



Institut für Nuklearchemie

***Vergleich verschiedener Redox-Systeme
zur trägerarmen in situ Radioiodierung
aromatischer Verbindungen***

Eckart Mennicke

***Vergleich verschiedener Redox-Systeme
zur trägerarmen in situ Radioiodierung
aromatischer Verbindungen***

Eckart Mennicke

Berichte des Forschungszentrums Jülich ; 3800

ISSN 0944-2952

Institut für Nuklearchemie Jül-3800

D 38 (Diss. Universität Köln, 2000)

Zu beziehen durch: Forschungszentrum Jülich GmbH · Zentralbibliothek

D-52425 Jülich · Bundesrepublik Deutschland

☎ 02461/61-6102 · Telefax: 02461/61-6103 · e-mail: zb-publikation@fz-juelich.de

Comparison of various redox-systems for the *in situ* n.c.a. radioiodination of arenes

Since radioiodinated tracers are widely used in life sciences for *in vitro* and *in vivo* applications, in this work new approaches for direct electrophilic n.c.a. radioiodination of deactivated arenes were studied, with special regard to mechanistic aspects.

First direct n.c.a. radioiodination was examined using various metal salts in trifluoroacetic acid (TFA) as *in situ* oxidation agents. Two different types of metal salts were used comprising TFA-soluble ($\text{Pb}(\text{CH}_3\text{CO}_2)_4$, $\text{Mn}(\text{CH}_3\text{CO}_2)_3$, KMnO_4 , $\text{Ti}(\text{CF}_3\text{CO}_2)_3$, AgCF_3SO_3) and TFA-insoluble ($\text{Ce}(\text{CF}_3\text{SO}_3)_4$, RuCl_3 , FeBr_3 , $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$) salts. Optimization of both labelling systems has been performed using $\text{Pb}(\text{CH}_3\text{CO}_2)_4$, $\text{Ce}(\text{CF}_3\text{SO}_3)_4$ and benzene as model compound. At room temperature, the one-pot synthesis was completed within 15 min, resulting in a radiochemical yield (RCY) of 82% and 64% using $\text{Pb}(\text{CH}_3\text{CO}_2)_4$ or $\text{Ce}(\text{CF}_3\text{SO}_3)_4$, respectively. Radioiodination of weakly activated monosubstituted benzene derivatives led to high RCY of about 80% and 60% of the corresponding ortho- and para-radioiodo-isomers using both salts. Weakly deactivated chlorobenzene could only be radioiodinated with $\text{Ce}(\text{CF}_3\text{SO}_3)_4$ as oxidant, forming exclusively the para-product with a RCY of about 35%. Using the optimized reaction parameters for the other TFA-soluble and -insoluble metal salts with benzene and toluene, good RCY were obtained in all cases except for manganese and silver salts. Apparently their oxidation power is not strong enough for the radioiodination of the non-activated benzenes. *In situ* formed trifluoroacetyl [^{131}I]hypoiodite was discussed with regard to the reaction mechanism, since the isomer distribution of the radioiodinated products of metal salts in TFA was typical of an electrophilic aromatic substitution mechanism and was identical for all metal salts used. Moreover, a high RCY could only be obtained in TFA as solvent. The concentration of the iodination agent or its electrophilic potential was probably dependent on the oxidation power of the metal salt in TFA, which led to varying total RCY.

An other efficient method for the direct electrophilic n.c.a. radioiodination of even deactivated arenes has been developed using N-chlorosuccinimide (NCS)/radioiodide in trifluoromethanesulfonic acid (triflic acid). Optimization of the one pot labelling procedure using chlorobenzene as a model substrate resulted in a RCY of 75% within 15 min at room temperature. Radioiodination of weakly activated and deactivated monosubstituted benzene derivatives gave rise to a RCY of about 80% with an electrophilic substitution pattern. Strongly deactivated aromatic compounds were radioiodinated with high RCY of about 70% exclusively in their *meta*-position using a reaction temperature of 75°C and a reaction time of 1 h. The radioiodination probably followed a reaction pathway via *in situ* formed iodine(I)-trifluoromethanesulfonate (triflyl hypoiodite). In triflic acid as reaction solvent this acts in its protosolvated activated form as a de facto "superelectrophilic" iodinating species, which is even suitable for the radioiodination of strongly deactivated arenes.

Both methods could be applied to the radioiodination of some interesting aromatic tracers. The electrophilic radioiodination of L- α -methyltyrosine resulted in a RCY of 75% using NCS in triflic acid. Radioiodination with the metal salts led to the oxidative decomposition of the precursor. For the labelling of phenylpentadecanoic acid a high RCY of 70% could be obtained using metal salts in TFA. Radioiodination with NCS in triflic acid led to a RCY of 40%.

Other molecules of interest, so far not available via direct electrophilic radioiodination, could also be labeled with the new methods. For example, radioiodinated 4-methoxy-N-methylbenzamide could be obtained in a RCY of 70 % using either NCS in triflic acid or metal salts under c.a. reaction conditions. Moreover, the radioiodination of the receptor ligands dextimide and 3-([4-phenyl-piperazin-1-yl]-methyl)-1H-pyrrolo [2,3-b]-pyridine (L-750,667) was also possible, however, only with NCS in triflic acid and a RCY of about 40% for both compounds.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Radionuklide in den Lebenswissenschaften.....	1
1.2	Emissions-Tomographie.....	2
1.2.1	Positronen-Emissions-Tomographie (PET)	3
1.2.2	Einzel-Photonen-Emissions-Tomographie (SPET).....	4
1.3	Produktion, Eigenschaften und Verwendung von Radioiodisotopen.....	5
1.4	Chemische und kinetische Aspekte von Reaktionen trägerarmer Radionuklide	10
1.5	Markierungsverfahren zur Radioiodierung von Aromaten	13
1.5.1	Direkte elektrophile Substitution	14
1.5.2	Elektrophile Demetallierungsreaktionen.....	20
1.5.3	Nicht-isotope nukleophile Substitution und Cu(I)-unterstützter Halogenaustausch.....	24
1.5.4	Radioiodierung durch Ioddediazonierung	27
1.5.5	Zusammenfassender Vergleich der Radioiodierungsmethoden	28
1.6	Verwendung von Metallsalzen in der organischen Chemie	28
1.6.1	Toxizität	28
1.6.2	Organische Synthesen durch Oxidation mit Metallsalzen	30
1.6.2.1	Blei(IV)acetat	30
1.6.2.2	Cer(IV)trifluormethansulfonat (Cer(IV)triflat)	31
1.6.2.3	Kaliumdichromat.....	32
1.6.2.4	Kaliumpermanganat	33
1.6.2.5	Mangan(III)acetat.....	33
1.6.2.6	Silber(I)trifluormethansulfonat (Silbertriflat)	34
1.6.2.7	Ruthenium(III)chlorid und Eisen(III)bromid	35
1.7	Verwendung von N-Chlorsuccinimid in der organischen Chemie	36

2	Problemstellung	38
3	Ergebnisse und Diskussion	40
3.1	Darstellung schwach aktivierter, monosubstituierter n.c.a. [¹³¹ I]Iodarene mittels Metallsalzen in Trifluoressigsäure	40
3.1.1	Einfluß der Probenaufarbeitung auf die radiochemische Ausbeute von [¹³¹ I]Iodbenzol am Beispiel von Blei(IV)acetat und Cer(IV)triflat	42
3.1.2	Untersuchung eines Nebenprodukts der elektrophilen Radioiodierung.....	43
3.1.3	Untersuchung der Reaktionsparameter von Metallsalz-assistierten Radio- iodierungen an Benzol.....	49
3.1.4	Radioiodierung monosubstituierter Benzolderivate.....	58
3.1.5	Radioiodierung von Benzol und Toluol mit verschiedenen Metallsalzen	64
3.1.6	Reaktionsmechanistische Betrachtungen	65
3.2	Darstellung deaktivierter, monosubstituierter n.c.a. [¹³¹ I]Iodarene mittels N-Chlorsuccinimid in Trifluormethansulfonsäure	70
3.2.1	Einfluß der Probenaufarbeitung auf die radiochemische Ausbeute von [¹³¹ I]Iodnitrobenzol	71
3.2.2	Untersuchung der Reaktionsbedingungen von Radioiodierungen mittels NCS in TFMSS	72
3.2.3	Radioiodierung monosubstituierter Benzolderivate.....	80
3.2.4	Reaktionsmechanistische Betrachtungen	84
3.3	Vergleich direkter elektrophiler Radioiodierungsmethoden	87
3.4	Direkte n.c.a. Synthese radioiodierter Tracer.....	90
3.4.1	Radioiodierung von para-Methoxy-N-methylbenzamid	90
3.4.2	Radioiodierung von L- α -Methyltyrosin.....	91
3.4.3	Radioiodierung von 15-Phenylpentadecansäure (PPA)	92
3.4.4	Radioiodierung von (S)-(+)-3-Phenyl-3-[(1-phenylmethyl)-4- piperidinyl]-2,6-piperidindion (Dexetimid)	94
3.4.5	Radioiodierung von 3-([4-Phenyl-piperazin-1-yl]-methyl)-1H- pyrrolo[2,3-b]-pyridin (L-750,667).....	95

4	Experimenteller Teil	97
4.1	Verwendete Chemikalien und Charakterisierungsmethoden	97
4.2	Darstellung der Referenzverbindungen und Markierungsvorläufer.....	101
4.3	Trägerarme Radiosynthesen	103
4.3.1	Radiosynthesen mittels Metallsalzen in TFA.....	103
4.3.2	Radiosynthesen mittels NCS in TFMSS	105
4.3.3	Radiosynthesen ausgewählter Tracer	105
4.4	Analytische Verfahren.....	107
4.4.1	Radiohochleistungsflüssigkeitschromatographie	107
4.4.2	Radiogaschromatographie	110
4.4.3	Radiodünnschichtchromatographie	112
4.5	Bestimmung der spezifischen Aktivität am Beispiel von n.c.a. [¹³¹ I]Iodbenzol.....	112
5	Zusammenfassung.....	114
6	Literatur	117

1 Einleitung

1.1 Radionuklide in den Lebenswissenschaften

1896 entdeckte Henri Becquerel die Radioaktivität, wodurch ein neuer Zweig der Naturwissenschaften, die Nuklearchemie, begründet wurde. Nach Erforschung und Isolierung von in der Natur vorkommenden Radioisotopen setzte der Chemiker Georg von Hevesy erstmals Radionuklide zur Untersuchung von biochemischen Prozessen in lebenden Organismen ein [1].

Anfänglich existierten für diese Untersuchungen nur eine begrenzte Zahl von natürlichen Radioisotopen, doch mit der Entwicklung des Zyklotrons durch Lawrence und Livingstone 1930 und der Entdeckung der neutroneninduzierten Kernspaltung durch Hahn und Strassmann 1938/39, was 1942 zur Errichtung des ersten Kernreaktors durch Fermi führte, standen auch künstliche Radioisotope für die Lebenswissenschaften zur Verfügung [2, 3].

Heute kennt man ca. 1600 künstliche Radionuklide, von denen jedoch nur wenige für medizinische Zwecke, insbesondere für die *in vivo* Diagnostik, geeignet sind. Hierfür benötigt man gut detektierbare Radionuklide, die γ -Quanten im Energiebereich von 100-300 keV emittieren oder Positronenstrahler, die durch Aussendung von 511 keV Anihilationsstrahlung zerfallen. Weiterhin werden Radionuklide mit kurzen Halbwertszeiten eingesetzt, um diagnostische Untersuchungen bei möglichst niedriger Strahlenbelastung unter Umständen in verhältnismäßigen kurzen Zeitintervallen wiederholen zu können. Darüberhinaus ist bei kurzen Halbwertszeiten die Entsorgung der radioaktiven Abfälle unproblematisch. α - oder β^- -Strahler werden im allgemeinen nur zur Tumorthherapie eingesetzt, da sie aufgrund ihres hohen Energieverlusts in Materie im Körpergewebe große Schäden anrichten [4, 5].

Kurzlebige neutronenarme Radionuklide können fast nur am Zyklotron produziert werden. Die im allgemeinen mit hohen spezifischen Aktivitäten herstellbaren Zyklotronnuklide erlauben ein Arbeiten mit praktisch gewichtslosen Massen, die im subnanomolaren Bereich liegen. Daher können sogar toxische oder zentralwirksame solcherart markierte Verbindungen für *in vivo* Anwendungen eingesetzt werden, ohne toxikologische oder immunologische Reaktionen befürchten zu müssen [6, 7]. Aufgrund der Kurzlebigkeit der verwendeten Radionuklide muß der Radiotracer für jede Anwendung neu synthetisiert werden. Dabei sollte die Darstellung einschließlich Radiosynthese, Reinigung und Formulierung maximal drei Halbwertszeiten in Anspruch nehmen. Je länger die Synthesedauer, desto höher sind die erforderlichen Anfangsaktivitäten, wodurch ein Arbeiten hinter Bleiabschirmungen erforderlich wird. Außerdem ergeben sich beim Arbeiten mit praktisch gewichtslosen Mengen des Radioisotops Probleme durch Verunreinigungen und Adsorptionseffekte.

Für die Entwicklung von radioaktiven Arzneimitteln (Radiopharmaka) werden Substanzgruppen verwendet, die in bestimmten Organen und Geweben spezifische biochemische Wechselwirkungen eingehen. Hier sind vor allem Enzyminhibitoren, Rezeptorliganden, Antikörper-Antigen Systeme und Stoffwechselsubstrate sowie deren Analoga von Bedeutung. Physiologisch wirksame Substanzen bestehen hauptsächlich aus den Elementen Wasserstoff, Kohlenstoff, Sauerstoff, Stickstoff, Phosphor und Schwefel, so daß nur der Austausch dieser Elemente durch radioaktive Isotope, wie z.B. durch die Positronenemitter ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O oder ^{32}P zur Erhaltung der physiologischen und chemischen Eigenschaften der markierten Moleküle führt. Die Verwendung dieser Radionuklide ist jedoch aufgrund kurzer Halbwertszeiten begrenzt und führt dazu, daß Nuklide wie ^{18}F , $^{75, 76}\text{Br}$, $^{120, 123, 125, 131}\text{I}$ oder ^{73}Se eingesetzt werden, wodurch sogenannte Analogtracer entstehen [8] (siehe Tabellen 1.1 und 1.2). Grundlage dieser Fremdmarkierungen ist das Struktur-Analogie-Prinzip, nach dem der Austausch von z.B. Hydroxylgruppen durch ^{18}F und von Methyl-Resten durch radioaktives Brom oder Iod nur marginale sterische Veränderungen im Molekül hervorruft. Im Falle von ^{73}Se ist die chemische Ähnlichkeit von Selen und Schwefel entscheidend. Der Einbau von Fremdatomen führt allerdings zu einer veränderten Ladungsverteilung im markierten Molekül, was zu Veränderungen der physiologischen Eigenschaften führen kann. Manchmal können die veränderten Eigenschaften des Radiotracers allerdings erwünscht sein, wie beispielsweise beim metabolischen „Trapping“ von 2- ^{18}F Fluor-2-deoxy-D-glucose, welches zur Untersuchung des regionalen Glucosestoffwechsels eingesetzt wird [9 - 11].

Die meist verwendeten Radioisotope zur *in vivo* Diagnostik sind jedoch Metalle wie beispielsweise $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{111}In , $^{66, 67}\text{Ga}$, ^{86}Y oder $^{186, 188}\text{Re}$, die neben günstigen Zerfalleigenschaften auch teilweise als Generatorknuklide leicht zugänglich sind [12]. Das bekannteste Generatorknuklid, das heute für etwa 80 % aller nuklearmedizinischen Routineanwendungen eingesetzt wird, ist $^{99\text{m}}\text{Tc}$, das durch Zerfall von ^{99}Mo gebildet wird. Da Metalle nur selten stabile Kohlenstoffbindungen ausbilden, müssen sie über Komplexbildung an Biomolekülen gebunden werden, um eine *in vivo* Freisetzung des Radionuklids zu vermeiden.

1.2 Emissions-Tomographie

Durch die Markierung von Biomolekülen und Arzneimitteln mit Radioisotopen und dem gleichzeitigen Einsatz bildgebender Verfahren ist man in der Lage, neue Wege der medizinischen Diagnostik zu eröffnen. Im Gegensatz zu anderen in der Medizin verwendeten tomographischen Verfahren wie Röntgen-Tomographie, Ultraschall oder Kernspintomographie, die in erster Linie morphologische Strukturen darstellen, ermöglicht die

Emmissionstomographie regional ablaufende physiologische Prozesse auf molekularer Ebene *in vivo* zu erfassen [13 - 16]. Unter den bildgebenden Verfahren haben sich die nicht-invasiven tomographischen Techniken Single Photon Emission Tomography (SPET) und Positron Emission Tomography (PET) etabliert. Das applizierte Radiopharmakon reichert sich im Zielorgan an und emittiert entsprechend dem Zerfall seines Radionuklids Strahlung, die von außen detektiert wird. Je nachdem, ob ein PET- oder SPET-Gerät vorhanden ist, verwendet man entweder Positronenemitter oder γ -Strahler.

1.2.1 Positronen-Emissions-Tomographie (PET)

Bei der PET werden vorwiegend die kurzlebigen, neutronenarmen Radionuklide wie ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O oder ^{18}F verwendet, die unter Aussendung von Positronen zerfallen. In Tabelle 1.1 sind die wichtigsten Positronenstrahler aufgeführt.

Tabelle 1.1: Nukleare Daten der wichtigsten PET-Radionuklide [aus 17 - 20]

Radionuklid	Halbwertszeit	Zerfallsart (%)	$E_{\beta^+_{\max}}$ [keV]
<i>organische</i>			
^{11}C	20,4 min	β^+ (99,8); EC (0,2)	960
^{13}N	9,96 min	β^+ (100)	1190
^{15}O	2,03 min	β^+ (99,9); EC (0,1)	1720
^{30}P	2,5 min	β^+ (99,8)	3250
<i>analoge</i>			
^{18}F	109,6 min	β^+ (97); EC (3)	635
^{75}Br	98 min	β^+ (75,5); EC (24,5)	1740
^{76}Br	16,1 h	β^+ (57); EC (43)	3900
^{73}Se	7,1 h	β^+ (65); EC (35)	1320
^{120}I	1,35 h	β^+ (64); EC (36)	4100
^{124}I	4,15 d	β^+ (25); EC (75)	2140
<i>metallische</i>			
^{38}K	7,6 min	β^+ (100)	2680
^{62}Cu	9,7 min	β^+ (98); EC (2)	2930
^{68}Ga	68,3 min	β^+ (90); EC (10)	1900
^{82}Rb	1,3 min	β^+ (96); EC (4)	3350
^{86}Y	14,7 h	β^+ (34); EC (66)	1300
$^{94\text{m}}\text{Tc}$	52 min	β^+ (72); EC (28)	2470

Das Prinzip der PET basiert auf der Positronenvernichtung. Die Wechselwirkung der beim Zerfall des Atomkerns emittierten Positronen mit Materie hat zur Folge, daß diese Antiteilchen nach Verlust ihrer kinetischen Energie mit Elektronen unter gegenseitiger Vernichtung reagieren, wobei zwei γ -Quanten mit einer Energie von je 511 keV entstehen, die zum größten Teil unter einem Winkel von 180° abgestrahlt werden (Anihilationsstrahlung) [21]. Diese Vernichtungsstrahlung kann mittels externer gegenüberliegender BGO- (Bismutgermanat) bzw. LSO- (Luthetiumsilicat) Kristalldetektorenpaare, die ringförmig und in mehreren Schichten um die Strahlenquelle angeordnet sind, ortsabhängig erfaßt werden. Dabei werden mit Hilfe der γ,γ -Koinzidenzmethode nur die Zerfallsereignisse registriert, die innerhalb einer Auflösungszeit im Nanosekundenbereich auf zwei gegenüberliegenden Detektoren auftreten. Aufgrund des 180° Winkels beider ausgesandten γ -Quanten ist die Ausbeute eines Koinzidenzereignisses nicht tiefenabhängig. Durch unabhängige Messungen können Streu- und Absorptionsverluste daher exakt bestimmt und korrigiert werden, um so regionale Aktivitätskonzentrationen im pico- bis nanomolaren Bereich quantitativ erfassen zu können. Die räumliche Auflösung heutiger PET-Kameras, mit denen auch dreidimensionale Aufnahmen von Geweben und Organen möglich ist, liegt zwischen 3 – 5 mm [14, 22]. Die Möglichkeit der Quantifizierung regionaler physiologischer Funktionen sowie die kurzen Halbwertszeiten der verwendeten Positronenstrahler, welche die Strahlenbelastung für den Patienten relativ gering halten und eine Wiederholung der Untersuchung in relativ kurzen Zeitintervallen ermöglichen, macht die PET zu einer der wichtigsten modernen Anwendungen in der Nuklearmedizin. Grundlage zur Messung regionaler physiologischer und biochemischer Prozesse sind somit die Verfügbarkeit geeigneter Positronenstrahler und die Bereitstellung damit markierter Substanzen.

1.2.2 Einzel-Photonen-Emissions-Tomographie (SPET)

Bei der SPET-Methode werden Radionuklide mit einer dominanten γ -Linie zwischen 100-300 keV eingesetzt, da in diesem Bereich die Ansprechwahrscheinlichkeit der verwendeten NaI(Tl)-Detektoren am größten ist. Im Gegensatz zur Positronen-Vernichtungsstrahlung, verteilt sich bei Einzel-Photonen-Emittern die γ -Strahlung statistisch in alle Raumrichtungen, weshalb durch die Schwächung der Strahlung im Körper quantitative Aussagen mit SPET nur eingeschränkt möglich sind [23]. Zur Richtungszuordnung sind die γ -Kameras mit einem Kollimator ausgestattet. Um bei SPET Bilder mit tomographischer Darstellung zu erhalten, wird die γ -Strahlung durch um die Körperachse des Patienten rotierende γ -Kameras (zumeist Mehrkopfsysteme) detektiert. Durch Computer werden die so ermittelten Meßpunkte in Bilder mit räumlicher und zeitlicher Auflösung umgewandelt, wobei mit einer Auflösung von 7 – 8 mm im Vergleich zu PET Bilder mit geringerer Qualität erhalten werden. Da bei SPET

Untersuchungen mit Dreikopfkameras einige Minuten zwischen der ersten und der letzten Aufnahme vergehen, sind schnell ablaufende Stoffwechselvorgänge mit diesen SPET Systemen nicht gut zu messen. Allerdings existieren heute ringförmige Kameras, wodurch die Aufnahmezeit erheblich verkürzt werden kann.

Obwohl die Qualität der Bilder im Vergleich zu PET geringer ist und quantitative Aussagen durch die Schwächung und Streuung der Strahlung im Körper nicht möglich sind, hat sich die SPET-Methode aufgrund der guten Verfügbarkeit geeigneter γ -Strahler wie ^{99m}Tc , ^{123}I , ^{201}Tl und ^{123}Xe als bildgebendes Verfahren in der medizinischen Diagnostik etabliert (siehe Tabelle 1.2) [24]. Dabei ist aus Tabelle 1.2 zu entnehmen, daß SPET Radionuklide außer γ -Quanten keine anderen Partikel emittieren sollten, um die Strahlenbelastung für die Patienten so gering wie möglich zu halten.

Tabelle 1.2: Nukleare Daten der wichtigsten SPET-Radionuklide [aus 3]

Radionuklid	Halbwertszeit	Zerfallsart (%)	γ -Linie [keV] (%)
<i>analoge</i>			
^{123}I	13,02 h	EC (100)	159 (83)
^{77}Br	56 h	EC (99,3)	239 (22,4) 521 (20,3)
<i>metallische</i>			
^{67}Ga	78,3 h	EC (100)	93 (37) 185 (20)
^{97}Ru	69,2 h	EC (100)	216 (86) 325 (10)
^{99m}Tc	6,02 h	IT (>95)	141 (87)
^{111}In	67,9 h	EC (100)	171 (91) 247 (94)
^{201}Tl	73,1 h	EC (100)	166 (10,2)

Hervorzuheben ist ^{99m}Tc , da es als Generatorkern relativ kostengünstig an jedem Ort verfügbar ist. Obwohl ^{99m}Tc nur über Komplexbindungen mit organischen Molekülen verknüpft werden kann, sind eine Vielzahl von leicht darstellbaren Technetiumtracern entwickelt worden, die eine spezifische Anreicherung in verschiedensten Organen zeigen.

1.3 Produktion, Eigenschaften und Verwendung von Radioiodisotopen

Es sind über dreißig radioaktive Iodisotope bekannt, die jedoch aufgrund ungünstiger Zerfallseigenschaften überwiegend ungeeignet für eine emissionstomographische Anwendung sind. Am häufigsten werden in den Lebenswissenschaften die Isotope ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I verwendet [25, 26]. Neuerdings gewinnen auch die Positronen-emittierenden Nuklide ^{120}I und ^{124}I an Bedeutung. Bei der Nuklidproduktion ist zu beachten, daß bevorzugt solche Kernreaktionen

Anwendung finden, die zu leicht abtrennbaren Produkten mit hoher spezifischer Aktivität führen.

[¹²³I]Iod. ¹²³I hat eine Halbwertszeit von 13,2 Stunden und zerfällt zu 100% durch Elektroneneinfang (EC) mit einer Haupt-Gamma-Linie von 159 keV, wodurch es ideal für SPET-Untersuchungen geeignet ist [17, 27]. Die Halbwertszeit ermöglicht zeitaufwendigere, komplexere Synthesen, ist jedoch kurz genug, um die Strahlenbelastung für den Patienten gering zu halten. Abgesehen von Konversions- und Augerelektronen tritt beim Zerfall von ¹²³I keine gewebsschädigende Strahlung auf. Als Nuklid mit Neutronenunterschuss sind zur Erzeugung von ¹²³I Teilchenbeschleuniger notwendig [28, 29].

Bei der Nuklidherstellung können zwei Methoden unterschieden werden:

- direkte Methode: [¹²³I]Iod entsteht als unmittelbares Produkt der Kernreaktion
- indirekte Methode: [¹²³I]Iod wird durch Zerfall aus einem über eine Kernreaktion erzeugten instabilen Mutternuklid gebildet

Die entsprechenden Kernreaktionen beider Methoden sind in Tabelle 1.3 zusammengestellt.

Tabelle 1.3: Wichtigste Kernreaktionen zur Erzeugung von [¹²³I]Iod [aus 30, 31]

Direkte Methoden		Indirekte Methoden	
Kernreaktion	Teilchenenergie [MeV]	Kernreaktion	Teilchenenergie [MeV]
¹²⁴ Te(p, 2n) ¹²³ I	25 → 20	¹²² Te(⁴ He, 3n) ¹²³ Xe	43 → 34
¹²³ Te(p, n) ¹²³ I	15 → 9	¹²³ Te(³ He, 3n) ¹²³ Xe	38 → 20
¹²² Te(d, n) ¹²³ I	14 → 6	¹²⁷ I(p, 5n) ¹²³ Xe	160 → 20
¹²¹ Sb(⁴ He, 2n) ¹²³ I	28 → 9	¹²⁷ I(d, 6n) ¹²³ Xe	90 → 45
^{nat} Sb(³ He, xn) ¹²³ I	26 → 12	¹²⁴ Xe(p, 2n) ¹²³ Cs → ¹²³ Xe	40 → 17
		¹²⁴ Xe(p, pn) ¹²³ Xe	44 → 20

$T_{1/2} (^{123}\text{Xe}): 2,08\text{h}; T_{1/2} (^{123}\text{Cs}): 5,9\text{ min}$

- Direkte Methode:

In diesem Fall bestrahlt man Antimon- oder Tellurtargets. Besonders gut eignet sich die Kernreaktion, die ausgehend von ¹²⁴Te über eine (p, 2n)-Reaktion direkt ¹²³I liefert, da die für die Reaktion notwendigen Protonen mit einer Energie bis 24 MeV schon an einem kleinen Zyklotron erzeugt werden können. Dabei geht man entweder von einem hoch angereicherten metallischen Tellurtarget aus, von dem ¹²³I nach der Bestrahlung naßchemisch abgetrennt

wird, oder man verwendet auf eine Platinmatrix aufgeschmolzenes TeO_2 , aus dem das Radioiodid nach der Bestrahlung durch trockene Destillation abgetrennt wird [17, 32]. Der Nachteil der direkten Methode liegt darin, daß radionuklidische Verunreinigungen bestehend aus längerlebigen Isotopen, insbesondere ^{124}I und ^{125}I entstehen. Zur Darstellung von isotonenreinem ^{123}I ist daher nach der „Richtlinie Strahlenschutz in der Medizin“ nur die indirekte Methode erlaubt.

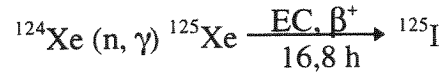
- Indirekte Methode:

Bei der indirekten Methode erzeugt man zunächst leicht abtrennbares ^{123}Xe , das dann durch EC- bzw. β^+ -Zerfall in ^{123}I übergeht. Die Produktion des ^{123}Xe -Vorläufers verläuft über Tellur, Iod oder Xenon, wobei der $^{127}\text{I}(p, 5n)^{123}\text{Xe}$ Kernreaktion die größere Bedeutung zukommt. Dabei wird das entstandene ^{123}Xe durch einen Heliumstrom aus dem Target abgeführt und durch Ausfrieren in einem Gefäß gesammelt. Das Tochternuklid ^{123}I kann innerhalb von drei Halbwertszeiten (6 h) des Mutternuklids erhalten werden, indem das noch nicht zerfallene Radioxenon erwärmt und abgepumpt wird. ^{125}I Verunreinigungen, die aus dem in einer Nebenreaktion gebildeten ^{125}Xe ($t_{1/2} = 16,8\text{h}$) entstehen können, sind vernachlässigbar gering. Der Vorteil dieser indirekten Methode liegt darin, daß ^{123}I in hoher chemischer und radiochemischer Reinheit unter Nutzung des Generatorprinzips dargestellt werden kann; jedoch sind zur Produktion hochenergetische Projektile ($E > 60\text{ MeV}$) und damit große Beschleuniger erforderlich.

Bei der heute fast ausschließlich genutzten Methode bestrahlt man daher hochangereichertes ^{124}Xe als Targetgas, wodurch einerseits über eine (p, pn)-Reaktion direkt ^{123}Xe gebildet wird, andererseits durch eine (p, 2n)-Reaktion erst ^{123}Cs erzeugt wird, das mit einer Halbwertszeit von 5,9 min in ^{123}Xe zerfällt. Diese Methode erfordert Protonenenergien von 30 MeV und ist somit auch an etwas kleineren Beschleunigern anwendbar [31, 33].

[^{125}I]Iod. ^{125}I ist mit einer Halbwertszeit von 60 Tagen und seiner schwachen γ -Strahlung (K_α) von 35 keV sehr gut für Langzeit- und *in vitro*-Untersuchungen, besonders für RadioImmunoAssays (RIA) geeignet. Darüberhinaus werden ^{125}I -markierte Rezeptorliganden häufig für Autoradiographiestudien verwendet. Weiterhin nutzt man die durch EC-Zerfall entstehenden niederenergetischen Konversions- und Augerelektronen für therapeutische Zwecke, da die nur kurze Reichweite der Elektronen von wenigen Zelldurchmessern zur gezielten Zerstörung des Gewebes führt. Häufig ersetzt ^{125}I bei *in vitro* Experimenten die langlebigen β^- -Strahler ^{14}C und ^3H , wodurch eine größere Nachweisempfindlichkeit bei geringeren Mengen und eine hohe Auflösung bei der Autoradiographie erreicht wird [29].

^{125}I wird durch Bestrahlung von natürlichem Xenon mit Reaktorneutronen dargestellt. Aus ^{124}Xe entsteht durch eine (n, γ) -Reaktion instabiles ^{125}Xe , das durch EC- und Positronenzerfall mit einer Halbwertszeit von 16,8 Stunden in ^{125}I übergeht [34].



^{124}Xe ist nur zu 0,1% in natürlichem Xenon enthalten, hat aber mit 128 barn einen wesentlich höheren Einfangwirkungsquerschnitt gegenüber Neutronen als die anderen Xe-Isotope. Gute Ausbeuten erhält man, wenn Xenon unter hohem Druck mit hohen Neutronenflußdichten in einem Kernreaktor bestrahlt wird. Die Bestrahlungsdauer sollte 60 Tage nicht überschreiten, da sonst bereits gebildetes ^{125}I wieder zerfällt oder zu unerwünschten Nebenprodukten (^{126}I , $t_{1/2} = 13 \text{ d}$) weiterreagiert. Um Verunreinigungen an ^{126}I durch Abklingen zu beseitigen, wird nach Ende der Bestrahlung noch eine Wartezeit von einigen Wochen eingehalten [4].

[^{131}I]Iod. Als β^- -Strahler zerfällt ^{131}I mit einer Halbwertszeit von 8,02 Tagen unter Aussendung von γ -Strahlung, die zu 85,5% eine Energie von 364 keV aufweist. ^{131}I ist als Reaktornuklid eines der ersten in der Nukleramedizin angewendeten Radionuklide. In Industrieländern mit einer hohen Dichte an Zyklotronen wird es heute jedoch wegen seiner energiereichen γ - sowie der β^- -Strahlung aus Gründen der Strahlenbelastung fast nur noch für die Schilddrüsenthherapie eingesetzt und wurde im Bereich der nuklearmedizinischen Diagnostik weitgehend durch weniger strahlenbelastende Radionuklide wie $^{99\text{m}}\text{Tc}$ und ^{123}I ersetzt. Allerdings eignet es sich durch seine relativ lange Halbwertszeit und die gut detektierbare γ -Linie sehr gut als Modellisotop zur Entwicklung neuer iodierter Tracer bzw. neuer Markierungstechniken [35 - 37].

^{131}I stellt ein typisches neutronenreiches Reaktornuklid dar und wird sowohl durch Neutroneneinfangreaktionen als auch zu 2,9% aus den Spaltprodukten der Kernspaltung gebildet. Die Herstellung aus Kernbrennstäben spielt jedoch aufgrund des hohen apparativen Aufwands nur eine untergeordnete Rolle. Man gewinnt heute ^{131}I fast ausschließlich über Neutroneneinfangreaktionen an ^{130}Te .

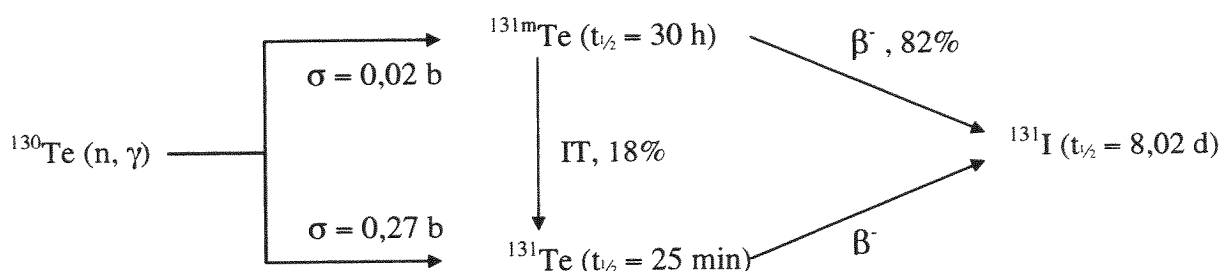


Abbildung 1.1: Schema zur Produktion von ^{131}I aus ^{130}Te [aus 32, 34]

Dabei ist die Bestrahlung von natürlichen Tellur möglich, da dieses bereits zu 33,8% aus ^{130}Te besteht und gleichzeitig nur stabile oder sehr langlebige Tellurisotope entstehen. Aus Abbildung 1.1 ist zu erkennen, daß man bei der Bestrahlung ^{131}Te und zu 7% das entsprechende metastabile $^{131\text{m}}\text{Te}$ erhält. ^{131}Te bildet mit einer Halbwertszeit von 25 Minuten das gewünschte ^{131}I . $^{131\text{m}}\text{Te}$ zerfällt mit einer Halbwertszeit von 30 h zu 82% direkt zum ^{131}I und zu 18% in den Grundzustand ($^{131\text{g}}\text{Te}$). Die anschließende Abtrennung und Aufarbeitung des ^{131}I hängt vom verwendeten Targetmaterial und vom Hersteller ab. Das Targetmaterial kann einerseits naßtechnisch gelöst werden und ^{131}I durch Destillation abgetrennt werden. Bei Tellurdioxid Targets ist andererseits eine trockene Destillation möglich. Aufgrund der guten Verfügbarkeit und der relativ langen Halbwertszeit, wurde für alle in dieser Arbeit durchgeführten Radioiodierungen ^{131}I verwendet.

Weiterhin gewinnen in neuerer Zeit die beiden Positronen-emittierenden Iodisotope [^{120}I]Iod und [^{124}I]Iod für die PET an Bedeutung.

[^{124}I]Iod. ^{124}I eignet sich nur bedingt als PET-Nuklid, da es neben der relativ langen Halbwertszeit von 4,15 Tagen auch nur über einen Positronenanteil von 25 % verfügt. Nachteilig ist der überwiegende EC-Zerfall, der zu hohen Strahlenbelastungen für den Patienten führt. Ferner wird durch den EC- Zerfall eine energiereiche Haupt-Gamma-Linie von 603 keV ausgesendet, die zufällige Koinzidenzen hervorrufen kann und somit störend auf die PET-Messung wirkt. Allerdings wurden ^{124}I -markierte Tracer schon erfolgreich für therapeutische und diagnostische PET-Untersuchungen verwendet [38 - 41].

Zur Herstellung des ^{124}I bestrahlt man hochangereichertes ^{124}Te mit Protonen oder Deuteronen über eine (d, 2n) oder eine (p, n) Reaktion. Die Bestrahlung mit Deuteronen bietet den Vorteil hoher Nuklidausbeuten, führt jedoch zu Verunreinigungen wie ^{123}I ($t_{1/2} = 13,2\text{h}$) und ^{125}I ($t_{1/2} = 60\text{d}$). Nach Bestrahlungsende wird daher eine Wartezeit von etwa 40h eingehalten, um ^{124}I von unerwünschten ^{123}I durch Zerfall zu befreien. Das durch eine (d, n) Reaktion nur in sehr geringen Ausbeuten gebildete ^{125}I kann eliminiert werden, indem ^{124}Te mit niederenergetischen Protonen bestrahlt wird. Allerdings liefert die (p, n) Reaktion etwas niedrigere Ausbeuten an ^{124}I . Die Abtrennung des ^{124}I vom Tellurdioxid Target erfolgt durch trockene Destillation [42 - 45].

[^{120}I]Iod. ^{120}I ist mit einer Halbwertszeit von 81 Minuten und einem Anteil von ca. 56 % an β^+ -Strahlung besser für PET-Messungen geeignet als ^{124}I . Von Nachteil ist die hohe kinetische Energie der Positronen mit maximal 4,0 MeV, was zu einer höheren Strahlenbelastung und einer geringen Auflösung bei PET-Messungen führt. Erste Phantom-Messungen haben jedoch gezeigt, daß trotz hoher β^+ -Energien ^{120}I als PET-Nuklid geeignet ist [19].

Für die Produktion bieten sich die Kernreaktionen $^{122}\text{Te}(p, 3n) ^{120}\text{I}$ und $^{120}\text{Te}(p, n) ^{120}\text{I}$ an, wobei in beiden Fällen der Einsatz von angereichertem Material eine Voraussetzung ist. Bei Verwendung von ^{122}Te muß die Bestrahlung an Beschleunigern mit Energien von mehr als 30 MeV durchgeführt werden und es entstehen eine Reihe von Nebenprodukten, wie z.B. zu 25 % unerwünschtes $^{120\text{m}}\text{I}$, das mit einer Halbwertszeit von 53 Minuten und einem β^+ -Anteil von etwa 50% zerfällt, wodurch die PET-Messungen erschwert werden. Besser geeignet ist ^{120}Te , da hier mit Energien von unter 15 MeV auch an kleineren Beschleunigern bestrahlt werden kann und nur etwa 5% an $^{120\text{m}}\text{I}$ entstehen. Allerdings sind die Kosten des hochangereicherten ^{120}Te Targets sehr hoch. ^{120}I kann entsprechend durch trockene Destillation von einem TeO_2 -Target getrennt werden [46, 47].

1.4 Chemische und kinetische Aspekte von Reaktionen trägerarmer Radionuklide

Radiopharmaka werden im allgemeinen in extrem gerigen Mengen mit Massen von möglichst $< 0,5 \mu\text{g}$ appliziert. Bei einer medizinischen Untersuchung können dadurch pharmakodynamische Effekte oder Störungen biochemischer Gleichgewichte weitgehend ausgeschlossen werden, was insbesondere bei Rezeptorbindungsstudien mit Radiotracern eine wichtige Rolle spielt. Zum Arbeiten mit möglichst niedrigen Massen benötigt man hohe spezifische Aktivitäten. Mit spezifischer Aktivität bezeichnet man die Radioaktivität einer markierten Verbindung bezogen auf die Masse [48].

$$A_s = \frac{A}{m} \text{ [Bq / g]}$$

A_s = spezifische Aktivität
 A = Radioaktivität
 m = Masse

Gl. 1.1

Im Zusammenhang der spezifischen Aktivität unterscheidet man grundsätzlich zwischen drei Begriffen:

- trägerfrei / carrier-free (c.f.)
- ohne Trägerzusatz / no carrier added (n.c.a.)
- geträgert / carrier-added (c.a.)

Geträgerte Substanzen sind Radionuklide, denen inaktive Isotope (isotoper Träger) zugesetzt werden, wodurch die spezifische Aktivität geringer wird. Setzt man chemisch ähnliche Verbindungen zu, wie beispielsweise Brom zur Verdünnung von ^{131}I Iod, handelt es sich um einen nicht-isotopen Träger. Bei einer *trägerfreien* Markierung liegen neben den radioaktiven keine weiteren stabile Isotope desselben Elements vor, so daß die theoretischen spezifischen Aktivitäten erreicht werden. Die absolute Trägerfreiheit stellt einen Idealfall dar, der nur bei

Isotopen künstlich hergestellter Elemente (Radioelemente) wie Technetium und Astat erreicht wird. Bei allen anderen Elementen, von denen immer Spuren vorhanden sind, spricht man statt dessen von trägerarmen (*n.c.a.*) Synthesen, d.h. man arbeitet ohne Trägerzusatz. Daraus folgt jedoch, daß die spezifischen Aktivitäten geringer sind als bei absoluter Trägerfreiheit und daß die theoretischen, maximalen spezifischen Aktivitäten nicht erreicht werden [16].

Die maximale spezifische Aktivität erhält man, wenn jedes Molekül radioaktiv markiert ist bzw. ausschließlich Radioisotope vorliegen. Man berechnet die Aktivität über das Zeitgesetz des radioaktiven Zerfalls, das nur von der Anzahl und der Halbwertszeit des radioaktiven Nuklids abhängt.

Unter Berücksichtigung von $t_{1/2} = \ln 2/\lambda$ ergibt sich für die Radioaktivität A:

$$A = -\frac{dN}{dt} = N\lambda = N \frac{\ln 2}{t_{1/2}} \quad [\text{Bq}]$$

Gl. 1.2
 A = Radioaktivität
 N = Anzahl der Atome
 λ = Zerfallskonstante [s^{-1}]
 $t_{1/2}$ = Halbwertszeit [s]

Durch Verwendung molarer Größen erhält man aus Gleichung 1.1 und 1.2 die in der Praxis meist angegebene maximale molare Aktivität, d.h. alle Moleküle sind radioaktiv markiert bzw. es sind keine inaktiven Isotope vorhanden:

$$A_{s,\max} = N_A \lambda \quad [\text{Bq} / \text{mol}]$$

Gl. 1.3
 $A_{s,\max}$ = maximale A_s
 N_A = Avogadrosche Konstante

$A_{s,\max}$ ist also nur von der Zerfallskonstanten bzw. von der Halbwertszeit des Radionuklids abhängig. Sie liegt je nach Halbwertszeit in der Größenordnung von $10^8 - 10^{12}$ [GBq/mol] (0,0027 - 27 [Ci/mol]).

Beim Arbeiten mit extrem geringen Stoffmengen im Subnanomolbereich ergeben sich einige Probleme, die in der normalen präparativen, makroskopischen Chemie nicht auftreten. Es besteht beispielsweise die Gefahr von ausbeutesenkenden Nebenreaktionen des Radionuklids, die durch Adsorptionseffekte an Gefäßwänden oder durch Reaktionen mit Verunreinigungen der eingesetzten Edukte oder Lösungsmittel hervorgerufen werden. Adsorptionsverluste können durch den Einsatz spezieller Gefäßmaterialien (Glaskohlenstoff, Platin, Spezialkunststoffe) oder durch Zugabe von nicht-isotopem Träger zum Reaktionsgemisch erheblich verringert werden. Ein weiteres Problem ist die Verunreinigung von selbst suprarenen Chemikalien (99,9%), die Konzentrationen an Fremdstoffen enthalten, welche größer sind als die des *n.c.a.* Radionuklids selbst. Zusätzliche Reinigungsschritte der Edukte

können daher erforderlich werden. Weitere Probleme ergeben sich auch durch „Verunreinigungen“ mit isotopen Trägern, die bei Markierungen mit C, N oder O unvermeidbar sind und zum Absinken der spezifischen Aktivität führen. Ferner kann sich der Reaktionsverlauf unter n.c.a. Bedingungen erheblich vom makroskopischen Fall unterscheiden, da wegen der stöchiometrischen Bedingungen die Reaktionen sehr weit vom chemischen Gleichgewicht entfernt sind.

Während in der normalen makroskopischen Chemie Reaktionen höherer Ordnung üblich sind, liegt beim Arbeiten im n.c.a.-Bereich meistens eine Reaktionskinetik „pseudo-erster-Ordnung“ vor, da alle Reaktionspartner relativ zum Radionuklid im großen Überschuß vorliegen, so daß deren Konzentration während der Reaktion als konstant angesehen werden kann. Für bimolekulare Reaktionen der Form $E + R \rightarrow P$ gilt bei konstanter Konzentration des Eduktes (E) für die Zunahme des Produkts (P) folgende Gleichung:

$$[P] = [R_0] (1 - e^{-k't})$$

$[P]$ = Konzentration Produkt
 $[R_0]$ = Anfangskonzentration des Radionuklids **Gl. 1.4**
 k' = apparente Geschwindigkeitskonstante
 t = Reaktionszeit

Die apparente Geschwindigkeitskonstante k' ist das Produkt der wahren Geschwindigkeitskonstante k und der Konzentration des Eduktes (E). Bei Markierungen mit konstanter Reaktionszeit t und variabler Eduktkonzentration (E) läßt sich t mit in die Geschwindigkeitskonstante einbeziehen und man erhält:

$$[P] = [R_0] (1 - e^{-k''[E]})$$

$[E]$ = Konzentration Edukt
 k'' = apparente Geschwindigkeitskonstante **Gl. 1.5**

Die apparente Geschwindigkeitskonstante k'' ist hier das Produkt der wahren Geschwindigkeitskonstanten k und einer festgewählten Reaktionszeit t . Die Produktkonzentration $[P]$ geht in beiden Fällen (Gleichung 1.4 und 1.5) nach einem Anstieg mit zunehmender Reaktionszeit t bzw. zunehmender Eduktkonzentration $[E]$ einem Sättigungswert entgegen.

Damit ergeben sich auch einige Vorteile für das Arbeiten im n.c.a.-Bereich. Der Sättigungswert der Produktkonzentration $[P]$ entspricht bei Abwesenheit von Nebenreaktionen gerade der Anfangskonzentration $[R_0]$ des Radionuklids, d.h. man erzielt theoretisch 100% Umsatz. Weiterhin wird im allgemeinen die Sättigungsausbeute aufgrund des hohen Eduktüberschusses schnell erreicht. Ein weiterer Vorteil des n.c.a.-Arbeitens ist, daß alle Markierungen oder Synthesen während der Reaktion nur zu geringsten

Produktkonzentrationen führen, wodurch eine weitere Folgereaktion zwischen markiertem Produkt und Radionuklid äußerst unwahrscheinlich ist. Auch die Abtrennung des Markierungsprodukts nach der n.c.a.-Synthese ist aufgrund der sehr geringen Masse schnell und einfach möglich. Verwendet werden hierbei chromatographische Methoden wie HPLC, GC oder Kartuschensysteme.

Zusammenfassend ist festzustellen, daß aufgrund der oben genannten Besonderheiten beim Arbeiten im n.c.a.-Bereich eine spezielle Synthesepanung erforderlich ist, um Produkte mit hohen spezifischen Aktivitäten zu erhalten. Die Gesamtsynthesezeit sollte drei Halbwertszeiten nicht überschreiten, was die Entwicklung schneller und unkomplizierter Analysentechniken zur Identifizierung, Isolierung und Qualitätskontrolle der Radioverbindungen erfordert. Dabei werden Eintopfreaktionen angestrebt, bei denen die Einführung des Radionuklids möglichst erst im letzten Schritt stattfindet, um langwierige Aufarbeitungen von Zwischenprodukten und deren Adsorptionsverluste zu vermeiden und aus Strahlenschutzgründen möglichst wenig Reaktionsschritte mit radioaktivem Material durchzuführen.

1.5 Markierungsverfahren zur Radioiodierung von Aromaten

Bei der Entwicklung radioiodierter Tracer ist zu beachten, daß *in vivo* generell aromatisch und vinylisch gebundenes Iod am stabilsten ist. Aliphatische Iodtracer, die ausschließlich durch nukleophile Substitution markiert werden, spielen nur eine untergeordnete Rolle. Fast alle bis heute entwickelten Markierungsverfahren konzentrieren sich daher auf Radioiod-arylverbindungen. Hier haben sich drei Methoden durchgesetzt, die alle für den n.c.a.-Einsatz geeignet sind. Umfassendere Übersichten wurden zuletzt Anfang der achtziger Jahre gegeben [25, 26]. Da in dieser Arbeit ausschließlich Radioiodierungen aromatischer Verbindungen beschrieben werden, wird auf die Darstellung der Markierungstechniken für Proteine und Peptide, für die ebenfalls eine Vielzahl von Radioiodierungsreagenzien zur Verfügung stehen, verzichtet.

A: Direkte elektrophile Radioiodierung

Diese Methode ist bisher auf Aromaten beschränkt, die gegenüber elektrophiler Substitution aktiviert sind. Durch oxidative Markierungsbedingungen können jedoch Probleme auftreten.

B: Elektrophile Demetallierung

Hier benötigt man aufwendiger zu synthetisierende Organometallvorläufer. Man arbeitet normalerweise mit Tributylstannyl-, Trimethylsilyl- oder Borsäurederivaten. Mit dieser Methode können jedoch aktivierte und deaktivierte Aromaten unter sehr milden Markierungsbedingungen meist positionsspezifisch radioiodiert werden.

C: Nicht-isotope nukleophile Substitution

Bei dieser Methode findet meist ein nukleophiler „Bromid-gegen-Radioiodid“-Austausch statt. Der Vorteil liegt in der relativ einfachen Zugänglichkeit der Bromvorläufer sowie der Anwendungsmöglichkeit auf aktivierte und deaktivierte Aromaten. In den meisten Fällen wird die Radioiodierung durch nicht-isotopen Halogenaustausch mittels Kupfer(I)-Salzen aktiviert.

1.5.1 Direkte elektrophile Substitution

Das niedrige Oxidationspotential des Iodids ($\frac{1}{2} \text{I}_2 \leftrightarrow \text{I}^- + \text{e}^-$; $E = -0,28 \text{ V}$, H_2O , RT, pH 7 [49]) zu einer Spezies mit Iod in einem formal positiv einwertigen Zustand ermöglicht die direkte elektrophile Substitution an elektronenreichen Aromaten. Bei allen nachfolgend beschriebenen Markierungstechniken wird Radioiodid *in situ* zu einer reaktiven elektrophilen „ $\text{I}^{\delta+}$ “-Spezies oxidiert, die dann am Aromaten angreift. Diese Methode liefert bei relativ einfacher Reaktionsführung hohe radiochemische Ausbeuten, führt jedoch zur Bildung von Isomerengemischen, die oft schwierige Trennungen nach sich ziehen. Elementares, radioaktiv markiertes Iod (I_2) eignet sich aufgrund des notwendigen Trägerzusatzes, seiner Reaktionsträgheit und seiner hohen Flüchtigkeit nicht zum Arbeiten im n.c.a. Bereich.

- Iodmonochlorid

Bei dieser Methode wird eine radioaktive Natriumiodidlösung mit Iodmonochlorid versetzt, wodurch ein Iod-Radioiod-Austausch stattfindet. Durch die deutlich höhere Elektronegativität von Chlor ist die kovalente Iod-Chlorbindung polarisiert, wodurch das Iod einen stark elektrophilen Charakter erhält. Die Nachteile der Methode sind das hohe Oxidationspotential des Iodmonochlorids und der mit dem Reagenz verbundene Trägerzusatz. Trägerfreies [^{123}I]ICl erhält man durch Zerfall von [^{123}Xe] Xenon in [^{123}I]Iod in Chlorgas, was jedoch sehr aufwendig ist und daher nie eine breite praktische Bedeutung erlangt hat [25, 50, 51].

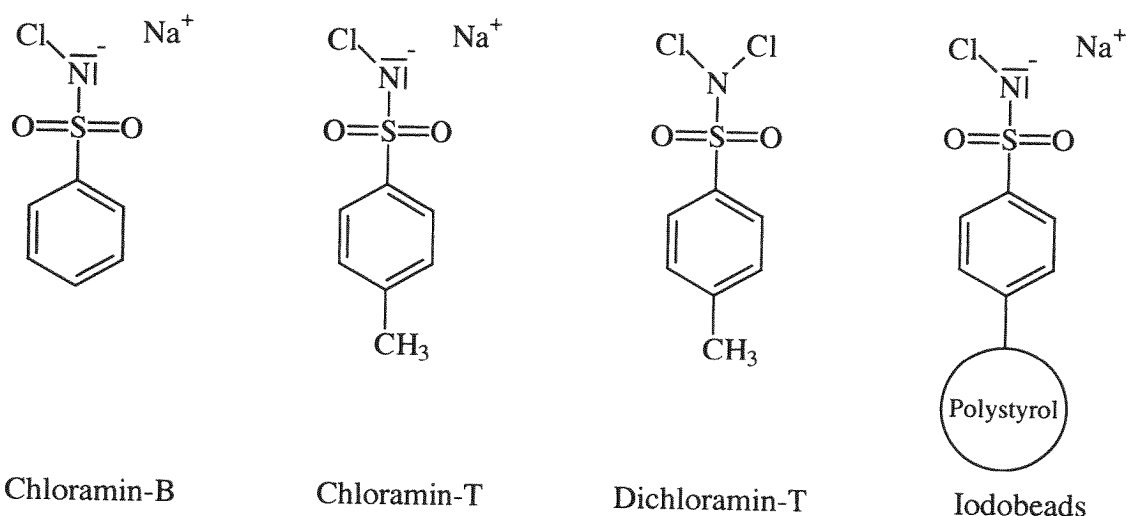
Eine neuere Methode besteht in der Verwendung von Iodmonofluorid [52 - 54]. Durch Einleiten von Fluor in eine Lösung aus Radioiodid in Perfluorohexan oder Trifluoressigsäure (TFA) erhält man n.c.a. Radioiodmonofluorid. Zu dieser Lösung wird der zu iodierende Aromat gegeben. Aufgrund der noch höheren Polarisierung des IF-Moleküls werden, wie aus Tabelle 1.4 ersichtlich, neben stark aktivierten Aromaten wie Phenol und Anilin auch noch mäßig aktivierte Aromaten wie Anisol in radiochemischen Ausbeuten von etwa 65% erhalten. Schwächer aktivierte Aromaten wie Toluol sind jedoch nach dieser Methode nicht mehr mit befriedigenden radiochemischen Ausbeuten markierbar [53] (siehe Tabelle 1.4).

- Chloramin-T (CAT), Chloramin-B (CAB), Dichloramin-T (DCT)

Ein anderer Weg der elektrophilen Radiomarkierung ist die Verwendung von N-chlorierten Sulfonsäureamiden (CAT: Toluolsulfonsäure, CAB: Benzolsulfonsäure). In wässriger, stark saurer Lösung werden Hypiodite (H_2OI^+), in wässriger neutraler und basischer Lösung wird das Iodanalogon des CAT als reagierende Spezies angenommen [55, 56].

Die gegebenenfalls starken Oxidationsbedingungen und mögliche Chlorierungen führen zu störenden Nebenprodukten. Man ist daher bestrebt, bei niedrigen Temperaturen und kurzen Reaktionszeiten die Konzentration des Reagenz so gering wie möglich zu halten [16, 25, 26].

CAT kann ebenfalls in organischen Lösungsmitteln wie Trifluoressigsäureanhydrid eingesetzt werden. Anisol und Toluol lassen sich nach dieser Methode mit radiochemischen Ausbeuten von 75 % und 50 % markieren. Nicht aktiviertes Benzol kann jedoch mittels CAT in Trifluoressigsäureanhydrid nicht mehr radioiodiert werden [57] (siehe Tabelle 1.4).



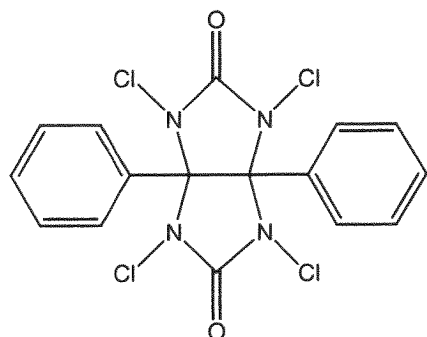
Eine Variante der Methode ist die auf eine Polymermatrix gebundene feste Version von CAB, die unter dem Handelsnamen Iodobeads™ erhältlich ist, und der Reaktionslösung als Polymerkügelchen zugegeben wird, wodurch die Freisetzung der oxidierenden Spezies verlangsamt wird und damit ihre Konzentration sowie die Kontaktzeit des Edukts mit dem Oxidationsmittel geringer ist. Hier ist eine Abtrennung durch einfache Filtration nach Reaktionsende möglich.

Da die Monochlorsulfonamide als ionische Verbindungen in den meisten organischen Lösungsmitteln unlöslich sind, verwendet man in organischen Solventien auch das lösliche Dichloramin-T (N,N-Dichlor-p-Toluolsulfonsäureamid), das sich in der Oxidationskraft wenig vom CAT unterscheidet [56, 57].

Beispiele zur Synthese verschiedener Radiotracer der in neuerer Zeit häufig verwendeten Methode sind in Tabelle 1.5 aufgeführt.

- Iodogen

Iodogen™ ist der Handelsname für 1,3,4,6-Tetrachloro-3 α ,6 α -diphenylglycouril, einer Verbindung mit vier funktionellen N-Chlor-Gruppen.



Iodogen

Iodogen wurde ursprünglich für die schonende n.c.a.-Markierung von Proteinen und Zellmembranen eingesetzt und ist in seinen Markierungsausbeuten mit CAT vergleichbar. Beim Arbeiten mit Iodogen macht man sich die Eigenschaft zunutze, daß es als nicht ionisches Molekül in Wasser unlöslich ist, was zur einfachen Abtrennung des Oxidationsmittels ausgenutzt wird. Man scheidet vor Reaktionsbeginn Iodogen über eine Chloroformlösung und Abdampfen des Chloroforms als dünnen Film auf der Gefäßwand ab.

Nach Zugabe von Radioiodid und der wäßrigen Eduktlösung läßt man die Zweiphasenreaktion einige Minuten ablaufen und trennt danach das Oxidationsmittel von der Reaktionslösung durch einfache Entnahme der Lösung. Iodogen bleibt an der Gefäßwand zurück [25, 58]. Diese Methode hat sich zur Radiosynthese von Peptiden und Proteinen oder auch anderer monomerer Substanzen durchgesetzt.

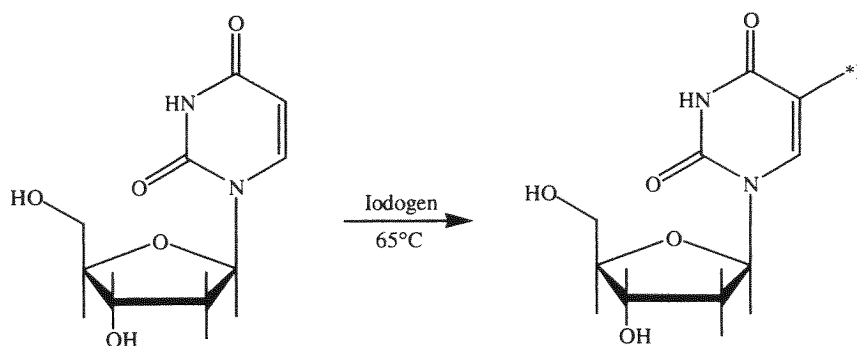


Abbildung 1.2: Radiosynthese von 5-[¹²⁴I]Iod-2'-deoxyuridin

Mit dieser Methode konnte beispielsweise 5-[¹²⁴I]Iod-2'-desoxyuridin unter milden Reaktionsbedingungen mit hohen radiochemischen Ausbeuten zwischen 45 % und 65 % markiert werden [85] (siehe Abb. 1.2). Eine Auswahl weiterer Radiotracer, die in neuerer Zeit mittels Iodogen markiert wurden, ist in Tabelle 1.5 zusammengestellt.

Eine Variante der Iodogen Methode ist die homogene Reaktion in Trifluoressigsäure analog zu Dichloramin-T. Verschieden substituierte Anisolderivate konnten auf diese Weise mit radiochemischen Ausbeuten bis zu 90 % markiert werden [70, 71].

- N-Halogensuccinimide

Weitere N-halogenierte organische Verbindungen, die sich zur *in situ* Oxidation von Radioiodid eignen, sind die N-Halogensuccinimide wie N-Chlortetrafluorsuccinimid (NCTFS), N-Chlorsuccinimid (NCS) und N-Bromsuccinimid (NBS), deren Stickstoff-Halogen-Gruppierung einen vergleichbaren Reaktionsmechanismus wie bei Iodogen oder CAT vermuten läßt. NCTFS und NCS führen zu ähnlich hohen radiochemischen Ausbeuten wie CAT. Wie aus Tabelle 1.4 ersichtlich, konnten mit dieser Methode in Trifluoressigsäureanhydrid das für elektrophile Substitution aktivierte Anisol und schwach aktiviertes Toluol mit radiochemischen Ausbeuten von 72 % bzw. 30 % markiert werden. Nicht aktiviertes Benzol war jedoch mit dieser Methode praktisch nicht markierbar (siehe Tabelle 1.4). Mit NBS lassen sich nicht so hohe Ausbeuten erzielen und es treten radikalische Nebenreaktionen auf. [26, 57, 59, 60].

Tabelle 1.4: N.c.a. Radioiodierung verschiedener Aromaten durch N-chlorierte Oxidationsmittel in Trifluoressigsäureanhydrid und durch F₂ in Trifluoressigsäure [53, 59]

Lösungsmittel	Trifluoressigsäure	Trifluoressigsäureanhydrid		
Oxidationsmittel	F ₂	NCTFS	NCS	CAT
Reaktionszeit	10 min	4 h	4 h	10 min
Anisol	66 % ± 4 %	69 % ± 5 %	72 % ± 4 %	75 % ± 8 %
Toluol	11 % ± 2 %	47 % ± 8 %	30 % ± 6 %	49 % ± 8 %
Benzol	--	~ 4 %	~ 1 %	~ 3 %

- Persäuren

Persäuren eignen sich ebenfalls zur Oxidation des Radioiodids. Der Vorteil dieser schonenden n.c.a.-Methode besteht darin, daß keine chlorierten Nebenprodukte auftreten können und die Entstehung oxidativer Nebenprodukte stark eingeschränkt ist, was die Markierung empfindlicher Edukte ermöglicht. Dabei wird die Persäure *in situ* aus Wasserstoffperoxid und z.B. Essigsäure gebildet, so daß ihre Konzentration gering gehalten wird. Der direkte Zusatz der Persäuren führt oft zur Zerstörung des Edukts. Die radiochemischen Ausbeuten liegen im Vergleich zu den N-halogen Oxidationsmitteln niedriger [26, 61]. Schwach aktivierte Aromaten wie Anisol können nur mit mäßigen radiochemischen Ausbeuten von etwa 25 % radioiodiert werden. In Abbildung 1.3 ist beispielhaft die Markierung von [¹²³I]IBZM dargestellt. In diesem Fall kann die Markierung mit hohen radiochemischen Ausbeuten direkt in wäßriger verdünnter Peressigsäure durchgeführt werden, ohne den Vorläufer zu zerstören [80] (siehe Tabelle 1.5).

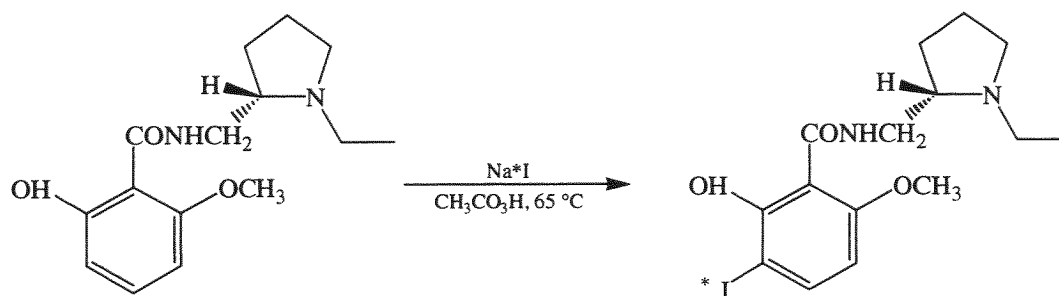


Abbildung 1.3: Radiosynthese von [^{123}I]IBZM

• Neben den oben beschriebenen Reagenzien gibt es einige weitere elektrophile Markierungsmethoden, die über eine *in situ* Oxidation des Iodids ablaufen:

- Iodat Methode
- Metallionen Methode
- Enzymatische Methoden
- Elektrochemische Methoden

Bei der Iodat Methode wird elektrophiles Radioiod durch Oxidation mit Iodat gebildet. Iodat eignet sich als relativ sanftes Oxidationsmittel zur Markierung empfindlicher Substanzen, wie z.B. Proteine. Allerdings kann man bei dieser Methode nicht mehr von einem n.c.a.-Zustand sprechen; jedoch können auch in diesem Fall hohe spezifische Aktivitäten erreicht werden (siehe Tabelle 1.5).

Zur *in situ* Darstellung heteropolarer elektrophiler Iod-Spezies werden auch anorganische Metallionen (Ag^+ , Tl^{3+} , Ce^{4+}) verwendet. Cer(IV)-Salze bieten darüberhinaus den Vorteil, eventuell anwesendes Chlorid nicht zu oxidieren und damit keine chlorierten Nebenprodukte zu bilden [26]. Am genauesten wurde die direkte elektrophile n.c.a. Radioiodierung mittels Thallium(III)trifluoracetat (TTFA) in Trifluoressigsäure untersucht [62, 63]. Stark und schwach aktivierte Aromaten, wie Anisol, Toluol und Benzol konnten mit radiochemischen Ausbeuten von 82 %, 66 % und 35 % radioiodiert werden. Die starke Oxidationswirkung des TTFA beschränkt die Methode allerdings auf oxidationsstabile Verbindungen. Weiterhin müssen die meist sehr toxischen Metallsalze quantitativ von der Reaktionslösung getrennt werden.

Sehr empfindliche Biomoleküle, wie Proteine, können durch enzymatische Methoden markiert werden. Die Oxidation des Radioiodids erfolgt in diesem Fall durch Peroxidasen, wie z.B. Lactoperoxidase, jedoch hat diese Methode wegen der aufwendigen Abtrennung des Enzyms bei der Aufarbeitung keine praktische Bedeutung erlangt [25, 64, 65].

Die Erzeugung des elektrophilen Radioiods kann auch durch anodische Oxidation erfolgen. Diese elektrolytische Methode zeichnet sich ebenfalls durch milde Reaktionsbedingungen ohne Bildung von Nebenprodukten aus. Allerdings ist die Methode heute eher ungebräuchlich, da man einen relativ großen apparativen Aufwand benötigt und die radiochemischen Ausbeuten insbesondere im trägerarmen Bereich oft nicht zufriedenstellend sind [25, 66, 67].

In Tabelle 1.5 sind ausgewählte Radiotracer zusammengestellt, die in neuerer Zeit direkt elektrophil markiert worden sind. Diese Methoden wurden beispielsweise zur Radiosynthese von L-3-[^{123}I]Iod- α -methyltyrosin (IMT) verwendet, das eine hohe Anreicherung in Hirntumoren aufweist. Weiterhin konnten ^{123}I markiertes vasoactive intestinal Peptid (VIP) zur Krebs- bzw. Tumorforschung und 5-[^{124}I]Iod-2'-deoxyuridin zur Darstellung der Zellvermehrung direkt elektrophil markiert werden. Weitere Radiotracer, die mit diesen Methoden markiert wurden, sind [^{123}I](S)-(-)-3-Iod-2-hydroxy-6-methoxy-N-[(1-ethyl-2-pyrrolidyl)methyl]-benzamid ([^{123}I]IBZM) und 2-[^{123}I]Iod-3-(9,10-didehydro-6-methyl-8 α -ergolinyl)-1,1-diethylharnstoff (2-[^{123}I]Iod-Lisurid) zur Untersuchung von Dopamin- D_2 Rezeptoren sowie ^{123}I markiertes (R)-3-Quinuclidinyl-4-iodbenzilat (QNB), das zur Aufklärung von cholinergen muskarinischen Rezeptorsystemen verwendet wird.

Tabelle 1.5: Direkte elektrophile Synthese ausgewählter Radioiodtracer

Radiotracer	Oxidations- mittel	RCA	Spezifische Aktivität	Literatur
[^{123}I]IMT	CAT	77 %	--	36, 68, 69
	Iodogen	85 %	185 TBq/mmol	70 - 74
	Iodat	65 %	25 TBq/mmol	38, 75 - 77
[^{123}I]VIP	Iodogen	72 %	172 MBq/mg	78
2-[^{123}I]Iod-Lisuride	Iodogen	70 %	4440 - 7400 TBq/mmol	79
[^{123}I]IBZM	Persäuren	69 %	5700 TBq/mmol	80 - 82
[^{123}I]QNB	CAT	--	80 TBq/mmol	83, 84
5-[^{124}I]Iod-2'-deoxyuridin	Iodogen	45-65 %	444 TBq/mmol	85

1.5.2 Elektrophile Demetallierungsreaktionen

Die oben beschriebene Methode der direkten elektrophilen Substitution ist, obwohl durch kurze Reaktionszeiten und einfache Reaktionsführung gut handhabbar, nur für aktivierte Aromaten wie Phenol-, Anilin- oder Anisol-Derivate geeignet. Benzol ist durch diese Methode kaum noch zu markieren und eine direkte Iodierung von deaktivierten Aromaten wie z.B. Nitrobenzol ist unmöglich. Ein weiterer Nachteil dieser Methode ist die Bildung von Substitutionsisomeren, die häufig eine aufwendige Trennung erfordern.

Zur Markierung von elektrophil deaktivierten Aromaten bedient man sich der Organometallverbindungen. Neben den Vorteilen der einfachen elektrophilen Substitution zeichnet sich dieses Verfahren auch durch eine positionsspezifische Markierung aus. Entsprechend dem elektropositiven Charakter der Metalle und der daraus resultierenden Polarisierung der Kohlenstoff-Metallbindung, wird diese Bindung gegenüber einem elektrophilen Angriff aktiviert, was kurze Reaktionszeiten und milde Reaktionsbedingungen ermöglicht [26, 61]. Zusätzlich besitzt die Kohlenstoff-Metallbindung eine geringere Bindungsenergie als die Kohlenstoff-Wasserstoffbindung.

- Deboronierung

Bei der Betrachtung der Radiohalogenierung durch elektrophile Demetallierung nimmt das häufig verwendete Bor eine Sonderstellung ein. Obwohl die Kohlenstoff-Borbindung kaum polar ist und über eine hohe Bindungsenergie verfügt, eröffnet das leere 2p-Orbital des Borkomplexes einen kinetischen Weg zum elektrophilen Angriff. Der kleine Kovalenzradius des Bors führt weiterhin zu einem großen sterischen Einfluß der Liganden bei der Markierungsreaktion. Ein Vorteil der Organoborane ist die gute Handhabung der im allgemeinen luft- und wasserstabilen kristallinen Verbindungen [26, 86, 87].

Organoborane sind über eine Hydroborierungsreaktion nach dem anti-Markownikoff-Mechanismus an ungesättigte Bindungen herzustellen. Die elektrophile Iod-Spezies reagiert dann mit den Organoboranen schnell unter Elimination des Alkylborrestes in einer regio- und stereospezifischen S_E -Reaktion (Abb 1.4). Die Iodierungsreaktion wird mit steigender Zahl der Alkylsubstituenten am Boratom beschleunigt [26, 88].

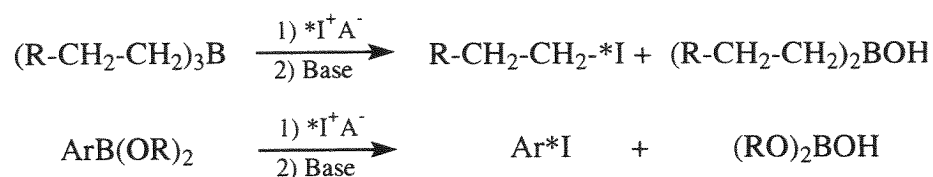


Abbildung 1.4: Radioiodierung durch Deboronierung

Bei der Synthese radioaktiver Vinyljodide über Organoborane wurde festgestellt, daß die höchsten radiochemischen Ausbeuten der Deboronierungsreaktion bei Verwendung von CAT als Oxidationsmittel erhalten werden [89].

- Metalle der IV. Hauptgruppe

Neben Silicium und Germanium findet vor allem Zinn Anwendung zur Darstellung von Organometallvorläufern. N.c.a. Radioiodierungen mittels Demetallierungsreaktionen sind mit allen drei Metallen in verschiedenen Lösungsmitteln genau untersucht worden, wobei mit etwa 90 % die höchsten radiochemischen Ausbeuten für aktivierte und deaktivierte aromatische Verbindungen bei Verwendung von Trimethylzinnverbindungen in Essigsäure oder Methanol erzielt wurden. Unpolare Lösungsmittel wie Tetrachlormethan sind weniger gut geeignet. Organosilicium- und Organogermaniumverbindungen werden verglichen mit Zinnverbindungen seltener eingesetzt, was darauf zurückzuführen ist, daß vor allem bei Silicium die Kohlenstoff-Metallbindung stärker ist als beim Zinn, was zu niedrigeren radiochemischen Ausbeuten führt. Bei Verwendung von Germanium erhält man noch für schwach aktivierte Aromaten hohe Radioiodierungsausbeuten, im Falle von Silicium werden jedoch nur für stark aktivierte aromatische Verbindungen hohe radiochemische Ausbeuten erreicht [26, 61, 90 - 92].

Die Radioiodierungen der Organometallvorläufer erfolgt unter den Bedingungen der oben beschriebenen elektrophilen Substitution. Auch hier verwendet man zur Oxidation des Radioiodids bevorzugt Chloramin-T, Dichloramin-T oder zur Vermeidung chlorierter Nebenprodukte Persäuren [61, 92]. Das allgemeine Reaktionsschema ist in Abbildung 1.5 wiedergegeben.

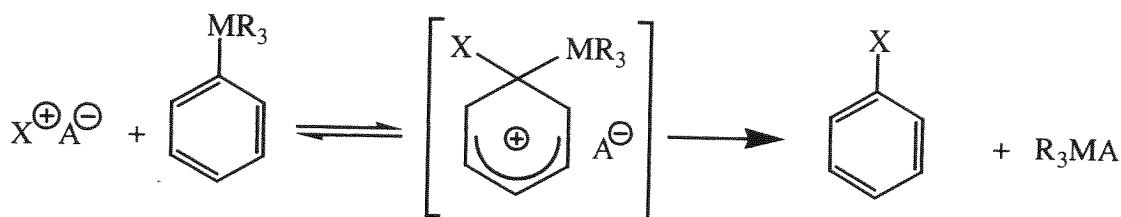


Abbildung 1.5: Schema der Radioioddemetallierung

Die Alkylreste (R) am Metall erhöhen durch ihren positiven induktiven Effekt die Elektronendichte am benachbarten Kohlenstoffatom, wodurch die Bildung des Übergangszustands erleichtert wird. Durch den Elektronenschub der $-\text{MR}_n$ Gruppe werden zusätzlich konkurrierende Halodeprotonierungsreaktionen unterdrückt. Die Anwesenheit des

Anions (A) ist wichtig, da es zur Stabilisierung der Abgangsgruppe beiträgt und somit die Bildung der radioiodierten Produkte erleichtert.

Obwohl die Synthese der Organometallverbindungen sehr aufwendig ist und häufig über mehrstufige Reaktionen verläuft [93 - 95], ist die Markierung durch Demetallierung der direkten elektrophilen Substitution in vielen Punkten überlegen und findet breite Anwendung zur regioselektiven n.c.a. Radioiodierung komplexer Tracer.

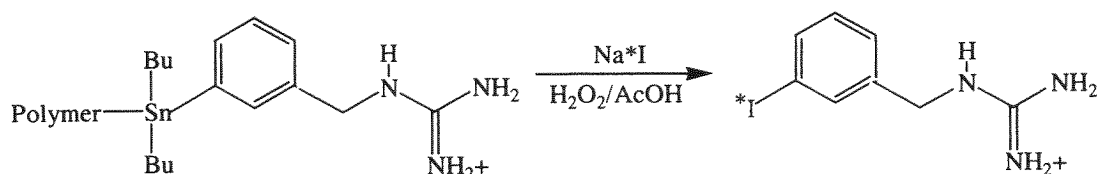


Abbildung 1.6: Radiosynthese von [^{123}I]MIBG

Eine Variante dieser Methode stellt die in Abbildung 1.6 dargestellte Radiosynthese von [^{123}I]MIBG dar. In diesem Fall ist der Organozinnvorläufer über das Metall an ein Harz gebunden, so daß nach der Synthese [^{123}I]MIBG durch einfache Filtration von den am Harz gebundenen Metallrückständen getrennt werden kann (siehe Tabelle 1.6) [35]. Eine Auswahl weiterer Radioiodierungen mittels Organozinn- und Organosiliciumvorläufer ist in Tabelle 1.6 zusammengestellt.

- Metalle der 6. Periode

Auch die Metalle Quecksilber, Thallium und Blei können zur Darstellung von Organometallverbindungen verwendet werden. Die Kationen Hg^{2+} , Tl^{3+} and Pb^{4+} sind isoelektronisch und besitzen die Xenon-Konfiguration in ihrer höchsten Oxidationsstufe, wodurch ähnliches chemisches Verhalten zu erwarten ist. Alle drei Metalle weisen in etwa dieselbe Elektronegativität auf und sind zur Bildung polarer Kohlenstoff-Metallbindungen geeignet. Die Stabilität der Organometallverbindungen nimmt in der Reihenfolge $\text{Pb(IV)} < \text{Tl(III)} < \text{Hg(II)}$ zu, und sie ist umgekehrt proportional zum Redox-Potential der Metalle [96]. Im Vergleich zu Thallium und Quecksilber sind Organobleiverbindungen sehr instabil und ihre Isolierung bis auf wenige Ausnahmen unmöglich, wodurch sie zur Radioiodierung von Biomolekülen keine Rolle spielen.

Aromatische Quecksilberverbindungen lassen sich dagegen als Vorläufer für die Radioiodierung einsetzen [87, 97]. Man geht dabei von einfach zugänglichen aromatischen Chlorquecksilberverbindungen aus, die normalerweise durch Zugabe von Iodid-Träger unter Verdrängung des Quecksilberhalogenids zum markierten Produkt abreagieren [26]. Auf diese Weise wurde ausgehend von Chlor-Quecksilber-Benzol Radioiodbenzol mit radiochemischen Ausbeuten von 80 % – 90 % erhalten [92].

Die Methode der Radioioddethallierung findet in der älteren Literatur häufig Anwendung. Aromatische Thallierungen mit Thallium(III)trifluoracetat (TTFA) in Trifluoressigsäure ergeben in guten Ausbeuten zahlreiche Arylthallium(III)bistrifluoracetate. Aromaten, die für elektrophile Substitutionen aktiviert sind, werden nach wenigen Minuten bei Raumtemperatur vollständig umgesetzt, wohingegen deaktivierte Aromaten erst durch längeres Erhitzen unter Rückfluß vollständig thalliert werden können [98 - 102]. Befinden sich am Aromaten Seitenketten, deren Substituenten freie Elektronenpaare besitzen (CO_2H , CO_2Me , OH, OR, etc.), so können diese durch einen Übergangskomplex TTFA koordinieren, so daß ausschließlich die entsprechenden ortho-Produkte entstehen [103 - 105]. Bei den meisten anderen Substituenten ist die Regioselektivität nicht hundertprozentig gegeben, auch wenn aus sterischen Gründen eine Bevorzugung der para-Position stattfindet. Die so entstandenen Arylthallium-Verbindungen werden im allgemeinen durch Zugabe von geträgertem Radioiodid über einen Thallium-Iod-Komplex in die iodierten Aromaten umgewandelt [106 - 109].

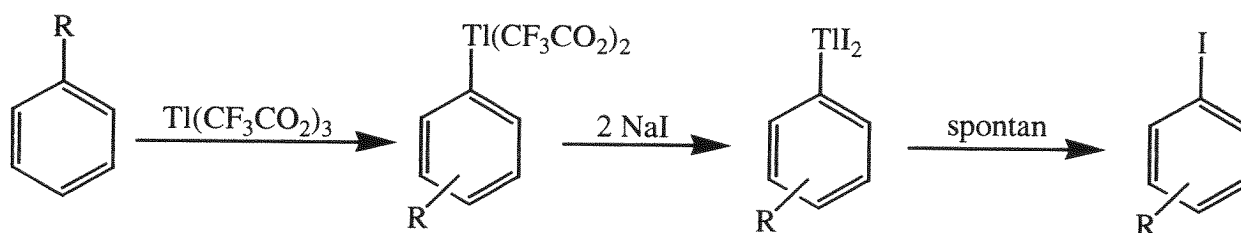


Abbildung 1.7: Mechanismus der Iodierungsreaktion über Arylthalliumverbindungen

Auch wenn die meisten in der Literatur beschriebenen Radioiodierungen mit Trägerzusätzen durchgeführt wurden, ist die Methode auch unter n.c.a. Bedingungen genau untersucht worden. Auf diese Weise konnten mittels Arylthalliumverbindungen kürzlich in Trifluoressigsäure Anisol, Toluol und Benzol mit radiochemischen Ausbeuten zwischen 70 % - 40 % trägerarm markiert werden [62, 63, 110].

In der Literatur sind eine Vielzahl von Radioiodierungen über Organometallvorläufer beschreiben. Einige Beispiele sind in Tabelle 1.6 aufgeführt. Die Methode wurde unter anderem zur Radiosynthese des Dopamin Transporter Substrats [^{123}I]Iod-2 β -carbomethoxy-3 β -(4-iodphenyl)tropan ([^{123}I]- β -CIT), zur Synthese von (S)-(-)-N-[(1-Ethyl-2-pyrrolidinyl)-methyl]-5-[^{123}I]iod-2,3-dimethoxy-benzamid ([^{123}I]Epidepid), einem Dopamin- D_2 Rezeptor Antagonisten, sowie zur Radioiodierung verschiedener Imidazobenzodiazepin Derivate, wie z.B. [^{123}I]Iod-tert.-butyl-8-iod-5,6-dihydro-5-methyl-6-oxo-4h-imidazo[1,5a][1,4]benzo-diazepin-3-carboxylat, zur Aufklärung von diazepam-insensitiven Benzodiazepin Rezeptor Subtypen angewendet. Die Radioiodierung mittels Demetallierung wurde weiterhin zur

Synthese verschiedener Fettsäuren, wie z.B. 15-(4-[^{123}I]Iodphenyl)pentadecansäure ([^{123}I]IPPA), zur Herstellung von meta-[^{123}I]Iodbenzylguanidin ([^{123}I]MIBG), einem Tumor- und Herzdiagnostikum, sowie zur Synthese von (S)-(+)-3-Phenyl-3-[(1-(p-[^{123}I]iodphenylmethyl))-4-piperidinyl]-2,6-piperidindion ([^{123}I]Ioddexetimid), einem cholinergen muskarinischen Rezeptor Liganden, verwendet. Weiterhin wurde der Radiotracer N-(2-Diethylaminoethyl)-3-[^{131}I]iod-4-methoxybenzamid, der eine hohe Anreicherung in Melanomen zeigt, nach dieser Methode synthetisiert. Zur Diagnostik von Lungenkrankheiten wurden einige Phenylalkylamine (ω -(4-[^{131}I]Iodphenyl)hexylamin, ω -(4-[^{131}I]Iodphenyl)pentylamin) sowie zur Herzdiagnostik verschiedene Fettsäuren, wie z.B. 15-(p-[^{123}I]Iodphenyl-3(S)-methylpentadecansäure ([^{123}I]-BMIPP), über Organometallverbindungen radioiodiert.

Tabelle 1.6: Synthese ausgewählter Radioiodtracer mittels Demetallierungsreaktionen

Radiotracer	Vorläufer	RCA	Spezifische Aktivität	Literatur
[^{123}I]- β -CIT	Organozinnvorläufer	80-85 %	185 TBq/mmol	111, 112
[^{123}I]Epidepid	Organozinnvorläufer	86 %	74 TBq/mmol	113
[^{123}I]Imidazobenzo-diazepin	Organozinnvorläufer	70-80 %	90 TBq/mmol	114
[^{123}I]IPPA	Organozinnvorläufer	62 %	1110 TBq/mmol	115
[^{123}I]MIBG	Organozinnvorläufer	90 %	19 TBq/mmol	35
4-[^{123}I]Ioddexetimid	Organosiliciumvorläufer	75 %	111 TBq/mmol	116
3-[^{131}I]Iod-4-methoxy-N-(alkyl)benzamid	Organothalliumvorläufer	90 %	60-90 TBq/mmol	117, 118
[^{123}I]BMIPP	Organothalliumvorläufer	60-80 %	150 GBq/mmol	119, 120
Phenylalkylamin	Organothalliumvorläufer	35 %	30 TBq/mmol	121, 122

1.5.3 Nicht-isotope nukleophile Substitution und Cu(I)-unterstützter Halogen-austausch

- Nicht-isotope nukleophile Substitution

Diese in der präparativen Chemie häufig genutzte Reaktion lässt sich ebenfalls für die radioaktive Markierung einsetzen und ist das Mittel der Wahl für aliphatische Verbindungen. Schon recht früh wurden Aliphaten analog der Finkelstein Reaktion durch Halogen austausch markiert. Neben dem einfachen nukleophilen Radioiodid-für-Iod Isotopenaustausch ist es

möglich, durch nicht-isotopen Austausch, z.B. Brom gegen Radioiod, n.c.a.-Produkte zu erhalten.

Nukleophile aromatische Ioddehalogenierungen sind meist nur an nukleophil aktivierten Substraten durchführbar und erfordern relativ drastische Reaktionsbedingungen. Man arbeitet mit Lösungsmitteln, wie z.B. Wasser, Essigsäure oder Aceton oberhalb ihrer Siedepunkte in geschlossenen Gefäßen. Neben Halogenaustauschreaktionen nutzt man auch organische Abgangsgruppen wie Tosylreste zur Radioiodierung [123, 124]. Die Methode wurde in neuerer Zeit verwendet, um die Glucosetransport-Tracer 4-Deoxy-4-iod-D-glucose und 6-Deoxy-6-iod-D-glucose in Aceton zu markieren [125 - 127]. Als Alternative bietet sich eine Umsetzung in der Schmelze an. Bei der einfachsten Variante wird die Reaktion in der Schmelze des Substrats selbst mit Natriumiodid durchgeführt. Bedingung hierfür ist, daß der Vorläufer auch in der Schmelze noch stabil ist und das anorganische Radioiodid lösen kann. Mit dieser Methode wurde schon früh m-Iodhippursäure radioiodiert [128, 129]. Die Radioiodierung kann auch bei Temperaturen von 120-160°C in einer Ammoniumsulfat-Schmelze [130] oder in einer Benzoessäureschmelze durchgeführt werden [131]. Dabei werden in den meisten Fällen iodierte Aromaten durch Isotopenaustausch substituiert, so daß keine hohen spezifischen Aktivitäten erreicht werden. Von Vorteil ist allerdings der positionsspezifische Austausch.

- Cu(I)-unterstützter nukleophiler Halogenaustausch am Aromaten

Die direkte aromatische nukleophile Substitution ist nur für aktivierte (elektronenarme) Aromaten einfach möglich. Ansonsten sind relativ drastische thermische Bedingungen erforderlich, weshalb nur geringe radiochemische Ausbeuten erhalten werden und viele schwer abtrennbare Nebenprodukte gebildet werden.

Durch die schon seit längerem bekannte Cu(I)-unterstützte isotope und nicht-isotope Radioiodierung kann der nukleophile, regiospezifische Halogenaustausch auch an deaktivierten Aromaten unter milderer Bedingungen angewendet werden [132, 133]. Die Reaktion wurde erst für den isotopen Iod gegen Radioiodidaustausch eingesetzt, wodurch keine n.c.a. Produkte erhalten wurden. Hohe spezifische Aktivitäten werden durch nicht isotopen Brom-gegen-Radioiodid Austausch mittels Cu(I)-Katalyse ermöglicht [49]. Dabei erniedrigt Cu(I) durch Komplexbildung die Aktivierungsenergie der Austauschreaktion, wodurch der nukleophile Angriff der Eintrittsgruppe ermöglicht wird. In diesem Zusammenhang wird ebenfalls ein radikalischer Reaktionsmechanismus diskutiert. Die Fähigkeit zur nukleophilen Substitution und die Neigung als Abgangsgruppe auszutreten sinkt theoretisch in der Reihe $\text{Cl} > \text{Br} > \text{I}$, jedoch wurde die schnellste Reaktionsgeschwindigkeit des nicht-isotopen Austauschs bei Verwendung von Brom als Abgangsgruppe beobachtet. Zur Radioiodierung kann Cu(I) *in situ* durch Reduktion von Cu(II) mit Zinn(II), Bisulfit,

Ascorbinsäure oder Gentisinsäure in saurer Lösung erzeugt werden [134, 135] oder direkt käufliches CuCl eingesetzt werden, wobei die Konzentration an Cu(I) sehr gering gehalten werden muß, da es leicht in störendes Cu(0) und Cu(II) disproportioniert [49]. Als Beispiel ist

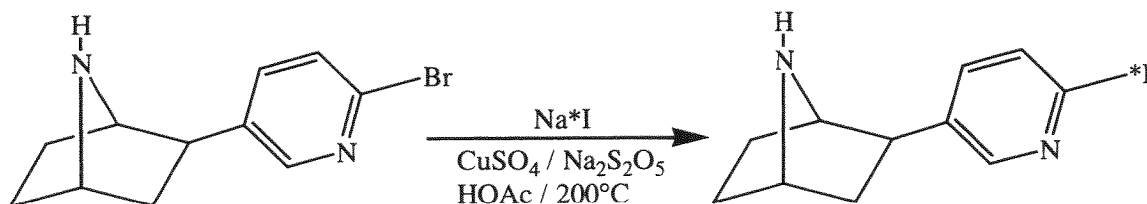


Abbildung 1.8: Radiosynthese von [^{123}I]Epibatidin

in Abbildung 1.8 die Radiosynthese von [^{123}I]Epibatidin dargestellt. In diesem Fall wird Cu(I) durch Reduktion von CuSO₄ mit Bisulfit erzeugt [148] (siehe Tabelle 1.7).

Die radiochemischen Ausbeuten können bei Verwendung von Cu₂SO₄ anstelle von CuCl gesteigert werden, da einerseits in chloridfreien Medium gearbeitet werden kann [136], andererseits im Gegensatz zu Cu(II) Salzen auf Reduktionsmittel verzichtet werden kann, was vor allem bei reduktionsempfindlichen Verbindungen bevorzugt wird.

Die Radiosynthese wird bei Temperaturen von 120-180°C in Wasser, DMSO, DMF oder Essigsäure durchgeführt. Für thermisch stabile Substrate hat sich ein System aus CuCl in Essigsäure bei Temperaturen von 180°C am praktikabelsten bewährt [137]. Mit dem Kupfer(I) katalysierten Halogenaustausch konnten in DMSO bei 140°C eine Vielzahl von aktivierten und deaktivierten Modellaromaten mit radiochemischen Ausbeuten von 50 % - 70 % markiert werden [49].

Die Methode wird häufig zur Synthese von Radiotracern angewendet, da man im Gegensatz zur elektrophilen Demetallierung von einfach zugänglichen Bromaromaten ausgehen kann. Einige Beispiele sind in Tabelle 1.7 zusammengestellt. Der Nachteil der Methode sind jedoch die relativ drastischen Reaktionsbedingungen.

Nach diesem Verfahren wurden z.B. verschieden substituierte Benzamide, wie para-[^{123}I]Ioddiethylaminoethylbenzamid (p-[^{123}I]-ABA 2-2), die eine hohe Anreicherung in Melanomen zeigen, markiert. Zur Herzdiagnostik wurden weiterhin verschieden Fettsäuren, wie z.B. 15-(p-[^{123}I]Iod-phenyl-3(S)-methylpentadecansäure ([^{123}I]BMIPP), markiert sowie 4-[^{123}I]Iodphenylalanin, das eine Anreicherung in bestimmten Tumoren zeigt und das zur Herz- und Tumordiagnostik verwendete m-[^{125}I]Iodbenzylguanidin ([^{125}I]MIBG). Ferner wurde zur Untersuchung nikotinischer acetylcholin Rezeptoren (±)-exo-2-(2-[^{123}I]Iod-5-pyridyl)-7-aza-bicyclo[2.2.1]heptan ([^{123}I]Epibatidin) nach dieser Methode markiert.

Tabelle 1.7: Synthese ausgewählter Radioiodtracer mittels Cu(I)-unterstützten Halogen-austauschreaktionen

Radiotracer	RCA	Spezifische Aktivität	Literatur
p-[¹²³ I]-ABA 2-2	88 %	5000 TBq/mmol	137 - 139
[¹²³ I]-BMIPP	75 %	200 GBq/mmol	140 - 143
4-[¹²³ I]Iodphenylalanin	80 %	1300 GBq/mmol	144, 145
[¹²⁵ I]-MIBG	90 %	2600 TBq/mmol	146, 147
[¹²³ I]-Epibatidin	20 %	65 TBq/mmol	148

1.5.4 Radioiodierung durch Ioddediazonierung

Die Dediazonierungsreaktion nach Schiemann [149] findet zur regioselektiven aromatischen Iodierung in der präparativen organischen Chemie am häufigsten Anwendung und wurde früher auch häufiger zur Synthese von Radiopharmaka genutzt, jedoch nur in wenigen Fällen trägerarm [150]. Die Iodverbindungen werden aus Aminen über Diazoniumsalze gewonnen, wobei hohe Konzentrationen des Diazoniumions bei n.c.a. Radioiodierung vorliegen sollten, um Nebenreaktionen mit dem Lösungsmittel zu vermeiden. Eine Variante dieser Methode ist die säurekatalysierte Zersetzung von Triazenen über die Wallach-Reaktion. Triazene werden durch Zugabe von sekundären Aminen zu den entsprechenden Diazoniumverbindungen erhalten und lassen sich als stabile Feststoffe isolieren. Die Methode erlaubt die Trennung von Diazotierungs- und Markierungsreaktion, wodurch Nebenprodukte und Reagentien aus dem ersten Syntheseschritt unter inaktiven Bedingungen abgetrennt werden können und die stark oxidierenden Bedingungen bei der Markierung umgangen werden können. Über Triazene wurden verschiedene Benzamide [151] und der muskarinische Rezeptor Antagonist (R)-(-)-3-Quinuclidinyl (S)-(+)-4-iodbenzilat ((R,S)-4-IQNB) markiert [152].

Der Nachteil dieser Methode ist neben den stark oxidierenden Bedingungen der Diazotierungsreaktion darin zu sehen, daß die Markierungsreaktion über einen radikalischen bzw. ionischen Reaktionsmechanismus mit sehr reaktiven Zwischenstufen abläuft, wodurch viele aktive und inaktive Nebenprodukte auftreten, die eine aufwendige Trennung erfordern [26]. Um trotzdem ein Markierungsprodukt zu erhalten, muß das Diazoniumsalz bei einer n.c.a. Synthese im großen Überschuß vorliegen. Die Dediazonierungsreaktion ist daher weitgehend durch Demetallierungs- oder Cu(I)-katalysierte Austauschreaktionen verdrängt worden.

1.5.5 Zusammenfassender Vergleich der Radioiodierungsmethoden

Beim Vergleich aller Iodierungsmethoden kann man zusammenfassend feststellen, daß die Destannylierungsmethode im Wasserstoffperoxid/Essigsäure-System trotz der zum Teil aufwendigen Eduktsynthese am günstigsten ist. Neben hohen radiochemischen Ausbeuten sind positionsspezifische Markierungen bei niedrigen Temperaturen möglich. Ein weiterer Vorteil der Methode besteht darin, daß keine chlorierten und bromierten Nebenprodukte auftreten und die Entstehung oxidativer Nebenprodukte durch die geringen Konzentrationen der *in situ* gebildeten Persäure stark eingeschränkt werden.

Die direkte aromatische Substitution mittels *in situ* Oxidation mit z.B. Chloramin-T oder Iodogen ist weniger gut geeignet, da hier keine regiospezifischen Markierungen stattfinden, viele oxidative und chlorierte Nebenprodukte entstehen und nur für elektrophile Substitution aktivierte Edukte verwendet werden können. Allerdings sind diese Methoden sehr einfach und schnell ohne Synthese aufwendiger Vorläufermoleküle durchführbar. Auch der nicht-isotope Cu(I)-unterstützte Halogenaustausch ist aufgrund der notwendig hohen Reaktions-temperaturen nur begrenzt anwendbar, obwohl positionsspezifische Markierungen erzielt werden und die Edukte (Bromvorläufer) oft relativ leicht zugänglich sind.

1.6 Verwendung von Metallsalzen in der organischen Chemie

Metallsalze finden als Katalysatoren, Oxidations- oder Reduktionsmittel oder in Form von Metallorganen in der präparativen organischen Chemie vielseitigste Anwendung und werden daher in diesem Kapitel genauer beschrieben. Besonders die oxidativen Eigenschaften der in dieser Arbeit verwendeten Blei-, Cer-, Chrom-, Mangan-, Eisen-, Silber und Rutheniumsalze sind in der Literatur sehr genau beschrieben und aus der organischen Chemie nicht mehr wegzudenken. Bei der Synthese komplexer Radiotracer ist die Kenntnis dieser Oxidationsreaktionen sehr wichtig, um störende Nebenreaktion bzw. den oxidativen Abbau des Vorläufers zu vermeiden. Darüberhinaus sind die meisten der oben genannten Metallsalze bereits zur direkten elektrophilen aromatischen Iodierung eingesetzt worden, wodurch wichtige Rückschlüsse für Radioiodierungen unter n.c.a. Bedingungen gewonnen werden können. Weiterhin muß zur Herstellung eines Radiotracers, der Patienten appliziert wird, die Toxizität der zur Markierung verwendeten Metallsalze genau bekannt sein.

1.6.1 Toxizität

Die Anwendungsbereiche der meisten oben beschriebenen Metallsalze sind sehr vielseitig. Daher muß beim Umgang mit diesen Stoffen, gerade auch im Hinblick auf einen Einsatz im radiopharmazeutischen Bereich, deren möglicherweise toxische Wirkungen auf den menschlichen Organismus genau bekannt sein, um geeignete Schutzmaßnahmen zu treffen.

Handelt es sich um sehr giftige Schwermetallsalze, ist die quantitative Trennung der radioaktiv markierten Pharmaka vom Oxidationsmittel zwingend notwendig oder eine Verwendung überhaupt auszuschließen. Im folgenden wird daher genauer auf die Toxizität der in dieser Arbeit verwendeten Metallsalze eingegangen.

Sowohl metallisches Blei als auch seine Verbindungen sind sehr giftig. Zielorgan der akuten Toxizität organischer Bleiverbindungen ist das Nervensystem, wobei der Tod schon nach 12 Stunden eintreten kann. Sehr gefährlich ist auch die fortgesetzte Aufnahme kleiner Bleimengen. Dabei wird das Blei zum größten Teil in den Knochen gespeichert, wo es Calcium ersetzen kann, sowie in Zähnen und in Haaren, woraus die sogenannte Bleikrankheit resultiert [153]. Bedenklich ist die Einschleppung von Blei über die Nahrungskette. Durch gesetzliche Maßnahmen, wie Anwendungsverbot bleihaltiger Pflanzenschutzmittel, Abgasreinigung, Verwendung bleifreien Benzins etc., bemüht man sich, einen weiteren Anstieg des Bleigehaltes der Biosphäre zu verhindern [154, 155].

Im Falle von Chrom sind nur die 6-wertigen Verbindungen von toxikologischer Bedeutung. Besonders Alkalimetallchromate sind giftig und wirken als starke Oxidationsmittel ätzend auf Haut und Schleimhäute und können bei oraler Aufnahme Magen-Darm-Entzündungen, Durchfälle, Kollaps, Leber- und Nierenschäden u.a. verursachen. Die einmalige Aufnahme von 0,5 – 1 g Kaliumdichromat ist für den Menschen tödlich. Die langzeitliche Exposition von chromhaltigen Verbindungen kann zu Lungenkrebs führen [154, 155].

Ruthenium wird als Schwermetall aufgrund seiner Inkompatibilität mit lebenden Zellen als giftig angesehen. Da seine Verbindungen kaum Anwendung finden, weiß man nur wenig über toxische Wirkungen [155].

Im Organismus spielt Eisen eine wichtige physiologische Rolle, z.B. als wesentlicher Bestandteil des Hämoglobins und der Atmungsenzyme der Atmungskette. Daher kann Eisenmangel zu schweren Krankheitserscheinungen führen. Toxisch wirkt Eisen und seine Verbindungen nur durch Aufnahme extrem hoher Konzentrationen. Fe(III)-Salze können z.B. bei oraler Anwendung vom Körper nicht resorbiert werden und bringen statt dessen das Eiweiß zum Gerinnen, ätzen die Magen- und Darmwände und zerstören die roten Blutkörperchen [155].

Mangan ist ein essentielles Spurenelement, das in allen lebenden Zellen vorkommt. Es wirkt auch in hohen Dosen kaum toxisch [155, 156].

Cer ist als Element der Lanthaniden für den menschlichen Organismus nicht essentiell und seine Verbindungen werden als ungiftig eingestuft [155, 157].

Weiterhin gibt es zur Zeit keine Beweise über ernsthafte Gesundheitsrisiken, die durch Silber-Verbindungen verursacht werden [155, 158].

1.6.2 Organische Synthesen durch Oxidation mit Metallsalzen

Die Reaktionen der in dieser Arbeit verwendeten Metallsalze sind sehr vielseitig, wobei als interessanter und für die Radiochemie wichtigster Aspekt die direkte elektrophile Iodierung von Benzolderivaten zu nennen ist. Das starke Oxidationsvermögen der Metallsalze führt jedoch auch zu zahlreichen Reaktionen mit verschiedenen funktionellen Gruppen, die zu störenden Nebenreaktionen bei Markierungssynthesen führen können, weshalb sie hier kurz zusammengefasst werden. Die wichtigsten Oxidationsreaktionen der Metallsalze an aromatischen Verbindungen und deren Anwendung zur elektrophilen Halogenierung sollen im folgendem kurz beschrieben werden.

1.6.2.1 Blei(IV)acetat

Blei(IV)acetat ist ein sehr häufig verwendetes Oxidationsmittel in der organischen Chemie. Mit aromatischen Verbindungen kann Blei(IV)acetat entweder direkt am aromatischen Ring oder an der benzyllischen Position in der Seitenkette reagieren [159]. Im ersten Fall entsteht durch elektrophile Substitution intermediäres Arylbleitricarboxylat, das spontan in die entsprechenden Endprodukte zerfällt oder dimerisiert. Dimethoxybenzol wird beispielsweise durch Blei(IV)acetat in Essigsäure zu 60 % zum acetoxylierten Produkt oxidiert [160 - 163].

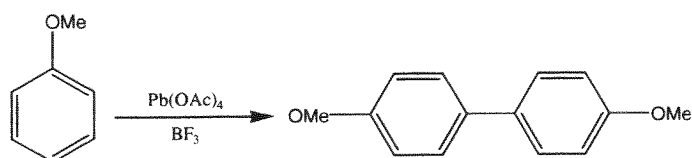


Abb. 1.9: Dimerisation von Anisol mit $\text{Pb}(\text{OAc})_4$

Die Bortrifluorid katalysierte Oxidation von Anisol führt hingegen zur Dimerisation, wahrscheinlich ebenfalls über Aryl-Blei-Zwischenstufen (Abb. 1.9) [164 - 166]. Aromatische Ver-

bindungen mit benzyllischen CH-Gruppen können leicht mittels Blei(IV)acetat an der Seitenkette oxidiert werden und in die entsprechenden Benzylacetate umgewandelt werden. In diesem Fall wird ein radikalischer Reaktionsmechanismus angenommen [159].

Im Falle von Phenol werden ortho- und para-Diole leicht zu den entsprechenden ortho- und para-Chinonen oxidiert [167].

Blei(IV)acetat kann auch als Oxidationsmittel zur direkten aromatischen Iodierung eingesetzt werden. Verschiedene aktivierte (elektronenreiche) und deaktivierte Benzolderivate wurden mit Blei(IV)acetat und elementarem Iod in Trifluoressigsäure umgesetzt, wodurch Toluol, Benzol und Chlorbenzol mit Ausbeuten zwischen 99 % und 85 % iodiert werden konnten [168]. Weiterhin sind Iodierungen mittels Blei(IV)acetat in Essigsäure bei Reaktionstemperaturen von 50°C beschrieben. Allerdings konnten mit dieser Variante nur aktivierte Aromaten wie Anisol in Ausbeuten um 85 % iodiert werden [169].

1.6.2.2 Cer(IV)trifluormethansulfonat (Cer(IV)triflat)

Cer(IV)-Verbindungen sind in der Lage unterschiedlichste funktionelle Funktionen zu oxidieren, und werden daher häufig für organische Synthesen verwendet. Da Oxidationen durch Cer(IV)-Salze normalerweise nur unter aziden Reaktionsbedingungen ablaufen, können keine säurelabilen Verbindungen verwendet werden. Desweiteren werden zur Oxidation häufig hohe Metallsalz-Konzentrationen benötigt [159].

Elektronenreiche Aromaten reagieren sehr stark in Gegenwart von Cer(IV)-Salzen. Die Oxidation von Hydrochinonen zu Chinonen ist leicht möglich, wobei auch die Bildung von ortho- oder para-Dichinonen beschrieben ist. Hydrochinonmonalkylether können ebenfalls durch Cer(IV)-Salze oxidiert werden. Als Beispiel ist die Oxidation von 3-t-Butyl-4-diethylaminphenol in Abbildung 1.10

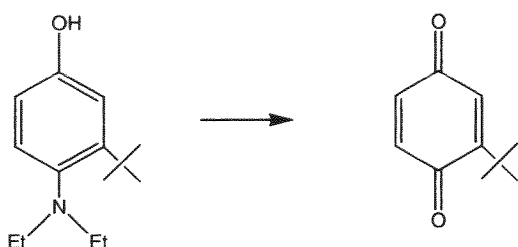


Abb. 1.10: Oxidation von 3-t-Butyl-4-diethylaminphenol mit Cer(IV)-Salzen

dargestellt [170]. Auch polycyclische aromatische Verbindungen, wie Naphthalene und Anthracene werden in Ausbeuten von etwa 90 % durch Cer(IV)triflat zu 1,4-Naphthoquinonen und 9,10-Anthrachinonen oxidiert [171].

Benzylische Methylgruppen werden durch Cer(IV)-Salze in Salpeter- oder Perchlorsäure in Carbonylfunktionen oxidiert. Die Reaktion endet normalerweise auf der Stufe von Monocarbonylverbindungen, da die elektronenziehende Wirkung der neu gebildeten Benzolderivate den aromatischen Ring stark deaktivieren, so daß ein weiterer Elektronentransfer nur unter sehr drastischen Reaktionsbedingungen stattfindet [171, 172]

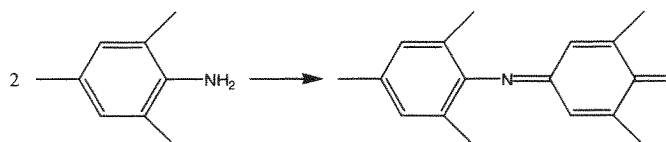


Abb. 1.11: Dimerisation von Mesidin durch Cer(IV) Salze

Auch Amine lassen sich durch Cer(IV)-Salze oxidieren. Benzylamin reagiert beispielsweise quantitativ zu Benzaldehyd. Häufig werden auch oxidative Dimerisierungen beobachtet, was im Fall von Mesidin zur Bildung eines dimeren Chinonimins

mit 70 %iger Ausbeute führt (Abb. 1.11) [174, 159]. Durch die Cer(IV)-katalysierte Zersetzung von Aryldiazomethan werden cis- und trans-Stilben gebildet [173].

Aldehyde werden normalerweise zur Säure oxidiert. So läßt sich beispielsweise Formaldehyd quantitativ zu Ameisensäure oxidieren [174].

Cer(IV)-Salze werden ebenfalls zur Iodierung aromatischer Verbindungen eingesetzt. Ammoniumhexanitratocer (CAN) wurde mit Tetrabutylammoniumiodid in Acetonitril zur

direkten elektrophilen Iodierung verschiedener polymethylierter und polymethoxylierter Benzolderivate verwendet. Aromatische Verbindungen mit deaktivierenden Chlor- oder Nitrogruppen konnten mit dieser Methode nicht iodiert werden [175]. Weiterhin wurde die Iodierung acetylierter Uracil-Nukleoside durch Umsetzung von CAN mit Natriumiodid in Acetonitril bei 80°C beschrieben. Das in 5-Position iodierter Produkt wurde mit Ausbeuten von etwa 90 % erhalten [176, 177]. Verschieden substituierte 1,4-Naphthochinone konnten mit CAN und elementarem Iod in verdünnter Essigsäure bei Temperaturen zwischen 120°C und 180°C in chinoider-Position in Ausbeuten von 60 % iodiert werden [178]. Monosubstituierte Benzolderivate können leichter in Trifluoressigsäure mit Cer(IV)-Salzen iodiert werden. Toluol, Benzol und Chlorbenzol wurden mit dieser Methode in Ausbeuten von 46 %, 100 % und 71 % iodiert. Die relativ niedrigen Ausbeuten an ortho- und para-Iodtoluol wurden auf die stark oxidierenden Reaktionsbedingungen zurückgeführt, die zur Oxidation von Toluol zu Benzaldehyd führten. Aromatische Verbindungen mit deaktivierenden Säure- oder Nitrofunktionen konnten mit dieser Methode ebenfalls nicht iodiert werden [179].

Cer(IV)-Salze wurden auch als Oxidationsmittel zur elektrophilen n.c.a. Radiobromierung von z.B. p-[⁷⁷Br]Bromspiropiriodol getestet, erwiesen sich jedoch als untauglich [180].

1.6.2.3 Kaliumdichromat

Alkylierte Benzolderivate werden in neutraler wäßriger Kaliumdichromat Lösung fast ausschließlich an der Seitenkette oxidiert, was gerade bei polynuklearen aromatischen Kohlenwasserstoffen sehr vorteilhaft ist, da der aromatische Ring erhalten bleibt. Als Beispiel sind hier die Oxidation von Ethylbenzol zu Benzoesäure, von 4-Nitrotoluol zu 4-Nitrobenzoesäure und von 1-Methylnaphthalen zu 1-Naphthoesäure zu nennen [181, 182]. Bei Verwendung starker Säuren kommt es jedoch zur Oxidation des aromatischen Rings. Anthracen wird in Schwefelsäure zu 9,10-Anthrochinon oxidiert [183].

Phenol- und Anilinderivate werden jeweils zu Benzochinonen oxidiert [159]. 2-Amino-4,5-dimethylphenol wird beispielsweise in Schwefelsäure zu 4,5-Dimethyl-ortho-chinon oxidiert. Para-Cresol und Cresol bilden in wäßriger Kaliumdichromat Lösung dimere und trimere Cresol-Derivate sowie dimere Ketoverbindungen [184].

In einem Gemisch aus elementarem Iod und Schwefelsäure konnten Benzol und Toluol mit Kaliumdichromat bei 90°C mit Ausbeuten von etwa 80 % iodiert werden. Deaktivierte Benzolderivate konnten nach dieser Methode nicht iodiert werden [185]. Chrom(IV)oxid wurde als Oxidationsmittel zur Iodierung aktivierter und deaktivierter Benzolderivate in einem Lösungsmittelgemisch aus Essigsäure, Essigsäureanhydrid und Schwefelsäure

verwendet. Auf diese Weise wurden Anisol, Benzoesäure und Nitrobenzol mit Ausbeuten von 90 %, 86 % und 71 % iodiert [186].

1.6.2.4 Kaliumpermanganat

In wässrigen Systemen werden aromatische Verbindungen durch Kaliumpermanganat im allgemeinen an der benzylicischen Position der Seitenkette oxidiert. Im ersten Oxidationsschritt entsteht ein α -Keton, das zur entsprechenden Säure weiteroxidiert wird (Abb. 1.12) [187 - 189]. Desweiteren ist die Oxidation aromatischer Diole zu Chinonen leicht möglich [167].

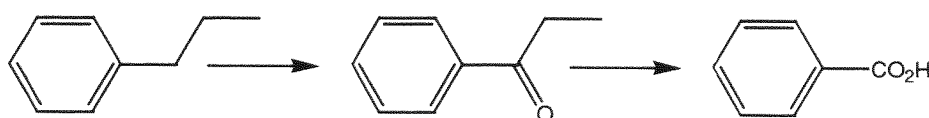


Abb. 1.12: Oxidation von Propylbenzol mit Kaliumpermanganat

Kaliumpermanganat kann ebenfalls zur direkten elektrophilen Iodierung aromatischer Verbindungen verwendet werden. Schwach aktivierte und deaktiverte Verbindungen können mit Kaliumpermanganat und elementarem Iod bei 100°C in Schwefelsäure/Essigsäuregemischen iodiert werden. Benzoesäure, Chlorbenzol, Benzol und Toluol wurden mit Ausbeuten zwischen 50 % und 100 % iodiert [190, 191]. Weiterhin konnte mit dieser Methode 5-Iod-1-methyltetrazol in 75 %iger Ausbeute dargestellt werden [192]. Stark aktivierte Benzolderivate, wie beispielsweise Anilin, Methylanilin und Methoxyanilin, konnten mit Kaliumpermanganat in Acetonitril mit einer Ausbeute von etwa 75 % iodiert werden [193].

1.6.2.5 Mangan(III)acetat

Mangan(III)acetat kann entweder direkt funktionelle Gruppen geeigneter Verbindungen oxidieren oder reagiert mit dem verwendeten Lösungsmittel (Essigsäure, Essigsäureanhydrid, Nitrobenzol etc.) unter Bildung von Carboxymethyl-, Acetonyl- oder Nitromethyl-Radikalen, die dann meist an aromatischen Verbindungen angreifen. Toluol und Benzol können

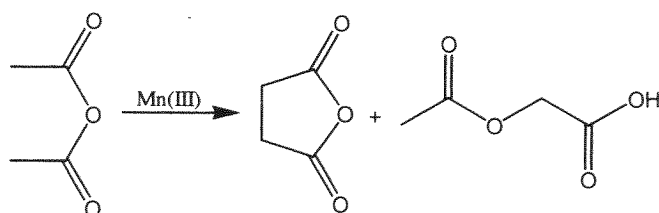


Abb. 1.13: Oxidation von Essigsäureanhydrid mit Mangan(III)acetat

in Essigsäure bei 100°C durch Mangan(III)acetat in Toluyl- und Phenylacetat überführt werden [159, 194]. Essigsäureanhydrid wird durch Mangan(III)acetat oxidiert und man erhält α -Keto-

Radikale. In Abwesenheit anderer Substrate können diese weiter oxidiert werden oder dimerisieren. Dimere werden bevorzugt bei hohen Temperaturen und geringen Konzentrationen an Mangan(III)-Salz gebildet (Abb 1.13) [159].

Die direkte Oxidation reaktionsfähiger Verbindungen verläuft ebenfalls über Radikalmechanismen. Benzylalkohol wird zu Benzaldehyd oxidiert; einfache Phenole bilden dimere Chinone oder polymerisieren zu Polyphenylethern.

Toluol kann bei Raumtemperatur in Gegenwart starker Säuren (Perchlorsäure oder Schwefelsäure) in hohen Ausbeuten zu Benzaldehyd oxidiert werden. Bei höheren Temperaturen in Trifluoressigsäure werden andere Produkte erhalten. Entweder entstehen durch Ein-Elektronentransfer Radikalkationen, die zu Biarylen weiterreagieren oder die Radikale werden zu Carbeniumionen weiteroxidiert, die dann Diarylmethan bilden können [195, 196].

Einfache monosubstituierte Modellaromaten wurden mittels Mangan(III)acetat in wäßriger Trifluoressigsäure bei Raumtemperatur mit kurzen Reaktionszeiten iodiert. Mit dieser Methode erhält man Iodtoluol, Iodbenzol und Iodfluorbenzol in Ausbeuten von etwa 90 % [179].

1.6.2.6 Silber(I)trifluormethansulfonat (Silbertriflat)

Auch bei Verwendung von Silbertriflat reicht das Oxidationspotential aus, um primäre Alkohole zu Aldehyden und sekundäre Alkohole zu Ketonen zu oxidieren [159]. Substituierte Phenole mit freier para-Position werden quantitativ zu Dichinonen oxidiert. Große Substituenten verhindern die Chinonbildung, so daß freie Radikale entstehen.

Wenn halogenierte Alkyl-, Acyl- und Sulfonylverbindungen mit Silbertriflat umgesetzt werden, entstehen extrem elektrophile Triflatester, die sogar deaktivierte Aromaten ohne Katalysator alkylieren [197 - 199]. Diese Reaktion wird beispielsweise genutzt, um des Methylierungsreagenz Trifluormethansulfonsäure[¹¹C]methylester zur Radiomethylierung wenig reaktiver Verbindungen herzustellen, da es ein etwa 10000fach stärkeres Methylierungsmittel als Methyljodid darstellt [200].

Iodierungen mit Silber(I)-Salzen sind schon länger bekannt. Schon 1952 wurde Silber(I)trifluoracetat in Nitrobenzol verwendet, um Chlorbenzol, Benzol, Toluol und Anisol in Ausbeuten von etwa 80 % zu iodieren. Die Synthese von Iodnitrobenzol war nicht möglich [201]. Kürzlich wurde Iodierungen mit Silbernitrit in Dichlormethan und Silbersulfat in Ethanol beschrieben. Mit Silbernitrit konnten Toluol und Benzol mit Ausbeuten von 49 % und 13 % iodiert werden [202]. Mit Silbersulfat konnten höhere Ausbeuten für aktivierte und schwach aktivierte aromatische Verbindungen erreicht werden. Anisol, Toluol und Benzol konnten mit Ausbeuten zwischen 70 % und 95 % iodiert werden [203, 204]. Silbersulfat

wurde weiterhin zur Iodierung verschieden substituierter aromatischer Amine verwendet. Methoxyamphetamin und verschiedene Uridinderivate konnten mit diesem Reagenz mit Ausbeuten von 80 % und 95 % iodiert werden [205, 206].

Am günstigsten ist jedoch die Verwendung von Silbertriflat in Tetrachlormethan. Benzol und $\alpha\alpha\alpha$ -Trifluortoluol können bei Raumtemperatur bzw. bei erhöhter Temperatur quantitativ iodiert werden. Sogar Nitrobenzol kann bei 150°C zu 45 % in meta-Iodnitrobenzol umgewandelt werden [207]. Weiterhin wurde Benzol für drei Stunden bei 70°C in Trifluoressigsäureanhydrid mit Silbertriflat und elementarem Iod umgesetzt, wodurch Iodbenzol mit einer Ausbeute von etwa 80 % erhalten wurde [208].

Silbertriflat-katalysierte Radioiodierungen mit molekularem [^{123}I]Iod in Tetrachlorkohlenstoff bei 40°C sind ebenfalls bekannt. 6- ^{123}I Ioddopamin konnte mit dieser Methode mit einer radiochemischen Ausbeute von etwa 40 % synthetisiert werden [209].

1.6.2.7 Ruthenium(III)chlorid und Eisen(III)bromid

Ruthenium(III)chlorid wird häufig als Katalysator in organischen Synthesen verwendet und

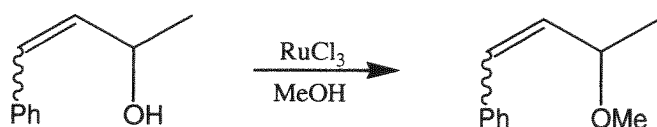


Abb. 1.14: Ruthenium(III)chlorid katalysierte Bildung von Ethern

findet vielseitige Anwendung in der Synthese von rutheniumhaltigen Komplexverbindungen [210]. In Gegenwart von Alkoholen katalysiert Ruthenium(III)chlorid die Bildung von Allylethern aus Allylalkoholen

(Abb 1.14) [211]. Iodierungen mittels Ruthenium(III)chlorid sind bisher nicht in der Literatur beschrieben.

Phenole werden in Perchlorsäure durch Eisen(III)-Salze zu Chinonen oxidiert (Abb. 1.15)

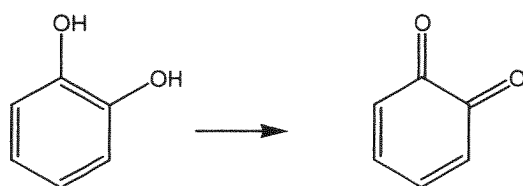


Abb. 1.15: Oxidation von Dihydroxybenzol mit Eisen(III)-Salzen

[212, 213]. Weiterhin wurden Eisen(III)-Salze zur Oxidation von Thioharnstoff und Thioacetamid zu Harnstoff und Essigsäure verwendet [159]. Eisen(III)-Salze können auch als Festphasenkatalysator eingesetzt werden, um Benzol zu Phenol zu

oxidieren [214]. Bisher wurden keine Iodierungen mit Eisen(III)-Salzen beschrieben.

1.7 Verwendung von N-Chlorsuccinimid in der organischen Chemie

Organische N-halogenierte Verbindungen, wie N-Chlorsuccinimid (NCS), Iodogen oder CAT, sind schon lange in der Radiochemie bekannt und werden routinemäßig zur direkten elektrophilen Radioiodierung aktivierter aromatischer Verbindungen eingesetzt (vergleiche Kapitel 1.5).

Da in dieser Arbeit die Verwendung von NCS als Oxidationsmittel zur elektrophilen Radioiodierung genauer untersucht wurde und bekannt ist, daß NCS in der präparativen organischen Chemie als Oxidations- und Chlorierungsmittel verwendet wird, soll in diesem Kapitel auf Reaktionen von NCS mit verschiedenen organischen Verbindungen eingegangen werden. Die Kenntnis solcher Reaktionen ist wichtig, um störende Nebenreaktionen bei Markierungssynthesen zu vermeiden.

• Reaktionen mit NCS

In organischen Synthesen kann die Oxidationen von Alkoholen mit NCS durchgeführt

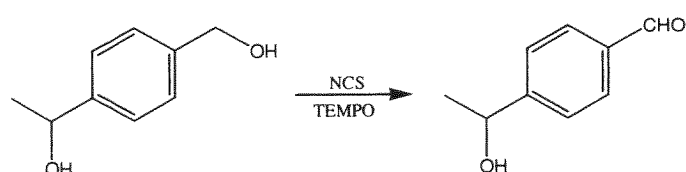


Abb. 1.16: Oxidation von Alkoholen mit NCS

werden. Oft ist es möglich, eine von mehreren vorhandenen Hydroxylgruppen selektiv zu oxidieren. Andere oxidierbare Gruppen werden nicht angegriffen (Abb. 1.16). Man verwendet bei dieser Reaktion

Tetrabutylammoniumchlorid als Phasen-Transfer-Katalysator und geringe Mengen eines freien Radikals 2,2,6,6-Tetramethyl-1-piperidinyloxy (TEMPO) [215]. In Verbindung mit Triethylamin eignet sich NCS zur quantitativen Oxidation von Hydrochinonen zu ortho- oder para-Chinonen [216].

NCS wird häufig auch als Chlorierungsreagenz verwendet, was bei Radioiodierungen unerwünschte Nebenreaktionen hervorrufen kann. Hier kann eine α -Chlorierung an Carbonylderivaten auftreten, was zur Synthese von α -Chlorketonen und α -Chlorestern aus β -Ketoderivaten und NCS durch Deacylierung genutzt wird (Abb 1.17) [217]. In Gegenwart katalytischer Mengen von Perchlorsäure können Thiopene und elektronenreiche Aromaten,

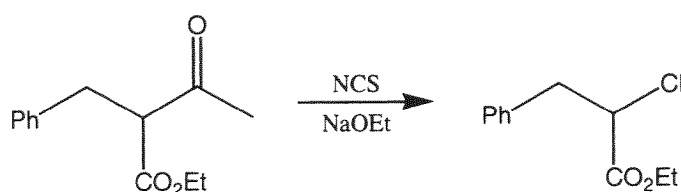


Abb. 1.17: Bildung von α -Chlorestern mit NCS

wie z.B. Mesitylen, 1,3-Dimethoxybenzol und 2,3-Dimethylanisol, leicht mit NCS chloriert werden [218]. Deaktivierte Anilinderivate, wie p-Nitroanilin können problemlos mit NCS in Acetonitril in hohen

Ausbeuten chloriert werden [219]. Zur Vermeidung dieser Nebenreaktionen empfiehlt es sich, bei einer Radiosynthese mit aktivierten Aromaten die Konzentration an NCS bei kurzen Reaktionszeiten und niedrigen Reaktionstemperaturen so gering wie möglich zu halten.

Auch Iodierungen mit NCS sind problemlos möglich, da die Reaktion von NCS mit NaI zur *in situ* Bildung von N-Iodsuccinimid (NIS) führt. Die Verwendung eines Gemischs aus NCS und NaI liefert dieselben Ausbeuten an iodierten Produkt wie NIS [220, 221]. Als potentielle Quelle für elektrophiles Iod kann NIS für elektrophile Reaktionen eingesetzt werden. Man erreicht so die elektrophile Addition an ein Olefin mit einer selektiven Öffnung des intermediär gebildeten Iodonium-Ions, wie beispielsweise bei der Darstellung von trans 1,2-Iodcarboxylaten [220, 222]. Auch Vinyl iodide können mit Hilfe des Reagenzes NIS aus entsprechenden Olefinen gewonnen werden. So können aus Alkenylboronsäuren Alkenyliodide unter Retention der Olefin-Konfiguration dargestellt werden [221, 222].

Die direkte elektrophile Iodierung von Aromaten gelingt sehr gut mit stark aktivierten Edukten, wie Phenol. Die direkte Iodierung von Anisolderivaten und Naphthalen ist ebenfalls problemlos möglich [223]. Mäßig aktivierte Aromaten, wie z.B. Duren, können mit NIS nur in Gegenwart von [Hydroxy(tosyloxy)iod]benzol (Koser's Reagenz) iodiert werden [224, 222]. Die Iodierung von deaktivierten Aromaten mit NIS durch elektrophile Substitution konnte kürzlich in Trifluormethansulfonsäure als Reaktionsmedium durchgeführt werden [225].

2 Problemstellung

Die Entwicklung trägerarm (n.c.a.) radioiodierter Tracer für die Emissionstomographie spielt für die nuklearmedizinische *in vivo* Funktionsdiagnostik eine wichtige Rolle. Hierfür sind schnelle, einfache, möglichst zur Kit-Präparation geeignete, n.c.a. Radioiodierungsmethoden notwendig. Die einfachste Methode ist die direkte elektrophile aromatische Radioiodierung, da sie problemlos mit hohen radiochemischen Ausbeuten ohne Synthese aufwendiger Vorläufermoleküle durchgeführt werden kann. Diese Methode erfordert bisher jedoch aktivierte (elektronenreiche) Aromaten und ist somit nur auf eine beschränkte Auswahl von Verbindungen anwendbar. Es sollte daher versucht werden, durch neue elektrophile n.c.a. Markierungsverfahren diese Methode auch auf deaktivierte aromatische Verbindungen auszuweiten. Alle Iodierungsexperimente wurden mit [^{131}I]Iod ($T_{1/2} = 8,02 \text{ d}$) anstelle des für diagnostische medizinische Untersuchungen verwendeten [^{123}I]Iod ($T_{1/2} = 13,2 \text{ h}$) durchgeführt, da es eine günstige Halbwertszeit aufweist und kommerziell kostengünstig erhältlich ist.

Die Effektivität der *in situ* Oxidation von Radioiodid zu einem eigentlichen elektrophilen Iodierungsreagenz durch Metallsalze sollte zunächst an monosubstituierten Benzolderivaten in Trifluoressigsäure (TFA) untersucht werden. Dabei war die Verwendung TFA-löslicher Metallsalze wie Blei(IV)acetat, Mangan(III)acetat, Silbertrifluormethansulfonat (Silbertriflat) und Kaliumpermanganat sowie TFA-unlöslicher Metallsalze wie Cer(IV)triflat, Ruthenium(III)chlorid, Eisen(III)bromid und Kaliumdichromat vorgesehen. Für die beiden Metallsalze Blei(IV)acetat und Cer(IV)triflat in TFA sollten an Benzol die Reaktionsbedingungen verglichen und optimiert sowie nachfolgend an weiteren aktivierten und deaktivierten Benzolderivaten die Anwendbarkeit, Reaktivität und Selektivität der Radioiodierung ermittelt werden. Von besonderem Interesse sind Untersuchungen des Reaktionsmechanismus, um Hinweise zu Modifizierungsmöglichkeiten zu erhalten, neue Anwendungsbereiche zu erschließen und die Methode mit bereits bekannten Iodierungsverfahren zu vergleichen.

Schließlich sollten die optimierten Reaktionsbedingungen auf die übrigen genannten Metallsalze übertragen werden. Untersuchungen im Hinblick auf die Reaktivität und Selektivität bei der n.c.a. Radioiodierung von Toluol und Benzol zielten auf eine große Auswahl geeigneter Metallsalze, um den Anwendungsbereich dieser Methode zu erweitern.

Weiterhin sollte zur n.c.a. Radioiodierung deaktivierter aromatischer Verbindungen die Eignung von N-Chlorsuccinimid (NCS) in Trifluormethansulfonsäure (TFMSS) genauer untersucht werden. Zunächst galt es, an Chlorbenzol als schwach deaktivierter Modellsubstanz die Parameter für die Radioiodierung zu optimieren. Die Anwendbarkeit dieser Markierungsmethode ohne Trägerzusatz sollte an weiteren deaktivierten Benzolderivaten im Hinblick auf Reaktivität und Selektivität ausgelotet werden. Schließlich sollte überprüft werden, ob ein bereits aus der Literatur bekannter Reaktionsmechanismus über Hypoiodit-Derivate auch unter n.c.a. Bedingungen gültig ist.

Mit den neu entwickelten Markierungstechniken sollten schließlich einige komplexere Radiotracer, wie 3- ^{123}I Iod-4-methoxy-N-methylbenzamid, dessen Derivate zur Diagnostik von Melanomen verwendet werden, das zur Darstellung von Hirntumoren eingesetzte 3- ^{123}I Iod-L- α -methyltyrosin sowie 4- ^{123}I Ioddexetimid, das zur Abbildung von muskarinischen cholinergen Rezeptoren im Gehirn dient, trägerarm mit ^{131}I Iodid synthetisiert werden. Ferner sollten die Verbindungen L-750,667, ein Dopamin-D₄ Rezeptorantagonist, und die zur Darstellung des Herzmuskels verwendete Phenylpentadecansäure trägerarm radioiodiert werden.

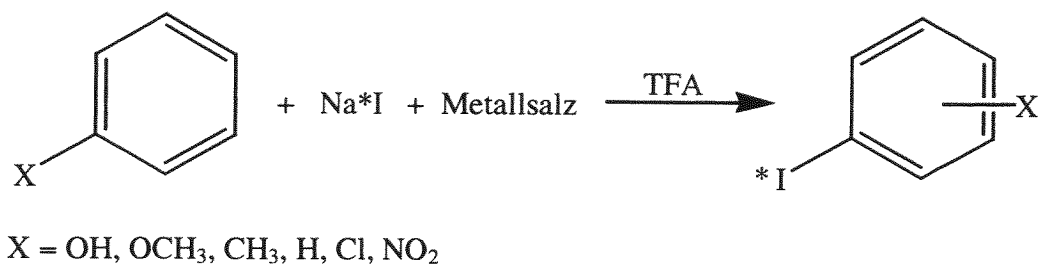
Zur Identifizierung der Reaktionsprodukte mußten geeignete analytische Trennbedingungen für die Radiohochleistungsflüssigkeitschromatographie und Radiogaschromatographie erarbeitet sowie entsprechende Standardverbindungen synthetisiert werden.

3 Ergebnisse und Diskussion

3.1 Darstellung schwach aktivierter, monosubstituierter n.c.a. [^{131}I]Iodarene mittels Metallsalzen in Trifluoressigsäure

Die direkte elektrophile Markierung ist die am weitesten verbreitete Methode zur Radioiodierung aromatischer Verbindungen, da bei einfacher Reaktionsführung hohe radiochemische Ausbeuten erreicht werden können. Daher sind in den letzten Jahren eine Vielzahl von Markierungstechniken entwickelt worden, die von Radioiodid ausgehen und dieses *in situ* zu einer reaktiven elektrophilen Radioiod-Spezies oxidieren. Wie in der Einleitung ausgeführt, haben sich hier vor allem N-chlorierte Oxidationsmittel bewährt wie Chloramin-T (CAT), IodogenTM (1,3,4,6-tetrachloro-3 α -6 α -diphenyl-glycoluril), N-Chlorsuccinimid (NCS) oder N-Chlortetrafluorsuccinimid; aber auch *in situ* gebildetes [^{131}I]Iodmonofluorid, das durch Einleiten von F_2 in eine Lösung aus n.c.a. Radioiodid in Trifluoressigsäure (TFA) entsteht (siehe Kapitel 1.5). Der Nachteil dieser Methoden ist, daß sie bisher nur bei aktivierten (elektronenreichen) Aromaten zum Erfolg führen. Wie aus Tabelle 1.4 ersichtlich, lassen sich nur aktivierte Aromaten wie Anisol mit hohen radiochemischen Ausbeuten radioiodieren, während das schwach aktivierte Toluol schon deutlich schlechtere Ausbeuten liefert und das nicht aktivierte Benzol nach diesen Methoden praktisch nicht mehr radioiodiert werden kann.

Es ist daher erstrebenswert, neue Oxidationsmittel zu finden, mit denen auch deaktivierte Aromaten radioiodiert werden können. Eine Möglichkeit besteht in der Verwendung von Metallsalzen. Thallium(III)trifluoracetat in TFA wurde bereits erfolgreich zur n.c.a. Radioiodierung von Anisol und Benzol mit radiochemischen Ausbeuten von etwa 65 % und 40 % eingesetzt [62, 63]. Andere Metallsalze wie Blei(IV)acetat, Ammoniumcer(IV)sulfat und -nitrat, Mangan(III)acetat, Cobalt(III)acetat, Silber(I)trifluormethansulfonat, Silbertrifluoracetat, Kaliumpermanganat, Chrom(VI)oxid und Kaliumdichromat sind als Oxidationsmittel zur direkten Iodierung aktivierter und deaktivierter monosubstituierter Benzolderivate aus der präparativen organischen Chemie bekannt (siehe Kapitel 1.6). Es erschien daher vielversprechend, diese Metallsalze zur n.c.a. Radioiodierung schwach aktivierter und nicht aktivierter aromatischer Verbindungen auszutesten (Schema 3.1). Von einigen untersuchten organischen und anorganischen Säuren erwies sich dabei Trifluoressigsäure (TFA) als effektivstes Lösungsmittel zur Radioiodierung (siehe unten Abbildung 3.4).



Schema 3.1: N.c.a. Radioiodierung monosubstituierter Benzole mit Metallsalzen in TFA

Wie aus Tabelle 3.1 ersichtlich ist, wurden TFA-lösliche und TFA-unlösliche Metallsalze verwendet. Dabei wurde in den meisten Fällen auf solche Metallsalze zurückgegriffen, die schon in der organisch präparativen Chemie eingesetzt worden waren. Der Einfluß verschiedener Anionen der Metallsalze auf die Markierungsreaktion wurde nicht näher untersucht.

Tabelle 3.1: Zur Radioiodierung verwendete Metallsalze in TFA

TFA-löslich	TFA-unlöslich
Pb(CH ₃ CO ₂) ₄	Ce(CF ₃ SO ₃) ₄
Mn(CH ₃ CO ₂) ₃	RuCl ₃
KMnO ₄	FeBr ₃
Tl(CF ₃ CO ₂) ₃	K ₂ Cr ₂ O ₇
AgCF ₃ SO ₃	

An Benzol als Modellaromat wurden für beide Metallsalzgruppen als typische Beispiele das TFA-lösliche Blei(IV)acetat und das TFA-unlösliche Cer(IV)triflat genauer untersucht. Benzol bietet einerseits den Vorteil, daß keine Substituenten vorhanden sind, die komplexierende Einflüsse auf die Metallsalze ausüben können, andererseits ist Benzol nicht aktiviert, so daß eine empfindliche Abhängigkeit von den jeweiligen Reaktionsbedingungen erkennbar sein sollte.

3.1.1 Einfluß der Probenaufarbeitung auf die radiochemische Ausbeute von $[^{131}\text{I}]$ Iodbenzol am Beispiel von Blei(IV)acetat und Cer(IV)triflat

Metallsalz-assistierte Radioiodierungen werden üblicherweise durch Zugabe eines Reduktionsmittels aufgearbeitet, um einerseits überschüssiges Oxidationsmittel abzubauen und andererseits eventuell gebildetes molekulares Iod zu Iodid zu reduzieren. So zeigte sich in früheren Untersuchungen mit Thallium(III)-Salzen eine starke Abhängigkeit der radiochemischen Ausbeute vom Aufarbeitungsverfahren [62, 63]. Am Beispiel von Blei(IV)acetat und Cer(IV)triflat sollte deshalb der Einfluß der Probenaufarbeitung auf die radiochemische Ausbeute von $[^{131}\text{I}]$ Iodbenzol geklärt werden. Zur Bestimmung der in Tabelle 3.2 aufgelisteten Daten wurde nach einer gewissen Reaktionszeit eine Probe aus dem Reaktionsgefäß entnommen, in THF gegeben und mit einem Überschuß an in wäßriger NaOH gelöstem Reduktionsmittel versetzt. Bevor die Probe mittels Radiohochleistungsflüssigkeitschromatographie analysiert wurde, erfolgte eine Neutralisation mit Essigsäure (siehe Kapitel 4.3). Weiterhin sind in Tabelle 3.2 die radiochemischen Ausbeuten an $[^{131}\text{I}]$ Iodbenzol ohne Zugabe von Reduktionsmitteln sowie bei Verwendung verschiedener Basen dargestellt.

Tabelle 3.2: Abhängigkeit der radiochemischen Ausbeute von der Probenaufarbeitung am Beispiel von n.c.a. $[^{131}\text{I}]$ Iodbenzol

Probenaufarbeitung	Blei(IV)acetat	Cer(IV)triflat
Aufnahme der Probe in THF	$80,2 \pm 1,0$	$62,7 \pm 3,8$
Aufnahme der Probe in THF, Reduktion mit Natriumcyanoborhydrid	$82,8 \pm 4,4$	$64,1 \pm 2,9$
Aufnahme der Probe in THF, Reduktion mit Natriumbisulfit	$83,3 \pm 2,5$	$62,3 \pm 4,0$
Aufnahme der Probe in THF, Neutralisation mit NaOH	$81,5 \pm 3,1$	$64,3 \pm 5,2$
Aufnahme der Probe in THF, Neutralisation mit Diisopropylethylamin	$82,4 \pm 3,3$	$61,9 \pm 2,9$
<i>Reaktionsbedingungen:</i> $6,75 \mu\text{mol Pb}(\text{CH}_3\text{CO}_2)_4$; $22,5 \mu\text{mol Ce}(\text{CF}_3\text{SO}_3)_4$; $7,5 \mu\text{mol Benzol}$; $0,3 \text{ ml TFA}$; 15 min ; RT		

Aus Tabelle 3.2 erkennt man, daß die Radioiodierung von Benzol bei Verwendung beider Oxidationsmittel nicht durch die Art der Probenaufarbeitung beeinflusst wird, da sowohl mit als auch ohne Zugabe von Reduktionsmitteln die radiochemische Ausbeute an [^{131}I]Iodobenzol in etwa konstant bleibt. Anstelle von THF wurden die Proben teilweise auch in Wasser aufgenommen, was ebenfalls keinen Einfluß auf die radiochemische Ausbeute hatte. Offensichtlich ist der Reaktionsverlauf der Radioiodierung nicht von der Probenaufarbeitung abhängig. Um jedoch überschüssiges Oxidationsmittel zu reduzieren und einheitliche Meßbedingungen zu schaffen, wurden im folgenden alle Metallsalz-assistierten Radioiodierungen mit in wäßriger NaOH gelöstem Natriumcyanoborhydrid aufgearbeitet.

3.1.2 Untersuchung eines Nebenprodukts der elektrophilen Radioiodierung

Vorversuche zur trägerfreien Markierung von Toluol und Chlorbenzol mittels Blei(IV)acetat führten zur Bildung eines Nebenprodukts mit radiochemischen Ausbeuten von etwa 25 % bzw. 80 %. Weitere Untersuchungen zeigten, daß das Nebenprodukt mit hohen radiochemischen Ausbeuten auch in Abwesenheit von Benzolderivaten auftrat und daß die mittels HPLC bestimmte Retentionszeit des Nebenprodukts identisch mit der von [^{131}I]Iodobenzol war. Da zur weiteren Charakterisierung der Metallsalz assistierten Radioiodierungen Benzol als Modelaromat verwendet werden sollte und eine Trennung des Nebenprodukts von [^{131}I]Iodobenzol nicht möglich war, wurde versucht das Nebenprodukt zu identifizieren. Besonderes Interesse galt dabei folgenden Aspekten:

- *Analyse des Nebenprodukts*
- *Vermeidung des Nebenprodukts*

Analyse des Nebenprodukts

Zuerst wurde versucht, das bei der Blei-assistierten Radioiodierung entstehende Nebenprodukt von [^{131}I]Iodobenzol chromatographisch zu trennen. Da nicht sicher war, ob bei der Radioiodierung von Benzol ebenfalls eine Nebenproduktbildung stattfand, wurden die Radiosynthesen jeweils mit und ohne Benzol durchgeführt. Eine chromatographische Trennung des Nebenprodukts und [^{131}I]Iodobenzol mittels HPLC und GC konnte jedoch unter verschiedensten Bedingungen nicht erzielt werden (siehe Kapitel 4.4). Ferner wurden die Proben mittels Dünnschichtchromatographie analysiert, wodurch ebenfalls keine Trennung erreicht werden konnte.

Da eine analytische Trennung beider radioiodierter Verbindungen nicht möglich war, wurde im folgenden die Bedingungen der Nebenproduktbildung untersucht. Dazu wurden

verschiedene Oxidationsmittel und Lösungsmittel ohne Zugabe von Benzolderivaten mit Radioiodid umgesetzt (siehe Tabelle 3.3).

Tabelle 3.3: Bildung des Nebenprodukts bei Verwendung verschiedener Lösungsmittel und Oxidationsmittel ohne Zugabe von Benzolderivaten

Oxidationsmittel	Lösungsmittel	Nebenprodukt [RCA]
Blei(IV)acetat	TFA	80 %
Blei(IV)acetat	Trifluormethansulfonsäure	5 %
Blei(IV)acetat	Trifluoressigsäureanhydrid	30 %
Blei(IV)acetat	Perchlorsäure	0 %
Cer(IV)triflat	TFA	18 %
Cer(IV)triflat	TFA/Wasser	21 %
Cer(IV)triflat	Perchlorsäure	0 %
Thallium(III)trifluoracetat	TFA	58 %
Mangan(III)acetat	TFA	49 %
Ruthenium(III)chlorid	TFA	15 %
Iodogen	TFA	51 %
Wasserstoffperoxid	TFA	56 %
Chloramin-T	TFA	70 %
--	TFA	0 %

Reaktionsbedingungen: 7,5 μmol Oxidationsmittel; 0,3 ml Lösungsmittel; 15 min; RT

Alle in Tabelle 3.3 dargestellten anorganischen und organischen Oxidationsmittel, die in TFA oder Trifluoressigsäureanhydrid (TFAA) mit n.c.a. $\text{Na}[^{131}\text{I}]$ umgesetzt werden, führen zur Bildung des Nebenprodukts mit hohen radiochemischen Ausbeuten. Man erkennt, daß das Nebenprodukt nur in Gegenwart eines Oxidationsmittels gebildet wird, was darauf hindeutet, daß erst die *in situ* Oxidation des Radioiodids in eine positivierte Spezies stattfinden muß, die dann zum Nebenprodukt abreagiert. Da alle Oxidationsmittel dasselbe Markierungsprodukt liefern, ist eine stabile Zwischenstufe zwischen Radioiodid und dem Oxidationsmittel als Nebenprodukt unwahrscheinlich. Außerdem müßte in diesem Fall eine leichte chromatographische Abtrennung von $[^{131}\text{I}]$ Iodbenzol gelingen. Weiterhin ist in Betracht zu ziehen, daß bei der Reaktion von Radioiodid mit einem Oxidationsmittel in TFA eine stabile TFA-*I-Spezies entsteht, die auch schon mit der Bildung des Trifluoracetylhypoiodits als Zwischenstufe vieler Radiosynthesen beschrieben ist (siehe Kapitel 3.1.6). Das würde dann erklären, warum in TFAA ebenfalls Nebenproduktbildung stattfindet, da hier Spuren von TFA

vorhanden sind. Allerdings konnten bisher keine stabilen TFA-*I-Zwischenstufen isoliert werden. Ferner müßte auch hier eine chromatographische Trennung von [^{131}I]Iodbenzol problemlos möglich sein.

Weiterhin kann in Betracht gezogen werden, daß eine zur Markierung benötigte Chemikalie verunreinigt ist. Da das bei der Radioiodierung entstehende Nebenprodukt chromatographisch nicht von [^{131}I]Iodbenzol getrennt werden kann, könnte es sich um Verunreinigungen an Benzol handeln. Wie aus Tabelle 3.3 ersichtlich ist, findet die Nebenproduktbildung mit allen eingesetzten Oxidationsmitteln und bei Verwendung von [^{131}I]Iodid nur in TFA oder TFAA statt, was auf eine Verunreinigung der Lösungsmittel hindeuten könnte. Die Analyse der Lösungsmittel erbrachte jedoch keine Hinweise auf Verunreinigungen. Falls also tatsächlich eine Verunreinigung des Lösungsmittels vorliegt, so kann diese nur in sehr geringen Spuren vorhanden sein.

Um weiterhin doch Aufschlüsse über die Art des Nebenprodukts zu erhalten, wurde am Beispiel der TFA-löslichen Salze Thallium(III)trifluoracetat und Blei(IV)acetat und des TFA-unlöslichen Cer(IV)triflats der Einfluß verschiedener Metallsalze auf die Bildung des Nebenprodukts genauer untersucht.

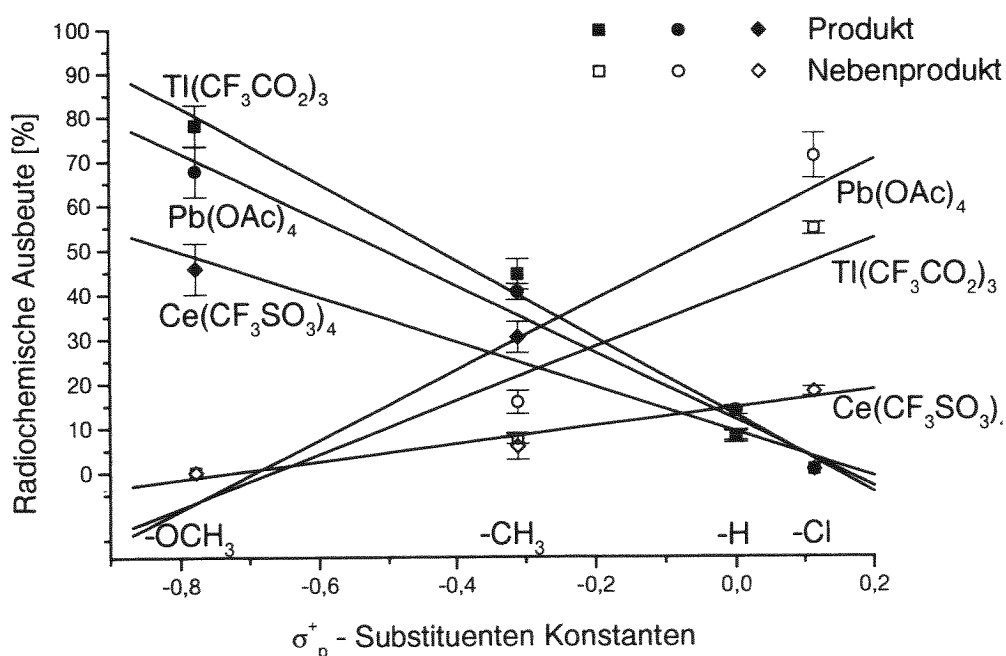


Abbildung 3.1: Radiochemische Ausbeute verschiedener para-substituierter [^{131}I]Iodaromaten und des Nebenproduktes als Funktion der Brown-Okamoto Substituenten-konstanten σ^+

Reaktionsbedingungen: 6,75 μmol Metallsalz; 7,5 μmol Aromat;
0,3 ml TFA; 15 min; RT

Tabelle 3.4: Steigung der in Abbildung 3.1 ermittelten linearen Regressionsgeraden des Nebenproduktes ($Y = mX + b$)

	Steigung (m)	Achsenabschnitt (b)	Korrelationskoeffizient (r^2)
Blei(IV)acetat	$78,73 \pm 27,71$	$54,45 \pm 13,53$	0,89
Thallium(III)trifluoracetat	$60,36 \pm 27,34$	$40,25 \pm 13,35$	0,83
Cer(IV)triflat	$20,05 \pm 4,69$	$14,45 \pm 2,29$	0,95

In Abbildung 3.1 wurden dazu die radiochemischen Ausbeuten verschiedener para-substituierter Radioiodbenzolderivate und des bei den Radiosynthesen gebildeten Nebenproduktes linear gegen die Brown-Okamoto σ^+ -Substituentenkonstanten [226] aufgetragen, die den Einfluß aktivierender bzw. deaktivierender Substituenten auf die elektrophile aromatische Substitution in para-Position beschreiben. Aus statistischen Gründen ist im Falle von Benzol nur ein Sechstel der radiochemischen Gesamtausbeute von [131 I]Iodbenzol und Nebenprodukt aufgetragen, da im unsubstituierten Benzol sechs gleichwertige Positionen nur einer para-Position im monosubstituierten Benzolderivat gegenüberstehen.

Aus Abbildung 3.1 ist zu erkennen, daß die Nebenproduktbildung sowohl vom eingesetzten Metallsalz als auch vom verwendeten Benzolderivat abhängt. Unter den angegebenen Reaktionsbedingungen liegt die Konkurrenzreaktion zwischen Produkt- und Nebenproduktbildung im Falle der aktivierten Aromaten Anisol und Toluol vollständig auf der Produktseite und für das deaktivierte Chlorbenzol auf der Nebenproduktseite, was darauf hindeutet, daß die Reaktivität des unbekannten Derivats zwischen der von Toluol und Chlorbenzol also im Bereich von Benzol liegt.

Bei der Betrachtung der in Tabelle 3.4 angegebenen Steigungen der Regressionsgeraden fällt auf, daß die lineare Anpassung für alle Metallsalze mit Korrelationskoeffizienten zwischen 0,83 und 0,95 relativ gut möglich ist. Für TFA-lösliches Blei(IV)acetat und Thallium(III)trifluoracetat liegen die Steigungen der Regressionsgeraden für das Nebenprodukt in derselben Größenordnung. In beiden Fällen findet starke Nebenproduktbildung bei Einsatz von Chlorbenzol statt, so daß diese bei der Markierung von Benzol auf keinen Fall zu vernachlässigen ist. Aus Abbildung 3.1 erkennt man weiterhin, daß die Nebenproduktbildung bei Verwendung von TFA-unlöslichem Cer(IV)triflat am geringsten ist, selbst bei Verwendung von Chlorbenzol erhält man nur eine radiochemische Ausbeute von etwa 20 % an Nebenprodukt. Falls man die Möglichkeit in Betracht zieht, daß das Nebenprodukt aus Verunreinigungen des zur Markierung verwendeten Lösungsmittels TFA

entsteht, so kann diese nur in sehr geringen Mengen vorkommen. Da jedoch zur Radiosynthese mittels Cer(IV)triflat höhere Eduktkonzentrationen benötigt werden, um optimale radiochemische Ausbeuten zu erhalten, als bei Verwendung TFA-löslicher Metallsalze, besteht die Möglichkeit, daß die Stoffmenge der Verunreinigung nicht ausreicht, um höhere radiochemische Ausbeuten des Nebenprodukts zu bilden (siehe Kapitel 3.1.3). Das unterschiedliche Verhalten kommt auch durch die voneinander abweichenden Steigungen der Regressionsgeraden der TFA-löslichen Metallsalze und Cer(IV)triflat in Tabelle 3.5 zum Ausdruck.

Vermeidung des Nebenprodukts

Da eine Abtrennung des Nebenprodukts von [^{131}I]Iodbenzol nicht möglich war und infolgedessen keine exakten Meßergebnisse für Metall-assistierte Radioiodierungen von Benzol zu erwarten waren, wurden Reaktionsbedingungen gesucht, um die Nebenproduktbildung zu unterdrücken.

Im Falle der TFA-unlöslichen Salze findet Nebenproduktbildung nur bei geringeren Metallsalz-Stoffmengen im Bereich von 0,3 μmol bis 7,5 μmol mit relativ niedrigen radiochemischen Ausbeuten statt. Als Beispiel seien hier das in Tabelle 3.3 aufgeführte Cer(IV)triflat und Ruthenium(III)chlorid mit radiochemischen Ausbeuten zwischen 15 % und 20 % genannt. Da jedoch üblicherweise bei höheren Metallsalzmengen von 22,5 μmol gearbeitet wurde, konnte für TFA-unlösliche Salze die Nebenproduktbildung vernachlässigt werden.

TFA-lösliche Metallsalze zeigten unabhängig von der gewählten Konzentration (1 mM - 100 mM) eine sehr hohe Tendenz zur Bildung des Nebenprodukts mit radiochemischen Ausbeuten von 60% bzw. 80% für Thallium(III)trifluoracetat und Blei(IV)acetat (s. Tabelle 3.3). Die Unterdrückung des Nebenprodukts wurde daher am Beispiel von Blei(IV)acetat untersucht. Dazu ist in Abbildung 3.2 der Effekt von Trägeriodid und Trägerbromid auf die Bildung des Nebenprodukts dargestellt.

Man erkennt, daß ab einem NaI / Blei(IV)acetat-Verhältnis von 0,013 (0,1 μmol NaI) kein Markierungsprodukt mehr erhalten wird. Unter denselben Reaktionsbedingungen liefert die Markierung einer Lösung von Benzol (7,5 μmol) in TFA jedoch eine radiochemische Ausbeute von etwa 90 %. Wenn die Bildung des Nebenprodukts auf geringste Verunreinigungen des Lösungsmittels zurückzuführen ist, sollten bereits niedrige Iodidkonzentration ausreichen, um sie zu vermeiden. Die Zugabe von Trägeriodid ist jedoch ungeeignet, da die meisten Radiotracer unter n.c.a. Bedingungen hergestellt werden müssen.

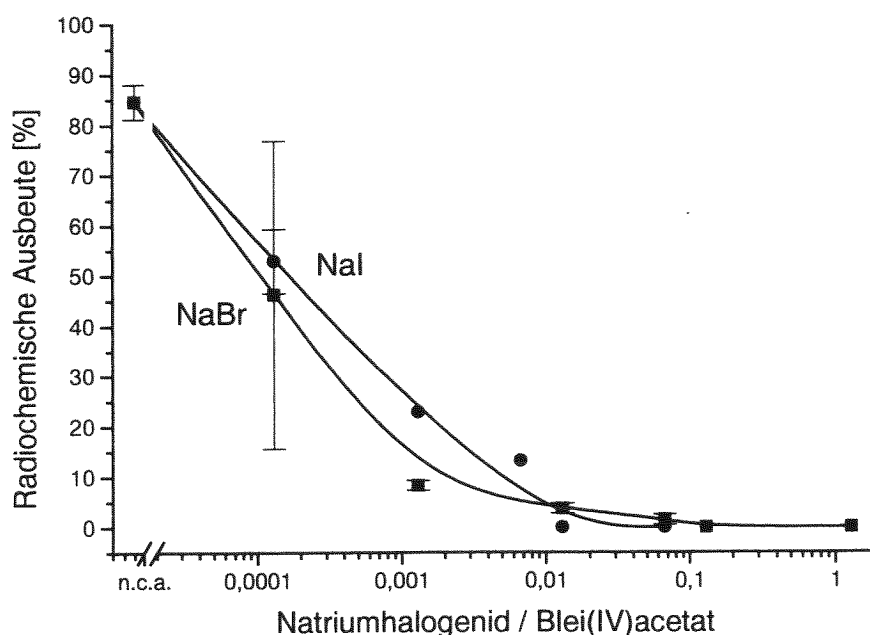


Abbildung 3.2: NaI- und NaBr -Trägerabhängigkeit der Radioiodierung des Nebenprodukts mit Blei(IV)acetat

Reaktionsbedingungen: 6,75 μmol $\text{Pb}(\text{CH}_3\text{CO}_2)_4$; 0,3 ml TFA; 15 min; RT

Im Folgenden wurde daher versucht, das Nebenprodukt durch Zugabe von nicht-isotopen NaBr-Träger zu unterdrücken. Das Ergebnis ist in Abbildung 3.2 dargestellt. Es zeigt sich, daß bei einem NaBr / Metallsalz-Verhältnis von etwa 0,13 die Nebenproduktbildung unterdrückt werden kann, was einer NaBr Stoffmenge von 1 μmol entspricht. Der nicht isotope Trägerzusatz NaBr ist damit geeignet, die Nebenproduktbildung zu unterdrücken. Erwähnenswert ist, daß die Bildung von inaktivem Nebenprodukt nicht beobachtet wurde. Der Einsatz anderer TFA-löslicher Metallsalze führte zum selben Ergebnis.

Es war weiterhin an Blei(IV)acetat zu untersuchen, wie sich die Zugabe von nicht isotopem Trägerbromid auf die Radioiodierung von Benzol auswirkt. Das Ergebnis ist in Abbildung 3.3 dargestellt. Die Zugabe von Trägerbromid bis zu einem NaBr / Blei(IV)acetat-Verhältnis von 0,001 führt zu einem leichten Abfall der radiochemischen Ausbeute von 92 % auf etwa 78 %. Eine weitere Erhöhung des NaBr / Blei(IV)acetat-Verhältnisses auf 1 führt aus statistischen Gründen zu einem starken Abfall. Man erkennt, daß die radiochemische Ausbeute an ^{131}I Iodbenzol durch Zugabe von Trägerbromid kaum verändert wird. Die Zugabe von Trägerbromid scheint daher keinen Einfluß auf den Reaktionsmechanismus der Radioiodierung zu haben.

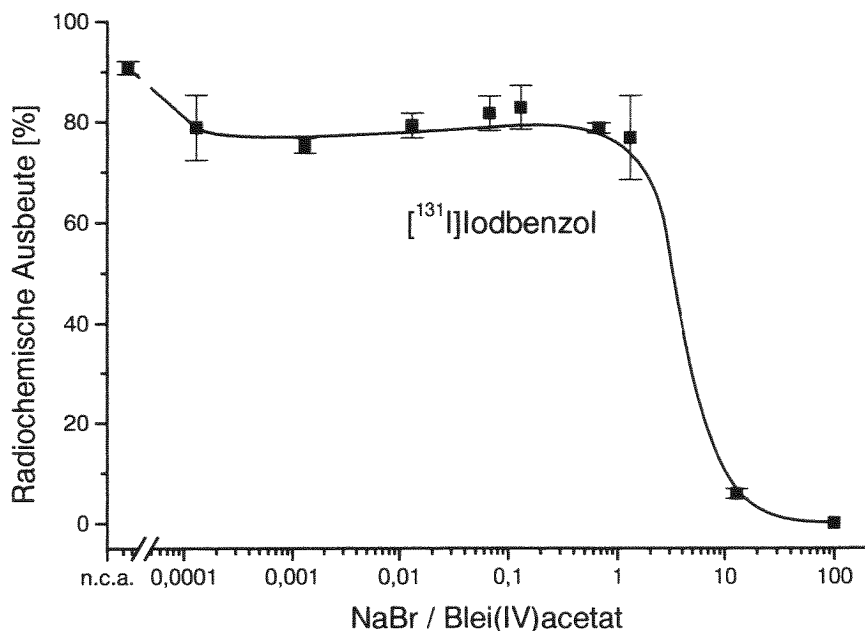


Abbildung 3.3: NaBr-Trägerabhängigkeit der Radioiodierung von Benzol

*Reaktionsbedingungen: 6,75 μmol $\text{Pb}(\text{CH}_3\text{CO}_2)_4$; 7,5 μmol Benzol;
0,3 ml TFA; 15 min; RT*

Um sicherzustellen, daß die Markierungssynthesen von Benzol ohne Nebenproduktbildung ablaufen, wurden daher alle weiteren Radiosynthesen mittels TFA-löslichen Metallsalzen mit 1 μmol NaBr-Trägerzugabe durchgeführt, was einem NaBr / Blei(IV)acetat-Verhältnis von 0,13 entspricht. Im Falle von Cer(IV)triflat fand unter optimalen Reaktionsbedingungen keine Nebenproduktbildung statt, so daß unter n.c.a. Bedingungen gearbeitet werden konnte.

3.1.3 Untersuchung der Reaktionsparameter von Metallsalz-assistierten Radioiodierungen an Benzol

Lösungsmiteleinfluß

Da bekannt ist, daß das Oxidationsvermögen von Metallsalzen in Gegenwart starker Säuren erheblich gesteigert werden kann [227], wurde der Einfluß verschiedener anorganischer und organischer Säuren auf die Markierungssynthese von Benzol genauer untersucht. Neben organischen Säuren wie TFA, Trifluormethansulfonsäure (TFMSS) oder Essigsäure (AcOH) wurde auch Trifluoressigsäureanhydrid (TFAA) als schonenderes Lösungsmittel verwendet, da getestet werden sollte, ob die im Anhydrid vorhandenen Spuren an TFA zum selben Ergebnis führen wie die Verwendung reiner TFA. Aus Abbildung 3.4 erkennt man, daß von allen verwendeten Säuren nur TFA hohe radiochemische Ausbeuten liefert. Mit TFMSS, TFAA und Perchlorsäure erreicht man etwa ein Drittel der Ausbeute von TFA unter sonst gleichen Reaktionsbedingungen. Schwefelsäure und Essigsäure erwiesen sich als untauglich.

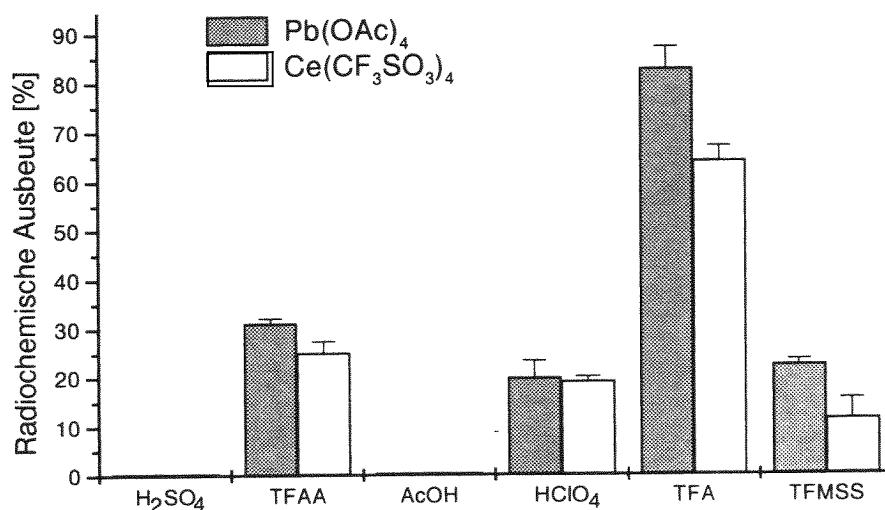


Abbildung 3.4: Lösungsmiteleinfluß auf die radiochemische Ausbeute von [¹³¹I]Iodbenzol

Reaktionsbedingungen: 6,75 μmol Pb(CH₃CO₂)₄; 22,5 μmol Ce(CF₃SO₃)₄; 7,5 μmol Benzol; 0,3 ml Lösungsmittel; 15 min; RT

Die Synthesen wurden auch unter säurefreien Bedingungen mit polaren und unpolaren Lösungsmitteln wie Wasser und THF durchgeführt, was jedoch nicht zur Radioiodierung von Benzol geeignet war. Offenbar kann die *in situ* Bildung der elektrophilen iodierenden Spezies nur in TFA in ausreichenden Konzentrationen oder Reaktivität stattfinden.

Zeitabhängigkeit

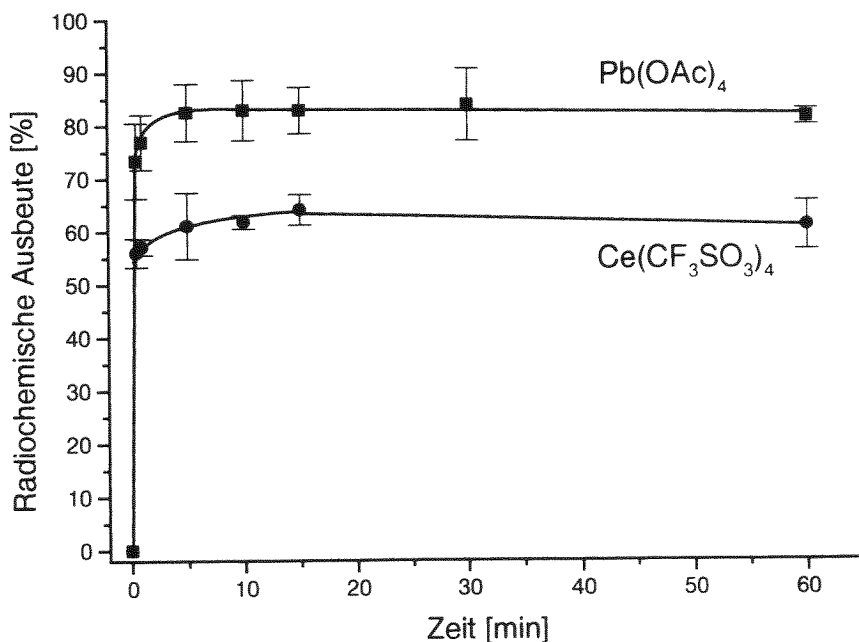


Abbildung 3.5: Abhängigkeit der radiochemischen Ausbeute von [¹³¹I]Iodbenzol von der Reaktionszeit

Reaktionsbedingungen: 6,75 μmol Pb(CH₃CO₂)₄; 22,5 μmol Ce(CF₃SO₃)₄; 7,5 μmol Benzol; 0,3 ml TFA; RT

Abbildung 3.5 zeigt die Zeitabhängigkeit der Radioiodierung von Benzol. Sowohl mit Blei(IV)acetat als auch mit Cer(IV)triflat ist das Maximum der radiochemischen Ausbeute schon nach 5 Minuten erreicht. Längere Reaktionszeiten haben keinen Einfluß auf die Bildung von [^{131}I]Iodbenzol.

Abhängigkeit von der Stoffmenge an Metallsalz

Der Einfluß der Stoffmengen beider Oxidationsmittel auf die radiochemische Ausbeute ist in Abbildung 3.6 dargestellt. Da bekannt ist, daß Blei(IV)- und Cer(IV)-Salze als sehr starke Oxidationsmittel eine Vielzahl von funktionellen Gruppen oxidieren können (siehe Kapitel 1.6), lag ein besonderes Interesse darin, die Stoffmenge beider Salze so gering wie möglich zu halten. Weiterhin erkennt man in Abbildung 3.6 deutlich die Unterschiede zwischen TFA-löslichem Blei(IV)acetat und TFA-unlöslichem Cer(IV)triflat.

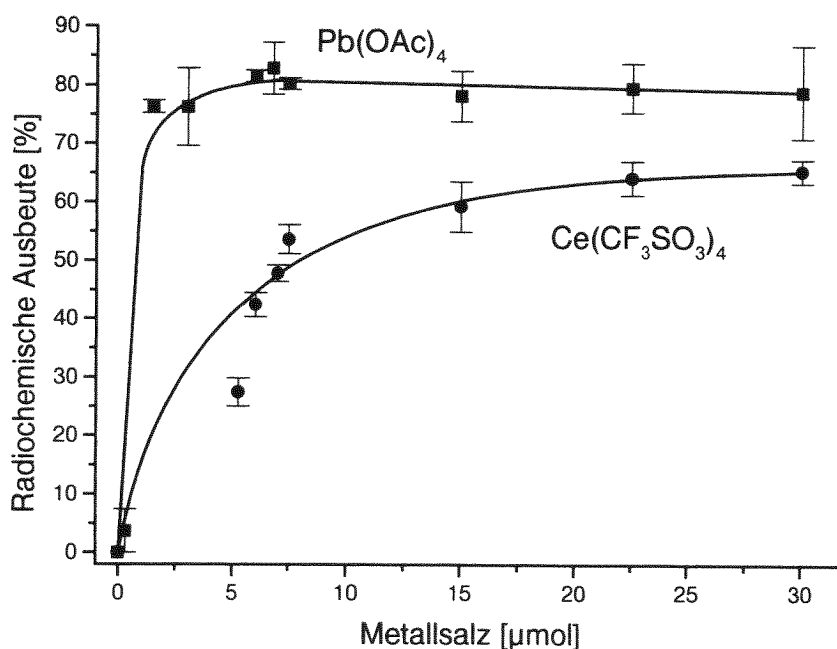


Abbildung 3.6: Abhängigkeit der radiochemischen Ausbeute von [^{131}I]Iodbenzol von der Stoffmenge an Metallsalz

Reaktionsbedingungen: 7,5 μmol Benzol; 0,3 ml TFA; 15 min; RT

Die Stoffmenge an Oxidationsmittel zum Erreichen der maximalen radiochemischen Ausbeute an [^{131}I]Iodbenzol ist mit 25 μmol für das TFA-unlösliche Cer(IV)-Salz 5 mal höher als für Blei(IV)acetat. Die maximale radiochemische Ausbeute an [^{131}I]Iodbenzol beträgt dabei im Falle von Blei(IV)acetat etwa 82 % und bei Verwendung von Cer(IV)triflat etwa 64 %.

Hohe Stoffmengen an Cer(IV)triflat scheinen notwendig zu sein, da im heterogenen Reaktionssystem die Oxidation des Radioiodids nur an der Oberfläche des Metallsalzes stattfinden kann. Die Oxidationsrate wird durch Vergrößerung der Metallsalzoberfläche des TFA-unlöslichen Cer(IV)triflats gesteigert, so daß zum Erreichen der maximalen radiochemischen Ausbeute im Vergleich zu Blei(IV)acetat eine wesentlich höhere Stoffmenge an Cer(IV)triflat benötigt wird. Andererseits ist Cer(IV)triflat ein Ein-Elektronen-Oxidationsmittel, das zu stabilem Cer(III)-Salz reduziert wird, im Gegensatz zu Blei(IV)acetat, das in einem Reduktionsschritt zwei Elektronen vom Substrat aufnehmen kann. Schon aus statistischen Gründen ist daher zur Oxidation des Radioiodids mindestens die doppelte Menge an Cer(IV)triflat notwendig [159].

Abhängigkeit von der Stoffmenge an Benzol

In Abbildung 3.7 ist die Abhängigkeit der radiochemischen Ausbeute von der Eduktstoffmenge dargestellt. Niedrige Stoffmengen des Vorläufers erleichtern die Reinigung und die chromatographische Abtrennung des Edukts vom radioiodierten Produkt. Dies ist gerade bei Verwendung toxischer oder zentralwirksamer Substanzen von besonderem Interesse.

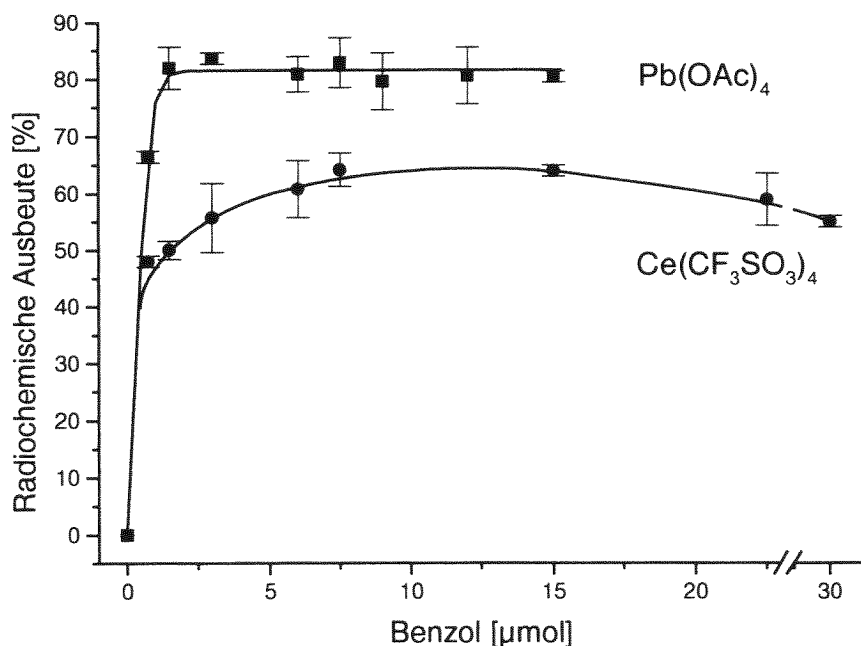


Abbildung 3.7: Abhängigkeit der radiochemischen Ausbeute von [¹³¹I]Iodobenzol von der Stoffmenge an Benzol

Reaktionsbedingungen: 6,75 μmol Pb(CH₃CO₂)₄; 22,5 μmol Ce(CF₃SO₃)₄; 0,3 ml TFA; 15 min; RT

Bei Verwendung von Blei(IV)acetat reicht bereits die sehr geringe Stoffmenge von 2 μmol Benzol aus, um die maximale radiochemische Ausbeute zu erreichen. Im Falle von Cer(IV)triflat wird dazu eine höhere Stoffmenge an Benzol von etwa 10 μmol benötigt, was auf eine Adsorption des Edukts, des Radioiodids oder der *in situ* gebildeten iodierenden Spezies an der Metallsalzoberfläche hindeuten könnte.

Wasserabhängigkeit

Abbildung 3.8 zeigt den Einfluß von Wasser auf die Bildung von $[\text{}^{131}\text{I}]\text{Iodobenzol}$. Kommerziell erhältliches Radioiodid wird als wäßrige Lösung geliefert. Es ist daher vorteilhafter, wenn die wäßrige Lösung direkt ohne Ausbeuteverlust eingesetzt und darauf verzichtet werden kann, das leicht flüchtige Radioiodid zu trocknen, was gerade bei kurzlebigeren Iodisotopen wie ^{120}I ($t_{1/2} = 81 \text{ min}$) und ^{123}I ($t_{1/2} = 13.2 \text{ h}$) von großer Bedeutung ist.

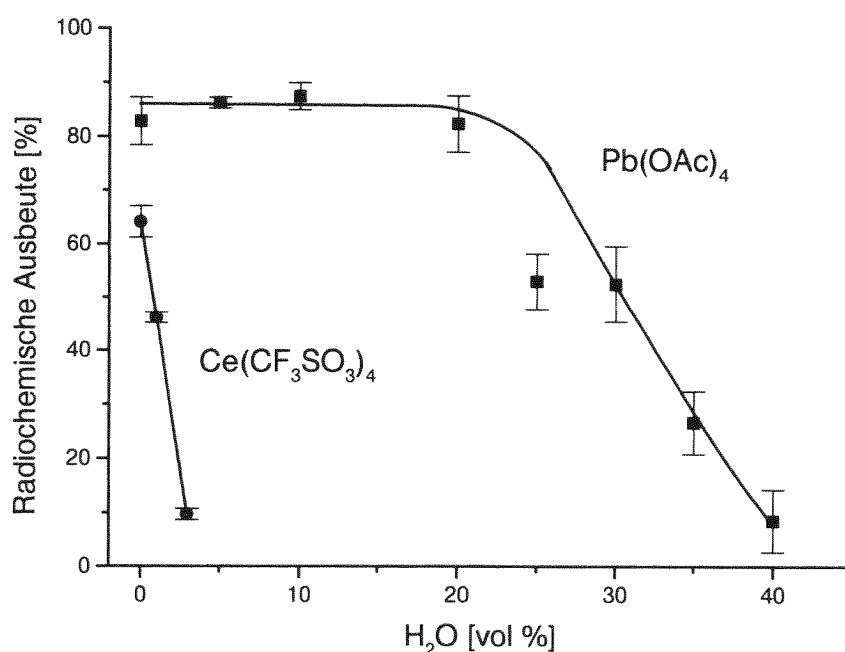


Abbildung 3.8: Wasserabhängigkeit der radiochemischen Ausbeute von $[\text{}^{131}\text{I}]\text{Iodobenzol}$
Reaktionsbedingungen: 6,75 μmol $\text{Pb}(\text{CH}_3\text{CO}_2)_4$; 22,5 μmol $\text{Ce}(\text{CF}_3\text{SO}_3)_4$; 7,5 μmol Benzol; 0,3 ml TFA+ Wasser; 15 min; RT

Wie Abbildung 3.8 zeigt, hat bei Verwendung von Blei(IV)acetat ein Wasserzusatz bis 60 μl , dies entspricht 20 vol %, keinen Einfluß auf die radiochemische Ausbeute. Höhere Wassermengen führen, wahrscheinlich durch Verdünnung der Säure, zu einem starken Absinken der radiochemischen Ausbeute.

Im Gegensatz zu Blei(IV)acetat führen bei Verwendung von Cer(IV)triflat bereits geringste Mengen an Wasser zu einem starken Abfall der radiochemischen Ausbeute. Ein Wasserzusatz

von nur 5 vol % läßt die radiochemische Ausbeute an [^{131}I]Iodbenzol bereits auf 10 % absinken. Wie weiterhin aus Tabelle 3.5 ersichtlich wird, ist die Radioiodierung des schwach deaktivierten Chlorbenzols wie des nicht aktivierten Benzols nur unter wasserfreien Bedingungen möglich, während die radiochemische Ausbeute der stark und schwach aktivierten Aromaten Phenol, Anisol und Toluol mit Cer(IV)triflat auch durch Wasserzugabe von 10 vol % nicht beeinflusst wird. Der Effekt kann also nicht auf eine Zersetzung von Cer(IV)triflat in Wasser zurückgeführt werden. Auch ist bekannt, daß Cer(IV)triflat durch elektrochemische Oxidation von Cer(III)triflat in wäßriger TFMSS hergestellt werden kann. Weiterhin ist die Oxidation verschiedener monosubstituierter Benzolderivate, wie beispielsweise die Oxidation von Toluol zu Benzaldehyd, in wäßriger TFMSS mittels Cer(IV)triflat beschrieben [171].

Tabelle 3.5: Wasserabhängigkeit der Cer(IV)triflat-assistierten Radioiodierung verschiedener aktivierter und deaktivierter Benzolderivate in TFA

Edukt	0 Vol.% H ₂ O	10 Vol.% H ₂ O
Phenol	31,0 ± 8,8	34,8 ± 4,3
Anisol	59,3 ± 2,8	58,5 ± 5,7
Toluol	60,0 ± 6,9	58,8 ± 2,6
Benzol	64,1 ± 2,9	0
Chlorbenzol	35,1 ± 1,6	0
<i>Reaktionsbedingungen:</i> 22,5 μmol $\text{Ce}(\text{CF}_3\text{SO}_3)_4$; 7,5 μmol Aromat; 0,3 ml TFA (+H ₂ O); 15 min; RT		

Auch wenn das Oxidationsmittel in Wasser stabil ist, so wird die Radioiodierung von Benzol durch Wasserzugabe offensichtlich gehemmt, was auf eine mögliche Wechselwirkung des sehr reaktiven Cer(IV)triflats mit Wasser zurückgeführt werden kann. Denkbar wäre in diesem Zusammenhang, daß durch das hohe Hydratationsvermögen des Wassers das Oxidationspotential von Cer(IV)triflat verringert wird. Es ist bekannt, daß in wäßriger TFA die Oxidationsraten von Metallsalzen ansteigen, wenn die Acidität der Reaktionslösung durch Zugabe von TFA gesteigert wird [228, 229]. Die Verdünnung des Reaktionsmediums mit Wasser könnte also über die Reduzierung des Oxidationspotentials von Cer(IV)triflat zu einer Abnahme der Konzentration der iodierenden Spezies führen, so daß, wie in Tabelle 3.5 gezeigt, nur noch die aktivierten Benzolderivate leicht iodiert werden können.

Trägerabhängigkeit

Abbildung 3.9 zeigt die Trägerabhängigkeit der Radioiodierung von Benzol mit beiden Metallsalzen. Mit Ausnahme der unter n.c.a. Bedingungen bestimmten radiochemischen Ausbeute wurde bei Verwendung von Blei(IV)acetat die NaI-Trägerabhängigkeit ohne NaBr-Zugabe durchgeführt (siehe Kapitel 3.1.2). Im Falle von Blei(IV)acetat erkennt man einen leichten Anstieg der radiochemischen Ausbeute bis zu einem Stoffmengenverhältnis (NaI / Blei(IV)acetat) von 1. Der relativ geringe Ausbeuteanstieg weist auf Verluste von n.c.a. Radioiodid durch Adsorptionseffekte hin. Aus statistischen Gründen fällt die radiochemische Ausbeute bei höheren NaI / Blei(IV)acetat-Verhältnissen erwartungsgemäß stark ab. Da die radiochemische Ausbeute durch Zugabe kleinerer Mengen an Trägeriodid nicht wesentlich beeinflusst wird, scheint der Reaktionsmechanismus durch die Trägerzugabe nicht verändert zu werden. Die Verwendung von Metallsalzen führt zur *in situ* Oxidation des n.c.a. Radioiodids zu einer elektrophilen Iodierungsspezies mit nachfolgender aromatischer Substitution. Dieser Reaktionsmechanismus sollte durch kleinere Trägeriodidmengen nicht beeinflusst werden, was mit den Ergebnissen in Abbildung 3.9 übereinstimmt.

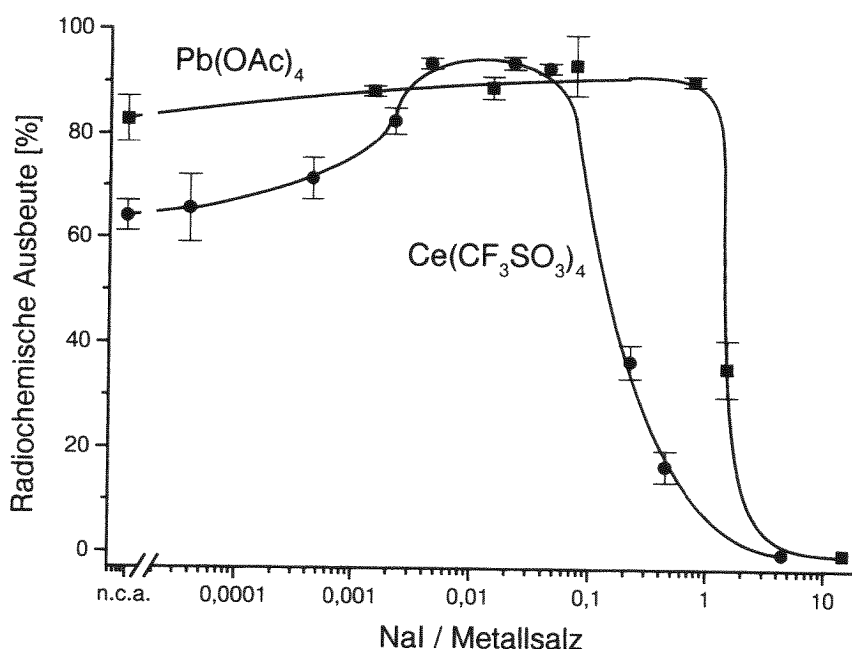


Abbildung 3.9: Trägerabhängigkeit der Radioiodierung von Benzol

Reaktionsbedingungen: 6,75 μmol $\text{Pb}(\text{CH}_3\text{CO}_2)_4$; 22,5 μmol $\text{Ce}(\text{CF}_3\text{SO}_3)_4$; 7,5 μmol Benzol; 0,3 ml TFA; 15 min; RT

Im Falle von Cer(IV)triflat führt die Zugabe von Trägeriodid bis zu einem NaI / Cer(IV)triflat-Verhältnis von 0,02 zu einer signifikanten Zunahme der radiochemischen Ausbeute auf ca. 92 %. Ab einem NaI / Cer(IV)triflat Stoffmengenverhältnis von 0,1 kommt

es dann zum statistisch erwarteten Abfall der radiochemischen Ausbeute. Der Kurvenverlauf in Abbildung 3.9 deutet darauf hin, daß n.c.a. Radioiodid an der Metallsalzoberfläche adsorbiert wird und durch die Zugabe von Trägeriodid verdrängt wird, wodurch die Konzentration der *in situ* gebildeten elektrophilen Radioiod-Spezies im Verhältnis zur Eduktkonzentration ansteigt, was die erhöhten radiochemischen Ausbeuten erklären würde. Erwähnenswert ist, daß der unterschiedliche Kurvenverlauf in Abbildung 3.1-9 bei höheren Iodidträgermengen auf die stark differierenden Stoffmengen beider Metallsalze zurückzuführen ist. Würde man nur die Stoffmenge an NaI gegen die radiochemische Ausbeute auftragen, wären die Kurven beider Metallsalze bei höheren Iodidträgermengen etwa gleich. Da jedoch die heterogene Reaktion zur Steigerung der Oxidationsrate erhöhte Stoffmengen an Cer(IV)triflat erfordert, werden die NaI / Cer(IV)triflat-Stoffmengenverhältnisse kleiner.

Adsorptionsverhalten von Cer(IV)triflat

Eine Möglichkeit zur Erklärung des in Abbildung 3.9 dargestellten Kurvenverlaufs der Cer(IV)triflat-assistierten Radioiodierung von Benzol liegt in der Adsorption des n.c.a. Radioiodids an der Oberfläche des TFA-unlöslichen Metallsalzes. Dieser Effekt sollte daher noch einmal genauer untersucht werden. Das Ergebnis ist in Abbildung 3.10 graphisch dargestellt.

Unterschiedliche Stoffmengen an Cer(IV)triflat wurden mit n.c.a. Radioiodid in TFA ohne Benzolsubstrat umgesetzt. Nach einer Reaktionszeit von 15 min wurde der gesamte Inhalt des Reaktionsgefäßes auf eine mit TFA-konditionierte Sep-Pak™ C-18 Kartusche aufgebracht und mit TFA eluiert. Bei C-18 Material handelt es sich um Kieselgel mit einer unpolaren und damit lipophilen Oberfläche, so daß freies Radioiodid leicht von der Kartusche eluiert werden kann, wohingegen das feste Cer(IV)-Salz auf der Kartusche zurückbleibt. Um sicherzugehen, daß eventuell an Cer(IV)triflat adsorbiertes Radioiodid nicht durch das Elutionsmittel von Cer(IV)triflat gelöst und von der Kartusche gespült wird, wurde mit 1,5 ml TFA eluiert. Anschließend wurde die Aktivität des Eluats und der Kartusche ausgemessen und aus der Gesamtaktivität der prozentuale Anteil der auf der Kartusche fixierten Aktivität an Radioiodid berechnet. TFA eignet sich dabei nur bedingt zur Elution, da selbst bei Verwendung von reinem Radioiodid unter den oben genannten Bedingungen etwa 30 % der Aktivität auf der Kartusche zurückbleiben; es handelt sich hierbei also um ein rein qualitatives Experiment.

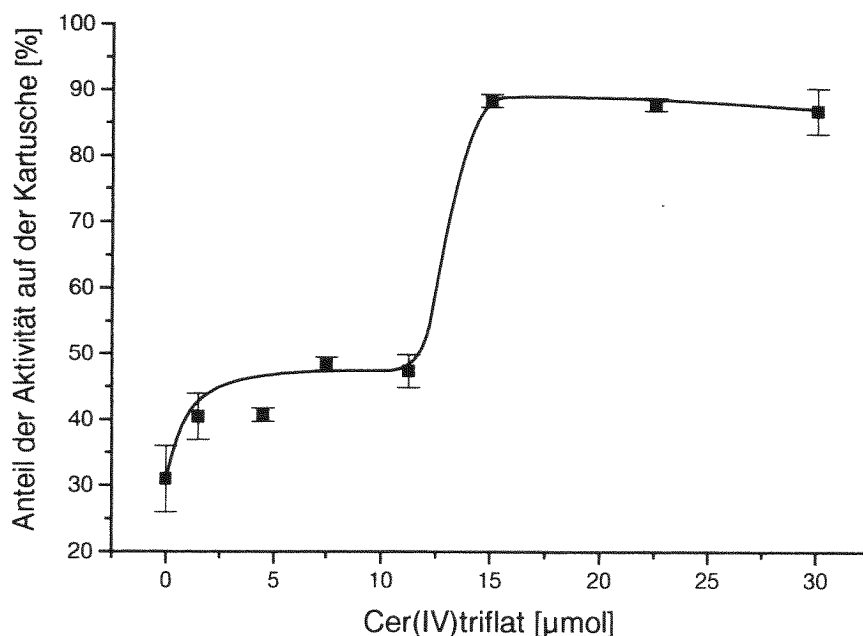


Abbildung 3.10: Adsorption von Radioiodid in Abhängigkeit von der Stoffmenge an Cer(IV)triflat

Reaktionsbedingungen: 0,3 ml TFA; 15 min; RT

Trotzdem erkennt man in Abbildung 3.10 sehr gut, daß bei höheren Stoffmengen von Cer(IV)triflat zwischen 15 – 30 μmol der Anteil der Aktivität des auf der Kartusche fixierten Radioiodids deutlich zunimmt. Cer(IV)triflat scheint daher zur Adsorption des Radioiodids befähigt und die normalerweise zur Radiosynthese eingesetzte Stoffmenge von 22,5 μmol liegt in der Sättigung der Adsorptionskurve.

Gegen die Annahme der Adsorption des Radioiodids durch festes Cer(IV)triflat spricht jedoch die in Abbildung 3.11 dargestellte Bromid-Trägerabhängigkeit. Bei Adsorptionsvorgängen können normalerweise andere Ionen mit gleicher Ladung in Konkurrenz mit dem Radionuklid treten. Die NaBr-Trägerabhängigkeit der Cer(IV)triflat-assistierten Radioiodierung von Benzol sollte daher ebenfalls zu einem Anstieg der radiochemischen Ausbeute führen (siehe Abbildung 3.11).

Man erkennt jedoch keine Änderung der radiochemischen Ausbeute an [^{131}I]Iodbenzol bis zu einem NaBr / Cer(IV)triflat-Verhältnis von etwa 0,001. Bei Zugabe höherer Stoffmengen an Trägerbromid kommt es dann zu einem starken Absinken der radiochemischen Ausbeute. Offensichtlich führt die Trägerbromidzugabe nicht zur gewünschten Erhöhung der radiochemischen Ausbeute. Die Konzentration der iodierenden Spezies kann also durch NaBr-Zugabe nicht erhöht werden, was gegen eine Adsorption von Radioiodid an Cer(IV)triflat spricht. Dennoch wird aus Abbildung 3.10 ersichtlich, daß die Konzentration

des freien Radioiodids von der Cer(IV)triflat-Stoffmenge abhängt, d.h. eine Wechselwirkung zwischen festem Cer(IV)triflat und Radioiodid vorhanden ist.

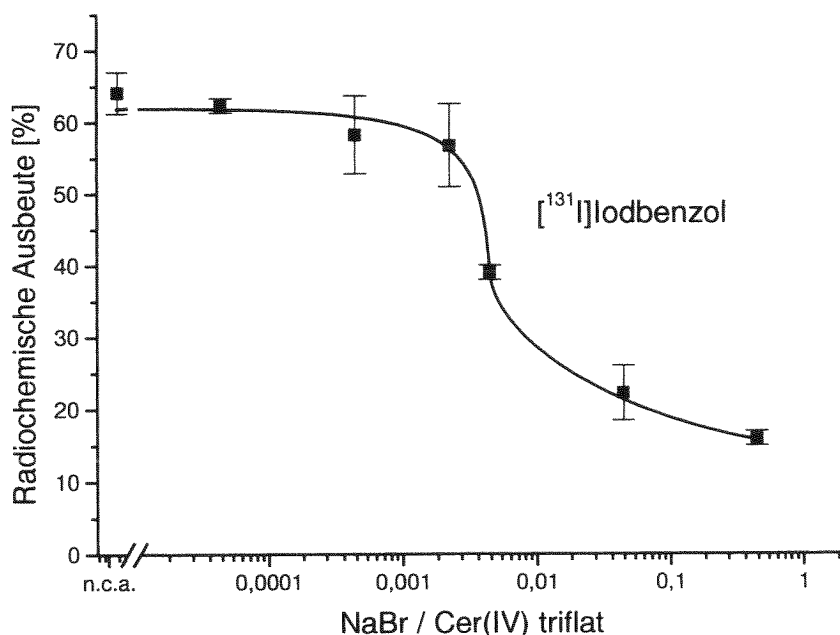


Abbildung 3.11: NaBr-Trägerabhängigkeit der Radioiodierung von Benzol
Reaktionsbedingungen: 22,5 μmol $\text{Ce}(\text{CF}_3\text{SO}_3)_4$; 7,5 μmol Benzol;
 0,3 ml TFA; 15 min; RT

Es wurde weiterhin versucht, die Konzentration des freien Radioiodids zu erhöhen, indem die Radiosynthese im Ultraschallbad durchgeführt wurde, was allerdings keinen Einfluß auf die radiochemische Ausbeute hatte.

3.1.4 Radioiodierung monosubstituierter Benzolderivate

Nachdem an Benzol mit beiden Metallsalzen die optimalen Reaktionsbedingungen bestimmt worden waren, wurde die Radioiodierung verschiedener aktivierter und deaktivierter Modellaromaten unter n.c.a. Bedingungen untersucht. Tabelle 3.6 zeigt die radiochemischen Ausbeuten und Isomerenverhältnisse einiger markierter Benzolderivate.

Bei Verwendung von Blei(IV)acetat werden hohe radiochemische Ausbeuten für die Radioiodierung der aktivierten und schwach aktivierten Modellverbindungen Anisol und Toluol erhalten. Auch nicht aktiviertes Benzol ist mit hohen radiochemischen Ausbeuten markierbar. Allerdings können schon schwach deaktivierte Aromaten wie Chlorbenzol nicht mehr unter n.c.a. Bedingungen iodiert werden.

Cer(IV)triflat assistierte Radioiodierungen führen ebenfalls zu guten radiochemischen Ausbeuten für alle aktivierten und schwach aktivierten Benzolderivate sowie für nicht aktiviertes Benzol. Bei Verwendung dieses Oxidationsmittels ist sogar die n.c.a. Markierung des schwach aktivierten Chlorbenzols mit einer radiochemischen Ausbeute von 35 % möglich. Überraschenderweise wird nur das radioiodierte para-Isomere gebildet. Die Radioiodierung des stark deaktivierten Nitrobenzols ist auch bei Verwendung von Cer(IV)triflat nicht möglich.

Die relativ niedrige radiochemische Ausbeute an [^{131}I]Iodphenol deutet auf eine oxidative Zersetzung des stark aktivierten Phenols durch beide Metallsalze hin; die Oxidation von Phenolderivaten zu Chinonen durch Cer(IV)-Salze und Blei(IV)acetat ist in der Literatur sehr genau beschrieben (siehe Kapitel 1.6) [167, 170]. Alle in Tabelle 3.6 aufgeführten monosubstituierten Benzolderivate zeigen eine ortho/para-Isomerenverteilung, die typisch für einen elektrophilen Reaktionsmechanismus ist.

Tabelle 3.6: N.c.a. Radioiodierung ausgewählter monosubstituierter Benzolderivate mittels Blei(IV)acetat und Cer(IV)triflat

Substituent	Blei(IV)acetat		Cer(IV)triflat	
	Radiochemische Ausbeute [%]	Isomerenverteilung [%]	Radiochemische Ausbeute [%]	Isomerenverteilung [%]
OH	50,1 ± 6,8	15/85 o/p	31,0 ± 8,8	20/80 o/p
OCH ₃	71,9 ± 6,8	5/95 o/p	59,3 ± 2,8	15/85 o/p
CH ₃	80,7 ± 3,6	50/50 o/p	60,0 ± 6,9	50/50 o/p
H	82,8 ± 4,4	-	64,1 ± 2,9	-
Cl	0	-	35,1 ± 1,6	100 p
NO ₂	0	-	0	-

Reaktionsbedingungen: 6,75 μmol $\text{Pb}(\text{CH}_3\text{CO}_2)_4$; 22,5 μmol $\text{Ce}(\text{CF}_3\text{SO}_3)_4$; 7,5 μmol Aromat; 0,3 ml TFA; 15 min; RT

Bei Verwendung von Blei(IV)acetat erhält man höhere radiochemische Ausbeuten als im Falle von Cer(IV)triflat. Die n.c.a. Radioiodierung des schwach deaktivierten Chlorbenzols ist überraschenderweise jedoch nur bei Verwendung von Cer(IV)triflat möglich. Dieses Ergebnis deutet einerseits darauf hin, daß Cer(IV)triflat reaktiver als Blei(IV)acetat ist und daß Cer(IV)triflat-assistierte Radioiodierungen prinzipiell zu höheren radiochemischen Ausbeuten führen könnten. Die Markierungsreaktion ist jedoch wahrscheinlich durch Adsorptionseffekte gehemmt, die wie bereits diskutiert, zu geringeren Konzentrationen der radioiodierenden

Spezies führen (siehe Abbildung 3.12). Andererseits ergibt die Radioiodierung von Benzol bei Verwendung von Blei(IV)acetat höhere radiochemische Ausbeuten als im Falle von Cer(IV)triflat, was auf eine höhere Konzentration der elektrophilen Iodierungsspezies hindeutet. In diesem Fall sollte jedoch die n.c.a. Radioiodierung von Chlorbenzol mittels Blei(IV)acetat problemlos möglich sein. Die Markierung von Chlorbenzol durch Cer(IV)triflat ist daher möglicherweise auf andere Effekte zurückzuführen (siehe Kapitel 3.1.5).

Zur Prüfung, ob die Markierungssynthesen bei Verwendung von Cer(IV)triflat durch eventuell vorhandene Adsorptionseffekte gehemmt sind, wurde die Radioiodierung der monosubstituierten Benzolderivate mit beiden Metallsalzen und einer Stoffmenge von 0,5 μmol Iodidträger erneut durchgeführt. Das Ergebnis ist in Tabelle 3.7 dargestellt.

Tabelle 3.7: Radioiodierung ausgewählter monosubstituierter Benzolderivate mittels Blei(IV)acetat und Cer(IV)triflat unter Zugabe von 0,5 μmol Iodidträger

Substituent	Blei(IV)acetat		Cer(IV)triflat	
	Radiochemische Ausbeute [%]	Isomerenverteilung [%]	Radiochemische Ausbeute [%]	Isomerenverteilung [%]
OH	12,3 $\pm$ 1,6	100 p	9,2 $\pm$ 1,3	100 p
OCH ₃	79,1 $\pm$ 3,9	5/95 o/p	63,5 $\pm$ 2,0	5/95 o/p
CH ₃	83,3 $\pm$ 6,8	50/50 o/p	82,0 $\pm$ 1,0	50/50 o/p
H	93,3 $\pm$ 5,7	-	93,7 $\pm$ 1,2	-
Cl	68,2 $\pm$ 4,6	10/90 o/p	96,9 $\pm$ 2,9	10/90 o/p
NO ₂	0	-	0	-
<i>Reaktionsbedingungen:</i> 6,75 μmol Pb(CH ₃ CO ₂) ₄ , 22,5 μmol Ce(CF ₃ SO ₃) ₄ , 7,5 μmol Aromat, 0,3 ml TFA, 15 min bei RT				

Beim Vergleich der Tabellen 3.6 und 3.7 erkennt man, daß durch Zugabe von Trägeriodid die radiochemischen Ausbeuten der schwach aktivierten bzw. deaktivierten Benzolderivate ansteigen und daß der Effekt bei Verwendung von Cer(IV)triflat stärker ausgeprägt ist. Nitrobenzol ist auch durch Iodidträgerzugabe mit beiden Metallsalzen nicht markierbar. Hier kann die Erhöhung der radiochemischen Ausbeute ebenfalls auf einen Anstieg der Konzentration der Iodierungsspezies zurückgeführt werden, wodurch auch noch schwach deaktivierte Aromaten wie Chlorbenzol mit hohen radiochemischen Ausbeuten durch beide Metallsalze markiert werden können. Bei aktivierten Aromaten wie Anisol ist der Effekt nicht erkennbar, da diese Verbindungen auch mit extrem niedrigen Konzentrationen der

Iodierungsspezies unter n.c.a. Bedingungen leicht markiert werden können. Dieser Effekt wurde schon bei der Wasserabhängigkeit des Cer(IV)triflats diskutiert (siehe Tabelle 3.5). Erstaunlicherweise nimmt die radiochemische Ausbeute an [^{131}I]Iodphenol bei Verwendung beider Metallsalze durch Trägerzugabe ab. Dies könnte auf die sehr schnelle Zersetzung des stark aktivierten Aromaten hindeuten, wodurch die Stoffmenge der Vorläufers so gering wird, daß bereits kleine Mengen an Trägeriodid den statistisch bedingten Abfall der radiochemischen Ausbeute bewirken.

Bei Verwendung von Cer(IV)triflat führt die Zugabe von Trägeriodid zu einem signifikanten Anstieg der radiochemischen Ausbeute an [^{131}I]Iodtoluol, [^{131}I]Iodbenzol und [^{131}I]Iodchlorbenzol auf bis zu 95 %, wohingegen die Blei(IV)acetat-assistierten n.c.a. und c.a. Radioiodierungen von Toluol und Benzol etwa dieselben Ergebnisse liefern. Auch in diesem Fall könnte der Effekt durch das Adsorptionsvermögen von Cer(IV)triflat erklärt werden, so daß durch Iodidträgerzugabe die Konzentration der iodierenden Spezies stärker beeinflusst wird als bei Verwendung von Blei(IV)acetat.

Erwähnenswert ist, daß die relativen Isomerenausbeuten für beide Metallsalze fast identisch sowie vom Iodid-Trägergehalt unabhängig sind und dem Substitutionsmuster einer elektrophilen Reaktion entsprechen.

In den Abbildungen 3.12 und 3.13 sind die radiochemischen Ausbeuten der verschiedenen radioiodierten Benzolderivate mit und ohne Trägeriodid linear mit den Brown-Okamoto σ^+ -Substituentenkonstanten [226] korreliert (vergleiche Kapitel 3.1.2). Da die σ^+ -Substituentenkonstanten nur den Einfluß aktivierender und deaktivierender Substituenten auf die elektrophile aromatische Substitution in meta- und para-Position beschreiben, sind in beiden Abbildungen nur die radiochemischen Ausbeuten der para-Isomere berücksichtigt. Aufgrund sterischer Effekte können die radioiodierten ortho-Isomere nicht korreliert werden. Aus statistischen Gründen wird im Falle von [^{131}I]Iodbenzol nur ein sechstel der radiochemischen Gesamtausbeute mit einer para-Position der anderen monosubstituierten Benzolderivate verglichen. Die Daten für [^{131}I]Iodphenol wurden nicht zur Anpassung der linearen Regression verwendet, da Phenol durch die oxidativen Reaktionsbedingungen zersetzt wird.

Die Steigungen der in den Abbildungen 3.12 und 3.13 berechneten Regressionsgeraden ($y = m x + b$) sind bei Verwendung beider Metallsalze negativ, was mit einem elektrophilen Reaktionsmechanismus übereinstimmt, da mit Ausnahme von Chlorbenzol in Abbildung 3.13 die radiochemischen Ausbeuten der para-radioiodierten Isomere für elektronenschiebende Substituenten ($\sigma^+ < 0$) höher sind als für elektronenziehende Substituenten ($\sigma^+ > 0$).

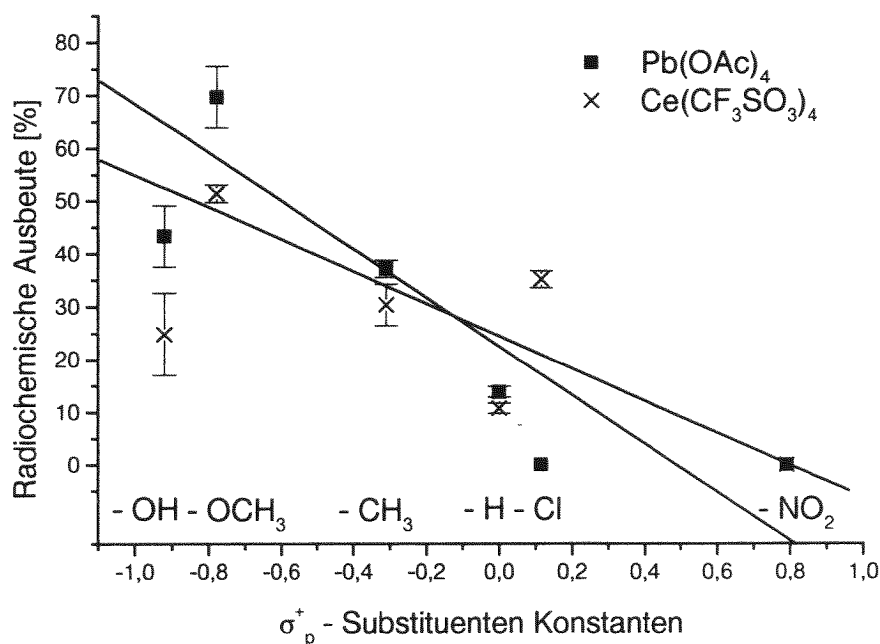


Abbildung 3.12: Korrelation der radiochemischen Ausbeute verschiedener para-radioiodierter Aromaten mit den Brown-Okamoto σ^+ -para-Substituentenkonstanten unter n.c.a. Bedingungen

Reaktionsbedingungen: 6,75 μmol $\text{Pb}(\text{CH}_3\text{CO}_2)_4$; 22,5 μmol $\text{Ce}(\text{CF}_3\text{SO}_3)_4$; 7,5 μmol Aromat; 0,3 ml TFA; 15 min; RT

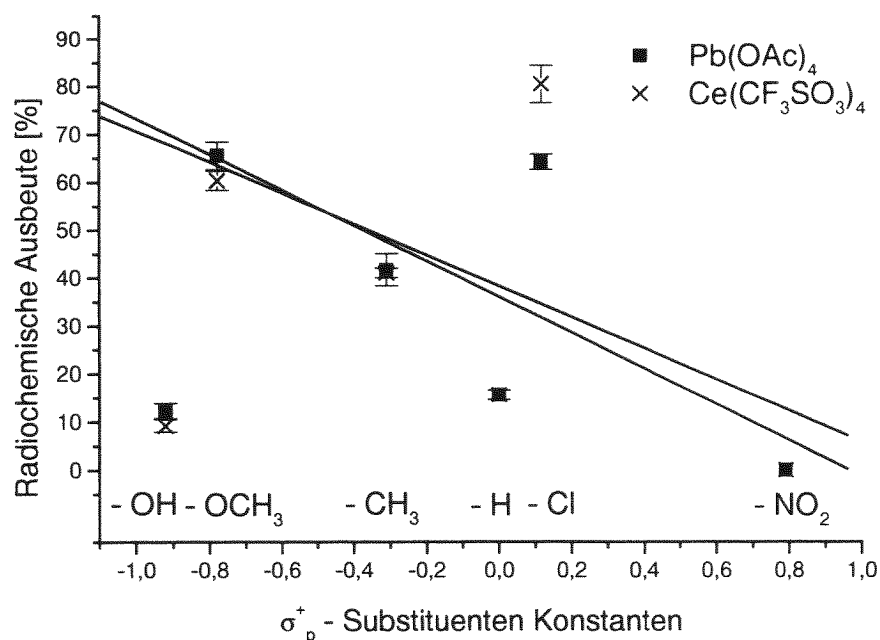


Abbildung 3.13: Korrelation der radiochemischen Ausbeute verschiedener para-radioiodierter Aromaten mit den Brown-Okamoto σ^+ -para-Substituentenkonstanten unter Zugabe von 0,5 μmol NaI

Reaktionsbedingungen: 6,75 μmol $\text{Pb}(\text{CH}_3\text{CO}_2)_4$; 22,5 μmol $\text{Ce}(\text{CF}_3\text{SO}_3)_4$; 7,5 μmol Aromat; 0,3 ml TFA; 15 min; RT

Aus Abbildung 3.12 erkennt man, daß im Fall von Blei(IV)acetat die lineare Geradenanpassung $[y = -46,01 (\pm 13,19) x + 22,42 (\pm 6,83)]$ sinnvoll zu sein scheint, da der Korrelationskoeffizient relativ hoch ist ($r^2 = 0,8$). Auch die heterogene n.c.a. Radioiodierung mit Cer(IV)triflat führt zu einer relativ guten linearen Abhängigkeit $[y = -30,54 (\pm 10,16) x + 24,37 (\pm 5,26)]$ mit einem etwas niedrigeren Korrelationskoeffizienten von $r^2 = 0,75$. Die Steigungen beider Regressionsgeraden hängen von der radiochemischen Ausbeute der markierten Benzolderivate in para-Stellung ab und werden durch Substituenteneffekte beeinflusst. Wenn man davon ausgeht, daß durch beide Metallsalze *in situ* eine elektrophile Iodspezies gebildet wird, die dann an der aromatischen Verbindung angreift, so ist der Reaktionsmechanismus der Radioiodierung bzw. die iodierende Spezies offensichtlich unabhängig vom eingesetzten Metallsalz. Lediglich die Konzentration der elektrophilen Iodspezies wird durch das Oxidationspotential der Metallsalze in TFA bestimmt. Die radiochemische Ausbeute hängt dann einerseits von der Konzentration der elektrophilen Iodspezies ab, andererseits von Substituenteneffekten der zu markierenden Verbindung. Da der Radioiodierungsmechanismus nur von Substituenteneffekten beeinflusst wird und nicht vom verwendeten Metallsalz abhängt, sollten die Regressionsgeraden in Abbildung 3.12 ungefähr dieselbe Steigung haben, was auch in etwa der Fall ist. Die relativ gute Übereinstimmung der Geradenanpassung deutet daher darauf einen einheitlichen Iodierungsmechanismus für beide Metallsalze hin.

Die geringen Abweichungen der Steigungen der Regressionsgeraden können auf die Besonderheiten der Cer(IV)triflat assistierten Radioiodierungen zurückgeführt werden. Einerseits kommt darin die Fähigkeit des Cer(IV)-Salzes zum Ausdruck, als einziges Metallsalz Chorbenzol in guten radiochemischen Ausbeuten unter n.c.a. Bedingungen zu iodieren, andererseits muß die Regressionsgerade mit Vorsicht betrachtet werden, da die heterogene Reaktion aufgrund möglicher Adsorptionseffekte zu verminderten radiochemischen Ausbeuten der para-Isomeren in Abbildung 3.12 führen könnte.

Die in Abbildung 3.13 berechneten Regressionsgeraden weisen im Vergleich zu denen in Abbildung 3.12 erheblich schlechtere Korrelationskoeffizienten auf ($(\text{Pb}(\text{OAc})_4$: $r^2 = 0,55$; $\text{Ce}(\text{CF}_3\text{SO}_3)_4$: $r^2 = 0,33$), weshalb eine lineare Regression in diesem Fall sehr fragwürdig erscheint. Allerdings ist die Steigung der Regressionsgeraden in Abbildung 3.13 für Blei(IV)acetat $[y = -37,31 (\pm 19,63) x + 36,0 (\pm 10,06)]$ beinahe genauso groß wie für Cer(IV)triflat $[y = -32,43 (\pm 26,65) x + 38,36 (\pm 13,79)]$, woraus auch für geträgerte Radioiodierungen abgeleitet werden kann, daß der Radioiodierungsmechanismus unabhängig

vom eingesetzten Metallsalz ist und daß der elektrophile Angriff der Iodierungsspezies nur von den Substituenteneffekten des jeweiligen Benzolderivats beeinflusst wird.

Vergleicht man die Steigungen der linearen Regressionen beider Metallsalze in den Abbildungen 3.12 und 3.13 fällt auf, daß alle Steigungen etwa gleich groß sind. Daraus folgt, daß sowohl unter n.c.a. Bedingungen als auch bei Zugabe von Trägeriodid die Markierungsreaktion mit beiden Metallsalzen demselben elektrophilen Mechanismus zu folgen scheint.

3.1.5 Radioiodierung von Benzol und Toluol mit verschiedenen Metallsalzen

Nach Optimierung der Reaktionsbedingungen für Blei(IV)acetat und Cer(IV)triflat, wurden die anderen in Kapitel 3.1.1 aufgeführten TFA-löslichen und TFA-unlöslichen Metallsalze zur Radioiodierung von Toluol und Benzol verwendet. Die Ergebnisse sind Tabelle 3.8 zu entnehmen.

Tabelle 3.8: N.c.a. Radioiodierungsausbeute von Toluol und Benzol bei Verwendung verschiedener Metallsalze als Oxidationsmittel

Metallsalz	TFA – Löslichkeit	[¹³¹ I]Iodtoluol ^a	[¹³¹ I]Iodbenzol
Pb(CH ₃ CO ₂) ₄	+	80,7 ± 3,6	82,8 ± 4,4
KMnO ₄	+	51,6 ± 5,8	6,2 ± 1,8
Mn(CH ₃ CO ₂) ₃	+	64,2 ± 1,3	4,2 ± 1,5
AgCF ₃ SO ₃	+	51,3 ± 4,7	13,3 ± 6,0
Tl(CF ₃ CO ₂) ₃	+	73,6 ± 1,9	51,1 ± 2,0
Ce(CF ₃ SO ₃) ₄	-	60,0 ± 6,9	64,1 ± 2,9
RuCl ₃	-	61,1 ± 5,9	40,1 ± 1,1
FeBr ₃	-	55,0 ± 4,1	50,8 ± 5,0
K ₂ Cr ₂ O ₇	-	76,1 ± 5,9	70,4 ± 2,2

^a Isomerenverteilung bei allen Metallsalzen: o/p = 50/50

Reaktionsbedingungen: 6,75 µmol TFA-lösliches Salz; 22,5 µmol TFA-unlösliches Salz; 7,5 µmol Aromat; 0,3 ml TFA; 15 min; RT

Wie erwartet, führt die n.c.a. Radioiodierung des schwach aktivierten Toluols generell zu höheren radiochemischen Ausbeuten als die Markierung des nicht aktivierten Benzols. Die Radiosynthese von Toluol führt bei Verwendung aller Metallsalze zu hohen radiochemischen

Ausbeuten. Dabei werden mit 80 % und 75 % die höchsten radiochemischen Ausbeuten an $[^{131}\text{I}]$ Iodtoluol im Falle der TFA-löslichen Metallsalze Blei(IV)acetat und Thallium(III)trifluoracetat aber auch für das TFA-unlösliche Kaliumdichromat erreicht. Erwähnenswert ist, daß bei der Markierung von Toluol alle Metallsalze dieselbe ortho/para-Isomerenverteilung aufweisen. Die Radioiodierung von Benzol führt ebenfalls zu guten radiochemischen Ausbeuten außer bei Verwendung der TFA-löslichen Silber- und Mangan-Salze. Bei diesen Salzen scheint das Oxidationspotential in TFA nicht hoch genug zu sein, um das elektrophile Iodierungsreagenz in hohen Konzentrationen zu bilden. Daher ist die radiochemische Ausbeute an $[^{131}\text{I}]$ Iodbenzol mit etwa 10 % sehr gering und auch $[^{131}\text{I}]$ Iodtoluol wird mit etwas geringeren Ausbeuten iodiert als bei Verwendung der anderen Metallsalze. Im Falle der TFA-unlöslichen Metallsalze sind außer für Ruthenium(III)chlorid die radiochemischen Ausbeuten an $[^{131}\text{I}]$ Iodbenzol fast genauso hoch wie an $[^{131}\text{I}]$ Iodtoluol. Dies deutet einerseits darauf hin, daß die Konzentration des durch die TFA-unlöslichen Metallsalze gebildeten Iodierungsreagenz höher ist, wodurch auch das nicht aktivierte Benzol mit guten radiochemischen Ausbeuten markiert werden kann. Andererseits könnte Benzol durch die TFA-unlöslichen Metallsalze beispielsweise durch Adsorptionseffekte für eine elektrophile Iodierung aktiviert werden, wodurch auch mit geringeren Konzentrationen der Iodierungsspezies hohe radiochemische Ausbeuten erreicht werden könnten.

Es wurde auch versucht Chlorbenzol zu markieren, was jedoch außer bei Verwendung von Cer(IV)triflat mit keinem anderen Metallsalz unter n.c.a. Bedingungen mit hohen radiochemischen Ausbeuten möglich war. Lediglich im Falle von Ruthenium(III)chlorid und Kaliumdichromat konnten radiochemische Ausbeuten von unter 10 % an $[^{131}\text{I}]$ Iodchlorbenzol erhalten werden. Dieses Ergebnis deutet darauf hin, daß im Falle von Cer(IV)triflat eine besondere Wechselwirkung zwischen Chlorbenzol und dem Metallsalz vorliegen könnte, da beispielsweise die Radioiodierung von Benzol mittels Kaliumdichromat zu höheren radiochemischen Ausbeuten führt als mit Cer(IV)triflat, die Markierung von Chlorbenzol jedoch nur mittels Cer(IV)triflat mit guten radiochemischen Ausbeuten möglich ist. Denkbar wäre ein Komplex zwischen festem Cer(IV)triflat und Chlorbenzol, wodurch die Elektronendichte des Benzolderivats erhöht und somit der elektrophile Angriff des Radioiods erleichtert würde.

3.1.6 Reaktionsmechanistische Betrachtungen

Elektrophile aromatische Iodierungen im Lösungsmittel TFA sind in der organisch präparativen Chemie seit vielen Jahren bekannt. Als iodierende Spezies wird häufig *in situ*



Abb. 3.14: Trifluoracetylhypoiodit

gebildetes und sehr reaktives Trifluoracetylhypoiodit postuliert [179, 201, 230 - 233], wobei die starke elektronenziehende Wirkung der Trifluormethylgruppe die Elektrophilie des Iods im Trifluoracetylhypoiodit steigert und zur elektrophilen

Reaktion befähigt (Abb. 3.14). Allerdings konnte *in situ* gebildetes Trifluoracetylhypoiodit nicht isoliert und charakterisiert werden, da es thermisch instabil ist und konzentriertere Lösungen in Trifluormethyliodid und Kohlendioxid zerfallen [201, 234].

Erstmals wurde diese Iodierungsspezies 1952 bei der Reaktion von Silbertrifluoracetat mit elementarem Iod im Lösungsmittel Nitrobenzol postuliert (Abb. 3.15).



Abb. 3.15: Bildung von Trifluoracetylhypoiodit aus Silbertrifluoracetat und Iod

Dabei wurde Nitrobenzol anstelle von TFA verwendet, da elementares Iod nicht in TFA löslich ist und Nitrobenzol als stark deaktivierter Aromat unter diesen Reaktionsbedingungen nicht iodiert werden konnte. Anisol, Toluol, Benzol, Chlorbenzol und sogar Benzoesäure wurden mit dieser Methode mit Ausbeuten von etwa 80 % iodiert [201].

Mitte der siebziger Jahre wurde N-Iodacetamid in TFA zur direkten elektrophilen Iodierung von Anilin, Anisol, Toluol Benzol und Chlorbenzol mit Ausbeuten von etwa 70 % eingesetzt. Da N-Iodacetamid TFA-löslich ist, konnte in diesem Fall die elektrophile Iodierung direkt im Lösungsmittel TFA durchgeführt werden. Nitrobenzol ließ sich jedoch auch mit dieser Methode nicht iodieren. Als Iodierungsspezies wurde erneut *in situ* gebildetes Trifluoracetylhypoiodit postuliert (Abb. 3.16).

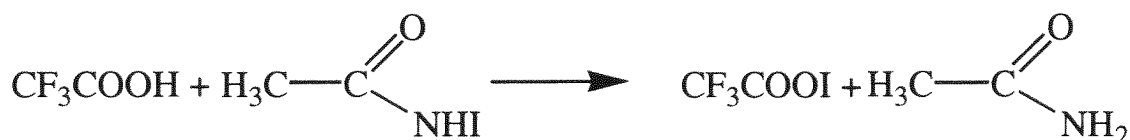


Abb. 3.16: Bildung von Trifluoracetylhypoiodit aus N-Iodacetamid in TFA

Die Existenz des Trifluoracetylhypoiodits konnte in dieser Studie durch NMR Untersuchungen nachgewiesen werden, da das Resonanzsignal der aziden Protonen der TFA nach Zugabe eines Überschusses an N-Iodacetamid gemäß Abbildung 3.16 verschwindet

[230, 231]. Ein weiterer Hinweis für die *in situ* Bildung von Trifluoracetylhypoiodit ist die Tatsache, daß bei der analogen Reaktion von N-Iodsuccinimid in Trifluormethansulfonsäure intermediär Iod(I)trifluormethansulfonat (Triflylhypoiodit) als hoch reaktive Iodierungsspezies entsteht [225]. Die Existenz und die Bildung von Triflylhypoiodit ist bereits sehr genau in der Literatur beschrieben [235], was auf eine analoge Bildung von Trifluoracetylhypoiodit durch N-Iodacetamid in TFA schließen läßt.

In den darauffolgenden Jahren wurde Trifluoracetylhypoiodit immer wieder bei elektrophilen aromatischen Iodierungen als Zwischenstufe postuliert. So wurde seine Bildung beispielsweise bei der Reaktion vom Phenyliod(III)bis(trifluoracetat) mit elementarem Iod in Tetrachlorkohlenstoff beschrieben. Benzol und Chlorbenzol konnten auf diese Weise mit Ausbeuten von etwa 70 % iodiert werden [232]. Weiterhin wurde Trifluoracetylhypoiodit als iodierende Spezies bei der oxidativen Iodierung aromatischer Verbindungen mit Ammonium- oder Kaliumnitrat und Natriumiodid in TFA postuliert. Auch mit dieser Methode konnten Toluol, Benzol und Chlorbenzol in sehr hohen Ausbeuten iodiert werden [233]. Metallsalze wurden ebenfalls als Oxidationsmittel zur elektrophilen aromatischen Iodierung in TFA eingesetzt. Monosubstituierte Benzolderivate wie Anisol, Benzol und Chlorbenzol konnten mit Cobalt(III)-, Mangan(III)-, Cer(IV)- und Blei(IV)salzen in TFA mit Ausbeuten von etwa 90 % iodiert werden. Auch hier wurde als iodierende Spezies Trifluoracetylhypoiodit angenommen (Abb. 3.17) [179].



Abb. 3.17: Bildung von Trifluoracetylhypoiodit aus Metallsalzen in TFA

Auffällig ist, daß die Reaktivität aller verwendeten Iodierungsreagenzien etwa gleich ist, so daß aktivierte und schwach deaktivierte Modellaromaten mit hohen Ausbeuten iodiert werden können. Die elektrophile Iodierung von Nitrobenzol ist jedoch mit keiner der hier beschriebenen Methoden möglich. Weiterhin ist die Isomerenverteilung von Anisol (100 % para), Toluol (50 % ortho / 50 % para) und Chlorbenzol (10 % ortho / 90 % para) bei allen verwendeten Iodierungsreagenzien identisch, was mit einem einheitlichen Reaktionsmechanismus über *in situ* gebildetes Trifluoracetylhypoiodit übereinstimmt.

In der Vergangenheit kamen TFA und TTFA häufig als Solventien für die elektrophile n.c.a. Radioiodierung und Radiobromierung zum Einsatz [26, 52, 53, 57, 59, 60, 70, 71, 236, 237]. Bereits Anfang der achtziger Jahre wurde bei der Radioiodierung und Radiobromierung von Anisol und Toluol mittels N-Chlortetrafluorsuccinimid in TFAA auf die *in situ* Bildung

reaktiver Trifluoracetylhypohalite hingewiesen, ohne jedoch genauer auf den Reaktionsmechanismus einzugehen [60, 236]. Dabei kann zur n.c.a. Markierung auch TFAA verwendet werden, da die im Anhydrid vorhandenen Spuren an TFA ausreichen können, um Trifluoracetylhypohalit zu bilden. Allerdings reicht die Konzentration der in TFAA gebildeten Halogenierungsspezies nur zur Markierung aktivierter und schwach aktivierter Benzolderivate wie Anisol und Toluol aus. Die Markierung von nicht aktiviertem Benzol führt nur zu sehr geringen radiochemischen Ausbeuten [59, 236].

Mitte der neunziger Jahre wurde Trifluoracetylhypoiodit als vermutliches Iodierungsreagenz bei der n.c.a. Radioiodierung von Phenol mittels [^{131}I]Iodmonofluorid und -chlorid in TFA beschrieben [52, 53]. Hohe radiochemische Ausbeuten an [^{131}I]Iodphenol mit einer für elektrophile Substitutionen typischen Isomerenverteilung waren nur im Lösungsmittel TFA möglich. Bei Verwendung von Wasser wurden deutlich schlechtere radiochemische Ausbeuten erzielt.

Sehr genau wurde der Reaktionsmechanismus der Radioiodierung verschiedener monosubstituierter Anisolderivate und einiger Tyrosinderivate mittels IodogenTM in TFA beschrieben [70, 71]. IodogenTM bildet als N-Chloramid durch Zugabe von n.c.a. Radioiodid über eine Radioiodid für Chlorid Austauschreaktion *in situ* N-Radioiodamid, wodurch im Lösungsmittel TFA entsprechend Abbildung 3.16 [^{131}I]Trifluoracetylhypoiodit gebildet werden kann. Das *in situ* gebildete [^{131}I]Trifluoracetylhypoiodit ermöglicht die direkte elektrophile Radioiodierung von 4-Methylanisol, 4-Chloranisol und 4-Anissäure mit radiochemischen Ausbeuten von 88 %, 58 % und 52 %. Die deaktivierten Anisolderivate 4-Nitroanisol und 4-Methoxybenzonitril konnten mit dieser Methode nicht markiert werden.

Auch wenn die Radioiodierungsspezies der Metallsalz-assistierten n.c.a. Radioiodierung analytisch nicht nachgewiesen werden kann, deuten die experimentellen Ergebnisse auf eine *in situ* Bildung von n.c.a. [^{131}I]Trifluoracetylhypoiodit als sehr reaktives elektrophiles Iodierungsreagenz hin.

Die bei der Radioiodierung von monosubstituierten Benzolderivaten erhaltenen Isomeren ausbeuten entsprechen für Blei(IV)acetat und Cer(IV)triflat einem elektrophilen Reaktionsmechanismus und sind unter n.c.a. Bedingungen und bei Zugabe von Trägeriodid für beide Metallsalze etwa gleich (siehe Tabellen 3.6 und 3.7). Darüberhinaus sind die Ergebnisse identisch mit den in der Literatur beschriebenen Isomeren ausbeuten, bei denen Trifluoracetylhypoiodit als Iodierungsreagenz postuliert wird.

Die Radioiodierung scheint für alle TFA-löslichen und TFA-unlöslichen Metallsalze demselben Reaktionsmechanismus zu folgen, da einerseits die n.c.a. Radioiodierung von

Toluol bei Verwendung aller Metallsalze identische Isomerenausbeuten aufweist (siehe Tabelle 3.8). Andererseits führen die in den Abbildungen 3.12 und 3.13 berechneten linearen Abhängigkeiten der radiochemischen Ausbeute gegen die Brown-Okamoto σ^+ -Substituentenkonstanten für Blei(IV)acetat und Cer(IV)triflat sowohl unter n.c.a. Bedingungen als auch bei Zugabe von Trägeriodid zu demselben Ergebnis, was ebenfalls auf einen identischen Radioiodierungsmechanismus hinweist. Weiterhin ist aus Abbildung 3.9 zu erkennen, daß im Falle von Blei(IV)acetat die Zugabe von Trägeriodid nur geringen Einfluß auf die radiochemische Ausbeute und somit keinen Einfluß auf den Reaktionsmechanismus der Radioiodierung hat. Bei Verwendung von Cer(IV)triflat wird die radiochemische Ausbeute an [131 I]Iodbenzol durch Iodidträgerzugabe beeinflußt; dies ist jedoch auf mögliche Adsorptionseffekte zurückzuführen.

Da alle TFA-löslichen und TFA-unlöslichen Metallsalze sowohl unter n.c.a. als auch unter c.a. Bedingungen demselben Reaktionsmechanismus zu folgen scheinen, ist der in Abbildung 3.17 dargestellte Reaktionsmechanismus der *in situ* Bildung von Trifluoracetylhypoiodit mittels Metallsalzen sehr wahrscheinlich auch für Metallsalz-assistierte Radioiodierungen in TFA gültig. Die voneinander abweichenden radiochemischen Gesamtausbeuten der markierten Benzolderivate sind auf unterschiedliche Konzentrationen des *in situ* gebildeten Trifluoracetylhypoiodits zurückzuführen, dessen Bildung durch unterschiedliche Oxidationspotentiale der Metallsalze in TFA beeinflußt wird. Die Konzentration des Trifluoracetylhypoiodits kann weiterhin durch Zugabe von Iodidträger erhöht werden, so daß analog zu den in der Literatur beschriebenen Ergebnissen auch die Radioiodierung des schwach aktivierten Chlorbenzols mittels Blei(IV)acetat und Cer(IV)triflat mit hohen radiochemischen Ausbeuten möglich wird [179] (siehe Tabelle 3.7).

Ein Effekt, der weiterhin für die Bildung von Trifluoracetylhypoiodit spricht, ist die Tatsache, daß hohe radiochemische Ausbeuten nur im Lösungsmittel TFA erhalten werden. Die Radioiodierung von Benzol in Gegenwart anderer starker Säuren wie z.B. Perchlorsäure führt bei Verwendung von Blei(IV)acetat und Cer(IV)triflat nur zu radiochemischen Ausbeuten von etwa 20 % (siehe Abbildung 3.4).

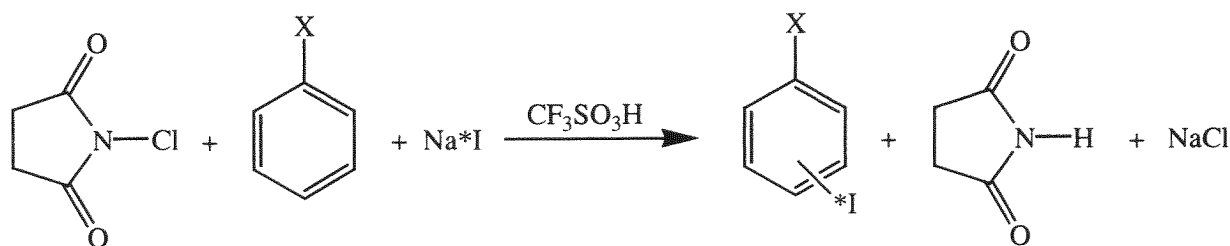
3.2 Darstellung deaktivierter, monosubstituierter n.c.a. [^{131}I]Iodarene mittels N-Chlorsuccinimid in Trifluormethansulfonsäure

Die Oxidation von Radioiodid mittels Metallsalzen in TFA ermöglichte es, die direkte elektrophile Radioiodierung auf schwächer aktivierte Benzolderivate mit sehr hohen radiochemischen Ausbeuten auszudehnen. Wünschenswert wäre jedoch ebenfalls die direkte elektrophile n.c.a. Radioiodierung stark deaktivierter Benzolderivate wie Benzoesäure oder Nitrobenzol, um auch radiopharmazeutisch interessante Verbindungen mit deaktivierten aromatischen Gruppen direkt elektrophil markieren zu können.

Kürzlich wurde die equimolare Iodierung stark deaktivierter aromatischer Verbindungen mittels N-Iodsuccinimid (NIS) in Trifluormethansulfonsäure (TFMSS) beschrieben [225], wodurch monosubstituierte Benzolderivate wie Nitrobenzol und α,α,α -Trifluortoluol in Ausbeuten von etwa 90 % elektrophil iodiert werden konnten. Der Reaktionsmechanismus verläuft über die *in situ* Bildung von Iod(I)trifluormethansulfonat (Triflylhypoiodit), das in seiner protosolvatisierten Form als „Superelektrophil“ vorliegt. Es sollte daher untersucht werden, ob diese Methode auch zur Radioiodierung unter n.c.a. Bedingungen geeignet ist.

Die Darstellung von NIS aus N-Chlorsuccinimid (NCS) und Natriumiodid durch oxidativen Halogenaustausch ist bereits ausführlich beschrieben worden [220, 221]. Da weiterhin die *in situ* Bildung von n.c.a. N-Radioiodamiden aus N-Chloramiden und n.c.a. Radioiodid bekannt ist, wurde NCS als Oxidationsmittel zur *in situ* Synthese von [^{131}I]NIS verwendet [70].

N-Chloramide wie NCS, N-Chlortetrafluorsuccinimid oder Chloramin-T in Trifluoressigsäure Anhydrid (TFAA) wurden bereits in den siebziger Jahren zur n.c.a. Radiobromierung und Radioiodierung eingesetzt [59]. Allerdings konnten unter den angewandten Bedingungen nur aktivierte aromatische Verbindungen in hohen radiochemischen Ausbeuten markiert werden (siehe Tabelle 1.4).



X = OH, OCH₃, CH₃, H, Cl, CONH₂, COOH, NO₂

Schema 3.2: N.c.a. Radioiodierung verschiedener Benzolderivate mittels NCS in TFMSS

Anstelle von TFAA sollte daher die n.c.a. Radioiodierung deaktivierter Benzolderivate durch Verwendung von NCS im Lösungsmittel TFMSS erreicht werden (siehe Schema 3.2). Ferner sollte der Reaktionsmechanismus der n.c.a. Radioiodierung untersucht werden und geklärt werden, ob *in situ* erzeugtes [^{131}I]NIS mit TFMSS ebenfalls protoniertes [^{131}I]Triflylhypiodit als hoch reaktive Iodierungsspezies bildet.

3.2.1 Einfluß der Probenaufarbeitung auf die radiochemische Ausbeute von [^{131}I]Iodnitrobenzol

Ähnlich wie bereits in Kapitel 3.1.1 für Metallsalz assistierte Radioiodierungen beschrieben, wird auch bei Verwendung von NCS in TFMSS am Ende der Markierung durch Zugabe eines Reduktionsmittels aufgearbeitet, um überschüssiges Oxidationsmittel abzubauen und möglichst einheitliche und reproduzierbare Markierungsprodukte zu erhalten. Am Beispiel der Radioiodierung von Nitrobenzol wurde der Einfluß der Probenaufarbeitung genauer untersucht. Dabei wurden die in Tabelle 3.9 dargestellten Ergebnisse nach den bereits in Kapitel 3.1.1 für Metallsalz assistierte Radioiodierungen angegebenen Methoden bestimmt.

Tabelle 3.9: Abhängigkeit der radiochemischen Ausbeute von der Probenaufarbeitung am Beispiel von [^{131}I]Iodnitrobenzol

Probenaufarbeitung	Lösungsmittel	
	Tetrahydrofuran	Wasser
Aufnahme der Probe im Lösungsmittel	37,5 ± 1,0	38,2 ± 3,0
Aufnahme der Probe im Lösungsmittel, Reduktion mit Natriumcyanoborhydrid	39,3 ± 3,2	38,3 ± 2,3
Aufnahme der Probe im Lösungsmittel, Reduktion mit Natriumbisulfit	38,1 ± 1,0	36,5 ± 3,5
Aufnahme der Probe im Lösungsmittel, Neutralisation mit NaOH	39,5 ± 2,9	39,6 ± 1,7

Reaktionsbedingungen: 15 μmol NCS; 0,5 mmol Nitrobenzol; 0,5 ml TFMSS; 24 h; RT

Man erkennt, daß die n.c.a. Radioiodierung von Nitrobenzol mittels NCS in TFMSS nicht von der Art der Probenaufarbeitung beeinflusst wird. Bei Verwendung von Wasser und THF werden mit und ohne Zugabe verschiedener Reduktionsmittel und durch Neutralisation der

Probe mit NaOH immer radiochemische Ausbeuten von etwa 38 % erhalten. Die Aufnahme der Probe in Wasser dient zur sauren Hydrolyse und die Zugabe von Reduktionsmitteln zum Abbau eventuell vorhandener radioiodierter Zwischenverbindungen. Falls solche stabile Zwischenverbindungen existieren, sollte die radiochemische Ausbeute an [^{131}I]Iodnitrobenzol von der Art Probenaufarbeitung abhängig sein, je nachdem, ob der Zerfall in die Edukte oder die Bildung der markierten Produkte gefördert wird. Da diese Abhängigkeit nicht existiert, sind entweder keine stabilen Zwischenstufen vorhanden und der Reaktionsmechanismus der Radioiodierung wird nicht durch die Art der Probenaufarbeitung beeinflusst oder alle in Tabelle 3.9 aufgeführten Aufarbeitungssysteme üben denselben Effekt auf vielleicht vorhandene Zwischenverbindungen aus.

Auch wenn keine Abhängigkeit der radiochemischen Ausbeute von der Probenaufarbeitung festgestellt werden konnte, wurden alle Radioiodierungen mittels NCS in TFMSS mit in wäßriger NaOH gelöstem Natriumbisulfit aufgearbeitet, um überschüssiges Oxidationsmittel zu reduzieren und einheitliche Analysebedingungen zu schaffen.

3.2.2 Untersuchung der Reaktionsbedingungen von Radioiodierungen mittels NCS in TFMSS

Zeitabhängigkeit

In Abbildung 3.18 ist die Zeitabhängigkeit der radiochemischen Gesamtausbeute einiger radioiodierter Benzolderivate dargestellt. Um den Unterschied zwischen aktivierten und deaktivierten Benzolderivaten zu untersuchen, wurde die Kinetik der Bildung von [^{131}I]Iodchlorbenzol mit der von [^{131}I]Iodtoluol und von [^{131}I]Iodbenzoesäure bei Raumtemperatur verglichen. Die Reaktionsgeschwindigkeit der elektrophilen aromatischen Substitution wird durch elektronenziehende und elektronenschiebende Substituenten am Benzolring beeinflusst. Je aktivierter der Aromat, desto schneller wird die maximale radiochemische Ausbeute erreicht und desto höher ist die radiochemische Gesamtausbeute. Die n.c.a. Radioiodierung des schwach aktivierten Toluols führt innerhalb von 5 Minuten zu einer radiochemischen Gesamtausbeute von 85 %, während zur Radioiodierung des schwach deaktivierten Chlorbenzols etwas längere Reaktionszeiten von 15 Minuten zum Erreichen der radiochemischen Gesamtausbeute von 75 % benötigt werden. Längere Reaktionszeiten führen zu einer Abnahme der radiochemischen Ausbeuten beider aromatischer Verbindungen, was auf eine Zersetzung der radioiodierten Produkte durch die stark sauren und oxidativen Reaktionsbedingungen hindeutet; die Bildung radioaktiver Nebenprodukte konnte jedoch nicht festgestellt werden.

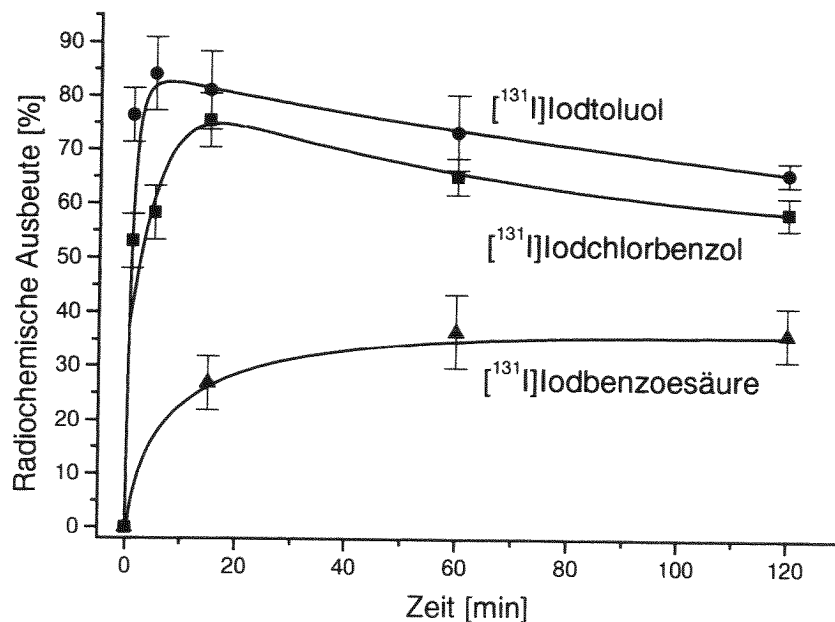


Abbildung 3.18: Abhängigkeit der radiochemischen Ausbeute von der Reaktionszeit
Reaktionsbedingungen: 15 μ mol NCS; 0,5 mmol Aromat; 0,5 ml TFMSS; RT

Weiterhin ist aus Abbildung 3.18 zu erkennen, daß die Radioiodierung der deaktivierten Benzoessäure auch nach einer Reaktionszeit von zwei Stunden nicht vollständig abgelaufen ist. In diesem Fall wird die maximale radiochemische Ausbeute von etwa 45 % erst nach sieben Stunden erreicht.

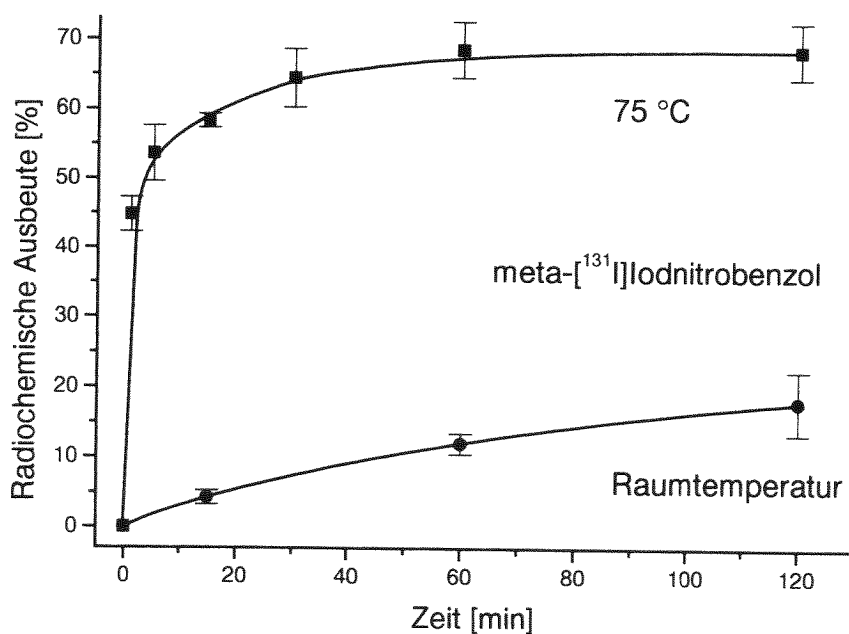


Abbildung 3.19: Abhängigkeit der radiochemischen Ausbeute an meta-[¹³¹I]Iodnitrobenzol von der Reaktionszeit bei unterschiedlichen Temperaturen
Reaktionsbedingungen: 15 μ mol NCS; 0,5 mmol Nitrobenzol; 0,5 ml TFMSS; RT

Allerdings kann die Reaktionszeit erheblich verkürzt werden, wenn die Radioiodierung bei höheren Temperaturen durchgeführt wird. In Abbildung 3.19 ist dies am Beispiel von Nitrobenzol verdeutlicht. Bei einer Temperatur von 75°C ist das Maximum der radiochemischen Ausbeute an meta-[131 I]Iodnitrobenzol bereits nach einer Stunde erreicht, wohingegen die Reaktion bei Raumtemperatur erst nach 24 Stunden mit einer radiochemischen Ausbeute von etwa 38 % vollständig abgelaufen ist. Desweiteren kann die radiochemische Ausbeute des stark deaktivierten Benzolderivats durch Temperaturerhöhung erheblich gesteigert werden.

Abhängigkeit von der Stoffmenge an Chlorbenzol

Die Abhängigkeit der radiochemischen Ausbeute an [131 I]Iodchlorbenzol von der Stoffmenge an Edukt ist in Abbildung 3.20 wiedergegeben und wurde nicht nur zur Optimierung der Radioiodierungsausbeuten bestimmt, sondern auch, um die Stoffmenge des Edukts zu minimieren, was die Trennung und die Reinigung des markierten Produkts erleichtert.

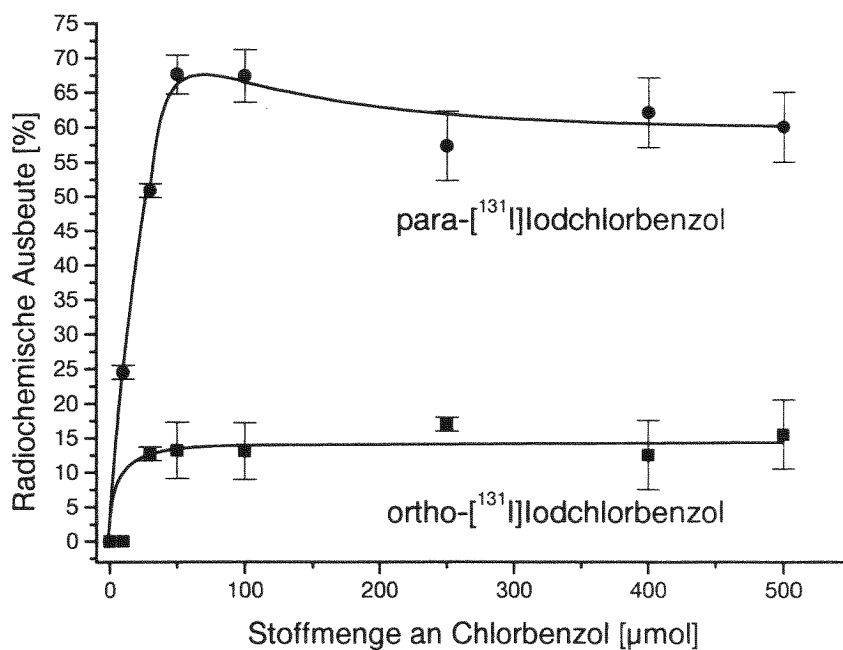


Abbildung 3.20: Abhängigkeit der radiochemischen Ausbeute an ortho- und para-[131 I]Iodchlorbenzol von der Stoffmenge an Chlorbenzol

Reaktionsbedingungen: 15 µmol NCS; 0,5 ml TFMSS; 15 min; RT

Bei vergleichbaren n.c.a. Radiobromierungen und Radioiodierungen mittels NCS und N-Chlortetrafluorsuccinimid in TFAA wurden immer sehr hohe Vorläufer Stoffmengen zwischen 0,5 mmol und 1 mmol in 500 µl Lösungsmittel verwendet, obwohl die

Radioiodierung von Anisol in TFAA auch schon mit einer Edukt Stoffmenge von 50 μmol mit maximaler radiochemischer Ausbeuten möglich war [59, 236].

Aus Abbildung 3.20 kann man entnehmen, daß eine Chlorbenzol Stoffmenge von 50 μmol in 500 μl TFMSS zu einer radiochemischen Gesamtausbeute von etwa 80 % führt, was mit der für Anisol bestimmten Stoffmenge in TFAA übereinstimmt. Eine weitere Minimierung der Stoffmenge an Vorläufer kann einfach durch Verringerung des Reaktionsvolumens auf 100 μl erreicht werden. In diesem Fall wird mit einer Stoffmenge von nur 10 μmol Chlorbenzol dieselbe radiochemischen Gesamtausbeute erreicht wie beim fünffach größeren Reaktionsansatz.

Abhängigkeit von der Stoffmenge an NCS

Die Abhängigkeit der radiochemischen Ausbeute an [^{131}I]Iodchlorbenzol von der Stoffmenge an NCS ist in Abbildung 3.21 graphisch dargestellt.

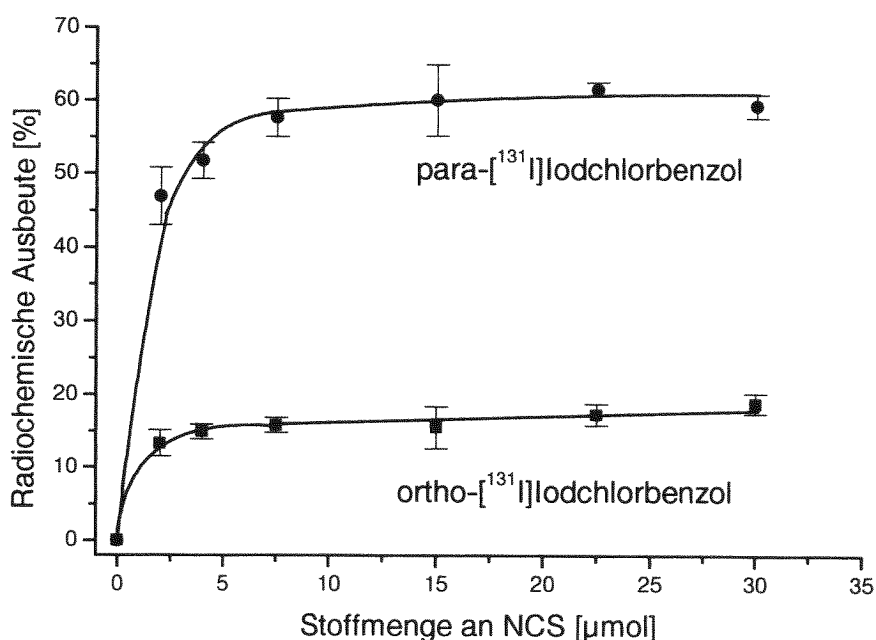


Abbildung 3.21: Abhängigkeit der radiochemischen Ausbeute an ortho- und para-[^{131}I]Iodchlorbenzol von der Stoffmenge an NCS

Reaktionsbedingungen: 0,5 mmol Chlorbenzol; 0,5 ml TFMSS; 15 min bei RT

Die NCS Stoffmengenabhängigkeit zeigt, daß man oberhalb einer Stoffmenge von 7,5 μmol in den Bereich der maximalen Radioiodierungsausbeute gelangt. Darunter ist ein deutlicher Abfall der radiochemischen Ausbeute zu beobachten. Höhere NCS Stoffmengen haben weder auf die radiochemische Gesamtausbeute noch auf die Isomerenverteilung der radioiodierten

ortho- und para-Produkte Einfluß. Vergleicht man dieses Ergebnis mit der Radioiodierung von Anisol mittels NCS in TFAA fällt auf, daß im letzteren Fall die maximale radiochemische Ausbeute bereits bei einer NCS Stoffmenge von 1,5 µmol erreicht wird [59]. Dieser Unterschied kann einerseits auf unterschiedliche Löslichkeiten von NCS in TFMSS und TFAA zurückgeführt werden, andererseits kann die zur Erzeugung der iodierenden Spezies benötigte Stoffmenge an NCS bei Verwendung von TFMSS höher sein. Desweiteren sind zur Radioiodierung des aktivierten Anisols wahrscheinlich geringere Konzentrationen der iodierenden Spezies notwendig als im Falle des schwach deaktivierten Chlorbenzols, auch wenn sich die bei beiden Methoden gebildeten iodierenden Spezies nicht miteinander vergleichen lassen, da in TFAA sehr wahrscheinlich [¹³¹I]Trifluoracetylhypoidit erzeugt wird und in TFMSS wesentlich reaktiveres protosolvatisiertes [¹³¹I]Triflylhypoidit vorliegt.

Es ist bekannt, daß Radioiodierungen mittels N-Chlorverbindungen oft zur Bildung chlorierter Nebenprodukte führen [57]. Die Nebenproduktbildung wird durch die Reaktivität der aromatischen Verbindung und durch die Konzentration des Oxidationsmittels bestimmt, weshalb die Konzentration der N-Chlorverbindung so gering wie möglich gehalten werden sollte (siehe Kapitel 1.7). In diesem Zusammenhang wäre auch die *in situ* Bildung von Triflylhypochlorid denkbar, das ebenfalls zur Entstehung chlorierter Nebenprodukte führen könnte. Die Nebenproduktbildung wurde mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC) überprüft, indem die UV-HPLC Chromatogramme verschiedener chlorierter Standardverbindungen mit den bei der Radiosynthese erhaltenen Chromatogrammen verglichen wurden. Bei der Radioiodierung von Chlorbenzol konnten jedoch im gesamten untersuchten Stoffmengenbereich an NCS keine chlorierten Nebenprodukte gefunden werden. Auch die Radioiodierung aller anderen aromatischen Modellverbindungen, insbesondere der aktivierteren Benzolderivate Anisol und Toluol, führte nicht zur Bildung chlorierter Nebenprodukte.

Wasserabhängigkeit

In Abbildung 3.22 ist der Einfluß von Wasser auf die radiochemische Ausbeute an [¹³¹I]Iodchlorbenzol dargestellt. Genau wie bei Metallsalz-assistierten Radioiodierungen sollte auch für NCS untersucht werden, ob das in wäßriger Lösung vorliegende Radioiodid direkt ohne Ausbeuteverlust eingesetzt werden kann und somit auf das Trocknen des leicht flüchtigen Radioiodids vor der Radiosynthese verzichtet werden kann (vergleiche Kapitel 3.1.3). Abbildung 3.22 zeigt, daß im System NCS/TFMSS ein Wasserzusatz von 50 µl, dies entspricht 10 vol %, keinen Einfluß auf die radiochemische Ausbeute hat. Höhere

Wassermengen führen jedoch durch Verdünnung der TFMSS zur Abnahme der radiochemischen Ausbeute. Wasser kann in Gegenwart der sehr starken Säure TFMSS als Base reagieren, was bei höheren Wassermengen sehr wahrscheinlich zur Bildung von störendem Hydroniumtrifluormethansulfonat führt [238]. Weiterhin werden durch die Wasserzugabe konkurrierende Reaktionswege eröffnet, wie beispielsweise die Oxidation des Wassers durch die elektrophile Radioiodierungsspezies.

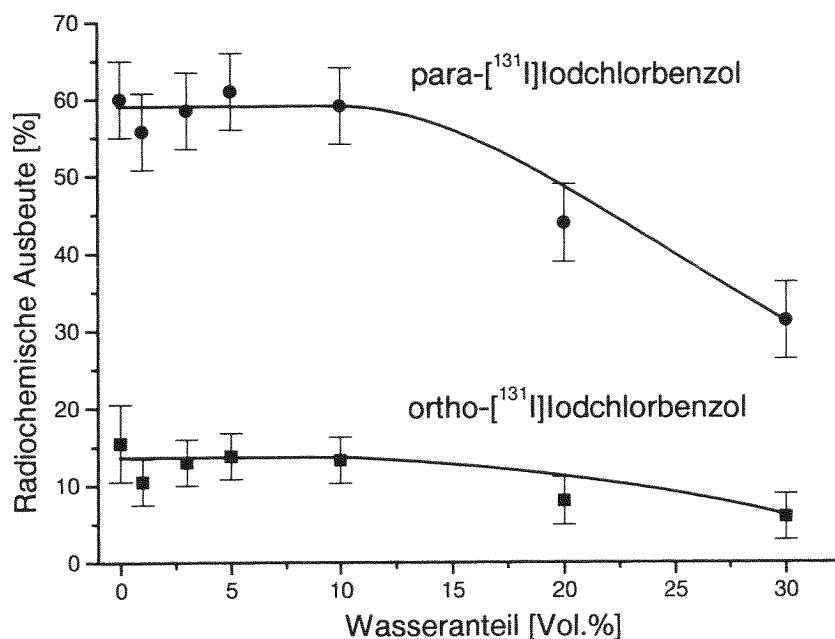


Abbildung 3.22: Wasserabhängigkeit der radiochemischen Ausbeute an ortho- und para-[¹³¹I]Iodchlorbenzol

Reaktionsbedingungen: 15 μ mol NCS; 0,5 mmol Chlorbenzol; 0,5 ml TFMSS + H₂O; 15 min; RT

Temperaturabhängigkeit

Abbildung 3.23 zeigt die Temperaturabhängigkeit der radiochemischen Ausbeute an [¹³¹I]Iodchlorbenzol. Man erkennt, daß Reaktionstemperaturen über 40°C zu einer signifikanten Abnahme der radiochemischen Ausbeute an ortho- und para-[¹³¹I]Iodchlorbenzol auf fast 0 % bei 150°C führen. Gleichzeitig kann bei Temperaturen über 40°C die Bildung von meta-[¹³¹I]Iodchlorbenzol beobachtet werden, das ein Maximum der radiochemischen Ausbeute von etwa 40 % bei 75°C aufweist.

Bei Raumtemperatur ist die Bildung von ortho- und para-[¹³¹I]Iodchlorbenzol kinetisch gesteuert. Obwohl Chlorbenzol bedeutend weniger reaktionsfähig ist als Benzol, werden neu eintretende elektrophile Substituenten bevorzugt in die ortho- und para-Position dirigiert, was darauf zurückzuführen ist, daß bei Chlor gleichzeitig induktive und mesomere Effekte

wirksam sind. Die starke σ -Akzeptorwirkung bewirkt eine Verminderung der Reaktivität aller Positionen im Benzolring. Als Folge der π -Donorwirkung werden jedoch die ortho- und para-Stellungen weniger stark deaktiviert als die meta-Position. Bei höheren Reaktionstemperaturen ist die Reaktion thermodynamisch gesteuert und man erhält hauptsächlich meta- ^{131}I Iodchlorbenzol. In diesen Fall kann durch Temperaturerhöhung die Aktivierungsenergie zur Bildung des thermodynamisch stabileren Endprodukts überschritten werden.

Die radiochemische Gesamtausbeute aller Isomeren von etwa 75 % bleibt bis zu einer Reaktionstemperatur von 80°C konstant. Höhere Temperaturen führen dann zur Zersetzung der radioiodierten Produkte.

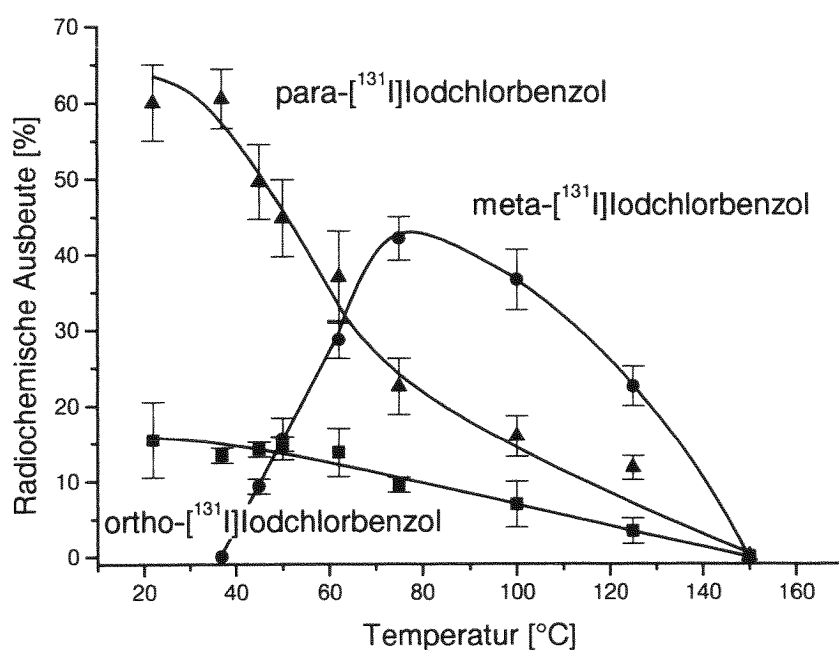


Abbildung 3.23: Temperaturabhängigkeit der radiochemischen Ausbeute an ortho- und para- ^{131}I Iodchlorbenzol

Reaktionsbedingungen: 15 μmol NCS; 0,5 mmol Chlorbenzol; 0,5 ml TFMSS; 15 min

Trägerabhängigkeit

Der Effekt von Trägeriodid auf die radiochemische Ausbeute an ^{131}I Iodchlorbenzol ist in Abbildung 3.24 dargestellt. Die radiochemische Ausbeute bleibt bei einer Erhöhung des NaI / NCS-Stoffmengenverhältnis über drei Größenordnungen konstant. Ab einem NaI / NCS-Verhältnis von 0,01 kommt es dann zu einem starken Abfall der radiochemischen Ausbeute. Aus einfachen statistischen Gründen sollte die radiochemische Ausbeute erst bei

Stoffmengenverhältnissen von etwa 1 absinken, es ist jedoch ein mehr als hundertfacher Überschuß an NCS notwendig, um optimale Radioiodierungsausbeuten zu erhalten. Die Reaktion von NCS mit Radioiodid führt zur *in situ* Bildung von $[^{131}\text{I}]\text{NIS}$, das sehr wahrscheinlich mit TFMSS zum Iodierungsreagenz $[^{131}\text{I}]\text{Triflylhypoiodit}$ weiter reagiert. Wenn die radiochemische Ausbeute schon bei sehr kleinen Mengen an Trägeriodid abfällt, deutet dies auf sehr geringe Konzentrationen der *in situ* erzeugten Zwischenprodukte hin, so daß die statistische Verdrängung des Radioiodids durch Trägeriodid schon bei sehr kleinen NaI / NCS -Verhältnissen stattfinden kann. Da aus der organisch präparativen Chemie bekannt ist, daß NIS quantitativ aus NCS und Natriumiodid synthetisiert werden kann und daß Reaktionen mit *in situ* erzeugtem NIS und mit direkt eingesetztem NIS dieselben Iodierungsausbeuten ergeben [220, 221], verläuft die Bildung der elektrophilen Iodierungsspezies aus $[^{131}\text{I}]\text{NIS}$ wahrscheinlich nicht quantitativ. Die eingesetzte Stoffmenge an Chlorbenzol sollte andererseits keinen Einfluß auf die radiochemische Ausbeute haben, da Chlorbenzol im Vergleich zu NCS in mehr als dreifachem Überschuß vorliegt.

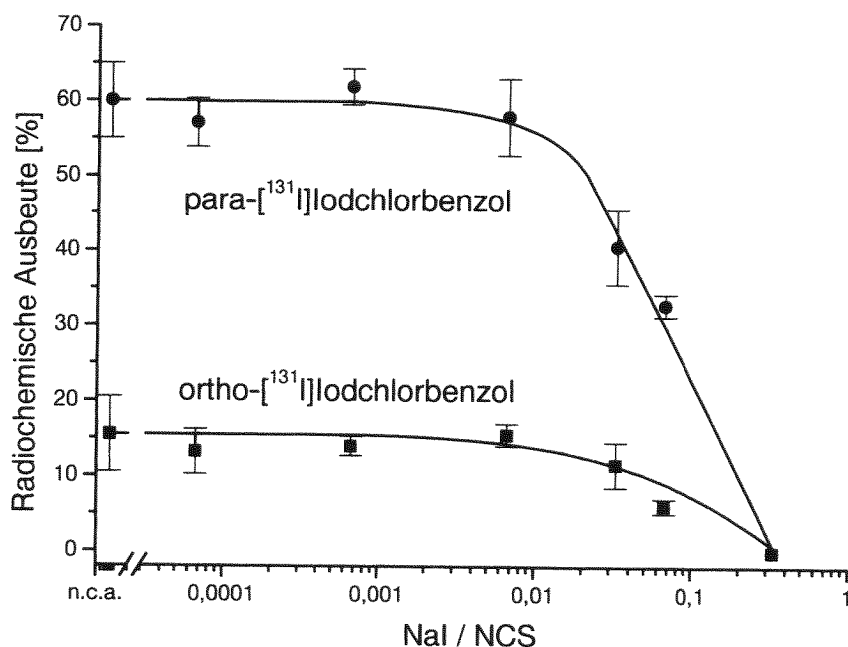


Abbildung 3.24: Trägerabhängigkeit der radiochemischen Ausbeute an ortho- und para- $[^{131}\text{I}]\text{Iodchlorbenzol}$

Reaktionsbedingungen: 15 μmol NCS; 0,5 mmol Chlorbenzol; 0,5 ml TFMSS; 15 min; RT

Die radiochemische Ausbeute und die ortho/para-Isomerenverteilung von $[^{131}\text{I}]\text{Iodchlorbenzol}$ werden durch die Zugabe kleiner Iodidträgermengen nicht beeinflusst. Die Trägermenge hat offensichtlich keinen Einfluß auf den Reaktionsmechanismus der Iodierung. Genau wie im

Fälle von Blei(IV)acetat-assistierten Radioiodierungen sollte auch bei Verwendung von NCS in TFMSS der oxidative Reaktionsmechanismus über die *in situ* Bildung einer elektrophilen Iodierungsspezies nicht durch geringe Iodidträgermengen beeinflusst werden, was mit den Ergebnissen in Abbildung 3.24 übereinstimmt. In einigen Experimenten wurde anstelle von Natriumiodid direkt NIS als Träger zugegeben, was ebenfalls keine Auswirkungen auf die radiochemische Ausbeute beider Isomere hatte und im Einklang mit einem unveränderten Reaktionsmechanismus steht. Wie bereits diskutiert, deutet dieses Ergebnis auf die intermediäre Bildung von $[^{131}\text{I}]\text{NIS}$ hin, woraus sich dann mit dem Lösungsmittel die elektrophile Iodierungsspezies $[^{131}\text{I}]\text{Triflylhypoiodit}$ bilden kann.

3.2.3 Radioiodierung monosubstituierter Benzolderivate

Der Einfluß elektronenschiebender und elektronenziehender Substituenten am Benzolring auf die elektrophile Substitution wurde für die n.c.a. Radioiodierung folgender monosubstituierter Benzolderivate ($\text{X} = \text{OH}, \text{OCH}_3, \text{CH}_3, \text{H}, \text{Cl}, \text{CONH}_2, \text{CO}_2\text{H}, \text{NO}_2$) genauer untersucht und ist anhand der Ausbeuten in Tabelle 3.10 dargestellt.

Tabelle 3.10: Radiochemische Ausbeuten der n.c.a. Radioiodierung monosubstituierter Benzolderivate mittels NCS in TFMSS nach optimalen Reaktionszeiten

Substituent	Radiochemische Ausbeute [%]	Isomerenverteilung [%]
OH	64.7 ± 4^a	35/65 o/p
OCH ₃	39.1 ± 5^a	25/75 o/p
CH ₃	84.1 ± 7^b	40/40/20 o/m/p
H	80.6 ± 3^c	-
Cl	75.5 ± 5^c	20/80 o/p
CONH ₂	$20.5 \pm 1^d (24.9 \pm 2)^e$	100 m (100 m)
COOH	$42.4 \pm 8^d (68.5 \pm 4)^e$	100 m (100 m)
NO ₂	$38.1 \pm 1^d (68.3 \pm 2)^e$	100 m (100 m)
Reaktionsbedingungen: 0,5 mmol Aromat; 15 μmol NCS; 0,5 ml TFMSS; ^a 1 min, ^b 5 min, ^c 15 min, ^d 24 Stunden bei RT; ^e 1 Stunde bei 75°C		

Aus Tabelle 3.10 erkennt man, daß die radiochemischen Gesamtausbeuten und die relativen Isomerenausbeuten der markierten Benzolderivate einem elektrophilen Reaktions-

mechanismus entsprechen. Aktivierte Benzolderivate führen generell zu höheren radiochemischen Ausbeuten als deaktivierte Verbindungen. Für die stark deaktivierten Benzolderivate Benzamid, Benzoessäure und Nitrobenzol ist bei elektrophilen Reaktionen die meta-Stellung am stärksten aktiviert, so daß ausschließlich die in der meta-Position radioiodierten Isomere entstehen. Mit Ausnahme von Toluol zeigen alle anderen aktivierten und schwach deaktiviertes Chlorbenzol eine ortho/para-Isomerenverteilung, die einer elektrophilen Substitution entspricht. Die statistische Substitution des schwach aktivierten Toluols könnte auf das starke elektrophile Reaktionsvermögen des sehr wahrscheinlich *in situ* erzeugten hoch reaktiven [^{131}I]Triflylhypiodits zurückgeführt werden, da die Methylgruppe der einzige aktivierende Substituent in Tabelle 3.10 ist, der nur schwache mesomere Effekte auf den bei elektrophilen Substitutionen entstehenden σ -Komplex des aromatischen Rings ausübt.

Die radiochemische Gesamtausbeute der stark deaktivierten Benzolderivate konnte durch Temperaturerhöhung erheblich gesteigert werden. Gleichzeitig konnte die Reaktionszeit stark vermindert werden (siehe Kapitel 3.2.2), wodurch sowohl Benzoessäure als auch Nitrobenzol nach einer Stunde bei 75°C mit einer radiochemischen Ausbeute von 68 % ausschließlich in meta-Position markiert werden konnte. Die Verwendung von NCS in TFMSS ist damit die bisher einzige Methode zur selektiven elektrophilen n.c.a. Radioiodierung stark deaktivierter Benzolderivate mit sehr hohen radiochemischen Ausbeuten.

Bei Betrachtung von Tabelle 3.10 fällt auf, daß die radiochemischen Gesamtausbeuten von Phenol, Anisol und Benzamid geringer sind als aufgrund der elektronischen Aktivierung erwartet werden kann, was mit den chemischen Eigenschaften der Verbindungen zusammenhängt. Die relativ geringe radiochemische Ausbeute an Radioiodphenol von etwa 64 % deutet auf Zersetzung der hochaktivierten Ausgangsverbindung oder des radioiodierten Produkts hin. Es ist bekannt, daß ortho- oder para-Halogenphenole leicht zu den entsprechenden Chinonen oxidiert werden können [167] und daß sich NCS zur quantitativen Oxidation von Hydrochinonen zu ortho- oder para-Chinonen eignet [216]. In diesem Fall könnte Iod als Abgangsgruppe austreten, wodurch eine Oxidation des Radioiodphenols durchaus denkbar wäre. In dieses Bild paßt auch, daß die radiochemische Ausbeute an Radioiodphenol von 65 % bei einer Minute innerhalb von 15 Minuten auf 24 % stark abnimmt, während der Anteil an freiem Radioiodid wieder stark zunimmt. Die Radioiodierung von Anisol führt nur zu einer radiochemischen Ausbeute von etwa 39 %, was mit der Demethylierung des Benzolderivats unter den stark aziden Reaktionsbedingungen und anschließender oxidativer Zersetzung des entstehenden Phenolderivats erklärt werden kann.

Genau wie bei Verwendung von Phenol nimmt auch in diesem Fall die radiochemische Ausbeute an Radioiodanisol nach kurzen Reaktionszeiten von 39 % bei 1 Minute auf 20 % nach 15 Minuten bei gleichzeitiger Zunahme des Radioiodidanteils stark ab. Erwähnenswert ist, daß mit beiden Benzolderivaten keine unidentifizierten radioiodierten Nebenprodukte gebildet wurden.

Im Fall von Benzamid werden sogar bei erhöhten Reaktionstemperaturen nur sehr niedrige radiochemische Ausbeuten von etwa 25 % erreicht. Wie in Tabelle 3.11 dargestellt, kann die radiochemische Ausbeute jedoch durch Zugabe von Iodidträger auf etwa 80 % erheblich gesteigert werden, während die schon relativ hohen radiochemischen Ausbeuten an $[^{131}\text{I}]$ Iodbenzoesäure und $[^{131}\text{I}]$ Iodnitrobenzol erwartungsgemäß konstant bleiben.

Tabelle 3.11: Radioiodierung deaktivierter monosubstituierter Benzolderivate mittels NCS in TFMSS unter n.c.a. und c.a. Bedingungen

Substituent	n.c.a. RCA [%]	0,1 $\mu\text{mol NaI}$ RCA [%]
CONH_2	24.9 ± 2	79.3 ± 5
COOH	68.5 ± 4	73.4 ± 1
NO_2	68.3 ± 2	67.6 ± 3

Reaktionsbedingungen: 0,5 mmol Aromat; 15 μmol NCS; 0,5 ml TFMSS; 1 Stunde; 75°C

Daß Benzamid das einzige deaktivierte Benzolderivat ist, dessen radiochemische Ausbeute durch Iodidträger-Zusatz gesteigert werden kann, ist möglicherweise auf eine Wechselwirkung der Amidfunktion des Benzamids mit der elektrophilen Iodierungsspezies zurückzuführen, welche die radiochemische Ausbeute vermindert. Durch Zugabe von Iodidträger wird die Konzentration der elektrophilen Iodierungsspezies erhöht und somit die Bildung von meta- $[^{131}\text{I}]$ Iodbenzamid gefördert. Wie bereits für Chlorbenzol diskutiert (siehe Kapitel 3.2.2), wird auch bei Verwendung von Benzoesäure und Nitrobenzol der Reaktionsmechanismus der elektrophilen Radioiodierung nicht durch geringe Trägerzusätze beeinflusst.

Kürzlich wurde bei nukleophilen aromatischen Radiofluorierungsreaktionen beschrieben, daß es möglich ist, radiochemische Ausbeuten radiofluorierter Benzolderivate gegen die berechneten ^{13}C -NMR chemischen Verschiebungen (δ) der para-Kohlenstoffatome aufzutragen. An verschiedenen aktivierten und deaktivierten Nitrobenzolderivaten wurde die Nitrogruppe nukleophil durch $[^{18}\text{F}]$ Fluorid substituiert [239, 240]. Die Korrelation führte in

allen Fällen zu Regressionsgeraden mit positiver Steigung. Es wurde daher hier untersucht, ob Radioiodierungen mittels NCS in TFMSS zu ähnlichen Abhängigkeiten führen. Dabei wurden zur Korrelation die chemischen Verschiebungen der ortho-Protonen verwendet, da diese besonders von Substituenteneffekten beeinflusst werden.

Stark elektronenziehende Substituenten erniedrigen die π -Elektronendichte im Benzolring, wohingegen elektronenschiebende Substituenten die negative Ladung im aromatischen Ring erhöhen, was die chemische Verschiebung der Protonen in der ^1H -NMR Spektroskopie beeinflusst. Eine Hochfeldverschiebung des ^1H -NMR Signals deutet auf eine höhere Elektronendichte im Benzolring hin, wodurch die ortho-Protonen besser abgeschirmt werden. Für diesen Fall ist die Reaktivität gegenüber einem elektrophilen Angriff erhöht. Genau wie die Substituentenkonstanten der Hammett-Beziehung charakterisieren die chemischen Verschiebungen der Protonen das Vermögen eines betreffenden Substituenten, mittels induktiver oder mesomerer Effekte Elektronen anzuziehen oder abzugeben. Die chemische Verschiebung ist verglichen mit Benzol ($\delta = 7,27$) um so höher, je größer die Fähigkeit des betreffenden Substituenten ist, Elektronen anzuziehen. Für Nitrobenzol bedeutet das beispielsweise, daß das ortho- ^1H -NMR Signal bei höheren δ -Werten erscheint, da seine Protonen weniger stark abgeschirmt sind als die Protonen in Benzol. Bemerkenswert ist, daß die Reihenfolge der berechneten δ -Werte für die in Tabelle 3.10 aufgeführten Substituenten identisch ist mit der Reihenfolge der über die Hammett-Beziehung abgeleiteten Substituentenkonstanten für die para-Position. Natürlich ist der direkte Vergleich von ^1H -NMR chemischen Verschiebungen von ortho-Protonen mit para-Substituentenkonstanten nicht möglich, obwohl beide Methoden denselben Effekt beschreiben. Allerdings sind die hier verwendeten chemischen Verschiebungen über ein Inkrement-System berechnet, wohingegen die Hammett-Beziehung auf thermodynamischen Grundlagen basiert.

In Abbildung 3.25 sind die radiochemischen Gesamtausbeuten der in Tabelle 3.10 aufgeführten monosubstituierten Benzolderivate gegenüber den jeweiligen berechneten δ -Werten der ortho-Protonen aufgetragen.

Bei der Berechnung der linearen Regression [$y = -43,81 (\pm 1,57) x + 396,87 \pm (12,65)$] wurden Phenol, Anisol und Benzamid aus den oben genannten Gründen nicht berücksichtigt. Die radiochemischen Gesamtausbeuten der übrigen Benzolderivate lassen sich sehr gut mit den chemischen Verschiebungen der ortho-Protonen korrelieren ($r^2 = 0,996$). Da alle berechneten δ -Werte für aktivierte Benzolderivate kleiner und für deaktivierte Benzolderivate größer sind als die für Benzol, hat die Regressionsgerade eine negative Steigung. Von den zur Berechnung der Regressionsgeraden verwendeten Benzolderivaten wurde für die

Radioiodierung von Toluol mit 84 % die höchste radiochemische Ausbeute erzielt und ein kleiner δ -Wert von 7,06 für die ortho-Protonen berechnet. Die elektronenziehende Nitro-Gruppe führte zu niedrigeren radiochemischen Ausbeuten an meta-[^{131}I]Iodnitrobenzol von etwa 38 % mit dem höchsten berechneten δ -Wert von 8,19 entsprechend der niedrigen Elektronendichte im Benzolring.

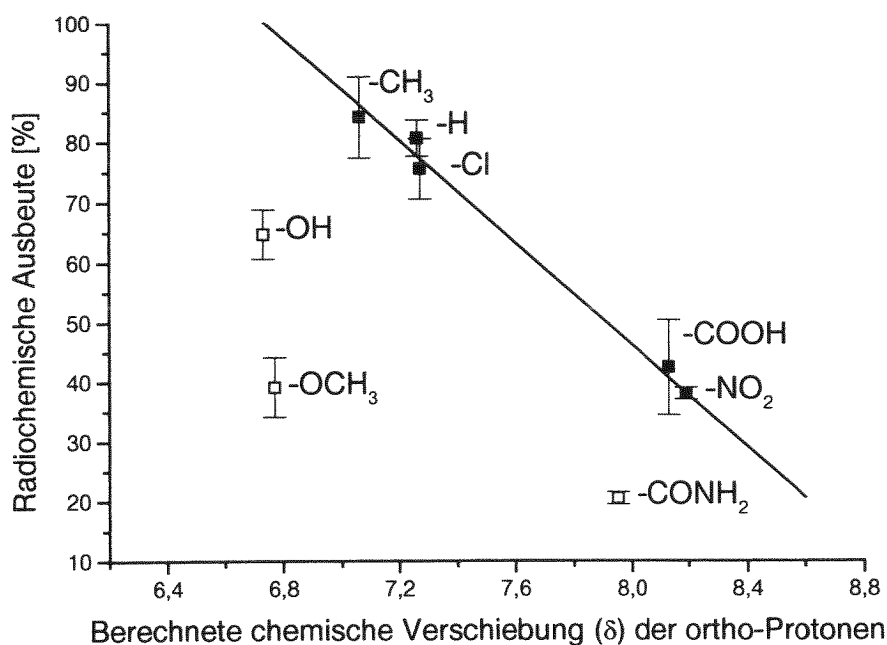


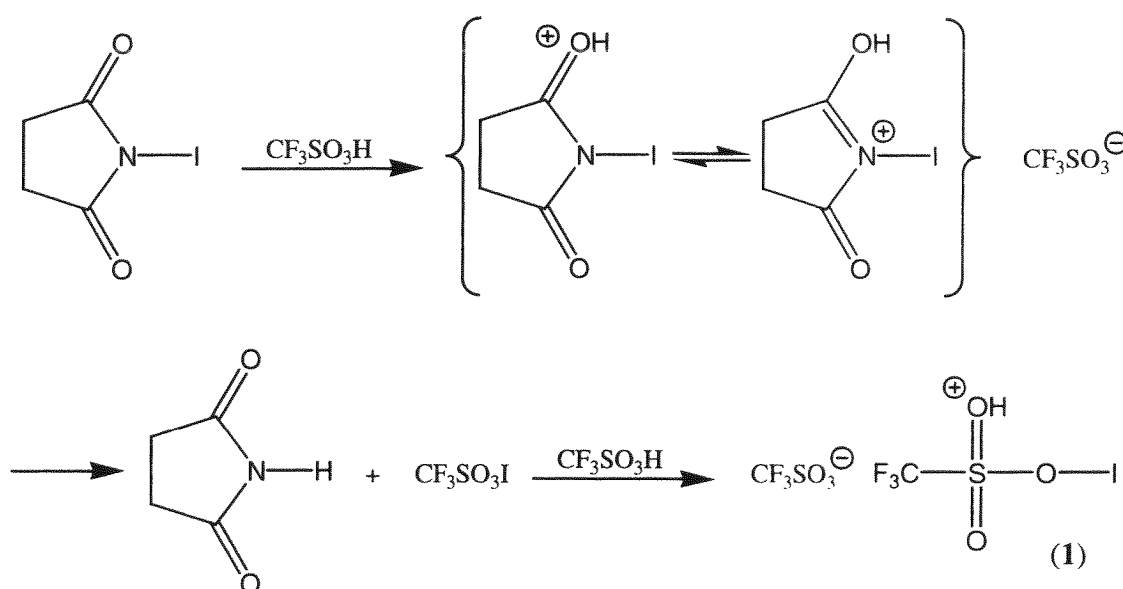
Abbildung 3.25: Korrelation der radiochemischen Gesamtausbeute verschiedener radioiodierter Benzolderivate mit den berechneten ^1H -chemischen Verschiebungen (□: Werte nicht für Korrelation berücksichtigt.)

Reaktionsbedingungen: 15 μmol NCS; 0,5 mmol Aromat; 0,5 ml TFMSS; 15 min; RT

3.2.4 Reaktionsmechanistische Betrachtungen

Wie oben erwähnt, wurde kürzlich die direkte präparative Iodierung deaktivierter aromatischer Verbindungen mittels NIS in TFMSS beschrieben [225]. Stark deaktivierte monosubstituierte Benzolderivate wie Nitrobenzol und α,α,α -Trifluortoluol sowie disubstituierte Aromaten wie para-Chlornitrobenzol und 1,4-Difluorbenzol konnten mit Ausbeuten zwischen 80 % und 90 % iodiert werden. Es wurde beobachtet, daß die Iodierungsausbeuten und die Isomerenverhältnisse einem elektrophilen Reaktionsmechanismus entsprechen. Deaktivierte monosubstituierte Benzolderivate wurden ausschließlich in meta-Stellung iodiert, während Toluol eine ortho/para-Isomerenverteilung

aufwies. Weiterhin konnten deaktivierte aromatische Verbindungen nur in TFMSS iodiert werden. Daraus wurde gefolgert, daß entweder protoniertes NIS oder *in situ* gebildetes Triflylhypoiodit in seiner protosolvatisierten aktivierten Form als Iodierungsspezies vorliegt (siehe Schema 3.3). Das ^{13}C -NMR Spektrum von NIS in TFMSS bei -20°C zeigte neben den chemischen Verschiebungen von NIS zwei weitere Carbonyl-Peaks, die in Übereinstimmung mit dem in Schema 3.3 dargestellten Reaktionsmechanismus dem protonierten NIS und protonierten Succinimid zugewiesen werden konnten. Als iodierende Spezies wurde deshalb Triflylhypoiodit in seiner monoprotonierten Form vorgeschlagen, das als hoch reaktives „Superelektrophil“ zur beobachteten elektrophilen Iodierung stark deaktivierter Benzolderivate geeignet ist.



Schema 3.3: Reaktionsmechanismus zur *in situ* Bildung von Triflylhypoiodit (1) [225]

Im Gegensatz zu Trifluoracetylhypoiodit konnte Triflylhypoiodit synthetisiert, isoliert und spektroskopisch zweifelsfrei identifiziert werden (siehe Kapitel 3.1.5). Triflylhypoiodit ist ein brauner Feststoff mit einem Schmelzpunkt von 122°C , der sich bei Temperaturen über 170°C zersetzt [235]. Triflylhypoiodit kann auch aus Silbertriflat und elementarem Iod in Tetrachlorkohlenstoff hergestellt werden. Allerdings lassen sich unter säurefreien Bedingungen deaktivierte Aromaten nur in mäßigen Ausbeuten iodieren. Nitrobenzol wird beispielsweise mit dieser Methode bei erhöhten Temperaturen nur in Ausbeuten von 45 % iodiert [207]. Auch dieses Ergebnis deutet auf die Existenz des protosolvatisierten Triflylhypoiodits hin, das als „Superelektrophil“ wesentlich aktiver ist als unter neutralen Reaktionsbedingungen.

Da der Iodierungsmechanismus unter equimolaren Reaktionsbedingungen aufgeklärt werden konnte, galt es zu prüfen, ob auch unter n.c.a. Bedingungen [^{131}I]Triflylhypiodit als reaktive Radioiodierungsspezies vorliegt. Die bei der Radioiodierung monosubstituierter Benzolderivate erhaltenen radiochemischen Ausbeuten und Isomerenverhältnisse zeigen deutlich, daß der Reaktionsmechanismus unter n.c.a. Bedingungen einer elektrophilen aromatischen Radioiodierung entspricht, was mit den Ergebnissen für equimolare Iodierungen übereinstimmt. Ein weiterer Beweis für die Bildung von protosolvatisierten [^{131}I]Triflylhypiodit ist, daß genau wie bereits aus der präparativen organischen Chemie bekannt effektive n.c.a. Radioiodierungen deaktivierter Benzolderivate wie Nitrobenzol oder Benzoessäure nur im Lösungsmittel TFMSS möglich waren. Bei Verwendung von TFA war nicht einmal mehr die Radioiodierung des nicht aktivierten Benzols möglich. Weiterhin wurde bei der Radioiodierung von Chlorbenzol festgestellt, daß die Zugabe geringer Stoffmengen an Trägeriodid die radiochemische Ausbeute nicht verändert und somit keinen Einfluß auf den Reaktionsmechanismus der Radioiodierung hat (siehe Abbildung 3.23). Derselbe Effekt konnte auch bei Verwendung von Nitrobenzol und Benzoessäure beobachtet werden (siehe Tabelle 3.11). Wenn somit der Reaktionsmechanismus unter n.c.a. Bedingungen demjenigen bei Trägeriodidzugabe entspricht, d.h. unter „equimolaren“ Reaktionsbedingungen, so scheint der in Schema 3.3 dargestellte Reaktionsmechanismus aus der präparativen organischen Chemie auch unter n.c.a. Bedingungen Gültigkeit zu haben. Daraus folgt, daß mit hoher Sicherheit auch unter n.c.a. Bedingungen protosolvatisiertes [^{131}I]Triflylhypiodit als Iodierungsspezies angenommen werden kann.

Erwähnenswert ist, daß Blei(IV)acetat- und Cer(IV)triflat-assistierte Radiosynthesen von [^{131}I]Iodbenzol in TFMSS jedoch nur zu mäßigen radiochemischen Ausbeuten von 25 % bzw. 10 % führen. Offensichtlich ist zur Bildung der iodierenden Spezies ein Mechanismus unter Einbeziehung von protoniertem N*IS notwendig (siehe Schema 3.3) [225].

3.3 Vergleich direkter elektrophiler Radioiodierungsmethoden

Im Rahmen dieser Arbeit wurden zwei neue Methoden zur n.c.a. Radioiodierung von aromatischen Systemen untersucht. In Tabelle 3.12 ist eine kurze Gegenüberstellung dieser Methoden mit bereits in der Literatur beschriebenen elektrophilen n.c.a. Radioiodierungsmethoden zusammengestellt. Wie nicht anders zu erwarten, sind die radiochemischen Ausbeuten stark von der Aktivierung der aromatischen Verbindung abhängig, so daß die Radioiodierung des aktivierten Anisols bei Verwendung aller Methoden leicht möglich ist. Nur im Falle von NCS in TFMSS kommt es durch die stark aziden und möglicherweise oxidativen Reaktionsbedingungen zur Zersetzung des Vorläufers und dementsprechend zu niedrigeren radiochemischen Ausbeuten an [^{131}I]Iodanisol. Jedoch schon bei der Radioiodierung schwächer aktivierter Benzolderivate wie Toluol oder Benzol ergeben sich große Unterschiede. Während Toluol in TFA durch F_2 nur noch in geringen radiochemischen Ausbeuten von etwa 10 % erhalten werden kann [52, 53], ist bei Verwendung von N-Chloramiden wie N-Chlortetrafluorsuccinimid (NCTFS), Chloramin-T (CAT) oder NCS in TFAA die Radioiodierung von Toluol gut möglich; nicht aktiviertes Benzol kann allerdings auch mit diesen Oxidationsmitteln nicht mehr radioiodiert werden [26, 57, 59].

Metallsalze wie $\text{Tl}(\text{CF}_3\text{CO}_2)_3$, $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ und $\text{Ce}(\text{CF}_3\text{SO}_3)_4$ in TFA eignen sich besser zur n.c.a. Radioiodierung schwächer aktivierter Benzolderivate als N-Chloramide in TFAA [62, 63]. Mit Metallsalzen können Toluol und Benzol mit sehr hohen radiochemischen Ausbeuten markiert werden und im Falle von Cer(IV)triflat ist sogar die Radioiodierung von schwach deaktiviertem Chlorbenzol mit einer radiochemischen Ausbeute von 35 % gut möglich. Die höchsten radiochemischen Ausbeuten erhält man jedoch mit NCS in TFMSS. Zum ersten Mal konnten mit dieser Methode auch stark deaktivierte Benzolderivate wie Benzoessäure und Nitrobenzol mit sehr hohen radiochemischen Ausbeuten von etwa 70 % direkt elektrophil radioiodiert werden.

Bemerkenswert ist, daß wahrscheinlich alle in Tabelle 3.12 dargestellten Methoden demselben Reaktionsmechanismus über *in situ* gebildetes von [^{131}I]Hypoiodit folgen. Elektrophile Radioiodierungen, die in TFA oder TFAA durchgeführt werden, führen zur Bildung von [^{131}I]Trifluoracetylhypoiodit als Iodierungsspezies, wohingegen bei Verwendung von TFMSS [^{131}I]Triflylhypoiodit vorliegt, das in seiner protosolvatisierten Form wesentlich reaktiver ist als [^{131}I]Trifluoracetylhypoiodit und daher auch zur n.c.a. Radioiodierung stark deaktivierter Benzolderivate geeignet ist (siehe Kapitel 3.2.4).

Tabelle 3.12: Gegenüberstellung elektrophiler Methoden für die direkte n.c.a. Radioiodierung monosubstituierter Aromaten

Oxidans	F ₂	NCTFS	NCS	CAT	Tl(CF ₃ CO ₂) ₃	Pb(OAc) ₄	Ce(CF ₃ SO ₃) ₄	NCS
Lösungsmittel	TFA	TFAA	TFAA	TFAA	TFA	TFA	TFA	TFMSS
Volumen [µl]	500	500	500	500	300	300	300	500
Oxidationsmittel [µmol]	15	10	15	9	6,75	6,75	22,5	15
Vorläufermenge [µmol]	25	200	200	200	7,5	7,5	10	500
Temperatur	RT – 60°C	RT	RT	RT	RT	RT	RT	RT – 75°C
Reaktionszeit [min]	10	240	240	10	15	15	15	1 – 60
Anisol	68 ± 4 ^a	69 ± 5	72 ± 4	75 ± 8	83 ± 5	72 ± 7	59 ± 3	39 ± 5 ^d
Toluol	11 ± 2 ^b	47 ± 8	30 ± 6	49 ± 8	89 ± 7	81 ± 4	60 ± 7	84 ± 7 ^d
Benzol	0	~ 4	~ 1	~ 3	34 ± 2	83 ± 4	64 ± 3	81 ± 3 ^d
Chlorobenzol	-- ^c	-- ^c	-- ^c	-- ^c	0	0	35 ± 2	76 ± 5 ^d
Benzamid	-- ^c	-- ^c	-- ^c	-- ^c	0	0	0	25 ± 2 ^e
Benzoessäure	-- ^c	-- ^c	-- ^c	-- ^c	0	0	0	69 ± 4 ^e
Nitrobenzol	-- ^c	-- ^c	-- ^c	-- ^c	0	0	0	68 ± 2 ^e

^a 60°C; ^b RT; ^c nicht gemessen; ^d 1 – 15 Minuten bei RT; ^e 1 Stunde bei 75°C

Die Unterschiede der radiochemischen Ausbeuten der in Tabelle 3.12 dargestellten Benzolderivate, die im Lösungsmittel TFA und TFAA radioiodiert wurden, sind bereits für Metallsalz-assistierte Radioiodierungen ausführlich in Kapitel 3.1.5 diskutiert worden und hängen wahrscheinlich offensichtlich damit zusammen, daß das Oxidationspotential der zur *in situ* Oxidation des Radioiodids verwendeten Oxidationsmittel in TFA oder TFAA unterschiedlich ist, wodurch die Konzentrationen der iodierenden Spezies beeinflußt wird. Aktivierete Benzolderivate wie Anisol können auch bei niedrigen Konzentrationen der iodierenden Spezies in hohen radiochemischen Ausbeuten markiert werden, wohingegen zur n.c.a. Radioiodierung schwächer aktivierter Benzolderivate wie Toluol, Benzol oder Chlorbenzol höhere Konzentrationen dieser Spezies benötigt werden. Je höher also die Konzentration der durch das Oxidationsmittel erzeugten Iodierungsspezies ist, desto effektiver ist die Radioiodierungsmethode.

3.4 Direkte n.c.a. Synthese radioiodierter Tracer

Zur Evaluierung der Anwendbarkeit der neu entwickelten Radioiodierungsmethoden auf komplexere Arene wurde deren Effektivität zur Herstellung einiger bekannter Radiotracer ausgetestet. Bei der Auswahl wurden mit L- α -Methyltyrosin und 15-Phenylpentadecansäure einerseits Verbindungen verwendet, die schon früher direkt elektrophil markiert werden konnten, um die neu entwickelten elektrophilen Radioiodierungsmethoden mit den alten vergleichen zu können. Interessanter sind allerdings Radiotracer, die bisher nicht über direkte elektrophile Methoden zugänglich waren. Daher wurden mit para-Methoxy-N-methylbenzamid, Dexetimid und L-750,667 Vorläufer gewählt, die bisher nur mittels Demetallierungsreaktionen bzw. Cu(I)-unterstützten Halogenaustausch markiert werden konnten. Die Markierung mittels Metallsalzen in TFA sowie NCS in TFMSS erfolgte jeweils unter den in Kapitel 3.1 und 3.2 beschriebenen optimierten Reaktionsbedingungen.

3.4.1 Radioiodierung von para-Methoxy-N-methylbenzamid

N-Substituierte Benzamide sind als Tumordiagnostika von besonderem Interesse, da sie eine hohe Anreicherung in Melanomen zeigen. Derivate wie N-[2-(Diethylamino)ethyl]-4-[^{123}I]iodbenzamid oder 4-Methoxy-N-[2-(diethylamino)ethyl]-3-[^{123}I]iodbenzamid wurden bisher mit radiochemischen Ausbeuten zwischen 80 % und 95 % entweder durch nicht-isotopen Cu(I)-assistierten Halogenaustausch oder durch elektrophile Demetallierung des Thalliumvorläufers iodiert [118, 137, 138].

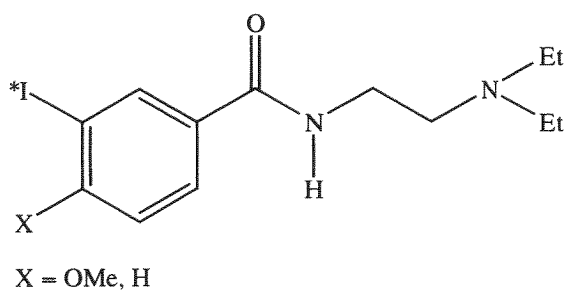


Abbildung 3.26: 3-[^{123}I]Iod-(4-methoxy)-N-[2-(diethylamino)ethyl]benzamid

Der Cu(I)-assistierte Brom-gegen-Radioiodid Austausch wurde in einer Stunde bei 180°C in Essigsäure durchgeführt, wobei N-[2-(Diethylamino)ethyl]-4-[^{123}I]iodbenzamid mit einer radiochemischen Ausbeute von etwa 88 % erhalten wurde. Für diese Methode benötigt man allerdings den bromierten Vorläufer des Benzamids [137, 138]. Die Radioiodierung durch elektrophile Demetallierung des Thalliumvorläufers wurde mit Trägerzusätzen bei

Raumtemperatur in TFA durchgeführt, wobei als Produkt ausschließlich das meta-Iodbenzamid mit radiochemischen Ausbeuten zwischen 80 % und 98 % erhalten wurde [118]. Um unter n.c.a. Bedingungen zu arbeiten und die Synthese bromierter Vorläufer zu vermeiden, wurde die direkte elektrophile Radioiodierung zum Vergleich sowohl mittels Metallsalzen in TFA wie mit NCS in TFMSS durchgeführt. Als Modellverbindung für diese Substanzklasse wurde para-Methoxy-N-methylbenzamid gewählt. Unter n.c.a. Bedingungen konnte para-Methoxy-N-methylbenzamid mittels NCS in TFMSS nach einer Reaktionszeit von 15 Minuten mit einer radiochemischen Ausbeute von $69,2 \pm 2$ % ausschließlich in der 3-Position markiert werden. Die n.c.a. Radioiodierung der nicht aktivierten Verbindung mittels Blei(IV)acetat und Cer(IV)triflat in TFA war nicht möglich. Allerdings konnten mit beiden Metallsalzen hohe radiochemische Ausbeuten an 3-[^{123}I]Iod-4-methoxy-N-methylbenzamid von $74,6 \pm 1$ % (Blei(IV)acetat) und $76,9 \pm 5$ % (Cer(IV)triflat) erhalten werden, wenn die Markierung unter Zusatz von 1 μmol Trägeriodid durchgeführt wurde.

Zusammenfassend ist festzustellen, daß die direkte elektrophile Markierung von para-Methoxy-N-methylbenzamid mit den neuen Methoden sehr gut möglich ist. Bei Verwendung von NCS in TFMSS können sogar trägerarme Produkte erhalten werden. Auch wenn der direkte Vergleich von para-Methoxy-N-methylbenzamid und dem in der Literatur beschriebenen 4-Methoxy-N-[2-(diethylamino)ethyl]benzamid nicht möglich ist, erkennt man, daß mit beiden neuen Methoden ohne eine Synthese entsprechender Brom- bzw. Thallium-Vorläufer sehr hohe radiochemische Ausbeuten erreicht werden können.

3.4.2 Radioiodierung von L- α -Methyltyrosin

Die Verwendung von 3-Radioiod-L- α -methyltyrosin (IMT) als Radiopharmakon ist sehr vielseitig. Es wird unter anderem zur Darstellung von Hirntumoren und zur selektiven Bestimmung des zerebralen Aminosäuretransportes genutzt. Weiterhin nutzt man IMT zur szintigraphischen Darstellung der Bauchspeicheldrüse. L- α -Methyltyrosin (MT) konnte direkt elektrophil mit radiochemischen Ausbeuten 65 % bis 85 % markiert werden, wobei als Oxidationsmittel Kaliumiodat, CAT und IodogenTM zum Einsatz kamen [57, 72, 74, 77, 241, 242].

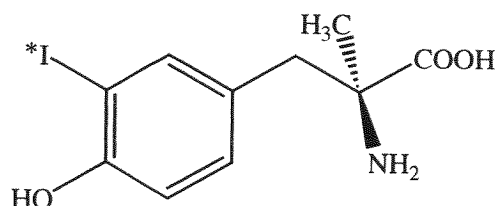


Abbildung 3.27: 3-[^{131}I]Iod- L- α -methyltyrosin

Die Radioiodierung von MT mittels Kaliumiodat wurde 1 Stunde bei Raumtemperatur in 0,1 N HCl durchgeführt, wodurch IMT mit einer radiochemischen Ausbeute von etwa 65 % erhalten wurde [77]. Bei Verwendung von CAT und Iodogen™ wurde die Synthese 5 - 10 Minuten bei Raumtemperatur in wäßriger Lösung bei pH 7 durchgeführt, wobei durch beide Oxidationsmittel radiochemische Ausbeuten von etwa 80 % erreicht werden [57, 72]. Der Vorteil beider Methoden liegt in den kurzen Reaktionszeiten und den milden Markierungsbedingungen.

Bei Verwendung von NCS in TFMSS konnte nach einer Reaktionszeit von nur drei Minuten bei Raumtemperatur IMT mit einer radiochemischen Ausbeute von $75,5 \pm 2 \%$ erhalten werden. Bei dieser kurzen Reaktionszeit konnten weder chlorierte Nebenprodukte noch oxidative Zersetzung des Vorläufers festgestellt werden. Die Metallsalz-assistierte Radioiodierung von MT führte im Falle von Cer(IV)triflat nach einer Reaktionszeit von 15 Minuten unter n.c.a. Bedingungen nur zu einer radiochemischen Ausbeute von $31,3 \pm 2 \%$ an IMT; die Radioiodierung mittels Blei(IV)acetat war nicht möglich. Die Zugabe von Trägeriodid zeigte für beide Metallsalze keine Verbesserung der radiochemischen Ausbeute. Die geringen radiochemischen Ausbeuten unter c.a. und n.c.a. Bedingungen sind wahrscheinlich auf einen oxidativen Abbau der Aminosäure durch die starken Oxidationsmittel zurückzuführen, was einerseits an der Abnahme von IMT bei längeren Reaktionszeiten und andererseits durch die Bildung radioaktiver Nebenprodukte erkennbar wurde.

Es ist festzustellen, daß trotz der stark aziden Reaktionsbedingungen die mit NCS nach sehr kurzen Reaktionszeiten erzielte radiochemische Ausbeute an IMT mit denen von CAT, Iodogen und Iodat vergleichbar ist. Die Metallsalz-assistierten Radioiodierungsmethoden sind aufgrund der stark oxidativen Reaktionsbedingungen nicht zur Markierung von MT geeignet.

3.4.3 Radioiodierung von 15-Phenylpentadecansäure (PPA)

Radioiodierte Phenylpentadecansäuren werden als Tracer zur szintigraphischen Darstellung der Vitalität des Herzmuskels eingesetzt und können durch elektrophile Substitution mit Natriumnitrit in Schwefelsäure, mittels Cu(I)-assistierten Brom-gegen-Radioiodid Austausch oder durch elektrophile Demetallierung des Thalliumvorläufers mit radiochemischen Ausbeuten von etwa 60 % bis 80 % markiert werden [120, 243, 244]. Als schwach aktivierte aromatische Verbindung eignet sich PPA sehr gut, um die direkte Radioiodierung mit den beiden neuen Methoden zu testen.

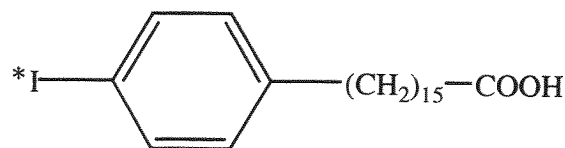


Abbildung 3.28: 15-(p-[^{131}I]iodophenyl)pentadecansäure (IPPA)

Die Markierung von PPA mittels Natriumnitrit in einem Essigsäure/Schwefelsäuregemisch fand innerhalb von 15 Minuten bei 120°C statt und führte zu einer radiochemischen Ausbeute von 70 % mit einer ortho/para-Isomerenverteilung von 30 zu 70 [243]. Der Cu(I)-assistierte Brom-gegen-Radioiodid Austausch wurde in einer Stunde bei 100°C in einem Ethanol/Wassergemisch bei pH 2,2 durchgeführt, wobei radiochemische Ausbeuten von etwa 97 % erreicht wurden [244]. Die Radioiodierung durch elektrophile Demetallierung des Thalliumvorläufers führte nach 15 Minuten unter Trägerzusatz bei 100°C in TFA zu radiochemischen Ausbeuten von 60 % bis 80 % [120].

Die hier durchgeführte Radioiodierung von PPA mittels NCS in TFMSS führte nach einer Reaktionszeit von 20 Minuten bei Raumtemperatur zu einer radiochemischen Ausbeute von $37,1 \pm 1,8$ %. Höhere Ausbeuten an IPPA wurden in diesem Fall bei Verwendung von Blei(IV)acetat innerhalb einer Reaktionszeit von nur einer Minute mit $70,5 \pm 3$ % und mittels Cer(IV)triflat innerhalb einer Reaktionszeit von 15 Minuten mit $45,1 \pm 1,7$ % erhalten. Die aufgrund von Adsorptionseffekten geringere radiochemische Ausbeute an IPPA bei Verwendung von Cer(IV)triflat konnte durch Zugabe von Trägeriodid jedoch nur um etwa 10 % gesteigert werden. Die direkte elektrophile Radioiodierung führte in allen Fällen fast ausschließlich zur Bildung von para-IPPA, was auf eine sterische Hinderung der ortho-Position der PPA bei den neuen Methoden hindeutet.

Man erkennt, daß nur die Blei(IV)-assistierte Radioiodierung von PPA ähnlich hohe radiochemische Ausbeuten liefert wie die Thallium-Methode oder die direkte elektrophile Synthese mittels Natriumnitrit. Allerdings kann mit Blei(IV)acetat bei Raumtemperatur gearbeitet werden. NCS in TFMSS und Cer(IV)triflat in TFA führen in diesem Fall nur zu mäßigen radiochemischen Ausbeuten. Die höchsten radiochemischen Ausbeuten werden jedoch durch den Cu(I)-assistierten Brom-gegen-Radioiodid Austausch erhalten, wobei in diesem Fall zunächst der Bromvorläufer synthetisiert werden muß.

3.4.4 Radioiodierung von (S)-(+)-3-Phenyl-3-[(1-phenylmethyl)-4-piperidinyl]-2,6-piperidindion (Dexetimid)

4-Radioioddexetimid wurde zur Darstellung von muskarinischen cholinergen Rezeptoren im Gehirn entwickelt und dient zur Untersuchung der Alzheimerschen Krankheit [245]. Zur n.c.a. Radioiodierung hat man Trimethylsilylbenzylbromid mittels NCS in Essigsäure markiert und das gereinigte Produkt 4-[¹²³I]Iodbenzylbromid in Acetonitril bei 60°C mit Norbenzyldexetimid zum markierten Endprodukt mit einer radiochemischen Ausbeute von etwa 55 % umgesetzt. Die direkte elektrophile Demetallierung des Trisilylvorläufers von Dexetimid mittels CAT in TFA bei Raumtemperatur ist jedoch mit höherer radiochemischer Ausbeute von etwa 75 % ebenfalls möglich [116]. Die direkte Radioiodierung mit z.B. CAT, Iodogen etc. war bisher aufgrund der nicht aktivierten Phenylgruppen des Dexetimids unmöglich.

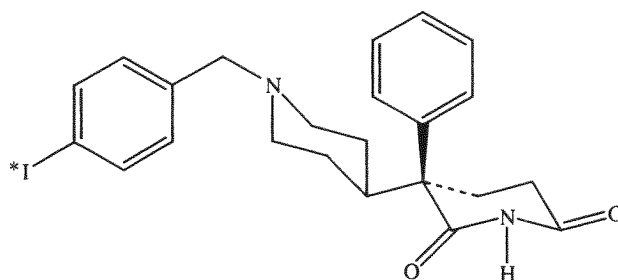


Abbildung 3.29: (S)-(+)-3-Phenyl-3-[(1-(p-[¹³¹I]Iodphenylmethyl))-4-piperidinyl]-2,6-piperidindion (4-[¹³¹I]Ioddexetimid)

Die direkte n.c.a. Radioiodierung von Dexetimid mit NCS in TFMSS zu 4-[¹³¹I]Ioddexetimid erfolgte mit einer radiochemischen Ausbeute von $38,7 \pm 3$ % nach einer Reaktionszeit von 2 Stunden bei Raumtemperatur. Dabei entstand mit einer radiochemischen Ausbeute von etwa 15 % ein Nebenprodukt mit einer etwas kürzeren HPLC Retentionszeit, bei dem es sich um 2-[¹³¹I]Ioddexetimid handeln könnte. Da jedoch kein Standard an 2-Ioddexetimid zur Verfügung stand, konnten keine eindeutigen Aussagen zur Identität getroffen werden.

Die Radioiodierung durch Verwendung von Metallsalzen in TFA war sowohl trägerarm als auch mit Iodidträger nur mit radiochemischen Ausbeuten zwischen 5 % und 10 % möglich. Eine oxidative Zersetzung des Vorläufers konnte nicht beobachtet werden, da aus den HPLC Chromatogrammen ersichtlich wurde, daß weder radioaktive noch inaktive Nebenprodukte gebildet wurden. Ferner wurden etwa 80 % bis 90 % nicht umgesetztes Radioiodid wiedergefunden, was darauf hindeutet, daß die Oxidation des Radioiodids durch die

Metallsalze aufgrund komplexierender Wechselwirkungen mit dem Vorläufer gehemmt ist oder daß die iodierende Spezies [^{131}I]Trifluoracetylhypoiodit durch Wechselwirkungen mit den funktionellen Gruppen der Verbindung an der Radioiodierung gehindert wird.

Zusammenfassend ist festzustellen, daß über die Demetallierungsreaktion des Organosiliciumvorläufers wesentlich höhere radiochemische Ausbeuten erzielt werden als durch die direkte Radioiodierung mit NCS in TFMSS. Allerdings ist gerade in diesem Fall die Herstellung des Organosiliciumvorläufers sehr aufwendig, so daß die Markierung mittels NCS eine Alternative darstellen kann. Desweiteren war es bisher nicht möglich, Dexetimid direkt zu markieren.

3.4.5 Radioiodierung von 3-([4-Phenyl-piperazin-1-yl]-methyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]-pyridin (L-750,667)

3-([4-Phenyl-piperazin-1-yl]-methyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]-pyridin ist ein Antagonist mit einer hohen Affinität und Selektivität für den Dopamin- D_4 Rezeptor und soll zur Untersuchung der Schizophrenie eingesetzt werden [246]. Die Radiosynthese für *in vitro* Studien erfolgte bisher über eine isotope Iodaustausch-Reaktion [247]. Eine direkte elektrophile Radioiodierung von L-750,667 mit den klassischen Methoden ist bisher nicht möglich.

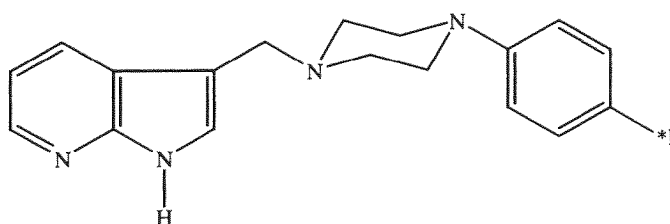


Abbildung 3.30: 3-([4-(p-[^{131}I]Iodphenyl)-piperazin-1-yl]-methyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]-pyridin ([^{131}I]Iod-L-750,667)

Die direkte elektrophile Radioiodierung war auch in diesem Fall nur bei Verwendung von NCS in TFMSS möglich. Das radioiodierte Produkt konnte mit dieser Methode innerhalb einer Reaktionszeit von 15 Minuten bei Raumtemperatur mit einer radiochemischen Ausbeute von $37,8 \pm 5 \%$ erhalten werden.

Aufgrund azider Reaktionsbedingungen ist der N,N-Dialkylanilinrest der Verbindung L-750,667 extrem deaktiviert, wodurch die Radiosynthese mittels Metallsalzen in TFA unter n.c.a. Bedingungen wie auch durch Zugabe von Trägeriodid nicht möglich war.

Durch die Verwendung von NCS in TFMSS war erstmalig die direkte Radioiodierung von L-750,667 möglich. Da bei der in der Literatur beschriebenen Markierung mittels isotopem

Iodaustausch keine Angaben über Reaktionsbedingungen oder radiochemische Ausbeute gemacht wurden, ist eine Bewertung dieses Ergebnis nicht möglich.

Zusammenfassend ist festzustellen, daß die direkte elektrophile Radioiodierung der in den Kapiteln 3.4.1 – 3.4.5 beschriebenen Radiotracer mittels Metallsalzen in TFA sowie NCS in TFMSS gut möglich ist. Trotz der stark aziden Reaktionsbedingungen bei Verwendung von NCS in TFMSS sind para-Methoxy-N-methylbenzamid, MT, Dexetimid und L-750,667 mit befriedigenden bis guten radiochemischen Ausbeuten markierbar. Der Vorteil der Methode besteht darin, daß erstmalig auch Tracer mit nicht aktivierten Phenylresten einfach direkt markiert werden können. Die elektrophile Markierung mittels Metallsalzen führt bei schwach aktivierten Verbindungen wie para-Methoxy-N-methylbenzamid und PPA zu hohen radiochemischen Ausbeuten. Nicht aktivierte Tracer wie Dexetimid und L-750,667 oder oxidationsempfindliche Vorläufer wie MT sind mit dieser Methode nicht markierbar.

Gerade zur Evaluierung neuer Radiotracer ist es günstig, diese zunächst mit möglichst einfachen Methoden verfügbar zu machen. Die direkten elektrophilen Markierungsmethoden sind aufgrund der einfachen, schnellen Durchführbarkeit, ohne aufwendige Synthesen metallorganischer oder halogenierter Vorläufermoleküle am besten geeignet, auch wenn durch andere Methoden unter Umständen höhere radiochemische Ausbeuten erzielt werden können. Falls sich für den neuen Radiotracer eine Eignung herausstellt, können über Demetallierungsreaktionen oder Cu(I)-unterstützten Halogenaustauschreaktionen die radiochemischen Ausbeuten für eine Routineherstellung gegebenenfalls optimiert werden.

4 Experimenteller Teil

4.1 Verwendete Chemikalien und Charakterisierungsmethoden

Die verwendeten Chemikalien und Lösungsmittel für die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Synthesen sind in Tabelle 4.1 aufgeführt. Wenn nicht anders angegeben, wurden die Chemikalien direkt und ohne weitere Vorbehandlung eingesetzt.

Tabelle 4.1: Eingesetzte Chemikalien und Lösungsmittel

Verbindung	Hersteller	Qualität
Acetonitril	Merck	zur Analyse
Aktivkohle	Merck	zur G.C.
Anilin	Fluka	p.a.
p-Anisolychlorid	Fluka	$\geq 97 \%$
Argon	Messer Griesheim	99,99 %
Benzamid	Aldrich	99 %
Benzoessäure	Aldrich	zur Analyse
Benzol	Aldrich	99%
Butyllithium (in Hexan)	Aldrich	1,6 M
Blei(IV)acetat	Aldrich	99,99 %
Cer(IV)triflat	Aldrich	98 %
Chloramin-T	Merck	zur Synthese
Chlorbenzol	Aldrich	99 %
2-Chloriodbenzol	Aldrich	99 %
3-Chloriodbenzol	Aldrich	98 %
4-Chloriodbenzol	Aldrich	99 %
N-Chlorsuccinimid	Aldrich	98 %
Diisopropylethylamin	Fluka	p.a.
Dichlormethan	Merck	p.a.
Diethylether	Merck	zur Analyse
N,N-Dimethylanilin	Fluka	99 %
Dioxan	Merck	zur Analyse

Tabelle 4.1 Fortsetzung: Eingesetzte Chemikalien und Lösungsmittel

Verbindung	Hersteller	Qualität
Eisen(III)bromid	Aldrich	98 %
Essigsäure	Riedel-de Hën	p.a. 98 %
Ethylacetat	Riedel-de Hën	absolut
Ethanol	Riedel-de Hën	zur Analyse
Helium	Messer Griesheim	6.0
Heptan	Fluka	99,5 %
Hexan	Merck	zur Synthese
Iod, doppelt sublimiert	Merck	zur Analyse
Iodogen™	Pierce	zur Synthese
2-Iodanisol	Aldrich	98 %
3-Iodanisol	Aldrich	99 %
4-Iodanisol	Aldrich	99 %
2-Iodbenzoesäure	Aldrich	98 %
3-Iodbenzoesäure	Aldrich	98 %
4-Iodbenzoesäure	Aldrich	98 %
Iodbenzol	Aldrich	98 %
2-Iodnitrobenzol	Aldrich	98 %
3-Iodnitrobenzol	Aldrich	99 %
4-Iodnitrobenzol	Aldrich	98 %
2-Iodphenol	Aldrich	98 %
3-Iodphenol	Aldrich	98 %
4-Iodphenol	Aldrich	99 %
N-Iodsuccinimid	Aldrich	95 %
2-Iodtoluol	Aldrich	98 %
3-Iodtoluol	Aldrich	99 %
4-Iodtoluol	Aldrich	99 %
Kaliumdichromat	Merck	p.a.
Kaliumpermanganat	Merck	p.a.
Mangan(III)acetat	Aldrich	97 %
Methanol	Riedel-de Hën	zur Analyse
Methylamin	Fluka	zur Synthese

Tabelle 4.1-1 Fortsetzung: Eingesetzte Chemikalien und Lösungsmittel

Verbindung	Hersteller	Qualität
L- α -Methyltyrosin	Aldrich	98%
Natriumborhydrid	Fluka	97%
Natriumhydroxid	Merck	97%
Natriumhydrogencarbonat	Merck	p.a.
Natriumiodid	Merck	99 %
Natriumpyrosulfit	Fluka	p.a.
Natriumsulfat	Merck	p.a.
Nitrobenzol	Fluka	p.a.
Phenol	Merck	zur Analyse
Ruthenium(III)chlorid	Aldrich	97 %
Salzsäure	Riedel-de Hæn	p.a.
Silbertriflat	Fluka	98 %
Tetrahydrofuran	Merck	p.a.
Thalliumtrifluoracetat	Aldrich	techn.
Toluol	Merck	p.a.
Triethylamin	Aldrich	99 %
Trifluoressigsäure	Merck	p.a.
Trifluormethansulfonsäure	Fluka	98 %
Wasserstoffperoxid	Merck	30 %

Die Verbindungen 2-Iodbenzamid, 3-Iodbenzamid, 4-Iodbenzamid, 3-Iod-L- α -methyltyrosin, 15-(Phenyl)pentadecansäure, 15-(p-Iodphenyl)pentadecansäure, Dextimid, 4-Ioddextimid, 3-([4-Phenyl-piperazin-1-yl]-methyl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]-pyridin und 3-([4-(p-Iodphenyl)-piperazin-1-yl]-methyl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]-pyridin waren von früheren Studien im Haus vorhanden. Sie wurden nach entsprechender HPLC-chromatographischer Kontrolle für die verschiedenen Radiosynthesen bzw. -analysen verwendet

Natrium[^{131}I]iodidlösung (IBS 30) wurde von Amersham Buchler bezogen. Das Radioisotop wurde als Radioiodid in alkalischer NaOH-Lösung mit einer spezifischen Volumenradioaktivität von $1,84 \cdot 10^6$ [Bq/ml] angeliefert und sofort unter Inertgas gesetzt. Aliquote dieser Lösung wurden ohne weitere Behandlung zur Markierung verwendet.

Die Charakterisierung der synthetisierten Ausgangs- und Referenzsubstanzen erfolgte durch ^1H -NMR- und IR-Spektroskopie sowie mittels Massenspektrometrie. Außerdem wurden die Schmelzpunkte der einzelnen Verbindungen ermittelt. Für diese Untersuchungen standen folgende Geräte zur Verfügung:

^1H -NMR-Spektroskopie

Die Aufnahme der NMR-Spektren erfolgte mit einem 200 MHz-Gerät der Firma Bruker (Typ Avance-200). Die chemische Verschiebung ist in δ (ppm) angegeben.

IR-Spektroskopie

Zur Aufnahme der IR-Spektren wurde ein Gerät der Firma Shimadzu (Typ IR-460) verwendet. Alle Verbindungen wurden als Kaliumbromid-Preßling oder in Dichlormethan vermessen.

Schmelzpunktbestimmung

Die Aufnahme erfolgte mit einem Gerät der Firma Mettler (Typ FP 61). Die angegebenen Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

Massenspektrometrie

Die Aufnahme erfolgte mit einem Gerät der Firma Thermoquest (Typ Automass Multi III). Die Proben wurden entweder mittels gaschromatographischer Kopplung (LC/MS-Mode) durch das Electrospray-Verfahren in die Gasphase überführt und anschließend durch Detektion positiver Ionen vermessen (Cone-Spannung 38 V) oder direkt durch Elektronenstoßionisation bei einer Elektronenenergie von 70 eV ionisiert und analysiert.

Aktivitätsbestimmung

Die Radioaktivität wurde in einem Gammacounter der Firma Packard (Typ Minaxi γ , Auto-Gamma 5000 Series) gemessen.

Auf die im Rahmen der [^{131}I]Iod-Iodierungen zu analytischen und präparativen Zwecken eingesetzten Chromatographieverfahren wird in Kapitel 4.4 eingegangen.

4.2 Darstellung der Referenzverbindungen und Markierungsvorläufer

4-Methoxy-N-methylbenzamid [nach 248]

Eine Lösung von 1,7 g (10 mmol) Anisolychlorid in 20 ml abs. Acetonitril wird bei 0°C innerhalb von 30 Minuten zu 100 ml (80 mmol) einer 8 M Lösung von Methylamin in Ethanol getropft. Man taut über Nacht auf und evaporiert das Lösungsmittel im Vakuum. Der Rückstand wird zweimal mit 50 ml Dichlormethan extrahiert. Der Extrakt wird mit je 50 ml einer ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung ausgeschüttelt, mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Man erhält 4-Methoxy-N-methylbenzamid als weiße Kristalle in quantitativer Ausbeute.

Smp.: 120,2°C (Lit.: 120°C [249])

¹H-NMR (CDCl₃): 3 ppm (d, 3H, N-CH₃), 3,9 ppm (s, 3H, O-CH₃), 6,2 ppm (s, 1H, NH), 6,9 – 7,9 ppm (m, 4H, C₄H₄)

IR (KBr, cm⁻¹): 3350, 2835, 1934, 1624, 1603, 1557, 1507, 1409, 1253, 1030, 847

MS (m/z): M⁺ = 165, 135 (M⁺ – 30), 107 (M⁺ 135 – 28), 92 (M⁺ 107 – 15), 77 (M⁺ 107 – 30)

2-Iod-4-methoxy-N-methylbenzamid [nach 249, 250]

Unter Argon werden 0,5 g (3 mmol) 4-Methoxy-N-methylbenzamid in 10 ml abs. Diethylether gelöst und zum Rückfluß erhitzt. Zu der Lösung werden innerhalb von 10 Minuten 5 ml (8 mmol) einer 1,6 M Lösung von Butyllithium in Hexan zugetropft und die Mischung 45 Minuten am Rückfluß gerührt. Anschließend tropft man langsam eine Lösung von 1,6 g (6 mmol) Iod in 10 ml abs. Diethylether hinzu und erhitzt zum Rückfluß. Nach 2 Stunden wird die Reaktion abgebrochen und die Lösung mit 20 ml Wasser versetzt. Die Etherphase wird abgetrennt, die wäßrige Phase dreimal mit 50 ml Diethylether gewaschen und die vereinigten Etherphasen mit je 50 ml Wasser, verdünnter Natriumthiosulfat-Lösung und Wasser gewaschen. Man trocknet die organische Phase über Natriumsulfat und entfernt das Lösungsmittel. Der Rückstand wird in der Wärme in wenig Essigsäureanhydrid gelöst und das Produkt durch Zugabe von n-Hexan ausgefällt. Man erhält 0,1 g (10 %) an 2-Iod-4-methoxy-N-methylbenzamid als weiße Kristalle.

Smp.: 132,7°C

¹H-NMR (CDCl₃): 3 ppm (d, 3H, N-CH₃), 3,8 ppm (s, 3H, O-CH₃), 5,8 ppm (s, 1H, NH), 6,9 – 7,3 ppm (m, 3H, C₄H₃)

IR (CHCl_3 , cm^{-1}): 3275, 1877, 1630, 1590, 1556, 1406, 1022, 820

LC/MS-Mode (m/z): ($M^+ + 1 = 292$)

3-Iod-4-methoxy-N-methylbenzamid [nach 98, 104]

Unter Argon werden 3 g (5,5 mmol) Thallium(III)trifluoracetat in 10 ml Trifluoressigsäure gelöst. Die Lösung wird mit 1 g (6,6 mmol) 4-Methoxy-N-methylbenzamid versetzt und 72 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend gibt man eine Lösung von 7,66 g (46 mmol) Kaliumiodid in 15 ml Wasser hinzu, läßt 15 Minuten bei Raumtemperatur rühren und versetzt die Lösung mit 1 g Natriumbisulfit. Nach weiteren 15 Minuten wird der Niederschlag abfiltriert und gründlich mit Aceton gewaschen. Nach Entfernen des Lösungsmittels erhält man 0,9 g (50 %) 3-Iod-4-methoxy-N-methylbenzamid als weiße Kristalle.

Smp.: 143,6°C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 2,7 ppm (d, 3H, N-CH₃), 3,9 ppm (s, 3H, O-CH₃), 7 – 8,3 ppm (m, 3H, C₄H₃), 8,5 ppm (s, 1H, NH)

IR (KBr, cm^{-1}): 3335, 1914, 1805, 1628, 1597, 1557, 1487, 1407, 1273, 1044, 815

MS (m/z): $M^+ = 291$, 261 ($M^+ - 30$), 106 ($M^+ 261 - 127 - 28$), 91 ($M^+ 106 - 15$), 76 ($M^+ 106 - 30$)

4.3 Trägerarme Radiosynthesen

Alle Radiosynthesen werden in Quarzglasgefäßen mit Isogewinde (GL 14) durchgeführt. Die Gefäße sind mit teflonbeschichteten Magnetrührstäbchen versehen und haben einen Innendurchmesser von 11 mm und eine Höhe von 60 bzw. 30 mm. Als Verschuß werden teflonbeschichtete Septen eingesetzt. Die Reaktionstemperatur wird durch ein Kontaktthermometer gesteuertes Ölbad eingestellt. Als Inertgas wird Argon verwendet, das über eine Kanüle zugeführt werden kann. Aliquots der Reaktionslösung werden über das Septum mit einer Hamiltonspritze entnommen und mittels Radio-HPLC untersucht.

4.3.1 Radiosynthesen mittels Metallsalzen in TFA

Alle Synthesen mit n.c.a. [^{131}I]Iodid werden unter wasserfreien Bedingungen unter Inertgas ausgeführt. Daher wird im ersten Schritt die eingesetzte wäßrige [^{131}I]Iodidlösung mit 25 μl einer Lösung aus 50 mM Natriumbisulfit in 200 mM NaOH versetzt und innerhalb 5 Minuten mit einem Argon-Gasstrom getrocknet. Im Falle TFA-löslicher Metallsalze werden zusätzlich 5 μl (1 μmol) einer Lösung aus 200 mM Natriumbromid in 2N NaOH hinzugegeben, um die Bildung radioaktiver Nebenprodukte zu vermeiden (siehe Kapitel 3.1.2), worauf jedoch verzichtet wird, wenn die Radiosynthese mittels Zugabe von Iodidträger durchgeführt wird. Die Verwendung der alkalischen Bisulfitlösung während der Trocknung dient der Vermeidung von ^{131}I -Verlusten, die einerseits durch Bildung von flüchtigem [^{131}I]HI und andererseits durch Oxidation des Radioiodids zu ebenfalls flüchtigem [^{131}I]I₂ auftreten können. Üblicherweise wird mit 2 μl (1 MBq [$\cong$ 27 μCi]) ^{131}I -Radioiodidlösung gearbeitet.

TFA-lösliche Metallsalze

Definierte Mengen der aromatischen Modellverbindung und des Metallsalzes werden in je 150 μl TFA nacheinander in ein Reaktionsgefäß gegeben, in dem das Radioiodid nach dem oben beschriebenen Verfahren vorgelegt ist. Die Lösung wird eine bestimmte Reaktionszeit bei Raumtemperatur gerührt. Zur Analyse der Reaktion werden 20 μl Proben entnommen, in 150 μl THF gegeben und nach 3 Minuten mit einem Überschuß an in wäßriger NaOH gelöstem Reduktionsmittel versetzt. Bevor die Probe mittels Radio-HPLC analysiert wurde, erfolgte eine Neutralisation mit Essigsäure (siehe Tabelle 4.2). Im Falle einer Radio-GC Analyse wird die in THF befindliche Probe nach 3 Minuten mit Diisopropylethylamin

neutralisiert. Wenn nicht anders beschrieben (siehe Kapitel 3.1.1) wird zur Analyse des Reaktionsgemisches mittels Radio-HPLC das in Tabelle 4.2 aufgeführte Schema 1 und für Radioanalysen mittels Radio-GC das Schema 4 verwendet.

TFA-unlösliche Metallsalze

Eine definierte Menge des festen Metallsalzes wird in ein Reaktionsgefäß gegeben, in dem das Radioiodid nach dem oben beschriebenen Verfahren vorgelegt ist und mit einer definierten Menge der aromatischen Modellverbindung in 300 µl TFA versetzt. Die Radiosynthese und die Probenaufarbeitung erfolgt wie für TFA-lösliche Metallsalze beschrieben (siehe Tabelle 4.2).

Die optimalen Reaktionsbedingungen für Metallsalz-assistierte Radioiodierungen sind in Kapitel 3.1.5 angegeben.

Tabelle 4.2: Schemata der Probenaufarbeitung Metallsalz-assistierter Radioiodierungen

Schema 1	Schema 2	Schema 3	Schema 4	Schema 5
150 µl THF	150 µl THF	150 µl THF	150 µl THF	150 µl THF
Wartezeit: 3 min	Wartezeit: 3 min	Wartezeit: 3 min	Wartezeit: 3 min	
150 µl alkalische NaBH ₃ CN ^a	150 µl alkalische Na ₂ S ₂ O ₅ ^a	150 µl 2N NaOH	110 µl Diiso- propylethylamin	
Wartezeit: 3 min	Wartezeit: 3 min	Wartezeit: 3 min		
15 µl Essigsäure	15 µl Essigsäure	15 µl Essigsäure		

^a Konzentration der Reduktionsmittel: 50 mM in 2 N NaOH

Radiosynthesen zur Analyse des Nebenprodukts

Die Radiosynthesen erfolgten nach dem für TFA-lösliche Metallsalze beschriebenen Verfahren ohne Zugabe aromatischer Modellverbindungen. Zur Radioiodierung wird eine Lösung aus 50 mM (7,5 µmol) des Oxidationsmittels in 300 µl TFA 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die zur Radiosynthese verwendeten Oxidationsmittel sind oben in Tabelle 3.4 aufgeführt.

4.3.2 Radiosynthesen mittels NCS in TFMSS

Eine definierte Menge NCS wird in ein Reaktionsgefäß gegeben und mit einer definierten Menge der aromatischen Modellverbindung in 500 µl TFMSS versetzt. Anschließend werden 2 µl (1 MBq $\cong$ 27 µCi) wäßrige [131 I]Iodidlösung mittels einer Hamiltonspritze hinzugegeben und die Lösung für eine bestimmte Reaktionszeit bei einer definierten Temperatur gerührt. Zur Analyse der Reaktion werden 20 µl Proben entnommen, in 150 µl THF oder H₂O gegeben und nach 3 Minuten mit einem Überschuß an in wäßriger NaOH gelöstem Reduktionsmittel versetzt. Bevor die Probe analysiert wurde, erfolgte eine Neutralisation mit Essigsäure (siehe Tabelle 4.3). Wenn nicht anders beschrieben (siehe Kapitel 3.2.1) wird zur Analyse des Reaktionsgemisches mittels Radio-HPLC oder Radio-GC immer das in Tabelle 4.3 gezeigte Schema 6 mit THF verwendet. Die optimalen Reaktionsbedingungen sind oben in Tabelle 3.11 angegeben.

Tabelle 4.3: Schemata der Probenaufarbeitung für Radioiodierungen mittels NCS in TFMSS

Schema 6	Schema 7	Schema 8	Schema 9
150 µl THF oder H ₂ O	150 µl THF oder H ₂ O	150 µl THF oder H ₂ O	150 µl THF oder H ₂ O
Wartezeit: 3 min	Wartezeit: 3 min	Wartezeit: 3 min	
150 µl alkalische Na ₂ S ₂ O ₅ ^a	150 µl alkalische NaBH ₃ CN ^a	150 µl 2N NaOH	
Wartezeit: 3 min	Wartezeit: 3 min	Wartezeit: 3 min	
15 µl Essigsäure	15 µl Essigsäure	15 µl Essigsäure	

^a Konzentration der Reduktionsmittel: 50 mM in 2 N NaOH

4.3.3 Radiosynthesen ausgewählter Tracer

Radiosynthesen mittels Blei(IV)acetat und Cer(IV)triflat

Die Radiosynthese erfolgt nach dem unter Kapitel 4.3.1 beschriebenen Verfahren bei Raumtemperatur. Zur Radioiodierung werden Lösungen aus 45 mM (6,75 µmol) Blei(IV)acetat und 50 mM (7,5 µmol) Vorläuferverbindung in jeweils 150 µl TFA oder 22,5 µmol festes Cer(IV)triflat und eine Lösung aus 25 mM (7,5 µmol) Vorläuferverbindung in 300 µl TFA verwendet.

Radiosynthesen mittels NCS in TFMSS

Die Radiosynthesen erfolgen nach dem unter Kapitel 4.3.3 beschriebenen Verfahren bei Raumtemperatur. Es werden 2 g (15 µmol) NCS mit 500 µl einer 1 M (0,5 mmol) Lösung der Vorläuferverbindung in TFMSS umgesetzt.

Die an den aromatischen Modellverbindungen bestimmten optimalen Reaktionsbedingungen wurden zur Markierung der in Kapitel 3.4 beschriebenen Biomoleküle angewandt und sind in Tabelle 4.4 zusammengefaßt.

Tabelle 4.4: Reaktionsbedingungen zur Synthese der beschriebenen Radiotracer

	Ce(CF ₃ SO ₃) ₄ in TFA	Pb(OAc) ₄ in TFA	NCS in TFMSS
3-[¹³¹ I]Iod-4-methoxy-N-methylbenzamid	Reaktionszeit: 15 min 1 µmol NaI	Reaktionszeit: 15 min 1 µmol NaI	Reaktionszeit: 15 min n.c.a. Synthese
3-[¹³¹ I]Iod- L-α-methyltyrosin	Reaktionszeit: 15 min n.c.a. Synthese	Keine Markierung möglich	Reaktionszeit: 3 min n.c.a. Synthese
15-(p-[¹³¹ I]Iodphenyl)pentadecansäure	Reaktionszeit: 1 min n.c.a. Synthese	Reaktionszeit: 15 min n.c.a. Synthese	Reaktionszeit: 15 min n.c.a. Synthese
4-[¹³¹ I]Ioddexetimid	Keine Markierung möglich	Keine Markierung möglich	Reaktionszeit: 2 h n.c.a. Synthese
[¹³¹ I]Iod-L-750, 667	Keine Markierung möglich	Keine Markierung möglich	Reaktionszeit: 15 min n.c.a. Synthese

4.4 Analytische Verfahren

4.4.1 Radiohochleistungsflüssigkeitschromatographie

Alle Reaktionsgemische der Radiosynthesen wurden mit Hilfe der Radio-Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC, **H**igh **P**erformance **L**iquid **C**hromatography) oder der Radio-Gaschromatographie aufgetrennt und analysiert (vergleiche Kapitel 4.4.2). Die zweifelsfreie Zuordnung der trägerarmen markierten Verbindungen gelang durch Vergleich der Retentionszeiten der radioaktiven Peaks mit den durch UV-Detektion bestimmten Retentionszeiten der makroskopischen Standards.

Das HPLC-System bestand aus einer HPLC-Pumpe (Fa. Knauer, Typ 64) und einem UV/VIS-Photometer (Fa. Knauer) mit konstanter Wellenlänge von 254 nm. Zur Probenaufgabe wurde ein Rheodyne-Injektor (Typ 7125) mit einer Probenschleife von 500 µl eingesetzt. Die kontinuierlichen Radioaktivitätsmessungen erfolgten mittels eines NaI(Tl)-Bohrlochkristalldetektor (EG&G Ortec) mit dazugehörendem Photomultiplier (EG&G Ortec, Modell 276 Photomultiplier Base), welcher dem UV/VIS-Detektor nachgeschaltet wurde. Die Bestimmung der radiochemischen Ausbeute erfolgte mit Hilfe von drei Aliquots gleichen Volumens aus der Meßprobe. Hierzu war zwischen der Trennsäule und UV/VIS-Detektor ein zweiter Injektor mit Probenschleife von 200 µl angeordnet, um Adsorptionsverluste auf der Trennsäule auszuschließen.

Das UV/VIS-Photometer und der NaI(Tl)-Bohrloch Szintillationsdetektor waren mit einem PC verbunden, welcher durch eine Software (Ramona) der Firma Nuklear Interface (Datentechnik für Strahlenmeßgeräte GmbH) quantitative Aussagen der Meßdaten ermöglichte.

Die zur Trennung verwendeten Säulen sind in Tabelle 4.5 zusammengestellt.

Tabelle 4.5: Zusammenstellung der zur Radio-HPLC-Trennung verwendeten Säulen

Nr.	Größe* [mm]	Flow [ml/min]	Material	Hersteller
S1	250 x 4	1,0	Multisorb RP 18-7	CS-Chromatographieservice, Düren
S2	250 x 4	1,0	Cyclobond III	Alltech (Astech)
S3	150 x 4,6	1,0	Cosmosil 5 NPE	Waters
S4	125 x 8	5,0	ODS-3	CS-Chromatographieservice, Düren

*Größenangaben: Länge x Innendurchmesser

Für die Bestimmung der radiochemischen Gesamtausbeuten der radioiodierten Arene (Summe aller Isomeren) wurde Säule S1 verwendet. Die Isomerenverteilung der radioiodierten aromatischen Modellverbindungen wurden mit den Säulen S1 – S3 bzw. mittels Radio-GC ermittelt (Kapitel 4.4.2). S3 und S4 wurden ausschließlich zur Bestimmung der radiochemischen Ausbeuten der isomeren [^{131}I]Iodnitrobenzole bzw. von 4-[^{131}I]Ioddexetimid verwendet. Alle Trennungen wurden bei Raumtemperatur unter isokratischen Bedingungen durchgeführt. In Tabelle 4.6 sind die k' -Werte der Edukte und ihrer isomeren Iodderivate mit den entsprechenden Trennbedingungen zusammengefaßt.

Tabelle 4.6: k' -Werte und HPLC-Trennbedingungen der Referenzverbindungen

Verbindung	Säule	Eluens (v/v)	k' -Wert
Anisol	S1	MeOH/H ₂ O (70/30)	0,2
2-Iodanisol	S1		2,5
3-, 4-Iodanisol	S1		4,0
Toluol	S1	MeOH/H ₂ O	0,5
2-, 3-, 4-Iodtoluol	S1	(80/20)	2,5
Phenol	S1	MeOH/H ₂ O (50/50)	0,6
2-Iodphenol	S1		3,8
3-, 4-Iodphenol	S1		5,5
Phenol	S2	CH ₃ CN/H ₂ O/	0,7
2-Iodphenol*	S2	Triethylammoniumacetat	2,5
3-Iodphenol*	S2	(10/89/1)	3,3
4-Iodphenol*	S2	pH 7	4,4
Chlorbenzol	S1	MeOH/H ₂ O (70/30)	1,6
2-Chloriodbenzol	S1		4,9
3-Chloriodbenzol	S1		6,6
4-Chloriodbenzol	S1		6,0
Benzamid	S1	MeOH/H ₂ O (40/60)	0,8
2-Iodbenzamid	S1		1,1
3-, 4-Iodbenzamid	S1		4,8
Benzamid	S2	CH ₃ CN/H ₂ O/	1,4
2-Iodbenzamid	S2	Triethylammoniumacetat	1,8
3-Iodbenzamid	S2	(10/89/1)	5,0
4-Iodbenzamid	S2	pH 7	6,5

Tabelle 4.6 Fortsetzung: k' -Werte und HPLC-Trennbedingungen der Referenzverbindungen

Verbindung	Säule	Eluens (v/v)	k' -Wert
Benzoessäure	S1	MeOH/H ₂ O (40/60)	0,3
2-Iodbenzoessäure	S1		0,6
3-, 4-Iodbenzoessäure	S1		4,0
Benzoessäure	S2	CH ₃ CN/H ₂ O/ Triethylammoniumacetat (10/89/1) pH 7	0,7
2-Iodbenzoessäure	S2		0,9
3-Iodbenzoessäure	S2		2,6
4-Iodbenzoessäure	S2		3,4
Nitrobenzol	S1	MeOH/H ₂ O (70/30)	0,6
2-Iodnitrobenzol	S1		1,2
3-, 4-Iodnitrobenzol	S1		2,3
Nitrobenzol	S3	MeOH/H ₂ O (70/30)	1,3
2-Iodnitrobenzol	S3		1,7
3-Iodnitrobenzol	S3		2,1
4-Iodnitrobenzol	S3		2,6
Benzol	S1	MeOH/H ₂ O (805/15)	0,5
Iodbenzol	S1		1,2
Benzol	S1	MeOH/H ₂ O (80/20)	0,4
Iodbenzol	S1		2,7
Benzol	S1	MeOH/H ₂ O (70/30)	1,5
Iodbenzol	S1		3,7
Benzol	S1	MeOH/H ₂ O (50/50)	7,3
Iodbenzol	S1		22,5
Benzol	S2	MeOH/H ₂ O (40/60)	0,8
Iodbenzol	S2		13
4-Methoxy-N-methylbenzamid	S1	MeOH/H ₂ O (40/60)	0,8
2-Iod-4-methoxy-N-methylbenzamid	S1		1,5
3-Iod-4-methoxy-N-methylbenzamid	S1		3,4

Tabelle 4.6 Fortsetzung: k' -Werte und HPLC-Trennbedingungen der Referenzverbindungen

Verbindung	Säule	Eluens (v/v)	k' -Wert
L- α -Methyltyrosin	S1	H ₂ O/EtOH/AcOH (87,5/10/2,5)	0,4
3-Iod-L- α -methyltyrosin	S1	0,04 N Ammoniumacetat	0,9
15-(phenyl)penta- decansäure	S1		1,8
15-(p-Iodphenyl)- pentadecansäure	S1	ACN/H ₂ O/AcOH (89,9/10/0,1)	3,3
Dexetimid	S4	ACN/H ₂ O (50/50)	0,3
4-Ioddexetimid	S4	0,1 N Ammoniumacetat	2,5
L-750, 667	S1	MeOH/H ₂ O (70/30)	1,7
Iod-L-750, 667	S1	0,1 N Ammoniumformiat	7,7

* Peaks nicht vollständig voneinander getrennt

4.4.2 Radiogaschromatographie

Der verwendete Gaschromatograph war ein mit Wärmeleitfähigkeitsdetektor (WLD) ausgestatteter „HP 6890 Series“ der Firma Hewlett Packard. Der Nachweis der Referenzverbindung erfolgte über den WLD, welcher an einem PC mit Meßwerterfassungs- und Auswerteprogramm (Ramona) der Firma Nuklear Interface (Datentechnik für Strahlenmeßgeräte GmbH) angeschlossen war. Das radioaktive Produkt wurde an Aktivkohle adsorbiert [251], um so dessen Radioaktivität in einem Gammacounter der Firma Packard (Typ: Minaxi γ , Auto-Gamma 5000 Series) zu messen. Zur Bestimmung der radiochemischen Ausbeute wurden jeweils drei Aliquots gleichen Volumens aus der Meßprobe in ein mit Aktivkohle gefülltes Röhrchen gegeben. Die adsorbierte Aktivität wurde so unter den gleichen geometrischen Bedingungen gemessen wie die gaschromatographisch aufgetrennten Markierungsprodukte.

Als Trägergas wurde in allen Fällen Helium verwendet. Die Temperatur des Einspritzblocks betrug 220°C, die des Wärmeleitfähigkeitsdetektors 260°C. Aufgrund der hohen Temperatur des Einspritzblocks kam es zur teilweisen Zersetzung der radioiodierten Produkte, weshalb nur die Isomerenverhältnisse der radioiodierten Benzolderivate mittels Radio-GC bestimmt

wurden, während die radiochemischen Gesamtausbeuten durch Radio-HPLC ermittelt wurden. Eine thermische Isomerisierung der markierten Benzolderivate konnte nicht beobachtet werden.

Zur gaschromatographischen Trennung der Referenzverbindungen wurden folgende Säulen verwendet:

- Säule S5: Glas, 4 mm Innendurchmesser, 8 m Länge, Säulentemperatur 115°C, Gasstrom 100 ml/min; Füllung: 20 % Azoxydianisol auf Chromosorb W-AW-DMCS, 60-80 mesh [252].
- Säule S6: Glas, 4 mm Innendurchmesser, 4 m Länge, Säulentemperatur 175°C, Gasstrom 100 ml/min; Füllung: 6 % Bentone 38, 20 % Siliconöl DC 200 auf Chromosorb W-AW-DMCS, 60-80 mesh [253].
- Säule S7: Glas, 4 mm Innendurchmesser, 2 m Länge; Säulentemperatur 150°C, Gasstrom 25 ml/min; Füllung: 20 % SF-96 auf Chromosorb W-AW-DMCS, 60-80 mesh.

In Tabelle 4.7 sind die absoluten und relativen Retentionszeiten der Edukte und ihrer isomeren Iodderivate zusammengefaßt.

Tabelle 4.7: Absolute (t_{net}) und reaktive (r) Retentionszeiten für die Trennung der Referenzverbindungen

	Säule	t_{net} [min]	r
Benzol	S5	3,32	1,0
Iodbenzol	S5	19,25	5,8
Benzol	S6	1,17	1,0
Iodbenzol	S6	4,33	3,7
Benzol	S7	1,77	1,0
Iodbenzol	S7	6,77	3,8
Toluol	S5	3,14	1,0
ortho-Iodtoluol	S5	28,80	9,2
meta-Iodtoluol	S5	33,74	10,7
para-Iodtoluol	S5	40,16	12,8
Anisol	S6	2,90	1,0
ortho-Iodanisol	S6	40,20	13,9
meta-Iodanisol	S6	26,90	9,3
para-Iodanisol	S6	23,10	8,0

4.4.3 Radiodünnschichtchromatographie

Die Trennung einiger radioaktiver Reaktionslösungen erfolgte mittels Dünnschichtchromatographie (siehe Tabelle 4.8). Dazu wurden 1 – 2 µl der Proben auf Dünnschichtmaterial (Merck Si-60-F₂₄ auf Aluminiumfolie) aufgetragen und mit den in Tabelle 4.8 angegebenen Laufmitteln getrennt. Anschließend wurden die Proben am Autoradiographen InstantImager™ (Packard) ausgewertet.

Tabelle 4.8: R_f – Werte und Laufmittel der Dünnschichtchromatographie von Referenzverbindungen

Verbindung	Laufmittel	R _f - Wert
Toluol	Ethylacetat/Hexan	0,25
Iodtoluol	(20/80)	0,58
Benzol	Heptan	0,12
Iodbenzol	(100)	0,71
Benzamid	Ethylacetat/Hexan	0,37
Iodbenzamid	(50/50)	0,63

4.5 Bestimmung der spezifischen Aktivität am Beispiel von n.c.a. [¹³¹I]Iodbenzol

Zur Ermittlung der spezifischen Aktivität müssen die Masse der radioiodierten Verbindung (Träger) sowie ihre absolute Aktivität bestimmt werden. Aus beiden Werten kann dann die spezifische Aktivität durch Verhältnisbildung berechnet werden. Die spezifische Aktivität wurde am Beispiel der Radiosynthese von [¹³¹I]Iodbenzol mit Cer(IV)triflat in TFA und mit NCS in TFMSS mittels HPLC bestimmt.

Die Menge an isotopem Träger wurde durch HPLC bestimmt. Hierzu wurde über eine Verdünnungsreihe des Iodbenzols eine Eichgerade bis zur Nachweisgrenze des UV-Detektors aufgenommen, so daß über die Fläche des Peaks die Substanzmasse bestimmt werden konnte. Alle Messungen wurden bei einer Wellenlänge des UV-Detektors von 254 nm durchgeführt (siehe Abbildung 4.1).

Die absolute Aktivität des [¹³¹I]Radioiods wurde mit einem geeichten Curiemeter der Firma CAPINTEC (Radioisotop Calibrator CRC-10) gemessen. Die ermittelte spezifische Aktivität bezüglich des isotopen Trägers lag bei beiden Radioiodierungsmethoden in der Größenordnung von 5,6 TBq/mmol (150 Ci/mmol). Dieser Wert wurde basierend auf der

Nachweisgrenze des UV-Detektors bestimmt und stellt somit einen Grenzwert für die minimale erreichbare spezifische Aktivität dar, der jedoch mit früher gemessenen spezifischen Aktivitäten recht gut übereinstimmt [136]. Bei einer Markierung mit dem Isotop ^{123}I würde dies einer spezifischen Aktivität von ca. 90 TBq/mmol (2400 Ci/mmol) entsprechen, die selbst für die *in vivo* Anwendung entsprechend radioiodierter Rezeptorliganden und Enzyminhibitoren ausreicht.

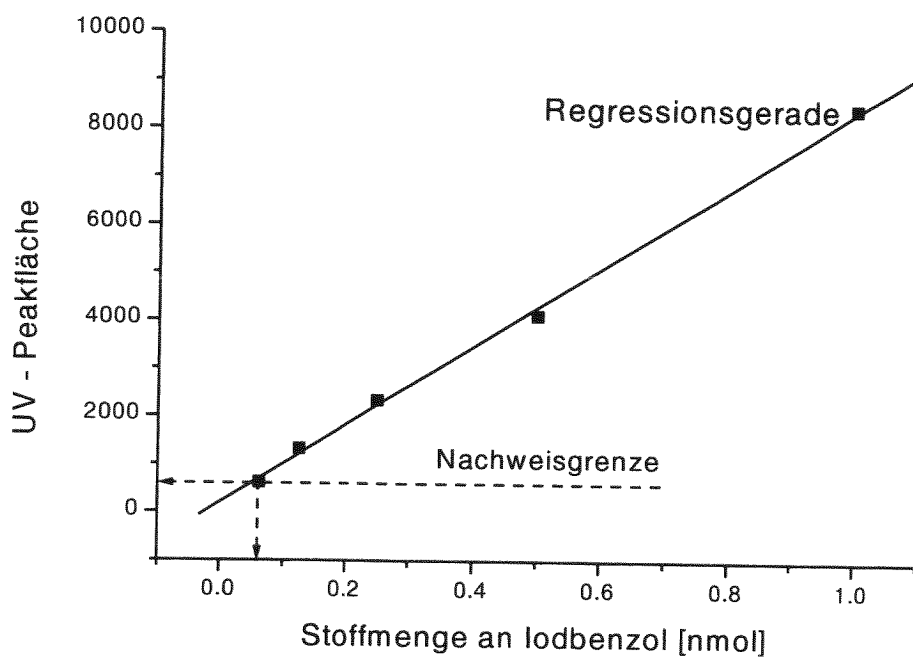


Abbildung. 4.1: Eichgerade zur Bestimmung der Masse an Iodbenzol mittels HPLC
Trennbedingungen: RP 18, Methanol/Wasser (80/20) (v/v); Flußrate:
1 ml/min, UV: 254 nm

5 Zusammenfassung

Aufgrund der vielseitigen *in vitro* und *in vivo* Anwendungen radioiodierter Verbindungen in der biomedizinischen Forschung und in der nuklearmedizinischen Heilkunde wurden neue Methoden der direkten elektrophilen trägerarmen (n.c.a.) Radioiodierung an deaktivierten (elektronenarmen) aromatischen Modellverbindungen entwickelt und in mechanistischer Hinsicht systematisch evaluiert. Hierbei wurden zur *in situ* Oxidation von [131 I]Iodid Metallsalze in Trifluoressigsäure (TFA) und N-Chlorsuccinimid (NCS) in Trifluormethansulfonsäure (TFMSS) eingesetzt. Zur Identifizierung der n.c.a. Reaktionsprodukte wurden insbesondere die Radiohochleistungsflüssigkeits- und die Radiogaschromatographie verwendet. Mit iodierten Standardsubstanzen der erwarteten n.c.a. Produkte wurden dazu geeignete Trennbedingungen erarbeitet.

Zunächst wurde der Einsatz von Metallsalzen im Lösungsmittel TFA genauer untersucht. Dabei kamen TFA-lösliches Blei(IV)acetat, Mangan(III)acetat, Silbertriflat, Kaliumpermanganat und TFA-unlösliche Metallsalze wie Cer(IV)triflat, Ruthenium(III)chlorid, Eisen(III)bromid, Kaliumdichromat zum Einsatz. Mit Blei(IV)acetat und Cer(IV)triflat als typischen Beispielen für beide Gruppen wurde an Benzol als nicht aktiviertem Modellaromat die Abhängigkeit der radiochemischen Ausbeute von den Mengen an Metallsalz und Edukt, von der Reaktionszeit, von der Menge an zugesetztem Wasser und vom Zusatz an Bromid- und Iodidträger systematisch untersucht. Als Ergebnis konnte das bisher praktisch nicht iodierbare Benzol unter optimierten Reaktionsbedingungen durch Blei(IV)acetat und Cer(IV)triflat mit radiochemischen Ausbeuten von etwa 82 % bzw. 64 % markiert werden. Die Bildung eines Nebenprodukts bei TFA-löslichen Salzen, das analytisch nicht von [131 I]Iodbenzol unterscheidbar war, konnte durch Zugabe von Bromidträger unterdrückt werden.

Unterschiede zwischen beiden Metallsalzen ergaben sich durch die notwendige Reaktionsführung der Radioiodierung im homogenen und heterogenen Reaktionssystem. Im Vergleich zu Blei(IV)acetat mußte, um die Oxidationsrate durch Erhöhung der Metallsalzoberfläche zu steigern, eine fünffach höhere Stoffmenge an Cer(IV)triflat zum Erreichen der maximalen radiochemischen Ausbeute eingesetzt werden. Da bei letzterem unter n.c.a. Bedingungen wahrscheinlich die Markierung durch Adsorption des Radioiodids an der Metallsalzoberfläche gehemmt ist, konnte die radiochemische Ausbeute an [131 I]Iodbenzol nur durch Zugabe von Trägeriodid auf über 90 % gesteigert werden. Cer(IV)triflat-assistierte Radioiodierungen zeigten eine hohe Wasserempfindlichkeit, was auf ein verändertes Oxidationspotential des Metallsalzes in wäßrigen Lösungen hindeutet.

Die Radioiodierung monosubstituierter Modellaromaten mittels Blei(IV)acetat ergab für die aktivierten Aromaten Anisol und Toluol sehr hohe radiochemische Ausbeuten zwischen 70 %

und 80 %. Im Falle von Cer(IV)triflat wurden mit diesen Arenen radiochemische Ausbeuten von etwa 60 % erreicht; allerdings konnte mit diesem Oxidationsmittel sogar das schwach deaktivierte Chlorbenzol mit Ausbeuten von etwa 35 % markiert werden. Die Zugabe von Trägeriodid führte, wahrscheinlich durch Kompensation von Adsorptionseffekten, zu einer Steigerung der radiochemischen Ausbeuten von [^{131}I]Iodtoluol, [^{131}I]Iodbenzol und [^{131}I]Iodchlorbenzol auf etwa 90 %. Bei Verwendung von Blei(IV)acetat war dieser Effekt der Iodidträgerzugabe nicht erkennbar, jedoch wurde ebenfalls eine Markierung von Chlorbenzol mit einer Ausbeute von 60 % möglich. Die Radioiodierung des stark aktivierten Phenols verlief mit beiden Metallsalzen aufgrund oxidativer Zersetzung des Edukts nur mit mäßigen Ausbeuten zwischen 30 % und 50 %. Die Isomeren ausbeuten aller radioiodierten Modellaromaten entsprachen bei beiden Metallsalzen einem elektrophilen Mechanismus.

Unter jeweils optimierten Reaktionsbedingungen wurde die n.c.a. Radioiodierung von Benzol und Toluol mit den anderen TFA-löslichen und TFA-unlöslichen Metallsalzen durchgeführt. Die Radioiodierung von z.B. Toluol führte bei Verwendung des TFA-löslichen Blei(IV)acetats und des TFA-unlöslichen Kaliumdichromats mit etwa 80 % zu den höchsten radiochemischen Ausbeuten. Die Radioiodierung von Benzol gelang, außer bei Verwendung der TFA-löslichen Silber- und Mangansalze, ebenfalls mit hohen radiochemischen Ausbeuten. Die hohen radiochemischen Ausbeuten bei der n.c.a. Radioiodierung monosubstituierter Benzolderivate in TFA wurde auf die intermediäre Bildung von [^{131}I]Trifluoracetylhypoiodit als stark elektrophiler Iodierungsspezies zurückgeführt. Die Radioiodierung entspricht sowohl für TFA-lösliche als auch für TFA-unlösliche Metallsalze einem elektrophilen Reaktionsmechanismus und ist nur in TFA mit hohen radiochemischen Ausbeuten möglich. Die radiochemische Gesamtausbeute hängt dabei von der Konzentration des *in situ* gebildeten Trifluoracetylhypoiodits ab, die wiederum durch das Oxidationspotential der Metallsalze in TFA bestimmt wird. Der Reaktionsmechanismus bleibt sowohl unter n.c.a. Bedingungen als auch unter geträgerten Reaktionsbedingungen für beide Metallsalze unverändert, wodurch ebenfalls die schon unter equimolaren Reaktionsbedingungen beschriebene Bildung des Trifluoracetylhypoiodits auch unter n.c.a. Bedingungen nahegelegt wird.

Mit Hilfe von NCS in TFMSS wurde untersucht, ob die direkte elektrophile n.c.a. Radioiodierung auch an deaktivierten aromatischen Systemen möglich ist. An der schwach deaktivierten Modellverbindung Chlorbenzol wurde systematisch die Abhängigkeit der radiochemischen Ausbeute von der Reaktionszeit, von den Stoffmengen an NCS und Chlorbenzol, von der Reaktionstemperatur, von der Menge an zugesetztem Wasser und vom Zusatz an Iodidträger untersucht. Unter optimierten Reaktionsbedingungen konnte Chlorbenzol innerhalb von 15 Minuten bei Raumtemperatur mit einer radiochemischen Ausbeute von etwa 75 % markiert werden.

Die Markierung ergab hohe radiochemische Ausbeuten von etwa 85 % für schwach aktivierte Aromaten wie Toluol und nahm im Einklang mit einem elektrophilen Reaktionsmechanismus in der Reihenfolge der Substituenten $\text{CH}_3 > \text{H} > \text{Cl} > \text{COOH}$ bis auf 38 % bei Nitrobenzol ab. Somit konnte die angestrebte n.c.a. Markierung stark deaktivierter Aromaten wie Benzoesäure und Nitrobenzol erreicht werden, wobei durch Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 75°C die radiochemische Ausbeute für beide Verbindungen sogar auf 70 % gesteigert werden konnte. Mit dieser Methode ist erstmals die direkte elektrophile n.c.a. Radioiodierung deaktivierter Aromaten mit hohen radiochemischen Ausbeuten möglich. Entsprechend einem elektrophilen Reaktionsmechanismus zeigten alle aktivierten Aromaten und Chlorbenzol eine ortho/para-Isomerenverteilung, wohingegen alle deaktivierten Benzolderivate ausschließlich in meta-Position markiert wurden.

Der Reaktionsmechanismus verläuft auch bei Verwendung von NCS in TFMSS über die Bildung von $[\text{}^{131}\text{I}]\text{Hypoiodit}$. Im Lösungsmittel TFMSS wird entsprechend Triflylhypoiodit erzeugt, das in seiner protosolvatisierten Form als hoch reaktive Iodierungsspezies auch makroskopisch zur elektrophilen Radioiodierung deaktivierter Aromaten geeignet ist. Der Reaktionsmechanismus, der bereits unter equimolaren Reaktionsbedingungen aufgeklärt wurde, hat auch unter n.c.a. Bedingungen Gültigkeit, da hier gezeigt werden konnte, daß bei Zugabe von Trägeriodid der Radioiodierungsmechanismus unverändert bleibt.

Mit Hilfe der neuen Methoden konnten auch komplexere aromatische Tracer synthetisiert werden, die zum Teil bisher nicht einer direkten n.c.a. Radioiodierung zugänglich waren. So gelang es, 4-Methoxy-N-methylbenzamid, die Grundstruktur melanomanreichernder Tracer, sowohl mittels NCS in TFMSS als auch durch geträgerte Radiosynthesen mittels Metallsalzen in TFA mit radiochemischen Ausbeuten von etwa 70 % zu iodieren. Die Radioiodierung von L- α -Methyltyrosin, das zur Darstellung von Hirntumoren und zur selektiven Bestimmung des zerebralen Aminosäuretransport genutzt wird, konnte über die NCS-Methode mit einer radiochemischen Ausbeute von 75 % markiert werden. Aufgrund oxidativer Zersetzung des Vorläufers war die Markierung von L- α -Methyltyrosin mittels Metallsalzen nur schlecht möglich. Hohe radiochemische Ausbeuten bis zu 70 % konnten weiterhin bei der Metallsalz-assistierten Radioiodierung der zur Darstellung des Herzmuskels eingesetzten Fettsäure 15-Phenylpentadecansäure erreicht werden. Bei Verwendung von NCS in TFMSS wurden in diesem Fall radiochemische Ausbeuten von etwa 40 % erzielt. Dexetimol, das zur *in vivo* Abbildung von muskarinischen cholinergen Rezeptoren im Gehirn dient, sowie L-750,667, ein Dopamin-D₄ Rezeptor Antagonist, konnten ausschließlich mittels NCS in TFMSS mit radiochemischen Ausbeuten von etwa 40 % direkt radioiodiert werden, was eine aufwendige Synthese metallorganischer Vorläufermoleküle zur Markierung erspart.

6 Literatur

- [1] Hevesy G.; in: Adventures in radiation research. The collected papers of Georg Hevesy. Pergamon Press, Oxford, 11 (1962).
- [2] Brucer M.; A chronology of nuclear medicine. Mallinckrodt Medical Heritage Publications, Inc., St.Louis (1990).
- [3] Stöcklin G., Qaim S.M., Rösch F.; The impact of radioactivity on medicine. *Radiochimica Acta* **70/71**, 249 (1995).
- [4] Stöcklin G.; Erzeugung künstlicher Radionuklide. S.25 in „Ullmanns Encyklopädie der technischen Chemie.“ Bd 20. Erzeugung künstlicher Radionuklide. VCH, Weinheim, 25 (1981).
- [5] Bremer K.H.; Anwendung von Radionukliden in der Medizin. S.59 in „Ullmanns Encyklopädie der technischen Chemie.“ Bd 20. Erzeugung künstlicher Radionuklide. VCH, Weinheim, 25 (1981).
- [6] Coenen H.H.; Radiopharmazeutische Chemie: Grundlagen zur in vivo Untersuchung molekularer Vorgänge mit PET. *Der Nuklearmediziner* **17**, 203 (1994).
- [7] Stöcklin G.; PET Radiopharmaka: Chemie von Herz und Hirn von außen betrachtet. *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **34**, 1057 (1986).
- [8] Pagani M., Stone-Elander S., Larsson S.A.; Alternative positron emission tomography with non-conventional positron emitters: Effects of their physical properties on image quality and potential clinical applications. *Eur. J. Nucl. Med.* **24**, 1301 (1997).
- [9] Gallagher B.M., Fowler J.S., Gutterson N.I., McGregor R.R., Wan C.N., Wolf A.P.; Metabolic trapping as a principle of radiopharmaceutical design: Some factors for the biodistribution of [^{18}F]2-fluoro-2-deoxy-D-glucose. *J. Nucl. Med.* **30**, 359 (1978).
- [10] Reivich M., Kuhl D.E., Wolf A.P., Grennberg J., Phelps M.E., Ido T., Casella V., Fowler J.S., Hoffman E.J., Alavi A., Som P., Sokoloff L.; The [^{18}F]fluoro-deoxyglucose method for the measurement of local glucose utilization in man. *Circ. Res.* **44**, 127 (1979).

- [11] Phelps M.E., Huang S.C., Hoffman E.J., Selin C., Sokoloff L., Kuhl D.E.; Tomographic measurement of local glucose metabolic rate in humans with [^{18}F]2-fluoro-2-deoxy-D-glucose: Validation of method. *Ann. Neurol.* **6**, 371 (1979).
- [12] Knapp F.F., Mirzadeh S.; The continuing important role of radionuclide generator systems for nuclear medicine. *Eur. J. Nucl. Med.* **21**, 1151 (1994).
- [13] Phelps M.E., Mazziotta J., Schelbert H.; Positron emission tomography and autoradiography. Raven Press, New York (1986).
- [14] Wienhard K., Wagner R., Heiss W.D.; PET-Grundlagen und Anwendungen der Positronen-Emissions-Tomography. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg (1989).
- [15] McCarthy T.J., Schwarz S.W., Welch M.J.; Nuclear medicine and positron emission tomography: An overview. *J. Chem. Educ.* **71**, 830 (1994).
- [16] Stöcklin G.; Emissions-Computertomographie mit kurzlebigen zyklotron-produzierten Radiopharmaka. S.31 in „Handbuch der medizinischen Radiologie.“ Bd XV/1b, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York (1988).
- [17] Qaim S.M.; Nuclear data relevant to cyclotron produced short-lived medical radioisotopes. *Radiochimica Acta* **30**, 147 (1982).
- [18] Stöcklin G., Pike V.W. (Eds.); Radiopharmaceuticals for positron emission tomography. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, Boston, London (1993).
- [19] Hohn A., Herzog H., Qaim S.M., Tellmann L., Coenen H.H.; Comparative studies on the production of $^{120\text{g}}\text{I}$ and phantom measurements with PET. *J. Labelled Cpd. Radiopharm.* **42**, 25 (1999).
- [20] Anderson C.J., Welch M.J.; Radiometal-labeled agents (non-technetium) for diagnostic imaging. *Chem. Rev.* **99**, 2219 (1999).
- [21] Ache H.J.; Chemie des Positrons und Positroniums. *Angew. Chem.* **84**, 234 (1972).
- [22] Ter-Pogossian M.M., Raichle M.E., Sobel B.E.; Tomographie mit radioaktiv markierten Substanzen. *Spekt. der Wissenschaften* **12**, 121 (1980).
- [23] Kupferschläger J., Bilger K., Müller-Schauenburg W., Bares R.; Theorie und Praxis der Abschwächungskorrektur. *Der Nuklearmediziner* **22**, 97 (1999).

- [24] Schicha H.; Kompendium der Nuklearmedizin. Schattauer-Verlag, Stuttgart, New York (1991).
- [25] Seevers R.H., Counsell R.E.; Radioiodination techniques for small organic molecules. *Chem. Rev.* **82**, 575 (1982).
- [26] Coenen H.H., Moerlein S.M., Stöcklin G.; No-carrier-added radiohalogenation methods with heavy halogens. *Radiochimica Acta* **34**, 47 (1983).
- [27] Stöcklin G.; Bromine-77 and iodine-123 radiopharmaceuticals. *Appl. Radiat. Isot.* **28**, 131 (1977).
- [28] Bourguignon M.H., Pauwels E.K.J., Loch C., Mazière B.; Iodine-123 labelled radiopharmaceuticals and single-photon-emission-tomography: a natural liaison. *Eur. J. Nucl. Med.* **24**, 331 (1997).
- [29] Dewanjee M.K. Radioiodination: Theory, Practice and Biomedical Applications. Kluwer Academic, Boston. (1991).
- [30] Qaim S.M., Stöcklin G.; Production of some medically important short-lived neutron-deficient radioisotopes of halogens. *Radiochimica Acta* **34**, 25 (1983).
- [31] Tárkányi F., Qaim S.M., Stöcklin G., Sajjad M., Lambrecht R.M., Schweickert H.; Excitation functions of (p, 2n) and (p, pn) reactions and differential and integral yields of ^{123}I in proton induced nuclear reactions on highly enriched ^{124}Xe . *Appl. Radiat. Isot.* **42**, 221 (1991).
- [32] Michael H., Rosezin H., Apelt H., Blessing G., Knieper J., Qaim S.M.; Some technical improvements in the production of Iod-123 via the $^{124}\text{Te}(p, 2n)^{123}\text{I}$ reaction at a compact cyclotron. *Appl. Radiat. Isot.* **32**, 581 (1981).
- [33] Qaim S.M.; Recent developments in the production of F-18, Br-75, -76 and -77 and I-123, *Appl. Radiat. Isot.* **37**, 803 (1986).
- [34] Muhsen S.F., Garber D.I.; Neutron Cross Sections (BNL 325). Third Edition, Volume I, Brookhaven National Laboratory, (1973).
- [35] Hunter D.H., Zhu X.; Polymer-supported radiopharmaceuticals: [^{131}I]MIBG and [^{123}I]MIBG. *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **42**, 653 (1999).
- [36] Farah K., Farouk N.; Electrophilic radioiodination of tyrosine derivatives. *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **41**, 255 (1998).

- [37] Sintas J.A., Vitale A.A.; Iodination, radioiodination and spectroscopic identification of β -carboline derivatives. *J. Labelled Cpd. Radiopharm.* **42**, 409 (1999).
- [38] Langen K., Coenen H.H., Roosen N., Kling P., Muzik O., Herzog H., Kuvert T., Stöcklin G, Feinendegen L.E.; SPECT studies of brain tumors with L-3-[^{123}I]iodo- α -methyltyrosine: Comparison with PET, ^{124}IMT and first clinical results. *J. Nucl. Med.* **31**, 281 (1990).
- [39] Coenen H.H., Dutschka K., Farahati J., Geworski L., Müller S.P., Reiners C.; N.c.a. radiosynthesis of [$^{123}, ^{124}\text{I}$] β -CIT, plasma analysis and pharmacokintic studies with SPECT and PET. *Nucl. Med. Biol.* **22**, 977 (1995).
- [40] Pentlow K.S., Graham M.C., Lambrecht R.M., Daghighian F., Bacharach S.L., Bendriem B, Finn R.D., Jordan K., Kalaigian H., Karp J.S., Robeson W.R., Larson S.M.; Quantitative imaging of iodine-124 with PET: *J. Nucl. Med.* **37**, 1557 (1996).
- [41] Guenther I., Wyer L., Knust E.J., Finn R.D., Kozirowski J., Weinreich R.; Radiosynthesis and quality assurance of 5-[^{124}I]iodo-2'-deoxyuridine for functional PET imaging of cell proliferation. *Nucl. Med. Biol.* **25**, 359 (1998).
- [42] Kondo K., Lambrecht R.M., Wolf A.P.; ^{123}I production for radiopharmaceuticals-XX. Excitation functions of the $^{124}\text{Te}(\text{d}, 2\text{n})^{123}\text{I}$ and $^{124}\text{Te}(\text{p}, \text{n})^{124}\text{I}$ reactions and effect of target enrichment on radionuclidic purity. *Appl. Radiat. Isot.* **28**, 395 (1977).
- [43] Lambrecht R.M., Sajjad M., Qureshi M.A., Al-Yanbawi S.J.; Production of ^{124}I . *J. Radioanal. Nucl. Chem. Letts.* **127**, 143 (1988).
- [44] Scholten B., Kovacs Z., Tárkányi F., Qaim S.M.; Excitation functions of $^{124}\text{Te}(\text{p}, \text{xn})^{124}, ^{123}\text{I}$ reactions from 6 to 31 MeV with specail reference to the production of ^{124}I at a small cyclotron. *Appl. Radiat. Isot.* **46**, 255 (1995).
- [45] Weinreich R., Knust E.J.; Quality assurance of iodine-124 produced via the nuclear reaction $^{124}\text{Te}(\text{d}, 2\text{n})^{124}\text{I}$. *J. Radioanal. Nucl. Chem. Letts.* **213**, 253 (1996).
- [46] Hohn A., Scholten B., Coenen H.H., Qaim S.M.; Excitation functions of (p, xn) reactions on highly enriched ^{122}Te : Relevance to the production of $^{120\text{g}}\text{I}$. *Appl. Radiat. Isot.* **49**, 93 (1998).
- [47] Hohn A., Coenen H.H., Qaim S.M.; Nuclear data relevant to the production of $^{120\text{g}}\text{I}$ via the ^{120}Te (p, n)-process at a small-sized cyclotron. *Appl. Radiat. Isot.* **49**, 1493 (1998).

- [48] Lieser K.H.; Einführung in die Kernchemie. 3. Auflage, Verlag Chemie GmbH, Weinheim (1980).
- [49] Moerlein S.M.; Regiospecific aromatic radioiodination via no-carrier-added copper(I) chloride-assisted iododebromination. *Radiochimica Acta* **50**, 55 (1990).
- [50] Doran D.M., Spar I.L.; Oxidative iodine monochloride iodination technique. *J. Immunol. Methods* **39**, 155 (1980).
- [51] Lambrecht R.M., Mantescu C., Redvanly C., Wolf A.P.; Preparation of high-purity carrier-free ^{123}I -iodine-monochloride as iodination reagent for synthesis of radiopharmaceuticals, IV. *J. Nucl. Med.* **13**, 266 (1972).
- [52] Coenen H.H., Thinius O., Dutschka K.; Iodine monofluoride: a new reagent for n.c.a. radioiodination of arenes in comparison to I_2 , IBr , ICl . *J. Labelled Cpd. Radiopharm.* **37**, 137 (1995).
- [53] Thinius O., Dutschka K., Coenen H.H.; Reactivity of iodine monofluoride on sub-micromolar scale with arenes. *Tetrahedron Lett.* **35**, 9701 (1994).
- [54] Rozen S., Zamir D.; A novel aromatic iodination method using F_2 . *J. Org. Chem.* **55**, 3552 (1990).
- [55] Jirousek L.; On the chemical nature of iodinating species. *J. Radioanal. Chem.* **65**, 139 (1981).
- [56] Coenen H.H., Petzold G., Stöcklin G.; Recent studies of radiobromination and –iodination (nca) with chloramine-T and dichloramine-T in aqueous and organic solvents. *J. Labelled Cpd. Radiopharm.* **19**, 1580 (1982).
- [57] Petzold G.S.; Untersuchungen zur elektrophilen Radiobromierung und –iodierung aromatischer Verbindungen mit N-Halogenverbindungen ohne Trägerzusatz. *Dissertation Universität zu Köln, Berichte der Kernforschungsanlage Jülich, JÜL* 1810 (1982).
- [58] Fraker P.I., Speck J.C.; Protein and cell membrane iodinations with sprangly soluble chloramide, 1,3,4,6-Tetrachloro-3 α ,6 α -diphenylglycouril. *Biophys. Res. Commun.* **80**, 849 (1978).

- [59] Youfeng H., Coenen H.H., Petzold G., Stöcklin G.; A comparative study of simple aromatic compounds via N-halosuccinimides and chloramin-T in TFAA. *J. Labelled Cpd. Radiopharm.* **19**, 807 (1982).
- [60] Coenen H.H., El-Wetery A.S., Stöcklin G.; Further studies on practically carrier-free ^{123}I -iodination and $^{75}, ^{77}\text{Br}$ -bromination of aromatic substrates. *J. Labelled Cpd. Radiopharm.* **18**, 114 (1981).
- [61] Moerlein S.M., Beyer W., Stöcklin G.; No-carrier-added radiobromination and radioiodination of aromatic rings using *in situ* generated peracetic acid. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* 779 (1988).
- [62] Mennicke E., Hennecken H., Holschbach M., Coenen H.H.; N.c.a. radioiodination of weakly activated arenes using thallium-tris(trifluoroacetate). *J. Labelled Cpd. Radiopharm.* **40**, 107 (1997).
- [63] Mennicke E., Hennecken H., Holschbach M., Coenen H.H.; Thallium-tris(trifluoroacetate): A powerful reagent for the n.c.a. radioiodination of weakly activated arenes. *Eur. J. Nucl. Med.* **25**, 843 (1998).
- [64] Gadek A., Mordarski M.; Enzymatic method of incorporation of I-125 into DNA. *Archivum Immunologiae et therapiae experimentalis* **31**, 541 (1983).
- [65] Hadi U.A.M., Malcome-Lawes D.J., Oldham G.; The labelling of small molecules with radioiodine. *Appl. Radiat. Isot.* **29**, 621 (1978).
- [66] Sammon P.J., Stansbury M., Stahr G.; Micro-electrolytic iodination of polypeptide hormones. *Appl. Radiat. Isot.* **30**, 359 (1979).
- [67] Teare F.W., Rosenberg R.A.; Micro-electrolytic radioiodination of polypeptide hormones to high specific activity. *Appl. Radiat. Isot.* **29**, 567 (1978).
- [68] Chen P., Hussain A., Tai H.H.; An improved method of radioiodination with CAT. *Analytical Biochem.* **219**, 159 (1994).
- [69] Hussain A., Awad R., Crooks P.A., Dittert L.W.; Chloramine-T in radiolabeling techniques. I. Kinetics and mechanism of the reaction between chloramin-T and amino acids. *Analytical Biochem.* **214**, 495 (1993).

- [70] Krummeich C., Holschbach M., Stöcklin G.; Direct n.c.a. elektrophilic radioiodination of tyrosine analogues; their *in vivo* stability and brain-uptake in mice. *Appl. Radiat. Isot.* **45**, 929 (1994).
- [71] Krummeich C., Holschbach M., Stöcklin G.; Convenient direct NCA eletrophilic radioiodination of arenes using Iodo-gen™. *Appl. Radiat. Isot.* **47**, 489 (1996).
- [72] Krummeich C., Holschbach M.; Kit preparation of n.c.a. 3-[¹²³I]iodo-L-α-methyltyrosine [¹²³I]IMT, 3-[¹²³I]iodo-O-methyl-L-tyrosine [¹²³I]OMIT and 3-[¹²³I]iodo-O-methyl-L-α-methyltyrosine [¹²³I]OMIMT using Sep-Pak™ C-18 cartridges. *Appl. Radiat. Isot.* **46**, 921 (1995).
- [73] Schmidt D., Langen K.-J., Herzog H., Wirths J., Holschbach M., Kiwit J.C.W., Ziemons K., Coenen H.H., Müller-Gärtner H.-W.; Whole-body kinetics and dosimetry of L-3-[¹²³I]iodo-α-methyltyrosine. *Eur. J. Nucl. Med.* **24**, 1162 (1997).
- [74] Langen K.-J., Clauss R.P., Holschbach M., Mühlensiepen H., Kiwit J.C.W., Zilles K., Coenen H.H., Müller-Gärtner H.-W.; Comparison of iodotyrosines and methionine uptake in a rat glioma model. *J. Nucl. Med.* **39**, 1596 (1998).
- [75] Machulla H.-J., Shanshal A., Stöcklin G.; ¹²³(¹²⁵)Xe-exposed KIO₃, a reagent for iodination with high specific activity. *Radiochimica Acta* **24**, 42 (1977).
- [76] Langen K., Roosen N., Coenen H.H., Kuikka J.T., Kuwert T., Herzog H., Stöcklin G., Feinendegen L.E.; Brain and brain tumor uptake of L-3-[¹²³I]iodo-α-methyl tyrosine: Competition with natural amino acids. *J. Nucl. Med.* **32**, 1225 (1991).
- [77] Biersack H.J., Coenen H.H., Stöcklin G., Reichmann K., Bockisch A., Oehr P., Kashab M., Rollmann O.; Imaging of brain tumors with L-3-[¹²³I]iodo-α-methyl tyrosine and SPECT. *J. Nucl. Med.* **30**, 110 (1989).
- [78] Raderer M., Kurtaran A., Yang Q., Meghdadi S., Vorbeck F., Hejna M., Angelberger P., Kornek G., Pidlich J., Scheithauer W., Virgolini I.; Iodine-123-vasoactive intestinal peptide receptor scanning in patients with pancreatic cancer. *J. Nucl. Med.* **39**, 1570 (1998).
- [79] Bier D., Dutschka K., Knust E.J.; Radiochemical synthesis of [¹²³I]2-iodo-lisuride for dopamine D₂-Receptor studies. *Nucl. Med. Biol.* **23**, 373 (1996).

- [80] Wang T.S.T., Malaspina D., van Heertum R.L.; A simple method of preparation for [^{123}I](S)-(-)-IBZM. *Appl. Radiat. Isot.* **49**, 369 (1998).
- [81] Vallabhajosula S., Hirschowitz J., Machac J.; Effect of haloperidol dose on iodine-123-IBZM brain SPECT imaging in schizophrenic patients. *J. Nucl. Med.* **38**, 203 (1997).
- [82] Kung M.-P., Kung H.F.; Peracetic acid as a superior oxidant for preparation of [^{123}I]IBZM: A potential dopamine D-2 receptor imaging agent. *J. Labelled Cpd. Radiopharm.* **27**, 691 (1989).
- [83] Eckelman W.C., Grisson M., Conklin J.; In vivo competition studies with analogues of quinuclidinyl benzilate. *J. Pharm. Sci.* **73**, 529 (1984).
- [84] Barovsky K., Brooker G.; (-)-[^{125}I]-Iodopindolol, a new highly selective radioiodinated β -adrenergic receptor antagonist: Measurement of β -receptors on intact rat astrocytoma cells. *Journal of Cyclic Nucleotide Research* **6**, 297 (1980).
- [85] Guenther I., Wyer L., Knust E.J., Finn R.D., Koziorowski J., Weinreich R.; Radiosynthesis and quality assurance of 5-[^{124}I]iodo-2'-deoxyuridine for functional PET imaging of cell proliferation. *Nucl. Med. Biol.* **25**, 359 (1998).
- [86] Kabalka G.W., Goodman M.M.; Synthesis of radiopharmaceuticals via organoboranes. S. 289-301 in „New trends in radiopharmaceutical synthesis, quality assurance and regulatory control. A.M. Emran (Ed.), Plenum Press, N.Y. (1991).
- [87] Kabalka G.W., Varma R.S.; The synthesis of radiolabeled compounds via organometallic intermediates. *Tetrahedron* **45**, 6601 (1989).
- [88] Kabalka G.W., Gooch E.E.; Synthesis of organic iodides via reaction of organoboranes with sodium iodide. *J. Org. Chem.* **46**, 2582 (1981).
- [89] Kabalka G.W., Goodman M.M., Maddox J.T.; The synthesis of radioiodinated vinyl iodides via organoborane chemistry. *J. Labelled Cpd. Radiopharm.* **32**, 201 (1993).
- [90] Moerlein S.M., Coenen H.H.; Regiospecific no-carrier-added radiobromination and radioiodination of aryltrimethyl group IVb organometallics. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* 1941 (1985).

- [91] Moerlein S.M.; Regiospecific incorporation of no-carrier-added radiobromine and radioiodine into aromatic rings via halogenodegermylation. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* 1687 (1985).
- [92] Moerlein S.M., Mathis C.A., Yano Y.; Comparative evaluation of electrophilic aromatic iododemetalation techniques for labeling radiopharmaceuticals with Iodine 122. *Appl. Radiat. Isot.* **38**, 85 (1987).
- [93] Clanton J.A. de Paulis T., Schmidt D.E., Ansari M.S., Manning R.G., Baldwin R.M., Kessler R.M.; Preparation of [^{123}I]- and [^{125}I]Epidepride: A Dopamin D-2 receptor antagonist radioligand. *J. Labelled Cpd. Radiopharm.* **29**, 745 (1991).
- [94] Ali H., Rousseau J., van Lier J.E.; Synthesis and target tissue uptake of the 7 α -Methyl and 11 β -Methoxy derivatives of the 20Z and 20E isomers of 17 α -[^{125}I]iodovinyl-2- and -4-fluoroestradiols. *J. Labelled Cpd. Radiopharm.* **32**, 225 (1993).
- [95] Canney D., Kung M.P., Guo Y.-Z., Kung H.F.; Monoamine storage site imaging agent for SPECT: Iodinated Tetrabenazine. *J. Labelled Cpd. Radiopharm.* **32**, 199 (1993).
- [96] Yu A., Serguchev R.B.; Oxidative halogenation of unsaturated compounds with variable valence metal salts. *Ukrainian Chemistry Journal* **59**, 38 (1993).
- [97] Flanagan R.J.; The synthesis of halogenated radiopharmaceuticals using organomercurials. S. 279-288 in „New trends in radiopharmaceutical synthesis, quality assurance and regulatory control.“ A.M. Emran (Ed.), Plenum Press, N.Y. (1991).
- [98] McKillop A., Taylor E.C., Fowler J.S., Zelesko M.J., Hunt J.D., McGillivray G.; Thallium in organic synthesis. X. A one-step synthesis of aryl iodides. *Tetrahedron Lett.* **29**, 2427 (1969).
- [99] Taylor E.C., McKillop A., Altland H.W.; Thallium in organic synthesis. XXXIX. A convenient synthesis of nitroaryl iodides. *J. Org. Chem.* **40**, 3441 (1975).
- [100] Braun S.L., Dürmeyer E., Vogt K.J., Vogt W.; Iodination of aniline using thallium(III)-trifluoroacetate and potassium iodide. *Z. Naturforsch., B* **38b**, 696 (1983).

- [101] McKillop A., Hunt J.D., Zelesko M.J., Fowler J.S., Taylor E.C., McGillivray G., Kienzle F.; Thallium in organic synthesis. XXII. Electrophilic aromatic thallation using thallium(III) trifluoroacetate. A simple synthesis of aromatic iodides. *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 4841 (1971).
- [102] Ishikawa N., Sekiya A.; The iodination of benzene with iodine in the Thallium(III) trifluoroacetate-trifluoroacetic acid system. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **47**, 1680 (1974).
- [103] Cambie R.C., Rutledge P.S., Smith-Palmer T., Woodgate P.D.; Selective iodination of phenols in the *ortho*-position. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* 1161 (1976).
- [104] Taylor E.C., Kienzle F., Robey R.L., McKillop A., Hunt J.D.; Thallium in organic synthesis. XXIII. Electrophilic aromatic thallation. Kinetics and applications to orientation control in the synthesis of aromatic iodides. *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 4845 (1971).
- [105] Carruthers W., Pooranamoorthy R.; 7-, 8-, 9- and 10-methylbenzo[*a*]fluorene. Preparation of *o*-iodotoluic acids via thallium(III) bistrifluoroacetates. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* 2405 (1974).
- [106] Uemura S.; Thallium(III) acetate and trifluoroacetate. S. 165-232 in „Synthetic Reagents.“ Pizey J.S. (Ed.), John Wiley & Son Ltd., New York (1983).
- [107] Uemura S.; Preparation and use of organothallium(III) compounds in organic synthesis. S. 473 532 in „The Chemistry of the Metal-Carbon Bond, Vol 4.“ Hartley F.R. (Ed.), John Wiley & Son Ltd., New York (1987).
- [108] Usyatinskii, A.Y., Bregadze V.I.; Aryl derivatives of thallium(III): Preparation and use in organic synthesis. *Rus. Chem. Rev.* **57**, 1054 (1988).
- [109] Ferraz H.M.C., Silva L.F., Vieira T. de O.; Thallium(III) in organic synthesis. *Synthesis* 2001 (1999).
- [110] Gilliland D.L., Basmadjian G.B., Marchand A.P., Hinkle G.H., Earlywine A., Ice R.D.; Iodine labelled radiopharmaceuticals from arylthallium bis(trifluoroacetate) intermediates. *J. Radioanal. Chem.* **65**, 107 (1981).

- [111] Seibyl J.P., Marek K., Sheff K., Zoghbi S., Baldwin R.M., Charney D.S., van Dyck C.H., Innis R.B.; Iodine-123- β -CIT and Iodine-123-FPCIT SPECT measurement of dopamine transporters in healthy subjects and Parkinson's patients. *J. Nucl. Med.* **39**, 1500 (1998).
- [112] Booij J, Habraken J.B.A., Bergmans P., Tissingh G., Winogrodzka A., Wolters E.C., Janssen A.G.M., Stoof J.C., van Royen E.A.; Imaging of dopamine transporters with Iodine-123-FP-CIT SPECT in healthy controls and patients with Parkinson's disease. *J. Nucl. Med.* **39**, 1879 (1998).
- [113] Kessler R.M., Ansari M.S., De Paulis T.; High affinity dopamine D₂ receptor radioligands. 1. Regional rat brain distribution of iodinated benzamides. *J. Nucl. Med.* **32**, 1593 (1991).
- [114] Katsifis A., Mardon K., McPhee M., Mattner F., Dikic B., Ridley D.; Synthesis and evaluation of [¹²³I]labelled analogues of the partial inverse agonist Ro 15-4513 for the study of diazepam-insensitive benzodiazepine receptors. *Nucl. Med. Biol.* **26**, 641 (1999).
- [115] Culbert P.A., Lu J., Adam M.J.; Regiospecific synthesis of 15-(4-[¹²³I]iodophenyl) pentadecanoic acid-IPPA via methyl 15-(4-trimethylstannylphenyl) pentadecanoate. *Appl. Radiat. Isot.* **48**, 745 (1997).
- [116] Wilson A.A., Dannals R.F., Ravert H.T., Frost J.J., Wagner H.N.; Synthesis and biological evaluation of ¹²³I and ¹²⁴I-iodo-dexetimide, a potent muscarinic cholinergic receptor antagonist. *J. Med. Chem.* **32**, 1057 (1989).
- [117] Nicholl C., Mohammed A., Hull W. E., Bubeck B., Eisenhut M.; Pharmacokinetics of iodine-123-IMBA for melanoma imaging. *J. Nucl. Med.* **38**, 127 (1997).
- [118] Mohammed A., Nicholl C., Titsch U., Eisenhut M.; Radioiodinated N-(alkylaminoalkyl)-substituted 4-methoxy-, 4-hydroxy and 4-aminobenzamides: Biological investigations for the improvement of melanoma-imaging agents. *Nucl. Med. Biol.* **24**, 373 (1997).
- [119] Sintas J.A., Vitale A.A.; Synthesis of derivatives of [I-131]phenylalkylamines for brain mapping. *J. Labelled Cpd. Radiopharm.* **41**, 53 (1998).

- [120] Lin Q., Luo H., Mokler F., Beets A.L., Ambrose K.R., McPherson D.W., Kropp J., Knapp F.F.; Effects of configuration on the myocardial uptake of radioiodinated 3-(R)-BMIPP and 3(S)-BMIPP in rats. *J. Nucl. Med.* **38**, 1434 (1997).
- [121] Gopalokrishnan G., Lee Y.W., Man S.F.P., Noujaim A.A.; Radioiodinated aliphatic amines as potential pulmonary imaging agents: I. Synthesis of ω -(4-[^{131}I]-iodophenyl)hexylamine and its β - and γ -methyl substituted analogues. *J. Labelled Cpd. Radiopharm.* **25**, 383 (1988).
- [122] Lee Y.W., Gopalokrishnan G., Man S.F.P., Noujaim A.A.; Radioiodinated aliphatic amines as potential pulmonary imaging agents: II. Synthesis of ω -(4-[^{131}I]-iodophenyl)pentylamine and its β - and γ -methyl substituted analogues. *J. Labelled Cpd. Radiopharm.* **25**, 609 (1988).
- [123] Wu J.L., David W.A., Lin T.M.; An improved method for exchange radioiodination of aryl iodides. *J. Nucl. Med.* **23**, P106 (1982).
- [124] Wieland D.M., Wu J.-L., Brown L.E., Mangner T.J., Swanson D.P., Beierwaltes W.H.; Radiolabeled adrenergic neuron-blocking agents: Adrenomedullary imaging with [^{131}I]iodobenzylguanidine. *J. Nucl. Med.* **21**, 349 (1980).
- [125] Abbadi M., Mathieu J.-P., Morin C.; A synthesis of 4-deoxy-4-iodo-D-glucose suitable for radiolabelling. *J. Labelled Cpd. Radiopharm.* **39**, 487 (1997).
- [126] Henry C., Koumanov F., Ghezzi C., Morin C., Mathieu J.-P., Vidal M., de Leiris J., Comet M., Fagret D.; [^{123}I]-6-deoxy-6-iodo-D-glucose (6DIG): A potential tracer of glucose transport. *Nucl. Med. Biol.* **24**, 527 (1997).
- [127] Koumanov F., Henry C., Ghezzi C., Mathieu J.-P., Morin C., Vidal M., de Leiris J., Comet M., Fagret D.; Biological evaluation of two anomeric glucose analogues iodinated in position 6. *Nucl. Med. Biol.* **24**, 519 (1997).
- [128] Sinn H., Maier-Borst W., Elias H.; An efficient method for routine production of *o*-iodohippuric acid labelled with ^{131}I , ^{125}I and ^{123}I . *Appl. Radiat. Isot.* **28**, 809 (1977).
- [129] Westera G., van Gilswijk H.J.M., van der Jagt P.J., Tertoolen J.F.W.; Rapid one-step preparation of ^{123}I , ^{125}I and ^{131}I -hippuran of pharmaceutical quality. *Appl. Radiat. Isot.* **29**, 339 (1978).

- [130] Gross M.D., Freitas J.E., Swanson D.P., Woodbury M.C., Suchteigert D.E., Beierwaltes W.H.; Dexamethasone-suppression adrenal scintigraphy in hyperandrogenism: Concise communication. *J. Nucl. Med.* **22**, 12 (1981).
- [131] Eisenhut M.; Simple labelling of ω -phenyl fatty acids by iodine isotope exchange. *Appl. Radiat. Isot.* **33**, 499 (1982).
- [132] Lindley J.; Copper assisted nucleophilic substitution of aryl halogen. *Tetrahedron* **40**, 1433 (1984).
- [133] Clark J.H., Jones C.W.; Reverse halogenation using supported copper(I) iodide. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1409 (1987).
- [134] Mertens J., Thomas M.; Synthesis of radioiodo-[4-(2-iodo-4-fluoro-benzoyl)piperidin-1-yl]-2'-acetonaphthone. *J. Labelled Cpd. Radiopharm.* **29**, 963 (1991).
- [135] Mertens J., Vanryckeghem W., Gysemans M., Eesels J., Finda-Panek E., Carlesen L.; New fast preparation of ^{123}I -labelled radiopharmaceuticals. *Eur. J. Nucl. Med.* **13**, 380 (1987).
- [136] Henneken H.; Zur praktisch trägerfreien (n.c.a.) Markierung von Nitroimidazol-Aminosäure-Konjugaten mit Radioiod zur tomographischen Untersuchung hypoxischer Zellen. *Dissertation Uni Köln, Berichte der Kernforschungsanlage Jülich*, JÜL 3162 (1995).
- [137] Brandau W., Niehoff T., Pulawski P., Jonas M., Dutschka K., Sciuk J, Coenen H.H., Schober O.; Structure distribution relationship of iodine-123-iodobenzamides as tracers for the detection of melanotic melanoma. *J. Nucl. Med.* **37**, 1865 (1996).
- [138] Coenen H.H., Dutschka K.P., Brandau W.; N.c.a. Cu(I)-assisted iodine-exchange on N-alkylated ortho-, meta-, and para-bromobenzamides. *J. Labelled Cpd. Radiopharm.* **35**, 222 (1994).
- [139] Dittmann H., Coenen H.H., Zölzer F., Dutschka K., Brandau W., Streffer C.; *In vitro* studies on the cellular uptake of melanoma imaging aminoalkyl-iodobenzamide derivatives (ABA). *Nucl. Med. Biol.* **26**, 51 (1999).
- [140] Farah K.; Evaluation of the reaction parameters and thermodynamics of the iodo-exchange preparation of radioiodinated 15-(p-iodophenyl) pentadecanoic acid by both solid phase and solution methods. *J. Labelled Cpd. Radiopharm.* **41**, 717 (1998).

- [141] El-Wetery A.S., El-Azoney K.M., Raieh M.; Kinetics and mechanism of the nucleophilic exchange reaction of iodide-131 with 15-(para-iodo-phenyl)-pentadecanoic acid. *J. Labelled Cpd. Radiopharm.* **39**, 987 (1997).
- [142] Sloof G.W., Visser F.C., Bax J.J., van Lingen A., Eersels J., Knapp F.F., Teule G.J.J.; Increased uptake of iodine-123-BMIPP in chronic ischemic heart disease: Comparison with fluorine-18-FDG SPECT. *J. Nucl. Med.* **39**, 255 (1998).
- [143] De Geeter F., Caveliers V., Pansar I., Bossuyt A., Franken P.R.; Effect of oral glucose loading on the biodistribution of BMIPP in normal volunteers. *J. Nucl. Med.* **39**, 1850 (1998).
- [144] El-Wetery A.S., El-Mothy, Ayyoub S., Raieh M.; Catalytic effect of copper(II)-chloride on the radioiodination of L-p-iodophenylalanine. *J. Labelled Cpd. Radiopharm.* **39**, 631 (1997).
- [145] Farah K., Farouk N.; Copper catalyzed radioiodination of 3-iodotyrosine and 4-iodophenylalanine. *J. Labelled Cpd. Radiopharm.* **39**, 915 (1997).
- [146] Prabhakar G., Mehra K.S., Ramamoorthy N., Chattopadhyay S., Oommen R., Narasimhan S., Aravindan Nair N., Gunasekaran S.; Evaluation of radioiodination of meta-iodobenzylguanidine (MIBG) catalysed by in situ generated Cu(I) and directly added Cu(II). *Appl. Radiat. Isot.* **50**, 1011 (1999).
- [147] Wafelman A.R., Konings M., Hoefnagel C., Maes R., Beijnen J.; Synthesis, radiolabelling and stability of radioiodinated m-iodo-benzylguanidine, a review. *Appl. Radiat. Isot.* **45**, 997 (1994).
- [148] Musachio J.L., Horti A., London E.D., Dannals R.F.; Synthesis of a radioiodinated analog of epibatidine: ($\pm$)-*exo*-2-(2-iodo-5-pyridyl)-7-azabicyclo[2.2.1]heptane for *in vitro* and *in vivo* studies of nicotinic acetylcholine receptors. *J. Labelled Cpd. Radiopharm.* **39**, 39 (1997).
- [149] Forche E.; Halogenverbindungen. S. 213 in „Methoden der organischen Chemie.“ Müller (Ed.), Houben Weyl Bd. 5/3 (1962).
- [150] Coenen H.H.; New radiohalogenation: an overview. S. 196 in „Progress in radiopharmacy.“ Cox P.H. (Ed.), Mastinus Nijhoff Publishers, Dordrecht (1986).

- [151] Moreau M.F., Labarre P., Foucaud A., Seguin H., Bayle M., Papon J., Madelmont J.C.; Radiosynthesis of no-carrier-added N-(4-dipropylaminobutyl)-4- $[^{125}\text{I}]$ iodobenzamide, a promising tracer for the detection of melanoma. *J. Labelled Cpd. Radiopharm.* **41**, 965 (1998).
- [152] Zeeberg B.R., Boulay S.F., Gitler M.S., Sood V.K., Reba R.C.; Correction of the stereochemical assignment of the benzoic acid center in (R)-(-)-3-quinuclidinyl (S)-(+)-4-iodobenzilate [(R,S)-4-IQNB]. *Appl. Radiat. Isot.* **48**, 463 (1997).
- [153] Falbe J., Regitz M.; Römpp Chemie Lexikon. Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York (1990).
- [154] Wichmann H.E., Schlipköter H.-W., Fülgraff G.; Handbuch der Umweltmedizin. Ecomed Fachverlag, Landsberg (1992).
- [155] Merian E. (Ed.); Metals and their compounds in the environment: Occurrence, Analysis and biological relevance. Verlag Chemie GmbH, Weinheim (1991).
- [156] Kugler H.K.; Gmelins Handbuch der anorganischen Chemie. Mangan Teil B, Verlag Chemie GmbH, Weinheim (1973).
- [157] Kugler H.K.; Gmelins Handbuch der anorganischen Chemie. Seltenerdeelemente Teil B2, Verlag Chemie GmbH, Weinheim (1976).
- [158] Buschbeck K.C.; Gmelins Handbuch der anorganischen Chemie. Silber Teil A3, Verlag Chemie GmbH, Weinheim (1971).
- [159] Mijs W.J., de Jonge C.R.H.I. (Eds.); Organic synthesis by oxidation with metal compounds. Plenum Press, New York and London (1986).
- [160] Norman R.O.C., Thomas C.B., Willson J.S.; Reactions of lead tetra-acetate. Part XXI. Acyloxylation, plumbylation, and oxidative dimerisation of some benzenoid compounds in the presence of trifluoro- or trichloro-acetic acid. *J. Chem. Soc. (B)* 518 (1971).
- [161] Campbell J.R., Kalman J.R., Pinhey J.T., Sternhell S.; Trifluoroacetoxylation of benzene derivatives with lead tetrakis(trifluoroacetate) (LTTFA) in trifluoroacetic acid (TFA). *Tetrahedron Lett.* 1763 (1972).

- [162] Bell J.C., Kalman J.R., Pinhey J.T., Sternhell S.; The chemistry of aryllead(IV)-tricarboxylates. *Tetrahedron Lett.* 853 (1974).
- [163] Pinhey J.T., Rowe B.A.; The chemistry of aryllead(IV) tricarboxylates. Reaction with β -diketones. *Aust. J. Chem.* **32**, 1561 (1979).
- [164] Norman R.O.C., Thomas B.C., Willson J.S.; Reactions of lead(IV). Part XXVIII. Oxidative coupling of methyl-substituted benzenoid compounds: Formation of biaryls and diarylmethanes in trifluoroacetic acid. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* 325 (1973).
- [165] Bell H.C., Kalman J.R., Pinhey J.T., Sternhell S.; Synthesis of biaryls by reaction of aryllead(IV) tricarboxylates with aromatic compounds. *Tetrahedron Lett.* 857 (1974).
- [166] Bell H.C., Kalman J.R., May G.L., Pinhey J.T.; The chemistry of aryllead(IV)-tricarboxylates. Reactions with aromatics to give biaryls. *Aust. J. Chem.* **32**, 1531 (1979).
- [167] March J.; Advanced organic chemistry. 4th Edition, John Wiley & Sons. New York, Chichester, Brisbane, Toronto, Singapore (1992).
- [168] Serguchev Y.A., Davydova V.G., Makhon'kov D.I., Cheprakov A.V., Beletskaya I.P.; iodination and iododitrifluoroacetoxylation of aromatic compounds in the I_2 - $Pb(OAc)_4$ - CF_3COOH system. *J. Org. Chem. USSR* **21**, 1841 (1985).
- [169] Krassowska-Swieboka, Lulinki P., Skulski L.; Aromatic iodination of activated arenes and heterocycles with lead tetraacetate as the oxidant. *Synthesis* 926 (1995).
- [170] Bowman D.F., Hewgill F.R.; Some oxidations of 3-t-butyl-4-dimethylamino phenol. *J. Chem Soc. (C)* 2164 (1969).
- [171] Kreh R.P., Spotnitz R.M., Lundquist J.T.; Selective oxidations with ceric methanesulfonate and ceric trifluoromethanesulfonate. *Tetrahedron Lett.* **28**, 1067 (1987).
- [172] Syper L.; Partial oxidation of aliphatic side chains with cerium (IV). *Tetrahedron Lett.* 4493 (1966).

- [173] Trahanovsky W.S., Robbins M.D., Smick D.; Oxidation of organic compounds with Ce(IV). XIII. Cerium(IV)-catalysed decomposition of aryldiazomethanes to cis- and trans-stilbenes. *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 2086 (1971).
- [174] Ho T.-S.; Ceric ion oxidation in organic chemistry. *Synthesis* 374 (1973).
- [175] Sugiyama T.; A mild and convenient procedure for conversion of aromatic compounds into their iodides using ammonium hexanitratocerate(IV). *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **54**, 2847 (1981).
- [176] Asakura J., Robins M.J.; Cerium(IV)-mediated halogenation at C-5 of uracil derivatives. *J. Org. Chem.* **55**, 4928 (1990).
- [177] Asakura J., Robins M.J.; Cerium(IV)-catalyzed iodination at C5 of uracil nucleotides. *Tetrahedron Lett.* **29**, 2855 (1988).
- [178] Sharma J., Singh P.K., Singh K.P., Khanna R.N.; Iodination of naphthoquinones and coumarin catalyzed by ceric ammonium and mercuric nitrates. *Organic preparations and procedures international Newton* **27**, 84 (1995).
- [179] Makhon'kov D.I., Cheprakov A.V., Rodkin M.A., Beletskaya I.P.; Oxidation by the salts of metals. VI. Oxidative iodination of aromatic substrates, promoted by Co(III), Mn(III), and Ce(IV) compounds in aqueous trifluoroacetic acid. *J. Org. Chem. USSR* **22**, 1003 (1986).
- [180] DeJesus O.T., Friedman A.M., Prasad A., Revenaugh J.R.; Preparation and purification of ⁷⁷Br-labelled p-bromospiroperidol suitable for in vivo dopamine receptor studies. *J. Labelled Cpd. Radiopharm.* **20**, 745 (1983).
- [181] Friedmann L., Fishel D.L., Shechter H.; Oxidation of alkylarenes with aqueous sodium dichromate. A useful method for preparing mono- and polyaromatic carboxylic acids. *J. Org. Chem.* **30**, 1453 (1965).
- [182] Lee D.G., Spitzer U.A.; The oxidation of ethylbenzene with aqueous sodium dichromate. *J. Org. Chem.* **34**, 1493 (1969).
- [183] Wolf J.; Chromate oxidation of alkylpiperazines. *J. Org. Chem.* **40**, 1178 (1975).
- [184] Tanaka H., Sakata I., Senju R.; Oxidative coupling reaction of phenols with dichromate. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **42**, 212 (1970).

- [185] Grigor'ev M.G., Buketova I.A., Polevshchikov P.F.; *Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.* **30**, 22 (1987).
- [186] Lulinski P., Skulski L.; The direct iodination of arenes with chromium(IV) oxide as the oxidant. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **70**, 1665 (1997).
- [187] Bromby N.G., Peters A.T., Rowe F.M.; Butylnaphthalenes and derivatives. Part I. β -tert.-butylnaphthalene. *J. Chem. Soc.* 144 (1943).
- [188] Cullis C.F., Ladbur J.W.; Kinetic studies of oxidation of organic compounds by potassium permanganate. Part IV. N- and iso-propylbenzene. *J. Chem. Soc.* 4186 (1955).
- [189] Fatiadi A.J.; The classical permanganate ion: Still a novel oxidant in organic chemistry. *Synthesis* 85 (1987).
- [190] Chaikovskii V.K., Novikov A.N.; Potassium permanganate – a convenient oxidant for direct iodination of aromatic compounds. *J. Appl. Chem. (USSR)* **57**, 121 (1984).
- [191] Chaikovskii V.K., Novikov V.T., Novikov A.N., Garifullina F.S.; Influence of n-electron-donor additives on the direct iodination of alkylbenzenes and fluoranthene. *The Journal of general Chemistry of the USSR* **55**, 797 (1985).
- [192] Gaponik P.N., Grigor'ev Y.V., Koren A.O.; Direct iodination of 1-alkyltetrazoles, a convenient method for preparation of 1-alkyl-5-iodotetrazoles. *Chemistry of heterocyclic compounds* 1407 (1989).
- [193] Chen J.-A., Lin C.-S., Liu L.K.; Iodination with potassium permanganate/hydroiodic acid/acetonitril reagent. *Journal of the Chinese Chemical Society* **43**, 95 (1996).
- [194] Melikyan G.G., Manganese(III) mediated reactions of unsaturated systems. *Synthesis* 833 (1993).
- [195] Uemura S.T.S., Okano S.; Diarylmethane formation in the reaction of various metal acetates with alkylbenzenes in the presence of perchloric acid. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* 431 (1978).
- [196] Beletskaya I.P., Dem'yanov P.I., Makhon'kov D.I., Zel'dis I.M., Burenko S.N.; Oxidation by the salts of metals. I. Anaerobic oxidation of p-toluic acid by the salts of transition metals in trifluoroacetic acid in the presence of alkali-metal halides. *J. Org. Chem. USSR* **17**, 583 (1981).

- [197] Kitamura T., Kobayashi, Taniguchi, Pappoport Z.; Vinylation of aromatic substrates with solvolytically generated trisubstituted vinyl cations. *J. Org. Chem.* **47**, 5003 (1982).
- [198] Sasaki T., Nakanishi A., Ohno M.; Synthesis of adamantane derivatives. 59. Reactions of some electrophilic adamantane derivatives with unsaturated organosilanes. *J. Org. Chem.* **47**, 3219 (1982).
- [199] Effenberger F., Sohn E., Epple G.; Carbonsäure-trifluormethansulfonsäure-anhydride als hochwirksame Acylierungsmittel. Perfluoralkansulfonsäure-katalysierte Aromatenacylierungen. *Chem. Ber.* **116**, 1195 (1983).
- [200] Jewett D.M.; A simple synthesis of [^{11}C]methyl triflate. *Appl. Radiat Isot.* **43**, 1383 (1992).
- [201] Haszeldine R.N., Sharpe A.G.; The reactions of metallic salts of acids with halogens. Part II. The interaction of silver trifluoroacetate or silver perchlorate and halogens in various solvents. *J. Chem. Soc.* 993 (1952).
- [202] Sy W.-W.; Iodination of alkylbenzenes with iodine and silver nitrite. *Tetrahedron Lett.* **30**, 3769 (1989).
- [203] Sy W.-W.; Lodge B.A., By A.W.; Aromatic iodination with iodine and silver sulfate. *Synth. Commun.* **20**, 877 (1990).
- [204] Sy W.-W.; Iodination of aromatic amines with iodine and silver sulfate. *Synth. Commun.* **22**, 3215 (1992).
- [205] Sy W.-W.; Iodination with silver sulfate and iodine. II. Uridines. *Synth. Commun.* **21**, 3391 (1991).
- [206] Sy W.-W.; Iodination of methoxyamphetamines with iodine and silver sulfate. *Tetrahedron Lett.* **34**, 6223 (1993).
- [207] Kobayashi Y., Kumadaki I., Yoshida T.; Iodination of aromatic compounds in the presence of silver trifluoromethanesulphonate. *J. Chem. Res. (S)* 215 (1977).
- [208] Adams H.R., Paik C.H., Eckelman W.C., Reba R.C.; Electrophilic iodination of aromatic rings. *J. Labelled Cpd. Radiopharm.* **19**, 1477 (1982).

- [209] Fowler J.S., MacGregor R.R., Wolf A.P.; Radiopharmaceuticals. 16. Halogenated dopamine analogs. Synthesis and radiolabeling of 6-iododopamine and tissue distribution studies in animals. *J. Med. Chem.* **19**, 356 (1976).
- [210] Seddon E.A., Seddon K.R.; The chemistry of ruthenium. S. 155. Elsevier, Amsterdam-Oxford-New York-Tokyo (1984).
- [211] Paquette L.A.; Encyclopedia of reagents for organic synthesis. John Wiley & Sons, New York, Chichester, Brisbane, Toronto, Singapore (1995).
- [212] Menkisti E., Pelizzetti E.; Reactions between iron(III) and catechol (o-dihydroxybenzene). Part I. Equilibria and kinetics of complex formation in aqueous acid solution. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* 2605 (1973).
- [213] Menkisti E., Pelizzetti E., Saini G.; Reactions between iron(III) and catechol (o-dihydroxybenzene). Part II. Equilibria and kinetics of the redox reaction in aqueous acid solution. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* 2609 (1973).
- [214] Tagawa T., Seo Y.-J., Goto S.; Liquid-phase oxidation of benzene to phenol over supported iron salts. *J. Mol. Cat.* **78**, 201 (1993).
- [215] Einhorn J., Einhorn C., Ratajczak F., Pierre J.-L.; Efficient and highly selective oxidation of primary alcohols to aldehydes by N-chlorosuccinimide mediated by oxoammonium salts. *J. Org. Chem.* **61**, 7452 (1996).
- [216] Durst H.D., Mack M.P., Wudl F.; A mild and efficient oxidizing agent for dihydroxybenzenes. *J. Org. Chem.* **40**, 268 (1975).
- [217] Mignani G., Morel D., Grass F.; A one-pot preparation of α -halo-carbonyl and α -halo-sulfonyl compounds by halo-deacylation. *Tetrahedron Lett.* **28**, 5505 (1987).
- [218] Goldberg Y., Alper H.; Biphasic electrophilic halogenation of activated aromatics and heteroaromatics with N-halosuccinimides catalyzed by perchloric acid. *J. Org. Chem.* **58**, 3072 (1993).
- [219] Nickson T.E., Roche-Dolson C.A.; A convenient procedure for the chlorination of deactivated anilines. *Synthesis* 669 (1985).

- [220] Vankar Y.D., Kumaravel G.; N-chlorosuccinimide/sodium iodide: A convenient source of N-iodosuccinimide. Synthesis of α -iodo carbonyl compounds and trans-1,2-iodoacetates. *Tetrahedron Lett.* **25**, 233 (1984).
- [221] Thiebes C., Prakash S.G.K., Ppétasis N.A., Olah G.A.; Mild preparation of haloarenes by ipso-substitution of arylboronic acid with N-halosuccinimides. *Synlett* 148 (1998).
- [222] Speicher A., Eicher T.; N-Iodosuccinimid (NIS): Ein „altes“ Reagenz mit „neuen“ Anwendungen. *J. prakt., Chem.* **340**, 278 (1998).
- [223] Carreño M.C., Ruano J.L.G., Sanz G., Toledo M.A., Urbano A.; Mild and regiospecific nuclear iodination of methoxybenzenes and naphthalenes with N-iodosuccinimide in acetonitrile. *Tetrahedron Lett.* **37**, 4081 (1996).
- [224] Bovonsombat P., Angara G.J., McNelis E.; Use of Koser's reagent for the iodination of the rings of polyalkylbenzenes. *Synlett* 131 (1992).
- [225] Olah G.A., Wang Q., Sandford G., Prakash G.K.S.; Iodination of deactivated aromatics with N-iodosuccinimide in Trifluoromethanesulfonic acid (NIS- $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$) via in situ generated superelectrophilic iodine(I) trifluoromethanesulfonate. *J. Org. Chem.* **58**, 3194 (1993).
- [226] Brown H.C., Okamoto Y.; Electrophilic substituent constants. *J. Am. Chem. Soc.* **80**, 4979 (1958).
- [227] Hanotier J., Hanotier-Bridoux M., de. Radzitzky P; Effect of strong acids on the oxidation alkylarenes by manganic and cobaltic acetates in acetic acid. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* 381 (1973).
- [228] Spitzer U.A., Toone T.W., Stewart R.; Aqueous trifluoroacetic acid as a medium for organic reactions. I. Acidity functions and the identity of the manganese(VII) species found in powerful acidic media. *Can. J. Chem.* **54**, 440 (1976).
- [229] Stewart R., Spitzer U.A; Aqueous trifluoroacetic acid as a medium for organic reactions. II. The oxidation of hydrocarbons by manganese (VII). *Can. J. Chem.* **56**, 1273 (1978).
- [230] Goosen A., Taljaard B.; Reactions of N-iodoamides: The effect of acid catalysis on aromatic iodination. *J. South African Chem.* **28**, 196 (1975).

- [231] Goosen A., Lovelock J., Taljaard B.; Reactions of N-iodoamides: A novel preparation of trifluoroacetyl hypoiodite. *J. South African Chem.* **28**, 235 (1975).
- [232] Merkushev E.B., Yudina N.D.; A simple method for the iodination of aromatic compounds. *J. Org. Chem. USSR* **17**, 2320 (1981).
- [233] Markhon'kov D.I., Cheprakov A.V., Beletskaya I.P.; Stoichiometric and catalytic oxidative iodination of aromatic compounds in the presence of nitrogen-containing oxidizing agents in aqueous trifluoroacetic acid. *J. Org. Chem. USSR* **24**, 2029 (1988).
- [234] Barnett J.R., Andrews L.J., Keefer R.M.; Trifluoroacetyl hypohalites as aromatic halogenating agents. *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 6129 (1972).
- [235] Dalziel J.R., Aubke F.; Trifluoromethanesulfonates of iodine. *Inorganic Chem.* **12**, 2707 (1973).
- [236] Coenen H.H., Machulla H.-J., Stöcklin G.; Practically carrier-free labelling of aromatic compounds with bromine-77 via N-chloro-tetrafluoro-succinimide. *J. Labelled Cpd. Radiopharm.* **16**, 891 (1979).
- [237] Coenen H.H.; Synthesis of ^{77}Br -labelled 2-(4-bromo-2,5-dimethoxyphenyl)-isopropylamine with high specific activity. *J. Labelled Cpd. Radiopharm.* **18**, 739 (1981).
- [238] Howells R.D., McCown J.D.; Trifluoromethanesulfonic acid and derivatives. *Chem. Rev.* **77**, 69 (1977).
- [239] Ding Y.S., Shiue C.-Y., Fowler J.S., Wolf A.P., Plenevaux A.; No-carrier-added (NCA) aryl[^{18}F]fluorides via the nucleophilic aromatic substitution of electron-rich aromatic rings. *J. Fluorine Chem.* **48**, 189 (1990).
- [240] Rengan R., Chakraborty P.K., Kilbourn M.R.; Can we predict reactivity for nucleophilic substitution with [^{18}F]fluoride ion ? *J. Labelled Cpd. Radiopharm.* **33**, 563 (1993).
- [241] Guth-Tougelidis B., Müller S., Mehdorn M.M., Knust E.J., Dutschka K., Reimers C.; Anreicherung von D,L-3- ^{123}I -Iod- α -Methyltyrosin in Hirntumorrezipienten. *Nuklearmedizin* **34**, 71 (1995).

- [242] Tisljar U., Kloster G., Ritzl F., Stöcklin G.; Accumulation of radioiodinated L- α -methyltyrosine in pancreas of mice: Concise Communication. *J. Nucl. Med.* **20**, 973 (1979).
- [243] Machulla H.J., Marsmann M., Dutschka K.; Biochemical concept and synthesis of a radioiodinated phenyl fatty acid for in vivo metabolic studies of the myocardium. *Eur. J. Nucl. Med.* **5**, 171 (1980).
- [244] Mertens J., Eersels J., Vanryckeghem W.; New high yield Cu(I) assisted ^{123}I radioiodination of 15(p-I-phenyl)-9-methyl-pentadecanoic acid, a potential myocardial tracer. *Eur. J. Nucl. Med.* **13**, 159 (1987).
- [245] Clau J.J., Dubois E.A., Booij J., Habraken J., de Munck J.C., van Herch M., Verbeeten B., van Royen E.A.; Demonstration of a reduction in muscarinic receptor binding in early Alzheimers disease using iodine-123 dexetimid single-photon-emission-tomography. *Eur. J. Nucl. Med.* **24**, 602 (1997).
- [246] Kulagowski J.J., Broughton H.B., Curtis N.R., Mawer I.M., Ridgill M.P., Baker R., Emms F., Freedman S.B., Marwood R., Patel S., Patel S., Ragan C.I., Leeson P.D.; 3-[[4-(4-chlorophenyl)-piperazin-1-yl]-methyl]-1H-pyrrolo[2,3-b]-pyridine: An antagonist with affinity and selectivity for the human dopamine D₄ receptor. *J. Med. Chem.* **39**, 1941 (1996).
- [247] Patel S., Patel S., Marwood R., Emms F., Marston D., Leeson P.D., Curtis N.R., Kulagowski J., Freedman S.B.; Identification and pharmacological characterization of [^{125}I]L-750,667, a novel radioligand for the dopamine D₄ receptor. *Molecular Pharmacology* **50**, 1658 (1995).
- [248] Naef R., Seebach D.; 16. Herstellung enantiomerenreiner *cis*- oder *trans*-konfigurierter 2-(*tert*-Butyl)-3-methylimidazolidin-4-one aus den Aminosäuren (S)-Alanin, (S)-Phenylalanin, (R)-Phenylglycin, (S)-Methionin, und (S)-Valin. *Helv. Chim. Acta* **68**, 135 (1985).
- [249] Narasimhan N.S., Bhide B.H.; Synthetic applications of lithiation reactions-V. Novel synthesis of methoxy isocumarins. Synthesis of ($\pm$) Mellein. *Tetrahedron* **27**, 6171 (1971).

- [250] Boltze K.-H., Dell H.-D., Jansen H.; Über 2-substituierte Resorcindimethyläther. *Ann.* **709**, 63 (1967).
- [251] Meyer G., Rössler K. Stöcklin G.; Preparation and radio gaschromatographic identification of ortho-, meta- and para-astatochloro-, astatobromo- and astatoiodobenzenes isomers. *Radiochem. Radioanal. Lett.* **21**, 247 (1975).
- [252] Meyer G.-J., Rössler K. Stöcklin G.; Reactivity and selectivity of the astatine interhalogen compounds AtCl and AtBr towards simple aromatic substrates. *Radiochimica Acta* **24**, 81 (1977).
- [253] Knust E.J., Schüller M.; Gas chromatographic separation of mono- and disubstituted benzene derivatives and of diastereoisomeric halogenoalkanes with bentone-38. *J. Chromatogr.* **114**, 207 (1975).

Teilergebnisse der vorliegenden Dissertation sind im Rahmen der folgenden Publikationen veröffentlicht worden

Originalartikel

- E. Mennicke, M. Holschbach, H.H. Coenen;
Direct n.c.a. radioiodination of weakly activated arenes using metal salts.
Radiochimica Acta **88**, 221 – 227 (2000).
- E. Mennicke, M. Holschbach, H.H. Coenen;
Direct n.c.a. electrophilic radioiodination of deactivated arenes with N-chlorosuccinimide.
J. Labelled Cpd. Radiopharm. **43**, 721 - 737 (2000).

Abstracts von Vorträgen und Postern

- E. Mennicke, M. Holschbach, H.H. Coenen;
Metal salts as in situ oxidants for the n.c.a. radioiodination of weakly activated arenes.
J. Labelled Cpd. Radiopharm. **42**, Suppl 1, 294 - 296 (1999).
- E. Mennicke, M. Holschbach, H.H. Coenen;
N.c.a. *in situ* Radioiodierung deaktivierter Arene mit N-Chlorsuccinimid in Trifluor-methansulfonsäure.
Nuklearmedizin **39**, A 36 (2000).
- E. Mennicke, M. Holschbach, H.H. Coenen;
N.c.a. radioiodination of deactivated arenes with N-chlorosuccinimide in Trifluoro-methanesulfonic acid.
J. Labelled Cpd. Radiopharm. **42**, Suppl 1, 801 - 803 (1999).

Abkürzungen

(v/v)	Volumenanteile
Ar	Aryl
A _s	spezifische Aktivität
Bq	Becquerel (Zerfälle pro Sekunde)
CAT	Chloramin-T
CAB	Chloramin-B
Ci	Curie (1Ci = 3,7·10 ¹⁰ Bq)
c.a.	carrier-added (unter Trägerzusatz)
c.f.	carrier-free (trägerfrei)
DC	Dünnschichtchromatographie
DCT	Dichloramin-T
EC	Electron capture (Elektroneneinfang)
GC	Gaschromatographie
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
IR	Infrarot
IT	Isomeric transition (Isomerer Übergang)
k	Geschwindigkeitkonstante
NCS	N-Chlorsuccinimid
NBS	N-Bromsuccinimid
NCTFS	N-Chlortetrafluorsuccinimid
NIS	N-Iodsuccinimid
n.c.a.	non-carrier-added (ohne Trägerzusatz, trägerarm)
NMR	Kernmagnetische Resonanz
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
RCA	Radiochemische Ausbeute
RT	Raumtemperatur
SPET	Einzel-Photonen-Emissions-Tomographie
TFA	Trifluoressigsäure
TFAA	Trifluoressigsäureanhydrid
TFMSS	Trifluormethansulfonsäure
THF	Tetrahydrofuran

Danksagung

Herrn Prof. Dr. H.H. Coenen gilt mein besonderer Dank für die interessante Themenstellung, die begleitenden konstruktiven Diskussionen und Anregungen sowie die Schaffung der ausgezeichneten wissenschaftlichen Rahmenbedingungen.

Herrn Dr. M. Holschbach schulde ich besonderen Dank für dessen engagierte Betreuung sowie die ausführlichen Diskussionen und die vielfältigen und fruchtbaren Anregungen, die wesentlich zum Gelingen der Arbeit beigetragen haben.

Für ihre Hilfsbereitschaft und stets kompetenten Ratschläge möchte ich auch Herrn Dr. K. Hamacher, Herrn Dr. D. Bier und Herrn Dr. J. Ermert danken.

Meinen Kommilitonen, Herrn Dipl. Chem. T. Blum, Herrn Dr. C. Dittmar, Frau Dipl. Chem. E. Heß, Herrn Dipl. Chem. T. Hirschfelder, Herrn Dipl. Chem. C. Hocke, Herrn Dipl. Chem. A. Hohn, Frau Dipl. Chem. M. Jelinski, Herrn Dipl. Chem. T. Ludwig, Herrn Dipl. Chem. S. Kastleiner, Herrn Dipl. Chem. O. Prante und Herrn Dipl. Chem. T. Tierling gilt mein Dank für unzählige, produktive Diskussionen und zahlreiche entspannende Gespräche vor allem nach Dienstschuß.

Mein genereller Dank gilt allen nicht genannten technischen und wissenschaftlichen Mitarbeitern des Instituts für Nuklearchemie des Forschungszentrums Jülich GmbH, die durch ihre Diskussions- und Hilfsbereitschaft zu einem ausgezeichneten Arbeitsklima beigetragen haben.

Schließlich möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, die mir das Studium und diese Arbeit ermöglicht haben.

Forschungszentrum Jülich



Jül-3800
Juli 2000
ISSN 0944-2952