



universität  
wien

# DIPLOMARBEIT

Titel der Diplomarbeit

„Synthese neuer Isochroman-PET-Prekursoren und  
Referenzverbindungen als  
Noradrenalinwiederaufnahmehemmer“

verfasst von

Silvia Podlipnig

angestrebter akademischer Grad

Magistra der Pharmazie (Mag.pharm.)

Wien, 2015

Studienkennzahl lt. Studienblatt:

A 449

Studienrichtung lt. Studienblatt:

Diplomstudium Pharmazie

Betreut von:

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



## **Vorwort**

Die experimentellen Arbeiten zu dieser Diplomarbeit wurden im Zeitraum März 2014 bis Juni 2014 am Department für Arzneistoffsynthese der Universität Wien erstellt.

Ich möchte mich an dieser Stelle ganz besonders beim Leiter des Departments, ao. Univ.-Prof. Mag. Dr. Helmut Spreitzer für die Themenstellung, die Betreuung und die Korrektur dieser Arbeit bedanken.

Weiterer Dank gilt Mag. pharm. Dr. rer. nat. Catharina Neudorfer für die hervorragende praktische Betreuung, die vielen freundschaftlichen Ratschläge und Geduld.

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

Von ganzen Herzen möchte ich mich bei meinen Eltern Helga und Alois Podlipnig, meinem Bruder Markus und natürlich der ganzen Familie für die Ermöglichung meines Studiums, die finanzielle und moralische Unterstützung und nicht zuletzt für ihre Liebe bedanken. Dieses Studium wäre ohne sie nicht möglich gewesen.

Besonderer Dank gilt auch meinem Freund Christian Holzer, der mich über die ganzen Jahre begleitet und unterstützt hat und mir auch immer in schwierigen Phasen zur Seite gestanden ist.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1.</b>	<b>Einleitung .....</b>	<b>9</b>
1.1.	Noradrenalin und der Noradrenalintransporter.....	9
1.1.1.	Noradrenalintransporter .....	9
1.1.2.	Noradrenalin .....	9
1.2.	Krankheiten im Zusammenhang von NET .....	10
1.2.1	ADHS.....	10
1.2.2.	Kokainabhängigkeit .....	11
1.2.3.	Braunes Fettgewebe .....	11
1.3.	Relevanz .....	13
1.4.	Positronen Emissions Tomographie .....	13
1.4.1.	Radiopharmaka .....	14
1.4.2.	Voraussetzungen an einen PET-Tracer.....	14
<b>2.</b>	<b>Eigene Untersuchungen .....</b>	<b>16</b>
2.1.	Zielsetzung.....	16
2.2.	2-Fluoro-N- [((3S,4S)-4-(2-methylphenoxy)-3,4-dihydro-1H-isochromen-3-yl) methyl]ethanamin .....	18
2.2.1.	Versuch der Herstellung von 3-((Diprop-2-en-1-ylamino)methyl)-3,4-dihydro- 1H-isochroman-4-ol über 3-((diprop-2-en-1-ylamino)methyl)-1H-isochroman- 4(3H)-on.....	20
2.2.2.	Versuch der Herstellung von 2-((4-Oxo-3,4-dihydro-1H-isochroman-3- yl)methyl)-1H-isoindolin-1,3(2H)-dion.....	21
2.2.3.	Versuch der Herstellung von 2-((4-Oxo-3,4-dihydro-1H-isochroman-3- yl)methyl)-1H-isoindolin-1,3(2H)-dion über das Chlorid .....	22
2.2.4.	Versuch der Herstellung von 3-((Diprop-2-en-1-ylamino)methyl)-3,4-dihydro- 1H-isochroman-4-ol über Trifluormethansulfonsäure .....	24
2.2.5.	Versuch über das Sulfonat .....	26
2.3.	Neue Verbindungen .....	27
2.3.1.	Syntheseweg von 1-((3S,4S)-4-(2-Fluor-6-(trifluormethyl)phenoxy)-3,4- dihydro-1H-isochroman-3-yl)-N,N-dimethylmethanamin.....	27

2.3.2.	Syntheseweg von <i>N</i> -Methyl-1-((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-4-(2-(trifluormethyl)phenoxy)-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -isochroman-3-yl)methanamin und 2-Fluor- <i>N</i> -methyl- <i>N</i> -(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-4-(2-(trifluormethyl)phenoxy)-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -isochroman-3-yl)methyl)ethanamin .....	28
2.3.3.	Syntheseweg von 1-((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-4-(2-Bromphenoxy)-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -isochroman-3-yl)- <i>N,N</i> -dimethylmethanamin, <i>N,N</i> -Dimethyl-1-((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-4-(2-methylphenoxy)-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -isochroman-3-yl)methanamin, <i>N</i> -Methyl-1-((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-4-(2-methylphenoxy)-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -isochroman-3-yl)methanamin und 2-Fluor- <i>N</i> -methyl- <i>N</i> -(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-4-(2-methylphenoxy)-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -isochroman-3-yl)methyl)ethanamin.....	30
<b>3.</b>	<b>Experimenteller Teil.....</b>	<b>33</b>
3.1.	Verbindungen zur Herstellung von 1-((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-4-(2-methylphenoxy)-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -isochroman-3-yl)methanamin.....	33
3.1.1.	3-(Hydroxymethyl)-1 <i>H</i> -isochroman-4(3 <i>H</i> )-on.....	33
3.1.2.	3-(Chlormethyl)-1 <i>H</i> -isochroman-4(3 <i>H</i> )-on .....	36
3.1.3.	(4-Oxo-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -isochroman-3-yl)methyltrifluormethansulfonat .....	37
3.1.4.	3-[(Diprop-2-en-1-ylamino)methyl]-1 <i>H</i> -isochroman-4(3 <i>H</i> )-on .....	38
3.2.	Neue Verbindungen .....	39
3.2.1.	1-((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-4-(2-Fluor-6-(trifluormethyl)phenoxy)-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -isochroman-3-yl)- <i>N,N</i> -dimethylmethanamin.....	39
3.2.2.	1-((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-4-(2-Bromphenoxy)-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -isochroman-3-yl)- <i>N,N</i> -dimethylmethanamin.....	40
3.2.3.	<i>N,N</i> -Dimethyl-1-((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-4-(2-methylphenoxy)-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -isochroman-3-yl)methanamin .....	41
3.2.4.	<i>N</i> -Methyl-1-((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-4-(2-methylphenoxy)-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -isochroman-3-yl)methanamin .....	42
3.2.5.	<i>N</i> -Methyl-1-((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-4-(2-(trifluormethyl)phenoxy)-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -isochroman-3-yl)methanamin .....	43
3.2.6.	2-Fluorethyltrifluormethansulfonat.....	43
3.2.7.	2-Fluor- <i>N</i> -methyl- <i>N</i> -(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-4-(2-(trifluormethyl)phenoxy)-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -isochroman-3-yl)methyl)ethanamin.....	44
3.2.8.	2-Fluor- <i>N</i> -methyl- <i>N</i> -(((3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-4-(2-methylphenoxy)-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -isochroman-3-yl)methyl)ethanamin.....	45

<b>4.</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>46</b>
<b>5.</b>	<b>Anhang.....</b>	<b>48</b>
5.1.	Spektren .....	48
<b>6.</b>	<b>Curriculum Vitae.....</b>	<b>61</b>

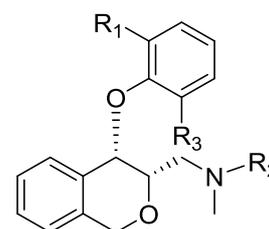
## Zusammenfassung

Da eine Fehlfunktion des Noradrenalintransporters bei vielen verschiedenen Krankheiten wie Aufmerksamkeitsdefizitsyndrom, Kokainabhängigkeit und Aktivierung von braunem Fettgewebe eine wichtige Rolle spielt, ist die Untersuchung dieses Transporters von großem Interesse.

Ziel dieser Diplomarbeit war die Synthese von Referenzverbindungen und Precursoren von F-18- und C-11- markierten Radiotracern zur Anwendung im Bereich der Positronen-Emissions-Tomographie um damit Regulations und Dysregulationsmechanismen des Noradrenalintransporters zu untersuchen.

In Vorgängerstudien wurden verschiedene Isochromanderivate in Bezug auf ihre Affinität und Selektivität am Noradrenalin Transporter untersucht, was ausschlaggebend für die Synthesen der vorliegenden Arbeit war. In Anlehnung an diese Studien wurden einige dieser Synthesen aufgegriffen und die Substanzbibliothek um zwei neue Derivate (3 und 6) erweitert. Die hergestellten Verbindungen sollten in weiterführenden Studien auf ihre Affinität zum Noradrenalintransporter getestet werden.

Verbindung	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>
1	CF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	F
2	CF <sub>3</sub>	H	H
3	CF <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> F	H
4	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H
5	CH <sub>3</sub>	H	H
6	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> F	H



Schema 1

Im Rahmen dieser Diplomarbeit wurden 4 Referenzverbindungen (1, 3, 4, 6) synthetisiert und spektroskopisch analysiert, die in weiterführenden Studien an der Medizinischen Universität Wien hinsichtlich ihrer Affinität und Selektivität zum Noradrenalintransporter getestet werden. Als Ausgangsverbindungen für radiochemische Synthesen zur Produktion von PET-Tracern dienen die Precursoren (2, 5).

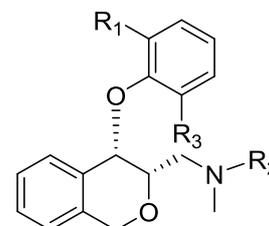
## Abstract

Since malfunction of the norepinephrine transporter (NET) plays an important role a variety of diseases such as attention deficit hyperactivity disorder as well as in substance abuse (cocaine dependence), the analysis of this respective transporter is of major interest.

The aim of this thesis was the synthesis of reference compounds and precursors for radiolabelling with  $^{18}\text{F}$  and  $^{11}\text{C}$  and the application of these derivatives in the field of positron emissions tomography for the investigation of the norepinephrine transporter.

In previous studies several isochromane containing compounds were evaluated regarding their affinity and selectivity towards the norepinephrine transporter. This work focused on the synthesis of several known derivatives (1, 2, 4 and 5) and the preparation of two new compounds (3 and 6). In following studies, all compounds will be investigated in regard to their affinity and selectivity towards the norepinephrine transporter.

compound	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>
1	CF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	F
2	CF <sub>3</sub>	H	H
3	CF <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> F	H
4	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H
5	CH <sub>3</sub>	H	H
6	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> F	H



Scheme 1

A total of four reference compounds (1, 3, 4, 6) was synthesized and spectroscopically analysed. These compounds will serve for NET affinity and selectivity tests at the Medical University of Vienna. The respective precursors (2, 5) will be employed as starting materials for radiolabelling reactions.

# 1. Einleitung

## 1.1. Noradrenalin und der Noradrenalintransporter (NET)

### 1.1.1. Noradrenalintransporter (NET)

Der Noradrenalintransporter ist ein Natrium-Chlorid-abhängiger Monoamintransporter, der an noradrenergen Neuronen im Hirn lokalisiert ist. Der Dopamin-, Adrenalin-, Gaba- und Serotonintransporter gehören auch in diese Gruppe. Der Noradrenalintransporter ist hauptsächlich für die Wiederaufnahme von Noradrenalin im synaptischen Spalt verantwortlich, kann aber auch extrazelluläres Dopamin aufnehmen. Ein Mangel an Noradrenalintransportern wird mit vielen psychischen und autonomen Erkrankungen wie zum Beispiel ADHS und Depressionen in Verbindung gebracht. Darum ist der NET auch ein wichtiger Angriffspunkt von trizyklischen Antidepressiva, Psychostimulantien und Drogen wie Kokain und Amphetamine. Letztere interagieren mit dem Transporter und führen zu einer Erhöhung der extrazellulären Noradrenalin-Konzentration im postsynaptischen Spalt. [1, 2, 3]

### 1.1.2. Noradrenalin

Noradrenalin gehört wie Adrenalin zu den Katecholaminen und ist ein Neurotransmitter. Durch Aufnahme der Aminosäure Tyrosin in das Axoplasma startet die Biosynthese von Noradrenalin. Tyrosin wird zuerst zu Dihydroxyphenylalanin (Dopa) hydrolysiert und dann zu Dopamin decarboxyliert. Anschließend wird Dopamin durch die Dopamin- $\beta$ -Hydroxylase zu Noradrenalin hydroxyliert. Die Speicherung des Noradrenalins erfolgt in Speichergranula mithilfe eines vesikulären Monoamin-Transporter (VMAT) und einer Protonenpumpe. [2]

Durch Depolarisation der Axoplasmamembran wird Noradrenalin exozytotisch in den synaptischen Spalt abgegeben. Dort löst es einerseits Erregung an postsynaptischen Rezeptoren und präsynaptischen sympathischen Rezeptoren aus. Das restliche Noradrenalin wird andererseits als Feed-back-Mechanismus durch den Noradrenalin-Transporter (NET) ins präsynaptische Neuron wieder aufgenommen. Ca. 90 % des freigesetzten Noradrenalins wird so

rasch wieder inaktiviert. Im Neuron wird es einerseits mittels Catechol-O-Methyl-Transferase (COMT) oder andererseits durch Monoaminoxidasen (MAO) abgebaut. [2]

Noradrenalin spielt eine wichtige Rolle bei physiologischen Funktionen, wie zum Beispiel Aufmerksamkeit, Erregung, Stimmungsregulation sowie Schlafregulation. Es hat auch einen großen Einfluss auf das endokrine und das vegetative Nervensystem, wobei durch eine abnorme Regulierung verschiedene pathologische Zustände auftreten können. Solche können zum Beispiel neurodegenerative und psychiatrische Erkrankungen sowie Herz-Kreislauf-Erkrankungen sein. [1, 4]

## **1.2. Krankheiten im Zusammenhang von NET**

Durch den Noradrenalin-Transporter wird die Konzentration von Noradrenalin im synaptischen Spalt genau geregelt. Durch eine Dysfunktion des Transporters kann sich die Menge des Noradrenalins nun erhöhen oder erniedrigen, was Auswirkungen auf neurologische Funktionen sowie kardiovaskuläre und metabolische Funktionen hat. [1]

So wird eine verminderte Noradrenalin-Konzentration mit neurologischen Erkrankungen, wie Depression und auch Herz-Kreislauf-Erkrankungen, wie Bluthochdruck, Kardiomyopathie und Herzinsuffizienz in Verbindung gebracht. Weiteres wurde bei ADHS, Schizophrenie, Selbstmord und Kokainabhängigkeit auch über eine Dysfunktion des Noradrenalin-Transporters berichtet. Eine neuere Erkenntnis ist die Involvierung des NET in Diabetes und Fettsucht, da Noradrenalin auch braunes Fettgewebe aktiviert. [1]

### **1.2.1. Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Syndrom (ADHS)**

ADHS geht einher mit mangelhafter Aufmerksamkeit und Konzentrationsfähigkeit, die bereits sehr früh beginnt, in der Regel noch vor dem 7. Lebensjahr, und die in manchen Fällen auch bis hin ins Erwachsenenalter bestehen bleibt. Die Symptome zeichnen sich durch motorische Bewegungsunruhe (Hypermotorik), Unaufmerksamkeit und Störungen des Sozialverhaltens aus. Die Folge können psychische Entwicklungsstörungen, Kommunikationsschwierigkeiten und Lernschwierigkeiten sein, einhergehend mit einem Leistungsabfall in der Schule. [1, 2, 5]

Ursachen von ADHS werden mit Polymorphismen im Gen von NET, die zu einer verminderten Expression oder Aktivität dieses Transporters führen, assoziiert. Aber auch Umweltfaktoren, wie Rauchen in der Schwangerschaft oder Umweltgifte, können ADHS verursachen. [1, 2]

### **1.2.2. Kokainabhängigkeit**

Kokain gehört zu den indirekten Sympathomimetika, deren Wirkung darauf beruht, Noradrenalin aus den Speichergranula freizusetzen und/oder die Wiederaufnahme von Noradrenalin aus dem synaptischen Spalt in das Axoplasma zu hemmen. Kokain blockiert hauptsächlich den Noradrenalintransporter und erhöht somit die NoradrenalinKonzentration im synaptischen Spalt. Daraus resultiert nach dem Konsum eine erhöhte Bewegungsaktivität und gehobene Stimmung mit Euphorie. Es kann aber auch wie andere Suchtmittel, Angst und Nervosität vermitteln. [1, 2] Kokainabhängigkeit ist eine chronisch, rezidivierende Erkrankung, die mit somatischen, psychischen und natürlich auch rechtlichen Komplikationen einhergeht. Sie gilt als weltweit sehr bedeutende Krankheit und kann auch zu erhöhter Kriminalität und Gewalt führen. [1]

Recht früh verfolgt wurde die Kokainauswirkung auf den Dopamintransporter und Dopaminspiegel in Bezug auf längerfristige Einnahme des Suchtmittels. Es wurde lange geglaubt, dass die Auswirkungen auf das Verhalten, Bewegungsstimulation und Belohnung vom Dopaminsystem vermittelt werden. Allerdings wurde bewiesen, dass Kokain nicht nur ein Inhibitor vom Dopamintransporter sondern auch vom Serotonin- und Noradrenalintransporter ist. Bis jetzt ist nur wenig über den Noradrenalintransporter bezüglich seiner Funktion und Regulation bei einer Kokainabhängigkeit bekannt. [1]

### **1.2.3. Braunes Fettgewebe**

Das braune Fettgewebe, welches nicht nur beim Menschen sondern auch in allen Säugetieren außer bei Schweinen vorkommt, kann in seinen Mitochondrien durch Oxidation aus Fettsäuren Wärme produzieren (Thermogenese). Beim Menschen wird so vor allem bei Säuglingen die Körpertemperatur geregelt, da diese durch die geringe Körpergröße mehr Wärme verlieren und das thermoregulierende Kältezittern noch nicht so ausgeprägt ist. Im Zuge des Alterns nimmt die Menge des braunen Fettgewebes bis zu einem gewissen Prozentsatz ab. Besonders wichtig ist

das braune Fettgewebe auch bei Säugetieren, die Winterschlaf halten. Nur so können sie ohne Nahrungsaufnahme die kalte Jahreszeit überleben. [1, 6]

Das braune Fettgewebe unterscheidet sich vom Weißen hauptsächlich durch die hohe Dichte an Mitochondrien, welche auch für die Farbe verantwortlich sind. Während das weiße Fettgewebe also primär für die Speicherung von Energie verantwortlich ist, verbrennt das braune Fettgewebe Energie und begünstigt Thermogenese. Ausgelöst wird das Verfahren der Wärmeerzeugung hauptsächlich durch das sympathische Nervensystem. So wird Noradrenalin aus den sympathischen Nervenendigungen freigesetzt und interagiert mit  $\beta_3$ -Rezeptoren an der Oberfläche von braunen Fettgewebszellen. Diese lösen nun eine Kaskade von Aktivierungsverfahren aus: Die aktivierte Lipase verwandelt Triglyceride in freie Fettsäuren, die dann mithilfe eines Transporters in die Mitochondrien geschleust werden. Durch  $\beta$ -Oxidation entsteht dann ein Substrat welches das braune Fettgewebsspezifische Protein UCP 1 aktiviert und Wärme erzeugt. [1, 7]

Ein wichtiger Faktor der Thermogenese des braunen Fettgewebes ist die Nahrungsaufnahme. Besonders bei Diäten mit reduzierter Proteinaufnahme wird die Anzahl von braunen Fettgewebszellen und UCP 1 erhöht. In diesem Zusammenhang wurde das braune Fettgewebe in Bezug auf Fettsucht und dessen Therapie untersucht. Es hat sich gezeigt, dass sich eine Erhöhung des braunen Fettgewebes positiv auf den Grundumsatz auswirkt. Die Aktivierung der Thermogenese zur Reduktion des Körpergewichtes ist allerdings keine neue Idee. Mehrere Medikamente, die auf das sympathische Nervensystem wirken und das braune Fettgewebe erhöhen, wurden entwickelt. Allerdings wurde deren Anwendung aufgrund verschiedener Nebenwirkungen, wie z. B. Auswirkungen auf das Herz-Kreislauf-System ausgelassen. [1, 7]

Um ein besseres Verständnis vom Zusammenhang vom braunen Fettgewebe und dem Noradrenalintransporter bezüglich Adipositas und Diabetes zu erhalten, sind noch viele Untersuchungen nötig. Eine geeignete und nicht invasive Methode hierfür ist die Positronen-Emissions-Tomographie. Dieser Ansatz ist ziemlich neu und erfordert viele weitere Studien um mehr Informationen über den Noradrenalintransporter und dessen Auswirkungen auf das braune Fettgewebe zu gewinnen. [1]

### **1.3. Relevanz**

Durch die vielen Erkrankungen, die eine Dysregulation des Noradrenalinsystems auslösen können, spielt die Untersuchung dieses Noradrenalintransporters eine große Rolle. Zu diesem Zweck sind Informationen über den Noradrenalinfluss im Transporter sowie auch die Dichte des Transporters bei gesunden und kranken Lebewesen erforderlich. Die dafür am besten geeignete und auch genaueste Methode um diese Informationen zu gewinnen ist die Positronen-Emissions-Tomographie (PET). Um einen vollständigen Einblick in die molekularen Veränderungen des noradrenergen Systems zu erhalten, müssen vorher aber geeignete NET-PET Radioliganden entwickelt werden. [1]

Ein Hauptproblem der Entwicklung von NET-PET Radioliganden ist die Tatsache, dass nicht nur der Noradrenalintransporter sondern auch der Dopamin- und Serotonintransporter an neurologischen und kardiovaskulären Erkrankungen beteiligt ist. Diese haben einerseits hohe Strukturähnlichkeit zum Noradrenalintransporter, andererseits kommen sie in höheren Dichten als der NET im Hirn vor. So können Verbindungen, die am Noradrenalintransporter binden, auch mit Dopamin- und Serotonintransporter affin sein. Daher müssen Radiotracer, die ausschließlich am NET binden sollen, eine hohe Affinität zu diesem aufweisen und außerdem eine geringe unspezifische Bindung. [1]

### **1.4. Positronen-Emissions-Tomographie (PET)**

Die Positronen-Emissions-Tomographie, kurz PET beruht auf der Detektion von Gammaquanten, die beim Zusammentreffen von Positronen mit ihren Antiteilchen, den Elektronen entsteht. Sie ist ein bildgebendes und nicht invasives Verfahren zur Sichtbarmachung von molekularer Interaktion, Genexpression, Signaltransduktion und metabolischen Prozessen im lebenden Organismus. Sie wird vorwiegend in der Kardiologie, Onkologie, Neurologie und Forschung eingesetzt. [1, 8, 9]

Wichtig bei der PET ist der PET Radiotracer, eine zielspezifische chemische Verbindung, die mit einem geeigneten kurzlebigen positronen-emittierenden Radioisotop versehen wird. Hauptsächlich verwendet werden dafür die Nuklide  $^{18}\text{F}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$  und  $^{15}\text{O}$ . Die Vorteile dieser PET-Nuklide liegen vor allem in der kurzen Halbwertszeit, die vor allem für Patienten wegen der kurzen Expositionsdauer von Nutzen ist. Außerdem kann prinzipiell jedes organische Molekül so radioaktiv markiert werden. [1, 9]

Der Radiotracer wird durch Injektion dem Tier oder auch dem Mensch verabreicht. Die Mengen liegen dabei im nano- oder picomolaren Bereich. Die Positronen treffen nach Injektion auf Elektronen im Körper und lösen damit das Annihilationsereignis aus, wobei zwei Photonen in entgegengesetzte Richtung ausgesandt werden. Diese Photonen können nun von ringförmig um den Patienten angeordneten Detektoren erfasst und in tomographische Bildern umgewandelt werden. [1]

Das PET Verfahren dient nicht nur zum diagnostisch-klinischen Zweck, sondern wird auch zur Grundlagenforschung *in vivo* oder bei präklinische Studien verwendet. Seit neuestem werden damit auch Arzneimittelwirkungen erforscht, um Behandlungsstrategien und Dosierungen zu verbessern. [1]

#### **1.4.1. Radiopharmaka**

Radiopharmaka sind radioaktiv markierte Arzneimittel, die für die Abbildung von physiologischen Funktionen *in vivo* bestimmt sind. Hauptsächlich eingesetzt werden Radiopharmaka in der Nuklearmedizin. Sie bestehen aus einer Molekülstruktur, die für die Wechselwirkung im Körper verantwortlich ist, und einem positronen-emittierendem Isotop, welches als Signal, durch Verwenden von nuklearmedizinischen Methoden nachgewiesen werden kann. Eine nicht-radioaktive Verbindung und ihre analoge radioaktive Verbindung haben im lebenden Organismus dieselbe Metabolisierung, darum können Radiopharmaka zur Darstellung von pathologischen Veränderungen verwendet werden. [1, 10]

#### **1.4.2. Voraussetzungen an einen PET-Tracer**

Die wichtigste Eigenschaft für einen guten PET-Tracer ist eine hohe Affinität und Selektivität an ihrem Zielort und eine niedrige unspezifische Bindung. Außerdem ist ein wichtiger Faktor bei der Entwicklung neuer PET-Tracer die Fähigkeit, die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden. Die Blut-Hirn-Schranke dient als eine physiologische Barriere, um das Hirn vor Krankheitserregern und Botenstoffen, die im Blut zirkulieren, zu schützen. Sie besteht aus Endothelzellen, die eng miteinander verknüpft sind. Hydrophile Moleküle, wie Peptide oder Proteine können diese Schranke nicht überwinden, für kleine Moleküle wie O<sub>2</sub> oder CO<sub>2</sub> sowie lipophile Verbindungen stellt sie kein Hindernis dar. [1, 11]

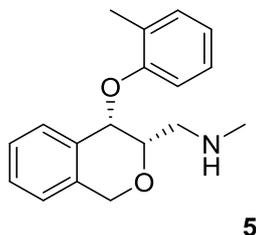
Weiteres sollte von dem PET-Tracer keine störenden radioaktiven Metaboliten ausgehen, die am Zielort zu unerwünschten verstärkten Bindungssignalen führen. Auch eine geringe Plasmaproteinbindung ist von Bedeutung, da es ansonsten nicht für die Diffusion aus dem vaskulären Raum verfügbar ist. [1]

## 2. Eigene Untersuchungen

### 2.1. Zielsetzung

Ziel dieser Diplomarbeit war die Synthese von Precursoren von  $^{18}\text{F}$  und  $^{11}\text{C}$  markierten Radiotracer zur Anwendung als Positronen-Emissions-Tomographie-Tracer des Noradrenalintransporters.

S. Hudson *et al* [12] untersuchte mehrere Verbindungen auf Affinität und Selektivität des Noradrenalintransporters. Darunter auch das N-methyl-1-((3S,4S)-4-(o-tolyloxy)isochroman-3-yl)methanamin (5), welches beim Noradrenalintransporter eine hohe Affinität aufwies. Die Affinität auf den Serotonintransporter und Dopamintransporter war nur gering.

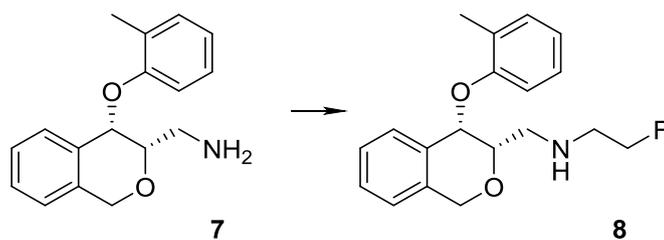


Schema 2

Daher wurden weitere Verbindungen zur Untersuchung synthetisiert, um eine Struktur mit noch besserer Affinität zu finden.

Ursprünglicher Plan dieser Diplomarbeit war es, in Anlehnung an Hudson *et al* [12] 1-((3S,4S)-4-(2-methylphenoxy)-3,4-dihydro-1H-isochroman-3-yl)methanamin (7)

zu synthetisieren, das als Prekursor zur radioaktiven Markierung dienen sollte und weiters für die Umsetzung zu 2-Fluor-N- [((3S,4S)-4-(2-methylphenoxy)-3,4-dihydro-1H-isochroman-3-yl)methyl]ethanamin (8), das als Referenzverbindung für präklinische Untersuchungen gedacht war:

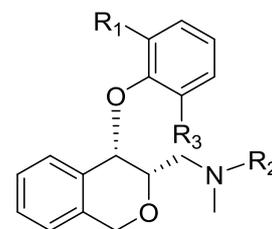


**Schema 3**

Da die äußerst zeitintensiven Versuche, die eigentliche Zielverbindung 1-((3*S*,4*S*)-4-(2-Methylphenoxy)-3,4-dihydro-1*H*-isochroman-3-yl)methanamin (7) herzustellen, schon bei der Zwischenstufe nämlich dem 3-((Diprop-2-en-1-ylamino)methyl)-3,4-dihydro-1*H*-isochroman-4-ol (11) scheiterten, wurden nach Absprache mit dem Allgemeinen Krankenhaus Wien neue Zielverbindungen als Referenzsubstanzen für die präklinischen Studien gewählt. Die jeweiligen Prekursoren für die spätere radioaktive Markierung wurden als sekundäre Amine gewählt.

Die Synthesen dieser sechs Verbindungen wurden in Anlehnung an Hudson *et al* [12] durchgeführt.

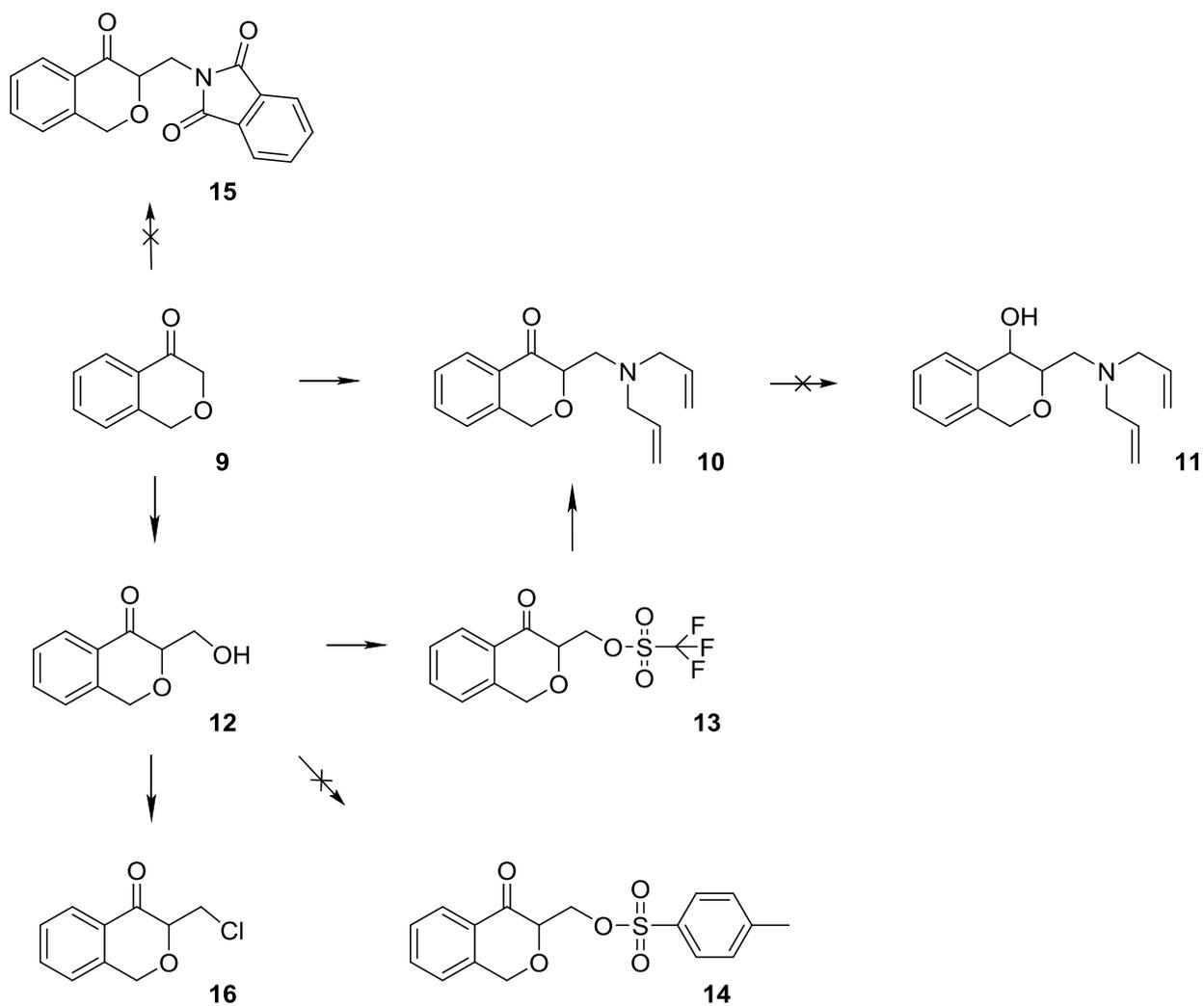
Verbindung	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>
1	CF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	F
2	CF <sub>3</sub>	H	H
3	CF <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> F	H
4	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H
5	CH <sub>3</sub>	H	H
6	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> F	H



**Schema 1**

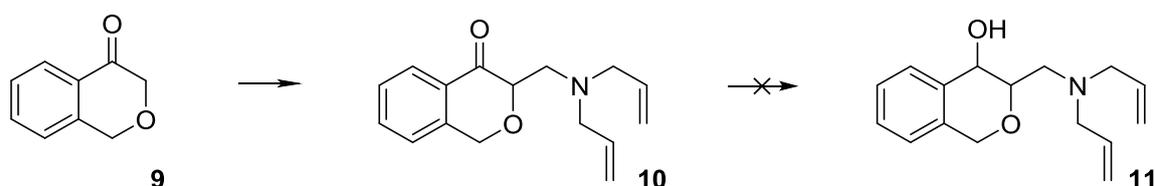
## 2.2. 2-Fluoro-N- [((3S,4S)-4-(2-methylphenoxy)-3,4-dihydro-1H-isochroman-3-yl)methyl]ethanamin (8)

Ausgangsprodukt dieser Synthese war 1H-Isochroman-4(3H)-on (9), welches im ersten Schritt zu 3-((Diprop-2-en-1-ylamino)methyl)-3,4-dihydro-1H-isochroman-4-ol (11) synthetisiert werden sollte. Diese Reaktion wurde wegen unzufriedener Ergebnisse auf verschiedene Arten durchgeführt: Über 3-((Diprop-2-en-1-ylamino)methyl)-1H-isochroman-4(3H)-on (10) zu 3-((Diprop-2-en-1-ylamino)methyl)-3,4-dihydro-1H-isochroman-4-ol (11). Von 1H-Isochroman-4(3H)-on (9) über 3-(Hydroxymethyl)-1H-isochroman-4(3H)-on (12), (4-Oxo-3,4-dihydro-1H-isochroman-3-yl)methyltrifluormethansulfonat (13) und dann über 3-((Diprop-2-en-1-ylamino)methyl)-1H-isochroman-4(3H)-on (10) zu 3-((Diprop-2-en-1-ylamino)methyl)-3,4-dihydro-1H-isochroman-4-ol (11). Über 3-(Hydroxymethyl)-1H-isochroman-4(3H)-on (12) zu (4-Oxo-3,4-dihydro-1H-isochroman-3-yl)methyl-4-methylbenzonsulfonat (14). Von 1H-Isochroman-4(3H)-on (9) zu 2-((4-Oxo-3,4-dihydro-1H-isochroman-3-yl)methyl)-1H-isoindolin-1,3(2H)-dion (15). Und über 3-(Hydroxymethyl)-1H-isochroman-4(3H)-on (12) zu 3-(Chloromethyl)-1H-isochroman-4(3H)-on (16):



**Schema 4**

**2.2.1. Versuch der Herstellung von 3-((Diprop-2-en-1-ylamino)methyl)-3,4-dihydro-1H-isochroman-4-ol (11) über 3-((Diprop-2-en-1-ylamino)methyl)-1H-isochroman-4(3H)-on (10):**



Schema 5

**Darstellung von 3-((Diprop-2-en-1-ylamino)methyl)-1H-isochroman-4(3H)-on (10)**

In Anlehnung an Hudson *et al* [12] wurde versucht mit Diallylamin, Salzsäure, 1H-Isochroman-4(3H)-on (9) und Paraformaldehyd 3-((Diprop-2-en-1-ylamino)methyl)-1H-isochroman-4(3H)-on (10) herzustellen. Ein in der Literatur beschriebener Niederschlag ist nicht ausgefallen, darum wurde das Reaktionsgemisch säulenchromatographisch getrennt. Es wird jedoch vermutet, dass sich das Produkt auf der Säule zersetzt hat, da nach der Aufreinigung die Allylgruppen des Moleküls durch NMR-spektroskopische Analysen nicht mehr nachgewiesen werden konnten.

Bei dem zweiten Versuch 3-((Diprop-2-en-1-ylamino)methyl)-1H-isochroman-4(3H)-on (10) herzustellen wurde im Unterschied zum ersten Versuch die Reaktionsdauer auf 4 Tage erhöht. Es wurde mittels Dünnschichtchromatographie der Reaktionsverlauf laufend überprüft. Es wurde ein Produkt erhalten, allerdings waren die Reinheit und die Ausbeute schlecht.

Es wurde auch versucht, den im Reaktionsgemisch enthaltenen Diethylether nach dem Ansetzen wieder einzudampfen um dann beim Erhitzen unter Rückfluss mit 2-Propanol eine höhere Temperatur und eine bessere Umsetzung des gewünschten Produktes zu erreichen. Es hat sich bei diesem Versuch wieder kein Niederschlag gebildet und es wurde vermutet, dass sich eventuell durch die in der Reaktionsmischung vorhandene Salzsäure ein Salz gebildet hat. Daraufhin wurde das Gemisch mit Natronlauge neutralisiert. Trotz säulenchromatographischer Trennung wurde wieder nur ein sehr unreines Produkt erhalten.

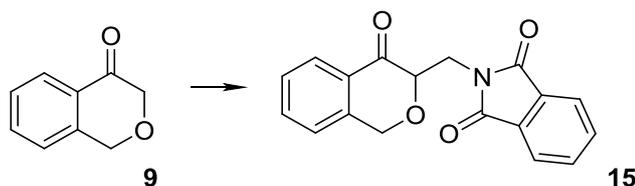
Nachdem das gewünschte Produkt durch oben beschriebene Versuche entweder gar nicht oder nur in unzufrieden stellender Reinheit hergestellt werden konnte, wurde in einem letzten Versuch, 3-((Diprop-2-en-1-ylamino)methyl)-1*H*-isochroman-4(3*H*)-on (10) herzustellen, eine Mannich-Synthese in Anlehnung an das Organikum [13] durchgeführt. Dabei erwies sich die Zugabe von 1 Äquivalenten Salzsäure als geeignet, da NMR-spektroskopische Untersuchungen des Rohproduktes vielversprechend waren. Nach der Durchführung einer RP-Säulenchromatographie jedoch musste festgestellt werden, dass sich das gewünschte Produkt zersetzte.

### Darstellung von 3-((Diprop-2-en-1-ylamino)methyl)-3,4-dihydro-1*H*-isochroman-4-ol (11)

Wie bei Hudson *et al* [12] beschrieben, wurde versucht, das Edukt mit L-Selektride bei -40°C zum Alkohol umzusetzen. Nach der Aufarbeitung konnte aber keine der erhaltenen Fraktionen als Produkt identifiziert werden.

Bei einem anderen Versuch wurde L-Selektride bei -30°C hinzugegeben. Danach wurde das Gemisch auf 0°C erwärmt, verdünnt und mehrmals gewaschen. Zum Schluss wurde das Produkt mit Salzsäure extrahiert, wieder gewaschen und eingedampft. Leider musste nach NMR-spektroskopischer Analyse festgestellt werden, dass weder die isolierte Fraktion, noch die zusätzlich erhaltenen Fraktionen das gewünschte Produkt enthielten.

### 2.2.2. Versuch der Herstellung von 2-((4-Oxo-3,4-dihydro-1*H*-isochroman-3-yl)methyl)-1*H*-isoindolin-1,3(2*H*)-dion (15):



Schema 6

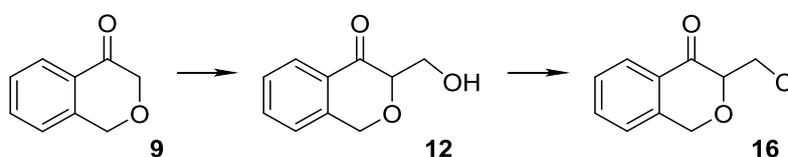
Da die Reaktion mit Diallylamin nur schlecht funktionierte und die darauffolgende Umsetzung zum Hydroxid scheiterte, wurde nun versucht 1*H*-Isochroman-4(3*H*)-on (9) mit 2-(Hydroxymethyl)-1*H*-isoindolin-1,3(2*H*)-dion zu 2-((4-Oxo-3,4-dihydro-1*H*-isochroman-3-yl)methyl)-1*H*-isoindolin-1,3(2*H*)-dion (15) umzusetzen um daraus dann den entsprechenden Alkohol herstellen zu können.

### Darstellung des 2-((4-Oxo-3,4-dihydro-1*H*-isochroman-3-yl)methyl)-1*H*-isoindolin-1,3(2*H*)-dion (15)

1*H*-Isochroman-4(3*H*)-on (9) wurde mit 2-(Hydroxymethyl)-1*H*-isoindolin-1,3(2*H*)-dion und konzentrierter Schwefelsäure laut Pandey [14] für eine Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde das Gemisch in kaltes Wasser gegossen, woraufhin ein Niederschlag ausgefallen ist. Dieser wurde abgenutscht und in Dichlormethan gelöst. Nach der Reinigung mittels Säulenchromatographie konnte jedoch kein Produkt identifiziert werden. Es könnte sein, dass die konzentrierte Schwefelsäure eventuell zu stark für das Produkt war und die Ringstruktur dadurch zerstört wurde.

Da die direkte Umsetzung des Eduktes zu 2-((4-Oxo-3,4-dihydro-1*H*-isochroman-3-yl)methyl)-1*H*-isoindolin-1,3(2*H*)-dion (15) nicht funktionierte wurde die Synthese über den betreffenden Alkohol versucht, um aus diesem das entsprechende Chlorid zu erhalten. Dieses sollte in einer Folgereaktion zum Indolin umgesetzt werden:

### 2.2.3. Versuch der Herstellung von 2-((4-Oxo-3,4-dihydro-1*H*-isochroman-3-yl)methyl)-1*H*-isoindolin-1,3(2*H*)-dion (15) über das Chlorid:



Schema 7

### **Darstellung von 3-(Hydroxymethyl)-1*H*-isochroman-4(3*H*)-on (12)**

Das Edukt wurde nach Hoffmann *et al* [15] mit Methanol und Wasser gemischt. Daraufhin wurde Formaldehydlösung und Kaliumcarbonat hinzugegeben und das Gemisch bei 40°C für 2,5 Stunden gerührt. Das erhaltene Rohprodukt wurde daraufhin gewaschen und mittels Säulenchromatographie gereinigt. Vom Edukt konnten bei dieser Reaktion 2 % zurückgewonnen werden. Das Produkt konnte nur in geringen Mengen isoliert werden.

Da die Ausbeute des Produktes sehr schlecht war, wurde versucht dieselbe Reaktion mit weniger Äquivalenten an Formaldehydlösung und Kaliumcarbonat und bei einer Temperatur von 0°C durchzuführen. Es musste aber festgestellt werden, dass die Ausbeute bei diesem Versuch ebenso unzufrieden stellend war, wie beim vorangegangenen Versuch. Es konnte jedoch mehr Edukt zurückgewonnen werden.

In einem dritten Versuch sollte nun das 3-(Hydroxymethyl)-1*H*-isochroman-4(3*H*)-on (12) in Anlehnung an die Vorschrift von Chen *et al* [16] hergestellt werden. Zu einer gekühlten Formaldehydlösung gab man THF, das Edukt und Magnesiumsulfat und ließ es für 5 Tage im Kühlschrank stehen. Mit einer Dünnschichtschromatographie wurde die Umsetzung laufend überprüft. Auch diese Reaktion blieb erfolglos. Es wurde auch wie vorgeschrieben, die Aminosäure L-Threonin bei einem zweiten Versuch hinzugefügt. Um nicht nur ein Enantiomer zu erhalten, wurde sie bei der vorigen Reaktion weggelassen. Es hat sich trotzdem nichts umgesetzt.

Es wurde im nächsten Versuch 3-(Hydroxymethyl)-1*H*-isochroman-4(3*H*)-on (12) herzustellen wieder nach der Anleitung von Hoffmann *et al* [15] gearbeitet. Die Äquivalente der Formaldehydlösung und des Kaliumcarbonats wurden wieder geändert. Danach verwendete man statt Kaliumcarbonat eine gesättigte Kaliumhydroxidlösung in Ethanol. Dieser Versuch ergab erstmals eine Ausbeute von 17 %. Daraufhin wurde diese Reaktion mehrmals mit unterschiedlichen Äquivalenten Kaliumhydroxidlösung und Formaldehydlösung durchgeführt, wobei auch die Temperatur je nach Versuch geändert wurde.

### **Darstellung von 3-(Chloromethyl)-1*H*-isochroman-4(3*H*)-on (16)**

Diese Reaktion der Umsetzung von 3-(Hydroxymethyl)-1*H*-isochroman-4(3*H*)-on (12) zu 3-(Chloromethyl)-1*H*-isochroman-4(3*H*)-on (16) wurde in Anlehnung an Cignarella *et al* [17] durchgeführt. Dazu wurde das Edukt mit Thionylchlorid und DMF versetzt und unter Rückfluss erhitzt. Dann wurde mit Dichlormethan ausgeschüttelt und die einrotierte, organische Phase mittels Säulenchromatographie getrennt. Das dabei erhaltene Produkt konnte nur in sehr geringen Ausbeuten erhalten werden.

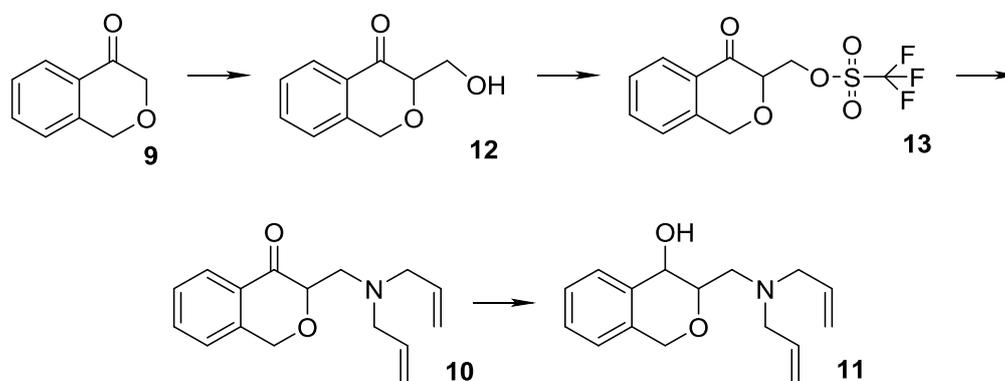
Im Gegensatz zum 1. Versuch wurde in einem 2. Versuch statt Thionylchlorid das wesentlich mildere Oxalylchlorid verwendet. Außerdem wurde noch Dimethylformamid als Katalysator zugegeben. Zugetropt wurde bei 0°C und dann bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde wieder mit Dichlormethan ausgeschüttelt und die organische Phase wurde mittels Säulenchromatographie getrennt. Auch hier konnte nur wenig Produkt isoliert werden.

Bei einem neuen Versuch wurde dem Reaktionsgemisch neben Oxalylchlorid und Dimethylformamid auch Pyridin zugegeben, um so das Proton abzuziehen und so ein besseres Ergebnis zu erzielen. Da sich die erhaltene Fraktion weder in Chloroform noch in DMSO gelöst hat, wusste man, dass es sich nicht um die Zielverbindung handeln kann, da diese löslich ist. Eine weitere Reaktion mit veränderten Äquivalenten und ohne Pyridin brachte auch keine Ergebnisse.

#### **2.2.4. Versuch der Herstellung von 3-((Diprop-2-en-1-ylamino)methyl)-3,4-dihydro-1*H*-isochroman-4-ol (11) über Trifluormethansulfonsäure:**

Mit der Methode, mit der man die meiste Ausbeute von 3-(Hydroxymethyl)-1*H*-isochroman-4(3*H*)-on (12) erhalten hat, und zwar nach Vorschrift von Hoffman *et al* [15], wobei Kaliumcarbonat gegen Kaliumhydroxid ausgetauscht wurde, wurde der Alkohol nachgezogen, um nun die Herstellung von 3-((Diprop-2-en-1-ylamino)methyl)-3,4-dihydro-1*H*-isochroman-4-

ol (11) über die Synthese des (4-Oxo-3,4-dihydro-1H-isochroman-3-yl)methyltrifluormethansulfonat (13) zu versuchen.



Schema 8

### Darstellung von (4-Oxo-3,4-dihydro-1H-isochroman-3-yl)methyltrifluormethansulfonat (13)

In Anlehnung an Martínez *et al* [18] wurde zum in Dichlormethan gelösten Edukt bei 0°C langsam Trifluormethansulfonsäureanhydrid hinzugegeben. Die Reaktion wurde mit Natriumcarbonatlösung gestoppt, dann wurde die Mischung mit Dichlormethan ausgeschüttelt und mittels Säulenchromatographie getrennt. Die Ausbeute betrug 58 %.

Um die Ausbeute zu maximieren, wurde in einem weiteren Versuch statt 1 Äquivalent Anhydrid nun die doppelte Äquivalentzahl genommen. Die Ausbeute blieb aber ungefähr gleich.

### Darstellung von 3-((Diprop-2-en-1-ylamino)methyl)-1H-isochroman-4(3H)-on (10)

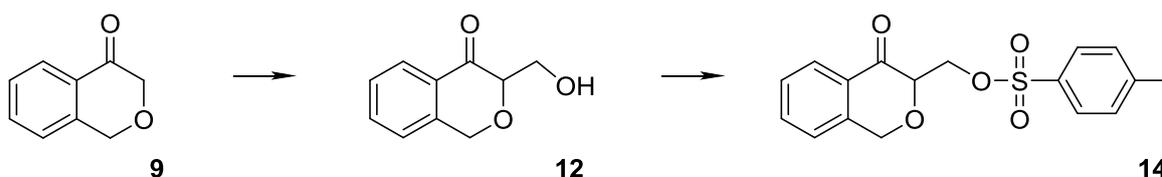
Der Schritt zur Herstellung von 3-((Diprop-2-en-1-ylamino)methyl)-1H-isochroman-4(3H)-on (10) wurde in Anlehnung an Martínez *et al* [18] durchgeführt. Zu dem in Acetonitril gelösten Edukt fügte man Diallylamin hinzu. Dieses Gemisch wurde nach erfolgreicher Umsetzung sofort mittels Säulenchromatographie getrennt. Man erhielt eine Ausbeute von 25 %.

Ein weiterer Reinigungsversuch der Mischfraktion mittels Aluminiumoxid scheiterte.

### Darstellung von 3-((Diprop-2-en-1-ylamino)methyl)-3,4-dihydro-1H-isochroman-4-ol (11)

Diese Reaktion wurde wieder in Anlehnung an Hudson *et al* [12] durchgeführt. Das in THF gelöste Edukt wurde auf -40°C gekühlt und L-Selektide bei dieser Temperatur zugetropft. Bei -30°C wurde dann langsam Natriumhydroxid zugegeben und auf Raumtemperatur erwärmt. THF wurde abrotiert und danach wurde das Reaktionsgemisch mit Ethylacetat extrahiert. Leider konnte man nach säulenchromatographischer Trennung kein Produkt nachweisen.

#### 2.2.5. Versuch über das Sulfonat:



Schema 9

### Darstellung von (4-Oxo-3,4-dihydro-1H-isochroman-3-yl)methyl-4-methylbenzensulfonat (14)

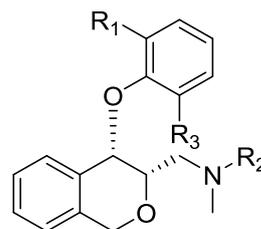
In Anlehnung an Shanab [19] wurde der Alkohol in THF gelöst und mit Toluol-4-sulfonylchlorid und Triethylamin versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde für 2 Tage unter Rückfluss erhitzt. Nach Beendigung und Aufarbeitung konnten leider nur wenig Edukt rückgewonnen werden. Die gewünschte Verbindung hat sich nicht gebildet.

## 2.3. Neue Verbindungen

Da die äußerst zeitintensiven Versuche, die eigentliche Zielverbindung 1-((3*S*,4*S*)-4-(2-Methylphenoxy)-3,4-dihydro-1*H*-isochroman-3-yl)methanamin (7) herzustellen, schon bei der Zwischenstufe nämlich dem 3-((Diprop-2-en-1-ylamino)methyl)-3,4-dihydro-1*H*-isochroman-4-ol (10) scheiterten, wurden nach Absprache mit dem Allgemeinen Krankenhaus Wien neue Zielverbindungen als Referenzsubstanzen für die präklinischen Studien gewählt. Die jeweiligen Prekursoren für die spätere radioaktive Markierung wurden als sekundäre Amine gewählt.

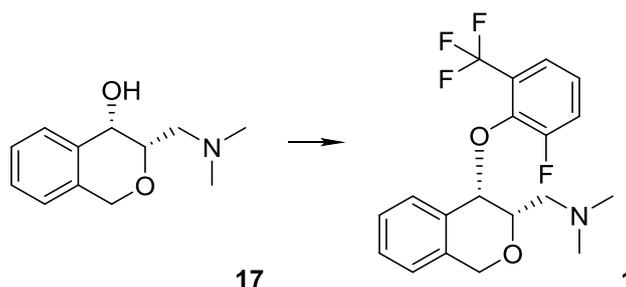
Die Synthesen dieser sechs Verbindungen wurden in Anlehnung an Hudson *et al* [12] durchgeführt.

Verbindung	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>
1	CF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	F
2	CF <sub>3</sub>	H	H
3	CF <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> F	H
4	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H
5	CH <sub>3</sub>	H	H
6	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> F	H



Schema 1

### 2.3.1. Syntheseweg von 1-((3*S*,4*S*)-4-(2-Fluor-6-(trifluormethyl)phenoxy)-3,4-dihydro-1*H*-isochroman-3-yl)-*N,N*-dimethylmethanamin (1):



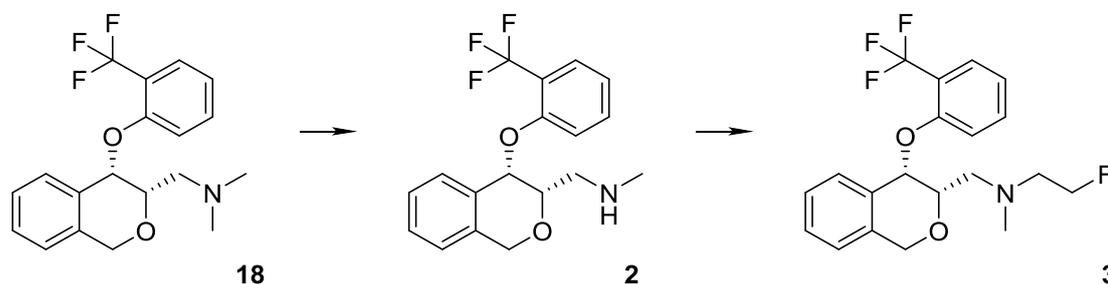
Schema 10

**Darstellung von 1-((3*S*,4*S*)-4-(2-Fluor-6-(trifluormethyl)phenoxy)-3,4-dihydro-1*H*-isochroman-3-yl)-*N,N*-dimethylmethanamin (1)**

Diese Reaktion selbst funktionierte gut, allerdings war die Ausbeute schlecht. Da aber nicht mehr Produkt benötigt wurde, wurde die Reaktion nicht wiederholt.

**2.3.2. Syntheseweg von *N*-Methyl-1-((3*S*,4*S*)-4-(2-(trifluormethyl)phenoxy)-3,4-dihydro-1*H*-isochroman-3-yl)methanamin (2)**

**und 2-Fluor-*N*-methyl-*N*-(((3*S*,4*S*)-4-(2-(trifluormethyl)phenoxy)-3,4-dihydro-1*H*-isochroman-3-yl)methyl)ethanamin (3):**



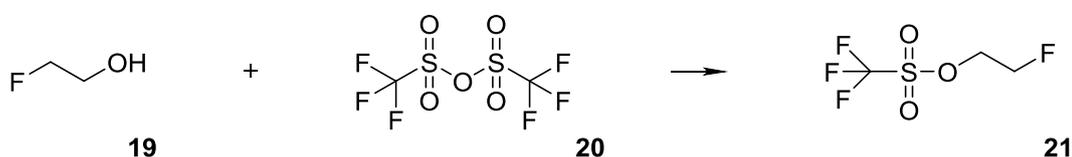
Schema 11

**Darstellung von *N*-Methyl-1-((3*S*,4*S*)-4-(2-(trifluormethyl)phenoxy)-3,4-dihydro-1*H*-isochroman-3-yl)methanamin (2)**

Die Dealkylierung zum sekundären Amin wurde unter alkalischen Bedingungen und mit katalytischen Mengen an Protonenschwamm durchgeführt. Die Umsetzung wurde laufend mittels Dünnschichtschromatographie überprüft. Die bei der Reaktion gebildeten Nebenprodukte konnten dann mittels Säulenchromatographie gut abgetrennt werden. Die Ausbeute war befriedigend.

Der eigentliche Plan war, den nächsten Schritt, nämlich 2-Fluor-*N*-methyl-*N*-(((3*S*,4*S*)-4-(2-(trifluormethyl)phenoxy)-3,4-dihydro-1*H*-isochroman-3-yl)methyl)ethanamin (3) mit 1-Brom-2-fluoroethan zu synthetisieren. Leider konnte dieses nicht erworben werden und man versuchte die Synthese mit 2-Fluorethyltrifluormethansulfonat (21) durchzuführen, das erst hergestellt werden musste:

### Herstellung von 2-Fluorethyltrifluormethansulfonat (21)



Schema 12

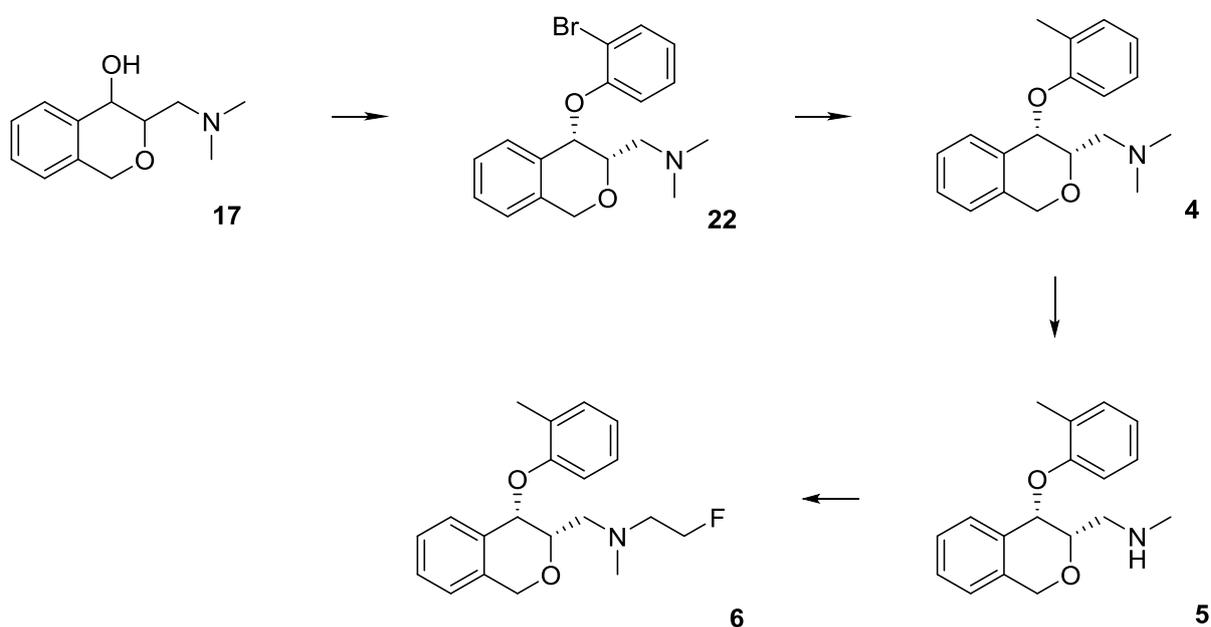
Die Synthese von 2-Fluorethyltrifluormethansulfonat (21) wurde nach der Anleitung von Claremon *et al* [20] durchgeführt.

Die Reaktion verlief gut, die Ausbeute war befriedigend.

### Darstellung von 2-Fluor-*N*-methyl-*N*-(((3*S*,4*S*)-4-(2-(trifluormethyl)phenoxy)-3,4-dihydro-1*H*-isochroman-3-yl)methyl)ethanamin (3):

Für diese Synthese wurde eine milde Umsetzung bei 0°C gewählt. Das zuvor aktivierte sekundäre Amin wurde mit dem selbst hergestellten 2-Fluorethyltrifluormethansulfonat (21), welches eine hohe Reaktivität besitzt, in weniger als zehn Minuten umgesetzt und dann langsam auf 25°C erwärmt. Nach Beendigung der Reaktion wurde eine DC-Analyse durchgeführt, welche eine scharfe Trennung anzeigte. Somit wurde das Produkt mittels Säulenchromatographie getrennt wodurch das Produkt in hoher Reinheit isoliert werden konnte.

**2.3.3. Syntheseweg von 1-((3*S*,4*S*)-4-(2-Bromphenoxy)-3,4-dihydro-1*H*-isochroman-3-yl)-*N,N*-dimethylmethanamin (22), *N,N*-Dimethyl-1-((3*S*,4*S*)-4-(2-methylphenoxy)-3,4-dihydro-1*H*-isochroman-3-yl)methanamin (4), *N*-Methyl-1-((3*S*,4*S*)-4-(2-methylphenoxy)-3,4-dihydro-1*H*-isochroman-3-yl)methanamin (5) und 2-Fluor-*N*-methyl-*N*-(((3*S*,4*S*)-4-(2-methylphenoxy)-3,4-dihydro-1*H*-isochroman-3-yl)methyl)ethanamin (6):**



Schema 13

**Darstellung von 1-((3*S*,4*S*)-4-(2-Bromphenoxy)-3,4-dihydro-1*H*-isochroman-3-yl)-*N,N*-dimethylmethanamin (22)**

Mit einer  $S_NAr$ -Reaktion wurde mit 1-Bromo-2-fluorbenzol, Natriumhydroxid und Kaliumbenzoat 1-((3*S*,4*S*)-4-(2-Bromphenoxy)isochroman-3-yl)-*N,N*-dimethylmethanamin (22) hergestellt. Die Reaktion verlief gut. Entstandene Verunreinigungen wurden zuerst durch Ausschütteln und dann mittels Säulenchromatographie entfernt.

### **Darstellung von *N,N*-Dimethyl-1-((3*S*,4*S*)-4-(2-methylphenoxy)-3,4-dihydro-1*H*-isochroman-3-yl)methanamin (4)**

In diesem Reaktionsschritt wurde die Bromgruppe gegen eine Methylgruppe unter Verwendung von Palladium und Trimethylboroxin ausgetauscht. Das Reaktionsgemisch wurde in einem geschlossenen Gefäß für 2 Stunden auf 110°C erhitzt. Die entstandenen groben Nebenprodukte wurden vorerst durch Celite entfernt. Eine höhere Reinheit wurde dann durch eine anschließende Säulenchromatographie erzielt, welche die NMR Spektroskopie bestätigte.

### **Darstellung von *N*-Methyl-1-((3*S*,4*S*)-4-(2-methylphenoxy)-3,4-dihydro-1*H*-isochroman-3-yl)methanamin (5)**

Die Demethylierung wurde mit *N,N*-Diisopropylethylamin, 1-Chloroethylchlorformat und einer katalytischen Menge an Protonenschwamm durchgeführt. Trotz hoher Reinheit des Ausgangsproduktes sind in dieser Reaktion viele Nebenprodukte entstanden. Diese wurden mittels Scheidetrichter ausgeschüttelt, die vollständige Reinigung wurde dann mittels Säulenchromatographie durchgeführt.

Da sich die Reaktion mit 2-Fluorethyltrifluormethansulfonat (22) beim 2-Fluor-*N*-methyl-*N*-(((3*S*,4*S*)-4-(2-(trifluormethyl)phenoxy)-3,4-dihydro-1*H*-isochroman-3-yl)methyl)ethanamin (3) als effizient und sehr schnell durchführbar herausstellte, wurde Darstellung von 2-Fluor-*N*-methyl-*N*-(((3*S*,4*S*)-4-(2-methylphenoxy)-3,4-dihydro-1*H*-isochroman-3-yl)methyl)ethanamin (6) auf dieselbe Weise hergestellt:

### **Darstellung von 2-Fluor-*N*-methyl-*N*-(((3*S*,4*S*)-4-(2-methylphenoxy)-3,4-dihydro-1*H*-isochroman-3-yl)methyl)ethanamin (6)**

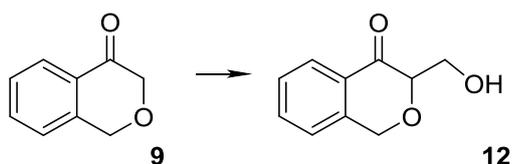
Für diese Synthese wurde wieder wie bereits bei 2-Fluor-*N*-methyl-*N*-(((3*S*,4*S*)-4-(2-(trifluormethyl)phenoxy)-3,4-dihydro-1*H*-isochroman-3-yl)methyl)ethanamin (3) eine Umsetzung bei 0°C gewählt. Das zuvor aktivierte sekundäre Amin wurde mit 2-Fluorethyltrifluormethansulfonat (22), welches eine hohe Reaktivität besitzt, in weniger als zehn Minuten umgesetzt und dann langsam auf 25°C erwärmt. Nach Beendigung der Reaktion wurde

eine DC-Analyse durchgeführt, welche eine scharfe Trennung anzeigte. Somit wurde das Produkt mittels Säulenchromatographie getrennt und eine hohe Reinheit erzielt.

### 3. Experimenteller Teil

#### 3.1. Verbindungen zur Herstellung von 1-((3*S*,4*S*)-4-(2-methylphenoxy)-3,4-dihydro-1*H*-isochroman-3-yl)methanamin

##### 3.1.1. 3-(Hydroxymethyl)-1*H*-isochroman-4(3*H*)-on (12)



Schema 14

#### Versuch 1:

Zu einer Lösung von 1*H*-Isochroman-4(3*H*)-on (0,50 g, 3,37 mmol) in Methanol (10 ml) wird Wasser (2 ml), 35 %ige Formaldehydlösung (0,32 ml, 4,05 mmol) und Kaliumcarbonat (0,05 g, 0,34 mmol) zugegeben und 2,5 Stunden bei 40°C gerührt. Es wird mit Wasser (30 ml) verdünnt und 3-mal mit je 50 ml Ethylacetat ausgeschüttelt. Die organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet, mittels Rotavapor eingedampft und mittels Säulenchromatographie (Kieselgel 60, Ethylacetat/Ligroin 7:3) getrennt.

Ausbeute: 0,08 g (14 %), leicht gelbliches Öl

### Versuch 2:

Zu einer Lösung von 1*H*-Isochroman-4(3*H*)-on (0,50 g, 3,37 mmol) in Methanol (10 ml) wird Wasser (2 ml), Kaliumcarbonat (0,02 g, 0,17 mmol) und 35 %ige Formaldehydlösung (0,16 ml, 2,02 mmol) zugegeben und 1,5 Stunden bei 0°C gerührt. Danach wird mittels Rotavapor eingedampft und mittels Säulenchromatographie (Kieselgel 60, Ethylacetat/Ligroin 7:3) getrennt.

Ausbeute: 0,08 g (14%), farbloses Öl

### Versuch 3:

Zu einer Lösung von 1*H*-Isochroman-4(3*H*)-on (0,10 g, 0,67 mmol) in Methanol (2 ml) wird Wasser (0,40 ml) und Kaliumcarbonat (9,98 mg, 0,07 mmol) gegeben, es wird auf 0°C gekühlt und danach eine 35 %ige Formaldehydlösung (0,06 ml, 0,81 mmol) hinzugegeben. Die Reaktion wird bei 0°C 2 Stunden gerührt.

Das Gemisch wird mittels Rotavapor eingedampft und dann mittels Säulenchromatographie (Kieselgel 60, Ethylacetat/Ligroin 7:3) getrennt.

Ausbeute: 5 mg (4 %), farbloses Öl

### Versuch 4:

Zu einer auf 10°C gekühlten 35 %ige Formaldehydlösung (0,04 ml, 1,51 mmol) wird tropfenweise das in THF (4,47 ml) gelöste 1*H*-Isochroman-4(3*H*)-on (0,34 g, 2,29 mmol) gegeben. Dann wird Magnesiumsulfat (0,18 g, 1,51 mmol) und eine gesättigte Kaliumhydroxidlösung in Ethanol (0,08 g, 1,51 mmol) zugegeben. Das Produkt wird mittels Rotavapor eingedampft und mit Säulenchromatographie (Kieselgel 60, Ethylacetat/Ligroin 7:3) getrennt.

Ausbeute: 16 mg (3 %), leicht gelbliches Öl

#### Versuch 5:

Zu einer Lösung von 1*H*-Isochroman-4(3*H*)-on (0,50 g, 3,37 mmol) in Methanol (10 ml) wird Wasser (2 ml) und Kaliumcarbonat (33 mg, 0,24 mmol) gegeben, es wird auf 0°C gekühlt und dann wird eine 35 %ige Formaldehydlösung (0,21 ml, 2,70 mmol) hinzugegeben. Die Reaktion wird bei 0°C 1,5 Stunden gerührt.

Danach wird das Produkt mittels Rotavapor eingedampft und mit Säulenchromatographie (Kieselgel 60, Ethylacetat/Ligroin 7:3) getrennt.

Ausbeute: 94 mg (16 %), gelbes Öl

#### Versuch 6:

Zu einer Lösung von 1*H*-Isochroman-4(3*H*)-on (0,10 g, 0,67 mmol) in Methanol (2 ml) wird eine gesättigte Lösung von Kaliumhydroxid in Ethanol (3,8 mg, 0,07 mmol) und Wasser (0,4 ml) gegeben und auf 0°C gekühlt. Dann wird eine 35 %ige Formaldehydlösung (0,06 ml, 0,81 mmol) hinzutropft und 2 Stunden bei 0°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mittels Rotavapor einrotiert und mit Säulenchromatographie (Kieselgel 60, Ethylacetat/Ligroin 7:3) getrennt.

Ausbeute: 21 mg (17 %) gelbliches Öl

#### Versuch 7:

Zu einer Lösung von 1*H*-Isochroman-4(3*H*)-on (0,10 g, 0,67 mmol) in Methanol (2 ml) wird eine gesättigte Lösung von Kaliumhydroxid in Ethanol (3,8 mg, 0,07 mmol) und Wasser (0,4 ml) gegeben und auf 0°C gekühlt. Dann wird eine 35 %ige Formaldehydlösung (0,05 ml, 0,67 mmol) tropfenweise zugegeben und 1 Stunde bei 0°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit einem Roatavapor eingedampft und mittels Säulenchromatographie (Kieselgel 60, Ethylacetat/Ligroin 7:3) getrennt.

Ausbeute: 21 mg (4 %), gelbliches Öl

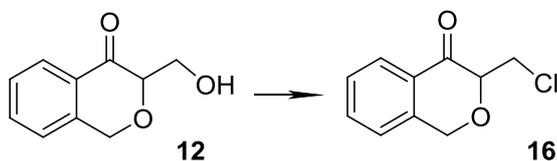
### Versuch 8:

1*H*-Isochroman-4(3*H*)-on (0,30 g 2,02 mmol) wird in einer Mischung aus Wasser (1 ml), Methanol (2 ml) und 0,5 M Natronlauge (0,08 ml, 2,02 mmol) gelöst. Es wird auf 0°C gekühlt und dann eine 35 %ige Formaldehydlösung (0,16 ml, 2,02 mmol) hinzuge tropft und bei dieser Temperatur 3 Stunden gerührt. Danach wird das Produkt mittels Rotavapor eingedampft und mit Hilfe der Säulenchromatographie (Kieselgel 60, Ethylacetat/Ligroin 7:3) getrennt.

Ausbeute: 48 mg (13 %), farbloses Öl

Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein. [1]

### **3.1.2. 3-(Chlormethyl)-1*H*-isochroman-4(3*H*)-on (16)**



**Schema 15**

### Versuch 1:

3-(Hydroxymethyl)-1*H*-isochroman-4(3*H*)-on (0,08 g, 0,45 mmol) wird mit Thionylchlorid (0,11 g, 0,90 mmol) und DMF (0,009 ml) gemischt und für 20 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Dann wird das Produkt mit Wasser (20 ml) verdünnt und 3-mal mit Dichlormethan (je 20 ml) ausgeschüttelt. Die vereinigte organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet, mit einem Rotavapor eingedampft und mittels Säulenchromatographie (Kieselgel 60, Ethylacetat/Ligroin 6:4) getrennt.

Ausbeute: 11 mg (12 %), brauner Rückstand

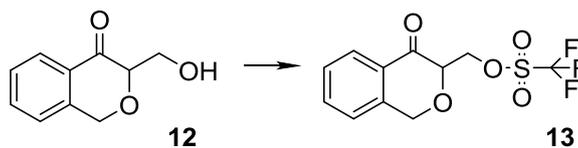
## Versuch 2:

3-(Hydroxymethyl)-1*H*-isochroman-4(3*H*)-on (0,08 g, 4,49 mmol) wird in Dichlormethan (1,5 ml) gelöst und auf 0°C gekühlt. Dann wird tropfenweiße Oxalylchlorid (0,05 ml, 0,54 mmol) und Dimethylformamid (3 Tropfen) zugegeben und bei Raumtemperatur 1 Stunde gerührt. Die Reaktion wird mit Wasser (20 ml) beendet und 3-mal mit Dichlormethan (je 20 ml) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet, mit einem Rotavapor eingedampft und mittels Säulenchromatographie (Kieselgel 60, Ligroin/Ethylacetat 8:2) getrennt.

Ausbeute: 10 mg (11 %), farbloses Harz

Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein. [1]

### 3.1.3. (4-Oxo-3,4-dihydro-1*H*-isochroman-3-yl)methyltrifluormethansulfonat (13)



Schema 16

## Versuch 1:

Unter Argonatmosphäre wird 3-(Hydroxymethyl)-1*H*-isochroman-4(3*H*)-on (0,07 g, 0,40 mmol) in getrocknetem Dichlormethan (4 ml) gelöst und auf 0°C gekühlt. Dann wird tropfenweise Trifluormethansulfonsäureanhydrid (0,16 ml, 0,96 mmol) hinzugegeben und für 50 Minuten bei 0°C gerührt. Die Reaktion wird mit gesättigter Natriumcarbonatlösung (5 ml) gestoppt. Danach wird 3-mal mit Dichlormethan ausgeschüttelt, mit Natriumsulfat getrocknet, mit einem Rotavapor eingeeengt und mittels Säulenchromatographie (Kieselgel 60, Ligroin/Ethylacetat 1:1) getrennt.

Ausbeute: 72 mg (58 %), braunes Öl

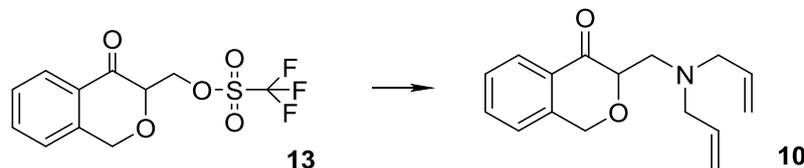
### Versuch 2:

Unter Argonatmosphäre wird 3-(Hydroxymethyl)-1*H*-isochroman-4(3*H*)-on (0,59 g, 3,29 mmol) in getrocknetem Dichlormethan (24 ml) gelöst und auf 0°C gekühlt. Dann wird tropfenweise Trifluormethansulfonsäureanhydrid (2,22 ml, 13,18 mmol) hinzugegeben und für 20 Minuten bei 0°C gerührt. Die Reaktion wird mit gesättigter Natriumcarbonatlösung gestoppt. Danach wird 3-mal mit Dichlormethan ausgeschüttelt, mit Natriumsulfat getrocknet, mit einem Rotavapor eingedampft und mittels Säulenchromatographie (Kieselgel 60, Ligroin/Ethylacetat 1:1) getrennt.

Ausbeute: 0,42 g (41 %), braunes Öl

Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein. [1]

### 3.1.4. 3-[(Diprop-2-en-1ylamino)methyl]-1*H*-isochroman-4(3*H*)-on (10)



Schema 17

### Versuch 1:

Zu dem in getrocknetem Acetonitril (3 ml) gelösten Edukt (0,10 g, 0,32 mmol) wird unter Argonatmosphäre tropfenweise Diallylamin (0,08 ml, 0,64 mmol) hinzugegeben. Danach wird

das Reaktionsgemisch mittels Rotavapor eingedampft und mit Säulenchromatographie (Kieselgel 60, Ligroin/Ethylacetat 7:3) getrennt.

Ausbeute: 21 mg (25 %), gelbes Öl

### Versuch 2:

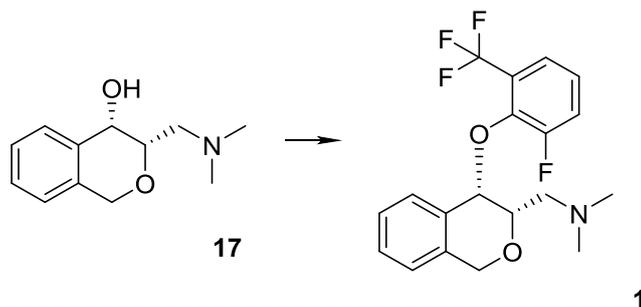
Zu dem in getrocknetem Acetonitril (5 ml) gelösten Edukt (0,60 g, 1,93 mmol) wird unter Argonatmosphäre bei 0°C tropfenweise Diallylamin (0,48 ml, 3,86 mmol) hinzugegeben. Das Gemisch wird 10 Minuten gerührt und mittels Rotavapor eingedampft.

Ausbeute: 0,18 g (37 %), gelbes Öl

Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein. [1]

## 3.2. Neue Verbindungen:

### 3.2.1. 1-((3*S*,4*S*)-4-(2-Fluor-6-(trifluormethyl)phenoxy)-3,4-dihydro-1*H*-isochroman-3-yl)-*N,N*-dimethylmethanamin (1)



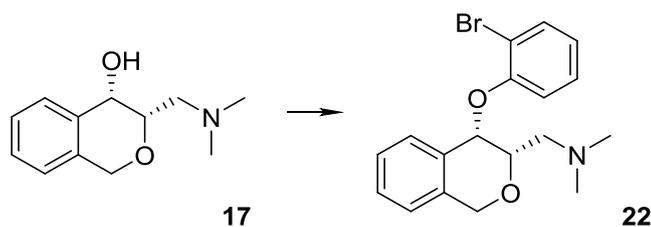
Schema 10

Unter Argonatmosphäre wird das in getrocknetem DMSO (10,90 ml) gelöste Edukt (1,00 g, 4,83 mmol) zum Natriumhydrid (0,29 g, 7,24 mmol) gespritzt und 15 Minuten rühren gelassen. Dann wird spatelweise Kaliumbenzoat (0,77 g, 4,83 mmol) hinzugefügt und weitere 15 Minuten gerührt. Nun wird tropfenweise das in etwas DMSO gelöste Difluortrifluormethylbenzol (1,76 g, 9,65 mmol) zugegeben und über Nacht unter Rückfluss bei 65°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit ca. 50 ml Ethylacetat versetzt und dann jeweils 3-mal mit ca. 50 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die gesammelten organischen Phasen werden mittels Rotavapor eingedampft und mit Säulenchromatographie (Kieselgel 60, Dichlormethan/Methanol 97:3) getrennt.

Ausbeute: 0,04 g (2 %), gelbes Öl

Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein. [1]

### 3.2.2. 1-((3*S*,4*S*)-4-(2-Bromphenoxy)-3,4-dihydro-1*H*-isochroman-3-yl)-*N,N*-dimethylmethanamin (22)



Schema 18

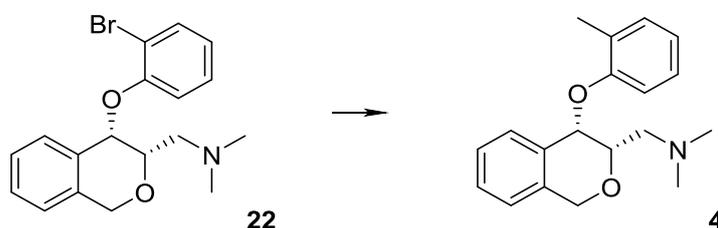
Unter Argonatmosphäre wird das in getrocknetem DMSO (21 ml) gelöste Edukt (1,31 g, 6,34 mmol) zum Natriumhydrid (0,23 g, 9,51 mmol) gespritzt und man lässt 15 Minuten rühren. Dann wird spatelweise Kaliumbenzoat (1,02 g, 6,34 mmol) hinzugeben und weitere 15 Minuten gerührt. Nun wird tropfenweise 1-Bromo-2-fluorobenzol (1,39 ml, 12,68 mmol) zugegeben und über Nacht unter Rückfluss bei 65°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit ca. 50 ml

Ethylacetat versetzt und dann jeweils 3-mal mit ca. 50 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und danach mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die organischen Phasen werden mittels Rotavapor eingedampft und mit Säulenchromatographie (Kieselgel 60, Dichlormethan/Methanol 97:3) getrennt.

Ausbeute: 0,72 g (31 %), dunkelgelbes Öl

Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein. [1]

### 3.2.3. *N,N*-Dimethyl-1-((3*S*,4*S*)-4-(2-methylphenoxy)-3,4-dihydro-1*H*-isochroman-3-yl)methanamin (4)



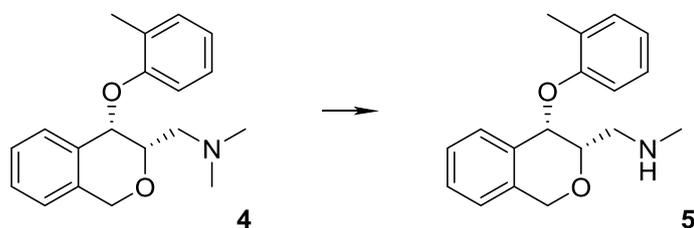
Schema 19

Unter Argonatmosphäre wird zu einer Lösung aus Edukt (0,40 g, 1,10 mmol) in Dioxan (3,52 ml) Trimethylboroxine (50 % in THF, 0,17 ml, 1,21 mmol) und Kaliumcarbonat (0,42 g, 3,00 mmol) zugegeben und für 15 Minuten mit Argon begast. Dann wird Tetrakis(triphenylphosphin)palladium (0,09 g, 0,08 mmol) hinzugefügt und wieder für 15 Minuten begast. Das Reaktionsgemisch wird in einem geschlossenen Gefäß für 2 Stunden auf 110°C erhitzt und nach dem Abkühlen durch Celite filtriert und mit Ethanol (3 x 10 ml) gewaschen. Das Filtrat wird eingedampft und wieder einer Lösung aus 20 % Ethylacetat in Hexan gelöst. Der entstehende Niederschlag wird filtriert und das Filtrat wird mittels Rotavapor eingedampft und durch Säulenchromatographie (Kieselgel 60, 30 % THF in Ligroin mit 2 % Triethylamin) getrennt.

Ausbeute: 0,19 g (59 %), gelbes Öl

Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein. [1]

### 3.2.4. *N*-Methyl-1-((3*S*,4*S*)-4-(2-methylphenoxy)-3,4-dihydro-1*H*-isochroman-3-yl)methanamin (5)



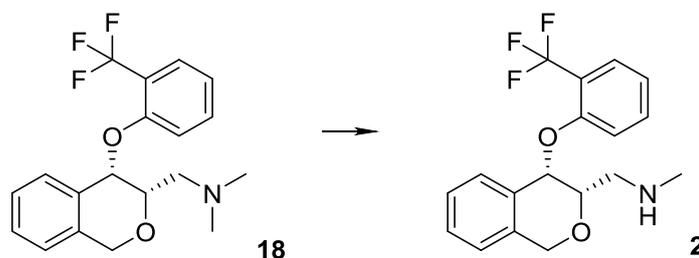
Schema 20

Das Edukt (0,33 g, 1,12 mmol) wird in 1,2-Dichlorethan (4,76 ml) gelöst und es werden *N,N*-diisopropylethylamin (0,39 ml, 2,24 mmol), Protonenschwamm (katalytische Menge) und 1-chloroethylchloroformat (0,24 ml, 2,24 mmol) hinzugegeben und für 1 Stunde bei 40°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch eingedampft, in Methanol (4,76 ml) wieder gelöst und bei Raumtemperatur 2 Stunden gerührt. Danach wird das Gemisch wieder eingedampft, in Dichlormethan (23, 79 ml) gelöst und je 3-mal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (5,95 ml) und gesättigter Natriumchloridlösung (5,95 ml) gewaschen. Die organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet, mittels Rotavapor eingedampft und mit Säulenchromatographie (Kieselgel 60, 7 % Methanol in Dichlormethan) getrennt.

Ausbeute: 0,18 g (57 %), gelbes Öl

Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein. [1]

### 3.2.5. *N*-Methyl-1-((3*S*,4*S*)-4-(2-(trifluormethyl)phenoxy)-3,4-dihydro-1*H*-isochroman-3-yl)methanamin (**2**)



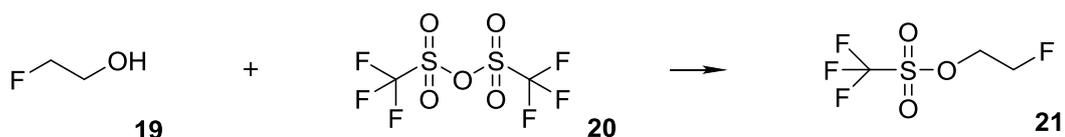
Schema 21

Das Edukt (0,34 g, 0,95 mmol) wird in 1,2-Dichlorethan (4,79 ml) gelöst und es werden *N,N*-diisopropylethylamin (0,33 ml, 1,91 mmol), Protonenschwamm (katalytische Menge) und 1-chloroethylchloroformat (0,21 ml, 1,91 mmol) hinzugegeben und für 1 Stunde bei 40°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch eingedampft, in Methanol (4,79 ml) wieder gelöst und bei Raumtemperatur 2 Stunden gerührt. Danach wird wieder eingedampft, in Dichlormethan (23,93 ml) gelöst und je 3-mal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (5,88 ml) und gesättigter Natriumchloridlösung (5,88 ml) gewaschen. Die organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet, mittels Rotavapor eingedampft und mit Säulenchromatographie (Kieselgel 60, 7 % Methanol in Dichlormethan) getrennt.

Ausbeute: 0,17 g (54 %), braunes Öl

Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein. [1]

### 3.2.6. 2-Fluorethyltrifluormethansulfonat (**21**)



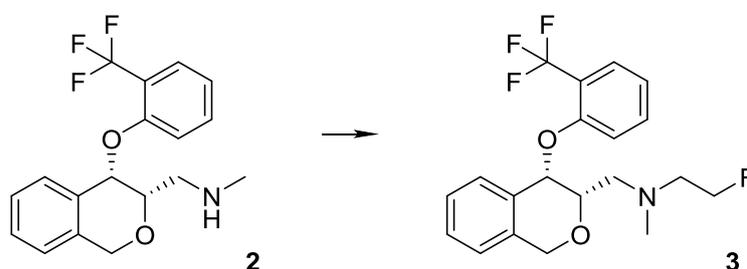
Schema 12

Zu einer Lösung aus 2-Fluorethanol (0,56 ml, 9,67 mmol) und Triethylamin (1,48 ml, 10,33 mmol) in Dichlormethan (11,60 ml) wird bei  $-77^{\circ}\text{C}$  tropfenweise Trifluormethansulfonsäureanhydrid (1,79 ml, 10,63 mmol) hinzugegeben und bei  $15^{\circ}\text{C}$  eine Stunde gerührt. Die Reaktion wird mit Wasser (19,35 ml) beendet und dann mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und mittels Rotavapor eingedampft.

Ausbeute: 1,07 g (52 %), leicht bläuliches Öl

Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein. [1]

### 3.2.7. 2-Fluor-*N*-methyl-*N*-(((3*S*,4*S*)-4-(2-(trifluormethyl)phenoxy)-3,4-dihydro-1*H*-isochroman-3-yl)methyl)ethanamin (3)



Schema 22

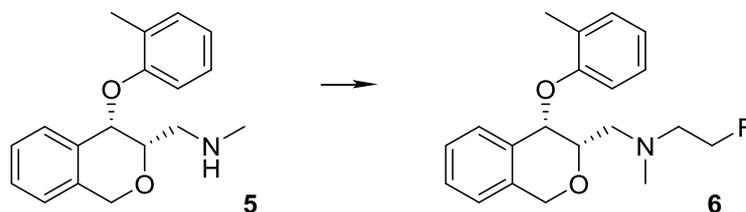
Unter Argonatmosphäre wird zu dem in getrocknetem Acetonitril (5 ml) gelösten Edukt (74 mg, 0,22 mmol) Triethylamin (0,05 ml, 0,33 mmol) hinzuge tropft und ein paar Minuten gerührt. Bei

0°C wird dann langsam 2-Fluorethyltrifluormethansulfonat (0,03 ml, 0,26 mmol) zugegeben. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur wird das Gemisch mit einem Rotavapor eingedampft, auf Kieselgel 60 aufgezogen und säulenchromatographisch (Kieselgel 60, 7 % Methanol in Dichlormethan) getrennt.

Ausbeute: 55 mg (65 %), leicht gelbliches Öl

Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein. [1]

### 3.2.8. 2-Fluor-N-methyl-N-(((3S,4S)-4-(2-methylphenoxy)-3,4-dihydro-1H-isochroman-3-yl)methyl)ethanamin (6)



Schema 23

Unter Argonatmosphäre wird zu dem in getrocknetem Acetonitril (10 ml) gelösten Edukt (74 mg, 0,26 mmol) Triethylamin (0,05 ml, 0,39 mmol) hinzugegeben und ein paar Minuten gerührt. Bei 0°C wird dann langsam 2-Fluorethyltrifluormethansulfonat (0,04 ml, 0,31 mmol) zugegeben. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur wird das Gemisch mit einem Rotavapor eingedampft, auf Kieselgel 60 aufgezogen und säulenchromatographisch (Kieselgel 60, 7 % Methanol in Dichlormethan) getrennt.

Ausbeute: 15 mg (17 %), gelbes Öl

Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein. [1]

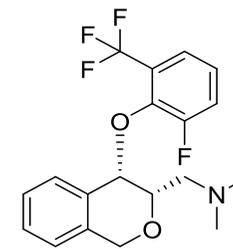
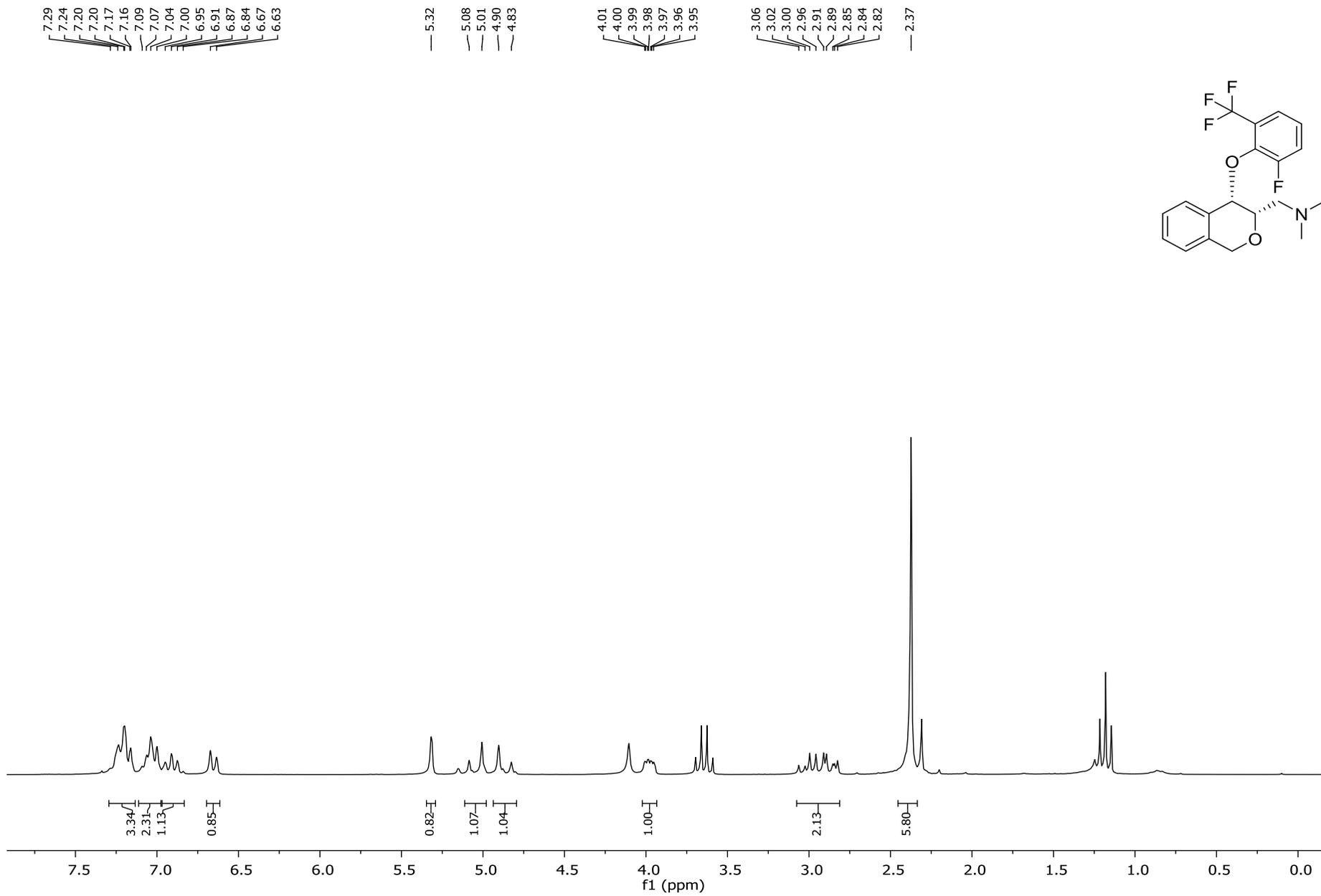
#### 4. Literaturverzeichnis

- [1] Neudorfer, C., *Development of novel precursors and reference compounds for PET based investigations targeting the norepinephrine transporter and monoamine oxidase B*. Ph.D Dissertation, Universität Wien, **2014**
- [2] Mutschler, E.; Geisslinger, G.; Kroemer, H.; Menzel, S.; Ruth, P. *Mutschler Arzneimittelwirkungen*, Lehrbuch der Pharmakologie, der klinischen Pharmakologie und Toxikologie, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, **2013**
- [3] Uhl, G. R.; Johnson P. S. J. *exp. Biol.*, **1994**, 196, 229
- [4] Tellioglu, T.; Robertson D. *Exp. Rev. Mol. Med.*, **2001**, 1
- [5] <http://de.wikipedia.org/wiki/Aufmerksamkeitsdefizit/Hyperaktivit%C3%A4tsst%C3%B6rung> 24.03.15
- [6] [http://de.wikipedia.org/wiki/Braunes\\_Fettgewebe](http://de.wikipedia.org/wiki/Braunes_Fettgewebe) 25.03.15
- [7] Cannon, B.; Nedergaard, J. *Physiol. Rev.* **2004**, 84, 277
- [8] <http://de.wikipedia.org/wiki/Positronen-Emissions-Tomographie> 29.03.15
- [9] Grillenberger, K. *Radioaktive Arzneimittel*, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft MbH, Stuttgart, **2003**
- [10] <http://de.wikipedia.org/wiki/Radiopharmakon> 29.03.15
- [11] <http://de.wikipedia.org/wiki/Blut-Hirn-Schranke> 29.03.15
- [12] Kiankarimi, M.; Hudson, S.; Dwight, W. J.; Wade, W. S. *US Pat. Appl. Publ.*, **2006**, US 20060252818 A1, 1ff
- [13] Becker, H.; Berger, W.; Domschke, G.; Fanghänel, E.; Faust, J.; Fischer, M.; Gentz, F.; Gewalt, K.; Gluch, R.; Mayer, R.; Müller, K.; Pavel, D.; Schmidt, H.; Schollberg, K.; Schwetlick, K.; Seiler, E.; Zeppenfeld, G. *Organikum*, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin, **1976**, 576
- [14] Pandey, V. K. *Current Science*, Studies on Amidoalkylation Reaction: Synthesis of  $\alpha$ -(amido-alkyl)-cyclohexanones and their corresponding thiosemicarbazones, **1981**, 50, (15), 678
- [15] Hofmann, H.; Salbeck, G.; Meyer, B. *Chemische Berichte*, Die Kondensation von cyclischen arylkonjugierten  $\alpha$ -Brom-ketonen mit Formaldehyd, **1970**, 103, 2084

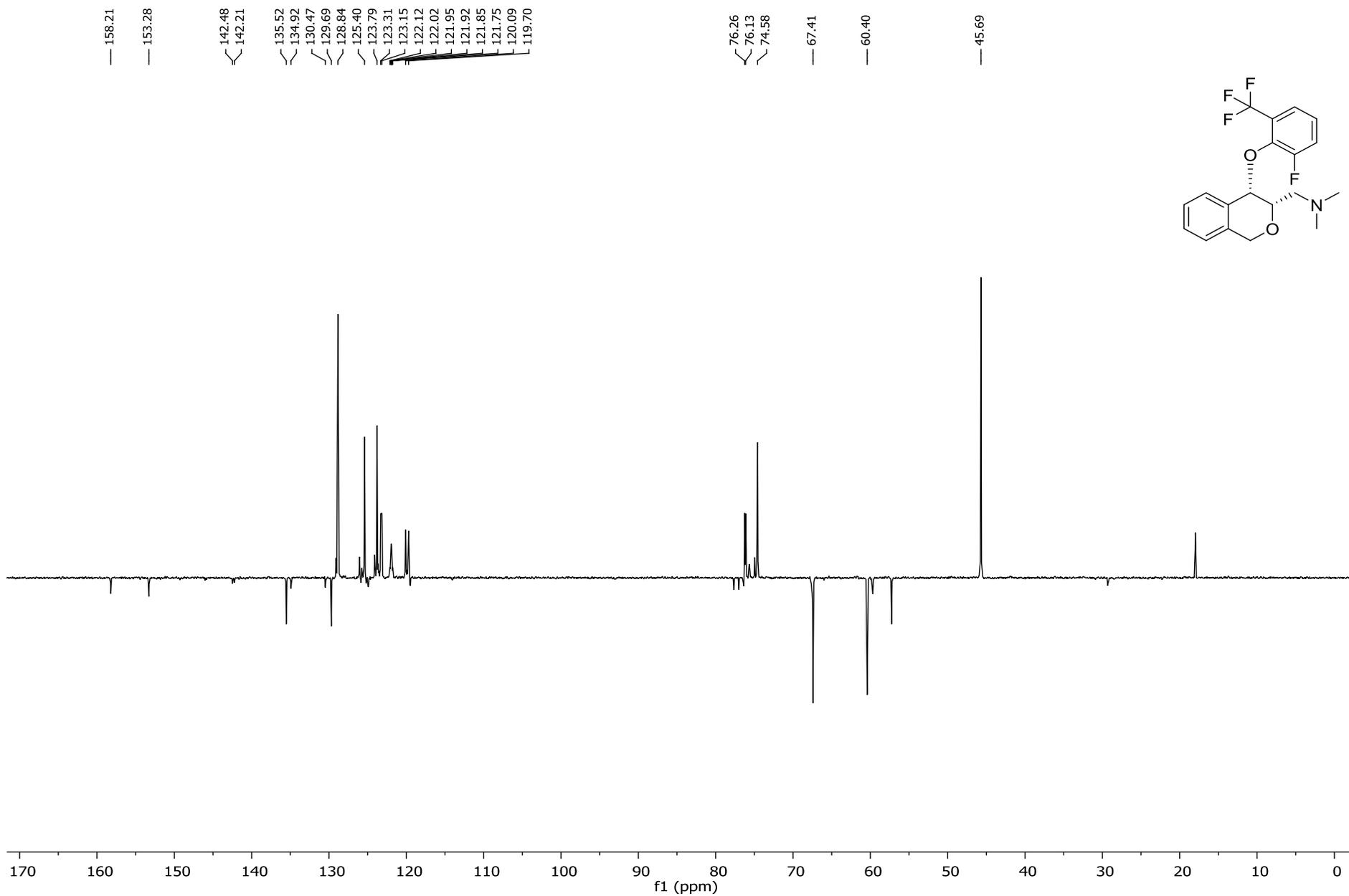
- [16] Chen, A.; Xu, J.; Chiang, W.; Chai, C. *Tetrahedron*, L-Threonine-catalysed asymmetric  $\alpha$ -hydroxymethylation of cyclohexanone: application to the synthesis of pharmaceutical compounds and natural products, **2010**, 66, 1489
- [17] Cignarella, G.; Barlocco, D.; Rossi, G.; Rossi, E. *Synthesis Spirocyclopropane Carboxylic Acids Derived from 1-Tetralone and 4-Chromanone and their Conversion to the Corresponding Pyridazinones*, **1990**, 160
- [18] Martínez, A. G.; Vilar, E. T.; Fraile, A. G.; Cerero, S.; Morillo, C. D. *Tetrahedron*, Enantiospecific access to 10-*N*-substituted camphors, **2005**, 61, 599
- [19] Shanab, K. *Synthese von Precursoren von A3-Adenosin-Rezeptor-PET-Tracern*, VDM Verlag Dr. Müller, Saarbrücken, **2008**, 76
- [20] Claremon, D. A.; Zhuang, L.; Leftheris, K.; Tice, C. M.; Xu, Z.; Ye, Y.; Singh, S. B.; Cacatian, S.; Zhao, W.; Himmelsbach, F.; Eckhardt, M. *PTC Int. Appl.*, **2009**, WO 2009134392 A1

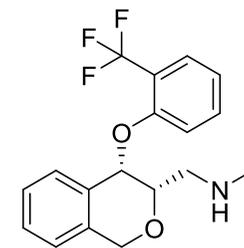
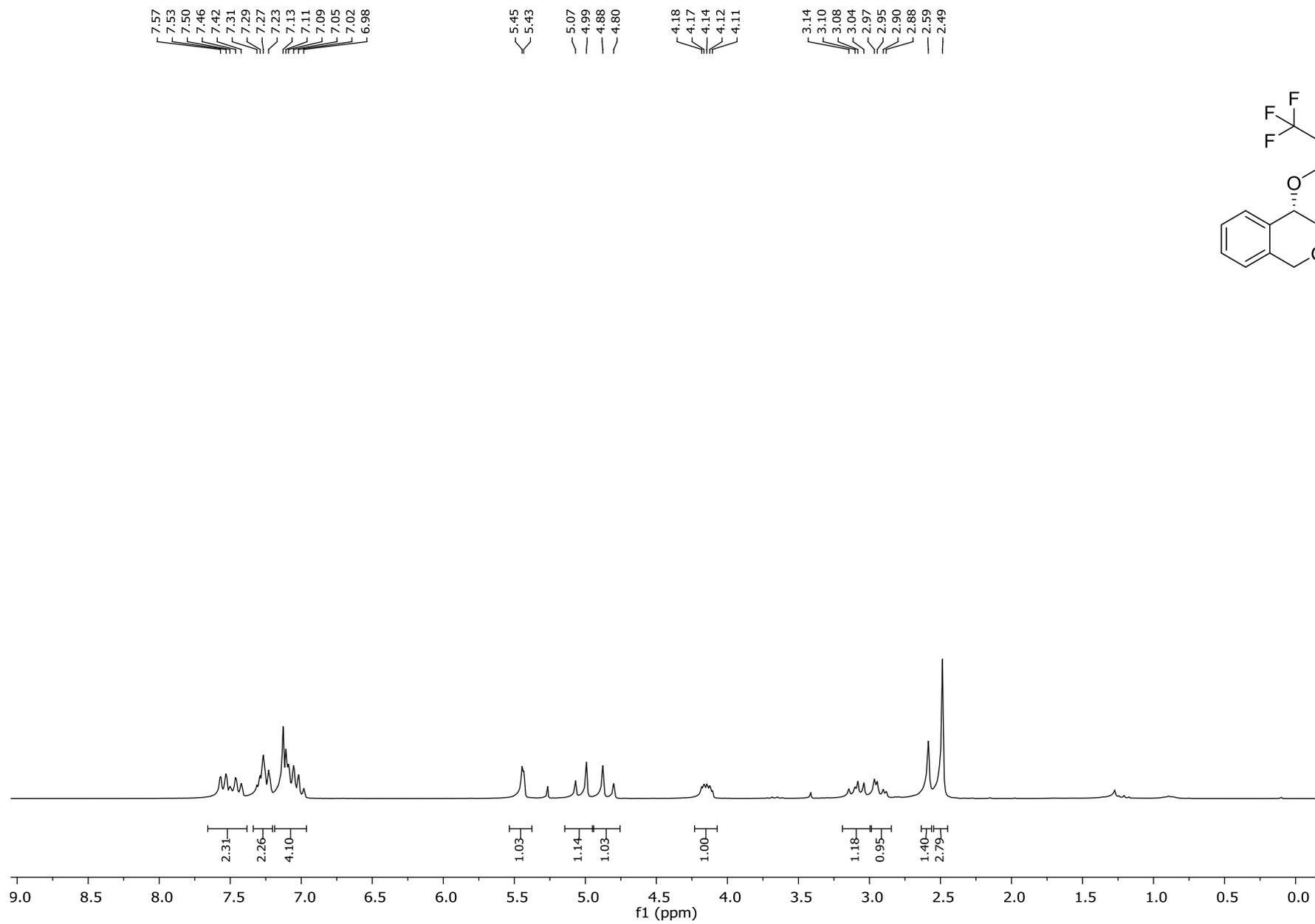
## **5. Anhang**

### **5.1. Spektren**

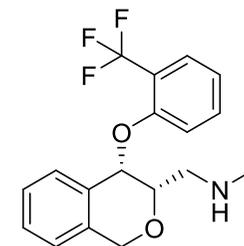
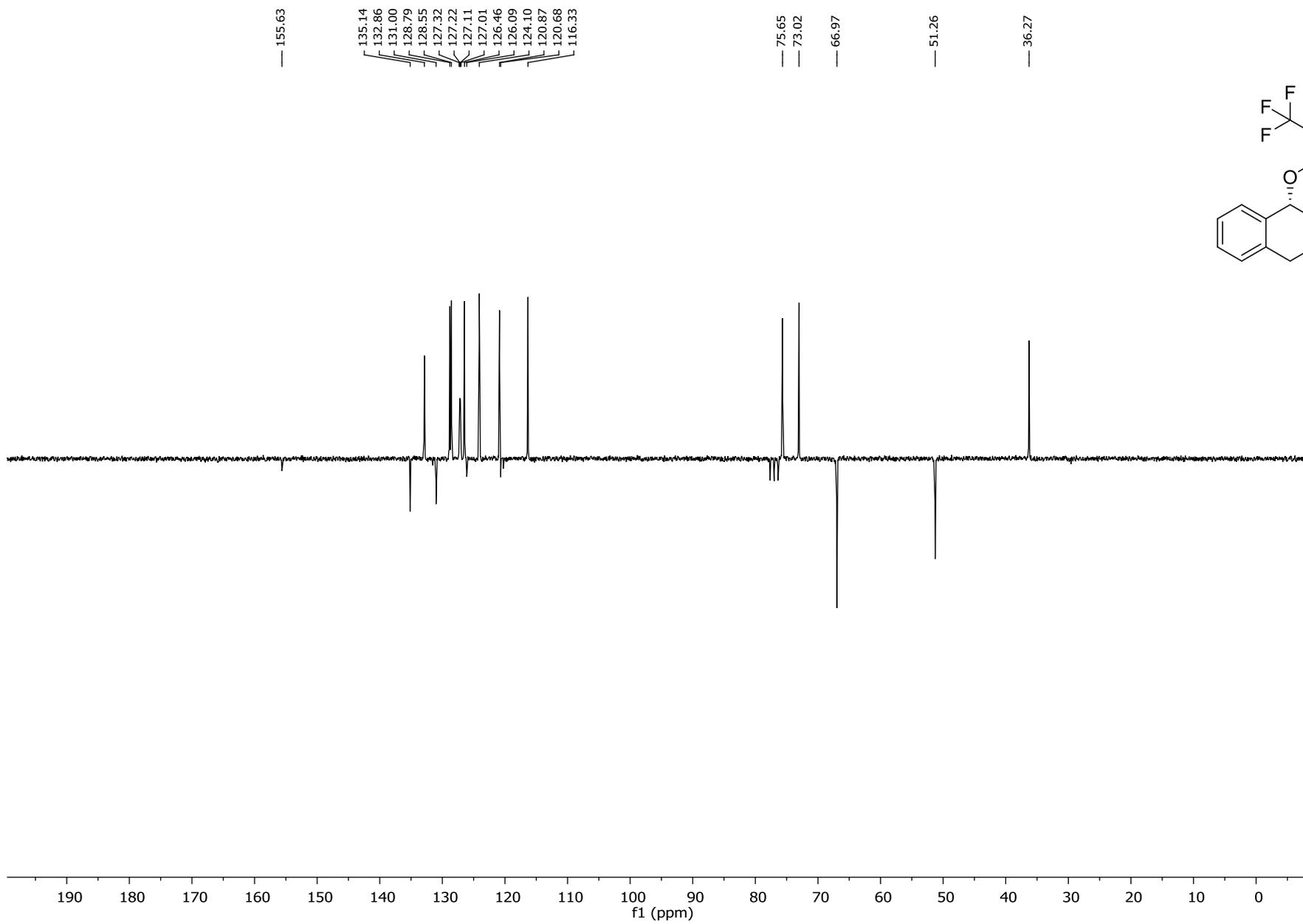


1

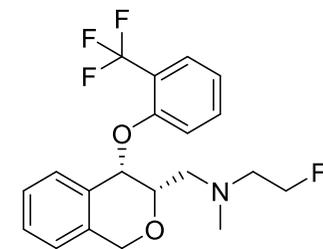
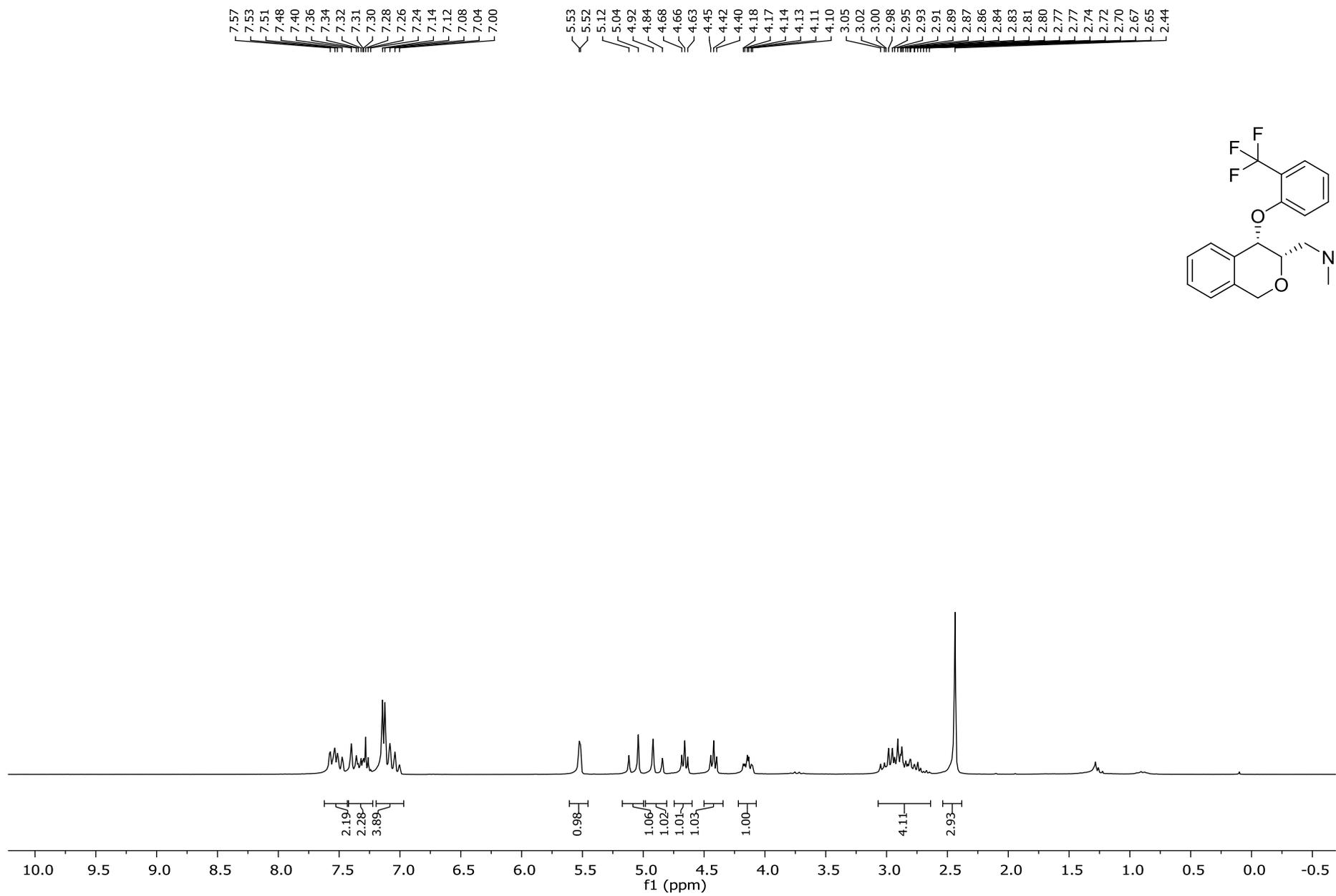




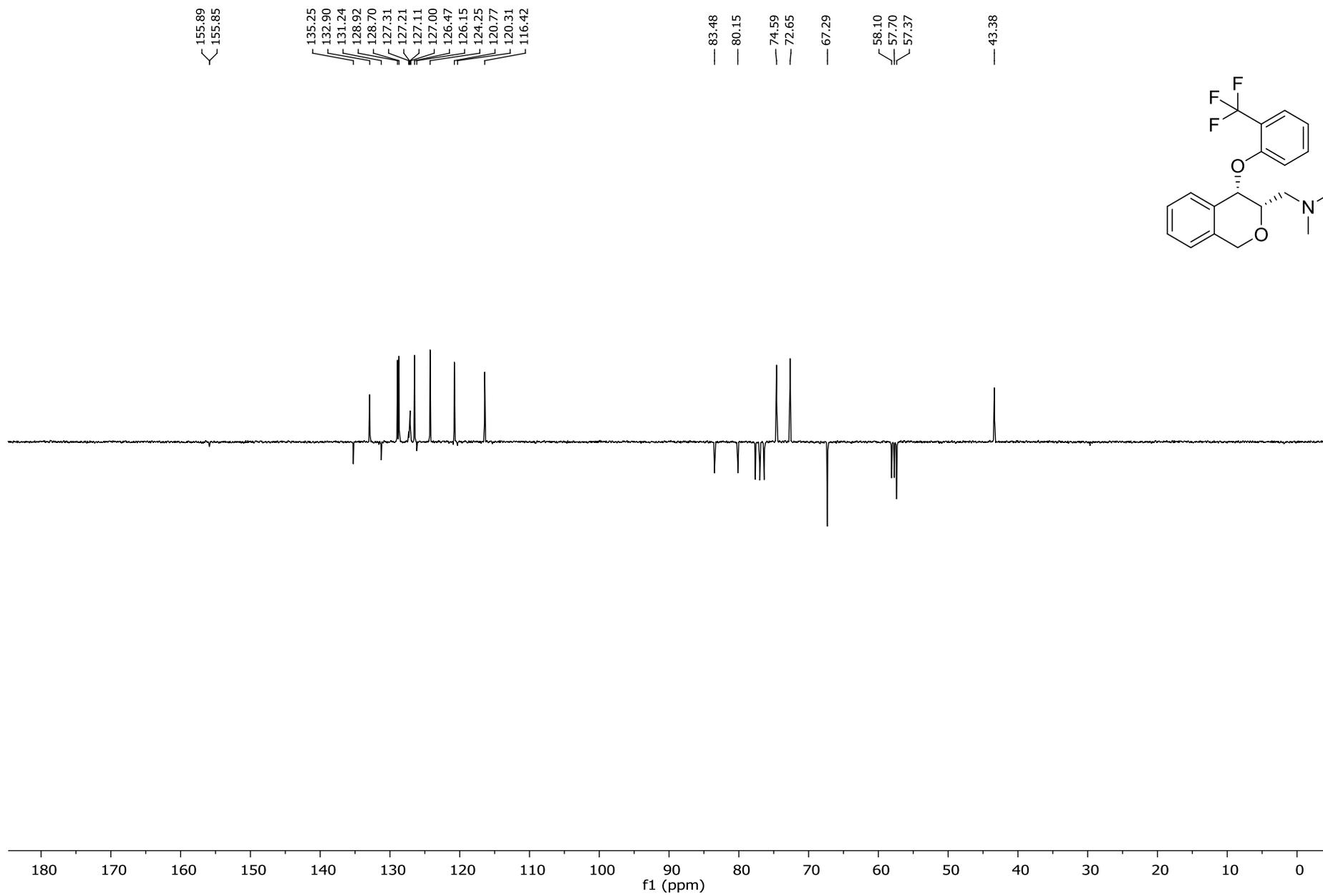
**2**

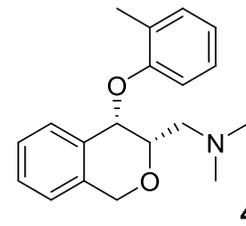
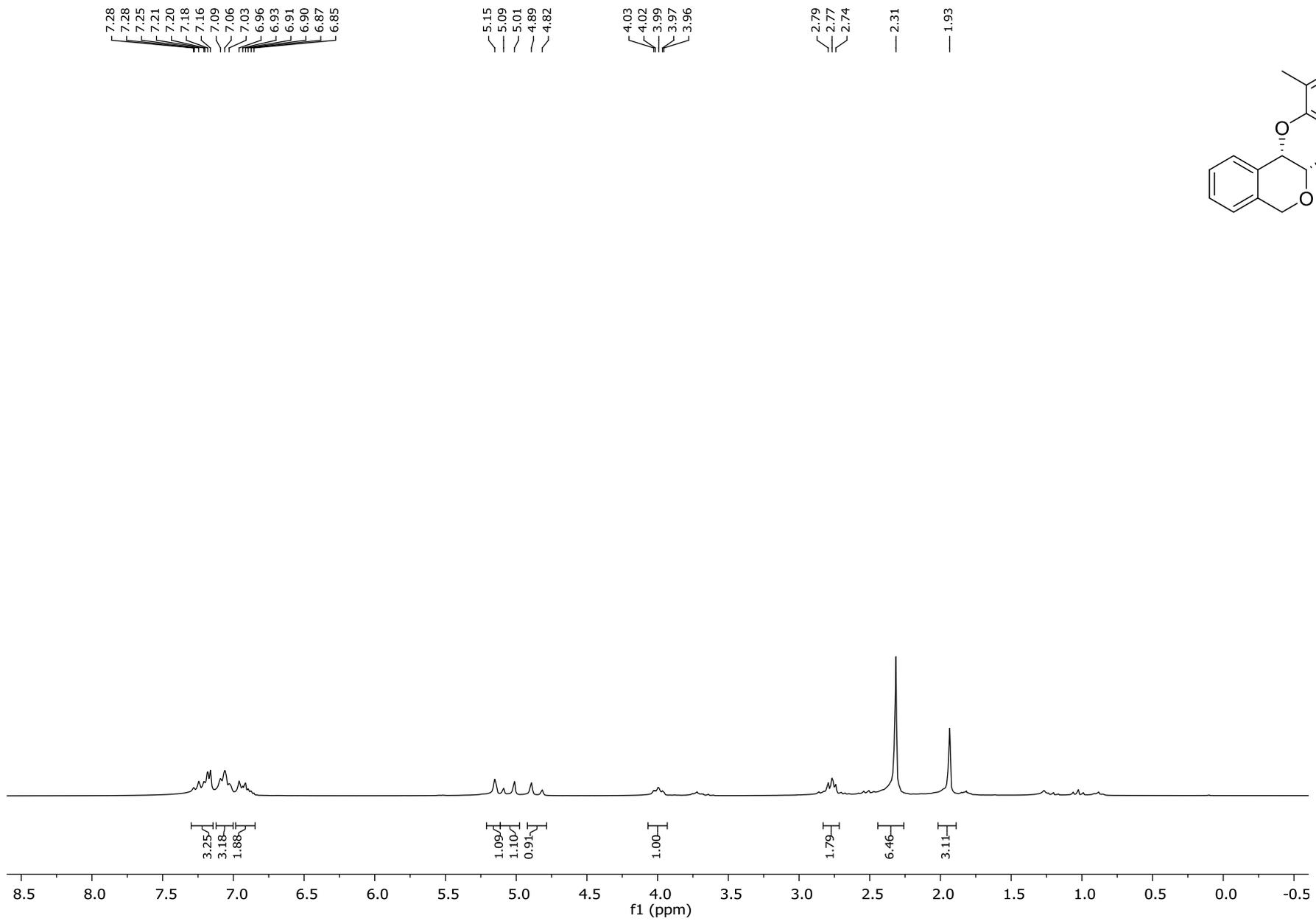


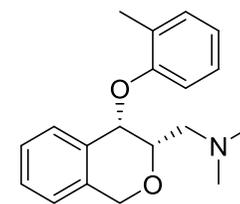
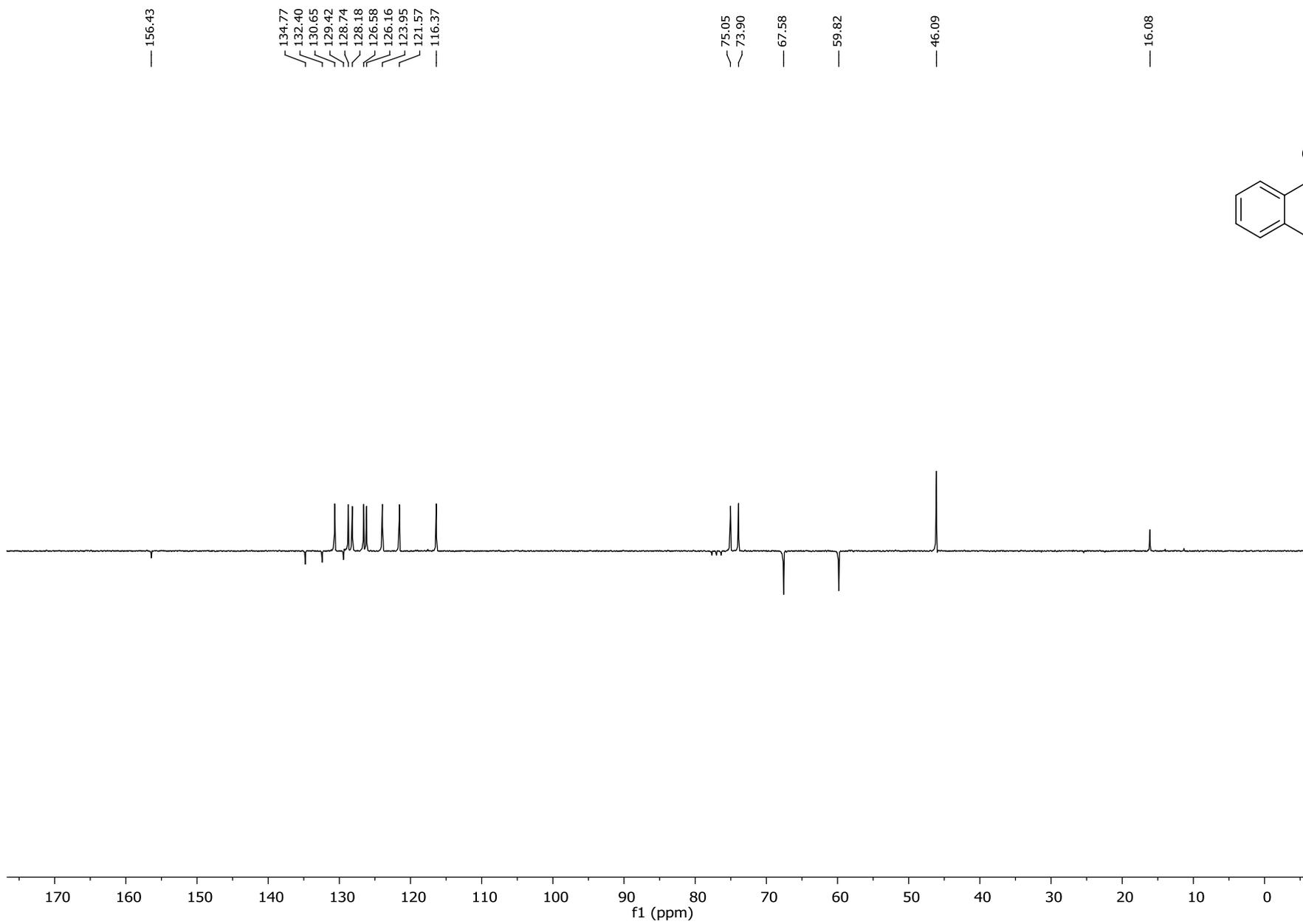
2



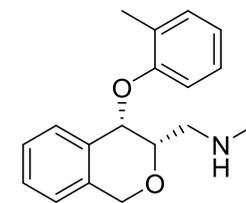
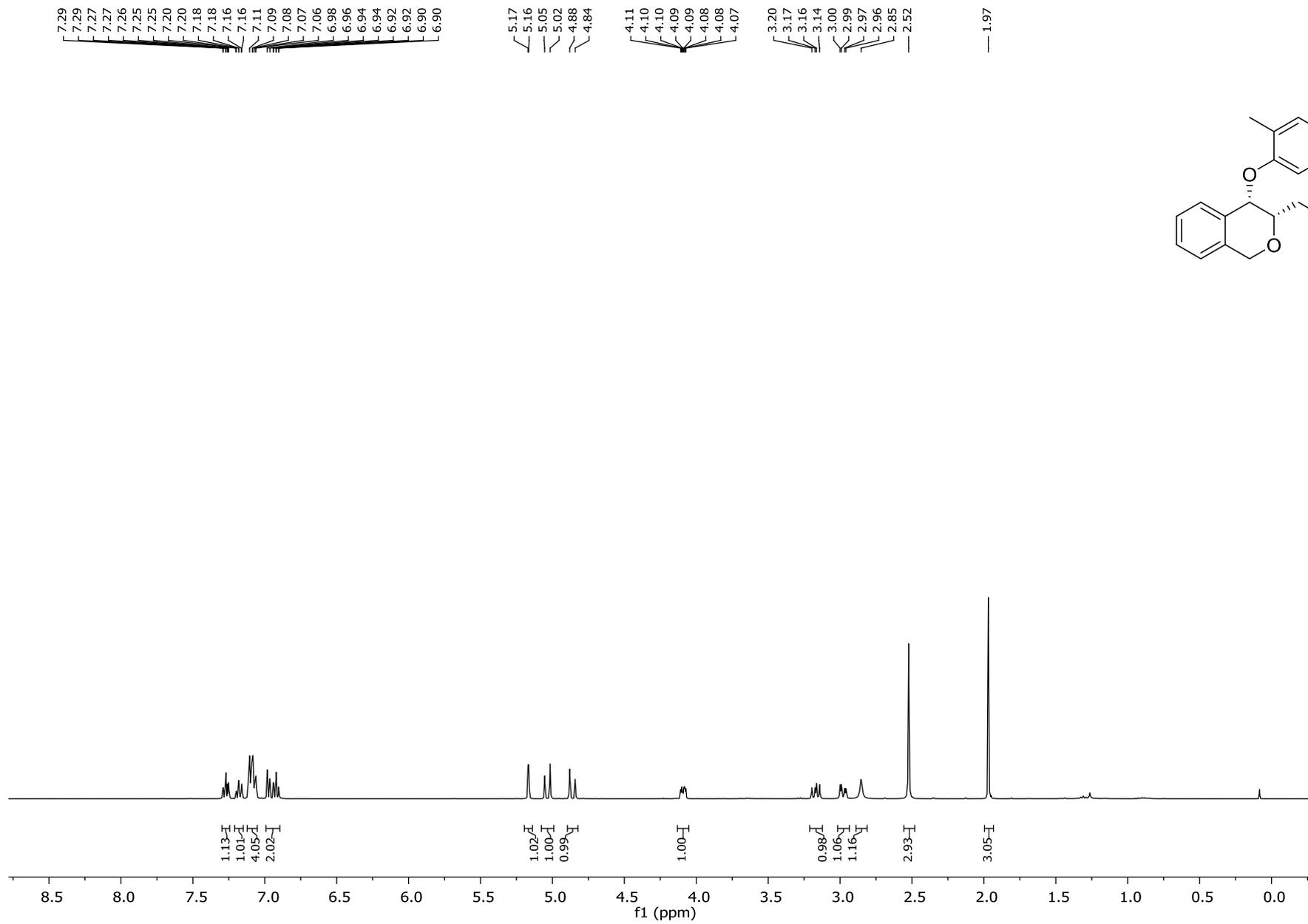
**3**



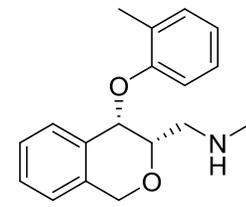
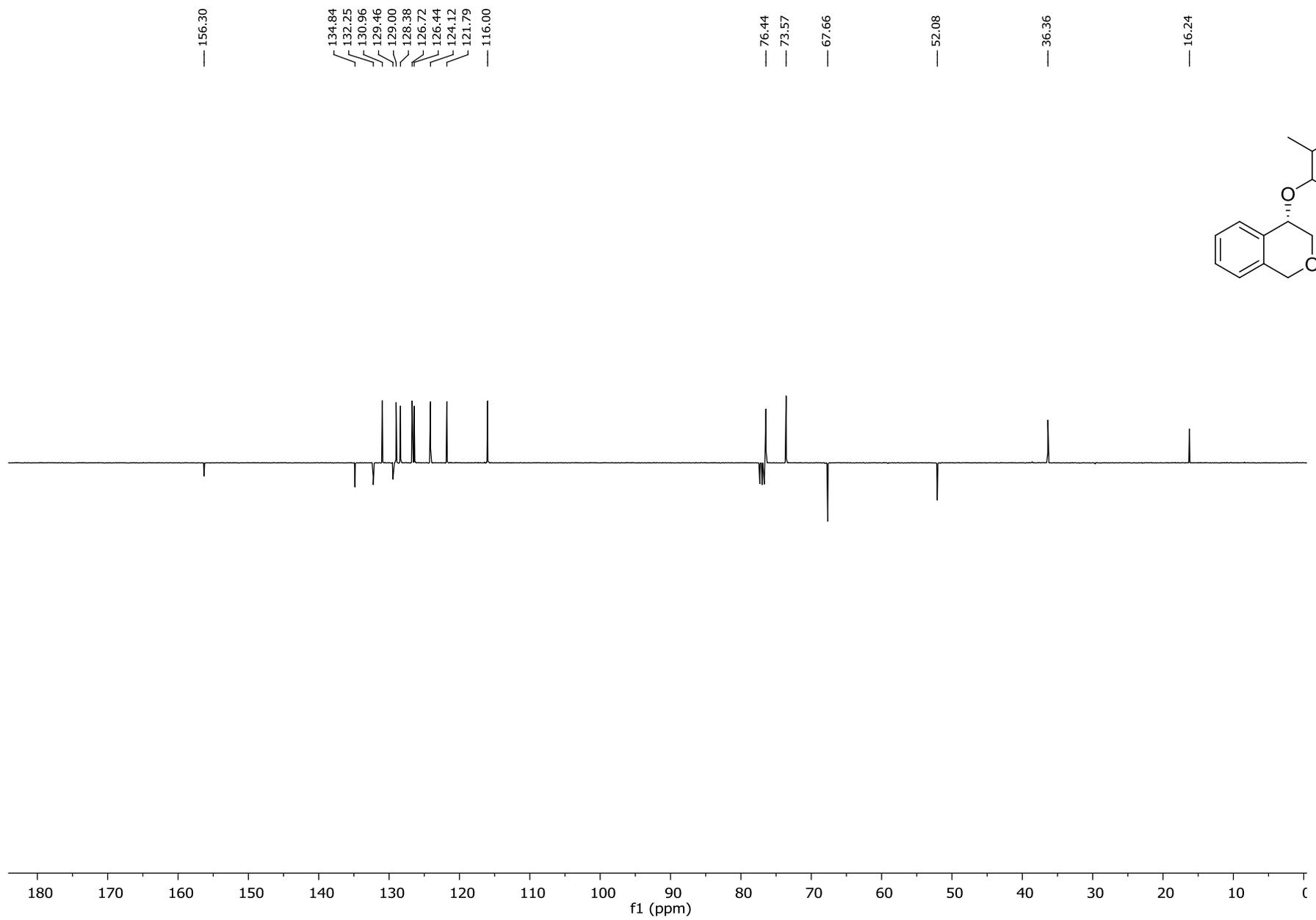




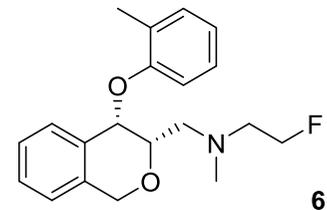
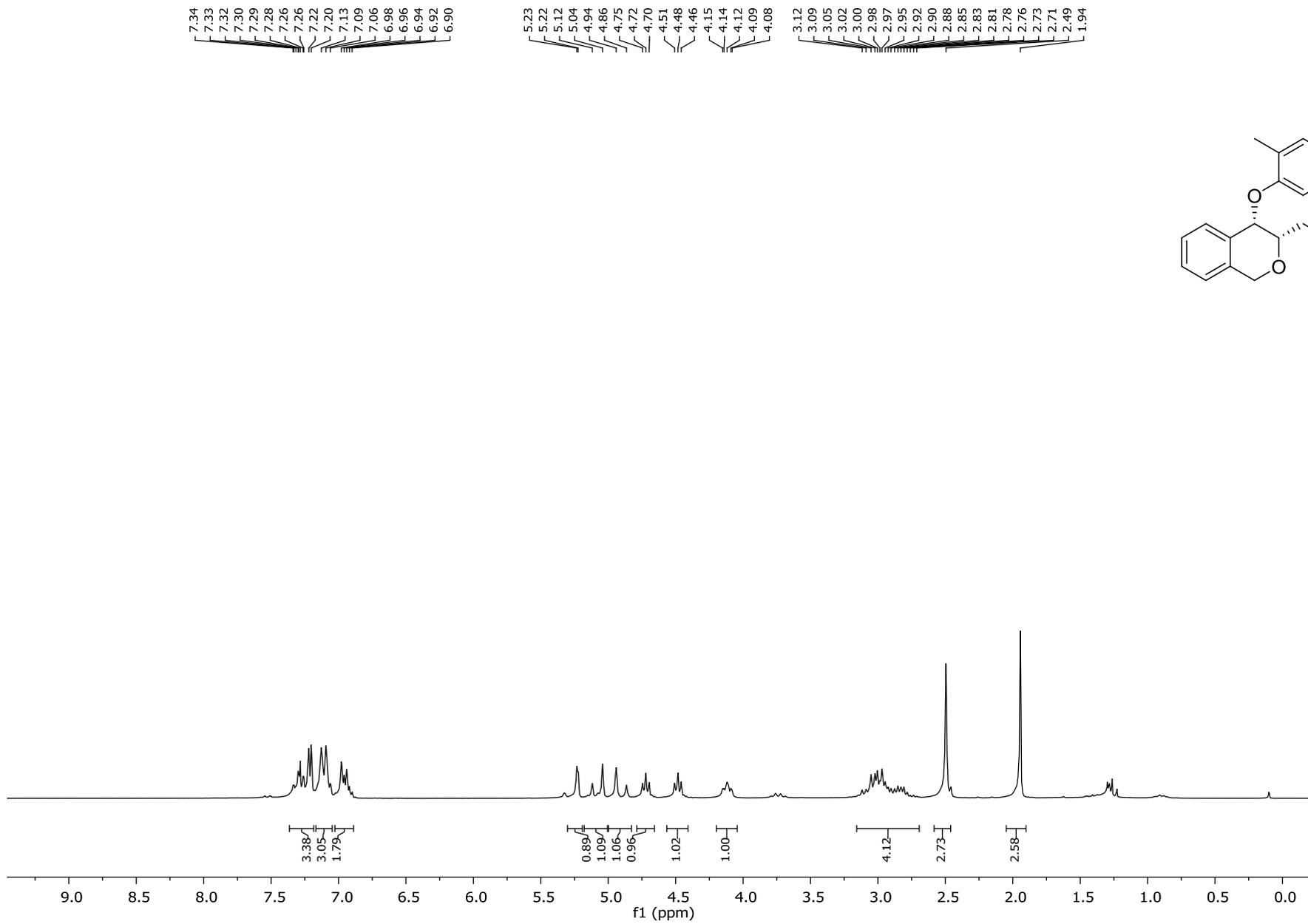
4

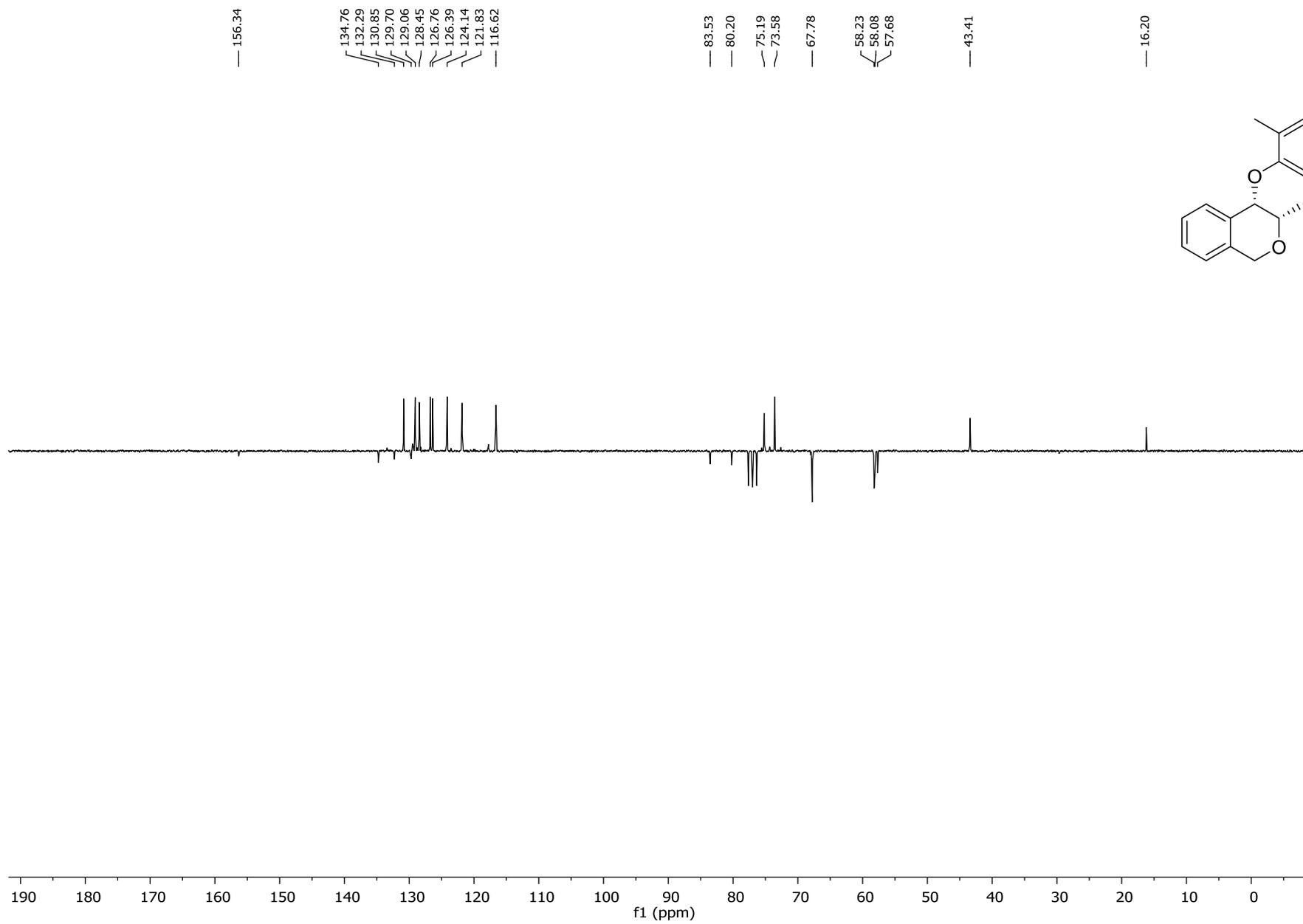


5



5





## 6. Curriculum Vitae

**Name:** Podlipnig Silvia

**Geburtsdatum:** 27. April 1988

**Geburtsort:** Tamsweg

**Staatsbürgerschaft:** Österreich

**Eltern:** Helga, Bankangestellte  
Alois, Polier

**Geschwister:** Markus (29 Jahre)

**Ausbildung:** 1994-1998 Volksschule in Predlitz  
1998-2002 Hauptschule in Stadl  
2002-2007 HLW in Murau  
Seit 2007 Universität Wien,  
Studienrichtung Pharmazie

**Berufserfahrung:** Sommer 2004 und 2005 Praktikantin als Kellnerin im Familienhotel  
Maltschachersee  
Sommer 2009 Büroaushilfe bei TAB Electronic Services  
Sommer 2011 Praktikum St. Leonhard Apotheke  
Sommer 2012 Praktikum St. Leonhard Apotheke und  
Apotheke zum Hl. Michael  
Sommer 2013 Praktikum Apotheke zum Hl. Michael  
Wintersemester 2014 und Sommersemester 2015 Tutorin am  
Department für Arzneistoffsynthese für das Praktikum  
Arzneistoffsynthese