



universität
wien

DIPLOMARBEIT

Sythese von Tracern für die Positronen-Emissions-Tomographie

zur Erlangung des akademischen Grades
Magister der Pharmazie (Mag.pharm.)
an der
Fakultät für Lebenswissenschaften
der Universität Wien

Verfasser: Alexander Thiem

Matrikelnummer: 9404340

Studienrichtung: Pharmazie (A449)

Begutachter: Ao. Univ.-Prof., Dr. rer. nat., Mag. pharm. Helmut Spreitzer

Vorwort

Die experimentellen Arbeiten zu dieser Diplomarbeit wurden im Zeitraum März 2006 bis Juli 2006 am Department für Arzneistoffsynthese der Universität Wien erstellt.

Mein besonderer Dank gilt ao. Univ.-Prof., Dr. rer. nat., Mag. pharm. Helmut Spreitzer für die Themenstellung, die Betreuung und die Korrektur dieser Arbeit, sowie für sein stets offenes Ohr für Anliegen und die aufmunternden Worte in schwierigen Phasen.

Bedanken möchte ich mich auch bei Mag. Karem Shanab für die beispielhafte Betreuung in allen Belangen und für seine nicht selbstverständlichen Bemühungen. Weiters bedanke ich mich beim Team des Departments für Arzneistoffsynthese, Mag. Manochehr Shahabi, Mag. Sabine Leber und Nipawan Pongprom, für ihre Unterstützung, das immer lustige Arbeitsklima und den netten und hilfsbereiten Umgang untereinander.

Danke auch an meine Studienkollegen und Freunde, die während des gesamten Studiums in allen Höhen und Tiefen immer für mich da waren.

Von ganzem Herzen möchte ich mich bei meinen Eltern Mag. pharm. Ingrid und Dieter Thiem, für die Ermöglichung meines Studiums, ihre Unterstützung auf jede nur erdenkliche Art und Weise und nicht zuletzt für ihre Liebe bedanken. Mein besonderer Dank für ihre Geduld und ihre aufmunternden Worte gilt auch meiner Lebensgefährtin Daniela Rambossek. Dieses Studium wäre ohne sie nicht möglich gewesen.

Inhaltsverzeichnis

I. Einleitung

1. Nuklearmedizin
 - 1.1. Allgemein
 - 1.1.1. Diagnostik
 - 1.1.2. Therapie
 - 1.2. Geschichte der Radiopharmazie

2. Radionuklide und deren Produktion
 - 2.1. Allgemein
 - 2.2. Produktion von Radionukliden
 - 2.2.1. Weiche β^- -Strahler
 - 2.2.2. Photonenstrahler für SPECT
 - 2.2.3. Positronenstrahler für PET
 - 2.2.4. Therapienuklide

3. Positronen-Emissions-Tomographie – PET
 - 3.1. Entwicklung
 - 3.2. Physikalisch-technische Grundlagen
 - 3.2.1. Der Aufnahmevorgang
 - 3.2.2. Strahlungsarten
 - 3.2.2.1. α -Strahlung
 - 3.2.2.2. β -Strahlung, β^- - und β^+ -Zerfall
 - 3.2.2.3. γ -Strahlung, Röntgenstrahlen
 - 3.2.3. Teilchenbeschleuniger und Zyklotron
 - 3.3. Tracer und deren Ausgangssubstanzen
 - 3.3.1. Anforderungen an einen PET-Tracer
 - 3.3.2. Cocain und seine Derivate

II. Eigene Untersuchungen

1. Synthese von (3S, 5R)-2-(4-Toluensulfonyl)-oxyethyl-3-(4-iodophenyl)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1.]octan-2-carboxylat
 - 1.1. Synthese von 2-Carbomethoxy-3-[[trifluoromethylsulfonyl]-oxy]-tropan
 - 1.2. Synthese von Anhydroecgoninmethylester
 - 1.3. Synthese von Ecgoninmethylester
 - 1.4. Synthese von Anhydroecgoninmethylester
 - 1.5. Synthese von 2-Carbomethoxy-3-(4-trimethylsilylphenyl)-tropan
 - 1.6. Synthese von 2-Carbomethoxy-3-(4-iodophenyl)-tropan
 - 1.7. Synthese von 2-Carboxyhydroxy-3-(4-iodophenyl)-tropan
 - 1.8. Synthese von 2-Carboxychloro-3-(4-iodophenyl)-tropan

III. Experimenteller Teil

1. Synthese von (3S, 5R)-2-(4-Toluensulfonyl)-oxyethyl-3-(4-iodophenyl)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1.]octan-2-carboxylat
 - 1.1. Synthese von 2-Carbomethoxy-3-[[trifluoromethylsulfonyl]-oxy]-tropan
 - 1.2. Synthese von Anhydroecgoninmethylester
 - 1.3. Synthese von Ecgoninmethylester
 - 1.4. Synthese von Anhydroecgoninmethylester
 - 1.5. Synthese von 2-Carbomethoxy-3-(4-trimethylsilylphenyl)-tropan
 - 1.6. Synthese von 2-Carbomethoxy-3-(4-iodophenyl)-tropan
 - 1.7. Synthese von 2-Carboxyhydroxy-3-(4-iodophenyl)-tropan
 - 1.8. Synthese von 2-Carboxychloro-3-(4-iodophenyl)-tropan

IV. Literaturverzeichnis

V. Curriculum Vitae

I. EINLEITUNG

1. Nuklearmedizin

1.1. Allgemein [1, 2]

Als Nuklearmedizin wird die Anwendung von radioaktiven Stoffen in medizinischer Diagnostik, Therapie und Wissenschaft bezeichnet. [14]

Vor allem die Diagnostik aus dem Bereich der Gamma- und Positronenstrahler gewinnen immer mehr an Bedeutung.

Die wichtigste Methode der Radiodiagnostik ist die Gamma-Szintigraphie oder SPECT (single photon emission computed tomography), wobei die PET (Positronen-Emissions-Tomographie), bei der sehr kurzlebige Neutronenmangelnuklide eingesetzt werden, zunehmend an Bedeutung gewinnt.

Hierbei werden beim in-vivo-Verfahren Radiopharmaka („Tracer“) in den Körper eingebracht und die Gamma- oder Vernichtungsstrahlung außerhalb des Körpers vermessen.

Radionuklide oder radioaktive Nuklide sind instabile Atome, die zu radioaktivem Zerfall neigen.

Als Radiopharmaka bezeichnet man Radionuklide bzw. Radionuklide in chemischer Verbindung mit anderen Stoffen.

1.1.1. Diagnostik

Im Gegensatz zu den morphologisch bildgebenden Verfahren wie Computertomographie werden bei den Verfahren nach dem Tracer-Prinzip, wie

Szintigraphie, PET und SPECT die Funktionen eines Organs oder Organsystems abgebildet.

Am Beispiel der Knochenszintigraphie mit Technetium-99m-Methyldiphosphat als Tracer, das bevorzugt von Osteoblasten aufgenommen wird und niedrige durch physiologischen Umbau hervorgerufene Aktivität vorweist, zeigt sich durch die Zonen erhöhter Aktivität verstärkter Knochenumbau, aufgrund derer man auf krankhafte Veränderungen schließen kann.

Auch dynamische Untersuchungen gehören zur nuklearmedizinischen Diagnostik.

So wird am Beispiel der Nierenfunktionsszintigraphie die Anreicherung und Ausscheidung des Tracers aufgezeichnet.

Für den Nachweis und die medizinische Beurteilung von Radioaktivität nach Strahlenunfällen oder auch des natürlichen ^{40}K , das der Muskelmasse proportional ist, werden nicht bildgebende Messmethoden, wie Szintillations- oder Halbleiterdetektor, Ganzkörperzähler und Ausscheidungsmessungen eingesetzt.

1.1.2. Therapie

Für die Therapie werden Radiopharmaka, die β -Strahlung oder seltener α -Strahlung abgeben, eingesetzt. Der Vorteil liegt in der geringen Durchdringungstiefe, wodurch sich die Wirkung nur auf den Ort der Anreicherung im Organismus beschränkt, die durch die Kinetik des Tracers bestimmt wird.

Das Radiopharmakon kann allein, wie zum Beispiel ^{131}I , das von den hormonproduzierenden Follikelzellen der Schilddrüse aufgenommen wird, oder in Verbindung mit Antikörpern oder Peptiden verabreicht werden. Diese werden künstlich hergestellt und können intravenös injiziert werden. Die dritte Möglichkeit ist die direkte Injektion in das Zielorgan, wie die Radiosynoviorthese. Hierbei wird der Tracer in den Gelenksspalt injiziert, um die Gelenksinnenhaut zu veröden.

Dies ist bei Krankheiten wie chronischer Polyarthrit, aktivierter Arthrose und anderen Gelenkskrankheiten erforderlich, bei denen die wuchernden Gelenksinnenhäute das umliegende Knochengewebe zerstören.

1.2. Geschichte der Radiopharmazie [1]

Ende des 19. Jahrhunderts wurde durch die Entdeckung der Röntgenstrahlen durch Wilhelm Conrad Röntgen 1895 und der Radioaktivität durch Henri Becquerel 1896 der Wissenschaftszweig der Radiologie und Radiopharmazie begründet.

Anfangs nur für die Behandlung von Hauterkrankungen eingesetzt, erkannte man bald auch den therapeutischen Nutzen für Haarentfernung, Hautausschlag- und Aknebehandlung. Daraufhin wurde der Einsatz radioaktiver Substanzen, vor allem Radium- und Thoriumverbindungen, für alle möglichen Anwendungsgebiete erforscht, wie zum Beispiel zur Behandlung von Tuberkulose, Elephantitis, Syphilis oder Epilepsie. Auch in der Tumorthherapie wurde relativ früh, allerdings in geschlossener Form, radioaktive Strahlung eingesetzt, meist in Form von Radiumbromid oder -sulfat.

In der Zeit nach dem ersten Weltkrieg ermöglichten neue Messgeräte die Perfektionierung der Strahlendosis. Allerdings gab es in Bezug auf die Anwendung zwei unterschiedliche Ansichten: Die der einmaligen Intensivbestrahlung bzw. die der Intervalltherapie mit regelmäßiger, aber schwächerer Bestrahlung, die sich nach über zehn Jahren letztendlich durchsetzen konnte.

Als „Emanation“ bezeichnete man Anfang des 20. Jahrhunderts, neben der Abgabe von „strahlender Energie“, „[...] jenes unbekanntes Etwas, welches Radiumpräparaten fortwährend entströmte und selbst starke radioaktive Wirkungen zeigt [...]. Die Emanation erwies sich [...] als bei starker Kälte verdichtbares Gas [...], ist aber ein unbeständiger Körper; hat man von ihr eine bestimmte Menge in eine Glaskapillare mit Quecksilberschluß abgesperrt, so verschwindet innerhalb einiger Wochen das Gas bis auf einen kleinen, nicht mehr leuchtenden Rest [...].“ [15]

Da außerdem um diese Zeit keine breit einsetzbaren, wirksamen Antibiotika vorhanden waren, griff man auch zu diesem Zweck auf die soeben erforschte starke Wirkung der Radioaktivität auf lebende Zellen zurück, da Cholera-, Milzbrand- und Typhusbazillen durch die Strahlung abgetötet werden.

Als neueste Errungenschaft galt auch für einige Zeit das so genannte „Uranpflaster“, das bei Hautinfektionen angewandt wurde und aus einer Wachs-Uraniumsalz-Verreibung auf Leder bestand, die über einer Wachspapierschicht auf die Haut aufgelegt wurde.

Man erkannte aber mit der Zeit die Gefahren, die die Behandlung mit radioaktiven Substanzen mit sich brachte. Anfangs wurde man auf Entzündungen der Haut aufmerksam, dann auch auf die Wirkung der Strahlung auf andere Gewebe als das der Tumorzellen. 1904 wurde vom Apotheker William Harrison Martindale ein Artikel über den bis dahin vorhandenen Wissensstand der Nuklearmedizin und die möglichen Gefahren verfasst.

Trotz alledem wurde außerhalb der Apotheke die Radioaktivität als Wunderheilmittel in allen erdenklichen Formen angepriesen und vermarktet. Vor allem in den USA wurden radioaktives Trinkwasser und damit zusammenhängende Gerätschaften zur eigenen Brunnen- und Trinkwasseraufbereitung vertrieben.

Als deutsches Beispiel ist die „Luvos-Heilerde“ zu nennen, die der Naturheiler Adolf Just aufgrund seiner Beobachtung kranker Tiere, die sich im Schlamm suhlten, auf den Markt brachte. Die Heilerde bestand aus im Harz abgebautem Löss und er empfahl außer dem Heilbad auch die orale Anwendung. Die Wirkung versprach man sich von der natürlichen Strahlung des Lehms.

Man erwartete sich eine Verlangsamung des Alterungsprozesses, Förderung der Potenz und Steigerung der Lebenskraft. Neben radioaktivem Wasser waren auch andere pharmazeutische Präparate erhältlich, wie Tabletten, Suppositorien, Globuli oder Injektionen, die wie auch mit Radium versetzte Lebensmittel oder Kosmetika, guten Absatz fanden. 1926 wurden allein an der amerikanischen Ostküste 150.000

„Emanatoren“ verkauft. Bei einer behördlichen Überprüfung 1930 wurde allerdings festgestellt, daß 95% aller Produkte keine Radioaktivität aufwiesen, was einerseits die Abnehmer vor schwerwiegenden gesundheitlichen Schäden bewahrt, sie andererseits um viel Geld erleichtert hatte, da die Produkte dem hohen Radiumpreis angepasst waren.

Die Diagnostik wurde von George de Hevesy begründet, der um seiner Vermieterin die Wiederverwertung von Essensresten nachzuweisen, ein radioaktives Isotop unter das Essen mischte, es bei einer der späteren Mahlzeiten wieder fand und somit sozusagen der Pionier der Tracer-Methode wurde.

Bei dieser Technik erfolgt die Gabe der Substanz an den Körper, wodurch man von außen den Weg aufgrund der Strahlung verfolgen und bestimmte Körperfunktionen bildhaft darstellen kann.

Ab 1933 war man in der Lage, Radioaktivität künstlich herzustellen und organspezifische Substanzen mit kurzer Halbwertszeit zu entwickeln, allerdings mit einiger Verzögerung durch den zweiten Weltkrieg.

Die ersten radioaktiven Fertigarzneimittel wurden von der Firma Abbott vertrieben.

1943 wurde ein Reaktor in Tennessee errichtet, aus dem ab 1945 die ersten Nuklide zur zivilen Nutzung zur Verfügung standen. In der 15. Ausgabe der *U.S. Pharmacopeia* waren erstmals Monographien für radiopharmazeutische Zubereitungen enthalten. Während die Abgabe eher dem Krankenhausapotheker oblag, da sie aufgrund der kurzen Halbwertszeit rasch erfolgen musste, war die Aufgabe der öffentlichen Apotheken die Prüfung auf radioaktive Konzentration, Nuklidreinheit und Pyrogenen.

Auch die Ausbildung musste an die neuen Therapieformen angepaßt werden. 1947 wurden an der Purdue University in West Lafayette *Tracer methodology courses* durchgeführt; Mitte der 70er Jahre wurde die *Section on Nuclear Pharmacy* der *American Pharmaceutical Association* gegründet, die 1978 die *Nuclear Pharmacy*

Practice Standards vorlegte. Auch das *Board of Pharmaceutical Specialities* erkannte die *Nuclear Pharmacy* als eigene Fachrichtung an; neben *Pharmacotherapy* und *Nutrition Support Practice* (1988), *Psychiatric Pharmacy Practice* (1992) und *Oncology Pharmacy* (1996). In Europa folgt man den Richtlinien der EANM, der *European Association of Nuclear Medicine*.

All das legte den Grundstein für die Anerkennung der Radiopharmazie und Nuklearmedizin als eigene Spezialdisziplin.

2. Radionuklide und deren Produktion

2.1. Allgemein [1, 2]

Da ein Radionuklid ein instabiles Atom ist, das dem radioaktiven Zerfall unterliegt, wird es durch eine bestimmte Anzahl von Protonen und Neutronen und seine Zerfallseigenschaften charakterisiert, wie Halbwertszeit, Zerfallsart und Zerfallsenergie. Nicht radioaktive Nuklide sind stabile Atome.

Durch den Zerfall entsteht Strahlung, die Geschwindigkeit des Zerfalls beschreibt die Halbwertszeit.

Man unterscheidet zwischen natürlichen und künstlichen Radionukliden, seit der Entwicklung und Nutzung der Kernenergie sind allerdings auch die Mengen einiger natürlicher Radionuklide erhöht.

Natürliche Radionuklide stammen entweder aus dem Reservoir der bei der stellaren Nukleosynthese gebildeten Nuklide oder werden durch die Wechselwirkung hochenergetischer kosmischer Strahlung mit der Atmosphäre gebildet. [16]

Aufgrund der bekannten Halbwertszeit kann man auf das Alter der die Erde bildenden Materie, oder bestimmter organischer Rückstände mittels Radiokarbonmethode schließen.

Beispiele: ^{14}C , $^{235/238}\text{U}$, ^{40}K , ^3H .

Künstliche Radionuklide entstehen durch Bestrahlung, haben eine geringere Halbwertszeit und kommen daher in der Natur mit Ausnahme von Tritium nicht vor.

Beispiele: $^{99\text{m}}\text{Tc}$, $^{238/239}\text{Pl}$, ^3H .

In der Nuklearmedizin werden vor allem Radionuklide mit kurzer Halbwertszeit eingesetzt, wie $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (6 h), ^{131}I (8 Tage), ^{15}O (2 min), ^{11}C (20 min), ^{18}F (110 min), ^{123}I (13 h), ^{124}I (4 Tage).

Auch in Hinblick auf Diagnostik und Therapie und in-vivo- bzw. in-vitro-Untersuchungen muss unterschieden werden. Während für in-vitro-Untersuchungen, sowohl analytisch als auch diagnostisch, längerlebige Radionuklide verwendet werden, setzt man in-vivo kurzlebige Radionuklide ein, deren Strahlung außerhalb des Körpers mittels bildgebender Messverfahren erfasst werden kann. Hierbei ist die möglichst geringe Strahlenbelastung des Patienten besonders wünschenswert.

Je nach Untersuchungsmethode werden verschiedene Eigenschaften gefordert. So muss zum Beispiel ein Radionuklid, das für SPECT eingesetzt wird, durch Elektroneneinfang oder Isomerenübergang zerfallen und soll dabei nur ein Photon aussenden. Um die Körperbarriere zu durchdringen und detektiert werden zu können, muss die γ -Strahlung zwischen 70 und 120 keV liegen.

Für PET verwendet man kurzlebige Positronenstrahler. Aufgrund der schnelleren Lokalisierung der Körperverteilung und der damit verbundenen quantitativen Daten über Kinetik der Tracer und physiologische Funktionen der Körpers, ist sie der SPECT vorzuziehen.

Bei der Strahlentherapie werden am häufigsten α -, β^- -, Auger-Elektronen- und Röntgenstrahler eingesetzt; in letzter Zeit jedoch immer mehr Photonen, die mittels

Teilchenbeschleuniger hergestellt werden. Alternativ dazu verwendet man in der Therapie oberflächlicher Tumore starke γ -emittierende Quellen (^{60}Co , ^{137}Cs).

2.2. Produktion der Radionuklide [1]

Um ein Radionuklid herzustellen bedarf es genauer Kenntnisse der dafür geeigneten Kernreaktion, der Bestrahlungstechnologie und der Aufarbeitung, um die erforderliche Reinheit und Qualität zu gewährleisten.

Je nach Produktionsverfahren, sei es im Kernreaktor oder im Teilchenbeschleuniger, enthalten die entstandenen Radionuklide mehr oder weniger Neutronen.

Die im Reaktor hergestellten sind neutronenreich, zerfallen daher durch β^- -Emission und werden für die endogene Therapie verwendet. Radionuklide aus dem Zyklotron sind neutronenarm und zerfallen durch Elektroneneinfang oder β^+ -Emission. Sie sind für die Diagnose geeignet.

Nur am Zyklotron hergestellt werden können Positronenstrahler für PET. Weltweit sind in etwa 250 Zyklotrone im Einsatz, die zum größten Teil der Radionuklidherstellung an großen Kliniken dienen.

2.2.1. Weiche β -Strahler

Durch die einfache Bestimmung ihrer Radioaktivität mittels Flüssigszintillationszählung zählen die Radionuklide ^3H und ^{14}C zu den wichtigsten in der Forschung der letzten 50 Jahre. Tritium entsteht durch Neutronenbestrahlung von Li, ^{14}C durch Bestrahlung von Nitriden, wodurch es dann als $^{14}\text{CO}_2$ oder $\text{Ba}^{14}\text{CO}_3$ vorliegt.

^{125}I wird vor allem bei Radioimmunoassays und Rezeptorbindungsstudien eingesetzt; weiters verwendet man ^{33}P und ^{35}S , wenn auch in geringerem Ausmaß, für Stoffwechseluntersuchungen.

2.2.2. Photonenstrahler für SPECT

Bei dieser Art von Untersuchung wird hauptsächlich ^{99m}Tc eingesetzt, das durch Isomerenübergang zu ^{99g}Tc zerfällt. Die Strahlenbelastung für den Patienten ist minimal. Grund dafür sind die kurze Halbwertszeit (6 h) und die Emission einer 141 keV γ -Linie, die von SPECT-Geräten sehr gut detektiert wird. Zusätzlich fügt sich Technetium gut in diverse andere Verbindungen aufgrund seiner Komplexbildungsbereitschaft ein. Auch die Gewinnung aus ^{99}Mo erfolgt problemlos und nahezu unbeschränkt.

Obwohl ^{123}I dem ^{99}Tc in chemischer Hinsicht vorzuziehen wäre, wird es aufgrund seiner teureren Produktionskosten nicht so oft angewandt. Weiters kommen ^{67}Ga und ^{111}In zum Einsatz, beide bilden stabile metallische Komplexe, sowie ^{201}Tl .

2.2.3. Positronenstrahler für PET

Für diese Diplomarbeit am relevantesten sind PET-Radionuklide und werden daher verstärkt behandelt. Es werden vor allem kurzlebige Positronenstrahler wie ^{11}C , ^{15}O , ^{18}F und seltener ^{13}N eingesetzt, die alle am Zyklotron hergestellt werden. Für diese Art der Produktion ist ein kleines Zyklotron (< 20 MeV bei Protonen, < 10 MeV bei Deutronen; bei ^{15}O sogar ein Niedrigenergiebeschleuniger mit $E_d \leq 4$ MeV) ausreichend. Nur ^{68}Ga und ^{82}Rb werden mittels Generator erzeugt.

Die Forschung hat sich in den letzten Jahren eingehend mit der Positronentechnologie befasst und spezielle Hochdruckgas-Targets entwickelt. Dadurch können die Nuklide ^{11}C und ^{15}O in Radioaktivitätsmengen von 100 GBq einfach hergestellt werden.

Auch ^{18}F , der Marker für die Zielverbindung der in dieser Arbeit durchgeführten Synthesen, wird mittels Gas-Targets mit Ne- oder O_2 -Füllung erzeugt.

Durch die Zugabe von elementarem Fluor, um die Aktivität aus dem Target zu entfernen, sinkt die spezifische Aktivität auf einen relativ geringen Wert von < 0.5

TBq/mmol von $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$. Für trägerarmes $[^{18}\text{F}]\text{Fluorid}$ und ^{13}N werden Wasser-Targets verwendet; H_2^{16}O (normales Wasser) für ^{13}N und H_2^{18}O für ^{18}F .

Das Wasser wird bestrahlt und durch eine 50m lange Polypropylen-Kapillare in eine Bleizelle geleitet, wobei die Ausbeute mehr als 90% beträgt. Durch die zunehmende Wichtigkeit des ^{18}F für die PET (zum Beispiel als 2- $[^{18}\text{F}]\text{Fluor-2-deoxy-D-gucose}$ – FDG) wurden auch die Produktionsprozesse optimiert, so dass mittlerweile 150 GBq-Mengen pro Batch hergestellt werden können.

Um langsame pharmakokinetische Prozesse zu untersuchen und andere Radiopharmaka mittels PET zu quantifizieren, entwickelt man zurzeit neue Positronenstrahler. Von Interesse sind ^{64}Cu , ^{73}Se , ^{76}Br und ^{124}I für die Pharmakokinetik und ^{86}Y sowie $^{94\text{m}}\text{Tc}$ für zweiteres. Die Herstellung erfolgt meistens an einem kleinen Zyklotron mit anschließender thermochromatographischer Abtrennung.

2.2.4. Therapienuklide

In der palliativen Therapie werden ^{32}P und ^{90}Y , die hochenergetische β^- -Teilchen emittieren, eingesetzt. Sie werden im Reaktor erzeugt, wie auch ^{89}Sr , ^{131}I , ^{153}Sm und ^{188}Re , die den tumoraffinen Substanzen der Radiotherapie zuzuordnen sind. Nur ^{67}Cu und ^{186}Re werden im Zyklotron hergestellt.

Am wichtigsten ist das Radionuklid ^{131}I für die Behandlung von Tumoren der Schilddrüse.

Bei den Röntgen- und Auger-Elektronen-Strahlern sind noch ^{103}Pd und ^{125}I zu erwähnen, wobei letzteres sich an die DNA im Zellkern anlagert und somit ein Ausgangspunkt für zukünftige Tumorthapien sein könnte. ^{103}Pd wird hingegen schon seit längerem in der Prostatakrebstherapie eingesetzt.

3. Positronen-Emission-Tomographie – PET [1, 2]

Die Positronen-Emissions-Tomographie ist ein bildgebendes Verfahren der Nuklearmedizin, das Schnittbilder von lebenden Organismen erzeugt. [17]

Diese Technik beruht auf der Verteilung einer radioaktiven und radioaktiv markierten Substanz im Organismus aufgrund deren eine nicht-invasive dreidimensionale Darstellung des entsprechenden Gewebes möglich ist. Abgebildet werden Struktur und vor allem die Funktionen der Gewebe, wie biochemische und physiologische Vorgänge.

Dem Patienten wird ein Radiopharmakon verabreicht, durch Injektion oder Inhalation. Um den zu untersuchenden Körperteil in die „Schusslinie“ der Detektoren zu bringen, positioniert man ihn auf einem beweglichen Tisch.

Dem Problem der begrenzten Ortsauflösung, kann man mit kombinierten PET/CT-Geräten Abhilfe schaffen. Es werden hintereinander mit zwei Detektorringen Aufnahmen gemacht und die Bilder fusioniert. So kann man anatomische mit funktionellen Informationen verbinden.

Ein anderes Problem sind jedoch die hohen Kosten der Untersuchungen, des gesamten Prozesses der Herstellung und die Gewährleistung der Sicherheit in Zusammenhang mit radioaktiven Substanzen.

Anwendung findet die PET in drei Bereichen:

1. Onkologie: Viele Karzinome reichern die PET-Tracer an, dadurch kann man sie sowohl diagnostizieren als auch den Krankheitsverlauf beobachten.
2. Neurologie: Um die Durchblutung und Stoffwechselaktivität des Gehirns zu untersuchen, wird oft ^{15}O inhalativ oder FDG eingesetzt. Krankheiten wie Alzheimer oder Parkinson lassen sich so feststellen.
3. Kardiologie: Zum Nachweis minderdurchbluteter Herzmuskelbereiche.

3.1. Entwicklung [2]

Als Pionier auf diesem Gebiet gilt D.E. Kuhl der zusammen mit R.Q. Edwards schon zehn Jahre vor der ersten Anwendung der Computer-Tomographie – CT – 1963 die erste SPECT beschrieb. Allerdings war die Auflösung schlecht und zeigte daher keinen Vorteil gegenüber der Szintigraphie; zusätzlich musste sich der Patient vor der Gamma-Kamera drehen, was zu signifikanter Qualitätsminderung führte.

Heutzutage rotieren die Geräte um den liegenden Patienten und haben zwei bis drei Detektorköpfe. Diese sind auf einem Kreisbogen mit variablem Radius angebracht. Durch Optimierung der Kollimatoren und der Rechnerleistung konnten Sensitivität und Bildauflösung um vieles verbessert werden; auch die Untersuchungsdauer konnte auf ein Viertel, nämlich zehn Minuten, reduziert werden. Für eine einzelne Schichtaufnahme wird nur eine Minute benötigt.

1962 wurde erstmals das Prinzip der PET betrachtet. Rankowitz und Robertson stellten einen Ring aus 32 Natriumiodid-Detektoren vor, der zur Untersuchung des Gehirns dienen sollte. Mit Ter-Pogossian und Hoffmann entwickelte Phelps den ersten Scanner, mit Ido und Reivich die Synthese und Anwendung der FDG, die bis heute eine wichtige Substanz in der PET-Diagnostik darstellt.

3.2. Physikalisch-technische Grundlage [1, 2, 3]

Für die PET werden Radionuklide verwendet, die Positronen aussenden (β^+ -Zerfall). Das Positron trifft nach kurzer Distanz auf ein Elektron, beide Teilchen werden vernichtet (Anihilation) und zwei Photonen (γ -Strahlung) entstehen. Diese entfernen sich in einem Winkel von 180° und die so genannte Vernichtungsstrahlung trifft am Detektorring an zwei Stellen auf. Dadurch kann die Positronenemission lokalisiert werden. Das Detektorsystem besteht aus einigen hundert γ -Detektoren, die in

Koinzidenz geschaltet sind. Dazwischen verläuft die so genannte „*Line of Response*“; sobald zwei γ -Quanten in einem zeitlichen Maximalabstand von 10 Nanosekunden detektiert werden, nimmt man die Annihilation auf dieser Linie an. Mittlerweile kann man auch die Zeitdifferenz messen und damit die Genauigkeit der Lokalisierung erhöhen, man nennt dies „*Time of Flight*“.

Auf Grund dessen werden Schnittbilder und dreidimensionale Abbildungen berechnet.

3.2.1. Der Aufnahmevorgang

Aus den Projektionsdaten $P(r, \alpha)$, die aus vielen verschiedenen Blickwinkeln des Detektorrings um den Körper herum zusammengestellt werden, wird durch Rekonstruktionsalgorithmen anhand der Radon-Transformation (Gleichung 1) die Aktivitätsverteilung $A(x, y)$ errechnet. Bei dieser Gleichung wird allerdings die Abschwächung und Streuung der Photonen durch die umgebende Materie nicht berücksichtigt. Deshalb muss man den Absorptionskoeffizienten mit einbeziehen. Die Integrale der Gleichung 1 und des Absorptionskoeffizienten sind korreliert, deshalb kann man ihn über die so genannte Transmissionsmessung ermitteln. Gemessen wird die Strahlungsabsorption und der Leerwert ohne Patient. Sobald die Injektion des Tracers erfolgt ist, wird der Emissionswert eruiert. anhand einer zweiten Gleichung und all dieser Werte kann dann der Schwächungswert bestimmt werden.

$$\text{Gleichung 1: } P(r, \alpha) = \int_{L(r, \alpha)} A(x, y) dl(r, \alpha)$$

$$\text{Gleichung 2: } P(r, \alpha) = \int_{L(r, \alpha)} A(x, y) dl(r, \alpha) \exp(-\int_{L(r, \alpha)} \mu(x, y) dl'(r, \alpha))$$

Bei PET-CT-Kombinationsgeräten kann man anhand der CT-Daten den Absorptionskoeffizienten ermitteln. Bei der SPECT ist eine dritte Gleichung vonnöten. Außerdem ist die Streustrahlung der detektierten γ -Strahlen unterschiedlich; sie ist bei der SPECT höher, da hier die Photonenenergie der Radionuklide geringer ist. Bei der PET ist der Anteil der Streustrahlung auch abhängig von den Kristallen und dem Aquisitionsmodus. Als Detektormaterialien werden Bismut-Germanat (BGO) oder das

lichtstärkere Lithium-o-Silikat (LSO) eingesetzt. BGO hat ein großes Energiefenster von 350-650 keV, deshalb werden die meisten gestreuten Photonen akzeptiert. Bei modernen Geräten ist die untere Grenze auf circa 400 keV angehoben, was den Anteil vermindert. Dies kann auch durch den Einsatz von Gadolinium-Silikat (GSO) oder Natriumiodid erreicht werden, jedoch sinkt die Empfindlichkeit.

Zur Verbesserung der Auflösung kann eine Verringerung der Kantenlänge der Kristalle beitragen, wie sie bei Kleintier-PET-Apparaturen der Fall ist. Ein Nachteil gegenüber der SPECT ist die Unschärfe zwischen Zerfalls- und Emissionsort, die durch die energiereicheren Positronenstrahler verursacht wird. Andererseits kann die Radioaktivität bei der PET absolut quantifiziert werden, die Selektivität ist höher und die Dynamik des Tracers wird aufgrund der schnelleren Aufnahmesequenzen genauer gemessen.

Mittlerweile wird die PET hauptsächlich in der Krebsdiagnostik eingesetzt, wie schon erwähnt, meist in Kombination mit der CT.

3.2.2. Strahlungsarten [2, 3]

3.2.2.1. α -Strahlung

α -Strahlung ist eine Art von ionisierender Strahlung die beim radioaktiven α -Zerfall auftritt. Es handelt sich um einen echten Teilchenstrom, die α -Teilchen bestehen aus zwei Protonen und zwei Neutronen, also einem Helium-Atomkern. Das chemische Symbol ist ${}^4\text{He}^{2+}$, zum neutralen Heliumatom fehlen zwei Elektronen. [18]

α -Teilchen dringen nur sehr oberflächlich in Stoffe ein und sind deshalb einfach abzuschirmen, es reichen ein paar Zentimeter Luft. Die Reichweite wird mittels Teilchendetektoren bestimmt, die Teilchen können auch nur in oberen toten Hautschichten eindringen; werden sie jedoch eingeatmet oder mit der Nahrung

aufgenommen, so können sie Organe durch die hohe lokale Belastung schwer schädigen.

Auch digitale Datenträger auf Magnetbasis verdanken die Verkürzung ihrer Lebensdauer der α -Strahlung.

Als positiver Aspekt ist die heilende Wirkung mancher Heilbäder aufgrund des Radongehaltes des heißen Quellwassers aus dem Tiefengestein zu erwähnen.

3.2.2.2. β -Strahlung, β^- - und β^+ -Zerfall [2]

Durch radioaktiven β -Zerfall werden mit hoher Energie Elektronen oder Positronen (β^- - oder β^+ -Strahlung) aus dem Atomkern ausgestoßen. [19]

Somit gibt es zwei Fälle von β -Zerfall, abhängig von Neutronenüberschuß oder -mangel. Der einzige natürliche Positronenstrahler (β^+) ist ^{40}K .

Bei Überschuss gibt ein Neutron ein Elektron ab und wandelt sich so in ein Proton um, bei Mangel wird ein Positron abgegeben. Ein Teil der Energie wird von kaum messbaren mitabgegebenen elektronischen Antineutrinos (Elektron) / Neutrinos (Proton) aufgenommen. Durch die Unstimmigkeiten bei der Energie- und Impulserhaltung war dies in den 20er Jahren einer der ersten Hinweise auf deren Existenz, vorhergesagt von Wolfgang Pauli.

Beim β^- -Zerfall geht das Element in den Nachfolger im Periodensystem über. Die Tatsache, dass β^- -Teilchen Elektronen sind, wird durch den Umstand bewiesen, dass sie dem Pauli-Prinzip unterliegen, wenn sie auf Hüllenelektronen treffen. Nicht-Elektronen können unabhängig von diesen auf allen möglichen Orbitalen eingefangen werden.

Ursprünglich ging man aufgrund der Existenz der β -Teilchen von der Annahme aus, daß Elektronen im Kern lokalisiert sind; sie werden jedoch erst bei der Kernumwandlung erzeugt. Außerdem wird vermutet, daß alle Elektronen ursprünglich als β -Strahlung entstanden sind.

Bei der Abschirmung von β -Strahlung durch ein paar Millimeter dicke Bleiabsorber wird ein Teil in Bremsstrahlung (Röntgenstrahlen) umgewandelt. Dies kann durch einen Absorber mit leichten Atomkernen vermindert werden, hinter dem man einen zweiten aus Schwermetall anbringt.

Dringen β -Strahlen in Materie ein, so entspricht die Eindringtiefe der höchsten Ionisierung und Übertragung von Energie. Bei Bestrahlung der Haut kann es zu „Verbrennungen“ und später auch zu Hautkrebs kommen; sind die Augen betroffen, ist eine Trübung der Linse möglich. Allerdings können so Karzinome behandelt werden, die dicht unter der Hautoberfläche liegen. Wie auch bei den α -Strahlern kommt es bei der Aufnahme in den Körper zu einer hohen Belastung der nächstliegenden Organe. So zum Beispiel bei der Schilddrüse, wo ^{131}I -Belastung zu einem Karzinom führen kann. In den Knochen reichert sich Strontium an, was befürchten lässt, dass es der Leukämiebildung förderlich ist.

Die maximale Reichweite ist abhängig vom abschirmenden Material, die Strahlung besteht aus vielen Einzelimpulsen und ist daher nicht wie γ -Strahlung exponentiell abschwächbar.

3.2.2.3. γ -Strahlung, Röntgenstrahlen [1, 2, 3]

γ -Strahlung entsteht bei Kernprozessen, als Bremsstrahlung oder bei Annihilation und ist der Teil der elektromagnetischen Strahlung, der eine kurze Wellenlänge unter 0.5nm aufweist. Die dazugehörigen Photonen nennt man γ -Quanten, ihre Energien liegen bei 2.5 keV und darüber. Ihre Eindringfähigkeit und -tiefe ist größer als bei α - und β -Strahlung. Diese Art von Strahlung ist nicht von elektrischen oder magnetischen Feldern beeinflussbar.

Sie unterscheidet sich von Röntgenstrahlen durch den Entstehungsprozess und die Wellenlänge. Diese entstehen durch Abbremsung, wenn Elektronen auf Materie prallen, ausgehend von hochenergetischen Elektronen-prozessen. Röntgenstrahlen haben

Energien von 100-200 eV, was einer Wellenlänge von 5pm – 10nm entspricht. Weiche Röntgenstrahlen haben die geringste Energie, die niedrigste Frequenz und längste Wellenlänge, das Gegenteil ist bei harten Röntgenstrahlen der Fall. Erstmals beschrieben wurden sie von Wilhelm Conrad Röntgen, obwohl sie vorher schon von anderen Wissenschaftlern erzeugt wurden, die allerdings ihre Entdeckung nicht veröffentlichten.

Durch Beugung an Kristallgittern gelang erst 1912 – eben aufgrund der sehr kurzen Wellenlängen – der Nachweis durch Max von Laue, dass Röntgenstrahlen elektromagnetische Wellen sind.

Künstlich herstellbar sind sie in der Röntgenröhre: ausgehend von einer Kathode werden Elektronen beschleunigt, treffen dann auf eine Anode und werden stark abgebremst. Auch im Teilchenbeschleuniger kann Röntgenstrahlung erzeugt werden. Die kinetische Energie erscheint zum größten Teil als Wärme, der Rest als Strahlungsenergie. Wie auch schon bei der β -Strahlung erwähnt, tritt die so genannte Bremsstrahlung als Folge der Umwandlung von kinetischer in Strahlungsenergie aus, besonders bei hohen Elektronenenergien. Auch beim Zusammenstoß von Protonen mit Materie entsteht γ - beziehungsweise Röntgenstrahlung, allerdings in wesentlich geringerem Ausmaß.

Durchdringt γ - oder Röntgenstrahlung Materie, so wird sie in ihrer Intensität abgeschwächt, abhängig von der Art des Mediums. Sie wird nicht reflektiert oder gebrochen. Darauf beruht auch die radiologische Bildgebung, sie ist unter anderem korreliert mit der Ordnungszahl des durchdrungenen Stoffes. So ist die Ordnungszahl von Ca im Knochen ($Z=20$) deutlich höher als die der Elemente der umliegenden Gewebe, wie H ($Z=1$), C ($Z=6$), N ($Z=7$) oder O ($Z=8$). Die biologische Wirkung kommt hauptsächlich durch die energetische und ionisierende Komponente zustande, durch die sie auch stark erbgutschädigend und daher krebserregend wirkt und Strahlenexantheme zur Folge hat. Um sie abzuschirmen müssen dicke Materialien verwendet werden, wie Bleiplatten. Als Angabe für die notwendige Dicke dient die

Halbwertsschicht. Weitere Schutzfaktoren sind der eingehaltene Abstand zur Strahlungsquelle sowie die Dauer der Bestrahlung.

3.2.3. Teilchenbeschleuniger und Zyklotrone [1, 2]

Im Teilchenbeschleuniger werden geladene Teilchen mittels elektrischer Felder auf große Geschwindigkeiten beschleunigt, wobei sie hohe kinetische Energie erlangen. Es gibt zwei Arten von möglichen Experimenten. Man kann beim „Fixed Target“-Experiment ein Target dem Teilchenstrom aussetzen oder im „Collider“-Experiment zwei Teilchen kollidieren lassen. Hierbei entstehen auch neue Teilchen, zusätzlich zur Streuung von Energie.

Eine Art von Teilchenbeschleuniger ist das Zyklotron. Es wird zur Herstellung bestimmter Radionuklide durch die Auslösung der Kernreaktion eingesetzt.

1929 wurde es von Ernst Lawrence in Berkeley (University of California) entwickelt und die Technologie von Wolfgang Gentner nach Deutschland (Heidelberg) importiert; konnte aber aufgrund der Kriegswirren des zweiten Weltkriegs erst 1943 in Betrieb genommen werden.

Das Zyklotron besteht aus einer flachen runden Vakuumkammer, die von den zwei Polen eines großen Elektromagneten umgeben ist. Darin befinden sich zwei Metallkammern, von denen jede einen Halbkreis beschreibt („Duanten“ oder „Dees“); dazwischen liegen die Ionenquelle und der Beschleunigungsspalt. Um den Teilchenstrahl aus der Kammer auszuleiten, befindet sich am Rand ein Ablenkkondensator.

Die Ionenquelle erzeugt durch Elektronenstoßionisierung Anionen. Diese werden durch Wechselspannung in den Duanten zu den negativ geladenen hin beschleunigt. Dringen sie in den Duanten ein, so werden sie nur mehr durch die Lorentzkraft beeinflusst, beschreiben einen Halbkreis und verlassen ihn wieder. Wieder im Spalt, ist mittlerweile

der andere Duant negativ geladen und das Ganze wiederholt sich. Da das System spiralförmig angelegt ist, wird die Kreisbahn immer größer, durch die steigende Geschwindigkeit bleibt aber die Umlaufzeit gleich, so dass auch die Frequenz konstant gehalten werden kann.

3.3. Tracer und deren Ausgangssubstanzen

3.3.1. Anforderungen an einen PET-Tracer [4]

PET-Tracer müssen zunächst eine hohe Affinität für das zu untersuchende Ziel aufweisen und gleichzeitig eine sehr niedrige für Non-Targets. Um die Zellmembran passieren zu können, sollten sie lipophil genug sein oder durch ein Carrier-System eingeschleust werden können. Außerdem sollte der Metabolismus in der Peripherie so niedrig wie möglich sein.

Auch die Markierung mit Radionukliden muß problemlos erfolgen und die notwendige Stabilität aufweisen. Ebenso problemlos und in ausreichenden Mengen durchführbar muß die Produktion des Tracers vor sich gehen.

3.3.2. Cocain und sein Derivate [5, 6]

Ausgehend von Cocain beziehungsweise 3-Tropinon wird [¹⁸F]FE-CIT (der Fluoroethylester) synthetisiert, das ebenfalls an den Dopamin-Transporter bindet und die Dopamin-Rückaufnahme aus dem synaptischen Spalt hemmt.

Außerdem als von Cocain abgeleitete Tracer fungieren CFT, β-CIT, FP-CIT, IPT und ^{99m}Tc-IPT, Altropan, TRODAT und PE21.

Dies ist vor allem wichtig für die Diagnose von Morbus Parkinson und die Unterscheidung von anderen neurogenerativen Erkrankungen wie Multisystem-Atrophie, progressive supranukleäre Blickparese und corticobasale Degeneration.

Mittels der PET können auch Parkinson und Gehirntumore sowie andere Bewegungsstörungen voneinander abgegrenzt werden. Grund dafür ist die bei Parkinson stark erhöhte Aktivität beziehungsweise bessere Verfügbarkeit der postsynaptischen D₂-Rezeptoren, die sich als Ausgleich aus dem Verlust an Dopamin im Striatum ergibt.

Der Wirkungsmechanismus von Cocain als indirektes Sympatho-mimetikum beruht auf der Hemmung der Wiederaufnahme von Noradrenalin aus dem synaptischen Spalt sowie seiner Freisetzung aus den Speichervesikeln der sympathischen Nervenendigungen. Auf Ionenkanäle wirkt Cocain als Lokalanästhetikum durch Blockade der spannungsabhängigen Natriumkanäle und verhindert dadurch den schnellen Na⁺-Einstrom, der für die Depolarisation und die Weiterleitung von Nervenimpulsen wichtig ist. Auch am Herzen wird die Erregungsleitung gehemmt; weiters wirkt es vasokonstriktorisch.

3.3.2.1. Morbus Parkinson [5, 6]

Morbus Parkinson zählt zu den häufigsten neurologischen Leiden im fortgeschrittenen Lebensalter. Etwa 5% der über 65-jährigen sind betroffen.

Es ist ein Syndrom der Basalganglien, das durch die Degeneration dopaminerger Neuronen ausgelöst wird. Diese befinden sich vor allem in der Substantia nigra, außerdem werden die dopaminergeren Nervenendigungen im Striatum sukzessive zerstört. In diesen Zellen wird aus der Aminosäure L-Tyrosin der Neurotransmitter Dopamin gebildet. Dieser ist besonders zur Steuerung unbewusster Bewegungsabläufe unerlässlich.

Dadurch kommt es zu einer verhältnismäßig hohen Aktivität der glutamatergen Neuronen, also zu einem Ungleichgewicht, dies führt zu Akinese. In weiterer Folge werden die cholinergen Neuronen nicht mehr ausreichend unterdrückt, die cholinerge Erregung überwiegt und somit kommt es zu Rigor und Tremor. Therapieansätze sind die Gabe von Levodopa (dieses kann als weniger polare Vorstufe im Gegensatz zu

Dopamin die Blut-Hirn-Schranke überwinden), meist in Kombination mit peripheren Decarboxylasehemmern, die L-Dopa noch vor dem Eintritt in das Zentralnervensystem zu Dopamin abbauen; sowie Hemmer der Catechol-O-Methyl-Transferase (COMT) die L-Dopa methyliert; Hemmer der Monoaminoxidase (MAO), die den Dopaminabbau bedingt; dopaminerger Agonisten zur Stimulation zentraler Dopamin-Rezeptoren; Blockade striataler NMDA-Rezeptoren und Hemmung cholinergischer Rezeptoren.

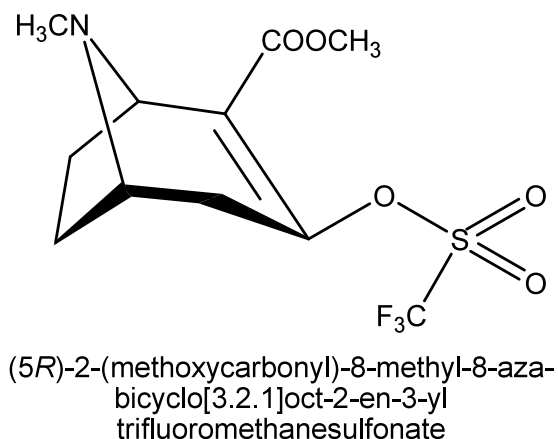
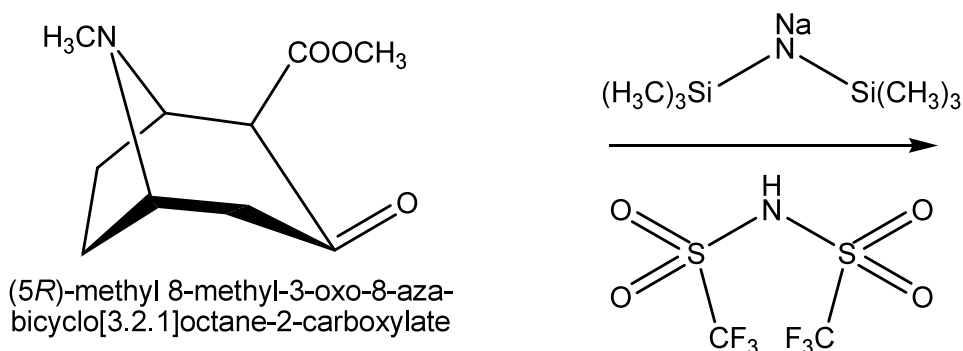
II. Eigene Untersuchungen

1. Synthese von (3S, 5R)-2-(4-Toluensulfonyl)-oxyethyl-3-(4-iodophenyl)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1.]octan-2-carboxylat

Im folgenden soll eine Vorstufe zur Herstellung des PET-Tracers 2-fluoroethyl-3-(4-iodophenyl)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1.]octan-2-carboxylat synthetisch zugänglich gemacht werden. Durch nachfolgenden Austausch des Tosyl-Restes gegen einen ^{18}F -Substituenten könnte somit rasch aus der stabilen Vorstufe, der angestrebte PET-Tracer, synthetisch zugänglich sein.

Der PET-Tracer sollte in der Folge als Parkinson Diagnostikum zum Einsatz kommen.

1.1. Synthese von 2-Carbomethoxy-3-[[(trifluoromethyl)sulfonyl]-oxy]-tropaen [7]

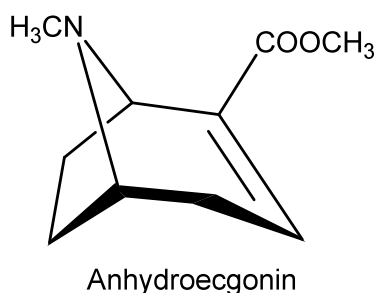
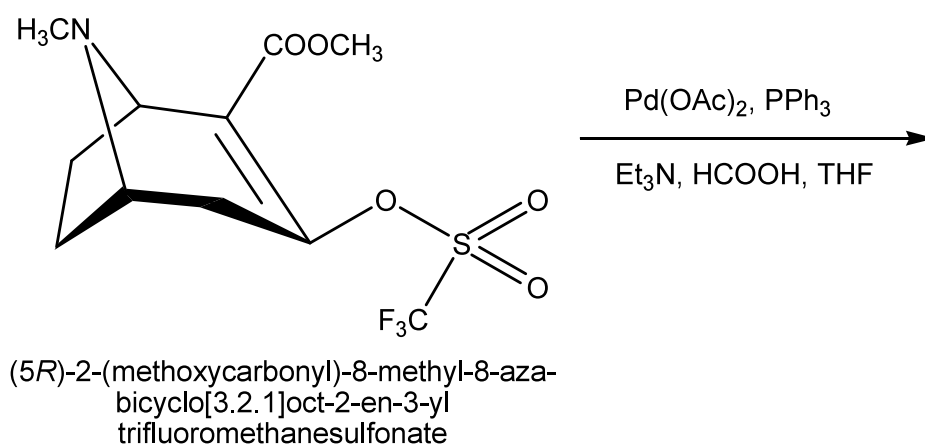


Die Umsetzung erfolgte nach Lit. [16]. Zur schnellen Überprüfung ob sich ausreichend Edukt gebildet hatte, wurde eine Kieselgel-DC herangezogen.

Nach Änderung des Fließmittels für die DC von Hexan/EtAc = 3:2 auf EtAc/MeOH = 7:3 konnte eine ausreichende Trennung zwischen Edukt und Produkt erzielt werden.

Um durch Reinigungsoperationen keine Ausbeuteverluste hinnehmen zu müssen, wurde in der Folge das Rohprodukt eingesetzt.

1.2. Synthese von Anhydroecgonin [7]

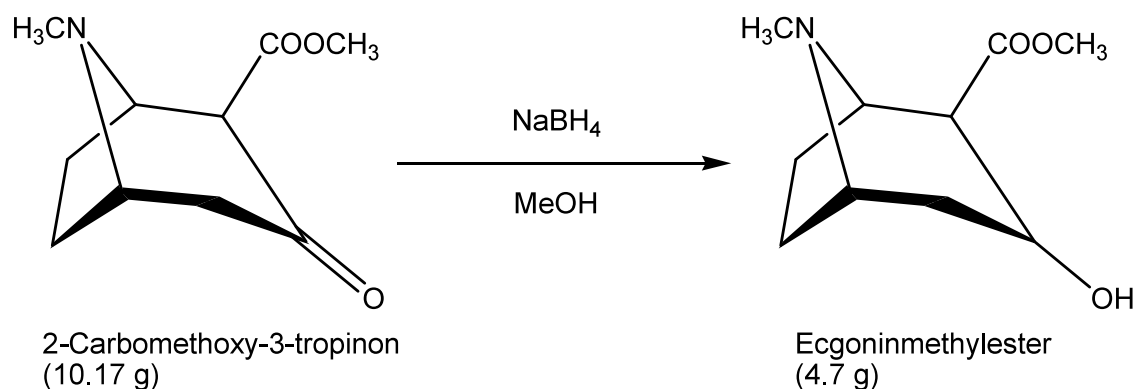


Dieser Syntheseschritt schien zunächst sehr gut abgelaufen zu sein. Allerdings zeigten die anschließend aufgenommenen NMR-Spektren, dass nicht das gewünschte Produkt entstanden war.

Auf Grund dessen entschlossen wir uns mit dem noch vorhandenen Rest an 2-Carbomethoxy-3-tropinon, einen wie in Punkt 1.3. beschriebenen Testlauf

durchzuführen. Diese nachfolgende Methode erwies sich als durchaus praktikabel, verbunden mit mäßig guter bis guter Ausbeute.

1.3. Synthese von Ecgoninmethylester [8]



Um strikten Feuchtigkeitsausschluss zu gewährleisten, wurde unter Inertgasbedingungen (Ar) gearbeitet.

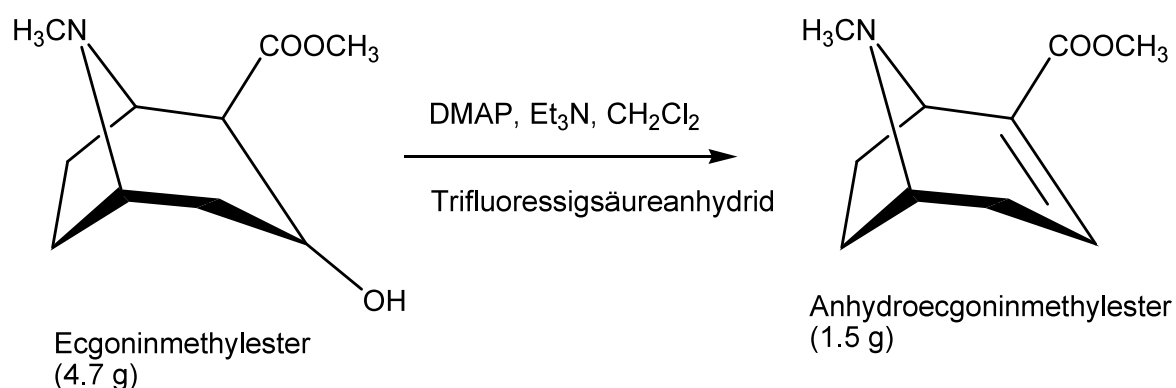
Zweckgemäß wurde deshalb zuvor NaBH_4 in 20 ml MeOH_{abs} gelöst und zur methanolischen Lösung von 2-Carbomethoxy-3-tropinone bei -78°C unter Inertgasbedingungen (Ar) langsam zugespritzt. Die Reaktion verlief problemlos und wurde weiters über Nacht bei -30°C im Gefrierschrank aufbewahrt. Es wurde anschließend HCl_{conc} zugegeben, am Rotavapor zur Trockene eingedampft.

Der Rückstand wurde in einer gesättigten NaCl Lösung aufgenommen und mit konzentrierter wässriger NH_3 -Lösung alkalisiert. Auf Grund der höheren Toxizität von Dichlormethan wurden, wie auch bei den weiterfolgenden Arbeiten, die Extraktionen mit Ethylacetat bzw. Petrolether durchgeführt, was hinsichtlich der Ausbeute keinerlei negative Auswirkungen hatte.

Die vereinigten organischen Phasen wurden über K_2CO_3 getrocknet und anschließend mittels Celite abfiltriert und am Rotavapor eingedampft.

Nach Beendigung der Reaktion nach [10] zeigte die NMR-Analyse in CDCl_3 das gewünschte Produkt (Ecgoninmethylester).

1.4. Synthese von Anhydroecgoninmethylester [9]



Die Arbeit erfolgte in diesem Fall nach der bekannten Vorschrift von John L. Musachio, Kathryn I. Keverline, F. Ivy Carroll and Robert F. Dannals: “3 β -(p-Trimethylsilylphenyl)tropane-2 β -carboxylic Acid Methyl Ester: A New Precursor for the Preparation of [^{123}I]RTI-55”

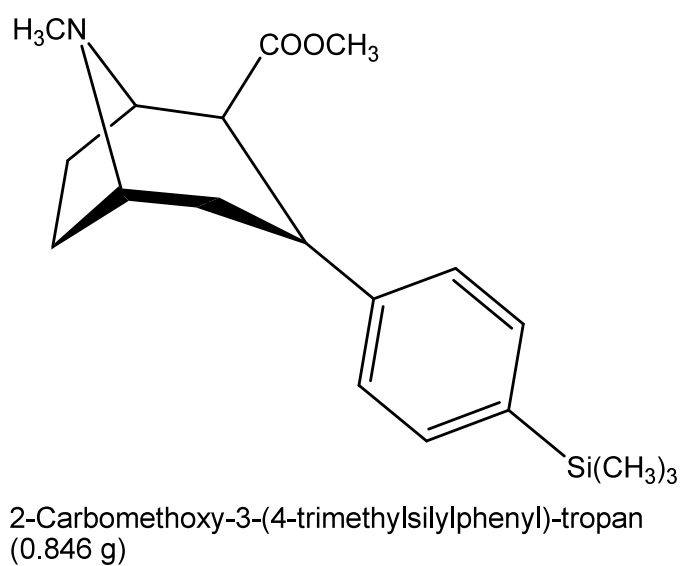
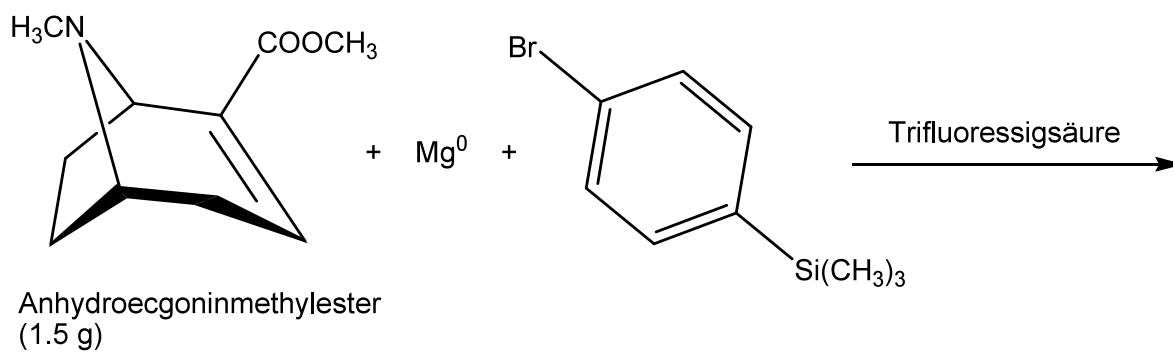
Als Rohprodukt wurde eine gelbbraune ölige Flüssigkeit erhalten. Dieses wurde auf eine mit Kieselgel gefüllte Säule entsprechender Größe aufgetragen und chromatographiert.

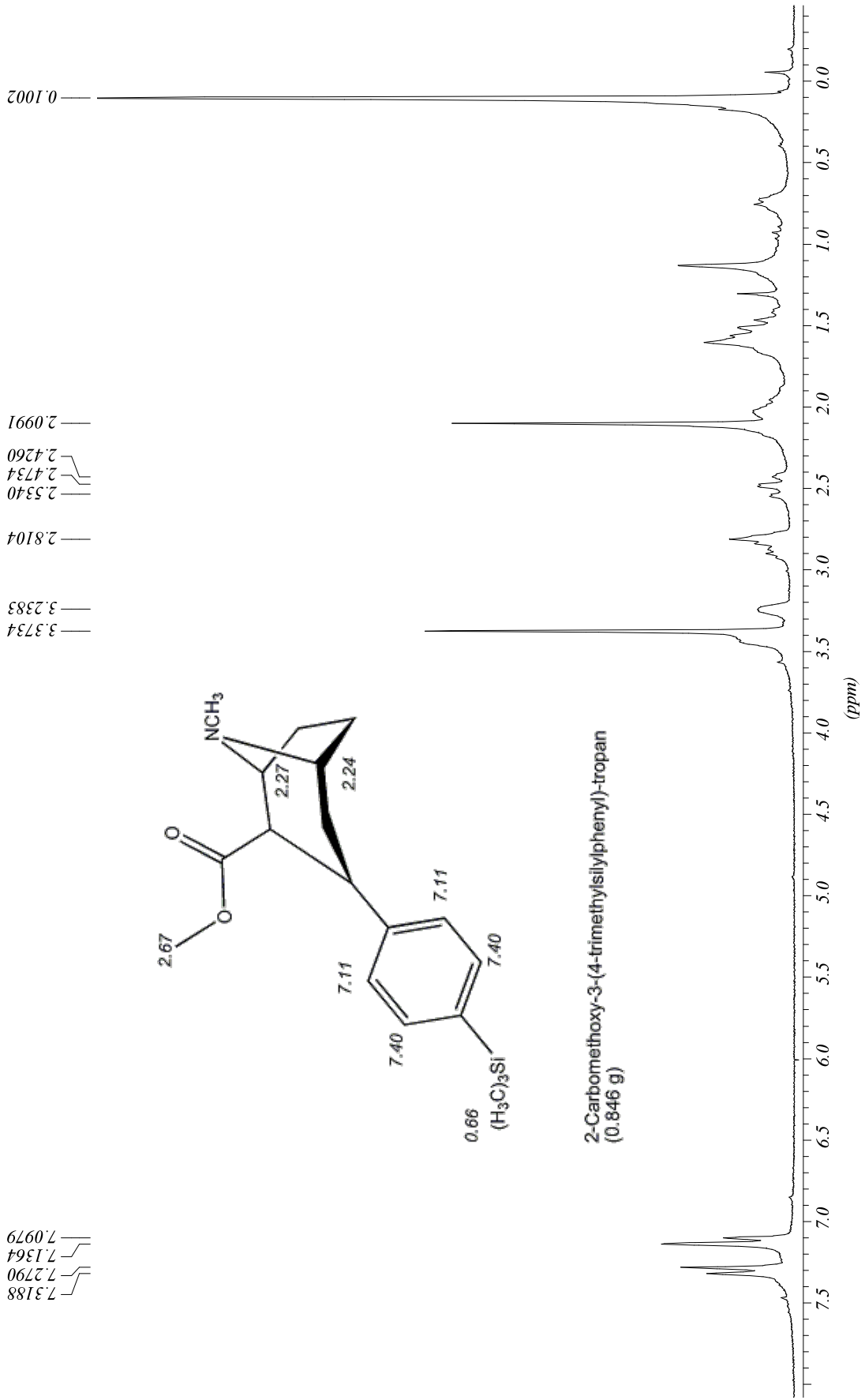
Eine NMR-Analyse des Produktes in CDCl_3 zeigte noch nicht den gewünschten Reinheitsgrad.

Auf Grund der Tatsache, daß die Substanz nicht sonderlich thermisch labil ist, wurde der Versuch einer Kugelrohrdestillation gestartet. Dies erwies sich als überaus praktikabel. Die bis zu diesem Zeitpunkt deutlich vorhandenen Verunreinigungen ließen sich auf diesem Wege äußerst effektiv abtrennen. Die bei der Destillation erhaltene farblose Flüssigkeit kristallisierte beim Stehenlassen im Kühlschrank in Form von weißen Nadeln aus.

Die Bestätigung brachte die NMR-Analyse in CDCl_3 .

1.5. Synthese von 2-Carbomethoxy-3-(4-trimethylsilylphenyl)-tropan [10]





Das für diese Reaktion benötigte p-silylierte Phenylmagnesiumbromid wurde wie folgt hergestellt:

Unter striktem Ausschluss von Luftfeuchtigkeit wurden via Septum etwa 20 ml Ether und anschließend 1-Bromo-4-(trimethylsilyl)benzol (3.27 ml, 0.016 mol) tropfenweise zugetropft.

Anders als in Lit. [12] angeführt, wurde nun noch 30 ml Ether_{abs} zugespritzt und für 30 Minuten zum Reflux erhitzt. Anschließend wurde mittels Trockeneis auf -40°C abgekühlt, eine Lösung von Anhydroecgonin (1.5 g, 0.008 mol) in 15 ml Ether vorsichtig zugegeben und bei ständiger Kontrolle und Einhaltung dieser Temperatur für 2.5 Stunden gerührt. Danach wurde auf -78°C weiter abgekühlt, eine Lösung von Trifluoressigsäure (1.88 g, 1.26 ml, d=1.489) in 7ml Ether tropfenweise zugespritzt und auf 0°C erwärmt.

Das Reaktionsgemisch wurde mit 50 ml H₂O verdünnt, die wässrige Phase mittels HCl_{conc} auf pH 1 eingestellt und darauf die Etherphase mit dem Scheidetrichter abgetrennt.

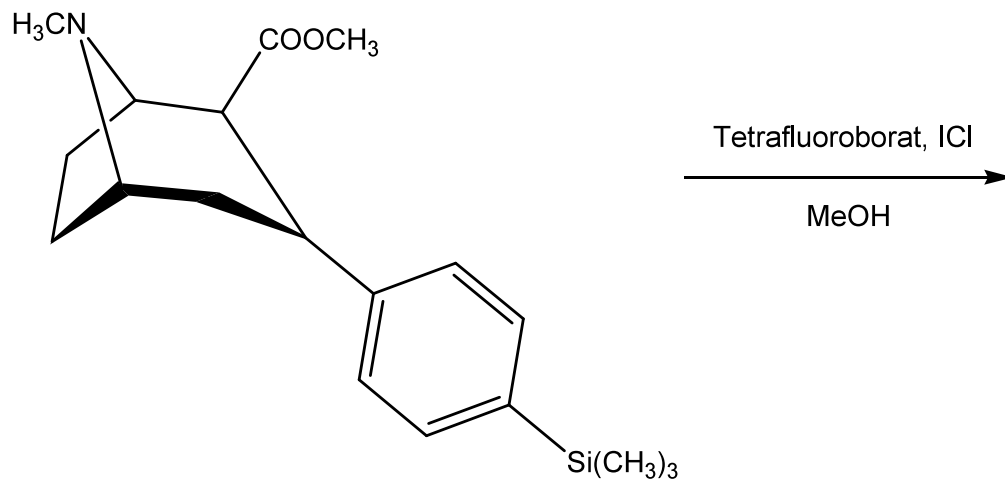
Die weitere Aufarbeitung der wässrigen Phase erfolgte durch Alkalisieren mit konzentriertem NH₃ und anschließender Extraktion mit Ether. Die vereinigten Etherphasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und nach Abtrennung von Na₂SO₄ über Celite, am Rotovapor eingeeengt.

Das wie in der Lit. [12] beschriebene gelbe Öl wurde zur weiteren Reinigung auf eine Kieselgelplatten-DC (Hexan/Et₂O/Et₃N = 50/45/5) aufgetragen und 2 x detektiert.

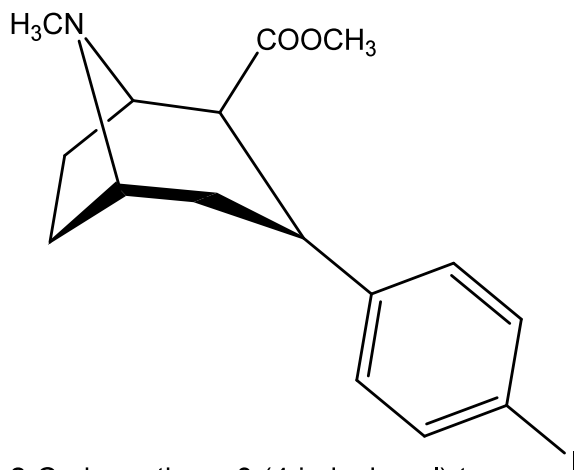
Für das anschließende Eluieren der gereinigten Substanz erwies sich Ether als ungeeignetes Lösungsmittel. Wesentlich bessere Ausbeuten ergab ein 50/50-Gemisch von Ethylacetat/Dichlormethan.

Das erwartete Struktur konnte eindeutig mittels NMR-Analyse in CDCl₃ anhand des „Trimethylsilyl-Peaks“ identifiziert werden.

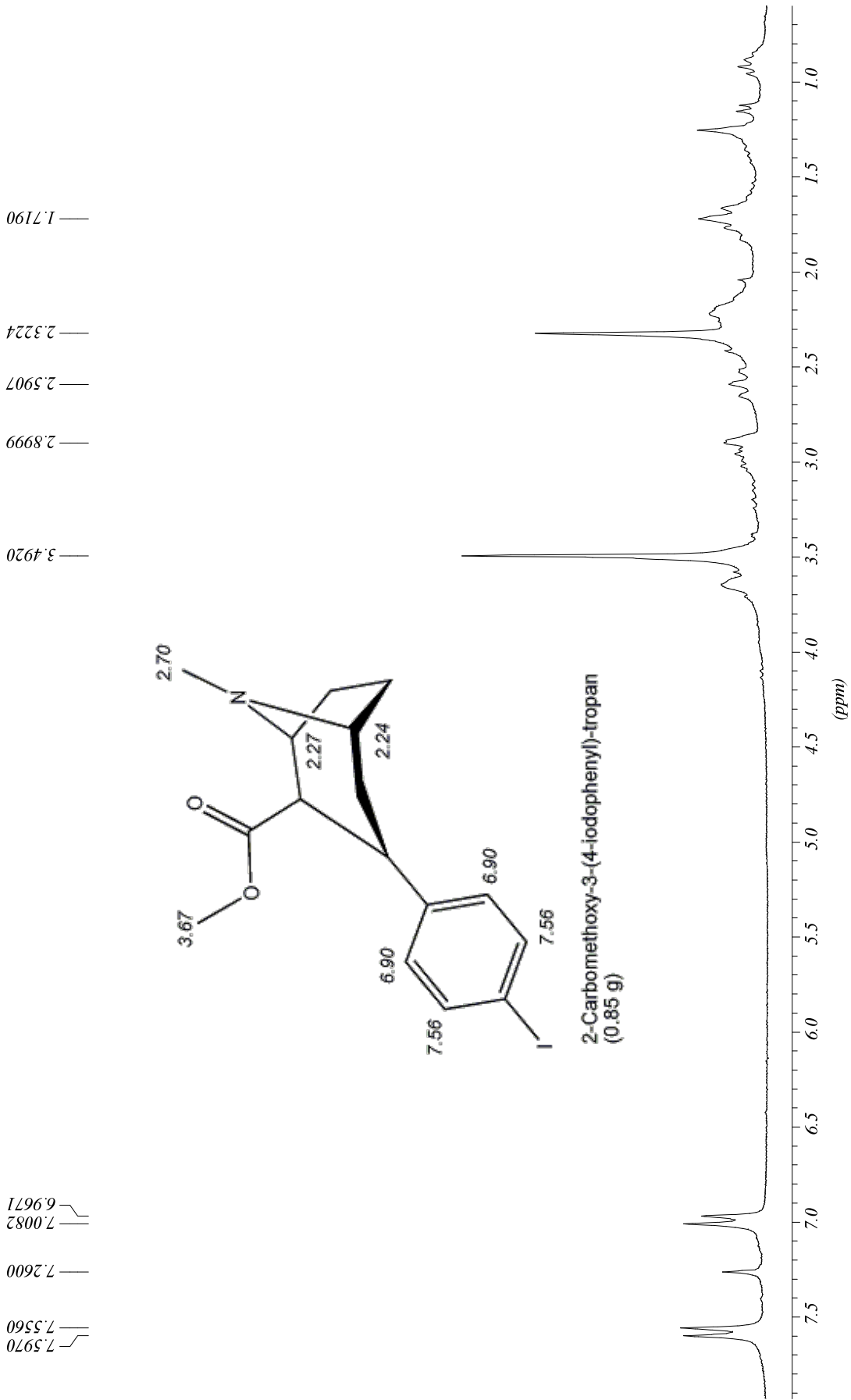
1.6. Synthese von 2-Carbomethoxy-3-(4-iodophenyl)-tropan [11]



2-Carbomethoxy-3-(4-trimethylsilylphenyl)-tropan
(0.846 g)

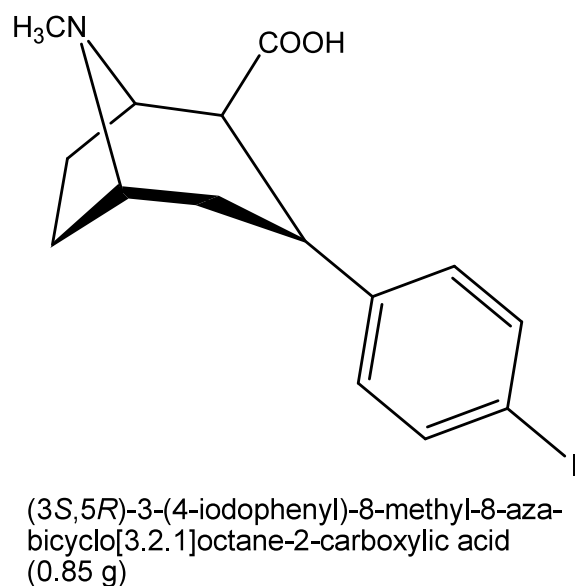
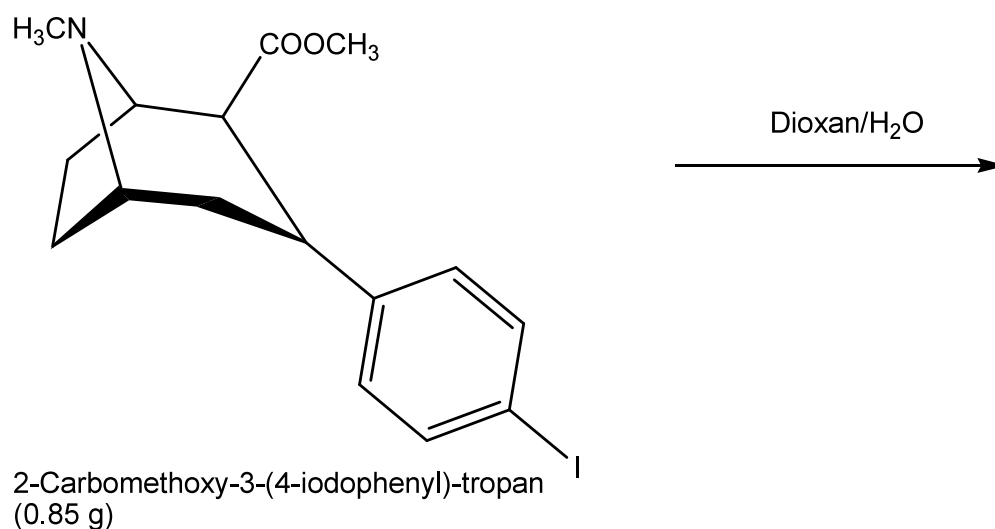


2-Carbomethoxy-3-(4-iodophenyl)-tropan
(0.85 g)



Die Reaktion verlief genau wie in Lit. [13] beschrieben. Auf Grund des nunmehr in der NMR-Analyse fehlenden „Trimethylsilyl-Peaks“ schien die Annahme der positiven Umsetzung zu 2-Carbomethoxy-3-(4-iodophenyl)-tropan gerechtfertigt.

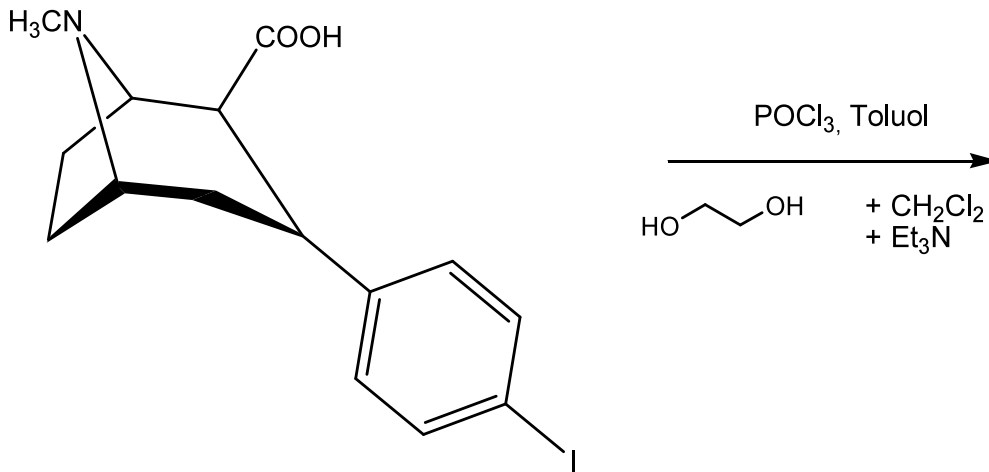
1.7. Synthese von 2-Carbohydroxy-3-(4-iodophenyl)-tropan [12]



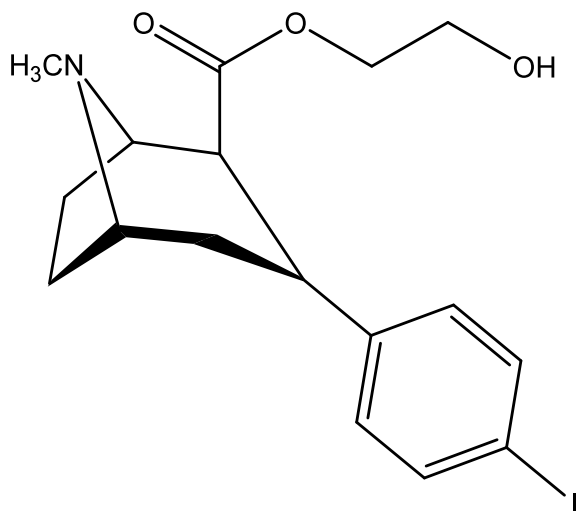
Nach dem 6 stündigen Erhitzen zum Reflux von 2-Carbomethoxy-3-(4-iodophenyl)-tropan in einem 50%-igen Dioxan/Wasser-Gemisch und dem Nichterwarten etwaiger

Schwierigkeiten bei diesem Arbeitsschritt wurde ohne weiterer Reinigungsschritte sofort mit der Synthese fortgefahren.

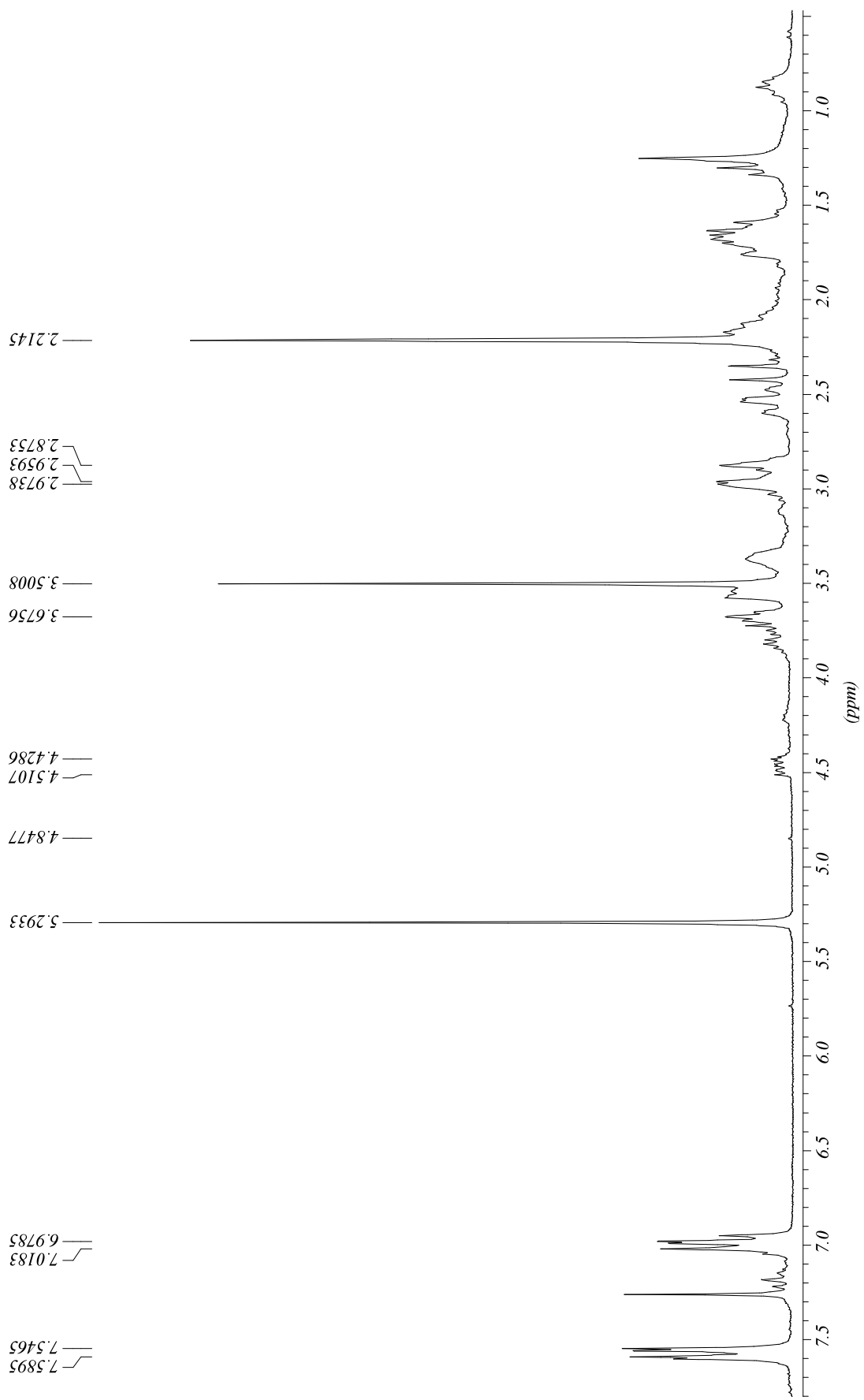
1.8. Synthese von 2-Carboxchloro-3-(4-iodophenyl)-tropan [13]



(3S,5R)-3-(4-iodophenyl)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]octane-2-carboxylic acid
(0.85 g)



(3S,5R)-2-hydroxyethyl 3-(4-iodophenyl)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]octane-2-carboxylate



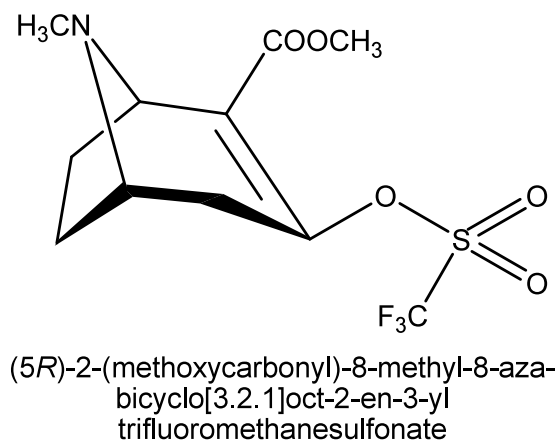
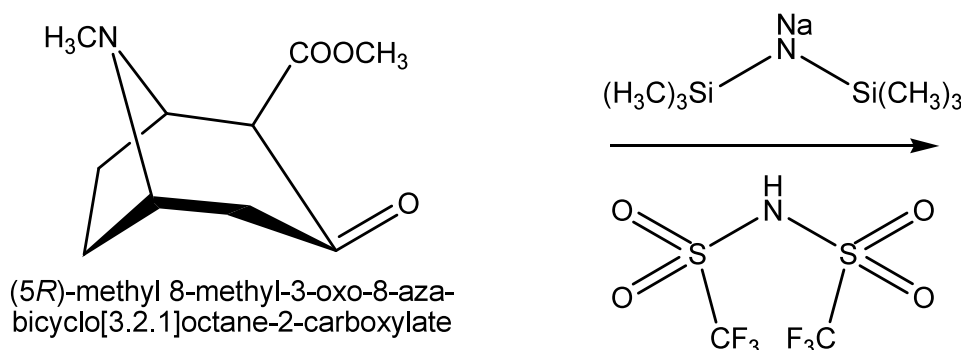
Die nach Lit. [15] beschriebene Herstellung des Hydroxyethylesters konnte jedoch nicht realisiert werden. Nach dünnschichtchromatographischer Auftrennung der Reaktionsprodukte, konnte mittels NMR eindeutig die Bildung des gewünschten Produktes ausgeschlossen werden.

Zusammenfassend muss festgehalten werden, dass diese Synthesesequenz sich für die Herstellung von (3S, 5R)-2-(4-Toluensulfonyl)-oxyethyl-3-(4-iodophenyl)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1.]octan-2-carboxylat als PET-Precursor nicht eignet und somit alternative Routen erarbeitet werden müssen.

III. Experimenteller Teil

1. Synthese von (3S, 5R)-2-(4-Toluensulfonyl)-oxyethyl-3-(4-iodophenyl)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1.]octan-2-carboxylat

1.1. Synthese von 2-Carbomethoxy-3-[[[(trifluoromethyl)sulfonyl]-oxy]-tropen [7]

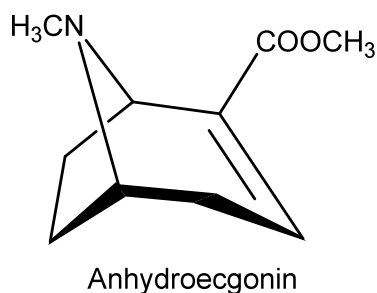
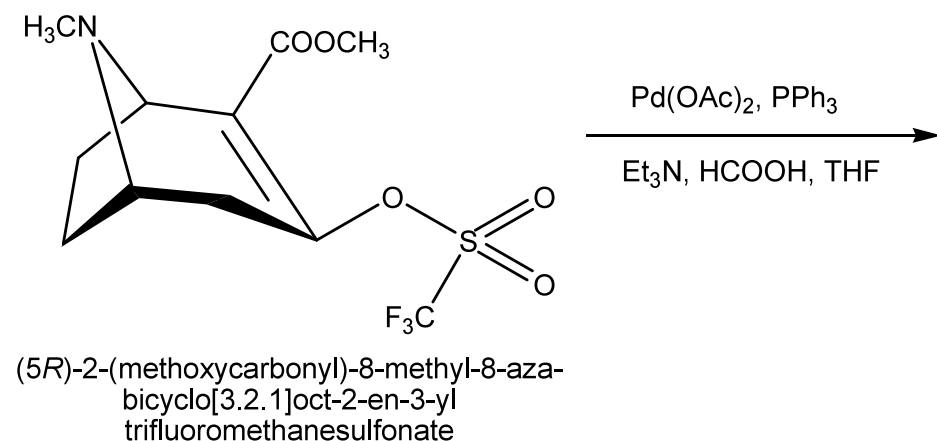


2-Carbomethoxy-3-tropinon (500 mg, 2.54 mmol) wird in 12 ml THF_{abs} unter Inertgasbedingungen gelöst. Nachdem das Reaktionsgemisch auf -78°C abgekühlt wurde, wird Bis(trimethylsilyl)amid (1M Lösung in THF_{abs}, 0.61 g, 3.3 mmol) via Spritze zugegeben. Das Gemisch wird bei -78°C für 30 Minuten gerührt. Triflimid (0.84 g, 2.99 mmol) wird in 6.45 ml THF_{abs} gelöst und tropfenweise zugegeben. Es wird

weitere 10 Minuten bei -78°C gerührt. Anschließend wird auf 0°C erwärmt und für 2 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit einem Trockenrohr verschlossen und für 36 Stunden bei 5°C aufbewahrt. Danach wird mit Aqua_{dest} verdünnt und mit Ethylacetat ausgeschüttelt. Nachdem die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet wurden, wird am Rotavapor eingeeengt. Man erhält ein braunes Öl.

Das erhaltene Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie (Hexan/EtAc = 3:2) gereinigt und man erhält das Triflat als goldgelbes Öl.

1.2. Synthese von Anhydroecgonin [7]

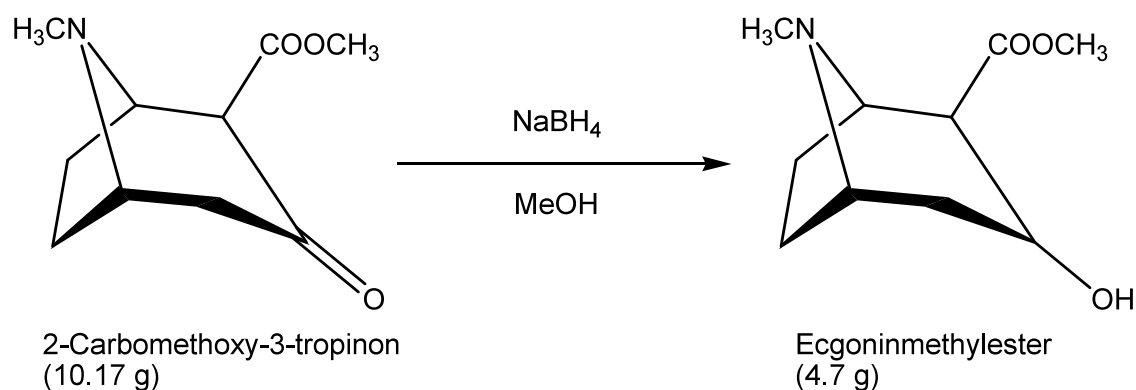


Das 2-Carbomethoxy-3-[[trifluoromethyl)sulfonyl]-oxy]-tropaen (250 mg, 0.7 mmol) wird unter Inertgasbedingungen in 5.5 ml THF_{abs} gelöst. Als nächstes werden $\text{Pd}(\text{AcO}_2)$ (0.04 g, 0.017 mmol), PPh_3 (0.01 g, 0.038 mmol) und Et_3N (0.3 ml, 0.23 g, 2.27 mmol) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 5 Minuten gerührt, HCOOH (0.05 ml, 0.07 g,

1.52 mmol) langsam zugetropft und das Reaktionsgemisch für 1 Stunde zum Rückfluss erhitzt. Danach läßt man auf Raumtemperatur abkühlen und verdünnt mit Aqua_{dest.} Anschließend wird mit Ethylacetat ausgeschüttelt und die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet.

¹H NMR (CDCl₃) 1.49 (m, 1H), 1.86 (m, 2H), 2.14 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.62 (m, 1H), 3.24 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.79 (m, 1H), 6.82 (m, 1H)

1.3. Synthese von Ecgoninmethylester [8]

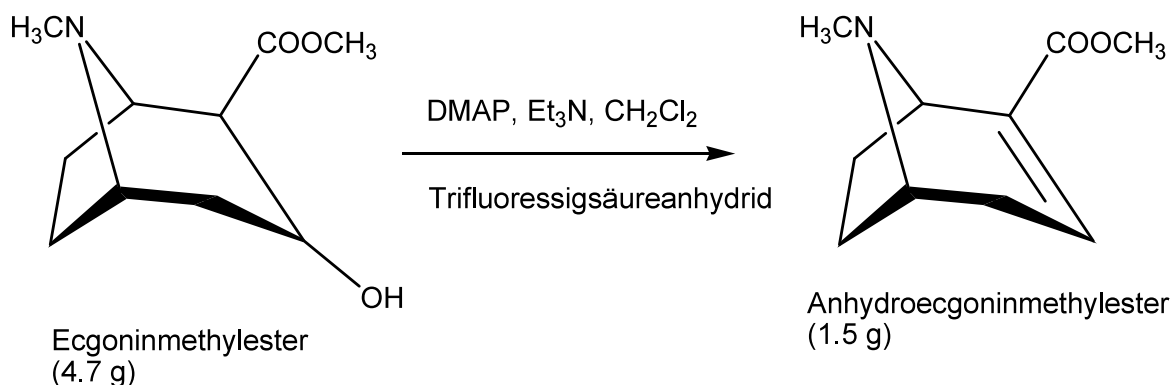


Natriumborhydrid (4.64 g, 0.12 mol) wird zu einer Lösung von (R)-2-carbomethoxy-3-tropinon (10.17 g, 0.051 mol) in Methanol (900 ml) bei -78°C zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht in den Gefrierschrank (-30°C) gestellt. Konzentrierte Salzsäure (24 ml) wird vorsichtig zugegeben und anschließend bis zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird in destilliertem Wasser (300 ml) aufgenommen, mit NH₄OH alkalisiert, mit NaCl gesättigt und mit 3 x 300 ml Dichlormethan ausgeschüttelt. Die vereinigten, über K₂CO₃ getrockneten Dichlormethanphasen werden zur Trockenen einrotiert.

DC (CH₂Cl₂/CHCl₃/MeOH/NH₄OH = 100:40:9:1; 2 x eluieren)

Ausbeute: 4.7 g (46.2 %)

1.4. Synthese von Anhydroecgoninmethylester [9]



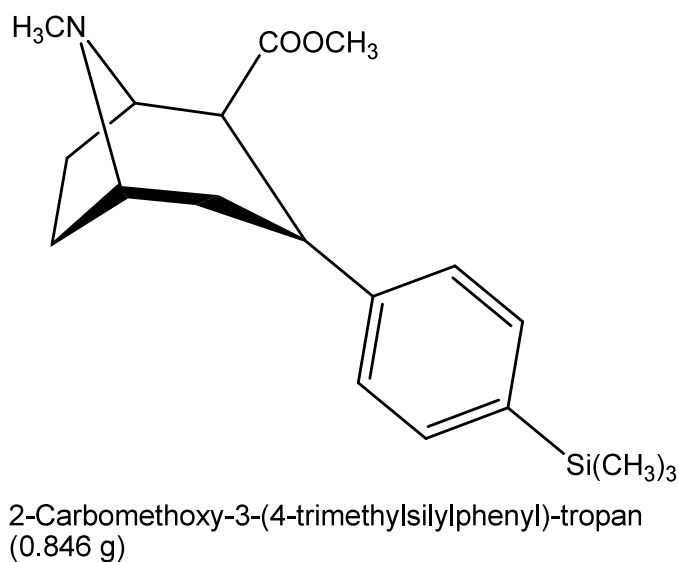
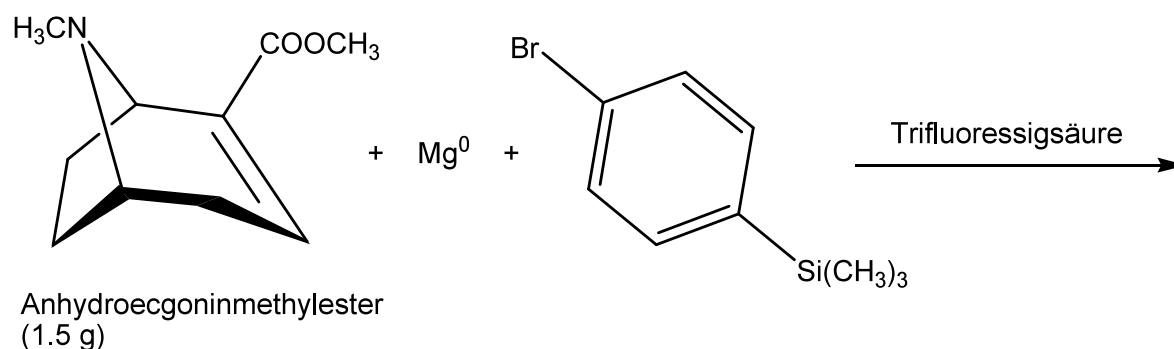
Ecgoninmethylester (4.7 g, 23.5 mM), DMAP (0.047 g) und Et_3N (9.4 ml) werden in Dichlormethan (31 ml) gelöst und auf 0°C abgekühlt. Anschließend wird Trifluoressigsäureanhydrid (4.23 ml, 6.3 g, 29.7 mM) zugesetzt und das Reaktionsgemisch 40 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wird mit einer gesättigten K_2CO_3 Lösung versetzt, mit CH_2Cl_2 ausgeschüttelt, über MgSO_4 getrocknet und zur Trockenheit einrotiert. Man erhält eine gelbbraune ölige Flüssigkeit.

Die Reinigung erfolgt mittels Chromatographie (SiO_2 : 10% MeOH in CH_2Cl_2).

^1H NMR 6.85 (t, $J = 3$ Hz, 1H), 3.95 (d, $J = 5$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.50-3.28 (m, 1H), 2.73 (d br, $J = 20$ Hz, 1H) 2.45 (s, 3H), 2.45-2.20 (m, 2H), 2.00-1.88 (m, 2H), 1.65-1.50 (m, 1H)

Ausbeute: 1.5 g (31.9 %)

1.5. Synthese von 2-Carbomethoxy-3-(4-trimethylsilylphenyl)-tropan [10]



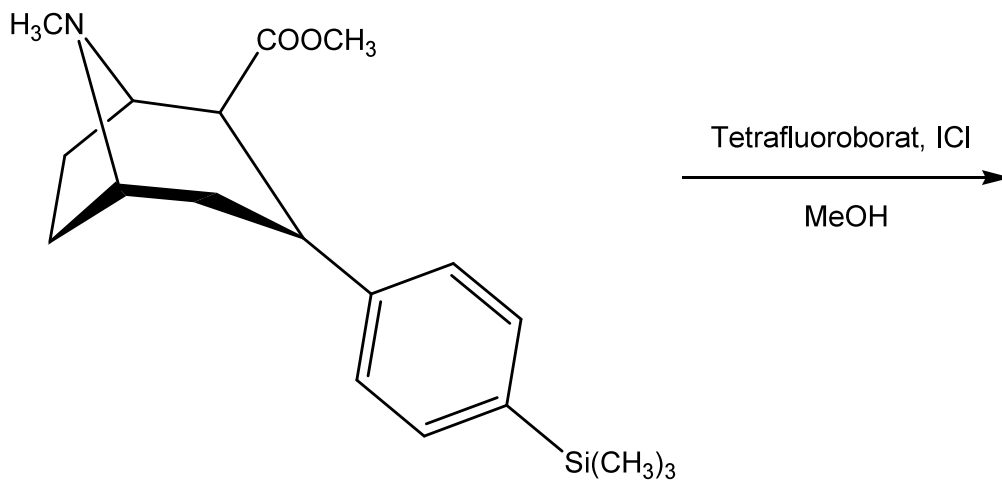
Eine Lösung von Anhydroecgoninmethylester (1.5 g, 0.008 mol) in frisch destilliertem Ether (16.4 ml) wird unter Inertgasbedingungen, tropfenweise zu einer Lösung von Phenylmagnesiumbromid (5.57 ml, 0.016 mol) in absolutem Ether (130 ml) bei -40°C zugegeben. Diese Mischung wird bei einer Temperatur von -78°C für 2.5 Stunden gerührt. Anschließend wird unter ständigem Rühren eine Lösung von Trifluoressigsäure (1.9 g, 0.016 mol) in absolutem Ether (8.2 ml) über einen Zeitraum von 5 Minuten zugetropft. Man läßt das Reaktionsgemisch auf eine Temperatur von 0°C erwärmen und verdünnt es mit destilliertem Wasser (50 ml). Die wässrige Phase wird mit HCl_{conc} auf pH 1 eingestellt und darauf die Etherphase abgetrennt. Die wässrige Phase wird nun bei

0°C mit $\text{NH}_4\text{OH}_{\text{conc}}$ alkalisiert und mit Ether (4 x 40 ml) extrahiert. Die über Na_2SO_4 getrockneten vereinigten Etherphasen werden abrotiert und man erhält ein gelbes Öl.

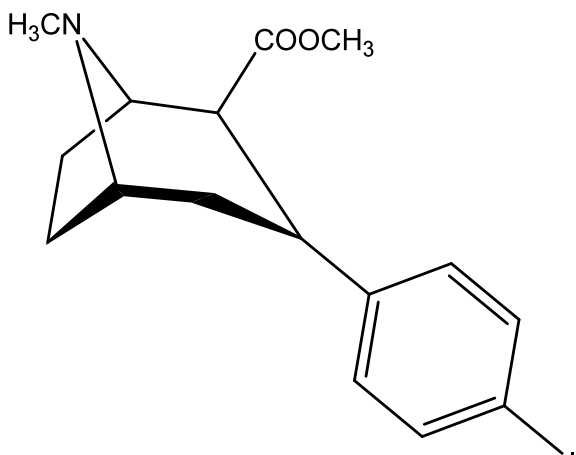
Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie ($\text{Et}_2\text{O}/\text{Et}_3\text{N} = 9:1$) gereinigt.

Ausbeute: 846 mg (56.4 %)

1.6. Synthese von 2-Carbomethoxy-3-(4-iodophenyl)-tropan [11]



2-Carbomethoxy-3-(4-trimethylsilylphenyl)-tropan
(0.846 g)

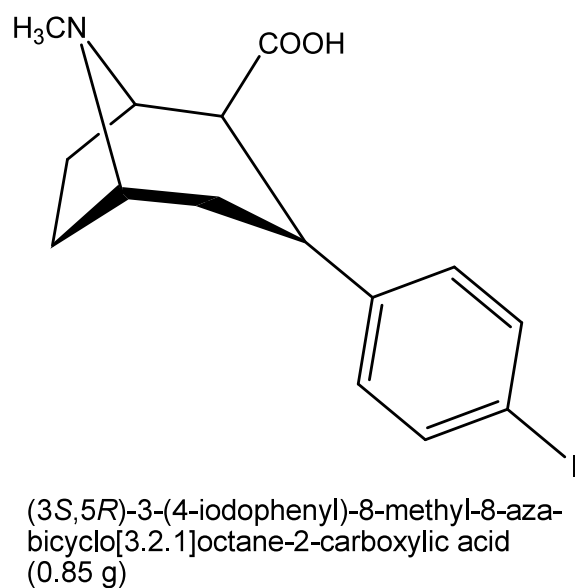
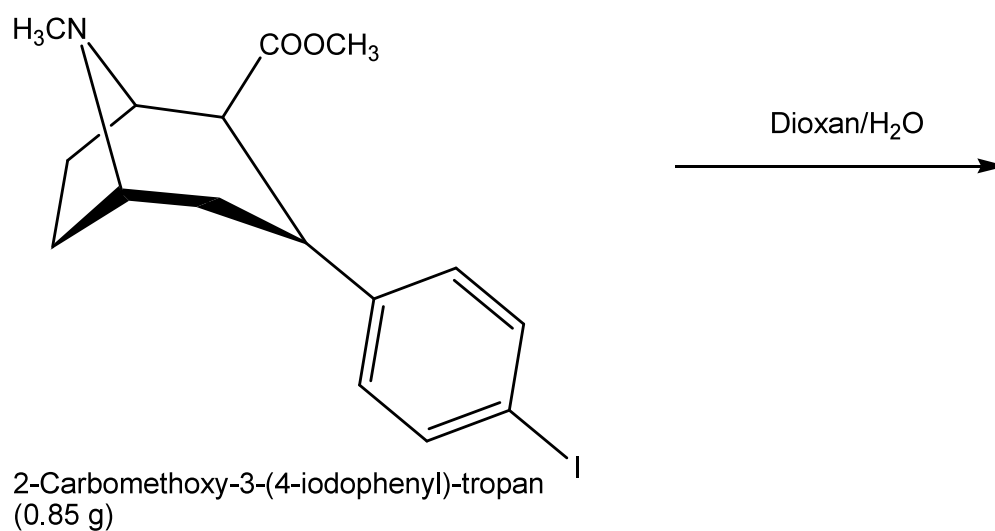


2-Carbomethoxy-3-(4-iodophenyl)-tropan
(0.85 g)

Zu einer Lösung von 2-Carbomethoxy-3-(4-trimethylsilylphenyl)-tropan (846 mg, 2.48 mmol) in Methanol, wird Tetrafluoroborat (1808 mg, 9.3 mmol) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird auf 0°C abgekühlt und mit einer 1M methanolischen ICl

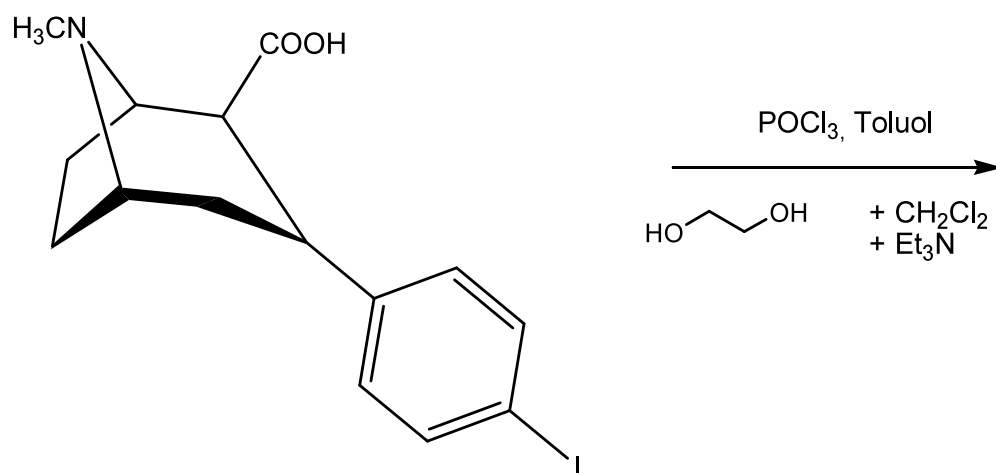
Lösung (9.33 ml) versetzt. Man erwärmt für 2 Stunden auf 25°C. Das Reaktionsgemisch wird mit destilliertem Wasser verdünnt, mittels NH₄OH alkalisiert und mit Dichlormethan extrahiert. Das Produkt wird am Rotavapor zur Trockenen eingedampft.

1.7. Synthese von 2-Carbohydroxy-3-(4-iodophenyl)-tropan [12]

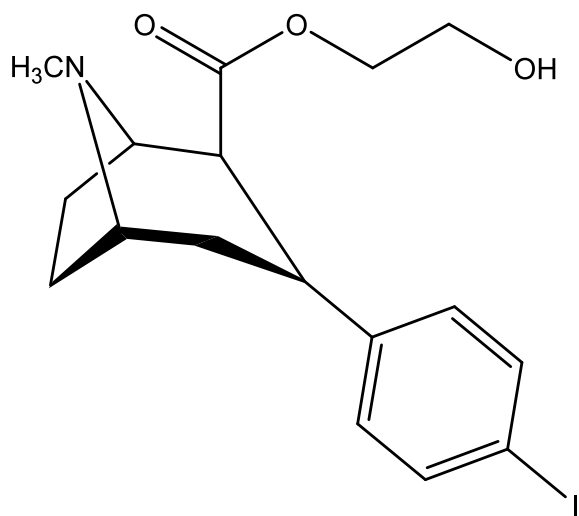


2-Carbomethoxy-3-(4-iodophenyl)-tropan wird in einem 50%-igen Dioxan/Wasser-Gemisch für 6 Stunden unter Rückfluss erhitzt und anschließend abrotiert.

1.8. Synthese von 2-Carboxychloro-3-(4-iodophenyl)-tropan [13]



(3S,5R)-3-(4-iodophenyl)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]octane-2-carboxylic acid
(0.85 g)



(3S,5R)-2-hydroxyethyl 3-(4-iodophenyl)-8-methyl-8-aza-bicyclo[3.2.1]octane-2-carboxylate

Eine Suspension von 2-Carbohydroxy-3-(4-iodophenyl)-tropan (850 mg, 3.03 mmol) in POCl₃ (4.15 ml) wird unter Inertgasbedingungen bei Raumtemperatur 4 Stunden lang gerührt. Überschüssiges POCl₃ wird am Rotavapor entfernt. Toluol (16 ml) wird zugegeben und anschließend am Rotavapor abrotiert und zur Trockenheit eingedampft. Eine Lösung aus frisch vorbereitetem Ethan-1,2-diol (0.288 ml, 260 mg, 16.1 mmol) in 13

ml $\text{CH}_2\text{Cl}_2_{\text{abs}}$ wird, gefolgt von 1.04 ml Et_3N bei 0°C zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird bei 10°C über Nacht gerührt. Anschließend wird mit 50 ml $\text{Aqua}_{\text{dest}}$ verdünnt und mit konzentriertem NH_3 alkalisiert. Es wird darauf 4 x mit je 50 ml Ethylacetat ausgeschüttelt und die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet. Das Filtrat wird am Rotavapor eingeeengt und das erhaltene Öl mittels Säulenchromatographie gereinigt.

IV. LITERATURNACHWEIS

- [1] Pharmazie in unserer Zeit, 6/2005, 455ff.
- [2] <http://de.wikipedia.org/wiki/>
- [3] dtv-Atlas Physik 1, 182ff.
- [4] Mien L.K.
“Radiosynthesis of 3-(2’-[¹⁸F]-fluoro)-flumazenil ([¹⁸F]-FFMZ)”
- [5] Mutschler
„Arzneimittelwirkungen, 8. Auflage“
- [6] Wadsak W.
„Medizinische Radiochemie II, Vorlesungsunterlagen“
- [7] Kathryn I. Keverline-Frantz, John W. Boja, Michael J. Kuhar,
Philip Abraham, Jason P. Burgess, Anita H. Lewin and F. Ivy
Carroll
“Synthesis and Ligand Binding of Tropane Ring Analogues of
Paroxetine”
- [8] F. Ivy Carroll, Coleman M., Lewin A.
„Synthesis and Conformational Analyses of Isomeric Cocains:
A Proton and Carbon-13 Nuclear Magnetic Resonance Study”
- [9] Marek Majewski, Ryszard Lazny
“Synthesis of Tropane Alkaloids *via* Enantioselective
Deprotonation of Tropinone”
- [10] F. Ivy Carroll, Yigong Gao, M. Abdur Rahman, Philip
Abraham, Karol Parham, Anita H. Lewin, John W. Boja and
Michael J. Kuhar

“Synthesis, Ligand Binding, QSAR and CoMFA Study of 3 β -
(p-Substituted phenyl)tropane-2 β -carboxylic Acid Methyl
Esters”

[11] John L. Musachio, Kathryn I. Keverline, F. Ivy Carroll and
Robert F. Dannals

“3 β -(p-Trimethylsilylphenyl)tropane-2 β -carboxylic Acid
Methyl Ester: A New Precursor for the Preparation of
[¹²³I]RTI-55”

[12] F. Ivy Carroll, Pravin Kotian, Ali Dehghani, Jeffrey L. Gray,
Michael A. Kuzomeko, Karol A. Parham, Philip Abraham,
Anita H. Lewin, John W. Boja and Michael J. Kuhar

“Cocaine and 3 β -(4'-Substituted phenyl)tropane-2 β -carboxylic Acid Esters
and Amide Analogues. New High-Affinity and Selective Compounds for
the Dopamine Transporter”

[13] Dongxia Xing, Ping Chen, Robert Keil, Clinton D. Kilts, Bing
Shi, Vernon M. Camp, Gene Malveaux, Timothy Ely, Michael
J. Owens, John Votaw, Margaret Davis, John M. Hoffmann,
Roy A. E. BaKay, Thygarajan Subramaniam, Ray L. Watts
and Mark M. Goodman

“Synthesis, Biodistribution and Primate Imaging of Fluorine-18 Labeled
2 β -Carbo-1'-fluoro-2-propoxy-3 β -(4-
chlorophenyl)tropanes. Ligands for the Imaging of Dopamine
Transporters by positron Emission Tomography”

[14] <http://de.wikipedia.org/wiki/Nuklearmedizin>

[15] Pharmazie in unserer Zeit, 6/2005, 455

[16] <http://de.wikipedia.org/wiki/Radionuklid>

[17] <http://de.wikipedia.org/wiki/Positronenemissionstomographie>

[18] <http://de.wikipedia.org/wiki/Alphastrahlung>

[19] [http://de.wikipedia.org/wiki/Betastrahlung_und /Betazerfall](http://de.wikipedia.org/wiki/Betastrahlung_und/Betazerfall)

V. CURRICULUM VITAE

Persönliche Daten

Name	Alexander Gerald Michael Thiem
geboren	1976, 04. April, Wien
Wohnort	A-2380 Perchtoldsdorf
Eltern	Mag. pharm. Ingrid Thiem (Pharmazeutin) Mag. pharm. Dieter Thiem (Pharmazeut)
Familienstand	ledig

Ausbildung

09/82-06/86 Volksschule in Biedermannsdorf
09/86-06/94 AHS – Keimgasse Mödling
09/94-jetzt Pharmazie und Ethnologie an der Universität Wien

Arbeitspraxis

07/94-09/94 Ferialpraxis bei Herba Chemosan HC Wien 3
07/97-09/97 Ferialpraxis in der Schloßapotheke, Kottlingbrunn
01/97-06/98 Teilzeitarbeit in der Kur Apotheke, Bad Vöslau
06/98-08/98 Ferialpraxis bei Herba Chemosan HC Wien 3 &
Teilzeitarbeit in der Kur Apotheke, Bad Vöslau
08/98-09/98 Teilzeitarbeit in der Kur Apotheke, Bad Vöslau
09/98-12/98 Teilzeitarbeit bei Herba Chemosan HC Wien 3 &

	Teilzeitarbeit in der Kur Apotheke, Bad Vöslau
12/98-03/99	Teilzeitarbeit bei Herba Chemosan HC Wien 3 & Teilzeitarbeit in der Kur Apotheke, Bad Vöslau
03/99-01/01	Teilzeitarbeit in der Kur Apotheke, Bad Vöslau & Teilzeitarbeit bei Diving, Sport & Travel, Wien 5
01/01-07/01	Teilzeitarbeit in der Kur Apotheke, Bad Vöslau
07/01-08/01	Ferialpraxis bei Herba Chemosan & Teilzeitarbeit in der Kur Apotheke, Bad Vöslau
08/01-08/02	Teilzeitarbeit in der Kur Apotheke, Bad Vöslau
08/02-10/02	Ferialpraxis bei Herba Chemosan & Teilzeitarbeit in der Kur Apotheke, Bad Vöslau
10/02-jetzt	Teilzeitarbeit in der Kur Apotheke, Bad Vöslau