

# Synthese des Nitro-Markierungsvorläufers der Verbindung TC07

T.Capito, F.Rösch

Institut für Kernchemie, Johannes Gutenberg-Universität, Fritz-Strassmann-Weg 2, 55128 Mainz

**Einleitung:**  $\gamma$ -Aminobuttersäure (GABA) ist der primäre, inhibitorische Neurotransmitter im zentralen Nervensystem der Säugetiere und wechselwirkt mit dem GABA-Rezeptor. Insbesondere zeigte sich in den letzten Jahren, dass der Einfluss der Untereinheiten des GABA<sub>A</sub>-Rezeptor in diversen Krankheitsbildern eine große Rolle spielt und deshalb immer mehr die einzelnen Untereinheiten im Mittelpunkt der aktuellen Forschung stehen. Die relativ hohe Häufigkeit von etwa 20% der  $\alpha_5$ -Untereinheit des GABA<sub>A</sub>-Rezeptors im Hippocampus lässt die Vermutung zu, dass diese Untereinheit einbezogen ist in die Kontrolle von Emotionen und Ängsten, sowie in Lern- und Gedächtnisvorgängen. Dies macht sie besonders interessant im Bezug auf neue, diagnostisch und therapeutisch verwendbare Erkenntnisse über neurodegenerative Prozesse, in denen besonders die Gedächtnisfunktion und das Lernvermögen beeinträchtigt werden, wie z.B. Alzheimer und über Erkrankungen wie Autismus und posttraumatische Neurosen.

Auf Basis der bereits synthetisierten Referenzverbindungen TC07-TC12 und deren ermittelter Affinitäten soll der Ligand TC07 <sup>18</sup>F-markiert werden. Aufgrund ihrer guten Eigenschaften wurde die Nitrofunktion als Abgangsgruppe gewählt.

**Experimentell:** Zur Synthese des Nitro-MVs musste zunächst eine Struktur mit nukleofuger Gruppe synthetisiert werden. Dafür wurde ein literaturbeschriebener, fünfstufiger Syntheseweg gewählt (Abb. 1). Zunächst wurde die Amino-Funktion des 2-Amino-6-methylpyridins acetylgeschützt<sup>[1]</sup> um dann in hoher Ausbeute mit Peressigsäure zum korrespondierenden N-Oxid (**34**) umgesetzt zu werden<sup>[2]</sup>. Dieses wurde zur Bildung der späteren Abgangsgruppe zum 6-Nitro-2-methylpyridin-N-oxid (**35**) oxidiert. Als gängiges Oxidationsmittel wurde in der Literatur<sup>[3,4]</sup> zur Bildung einer Nitrofunktion aus einer Aminofunktion stets Caro'sche Säure verwendet. Diese Reaktion stellte sich als extrem problematisch dar, da der Reaktionsverlauf sehr stark exotherm verlief und daher nur sehr schwer zu kontrollieren war. Für den weiteren Syntheseverlauf wurde zunächst das 6-Nitro-2-methylpyridin-N-oxid (**35**) durch Zugabe von Acetanhydrid zum 6-Nitro-2-acetoxymethylpyridin (**36**) umgesetzt wurde. Im Anschluss wurde alkalisch hydrolysiert und das gewünschte Endprodukt 6-Nitro-2-pyridinmethanol (**37**) in insgesamt sehr schlechter Ausbeute erhalten.

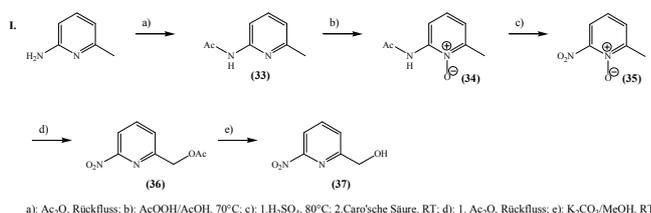


Abb. 1: Darstellung von 6-Nitro-2-pyridinmethanol nach Syntheschema I

Daher wurde ein modifizierter Syntheseweg über eine radikalische Substitution mit anschließender Hydrolyse verwendet (Schema II, siehe Abb. 2).

Zur Darstellung des dafür benötigten Ausgangsproduktes 6-Nitro-2-methylpyridin (**38**) konnte trotz der schwierigen Reaktionskontrolle und der schlechten Ausbeuten nicht auf eine Oxidation mit Caro'scher Säure verzichtet werden. Allerdings konnte diese Reaktion ausgehend von 6-Amino-2-methylpyridin ohne weitere Zwischenstufen durchgeführt werden und somit auch ohne großen synthetischen Aufwand 6-Nitro-2-methylpyridin (**38**) erhalten werden. Dieses wurde radikalisch mit N-Bromsuccinimid an der Methylgruppe einfach bromiert und anschließend alkalisch zur Hydroxyfunktion des 6-Nitro-2-pyridinmethanol (**37**) hydrolysiert.

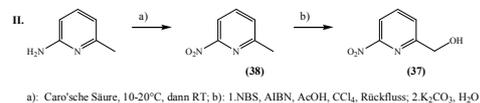


Abb. 2: Alternativer Syntheseweg nach Schema II

Die Darstellung des Nitro-MVs basiert primär auf der Deprotonierung des 6-Nitro-2-Pyridinmethanols und der nachfolgenden Kopplung durch Zugabe eines Grundkörpers B7. Die Synthese des Grundkörpers B7 wurde bereits in einem vorhergehenden Jahresbericht beschrieben<sup>[5]</sup>.

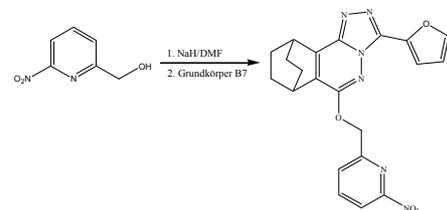


Abb. 3: Darstellung des Nitro-MVs

**Ergebnisse:** Die Synthese des Nitro-MV verlief mit vergleichsweise schlechten Ausbeuten. Besonders die Oxidation zur Nitro-Funktion stellte große synthetische Anforderungen.

Im Weiteren soll dieser Markierungsvorläufer mittels Hand-synthese und Mikrowellenreaktion unter verschiedenen Reaktionsbedingungen <sup>18</sup>F-markiert werden.

## Referenz:

- [1] Gannett P.M., Johnson E.M., Grimes M.A. et al., J Label Comp Radiopharm 46 (2003), 107-114
- [2] Adams R., Miyano S., J Am Chem Soc 76 (1954), 2785
- [3] Ashimori A., Ono T., Uchida T. et al., Chem Pharm Bull 38(9) (1990), 2446-2458
- [4] Brown E.V., J Am Chem Soc 79 (1957), 3565-3566
- [5] Capito T., Piel M., Rösch F., Jahresberichte 2007, Universität Mainz

## Danksagung:

Diese Arbeit wurde finanziell unterstützt durch das Graduiertenkolleg 1044/1 „Entwicklungsabhängige und krankheitsinduzierte Modifikationen im Nervensystem“.