



Institut für Nuklearchemie

**Zur Synthese von 6- ^{18}F Fluor-L-DOPA
durch nukleophile ^{18}F -Fluorierung Carbonyl-
aktivierter aromatischer Aminosäurederivate**

Thomas Tierling

**Zur Synthese von 6-[^{18}F]Fluor-L-DOPA
durch nukleophile ^{18}F -Fluorierung Carbonyl-
aktivierter aromatischer Aminosäurederivate**

Thomas Tierling

Berichte des Forschungszentrums Jülich ; 3952
ISSN 0944-2952
Institut für Nuklearchemie Jül-3952
D 38 (Diss., Köln, Univ., 2002)

Zu beziehen durch : Forschungszentrum Jülich GmbH · Zentralbibliothek
52425 Jülich · Bundesrepublik Deutschland
☎ 02461/61-5220 · Telefax: 02461/61-6103 · e-mail: zb-publikation@fz-juelich.de

Zur Synthese von 6-[¹⁸F]Fluor-L-DOPA durch nukleophile ¹⁸F-Fluorierung Carbonyl-aktivierter aromatischer Aminosäurederivate

Das L-DOPA-Analogon 6-[¹⁸F]Fluor-L-3,4-dihydroxyphenylalanin (6-[¹⁸F]Fluor-L-DOPA) ist in der nuklearmedizinischen Diagnostik einer der wenigen etablierten Radiotracer, der zur in vivo Erfassung des präsynaptischen Dopamin-Metabolismus mittels PET eingesetzt wird. Dessen Routineeinsatz ist jedoch aufgrund einer fehlenden effizienten und automatisierbaren nukleophilen Synthesemethode mit dem allgemein verfügbaren n.c.a. [¹⁸F]Fluorid eingeschränkt. Im Rahmen dieser Arbeit wurde daher eine neue, effiziente Methode zur Darstellung von 6-[¹⁸F]Fluor-L-DOPA durch die erstmalige direkte nukleophile ¹⁸F-Fluorierung eines geschützten Aminosäurederivates mit [¹⁸F]Fluorid entwickelt und evaluiert.

Im Rahmen der Evaluierung des Synthesekonzeptes anhand äquivalent substituierter Modellverbindungen wurde der 2-Benzoyloxy-4-[¹⁸F]fluor-5-methylbenzaldehyd durch ¹⁸F-für-¹⁹F Substitution mit einer radiochemischen Ausbeute von 85 ± 5 % und durch ¹⁸F-für-N(CH₃)₃ Substitution an (5-Benzoyloxy-4-formyl-2-methyl-phenyl)-trimethylammoniumtriflat mit einer radiochemischen Ausbeute von 92 ± 5 % synthetisiert. Die Darstellung von n.c.a. 2-Benzoyloxy-4-[¹⁸F]fluor-5-methylphenol gelang durch nachfolgende Baeyer-Villiger-Oxidation mit 3-Chlorperoxybenzoesäure mit einer radiochemischen Ausbeute von 54 ± 5 % nach einer Gesamtsynthesedauer von 40 Minuten.

Zur Synthese von c.a. 6-[¹⁸F]Fluor-L-DOPA konnte mit 5-(4-Benzoyloxy-2-fluor-5-formyl-benzyl)-(2R,5S)-2,5-dihydro-3,6-dimethoxy-2-isopropyl-pyrazin ein geeigneter Markierungsvorläufer für eine ¹⁸F-für-¹⁹F Substitution mit einem Diastereomerenüberschuss von 84 % dargestellt werden. Die Synthese gelang durch elektrophile Alkylierung des lithiierten (R)-2,5-Dihydro-3,6-dimethoxy-2-isopropylpyrazin mit 4-Benzoyloxy-2-fluorbenzylbromid und anschließende Formylierung mit Dichlormethyl-methylether und einem 6-fachen Überschuss an Zinn(IV)-chlorid.

Die ¹⁸F-für-¹⁹F Substitution an 5-(4-Benzoyloxy-2-fluor-5-formyl-benzyl)-(2R,5S)-2,5-dihydro-3,6-dimethoxy-2-isopropyl-pyrazin in DMF bei 130 °C ergab unter Einsatz des Phasentransferkatalysatorsystems aus Kryptofix[®]2.2.2. und Kaliumcarbonat innerhalb von drei Minuten radiochemische Ausbeuten von 30 ± 5 %.

Die Synthese von c.a. 6-[¹⁸F]Fluor-DOPA gelang durch Baeyer-Villiger-Oxidation der Aldehydfunktion des Intermediates 5-(4-Benzoyloxy-2-[¹⁸F]fluor-5-formyl-benzyl)-(2R,5S)-2,5-dihydro-3,6-dimethoxy-2-isopropyl-pyrazin mit 3-Chlorperoxybenzoesäure zum entsprechenden Formiat und anschließende Hydrolyse mit Bromwasserstoff-Lösung mit einer radiochemischen Ausbeute von 16 ± 2 % und einem Enantiomerenüberschuss des erforderlichen L-Isomers von 70 % nach einer Gesamtsynthesedauer von 70 Minuten. Der Trägergehalt an 6-Fluor-DOPA ist etwa um den Faktor 10 kleiner als bei den elektrophilen Synthesen von 6-[¹⁸F]Fluor-L-DOPA. Die höhere Ausgangsaktivität an n.c.a. [¹⁸F]Fluorid im Vergleich zu [¹⁸F]F₂ ermöglicht zudem die Herstellung des Radiotracers in fünffach größerer Aktivitätsmenge. Der Enantiomerenüberschuss ist im Hinblick auf eine Produktion ohne chirale HPLC-Trennung jedoch nicht ausreichend.

Synthesis of 6-[¹⁸F]fluoro-L-DOPA via nucleophilic ¹⁸F-fluorination of carbonyl-activated aromatic amino acid derivatives

6-[¹⁸F]Fluoro-L-3,4-dihydroxyphenylalanine (6-[¹⁸F]fluoro-L-DOPA), an analogue of L-DOPA, is an established radiotracer for diagnostic PET-studies of the integrity and function of the nigro-striatal dopaminergic system. The use of this important compound in clinical centers is mainly limited by the lack of a nucleophilic radiofluorination method of preparation using the advantage of large scale production of [¹⁸F]fluoride. In this work a new convenient nucleophilic labelling method using [¹⁸F]fluoride has been developed.

With regard to the synthesis of 6-[¹⁸F]fluoro-L-DOPA via nucleophilic ¹⁸F-fluorination of carbonyl-activated aromatic amino acid derivatives, several O-protected 4-fluoro-2-hydroxy-5-methyl-benzaldehydes were prepared as model compounds in order to evaluate the concept of synthesis. The 2-benzyloxy-4-[¹⁸F]fluoro-5-methyl-benzaldehyde was prepared via ¹⁸F-for-¹⁹F substitution with a radiochemical yield of 85 ± 5 % and via ¹⁸F-for-N(CH₃)₃ substitution on (5-benzyloxy-4-formyl-2-methyl-phenyl)-trimethylammoniumtriflate with a radiochemical yield of 92 ± 5 %. Thereof the synthesis of n.c.a. 2-benzyloxy-4-[¹⁸F]fluoro-5-methyl-phenol was achieved by Baeyer-Villiger oxidation with m-chloroperbenzoic acid with an overall radiochemical yield of 54 ± 5 % within 40 minutes.

An appropriate precursor for the synthesis of 6-[¹⁸F]fluoro-L-DOPA was synthesized by electrophilic alkylation of the lithiated bis-lactim ether (R)-2,5-dihydro-3,6-dimethoxy-2-isopropylpyrazine with 4-benzyloxy-2-fluoro-benzylbromide. The corresponding 5-(4-benzyloxy-2-fluoro-benzyl)-(2R,5S)-2,5-dihydro-3,6-dimethoxy-2-isopropylpyrazine, obtained with a diastereomeric excess of 84 %, was formylated in the aromatic 5-position with dichloromethyl methyl ether in the presence of a sixfold excess of tin(IV)chloride.

The nucleophilic ¹⁸F-fluorination of 5-(4-benzyloxy-2-fluoro-5-formyl-benzyl)-(2R,5S)-2,5-dihydro-3,6-dimethoxy-2-isopropylpyrazine was performed in DMF at 130 °C in the presence of the common Kryptofix 222/potassium carbonate system for 3 minutes. The radiochemical yield of the isotopic exchange was about 30 ± 5 %.

Baeyer-Villiger oxidation of 5-(4-benzyloxy-2-[¹⁸F]fluoro-5-formyl-benzyl)-(2R,5S)-2,5-dihydro-3,6-dimethoxy-2-isopropylpyrazine to the corresponding formiate with m-chloroperbenzoic acid and subsequent hydrolysis and deprotection under strong acidic conditions led to the formation of c.a. 6-[¹⁸F]fluoro-DOPA with an enantiomeric excess of the L-isomer of about 70 %. The overall radiochemical yield of 6-[¹⁸F]fluoro-L-DOPA was 14 to 18 % within 70 minutes. According to the amount of 11 µmol precursor the carrier content is lower by a factor of about 10 in comparison to the electrophilic ¹⁸F-fluorination methods commonly used. Furthermore, use can be made of the fivefold higher production of [¹⁸F]fluoride compared to [¹⁸F]F₂. However, the racemic mixture of 6-[¹⁸F]fluoro-L-DOPA still requires a chiral HPLC separation.

1	EINLEITUNG	1
1.1	Radionuklide in den Lebenswissenschaften	1
1.2	Positronen-Emissions-Tomographie und die Bedeutung kurzlebiger Positronenstrahler in der Nuklearmedizin und der pharmakologischen Forschung	1
1.3	Chemische und kinetische Aspekte von Reaktionen trägerarmer Radionuklide	7
1.4	Methoden zur ^{18}F -Fluorierung organischer Moleküle	9
1.4.1	Elektrophile Substitution	9
1.4.2	Nukleophile Substitution	10
1.4.3	Fluorierung über prosthetische Gruppen	14
1.5	Aliphatische und aromatische ^{18}F -Fluoraminosäuren in der nuklearmedizinischen Diagnostik	16
1.5.1	^{18}F -Fluoraminosäuren in der Tumordiagnostik	17
1.5.2	6- ^{18}F Fluor-L-DOPA in der zerebralen Funktionsdiagnostik	18
1.6	Methoden zur Synthese von 6- ^{18}F Fluor-L-DOPA	21
1.6.1	Elektrophile Synthesen	21
1.6.2	Nukleophile Synthesen	23
2	PROBLEMSTELLUNG	27
3	ERGEBNISSE UND DISKUSSION	29
3.1	Entwicklung und Evaluierung eines Synthesekonzeptes anhand geeigneter Modellverbindungen	29
3.1.1	Synthesekonzeption	29
3.1.2	Darstellung verschieden geschützter Derivate des 4-Fluor-2-hydroxy-5-methyl-benzaldehyds	30
3.1.3	Versuche zur ^{18}F -für- ^{19}F Substitution an verschieden geschützten 4-Fluor-2-hydroxy-5-methyl-benzaldehyd-Derivaten	31
3.1.4	Optimierung der Radiosynthese von 2-Benzoyloxy-4- ^{18}F fluor-5-methylbenzaldehyd durch ^{18}F -für- ^{19}F Substitution	33
3.1.5	Darstellung von 2-Benzoyloxy-4-fluor-5-methylphenol	35
3.1.6	Darstellung von (5-Benzoyloxy-4-formyl-2-methyl-phenyl)-trimethylammoniumtriflat	37
3.1.7	^{18}F -für- $\text{N}(\text{CH}_3)_3$ Substitution an (5-Benzoyloxy-4-formyl-2-methyl-phenyl)-trimethylammoniumtriflat	38
3.1.8	Darstellung von n.c.a. 2-Benzoyloxy-4- ^{18}F fluor-5-methylphenol	39
3.2	Darstellung Carbonyl-aktivierter aromatischer Aminosäurederivate	41
3.2.1	Asymmetrische Synthese geschützter Derivate des 2-Fluortyrosins	41
3.2.2	Alkylierung von (R)-2,5-Dihydro-3,6-dimethoxy-2-isopropylpyrazin mit 2-Fluor-4-methoxybenzylbromid	43

3.2.3	Darstellung verschieden geschützter 2-Amino-3-(2-fluor-5-formyl-4-methoxy-phenyl)-L-propansäuremethylester-Derivate	44
3.2.4	Versuche zur ^{18}F -für- ^{19}F Substitution und Baeyer-Villiger-Oxidation	47
3.2.5	Optimierung der Radiosynthese von 2-tert-Butoxycarbonylamino-3-(2- ^{18}F fluor-5-formyl-4-methoxy-phenyl)-L-propansäuremethylester durch ^{18}F -für- ^{19}F Substitution	50
3.3	Darstellung Carbonyl-aktivierter, cyclisch geschützter Aminosäurederivate	52
3.3.1	Darstellung von 5-(2-Fluor-5-formyl-4-methoxy-benzyl)-(2R,5S)-2,5-dihydro-3,6-dimethoxy-2-isopropyl-pyrazin	52
3.3.2	Baeyer-Villiger-Oxidation	53
3.3.3	Optimierung der Radiosynthese von 5-(2- ^{18}F Fluor-5-formyl-4-methoxy-benzyl)-(2R,5S)-2,5-dihydro-3,6-dimethoxy-2-isopropyl-pyrazin durch ^{18}F -für- ^{19}F Substitution	54
3.3.4	Darstellung von 5-(4-Benzoyloxy-2-fluor-5-formyl-benzyl)-(2R,5S)-2,5-dihydro-3,6-dimethoxy-2-isopropyl-pyrazin	56
3.3.5	Optimierung der Radiosynthese von 5-(4-Benzoyloxy-2- ^{18}F fluor-5-formyl-benzyl)-(2R,5S)-2,5-dihydro-3,6-dimethoxy-2-isopropyl-pyrazin durch ^{18}F -für- ^{19}F Substitution	58
3.4	Nukleophile Radiosynthese von 6-^{18}FFluor-L-DOPA	60
4	EXPERIMENTELLER TEIL	70
4.1	Allgemeine Hinweise	70
4.2	Chemikalien und Lösungsmittel	71
4.3	Synthesen	72
4.3.1	Darstellung der Modellverbindungen	72
4.3.2	Darstellung verschieden geschützter 2-Fluortyrosinderivate	77
4.3.3	Darstellung der 5-(4-Alkoxy-2-fluor-5-formyl-benzyl)-(2R,5S)-2,5-dihydro-3,6-dimethoxy-2-isopropyl-pyrazin-Derivate	82
4.4	Radiosynthesen	88
4.4.1	Produktion von n.c.a. ^{18}F Fluorid	88
4.4.2	Nukleophile Substitutionsreaktionen mit n.c.a. ^{18}F Fluorid	88
4.4.3	Radioanalytische Verfahren	89
5	ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK	92
6	LITERATURVERZEICHNIS	96

1 Einleitung

1.1 Radionuklide in den Lebenswissenschaften

Die natürliche Radioaktivität wurde 1896 durch Antoine Henry Becquerel an Uranerzen entdeckt und 1898 chemisch erstmalig durch das Ehepaar Marie und Pierre Curie (Isolierung von Radium und Polonium) erforscht (gemeinsamer Nobelpreis für Physik 1903). Bereits im Jahr 1920 wurden von Georg von Hevesy erstmals natürliche Radioisotope zur Untersuchung biochemischer Prozesse in lebenden Organismen eingesetzt (Nobelpreis für Medizin 1943) [1]. Das von ihm und Friedrich Adolf Paneth 1913 entwickelte Prinzip des Radiotracers basiert auf der Nichtunterscheidbarkeit isotoper Nuklide hinsichtlich ihres chemischen und physiologischen Verhaltens.

Die anfänglich begrenzte Zahl der natürlichen Radioisotope wurde durch die Entwicklung des Zyklotrons durch Ernest Orlando Lawrence (1930) und die Entdeckung der neutronen-induzierten Kernspaltung durch Otto Hahn (Nobelpreis für Chemie 1944) und Fritz Strassmann (1938/39), welche 1942 zum Bau des ersten Kernreaktors durch Enrico Fermi und Leo Szilard führte, um eine Vielzahl künstlicher Radioisotope ergänzt [2, 3]. Bis heute sind etwa 1600 künstliche Radionuklide bekannt, von denen unter Berücksichtigung der unterschiedlichen chemischen und physikalischen Eigenschaften jedoch nur wenige zur praktischen Anwendung in den Lebenswissenschaften geeignet sind. Besonders für den Einsatz zur Diagnose und Therapie in der Nuklearmedizin und zu Forschungszwecken in der Pharmakologie müssen die Radionuklide besondere Anforderungen hinsichtlich Halbwertszeit, Strahlenart, chemischer und radiochemischer Reinheit und biochemischer Einsatzmöglichkeit erfüllen [4].

Das Anwendungsspektrum von Radionukliden in der Analytik, z.B. mittels Radioimmunoassay [5] oder Autoradiographie [6], und in der nuklearmedizinischen Diagnostik und Therapie [7, 8] erstreckt sich heute auf große Bereiche der Lebenswissenschaften.

1.2 Positronen-Emissions-Tomographie und die Bedeutung kurzlebiger Positronenstrahler in der Nuklearmedizin und der pharmakologischen Forschung

Mit der Entwicklung bildgebender, hochauflösender Verfahren in den letzten 20 Jahren und der damit verbundenen Möglichkeit, physiologische Erkenntnisse über Krankheitsprozesse zu erlangen, konnten große Fortschritte in der medizinischen Diagnostik erzielt werden. Bei diesen nicht-invasiven bildgebenden Verfahren unterscheidet man zwischen solchen, die morphologische Strukturen darstellen können, wie die Computer-Tomographie (CT) und die Magnetresonanztomographie (MRT) und solchen, die es ermöglichen, regional ablaufende physiologische Prozesse auf molekularer Ebene in vivo zu erfassen, wie die Einzel-Photonen-Emissions-Tomographie (SPET) und die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) [9, 10, 11]. Die nicht-invasiven Untersuchungen am lebenden Organismus werden hierbei unter Einsatz von γ -Quanten- bzw. Positronen-emittierenden Nukliden und entsprechend markierten

Molekülen durchgeführt. Durch die Möglichkeit der sehr genauen Ortsbestimmung und quantitativen Erfassung des Positronenzerfalls weisen die Bilder der Positronen-Emissions-Tomographie eine höhere Qualität bezüglich räumlicher und zeitlicher Auflösung auf als bei der Einzel-Photonen-Emissions-Tomographie. Des Weiteren ist daher mit Hilfe der PET durch die Kombination von computertomographischem Verfahren und dynamischen Messungen mit dem markierten Radiotracer auch eine Quantifizierung von regionalen physiologischen Funktionen mittels geeigneter mathematischer Modelle möglich [12].

Bei der Einzel-Photonen-Emissions-Tomographie werden Radionuklide mit einer dominanten charakteristischen γ -Linie im Bereich von 100 - 300 keV, wie z.B. Technetium-99m, Iod-123 und Thallium-201 eingesetzt. Aufgrund der guten Verfügbarkeit solcher γ -Strahler hat sich die ältere SPET als kostengünstigeres Verfahren neben der PET in der nuklearmedizinischen Diagnostik etabliert.

Bei der PET kommen ausschließlich kurzlebige Positronenstrahler mit Halbwertszeiten im Minuten- bis Stundenbereich zum Einsatz. Die Strahlendosis für den Patienten bleibt dadurch gering und eine schnelle Wiederholbarkeit von Untersuchungen ist möglich.

Das Prinzip der Positronen-Emissions-Tomographie basiert auf der Positronenvernichtung. Unter Positronenstrahlern (β^+ -Strahler) versteht man Atomkerne mit einem Protonenüberschuss, die sich durch Konversion eines Protons in ein Neutron unter gleichzeitiger Emission eines Positrons (β^+) und eines Neutrinos (ν) stabilisieren [13]. Das Positron verliert durch Wechselwirkung mit der umgebenden Materie seine anfänglich hohe kinetische Energie und rekombiniert mit seinem Antiteilchen, dem Elektron (e^-). Bei dieser „Annihilation“ wird die Ruhemasse der beiden Teilchen in Form zweier γ -Quanten mit einer Energie von je 511 keV unter einem Winkel von fast ausschließlich 180° emittiert (Vernichtungsstrahlung) [14].

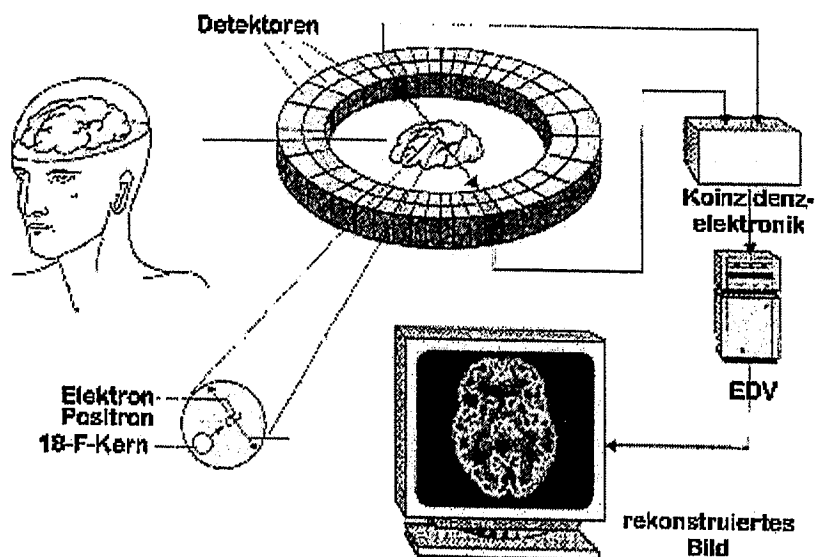


Abb. 1.2.1: Vereinfachtes Schema zur Darstellung der Funktionsweise der Positronen-Emissions-Tomographie

Die γ -Strahlung durchdringt das Körpergewebe und kann extern mit Hilfe zweier in Koinzidenz geschalteter BGO- (Bismutgermanat) bzw. LSO- (Lutetiumsilicat) Kristalldetektorpaare, die in mehreren aufeinander liegenden Ringsystemen um die Strahlenquelle angeordnet sind, ortsabhängig erfasst werden. Ein Zerfallsereignis wird nur dann detektiert, wenn die beiden γ -Quanten innerhalb der Koinzidenzauflösungszeit von wenigen Nanosekunden auf zwei gegenüberliegende Detektoren treffen. Die Ausbeute eines solchen Koinzidenzereignisses ist tiefenunabhängig, jedoch können Streu- und Absorptionsverluste aufgrund der jeweils vollständigen Durchdringung des Objektes durch unabhängige Messungen exakt bestimmt und korrigiert werden. Daher erlaubt die PET eine quantitative Bestimmung der Aktivitätsverteilung. Mit modernen PET-Geräten werden dreidimensionale bildliche Darstellungen von Gewebe und Organen mit einer räumlichen Auflösung von 3 – 5 mm und eine Quantifizierung von Aktivitätskonzentrationen im pico- bis nanomolaren Bereich erreicht [10, 15].

Die universelle Verwendbarkeit der PET in der medizinischen Funktionsdiagnostik und der Pharmakologie ermöglicht die in vivo Erfassung zahlreicher wichtiger physiologischer Parameter, wie z.B.:

- Perfusionsraten
- Enzymkonzentrationen
- Substratstoffwechsel
- Rezeptordichten und -besetzungen
- Biochemie von Neurotransmittern
- Immunreaktionen
- Pharmakokinetik und Pharmakologie von Arzneimitteln

Stoffwechselsubstrate wie Glukose, Fettsäuren oder Aminosäuren und andere Biomoleküle, die bei der PET zur in vivo Untersuchung regional ablaufender physiologischer Prozesse zum Einsatz kommen, bestehen hauptsächlich aus den Elementen Wasserstoff, Kohlenstoff, Sauerstoff, Stickstoff, Phosphor und Schwefel. Eine Markierung der gewünschten Substanzen mit positronenemittierenden Isotopen der genannten Elemente stellt demnach wegen der unveränderten chemischen und physiologischen Eigenschaften der markierten Verbindung den Idealfall dar. Zur Klasse dieser „organischen“ Isotope, die zur Markierung von PET-Radiopharmaka aufgrund ihrer nuklearen Eigenschaften geeignet sind, gehören ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O und ^{32}P . Die sehr kurzen Halbwertszeiten dieser Radionuklide im Bereich von Minuten führen hierbei jedoch zu einer starken Einschränkung der synthetischen und pharmakokinetischen Anwendungsmöglichkeiten solcher authentisch markierter Biomoleküle.

Lediglich die etwas günstigere Halbwertszeit des ^{11}C von 20,4 min ermöglicht über die Synthese sekundärer Markierungsvorläufer, wie z.B. $[^{11}\text{C}]\text{CH}_3\text{I}$ oder $[^{11}\text{C}]\text{COCl}_2$ ausgehend von den Targetprodukten $[^{11}\text{C}]\text{CO}_2$ und $[^{11}\text{C}]\text{CH}_4$, die Durchführung komplizierterer Mehrstufensynthesen zur Darstellung zahlreicher ^{11}C -markierter Substanzen, von denen einige routinemäßig in der nuklearmedizinischen Diagnostik eingesetzt werden [12].

Für zeitlich anspruchsvollere Aufbausynthesen und ausgedehntere pharmakologische PET-Studien werden bevorzugt die langlebigeren Analogtracer ^{18}F , $^{75,76}\text{Br}$, $^{120,124}\text{I}$ und ^{73}Se eingesetzt. Die Markierungen mit Radionukliden dieses Typs basieren auf sterischen und chemischen Analogien der Radioisotope und den substituierten Atomen oder funktionellen Gruppen. ^{76}Br und ^{124}I stellen z.B. Strukturanaloga für Methylgruppen dar [16] und ^{73}Se wird aufgrund der ähnlichen sterischen und chemischen Eigenschaften wie sein Homologes Schwefel, z.B. zur Markierung von Methionin, eingesetzt [17, 18, 19].

Tab. 1.2.1: Nukleare Daten der wichtigsten PET-Radionuklide [3, 12]

Nuklid	Halbwertszeit	Zerfallsart (%)	$E_{\beta+\text{max}}$ [keV]
organische			
^{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), EC (0,2)	3250
analoge			
^{18}F	109,7 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
metallische			
^{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

Den wichtigsten Analogtracer stellt das Fluor-18 dar. Das Fluoratom besitzt einen ähnlichen Van-der-Waals-Radius wie das Wasserstoffatom und bildet zudem eine vergleichbar stabile Bindung zum Kohlenstoff in aromatischen und aliphatischen Verbindungen aus (s. Tab. 1.2.2). Des Weiteren weisen die Bindungslänge und das Dipolmoment der C-F-Bindung vergleichbare Werte wie die C-OH-Bindung auf [20].

Tab. 1.2.2: Physikochemische Daten von Wasserstoff und Fluor [aus 12, 21]

	H	F
Massenzahl	1	19
Van-der-Waals-Radius [pm]	120	135
Elektronegativität	2,20	4,10
C-X Bindungsenergie [kJ/mol]		
aliphatisch	398	444
aromatisch	460	523
Lipophilie ($\Delta\log P$)		
aliphatisch	0,19	- 0,51
aromatisch	0,19	+ 0,43

Eine mögliche Veränderung der physiologischen und chemischen Eigenschaften von mit Analognukliden markierten Biomolekülen basiert auf der veränderten Ladungsverteilung innerhalb des Radiotracers, die durch die Fremdmarkierung verursacht wird. Derartig bedingte Effekte können in einigen Fällen auch durchaus erwünscht sein, wie im Falle des metabolischen „Trappings“ der 2-[^{18}F]Fluor-2-deoxy-D-glucose, dem wichtigsten PET-Radiopharmakon zur Untersuchung des regionalen Glucosestoffwechsels [22, 23, 24]. Eine Überprüfung der „analog“-markierten Verbindungen hinsichtlich ihrer pharmakologischen Eignung ist in jedem Fall unabdingbar.

Die metallischen Positronenstrahler besitzen ebenfalls ein breites Anwendungsspektrum in der biomedizinischen Forschung und klinischen Praxis. Sie werden z.B. in Form freier Ionen als Perfusionsmarker (^{38}K , ^{82}Rb) [12] oder zur Quantifizierung der Bioverteilung von Therapie-nukliden (^{86}Y) mittels PET eingesetzt [16] und sind zudem teilweise als Generatorknuklide leichter zugänglich [25].

Das zur Zeit wichtigste und am häufigsten eingesetzte PET-Radionuklid ist der Analogtracer Fluor-18, da er aufgrund seiner günstigen physikalischen und chemischen Eigenschaften nahezu ideale Voraussetzungen für eine PET-Anwendung besitzt:

- die Halbwertszeit von 109,7 min ermöglicht sowohl mehrstufige Synthesen der Radiopharmaka als auch Studien langsamer Pharmakokinetiken,
- die niedrige Positronenenergie von 635 keV bedingt eine relativ geringe Dosisbelastung für den Patienten und eine räumlich höchstmögliche Ortsauflösung der PET-Untersuchung,
- die ^{18}F -markierten Radiotracer erreichen aufgrund der Stabilität der Fluor-Kohlenstoffbindung in der Regel ihren Wirkungsort ohne vorzeitigen Verlust des Markierungsisotopes,
- Fluor-18 kann mit hoher molarer Aktivität hergestellt werden.

Die Grundlage zur Produktion von Radionukliden bildet die Kenntnis der nuklearen Daten und der entsprechenden Anregungsfunktion. Zur Produktion des Positronenstrahlers Fluor-18 sind bis heute über 20 Kernreaktionen untersucht worden, von denen die vier wichtigsten in Tabelle 1.2.3 aufgeführt sind.

Tab. 1.2.3: Wichtigste Kernreaktionen zur Produktion von Fluor-18 am Zyklotron [aus 26, 27, 28]

Kernreaktion	$^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$	$^{16}\text{O}(^3\text{He},p)^{18}\text{F}$	$^{20}\text{Ne}(d,\alpha)^{18}\text{F}$	$^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$
Target	H_2^{18}O ¹⁾	H_2O	$\text{Ne}/0,2\% \text{F}_2$ ²⁾	1) $[\text{O}^{18}]\text{O}_2$ 2) $\text{Kr}/0,8\% \text{F}_2$ ³⁾
Teilchenenergie [MeV]	$16 \rightarrow 0$	$36 \rightarrow 0$	$11 \rightarrow 0$	$12 \rightarrow 0$
Chemische Form des ^{18}F	$^{18}\text{F}^-_{\text{aq}}$	$^{18}\text{F}^-_{\text{aq}}$	$[\text{F}^{18}]\text{F}_2$	$[\text{F}^{18}]\text{F}_2$
Targetausbeute [Bq/ μAh]	$2,22 \cdot 10^9$	$2,59 \cdot 10^8$	$3,7 - 4,4 \cdot 10^8$	$\approx 1 \cdot 10^8$
Molare Aktivität [Bq/mmol]	$< 3,7 \cdot 10^{15}$	$< 3,7 \cdot 10^{15}$	$3,7 \cdot 10^{10-11}$	$4,8 \cdot 10^{11}$

1) Ti-Target mit Ti-Fenster; 2) passiviertes Ni-Target; 3) zweistufige Bestrahlungsmethode

Das Fluor-18 fällt hierbei in Abhängigkeit von der verwendeten Kernreaktion und dem eingesetzten Targetmaterial in zwei unterschiedlichen chemischen Formen an.

Die Darstellung des solvatisierten, nukleophilen $[\text{F}^{18}]\text{Fluorids}$ (trägerarm, s. Kap. 1.3) erfolgt durch die Bestrahlung von Wassertargets entweder über die $^{16}\text{O}(^3\text{He},p)^{18}\text{F}$ Kernreaktion, ausgehend von natürlichem Wasser, oder über die $^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$ Kernreaktion, ausgehend von mit ^{18}O -angereichertem Wasser [29, 30]. Die letztgenannte Reaktion stellt aufgrund ihres hohen Wirkungsquerschnitts bei relativ geringen Protonenenergien, der guten Targetausbeute und der hohen molaren Aktivität die am häufigsten angewandte Produktionsmethode an kleinen Zyklotrons dar. Hierbei wird das $[\text{F}^{18}]\text{Fluorid}$ nach Bestrahlungsende auf einem Anionentauscher fixiert und nach Rückgewinnung des ^{18}O -angereicherten Wassers mit einer wässrigen Kaliumcarbonat-Lösung desorbiert. Das angereicherte Wasser kann auf diese Weise nach oxidativer und destillativer Reinigung zur erneuten Bestrahlung eingesetzt werden. Bei einem neueren Verfahren wird das $[\text{F}^{18}]\text{Fluorid}$ nach der Bestrahlung elektrochemisch an einer Glaskohlenstoff-Anode aus dem $[\text{O}^{18}]\text{Targetwasser}$ abgeschieden und nach Entfernen des Targetwassers durch Umpolung des elektrischen Feldes in destilliertes Wasser oder direkt in die organische Reaktionslösung überführt [31, 32].

Die Darstellung von gasförmigem, elektrophilen $[\text{F}^{18}]\text{F}_2$ (nur geträgert, s. Kap. 1.3) erfolgt durch die Bestrahlung von Gastargets in Abhängigkeit von dem zur Verfügung stehenden Zyklotron bzw. Target entweder über die $^{20}\text{Ne}(d,\alpha)^{18}\text{F}$ Kernreaktion oder über die $^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$ Kernreaktion

[28, 33]. Das gebildete, an der Targetwand haftende Fluor-18 wird bei diesen Methoden durch Zusatz von F₂-Träger durch Isotopenaustausch aus dem Target extrahiert. Aus diesem Grund sind nur geringe molare Aktivitäten der elektrophilen Spezies und der damit synthetisierten Tracer möglich [34].

1.3 Chemische und kinetische Aspekte von Reaktionen trägerarmer Radionuklide

Die Applikation eines Radiopharmakons erfolgt in den meisten Fällen in trägerarmen Mengen im Subnanomolbereich. Aufgrund der geringen Stoffmenge können pharmakodynamische Effekte sowie toxische und immunologische Reaktionen nahezu ausgeschlossen werden. In der präparativen organischen Radiochemie stellt die spezifische Aktivität in diesem Zusammenhang ein wichtiges Kriterium für die Qualität der synthetisierten Markierungsprodukte dar.

Die spezifische Aktivität A_s ist definiert als die auf die Masse m bezogene Aktivität A einer radioaktiv markierten Verbindung [13]. Unter Verwendung molarer Größen und der Definitionsgleichung der Radioaktivität ergibt sich die in der Praxis meist angegebene maximale molare Aktivität $A_{S,max}$ (alle Moleküle sind radioaktiv markiert bzw. es liegen ausschließlich Radionuklide vor):

$$A_{S,max} = \frac{N_A \cdot \ln 2}{t_{1/2}} \quad \left[\frac{Bq}{mol} \right]$$

Die theoretisch maximale molare Aktivität ist demnach durch die Zerfallskonstante λ bzw. die Halbwertszeit $t_{1/2}$ des jeweiligen Nuklids vorgegeben. Sie liegt in einer Größenordnung von $10^8 - 10^{12}$ GBq/mol und für den Positronenstrahler Fluor-18 bei $6,3 \cdot 10^{10}$ GBq/mol.

Das Vorhandensein von Träger (stabile Isotope des verwendeten Radionuklids) führt zu einer Verringerung der molaren Aktivität eines Markierungsproduktes, was bei einigen Radiotracern toleriert werden kann. Die PET Erfassung von Biomolekülen, die in der Zielregion nur in einer geringen Konzentration vorliegen, erfordert jedoch Radiotracer mit einer hohen molaren Aktivität, damit die Sättigungskonzentration, z.B. eines markierten Rezeptorliganden oder Enzyminhibitors nicht erreicht wird [35].

In der radiochemischen Praxis unterscheidet man zwischen folgenden Fällen:

- trägerfreie oder carrier-free (c.f.) Synthesen,
- trägerarme oder no-carrier-added (n.c.a.) Synthesen,
- geträgerte oder carrier-added (c.a.) Synthesen.

Der Idealfall eines trägerfreien Systems lässt sich in der Radiochemie nur unter Verwendung von Radioelementen (künstlich hergestellte Elemente), wie z.B. Technetium oder Astat,

erreichen. Bei Synthesen mit allen anderen Radioisotopen (z.B. ^{18}F oder ^{11}C) lassen sich Spuren von stabilen Isotopen, abhängig von der natürlichen Häufigkeit des Elements, nicht vermeiden. Diese Kontaminationen mit stabilen Isotopen müssen durch eine sorgfältige und saubere Arbeitsweise bei allen Radiosynthesen so gering wie möglich gehalten werden. Der theoretische Wert der maximalen molaren Aktivität wird bei diesen trägerarmen Synthesen nicht erreicht. Der gezielte Zusatz von Träger zur Steigerung der radiochemischen Ausbeute oder bei der Produktion von $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ zur elektrophilen Markierung von Aromaten ist jedoch in einigen Fällen aus experimentellen Gründen erforderlich.

Bei n.c.a. Synthesen mit Stoffmengen im subnanomolaren Bereich haben verschiedene Effekte einen entscheidenden Einfluss auf die Reaktionsabläufe, welche in der makroskopischen Synthesechemie keine oder nur eine untergeordnete Bedeutung haben. Es werden beispielsweise Adsorptionseffekte an Glasoberflächen oder unerwünschte Nebenreaktionen mit geringsten Verunreinigungen selbst hochreiner Chemikalien beobachtet, deren Stoffmenge oft höher ist als die eingesetzte Menge an Radionuklid. Die radiochemische Ausbeute kann daher im Vergleich zur makroskopischen chemischen Ausbeute deutlich geringer ausfallen. Des Weiteren kann sich der Reaktionsverlauf einer n.c.a. Synthese aufgrund der nicht stöchiometrischen Stoffmengenverhältnisse und chemischen Ungleichgewichtsbedingungen erheblich vom makroskopischen Fall unterscheiden. In der makroskopischen Chemie weisen die meisten Reaktionen eine Kinetik höherer Ordnung auf, während die Reaktionskinetik bei n.c.a. Markierungssynthesen nach einem Geschwindigkeitsgesetz pseudo-erster Ordnung verläuft. Für eine einfache bimolekulare Reaktion des Typs $\text{V} + \text{R} \rightarrow \text{P}$ ist die Konzentration des trägerarmen Radionuklids R im Vergleich zu der des eingesetzten Markierungsvorläufers V verschwindend gering, so dass die Konzentration [V] während des Reaktionsverlaufs als konstant angesehen werden kann. Bei einer Anfangskonzentration $[\text{R}_0]$ des Radionuklids und einer Reaktionszeit t ergibt sich somit für die Zunahme der Produktkonzentration [P] folgende Beziehung:

$$[\text{P}] = [\text{R}_0] \cdot (1 - e^{-k' \cdot t}) \quad \text{mit: } k' = k \cdot [\text{V}].$$

Die Konzentration des Markierungsvorläufers [V] wurde hierbei in die apparente Geschwindigkeitskonstante k' einbezogen. Die radiochemische Produktausbeute nimmt demnach sowohl bei konstanter Eduktkonzentration [V] und steigender Reaktionszeit t , als auch entsprechend bei konstanter Reaktionszeit und steigender Eduktkonzentration einen exponentiellen Verlauf gegen einen Grenzwert an. Im Idealfall entspricht dieser der Anfangskonzentration $[\text{R}_0]$ des Radionuklids, d.h. es kann theoretisch eine Ausbeute von 100 % erreicht werden.

Die Sättigungsausbeute wird aufgrund des hohen Überschusses an [V] oft nach wenigen Minuten Reaktionszeit erreicht, und da das Radionuklid und das Markierungsprodukt lediglich in subnanomolaren Stoffmengen vorliegen, lassen sich Folgereaktionen des markierten Produktes (Doppelmarkierungen) aus statistischen Gründen ausschließen. Die Abtrennung eines

Markierungsproduktes einer n.c.a. Synthese erfolgt über säulenchromatographische Methoden wie HPLC, GC oder geeignete Festphasensysteme.

Aufgrund der chemischen und kinetischen Unterschiede zwischen makroskopischer Chemie und Radiochemie müssen bei Arbeiten im n.c.a. Bereich bestimmte Kriterien beachtet werden. Die Synthese eines Radiopharmakons sollte einschließlich Reinigung und Qualitätskontrolle innerhalb von drei Halbwertszeiten abgeschlossen sein und zur Vermeidung von Nebenreaktionen sollten ausschließlich hochreine Chemikalien verwendet werden. Aus Strahlenschutzgründen und in Bezug auf eine mögliche Routineproduktion ist des Weiteren die Einführung des Radionuklids zu einem möglichst späten Zeitpunkt im Verlauf der Radiopharmakasynthese wünschenswert bzw. erforderlich. Auf diese Weise werden aufwendige Aufbausynthesen mit radioaktiven Intermediaten und den damit verbundenen Ausbeuteverlusten durch die Aufarbeitung radioaktiver Zwischenprodukte und den radioaktiven Zerfall vermieden.

1.4 Methoden zur ^{18}F -Fluorierung organischer Moleküle

Zur Einführung des Analogtracers Fluor-18 in organische Moleküle haben sich bis heute mehrere Methoden bewährt, und zwar die:

- elektrophile Substitution,
- nukleophile Substitution,
- Fluorierung über prosthetische Gruppen.

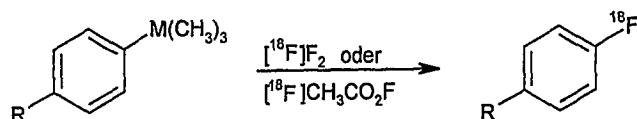
1.4.1 Elektrophile Substitution

Zur direkten elektrophilen Fluorierung von elektronenreichen Reaktanden stehen in der Radiochemie der primäre Markierungsvorläufer $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ und weniger reaktive sekundäre Markierungsvorläufer wie Acetylhypofluorit $[^{18}\text{F}]\text{CH}_3\text{COOF}$ oder Xenondifluorid $[^{18}\text{F}]\text{XeF}_2$ zur Verfügung. Der produktionstechnisch bedingte Trägerzusatz bei der Darstellung von $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ führt bei diesen elektrophilen Substitutionen zu geringen molaren Aktivitäten und zu radiochemischen Ausbeuten von maximal 50 %, da aus jedem $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ Molekül nur jeweils ein Fluoratom mit dem Edukt reagiert. Es können daher nur solche Verbindungen auf elektrophilem Wege mit Fluor-18 markiert werden, deren biochemisches bzw. pharmakologisches Verhalten eine hohe molare Aktivität nicht unbedingt erforderlich macht, wie z.B. Stoffwechselsubstrate zur Untersuchung metabolischer Vorgänge (^{18}F -markierte Zucker, Aminosäuren oder Fettsäuren).

Die hohe Reaktivität der elektrophilen ^{18}F -Fluorierungsreagenzien führt darüber hinaus trotz Durchführung der Reaktionen in gegenüber elementarem Fluor inerten Lösungsmitteln, wie Fluorwasserstoff, Freon-11, Tetrachlorkohlenstoff und Trifluoressigsäure bei tiefen Temperaturen zu weiteren Problemen. Mehrfachfluorierungen, radikalische Nebenreaktionen,

Reaktionen mit Verunreinigungen des Lösungsmittels sowie schlechte Regioselektivitäten durch Bildung von Isomerengemischen lassen sich nur schwer verhindern.

Zur Erhöhung der Regioselektivität von elektrophilen Substitutionen werden dirigierende Einflüsse von Erstsustituenten und in speziellen Fällen Demetallierungsreaktionen zur ^{18}F -Fluorierung genutzt [36] (vgl. Kap. 1.6.1).



$\text{R} = \text{OCH}_3, \text{CH}_3, \text{H}, \text{F}, \text{Br}, \text{CF}_3, \text{NO}_2$

$\text{M} = \text{Si}, \text{Ge}, \text{Sn}$

Abb. 1.4.1: Elektrophile aromatische ^{18}F -Fluordemetallierung [aus 36]

Hierbei wird $^{18}\text{F}]\text{F}_2$ bei Temperaturen im Bereich von 0 bis $-20\text{ }^\circ\text{C}$ direkt zur Markierung eingesetzt oder in etwas mildere elektrophile Spezies, wie $^{18}\text{F}]\text{CH}_3\text{COOF}$ oder $^{18}\text{F}]\text{XeF}_2$, umgewandelt. Für die Demetallierungsreaktionen sind vor allem Organosilicium-, Organogermanium- und Organozinnverbindungen geeignet, wobei die Substituierbarkeit der Abgangsgruppen in der Reihe $\text{M} = \text{Si}, \text{Ge}, \text{Sn}$ zunimmt, so dass mit Zinn die höchsten radiochemischen Ausbeuten erreicht werden. Des Weiteren ist eine ^{18}F -Fluorierung über eine Demerkurierung [37, 38] möglich, welche auch zur Darstellung von 6- ^{18}F Fluor-L-DOPA erfolgreich eingesetzt wurde (vgl. Kap. 1.6.1).

Die Hauptgründe für die Einschränkungen der elektrophilen Fluorierung in der Routineproduktion von Radiopharmaka sind die durch die Nuklidproduktion begrenzte erzielbare absolute Produktaktivität und die geringe molare Aktivität von 10 - 100 Ci/mol (370 - 3700 GBq/mol), die mit den bekannten Fluorierungsreagenzien erreicht wird.

1.4.2 Nukleophile Substitution

Die wichtigste Methode zur Darstellung ^{18}F -fluorierter Radiopharmaka ist die nukleophile Fluorierung mit ^{18}F Fluorid, weil auf diesem Wege trägerarme Produkte erhalten werden können.

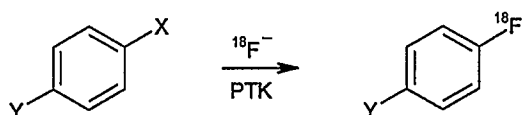
Die geringe Nukleophilie des Fluoridions spielt bei diesen Markierungssynthesen neben der Art des eingesetzten Markierungsvorläufers und der zu substituierenden Abgangsgruppe eine entscheidende Rolle. Die hohe Ladungsdichte des kleinen Fluoridions führt in Anwesenheit von Metallkationen zu Komplexen, mit Protonen zu einer Protonierung unter Bildung von ^{18}F Fluorwasserstoff und in wässriger Lösung zur Ausbildung einer starken Hydrathülle ($\Delta H_{\text{Hyd}} = 506\text{ kJ/mol}$) [39] und somit zu einer verminderten Reaktivität.

Zur Aktivierung des ^{18}F Fluorids kommen vor allem Phasentransferkatalysatoren wie Tetraalkylammoniumhydroxid, andere Oniumsalze und Aminopolyether (insbesondere Kryptofix[®] 2.2.2.) in

Verbindung mit Kaliumcarbonat oder weniger basischen Kaliumcarbonat/Kaliumoxalat-Puffergemischen als basischer Matrix zum Einsatz, die zu einem praktisch „nackten“ Fluoridion mit erhöhter Nukleophilie und Löslichkeit [40, 41] in dipolar aprotischen Lösungsmitteln führen. Für nukleophile ^{18}F -Fluorierungen eignen sich insbesondere Acetonitril, Dimethylsulfoxid (DMSO), N,N-Dimethylformamid (DMF) und N,N-Dimethylacetamid. Lösungsmittel mit geringeren Dielektrizitätskonstanten wie Tetrahydrofuran, Dichlormethan oder Aceton werden dagegen selten und nur mit geringem Erfolg eingesetzt. In der Praxis wird die wässrige ^{18}F Fluorid-Lösung mit dem festen oder in Lösung befindlichen Phasentransferkatalysatorsystem versetzt und in Gegenwart von Acetonitril azeotrop getrocknet. Das Kaliumkation wird hierbei durch den Aminopolyether komplexiert und bildet wie alternativ das Tetraalkylammoniumkation ein schwaches Ionenpaar mit dem ^{18}F Fluorid. Der Markierungsvorläufer wird anschließend in geeignetes Lösungsmittel zugegeben, wobei unter diesen Reaktionsbedingungen Adsorptionsverluste an den Wänden der Reaktionsgefäße vernachlässigbar sind, solange das Löslichkeitsprodukt des Phasentransfersystems nicht überschritten wird [42]. Nach einem neueren Verfahren wird das ^{18}F Fluorid elektrochemisch anodisch fixiert und anschließend in das organische Solvens, dem der Phasentransferkatalysator zugesetzt wird, durch Umpolung des elektrischen Feldes desorbiert [32].

Aliphatische nukleophile Substitutionen mit ^{18}F Fluorid verlaufen in den dipolar aprotischen Lösungsmitteln nach einem $\text{S}_{\text{N}}2$ -Mechanismus, wobei Halogene und Sulfonsäureester (Mesylat, Tosylat, Triflat) als Abgangsgruppen geeignet sind [41]. Die Darstellung von 2- ^{18}F Fluor-2-deoxy-D-glucose (2-FDG) [43] erfolgt z.B. ausgehend von einem acetylierten Mannosevorläufer durch Substitution von Triflat gegen ^{18}F Fluorid, wobei die Walden-Umkehr zur Bildung des Glucosederivates führt.

Eine sehr große Bedeutung zur Synthese ^{18}F -fluorierter Radiopharmaka besitzt die nukleophile aromatische Substitution. Hierzu werden in den meisten Fällen Aromaten mit elektronenziehenden und somit aktivierenden Substituenten in ortho- oder para-Stellung zur Abgangsgruppe benötigt. Die relativ große metabolische Stabilität fluorierter aromatischer Verbindungen gewährleistet hierbei für den Zeitraum der PET-Untersuchung meist eine ausreichende Beständigkeit der Radiotracer unter physiologischen Bedingungen.



Y = NO₂, CN, CHO, RCO, COOR, Cl, Br, I

X = F, NO₂, N(CH₃)₃, Br, Cl, I

PTK = [K₂2.2.2.]⁺₂CO₃²⁻; [K₂2.2.2.]⁺₂CO₃²⁻, C₂O₄²⁻; R₄N⁺, Cs⁺, Rb⁺

Abb. 1.4.2: Nukleophile Substitution mit n.c.a. ^{18}F Fluorid an aktivierten Aromaten

Die radiochemischen Ausbeuten bei der ^{18}F -Fluorierung einfacher aromatischer Modellverbindungen liegen meist über 80 %. Bei komplexeren Molekülen können die notwendigerweise hohen Reaktionstemperaturen (100 – 160 °C) und die relativ stark basischen Bedingungen der Tetraalkylammonium- oder Kryptofix-Kaliumcarbonat-Systeme zu einer Zersetzung der Markierungsvorläufer und somit zu verminderten radiochemischen Ausbeuten oder einem vollständigen Ausbleiben der ^{18}F -Fluorierungsreaktion führen. In einigen solcher Fälle eignet sich alternativ der Einsatz von Oxalat oder Hydrogencarbonat als weniger basische Matrix [44].

Als aktivierende Substituenten haben sich aufgrund ihres –M-Effektes besonders die Nitro-, Cyano- und Carbonylgruppe bewährt, während als Abgangsgruppen insbesondere Fluor, Brom, die Nitrogruppe [45] und die Trimethylammoniumgruppe zum Einsatz kommen. Die Verwendung von Fluor als Abgangsgruppe führt jedoch naturgemäß zu geträgerten Produkten, was die potentielle Anwendung zur Darstellung von Radiopharmaka auf solche Fälle beschränkt, in denen keine hohen molaren Aktivitäten benötigt werden. Die größte Nukleofugie unter den generell zugänglichen Abgangsgruppen besitzt die Trimethylammoniumgruppe, welche die besten radiochemischen Ausbeuten mit Triflat als Gegenion liefert [46]. Über die Trimethylammoniumabgangsgruppe lassen sich sogar, wenn auch mit geringer Ausbeute, nur schwach durch Halogen-Substituenten aktivierte Aromaten unter Ausbildung der entsprechenden 1- ^{18}F Fluor-4-haloarenderivate mit ^{18}F Fluorid markieren [47, 48]. Ausgehend von diesen 1- ^{18}F Fluor-4-haloarenderivaten können 1- ^{18}F Fluorphenyllithiumverbindungen dargestellt werden, die wiederum eine ^{18}F -Fluorarylierung geeigneter Verbindungen ermöglichen [49].

Ein Nachteil der Trimethylammoniumabgangsgruppe ist die in Konkurrenz zur nukleophilen aromatischen Substitution potentielle Bildung von n.c.a. ^{18}F Fluormethan, welche stark von der Art und Position des aktivierenden Substituenten abhängig ist [50]. Die Substituentenkonstante (Hammettkonstante) σ_{P}^0 verschiedener aktivierender Substituenten und die radiochemischen Ausbeuten an ^{18}F Fluormethan und ^{18}F Fluoraren sind in Tabelle 1.4.1 aufgeführt.

Tab. 1.4.1: Zusammenhang zwischen der Hammettkonstante σ_{P}^0 paraständiger Substituenten und der radiochemischen Ausbeute an ^{18}F Fluormethan und ^{18}F Fluoraren [51]

Aktivierender Substituent	σ_{P}^0	RCA an ^{18}F Fluoraren [%]	RCA an ^{18}F Fluormethan [%]
F	0,06	2 ± 1	85 ± 5
Br	0,22	$12,5 \pm 3$	70 ± 5
CHO	0,43	71 ± 3	1 ± 2
COOC_2H_5	0,45	77 ± 4	2 ± 2
COCH_3	0,50	79 ± 3	$1,5 \pm 2$
CN	0,66	87	0
NO_2	0,78	88	0

Neben der Art des Substituenten kann auch die Position der Trimethylammonium-abgangsgruppe die Bildung von [^{18}F]Fluormethan beeinflussen. Bei der Umsetzung von 2-Acetyl-phenyl-N,N,N-trimethylammonium Triflat mit n.c.a. [^{18}F]Fluorid in DMSO wurden beispielsweise radiochemische Ausbeuten an [^{18}F]Fluormethan von bis zu 67 % erhalten [52]. Zur ^{18}F -Fluorierung von desaktivierten Aromaten bzw. zur Darstellung desaktivierter ^{18}F -fluorierter Aromaten gibt es heute zwei Möglichkeiten.

Eine neuere Methode erlaubt die direkte Markierung von für nukleophile Substitutionen desaktivierten Aromaten mit [^{18}F]Fluorid über asymmetrisch substituierte Diaryliodoniums Salze [53]. Das Verhältnis der Produktverteilung ist hierbei stark von der Art der Substituenten abhängig. Bei Substituenten mit einem geringen elektronischen oder desaktivierenden Einfluss (Methylgruppe oder Halogene) entstehen überwiegend die substituierten [^{18}F]Fluorarene, während elektronenschiebende Substituenten wie die Methoxygruppe fast ausschließlich zum [^{18}F]Fluorbenzol führen [54, 55].

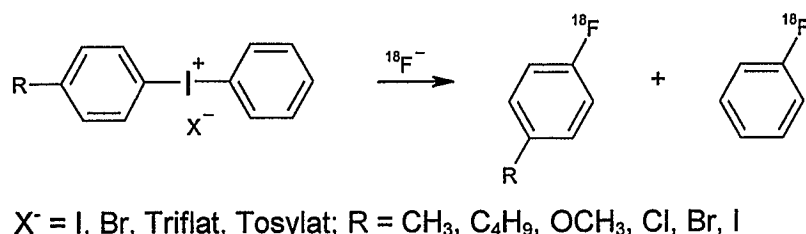


Abb. 1.4.3: ^{18}F -Fluorierung von Diphenyliodoniumsalzen

Die zweite Möglichkeit zur Darstellung desaktivierter ^{18}F -fluorierter Aromaten besteht in einer zweistufigen Synthese. Hierbei wird zunächst ein aktivierter Aromat nukleophil mit n.c.a. [^{18}F]Fluorid markiert und im zweiten Schritt der aktivierende Substituent derivatisiert oder entfernt. Die Aldehydgruppe lässt sich nach der ^{18}F -Fluorierung z.B. mit Hilfe des Wilkinson-Katalysators Tris(triphenylphosphin)rhodium-(I)-chlorid unter milden Bedingungen reaktiv abspalten [56]. Durch Entfernen von Halogenen aus dem aromatischen Ringsystem mit Hydrodehalogenierungsreagenzien wie Tributylzinnhydrid oder Natriumborhydrid im Anschluss an eine Halogen-aktivierte ^{18}F -für- $\text{N}(\text{CH}_3)_3$ Substitution gelingt auf diese Weise z.B. die Synthese von [^{18}F]Fluoralkylarenen [48].

Diese Methode der ^{18}F -Fluorierung primär desaktivierter Aromaten ermöglicht ausgehend von entsprechenden Aldehyden außerdem die Darstellung unterschiedlich substituierter 2-[^{18}F]Fluorbenzylbromide [57] und -iodide [58], welche als sekundäre Markierungsvorläufer u.a. für die enantioselektive Aufbausynthese von 6-[^{18}F]Fluor-L-DOPA und anderer aromatischer [^{18}F]Fluor-L-Aminosäuren eingesetzt werden können (vgl. Kap. 1.6.2).

Eine weitere Variante dieses zweistufigen Synthesekonzeptes basiert auf der ^{18}F -Fluorierung eines Carbonyl-aktivierten Aromaten und Oxidation des Aldehyds zum entsprechenden Phenol. Über eine trägerarme Markierung von 2-Methoxy-4-nitrobenzaldehyd zum 4-[^{18}F]Fluor-2-methoxybenzaldehyd mit anschließender Baeyer-Villiger-Oxidation und Methylether-Spaltung gelingt z.B. die in Abbildung 1.4.4 aufgeführte Synthese von 4-[^{18}F]Fluorguajakol **A** bzw. 4-

[^{18}F]Fluorcatechol **B** [59] in einer Syntheszeit von zwei Stunden mit einer radiochemischen Ausbeute an **B** von 18 – 28 %.

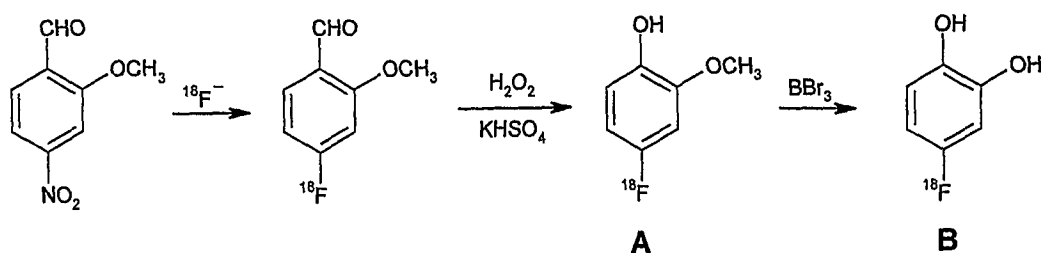


Abb. 1.4.4: Synthese von 4-[^{18}F]Fluorguajakol **A** und 4-[^{18}F]Fluorcatechol **B** [59]

Zur Einführung von Fluor in aromatische Verbindungen wird in der präparativen organischen Chemie häufig die Balz-Schiemann angewendet, die man ebenfalls als nukleophile aromatische Substitution auffassen kann, da sie über Phenylkationen verläuft. Das Fluor wird hierbei über eine Dediazonierungsreaktion positionsspezifisch in den Aromaten eingebaut. Für trägerarme ^{18}F -Fluorierungen ist dieser Reaktionstyp hingegen weniger geeignet, da er meist nur zu geringen radiochemischen Ausbeuten und verminderten molaren Aktivitäten führt [60]. Das liegt zum einen an der Verwendung von Tetrafluorborat als Gegenion zum Diazoniumion, wodurch die maximale radiochemische Ausbeute auf 25 % begrenzt ist und die molare Aktivität stark vermindert wird, und zum anderen an dem für Markierungssynthesen ungünstigen $\text{S}_{\text{N}}1$ -Mechanismus. Die reaktiven kationischen Spezies können hierbei relativ unselektiv mit allen verfügbaren Nukleophilen reagieren und die Stoßwahrscheinlichkeit mit trägerarmem [^{18}F]Fluorid ist sehr gering. Darüber hinaus treten oft radikalische Nebenreaktionen auf. Die Balz-Schiemann-Reaktion wurde früher z.B. zur Darstellung von 5- und 6-[^{18}F]fluoro-D,L-tryptophan [61] eingesetzt. Sie spielt in der modernen Radiochemie aufgrund der genannten Nachteile zur Synthese aromatischer ^{18}F -Fluoraminosäuren jedoch keine Rolle mehr.

1.4.3 Fluorierung über prosthetische Gruppen

Markierungssynthesen über prosthetische Gruppen werden eingesetzt, wenn eine direkte ^{18}F -Fluorierung unter den genannten thermischen und basischen Reaktionsbedingungen nicht möglich ist. Hierzu wird zunächst ein kleiner sekundärer Markierungsvorläufer mit n.c.a. [^{18}F]Fluorid markiert und anschließend mit dem eigentlichen Zielmolekül gekoppelt. Für diese Reaktionen kommen besonders die ^{18}F -Fluoralkylierung [62], die ^{18}F -Fluoracylierung [63, 64] und die ^{18}F -Fluoramidierung [65] in Betracht.

Bei der ^{18}F -Fluoralkylierung werden bifunktionelle Alkane wie z.B. 1-[^{18}F]Fluor-2-tosyloxyethan mit H-aciden Verbindungen wie Amino-, Hydroxy- oder Thiolgruppen umgesetzt. Die Darstellung der ^{18}F -Fluoralkylreste (z.B. aus Bistosyloxyalkanen) und die eigentliche Markierung können hierbei als einfache „Eintopfreaktion“ durchgeführt werden. Die ^{18}F -Fluoralkylierung kommt z.B. bei der Markierung von dopaminergen und serotonergen Rezeptorliganden mit

Benzophenon- bzw. Benzamid-Struktur [66, 67] sowie Benzodiazepinen [68] und bei der Darstellung der ^{18}F -fluoralkylierten aromatischen Aminosäure O-(2-[^{18}F]Fluorethyl)-L-tyrosin [69, 70] zum Einsatz.

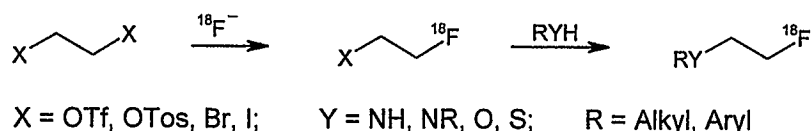


Abb. 1.4.5: ^{18}F -Fluoralkylierung H-acider Verbindungen

^{18}F -Fluoracylierungen und ^{18}F -Fluoramidierungen können auch in wässrigen Systemen durchgeführt werden und eignen sich daher besonders für die Markierung von Peptiden und Proteinen.

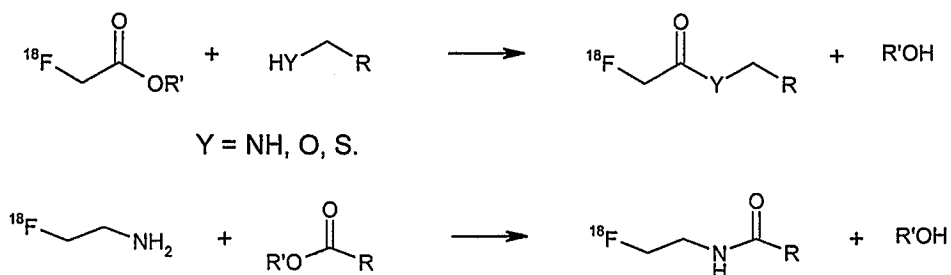


Abb. 1.4.6: ^{18}F -Fluoracylierung und ^{18}F -Fluoramidierung

Als prosthetische Gruppen kommen hierbei eine Vielzahl von ^{18}F -markierten Aktivestern zum Einsatz, die an nukleophile Gruppen wie Amino-, Amido-, Thiol- oder Alkoholfunktionen gekoppelt werden können [71]. Ausgehend von 2-[^{18}F]Fluorpropionsäuremethylester konnten z.B. Biotin [72] und Octreotid [73] mit Fluor-18 markiert werden. Im Hinblick auf die metabolische Stabilität der Kopplungsprodukte haben ^{18}F -markierte Benzoessäureaktivester Vorteile gegenüber den aliphatischen ^{18}F -Fluoracylierungsreagenzien [74].

1.5 Aliphatische und aromatische ^{18}F -Fluoraminosäuren in der nuklearmedizinischen Diagnostik

Aliphatische und aromatische Fluoraminosäuren stellen hinsichtlich einer pharmakologischen Anwendung eine interessante Substanzklasse dar, weil in vielen Stoffwechselprozessen des Körpers Aminosäuren eine wichtige Rolle spielen [75]. Durch Ersatz eines Wasserstoffatoms oder einer Hydroxyfunktion wurden bereits zahlreiche Fluoraminosäuren synthetisiert und bezüglich ihrer biologischen Aktivität und Veränderungen im metabolischen Verhalten untersucht. Eine Überprüfung des physiologischen Verhaltens, z.B. der Proteininkorporation, ist in jedem Falle notwendig, da es sich bei den Fluoraminosäuren um nicht-natürliche Analoga handelt. In der nuklearmedizinischen Diagnostik können mittels PET und ^{18}F -markierter Aminosäuren Stoffwechselprozesse, wie z.B. die regionale Proteinsyntheserate (PSR), der Aminosäuretransport und die Bildung von Neurotransmittern, in vivo erfasst werden [76, 77]. In den Hauptanwendungsgebieten der ^{18}F -Fluoraminosäuren, der Tumorforschung und der zerebralen Funktionsdiagnostik, kommen vor allem die in Abbildung 1.5.1 aufgeführten Derivate zum Einsatz. Bei den meisten ^{18}F -Fluoraminosäuren handelt es sich um Derivate der α -Amino- β -phenylpropionsäure, welche alle über den selben aktiven, für große ungeladene Aminosäuren spezifischen Aminosäuretransporter durch die Blut-Hirn-Schranke in das Gehirn gelangen [76].

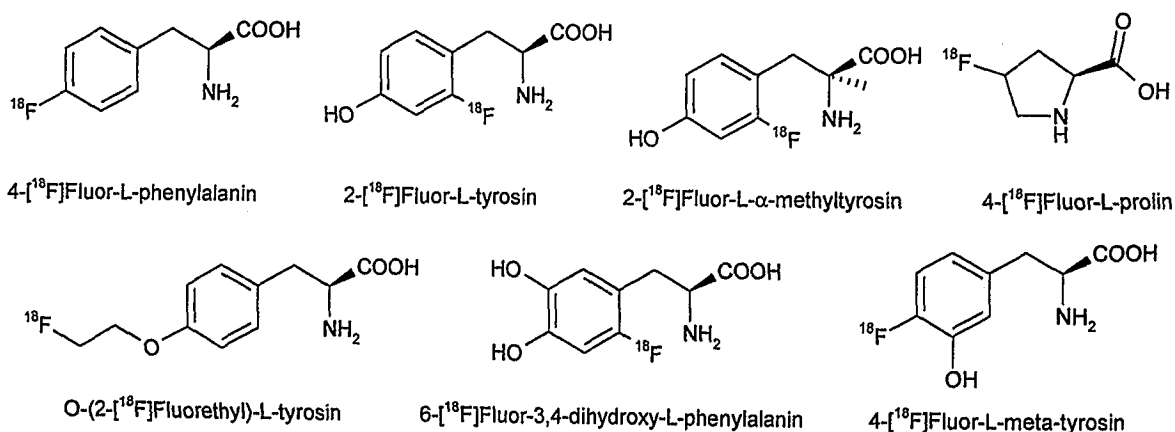


Abb. 1.5.1: ^{18}F -Fluoraminosäuren

In der Tumorforschung (s. Kap. 1.5.1) eignen sich bedingt 4- ^{18}F Fluor-L-phenylalanin [78] jedoch vor allem 2- ^{18}F Fluor-L-tyrosin [79, 80] als Radiotracer zur Messung der zerebralen Proteinsyntheserate, wohingegen 2- ^{18}F Fluor-L- α -methyltyrosin erst vor kurzem zur Diagnose von Hirntumoren vorgeschlagen wurde [81]. Die ^{18}F -fluoralkylierte aromatische Aminosäure O-(2- ^{18}F Fluorethyl)-L-tyrosin [69, 70] und die cyclische ^{18}F -Fluoraminosäure 4- ^{18}F Fluor-L-prolin [82, 83] wurden erst in jüngster Zeit auf ihre Eignung als Tumortracer untersucht. Die cyclischen Aminosäuren 1-Amino-3- ^{18}F fluor-cyclobutan-1-carbonsäure [84, 85], 1-Amino-3- ^{18}F fluor-cyclopentan-1-carbonsäure und 1-Amino-3- ^{18}F fluor-cyclohexan-1-carbonsäure [86] werden

ebenfalls als Tracer für die Erfassung des Aminosäuretransportes in zerebralen Tumoren diskutiert.

Zur Untersuchung des dopaminergen Systems im Gehirn eignet sich neben 6-[^{18}F]Fluor-3,4-dihydroxy-L-phenylalanin (6-[^{18}F]Fluor-L-DOPA, s. Kap. 1.5.2) auch das 4-[^{18}F]Fluor-L-metatyrosin [87].

1.5.1 ^{18}F -Fluoraminosäuren in der Tumordiagnostik

In der nuklearmedizinischen Diagnostik mittels PET sind neben der 2-[^{18}F]Fluor-2-deoxy-D-glucose (2-FDG) und anderen Tracern auch radioaktiv markierte Aminosäuren erfolgreich zur Erfassung des Tumorstoffwechsels, insbesondere bei zerebralen Gliomen, eingesetzt worden. Die meisten klinischen Aminosäure-PET-Studien wurden bisher mit ^{11}C -markierten Aminosäuren, hauptsächlich mit [^{11}C]-L-Methionin (MET), durchgeführt [77]. So konnte z.B. durch Vergleichsstudien zwischen der Computer-Tomographie (CT), der Kernspin-Tomographie (MR) und der PET-Untersuchung mit MET gezeigt werden, dass die Aminosäureanreicherung das zuverlässigste Verfahren ist, um die intrazerebrale Ausdehnung eines Glioms darzustellen [88, 89]. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass eine Untersuchung mit MET geeignet ist, in Gliomen die Regionen mit den stärksten anaplastischen Veränderungen zur Planung einer Biopsie zu identifizieren [90], und dass sich MET auch in der Mehrzahl von niedriggradigen Gliomen anreichert, wodurch eine Differenzierung zwischen niedriggradigen Gliomen und nicht neoplastischen Läsionen möglich ist [91].

Es wurde zunächst angenommen, dass die gesteigerte Aufnahme von Aminosäuren in Hirntumoren durch eine vermehrte Proteinsynthese bedingt ist. Die Ergebnisse zahlreicher Studien mit [^{11}C]-L- und D-Methionin [92, 93, 94], [^{11}C]-L-Tyrosin [95], 2-[^{18}F]Fluor-L-tyrosin [80] und 3-[^{123}I]- α -Methyl-L-tyrosin (SPECT) [96, 97] deuten jedoch darauf hin, dass der Aminosäuretransport für die Aufnahme von großen neutralen Aminosäuren in Hirntumoren von dominierender Bedeutung ist. Die Proteininkorporation stellt demnach für den klinischen Einsatz einer radioaktiv markierten Aminosäure in der Diagnostik von zerebralen Gliomen keine notwendige Voraussetzung dar.

Der Einsatz von ^{11}C -markierten Aminosäuren in der nuklearmedizinischen Diagnostik ist aufgrund der kurzen Halbwertszeit des Kohlenstoff-11 (20 min) auf PET-Zentren begrenzt, die über ein Zyklotron und eine radiochemische Abteilung verfügen. Ein breiteres Anwendungspotential besitzen die ^{18}F -markierten Aminosäuren (s. Abb. 1.5.1), welche aufgrund der günstigeren Halbwertszeit des Fluor-18 (110 min) in zentralen Einrichtungen synthetisiert und wie die 2-[^{18}F]Fluor-2-deoxy-D-glucose an umliegende Universitätskliniken und Arztpraxen geliefert werden können. Unter den bisher synthetisierten und in der Tumordiagnostik evaluierten ^{18}F -Fluoraminosäuren eignet sich mit einem Proteinbindungsanteil von über 90 % und günstigen physiologischen und metabolischen Eigenschaften besonders das 2-[^{18}F]Fluor-L-tyrosin [76], was bei der Diagnose und Bewertung von Hirntumoren bereits durch zahlreiche PET-Studien belegt wurde [79, 80]. Eine breitere klinische Anwendung von 2-[^{18}F]Fluor-L-

tyrosin ist aufgrund der ineffizienten Synthesemethoden [98], wie im Falle von 4-[^{18}F]Fluor-L-phenylalanin und 6-[^{18}F]Fluor-L-DOPA (s. Kap. 1.6 und 2), bisher jedoch nicht möglich.

Für die ^{18}F -fluoralkylierte aromatische Aminosäure O-(2-[^{18}F]Fluorethyl)-L-tyrosin und die cyclische ^{18}F -Fluoraminosäure 4-[^{18}F]Fluor-L-prolin konnten hingegen in den letzten Jahren aufgrund der aliphatischen Markierungsposition effiziente Syntheseverfahren entwickelt werden [69, 82]. Eine erste PET-Studie mit O-(2-[^{18}F]Fluorethyl)-L-tyrosin zeigte eine Anreicherung in einem zerebralen Gliom und eine geringere Anreicherung im normalen Hirngewebe [70]. Im Tierexperiment wiesen die D- und L-Enantiomere unterschiedliche Anreicherung auf, was auf einen spezifischen Aufnahmemechanismus (intrazelluläre Bindung) schließen lässt. Eine Inkorporation in die Proteine konnte nicht nachgewiesen werden. 4-[^{18}F]Fluor-L-prolin wurde als Substrat des Kollagenstoffwechsels und als potentieller Tumortracer experimentell untersucht [83]. Beide Diastereomere zeigten in Osteosarkomen, Colon- und Mammakarzinomen bei der Maus eine vermehrte Anreicherung, während nur das Cis-Isomer eine Proteininkorporation aufwies. Da die Proteinsynthese sehr langsam verläuft, ist auch bei dieser ^{18}F -Fluoraminosäure die vermehrte Aufnahme beider Diastereomere in Tumorzellen durch den Aminosäuretransport bedingt. Insgesamt lassen die Ergebnisse darauf schließen, dass 4-[^{18}F]Fluor-L-prolin möglicherweise einen geeigneten Radiotracer für die Diagnose von Hirntumoren darstellt und des Weiteren einen wichtigen Beitrag zur Differentialdiagnostik von Raumforderungen der Niere leisten kann.

Im Hinblick auf die erfolgreichen Studien mit ^{18}F -Fluoraminosäuren in der Tumordiagnostik stellt die Entwicklung neuer Radiotracer und die Verbesserung der Synthesemethoden etablierter ^{18}F -markierter Aminosäuren ein wichtiges Arbeitsgebiet der Nuklearchemie dar.

1.5.2 6-[^{18}F]Fluor-L-DOPA in der zerebralen Funktionsdiagnostik

Der Neurotransmitter Dopamin wird in vivo über die Hydroxylierung von L-Tyrosin zum 3,4-Dihydroxy-L-phenylalanin (L-DOPA) und anschließende Decarboxylierung synthetisiert und in neuronalen Vesikeln gespeichert. Zur ^{18}F -PET Untersuchung des intrazerebralen dopaminergen Systems, welches eine entscheidende Rolle bei der Regulierung von Bewegungen und Gemütszuständen spielt, ist demnach ein ^{18}F -markiertes Dopamin-Analogon erforderlich. Dopamin kann die Bluthirnschranke jedoch nicht überwinden, weshalb ^{18}F -markiertes Dopamin die Gehirnzellen nach intravenöser Applikation nicht erreicht. Die metabolischen Vorläufer L-Tyrosin und L-DOPA hingegen gelangen über den für große, ungeladene Aminosäuren spezifischen Aminosäuretransporter durch die Bluthirnschranke in das Gehirn. Während L-DOPA nur als Vorläufer für Dopamin fungiert, wird L-Tyrosin zum größten Teil in Proteine inkorporiert (vgl. Kap. 1.5.1) und ist aus diesem Grund als ^{18}F -fluorierter Analogtracer zur Untersuchung des dopaminergen Systems ungeeignet [99]. Das L-DOPA-Analogon 6-[^{18}F]Fluor-L-DOPA erwies sich aufgrund seines metabolischen Verhaltens und seiner höheren metabolischen Stabilität gegenüber dem 2- und 5-Isomer [100] als der am besten geeignete Analogtracer, um als exogener Vorläufer die endogene Neurotransmitterfunktion von Dopamin zu untersuchen.

Der Metabolismus von 6- ^{18}F Fluor-L-DOPA im Blut und im Hirngewebe wurde bereits in zahlreichen Studien untersucht [Übersicht: 99, 101, 102] und ist schematisch in Abbildung 1.5.2 dargestellt. 6- ^{18}F Fluor-L-DOPA wird nach Überwinden der Bluthirnschranke hauptsächlich im Striatum (Caudatum und Putamen) aufgenommen und rasch durch die Dopadecarboxylase (DDC) zum 6- ^{18}F Fluordopamin decarboxyliert, was durch zahlreiche Tierversuche an Ratten [103, 104] und Affen [105] gezeigt werden konnte. Der größte Teil des 6- ^{18}F Fluordopamins wird in den neuronalen Dopamin-Vesikeln gespeichert, während nur ein geringer Anteil durch die Monoaminoxidase (MAO) und Catecholamin-O-methyltransferase (COMT) zur 3,4-Dihydroxy-6- ^{18}F fluor-phenylelessigsäure (F-DOPAC) und 6- ^{18}F Fluor-homovanilinsäure (F-HVA) metabolisiert wird [104]. Eine intrazelluläre Bildung von 6- ^{18}F Fluor-3-O-methyl-L-DOPA (F-O-MDOPA) durch direktes Einwirken der COMT auf 6- ^{18}F Fluor-L-DOPA wird ebenfalls beobachtet. Die O-Methylierung von 6-Fluor-L-DOPA verläuft jedoch um den Faktor 4 langsamer als bei L-DOPA [100].

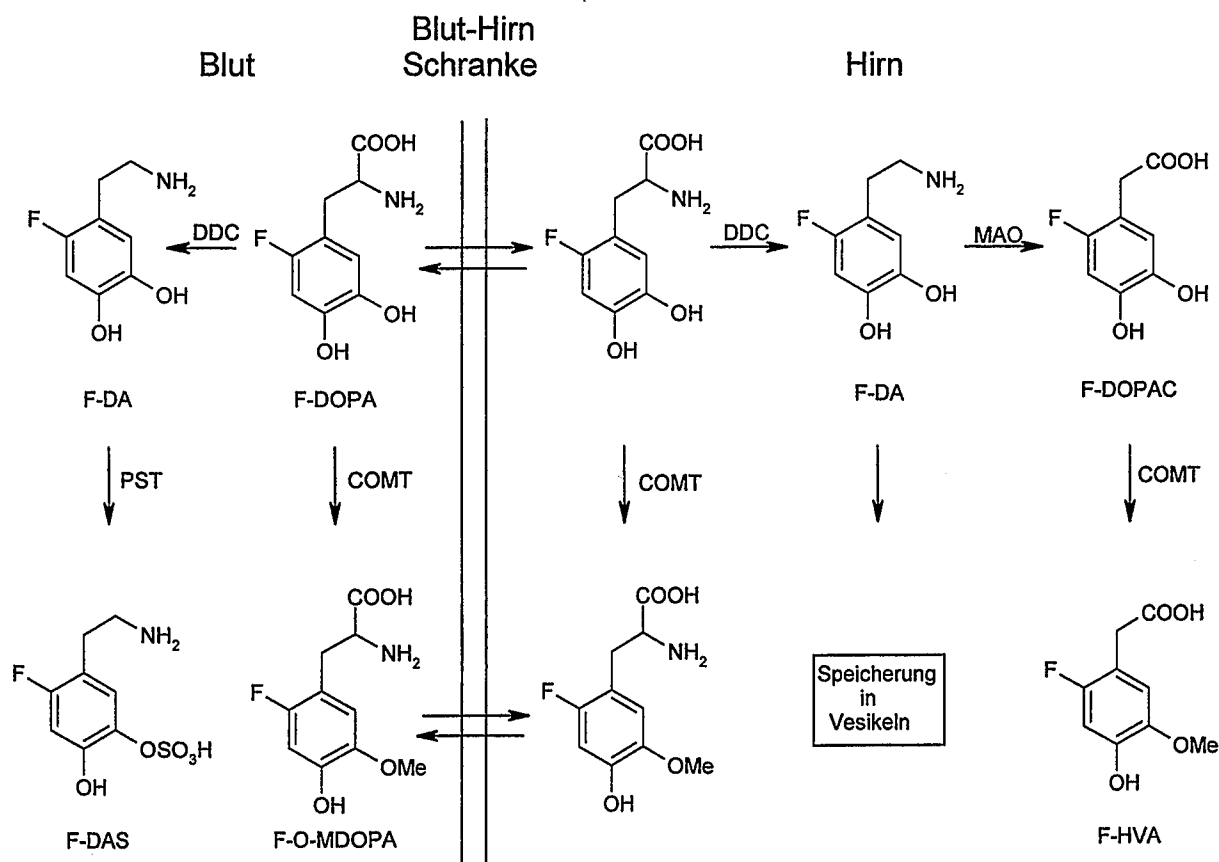


Abb. 1.5.2: Schematische Darstellung des Metabolismus von 6- ^{18}F Fluor-L-DOPA im Blut und im Hirngewebe [aus 76]

Der periphere Metabolismus von 6- ^{18}F Fluor-L-DOPA verursacht hingegen Probleme, insbesondere bei der Quantifizierung der Aufnahme des Tracers in das Hirngewebe und des zentralen Metabolismus mit der PET. 6- ^{18}F Fluor-L-DOPA wird wie L-DOPA auch in der Peripherie durch COMT zu 6- ^{18}F Fluor-3-O-methyl-L-DOPA methyliert sowie durch DDC zum

6- ^{18}F Fluordopamin decarboxyliert, welches durch Einwirken der Phenolsulfontransferase (PST) zum 6- ^{18}F Fluordopaminsulfat (F-DAS) sulfoniert wird.

Die periphere Decarboxylierung von 6- ^{18}F Fluor-L-DOPA lässt sich durch Gabe von DDC-Inhibitoren, wie (S)-3-(3,4-Dihydroxyphenyl)-2-hydrazino-2-methylpropionsäure (Carbidopa), vor der 6- ^{18}F Fluor-L-DOPA-Applikation nahezu vollständig unterdrücken, wodurch die Aufnahme des Tracers im Hirngewebe beträchtlich gesteigert wird [106, 107]. Durch die Erhöhung der 6- ^{18}F Fluor-L-DOPA-Konzentration im Blut kommt es jedoch auch zu einer vermehrten O-Methylierung durch COMT, welche somit den dominierenden peripheren Metabolisierungsprozess darstellt. 6- ^{18}F Fluor-3-O-methyl-L-DOPA überwindet ebenfalls die Bluthirnschranke, was dazu führt, dass die ^{18}F -Aufnahme im Striatum nicht mehr allein durch die Aufnahme von 6- ^{18}F Fluor-L-DOPA wiedergegeben wird und die Anreicherung von Fluor-18 in nicht-dopaminergem Hirngewebe durch die unspezifische Aufnahme von F-O-MDOPA erhöht wird [101, 108]. Die Formulierung von Tracer-kinetischen Modellen zur Quantifizierung der PET-Studien mit 6- ^{18}F Fluor-L-DOPA wird hierdurch wie durch den intrazellulären Metabolismus erschwert [109, 110].

Trotz der Probleme bei der Quantifizierung der ^{18}F -Aufnahme im Hirngewebe stellt 6- ^{18}F Fluor-L-DOPA einen geeigneten PET-Tracer zur in vivo Erfassung des präsynaptischen Dopamin-Metabolismus dar. Die erste in vivo Untersuchung der regionalen Verteilung eines Neurotransmitters wurde z.B. mit 6- ^{18}F Fluor-L-DOPA und PET am dopaminergen System an gesunden Probanden durchgeführt [111]. Heute ist 6- ^{18}F Fluor-L-DOPA ein etablierter Radiotracer in der nuklearmedizinischen Diagnostik von Patienten mit neurodegenerativen Erkrankungen und klinischen Symptomen motordegenerativer Veränderungen, insbesondere dem Parkinson-Syndrom. Der idiopathische Morbus Parkinson ist eine chronisch-progrediente Erkrankung mit zunehmender Degeneration der Dopamin-produzierenden Zellen der Substantia nigra, deren effizienteste Therapie die L-DOPA-Substitutionsbehandlung ist. Aufgrund der komplexen Frühsymptome dieses Krankheitsbildes, wie unspezifische motorische Störungen, Schmerzen im Bewegungsapparat, depressive Verstimmungszustände und andere uncharakteristische Beeinträchtigungen des Befindens, wird der Parkinsonismus aufgrund differentialdiagnostischer Probleme häufig nicht rechtzeitig erkannt. Zudem lässt er sich in seinen Verlaufsformen nur schwer von anderen, ähnlich verlaufenden Erkrankungen, wie z.B. Multisystem-Atrophien, unterscheiden. Zwischen dem Ausbruch des Parkinsonismus und seiner klinischen Manifestation können bis zu 10 Jahre liegen, wobei die Produktion des für die Steuerung der Motorik elementaren Neurotransmitters Dopamin bis auf 70 % zurückgegangen sein kann. Wenn die Dopamin-Produktion in der Substantia nigra jedoch bereits weitgehend zum Erliegen gekommen ist, und auch die Dopaminspeichermöglichkeit infolge der Zelldegeneration nicht mehr besteht, wird das therapeutische Spektrum in erheblichem Maße eingeschränkt. Die günstigsten Prognosen für eine erfolgreiche Therapie bestehen in den ersten 3 bis 5 Jahren der Erkrankung, was eine frühzeitige Diagnose dringend erforderlich macht. Hierbei hat sich gerade die PET-Untersuchung mit 6- ^{18}F Fluor-L-DOPA in der klinischen Praxis zur Bewertung unklarer Symptom-Konstellationen und zur Therapiekontrolle bewährt.

1.6 Methoden zur Synthese von 6- ^{18}F Fluor-L-DOPA

1.6.1 Elektrophile Synthesen

Die erste in der Literatur [z. Übersicht s. 102] beschriebene elektrophile Synthese von 6- ^{18}F Fluor-L-DOPA gelang durch die regioselektive ^{18}F -Fluorierung von L-3-Methoxy-4-hydroxyphenylalaninethylester (**A**) mit ^{18}F XeF₂ in Fluorwasserstoff und anschließende Abspaltung der Schutzgruppen mit Bromwasserstoffsäure [112]. Die radiochemische Ausbeute lag nach einer Synthesezeit von 4 Stunden jedoch lediglich bei 1 %, was u.a. auch auf Austauschprozesse des Fluor-18 zwischen dem Markierungsagens und dem Lösungsmittel zurückzuführen ist [113]. Durch die Verwendung von ^{18}F CH₃COOF in Essigsäure konnte die Synthesezeit auf 3 Stunden verkürzt und die radiochemische Ausbeute auf 4 % gesteigert werden [114]. Die Regioselektivität für 6- ^{18}F Fluor-L-DOPA lag hierbei nur bei 64 %, was eine aufwendige HPL-chromatographische Abtrennung von den 2- und 5-Fluorisomeren erforderlich machte. Zu einem Isomerengemisch führte auch die direkte ^{18}F -Fluorierung des ungeschützten Markierungsvorläufers L-DOPA (**B**) mit ^{18}F F₂ in Fluorwasserstoff. Die radiochemische Ausbeute lag nach 2 Stunden bei 3 % [115], konnte jedoch durch den Zusatz von BF₃ auf 8 % gesteigert werden [116]. Die Reaktion von **B** mit ^{18}F CH₃COOF in Essigsäure lieferte zu 89 % das 2-Fluorisomer [117].

Vorläufer	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
A	Me	H	H	H	Et HCl
B	H	H	H	H	H
C		-CO-	H		-CO-
D	Me	Ac	H	Ac	Me
E	H	(CH ₃) ₃ CCO	H	H	H

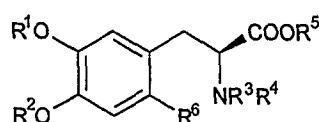
Abb. 1.6.1: Markierungsvorläufer für elektrophile Synthesen von 6- ^{18}F Fluor-L-DOPA

Zur Verbesserung der Regioselektivität der elektrophilen ^{18}F -Fluorierungen wurden daher in Anlehnung an die Markierung von **A** [112] partiell oder komplett geschützte Markierungsvorläufer eingesetzt (vgl. Kap. 1.4.1). Eine zu 95 % regioselektive Synthese von 6- ^{18}F Fluor-L-DOPA mit einer radiochemischen Ausbeute von 10 % gelang über die Markierung des L-DOPA-Derivates **C** mit ^{18}F CH₃COOF in Acetonitril und anschließender Abspaltung der Schutzgruppen mit Wasser nach einer Reaktionszeit von nur 50 Minuten [118]. Die Instabilität von **C** gegenüber Wasser und die damit verbundene Verminderung der Regioselektivität bei partieller Hydrolyse

des Vorläufers im Verlauf der Synthese verhinderten jedoch eine routinemäßige Anwendung dieser Darstellungsmethode. Durch die Verwendung des stabileren, komplett geschützten Markierungsvorläufers **D** konnte mit $[^{18}\text{F}]\text{CH}_3\text{COOF}$ in Essigsäure eine regioselektive ^{18}F -Fluorierung ausschließlich in der 2- und 6-Position erreicht werden [119]. Diese Methode liefert nach Abspaltung der Schutzgruppen mit Iodwasserstoff und einer HPLC-Trennung akzeptable Ausbeuten an 6- $[^{18}\text{F}]\text{Fluor-L-DOPA}$ von 8 % und wurde zur routinemäßigen Produktion eingesetzt [120]. Eine neuere elektrophile Synthese zur routinemäßigen Produktion von 6- $[^{18}\text{F}]\text{Fluor-L-DOPA}$ basiert auf der Markierung des in der 3-Position pivaloylgeschützten L-DOPA-Derivates **E** mit $[^{18}\text{F}]\text{CH}_3\text{COOF}$ in Essigsäure [121]. Diese Variante ergibt nach ^{18}F -Fluorierung, Abspaltung der Schutzgruppen mit Chlorwasserstoff und HPLC-Trennung 6- $[^{18}\text{F}]\text{Fluor-L-DOPA}$ in einer Synthesezeit von 1 Stunde mit einer radiochemischen Ausbeute von 17 %.

Aufgrund der geringen Regioselektivität der direkten elektrophilen ^{18}F -Fluorierungen und den damit verbundenen aufwendigen HPLC-Trennungen und Ausbeuteverlusten an gewünschtem 6-Isomer, sind diese Synthesemethoden für eine Routineproduktion insgesamt jedoch unattraktiv.

Regioselektive Synthesen von 6- $[^{18}\text{F}]\text{Fluor-L-DOPA}$ gelangen dagegen über Fluordemetallierungsreaktionen [36] (vgl. Kap. 1.4.1). Die erste derartige Synthesevariante basierte auf der Fluordesilylierung des komplett geschützten Markierungsvorläufers **F** mit $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ in CFCI_3 [122]. Die Probleme bei der Synthese von **F** verhinderten jedoch eine routinemäßige Anwendung dieser Methode.



Vorläufer	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
F	Me	Me	-CArH-		Et	SiMe ₃
G	Me	Me	H	COCF ₃	Et	HgOCOCF ₃
H	Me	Me	H	COCH ₃	Me	HgOCOCF ₃
I	Boc	Boc	H	CHO	Et	Sn(CH ₃) ₃
J	Boc	Boc	H	Boc	Et	Sn(CH ₃) ₃

Abb. 1.6.2: Markierungsvorläufer für elektrophile Fluordemetallierungsreaktionen zur Synthese von 6- $[^{18}\text{F}]\text{Fluor-L-DOPA}$

Die ^{18}F -Fluorierungen der Markierungsvorläufer **G** [123, 124] und **H** [125] über eine Fluordemercurierung mit $[^{18}\text{F}]\text{CH}_3\text{COOF}$ in CHCl_3 mit anschließender saurer Hydrolyse und HPLC-Trennung lieferten 6- $[^{18}\text{F}]\text{Fluor-L-DOPA}$ mit radiochemischen Ausbeuten von 11 - 12 % nach einer Synthesezeit von 50 - 60 Minuten. Die Fluordemercurierung wurde erfolgreich zur

Routineproduktion eingesetzt [125, 126] und stellte Ende der 80er Jahre die einfachste und effizienteste Methode zur Darstellung von 6- ^{18}F Fluor-L-DOPA dar [102]. Das Problem bei einer Radiopharmakasyntese über eine ^{18}F -Fluordemercurierung beruht auf der Toxizität von Quecksilber. Eine sorgfältige Reinigung des Radiopharmakons unter Abtrennung jeglicher Spuren des toxischen Metalls ist daher dringend erforderlich. Eine neuere Methode zur Abtrennung des Vorläufers **G** und anderer Quecksilber enthaltender Produkte vom ^{18}F -fluorierten Produkt basiert auf der Quecksilber-Bindung von **G** an ein unlösliches Polymer. Nach der ^{18}F -Fluorierung können hierbei die nicht-merkuriierten Produkte einfach vom Polymer-Harz heruntergewaschen werden [127].

Eine modernere und wesentlich unkritischere Variante der Fluordemetallierungsreaktionen stellt die Fluordestannylierung dar. Die ^{18}F -Fluorierung des ersten 6-Trimethylzinn-L-DOPA-Vorläufers **I** mit $^{18}\text{F}\text{F}_2$ in CFCl_3 lieferte 6- ^{18}F Fluor-L-DOPA mit einer radiochemischen Ausbeute von 25 % nach einer Reaktionszeit von 1 Stunde [128]. Die Methode (s. Abb. 1.6.3) wird heute routinemäßig zur Produktion von 6- ^{18}F Fluor-L-DOPA eingesetzt, wobei die radiochemische Ausbeute auf 33 % gesteigert und die Gesamtsynthesedauer auf 45 Minuten verkürzt werden konnte [129].

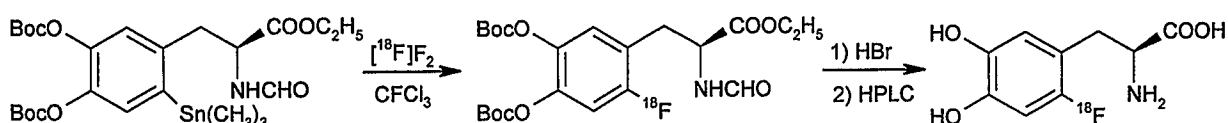


Abb. 1.6.3: Routinesynthese von 6- ^{18}F Fluor-L-DOPA über die ^{18}F -Fluordestannylierung [129]

Die Markierung des einfacher und schneller zu synthetisierenden, dreifach Boc-geschützten 6-Trimethylzinn-L-DOPA-Derivates **J** liefert unter den gleichen Reaktionsbedingungen ähnliche Ergebnisse wie die ^{18}F -Fluorierung von **I** [130]. Die molare Aktivität beträgt bei allen diesen Verfahren 5 - 20 GBq/mmol, was durch die Produktion von $^{18}\text{F}\text{F}_2$ bedingt ist.

Trotz der Möglichkeit einer regio- und enantioselektiven Synthese von 6- ^{18}F Fluor-L-DOPA über Fluordemetallierungsreaktionen, weisen die elektrophilen Synthesemethoden die oben diskutierten, entscheidenden Nachteile auf. Es können nur geträgerte Produkte in relativ kleinen Aktivitätsmengen mit geringen molaren Aktivitäten und radiochemischen Ausbeuten von maximal 50 % dargestellt werden (vgl. Kap. 1.4.1). Des Weiteren ist die Verfügbarkeit von $^{18}\text{F}\text{F}_2$ begrenzt, da nur wenige PET-Zentren die Möglichkeit zur Produktion haben, was zu einer limitierten Anwendung des Radiopharmakons 6- ^{18}F Fluor-L-DOPA führt.

1.6.2 Nukleophile Synthesen

Im Vergleich zu $^{18}\text{F}\text{F}_2$ besitzt n.c.a. ^{18}F Fluorid, wie oben ausgeführt, den Vorteil, dass es an kleinen Zyklotronen in großen Aktivitätsmengen und mit einer hohen molaren Aktivität hergestellt werden kann (vgl. Kap. 1.2), wodurch eine breite Verfügbarkeit und die Möglichkeit zur Synthese des Radiotracers in trägerarmer Form über eine nukleophile Substitution gegeben

ist. Die in der Literatur beschriebenen nukleophilen Synthesen von 6- ^{18}F Fluor-L-DOPA basieren alle auf mehrstufigen Aufbausynthesen, bestehend aus der Markierung einer aktivierten, einfachen aromatischen Modellverbindung mit n.c.a. ^{18}F Fluorid im ersten Reaktionsschritt (vgl. Kap. 1.4.2) und der eigentlichen Aufbausynthese unter trägerarmen Reaktionsbedingungen (vgl. Kap. 1.3). Die erste Synthese dieser Art gelang über die ^{18}F -Fluorierung von 4,5-Dimethoxy-2-nitrobenzaldehyd (s. Abb. 1.6.4) und 6-Nitropiperonal, anschließender Kondensation mit 2-Phenyl-5-oxazolon und Hydrolyse mit Iodwasserstoff/Phosphor. Nach Trennung des hierbei entstehenden Enantiomerengemisches konnte 6- ^{18}F Fluor-L-DOPA mit einer radiochemischen Ausbeute von 10 % und einer molaren Aktivität von ca. 45 GBq/ μmol in einer Reaktionszeit von 100 Minuten isoliert werden [131]. Die Methode wurde trotz großer Nachteile (zeitaufwendige HPLC-Trennung und Verlust der Hälfte der Ausbeute, bedingt durch die Bildung des Racemats) zeitweise zur Routineproduktion von 6- ^{18}F Fluor-L-DOPA eingesetzt [132].

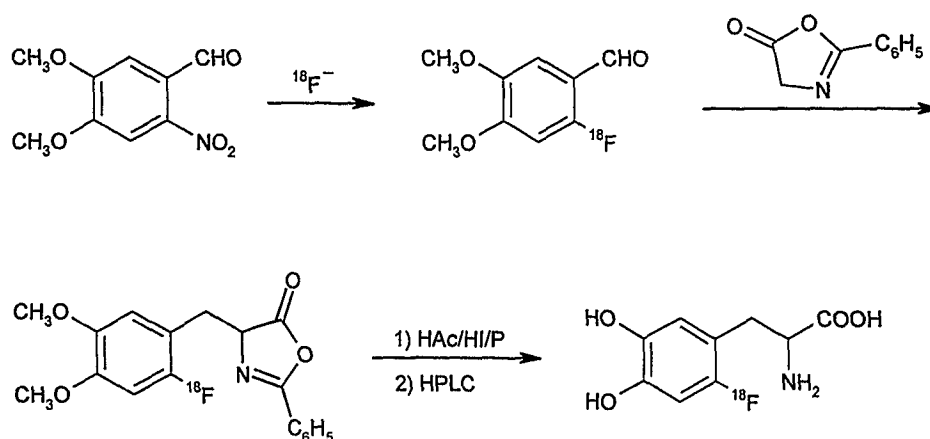
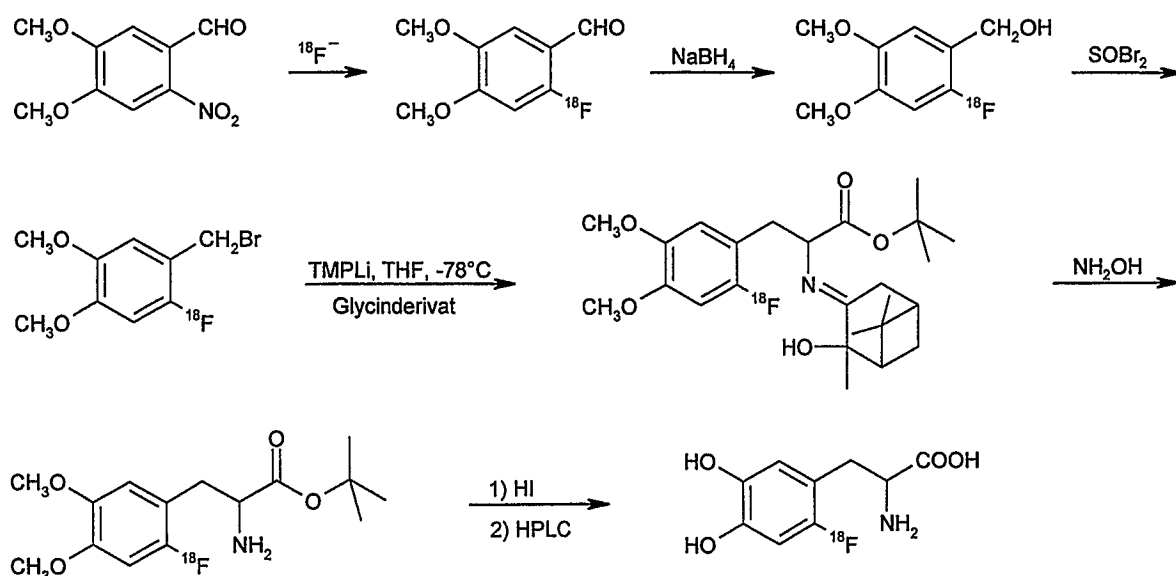
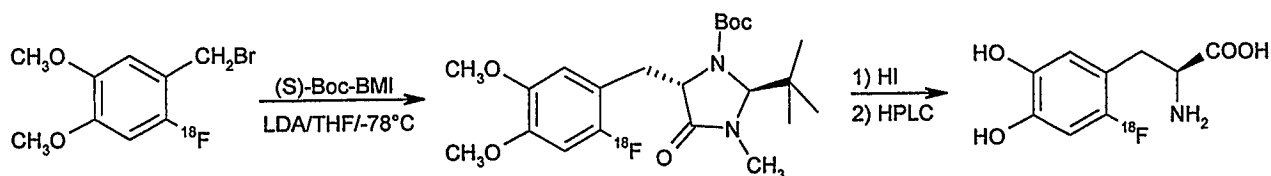


Abb. 1.6.4: Synthese von n.c.a. 6- ^{18}F Fluor-D,L-DOPA durch nukleophile ^{18}F -Fluorierung [131]

Eine Verbesserung der Stereoselektivität mit einem Enantiomerenüberschuss des L-Isomers von 50 % wurde durch den Einsatz des chiralen Glycinderivates (1R,2R,5R)-[(+)-2-Hydroxy-pinanyl-3-iden]glycin-t-butylester [133] erreicht [134, 135]. Der Syntheseweg ist in Abbildung 1.6.5 dargestellt. Er beinhaltet nach der nukleophilen ^{18}F -Fluorierung von 4,5-Dimethoxy-2-nitrobenzaldehyd fünf weitere Reaktionsschritte unter trägerarmen Bedingungen und eine abschließende HPLC-Trennung. Der 4,5-Dimethoxy-2- ^{18}F fluorbenzaldehyd wird durch Reduktion mit Natriumborhydrid und Bromierung mit Thionylbromid in das Benzylbromid überführt und mit dem chiralen Reagens kondensiert. Nach Abspaltung der Schutzgruppen in zwei Reaktionsschritten und einer HPLC-Trennung konnte n.c.a. 6- ^{18}F Fluor-DOPA mit einer radiochemischen Ausbeute von 5-10 % in einer Reaktionszeit von 2 Stunden hergestellt werden. Diese Synthesemethode, mit radiochemischen Ausbeuten kleiner 10 % und einem Anteil des gewünschten L-Isomers von 75 %, ist zur Routineproduktion von 6- ^{18}F Fluor-L-DOPA jedoch ebenfalls ungeeignet.


 Abb. 1.6.5: Asymmetrische nukleophile Synthese von n.c.a. 6-[^{18}F]Fluor-L-DOPA [135]

Die erste enantioselektive Synthese von n.c.a. 6-[^{18}F]Fluor-L-DOPA mit einem Enantiomerenüberschuss von 96 % gelang durch elektrophile Alkylierung des chiralen Auxiliars (S)-1-tert-Butoxycarbonyl-2-tert-butyl-3-methyl-1,3-imidazolidin-4-on (BOC-BMI) ebenfalls mit 4,5-Dimethoxy-2-[^{18}F]fluorbenzylbromid als Zwischenstufe [136, 137].


 Abb. 1.6.6: Enantioselektive nukleophile Synthese von n.c.a. 6-[^{18}F]Fluor-L-DOPA [137]

Die Darstellung des 4,5-Dimethoxy-2-[^{18}F]fluorbenzylbromids erfolgte analog zum vorherigen Beispiel (s. Abb. 1.6.5). Die radiochemische Ausbeute betrug 5 - 10 % nach einer Gesamtsynthesedauer von 110 Minuten. Des Weiteren konnten die Schutzgruppen durch Verwendung von BOC-BMI in einem Reaktionsschritt mit Iodwasserstoff abgespalten werden.

Die derzeit effizienteste Methode zur Darstellung von n.c.a. 6-[^{18}F]Fluor-L-DOPA ist jedoch in Abbildung 1.6.7 dargestellt. Sie basiert auf der ^{18}F -für- $\text{N}(\text{CH}_3)_3$ Substitution an (4,5-Dimethoxy-2-formyl-phenyl)-trimethylammoniumtriflat, Umwandlung des 4,5-Dimethoxy-2-[^{18}F]fluorbenzaldehyds in das entsprechende Benzyljodid in einem Reaktionsschritt, Alkylierung des chiralen Auxiliars (S)-1-tert-Butoxycarbonyl-2-tert-butyl-3-methyl-1,3-imidazolidin-4-on (BOC-BMI), Abspaltung der Schutzgruppen und HPLC-Trennung [138]. Damit wurde gegenüber dem vorherigen Ansatz eine weitere radioaktive Synthesestufe eingespart.

Die Methode wird in wenigen Laboratorien zur Routineproduktion von n.c.a. 6-[^{18}F]Fluor-L-DOPA eingesetzt, obwohl trägerarme Aufbausynthesen dieser Art nur schwer zu automatisieren sind. Sie liefert radiochemische Ausbeuten von 23 %, einen Enantiomerenüberschuss von 96 %

und eine molare Aktivität von 37 GBq/μmol. In einer Reaktionszeit von 90 Minuten können z.B. aus 9,2 GBq n.c.a. [^{18}F]Fluorid 1,2 GBq n.c.a. 6- ^{18}F Fluor-L-DOPA synthetisiert werden.

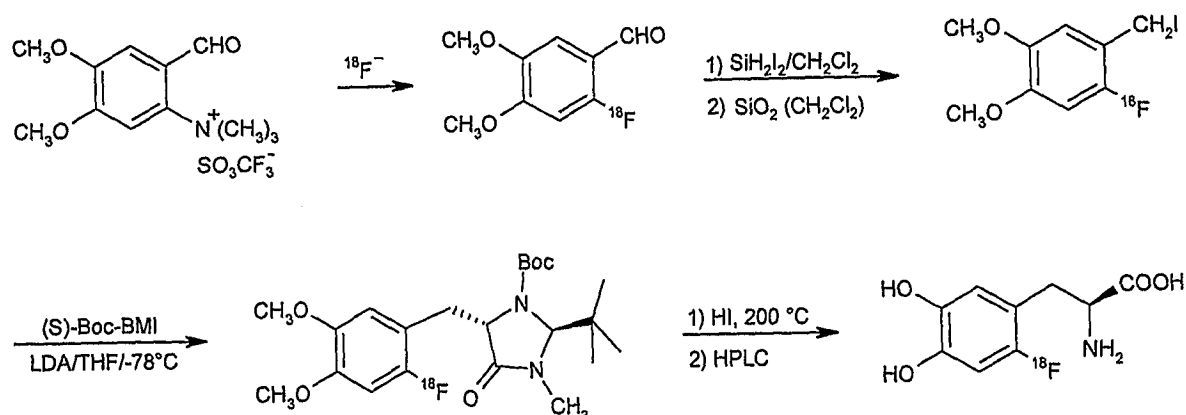


Abb. 1.6.7: Effizienteste, enantioselektive Synthese von n.c.a. 6- ^{18}F Fluor-L-DOPA [138]

Durch die elektrophile Alkylierung eines sterisch anspruchsvollen chiralen Nickel-Komplexes der Schiff-Base (S)-O-[(N-Benzylpropyl)-amino]-benzophenon und Glycin mit n.c.a. 6- ^{18}F Fluorpiperylbromid konnte 6- ^{18}F Fluor-L-DOPA kürzlich mit einer radiochemischen Ausbeute von 12 - 18 % und einem Enantiomerenüberschuss von 92 % in einer Reaktionszeit von 130 Minuten dargestellt werden [139]. Diese Aufbausynthese mit fünf radioaktiven Reaktionsschritten hat gegenüber den zuvor genannten den Vorteil, dass unter trägerarmen Bedingungen keine feuchtigkeitsempfindlichen chiralen Auxiliare und instabilen Lithiumverbindungen eingesetzt werden müssen. Sie könnte daher eine Alternative zu der in Abbildung 1.6.7 aufgeführten Synthese darstellen.

Eine weitere Variante einer enantioselektiven 6- ^{18}F Fluor-L-DOPA Aufbausynthese verläuft über die Darstellung von 4,5-Dimethoxy-2- ^{18}F fluorbenzaldehyd (s. Abb. 1.6.5) und die direkte Kondensation mit dem chiralen Induktor 3,5,6,7,8,8a-Hexahydro-7,7,8a-trimethyl-[6S-(6α, 8α, 8αβ)]-6,8-methano-2H-1,4-benzoxazin-2-on [140]. Die radiochemische Ausbeute von 3 - 5 % mit einem Enantiomerenüberschuss von 90 % nach 125 Minuten Synthesedauer liegt jedoch deutlich unter dem Ergebnis der zuvor aufgeführten Methoden.

Ein in jüngster Zeit beschriebener enzymatischer Syntheseweg von n.c.a. 6- ^{18}F Fluor-L-DOPA mit einer radiochemischen Ausbeute von 2 % nach 150 Minuten Reaktionszeit ist für die Routineproduktion dieses Radiotracers ebenfalls ungeeignet [141].

Die Nachteile der aufgeführten nukleophilen Methoden zur Darstellung von n.c.a. 6- ^{18}F Fluor-L-DOPA basieren auf der Tatsache, dass die ^{18}F -Fluorierung zu einem sehr frühen Zeitpunkt der Synthese erfolgt und die feuchtigkeitsempfindlichen, mehrstufigen und zeitaufwendigen Aufbausynthesen unter trägerarmen Bedingungen durchgeführt werden müssen. Eine effiziente Herstellung von großen Aktivitätsmengen für den klinischen Bedarf in einer aus Strahlenschutzgründen notwendigen automatisierten Syntheseapparatur ist in den meisten PET-Zentren mit diesen Methoden nicht möglich, weshalb sie sich bisher auch nicht als Alternative zu den elektrophilen ^{18}F -Fluorierungen etabliert haben.

2 Problemstellung

^{18}F -Fluoraminosäuren besitzen aufgrund ihrer pharmakologischen und metabolischen Eigenschaften ein großes Anwendungspotential in der nuklearmedizinischen Diagnostik mit der Positronen-Emissions-Tomographie. Dies führte in den letzten Jahren zur Entwicklung zahlreicher neuer sowie einem gesteigerten Bedarf an bereits evaluierten ^{18}F -Fluoraminosäuren. Die Entwicklung von einfachen, effizienten Synthesemethoden von ^{18}F -Fluoraminosäuren stellt daher ein bedeutendes Arbeitsgebiet in der radiopharmazeutischen Forschung dar, um eine breitere klinische Anwendung geeigneter Radiotracer zu ermöglichen.

6- ^{18}F Fluor-L-DOPA ist einer der wenigen etablierten Radiotracer in der zerebralen Funktionsdiagnostik. Dessen Routineeinsatz in der Nuklearmedizin wird jedoch dadurch eingeschränkt, dass bisher keine effiziente, automatisierbare Synthesemethode zur Verfügung steht. Die elektrophilen Synthesen lassen sich leicht automatisieren, führen jedoch zu geträgerten Produkten mit geringen Gesamtaktivitäten an 6- ^{18}F Fluor-L-DOPA und sind auf PET-Zentren mit einem Zyklotron vor Ort begrenzt, das die Produktion der elektrophilen Fluorierungsspezies $^{18}\text{F}\text{F}_2$ erlaubt. Die nukleophilen Synthesen führen zu trägerarmen Produkten, sie lassen sich jedoch aufgrund der Komplexität mehrstufiger Aufbausynthesen nur schlecht bzw. gar nicht automatisieren.

Im Rahmen dieser Arbeit sollte daher eine effiziente nukleophile Synthese von 6- ^{18}F Fluor-L-DOPA entwickelt werden, die mit möglichst wenigen radioaktiven Reaktionsschritten eine vergleichsweise einfache, leicht automatisierbare Herstellung des Radiotracers gewährleistet. Die unkorrigierte Ausbeute sollte größer als 10 %, der Enantiomerenüberschuss > 90 % sein und die Synthesedauer eine Halbwertszeit (110 min) möglichst nicht überschreiten. Der Einsatz von n.c.a. ^{18}F Fluorid als Fluorierungsreagens bietet hierbei grundsätzlich die Möglichkeit einer trägerarmen Synthese von 6- ^{18}F Fluor-L-DOPA. Die molare Aktivität des Endproduktes sollte bei einem synthesebedingten Trägerzusatz oder einer Darstellung über eine Isotopenaustauschreaktion von ^{18}F -für- ^{19}F jedoch zumindest größer sein, als die derzeit erreichbaren Werte der elektrophilen Synthesen. Da es sich bei 6- ^{18}F Fluor-L-DOPA um einen Transporter zur Erforschung des präsynaptischen dopaminergen Systems und somit nicht um einen sättigbaren Prozess handelt, ist eine trägerarme Synthese nicht dringend erforderlich. Die Intention, n.c.a. ^{18}F Fluorid als Markierungsreagens einzusetzen, basiert daher im Wesentlichen auf seiner allgemeinen Verfügbarkeit und der Möglichkeit, im Vergleich zu $^{18}\text{F}\text{F}_2$ größere Aktivitätsmengen des Radionuklids herzustellen.

Entsprechend den genannten Anforderungen an eine effiziente nukleophile Synthese von 6- ^{18}F Fluor-L-DOPA sollte im Rahmen dieser Arbeit zunächst ein geeignetes Synthesekonzept entwickelt und anhand einfacher Modellverbindungen evaluiert werden.

Anschließend sollte ein geeigneter Markierungsvorläufer synthetisiert werden, der bei der ^{18}F -Fluorierung hohe radiochemische Ausbeuten liefert, unter den Reaktionsbedingungen des entwickelten Synthesekonzeptes eine ausreichende Stabilität besitzt und in wenigen, einfachen

radioaktiven Reaktionsschritten eine möglichst enantioselektive Darstellung von 6- ^{18}F Fluor-L-DOPA ermöglicht. Im Gegensatz zu den mehrstufigen Aufbausynthesen mit ^{18}F -fluorierten Benzaldehyden und Benzylhalogeniden sollte hierbei erstmalig eine Carbonyl-aktivierte, nukleophile aromatische Substitution mit ^{18}F Fluorid an einem Markierungsvorläufer mit der geschützten L-Aminosäurefunktion und eine Oxidation der aktivierenden Carbonylfunktion an einem komplexeren Molekül durchgeführt werden. Das Schutzgruppenkonzept im Verlauf der Vorläufersynthese sollte so gestaltet sein, dass die Abspaltung unter nicht zu drastischen Bedingungen und möglichst einstufig erfolgen kann.

Des Weiteren sollten die Reaktionsparameter der ^{18}F -Fluorierung des Markierungsvorläufers und der nachfolgenden Synthese von 6- ^{18}F Fluor-L-DOPA optimiert und eine geeignete Radio-HPLC zur Analytik während der Entwicklung bzw. zur Isolierung und Qualitätskontrolle bei der Herstellung etabliert werden.

3 Ergebnisse und Diskussion

3.1 Entwicklung und Evaluierung eines Synthesekonzeptes anhand geeigneter Modellverbindungen

3.1.1 Synthesekonzeption

Das verfolgte Konzept zur Synthese von 6- ^{18}F Fluor-L-DOPA durch nukleophile ^{18}F -Fluorierung Carbonyl-aktivierter aromatischer Aminosäurederivate basiert auf der Darstellung eines in der 5-Position formylierten, vollständig geschützten 2-Fluortyrosinderivates als geeignetem Markierungsvorläufer (s. Abb. 3.1.1), einer ^{18}F -für- ^{19}F Substitution, der Transformation der Formyl- in die Hydroxyfunktion und der Abspaltung der Schutzgruppen unter milden sauren Reaktionsbedingungen.

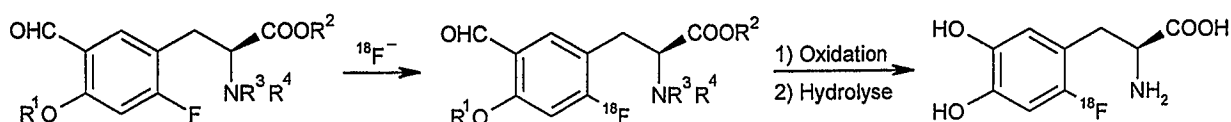


Abb. 3.1.1: Konzept zur Synthese von 6- ^{18}F Fluor-L-DOPA durch nukleophile ^{18}F -Fluorierung eines Carbonyl-aktivierten aromatischen Aminosäurederivates ($\text{R}^1 - \text{R}^4$ = Schutzgruppen)

Der Einsatz von Fluor als Abgangsgruppe ermöglicht hierbei die Evaluierung des Synthesekonzeptes zur Darstellung von 6- ^{18}F Fluor-L-DOPA unter geträgerten Reaktionsbedingungen und bietet gegebenenfalls die Möglichkeit der Einführung der Trimethylammonium-Abgangsgruppe [154] für eine trägerarme Synthese.

Ein ähnliches Konzept wurde bereits erfolgreich zur präparativen Darstellung von partiell geschütztem L-DOPA über eine Reimer-Tiemann-Reaktion und eine Dakin-Oxidation ausgehend von L-Tyrosin angewandt [142]. Eine entsprechende Oxidation eines Benzaldehyds zum Phenol unter trägerarmen Bedingungen im Anschluss an eine Carbonyl-aktivierte nukleophile ^{18}F -Fluorierung wurde an der einfachen, aromatischen Modellverbindung 4- ^{18}F Fluor-2-methoxybenzaldehyd zur Synthese von 4- ^{18}F Fluorguajakol durchgeführt (s. Kap. 1.4.2) [59].

Nach dem angestrebten Synthesekonzept wird das Fluor-18 durch nukleophile ^{18}F -Fluorierung eines Markierungsvorläufers mit der geschützten L-Aminosäurefunktion im Vergleich zu den mehrstufigen Aufbausynthesen zu einem späteren Zeitpunkt eingeführt. Die Synthese von 6- ^{18}F Fluor-L-DOPA könnte demnach mit drei (statt fünf) radioaktiven Reaktionsschritten (Markierung, Oxidation, Hydrolyse) ohne den Einsatz von feuchtigkeitsempfindlichen chiralen Auxiliaren und instabilen Lithiumverbindungen unter geträgerten bzw. trägerarmen Bedingungen erfolgen.

Die entscheidenden Reaktionsschritte des verfolgten Konzeptes, wie die Einführung der aktivierenden Carbonylfunktion, eine geeignete Schutzgruppenstrategie, die Einführung einer Abgangsgruppe und die Transformation der Formyl- in die Hydroxyfunktion sollten daher zunächst anhand geeigneter Modellverbindungen untersucht werden.

3.1.2 Darstellung verschieden geschützter Derivate des 4-Fluor-2-hydroxy-5-methyl-benzaldehyds

Als Modellverbindungen zur Überprüfung des Synthesekonzeptes eignen sich aufgrund des äquivalenten Substitutionsmusters geschützte Derivate von 4-Fluor-2-hydroxy-5-methyl-benzaldehyd. Diese ermöglichen als Markierungsvorläufer für eine ^{18}F -für- ^{19}F Substitution die Bewertung der Aktivierung der 4-Position für eine nukleophile Substitution und durch Variation der Phenol-Schutzgruppen [Übersicht über Schutzgruppen 143] die Beurteilung des Einflusses auf die radiochemische Ausbeute.

Ausgehend von 3-Fluor-4-methylanilin **1** konnte über eine Diazotierung mit anschließender Dediazonierung in wässriger Lösung mit 3-Fluor-4-methylphenol **2** eine geeignete Ausgangsverbindung zur Einführung der aktivierenden Carbonylfunktion synthetisiert werden (Abb. 3.1.2) [nach 144].

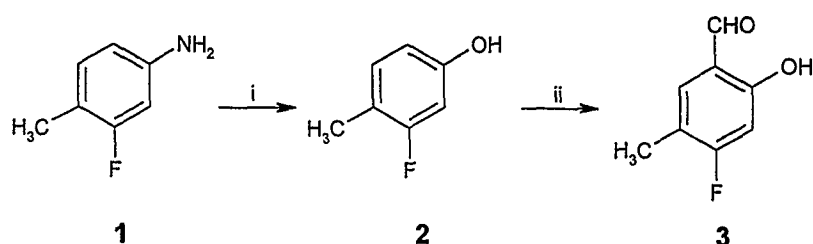


Abb. 3.1.2: Darstellung von 4-Fluor-2-hydroxy-5-methyl-benzaldehyd **3**
 i) H_2O , H_2SO_4 , NaNO_2 ; ii) Toluol, CHCl_3 , NaOH , Tri-*n*-butylamin

Unter den zahlreichen, in der Literatur beschriebenen Methoden zur Darstellung von aromatischen Aldehyden [145] stellt die Reimer-Tiemann-Reaktion [146] eine effektive Variante zur Formylierung von Phenolen und elektronenreichen Heteroaromaten dar. Die Reaktion mit Chloroform in Gegenwart von Natriumhydroxid ist als elektrophile aromatische Substitution mit Dichlorcarben aufzufassen, welches in situ durch α -Eliminierung aus Chloroform gebildet wird. Die Orientierung für die Substitution ist i.A. in ortho-Stellung zur Hydroxygruppe und erfolgt nur dann in para-Stellung, wenn beide ortho-Positionen blockiert sind.

Die Synthese von 4-Fluor-2-hydroxy-5-methyl-benzaldehyd **3** gelang über eine Reimer-Tiemann-Reaktion unter der Katalyse von Tri-*n*-butylamin (Erhöhung der Bildung von Dichlorcarben) mit einer Ausbeute von 16 % (Abb. 3.1.2) [147]. Die Entstehung des gewünschten ortho-Isomeren konnte NMR-spektroskopisch eindeutig nachgewiesen werden. Die beiden aromatischen Protonen ergeben im ^1H -NMR-Spektrum jeweils ein Dublett mit unterschiedlichen Kopplungskonstanten, die aus der $^3\text{J}(\text{H},\text{F})$ und $^4\text{J}(\text{H},\text{F})$ -Kopplung resultieren.

Zur Ermittlung des Einflusses der Phenol-Schutzgruppen auf die ^{18}F -für- ^{19}F Substitution wurde die Hydroxyfunktion anschließend unter Einsatz verschiedener Substanzklassen als Ether, Ester und Carbonat geschützt. Die Darstellung von 2-Benzyloxy-4-fluor-5-methylbenzaldehyd **4**, 2-Acetyloxy-4-fluor-5-methylbenzaldehyd **5** und 2-tert-Butoxycarbonyloxy-4-fluor-5-methylbenzaldehyd **6** gelang mit guten Ausbeuten von 70 – 90 % unter den in Abbildung 3.1.3 angegebenen Bedingungen [148, 149, 130].

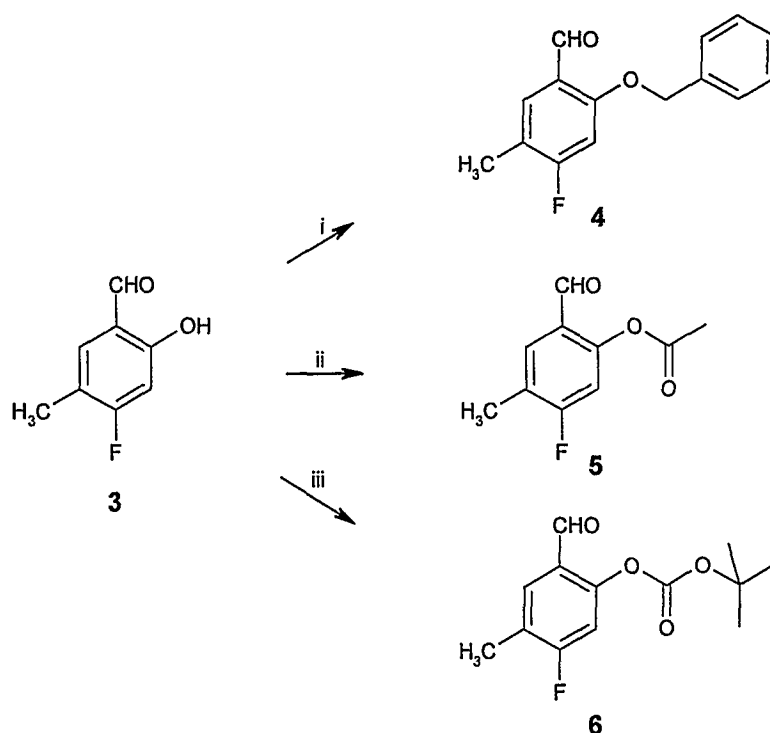


Abb. 3.1.3: Darstellung von 2-Benzyloxy-4-fluor-5-methylbenzaldehyd **4**, 2-Acetyloxy-4-fluor-5-methylbenzaldehyd **5** und 2-tert-Butoxycarbonyloxy-4-fluor-5-methylbenzaldehyd **6**

i) CHCl_3 , Methanol, K_2CO_3 , Benzylbromid; ii) 1,4-Dioxan, NaOH, Acetylchlorid, Tetrabutylammoniumhydrogensulfat; iii) DMF, Triethylamin, Di-tert-butyl-dicarbonat

3.1.3 Versuche zur ^{18}F -für- ^{19}F Substitution an verschiedenen geschützten 4-Fluor-2-hydroxy-5-methylbenzaldehyd-Derivaten

Zur nukleophilen aromatischen Substitution mit n.c.a. [^{18}F]Fluorid haben sich der Einsatz der dipolar aprotischen Lösungsmittel N,N-Dimethylformamid (DMF) und Dimethylsulfoxid (DMSO) und des Phasentransferkatalysatorsystems aus Kryptofix[®]2.2.2. und Kaliumcarbonat in einem Temperaturbereich von 100 – 150 °C als geeignete Reaktionsbedingungen bewährt (vgl. Kap. 1.4.2). Die ^{18}F -für- ^{19}F Substitutionen an den verschiedenen geschützten 4-Fluor-2-hydroxy-5-methylbenzaldehyd-Markierungsvorläufern **4**, **5** und **6** wurden daher zunächst unter den in

Tabelle 3.1.1 angegebenen Standardbedingungen durchgeführt, um erste Aufschlüsse über die Aktivierung der 4-Position und den Einfluss der Phenol-Schutzgruppen zu erhalten.

Die radiochemischen Ausbeuten wurden auf die in Lösung befindliche Aktivität bezogen. Hierzu wurde jeweils nach 1, 5 und 10 min ein Aliquot aus dem Reaktionsgefäß entnommen und mittels Dünnschichtchromatographie und nachfolgender Autoradiographie analysiert. Die Ergebnisse der ^{18}F -für- ^{19}F Substitution sind in Tabelle 3.1.1 zusammengefasst.

Tab. 3.1.1: Ergebnisse der ^{18}F -für- ^{19}F Substitution an den Markierungsvorläufern **4**, **5** und **6**

	Verbindung	Radiochemische Ausbeute [%]	
		DMF	DMSO
4		80 ± 5	12 ± 2
5		0	0
6		0	0

Reaktionsbedingungen: [Edukt] = 29 mmol/l; [Kryptofix[®]2.2.2.] = 33,2 mmol/l; [K_2CO_3] = 16,6 mmol/l; 800 μl Solvens; 120 °C; 5 min, n.c.a. [^{18}F]Fluorid (n = 3 - 5)

Die ^{18}F -Fluorierung von 2-Acetyloxy-4-fluor-5-methylbenzaldehyd **5** und 2-tert-Butoxycarbonyloxy-4-fluor-5-methylbenzaldehyd **6** führte unter den angegebenen Reaktionsbedingungen nicht zur Bildung der entsprechenden ^{18}F -Produkte. Beide Markierungsvorläufer erwiesen sich unter den basischen Bedingungen der ^{18}F -Fluorierung als instabil und zersetzten sich bereits nach einer Reaktionszeit von einer Minute. Eine Ester- oder Carbonat-Schutzgruppe für die phenolische Hydroxyfunktion ist demnach für einen dem Synthesekonzept entsprechend substituierten Aromaten ungeeignet.

Die ^{18}F -für- ^{19}F Substitution an 2-Benzyloxy-4-fluor-5-methylbenzaldehyd **4** mit der als Ether geschützten phenolischen Hydroxyfunktion hingegen ergab in DMF bereits nach fünf Minuten eine radiochemische Ausbeute von ca. 80 %.

Auf weitere Versuche zur ^{18}F -Fluorierung von **5** und **6**, z.B. unter Einsatz des weniger basischen Phasentransferkatalysatorsystems aus Kryptofix[®]2.2.2. und Kaliumcarbonat/Kaliumoxalat wurde

verzichtet. Stattdessen wurden die Reaktionsbedingungen der ^{18}F -für- ^{19}F Substitution an 2-Benzoyloxy-4-fluor-5-methylbenzaldehyd im Hinblick auf eine trägerarme Synthese eingehender untersucht.

3.1.4 Optimierung der Radiosynthese von 2-Benzoyloxy-4- ^{18}F fluor-5-methylbenzaldehyd durch ^{18}F -für- ^{19}F Substitution

Zeitabhängigkeit der radiochemischen Ausbeute vom Lösungsmittel

Die Bestimmung der Lösungsmittelabhängigkeit wurde auf DMF und DMSO beschränkt, wobei in DMF (vgl. Tabelle 3.1.1) deutlich höhere radiochemische Ausbeuten erzielt werden. In Abbildung 3.1.4 ist zudem der unterschiedliche Verlauf der jeweiligen Ausbeutekurven mit zunehmender Reaktionsdauer zu erkennen. Während die radiochemische Ausbeute in DMF nach fünf Minuten einen nahezu konstanten Wert von ca. 80 % erreicht, setzt unter den gegebenen Reaktionsbedingungen in DMSO bereits nach einer Minute die Zersetzung des Markierungsvorläufers 4 ein.

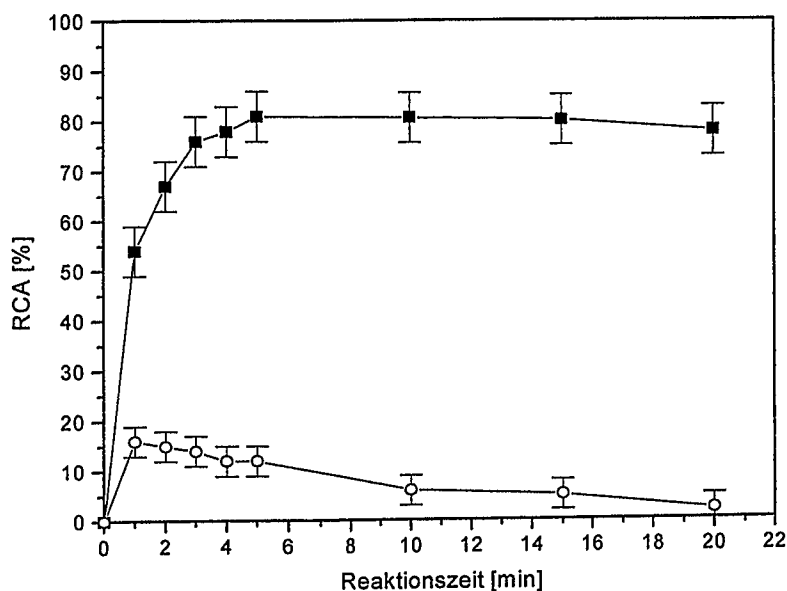


Abb. 3.1.4: Abhängigkeit der radiochemischen Ausbeute an 2-Benzoyloxy-4- ^{18}F fluor-5-methylbenzaldehyd vom Lösungsmittel als Funktion der Reaktionszeit
Reaktionsbedingungen: [4] = 29 mmol/l; [Kryptofix[®]2.2.2.] = 33,2 mmol/l; [K_2CO_3] = 16,6 mmol/l; 800 μl Solvens; 120 °C; n.c.a. ^{18}F Fluorid; (o) = DMSO, (■) DMF (n = 3 - 5)

Zeitabhängigkeit der radiochemischen Ausbeute von der Reaktionstemperatur

Im Vergleich zu aliphatischen nukleophilen ^{18}F -Fluorierungen, die i.a. in Acetonitril bei 80 °C durchgeführt werden, laufen nukleophile aromatische ^{18}F -Fluorierungen erst bei höheren Temperaturen mit guten Ausbeuten ab. Aufgrund der Tatsache, dass bei den hierbei üblichen

Reaktionstemperaturen von 120 – 160 °C thermische Zersetzungen der Markierungsvorläufer eintreten können, wurde der Einfluss der Temperatur auf die ^{18}F -für- ^{19}F Substitution im Bereich von 100 – 140 °C untersucht. Die Ergebnisse sind in Abbildung 3.1.5 dargestellt.

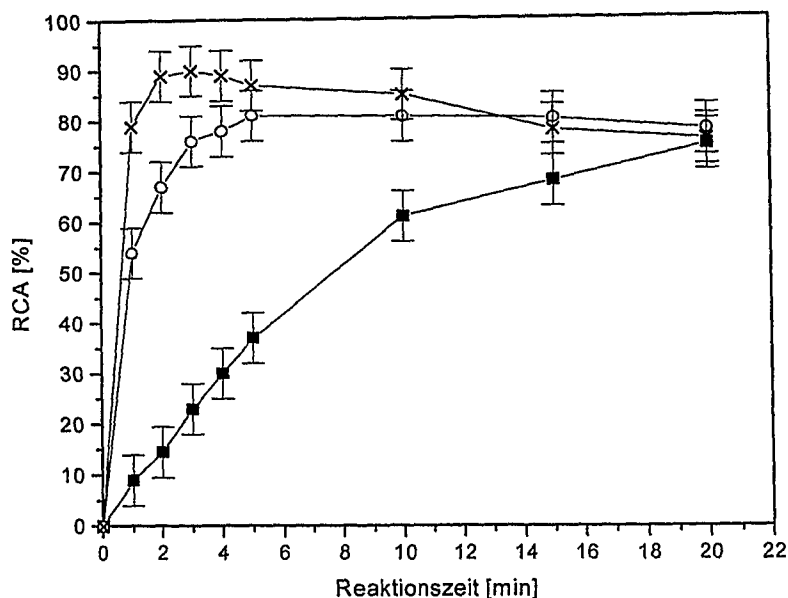


Abb. 3.1.5: Abhängigkeit der radiochemischen Ausbeute an 2-Benzyl-oxy-4- ^{18}F fluor-5-methylbenzaldehyd von der Reaktionstemperatur als Funktion der Reaktionszeit
 Reaktionsbedingungen: [4] = 29 mmol/l; [Kryptofix®2.2.2.] = 33,2 mmol/l; [K_2CO_3] = 16,6 mmol/l; 800 μl DMF; n.c.a. ^{18}F Fluorid; (■) = 100 °C; (○) = 120 °C; (x) = 140 °C (n = 3 - 5)

Wie Abbildung 3.1.5 zeigt, führt eine Temperaturerhöhung von 120 auf 140 °C zu einer deutlichen Erhöhung der radiochemischen Ausbeute, die ihr Maximum von 90 % bereits nach zwei Minuten erreicht. Im weiteren Verlauf ist bei 140 °C jedoch eine beginnende thermische Zersetzung des Markierungsvorläufers zu beobachten. Bei 100 °C werden hingegen erst nach einer Reaktionszeit von zwanzig Minuten Ausbeuten von 75 % erreicht. Eine Reaktionstemperatur von 120 °C erscheint daher aufgrund der thermischen Stabilität des Markierungsvorläufers und einer radiochemischen Ausbeute von 80 % nach 5 Minuten, im Hinblick auf die Reproduzierbarkeit der Markierungsexperimente, als am besten geeignet.

Abhängigkeit der radiochemischen Ausbeute von der Eduktkonzentration

Die Untersuchungen zum Verlauf der ^{18}F -Fluorierung in einem Konzentrationsbereich von 18 – 54 mmol/l zeigen (s. Abb. 3.1.6), dass eine Verminderung der Eduktkonzentration von 29 auf 18 mmol/l zu einer deutlichen Abnahme der radiochemischen Ausbeute führt, wohingegen eine Erhöhung auf 38 bzw. 54 mmol/l keine signifikante Verbesserung der radiochemischen Ausbeute zur Folge hat.

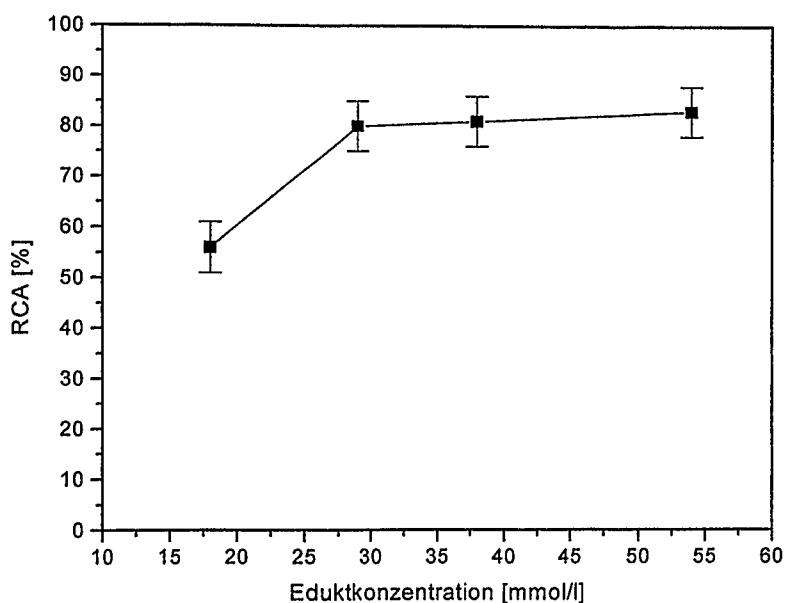


Abb. 3.1.6: Abhängigkeit der radiochemischen Ausbeute an 2-Benzylloxy-4- ^{18}F fluor-5-methylbenzaldehyd von der Eduktkonzentration
Reaktionsbedingungen: [Kryptofix[®]2.2.2.] = 33,2 mmol/l; $[\text{K}_2\text{CO}_3]$ = 16,6 mmol/l; 800 μl DMF; 120 °C; 5 min; n.c.a. ^{18}F Fluorid (n = 3)

Die ^{18}F -für- ^{19}F Substitution an 2-Benzylloxy-4-fluor-5-methylbenzaldehyd liefert demnach in DMF in einem Temperaturbereich von 120 bis 140 °C und einer Eduktkonzentration von 29 mmol/l radiochemische Ausbeuten von 80 – 90 % nach einer Reaktionszeit von 5 Minuten. Der Markierungsvorläufer **4** wurde daher im Folgenden als Ausgangsverbindung zur Untersuchung der Umwandlung der Carbonyl- in die Hydroxyfunktion und der Einführung der Trimethylammonium-Abgangsgruppe eingesetzt.

3.1.5 Darstellung von 2-Benzylloxy-4-fluor-5-methylphenol

Als klassische Methoden zur Transformation aromatischer Aldehyde in die entsprechenden Phenole sind in der Literatur die Dakin-Oxidation [150,151] und die Baeyer-Villiger-Oxidation [152] beschrieben. Bei der Dakin-Oxidation handelt es sich um die Umwandlung eines ortho- oder para-Hydroxy-benzaldehyds oder -acetophenons in das entsprechende Phenol durch Umsetzung mit alkalischer Wasserstoffperoxid-Lösung. Die Reaktion verläuft mechanistisch analog zur Baeyer-Villiger-Oxidation. Als Baeyer-Villiger-Oxidation bezeichnet man im eigentlichen Sinne die Oxidation von Ketonen zu Estern unter Einwirkung von Persäuren. Aromatische Aldehyde, die in ortho- oder para-Position mit Alkoxy-, Hydroxy- oder Amino-Gruppen substituiert sind, lassen sich unter solchen Reaktionsbedingungen zu Phenolen oxidieren, da die elektronenspendenden Substituenten eine Wanderung der Arylgruppe unter Ausbildung eines Formiates bewirken. Die anschließende Hydrolyse des Ameisensäureesters

kann als klassische Esterverseifung sowohl unter alkalischen als auch unter sauren Bedingungen erfolgen.

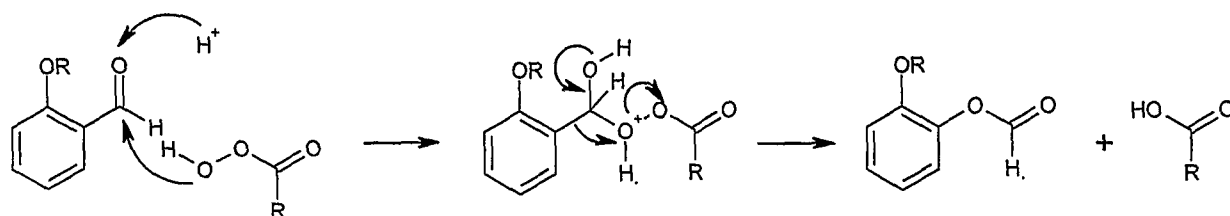


Abb. 3.1.7: Mechanistische Darstellung der Baeyer-Villiger-Oxidation eines ortho-Alkoxybenzaldehyds

In der Literatur sind zahlreiche Variationen der Baeyer-Villiger-Oxidation unter Einsatz verschiedener Persäuren, Lösungsmittel und Katalysatoren beschrieben [152]. Zur Synthese von 2-Benzyloxy-4-fluor-5-methylphenol **7** aus dem Aldehyd **4** wurde die kommerziell erhältliche 3-Chlorperoxybenzoesäure (MCPBA) in Chloroform als oxidierendes Baeyer-Villiger-Reagens eingesetzt. Die Darstellung von **7** gelang über eine zweistufige Eintopf-Synthese unter den in Abbildung 3.1.8 angegebenen Reaktionsbedingungen einer Persäure-Oxidation und Verseifung des Formiates in alkalischer Methanol-Lösung [153].

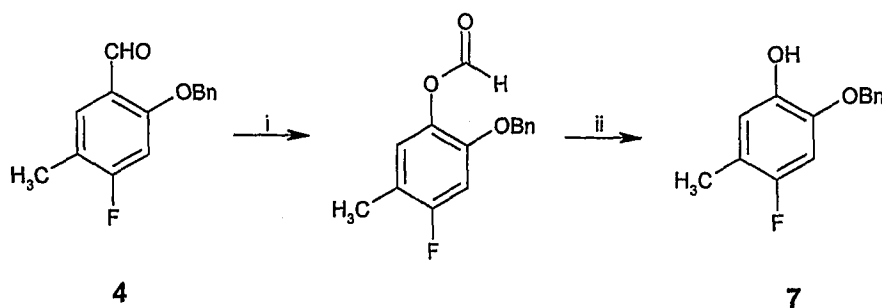


Abb. 3.1.8: Darstellung von 2-Benzyloxy-4-fluor-5-methylphenol **7**
i) CHCl_3 , MCPBA; ii) Methanol, NaOH

Die eindeutige Identifizierung von **7** erfolgte über massenspektrometrische und ^1H -NMR-spektroskopische Analyse. Im Massenspektrum weisen sowohl die Signale der Molekül-Ionen, als auch der entsprechenden charakteristischen Fragmente die Massendifferenz von 12 auf. Im ^1H -NMR-Spektrum von **7** wurde neben dem verbreiterten OH-Protonensignal die signifikante Hochfeldverschiebung des Aromaten-Protons am C-6 zur Charakterisierung herangezogen. Auf weitere Analytik wurde im Falle von **7** und noch folgender Baeyer-Villiger-Produkte verzichtet.

3.1.6 Darstellung von (5-Benzyloxy-4-formyl-2-methyl-phenyl)-trimethylammoniumtriflat

Für eine trägerarme ^{18}F -Fluorierung über ein Carbonyl-aktiviertes aromatisches System kommt neben einer ^{18}F -für- NO_2 und einer ^{18}F -für-Halogen Substitution insbesondere eine ^{18}F -für- $\text{N}(\text{CH}_3)_3$ Substitution in Frage [46]. Die klassische Darstellung von Verbindungen mit der Trimethylammonium-Abgangsgruppe erfolgt in einer zweistufigen Synthese über die Einführung der Dimethylaminofunktion und anschließende Quaternisierung mit Trifluormethansulfonsäuremethylester. Zur Einführung der Dimethylaminofunktion eignet sich die Umsetzung der entsprechenden Fluorverbindung mit Dimethylamin Hydrochlorid und Kaliumcarbonat in DMSO/Wasser, wobei die Fluorverbindung durch eine nukleophile aromatische Substitution in das Dimethylanilin-Derivat überführt wird [154]. Dementsprechend gelang die Darstellung des 2-Benzyloxy-4-dimethylamino-5-methylbenzaldehyds **8** ausgehend von **4** unter den in Abbildung 3.1.9 angegebenen Reaktionsbedingungen mit einer Ausbeute von fast 80 %.

Die Versuche der direkten Quaternisierung von **8** mit Trifluormethansulfonsäuremethylester zur Darstellung von (5-Benzyloxy-4-formyl-2-methyl-phenyl)-trimethylammoniumtriflat **10** verliefen hingegen erfolglos. Die Aktivierung der 4-Position für eine nukleophile Substitution durch die Carbonylfunktion bewirkt gleichzeitig eine Positivierung des Stickstoffatoms, was eine elektrophile Alkylierung erschwert oder, wie in diesem Fall, sogar verhindert.

Aus diesem Grund wurde im Anschluss an die Einführung der Dimethylaminofunktion die Carbonylfunktion vor der Quaternisierung durch Acetalisierung geschützt [155], um die Desaktivierung der Aminofunktion für einen elektrophilen Angriff herabzusetzen. Die Darstellung von (5-Benzyloxy-4-dimethoxymethyl-2-methyl-phenyl)-dimethylamin **9** gelang durch Umsetzung von **8** mit Trimethylorthoformiat in Methanol.

Die Quaternisierung des acetalisierten 2-Benzyloxy-4-dimethylamino-5-methylbenzaldehyds **9** mit Trifluormethansulfonsäuremethylester in Chloroform führte in 43 %iger Ausbeute direkt zum (5-Benzyloxy-4-formyl-2-methyl-phenyl)-trimethylammoniumtriflat **10**, da unter den gegebenen Reaktionsbedingungen eine spontane in-situ Abspaltung der Acetal-Schutzgruppe eintrat.

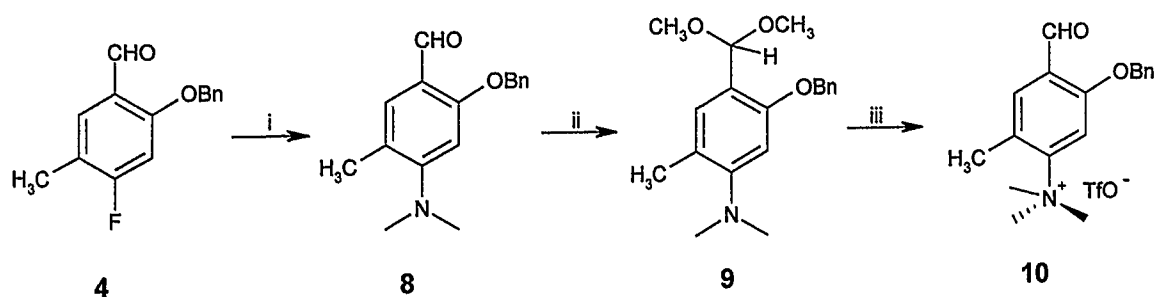


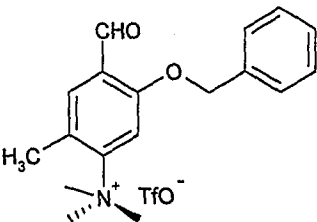
Abb. 3.1.9: Darstellung von (5-Benzyloxy-4-formyl-2-methyl-phenyl)-trimethylammoniumtriflat **10**

i) DMSO, H_2O , K_2CO_3 , Dimethylamin Hydrochlorid; ii) Methanol, Trimethylorthoformiat, H_2SO_4 ; iii) CHCl_3 , Trifluormethansulfonsäuremethylester

3.1.7 ^{18}F -für- $\text{N}(\text{CH}_3)_3$ Substitution an (5-Benzyloxy-4-formyl-2-methyl-phenyl)-trimethylammoniumtriflat

Bei den Versuchen zur Darstellung von n.c.a. 2-Benzyloxy-4- ^{18}F fluor-5-methylbenzaldehyd wurden die optimalen Reaktionsparameter, die bei der ^{18}F -für- ^{19}F -Substitution ermittelt wurden, auf die trägerarme Markierung übertragen. Die ^{18}F -für- $\text{N}(\text{CH}_3)_3$ Substitution wurde unter den in Tabelle 3.1.2 aufgeführten Reaktionsbedingungen durchgeführt, wobei radiochemische Ausbeuten in Lösung von ca. 92 % gemessen wurden. Es zeigt sich also auch bei dieser ^{18}F -Fluorierung, dass die Trimethylammonium-Abgangsgruppe aufgrund ihrer höheren Nukleofugie bessere radiochemische Ausbeuten liefert als der ^{18}F -für- ^{19}F Austausch (vgl. Tab. 3.1.1).

Tab. 3.1.2: Ergebnisse der ^{18}F - für- $\text{N}(\text{CH}_3)_3$ Substitution an **10**

Verbindung	Radiochemische Ausbeute [%]
10 	92 ± 5

Reaktionsbedingungen: [(5-Benzyloxy-4-formyl-2-methyl-phenyl)-trimethylammoniumtriflat **10**] = 29 mmol/l; [Kryptofix[®]2.2.2.] = 33,2 mmol/l; [K_2CO_3] = 16,6 mmol/l; 800 μl DMF; 120 °C; 5 min; n.c.a. ^{18}F Fluorid (n = 10)

Unter den basischen Reaktionsbedingungen des Kryptofix[®]/Carbonat-Systems findet jedoch auch eine Demethylierung des (5-Benzyloxy-4-formyl-2-methyl-phenyl)-trimethylammoniumtriflats statt, so dass nach der ^{18}F -Fluorierung neben n.c.a. 2-Benzyloxy-4- ^{18}F fluor-5-methylbenzaldehyd der 2-Benzyloxy-4-dimethylamino-5-methylbenzaldehyd in makroskopischen Mengen in der Reaktionslösung vorliegt (s. Abb. 3.1.10).

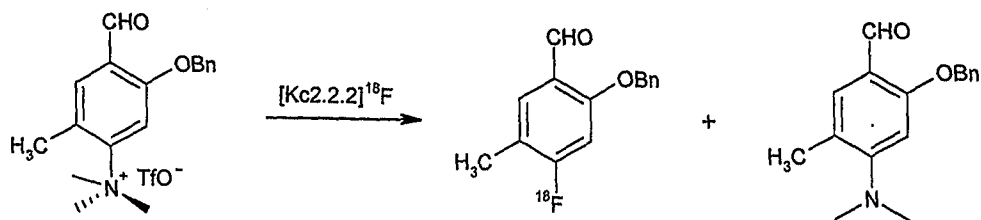


Abb. 3.1.10: Produkte bei der ^{18}F -Fluorierung von (5-Benzyloxy-4-formyl-2-methyl-phenyl)-trimethylammoniumtriflat **10**

Aufgrund dieser sehr guten Ergebnisse der ^{18}F -für- $\text{N}(\text{CH}_3)_3$ Substitution mit einer radiochemischen Ausbeute von bis zu 97 % nach 5 min Reaktionszeit wurde auf weitere

Optimierungen dieses Systems verzichtet. Die Darstellung von n.c.a. 2-Benzoyloxy-4- ^{18}F fluor-5-methylbenzaldehyd und die erfolgreiche Baeyer-Villiger-Oxidation von **4** sollten demnach die Synthese von n.c.a. 2-Benzoyloxy-4- ^{18}F fluor-5-methylphenol ermöglichen.

3.1.8 Darstellung von n.c.a. 2-Benzoyloxy-4- ^{18}F fluor-5-methylphenol

Die ^{18}F -Fluorierung von **10** zur trägerarmen Synthese von 2-Benzoyloxy-4- ^{18}F fluor-5-methylphenol führte unter den in Tabelle 3.1.2 angegebenen Reaktionsbedingungen zu einer radiochemischen Ausbeute an ^{18}F -**4** von 92 % in Lösung. Nach Abtrennung über eine LiChrolut® RP-18e-Kartusche konnte das ^{18}F -fluorierte Produkt mit einer Ausbeute von 75 % in 1 ml Chloroform für die Baeyer-Villiger-Oxidation isoliert werden. Die Aktivitätsverluste waren hierbei auf Adsorptionseffekte am Spritzen- und Kartuschenmaterial und an der Wand der Reaktionsgefäße und nicht auf die Bildung des flüchtigen ^{18}F Fluormethans zurückzuführen. Die oben angegebenen Reaktionsparameter der Baeyer-Villiger-Oxidation von **4** unter Einsatz der 3-Chlorperoxybenzoesäure als oxidierendem Baeyer-Villiger-Reagens und Verseifung des Formiates in alkalischer Methanol-Lösung konnten erfolgreich auf die trägerarme Synthese übertragen werden.

In Abbildung 3.1.11 ist das Reaktionsschema der Synthese von n.c.a. 2-Benzoyloxy-4- ^{18}F fluor-5-methylphenol, der Gesamtzeitbedarf und die radiochemischen Ausbeuten bezogen auf n.c.a. $[\text{Kc}2.2.2.]^{18}\text{F}$ dargestellt. Die größten Aktivitätsverluste traten bei der Aufarbeitung des zwischenfixierten n.c.a. 2-Benzoyloxy-4- ^{18}F fluor-5-methylbenzaldehyds auf. Die radiochemische Ausbeute an n.c.a. 2-Benzoyloxy-4- ^{18}F fluor-5-methylphenol ^{18}F -**7** in Lösung betrug 54 % nach einer Synthesezeit von 40 min.

Auf eine Isolierung des ^{18}F -markierten Produktes, die Abspaltung der Benzyl-Schutzgruppe, die Bestimmung der molaren Aktivität und weitere Optimierungsversuche bezüglich der Abtrennung von ^{18}F -**4** sowie der Oxidations- und Hydrolysebedingungen wurde verzichtet, da sie nicht direkt auf die Synthese von 6- ^{18}F Fluor-L-DOPA ausgehend von einem komplexeren Markierungsvorläufer übertragbar sind.

Bezüglich des Synthesekonzeptes zur Darstellung von 6- ^{18}F Fluor-L-DOPA wurden anhand der Modellverbindungen wichtige Erkenntnisse gewonnen. Die Einführung der aktivierenden Carbonylfunktion, einer geeigneten Phenol-Schutzgruppe und einer Abgangsgruppe zur trägerarmen Synthese wurden ebenso erfolgreich durchgeführt wie die makroskopische und trägerarme Baeyer-Villiger-Oxidation der Carbonyl- in die Hydroxyfunktion.

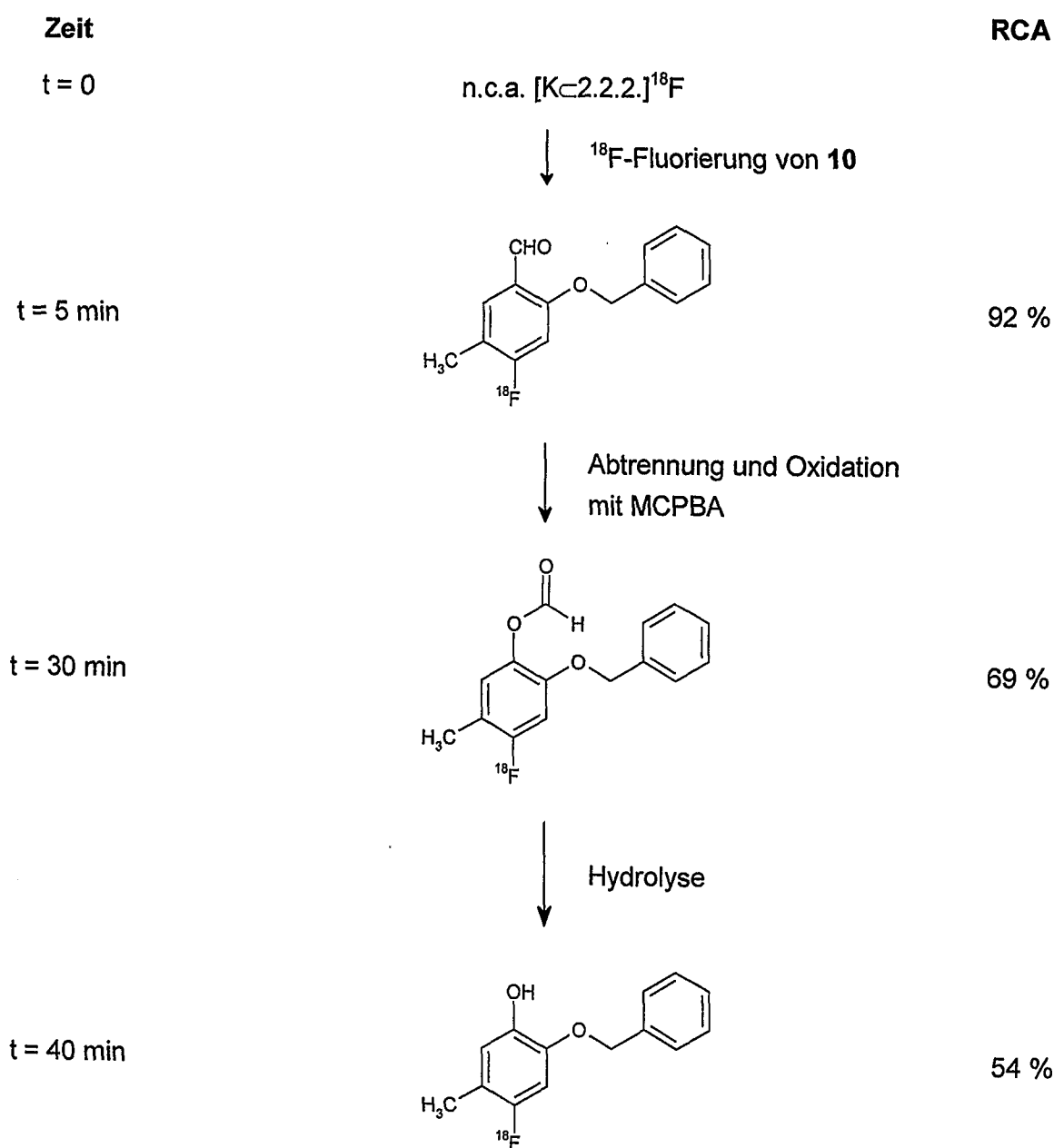


Abb. 3.1.11: Schema der Radiosynthese von n.c.a. 2-Benzyloxy-4-[¹⁸F]fluor-5-methylphenol [¹⁸F]-7

3.2 Darstellung Carbonyl-aktivierter aromatischer Aminosäurederivate

Die anhand der Modellverbindungen erarbeiteten Ergebnisse waren nun auf entsprechende aromatische Aminosäurederivate zu übertragen, die zunächst eine geträgerte Synthese von 6-[^{18}F]Fluor-L-DOPA über eine ^{18}F -für- ^{19}F Substitution ermöglichen sollten. Als Ausgangsverbindung des zugrunde liegenden Konzeptes eignet sich das 2-Fluortyrosin (s. Kap. 3.1.1), welches nach Einführung der aktivierenden Carbonylfunktion und unter Anwendung eines geeigneten Schutzgruppenkonzeptes die Synthese der erforderlichen Carbonyl-aktivierten aromatischen Aminosäurederivate ermöglicht. Diese Derivate sollten anschließend eingehend im Hinblick auf eine mögliche ^{18}F -für- ^{19}F Substitution und Baeyer-Villiger-Oxidation untersucht werden.

3.2.1 Asymmetrische Synthese geschützter Derivate des 2-Fluortyrosins

Eine in der modernen organischen Chemie häufig angewandte Methode zur enantioselektiven Synthese von α -Aminosäurederivaten basiert auf der elektrophilen Alkylierung von optisch aktiven Glycinderivaten [156]. Als chirale Auxiliare haben sich in der Praxis unterschiedliche Glycinderivate bewährt, z.B.: N-(Diphenylmethylen)-glycinethylester [157], 1-tert-Butoxy-carbonyl-2-tert-butyl-3-methyl-1,3-imidazolidin-4-on (BOC-BMI) [158], 2-Butyl-4-methoxy-2,5-dihydro-imidazol-1-carbonsäuremethylester (BDI) [159], N-(Bis(methylthio)methylen)glycin-bornan-sultam [160] und Bislactimether [161, 162, 163]. Bei der von Schöllkopf entwickelten Bislactimether-Methode werden ausschließlich 3,6-Dialkoxy-2,5-dihydropyrazine als chirale Hilfsstoffe eingesetzt.

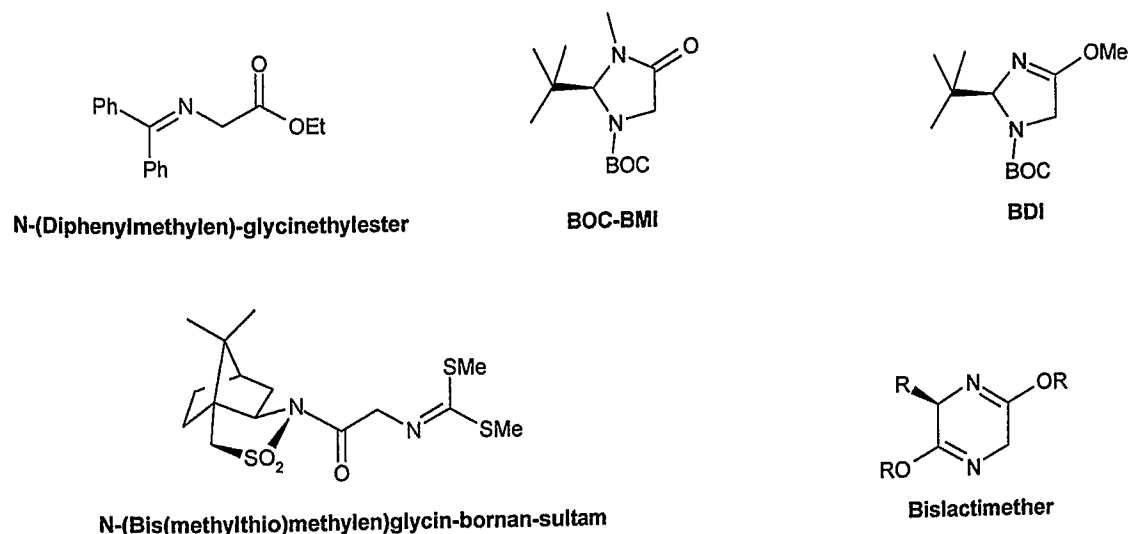


Abb. 3.2.1: Chirale Auxiliare zur enantioselektiven Synthese von α -Aminosäurederivaten

Die elektrophile Alkylierung eines solchen chiralen Auxiliars mit einem 2-Fluor-4-alkoxybenzylhalogenid sollte die asymmetrische Aufbausynthese des gewünschten 2-Fluortyrosinderivates ermöglichen.

Unter den aufgeführten optisch aktiven Glycinderivaten weist der Bislactimether (R)-2,5-Dihydro-3,6-dimethoxy-2-isopropylpyrazin **11** [161, 162, 163] als chirales Auxiliar und zwei-zählige Schutzgruppe für die α -Amino- und α -Carboxylfunktion der Aminosäure neben seiner kommerziellen Verfügbarkeit weitere entscheidende Vorteile auf. Zur Alkylierung eignen sich eine Vielzahl von Elektrophilen, die Synthesen liefern gute Ausbeuten bei hoher Diastereoselektivität ($\geq 90\%$) und die alkylierten Bislactimether-Derivate lassen sich unter milden sauren Bedingungen racemisierungsfrei hydrolysieren.

Aufgrund dieser Tatsachen lassen sich durch Alkylierung dieses unsymmetrischen Bislactimethers mit Alkyl- und Benzylhalogeniden und anschließender Hydrolyse eine ganze Reihe von optisch aktiven α -unsubstituierten Aminosäuremethylestern und Aminosäuren darstellen.

Die regiospezifische Lithiierung an der Glycineinheit von (R)-2,5-Dihydro-3,6-dimethoxy-2-isopropylpyrazin **11** mit *n*-Butyllithium führt zu einem resonanzstabilisierten Diazapentadienylanion, welches mit Alkyl- und Benzylhalogeniden in Abhängigkeit vom jeweiligen Rest mit Diastereoselektivitäten im Bereich von 70 – 95 % zu den entsprechenden Produkten reagiert. Der Alkyl- bzw. Benzylrest tritt dabei transständig zur Isopropylgruppe an C-2 ein, so dass am prochiralen C-5 die (S)-Konfiguration induziert wird.

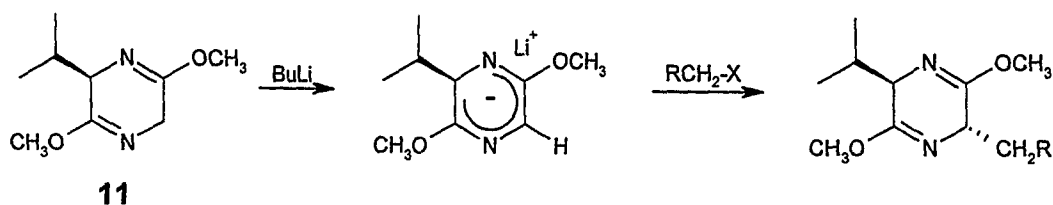


Abb. 3.2.2: Metallierung und elektrophile Alkylierung von (R)-2,5-Dihydro-3,6-dimethoxy-2-isopropylpyrazin **11** [162]

Die hohe asymmetrische Induktion ist nach einer allgemein akzeptierten Hypothese auf die Bildung eines planaren Dihydropyrazinanions mit zwei unterschiedlich stark abgeschirmten diastereotopen Seiten zurückzuführen, für das die zwei miteinander im Gleichgewicht stehenden Strukturen **A** und **B** in Abbildung 3.2.3 vorgeschlagen werden [162, 163].

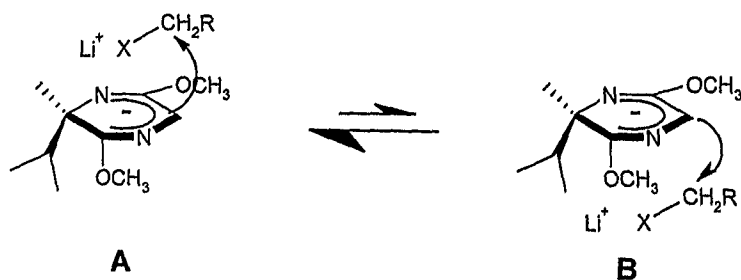


Abb. 3.2.3: Übergangszustände des planaren Dihydropyrazinanions [162, 163]

Beim sterisch günstigeren Übergangszustand **A** befindet sich das Lithiumkation oberhalb des elektronenreichen N-1 und eine diastereotopie Seite wird besonders wirksam durch die sterisch sehr anspruchsvolle Isopropylgruppe abgeschirmt. Dies führt zum trans-ständigen Eintritt des Elektrophils und somit zur (S)-Konfiguration am C-5. Für den Übergangszustand wird eine „gefaltete“ Konformation postuliert, bei der sich der Rest R über dem heterocyclischen Anion befindet und somit in der Nähe des induzierenden Zentrums liegt. Die Stabilisierung dieser Konformation erfolgt im Fall von Alkylresten über van-der-Waals Anziehung und bei Aryl- bzw. Heteroarylresten durch HOMO-LUMO Wechselwirkung oder Charge-Transfer Komplexbildung.

3.2.2 Alkylierung von (R)-2,5-Dihydro-3,6-dimethoxy-2-isopropylpyrazin mit 2-Fluor-4-methoxybenzylbromid

Zur Alkylierung des Bislactimethers **11** konnte mit dem 2-Fluor-4-methoxybenzylbromid **14** ein geeignetes Elektrophil synthetisiert werden. Die Darstellung von **14** gelang ausgehend von 2-Fluor-4-methoxybenzaldehyd **12** über eine Reduktion mit Natriumborhydrid zum 2-Fluor-4-methoxybenzylalkohol **13** und anschließende Bromierung mit Thionylbromid unter den in Abbildung 3.2.4 angegebenen Reaktionsbedingungen nach Monclus et al. [164].

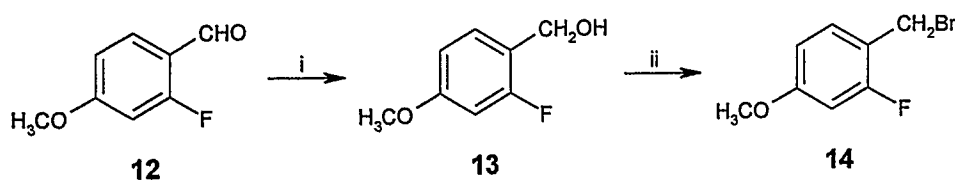


Abb. 3.2.4: Darstellung von 2-Fluor-4-methoxybenzylbromid **14**
i) Methanol, NaBH₄; ii) CH₂Cl₂, Pyridin; SOBr₂ [164]

Die elektrophile Alkylierung des lithiierten (R)-2,5-Dihydro-3,6-dimethoxy-2-isopropylpyrazin mit 2-Fluor-4-methoxybenzylbromid **14** führte unter Induktion der (S)-Konfiguration am C-5 mit einem Diastereomerenüberschuss von 82 % zum gewünschten 5-(2-Fluor-4-methoxy-benzyl)-(2R,5S)-2,5-dihydro-3,6-dimethoxy-2-isopropylpyrazin **15**.

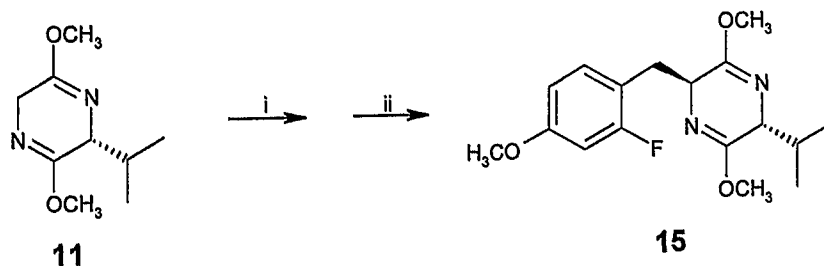


Abb. 3.2.5: Darstellung von 5-(2-Fluor-4-methoxy-benzyl)-(2R,5S)-2,5-dihydro-3,6-dimethoxy-2-isopropylpyrazin **15**
i) THF, n-BuLi; ii) THF, 2-Fluor-4-methoxybenzylbromid **14**

Die Bestimmung des Diastereomerenüberschusses erfolgte durch Hydrolyse von **15** mit 48 %iger Bromwasserstoffs-Lösung zum 2-Fluortyrosin und anschließender Analytik der R- und S-Isomere mittels chiraler HPLC und UV-Detektion. Ein Diastereomerenüberschuss von 82 % ist für eine enantioselektive Synthese von 6- ^{18}F Fluor-L-DOPA nicht ausreichend, für die Evaluierung einer racemisierungsfreien nukleophilen ^{18}F -Fluorierung zur Synthese von 6- ^{18}F Fluor-L-DOPA jedoch geeignet.

Durch die racemisierungsfreie Hydrolyse des heterocyclischen Bislactimether-Systems **15** mit einem zweifachen Überschuss an Salzsäure konnte anschließend ein in Form der Hydrochloride anfallendes Gemisch aus 2-Amino-3-(2-fluor-4-methoxy-phenyl)-L-propansäuremethylester und Isopropyl-D-glycinmethylester isoliert werden.

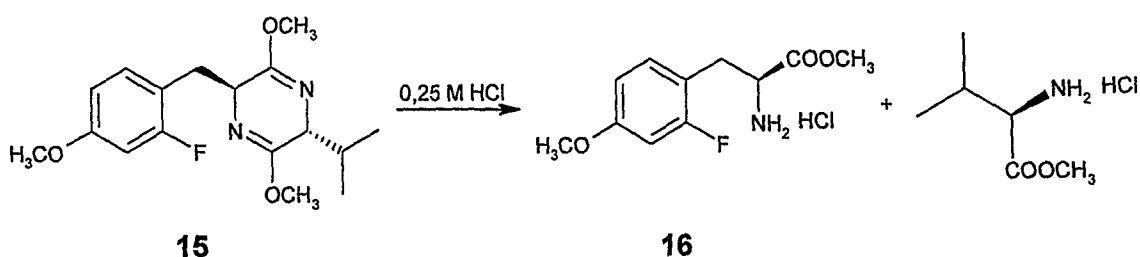


Abb. 3.2.6: Hydrolyse des 5-(2-Fluor-4-methoxy-benzyl)-(2R,5S)-2,5-dihydro-3,6-dimethoxy-2-isopropylpyrazins **15**

Das Hydrochlorid **16** ist als Derivat des 2-Fluortyrosins eine geeignete Ausgangsverbindung zur weiteren Evaluierung des Synthesekonzeptes. Über die Einführung der aktivierenden Carbonylfunktion und verschiedener Schutzgruppen an der Aminofunktion sollte im Anschluss die Synthese der erforderlichen Carbonyl-aktivierten aromatischen Aminosäurederivate durchgeführt werden.

3.2.3 Darstellung verschieden geschützter 2-Amino-3-(2-fluor-5-formyl-4-methoxy-phenyl)-L-propansäuremethylester-Derivate

Die zur Formylierung der Modellverbindungen angewandte Reimer-Tiemann-Reaktion ist im Falle des 2-Amino-3-(2-fluor-4-methoxy-phenyl)-L-propansäuremethylesters ungeeignet, da sie nur bei Phenolen und elektronenreichen Heteroaromaten eine effektive Methode darstellt. Darüber hinaus würden die stark basischen Reaktionsbedingungen zu einer Racemisierung des optisch aktiven Aminosäuremethylesters führen.

Eine weitere gängige Methode zur Darstellung verschiedenster aromatischer Aldehyde [145, 165] ist die Formylierung mit 1,1-Dihalogen-alkylethern [166], die von H. Fischer [167] entdeckt und deren synthetisches Potential von A. Rieche [168] erkannt wurde. Hierbei werden aromatische Verbindungen in Gegenwart von Friedel-Crafts-Katalysatoren wie Titan(IV)- und Zinn(IV)-chlorid mit 1,1-Dihalogen-alkylethern umgesetzt. Ein häufig eingesetztes Formylierungsreagens ist der Dichlormethyl-methylether, wobei als Lösungsmittel chlorierte Kohlenwasserstoffe wie

Dichlormethan zum Einsatz kommen. Die Orientierung für die Formylierung von Alkoxyaromaten ist i.A. in para-Position, sie erfolgt jedoch in ortho-Stellung, wenn die para-Position (wie im vorliegenden Fall) blockiert ist. Als Primärprodukte dieser elektrophilen aromatischen Substitution entstehen α -Alkoxybenzylchloride, die zu Aldehyden hydrolysiert werden (s. Abb. 3.2.7).

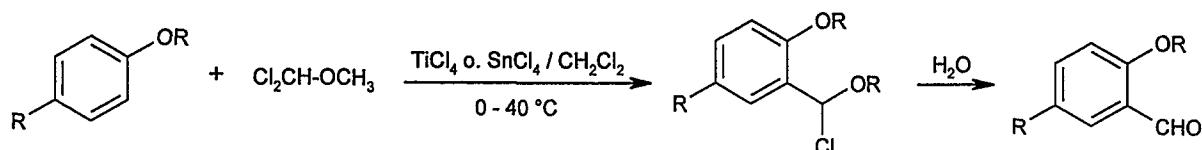


Abb. 3.2.7: Formylierung von Alkoxyaromaten mit Dichlormethyl-methylether

Unter den sauren Reaktionsbedingungen dieser Formylierungsmethode ist eine Racemisierung optisch aktiver Aminosäurederivate nicht zu erwarten.

Das Hydrochlorid des 2-Amino-3-(2-fluor-4-methoxy-phenyl)-L-propansäuremethylesters wurde dementsprechend (ohne vorherige Abtrennung vom Isopropyl-D-glycinmethylester Hydrochlorid) unter den in Abbildung 3.2.8 angegebenen Reaktionsbedingungen zum 2-Amino-3-(2-fluor-5-formyl-4-methoxy-phenyl)-L-propansäuremethylester **17** formyliert. Das Hydrochlorid fungiert hierbei als Schutzgruppe für das freie Elektronenpaar am Stickstoff, welches als basisches Reaktionszentrum zu störenden Nebenreaktionen mit der Lewis-Säure Zinn(IV)-chlorid führen kann. Die Gegenwart des Isopropyl-D-glycinmethylester Hydrochlorids im Reaktionsgemisch hatte wie erwartet keinen Einfluss auf den Verlauf der gewünschten Reaktion. Die Entstehung des gewünschten ortho-Isomeren konnte auch in diesem Fall $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch (nach Einführung der Amino-Schutzgruppen) eindeutig über die Signale der beiden aromatischen Protonen mit unterschiedlichen Kopplungskonstanten aus der $^3\text{J}(\text{H},\text{F})$ und $^4\text{J}(\text{H},\text{F})$ -Kopplung nachgewiesen werden (vgl. Kap. 3.1.2).

Die Versuche der Formylierung des 5-(2-Fluor-4-methoxy-benzyl)-(2R,5S)-2,5-dihydro-3,6-dimethoxy-2-isopropylpyrazins **15** unter diesen Reaktionsbedingungen führten hingegen nicht zur gewünschten Produktbildung.

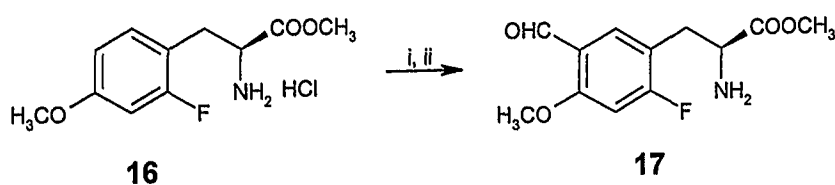


Abb. 3.2.8: Darstellung von 2-Amino-3-(2-fluor-5-formyl-4-methoxy-phenyl)-L-propansäuremethylester **17**

i) CH_2Cl_2 , $\text{Cl}_2\text{HCOCH}_3$, SnCl_4 ; ii) $\text{HCl}/\text{H}_2\text{O}$

Auch nach dieser Reaktion wurde auf eine Isolierung des Produktes **17** verzichtet, um die Anwendung aufwendiger Methoden zur Trennung von Aminosäuren zu umgehen. Das vorhandene Produktgemisch wurde stattdessen ohne weitere Reinigung für die Einführung der Amino-Schutzgruppen eingesetzt. Zur Ermittlung des Einflusses der Amino-Schutzgruppen auf die ^{18}F -für- ^{19}F Substitution und eine Baeyer-Villiger-Oxidation wurde die Aminofunktion unter Einsatz verschiedener Substanzklassen in Anlehnung an in der Literatur beschriebene Standardmethoden [143] als Amid, tertiäres Amin und Carbamat geschützt.

Bei der Durchführung der Schutzgruppen-Synthesen wurde berücksichtigt, dass in dem vorliegenden Produktgemisch neben dem Produkt **17** und dem Edukt **16** mit dem Isopropyl-D-glycinmethylester eine weitere Verbindung vorliegt, die ebenfalls mit dem entsprechenden Schutzgruppen-Reagens reagiert.

Die Darstellung der Carbonyl-aktivierten aromatischen Aminosäurederivate 2-Benzoylamino-3-(2-fluor-5-formyl-4-methoxy-phenyl)-L-propansäuremethylester **18**, 2-Dibenzylamino-3-(2-fluor-5-formyl-4-methoxy-phenyl)-L-propansäuremethylester **19** und 2-tert-Butoxy-carbonylamino-3-(2-fluor-5-formyl-4-methoxy-phenyl)-L-propansäuremethylester **20** als Markierungsvorläufer für eine ^{18}F -für- ^{19}F Substitution gelang unter den in Abbildung 3.2.9 angegebenen Reaktionsbedingungen [169, 170, 130].

Die Ausbeuten dieser zweistufigen Synthesen, bestehend aus Formylierung und Schutzgruppen-Einführung, lagen, bezogen auf **16**, zwischen 19 und 38 %.

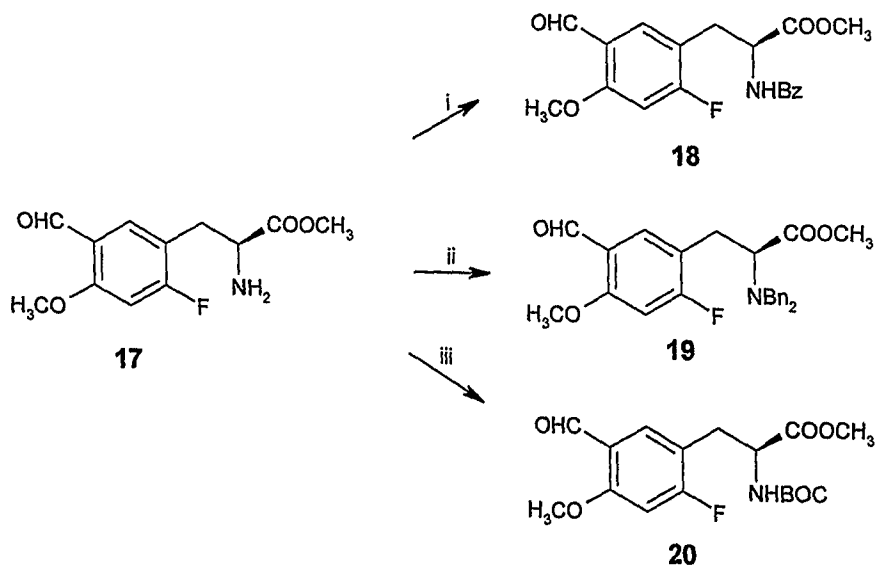


Abb. 3.2.9: Darstellung von 2-Benzoylamino-3-(2-fluor-5-formyl-4-methoxy-phenyl)-L-propansäuremethylester **18**, 2-Dibenzylamino-3-(2-fluor-5-formyl-4-methoxy-phenyl)-L-propansäuremethylester **19** und 2-tert-Butoxycarbonylamino-3-(2-fluor-5-formyl-4-methoxy-phenyl)-L-propansäuremethylester **20**

i) CH_2Cl_2 , N-Ethyldiisopropylamin, Benzoylchlorid; ii) CHCl_3 , N-Ethyldiisopropylamin, Benzylbromid; iii) DMF, Triethylamin, Di-tert-butyl-dicarbonat

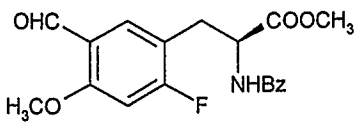
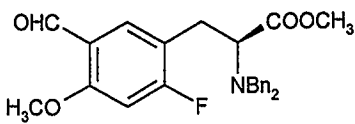
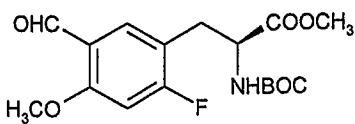
3.2.4 Versuche zur ^{18}F -für- ^{19}F Substitution und Baeyer-Villiger-Oxidation

Wie bereits in Kapitel 3.1.3 erwähnt wurde, haben sich bei der nukleophilen aromatischen Substitution mit n.c.a. [^{18}F]Fluorid der Einsatz der dipolar aprotischen Lösungsmittel N,N-Dimethylformamid (DMF) und Dimethylsulfoxid (DMSO) und des Phasentransferkatalysatorsystems aus Kryptofix[®]2.2.2. und Kaliumcarbonat in einem Temperaturbereich von 100 – 150 °C als geeignete Reaktionsbedingungen bewährt. Die ^{18}F -für- ^{19}F Substitutionen an den verschiedenen geschützten 2-Amino-3-(2-fluor-5-formyl-4-methoxy-phenyl)-L-propansäuremethylester-Derivaten **18**, **19** und **20** wurden daher zunächst unter den in Tabelle 3.2.1 angegebenen Standardbedingungen durchgeführt, um erste Aufschlüsse über den Einfluss der geschützten Aminosäurefunktion zu erhalten.

Des Weiteren sollte im Anschluss an eine erfolgreiche ^{18}F -für- ^{19}F Substitution die Möglichkeit einer Baeyer-Villiger-Oxidation, insbesondere im Hinblick auf die Stabilität der Amino-Schutzgruppen gegenüber den sauren und oxidierenden Reaktionsbedingungen, untersucht werden.

Die radiochemischen Ausbeuten wurden auf die in Lösung befindliche Aktivität bezogen. Hierzu wurde jeweils nach 1, 5 und 10 min ein Aliquot aus dem Reaktionsgefäß entnommen und mittels Dünnschichtchromatographie und Autoradiographie analysiert.

Tab. 3.2.1: Ergebnisse der ^{18}F -für- ^{19}F Substitution an den Markierungsvorläufern **18**, **19** und **20**

	Verbindung	Radiochemische Ausbeute [%]	
		DMF	DMSO
18		0	0
19		11 ± 2	33 ± 5
20		7 ± 3	0

Reaktionsbedingungen: [Edukt] = 31 mmol/l; [Kryptofix[®]2.2.2.] = 33,2 mmol/l; [K₂CO₃] = 16,6 mmol/l; 800 µl Solvens; 130 °C; 10 min, n.c.a. [^{18}F]Fluorid (n = 2)

Bei der ^{18}F -Fluorierung von **18** konnte neben der ausbleibenden Bildung des gewünschten Aktivproduktes dünnschichtchromatographisch über die Detektion der UV-Aktivität eine Zersetzung des Markierungsvorläufers unter den basischen Reaktionsbedingungen beobachtet werden. Der 2-Benzoylamino-3-(2-fluor-5-formyl-4-methoxy-phenyl)-L-propansäuremethylester **18** ist demnach als Vorläufer zur Darstellung von 6- ^{18}F Fluor-L-DOPA ungeeignet. Der Grund für das Scheitern der ^{18}F -Fluorierung von **18** liegt vermutlich an dem starken Elektronenzug, den die Benzoyl-Schutzgruppe auf den Stickstoff ausübt. Dieser führt in Verbindung mit dem induktiven Effekt der Carboxylfunktion zu einer Erhöhung der Acidität des Protons am α -ständigen C-Atom. Die Freisetzung von Protonen in der Reaktionslösung führt zur Bildung von ^{18}F Fluorwasserstoff und demzufolge zu einer verminderten Reaktivität des Fluoridions für eine nukleophile Substitution (vgl. Kap. 1.4.2).

Die Acidität des Protons am α -ständigen C-Atom sollte im Fall des dibenzylierten Derivates aufgrund des hier vorhandenen Elektronenschubes auf den Stickstoff im Vergleich zum Benzoyl-Derivat deutlich herabgesetzt sein. Die Ergebnisse der ^{18}F -für- ^{19}F Substitution an 2-Dibenzylamino-3-(2-fluor-5-formyl-4-methoxy-phenyl)-L-propansäuremethylester **19** bestätigen diese Vermutung. In Bezug auf die ^{18}F -Fluorierung ist dieser Markierungsvorläufer demnach als Ausgangsverbindung zur Darstellung von 6- ^{18}F Fluor-L-DOPA geeignet, da er unter den basischen Reaktionsbedingungen eine ausreichende Stabilität aufweist und der elektronische Einfluss der Dibenzyl-Schutzgruppe die Acidität des α -Protons entscheidend vermindert.

Die Ergebnisse der ^{18}F -Fluorierung von **20** deuten ebenfalls auf eine erhöhte Acidität (bedingt durch den Elektronenzug der BOC-Schutzgruppe) des Protons am α -ständigen C-Atom hin. Die radiochemische Ausbeute der ^{18}F -für- ^{19}F Substitution lag unter Einsatz des Lösungsmittels DMF zumindest bei ca. 7 %, was darauf schließen lässt, dass die elektronischen Verhältnisse für eine Markierung günstiger liegen als im Falle des Benzoyl-Derivates.

Auf weitere Versuche zur Verbesserung der radiochemischen Ausbeuten der ^{18}F -Fluorierungen von **19** und **20**, insbesondere unter Verwendung des weniger basischen Phasentransferkatalysatorsystems aus Kryptofix[®]2.2.2. und Kaliumcarbonat/Kaliumoxalat, wurde zunächst verzichtet. Stattdessen sollte die Möglichkeit einer zerstörungsfreien Baeyer-Villiger-Oxidation der Zwischenprodukte untersucht werden.

Bei den Versuchen zur Baeyer-Villiger-Oxidation von 2-Dibenzylamino-3-(2-fluor-5-formyl-4-methoxy-phenyl)-L-propansäuremethylester **19** zum entsprechenden Phenol-Derivat bestätigte sich die in der Literatur beschriebene Instabilität von Benzyl-geschützten Aminen [143] gegenüber Persäuren. Trotz Variation [nach 152] der Reaktionsbedingungen wie Temperatur, Lösungsmittel (Chloroform, Diethylether, Tetrahydrofuran) und Persäure (H_2O_2 , Essigsäure/ H_2O_2 , 3-Chlorperoxybenzoesäure) konnte eine Zersetzung von **19** nicht verhindert werden. Neben zahlreichen nicht identifizierten Nebenprodukten konnten bei den Versuchen zur Baeyer-Villiger-Oxidation von **19** zwei Hauptprodukte isoliert und charakterisiert werden. Wie in Abbildung 3.2.10 zu sehen ist, führte eine partielle Schutzgruppenabspaltung zum monobenzylierten Derivat **21** und die intermediäre Bildung eines Aminoxides [171, 172] mit anschließender Cope-Eliminierung zum Zimtsäure-Derivat **22**. Das angestrebte 6- ^{18}F Fluor-L-DOPA-Derivat entstand hingegen nicht.

Der 2-Dibenzylamino-3-(2-fluor-5-formyl-4-methoxy-phenyl)-L-propansäuremethylester **19** ist demnach aufgrund der Instabilität der Dibenzyl-Schutzgruppe gegenüber den sauren und oxidierenden Bedingungen einer Baeyer-Villiger-Oxidation als Vorläufer zur Darstellung von 6- ^{18}F Fluor-L-DOPA über das verfolgte Synthesekonzept ungeeignet.

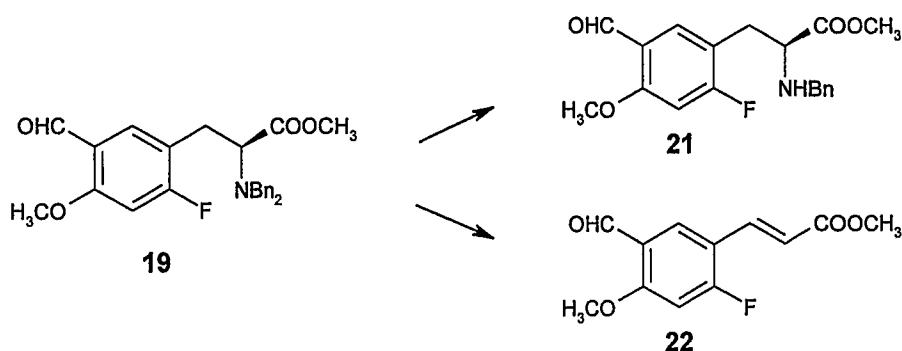


Abb. 3.2.10: Produkte der Versuche einer Baeyer-Villiger-Oxidation von 2-Dibenzylamino-3-(2-fluor-5-formyl-4-methoxy-phenyl)-L-propansäuremethylester **19**

Die BOC-Schutzgruppe hingegen erwies sich als stabil, und so gelang die Darstellung von 2-tert-Butoxycarbonylamino-3-(2-fluor-5-hydroxy-4-methoxy-phenyl)-L-propansäuremethylester **23** unter den in Abbildung 3.2.11 angegebenen Reaktionsbedingungen. Die Umsetzung erfolgte auch in diesem Fall mit 3-Chlorperoxybenzoesäure in Chloroform als oxidierendem Baeyer-Villiger-Reagens mit nachfolgender Verseifung des Formiates in alkalischer Methanol-Lösung [153]. Die wahrscheinliche Racemisierung des optisch aktiven Aminosäurederivates unter den alkalischen Reaktionsbedingungen wurde in diesem Fall nicht weiter beachtet. Die bei dieser Hydrolyse durch gleichzeitige Verseifung des Methylesters intermediär entstehende 2-tert-Butoxycarbonylamino-3-(2-fluor-5-hydroxy-4-methoxy-phenyl)-L-propansäure wurde direkt durch Methylierung der Carboxylfunktion mit Trimethylsilyldiazomethan (TMSDM) und Methanol in Toluol [173] zur einfacheren Isolierung in das Baeyer-Villiger-Produkt **23** überführt.

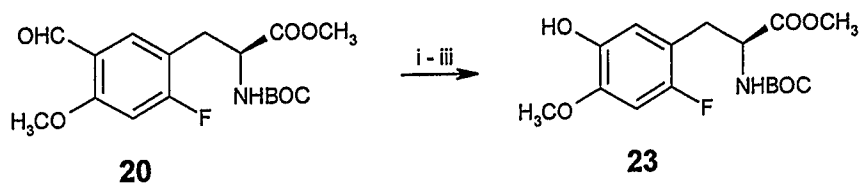


Abb. 3.2.11: Darstellung von 2-tert-Butoxycarbonylamino-3-(2-fluor-5-hydroxy-4-methoxy-phenyl)-L-propansäuremethylester **23**
i) CHCl₃, MCPBA; ii) Methanol, NaOH; iii) Toluol, Methanol, TMSDM

Die eindeutige Identifizierung von **23** erfolgte über massenspektrometrische und ^1H -NMR-spektroskopische Analyse (vgl. Kap. 3.1.5). Aufgrund dieser Ergebnisse wurden im Anschluss die Parameter Lösungsmittel, Reaktionstemperatur, Eduktkonzentration und Phasentransferkatalysatorsystem der ^{18}F -Fluorierung von 2-tert-Butoxycarbonylamino-3-(2-fluor-5-formyl-4-

methoxy-phenyl)-L-propansäuremethylester **20** im Hinblick auf eine potentielle Eignung als Vorläufer zur Darstellung von 6-[^{18}F]Fluor-L-DOPA eingehender untersucht.

3.2.5 Optimierung der Radiosynthese von 2-tert-Butoxycarbonylamino-3-(2-[^{18}F]fluor-5-formyl-4-methoxy-phenyl)-L-propansäuremethylester durch ^{18}F -für- ^{19}F Substitution

Aufgrund der Acidität des Protons am α -ständigen C-Atom, die durch den Elektronenzug der BOC-Schutzgruppe bedingt ist, konnte unter den stark basischen Bedingungen des Kryptofix®2.2.2.-Kaliumcarbonat-Systems keine Steigerung der in Tabelle 3.2.1 angegebenen radiochemischen Ausbeute erreicht werden.

Zur Optimierung der ^{18}F -Fluorierung von **20** wurde daher das weniger basische Phasentransferkatalysatorsystem aus Kryptofix®2.2.2. und Kaliumcarbonat/Kaliumoxalat in DMF und DMSO eingesetzt [44].

Die Ergebnisse der ^{18}F -für- ^{19}F Substitution mit diesem Phasentransferkatalysatorsystem unter Einsatz verschiedener Eduktkonzentrationen sind in den Abbildungen 3.2.12 und 3.2.13 in Abhängigkeit von der Reaktionstemperatur zusammengefasst.

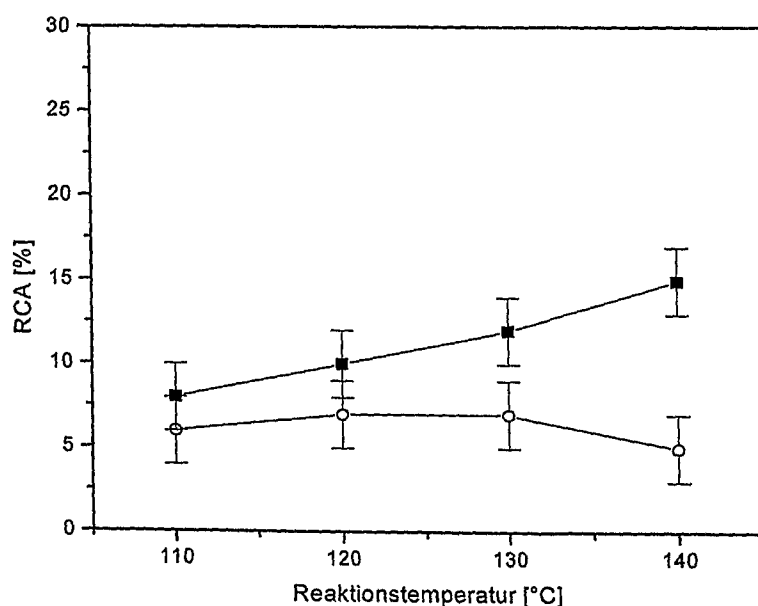


Abb. 3.2.12: Abhängigkeit der radiochemischen Ausbeute an 2-tert-Butoxycarbonylamino-3-(2-[^{18}F]fluor-5-formyl-4-methoxy-phenyl)-L-propansäuremethylester von der Reaktionstemperatur

Reaktionsbedingungen: [**20**] = 25 mmol/l; [Kryptofix®2.2.2.] = 50 mmol/l; [$\text{K}_2\text{CO}_3/\text{K}_2\text{C}_2\text{O}_4$] = 25 mmol/l; 800 μl Solvens; 15 min; n.c.a. [^{18}F]Fluorid; (■) = DMF; (○) = DMSO (n = 3)

Wie in beiden Abbildungen zu erkennen ist, liefert die ^{18}F -Fluorierung in DMF deutlich höhere radiochemische Ausbeuten als in DMSO. Des Weiteren zersetzt sich der Markierungsvorläufer

20 in DMSO selbst unter Einsatz des weniger basischen Kryptofix®2.2.2.-Kaliumcarbonat/Kaliumoxalat-Systems bei einer Reaktionstemperatur oberhalb 130 °C.

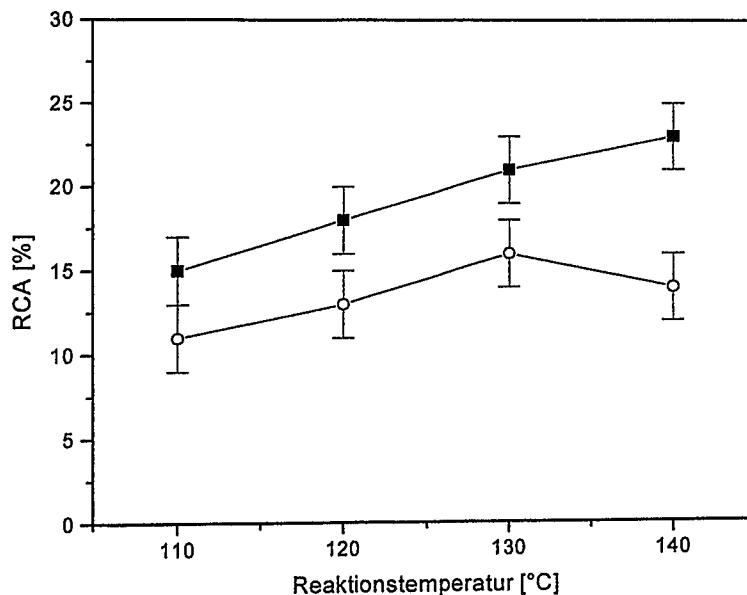


Abb. 3.2.13: Abhängigkeit der radiochemischen Ausbeute an 2-tert-Butoxycarbonylamino-3-(2-[^{18}F]fluor-5-formyl-4-methoxy-phenyl)-L-propansäuremethylester von der Reaktionstemperatur
 Reaktionsbedingungen: [**20**] = 50 mmol/l; [Kryptofix®2.2.2.] = 50 mmol/l; [$\text{K}_2\text{CO}_3/\text{K}_2\text{C}_2\text{O}_4$] = 25 mmol/l; 800 μl Solvens; 15 min; n.c.a. [^{18}F]Fluorid; (■) = DMF; (○) = DMSO (n = 3)

Die radiochemische Ausbeute an 2-tert-Butoxycarbonylamino-3-(2-[^{18}F]fluor-5-formyl-4-methoxy-phenyl)-L-propansäuremethylester durch ^{18}F -für- ^{19}F Substitution im Kryptofix®2.2.2.-Kaliumcarbonat/Kaliumoxalat-System konnte im Vergleich zum Kryptofix®2.2.2.-Kaliumcarbonat-System verdoppelt werden. Ausbeuten von bis zu 25 % wurden jedoch nur bei einer Eduktkonzentration von 50 mmol/l erreicht.

Der 2-tert-Butoxycarbonylamino-3-(2-fluor-5-formyl-4-methoxy-phenyl)-L-propansäuremethylester **20** ist demnach als Vorläufer zur Darstellung von 6-[^{18}F]Fluor-L-DOPA im Gegensatz zu den Markierungsvorläufern **18** und **19** potentiell geeignet.

Die Acidität des Protons am α -ständigen C-Atom erlaubt jedoch nur im Kryptofix®2.2.2.-Kaliumcarbonat/Kaliumoxalat-System eine ^{18}F -Fluorierung von **20**, so dass eine racemisierungsfreie Synthese von c.a. 6-[^{18}F]Fluor-L-DOPA über eine ^{18}F -für- ^{19}F Substitution nicht möglich zu sein scheint. Des Weiteren führt eine Eduktkonzentration von 50 mmol/l bei der ^{18}F -für- ^{19}F Substitution zu einem inakzeptabel hohen Trägerzusatz und somit zu einer geringen molaren Aktivität an 6-[^{18}F]Fluor-L-DOPA. Eine radiochemische Ausbeute von 25 % in Lösung im ersten

Reaktionsschritt des verfolgten Synthesekonzeptes ist zur Produktion von 6-[^{18}F]Fluor-L-DOPA ausgehend von **20** ebenfalls eher nachteilig.

Zur Synthese von c.a. 6-[^{18}F]Fluor-L-DOPA über eine ^{18}F -für- ^{19}F Substitution musste daher nach einem alternativen Schutzgruppenkonzept für die α -Amino- und α -Carboxylfunktion mit deutlich verminderter Acidität des Protons am α -ständigen C-Atom gesucht werden.

3.3 Darstellung Carbonyl-aktivierter, cyclisch geschützter Aminosäurederivate

3.3.1 Darstellung von 5-(2-Fluor-5-formyl-4-methoxy-benzyl)-(2R,5S)-2,5-dihydro-3,6-dimethoxy-2-isopropyl-pyrazin

Entscheidend für die Acidität des Protons am α -ständigen C-Atom der Aminosäurederivate ist der -M-Effekt der Carboxylfunktion. Wie bereits in Kapitel 3.2.1 erwähnt wurde, stellt der Bislactimether (R)-2,5-Dihydro-3,6-dimethoxy-2-isopropylpyrazin **11** eine zweizählige Schutzgruppe für die α -Amino- und α -Carboxylfunktion des Aminosäurederivates 5-(2-Fluor-4-methoxy-benzyl)-(2R,5S)-2,5-dihydro-3,6-dimethoxy-2-isopropylpyrazin **15** dar, die sich unter milden sauren Bedingungen racemisierungsfrei abspalten lässt. Der Elektronenzug auf das α -C-Atom ist bei diesem cyclisch geschützten Aminosäurederivat deutlich geringer als bei den Verbindungen **18**, **19** und **20**.

Die Versuche zur Einführung der Carbonylfunktion in den Methoxy-substituierten Aromaten **15** unter Anwendung der Standardbedingungen der Formylierung von Alkoxy-substituierten Aromaten [145] führten nicht zur gewünschten Produktbildung (vgl. Kap. 3.2.3). Das Scheitern dieser Umsetzung ist vermutlich auf die basischen Reaktionszentren von **15** zurückzuführen. Diese bilden mit der Lewis-Säure Zinn(IV)-chlorid über Lewis-Säure-Base-Addukte Zinn-Komplexe, die bei der wässrigen Aufarbeitung des Reaktionsansatzes wieder hydrolysiert werden. Die Tatsache, dass die Darstellung von 5-(2-Fluor-5-formyl-4-methoxy-benzyl)-(2R,5S)-2,5-dihydro-3,6-dimethoxy-2-isopropyl-pyrazin **24** unter Einsatz eines 6- bis 7-fachen Überschusses an Zinn(IV)-chlorid doch gelang, bestätigt diese Vermutung.

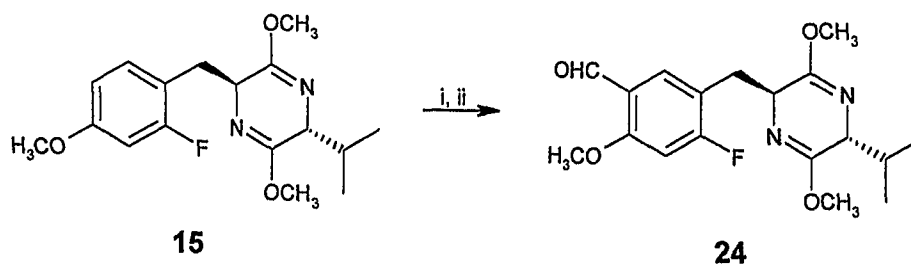


Abb. 3.3.1: Darstellung von 5-(2-Fluor-5-formyl-4-methoxy-benzyl)-(2R,5S)-2,5-dihydro-3,6-dimethoxy-2-isopropyl-pyrazin **24**

i) CH_2Cl_2 , $\text{Cl}_2\text{HCOCH}_3$, SnCl_4 ; ii) H_2O

Im Anschluss an die Synthese des Markierungsvorläufers **24** wurde dessen Stabilität gegenüber den sauren und oxidierenden Bedingungen einer Baeyer-Villiger-Oxidation und seine Aktivierung für eine ^{18}F -für- ^{19}F Substitution untersucht.

3.3.2 Baeyer-Villiger-Oxidation

Die Baeyer-Villiger-Oxidation von 5-(2-Fluor-5-formyl-4-methoxy-benzyl)-(2R,5S)-2,5-dihydro-3,6-dimethoxy-2-isopropyl-pyrazin **24** wurde unter leicht veränderten Bedingungen mit 3-Chlorperoxybenzoesäure in Chloroform unter Zusatz von Dinatriumhydrogenphosphat mit nachfolgender Verseifung des Formiates in alkalischer Methanol-Lösung durchgeführt. Die wahrscheinliche Racemisierung des optisch aktiven Aminosäurederivates unter den alkalischen Reaktionsbedingungen wurde wiederum zunächst ignoriert. Eine mögliche Abspaltung einzelner Schutzgruppen unter den Bedingungen einer sauren Hydrolyse sollte zunächst vermieden werden.

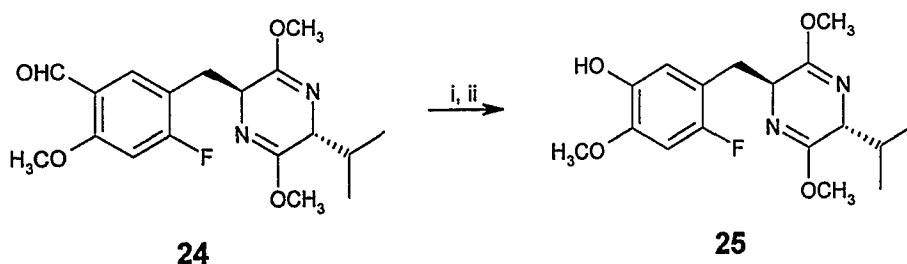


Abb. 3.3.2: Darstellung von 5-(2-Fluor-5-hydroxy-4-methoxy-benzyl)-(2R,5S)-2,5-dihydro-3,6-dimethoxy-2-isopropyl-pyrazin **25**

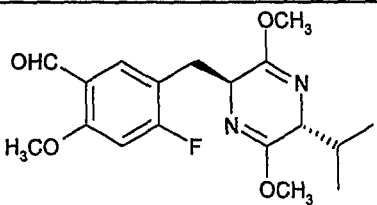
i) CHCl_3 , Na_2HPO_4 , MCPBA; ii) Methanol, NaOH

Die Darstellung von 5-(2-Fluor-5-hydroxy-4-methoxy-benzyl)-(2R,5S)-2,5-dihydro-3,6-dimethoxy-2-isopropyl-pyrazin **25** gelang unter den in Abbildung 3.3.2 aufgeführten Bedingungen. Die eindeutige Identifizierung von **25** erfolgte über massenspektrometrische und ^1H -NMR-spektroskopische Analyse (vgl. Kap. 3.1.5).

3.3.3 Optimierung der Radiosynthese von 5-(2-[^{18}F]Fluor-5-formyl-4-methoxy-benzyl)-(2R,5S)-2,5-dihydro-3,6-dimethoxy-2-isopropyl-pyrazin durch ^{18}F -für- ^{19}F Substitution

Die ^{18}F -für- ^{19}F Substitution an 5-(2-Fluor-5-formyl-4-methoxy-benzyl)-(2R,5S)-2,5-dihydro-3,6-dimethoxy-2-isopropyl-pyrazin wurde zunächst unter den in Tabelle 3.3.1 angegebenen Standardbedingungen durchgeführt, um erste Aufschlüsse über den Einfluss der cyclischen, zweizähligen Schutzgruppe auf die Acidität des Protons am α -ständigen C-Atom zu erhalten.

Tab. 3.3.1: Ergebnisse der ^{18}F -für- ^{19}F Substitution an dem Markierungsvorläufer **24**

Verbindung	Radiochemische Ausbeute [%]	
	Carbonat-System	Oxalat-System
24 	63 ± 5	7 ± 3

Reaktionsbedingungen: [**24**] = 25 mmol/l; [Kryptofix[®]2.2.2.] = 33,2 mmol/l; [K_2CO_3] = 16,6 mmol/l; bzw.: [Kryptofix[®]2.2.2.] = 50 mmol/l; [$\text{K}_2\text{CO}_3/\text{K}_2\text{C}_2\text{O}_4$ 1:33] = 25 mmol/l; 800 μl DMF; 130 °C; 15 min; n.c.a. [^{18}F]Fluorid ($n = 2$)

Die radiochemischen Ausbeuten wurden auf die in Lösung befindliche Aktivität bezogen. Die ^{18}F -für- ^{19}F Substitution an **24** liefert unter Verwendung des Phasentransferkatalysatorsystems aus Kryptofix[®]2.2.2. und Kaliumcarbonat deutlich höhere radiochemische Ausbeuten als die Markierungsvorläufer **18**, **19** und **20**, was auf eine stark verminderte Acidität des Protons am α -ständigen C-Atom zurückgeführt werden kann. Der Einsatz des weniger basischen Phasentransferkatalysatorsystems aus Kryptofix[®]2.2.2. und Kaliumcarbonat/Kaliumoxalat führte hingegen nur zu radiochemischen Ausbeuten < 10 %. Die Ergebnisse der ^{18}F -für- ^{19}F Substitution an **24** in DMSO sind in Tabelle 3.3.1 nicht aufgeführt, die radiochemischen Ausbeuten lagen jedoch ebenfalls unter 10 %.

Im Hinblick auf eine Synthese von c.a. 6-[^{18}F]Fluor-L-DOPA über eine ^{18}F -für- ^{19}F Substitution an **24** wurden die Parameter Reaktionstemperatur und Eduktkonzentration eingehender untersucht.

Zeitabhängigkeit der radiochemischen Ausbeute von der Reaktionstemperatur

Die Ergebnisse der radiochemischen Ausbeute sind in Abbildung 3.3.3 für einen Temperaturbereich von 120 – 150 °C als Funktion der Reaktionszeit dargestellt. Wie dort zu sehen ist, führt eine Temperaturerhöhung von 120 auf 150 °C zu einer deutlichen Steigerung der radiochemischen Ausbeute, die ihr Maximum von ca. 70 % bei Reaktionstemperaturen von 140 und 150 °C bereits nach 10 Minuten erreicht. Bei 150 °C ist jedoch eine beginnende thermische

Zersetzung des Markierungsvorläufers zu beobachten, weshalb eine Reaktionstemperatur von 140 °C für die ^{18}F -für- ^{19}F Substitution an **24** besser geeignet ist.

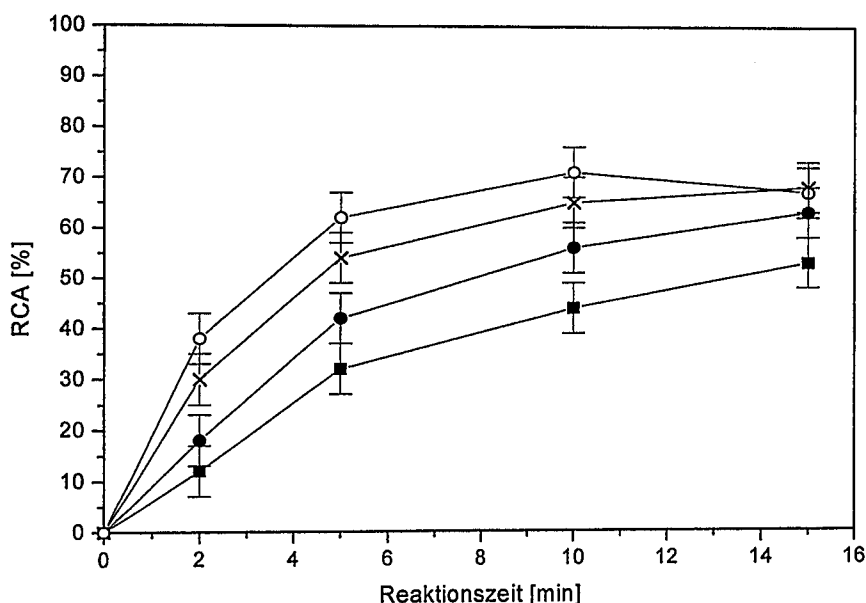


Abb. 3.3.3: Abhängigkeit der radiochemischen Ausbeute an 5-(2- ^{18}F Fluor-5-formyl-4-methoxy-benzyl)-(2R,5S)-2,5-dihydro-3,6-dimethoxy-2-isopropyl-pyrazin von der Reaktionstemperatur als Funktion der Reaktionszeit
 Reaktionsbedingungen: [**24**] = 25 mmol/l; [Kryptofix®2.2.2.] = 33,2 mmol/l; [K_2CO_3] = 16,6 mmol/l; 800 μl DMF; n.c.a. ^{18}F Fluorid; (■) = 120 °C; (●) = 130 °C; (x) = 140 °C; (o) = 150 °C (n = 2 - 5)

Abhängigkeit der radiochemischen Ausbeute von der Eduktkonzentration

Die eingesetzte Stoffmenge eines Markierungsvorläufers ist bei einer ^{18}F -für- ^{19}F Substitution entscheidend verantwortlich für den Trägergehalt des synthetisierten Radiotracers. Aus diesem Grund wurde versucht, die Eduktkonzentration von 25 mmol/l zu minimieren und der Verlauf der ^{18}F -Fluorierung von **24** in einem Konzentrationsbereich von 11 – 25 mmol/l untersucht.

In Abbildung 3.3.4 ist zu erkennen, dass eine Verminderung der Eduktkonzentration von 25 mmol/l auf 14,5 mmol/l zu keiner signifikanten Verringerung der radiochemischen Ausbeute führt und nach 15 Minuten noch radiochemische Ausbeuten > 60 % erreicht werden. Eine Eduktkonzentration von 14,5 mmol/l entspricht bei einem Lösungsvolumen von 800 μl einer absoluten Stoffmenge und somit einem Trägergehalt an **24** von 11,5 μmol .

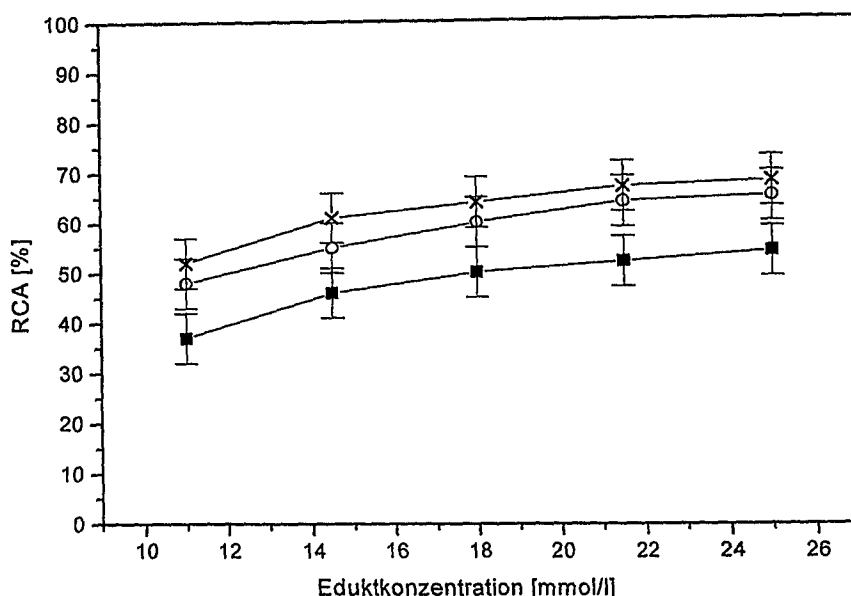


Abb. 3.3.4: Abhängigkeit der radiochemischen Ausbeute an 5-(2-[^{18}F]Fluor-5-formyl-4-methoxy-benzyl)-(2R,5S)-2,5-dihydro-3,6-dimethoxy-2-isopropyl-pyrazin von der Eduktkonzentration

Reaktionsbedingungen: [Kryptofix[®]2.2.2.] = 33,2 mmol/l; [K_2CO_3] = 16,6 mmol/l; 800 μl DMF; 140 $^\circ\text{C}$; n.c.a. [^{18}F]Fluorid; (■) = 5 min; (○) = 10 min; (x) = 15 min; (n = 2 - 10)

5-(2-Fluor-5-formyl-4-methoxy-benzyl)-(2R,5S)-2,5-dihydro-3,6-dimethoxy-2-isopropyl-pyrazin stellt aufgrund der aufgeführten Ergebnisse der ^{18}F -für- ^{19}F Substitution und der Baeyer-Villiger-Oxidation einen geeigneten Vorläufer zur Darstellung von c.a. 6-[^{18}F]Fluor-L-DOPA dar. Im Hinblick auf die hydrolytische Abspaltung der Schutzgruppen ist jedoch die hohe Stabilität der phenolischen Methylschutzgruppe als problematisch einzustufen. Wegen der guten Ergebnisse der ^{18}F -für- ^{19}F Substitution an der Modellverbindung **4** mit benzylgeschützter Phenolfunktion (s. Kap. 3.1.4) und der Möglichkeit, die Abspaltung der Benzylschutzgruppe unter milderen Bedingungen als bei der Methylschutzgruppe durchzuführen [143], wurde versucht, einen entsprechend substituierten Markierungsvorläufer zu synthetisieren.

3.3.4 Darstellung von 5-(4-Benzyl-2-fluor-5-formyl-benzyl)-(2R,5S)-2,5-dihydro-3,6-dimethoxy-2-isopropyl-pyrazin

Zur Darstellung von 5-(4-Benzyl-2-fluor-5-formyl-benzyl)-(2R,5S)-2,5-dihydro-3,6-dimethoxy-2-isopropyl-pyrazin über die Alkylierung des Bislactimethers **11** wurde zunächst der 2-Fluor-4-hydroxybenzaldehyd **28** unter den in Abbildung 3.3.5 angegebenen Reaktionsbedingungen nach Monclus et al. synthetisiert [164].

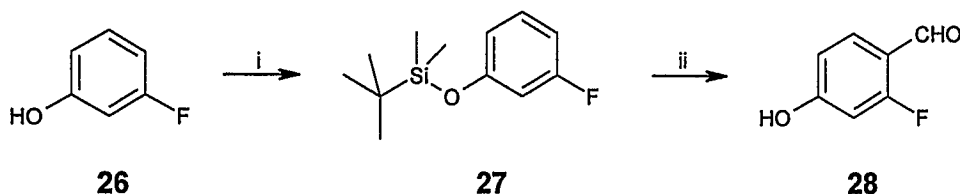


Abb. 3.3.5: Darstellung von 2-Fluor-4-hydroxybenzaldehyd **28**
i) DMF, Imidazol, TBDMSCl; ii) THF, sec-BuLi, DMF [164]

Die Einführung der Benzylschutzgruppe zur Darstellung von 4-Benzyloxy-2-fluorbenzaldehyd **29** gelang durch die in Abbildung 3.3.6 aufgeführte Reaktion von **28** mit Kaliumfluorid und Benzylbromid in DMF [174]. Über die nachfolgende Reduktion mit Natriumborhydrid zum 4-Benzyloxy-2-fluorbenzylalkohol **30** und anschließende Bromierung mit Thionylbromid konnte mit dem 4-Benzyloxy-2-fluorbenzylbromid **31** [164] ein geeignetes Elektrophil zur Alkylierung des Bislactimethers **11** synthetisiert werden.

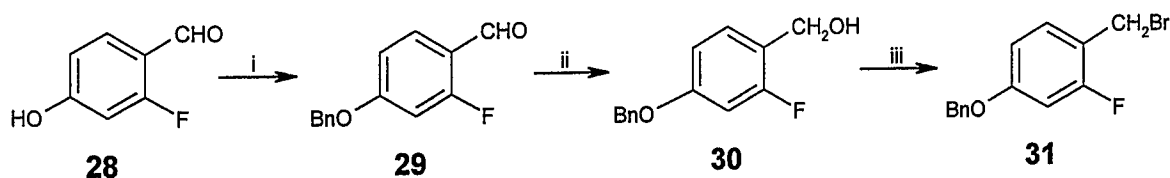


Abb. 3.3.6: Darstellung von 4-Benzyloxy-2-fluorbenzylbromid **31**
i) DMF, KF, Benzylbromid; ii) Methanol, THF, NaBH₄; iii) CH₂Cl₂, Pyridin; SOBr₂

In Analogie zur Synthese von 5-(2-Fluor-4-methoxy-benzyl)-(2R,5S)-2,5-dihydro-3,6-dimethoxy-2-isopropyl-pyrazin **15** (s. Kap. 3.2.2) führte die elektrophile Alkylierung des lithiierten (R)-2,5-Dihydro-3,6-dimethoxy-2-isopropylpyrazin **11** mit 4-Benzyloxy-2-fluorbenzylbromid **31** unter Induktion der (S)-Konfiguration am C-5 mit einem Diastereomenüberschuss von 84 % zum gewünschten 5-(4-Benzyloxy-2-fluor-benzyl)-(2R,5S)-2,5-dihydro-3,6-dimethoxy-2-isopropyl-pyrazin **32**.

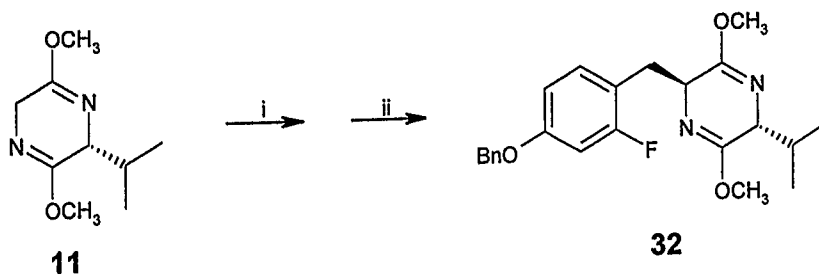


Abb. 3.3.7: Darstellung von 5-(4-Benzyloxy-2-fluor-benzyl)-(2R,5S)-2,5-dihydro-3,6-dimethoxy-2-isopropylpyrazin **32**
i) THF, n-BuLi; ii) THF, 4-Benzyloxy-2-fluorbenzylbromid **31**

Die Bestimmung des Diastereomerenüberschusses erfolgte wiederum durch die Hydrolyse von **32** mit 48 %iger Bromwasserstoff-Lösung zum 2-Fluortyrosin und anschließende Analytik der R- und S-Isomere mittels chiraler HPLC und UV-Detektion. Die Einführung der Carbonylfunktion in den Benzyloxy-Aromaten **32** gelang ebenfalls in Analogie zur Darstellung des methylgeschützten Derivates **24** durch die Formylierung mit Dichlormethyl-methylether unter Einsatz eines 6- bis 7- fachen Überschusses an Zinn(IV)-chlorid (s. Abb. 3.3.8). Die Ausbeute an 5-(4-Benzyloxy-2-fluor-5-formyl-benzyl)-(2R,5S)-2,5-dihydro-3,6-dimethoxy-2-isopropyl-pyrazin **33** war jedoch deutlich geringer als bei der Synthese von **24**, was auf eine erhöhte Instabilität der Benzylschutzgruppe gegenüber den sauren Reaktionsbedingungen hindeutet.

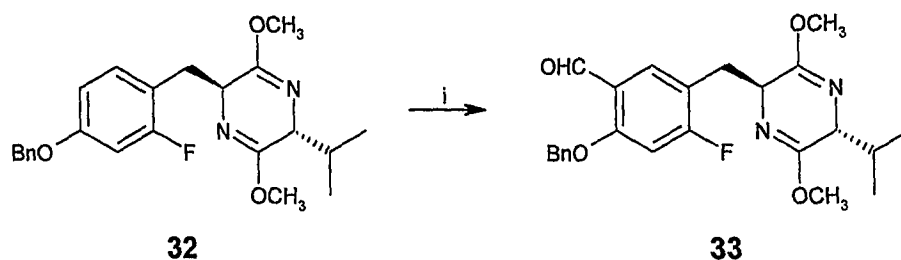


Abb. 3.3.8: Darstellung von 5-(4-Benzyloxy-2-fluor-5-formyl-benzyl)-(2R,5S)-2,5-dihydro-3,6-dimethoxy-2-isopropyl-pyrazin **33**

i) CH_2Cl_2 , $\text{Cl}_2\text{HCOCH}_3$, SnCl_4 , $\text{NaHCO}_3/\text{H}_2\text{O}$

Auf eine separate Untersuchung der Baeyer-Villiger-Oxidation von **33** zum 5-(4-Benzyloxy-2-fluor-5-hydroxy-benzyl)-(2R,5S)-2,5-dihydro-3,6-dimethoxy-2-isopropyl-pyrazin wurde aufgrund der guten Ergebnisse der Oxidation der benzylgeschützten Modellverbindung **4** (s. Kap. 3.1.5) und des methylgeschützten Isopropyl-pyrazin-Derivates **24** (s. Kap. 3.3.2) verzichtet.

3.3.5 Optimierung der Radiosynthese von 5-(4-Benzyloxy-2-[^{18}F]fluor-5-formyl-benzyl)-(2R,5S)-2,5-dihydro-3,6-dimethoxy-2-isopropyl-pyrazin durch ^{18}F -für- ^{19}F Substitution

Bei den ^{18}F -für- ^{19}F Substitutionen an 5-(4-Benzyloxy-2-fluor-5-formyl-benzyl)-(2R,5S)-2,5-dihydro-3,6-dimethoxy-2-isopropyl-pyrazin **33** wurden die Reaktionsparameter Lösungsmittel, Phasentransferkatalysatorsystem und Eduktkonzentration der Synthese von 5-(2-[^{18}F]fluor-5-formyl-4-methoxy-benzyl)-(2R,5S)-2,5-dihydro-3,6-dimethoxy-2-isopropyl-pyrazin (s. Kap. 3.3.3) übernommen. Im Hinblick auf eine Synthese von c.a. 6-[^{18}F]fluor-L-DOPA durch eine ^{18}F -für- ^{19}F Substitution an **33** wurde daher nur noch der Einfluss der Reaktionstemperatur eingehender untersucht.

Zeitabhängigkeit der radiochemischen Ausbeute von der Reaktionstemperatur

Die Ergebnisse der radiochemischen Ausbeute sind in Abbildung 3.3.9 für einen Temperaturbereich von 120 – 140 °C als Funktion der Reaktionszeit dargestellt.

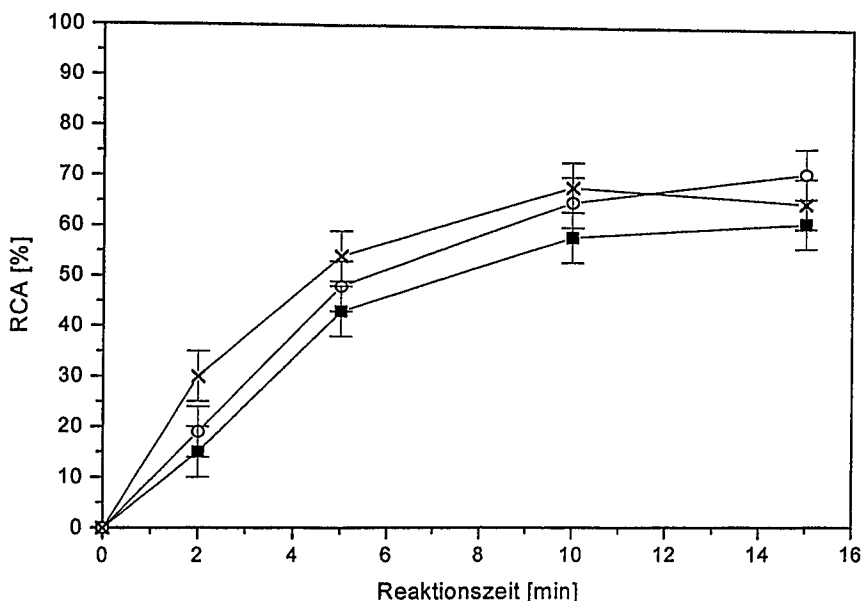


Abb. 3.3.9: Abhängigkeit der radiochemischen Ausbeute an 5-(4-Benzyloxy-2-[^{18}F]fluor-5-formyl-benzyl)-(2R,5S)-2,5-dihydro-3,6-dimethoxy-2-isopropyl-pyrazin von der Reaktionstemperatur als Funktion der Reaktionszeit
 Reaktionsbedingungen: [**33**] = 14,5 mmol/l; [Kryptofix[®]2.2.2.] = 33,2 mmol/l; [K_2CO_3] = 16,6 mmol/l; 800 μl DMF; n.c.a. [^{18}F]Fluorid; (■) = 120 °C; (○) = 130 °C; (x) = 140 °C; (n = 3)

Wie Abbildung 3.3.9 zeigt, sind die radiochemischen Ausbeuten an 5-(4-Benzyloxy-2-[^{18}F]fluor-5-formyl-benzyl)-(2R,5S)-2,5-dihydro-3,6-dimethoxy-2-isopropyl-pyrazin bei einer Eduktkonzentration von 14,5 mmol/l geringfügig größer als bei der ^{18}F -für- ^{19}F Substitution an **24**. Die radiochemische Ausbeute erreicht ihr Maximum bei einer Reaktionstemperatur von 130 °C nach einer Reaktionszeit von 15 Minuten. Eine beginnende thermische Zersetzung des Markierungsvorläufers ist in diesem Fall schon bei 140 °C zu beobachten. Der Einsatz des weniger basischen Phasentransferkatalysatorsystems aus Kryptofix[®]2.2.2. und Kaliumcarbonat/Kaliumoxalat führte wiederum nur zu schlechteren radiochemischen Ausbeuten von < 10 %.

Unter Berücksichtigung der Fehlergrenzen lässt sich feststellen, dass die radiochemischen Ausbeuten bei der ^{18}F -Fluorierung von **24** und **33** in DMF bei 130 bis 140 °C nach 10 bis 15 Minuten im selben Bereich von 60 – 70 % liegen. Die Markierungsvorläufer **24** und **33** stellen demnach, mit Ausnahme des zu geringen Diastereomerenüberschusses von 82 bzw. 84 %, geeignete Ausgangsverbindungen zur Synthese von 6-[^{18}F]Fluor-L-DOPA über eine ^{18}F -für- ^{19}F Substitution nach dem angestrebten Synthesekonzept dar.

3.4 Nukleophile Radiosynthese von 6- ^{18}F Fluor-L-DOPA

Die Synthese von 6- ^{18}F Fluor-L-DOPA **35** sollte im Anschluss an die ^{18}F -für- ^{19}F Substitution an **24** und **33** nach dem in Abbildung 3.4.1 dargestellten Schema über die Baeyer-Villiger-Oxidation der ^{18}F -fluorierten 5-(4-Alkoxy-2-fluor-5-formyl-benzyl)-(2R,5S)-2,5-dihydro-3,6-dimethoxy-2-isopropyl-pyrazin-Derivate zum entsprechenden Formiat **34** mit anschließender saurer Hydrolyse und Abspaltung der Schutzgruppen in einem Reaktionsschritt durchgeführt werden.

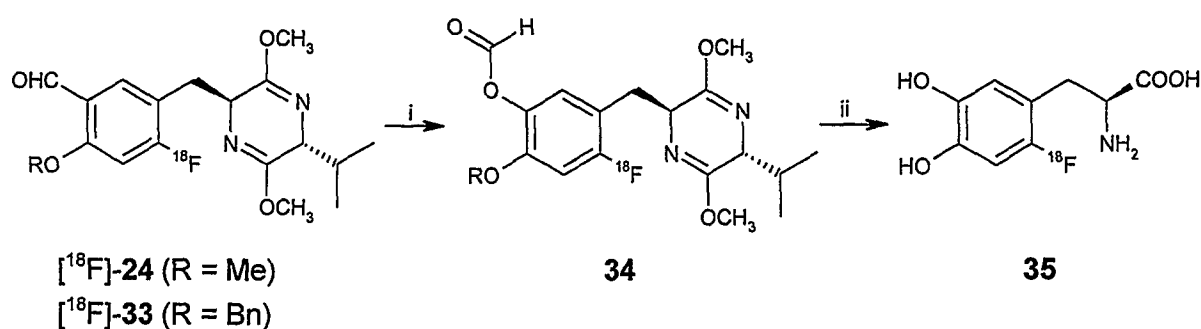


Abb. 3.4.1: Syntheschema von 6- ^{18}F Fluor-L-DOPA **35**
i) CHCl_3 , MCPBA; ii) $\text{HBr}/\text{H}_2\text{O}$

In Analogie zur Baeyer-Villiger-Oxidation von 5-(2-Fluor-5-formyl-4-methoxy-benzyl)-(2R,5S)-2,5-dihydro-3,6-dimethoxy-2-isopropyl-pyrazin **24** (vgl. Kap. 3.3.2) wurden zunächst die Reaktionsparameter der Oxidation von ^{18}F -**24** durch Umsetzung mit 3-Chlorperoxybenzoesäure in Chloroform (ohne Zusatz von Dinatriumhydrogenphosphat) und nachfolgende Verseifung des Formiates in alkalischer Methanol-Lösung zum 5-(2- ^{18}F Fluor-5-hydroxy-4-methoxy-benzyl)-(2R,5S)-2,5-dihydro-3,6-dimethoxy-2-isopropyl-pyrazin ^{18}F -**25** eingehender betrachtet (s. Abb. 3.3.2). Hierzu wurde nach der ^{18}F -für- ^{19}F Substitution an **24** unter den optimierten Reaktionsbedingungen die Abhängigkeit der Baeyer-Villiger-Oxidation von der Reaktionstemperatur und der Reaktionszeit unter Einsatz verschiedener Stoffmengen an 3-Chlorperoxybenzoesäure untersucht. Die Bestimmung der radiochemischen Ausbeute an **34** erfolgte zunächst über die Verseifung des Formiates in alkalischer Methanol-Lösung zum ^{18}F -**25** und anschließender Analyse mittels Dünnschichtchromatographie und Autoradiographie, da eine zur Bestimmung der radiochemischen Ausbeute ausreichende dünnschichtchromatographische Trennung von ^{18}F -**24** und **34** nicht erreicht werden konnte.

Der Einsatz eines 4-fachen Überschusses an 3-Chlorperoxybenzoesäure, die Durchführung der Baeyer-Villiger-Oxidation bei 60 °C und eine Reaktionszeit von 20 Minuten erwiesen sich hierbei als geeignete Reaktionsparameter. Die radiochemische Ausbeute an ^{18}F -**25** lag unter diesen Bedingungen bei 75 – 85 %. Ein größerer Überschuss an 3-Chlorperoxybenzoesäure und/oder eine längere Reaktionszeit führten zu einer vermehrten Bildung von nicht identifizierten radioaktiven Nebenprodukten.

Ausgehend von den optimierten Reaktionsparametern der ^{18}F -für- ^{19}F Substitution an **24** und der Oxidation zum Formiat **34** wurde anschließend die Hydrolyse mit 48 %iger Bromwasserstoffs-Lösung durchgeführt. Die chirale Analyse des synthetisierten 6- ^{18}F Fluor-DOPA ergab überraschenderweise eine vollständige Racemisierung zum 6- ^{18}F Fluor-D,L-DOPA (s. Abb. 3.4.2).

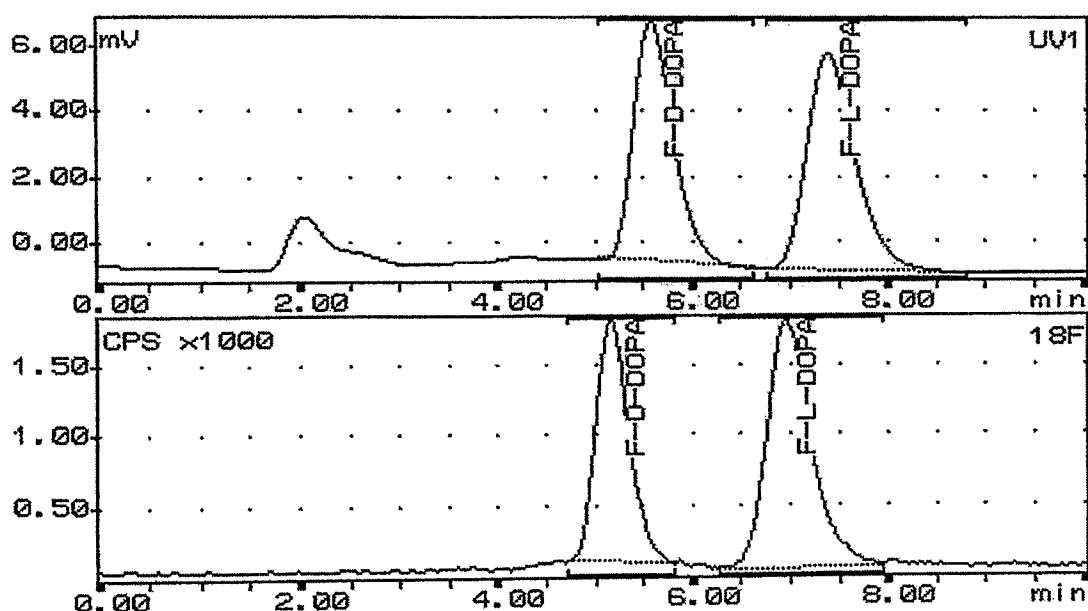


Abb. 3.4.2: HPL-Chromatogramm von c.a. 6- ^{18}F Fluor-D,L-DOPA

Die reduzierte Acidität des Protons am α -ständigen C-Atom von **24** ermöglicht demnach zwar hohe radiochemische Ausbeuten bei der ^{18}F -für- ^{19}F Substitution, für eine racemisierungsfreie Markierungssynthese sind die basischen Reaktionsbedingungen und die hohen Reaktionstemperaturen der nukleophilen ^{18}F -Fluorierung von **24** jedoch offensichtlich nicht geeignet. Über den beschriebenen Syntheseweg gelang die Darstellung von 6- ^{18}F Fluor-D,L-DOPA nach Optimierung der Hydrolysebedingungen (1 ml HBr-Lösung, 30 min, 150 °C) mit einer nicht-zerfallskorrigierten Ausbeute von 15 % nach einer Gesamtsynthesedauer von 80 Minuten. Aufgrund der Notwendigkeit einer aufwendigen Trennung des Racemates mit chiraler HPLC und des Verlustes der Hälfte der Aktivität aufgrund der Racemisierung wurden im Anschluss die Parameter der ^{18}F -für- ^{19}F Substitution an **24** und **33** noch einmal eingehender untersucht. Hierzu wurde zunächst die Synthese von 6- ^{18}F Fluor-DOPA über die ^{18}F -für- ^{19}F Substitution an **24** und **33** unter Verwendung des weniger basischen Phasentransferkatalysatorsystems aus Kryptofix®2.2.2. und Kaliumcarbonat/Kaliumoxalat in DMF bei 140 °C durchgeführt. Die nicht-zerfallskorrigierten Ausbeuten an 6- ^{18}F Fluor-DOPA lagen nach 80 Minuten ausgehend von **24** bei 0,5 % und ausgehend von **33** bei 0,8 % mit einem Enantiomerenüberschuss des gewünschten L-Isomeren von 68 bzw. 72 %. Die unterschiedlichen Ausbeuten an 6- ^{18}F Fluor-DOPA basieren hierbei ausschließlich auf der besseren Hydrolysierbarkeit von **33** gegenüber **24**. Die geringere Basizität der Reaktionslösung führte demnach zu einer verminderten Racemisierung der Carbonyl-aktivierten, cyclisch geschützten Aminosäurederivate **24** und **33** im

Verlauf der Markierungsreaktion. Der maximal erreichbare Enantiomerenüberschuss von 82 % im Fall von **24** und 84 % ausgehend von **33**, vorgegeben durch die elektrophilen Alkylierungen des lithiierten (R)-2,5-Dihydro-3,6-dimethoxy-2-isopropylpyrazins (s. Kap. 3.2.2 und 3.3.4), konnte unter den gegebenen Reaktionsbedingungen jedoch nicht erreicht werden. Des Weiteren sind die großen Aktivitätsverluste, welche auf den geringen radiochemischen Ausbeuten der ^{18}F -Fluorierungen im ersten Reaktionsschritt von < 10 % basieren, für die Synthese von 6- ^{18}F Fluor-L-DOPA nach dem in Abbildung 3.4.1 dargestellten Konzept ungeeignet. Im Folgenden wurde daher versucht, unter Verwendung des Phasentransferkatalysatorsystems aus Kryptofix[®]2.2.2. und Kaliumcarbonat, einer Verkürzung der Reaktionszeit und Variation der Reaktionstemperatur der ^{18}F -für- ^{19}F Substitution, Bedingungen zu evaluieren, die mit noch akzeptablen radiochemischen Ausbeuten bei der ^{18}F -Fluorierung eine möglichst racemisierungsfreie Synthese von 6- ^{18}F Fluor-L-DOPA ermöglichen. Die bereits optimierten Reaktionsbedingungen der Baeyer-Villiger-Oxidation und der Hydrolyse mit Bromwasserstoff-Lösung wurden bei diesen Versuchen beibehalten.

Einfluss der Reaktionstemperatur auf die radiochemische Ausbeute der ^{18}F -für- ^{19}F Substitution und den Enantiomerenüberschuss an 6- ^{18}F Fluor-L-DOPA

Wie in den Kapiteln 3.3.3 und 3.3.5 bereits gezeigt wurde, liegen die radiochemischen Ausbeuten der ^{18}F -für- ^{19}F Substitutionen an **24** und **33** im Carbonatsystem bereits nach fünf Minuten bei bis zu 60 % und somit deutlich höher als im Oxalatsystem. Aus diesem Grund wurde zunächst der Einfluss der Reaktionstemperatur auf die radiochemische Ausbeute an ^{18}F -**24** und ^{18}F -**33** und den Enantiomerenüberschuss an 6- ^{18}F Fluor-L-DOPA nach einer Markierungsdauer von fünf Minuten untersucht. Die Ergebnisse sind in den Abbildungen 3.4.3 und 3.4.4 dargestellt.

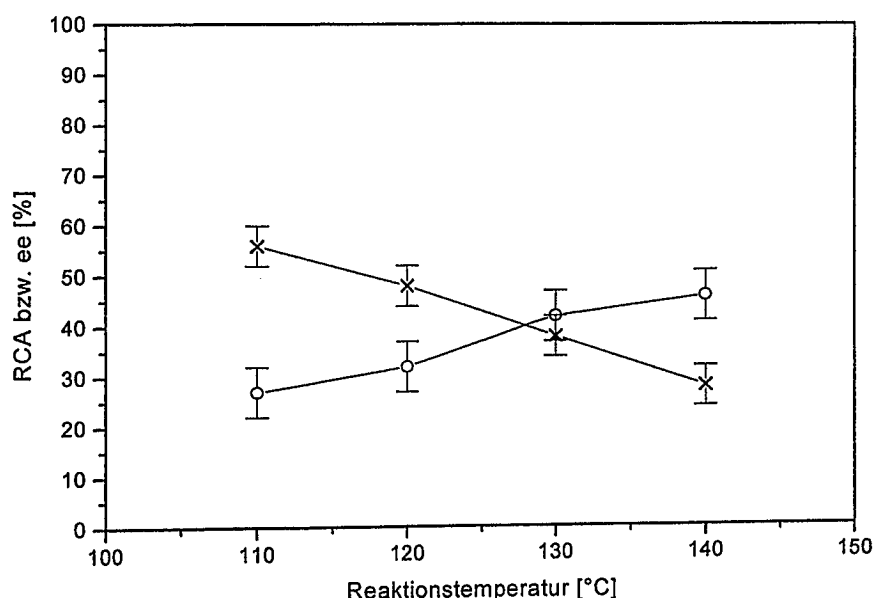


Abb. 3.4.3: Abhängigkeit der radiochemischen Ausbeute an 5-(2- ^{18}F Fluor-5-formyl-4-methoxy-benzyl)-(2R,5S)-2,5-dihydro-3,6-dimethoxy-2-isopropyl-pyrazin ^{18}F -**24** und des Enantiomerenüberschusses an 6- ^{18}F Fluor-L-DOPA von der Reaktionstemperatur

Reaktionsbedingungen: [**24**] = 14,5 mmol/l; [Kryptofix[®]2.2.2.] = 33,2 mmol/l; [K_2CO_3] = 16,6 mmol/l; 800 μl DMF; 5 min; n.c.a. ^{18}F Fluorid; (x) = ee an 6- ^{18}F Fluor-L-DOPA; (○) = RCA an ^{18}F -**24** (n = 2 - 5)

In den Abbildungen ist zu erkennen, dass mit steigender Reaktionstemperatur die radiochemischen Ausbeuten der ^{18}F -fluorierten 5-(4-Alkoxy-2-fluor-5-formyl-benzyl)-(2R,5S)-2,5-dihydro-3,6-dimethoxy-2-isopropyl-pyrazin-Derivate zunehmen und der Enantiomerenüberschuss an 6- ^{18}F Fluor-L-DOPA kleiner wird. Die radiochemischen Ausbeuten an ^{18}F -**24** sind unter den gleichen Reaktionsbedingungen etwas geringer als die an ^{18}F -**33**.

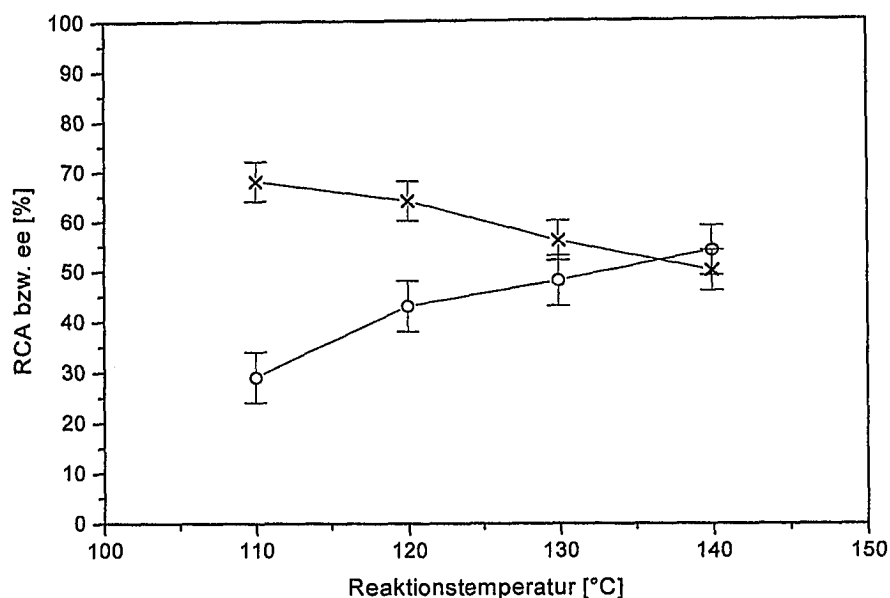


Abb. 3.4.4: Abhängigkeit der radiochemischen Ausbeute an 5-(4-Benzoyloxy-2- $[^{18}\text{F}]\text{fluor-5-formyl-benzyl})\text{-(2R,5S)-2,5-dihydro-3,6-dimethoxy-2-isopropyl-pyrazin } [^{18}\text{F}]\text{-33}$ und des Enantiomerenüberschusses an 6- $[^{18}\text{F}]\text{Fluor-L-DOPA}$ von der Reaktionstemperatur

Reaktionsbedingungen: $[33] = 14,5 \text{ mmol/l}$; $[\text{Kryptofix}^{\text{®}}2.2.2.] = 33,2 \text{ mmol/l}$; $[\text{K}_2\text{CO}_3] = 16,6 \text{ mmol/l}$; $800 \mu\text{l DMF}$; 5 min ; n.c.a. $[^{18}\text{F}]\text{Fluorid}$; (x) = ee an 6- $[^{18}\text{F}]\text{Fluor-L-DOPA}$; (○) = RCA an $[^{18}\text{F}]\text{-33}$ ($n = 2 - 5$)

Der Enantiomerenüberschuss an 6- $[^{18}\text{F}]\text{Fluor-L-DOPA}$ ist ausgehend von **24** unter den gleichen Reaktionsbedingungen jedoch deutlich kleiner als im Fall von **33**. Des Weiteren ist zu erkennen, dass die Erhöhung der Reaktionstemperatur beim methylgeschützten Markierungsvorläufer eine stärkere Abnahme des Enantiomerenüberschusses zur Folge hat als beim benzylgeschützten Derivat. Diese Ergebnisse lassen sich nur durch sterische Einflüsse der Benzylschutzgruppe auf die Konformation des Vorläufermoleküls und eine damit verbundene Abschirmung des aciden α -Protons durch den Pyrazin-Ring erklären. Die elektronischen Effekte der Phenol-Schutzgruppen sollten keinen derartig starken Einfluss auf die Acidität des α -Protons haben.

Im Anschluss wurde der zeitliche Verlauf der Racemisierung und der radiochemischen Ausbeuten an $[^{18}\text{F}]\text{-24}$ und $[^{18}\text{F}]\text{-33}$ bei konstanter Reaktionstemperatur unter Variation der Reaktionszeit der ^{18}F -Fluorierungen untersucht.

Einfluss der Reaktionszeit auf die radiochemische Ausbeute der ^{18}F -für- ^{19}F Substitution und den Enantiomerenüberschuss an 6- $[^{18}\text{F}]\text{Fluor-L-DOPA}$

Die Untersuchungen des Einflusses einer weiteren Verkürzung der Markierungsdauer auf die radiochemische Ausbeute der ^{18}F -für- ^{19}F Substitution und des Enantiomerenüberschusses an

6- ^{18}F Fluor-L-DOPA wurden bei einer Reaktionstemperatur von 130 °C durchgeführt. Die Ergebnisse sind in den Abbildungen 3.4.5 und 3.4.6 dargestellt.

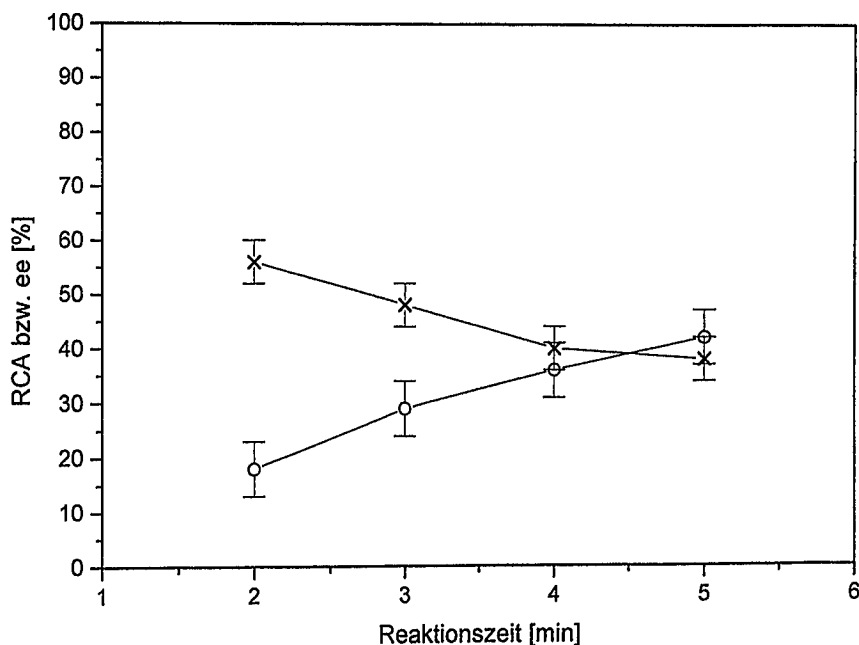


Abb. 3.4.5: Abhängigkeit der radiochemischen Ausbeute an 5-(2- ^{18}F Fluor-5-formyl-4-methoxy-benzyl)-(2R,5S)-2,5-dihydro-3,6-dimethoxy-2-isopropyl-pyrazin [^{18}F]-**24** und des Enantiomerenüberschusses an 6- ^{18}F Fluor-L-DOPA von der Reaktionszeit

Reaktionsbedingungen: [**24**] = 14,5 mmol/l; [Kryptofix[®]2.2.2.] = 33,2 mmol/l; [K_2CO_3] = 16,6 mmol/l; 800 μl DMF; 130 °C; n.c.a. ^{18}F Fluorid; (x) = ee an 6- ^{18}F Fluor-L-DOPA; (○) = RCA an [^{18}F]-**24** (n = 2 - 5)

Die Kurven für die radiochemischen Ausbeuten und den Enantiomerenüberschuss in den Abbildungen 3.4.5 und 3.4.6 zeigen den erwarteten Verlauf einer Zunahme der RCA mit zunehmender Reaktionszeit und der damit einhergehenden Racemisierung. Die radiochemischen Ausbeuten an [^{18}F]-**24** und der daraus resultierende Enantiomerenüberschuss an 6- ^{18}F Fluor-L-DOPA sind hierbei unter den gleichen Reaktionsbedingungen wiederum kleiner als bei [^{18}F]-**33**. Im Fall des Markierungsvorläufers **24** führen die basischen Reaktionsbedingungen der ^{18}F -Fluorierung bereits nach zwei Minuten zu einer erheblichen Racemisierung. Der Enantiomerenüberschuss liegt hierbei nur noch bei 56 %. Das 5-(4-Benzyloxy-2-fluor-5-formyl-benzyl)-(2R,5S)-2,5-dihydro-3,6-dimethoxy-2-isopropyl-pyrazin **33** stellt demnach aufgrund der aufgeführten Ergebnisse gegenüber dem methylgeschützten Derivat **24** den geeigneteren Markierungsvorläufer zur Synthese von 6- ^{18}F Fluor-L-DOPA dar.

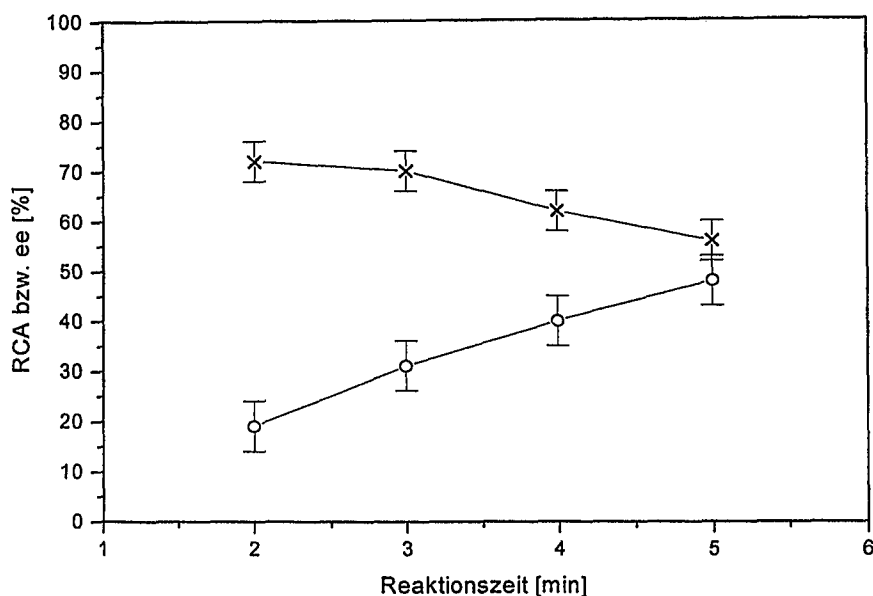


Abb. 3.4.6: Abhängigkeit der radiochemischen Ausbeute an 5-(4-Benzoyloxy-2-[¹⁸F]fluor-5-formyl-benzyl)-(2R,5S)-2,5-dihydro-3,6-dimethoxy-2-isopropyl-pyrazin [¹⁸F]-**33** und des Enantiomerenüberschusses an 6-[¹⁸F]Fluor-L-DOPA von der Reaktionszeit

Reaktionsbedingungen: [**33**] = 14,5 mmol/l; [Kryptofix[®]2.2.2.] = 33,2 mmol/l; [K₂CO₃] = 16,6 mmol/l; 800 µl DMF; 130 °C; n.c.a. [¹⁸F]Fluorid; (x) = ee an 6-[¹⁸F]Fluor-L-DOPA; (o) = RCA an [¹⁸F]-**33** (n = 2 - 5)

In Abbildung 3.4.6 ist zu sehen, dass nach einer Markierungsdauer von drei Minuten der Enantiomerenüberschuss an 6-[¹⁸F]Fluor-L-DOPA noch bei ca. 70 % liegt. Unter Einsatz des Phasentransferkatalysatorsystems aus Kryptofix[®]2.2.2. und Kaliumcarbonat konnte somit durch eine Verkürzung der Reaktionszeit der Wert der Synthese im Oxalatsystem erreicht werden. Die radiochemische Ausbeute an [¹⁸F]-**33** ist in diesem Fall mit ca. 30 % jedoch deutlich größer.

Zur Synthese von c.a. 6-[¹⁸F]Fluor-L-DOPA über eine nukleophile ¹⁸F-für-¹⁹F Substitution gemäß dem angestrebten Synthesekonzept haben sich aufgrund der durchgeführten Untersuchungen folgende Reaktionsparameter als geeignet erwiesen:

- ¹⁸F-für-¹⁹F Substitution an 5-(4-Benzoyloxy-2-fluor-5-formyl-benzyl)-(2R,5S)-2,5-dihydro-3,6-dimethoxy-2-isopropyl-pyrazin **33** (14,5 mmol/l) in DMF für 3 min bei 130 °C (s. Abb. 3.4.6),
- Baeyer-Villiger-Oxidation von 5-(4-Benzoyloxy-2-[¹⁸F]fluor-5-formyl-benzyl)-(2R,5S)-2,5-dihydro-3,6-dimethoxy-2-isopropyl-pyrazin [¹⁸F]-**33** mit einem 4-fachen Überschuss an 3-Chlorperoxybenzoesäure in Chloroform für 20 min bei 60 °C,

- Hydrolyse und Abspaltung der Schutzgruppen unter isochoren Bedingungen mit 48 %iger HBr-Lösung für 30 min bei 150 °C.

In Abbildung 3.4.7 ist das Reaktionsschema der Synthese von c.a. 6-[^{18}F]Fluor-DOPA, der Gesamtzeitbedarf und die radiochemischen Ausbeuten bezogen auf n.c.a. [$\text{K}\text{C}2.2.2.$] ^{18}F dargestellt. Abbildung 3.4.8 zeigt ein HPL-Chromatogramm der asymmetrischen Synthese mit einem Enantiomerenüberschuss an 6-[^{18}F]Fluor-L-DOPA von 70 %.

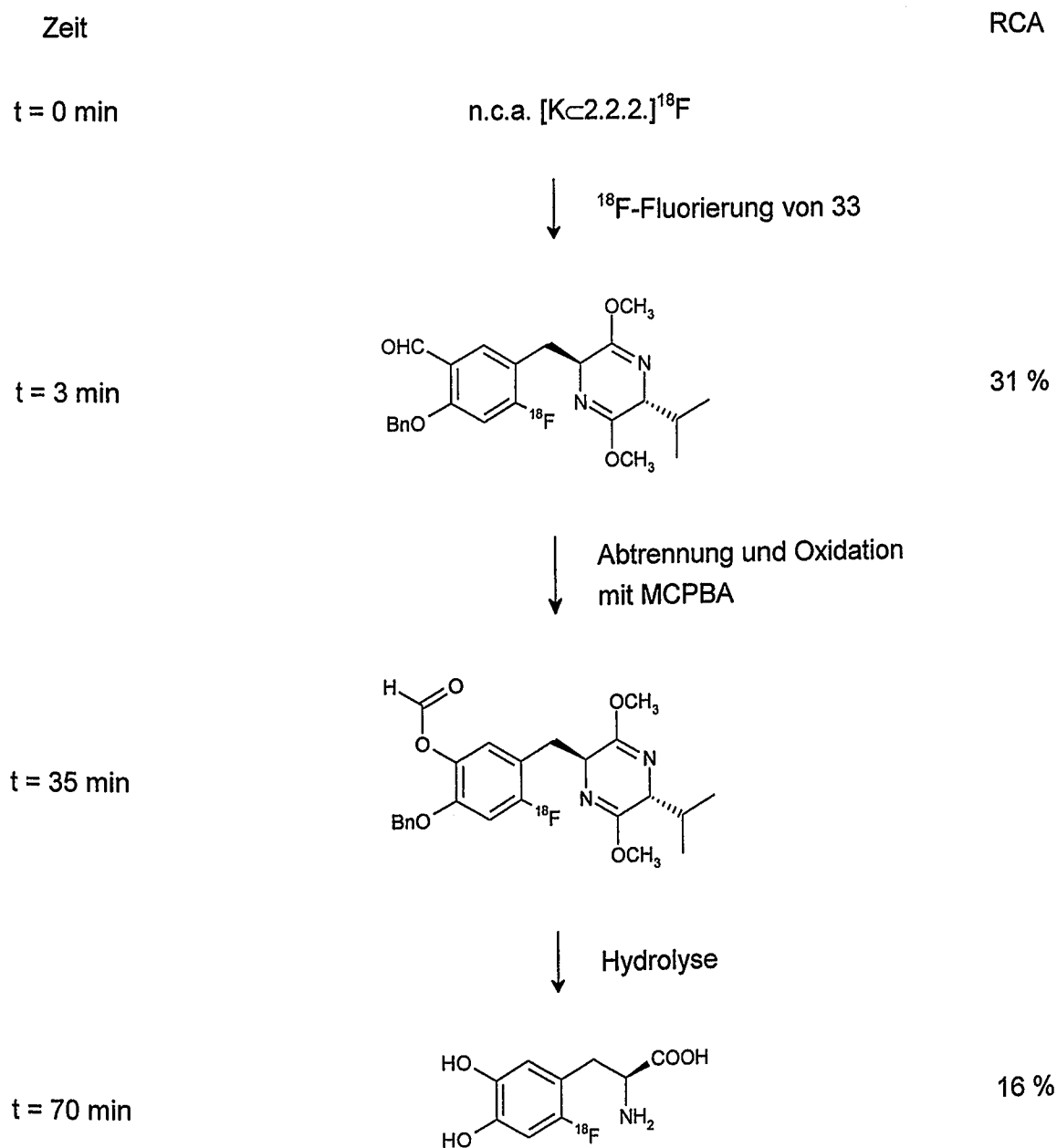


Abb. 3.4.7: Reaktionsschema zur Darstellung von c.a. 6-[^{18}F]Fluor-DOPA

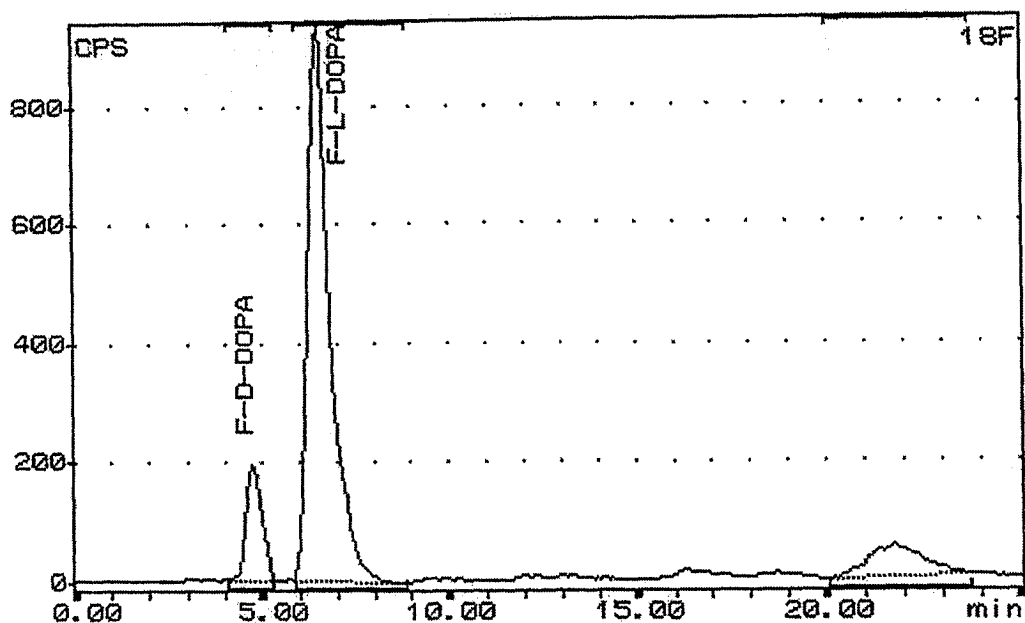


Abb. 3.4.8: HPL-Chromatogramm der asymmetrischen Synthese von c.a. 6-[^{18}F]Fluor-L-DOPA

Die nicht-zerfallskorrigierte Ausbeute an c.a. 6-[^{18}F]Fluor-DOPA lag bei ca. 10 % mit einem Anteil des gewünschten L-Isomeren von 85 %. Die molare Aktivität des synthetisierten Radiotracers ergibt sich bei der ^{18}F -für- ^{19}F Substitution aus der eingesetzten Stoffmenge von 11,5 μmol 5-(4-Benzoyloxy-2-fluor-5-formyl-benzyl)-(2R,5S)-2,5-dihydro-3,6-dimethoxy-2-isopropyl-pyrazin **33**. Diese Stoffmenge stellt den maximalen Trägergehalt dar. Im Verlauf der Synthese findet bei der Baeyer-Villiger-Oxidation und der Hydrolyse mit HBr jedoch keine 100 %ige Umsetzung von **33** zum 6-Fluor-DOPA statt. Die HPLC-Analyse der Produktlösung zeigt, dass sich die Stoffmenge im Verlauf der einzelnen Reaktionsschritte auf 75 % reduziert, woraus sich ein Trägergehalt von ca. 9 μmol ergibt. Dieser Wert ist etwa um den Faktor 10 kleiner als bei den elektrophilen Synthesen von 6-[^{18}F]Fluor-L-DOPA (vgl. Kap. 1.6.1). Da der Einsatz von n.c.a. [^{18}F]Fluorid die Produktion von größeren Aktivitätsmengen ermöglicht (vgl. Kap. 1.2), ist eine im Vergleich zur elektrophilen ^{18}F -Fluorierung wesentlich höhere molare Aktivität an 6-[^{18}F]Fluor-L-DOPA zu erzielen. Ausgehend von 37 GBq n.c.a. [^{18}F]Fluorid resultieren mit dieser Synthesemethode bei Berücksichtigung obiger Faktoren molare Aktivitäten von etwa 370 GBq/mmol (10 Ci/mmol).

Bezüglich der radiochemischen Ausbeute, der Synthesedauer, der molaren und absoluten Aktivitäten und der Einfachheit der Gesamtsynthese, die problemlos in den bereits zur Verfügung stehenden Synthesemodulen für nukleophile Radiofluorierungen durchgeführt werden kann, stellt die hier entwickelte nukleophile Synthese von c.a. 6-[^{18}F]Fluor-DOPA eine geeignete Alternative zur bisherigen elektrophilen Synthese dieses Radiotracers dar.

Nachteilig ist jedoch die partielle Racemisierung des Markierungsvorläufers **33** unter den basischen Reaktionsbedingungen der ^{18}F -für- ^{19}F Substitution, die bislang auch durch Variation einer Reihe von Reaktionsparametern nicht verhindert werden konnte. Der Enantiomeren-

überschuss des gewünschten 6-[^{18}F]Fluor-L-DOPA von 70 % erfordert u. U. eine Trennung der Enantiomere mittels HPLC, da das D-Isomer ebenfalls, wenn auch in geringerem Maße, im Gehirn aufgenommen und metabolisiert wird [175]. Das Vorhandensein eines zu großen Anteils des D-Isomers im Blutplasma und Hirngewebe sowie die unterschiedlich starke Metabolisierung würden das Modelling der Tracerkinetik der PET-Studien mit 6-[^{18}F]Fluor-L-DOPA erheblich erschweren.

Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass der maximal erreichbare Enantiomerenüberschuss, der aus der elektrophilen Alkylierung des lithiierten (R)-2,5-Dihydro-3,6-dimethoxy-2-isopropylpyrazins (s. Kap. 3.3.4) resultiert, im Fall des Markierungsvorläufers **33** nur bei 84 % liegt. Eine Verbesserung der Enantiomerenreinheit an 6-[^{18}F]Fluor-L-DOPA ist zu erwarten, wenn die ^{18}F -Fluorierung ausgehend von dem diastereomerenreinen Markierungsvorläufer **33** durchgeführt wird. Auf diesem Weg ist möglicherweise ein Enantiomerenüberschuss von >90 % erreichbar, der eine chirale HPLC-Trennung des 6-[^{18}F]Fluor-L-DOPA überflüssig machen würde. Zu einer Verminderung der Racemisierung könnte möglicherweise auch der Einsatz einer sterisch anspruchsvolleren Schutzgruppe an der Phenolfunktion führen.

Eine Erhöhung des Diastereomerenüberschusses bei der asymmetrischen Vorläufersynthese und eine verminderte Racemisierung im Verlauf der ^{18}F -Fluorierung könnte außerdem durch die Verwendung eines anderen chiralen Auxiliars, wie z.B.: N-(Diphenylmethyl)-glycinethylester oder 1-tert-Butoxy-carbonyl-2-tert-butyl-3-methyl-1,3-imidazolidin-4-on (BOC-BMI) erreicht werden. Die Stabilität dieser optisch aktiven Glycinderivate gegenüber den Reaktionsbedingungen der Formylierung, Markierung und Baeyer-Villiger-Oxidation müsste jedoch zunächst eingehend untersucht werden.

Darüber hinaus ist das Konzept der ^{18}F -Fluorierung geschützter, Carbonyl-aktivierter aromatischer Aminosäurederivate vermutlich auf die Darstellung anderer ^{18}F -Fluoraminosäuren übertragbar. Die Synthese von 6-[^{18}F]Fluor-L- α -methyl-DOPA, einem Enzyminhibitor der Decarboxylase aromatischer Aminosäuren [176], sollte aufgrund der fehlenden α -C-H-Komponente ohne das Problem der Racemisierung in hohen Ausbeuten gelingen. Die Übertragung des Konzeptes auf die Darstellung von 2-[^{18}F]Fluor-L-tyrosin und 2-[^{18}F]Fluor-L- α -methyltyrosin über eine nukleophile ^{18}F -Fluorierung, reduktive Decarbonylierung und Abspaltung der Schutzgruppen müsste zunächst bezüglich der Stabilität der cyclischen Schutzgruppen gegenüber den reduzierenden Reaktionsbedingungen untersucht werden.

4 Experimenteller Teil

4.1 Allgemeine Hinweise

Zur Charakterisierung und Isolierung der synthetisierten Verbindungen wurden die im Folgenden aufgeführten Geräte und Materialien verwendet:

Schmelzpunktbestimmung

Die Schmelzpunkte wurden mit einem Gerät der Firma Mettler Typ FP 61 bestimmt, die Angabe erfolgt unkorrigiert.

NMR-Spektroskopie

Die ^1H -, ^{13}C - und ^{19}F -NMR-Spektren wurden mit einem Bruker DPX Avance 200 Spektrometer bei 200,1, 50,3 bzw. 188,8 MHz aufgenommen.

Die chemischen Verschiebungen δ sind in ppm angegeben, wobei die Protonensignale des jeweiligen Lösungsmittels als interner Standard gewählt wurden und die zum Standard tieffeldverschobenen Signale ein positives Vorzeichen erhalten. Die ^{13}C -NMR-Spektren wurden unter ^1H -Breitband-Entkopplung (CPD-Verfahren) aufgenommen. Die Zuordnung der einzelnen Signale erfolgte mittels 45° -DEPT, 90° -DEPT und 135° -DEPT. In Klammern angegebene Informationen beziehen sich auf die Signalmultiplizitäten und das Integral.

Massenspektrometrie

Die Aufnahme der Massenspektren erfolgte mit einem Gerät der Firma Thermoquest (Typ Automass Multi III). Die massenspektroskopischen Analysen wurden entweder mittels Elektronensprayionisierung (ESI) in einem flüssigkeitschromatographisch gekoppelten Aqua-Modul (Cone-Spannung 38 V) oder durch Elektronenstoßionisation (EI) mit Elektronen einer Energie von 70 eV in einem Schubstangenmodul durchgeführt.

Hochauflösende Massenspektrometrie

Die HR-massenspektrometrischen Untersuchungen wurden in der Abteilung für Massenspektrometrie am Institut für Organische Chemie der Universität zu Köln durchgeführt. Die zu analysierenden Proben wurden gelöst und entweder mittels Electrospray-MS an einem Finnigan MAT 900 ST oder mittels EI-MS an einem Finnigan H-SQ 30 Massenspektrometer, bei einer Auflösung ≥ 5000 bzw. ≥ 4000 untersucht. Die hochauflösenden MS-Experimente der Molekülionen wurden mit geeigneten Ionen der Referenzsubstanzen Polypropylenglycol (PPG) und Polyethylenimin (PEI) bei ESI-MS und Perfluorkerosin (PFK) bei EI-MS im Peakmatching-Verfahren ausgeführt.

IR-Spektroskopie

Zur Aufnahme der IR-Spektren wurde ein Gerät der Firma Shimadzu Typ IR-440 verwendet. Die Absorptionsbanden ν sind in cm^{-1} angegeben.

Säulenchromatographie

Die säulenchromatographische Reinigung der Syntheseprodukte erfolgte an Kieselgel 60 (Merck) mit der Korngröße 63-200 μm . Die Eluenten sind bei den jeweiligen Synthesevorschriften angegeben.

Dünnschichtchromatographie

Bei den dünnschichtchromatographischen Trennungen wurden die Laufmittelgemische so gewählt, dass der R_f -Wert der einzelnen Verbindungen zwischen 0,2 und 0,8 lag. Die Detektion der Substanzen erfolgte über die UV-Aktivität und in einigen Fällen zusätzlich durch die Anfärbung mit Iod. Als stationäre Phase dienten die nachfolgend beschriebenen beschichteten Aluminiumplatten.

DC-Platten, Kieselgel, DC-Alufolien F₂₅₄ S (Merck), 5 x 7,5 cm.

Die R_f -Werte und die entsprechenden Eluenten sind bei den jeweiligen Synthesevorschriften angegeben.

Aktivitätsbestimmungen

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

Die im Rahmen der ^{18}F -Markierungsversuche zu analytischen Zwecken eingesetzten Chromatographieverfahren werden in Kapitel 4.4.3 beschrieben.

4.2 Chemikalien und Lösungsmittel

Die zur Synthese der Ausgangsverbindungen eingesetzten Chemikalien wurden von den Firmen Fluka AG und Sigma-Aldrich GmbH bezogen. 2-Fluor-4-methoxybenzaldehyd wurde bei der Firma Lancaster Synthesis erworben und säulenchromatographisch an Kieselgel mit Diethylether/n-Hexan 1:4 (v/v) als Eluent gereinigt. 6-Fluor-D,L-DOPA wurde über die Firma Sigma-RBI und 2-Fluor-L-tyrosin über die Firma ChemPur bezogen.

Sämtliche Lösungsmittel sind in ausreichender Reinheit im Handel erhältlich.

4.3 Synthesen

4.3.1 Darstellung der Modellverbindungen

3-Fluor-4-methylphenol 2 [nach 144]

Zu einer Suspension von 10 g (80 mmol) 3-Fluor-4-methylanilin in 15 ml konzentrierter Schwefelsäure und 70 ml Wasser wird bei 0 °C langsam eine Lösung von 6,5 g (94 mmol) Natriumnitrit in 18 ml Wasser getropft. Nach beendeter Zugabe wird die Reaktionsmischung noch 30 min gerührt und mit 0,6 g Harnstoff versetzt. Die Diazoniumsalz-Lösung wird anschließend zu 200 ml siedendem Wasser getropft und nach dem Abkühlen der wässrigen Phase zweimal mit je 100 ml Diethylether extrahiert. Nach Trocknung der organischen Phase über Natriumsulfat wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand fraktioniert destilliert. Man erhält 3-Fluor-4-methylphenol als gelbe Flüssigkeit.

Ausbeute: 8,2 g (81 %)

Sdp: 72 °C (4 mbar)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 2,22 (d, 3H, Ar-CH₃); 6,58 (m, 2H, Ar-H); 7,01 (m, 1H, Ar-H).

4-Fluor-2-hydroxy-5-methylbenzaldehyd 3

Zu einer Lösung von 8 g (63,5 mmol) 3-Fluor-4-methylphenol, 31 ml Chloroform (384 mmol), 240 mg (1,3 mmol) Tri-*n*-butylamin und 64 ml Toluol werden bei 80 °C 15,4 g (384 mmol) Natriumhydroxid in 16 ml Wasser zugetropft. Nach Beendigung der Zugabe wird noch 60 min bei 80 °C gerührt und die Reaktionsmischung nach Abkühlen auf Raumtemperatur mit 80 ml 10 %iger Salzsäure und 80 ml Essigsäureethylester versetzt. Die organische Phase wird abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand an Kieselgel mit Diethylether/*n*-Hexan 1:4 chromatographiert. Man erhält den 4-Fluor-2-hydroxy-5-methylbenzaldehyd in Form eines rosa gefärbten Feststoffs, der aus *n*-Hexan umkristallisiert wird.

Ausbeute: 1,6 g (16,4 %)

Schmp.: 71 °C (*n*-Hexan)

R_f: 0,56 (Diethylether/*n*-Hexan 1:4)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 2,28 (d, 3H, Ar-CH₃); 6,68 (d, 1H, Ar-H); 7,41 (d, 1H, Ar-H); 9,84 (s, 1H, CHO); 11,20 (s, 1H, Ar-OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ = 14,1 (CH₃); 104,7 (Ar-CH); 117,8 (Ar-C-CH₃); 118,1 0 (Ar-C-CHO); 136,7 (Ar-CH); 162,5 (Ar-C-OH); 167,1 (Ar-C-F); 195,6 (CHO).

$^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3): δ = - 101,4 (m, 1F, Ar-F).

MS (m/z): 154 (M⁺); 125 (M⁺ - CHO); 77 (C₆H₅⁺); 51 (C₄H₃⁺); 29 (CHO⁺).

IR (KBr): ν = 3420, 2930, 1646, 1586, 1492, 1385, 1276, 1136, 1113, 728.

HR-MS (M^+):
Ber.: 154,0430 g/mol
Gem.: 154,0478 g/mol

2-Benzoyloxy-4-fluor-5-methylbenzaldehyd 4

Eine Lösung von 3,6 g (25,5 mmol) Kaliumcarbonat in 36 ml Methanol und 72 ml Chloroform wird 15 min unter Argonatmosphäre zum Rückfluss erhitzt. Anschließend werden 0,9 g (5,85 mmol) 4-Fluor-2-hydroxy-5-methylbenzaldehyd in 5 ml Chloroform und 0,9 ml (7,6 mmol) Benzylbromid zugegeben und die Reaktionsmischung 15 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Zugabe von 90 ml Wasser und 90 ml Essigsäureethylester wird die organische Phase abgetrennt, mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Essigsäureethylester/n-Hexan 1:3 chromatographiert und der anfallende weiße Feststoff aus n-Hexan umkristallisiert.

Ausbeute: 1,24 g (87 %)

Schmp.: 74 - 75 °C (n-Hexan)

R_f: 0,69 (Essigsäureethylester/n-Hexan 1:3)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 2,26 (d, 3H, Ar-CH₃); 5,18 (s, 2H, OCH₂); 6,75 (d, 1H, Ar-H); 7,46 (m, 5H, Ar-H); 7,75 (d, 1H, Ar-H); 10,47 (s, 1H, CHO).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ = 14,1 (CH₃); 71,3 (OCH₂); 101,3 (Ar-CH); 118,2 (Ar-C-CH₃); 122,0 (Ar-C-CHO); 127,7; 128,7; 128,9; 129,1; 129,2 (Ar-CH_{Bn}); 131,8 (Ar-CH); 136,0 (Ar-C-OCH₂); 161,2 (Ar-C-OCH₂); 165,5 (Ar-C-F); 188,8 (CHO).

$^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3): δ = - 103,2 (m, 1F, Ar-F).

MS (m/z): 244 (M^+); 215 ($M^+ - \text{CHO}$); 153 ($M^+ - \text{C}_7\text{H}_7$); 91 (C_7H_7^+); 77 (C_6H_5^+); 65 (C_5H_5^+); 51 (C_4H_3^+); 39 (C_3H_3^+); 29 (CHO^+).

IR (KBr): ν = 2925, 1670, 1616, 1579, 1495, 1384, 1286, 1203, 1157, 1100, 1011, 834, 731.

HR-MS (M^+):
Ber.: 244,0899 g/mol
Gem.: 244,0912 g/mol

2-Acetyloxy-4-fluor-5-methylbenzaldehyd 5

Zu einer Suspension von 90 mg (0,6 mmol) 4-Fluor-2-hydroxy-5-methylbenzaldehyd, 0,7 mg (2,1 μmol) Tetrabutylammoniumhydrogensulfat und 60 mg (1,5 mmol) gepulvertem Natriumhydroxid in 5 ml 1,4-Dioxan werden bei Raumtemperatur unter Rühren 63 mg (0,8 mmol) Acetylchlorid in 2 ml 1,4-Dioxan innerhalb von 10 min getropft. Die Reaktionsmischung wird anschließend filtriert, der Rückstand mit 5 ml 1,4-Dioxan gewaschen, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das gelbe, kristalline Produkt aus n-Hexan umkristallisiert.

Ausbeute: 90 mg (77 %)

Schmp.: 64 °C (n-Hexan)

R_f: 0,44 (Essigsäureethylester/n-Hexan 1:3)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2,36 (d, 3H, Ar-CH₃); 2,43 (s, 3H, CO-CH₃); 6,93 (d, 1H, Ar-H); 7,77 (d, 1H, Ar-H); 10,06 (s, 1H, CHO).

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 14,5 (CH₃); 21,2 (COCH₃); 111,4 (Ar-CH); 124,2 (Ar-C-CH₃); 124,8 0 (Ar-C-CHO); 134,3 (Ar-CH); 151,3 (Ar-C-OCOCH₃); 162,5 (COOCH₃); 168,5 (Ar-C-F); 187,9 (CHO).

¹⁹F-NMR (CDCl₃): δ = 103,8 (m, 1F, Ar-F).

MS (m/z): 196 (M⁺); 154 (M⁺ - C₂H₂O); 153 (M⁺ - C₂H₃O); 125 (M⁺ - C₂H₂O - CHO); 77 (C₆H₅⁺); 51 (C₄H₃⁺); 43 (C₂H₃O⁺); 42 (C₂H₂O⁺); 29 (CHO⁺).

IR (KBr): ν = 3100, 1762, 1689, 1609, 1587, 1495, 1369, 1281, 1200, 1182, 1090, 923, 754.

HR-MS (M ⁺):	Ber.: 196,0536 g/mol
	Gem.: 196,0554 g/mol

2-tert-Butoxycarbonyloxy-4-fluor-5-methylbenzaldehyd 6

Eine Lösung von 100 mg (0,65 mmol) 4-Fluor-2-hydroxy-5-methylbenzaldehyd in 3 ml N,N-Dimethylformamid wird auf 0 °C gekühlt und mit 110 µl (0,8 mmol) Triethylamin versetzt. Nach Zutropfen von 190 mg (0,87 mmol) Di-tert-butyl-dicarbonat in 3 ml N,N-Dimethylformamid wird der Ansatz noch 2 h bei 0 °C und 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden 10 ml Essigsäureethylester zugegeben und die Reaktionsmischung je zweimal mit 10 ml Wasser und 10 ml gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält den 2-tert-Butoxycarbonyloxy-4-fluor-5-methyl-benzaldehyd in Form eines gelben Öls.

Ausbeute: 110 mg (67 %)

R_f: 0,63 (Essigsäureethylester/n-Hexan 1:3)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,62 (s, 9H, C(CH₃)₃); 2,35 (d, 3H, Ar-CH₃); 7,02 (d, 1H, Ar-H); 7,77 (d, 1H, Ar-H); 10,13 (s, 1H, CHO).

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 14,4 (Ar-CH₃); 27,8 (C(CH₃)₃); 27,9 (C(CH₃)₃); 28,0 (C(CH₃)₃); 85,4 (C(CH₃)₃); 110,9 (Ar-CH); 124,1 (Ar-C-CH₃); 125,0 (Ar-C-CHO); 133,6 (Ar-CH); 147,2 (C=O_{Boc}); 151,6 (Ar-C-O); 165,1 (Ar-C-F); 187,9 (CHO).

¹⁹F-NMR (CDCl₃): δ = - 103,69 (m, 1F, Ar-F).

MS (m/z): 254 (M⁺); 181 (M⁺ - C₄H₉O); 154 (M⁺ - C₅H₈O₂); 125 (M⁺ - C₅H₈O₂ - CHO); 77 (C₆H₅⁺); 57 (C₄H₉⁺); 43 (C₃H₇⁺); 29 (CHO⁺).

IR (Film): 2950, 1765, 1695, 1611, 1494, 1371, 1291, 1268, 1142, 1114, 1070, 996, 900, 841, 773.

2-Benzoyloxy-4-fluor-5-methylphenol 7

Zu einer Lösung von 300 mg (1,23 mmol) 2-Benzoyloxy-4-fluor-5-methylbenzaldehyd in 10 ml Chloroform werden 500 mg (2,8 mmol) 3-Chlorperoxybenzoesäure in 10 ml Chloroform gegeben und das Gemisch 24 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittel abdestilliert, der Rückstand in 10 ml Methanol aufgenommen und mit 2 ml 1M Natriumhydroxid-Lösung versetzt. Die Reaktionsmischung wird 1 h bei Raumtemperatur gerührt, mit 1 M Salzsäure auf einen pH-Wert von 7 eingestellt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in 20 ml Diethylether gelöst, die organische Phase zweimal mit je 10 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum erhält man 2-Benzoyloxy-4-fluor-5-methylphenol als gelbes Öl.

Ausbeute: 78 mg (27 %)

R_f: 0,55 (Essigsäureethylester/n-Hexan 1:3)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2,21 (d, 3H, Ar-CH₃); 5,09 (s, 2H, OCH₂); 5,44 (brs, 1H, OH); 6,68 (d, 1H, Ar-H); 6,77 (d, 1H, Ar-H); 7,43 (m, 5H, Ar-H).

MS (m/z): 232 (M⁺); 141 (M⁺ - C₇H₇); 91 (C₇H₇⁺); 77 (C₆H₅⁺); 65 (C₅H₅⁺); 51 (C₄H₃⁺); 39 (C₃H₃⁺).

2-Benzoyloxy-4-dimethylamino-5-methylbenzaldehyd 8

Eine Lösung von 640 mg (2,62 mmol) 2-Benzoyloxy-4-fluor-5-methylbenzaldehyd, 534 mg (6,55 mmol) Dimethylamin Hydrochlorid und 534 mg (3,9 mmol) Kaliumcarbonat in 30 ml Dimethylsulfoxid und 12 ml Wasser wird 18 h unter Rückfluss erhitzt. Die abgekühlte Reaktionsmischung wird anschließend mit 30 ml 1 M NaOH-Lösung versetzt und mit 100 ml Diethylether extrahiert. Nach Waschen der Diethylether-Phase mit 50 ml Wasser wird mit 100 ml 2 M HCl-Lösung extrahiert. Die Rückextraktion der mit 2 M NaOH-Lösung neutralisierten wässrigen Phase mit 100 ml Diethylether liefert nach Trocknung der organischen Phase über Natriumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum den 2-Benzoyloxy-4-dimethylamino-5-methylbenzaldehyd als gelben Feststoff.

Ausbeute: 560 mg (79 %)

Schmp.: 82 °C (Diethylether)

R_f: 0,42 (Essigsäureethylester/n-Hexan 1:3)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2,29 (s, 3H, Ar-CH₃); 2,85 (s, 6H, N(CH₃)₂); 5,21 (s, 2H, OCH₂); 6,52 (s, 1H, Ar-H); 7,44 (m, 5H, Ar-H); 7,66 (s, 1H, Ar-H); 10,40 (s, 1H, CHO).

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 19,3 (CH₃); 43,5 (2 x N-CH₃); 70,9 (OCH₂); 102,3 (Ar-CH); 119,1 (Ar-C-CH₃); 122,9 (Ar-C-CHO); 127,7; 128,6; 129,1 (5 x Ar-CH_{Bn}); 131,7 (Ar-CH); 136,9 (Ar-C_{Bn}); 160,2 (Ar-C-N); 161,2 (Ar-C-OCH₂); 188,8 (CHO).

MS (m/z): 269 (M⁺); 240 (M⁺ - CHO); 178 (M⁺ - C₇H₇); 149 (M⁺ - C₇H₇ - CHO); 91 (C₇H₇⁺); 77 (C₆H₅⁺); 65 (C₅H₅⁺); 39 (C₃H₃⁺); 29 (CHO⁺).

IR (KBr): ν = 2920, 2785, 1665, 1605, 1497, 1440, 1334, 1303, 1236, 1000, 986, 845, 739.

HR-MS (M^+):
 Ber.: 269,1416 g/mol
 Gem.: 269,1413 g/mol

(5-Benzyloxy-4-dimethoxymethyl-2-methyl-phenyl)-dimethylamin 9

Zu einer Lösung von 300 mg (1,1 mmol) 2-Benzyloxy-4-dimethylamino-5-methylbenzaldehyd und 285 mg (2,7 mmol) Trimethylorthoformiat in 10 ml Methanol werden 50 μ l konzentrierte Schwefelsäure getropft. Die Reaktionslösung wird 18 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit Triethylamin auf einen pH-Wert von 8 eingestellt. Nach Zugabe von 25 ml Wasser und Extraktion mit 25 ml Diethylether wird die organische Phase mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält (5-Benzyloxy-4-dimethoxymethyl-2-methyl-phenyl)-dimethylamin als gelbes Öl.

Ausbeute: 250 mg (72 %)

R_f: 0,49 (Essigsäureethylester/n-Hexan 1:3)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 2,29 (s, 3H, Ar-CH₃); 2,70 (s, 6H, N(CH₃)₂); 3,42 (s, 6H, 2xOCH₃); 5,14 (s, 2H, OCH₂); 5,68 (s, 1H, CH); 6,65 (s, 1H, Ar-H); 7,35 (s, 1H, Ar-H); 7,44 (m, 5H, Ar-H).

(5-Benzyloxy-4-formyl-2-methyl-phenyl)-trimethylammoniumtriflat 10

200 mg (0,63 mmol) (5-Benzyloxy-4-dimethoxymethyl-2-methyl-phenyl)-dimethylamin werden in 10 ml Chloroform gelöst und bei Raumtemperatur mit 90 μ l (0,8 mmol) Trifluormethansulfonsäuremethylester versetzt. Die Reaktionslösung wird 18 h unter Rückfluss erhitzt und nach Zugabe von 20 ml n-Hexan auf 0 °C gekühlt, wobei ein braunes Öl ausfällt. Anschließend wird die überstehende Lösung dekantiert und der Rückstand mit 5 ml Essigsäureethylester digeriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum erhält man (5-Benzyloxy-4-formyl-2-methyl-phenyl)-trimethylammoniumtriflat in Form eines leicht rosa-gefärbten Feststoffs.

Ausbeute: 120 mg (44 %)

Schmp.: 185-186 °C (Essigsäureethylester)

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO): δ = 2,73 (s, 3H, Ar-CH₃); 3,73 (s, 9H, N(CH₃)₃); 5,41 (s, 2H, OCH₂); 7,49 (m, 5H, Ar-H); 7,67 (s, 1H, Ar-H); 7,79 (s, 1H, Ar-H); 10,37 (s, 1H, CHO).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ = 22,8 (CH₃); 57,5 (3 x N-CH₃); 71,9 (OCH₂); 109,7 (Ar-CH); 118,3 (Ar-C-CH₃); 123,9 (Ar-C-CHO); 125,9 (CF₃); 128,7; 129,2; 129,6 (5 x Ar-CH_{Bn}); 135,8 (Ar-CH); 136,7 (Ar-C_{Bn}); 150,8 (Ar-C-N); 159,5 (Ar-C-OCH₂); 189,1 (CHO).

$^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3): δ = - 78,2 (q, 3F, CF₃).

MS (m/z): 269 (M^+ - CH₃SO₃CF₃); 240 (M^+ - CH₃SO₃CF₃ - CHO); 178 (M^+ - CH₃SO₃CF₃ - C₇H₇); 164 (CH₃SO₃CF₃⁺); 149 (M^+ - CH₃SO₃CF₃ - C₇H₇ - CHO); 91 (C₇H₇⁺); 69 (CF₃⁺); 29 (CHO⁺).

IR (KBr): ν = 3040, 2910, 1685, 1619, 1511, 1485, 1383, 1261, 1146, 1043, 999, 941, 749, 638.

HR-MS (M^+ - SO_3CF_3): Ber.: 284,165 g/mol
Gem.: 284,165 g/mol

4.3.2 Darstellung verschieden geschützter 2-Fluortyrosinderivate

2-Fluor-4-methoxybenzylalkohol 13 [nach 164]

Eine Lösung von 5 g (32,5 mmol) 2-Fluor-4-methoxybenzaldehyd (säulenchromatographisch an Kieselgel mit Diethylether/n-Hexan 1:4 gereinigt) in 60 ml Methanol wird unter Rühren portionsweise mit 1,85 g (48,7 mmol) Natriumborhydrid versetzt und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 90 ml Wasser wird 3 mal mit je 60 ml Diethylether extrahiert, die organische Phase 2 mal mit je 30 ml gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum erhält man 2-Fluor-4-methoxybenzylalkohol als gelbliches Öl.

Ausbeute: 4,6 g (91 %)

1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 3,40 (s, 1H, OH); 3,77 (s, 3H, OCH_3); 4,59 (s, 2H, CH_2O); 6,63 (m, 2H, Ar-H); 7,24 (m, 1H, Ar-H).

2-Fluor-4-methoxybenzylbromid 14 [nach 164]

Zu einer Lösung von 4,6 g (29,5 mmol) 2-Fluor-4-methoxybenzylalkohol in 60 ml wasserfreiem Dichlormethan werden unter Argonatmosphäre langsam 2,4 ml (29,7 mmol) Pyridin und 2,3 ml (29,7 mmol) Thionylbromid gegeben. Die Reaktionslösung wird 3 h unter Rückfluss erhitzt und nach Zugabe von 50 ml Wasser mit 100 ml Diethylether extrahiert. Die organische Phase wird je 2 mal mit 70 ml gesättigter $NaHCO_3$ -Lösung und 70 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das 2-Fluor-4-methoxybenzylbromid ohne weitere Reinigung für die nachfolgende Synthese eingesetzt.

Ausbeute: 5,17 g (80 %)

5-(2-Fluor-4-methoxy-benzyl)-(2R,5S)-2,5-dihydro-3,6-dimethoxy-2-isopropylpyrazin 15

Zu einer Lösung von 4,1 ml (22,7 mmol) (R)-2,5-Dihydro-3,6-dimethoxy-2-isopropylpyrazin **11** in 80 ml absolutem Tetrahydrofuran, die unter Argonatmosphäre auf $-70^\circ C$ gekühlt wird, werden 14,8 ml einer 1,6 M n-Butyllithium-Lösung in n-Hexan getropft. Nach 15 Minuten werden 5,17 g (23,6 mmol) 2-Fluor-4-methoxybenzylbromid in 25 ml absolutem Tetrahydrofuran langsam zugegeben und die Reaktionsmischung 2 h bei $-70^\circ C$ gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand in 100 ml Diethylether und 40 ml Wasser aufgenommen. Die wässrige Phase wird abgetrennt, noch 2 mal mit je 50 ml Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird anschließend an Kieselgel mit Diethylether/n-Hexan 1:4 chromatographiert. Man erhält 5-(2-Fluor-4-methoxy-benzyl)-(2R,5S)-2,5-dihydro-3,6-dimethoxy-2-isopropylpyrazin in Form eines weißen Feststoffs.

Ausbeute: 5 g (66 %, bezogen auf **11**)

Schmp.: 40 °C (Diethylether/n-Hexan)

R_f: 0,40 (Diethylether/n-Hexan 1:4)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,64 (d, 3H, CH₃); 1,00 (d, 3H, CH₃); 2,18 (m, 1H, CH(CH₃)₂); 3,07 (m, 2H, CH₂); 3,43 (m, 1H, CH(CH(CH₃)₂)); 3,68 (s, 3H, OCH₃); 3,74 (s, 3H, OCH₃); 3,78 (s, 3H, OCH₃); 4,30 (m, 1H, CHCH₂); 6,59 (m, 2H, Ar-H); 7,02 (m, 1H, Ar-H).

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 16,8 (CH(CH₃)₂); 19,5 (CH(CH₃)₂); 31,6 (CH(CH₃)₂); 33,0 (CH₂); 52,7 (OCH₃); 52,8 (OCH₃); 55,8 (OCH₃); 56,6 (CHCH₂); 60,6 (CH(CH(CH₃)₂)); 101,5 (Ar-CH); 109,7 (Ar-CH); 116,7 (Ar-C-CH₂); 132,7 (Ar-CH); 159,8 (Ar-C-OCH₃); 160,0 (C=N); 163,1 (C=N); 164,5 (Ar-C-F).

¹⁹F-NMR (CDCl₃): δ = - 115,1 (m, 1F, Ar-F).

MS (m/z): 322 (M⁺); 279 (M⁺ - C₃H₇); 183 (C₉H₁₅N₂O₂⁺); 140 (183 - C₃H₇); 139 (M⁺ - C₉H₁₅N₂O₂); 109 (183 - C₃H₇ - CH₃O); 43 (C₃H₇⁺).

IR (KBr): ν = 3046, 2945, 1688, 1623, 1585, 1510, 1455, 1435, 1313, 1279, 1225, 1192, 1115, 1019, 833, 810, 739, 674.

HR-MS (M ⁺):	Ber.: 322,1693 g/mol
	Gem.: 322,1674 g/mol

2-Amino-3-(2-fluor-4-methoxy-phenyl)-L-propansäuremethylester Hydrochlorid 16

Eine Suspension von 5 g (15 mmol) 5-(2-Fluor-4-methoxy-benzyl)-(2R,5S)-2,5-dihydro-3,6-dimethoxy-2-isopropylpyrazin in 25 ml Wasser wird mit 120 ml 0,25 M Salzsäure (30 mmol) versetzt. Die Lösung wird 24 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit 150 ml Diethylether extrahiert. Die Diethylether-Phase wird verworfen und das Solvens am Gefriertrockner entfernt. Der Rückstand ist ein weißer Feststoff und besteht aus einem Gemisch aus 2-Amino-3-(2-fluor-4-methoxy-phenyl)-L-propansäuremethylester Hydrochlorid und Isopropyl-D-glycinmethylester Hydrochlorid.

Ausbeute: 5,5 g (85 %)

2-Amino-3-(2-fluor-5-formyl-4-methoxy-phenyl)-L-propansäuremethylester 17

1 g des Gemisches aus 2-Amino-3-(2-fluor-4-methoxy-phenyl)-L-propansäuremethylester Hydrochlorid (2,33 mmol) und Isopropyl-D-glycinmethylester Hydrochlorid (2,33 mmol) werden in 15 ml absolutem Dichlormethan unter Argonatmosphäre auf 0 °C gekühlt. Nach Zugabe von 0,21 ml (2,4 mmol) Dichlormethyl-methylether werden langsam 0,28 ml (2,4 mmol) Zinn(IV)chlorid in 4 ml absolutem Dichlormethan zugetropft. Die Reaktionsmischung wird anschließend noch 20 Minuten bei 0 °C und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 30 ml 0,25 M Salzsäure wird die wässrige Phase abgetrennt, mit 1 M Natriumhydroxid-Lösung auf einen pH-Wert von 8 eingestellt und dreimal mit je 60 ml Diethylether extrahiert. Die organische Phase wird anschließend je zweimal mit 100 ml

gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird ohne weitere Reinigung zur Einführung der Stickstoff-Schutzgruppen eingesetzt.

2-Benzoylamino-3-(2-fluor-5-formyl-4-methoxy-phenyl)-L-propansäuremethylester 18

Eine Lösung des Rückstandes der 2-Amino-3-(2-fluor-5-formyl-4-methoxy-phenyl)-L-propansäuremethylester-Synthese in 40 ml Dichlormethan wird bei 0 °C mit 3,2 ml (18,6 mmol) N-Ethyl-diisopropylamin versetzt. Anschließend werden 0,6 ml (5,1 mmol) Benzoylchlorid in 3 ml Dichlormethan zugetropft, die Eiskühlung entfernt und die Reaktionsmischung 18 h gerührt. Nach Zugabe von 40 ml Wasser wird die organische Phase mit 40 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rückstandes an Kieselgel mit Essigsäureethylester/n-Hexan 1:1 erhält man den 2-Benzoylamino-3-(2-fluor-5-formyl-4-methoxy-phenyl)-L-propansäuremethylester als weißen Feststoff.

Ausbeute: 0,32 g (38 %, bezogen auf **16**)

Schmp.: 137 °C (Essigsäureethylester/n-Hexan)

R_f: 0,35 (Essigsäureethylester/n-Hexan 1:1)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 3,29 (m, 2H, CH₂); 3,83 (s, 3H, OCH₃); 3,94 (s, 3H, COOCH₃); 5,11 (m, 1H, CH); 6,71 (d, 1H, NH); 7,41 – 7,78 (m, 7H, Ar-H); 10,34 (s, 1H, CHO).

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 31,5 (CH₂); 53,1 (OCH₃); 53,2 (CHCH₂); 56,5 (OCH₃); 100,3 (Ar-CH); 116,2 (Ar-C-CH₂); 121,9 (Ar-C-CHO); 127,4; 129,0 (5 x Ar-CH_{Bz}); 132,5 (Ar-CH); 134,2 (Ar-C_{Bz}); 144,9 (CONH); 163,0 (Ar-C-OCH₃); 165,4 (Ar-C-F); 172,3 (COOCH₃); 188,4 (CHO).

¹⁹F-NMR (CDCl₃): δ = - 103,9 (m, 1F, Ar-F).

MS (m/z): 359 (M⁺); 254 (M⁺ - C₇H₅O); 239 (M⁺ - C₇H₆NO); 208 (M⁺ - C₇H₆NO - CH₃O); 167 (M⁺ - C₁₀H₁₀NO₃); 105 (C₇H₅O⁺); 77 (C₆H₅⁺); 51 (C₄H₃⁺).

IR (KBr): ν = 3330, 3075, 2940, 2760, 1732, 1678, 1641, 1614, 1578, 1519, 1464, 1395, 1353, 1288, 1187, 1099, 1009, 920, 863, 794, 689.

HR-MS (M⁺):
Ber.: 359,1169 g/mol
Gem.: 359,1194 g/mol

2-Dibenzylamino-3-(2-fluor-5-formyl-4-methoxy-phenyl)-L-propansäuremethylester 19

Der Rückstand der 2-Amino-3-(2-fluor-5-formyl-4-methoxy-phenyl)-L-propansäuremethylester-Synthese wird in 40 ml Chloroform gelöst, mit 2,2 ml (18,6 mmol) Benzylbromid und 6,4 ml (37,2 mmol) N-Ethyl-diisopropylamin versetzt und die Lösung 18 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand an Kieselgel mit Diethylether/n-Hexan 2:3 chromatographiert. Man erhält den 2-Dibenzylamino-3-(2-fluor-5-formyl-4-methoxy-phenyl)-L-propansäuremethylester in Form eines gelben Öls.

Ausbeute: 0,3 g (30 %, bezogen auf **16**)

R_f: 0,34 (Diethylether/n-Hexan 2:3)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 3,05 (m, 2H, CH₂); 3,56 (d, 2H, NCH₂); 3,68 (m, 1H, CH); 3,81 (s, 3H, OCH₃); 3,97 (s, 3H, COOCH₃); 3,97 (d, 2H, NCH₂); 6,60 (d, 1H, Ar-H); 7,17-7,43 (m, 10H, ArH); 7,62 (d, 1H, Ar-H); 10,37 (s, 1H, CHO).

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 28,5 (CH₂CH); 51,8 (OCH₃); 54,9 (2 x N-CH₂); 56,5 (OCH₃); 61,1 (CHCH₂); 99,9 (Ar-CH); 118,6 (Ar-C-CH₂); 121,6 (Ar-C-CHO); 127,4; 128,6; 129,1 (10 x Ar-CH_{Bn}); 133,1 (Ar-CH); 139,3 (2 x Ar-C_{Bn}); 162,4 (Ar-C-OCH₃); 166,3 (Ar-C-F); 172,9 (COOCH₃); 188,6 (CHO).

¹⁹F-NMR (CDCl₃): δ = 104,0 (m, 1F, Ar-F).

MS (m/z): 435 (M⁺); 376 (M⁺ - C₂H₃O₂); 344 (M⁺ - C₇H₇); 268 (C₁₇H₁₈NO₂⁺); 167 (M⁺ - C₁₇H₁₈NO₂); 91 (C₇H₇⁺); 65 (C₅H₅⁺).

IR (Film): ν = 3435, 3060, 2945, 1722, 1679, 1619, 1581, 1488, 1448, 1290, 1197, 1102, 1010, 743, 697.

HR-MS (M ⁺):	Ber.: 435,1846 g/mol
	Gem.: 435,1891 g/mol

2-tert-Butoxycarbonylamino-3-(2-fluor-5-formyl-4-methoxy-phenyl)-L-propansäuremethylester **20**

Das Rohprodukt der 2-Amino-3-(2-fluor-5-formyl-4-methoxy-phenyl)-L-propansäuremethylester-Synthese wird in 25 ml DMF aufgenommen und mit 1,6 ml (11,6 mmol) Triethylamin versetzt. Nach Zugabe von 1,3 g (6 mmol) Di-tert-butyl dicarbonat wird die Reaktionsmischung 4 Stunden sonifiziert und anschließend 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 70 ml Wasser wird dreimal mit je 30 ml Diethylether extrahiert, die organische Phase je dreimal mit 20 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand an Kieselgel mit Diethylether/n-Hexan 3:2 chromatographiert. Man erhält den 2-tert-Butoxycarbonylamino-3-(2-fluor-5-formyl-4-methoxy-phenyl)-L-propansäuremethylester als weißen Feststoff.

Ausbeute: 0,16 g (19 %, bezogen auf **16**)

Schmp.: 83 - 84 °C (Diethylether/n-Hexan)

R_f: 0,43 (Diethylether/n-Hexan 3:2)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,43 (s, 9H, C(CH₃)₃); 3,12 (m, 2H, CH₂); 3,78 (s, 3H, OCH₃); 3,94 (s, 3H, COOCH₃); 4,58 (m, 1H, CH); 5,08 (d, 1H, NH); 6,71 (d, 1H, Ar-H); 7,67 (d, 1H, Ar-H); 10,36 (s, 1H, CHO).

4.3.3 Darstellung der 5-(4-Alkoxy-2-fluor-5-formyl-benzyl)-(2R,5S)-2,5-dihydro-3,6-dimethoxy-2-isopropyl-pyrazin-Derivate

5-(2-Fluor-5-formyl-4-methoxy-benzyl)-(2R,5S)-2,5-dihydro-3,6-dimethoxy-2-isopropyl-pyrazin 24

Eine Lösung von 3,5 g (10,9 mmol) 5-(2-Fluor-4-methoxy-benzyl)-(2R,5S)-2,5-dihydro-3,6-dimethoxy-2-isopropylpyrazin in 100 ml absolutem Dichlormethan wird unter Argonatmosphäre auf 0 °C gekühlt und mit 1,1 ml (12,4 mmol) Dichlormethyl-methylether versetzt. Anschließend wird langsam eine Lösung von 8,2 ml (70,1 mmol) Zinn(IV)chlorid in 30 ml absolutem Dichlormethan zugetropft und die Reaktionsmischung 1 h bei 0 °C und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach vorsichtiger Zugabe von 100 ml einer 1 M Natriumhydrogencarbonat-Lösung wird die wässrige Phase abgetrennt und einmal mit 50 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit 50 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand an Kieselgel mit Essigsäureethylester/n-Hexan 1:5 chromatographiert. Man erhält 5-(2-Fluor-5-formyl-4-methoxy-benzyl)-(2R,5S)-2,5-dihydro-3,6-dimethoxy-2-isopropyl-pyrazin in Form eines viskosen, gelblichen Öls.

Ausbeute: 0,61 g (16 %)

R_f: 0,35 (Essigsäureethylester/n-Hexan 1:5)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,65 (d, 3H, CH₃); 1,03 (d, 3H, CH₃); 2,20 (m, 1H, CH(CH₃)₂); 3,05 (m, 2H, CH₂); 3,54 (m, 1H, CH(CH(CH₃)₂)); 3,70 (s, 3H, OCH₃); 3,75 (s, 3H, OCH₃); 3,92 (s, 3H, OCH₃); 4,28 (m, 1H, CHCH₂); 6,65 (d, 1H, Ar-H); 7,79 (d, 1H, Ar-H); 10,35 (s, 1H, CHO).

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 16,4 (CH(CH₃)₂); 19,0 (CH(CH₃)₂); 31,4 (CH(CH₃)₂); 32,5 (CH₂); 52,3 (OCH₃); 52,4 (OCH₃); 55,8 (CHCH₂); 55,9 (OCH₃); 60,4 (CH(CH(CH₃)₂)); 99,3 (Ar-CH); 117,3 (Ar-C-CH₂); 121,0 (Ar-C-CHO); 133,0 (Ar-CH); 162,1 (Ar-C-OCH₃); 162,4 (C=N); 164,0 (C=N); 166,7 (Ar-C-F); 188,2 (CHO).

¹⁹F-NMR (CDCl₃): δ = -103,2 (m, 1F, Ar-F).

MS (m/z): 350 (M⁺); 307 (M⁺ - C₃H₇); 183 (C₉H₁₅N₂O₂⁺); 167 (M⁺ - C₉H₁₅N₂O₂); 140 (183 - C₃H₇); 109 (183 - C₃H₇ - CH₃O); 43 (C₃H₇⁺).

IR (Film): ν = 3455, 2950, 1693, 1618, 1582, 1495, 1459, 1436, 1290, 1230, 1193, 1107, 1011.

HR-MS (M ⁺):	Ber.: 350,1642 g/mol
	Gem.: 350,1624 g/mol

5-(2-Fluor-5-hydroxy-4-methoxy-benzyl)-(2R,5S)-2,5-dihydro-3,6-dimethoxy-2-isopropyl-pyrazin 25

Zu einer Mischung von 260 mg (0,74 mmol) 5-(2-Fluor-5-formyl-4-methoxy-benzyl)-(2R,5S)-2,5-dihydro-3,6-dimethoxy-2-isopropyl-pyrazin und 300 mg (2,1 mmol) Dinatriumhydrogenphosphat in 20 ml Chloroform werden 230 mg (1,3 mmol) 3-Chlorperoxybenzoesäure in 10 ml Chloroform

gegeben und 24 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Reaktionsmischung filtriert und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wird in 20 ml Methanol aufgenommen, mit 1,5 ml 1M Natriumhydroxid-Lösung versetzt und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung mit 1 M Salzsäure auf einen pH-Wert von 7 eingestellt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in 30 ml Diethylether gelöst, die organische Phase zweimal mit je 10 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum erhält man 5-(2-Fluor-5-hydroxy-4-methoxy-benzyl)-(2R,5S)-2,5-dihydro-3,6-dimethoxy-2-isopropyl-pyrazin als gelbes Öl.

Ausbeute: 50 mg (20 %)

R_f: 0,24 (Essigsäureethylester/n-Hexan 1:5)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,65 (d, 3H, CH₃); 1,01 (d, 3H, CH₃); 2,21 (m, 1H, CH(CH₃)₂); 3,05 (m, 2H, CH₂); 3,52 (m, 1H, CH(CH(CH₃)₂)); 3,70 (s, 3H, OCH₃); 3,75 (s, 3H, OCH₃); 3,85 (s, 3H, OCH₃); 4,28 (m, 1H, CHCH₂); 5,50 (brs, 1H, OH); 6,55 (d, 1H, Ar-H); 6,70 (d, 1H, Ar-H).

MS (m/z): 338 (M⁺); 295 (M⁺ - C₃H₇); 183 (C₉H₁₅N₂O₂⁺); 155 (M⁺ - C₉H₁₅N₂O₂); 140 (183 - C₃H₇); 109 (183 - C₃H₇ - CH₃O); 43 (C₃H₇⁺).

2-Fluor-4-hydroxybenzaldehyd 28 [nach 164]

Eine Lösung von 5,2 g (50 mmol) 3-Fluorphenol, 3,74 g (55 mmol) Imidazol und 8,28 g (55 mmol) tert-Butyldimethylsilylchlorid in 50 ml DMF wird 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 250 ml Wasser wird dreimal mit je 50 ml Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Extrakte nacheinander mit 100 ml Wasser, dreimal mit je 100 ml 10 %iger Natriumcarbonat-Lösung und dreimal mit je 100 ml Wasser gewaschen. Nach Trocknung über Natriumsulfat wird der Diethylether abdestilliert, der Rückstand in 50 ml trockenem Tetrahydrofuran gelöst und unter Argonatmosphäre auf -70 °C gekühlt. Anschließend werden 43 ml einer 1,3 M sec.-Butyllithium-Lösung in Cyclohexan tropfenweise zugegeben und die Reaktionsmischung noch 30 min bei -70 °C gerührt. Nach Zugabe von 5 ml (65 mmol) DMF wird noch 1 h bei Raumtemperatur gerührt, die Lösung mit 100 ml Wasser versetzt und mit 20 ml Diethylether gewaschen. Die wässrige Phase wird dann mit Salzsäure auf einen pH-Wert von 1 eingestellt und dreimal mit je 50 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält 2-Fluor-4-hydroxybenzaldehyd in Form eines weißen Feststoffs, der ohne weitere Reinigung für die nachfolgende Synthese eingesetzt wird.

Ausbeute: 1,65 g (26 %)

Schmp.: 165 °C (Diethylether)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 6,71 (m, 2H, Ar-H); 7,79 (d, 1H, Ar-H); 10,47 (s, 1H, CHO); 11,11 (brs, 1H, Ar-OH).

4-Benzoyloxy-2-fluorbenzaldehyd 29

Eine Mischung von 1,65 g (11,8 mmol) 2-Fluor-4-hydroxybenzaldehyd, 1,4 g (23,6 mmol) Kaliumfluorid und 1,7 ml (14,2 mmol) Benzylbromid in 25 ml DMF wird 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 40 ml Wasser wird dreimal mit je 50 ml Diethylether extrahiert, die organische Phase mit 50 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und abdestilliert. Das Produkt wird aus Essigsäureethylester/n-Hexan 1:9 umkristallisiert und man erhält den 4-Benzoyloxy-2-fluorbenzaldehyd in Form eines weißen Feststoffs.

Ausbeute: 1,8 g (66 %)

Schmp.: 95 °C (Essigsäureethylester/n-Hexan)

R_f: 0,55 (Essigsäureethylester/n-Hexan 1:5)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 5,18 (s, 2H, OCH₂); 6,81 (m, 2H, Ar-H); 7,46 (m, 5H, Ar-H); 7,87 (m, 1H, Ar-H); 10,25 (s, 1H, CHO).

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 71,1 (OCH₂); 102,8 (Ar-CH); 112,4 (Ar-CH); 118,4 (Ar-C-CHO); 127,9; 128,9; 129,2 (5 x Ar-CH_{Bn}); 130,6 (Ar-CH); 135,8 (Ar-C_{Bn}); 164,2 (Ar-C-OCH₂); 167,4 (Ar-C-F); 186,4 (CHO).

¹⁹F-NMR (CDCl₃): δ = - 119,4 (m, 1F, Ar-F).

MS (m/z): 230 (M⁺); 201 (M⁺ - CHO); 139 (M⁺ - C₇H₇); 110 (M⁺ - C₇H₇ - CHO); 91 (C₇H₇⁺); 65 (C₅H₅⁺); 51 (C₄H₃⁺); 39 (C₃H₃⁺); 29 (CHO⁺).

IR (KBr): ν = 3090, 2945, 1686, 1613, 1571, 1503, 1450, 1410, 1386, 1341, 1248, 1154, 1092, 988, 914, 855, 817, 763.

HR-MS ([M + Na]⁺): Ber.: 253,064 g/mol

Gem.: 253,064 g/mol

4-Benzoyloxy-2-fluorbenzylalkohol 30

1,8 g (7,8 mmol) 4-Benzoyloxy-2-fluorbenzaldehyd werden in 20 ml Methanol und 10 ml Tetrahydrofuran gelöst, portionsweise mit 0,6 g (15,6 mmol) Natriumborhydrid versetzt und die Reaktionsmischung 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 40 ml Wasser wird dreimal mit je 30 ml Diethylether extrahiert, die organische Phase zweimal mit je 20 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält 4-Benzoyloxy-2-fluorbenzylalkohol in Form eines weißen Feststoffs.

Ausbeute: 1,7 g (94 %)

Schmp.: 69 °C (Diethylether)

R_f: 0,21 (Essigsäureethylester/n-Hexan 1:5)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 2,35 (s, 1H, OH); 4,68 (s, 2H, CH_2O); 5,08 (s, 2H, OCH_2); 6,76 (m, 2H, Ar-H); 7,38 (m, 6H, Ar-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ = 59,4 (CH_2OH); 70,7 (OCH_2); 103,1 (Ar-CH); 111,0 (Ar-CH); 120,6 (Ar- $\underline{\text{C}}$ - CH_2OH); 127,9; 128,7; 129,1 (5 x Ar- CH_{Bn}); 130,7 (Ar-CH); 136,8 (Ar- C_{Bn}); 159,7 (Ar- $\underline{\text{C}}$ - OCH_2); 162,0 (Ar-C-F).

$^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3): δ = - 117,8 (m, 1F, Ar-F).

MS (m/z): 232 (M^+); 141 ($\text{M}^+ - \text{C}_7\text{H}_7$); 91 (C_7H_7^+); 65 (C_5H_5^+); 51 (C_4H_3^+); 39 (C_3H_3^+).

IR (KBr): ν = 3415, 3065, 2945, 1627, 1583, 1506, 1463, 1426, 1388, 1325, 1266, 1155, 1095, 1013, 971, 835, 755, 729, 692.

HR-MS ($[\text{M} + \text{Na}]^+$):
Ber.: 255,079 g/mol
Gem.: 255,077 g/mol

4-Benzyloxy-2-fluorbenzylbromid **31**

Zu einer Lösung von 1,7 g (7,3 mmol) 4-Benzyloxy-2-fluorbenzylalkohol in 30 ml wasserfreiem Dichlormethan werden unter Argonatmosphäre 0,6 ml (7,5 mmol) Pyridin und 0,6 ml (7,5 mmol) Thionylbromid gegeben und 1 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen der Reaktionsmischung auf Raumtemperatur werden 30 ml Wasser und 60 ml Diethylether zugegeben, die organische Phase abgetrennt und je zweimal mit 30 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und 30 ml Wasser gewaschen. Nach Trocknung über Natriumsulfat wird das Lösungsmittel abdestilliert und der im Hochvakuum von Lösungsmittelresten befreite gelbe Feststoff ohne weitere Reinigung für die nachfolgende Synthese eingesetzt.

Ausbeute: 1,8 g (84 %)

R_f : 0,77 (Essigsäureethylester/n-Hexan 1:5)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 4,57 (s, 2H, CH_2Br); 5,10 (s, 2H, OCH_2); 6,79 (m, 2H, Ar-H); 7,42 (m, 6H, Ar-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ = 26,9 (CH_2Br); 70,8 (OCH_2); 103,3 (Ar-CH); 111,6 (Ar-CH); 117,9 (Ar- $\underline{\text{C}}$ - CH_2Br); 127,9; 128,7; 129,2 (5 x Ar- CH_{Bn}); 132,2 (Ar-CH); 136,6 (Ar- C_{Bn}); 159,8 (Ar- $\underline{\text{C}}$ - OCH_2); 162,7 (Ar-C-F).

$^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3): δ = - 114,6 (m, 1F, Ar-F).

MS (m/z): 294 (M^+); 215 ($\text{M}^+ - \text{Br}$); 124 ($\text{M}^+ - \text{C}_7\text{H}_7 - \text{Br}$); 91 (C_7H_7^+); 65 (C_5H_5^+); 51 (C_4H_3^+); 39 (C_3H_3^+).

IR (Film): ν = 3070, 2940, 1624, 1582, 1505, 1465, 1378, 1324, 1268, 1158, 1128, 1075, 1014, 964, 841, 763, 729, 697.

5-(4-Benzyloxy-2-fluor-benzyl)-(2R,5S)-2,5-dihydro-3,6-dimethoxy-2-isopropylpyrazin 32

Eine Lösung von 1,1 ml (6,1 mmol) (R)-2,5-Dihydro-3,6-dimethoxy-2-isopropylpyrazin **11** in 20 ml absolutem Tetrahydrofuran wird unter Argonatmosphäre auf $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt und tropfenweise mit 3,8 ml einer 1,6 M n-Butyllithium-Lösung in n-Hexan versetzt. Nach 15 min werden 1,8 g (6,1 mmol) 4-Benzyloxy-2-fluorbenzylbromid in 8 ml absolutem Tetrahydrofuran zugetropft und die Reaktionsmischung 1 h bei $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ und 2,5 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel abdestilliert, der Rückstand in 60 ml Diethylether und 30 ml Wasser aufgenommen und die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand an Kieselgel mit Essigsäureethylester/n-Hexan 1:15 chromatographiert, und man erhält 5-(4-Benzyloxy-2-fluor-benzyl)-(2R,5S)-2,5-dihydro-3,6-dimethoxy-2-isopropylpyrazin in Form eines weißen Feststoffs.

Ausbeute: 1,37 g (56 %, bezogen auf **11**)

Schmp.: $62\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Essigsäureethylester/n-Hexan)

R_f: 0,29 (Essigsäureethylester/n-Hexan 1:15)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,66 (d, 3H, CH_3); 1,02 (d, 3H, CH_3); 2,20 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 3,11 (m, 2H, CH_2); 3,46 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$); 3,70 (s, 3H, OCH_3); 3,77 (s, 3H, OCH_3); 4,33 (m, 1H, CHCH_2); 5,05 (s, 2H, OCH_2); 6,68 (m, 2H, Ar-H); 7,02 (m, 1H, Ar-H); 7,39 (m, 5H, Ar-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ = 16,8 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 19,5 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 31,6 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 33,1 (CH_2); 52,7 (OCH_3); 52,8 (OCH_3); 56,6 (CHCH_2); 60,6 ($\text{CH}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$); 70,6 (OCH_2); 102,6 (Ar-CH); 110,6 (Ar-CH); 117,0 (Ar- $\text{C}-\text{CH}_2$); 127,9; 128,6; 129,0 (5 x Ar- CH_{Bn}); 132,7 (Ar-CH); 137,0 (Ar- C_{Bn}); 158,9 (Ar- $\text{C}-\text{OCH}_2$); 162,2 (Ar-C-F); 163,1 (C=N); 164,3 (C=N).

$^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3): δ = - 114,9 (m, 1F, Ar-F).

MS (m/z): 398 (M^+); 355 ($\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7$); 215 ($\text{M}^+ - \text{C}_9\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2$); 183 ($\text{C}_9\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2^+$); 140 ($183 - \text{C}_3\text{H}_7$); 91 (C_7H_7^+); 65 (C_5H_5^+); 43 (C_3H_3^+).

IR (KBr): ν = 2950, 1692, 1626, 1586, 1507, 1461, 1432, 1385, 1320, 1279, 1244, 1158, 1115, 1008, 965, 832, 733.

HR-MS ($[\text{M} + \text{H}]^+$): Ber.: 399,208 g/mol

Gem.: 399,208 g/mol

5-(4-Benzyloxy-2-fluor-5-formyl-benzyl)-(2R,5S)-2,5-dihydro-3,6-dimethoxy-2-isopropylpyrazin 33

Eine Lösung von 1,2 g (3 mmol) 5-(4-Benzyloxy-2-fluor-benzyl)-(2R,5S)-2,5-dihydro-3,6-dimethoxy-2-isopropylpyrazin in 40 ml absolutem Dichlormethan wird unter Argonatmosphäre auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt und mit 0,3 ml (3,4 mmol) Dichlormethyl-methylether versetzt. Anschließend werden langsam 2,3 ml (19,7 mmol) Zinn(IV)chlorid in 20 ml absolutem Dichlormethan zugetropft und die Reaktionsmischung 1 h bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Nach vorsichtiger Zugabe von 20 ml einer 1 M Natriumhydrogencarbonat-Lösung wird die wässrige Phase abgetrennt und einmal

mit 20 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit 30 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand an Kieselgel mit Essigsäureethylester/n-Hexan 1:5 chromatographiert. Man erhält 5-(4-Benzoyloxy-2-fluor-5-formyl-benzyl)-(2R,5S)-2,5-dihydro-3,6-dimethoxy-2-isopropylpyrazin in Form eines farblosen Öls.

Ausbeute: 100 mg (8 %)

R_f: 0,45 (Essigsäureethylester/n-Hexan 1:5)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,66 (d, 3H, CH₃); 1,01 (d, 3H, CH₃); 2,21 (m, 1H, CH(CH₃)₂); 3,11 (m, 2H, CH₂); 3,56 (m, 1H, CH(CH(CH₃)₂)); 3,69 (s, 3H, OCH₃); 3,76 (s, 3H, OCH₃); 4,28 (m, 1H, CHCH₂); 5,17 (s, 2H, OCH₂); 6,73 (d, 1H, Ar-H); 7,44 (m, 5H, Ar-H); 7,78 (d, 1H, Ar-H); 10,44 (s, 1H, CHO).

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 16,9 (CH(CH₃)₂); 19,4 (CH(CH₃)₂); 31,9 (CH(CH₃)₂); 33,0 (CH₂); 52,8 (OCH₃); 52,9 (OCH₃); 56,2 (CHCH₂); 60,9 (CH(CH(CH₃)₂)); 71,2 (OCH₂); 101,0 (Ar-CH); 118,2 (Ar-C-CH₂); 121,7 (Ar-C-CHO); 127,9; 128,9; 129,2 (5 x Ar-CH_{Bn}); 133,3 (Ar-CH); 135,9 (Ar-C_{Bn}); 161,6 (Ar-C-OCH₂); 162,9 (C=N); 164,5 (C=N); 166,4 (Ar-C-F); 188,6 (CHO).

¹⁹F-NMR (CDCl₃): δ = - 102,9 (m, 1F, Ar-F).

MS (m/z): 426 (M⁺); 383 (M⁺ - C₃H₇); 243 (M⁺ - C₉H₁₅N₂O₂); 183 (C₉H₁₅N₂O₂⁺); 140 (183 - C₃H₇); 91 (C₇H₇⁺); 65 (C₅H₅⁺); 43 (C₃H₇⁺).

IR (Film): 2945, 2915, 1690, 1621, 1584, 1498, 1415, 1400, 1285, 1236, 1194, 1104, 1012, 921, 829, 734, 695.

HR-MS ([M + H] ⁺):	Ber.: 427,203 g/mol
	Gem.: 427,203 g/mol

4.4 Radiosynthesen

4.4.1 Produktion von n.c.a. [^{18}F]Fluorid

Die Produktion des n.c.a. [^{18}F]Fluorids erfolgt routinemäßig am Babyzyklotron BC 1710 (JSW) des Instituts für Nuklearchemie der Forschungszentrum Jülich GmbH über die $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$ Kernreaktion in einem mit H_2^{18}O gefüllten Titantarget. Das Target, die Durchführung der Bestrahlung und die Isolierung des [^{18}F]Fluorids sind in der Literatur im Detail beschrieben [26, 31, 32, 34].

4.4.2 Nukleophile Substitutionsreaktionen mit n.c.a. [^{18}F]Fluorid

Allgemeine Vorschrift zur nukleophilen Substitution mit n.c.a. [^{18}F]Fluorid

Die wässrige [^{18}F]Fluorid-Lösung (37 - 74 MBq/1 - 2 mCi) wird mit 10 mg (26,6 μmol) Kryptofix[®] 2.2.2. und 13,3 μl (13,3 μmol) einer 1 M Kaliumcarbonat-Lösung oder 15 mg (40 μmol) Kryptofix[®] 2.2.2. und 20 μl (20 μmol) einer 1 M Kaliumcarbonat/Kaliumoxalat-Lösung (1:33) in 0,6 ml abs. Acetonitril zur Trocknung in ein konisch zulaufendes Reaktionsgefäß (Reactivial; 3 - 5 ml) mit Magnetührstäbchen gegeben. Der Reaktor ist über eine Schraubkappe mit einem Silicoseptum verschlossen, durch das zwei Kanülen für den Vakuum- und Argonanschluss gestochen werden. Die Lösung wird bei 80 °C unter Argongasstrom und einem Vakuum von 900 mbar zur Trockne eingedampft. Dieser Trocknungsschritt wird ein- bis dreimal mit je 0,6 ml Acetonitril wiederholt, bevor zur vollständigen Trocknung die Apparatur 5 min evakuiert wird. Nach Begasung des Reaktors mit Argon wird die gewünschte Reaktionstemperatur eingestellt und das jeweilige Edukt in 0,8 ml des entsprechenden Lösungsmittels zugegeben. Zur Optimierung der jeweiligen ^{18}F -Markierung werden die Reaktionsparameter Temperatur, Lösungsmittel, Eduktkonzentration und Phasentransferkatalysatorsystem variiert. Im Laufe der Reaktion werden Proben von 20 μl entnommen, mit Acetonitril verdünnt und zur Bestimmung der Zeitabhängigkeit der radiochemischen Ausbeute dünnschichtchromatographisch analysiert.

Synthese von n.c.a. 2-Benzoyloxy-4-[^{18}F]fluor-5-methylphenol

Das Reaktionsgemisch zur [^{18}F]Fluor-Substitution an (5-Benzoyloxy-4-formyl-2-methyl-phenyl)-trimethylammoniumtriflat **10** wird nach 5 min Reaktionszeit zur Abtrennung des Lösungsmittels und des Phasentransferkatalysators in 9 ml Wasser aufgenommen und über eine LiChrolut[®] RP-18e-Kartusche (500 mg) geleitet. Nach dem Spülen der Kartusche mit 5 ml Wasser wird diese mit einem kräftigen Argongasstrom 2 min getrocknet und auf eine mit 1 g Natriumsulfat gefüllte Kartusche gesteckt. Die fixierten organischen Bestandteile werden anschließend mit 1 ml Chloroform in einen Reaktor eluiert. Nach Zugabe einer Lösung von 20 mg (0,11 mmol) 3-Chlorperoxybenzoesäure in 0,5 ml Chloroform wird 15 min bei 60 °C gerührt und das Lösungsmittel unter Argongasstrom und einem stationären Druck von 950 mbar entfernt. Anschließend wird bei Raumtemperatur ein Gemisch aus 0,8 ml Methanol und 0,2 ml 1 M

Natriumhydroxid-Lösung zugegeben und die radiochemische Ausbeute an n.c.a. 2-Benzoyloxy-4-[^{18}F]fluor-5-methylphenol nach 5 min Rühren mittels Dünnschichtchromatographie bestimmt.

Synthese von c.a. 6-[^{18}F]Fluor-L-DOPA

Das Reaktionsgemisch der ^{18}F -Fluorierung von 11,5 μmol 5-(2-Fluor-5-formyl-4-methoxybenzyl)-(2R,5S)-2,5-dihydro-3,6-dimethoxy-2-isopropyl-pyrazin **24** bzw. 5-(4-Benzoyloxy-2-fluor-5-formyl-benzyl)-(2R,5S)-2,5-dihydro-3,6-dimethoxy-2-isopropyl-pyrazin **33** in 0,8 ml DMF wird nach 2 - 5 min Reaktionszeit zur Abtrennung des Lösungsmittels und des Phasentransferkatalysators in 9 ml Wasser aufgenommen und über eine LiChrolut® RP-18e-Kartusche (500 mg) geleitet. Nach dem Spülen der Kartusche mit 5 ml Wasser wird diese mit einem kräftigen Argongasstrom 2 min getrocknet und auf eine mit 1 g Natriumsulfat gefüllte Kartusche gesteckt. Die fixierten organischen Bestandteile werden anschließend mit 1 ml Chloroform in einen Reaktor eluiert. Nach Zugabe einer Lösung von 8 mg (46 μmol) 3-Chlorperoxybenzoesäure in 0,3 ml Chloroform wird 20 min bei 60 °C gerührt und das Lösungsmittel unter Argongasstrom und einem stationären Druck von 950 mbar entfernt. Der Rückstand wird anschließend mit 1 ml 48 %iger HBr-Lösung versetzt und die Reaktionsmischung 30 min auf 150 °C erhitzt. Nach Abkühlen wird die HBr-Phase in 1 ml Wasser aufgenommen und die radiochemische Ausbeute an c.a. 6-[^{18}F]Fluor-L-DOPA mittels HPLC bestimmt.

4.4.3 Radioanalytische Verfahren

Zur Identifizierung und Auftrennung der ^{18}F -Markierungsprodukte und zur Bestimmung der radiochemischen Ausbeuten wurden sowohl die Radiodünnschichtchromatographie als auch die Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (High Performance Liquid Chromatography = HPLC) angewandt.

Radiodünnschichtchromatographie

Die Radiodünnschichtchromatographie wurde zur Bestimmung der radiochemischen Ausbeuten der primären ^{18}F -Markierungsprodukte und zur Analyse der Reaktionsprodukte der Baeyer-Villiger-Oxidationen eingesetzt. Das Auftreten von flüchtigen, radioaktiven Nebenprodukten konnte durch Erstellen von Aktivitätsbilanzen ausgeschlossen werden. Bei allen Markierungssynthesen ergab sich ein Aktivitätsanteil > 97 % in der Reaktionslösung und an den Reaktionsgefäßen.

Zur dünnschichtchromatographischen Analyse der ^{18}F -Markierungsprodukte wurden 1 - 3 μl der entsprechenden Reaktionslösung auf das Dünnschichtmaterial (Merck Si-60-F₂₅₄ auf Aluminiumfolie) aufgetragen und mit n-Hexan/Diethylether/Essigsäureethylester-Gemischen entwickelt (s. Tab. 4.4.1). Anorganisches [^{18}F]Fluorid verbleibt unter derartigen Trennbedingungen am Startfleck. Die Dünnschichtchromatogramme wurden anschließend mit einem computergestützten Autoradiographiesystem (Packard Instrument Company, Model Instant Imager™) ausgewertet.

Tab. 4.4.1: R_f-Werte und Eluenten der untersuchten Verbindungen

Verbindung	Eluens (v/v)	R _f -Wert
2-Benzoyloxy-4-fluor-5-methylbenzaldehyd 4	Diethylether/n-Hexan (1:1)	0,76
2-Acetyloxy-4-fluor-5-methylbenzaldehyd 5	Essigsäureethylester/n-Hexan (1:3)	0,44
2-tert-Butoxycarbonyloxy-4-fluor-5-methylbenzaldehyd 6	Essigsäureethylester/n-Hexan (1:3)	0,63
2-Benzoyloxy-4-fluor-5-methylphenol 7	Diethylether/n-Hexan (1:1)	0,64
2-Benzoylamino-3-(2-fluor-5-formyl-4-methoxyphenyl)-L-propansäuremethylester 18	Essigsäureethylester/n-Hexan (1:3)	0,06
2-Dibenzylamino-3-(2-fluor-5-formyl-4-methoxyphenyl)-L-propansäuremethylester 19	Essigsäureethylester/n-Hexan (1:3)	0,32
2-tert-Butoxycarbonylamino-3-(2-fluor-5-formyl-4-methoxyphenyl)-L-propansäuremethylester 20	Essigsäureethylester/n-Hexan (1:3)	0,15
5-(2-Fluor-5-formyl-4-methoxy-benzyl)-(2R,5S)-2,5-dihydro-3,6-dimethoxy-2-isopropyl-pyrazin 24	Essigsäureethylester/n-Hexan (1:2)	0,58
5-(2-Fluor-5-hydroxy-4-methoxy-benzyl)-(2R,5S)-2,5-dihydro-3,6-dimethoxy-2-isopropyl-pyrazin 25	Essigsäureethylester/n-Hexan (1:2)	0,46
5-(4-Benzoyloxy-2-fluor-5-formyl-benzyl)-(2R,5S)-2,5-dihydro-3,6-dimethoxy-2-isopropyl-pyrazin 33	Essigsäureethylester/n-Hexan (1:5)	0,45

Hochleistungsflüssigkeitschromatographie

Die analytische Hochleistungsflüssigkeitschromatographie wurde zur Bestimmung der radiochemischen Ausbeuten und des Enantiomerenüberschusses an 6-[¹⁸F]Fluor-L-DOPA und zur Ermittlung der optischen Reinheit der 5-(4-Alkoxy-2-fluor-benzyl)-(2R,5S)-2,5-dihydro-3,6-dimethoxy-2-isopropyl-pyrazin-Derivate **15** und **32** durch Hydrolyse zum 2-Fluortyrosin und Analyse der D- und L-Isomere eingesetzt. Die HPLC-Anlage bestand aus einer HPLC-Pumpe (Fa. Knauer), einem UV/VIS-Detektor (Fa. LINEAR Instruments Corporation, Typ 206 PHD) mit variabler Wellenlänge und einem Na(Tl)-Bohrlochkristalldetektor mit Photomultiplier (EG&G Ortec, Model 276 Photomultiplier Base) und dazugehörigem Verstärker (EG&G Ortec ACE-MATE™, Model 925 Scint Amplifier and Bias Supply). Zur Messwerterfassung und -auswertung waren die Detektoren über einen Analog-Digital-Wandler an einen Messrechner mit dem

Softwarepaket Gina (Fa. Nuklear Interface, Datentechnik für Strahlenmessgeräte GmbH) angeschlossen.

Die Probenaufgabe erfolgte über ein Injektionsventil (Rheodyne, Typ 7125) mit einer 20 µl Probenschleife. Über ein zweites, hinter die analytische HPLC-Säule geschaltetes Injektionsventil (Rheodyne, Typ 7125) mit gleicher Probenschleife wurden zur Bestimmung der radiochemischen Ausbeuten die Vergleichsproben (Aliquots) injiziert. Die radiochemische Ausbeute ließ sich dadurch bestimmen, dass die in der Produktfraktion befindliche Aktivität ins prozentuale Verhältnis zur volumen- und zerfallskorrigierten Gesamt- bzw. Startaktivität in der Vergleichsprobe gesetzt wurde.

Die analytischen HPLC-Trennungen erfolgten unter isokratischen Bedingungen an einer RP-Trennsäule des Typs LiChrosorb RP Select B-5, 250 x 4 mm der Firma CS-Chromatographie Service GmbH oder an der chiralen Trennsäule CROWNPAK® CR (+) 5µ, 150 x 4 mm der Firma Merck Eurolab GmbH.

Zur Identifizierung von 6-[¹⁸F]Fluor-D,L-DOPA wurde zusätzlich ein präparatives HPLC-System eingesetzt. Diese Anlage bestand aus zwei Pumpenköpfen (Latek P-400), einem UV/VIS-Detektor mit variabler Wellenlänge (Linear™, UVIS 200) und einem GEIGER-MÜLLER-Zählrohr (Genitron Instruments, Monitor M414). Die Probenaufgabe erfolgte mit Hilfe eines pneumatisch gesteuerten 6-Wege-Ventils (Valco), welches mit einer 5 ml Probenschleife ausgestattet war. Die präparativen HPLC-Trennungen erfolgten unter isokratischen Bedingungen an einer RP-Trennsäule des Typs Multospher RP-18 10, 250 x 10 mm der Firma CS-Chromatographie Service GmbH.

In Tabelle 4.4.2 sind die chromatographischen Bedingungen und die k'-Werte der mittels HPLC bei Raumtemperatur analysierten Verbindungen aufgeführt.

Tab. 4.4.2: HPLC-Daten der untersuchten Verbindungen

Verbindung	Eluens (v/v)	k'
6-Fluor-D,L-DOPA	Wasser/Essigsäure (100:1)	1,3 ¹⁾
	0,05 M NaH ₂ PO ₄ /Ethanol (98:2)	2,8 ³⁾
6-Fluor-D-DOPA	0,02 M HClO ₄	2,2 ²⁾
6-Fluor-L-DOPA	0,02 M HClO ₄	3,1 ²⁾
2-Fluor-D-tyrosin	0,02 M HClO ₄	2,8 ²⁾
2-Fluor-L-tyrosin	0,02 M HClO ₄	4,1 ²⁾

¹⁾ LiChrosorb RP Select B-5, 250 x 4 mm; Flussrate 1,0 ml/min

²⁾ CROWNPAK® CR (+) 5µ, 150 x 4 mm; Flussrate 1,0 ml/min

³⁾ Multospher RP-18 10, 250 x 10 mm; Flussrate 2,0 ml/min

5 Zusammenfassung und Ausblick

Das L-DOPA-Analogon 6-[^{18}F]Fluor-L-3,4-dihydroxyphenylalanin (6-[^{18}F]Fluor-L-DOPA) ist in der nuklearmedizinischen Diagnostik einer der wenigen etablierten Radiotracer, der zur in vivo Erfassung des präsynaptischen Dopamin-Metabolismus mittels PET eingesetzt wird. Dessen Routineeinsatz ist jedoch aufgrund einer fehlenden effizienten und automatisierbaren nukleophilen Synthesemethode mit dem allgemein verfügbaren n.c.a. [^{18}F]Fluorid eingeschränkt.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde daher eine neue Methode zur Darstellung von 6-[^{18}F]Fluor-L-DOPA entwickelt und evaluiert. Die nukleophile ^{18}F -für- ^{19}F Substitution an einem geschützten, Carbonyl-aktivierten aromatischen Aminosäurederivat ermöglicht durch nachfolgende Baeyer-Villiger-Oxidation und Abspaltung der Schutzgruppen mit wenigen radioaktiven Reaktionsschritten eine effiziente und einfach zu automatisierende Herstellung von 6-[^{18}F]Fluor-L-DOPA.

Die entscheidenden Reaktionsschritte des Synthesekonzeptes wurden zunächst anhand einfacher, äquivalent substituierter Modellverbindungen untersucht. Die Darstellung verschieden geschützter 4-Fluor-2-hydroxy-5-methylbenzaldehyd-Derivate gelang durch die Formylierung von 3-Fluor-4-methylphenol über eine Reimer-Tiemann-Reaktion und die Einführung unterschiedlicher Phenol-Schutzgruppen. Der Einsatz von Fluor als Abgangsgruppe ermöglicht hierbei zum einen die Evaluierung des Synthesekonzeptes unter geträgerten Reaktionsbedingungen und bietet zum anderen die Möglichkeit der Einführung der Trimethylammonium-Abgangsgruppe für eine trägerarme Synthese. Die Ergebnisse der Versuche zur ^{18}F -für- ^{19}F Substitution an 2-Benzoyloxy-4-fluor-5-methylbenzaldehyd, 2-Acetyloxy-4-fluor-5-methylbenzaldehyd und 2-tert-Butoxycarbonyloxy-4-fluor-5-methylbenzaldehyd zeigten, dass die Acetyl- und die 2-tert-Butoxycarbonyl-Funktion als Schutzgruppen für die phenolische Hydroxyfunktion ungeeignet sind. Die ^{18}F -für- ^{19}F Substitution an 2-Benzoyloxy-4-fluor-5-methylbenzaldehyd in DMF bei 120 bis 140 °C ergab unter Einsatz des Phasentransferkatalysatorsystems aus Kryptofix[®]2.2.2. und Kaliumcarbonat innerhalb von fünf Minuten radiochemische Ausbeuten von 80 – 90 %. Die Transformation der aktivierenden Formyl- in die Hydroxyfunktion gelang durch die Baeyer-Villiger-Oxidation von 2-Benzoyloxy-4-fluor-5-methylbenzaldehyd mit 3-Chlorperoxybenzoesäure zum 2-Benzoyloxy-4-fluor-5-methylphenol mit einer Ausbeute von 27 %.

Als Vorläufer für eine trägerarme Darstellung von 2-Benzoyloxy-4-[^{18}F]fluor-5-methylbenzaldehyd wurde (5-Benzoyloxy-4-formyl-2-methyl-phenyl)-trimethylammoniumtriflat ausgehend von 2-Benzoyloxy-4-fluor-5-methylbenzaldehyd in 25 %iger Ausbeute synthetisiert. Zur Quaternisierung der im ersten Reaktionsschritt eingeführten Dimethylaminofunktion musste beim vorliegenden Modellaromaten die para-ständige Carbonylfunktion durch eine Acetalisierung geschützt werden. Die ^{18}F -für- $\text{N}(\text{CH}_3)_3$ Substitution an (5-Benzoyloxy-4-formyl-2-methyl-phenyl)-trimethylammoniumtriflat in DMF bei 120 °C ergab unter Einsatz des Phasentransferkatalysatorsystems aus Kryptofix[®]2.2.2. und Kaliumcarbonat innerhalb von 5 Minuten radiochemische Ausbeuten von 92 ± 5 %. Somit gelang die trägerarme Darstellung von 2-Benzoyloxy-4-[^{18}F]fluor-5-methyl-

phenol durch nachfolgende Baeyer-Villiger-Oxidation mit einer radiochemischen Ausbeute von 54 ± 5 % nach einer Gesamtsynthesedauer von 40 Minuten.

Im Anschluss an die Evaluierung der einzelnen entscheidenden Reaktionsschritte anhand der Modellverbindungen wurden verschieden geschützte 2-Amino-3-(2-fluor-5-formyl-4-methoxy-phenyl)-L-propansäuremethylester als Carbonyl-aktivierte aromatische Aminosäurederivate für eine geträgerte Synthese von 6-[^{18}F]Fluor-L-DOPA dargestellt und im Hinblick auf eine mögliche ^{18}F -für- ^{19}F Substitution sowie Baeyer-Villiger-Oxidation untersucht. Das 2-Amino-3-(2-fluor-4-methoxy-phenyl)-L-propansäuremethylester Hydrochlorid konnte durch elektrophile Alkylierung des lithiierten, optisch aktiven Glycinderivates (R)-2,5-Dihydro-3,6-dimethoxy-2-isopropylpyrazin mit 2-Fluor-4-methoxybenzylbromid zum 5-(2-Fluor-4-methoxy-benzyl)-(2R,5S)-2,5-dihydro-3,6-dimethoxy-2-isopropyl-pyrazin mit einem Diastereomerenüberschuss von 82 % und anschließende saure Hydrolyse des heterocyclischen Bislactimether-Systems mit einer Ausbeute von 56 % synthetisiert werden. Die Darstellung der Carbonyl-aktivierten aromatischen Aminosäurederivate 2-Benzoylamino-3-(2-fluor-5-formyl-4-methoxy-phenyl)-L-propansäuremethylester, 2-Dibenzylamino-3-(2-fluor-5-formyl-4-methoxy-phenyl)-L-propansäuremethylester und 2-tert-Butoxycarbonylamino-3-(2-fluor-5-formyl-4-methoxy-phenyl)-L-propansäuremethylester gelang anschließend über zweistufige Eintopfreaktionen, bestehend aus Zinn(IV)-chlorid-katalysierter Formylierung mit Dichlormethyl-methylether und Einführung verschiedener Schutzgruppen an der Aminofunktion, mit Ausbeuten von 19 bis 38 %.

Die Versuche der ^{18}F -für- ^{19}F Substitution am 2-Benzoylamino-3-(2-fluor-5-formyl-4-methoxy-phenyl)-L-propansäuremethylester führten unter den basischen Bedingungen der Markierungsreaktion zu einer Zersetzung des Markierungsvorläufers. Die ^{18}F -für- ^{19}F Substitution am 2-Dibenzylamino-3-(2-fluor-5-formyl-4-methoxy-phenyl)-L-propansäuremethylester in DMSO bei 130 °C ergab unter Einsatz des Phasentransferkatalysatorsystems aus Kryptofix®2.2.2. und Kaliumcarbonat innerhalb von 10 Minuten radiochemische Ausbeuten von 33 ± 5 %. Die Instabilität der Dibenzyl-Schutzgruppe gegenüber sauren, oxidierenden Reaktionsbedingungen verhinderte jedoch eine erfolgreiche Baeyer-Villiger-Oxidation zum gewünschten Hydroxy-Derivat. Die Baeyer-Villiger-Oxidation vom 2-tert-Butoxycarbonylamino-3-(2-fluor-5-formyl-4-methoxy-phenyl)-L-propansäuremethylester zum 2-tert-Butoxycarbonyl-amino-3-(2-fluor-5-hydroxy-4-methoxy-phenyl)-L-propansäuremethylester hingegen gelang mit einer Ausbeute von ca. 57 %. Eine radiochemische Ausbeute an 2-tert-Butoxycarbonylamino-3-(2-[^{18}F]fluor-5-formyl-4-methoxy-phenyl)-L-propansäuremethylester von >20 % wurde durch ^{18}F -für- ^{19}F Substitution in DMF bei 140 °C unter Einsatz des weniger basischen Phasentransferkatalysatorsystems aus Kryptofix®2.2.2. und Kaliumcarbonat/Kaliumoxalat jedoch nur bei einer für eine geträgerte Synthese von 6-[^{18}F]Fluor-L-DOPA inakzeptabel hohen Eduktkonzentration von 50 mmol/l erreicht.

Die Ergebnisse der ^{18}F -für- ^{19}F Substitution und Baeyer-Villiger-Oxidation zeigten, dass die Acidität des Protons am α -C-Atom bei diesen Carbonyl-aktivierten aromatischen Aminosäurederivaten zu groß ist und die verschieden geschützten 2-Amino-3-(2-fluor-5-formyl-4-methoxy-phenyl)-L-propansäuremethylester daher als Markierungsvorläufer für eine racemisierungsfreie

Synthese von c.a. 6-[^{18}F]Fluor-L-DOPA nach dem angestrebten Synthesekonzept ungeeignet sind.

Zur Synthese von c.a. 6-[^{18}F]Fluor-L-DOPA durch eine ^{18}F -für- ^{19}F Substitution wurde daher nach einem alternativen Schutzgruppenkonzept für die α -Amino- und α -Carboxylfunktion mit verminderter Acidität des Protons am α -C-Atom gesucht. Der Bislactimether (R)-2,5-Dihydro-3,6-dimethoxy-2-isopropylpyrazin fungiert beim 5-(2-Fluor-4-methoxy-benzyl)-(2R,5S)-2,5-dihydro-3,6-dimethoxy-2-isopropylpyrazin als zweizählige Schutzgruppe für die α -Amino- und α -Carboxylfunktion. Der Elektronenzug auf das α -C-Atom und somit die Acidität des Protons sind bei diesem cyclisch geschützten Aminosäurederivat deutlich geringer als bei den 2-Amino-3-(2-fluor-5-formyl-4-methoxy-phenyl)-L-propansäuremethylester-Derivaten.

Die Synthese des Markierungsvorläufers 5-(2-Fluor-5-formyl-4-methoxy-benzyl)-(2R,5S)-2,5-dihydro-3,6-dimethoxy-2-isopropyl-pyrazin gelang durch die leicht modifizierte Formylierung von 5-(2-Fluor-4-methoxy-benzyl)-(2R,5S)-2,5-dihydro-3,6-dimethoxy-2-isopropylpyrazin mit Dichlormethyl-methylether und Zinn(IV)-chlorid mit einer Ausbeute von 16 %. Die Baeyer-Villiger-Oxidation zum 5-(2-Fluor-5-hydroxy-4-methoxy-benzyl)-(2R,5S)-2,5-dihydro-3,6-dimethoxy-2-isopropyl-pyrazin gelang mit einer Ausbeute von 20 %. In Analogie zur Synthese von 5-(2-Fluor-5-formyl-4-methoxy-benzyl)-(2R,5S)-2,5-dihydro-3,6-dimethoxy-2-isopropyl-pyrazin konnte nach der elektrophilen Alkylierung des lithiierten (R)-2,5-Dihydro-3,6-dimethoxy-2-isopropylpyrazin mit 4-Benzyl-2-fluorbenzylbromid zum 5-(4-Benzyl-2-fluor-benzyl)-(2R,5S)-2,5-dihydro-3,6-dimethoxy-2-isopropyl-pyrazin mit einem Diastereomerenüberschuss von 84 % der Markierungsvorläufer 5-(4-Benzyl-2-fluor-5-formyl-benzyl)-(2R,5S)-2,5-dihydro-3,6-dimethoxy-2-isopropyl-pyrazin dargestellt werden.

Die ^{18}F -für- ^{19}F Substitutionen an 5-(2-Fluor-5-formyl-4-methoxy-benzyl)-(2R,5S)-2,5-dihydro-3,6-dimethoxy-2-isopropyl-pyrazin und 5-(4-Benzyl-2-fluor-5-formyl-benzyl)-(2R,5S)-2,5-dihydro-3,6-dimethoxy-2-isopropyl-pyrazin in DMF bei 130 bis 140 °C ergaben unter Einsatz des Phasentransferkatalysatorsystems aus Kryptofix[®]2.2.2. und Kaliumcarbonat innerhalb von 15 Minuten radiochemische Ausbeuten von 60 – 70 %. Die cyclisch geschützten Markierungsvorläufer wurden daher im Anschluss als Ausgangsverbindungen zur Synthese von 6-[^{18}F]Fluor-L-DOPA eingesetzt.

Die Versuche zur Synthese von 6-[^{18}F]Fluor-L-DOPA über die ^{18}F -für- ^{19}F Substitution an 5-(2-Fluor-5-formyl-4-methoxy-benzyl)-(2R,5S)-2,5-dihydro-3,6-dimethoxy-2-isopropyl-pyrazin unter den optimierten Bedingungen mit anschließender Baeyer-Villiger-Oxidation zum entsprechenden Formiat sowie saurer Hydrolyse und Abspaltung der Schutzgruppen führten jedoch unter vollständiger Racemisierung zum 6-[^{18}F]Fluor-D,L-DOPA. Die nicht-zerfallskorrigierte Ausbeute an 6-[^{18}F]Fluor-D,L-DOPA lag nach Optimierung der Oxidations- und Hydrolysebedingungen bei 15 ± 3 % nach einer Gesamtsynthesedauer von 80 Minuten.

Der Zusammenhang zwischen radiochemischer Ausbeute bei der ^{18}F -Fluorierung der 5-(4-Alkoxy-2-fluor-5-formyl-benzyl)-(2R,5S)-2,5-dihydro-3,6-dimethoxy-2-isopropyl-pyrazin-Derivate und dem resultierenden Enantiomerenüberschuss an 6-[^{18}F]Fluor-L-DOPA wurde anschließend

im Hinblick auf eine möglichst racemisierungsfreie Synthese eingehender untersucht. Die Ergebnisse zeigten, dass die Erhöhung der Reaktionstemperatur und die Verlängerung der Reaktionszeit der ^{18}F -für- ^{19}F Substitution beim methylgeschützten Markierungsvorläufer eine stärkere Abnahme des Enantiomerenüberschusses an 6- ^{18}F Fluor-L-DOPA zur Folge haben als beim benzylgeschützten Derivat. Die ^{18}F -für- ^{19}F Substitution an 5-(4-Benzoyloxy-2-fluor-5-formyl-benzyl)-(2R,5S)-2,5-dihydro-3,6-dimethoxy-2-isopropyl-pyrazin ergab nach 3 Minuten Markierungsdauer noch radiochemische Ausbeuten von $30 \pm 5 \%$ und nach der Baeyer-Villiger-Oxidation und Hydrolyse einen Enantiomerenüberschuss an 6- ^{18}F Fluor-L-DOPA von ca. 70 %.

Die Synthese von c.a. 6- ^{18}F Fluor-DOPA gelang damit unter den optimierten Reaktionsbedingungen mit einer nicht-zerfallskorrigierten Ausbeute von $10 \pm 2 \%$ und einem Anteil des gewünschten L-Isomers von 85 % nach einer Gesamtsynthesedauer von 70 Minuten. Der Trägergehalt an 6-Fluor-DOPA ist etwa um den Faktor 10 kleiner als bei den üblichen elektrophilen Synthesen von 6- ^{18}F Fluor-L-DOPA. Die höhere Ausgangsaktivität an n.c.a. ^{18}F Fluorid im Vergleich zu $^{18}\text{F}\text{F}_2$ ermöglicht zudem die Herstellung des Radiotracers in größeren Aktivitätsmengen.

Im Rahmen dieser Arbeit konnte der Radiotracer 6- ^{18}F Fluor-L-DOPA damit erstmals über die direkte nukleophile ^{18}F -Fluorierung eines geschützten Aminosäurederivates mit ^{18}F Fluorid dargestellt werden.

Im Hinblick auf die partielle Racemisierung des Markierungsvorläufers unter den basischen Reaktionsbedingungen der ^{18}F -für- ^{19}F Substitution sind jedoch weitere Optimierungsversuche nötig, um einen Enantiomerenüberschuss von $> 90 \%$ zu erreichen und somit eine aufwendige, chirale HPLC-Trennung des 6- ^{18}F Fluor-L-DOPA zu umgehen. Eine Verbesserung der Enantiomerenreinheit an 6- ^{18}F Fluor-L-DOPA ist zu erwarten, wenn die ^{18}F -Fluorierung ausgehend von dem diastereomerenreinen Markierungsvorläufer 5-(4-Benzoyloxy-2-fluor-5-formyl-benzyl)-(2R,5S)-2,5-dihydro-3,6-dimethoxy-2-isopropyl-pyrazin durchgeführt wird. Eine Verminderung der Racemisierung könnte auch durch den Einsatz eines anderen optisch aktiven Glycinderivates und/oder möglicherweise einer sterisch anspruchsvolleren Schutzgruppe an der Phenolfunktion erreicht werden.

Das unter geträgerten Bedingungen über die ^{18}F -für- ^{19}F Substitution evaluierte Synthesekonzept eröffnet durch die Einführung der Trimethylammonium-Abgangsgruppe des Weiteren die Möglichkeit für eine trägerarme (n.c.a.) Synthese von 6- ^{18}F Fluor-L-DOPA, wie an den einfachen Modellverbindungen gezeigt werden konnte. Darüber hinaus ist das Konzept vermutlich auf die Darstellung anderer ^{18}F -Fluoraminosäuren übertragbar. Die Synthese von 6- ^{18}F Fluor-L- α -methyl-DOPA sollte aufgrund der fehlenden α -C-H-Komponente ohne das Problem der Racemisierung in hohen Ausbeuten gelingen. Eine Übertragung des Konzeptes auf die Darstellung von 2- ^{18}F Fluor-L-tyrosin und 2- ^{18}F Fluor-L- α -methyltyrosin über eine nukleophile ^{18}F -Fluorierung, reduktive Decarbonylierung und Abspaltung der Schutzgruppen müsste zunächst bezüglich der Stabilität der cyclischen Schutzgruppen gegenüber den reduzierenden Reaktionsbedingungen untersucht werden.

6 Literaturverzeichnis

- [1] G. Hevesy: in: Adventures in Radiation Research. The collected papers of Georg Hevesy. Pergamon Press, Oxford, 11 (1962).
- [2] M. Brucer: A Chronology of Nuclear Medicine. Mallinckrodt Medical Heritage Publications, Inc., St. Louis (1990).
- [3] G. Stöcklin, S.M. Qaim, F. Rösch: The Impact of Radioactivity on Medicine. *Radiochimica Acta* **70/71**, 249 (1995).
- [4] G. Stöcklin: in: Ullmanns Encyklopädie der technischen Chemie, Bd. 20. Erzeugung künstlicher Radionuklide. VCH, Weinheim, 25 (1981).
- [5] T. Chard: in: Laboratory techniques in Biochemistry and Molecular Biology. An introduction to radioimmunoassay and related techniques. Ed: T.S. Work und E. Work, Vol. 6 Part II, Noth Holland (1978).
- [6] Y. Charon, P. Laniece, H. Tricoire: Radio-Imaging for quantitative autoradiography in biology. *Nucl. Med. & Biol.* **25**, 699 (1998).
- [7] K.H. Bremer: in: Ullmanns Encyklopädie der technischen Chemie, Bd. 20. Anwendung von Radionukliden in der Medizin. . VCH, Weinheim, 59 (1981).
- [8] H. Schicha: Kompendium der Nuklearmedizin, Schattenauer Verlag, Stuttgart (1991).
- [9] M.E. Phelps, J. Maziotta, H. Schelbert: Positron Emission Tomography and Autoradiography. Raven Press, New York (1986).
- [10] K. Wienhard, R. Wagner, W.D. Heiss: PET – Grundlagen und Anwendungen der Positronen-Emissions-Tomographie. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg (1989).
- [11] T.J. McCarthy, S.W. Schwarz, M.J. Welch: Nuclear Medicine and Positron Emission Tomography: An Overview. *J. Chem. Educ.* **71**, 830 (1994).
- [12] H.H. Coenen: Radiopharmazeutische Chemie: Grundlagen zur in vivo Untersuchung molekularer Vorgänge mit PET. *Der Nuklearmediziner* **17**, 203 (1994).
- [13] K.H. Lieser: Einführung in die Kernchemie. VCH, Weinheim, New York, Basel, Cambridge (1991).
- [14] H.J. Ache: Chemie des Positrons und Positroniums. *Angew. Chem.* **84**, 234 (1972).
- [15] M.M. Ter-Pogossian, M.E. Raichle, B.E. Sobel: Tomographie mit radioaktiv markierten Substanzen. *Spektrum der Wissenschaften* **12**, 121 (1980).
- [16] M. Pagani, S. Stone-Elander, S.A. Larsson: 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).

- [17] A. Plenevaux, M. Guillaume, C. Brihaye, C. Lemaire, R. Cantineau: Chemical processing for production of no-carrier-added selenium-73 from germanium and arsenic targets and synthesis of L-2-amino-4-([⁷³Se]methylseleno)butyric acid (L-[⁷³Se]selenomethionine). *Appl. Radiat. Isot.* **41**, 829 (1990).
- [18] J. Schmaljohann: Polymergestützte Synthese von unsymmetrischen n.c.a. [⁷³, ⁷⁵Se]Selenoethern zur Markierung von Aminosäuren. Dissertation, Universität zu Köln (1995).
- [19] J. Ermert, K. Hamacher, H.H. Coenen: New strategy for no-carrier-added [⁷³Se]selenomethionine as a precursor of homocysteine [⁷³Se]selenolactone. *J. Label. Compds. Radiopharm.* **42**, Suppl. 1, 804 (1999).
- [20] D. O'Hagan, H.S. Rzepa: Some influence of fluorine in bioorganic chemistry. *Chem. Commun.*, 645 (1997).
- [21] G. Stöcklin: in: Principles of Nuclear Medicine. Fluorine-18 Compounds. H.N. Wagner, Z. Szabo, J.W. Buchanan (eds.). W.B. Saunders, Philadelphia, London, Toronto (1995).
- [22] B.M. Gallagher, J.S. Fowler, N.I. Gutterson, R.R. McGregor, C.N. Wan, A.P. Wolf: Metabolic trapping as a principle of radiopharmaceutical design: some factors for the biodistribution of [¹⁸F]2-fluoro-2-deoxy-D-glucose. *J. Nucl. Med.* **30**, 359 (1978).
- [23] M. Reivich, D.E. Kuhl, A.P. Wolf, J. Grennberg, M.E. Phelps, T. Ido, V. Casella, J.S. Fowler, E.J. Hoffman, A. Alavi, P. Som, L. Sokoloff: The [¹⁸F]fluorodeoxyglucose method for the measurement of local glucose utilization in man. *Circ. Res.* **44**, 127 (1979).
- [24] M.E. Phelps, S.C. Huang, E.J. Hoffman, C. Selin, L. Sokoloff, D.E. Kuhl: Tomographic measurement of local glucose metabolic rate in humans with [¹⁸F]2-fluoro-2-deoxy-D-glucose: validation of method. *Ann. Neurol.* **6**, 371 (1979).
- [25] F.F. Knapp, S. Mirzadeh: The continuing important role of radionuclide generator systems for nuclear medicine. *Eur. J. Nucl. Med.* **21**, 1151 (1994).
- [26] S.M. Qaim, G. Stöcklin: Production of some medically important short-lived neutron deficient radioisotopes of halogens. *Radiochim. Acta* **34**, 25 (1983).
- [27] M. Guillaume, A. Luxen, B. Nebeling, M. Argentini, J.C. Clark, V.W. Pike: Recommendations for fluorine-18 production. *Appl. Radiat. Isot.* **42**, 749 (1991).
- [28] E. Hess, G. Blessing, H.H. Coenen, S.M. Qaim: Improved target system for production of high purity [¹⁸F]fluorine via the ¹⁸O(p,n)¹⁸F reaction. *Appl. Radiat. Isot.* **52**, 1431 (2000).
- [29] T. Nozaki, M. Iwamoto, T. Ido: Yield of ¹⁸F for various reactions from oxygen and neon. *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* **25**, 393 (1974).
- [30] T.J. Ruth, A.P. Wolf: Absolute cross section for the production of ¹⁸F via the ¹⁸O(p,n)¹⁸F reaction. *Radiochim. Acta* **26**, 21 (1979).

- [31] K. Hamacher, G. Blessing: Efficient electrochemical recovery of [^{18}F]Fluoride from water: *J. Label. Compd. Radiopharm.* **37**, 739 (1995).
- [32] T. Hirschfelder, K. Hamacher, H.H. Coenen: Possibilities of nucleophilic and electrophilic n.c.a. ^{18}F -fluorination in an electrochemical cell. *J. Label. Compd. Radiopharm.* **42**, Suppl. 1, 327 (1999).
- [33] V. Casella, T. Ido, A.P. Wolf, J.S. Fowler, R.R. McGregor, T.J. Ruth: Anhydrous ^{18}F labeled elemental fluorine for pharmaceutical preparation. *J. Nucl. Med.* **21**, 750 (1980).
- [34] G. Stöcklin, V.W. Pike (eds.): Radiopharmaceuticals for Positron Emission Tomography. Methodological Aspects. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, Boston, London (1993).
- [35] G.J. Meyer, H.H. Coenen, S. Waters, B. Långström, R. Cantineau, K. Strijckmans, W. Vaalburg, C. Halldin, C. Crouzel, B. Mazière, A. Luxen: Quality assurance and quality control of short lived radiopharmaceuticals for PET. In: Radiopharmaceuticals for Positron Emission Tomography, Methodological aspects. Eds.: G. Stöcklin und V.W. Pike. Developments in Nuclear Medicine, Vol 24, Kap. 3, 91-150, Kluwer Academic Publishers (1993).
- [36] H.H. Coenen, S.M. Moerlein: Regiospecific Aromatic Fluorodemetalation of Group IVb Metalloarenes Using Elemental Fluorine or Acetyl Hypofluorite. *J. Fluorine. Chem.* **36**, 63 (1987).
- [37] G.W.M. Visser, B.W. van Halteren, J.D.M. Herscheid, G.A. Brinkmann, A. Hoekstra: Reaction of acetyl hypofluorite with aromatic mercury compounds: a new selective fluorination method. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 655 (1984).
- [38] G.W.M. Visser, C.N.M. Bakker, B.W. van Halteren, J.D.M. Herscheid, G.A. Brinkmann, A. Hoekstra: Fluorination and fluorodemercuration of aromatic compounds with acetyl hypofluorite. *J. Org. Chem.* **51**, 1886 (1986).
- [39] D. Naumann: Fluor und Fluorverbindungen. In: Anorganische Chemie in Einzeldarstellungen, Bd. 2. A. Schneider (Ed.) (1980).
- [40] D. Block, B. Klatte, A. Knöchel, R. Beckmann, U. Holm: N.c.a. [^{18}F]-labelling of aliphatic compounds in high yields via aminopolyether – supported nucleophilic substitution. *J. Label. Compd. Radiopharm.* **23**, 467 (1986).
- [41] H.H. Coenen: In: Synthesis and applications of isotopically labelled compounds. No-carrier-added ^{18}F -chemistry of radiopharmaceuticals. T.A. Batille, J.R. Jones (eds.). Elsevier Publishers, Amsterdam, 443 (1989).
- [42] D. Block, H.H. Coenen, G. Stöcklin: The n.c.a. nucleophilic ^{18}F -fluorination of 1,N-disubstituted alkanes as fluoroalkylation agents. *J. Label. Compd. Radiopharm.* **24**, 1029 (1987).

- [43] K. Hamacher, H.H. Coenen, G. Stöcklin: Efficient stereospecific synthesis of no-carrier-added 2-[^{18}F]Fluor-2-deoxy-D-glucose using aminopolyether supported nucleophilic substitution. *J. Nucl. Med.* **27**, 235 (1986).
- [44] K. Hamacher, H.H. Coenen, G. Stöcklin: N.c.a. radiofluorination of spiperone and N-methylspiperone via aminopolyether supported direct nucleophilic substitution. *J. Label. Compd. Radiopharm.* **23**, 1047 (1986).
- [45] J.R. Beck: Nucleophilic Displacement of Aromatic Nitro Groups. *J. Org. Chem.* **34**, 2057 (1978).
- [46] M.S. Haka, M.R. Kilbourn, G.L. Watkins: Aryl Trimethylammoniumtrifluoromethanesulfonates as Precursors to Aryl [^{18}F]Fluorides. *J. Label. Compd. Radiopharm.* **26**, 17 (1989).
- [47] R. Gail, H.H. Coenen: A One Step Preparation of the n.c.a. Fluorine-18 Labelled Synthons; 4-Fluorobromobenzene and 4-Fluoroiodobenzene. *Appl. Radiat. Isot.* **45**, 105 (1993).
- [48] J. Ermert, R. Gail, H.H. Coenen: Halogen Activation of the Aromatic Ring. A New Approach for the Synthesis of 2- and 3-[^{18}F]Fluoroalkylarenes? *J. Label. Compd. Radiopharm.* **37**, 581 (1995).
- [49] R. Gail, H.H. Coenen, G. Stöcklin: ^{18}F -Fluoroarylation by 4-[^{18}F]fluorophenyllithium via 4-[^{18}F]fluorohalobenzenes. *J. Label. Compd. Radiopharm.* **35**, 197 (1994).
- [50] R. Gail, C. Hocke, H.H. Coenen: Diphenyliodonium salts as precursor for direct n.c.a. F-18-fluorination of halo- and alkyl-substituted arenes. *J. Nucl. Med.* **38** 43P (1997).
- [51] C. Hocke: Vergleich nukleofuger Gruppen bei der Radiofluorierung von Aromaten mit n.c.a. [^{18}F]Fluorid. Diplomarbeit, Universität zu Köln (1996).
- [52] W.R. Banks, M.R. Satter, D.-R. Hwang: A New Method for The NCA Production of [^{18}F]Fluoromethane. *Appl. Radiat. Isot.* **45**, 69 (1994).
- [53] V.W. Pike, F.I. Aigbirio: Reactions of [^{18}F]Fluorid with Aryliodonium Salts – a Novel Route to No-carrier-added Aryl[^{18}F]Fluorides. *J. Label. Compd. Radiopharm.* **37**, 120 (1995).
- [54] R. Gail, C. Hocke, H.H. Coenen: Direct n.c.a. ^{18}F -fluorination of halo- and alkylarenes via corresponding diphenyliodonium salts. *J. Label. Compd. Radiopharm.* **40**, 50 (1997).
- [55] A. Shah, V.W. Pike, D.A. Widdowson: The synthesis of [^{18}F]fluoroarenes from reaction of cyclotron-produced [^{18}F]fluoride ion with diaryliodonium salts. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2043 (1998).
- [56] A. Plenevaux, C. Lemaire, A.J. Palmer, P. Damhaut, D. Comar: Synthesis of Non-activated ^{18}F -Fluorinated Aromatic Compounds through Nucleophilic Substitution and Decarboxylation Reaction. *Appl. Radiat. Isot.* **43**, 1035 (1992).

- [57] C. Lemaire, P. Damhaut, A. Plenevaux, R. Cantineau, L. Christiaens, M. Guillaume: Synthesis of Fluorine-18 Substituted Aromatic Aldehyds and Benzyl Bromides, New Intermediates for n.c.a. [^{18}F]Fluorination. *Appl. Radiat. Isot.* **43**, 485 (1992).
- [58] C. Lemaire, A. Plenevaux, P. Damhaut, M. Guillaume, L. Christiaens, D. Comar: N.C.A. Asymmetric Synthesis of 2- ^{18}F fluoro-L-tyrosine. *J. Label. Compd. Radiopharm.* **33**, 139 (1992).
- [59] P.K. Chakraborty, M.R. Kilbourn: Oxidation of Substituted 4-Fluorobenzaldehydes: Application to the No-Carrier-Added Syntheses of 4- ^{18}F Fluoroguaiacol and 4- ^{18}F Fluorocatechol. *Appl. Radiat. Isot.* **42**, 673 (1991).
- [60] A. Knöchel, O. Zwernemann: Aromatic n.c.a. Labelling with $^{18}\text{F}^-$ by Modified Balz-Schiemann-Decomposition. *Appl. Radiat. Isot.* **42**, 1077 (1991).
- [61] H.L. Atkins, D.R. Chistmann, J.S. Fowler, W. Hauser, R.M. Hoyte, J.F. Kloper, S.S. Lin, A.P. Wolfe: Organic radiopharmaceuticals labeled with isotopes of short half life. ^{18}F -labeled 5- and 6-Fluorotryptophane. *J. Nucl. Med.* **13**, 713 (1972).
- [62] D. Block, H.H. Coenen, G. Stöcklin: N.C.A. ^{18}F -Fluoralkylation of H-Acidic Compounds. *J. Label. Compd. Radiopharm.* **25**, 201 (1988).
- [63] M.R. Kilbourn, C.S. Dence, M.J. Welch, C.J. Mathias: Fluorine-18 labeling of proteins. *J. Nucl. Med.* **28**, 462 (1987).
- [64] D. Block, H.H. Coenen, G. Stöcklin: N.C.A. ^{18}F -Fluoracylation via Fluorocarboxylic Acid Esters. *J. Label. Compd. Radiopharm.* **25**, 185 (1988).
- [65] Y. Shai, K.L. Kirk, M.A. Channing, B.B. Dunn, M.A. Lesniak, R.C. Eastmann, R.D. Finn, J. Roth, K.A. Jacobson: ^{18}F -Labeled Insulin: A Prosthetic Group Methodology for Incorporation of a Positron Emitter into Peptides and Proteins. *Biochem.* **28**, 4801 (1989).
- [66] H.H. Coenen, P. Laufer, G. Stöcklin, K. Wienhard, G. Pawlik, H.G. Böcker-Schwarz, W.D. Heiss: 3-N-(2'- ^{18}F fluorethyl)piperone: a new ligand for cerebral dopamine receptor studies with PET. *Life Sci.* **40**, 81 (1987).
- [67] S.M. Moerlein, J.S. Perlmutter: Central serotonergic S_2 binding in papio anubis measured in vivo with N- ω - ^{18}F fluorethylketanserin and PET. *Neurosci. Lett.* **123**, 23 (1991).
- [68] S.M. Moerlein, J.S. Perlmutter, D. Parkinson: Synthesis and evaluation of fluorine-18 labeled benzodiazepine antagonists as PET tracers. *J. Label. Compd. Radiopharm.* **32**, 272 (1993).
- [69] H.J. Wester, C. Dittmar, M. Herz, R. Senekowitsch-Schmidtke, M. Schwaiger, G. Stöcklin: Synthesis and Biological Evaluation of O-(2- ^{18}F Fluorethyl)-L- Tyrosine (FET): A potential PET tracer for amino acid transport. *J. Nucl. Med.* **38**, 175P (1997).

- [70] H.J. Wester, M. Herz, W. Weber, P. Heiss, R. Senekowitsch-Schmidtke, M. Schwaiger, G. Stöcklin: Synthesis and Radiopharmacology of O-(2-[¹⁸F]Fluorethyl)-L- Tyrosine for Tumor Imaging. *J. Nucl. Med.* **40**, 205 (1999).
- [71] D.S. Wilbur: Radiohalogenation of Proteins. An Overview of Radionuclides, Labeling Methods and Reagents for Conjugate Labeling. *Bioconj. Chem.* **3**, 433 (1992).
- [72] S. Guhlke, H.H. Coenen, G. Stöcklin: ¹⁸F-Fluoroacylated biotin for fast localisation of tumors with PET. *J. Nucl. Med.* **32**, 1009 (1991).
- [73] S. Guhlke, H.J. Wester, C. Bruns, G. Stöcklin: (2-[¹⁸F]Fluoropropionyl-(D)phe¹)-octreotide, a potential radiopharmaceutical for quantitative somatostatin receptor imaging with PET: Synthesis, Radiolabeling, In-vitro-validation and biodistribution in mice. *Nucl. Med. Biol.* **21**, 819 (1994).
- [74] G. Vaidyanathan, M.R. Zalutsky: Labeling Proteins with Fluorine-18 Using N-Succinimidyl 4-[¹⁸F]Fluorobenzoate. *Nucl. Med. Biol.* **19**, 275 (1992).
- [75] J.T. Welch, A. Gyenes, M.J. Jung: in: Fluorine-containing Amino Acids. General Features of Biological Activity of Fluorinated Amino Acids: Design, Pharmacology and Biochemistry. V.P. Kukhar', V.A. Soloshonok (eds.). John Wiley & Sons, Chichester, New York, Brisbane, Toronto, Singapore, 311 (1995).
- [76] H.H. Coenen: in: PET Studies on Amino Acid Metabolism and Protein Synthesis. Biochemistry and evaluation of fluoroamino acids. B.M. Mazoyer, W.D. Heiss, D. Comar (eds.) . Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, Boston, London, 109 (1993).
- [77] W. Vaalburg, H.H. Coenen, C. Crouzel, Ph.E. Elsinga, B. Langström, C. Lemaire, G.J. Meyer: Amino Acids for the Measurement of Protein Synthesis In Vivo by PET. *J. Nucl. Med. Biol.* **19**, 227 (1992).
- [78] W. Bodsch, H.H. Coenen, G. Stöcklin, K. Takahashi, K.A. Hossmann: Biochemical and Autoradiographic Study of Cerebral Protein Synthesis with [¹⁸F]- and [¹⁴C]Fluorophenylalanine. *J. Neurochem.* **50**, 979 (1988).
- [79] H.H. Coenen, P. Kling, G. Stöcklin: Cerebral Metabolism of L-[2-¹⁸F]Fluorotyrosine, a New PET Tracer of Protein Synthesis. *J. Nucl. Med.* **30**, 1367 (1989).
- [80] K. Wienhard, K. Herholz, H.H. Coenen, J. Rudolf, P. Kling, G. Stöcklin, W.D. Heiss: Increased Amino Acid Transport into Brain Tumors Measured by PET of L-[2-¹⁸F]Fluorotyrosine. *J. Nucl. Med.* **32**, 1338 (1991).
- [81] T. Inoue, T. Shibasaki, N. Oriuchi, K. Aoyagi, K. Tomiyoshi, S. Amano, M. Mikuni, I. Ida, J. Aoki, K. Endo: ¹⁸F α-Methyl Tyrosine PET Studies in Patients with Brain Tumors. *J. Nucl. Med.* **40**, 399 (1999).

- [82] K. Hamacher: Synthesis of n.c.a. cis- and trans-4-[¹⁸F]Fluoro-L-proline, Radiotracers for PET-Investigations of Disordered Matrix Protein Synthesis. *J. Label. Compd. Radiopharm.* **42**, 1135 (1999).
- [83] H.J. Wester, M. Herz, R. Senekowitsch-Schmidtke, M. Schwaiger, G. Stöcklin, K. Hamacher: Preclinical evaluation of 4-[¹⁸F]Fluoroprolines: Diastereomeric Effect on Metabolism and Uptake in Mice. *Nucl. Med. Biol.* **26**, 259 (1999).
- [84] T.M. Shoup, M.M. Goodman, D. Eshima, L. Shattuck: Synthesis and evaluation of [¹⁸F]-1-Amino-3-fluorocyclo-butane-1-carboxylic acid (FACBC) for tumor localization. *J. Label. Compd. Radiopharm.* **37**, 153 (1995).
- [85] T.M. Shoup, M.M. Goodman: Synthesis of [¹⁸F]-1-Amino-3-fluorocyclo-butane-1-carboxylic acid (FACBC): A PET tracer for tumor delineation. *J. Label. Compd. Radiopharm.* **42**, 215 (1999).
- [86] T.M. Shoup, M.M. Goodman: Synthesis of [¹⁸F]-1-Amino-3-fluorocyclopentane-1-carboxylic acid (FACPC) and [¹⁸F]-1-Amino-3-fluorocyclohexane-1-carboxylic acid (FACHC) for in vivo studies of amino acid transport by PET. *J. Label. Compd. Radiopharm.* **40**, 46 (1997).
- [87] W.P. Melega, M.M. Perlmuter, A. Luxen: 4-[¹⁸F]Fluoro-L-m-tyrosine: An L-3,4-dihydroxyphenylalanine analog for probing presynaptic dopaminergic function with positron emission tomography. *J. Neurochem.* **53**, 311 (1989).
- [88] M. Mosskin, K. Ericson, T. Hindmarsh, H. von Holst, V.P. Collins, M. Bergstrom, L. Eriksson, P. Johnstrom: Positron emission tomography compared with magnetic resonance imaging and computed tomography in supratentorial gliomas using multiple stereotactic biopsies as reference. *Acta Radiol.* **30**, 225 (1989).
- [89] M. Tovi, A. Lilja, M. Bergstrom, A. Ericsson, K. Bergstrom, M. Hartman: Delineation of gliomas with magnetic resonance imaging using Gd-DTPA in comparison with computed tomography and positron emission tomography. *Acta Radiol.* **31**, 417 (1990).
- [90] S. Goldman, M. Levivier, B. Pirotte, J.M. Brucher, D. Wikler, P. Damhaut, S. Dethy, J. Brotchi, J. Hildebrand: Regional Methionine and Glucose Uptake in High-Grade Gliomas: A Comparative Study on PET-Guided Stereotactic Biopsy. *J. Nucl. Med.* **38**, 1459 (1997).
- [91] K. Herholz, T. Hölzer, B. Bauer, R. Schröder, J. Voges, R.I. Ernestus, G. Mendoza, G. Weber-Luxemburger, J. Löttgen, A. Thiel, K. Wienhard, W.D. Heiss: ¹¹C-Methionine PET for Differential Diagnosis of Low-Grade-Gliomas. *Neurology* **50**, 1316 (1998).
- [92] O. Schober, C. Duden, G.J. Meyer, J.A. Muller, H. Hundeshagen: Non selective transport of [¹¹C-methyl]-L- and D-methionine into a malignant glioma. *Eur. J. Nucl. Med.* **13**, 103 (1987).

- [93] M. Bergström, H. Lundqvist, K. Ericson, A. Lilja, P. Johnström, B. Langström, H. von Holst, L. Eriksson, G. Blomqvist: Comparison of the accumulation kinetics of L-(methyl- ^{11}C)-methionine and D-(methyl- ^{11}C)-methionine in brain tumors studied with positron emission tomography. *Acta Radiol.* **28**, 225 (1987).
- [94] K. Ishiwata, K. Kubota, M. Murakami, R. Kubota, T. Sasaki, S. Ishii, M. Senda: Re-evaluation of amino acid PET studies: can the protein synthesis rates in brain and tumor tissues be measured in vivo? *J. Nucl. Med.* **34**, 1936 (1993).
- [95] A.T.M. Willemsen, A. van Waarde, A.M.J. Paans, J. Pruim, G. Luurtsema, K.G. Go, W. Vaalburg: In vivo Protein Synthesis Rate Determination in Primary or Recurrent Brain Tumors using L-1- ^{11}C -Tyrosine and PET. *J. Nucl. Med.* **36**, 411 (1995).
- [96] K.-J. Langen, H.H. Coenen, N. Roosen, P. Kling, O. Muzik, H. Herzog, T. Kuwert, G. Stöcklin, L.E. Feinendegen: SPECT Studies of Brain Tumors with L-3- ^{123}I]lodo- α -Methyl Tyrosine: Comparison with PET, ^{124}IMT and First Clinical Results. *J. Nucl. Med.* **31**, 281 (1990).
- [97] K. Kawai, Y. Fujibayashi, H. Saji: A Strategy for the Study of Cerebral Amino Acid Transport Using Iodine-123-labeled Amino Acid Radiopharmaceutical: 3-Iodo- α -methyl-L-tyrosine. *J. Nucl. Med.* **32**, 819 (1991).
- [98] C. Lemaire: in: PET Studies on Amino Acid Metabolism and Protein Synthesis. Production of L- ^{18}F]Fluoro Amino Acids for Protein Synthesis: Overview and Recent Developments in Nucleophilic Synthesis. B.M. Mazoyer, W.D. Heiss, D. Comar (eds.) . Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, Boston, London, 89 (1993).
- [99] G. Firnau, E.S. Garnett, R. Chirakal, S. Sood, C. Nahmias, G. Schrobilgen: ^{18}F]Fluoro-L-DOPA for the In Vivo Study of Intracerebral Dopamine. *Appl. Radiat. Isot.* **37**, 669 (1986).
- [100] C.R. Creveling, K.L. Kirk: The effect of ring fluorination on the rate of O-methylation of dopa by catechol-O-methyltransferase: significance in the development of ^{18}F -PET agents. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **30**, 1123 (1985).
- [101] K.L. Leenders: 6- ^{18}F]Fluorodopa uptake in brain. In: Brain dopaminergic systems: imaging with positron emission tomography. J.C. Baron, et al. (eds). Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 97 (1991).
- [102] A. Luxen, M. Guillaume, W.P. Melega, V.W. Pike, O. Solin, R. Wagner: Production of 6- ^{18}F]Fluoro-L-DOPA and its Metabolism In Vivo – a Critical Review. *Nucl. Med. Biol.* **19**, 149 (1992).
- [103] P. Cumming, B. Boyes, W.R.W. Martin, M. Adam, J. Grierson, T.E. Ruth, E.G. McGeer: The metabolism of ^{18}F]6-fluoro-3,4-dihydroxyphenylalanine in the hooded rat. *J. Neurochem.* **48**, 601 (1987).

- [104] W.P. Melega, A. Luxen, M.M. Perlmutter, C.H.K. Nissenson, M.E. Phelps, J.R. Barrio: Comparative in vivo metabolism of [^{18}F]fluoro-L-dopa and [^3H]L-dopa in rats. *Biochem. Pharmacol.* **39**, 1853 (1990).
- [105] G. Firnau, S. Sood, R. Chirakal, C. Nahmias, E.S. Garnett: Cerebral metabolism of 6-[^{18}F]fluoro-3,4-dihydroxyphenylalanine in the primate. *J. Neurochem.* **48**, 1077 (1987).
- [106] B.E. Boyes, P. Cumming, W.R.W. Martin, E.G. McGeer: Determination of plasma [^{18}F]-6-fluorodopa during positron emission tomography: elimination and metabolism in carbidopa treated subjects. *Life Sci.* **39**, 2243 (1986).
- [107] W.P. Melega, J.M. Hoffman, A. Luxen, C.H.K. Nissenson, M.E. Phelps, J.R. Barrio: The effects of carbidopa on the metabolism of 6-[^{18}F]fluoro-L-DOPA in rats, monkeys and humans. *Life Sci.* **47**, 149 (1990).
- [108] G. Firnau, R. Chirakal, C. Nahmias, E.S. Garnett: Tracers for the investigation of cerebral presynaptic dopaminergic function with positron emission tomography. In: *Frontiers in nuclear medicine: In vivo imaging of neurotransmitter function in brain, heart and tumors*. D. Kuhl (ed.), Washington DC, *Amer. Coll. Nuc. Phys.* 67 (1991).
- [109] W.P. Melega, S.T. Grafton, S.C. Huang, N. Satyamurthy, M.E. Phelps, J.R. Barrio: L-6-[^{18}F]Fluoro-DOPA metabolism in monkeys and humans: biochemical parameters for the formulation of tracer kinetic models with positron emission tomography. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* **11**, 890 (1991).
- [110] L. Wahl, C. Nahmias: Modeling of Fluorine-18-6-Fluoro-L-Dopa in Humans. *J. Nucl. Med.* **37**, 432 (1996).
- [111] E.S. Garnett, G. Firnau, C. Nahmias: Dopamine visualized in the basal ganglia of living man. *Nature* **305**, 137 (1983).
- [112] G. Firnau, R. Chirakal, S. Sood, S. Garnett: Aromatic fluorination with xenon difluoride: L-3,4-dihydroxy-6-fluoro-phenylalanine. *Can. J. Chem.* **58**, 1449 (1980).
- [113] R. Chirakal, G. Firnau, G.J. Schrobilgen, J. McKay, E.S. Garnett: The synthesis of [^{18}F]xenondifluoride from [^{18}F]fluorine gas. *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* **35**, 401 (1984).
- [114] R. Chirakal, G. Firnau, J. Couse, E.S. Garnett: Radiofluorination with ^{18}F -Labelled Acetyl Hypofluorite: [^{18}F]L-6-Fluorodopa. *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* **35**, 651 (1984).
- [115] G. Firnau, R. Chirakal, E.S. Garnett: Aromatic Radiofluorination with [^{18}F]Fluorine Gas: 6-[^{18}F]Fluoro-L-Dopa. *J. Nucl. Med.* **25**, 1228 (1984).
- [116] R. Chirakal, G. Firnau, E.S. Garnett: High Yield Synthesis of 6-[^{18}F]Fluoro-L-Dopa. *J. Nucl. Med.* **27**, 417 (1986).
- [117] H.H. Coenen, K. Franken, P. Kling, G. Stöcklin: Direct Electrophilic Radiofluorination of Phenylalanine, Tyrosine and Dopa. *Appl. Radiat. Isot.* **39**, 1243 (1988).

- [118] T. Chaly, M. Diksic: High Yield Synthesis of 6-[¹⁸F]Fluoro-L-Dopa by Regioselective Fluorination of Protected L-Dopa with [¹⁸F]Acetyl hypofluorite. *J. Nucl. Med.* **27**, 1896 (1986).
- [119] M.J. Adam, J.R. Grierson, T.J. Ruth, S. Jivan: Reaction of [¹⁸F]Acetyl Hypofluorite with Derivatives of Dihydroxyphenylalanine: Synthesis of L-[¹⁸F]6-Fluorodopa. *Appl. Radiat. Isot.* **37**, 877 (1986).
- [120] M.J. Adam, T.J. Ruth, J.R. Grierson, B. Abeysekera, B.D. Pate: Routine Synthesis of L-[¹⁸F]6-Fluorodopa with Fluorine-18 Acetyl Hypofluorite. *J. Nucl. Med.* **27**, 1462 (1986).
- [121] K. Ishiwata, S.-I. Ishii, M. Senda, Y. Tsuchiya, K. Tomimoto: Electrophilic Synthesis of 6-[¹⁸F]Fluoro-L-DOPA: Use of 4-O-Pivaloyl-L-DOPA as a Suitable Precursor for Routine Production. *Appl. Radiat. Isot.* **44**, 755 (1993).
- [122] M. Diksic, S. Farrokhzad: New Synthesis of Fluorine-18-Labeled 6-Fluoro-L-Dopa by Cleaving the Carbon-Silicon Bond with Fluorine. *J. Nucl. Med.* **26**, 1314 (1985).
- [123] A. Luxen, J.R. Barrio, G.T. Bida, N. Satyamurthy: Regioselective Radiofluorodemercuration: A Simple, High Yield Synthesis of 6-[F-18]Fluorodopa. *J. Label. Compd. Radiopharm.* **23**, 1066 (1986).
- [124] A. Luxen, G.T. Bida, M.E. Phelps, J.R. Barrio: Synthesis of enantiomerically pure D and L-6-[¹⁸F]fluorodopa and in-vivo metabolites via regioselective fluorodemercuration. *J. Nucl. Med.* **28**, 624 (1987).
- [125] M.J. Adam, S. Jivan: Synthesis and Purification of L-6-[¹⁸F]Fluorodopa. *Appl. Radiat. Isot.* **39**, 1203 (1988).
- [126] A. Luxen, M. Perlmutter, G.T. Bida, G. van Moffaert, J.S. Cook, N. Satyamurthy, M.E. Phelps, J.R. Barrio: Remote, Semiautomated Production of 6-[¹⁸F]Fluoro-L-dopa for Human Studies with PET. *Appl. Radiat. Isot.* **41**, 275 (1990).
- [127] L.P. Szajek, M.A. Channing, W.C. Eckelman: Automated Synthesis of 6-[¹⁸F]Fluoro-L-DOPA using Modified Polystyrene Supports with Bound 6-Mercuric DOPA Precursors. *Appl. Radiat. Isot.* **49**, 795 (1998).
- [128] M. Namavari, A. Bishop, N. Satyamurthy, G. Bida, J.R. Barrio: Regioselective Radiofluorodestannylation with [¹⁸F]F₂ and [¹⁸F]CH₃COOF: a High Yield Synthesis of 6-[¹⁸F]Fluoro-L-dopa. *Appl. Radiat. Isot.* **43**, 989 (1992).
- [129] E.F.J. de Vries, G. Luurtsema, M. Brüssermann, P.H. Elsinga, W. Vaalburg: Fully automated synthesis module for the high yield one-pot preparation of 6-[¹⁸F]fluoro-L-DOPA. *Appl. Radiat. Isot.* **51**, 389 (1999).
- [130] F. Dolle, S. Demphel, F. Hinnen, D. Fournier, F. Vaufrey, C. Crouzel: 6-[¹⁸F]Fluoro-L-DOPA by Radiofluorodestannylation: A Short and Simple Synthesis of a New Labelling Precursor. *J. Label. Compd. Radiopharm.* **41**, 105 (1997).

- [131] C. Lemaire, M. Guillaume, R. Cantineau, L. Christiaens: No-Carrier-Added Regioselective Preparation of 6-[^{18}F]Fluoro-L-Dopa. *J. Nucl. Med.* **31**, 1247 (1990).
- [132] G.N: Reddy, M. Haeberli, H.F. Beer, A.P. Schubiger: An Improved Synthesis of No-carrier-added (NCA) 6-[^{18}F]Fluoro-L-DOPA and its Remote Routine Production for PET Investigations of Dopaminergic Systems. *Appl. Radiat. Isot.* **44**, 645 (1993).
- [133] G. Antoni, B. Langström: Asymmetric synthesis of L-[3- ^{11}C]alanine. *Acta Chem. Scand. B* **40**, 152 (1987).
- [134] C. Lemaire, M. Guillaume, L. Christiaens: Asymmetric Synthesis of 6-[^{18}F]fluoro-L-DOPA via NCA nucleophilic fluorination. *J. Nucl. Med.* **30**, 752 (1989).
- [135] C. Lemaire, M. Guillaume, R. Cantineau, A. Plenevaux, L. Christiaens: An approach to the Asymmetric Synthesis of L-6-[^{18}F]Fluorodopa via NCA Nucleophilic Fluorination. *Appl. Radiat. Isot.* **42**, 629 (1991).
- [136] C. Lemaire, M. Guillaume, R. Cantineau, A. Plenevaux, L. Christiaens: Nca asymmetric synthesis of 6-[^{18}F]fluoro-L-dopa. *J. Label. Compd. Radiopharm.* **30**, 269 (1991).
- [137] C. Lemaire, A. Plenevaux, R. Cantineau, L. Christiaens, M. Guillaume, D. Comar: Nucleophilic Enantioselective Synthesis of 6-[^{18}F]Fluoro-L-dopa via Two Chiral Auxiliaries. *Appl. Radiat. Isot.* **44**, 737 (1993).
- [138] C. Lemaire, P. Damhaut, A. Plenevaux, D. Comar: Enantioselective Synthesis of 6-[Fluorine-18]-Fluoro-L-Dopa from No-Carrier-Added Fluorine-18-Fluoride. *J. Nucl. Med.* **35**, 1996 (1994).
- [139] R.N. Krasikova, O.S. Fedorova, I.K. Mosevich, O.F. Kuznetsova, M.V. Korsakov, S.M. Ametamey, P.A. Schubiger: Asymmetric synthesis of 6-[^{18}F]fluoro-L-DOPA using a chiral Nickel Complex of the Schiff Base of (S)-O-[(N-benzylpropyl)-amino]-benzophenone and glycine. *J. Label. Compd. Radiopharm.* **42**, 102 (1999).
- [140] A. Horti, D.E. Redmond, Jr. and R. Soufer: No-carrier-added (NCA) synthesis of 6-[^{18}F]fluoro-L-DOPA using 3,5,6,7,8,8a-hexahydro-7,7,8a-trimethyl-[6S-(6 α , 8 α , 8 $\alpha\beta$)]-6,8-methano-2H-1,4-benzoxazin-2-one. *J. Label. Compd. Radiopharm.* **36**, 409 (1994).
- [141] S. Kaneko, K. Ishiwata, K. Hatano, H. Omura, K. Ito, M. Senda: Enzymatic synthesis of no-carrier-added 6-[^{18}F]fluoro-L-dopa with β -tyrosinase. *Appl. Radiat. Isot.* **50**, 1025 (1999).
- [142] M.E. Jung, T.I. Lazarova: Efficient Synthesis of Selectively Protected L-Dopa Derivatives from L-Tyrosine via Reimer-Tiemann and Dakin Reactions. *J. Org. Chem.* **62**, 1553 (1997).
- [143] T.W. Greene, P.G.M. Wuts: Protective Groups in organic Synthesis; John Wiley & Sons, Inc., New York, Chichester, Brisbane, Toronto, Singapore, 2. Aufl. (1991).

- [144] E.L. Bennett, C. Niemann: The Synthesis of 2-Fluoro-DL-tyrosine and 2-Fluoro-4-methoxy-DL-phenylalanine. *Am. Soc.* **72**, 1806 (1950).
- [145] G. Simchen: in: Houben Weyl – Methoden der organischen Chemie. Bd. E3. Aldehyde. J. Falbe (ed.). Thieme Verlag, Stuttgart, 16 (1983).
- [146] H. Wynberg: The Reimer-Tiemann Reaction. *Chem. Rev.* **60**, 169 (1960).
- [147] Y. Sasson, M. Yonovich: The Effect of Phase Transfer Catalysts on the Reimer-Tiemann Reaction. *Tetrahedron Letters* **39**, 3753 (1979).
- [148] H. Schmidhammer, A. Brossi: Synthesis of (-)-1-Hydroxy-N-methylmorphinan-6-one and Its O-Methyl Ether from (-)-4-Hydroxy-N-formylmorphinan-6-one. *J. Org. Chem.* **48**, 1469 (1983).
- [149] V.O. Illi: Phase Transfer Catalyzed Acylation. *Tetrahedron Letters* **26**, 2431 (1979).
- [150] J.B. Lee, B.C. Uff: Organic Reactions involving Electrophilic Oxygen. *Quart. Rev.* **21**, 454 (1967).
- [151] A. Chatterjee, G.K. Biswas, A.B. Kundu: Studies on Dakin Reaction. *J. Indian Chem. Soc.* **46**, 429 (1969).
- [152] G.R. Krow: in: Comprehensive Organic Synthesis: The Baeyer-Villiger Reaction. **7**, 671 (1991).
- [153] Z. Wang, M. Cushman: An Optimized Synthesis of 2-Methoxyestradiol, a Naturally Occuring Human Metabolite With Anticancer Activity. *Synthetic Communications* **28**, 4431 (1998).
- [154] A.A. Wilson, R.F. Dannals, H.T. Ravert, H.N. Wagner: Reductive Amination of [^{18}F]Fluorobenzaldehydes: Radiosyntheses of [2- ^{18}F]- and [4- ^{18}F]Fluorodexetimides *J. Label. Compds. Radiopharm* **28**, 1189 (1990).
- [155] B.H. Lipshitz, M.C. Morey: p-Methoxyacetophenone Dimethyl Ketal and α ,p-Dimethoxystyrene. Efficient and Useful Reagents for 1,2- and 1,3-Diol Protection. *J. Org. Chem.* **46**, 2419 (1981).
- [156] R.M. Williams: Synthesis of Optically Active α -Amino Acids. Pergamon Press, Oxford, New York, Beijing, Frankfurt, Sao Paulo, Sydney Tokyo, Toronto (1989).
- [157] M.J. O'Donnell: in: Catalytic Asymmetric Synthesis. Asymmetric Phase Transfer Reactions. VCH, New York; 389 (1993).
- [158] D. Seebach, A.R. Sting, M. Hoffmann: Die Selbstregeneration von Stereozentren (SRS) – Anwendungen, Grenzen und Preisgabe eines Synthesepinzips. *Angew. Chem.* **108**, 2881 (1996).

- [159] D. Seebach, M. Hoffmann: Preparation and Use in Amino Acid Synthesis of a New Chiral Glycine Derivative - (R)-and (S)-tert-Butyl-4-methoxy-2,5-dihydro-imidazole-1-carboxylate (BDI). *Eur. J. Org. Chem.*, 1337 (1998).
- [160] W. Oppholzer, R. Moretti, C. Zhou: 201. Asymmetric Alkylations of a Sultam-Derived Glycine Equivalent: Practical Preparation of Enantiomerically Pure α -Amino Acids. *Helv. Chim. Acta* **77**, 2363 (1994).
- [161] U. Schöllkopf: Enantioselective Synthesis of Non-Proteinogenic Amino Acids via Metallated Bis-Lactim Ethers of 2,5-Diketopiperazines. *Tetrahedron* **39**, 2085 (1983).
- [162] U. Schöllkopf: in: Topics of Current Chemistry. Enantioselective Synthesis of Non-Proteinogenic Amino Acids. F.L. Boschke (ed.). Springer Verlag, Berlin, 65 (1983).
- [163] U. Schöllkopf: Asymmetric Synthesis of Amino Acids. *Chem. Scripta* **25**, 105 (1985).
- [164] M. Monclus, C. Masson, A. Luxen: Asymmetric synthesis of fluorinated L-tyrosine and meta-L-tyrosines. *J. Fluorine Chem.* **70**, 39 (1995).
- [165] H. Groß, A. Rieche, G. Matthey: Neue Verfahren zur Darstellung von Phenolaldehyden. *Chem. Ber.* **96**, 308 (1963).
- [166] H. Groß, E. Höft: Über die Knüpfung von C-C-Bindungen mit Hilfe von α -Halogenäthern, -sulfiden und -aminen. *Angew. Chem.* **79**, 358 (1967).
- [167] H. Fischer, A. Schwarz: Synthese des 6-Formyl-pyrroporphyrins und des 6-Formyl-phyllporphyrins. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **512**, 239 (1934).
- [168] A. Rieche, H. Groß, E. Höft: Synthesen aromatischer Aldehyde mit Dichlormethylalkyläthern. *Chem. Ber.* **93**, 88 (1960).
- [169] E. White: Deamination of Amines. 2-Phenylethyl Benzoate via the Nitrosoamide Decomposition. *Org. Synth., Collect. Vol. V*, 336 (1973).
- [170] B.D. Gray, P.W. Jeffs: Alkylation and Condensation Reactions of N,N-Dibenzylglycine Esters: Synthesis of α -Amino Acid Derivatives. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1329 (1987).
- [171] J.C. Craig, K.K. Purushothaman: An Improved Preparation of Tertiary Amine N-Oxides. *J. Org. Chem.* **35**, 1721 (1970).
- [172] M.T. Reetz, E.H. Lauterbach: Stereoselective [2,3]-Sigmatropic Rearrangement of Chiral Amine Oxides Derived from Amino Acids. *Tetrahedron Letters* **32**, 4481 (1991).
- [173] N. Hashimoto, T. Aoyama, T. Shiori: New Methods and Reagents in Organic Sythesis. 14. A Simple Efficient Preparation of Methyl Esters with Trimethylsilyldiazomethane (TMSCHN₂) and Ist Application to Gas Chromatographic Analysis of Fatty Acids. *Chem. Pharm. Bull.* **29**, 1475 (1981).

-
- [174] A.K. Sinhababu, M. Kawaset, R.T. Borchardt: Tert-Butyldimethylsilyl Ethers of Phenols: Their One-Step Conversation to Benzyl or Methyl Ethers and Utility in Regioselective ortho Lithiation. *Tetrahedron Letters* **28**, 4139 (1987).
- [175] C. Wiese, M. Cogoli-Greuter, M. Argentini, T. Mäder, R. Weinreich, K.H. Winterhalter: Metabolism of 5-Fluoro-DOPA and 6-Fluoro-DOPA Enantiomers in Aggregating Cell Cultures of Fetal Rat Brain. *Biochem. Pharmacol.* **44**, 99 (1992).
- [176] P. Damhaut, C. Lemaire, A. Plenevaux, C. Brihaye, L. Christiaens, D. Comar: No-Carrier-Added Asymmetric Synthesis of α -Methyl- α -Amino Acids Labelled with Fluorine-18. *Tetrahedron* **53**, 5785 (1997).

Abkürzungen

Ar	Aryl
A _s	spezifische Aktivität
BDI	2-tert-Butyl-4-methoxy-2,5-dihydroimidazol-1-carbonsäuremethylester
Bn	Benzyl
BOC	tert-Butyloxycarbonyl
BOC-BMI	1-tert-Butoxycarbonyl-2-tert-butyl-3-methyl-1,3-imidazolidin-4-on
Bq	Becquerel (Zerfälle pro Sekunde)
Bu	Butyl
Bz	Benzoyl
Ci	Curie (1 Ci = $3,7 \cdot 10^{10}$ Bq)
c.a.	carrier-added
c.f.	carrier-free
COMT	Catecholamin-O-methyltransferase
CT	Computertomographie
DC	Dünnschichtchromatographie
DDC	Dopadecarboxylase
DMF	N,N-Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DOPA	3,4-Dihydroxyphenylalanin
DOPAC	3,4-Dihydroxyphenylelessigsäure
EI	Elektronenstoßionisation
ESI	Elektronensprayionisierung
F-DAS	6-Fluordopaminsulfat
F-O-MDOPA	6-Fluor-3-O-methyl-L-DOPA
GC	Gaschromatographie
Gly	Glycin
HOMO	höchstes besetztes Molekülorbital
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
HR-MS	Hochauflösende Massenspektrometrie
HVA	Homovanilinsäure
IR	Infrarot
LUMO	niedrigstes unbesetztes Molekülorbital
MAO	Monoaminoxidase
MCPBA	3-Chlorperoxybenzoesäure
Mes	Methansulfonyl
MS	Massenspektrometrie
n.c.a.	no-carrier-added
NMR	Kernmagnetische Resonanz
PEI	Polyethylenimin
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFK	Perfluorkerosin

PPG	Polypropylenglycol
PSR	Proteinsyntheserate
PST	Phenolsulfontransferase
RCA	radiochemische Ausbeute
RP	Reversed Phase
SPET	Einzel-Photonen-Emissions-Tomographie
TBDMSCl	tert-Butyl-dimethylsilylchlorid
Tert	tertiär
THF	Tetrahydrofuran
TMSDM	Trimethylsilyldiazomethan
Tos	4-Toluolsulfonyl
UV	Ultraviolett

Danksagung

Herrn Prof. Dr. H.H. Coenen möchte ich für die interessante Themenstellung, die Betreuung der Arbeit, die zahlreichen fundierten Anregungen und die in jeder Hinsicht ausgezeichneten Arbeitsbedingungen herzlich danken.

Einen besonderen Dank schulde ich meinem Tutor Herrn Dr. K. Hamacher für dessen außergewöhnliche Anteilnahme sowie die zahlreichen theoretischen und experimentellen Hilfestellungen, die wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Herrn Dr. J. Ermert, Herrn Dr. M. Holschbach, Herrn Dr. C. Dittmar und Herrn Dr. D. Bier möchte ich für ihre ständige Diskussions- und Hilfsbereitschaft sowie die motivierenden Gespräche danken.

Bei meinen Kommilitonen am Institut für Nuklearchemie, Herrn Dipl. Chem. T. Blum, Herrn Dipl. Chem. M. Breidenbach, Frau Dr. E. Heß, Herrn Dipl. Chem. T. Hirschfelder, Herrn Dr. C. Hocke, Herrn Dr. A. Hohn, Frau Dipl. Chem. M. Jelinski, Herrn Dipl. Chem. S. Kastleiner, Frau K. Kettern, Herrn Dipl. Chem. T. Ludwig, Herrn Dipl. Chem. E. Mennicke, Herrn Dipl. Chem. O. Prante und Herrn T. Stoll bedanke ich mich für die produktiven Diskussionen, die Hilfe und die entspannenden Gespräche.

Ein großes Dankeschön auch an Herrn K. Kreitz, Herrn Dr. D. Bier, Herrn W. Wutz und Herrn Dr. M. Holschbach für die Aufnahme der IR-, Massen- und NMR-Spektren.

Herrn H. Printz danke ich für die Hilfestellung bei strahlen- und arbeitsschutztechnischen Problemen.

Für die Routineproduktion des Fluor-18 möchte ich mich bei der Betriebsgruppe des Babyzyklotrons des Instituts für Nuklearchemie der Forschungszentrum Jülich GmbH, Herrn K. Adrian, Herrn A. Fixmann, Herrn Dr. R. Gail, Frau S. Grafmüller, Herrn M. Holzgreve, Herrn I. Montag, Frau B. Palm, Herrn H. Rosezin und Frau E. Wabbals bedanken.

Mein genereller Dank gilt allen nicht genannten technischen und wissenschaftlichen Mitarbeitern am Institut für Nuklearchemie der Forschungszentrum Jülich GmbH für ihre ständige Hilfsbereitschaft und die kollegiale Zusammenarbeit.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei meiner Frau für die grenzenlose Unterstützung in den Jahren des Studiums und der Promotion sowie bei meinen Eltern und meiner Schwester für die Ermöglichung des Studiums und ihre Anteilnahme an meiner Arbeit bedanken.

Forschungszentrum Jülich



Jül-3952
Januar 2002
ISSN 0944-2952