



KERNFORSCHUNGSANLAGE JÜLICH GmbH

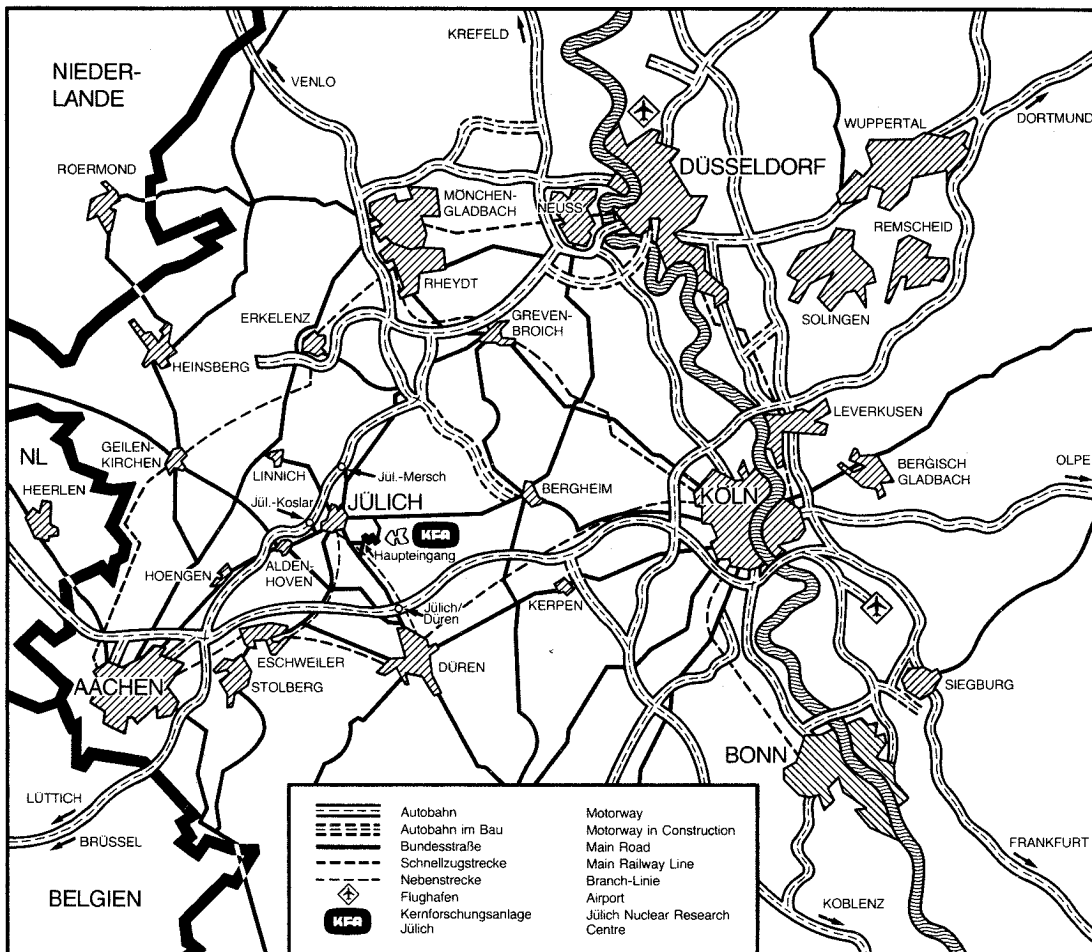
Institut für Chemie 1: Nuklearchemie

**Zur praktisch trägerfreien
 ^{18}F -Fluoralkylierung und
 ^{18}F -Fluoracylierung**

von

Dirk Block

**Jül-2122
März 1987
ISSN 0366-0885**



Als Manuskript gedruckt

Berichte der Kernforschungsanlage Jülich – Nr. 2122

Institut für Chemie 1: Nuklearchemie Jül-2122

Zu beziehen durch: ZENTRALBIBLIOTHEK der Kernforschungsanlage Jülich GmbH
Postfach 1913 · D-5170 Jülich (Bundesrepublik Deutschland)
Telefon: 02461/610 · Telex: 833556-0 kf d

**Zur praktisch trägerfreien
 ^{18}F -Fluoralkylierung und
 ^{18}F -Fluoracylierung**

von

Dirk Block

D 38 (Diss. Uni. Köln)

ABSTRACT

Preparation and introduction of n.c.a. [^{18}F]-fluoroalkyl and n.c.a. [^{18}F]-fluoroacyl moieties as small prosthetic groups were studied as alternatives to n.c.a. labeling via direct nucleophilic substitution. Starting materials for the n.c.a. [^{18}F]-fluoroalkylation were symmetrical disubstituted alkanes and α -substituted carboxylic acid esters for the n.c.a. [^{18}F]-fluoroacylation. The nucleophilic fluorination of these precursors were systematically investigated with regard to the effect of various important reaction parameters. The monofluorinated prosthetic groups, both monofluorinated alkanes and α -fluorinated carboxylic acid esters, were obtained under optimized conditions with radiochemical yields of about 90% using the efficient fluorination system aminopolyether 2.2.2./potassium carbonate in acetonitrile as solvent.

The n.c.a. [^{18}F]-fluoroalkylation of protic functional groups via condensation were performed as a one pot synthesis under basic conditions. The radiochemical yields of these condensation reactions depended on the acid constant of the organic substrates. The highest yields of about 90% of fluoroalkylated products were achieved in acetonitrile with phenols as substrates and n.c.a. [^{18}F]-fluorotosyloxyalkanes as the most valuable fluoroalkylating agents.

The n.c.a. [^{18}F]-fluoroacylation of -OH and -NHR functional groups were carried out in two steps. The highest yields of about 85% of fluoroacylated products were obtained in the presence of acids in polar protic solvents when simple primary amines were used as substrates and α -fluoropropionic acid methylester as the best n.c.a. [^{18}F]-fluoroacylating agent.

The [^{18}F]-fluoroalkylation via bistosyloxyalkanes was applied to the synthesis of n.c.a. [^{18}F]-fluoroalkylpiperones, potent dopamine receptor ligands to be used for receptor mapping in conjunction with positron emission tomography.

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. EINLEITUNG	1
1.1. Trägerfreie Markierungssynthese mit organischen Positronenstrahlern	2
1.1.1. Erzeugung von ^{18}F -Fluor	4
1.1.2. Fluorierungen mit ^{18}F -Fluor	5
1.2. Problemstellung	9
1.3. Ausgewählte Parameter der nukleophilen Substitution	11
1.4. Ausgewählte Parameter von Fluoralkylierungs- und -acylierungsreaktionen	21
1.4.1. Ausgewählte Parameter von Fluoralkylierungsreaktionen	22
1.4.2. Parameter der Fluoracylierungsreaktionen über α -substituierte Carbonsäureester	27
1.5. Zur Darstellung von Carbonsäurechloriden aus Estern mit Dichlortriphenylphosphoran	28
2. ERGEBNISSE UND DISKUSSION	30
2.1. Kinetische Betrachtungen der nukleophilen n.c.a. ^{18}F -Fluorierung	30
2.2. Nukleophile n.c.a. ^{18}F -Fluorierung ausgewählter bifunktioneller Alkane	34

2.2.1.	Abhängigkeit der Radiochemischen Ausbeute von der eingesetzten Substratkonzentration	34
2.2.2.	Kettenlängeneffekt der n.c.a. ^{18}F -Fluorierung bifunktioneller Alkane	36
2.2.3.	Abgangsgruppeneffekt der n.c.a. nukleophilen ^{18}F -Fluorierung mit anionenaktiviertem Fluorid	38
2.2.4.	Lösemittelabhängigkeit der aminopolyether-gestützten n.c.a. ^{18}F -Fluorierung	39
2.2.5.	Zeit-Ausbeutefunktion der nukleophilen n.c.a. ^{18}F -Fluorierung von Bistosyloxyethan und -propan	42
2.3.	N.c.a. ^{18}F -Fluoralkylierung H-acider Verbindungen über mono- ^{18}F -fluorierte bifunktionelle Alkane	44
2.3.1.	Abhängigkeit der Radiochemischen Ausbeute von der eingesetzten Substratkonzentration	44
2.3.2.	Abgangsgruppenabhängigkeit der Radiochemischen Ausbeute der n.c.a. ^{18}F -Fluoralkylierung H-acider Substrate	47
2.3.3.	Lösemittelabhängigkeit der Radiochemischen Ausbeuten der n.c.a. ^{18}F -Fluoralkylierungsreaktion	49
2.3.4.	Untersuchungen zur Stabilität der n.c.a. ^{18}F -fluoralkylierten Verbindungen	52
2.3.5.	N.c.a. ^{18}F -Fluorethylierung ausgewählter H-acider Verbindungen	55
2.3.6.	Anwendung der entwickelten Methode auf die ^{18}F -Fluorethylierung von Spiperon	59
2.4.	Zusammenfassende Diskussion der Ergebnisse zur ^{18}F -Fluoralkylierung über bifunktionelle Alkane	61

	Seite
2.5. Nukleophile n.c.a. ^{18}F -Fluorierung der Acylierungsreagentien	69
2.5.1. Substratkonzentrationsabhängigkeit der Radiochemischen Ausbeute der nukleophilen n.c.a. ^{18}F -Fluorierung substituierter Essigsäureester	69
2.5.2. Abgangsgruppeneffekt bei der n.c.a. ^{18}F -Fluorierung der α -substituierten Essigsäuremethylester	71
2.5.3. Einfluß der Alkoholkomponente des Ester auf die Radiochemische Ausbeute der n.c.a. ^{18}F -Fluorierung von Bromessigsäureester	72
2.5.4. Abhängigkeit der Radiochemischen Ausbeute der n.c.a. ^{18}F -Fluorierung von Bromessigsäuremethyl- und -p-methoxyphenylester von der Reaktionszeit	74
2.5.5. Abhängigkeit der Radiochemischen Ausbeute der n.c.a. ^{18}F -Fluorierung von Bromessigsäure-p-methoxyphenylester von der Reaktions-temperatur	76
2.5.6. N.c.a. ^{18}F -Fluorierung von Brompropionsäuremethylester	78
2.6. Darstellung von n.c.a. ^{18}F -fluorierten Carbon-säurechloriden mittels Dichlortriphenylphosphoran	81
2.6.1. Anwendbarkeit des n.c.a. ^{18}F -Fluorpropionsäurechlorids zur Fluoracylierung	83
2.7. Parameter der n.c.a. ^{18}F -Fluoracylierung mit 2- ^{18}F -Fluorpropionsäuremethylester	84

2.7.1.	Radiochemische Ausbeuten bei der Reaktion des 2- ¹⁸ F-Fluorpropionsäuremethylester mit Ethanol in Abhängigkeit vom Substrat-Methylesterverhältnis	84
2.7.2.	Abhängigkeit der Radiochemischen Ausbeute der n.c.a. ¹⁸ F-Fluorierung von Ethanol von der zugesetzten Säuremenge	87
2.7.3.	N.c.a. ¹⁸ F-Fluoracylierung ausgewählter einfacher Alkohole	89
2.7.4.	Abhängigkeit der Radiochemischen Ausbeute der n.c.a. ¹⁸ F-Fluoracylierung von n-Butylamin von der eingesetzten Substratkonzentration	91
2.7.5.	Abhängigkeit der Radiochemischen Ausbeute der n.c.a. ¹⁸ F-Fluoracylierung von n-Butylamin von der eingesetzten Säurekonzentration	93
2.7.6.	Solvensabhängigkeit der Radiochemischen Ausbeute der ¹⁸ F-Fluoracylierung von n-Butylamin mit 2- ¹⁸ F-Fluorpropionsäuremethylester	95
2.8.	Zusammenfassende Diskussion der Ergebnisse zur zur ¹⁸ F-Fluoracylierung über α -substituierte Carbonsäureester	98
3.	EXPERIMENTELLER TEIL	104
3.1.	Herstellung von n.c.a. ¹⁸ F-Fluorid	104
3.2.	HPLC-System und Radioaktivitätsmessung	105
3.3.	Löslichkeitsbestimmung des Kaliumsalzkomplexes APE 2.2.2./K ₂ CO ₃ über AAS und über γ -Messung von Kalium-42	106
3.4.	Darstellung der inaktiven Referenzverbindungen	106

	Seite
3.4.1. Ausgangs- und Referenzverbindungen zur ^{18}F -Fluorierung bifunktioneller Alkane	107
3.4.2. Darstellung der fluoralkylierten Referenzverbindungen	108
3.4.3. Darstellung der fluorierten Carbonsäure-ester und der Ausgangsverbindungen für die n.c.a. ^{18}F -Fluorierung	109
3.4.4. Darstellung der inaktiven Referenzverbindungen zur Fluoracylierung	111
3.5. Chromatographische Daten der Referenzverbindungen	113
3.6. Allgemeine Versuchsdurchführung der Markierungssynthesen	116
3.6.1. Allgemeine Versuchsdurchführung der n.c.a. ^{18}F -Fluorierungen	116
3.6.2. Allgemeine Versuchsdurchführung der n.c.a. ^{18}F -Fluoralkylierung	117
3.6.3. Allgemeine Versuchsdurchführung der n.c.a. ^{18}F -Fluoracylierung	117
4. ZUSAMMENFASSUNG	119
5. LITERATURVERZEICHNIS	124

1. EINLEITUNG

Gefördert durch die Entwicklung leistungsfähiger computergestützter Tomographen gewinnt die Positronen-Emissionstomographie (PET) als nichtinvasive Methode, die eine in vivo Diagnostik erlaubt, bei der Erfassung physiologischer Parameter zunehmend an Bedeutung [1,2]. Die externe Erfassung des Positronenstrahlers, mit dem das Pharmakon markiert ist, erfolgt mit Hilfe zweier in Koinzidenz geschalteter Detektoren über die Vernichtungsstrahlung des Positrons, die im Winkel von nahezu 180° abgestrahlt wird. Diese Koinzidenzschaltung ermöglicht die im Vergleich zur Verwendung einfacher γ -Strahler höhere Auflösung. Der Vorteil der Positronen-Emissionstomographie gegenüber der NMR-Tomographie liegt in der wesentlich geringeren benötigten Konzentration an der zu detektierenden Verbindung bei der Betrachtung physiologischer Vorgänge. Die ^1H -NMR-Tomographie ist um den Faktor 10^3 - 10^6 unempfindlicher, wobei die Empfindlichkeit vom ^1H zum ^{31}P und ^{13}C noch weiter abnimmt. Hinsichtlich der Erstellung morphologischer Aufnahmen ist die NMR-Tomographie wegen ihrer hohen Auflösung jedoch eine sinnvolle Ergänzung zu PET.

PET spielt auch eine Rolle im Rahmen der Diskussion über invasive Tierexperimente zur Entwicklung und Beurteilung von Pharmaka und zur Bestimmung metabolischer Vorgänge, die gerade in den letzten Jahren verstärkt dazu geführt haben, nach Ausweichverfahren zu suchen [3], die es ermöglichen, die Anzahl der umstrittenen Versuche auf ein unerläßliches Minimum zu begrenzen.

Das herausragende Anwendungsgebiet für PET ist das Beobachten von physiologischen chemischen Vorgängen im nano- bis mikromolaren Bereich in Volumeneinheiten bis zu weniger als 1 cm^3 . Dazu gehören vor allem die Erfassung von Stoffwechselvorgängen von hämodynamischen Parametern sowie die quantitative Bestimmung von Rezeptordichten. Die Strahlenbelastung des Patienten liegt bei dieser Untersuchungsmethode im Bereich normaler Röntgenaufnahmen.

Einer der am häufigsten verwendeten Positronenstrahler für die Anwendung markierter Verbindungen in der Positronen-Emissionstomo-

graphie ist das Fluorisotop ^{18}F mit einer Halbwertszeit von 110 min. Die Möglichkeit der Verwendung dieses in der organischen Chemie relativ selten eingesetzten Elementes für eine Markierung beruht auf dem Strukturanalogieprinzip auf Grund geometrischer Ähnlichkeiten zwischen C-H und C-F Einheiten [4]. Außerdem wird bei vielen Substraten die biologische Aktivität der Verbindung durch eine Substitution eines C-H oder auch C-OH Strukturelementes gegen eine C-F Einheit nicht oder nur wenig beeinflusst [5,6].

1.1. Trägerfreie Markierungssynthese mit organischen Positronenstrahlern

Die praktisch trägerfreie Produktion radioaktiver Isotope erlaubt bereits bei der Applikation von kleinsten Mengen eines Radiopharmakons eine regionale quantitative Erfassung und eine tomographisch bildliche Darstellung. Dies hat den Vorteil, daß pharmakologische Effekte bei diesen Mengen ebensowenig zu erwarten sind, wie allergische, immunologische oder toxikologische Reaktionen.

Die wichtigsten Positronenstrahler, die kovalent in ein Biomolekül eingeführt werden können [7], sind zusammen mit ihrer Halbwertszeit und der Positronenenergie in Tabelle 1 aufgeführt.

Tabelle 1: POSITRONENEMITTER FÜR PET RADIOPHARMAKA

Positronenstrahler:	^{11}C	^{13}N	^{15}O	^{18}F	^{75}Br
Halbwertszeit (min):	20,3	9,96	2,1	110	96,0
Positronenenergie: (keV)	970	1200	1730	635	1700

Die Auswahl an Möglichkeiten zur Markierung mit den typischen organischen Radionukliden ^{11}C , ^{13}N und ^{15}O sind durch die sehr kleinen Halbwertszeiten sehr begrenzt. Beim Sauerstoffisotop ^{15}O beschränken sich die verfügbaren Verbindungen zum größten Teil auf Produkte, wie $^{15}\text{O}_2$, H_2^{15}O und $\text{CH}_3^{15}\text{OH}$ oder $\text{C}_2\text{H}_5^{15}\text{OH}$ oder auf eine

Reduktion des entstandenen O_2 nach der Bestrahlung mit Kohlenstoff zu $C^{15}O$ und $C^{15}O_2$ [8]. Die Anwendungsbereiche dieser Verbindungen sind die Messung von Blutfluß und regionalem Sauerstoffumsatz.

Auch das Stickstoffisotop ^{13}N erlaubt nur begrenzt eine weitere Umsetzung der Targetprodukte $^{13}N_2$, $^{13}NO_3^-$ und $^{13}NH_3$. Eine wichtige anschließende Reaktion ist die Inkorporation von $^{13}NH_3$ in organische Moleküle unter Bildung von Aminosäuren.

Mit dem Kohlenstoffisotop ^{11}C ist es bereits möglich, anspruchsvollere chemische Synthesen durchzuführen. Dazu gehören neben den üblichen von $^{11}CO_2$ und $H^{11}CN$ ausgehenden Synthesen unter anderem die ^{11}C -Alkylierungen von Peptiden mit ^{11}C -Methyljodid und die Darstellung von ^{11}C -Cyclopropylderivaten als prosthetische Gruppen (zur Übersicht s. [8-10]). Die Beobachtung von pharmakologischen Verhaltensweisen bestimmter Radiopharmaka ist aber auch bei diesem noch sehr kurzlebigen Radionuklid auf Pharmaka beschränkt, die schnell darstellbar sind und eine schnelle Pharmakokinetik aufweisen.

Die Vorteile des ^{18}F -Fluors gegenüber den zuerst genannten typischen organischen Radionukliden des Sauerstoffs, Stickstoffs und Kohlenstoffs sind aber nicht ausschließlich durch seine längere Halbwertszeit gegeben. Als Positronenstrahler mit der kleinsten Positronenenergie (635 keV) kann mit ihm die höchste Auflösung erreicht werden, da die radiale Reichweite des Positrons (beim Fluor-18 2,3 mm) bis zu seiner Vernichtung, und damit die maximal erreichbare Auflösung durch seine Positronenenergie bestimmt wird. Ein weiterer Vorteil des Fluors gegenüber den oben genannten Elementen ist die vergleichsweise geringe Häufigkeit von Fluor und vor allen Dingen flüchtigen Fluorverbindungen auf der Erde. Während bei den praktisch allgegenwärtigen Elementen Sauerstoff, Stickstoff und Kohlenstoff in Form von Gasen oder Verunreinigungen der Materialien eine Verdünnung des nach der Bestrahlung trägerfrei erhaltenen Positronenstrahlers kaum verhindert werden kann, sind mit ^{18}F -Fluor im Routinebetrieb spezifische Aktivitäten von einigen 10^5 GBq ohne großen apparativen Aufwand zu erhalten. Zu den Nachteilen des Fluors gehört u.a., daß wegen der geringen Häufigkeit des Elements in biologisch relevanten Verbindungen meist nur analoge und nicht identische Verbindungen dargestellt werden

können, und deshalb die Produkte pharmakologisch und physiologisch erneut überprüft werden müssen. Ebenso beeinflusst der hohe negative induktive Effekt des Fluors sehr stark die Bindungen des fluorierten Kohlenstoffatoms zu Atomen in α -Stellung. Im ungünstigsten Fall kann es durch Destabilisierung dieser Bindungen dazu führen, daß bestimmte Substanzklassen nicht isoliert werden können und sich sofort zersetzen [11,12].

1.1.1. Erzeugung von ^{18}F -Fluor

Zur Erzeugung von ^{18}F -Fluor im Reaktor und mit Hilfe eines Zyklotrons sind mehr als 20 Kernreaktionen bekannt. Die wichtigsten Reaktionen zur Produktion von ^{18}F -Fluor an einem zweckmäßig verwendeten Teilchenbeschleuniger sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Tabelle 2: ERZEUGUNG DER WICHTIGSTEN PRIMÄREN ^{18}F -VORLÄUFER
(s. z.B. [13,14])

Targetfüllung	Kernreaktion	Produkt
Ne + 0,1 % F_2 18 - 24 bar	$^{20}\text{Ne}(\text{d}, \alpha)^{18}\text{F}$	$[\text{}^{18}\text{F}]\text{-F}_2$
Ne + 15 % H_2 8 bar	$^{20}\text{Ne}(\text{d}, \alpha)^{18}\text{F}$	$[\text{}^{18}\text{F}]\text{-HF}$ Ausheizen des Targets mit H_2
Ne + 15 % H_2 18 bar	$^{20}\text{Ne}(\text{d}, \alpha)^{18}\text{F}$	$[\text{}^{18}\text{F}]\text{-F}^-_{\text{aq}}$ Ausspülen des Targets mit H_2O
H_2^{18}O	$^{18}\text{O}(\text{p}, \text{n})^{18}\text{F}$	$[\text{}^{18}\text{F}]\text{-F}^-_{\text{aq}}$
H_2O	$^{16}\text{O}(^3\text{He}, \text{p})^{18}\text{F}$	

Die einzige elektrophile Spezies ($[\text{}^{18}\text{F}]\text{-F}_2$) in dieser Tabelle wird durch Zugabe geringer Mengen an F_2 (0,1-0,2 Vol%) zu einem Ne-Gastarget erhalten (s. [15] und die darin enthaltene Literatur). Die bei der Bestrahlung erzeugten Rückstoßfluoratome können mit

Tabelle 3: GEBÄUCHLICHE METHODEN FÜR DIE PRODUKTION VON ^{18}F -FLUOR (nach [16])

Kernreaktion	Energie- bereich (MeV)	theoretische Targetausbeute (mCi/ μAh)	Target	Chemische Form
$^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$	16 $\rightarrow$ 3 11 $\rightarrow$ 3	80 60	H_2^{18}O ($>99\%$ angereichert)	$^{18}\text{F}^-_{\text{aq}}$
$^{20}\text{Ne}(\text{d},\alpha)^{18}\text{F}$	14 $\rightarrow$ 2 8 $\rightarrow$ 2	28 17	$\text{Ne} + \text{F}_2$ $\text{Ne} + \text{H}_2$ $\text{Ne} + \text{H}_2$	$[\text{F}^{18}]_2$ $\text{H}^{18}\text{F}/^{18}\text{F}^-_{\text{aq}}$ $\text{H}^{18}\text{F}/^{18}\text{F}^-_{\text{aq}}$

Die höheren theoretischen Ausbeuten bei der Verwendung des Wasser-targets gestatten bei entsprechender Gestaltung des Targets leicht eine Produktion von einigen 10 GBq an ^{18}F -Fluor.

Für alle im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Untersuchungen wird ausschließlich ^{18}F -Fluor verwendet, das mit Hilfe des Gastargets erhalten wurde. Die spezifischen Aktivitäten, die mittels einer ionenselektiven Elektrode bestimmt worden sind, waren im allgemeinen $> 10^5$ GBq/mmol bei einer theoretisch erreichbaren spezifischen Aktivität von $5,8 \cdot 10^{16}$ Bq/mmol.

1.1.2. Fluorierungen mit ^{18}F -Fluor

Für die Einführung des erzeugten ^{18}F -Fluors in organische Moleküle stehen in der Radiochemie bislang folgende Methoden zur Verfügung (z. Übersicht [6,17]):

- direkte nukleophile Fluorierung
- Fluorodediazonierung
- elektrophile Substitution
- elektrophile Addition

Alle Verfahren sind geprägt durch das spezielle chemische Verhalten des Fluors, das eine Übertragung der Reaktionsbedingungen für die Radiohalogenierungen mit den übrigen Halogenen nicht zuläßt.

Als eine weitere Einschränkung kommt noch hinzu, daß bei Fluorierungen mit elektrophilen Agentien wie XeF_2 , F_2 oder Acetylhypofluorid diese Fluorierungsmittel bisher auf Grund der Targetbedingungen nicht im trägerfreien Zustand zu erhalten sind. Außerdem besitzen sie eine derartig hohe Reaktivität, daß eine gezielte Steuerung der Reaktion nur sehr bedingt möglich ist. Mit elektrophilen Fluorierungsmitteln wurden dennoch eine Reihe von pharmakologisch interessanten Verbindungen markiert [17-20]. Die Anwendung der trägerreichen Verbindungen ist jedoch auf die Betrachtung metabolische Vorgänge begrenzt, die mit Stoffumsätzen von mehr als 10^{-5} - 10^{-3} mol verbunden sind. Vorgänge in Konzentrationsbereichen $< 10^{-5}$, wie z.B. Vorgänge an Nervenzellen können mit hinreichender Empfindlichkeit in-vivo nur mit praktisch trägerfrei (no-carrier-added = n.c.a.) markierten Radiopharmaka beobachtet werden.

Bei der elektrophilen Addition muß unterschieden werden zwischen der Addition von geträgertem F_2 und der Addition von Interhalogenverbindungen, wie BrF und IF [21]. Im Gegensatz zur ersten Verbindung können die Interhalogene prinzipiell im trägerfreien Status erhalten werden. Die hohe Reaktivität und die sehr geringe Ausbeute bei der Präparation der n.c.a. ^{18}F -Interhalogene führen jedoch dazu, daß auf eine Anwendung dieser Verbindungen zur n.c.a. ^{18}F -Fluorierung im allgemeinen verzichtet wird.

Das Gleiche gilt für die Dediazonierungen, wo es ebenfalls Ansätze gibt, die Einführung von n.c.a. ^{18}F -Fluor über die Zersetzung von Triazenen [22] oder Diazoniumsalzen [23] zu erreichen. Höhere Radiochemische Ausbeuten bzw. eine gezielte Steuerung der Reaktion werden auch hier nur in Ausnahmefällen erreicht.

Die besten Erfolge gibt es bislang bei Verwendung der direkten n.c.a. ^{18}F -Fluorierung über eine nukleophile Substitution. Das spezielle chemische Verhalten des kleinen Anions mit hoher Ladungsdichte erfordert aber eine von den übrigen nukleophilen Halogenierungen abweichende Reaktionsbedingung. Zum besseren Verständnis dieser Sonderstellung des Fluors im Vergleich zu den

übrigen Halogenen werden die wichtigsten physikalischen Daten der Halogene in Tabelle 4 aufgeführt.

Tabelle 4: PHYSIKALISCHE DATEN DER HALOGENE

	F	Cl	Br	I
Atomradius nm	0,057	0,098	0,112	0,132
Ionenradius nm	0,136	0,170	0,187	0,212
Elektronegativität	4,1	2,83	2,74	2,21
Elektronenaffinität	339	355	331	302
298K(KJ/Mol)				
Hydratationswärme des Anions	-508,4	-372,4	-338,9	-295,0

Die hohe Ladungsdichte des kleinen Fluoridions ist verantwortlich für die Ausbildung der stärksten bekannten Wasserstoffbrückenbindungen und für die extreme Hydratationsenthalpie des Anions. Diese Faktoren sind die Ursachen dafür, daß die Gegenwart von aciden Protonen zur Inertheit des Fluoridions in nukleophilen Substitutionsreaktionen führt. Zur direkten nukleophilen Fluorierung stehen daher nur Substrate ohne acide funktionelle Gruppen und als Reaktionsmedium nur Lösemittel mit dipolar aprotischen Charakter zur Verfügung. Die Fluorierungsmittel, die zur nukleophilen Fluorierung von Substraten ohne H-acide Protonen in dipolar aprotischen Lösemitteln verwendet werden, sind Alkalifluoride ($K^{18}F$, $Rb^{18}F$, $Cs^{18}F$) [24-26], Ammoniumfluoride ($R_4N^{18}F$) [27] und Übergangsmetallfluoride ($Ag^{18}F$, $Ag^{18}F_2$, $Hg^{18}F_2$) [28].

Aber auch mit diesen Verbindungen wurden nicht in allen Fällen befriedigende Ausbeuten erreicht. Erst mit der Anwendung von Amino-polyether 2.2.2. in Verbindung mit Kaliumkarbonat als basische Matrix zur Fixierung des ^{18}F -Fluorids konnte in den letzten zwei Jahren eine Methode entwickelt werden, die auch bei der praktisch trägerfreien n.c.a. nukleophilen Einführung des ^{18}F -Fluors in organische Verbindungen im allgemeinen zu sehr hohen Ausbeuten führt [29-35].

Die Überlegenheit dieser Methode gegenüber den älteren Verfahren konnte bereits bei der Präparation von n.c.a. Radiopharmaka wie 2-¹⁸F-Fluordesoxyglukose [33] und ¹⁸F-Fluorfettsäuren [29] unter Beweis gestellt werden.

1.2. Problemstellung

Die einzige Möglichkeit zur trägerfreien (no-carrier-added = n.c.a.) Markierung mit Fluor-18 ($T = 110$ min) führt über die nukleophile Substitution. Trotz der sehr guten Erfolge bei der nukleophilen n.c.a. ^{18}F -Fluorierung sind selbst bei Verwendung anionenaktivierender Verbindungen einer direkten Einführung von n.c.a. Fluor-18 Grenzen gesetzt. Der Grund liegt im speziellen Verhalten des Fluoranions. Seine extrem hohe Protonenaffinität verbietet die Wahl eines protischen Reaktionsmediums und die Anwesenheit von aciden Protonen in der zu fluorierenden Verbindung, da sie die Nukleophilie des Fluoridions völlig maskieren würden. Die Trägerfreiheit, d.h. das Arbeiten im nano- bis mikromolaren Bereich bereitet hier zusätzliche Probleme. In vielen Fällen ist deshalb die Einführung von Fluor-18 in zwei Synthesestufen über kleine prosthetische Gruppen vorteilhaft. Solche Verfahren würden darüber hinaus auch eine längerlebige Alternative zu analogen Markierungen mit dem kurzlebigen Kohlenstoff-11 ($T = 20$ min) bieten.

Ziel dieser Arbeit war es daher, im Anschluß an die Entwicklung einer effizienten Methode zur direkten nukleophilen n.c.a.- ^{18}F -Fluorierung, durch die Entwicklung zweistufiger Markierungsmethoden, nämlich der n.c.a. ^{18}F -Fluoralkylierung und der n.c.a. ^{18}F -Fluoracylierung, die Anzahl der mit n.c.a. ^{18}F -Fluor markierbaren Verbindungen und damit auch den Anwendungsbereich von ^{18}F -Fluor in der Positronen-Emissionstomographie zu erweitern. Ausgehend von geeigneten Vorläufern sollten zunächst die Synthesen von n.c.a. ^{18}F -Fluoralkylierungs- und ^{18}F -Fluoracylierungsmitteln im Hinblick auf eine radiopharmazeutische Anwendung optimiert werden. Die erhaltenen prosthetischen Gruppen sollten sodann vor allem zur Markierung von solchen Substraten eingesetzt werden, die einer direkten n.c.a. ^{18}F -Fluorierung nicht zugänglich sind.

Zur Entwicklung und Optimierung dieser zweistufigen Markierungsverfahren sollten die grundlegenden Parameter für die n.c.a. ^{18}F -Fluorierung der Vorläufer ebenso untersucht werden, wie die reaktionsbestimmenden Faktoren der nachfolgenden Kondensationsreaktionen mit den Lewis-Basen. Schließlich sollten die optimierten

Radiofluorierungsverfahren auch auf die Markierung eines komplexeren als Radiopharmakon einsetzbaren Molekül angewandt werden.

Auf inaktive Voruntersuchungen konnte nicht zurückgegriffen werden, da vorangegangene Arbeiten schon mehrfach gezeigt haben, daß die mit stöchiometrischen makroskopischen Mengen erzielten Ergebnisse nicht auf trägerfreie Radiofluorierungen übertragen werden können: Das bei radioaktiven n.c.a. Fluorierungen vorliegende Substrat zu ^{18}F -Fluorid-Verhältnis kann nicht simuliert werden. Darüber hinaus ist die Kinetik der trägerfreien nukleophilen Fluorierung verschieden und andere Faktoren, die bei organisch-präparativem Arbeiten vernachlässigt werden können, bestimmen die Ausbeute.

1.3. Ausgewählte Parameter der nukleophilen Substitution

- Nukleophile Fluorierungen in dipolar aprotischen Lösemitteln

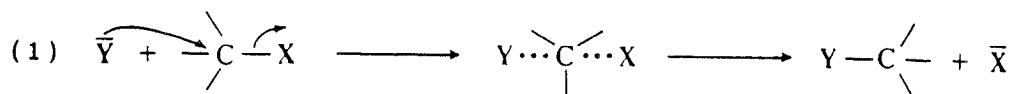
In dipolar aprotischen Lösemitteln führt die fehlende Solvation zu einer Erhöhung der Reaktion des Fluoridions und zu einer Reaktivitätsreihenfolge der Halogenidionen in nukleophilen Substitutionsreaktionen, die der in der Gasphase gefundenen Reihenfolge entspricht [36-38].



Diese Nukleophilie wird auf Grund der fehlenden Maskierung durch die Solvation des Anions als die "Wahre Nukleophilie" bezeichnet.

Als unerwünschte Nebenerscheinung steigt jedoch mit der Nukleophilie auch die Basizität des Halogenids. Auf Grund der hohen Protonenaffinität stellen deshalb alle Fluoride in dipolar aprotischen Lösemitteln starke Basen dar, ein Umstand, der in der präparativen Chemie durchaus genutzt wird [39-42]. Bei der n.c.a. ^{18}F -Fluorierung sind die Folgen dieser hohen Basizität auf Grund der geringen Mengen an Fluorid im allgemeinen zu vernachlässigen. Präparativ, und das betrifft die Synthese der inaktiven Referenzverbindungen, kann sie im ungünstigsten Fall dazu führen, daß basenlabile Verbindungen über den Weg der nukleophilen Fluorierung nicht erhalten werden können.

Die Durchführung der n.c.a. ^{18}F -Fluorierung in dipolar aprotischen Lösemitteln führt zu einem bimolekularen Reaktionsmechanismus [43,44]. Bei diesem Mechanismus wird in einem Schritt von einem gesättigten Kohlenstoffatom eine nukleofuge Gruppe mit ihrem bindenden Elektronenpaar durch das angreifende Nukleophil, in diesem Fall Fluorid, verdrängt.



Die bimolekulare Reaktion (S_N-2) erfolgt über einen pentavalenten im Vergleich zur monomolekularen S_N-1 Reaktion sterisch sehr anspruchsvollen Übergangszustand.

Da sowohl die austretende als auch die eintretende Gruppe Lewis-Basen sind, ist die S_N-2 Substitution ein Beispiel für eine Lewis-Säure-Base-Reaktion, wo die eine Base im Säure-Baseaddukt durch die andere Base ersetzt wird. Die Einteilung der nukleophilen Substitution erfolgt in vier Gruppen (Tabelle 5).

Tabelle 5: EINTEILUNG NUKLEOPHILER SUBSTITUTIONSREAKTIONEN:

X	Y	Beispiel	
negativ	negativ	$F^- + Y-R$	$\rightarrow F-R + Y^-$
negativ	neutral	$Br^- + RN^+H_3$	$\rightarrow Br-R + NH_3$
neutral	negativ	$R-I + NR_3$	$\rightarrow R-N^+R_3 + I^-$
neutral	neutral	$NH_3 + R-S^+R_2$	$\rightarrow R-N^+H_3 + SR_2$

X = eintretendes Nukleophil, Y = Abgangsgruppe

Der Angriff erfolgt dabei stets von der Rückseite [48,49], so daß bei optisch aktiven Verbindungen eine vollständige Inversion der Konfiguration stattfindet. Diesen Umstand der vollständigen Inversion bei der ^{18}F -Fluorierung macht man sich z.B. bei der n.c.a. Synthese von $[2-^{18}F]$ -Fluordesoxyglucose aus dem entsprechenden Mannosevorläufer für eine stereospezifische Reaktion zunutze [33]. Kann der pentavalente Übergangszustand aus sterischen Gründen, wie z.B. beim 1-Bromtriptycen, nicht ausgebildet werden, so ist diese Verbindung unter den Bedingungen der S_N-2 Reaktion stabil.

Der extreme Substratüberschuß bei der trägerfreien Fluorierung bzw. bei einer n.c.a. ^{18}F -Fluorierung führt dazu, daß während der gesamten Reaktion bei einem eindeutigen und einfachen Verlauf die Substratkonzentration praktisch konstant bleibt. Das kinetische

Verhalten dieser Reaktion ist unter diesen Umständen nicht 2. Ordnung, sondern "pseudo" 1. Ordnung hinsichtlich der Fluoridkonzentration [50,51].

- Einfluß des Reaktionsmediums bei der nukleophilen n.c.a. ¹⁸F-Fluorierung

Die nukleophile Substitution wird als Reaktion mit ionischem Übergangszustand mehr oder weniger stark von der Polarität des Lösungsmittels beeinflusst. Eine qualitative Vorhersage dieses Effektes auf die Reaktionsgeschwindigkeit einer nukleophilen Substitutionsreaktion geht auf Hughes und Ingold zurück. Eine zusammenfassende Darstellung der Abhängigkeiten der Reaktionsgeschwindigkeiten von der Solvenspolarität ist in Tabelle 6 wiedergegeben.

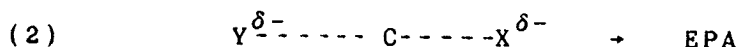
Tabelle 6: EINFLUß DES SOLVENS AUF DIE GESCHWINDIGKEIT EINER NUKLEOPHILEN SUBSTITUTION [46,47]

Reaktions- typ	Ladungsverteilung		Ladungs- änderung im Übergangszu- stand relativ zum Edukt	Auswirkung stei- gender Solvens- polarität auf die Geschwindigkeit
	Ausgangs-	Endzustand		
S _N -2	Y ⁻ + R-X	Y ^{δ-} ---R---X ^{δ-}	Verteilung [52]	geringe Abnahme
S _N -2	Y ⁺ + R-X	Y ^{δ+} ---R---X ^{δ+}	Zunahme [53]	große Zunahme
S _N -2	Y ⁻ + R-X ⁺	Y ^{δ-} ---R---X ^{δ+}	Abnahme [52]	große Abnahme
S _N -2	Y + R-X ⁺	Y ^{δ+} ---R---X ^{δ+}	Verteilung [54]	geringe Abnahme
S _N -1	R-X	R ^{δ+} ---X ^{δ-}	Zunahme	große Zunahme
S _N -1	R-X ⁺	R ^{δ+} ---X ^{δ+}	Verteilung	geringe Abnahme

Bei der bimolekularen Fluorierung findet eine Reaktion zwischen dem Fluoridion und einem neutralen Molekül statt. Die Ladungsdichte wird im Übergangszustand demnach erniedrigt, so daß eine Erhöhung der Solvenspolarität nach Ingold zu einer Abnahme der Reaktionsgeschwindigkeit führen muß.

Die Gültigkeit dieser Regeln in Abwesenheit anionenaktivierender Verbindungen ist für den Bereich der präparativen organischen Chemie bereits mehrfach experimentell bestätigt worden. Allgemein ist der Einfluß der Lösemittelpolaritäten auf eine bimolekulare Reaktion jedoch gering.

Ebenfalls von Bedeutung für die Reaktionsgeschwindigkeit sind solvensspezifische Wechselwirkungen mit der Abgangsgruppe [55-56], wie z.B. die Bildung von Wasserstoffbrückenbindungen zwischen Solvens und der Austrittsgruppe. Diese Unterstützung des nukleophilen Angriffs durch das Solvens ist nicht ausschließlich auf protische Lösemittel beschränkt. Auch andere Lösemittel mit hohen Akzeptoreigenschaften (große A_N), sogenannte Elektronenpaar-Akzeptor-Lösemittel (EPA) unterstützen den Übergangszustand der nukleophilen Substitution durch eine Stabilisierung der nukleofugen Gruppe.



Der Lewis-Säurecharakter des Lösungsmittels betrifft natürlich auch das angreifende nukleophile Teilchen [57]. Im ungünstigsten Fall kann die Wechselwirkung mit dem Nukleophil wesentlich größer als mit der nukleofugen Gruppe sein und zu einer völligen Maskierung der nukleophilen Eigenschaften des angreifenden Teilchens führen [58]. Ein besonders gutes Beispiel ist die Inertheit von Fluorid in protischen Lösemitteln.

Alle theoretischen Voraussagen, die für die präparative organische Chemie gemacht worden sind, können nicht ohne weiteres auf n.c.a. ^{18}F -Fluorierungen übertragen werden. In den meisten Fällen wurde für die n.c.a. ^{18}F -Fluorierung festgestellt, daß makroskopisch erhaltene Abhängigkeiten nur sehr bedingt auf die nichtstöchiometrischen Bedingungen der Untersuchungen mit trägerfreiem Fluorid übertragen werden können.

- Einsatz des Aminopolyethers 2.2.2. bei der nukleophilen n.c.a.
¹⁸F-Fluorierung

Der Aminopolyether 2.2.2. ist eine der zahlreichen Verbindungen, die in den letzten 25 Jahren unter dem Begriff des Phasentransfer-Katalysators bekannt und auch Gegenstand zahlreicher Übersichtsartikel geworden sind [59-65]. Der Begriff der Phasentransfer-Katalyse behandelt dabei die Vermittlung einer Reaktion zwischen zwei chemischen Spezies in zwei unterschiedlichen Phasen, im allgemeinen zwei flüssigen oder einer festen und einer flüssigen Phase, wie z.B. Halogenierungen in dipolar aprotischen Lösemitteln mit Alkalihalogeniden.

Folgende Vorteile des Aminopolyethers gegenüber anderen bekannten Phasentransfer-Katalysatoren, wie 18-Krone-6, DCH-18-Krone-6 und Tetraalkylammoniumverbindungen, sind bei der n.c.a ¹⁸F-Fluorierung von Bedeutung:

- Stärkere Erhöhung der Löslichkeiten der anorganischen Fluoride in dipolar aprotischen Lösemitteln auf Grund einer dreidimensionalen Komplexierung des Kaliumions
- Herabsetzung der Kation-Anionwechselwirkungen durch eben diese dreidimensionale Komplexierung
- Hohe Löslichkeit des Kaliumkarbonatkomplexes

Durch die wesentlich besseren Komplexierungseigenschaften des Aminopolyethers 2.2.2. im Vergleich zu den anderen allgemein gebräuchlichen Katalysatoren wird der Anteil an wenig solvatisierten und damit hoch reaktiven Fluoridanionen erhöht [59], und somit die Reaktion beschleunigt.

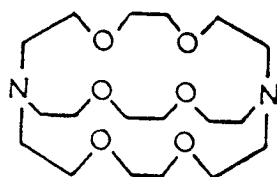
Bei den vorliegenden Untersuchungen wird der Aminopolyether 2.2.2. jedoch nicht zur Phasentransfer-Katalyse eingesetzt, sondern er wird dazu verwendet, ein homogenes Reaktionssystem zu erhalten. Die Kombination des Aminopolyethers 2.2.2. mit Kaliumkationen zur Schaffung eines Makrokations ergibt sich aus vorangegangenen Untersuchungen auf Grund der hohen Komplexbildungskonstanten [66].

Aus früheren Untersuchungen mit Phasentransfer-Katalysatoren ist weiterhin bekannt, daß eine homogene Reaktionsführung zu höheren Reaktionsgeschwindigkeiten, [67-70] als eine heterogene führt.

Auch die vielfach beschriebene Verwendung von polymer gebundenen Katalysatoren [71-75] ist der homogenen Reaktionsführung weit unterlegen. Aus diesen Gründen wird auf die Vor- und Nachteile bei der Verwendung von heterogenen Systemen nicht weiter eingegangen.

Eine Besonderheit des Aminopolyethers gegenüber den wesentlich billigeren Tetraalkylammoniumverbindungen muß bei dem Vergleich der beiden anionenaktivierenden Systeme noch angeführt werden. Der Aminopolyether ist im Gegensatz zu den Tetraalkylammoniumverbindungen nicht in der Lage, in Gegenwart von Wasser ein Anion "trocken" in die organische Phase zu überführen. Das bedeutet bei der Anwendung von Aminopolyether zur ^{18}F -Fluorierung, daß die Trocknungstemperatur bei der Darstellung der synthesefähigen Form des ^{18}F -Fluorids so gewählt werden muß, daß das Wasser, das die Nukleophilie des Fluorids besonders wirksam markiert, aus dem Komplex weitgehend entfernt wird. Dieser Effekt des Mitschleppens von Wasser in die Organische Phase ist in der Literatur bereits mehrfach beschrieben worden [59].

Die nachfolgende Abb. 1 zeigt die bekannte Struktur des verwendeten Kryptanden:



2.2.2.

Abb. 1: Struktur des Aminopolyethers 2.2.2.

- Salzeffekte

Die nukleophilen Substitutionen in der organischen Chemie beinhalten das Bilden und Brechen kovalenter Bindungen und verlaufen daher im Vergleich zu anorganischen einfachen Ionenreaktionen verhältnismäßig langsam. Die Geschwindigkeitskonstanten sind somit nicht diffusionskontrolliert, sondern werden bei einer gegebenen

Reaktion, bei der Substrat und angreifendes Nukleophil gleich bleiben, durch Faktoren wie Polarität des Lösemittels und Ionenstärke der Lösung bestimmt. Bei unendlicher Verdünnung ist der bestimmende Faktor die Polarität des Reaktionsmediums. Eine qualitative Ableitung dieses Einflusses erfolgte durch Scathard [76], bzw. Laidler und Eyring [77,78]. Sie erweist sich für verschiedene Reaktionen als gute Näherung [79-81].

Liegen nicht unendlich verdünnte Lösungen vor, so gewinnt die Ionenstärke an Einfluß auf die Reaktionsgeschwindigkeit. Dieser Effekt der Ionenstärke auf die Reaktionsgeschwindigkeit wird primärer Salzeffekt genannt und wurde von Bronstedt [82], Bjerrum [83] und Christiansen [84] zuerst untersucht. Salzeffekte, die so nicht zu erklären sind und z.B. bei der Zugabe von Lithiumsalzen beobachtet werden, werden als spezielle Salzeffekte bezeichnet und über ionische Zwischenprodukte gedeutet [85,86].

Bei der n.c.a. ^{18}F -Fluorierung in Gegenwart von Kaliumkarbonat kann davon ausgegangen werden, daß es sich bei der durch eine Änderung der Komplexkonzentration hervorgerufenen Änderung der Reaktionsgeschwindigkeit nur um einen primären, nicht um einen speziellen Salzeffekt handelt.

- Substrateffekte bei der nukleophilen Substitution

Im Gegensatz zu einer monomolekularen $\text{S}_{\text{N}}-1$ Reaktion ist der Übergangszustand der $\text{S}_{\text{N}}-2$ Reaktion sterisch anspruchsvoller als der Grundzustand.

Die Ausbildung des pentavalenten trigonal bipyrimidalen Übergangszustandes führt zu einer Verringerung des Winkels zwischen dem angreifenden Nukleophil und den Resten am Kohlenstoffatom von $109,5^\circ$ auf 90° . Alkylgruppen oder andere sperrige Reste erschweren deshalb die bimolekulare Substitution. Daraus ergibt sich auch die Reihenfolge der Reaktivitäten unterschiedlich substituierter Kohlenstoffatome in $\text{S}_{\text{N}}-2$ Reaktionen:

tert. << sek. < prim.

Die Abnahme der Reaktionsgeschwindigkeiten auf Grund der energetisch ungünstigen Übergangszustände [97-91] wird auch zur Erklärung des Kettenlängeneffektes bei den monosubstituierten Alkanen verwendet. Werte aus einer systematischen Untersuchung für 1,n-symmetrisch disubstituierte Alkane liegen jedoch nicht vor. Zur Verdeutlichung der Größe des sterischen Einflusses auf die Reaktionsgeschwindigkeit sind in Tabelle 7 die relativen Geschwindigkeiten für eine S_N-2 Reaktion an monosubstituierten Alkanen angegeben.

Tabelle 7: RELATIVE GESCHWINDIGKEITEN BEI DER NUKLEOPHILEN BIMOLEKULAREN SUBSTITUTION PRIMÄR SUBSTITUIERTER ALKANE [92]

Alkylrest	relative Geschwindigkeit	Alkylrest	relative Geschwindigkeit
Methyl-	30	Isobutyl-	0,03
Ethyl-	1	Neopentyl-	10^{-5}
Propyl-	0,4	Isopropyl-	0,025

Bei 1,n-disubstituierten Alkanen verringert sich im Gegensatz zu diesen monosubstituierten Verbindungen die sterische Hinderung mit zunehmender Kettenlänge, da der Abstand zwischen den großen nukleofugen Gruppen wächst. Dem sterischen Effekt entgegen wirkt die elektronische Aktivierung durch den zweiten nukleofugen Substituenten. Durch seinen negativen induktiven Effekt wird die Nukleophilie des Kohlenstoffatoms, an dem die Substitution stattfindet, erhöht. Eine Aussage über die Größe dieser gegenläufigen Einflüsse auf die Reaktionsgeschwindigkeit kann theoretisch nicht gemacht werden.

Bei Kettenlängen ≥ 3 sind die gegenseitigen sterischen und elektronischen Beeinflussungen der beiden Substituenten so klein, daß sich die 1.4.-disubstituierten Butane bereits wie die entsprechenden monosubstituierten Verbindungen verhalten und damit die Reak-

tionsgeschwindigkeiten für identische Reaktionen nahezu die gleichen Werte erreichen. Dabei muß dann aber die erhöhte Wahrscheinlichkeit der Substitution auf Grund von zwei nukleofugen Abgangsgruppen in die Betrachtung mit einbezogen werden.

- Nukleofuge Gruppe bei der Substitutionsreaktion an Aliphaten

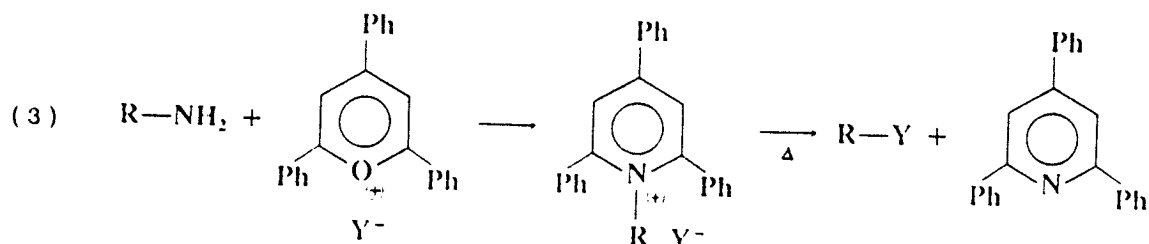
Die Nukleofugie korreliert mit der Stabilität des gebildeten Anions. Da die Stabilität von Anionen entgegengesetzt zu ihrer Basizität verläuft, sind die besten Abgangsgruppen sehr schwache Basen bzw. sehr starke Säuren. Für die Halogene als Abgangsgruppen ergibt sich deshalb die bekannte Reaktivitätsreihenfolge [93]:



Zu den im Vergleich mit den Halogeniden besseren Abgangsgruppen gehören die Sulfonate. Die gebräuchlichsten dieser Gruppen leiten sich von der p-Toluolsulfonsäure (Tosylat-), der p-Nitrobenzolsulfonsäure (Nosylat), der Benzolsulfonsäure (Brosylat) und der Methansulfonsäure (Mesylat) ab. Die Unterschiede zwischen den aromatischen Sulfonsäureresten sind dabei im allgemeinen gering. Zahlreiche Untersuchungen haben in den letzten Jahren zur Entwicklung von Gruppen mit noch höherer Nukleofugie geführt. Dazu gehören neben den perfluorierten Sulfonsäureresten [94-96], Triflat und Nonaflat, die als sehr potente Alkylierungsmittel bekannten Verbindungen $\text{R-O}^+\text{R}_2$ [97], Perchlorate [98,99], Ammoniumalkylsulfonate [100] und Haloniumionen [101-103]. Auch die Umwandlung extrem schlechter Abgangsgruppen wie $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}$ in nukleofuge Gruppen durch die Reaktion mit Sulfonsäure wurde durchgeführt [104-105].

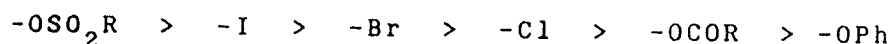
Katritzky und Mitarbeiter entwickelten zu Beginn der 80er Jahre

Pyridiniumsalze als Superalkylierungsmittel nach folgendem Reaktionsschema [106-108]:



Bei den 1,n-disubstituierten Alkanen ist jedoch für kleine Kettenlängen nicht die Darstellung jeder symmetrisch disubstituierten Verbindungen möglich. Für $n = 1-2$ können die Verbindungen nach Katritzky schon auf Grund der Größe der Abgangsgruppe nicht dargestellt werden, und die meisten anderen der sehr stark elektronenziehenden Gruppen führen wegen der gegenseitigen Destabilisierung der Bindungen zum Kohlenstoffatom dazu, daß ihre Methylen- und Ethylenderivate nicht isoliert werden können. Für eine systematische Untersuchung von Substrateffekten an kurzkettigen bifunktionellen Alkanen stehen sie daher nicht zur Verfügung.

Für die verwendbaren nukleofugen Gruppen gilt für die Substitutionsgeschwindigkeit durch Fluorid in dipolar aprotischen Lösemiteln die Reihenfolge [109]:



Sie entspricht der allgemein gültigen Reihenfolge für nukleophile Substitutionen [110] und ist auch bei der Fluorierung disubstituierter Alkane bestätigt worden [111-114].

- Abgangsgruppeneffekte bei α -substituierten Carbonsäureestern

Die Grundsätze, die für die Substitution vincinal substituierter Alkane gelten, können auf α -substituierte Carbonsäureester nicht ohne Einschränkungen übertragen werden. Im Gegensatz zu den Alkanen, wo bei symmetrischer Disubstitution kein Kohlenstoffatom gegenüber dem anderen Vorteile bei der Ausbildung des Übergangszu-

standes besitzt, liegen bei den α -substituierten Carbonsäureestern zwei nukleophile Kohlenstoffatome vor, die unterschiedliche Übergangszustände ausbilden. Das Carbonylkohlenstoffatom ist in der Lage, einen sterisch wesentlich günstigeren tetraedrischen im Vergleich zum trigonal bipyrimidalen Übergangszustand auszubilden. Bei der Substitution mit starken hochreaktiven Nukleophilen, wie z.B. anionenaktiviertem Fluorid, ist daher auch bei Anwesenheit der schlechten Abgangsgruppe -OR mit einer Konkurrenz zwischen der α -Substitution und der Carbonylsubstitution zu rechnen [115-117]. Eine Erhöhung des negativen induktiven Effektes kann deshalb in erwünschter Weise eine Zunahme der Substitution in der Carbonylfunktion nach sich ziehen. Die besten Abgangsgruppen sind aber im allgemeinen auch Gruppen mit starken negativen induktiven Effekten, so daß eine Übertragung der Reaktivitätsreihe für nukleophile Substitutionen von Alkanen auf die Fluorierung α -substituierter Carbonsäureester nicht möglich ist. Eine systematische Untersuchung zur Bestimmung der Reaktivitätsreihe bei diesen Derivaten ist bislang noch nicht durchgeführt worden.

1.4. Ausgewählte Parameter von Fluoralkylierungs- und -acylierungsreaktionen

Die Fluoralkylierungen und -acylierungen über disubstituierte nicht fluorierte Vorläufer sind zweistufige Synthesen, die die n.c.a. nukleophile ^{18}F -Fluorierung in der ersten Stufe gemeinsam haben. Die Parameter für die Fluorierung konnten deshalb gemeinsam behandelt werden.

Die Unterschiede zwischen den beiden Kondensationsreaktionen, dem zweiten Schritt der Synthese, sind jedoch zu gravierend, als daß eine gemeinsame Behandlung möglich wäre. In den folgenden Abschnitten wird daher nacheinander auf die wichtigsten Reaktionsparameter der Kondensationsreaktionen eingegangen.

1.4.1. Ausgewählte Parameter von Fluoralkylierungsreaktionen

Die Fluoralkylierung über 1,n-disubstituierte Alkane stellt ebenso wie die Fluorierung des Alkans eine nukleophile Substitutionsreaktion dar, in der die angreifende Lewis-Base das zu fluoralkylierende Substrat ist. Bestimmende Faktoren für die Reaktionsgeschwindigkeit dieses zweiten Schrittes sind daher ebenfalls Lösemittel, Kettenlänge des Alkans und Abgangsgruppe, sowie zusätzlich die Nukleophilie des angreifenden Teilchens, der Lewis-Base und das Basensystem zur Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit der Kondensation. Auf diese Parameter soll jedoch nur dann eingegangen werden, wenn sich ein Unterschied zur nukleophilen Fluorierung ergibt.

- Lösemittелеffekt bei der Fluoralkylierung

Die Bandbreite der verwendbaren Reaktionsmedien vergrößert sich bei den Fluoralkylierungsreaktionen um die Gruppe der polar protischen Lösemittel, da eine mögliche Maskierung des Nukleophils durch Solvatation, wie der Anwesenheit von Protonen bei der Fluorierung, nicht mehr berücksichtigt werden muß.

Die Fluoralkylierung erfolgt aber selbst in diesen protisch polaren Reaktionsmedien nach einem S_N-2 Mechanismus, da eine S_N-1 Reaktion mit intermediär auftretendem Carbeniumion energetisch ungünstiger ist, zumal die Stabilisierung der positiven Ladung am Kohlenstoffatom durch die Anwesenheit eines zweiten stark elektro-negativen Substituenten erschwert ist [118-122].

Für die Fluoralkylierung gilt daher hinsichtlich des Lösemitteleinflusses auf die Reaktionsgeschwindigkeit das gleiche, wie für die Fluorierung der bifunktionellen Alkane.

- Kettenlängen- und Abgangsgruppeneffekte bei der Fluoralkylierung

Die monofluorierten bifunktionellen Fluoralkylierungsreagentien sind im Gegensatz zu den symmetrisch substituierten Alkanen sterisch weniger anspruchsvolle Substrate für eine nukleophile Substitution. Der Grund dafür ist die geringe Größe der C-F-Einheit. Über eine Desaktivierung oder Aktivierung des Alkans in der

Fluoralkylierungsreaktion durch die Anwesenheit von Fluor kann nichts allgemein gültiges gesagt werden, da im Gegensatz zur S_N-1 Reaktion, bei der eine starke Abnahme der Reaktionsgeschwindigkeit durch α -Substituenten erzeugt wird, für die S_N-2 Reaktion eine generelle Abnahme oder Zunahme der Reaktionsgeschwindigkeit nicht vorhergesagt werden kann [123].

Das Fehlen des zweiten sehr großen Substituenten in unmittelbarer Nachbarschaft zum Substitutionsort führt bei gleicher Aktivierung oder Desaktivierung durch Fluor dazu, daß die Geschwindigkeiten der nukleophilen Substitution nur noch durch die Nukleofugie der Abgangsgruppen bestimmt werden und nicht mehr durch von großen Zweitsubstituenten erzeugte sterische Effekte. Es ist daher möglich, daß für die Fluoralkylierung und Fluorierung unterschiedliche Reaktivitätsreihenfolgen für die nukleofugen Gruppen erhalten werden [109].

Ein sehr entscheidender Parameter für die Anwendung von Fluoralkylierungsreaktionen ist die Abhängigkeit der Stabilität der fluoralkylierten Produkte von der Kettenlänge des Fluoralkylrestes [124]. Hier nimmt die destabilisierende Wirkung des Fluors auf Bindungen des fluorierten Kohlenstoffatoms zu Heteroatomen mit zunehmender Kettenlänge stark ab und führt zu einer steigenden Stabilität der gebildeten Produkte. Fluormethylierte Verbindungen sind wegen der destabilisierenden Wirkung des Fluors nur unter bestimmten Bedingungen stabil [11-12].

- Einfluß des Basensystems auf die Fluoralkylierung H-acider Verbindungen

Eine besondere Bedeutung besitzt bei der n.c.a. ^{18}F -Fluoralkylierung das Basensystem, das durch die Erzeugung reaktiver Anionen der H-aciden Verbindungen eine Beschleunigung der Reaktion herbeiführen soll. Die Überführung der Substrate in die Anionen sollte so vollständig wie nur möglich sein, um eine maximale Reaktionsgeschwindigkeit bei der Umsetzung erreichen zu können. Auf die schwachen Basen, wie Pyridin oder Trialkylamine muß daher verzichtet werden, da die Überführung in die Anionen bei den meisten Substraten mit ihnen nur in ungenügendem Maß erfolgt, ausgenommen sehr acide Verbindungen. Für die meisten Substrate werden jedoch

Basen mit einem wesentlich größeren pK_a -Wert benötigt. Eine Auswahl von in der organischen Chemie gebräuchlichen starken Basen gibt mit einem Anwendungsbeispiel Tabelle 8.

Tabelle 8: BEISPIELE FÜR BASEN IN DER ORGANISCHEN CHEMIE [125]

Base	Lösemittel	Substrat	Anion	pK_a -Wert
OH^-	H_2O	$H_3C-C(=O)-CH_2-C(=O)-CH_3$	$H_3C-C(=O)-CH^--C(=O)-CH_3$	11
OH^-	H_2O	$NC-CH_2-CN$	$NC-CH^--CN$	11
OEt^-	$EtOH$	$EtOOC-CH_2-COOEt$	$EtOOC-CH^--COOEt$	13
LDA	THF	$H_3C-C(=O)OEt$	$H_2C^--C(=O)OEt$	25
BuLi	THF	$H_3C-C(=CH_2)-H$	$H_2C^--C(=CH_2)-H$	35
CO_3^{2-}	MeCN	C_6H_5-OH	$C_6H_5-O^-$	11

Für den Fall, daß die Basen als Nukleophile reagieren können und somit eine Konkurrenz zum Anion darstellen, werden in der organischen Chemie sterisch stark gehinderte Basen genommen, wie z.B. Kaliumtertiärbutylat, Lithiumdiisopropylamid (LDA), Natriumbis(trimethylsilyl)amid und Kalium-3-aminopropylamid (KAPA) [126,127].

Die Stärke des verwendeten Basensystems sollte jedoch auf den pK_a -Wert der aciden funktionellen Gruppe abgestimmt sein, um Nebenreaktionen zu vermeiden. Außerdem muß der pK_a -Wert des Solvens größer als der des Basensystems sein, um Deprotonierungen des Reaktionsmediums zu verhindern.

Tabelle 9: pK_a -WERTE ORGANISCHER LÖSEMittel

Lösemittel	pK_a -Wert	Lösemittel	pK_a -Wert
Methanol	15,2 [128]	Benzol	43 [130]
Ethanol	16,0 [128]	Aceton	20 [131]
Acetonitril	25,0 [129]	DMSO	29 [129]

Die Grenze eines Basensystems für die Anwendung zur Deprotonierung von aciden Verbindungen ist grundsätzlich durch ihren eigenen pK_a -Wert gegeben. Basen, die kleinere pK_a -Werte als die Substrate besitzen, können diese nicht in hohem Maß in ihre Anionen überführen. Der Anteil des Substrats, der deprotoniert worden ist, wird dann durch das Verhältnis der pK_a -Werte von Base und Substrat zueinander bestimmt.

Zu den relativ schwachen Basen gehört in dipolar aprotischen Medien das Karbonatanion mit einem pK_a -Wert ≤ 19 . Es gewinnt jedoch auf Grund des nicht nukleophilen Charakters des Anions bei Alkylierungsreaktionen zunehmend an Bedeutung, da Konkurrenzreaktionen mit dem Substrat wegen der fehlenden Nukleophilie nicht zu befürchten sind [132-135].

Ein weiterer Fortschritt bei der Verwendung anorganischer Anionen zur Deprotonierung wurde durch Phasentransferkatalysatoren erreicht, die diese basischen anorganischen Anionen in die organische Phase schleppen können. Tabelle 10 nennt Beispiele für Umsetzungen mit anorganischen Basen in Gegenwart von Phasentransferkatalysatoren.

Tabelle 10: BEISPIELE FÜR PHASENTRANSFERKATALYSIERTE ALKYLIERUNGEN H-ACIDER VERBINDUNGEN

Reaktion	Produkt	Ausbeute	Literatur
$R-X + R-OH$	$\xrightarrow[NR_4X]{NaOH} R-O-R'$	60 %	[138]
$C_6H_5-\overset{O}{\parallel}C-NH_2 + R-X$	$\xrightarrow[NR_4X]{NaOH} C_6H_5-\overset{O}{\parallel}C-NHR$	75-80 %	[139-140]
$C_6H_5CH_2-CN + R-Br$	$\xrightarrow[NR_4X]{NaOH} C_6H_5-CHR-CN$	85 %	[141]
$C_6H_5CH_2CN + X_2(CH_2)_n$	$\xrightarrow[NR_4X]{NaOH} C_6H_5-\underset{(CH_2)_n}{\underset{ }{CH}}-CN$	40-90 %	[142]
$C_6H_5COCH_3 + R-X$	$\xrightarrow[NR_4X]{NaOH} C_6H_5COCH_2R$	10-50 %	[143]
$C_6H_5OH + R-X$	$\xrightarrow[NR_4X]{NaOH} C_6H_5OR$	40-90 %	[137]

Generell unterscheiden sich die Reaktionsbedingungen bei der Alkylierung mit disubstituierten nicht von denen bei der Alkylierung mit monosubstituierten Alkanen. Als Nebenreaktionen können jedoch bei den disubstituierten durch eine erneute Reaktion mit dem Substrat, sowie bei Anwesenheit eines zweiten aciden Protons, Ringbildungen auftreten. Diese Nebenreaktionen erschweren häufig die gezielte Darstellung nur eines Produktes bei der Verwendung bifunktioneller Alkane [144-147]. Die Bedeutung der Tetraalkylammoniumverbindung in der präparativen Chemie als Phasentransfer-Katalysator beruht u.a. auf deren geringen Preis im Vergleich zu zyklischen Polyethern, sowie auf ihrer wesentlich geringeren Giftigkeit.

1.4.2. Parameter der Fluoracylierungsreaktionen über α -substituierte Carbonsäureester

- Abgangsgruppeneffekt

Da die reaktivsten Acylierungsmittel, die Säurehalogenide, -azide und -anhydride nicht in α -Stellung nukleophil substituiert werden können, stehen sie als Vorläufer für eine Fluoracylierung nicht zur Verfügung. Die reaktionsfähigsten noch verwendbaren Acylierungsreagentien sind somit die Ester. Ihre Reaktivität kann durch die Variation der Alkoholkomponente des Ester gezielt gesteuert werden. Sehr reaktive Ester bergen allerdings die Gefahr einer erhöhten Carbonylfluorierung im ersten Schritt der zweistufigen Fluoracylierung in sich. Für die Reaktivität eines Esters in Abhängigkeit von seiner Alkoholkomponente gilt folgende Reihenfolge [148-150]:

Ethyl- < Methyl- < p-Anisyl- < p-Toloyl- < Phenyl- <<

p-Chlorphenyl- < p-Nitrophenyl-

Auch bei dieser Reihenfolge gilt, daß die beste austretende Gruppe die stärkste Säure ist. Eine hohe Nukleofugie ist hier gleichbedeutend mit einer hohen Reaktivität in Acylierungsreaktionen. Die p-Nitrophenylester besitzen bereits eine Reaktivität, die ihre Anwendung als sehr milde Acylierungsmittel in der organischen Chemie möglich macht [148].

- Einfluß des Reaktionsmediums bei der Fluoracylierung

Die verwendbaren Lösemittel zur Fluoracylierung entsprechen in erster Näherung denen bei der Fluoralkylierung mit dem einen Unterschied, daß die Lösemittel zwar acider, aber nicht nukleophiler als das Substrat sein dürfen.

Ein weiterer Unterschied zur Fluoralkylierung besteht darin, daß die nukleophile Substitution am Carbonylkohlenstoff über eine tetragonale Struktur erfolgt. Da außerdem von zwei ungeladenen Reaktionspartnern ausgegangen wird, ist die Ladungsverteilung im Übergangszustand größer als im Ausgangszustand. Daraus ergibt sich für

die Fluoracylierung nach Ingold [45,46] ein völlig anderer Einfluß der Lösemittelpolarität auf die Reaktionsgeschwindigkeit. Im Gegensatz zu allen anderen bisher betrachteten Reaktionen sollte die Reaktionsgeschwindigkeit der Fluoracylierung mit steigender Polarität stark zunehmen. In polar protischen Reaktionsmedien müßten deshalb bei einer n.c.a. ^{18}F -Fluoracylierung die höchsten radiochemischen Ausbeuten zu erhalten sein. Die Aktivierung der Carbonyl-Sauerstoffbindung nimmt jedoch mit zunehmendem Abstand des Zweitsubstituenten stark ab [148], so daß die Ester dann an Reaktivität in Acylierungsreaktionen verlieren.

- Katalytische Effekte bei der Fluoracylierung über Ester

Als Katalysatoren bei der Acylierung über Ester wirken alle Verbindungen, die den Austritt der Alkoholkomponente des Esters erleichtern. Die einfachste Katalyse findet durch protische Verbindungen statt, die durch Protonierung des Alkoxy- bzw. Aryloxyrestes deren Austritt aus dem Ester erleichtern und somit die Reaktionsgeschwindigkeit der Acylierung- und damit auch der Fluoracylierung erhöhen. Besonders zur Katalyse geeignet sind die anorganischen Mineralsäuren sowie die Sulfonsäuren bei Verwendung eines unpolareren, nicht mit Wasser mischbaren Lösemittels. Einfache Beispiele für säurekatalysierte Acylierungen über Ester sind die Umesterungen und die Darstellung von Amiden mit Ammoniumchlorid [151].

1.5. Darstellung von Carbonsäurechloriden aus Estern mit Dichlortriphenylphosphoran

Carbonsäureester können durch starke Chlorierungsmittel direkt in ihre Säurechloride überführt werden. Zu diesen Chlorierungsmitteln gehört neben dem Bortrichlorid [152] und Phosgen [153] auch das als sehr schonendes und selektiv wirkendes Chlorierungsmittel bekannte Dichlortriphenylphosphoran [154]. Das Phosphoran greift α -ständige Substituenten nicht an, sondern reagiert nur mit der sauerstoffhaltigen Alkoholkomponente unter Bildung des Säurechlorids, des Alkylchlorids des Alkohols und Oxytriphenylphosphorans. Die Reaktionsgeschwindigkeit wird bestimmt durch die Sterik des Alkoholrestes. Große Reste verringern die Reaktionsge-

schwindigkeiten drastisch, so daß hohe Ausbeuten praktisch nur mit dem Methylester erreicht werden können.

Dieser Reaktionsweg, Ester $\rightarrow$ Säurechlorid $\rightarrow$ acyliertes Produkt, hat jedoch den Nachteil, daß nur noch eine geringe Zahl von Reaktionsmedien zur Verfügung stehen, die inert gegenüber dem Säurechlorid sein müssen. Polar protische Verbindungen fallen aus diesem Grund als Lösemittel aus. Dadurch können Schwierigkeiten bei der Umsetzung polarer Substanzen entstehen. Ein weiterer Nachteil ist die extreme Empfindlichkeit des Säurechlorids gegenüber Verunreinigungen. Durch die geringen Substanzmengen bei n.c.a. ^{18}F -Fluoracylierungen können Verunreinigungen, die mit dem Säurechlorid reagieren, bereits bei sehr kleinen Konzentrationen drastische Ausbeuteverringerungen verursachen.

Als Lösungsmittel werden für diese Chlorierungsreaktion die Verbindungen Acetonitril und Benzonitril genannt, aus denen das flüchtige Säurechlorid herausdestilliert werden kann.

2. ERGEBNISSE UND DISKUSSION

2.1 Kinetische Betrachtung der nukleophilen n.c.a. ^{18}F -Fluorierung

Für die nachfolgenden experimentellen Untersuchungen ist es zunächst von Interesse, eine kinetische Betrachtung von n.c.a. ^{18}F -Fluorierungen anzustellen. Die Kinetik unterscheidet sich nämlich stark von der für präparative nukleophile Fluorierungen, da bei n.c.a. Fluorierungen völlig verschiedene und extreme Konzentrationsverhältnisse von Edukt und Fluoridionen vorliegen. Die durchschnittliche Konzentration an Fluoridionen ($^{18}\text{F} + ^{19}\text{F}$) beträgt pro Bestrahlungsansatz $0,3 \cdot 10^{-10}$ bis $1,1 \cdot 10^{-10} \text{ mol} = 2,0$ bis $8,0 \cdot 10^{13}$ Fluoridionen. Die eingesetzten minimierten Substratmengen betragen in Abhängigkeit vom Substitutionsgrad des C-Atoms 1 bis $0,02 \text{ mmol} = 0,12 \cdot 10^{17}$ bis $6,0 \cdot 10^{17}$ Moleküle. Aus den genannten Zahlen folgt, daß selbst bei Einsatz des gesamten Bestrahlungsansatzes die Konzentration des Substrates das $1,5 \cdot 10^2$ bis $3,7 \cdot 10^4$ fache der Fluoridionenkonzentration beträgt.

Da die Bildung der fluorierten Produkte in dipolar aprotischen Medien über eine bimolekulare Substitution erfolgt, die je 1. Ordnung bezüglich der Fluoridkonzentration und Eduktkonzentration ist, lautet das Zeitgesetz der Reaktion bei vollständigem Verlauf:

$$(4) \quad \frac{-dc(F)}{dt} = k \cdot c(F) \cdot c(E) \quad \text{mit } -dc(F) = dc(P)$$

P = fluoriertes Produkt

E = Edukt

F = Fluorid

Es sollen nun die Änderungen der chemischen Ausbeute in Abhängigkeit von den Substratkonzentrationen und Fluoridionenkonzentrationen diskutiert werden.

- Abhängigkeit der Radiochemischen Ausbeute von der Substratkonzentration

Durch die vorherrschenden Konzentrationsverhältnisse von $c(E) \geq 150 \cdot c(F)$ kann mit einem Fehler $< 1 \%$ die Konzentration an Edukt während der Reaktion als nahezu konstant angesehen werden.

Die Reaktion wird dadurch pseudo 1. Ordnung und das Zeitgesetz vereinfacht sich zu:

$$(5) \quad \frac{-dc(F)}{dt} = k_{\text{obs}} \cdot c(F)$$

$$(6) \quad k_{\text{obs}} = k \cdot c(E)$$

Die beobachtete Geschwindigkeitskonstante k_{obs} bleibt zwar während der Reaktion praktisch konstant, ist jedoch selbst auf Grund Gleichung (8) eine Funktion der Substratkonzentration

Die Integration von (8) ergibt bei den Anfangsbedingungen $t=0$ und $c(F) = c(F_0)$:

$$(7) \quad \ln \frac{c(F)}{c(F_0)} = -k_{\text{obs}} \cdot t$$

$$(8) \quad c(F) = c(F_0) \cdot \exp(-k_{\text{obs}} \cdot t)$$

Für einen bestimmten Zeitpunkt t ist die Konzentration an noch vorhandenen Fluoridionen nur noch eine Funktion von k_{obs} und es gilt:

$$(9) \quad \frac{dc(F)}{dk} = -t \cdot c(F_0) \cdot \exp(-k_{\text{obs}} \cdot t); \quad c(F_0) = \text{const.}$$

Aus der oben genannten Ableitung ergibt sich für den Grenzwert von $c(F) = c(F_0) \cdot \exp(-k_{\text{obs}} \cdot t)$:

$$(10) \quad \lim_{k \rightarrow \infty} (c(F_0) \cdot \exp(-k_{\text{obs}} \cdot t)) = -t \cdot c(F_0) \cdot \exp(-k_{\text{obs}} \cdot t) = 0$$

$$(11) \quad \Delta c(F) = c(F_0) \cdot \exp(-k_{\text{obs1}} \cdot t) - c(F_0) \cdot \exp(-k_{\text{obs2}} \cdot t)$$

$$(12) \quad \text{Da } \Delta c(F) = \Delta c(P) \text{ ist, gilt also auch } \lim \Delta(P) = 0$$

Aus dieser Grenzwertbetrachtung ergibt sich für alle n.c.a. Fluorierungen, die als pseudo S_N1 -Reaktion verlaufen, daß sich die Radiochemische Ausbeute bei gleicher Anfangskonzentration $c(F_0)$ und zu einem bestimmten Zeitpunkt t als Funktion der Substratkonzentration exponentiell einer Asymptote nähert. Die Asymptote hat als Funktionswert die maximale Radiochemische Ausbeute (RCA_{max}):

$$(13) \quad Y = RCA_{\text{max}} \text{ der Reaktion}$$

Das asymptotische Verhalten sollte bei allen durchzuführenden Fluorierungen beobachtet werden. Diese Konzentrationsabhängigkeit gilt auch für n.c.a. Folgereaktionen wie z.B. n.c.a. ^{18}F -Fluoral-kylierung und n.c.a. ^{18}F -Fluoracylierung.

Da die Geschwindigkeitskonstante k_{obs} eine zusammengesetzte Größe ist, die auch von der eigentlichen Geschwindigkeitskonstanten abhängt, kann der Beginn des nahezu parallel verlaufenden Teils der Funktion $RCA = f(c(E))$ variieren. Dabei gilt, daß dieser asymptotisch verlaufende Teil um so schneller erreicht wird, je reaktiver das Substrat ist.

- Abhängigkeit der radiochemischen Ausbeute von der Fluoridionenkonzentration bei konstanter Substratkonzentration

Die Konzentrationsabhängigkeit der RCA von der eingesetzten Fluoridkonzentration ist mathematisch wesentlich einfacher abzuleiten.

Für die pseudo S_N-1 Reaktion gilt Gleichung (5). Für einen bestimmten Zeitpunkt t wird hieraus bei praktisch konstant bleibender beobachteter Geschwindigkeitskonstante k_{obs} :

$$(14) \quad c(F) = a \cdot c(F_0); \quad a = \exp(-k_{obs} \cdot t)$$

Da die Fluoridionenkonzentrationen mit der RCA über

$$(15) \quad c(F_0) - c(P) = c(F)$$

zusammenhängt, vereinfacht sich die Gleichung zu:

$$(16) \quad c(F_0) - c(P) = a \cdot c(F_0)$$

Die Differenziation dieser Gleichung ergibt für

$$(17) \quad \frac{d c(P)}{d c(F_0)} = 1-a$$

Das Ergebnis dieser Ableitung zeigt, daß die Radiochemische Ausbeute für pseudo S_N-1 Reaktionen ($\Delta k_{obs} \rightarrow 0$), von der eingesetzten Trägermenge unabhängig ist. Die Absolutmenge an gebildeten fluoriertem Produkt steigt jedoch nach $c(P) = c(F_0) \cdot (1-a)$, ebenso sinkt die spezifische Aktivität des gebildeten Produktes mit steigendem Verhältnis $^{19}F : ^{18}F$. Die Inkorporation von aktivem ^{18}F -Fluorid ist also eine Reaktion

0.-ter Ordnung in Bezug auf $c(F_o)_{\text{ges}} = c(^{18}\text{F}) + c(^{19}\text{F})$.

Erst bei deutlicher Abnahme der Eduktkonzentration und damit k_{obs} verringert sich die Radiochemische Ausbeute mit zunehmender Fluoridkonzentration und verläßt auch gleichzeitig den pseudo S_N-1 Bereich.

2.2. Nukleophile n.c.a. ^{18}F -Fluorierung ausgewählter bifunktioneller Alkane

2.2.1. Abhängigkeit der Radiochemischen Ausbeute von der eingesetzten Substratkonzentration

Zur Überprüfung der oben angestellten Betrachtungen über die Kinetik von n.c.a. Fluorierungen nach einem "pseudo" S_N-1 Mechanismus wurde die Abhängigkeit der Radiochemischen Ausbeute von den Substratkonzentrationen am Beispiel einiger bifunktioneller Alkane untersucht.

Die Fluoridmenge betrug bei allen Experimenten 0.5-2.5 Nanomol. Die erhaltenen Abhängigkeiten für die Fluorierungen von Bistosyloxy-, Bismesyloxymethan und Bistosyloxyethan sind in Abbildung 2 wiedergegeben.

Während mit dem Ethylenderivat der Bistosyloxyverbindungen bereits bei Konzentrationen von 0.025 mmol/ml Ausbeuten von > 80 % erreicht werden, und somit eine weitere Erhöhung der Konzentration nicht notwendig ist, benötigt man bei den n.c.a. ^{18}F -Fluorierungen der Methylenderivate ein Vielfaches dieser Konzentration, um derartig hohe Ausbeuten zu erreichen. Aus diesen hohen Konzentrationen ergeben sich bei den Methylenderivaten Schwierigkeiten bei der Trennung der Produkte von den Edukten.

Bei dem Bistosyloxymethan ist die schlechte Löslichkeit dieser Verbindung in Acetonitril der limitierende Faktor und verhindert das Erreichen hoher Radiochemischer Ausbeuten innerhalb der kurzen Reaktionszeiten.

Weitere Beispiele für eine Übereinstimmung der erwarteten Kinetik mit den Experimenten sind auch in der einschlägigen Literatur zu finden. Die Überprüfung der kinetischen Ableitung für den Fall, daß die Fluoridmenge variiert und die Substratkonzentration

konstant bleibt, erfolgt nicht explizit. Durch die häufig stark

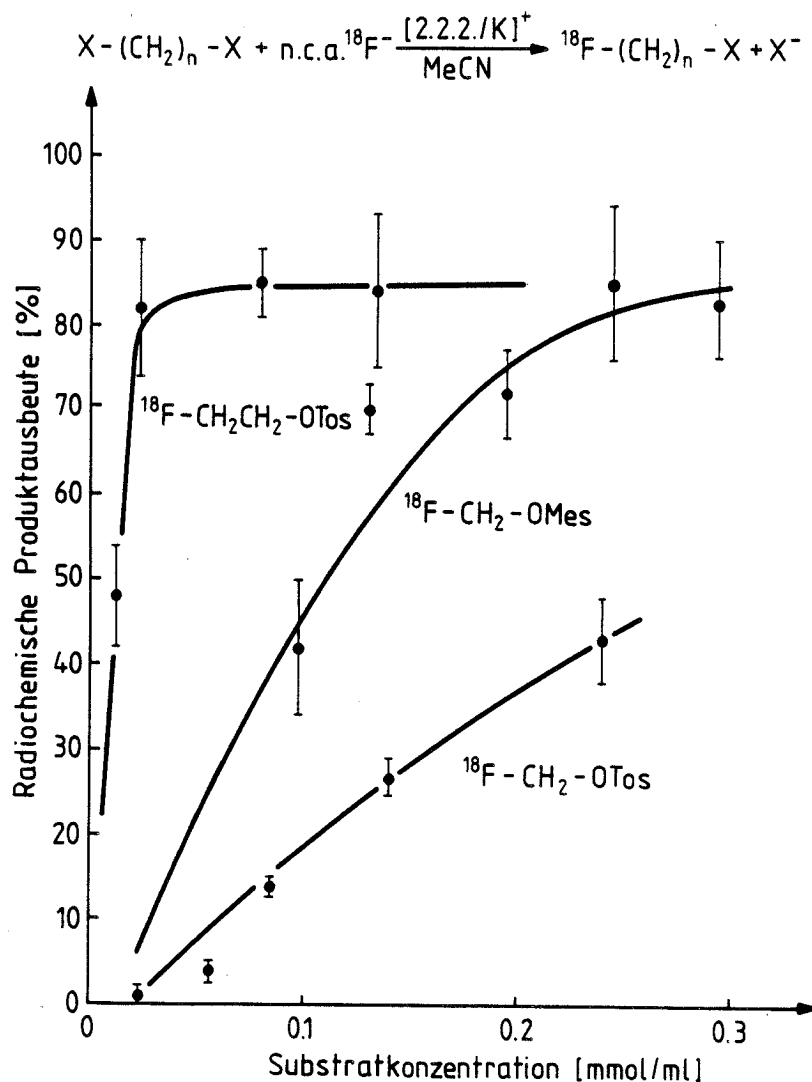


Abb. 2: % RCA der n.c.a. ^{18}F -Fluorierung von Bistosyloxy-, Bismesyloxymethan und Bistosyloxyethan in Abhängigkeit von der eingesetzten Substratkonzentration.

Reaktionsbedingungen: Acetonitril; 82°C; 10 min.

0,02 mmol/ml APE 2.2.2./ K_2CO_3

schwankenden spezifischen Aktivitäten des Fluorids wurde diese Ableitung nur indirekt verifiziert, da für alle spezifischen Aktivitäten von ca. 1 bis 50 TBq/mmol gleiche Ausbeuten erhalten worden sind.

2.2.2. Kettenlängeneffekt der n.c.a. ^{18}F -Fluorierung bifunktionaler Alkane

Aus der Abbildung 2 wird bereits deutlich, wie sehr die Kettenlänge des bifunktionellen Alkans die Radiochemische Ausbeute bei der n.c.a. ^{18}F -Fluorierung beeinflusst. Trotz abnehmender elektronischer Aktivierung des Kohlenstoffatoms, an dem die Substitution stattfindet, führt die Verlängerung der Kohlenstoffkette um ein C-Atom beim Übergang vom Bistosyloxymethan zum Bistosyloxyethan zu einem extremen Anstieg der Radiochemischen Ausbeute. Es wurde deshalb systematisch bei gleicher Substratkonzentration der Kettenlängeneffekt für drei unterschiedliche symmetrisch substituierte bifunktionelle Alkane bestimmt. Die Ergebnisse dieser Untersuchung zeigt Tabelle 11.

Tabelle 11: KETTENLÄNGENEFFEKTE BEI DER N.C.A. ^{18}F -FLUORIERUNG 1,N.-DISUBSTITUIERTER ALKANE

$$\text{n.c.a. } ^{18}\text{F}^- + \text{X}-(\text{CH}_2)_n-\text{X} \xrightarrow[\text{MeCN}]{[2.2.2./\text{K}]^+} ^{18}\text{F}-(\text{CH}_2)_n-\text{X} + \text{X}^-$$

RCA [%]			
X	n = 1	n = 2	n = 3
Br	0.1	16.4 $\pm$ 4	55.7 $\pm$ 8
TosO-	0.9	82.0 $\pm$ 8	89 $\pm$ 4
MesO-	1.1	77 $\pm$ 5	65 $\pm$ 3
zum Vergleich	n-Bromoheptan		65 $\pm$ 6

Reaktionsbedingungen: 0,025 mmol/ml Substrat; 10 min; 82⁰C;
MeCN; 0,02 mmol/ml K₂CO₃ / APE 2.2.2.

Auf eine Untersuchung für $n=4$ wurde verzichtet, da sich elektronisch und sterisch das primär substituierte Kohlenstoffatom in 1.4.-disubstituierten Butanen von denen monosubstituierter Verbindungen nicht mehr unterscheidet, und die Abhängigkeiten für monosubstituierte Butane, Heptane etc. bereits bekannt sind [34]. Anders als bei den monosubstituierten Alkanen, bei denen die relativen Geschwindigkeiten einer S_N-2 Reaktion mit zunehmender Kettenlänge abnehmen [92], beobachtet man bei den 1,n-disubstituierten Alkanen eine Zunahme der Reaktivität in nukleophilen Substitutionsreaktionen unter identischen Reaktionsbedingungen. Die einzelnen relativen Geschwindigkeitskonstanten für die n.c.a. ^{18}F -Fluorierung der ausgewählten Alkane wurden über den Ansatz der "pseudo" S_N-1 Reaktion (s. Abschnitt 2.1.) berechnet und sind in Tabelle 12 aufgeführt.

Tabelle 12: RELATIVE GESCHWINDIGKEITSKONSTANTEN DER N.C.A. ^{18}F -FLUORIERUNG BIFUNKTIONELLER ALKANE

X	n = 1	n = 2	n = 3
-Br	1	5,1	6,3
-OTos	2,2	6,7	6,8
-OMes	2,4	6,6	6,7

$$\text{aus RCA} \sim e^{-k_{\text{obs}} t}$$

$$\text{für } t = \text{konst} \rightarrow k_{\text{obs}} = \text{konst}$$

$$\ln \text{ RCA} \sim k_{\text{obs}} \cdot t$$

Die Zunahme verläuft, wie bereits oben angesprochen, dem aktivierenden elektronischen Effekt genau entgegengesetzt und muß daher in erster Linie auf sterische Einflüsse zurückzuführen sein. Die relativ großen Substituenten Bromid, Toluolsulfonyl und Methylsulfonyl beeinflussen bei der sterisch sehr anspruchsvollen S_N-2 Reaktion über die Aktivierungsentropie die Freie Aktivierungsent-

halpie des Übergangszustandes negativ [87-91] und erschweren so die Substitution. Die Abnahme dieser Hinderung und damit die Zunahme der relativen Geschwindigkeitskonstanten ist für alle drei Abgangsgruppen beim Übergang von geminal zu vincinal substituierten Verbindungen am größten. Im Falle der Methylenderivate verursacht dieser sterische Einfluß eine Änderung der bekannten Reihenfolge für die Nukleofugie von Gruppen. Die im Vergleich zur Tosyloxygruppe als schlechtere Abgangsgruppe bekannte kleinere Mesyloxygruppe ist dadurch in der Lage, ihre geringere Nukleofugie durch die bessere Sterik überzukompensieren. Bei dem noch kleineren Bromid reicht dieser Effekt zur Kompensation nicht mehr aus, und es werden mit Bromid als Abgangsgruppe auch beim Methylenderivat die schlechtesten Ausbeuten erreicht.

2.2.3 · Abgangsgruppeneffekt der n.c.a. nukleophilen ^{18}F - Fluorierung mit anionenaktiviertem Fluorid

Die Verwendung von Aminopolyethern in Verbindung mit Kaliumkationen führt in dipolar aprotischen Lösemitteln zu wenig solvatisierten und damit hoch reaktiven Fluoridionen. Diese sehr hohe Reaktivität kann dazu führen, daß die Unterschiede zwischen einzelnen nukleofugen Gruppen hinsichtlich ihrer Reaktionsgeschwindigkeiten in nukleophilen Substitutionsreaktionen im Vergleich zu einer Reaktionsführung unter nicht anionenaktivierenden Bedingungen geringer sein können. Verursacht wird die Verringerung durch das frühe Erreichen des Übergangszustandes, der in seinen Bindungsverhältnissen dadurch stark den Ausgangskomponenten ähnelt. Eine von den nukleofugen Gruppen ausgeübte Stabilisierung des Übergangszustandes z.B. auf Grund hoher Polarisierbarkeit der Abgangsgruppe oder mesomerer Effekte besitzt deshalb nur geringe Auswirkungen auf die Reaktionsgeschwindigkeit.

Bei den reaktiven monosubstituierten Alkanen ist auch bereits eine Nivellierung der Abgangsgruppenreaktivitäten beobachtet worden [34]. Die 1.n.-disubstituierten Alkane stellen auf Grund sterischer Effekte Substrate dar, die mit zunehmender Kettenlänge in Bezug auf die nukleophile Substitution an Reaktivität gewinnen und den monosubstituierten Alkanen immer ähnlicher werden. Die

Verhältnisse der relativen Reaktionsgeschwindigkeiten der drei Abgangsgruppen zueinander sollten sich deswegen mit zunehmender Kettenlänge immer stärker dem bei monosubstituierten Alkanen beobachteten Wert 1 nähern.

Die Werte in Tabelle 12 (Abschnitt 2.2.2.) zeigen den erwarteten nivellierenden Effekt des anionenaktivierenden Systems auf die Nukleofugie der Abgangsgruppen. Bereits für $n = 3$ ist praktisch kein Unterschied mehr festzustellen.

Substrate mit $n \geq 3$ können auf Grund dieses nivellierenden Effektes bereits nach Gesichtspunkten wie Erhältlichkeit, Preis und Handhabbarkeit ausgewählt werden.

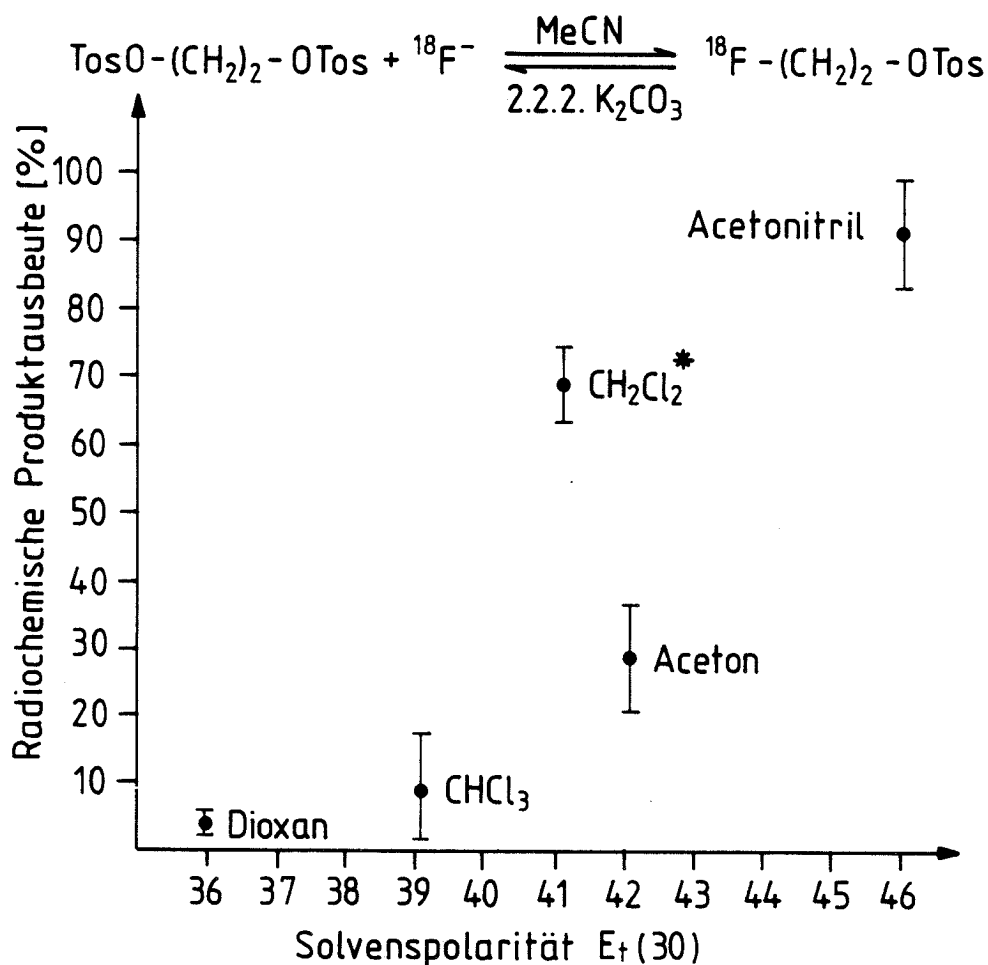
Andere in der präparativen organischen Chemie bekannte Abgangsgruppen, wie Jodid oder perfluorierte Sulfonsäureanionen, wie z.B. Triflat konnten bei den systematischen Untersuchungen nicht berücksichtigt werden, da für $n = 1$ entweder die Edukte oder die monofluorierten Produkte nicht stabil sind, und auch die entsprechenden Ethanderivate nur geringe Stabilität aufweisen [124,155].

2.2.4 Lösemittelabhängigkeit der aminopolyethergestützten n.c.a. ^{18}F -Fluorierung

Die nukleophilen n.c.a. ^{18}F -Fluorierungen werden in einem homogenen Reaktionssystem durchgeführt, da diese Reaktionsführung der heterogenen weit überlegen ist. Der verwendete Aminopolyether 2.2.2. ist somit kein Phasentransferkatalysator im Sinne der Definition in Abschnitt 1.3., sondern wird äquimolar zur Bildung eines löslichen Kaliumsalzkomplexes eingesetzt. Der äquimolare Einsatz erfolgt in der präparativen organischen Chemie nicht, so daß die dort bei Verwendung von Phasentransferkatalysatoren gefundenen Korrelationen auf n.c.a. ^{18}F -Fluorierungen nicht übertragbar sind.

Da die Bildungs- und Dissoziationsgeschwindigkeiten der Komplexe Funktionen der Lösemittelpolaritäten sind [156], sollte die Reaktionsgeschwindigkeit und damit auch die Radiochemische Ausbeute bei der n.c.a. Fluorierung mit Kaliumfluoridsalzkomplexen ebenfalls durch sie beeinflusst werden. Von den für eine nukleophile Fluorierung zur Verfügung stehenden dipolar-aprotischen Lösemit-

teln wurden fünf mit unterschiedlicher Polarität ausgewählt und unter identischen Bedingungen bei der Fluorierung von Bistosyloxyethan eingesetzt. Die Radiochemischen Ausbeuten als Funktion der empirisch ermittelten Lösemittelpolarität zeigt Abbildung 3.



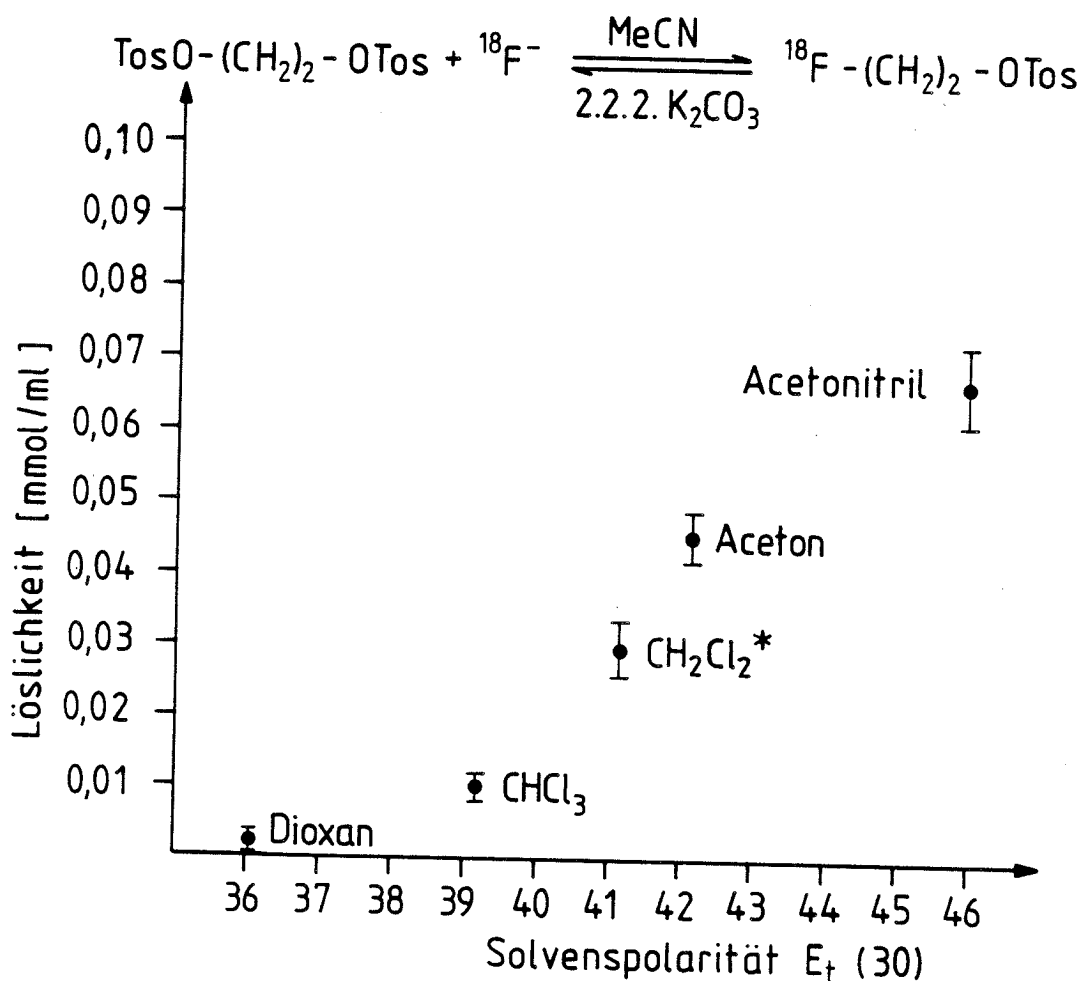
* CH_2Cl_2 bei 65°C gemessen

Abb. 3: Radiochemische Ausbeute der n.c.a. ${}^{18}\text{F}$ -Fluorierung von Bistosyloxyethan in Abhängigkeit von der empirischen Solvenspolarität $E_t(30)$
 Reaktionsbedingungen: 82°C ; 10 min; 0,05 mmol/ml Bistosyloxyethan; 0,02 mmol/ml APE 2.2.2./ K_2CO_3

Es ist aus der Abbildung ersichtlich, daß die Radiochemische Ausbeute mit wachsender Polarität des Reaktionsmediums steigt. Ein

einfacher mathematischer Zusammenhang zwischen der Polarität und der Ausbeute kann jedoch auf Grund der Komplexität des Löseproblems nicht angenommen werden.

Da bei den unpolareren Lösemitteln aktive Rückstände beobachtet wurden, wurde in einer weiteren Untersuchung die Löslichkeit des K^+ in Gegenwart des Aminopolyether-2.2.2. in den ausgewählten Lösemitteln bestimmt. Die Löslichkeiten als Funktion der Polarität zeigt Abbildung 4.



* CH_2Cl_2 bei 65°C gemessen

Abb. 4: Löslichkeiten von K^+ als Karbonat in Gegenwart von APE 2.2.2. als Funktion der Solvenspolarität $E_t(30)$
 Reaktionsbedingungen: 1 ml Solvens; 82°C; 10 min

Der Vergleich der beiden Abbildungen (Abb. 3 und 4) unterstreicht noch einmal den Zusammenhang zwischen Solvenspolarität und Radiochemischer Ausbeute. Unter sonst gleichen Bedingungen steigen die Radiochemischen Ausbeuten mit der Löslichkeit des K_2CO_3 /APE 2.2.2.-Komplexes an. Schlechte Löslichkeiten des Komplexes führen zu geringen Radiochemischen Ausbeuten, zumal KF/APE 2.2.2. über eine noch geringere Löslichkeit in dipolar aprotischen Lösemitteln verfügt, als K_2CO_3 /APE 2.2.2.. Legt man die für alle Untersuchungen verwendete Konzentration von 0.04 mol/l an K^+ -Ionen in Gegenwart des APE 2.2.2. zugrunde, so ist bei den unpolareren Reaktionsmedien kein homogenes, sondern ein heterogenes Reaktionssystem vorhanden, in dem sich die ^{18}F -Aktivität auf die flüssige Phase, dispers verteiltes festes $K^{18}F$ und an der Wand haftende Komplex verteilt. Der Anteil der Wandaktivität ist nur abhängig von der Oberflächenbeschaffenheit des verwendeten Materials. Auf eine chemische Wechselwirkung des Fluorids mit dem Material kann die Wandaktivität im allgemeinen nicht zurückgeführt werden. Im Falle von Acetonitril als Lösungsmittel handelt es sich in allen Fällen um ein homogenes System.

2.2.5 Zeit-Ausbeutefunktion der nukleophilen n.c.a. ^{18}F - Fluorierung von Bistosyloxyethan und -propan

Die Zeit-Ausbeutefunktionen der n.c.a. ^{18}F -Fluorierungen der Bistosyloxyalkane entsprechen den Funktionen der S_N-1 Reaktionen in der präparativen organischen Chemie. Dieses gilt jedoch nur für die Bistosyloxyalkane, die übrigen ausgewählten bifunktionellen Alkane weisen eine starke zeitabhängige Zersetzung unter den basischen Reaktionsbedingungen auf.

Die bestimmende Größe für den Verlauf des Graphen der Funktion ist die Geschwindigkeitskonstante k . Bei großen k kann die Reaktion bereits nach kurzer Zeit beendet sein, so daß eine weitere Verlängerung der Reaktionsdauer über diesen Zeitpunkt hinaus, besonders in Hinblick auf den Zerfall des Fluor-18, uneffektiv ist.

In Abbildung 5 ist der Verlauf der nukleophilen n.c.a. ^{18}F -Fluorierung der beiden ausgewählten Substrate dargestellt.

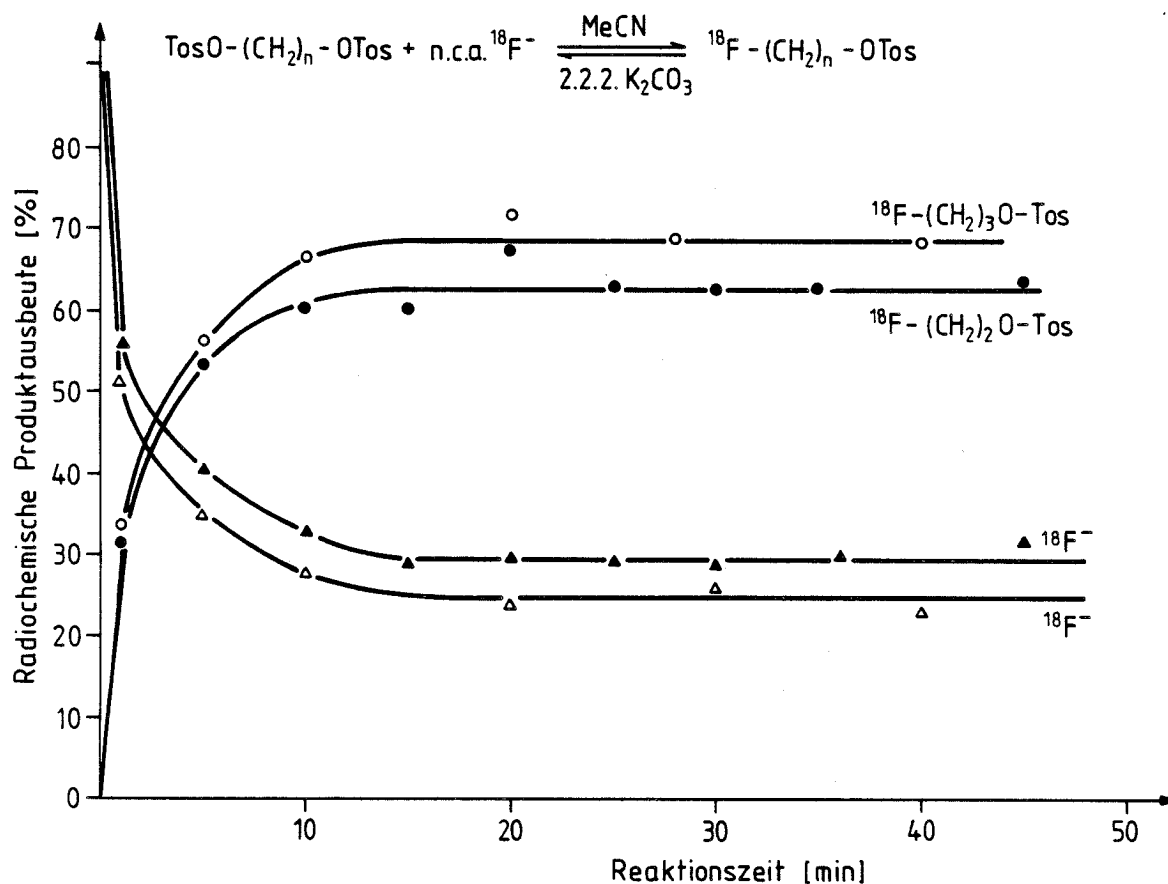


Abb. 5: Zeitabhängigkeit der n.c.a. ^{18}F -Fluorierung von Bistosyloxyethan und -propan

Reaktionsbedingungen: 0,015 mmol Substrat/ml Acetonitril; 82°C ; 10 min; 0,02 mmol/ml APE 2.2.2./ K_2CO_3

Beide Fluorierungen können unter diesen Bedingungen bereits nach 10 bis 15 min Reaktionsdauer abgebrochen werden. Das Verhältnis von monofluoriertem bifunktionellem Alkan zu nicht umgesetzter Aktivität in Form von ^{18}F -Fluoridionen bleibt praktisch konstant.

Eine weitere Aussage dieser Untersuchung ist, daß die erhaltenen monofluorierten Produkte unter diesen stark basischen Bedingungen

(pK_a des Systems K_2CO_3/APE 2.2.2. ≤ 19) [132] hinreichend stabil sind. Sie zersetzen sich nicht unter Dehydrotosylierung bzw. Dehydrofluorierung zu den ungesättigten Verbindungen. Daraus ergibt sich ihre Anwendbarkeit zur Fluoralkylierung von H-aciden Verbindungen in Anwesenheit des Basensystems K_2CO_3/APE 2.2.2. Die Tosyloxygruppe besitzt zusätzlich die höchste Nukleofugie der ausgewählten Abgangsgruppen.

Der limitierende Faktor hinsichtlich der Stabilität bei der ^{18}F -Fluoralkylierung ist somit bei Verwendung der Bistosyloxyalkane als Vorläufer durch das zu fluoralkylierende Substrat gegeben.

2.3 N.c.a. ^{18}F -Fluoralkylierungen H-acider Verbindungen über mono- ^{18}F -fluorierte bifunktionelle Alkane

Die nachfolgenden Untersuchungen dienten zur Optimierung der Fluoralkylierungsreaktionen von H-aciden Verbindungen, ausgehend von einem monofluorierten bifunktionellen Alkan [158,159]. Die Fluoralkylierungen wurden dabei ohne Abtrennung vom nicht-umgesetzten bifunktionellen Alkan in Form einer Eintopfsynthese durchgeführt, wobei das Fluorierungssystem Kaliumkarbonat/Aminopolyether 2.2.2. als Base zur Erzeugung eines reaktiven Anions der H-aciden Komponente eingesetzt wurde. Die bei der n.c.a. ^{18}F -Fluoralkylierung untersuchten Parameter entsprechen im allgemeinen denen der vorher beschriebenen nukleophilen n.c.a. ^{18}F -Fluorierung der bifunktionellen Alkane.

2.3.1 Abhängigkeit der Radiochemischen Ausbeute von der eingesetzten Substratkonzentration

Die n.c.a. ^{18}F -Fluoralkylierung ist ebenso wie die nukleophile n.c.a. ^{18}F -Fluorierung eine Substitutionsreaktion "pseudo" 1. Ordnung. Daher wird auch für diese Reaktion ein der Theorie (vgl. Abschnitt 2.1) entsprechender Verlauf des Graphen $RCA(\%) = f(c(Sub.))$ erwartet. Die qualitative Überprüfung dieser kinetischen Betrachtung erfolgte am Beispiel der ^{18}F -Fluorethylierung von Phenol und der ^{18}F -Fluormethylierung von p-Chlorphenol, bei gleichzeitigem äquimolarem Zusatz von APE 2.2.2./ K_2CO_3 . Die

beobachteten Abhängigkeiten von den Substratkonzentrationen sind dargestellt in Abbildung 6.

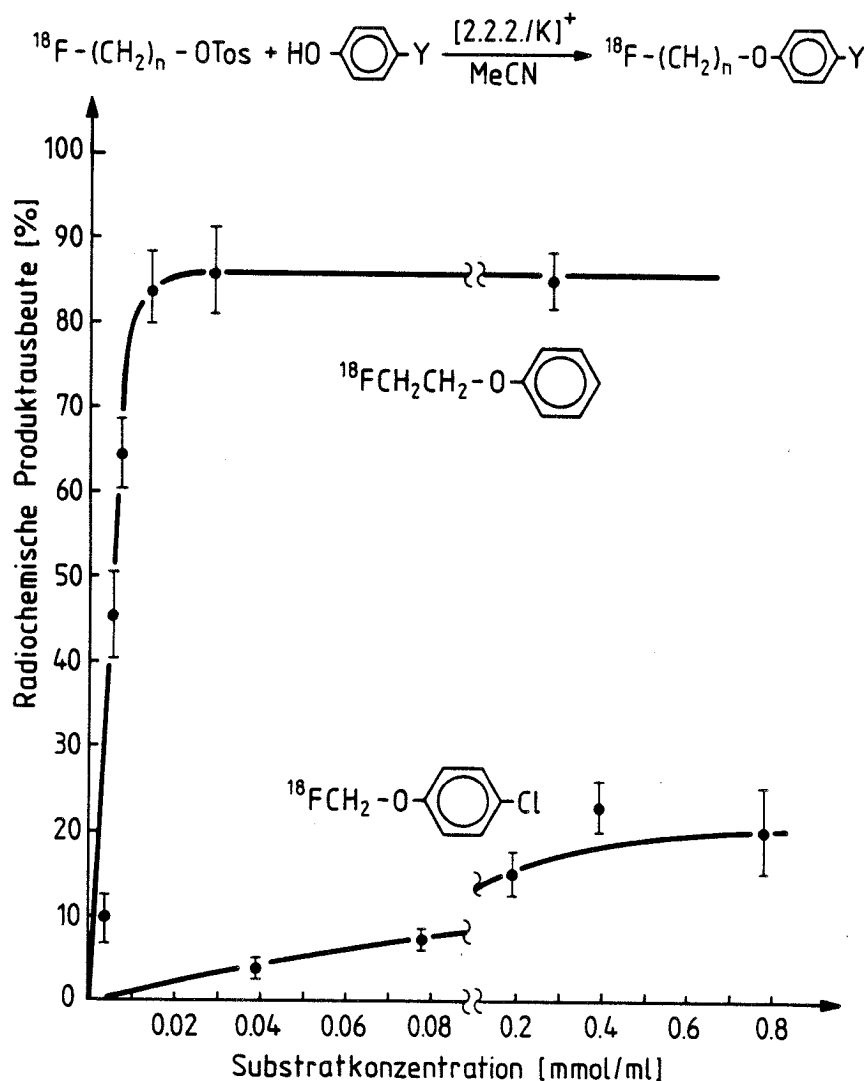


Abb. 6: Abhängigkeit der Radiochemischen Ausbeuten der n.c.a. ^{18}F -Fluorethylierung von Phenol und der ^{18}F -Fluor-methylierung von p-Chlorphenol von der eingesetzten Substratmenge + APE 2.2.2./ K_2CO_3

Reaktionsbedingungen: 0.06 mmol Bistosyloxyethan,
0.24 mmol Bistosyloxymethan; Acetonitril;
82°C; 10 min;

Der rein qualitativ einer Exponentialfunktion mit großem Exponentialterm entsprechende Verlauf der Funktion für die Fluor-ethylierung von Phenol kann als Indiz dafür angesehen werden, daß als geschwindigkeitsbestimmender Schritt der Reaktion ein nukleophiler Angriff des Substrats am Kohlenstoffatom vorliegt. Für die Fluormethylierung von p-Chlorphenol ist die gleiche Aussage nicht möglich, da aus physikochemischen Gründen (Überschreiten der Löslichkeit von Kaliumcarbonat/APE 2.2.2. (s. Abschnitt 2.2.4.) das Erreichen einer Sättigungsausbeute nicht möglich ist.

Vergleicht man weiterhin die Konzentration an vorliegendem Bistosyloxyethan und dem zu fluoralkylierenden Substrat, so wird die Selektivität der H-aciden Verbindung in Bezug auf das vorliegende Fluoralkylierungsreagens deutlich. Obwohl das nicht umgesetzte bifunktionelle Alkan im Verhältnis zum n.c.a. ^{18}F -Fluoral-kan in hohem Überschuß vorliegt, werden bei einer Substratkonzentration von ca. 10 % der eingesetzten Bistosyloxyethanmenge bereits ca. 50 % des vorhandenen ^{18}F -Fluortosyloxyethans zu dem gewünschten β -Fluorethylphenylether umgesetzt, d.h. Bistosyloxyethan konkurriert kaum mit dem ^{18}F -Fluortosyloxyethan um das Phenol. Diese Selektivität des Phenols gegenüber dem in wesentlich geringerer Menge vorhandenen Fluoralkylierungsreagens muß im Hinblick auf die nur kleinen elektronischen Unterschiede zwischen den beiden sehr starken -I-Substituenten, Fluor und Tosyloxy, auf eine günstigere Sterik des pentavalenten Übergangszustandes der ^{18}F -Fluoralkylierung zurückgeführt werden. Anstelle der voluminösen Tosyloxygruppe beim Bistosyloxyethan liegt bei der mono- ^{18}F -fluorierten Verbindung ein Substituent vor, der sich in seinem Raumbedarf nur wenig von einer Methylgruppe unterscheidet. Die Aktivierungsentropie des sterisch anspruchsvollen pentavalenten Übergangszustandes wird somit durch das Fluoratom in β -Stellung bei weitem nicht so negativ beeinflußt, wie durch die Tosyloxygruppe.

Eine Substitution des aktiven ^{18}F -Fluorids durch ein weiteres Substratmolekül ist wegen der geringen Nukleofugie des Fluorids in aliphatischen Verbindungen auszuschließen.

2.3.2 Abgangsgruppenabhängigkeit der Radiochemischen Ausbeuten der n.c.a. ^{18}F -Fluoralkylierung H-acider Substrate

Der bereits mehrfach genannte geringe Unterschied in der Raumerfüllung zwischen einem Fluor- und einem Wasserstoffatom berechtigt, den zweiten Reaktionsschritt, d.h. die Kondensation zum gewünschten Endprodukt, sterisch als nukleophile bimolekulare Substitution an primär monosubstituierten Alkanen anzusehen.

Daraus ergibt sich für die Nukleofugie der drei unterschiedlichen Abgangsgruppen die Möglichkeit, die "wahren" Reaktivitäten zu bestimmen. Der sterische und elektronische Effekt, ausgeübt durch das benachbarte Fluoratom ist in allen drei Fällen gleich.

Entscheidend für die Größe der Unterschiede in der Reaktivität der drei Abgangsgruppen wird sein, ob durch den Übergang vom sehr reaktiven Fluorid zum wesentlich weniger nukleophilen Phenolation, eine Steigerung der Selektivität des nukleophilen Teilchens gegenüber den nukleofugen Gruppen erhalten wird und somit die Differenzen zwischen Reaktionsgeschwindigkeiten und damit auch den Radiochemischen Ausbeuten Größenordnungen erreichen, wie sie in der präparativen organischen Chemie bekannt sind.

Untersucht wurde der Abgangsgruppeneffekt an einer Standardreaktion unter nicht optimierten Reaktionsbedingungen. Als Reaktion wurde die Fluoralkylierung von Phenol bzw. p-Chlorphenol gewählt. Das Ausweichen auf p-Chlorphenol ergibt sich aus der höheren Stabilität des gebildeten α -F-Anisolderivats im Vergleich zur nicht chlorierten Verbindung. Das unsubstituierte α -Fluoranisol bildet in Gegenwart von Basen leicht Carbene [11]. Die nachfolgende Tabelle zeigt die erhaltenen Werte für die oben beschriebene Standardreaktion.

**Tabelle 13: RADIOCHEMISCHE AUSBEUTEN DER N.C.A. ^{18}F -FLUOR-
ALKYLIERUNG VON PHENOLEN IN GEGENWART ÄQUIMOLARER
MENGEN AN APE 2.2.2./ K_2CO_3**

Substrat	n	X	Radiochemische Ausbeute [%]
p-Chlorophenol	1	-Br	< 0.1
		-OTos	22.8 $\pm$ 3
		-OMes	1 $\pm$ 0.5
Phenol	2	-Br	22.5 $\pm$ 8
		-OTos	51.3 $\pm$ 1
		-OMes	7.1 $\pm$ 1
Phenol	3	-Br	43.5 $\pm$ 2
		-OTos	56.2 $\pm$ 1
		-OMes	39 $\pm$ 2

Reaktionsbedingungen: 0,005 mmol Phenol, APE 2.2.2./ K_2CO_3 /ml;
0,38 mmol p-Chlorphenol, APE 2.2.2./
 K_2CO_3 /ml; Acetonitril; 82°C; 10 min

Beim Vergleich der Werte in dieser Tabelle mit denen in Tabelle 11 fallen die niedrigen Radiochemischen Ausbeuten für die ^{18}F -Fluoralkylierungen mit den ^{18}F -Fluormesyloxyverbindungen auf. Sie liegen deutlich unterhalb der Ausbeuten, die mit den entsprechenden Fluorbromverbindungen erreicht werden können. Daraus ergibt sich für die Reaktivitätsreihenfolge hinsichtlich der nukleofugen Gruppen eine Veränderung im Vergleich zur Fluorierung bifunktio- neller Alkane. Sicherlich mitverantwortlich für diesen Effekt ist die geringe Stabilität des Fluormesyloxymethans und -ethans. Sie weisen eine noch stärkere Tendenz zur Zersetzung auf als die Fluorbromalkane.

Als die stabilsten und wegen ihres hohen Siedepunktes und der da- mit verbundenen geringen Kontaminationsgefahr am besten handhabba- ren n.c.a. ^{18}F -Fluoralkylierungsreagentien erweisen sich die ^{18}F -

Fluortosyloxyalkane. Mit ihnen können auch die höchsten Radiochemischen Ausbeuten bei der ^{18}F -Fluoralkylierung erreicht werden.

Für die Fluormethylierung von H-aciden Verbindungen sind sie sogar die einzigen Verbindungen, die überhaupt zu brauchbaren Ausbeuten führen. Die Unterschiede zwischen den einzelnen Abgangsgruppen sind jedoch auch bei der Fluoralkylierung trotz des weniger nukleophilen angreifenden Teilchens gering. Die Verhältnisse der Radiochemischen Ausbeuten für die drei verschiedenen Abgangsgruppen untereinander überschreiten nur bei der Fluormethylierung den Wert 10 und das nur wegen der stark unterschiedlichen Stabilitäten der Fluormethylierungsmittel.

Eine Nivellierung der Nukleofugien der austretenden Gruppen infolge des anionenaktivierenden Komplexes ist also auch hier zu beobachten.

2.3.3. Lösemittelabhängigkeit der Radiochemischen Ausbeuten der n.c.a. ^{18}F -Fluoralkylierungsreaktion

Die einzige Beschränkung für ^{18}F -Fluoralkylierungsreaktionen bezüglich des Reaktionsmediums besteht darin, daß der pK_a -Wert des Solvens größer sein muß als der des Substrats. Anders als bei der nukleophilen Fluorierung stehen daher auch polar protische Lösemittel für die Kondensationsreaktion zur Verfügung, solange sie das oben genannte Kriterium erfüllen. Am bimolekularen Reaktionsmechanismus ändert auch die Wahl eines polar protischen Reaktionsmediums nichts, da primärsubstituierte Kohlenstoffatome im allgemeinen nur bimolekulare, aber keine monomolekularen Substitutionsreaktionen eingehen [36,40]. Für stark acide und deshalb meist auch stark polare Verbindungen bedeutet die Möglichkeit der Wahl eines polareren Lösemittels eine Erleichterung bei der Herstellung einer homogenen Lösung. Die Herstellung einer homogenen Reaktionslösung muß als Grundvoraussetzung für das Erreichen einer maximal möglichen Reaktionsgeschwindigkeit angesehen werden.

Es stellt sich die Frage, ob entsprechend der n.c.a. ^{18}F -Fluorierung auch für die n.c.a. ^{18}F -Fluoralkylierung eine allgemein gültige Korrelation zwischen einer bekannten Lösemittelkon-

stanten und der Radiochemischen Ausbeute feststellbar ist. Zu diesem Zweck wurde eine Standardreaktion, ebenfalls die ^{18}F -Fluor-ethylierung von Phenol, in unterschiedlichen Lösemitteln durchgeführt und die Radiochemische Ausbeute an β -Fluorethylphenylether bestimmt. Die Ergebnisse der Untersuchung zeigt Tabelle 14.

Tabelle 14: RADIOCHEMISCHE AUSBEUTEN (%) DER N.C.A. ^{18}F -FLUOR-ETHYLIERUNG VON PHENOL IN VERSCHIEDENEN ORGANISCHEN LÖSEMITTELN

Lösemittel	Radiochemische Ausbeute [%]	
	Rückfluß	30°C
MeCN	49,9 $\pm$ 2	2,5
THF	76,1 $\pm$ 1	3,3
1,4 Dioxan	79,5 $\pm$ 4	2,4
CH_2Cl_2	49,9 $\pm$ 3	13,7
Aceton	37,8 $\pm$ 4	1,0
Ethanol	32,0 $\pm$ 5	2,2

Reaktionsbedingungen: 0,005 mmol/ml Phenol, APE 2.2.2./ K_2CO_3 ;
0,05 mmol/ml Bistosyloxyethan; 10 min

Das Auftragen der Radiochemischen Ausbeuten gegen die wichtigsten physikochemischen Lösemittelparameter D_N , A_N , $E_t(30)$ und E zeigt anders als die n.c.a. ^{18}F -Fluorierung keine Korrelation mit einem bestimmten Parameter (Abbildung 7a-d).

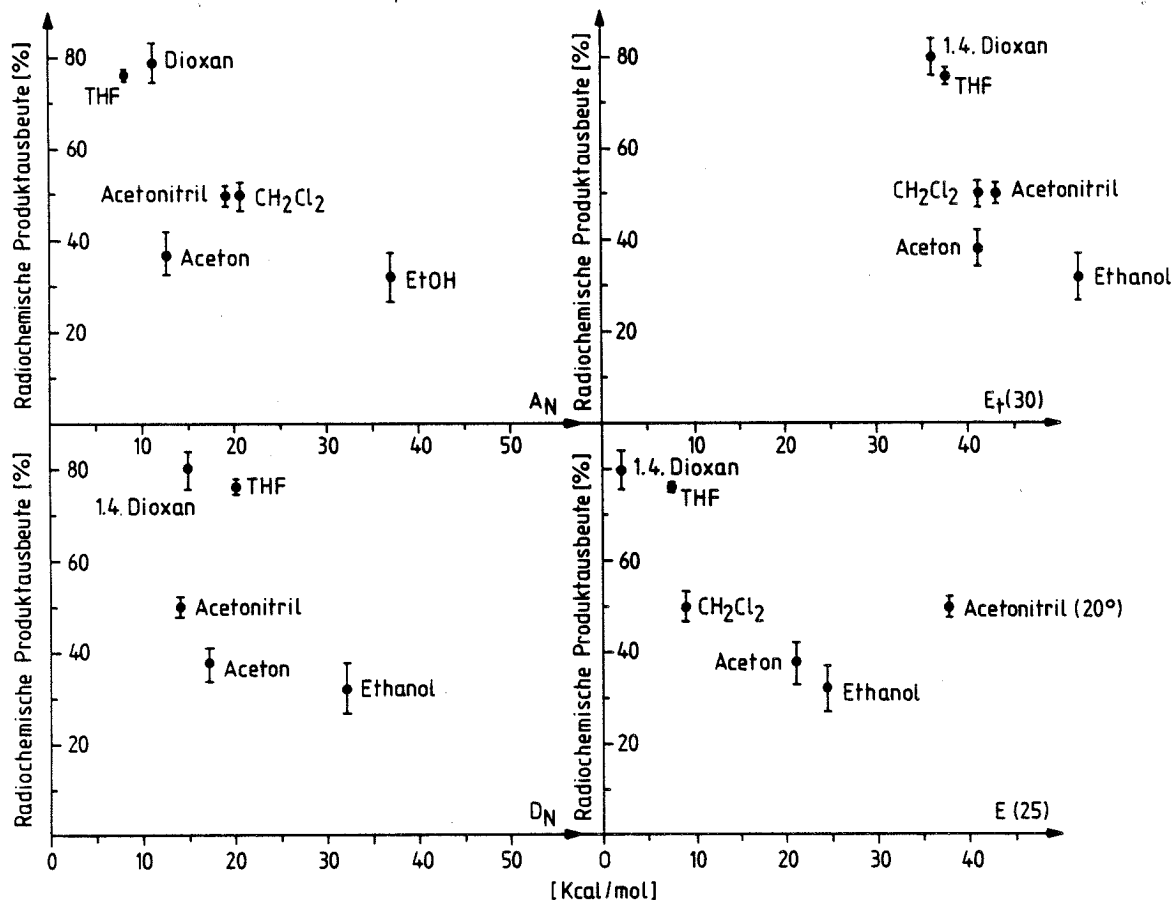


Abb. 7a-d: Radiochemische Ausbeuten der n.c.a. ^{18}F -Fluorethyl-
 ierung von Phenol als Funktion der Lösemittelpara-
 metern D_N (Donorzahl), A_N (Akzeptorzahl), $E_t(30)$
 (empirische Solvenspolarität) und E (Polarität)

Reaktionsbedingungen: s. Tabelle 14

Weitere Untersuchungen mit anderen Substraten zeigten vielmehr,
 daß die gefundene Reihenfolge für die Fluorethyl-
 ierung von Phenol nicht einmal auf andere Substrate wie z.B. Spiperon übertragbar
 ist. Bestimmend für die Radiochemischen Ausbeuten sind bei der
 ^{18}F -Fluoralkylierung anscheinend spezifische Wechselwirkungen des
 Substrates mit dem Reaktionsmedium. Daraus ergibt sich für den

zweiten Reaktionsschritt, die Kondensation zum fluoralkylierten Produkt, die Notwendigkeit, das Reaktionsmedium substratspezifisch zu optimieren. Soll auf die empirische oft zeitaufwendige Optimierung des Solvens verzichtet werden, bietet sich erneut Acetonitril als geeignetes Medium für die Fluoralkylierung an. Die Wahl von Acetonitril bietet außerdem den Vorteil, daß die zweistufige Synthese als Eintopf durchgeführt werden kann.

2.3.4. Untersuchungen zur Stabilität der n.c.a. ^{18}F -fluoralkylierten Verbindungen

Die entstehenden fluoralkylierten Produkte sind ebenso wie die Fluoralkylierungsreagentien Verbindungen mit fluorierten aliphatischen Seitenketten, die in Gegenwart von starken Basen zu Dehydrofluorierungen neigen können. Dies gilt besonders für Produkte, die die Fluoralkylkette über ein stark basisches Heteroatom binden, und die durch ihre einsamen Elektronenpaare die Eliminierung durch Übernahme eines Teils der intermediär entstehenden positiven Ladung erleichtern. Mit zunehmender Kettenlänge des Alkylrestes nimmt die elektronische Wechselwirkung zwischen dem Heteroatom und dem Fluoratom ab, so daß die Verbindungen an Stabilität gewinnen. Besonders deutlich wird der destabilisierende Effekt des Fluors auf Bindungen zum α -ständigen Heteroatom am Beispiel der Amine [12]. Fluormethylierte Amine sind praktisch nicht stabil, während β -fluorethylierte Amine ohne Schwierigkeiten erhalten werden können. Der kleinste Fluoralkylrest für eine erfolgreiche breit anwendbare Fluoralkylierung ist somit nicht die Fluormethylgruppe mit ihrem auf α -Bindungen stark destabilisierenden Effekt, sondern die Fluorethylgruppe.

Die Stabilitätsuntersuchungen wurden daher wieder am Beispiel der Fluorethylierung von Phenol durchgeführt und zwar wurde die Abhängigkeit der Radiochemischen Ausbeute von der Reaktionsdauer und von der eingesetzten Basenmenge bestimmt. Ein weiterer Grund für die Wahl von Phenol für diese Untersuchung lag darin, daß einige pharmakologisch interessante Verbindungen über phenolische OH-Gruppen verfügen und potentielle Substrate für n.c.a. ^{18}F -Fluorethylierungen darstellen. Die Abhängigkeiten der Radiochemischen Ausbeute der Fluorethylierung und -propylierung von der

Reaktionsdauer sowie von der zugesetzten Basenmenge zeigen Abbildungen 8 und 9.

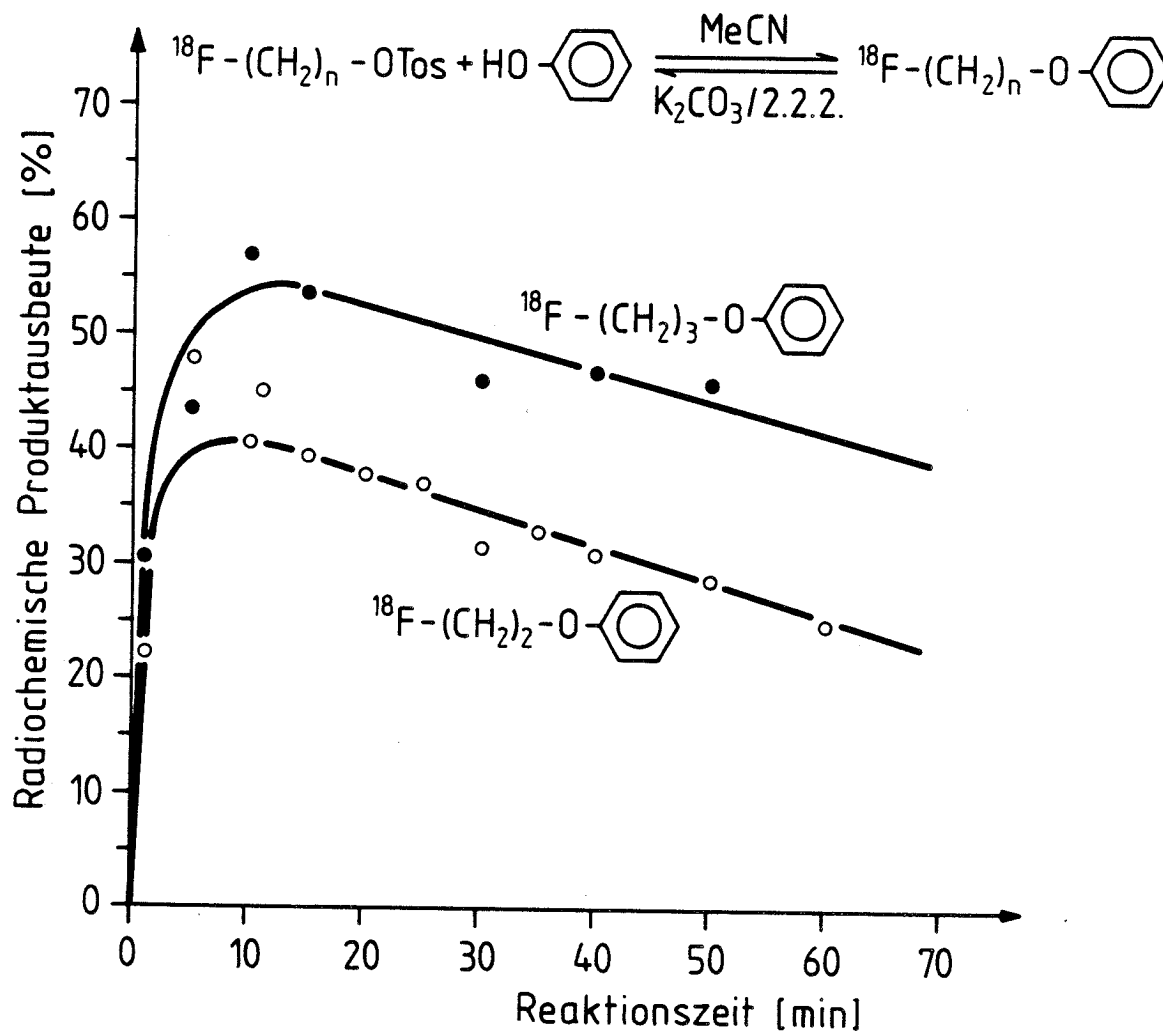


Abb. 8: Radiochemische Ausbeute der n.c.a. ^{18}F -Fluorethylierung und -propylierung von Phenol in Abhängigkeit von der Reaktionszeit

Reaktionsbedingungen: 0,005 mmol Phenol/ml; Acetonitril;
 82°C ; 0,025 mmol K_2CO_3 /APE 2.2.2.

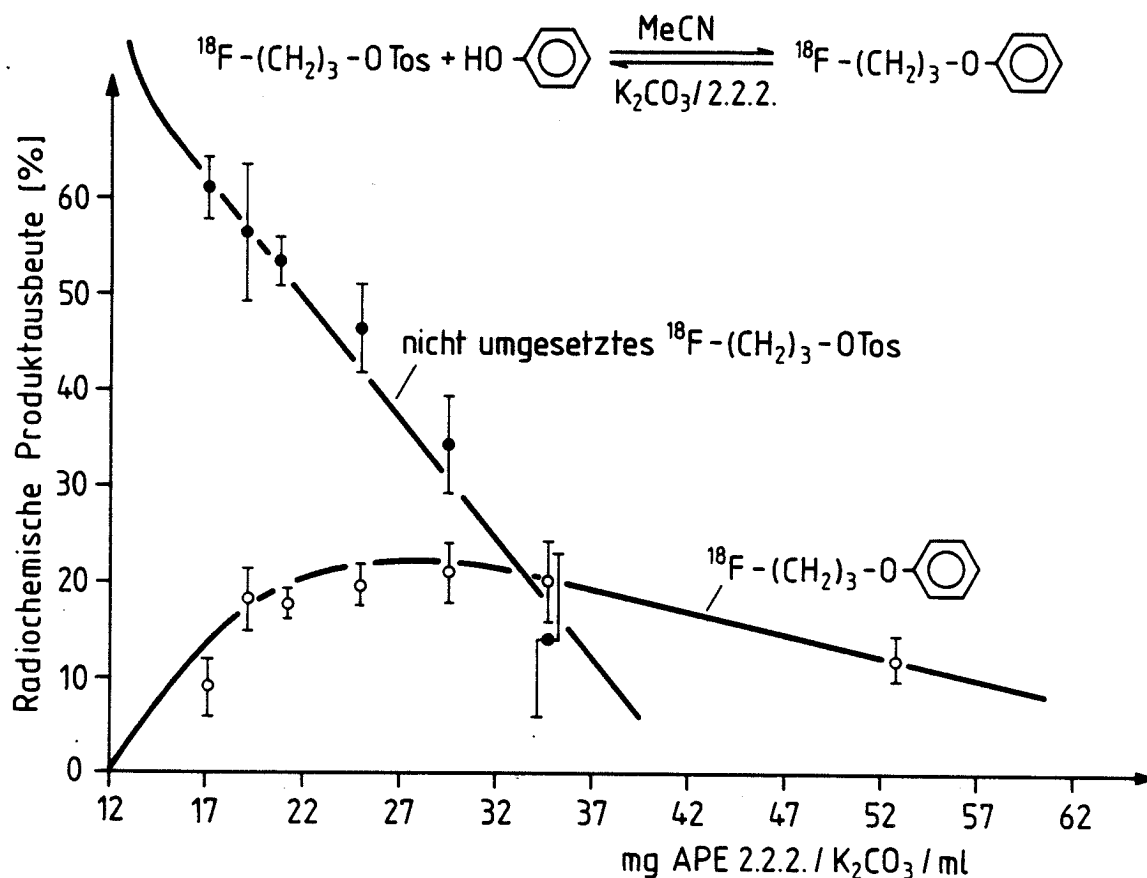


Abb. 9: Radiochemische Ausbeute der n.c.a. ^{18}F -Fluorpropylierung von Phenol in Abhängigkeit von der eingesetzten Basenmenge

Reaktionsbedingungen: 0,003 mmol Phenol/ml; Acetonitril;
82°C; 10 min

Die Abb. 8 zeigt, daß beim Zusatz der dem Substrat äquimolaren Basenmenge Kaliumkarbonat/Aminopolyether 2.2.2. zu dem Fluorierungsansatz bei beiden Verbindungen im Bereich der durchgeführten Untersuchungen keine starke Konzentrationsabnahme an fluoralkylier-

tem Produkt festgestellt werden kann. Die maximal erreichbaren Ausbeuten werden bereits nach 10-15 min erhalten und bei längeren Reaktionszeiten findet nur eine geringe Zerstörung des Produktes statt. Somit ist für die Fluorethyl- und Fluorpropylarylether unter diesen Reaktionsbedingungen eine hinreichende Stabilität gewährleistet.

Wird die zu dem Fluorierungsansatz gegebene Basenkonzentration weit über dieses Verhältnis hinaus erhöht, erhält man die in Abb. 9 gezeigte Abhängigkeit. Da aus vorangegangenen Untersuchungen bekannt ist, daß sich die Fluortosyloxyverbindungen erst unter wesentlich basischeren Bedingungen zersetzen, bietet sich als Erklärung nur an, daß sich mit zunehmender Basenkonzentration das fluoralkylierte Produkt zersetzt. Solange noch genügend fluoriertes Alkan in der Reaktionslösung vorhanden ist, kann auf seine Kosten die Konzentration an fluoralkyliertem Produkt konstant gehalten werden. Wenn der Vorrat an Fluortosyloxyalkan erschöpft ist, sinkt auch die Ausbeute an fluoralkyliertem Produkt auf Grund seiner Zersetzung sofort ab. Daraus ergibt sich für die Kondensationsreaktion, daß ein hoher Überschuß an Base im Verhältnis zum Substrat unbedingt zu vermeiden ist.

Eine Erhöhung der Basizität des eingesetzten Systems durch Variation des Anions, z.B. Hydroxid und Hydrid statt Karbonat, führt auch bei äquimolaren Ansatz von Base und Substrat schon zu starken Zersetzungen. Kaliumhydroxid und Kaliumhydrid ($pK_a \geq 30$) [115] sind in Verbindung mit dem Aminopolyether 2.2.2. in dipolar aprotischen Lösemitteln wie z.B. Acetonitril außerdem in der Lage, den Vorläufer, d.h. das entsprechende Fluortosyloxyalkan durch Dehydrotosylierung oder Dehydrofluorierung zu zersetzen. Derartig starke Basensysteme sollten daher nach Möglichkeit für die Fluoralkylierung nicht eingesetzt werden.

2.3.5. N.c.a. ^{18}F -Fluorethylierung ausgewählter H-acider Verbindungen

Bei der Markierung einer Verbindung für die Erfassung von Stoffwechselparametern sollte das Produkt mit der biochemisch oder pharmakologisch relevanten Ausgangsverbindung identisch sein

(^{11}C -Markierung) oder bei einer Fremdmarkierung sich von ihr möglichst nur geringfügig unterscheiden (^{18}F -Markierung nach dem Analogieprinzip). Da die ^{18}F -Fluorethylgruppe die kleinste allgemein anwendbare Fluoralkylierungskomponente darstellt, wurden mit ihr ausgewählte Modellsubstanzen in Analogie zur ^{11}C -Alkylierung markiert.

H-acide Verbindungen bieten sich für diese grundlegenden Untersuchungen als Modellsubstanzen an, weil sie den Hauptanteil an potentiellen Substraten für die ^{18}F -Fluoralkylierung bilden, und praktisch alle biologisch oder pharmakologisch interessanten Komponenten über mindestens eine, meistens aber mehrere dieser funktionellen Gruppen verfügen.

Die nachfolgende Abbildung 10 erhebt auf Grund der Vielfalt an H-aciden Verbindungen nicht den Anspruch der Vollständigkeit, sondern sie soll lediglich einige Möglichkeiten für ^{18}F -Fluoralkylierungen aufzeigen.

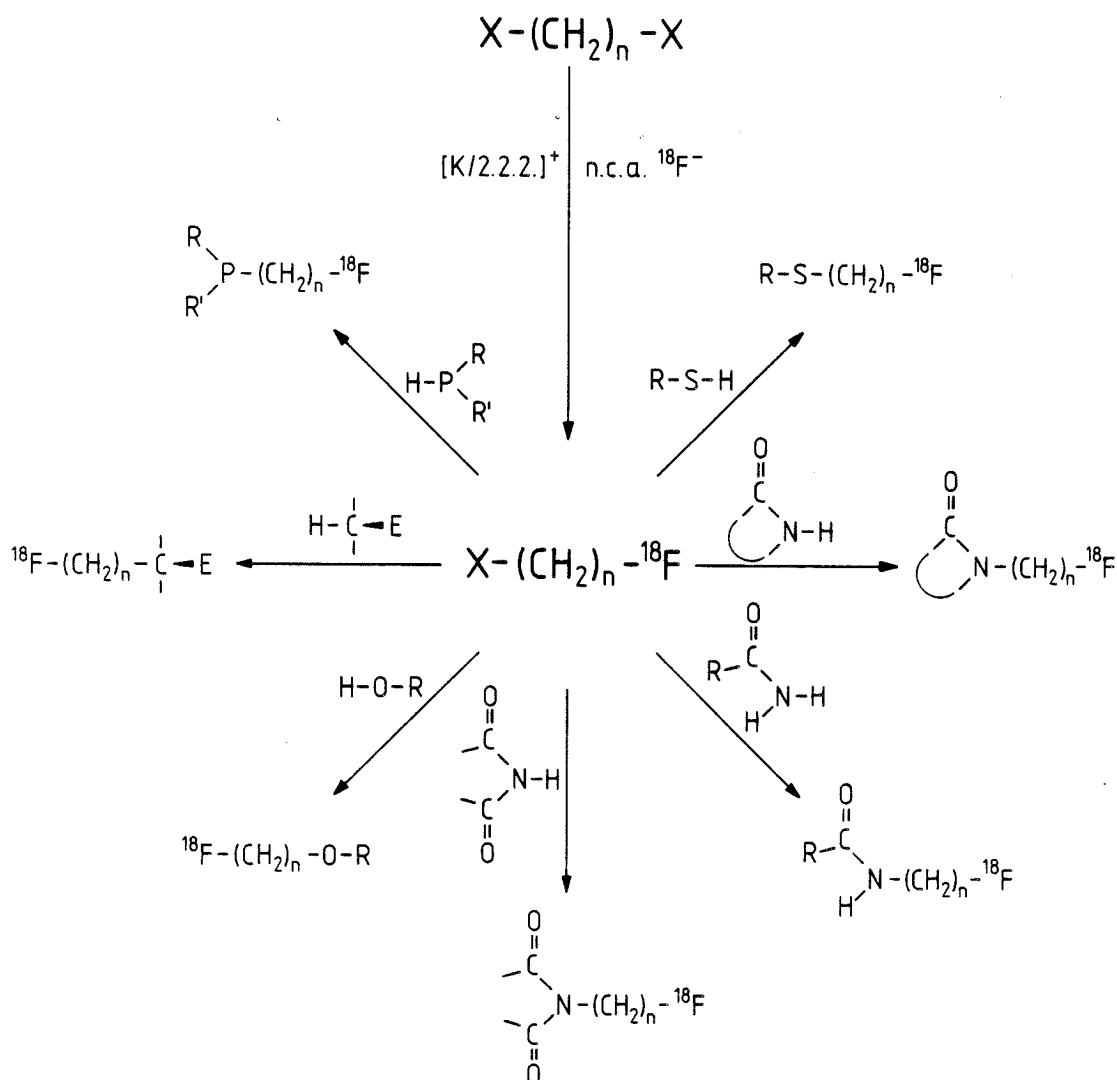


Abb. 10: Anwendungsmöglichkeiten der n.c.a. ^{18}F -Fluoralkylierungsreaktion

Die Fluorethylierung der ausgewählten Substrate wurde als "Eintopfreaktion" in Acetonitril durchgeführt und zwar so, daß nach der n.c.a. ^{18}F -Fluorierung des bifunktionellen Alkans die zu ^{18}F -fluoralkylierende Verbindung mit der äquimolaren Menge an Base zu der Fluorierungslösung gegeben wurde (s. Abschnitt 3.6.2.). Als Base zur Beschleunigung der Kondensationsreaktion diente das gleiche System, das zur Fixierung und Aktivierung des ^{18}F -Fluorids verwendet wurde, d.h. APE 2.2.2. in Verbindung mit K_2CO_3 .

Die Radiochemischen Ausbeuten für die n.c.a. ^{18}F -Fluorethyl-
ierungen ausgewählter Substrate zeigt Tabelle 15.

**Tabelle 15: RADIOCHEMISCHE AUSBEUTEN DER N.C.A. ^{18}F -FLUORETHYL-
IERUNG H-ACIDER AUSGEWÄHLTER SUBSTRATE**

Substrat	pK_a	Radiochemische Produktausbeute [%]
p-Chlorophenol	10	$47,9 \pm 0,4$
Phenol	11	$45,5 \pm 5$
Sipiperon		$35,4 \pm 4$
Nitromethan	11	$7,4 \pm 3$
Phthalimid	11	$6,0 \pm 4$
Benzylalkohol	19	$2,7 \pm 1$
Benzamid	25	0.1

Reaktionsbedingungen: 0,005 mmol Phenol und p-Chlor-
phenol; 0,025 mmol APE 2.2.2./
 K_2CO_3
0,025 mmol übrige Substrate/ml;
0,045 mmol APE 2.2.2./ K_2CO_3 ;
Acetonitril; 82°C ; 10 min

Der pK_a -Wert des Basensystems muß für eine erfolgreiche Beschleunigung stets größer sein als der der aciden Komponente. Da für das verwendete System APE 2.2.2./ K_2CO_3 der pK_a -Wert in Acetonitril ≤ 19 [132] ist, muß die geringe Ausbeute bei den weniger H-aciden Komponenten darauf zurückzuführen sein, daß die Base nicht in der Lage ist, diese Substrate in hohem Maße zu deprotonieren und somit in die wesentlich reaktiveren Anionen zu überführen.

Die Verwendung der basischeren Anionen Hydroxid und Hydrid führte beim Benzamid zwar zu einer Erhöhung der Radiochemischen Ausbeute, aber auch zu einer Vielzahl von Nebenprodukten durch Eliminierungsreaktionen.

Beim Nitromethan, einer bereits unter den angewendeten basischen Bedingungen sehr labile Verbindung, die in Gegenwart von Basen stark zur Polymerisation neigt, führte diese Labilität zu niedrigen Ausbeuten, die hinsichtlich des pK_a -Wertes nicht erwartet wurden. Das Phthalimid löste sich nur in geringem Maße in Acetonitril, sodaß nur Konzentrationen $< 0,025$ mmol/ml erreicht werden konnten. Die geringeren Ausbeuten sind deshalb bei dieser stark aciden Verbindungen auf die Schwerlöslichkeit des Substrats in Acetonitril zurückzuführen.

Als die besten H-aciden funktionellen Gruppen bezüglich der Fluorethylierung erwiesen sich die phenolischen OH-Gruppen, da hier die entstehenden Fluoralkylarylether bei äquimolaren Ansatz von Base und Substrat auch über eine hinreichende Stabilität verfügen. Eine ^{18}F -Markierung pharmakologisch relevanter Verbindungen mit phenolischen OH-Gruppen sollte daher problemlos durchzuführen sein.

2.3.6. Anwendung der entwickelten Methode auf die ^{18}F -Fluorethylierung von Spiperon

Ziel der vorangegangenen Untersuchungen wichtiger Reaktionsparameter der n.c.a. ^{18}F -Fluorierung und der anschließenden Kondensation mit einer H-aciden Verbindung zum n.c.a. ^{18}F -fluoralkylierten Produkt war es, eine Methode zu entwickeln, die es erlaubt, durch ^{18}F -Fluoralkylierung ein Pharmakon für die Positronen-Emissionstomographie zu erhalten. Als Beispiel für die Anwendbarkeit der Methode wurde der Dopaminrezeptorligand Spiperon gewählt.

Die Markierung sollte am Stickstoff der Lactamgruppe erfolgen, da bekannt war, daß die ^{11}C -Methylierung von Spiperon zu einer erhöhten Rezeptoraffinität führt [157]. Die selektive Steuerung an das weichere Anion des Stickstoffs anstelle einer O-Alkylierung sollte durch die Verwendung des Aminopolyethers erfolgen, ein Effekt, der auch für andere Polyether in der Literatur beschrieben ist. Das Ergebnis wäre ein N,N'-disubstituiertes zyklisches Amid. Ausgehend vom Bistosyloxyethan wurde folgender Syntheseweg durchgeführt (Abbildung 11) [158].

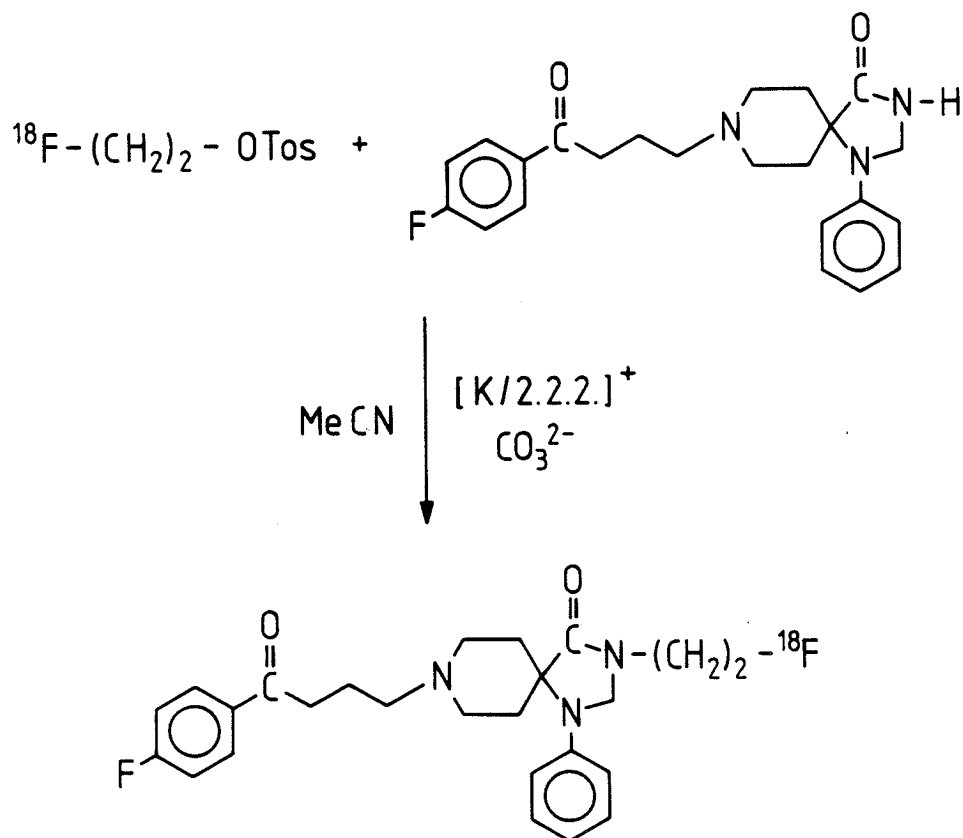
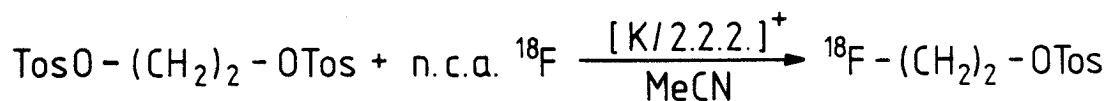


Abb. 11: Synthese von n.c.a. ^{18}F -fluorethyliertem Spiperon

Die Durchführung der n.c.a. ^{18}F -Fluorethylierung von Spiperon als Eintopfsynthese führte auf diesem Weg zu einer maximalen Radiochemischen Ausbeute von ca. 50 % (korrigiert für den radioaktiven Zerfall). Anschließende Stabilitäts- sowie pharmakokinetische Untersuchungen der Verbindungen ergaben, daß die erhaltene Verbindung zur in-vivo Bestimmung der Dopaminrezeptor-Dichte mit Hilfe der Positronen-Emissionstomographie geeignet ist [159]. Die pharmakokinetischen Eigenschaften des Moleküls des erhaltenen ^{18}F -Fluorethylspiperons entsprechen dabei denen der ^{11}C -methylierten Verbindung, so daß das ^{18}F -Fluorethylspiperon eine Alternative zu

der kurzlebigen ^{11}C -markierten Verbindung darstellt. Dies bietet nicht nur geringere logistische Probleme bezüglich des Transports, sondern die längere Halbwertszeit ist auch kompatibeler mit der relativ langsamen Kinetik, deren erforderliche Selektivität erst nach etwa 3 bis 4 Stunden erreicht wird.

2.4. Zusammenfassende Diskussion der Ergebnisse zur ^{18}F -Fluoralkylierung über bifunktionelle Alkane

Basierend auf grundlegenden Untersuchungen zur n.c.a. ^{18}F -Fluorierung aliphatischer Verbindungen wurde die Synthese der ^{18}F -Fluoralkylierungsmittel, d.h. der mono- ^{18}F -fluorierten bifunktionellen Alkane optimiert.

Als Vorläufer dienten ausschließlich 1-n-symmetrisch disubstituierte Alkane, deren Substituenten nukleofuge Eigenschaften besitzen. Zur Anionenaktivierung und zur Fixierung des ^{18}F -Fluorids wurde das System Aminopolyether 2.2.2. in Verbindung mit Kaliumkarbonat verwendet. Die eingesetzten Konzentrationen des APE-Komplexes wurden an den in dipolar aprotischen Lösemitteln bestimmten Löslichkeiten orientiert, um Aktivitätsverluste durch einen unlöslichen und damit nicht an der Reaktion teilnehmenden aktiven Bodenkörper zu vermeiden.

Als Reaktionsmedium stehen auf Grund der hohen Protonenaffinität des Fluorids nur dipolar aprotische Lösemittel zur Verfügung. Zu den typischen Vertretern dieser Lösemittelklasse gehören die zyklischen Ether THF und Dioxan, sowie Acetonitril, DMSO, Aceton und die halogenierten Kohlenwasserstoffe. Für die n.c.a. ^{18}F -Fluorierung wurde in den dipolar aprotischen Lösemitteln die Annahme einer "pseudo" monomolekularen Reaktion gefordert, unterstützt durch Experimente zur ^{18}F -Fluorierung von 1,2-Dibrompropan, bei denen ausschließlich $[1-^{18}\text{F}]$ -Fluor-2-brompropan gebildet wird. Dieser Befund widerspricht einer Substitution nach einem $\text{S}_{\text{N}}-1$ Mechanismus, da in $\text{S}_{\text{N}}-1$ Reaktionen die Reaktivität des sekundären Kohlenstoffatoms ein Vielfaches der des primären Kohlenstoffatoms ist und daher bei einer Fluorierung nach einem $\text{S}_{\text{N}}-1$ Mechanismus zum größten Teil 1-Brom- $[2-^{18}\text{F}]$ -Fluorpropan gebildet werden müßte.

Aus dieser "pseudo" monomolekularen Reaktion ergeben sich für die n.c.a. ^{18}F -Fluorierung mit trägerfreien Mengen ^{18}F -Fluorid für die Radiochemischen Ausbeuten folgende kinetische Konsequenzen:

- Die Radiochemische Ausbeute steigt exponentiell mit der eingesetzten Substratmenge
- Die Radiochemische Ausbeute ist im Bereich einer "pseudo" monomolekularen Reaktion unabhängig von der eingesetzten Fluorid-Trägermenge.

Beide Aussagen gelten jedoch nur für eine eindeutige und vollständige Reaktion des ^{18}F -Fluorids mit dem Substrat zum fluorierten Produkt. Besitzt das Fluorid Möglichkeiten Nebenreaktionen mit Verunreinigungen oder Zersetzungsprodukten des Substrats einzugehen, so gehorchen die Radiochemischen Ausbeuten den beiden oben genannten Abhängigkeiten nicht. Dies ist bei praktisch trägerfreiem n.c.a. ^{18}F -Fluorid häufig der Fall.

Bei der n.c.a. ^{18}F -Fluorierung der symmetrisch disubstituierten Alkane gehorchen alle Fluorierungen der Theorie für die "pseudo" $\text{S}_{\text{N}}-1$ Substitution. Die Radiochemische Ausbeute an fluoriertem Produkt kann durch eine Erhöhung der Substratkonzentration extrem gesteigert werden und sie ist im Bereich der "pseudo" monomolekularen Reaktion praktisch unabhängig von der spezifischen Aktivität und damit von der vorhandenen Fluoridmenge ($^{18}\text{F}^- + ^{19}\text{F}^-$).

Die Bestimmung der Lösemittelabhängigkeit der Radiochemischen Ausbeute ergab entgegen früheren Untersuchungen eine Korrelation der Radiochemischen Ausbeute mit der empirisch ermittelten Solvenspolarität $E_{\text{t}(30)}$. Diese Abweichung von früheren Untersuchungen kann darauf zurückgeführt werden, daß die dort eingesetzten Kalium-APE-Komplexkonzentrationen die Löslichkeiten dieses Komplexes in den dipolar aprotischen Lösemitteln weit übertrafen und somit immer mit einem heterogenen Reaktionssystem gearbeitet worden ist. Begründet wird die Korrelation der Radiochemischen Ausbeute mit der empirischen Solvenspolarität durch die steigende Dissoziationsgeschwindigkeit des Kalium-Aminopolyetherkomplexes mit steigender Polarität des Lösemittels. Für die n.c.a. ^{18}F -Fluorierung mit dem $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{APE}$ 2.2.2. bedeutet dies, daß in stark polaren, dipolar apro-

tischen Lösemitteln wie Acetonitril, der eigentliche Lösevorgang des getrockneten Komplexes mit steigender Polarität immer schneller und vollständiger vonstatten geht, und somit das Fluorid auch früher für eine n.c.a. ^{18}F -Fluorierung des Substrats zur Verfügung steht.

Da Acetonitril von den ausgewählten Lösemitteln die höchste Polarität besitzt und daher in ihm auch die höchsten Radiochemischen Ausbeuten erreicht worden sind, wurden die Untersuchungen in Acetonitril durchgeführt.

Ein weiterer wichtiger Parameter für die nukleophile Substitution bifunktioneller Alkane ist die Kettenlänge und damit der Abstand der beiden nukleofugen Gruppen voneinander.

Für alle drei Abgangsgruppen, Bromid, para-Tosylat und Mesylat, wurde gefunden, daß eine Verlängerung der Kohlenstoffkette die nukleophile Fluorierung stark erleichtert, und der ausgeübte beschleunigende elektronische Effekt vernachlässigt werden konnte. Für die Methylenderivate führte die Behinderung der Substitution durch den geminalen Zweitsubstituenten sogar dazu, daß entgegen Ergebnissen aus der Literatur die Tosyloxygruppe hier nicht die beste Abgangsgruppe war, sondern mit der kleineren Mesyloxygruppe die höchsten Ausbeuten erreicht wurden.

Allen bifunktionellen Alkanen für $n = 1-3$ ist gemeinsam, daß die Unterschiede für die Reaktivitäten zwischen den drei Abgangsgruppen sehr klein sind. Unter den anionenaktivierenden Bedingungen für das angreifende Fluorid werden nicht annähernd Verhältnisse von mehreren Zehnerpotenzen der Reaktivitäten der einzelnen Abgangsgruppen zueinander erreicht, wie sie aus der "normalen" organischen Chemie bekannt sind. Verursacht wird diese beobachtete Nivellierung der Abgangsgruppeneffekte durch die extreme Reaktivität des anionenaktivierten Fluorids, das durch die geringe Solvation in dipolar aprotischen Lösemitteln seine Nukleophilie ungeschwächt zur Geltung bringen kann. Der Nachteil dieses hochreaktiven Anion ist, daß eine selektive Substitution einer nukleofugen Gruppe in einem Molekül, das mehrere dieser Gruppen besitzt, kaum möglich ist. Vielmehr würden in diesem Falle immer Produktgemische entstehen.

Während die symmetrisch disubstituierten Alkane im allgemeinen eine hohe Stabilität unter den basischen Reaktionsbedingungen aufweisen, führt die Einführung des Fluorids in das Molekül in Abhängigkeit von dem noch vorhandenen Zweitsubstituenten zu stark unterschiedlichen Stabilitäten.

Die destabilisierende Wirkung des stark elektronenziehenden Fluorids führt bei den Methylenderivaten dazu, daß nur das Tosyloxyfluormethan über eine hinreichende Stabilität verfügt und als einzige Verbindung für die Fluormethylierung eingesetzt werden kann.

Für die Kettenlängen $n = 2$ und 3 wurden mit den Bistosyloxyalkanen die größten Radiochemischen Ausbeuten erreicht, so daß die Bistosyloxyalkane insgesamt die besten Vorläufer für die n.c.a. ^{18}F -Fluoralkylierungsmittel sind. Mit ihnen wurden innerhalb von 10 min die maximal erreichbaren Radiochemischen Ausbeuten erhalten.

Ein weiterer Vorteil der Verwendung von ^{18}F -Fluortosyloxyalkanen ist der hohe Siedepunkt dieser Verbindungen. Für die Anwendung zur ^{18}F -Fluoralkylierung vermindert sich dadurch das Risiko einer Kontamination durch flüchtige aktive Substanzen.

Die erhaltenen ^{18}F -Fluoralkylierungsreagentien mit den Kettenlängen $n = 1-3$ wurden zur ^{18}F -Fluoralkylierung H-acider Verbindungen eingesetzt. Als Ergebnis dieser ^{18}F -Fluoralkylierung wurden längerlebige Analoga zu ^{11}C -alkylierten Verbindungen erhalten.

Für die großen elektronischen Unterschiede zwischen in der Raumerfüllung gleichen Gruppen ist das Fluor mit seinem starken I-Effekt verantwortlich. Dieser Elektronenzug führt zu einer Destabilisierung der Bindungen zu den α -ständigen Atomen und zu einer erhöhten Tendenz der Carbenbildung.

Besonders von der Tendenz zur Carbenbildung betroffen sind fluormethylierte Verbindungen, die die Fluormethylkomponente über Heteroatome mit einsamen Elektronenpaaren binden, die diese Carbenbildung durch die partielle Ausbildung von Doppelbindungen zum Methylkohlenstoff unterstützen. Deshalb sind nur solche fluormethylierten Verbindungen stabil, wo das α -ständige Atom entweder

aus elektronischen Gründen oder durch das Fehlen von einsamen Elektronenpaaren nicht in der Lage ist, diesen partiellen Doppelbindungscharakter zu erzeugen. Für die ausgewählten Substrate war dies nur beim p-Chlorphenol und Phthalimid der Fall.

Bei der β -Fluorethylierung steht in α -Stellung das Kohlenstoffatom der Fluorethylgruppe, das auf Grund des Fehlens von einsamen Elektronenpaaren diese Tendenz nicht unterstützt. Da der Einfluß des Fluors auf die Bindungen mit zunehmenden Abstand stark abnimmt und somit β -ständige Heteroatome wesentlich weniger vom Fluor beeinflußt werden, und auch die Stabilität der Bindungen dieser Heteroatome zum Kohlenstoffatom der Fluorethylgruppe ansteigt, sind im allgemeinen alle β -Fluorethylverbindungen hinreichend stabil. Für die Anwendung zur ^{18}F -Fluoralkylierung ist deshalb nicht der ^{18}F -Fluormethyl, sondern der ^{18}F -Fluorethyl der kleinste einsetzbare Fluoralkylrest. Es können deshalb keine Analoga zur ^{11}C -methylierten Verbindungen in breiter Auswahl erhalten werden.

Für jede Kettenlänge wurde in einer Standardreaktion mit Phenolen als Substrat das beste n.c.a. ^{18}F -Fluoralkylierungsreagens bestimmt. Das Ergebnis dieser Untersuchung war, daß für alle Kettenlängen die ^{18}F -Fluortosyloxyverbindungen die geeignetesten Substrate zur ^{18}F -Fluoralkylierung über bifunktionelle Alkane waren. Mit ihnen wurden in der Standardreaktion die höchsten Radiochemischen Ausbeuten erzielt; sie wiesen auch für $n = 1-3$ die mit Abstand höchste Stabilität unter den gegebenen basischen Reaktionsbedingungen auf. Im Falle der ^{18}F -Fluormethylierung war das ^{18}F -Fluortosyloxymethan das einzige anwendbare Substrat. Diese Verbindung kann vielleicht auch in der präparativen organischen Chemie Verwendung finden, da bisher keine gut handhabbaren Fluormethylierungsmittel bekannt sind.

Mit zunehmender Kettenlänge wurde die Kondensation mit den H-aciden Verbindungen immer sehr erleichtert, und es konnten bei sehr geringen Substratkonzentrationen hohe Radiochemische Ausbeuten des ^{18}F -fluoralkylierten Produkts erhalten werden.

Die Substratkonzentrationen sind dabei so gering, daß sich daraus für das monofluorierte Alkan eine wesentlich größere Reaktivität als für das nicht umgesetzte symmetrisch disubstituierte Alkan er-

gibt. Diese höhere Reaktivität der Fluoralkane beruht fast ausschließlich auf ihrer wesentlich besseren Sterik.

Obwohl in der Standardreaktion ein reaktionsträgeres Nukleophil als das anionenaktivierte und deshalb hochreaktive Fluorid eingesetzt wurde, erhält man auch für die Umsetzung dieses Nukleophils mit dem monofluorierten bifunktionellen Alkan eine Nivellierung der Abgangsgruppenreaktivitäten. Die Nivellierung bei den n.c.a. Reaktionen ist somit nicht an die Anwesenheit von sehr starken Nukleophilen, wie "nacktes" Fluorid gebunden, sondern wird bereits mit dem wesentlich unreaktiveren Phenolat anion erreicht.

Der Vorteil dieser Nivellierung schon bei schwachen Nukleophilen liegt bei der Anwendung dieser Methode darin, daß die Auswahl eines bifunktionellen Vorläufers zur ^{18}F -Fluoralkylierung nicht auf eine Verbindung beschränkt ist, sondern bei Kettenlängen > 2 mit mehreren unterschiedlichen Verbindungen etwa gleich hohe Ausbeuten erhalten werden können.

Als Katalysator für die Kondensationsreaktion wurde das gleiche System eingesetzt, das zur Fixierung und Anionenaktivierung des aktiven Fluorids diente.

Das Basensystem Kaliumkarbonat/Aminopolyether 2.2.2. überführt die H-aciden Verbindungen unter Deprotonierung in ihre reaktiven Anionen, um die Kondensation zu beschleunigen. Ohne diese Überführung verläuft die Kondensation zum gewünschten ^{18}F -fluoralkylierten Produkt nur sehr langsam. Dies zeigte die ^{18}F -Fluor-ethylierung von Benzamid und Benzylalkohol, bei denen die pK_a -Werte über dem des Basensystems ($\text{pK}_a \leq 19$) lagen, so daß sie nicht in ausreichendem Maße deprotoniert werden konnten. Für die Wahl des Reaktionsmediums bei der ^{18}F -Fluoralkylierung ergibt sich damit eine funktionelle Einschränkung:

- Der pK_a -Wert des Lösemittels muß größer sein als derjenige, der zu fluoralkylierenden Verbindung, um eine Konkurrenz mit dem Substrat in der Deprotonierungsreaktion zu vermeiden.

Bei sehr stark aciden Verbindungen, die häufig nur geringe Löslichkeiten in dipolar aprotischen Lösemitteln aufweisen, ist es

daher möglich, die Fluoralkylierung in polar protischen Lösemitteln durchzuführen, solange sie das oben genannte Kriterium erfüllen.

Anders als bei der n.c.a. ^{18}F -Fluorierung ist eine Korrelation der Radiochemischen Ausbeuten bei der n.c.a. ^{18}F -Fluoralkylierung mit einer physikochemischen Lösemittelkonstanten nicht möglich. Die für die Standardreaktion gefundene Reihenfolge ist auf andere Substrate noch nicht einmal übertragbar. Dieser Unterschied zur n.c.a. ^{18}F -Fluorierung beruht zum einen auf dem im Vergleich zum Fluorid völlig anderen Lösungsverhalten der organischen Anionen in organischen Lösemitteln und zum anderen darauf, daß die Natur des Anions von Substrat zu Substrat variiert und nicht konstant bleibt wie beim Fluorid.

Verzichtet man auf eine substratspezifische Optimierung des Lösemittels, so steht auch für diese Reaktion mit Acetonitril ein geeignetes Solvens zur Verfügung, in dem in Übereinstimmung mit der Literatur hohe Ausbeuten an alkylierten und damit auch an fluoralkylierten Produkten erhalten werden können.

Durch die Wahl von Acetonitril und wegen der hohen Selektivität des Substrats gegenüber dem mono- ^{18}F -fluorierten Alkan, ist die Möglichkeit gegeben, die zweistufige n.c.a. ^{18}F -Fluoralkylierung als "quasi" Eintopfreaktion durchzuführen, ohne eine Abtrennung des nicht umgesetzten Alkans oder des Lösemittels vornehmen zu müssen.

Die höchsten Ausbeuten bei der Umsetzung des ^{18}F -Fluortosyloxyethan mit Modellverbindungen wurden bei Molekülen mit phenolischen OH-Gruppen erreicht. Phenolische OH-Gruppen können innerhalb von 25 min nach Synthesebeginn nahezu quantitativ fluoralkyliert werden. Daraus ergibt sich die besondere Eignung dieser Methode für die Fluoralkylierung von Pharmaka, die über derartige funktionelle Gruppen verfügen, sofern sie nicht für das physiologische Verhalten der Verbindungen verantwortlich sind. Eine andere Möglichkeit bietet im Falle einer N- oder O-methylierten Verbindung der Weg über die demethylierte Verbindung, wobei an Stelle der Methylgruppe eine Fluorethylgruppe ankondensiert wird. Obwohl die Fluorethylgruppe einen anderen sterischen Einfluß aus-

übt, zeigen sich bezüglich der Lipophilie starke Ähnlichkeiten zu methylierten Verbindungen. So konnte bei der [^{18}F]- β -Fluorethyl-
ierung von Spiperon über den Syntheseweg Bistosyloxyethan $\rightarrow$ ^{18}F -
Fluortosyloxyethan $\rightarrow$ ^{18}F -Fluorethylspiperon ein Radiopharmakon er-
halten werden, das in seinen lipophilen und auch pharmakologischen
Verhalten der methylierten Verbindung sehr stark ähnelt. Mit
dieser Präparation ist gleichzeitig auch die Anwendbarkeit der
Methode auf ein komplexeres pharmakologisch relevantes Molekül
überprüft worden.

2.5. Nukleophile n.c.a. ^{18}F -Fluorierung der Acylierungsreagentien

Die ^{18}F -Fluoracylierungsreagentien sind ebenso wie die Vorläufer zur ^{18}F -Fluoralkylierung aliphatische Verbindungen mit zwei funktionellen Gruppen. Der Unterschied zu den symmetrisch disubstituierten Alkanen besteht darin, daß die beiden hier vorhandenen funktionellen Gruppen unterschiedliche Reaktivitäten gegenüber nukleophilen Teilchen aufweisen. Aufgrund dieses Unterschiedes sollen sie getrennt behandelt werden.

Da die reaktivsten Acylierungsmittel, die Carbonsäurehalogenide, -anhydride und -azide mit Nukleophilen ausschließlich Substitutionsreaktion an dem Carbonylkohlenstoff und nicht an dem Kohlenstoff in der Seitenkette eingehen, stellen die Carbonsäureester die reaktivsten noch verwendbaren Verbindungen dar, in denen das ^{18}F -Fluor über eine nukleophile Substitutionsreaktion in die aliphatische Seitenkette eingeführt werden kann.

Die systematische Untersuchung zur n.c.a. ^{18}F -Fluorierung dieser in der aliphatischen Kohlenstoffkette substituierten Ester hat zum Ziel, den für die sich anschließenden n.c.a. ^{18}F -Fluoracylierungsreaktionen reaktivsten Ester zu ermitteln, der aber gleichzeitig noch keine Substitution in der Carbonylfunktion eingeht. Eine weitere Voraussetzung ergibt sich durch die gewünschte Anwendung der ^{18}F -Fluoracylierung in der Radiopharmazie. Die Acylkomponente muß, um ihren Einfluß auf das physiologische Verhalten des acylierten Radiopharmakons gering zu halten, so klein wie möglich sein. Aus diesem Grund wurden die Untersuchungen zuerst an α -substituierten Essigsäureestern durchgeführt.

2.5.1. Substratkonzentrationsabhängigkeit der Radiochemischen Ausbeute der nukleophilen n.c.a. ^{18}F -Fluorierung substituierten Essigsäureester

Auch diese nukleophile n.c.a. ^{18}F -Fluorierung ist eine nukleophile Substitution nach einem "pseudo" $\text{S}_{\text{N}}-1$ Mechanismus. Die Abhängigkeiten sollten daher den für diese Art von aktiven Fluorierungen

aufgestellten Gesetzmäßigkeiten gehorchen und einen entsprechenden Kurvenverlauf aufweisen.

Für unterschiedliche α -substituierte Essigsäureester wurden in Acetonitril die Substratkonzentrationsabhängigkeiten der Radiochemischen Ausbeuten bei der n.c.a. ^{18}F -Fluorierung bestimmt. Die Ergebnisse zeigt Abbildung 12.

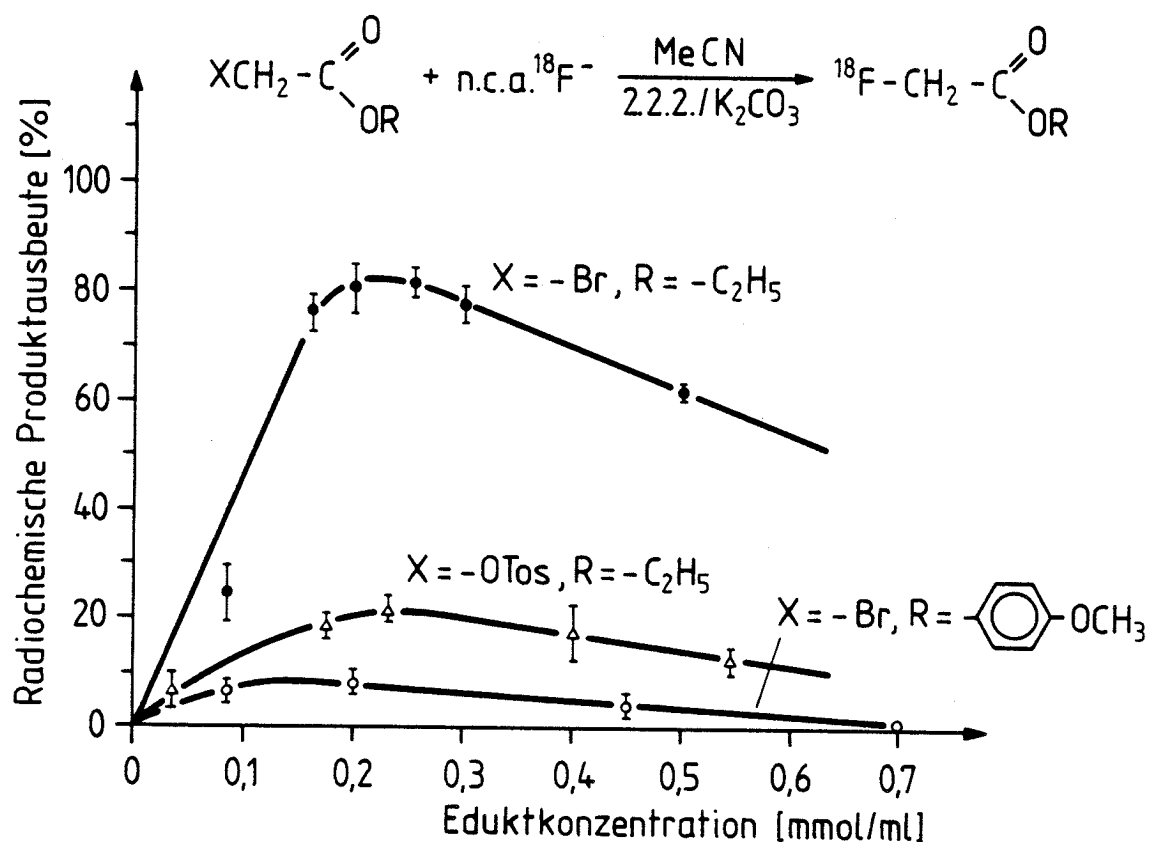


Abb. 12: Substratkonzentrationsabhängigkeiten der Radiochemischen Ausbeute bei der n.c.a. ^{18}F -Fluorierung α -substituierter Essigsäureester

Reaktionsbedingungen: 1 ml Acetonitril; 82°C; 10 min;
0,02 mmol APE 2.2.2./K₂CO₃

Die erhaltenen Funktionen weisen für die Essigsäureester nicht den

erwarteten Verlauf auf, sondern besitzen ein Maximum. Offensichtlich verlaufen die n.c.a. nukleophilen ^{18}F -Fluorierungen der untersuchten Essigsäureester nicht als eindeutige, "pseudo" $\text{S}_{\text{N}}-1$ Reaktionen, sondern sie sind komplexerer Natur.

Verantwortlich für den nicht eindeutigen Verlauf sind die geringen Stabilitäten der Ausgangsverbindungen. Vorangegangene Untersuchungen haben gezeigt, daß sich die Bromessigsäureester bereits bei Raumtemperatur zersetzen. Unter den Reaktionsbedingungen der nukleophilen Fluorierung können sie daher über ihre Zersetzung Verbindungen bilden, die in Konkurrenz mit dem Substrat um das anionenaktivierte Fluorid treten oder seine Nukleophilie maskieren. Das Maximum deutet darauf hin, daß diese Nebenprodukte schneller als die Substrate mit dem Fluorid reagieren. Wäre dies nicht der Fall, so hätte man eine stetig steigende Ausbeute erhalten müssen.

Ein weiterer Nachteil der untersuchten Bromessigsäureester ist die Tatsache, daß auf Grund ihrer geringen Stabilität nur sehr schwer reproduzierbare Ergebnisse erhalten werden können. Außerdem müssen die Edukte vor ihrer Anwendung in der Fluorierung aufwendig gaschromatographisch gereinigt werden. Verzichtet man auf die Reinigung über GC, so sind hohe Radiochemische Ausbeuten nicht zu erhalten.

2.5.2. Abgangsgruppeneffekt bei der n.c.a. ^{18}F -Fluorierung der α -substituierten Essigsäuremethylester

Entsprechend der Untersuchung bei der Fluorierung der bifunktionellen Alkane wurden bei den Essigsäureestern die α -ständigen nukleofugen Gruppen variiert. Als Standardsubstrat wurde der Methylester der substituierten Essigsäure gewählt. Die untersuchten nukleofugen Gruppen waren Iodid, Bromid, Chlorid und Tosylat.

Von besonderem Interesse bei dieser Untersuchung ist, ob durch eine Variation der Nukleofugie der Abgangsgruppe Einfluß auf das Verhältnis α -Substitution zu Carbonylsubstitution genommen werden kann.

Die Ergebnisse der Experimente zeigt Tabelle 16.

**Tabelle 16: RADIOCHEMISCHE AUSBEUTEN BEI DER N.C.A. ^{18}F -
FLUORIERUNG VON α -SUBSTITUIERTEN ESSIGSÄUREMETHYL-
ESTERN**

Abgangsgruppe	RCA (%)	Substrat- konzentration (mmol/ml)
---------------	---------	---

Chlorid	12 $\pm$ 3	0,26
Bromid	45 $\pm$ 4	0,25
Iodid	< 0,1	0,23
Tosylat	22 $\pm$ 2	0,23

Reaktionsbedingungen: 1 ml Acetonitril; 82 $^{\circ}\text{C}$; 10 min;
0,02 mmol APE 2.2.2./K₂CO₃

Der Übergang zu Abgangsgruppen höherer Nukleofugie bewirkt eindeutig keine Erhöhung der Selektivität des ^{18}F -Fluorids hinsichtlich einer Substitution in α -Stellung. Die Tosyloxyverbindung mit der wesentlich ungünstigeren Sterik im Übergangszustand der Substitution behindert sogar eine Fluorierung in α -Position. Dadurch werden trotz der höheren Nukleofugie der Gruppe geringere Radiochemische Ausbeuten als beim Bromid erhalten. Die α -iodierten Verbindungen fallen auf Grund ihrer thermischen Labilität als Edukte für die n.c.a. ^{18}F -Fluorierung aus. Sie zersetzen sich bereits bei Temperaturen unterhalb von 80 $^{\circ}\text{C}$ innerhalb von 10 min vollständig. Mit Chlorid als Abgangsgruppe werden die erwarteten geringen Ausbeuten erreicht. Die Nukleofugie dieser Gruppe ist auch die geringste von allen hier untersuchten.

2.5.3. Einfluß der Alkoholkomponente des Ester auf die Radiochemische Ausbeute der n.c.a. ^{18}F -Fluorierung von Bromessigsäureestern

Die Anionen der Halogene sind normalerweise nicht in der Lage, nukleophil in der Carbonylfunktion des Esters zu substituieren. In Gegenwart eines anionenaktivierenden Komplexes ist die Nukleophilie des Fluoridions jedoch extrem gesteigert, so daß für diese Reaktionsbedingungen empirisch der Einfluß der Alkoholkomponente des

Esters auf das Verhältnis Carbonyl zu α -Substitution bestimmt werden mußte, da derartige Untersuchungen bislang noch nicht durchgeführt worden sind. Mit der besten Abgangsgruppe Bromid wurden folgende Bromessigsäureester untersucht:

Methyl-; Ethyl-; p-Nitrophenyl-; p-Chlorphenyl-; Phenyl-; p-Toluoyl-; p-Anisyl.

Unter identischen Reaktionsbedingungen wurden die Ester in Acetonitril mit dem anionenaktivierten Fluorid umgesetzt. Unter den ausgewählten Estern sind auch Verbindungen, die in der präparativen Organischen Chemie als milde Acylierungsmittel bekannt sind, wie z.B. der p-Nitrophenylester. Die erhaltenen Radiochemischen Ausbeuten gibt Tabelle 17 wieder.

Tabelle 17: RADIOCHEMISCHE AUSBEUTEN DER N.C.A. FLUORIERUNG VON BROMESSIGSÄUREESTERN

Esterkomponente	RCA (%)	^C Substrat (mmol/ml)
Methyl-	45 $\pm$ 4	0,25
Ethyl-	81 $\pm$ 7	0,20
p-Nitrophenyl-	< 0,1	0,18
p-Chlorphenyl-	$\leq$ 0,5	0,18
Phenyl-	6 $\pm$ 3	0,23
p-Toluoyl-	7 $\pm$ 1	0,23
p-Anisyl-	9 $\pm$ 3	0,20

Reaktionsbedingungen: 1 ml Acetonitril; 82⁰C; 10 min;
0,02 mmol APE 2.2.2./K₂CO₃

Die erhaltenen Radiochemischen Ausbeuten steigen mit zunehmendem desaktivierendem Einfluß der Alkoholkomponente des Esters hinsichtlich Acylierungen auf die Reaktivität des Carbonylkohlenstoffatoms. Ein Vergleich mit Literaturwerten für die Hydrolysegeschwindigkeiten der Ester zeigt, daß sich die Radiochemischen Aus-

beuten umgekehrt proportional zu den Hydrolysegeschwindigkeiten verhalten.

Eine Gegenüberstellung der relativen Hydrolysegeschwindigkeiten und der Radiochemischen Ausbeuten zeigt Tabelle 18.

Tabelle 18: RELATIVE RADIOCHEMISCHE AUSBEUTEN UND HYDROLYSEGESCHWINDIGKEITEN DER ESSIGSÄUREESTER

Esterkomponente	rel. RCA	rel. $K_{\text{Hydrol.}}$ *
Ethyl-	1	1
Methyl-	0,6	2
p-Anisyl-	0,11	
p-Toluoyl-	0,08	17
Phenyl-	0,07	34
p-Chlorphenyl-	$\leq$ 0,006	140
p-Nitrophenyl-	$\leq$ 0,001	4200

* nach Referenz [148]

Der im Hinblick auf die Acylreaktivität unreaktivste Ester, der Bromessigsäureethylester, ist der einzige, der in hoher Ausbeute fluoriert werden kann. Die reaktiveren Ester neigen alle mehr oder weniger stark zu Substitutionen in der Carbonylgruppe.

2.5.4. Abhängigkeit der Radiochemischen Ausbeute der n.c.a. ^{18}F -Fluorierung von Bromessigsäuremethyl- und -p-methoxyphenylester von der Reaktionszeit

An Hand der Substrate Bromessigsäuremethylester und -p-methoxyphenylester wurde die Zeitabhängigkeit der Radiochemischen Ausbeute bestimmt. Es sollte Aufschluß darüber erhalten werden, ob durch eine Verlängerung der Reaktionszeit die Ausbeute an reaktiveren ^{18}F -Fluoressigsäureester gesteigert werden kann.

Die Zeitabhängigkeit ist dargestellt in Abbildung 13.

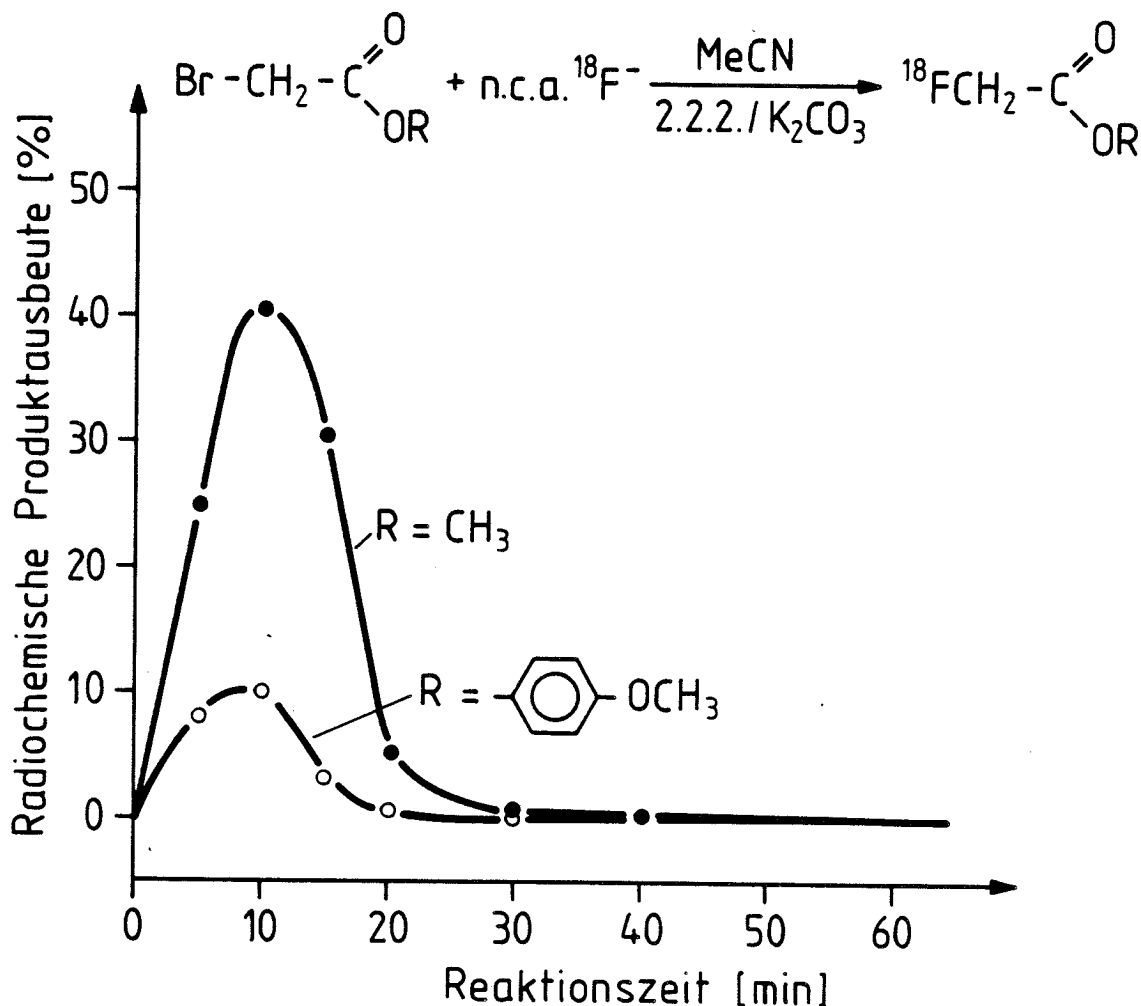


Abb. 13: Zeitabhängigkeit der Radiochemischen Ausbeute der
n.c.a. ^{18}F -Fluorierung von Bromessigsäureester
Reaktionsbedingungen: Acetonitril; 82°C ; 0,20 mmol/ml Ester

Beide Kurven weisen auf eine geringe Stabilität der Verbindungen unter den Reaktionsbedingungen einer nukleophilen Fluorierung hin. Bereits nach 10 min ist für beide Substanzen ein Maximum erreicht; mit zunehmender Reaktionsdauer zersetzt sich das gebildete Produkt wieder. Es ist folglich nicht möglich, die Ausbeute an reaktiverem

Fluoracylierungsreagens durch die Verlängerung der Reaktionszeit zu vergrößern.

2.5.5. Abhängigkeit der Radiochemischen Ausbeute der n.c.a. ^{18}F -Fluorierung von Bromessigsäure-p-methoxyphenylester von der Reaktionstemperatur

In der Literatur sind Beispiele bekannt, die zeigen, daß durch eine Variation der Reaktionstemperatur Einfluß auf die Orientierung der Substitution genommen werden kann [50]. Das Verhältnis der beiden möglichen fluorierten Verbindungen würde in diesem Fall nicht mehr kinetisch, sondern thermodynamisch bestimmt werden. Bei dem Bromessigsäure-p-methoxyphenylester ergäbe sich so die Möglichkeit, durch eine Erhöhung der Reaktionstemperatur die Ausbeute an α -fluoriertem Produkt zu steigern.

Die Abhängigkeit der Radiochemischen Ausbeute von der Reaktionstemperatur für diesen Ester ist in Abbildung 14 dargestellt.

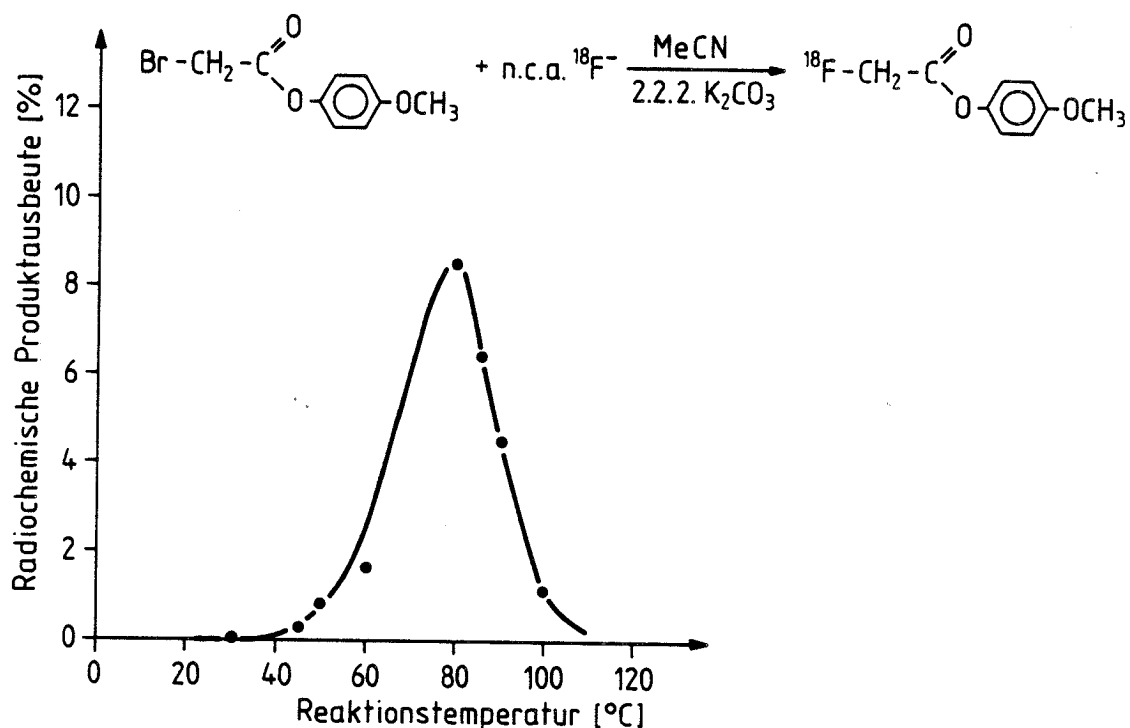


Abb. 14: Radiochemische Ausbeute der n.c.a. ^{18}F -Fluorierung von Bromessigsäure-p-methoxyphenylester in Abhängigkeit von der Reaktionstemperatur

Reaktionsbedingungen: Acetonitril; 0,2 mmol Ester/ml; 10 min
0,02 mmol K_2CO_3 /APE 2.2.2.

Die Abbildung verdeutlicht, daß eine Zunahme der Fluorierung in der α -Position durch eine Erhöhung der Reaktionstemperatur nicht möglich ist. Die geringen Stabilitäten des Edukts führen vielmehr zu einer Abnahme der Radiochemischen Produktausbeute bei einer Temperaturerhöhung über 80°C hinaus. Die Zersetzung des ^{18}F -

fluorierten Produktes muß bei Temperaturen $> 80^{\circ}\text{C}$ also schneller erfolgen als die ^{18}F -Fluorierung des Vorläufers.

2.5.6. N.c.a. ^{18}F -Fluorierung von Brompropionsäuremethylester

Die schlechte Reproduzierbarkeit der Fluorierungsausbeuten und die hohen Toxizitäten der Halogenacetate legten nahe, auf eine Verwendung dieser Verbindungen zur ^{18}F -Fluoracylierung zu verzichten und zu Propionsäurederivaten überzugehen. Die Verlängerung der Kohlenstoffkette um ein C-Atom ermöglichte zum einen das Arbeiten mit wesentlich weniger giftigeren Substanzen, zum anderen waren auch die Brompropionsäureester wesentlich stabiler als die entsprechenden Essigsäureanaloge. Basierend auf den Ergebnissen der vorangegangenen Untersuchungen wurde versucht, die ^{18}F -Fluorierung von den Brompropionsäureestern zu optimieren.

Bei den Brompropionsäureestern gibt es jedoch zwei isomere Formen. Während die n.c.a. ^{18}F -Fluorierung am 3-Bromderivat sterisch der Substitution des α -Bromessigsäureesters entspricht, findet die nukleophile Substitution in 2-Stellung an einem sekundär substituierten Kohlenstoffatom statt. Da die Geschwindigkeitskonstanten für eine $\text{S}_{\text{N}}-2$ Reaktion an einem sekundären C-Atom wesentlich kleiner als die für eine Substitution am primären C-Atom sind, muß bei sonst identischen Reaktionsbedingungen die für eine ^{18}F -Fluorierung in hoher Ausbeute benötigte Substratmenge sehr viel größer sein, als beim 3-Brompropionsäurederivat oder Bromessigsäurederivat.

Die erhaltenen Abhängigkeiten der Radiochemischen Ausbeute der n.c.a. ^{18}F -Fluorierung von Brompropionsäuremethylestern zeigt Abbildung 15.

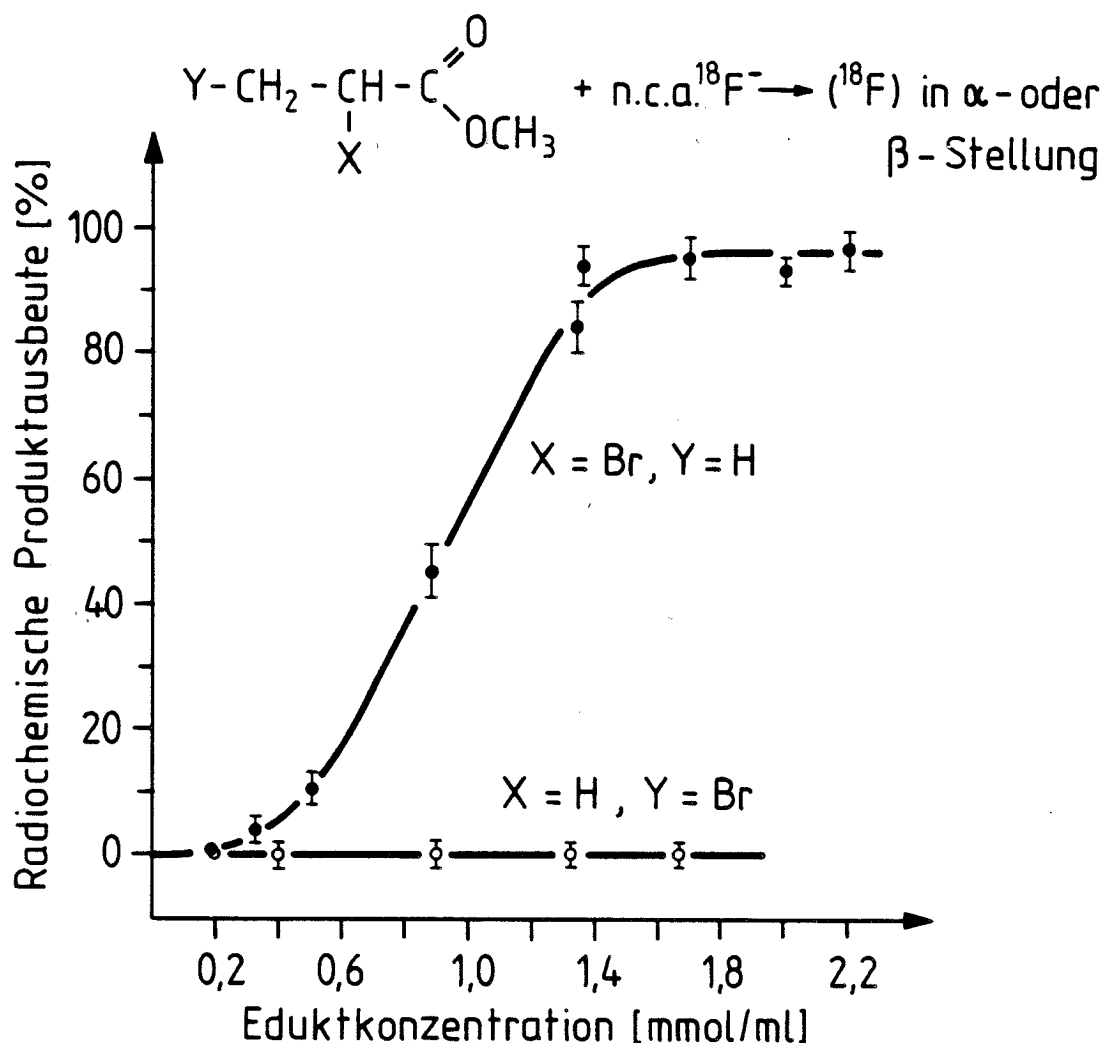


Abb. 15: Radiochemische Ausbeute der n.c.a. ^{18}F -Fluorierung von 2- und 3-Brompropionsäuremethylester in Abhängigkeit von der eingesetzten Substratkonzentration

Reaktionsbedingungen: Acetonitril; 82°C ; 10 min; 0,02 mmol APE 2.2.2./ K_2CO_3

Nicht ganz unerwartet erhält man für das 3-Brompropionsäurederivat bei allen Konzentrationen keine Bildung an ^{18}F -fluoriertem Produkt. Aus vorangegangenen inaktiven Stabilitätsuntersuchungen war bekannt, daß sich 3-Brompropionsäureester unter den basischen Reaktionsbedingungen in sehr hohem Maße zersetzen. Sie gehen durch

die Eliminierung von HBr in den Acrylsäureester über. Die Eliminierung wird gefördert durch die Ausbildung eines konjugierten Systems und die Möglichkeit, intermediär ein relativ stabiles Carbeniumion zu bilden.

Die Fluorierung von 2-Brompropionsäuremethylester ist dagegen nahezu quantitativ möglich. Die benötigten Substratmengen liegen jedoch erwartungsgemäß höher, weil es sich bei der Substitution in α -Stellung um eine S_N-2 Reaktion an einem sekundären Kohlenstoffatom handelt. Aus der benötigten zehnfach höheren Konzentration und der Betrachtung für eine "pseudo" S_N-1 Reaktion erhält man ein für die n.c.a. ^{18}F -Fluorierung an primären und sekundären C-Atomen der α -Bromessig- und α -Brompropionsäuremethylester beobachtetes Reaktivitätsverhältnis von 1000:1.

Durch die Verlängerung der Kohlenstoffkette um ein C-Atom wurde weiterhin eine Desaktivierung der Acyl-Sauerstoffbindung bewirkt. Diese Desaktivierung findet auch Ausdruck in der Lage des Protonensignals der Methylgruppe des Esters im ^1H -NMR. Das Signal war deutlich zu geringeren δ -Werten verschoben. Dadurch war es möglich, den reaktivsten aliphatischen Ester für Acylierungsreaktionen, den Methylester, in hohen Ausbeuten zu fluorieren. Ein Übergang zu den noch reaktiveren Arylester bedeutet jedoch erneut geringe Ausbeuten wahrscheinlich auf Grund zunehmender Carbonylsubstitution. Die Wahl eines Arylester als Vorläufer für Fluoracylierungen war daher auch bei den Propionsäurederivaten ebenfalls nicht möglich.

Die Untersuchungen zur n.c.a. ^{18}F -Fluorierung von ^{18}F -Fluoracylierungsreagentien haben gezeigt, daß der 2-Brompropionsäuremethylester ein geeignetes Substrat für ein Fluoracylierungsreagens darstellt.

2.6. Darstellung von n.c.a. ^{18}F -fluorierten Carbonsäurechloriden mittels Dichlortriphenylphosphoran

Nach Abschluß der Experimente zur n.c.a. ^{18}F -Fluorierung von substituierten Carbonsäureestern wurde versucht, den erhaltenen fluorierten Ester in ein reaktiveres Acylierungsreagens, das entsprechende n.c.a. ^{18}F -fluorierte Säurechlorid, zu überführen. Als Chlorierungsmittel diente das Dichlortriphenylphosphoran. Als treibende Kraft dieser sehr selektiven und schonenden Chlorierungsmethode wird die hohe Affinität des Phosphors gegenüber Sauerstoff angenommen [154]. Bei der Reaktion des Dichlortriphenylphosphorans mit dem Ester entstehen neben dem Säurechlorid das Chlorid der Esterkomponente und das Oxytriphenylphosphoran.

Die Auswahl an Esterkomponenten ist für diese Reaktion jedoch auf Grund des angreifenden sterisch sehr anspruchsvollen Reagens begrenzt. Für die Reaktion sind nur Ester mit kleinen aliphatischen Alkoholkomponenten geeignet, die in α -Stellung aktivierende Gruppen besitzen. Bereits der Übergang vom Methyl- zum Ethylester einer α -substituierten Carbonsäure führt zu einem Rückgang der Reaktionsgeschwindigkeit auf 1/50 [154]. Diese starke Abnahme ist der Grund dafür, daß die Untersuchungen nur mit dem Methylester der 2-Brompropionsäure durchgeführt wurden.

Da Acetonitril bei der Reaktion als eines der besten Medien gilt, bestand außerdem entsprechend der n.c.a. ^{18}F -Fluoralkylierung die Möglichkeit, eine Eintopfreaktion durchzuführen. Bevor die Experimente zur Chlorierung als Eintopfreaktion durchgeführt wurden, mußte die Stabilität des Aminopolyethers 2.2.2. unter den Reaktionsbedingungen bestimmt werden. Die Auswertung von ^1H -NMR-Spektren vor und nach der Umsetzung des Esters mit dem Phosphoran in Gegenwart des APE 2.2.2. ergab unveränderte Signale für die Protonen des Aminopolyethers 2.2.2.. Der Aminopolyether wurde deshalb unter diesen Reaktionsbedingungen als hinreichend stabil angesehen.

Bei der Chlorierungsreaktion des Esters wurde ebenso wie bei den anderen Umsetzungen davon ausgegangen, daß sich die Ausbeute an n.c.a. ^{18}F -fluoriertem Säurechlorid durch Variation des Ester-Phosphoranverhältnisses beeinflussen läßt. Die Abhängigkeit der

Radiochemischen Ausbeute von diesem Verhältnis zeigt Abbildung 16. Als Substrat mußte auch nicht umgesetzter 2-Brom-Propionsäuremethylester, das Edukt für die n.c.a.-Fluorierung, berücksichtigt werden. Die Radiochemischen Ausbeuten an n.c.a. ^{18}F -fluorierten Säurechlorid konnten nur nach Derivatisierung über Radio-HPLC bestimmt werden (s. Abschnitt 3.6.3.).

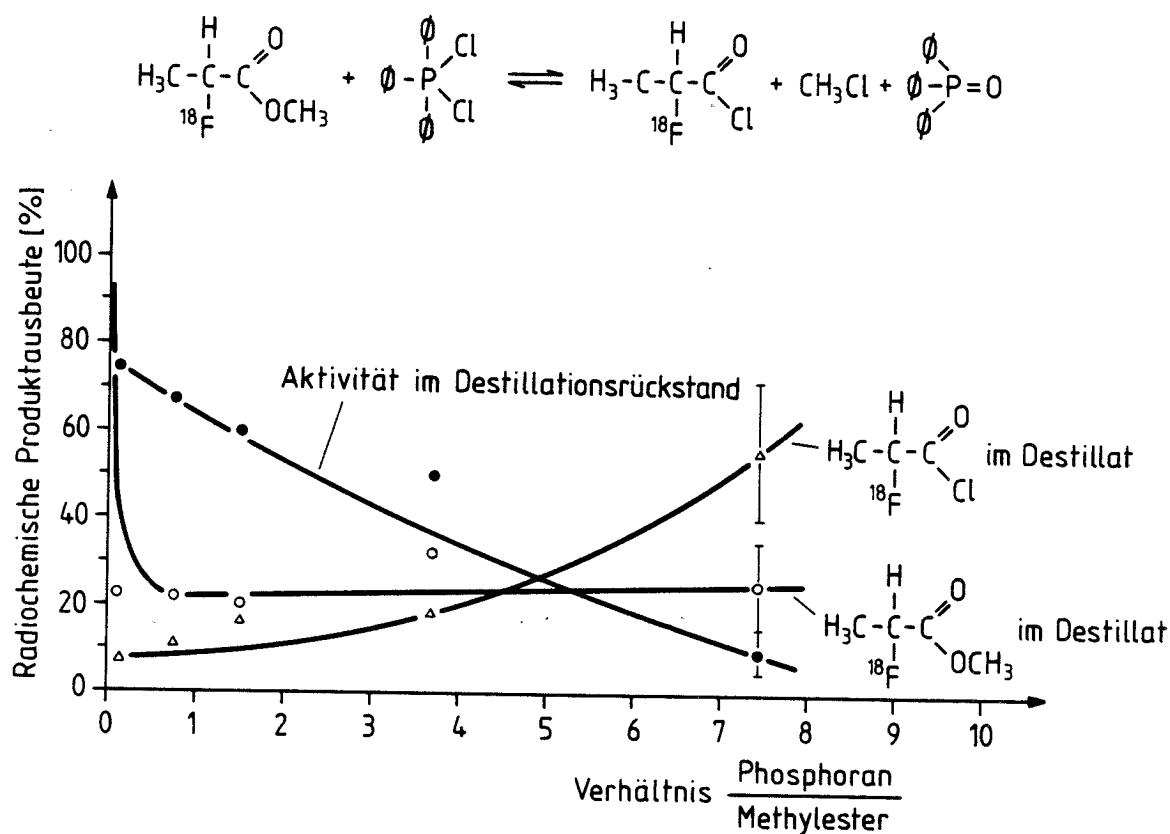


Abb. 16: Radiochemische Ausbeute an abdestilliertem n.c.a. ^{18}F -fluoriertem Säurechlorid in Abhängigkeit vom Ester-Phosphoranverhältnis

Reaktionsbedingungen: Acetonitril; 30 min; 82°C ; Argonatmosphäre, APE 2.2.2./ K_2CO_3

Wie bei den meisten der oben beschriebenen Reaktionen von Molekülen mit den praktisch trägerfreien Mengen an ^{18}F -Fluorid oder ^{18}F -fluorierten Verbindungen steigt die Ausbeute mit zunehmendem Überschuß an Chlorierungsmittel. Die höchste Ausbeute sollte daher in einer Dichlortriphenylphosphoranschmelze zu erreichen sein. Derartige Versuche wurden deshalb auch durchgeführt. Die erreichten schlechteren Ausbeuten in der Schmelze sind auf ihre Viskosität zurückzuführen, die das Herausdestillieren des Säurechlorid aus der Lösung sehr erschweren.

2.6.1. Anwendbarkeit des n.c.a. ^{18}F -Fluorpropionsäurechlorids zur Fluoracylierung

Die Hauptprobleme bei der Anwendung des n.c.a. ^{18}F -Fluorpropionsäurechlorids sind der relativ hohe apparative Aufwand (Arbeiten unter Schutzgas) sowie die schlechte Reproduzierbarkeit der erreichten Ergebnisse. Die Radiochemischen Ausbeuten der Umsetzung des Esters zum Chlorid mittels Dichlortriphenylphosphoran erwiesen sich als extrem empfindlich gegenüber Verunreinigungen im verwendeten Phosphoran sowie gegenüber Verunreinigungen im Acetonitril oder in der wässrigen ^{18}F -Fluoridlösung.

So konnten mit ^{18}F -Fluorid, das mit einem Wasser-Acetonitril Azeotrop ausgewaschen wurde, nur sehr geringe Ausbeuten an Säurechlorid erhalten werden. Auf die n.c.a. ^{18}F -Fluorierung des 2-Brompropionsäuremethylesters hat die gleiche Verunreinigung keinen Einfluß. Trotz aller Sorgfalt bei der Präparation des Phosphorans, sowie bei der Reinigung aller verwendeten Reagentien betrug die Standardabweichung etwa $\pm 50\%$.

Auch die ^{18}F -Fluoracylierungsreaktion des n.c.a. ^{18}F -fluorierten Säurechlorids mit den Substraten unterlag enormen Schwankungen. Die hohe Reaktivität des Chlorids führte zu vielen Nebenreaktionen, die eine niedrige Ausbeute des gewünschten Produktes verursachten. Mit Aminen und Alkoholen wurden Ausbeuten zwischen 30 und 50 % bezogen auf die eingesetzte ^{18}F -Fluorpropionsäurechloridaktivität erhalten. Auf Grund dieser Schwierigkeiten wurde auf eine weitere Untersuchung der ^{18}F -Fluoracylierung über das Säurechlorid ausgehend von Ester verzichtet.

2.7. Parameter der n.c.a. ^{18}F -Fluoracylierung mit 2- ^{18}F -Fluorpropionsäuremethylester

Die Experimente zur Fluoracylierung wurden ausschließlich mit dem stabilen und in hohen Ausbeuten reproduzierbar präparierbarem 2- ^{18}F -Fluorpropionsäuremethylester durchgeführt. Es wurden die wichtigsten Parameter der säurekatalysierten Reaktion nach einem $\text{A}_{\text{AC}}2$ -Mechanismus an Reaktionen mit einfachen Modellsubstraten untersucht. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen werden in den folgenden Abschnitten beschrieben.

2.7.1. Radiochemische Ausbeuten bei der Reaktion des 2- ^{18}F -Fluorpropionsäuremethylesters mit Ethanol in Abhängigkeit vom Substrat-Methylesterverhältnis

Zunächst wurde die ^{18}F -Fluoracylierung von Ethanol in Gegenwart von ca. 0,7 % Methansulfonsäure untersucht, d.h. eine säurekatalysierte Umesterung nach dem $\text{A}_{\text{AC}}2$ -Mechanismus [50,148]. Durch die Zugabe der Säure als Katalysator sollte über die Steigerung der Nukleophilie durch die Protonierung des Carbonylkohlenstoffatoms eine Erhöhung der Geschwindigkeit der Reaktion mit dem relativ schwachen Nukleophil herbeigeführt werden. Ohne Katalysator wurden auch bei den durch die α -ständigen Halogene aktivierten Carbonsäureester nur sehr kleine Radiochemische Ausbeuten innerhalb kurzer Reaktionszeiten erreicht.

Anders als bei der vorher behandelten ^{18}F -Fluoralkylierung, wo die Selektivität der angreifenden nukleophilen H-aciden Verbindung auf Grund sterischer Unterschiede zwischen Edukt und mono-fluoriertem Produkt hinsichtlich der monofluorierten Verbindung groß ist, muß bei der ^{18}F -Fluoracylierung davon ausgegangen werden, daß die 2- ^{18}F -Fluorverbindung nicht in diesem Maße selektiv angegriffen wird, sondern auch das 2-Bromderivat eine Acylierungskomponente und damit eine Konkurrenz zur ^{18}F -Fluorverbindung darstellt. Aus diesen Gründen wurde die Radiochemische Ausbeute in Abhängigkeit vom Substrat-Methylesterverhältnis bestimmt, wobei das Verhältnis auf den in hohem Überschuß vorhandenen Brompropionsäureester bezogen wurde. Die Ergebnisse zeigt Abbildung 17.

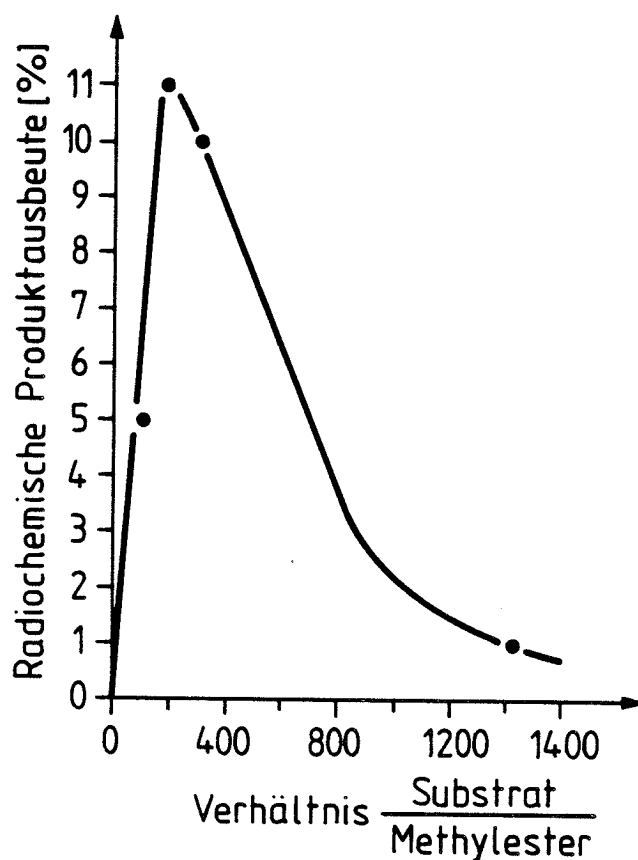
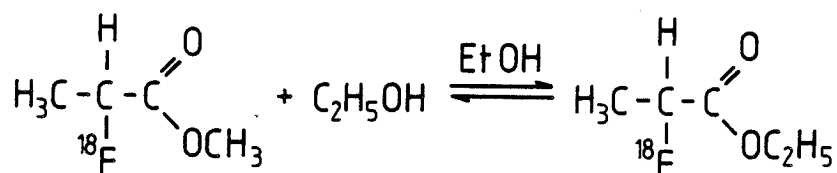


Abb. 17: Radiochemische Ausbeute der Reaktion von 2-¹⁸F-Fluorpropionsäuremethylester mit Ethanol in Abhängigkeit vom Substrat-Esterverhältnis

Reaktionsbedingungen: 0,05 mmol Ester, 0,001 mmol Komplex/
50 µl MeCN; 80°C; 10 min; 500 µl EtOH

Die Radiochemische Ausbeute weist ein Maximum bei einem Substrat-zu-Ester-Verhältnis von etwa 200:1 auf und fällt bei einer weiteren Abnahme der Konzentration an Fluoracylierungsreagens stark ab. Diese Abnahme wird wahrscheinlich verursacht durch die zunehmende Empfindlichkeit der Reaktion gegenüber Verunreinigungen, die bei

geringen Konzentrationen des Esters die Reaktion mit dem Alkohol hemmen.

Die Konzentrationen betrugen bei den höchsten Verhältnissen nur noch 0,006 mmol/500 μ l EtOH. Als besonders störend erwies sich Wasser. Bereits kleine Mengen führen auf Grund der höheren Nukleophilie des Wassers zu einer verstärkten Hydrolyse des Esters und damit zu einer Überführung des Esters in die unreaktive Säure. Die Folge davon waren drastische Verringerungen der Radiochemischen Ausbeuten des gewünschten Produktes.

Eine Deprotonierung der Säure und damit die Überführung in das völlig unreaktive Carboxylatanion kann wegen der Anwesenheit der wesentlich acideren Verbindung Methansulfonsäure nur in ganz geringem Maße erfolgen und somit nicht als Grund für diese drastische Ausbeutesenkung angeführt werden. Da die Reaktion ebenfalls als "quasi" Eintopf geführt wurde, wurde bei der Zugabe des Esters auch der entsprechende Anteil des Kaliumkarbonat/Aminopolyetherkomplexes (0,02 mmol/1,35 mmol Ester) in die Reaktionslösung gegeben. Verdünnte man die Substratlösung mit absolutem Acetonitril, so blieb die Ausbeute bei der Konzentration an Aminopolyetherkomplex von 0,001 mmol/500 μ l über weite Bereiche konstant und nahm nicht wie erwartet ab,

Aus der Abweichung vom erwarteten Verhalten kann abgeleitet werden, daß Konzentrationen an basischen Komplexen, die größer als 0,001 mmol/500 μ l sind, störend auf die Acylierung wirken. Bei allen nachfolgenden Reaktionen wurde dies berücksichtigt und diese Konzentration an Salzkomplex nicht überschritten.

2.7.2. Abhängigkeit der Radiochemischen Ausbeute der n.c.a. ^{18}F - Fluoracylierung von Ethanol von der zugesetzten Säuremenge

Die katalytische Wirkung der Protonen bei der Acylierungs-, bzw. Umesterungsreaktion beruht auf der Erhöhung der Nukleophilie des Carbonylkohlenstoffs und damit auf der Steigerung der Reaktionsgeschwindigkeit des bestimmenden Schrittes, der Addition des Substrats an das Carbonylkohlenstoffatom. Die Säure wird bei dieser Reaktion nicht verbraucht und somit sollten bei einem starken Nukleophil die maximalen Reaktionsgeschwindigkeiten bereits bei relativ kleinen Säurekonzentrationen erreicht werden, da die Protonierungs- und Eliminierungsreaktionen wesentlich schneller als die Addition verlaufen.

Um die benötigte Menge an Säure für die Acylierung einer eher als schwaches Nukleophil zu bezeichnenden Verbindung zu bestimmen, wurde die Abhängigkeit der Radiochemischen Ausbeute an 2- ^{18}F -Fluorpropionsäureethylester von der zugesetzten Säuremenge untersucht. Die Abhängigkeit zeigt Abbildung 18.

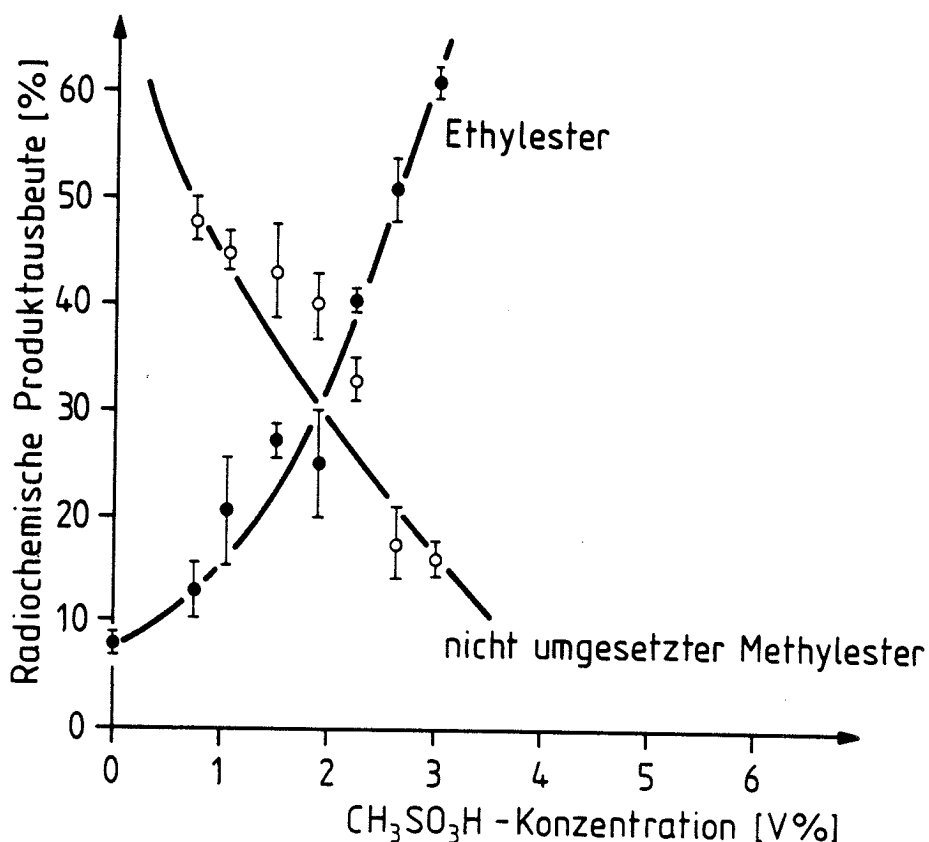
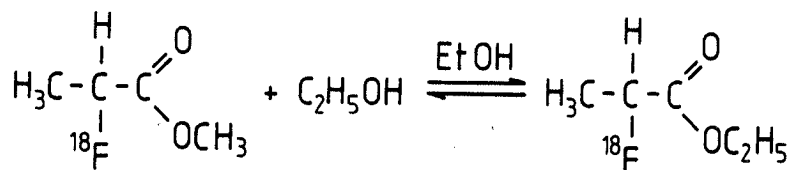


Abb. 18: Radiochemische Ausbeute bei der n.c.a. ¹⁸F-Fluoracylierung von Ethanol in Abhängigkeit von der zugesetzten Menge an Methansulfonsäure

Reaktionsbedingungen: 0,05 mmol Ester in 50 µl MeCN; 500 µl EtOH; 10 min; 80°C

Die Radiochemische Ausbeute steigt stetig mit zunehmender Säurekonzentration. Bereits bei einer 3 %-igen Lösung wird eine Ausbeute an Ethylester von 60 % erhalten. Da die Konzentration der Verbindung, die protoniert wird aber nur 1/5 der Säurekonzentration beträgt, kann von katalytischen Mengen kaum noch ge-

sprochen werden. Es muß vielmehr davon ausgegangen werden, daß das ^{18}F -Fluoracylierungsreagens für eine schnelle Reaktion mit Ethanol vollständig in seiner protonierten Form vorliegen muß. Die Gefahr einer Rückreaktion zum Methylester ist jedoch auch unter diesen Bedingungen aus statistischen Gründen zu vernachlässigen.

Neben dem Ethylester wurde bei der Verwendung der Säure als Katalysator auch ein Großteil des Methylesters hydrolysiert. Die unreaktivere Säure wurde zusammen mit dem Ethylester über HPLC bestimmt; sie wurde bereits bei Anwesenheit von wenig Wasser zum Hauptprodukt. Mit nicht absolutiertem Alkohol als Substrat und Reaktionsmedium konnten deshalb nur sehr geringe Ausbeuten an Ethylester erhalten werden.

2.7.3. N.c.a. ^{18}F -Fluoracylierung ausgewählter einfacher Alkohole

In Gegenwart von Methansulfonsäure wurde der 2- ^{18}F -Fluorpropionsäuremethylester mit verschiedenen Alkoholen (wobei der Alkohol Substrat und Reaktionsmedium ist) zu den entsprechenden Estern umgesetzt. Als einfache Alkoholkomponenten wurden neben Ethanol auch Propanol und Butanol, sowie ihre Isoverbindungen gewählt. Gemäß der Reaktivität von Alkoholen in Acylierungsreaktionen wurde die Reaktivitätsreihenfolge tert << sek. < prim. erwartet [151], d.h. eine deutliche Abnahme der Ausbeute bei den Isoverbindungen unter ansonsten identischen Reaktionsbedingungen. Die erhaltenenen Ausbeuten bei den Umsetzungen mit den einfachen Alkoholen zeigt Tabelle 19.

Tabelle 19: RADIOCHEMISCHE AUSBEUTEN BEI DER N.C.A. ^{18}F -FLUOR-ACYLIERUNG AUSGEWÄHLTER EINFACHER ALKOHOLE

Alkohol	% RCA	% RCA
	ohne $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$	1 % $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$
Ethanol	$8 \pm 2 \%$	$26 \pm 3 \%$
n-Propanol	$3 \pm 1 \%$	$38 \pm 7 \%$
n-Butanol	$< 0,5 \%$	$22 \pm 5 \%$
iso-Propanol	$\leq 1 \%$	$9 \pm 4 \%$
iso-Butanol	$< 0,1 \%$	$8 \pm 2 \%$

Reaktionsbedingungen: 10 min; Rückfluß; 0,05 mmol Ester in
50 μl MeCN/ml Alkohol

Bei der n.c.a. ^{18}F -Fluoracylierung einfacher Alkohole stimmen also die erhaltenen Ergebnisse mit den theoretischen Erwartungen überein. Innerhalb der kurzen Reaktionszeiten setzen sich die sekundären Alkohole deutlich schlechter als die entsprechenden primären um. Außerdem wurde durch inaktive Blindversuche ohne Ester nachgewiesen, daß die Eliminierungsreaktionen bei diesen Substraten unter den Reaktionsbedingungen bereits nicht mehr zu vernachlässigende Nebenreaktionen darstellen. Verantwortlich für die geringen Ausbeuten ist aber nicht allein ihre geringe Stabilität, sondern in erster Linie die schlechtere Sterik des Übergangszustandes bei der Addition des Alkohols an die Carbonylverbindung. Dieser große negative Einfluß führt auch in der präparativen organischen Chemie dazu, daß die Ausbeute bei Umesterung mit sekundärem Alkohol drastisch zurückgehen und tertiäre Alkohole so praktisch nicht mehr acyliert werden können. Bereits für die Acylierung von sekundären Alkoholen wird in der präparativen organischen Chemie wegen der schlechten Ausbeuten auf die reaktiveren Acylierungsverbindungen Säurehalogenid oder -anhydrid zurückgegriffen.

2.7.4. Abhängigkeit der Radiochemischen Ausbeute der n.c.a. ^{18}F -Fluoracylierung von n-Butylamin von der eingesetzten Substratkonzentration

Nach den Versuchen zur ^{18}F -Fluoracylierung von einfachen Alkoholen wurde als Beispiel für die Substratklasse der Amine das n-Butylamin mit dem 2- ^{18}F -Fluorpropionsäuremethylester umgesetzt. Da die ^{18}F -Fluoracylierung als Markierungsmethode Anwendung bei Peptiden finden soll, wurde die Reaktion in wässrigem Medium mit Ammoniumchlorid als Säure durchgeführt. Die Konzentration an Säure war so gewählt, daß die Anzahl an freien Protonen geringer war, als sie durch die Zugabe von 2 μl $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$ gewesen wäre.

Die Abhängigkeit der Radiochemischen Ausbeute der ^{18}F -Fluoracylierung von der Konzentration an n-Butylamin in der Ammoniumchloridlösung zeigt Abbildung 19.

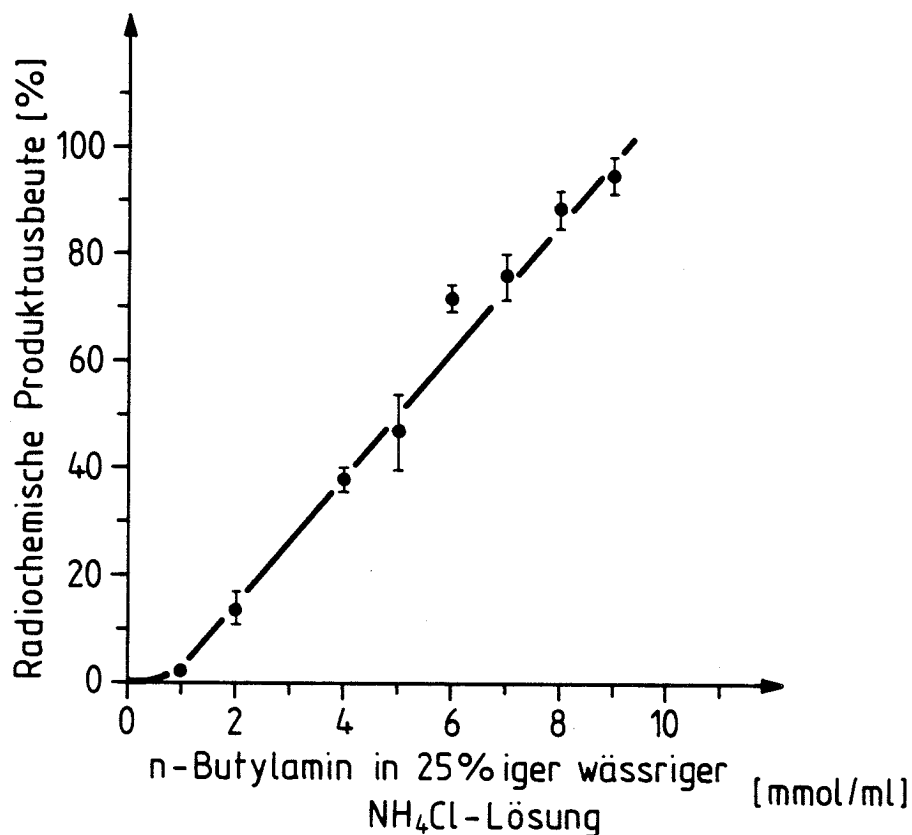
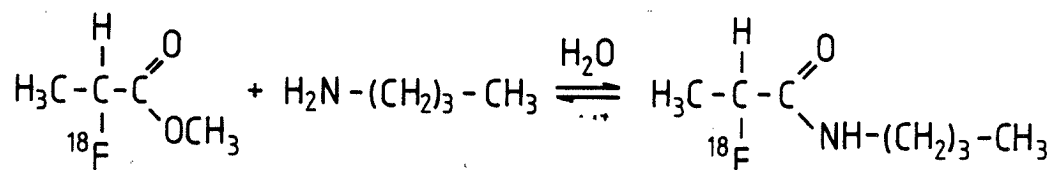


Abb. 19: Radiochemische Ausbeute der Reaktion von n-Butylamin mit 2-¹⁸F-Fluorpropionsäuremethylester in Abhängigkeit von der eingesetzten Aminkonzentration in einer 25 %-igen Ammoniumchloridlösung

Reaktionsbedingungen: 4,7 mmol NH₄Cl/ml; 110°C; 10 min;
0,05 mmol Ester in 50 µl MeCN/ml

Die graphische Darstellung zeigt, daß die Ausbeute mit zunehmender Aminkonzentration steigt und bei Vorliegen einer 90 %-igen Aminlösung nahezu 95 % beträgt. Bei diesen hohen Substratkonzentrationen liegt bereits eine basische Reaktionslösung vor, so daß davon ausgegangen werden kann, daß eine mehr oder weniger vollständige De-

protonierung des Ammoniumchlorids erfolgt ist. Der entsprechende Teil des Amins muß durch die Protonierung dieser Verbindung mit Ammoniumchlorid in das unreaktivere Alkylammoniumsalz übergegangen sein. An reaktiven Aminmolekülen liegt daher nicht die tatsächlich eingesetzte Konzentration vor, sondern eine um den Betrag der protonierten Moleküle verringerte. Die Größe dieses Betrages wird durch die Basenstärke des Amins bestimmt. Für die Abhängigkeit der Radiochemischen Ausbeute des ^{18}F -fluoracylierten Amins folgt daraus: die erhaltene Kurve besitzt keine Allgemeingültigkeit für andere Säurekonzentrationen, da die für eine hohe Reaktionsgeschwindigkeit benötigte Aminmenge direkt durch die Säurekonzentration bestimmt wird. Die Werte können sich je nachdem, ob die Säurekonzentration kleiner oder größer ist, nach oben oder unten verschieben.

Ein weiteres Ergebnis dieser Untersuchung ist der Befund, daß die hohe Nukleophilie des Amins auch eine Umsetzung in basischen Reaktionslösungen erlaubt.

2.7.5. Abhängigkeit der Radiochemischen Ausbeute der n.c.a. ^{18}F -Fluoracylierung von n-Butylamin von der eingesetzten Säurekonzentration

Wegen der bereits im vorangegangenen Abschnitt genannten Einschränkung für die Substrat-Ausbeutekurve bei der ^{18}F -Fluoracylierung von n-Butylamin wurde für eine konstante Aminkonzentration die Ausbeuteabhängigkeit von der Säurekonzentration bestimmt. Ziel dieses Experimentes war es, für eine zukünftige Anwendung in der Radiopharmazie, z.B. zur Markierung von Peptiden, die Säuremenge so zu optimieren, daß eine möglichst geringe Substratkonzentration für eine erfolgreiche ^{18}F -Fluoracylierung benötigt wird. Als Säure wurde auch bei diesen Versuchen eine wässrige Ammoniumchloridlösung verwendet. Die graphische Darstellung, Abhängigkeit der RCA von der NH_4Cl -Konzentration zeigt Abbildung 20.

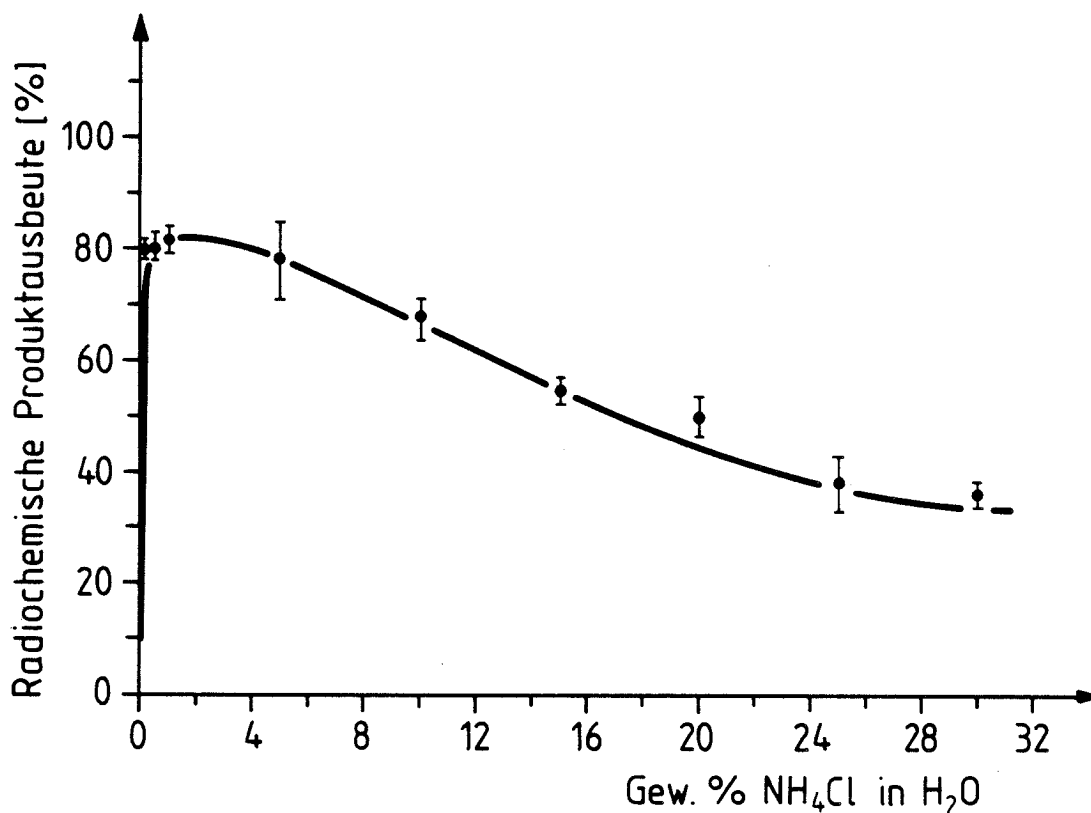
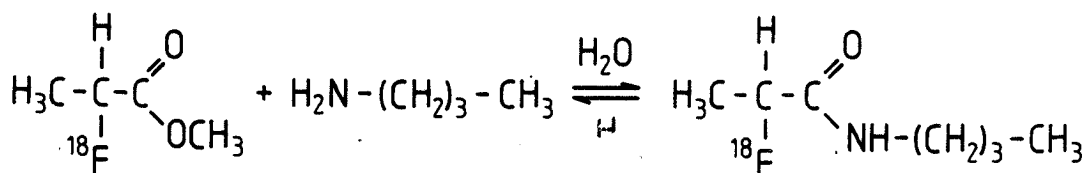


Abb. 20: Radiochemische Ausbeute bei der Reaktion von 2-¹⁸F-Fluorpropionsäuremethylester mit n-Butylamin in Abhängigkeit von der eingesetzten Säuremenge (NH₄Cl)

Reaktionsbedingungen: 4 mmol/ml Amin; 10 min; 110°C

Die Abbildung zeigt, daß die höchsten Radiochemischen Ausbeuten bereits bei sehr kleinen Säurekonzentrationen erreicht werden. Eine Erhöhung der Säurekonzentration hat auf Grund der zunehmenden Maskierung der Nukleophilie des Amins durch die Bildung der Alkylammoniumverbindung einen negativen Einfluß auf die Ausbeute. Diese Abhängigkeit verläuft damit entgegengesetzt der bei der Acylierung von einfachen Alkoholen beobachteten (s. Abb. 18).

Für eine Anwendung in der Radiopharmazie ist dieser Effekt, der durch eine Verringerung der Säurekonzentration gleichzeitig eine

Verringerung der Aminmenge ermöglicht, von besonderem Interesse. Die Konzentrationen, die bei einer Fluoracylierung in 25 %-iger Ammoniumchloridlösung für eine hohe Ausbeute benötigt wurden, sind mit Peptiden nur selten zu erreichen, da sich nur wenige Peptide in diesem Maße in Wasser lösen. Aus diesen unterschiedlichen Abhängigkeiten (siehe Abb. 18 und 20) ergibt sich aber auch, daß der Anwender der Methode immer zwischen starken und schwachen Nukleophilen unterscheiden muß. Mit diesen für die ^{18}F -Fluoracylierung von Aminen optimalen Säurekonzentrationen sind z.B. Acylierungen von Alkoholen nicht durchzuführen (siehe Abschnitt 2.7.2.).

Zum Vergleich wurden zwei andere Verbindungen, das Alanin und das N,N-Dibutylamin fluoracyliert. In beiden Fällen wurden bei einer Konzentration von 2 mmol/ml in Wasser/0,1 % NH_4Cl Ausbeuten unter 1 % erhalten.

Beim sekundären Amin ist diese schlechte Ausbeute entsprechend der Ausbeuten bei den iso-Alkoholen durch die schlechte Sterik des Übergangszustandes der Addition bedingt, während das Alanin unter diesen Bedingungen wahrscheinlich die Nukleophilie der Amingruppe durch innere Salzbildung vollständig maskiert.

Die Hydrolyse scheint bei den Acylierungen von Aminen in Gegenwart von Säuren keine starke Konkurrenz darzustellen, denn obwohl bei den sehr geringen Säuremengen stark basische pH-Werte (> 12) vorlagen, wurde nur in sehr geringem Maße bei dieser Aminkonzentration die α - ^{18}F -Propionsäure gebildet. Sie würde unter diesen basischen Bedingungen sofort in das gegenüber Acylierungsreaktionen inerte Carboxylation übergehen.

2.7.6. Solvensabhängigkeit der Radiochemischen Ausbeute der ^{18}F -Fluoracylierung von n-Butylamin mit 2- ^{18}F -Fluorpropionsäuremethylester

Als letzter Parameter wurde der Einfluß des Solvens auf die Radiochemische Ausbeute der ^{18}F -Fluoracylierung von n-Butylamin mit dem 2- ^{18}F -Fluorpropionsäuremethylester untersucht. Nach Ingold ist bei der Acylierung nach einem $\text{A}_{\text{AC}}2$ -Mechanismus durch die im Vergleich zum Ausgangszustand eintretende Ladungszunahme im Übergangszustand

im Gegensatz zur ^{18}F -Fluoralkylierung mit einem starken Anstieg der Reaktionsgeschwindigkeit mit steigender Solvenspolarität zu rechnen. Es ist jedoch bei der Wahl des Lösemittels stets darauf zu achten, daß die Nukleophilie des Reaktionsmediums die des Substrats nicht übersteigt. Aus diesem Grund kann z.B. die Acylierung der einfachen Alkohole nicht in wässriger Lösung durchgeführt werden. Da gerade das wässrige Medium für eine Markierung von Peptiden über die ^{18}F -Fluoracylierung interessant war, wurden die Untersuchungen deshalb nicht mit den Alkoholen, sondern mit den Aminen durchgeführt. Die erhaltenen Ergebnisse zeigt die Abbildung 21.

Die Unterschiede zwischen den polar protischen Lösemitteln Ethanol und Wasser als 0,1 %-ige NH_4Cl -Lösung sind gering; im dipolar aprotischen Lösemittel Acetonitril werden dagegen deutlich geringere Ausbeuten erzielt.

Das dipolar aprotische Lösemittel besitzt somit neben seinem weitaus schlechteren Lösungsvermögen für Peptide oder andere Biomoleküle zusätzlich den Nachteil, daß auf Grund der geringeren Polarität relativ schlechte Ausbeuten erreicht werden können. Diese geringe Eignung des Acetonitrils ist jedoch hinsichtlich einer Anwendung dieser Methode auf interessante Verbindungen, wie z.B. Antikörper oder Neuropeptide, ohne Bedeutung, da sich diese Verbindungen ohnehin nicht in Acetonitril lösen, und somit das ^{18}F -Fluoracylierungsreagens für eine Umsetzung mit diesen Substraten vorher isoliert werden muß (kein Eintopf). Im Hinblick auf eine Anwendung auf derartige Moleküle ist es dagegen von entscheidender Bedeutung, daß in Wasser acyliert werden kann.

Absolutes Ethanol besitzt gegenüber dem wässrigen Medium den Vorteil, daß eine Hydrolyse zur Säure und damit die Bildung einer wesentlich unreaktiveren Acylierungskomponente nicht oder nur in sehr geringem Maße stattfindet. Bei der Verwendung von Wasser als Reaktionsmedium stellt sich innerhalb von 10 min ein für jede Aminkonzentration spezifisches Verhältnis zwischen dem gewünschten Produkt und dem hydrolysiertem Ester ein. Der nicht umgesetzte Ester kann bei der Verwendung von Ethanol hingegen noch zum gewünschten Produkt umgesetzt werden, und es können durch eine Verlängerung der Reaktionsdauer - anders beim Wasser als Lösungs-

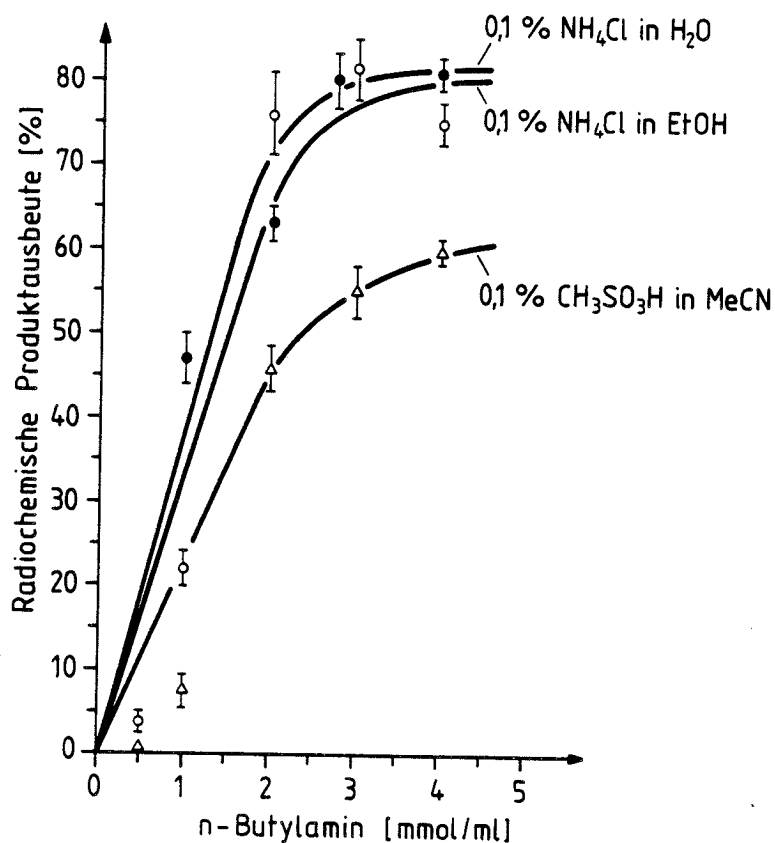
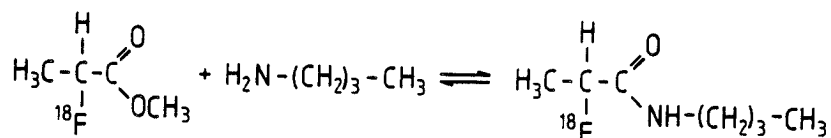


Abb. 21: Solvenseinfluß auf die Radiochemische Ausbeute bei der ^{18}F -Fluoracylierung von n-Butylamin mit 2- ^{18}F -Fluorpropionsäuremethylester

Reaktionsbedingungen: Rückfluß; 10 min; 0,1 % $\text{NH}_4\text{Cl}/\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$ beim Acetonitril; 0,05 mmol Ester

mittel - noch Ausbeutesteigerungen von ca. 5 % erhalten werden. Ethylester wird bei diesen kleinen Säurekonzentrationen nicht gebildet, so daß die Acylierung trotz des hohen Überschuß an Alkohol hinsichtlich des Amins selektiv verläuft. Die im Wasser erreichten geringeren Ausbeuten können jedoch durch das im allgemeinen wesentlich höhere Lösungsvermögen für die oben genannten Substrate überkompensiert werden.

2.8. Zusammenfassende Diskussion der Ergebnisse zur ^{18}F -Fluoracylierung über α -substituierte Carbonsäureester

Während bei den bifunktionellen Alkanen eine nukleophile Substitution durch das ^{18}F -Fluoridion immer ein ^{18}F -Fluoralkylierungsreagens ergibt, werden bei der n.c.a. ^{18}F -Fluorierung der α -substituierten Carbonsäureester in Abhängigkeit von der Orientierung der Substitution, in Carbonyl- oder α -Stellung, zwei unterschiedliche Verbindungen erhalten, von denen nur eine als ^{18}F -Fluoracylierungsreagens eingesetzt werden kann. Das Verhältnis zwischen Carbonyl- und α -Substitution wird aber nicht nur von den unterschiedlichen Nukleophilien der Kohlenstoffatome bestimmt, sondern einen wahrscheinlich entscheidenderen Effekt für die Orientierung verursacht die unterschiedliche Sterik der Übergangszustände der Substitution. Bei einem Additions-Eliminierungsmechanismus, der häufigsten Form der Substitution am Carbonylkohlenstoff, weist der Übergangszustand lediglich eine tetragonale Struktur auf, während bei der $\text{S}_{\text{N}}-2$ Substitution eine trigonale Bipyramide im Übergangszustand gebildet werden muß.

Da aus Untersuchungen an bifunktionellen Alkanen hinreichend bekannt ist, daß der sterische Einfluß bei n.c.a. ^{18}F -Fluorierung groß ist, kann bei einer vergleichbaren Nukleofugie der Gruppen in α -Stellung und Carbonylstellung davon ausgegangen werden, daß in diesem Fall die Substitution ausschließlich am Carbonylkohlenstoffatom stattfindet. somit werden erst bei einer geringen Nukleofugie der austretenden Alkoholkomponente bei den Essigsäurederivaten hohe Ausbeuten der α - ^{18}F -fluorierten Produktes erhalten. Die Alkoholkomponente, bei der dies zuerst möglich ist, ist der Ethanolrest. Diese Verbindung ist ca. 4000 mal unreaktiver in Acylierungsreaktionen als der p-Nitrophenylester der Essigsäure.

Versuche, durch eine Erhöhung der Nukleofugie des α -Substituenten das Verhältnis Carbonyl- zu α -Substitution zu beeinflussen und somit bereits mit reaktiveren Acylierungsverbindungen, wie z.B. p-Anisylester, in hoher Ausbeute α - ^{18}F -fluorierte Verbindungen zu erhalten, verliefen erfolglos. Durch die nivellierende Wirkung des

reaktiven Fluorids wäre zwar nur ein geringer Effekt zu erwarten gewesen, aber schon aus Stabilitätsgründen wäre z.B. der α -Tosyloxyethylester der Essigsäure auch bei gleicher Nukleofugie der Tosyloxygruppe im Vergleich zu Brom der bessere Vorläufer gewesen. Da die nukleofugeren Gruppen aber im allgemeinen größer als das Brom sind, wird durch diese Variation die Substitution am α -Kohlenstoffatom gegenüber dem Carbonylkohlenstoffatom über die schlechtere Sterik weiter benachteiligt und das Verhältnis zu Ungunsten der α -Substitution verändert. Damit wird genau der Effekt erhalten, der unerwünscht ist. Für die These, daß die n.c.a. ^{18}F -Fluorierungen unter anionenaktivierenden Bedingungen hauptsächlich durch sterische Effekte bestimmt werden, ist dieses Ergebnis aber ein weiterer Beweis.

Stabilitätsuntersuchungen der gebildeten α - ^{18}F -Fluoroessigsäure-ester ergaben unter den basischen Reaktionsbedingungen, daß die Verbindungen zu Zersetzungen neigen. Die Zeit-Ausbeutekurve mit einem Maximum bei ca. 10 min muß so interpretiert werden, daß für eine Reaktionsdauer über 10 min hinaus, die Konzentration an Zersetzungsprodukten zunimmt, die einen erneuten Einbau des abgespaltenen ^{18}F -Fluorids verhindern. Ähnliche Effekte sind auch bei n.c.a. ^{18}F -Fluorierungen anderer labiler Verbindungen beobachtet worden (2- ^{18}F -FDG-Synthese). Die Wirkung der Zersetzungsprodukte kann entweder auf einem protischen Charakter dieser Verbindungen beruhen, auf der Bildung unlöslicher und damit unreaktiver ^{18}F -Fluorverbindungen oder flüchtiger ^{18}F -Fluorverbindungen, die ebenfalls an einer weiteren Reaktion nicht teilnehmen. Somit ist es unmöglich, die Ausbeute des α - ^{18}F -fluorierten Produkts durch eine Verlängerung der Reaktionszeit über 10 min hinaus zu erhöhen. Theoretisch wäre dies auch bei der Bildung des ^{18}F -Säurefluorids möglich gewesen, da das ^{18}F -Fluor bei einer anschließenden Reaktion des Säurefluorids wieder zur erneuten Reaktion mit dem Ester zur Verfügung steht. Da der Ester wesentlich stabiler als das Säurefluorid ist, hätte man eine stetige Zunahme der Ausbeute an gewünschtem Produkt erwarten können.

Das Maximum bei der Temperatur-Ausbeutefunktion bei 80°C verdeutlicht, daß eine Änderung der Orientierung der Substitution, Carbonyl- oder α -Substitution, durch eine weitere Erhöhung der

Reaktionstemperatur über 80°C hinaus nicht möglich ist. Obwohl das α - ^{18}F -fluorierte Produkt thermodynamisch stabiler ist, wird bei der Erhöhung der Reaktionstemperatur keine Beeinflussung im Sinne einer thermodynamisch oder kinetisch kontrollierten Reaktion erhalten. Die Erhöhung der Reaktionstemperatur führt lediglich dazu, daß die Ausbeute des gewünschten Produkts auf Grund der Zersetzung und des nicht erfolgenden Wiedereinbaus drastisch abnimmt.

Die substituierten Propionsäureester sind wesentlich stabiler als die entsprechenden Essigsäurederivate und darüber hinaus auch sehr viel ungiftiger.

Die Aktivierung der C-O-Bindung in der Carboxylgruppe des Esters nimmt auf Grund des elektronendrückenden Effektes der Methylgruppe der Propionsäure ebenfalls stark ab, so daß es dadurch möglich wurde, bereits den Methylester der 2-Brompropionsäure in hoher Ausbeute reproduzierbar zu fluorieren. Das Produkt, der α -Fluorpropionsäuremethylester, besitzt außerdem eine hinreichende Stabilität und die Substratkonzentration-Ausbeuteabhängigkeit entspricht den in Abschnitt 2.1. angestellten Betrachtungen für n.c.a. ^{18}F -Fluorierungen. Die benötigte Menge, die zur fast quantitativen ^{18}F -Fluorierung benötigt wird, liegt jedoch um einen Faktor 6 höher als für den entsprechenden primär substituierten Essigsäureester.

Da die Konzentration über die Geschwindigkeitskonstante exponentiell in die Ausbeute eingeht, entspricht dies einem Reaktivitätsverhältnis von 1000:1 zugunsten eines primär substituierten Kohlenstoffatoms.

Das 3-Bromderivat der Propionsäure konnte als Vorläufer nicht eingesetzt werden. Es fand innerhalb von nur 10 min unter den vorherrschenden basischen Reaktionsbedingungen eine fast quantitative HBr-Eliminierung statt, so daß es auf Grund dieser schnellen Zersetzung nicht zur Bildung der 3- ^{18}F -Fluorverbindung kam.

Die Substrate für die n.c.a. ^{18}F -Fluoracylierungen wurden so gewählt, daß eine Markierung über eine ^{18}F -Fluoralkylierung mit dem

Aminopolyether/Kaliumcarbonat-System als Base auf Grund der geringen Acidität der Verbindungen nur schwer möglich war. Entsprechend den vorangegangenen Untersuchungen wurden auch hier ausgewählte wichtige Reaktionsparameter der ^{18}F -Fluoracylierung untersucht, um die Reaktionsbedingungen hinsichtlich einer Anwendung in der Radiopharmazie zu optimieren.

Die einfachen aliphatischen Alkohole, eine Substanzklasse, die sich nur schwer für eine Fluoralkylierung eignet, werden als erste der ^{18}F -Fluoracylierung unterworfen. Es stellt sich bei diesen Experimenten heraus, daß bei der ^{18}F -Fluoracylierung mit dem Propionsäurederivat hohe Ausbeuten in wasserfreien Medien und in Gegenwart größerer Mengen an Säure erreicht werden können. Bei Anwesenheit von Wasser wird der Ester hydrolysiert. Damit ist eine Fluoracylierung von nur wasserlöslichen Biomolekülen über deren OH-Gruppen nicht möglich.

Ein notwendiges Kriterium für die Auswahl von Substraten mit Hydroxygruppen bezüglich der ^{18}F -Fluoracylierung ist somit ihre Löslichkeit in unpolaren Lösemitteln, die eine deutlich geringere Nukleophilie als der Alkohol besitzen, oder die auf Grund sterischer Hinderung bei einer Reaktion am Carbonylkohlenstoff gegenüber dem Alkohol benachteiligt sind.

Die starke Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit beim Additions-Eliminierungsmechanismus von der Sterik des Übergangszustandes, die die Verwendung nukleophilerer aber sterisch gehinderter Lösemittel erlaubt, führt bei den sekundären Alkoholen dazu, daß mit ihnen nur wesentlich kleinere Ausbeuten zu erreichen sind. Da außerdem hohe Säurekonzentrationen bei der ^{18}F -Fluoracylierung der Alkohole benötigt werden, sind als Nebenreaktionen Eliminierungen zu beobachten. Dieser starke sterische Einfluß führt zu einer weiteren Verschärfung der Auswahlkriterien für Substrate mit alkoholischen OH-Gruppen. Das Substrat muß also nicht nur säureunempfindlich und in unpolaren Lösemitteln löslich sein, sondern die zu ^{18}F -fluoracylierende Verbindung muß auch primäre OH-Gruppen besitzen.

Auf die Untersuchungen von Substraten mit phenolischen OH-Gruppen wurde verzichtet, da die Arylester α -fluorierter Carbonsäuren

milde Acylierungsmittel sind und extrem leicht hydrolysieren. Bei einem Einsatz solcher Ester in-vivo würde deshalb nur die Verteilung von ^{18}F -Fluorpropionat beobachtet werden, nicht aber die physiologische Wirksamkeit der acylierten Verbindung.

Trotz der Einschränkung kann dennoch gesagt werden, daß die ^{18}F -Fluoracylierung bei der Markierung von primären Alkoholen der ^{18}F -Fluoralkylierung weit überlegen ist. Sie kann ebenfalls als "quasi" Eintopf geführt werden, mit dem einzigen Unterschied, daß die Aminopolyether-Komplexkonzentration den Wert von 0,001 mmol/ml nicht überschreiten darf, da höhere Konzentrationen auf die Reaktion einen störenden Einfluß besitzen.

Als zweite Substratklasse, die nur schwer zu fluoralkylieren ist, wurden die primären Amine gewählt. Als Modellsubstanz für die ^{18}F -Fluoracylierung diente n-Butylamin. Auf Grund der wesentlich höheren Nukleophilie des Amins ist es bei der ^{18}F -Fluoracylierung mit dem Fluorpropionsäureester möglich, in einem wässrigen Medium zu arbeiten und somit Bedingungen zu schaffen, die bei einer Anwendung dieser Methode auf Peptide wegen deren geringen Löslichkeiten in nichtwässrigen Systemen vorliegen müssen. Auch hier wurde zuerst bei einer relativ hohen Säurekonzentration die Abhängigkeit der Radiochemischen Ausbeute von der Substratkonzentration untersucht und festgestellt, daß in Wasser hohe Ausbeuten unter diesen Bedingungen erst bei hohen Substratkonzentrationen erreicht werden konnten.

Das für jede Aminkonzentration spezifische Verhältnis von hydrolysiertem Ester zu Amid wurde bereits nach einer Reaktionszeit von 10 min. erhalten, so daß eine Verlängerung der Reaktionsdauer über diese 10 min. hinaus keinen Einfluß auf die Ausbeute hatte.

Da die Säurekonzentration über die Maskierung der Nukleophilie des Amins Einfluß auf die Radiochemische Ausbeute hat, wurde als nächster Schritt ihre Konzentration für die Acylierung der Amine optimiert. Bei der Untersuchung zeigt sich ein weiterer Vorteil der Amine gegenüber Alkoholen. Bereits bei sehr kleinen Säurekonzentrationen werden sehr hohe Ausbeuten erhalten, die mit zunehmender Konzentration der Säure auf Grund der steigenden Maskierung der Nukleophilie zurückgehen. Die im Vergleich zu den Alkoholen höhere

Nukleophilie erfordert nur eine sehr viel kleinere Konzentration an protonierten Molekülen, um die Elimination der Alkoholkomponente aus dem Additionsprodukt der Substitution herbeiführen. Ohne jeden Säurezusatz werden aber auch bei den primären Aminen nur geringe Radiochemische Ausbeuten erhalten.

Bei der Untersuchung des Solvenseinflusses auf die Radiochemische Ausbeute wurde festgestellt, daß der Unterschied zwischen den polar protischen Medien nur gering war. Das Acetonitril als Beispiel für ein dipolar aprotisches Medium liefert die nach der Theorie von Ingold erwarteten geringeren Ausbeuten.

3. EXPERIMENTELLER TEIL

3.1. Herstellung von n.c.a. ^{18}F -Fluorid

Die Herstellung des n.c.a. ^{18}F -Fluors [15] für die durchgeführten Untersuchungen erfolgte über die $^{20}\text{Ne}(d,\alpha)^{18}\text{F}$ Kernreaktion. Das Target für die Produktion am Kompaktzyklotron CV 28 der KFA besteht aus Inconel 600 und ist an der Stirnseite mit einem Doppelfenster versehen (25 μm Niob, 50 μm Havar), das mit Helium gekühlt wird (Abb. 22). In diesem Target befindet sich ein konischer Inkonel oder Nickelzylinder, der mit einem Elektromotor gedreht werden kann. vor Bestrahlungsbeginn wurde das Target evakuiert und mit 1.2 bar H_2 und 18 bar Ne gefüllt. Die Bestrahlungen wurden mit 14 MeV Deuteronen bei einem Strahlstrom von 25 μA durchgeführt.

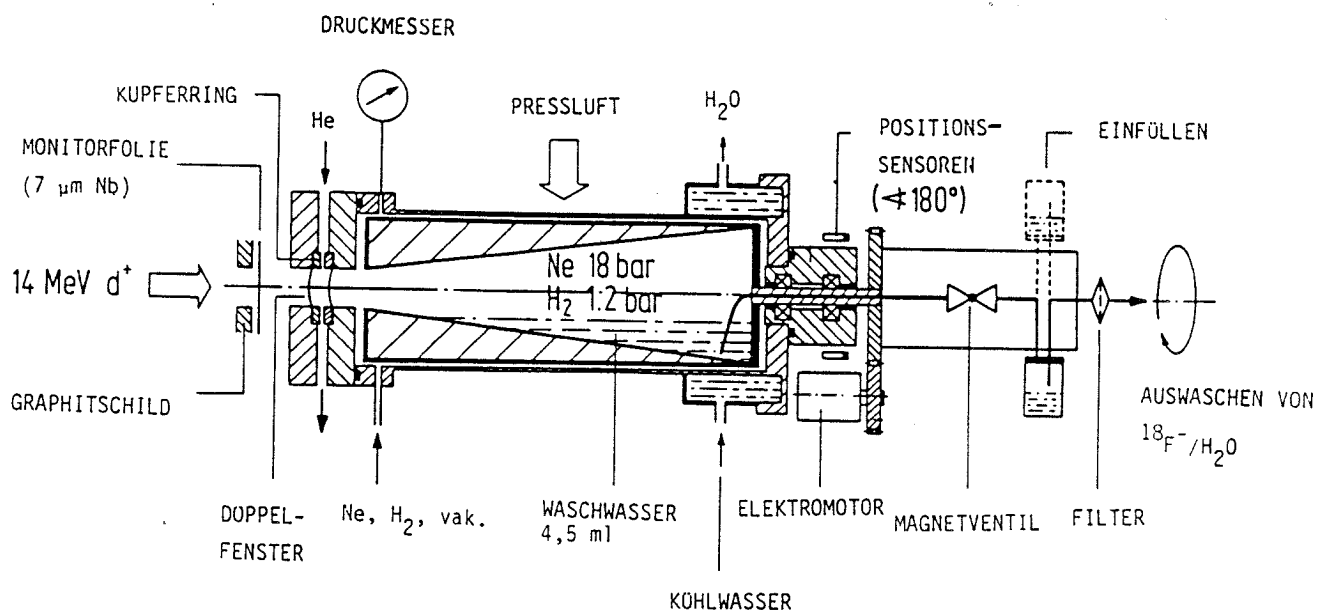


Abb. 22: Schema des verwendeten Targets zur Produktion von $^{18}\text{F}/^{18}\text{F}^-_{\text{aq}}$ [15]

Der Druck im Target stieg während der Bestrahlung auf 22 bar. Die produzierte ^{18}F -Fluoraktivität befand sich nach der Bestrahlung an der Wand absorbtiv gebunden und wurde bei einer erneuten Evakuierung des Targets nach dem Bestrahlungsende nicht mit abgezogen. In das evakuierte Target wurde 4,5 ml bidestilliertes

Wasser hineingezogen. Es ist dabei wichtig, daß das Wasser nicht mit der Targetfolie in Berührung kommt, um eine Verunreinigung mit Kationen zu vermeiden. Nach 5-minütigem Waschen unter Rotation des Targets wurde die wässrige Lösung, die im Durchschnitt 60-70 % der produzierten Aktivität enthielt, mit Neon aus dem Target gedrückt. Die Dicke-Targetausbeute betrug durchschnittlich 8 mCi/ μ Ah.

3.2. HPLC-System und Radioaktivitätsmessung

Die verwendete HPLC-Anlage bestand neben einer Knauer Pumpe (HPLC-Pumpe 64) aus zwei hintereinander geschalteten Detektoren, einem Knauer UV-Detektor (254 nm) und einem RI-Detektor (401) der Firma Waters. Die Probenaufgabe erfolgte über einen Rheodyne-Injektor mit einem Probenschleifenvolumen von 500 μ l. Zur Probentrennung wurde das Kartuschensystem von Merck verwendet; die Fraktionssammlung erfolgte mit einem automatischen Probensammler (ISCO Retriever 3).

Die Messung der 511 keV Vernichtungsstrahlung des Fluor-18 erfolgte diskontinuierlich. Die Aktivität wurde fraktionsweise mit einem Gammaprobenwechsler der Firma Packard (Autogamma 5000) bestimmt. Die Gesamtaktivität wurde mit Hilfe eines nicht aufgetrennten Aliquots bestimmt, und die Aktivität der einzelnen Fraktionen wurde hierauf bezogen (Radiochemische Ausbeute). Der experimentelle Fehler der Einzelmessung betrug je nach Größe der Ausbeute ± 5 bis ± 20 %. Eine Überprüfung der Wandaktivität ergab bei der Verwendung handelsüblicher Glasrundkolben bei der stets verwendeten Aminopolyether/Kaliumcarbonat Konzentration von 0,02 mmol Verluste von < 5 %. Aus diesem Grund wurde auf eine Berücksichtigung des Wandverlustes bei der Ausbeutebestimmung verzichtet.

3.3. Löslichkeitsbestimmung des Kaliumsalzkomplexes APE 2.2.2./ K₂CO₃ über AAS und über γ -Messung von Kalium-42

- Über Atomabsorptionsspektroskopie

0,1 mmol des Komplexes wurden 15 min bei 120°C im Helium-Strom getrocknet. Diese Bedingungen entsprachen denen der n.c.a.

¹⁸F-Fluorierung. Zu dem getrockneten Komplex wurde 1 ml des zu untersuchenden absoluten Lösemittels gegeben, und die Lösung 10 min unter starkem Rühren (400 U/min Magnetrührer Ikamag Ret G) auf 82-85°C erwärmt. Die Lösung wurde heiß filtriert (Millex HV, 0,45 µm, Millipore) und das filtrierte Lösemittelvolumen gravimetrisch bestimmt. Das Lösemittel wurde abgedampft, der Rückstand in Wasser aufgenommen und die Kaliumkonzentration über AAS bestimmt.

- Über γ -Messung mit Kalium-42

2,6 mmol Kaliumfluorid wurden in einer Quarzampulle im Kernreaktor bei einer thermischen Neutronenflußdichte von etwa $10^{14} \text{ cm}^{-2} \text{ s}^{-1}$ 20-30 min bestrahlt. Über die $^{41}\text{K}(n,\gamma)^{42}\text{K}$ Reaktion wurde das Radioisotop Kalium-42 (T = 12,36 h) erhalten. Nach 24-stündiger Lagerung zum Abklingen kurzlebiger Aktivitäten wurde die Ampulle geöffnet, das Kaliumfluorid in 5 ml bidestilliertem Wasser aufgenommen und jeweils 20 µl dieser aktiven Lösung zu den zu untersuchenden Kaliumkomplexsalzlösungen mit der Konzentration 0,1 mmol/100 µl gegeben. Die durch die Zugabe der aktiven Kaliumlösung erhaltene Konzentrationserhöhung wurde vernachlässigt. Die APE-Komplexe wurden - wie oben beschrieben - getrocknet, ebenfalls mit 1ml des Solvens 10 min auf 82-85°C erwärmt und heiß filtriert. Die Konzentrationsbestimmung erfolgte über einen Vergleich mit einem Aliquot aus der unbehandelten Kalium-APE-Komplexlösung. Zusätzlich wurde noch die an der Gefäßwand haftende Aktivität bestimmt.

3.4. Darstellung der inaktiven Referenzverbindungen

Für eine eindeutige Zuordnung der gemessenen ¹⁸F-Fluoraktivität müssen die chromatographischen Daten des gewünschten Produktes bekannt sein. Daraus resultiert die Notwendigkeit, inaktive Referenz-

renzverbindungen herzustellen. Im folgenden werden die Darstellungen der inaktiven Referenzverbindungen sowie käuflich nicht erhältliche Ausgangsverbindungen beschrieben.

Die Charakterisierung der Verbindungen erfolgte über ^1H -NMR-Spektroskopie mit einem Bruker WP 80 NMR-Gerät.

3.4.1. Ausgangs- und Referenzverbindungen zur ^{18}F -Fluorierung bifunktioneller Alkane

- Bistosyloxymethan, -ethan, -propan [150]

0,025 mol p-Toluolsulfonsäuresilbersalz wurden mit 0,01 mol Diiodalkan in 50 ml absolutem Acetonitril gelöst und 24 Stunden unter Rückfluß gekocht. Die Lösung wurde heiß filtriert und das Lösemittel am Rotationsverdampfer im Wasserstrahlvakuum entfernt. Der Rückstand wurde in 1.2.-Dichlorethan aufgenommen, erwärmt und erneut filtriert. Das Dichlorethan wurde abdestilliert, und das so erhaltene Rohprodukt durch Umkristallisation aus Ethanol gereinigt.

Ausbeute: 45-70 % der Theorie

- Bismesyloxymethan, -ethan, -propan [150]

0,05 mol Silbernitrat wurden in der gerade benötigten Menge bidestilliertem Wasser gelöst und mit der äquimolaren Menge an Methansulfonsäure versetzt. Das gebildete Silbermesylat wurde durch die Zugabe von Aceton ausgefällt und getrocknet.

Ausbeute: 60 % der Theorie

Das trockene Silbermesylat wurde in 100 ml absolutem Acetonitril gelöst und zur Lösung ein 10 %-iger Unterschuß an Diiodalkan gegeben. Nach 12-stündigem Kochen wurde die Reaktionslösung wie bei der Darstellung der Bistosyloxyalkane aufgearbeitet.

Ausbeute: 60-85 % der Theorie

- 1,n-Fluortosyloxyalkane

Zu 1 mmol der zu fluorierenden Verbindung in 5 ml absolutem Acetonitril wurden 1,5 mmol Kaliumfluorid und 1,0 mmol APE 2.2.2. gegeben, und die Reaktionslösung 2 Stunden unter Rückfluß gekocht.

Die Reaktionslösung wurde nach dem Abkühlen eingeeengt und das Produkt säulenchromatographisch (Kieselgel Si60, Merck) mit Ether-Hexan-Gemischen als Eluens gereinigt.

Ausbeuten: 20-50 % der Theorie

¹H-NMR Daten (ppm) der Monofluorverbindungen:

Fluortosyloxymethan:	(CDCl ₃)	7.875-7.25 4H; 5.7 2H (d. 51Hz); 2.45 3H (s)
Fluortosyloxyethan:	(CDCl ₃)	7.875-7.25 4H; 4.5 2H (d.v.t. 48Hz); 4.23 2H (d.v.t. 23.4 Hz); 2.375 3H (s)
Fluortosyloxypropan:	(CDCl ₃)	7.875-7.25 4H; 4.40 2H (d.v.t. 47.9Hz); 4.12 2H (t); 2.3 3H (s); 1.96 2H (d.v.m. 24.5Hz)
Fluormesyloxymethan:	(CDCl ₃)	5.86 2H (d.50,4Hz); 3.35 3H (s)
Fluormesyloxyethan:	(CDCl ₃)	4.58 2H (d.v.t. 48.5Hz); 4.45 2H (d.v.t. 27.4Hz); 3.1 3H (s)
Fluormesyloxypropan:	(CDCl ₃)	4.47 2H (d.v.t. 48Hz); 4.20 2H (t); 3.05 3H (s); 2.04 2H (d.v.m.24.5Hz)

Die Fluorbromverbindungen brauchten nicht dargestellt werden. Sie waren bereits vorhanden und charakterisiert.

3.4.2. Darstellung der fluoralkylierten Referenzverbindungen

Mit der Ausnahme des N-β-Fluorethylbenzamids wurden die fluoralkylierten Verbindungen wie folgt dargestellt:

1 mmol der zu fluoralkylierenden Verbindungen wurden in 10 ml absolutem Acetonitril gelöst und mit 5 mmol K₂CO₃, 1 mmol APE 2.2.2. und 1 mmol Fluortosyloxyalkan versetzt. Die Reaktionslösungen wurden 8 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen der Reaktionslösungen wurden sie eingeeengt. Die Isolierung des gewünschten Produktes erfolgte auf PSC-Platten (Kieselgel, Merck) mit Ether-Hexan-Gemischen als Eluens.

Ausbeute: 5 % für die Fluorethylierung von Benzylalkohol bis
75 % für die Fluoralkylierung der Phenole

- Darstellung von N- β -Fluorethylbenzamid [140]

1 mmol Benzamid, Fluortosyloxyethan und 0,1 mmol TEA⁺I⁻ wurden in 5 ml Toluol gelöst. Zu dieser Lösung wurden 5 mmol NaOH in 1 ml Wasser gegeben und die Lösung sehr stark gerührt. Nach Bildung einer Emulsion wurde das Zweiphasensystem 10 Stunden unter Rückfluß gekocht. Die Reaktionslösung wurde mit 10 ml Wasser und 10 ml Ether versetzt, die organische Phase wurde mit NaSO₄ getrocknet, und der Ether am Rotationsverdampfer abgezogen. Der Rückstand wurde in wenig Chloroform aufgenommen, und das Produkt ebenfalls über PSC-Platten isoliert.

Ausbeute: 4 % der Theorie

¹H-NMR Daten (ppm) der fluoralkylierten Verbindungen:

α -Fluor-p-chloranisol:	(CDCl ₃)	7.35-6.875 4H; 5.7 2H (d, 55Hz)
N- β -Fluorethylbenzamid:	(CDCl ₃)	7.25-7.5 5H; 4.17 2H (d.v.t. 47Hz); 3.45 2H (d.v.t. 27Hz)
β -Fluorethylbenzylether:	(CDCl ₃)	7.25 5H; 4.52 2H (s); 4.37 2H (d.v.t. 44.3Hz); 3.74 2H (d.v.t. 25.4Hz)
N- β -Fluorethylphthalimid:	(CDCl ₃)	8.1-7.65 4H; 4.67 2H (d.v.t. 48Hz); 4.03 2H (d.v.t. 27Hz)
1.-Fluor-3.-nitropropan:	(CDCl ₃)	4.58 2H (d.v.t. 47.3Hz); 4.52 2H (t); 2.25 2H (d.v.m. 24Hz)
β -Fluorethylphenylether:	(CDCl ₃)	7.53-6.8 5H; 4.7 2H (d.v.t. 48Hz); 4.2 2H (d.v.t. 27Hz)
β -Fluorethyl-p-chlor-phenylether:	(CDCl ₃)	7.35-6.875 4H; 4.78 2H (d.v.t. 48Hz) 4.45 2H (d.v.t. 26.4Hz)
γ -Fluorpropylphenylether	(CDCl ₃)	7.45-6.75 5H; 4.62 2H (d.v.t. 46.3Hz); 4.0 2H (t); 2.05 2H (d.v.n. 25.7Hz)

3.4.3. Darstellung der fluorierten Carbonsäureester und der Ausgangsverbindungen für die n.c.a. ¹⁸F-Fluorierung

Von den Ausgangsverbindungen sind nur die aliphatischen Brom-, Iod- und Chloressigsäureester kommerziell erhältlich. Die substi-

tuierten Arylester der Halogenessigsäure und die Tosyloxyessigsäureester mußten dargestellt werden. Von den fluorierten Verbindungen konnten ebenfalls nur die aliphatischen Ester bezogen werden.

- Darstellung der Tosyloxyessigsäureester [140]

0,025 mmol des Bromessigsäureesters wurden mit 0,03 mol p-Toluolsulfonsäuresilbersalz in 50 ml absolutem Acetonitril gelöst und 20 Stunden unter Rückfluß gekocht. Die Aufarbeitung der Reaktionslösung erfolgte wie bei den bifunktionellen Alkanen.

Ausbeute: 45-60 % der Theorie.

- Darstellung der Bromessigsäurearylester

0,01 mol des entsprechenden Phenols wurden in 10 ml CCl_4 mit 0,015 mmol des Bromessigsäurebromids versetzt und 10 Stunden unter Rückfluß gekocht. Die kalte Reaktionslösung wurde dreimal mit K_2CO_3 -Lösung, mit Wasser gewaschen und das CCl_4 am Rotationsverdampfer im Wasserstrahlvakuum abgezogen. Der Arylester fiel bei dieser Darstellungsmethode sehr sauber an. Für den Einsatz bei n.c.a. ^{18}F -Fluorierungen wurde er zusätzlich säulenchromatographisch (Kieselgel Si60, Merck) gereinigt. Als Eluens wurden Hexan-Chloroform-Gemische verwendet.

Ausbeute: 60-80 % Theorie

^1NMR Daten (ppm) der Fluoressigsäurearylester:

Fluoressigsäure-p-toluylester:	(CDCl_3)	7.3-6.95 4H; 5.12 2H (d. 46,6Hz); 2.33 3H (s)
Fluoressigsäure-p-anisylester:	(CDCl_3)	7.20-6.80 4H; 5.08 2H (d. 46.6Hz); 3.8 3H (s)
Fluoressigsäurephenylester:	(CDCl_3)	7.5-6.9 5H; 5.04 2H (d. 47,8Hz);
Fluoressigsäure-p-nitrophenylester:	(CDCl_3)	8.43-7.25 4H; 5.02 2H (d. 47.8Hz)
Fluoressigsäure-p-chlorphenylester:	(CDCl_3)	7.4-6.95 4H; 5.0 2H (d. 47,4Hz)

- Darstellung des 2-Fluorpropionsäuremethylesters

3 mmol der entsprechenden 2-Bromverbindung wurden mit 3.5 mmol KF und 3 mmol APE 2.2.2. in 5 ml absolutem Acetonitril gelöst und 5 Stunden unter Rückfluß gekocht. Die Reaktionslösung wurde eingengt und der 2-Fluorpropionsäureester nach einer Säulenchromatographie des Rückstandes erhalten.

Ausbeute: 30 % der Theorie

¹H-NMR Daten (ppm) des Propionsäurederivats:

2.-Fluorpropionsäure-	(CDCl ₃)	5.07 1H (d.v.q. 49.1Hz);
methylester:		3.75 3H (s); 1.54 (d.v.d. 26Hz)

3.4.4. Darstellung der inaktiven Referenzverbindungen zur Fluoracylierung

Der Ethyl-, Propyl-, iso-Propyl-, Butyl-, iso-Butylester der 2-Brompropionsäure sowie das N-Butylamid und das N.N-Butylamid dieser Verbindung wurden wie folgt dargestellt:

0,1 mol des Alkohols oder Amins wurden in 10 ml CCl₄ bei 0°C vorsichtig mit 0,11 mol des 2-Brompropionsäurebromids versetzt. Die Reaktionslösung wurde 30 min bei 0°C gerührt und danach langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 2-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde die Reaktionslösung analog zu der Darstellung der Bromessigsäurearylester aufgearbeitet.

Ausbeute: 40-55 % für die sekundären Alkohole und das Butylamin
70-85 % für die primären Alkohole und das Dibutylamin

Die inaktiven Referenzverbindungen zur Fluoracylierung über den 2-Fluorpropionsäuremethylester wurden alle analog zum 2-Fluorpropionsäuremethylester aus den entsprechenden Bromverbindungen dargestellt.

Ausbeuten: 20-35 % der Theorie

¹H-NMR Daten (ppm) der inaktiven Referenzverbindungen zur Fluoracylierung:

2-Fluorpropionsäure-N. N-butylamin	(CDCl ₃)	8.3-7.8 1H (s); 5.81 1H (d.v.q. 48Hz); 3.4-3.05 2H (m); 1.75-1.15 7H (m); 1.0-0.74 3H (m)
2-Fluorpropionsäure- N.N.-dibutylamid:	(CDCl ₃)	5.36 1H (d.v.q. 47.9Hz); 3.5-3.0 4H (m); 1.8-1.0 11H (m); 1.0-0.7 6H (m)
2-Fluorpropionsäure- ethylester:	(CDCl ₃)	5.06 1H (d.v.q. 48.4Hz); 4.1 2H (q); 1.53 3H (d.v.d. 25.4Hz); 1.3 3H (t)
2-Fluorpropionsäure- propylester:	(CDCl ₃)	5.10 1H (d.v.q. 46.7Hz); 4.05 2H (t); 1.7 2H (m); 1.56 3H d.v.d. 26.1Hz); 0.95 3H (t)
2-Fluorpropionsäure- isopropylester:	(CDCl ₃)	5.12 1H (m); 5.01 1H (d.v.q. 45.1Hz); 1.56 3H (d.v.d. 25.6Hz); 1.4 6H (d)
2-Fluorpropionsäure- butylester:	(CDCl ₃)	5.07 1H (d.v.q. 46.8Hz); 4.1 2H (t); 1.54 3H (d.v.d. 26.4Hz); 1.9-1.3 4H (m); 0.9 3H (t)
2-Fluorpropionsäure- isobutylester:	(CDCl ₃)	5.04 1H (d.v.q. 47.3Hz); 4.8 1H (m); 1.8-0.8 11H (m)

- Darstellung des Dichlortriphenylphosphorans [161]

0,1 mol des Triphenylphosphins wurden in 150 ml absolutem Acetonitril gelöst und mit der äquimolaren Menge an Hexachlorethan versetzt. Die Reaktionslösung wurde 4 Stunden unter Argon und unter Rückfluß gekocht. Nach Beendigung der Reaktion wird das CCl₄ und das gebildete Tetrachlorethylen abdestilliert. Der Rückstand wurde aus Petrolether-Acetonitril (1:1) umkristallisiert. Das Dichlortriphenylphosphoran wurde über eine Schutzgasfritte von der Mutterlauge in einer Argonatmosphäre abgetrennt.
Ausbeute: 30 % der Theorie; Fp 129°C.

Das Triphenylphosphoran ist ein farbloser Feststoff, der sich in Gegenwart von Wasser oder Sauerstoff schnell zersetzt.

¹H-NMR Daten (ppm) des Phosphorans:

Dichlortriphenylphosphoran: (CDCl₃) 7.9-7.35 (m)

3.5. Chromatographische Daten der Referenzverbindungen

Zur eindeutigen Zuordnung der gemessenen praktisch trägerfreien ¹⁸F-Fluoraktivität wurden die k'-Werte der Referenzverbindungen bestimmt. Als Trennsysteme wurden Kartuschen (Hibar LiChroCart 250-4 Kartusche Lichrosorb RP-18 und Hibar LiChroCart 250-4 Kartusche Lichrosorb Si60) mit dem dazu gehörenden Kartuschenhalter der Firma Merck verwendet. Die k'-Werte der Referenzverbindungen sind in der Reihenfolge der Abschnitte, in denen sie behandelt werden, in Tabelle 20 aufgelistet.

Tabelle 20: k'-WERTE DER REFERENZVERBINDUNGEN (BEI RAUMTEMPERATUR)

Substrat	Eluens	stationäre Phase	k'-Wert
Fluortosyloxymethan	MeOH:H ₂ O 6:4 0.1 % HAc	RP-18	3.4
Fluortosyloxyethan	Hexan:1.2.Dichlor- ethan 2:1	Si60	1.4
Fluortosyloxypropan	MeOH:H ₂ O 1:1 0.1 % HAc	RP-18	3.1
Fluormesyloxymethan	CHCl ₃	Si60	1.0
Fluormesyloxyethan	MeOH:H ₂ O 1:1 0.1 % TEA	RP-18	1.5

Fluormesyloxypropan	MeOH:H ₂ O 1:1 0.1 % TEA	RP-18	4.5
Fluorbromethan	MeOH:H ₂ O 6:4 0.1 % TEA	RP-18	3.5
Fluorbrompropan	MeOH:H ₂ O 6:4 0.1 % HAc	RP-18	7.0
α-Fluor-p-chloranisol	MeOH:H ₂ O 6:4 0.1 % HAc	RP-18	12.0
β-Fluorethylphenylether	MeOH:H ₂ O 4:6 0.1 % TEA	RP-18	3.0
β-Fluorethylbenzylether	MeOH:H ₂ O 4:6 0.1 % TEA	RP-18	4.1
β-Fluorethyl-p-chlor- phenylether	MeOH:H ₂ O 4:6 0.1 % TEA	RP-18	5.3
N-β-Fluorethylspiperon	MeOH:H ₂ O 7:3 0.1 % TEA	RP-18	4.5
β-Fluorethylphthalimid	Hexan:1.2.-Dichlor- ethan 2:1	Si60	9.0
1-Fluor-3-nitropropan	MeOH:H ₂ O 1:4 0.1 % TEA	RP-18	5.1
γ-Fluorpropylphenylether	MeOH:H ₂ O 1:1 0.1 % TEA	RP-18	7.7
N-β-Fluorethylbenzamid	MeOH:H ₂ O 1:1 0.1 % TEA	RP-18	4.4
Fluoressigsäuremethyl- ester	H ₂ O 0.1 % HAc	RP-18	2.2
Fluoressigsäureethyl- ester	MeOH:H ₂ O 1:9 0.1 % HAc	RP-18	1.8

Fluoressigsäurephenyl- ester	Ether:Hexan 1:5	Si60	1.7
Fluoressigsäure-p-nitro- phenylester	Ether:Hexan 1:5	Si60	1.5
Fluoressigsäure-p-chlor- phenylester	Ether:Hexan 1:5	Si60	1.4
Fluoressigsäure-p- anisylester	Ether:Hexan 1:5	Si60	0.9
Fluoressigsäure-p- toluylester	Ether:Hexan 1:5	Si60	0.9
2-Fluorpropionsäure- methylester	MeOH:H ₂ O 1:9 0.1 % HAc	RP-18	3.0
2-Fluorpropionsäure- ethylester	MeOH:H ₂ O 1:9 0.1 % HAc	RP-18	10.0
2-Fluorpropionsäure- propylester	MeOH:H ₂ O 1.5:8.5 0.1 % HAc	RP-18	15.0
2-Fluorpropionsäure- isopropylester	MeOH:H ₂ O 1.5:8.5 0.1 % HAc	RP-18	12.0
2-Fluorpropionsäure- butylester	MeOH:H ₂ O 1.5:8.5 0.1 % HAc	RP-18	16.3
2-Fluorpropionsäure- isobutylester	MeOH:H ₂ O 1.5:8.5 0.1 % HAc	RP-18	13.6
2-Fluorpropionsäure- N-butylamid	MeOH:H ₂ O 4.5:5.5 0.1 % HAc	RP-18	2.0
2-Fluorpropionsäure- N,n,-dibutylamid	MeOH:H ₂ O 4.5:5.5 0.1 % HAc	RP-18	12.5

3.6. Allgemeine Versuchsdurchführung der Markierungssynthesen

Den allgemeinen Versuchsdurchführungen vorangestellt wird die Überführung des ^{18}F -Fluoridions aus der wässrigen Targetlösung in eine synthesefähige wasserfreie Form.

- Darstellung des getrockneten Kalium- ^{18}F -Fluorid/Aminopolyether-komplexes:

Ca. 1 mCi ^{18}F -Fluorid wurde mit 0,02 mmol $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{APE}$ 2.2.2./100 μl bidestilliertem Wasser 15 min bei 120°C im Heliumstrom getrocknet. Als Gefäße wurden herkömmliche Glaskolben NS 14/19 oder 5 ml Ampullen, die mit Bördelkappen verschließbar sind (Macherey und Nagel), verwendet.

3.6.1. Allgemeine Versuchsdurchführung der n.c.a. ^{18}F -Fluorierungen

In das Gefäß mit dem synthesefähigen ^{18}F -Fluoridion wurde das Substrat in der gewünschten Konzentration im gewünschten Solvens unter Feuchtigkeitsausschluß gegeben. Die Reaktionslösung wurde im allgemeinen 10 min bei starkem Rühren unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen der Lösung wurde ein Aliquot der abgekühlten Reaktionslösung über die HPLC aufgetrennt und die Radiochemischen Produktausbeuten bestimmt wie in Abschnitt 3.2. beschrieben.

Bei der Untersuchung der Kinetik von n.c.a. ^{18}F -Fluorierungen wurde die Trocknung in einem Zweihalskolben durchgeführt und hierzu das gelöste Substrat gegeben. Die zweite Öffnung des Kolbens wurde mit einem Septum verschlossen, durch das in bestimmten Abständen Proben für eine HPLC-Trennung entnommen wurden.

Die Untersuchungen zur Lösemittelabhängigkeit wurden bei $82-85^\circ\text{C}$ in 5 ml Ampullen durchgeführt, die mit einer Bördelkappe verschlossen werden konnten. Dadurch war es möglich, auch mit Lösemitteln zu arbeiten, die unterhalb der Reaktionstemperatur siedeten.

3.6.2. Allgemeine Versuchsdurchführung der n.c.a. ^{18}F -Fluoralkylierung

Die H-acide Verbindung wurde mit der äquimolaren Menge an APE 2.2.2. und Kaliumkarbonat in 1 ml Solvens, im allgemeinen Acetonitril, 10 min in einer verschlossenen 5 ml Ampulle bei 50°C gerührt. Die Lösung wurde mit Hilfe einer Spritze aus der Ampulle entfernt und zu der noch heißen Reaktionslösung der n.c.a. ^{18}F -Fluorierung bifunktioneller Alkane gegeben. Die Lösung wurde weitere 10 min stark gerührt und unter Rückfluß gekocht. Nach den 10 min Reaktionszeit wurde die Lösung abgekühlt und ein Teil davon über HPLC getrennt.

Bei der Untersuchung des Solvenseinflusses auf die Reaktion wurde nach der Fluorierung des bifunktionellen Alkans das Acetonitril im Heliumstrom abgeblasen. Der Verlust an Aktivität war beim Abblasen des Reaktionsmediums der n.c.a. ^{18}F -Fluorierung bei der Verwendung der Bistosyloxyalkane als Ausgangsverbindungen vernachlässigbar gering. Zum Rückstand wurde die - wie oben beschrieben - vorbehandelte H-acide Komponente in zu untersuchenden Medium gegeben. Auch hier betrug die Reaktionszeit 10 min. Danach wurde die Trennung über HPLC vorgenommen.

Die kinetischen Untersuchungen der n.c.a. ^{18}F -Fluoralkylierung wurden wie die entsprechenden Untersuchungen bei den n.c.a. ^{18}F -Fluorierungen nach Beendigung der n.c.a. ^{18}F -Fluorierungsreaktion der bifunktionellen Alkane durchgeführt.

3.6.3. Allgemeine Versuchsdurchführung der n.c.a. ^{18}F -Fluoracylierung

- Über das 2- ^{18}F -Fluorpropionsäurechlorid

Ein Teil der Reaktionslösung der n.c.a. ^{18}F -Fluorierung des 2-Brompropionsäuremethylester wurde zu 0,1 mmol Dichlortriphenylphosphoran in 1 ml Acetonitril gegeben. Die Lösung wurde nach der Zugabe der Esterlösung 20 min in einer Argonatmosphäre unter Rückfluß gekocht, und das gebildete Säurechlorid mit dem nicht umgesetzten 2- ^{18}F -Fluorpropionsäuremethylester in einer Mikrodestilla-

tionsapparatur ebenfalls unter Argon abdestilliert. Das Destillat wurde mit 1 ml der zu fluoracylierenden Verbindung versetzt und die Radiochemische Produktausbeute nach der Trennung über HPLC bestimmt. Diese Derivatisierung diente gleichzeitig als Nachweis für die Existenz des Säurechlorids. Als Substrat wurde für die Derivatisierung Ethanol gewählt.

- Über den 2-¹⁸F-Fluorpropionsäuremethylester

Zu Beginn der Untersuchungen der Fluoracylierung über den Methylester wurde die Optimierung der n.c.a. ¹⁸F-Fluoracylierungsreaktion hinsichtlich des Substrat:Methylester-Verhältnisses durchgeführt. Dazu wurden ebenfalls definierte Teile der Reaktionslösung der n.c.a. ¹⁸F-Fluorierung des Brompropionsäureesters zum Ethanol als Substrat und Reaktionsmedium gegeben. Mit dem optimierten Anteil der Reaktionslösung, der 0,05 mmol Ester und 0,001 mmol APE/K₂CO₃ enthielt, wurden die nachfolgenden Untersuchungen durchgeführt.

Den zu fluoracylierenden Substraten wurde im gewünschten Reaktionsmedium die optimierte Menge der Reaktionslösung des n.c.a. ¹⁸F-Fluorierungsansatzes des 2-Brompropionsäuremethylesters (50 µl) zugesetzt. Die Lösungen wurden 10 min stark gerührt und unter Rückfluß gekocht. Die erkaltete Reaktionslösung wurde über HPLC getrennt und die Radiochemische Produktausbeute bestimmt.

4. ZUSAMMENFASSUNG

Es war das Ziel dieser Arbeit, vorangegangene grundlegende Untersuchungen zur nukleophilen n.c.a. (no-carrier-added) ^{18}F -Fluorierung von organischen Substraten durch die Entwicklung weiterer zweistufiger Methoden für die Anwendung des Positronenstrahlers Fluor-18 ($T = 110 \text{ min}$) zur Markierung von Radiopharmaka für die Positronen-Emissionstomographie zu erweitern. Die Entwicklung zweistufiger Verfahren sollte dazu dienen, Substrate für eine Markierung mit ^{18}F -Fluor zugänglich zu machen, die nicht die funktionellen Anforderungen für eine direkte Markierung mit ^{18}F -Fluorid erfüllen. Durch die Einführung kleiner ^{18}F -markierter prosthetischer Gruppen sollten deshalb längerlebige Analoga der entsprechenden ^{11}C -markierten Verbindungen zugänglich werden. Hierfür wurde die ^{18}F -Fluoralkylierung und die -acylierung ausgewählt.

Im Hinblick auf die notwendige Aktivierung und Fixierung des ^{18}F -Fluorids mit Hilfe von Aminopolyether-(APE 2.2.2.)-Komplexen wurden zunächst Löslichkeitsbestimmungen von Kaliumkarbonat und Kaliumfluorid in Gegenwart von APE 2.2.2. in dipolar aprotischen Reaktionsmedien u.a. auf radiometrischem Wege durchgeführt, um die Ausbildung eines heterogenen Zweiphasensystems, das zu einer Erniedrigung der Radiochemischen Ausbeuten führen würde, zu vermeiden. Die Löslichkeit von Kaliumkarbonat in Gegenwart von APE 2.2.2. betrug in Abhängigkeit von der Polarität des Solvens zwischen $0,068 \pm 0,004 \text{ mmol K}^+/\text{ml}$ für Acetonitril und $< 0,005 \text{ mmol K}^+/\text{ml}$ für 1.4.-Dioxan. Kaliumfluorid zeigte erwartungsgemäß eine noch schlechtere Löslichkeit ($0,040 \pm 0,004 \text{ mmol K}^+/\text{ml}$ in Acetonitril).

Das ^{18}F -Fluor wurde über die $^{20}\text{Ne}(d,\alpha)^{18}\text{F}$ Reaktion am CV-28 Kompaktzyklotron der KFA-Jülich in einem Neon-Gastarget in Gegenwart von 15 % H_2 erzeugt. Das entstehende H^{18}F wurde nach der Bestrahlung in eine wässrige Lösung überführt, die zur Anionenaktivierung und Fixierung des ^{18}F -Fluorids mit einem Zusatz an APE 2.2.2./ K_2CO_3 versehen in eine synthesefähige wasserfreie Form überführt wurde, mit der die n.c.a. ^{18}F -Fluoralkylierungs- bzw. Fluoracylierungsreagenzien hergestellt wurden.

Für die beiden entwickelten zweistufigen Verfahren, die ^{18}F -Fluoralkylierung über bifunktionelle Alkane und die ^{18}F -Fluoracylierung über α -substituierte Carbonsäureester wurden sodann systematisch wichtige Reaktionsparameter optimiert. In einer vorangehenden kinetischen Betrachtung konnte zunächst gezeigt werden, daß die bimolekulare nukleophile n.c.a. ^{18}F -Fluorierung nach einer Reaktion "pseudo" 1. Ordnung verlaufen sollte, d.h. die Bildungsrate des Produktes und damit im Falle der vorliegenden Nichtgleichgewichtsreaktion auch die Radiochemische Ausbeute, sollten in Bereichen der hohen Substratüberschüsse unabhängig von der Konzentration an zugesetzten Fluoridträger sein und exponentiell mit der Substratkonzentration ansteigen. Dies konnte in den experimentellen Untersuchungen bestätigt werden.

Die Radiochemische Ausbeute der nukleophilen n.c.a. Fluorierung nahm in dipolar aprotischen Lösemitteln mit steigender Löslichkeit des APE-Komplexes zu. Auf Grund seiner hohen empirischen Polarität zeigte Acetonitril das höchste Lösungsvermögen für $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{K}^{18}\text{F}$ in Gegenwart des Aminopolyether 2.2.2.. Als Folge der ansteigenden Dissoziationsgeschwindigkeit und Löslichkeit des gebildeten APE-Komplexes mit steigender Solvenspolarität wurden deshalb entgegen der klassischen Abhängigkeit der $\text{S}_{\text{N}}-2$ Reaktion von der Solvenspolarität die höchsten Radiochemischen Ausbeuten im polarsten Lösemittel erhalten.

Als beste Ausgangsverbindungen für die n.c.a. ^{18}F -Fluorierung der bifunktionellen Alkane und die anschließende Kondensation mit H-aciden Verbindungen erwiesen sich die Bistosyloxyalkane. Ein Vergleich mit anderen Abgangsgruppen zeigte, daß die bessere Eignung dieser Verbindung zur ^{18}F -Fluoralkylierung nicht nur auf der höheren Nukleofugie der Tosyloxygruppe beruht. Mit zunehmender Kettenlänge wird der nukleofuge Effekt durch das hochreaktive anionenaktivierte Fluorid nivelliert, so daß bereits bei den 1.3-disubstituierte Propanen unter identischen Bedingungen für die drei Abgangsgruppen (Bromid, Tosylat, Mesylat) nahezu gleiche Fluorierungsausbeuten erhalten wurden. Sie betrugen unter nicht optimierten Bedingungen ~ 85 % für das Tosylat, ~ 85 % für das Mesylat und ~ 60 % für das Bromid.

Im Hinblick auf die Anwendbarkeit zur Markierung von Biomolekülen und Pharmaka lagen die wichtigsten Vorteile der Bistosyloxyverbindungen und Fluortosyloxyverbindungen in ihren hohen Basenstabilitäten und Siedepunkten. Mit diesen optimierten Vorläufern wurden je nach Kettenlänge unter nicht identischen optimierten Bedingungen Radiochemische Ausbeuten der n.c.a. ^{18}F -Fluorierung von $\leq 45\%$ für $n = 1$ und $\geq 90\%$ für $n = 2,3$ erhalten.

Die anschließende Kondensationen der monofluorierten Alkane mit den H-aciden Verbindungen führten in Abhängigkeit vom pK_a -Wert des Substrats und seiner Basenstabilität zu Ausbeuten von $0,1\%$ beim Benzamid ($\text{pK}_a = 25$), $2,7\%$ beim Benzylalkohol ($\text{pK}_a = 19$) bis $\geq 90\%$ für Phenole ($\text{pK}_a = 10-11$). Dabei stiegen innerhalb einer homologen Reihe der monofluorierten disubstituierte Alkane die Ausbeuten des fluoralkylierten Produkts mit wachsender Kettenlänge an. So konnten bei der Kondensation mit p-Chlorphenol mit ^{18}F -Fluortosyloxyalkanen unter optimierten Bedingungen Radiochemische Produktausbeuten von $\leq 25\%$ bei der ^{18}F -Fluormethylierung und $\geq 90\%$ bei der Fluorethylierung und -propylierung erhalten werden.

Die Untersuchung des Solvenseinflusses auf die Fluoralkylierung führte nicht zu einer allgemeingültigen Aussage. Die Kondensationsreaktionen wurden deshalb ebenfalls in Acetonitril durchgeführt. Daraus und aus der Tatsache, daß das nicht umgesetzte sterisch aber stärker gehinderte bifunktionelle Alkan die Kondensation kaum störte, konnten beide Reaktionen, Fluorierung und Fluoralkylierung, nacheinander im gleichen Gefäß als quasi "Eintopf" durchgeführt werden. Dies ist ein wesentlicher Vorteil im Hinblick auf die notwendige Fernbedienung und Automatisierung solcher Markierungssynthesen für den Routinebetrieb.

Auf Grund der wesentlich geringeren Ausbeuten der ^{18}F -Fluormethylierung und der relativ geringen Stabilität der fluormethylierten Produkte, stellte somit das ^{18}F -Fluortosyloxyethan das kleinste anwendbare Fluoralkylierungsreagenz dar. Mit ihm konnte die Präparation einer pharmakologisch interessanten Verbindung, nämlich des Dopamin D_2 -Rezeptorliganden N- β -[^{18}F]-Fluorethylspiperon mit einer Radiochemischen Ausbeute von $45 \pm 5\%$ durchgeführt, und die Verbindung erfolgreich in der Positronen-Emissionstomographie eingesetzt werden.

Zur Markierung von Molekülen, die nur in Wasser löslich und somit für eine Fluoralkylierung nur schwer zugänglich sind, wurden systematische Untersuchungen zur ^{18}F -Fluoracylierung über α -substituierte Carbonsäureester durchgeführt. An Essigsäurederivaten wurde zunächst der Einfluß der Alkoholkomponente und der Abgangsgruppe bei der α - ^{18}F -Fluorierung in Acetonitril überprüft. Wie auf Grund zunehmender Konkurrenz des Carbonylkohlenstoffatoms um das Fluorid bei steigender Nukleofugie des Alkoholrestes zu erwarten war, reichten die Radiochemischen Ausbeuten der α -fluorierten Ester bei den Bromessigsäurederivaten von $\leq 85\%$ beim Ethylester bis $< 0,1\%$ beim p-Nitrophenylester. Für die Abgangsgruppen wurde bei identischer Alkoholkomponente die Reaktivitätsreihenfolge $\text{I} \ll \text{Cl}^- < \text{Tos-O}^- < \text{Br}^-$ mit $0,1\%$ für das Iod- und $\leq 85\%$ für das Bromessigsäurederivat erhalten.

Aus Stabilitäts- und toxikologischen Gründen wurde jedoch auf die Anwendung des Fluoroessigsäureesters zur ^{18}F -Fluoracylierung verzichtet und die weiteren Untersuchungen mit dem wesentlich stabileren und in sehr hohen Ausbeuten von $\geq 95\%$ reproduzierbar ^{18}F -fluorierbaren α -Brompropionsäuremethylester durchgeführt. Auch hier wurden systematisch wichtige Reaktionsparameter untersucht. Für die Fluoracylierung von Alkoholen wurde die Abhängigkeit der Radiochemischen Ausbeute von der Stellung der Hydroxylgruppe bestimmt und die erwartete Reaktivitätsreihenfolge primär $>$ sekundär $>>$ tertiär erhalten. Die Ausbeuten betrugen in nicht wässrigen Medien unter optimalen Bedingungen (3% Methansulfonsäure) $\geq 60\%$ für Ethanol, Propanol und Butanol, $\leq 10\%$ für die iso-Verbindungen des Propanols und Butanols und $< 0,1\%$ für das tertiäre Butanol.

Das n-Butylamin, das als Modellsubstanz für primäre Amine ein wesentlich besseres Substrat für ^{18}F -Fluoracylierungen darstellte, konnte in Gegenwart von nur $0,1\%$ NH_4Cl in Wasser sogar mit Ausbeuten $\geq 90\%$ fluoracyliert werden.

Die ^{18}F -Fluoracylierung über α -substituierte Carbonsäureester stellt damit ebenfalls ein potentes Markierungsverfahren dar, das eine mögliche Anwendung zur Einführung von Fluor-18 in monoklonale Antikörper und anderer Peptide finden kann.

Mit der Entwicklung von effizienten nukleophilen n.c.a. ^{18}F -Fluorierungen, -Fluoralkylierungen und -Fluoracylierungen stehen nunmehr drei Methoden zur Verfügung, die den Anwendungsbereich von ^{18}F -Fluor ausgehend vom trägerfreien Fluorid im Hinblick auf die Darstellung von Radiopharmaka für die PET deutlich vergrößern. Angesichts der längeren Halbwertszeit des Fluor-18 im Vergleich zum Kohlenstoff-11 stehen damit weitere Synthesewege zur Verfügung, die mit ^{11}C wegen seiner kleinen Halbwertszeit nicht durchgeführt werden können, so z.B. Markierung über ^{18}F -fluorierte Wittig-Reagenzien oder ^{18}F -fluorierte Aldehyde und Ketone.

5. LITERATURVERZEICHNIS

1. P.J. Ell, B.L. Holman, Computed Emission Tomographie, Oxford University Press, New-York-Toronto 1982
2. M.E. Phelps, J.L. Maziotta, H.R. Shelbert (eds.), Positron Emission Tomography and Autoradiography, Raven Press New York, 1986
3. Ersatzmethoden zum Tierversuch BMFT 1986
4. C.D. Robinson Jr., Prospects for ^{18}F -Radiopharmaceuticals, in: G. Subramanian, B.A. Rhodes, J.F. Copper, V.J. Sodd (eds.), Radiopharmaceuticals, The society of Nuclear Medicine New York 1975
5. F.A. Smith, Chem. Tech. 3 (1973) 422
6. G. Stöcklin, Int. J. Nucl. Med. Biol. 13 (1986) 109
7. G. Stöcklin, A.P. Wolf, Radiochimica Acta special Issue "Radiochemistry related to Life Science" Oldenburg Verlag München 1983
8. J.S. Fowler, A.P. Wolf in Ref. (2), S. 391ff
9. K. Nagren, H. Franzen, U. Ragnarsson, P. Malmberg, B. Langström, J. Label. Compd. Radiopharm. 23 (1986) 1076
10. A. Rimland, P. Malmberg, B. Langström, J. Label. Compd. Radiopharm. 23 (1986) 1052
11. U. Schöllkopf, H. Gorth, Liebigs Ann. Chem. 97 (1967) 709
12. H. Böhme, M. Haake, Chem. Ber. 100 (1967) 3609
13. S.M. Qaim, Radiochimica Acta 30 (1982) 147
14. S.M. Qaim, G. Stöcklin, Radiochimica Acta 34 (1983) 25
15. G. Blessing, H.H. Coenen, K. Franken, S.M. Qaim, Int. J. Appl. Radiat. Isot. 37 (1986) 1135
16. S.M. Qaim, Int. J. Appl. Radiat. Isot. 37 (1986) 803
17. H.H. Coenen, in: Progress in Radiopharmakology, P.H. Cox (Ed.), Martinus Nijhoff Publishers, Dordrecht (1986) 196-220
18. C.Y. Shiue, P.A. Salvadori, A.P. Wolf, J.S. Fowler, R.R. McGregor, J. Nucl. Med. 23 (1982) 899
19. S. Sood, G. Firnau, E.S. Garnett, Int. J. Appl. Radiat. Isot. 34 (1983) 743
20. G. Firnau, R. Chirakel, S. Sood, S. Garnett, Can. J. Chem. 58 (1982) 1449

21. D.Y. Chi, J.A. Katzenellenbogen, M.R. Kilbourn, M. Welch, J. Nucl. Med. 26 (1985) P37
22. T.J. Tewson, M.J. Welch, J. Chem. Soc. Chem. Comm. (1979) 1149
23. A.D. Stouphauer, C.L. Liotta, R.W. Fink, Int. J. Appl. Radiat. Isot. 35 (1984) 787
24. C.-M. Müller-Platz, G. Kloster, G. Stöcklin, Nucl. Med. and Biol., Raynaud, C. (Editor), Vol. II, Pergamon Press, Oxford (1982) 2112-2115
25. M. Attina, F. Cacace, A.P. Wolf, J. Label. Compd. Radiopharm. 20 (1983) 501
26. M.S. Berridge, T.J. Tewson, M.J. Welch, J. Label. Compd. Radiopharm. 18 (1981) 240
27. S.J. Gately, W.J. Shaughnessy, Int. J. Appl. Radiat. Isot. 31 (1980) 339
28. M. Yagi, G. Izawa, Y. Murano, Radiochem. Radioanal. Lett. 49 (1981) 173
29. H.H. Coenen, B. Klatte, A. Knöchel, M. Schüller, G. Stöcklin, J. Label. Compd. Radiopharm. 23 (1986) 455
30. K. Hamacher, H.H. Coenen, G. Stöcklin, J. Nucl. Med. 27 (1986) 235
31. D. Block, B. Klatte, A. Knöchel, R. Beckmann, U. Holm, J. Label. Compd. Radiopharm. 23 (1986) 467
32. D. Block, H.H. Coenen, G. Stöcklin, J. Label. Compd. Radiopharm. 23 (1986) 1042
33. K. Hamacher, H.H. Coenen, G. Stöcklin, J. Label. Compd. Radiopharm. 23 (1986) 1047
34. B. Klatte, Dissertation, Universität Hamburg 1984
35. D. Block, Diplomarbeit, Hamburg 1985
36. A.J. Parker, Q. Rev. Chem. Soc. 16 (1962) 163
37. A.J. Parker, J. Chem. Soc. (1961) 1328
38. C.L. Liotta, E.E. Grisdale, H.P. Hopkins, Jr., Tetrahedron Lett. (1975) 4205
39. M. Hudlicky, Chemistry of Organic Fluorine Compounds, 2nd Ed. John Wiley & Sons, New-York-London 1976
40. J.H. Clark, J.M. Miller, Chem. Soc. Chem. Commun. (1976) 229
41. T. Kitazume, N. Ishikawa, Chem. Lett. (1980) 1327
42. N. Ishikawa, T. Kitazume, Chem. Lett. (1980) 1089

43. H. Finkelstein, Chem. Ber. 43 (1910) 1528
44. J. Shorter, in: Organic Reaction Mechanisms, 1982, A.C. Knipe, W.E. Watt (eds.), John Wiley & Sons 1984
45. E.D. Hughes, C.K. Ingold, J. Chem. Soc. (1935) 244
46. C.K. Ingold, Structure and Mechanism in Organic Chemistry, 2nd Edition Cornell University Press, Ithaca-London 1969
47. C. Reichardt, Solvent Effects in Organic Chemistry, Monographs in Modern Chemistry 3, Weinheim 1979
48. E.D. Hughes, F. Juliusberger, S. Mastermann, B. Topley, J. Weiss, J. Chem. Soc. (1935) 1525
49. W.A. Cowdrey, E.D. Hughes, T.P. Nevell, L.L. Wilson, J. Chem. Soc. (1938) 209
50. Lowry-Richardson, Mechanismen und Theorie in der organischen Chemie, Verlag Chemie, Weinheim 1980
51. H. Kehlen, F. Kuschel, H. Sackmann, Grundlagen der chemischen Kinetik, Vieweg Verlag, Braunschweig 1974
52. L.J. Le Roux, S. Sudgen, J. Chem. Soc. (1939) 1279
53. N. Menshutkin, Z. Physik. Chemie 5 (1890) 589
54. L.J. Le Roux, S. Sudgen, R.H.K. Thomson, J. Chem. Soc. (1945) 586
55. C.G. Swain, J. Am. Chem. Soc. 70 (1948) 1119
56. C.G. Swain, W.P. Langsdorf, J. Am. Chem. Soc. 73 (1951) 2813
57. C.G. Swain, R.W. Eddy, J. Am. Chem. Soc. 70 (1948) 2989
58. A.J. Parker, Chem. Rev. 69 (1969) 1
59. E.V. Dehmlow, S.S. Dehmlow, Phase Transfer Catalysis, Monographs in Modern Chemistry 11, Weinheim 1983
60. C.J. Pedersen, J. Am. Chem. Soc. 89 (1967) 2495
61. J.W. Verbicky, E.A. O'Neill, J. Org. Chem. 50 (1985) 1786
62. E.V. Dehmlow, Angew. Chemie 86 (1974) 187
63. R.M. Izatt, J.S. Bradshaw, S.A. Nielsen, J.D. Lamb, J.J. Christensen, Chem. Rev. 85 (1985) 271
64. B. Perlmutter Haymann, Acc. Chem. Res. 19 (1986) 90
65. D. Landini, A. Maia, F. Montanari, Israel J. Chem. 26 (1985) 263
66. H. Röhl, Dissertation Universität Hamburg 1983

67. A. Knöchel, J. Oehler, G. Rudolph, Tetrahedron Lett. (1975) 3167
68. W. Dorn, A. Knöchel, J. Oehler, G. Rudolph, Z. Naturforschung B_32 (1977) 776
69. A. Knöchel, G. Rudolph, Tetrahedron Lett. (1974) 3739
70. A. Knöchel, J. Oehler, G. Rudolph, Z. Naturforschung B 32 (1977) 783
71. S.L. Regen, J. Am. Chem. Soc. 98 (1976) 6270
72. S.L. Regen, L. Dulak, J. Am. Chem. Soc. 99 (1977) 623
73. S.L. Regen, J. Am. Chem. Soc. 99 (1977) 3838
74. S.L. Regen, A. Nigam, J.J. Besse, Tetrahedron Lett. 2757
75. M. Tomoi, M. Ikeda, H. Kakiuchi, Tetrahedron Lett. (1978) 3757
76. G. Scathard, Chem. Rev. 10 (1932) 279
77. K.J. Laidler, H. Eyring, Chemical Abstracts 35 (1941) 2777
78. S. Glasstone, K.J. Laidler, H. Eyring, The Theorie of Rate Processes, Mac Graw Hill, New York-London (1941) 400
79. K.J. Laidler, Chemical Kinetics, 2nd Edition, Mac Graw Hill, New York-Sidney-Toronto 1965
80. E.S. Amis, V.K. La Mer, J. Am. Chem. Soc. 61 (1939) 905
81. E.S. Amis, J.E. Price, J. Phys. Chem. 47 (1943) 338
82. J.N. Bronsted, Z. Phys. Chem. 102 (1922) 169
83. N. Bjerrum, Z. Phys. Chem. 118 (1925) 251
84. J.A. Christiansen, Z. Phys. Chem. 113 (1924) 35
85. E. Winstein, E. Clippinger, A.H. Fainberg, G.C. Robinson, J. Am. Chem. Soc. 76 (1954) 2597
86. A.H. Fainberg, G.C. Robinson, S. Winstein, J. Am. Chem. Soc. 78 (1956) 2777
87. N. Ivanoff, M. Magat, J. Chim. Phys. 47 (1950) 914
88. A. Streitwieser, Solvolytic Displacement Reactions, Mac Graw Hill, New York 1962, 14
89. G. Galdwell, T.F. Magnera, P. Kerberla, J. Am. Chem. Soc. 106 (1984) 959
90. C.K. Ingold, Q. Chem. Rev. (London), 11 (1957) 1

91. D. Cook, A.J. Parker, J. Chem. Soc. (1968) 142
92. J. March, Adv. Org. Chemistry, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York 1985 299
93. R.F. Parker, Adv. Fluorine Chemistry 3 (1963) 63
94. P.J. Stang, L.R. Subramanian, M. Hanack, Synthesis (1982) 85
95. R.D. Howells, J.F. McCown, Chem. Rev. 77 (1977) 69
96. R.K. Crossland, W.E. Wells, V.J. Shiner, J. Am. Chem. Soc. 93 (1971) 4217
97. T.J. Curphey, Org. Synth. 51 (1971) 144
98. K. Baum, C.d. Beard, J. Am. Chem. Soc. 96 (1974) 3233
99. D.N. Kevill, G.M.L. Lin, Tetrahedron Lett. (1978) 949
100. J.F. King, G.A. Poole, S.S. Konieczny, Can. J. Chem. 61 (1983) 235
101. P.E. Pederson, J. Am. Chem. Soc. 94 (1972) 5054
102. G.A. Olah, Y.K. Mo, J. Am. Chem. Soc. 96 (1974) 3560
103. G.a. Olah, J.J. Svoboda, Synthesis (1973) 203
104. R.J. Baumgarten, V.A. Curtis, in: Patai Chemistry of Functional Groups, Supplement F pt 2, John Wiley & Sons, New York 1982, 929
105. P. Müller, M.P.N. Thi, Helv. Chim. Acta 63 (1980) 2168
106. A.P. Katritzky, Tetrahedron 36 (1980) 679
107. A.P. Katritzky, J.M.Lloyd, P.C. Patel, J. Chem. Soc. Perk. Trans. I (1982) 117
108. A.P. Katritzky, J.Z. Brzezinski, Y.X. Ou, G. Musumarra, J. Chem. Soc. Perkin Trans. II (1983) 1483
109. H. Kitano, K. Fuku, J. Chem. Soc. Jpn. 58 (1955) 352
110. A. Streitwieser, Jr., C.L. Wilkins, E. Kiehlman, J. Am. Chem. Soc. 90 (1980) 1598
111. F.L.M. Pattison, J.E. Millington, Can. J. Chem. 34 (1956) 757
112. F.L.M. Pattison, W.C. Howell, J. Org. Chem. 21 (1956) 748
113. F.W. Hoffmann, J. Org. Chem. 14 (1949) 105

114. A.L. Henne, W. Renoll, J. Am. Chem. Soc. 58 (1936) 889
115. T.L. Bruce, M.F. Mayahi, J. Am. Chem. Soc. 82 (1960) 3067
116. Chemistry of Carboxylic Acids and Esters, in: Interscience, Patai (ed.), New York 1968
117. Carbonsäuren und Carbonsäurederivate, Houben Weyl Bd. 1+2, Stuttgart 1985
118. R. Verhe, N. Dekimpe, in: The Chemistry of Functional Groups, Patai, Rappoport (eds.), Supplement D pt1, John Wiley & Sons, New York 1983
119. P.G. Gassmann, K. Saito, J.J. Talley, J. Am. Chem. Soc. 102 (1980) 7613
120. A.D. Allen, M.P. Jansen, K.M. Kosky, N.N. Mangru, T.T. Tidwell, J. Am. Chem. Soc. 107 (1982) 207
121. J. Begue, M. Charpentier Morize, Acc. Chem. Res. 13 (1980) 207
122. X. Creary, J. Org. Chem. 44 (1979) 3938
123. A. Halversen, J. Songstad, J. Chem. Soc. Chem. Commun. (1978) 327
124. A.L. Henne, J. Am. Chem. Soc. 59 (1937) 1400
125. J. Fuhrhop, G. Penzlin, Organic Synthesis, Verlag Chemie, Weinheim 1984
126. H.O. House, Modern Synthetic Reactions, W.A. Benjamin, Winlo Park Californien
127. I. Kuwajima, T. Sato, M. Arai, N. Minami, Tetrahedron Lett. (1976) 1817
128. J. Hine, M. Hine, J. Am. Chem. Soc. 74 (1952) 5266
129. F.G. Bordwell, R.H. Imes, E.C. Steiner, J. Am. Chem. Soc. 89 (1967) 3905
130. A. Streitwieser, Jr., P.J. Scannon, H.M. Niemeyer, J. Am. Chem. Soc. 94 (1972) 7936
131. R.G. Pearson, R.L. Dillon, J. Am. Chem. Soc. 75 (1953) 2439
132. D.A. White, Synthetic Comm. 7 (1977) 559
133. I.I. Krusavtsev, E.D. Basalkevich, M.O. Lozinski, J. Org. Chem. USSR 21 (1985) 8
134. E. Juaristi, D. Reyna, Tetrahedron Lett. 25 (1984) 3521

135. M. Fedorynski, J. Org. Chem. 43 (1978) 4682
136. M. Makosza, Pure Appl. Chem. 43 (1975) 439
137. A. McKillop, J.C. Fiaud, R.P. Huy, Tetrahedron Lett. 30 (1974) 1379
138. K.H. Wong, M. Bourgoïn, J. Smid, J. Chem. Soc. Chem. Comm. (1974) 715
139. T. Gaida, A. Zwierzak, Synthesis (1981) 1005
140. R. Brehme, Synthesis (1976) 113
141. M. Makosza, A. Jonczyk, Organic Syntheses 55 (1976) 91
142. M. Makosza, B. Serfinowa, Roczn. Chem. 40 (1966) 1839
143. V.M. Andreev, A.I. Bibicheva, M.I. Zhuravleva, Zh. Org. Khim. 10 (1974) 1470
144. M. Makosza, Tetrahedron Lett. 24 (1968) 175
145. M. Makosza, Tetrahedron Lett. (1969) 673
146. A. Jonczyk, B. Serafin, M. Makosza, Tetrahedron Lett. (1971) 1351
147. A. Brandström, U. Junggren, Tetrahedron Lett. (1972) 473
148. E.K. Euranto, in: Chemistry of Carboxylic Acids and Esters, S. Patai (ed.), Interscience New York (1969) 505
149. T.C. Bruice, M.F. Mayahi, J. Am. Chem. Soc. 82 (1960) 3067
150. D. Kost, K. Aviram, Israel J. Chem. 26 (1985) 349
151. Organikum, 15. Auflage, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften 1977
152. W. Gerrard, M.A. Wheelans, J. Chem. Soc. (1956) 4296
153. BASF, Chemical Abstracts 51 (1957) 5819h
154. D.J. Burton, W.M. Koppes, J. Org. Chem. 40 (1975) 3026
155. E. Lindner, G. v. Au, H.J. Eberle, Chem. Ber. 114 (1981) 810
156. B.G. Cox, J. Garcia-Rosas, H. Schneider, J. Am. Chem. Soc. 103 (1981) 1054
157. H.N. Wagner, Jr., H.D. Burns, R.F. Dannals, D.F. Wong, B. Langström, T. Duelfer, J.J. Frost, H.T. Ravert, J.M. Links, S.B. Rosenbloom, S.E. Lukas A.V. Kramer, M.J. Kuhar, Science 221 (1983) 1264

- 158. D. Block, H.H. Coenen, G. Stöcklin, J. Label. Compd. Radiopharm., in press
- 159. D. Block, H.H. Coenen, G. Stöcklin, J. Label. Compd. Radiopharm., in press
- 160. H.H. Coenen, P. Laufer, G. Stöcklin, K. Wienhard, G. Pawlik, H.G. Böcher-Schwarz, W.D. Heiss, Life Science 14 (1987) 81
- 161. W.D. Emmons, A.F. Ferris, J. Am. Chem. Soc. 73 (1953) 2257
- 162. Phosphorverbindungen II, E2 Houben Weyl, Stuttgart (1982) 886

