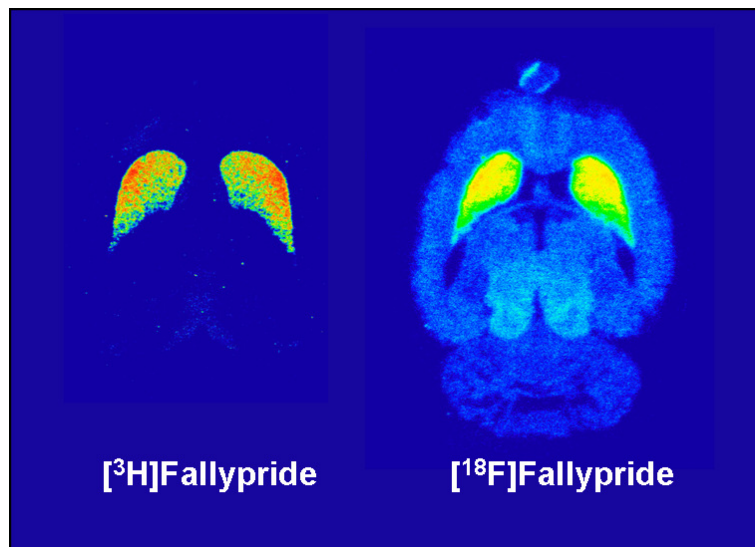
Die Produktfraktionen wurden abgetrennt, das Lösemittel im Vakuum entfernt und der Rückstand in Ethanol mit einer Volumenkonzentration von 1 mCi/mL aufgenommen. Es wurden 15 mCi [ $^3\text{H}$ ]Fallypride mit einer radiochemischen Reinheit von > 99,5 % erhalten. Die spezifische Aktivität betrug 36 Ci/mmol.

#### 4.4.1 Evaluierung von [ $^3\text{H}$ ]Fallypride - Autoradiographien

Nach der Isolation von [ $^3\text{H}$ ]Fallypride war es das Ziel das Bindungsverhalten des Liganden zu untersuchen. Analog zu den  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Liganden [ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ]**73** und [ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ]**86** sollten dies in autoradiographischen Studien untersucht werden.

Für die  $^3\text{H}$ -Autoradiographien wurden ebenfalls 14  $\mu\text{m}$  dicke, transversale Rattenhirnschnitte verwendet. Die Radioliganden wurden in Tris-HCl-Puffer aufgenommen und in verschiedenen Aktivitätskonzentrationen (2 nM, 1 nM, 0,5 nM, 0,25 nM) auf die Hirnschnitte gegeben. Die Expositionszeit auf der Fotoplatte betrug 3-5 d. Jede Aktivitätskonzentration wurden mit  $n = 4$  durchgeführt und zur Bestimmung der unspezifischen Bindung mit Haloperidol (10  $\mu\text{M}$ ) verdrängt.

Die Resultate sind in Abbildung 116 für die Aktivitätskonzentration 2 nM [ $^3\text{H}$ ]Fallypride dargestellt. Die erhaltenen Bilder sind in Falschfarbe mit dunkelblau als Hintergrundfarbe und rot als maximale Signalintensität dargestellt.



**Abbildung 116:** Transversale Autoradiographien auf 14  $\mu\text{m}$  Rattenhirnschnitten mit  $[^{18}\text{F}]$ Fallypride und  $[^3\text{H}]$ Fallypride

Die erhaltenen Autoradiographien zeigten eine starke Anreicherung des Liganden im Striatum und eine schwache Anreicherung im Thalamus, wie es aus  $[^{18}\text{F}]$ Fallypride-Studien bekannt ist. Bemerkenswert ist die niedrige unspezifische Bindung des Liganden. In weiteren Studien sollen die experimentellen Parameter hinsichtlich der Erhöhung der Ortsauflösung optimiert werden. Weiterhin soll das extrastriatale Bindungsverhalten von  $[^3\text{H}]$ Fallypride untersucht werden.

## 5 Experimenteller Teil

### 5.1 Allgemeines und Messgeräte:

#### Reagenzien:

Alle Reaktionen wurden, sofern nicht anders angegeben, unter Argon-Atmosphäre durchgeführt. Für die meisten Reaktionen wurden, soweit nicht anders vermerkt, absolute, getrocknete Lösungsmittel (Septenflasche, über Molsieb) der Firma Fluka eingesetzt. Alle Chemikalien wurden über die Firmen Acros, Merck, Fluka und ABX erworben. Deuterierte Lösungsmittel für die NMR-Spektroskopie wurden von der Firma Deutero GmbH bezogen. *N*-Bromsuccinimid der Firma Acros wurde unter Lichtausschluss im Exsikkator über  $P_4O_{10}$  gelagert.

Die für die chromatographische Trennung verwendeten Lösungsmittel Ethylacetat, Petrolether (Siedebereich 40-60 °C), Dichlormethan, Chloroform und Methanol wurden vor Gebrauch destilliert.

#### Chromatographische Methoden:

Die Reaktionskontrolle wurde mittels Dünnschichtchromatographie (DC-Fertigfolien der Firma Merck, Darmstadt, Kieselgel 60 F254) mit den angegebenen Eluentien vorgenommen. Die Detektion der Substanzen erfolgte mit UV-Licht der Wellenlänge  $\lambda = 254$  nm und/oder unter Verwendung der nachstehenden Anfärbereagenzien:

- „Seebach-Reagenz“: Lösung von 1 g Cer(IV)-sulfat, 2.5 g Molybdätophosphorsäure und 6 ml konz. Schwefelsäure in 94 ml Wasser (anschliessende Wärmebehandlung)
- „Permanganat-Reagenz“: Lösung von 1 g Kaliumpermanganat und 5 g Natriumcarbonat in 250 ml Wasser (anschliessende Wärmebehandlung)
- „Iod-Gel“: einige Körnchen elementares Iod in 50 g Kieselgel

Säulenchromatographische Trennungen wurden mittels Normaldruck-Chromatographie durchgeführt. Hierfür wurde Kieselgel der Firma Acros (Partikelgrösse 0,040-0,063 nm) eingesetzt. Die Laufmittelgemische werden stets in Volumenverhältnissen (v/v) angegeben.

**High Performance Liquid Chromatography (HPLC):****System 1:**

Dionex HPLC-System; P680 HPLC Pump; UV/VIS-Detektor UVD 170U

Säule: Phenomenex® Synergy Max RP 15x250 m

**System 2:**

Home-Made-System: Sykam S2100 Gradienten Pumpe; UV/VIS-Detektor; Knauer (254 nm), Aktivitätsdetektor Messelektronik Dresden GmbH – Typ SKG; Säule: Macherey und Nagel: ET 250/8/4 Nucleosil 5 C<sub>18</sub>;

**System 3:**

Dionex HPLC-System, P680 HPLC Pumpe, Hochdruckinjektionsventil S 9010, UV Detektor UVD170U, Aktivitätsdetektor Raytest Gabi Star 11/02

**Gradient System 2 und 3**

<b>Zeit [min]</b>	<b>Solvent A</b> 0,1 % TFA in H <sub>2</sub> O (%)	<b>Solvent B</b> MeOH (%)
0,0	100	0
3,0	100	0
3,1	75	25
9,0	75	25
9,1	66	34
20,0	0	100
25,0	0	100
25,1	100	0
30	100	0



**Messgeräte:****Kernresonanzspektroskopie:**

Die  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren wurden, sofern nicht anders angegeben an einem Bruker AC-300-Spektrometer (300 MHz  $^1\text{H}$ -NMR; 75.5 MHz  $^{13}\text{C}$ -NMR) gemessen.

400 MHz-Spektren ( $^1\text{H}$ ) wurden an einem Bruker DIX-400-Spektrometer (400 MHz  $^1\text{H}$ -NMR; 100 MHz  $^{13}\text{C}$ -NMR) gemessen.

Die angegebenen Werte der chemischen Verschiebung beziehen sich auf Tetramethylsilan als Standard ( $\delta = 0$  ppm). Das jeweilige Lösungsmittel wurde als Standard verwendet.

**Massenspektroskopie:**

FD-Massenspektren wurden mit einem MAT 95-Spektrometer (Firma Finnigan) am Institut für Organische Chemie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz aufgenommen.

ESI-Massenspektren wurden mit einem ThermoQuest Navigator Instrument (ESI, Firma Thermo Electron) am Institut für Organische Chemie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz aufgenommen.

Hochaufgelöste ESI-Massenspektren (HRMS) wurden auf einem Q-TOF-Ultima 3-Instrument (Fa. Waters) mit Locksprayinterface (NaI-CsI-Cluster als externe Referenz) im Institut für Organische Chemie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz aufgenommen.

**Mikrowelle:**

Mikrowellen-gestützte Reaktionen wurden in einer Discover single-mode Mikrowellenkavität der Firma CEM durchgeführt. Die Temperatur wurde durch einen Infrarotsensor kontrolliert, der Druck mittels einer Piezo-Druckzelle indirekt detektiert.

**IR-Spektroskopie:**

IR-Spektren wurden im Arbeitskreis Dannhardt des Instituts für Pharmazie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz an einem Nicolet Avatar 330 FT-Gerät (Firma Thermo) durchgeführt. Die Messung erfolgte mittels eines ZnSe-Kristalls (AMTIR).

## 5.2 Allgemeine Vorschriften:

### 5.2.1 Generelle Methode I-Wittig-Reaktion:

Das Wittig-Reagens (1 Äq) wurde in trockenem THF (10 mL/mmol) suspendiert, auf  $-10\text{ °C}$  gekühlt und Kalium-*tert*-butylat (1,2 Äq) zugegeben. Die dunkelrote Lösung wurde für weitere 30 Minuten bei  $-10\text{ °C}$  gerührt, anschliessend das Aldehyd (1 Äq) zugegeben und für weitere 20 h bei RT gerührt. Nach beendeter Reaktion wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand in  $\text{H}_2\text{O}$  (10 mL/mmol) suspendiert und mit DCM (3 x 10 mL/mmol) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Aufreinigung (PE/EA) ergab das reine Produkt.

### 5.2.2 Generelle Methode II-Carboxylierung:

Zu einer auf  $-78\text{ °C}$  gekühlten Lösung aus Bromid (1 Äq) in trockenem  $\text{Et}_2\text{O}$  (5 mL/mmol) wurde langsam *n*-BuLi (2,5 M in Hexan, 1,4 Äq) gegeben und die Reaktionsmischung für 1,5 h bei  $-78\text{ °C}$  gerührt. Anschliessend wurde für 30 Minuten  $\text{CO}_2$  durch die Mischung geleitet, diese über einen Zeitraum von 2 h auf RT gebracht und anschliessend ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (10 mL/mmol) zugegeben. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mit  $\text{Et}_2\text{O}$  (2 x 10 mL/mmol) gewaschen und anschliessend mit 2 N HCl auf pH 2 gebracht. Extraktion mit EA (3 x 10 mL/mmol), Trocknung über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum ergab das reine Produkt.

### 5.2.3 Generelle Methode III-Hydrierung der Doppelbindung:

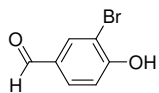
Zu einer Lösung der ungesättigten Säure (1 Äq) und Ammoniumformiat (8 Äq) in Isopropanol (10 mL/mmol) wurde Pd/C (10 %, 20 mg/mmol) gegeben und die Reaktionsmischung für 10 Minuten bei 75 Watt /  $83\text{ °C}$  in der Mikrowelle erhitzt. Nachdem die Mischung auf RT abgekühlt war, wurde der Katalysator über Celite abfiltriert, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand in  $\text{H}_2\text{O}$  (10 mL/mmol) aufgenommen. Extraktion mit EA (3 x 15 mL/mmol), Trocknung über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum ergab das reine Produkt.

#### 5.2.4 Generelle Methode IV-Kopplung Amin-Carbonsäure:

Zu einer Lösung der Carbonsäure (1 Äq) in trockenem DCM (5 mL/mmol) unter Argonatmosphäre wurde Triethylamin (1,2 Äq) gegeben, die Lösung bei 0 °C für 15 Minuten gerührt, anschliessend Chlorethylformiat (1,1 Äq) zugegeben und die Mischung für weitere 60 Minuten bei 0 °C gehalten. Nun wurde eine Lösung von (S)-1-Allyl-2-aminomethylpyrrolidin **10** (1,05 Äq) in trockenem DCM (3 mL/mmol) zugegeben und die resultierende Mischung für weitere 18 h bei RT gerührt. Nach beendeter Reaktion wurde die Mischung mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. (10 mL/mmol) gewaschen, die organische Phase über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Produkt säulenchromatographisch aufgereinigt.

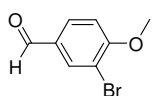
## 5.2.5 Synthese der Aldehyde

### 3-Brom-4-hydroxybenzaldehyd (1)



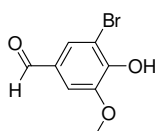
4-Hydroxybenzaldehyd (10,0 g, 82 mmol) wurde in Essigsäure (500 mL) gelöst und langsam unter starkem Rühren und Kühlen Brom (13,12 g, 82 mmol) zugetropft. Das Gemisch wurde für 12 h bei RT gerührt und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Anschliessend wurde das Produkt aus dem braunen festen Rückstand mit siedendem Wasser herausgelöst und durch Filtration der heißen Lösung von den unlöslichen Bestandteilen getrennt. Beim Abkühlen des Filtrats erhielt man **1**, welches abgesaugt und *in vacuo* getrocknet wurde in Form von hellgelben Kristallen (9,75 g, 66 %).  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 6.19$  (s, 1 H), 7.12 (d, 1 H,  $J = 8.5$  Hz), 7.77 (dd, 1 H,  $J = 8.5$  Hz, 1.9 Hz), 8.02 (d, 1 H,  $J = 1.9$  Hz), 9.81 (s, 1 H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 110.1, 116.6, 129.6, 130.6, 135.1, 159.8, 190.3$ ; MS (CI, 120eV):  $m/z$  (%) = 199.9 (100,  $\text{M}^+$ ), 200.9 (20,  $\text{M}^++\text{H}$ ), 201.9 (99,  $\text{M}^+$ ), 202.9 (12,  $\text{M}^++\text{H}$ )

### 3-Brom-4-methoxybenzaldehyd (2)



Zu einer Lösung aus 3-Brom-4-hydroxybenzaldehyd **1** (5 g, 25 mmol) in trockenem Aceton (60 mL) wurde Dimethylsulfat (5,8 mL, 62 mmol) und Kaliumcarbonat (5,2 g, 37 mmol) gegeben und die Mischung für 16 h unter Rückfluss erhitzt. Anschliessend wurde  $\text{H}_2\text{O}$  (80 mL) zugegeben, die Mischung für 10 h bei RT gerührt und mit EA extrahiert (3 x 75 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 2 M NaOH gewaschen (3 x 75 mL), über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, das Lösungsmittels *in vacuo* entfernt und **2** in Form von hellgelben Kristallen (4,03 g, 71 %) erhalten.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 3.97$  (s, 3 H), 6.99 (d, 1 H,  $J = 8.7$  Hz), 7.80 (dd, 1 H,  $J = 8.7$  Hz, 1.8 Hz), 8.06 (d, 1 H,  $J = 1.8$  Hz), 9.83 (s, 1 H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 56.6, 111.5, 112.6, 130.7, 131.1, 134.5, 160.6, 189.5$ ; MS (CI, 120eV):  $m/z$  (%) = 213.9 (91,  $\text{M}^+$ ), 214.9 (7,  $\text{M}^++\text{H}$ ), 215.9 (100,  $\text{M}^+$ ), 216.9 (9,  $\text{M}^++\text{H}$ )

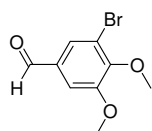
### 5-Bromvanillin (3)



Vanillin (10 g, 66 mmol) wurde in Essigsäure (20 mL) gelöst und unter starkem Rühren eine Lösung aus Brom (10,5 g, 67 mmol) in Essigsäure (20 mL) zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde für 2 h bei RT gerührt und anschliessend das Rohprodukt abgesaugt. Umkristallisation aus 95 % EtOH ergab **3** als farblose Kristallplättchen (11,8 g, 77 %).  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 3.89$  (s, 3 H), 7.41 (d, 1 H,  $J = 1.8$  Hz), 7.71 (d, 1 H,  $J = 1.8$  Hz), 9.76

(s, 1 H), 10.74 (s, 1 H);  $^{13}\text{C}$ -NMR (75 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 61.5, 114.3, 114.6, 133.8, 134.0, 153.8, 154.9, 195.6; MS (CI, 120eV):  $m/z$  (%) = 230.0 (99,  $\text{M}^+$ ), 231.0 (11,  $\text{M}^+\text{H}$ ), 232.0 (100,  $\text{M}^+$ ), 233.0 (4,  $\text{M}^+\text{H}$ )

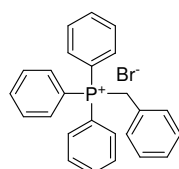
### 5-Brom-3,4-dimethoxybenzaldehyd (4)



Zu einer Lösung aus 5-Brom-vanillin **3** (5 g, 22 mmol) in 2,5 % NaOH (40 mL) wurde bei 50 °C Dimethylsulfat (5 mL, 29 mmol) gegeben und die Mischung solange gerührt bis der pH-Wert geringer als 5 war. Anschliessend wurde die Mischung mit 2,5 %iger NaOH auf pH = 13 gebracht und erneut Dimethylsulfat (5 mL, 29 mmol) zugegeben. Diese Prozedur wurde 3 mal wiederholt, nach der letzten Zugabe die Reaktionsmischung für zwei Stunden unter Rückfluss erhitzt und anschliessend langsam unter Rühren abgekühlt. Das ausgefallene Produkt wurde abgesaugt, in EA (100 mL) aufgenommen, und die Mischung mit 2 M NaOH (3 x 50 mL) gewaschen. Trocknung über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und Entfernung des Lösungsmittels *in vacuo* ergab **4** als farblose Kristalle (4,23 g, 78 %).  $^1\text{H}$ -NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 3.91 (s, 3 H), 3.93 (s, 3 H), 7.36 (d, 1 H,  $J$  = 1.8 Hz), 7.63 (d, 1 H,  $J$  = 1.8 Hz), 9.82 (s, 1 H);  $^{13}\text{C}$ -NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 56.2, 60.8, 110.0, 117.9, 128.7, 133.0, 151.7, 154.1, 189.8; MS (CI, 120eV):  $m/z$  (%) = 244.0 (80,  $\text{M}^+$ ), 246.0 (100,  $\text{M}^+$ )

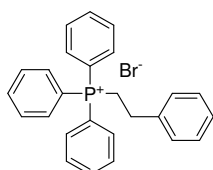
## 5.2.6 Synthese der Wittig-Reagenzien

### Benzyltriphenylphosphoniumbromid (5)



Zu einer Lösung aus Triphenylphosphin (15,3 g, 58 mmol) in Benzol (50 mL) wurde Benzylbromid (10 g, 58,5 mmol) gegeben und die Mischung für 16 h bei RT gerührt. Der entstandene Niederschlag wurde abgesaugt, mit  $\text{Et}_2\text{O}$  (50 mL) gewaschen, *in vacuo* getrocknet und **5** als farbloser Feststoff (22,8 g, 91 %) isoliert.  $^1\text{H}$ -NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 5.31 (d, 2 H,  $J$  = 14.3 Hz), 7.03-7.27 (m, 5 H), 7.56-7.78 (bm, 15 H); MS (CI, 120eV):  $m/z$  (%) = 352.1 (42,  $\text{M}^+\text{-H-Br}$ ), 353.1 (100,  $\text{M}^+\text{-Br}$ ), 354.1 (21,  $\text{M}^+\text{H-Br}$ )

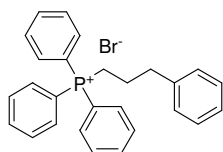
### Phenylethyltriphenylphosphoniumbromid (6)



Zu einer Lösung aus Triphenylphosphin (29 g, 0,11 mol) in Benzol (25 mL) wurde 2-Phenylethyl-bromid (13,75 mL, 0,10 mol) gegeben, die Mischung für 24 h unter Rückfluss erhitzt und anschliessend auf Raumtemperatur abgekühlt. Die obere der beiden Phasen wurde dekantiert und verworfen, die Reaktionsmischung mit Benzol (25 mL) verdünnt und für

weitere 20 Minuten unter Rückfluss erhitzt. Diese Prozedur wurde zweimal wiederholt, die resultierende untere Phase *in vacuo* konzentriert und das entstandene hellgelbe Phosphonium-Salz **6** (41,2 g, 92 %) für 12 h bei 120 °C *in vacuo* getrocknet. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.96-3.06 (m, 2 H), 4.02-4.11 (m, 2 H), 7.01-7.28 (m, 5 H), 7.62-7.83 (bm, 15 H); MS (CI, 120eV): m/z (%) = 367.1 (100, M<sup>+</sup>-Br), 368.1 (29, M<sup>+</sup>+H-Br)

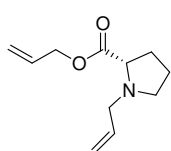
### 3-Phenylpropyltriphenylphosphoniumbromid (7)



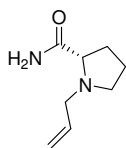
3-Phenylpropylbromid (7,5 g, 37,6 mmol) und Triphenylphosphin (10 g, 38,1 mmol) wurden in Toluol (35 mL) gelöst und für 12 h unter Rückfluss erhitzt. Anschliessend wurde die Reaktionsmischung auf 0 °C abgekühlt, der farblose Niederschlag abgesaugt und mit Et<sub>2</sub>O (60 mL) gewaschen. Trocknung *in vacuo* bei 90 °C für 5 h ergab **7** als einen farblosen Feststoff (14,05 g, 81 %). <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.87-1.97 (m, 2 H), 2.95-3.00 (m, 2 H), 3.75-3.85 (m, 2 H), 7.11-7.31 (m, 5 H), 7.56-7.75 (bm, 15 H); MS (CI, 120eV): m/z (%) = 382.2 (100, M<sup>+</sup>-Br), 383.2 (19, M<sup>+</sup>+H-Br)

## 5.2.7 Synthese von (S)-1-Allyl-2-aminomethylpyrrolidin

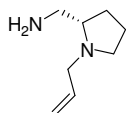
### (S)-1-Allyl-2-pyrrolidincarbonsäureallylester (8)



Zu einer Lösung aus L-Prolin (11,51 g, 100 mmol) in DMSO (150 mL) wurde K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (33,78 g, 244 mmol) gegeben und die Mischung auf 0 °C gekühlt. Langsam wurde Allylchlorid (18,28 g, 238 mmol) zugegeben und die Mischung für 40 h bei RT gerührt. Anschliessend wurde Eiswasser (300 mL) zugegeben und die Mischung mit Et<sub>2</sub>O (4 x 150 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl, H<sub>2</sub>O (je 3 x 200 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Fraktionierte Destillation (Sdp. 60 °C, Druck: 2.7·10<sup>-2</sup> mbar) ergab **8** als hellgelbe Flüssigkeit (8,4 g, 43 %). <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.75-1.98 (bm, 3 H), 2.05-2.43 (bm, 2 H), 3.07-3.21 (m, 3 H), 3.27-3.43 (m, 1 H), 4.56-4.59 (m, 2 H), 5.04-5.31 (m, 4 H), 5.82-5.96 (m, 2 H); <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 23.0, 29.5, 53.4, 57.6, 65.1, 65.1, 117.4, 118.3, 132.1, 135.3, 173.8; MS (CI, 120eV): m/z (%) = 195.1 (100, M<sup>+</sup>), 196.1 (12, M<sup>+</sup>+H)

**(S)-1-Allyl-2-pyrrolidincarbonsäureamid (9)**

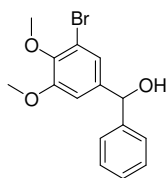
Zu einer Lösung aus 9 N NH<sub>3</sub> in MeOH (150 mL) wurde (S)-1-Allyl-2-pyrrolidin-carbonsäureallylester **8** (8 g, 41 mmol) und NaCN (200 mg, 4 mmol) gegeben. Die resultierende Mischung wurde für 2 d bei 35 °C gerührt, abschließend das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt, das Rohprodukt in Et<sub>2</sub>O (150 mL) aufgenommen und mit ges. NaCl (3 x 70 mL) gewaschen. Trocknung über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und Entfernung des Lösungsmittels *in vacuo* ergab das hellgelbe flüssige Rohprodukt. Umkristallisation aus Diisopropylether (15 mL) ergab **9** als farblosen Feststoff (4,1 g, 65 %). <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.72-1.94 (bm, 3 H), 2.10-2.24 (m, 1 H), 2.30-2.38 (m, 1 H), 3.01-3.15 (m, 3 H), 3.26-3.31 (m, 1 H), 5.08-5.21 (m, 2 H), 5.60 (bs, 1 H), 5.70-5.90 (m, 1 H), 7.21 (bs, 1 H); <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 24.2, 30.6, 53.8, 58.2, 66.7, 117.3, 135.1, 178.4; MS (CI, 120eV): m/z (%) = 154.1 (100, M<sup>+</sup>), 155.1 (9, M<sup>+</sup>+H)

**(S)-1-Allyl-2-aminomethylpyrrolidin (10)**

Zu einer Lösung von Natrium-dihydrido-bis-(2-methoxy-ethoxy)-aluminat (16,7 g, 58,5 mmol) in Toluol (150 mL) wurde bei 70 °C eine Lösung aus (S)-1-Allyl-2-pyrrolidincarbonsäureamid **9** (3,0 g, 19,5 mmol) in THF (15 mL) zugegeben. Anschliessend wurde für 4 h bei 70 °C gerührt und die Reaktion mit 2 M HCl gequenchet. Die wässrige Phase wurde mit Et<sub>2</sub>O (3 x 70 mL) gewaschen und anschliessend mit 45 % NaOH alkalisch gestellt. Extraktion mit EA (3 x 70 mL), Trocknung über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und Entfernung des Lösungsmittels *in vacuo* ergab das Rohprodukt. Fraktionierte Destillation (Sdp. 95 °C, Druck: 2.4·10<sup>-2</sup> mbar) ergab **10** als farblose Flüssigkeit (1,70 g, 62 %). <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.35 (bs, 2 H), 1.52-1.70 (m, 3 H), 1.75-1.89 (m, 1 H), 2.11-2.20 (m, 1 H), 2.32-2.41 (m, 1 H), 2.63-2.66 (m, 2 H), 2.76-2.83 (m, 1 H), 3.00-3.05 (m, 1 H), 3.32-3.39 (m, 1 H), 5.07-5.16 (m, 2 H), 5.78-5.92 (m, 1 H); <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 17.7, 23.0, 39.4, 49.3, 52.6, 60.3, 111.5, 131.22; MS (CI, 120eV): m/z (%) = 100.2 (26, [C<sub>7</sub>H<sub>11</sub>N]<sup>+</sup>), 101.2 (49, [C<sub>7</sub>H<sub>11</sub>N]<sup>+</sup>+H), 140.1 (86, M<sup>+</sup>), 141.1 (100, M<sup>+</sup>+H), 142.1 (17, M<sup>+</sup>+2H), 143.1 (19, M<sup>+</sup>+3H)

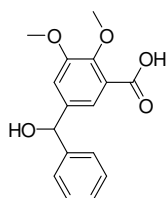
## 5.2.8 Synthese der Di-Methoxy-Vergleichssubstanzen

### 3-Brom-4,5-dimethoxybenzhydrol (11)



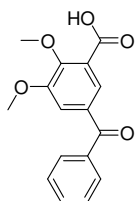
Zu einer Lösung aus 5-Brom-3,4-dimethoxy-benzaldehyd **4** (1,0 g, 4 mmol) in Et<sub>2</sub>O (10 mL) wurde langsam eine Lösung aus Phenylmagnesiumbromid (3 M in Et<sub>2</sub>O, 1,45 mL, 4,4 mmol) in Et<sub>2</sub>O (10 mL) über einen Zeitraum von 15 Minuten gegeben und anschliessend für 3 h bei 50 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lsg. (10 mL) gequencht und die org. Phase mit 1 M NaOH und H<sub>2</sub>O gewaschen (je 3 x 30 mL). Trocknung über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und Entfernung des Lösungsmittels *in vacuo* ergab das Rohprodukt als gelbes Öl. Das Rohprodukt wurde auf Kieselgel gegeben, die Verunreinigungen mit PE herausgewaschen, anschliessend mit EA eluiert und **11** als farbloses Öl (1,08 g, 84 %) isoliert. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 3.80 (s, 3 H), 3.81 (s, 3 H), 5.72 (s, 1H), 6.87 (d, 1 H, *J* = 2.1 Hz), 7.10 (d, 1 H, *J* = 2.1 Hz), 7.29-7.35 (m, 5 H); <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 56.0, 60.5, 75.4, 109.77, 117.4, 122.6, 126.4, 127.8, 128.6, 141.0, 143.1, 145.4, 155.5; MS (CI, 120eV): *m/z* (%) = 322.1 (100, M<sup>+</sup>), 323.1 (15, M<sup>+</sup>+H), 324.1 (95, M<sup>+</sup>), 325.1 (14, M<sup>+</sup>+H)

### 3-Carboxy-4,5-dimethoxybenzhydrol (12)



3-Brom-4,5-dimethoxybenzhydrol **11** (1,059 g, 3,3 mmol) wurde nach der *generellen Methode II* mit n-BuLi (6,6 mmol) umgesetzt und **12** als farbloser Feststoff (532 mg, 56 %) isoliert. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 3.76 (s, 3 H), 3.86 (s, 3 H), 5.67 (s, 1H), 7.10-7.31 (bm, 6 H), 7.43 (d, 1 H, *J* = 2.1 Hz); <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 56.0, 60.8, 73.7, 113.5, 118.8, 126.2, 126.6, 126.9, 128.2, 141.7, 145.3, 146.4, 152.8, 167.5; MS (CI, 120eV): *m/z* (%) = 287.9 (100, M<sup>+</sup>), 288.9 (15, M<sup>+</sup>+H)

### 3-Carboxy-4,5-dimethoxybenzophenon (13)

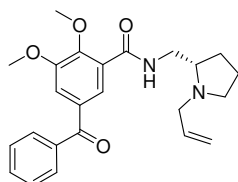


Zu einer Lösung aus 3-Carboxy-4,5-dimethoxybenzhydrol **12** (432 mg, 1,5 mmol) in Eisessig (10 mL) bei 35 °C, wurde eine Mischung aus CrO<sub>3</sub> (150 mg, 1,5 mmol), H<sub>2</sub>O (5 mL) und Eisessig (20 mL) über einen Zeitraum von 10 Minuten zugetropft. Die Reaktionstemperatur wurde dabei unter 50 °C gehalten. Anschliessend wurde die resultierende Mischung für 3,5 h bei 45 °C gerührt und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Der Rückstand wurde mit H<sub>2</sub>O (50 mL) aufgenommen und mit EA (4 x 30 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde im Anschluss mit H<sub>2</sub>O gewaschen (3 x 30 mL), über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, das



Lösungsmittel *in vacuo* entfernt und **13** als farbloser Feststoff (420 mg, 98 %) isoliert.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 3.97 (s, 3 H), 4.14 (s, 3 H), 7.45-7.50 (m, 2 H), 7.56-7.62 (m, 1 H), 7.70-7.76 (m, 3 H), 8.01-8.05 (m, 1 H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 56.2, 61.1, 115.3, 124.1, 127.4, 128.7, 129.5, 132.3, 132.7, 137.0, 151.5, 153.2, 166.9, 194.3; MS (CI, 120eV):  $m/z$  (%) = 285.9 (100,  $\text{M}^+$ ), 286.9 (15,  $\text{M}^+\text{+H}$ )

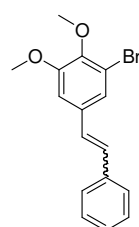
### (S)-N-[(1-Allyl-2-pyrrolidinyl)methyl]-2,3-dimethoxy-5-(oxobenzyl)benzamid (**14**)



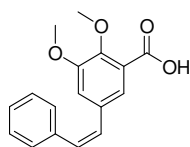
3-Carboxy-4,5-dimethoxybenzophenon **13** (286 mg, 1 mmol) wurde nach der *generellen Methode IV* mit (S)-1-Allyl-2-aminomethylpyrrolidin **10** (147 mg, 1,05 mmol) umgesetzt und *via* SC (EA/MeOH; 3/1) **14** als hellgelbes Öl (314 mg, 77 %) isoliert.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.67-1.77 (m, 3 H), 1.92-1.99 (m, 1 H), 2.26-2.34 (m, 1 H), 2.79 (bs, 1 H), 2.90 (dd, 1 H,  $J$  = 13.3 Hz, 7.4 Hz), 3.18 (bs, 1 H), 3.35-3.42 (m, 1 H), 3.45-3.55 (m, 1 H), 3.75 (ddd, 1 H,  $J$  = 13.6 Hz, 7.3 Hz, 2.9 Hz), 3.97 (s, 3 H), 4.01 (s, 3 H), 5.10-5.24 (m, 2 H), 5.85-5.96 (m, 1 H), 7.44-7.59 (bm, 3 H), 7.63 (d, 1 H,  $J$  = 2.1 Hz), 7.76-7.79 (m, 2 H), 8.07 (d, 1 H,  $J$  = 2.1 Hz), 8.45 (bs, 1 H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 22.7, 28.3, 40.9, 54.0, 56.2, 57.0, 61.5, 115.3, 125.9, 126.2, 128.3, 129.8, 132.4, 133.1, 137.3, 151.2, 152.9, 165.6, 195.4; MS (CI, 120eV):  $m/z$  (%) = 408.0 (100,  $\text{M}^+$ ), 409.0 (16,  $\text{M}^+\text{+H}$ )

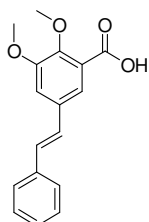
### E/Z-3-Brom-4,5-dimethoxy-stilben (**15**)



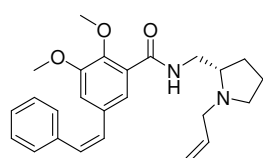
Benzyltriphenylphosphoniumbromid **5** (1,73 g, 4 mmol) wurde nach der *generellen Methode I* mit 3-Brom-4,5-dimethoxybenzaldehyd **4** (980 mg, 4 mmol) umgesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde *via* SC (PE/EA, 4/1) aufgereinigt und die reinen *E*- bzw. *Z*-Isomere ( $E/Z$  = 18 % / 82 %) als farblose Feststoffe ( $E$  &  $Z$ : 1,14 g, 89 %) isoliert. Z-Isomer:  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 3.53 (s, 3 H), 3.81 (s, 3 H), 6.43 (d, 1 H,  $J$  = 12.1 Hz), 6.61 (d, 1 H,  $J$  = 12.1 Hz), 6.67 (d, 1 H,  $J$  = 2.1 Hz), 7.01 (d, 1 H,  $J$  = 2.1 Hz), 7.19-7.26 (bm, 5 H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 55.6, 60.6, 112.0, 117.2, 125.3, 127.3, 128.3, 128.5, 128.8, 130.9, 134.1, 136.9, 145.4, 152.9; E-Isomer:  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 3.85 (s, 3 H), 3.91 (s, 3 H), 6.91-7.03 (m, 3 H), 7.25-7.28 (m, 2 H), 7.32-7.37 (m, 2 H), 7.46-7.49 (m, 2 H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 56.0, 60.7, 109.4, 117.9, 122.9, 126.5, 126.9, 127.8, 128.7, 129.2, 134.6, 136.8, 145.9, 153.6; E & Z-Gemisch: MS (CI, 120eV):  $m/z$  (%) = 318.3 (100,  $\text{M}^+$ ), 319.3 (17,  $\text{M}^+\text{+H}$ ), 320.3 (94,  $\text{M}^+$ ), 321.3 (15,  $\text{M}^+\text{+H}$ )

**Z-3-Carboxy-4,5-dimethoxy-stilben (16)**

Z-3-Brom-4,5-dimethoxy-stilben **15** (957 mg, 3 mmol) wurde nach der *generellen Methode II* umgesetzt und **16** als farbloser Feststoff (741 mg, 87 %) isoliert.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 3.50 (s, 3 H), 4.02 (s, 3 H), 6.51 (d, 1 H,  $J$  = 12.1 Hz), 6.69 (d, 1 H,  $J$  = 12.1 Hz), 6.93 (d, 1 H,  $J$  = 1.8 Hz), 7.17-7.28 (bm, 5 H), 7.58 (d, 1 H,  $J$  = 1.8 Hz);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 55.6, 62.1, 117.3, 122.1, 124.7, 127.4, 128.4, 128.5, 128.7, 131.3, 133.7, 136.9, 147.3, 151.4, 177.3; MS (CI, 120eV):  $m/z$  (%) = 283.9 (100,  $\text{M}^+$ ), 284.9 (18,  $\text{M}^+\text{+H}$ )

**E-3-Carboxy-4,5-dimethoxy-stilben (17)**

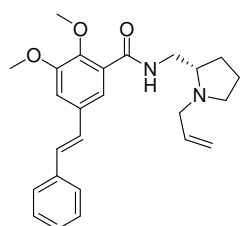
E-3-Brom-4,5-dimethoxy-stilben **16** (957 mg, 3 mmol) wurde nach der *generellen Methode II* umgesetzt und das **17** als farbloser Feststoff (703 mg, 82 %) isoliert.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 3.97 (s, 3 H), 4.08 (s, 3 H), 7.06 (q, 2 H,  $J$  = 16.3 Hz), 7.24-7.38 (bm, 4 H), 7.47-7.52 (m, 2 H), 7.87 (d, 1 H,  $J$  = 2.2 Hz);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 56.2, 62.2, 114.7, 121.8, 122.2, 126.6, 126.7, 128.0, 128.7, 130.0, 134.4, 136.6, 147.5, 152.3, 166.0, 179.7; MS (CI, 120eV):  $m/z$  (%) = 283.9 (100,  $\text{M}^+$ ), 284.9 (18,  $\text{M}^+\text{+H}$ )

**(S)-N-[(1-Allyl-2-pyrrolidinyl)methyl]-2,3-dimethoxy-5-(cis-styryl)benzamid (18)**

Z-(3-carboxy-4,5-dimethoxy-stilben) **16** (284 mg, 1 mmol) wurde nach der *generellen Methode IV* mit (S)-1-Allyl-2-aminomethylpyrrolidin **10** (147 mg, 1,05 mmol) umgesetzt und *via* SC (EA/MeOH; 4/1) **18** als farbloses Öl (298 mg, 74 %) isoliert.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.57-1.88 (m, 4 H), 1.93-2.09 (m, 1 H), 2.26-2.42 (m, 1 H), 2.87-3.03 (m, 1 H), 3.13-3.31 (m, 1 H), 3.34-3.45 (m, 1 H), 3.48 (s, 3 H), 3.49-3.55 (m, 1 H), 3.76-3.83 (m, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 5.11-5.36 (m, 2 H), 5.85-6.02 (m, 1 H), 6.53-6.66 (m, 2 H), 6.85 (d, 1 H,  $J$  = 2.0 Hz), 7.13-7.27 (bm, 6 H), 7.58 (d, 1 H,  $J$  = 2.0 Hz), 8.45 (bs, 1 H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 22.6, 28.4, 41.0, 54.0, 55.5, 57.0, 61.3, 115.0, 123.7, 126.6, 127.1, 128.3, 128.8, 129.4, 130.3, 132.9, 137.2, 146.6, 151.7, 165.6; MS (CI, 120eV):  $m/z$  (%) = 406.2 (100,  $\text{M}^+$ ), 407.2 (28,  $\text{M}^+\text{+H}$ ), 408.2 (8,  $\text{M}^+\text{+2H}$ )

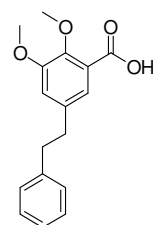
**(S)-N-[(1-Allyl-2-pyrrolidinyl)methyl]-2,3-dimethoxy-5-(trans-styryl)benzamid (19)**

*E*-(3-carboxy-4,5-dimethoxy-stilben) **17** (284 mg, 1 mmol) wurde nach der *generellen*

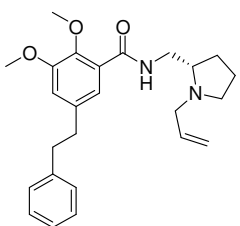


*Methode IV* mit (*S*)-1-Allyl-2-aminomethylpyrrolidin **10** (147 mg, 1,05 mmol) umgesetzt und *via* SC (EA/MeOH; 4/1) **19** als hellgelbes Öl (320 mg, 78 %) isoliert. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.65-1.84 (m, 4 H), 1.91-2.02 (m, 1 H), 2.28-2.39 (m, 1 H), 2.90 (bs, 1 H), 3.15-3.31 (m, 1 H), 3.38-3.60 (bm, 2 H), 3.80-3.89 (m, 1 H), 3.94 (s, 3 H), 3.95 (s, 3 H), 5.13-5.27 (m, 2 H), 5.85-6.02

(m, 1 H), 7.08 (s, 2 H), 7.14-7.18 (m, 1 H), 7.21-7.38 (bm, 3 H), 7.48-7.52 (m, 2 H), 7.87 (m, 1 H), 8.51 (bs, 1 H); <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 22.7, 28.4, 41.0, 54.0, 56.1, 57.1, 61.4, 112.5, 121.1, 126.4, 127.5, 127.7, 128.70, 129.0, 133.5, 137.0, 152.7; MS (CI, 120eV): m/z (%) = 406.0 (100, M<sup>+</sup>), 407.0 (33, M<sup>+</sup>+H)

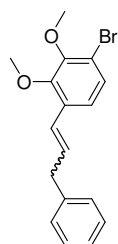
**2,3-Dimethoxy-5-(phenethyl)-benzoesäure (20)**

*E/Z*-3-Carboxy-4,5-dimethoxy-stilben **16/17** (580 mg, 2 mmol) wurde nach der *generellen Methode III* hydriert und **20** als hellgelbes Öl (548 mg, 96 %) isoliert. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.89 (s, 4 H), 3.80 (s, 3 H), 4.03 (s, 3 H), 6.79 (d, 1 H, *J* = 2.1 Hz), 7.12-7.29 (m, 5 H), 7.57 (d, 1 H, *J* = 2.1 Hz); <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 37.5, 37.6, 56.0, 117.9, 123.3, 126.1, 128.4, 128.5, 138.7, 141.0, 146.3, 151.6, 166.0; MS (CI, 120eV): m/z (%) = 286.1 (100, M<sup>+</sup>), 287.1 (18, M<sup>+</sup>+H)

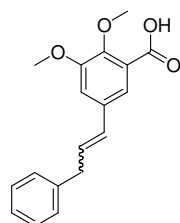
**(S)-N-[(1-Allyl-2-pyrrolidinyl)methyl]-2,3-dimethoxy-5-(phenylethyl)benzamid (21)**

2,3-Dimethoxy-5-(phenethyl)-benzoesäure **20** (286 mg, 1 mmol) wurde nach der *generellen Methode IV* mit (*S*)-1-Allyl-2-aminomethylpyrrolidin **10** (147 mg, 1,05 mmol) umgesetzt und *via* SC (EA/MeOH, 4/1) **21** als hellgelbes Öl (276 mg, 67 %) isoliert. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.51-1.74, (m, 3 H), 1.79-1.91 (m, 1 H), 2.12-2.27 (m, 1 H), 2.55-2.71 (m, 1 H), 2.81 (s, 4 H), 2.74-

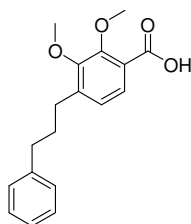
2.92 (m, 2 H), 3.06-3.13 (m, 1 H), 3.21-3.32 (m, 1 H), 3.40-3.48 (m, 1 H), 3.64-3.70 (m, 1 H), 3.72 (s, 3 H), 3.79 (s, 3 H), 4.94-5.20 (m, 2 H), 5.72-5.92 (m, 1 H), 6.67-6.71 (m, 1 H), 7.02-7.24 (bm, 5 H), 7.44-7.49 (m, 1 H), 8.39 (bs, 1 H); <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 22.6, 28.3, 37.7, 37.8, 40.9, 54.1, 55.9, 56.8, 61.2, 61.8, 115.5, 116.7, 122.2, 125.9, 126.3, 128.3, 128.5, 136.0, 137.9, 141.4, 145.7, 152.1, 165.5; MS (CI, 120eV): m/z (%) = 408.2 (100, M<sup>+</sup>), 409.2 (20, M<sup>+</sup>+H), 410.2 (4, M<sup>+</sup>+2H)

***E/Z*-1-(3-Brom-4,5-dimethoxyphenyl)-3-phenyl-1-propen (22)**

2-Phenylethyltriphenylphosphoniumbromid **6** (892 mg, 2 mmol) wurde mit 3-Brom-4,5-dimethoxybenzaldehyd **4** (490 mg, 2 mmol) nach der *generellen Methode I* umgesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde *via* SC (PE/EA, 4/1) aufgereinigt und **22** (*E/Z* = 45 % / 55 %) als hellgelbes Öl (*E* & *Z*: 498 mg, 74 %) isoliert. *Z*-Isomer:  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 3.52 (d, 2 H,  $J$  = 6.6 Hz), 3.81 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 6.20-6.34 (m, 2 H), 6.70 (d, 1 H,  $J$  = 1.9 Hz), 6.99 (d, 1 H,  $J$  = 1.9 Hz), 7.18-7.29 (bm, 5 H); *E*-Isomer:  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 3.45 (d, 2 H,  $J$  = 6.6 Hz), 3.82 (s, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 6.20-6.34 (m, 1 H), 6.49 (d, 1 H,  $J$  = 15.7 Hz), 6.81 (d, 1 H,  $J$  = 1.9 Hz), 7.11 (d, 1 H,  $J$  = 1.9 Hz), 7.18-7.29 (bm, 5 H); *Z*- & *E*-Gemisch:  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 38.8, 39.2, 56.0, 56.0, 60.5, 60.6, 109.1, 112.1, 117.7, 122.5, 124.5, 125.2, 125.97, 126.1, 126.3, 127.3, 127.4, 128.2, 128.3, 128.5, 128.6, 129.4, 130.0, 131.6, 134.7, 137.1, 137.3, 139.7, 144.8, 145.5, 153.5; MS (CI, 120eV):  $m/z$  (%) = 332.0 (92,  $\text{M}^+$ ), 333.0 (15,  $\text{M}^+\text{+H}$ ), 334.0 (100,  $\text{M}^+$ ), 335.0 (15,  $\text{M}^+\text{+H}$ )

***E/Z*-1-(3-carboxy-4,5-dimethoxyphenyl)-3-phenyl-1-propen (23)**

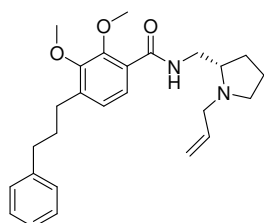
*E/Z*-1-(3-Brom-4,5-dimethoxyphenyl)-3-phenyl-1-propen **22** (1,65 g, 4,9 mmol) wurde nach der *generellen Methode II* umgesetzt und **23** (*E/Z* = 45 % / 55 %) als farbloser Feststoff (1,34 g, 92 %) isoliert. *Z*-Isomer:  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 3.50-3.54 (m, 2 H), 3.89 (s, 3 H), 4.04 (s, 3 H), 6.23-6.48 (bm, 2 H), 6.99 (d, 1 H,  $J$  = 2.0 Hz), 7.17-7.36 (bm, 5 H), 7.58 (d, 1 H,  $J$  = 2.0 Hz); *E*-Isomer:  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 3.50-3.54 (m, 2 H), 3.89 (s, 3 H), 4.03 (s, 3 H), 6.23-6.48 (bm, 2 H), 7.09 (d, 1 H,  $J$  = 2.0 Hz), 7.17-7.36 (bm, 5 H), 7.67 (d, 1 H,  $J$  = 2.0 Hz); *Z*- & *E*-Gemisch:  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 39.0, 39.2, 56.15, 56.1, 62.1, 62.2, 114.4, 117.8, 121.6, 123.5, 126.1, 126.3, 127.3, 127.9, 128.5, 128.5, 128.6, 129.27, 131.0, 131.8, 134.6, 137.0, 137.4, 139.5, 146.6, 147.1, 152.0, 165.5, 165.6; MS (CI, 120eV):  $m/z$  (%) = 298.1 (100,  $\text{M}^+$ ), 299.1 (17,  $\text{M}^+\text{+H}$ )

**2,3-Dimethoxy-4-(3-phenylpropyl)-benzoesäure (24)**

*E/Z*-1-(3-Carboxy-4,5-dimethoxyphenyl)-3-phenyl-1-propen **23** (596 mg, 2 mmol) wurde nach der *generellen Methode III* hydriert und **24** als farbloser Feststoff (488 mg, 82 %) isoliert.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.88-1.99 (m, 2 H), 2.59-2.66 (m, 4 H), 3.88 (s, 3 H), 4.03 (s, 3 H), 6.92 (d, 1 H,  $J$  = 2.1 Hz), 7.13-7.19 (m, 3 H), 7.23-7.30 (m, 2 H), 7.53 (d, 1 H,  $J$  = 2.1 Hz);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 32.6,

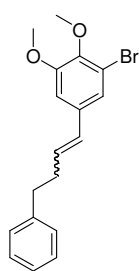
35.0, 35.3, 56.1, 62.1, 117.7, 121.5, 123.2, 125.8, 128.3, 128.4, 139.5, 141.7, 146.2, 151.7, 165.6; MS (CI, 120eV): m/z (%) = 300.1 (100, M<sup>+</sup>), 301.1 (14, M<sup>+</sup>+H)

**(S)-N-[(1-Allyl-2-pyrrolidinyl)methyl]-2,3-dimethoxy-5-(phenylpropyl)benzamid (25)**

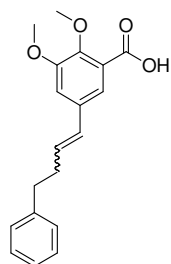


2,3-Dimethoxy-5-(phenylpropyl)-benzoesäure **24** (300 mg, 1 mmol) wurde nach der *generellen Methode IV* mit (S)-1-Allyl-2-aminomethylpyrrolidin **10** (147 mg, 1,05 mmol) umgesetzt und *via* SC (EA/MeOH, 4/1) **25** als hellgelbes Öl (342 mg, 81 %) isoliert. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.71-1.81 (m, 3 H), 1.90-2.03 (m, 4 H), 2.20-2.40 (bs, 1 H), 2.58-2.71 (m, 5 H), 2.85-3.02 (m, 1 H), 3.17-3.28 (m, 1 H), 3.35-3.47 (m, 1 H), 3.48-3.59 (m, 1 H), 3.75-3.86 (m, 1 H), 3.87 (s, 3 H), 3.88 (s, 3 H), 5.10-5.25 (m, 2 H), 5.86-6.02 (m, 1 H), 6.83 (d, 1 H, *J* = 2.0 Hz), 7.15-7.29 (bm, 5 H), 7.55 (d, 1 H, *J* = 2.0 Hz), 8.47 (bs, 1 H); <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 22.6, 28.3, 32.8, 35.2, 35.3, 40.9, 54.1, 56.0, 56.9, 61.2, 61.8, 115.2, 116.7, 122.2, 125.75, 126.3, 128.2, 128.4, 136.0, 138.5, 142.0, 145.6, 152.3, 165.5; MS (CI, 120eV): m/z (%) = 422.2 (100, M<sup>+</sup>), 423.2 (35, M<sup>+</sup>+H), 424.2 (7, M<sup>+</sup>+2H)

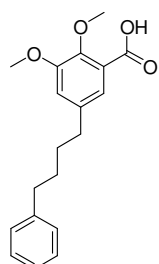
**E/Z-1-(3-Brom-4,5-dimethoxyphenyl)-4-phenyl-1-buten (26)**



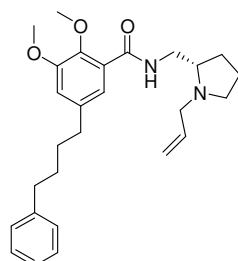
3-Phenylpropyltriphenylphosphoniumbromid **7** (922 mg, 2 mmol) wurde mit 3-Brom-4,5-dimethoxybenzaldehyd **4** (490 mg, 2 mmol) nach der *generellen Methode I* umgesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde *via* SC (PE/EA, 4/1) aufgereinigt und **26** (*E/Z* = 15 % / 85 %) als farbloses Öl (*E* & *Z*: 571 mg, 82 %) isoliert. *Z*-Isomer: <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.62-2.67 (m, 2 H), 2.75-2.80 (m, 2 H), 3.79 (s, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 5.68 (td, 1 H, *J* = 7.2 Hz, 7.2 Hz, 11.6 Hz), 6.27-6.32 (m, 1 H), 6.65 (d, 1 H, *J* = 1.8 Hz), 6.97 (d, 1 H, *J* = 1.8 Hz), 7.15-7.32 (bm, 5 H); *E*-Isomer: <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.62-2.67 (m, 2 H), 2.75-2.80 (m, 2 H), 3.82 (s, 3 H), 3.85 (s, 3 H), 6.08-6.20 (m, 2 H), 6.78 (d, 1 H, *J* = 1.8 Hz), 7.09 (d, 1 H, *J* = 1.8 Hz), 7.15-7.32 (bm, 5 H); *Z*- & *E*-Gemisch: <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 30.2, 34.7, 35.7, 35.8, 56.0, 56.2, 60.6, 60.8, 109.1, 110.0, 112.1, 117.3, 122.2, 124.7, 125.7, 125.9, 126.0, 128.0, 128.2, 128.3, 128.4, 128.4, 128.7, 128.8, 129.4, 130.7, 132.5, 134.6, 135.0, 141.3, 145.0, 145.4, 153.1, 153.5; MS (CI, 120eV): m/z (%) = 346.5 (86, M<sup>+</sup>), 347.5 (19, M<sup>+</sup>+H), 348.5 (100, M<sup>+</sup>), 349.5 (8, M<sup>+</sup>+H)

***E/Z*-1-(3-Carboxy-4,5-dimethoxyphenyl)-4-phenyl-1-buten (27)**

1-(3-Brom-4,5-dimethoxyphenyl)-4-phenyl-1-buten **26** (347 mg, 1 mmol) wurde nach der *generellen Methode II* umgesetzt und **27** (*E/Z* = 20 % / 80 %) als hellgelbes Öl (227 mg, 72 %) isoliert. Z-Isomer:  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2.60-2.65 (m, 2 H), 2.73-2.78 (m, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 4.04 (s, 3 H), 5.74 (td, 1 H,  $J$  = 7.2 Hz, 7.2 Hz, 11.6 Hz), 6.31-6.37 (m, 1 H), 6.91 (d, 1 H,  $J$  = 2.0 Hz), 7.16-7.28 (bm, 5 H), 7.56 (d, 1 H,  $J$  = 2.0 Hz); E-Isomer:  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2.60-2.65 (m, 2 H), 2.73-2.78 (m, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 4.03 (s, 3 H), 6.23-6.28 (m, 2 H), 7.06 (d, 1 H,  $J$  = 2.0 Hz), 7.16-7.38 (bm, 5 H), 7.64 (d, 1 H,  $J$  = 2.0 Hz); Z- & E-Gemisch:  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 30.1, 33.6, 34.7, 35.7, 56.1, 56.1, 62.1, 62.2, 114.5, 117.6, 121.2, 121.7, 123.8, 125.9, 127.8, 128.3, 128.4, 128.4, 128.7, 131.6, 133.1, 134.5, 141.2, 141.4, 151.7, 165.9; MS (CI, 120eV):  $m/z$  (%) = 312.1 (100,  $\text{M}^+$ ), 313.1 (18,  $\text{M}^+ + \text{H}$ )

**2,3-Dimethoxy-5-(4-phenylbutyl)-benzoesäure (28)**

*E/Z*-1-(3-Carboxy-4,5-dimethoxyphenyl)-4-phenyl-1-buten **27** (227 mg, 0,72 mmol) wurde nach der *generellen Methode III* hydriert und **28** als farbloser Feststoff (221 mg, 97 %) isoliert.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.61-1.66 (m, 4 H), 2.58-2.64 (m, 4 H), 3.87 (s, 3 H), 4.02 (s, 3 H), 6.91 (d, 1 H,  $J$  = 2.0 Hz), 7.13-7.17 (m, 3 H), 7.23-7.28 (m, 2 H), 7.53 (d, 1 H,  $J$  = 2.0 Hz);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 30.8, 30.9, 34.5, 35.7, 56.7, 111.6, 117.1, 125.7, 128.2, 128.3, 133.3, 135.0, 136.5, 142.3, 142.3, 156.2, 165.8; MS (CI, 120eV):  $m/z$  (%) = 314.1 (100,  $\text{M}^+$ ), 315.1 (53,  $\text{M}^+ + \text{H}$ ), 316.1 (26,  $\text{M}^+ + 2\text{H}$ )

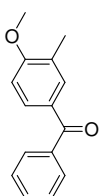
**(S)-N-[(1-Allyl-2-pyrrolidinyl)methyl]-2,3-dimethoxy-5-(phenylbutyl)benzamid (29)**

2,3-Dimethoxy-5-(phenylbutyl)-benzoesäure **28** (221 mg, 0,7 mmol) wurde nach der *generellen Methode IV* mit (*S*)-1-Allyl-2-aminomethylpyrrolidin **10** (105 mg, 0,74 mmol) umgesetzt und *via* SC (EA/MeOH, 4/1) **29** als hellgelbes Öl (202 mg, 66 %) isoliert.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.63-1.80 (m, 7 H), 1.80-2.03 (m, 1 H), 2.20-2.36 (m, 1 H), 2.58-2.71 (m, 5 H), 2.86-2.96 (m, 1 H), 3.09-3.22 (m, 1 H), 3.33-3.38 (m, 1 H), 3.46-3.55 (m, 1 H), 3.75-3.85 (m, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 3.87 (s, 3 H), 5.08-5.24 (m, 2 H), 5.85-6.01 (m, 1 H), 6.81 (d, 1 H,  $J$  = 2.1 Hz), 7.14-7.29 (m, 5 H), 7.52 (d, 1 H,  $J$  = 2.1 Hz), 8.45 (bs, 1 H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 22.6, 28.3, 30.9, 31.0, 35.6, 35.7, 40.9, 54.0, 56.0, 56.9,

61.2, 115.3, 122.2, 125.6, 128.2, 128.3, 138.7, 142.4, 145.5, 152.2, 165.6; MS (CI, 120eV):  $m/z$  (%) = 436.1 (77,  $M^+$ ), 437.1 (100,  $M^+H$ )

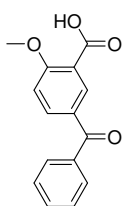
## 5.2.9 Synthese der Mono-Methoxy-Vergleichssubstanzen

### 4-Methoxy-3-methyl-benzophenon (30)

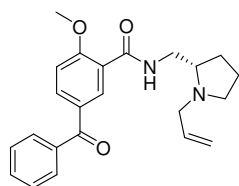


Wasserfreies Aluminium-(III)-chlorid wurde unter Eiskühlung langsam zu einer Lösung aus 2-Methylanisol (5 mL, 40 mmol) in DCM gegeben und anschliessend langsam unter weiterer Kühlung Benzoylchlorid (1,2 mL, 10,2 mmol) zugetropft. Die Mischung wurde nach beendeter Zugabe für 3 h auf 40 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wurde die Reaktionsmischung auf eine Mischung aus Eis (100 g) und konz. HCl (70 mL) geschüttet und mit DCM (3 x 70 mL) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden anschliessend mit 2 M NaOH und H<sub>2</sub>O gewaschen (3 x 70 mL), über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Das erhaltene hellgelbe Rohprodukt wurde in PE (80 mL) aufgenommen und auf -30 °C gekühlt. Der entstandene Niederschlag wurde abfiltriert, **30** *in vacuo* getrocknet und als farblose Kristalle (2,08 g, 90 %) isoliert. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 2.24 (s, 3 H), 3.89 (s, 3 H), 6.83-6.86 (m, 1 H), 7.42-7.47 (m, 2 H), 7.51-7.57 (m, 1 H), 7.64-7.75 (m, 3 H); <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 16.2, 55.5, 108.9, 126.7, 128.1, 129.6, 129.7, 130.6, 131.7, 132.7, 138.4, 161.4, 195.8; MS (CI, 120eV):  $m/z$  (%) = 226.2 (100,  $M^+$ ), 227.2 (15,  $M^+H$ )

### 3-Carboxy-4-methoxy-benzophenon (31)

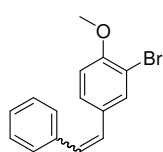


4-Methoxy-3-methylbenzophenon **30** (1 g, 4,4 mmol) wurde zu einer Lösung aus NaOH (0,11 g) in H<sub>2</sub>O (500 mL) zugegeben und die Lösung für 2 h bei 60 °C gerührt. Anschliessend wurde in mehreren Portionen KMnO<sub>4</sub> (2,08 g, 13,1 mmol) hinzugefügt, die resultierende Mischung für 50 h unter Rückfluss erhitzt und anschliessend EtOH (3 mL) zugegeben und für weitere 2 h gerührt. Der entstandene Niederschlag wurde abfiltriert und mit Et<sub>2</sub>O (50 mL) gewaschen. Das Filtrat wurde mit 2 M HCl auf pH = 3 gebracht, mit Et<sub>2</sub>O (3 x 150 mL) extrahiert, die vereinigten org. Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wurde mit EA (20 mL) umkristallisiert und **31** als farbloser Feststoff (0,87 g, 77 %) isoliert. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 3.91 (s, 3 H), 7.29 (d,  $J$  = 8.8 Hz), 7.46-7.70 (bm, 6 H), 7.93 (dd, 1 H,  $J$  = 8.8 Hz, 2,4 Hz), 8.04 (dd,  $J$  = 2.4 Hz); <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 56.3, 112.6, 121.0, 128.6, 128.7, 129.3, 132.4, 133.0, 135.2, 137.4, 161.7, 166.5, 194.0; MS (CI, 120eV):  $m/z$  (%) = 256.2 (100,  $M^+$ ), 256.3 (12,  $M^+H$ )

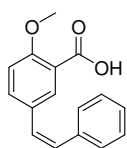
**(S)-N-[(1-Allyl-2-pyrrolidinyl)methyl]-2-methoxy-5-(oxobenzyl)benzamid (32)**

3-Carboxy-4-methoxybenzophenon **31** (256 mg, 1 mmol) wurde nach der *generellen Methode IV* mit (S)-1-Allyl-2-aminomethylpyrrolidin **10** (147 mg, 1,05 mmol) umgesetzt und *via* SC (EA/MeOH, 2/1) **32** als hellgelbes Öl (298 mg, 78 %) isoliert.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.63-1.83 (m, 3 H), 1.85-1.99 (m, 1 H), 2.23-2.38 (m, 1 H), 2.79-2.88 (m, 1 H), 2.91-3.01 (m, 1 H), 3.20-3.27 (m, 1 H), 3.37-3.52 (m, 2 H), 3.70-3.79 (m, 1 H), 4.05 (s, 3 H), 5.11-5.26 (m, 2 H), 5.84-5.98 (m, 1 H), 7.10 (d, 1 H,  $J$  = 8.7 Hz), 7.44-7.59 (m, 3 H), 7.74-7.78 (m, 2 H), 8.04 (dd, 1 H,  $J$  = 8.7 Hz, 2.4 Hz), 8.37 (bs, 1 H), 8.61 (d, 1 H,  $J$  = 2.4 Hz);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 23.1, 28.4, 41.3, 54.2, 56.2, 111.5, 128.36, 129.7, 130.5, 132.2, 134.6, 135.0, 137.6, 160.6, 195.1; MS (CI, 120eV):  $m/z$  (%) = 378.0 (100,  $\text{M}^+$ ), 379.0 (22,  $\text{M}^+\text{+H}$ )

**E/Z-3-Brom-4-methoxy-stilben (33)**

Benzyltriphenylphosphoniumbromid **5** (1,29 g, 3 mmol) wurde nach der *generellen Methode I* mit 3-Brom-4-methoxybenzaldehyd **2** (648 mg, 3 mmol) umgesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde *via* SC (PE/EA, 4/1) aufgereinigt und die reinen *E*- bzw. *Z*-Isomere ( $E/Z$  = 22 % / 78 %) als farblose Feststoffe (*E* & *Z*: 711 mg, 82 %) isoliert. *Z*-Isomer:  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 3.85 (s, 3 H), 6.44 (d, 1 H,  $J$  = 12 Hz), 6.55 (d, 1 H,  $J$  = 12 Hz), 6.71 (d, 1 H,  $J$  = 8.7 Hz), 7.13 (dd, 1 H,  $J$  = 8.4 Hz, 2.1 Hz), 7.19-7.26 (bm, 5 H), 7.43 (d, 1 H,  $J$  = 2.1 Hz);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 56.1, 111.2, 111.4, 127.3, 128.2, 128.3, 128.7, 129.0, 130.0, 131.0, 133.7, 136.9, 154.8; *E*-Isomer:  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 3.89 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 6.87 (d, 1 H,  $J$  = 8.7 Hz), 6.96 (bs, 2 H), 7.20-7.26 (m, 1 H), 7.31-7.38 (m, 3 H), 7.45-7.48 (m, 2 H), 7.72 (d, 1 H,  $J$  = 2.1 Hz);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 56.3, 111.8, 126.3, 126.7, 126.8, 127.5, 127.9, 128.6, 130.9, 131.5, 137.1, 155.3; *E* & *Z*-Gemisch: MS (CI, 120eV):  $m/z$  (%) = 287.9 (100,  $\text{M}^+$ ), 288.9 (17,  $\text{M}^+\text{+H}$ ), 289.9 (99,  $\text{M}^+$ ), 290.9 (15,  $\text{M}^+\text{+H}$ )

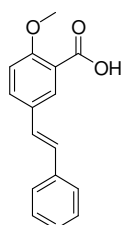
**Z-3-carboxy-4-methoxy-stilben (34)**

*Z*-3-Brom-4-methoxy-stilben **33** (458 mg, 1,5 mmol) wurde nach der *generellen Methode II* umgesetzt und **34** als hellgelbes Öl (190 mg, 47 %) isoliert.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 4.01 (s, 3 H), 6.52 (d, 1 H,  $J$  = 12.3 Hz), 6.62 (d, 1 H,  $J$  = 12.3 Hz), 6.82 (d, 1 H,  $J$  = 8.7 Hz), 7.17-7.22 (bm, 6 H), 7.37 (dd, 1 H,  $J$  = 8.7 Hz, 2.1 Hz), 8.05 (d, 1 H,  $J$  = 2.1 Hz);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,



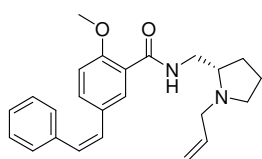
$\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 56.6, 111.3, 117.4, 127.3, 128.0, 128.70, 130.9, 131.4, 134.4, 135.1, 136.7, 156.9, 165.3$ ; MS (CI, 120eV):  $m/z$  (%) = 253.9 (100,  $\text{M}^+$ ), 254.9 (15,  $\text{M}^+\text{+H}$ )

### **E-3-Carboxy-4-methoxy-stilben (35)**



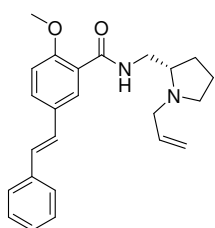
*E*-3-Brom-4-methoxy-stilben **33** (600 mg, 2,1 mmol) wurde nach der *generellen Methode II* umgesetzt und **35** als farbloser Feststoff (343 mg, 65 %) isoliert.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 4.08$  (s, 3 H), 6.99-7.13 (m, 3 H), 7.23-7.28 (m, 1 H), 7.32-7.37 (m, 2 H), 7.47-7.49 (m, 2 H), 7.66 (dd, 1 H,  $J = 8.4$  Hz, 2.5 Hz), 8.33 (d, 1 H,  $J = 2.5$  Hz);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 56.8, 112.0, 117.7, 126.2, 126.5, 127.8, 128.7, 129.2, 131.4, 131.8, 132.8, 136.8, 157.1, 165.3$ ; MS (CI, 120eV):  $m/z$  (%) = 253.9 (100,  $\text{M}^+$ ), 254.9 (15,  $\text{M}^+\text{+H}$ )

### **(S)-N-[(1-Allyl-2-pyrrolidinyl)methyl]-2-methoxy-5-(cis-styryl)benzamid (36)**



*Z*-3-carboxy-4-methoxy-stilben **34** (100 mg, 0,4 mmol) wurde nach der *generellen Methode IV* mit (*S*)-1-Allyl-2-aminomethylpyrrolidin **10** (55 mg, 0,4 mmol) umgesetzt und *via* SC (EA/MeOH, 4/1) **36** als hellgelbes Öl (113 mg, 75 %) isoliert.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.69$ -1.87 (m, 3 H), 1.94-2.04 (m, 1 H), 2.39-2.59 (m, 1 H), 3.01-3.15 (m, 1 H), 3.27-3.38 (m, 1 H), 3.50-3.59 (m, 2 H), 3.68-3.77 (m, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 5.16-5.28 (m, 2 H), 5.86-6.01 (m, 1 H), 6.54 (s, 2 H), 6.74 (d, 1 H,  $J = 8.7$  Hz), 7.16-7.28 (bm, 6 H), 8.04 (d, 1 H,  $J = 2.1$  Hz), 8.49 (bs, 1 H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 23.1, 28.5, 41.3, 54.1, 55.88, 111.0, 127.0, 128.2, 128.7, 129.0, 129.7, 130.0, 132.8, 132.9, 137.2, 156.7, 165.6$ ; MS (CI, 120eV):  $m/z$  (%) = 376.2 (100,  $\text{M}^+$ ), 377.2 (29,  $\text{M}^+\text{+H}$ )

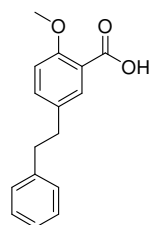
### **(S)-N-[(1-Allyl-2-pyrrolidinyl)methyl]-2-methoxy-5-(trans-styryl)benzamid (37)**



*E*-3-carboxy-4-methoxy-stilben **35** (284 mg, 1 mmol) wurde nach der *generellen Methode IV* mit (*S*)-1-Allyl-2-aminomethylpyrrolidin **10** (147 mg, 1,05 mmol) umgesetzt und *via* SC (EA/MeOH, 4/1) **37** als farbloser Feststoff (291 mg, 71 %) isoliert.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.62$ -1.79 (m, 3 H), 1.89-1.98 (m, 1 H), 2.28-2.38 (m, 1 H), 2.90-2.99 (m, 1 H), 3.15-3.25 (m, 1 H), 3.38-3.47 (m, 1 H), 3.48-3.54 (m, 1 H), 3.72-3.80 (m, 1 H), 3.96 (s, 3 H), 5.10-5.25 (m, 2 H), 5.85-5.98 (m, 1 H), 6.95(d, 1 H,  $J = 8.4$  Hz), 7.07 (s, 2 H), 7.19-7.24 (m, 2 H), 7.30-7.36 (m, 2 H), 7.46-7.49 (m, 2 H), 7.54 (dd, 1 H,  $J = 8.7$  Hz, 2.4

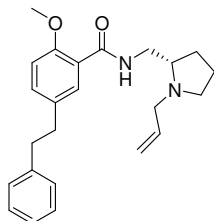
H<sub>z</sub>), 8.36 (d, 1 H, *J* = 2.4 Hz), 8.51 (bs, 1 H); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 23.0, 28.5, 41.4, 54.2, 55.9, 57.2, 111.6, 126.3, 127.2, 127.4, 127.9, 128.6, 130.1, 130.4, 130.5, 137.3, 157.0, 165.4; MS (CI, 120eV): *m/z* (%) = 376.2 (100, M<sup>+</sup>), 377.2 (31, M<sup>+</sup>+H)

### 2-Methoxy-5-(phenethyl)-benzoesäure (**38**)



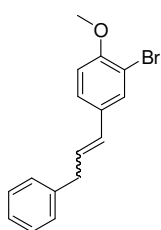
*E/Z*-3-Carboxy-4-methoxy-stilben **34/35** (520 mg, 2 mmol) wurde nach der *generellen Methode III* hydriert und **38** als hellgelbes Öl (502 mg, 98 %) isoliert. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.88 (s, 4 H), 4.03 (s, 3 H), 6.92 (d, 1 H, *J* = 8.5 Hz), 7.11-7.30 (bm, 6 H), 8.02 (d, 1 H, *J* = 2.4 Hz); <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 36.6, 37.7, 56.7, 111.5, 117.2, 126.0, 128.4, 128.4, 133.4, 135.1, 135.6, 141.0, 156.3, 165.6; MS (CI, 120eV): *m/z* (%) = 255.9 (100, M<sup>+</sup>), 256.9 (16, M<sup>+</sup>+H)

### (*S*)-*N*-[(1-Allyl-2-pyrrolidinyl)methyl]-2-methoxy-5-(phenylethyl)benzamid (**39**)



2-Methoxy-5-(phenethyl)-benzoesäure **38** (256 mg, 1 mmol) wurde nach der *generellen Methode IV* mit (*S*)-1-Allyl-2-aminomethylpyrrolidin **10** (147 mg, 1,05 mmol) umgesetzt und *via* SC (EA/MeOH, 4/1) **39** als hellgelbes Öl (242 mg, 64 %) isoliert. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.63-1.80 (m, 3 H), 1.87-2.02 (m, 1 H), 2.22-2.34 (m, 1 H), 2.74-2.89 (m, 1 H), 2.89 (s, 4 H), 2.89-3.01 (m, 1 H), 3.15-3.24 (m, 1 H), 3.35-3.45 (m, 1 H), 3.47-3.56 (m, 1 H), 3.73-3.83 (m, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 5.10-5.25 (m, 2 H), 5.85-5.99 (m, 1 H), 6.86 (d, 1 H, *J* = 8.4 Hz), 7.16-7.29 (bm, 6 H), 8.09 (d, 1 H, *J* = 2.4 Hz), 8.44 (bs, 1 H); <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 23.0, 28.5, 36.9, 37.9, 41.3, 54.2, 55.8, 111.2, 125.8, 128.3, 128.4, 131.8, 132.4, 134.4, 141.6, 155.9, 165.6; MS (CI, 120eV): *m/z* (%) = 377.9 (100, M<sup>+</sup>), 378.9 (21, M<sup>+</sup>+H)

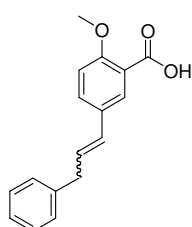
### *E/Z*-1-(3-Brom-4-methoxyphenyl)-3-phenyl-1-propen (**40**)



2-Phenylethyltriphenylphosphoniumbromid **6** (1.34 g, 3 mmol) wurde mit 3-Brom-4-methoxybenzaldehyd **2** (646 mg, 3 mmol) nach der *generellen Methode I* umgesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde *via* SC (PE/EA, 4/1) aufgereinigt und **26** (*E/Z* = 20 % / 80 %) als hellgelbes Öl (*E* & *Z*: 636 mg, 70 %) isoliert. *Z*-Isomer: <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 3.49-3.52 (m, 2 H), 3.88 (s, 3 H), 5.80 (td, 1 H, *J* = 7.5 Hz, 7.5 Hz / 11.6 Hz), 6.42-6.46 (m, 1 H), 6.86 (d, 1 H, *J* = 8.5 Hz), 7.18-7.32 (bm, 5 H), 7.50 (d, 1 H, *J* = 2.0 Hz); *E*-Isomer: <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 3.62-3.65 (m, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 6.16-

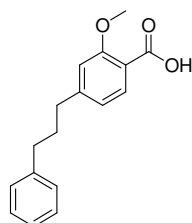
6.28 (m, 2 H), 6.80 (d, 1 H,  $J = 8.5$  Hz), 7.18-7.32 (bm, 5 H), 7.55 (d, 1 H,  $J = 2.0$  Hz); *E- & Z-Gemisch*:  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 34.5, 39.2, 56.2, 56.2, 111.3, 111.5, 111.7, 126.1, 128.1, 128.3, 128.5, 128.7, 129.0, 129.2, 130.5, 130.7, 131.2, 133.5, 133.8, 140.5, 154.6, 154.9$ ; MS (CI, 120eV):  $m/z$  (%) = 302.0 (100,  $\text{M}^+$ ), 304.0 (32,  $\text{M}^+$ )

### ***E/Z*-1-(3-Carboxy-4-methoxyphenyl)-3-phenyl-1-propen (41)**

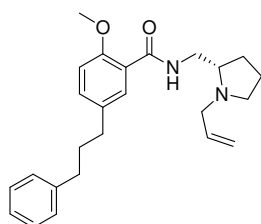


*E/Z*-1-(3-Brom-4-methoxyphenyl)-3-phenyl-1-propen **40** (606 mg, 2 mmol) wurde nach der *generellen Methode II* umgesetzt und **41** (*E/Z* = 42 % / 58 %) als farbloser Feststoff (509 mg, 95 %) isoliert. *Z-Isomer*:  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 3.51-3.53$  (m, 2 H), 4.02 (s, 3 H), 6.20-6.45 (m, 2 H), 6.94-6.99 (m, 2 H), 7.15-7.35 (bm, 5 H), 7.41 (dd, 1 H,  $J = 8.6$  Hz, 2.4 Hz), 8.02 (d, 1 H,  $J = 2.4$  Hz); *E-Isomer*:  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 3.51-3.53$  (m, 2 H), 4.02 (s, 3 H), 6.20-6.45 (m, 2 H), 6.94-6.99 (m, 2 H), 7.15-7.35 (bm, 5 H), 7.51 (dd, 1 H,  $J = 8.6$  Hz, 2.4 Hz), 8.12 (d, 1 H,  $J = 2.4$  Hz); *E- & Z-Gemisch*:  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 33.6, 34.5, 56.7, 111.61, 126.1, 127.8, 128.3, 128.5, 129.9, 131.1, 131.3, 131.4, 132.3, 133.9, 135.0, 140.3, 165.9, 179.5$ ; MS (CI, 120eV):  $m/z$  (%) = 268.0 (100,  $\text{M}^+$ ), 269.0 (17,  $\text{M}^+\text{+H}$ )

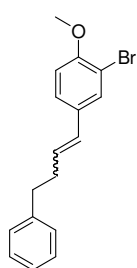
### **2-Methoxy-4-(3-phenylpropyl)-benzoesäure (42)**



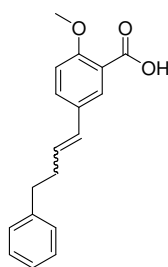
*E/Z*-1-(3-carboxy-4-methoxyphenyl)-3-phenyl-1-propen **41** (500 mg, 1,86 mmol) wurde nach der *generellen Methode III* hydriert und **42** als farbloser Feststoff (481 mg, 96 %) isoliert.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.86-1.97$  (m, 2 H), 2.59-2.64 (m, 4 H), 4.03 (s, 3 H), 6.95 (d, 1 H,  $J = 8.5$  Hz), 7.13-7.29 (m, 5 H), 7.35 (dd, 1 H,  $J = 8.5$  Hz, 2.1 Hz), 7.99 (d, 1 H,  $J = 2.1$  Hz);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 32.8, 34.2, 35.2, 56.6, 111.6, 125.8, 127.0, 128.3, 128.3, 133.1, 134.7, 136.1, 141.8, 156.2, 166.1$ ; MS (CI, 120eV):  $m/z$  (%) = 270.2 (100,  $\text{M}^+$ ), 271.2 (18,  $\text{M}^+\text{+H}$ )

**(S)-N-[(1-Allyl-2-pyrrolidinyl)methyl]-2-methoxy-5-(phenylpropyl)benzamid (43)**

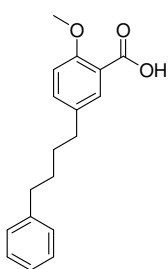
2-Methoxy-5-(phenylpropyl)-benzoesäure **42** (270 mg, 1 mmol) wurde nach der *generellen Methode IV* mit (*S*)-1-Allyl-2-aminomethylpyrrolidin **10** (147 mg, 1,05 mmol) umgesetzt und *via* SC (EA/MeOH, 4/1) **43** als hellgelbes Öl isoliert.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.66\text{-}1.81$  (m, 3 H),  $1.88\text{-}2.00$  (m, 4 H),  $2.25\text{-}2.40$  (m, 1 H),  $2.60\text{-}2.65$  (m, 4 H),  $2.75\text{-}2.98$  (bm, 2 H),  $3.10\text{-}3.23$  (m, 1 H),  $3.31\text{-}3.39$  (m, 1 H),  $3.47\text{-}3.55$  (m, 1 H),  $3.75\text{-}3.81$  (m, 1 H),  $3.92$  (s, 3 H),  $5.09\text{-}5.27$  (m, 2 H),  $5.85\text{-}6.00$  (m, 1 H),  $6.88$  (d, 1 H,  $J = 8.4$  Hz),  $7.14\text{-}7.29$  (bm, 6 H),  $8.03$  (d, 1 H,  $J = 2.4$  Hz),  $8.44$  (bs, 1 H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 22.9, 28.5, 33.0, 34.3, 35.3, 41.3, 54.2, 55.8, 111.2, 125.6, 128.2, 128.4, 131.8, 132.3, 134.9, 142.1, 155.8, 165.7$ ; MS (CI, 120eV):  $m/z$  (%) =  $392.1$  (100,  $\text{M}^+$ ),  $393.1$  (52,  $\text{M}^+\text{+H}$ ),  $394.0$  (4,  $\text{M}^+\text{+}2\text{H}$ )

***E/Z*-1-(3-Brom-4-methoxyphenyl)-4-phenyl-1-buten (44)**

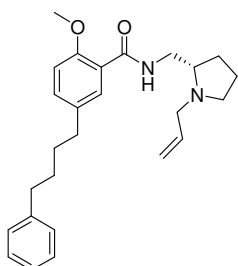
3-Phenylpropyltriphenylphosphoniumbromid **7** (1,38 g, 3 mmol) wurde mit 3-Brom-4-methoxybenzaldehyd **2** (646 mg, 3 mmol) nach der *generellen Methode I* umgesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde *via* SC (PE/EA, 4/1) aufgereinigt und **44** ( $E/Z = 17\% / 83\%$ ) als farbloses Öl ( $E$  &  $Z$ : 580 mg, 61 %) isoliert. *Z*-Isomer:  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.59\text{-}2.64$  (m, 2 H),  $2.72\text{-}2.77$  (m, 2 H),  $3.87$  (s, 3 H),  $5.63$  (td, 1 H,  $J = 7.1$  Hz,  $7.1$  Hz,  $11.6$  Hz),  $6.24\text{-}6.32$  (m, 1 H),  $6.81$  (d, 1 H,  $J = 8.4$  Hz),  $7.11$  (dd, 1 H,  $J = 8.4$  Hz,  $2.0$  Hz),  $7.15\text{-}7.31$  (bm, 5 H),  $7.39$  (d, 1 H,  $J = 2.0$  Hz); *E*-Isomer:  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.59\text{-}2.64$  (m, 2 H),  $2.72\text{-}2.77$  (m, 2 H),  $3.86$  (s, 3 H),  $6.06\text{-}6.16$  (m, 1 H),  $6.24\text{-}6.32$  (m, 1 H),  $6.80$  (d, 1 H,  $J = 8.4$  Hz),  $7.15\text{-}7.31$  (bm, 6 H),  $7.52$  (d, 1 H,  $J = 2.0$  Hz); *E*- & *Z*-Gemisch:  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 30.3, 34.7, 35.8, 35.9, 56.2, 111.2, 111.4, 125.9, 126.1, 127.6, 128.3, 128.4, 128.7, 131.5, 133.4, 141.4, 154.4$ ; MS (CI, 120eV):  $m/z$  (%) =  $316.6$  (97,  $\text{M}^+$ ),  $317.6$  (17,  $\text{M}^+\text{+H}$ ),  $318.6$  (100,  $\text{M}^+$ ),  $319.6$  (15,  $\text{M}^+\text{+H}$ )

***E/Z*-1-(3-carboxy-4-methoxyphenyl)-4-phenyl-1-buten (45)**

*E/Z*-1-(3-Brom-4-methoxyphenyl)-4-phenyl-1-buten **44** (500 mg, 1.57 mmol) wurde nach der *generellen Methode II* umgesetzt und **45** (*E/Z* = 5 % / 95 %) als hellgelbes Öl (378 mg, 85 %) isoliert. *Z*-Isomer:  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2.59-2.63 (m, 2 H), 2.72-2.79 (m, 2 H), 4.04 (s, 3 H), 5.70 (td, 1 H,  $J$  = 7.1 Hz, 7.1 Hz, 11.6 Hz), 6.32-6.38 (m, 1 H), 6.96 (d, 1 H,  $J$  = 8.4 Hz), 7.14-7.29 (bm, 5 H), 7.36 (dd, 1 H,  $J$  = 8.4 Hz, 2.2 Hz), 8.05 (d, 1 H,  $J$  = 2.0 Hz); *E*-Isomer:  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2.59-2.63 (m, 2 H), 2.72-2.79 (m, 2 H), 4.04 (s, 3 H), 6.12-6.22 (m, 1 H), 6.32-6.38 (m, 1 H), 7.14-7.29 (bm, 5 H), 7.48 (dd, 1 H,  $J$  = 8.4 Hz, 2.2 Hz), 8.12 (d, 1 H,  $J$  = 2.0 Hz); *E- & Z*-Gemisch:  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 30.2, 35.8, 56.7, 111.4, 117.2, 125.9, 127.4, 128.3, 128.4, 131.7, 132.4, 133.8, 135.0, 141.3, 156.6, 165.8; MS (CI, 120eV):  $m/z$  (%) = 282.0 (100,  $\text{M}^+$ ), 283.0 (19,  $\text{M}^+\text{+H}$ )

**2-Methoxy-5-(4-phenylbutyl)-benzoesäure (46)**

*E/Z*-1-(3-carboxy-4-methoxyphenyl)-4-phenyl-1-buten **45** (300 mg, 1.06 mmol) wurde nach der *generellen Methode III* hydriert und **46** als farbloser Feststoff (291 mg, 96 %) isoliert.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.60-1.65 (m, 4 H), 2.58-2.63 (m, 4 H), 4.02 (s, 3 H), 6.94 (d, 1 H,  $J$  = 8.5 Hz), 7.13-7.17 (m, 3 H), 7.23-7.28 (m, 2 H), 7.33 (dd, 1 H,  $J$  = 8.5 Hz, 2.4 Hz), 7.97 (d, 1 H,  $J$  = 2.4 Hz);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 30.8, 30.9, 34.5, 35.7, 56.6, 111.6, 125.6, 128.2, 128.3, 133.1, 134.7, 136.4, 142.3, 156.1, 166.0; MS (CI, 120eV):  $m/z$  (%) = 284.1 (100,  $\text{M}^+$ ), 285.1 (18,  $\text{M}^+\text{+H}$ )

**(*S*)-*N*-[(1-Allyl-2-pyrrolidiny)methyl]-2-methoxy-5-(phenylbutyl)benzamid (47)**

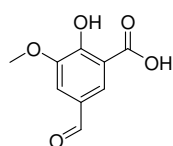
2-Methoxy-5-(phenylbutyl)-benzoesäure **46** (221 mg, 0,7 mmol) wurde nach der *generellen Methode IV* mit (*S*)-1-Allyl-2-aminomethylpyrrolidin **10** (105 mg, 0,74 mmol) umgesetzt und *via* SC (EA/MeOH, 4/1) **47** als hellgelbes Öl (214 mg, 70 %) isoliert.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.61-1.81 (m, 7 H), 1.88-2.00 (m, 1 H), 2.26-2.37 (m, 1 H), 2.58-2.67 (m, 4 H), 2.74-2.86 (m, 1 H), 2.89-3.01 (m, 1 H), 3.18-3.25 (m, 1 H), 3.35-3.43 (m, 1 H), 3.44-3.56 (m, 1 H), 3.71-3.82 (m, 1 H), 3.92 (s, 3 H), 5.09-5.25 (m, 2 H), 5.84-6.00 (m, 1 H), 6.86 (d, 1 H,  $J$  = 8.4 Hz), 7.14-7.28 (bm, 6 H), 8.00 (d, 1 H,  $J$  = 2.1 Hz), 8.44 (bs, 1 H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 22.9, 28.5, 30.9, 31.1, 34.7, 35.7, 41.3, 54.2, 55.8,

111.2, 125.6, 128.2, 128.3, 131.8, 132.3, 135.22, 142.5, 155.7, 165.7; MS (CI, 120eV):  
m/z (%) = 406.4 (100, M<sup>+</sup>), 407.4 (36, M<sup>+</sup>+H)

## 5.3 Synthese der Rhenium-Komplexe und Markierungsvorläufer

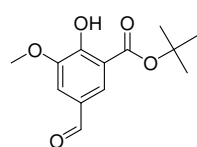
### 5.3.1 Synthese des NaCp-Vorläufers

#### 5-Formyl-2-hydroxy-3-methoxybenzoesäure (49)



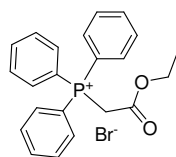
Zu einer Lösung aus 2-Hydroxy-3-methoxy-benzoesäure (25 g, 150 mmol) in 50 % Essigsäure (140 mL) wurde Hexamethylentetramin (35 g, 250 mmol) gegeben und die Reaktionsmischung für 6 h unter Rückfluss erhitzt. In die noch heiße Mischung wurde halb konzentrierte HCl (160 mL) gegeben und die ausgefallenen Kristalle nach Abkühlen abfiltriert. Umkristallisation aus Dioxan/H<sub>2</sub>O ergab **49** als farblose Kristalle (15 g, 51 %). <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 3.86 (s, 3 H), 7.53 (d, 1 H, *J* = 1.8 Hz), 7.97 (d, 1 H, *J* = 1.8 Hz), 9.83 (s, 1 H); <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 56.0, 113.1, 113.2, 126.8, 127.5, 149.0, 157.0, 171.7, 191.1; MS (CI, 120eV): m/z (%) = 196.0 (100, M<sup>+</sup>), 197.0 (13, M<sup>+</sup>+H)

#### 5-Formyl-2-hydroxy-3-methoxybenzoesäure-*tert*-butylester (50)



Zu einer Lösung aus 5-Formyl-2-hydroxy-3-methoxybenzoesäure **49** (3.92 g, 20 mmol) in THF (70 mL) wurden DCC (6.18 g, 30 mmol), DMAP (183 mg, 1,5 mmol) und t-BuOH (20 g, 270 mmol) gegeben. Die resultierende Mischung wurde anschliessend für 50 h bei 55 °C gerührt. Der entstandene Niederschlag wurde über Celite<sup>®</sup> abgesaugt, das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt und *via* SC (PE/EA, 2/1) **50** als farbloser Feststoff (3,14 g, 62 %) isoliert. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.63 (s, 9 H), 3.94 (s, 3 H), 7.49 (d, 1 H, *J* = 1.8 Hz), 7.86 (d, 1 H, *J* = 1.8 Hz), 9.81 (s, 1 H), 12.01 (s, 1 H); <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 27.8, 56.1, 83.8, 113.2, 114.3, 126.1, 127.6, 149.0, 155.9, 168.2, 191.1; MS (CI, 120eV): m/z (%) = 252.1 (100, M<sup>+</sup>), 253.1 (14, M<sup>+</sup>+H)

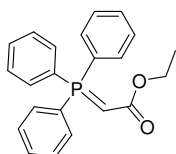
#### (Ethoxycarbonylmethyl)-triphenylphosphoniumbromid (51)



Ethyl-2-bromoacetat (16,7 g, 100 mmol) wurde zu einer Lösung aus Triphenylphosphin (27 g, 102 mmol) in EA (200 mL) gegeben. Die Mischung wurde für 16 h unter Rückfluss erhitzt und anschliessend abgekühlt. Der entstandene Niederschlag wurde abgesaugt, mit wenig kaltem EA gewaschen, anschliessend *in vacuo* getrocknet und **51** als

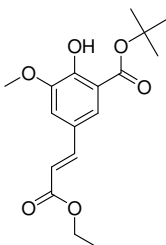
farbloser Feststoff (40,8 g, 95 %) erhalten.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.97 (tr, 3 H,  $J$  = 6.9 Hz), 3.94 (q, 2 H,  $J$  = 6.9 Hz), 5.41 (d, 2 H,  $J$  = 13.8 Hz), 7.60-7.89 (bm, 15 H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 13.7, 32.7, 33.5, 62.8, 117.2, 118.4, 130.1, 130.3, 133.8, 134.0, 135.1, 135.2, 164.3, 164.4; MS (CI, 120eV):  $m/z$  (%) = 349.2 (100,  $\text{M}^+$ -Br), 350.2 (21,  $\text{M}^+$ +H-Br)

### (Triphenyl- $\lambda$ 5-phosphanyliden)-essigsäureethylester (52)

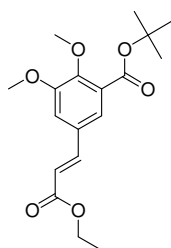


(Ethoxycarbonylmethyl)-triphenylphosphoniumbromid **51** (4,29 g, 10 mmol) wurde in DCM (50 mL) gelöst und die Lösung in einen Scheidetrichter überführt. Zu dieser Lösung wurde wässrige KOH-Lösung (1,12 g, 20 mmol in 50 mL  $\text{H}_2\text{O}$ ) zugefügt und die Mischung für mehrere Minuten kräftig geschüttelt. Anschliessend wurde die organische Phase abgetrennt, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt und **52** als farbloser Feststoff (3,28 g, 94 %) isoliert. MS (CI, 120eV):  $m/z$  (%) = 348.1 (100,  $\text{M}^+$ ), 349.1 (25,  $\text{M}^+$ +H), 350.1 (3,  $\text{M}^+$ +2H)

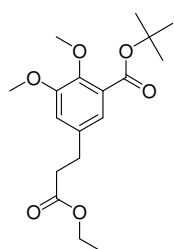
### 5-((E)-2-(Ethoxycarbonyl)vinyl)-2-hydroxy-3-methoxybenzoesäure-*tert*-butylester (53)



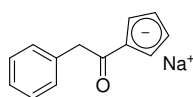
Zu einer Lösung aus **52** (896 mg, 2,6 mmol) in DCM (5 mL) bei 50 °C wurde eine Lösung aus 5-Formyl-2-hydroxy-3-methoxybenzoesäure-*tert*-butylester **50** (504 mg, 2 mmol) in DCM (5 mL) gegeben und die Mischung für 2 h bei 50 °C gerührt. Nach beendeter Reaktion wurde das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt und *via* SC (PE/EA 4/1) **53** als farbloser Feststoff (508 mg, 79 %) isoliert.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.31 (tr, 3 H,  $J$  = 7.13 Hz), 1.60 (s, 9 H), 3.90 (s, 3 H), 4.23 (q, 2 H,  $J$  = 7.13 Hz), 6.28 (d, 1 H,  $J$  = 15.9 Hz), 7.14 (d, 1 H,  $J$  = 1.8 Hz), 7.51 (d, 1 H,  $J$  = 1.8 Hz), 7.60 (d, 1 H,  $J$  = 15.9 Hz), 11.57 (s, 1 H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 14.3, 28.1, 56.1, 60.4, 83.7, 113.3, 113.9, 116.3, 122.9, 124.8, 143.9, 148.9, 154.2, 167.0, 169.5; MS (CI, 120eV):  $m/z$  (%) = 322.2 (100,  $\text{M}^+$ ), 323.2 (17,  $\text{M}^+$ +H)

**5-((E)-2-(Ethoxycarbonyl)vinyl)-2,3-dimethoxybenzoesäure-*tert*-butylester (54)**

Zu einer Lösung aus 5-((E)-2-(ethoxycarbonyl)vinyl)-2-hydroxy-3-methoxybenzoesäure-*tert*-butylester **53** (966 mg, 3 mmol) in Aceton (30 mL) wurde  $K_2CO_3$  (1,38 g, 10 mmol) und Methyljodid (2,12 g, 15 mmol) gegeben und die Mischung für 16 h unter Rückfluss erhitzt. Anschliessend wurde das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt,  $H_2O$  (80 mL) zugegeben und mit  $Et_2O$  (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges.  $NaHCO_3$ -Lsg. (3 x 50 mL) gewaschen, über  $Na_2SO_4$  getrocknet, das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt und **54** als farbloser Feststoff (1,00 g, 99 %) isoliert.  $^1H$ -NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 1.31 (tr, 3 H,  $J$  = 7.1 Hz), 1.58 (s, 9 H), 3.87 (s, 3 H), 3.89 (s, 3 H), 4.24 (q, 2 H,  $J$  = 7.1 Hz), 6.34 (d, 1 H,  $J$  = 15.9 Hz), 7.11 (d, 1 H,  $J$  = 2.0 Hz), 7.38 (d, 1 H,  $J$  = 2.0 Hz), 7.59 (d, 1 H,  $J$  = 15.9 Hz);  $^{13}C$ -NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 14.1, 28.1, 56.0, 60.5, 61.4, 81.8, 113.2, 118.1, 122.5, 128.4, 130.0, 143.4, 150.2, 153.6, 165.1, 166.7; MS (CI, 120eV):  $m/z$  (%) = 336.2 (100,  $M^+$ ), 337.2 (18,  $M^+ + H$ )

**5-(2-Ethoxycarbonyl-ethyl)-2,3-dimethoxy-benzoesäure-*tert*-butyl ester (55)**

Zu einer Lösung aus 5-((E)-2-(ethoxycarbonyl)vinyl)-2,3-dimethoxybenzoesäure-*tert*-butylester **54** (1,00 g, 2,97 mmol) in EtOH wurde Pd/C 5 % (80 mg) gegeben und für 6 h  $H_2$  in die Lösung geleitet. Nach beendeter Reaktion wurde über Celite<sup>®</sup> abfiltriert, das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt und **55** als farbloses Öl (996 mg, 99 %) isoliert.  $^1H$ -NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 1.22 (tr, 3 H,  $J$  = 7.1 Hz), 1.57 (s, 9 H), 2.58 (tr, 2 H,  $J$  = 7.7 Hz), 2.88 (tr, 2 H,  $J$  = 7.7 Hz), 3.83 (s, 6 H), 4.11 (q, 2 H,  $J$  = 7.1 Hz), 6.84 (d, 1 H,  $J$  = 2.1 Hz), 7.03 (d, 1 H,  $J$  = 2.1 Hz);  $^{13}C$ -NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 14.1, 28.1, 30.6, 35.7, 55.9, 60.4, 61.2, 81.3, 115.2, 121.2, 127.9, 136.2, 146.8, 153.2, 165.8, 172.6; MS (CI, 120eV):  $m/z$  (%) = 338.2 (100,  $M^+$ ), 339.2 (6,  $M^+$ )

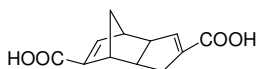
**Natrium-1-(cyclopentadienyl)-2-phenylethanon (56)**

Natriumcyclopentadien (2,5 mL, 5 mmol, 2 M in THF) wurde unter Argonatmosphäre in einen ausgeheizten Schlenk Kolben gegeben und trockenes THF (2,5 mL) zugegeben. Anschliessend wurde tropfenweise Phenyllessigsäureethylester (1,23 g, 7,5 mmol) hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wurde für 4 h refluxiert und anschliessend das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Der dunkelbraune Rückstand wurde mit Hexan bzw.  $Et_2O$  (je 2 x 20 mL) gewaschen, *in vacuo* getrocknet und **56** (1,24 g, 80 %) direkt in die nächste Stufe



eingesetzt.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 3.67$  (s, 2 H), 5.61 (d, 2 H,  $J = 14.4$  Hz), 6.21 (d, 2 H,  $J = 46.5$  Hz), 7.05-7.27 (m, 5 H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 45.2$ , 110.6, 110.9, 112.7, 112.8, 114.4, 122.8, 125.3, 127.6, 129.2, 140.1, 185.1

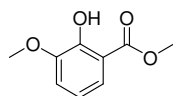
### Thiele's Säure (59)



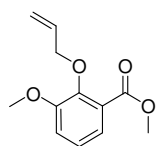
Natrium (5,75 g, 0,25 mol) wurde unter Argonatmosphäre in kleine Stücke geschnitten und in THF (140 mL) suspendiert. Frisch destilliertes Cyclopentadien (21 g, 0,32 mmol) wurde langsam zugetropft und die Lösung bis zur vollständigen Umsetzung des Natriums bei RT gerührt. Die erhaltene Natriumcyclopentadien-Lösung wurde im Argongegenstrom auf frisch gemörseretes Trockeneis geschüttet und langsam auf RT gebracht. Anschliessend wurde  $\text{H}_2\text{O}$  (250 mL) zugegeben und die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wurde mit 6 M  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (200 mL) auf pH = 2 gebracht, für 16 h bei RT gelassen und Das Rohprodukt abgesaugt. Umkristallisation aus MeOH ergab **59** als farblosen Feststoff (7,2 g, 13 %).  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 1.34$  (d, 1 H,  $J = 8.7$  Hz), 1.52 (d, 1 H,  $J = 8.7$  Hz), 1.84-1.91 (m, 1 H), 2.23-2.33 (m, 1 H), 2.47-2.51 (m, 1 H), 2.82-2.90 (m, 1 H), 3.08-3.12 (m, 1 H), 3.15-3.17 (m, 1 H), 3.41-3.49 (m, 1 H), 6.38 (d, 1 H,  $J = 1.8$  Hz), 6.71 (d, 1 H,  $J = 3.0$  Hz);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 32.7$ , 40.3, 46.1, 46.9, 50.2, 53.9, 138.2, 139.1, 142.6, 146.9, 165.7, 166.0; MS (CI, 120eV):  $m/z$  (%) = 110.1 (26.3, Cp-COOH), 111.1 (4, Cp-COOH), 220.0 (100,  $\text{M}^+$ ), 221.0 (52,  $\text{M}^+\text{+H}$ )

## 5.4 Synthese der kopplungsfähigen Fallypride-Derivate

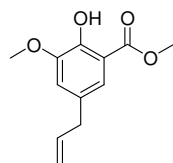
### 2-Hydroxy-3-methoxy-benzoesäuremethylester (60)



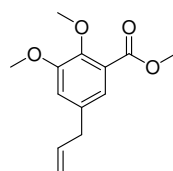
Zu einer Lösung aus 2-Hydroxy-3-methoxy-benzoesäure (12 g, 71 mmol) in MeOH (50 mL) wurde konz.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (0,5 mL) gegeben und die Mischung für 2 d bei 93 °C gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Umkristallisation aus MeOH/ $\text{H}_2\text{O}$  (2/1) ergab **60** als farblose Kristalle (12,20 g, 92 %).  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 3.88$  (s, 3 H), 3.93 (s, 3 H), 6.80 (tr,  $J = 8.1$  Hz), 7.02 (dd, 1 H,  $J = 8.0$  Hz, 1.3 Hz), 7.41 (dd, 1 H,  $J = 8.1$  Hz, 1.5 Hz), 10.98 (s, 1 H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 52.3$ , 56.1, 112.5, 116.4, 118.5, 120.9, 148.4, 152.0, 170.8; MS (CI, 120eV):  $m/z$  (%) = 182.01 (100,  $\text{M}^+$ )

**2-(Allyloxy)-3-methoxy-benzoesäuremethylester (61)**

Zu einer Lösung aus 2-Hydroxy-3-methoxy-benzoesäuremethylester **60** (12,20 g, 66,9 mmol) in Aceton (125 mL) wurde  $K_2CO_3$  (23,14 g, 167 mmol) und Allylbromid (16,17 g, 133 mmol) gegeben und die Mischung für 20 h bei 75 °C gerührt. Anschliessend wurde das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt, der Rückstand in  $H_2O$  (200 mL) aufgenommen und mit EA (3 x 150 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges.  $NaHCO_3$ -Lsg. (3 x 30 mL) gewaschen, über  $Na_2SO_4$  getrocknet, das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt und **61** als hellgelbe Flüssigkeit (13,26 g, 89 %) erhalten.  $^1H$ -NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 3.83 (s, 3 H), 3.85 (s, 3 H), 4.53 (td, 2 H,  $J$  = 5.8 Hz, 1.3 Hz, 1.3 Hz), 5.19 (ddd, 1 H,  $J$  = 10.3 Hz, 2.8 Hz, 1.2 Hz), 5.33 (qd, 1 H,  $J$  = 17.2 Hz, 1.6 Hz, 1.6 Hz), 6.10 (tdd, 1 H,  $J$  = 17.2 Hz, 10.3 Hz, 5.9 Hz), 6.99-7.08 (m, 2 H), 7.28 (dd, 1 H,  $J$  = 7.1 Hz, 2.34 Hz);  $^{13}C$ -NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 52.1, 56.0, 74.7, 115.7, 117.5, 122.1, 123.8, 126.4, 134.1, 147.7, 153.6, 166.8; MS (CI, 120eV):  $m/z$  (%) = 222.0 (100,  $M^+$ ), 223.0 (43,  $M^+ + H$ )

**5-Allyl-2-hydroxy-3-methoxy-benzoesäuremethylester (62)**

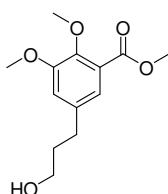
2-(Allyloxy)-3-methoxy-benzoesäuremethylester **61** (13 g, 58,4 mmol) wurde unter Argon-Atmosphäre für 30 Minuten bei 220 °C gerührt. Nach Abkühlen auf RT fiel **62** als hellbrauner Feststoff (12,89 g, 99 %) aus.  $^1H$ -NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 3.29 (d, 2 H,  $J$  = 6.6 Hz), 3.87 (s, 3 H), 3.91 (s, 3 H), 5.02-5.09 (m, 2 H), 5.85-5.98 (m, 1 H), 6.84 (d, 1 H,  $J$  = 1.9 Hz), 7.22 (d, 1 H,  $J$  = 1.9 Hz), 10.84 (s, 1 H);  $^{13}C$ -NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 39.6, 52.3, 56.1, 112.1, 116.1, 117.2, 120.2, 130.2, 137.1, 148.3, 150.4, 170.8; MS (CI, 120eV):  $m/z$  (%) = 222.0 (100,  $M^+$ ), 223.0 (13,  $M^+ + H$ )

**5-Allyl-2,3-dimethoxy-benzoesäuremethylester (63)**

Zu einer Lösung aus 5-Allyl-2-hydroxy-3-methoxy-benzoesäuremethylester **62** (12,58 g, 58 mmol) in Aceton (120 mL) wurde  $K_2CO_3$  (40 g, 289 mmol) und Methyljodid (18 mL, 287 mmol) gegeben und die Mischung für 2 d bei 65 °C gerührt. Anschliessend wurde das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt,  $H_2O$  (200 mL) zugegeben und mit  $Et_2O$  (3 x 70 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges.  $NaHCO_3$ -Lsg. (3 x 70 mL) gewaschen, über  $Na_2SO_4$  getrocknet, das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt und **63** als hellgelbe Flüssigkeit (13,66 g, 96 %) isoliert.  $^1H$ -NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 3.32 (d, 2 H,  $J$  = 6.6 Hz), 3.84 (s, 3 H), 3.85 (s, 3 H), 3.91 (s, 3 H), 5.05-5.10 (m, 2 H), 5.84-5.98 (m, 1 H), 6.85 (d, 1 H,  $J$  = 1.9 Hz), 7.11 (d, 1 H,  $J$  = 1.9

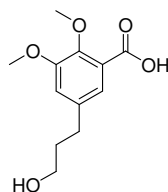
Hz);  $^{13}\text{C}$ -NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 39.8, 52.1, 56.0, 61.5, 116.1, 116.3, 121.8, 125.6, 135.8, 136.7, 147.3, 153.3, 166.8$ ; MS (CI, 120eV):  $m/z$  (%) = 236.1 (100,  $\text{M}^+$ ), 237.1 (13,  $\text{M}^++\text{H}$ )

### 5-(3-Hydroxypropyl)-2,3-dimethoxybenzoesäuremethylester (64)

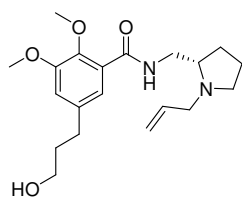


Zu einer Lösung aus 5-Allyl-2,3-dimethoxybenzoesäuremethylester **63** (3,54 g, 15 mmol) in  $\text{Et}_2\text{O}$  (50 mL) wurde tropfenweise bei 0 °C  $\text{BH}_3\text{-SMe}_2$  (2 M in THF, 9 mL, 18 mmol) gegeben und die Mischung für weitere 30 Minuten bei 0 °C und anschliessend für weitere 90 Minuten bei RT gerührt. Die Mischung wurde erneut auf 0 °C gekühlt, langsam 3 M NaOH (9 mL) und  $\text{H}_2\text{O}_2$  (35 %, 9 mL) zugegeben für 30 Minuten bei 0 °C gerührt und für weitere 90 Minuten bei RT gerührt. Abschließend wurde Eiswasser (200 mL) zugegeben und die wässrige Phase mit  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 70 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl (3 x 50 mL) gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Der Rückstand wurde *via* SC (EA) aufgereinigt und **64** als hellgelbes Öl (2,55 g, 66 %) isoliert.  $^1\text{H}$ -NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.81\text{-}1.90$  (m, 2 H), 2.66 (tr, 1 H,  $J = 6.4$  Hz), 3.65 (tr, 1 H,  $J = 6.4$  Hz), 3.84 (s, 3 H), 3.85 (s, 3 H), 3.88 (s, 3 H), 6.87 (d, 1 H,  $J = 2.1$  Hz), 7.12 (d, 1 H,  $J = 2.1$  Hz);  $^{13}\text{C}$ -NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 31.7, 34.0, 52.1, 56.0, 61.4, 62.0, 115.9, 116.1, 121.6, 125.6, 137.6, 147.1, 156.3, 166.8$ ; MS (CI, 120eV):  $m/z$  (%) = 254.1 (100,  $\text{M}^+$ ), 255.1 (9,  $\text{M}^++\text{H}$ )

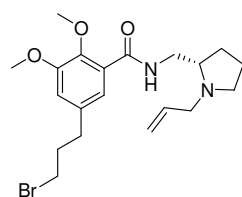
### 5-(3-Hydroxypropyl)-2,3-dimethoxybenzoesäure (65)



5-(3-Hydroxypropyl)-2,3-dimethoxybenzoesäuremethylester **64** (1,27 g, 5 mmol) wurden in MeOH (15 mL) gelöst, langsam KOH (560 mg, 10 mmol) in  $\text{H}_2\text{O}$  (8 mL) zugegeben und die Mischung für 30 Minuten auf 90 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wurde das MeOH *in vacuo* entfernt und  $\text{H}_2\text{O}$  (50 mL) zugegeben. Die Mischung wurde mit  $\text{Et}_2\text{O}$  (2 x 50 mL) gewaschen und die wässrige Phase mit 2 M HCl auf pH = 2 gebracht. Extraktion mit EA (3 x 50 mL), Trocknung über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und Entfernung des Lösungsmittels *in vacuo* ergab **65** als hellgelbes Öl (1,07 g, 92 %).  $^1\text{H}$ -NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.82\text{-}1.92$  (m, 2 H), 2.70 (tr, 1 H,  $J = 6.3$  Hz), 3.65 (tr, 1 H,  $J = 6.3$  Hz), 3.88 (s, 3 H), 4.02 (s, 3 H), 6.98 (d, 1 H,  $J = 2.1$  Hz), 7.52 (d, 1 H,  $J = 2.1$  Hz);  $^{13}\text{C}$ -NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 31.6, 33.8, 56.1, 61.7, 62.1, 117.8, 121.69, 123.0, 139.1, 146.3, 151.9, 165.9$ ; MS (CI, 120eV):  $m/z$  (%) = 240.0 (100,  $\text{M}^+$ ), 241.0 (13,  $\text{M}^++\text{H}$ )

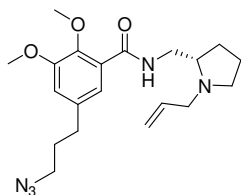
**(S)-N-[(1-Allyl-2-pyrrolidinyl)methyl]-2,3-dimethoxy-5-(3-hydroxypropyl)benzamid (66)**

5-(3-Hydroxypropyl)-2,3-dimethoxybenzoesäure **65** (1,05 g, 4,4 mmol) wurde nach der *generellen Methode IV* mit (*S*)-1-Allyl-2-aminomethylpyrrolidin **10** (668 mg, 4,5 mmol) umgesetzt und *via* SC (CHCl<sub>3</sub>/MeOH, 2,5/1) **66** als hellgelbes Öl (1,426 g, 85 %) isoliert. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.62-1.75 (m, 4 H), 1.82-1.94 (m, 3 H), 2.16-2.27 (m, 1 H), 2.65-2.71 (m, 2 H), 2.82-2.91 (m, 1 H), 3.07-3.15 (m, 1 H), 3.26-3.35 (m, 1 H), 3.41-3.49 (m, 1 H), 3.64 (tr, 2 H, *J* = 6.4 Hz), 3.71-3.79 (m, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.86 (s, 3 H), 5.05-5.21 (m, 2 H), 5.82-5.95 (m, 1 H), 6.85 (d, 1 H, *J* = 2.1 Hz), 7.51 (d, 1 H, *J* = 2.1 Hz), 8.41 (bs, 1 H); <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 22.5, 28.3, 31.8, 34.0, 40.9, 54.1, 56.0, 56.9, 61.2, 61.8, 115.3, 122.1, 126.2, 138.1, 145.6, 152.3, 165.5; MS (CI, 120eV): *m/z* (%) = 362.2 (100, M<sup>+</sup>), 363.2 (17, M<sup>+</sup>+H)

**(S)-N-[(1-Allyl-2-pyrrolidinyl)methyl]-2,3-dimethoxy-5-(3-bromopropyl)benzamid (67)**

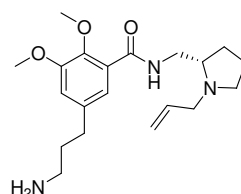
Eine Lösung aus (*S*)-*N*-[(1-Allyl-2-pyrrolidinyl)methyl]-2,3-dimethoxy-5-(3-hydroxypropyl)benzamid **66** (400 mg, 1,1 mmol) in DCM (10 mL) wurde auf 0 °C gekühlt und Triphenylphosphin (318 mg, 1,2 mmol), sowie Tetrabromkohlenstoff (402 mg, 1,2 mmol) zugegeben. Anschliessend wurde für 2 h bei RT gerührt, das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt und *via* SC (EA/MeOH, 4/1) **67** als hellgelbes Öl (380 mg, 81 %) isoliert. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.61-1.76 (m, 4 H), 1.83-1.95 (m, 1 H), 2.10-2.29 (m, 3 H), 2.63-2.70 (m, 1 H), 2.76 (tr, 2 H, *J* = 7.4 Hz), 2.82-2.91 (m, 1 H), 3.07-3.16 (m, 1 H), 3.26-3.45 (m, 1 H), 3.37 (tr, 2 H, *J* = 6.5 Hz), 3.41-3.51 (m, 1 H), 3.72-3.82 (m, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 3.87 (s, 3 H), 5.05-5.21 (m, 2 H), 5.82-5.96 (m, 1 H), 6.85 (d, 1 H, *J* = 2.1 Hz), 7.51 (d, 1 H, *J* = 2.1 Hz), 8.41 (bs, 1 H); <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 22.6, 28.3, 33.0, 33.7, 38.7, 40.9, 54.1, 56.0, 56.8, 61.2, 61.8, 115.4, 122.2, 126.3, 128.3, 128.5, 132.0, 132.1, 136.2, 145.9, 152.4, 165.3; MS (CI, 120eV): *m/z* (%) = 424.1 (100, M<sup>+</sup>), 425.1 (27, M<sup>+</sup>+H), 426.1 (98, M<sup>+</sup>), 427.1 (25, M<sup>+</sup>+H)

**(S)-N-[(1-Allyl-2-pyrrolidinyl)methyl]-2,3-dimethoxy-5-(3-azidopropyl)benzamid  
(68)**



(S)-N-[(1-Allyl-2-pyrrolidinyl)methyl]-2,3-dimethoxy-5-(3-bromopropyl)-benzamid **67** (346 mg, 0,81 mmol) wurde in DMF (4 mL) gelöst und Natriumazid (260 mg, 4 mmol) zugegeben. Die resultierende Mischung wurde für 16 h bei 50 °C gerührt und anschliessend auf RT abgekühlt. H<sub>2</sub>O (40 mL) wurde zugegeben, die Mischung mit Ethylacetat (4 x 15 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit H<sub>2</sub>O (3 x 15 mL) gewaschen. Trocknung über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und Entfernung des Lösemittels *in vacuo* ergab **68** als hellgelbes Öl (308 mg, 97 %). <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.64-1.70 (m, 4 H), 1.83-1.93 (m, 4 H), 2.15-2.24 (m, 1 H), 2.63-2.68 (m, 3 H), 3.05-3.10 (m, 1 H), 3.23-3.27 (m, 3 H), 3.29-3.32 (m, 1 H), 3.39-3.47 (m, 1 H), 3.70-3.78 (m, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.86 (s, 3 H), 5.03-5.19 (m, 2 H), 5.80-5.94 (m, 1 H), 6.81 (d, 1 H, *J* = 2.1 Hz), 7.50 (d, 1 H, *J* = 2.1 Hz), 8.39 (bs, 1 H); <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 22.6, 28.3, 30.2, 32.5, 40.9, 50.5, 54.1, 56.0, 56.8, 61.2, 61.79, 115.3, 116.7, 122.2, 126.5, 128.3, 131.9, 132.1, 136.0, 137.0, 145.9, 152.4, 165.3; MS (CI, 120eV): *m/z* (%) = 387.2 (100, M<sup>+</sup>), 388.2 (15, M<sup>+</sup>+H); IR: ν: 2933, 2872, 2095, 1674, 1585, 1511, 1466, 1388, 1262, 1143, 1090, 988, 914, 192, 657 cm<sup>-1</sup>

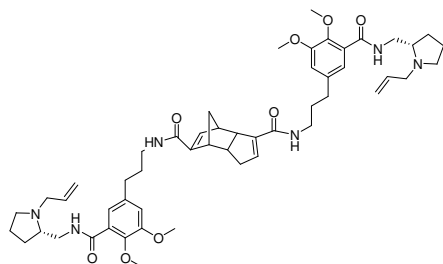
**(S)-N-[(1-Allyl-2-pyrrolidinyl)methyl]-2,3-dimethoxy-5-(3-aminopropyl)benzamid  
(69)**



Zu einer Lösung aus (S)-N-[(1-Allyl-2-pyrrolidinyl)methyl]-2,3-dimethoxy-5-(3-azidopropyl)benzamid **68** (308 mg, 0,79 mmol) in Et<sub>2</sub>O (4 mL) wurde Triphenylphosphin (213 mg, 0,8 mmol) gegeben und die Mischung für 12 h unter Rückfluss erhitzt. Anschliessend wurde das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt und 0,5 M HCl (10 mL) und MeOH (1 mL) zugegeben und für 2 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wurde HCl (0.5 N, 20 mL) zugegeben und mit Et<sub>2</sub>O (3 x 15 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit 2 M NaOH auf pH = 12 gebracht und mit Et<sub>2</sub>O (4 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt und **69** als hellgelbes Öl (280 mg, 97 %) isoliert. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.43 (bs, 2 H), 1.57-1.78 (m, 5 H), 1.83-1.89 (m, 1 H), 2.14-2.22 (m, 1 H), 2.57-2.62 (m, 3 H), 2.68 (tr, 2 H, *J* = 6.9 Hz), 2.78-2.85 (m, 1 H), 3.03-3.08 (m, 1 H), 3.23-3.31 (m, 1 H), 3.39-3.45 (m, 1 H), 3.69-3.77 (m, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 5.02-5.18 (m, 2 H), 5.79-5.93 (m, 1 H), 6.81 (d, 1 H, *J* = 1.8 Hz), 7.49 (d, 1 H, *J* = 1.8 Hz), 8.38 (bs, 1 H); <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 22.5, 28.2, 33.0, 35.0, 40.8, 41.6, 54.0, 55.9, 56.8, 61.1, 61.7, 115.1, 116.6, 122.1, 126.2, 128.5, 132.1, 136.0, 138.3, 145.6, 152.3, 165.4; MS (CI, 120eV): *m/z* (%) = 360.9 (100, M<sup>+</sup>), 361.9 (31, M<sup>+</sup>+H)

#### 5.4.1 Synthese der „Amido-Cyclopentadienyl“-Markierungsvorläufer und Rhenium-Analogs

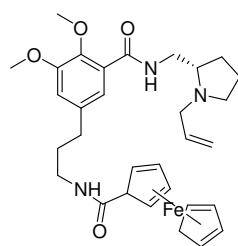
##### Fallypride-Thiele's Acid-Dimer (70)



Zu einer Lösung aus Thiele's Säure **59** (33 mg, 0,15 mmol) in DMF (2 mL) wurde HOBT (48 mg, 0,36 mmol) sowie (*S*)-*N*-[(1-Allyl-2-pyrrolidinyl)methyl]-2,3-dimethoxy-5-(3-aminopropyl)benzamid **69** (108 mg, 0,3 mmol) zugegeben und die Mischung auf -10 °C abgekühlt. Langsam wurde EDC (69 mg, 0,36

mmol) hinzugefügt und anschliessend Triethylamin (60 µL, 0,43 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde langsam auf RT gebracht und für weitere 18 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt, DCM (5 mL) zugegeben und die Mischung mit ges. NaHCO<sub>3</sub>, NaCl-Lösung (je 3 x 3 mL) gewaschen. Trocknung über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, Entfernung des Lösemittels *in vacuo* und Aufreinigung *via* SC (DCM/MeOH, 5/1) ergab **70** als hellgelbes Öl (92 mg, 84 %). HRMS (ESI): 929.5147 (100) ([M+Na]<sup>+</sup> C<sub>52</sub>H<sub>70</sub>N<sub>6</sub>NaO<sub>8</sub> benötigt 929.5153)

##### (*S*)-*N*-[(1-Allyl-2-pyrrolidinyl)methyl]-2,3-dimethoxy-5-(3-propyl(ferrocenyl-2-carboxamid))benzamid (71)

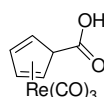


Zu einer Lösung von (*S*)-*N*-[(1-Allyl-2-pyrrolidinyl)methyl]-2,3-dimethoxy-5-(3-aminopropyl)benzamid **69** (50 mg, 0,14 mmol) in DMF (4 mL) unter Argonatmosphäre wurde bei 0 °C EDC (32 mg, 0,16 mmol), HOBT (23 mg, 0,16 mmol) und 1-Ferrocencarbonsäure (35 mg, 0,15 mmol) gegeben und anschliessend Triethylamin (23 µl) hinzugefügt. Die resultierende

Mischung wurde über 2 h auf RT gebracht, für weitere 15 h bei RT gerührt und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Der Rückstand wurde in DCM (20 mL) aufgenommen, mit 1 M NaOH (2 x 20 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Aufreinigung *via* SC (CHCl<sub>3</sub>/MeOH, 5/1) ergab **71** als oranges Öl (45 mg, 56 %). <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.62-1.73 (m, 3 H), 1.84-1.94 (m, 3 H), 2.20-2.31 (m, 1 H), 2.65 (tr, 2 H, *J* = 7.5 Hz), 2.74-2.78 (m, 1 H), 3.13-3.16 (m, 1 H), 3.32-3.50 (bm, 4 H), 3.71-3.79 (m, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 4.11 (s, 3 H), 4.27 (tr, 1 H, *J* = 1.8 Hz), 4.62 (tr, 1 H, *J* = 1.8 Hz), 5.06-5.21 (m, 2 H), 5.81-5.93 (m, 1 H), 5.96 (tr, 1 H, *J* = 6.3 Hz), 6.84 (d, 1 H, *J* = 1.8 Hz), 7.50 (d, 1 H, *J* = 1.8 Hz); <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 22.6, 28.3, 30.9, 31.3, 33.1, 36.4, 39.1, 40.9, 54.0, 56.0, 56.9,

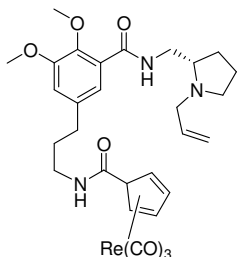
61.2, 68.0, 69.6, 70.2, 115.4, 121.8, 126.2, 137.7, 145.8, 152.4, 162.4, 165.6, 170.2, 207.0; MS (ESI)  $m/z$  (% rel. Int.): 596.3 (23,  $M^+ + Na$ ), 597.3 (5,  $M^+ + H + Na$ ), 612.3 (20.4,  $M^+ + K$ ), 1168.6 (5,  $2 M^+ + Na$ ), 1169.6 (100,  $2 M^+ + H + Na$ ), 1169.6 (65,  $2 M^+ + 2H + Na$ )

### 1-Cyclopentadienyltricarbonylrhenium (I)-carbonsäure [ $(\eta^5-C_5H_4COOH)Re(CO)_3$ ] (72)



$Re_2(CO)_{10}$  (394 mg, 0,6 mmol) und Thiele's Säure **59** (264 mg, 1,2 mmol) wurden unter Argonatmosphäre in Mesitylen (2 mL) suspendiert und die Reaktionsmischung für 1 h unter Rückfluss erhitzt. Anschliessend wurde die Mischung auf RT abgekühlt,  $Et_2O$  (20 mL) zugegeben und mit ges.  $Na_2CO_3$ -Lsg. (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden mit  $Et_2O$  (2 x 30 mL) gewaschen und mittels 6 M HCl auf pH = 1 gebracht. Extraktion mit  $Et_2O$ , Trocknung über  $Na_2SO_4$  und Entfernen des Lösungsmittels *in vacuo* ergab **72** als farblosen Feststoff (450 mg, 98 %).  $^1H$ -NMR (500 MHz, Aceton- $d_6$ ):  $\delta$  = 5.71 (tr, 2 H,  $J$  = 2.3 Hz), 6.21 (tr, 2 H,  $J$  = 2.3 Hz);  $^{13}C$ -NMR (125 MHz, Aceton- $d_6$ ):  $\delta$  = 87.1, 90.6, 164.9, 206.2; MS (CI, 120eV):  $m/z$  (%) = 378.0 (25,  $M^+$ ), 379.0 (8,  $M^+ + H$ ), 380.0 (100,  $M^+$ )

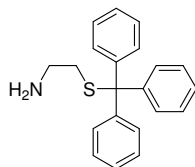
### N-(((S)-1-Allyl-2-pyrrolidinyl)methyl)-5-(3-(cyclopentadienylcarbox-amido)-propyl)-2,3-dimethoxybenzamid-rhenium (I)-tricarbonyl (73)



Zu einer Lösung aus **72** (52 mg, 0,15 mmol) in DMF (2 mL) wurde HOBT (24 mg, 1,8 mmol) sowie **69** (42 mg, 0,12 mmol) zugegeben und die Mischung auf  $-10$  °C abgekühlt. Langsam wurde EDC (35 mg, 0,18 mmol) hinzugefügt und anschliessend Triethylamin (24  $\mu$ L, 0,18 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde langsam auf RT gebracht und für weitere 18 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde *in vacuo* entfernt, DCM (5 mL) zugegeben und die Mischung mit ges.  $NaHCO_3$ ,  $NaCl$ -Lösung (je 3 x 3 mL) gewaschen. Aufreinigung *via* SC (DCM/MeOH, 5/1) ergab **73** als farbloses Öl (40 mg, 46 %).  $^1H$ -NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 1.60-1.99 (bm, 6 H), 2.20-2.30 (m, 1 H), 2.57 (tr, 2 H,  $J$  = 7.8 Hz), 2.70-2.78 (m, 1 H), 3.06-3.19 (m, 1 H), 3.24-3.37 (bm, 3 H), 3.43-3.49 (m, 1 H), 3.68-3.76 (m, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 5.07-5.21 (m, 2 H), 5.29 (tr, 1 H,  $J$  = 1.8 Hz), 5.81-5.94 (m, 1 H), 6.05 (tr, 1 H,  $J$  = 1.8 Hz): 6.82 (d, 1 H,  $J$  = 1.8 Hz), 7.09 (tr, 1 H,  $J$  = 5.8 Hz), 7.40 (d, 1 H,  $J$  = 1.8 Hz), 8.48 (bs, 1 H);  $^{13}C$ -NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 22.6, 28.3, 30.7, 32.9, 39.2, 40.9, 54.0, 56.0, 56.9, 61.2, 84.7, 86.1, 95.3, 115.5, 121.5, 126.1, 137.7, 145.8, 152.5, 162.39, 165.8, 192.7; MS (ESI)  $m/z$  (% rel. Int.): 722.2 (100,  $M^+$ ), 723.2 (40,  $M^+$ ), 745.3 (12,  $M^+ + Na$ ), 746.3 (7,  $M^+ + Na$ )

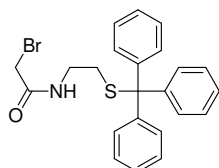
## 5.4.2 Synthese des N<sub>2</sub>S<sub>2</sub>-Markierungsvorläufers und Rhenium-Analogons

### S-(Triphenylmethyl)-2-aminoethanthiol (**74**)



Zu Lösung von Cysteaminiumchlorid (11,36 g, 0,1 mol) in TFA (116 mL) wurden unter Argonatmosphäre bei RT Triphenylmethanol (25 g, 0,1 mmol) gegeben und die tiefrote Lösung für 1 h gerührt. Anschliessend wurde *in vacuo* das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand in EA (100 mL) aufgenommen. Die organische Phase wurde mit 3 N NaOH, ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. & ges. NaCl-Lsg. (je 3 x 50 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und filtriert. Die erhaltene Lösung wurde über Nacht bei -20 °C aufbewahrt und der entstandene Niederschlag abgesaugt, gemörsert *in vacuo* getrocknet und **74** als farblosen Feststoff (26 g, 81 %) isoliert. Einengung der Mutterlauge und Aufbewahrung bei -20 °C für 3 d ergab eine 2. Produktfraktion. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.27 (s, 2 H), 2.30 (tr, 2 H, *J* = 6.6 Hz), 2.57 (tr, 2 H, *J* = 6.5 Hz), 7.16-7.29 (bm, 9 H), 7.41-7.44 (m, 6 H); <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 36.2, 41.0, 66.54, 126.6, 127.87, 129.5, 144.8; MS (CI, 120eV): *m/z* (%) = 243.1 (7, CPh<sub>3</sub><sup>+</sup>), 320,1 (4, M+1), 639.6 (15, 2M<sup>+</sup>), 959.0 (100, 3M<sup>+</sup>)

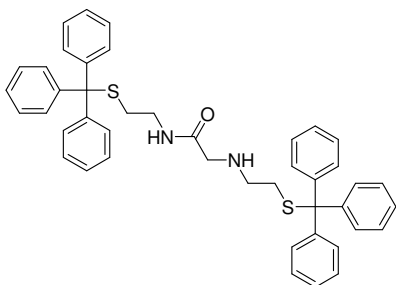
### N-(2-Bromacetyl)-S-(triphenylenmethyl)-2-aminoethanthiol (**75**)



Zu einer auf -40 °C gekühlten Lösung aus Bromacetyl bromid (2,18 mL, 25 mmol) in DCM (12 mL) wurde über einen Zeitraum von 15 Minuten tropfenweise eine Lösung aus S-(Triphenylmethyl)-2-aminoethanthiol **74** (8 g, 25 mmol) und Triethylamin (3,48 mL, 25 mmol) in DCM (30 mL) gegeben. Anschliessend wurde die Lösung über 30 Minuten auf RT gebracht und H<sub>2</sub>O (50 mL) zugegeben. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit 1 M HCl, H<sub>2</sub>O, ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg. (je 3 x 30 mL) gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Langsame Zugabe von Hexan (200 mL) ergab **75** als farblose Kristalle (6,9 g, 63 %), die abgesaugt und getrocknet wurden. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.41 (tr, 2 H, *J* = 6.3 Hz), 3.09 (q, 2 H, *J* = 6.2 Hz), 3.79 (s, 2 H), 6.57 (bs, 1 H), 7.19-7.31 (bm, 9 H), 7.39-7.47 (m, 6 H); <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 29.1, 31.6, 38.7, 66.9, 126.8, 128.0, 129.5, 144.4, 165.1; MS (CI, 120eV): *m/z* (%) = 243.0 (100, CPh<sub>3</sub><sup>+</sup>), 244.0 (21, CPh<sub>3</sub><sup>+</sup>+H), 439.2 (18, M<sup>+</sup>+H), 440.2 (4, 2M<sup>+</sup>+H)



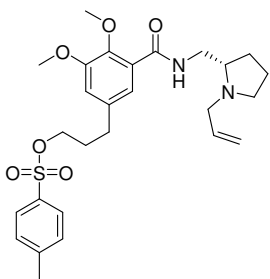
**N-[2-((2-((Triphenylmethyl)thio)ethyl)amino)acetyl]-S-triphenyl-methyl)-2-aminoethanthiol (76)**



Zu einer Lösung aus N-(2-Bromacetyl)-S-(triphenylenmethyl)-2-aminoethanthiol **75** (3,7 g, 8,1 mmol) und Triethylamin (2 mL) in DCM (30 mL) wurde unter Argonatmosphäre eine Lösung aus S-(Triphenylmethyl)-2-aminoethanthiol **74** (2,6 g, 8,1 mmol) in DCM (15 mL) gegeben und die Lösung für 24 h bei RT gerührt. Anschliessend wurde H<sub>2</sub>O (mL)

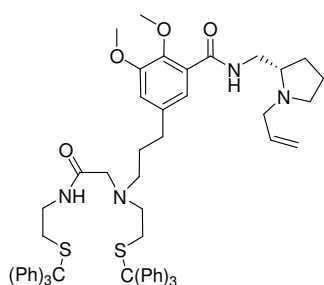
zugegeben und die Phasen separiert. Die organische Phase wurde mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lsg, H<sub>2</sub>O, ges. NaCl-Lsg. (je 3 x mL) gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels *in vacuo* wurde das Rohprodukt *via* SC (PE:EA, 1:1) aufgereinigt und **76** als farbloser Feststoff isoliert (1,9 g, 35 %). <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.30-2.37 (m, 4 H), 2.41-2.45 (m, 2 H), 3.07 (s, 2 H), 3.02-3.09 (m, 2 H), 7.17-7.27 (m, 20 H), 7.37-7.41 (m, 10 H); <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 32.0, 32.2, 37.6, 48.2, 51.7, 66.6, 66.7, 126.7, 127.9, 129.5, 144.6, 171.1; MS (ESI) m/z (% rel. Int.): 701.4 (26, M<sup>+</sup>+Na), 702.4 (8, M<sup>+</sup>+Na+H), 717.3 (93, M<sup>+</sup>+K), 718.4 (32, M<sup>+</sup>+K+H), 1379.8 (100, 2 M<sup>+</sup>+Na), 1380.8 (88, 2 M<sup>+</sup>+Na+H), 1381.8 (40, 2 M<sup>+</sup>+Na+2H), 1395.7 (74, 2 M<sup>+</sup>+K), 1396.7 (63, 2 M<sup>+</sup>+K+H)

**(S)-N-[(1-Allyl-2-pyrrolidiny)methyl]-2,3-dimethoxy-5-(3-toluensulfonyloxypropyl)benzamid (77)**



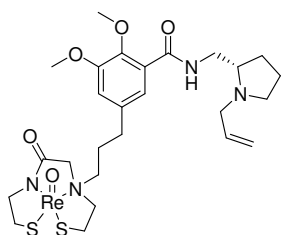
Zu einer Lösung aus (S)-N-[(1-Allyl-2-pyrrolidiny)methyl]-2,3-dimethoxy-5-(3-hydroxypropyl)benzamid **66** (950 mg, 2,52 mmol) in DCM (5 mL) wurde unter Eiskühlung Triethylamin (0,366 mL, 2,72 mmol) und p-Toluolsulfon-säurechlorid (505 mg, 2,62 mmol) gegeben und die Mischung für 20 h bei RT gerührt. Anschliessend wurde das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt und *via* SC (CHCl<sub>3</sub>/MeOH; 4/1) **77** als farbloses Öl

(1,02 g, 76 %) isoliert. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.60-1.75 (m, 4 H), 1.85-1.99 (m, 4 H), 2.19-2.30 (m, 1 H), 2.42 (s, 3 H), 2.60-2.65 (m, 2 H), 2.67-2.75 (m, 1 H), 2.84-2.92 (m, 1 H), 3.07-3.16 (m, 1 H), 3.27-3.36 (m, 1 H), 3.41-3.50 (m, 1 H), 3.71-3.78 (m, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.86 (s, 3 H), 3.99 (tr, 2 H, J = 6.1 Hz), 5.05-5.21 (m, 2 H), 5.82-5.95 (m, 1 H), 6.82 (d, 1 H, J = 2.1 Hz), 7.30-7.33 (m, 2 H), 7.43 (d, 1 H, J = 2.1 Hz), 7.73-7.78 (m, 2 H), 8.41 (bs, 1 H); <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 21.6, 22.6, 28.3, 30.3, 31.3, 40.9, 53.4, 54.0, 56.0, 56.9, 61.26, 69.5, 115.5, 121.9, 125.8, 126.3, 127.8, 129.8, 132.9, 136.5, 144.7, 145.9, 152.4, 165.4; MS (CI, 120eV): m/z (%) = 516.5. (16, M<sup>+</sup>), 517.5 (100, M<sup>+</sup>+H), 518.5 (22, M<sup>+</sup>+H)

**S,S'-,N<sub>2</sub>S<sub>2</sub>'-Fallypride (78)**

Zu einer Lösung von N-[2-((2-((Triphenylmethyl)thio)ethyl)-amino)acetyl]-S-triphenylmethyl)-2-aminoethanethiol **76** (475 mg, 0,7 mmol) und (S)-N-[(1-Allyl-2-pyrrolidinyl)methyl]-2,3-dimethoxy-5-(3-bromopropyl)benzamid **67** (285 mg, 0,67 mmol) in MeCN (15 mL) wurde Kaliumiodid (166 mg, 0,67 mmol) und Kaliumcarbonat (139 mg, 1,05 mmol) gegeben und die Reaktionsmischung für 3 d unter

Rückfluss erhitzt. Anschliessend wurde das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt und H<sub>2</sub>O (50 mL) zugegeben. Extraktion mit CHCl<sub>3</sub> (4 x 40 mL), Trocknung über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und Entfernung des Lösungsmittels *in vacuo* ergab das Rohprodukt. Aufreinigung *via* SC (EA/MeOH, 5/1) ergab **78** als farblosen Feststoff (380 mg, 55 %). <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.54-1.76 (m, 6 H), 1.82-1.97 (m, 1 H), 2.20-2.24 (m, 3 H), 2.29-2.40 (m, 6 H), 2.48 (tr, 2 H, *J* = 7.5 Hz), 2.61-2.72 (m, 1 H), 2.85-2.93 (m, 3 H), 2.99-3.03 (m, 2 H), 3.07-3.18 (m, 1 H), 3.26-3.36 (m, 1 H), 3.41-3.50 (m, 1 H) 3.71 (s, 3 H), 3.85 (s, 3 H), 3.74-3.81 (m, 1 H), 5.09-5.22 (m, 2 H), 5.81-5.96 (m, 1 H), 6.72 (d, 1 H, *J* = 2.1 Hz), 7.10-7.24 (m, 20 H), 7.32-7.37 (m, 10 H) 6.72 (d, 1 H, *J* = 2.1 Hz); <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 22.6, 28.3, 28.5, 30.0, 31.9, 33.3, 37.9, 40.9, 53.6, 54.1, 54.3, 55.9, 56.9, 58.1, 61.2, 66.6, 66.7, 115.1, 122.1, 126.6, 126.7, 127.9, 129.5, 137.9, 144.6, 145.7, 152.4, 171.0; MS (ESI) *m/z* (% rel. Int.): 1023.5 (7, M<sup>+</sup>), 1045.4 (28, M<sup>+</sup>+Na), 1046.4 (16, M<sup>+</sup>+Na+H), 2067.9 (59, 2 M<sup>+</sup>+Na), 2068.9 (100, 2 M<sup>+</sup>+Na+H), 2069.8 (71, 2 M<sup>+</sup>+Na+2H)

**Oxorhenium (V)-,N<sub>2</sub>S<sub>2</sub>'-Fallypride (79)**

S,S'-Ditriptyl-,N<sub>2</sub>S<sub>2</sub>'-Fallypride **78** (100 mg, 0,1 mmol) wurde in MeOH/THF (9/1, 10 mL) unter Rückfluss erhitzt und eine Lösung aus SnCl<sub>2</sub> (41 mg, 0,2 mmol) in 0,1 M HCl (280 μL), sowie eine Lösung von NaReO<sub>4</sub> (56 mg, 0,21 mmol) in H<sub>2</sub>O (280 μL) zugegeben. Die resultierende Mischung wurde für 16 h unter Rückfluss erhitzt, anschliessend abgekühlt und filtriert.

Das Filtrat wurde *in vacuo* eingeeengt, der Rückstand in DCM (20 mL) aufgenommen und die organische Phase mit 0,2 M NaOH (3 x 20 mL) gewaschen. Trocknung über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und Entfernung des Lösungsmittels *in vacuo* ergab das dunkelbraune Rohprodukt. Aufreinigung *via* SC (EA/MeOH, 5/1) ergab das anti/syn-Isomerengemisch. Semipreparative HPLC (HPLC-System 1: Isokratisch: 50 % H<sub>2</sub>O + 0,1 % TFA, 50 % MeOH, Retentionszeit 14 (syn) & 16 min (anti)) ergab das saubere syn-Isomer **79** als farblosen Feststoff (22 mg, 29 %). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.37-1.43 (m, 2 H), 1.55-1.63 (m, 1 H), 1.80-2.08 (bm, 5H), 2.07-2.31 (bm, 3 H), 2.66-2.70 (m, 2 H), 2.80-2.86 (m, 1 H), 2.94-3.00 (m, 1 H), 3.10-3.31 (bm, 4 H), 3.51-3.58

(m, 2 H), 3.75-3.84 (m, 3 H), 3.87 (s, 3 H), 3.98 (s, 3 H), 3.88 (m, 2 H), 3.95 (m, 2 H), 4.04-4.10 (m, 2 H), 4.53-4.60 (m, 2 H), 5.42-5.45 (m, 2 H), 5.90-6.01 (m, 1 H), 6.85 (d, 1 H,  $J = 1.8$  Hz), 7.41 (s, 1 H), 8.90 (bs, 1 H);  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 17.5, 18.3, 22.8, 25.0, 28.6, 32.2, 38.7, 41.1, 47.7, 53.4, 53.5, 56.0, 57.9, 59.6, 61.3, 62.8, 64.0, 65.3, 65.4, 66.6, 115.9, 120.9, 12.48, 125.7, 126.4, 135.0, 146.7, 152.7, 166.4, 186.7$ ; MS (ESI)  $m/z$  (% rel. Int.): 737.19 (57,  $\text{M}^+$ ), 738.21 (7,  $\text{M}^++\text{H}$ ), 739.18 (100,  $\text{M}^+$ ), 740.21 (15,  $\text{M}^++\text{H}$ )

### Oxo-dichloro-ethoxobis(triphenylphosphin)-rhenium (V) (80)

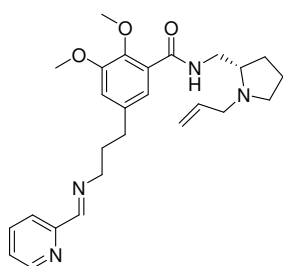
$[\text{ReOCl}_2(\text{OEt})(\text{PPh}_3)_2]$  Zu Rhenium-Metall (Pulver, 1,5 g, 8 mmol) wurde langsam  $\text{H}_2\text{O}_2$  (30 %, 15 mL) gegeben und für 30 Minuten gerührt. Anschliessend wurde im Hochvakuum zur Trockene eingeeengt und der orange Rückstand in konz. HCl (3,5 mL) aufgenommen und mit EtOH (15 mL) verdünnt. Die Mischung wurde auf 100 °C erhitzt und eine heiße gesättigte Lösung aus Triphenylphosphin (7,5 g, 28,5 mmol) in EtOH zugegeben. Die resultierende Reaktionsmischung wurde für weitere 4 Minuten unter Rückfluss erhitzt und der entstandene Niederschlag heiß abfiltriert. Trocknung im Hochvakuum ergab **80** als grüne Kristalle (4,22g, 61 %).

### Dioxobis(ethylendiamin)rhenium (V)-chlorid-Dihydrat (81)

$[\text{Re}(\text{en})_2\text{O}_2]\text{Cl} \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$  Oxo-dichloro-ethoxobis(triphenylphosphin)-rhenium (V) **80** (1,0 g, 1,1 mmol) wurde in EtOH (25 mL) suspendiert und Ethylendiamin (2 mL) hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wurde für eine Stunde unter Rückfluss erhitzt, der Rückstand abfiltriert und in  $\text{H}_2\text{O}$  (20 mL) gelöst. Anschliessend wurde erneut abfiltriert, das Filtrat mit EtOH (20 mL) versetzt und der entstandene Niederschlag abfiltriert und **81** als hellgelbe Kristalle (0.31g, 44 %) isoliert.

## 5.4.3 Synthese des 2-Imin-Markierungsvorläufers und Rhenium-Analogons

### 5-((E)-3-((Pyridin-2-yl)methylenamino)propyl)-N-(((S)-1-allylpyrrolidin-2-yl)methyl)-2,3-dimethoxybenzamid (82)



Zu einer Lösung aus **69** (100 mg, 0,27 mmol) in DCM wurde 2-Pyridin-carboxyaldehyd (29 mg, 0,27 mmol) gegeben und die Mischung für 18 h bei RT gerührt. Anschliessend wurde das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt, die Reaktionsmischung *via* SC (EA/MeOH +  $\text{NEt}_3$ , 5/2 + 3 %) aufgereinigt und **82** als hellgelbes Öl (111 mg, 92 %) isoliert.  $^1\text{H}$ -NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.62$ -1.82 (m, 3 H), 1.90-2.10 (m, 3 H), 2.30-2.35

(m, 1 H), 2.67 (tr, 2 H,  $J = 7.8$  Hz), 2.84-3.01 (m, 1 H), 3.18-3.24 (m, 1 H), 3.32-3.56 (bm, 2 H), 3.67 (tr, 2 H,  $J = 6.6$  Hz), 3.76-3.85 (m, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 3.87 (s, 3 H), 5.10-5.24 (m, 2 H), 5.83-5.99 (m, 1 H), 6.86 (d, 1 H,  $J = 1.8$  Hz), 7.27-7.31 (m, 1 H), 7.51(d, 1 H,  $J = 1.8$  Hz), 7.70-7.75 (m, 1 H), 7.94-7.98 (m, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 8.38 (bs, 1 H), 8.60-8.63 (m, 1 H);  $^{13}\text{C}$ -NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 22.6, 28.4, 32.0, 33.3, 41.0, 45.7, 53.9, 56.0, 57.0, 60.7, 61.3, 115.5, 121.2, 122.2, 124.6, 128.3, 132.1, 136.5, 138.1, 145.8, 149.4, 152.3, 154.5, 162.1$ ; MS (ESI)  $m/z$  (% rel. Int.): 450.3 (100,  $\text{M}^+$ ), 451.3 (25,  $\text{M}^+\text{+H}$ ), 473.3 (13,  $\text{M}^+\text{+Na}$ )

### Pentacarbonyl-rhenium (I)-bromid (83)

$\text{Re}(\text{CO})_5\text{Br}$  Zu einer Lösung aus  $\text{Re}_2(\text{CO})_{10}$  (1 g, 1,53 mmol) in DCM (25 mL) bei 0 °C wurde langsam eine Lösung aus  $\text{Br}_2$  (90  $\mu\text{l}$ , 1,75 mmol) in DCM (5 mL) gegeben und die Mischung für 2 h bei 0 °C gerührt. Anschliessend wurde der entstandene Niederschlag abfiltriert *in vacuo* getrocknet und **83** als farblosen Feststoff (0,63 g, 51 %) isoliert. IR:  $\nu$ : 2985, 2357, 2153, 2026, 1952  $\text{cm}^{-1}$

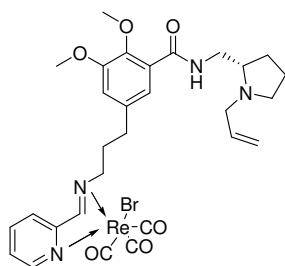
### Trisqua-triscarbonyl-rhenium (I)-bromid (84)

$[\text{Re}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]\text{Br}$   $\text{Re}(\text{CO})_5\text{Br}$  **83** (0,5 g, 1,25 mmol) wurde in Millipore®-Wasser (20 mL) suspendiert und für 48 h unter Rückfluß erhitzt. Im Rückflusskühler niedergeschlagenes Edukt wurde nach und nach mit weiterem Millipore®-Wasser in den Kolben zurückgespült. Nach dem Abkühlen auf RT, wurde das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt und **84** als hellgrünen Feststoff (464 mg, 92 %) isoliert. IR:  $\nu$ : 2018, 1924, 1887, 1613, 824  $\text{cm}^{-1}$

### Tetrabutylammonium-trisbromo-triscarbonyl-rhenat(I) (85)

$[\text{Et}_4\text{N}]_2[\text{ReBr}_3(\text{CO})_3]$  Fein gemörsertes Tetraethylammoniumbromid (570 mg, 0,27 mmol) wurde unter Argonatmosphäre in Diglyme (25 mL) suspendiert und auf 80 °C erhitzt. Anschliessend wurde Pentacarbonyl-rhenium (I)-bromid **83** (0,5 g, 1,25 mmol) zugegeben und die Mischung für 20 h bei 115 °C gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde der Niederschlag abgesaugt, in Ethanol (20 mL) für 10 Minuten gerührt, der Niederschlag erneut abgesaugt und mit DCM gewaschen. Trocknung *in vacuo* ergab das **85** als farblosen Feststoff (569 mg, 59 %). IR:  $\nu$ : 2978, 2361, 1997, 1846, 1462, 1401, 1188, 1004, 796, 649  $\text{cm}^{-1}$

**[Bromo 5-((*E*)-3-((pyridin-2-yl)methylenamino)propyl)-*N*-((*S*)-1-allyl-2-pyrrolidinyl)-methyl)-2,3-dimethoxybenzamid)-tricarbonyl rhenium (I)] (**86**)**

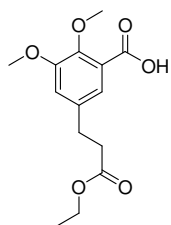


**Weg A:** 5-((*E*)-3-((Pyridin-2-yl)methylenamino)propyl)-*N*-((*S*)-1-allylpyrrolidin-2-yl)methyl)-2,3-dimethoxybenzamid **82** (23 mg, 0,05 mmol) und  $[\text{Re}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3\text{Br}]$  **84** (24 mg, 0,6 mmol) wurden in MeOH gelöst und für 3 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen der Reaktionsmischung auf RT wurde das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt und *via* SC ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ , 4/1) **86** als oranges Öl (36 mg, 90 %) isoliert.

**Weg B:** 5-((*E*)-3-((Pyridin-2-yl)methylenamino)propyl)-*N*-((*S*)-1-allylpyrrolidin-2-yl)methyl)-2,3-dimethoxybenzamid **82** (92 mg, 0,2 mmol) und  $[\text{Et}_4\text{N}]_2[\text{ReBr}_3(\text{CO})_3]$  (157 mg, 0,2 mmol) **85** wurden in MeOH (10 mL) gelöst und für 12 h bei RT gerührt. Abschließend wurde das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt und  $\text{Net}_4\text{Br}$  mit THF ausgefällt und die Mischung filtriert. *Via* SC ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ , 4/1) wurde **86** als oranges Öl (147 mg, 92 %) isoliert.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.63\text{-}1.76$  (m, 6 H), 1.88-1.96 (m, 2 H), 2.14-2.26 (m, 3 H), 2.30-2.43 (m, 1 H), 2.67-2.72 (m, 2 H), 2.82-2.89 (m, 1 H), 3.05-3.16 (m, 1 H), 3.28-3.34 (m, 1 H), 3.42-3.48 (m, 1 H), 3.68-3.78 (m, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 3.86 (s, 3 H), 5.05-5.21 (m, 2 H), 5.74-6.04 (m, 1 H), 6.97 (d, 1 H,  $J = 2.4$  Hz), 7.45 (d, 1 H,  $J = 2.1$  Hz), 7.52-7.56 (m, 1 H), 7.97-8.07 (m, 2 H), 8.42 (bs, 1 H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 10.8, 13.3, 16.2, 22.6, 28.3, 31.9, 32.6, 40.9, 54.0, 56.09, 56.9, 61.2, 65.2, 115.3, 122.2, 126.1, 128.2, 128.3, 136.3, 139.1, 146.1, 152.8, 153.2, 154.9, 165.5, 166.8, 186.1$ ; MS (ESI)  $m/z$  (% rel. Int.): 799.1 (87,  $\text{M}^+$ ), 800.2 (40,  $\text{M}^+$ ), 801.2 (100,  $\text{M}^+$ ), 802.2 (66,  $\text{M}^+$ ), 803.2 (92,  $\text{M}^+\text{+H}$ ), 804.2 (19,  $\text{M}^+\text{+2H}$ ); *IR*:  $\nu$ : 2018, 1875, 1572, 1270, 992, 910  $\text{cm}^{-1}$

#### 5.4.4 Synthese verschiedener Fallypride-Derivate

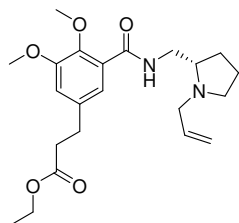
##### 5-(2-Ethoxycarbonyl-ethyl)-2,3-dimethoxy-benzoesäure (**88**)



Zu einer Lösung aus 5-(2-Ethoxycarbonyl-ethyl)-2,3-dimethoxybenzoesäure-*tert*-butyl ester **55** (1 g, 3 mmol) in DCM (20 mL) wurde bei 0 °C TFA (0,8 mL) gegeben und die Mischung für 4 bei 0 °C gerührt. Anschliessend wurde das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt, der Rückstand in ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg. (40 mL) aufgenommen und mit EA (3 x 40 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit 2 M HCl auf pH = 2 gebracht, mit EA (3 x 40 mL) extrahiert und die vereinigten org. Phasen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Entfernung des Lösungsmittels *in vacuo* ergab **88** als farbloses Öl (802 mg, 94 %).  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.22$  (tr, 3 H,  $J = 7.1$  Hz), 2.62 (tr, 2 H,  $J = 7.5$  Hz), 2.92 (tr, 2 H,  $J = 7.5$  Hz), 3.88 & 4.03 (s, 2 x 3 H), 4.11 (q, 2

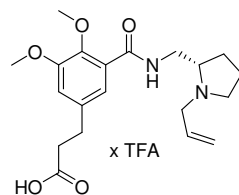
H,  $J = 7.1$  Hz), 7.00 (d, 1 H,  $J = 1.5$  Hz), 7.50 (d, 1 H,  $J = 1.5$  Hz), 9.91 (bs, 1 H);  $^{13}\text{C}$ -NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 14.1, 30.4, 35.5, 56.1, 60.8, 62.2, 118.1, 121.3, 123.0, 137.7, 146.7, 151.89, 166.5, 172.9$ ; MS (CI, 120eV):  $m/z$  (%) = 282.1 (100,  $\text{M}^+$ ), 283.1 (13,  $\text{M}^++\text{H}$ )

**(S)-N-[(1-Allyl-2-pyrrolidinyl)methyl]-2,3-dimethoxy-5-((2-ethoxycarbonyl)ethyl)benzamid (88)**

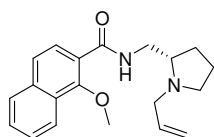


5-(2-Ethoxycarbonyl-ethyl)-2,3-dimethoxy-benzoesäure **87** (282 mg, 1 mmol) wurde nach der *generellen Methode IV* mit (S)-1-Allyl-2-aminomethylpyrrolidin **10** (55 mg, 0,4 mmol) umgesetzt und *via* SC ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ , 7/1) **88** als farbloses Öl (339 mg, 84 %) isoliert.  $^1\text{H}$ -NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.21$  (tr, 3 H,  $J = 7.2$  Hz), 1.59-1.74 (m, 3 H), 1.84-1.92 (m, 1 H), 2.18-2.23 (m, 1 H), 2.59 (tr, 2 H,  $J = 7.6$  Hz), 2.82-2.92 (m, 4 H), 3.05-3.13 (m, 1 H), 3.27-3.34 (m, 1 H), 3.41-3.48 (m, 1 H), 3.71-3.79 (m, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.85 (s, 3 H), 4.09 (q, 2 H,  $J = 7.2$  Hz), 5.04-5.20 (m, 2 H), 5.81-5.94 (m, 1 H), 6.86 (d, 1 H,  $J = 2.4$  Hz), 7.51 (d, 1 H,  $J = 2.4$  Hz), 8.39 (bs, 1 H);  $^{13}\text{C}$ -NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 14.1, 22.6, 28.3, 30.7, 35.7, 40.9, 54.0, 56.0, 56.9, 60.4, 61.2, 61.9, 115.3, 122.0, 126.4, 136.8, 145.9, 152.4, 165.4, 172.7$ ; MS (CI, 120eV):  $m/z$  (%) = 404.3 (100,  $\text{M}^+$ ), 405.3 (20,  $\text{M}^++\text{H}$ ), 406.3 (20,  $\text{M}^++2\text{H}$ )

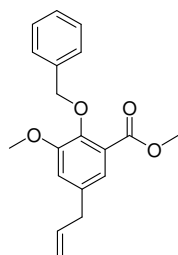
**(S)-N-[(1-Allyl-2-pyrrolidinyl)methyl]-2,3-dimethoxy-5-(carboxyethyl)benzamid (89)**



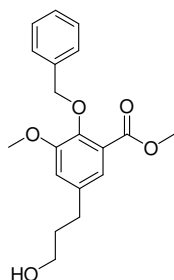
Eine Lösung von (S)-N-[(1-Allyl-2-pyrrolidinyl)methyl]-2,3-dimethoxy-5-(2-(ethoxycarbonyl)ethyl)benzamid **88** (50 mg, 0,12 mmol) in  $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$  (2:1, 4 mL) wurde auf 0 °C gekühlt und LiOH (5 mg, 0,20 mmol) zugegeben. Über einen Zeitraum von 5 h wurde die Mischung auf RT gebracht und für weitere 2 d gerührt. Die Aufreinigung erfolgte über semipreparative HPLC (HPCL-System 1, Isokratisch: 60 %  $\text{H}_2\text{O}$  + 0,1 % TFA, 40 % MeOH, Retentionszeit 10 min) und ergab **89** als farblosen Feststoff (38 mg, 63 %).  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta = 1.77$ -1.96 (m, 3 H), 2.12-2.18 (m, 1 H), 2.52 (tr, 2 H,  $J = 7.6$  Hz), 2.77 (tr, 2 H,  $J = 7.4$  Hz), 3.05-3.15 (m, 1 H), 3.44-3.54 (m, 1 H), 3.58-3.67 (m, 3 H), 3.72-3.78 (m, 1 H), 3.73 (s, 3 H), 3.80 (s, 3 H), 3.98-4.05 (m, 1 H), 5.43-5.55 (m, 2 H), 5.88-5.96 (m, 1 H), 7.03-7.07 (m, 2 H), 8.59 (bs, 1 H), 10.05 (bs, 1 H);  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta = 21.9, 27.5, 30.3, 35.3, 53.5, 55.8, 56.2, 61.2, 66.0, 115.6, 120.3, 124.8, 128.3, 128.43, 137.2, 144.9, 152.5, 166.8, 173.9$ ; MS (ESI)  $m/z$  (% rel. Int.): 377.2 (100,  $\text{M}^+$ ), 378.2 (32,  $\text{M}^++\text{H}$ )

**(S)-N-[(1-Allyl-2-pyrrolidinyl)methyl]-1-methoxynaphthalen-2-carboxamid (90)**

1-Methoxy-2-naphthylsäure (162 mg, 0,8 mmol) wurde nach der *generellen Methode IV* mit (*S*)-1-Allyl-2-aminomethylpyrrolidin **10** (117 mg, 0,84 mmol) umgesetzt und *via* SC (197 mg, 76 %) als hellgelbes Öl isoliert.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.65-1.76 (m, 3 H), 1.90-1.98 (m, 1 H), 2.23-2.31 (m, 1 H), 2.69-2.79 (m, 1 H), 2.87-2.95 (m, 1 H), 3.13-3.20 (m, 1 H), 3.37-3.53 (bm, 2 H), 3.80-3.88 (m, 1 H), 3.98 (s, 3 H), 5.09-5.25 (m, 2 H), 5.86-5.99 (m, 1 H), 7.51-7.57 (m, 2 H), 7.66 (d, 1 H,  $J$  = 9 Hz), 7.82-7.87 m, 1 H), 8.11 (d, 1 H,  $J$  = 9 Hz), 8.14-8.17 (m, 1 H), 8.36 (bs, 1 H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 22.6, 28.4, 41.1, 54.1, 56.9, 62.0, 63.0, 122.0, 122.9, 124.3, 126.4, 126.8, 127.5, 128.1, 136.4, 155.3, 165.9; MS (CI, 120eV):  $m/z$  (%) = 324.1 (100,  $\text{M}^+$ ), 325.1 (25,  $\text{M}^+\text{H}$ );

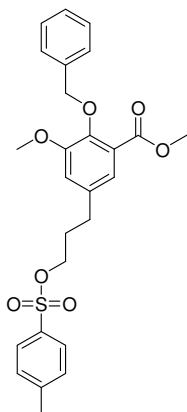
**5.5 Synthese von [ $^3\text{H}$ ]Fallypride****5.5.1 Synthese des Synthesevorläufers, Norfallypride****5-Allyl-2-(benzyloxy)-3-methoxybenzoesäuremethylester (91)**

Zu einer Lösung aus 5-Allyl-2-hydroxy-3-methoxybenzoesäuremethylester **62** (5,0 g, 22,5 mmol) in Aceton (80 mL) wurde  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (3,89 g, 28 mmol) und Benzylbromid (4,59 g, 26,8 mmol) gegeben und die Mischung für 18 h unter Rückfluss erhitzt. Anschliessend wurde das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt,  $\text{H}_2\text{O}$  (150 mL) zugegeben und mit  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 70 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg. (3 x 70 mL) gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt und **91** als farbloses Öl (7.02 g, 99 %) isoliert.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 3.35 (d, 2 H,  $J$  = 6.7 Hz), 3.81 (s, 3 H), 3.86 (s, 3 H), 5.03 (s, 2 H), 5.06-5.08 (m, 1 H), 5.10-5.13 (m, 1 H), 5.87-6.00 (m, 1 H), 6.88 (d, 1 H,  $J$  = 2.0 Hz), 7.14 (d, 1 H,  $J$  = 2.0 Hz), 7.23-7.40 (m, 3 H), 7.47-7.51 (m, 2 H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 39.8, 52.0, 56.1, 75.5, 116.2, 116.3, 121.9, 126.2, 127.8, 128.3, 128.4, 136.0, 136.7, 137.6, 146.0, 153.5, 166.8; HRMS (ESI): 335,1265 (100) ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$   $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{NaO}_4$  benötigt 335.1259)

**2-(Benzyloxy)-5-(3-hydroxypropyl)-3-methoxy-benzoesäuremethylester (92)**

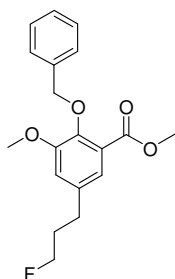
Zu einer Lösung aus 5-Allyl-2-(benzyloxy)-3-methoxy-benzoesäuremethylester **91** (5 g, 16 mmol) in THF (60 mL) wurde tropfenweise bei 0 °C  $\text{BH}_3$  (1 M in THF, 19,2 mL, 19,2 mmol) gegeben und die Mischung für weitere 30 Minuten bei 0 °C und anschliessend für weitere 90 Minuten bei RT gerührt. Die Mischung wurde erneut auf 0 °C gekühlt, langsam NaOH (3 N, 6,25 mL) &  $\text{H}_2\text{O}_2$  (35 %, 6,25 mL) zugegeben für 30 Minuten bei 0 °C gerührt und für weitere 90 Minuten bei RT gerührt.

Abschließend wurde das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt,  $\text{H}_2\text{O}$  (100 mL) zugegeben und mit  $\text{CHCl}_3$  (3 x 70 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl (3 x 50 mL) gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. *Via* SC (EA) wurde **92** als farbloses Öl (2,61 g, 49 %) isoliert.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.79-1.89 (m, 2 H), 2.02 (s, 1 H), 2.65 (tr, 2 H,  $J$  = 7.8 Hz), 3.61 (tr, 2 H,  $J$  = 6.3 Hz), 3.79 3.84 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 5.02 (s, 2 H), 6.89 (d, 1 H,  $J$  = 2.0 Hz), 7.13 (d, 1 H,  $J$  = 2.0 Hz), 7.14-7.37 (m, 3 H), 7.47-7.50 (m, 2 H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 31.7, 34.0, 52.1, 56.1, 62.0, 75.5, 116.2, 121.7, 126.1, 127.8, 128.2, 128.3, 137.63, 137.8, 145.8, 153.4, 166.9; HRMS (ESI): 353.1376 (100) ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$   $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{O}_5\text{Na}$  benötigt 353.1389)

**2-(Benzyloxy)-3-methoxy-5-(3-[[4-methylphenyl]sulfonyl]oxy)propyl)-benzoesäure-methylester (93)**

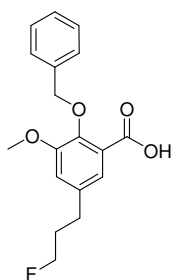
Zu einer Lösung aus 2-(Benzyloxy)-5-(3-hydroxypropyl)-3-methoxybenzoesäuremethylester **92** (4 g, 12,1 mmol) in DCM (20 mL) wurde langsam trockenes Pyridin (1.21 mL) und p-Toluolsulfonsäurechlorid (2,46 g, 12,9 mmol) gegeben und die Mischung für 18 h bei RT gerührt. Abschließend wurde das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt 0.25 M HCl (100 mL) und  $\text{Et}_2\text{O}$  (200 mL) zugegeben. Die org. Phase wurde mit 0.25 M HCl (100 mL) extrahiert und die vereinigten wässrigen Phasen mit  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 50 mL) zurück extrahiert. Trocknung über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und Entfernung des Lösungsmittels *in vacuo* ergab das Rohprodukt. *Via* SC (PE/EA, 2/1) wurde **93** als farbloses Öl (3,81 g, 65 %) isoliert.  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.90-2.00 (m, 2 H), 2.45 (s, 3 H), 2.63 (tr, 2 H,  $J$  = 7.5 Hz), 3.79 (s, 3 H), 3.85 (s, 3 H), 4.01 (tr, 2 H,  $J$  = 6.1 Hz), 5.02 (s, 2 H), 6.85 (d, 1 H,  $J$  = 2.0 Hz), 7.05 (d, 1 H,  $J$  = 2.0 Hz), 7.26-7.38 (m, 5 H), 7.45-7.49 (m, 2 H), 7.75-7.81 (m, 2 H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 21.6, 30.3, 31.2, 52.1, 56.1, 69.3, 75.5, 116.2, 121.6, 126.3, 127.8, 127.9, 128.2, 128.3, 129.8, 132.9, 136.4, 137.5, 144.8, 146.0, 166.8; HRMS (ESI): 507.1440 (100) ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$   $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{NaO}_7\text{S}$  benötigt 507.1453)



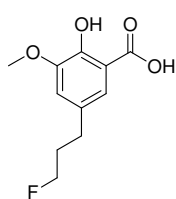
**2-(Benzyloxy)-5-(3-fluorpropyl)-3-methoxybenzoesäuremethylester (94)**

Zu einer Lösung aus 2-(Benzyloxy)-3-methoxy-5-(3-[[4-methylphenyl]sulfonyl]oxy)propyl)-benzoesäuremethylester **93** (2 g, 4,1 mmol) in THF (20 mL) wurde langsam TBAF (1 M in THF, 6 mL, 6 mmol) gegeben und die Mischung für 30 Minuten für 50 °C gerührt. Anschliessend wurde das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt und das rohe Produkt in PE:EA (2:1) aufgenommen und über Silikagel filtriert. Entfernung des Lösungsmittels *in vacuo* ergab **94** als ein farbloses Öl (1,33 g, 97 %).

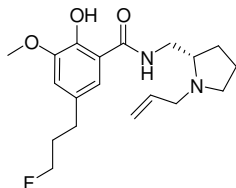
$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.90-2.08 (m, 2 H), 2.71 (tr, 2 H,  $J$  = 7.5 Hz), 3.81 (s, 3 H), 3.86 (s, 3 H), 4.35 (tr, 1 H,  $J$  = 5.9 Hz), 4.52 (tr, 1 H,  $J$  = 5.9 Hz), 5.04 (s, 2 H), 6.90 (d, 1 H,  $J$  = 2.1 Hz), 7.15 (d, 1 H,  $J$  = 2.1 Hz), 7.26-7.39 (m, 3 H), 7.45-7.50 (m, 2 H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 31.0 (d,  $J_{\text{C-F}}$  = 5.2 Hz), 31.8 (d,  $J_{\text{C-F}}$  = 19.9 Hz), 52.1, 56.1, 75.5, 82.9 (d,  $J_{\text{C-F}}$  = 165.1 Hz), 116.7, 121.7, 126.2, 127.8, 128.2, 128.3, 137.1, 137.6, 145.9, 153.5, 166.8; HRMS (ESI): 355.1318 (100) ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$   $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NaO}_4\text{F}$  benötigt 355.1322)

**2-(Benzyloxy)-5-(3-fluorpropyl)-3-methoxybenzoesäure (95)**

2-(Benzyloxy)-5-(3-fluorpropyl)-3-methoxybenzoesäuremethylester **94** (1 g, 3 mmol) wurde in MeOH/ $\text{H}_2\text{O}$  (2/1, 9 mL) gelöst und unter Eiskühlung in mehreren Portionen 2 M NaOH (8 mL) zugegeben und die Mischung für 18 h bei RT gerührt. Anschliessend wurde die Reaktionsmischung *in vacuo* eingeengt  $\text{H}_2\text{O}$  (30 mL) zugegeben und mit  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 20 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit 2 M HCl auf pH = 2 gebracht, mit EA (3 x 40 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Entfernung des Lösungsmittels *in vacuo* ergab **95** als farblosen Feststoff (882 , 92 %).  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.90-2.06 (m, 2 H), 2.74 (tr, 2 H,  $J$  = 7.5 Hz), 3.94 (s, 3 H), 4.35 (tr, 1 H,  $J$  = 5.8 Hz), 4.51 (tr, 1 H,  $J$  = 5.8 Hz), 5.21 (s, 2 H), 6.99 (d, 1 H,  $J$  = 2.1 Hz), 7.34-7.44 (m, 5 H), 7.51 (d, 1 H,  $J$  = 2.1 Hz);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 31.1 (d,  $J_{\text{C-F}}$  = 5.1 Hz), 31.7 (d,  $J_{\text{C-F}}$  = 19.9 Hz), 52.1, 56.2, 76.9, 82.8 (d,  $J_{\text{C-F}}$  = 165.5 Hz), 117.7, 122.5, 123.2, 128.8, 129.1, 129.2, 134.9, 138.2, 145.1, 152.0, 165.8, 176.6; HRMS (ESI): 341.1161 (100) ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$   $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NaO}_4\text{F}$  benötigt 341.1165)

**2-Hydroxy-5-(3-fluorpropyl)-3-methoxybenzoesäure (96)**

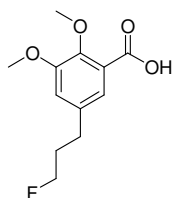
2-(Benzyloxy)-5-(3-fluorpropyl)-3-methoxybenzoesäuremethylester **95** (800 mg, 2,5 mmol) wurde in Isopropanol (30 mL) gelöst und Pd/C (5 %, 30 mg) hinzugefügt. H<sub>2</sub> wurde für 2 h bei RT durch die Lösung geleitet. Anschließend wurde über Celite<sup>®</sup> abfiltriert, das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt und **96** als farbloser Feststoff (556 mg, 97 %) erhalten. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 1.85-1.98 (m, 2 H), 2.59 (tr, 2 H, *J* = 7.5 Hz), 3.80 (s, 3 H), 4.37 (tr, 1 H, *J* = 5.8 Hz), 4.50 (tr, 1 H, *J* = 5.8 Hz), 7.04 (d, 1 H, *J* = 1.8 Hz), 7.16 (d, 1 H, *J* = 1.8 Hz); <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 30.2 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 6.6 Hz), 31.6 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 19.3 Hz), 55.9, 83.1 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 161.2 Hz), 112.8, 117.6, 120.1, 131.1, 148.1, 150.1, 172.4; HRMS (ESI): 251.0703 (100) ([M+Na]<sup>+</sup> C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>NaO<sub>4</sub>F benötigt 251.0696)

**(S)-N-[(1-Allyl-2-pyrrolidinyl)methyl]-2-hydroxyl-3-methoxy-5-(3-fluorpropyl)benzamid (97)**

2-Hydroxy-5-(3-fluorpropyl)-3-methoxybenzoesäure **96** (228 mg, 1 mmol) und (143 mg, 1 mmol) wurden in DCM (8 mL) gelöst und DCC (226 mg, 1,1 mmol) zugegeben. Die Mischung wurde für 18 h bei RT gerührt, anschliessend das Lösungsmittel abgezogen und *via* SC (EA/MeOH, 8/1,5) **97** als hellgelbes Öl (200 mg, 57 %) isoliert. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.56-1.65 (m, 1 H), 1.67-1.75 (m, 2 H), 1.90-2.01 (m, 3 H), 2.22-2.34 (m, 1 H), 2.66 (tr, 2 H, *J* = 7.2 Hz), 2.77-2.82 (m, 1 H), 2.92-2.98 (m, 1 H), 3.13-3.17 (m, 1 H), 3.29-3.34 (m, 1 H), 3.37-3.42 (m, 1 H), 3.60-3.64 (m, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 4.36 (tr, 1 H, *J* = 6.0 Hz), 4.47 (tr, 1 H, *J* = 6.0 Hz), 5.09-5.23 (m, 2 H), 5.82-5.94 (m, 1 H), 6.77 (d, 1 H, *J* = 1.3 Hz), 6.86 (d, 1 H, *J* = 1.3 Hz), 7.40 (bs, 1 H); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 22.9, 28.2, 30.9 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 5.0 Hz), 31.8 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 19.6 Hz), 40.4, 54.0, 55.9, 56.9, 61.7, 82.6 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 163.9 Hz), 114.4, 114.9, 116.7, 130.5, 135.1, 148.7, 149.4, 169.6; HRMS (ESI): 351.2074 (100) ([M+H]<sup>+</sup> C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>F benötigt 351.2084)

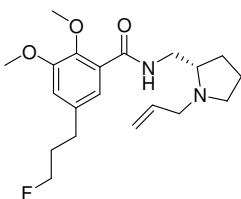
## 5.5.2 Synthese des kalten Standard [<sup>1</sup>H]Fallypride

### 5-(3-fluorpropyl)-2,3-dimethoxybenzoesäure (**98**)



Zu einer Lösung aus 2-Hydroxy-5-(3-Fluorpropyl)-3-methoxybenzoesäure **96** (228 mg, 1 mmol) in Aceton (15 mL) wurde K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (414 mg, 3 mmol) und Methyljodid (435 mg, 3 mmol) zugegeben und die Mischung für 16 h unter Rückfluss erhitzt. Anschliessend wurde das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt der Rückstand in H<sub>2</sub>O und MeOH (je 5 mL) aufgenommen, NaOH (240 mg, 6 mmol) zugegeben und die Mischung für 20 h bei RT gerührt. Nach beendeter Reaktion wurde das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt, H<sub>2</sub>O (30 mL) und 2 M NaOH (15 mL) zugegeben und die Mischung mit EA gewaschen (3 x 30 mL). Die wässrige Phase wurde mit HCl 2 M auf pH = 1 gebracht und mit EA (3 x 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt und **98** als farblosen Feststoff (175 mg, 72 %) isoliert. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.87-2.05 (m, 2 H), 2.70 (tr, 2 H, *J* = 7.4 Hz), 3.99 (s, 3 H), 3.87 (s, 3 H), 4.33 (tr, 1 H, *J* = 5.7 Hz), 4.87 (tr, 1 H, *J* = 5.7 Hz), 6.95 (d, 1 H, *J* = 2.1 Hz), 7.47 (d, 1 H, *J* = 2.1 Hz); <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 31.0 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 5.1 Hz), 31.7 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 19.8 Hz), 56.1, 62.1, 82.8 (d, *J*<sub>C-F</sub> = 166.3 Hz), 117.8, 123.0, 128.7, 138.2, 146.5, 152.0, 166.0; HRMS (ESI): 265.0865 (100) ([M+Na]<sup>+</sup> C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>FNaO<sub>4</sub> benötigt 265.0852)

### (*S*)-N-[(1-Allyl-2-pyrrolidinyl)methyl]-2,3 dimethoxy-5-(3-fluorpropyl)benzamid (**99**)



**Weg A:** Zu einer Lösung aus (*S*)-N-[(1-Allyl-2-pyrrolidinyl)methyl]-2,3-dimethoxy-5-(3-toluensulfonyloxy-propyl)benzamid **77** (150 mg, 0,29 mmol) in THF (8 mL) wurde langsam TBAF (1 M in THF, 0,4 mL, 0,4 mmol) gegeben und die Mischung für 3 h bei 50 °C gerührt. Anschliessend wurde das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt und das rohe Produkt in DCM (20 mL) aufgenommen. Die organische Phase wurde mit ges. NaHCO<sub>3</sub> (3 x 30 mL) gewaschen, die organische Phase über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Aufreinigung *via* SC (Chloroform/Methanol, 4/1) ergab **99** als farbloses Öl (93 mg, 82 %). **Weg B:** 2,3-Dimethoxy-5-(3-fluorpropyl)-benzoesäure **98** (100 mg, 0,41 mmol) wurde nach der *generellen Methode IV* mit (*S*)-1-Allyl-2-aminomethylpyrrolidin **10** (60 mg, 0,43 mmol) umgesetzt und *via* SC (Chloroform/MeOH, 4/1) **99** als farbloses Öl (95 mg, 61 %) isoliert. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.58-1.79 (m, 3 H), 1.90-2.06 (m, 3 H), 2.20-2.33 (m, 1 H), 2.71 (tr, 2 H, *J* = 6.9 Hz), 2.82-2.97 (m, 1 H), 3.03-3.23 (m, 1 H), 3.14-3.27 (m, 1 H), 3.32-3.40 (m, 1 H), 3.74-3.81 (m, 1 H), 3.45-3.51 (m, 1 H), 3.87 (s, 6 H),

4.36 (tr, 1 H,  $J = 5.7$  Hz), 4.51 (tr, 1 H,  $J = 5.7$  Hz), 5.08-5.23 (m, 2 H), 5.83-5.97 (m, 1 H), 6.84 (d, 1 H,  $J = 2.1$  Hz), 7.52 (d, 1 H,  $J = 2.1$  Hz), 8.40 (bs, 1 H);  $^{13}\text{C}$ -NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 22.6, 28.3, 31.1$  (d,  $J_{\text{C-F}} = 6.0$  Hz),  $31.8$  (d,  $J_{\text{C-F}} = 19.3$  Hz),  $40.9, 54.0, 56.0, 56.9, 61.2, 83.0$  (d,  $J_{\text{C-F}} = 165.1$  Hz),  $115.5, 122.1, 126.3, 137.2, 145.8, 152.4, 165.5$ ; HRMS (ESI):  $365.2241$  (100) ( $[\text{M}+\text{H}]^+$   $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3\text{F}$  benötigt  $365.2240$ )

## 5.6 Radioaktive Markierungen mit $^{99m}\text{Tc}$

Alle  $^{99m}\text{Tc}$ -Markierungsreaktionen wurden mit  $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ -Generatoren ( $^{99}\text{Mo}$ -Aktivitäten 2-8 GBq) der Firma COVIDIEN Deutschland GmbH vorgenommen. Die Elution des Generators erfolgte mit 0,9 %iger NaCl-Lösung in evakuierte, sterile Vials (10 mL Volumen) mit Hilfe einer Elutionsabschirmung der Firma COVIDIEN Deutschland GmbH.



**Abbildung 117:** Elutionsabschirmung zur Elution des  $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ -Generators

Zur Darstellung des fac- $[\text{}^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$ -Synthons wurden IsoLink<sup>®</sup> („Carbonyl Labelling Agent“) Kits der Firma Mallinckrodt verwendet (Kapitel 3.5.1). Für die in den radiochemischen Reaktionen verwendeten organischen Lösemittel wurden ausschließlich absolute, getrocknete Lösungsmittel (Septenflasche, über Molsieb) der Firma Fluka verwendet. Alle konventionell geheizten Reaktionen wurden in mit Silikonseptum verschlossenen braunen Glasvials (Volumen 10 mL) durchgeführt. Zum Erhitzen wurde ein Ölbad auf die gewünschte Temperatur vortemperiert und das Reaktionsvial komplett im Ölbad eingetaucht. Um Luftfeuchtigkeit und Sauerstoff auszuschliessen wurden die verwendeten Vials vor jeder Reaktion für 15 Minuten mit Argon geflutet. Die vorgenommenen Mikrowellenreaktionen wurden in speziellen Mikrowellengefäßen), welche mit Rührfischen versehen waren, vorgenommen. Vor den jeweiligen Reaktionen wurden die Mikrowellengefäße ebenfalls mit Argon geflutet.

### 5.6.1 Identifizierung der $^{99m}\text{Tc}$ -Verbindungen

Da es im Falle der  $^{99m}\text{Tc}$ -Verbindungen keine kalten Referenzverbindungen wie z.B.  $^{12}\text{C}$  im Falle von  $^{11}\text{C}$ -Verbindungen wurden wie schon zur Analyse der Bindungsaffinitäten die dargestellten Re-Analoga benutzt. Diese wurden in die HPLC injiziert und die erhaltene Retentionszeit als Referenz für das jeweilige  $^{99m}\text{Tc}$ -Produkt verwendet.

### 5.6.2 Optimierung der $^{99m}\text{Tc}$ -Markierung

Für alle Markierungsreaktionen wurden Reaktionskinetiken (mit  $n = 3$  für jeden Zeitpunkt) aufgenommen. Die jeweiligen Zeitpunkte (z.B. 15, 30 & 60 Minuten) wurden für die jeweilige Synthese angepasst und sind den Graphen/Tabellen in Kapitel 3.5 zu entnehmen. Für die Analyse wurde jeweils ein Aliquot (10-20  $\mu\text{L}$ ) der Reaktionslösung (Gesamtvolumen in allen Fällen 1 mL) aus dem Reaktionsvial via Spritze entnommen und mittels HPLC (System 2) analysiert. Da diese Methode für die Analyse der Mikrowellenreaktionen nicht anwendbar war, wurden zu den jeweiligen Zeitpunkten die Mikrowellenreaktionen abgebrochen und die Reaktionsmischung analysiert.

### 5.6.3 Abtrennung der $^{99m}\text{Tc}$ -Verbindungen

Die Abtrennung und Isolation der gewünschten [ $^{99m}\text{Tc}$ ]-Produkte erfolgte ebenfalls über das in Kapitel 3.5 beschriebene HPLC-System 3. Aufgrund der eingesetzten geringen Eduktmengen musste keine semipreparative HPLC-Methode entwickelt werden. Je nach verwendeter Aktivitätsmenge wurden 10-100  $\mu\text{l}$  der Reaktionsmischung in die HPLC injiziert und der entsprechende Radiopeak in 5 mL Rundkolben aufgefangen. Im Anschluss wurde *in vacuo* ein Großteil des Lösemittels entfernt und der Rückstand in Tris-HCL-Puffer (0,5 mL) aufgenommen.

## 5.7 Evaluierung der dargestellten Substanzen

### 5.7.1 Bestimmung der $K_i$ -Werte

Die Bindungsstudien wurden wie in der Literatur beschrieben durchgeführt [92].

Der Assay zur Bestimmung der *in vitro* Affinität zu dem  $D_1$ -Rezeptor wurde mittels striatalen Schweinemembranen ausgeführt. Für die Ermittlung der Affinitäten zu den weiteren Dopamin-Rezeptoren, wie  $D_{2long}$  ( $D_{2l}$ ),  $D_{2short}$  ( $D_{2s}$ ),  $D_3$  und  $D_{4.4}$  wurden Präparationen mit Membranen von chinesischen Hamster-Ovar-Zellen (CHO-K1) verwendet. Zur Untersuchung der Werte für die serotonergen Rezeptoren  $5-HT_{1A}$  and  $5-HT_{2A}$  und dem adrenergen Rezeptor  $\alpha_1$  wurden kortikale Schweinemembranen verwendet

Über die aus den Kompetitionskurven erhaltenen  $IC_{50}$ -Werte wurden die zugehörigen  $K_i$ -Werte mit der Formel von Cheng und Prusoff berechnet [112].

### 5.7.2 Autoradiographien von [ $^{99m}Tc$ ]73, [ $^{99m}Tc$ ]86 und [ $^3H$ ]Fallypride

Rezeptorautoradiographien für [ $^{99m}Tc$ ]73, [ $^{99m}Tc$ ]86 und [ $^3H$ ]Fallypride wurden bei 0 °C durchgeführt. Es wurden 14  $\mu m$  dicke Rattenhirnschnitte verwendet. Die Hirnschnitte wurden auf Objektträgern fixiert und mit wasserabweisendem „pap-pen“ umkreist. Die Schnitte wurden während der gesamten Inkubationszeit ( $^{99m}Tc$ -Liganden: 1,5 h, [ $^3H$ ]Fallypride: 1 h) in dampfgesättigten Kulturschalen aufbewahrt. Alle verwendeten Lösungen wurden frisch angesetzt und in adäquaten Mengen auf die Hirnschnitte aufgegeben. Nach Inkubation wurde 2 x 10 Minuten (2 x 2 Minuten [ $^3H$ ]Fallypride) mit eiskaltem Puffer gewaschen und eventuelle Salzrückstände durch kurzes Tauchen in eiskaltes Wasser entfernt. Die Hirnschnitte wurden in einem kalten Luftstrom getrocknet und auf einer Fujifilm IP-SR 2040-Bildplatte ( $^{99m}Tc$ ) für 12 h bzw. auf einer Fujifilm, IP-ST 2040-Bildplatte ( $^3H$ ) für 3-5 d exponiert. Anschließend wurden die Platten auf einem Fujifilm FLA-7000 Imager ausgelesen und die Daten mit dem Programm Multigauge 3.0 bearbeitet.

## 6 Zusammenfassung und Ausblick

Dopaminerge Rezeptoren spielen in einer großen Zahl von neurologischen Krankheiten eine wichtige Rolle. Im Fall von Morbus Parkinson kommt es durch die Degeneration dopaminerger Neuronen zu einem Dopaminmangel im Gehirn und dem Auftreten der typischen Parkinson-Symptome wie Tremor und Rigor.

Ein wichtiger Ansatzpunkt der Diagnose von Morbus Parkinson in der Nuklearmedizin ist die Abbildung der postsynaptischen D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub>-Rezeptoren mittels markierter Benzamide. Im Verlaufe der letzten Jahre wurden zahlreiche markierte Benzamide (<sup>11</sup>C, <sup>18</sup>F, <sup>123</sup>I) für diese Fragestellung dargestellt.

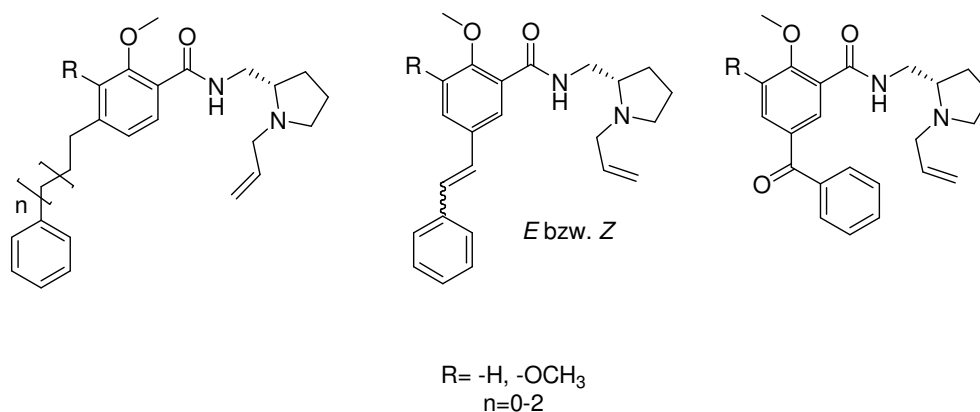
Das Ziel dieser Arbeit war es, <sup>99m</sup>Tc<sup>I,V</sup>-markierte (*S*)-Pyrolidin-2,3-dimethoxy-Benzamide darzustellen. Über die Verbindung der exzellenten strahlenphysikalischen Eigenschaften des Technetiums für die SPECT und seiner sehr guten Verfügbarkeit durch den <sup>99</sup>Mo/<sup>99m</sup>Tc-Radionuklidgenerator mit den pharmakologischen Eigenschaften der Benzamide sollte somit versucht werden, einen Zugang für eine einfache klinisch relevante Parkinson-Diagnostik zu schaffen. Auf Basis der Struktur des <sup>18</sup>F-Liganden Fallypride wurden daher verschiedene <sup>99m</sup>Tc-markierte Derivate dargestellt und evaluiert. Um eine leichtere Vergleichbarkeit zwischen den <sup>99m</sup>Tc-markierten Benzamiden und dem Ausgangsmolekül [<sup>18</sup>F]Fallypride zu ermöglichen, wurde zusätzlich das Tritium-markierte Analogon des <sup>18</sup>F-Liganden, [<sup>3</sup>H]Fallypride entwickelt.

### Synthese und Evaluierung von Vergleichssubstanzen

Da es keine Erfahrungswerte bezüglich der Einführung von voluminösen Resten wie Chelatoren an der 5-Position des Benzamidgrundkörpers gab, wurden zunächst verschiedene Vergleichssubstanzen dargestellt, um das Potential eines späteren <sup>99m</sup>Tc-Benzamid abschätzen zu können.

Über die Einführung eines Phenylringes anstelle des Chelators, über verschiedene Kettenlängen und verschiedene Bindungstypen an den Benzamid-Grundkörper wurden 12 Vergleichssubstanzen erhalten (Abbildung 118). Die Synthese der verschiedenen Phenyl-Benzamide erfolgte über modulare Synthesen ausgehend von 2-Hydroxybenzaldehyd, *o*-Vanillin bzw. *o*-Anisol. In allen Fällen wurden zunächst die jeweiligen Phenyl-Benzoesäuren dargestellt und mit (*S*)-1-Allyl-2-aminomethylpyrrolidin **10** zu dem finalen Benzamid umgesetzt.





**Abbildung 118:** Übersicht über die dargestellten Vergleichssubstanzen

Anschließend wurden die verschiedenen Derivate hinsichtlich ihrer Bindungsaffinitäten zu den Dopaminrezeptoren ( $D_1$ ,  $D_{2s}$ ,  $D_{2l}$ ,  $D_3$ ,  $D_4$ ), den serotonergen Rezeptoren ( $5HT_{1A}$ ,  $5HT_{2A}$ ) und dem adrenergen Rezeptor ( $\alpha_1$ ) untersucht.

Die Daten zeigen, dass die Kopplung des Phenylrings über eine starre, nicht freidrehbare Bindung wie eine Doppelbindung oder Carbonylgruppe in einer starken Verminderung der Affinitäten und Selektivitäten resultiert. Verbindet man den Phenylring jedoch über eine flexible aliphatische Kette, so bleiben die exzellenten Affinitäten und Selektivitäten der Leitstruktur erhalten. Insbesondere die Kettenlänge  $n = 1$  zeigt hervorragende Affinitäten im subnanomolaren Bereich zu den  $D_{2s/l}$  und  $D_3$ -Rezeptoren.

Eine schon für die beiden  $^{18}F$ -Liganden Fallypride bzw. Desmethoxyfallypride beobachtete Erhöhung der Affinität über die Einführung einer zweiten Methoxygruppe konnte für alle dargestellten Substanzen verifiziert werden.

Auf Grundlage der für die Vergleichssubstanzen erhaltenen Affinitätswerte wurde im weiteren eine Kopplung der Chelatoren an den Dimethoxy-Benzamid-Grundkörper über eine aliphatische Kette mit  $n = 1$  vorgenommen.

### Synthese und Evaluierung der Markierungsvorläufer und Rhenium-Analoga

Für die Darstellung hirngängiger Metall-Komplexe werden besondere Ansprüche an die Liganden bzw. Chelatoren gestellt. Die erhaltenen Komplexe müssen ungeladen, ausreichend lipophil und von geringer Größe ( $M < 600$  g/mol) sein, um die Blut-Hirn-Schranke passieren zu können.

Daher sollten vier verschiedene Benzamid-Derivate mit Chelatoren zur Komplexierung von  $^{99m}Tc^I(CO)_3$  synthetisiert werden. Weiterhin sollte ein in der Literatur oft angewandter  $N_2S_2$ -Ligand zur Komplexierung des  $^{99m}Tc^V O$ -Kerns an den Benzamidgrundkörper gekoppelt werden.

Ein oft verwendeter Chelator zur Komplexierung von  $^{99m}Tc^I(CO)_3$  ist die Carbonyl-Cyclopentadienyl-Gruppe (CO-Cp). Der Chelator wird i.d.R. im finalen Reaktionsschritt

über den Umsatz eines Ethylesters mit Natriumcyclopentadien in die Zielmoleküle eingeführt und das erhaltene Natrium-Salz direkt für die Markierung verwendet. Eine solche Reaktionsführung war aufgrund des aciden Protons am chiralen Kohlenstoff des Pyrrolidinrings allerdings nicht möglich.

Deshalb wurde ein neues Syntheschema erarbeitet und versucht, ein stabiles Diels-Alder-Dimer darzustellen, das weitere Reaktionschritte nach der Synthese erlaubt. Im Anschluss sollte das erhaltene Derivat über eine metall-katalysierte Retro-Diels-Alder-Reaktion markiert werden. Ausgehend von 2-Hydroxy-3-methoxy-benzoesäure wurde zunächst erfolgreich der NaCp-Vorläufer **55** in 5 Stufen dargestellt. Im nächsten Schritt der Reaktion wurde versucht, über die Umsetzung mit NaCp den gewünschten Chelator einzuführen. Anstelle der Umsetzung des im Molekül enthaltenen Ethylesters wurde jedoch der *tert*-Butyl-ester umgesetzt und das gewünschte Produkt konnte nicht erhalten werden. Die Darstellung eines CO-Cp-Liganden musste daher an dieser Stelle abgebrochen werden.

Die zweite Möglichkeit, den  $^{99m}\text{Tc}^{\text{I}}(\text{CO})_3$ -Kern über einen Cyclopentadienring zu komplexieren, ist die Verwendung von Amidocyclopentadien-Derivaten (-NH-CO-Cp). Als Markierungsvorläufer bieten sich hierfür zwei verschiedene Derivate an. Die erste Möglichkeit besteht in einer Umsetzung des dimeren 1,1'-Dicarboxylcyclopentadien-Dimers „Thiele's Säure“ **59** mit einem amino-funktionalisierten Derivats des Benzamids. Dieses kann über eine metall-katalysierte Retro-Diels-Alder-Reaktion markiert werden. Als zweite Möglichkeit besteht die Reaktion von 1-Ferrocen-Carbonsäure mit dem ebenfalls zuvor verwendeten amino-funktionalisierten Benzamid. Das finale Ferrocene-Benzamid kann im Anschluss über die Umsetzung mit *fac*- $[\text{}^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$  markiert werden.

Für die Darstellung der Markierungsvorläufer wurde daher ein amino-funktionalisiertes Derivat von Fallypride benötigt. Dieses wurde über 10 Stufen ausgehend von 2-Hydroxy-3-methoxy-benzoesäure dargestellt. Zunächst wurde das Hydroxyl-Benzamid **66** dargestellt, welches mittels Appel-Halogenierung, Substitution mit  $\text{NaN}_3$  und anschließender Staudinger-Reduktion in guten Ausbeuten in das gewünschte Amino-Fallypride **69** überführt werden konnte. Im finalen Reaktionsschritt wurde **69** mittels EDC, HOBT und  $\text{NEt}_3$  an Thiele's Säure **59** bzw. 1-Ferrocen-Carbonsäure gekoppelt und die beiden Markierungsvorläufer erhalten.

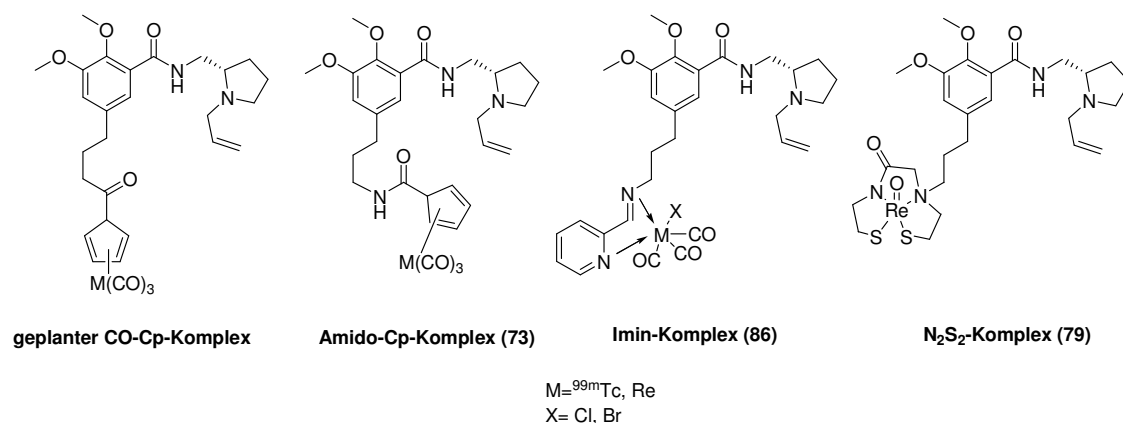
Für die spätere Analyse der Technetium-Markierungen und insbesondere für die Ermittlung der Bindungsaffinitäten wurde zusätzlich der analoge Rhenium-Komplex benötigt. Analog zur Darstellung der Markierungsvorläufer konnte der gewünschte Komplex **73** über die Umsetzung von 1-Cyclopentadienyltricarboxylrhenium (I)-carbonsäure **72** mit **69** dargestellt werden.

Als dritter Technetium (I)-Chelator wurde eine Schiff'sche Base ausgewählt. Diese besitzen hervorragende Komplexierungseigenschaften und bilden schnell sehr stabile Komplexe.

Über die Umsetzung von **69** mit 2-Pyridincarbaldehyd konnte in nur einem Reaktionsschritt nahezu quantitativ der gewünschte Markierungsvorläufer **82** dargestellt werden. Der Rhenium-Komplex **86** wurde analog zu einer Markierung ausgehend von dem Markierungsvorläufer und verschiedenen Rhenium-Derivaten erhalten. Die einfachste Möglichkeit zur Synthese des Rhenium-Komplexes **86** war die Umsetzung von **82** mit **84**, in der **86** mit über 90 % Ausbeute erhalten werden konnte.

Zur Komplexierung von Technetium in der Oxidationsstufe +V bieten sich zahlreiche Möglichkeiten. Eine häufig verwendeter Chelator zur Darstellung ungeladener  $^{99m}\text{Tc}^{\text{V}}$ -Komplexe ist der sogenannte „MAMA“- $\text{N}_2\text{S}_2$ -Ligand.

Dieser wird i. d. R. über die Kopplung einer guten Abgangsgruppe am Targeting-Vektor mit der sekundären Aminfunktion des Chelators zum finalen Markierungsvorläufer umgesetzt. Für die Synthese des  $\text{N}_2\text{S}_2$ -Benzamids wurde zunächst der geschützte Chelator **76** ausgehend von Cysteaminiumchlorid in 3 Stufen dargestellt und im Anschluss mit dem Brom-Benzamid **67** gekoppelt. Der Rhenium-Komplex **79** wurde anschließend erfolgreich über die Reaktion mit  $\text{NaReO}_4$  und  $\text{Sn(II)Cl}_2$  als *in situ*-Reduktionsmittel dargestellt und mittels HPLC isoliert.



**Abbildung 119:** Übersicht über die verschiedenen Metall-Benzamid-Komplexe

Die erhaltenen Daten zeigen, dass die dargestellten Phenyl-Benzamide nur schlecht die Strukturen der Metall-Benzamide imitieren können. Durch die Einführung von Donor- und Akzeptorfunktionen wie Aminen, Thiolen, Amiden etc. in die Benzamidstruktur verschlechtern sich die Affinitäten stark. Besonders gut wird dies am Beispiel des Rhenium<sup>V</sup>-Komplexes **79** deutlich. Er beinhaltet eine große Zahl an Heteroatomen und besitzt kaum Affinität zu den  $\text{D}_{2(\text{s/l})}$ - bzw.  $\text{D}_3$ -Rezeptoren. Die ermittelten Affinitäten der beiden weiteren Rhenium-Komplexe **73** und **86** sind ebenfalls außerhalb der gewünschten Affinitätsbereiche von  $< 100$  nM. Bestätigt werden die Ergebnisse durch die Untersuchungen der verschiedenen an der 3-Position der Propylkette substituierten Benzamide. Hier zeigen ebenfalls die Derivate mit Donor- bzw. Akzeptorfunktionen wie  $-\text{NH}_2$  oder  $-\text{OH}$  verschlechterte Affinitäten im Vergleich zu den halogenierten Derivaten.

Auf Grundlage der ermittelten Affinitäten wurden die  $^{99m}\text{Tc}$ -Markierung und Evaluierung der Metall-Benzamide **73** und **86** vorgenommen.

### Markierung und Evaluierung der $^{99m}\text{Tc}$ -Benzamide

Zur Markierung des Amido-Cyclopentadien-Benzamids **73** bestanden zwei Möglichkeiten. Die erste Möglichkeit war die Umsetzung des dimeren Markierungsvorläufers **70** mit  $\text{fac-}[^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$  zu zwei markierten Monomeren. Die literaturbeschriebene Umsetzung des Markierungssynthons mit dem dimeren Markierungsvorläufer ( $10^{-3}$  M) bei 90 °C ergab Markierungsausbeuten von weniger als 2 %. Eine Optimierung der Markierungsausbeute über Veränderungen der Reaktionstemperatur, des Lösemittels, der Markierungsvorläuferkonzentration und der Heizmethode ergaben keine Ausbeute von mehr als 5 %.

Zur Umsetzung des Ferrocen-Markierungsvorläufers **71** bestehen ebenfalls zwei Möglichkeiten. Zum Einen kann der Eisen-Komplex über  $\text{fac-}[^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$  gespalten und das gewünschte  $^{99m}\text{Tc}$ -Benzamid erhalten werden. Auf der anderen Seite besteht die Möglichkeit der Umsetzung von **71** mit einem Carbonyldonor wie  $\text{Mn}(\text{CO})_5\text{Br}$  und Pertechnetat. Als optimale Markierungsbedingungen stellte sich die Verwendung von  $\text{Mn}(\text{CO})_5\text{Br}$  und  $[\text{Cp}^*\text{Fe}(\text{CO})_2]^+$  in DMF bei einer Reaktionszeit von 2 h und 120 °C heraus, die eine Ausbeute von rund 60 % ergab. Eine Markierung über den Umsatz von **71** in DMF mit  $\text{fac-}[^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$  resultierte mit Markierungsausbeuten von bis zu 40 % ebenfalls in dem gewünschten Produkt.

Die Markierung der Schiff'schen Base im Derivat **82** konnte leicht mit  $\text{fac-}[^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$  durchgeführt werden. Bei einer Konzentration des Markierungsvorläufers **82** von  $10^{-3}$  M war nach rund 45 Minuten bei Raumtemperatur ein vollständiger Umsatz zu beobachten. Durch eine Verringerung der Vorläuferkonzentration auf  $2,5 \cdot 10^{-4}$  M und eine Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 45 °C konnte ein vollständiger Umsatz nach bereits 30 Minuten erhalten werden.

Im Anschluss an die Optimierung der radiochemischen Ausbeute zur Darstellung von  $[\text{Cp}^*\text{Fe}(\text{CO})_2\text{Cp}^*\text{Fe}(\text{CO})_2]^{2+}$  (**73**) und  $[\text{Cp}^*\text{Fe}(\text{CO})_2\text{Cp}^*\text{Fe}(\text{CO})_2]^{2+}$  (**86**) wurden die erhaltenen Produkte via präparativer HPLC abgetrennt, im Vakuum isoliert und in Tris-HCl-Puffer aufgenommen. Die beiden Produkte wurden im Anschluss mittels Autoradiographie untersucht. Dafür wurden verschiedene Aktivitätskonzentrationen (12 kBq/mL – 125 kBq/ml) der Liganden angefertigt, Rattenhirnschnitte mit den Liganden inkubiert und die Hirnschnitte im Anschluss auf Fotoplatten exponiert. Die Auswertung der Hirnschnitte bestätigte die für die Rhenium-Komplexe evaluierten Affinitäten. In keiner Hirnregion war eine deutliche Anreicherung der Liganden zu erkennen. Die Verdrängungsexperimente mit Haloperidol bestätigten, dass keine selektive Anreicherung in Regionen mit hoher Dopamin-Rezeptor-Dichte (z.B. dem Thalamus) erfolgte und die Liganden eine starke unspezifische Bindung besitzen.

### Synthese und Evaluierung von [<sup>3</sup>H]Fallypride

Um einen direkten Vergleich zwischen den <sup>99m</sup>Tc-Benzamiden und der Leitstruktur Fallypride ohne aufwendige Synthese von [<sup>18</sup>F]Fallypride ziehen zu können, wurde in einem separaten Projekt [<sup>3</sup>H]Fallypride dargestellt.

Als beste Markierungsstrategie stellte sich für die Synthese die Umsetzung einer phenolischen OH-Gruppe mit einem tritierten Methylierungsreagenz wie [<sup>3</sup>H]Methylnosylat heraus. Ausgehend von 2-Hydroxy-3-methoxybenzoesäure wurde zunächst in 8 Syntheseschritten die 2-Hydroxy-5-(3-fluorpropyl)-3-methoxybenzoesäure **96** dargestellt. Analog zu den anderen Benzamiden wurde diese im finalen Schritt mit (S)-1-Allyl-2-aminomethylpyrrolidin **10** zu dem Markierungsvorläufer **97** umgesetzt.

Die <sup>3</sup>H-Markierung wurde über die Verwendung von kaltem Methylnosylat hinsichtlich der Produktausbeute optimiert. Dabei wurde von einem 5-fachen Überschuss des Markierungsvorläufer **97** ausgegangen. Mit der Verwendung von DMF als Lösemittel und Caesiumcarbonat (5 Äquivalente) als Base wurde eine Ausbeute von ~ 96 % bei RT nach nur 2 h Reaktionszeit erzielt.

Eine im Anschluss an die „heiße“ Synthese durchgeführte Analyse ergab eine radiochemische Ausbeute von ~ 69 %. Mittels semipreparativer HPLC konnten 15 mCi [<sup>3</sup>H]Fallypride mit einer radiochemischen Reinheit von >99,5 % und einer spezifischen Aktivität von 36 Ci/mmol erhalten werden.

Erste autoradiographische Studien konnten das Potential des Radioliganden aufzeigen. Der Radioligand zeigte eine hohe Anreicherung im Striatum und sehr geringe unspezifische Bindung, verbunden mit der sehr guten Ortsauflösung des Tritiums.

### Schlussfolgerung

Zusammenfassend kann man konstatieren, dass zwei neue <sup>99m</sup>Tc-Benzamide zur Visualisierung der D<sub>2(s/l)</sub>- und D<sub>3</sub>-Rezeptoren hergestellt werden konnten. Gleichzeitig wurden die jeweiligen Rhenium-Komplexe zur Evaluierung der Bindungsaffinitäten synthetisiert.

Leider erwiesen sich die dargestellten Phenyl-Benzamide als schlechte Vergleichssubstanzen und die erhaltenen exzellenten Affinitäten (im niedrigen nanomolaren Bereich) konnten nicht auf die späteren Technetium-Benzamide (mit K<sub>i</sub>-Werten von 70-900 nM) übertragen werden. Durch die Einführung der Chelatoren und Metallatome verlieren die Benzamide ihre Affinitäten und Selektivitäten zu den D<sub>2(s/l)</sub>- und D<sub>3</sub>-Rezeptoren deutlich stärker als im Ausgangskonzept (FP → DMFP) konzipiert.

In autoradiographischen Studien konnte dieser Verlust an Affinität bestätigt werden. Die verschiedenen <sup>99m</sup>Tc-Komplexe zeigten keine selektive Anreicherung in bestimmten Hirnarealen, sondern eine starke unspezifische Bindung in allen Hirnarealen.

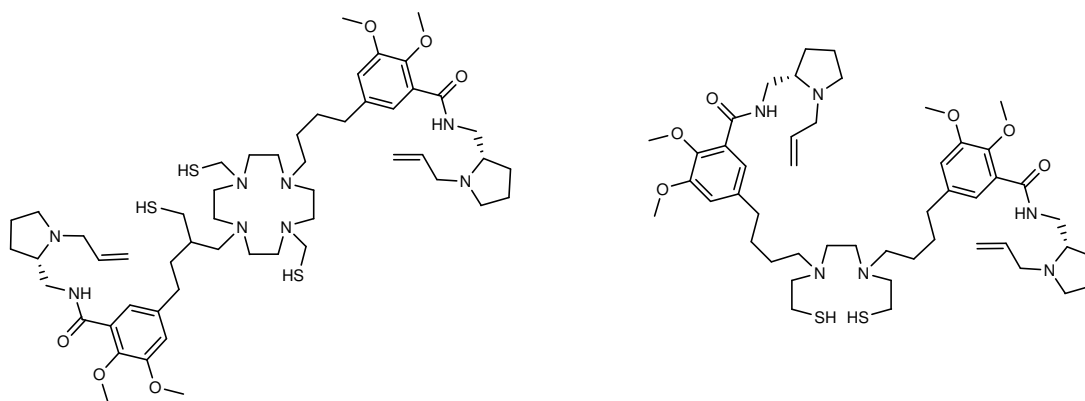
Aus diesen Ergebnissen kann geschlossen werden, dass die Radioliganden [ $^{99m}\text{Tc}$ ]73 und [ $^{99m}\text{Tc}$ ]86 keine geeigneten Tracer zur Visualisierung der  $\text{D}_{2(s/l)}$ - und  $\text{D}_3$ -Rezeptoren sind.

[ $^3\text{H}$ ]Fallypride, welches als Vergleichsligand für die dargestellten  $^{99m}\text{Tc}$ -Benzamide dienen sollte, wurde erfolgreich synthetisiert. Erste *in vitro*-Experimente konnten das hohe Bindungspotential des Liganden, verbunden mit der hohen Ortsauflösung des Tritiums aufzeigen. Hiermit steht zukünftig ein Derivat für vielfältige Anwendungen zur Verfügung.

### Ausblick

Die dargestellten Benzamide-Derivate zeigen, dass die Ankopplung von Chelatoren bzw. Metallkomplexen an die Benzamidgrundstruktur in einem starken Verlust der Affinität zu den  $\text{D}_2/\text{D}_3$ -Rezeptoren resultiert. Über eine weitere Variation der Chelatoren ist daher nicht mit hochaffinen Metall-Komplexen, wie sie z.B. für die Dopamin-Transporter (z.B. TRODAT) dargestellt wurden, zu rechnen.

Die Evaluierung der *in vitro*-Affinitäten zeigte jedoch für den dimeren Markierungsvorläufer **70** eine sehr gute Affinität für die  $\text{D}_2$ -Rezeptoren im niedrigen nanomolaren Bereich. Über die Einbindung zweier Benzamide in die Molekülstruktur ist es eventuell möglich, die Einführung von Chelatoren zu kompensieren. Dies könnte ein Ansatzpunkt für neue hochaffine Metall-Benzamid-Derivate sein. So könnte beispielsweise über die Umsetzung von 2 Molekülen Brom-Fallypride **67** mit einem  $\text{N}_2\text{S}_2$ -Chelator ein solches Derivat für Technetium (V) dargestellt werden. Analog hierzu könnte ein dimeres  $\text{DO}_2\text{A}$ -Derivat zur Komplexbildung sechswertiger Metalle wie z.B.  $^{68}\text{Ga}$  dargestellt werden (Abbildung 120).



**Abbildung 120:** Potenzielle dimere Benzamid-Derivate (links:  $\text{DO}_2\text{A}$ -Benzamid, rechts:  $\text{N}_2\text{S}_2$ -Benzamid)

Aufgrund der Größe und den damit verbundenen hohen Molekulargewichten ( $M > 800$  g/mol) ist die effektive Penetration der BHS solcher Derivate wahrscheinlich schwer zu erreichen und die Verwendung als Radioliganden zur Visualisierung der  $\text{D}_2/\text{D}_3$ -

Rezeptoren im Gehirn eingeschränkt. Dennoch könnten solche dimeren Benzamid-Derivate zur Diagnose von Tumoren, die D<sub>2</sub>-Rezeptoren überexprimieren, verwendet werden.

## 7 Anhang

### 7.1 Abkürzungsverzeichnis

BHS	Blut-Hirn-Schranke	LiAlH <sub>4</sub>	Lithiumaluminiumhydrid
Bq	Bequerel	Lit.	Literatur
bs	breites Singulett	LM	Lösungsmittel
CHCl <sub>3</sub>	Chloroform	m	Multiplett
Ci	Curie	M	Molar
d	Dublett	Me	Methyl
DA	Dopamin	MeCN	Acetonitril
DAT	Dopamin-Transporter	MeOH	Methanol
DC	Dünnschichtchromatographie	MIBI	2-Methoxy-2-methyl-propylisocyanid
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid	Min	Minuten
DCM	Dichlormethan	MP	Morbus Parkinson
dd	Dublett von Dublett	MS	Massenspektrum
DIPEA	Diisopropylethylamin	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Natriumcarbonat
DMAP	4-(Dimethylamino)-pyridin	NaBH <sub>4</sub>	Natriumborhydrid
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid	NaCp	Natriumcyclopentadien
DMFP	Desmethoxyfallypride	NaHCO <sub>3</sub>	Natriumhydrogencarbonat
DMSO	Dimethylsulfoxid	NaI	Natriumiodid
EA	Essigsäureethylester	NaOH	Natriumhydroxid
EC	Elektronen-Einfang	n-BuLi	n-Butyllithium
EDC	1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid	NEt <sub>3</sub>	Triethylamin
Et <sub>2</sub> O	Diethylether	nH	n-Hexan
EtOH	Ethanol	NH <sub>4</sub> COO	Ammoniumformiat
FP	Fallypride	nM	nano Mol
ges.	gesättigt	NMR	magnetische Kernresonanz
HCl	Salzsäure	Pd/C	Palladium/Aktivkohle
HOBT	1-Hydroxybenzotriazol	PE	Petrolether
HPLC	High Performance Liquid Chromatography	PET	Positronen Emissions Tomographie
Hz	Hertz	q	Quartett
IT	interne Konversion	qd	Quartett vom dublett
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Kaliumcarbonat	quin	Quintett



---

---

TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
td	Triplett vom dublett
tert	Tertiär
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
tr	Triplett
TV	Targeting-Vektor
ZNS	Zentrales Nervensystem

## 7.2 Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b>	Übersichtsschema zur Bildung und Zerfall von $^{99}\text{Mo}$ , $^{99\text{m}}\text{Tc}$ und $^{99\text{g}}\text{Tc}$ [3].....	2
<b>Abbildung 2:</b>	Charakteristische Komplextypen des Technetium (V) .....	5
<b>Abbildung 3:</b>	Beispielhaftes Syntheschema von $[\text{}^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{CO})_3]$ -Komplexen ausgehend von $[\text{}^{99\text{m}}\text{TcO}_4]^-$ .....	6
<b>Abbildung 4:</b>	Übersicht über $[\text{}^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{CO})_3]$ -Komplexe mit unterschiedlichen Liganden zur Komplexierung des $[\text{}^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{CO})_3]$ -Kerns.....	7
<b>Abbildung 5:</b>	Beispielhafter Syntheseweg zur Darstellung eines Cp- $[\text{}^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{CO})_3]$ -Komplexes über die Verwendung von NaCp.....	7
<b>Abbildung 6:</b>	Beispielhafter Syntheseweg für die Darstellung von Cp- $[\text{}^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{C})\text{O}_3]$ -Komplexen über eine Metall-katalysierte Retro-Diels-Alder-Reaktion .....	8
<b>Abbildung 7:</b>	Schematische Darstellung der verschiedenen Generation von $^{99\text{m}}\text{Technetium}$ -Radiopharmaka .....	9
<b>Abbildung 8:</b>	Strukturen von $[\text{}^{99\text{m}}\text{Tc}]$ TRODAT und $[\text{}^{99\text{m}}\text{Tc}]$ Technepine .....	11
<b>Abbildung 9:</b>	Biosynthese des Dopamins ausgehend von <i>L</i> -Tyrosin .....	12
<b>Abbildung 10:</b>	Schema der Signalübertragung im dopaminergen Neuron .....	13
<b>Abbildung 11:</b>	Klassifizierung der Dopamin-Rezeptoren nach ihrer Wirkungsweise .....	13
<b>Abbildung 12:</b>	Modifizierte Dopamin-Rezeptor-Struktur .....	14
<b>Abbildung 13:</b>	Distribution der Dopamin-Rezeptoren ( $\text{D}_1$ - $\text{D}_5$ ) im gesunden humanen Gehirn .....	14
<b>Abbildung 14:</b>	$^{18}\text{F}$ -Ligand zur Messung der präsynaptischen Dopamin-Syntheserate: 6- $[\text{}^{18}\text{F}]$ Fluor-L-Dopa.....	16
<b>Abbildung 15:</b>	$^{18}\text{F}$ -Dopa-PET Aufnahmen in 2 Patienten (linke Seite: gesunder Patient, rechte Seite: an Parkinson erkrankter Patient) .....	16
<b>Abbildung 16:</b>	Ausgewählte PET-DAT-Liganden: N- $[\text{}^{18}\text{F}]$ FP- $\beta$ -CIT, $[\text{}^{18}\text{F}]$ LBT-999; $[\text{}^{11}\text{C}]$ CFT.....	17
<b>Abbildung 17:</b>	Ausgewählte SPECT-DAT-Liganden: $[\text{}^{123}\text{I}]$ FP-CIT und $[\text{}^{99\text{m}}\text{Tc}]$ TRODAT .....	17
<b>Abbildung 18:</b>	$[\text{}^{123}\text{I}]$ IBZM und $[\text{}^{123}\text{I}]$ FP-Cit SPECT-Aufnahmen eines Parkinson Patienten .....	18
<b>Abbildung 19:</b>	$\text{D}_2$ -Rezeptorliganden: $[\text{}^{11}\text{C}]$ Raclopride, $[\text{}^{18}\text{F}]$ Desmethoxyfallypride, N- $[\text{}^{11}\text{C}]$ Methyl-Spiperon .....	18
<b>Abbildung 20:</b>	Verschiedene SPECT- $\text{D}_2$ -Rezeptorliganden: $[\text{}^{123}\text{I}]$ Epidepride und $[\text{}^{123}\text{I}]$ IBZM .....	19
<b>Abbildung 21:</b>	Benzamidgrundstruktur mit pharmakophorem Teil .....	20
<b>Abbildung 22:</b>	PET-Aufnahmen von $[\text{}^{18}\text{F}]$ Fallypride und $[\text{}^{18}\text{F}]$ Desmethoxyfallypride in gesunden Probanden .....	21
<b>Abbildung 23:</b>	Statistische Altersverteilung im Jahr 2001 und Prognose für das Jahr 2050 .....	22
<b>Abbildung 24:</b>	Dopamin-Rezeptorliganden: $[\text{}^{11}\text{C}]$ Raclopride, $[\text{}^{18}\text{F}]$ Fallypride, $[\text{}^{123}\text{I}]$ IBZM .....	23
<b>Abbildung 25:</b>	Schematische Darstellung des $\text{K}_i$ -Bereichs für potentielle $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Benzamide .....	24
<b>Abbildung 26:</b>	Schematische Darstellung der verschiedenen präparativen Zielstrukturen ausgehend von Fallypride.....	25
<b>Abbildung 27:</b>	Exemplarische $^3\text{H}$ -Markierung von Fallypride .....	26
<b>Abbildung 28:</b>	Schematische Darstellung der Benzamidsynthese aus Benzoesäure und ( <i>S</i> )-1-Allyl-2-aminomethylpyrrolidin <b>10</b> .....	27
<b>Abbildung 29:</b>	Übersicht über geplante Vergleichssubstanzen.....	27
<b>Abbildung 30:</b>	Vereinfachtes Syntheschema der Phenyl-Benzamid-Derivate .....	28
<b>Abbildung 31:</b>	Syntheschema von 3-Brom-4-methoxybenzaldehyd <b>2</b> über die Umsetzung von 3-Brom-4-hydroxybenzaldehyd <b>1</b> .....	29
<b>Abbildung 32:</b>	Syntheschema von 5-Brom-3,4-dimethoxybenzaldehyd <b>4</b> über die Umsetzung von 5-Bromvanillin <b>3</b> .....	30
<b>Abbildung 33:</b>	Allgemeines Syntheschema der verwendeten Wittig-Reagentien <b>5-7</b> .....	31

<b>Abbildung 34:</b>	Reaktionsmechanismus der Wittig-Reaktion am Beispiel der verwendeten Aldehyde und Wittig-Reagentien .....	32
<b>Abbildung 35:</b>	Dünnschichtchromatogramm für die Wittig-Reaktion.....	33
<b>Abbildung 36:</b>	Syntheschema zur Einführung der Carboxylgruppe mit n-BuLi und CO <sub>2</sub> .....	34
<b>Abbildung 37:</b>	<sup>1</sup> H-NMR-Ausschnitt der <i>E/Z</i> -Dimethoxy-stilben-Benzoesäuren <b>16</b> bzw <b>17</b> .....	35
<b>Abbildung 38:</b>	Generelles Syntheschema der Hydrierung mittels Ammoniumformiat und Pd/C36	
<b>Abbildung 39:</b>	Vereinfachtes Syntheschema von ( <i>S</i> )-1-Allyl-2-aminomethylpyrrolidin <b>10</b> ausgehend von <i>L</i> -Prolin.....	37
<b>Abbildung 40:</b>	Syntheschema von ( <i>S</i> )-1-Allyl-2-pyrrolidincarbonsäureallylester <b>8</b> ausgehend von <i>L</i> -Prolin unter Angabe der Nebenprodukte .....	37
<b>Abbildung 41:</b>	Syntheschema von ( <i>S</i> )-1-Allyl-2-pyrrolidin-carbonsäureamid <b>9</b> mit Zwischenprodukten .....	38
<b>Abbildung 42:</b>	Syntheschema von ( <i>S</i> )-1-Allyl-2-aminomethylpyrrolidin <b>10</b> .....	39
<b>Abbildung 43:</b>	Generelles Syntheschema der Benzamidbindung über Bildung eines gemischten Anhydrids mit Chlorethylformiat.....	39
<b>Abbildung 44:</b>	Synthese von 3-Carboxy-4-methoxy-benzophenon <b>31</b> über 4-Methoxy-3-methylbenzophenon <b>30</b> .....	40
<b>Abbildung 45:</b>	Syntheschema von 3-Carboxy-4,5-dimethoxybenzhydrol <b>12</b> ausgehend von 5-Brom-3,4-dimethoxybenzaldehyd <b>4</b> .....	41
<b>Abbildung 46:</b>	Möglicher Reaktionsmechanismus der Jones-Oxidation .....	41
<b>Abbildung 47:</b>	Darstellung der Benzophenonbenzamide 14/32 über die Umsetzung mit ( <i>S</i> )-1-Allyl-2-aminomethylpyrrolidin <b>10</b> und Chlorethylformiat.....	42
<b>Abbildung 48:</b>	Affinitätsprofile für die D <sub>2s</sub> -, D <sub>2l</sub> -und D <sub>3</sub> -Rezeptoren der Substanzen n = 0-2 .....	46
<b>Abbildung 49:</b>	Affinitätsprofile aller Vergleichsubstanzen für die die D <sub>2s</sub> , D <sub>2l</sub> und D <sub>3</sub> - Rezeptoren	47
<b>Abbildung 50:</b>	Schematische Darstellung der optimalen Metall-Benzamid-Struktur.....	48
<b>Abbildung 51:</b>	Synthesemöglichkeit zur Darstellung des CO-Cp-Markierungsvorläufers .....	49
<b>Abbildung 52:</b>	Geplantes Syntheschema des NaCp-Vorläufers ausgehend von 2-Hydroxy-3-methoxy-benzoesäure .....	50
<b>Abbildung 53:</b>	geplantes Syntheschema nach der Umsetzung mit NaCp.....	51
<b>Abbildung 54:</b>	Syntheseweg zur Darstellung von 5-Formyl-2-hydroxy-3-methoxybenzoesäure- <i>tert</i> -butylester <b>50</b> .....	51
<b>Abbildung 55:</b>	Synthese von 5-(( <i>E</i> )-2-(Ethoxycarbonyl)vinyl)-2-hydroxy-3-methoxybenzoesäure- <i>tert</i> -butylester <b>53</b> .....	52
<b>Abbildung 56:</b>	Syntheschema von 5-(2-Ethoxycarbonyl-ethyl)-2,3-dimethoxy-benzoesäure- <i>tert</i> -butylester <b>55</b> .....	52
<b>Abbildung 57:</b>	Syntheschema des dimeren Cyclopentadien-Derivates <b>57</b> .....	53
<b>Abbildung 58:</b>	Syntheseversuch des Natriumsalzes von <b>58</b> .....	54
<b>Abbildung 59:</b>	HPLC-Diagramm der Reaktionsmischung von NaCp und <b>55</b> .....	54
<b>Abbildung 60:</b>	Struktur von Aminofallypride <b>69</b> .....	55
<b>Abbildung 61:</b>	Syntheschema zur Darstellung von 5-Allyl-2-hydroxy-3-methoxybenzoesäuremethylester <b>62</b> .....	56
<b>Abbildung 62:</b>	Syntheschema von 5-(3-Hydroxypropyl)-2,3-dimethoxybenzoesäure <b>65</b> .....	56
<b>Abbildung 63:</b>	Syntheschema von „Bromfallypride“ <b>67</b> .....	57
<b>Abbildung 64:</b>	IR-Spektrum des „Azidofallypride“ <b>68</b> .....	58
<b>Abbildung 65:</b>	Syntheschema von Aminofallypride <b>69</b> .....	58
<b>Abbildung 66:</b>	Thiele's Säure und markierbare Substanzen nach Alberto et al .....	59
<b>Abbildung 67:</b>	Dimerer Markierungsvorläufer <b>70</b> für die Metall-katalysierte Retro-Diels-Alder-Markierung.....	59
<b>Abbildung 68:</b>	Syntheschema von Thiele's Säure <b>59</b> ausgehend von Cyclopentadien.....	60
<b>Abbildung 69:</b>	<sup>1</sup> H-Spektrum von Thiele's Säure <b>59</b> .....	60
<b>Abbildung 70:</b>	Syntheschema des dimeren Markierungsvorläufers <b>70</b> .....	61

<b>Abbildung 71:</b>	Syntheschema des Ferrocen-Markierungsvorläufers <b>71</b> ausgehend von Aminofallypride <b>69</b> .....	61
<b>Abbildung 72:</b>	Syntheschema von 1-Cyclopentadienyltricarbonylrhenium (I)-carbonsäure <b>72</b> .....	62
<b>Abbildung 73:</b>	Syntheschema des Re-Analogons <b>73</b> ausgehend von Aminofallypride <b>69</b> und 1-Cyclopentadienyltricarbonylrhenium (I)-carbonsäure <b>72</b> .....	63
<b>Abbildung 74:</b>	Syntheschema des Imin-Markierungsvorläufers <b>82</b> .....	64
<b>Abbildung 75:</b>	Genereller Mechanismus der Imin-Bildung .....	64
<b>Abbildung 76:</b>	Syntheschema der verschiedenen Rhenium-Markierungssynthons .....	65
<b>Abbildung 77:</b>	Darstellung des Imin-Rhenium-Komplexes <b>86</b> .....	66
<b>Abbildung 78:</b>	IR-Spektrum des Rhenium-Imin-Komplexes <b>86</b> .....	66
<b>Abbildung 79:</b>	Syntheschema von N-(2-Bromacetyl)-S-(triphenylenmethyl)-2-amino-ethanthiol <b>75</b> .....	67
<b>Abbildung 80:</b>	Syntheschema von N-[2-((2-(Triphenylmethyl)thio)ethyl)amino]acetyl]-S-triphenylmethyl)-2-aminoethanthiol <b>76</b> .....	68
<b>Abbildung 81:</b>	Syntheschema von „Tosylfallypride“ <b>77</b> ausgehend von Hydroxylfallypride <b>66</b> ..	68
<b>Abbildung 82:</b>	Syntheschema von „S,S'-Ditrityl-N <sub>2</sub> S <sub>2</sub> -Fallypride“ <b>78</b> .....	69
<b>Abbildung 83:</b>	Syntheseweg von Dioxobis(ethylendiamin)rhenium (V)-chlorid-Dihydrat <b>81</b> .....	70
<b>Abbildung 84:</b>	Syntheschema von „Re(V)O-N <sub>2</sub> S <sub>2</sub> -Fallypride“ <b>79</b> .....	70
<b>Abbildung 85:</b>	Affinitätsprofile für die D <sub>2s</sub> -, D <sub>2l</sub> -und D <sub>3</sub> -Rezeptoren von <b>66</b> , <b>67</b> , <b>68</b> , .....	74
<b>Abbildung 86:</b>	Affinitätsprofile für die D <sub>2s</sub> -, D <sub>2l</sub> -und D <sub>3</sub> -Rezeptoren von <b>71</b> , <b>73</b> , <b>86</b> , <b>79</b> .....	76
<b>Abbildung 87:</b>	Isolink-Kit zur Darstellung von <i>fac</i> -[ <sup>99m</sup> Tc(CO) <sub>3</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>3</sub> ] <sup>+</sup> .....	77
<b>Abbildung 88:</b>	Qualitätskontrolle <i>fac</i> -[ <sup>99m</sup> Tc(CO) <sub>3</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>3</sub> ] <sup>+</sup> .....	78
<b>Abbildung 89:</b>	Markierungsreaktion von <b>82</b> mit <i>fac</i> -[ <sup>99m</sup> Tc(CO) <sub>3</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>3</sub> ] <sup>+</sup> .....	79
<b>Abbildung 90:</b>	Bildung des Nebenproduktes aus <i>fac</i> -[ <sup>99m</sup> Tc(CO) <sub>3</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>3</sub> ] <sup>+</sup> und 2-Pyridin-carbaldehyd .....	79
<b>Abbildung 91:</b>	Abhängigkeit der radiochemischen Ausbeute von der Reaktionstemperatur.....	80
<b>Abbildung 92:</b>	Abhängigkeit der radiochemischen Ausbeute von der Reaktionstemperatur.....	80
<b>Abbildung 93:</b>	HPLC-Diagramm der Markierungsreaktionsmischung .....	81
<b>Abbildung 94:</b>	Reaktion von Thiele's Säure <b>59</b> mit <i>fac</i> -[ <sup>99m</sup> Tc(CO) <sub>3</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>3</sub> ] <sup>+</sup> .....	82
<b>Abbildung 95:</b>	HPLC-Diagramm der Markierungsreaktionsmischung .....	83
<b>Abbildung 96:</b>	Mechanistische Darstellung der Markierung von <b>59</b> mit <i>fac</i> -[ <sup>99m</sup> Tc(CO) <sub>3</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>3</sub> ] <sup>+</sup> ..	83
<b>Abbildung 97:</b>	Allgemeines Markierungsschema des Ferrocen-Derivates.....	86
<b>Abbildung 98:</b>	Abhängigkeit der radiochemischen Ausbeute von der Menge an Markierungsvorläufer <b>71</b> bei T = 120 °C .....	87
<b>Abbildung 99:</b>	Potentielle Nebenreaktion während der Markierung mit Mn(CO) <sub>5</sub> Br und <sup>99m</sup> TcO <sub>4</sub> <sup>-</sup> ..	87
<b>Abbildung 100:</b>	Abhängigkeit der radiochemischen Ausbeute von der Menge Mn(CO) <sub>5</sub> Br . (10 <sup>-3</sup> M MV <b>71</b> , T = 120 °C).....	88
<b>Abbildung 101:</b>	Abhängigkeit der radiochemischen Ausbeute von der Reaktionstemperatur ..... (10 <sup>-3</sup> M Markierungsvorläufer <b>71</b> , <i>fac</i> -[ <sup>99m</sup> Tc(CO) <sub>3</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>3</sub> ] <sup>+</sup> ) .....	89
<b>Abbildung 102:</b>	Transversale Autoradiographien auf 14 µm Rattenhirnschnitten mit <b>A</b> : [ <sup>99m</sup> Tc] <b>86</b> ; <b>B</b> : [ <sup>99m</sup> Tc] <b>86</b> + Haloperidol; <b>C</b> : [ <sup>3</sup> H]Fallypride .....	90
<b>Abbildung 103:</b>	Transversale Autoradiographien auf 14 µm Rattenhirnschnitten mit .....	91
<b>Abbildung 104:</b>	Potentielle Möglichkeit zur Einführung von Tritium in Fallypride <b>99</b> .....	92
<b>Abbildung 105:</b>	Vereinfachtes Syntheschema der Tritiummarkierung ausgehend von <b>97</b> .....	93
<b>Abbildung 106:</b>	Syntheschema von 2-(Benzyloxy)-5-(3-hydroxypropyl)-3-methoxybenzoesäuremethylester <b>92</b> .....	93
<b>Abbildung 107:</b>	Syntheschema .....	94
<b>Abbildung 108:</b>	Syntheschema von 2-Hydroxy-5-(3-fluorpropyl)-3-methoxybenzoesäure <b>96</b> .....	94
<b>Abbildung 109:</b>	Syntheschema von Norfallypride <b>97</b> mittels DCC .....	95
<b>Abbildung 110:</b>	HPLC-Diagramm von [ <sup>1</sup> H]Fallypride <b>99</b> .....	96
<b>Abbildung 111:</b>	Syntheschema von <sup>3</sup> H-markiertem Methylnosylat.....	96

<b>Abbildung 112:</b>	Synthese des [ <sup>3</sup> H]Methylinosylats ausgehend von Tritium.....	97
<b>Abbildung 113:</b>	Ausschnitt des HPLC-Diagramm der Reaktionsmischung nach 2 und 6 Stunden.	97
<b>Abbildung 114:</b>	Tritium Manifold System der Firma RC Tritec AG .....	98
<b>Abbildung 115:</b>	Syntheschema der Umsetzung von Norfallypride <b>97</b> mit [ <sup>3</sup> H]Methylinosylat.....	99
<b>Abbildung 116:</b>	Transversale Autoradiographien auf 14 µm Rattenhirnschnitten mit .....	100
<b>Abbildung 117:</b>	Elutionsabschirmung zur Elution des <sup>99</sup> Mo/ <sup>99m</sup> Tc-Generators .....	147
<b>Abbildung 118:</b>	Übersicht über die dargestellten Vergleichssubstanzen .....	151
<b>Abbildung 119:</b>	Übersicht über die verschiedenen Metall-Benzamid-Komplexe.....	153
<b>Abbildung 120:</b>	Potentielle dimere Benzamid-Derivate .....	156

### 7.3 Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b>	In der Nuklearmedizin häufig verwendete Radionuklide, getrennt nach PET und SPECT-Nukliden .....	1
<b>Tabelle 2:</b>	Übersicht über einige ausgewählte Technetium Generation I – Pharmaka .....	9
<b>Tabelle 3:</b>	Übersicht über einige ausgewählte Technetium Generation II – Pharmaka .....	10
<b>Tabelle 4:</b>	Affinitäten ausgewählter Benzamid-Derivate .....	19
<b>Tabelle 5:</b>	Übersicht über die Struktur verschiedener Benzamid-Derivate .....	20
<b>Tabelle 6:</b>	Produktübersicht der Wittig-Reaktionen für die Dimethoxy- bzw. Monomethoxy-Derivate mit den Kettenlängen n = 0-2 .....	33
<b>Tabelle 7:</b>	Produktübersicht der Carboxylierung für die Dimethoxy- bzw. Monomethoxy-Derivate mit den Kettenlängen n = 0-2 .....	34
<b>Tabelle 8:</b>	Reaktionsausbeuten nach der Hydrierung mit Ammoniumformiat.....	36
<b>Tabelle 9:</b>	Übersicht der Reaktionsausbeuten für die Benzamidbildung mittels Chlorethylformiat .....	40
<b>Tabelle 10:</b>	Übersicht über alle dargestellten Vergleichssubstanzen .....	43
<b>Tabelle 11:</b>	Ergebnisse der Affinitätsbestimmung der Vergleichssubstanzen .....	45
<b>Tabelle 12:</b>	Affinitäten von Dopamin .....	46
<b>Tabelle 13:</b>	Übersicht über ermittelte Affinitäten der Markierungsvorläufer, Re-Analoga und Benzamid-Derivate .....	73
<b>Tabelle 14:</b>	Chemikalienübersicht Markierungskits .....	77
<b>Tabelle 15:</b>	Übersicht der Markierungsversuche von <b>70</b> mit <i>fac</i> -[ <sup>99m</sup> Tc(CO) <sub>3</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>3</sub> ] <sup>+</sup> bei T = 95 °C (Ölbad) .....	84
<b>Tabelle 16:</b>	Übersicht über Markierungsversuche von <b>70</b> mit <i>fac</i> -[ <sup>99m</sup> Tc(CO) <sub>3</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>3</sub> ] <sup>+</sup> bei verschiedenen Temperaturen (Ölbad und Mikrowelle) .....	85
<b>Tabelle 17:</b>	Übersicht der Reaktion Methylinosylat mit Norfallypride <b>96</b> (umgerechnet auf das eingesetzte Verhältnis von 1:5) .....	98

## 7.4 Literaturverzeichnis

- 1 Qaim S., Coenen H., *Pharm. Unserer Zeit*, **34** (6), 460-466 (2005)
- 2 "Workshop Report", Global Initiative to Combat Nuclear Terrorism: Workshop on the Production of  $^{99}\text{Mo}$  Using Low Enriched Uranium, December 2–5, 2007, Sydney, Australia
- 3 Schwochau K., *Technetium: Chemistry and Radiopharmaceuticals*, Wiley-VCH (2000)
- 4 *Nuclear Data Center*, Brookhaven, 1973, BNL 325
- 5 Gmelin Handbook of Inorganic Chemistry, *Technetium*, Suppl. **Vol. 2**, 8 Aufl., Springer. Berlin, 145 (1983)
- 6 <http://www.bnl.gov/bnlweb/history/tc-99m.asp>
- 7 Deutsch E., Heineman W. R., Zodda J. P., Williams C. C., *Int. J. Appl. Radiat. Isot.*, **33**, 843-848 (1982)
- 8 Spies H., Münze R., *Med. Nucl.*, **1** (2), 125- 132 (1989)
- 9 Davison A., Jones A., *Int. J. Appl. Radiat. Isot.*, **33**, 875- 881 (1982)
- 10 Alberto R., *Topics Curr. Chem.*, 149-187
- 11 Johannsen B., Spies H., Technetium (V) Chemistry as Relevant to Nuclear Medicine in: *Topics Curr. Chem.* **176**, Ed. K. Yoshihara and T. Omori, 79-121
- 12 Alberto R., Abram U.,  $^{99m}\text{Tc}$ : *Labeling Chemistry and Labeled Compounds*, in: Radiochemistry and Radiopharmaceutical Chemistry in Life Sciences, Kluwer Academic Publishers, **4**, 211-256 (2003)
- 13 Alberto , Ortner K, Wheatley N., Schibli R, Schubiger A. P., *J. Am. Chem. Soc.*, **123** (13), 3135–3136 (2001)
- 14 Alberto R., Schibli R., Waibel R., Abram U., Schubiger A. P., *Coord. Chem. Rev.*, **901**, 190–192 (1999)
- 15 Hoepfing A., Reisingys M., Brust P., Seifert S., Spies H., Alberto R., Johannsen B., *J. Med. Chem.*, **41** (23), 4429-4432 (1998)

- 
- 16 Petrig J.C.M, Dissertation: *Funktionalisierung von Glucose zur Markierung mit <sup>99m</sup>Tc-Tricarbonyl*, ETH Nr. 14249 (2001)
  - 17 Wang W., Spingler B., Alberto R., *Inorganica Chimica Acta*, **355**, 386-393 (2003)
  - 18 Wenzel M., *J. Labelled Comps. Radiopharm.*, **31**, 641–649 (1992)
  - 19 Saidi M., Seifert S., Kretzschmar M., Bergmann R., Pietzsch H.–J., *Organometallic Chemistry*, **689** (25), 4739–4744 (2004)
  - 20 Liu Y., Spingler B., Schmutz P., Alberto R., *J. Am. Chem. Soc.*, **129**, 1554-1555 (2008)
  - 21 Harper P. V., Beck R., Charleston D., Lathrop K. A., *Nucleonics*, **22** (1), 50–54 (1964)
  - 22 Jebavy P., Runczik I., Oppelt A., Tilsch J., Stanek V., Widimsky J., *Heart*, **32**, 330-336 (1970)
  - 23 Stern S., McAfee J., Subramanian C., *J. Nucl. Med.*, **7**, 665-667 (1966)
  - 24 Burch W., Sullivan P., McLaren C., *Nuc. Med. Commun.*, **7**, 865-871 (1986)
  - 25 Maublant J. C., Gachon P., Moins N., *J. Nucl. Med.*, **29**, 48-54 (1988)
  - 26 Subramanian G., McAfee J. G., Blojr R. J., Kallfelz R. J., Thomas F. D., *J. Nucl. Med.*, **16** (8), 744-755 (1975)
  - 27 Costa D. C., Ell P. J., Cullum I. D., Jarritt P. H., *Nucl. Med. Commun.*, **7** (9), 647–658 (1986)
  - 28 Horn R. K., Katzenellenbogen J. A., *Nuclear Medicine & Biology*, **24**, 485-498 (1997)
  - 29 Madras B. K., Jones A. G., Mahmood A., Zimmerman R. E., Garada B., Holman B. L., Davison A., Blundell P., Meltzer P. C., *Synapse*, **22** (3), 239–46 (1996)
  - 30 Kung H. F., Kim H. J., Kung M. P., Meegalla S. K., Plossl K., Lee H. K., *Europ. J. Nucl. Med.*, **23** (11), 1527-1530 (1996)
  - 31 Birkmayer W., Hornykiewicz O., *Arch. Psychiat. Nervenkr.*, **203**, 560-574 (1962)

- 32 Kaufman M. J., Madras B. K., *Synapse*, **9**, 43-49 (1991)
- 33 Allard P. O., Rinne J., Marcusson J. O., *Brain Res.*, **637**, 262-266 (1994)
- 34 Sunahara R. K., Seeman P., Niznik H.B., *J. Psychiatry*, **163** 31-38 (1993)
- 35 Reisine T. D., Fields J. Z., Stern L. Z., Johnson P. C., Bird E. D., Yamamura H. I., *Life Sci.*, **21**, 1123-1128 (1977)
- 36 Madras B. K., Miller G. M., Fischman A. J., *Biological Psychiatry*, **57** (11), 1397-1409 (2005)
- 37 Missale C., Nash S. R., Robinson S. W., Jaber M., Caron, M. G., *Physiol. Rev.*, **78** (1), 189–225 (1998)
- 38 Sulzer D., *Clinical Neuroscience Research*, **5** (2-4), 117-121 (2005)
- 39 Billings J., Kung M. P., Chumpradit S., Mozley D., Alavi A., Kung H. F., *J. Neurochem.*, **58**, 227–236 (1991)
- 40 Vallone D., Picetti R., Borrelli E., *Neurosci. Biobehav. Rev.*, **24** (1), 125–132 (2000)
- 41 Rösch F., Gründer G., Schreckenberger M., Dannhardt G., *Pharm. Unserer Zeit*, **6** , 474-482 (2005)
- 42 Kebabian J. W., Calne D. B., *Nature*, **277**, 93–96 (1979)
- 43 Frank. I., Dissertation: *Synthese von dualen NMDA-Rezeptor-Dopamin-Rezeptor-Liganden*, Universität-Frankfurt (2005)
- 44 <http://www.cnsforum.com>
- 45 Parkinson J.: *An Essay on the Shaking Palsy*, Sherwood, Neely, and Jones, London (1817)
- 46 <http://www.parkinson.de/earldg.htm>
- 47 <http://www.parkinson-web.de>
- 48 <http://neurologie.med.uni-rostock.de/Vorlesungen/ws0304/MPf/parkinson.MPf>



- 
- 49 Burke R. E., *The Neurologist*, **10**, 75–81 (2004)
- 50 Bernheimer H., Birkmayer W., Hornykiewicz O., Jellinger K., Seitelberger F., *J. Neurol. Sci.*, **20**, 415–55 (1973)
- 51 Schulz J. B., Falkenburger B. H., *Cell Tissue Res.*, **318**, 135–147 (2004)
- 52 Süßmair C., Dissertation: *Neue Methoden in der Diagnostik von Parkinson–Syndromen mit SPECT*, München (2007)
- 53 Brooks D. J., *J. Neurol.*, **247**, Suppl. 2, II-8 (2000)
- 54 Garnett E. S., Firnau G., Chan P. K., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **75**, 464 (1978)
- 55 Pirker W., Brücke T., *Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie*, **5** (2), 9-20 (2004)
- 56 Antonini A., Moresco R. M., Gobbo C., De Notaris R., Panzacchi A., Barone P., *Neurol. Sci.*, **22**, 47-48 (2001)
- 57 Chalon S., Hall H., Saba, W., Garreau L., Dolle F., Halldin C., Emond P., Bottlaender M., Deloye J., Helfenbein J., Madelmont J.-C., Bodard S., Mincheva Z., Besnard J.-C., Guilloteau D., *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **317** (1), 147-152 (2006)
- 58 Van Laere K., De Ceuninck L., Dom R., Van Den E., Vanbilloen H., Cleynhens J., Dupont P., Bormans G., Verbruggen A., Mortelmans L., *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, **31** (8), 1119-1127 (2004)
- 59 [http://www.uke.de/kliniken/nuklearmedizin/images\\_content/klinik-nuklearmedizin/abb5.jpg](http://www.uke.de/kliniken/nuklearmedizin/images_content/klinik-nuklearmedizin/abb5.jpg)
- 60 Halldin C., Foged C., Chou Y. H., Karlsson P., Swahn C. G., Sandell J., *J. Nucl. Med.*, **39**, 2061-2068 (1998)
- 61 Momose T., Sasaki Y., *Nippon Rinsho*, **55**, 227-232 (1997)
- 62 Gründer G., Siessmeier T., Piel M., Vernaleken I., Buchholz H. G., Zhou Y., Hiemke C., Wong D. F., Rösch F., Bartenstein P., *J. Nucl. Med.*, **44**, 109-116 (2004)
- 63 Dentresangle C., Veyre L., Le Bars D., Pierre C., Lavenne F., Pollak P., *Mov. Disord.*, **14**, 1025-1030 (1999)

- 
- 64 Kung H. F., Alavi A., Chang W., Kung M. P., Keyes J. W. Jr., Velchik M. G., *J. Nucl. Med.*, **31**, 573-579 (1990)
- 65 Kessler R. M., Mason N. S., Ansari M. S., de Paulis T., Clanton J. A., Manning R. G., Holburn G., Forrester J. W., *J. Nuc. Med.*, **35**, No. 5; Proceedings of the 41<sup>st</sup> Annual Meeting, No. 804 (1994)
- 66 Aktories K., Forstermann U., Hoffmann F., Starke K., *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, Urban & Fischer: München, Jena (2005)
- 67 Stark D., Piel M., Hübner H., Gmeiner P., Rösch F., *Bioorg. Med. Chem.*, **15**, 6819-6829 (2007)
- 68 Mukherjee J., Yang Z.-Y., Brown T., Roemer J., Cooper M., *Life Sci.*, **56**, 669-678 (1996)
- 69 Mukherjee J., Yang Z.-Y., Lew R., Brown T., Kronmal S., Cooper M. D., Seiden, L. S., *Synapse*, **27**, 1-13 (1997)
- 70 Mukherjee J., Yang Z.-Y., Brown T., Jiang M., Kapp O. C., Chen T., Cooper M., *Med. Chem. Res.*, **5**, 174-192 (1994)
- 71 Apparu M., Tiba Y. B., Leo P.-M., Mathieu J. P., Mauclaire L. J., *Labelled Comp. Radiopharm.*, **42**, 1195-1202 (1999)
- 72 Gründer G., Siessmeier T., Piel M., Vernaleken I., Buchholz H.-G., Zhou, Y. Hiemke C., Wong D. F., Rösch F., Bartenstein P., *J. Nucl. Med.*, **44**, 109-116 (2003)
- 73 Siessmeier T., Zhou Y., Buchholz H.-G., Landvogt C., Vernaleken I., Piel M., Schirrmacher R., Rösch F., Schreckenberger M., Wong D. F., Cumming P., Gründer G., Bartenstein P., *J. Nucl. Med.*, **46**, 964-972 (2005)
- 74 Pachaly P., Schäfer M., *Arch. Pharm.*, **322**, 477-482 (1989)
- 75 Backes T., Dissertation: *Synthese von Isoplagiochinen an fester Phase und Synthese modifizierter Makrocyclen vom Isoplagiochin-Typ*, (2006)
- 76 Shriner R. L., McCutchan P., *J. Am. Chem. Soc.*, **51** (7), 2193-2195 (1929)
- 77 Roberts J. C., Pincock J. A., *J. Org. Chem.*, **69**, 4279-4282 (2004)

- 
- 78 Amato M., Ballistreri F., Pappalardo A., Tomaselli G., Toscano R., Williams D. J., *Eur. J. Org. Chem.*, 3562-3570 (2005)
- 79 Nicolaou K. C., Yue W., La Greca S., Nadin A., Yang Z., *Chem. Eur. J.*, **7**, 467-494 (1995)
- 80 Beyer Walter, *Lehrbuch der organischen Chemie*, Hirzel-Verlag, Stuttgart; 21. Auflage
- 81 Piel M., Diplomarbeit, *Synthese und nukleophile n.c.a. <sup>18</sup>F-Markierung von Benzamidderivaten*, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Mainz (1997)
- 82 Atzrodt J., Derdau V., Fey T., Zimmermann J., *Angewandte Chemie International Edition*, **46** (41), 7744-7765 (2007)
- 83 Högberg T., Råmsby S., Ström P., *Acta Chimica Scandinavica*, **43**, 660-664 (1989)
- 84 Piel M., Schirmacher R., Hamkens W., Schmitt U., Hiemke C., Gruender G., Roesch F., *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals*, **42** (1), 381-383 (1999)
- 85 Högberg T., Ström P., Ebner M., Råmsby S., *J. Org. Chem.*, **52**, 2033-2036 (1987)
- 86 Baldwin R. M., Fu X., Kula N. S., Baldessarini R. J., Amici L., Innis R. B.; Tamagnan G. D., *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, **13** (22), 4015-4018 (2003)
- 87 Hoegberg T., de Paulis T., Johansson L., Kumar Y., Hall H., Oegren S. O., *Journal of Medicinal Chemistry*, **33** (8), 2305-2309 (1990)
- 88 J.-L. Boudenne, S. Boussetta, C. Brach-Papa, C. Branger, A. Margaillan, F. Theraulaz, *Polym. Int.*, **51**, 1050-1057 (2002)
- 89 K. Matsuda, N. Nakamura, K. Takahashi, K. Inoue, N. Koga, Iwamura H., *J. Am. Chem Soc.*, 117, 5550-5560 (1995)
- 90 C. Panetta, A. Dixit, *Synthesis*, 59-60 (1981)
- 91 <http://de.wikipedia.org/wiki/Jones-Oxidation>
- 92 Hübner H., Haubmann C., Utz W., Gmeiner P., *J. Med. Chem.*, 43 (4), 756-762 (2000)

- 93 Roth B., K<sub>i</sub>-databas, *Psychoactive drug screening programme*, National institute of Mental Health (2003)
- 94 Profft E., Smirnow B., *J. Prakt. Chemie*, 225-235 (1965)
- 95 [http://en.wikipedia.org/wiki/Duff\\_reaction](http://en.wikipedia.org/wiki/Duff_reaction)
- 96 B. Neises, W. Steglich, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **17**, 522-524 (1978)
- 97 Siebum H. G., Woo W. S., Lugtenburg J.; *Eur. J. Org. Chem.*, **23**, 4664 – 4678 (2003)
- 98 Chow S. Y., Williams H. J., Huang Q., Nanda S., Scott A. I., *J. Org. Chem.*, **70**, 9997-10003 (2006)
- 99 Bishop J. E., Mathis C. A., Gerdes J. M., Whitney J. M., Eaton A. M., Mailman R. B., *J. Med. Chem.*, **34** (5), 1612-1624 (1991)
- 100 Top S., Lehn J. -S., Morel P., Jaouen G., *Journal of Organometallic Chemistry*, **583** (1-2), 63-68 (1998)
- 101 Lazarovaa N., Jamesa S., Babichb J., Zubietaa J., *Inorganic Chemistry Communications*, **7** (9), 1023-1026 (2004)
- 102 van Staveren D. R., Mundwiler S., Hoffmanns U., Pak J. K., Spingler B., Metzler-Nolte N., Alberto R., *Org Biomol Chem.*, **2** (18), 2593-2603 (2004)
- 103 Praktikumsvorschrift, Anorganisches Fortgeschrittenen Praktikum - Universität Zürich
- 104 O'Neil J. P., Wilson S. R., Katzenellenbogen J. A., *Inorg Chem.*, **33**, 319-323 (1994)
- 105 Johnson N. P., Lock J. L., Wilkinson G., *J. Chem. Soc.*, 1054 (1964)
- 106 Luyt L. G., Jenkins H. A., Hunter D.C., *Bioconjugate Chem.*, **10** (3), 470-479 (1999)
- 107 Kima K., Millera N. R., Sulikowskia G. A., Lindsley C. W., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **18** (16), 4467-4469 (2008)
- 108 Spradau T., Katzenellenbogen J., *Organometallics*, **17**, 2009-2017 (1998)

- 109 Masi S., Top S., Boubekour L., Jaouen G., Mundwiler S., Spingler B., Alberto R., *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2013-2017 (2004)
- 110 Mukherjee J., Shi B., Christian B.T., Chattopadhyay S., Narayanan T.K., *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, **12** (1), 95-102 (2004)
- 111 <http://rctritec.com/typo3temp/60ad1193ad.jpg>
- 112 Cheng Y., Prusoff W.H., *Biochem. Pharmacol.*, **22**, 3099 (1973)