



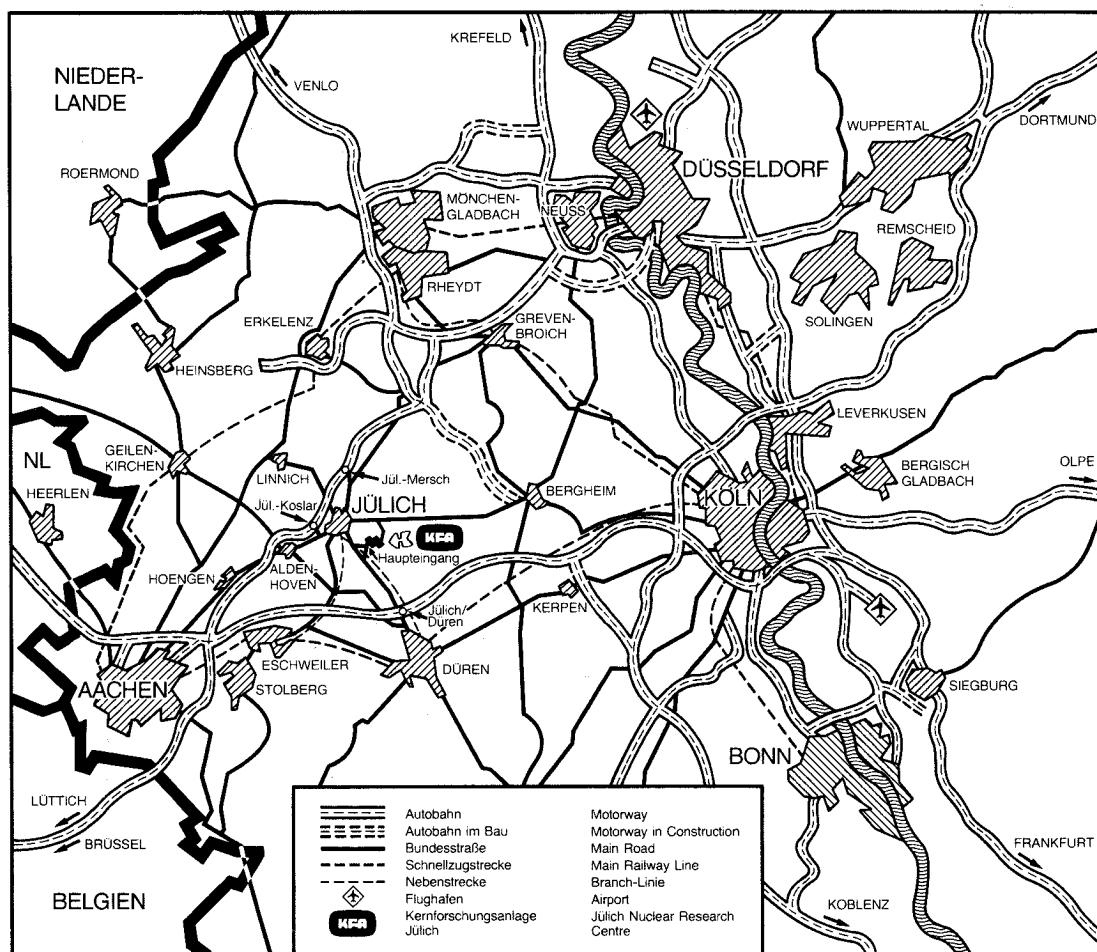
KERNFORSCHUNGSANLAGE JÜLICH GmbH

Institut für Chemie 1: Nuklearchemie

**Entwicklung und Optimierung
von Verfahren zur
Radiofluorierung aromatischer Verbindungen
mit Fluor-18 hoher spezifischer Aktivität**

von
Klaus Franken

**Jül-2137
Juni 1987
ISSN 0366-0885**



Als Manuskript gedruckt

Berichte der Kernforschungsanlage Jülich – Nr. 2137
 Institut für Chemie 1: Nuklearchemie Jül-2137

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

**Entwicklung und Optimierung
von Verfahren zur
Radiofluorierung aromatischer Verbindungen
mit Fluor-18 hoher spezifischer Aktivität**

von
Klaus Franken

Abstract

The positron emitter fluorine-18 ($T_{1/2} = 110$ min) is an ideal radionuclide for analogue tracers in positron emission tomography (PET). In this study the production of the electrophilic species $[^{18}\text{F}]\text{-F}_2$, $[^{18}\text{F}]\text{-CH}_3\text{CO}_2\text{F}$ and to some extent $[^{18}\text{F}]\text{-XeF}_2$ has been optimized with respect to yield and specific activity. Selectivity and reactivity of these species have been studied in simple aromatic model compounds.

Fluorine was produced via the $^{20}\text{Ne}(\text{d},\alpha)^{18}\text{F}$ reaction. The effect of target material, dimensions, amount of carrier (F_2), pressure; beam current and irradiation time was studied. Under optimized conditions a one hour irradiation gave rise to a thick target yield of 370 MBq/ μAh (10 mCi/ μAh) $[^{18}\text{F}]\text{-F}_2$, i.e. 40% of a theoretical value. The specific activity was in the order of 100 GBq/mmol (2.7 Ci/mmol).

Reactivity of $[^{18}\text{F}]\text{-F}_2$ and $[^{18}\text{F}]\text{-CH}_3\text{CO}_2\text{F}$ with respect to hydrogen substitution was systematically studied in a series of benzene derivatives ($\text{C}_6\text{H}_5\text{X}$, $\text{X} = \text{CF}_3$, I, Br, Cl, F, H, CH_3 , OCH_3 , OH) in various solvents (CHCl_3 , CFCl_3 , CH_3CN , CH_3OH , CF_3COOH). The radiochemical yield of ^{18}F -for-H substitution in the aromatic ring increased with increasing acceptor number (AN) of the solvent. This effect was more pronounced for the $[^{18}\text{F}]\text{-CH}_3\text{CO}_2\text{F}$ than for $[^{18}\text{F}]\text{-F}_2$. In anisol and with trifluoroacetic acid as solvent fluorination yields were found to be 48% (theory 50%) and 85% (theory 100%) for $[^{18}\text{F}]\text{-F}_2$ and $[^{18}\text{F}]\text{-CH}_3\text{CO}_2\text{F}$, respectively. The electrophilic nature of both fluorination agents was confirmed by a Hammett plot. As expected, $[^{18}\text{F}]\text{-CH}_3\text{CO}_2\text{F}$ showed a higher selectivity than $[^{18}\text{F}]\text{-F}_2$. Ipso-substitution of the substituent was only observed in significant yields in halobenzenes. Direct radiofluorination with $[^{18}\text{F}]\text{-F}_2$ and $[^{18}\text{F}]\text{-CH}_3\text{CO}_2\text{F}$ was successfully applied to the biomolecules phenylalanine, tyrosine and DOPA. In phenylalanine and DOPA the reaction leads predominantly to the 2-fluoro product, while in tyrosine the 3-fluoro product is mainly formed.

As potential methods for no-carrier-added (n.c.a.) radiofluorination some less common dediazonation reactions were also studied. The pyrolysis of diazonium benzocarboxylates in the presence of n.c.a. H^{18}F , the pyrolysis of $[^{18}\text{F}]\text{-benzene diazoniumhexafluorophosphates}$ and the thermal decomposition of aryl triazenes in presence of $[^{18}\text{F}]\text{-trimethylsilyl fluoride}$ do not seem to be suitable for n.c.a. fluorination of aromatic compounds.

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
A	EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG	1
1	<u>Fluor-18 und seine Bedeutung in der Positronen-Emissionstomographie</u>	1
2	<u>Bisherige Ergebnisse der aromatischen ^{18}F-Markierung</u>	6
2.1	Dediazonierungsverfahren	6
2.2	Nukleophile Substitution	8
2.3	Elektrophile Substitution	11
3	<u>Zur Produktion von Fluor-18</u>	18
4	<u>Problemstellung</u>	22
B	DURCHFÜHRUNG	24
1	<u>Erzeugung der ^{18}F-Spezies</u>	24
1.1	Herstellung von ^{18}F - F_2 , ^{18}F -AcOF und ^{18}F -Xe F_2	24
1.2	Herstellung von $^{18}\text{F}^-_{\text{aq}}$	27
1.3	Bestimmung der nutzbaren spezifischen ^{18}F -Aktivität	27
1.4	Optimierung des ^{18}F - F_2 -Targets	28
2	<u>Radioanalytik</u>	37
2.1	Gaschromatographie	37
2.2	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie	41
2.3	Radioaktivitätsmessung	42
3	<u>Synthese der Markierungsvorläufer und Chromatographie-standards</u>	44
4	<u>Reaktionen monosubstituierter Benzole mit elektrophilen Fluor-18-Spezies</u>	53
4.1	Experimentelles	53
4.2	Ergebnisse	55
4.2.1	Untersuchungen zur Standardisierung des Verfahrens	55
4.2.2	Substituenten- und Lösungsmittelleffekte bei der Fluorierung mit ^{18}F - F_2	59
4.2.3	Substituenten- und Lösungsmittelleffekte bei der Fluorierung mit ^{18}F -AcOF	62

	Seite
4.2.4	Substituenteneffekte mit $[^{18}\text{F}]\text{-XeF}_2$ 65
4.2.5	Einfluß von Lewis-Säuren auf die Reaktivität von $[^{18}\text{F}]\text{-F}_2$ gegenüber aromatischen Verbindungen 66
4.3	Diskussion 68
4.3.1	Lösungsmittelleffekte bei der Direktfluorierung 69
4.3.1.1	Lösungsmittelleffekte auf die Kern-H-Substitution 71
4.3.1.2	Lösungsmittelleinfluß auf die Seitenkettenfluorierung 77
4.3.2	Die Ipso-Substitution mit $[^{18}\text{F}]\text{-F}_2$ und $[^{18}\text{F}]\text{-AcOF}$ 80
4.3.3	Selektivität von $[^{18}\text{F}]\text{-F}_2$ und $[^{18}\text{F}]\text{-AcOF}$ bezüglich der Position im aromatischen Ring 83
4.3.4	Einfluß von Lewis-Säuren auf die Selektivität und Reaktivität der Direktfluorierung 91
4.3.5	Vergleich der Direktfluorierung mit der elektrophilen Demetallierung 93
5	<u>^{18}F-Markierung von Aminosäuren vom Phenylalanin-Typ</u> 96
5.1	Einleitung 96
5.2	Experimentelles 98
5.3	Trennung der isomeren ^{18}F -markierten Aminosäuren 99
5.4	Ergebnisse und Diskussion 103
6	<u>Nukleophile ^{18}F-Fluorierung</u> 109
6.1	Einleitung 109
6.2	Thermolyse von Diazoniumbenzocarboxylaten 110
6.2.1	Experimenteller Teil 111
6.2.2	Ergebnisse und Diskussion 112
6.3	Thermolyse von Benzoldiazoniumhexafluorophosphaten 120
6.3.1	Experimenteller Teil 120
6.3.2	Ergebnisse und Diskussion 121
6.4	Versuch zur trägerfreien ^{18}F -Markierung mit $[^{18}\text{F}]\text{-Trimethylsilylfluorid}$ und Triazen 126
7	<u>Zusammenfassung</u> 128
C	LITERATUR

A EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

1 Fluor-18 und seine Bedeutung in der Positronen-Emissionstomographie

Die Möglichkeit, selbst einzelne Zerfallsereignisse nachweisen zu können, lassen die Beobachtung von radioaktiv markierten Verbindungen zur Methode der Wahl werden, um Vorgänge auf molekularer Ebene zu untersuchen. Der Einsatz von radioaktiven Isotopen als Indikatoren zur Verfolgung biochemischer und physiologischer Prozesse im lebenden Organismus, um den sich insbesondere der Chemiker Georg v. Hevesy (Nobelpreis 1943) verdient gemacht hat [1], hat wesentlich zur Aufklärung biomedizinischer Vorgänge beigetragen. In den letzten 30 Jahren sind u.a. auch nicht-invasive Verfahren zur Abbildung der in-vivo Verteilung von Radionukliden, die an physiologisch relevante Molekülen chemisch gebunden sind, entwickelt worden.

Diese Tracer-Methoden sind in den letzten zehn Jahren durch die Positronen-Emissionstomographie (PET) bedeutend erweitert worden. Die PET nimmt unter den computergestützten, bildgebenden Verfahren der Medizintechnik eine Sonderstellung ein [2-4]. Während die Röntgen-Computer-Tomographie (CT) und neuerdings vor allem die Kernspin-Tomographie (nuclear magnetic resonance imaging = NMRI) für morphologische Darstellungen besonders gut geeignet sind, gestattet die PET-Technik unter Verwendung radioaktiv markierter Moleküle die Erfassung regionaler biochemischer Parameter in vivo. Anders als die NMR-Technik, die z.B. über ^{31}P -NMR-Spektroskopie auch die Möglichkeit bietet, in einzelnen Organen biochemische Veränderungen von körpereigenen Phosphorverbindungen zu beobachten, deckt die PET als derzeit empfindlichste und vielseitigste Methode prinzipiell das gesamte Spektrum biochemischer, physiologischer und pharmakologischer Vorgänge ab. Sie erlaubt es, regional, d.h. in einem Volumenelement von der Größenordnung 1 cm^3 , Konzentrationsänderungen von Biomolekülen oder Pharmaka in vivo zu verfolgen. Die kurzen Halbwertszeiten der positronenstrahlenden Markierungsisotope führen bei kleiner Strahlenbelastung (Größenordnung von Röntgenuntersuchungen) zu einer extrem hohen Nachweisempfindlichkeit.

Die PET-Technik beruht auf dem Prinzip der γ,γ -Koinzidenz. Die vom Positronenstrahler ausgesandten Positronen (β^+) werden nach dem Verlust ihrer hohen kinetischen Energie nach einem Bremsweg von einigen Millimetern in Wasser bzw. Gewebe vernichtet, wenn sie mit einem Elektron rekombinieren. Die entstehende Vernichtungsstrahlung besteht aus zwei γ -Quanten von je 511 keV (entsprechend zwei Elektronenruhemassen), die nahezu unter einem Winkel von 180° ab-

gestrahlt werden. Der ortsabhängige Nachweis der beiden γ -Quanten erfolgt durch zwei gegenüberliegende Detektoren, die so geschaltet sind, daß sie nur dann ein Ereignis registrieren, wenn beide zur gleichen Zeit (d.h. innerhalb der sehr kurzen Koinzidenzauflösezeit von wenigen Nanosekunden) getroffen werden. Bewegt man solch eine Koinzidenzlinie in einer Richtung über dem zu untersuchenden Querschnitt, so erhält man eine Projektion der Aktivitätsverteilung. Aus den Projektionen bei verschiedenen Winkeln zwischen 0° und 180° kann man die Aktivitätsverteilung rekonstruieren. Die heutigen Tomographen bestehen aus einer Vielzahl ringförmig angeordneter Detektoren. Anordnungen von mehreren Detektorringen erlauben es, mehrere Schnittbilder von ausgedehnten Organen wie Hirn oder Herz gleichzeitig zu erfassen. In einer solchen Anordnung ist jeder Detektor mit einer Vielzahl von gegenüberliegenden Detektoren im gleichen und im benachbarten Ring in Koinzidenz geschaltet. Die gleichzeitig registrierten Ereignisse werden von einem Rechner erfaßt und ausgewertet.

Der Hauptvorteil von PET gegenüber der Single Photon Emissionstomographie (SPECT) ist die Möglichkeit, die Verteilung der Tracerverbindung absolut zu quantifizieren. Daneben hat die Positronentomographie den Vorteil, daß sie eine allgemein höhere Ansprechempfindlichkeit hat und alle Schichten gleichzeitig mit einer nur geringen Detektorbewegung aufgenommen werden können, also die Datenaquisition sehr schnell ist.

Neben der Zerfallsart wird die Tauglichkeit eines Nuklids für die Positronentomographie bestimmt durch die Zerfallsenergie, die Stabilität der Nuklid-Pharmakon-Bindung unter physiologischen Bedingungen und die Akzeptanz der markierten Verbindung vom Organismus.

Die häufigsten für PET nützlichen Positronenstrahler sind in Tabelle 1 mit den wichtigsten physikalischen Daten aufgeführt. Außer der Markierung eines pharmazeutisch interessanten Moleküls mit ^{11}C sind die Radiohalogene von besonderem Interesse [5-7]. ^{15}O und ^{77}Kr haben naturgemäß nur als Inhalationspharmaka Bedeutung erlangt und dienen vornehmlich zur Bestimmung von Transportraten, z.B. dem zerebralen Blutfluß (CBF). Metalle wie ^{68}Ga können nur in komplexgebundener Form, z.B. ^{68}Ga -EDTA, eingesetzt werden und sind damit von geringerem Interesse. Unter den Halogenen hat ^{18}F bezüglich Halbwertszeit und maximaler β^+ -Energie die günstigsten Eigenschaften.

Tabelle 1: Zerfallsdaten der häufigsten PET-Nuklide [8].

Radio-isotop	$T_{1/2}$	Zerfallsart (rel. %)	β^+ $\beta^+_{\max}$ -Energien in KeV (rel. %)
^{18}F	1,83 h	β^+ (97) EC(3)	635(100)
^{75}Br	1,63 h	β^+ (75,5) EC(24,5)	1740(82),1510(8),1410(10)
^{15}O	2,05 min	β^+ (99,9) EC(0,1)	1723(100)
^{13}N	9,97 min	β^+ (100)	1190(100)
^{11}C	20,4 min	β^+ (99,8) EC(0,2)	960(100)
^{68}Ga	68,3 min	β^+ (90) EC(10)	1890(98,3),770(1,7)
^{77}Kr	1,24 h	β^+ (79,8) EC(20,2)	1875(48),1700(36),1550(16)

Eine Halbwertszeit zwischen ein und zwei Stunden stellt bezüglich Synthese, Reinigung und Qualitätskontrolle des Radiopharmakons einerseits und der Strahlenbelastung des Patienten andererseits ein Optimum dar. Geringe β^+ -Energien bedeuten geringe Reichweiten des freien Positrons vor der eigentlichen Vernichtungsreaktion in der Umgebung des Positronenzerfalls und damit eine gute Ortsauflösung. Die Halbwertsbreite einer Linienquelle (line spread function) wird beim Fluor-18 so auf 5 mm begrenzt [9]. Kohlenstoff-11 bietet die Möglichkeit zur Markierung eines Pharmakons, ohne das Molekül chemisch zu verändern und verfügt über geringe β^+ -Energien, setzt aber der Synthese des Radiotracers bezüglich der Zeit enge Grenzen. Die maximale spezifische Aktivität der ^{11}C -markierten Pharmaka ist aufgrund der Verdünnung mit natürlichem Kohlenstoff während der Nukliderzeugung und Synthese relativ gering im Vergleich zu der von ^{18}F (Tabelle 2).

Tabelle 2: Spezifische Aktivitäten der trägerfreien Form einiger kurzlebiger Radionuklide im Vergleich zur Isotopenverdünnung der zugehörigen Ausgangsverbindung für radiochemische Synthesen (nach [10])

Radio-isotop	spez. Aktivität des trägerfreien Nuklids in GBq/mmol (Ci/mmol)	Synthesevorstufe	Verdünnungsfaktor
^{11}C	340 $\cdot 10^6$ ($9,2 \cdot 10^6$)	CO_2	ca. 2000
		HCN	ca. 5000
		CH_3I	ca. 8000
		HCHO	ca. 10000
^{18}F	63 $\cdot 10^6$ ($1,7 \cdot 10^6$)	F_2	ca. 17000
		HF	ca. 10
^{75}Br	70 $\cdot 10^6$ ($1,9 \cdot 10^6$)	Br^-	ca. 2000

Radiohalogene haben gegenüber Radiokohlenstoff den Nachteil, daß die markierten Verbindungen nicht strukturgleich mit den natürlichen Wirkstoffen sind, wenn diese kein Halogen enthalten. Diesem Unterschied muß man bei der Beurteilung des kinetischen Verhaltens des Tracers Rechnung tragen. Die strukturanalogen Verbindungen, die entstehen, wenn ein Radiohalogen ein Wasserstoffatom, eine Hydroxyl- oder Methylgruppe ersetzt, haben jedoch oft eine ähnliche Wirksamkeit wie das unmarkierte Molekül. Die Ähnlichkeit der van-der-Waals-Radien von Wasserstoff und Fluor (r_F : 1.35 Å, r_H : 1.1 Å) [11] prädestinieren das Fluor-18 für eine Markierung in organischen Verbindungen, da der strukturelle Unterschied zwischen dem natürlichen Biomolekül und seinem ^{18}F -markierten Analogon relativ gering ist. Die Veränderung des chemischen Verhaltens der markierten Verbindung aufgrund der Elektronegativität des Radiohalogens ist dagegen beim Fluor am stärksten ausgeprägt.

Die chemische Stabilität der Nuklid-Pharmakon-Bindungen über den Zeitraum der Beobachtung sollte sichergestellt sein. Hier bietet das Fluor Vorteile gegenüber den anderen Halogenen, da es in der Bindung zum Kohlenstoff die höchste Bindungsstärke aufweist.

Fluor-18 verfügt - bezogen auf Zerfallseigenschaften, erreichbare spezifische Aktivität und chemische Eigenschaften - über nahezu ideale Voraussetzungen für ein PET-Nuklid. Überdies ist es als einziges PET-Nuklid auch über neutroneninduzierte Reaktionen im Kernreaktor zugänglich. Diese Alternative in der Darstellung des Fluor-18 erlaubt vielfach, insbesondere in der Dritten Welt, erst die Anwendung von kurzlebigen Radioisotopen für medizinische Zwecke. Demgegenüber steht allerdings eine oft schwierige Synthese der ^{18}F -Pharmaka und Handhabung der Synthesevorläufer.

Ausgehend von den verfügbaren Kernreaktionen zur Produktion von Fluor-18 stehen als Vorläufer für Markierungsverfahren im trägerfreien Zustand, d.h. unverdünnt mit Fluor-19, nur $^{18}F^-_{aq}$ und $H^{18}F$ zur Verfügung [5]. Diese erlauben allerdings nur die nukleophile Fluorierung. Aber selbst die nukleophile aliphatische Substitution mit $[^{18}F]$ -Fluorid bereitet Schwierigkeiten, wenn ohne Trägerzusatz (no-carrier-added = nca) gearbeitet wird [12]. Diese können jedoch unter Anwendung geeigneter Maßnahmen z.T. überwunden werden. Hierzu zählen die Durchführung der Reaktion in einer Acetamidschmelze [13] und der Einsatz großer Kationen als Gegenion zum Fluorid, wie etwa Cäsium [14, 15] Tetrabutylammonium [16], Tetraethylammonium [17, 18] oder ein Aminopolyether-Kalium-Komplex [19].

Die nca-Radiofluorierung aromatischer Verbindungen ist jedoch nur auf die Triazenersetzung sowie spezielle Systeme mit niedriger Elektronendichte und bestimmten nukleofugen Substituenten anwendbar.

Die elektrophile Substitution, wie z.B. die Fluor-Demetallierung geht von dem Vorläufer $[^{18}\text{F}]\text{-F}_2$ aus, mit dessen Hilfe weitere elektrophile Spezies wie etwa Acetylhypofluorit oder Xenondifluorid hergestellt werden können. Die elektrophilen Spezies sind von besonderem Interesse, da sie eine ^{18}F -Markierung aromatischer Verbindung erlauben, ohne spezielle Anforderungen an die elektrophile Aktivierung des Substrates zu stellen. Damit haben sie einen prinzipiellen Vorteil gegenüber der nukleophilen aromatischen Substitution, die nur auf nukleophil aktivierte Systeme anwendbar ist.

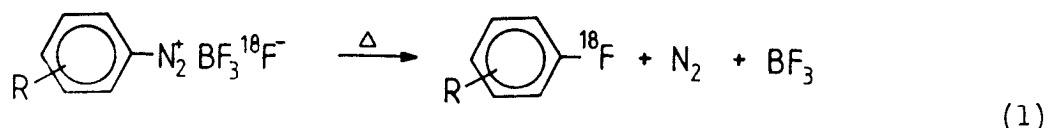
Der Vorzug ^{18}F -markierter aromatischer Verbindungen gegenüber anderen ^{18}F -markierten Molekülen besteht in der großen Bindungsenergie der aromatischen Fluor-Kohlenstoffbindung (523 KJ/mol) im Vergleich zur vinylischen (492 KJ/mol) oder aliphatischen Bindung (444 KJ/mol). Diese gewährleistet eine maximale Stabilität der Radiofluor-Pharmakon-Bindung unter physiologischen Bedingungen über den Zeitraum der Beobachtung. Fluorierungsagentien, die mehr als ein Fluoratom enthalten, wie F_2 oder XeF_2 können nur in isotoper Verdünnung gewonnen werden. Eine trägerfreie Darstellung ist hier nicht möglich. Die Beschränkung der spezifischen Aktivität der elektrophilen ^{18}F -Spezies auf Werte unter 37 GBq/mmol (1 Ci/mmol) aufgrund des notwendigen Trägerzusatzes stellen jedoch einen Nachteil dar. Die Mindesthöhe der spezifischen Aktivität bzw. die maximale injizierbare Menge des Pharmakons hängt im Falle der Toxizität von der minimalen Dosis ab, bei der eine unerwünschte (toxische) Nebenwirkung auftritt. Im Falle der Nachweisempfindlichkeit von Rezeptorbindenden Radiopharmaka läßt sich die spezifische Aktivität, die man mindestens erreichen muß, um ein Rezeptorareal darzustellen, mit Hilfe der Nachweisempfindlichkeit des Tomographen und der Rezeptor-Konzentration abschätzen [20]. Diese minimale spezifische Aktivität liegt, wenn man von einer injizierbaren Aktivität von 370 MBq (10 mCi) ausgeht, in einer Größenordnung von 10^{13} Bq/mmol (1000 Ci/mmol). Diese Überlegungen erübrigen sich für $[^{18}\text{F}]\text{-Fluorid}$, da diese Spezies ohne Trägerzusatz hergestellt werden kann. Wenn ein Radiopharmakon ein Perfusions- oder Stoffwechseltracer darstellt, kann es auch als geträgerter Radiotracer eingesetzt werden. Dies ist beispielsweise bei der Erfassung von Blutflußraten oder des Energiestoffwechsels eines Organs der Fall.

2 Bisherige Ergebnisse der aromatischen ^{18}F -Markierung

Neben der $[2\text{-}^{18}\text{F}]\text{-Fluor-2-deoxy-D-glucose}$ (2-FDG), die gegenwärtig das wichtigste Radiopharmakon darstellt und zur Messung des regionalen cerebralen Glucosemetabolismus dient [2-4], gewinnen zunehmend Radiopharmaka an Bedeutung, die auch aromatische Teilstrukturen aufweisen. Dies und die Vorteile von Fluor-18, speziell in aromatischer Bindung, haben zur Entwicklung zahlreicher aromatischer ^{18}F -Markierungsverfahren geführt. Die Entwicklung und Optimierung der aromatischen Fluorierung ist vielfach zunächst an einfachen Modellsubstraten durchgeführt worden. Im folgenden sind die bisherigen Ergebnisse der aromatischen Fluorierung mit ^{18}F -Spezies - sowohl für einfache Modellverbindungen, als auch von Radiopharmakasynthesen - dargestellt.

2.1 Dediazonierungsverfahren

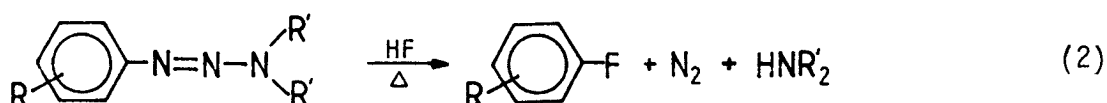
Die klassische Methode zur Fluorierung von Aromaten - die Dediazonierung von Diazoniumtetrafluoroboraten [21, 22] - findet in der heutigen ^{18}F -Chemie kaum noch Anwendung. Die Markierungsreaktion verläuft über den thermischen Zerfall eines Diazoniumsalzes, dessen ^{18}F -markiertes Tetrafluoroboratanion das eigentliche Markierungsgagens darstellt. Die radiochemische Ausbeute kann daher im Höchstfall nur 25 % betragen.



In der Praxis jedoch sind kaum mehr als 5 % zu erreichen. Die spezifische Aktivität wird durch die Menge des eingesetzten Diazoniumsalzes bestimmt und liegt in der Regel im Bereich von höchstens einigen 10 GBq/mmol. Die Ursachen für die geringen radiochemischen Ausbeuten sind ein unvollständiger Isotopenaustausch und unerwünschte Nebenreaktionen. Diese haben insbesondere bei geringsten Verunreinigungen eine hohe Wahrscheinlichkeit, da die Lewis-Säure BF_3 , und die hohen Temperaturen der Pyrolyse eine sehr reaktive Umgebung darstellen.

Die Anwendungen dieser Balz-Schiemann-Methode zur ^{18}F -Markierung von physiologisch relevanten Verbindungen erstrecken sich auf Aminosäuren ([5- ^{18}F]-Fluordopa [23, 24], [4- ^{18}F]-Fluorphenylalanin [25-27], [6- ^{18}F]-Fluortryptophan [28]), dem Dopaminantagonist [^{18}F]-Haloperidol [29], dem tumordarstellenden [5- ^{18}F]-Fluoruracil [30] und [4'- ^{18}F]-Antipyrin [31], das zur cerebralen Blutflußmessung herangezogen wird.

Der bei der Tetrafluoroboratpyrolyse vorliegende Nachteil des Trägergehaltes ist nicht gegeben, wenn die Dediazonierung in Gegenwart von Fluorwasserstoff an einer stabilisierten Diazoniumverbindung, z.B. an Triazenen durchgeführt wird. Diese Verbindungsklasse wird in der Wallach-Reaktion [32] zur aromatischen Fluorierung eingesetzt.

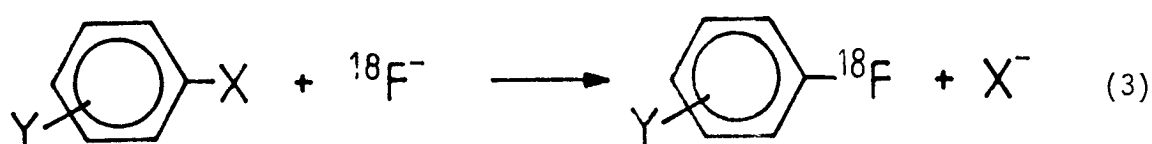


Triazene werden von Diazoniumsalzen in Gegenwart einer Base durch Reaktion mit sek. Aminen gebildet. Sie können als maskierte Diazoniumkationen betrachtet werden, die im sauren Milieu freigesetzt werden können, um in Gegenwart geeigneter Nukleophile die entsprechenden Abfangprodukte zu bilden. Die Reaktion wird in der präparativen organischen Chemie in HF/H₂O [33, 34], in reinem HF [35-37] oder HF/Pyridin als Lösungsmittel [38] durchgeführt. In systematischen Untersuchungen mit Modellverbindungen [38-40] wurden in einer 70 %igen Lösung von HF in Pyridin bzw. einer 48 %igen wässrigen Lösung von HF in Wasser Ausbeuten von 80 bis 90 % d.Th. erreicht. Die Pyridinlösung enthielt dabei als zusätzliches Lösungsmittel Essigsäure bzw. Benzol. Die sauren Bedingungen der Pyrolyse schränken die Anwendbarkeit der Methode jedoch ein und führen bei Substraten mit säureempfindlichen Gruppen zu niedrigen Ausbeuten. Wie auch bei der Schiemann-Reaktion, besteht hier eine hohe Anfälligkeit gegenüber Nebenreaktionen mit Verunreinigungen, was in der Reaktivität des intermediären Diazoniumkations begründet ist. Die trägerfreie ^{18}F -Radiofluorierung via Triazenersetzung erfolgt mittels trägerfreiem Alkalifluorid oder Fluorwasserstoff in einem organischen Lösungsmittel und in Gegenwart von Säure, zumeist Methansulfonsäure. Als Lösungsmittel finden sowohl dipolar aprotische, wie THF [41] und Trichloracetonitril [42] als auch unpolare wie Benzol [43, 44] Verwendung.

Die zumeist hervorragenden Ausbeuten der präparativen Triazenzerersetzung lassen sich radiochemisch ohne Fluoridträger nicht erreichen, wie Vergleichsversuche gezeigt haben [39]. Die höchsten radiochemischen Ausbeuten werden von Tewson et al. [41] für die Darstellung von [^{18}F]-Fluorbenzol und [^{18}F]-Fluor-toluol mit ca. 50 % angegeben, während bei der Synthese von [^{18}F]-Fluorbenzonitril nur etwa 10 % erreicht werden [44]. Die trägerfreie ^{18}F -Markierung von multifunktionellen Verbindungen, wie der Butyrophenone Halo- und Spiroperidol, ist nur mit radiochemischen Ausbeuten von höchstens 1-2 % durchführbar [42, 43, 45-47].

2.2 Nukleophile Substitution

Die nukleophile aromatische Substitution von guten nukleofugen Abgangsgruppen (X) in Aromaten relativ geringer Elektronendichte durch Fluorid bietet eine weitere Möglichkeit zur aromatischen Markierung mit Fluor-18. Der Austausch erfolgt nach folgendem Schema:

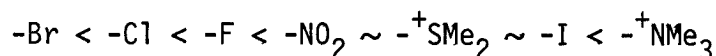


"Y" stellt in diesem Fall eine aktivierende Gruppe wie $-\text{COCH}_3$ oder $-\text{CN}$ dar. Diese Reaktion ist zwar trägerfrei durchführbar, aber wegen ihrer Beschränkung auf desaktivierte Systeme nicht allgemein anwendbar. Die hohe Ladungsdichte des Fluoridions, die in vielen Lösungsmitteln eine geringe Nukleophilie bedingt, bildet zusammen mit der leichten Adsorbierbarkeit trägerfreier Mengen eine zusätzliche Schwierigkeit zur Durchführung der Methode. Zum Teil wurde in diesem Punkt eine Abhilfe geschaffen durch die Einführung von Fluoriden mit großen Kationen wie Rubidium, Cäsium, Ammoniumgruppen oder Kalium-Kronenetherkomplexen sowie der Verwendung spezieller Wandmaterialien in den Reaktionsgefäßen. Als geeignetes Reaktionsmedium dienen dipolar aprotische Lösungsmittel wie DMSO, Acetonitril und DMF. Aufgrund der relativ hohen Aktivierungsenergien in diesen Reaktionen sind hohe Temperaturen bis zu 180°C notwendig. Die Anwendung der hohen Temperaturen bildet eine zusätzliche Schwierigkeit beim Einsatz chemisch komplizierter Radiopharmakonyorläufer, die unter diesen Bedingungen oft vielfältige Reaktionen eingehen können. Beträchtlich mildere Reak-

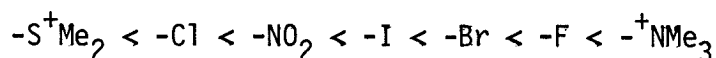
tionsbedingungen können durch Einführung von Aminopolyether in das Reaktionssystem infolge der Komplexbildung des Gegenions und damit der Erhöhung der nukleophilen Reaktivität des ^{18}F -Fluoridions erreicht werden.

Wie die Ergebnisse der ^{18}F -Markierung über die nukleophile aromatische Substitution an einfachen Modellverbindungen (siehe Gleichung 3) zeigen, ist die radiochemische Ausbeute des ^{18}F -markierten Produktes von der Abgangsgruppe und der aktivierenden Gruppe am aromatischen Ring sowie von der Reaktionstemperatur abhängig. Es besteht jedoch nur eine geringe Abhängigkeit von der Reaktionszeit bei Reaktionszeiten über 20 Minuten. So führt eine Erhöhung der Reaktionsdauer von 20 auf 240 Minuten im Falle von p-Fluorbenzonitril als Substrat nur zu einer Erhöhung der radiochemischen Ausbeute von 80 auf 93 % [51].

Für die Variation der Abgangsgruppen läßt sich eine Steigerung der radiochemischen Ausbeute von 10 auf 91 % für p- NO_2 -aktivierte Substrate in folgender Reihenfolge feststellen [42, 50, 51, 54, 56]:



Dieser Trend ist jedoch abhängig von der Art der aktivierenden Gruppe und nimmt für -p-CN als aktivierende Gruppe eine andere Form an [46, 47, 50-52]:



In allen Fällen jedoch stellt Trimethylammonium eine sehr gute und Chlor eine schlechte Abgangsgruppe dar.

Die aktivierenden Gruppen ($-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{COMe}$, $-\text{COPhe}$, $-\text{SO}_2\text{Me}$, $-\text{COOMe}$, $-\text{COPr}$, $-\text{CO}(\text{CH}_2)_3\text{Cl}$, $-\text{CHO}$ und $-\text{CF}_3$) wurden in den bisherigen Modellstudien [46, 47-58] vorwiegend in para-Stellung zur abgehenden Gruppe eingesetzt, wobei die höchsten radiochemischen Ausbeuten mit -p- NO_2 , -p-CN und -p-CHO [50, 58] erreicht wurden. Der Vergleich von Substraten mit $-\text{NO}_2$ als Abgangsgruppe zeigt, daß beim Einsatz von Aminopolyether-Kalium-Komplexen als Gegenion zum Fluorid der Unterschied zwischen den aktivierenden Gruppen beim Übergang von 80 auf 150°C als Reaktionstemperatur geringer wird [58]. Hier zeigt sich deutlich der Einfluß des Substituenten auf die Aktivierungsenergie der Reaktion.

Untersuchungen mit Rb^{18}F und Cs^{18}F zeigen eine ausgeprägte Temperaturabhängigkeit der radiochemischen Ausbeute des Substitutionsproduktes [50, 53]. So sind Reaktionstemperaturen von 140°C und mehr erforderlich, um maximale Ausbeuten

zu erzielen. Hier erweist sich die Radiofluorierung mit Aminopolyethern als wesentlich milder, da in den meisten Fällen bereits Temperaturen von 80°C genügen, um befriedigende radiochemische Ausbeuten zu erzielen. Beispielsweise führt der nukleophile Austausch von $-^+\text{NMe}_3$ gegen $-^{18}\text{F}$ in para-Stellung zu $-\text{CN}$ im Falle von Cs^{18}F zu radiochemischen Ausbeuten von 24-91 % [50] je nach Reaktionstemperatur (80-140°C), während im Falle des Aminopolyether-Kalium-Komplexes als Gegenion zum $^{18}\text{F}^-$ bei 80°C eine radiochemische Ausbeute von 68 % für dieselbe Reaktion erreicht wird [58].

Die bisherigen Anwendungen der nukleophilen aromatischen Substitutionen beziehen sich vor allem auf die Darstellung von Radiopharmaka zur Erfassung von Hirnfunktionen. Auch hier sind wieder in erster Linie vor allem die Butyrophenon-Neuroleptika als Rezeptorliganden markiert worden. Zur Synthese wurden bisher zwei Wege verfolgt [47-50,54,59,60]:

- Die direkte Substitution an einem Butyrophenon mit einer geeigneten Abgangsgruppe und
- die Synthese eines einfachen markierten Vorläufers wie z.B. ^{18}F -Fluorbenzonitril mit dem anschließenden Aufbau des Moleküls.

Die radiochemischen Ausbeuten der direkten Substitutionen an trägerfreien Butyrophenon-Neuroleptika liegen dabei typischerweise in der Größenordnung von nur 2 % [48, 49, 54, 59]. Ausnahmen bilden die Umsetzungen von 4'-Nitro-Spiroperidol und 3-Methyl-4'-Nitro-Spiroperidol in Gegenwart des Aminopolyether-Kalium-Komplexes, die zu radiochemischen Ausbeuten der entsprechenden Produkte von 35 ± 2 bzw. 17 ± 3 % führen [60].

Geträgerte Butyrophenon-Neuroleptika lassen sich durch direkte Substitution (z.B. isotoper Fluoraustausch) mit allgemein höheren Ausbeuten darstellen [47-49, 54, 60]. Auch hier führt die Aminopolyethermethode wieder zu den höchsten Ausbeuten [60].

Der Aufbau der markierten Butyrophenon-Neuroleptika, beginnend mit der Markierung von Chlorbenzonitril und Nitrobenzonitril, ist zur Synthese von ^{18}F -Haloperidol, ^{18}F -Spiroperidol und ^{18}F -Benperidol angewandt worden [48-50, 54].

Ein weiteres ^{18}F -markiertes, zentral wirkendes Pharmakon, das über eine Aufbaureaktion dargestellt wurde, ist [^{18}F]-Fluorofentanyl, ein Radioligand für Opiatrezeptoren. Ausgehend von der ^{18}F -für- NO_2 Substitution wurde das Produkt nach 2,5 Stunden in ca. 15 %iger Ausbeute dargestellt [61].

2.3 Elektrophile Substitution

Die Fluorierung mit elementarem Fluor zur Synthese monofluorierter aromatischer Verbindungen wird in der präparativen organischen Chemie kaum angewandt. Stattdessen werden die Schiemann-Reaktion [21] oder analoge Reaktionen, wie die Zersetzung von Diazoniumhexafluorophosphaten oder -arsenaten [66, 63], die Wallach-Reaktion [32] und in selteneren Fällen die Thermolyse von Carbonylfluoriden herangezogen [64].

Die große Reaktivität des elementaren Fluors, die leicht zu einer Vielzahl von unerwünschten Nebenprodukten führt, verhindert eine Verbreitung der Direktfluorierung in der präparativen Chemie. So liegen bis heute nur wenige Veröffentlichungen vor, die sich mit einer Anwendung der elementaren Fluorierung in der präparativen organischen Chemie beschäftigen [65-72]. In jüngerer Zeit sind jedoch auch Publikationen über die Substratselektivität und Orientierung in der aromatischen Substitution mit molekularem Fluor erschienen [73, 74]. Die notwendige Kontrolle über die Reaktion wurde dabei durch die Anwendung niedriger Temperaturen (-78°C), Verdünnung des Fluors mit inertem Gas und Durchführung der Reaktion in - gegenüber F_2 - relativ inertem Lösungsmitteln erreicht.

Die elektrophile Fluorierung hat mit der Einführung von den im Vergleich zu elementarem Fluor weniger reaktiven Reagenzien Acetylhypofluorit und Xenondifluorid eine neue Bedeutung erlangt. Acetylhypofluorit wurde 1981 als neues Fluorierungsmittel vorgestellt [75], dessen elektrophile Natur daher rührt, daß im Zuge einer Bindungsumordnung zwischen F_2 und Alkaliacetat das Alkaliion gegen ein Fluoratom aus dem F_2 -Molekül ausgetauscht wird. Damit ist das Fluoratom in der neuen Verbindung formal positiv polarisiert und zeigt ein dementsprechendes chemisches Verhalten [76]. Das Acetylhypofluorit (AcOF) ist leicht flüchtig und kann nach Reaktion von festem Acetat oder einem Acetat/Essigsäure-Addukt in einem Inertgasstrom vom Syntheseort in eine Reaktionslösung transportiert werden [77]. Eine andere Variante sieht die in situ-Umsetzung in

einer Essigsäurelösung vor [78, 79], was sie jedoch auf säureunempfindliche Substrate beschränkt. Die typischen Reaktionen von AcOF umfassen Fluoracetat- und Fluormethyladditionen an ungesättigten Verbindungen sowie Fluorierungen und Acetylierung von elektronenreichen Systemen [80, 81].

Für diese Arbeit von besonderem Interesse ist das Reaktionsverhalten von Acetylhypofluorit gegenüber Aromaten. Der elektrophile Charakter von AcOF wurde von Rozen et al. bereits kurz nach der ersten Vorstellung der Verbindung an aktivierten aromatischen Systemen unter Beweis gestellt [82, 83]. Da der Vorläufer F_2 auch radioaktiv gewonnen werden kann, kommt AcOF auch als ^{18}F -Markierungsreagenz in Betracht.

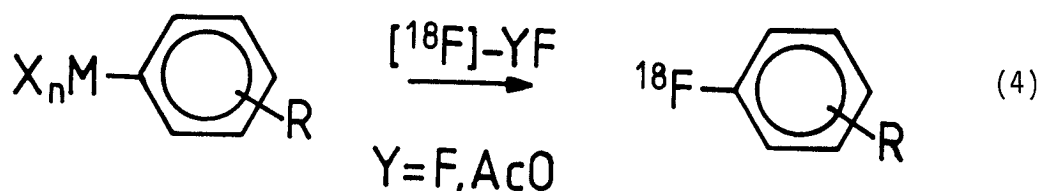
Das Xenondifluorid zeigt ausgesprochen elektrophile Eigenschaften. Es reagiert bei Raumtemperatur mit Benzol in Tetrachlorkohlenstoff in Gegenwart kleiner Mengen HF zu Fluorbenzol mit einer Ausbeute von 68 % [84]. Neben Fluorbenzol wurden fluoriierte Biphenyle als Ergebnis radikalischer Zwischenstufen gefunden. Es zeigte sich überdies, daß bei Fluorierung in CCl_4 ein Katalysator wie HF oder BF_3 zugegen sein muß, um die Xe-F Bindung ausreichend zu polarisieren [85]. Diese Polarisierung kann auch von relativ polaren Lösungsmitteln wie Dichlormethan induziert werden, in denen XeF_2 ebenfalls eine ausreichende Löslichkeit besitzt [86].

Die Reaktion von monosubstituierten Benzolen führt im Falle elektrophil aktivierender Substituenten vorwiegend zu o- und p-Produkten, während deaktivierende Substituenten vorwiegend die Bildung des m-Produktes induzieren [86]. Die chemischen Ausbeuten der monofluorierten Produkte liegen selbst in ausgesprochen oxidationsempfindlichen Systemen noch in mittleren Bereichen (4-Fluor-Produkt aus 1,2-Dihydroxybenzol in 38 %iger Ausbeute) [87]. Über [^{18}F]- XeF_2 als Markierungsvorläufer für aromatische Verbindungen wurde bisher nur in wenigen Veröffentlichungen berichtet [88]. Das [^{18}F]-Xenondifluorid konnte sich bisher als Radiofluorierungsagenz nicht durchsetzen, da seine Herstellung mit erheblichem Aufwand verbunden ist und nur zu geringen Ausbeuten führt. Bezüglich seiner Eigenschaften als Fluorierungsmittel zeigt das Xenondifluorid jedoch alle Voraussetzungen für ein allgemein anwendbares Reagenz zur Markierung von Aromaten mit ^{18}F .

Die ^{18}F -Markierung mit elektrophilen Fluorspezies hat gegenüber der nukleophilen Substitution mit $^{18}F^-$ den Vorteil, daß sie mit Aromaten sehr unterschiedlicher Elektronendichte abläuft. Es sind jedoch selbst bei Kühlung der

Reaktionslösung, insbesondere bei Verwendung von elementarem Fluor, eine Vielzahl von Nebenreaktionen möglich, die eine erhebliche Absenkung der Substitutionsausbeuten zur Folge haben können. Weiterhin sorgt die in der Regel auftretende Isomerenbildung bei H-Substitutionen für eine zusätzliche Schwierigkeit bei der Reinigung des gewünschten markierten Produktes.

Eine Verbesserung wurde in diesem Punkt durch Einführung von metallorganischen Abgangsgruppen, die meist eine regiospezifische Synthese erlauben, erreicht (siehe Gleichung 4).



Die Durchführung der Fluordemetallierung an einfachen Modellverbindungen in einem verhältnismäßig inerten Solvens bei tiefen Temperaturen (-78°C) führt in vielen Fällen zu recht hohen, in einigen Fällen sogar quantitativen Ausbeuten [89]. Anders als bei der Radiofluorierung mit $[^{18}\text{F}]\text{-F}_2$ können die Reaktionen mit $[^{18}\text{F}]\text{-AcOF}$ aufgrund der geringeren Reaktivität bei nur mäßiger Kühlung oder sogar ohne Kühlung durchgeführt werden. Obwohl AcOF das mildere Reagenz darstellt, wurden mit AcOF unter den Bedingungen der Radiofluorierung keine allgemein höheren Ausbeuten bei der Demetallierung erreicht (siehe Tabelle 3 und 4). Die höheren Ausbeuten wären durch eine Unterdrückung von Nebenreaktionen aufgrund der geringeren Reaktivität von AcOF im Vergleich zu F_2 denkbar.

Tabelle 3: Fluordemetallierung von Benzolderivaten
mit $[^{18}\text{F}]\text{-F}_2$ in Freon-11 bei -78°C

Abgangsgruppe	Substituent	chemische Ausbeute in %	Nebenprodukte	Lit.
n-Bu ₃ Sn	H	38		[90]
Phe ₃ Sn		8		
Me ₃ Si	p-OMe	19,8	13 % H-Substitution	[91]
	p-Me	22,4	3,2 % Benzylfluorid	
	p-F	30,4		

Abgangs- gruppe	Substituent	chemische Ausbeute in %	Nebenprodukte	Lit.
Me ₃ Si	H	23		[91]
	p-Br	10,2		
	p-CF ₃	2,4		
Me ₃ Ge	p-OMe	35,4	16 % H-Substitution	
	p-Me	40,6	4,4 % Benzylfluorid	
	p-F	55,8		
	H	40,4		
	p-Br	24,8		
	p-CF ₃	10,4		
	p-OMe	70,4	11,6 % H-Substitution	
Me ₃ Sn	p-Me	78,4	5,6 % Benzylfluorid	
	p-F	73,8		
	H	64,4		
	p-Br	34,2		
	p-CF ₃	35		
Me ₃ Si	H	20		[92]
Me ₂ BuSi	H	21		
Phe ₂ MeSi	H	14		
Me ₃ Si	p-CN	14		
	p-Cl	14		
n-Bu ₃ Sn	m,p-OMe	56		[89]
	p-OMe	72		
	p-Me	82		
	m-Me	58		
	o-Me	54		
	H	72		
	p-Cl	95		
	p-F	95		
Me ₃ Si	H	12	13 % H-Substitution	[93]
	p-COMe	27	8 % "	
	p-Br	29	8 % "	

Tabelle 4: Fluordemetallierungen von Benzolderivaten
mit [^{18}F]-AcOF in Freon-11 bei 0°C

Abgangs- gruppe	Substituent	chemische Ausbeute in %	H-Substitution in %	Lit.
Me_3Si	H	5	6	[93]
	p-Cl	7	4	
	p-Br	14	11	
	p-Me	5	7	
	p-OMe	2	6	
	p-COMe	8	6	
	p-OCOMe	3	10	
	p-SiMe ₃	10	4	
	p-CONHCH ₂ COOH	12		
SiF_5K_2	H	12		
	p-Me	18		
$n\text{-Bu}_3\text{Sn}$	m,p-OMe	68		[89]
	p-OMe	78		
	p-Me	72		
	m-Me	71		
	o-Me	57		
	H	72		
	p-Cl	68		
	p-F	73		
Me_3Sn	p-OMe	66 (38*)	6 (7,4*)	[91]
	H	68		
	p-CF ₃	36		
Me_3Ge	H	8,5		
Me_3Si		3,5		

*) Dichlormethan als Lösungsmittel

Die Ausbeuten in Tabelle 3 und 4 stellen chemische Ausbeuten dar. Die radiochemischen Ausbeuten betragen im Fall von $[^{18}\text{F}]\text{-F}_2$ (Tabelle 3) nur 50 % der chemischen Ausbeute, da aus jedem $[^{18}\text{F}]\text{-F}_2$ -Molekül, das mit dem Substrat reagiert, nur ein Fluoratom eine aromatische Bindung eingeht, d.h. nur 50 % der radioaktiven Fluoratome können maximal eingebaut werden.

Wenn man von einfachen Modellverbindungen auf die metallsubstituierten Vorläufer für komplexere ^{18}F -Radiopharmaka übergeht, so sieht man sich einem erheblichen präparativen Aufwand zur Darstellung und Reinigung des Vorläufers gegenüber. Die nach Reaktion mit $[^{18}\text{F}]\text{-F}_2$ oder $[^{18}\text{F}]\text{-AcOF}$ anfallende Hydrolyse der nicht reagierten Metallverbindung und die eventuelle Abspaltung der Schutzgruppen reduziert die radiochemische Ausbeute gegenüber den Ergebnissen von vergleichbaren Modellverbindungen. Daher ist es verständlich, wenn die Fluordemetallierung zur Radiopharmakonsynthese bisher auf wenige Ausnahmen beschränkt blieb [94-96].

Die Hauptanwendung der ^{18}F -Markierung von Aromaten mit elektrophilen Fluorspezies galt bisher aromatischen Aminosäuren. Hier ist insbesondere L-Dopa von Interesse, das als Vorläufer des Neurotransmitters Dopamin die Blut-Hirnschranke überwinden kann. Diese Eigenschaft besitzt auch 6-Fluordopa [97]. Durch geeignete Wahl von Schutzgruppen, Lösungsmitteln und eventueller Zugabe von Lewis-Säuren versuchte man bei der Synthese die Entstehung von $[6\text{-}^{18}\text{F}]\text{-Fluordopa}$ zu begünstigen und so auf die aufwendige Einführung von speziellen Abgangsgruppen wie Trimethylzinn verzichten zu können. Durch die unspezifische Reaktion des Fluorierungsmittels bezüglich der Position am aromatischen Ring ergeben sich dann allerdings erhebliche Trennprobleme, die für 2-, 5- und 6-Fluordopa bisher noch nicht befriedigend bewältigt werden konnten.

Grundlegende Arbeiten bezüglich der ^{18}F -Fluordopasynthese wurden vor allem von Firnau et al. durchgeführt [98-100]. Aus diesem Arbeitskreis stammt auch die einzige Arbeit zur $[^{18}\text{F}]\text{-Markierung}$ von aromatischen Radiopharmakavorläufern mit $[^{18}\text{F}]\text{-XeF}_2$ [101]. Als vorteilhaftestes Lösungsmittel bei der Direktfluorierung mit $[^{18}\text{F}]\text{-F}_2$ erwies sich wasserfreier Fluorwasserstoff, in dem 6-Fluordopa als Hauptprodukt gebildet wird. In allen anderen Lösungsmitteln dominiert das 2-Produkt. In Fluorwasserstoff liegt möglicherweise ein spezieller Reaktionsmechanismus vor, für den es jedoch bis heute keine befriedigende Erklärung gibt [102].

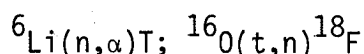
Weitere Studien zur ^{18}F -Markierung von Dopa mit $[^{18}\text{F}]\text{-F}_2$ und $[^{18}\text{F}]\text{-AcOF}$ sind von Diksic et al. durchgeführt worden (F_2 : [103] / AcOF : [104]). Hier entsteht $[6\text{-}^{18}\text{F}]\text{-Fluordopa}$ über die Fluorierung der als Carbonat geschützten Vorstufe. Hierbei konnte erstmals allein durch Einführung einer geeigneten Schutzgruppe ein isomerenreines Produkt (6-Isomer) erhalten werden [104]. Adam et al. bemühten sich ebenfalls, in einer systematischen Untersuchung zur Variation der Schutzgruppen an den phenolischen Hydroxygruppen zu einer $[6\text{-}^{18}\text{F}]\text{-Fluordopa}$ -Synthese mit günstigem Isomerenverhältnis zu gelangen [105]. Unter den untersuchten Schutzgruppen erwiesen sich vor allem solche als günstig, die aus einer stark aktivierenden Gruppe an C-3 (z.B. $-\text{OMe}$) und einer schwach aktivierenden Gruppe an C-4 (z.B. OCOMe) bestanden. Das Derivat O-Methyl-N-acetyl-(3-methoxy-4-acetoxyphenyl)-alaninat konnte als Ergebnis dieser Studie routinemäßig in Essigsäure mit $[^{18}\text{F}]\text{-AcOF}$ in 8 %iger Ausbeute zu $[6\text{-}^{18}\text{F}]\text{-Fluordopa}$ umgesetzt werden, wobei praktisch kein $[5\text{-}^{18}\text{F}]\text{-Fluordopa}$, aber $[2\text{-}^{18}\text{F}]\text{-Fluordopa}$ als Nebenprodukt entstand [106].

Die Fluordemetallierung wurde bisher in zwei Fällen zur Darstellung von reinem $[6\text{-}^{18}\text{F}]\text{-Fluordopa}$ eingesetzt. Dabei handelte es sich einerseits um die Fluor-desilylierung mit $[^{18}\text{F}]\text{-F}_2$ [94] und andererseits um die Fluordemercurierung mit $[^{18}\text{F}]\text{-AcOF}$, wobei die letztere Methode die bisher höchste Ausbeute für $[6\text{-}^{18}\text{F}]\text{-Fluordopa}$ (36 %) liefert [95].

Weitere Anwendungen zur ^{18}F -Markierung über Reaktionen von $[^{18}\text{F}]\text{-F}_2$ und $[^{18}\text{F}]\text{-AcOF}$ mit aromatischen Vorläufern stellen die Synthesen von $[4\text{-}^{18}\text{F}]\text{-Fluorphenylalanin}$ über die Fluordestannylierung mit $[^{18}\text{F}]\text{-F}_2$ [96], von $[2\text{-}^{18}\text{F}]\text{-}$ und $[4\text{-}^{18}\text{F}]\text{-Fluormetaraminol}$ mit $[^{18}\text{F}]\text{-AcOF}$ [107] und von $[4\text{-}^{18}\text{F}]\text{-}$ und $[6\text{-}^{18}\text{F}]\text{-Fluormelatonin}$ bzw. $[4\text{-}^{18}\text{F}]\text{-}$ und $[6\text{-}^{18}\text{F}]\text{-Fluorserotonin}$ mit $[^{18}\text{F}]\text{-F}_2$ [108] dar.

3 Zur Produktion von Fluor-18

Neben einer Reihe von Kernreaktionen, die die Produktion von Fluor-18 mit einem Teilchenbeschleuniger erlauben, ist das Radionuklid auch über die folgende neutroneninduzierte Reaktionskette in Kernreaktoren darstellbar:



Die erste Teilreaktion hat einen sehr hohen Wirkungsquerschnitt (936 barn), so daß neben dem Fluor-18 noch größere Mengen Tritium entstehen, die vor der Weiterverarbeitung der Fluoraktivität von dieser abgetrennt werden müssen. Lithium liegt in Form von Carbonat oder Hydroxid-Hydrat in der Bestrahlungssonde vor. Aus Gründen der Selbstabsorption und des thermischen Verhaltens der Sonde jedoch in sehr dünner Schicht. Die Masse der zu bestrahlenden Lithiumverbindung ist damit in der Praxis auf etwa 2 g begrenzt. Die erreichbare Aktivität liegt dann bei einer Neutronenflußdichte von $10^{13} \text{ s}^{-1} \text{ cm}^{-2}$ und 30 min Bestrahlungsdauer bei höchstens etwa 370 MBq (10 mCi)/Probe. Alle Aufarbeitungsmethoden [109-113], die von Fluor-18 aus Kernreaktoren ausgehen, stellen die Fluoraktivität in einer nukleophilen Form zu Verfügung.

Demgegenüber ist es bei der Nuklidproduktion in einem Beschleuniger möglich, das Fluor-18 sowohl in nukleophiler als auch elektrophiler Form herzustellen. Eine Übersicht über die in Frage kommenden Kernreaktionen gibt Tabelle 5:

Tabelle 5: Kernreaktionen zur Produktion von Fluor-18

Reaktion	Schwelle in MeV	Q- Wert [MeV]	$\sigma(\text{max})$ in mb	E bei $\sigma(\text{max})$ in MeV	Lit.
${}^{16}\text{O}({}^3\text{He},\text{p}){}^{18}\text{F}$	0	2,3	400	8	[114]
${}^{16}\text{O}({}^3\text{He},\text{n}){}^{18}\text{Ne} \rightarrow {}^{18}\text{F}$	3,8	-3,2	-	-	[114, 115]
${}^{16}\text{O}(\alpha,\text{pn}){}^{18}\text{F}$	23,2	-18,5	260	36	[114]
${}^{16}\text{O}(\alpha,2\text{n}){}^{18}\text{Ne} \rightarrow {}^{18}\text{F}$	29,7	-23,8	-	-	[114, 116]
${}^{18}\text{O}(\text{p},\text{n}){}^{18}\text{F}$	2,5	-2,4	700	5	[114]
${}^{20}\text{Ne}(\text{d},\alpha){}^{18}\text{F}$	0	2,8	115	6	[114, 118, 119]
${}^{19}\text{F}(\text{p},\text{pn}){}^{18}\text{F}$	11	-10,4	125	20,5	[120]

Reaktion	Schwelle in MeV	Q- Wert [MeV]	$\sigma(\max)$ in mb	E bei $\sigma(\max)$ in MeV	Lit.
$^{19}\text{F}(p,2n)^{18}\text{Ne} \rightarrow ^{18}\text{F}$	15,9	-15,2	-	-	
$^{20}\text{Ne}(^3\text{He},\alpha p)^{18}\text{F}$	3,1	-2,7	220	18,9	[114]
$^{20}\text{Ne}(^3\text{He},\alpha n)^{18}\text{Ne} \rightarrow ^{18}\text{F}$	9,1	-7,3	30	-	[114, 118]
$^{16}\text{O}(t,n)^{18}\text{F}$	0	1,3	370	7	[114]
$^{20}\text{Ne}(p,2pn)^{18}\text{F}$	24,5	-23,3	-	-	[117]

Bremsstrahlunginduzierte Reaktionen:

$^{19}\text{F}(\gamma,n)^{18}\text{F}$	10,4	-10,4	3,5	125	[121, 122]
$^{20}\text{Ne}(\gamma,pn)^{18}\text{F}$	23,3	-23,3	0,5	125	
$^{20}\text{Ne}(\gamma,2n)^{18}\text{Ne} \rightarrow ^{18}\text{F}$	28,5	-28,5	-	-	
$^{23}\text{Na}(\gamma,n)^{22}\text{Na}$	20,9	-20,9	0,3	125	

Die Kernreaktionen, die von Fluor-19 ausgehen, führen naturgemäß zu geträgerten Produkten. Aufgrund brauchbarer Ausbeuten sind sie jedoch für Tracerexperimente von gewissem Interesse. Die Photoreaktionen sind für praktische Anwendungen uninteressant, da selbst mit energiereichen γ -Quanten nur geringe Ausbeuten zu erwarten sind. Die α -induzierten Reaktionen als auch die (p,2pn)-Reaktion am ^{20}Ne erfordern Beschleuniger, die α -Energien von bis zu 40 MeV erreichen. Die geringe Verbreitung dieser Maschinen schränkt die Anwendung der Hochenergiekernreaktionen jedoch ein. Die Tritonenreaktion mit Sauerstoff-16 ist praktisch nicht von Interesse, da hier mit massiven Tritiumkontaminationen des Beschleuniger- und Targetsystems zu rechnen ist.

Für die Routineproduktion von Fluor-18 bleiben deshalb vor allem die Reaktionen von ^3He am ^{16}O und ^{20}Ne , die Reaktionen von Deuteronen am ^{20}Ne und von Protonen mit ^{18}O . Die ^3He induzierten Reaktionen haben wegen der relativ kleinen Wirkungsquerschnitte die geringste Bedeutung (vgl. Abbildung 1).

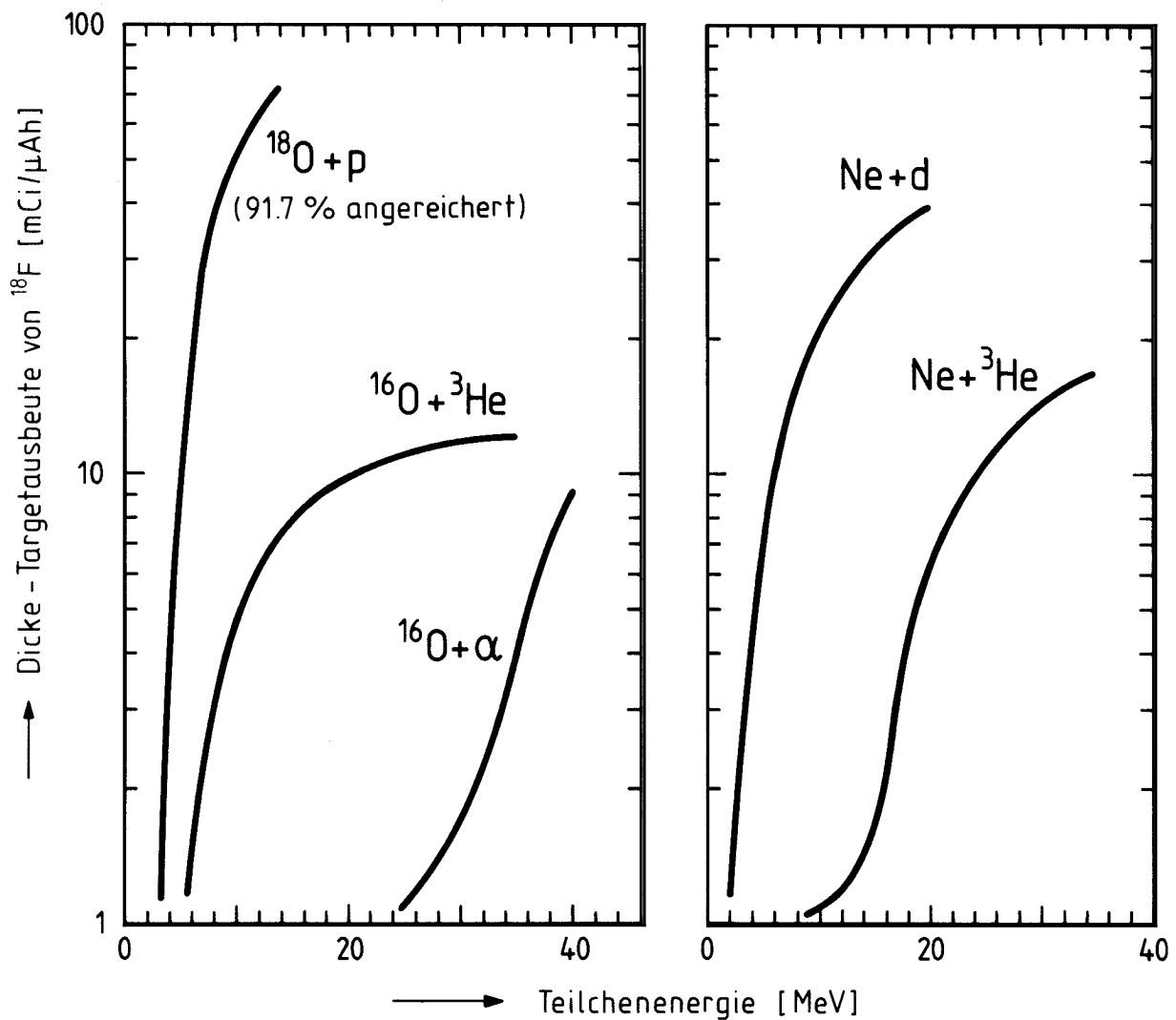


Abbildung 1: Theoretische Dicke-Target-Ausbeute von ^{18}F für verschiedene Kernreaktionen an Sauerstoff und Neon [5]

Zur Produktion wasserfreier Vorläufer ist bisher überwiegend das Neontarget verwendet worden. ^{18}F wird darin entweder als $[^{18}\text{F}]\text{-F}_2$ oder $[^{18}\text{F}]\text{-HF}$ erhalten, je nachdem ob das Targetgas H_2 oder F_2 in Spuren enthält. Die spezifische Aktivität des $[^{18}\text{F}]\text{-F}_2$ wird im ersten Falle durch die Menge des zugesetzten Fluors begrenzt. Detaillierte Studien über die Targetbedingungen

der $[^{18}\text{F}]\text{-F}_2$ Produktion via $^{20}\text{Ne}(\text{d},\alpha)$ bezüglich Druck, d-Strahlstrom und F_2 -Trägermenge [123] und Auswirkungen von Verunreinigungen im Targetgas wie CO_2 und N_2 [124] wurden durchgeführt. Die ^{18}F -Produktion in Neon hat sich heute als Routinemethode für die Produktion von $[^{18}\text{F}]\text{-F}_2$ durchgesetzt. Demgegenüber hat die protoneninduzierte Darstellung über $[^{18}\text{O}]\text{-O}_2$ [125] trotz hoher Produktionsraten hier nur wenig Bedeutung erlangt. Ein Grund hierfür ist der hohe Preis des angereicherten $[^{18}\text{O}]\text{-Sauerstoffs}$, der bei häufiger Verwendung der Bestrahlung eine Rückgewinnung aus dem Targetgas erforderlich macht.

Die Produktion von trägerfreiem H^{18}F durch Deuteronenbestrahlung eines Ne/H_2 -Gemisches gestaltet sich technisch problematisch, da die Entfernung des HF aus der Targetkammer nur durch Ausheizen bewerkstelligt werden kann. Dabei werden in der Regel keine reproduzierbaren Ausbeuten erreicht, womit die H^{18}F -Produktion für die Routineproduktion praktisch ungeeignet ist. Zwei Vorgehensweisen zur H^{18}F -Gewinnung sind beschrieben:

1. Produktion von ^{18}F über die $^{20}\text{Ne}(\text{d},\alpha)^{18}\text{F}$ Kernreaktion ohne Zusatz von H_2 zum Targetgas in vorzugsweise Cu- oder W-Kammern und Ausspülen der Aktivität mit 10% H_2 in Ne bei 320 °C nach der Bestrahlung [126].

2. Bestrahlen eines H_2/Ne -Gemisches in einem Target aus Inconel 600 und Ausheizen nach der Bestrahlung bei Temperaturen bis über 700 °C im Helium- bzw. Wasserstoffstrom [127,128].

Zur Erzeugung von $^{18}\text{F}_{\text{aq}}^-$ wird die $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})$ -Reaktion in H_2^{18}O mit Erfolg herangezogen. Untersuchungen zur Auslegung von H_2^{18}O -Targets haben gezeigt, daß mit Hilfe dieser Kernreaktion 50 GBq-Mengen $[^{18}\text{F}]\text{-Fluorid}$ produziert werden können [129-131]. Bei häufiger Bestrahlung kann das eingesetzte ^{18}O -angereicherte Wasser zurückgewonnen, gereinigt und wieder eingesetzt werden. Kationische Verunreinigungen aus dem Targetwandmaterial können hier jedoch zu Störungen bei der anschließenden nukleophilen Fluorierung führen [131]. Als alternative unproblematischere Methode wird auch die Erzeugung von $[^{18}\text{F}]\text{-Fluorid}$ über die $^{20}\text{Ne}(\text{d},\alpha)$ -Reaktion mit H_2O -Waschung der Targetwand nach der Bestrahlung benutzt [128].

4 Problemstellung

Der Positronenstrahler Fluor-18 spielt für die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) eine dominierende Rolle als Markierungsisotop für Radiopharmaka. Da viele potentielle Radiopharmaka aromatische Teilstrukturen enthalten, ist die Entwicklung von Verfahren zur aromatischen ^{18}F -Markierung von besonderem Interesse.

Alle elektrophilen Verfahren gehen letztlich von $[\text{}^{18}\text{F}]\text{-F}_2$ aus und führen deshalb bisher nur zu geringen spezifischen Aktivitäten der markierten Produkte. Es sollte deshalb zunächst ein Target entwickelt werden, das die Darstellung von $[\text{}^{18}\text{F}]\text{-F}_2$ oder anderer elektrophiler Fluor-18-Spezies mit einer möglichst hohen spezifischen Aktivität erlaubt. Hierzu sollte eine Optimierung der Bestrahlungsparameter vorgenommen werden.

Nach der Entwicklung und Charakterisierung eines geeigneten Targets zur Produktion elektrophiler Spezies wie $[\text{}^{18}\text{F}]\text{-F}_2$ und $[\text{}^{18}\text{F}]\text{-CH}_3\text{CO}_2\text{F}$ mit genügend hoher spezifischer Aktivität, sollte die Reaktivität und Selektivität dieser Fluorierungsmittel gegenüber einfachen aromatischen Modellverbindungen (monosubstituierte Benzole) unter den Bedingungen der Radiofluorierung (Umsatz im μmol -Bereich bei kurzen Reaktionszeiten) systematisch untersucht und miteinander verglichen werden. Dabei sollte neben den Substituenten der Substrate auch die Polarität der verwendeten Lösungsmittel über einen weiten Bereich variiert und die Auswirkung von Lewis-Säuren auf das Reaktionsgeschehen untersucht werden. Die radiochromatographische Analyse sollte sich vor allem auf die ^{18}F -für-H-Substitution sowie im Falle von Halogenbenzolen auf die Ipso-Substitution konzentrieren.

Die sich daraus ergebenden Aussagen bezüglich Ausbeute und Orientierung der aromatischen Fluorierung in Abhängigkeit von Substituent und Lösungsmittel sollten sodann auf die ^{18}F -Markierung aromatischer Aminosäuren übertragen werden. Aufgrund ihrer Rolle im Hirnstoffwechsel und ihrer strukturellen Ähnlichkeit mit den Modellsubstraten standen hierfür vor allem Phenylalanin und seine Derivate wie Tyrosin und Dopa zur Verfügung.

Da die nukleophile Substitution ausgehend von [^{18}F]-Fluorid grundsätzlich zur praktisch trägerfreien Markierung herangezogen werden kann, sollten schließlich verschiedene Varianten der Dediazonierung untersucht werden. Im Hinblick auf die bisher nur unzureichenden Ergebnisse der praktisch trägerfreien ^{18}F -Fluorierung mittels Schiemann-Reaktion oder Triazenzersetzung sollte vor allem die Dediazonierung von Diazoniumbenzocarboxylaten und Benzoldiazoniumhexafluorophosphaten bezüglich ihrer praktischen Anwendbarkeit zur Präparation von ^{18}F -Radiopharmaka hoher spezifischer Aktivität geprüft werden.

B DURCHFÜHRUNG

1 Erzeugung der ^{18}F -Spezies

1.1 Herstellung von $[^{18}\text{F}]\text{-F}_2$, $[^{18}\text{F}]\text{-AcOF}$ und $[^{18}\text{F}]\text{-XeF}_2$

Zur Erzeugung von $[^{18}\text{F}]\text{-F}_2$ wurde in dieser Arbeit die $^{20}\text{Ne}(\text{d},\alpha)^{18}\text{F}$ -Reaktion genutzt. Die Bestrahlungen wurden am Kompaktzyklotron CV 28 der KFA-Jülich durchgeführt. Das Target bestand aus einem einseitig offenen Metallzylinder (Ni, Inconel 600 oder nickelbeschichteter Stahl). Seine innere Länge betrug 10 cm und sein innerer Durchmesser 2,2 cm. Für Versuche zur Erhöhung der spezifischen Aktivität über die Minimierung des Targetkammervolumens wurde der Durchmesser zwischen 0,5 und 2,2 cm variiert. Die Strahleintrittsöffnung wurde durch einen Kollimator mit Graphitabschirmung auf 1 cm verringert. Das Strahleintrittsfenster bestand aus zwei Metallfolien (25 μm Nb (Vakuumseite) und 50 μm Havar (Targetseite)), die durch einen Heliumstrom (4 bar, 4 $^{\circ}\text{C}$) zwischen den Fenstern gekühlt wurden (Abbildung 2). Zur Beobachtung des Teilchenstrahls war vakuumseitig vor dem Fenster eine Monitorfolie (Nb, 7 μm) angebracht. Das Glühen, das durch die lokale Erhitzung beim Durchtritt des Teilchenstrahles erzeugt wurde, gab via TV-Endoskopie Auskunft über die Lage des Strahls vor dem Eintritt ins Target. Zum Betrieb des Targets wurde die Targetkammer auf 10^{-2} mbar evakuiert und anschließend mit Fluor (1 % F_2 in Ne) bis auf 4 bar gefüllt. Darauf wurde der Druck mit reinem Neon bis auf 18 bar erhöht. Zur Messung des Strahlstroms war das gesamte Targetsystem elektrisch isoliert am Strahlrohr angeflanscht. Während des Betriebes wurde die Targetkammer von außen mit Preßluft (20 $^{\circ}\text{C}$) gekühlt. Die Energie des d^+ -Strahles betrug vor dem Durchtritt durch das Fenster 14 MeV und verlor beim Durchtritt etwa 2,75 MeV. Damit ergibt sich eine maximal mögliche Sättigungsausbeute von 910 MBq/ μAh (24,6 mCi/ μAh) ^{18}F . Zur Gewinnung des $[^{18}\text{F}]\text{-F}_2$ aus dem Target wurde der Gasinhalt nach der Bestrahlung über ein Nadelventil in eine Lösung mit dem Substrat entspannt (40 ml/min). Das Reaktionsgefäß (Glas, 10 cm (L) x 1,2 cm (D)) wurde zu diesem Zweck ferngesteuert (pneumatisch) über einen O-Ring-Kugelschliff gasdicht mit dem Targetsystem verbunden. Die Aktivität wurde über ein 1/16 inch Teflonleitung bis auf den Boden des Gefäßes geleitet. Eventuell nicht absorbierte Aktivität wurde in einer nachgeschalteten Gaswaschflasche mit einer 5 %igen

KOH-Lösung zurückgehalten. Zur Umwandlung von $[^{18}\text{F}]\text{-F}_2$ in $[^{18}\text{F}]\text{-AcOF}$ konnte in das Leitungssystem zwischen Target und Reaktionsgefäß eine mit einem feinkörnigen Gemisch von Essigsäure und Kaliumacetat (1:2) gefüllte Glassäule (6(D) x 40(L) mm, Teflonfritten vorn und hinten) zwischen-geschaltet werden (vgl. [77]) (Abbildung 2).

Zur Erzeugung von $[^{18}\text{F}]\text{-XeF}_2$ wurden Spuren von Xenondifluorid mit reinem Neon in die Targetkammer gespült und wie oben bestrahlt und anschließend der Markierungsreaktion zugeführt. Etwa 100 mg XeF_2 wurden vor der Be-strahlung in einen als Waschflasche ausgelegten Stahlbehälter (100 (L) x 12 (D) mm) deponiert. Dieser wurde unmittelbar vor dem Target in der Neonzuführungsleitung angebracht (Abbildung 3). Bevor der Träger in das Target gespült wurde, mußte das Target sowie die zuführende Neonleitung durch Evakuieren auf 10^{-2} mbar von gasförmigen Verunreinigungen befreit werden. Das Vorratsgefäß mit dem XeF_2 -Träger wurde während dieser Proze-dur auf -78°C gekühlt, um Verluste zu vermeiden. Nach dem wiederholten Evakuieren und Begasen mit Neon wurde der Vorratsbehälter mit dem Xenon-difluorid aufgetaut und mit Neon solange durchspült, bis sich im Target ein Druck von 18 bar aufgebaut hatte. Nach Absperren der Neonversorgungs-leitung von der Targetkammer war das Target bereit zur Bestrahlung.

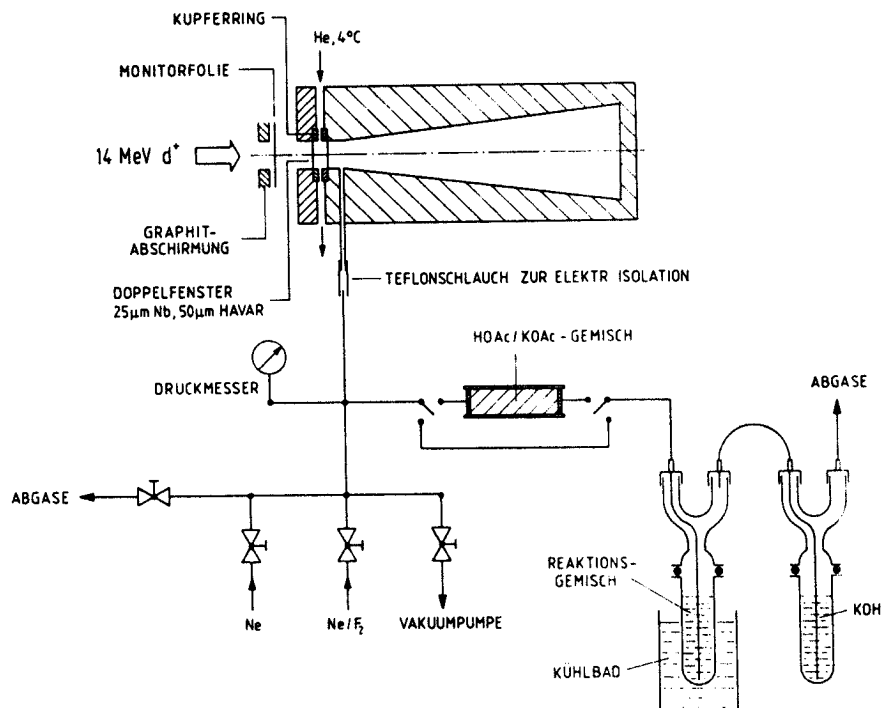


Abbildung 2: Schema des Targets zur Produktion von $[^{18}\text{F}]\text{-F}_2$ und $[^{18}\text{F}]\text{-AcOF}$

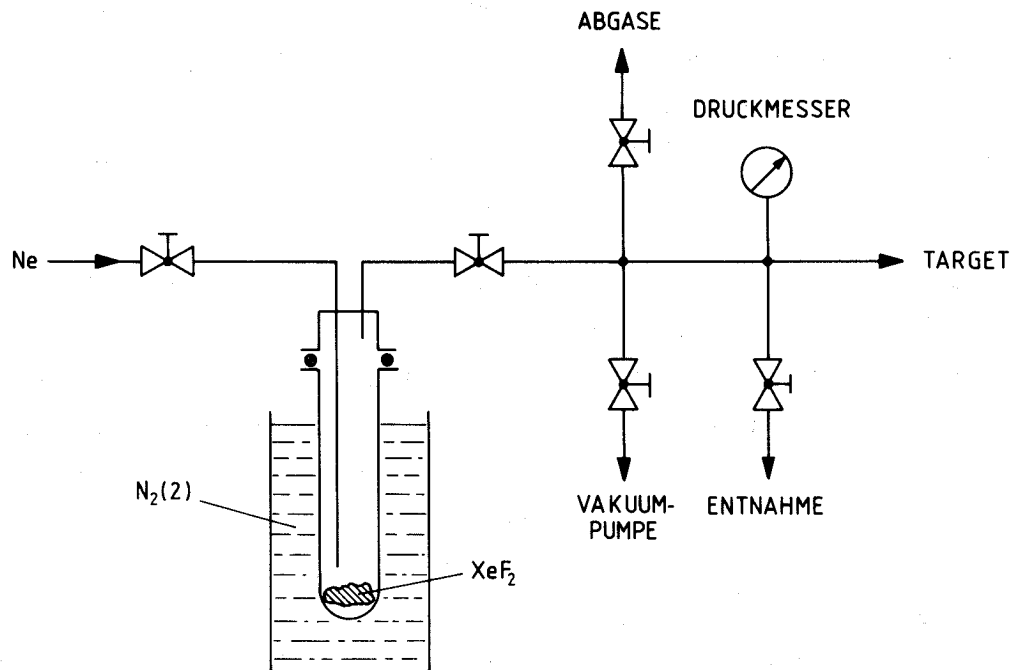


Abbildung 3: Schematische Darstellung der Apparatur zur Beschickung des Targets mit XeF_2

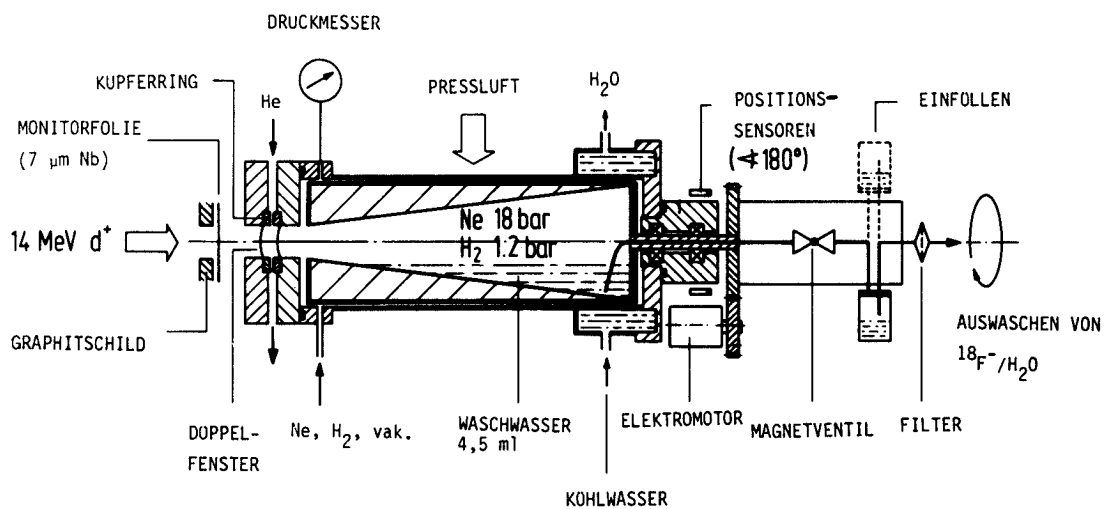


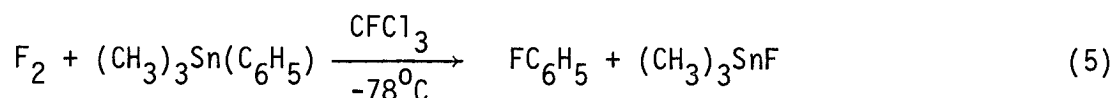
Abbildung 4: Querschnitt des $^{18}\text{F}^-$ -Targets [aus 128]

1.2 Herstellung von $^{18}\text{F}_{\text{aq}}^-$:

Das $[^{18}\text{F}]$ -Fluorid wurde ebenfalls über die $^{20}\text{Ne}(\text{d},\alpha)^{18}\text{F}$ -Reaktion hergestellt. Das verwendete Target war ein konisch ausgedrehter Zylinder aus Inconel 600 (1,3 - 2,8 (D) x 10 (L) cm) mit doppeltem He-gekühlten Fenster (siehe Abbildung 4). Die Füllung der Targetkammer bestand hier aus reinem Neon. Das Neon mußte zur Gewinnung der trägerfreien Aktivität vor der Bestrahlung bei -78°C mit Molekularsieb von Freonen (F-11, -12 und -113) gereinigt werden. Die Bestrahlung wurde bei einem Strahlstrom von $25\text{ }\mu\text{A}$ durchgeführt. Nach der Bestrahlung wurde die Targetkammer evakuiert und durch den Unterdruck 4,5 ml Wasser in die Kammer gesaugt. Die an der Wand haftende Aktivität löste sich nach ferngesteuerter Rotation des Target in dem Wasser und konnte darauf mit Neon aus dem Target herausgedrückt werden. Bei der ersten Auswaschung wurden so zwischen 60 und 70 % der entstandenen Aktivität aus dem Target gewonnen. Das Targetwaschwasser war nahezu frei von Verunreinigungen aus dem Wandmaterial (Ni, Cu) oder dem Fenster (Ni, Co, Cr, Fe, Mo, Mn): Ni und Cu je 0,1 ppm, Rest unter der Erfassungsgrenze. Die Aktivität lag nach einstündiger Bestrahlung bei 7,4 GBq (200 mCi) und die spezifische Aktivität war größer als $3,7 \times 10^{14}\text{ Bq/mmol}$ (10^4 Ci/mmol).

1.3 Bestimmung der nutzbaren spezifischen ^{18}F -Aktivität.

Grundlage zur Berechnung der spezifischen Aktivität des erzeugten $[^{18}\text{F}]\text{-F}_2$ ist die Fluordemetallierung von Trimethylphenylzinn (Gleichung 5):



Da diese Reaktion nur mit F_2 und nicht mit anderen Fluorspezies wie etwa HF , CF_4 oder NF_3 ablaufen kann, ist die Menge des entstandenen Fluorbenzols auch ein proportionales Maß für die Menge des am Ende der Bestrahlung verfügbaren elementaren Fluors. Das $[^{18}\text{F}]$ -Fluorbenzol wurde durch Extraktion aus der Reaktionslösung gewonnen und radiochromatographisch abgetrennt. Im einzelnen wurde so verfahren, daß das $[^{18}\text{F}]$ -Fluorbenzol aus dem sich ergebenden Reaktionsgemisch (5 ml) nach der Fluorierung durch Schütteln in einer 2-phasigen Mischung aus 5 ml Chloroform und 5 ml 3 %iger Natriumcarbonatlösung vorgereinigt wurde und damit zusammen mit wenig nicht umgesetztem und hydrolisiertem Trimethylzinn in einer Chloroform/Freon-11-

Lösung vorlag. Von dieser Lösung wurde eine definierte Menge radiogas-chromatographisch analysiert. Auf diese Weise wurde die Masse und die Aktivität des entstandenen F-18-Fluorbenzols in diesem Aliquot bestimmt. Aus diesen Daten wiederum konnte die spezifische Aktivität ermittelt werden. Außerdem konnte durch Vergleich der so bestimmten Aktivität des [^{18}F]-Fluorbenzols mit der Gesamtaktivität eines weiteren Aliquots die radiochemische Ausbeute erhalten werden. Über die radiochemische Ausbeute des [^{18}F]-Fluorbenzols ließ sich die Gesamtmenge des aus dem Target gewinnbaren [^{18}F]- F_2 ableiten. Diese lag im Mittel bei 80 % der vor der Bestrahlung ins Target gebrachten Trägermenge.

1.4 Optimierung des [^{18}F]- F_2 -Targets

Im Hinblick auf die Erzeugung elektrophiler ^{18}F -Spezies möglichst hoher spezifischer Aktivität ist die Optimierung eines geeigneten Targets von allgemeinem Interesse. Alle Untersuchungen in dieser Arbeit basieren auf der $^{20}\text{Ne}(\text{d},\alpha)^{18}\text{F}$ Kernreaktion.

Während der Bestrahlung entstehen im Gasraum des Targets Fluoratome mit einer Gesamtmasse in der Größenordnung von 100 pg (3,7 GBq = 100 mCi entsprechen einer Masse von ca. 106 pg). Um eine nahezu vollständige Adsorption der Aktivität an der Targetwand zu vermeiden, muß dem Targetgas inaktives elementares Fluor als Rückhalteträger beigemischt werden. Durch Austausch von radiogenem Fluor mit zugesetztem F_2 wird daher nur ein der Verdünnung entsprechender ^{18}F -Anteil an der Targetinnenwand adsorbiert. Der Rest bleibt in der Gasphase und ist damit der weiteren Nutzung zugänglich. Die Forderung nach möglichst hoher spezifischer Aktivität kann mit der Minimierung der zugesetzten Trägermenge im Targetgas erfüllt werden, da die spezifische Aktivität im wesentlichen durch die eingesetzte Trägermenge an F_2 determiniert wird. Die relative Menge der aus dem Target gewinnbaren Aktivität steigt jedoch mit zunehmender Trägermenge im Target monoton an. Eine hohe Aktivitätsausbeute ist wünschenswert, um die Verluste während der nachfolgenden Arbeiten und aus dem physikalischen Zerfall bis zur Applikation des Radiopharmakons zu kompensieren. Eine Auftragung der Aktivität bzw. spezifischen Aktivität des aus dem Target gewonnenen [^{18}F]- F_2 gegen den Fluorgehalt im Targetgas zeigt dieses gegenläufige Verhalten (Abbildung 5 und Abbildung 6). Unter einem Fluorgehalt

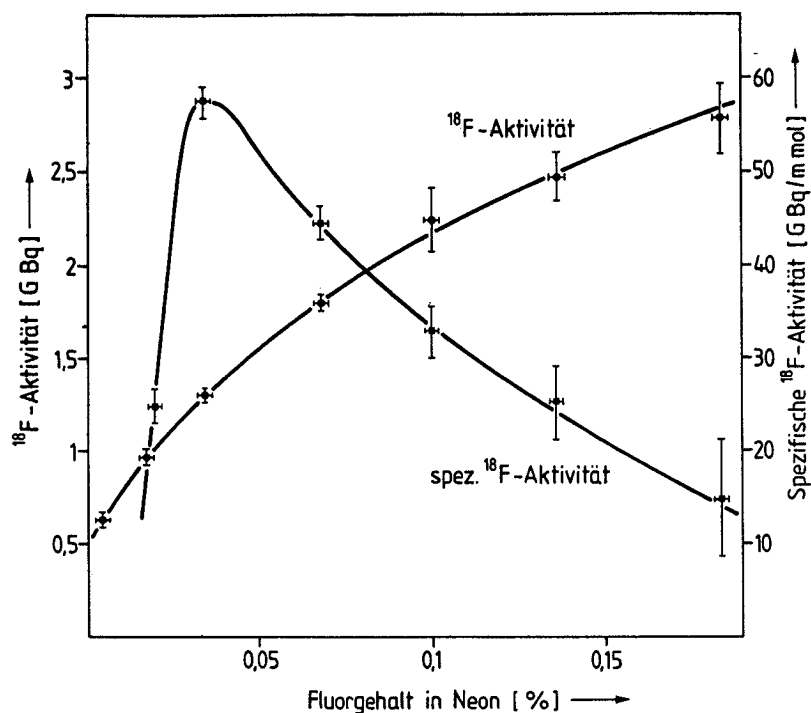


Abbildung 5: Abhängigkeit von Aktivität und spezifischer Aktivität des aus dem Target gewinnbaren $[^{18}\text{F}]\text{-F}_2$ von der Menge des zugesetzten Trägerfluors in einem Target aus Inconel 600 (Bestrahlungsbedingungen: Strahlzeit: 15 min; Strahlstrom: 25 μA ; Gasdruck ohne Strahl: 18 bar, Targetvolumen 38 ml)

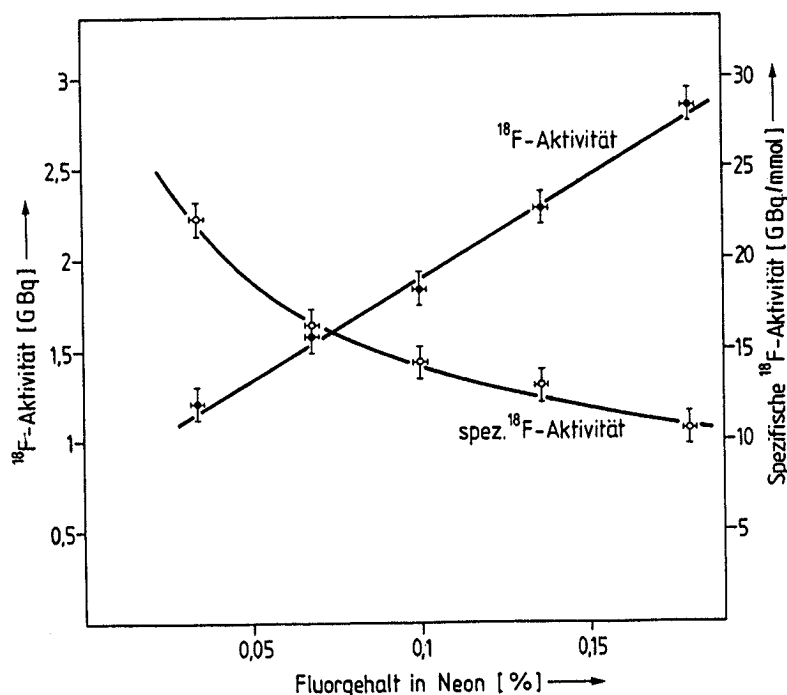


Abbildung 6: Abhängigkeit von Aktivität und spezifischer Aktivität des aus dem Target gewinnbaren $[^{18}\text{F}]\text{-F}_2$ von der Menge des zugesetzten Trägerfluors in einem vernickelten Target (Bestrahlungsbedingungen wie oben)

von 0,03 % sinkt auch die spezifische Aktivität drastisch ab. Die Untergrenze der Trägermenge für die Fluorerzeugung unter diesen Bedingungen (Inconel 600, 38 ml Volumen, 15 min. Strahlzeit, 25 μ A Strahlstrom) ist damit festgelegt. Gleichzeitig wird bei diesem Fluorgehalt die maximale spezifische Aktivität erzielt. Der Arbeitspunkt bezüglich des Trägergehaltes wird bestimmt von den minimalen Erfordernissen an die Aktivität bzw. spezifische Aktivität. Der Anstieg der Aktivität und das Absinken der spezifischen Aktivität in Abbildung 5 sind charakteristisch für ein relativ wenig benutztes Target dargestellt (insgesamt ca. 6 Stunden Strahlzeit vor der Meßwertaufnahme). Dieses Verhalten verändert sich mit zunehmendem Alter; so wird insbesondere die negative Steigung der Auftragung der spezifischen Aktivität gegen den Trägergehalt geringer. Beispielsweise ist nach 25 Bestrahlungsgängen bei einem Fluorgehalt von 0,18 % im Targetgas eine Aktivität von 3,92 GBq (106 mCi) mit einer spezifischen Aktivität von 29,6 GBq/mmol (0,8 mCi/mmol) erreicht worden. Trotz der längeren Strahlzeit von 30 min., fällt doch eine deutliche Erhöhung der spezifischen Aktivität gegenüber dem Wert bei gleicher Trägermenge in Abbildung 5 auf (2,78 GBq und 8,51 GBq/mmol bzw. 75 mCi und 0,23 mCi/mmol). Die Erklärung für dieses Zeitverhalten liegt in der Passivierung der Oberfläche der inneren Targetwandung. Diese hat ihren Ursprung in der Adsorption von Fluor auf dem Material der Targetwand. Die Menge an adsorbiertem Fluor und damit der Grad der Passivierung ist eine Funktion vom Fluorpartialdruck in der Gasfüllung des Targets. Dieser Umstand macht es notwendig, ein neues Target in den ersten Bestrahlungsläufen mit unter den gegebenen Bedingungen maximal möglichen Fluorpartialdrücken zu fahren; im vorliegenden Fall etwa 40 mbar F_2 . Die vollständige Einstellung des Gleichgewichtes zwischen dem Fluor in der Gasphase und der Fluorbelegung der Inconel-Oberfläche dauert deutlich länger als die übliche Dauer einer Bestrahlung (15 - 60 min.). Damit wird es verständlich, daß die Fluor-18 Verluste durch Adsorption auch noch nach 5 bis 6 Stunden Gesamtstrahlzeit mit jedem Lauf geringfügig abnehmen. Nach längeren Pausen zwischen Serien von Bestrahlungsläufen (zwei Wochen und länger) nimmt die Aktivitätsausbeute wieder ab, und die erhaltene Fluoraktivität ist ihrer chemischen Natur nach kein reines F_2 . Hierfür sind einerseits in das Target penetrierte und an der Wand adsorbierte Verunreinigungen wie N_2 und CO_2 verantwortlich, die als Fänger für das radiogene Fluor wirken, wobei sie zu $[^{18}F]-NF_3$ und $[^{18}F]-CF_4$ abreagieren [124]. Andererseits nimmt der Belegungsgrad

der Targetwand mit Fluor ab, wenn nicht bestrahlt wird. Die Ursache hierfür ist, daß die Menge des unter Bestrahlungsbedingungen auf die Targetwandung aufgetragenen Fluors nicht der Gleichgewichtsbelegung im ungenutzten Zustand entspricht, und daher eine Desorption des größtenteils physisorbierten F_2 erfolgt. Die vernickelte Version des in dieser Arbeit verwendeten [^{18}F]- F_2 -Targets hat aufgrund des geänderten Passivierungsverhaltens der Nickeloberfläche eine höhere Langzeitbeständigkeit gegen Nutzungspausen. Der Charakter der Passivierung ist auf der Nickeloberfläche eher der einer Chemisorption. Nach der Passivierung besteht die Oberfläche aus einer Mischung aus Nickelmetall, NiO , $NiF_2 \times 4H_2O$ und Nickelhydroxid [132]. Eine Auftragung von Aktivität und spezifischer Aktivität gegen den Gehalt an F_2 -Träger im vernickelten Target (Abbildung 6) zeigt bereits nach geringer Nutzungsdauer (insgesamt 60 min.) ein weitgehend lineares Verhalten, das sich auch nach weiteren 10 Stunden gesamter Bestrahlungsdauer im wesentlichen nicht ändert. Die auch bei diesem Target auftretenden verminderten Ausbeuten nach Nutzungspausen sind geringer als beim Inconeltarget. Der Anteil an nicht definierter ^{18}F -Aktivität im eingefahrenen Zustand ist bei beiden Targets gleich, was wegen einer vergleichbaren Leckrate auch zu erwarten ist. Stellt man die Steigung der Trägerkurven von Aktivität und spezifischer Aktivität der Inconel- und die Ni-Targets bei einem F_2 -Gehalt von 0,1 % einander gegenüber (vgl. Abbildung 5, Abbildung 6 und Tabelle 6), erkennt man, daß die spezifische Aktivität des Radiofluors aus dem Inconeltarget über 8 mal schneller mit zunehmendem F_2 -Gehalt abfällt als die aus dem Ni-Target.

Tabelle 6: Änderungen der Aktivität und spezifischen Aktivität des gewonnenen Fluor-18 mit dem Gehalt an F_2 im Targetgas gemessen als Steigung der Trägerkurven aus Abb. 5 und 6 bei 0,1 % F_2 .

	Inconel	Nickel
Aktivität	9,55 GBq/% F_2 (258 mCi/% F_2)	10,84 GBq/% F_2 (293 mCi/% F_2)
spezifische Aktivität	-340,4 GBq/mmol % F_2 (-9,2 Ci/mmol % F_2)	-44,4 GBq/mmol % F_2 (-1,2 Ci/mmol % F_2)

Die Aktivität nimmt in beiden Targets in vergleichbaren Raten mit der Trägermenge zu. Eine Optimierung der $[^{18}\text{F}]\text{-F}_2$ -Produktion im Hinblick auf maximale Aktivität und spezifische Aktivität erscheint damit vor allem für Targetsysteme sinnvoll, deren innere Oberfläche aus Nickel besteht.

Die ^{18}F -Produktion ist linear abhängig von der Zahl der eingestrahlten Deuteronen und damit von Strahlstrom und -zeit. Für die Aktivität des aus dem Target für chemische Umsetzungen gewinnbaren $[^{18}\text{F}]\text{-F}_2$ trifft dies aufgrund der beschriebenen Absorptionsphänomene nur teilweise zu: Die eluierte Fluoraktivität steigt zwar proportional mit dem Strahlstrom an (Abbildung 7), aber eine lineare Abhängigkeit von der Strahlzeit ist nicht gegeben (Abbildung 8). Bestrahlungen über 60 Minuten sind daher nicht sinnvoll. Die theoretisch erreichbare Ausbeute (910 MBq/ μAh) wird nur für kurze Strahlzeiten erreicht (etwa 10 min. bei 25 μA) und weicht mit längerer Zeit immer stärker von diesem Wert ab. So sind bei Strahlzeiten mit einem passivierten Target nur etwa 40 % dieses theoretischen Wertes zu erreichen. Für die nicht lineare Zeitabhängigkeit der ^{18}F -Ausbeute ist wahrscheinlich das zeitliche Verhalten der im Target ablaufenden Isotopenaustauschreaktionen verantwortlich. Das radiogene Fluor tauscht sowohl mit dem F_2 in der Gasphase als auch mit dem Fluorid und physisorbierten F_2 der Wand aus. Die ^{18}F -Atome im bereits entstandenen $[^{18}\text{F}]\text{-F}_2$ können jedoch auch mit dem Fluor der Wand einen Isotopenaustausch eingehen und schließlich kann das entstandene $[^{18}\text{F}]\text{-F}_2$ an der Wand adsorbiert werden bzw. kann mit ihr unter Bildung von Nickelfluorid reagieren. Vor allem die Wandverluste mit $[^{18}\text{F}]\text{-F}_2$ gewinnen mit zunehmender Strahlzeit an Bedeutung, da die Konzentration an ^{18}F -markiertem F_2 in der Gasphase zunimmt. Die spezifische Aktivität des eluierten Fluors hängt neben der Aktivität des Fluors in der Gasphase auch von der Masse desselben ab. Diese ist zwar primär abhängig von der eingesetzten Fluorträgermenge, aber auch Adsorptions- und Desorptionsprozessen mit der Wand unterworfen. In summa resultiert ein geringer und fast linearer Anstieg der spezifischen Aktivität mit der Bestrahlungsdauer. Eine Zusammenfassung der wichtigsten Reaktionen findet sich in Schema 1:

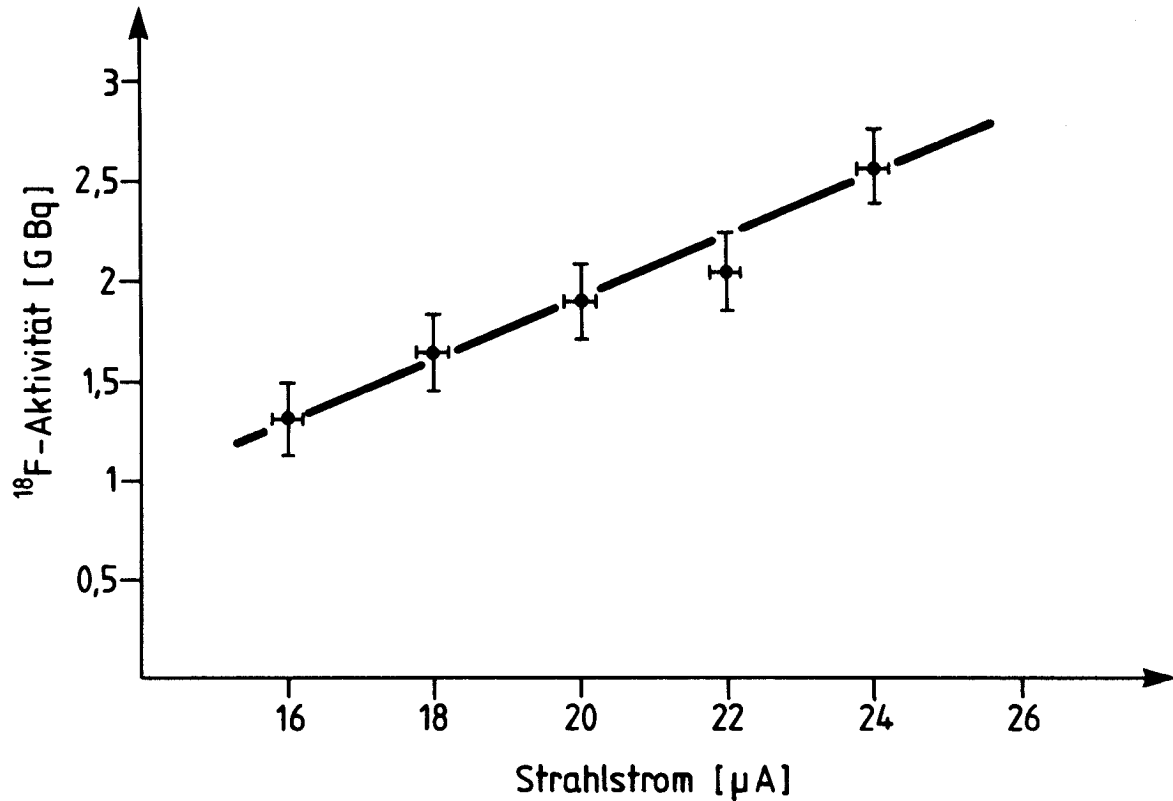


Abbildung 7: Abhängigkeit der gewinnbaren [^{18}F]-F-Aktivität vom Strahlstrom (12 min Strahlzeit, Nickeltarget mit 38 ml Volumen)

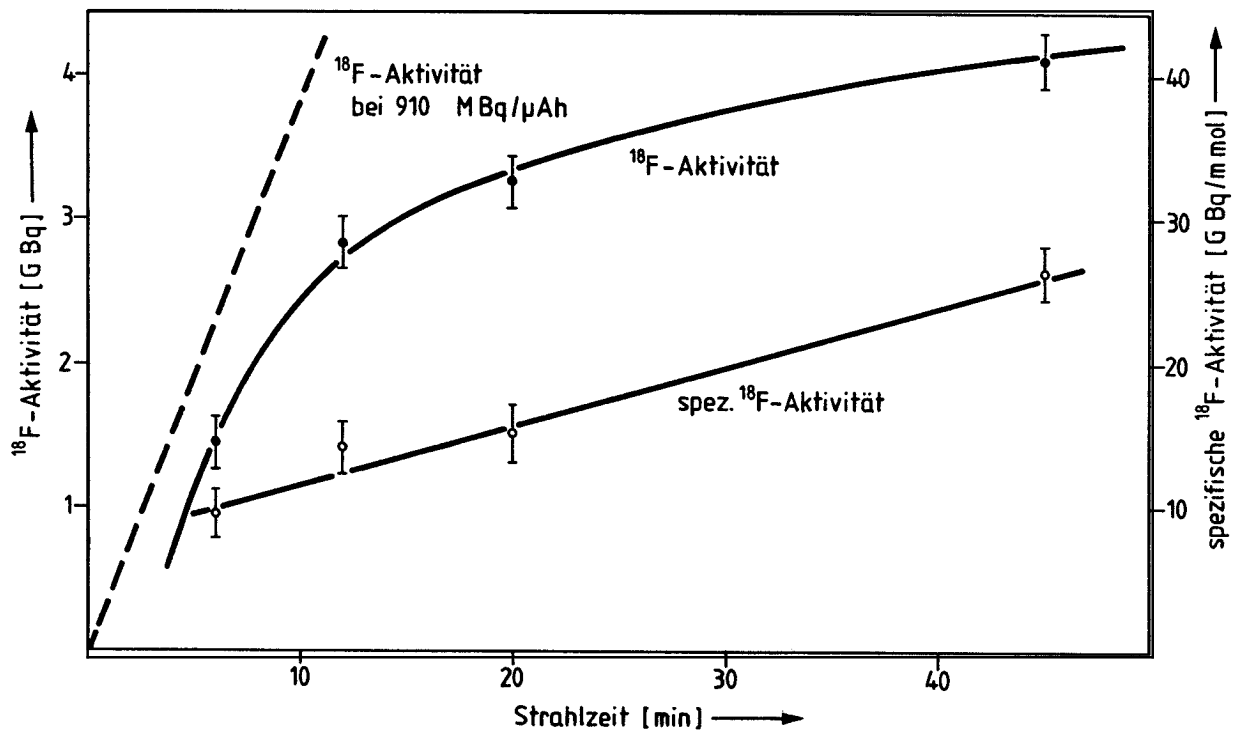
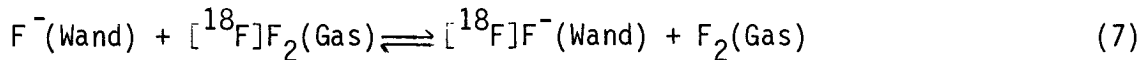
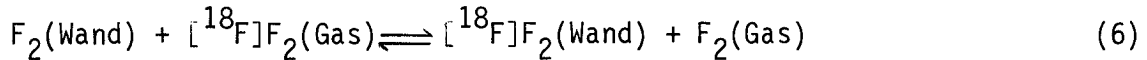
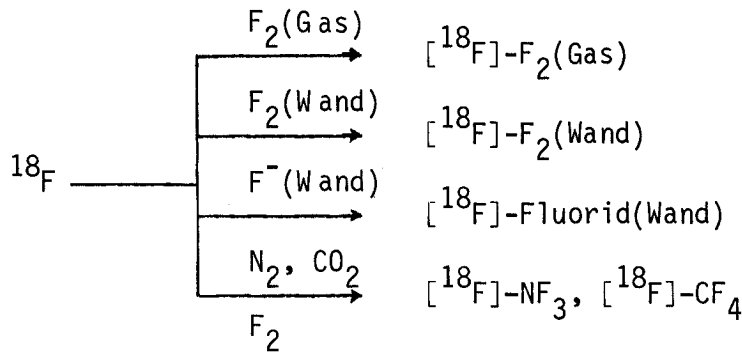


Abbildung 8: Aktivität und spezifische Aktivität des aus dem Target gewonnenen [^{18}F]- F_2 in Abhängigkeit von der Strahlzeit (Nickeltarget mit 38 ml Volumen, Strahlstrom: 25 μA)

Schema 1:



Reaktionsmöglichkeiten des radiogenen Fluors mit seiner chemischen Umgebung und die Isotopenaustauschgleichgewichte des $[^{18}\text{F}]\text{-F}_2$ mit dem adsorbierten Fluor der Targetwand.

Die Verringerung des Volumens der Targetkammer bei gegebenem F_2 -Partialdruck stellt eine weitere Möglichkeit dar, die Trägermenge im Target zu reduzieren und so zu höheren spezifischen Aktivitäten zu gelangen. In der Praxis bedeutet das eine Reduktion des Durchmessers des Targetzylinders, da seine Länge kaum verringert werden kann, ohne den Gasdruck zu erhöhen, um nicht die Reichweite der Deuteronen von 120 mg/cm^2 zu unterschreiten. Es wurden Targets mit drei verschiedenen Volumina (8, 18 und 38 ml) entsprechend Durchmessern von 0,5; 1,5 und 2,2 cm getestet. Es zeigt sich jedoch, daß der Vorteil geringer Trägermengen bei gleicher Konzentration in der Gasphase überkompensiert wird durch Plasma-Wand-Wechselwirkungen. Das radiogene Fluor verfügt mit abnehmendem Targetdurchmesser zunehmend über unzureichende freie Weglängen, um für einen Isotopenaustausch mit F_2 ausreichend abgebremst zu werden. Darüberhinaus ist die Oberfläche der inneren Targetwand in der hochionisierten und heißen Umgebung des einfallenden Teilchens aktiviert, d.h. es existieren mehr Bindungsstellen für Fluor. Die

Verluste der Aktivität durch Reaktionen mit der Targetwand sind im 8-ml-Target so hoch, daß die Ausbeute an eluierbarem [^{18}F]- F_2 praktisch gleich Null ist. Ein Vergleich zwischen den beiden größeren Targets zeigt diesen unerwünschten Wandeffekt in Tabelle 7.

Tabelle 7: Vergleich des Targetvolumens von zwei vernickelten Targets bei einem Strahlstrom von 25 μA und 12 bzw. 15 min Strahlzeit unter Berücksichtigung des Passivierungsgrades (Zahl der Bestrahlungsexperimente) der beiden Targets.

Experiment-Nr:	2		7/8	
Volumen	18 ml	38 ml	18 ml	38 ml
Aktivität in GBq (Strahlzeit in min.)	0,566(15)	1,632(12)	2,201(15)	2,834(12)
Spezifische Aktivität in GBq/mmol (Strahlzeit in min.)	1,11(15)	10,73(12)	5,18(15)	14,06(12)

Der Zeitfaktor, der sowohl über die Strahlzeit als auch über die Häufigkeit der Bestrahlungsexperimente im Zusammenhang steht mit der Ausbeute der aus dem Target gewinnbaren Aktivität, ist in Tabelle 7 in Klammern als Strahlzeit bzw. in der Spaltenbeschriftung als Experiment-Nr. angegeben. Da die Ausbeute bei regelmäßiger Nutzung des Targets mit der kumulierten Strahlzeit zunimmt, ist auch die Anzahl der Nutzungen mit dem jeweiligen Target aufgeführt. Die altersbedingte Ausbeuteverbesserung kommt vor allem durch den Vergleich folgender Experimente zum Ausdruck:

Tabelle 8: Vergleich der Aktivitätsausbeuten der Targetexperimente in Abhängigkeit von der kumulierten Strahlzeit. Die Strahlzeit beträgt jeweils 60 min und der Strahlstrom 25 μA .

Aktivität	Bemerkung
2,7 GBq	erstes Experiment nach Anfangspassivierung
6,4 BGq	13. Experiment nach 7,5 Std. kumulierter Strahlzeit
11,62 BGq	14. Experiment, jedoch unmittelbar nach dem 13. Experiment

Die hohe Ausbeute des letzten Wertes in Tabelle 8 hat ihre Ursache wahrscheinlich darin, daß die an der Targetwand adsorbierte Aktivität des vorhergehenden Experimentes unter den Bedingungen der zweiten Bestrahlung desorbiert wird. Dieses Phänomen wird nach aufeinanderfolgenden Bestrahlungsexperimenten beobachtet, ist jedoch noch nicht quantitativ erfassbar. Wenn ein Bedarf an großen ^{18}F -Aktivitäten, beispielsweise zur Produktion von Radiopharmaka, besteht, kann dieser Effekt gezielt ausgenutzt werden.

Aus den hier ermittelten Ergebnissen lassen sich folgend Forderungen für ein optimiertes Target ableiten:

- Targetmaterial: Nickel
- Volumen der Targetkammer: ca. 40 ml unter den Strahlbedingungen in dieser Arbeit
- konisch aufgeweitete Targetkammer, um der Divergenz des einfallenden Teilchenstrahles Rechnung zu tragen
- Strahlzeiten nicht über eine Stunde
- maximal mögliche Strahlströme
- Vermeidung von langen Pausen zwischen einzelnen Bestrahlungen
- Reinigung von Targetgasen von Verunreinigungen, die als Fluorfänger fungieren können, insbesondere N_2 und CO_2
- die Passivierung als Bestrahlung mit größtmöglichem F_2 -Gehalt
- der optimale Fluorgehalt zur Maximierung der spezifischen Aktivität bei akzeptabler Aktivitätsausbeute bei 0,1 % F_2
- Ausnutzen von im Target kumulierter Wandaktivität aus unmittelbar vorhergehenden Experimenten.

2 Radioanalytik

Die Identifizierung der Produkte der Radiofluorierungsexperimente erfolgte durch Isolation derselben aus dem Produktgemisch mit Hilfe chromatographischer Methoden und Vergleich der Retention der radioaktiven Produkte mit der von authentischen Verbindungen. Die abgetrennten radioaktiven Produkte wurden anschließend noch einer vergleichenden Aktivitätsmessung unterworfen, um die radiochemische Ausbeute zu bestimmen. Zur Bestimmung der spezifischen Aktivität war außerdem eine Absolutbestimmung der Aktivität des Produktes erforderlich. Als chromatographische Methoden wurden die Gaschromatographie und die Hochleistungsflüssigkeitschromatographie verwendet.

2.1 Gaschromatographie

Die GC-Trennungen wurden ausgeführt mit Gaschromatographen vom Typ Intersmat GC131, Hewlett & Packard 7620A und Hewlett & Packard 5750G, alle ausgerüstet mit Wärmeleitfähigkeitsdetektor (WLD). Die Temperaturen von Einspritzblock und WLD betrugen jeweils 200 °C. Als Trägergas wurde Helium verwendet. Die Bestimmung der Radioaktivität erfolgte diskontinuierlich. Das Eluat wurde beim Ansprechen des WLD auf die Masse der zugesetzten Trägerverbindung in mit Aktivkohle gefüllten Glasröhrchen aufgefangen [133] und nach Überführen derselben in Plastikzählfläschchen γ -spektroskopisch ausgemessen (siehe Aktivitätsmessung). Zur Bestimmung der spezifischen Aktivität wurde die Trennung ohne Zusatz von Träger durchgeführt.

Tabelle 9: Liste der verwendeten GC-Parameter und der verwendeten Kurzbezeichnung für diese Daten

A	4 m x 3,5 mm Igepal C0880 20 %ig auf Chromosorb W-AW DMCS 60 - 80 mesh (53 ml/min)
B	4 m x 3,5 mm Bentone-38 6 %ig und Siliconöl DC200 20 %ig auf Chromosorb W-AW DMCS 60 - 80 mesh (58 ml/min)
C	2 m x 3,5 mm Igepal C0880 20 %ig auf Chromosorb W-AW DMCS 60 - 80 mesh (50 ml/min)
D	8 m x 5 mm 4,4'-Azoxodianisol auf Chromosorb W-AW DMCS 60 - 80 mesh (60 ml/min)
E	4 m x 3,5 mm Porapak Q (50 ml/min)
F	4 m x 3,5 mm Dexil 400GC 10 %ig auf Volaspher A1 100 - 120 mesh (58 ml/min)

Nach Zusatz von authentischen Verbindungen der vermuteten Produkte als inaktive Träger wurden diese wie folgt voneinander, von den Substraten und vom Lösungsmittel isotherm getrennt.

Tabelle 10: Retentionszeiten bzw. Kovats-Indizes für die Vergleichssubstanzen unter Berücksichtigung der Trennungsbedingungen.

Substanz	Retentionszeit (netto) in min	Kovatsindex	Temperatur in °C	Säulen- typ
o-Difluorbenzol	15	754	60	B
m-Difluorbenzol	8,85	702	60	B
p-Difluorbenzol	8,05	679	60	B
Fluorbenzol	10,65	715	60	B
		992	70	A
o-Dichlorbenzol	7,75	967	120	B
m-Dichlorbenzol	5,2	895	120	B
p-Dichlorbenzol	4,45	861	120	B
o-Bromchlorbenzol	14,4	1068	120	B
m-Bromchlorbenzol	8,7	985	120	B
p-Bromchlorbenzol	7,25	948	120	B
o-Fluoriodbenzol	13,05	1200	140	B
m-Fluoriodbenzol	8,95	1115	140	B
p-Fluoriodbenzol	7,45	1085	140	B
Iodbenzol	11,3	1165	140	B
o-Fluoranisol	9,1	1117	140	B
m-Fluoranisol	6,6	1052	140	B
p-Fluoranisol	7,6	1085	140	B
o-Fluortrifluortoluol	14,6	842	80	B

Substanz	Retentions- zeit (netto) in min	Kovatsindex	Temperatur in °C	Säulen- typ
m-Fluortri- fluortoluol	5,8	722	80	B
p-Fluortri- fluortoluol	4,7	698	80	B
Trifluortoluol	8,65	774	80	B
Phenyltri- methylzinn	19,55	1189	120	B
	27,85	1450(tailing)	120	A
o-Fluortoluol		1050	100	A
	35,7		90	D
m-Fluortoluol		1065	100	A
	38,6		90	D
p-Fluortoluol		1065	100	A
	42		90	D
Benzylfluorid		1210	100	A
	85,5		90	D
	62*			D
o-Fluorphenol	5,6**			C
m-Fluorphenol	12,35**			C
p-Fluorphenol	13,2**			C
o-Fluorbenzoe- säuremethyl- ester	11,2		173	B
Trimethyl- silylfluorid	18,65		120	E
N-TFA-PheOMe	3,5(brutto)		200	F
N-TFA-PheOEt	4,1(brutto)		200	F
N-TFA-o-F- PheOEt	4,05(brutto)		200	F
N-TFA-m-F- PheOEt	3,93(brutto)		200	F
N-TFA-p-F- PheOEt	3,9(brutto)		200	F

*) 40 min 90°C isotherm, dann mit 20°C/min auf 130°C aufheizen und bis zur Detektion des Benzylfluorids isotherm.

**) 3 min 160°C isotherm, dann mit 10°C/min auf 180°C, weitere 5 min isotherm, dann Aufheizen mit 5°C/min auf 200°C und weitere 10 min isotherm.

Quantitative Massenbestimmung

Zur Berechnung der spezifischen Aktivität des im Target produzierten $[^{18}\text{F}]\text{-F}_2$ war eine quantitative Massenbestimmung des $[^{18}\text{F}]\text{-Fluorbenzols}$ erforderlich, das in der beschriebenen Monitorreaktion (Gleichung 5) im äquimolaren Verhältnis aus $[^{18}\text{F}]\text{-F}_2$ entstand. Desweiteren war eine Massenbestimmung des $[^{18}\text{F}]\text{-Fluorbenzols}$ zwecks Bestimmung der spezifischen Aktivität auch im Falle der Benzolhexafluorophosphatpyrolyse erforderlich. Die Massenbestimmung erfolgte durch Integration des entsprechenden Fluorbenzolpeaks, wobei die Masse sich aus der Fläche des WLD-Signals ergab.

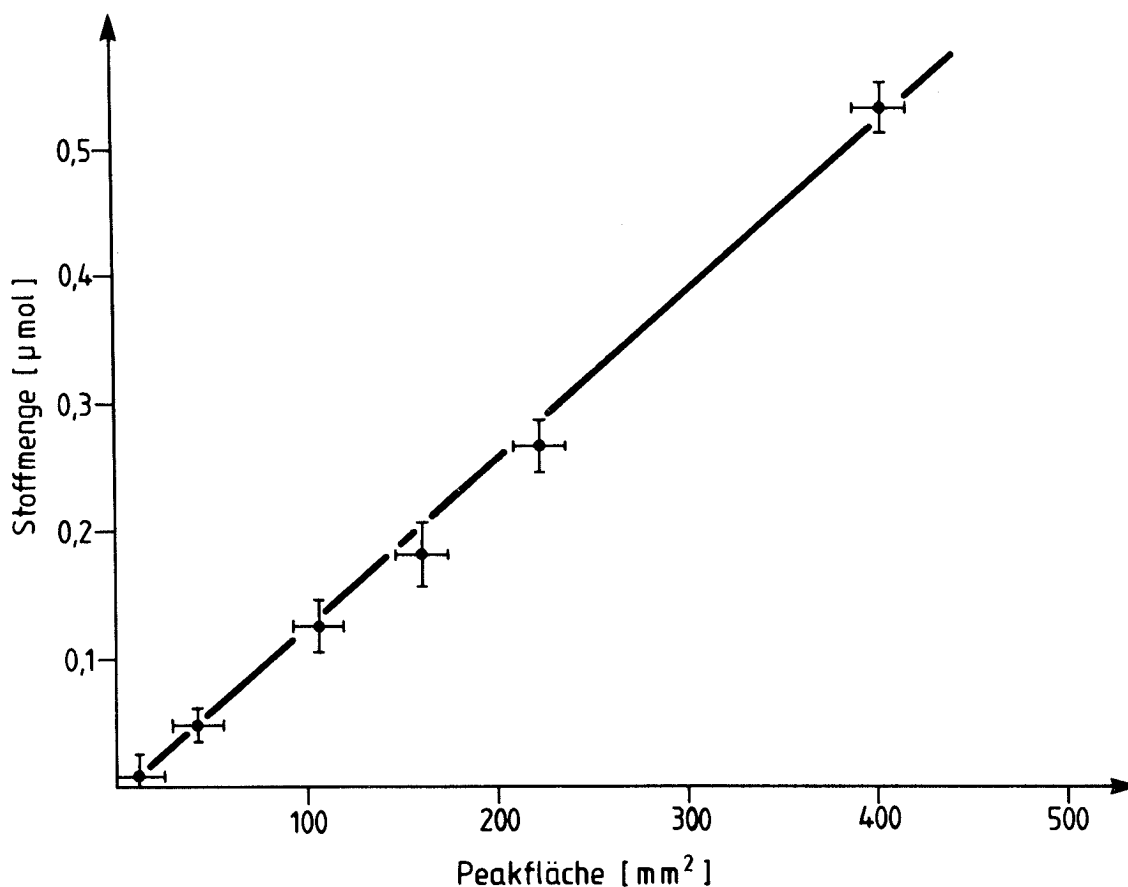


Abbildung 9: Eichkurve zur Massenbestimmung von $[^{18}\text{F}]\text{-Fluorbenzol}$.
Bedingungen: Säule B, Intersmat GC131, Brückenstrom:
150 μA , Abschwächung: 1

2.2 Hochleistungsflüssigkeitschromatographie

Die Trennung der freien Aminosäuren und der freien Benzoesäuren machten aufgrund der geringen Flüchtigkeit dieser Verbindungsklassen eine Trennung in der kondensierten Phase erforderlich. Für die HPLC wurde ein Hochdruckpumpsystem, bestehend aus Pumpe (Orlita DMPAE 10.4), Pulsationsdämpfer (Orlita PDM 3350) und Manometer mit Schutzrelais (Wika Typ 82.2), ein Probenaufgabeeventil (Latek 7120 und 7125) und als Detektor ein UV-Monitor (Waters Model 440 und Knauer) eingesetzt. Zur diskontinuierlichen Aktivitätsmessung wurde das Eluat mit einem Fraktionssammler (LKB 7000 Ultrorac) aufgefangen.

Folgende Säulen wurden eingesetzt:

Die verwendeten HPLC-Säulen waren als Kartuschen ausgelegt und entsprachen den Normmaßen für das HPLC-Kartuschenhaltesystem der Firma Merck.

Kartuschenhalter: Hibar LiChroCART manu-fix 250-4

Si-60-Kartusche: LiChroCART 250-4 gefüllt mit LiChrosorb Si60

RP-18-Kartusche: LiChroCART 250-4 gefüllt mit LiChrosorb 100RP18

Vorsäulen (auch Kartuschensystem)

Kartuschenhalter: Hibar LiChroCART manu-fix 4-4

Kartusche: LiChroCART 4-4 gefüllt mit LiChrosorb Si60 oder 100RP18

Tabelle 11: Verwendete mobile Phasen bei der HPLC

A n-Heptan/Diethylether/Essigsäure (90/10/1; V/V/V)

B Citrat-HCl-Puffer/n-Propanol/Dodecylsulfat (90/10/0,1; V/V/G)

Tabelle 12: Liste der k' -Werte bzw. Retentionszeiten der über HPLC getrennten Verbindungen unter Berücksichtigung der Trennungsbedingungen

Substanz	Eluens	k' -Wert	Säule
Fluorbenzol	A	1,75	Si-60
Benzoesäure	A	6,4	Si-60
Salicylsäure	A	6,4	Si-60
Phenol	A	9	Si-60
o-Fluorbenzoesäure	A	10,9	Si-60
Anthranilsäure	A	20	Si-60

Substanz	Eluens	k'-Wert	Säule	
2-Fluor-5-methyl- benzoesäure	A	10,1	Si-60	
2-Fluor-3-methyl- benzoesäure	A	10,5	Si-60	
2-Fluor-6-methyl- benzoesäure	A	9,8	Si-60	
4-Chlor-2-fluor- benzoesäure	A	7,0	Si-60	
5-Chlor-2-fluor- benzoesäure	A	6,6	Si-60	
				Retentions- zeit(brutto) in min
Phenylalanin	B	5,9	RP-18	10,3
2-Fluorphenylalanin	B	6,1	RP-18	10,6
3-Fluorphenylalanin	B	9,5	RP-18	15,6
4-Fluorphenylalanin	B	11,1	RP-18	18,2
Dopa	B	5,2	RP-18	9,3
2-Fluordopa	B	4,7	RP-18	8,5
5-Fluordopa	B	5,2	RP-18	9,3
6-Fluordopa	B	6,8	RP-18	11,6
Tyrosin	B	9,3	RP-18	15,0
2-Fluortyrosin	B	13,3	RP-18	20,9
3-Fluortyrosin	B	9,8	RP-18	15,8

Die obigen Werte in Eluens B gelten für einen pH-Wert von 2,7. Die Diskussion zum Problem der Trennung fluorierter Aminosäuren erfolgt in Abschnitt 5.

2.3 Radioaktivitätsmessung

Die radioaktiven Fraktionen der chromatographischen Trennung wurden zusammen mit Aliquots der Gesamtaktivität vor der Trennung im γ -Zähler ausgemessen. Hierbei handelte es sich um einen NaI(Tl)-Detektor mit einem vorgelegten Probenwechsler für Serienmessungen (Berthold, Packard). Die Proben wurden in einer exakt definierten Geometrie zum Detektor gemessen. Da nur Relativmessungen (über Aliquots) bei identischer Meßgeometrie vorgenommen wurden, war eine Bestimmung der Detektor-Zählausbeute nicht nötig. Der Nachteil der normalerweise unterschiedlichen Geometrie von Probe und Standard und

des damit verbundenen Fehlers konnte so vermieden werden. Die radiochemische Ausbeute ergab sich dann aus dem Vergleich der Impulsraten von Produktfraktion und Aliquot.

Zur kontinuierlichen Verfolgung der Aktivität im Eluat während der Flüssigkeitschromatographie war ein Vielkanalanalysator (Canberra Series 35Plus) mit Bohrlochkristall (Bicron 2007) bzw. eine Ein-Kanal-Nuklearelektronik (Berthold) mit Bohrlochkristall (Harshaw 12S12/Ex) und Schreiber (Linseis bzw. Laumann) eingesetzt worden.

Die Messung erfolgte hier kontinuierlich, indem das Eluat durch eine Kapillare im Bohrlochkristall geleitet wurde. Die Darstellung des Aktivitätsverlaufes mit der Retentionszeit erfolgte entweder digital (Vielkanalanalysator) oder analog (Ein-Kanal-Analysator und Ratenmesser).

3 Synthese der Markierungsvorläufer und Chromatographiestandards

Die hier verwendeten Chemikalien stammten ausschließlich von den Firmen Merck, Schuchardt, Fluka und Aldrich. Die käuflich erhältlichen Vergleichsverbindungen für die Chromatographie als auch die Synthesevorläufer wurden ohne weitere Reinigung eingesetzt. Es wurden folgende Synthesen durchgeführt:

Phenyltrimethylzinn

Das Phenyltrimethylzinn ist Ausgangsverbindung der Monitorreaktion zur Bestimmung der aus dem Target gewinnbaren Trägermenge (vgl. Abschnitt B 1.3). Die Synthese erfolgte über die Kopplung von Phenylmagnesiumbromid mit Trimethylzinnschlorid wie folgt:

In einem 250 ml Dreihalskolben mit Rückflußkühler mit Trockenrohraufsatz und Argoneinleitungsrohr wurden 3,2 g Mg-Späne (0,132 g-atom) mit absolutem Ether bedeckt. Darauf wurde langsam eine Lösung von 19,9 g (13,3 ml, 127 mmol) reinem Brombenzol in 50 ml absolutem Ether zugetropft. Während dieser Prozedur wurde ein schwacher Argonstrom durch die Apparatur geleitet. Die Reaktion wurde durch Ultraschalleinwirkung gestartet. Nach erfolgter Zugabe wurde die Reaktionslösung noch eine Stunde gerührt, bevor sie unter Schutzgas vom restlichen Metall in einen neuen Dreihalskolben - ebenfalls mit Ar-Gaszuführung ausgestattet - abdekantiert wurde. Daraufhin wurden 0,095 mol (19 g) Trimethylzinnschlorid in 80 ml absolutem Diethylether unter heftigem Rühren und schwachem Argonstrom langsam in die Grignardlösung getropft. Nach 30 min Rühren wurde das noch nicht abreagierte Phenylmagnesiumbromid mit Eis und Wasser zerstört. Die beiden Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde nochmals mit wenig frischem Ether nachextrahiert. Die vereinigten Etherlösungen wurden über Natriumsulfat getrocknet, eingeengt und im Vakuum destilliert.

$$n_{23} = 1,534$$

$$K_p = 64 - 67^{\circ}\text{C} \text{ (10 mbar)}$$

$$\text{Dichte} = 1,3 \text{ g/ml}$$

$$\text{Ausbeute} = 16,8 \text{ g} = 73 \% \text{ d. Th.}$$

Die vermutete Struktur konnte durch NMR- und IR-Spektren bestätigt werden.

Benzylfluorid

Das Benzylfluorid diente als chromatographischer Standard zur Analyse des Produktgemisches nach der Umsetzung von Toluol mit $[^{18}\text{F}]\text{-F}_2$ bzw. $[^{18}\text{F}]\text{-AcOF}$.

Das Molekül wurde durch Kronenether-katalysierten Austausch von Brom gegen Fluor in Benzylbromid hergestellt:

In einem mit Argoneinleitungsrohr, Rückflußkühler mit Trockenrohraufsatz und Magnetrührer ausgestatteten 100 ml Rundkolben wurden 8,7 g (0,15 mol) Kaliumfluorid in 50 ml Acetonitril aufgeschlämmt. Nach Spülen des Kolbens mit Argon (15 min) wurden 50 mg Kronenether (18-Krone-6) und 17,1 g (0,1 mol) Benzylbromid hinzugefügt. Nach 15 Stunden Reaktionszeit unter Rühren und Kochen unter Rückfluß wurde die Lösung filtriert, das Lösungsmittel bei Normaldruck abdestilliert und der Rückstand unter Vakuum fraktioniert destilliert.

$K_p = 67 - 70^\circ\text{C}$ (112 mbar)

Das Vorliegen der gewünschten Verbindung unmittelbar nach der Reinigung konnte mittels ^1H - und ^{19}F -NMR-Spektroskopie bestätigt werden. In reiner Substanz zerfiel die Verbindung jedoch wieder mit einer Halbwertszeit von ca. einem Tag. In Chloroform-Lösung bei 5°C ist Benzylfluorid dagegen praktisch unbegrenzt haltbar.

Diazoniumbenzo-2-carboxylate

Diazoniumbenzo-2-carboxylat und seine Derivate wurden nach Literaturvorschrift [134] in Ansätzen von 0,01 bis 0,02 mol durch Diazotierung des entsprechenden Anthranilsäurederivates mit Isoamylnitrit in THF dargestellt.

Tabelle 13: Ausbeuten der Diazoniumbenzo-2-carboxylate nach Diazotierung von entsprechenden Anthranilsäuren in % d. Th.:

Diazoniumbenzo-2-carboxylat	89
3-Methyldiazoniumbenzo-2-carboxylat	42
4-Methyldiazoniumbenzo-2-carboxylat	77
6-Methyldiazoniumbenzo-2-carboxylat	83

5-Chlordiazoniumbenzo-2-carboxylat	81
4-Chlordiazoniumbenzo-2-carboxylat	84
5-Nitrodiazoniumbenzo-2-carboxylat	76
4-Ioddiazoniumbenzo-2-carboxylat	77

Die Präparate dienten als Substrate in einer Markierungsreaktion mit nukleophiler ^{18}F -Aktivität und wurden unmittelbar vor der Durchführung dieser Reaktion hergestellt. Ihre Existenz konnte mittels IR-Spektroskopie (Bande bei 2260 cm^{-1}) bestätigt werden und der Einsatz dieser Verbindungen erfolgte ohne weitere Reinigung.

2-Fluorbenzoesäuren

Als Chromatographievergleichsverbindungen zur Analyse der Pyrolyseprodukte der Derivate von Diazoniumbenzocarboxylat wurden die entsprechenden 2-Fluorbenzoesäuren benötigt.

Die Darstellung der 2-Fluorbenzoesäuren gestaltete sich schwierig im Hinblick auf die für einen HPLC-Standard geforderte Reinheit. Die Umsetzung des entsprechenden Anthranilsäurederivates mit Fluorwasserstoff und Natriumnitrit in Pyridin [135] führten dabei ebensowenig zum erwünschten Erfolg wie die Reaktion von wässriger HF-Lösung (50 %ig) mit dem zuvor hergestellten Diazoniumsalz.

Die Synthese erfolgte jedoch erfolgreich über die Schiemann-Reaktion der 2-Fluorbenzoldiazoniumhexafluorophosphate [62]. Dazu wurden 0.015 mol des Anthranilsäurederivates in einen 50 ml Erlenmeyerkolben in 15 ml 5 %iger Salzsäure gelöst und auf -5°C abgekühlt. Dabei kristallisierte das Hydrochlorid des Amins zum Teil aus. Bei dieser Temperatur wurden dann 0.016 mol (1,1 g) NaNO_2 gelöst in 4 ml Wasser tropfenweise unter Rühren hinzugefügt. Die Lösung klärte sich darauf langsam auf. Nach 10 min wurde eine gesättigte Lösung von Kaliumhexafluorophosphat (0,02 mol, 3,68 g) hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch erwärmte sich daraufhin leicht und das diazotierte Produkt fiel aus. Es wurde nochmals abgekühlt auf -5°C , um den Niederschlag zu vervollständigen. Dann wurde der Niederschlag abfiltriert und mit 50 ml kaltem Wasser gewaschen.

Für die nachfolgende Pyrolyse wurden die folgenden Zersetzungspunkte durch trockene Erhitzung im Schmelzpunktbestimmungsröhrchen ermittelt.

Tabelle 14: Zersetzungspunkte der 2-Carbonsäurebenzoldiazonium-hexafluorophosphate:

Substituent	Zersetzungspunkt (°C)
3-Methyl-	79
4-Methyl-	119
6-Methyl-	85
4-Chlor-	135
5-Chlor-	141
5-Nitro-	138
4-Iod-	132

Die Zersetzung wurde durch Erhitzen einer Suspension des Salzes in Xylol durchgeführt. Die Thermolyse erfolgte dabei zwischen 120 und 160°C Ölbadtemperatur entsprechend dem vorher ermittelten thermischen Zersetzungspunkt des Diazoniumsalzes. Nachdem die Entwicklung von PF₅ beendet war, wurde das Reaktionsgemisch in 3 %iger Carbonatlösung aufgenommen und von Xylol im Scheidetrichter getrennt. Nach Hinzufügen von Salzsäure bis zur sauren Reaktion wurde das gewünschte Produkt in Diethylether rückextrahiert. Diese Lösung stand darauf als Chromatographiestandard zur Verfügung.

Nach Einengen der Etherlösung, anschließender HPLC-Reinigung (LiChrosorb Si60; 250(L) x 10(ID) mm; n-Heptan, Diethylether, Eisessig (90/10/1; V/V/V)) konnte das Produkt mit Hilfe der NMR-Spektroskopie bestätigt werden.

Aryldiazoniumhexafluorophosphate

Zwecks Durchführung einer ¹⁸F-Markierung über die Schiemann-Reaktion wurden eine Reihe von monosubstituierten Benzolhexafluorophosphaten in folgender Weise dargestellt:

0,01 mol des Anilinderivates wurden in einer Lösung aus 2 ml Wasser und 5 ml konzentrierter Schwefelsäure gelöst und auf 0 - 5 °C abgekühlt. Teilweise kristallisierten dabei die entsprechenden Ammoniumverbindungen aus. Nach Hinzufügen von 0,012 mol (82,8 mg) NaNO₂ in fester Form klärte sich die Lösung langsam auf und nach weiteren 10 Minuten wurde eine gesättigte Lösung von 2,7 g (14,7 mmol) KPF₆ in Wasser in einem Guß dazugegeben. Das gewünschte Salz fiel sofort aus und konnte nach Abfiltrieren mit kaltem Wasser gewaschen werden. Nach Trocknung im Exsikkator wurden folgende Ausbeuten erzielt:

Tabelle 15: Chemische Ausbeuten der Synthese von Benzoldiazoniumhexafluorophosphat und seinen Derivaten in % d. Th.

Benzoldiazoniumhexafluorophosphat	47
4-Methyl-	40
4-Fluor-	27
4-Chlor-	71
4-Brom-	61
4-Iod-	61
4-Methoxy-	68
4-Trifluormethyl-	37

1-Phenyl-3,3-(1,5-pentandiyl)-triazen

Diese Verbindung wurde als Substrat zur Untersuchung von [^{18}F]-Fluortrimethylsilan als nukleophiles Fluorierungsmittel benötigt. 12,9 g Anilin (0,15 mol) wurden mit 100 ml Wasser gemischt, im Eisbad gekühlt und mit ebenfalls eisgekühlter HCl-Lösung (30 g, 37 %ig, in 200 ml gelöst) unter Rühren zusammengegeben. Nach 10 min wurde Natriumnitrit (10,35 g, 0,15 mol) in 60 ml Wasser langsam hinzugefügt, wobei die Temperatur unter 5°C belassen wurde. Die anfänglich dunkelrote Lösung hellte sich dabei geringfügig auf. Nach 30 min wurde Piperidin in 50 ml Wasser hinzugegeben, wobei sofort ein zitronengelber Niederschlag ausfiel, der unter Teilchenvergrößerung langsam orange wurde. Nach einer weiteren Viertelstunde Rühren wurde das Reaktionsgemisch abgenutscht, der Rückstand mit Wasser gewaschen und im Vakuum über Nacht getrocknet.

Ausbeute: 70,5 % d. Th.

Fp: 37°C

Das NMR-Spektrum der Verbindung stimmte mit den Literaturdaten überein [40].

N-Trifluoracetylphenylalanin und seine Fluorderivate

Die Trifluoracetylierung von Phenylalanin und seinen Fluorisomeren wurde analog einer Vorschrift [136] durchgeführt. Zur Entwicklung einer gaschromatographischen Trennung wurden die N-TFA-geschützten Produkte nach einer anschließenden Methylierung bzw. Ethylierung als GC-Standard eingesetzt.

Veresterung als Vorbereitung für die GC-Trennung

Säuren, die mittels Gaschromatographie analysiert werden sollten, mußten, um ihre Flüchtigkeit in ausreichender Weise zu steigern, an der Carbonsäurefunktion in Form ihres Esters derivatisiert werden. Unter diese Verbindungen fielen 2-Fluorbenzoesäure und die Phenylalaninderivate.

Die Alkylierung wurde mit einer für die Analyse ausreichenden Menge Dimethylformamiddiethylacetal bzw. -dimethylacetal umgesetzt, wobei das Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur oder gelindem Erwärmen solange gerührt wurde, bis aus der Mischung eine homogene Lösung wurde. Dies war nach etwa ein bis drei Minuten der Fall. Die Lösung wurde dann ohne weitere Aufarbeitung zur GC-Analyse verwendet.

Trimethylsilylfluorid

Zur Untersuchung von [^{18}F]-Trimethylsilylfluorid als ^{18}F -Markierungsmittel wurde der entsprechende Chromatographiestandard in folgender Weise dargestellt:

In einem 25 ml Reaktor mit Argoneinleitungs- und Gasableitungsrohr wurden 58,1 mg Kaliumfluorid (1 mmol) in einer Lösung aus 5 ml schwach basischer Carbonatlösung (3 %ig) und 10 ml Acetonitril gelöst. Nach Zugabe von 200 μl Trimethylsilylchlorid per Injektion durch ein Septum in das Reaktionsgefäß wurde ein schwacher Argonstrom (5 ml/min) durch die Lösung geschickt und die Temperatur auf 60 $^{\circ}\text{C}$ erhöht. Nach Erreichen der Temperatur wurden weitere 200 μl Trimethylsilylchlorid zugegeben. Der Gasstrom wurde durch eine Waschflasche mit Wasser geleitet, wo das übergehende Trimethylsilylchlorid zurückgehalten wurde. Das gewünschte Produkt wurde mit dem Gasstrom weiter in eine Kühlfalle transportiert, wo es bei -78 $^{\circ}\text{C}$ auskristallisierte.

Kp: 16 - 18 $^{\circ}\text{C}$

O-Acetyltyrosin

Das an der phenolischen Hydroxygruppe geschützte Tyrosin wurde als Substrat für die elektrophile Fluorierung mit $[^{18}\text{F}]\text{-F}_2$ eingesetzt und folgendermaßen dargestellt:

Zunächst wurde konzentrierte wässrige Perchlorsäurelösung durch Verdünnen mit Eisessig auf eine Konzentration von 0,6 M eingestellt. In 100 ml dieser Lösung wurden dann 50 mmol (9,05 g) Tyrosin gelöst. Nach vollständigem Lösen des Tyrosins wurde Acetanhydrid langsam hinzugefügt, und zwar äquimolar zu dem in Lösung befindlichen Wasser (170 mmol) und 1,4-molar zu der Menge an Tyrosin. Die Lösung wurde während des Zutropfens eisgekühlt und danach noch eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Dann hydrolysierte man das restliche Acetanhydrid mit 2 ml Wasser, wozu man noch eine Stunde rühren ließ. Darauf wurde die Lösung unter Kühlung mit 80 mmol Butylamin neutralisiert. Das Produkt fiel dabei teilweise aus. Die Fällung wurde im Kühlschrank über Nacht vervollständigt und die Lösung anderntags filtriert und mit Ether gewaschen.

Ausbeute: 80 % d. Th.

Die Identität wurde mit NMR und IR bestätigt.

2-Fluortyrosin

Das 2-Fluortyrosin diente als Chromatographiestandard zur Analyse des Reaktionsgemisches der Radiofluorierung von Tyrosin.

Das 2-Fluortyrosin wurde ausgehend von 2-Fluor-4-hydroxybenzaldehyd, das über eine Reimer-Tiemann-Reaktion aus 3-Fluorphenol gewonnen wurde, über eine Kondensation mit Hippursäure und anschließender reduktiver Spaltung des Produktes (Azlacton) wie folgt aufgebaut:

In einem 500 ml-Dreihalskolben mit Rückflußkühler, Argoneinleitungsrohr, Thermometer und Tropftrichter mit Druckausgleich wurde eine Mischung aus 9,6 g (85,4 mmol) 3-Fluorphenol, 27,4 g (0,37 mol) $\text{Ca}(\text{OH})_2$ und 31,3 g (0,295 mol) Na_2CO_3 in 200 ml Wasser magnetisch gerührt, während 20,4 g (171 mmol) Chloroform im Argonstrom zugetropft wurden. Die Ölbadtemperatur wurde so

geregelt, daß im Reaktionsgemisch eine Temperatur von 70-80 °C herrschte. Nach dem Zutropfen des Chloroforms wurde die Temperatur bis zum Rückfluß erhöht und dieser drei Stunden aufrecht erhalten. Danach wurde das Gemisch unter Kühlung auf pH 4,5 angesäuert, was einem Verbrauch von 73 ml konzentrierter HCl-Lösung entsprach. Dann wurde ein Teil der Reaktionsprodukte mit Hilfe einer Wasserdampfdestillation abgetrieben und verworfen, während das gewünschte Produkt, 2-Fluor-4-hydroxybenzaldehyd, aus dem Rückstand mit Methylenchlorid extrahiert wurde. Die Vollständigkeit der Extraktion wurde mit HPLC überprüft (LiChrosorb RP18; 250(C) x 4 (D) mm; Wasser, Methanol, Essigsäure (100/5/1; V/V/V); Retentionszeit 32 min).

Der Extrakt des Rückstandes wurde eingedampft und die Struktur des Isolates mit Hilfe von NMR bestätigt.

222 mg (1,59 mmol) des oben dargestellten 2-Fluor-4-hydroxybenzaldehydes wurden zusammen mit 284 mg (1,59 mmol) Hippursäure, 130 mg (1,59 mmol) getrocknetem Natriumacetat und 150 µl (1,59 mmol) Acetanhydrid in einem 6 ml-Kolben mit Rückflußkühler unter Rühren auf 80 °C erwärmt. Nach Zugabe von weiteren 1,5 ml Acetanhydrid wurde das Reaktionsgemisch eine Stunde unter Rückfluß und heftigem Rühren erhitzt. Danach wurde der Reaktionskolben im Eisbad abgekühlt und die Reaktionsmasse mit einem ml kaltem Wasser versetzt, abgenutscht und mit wenig Wasser gewaschen. Das Produkt wurde in 1-2 ml Methanol aufgekocht, abgekühlt und in Form von gelben Kristallen abgesaugt.

Ausbeute = 214 mg = 48 % d. Th.

Zersetzungspunkt = 185°C

119 mg (0,42 mmol) des Azlactons wurden mit 79 mg (2,54 mmol) rotem Phosphor und 0,5 ml Acetanhydrid in einem 6 ml-Kolben mit seitlichem Ansatz gerührt. Durch ein Septum auf dem seitlichen Ansatz des Kolbens wurden im Verlauf von 45 Minuten 457 µl 57 %iger Iodwasserstoff mit Hilfe einer Spritze zugetropft. Eine zweite Kanüle diente währenddessen als Inertgaszuleitung. Nach beendeter Zugabe wurde drei Stunden unter Rückfluß erhitzt. Danach ließ man das Reaktionsgemisch abkühlen und filtrierte darauf den Phosphor aus der Lösung ab. Der Phosphor wurde mit etwas Eisessig gewaschen und die Waschlösung zusammen mit der Reaktionslösung bei 65 °C im Vakuum eingedampft. Der Rück-

stand wurde in Wasser aufgenommen und nochmals eingedampft. Dieser Rückstand wurde nunmehr in 1 ml Wasser/1 ml Diethylether aufgenommen, ausgeschüttelt und die Etherphase verworfen. Dieser Vorgang wurde noch dreimal wiederholt. Die wässrige Phase wurde daraufhin auf pH 5,5 eingestellt und auf 1/3 des Volumens eingeeengt. Das 2-Fluortyrosin fiel dann nach Kühlung auf 5-10 °C über Nacht als gelbliche Kristalle aus.

Ausbeute = 35,8 mg = 43 % d. Th.

Die Identität wurde mit IR und NMR bestätigt.

4 Reaktionen monosubstituierter Benzole mit elektrophilen Fluor-18-Spezies

In diesem Abschnitt wird das Reaktionsverhalten von $[^{18}\text{F}]\text{-F}_2$, $[^{18}\text{F}]\text{-CH}_3\text{COOF}$ und $[^{18}\text{F}]\text{-XeF}_2$ mit monosubstituierten Benzolen beschrieben. Die verschiedenen Spezies, insbesondere $[^{18}\text{F}]\text{-F}_2$ und $[^{18}\text{F}]\text{-AcOF}$, werden bezüglich ihrer Reaktivität und Selektivität verglichen.

Die $[^{18}\text{F}]\text{-XeF}_2$ -Darstellung war mit einem höheren Aufwand und oft mit nicht reproduzierbaren Ausbeuten verbunden. Daher wurde die Untersuchung der Reaktionen von markiertem Xenondifluorid mit Aromaten nur auf wenige Experimente beschränkt.

Nach Bestimmung der optimalen Reaktionsparameter der Fluorierung, wie z.B. der Durchflußgeschwindigkeit der gasförmigen Fluoraktivität durch die Reaktionslösung, wurden chemische Einflüsse auf die Reaktivität und Orientierung der Fluorierung gegenüber der F-für-H- und der Ipsosubstitution am Ring und gegenüber Seitenkettenreaktionen untersucht. Hierbei handelte es sich um Einflüsse des Lösungsmittels, des Erstsubstituenten am aromatischen Ring und die Anwesenheit von Lewis-Säure-Katalysatoren. In dieser vergleichenden Untersuchung dienten monosubstituierte Benzole als Modellsysteme.

4.1 Experimentelles

Die Menge des aus dem Target abgelassenen Fluorträgers wurde aus den PVT-Daten des Targetgases (Targetkammervolumen, Partialdruck des Fluorträgers im Targetgas, Gesamtdruck im Target, Druckverlust beim Entspannen des Targetgases durch die Reaktionslösung und Molvolumen des gasförmigen Fluorträgers bei der Temperatur während der Beschickung der Targetkammer) berechnet. Das Targetgas wurde nach der Bestrahlung in der in Abschnitt B 1.1 beschriebenen Weise durch die Reaktionslösung geleitet.

Die Durchflußgeschwindigkeit des bestrahlten Gases betrug beim Ablassen etwa 50-60 ml/min und erfolgt in eine eisgekühlte Lösung. Die tatsächliche Temperatur der Reaktionslösung betrug $5 \pm 2^\circ\text{C}$. Die Verdünnung des F_2 im Target mit Neon betrug bei allen Experimenten zur Direktfluorierung 0,2 vol %, während die Substratkonzentration in der Reaktionslösung etwa 0,02 mol/l betrug. Die Reaktionslösungen wurden nicht unmittelbar nach dem Einleiten

der Fluoraktivität aufgearbeitet. Die Wartezeit nach dem Einleiten betrug zwischen 30 und 60 Minuten. Die Durchführung der Fluorierung war bei den Fluorspezies $[^{18}\text{F}]\text{-F}_2$ und $[^{18}\text{F}]\text{-AcOF}$ gleich, da beide Verbindungen in gleicher Verdünnung und gasförmig vorlagen. Bei der Berechnung der in die Reaktionslösung geleiteten $[^{18}\text{F}]\text{-AcOF}$ -Menge wurde eine vollständige Konversion von F_2 in AcOF vorausgesetzt. Die Fluorierung mit $[^{18}\text{F}]\text{-XeF}_2$ war bis auf die fehlende Kontrolle der applizierten Trägermenge identisch mit der oben geschilderten Reaktionsführung. Das XeF_2 -haltige Targetgas wurde nach einer Bestrahlung für jeweils zwei Fluorierungsexperimente ausgenutzt, wobei das Targetgas für jedes Experiment um 8 bar entspannt wurde.

Die Aufarbeitung der Reaktionslösung erfolgte extraktiv durch Ausschütteln mit 5 ml Chloroform und 5 ml 3 %ige Natriumcarbonatlösung. Nach Trennung der Phasen wurde die organische Phase mit CaCl_2 getrocknet. Zur Ermittlung des Verteilungsverhältnisses der Aktivität wurden von beiden Phasen je zwei Aliquots mit 50 μl Volumen die Impulsrate gemessen und entsprechend dem Volumenverhältnis zwischen organischer und anorganischer Phase korrigiert. Ein weiteres organisches Aliquot wurde gaschromatographisch aufgetrennt; die isolierten Fluorisomere wurden darauf diskontinuierlich an Aktivkohle adsorbiert [133] und im Bohrlochkristall ausgemessen, wie in Abschnitt B 2.3 beschrieben.

4.2 Ergebnisse

4.2.1 Untersuchungen zur Standardisierung des Verfahrens

Die elektrophile ^{18}F -Fluorierung erfolgt nicht unter statischen Bedingungen, sondern die eingesetzte Fluormenge kommt in etwa 0,2 %iger Verdünnung im Durchfluß mit dem Substrat in Berührung. Die tatsächliche Konzentration des $[^{18}\text{F}]\text{-F}_2$, $[^{18}\text{F}]\text{-AcOF}$ oder $[^{18}\text{F}]\text{-XeF}_2$ in der Reaktionslösung wird im wesentlichen bestimmt durch die Durchflußgeschwindigkeit des Targetgases durch die Reaktionslösung. Daneben hängt die Konzentration der Fluoraktivität auch von der Fluorverdünnung im Neon, vom Volumen der Reaktionslösung und vom Lösungsmittel (Löslichkeit des Fluorreagenzes in der Lösung) ab. Die ersten beiden Parameter sind unter den Bedingungen des Experiments stets konstant, während das Lösungsmittel nur für die Untersuchung zur Standardisierung des Verfahrens konstant gehalten wurde (CHCl_3).

Die Durchführung der Fluorexposition und die chemische Aufarbeitung ist darüberhinaus zwangsläufig durch eine Zeitspanne getrennt, die durch die Zahl der Proben, die mit der Aktivität eines Bestrahlungsexperimentes umgesetzt werden, und die Transportzeit der Proben zwischen Targetraum und Labor bestimmt wird. Es mußte deshalb zunächst geklärt werden, ob ein Zusammenhang besteht zwischen der unterschiedlich langen Lagerung bereits fluorierter Proben und der Ausbeuten der Produkte bzw. dem relativen Isomerenverhältnis der Produkte. Sollte dies der Fall sein, so hätten die Proben unmittelbar nach dem Einleiten des $[^{18}\text{F}]\text{-F}_2$ oder $[^{18}\text{F}]\text{-AcOF}$ in die Reaktionslösung gequencht werden müssen, da sonst eine genaue Einhaltung einer definierten Nachreaktionszeit kaum möglich gewesen wäre. Das Quenchen der elektrophilen Fluorierung unmittelbar nach dem Einleiten - beispielsweise mit einer alkalischen Iodidlösung - stellt jedoch prinzipiell einen Nachteil dar, da es für den Experimentator einen zusätzlichen Manipulationsschritt mit der aktiven Probe und damit eine höhere Dosisbelastung bedeutet. Außerdem ist das Quenchreagenz in einigen Fällen bei der weiteren Handhabung der Probe störend, z.B. wenn im weiteren Verlauf wasserfrei gearbeitet werden soll. Zur Klärung der Frage über den Einfluß der Nachreaktionszeit auf das Ergebnis der Fluorierung wurde diese Zeitspanne zwischen 2 und 50 Minuten variiert. Nach einer definierten Standzeit wurden die Proben jeweils mit alkalischer Iodidlösung (3 % NaCO_3 , 3 % NaI) behandelt, um das restliche

Fluor zu reduzieren. Es zeigte sich, daß der Anteil der Aktivität in der organischen Phase, d.h. der Aktivität in organischen Verbindungen sowie die radiochemische Ausbeute der Difluorbenzolisomeren als weitgehend unabhängig von der Wartezeit, d.h. von der Nachreaktionszeit (68 ± 2 bzw. 16 ± 2 %) ist. Die Reaktion läuft also bereits beim Einleitung des $[^{18}\text{F}]\text{-F}_2$ bzw. $[^{18}\text{F}]\text{-AcOF}$ spontan ab.

Auch das Isomerenverhältnis der Difluorbenzole ist nur einer vernachlässigbar kleinen zeitlichen Änderung unterworfen, so daß beim regelmäßigen Arbeiten mit 40 ± 10 Minuten Standzeit zwischen Ende der ^{18}F -Exposition und der Aufarbeitung innerhalb der Fehlergrenzen reproduzierbare Isomerenverhältnisse vorliegen.

Wie sich die Reaktivität und Orientierung der Fluorierung unter den Bedingungen der Radiofluorierung mit dem Fluß des Targetgases ändert, wurde ebenfalls geprüft. Um diese Abhängigkeiten zu klären, wurde die Durchflußgeschwindigkeit von 15 - 120 ml/min variiert und die Reaktionslösung unmittelbar nach dem Ende des Einleitens mit alkalischer Iodidlösung gequencht. Es zeigte sich, daß sich in dem betrachteten Bereich weder das Verhältnis der Fluoraktivität zwischen organischer und anorganischer Phase nach dem Aufarbeiten, noch die radiochemische Gesamtausbeute der $[^{18}\text{F}]\text{-Difluorbenzole}$ ändern. Ebenso bleibt der Anteil des 1,4-Difluorbenzols am Isomerenmisch konstant. Der Anteil des 1,2-Produktes steigt von 20 auf 24,5 % während der des 1,3-Isomeren von 33,3 auf 27,7 % fällt. Die Veränderungen über den betrachteten Bereich sind jedoch auch hier innerhalb der Fehlergrenzen gering und werden deshalb vernachlässigt. Auch diese Ergebnisse zeigen, daß die Reaktion sehr schnell abläuft.

Weitere festzulegende Parameter vor der Durchführung einer systematischen Studie über die aromatische Radiofluorierung sind das molare Verhältnis zwischen dem $[^{18}\text{F}]\text{-F}_2$, das in die Reaktionslösung appliziert wird und der Konzentration des Substrates sowie die Konzentration des Substrates selbst.

Tabelle 16: Variation des [^{18}F]- F_2 -Substratverhältnisses bei der Fluorierung von Fluorbenzol (10 μmol) in Trifluoressigsäure (5 ml).

$\text{F}_2/\text{Substrat}$	org. Anteil d. Aktivität in %	radiochem. Ausbeute d. H-Sub. in %	Isomerenverhältnis		
			o-	m-	p-
			in rel. %		
0,004	25	$20,4 \pm 3$	36	29	35
0,1	40 3	$34,4 \pm 3$	30	12	58
0,3	48,4	$41,2 \pm 3$	36	10	54

Mit der Erhöhung des Fluor-Substratverhältnisses steigt sowohl der Anteil der Fluor-18-Aktivität in der organischen Phase als auch die radiochemische Ausbeute der F-für-H-Substitutionsprodukte (Tabelle 16). Insgesamt nimmt der Anteil der nicht definierten Produkte in der organischen Phase mit steigender Fluorkonzentration zu. In der gleichen Phase nimmt der Anteil der p-substituierten Produkte auf Kosten der m-substituierten Produkte zu. Bei sehr kleinen F_2 -Substrat-Verhältnissen nähert sich die Isomerenzusammensetzung statistischen Verhältnissen. Damit begünstigen geringe F_2 -Substrat-Verhältnisse ($< 0,01$) eine unspezifische Reaktivität von Fluor gegenüber einem monosubstituierten Benzol unter den Bedingungen der Radiofluorierung. F_2 -Substratverhältnisse $> 0,1$ erscheinen nicht geeignet, da die Anzahl der Nebenprodukte größer und die spezifische Aktivität kleiner wird. Für [^{18}F]-Acetylhypofluorit als Markierungsagens wird eine ähnliche Tendenz angenommen.

Tabelle 17: Variation der Konzentration von Fluorbenzol in Chloroform mit einem [^{18}F]- F_2 -Substrat-Verhältnis von 0,1.

Konzentration in mol/l	org. Anteil d. Aktivität in %	radiochem. Ausbeute H-Sub. in %	Isomerenverhältnis		
			o-	m-	p-
			in rel. %		
0,01	$63,4 \pm 2,3$	$18,2 \pm 0,5$	23	30	47
0,02	68 ± 2	$16 \pm 1,5$	21	30	49
0,04	$74,6 \pm 2$	$13,3 \pm 0,1$	27	21	52

Bei konstantem $[^{18}\text{F}]\text{-F}_2$ /Substratverhältnis (0,1) nimmt mit steigender Substratkonzentration der Anteil nicht näher definierter Produkte in der organischen Phase zu (Tabelle 17), während das Isomerenverhältnis der Difluorbenzole sich mit zunehmender Substratkonzentration praktisch nicht ändert. Eine Änderung des Isomerenverhältnisses wäre jedoch aufgrund der Reaktionskinetik nicht zu erwarten gewesen. Um reproduzierbare und vergleichbare Ergebnisse zu erhalten, müssen bezüglich der Substratkonzentration als auch des molaren Fluor- bzw. Acetylhypofluorit-Verhältnisses definierte Standardwerte festgelegt werden.

Die folgenden Ergebnisse der elektrophilen Radiofluorierung mit aromatischen Modellverbindungen wurden unter den in Tabelle 18 festgelegten Standardbedingungen erhalten.

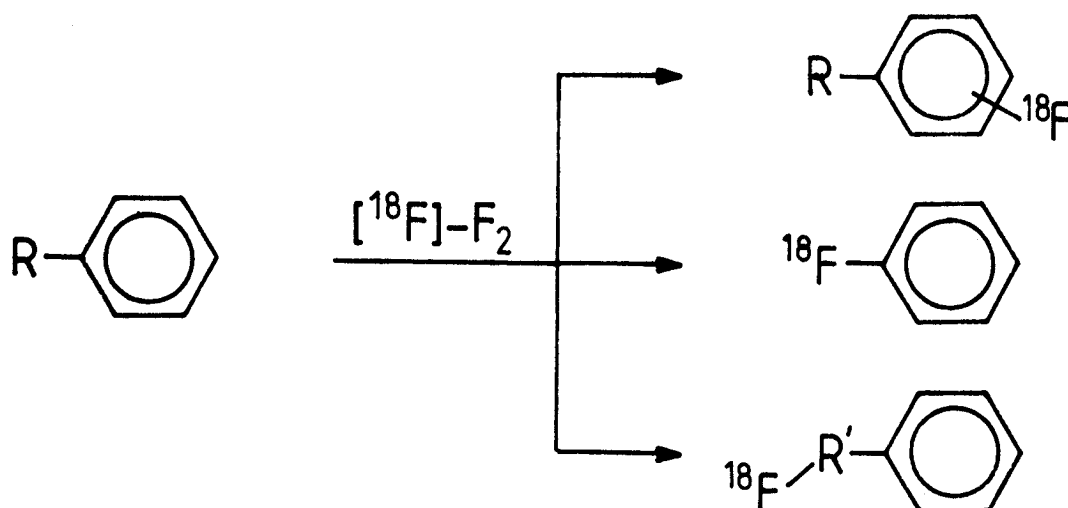
Tabelle 18: Standardbedingungen der Radiofluorierung mit $[^{18}\text{F}]\text{-F}_2$ und $[^{18}\text{F}]\text{-AcOF}$.

F_2 -Konzentration in Neon:	$0,2 \pm 0,01 \%$
$[^{18}\text{F}]\text{-F}_2$ - bzw. $[^{18}\text{F}]\text{-AcOF}$ -Menge pro Probe:	$10 \mu\text{mol}$
molares $\text{F}_2(\text{AcOF})$ /Substrat-Verhältnis:	0,1
Substratkonzentration:	0,02 M
Volumen der Reaktionslösung:	5 ml
Durchflußgeschwindigkeit des Targetgases durch die Reaktionslösung:	$50 \pm 5 \text{ ml/min}$
Nachreaktionszeit:	$45 \pm 5 \text{ min}$
Temperatur:	$5 \pm 2 ^\circ\text{C}$

4.2.2 Substituenten- und Lösungsmittelleffekte bei der Fluorierung mit $[^{18}\text{F}]\text{-F}_2$

Die Reaktionskanäle, die bei der Fluorierung mit $[^{18}\text{F}]\text{-F}_2$ zu den beobachteten monofluorierten Produkten führen, sind in folgendem Schema zusammengefaßt:

Schema 2:



Als Modellsubstrate wurden außer Benzol monosubstituierte Benzole mit den Substituenten Fluor, Chlor, Brom, Iod, Methyl, Methoxy, Hydroxy und Trifluormethyl gewählt. Die Reaktionen wurden in fünf verschiedenen Lösungsmitteln durchgeführt, um die Abhängigkeit der Reaktion von der Eigenschaft des Solvens zu untersuchen. Dabei erwies sich Trifluoressigsäure bezüglich der radiochemischen Ausbeute der aromatischen F-für-H Substitution als das geeignetste Lösungsmittel. Die Substituentenabhängigkeit der radiochemischen Ausbeute folgt grob dem Trend der elektrophilen Aktivierung des aromatischen Ringes durch den Substituenten (Tabelle 19b). Die Selektivität der Substitution bezüglich bevorzugter Positionen ist in erster Näherung ebenfalls für aktivierte Substrate besonders hoch, wobei die Trifluoressigsäure als Lösungsmittel die höchsten Werte liefert (Tabelle 19c).

Phenol und vor allem Iod fallen aus diesen Trends heraus, wobei letzteres in protischen Lösungsmitteln deutlich geringere radiochemische Ausbeuten liefert, als in den halogenierten Lösungsmitteln oder in Acetonitril. Die höchsten Werte für die Aktivität in der organischen Phase nach dem extrak-

tiven Aufarbeiten des Reaktionsgemisches werden in Freon-11 als Lösungsmittel und für Toluol als Substrat erreicht (Tabelle 19a). Die Ipso-Substitution, die in den halogenierten Substraten eine Rolle spielt, ist für Fluorbenzol deutlich höher als für die restlichen Halogenbenzole (Tabelle 19d). Die Substitution in Benzylstellungen ist unter den hier eingesetzten Substraten in Toluol und Trifluortoluol möglich. Die höchsten Werte wurden hier in Freon-11 erreicht (Tabelle 19e).

Tabelle 19a: Anteil der Aktivität in der organischen Phase nach dem Aufarbeiten in %

X	Lösungsmittel				
	CHCl ₃	CFC1 ₃	CH ₃ CN	CH ₃ OH	CF ₃ COOH
F	68 ± 2	86 ± 2	54 ± 6	13 ± 2	40 ± 3
Cl	45	90	64,5	4	45 ± 10
Br	26	71	24	3,6	14,5 ± 2,5
I	10	41 ± 3	40 ± 5	0,85 ± 0,1	1,8 ± 0,9
Me	70 ± 1	90 ± 1	62 ± 2	35 ± 4	64 ± 2
OMe	50 ± 2	73 ± 3	46 ± 3	40 ± 2	48 ± 2
OH	27	27	29,7	7	24,2
CF ₃	11,1 ± 0,4	75 ± 15	37 ± 16	0,8 ± 0,05	36 ± 25
H	65	82	63	27	61

Tabelle 19b: Radiochemische Ausbeute der F-für-H-Substitution am aromatischen Ring in %

X	Lösungsmittel				
	CHCl ₃	CFC1 ₃	CH ₃ CN	CH ₃ OH	CF ₃ COOH
F	16,5 ± 1,5	16 ± 3	20 ± 3	4,2 ± 0,1	34,4 ± 3
Cl	12,4	20,9	19,6	2,15	35 ± 10
Br	8,2	16,3	7,4	1,8	10,7 ± 0,3
I	6,3 ± 2	5,1	1,6	0,55	0,38 ± 0,1
Me	17 ± 2	17 ± 3	23 ± 3	14 ± 3	39 ± 3
OMe	33 ± 3	40 ± 4	38 ± 4	33 ± 3	48 ± 2
OH	7,4	6,6	17,7	4,2	19,4 ± 1
CF ₃	4 ± 0,4	15,5 ± 2	11 ± 5	0,4 ± 0,04	32 ± 23
H	34	28	38	18	45

Tabelle 19c: Relatives Isomerenverhältnis bei den radiochemischen Ausbeuten in Tabelle 19b (o-/m-/p-).

X	Lösungsmittel				
	CHCl ₃	CFC1 ₃	CH ₃ CN	CH ₃ OH	CF ₃ COOH
F	21/30/49	28/24/48	38/48/14	30/14/56	30/12/58
Cl	21,8/27,4/ 50,8	28,8/30/ 41,2	37,2/22,4/ 40,2	40/18/48	38,5/15/46,2
Br	22/30,4/ 47,6	21,4/34/ 44,6	42/20,2/ 37,8	50/16,8/ 33,2	43,2/16,2/40,6
I	54/17,6/ 28,4	59/16,4/ 24,6	50/29,4/ 20,6	31,2/31,2/ 37,6	24,6/29/46,4
Me	40/20/40	40/24/36	42/22/36	46,8/19,6/ 33,6	48/20,4/31,6
OMe	60/2,2/ 37,8	62/2/36	64/2,4/ 33,6	60/1,8/ 38,2	64/1/35
OH	42/10,8/ 47,2	48/9/43	42/9,6/ 48,4	26,2/9,4/ 64,4	71/7,6/21,4
CF ₃	20/56/24	16/64/20	30/52/18	32/38/30	22/60/18
H*	93,2(0,3)/ 0,6/5,9)	97,2(1,8/ 0,8/0,2)	94,6(3/ 1,2/1,2)	97,2(1/ 0,5/1,3)	90,7(2,4/4/ 2,9)

*) Isomerenverhältnis der Zweitsubstitution in Klammern

Tabelle 19d: Radiochemische Ausbeute der Ipso-Substitution mit [¹⁸F]-F₂ in %

X	Lösungsmittel				
	CHCl ₃	CFC1 ₃	CH ₃ CN	CH ₃ OH	CF ₃ COOH
F	3,4 ± 0,4	4,5 ± 0,5	5,2 ± 1	0,4 ± 0,1	1 ± 0,2
Cl	0,2				< 0,1
Br	1,3				< 0,1
I	1,4	2,0	< 0,1	< 0,1	< 0,1

Tabelle 19e: Radiochemische Ausbeute Substitution in der Benzyl-
position in %

X	Lösungsmittel				
	CHCl ₃	CFCI ₃	CH ₃ CN	CH ₃ OH	CF ₃ COOH
Me	4,7 ± 1,1	6,5 ± 0,3	3,5 ± 1,1	1,7 ± 0,5	1,0 ± 0,3
CF ₃	0,46 ± 0,1	1,3 ± 0,3	0,55 ± 0,35	0,09 ± 0,02	0,45 ± 0,25

4.2.3 Substituenten- und Lösungsmittelleffekte bei der Fluorierung mit [¹⁸F]-Acetylhypofluorit

Die folgenden Tabellen fassen die Ergebnisse der Umsetzungen von monosubstituierten Benzolen mit [¹⁸F]-AcOF zusammen. Diese Untersuchung wurde vollkommen analog zur Fluorierung mit [¹⁸F]-F₂ durchgeführt (vgl. Schema 2). Die erhaltenen Tendenzen in der Substituenten- und Lösungsmittelabhängigkeit sind ähnlich wie in der vorherigen Studie, jedoch zeichnet sich Acetylhypofluorit hier durch eine allgemein geringere Reaktivität und eine etwas höhere Selektivität gegenüber Fluor aus. Die radiochemischen Ausbeuten der F-für-H-Substitution sind außer in Trifluoressigsäure als Lösungsmittel allgemein geringer als bei [¹⁸F]-F₂ (Tabelle 20b). Das Verhalten der radiochemischen Ausbeute entspricht sonst dem der bei [¹⁸F]-F₂ in Tabelle 19b. Iodbenzol als Substrat fällt hier jedoch stärker heraus, und der Unterschied zwischen protischen und anderen Lösungsmitteln bezüglich der radiochemischen Ausbeute der Fluoriodbenzole ist nicht so ausgeprägt. Anders als bei [¹⁸F]-F₂ werden für [¹⁸F]-AcOF die höchsten Werte der Aktivität in der organischen Phase nach dem Aufarbeiten in Trifluoressigsäure als Lösungsmittel gefunden und sind jedoch wie dort für Toluol und daneben für Anisol als Substrat besonders hoch. Die Regioselektivität ist allgemein höher als bei [¹⁸F]-F₂, es findet sich jedoch kein Lösungsmittel mit im Vergleich zu den restlichen Lösungsmitteln ausgeprägt höheren Werten (Tabelle 20c). Die Ipso-Substitution erreicht in Fluorbenzol die höchsten radiochemischen Ausbeuten in den verschiedenen Lösungsmitteln (Tabelle 20d). Diese sind jedoch um eine Größenordnung niedriger als die entsprechenden Ausbeuten bei [¹⁸F]-F₂. Anders

als beim $[^{18}\text{F}]\text{-F}_2$ finden sich die höchsten radiochemischen Ausbeuten der Substitution in der Benzylstellung in Acetonitril als Lösungsmittel und sind gegenüber dort allgemein geringer (Tabelle 20e).

Tabelle 20a: Anteil der Aktivität in der organischen Phase nach dem Aufarbeiten in %

X	Lösungsmittel				
	CHCl_3	CFCl_3	CH_3CN	CH_3OH	CF_3COOH
F	63	71	74	6,6	87
Cl	50,4	52	73	0,8	$87,5 \pm 2,5$
Br	45	79	82	1,8	80 ± 2
I	5,2	12,4	25,7	0,9	$2 \pm 0,5$
Me	73	90	87	$15 \pm 1,6$	88 ± 3
OMe	90 ± 2	90 ± 2	89 ± 3	77 ± 2	85 ± 2
OH	27,2	19	51	9,5	36
CF_3	34 ± 8	$9,5 \pm 1,9$	$21,5 \pm 2,5$	$1,4 \pm 0,2$	$71,5 \pm 0,5$
H	22,7	69,8	78,9	4,0	93,5

Tabelle 20b: Radiochemische Ausbeute der F-für-H-Substitution am aromatischen Ring in %

X	Lösungsmittel				
	CHCl_3	CFCl_3	CH_3CN	CH_3OH	CF_3COOH
F	$2,2 \pm 0,2$	$9,5 \pm 1,5$	$5 \pm 0,8$	$1,8 \pm 0,1$	74 ± 2
Cl	1,2	7,1	10,1	0,44	79 ± 1
Br	1,2	11,8	11,2	0,8	78 ± 2
I	0,65	0,16	0,07	0,06	0,04
Me	6,2	12,2	15,6	3,6	69 ± 5
OMe	64 ± 3	48 ± 4	69 ± 3	73 ± 2	85 ± 2
OH	17,8	11,5	25,4	4,9	$22,3 \pm 1$
CF_3	$0,7 \pm 0,3$	$0,7 \pm 0,05$	$1,9 \pm 0,4$	$0,36 \pm 0,02$	$54,8 \pm 1,4$
H	3	13,7	2,6	2,6	93,5

Tabelle 20c: Relatives Isomerenverhältnis bei den radiochemischen Ausbeuten in Tabelle 20b (o-/m-/p-).

X	Lösungsmittel				
	CHCl ₃	CFCI ₃	CH ₃ CN	CH ₃ OH	CF ₃ COOH
F	32/21/47	26/8/66	50/4/46	38/16/54	23,4/5,6/71
Cl	33,6/13,4/ 53	33,8/10/ 56,2	50/5/45	36,4/27,2/ 36,4	35,4/7,6/57
Br	44/16/40	40/12,6/ 47,4	53,6/12,4/ 34	33/29/38	42/8,8/49,2
Me	50/16/34	55/15/30	42/18/40	47/17/36	49/14/37
OMe	70/5/25	92/0,4/ 15,2	68/0,4/ 63,2	71,4/0,2 28,4	60,4/1/38,6
OH	89/1,4/ 9,6	95,6/0/ 4,4	37/6/57	28,6/6/ 65,4	97,8/0/2,2
CF ₃	14/58/28	8/63/29	20/52/28	42,5/32,5/ 25	20/65/15
H*	73,3(13,2/ 3,2/10,3)	97,8(1,4/ 0,2/0,6)	94,7(3/ 0,8/1,5)	31(15,4/ 19,2/34,6)	95,7(1,6/0,6/ 2,1)

*) Isomerenverhältnis der Zweitsubstitution in Klammern

Tabelle 20d: Radiochemische Ausbeute der Ipso-Substitution mit [¹⁸F]-AcOF in %

X	Lösungsmittel				
	CHCl ₃	CFCI ₃	CH ₃ CN	CH ₃ OH	CF ₃ COOH
F	0,5 ± 0,2	0,7 ± 0,2	0,4 ± 0,2	0,3 ± 0,1	0,5 ± 0,1
Cl	0,4				> 0,1
Br	0,5				> 0,1
I	0,5				> 0,1

Tabelle 20e: Radiochemisch Ausbeute der Substitution in der Benzylposition in %

X	Lösungsmittel				
	CHCl ₃	CFCI ₃	CH ₃ CN	CH ₃ OH	CF ₃ COOH
CH ₃	2 ± 0,5	2	2,7 ± 0,7	0,7 ± 0,2	0,8 ± 0,2
CF ₃	0,1 ± 0,02	0,17 ± 0,03	0,28 ± 0,2	0,08 ± 0,02	0,2 ± 0,1

4.2.4 Substituenteneffekte mit $[^{18}\text{F}]\text{-XeF}_2$

Als Lösungsmittel wurde im Falle von Xenondifluorid Tetrachlorkohlenstoff verwendet. Um überhaupt eine Reaktion mit aktivierten Aromaten zu erhalten, wurde dem Lösungsmittel Bortrifluorid-Etherat bzw. Trifluoressigsäure zugesetzt (0,004 mol/l). Die radiochemischen Ausbeuten der F-für-H-Substitution (Tabelle 21b) oder die Isomerenverteilung (Tabelle 21c) unterscheiden sich bei der Katalyse durch beide Säuren praktisch nicht. Trifluoressigsäure führt gegenüber Bortrifluorid zu relativ höheren Aktivitäten in der organischen Phase nach dem Aufarbeiten des Reaktionsgemisches (Tabelle 21a), jedoch zu vergleichbaren radiochemischen Ausbeuten an Ringsubstitutionsprodukten (Tabelle 21b). Nicht oder nur schwach aktivierte Substrate ($X = \text{H}, \text{F}$) haben höhere radiochemische Ausbeuten in der F-für-H-Substitution als mit $[^{18}\text{F}]\text{-AcOF}$. Sie sind aber vergleichbar mit den F-für-H-Ausbeuten von $[^{18}\text{F}]\text{-F}_2$. Das stark aktivierte Substrat ($X = \text{OCH}_3$) zeigt dagegen niedrigere radiochemische Ausbeuten als mit $[^{18}\text{F}]\text{-F}_2$ oder $[^{18}\text{F}]\text{-AcOF}$ (Tabelle 21b). Die Regioselektivität entspricht allgemein der von $[^{18}\text{F}]\text{-AcOF}$ (Ausnahmen: o/p-Selektivität bei Anisol als Substrat) und ist damit höher als die von $[^{18}\text{F}]\text{-F}_2$ (Tabelle 21c).

Die Ergebnisse zur Untersuchung der Radiofluorierung mit $[^{18}\text{F}]\text{-XeF}_2$ mit Benzol, Fluorbenzol und Anisol als Substrate sind im folgenden tabellarisch zusammengefaßt.

Tabelle 21a: Anteil der Aktivität in der organischen Phase nach dem Aufarbeiten in %

X	Säure	
	BF_3	CF_3COOH
H	46,3	76
F	39,2	71,4
OMe	62	75,9

Tabelle 21b: Radiochemische Ausbeute der F-für-H-Substitution am aromatischen Ring in %

X	Säure	
	BF ₃	CF ₃ COOH
H	42,24	36,88
F	20,8	22,5
OMe	21,95	22,58

Tabelle 21c: Relatives Isomerenverhältnis der Ausbeuten aus Tabelle 21b (o-/m-/p-)

X	Säure	
	BF ₃	CF ₃ COOH
H*	94,7(3,8/0,6/0,9)	94,4(3,5/1,1/1)
F	23,6/6,2/70,2	23,1/9,8/67,1
OMe	53,3/1,1/45,5	51,3/1,5/47,2

*) Isomerenverhältnis der Zweitsubstitution in Klammern

4.2.5 Einfluß von Lewis-Säuren auf die Reaktivität von [¹⁸F]-F₂ gegenüber aromatischen Verbindungen

Als Modellsubstrate für die Untersuchung der Lewis-Säure-Abhängigkeit wurden Fluorbenzol und Toluol gewählt, um einerseits die Ipsosubstitution und andererseits auch die Seitenkettenreaktivität des Radiofluors in Gegenwart einer Lewis-Säure erfassen zu können.

Tabelle 22a: Reaktivität von [¹⁸F]-F₂ gegenüber Fluorbenzol in Chloroform in Gegenwart von Lewis-Säuren
molares Fluorbenzol/Katalysator-Verhältnis = 1:1

Lewis-Säure	org. Anteil d. Aktivität in %	radiochem. Ausbeute der H-Subst. in %	Isomerenverhältnis			Ipso-Ausb. in %
			o-	m-	p-	
			in rel. %			
BF ₃	63,3 ± 1	20,6 ± 2,1	37,5	11,5	51	3,5 ± 0,5
ZnCl ₂	50,5 ± 3,5	18,7 ± 0,7	42,8	11,2	46	3,9 ± 0,1

Tabelle 22b: Reaktivität von $[^{18}\text{F}]\text{-F}_2$ gegenüber Toluol in Gegenwart von BF_3 , molares Toluol/Bortrifluoridverhältnis = 2:1

Solvens	org. Anteil d. Aktivität in %	radiochem. Ausbeute der H-Subst. in %	Isomerenverhältnis			Benzyl- fluorid in %
			o-	m- in rel. %	p-	
CHCl_3	61 ± 2	23 ± 3	51	13	36	$1,0 \pm 0,1$
CFCl_3	49 ± 1	27 ± 1	55	17	28	$0,8 \pm 0,1$
CF_3COOH	41 ± 1	40 ± 2	56	16	28	$0,2 \pm 0,1$

In allen Fällen wird eine Zunahme der radiochemischen Ausbeuten der F-für-H-Substitution im aromatischen Ring sowie eine Abnahme der organischen ^{18}F -markierten Produkte im Vergleich zu den Standardbedingungen

(ohne Lewis-Säure) beobachtet. Außerdem steigen in allen Fällen die ortho-Fluorprodukte auf Kosten der meta-Fluorprodukte an, während die para-Fluorprodukte anteilmäßig konstant bleiben. Die Ipsosubstitution von Fluor in Fluorbenzol bleibt unverändert, während die Ausbeute an $[^{18}\text{F}]\text{-Benzylfluorid}$ gegenüber der Lewis-Säure-freien Reaktionslösung deutlich geringer ist und in der Größenordnung der Reaktionen von $[^{18}\text{F}]\text{-AcOF}$ in katalysatorfreien Lösungen liegt.

4.3 Diskussion

Die elektrophilen ^{18}F -Fluorierungsmittel, insbesondere $[^{18}\text{F}]\text{-F}_2$, stellen außerordentlich reaktionsfreudige Reagenzien dar. Durch die hohe Bindungsenergie der C-F-Bindung (z.B. 523 KJ/mol in Fluorbenzol) und H-F-Bindung (560 KJ/mol)[137] ist eine Vielzahl von exothermen Reaktionen von elementarem Fluor mit Kohlenwasserstoffen möglich. Aufgrund der niedrigen Dissoziationensenergie von F_2 (155 KJ/mol [137]) folgen diese Reaktionen vielfach einem Radikalkettenmechanismus. Obwohl bei Raumtemperatur nur ein kleiner Teil des F_2 als Fluorradikale vorliegt ($\text{F}_2 \rightleftharpoons 2\text{F}$ mit $K = 10^{-20}$) kann doch die niedrige Aktivierungsenergie einer Wasserstoffabstraktionsreaktion ausreichen, einen Radikalkettenprozeß zu starten. Diese Reaktion ist zwar bei gesättigten Kohlenwasserstoffen aufgrund der Reaktionsenthalpie nicht zu erwarten, jedoch ist die Startreaktion eines Radikalkettenprozesses mit elementarem Fluor im Falle von Olefinen bereits exotherm und läuft bei Raumtemperatur spontan ab [138]. Die Chlorierung von Tetrachlorethen in Gegenwart von Spuren F_2 kann hierfür als experimenteller Hinweis gelten [139]. Auf diese Weise können auch Dimerisierungsreaktionen bei niedrigen Temperaturen ($< -50^\circ\text{C}$) durchgeführt werden [140].

Die leichte Reaktionsfähigkeit von Fluor führt im präparativen Maßstab zu heftigen Reaktionen, in deren Verlauf eine Vielzahl von Reaktionsprodukten zu erwarten sind. Um die Direktfluorierung aus Sicherheitsgründen und im Hinblick auf erwünschte Reaktionsprodukte steuern zu können, sind Methoden zur Kontrolle des Reaktionsverlaufs entwickelt worden [141]. Diese bestehen im wesentlichen darin, die auftretende Reaktionswärme möglichst effektiv abzuführen. Dazu gehört der Einsatz von Metallkatalysatoren wie mit Silber oder Gold belegte Kupferringe [142,143]), auf deren Oberfläche die Fluorierung kontrolliert abläuft, die Jet-Fluorierung, um die Reaktionsprodukte möglichst rasch aus der Reaktionszone zu entfernen [144-146] und allgemein die Verdünnung des Fluors mit Inertgas. Diese Verfahren ermöglichen auf der Basis eines radikalischen Mechanismus die Darstellung perfluorierter Kohlenwasserstoffe. Die gezielte Synthese monofluorierter Produkte ist damit jedoch nur bedingt möglich. Über die erfolgreiche präparative Anwendung einer solchen Synthese mit aromatischen Substraten gibt es nur wenige Veröffentlichungen [70,72-74]. Im Zusammenhang mit der Direktfluorierung ist bei den letzten drei Publikationen

[72-74] erstmals von einem elektrophilen Mechanismus die Rede, der eine bessere Kontrolle der Reaktion ermöglicht. Dazu ist es nötig, die Reaktion unter Kühlung, Dunkelheit, hoher Inertgasverdünnung und mit geringem Gasfluß durchzuführen.

Die Bedingung der hohen Inertgasverdünnung beim Einsatz von F_2 ist bei der Radiofluorierung schon aus technischen Gründen zwangsläufig gegeben. Bei einer Verdünnung von 0,1 bis 0,2 % F_2 im Targetgas (Ne) ist die auftretende Reaktionswärme praktisch vernachlässigbar. Durch die geringe Trägermenge kann auch bei geringen Substratlöslichkeiten mit Substratüberschüssen gearbeitet werden, die eine Entstehung monofluorierter Produkte begünstigen. Zur Vermeidung von Radikalbildung ist es jedoch nötig, die Reaktion in der Kälte und unter Ausschluß von Tageslicht durchzuführen. Eine weitere Diskriminierung eines radikalischen Reaktionsmechanismus kann durch die Wahl eines geeigneten Solvens herbeigeführt werden.

4.3.1 Lösungsmittelleffekte bei der Direktfluorierung

Die freie Aktivierungsenergie einer Reaktion und damit ihre Geschwindigkeit (Eyring-Gleichung), kann durch ein Lösungsmittel mittels unterschiedlicher Solvation von Edukten, Produkten und aktiviertem Komplex beeinflusst werden. Werden in einem hypothetischen Lösungsmittel nur Produkte und Edukte solvatisiert, so ergibt sich gegenüber einem Referenzlösungsmittel eine Erhöhung der Gibbs'schen Aktivierungsenthalpie. Wird dagegen nur der aktivierte Komplex gelöst, so erniedrigt sich die freie Aktivierungsenergie gegenüber einem Referenzsolvens. Das Gibbs-Enthalpieprofil einer Reaktion liegt in der Realität zwischen diesen Extremen. Aufgrund des additiven Verhaltens der freien Solvatationsenthalpien zur freien Aktivierungsenthalpie einer Reaktion sind die von Hughes und Ingold bereits 1935 aufgestellten Regeln zu verstehen, nach denen Reaktionen, die geladene Übergangszustände aufweisen oder bei denen eine Erhöhung der Ladungsdichte im Übergangszustand erfolgt, durch Erhöhung der Lösungsmittelpolarität beschleunigt werden (hierzu [147-149]). Diese Regel ist vielfach eindrucksvoll bestätigt worden. Eine hohe Lösungsmittelpolarität sollte also die Direktfluorierung mit F_2 in Richtung eines elektrophilen Mechanismus verschieben können. Da bei kinetisch kontrollierten Reaktionen die Ausbeuten

der entsprechenden Reaktionsprodukte von den Aktivierungsenergien dieser Reaktionen abhängen, sollte eine Abhängigkeit der Ausbeute der gewünschten F-für-H-Substitutionsprodukte von der Polarität des Solvens beobachtet werden können.

Bevor eine solche Beziehung erkennbar wird, ist es jedoch nötig, ein geeignetes Kriterium für die Lösungsmittelpolarität zu finden und den Anteil des Fluors, das mit dem Lösungsmittel reagiert, aus der Ausbeuteberechnung zu eliminieren. Letzteres ist notwendig, um die Reaktivität zwischen Fluor und dem Substrat unbeeinflusst von der Reaktivität des Fluors gegenüber dem Solvens beurteilen zu können.

Verwendet man als Polaritätsparameter z.B. nur die Dipoleigenschaften der Lösungsmittelmoleküle, so unterschlägt man die anisotropen und sättigbaren Wechselwirkungskräfte (die spezifischen Wechselwirkungen) zwischen Lösungsmittel und gelösten Stoffen. So ist es nicht verwunderlich, daß eine Korrelation der Dielektrizitätskonstanten der eingesetzten Lösungsmittel mit den thermodynamischen oder kinetischen Daten einer Reaktion im allgemeinen nicht möglich ist. Moderne Polaritätsdefinitionen berücksichtigen die spezifischen Wechselwirkungen stärker, wie etwa eine von Winstein und Grunwald aufgestellte Freie-Energie-Beziehung [150]. Da dieses Konzept nur auf eine begrenzte Zahl von Lösungsmitteln, die eine einfache Messung der Reaktionskinetik einer S_N1 -Reaktion erlauben, angewendet werden kann, besteht ein Bedarf nach weiteren Polaritätsdefinitionen, die auf UV-spektroskopischen Methoden beruhen [149-152] und eine einfache Bestimmung der Polaritätsparameter erlauben. Eine weitere Beschreibung der Solvation wird von der Koordinationschemie geliefert. Danach sind die wichtigsten Eigenschaften eines Lösungsmittels sein Verhalten als Lewis-Säure (Elektrophilie oder Elektronenakzeptorvermögen) und sein Verhalten als Lewis-Base (Nukleophilie oder Elektronendonatorvermögen). Diese Eigenschaften werden in Form von sogenannten Akzeptor- und Donatorzahlen skaliert und werden NMR-spektroskopisch oder thermodynamisch festgelegt [153].

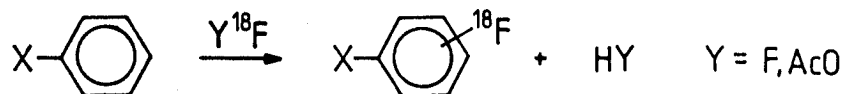
Von den Polaritätsskalierungen, die die spezifischen Lösungsmittel-Substrat-Wechselwirkungen berücksichtigen, ist das Donator-Akzeptor-Konzept von Gutmann besonders geeignet, die relative Geschwindigkeit der elektrophilen Fluorierung als Funktion der Lösungsmittelpolarität vorherzusagen, da hier der weiteste Polaritätsbereich erfaßt und zwischen Elektronenpaardonator- und Elektronenpaarakzeptoreigenschaften per Definition unterschieden wird.

4.3.1.1 Lösungsmittleinfluß auf die Kern-H-Substitution

Um die F-für-H-Substitutionsausbeute bereinigt von Lösungsmittel-Fluor-Reaktionen beobachten zu können, wird die Annahme gemacht, daß Reaktionen mit dem Solvens vorwiegend H- und Halogen-Abstraktionsreaktionen beinhalten und zur Entstehung von HF und Halogenfluoriden führen. Letztere werden jedoch auch - spätestens bei der chemischen Aufarbeitung - in HF überführt. Das bei den Reaktionen mit dem Substrat und dem Lösungsmittel entstehende HF läßt sich vollständig durch extraktive Verteilung zwischen Chloroform und wässriger Carbonatlösung von den organischen Reaktionsprodukten trennen.

Bei der Aufarbeitung der Produkte der Radiofluorierung wurde zweiphasig gearbeitet und die radiochemische Ausbeute der einzelnen Produkte definitionsgemäß auf die Gesamtaktivität in beiden Phasen bezogen. Wenn man die Ausbeute der Produkte der elektrophilen aromatischen Substitution nur auf die Aktivität in der organischen Phase bezieht, hat man mit der oben gemachten Annahme die Reaktionsprodukte des Fluorierungsagens mit dem Substrat von den Produkten der Lösungsmittelreaktionen im wesentlichen abgetrennt. Eine solche Korrektur der radiochemischen Ausbeuten der aromatischen H-Substitution wurde in Tabelle 23 vorgenommen. Tabelle 23 zeigt die Ausbeuten der F-für-H-Substitution bezüglich der Aktivität in der organischen Phase, die nach dem extraktiven Aufarbeiten des Reaktionsgemisches erhalten wurde. Diese Tabelle wurde durch Division der entsprechenden Werte aus Tabelle 19b bzw. 20b durch die zugehörigen Werte aus Tabelle 19a bzw. 20a erstellt. Zur Betrachtung der Lösungsmittelabhängigkeit der H-Substitution erscheint diese Korrektur sinnvoll, da hier die Eigenreaktivität des jeweiligen Lösungsmittels gegenüber dem Fluorierungsmittel von seiner Beeinflussung der aromatischen Fluorierung nur schwer zu unterscheiden ist. Die Änderung der Ausbeuten der aromatischen F-für-H-Substitutionsprodukte in % der organischen Aktivität läßt sich, da die elektrophile Substitution hier keine Gleichgewichtsreaktion und damit kinetisch kontrolliert ist, als relative Änderung der Reaktionsgeschwindigkeit auffassen. Die relative Reaktionsgeschwindigkeit der F-für-H-Substitution sollte nun einen Einfluß der Polarität des Lösungsmittels zeigen, da es im Laufe der Reaktion sowohl beim angreifenden Agens als auch beim Substrat zu einer - zumindest teilweisen - Ladungstrennung kommt. Als Para-

Tabelle 23: Ausbeute der Summe der F-für-H-Substitutionsprodukte in % der organischen Gesamtaktivität in verschiedenen Lösungsmitteln



Lösungsmittel		CHCl_3	CH_3CN	CH_3OH	CF_3COOH
AN		23,1	18,9	41,3	105,3
X	Y				
H	F	52	60	67	74
	AcO	13,2	3,3	65	100
F	F	23,5	37	32	86
	AcO	3,5	6,7	27	85
Cl	F	27,5	30	54	78
	AcO	2,4	14	55	98
Br	F	31,5	31	50	74
	AcO	2,5	13,7	44	98
OH	F	27,4	59,6	60	80,1
	AcO	65,4	49,8	52	62
OMe	F	66	82	82,5	100
	AcO	71	77	95	100
Me	F	24	37	40	61
	AcO	8,5	18	27	78,4
CF_3	F	36	29,7	50	88,9
	AcO	2	8,8	25,7	76,6

Tabelle 24: Vergleich zwischen den Dielektrizitätskonstanten (DK) und den Akzeptor- (AN) bzw. den Donatorzahlen (DN) der eingesetzten Lösungsmittel [153].

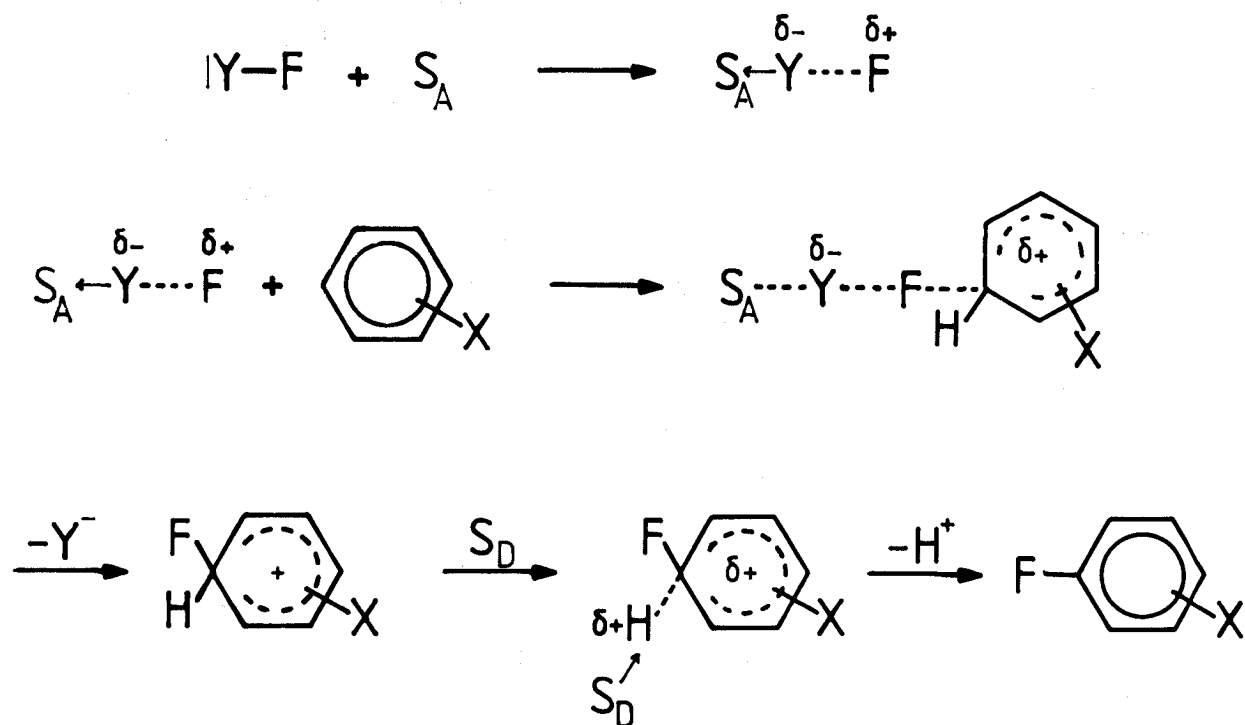
Polaritäts- zahl	Lösungsmittel			
	CHCl_3	CH_3CN	CH_3OH	CF_3COOH
DK	4,81	37,5	32,6	8,55
AN	23,1	18,9	41,3	105,3
DN	0	13,75	12	5,5

meter für die Polarität des Lösungsmittels wurde hier die Akzeptorzahl des jeweiligen Lösungsmittels gewählt, da die Elektrophilie der angreifenden Fluorspezies in den verschiedenen Lösungsmitteln mit deren ansteigender Akzeptorwirkung zunehmen sollte. Einen Vergleich der Akzeptorzahlen (AN), Donatorzahlen (DN) und Dielektrizitätskonstanten (DK) der verschiedenen Lösungsmittel zeigt Tabelle 24. Wie aus Abbildung 10 und 11 und Tabelle 23 hervorgeht, steigt die relative Reaktionsgeschwindigkeit der H-Substitution tatsächlich bei allen Substraten mit der Akzeptorzahl des Lösungsmittels an. Die Dielektrizitätskonstante als Parameter für eine unspezifische Lösungsmittelwechselwirkung (Tabelle 24) läßt sich dagegen nicht mit den relativen Reaktionsgeschwindigkeiten der H-Substitution in den verschiedenen Lösungsmitteln korrelieren.

Die Produktausbeute der H-Substitution mit Acetonitril (AN = 18,9) liegt in vielen Fällen, insbesondere im Fall von $[^{18}\text{F}]\text{-F}_2$ als Fluorierungsmittel (Abbildung 10), deutlich über den jeweiligen Trendlinien. Die Ursache kann in der im Vergleich zu anderen Lösungsmitteln hohen Donatorzahl (DN = 13,75) liegen, da die Donatorfähigkeit des Lösungsmittels die partielle Ladungstrennung im aktivierten Komplex unterstützt.

Da die relative Geschwindigkeit der Substitution eine Funktion der Elektronenpaarakzeptorfähigkeit des Lösungsmittels zu sein scheint, muß der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der aromatischen Substitution (S_{Ar}) eine Polarisierung des angreifenden Fluorierungsmittels sein (YF mit Y = F, OAc oder XeF). Im Falle von XeF_2 als Fluorierungsmittel wurde in einer mechanistischen Interpretation [85] bereits ein Polarisierungsschritt des XeF_2 vor der eigentlichen Substitutionsreaktion postuliert. Ohne diese partielle Ladungstrennung, die dort jedoch in den meisten Fällen durch das Lösungsmittel HF induziert wird, ist eine elektrophile Fluorierung via XeF_2 ausgeschlossen. Für F_2 und AcOF läßt sich unter den Bedingungen der Radiofluorierung ein ähnlicher Mechanismus formulieren (s. Schema 3):

Schema 3:



S_A = Lösungsmittelmolekül, das als Elektronenpaarakzeptor wirkt

S_D = Lösungsmittelmolekül, das als Elektronenpaardonator wirkt

$\text{Y} = \text{F}, \text{CH}_3\text{COO}$

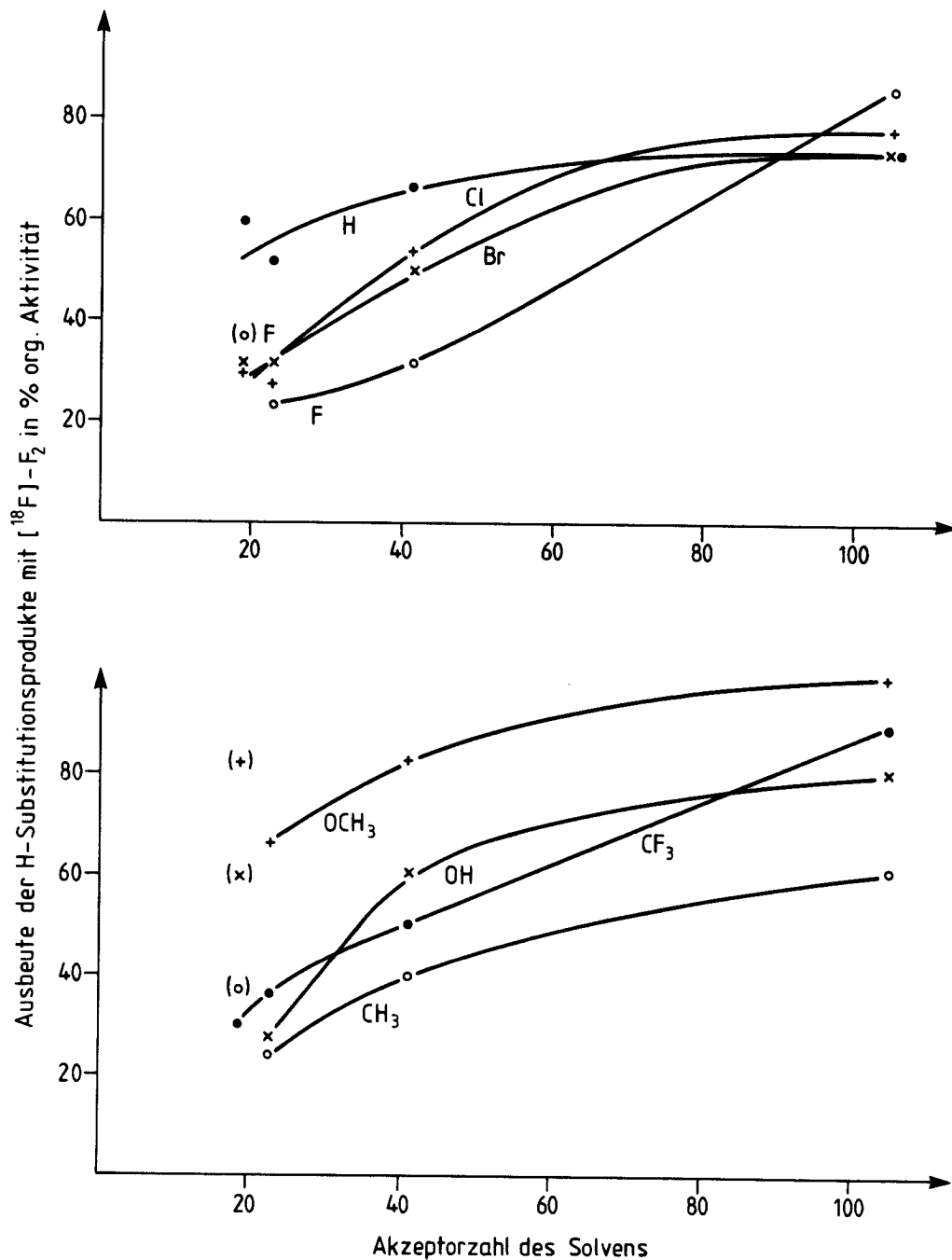


Abbildung 10: Abhängigkeit der Ausbeute der H-Substitution in monosubstituierten Benzolen (C_6H_5X mit $X = H, F, Cl, Br, CF_3, CH_3, OCH_3, OH$) von der Akzeptorzahl des Lösungsmittels mit $[^{18}F]-F_2$ als Fluorierungsmittel. Die Ausbeute ist auf die Gesamtaktivität in der organischen Phase bezogen.
(Exp. Bedingungen s. Tabelle 18)

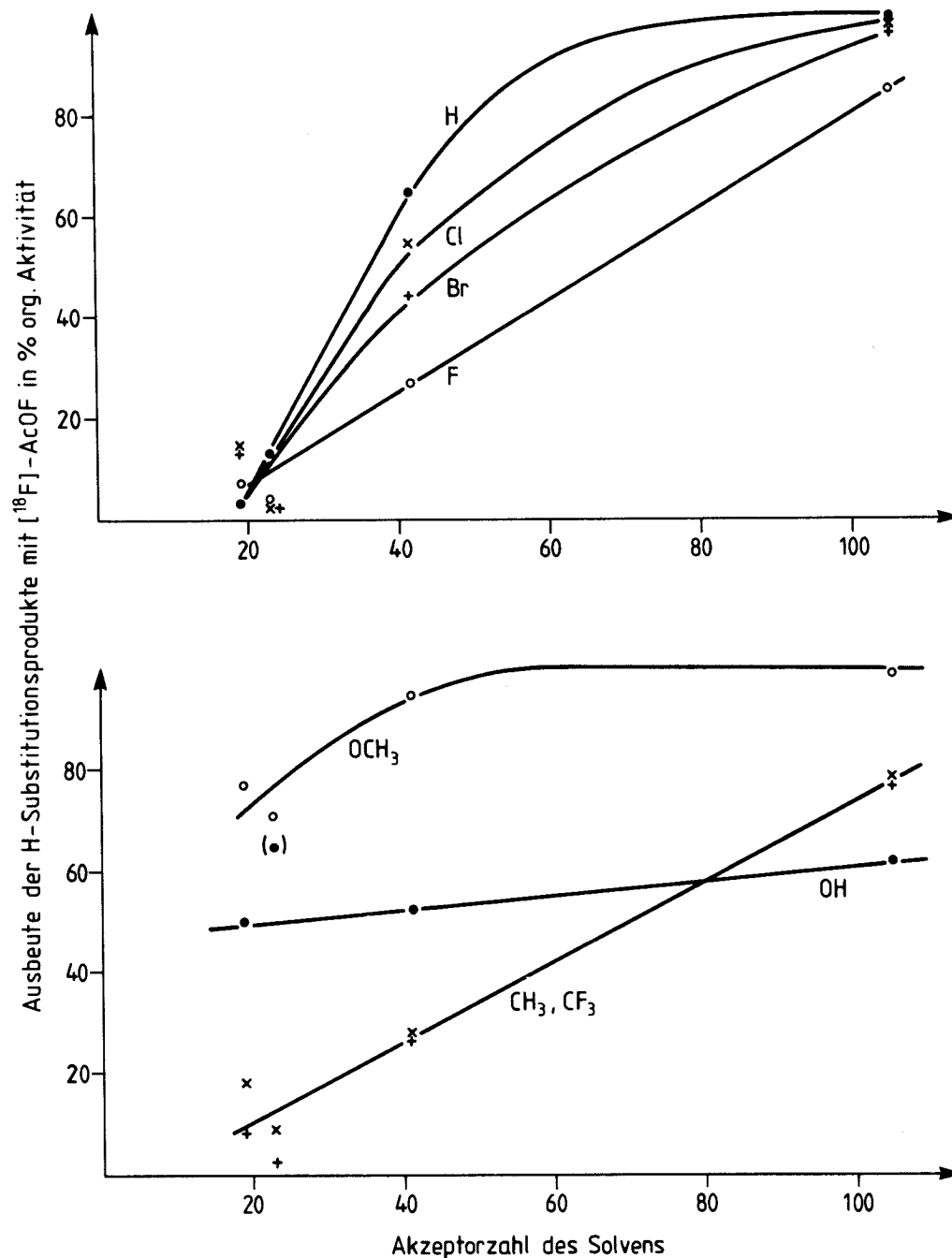


Abbildung 11: Abhängigkeit der Ausbeute der H-Substitution in monosubstituierten Benzolen (C_6H_5X mit $X = H, F, Cl, Br, CF_3, CH_3, OCH_3, OH$) von der Akzeptorzahl des Lösungsmittels mit [¹⁸F]-CH₃COOF als Fluorierungsmittel. Die Ausbeute ist auf die Gesamtkaktivität in der organischen Phase bezogen.
(Exp. Bedingungen s. Tabelle 18)

Die Abhängigkeit der S_{Ar} -Ausbeute von der Akzeptorzahl ist im Falle von Acetylhypofluorit stärker als im Falle von Fluor (vgl. Abbildung 10, Tabelle 23). Dies liegt wahrscheinlich an der leichteren Polarisierbarkeit des Acetylhypofluoritmoleküls. Durch die inhomogene Ladungsverteilung des Moleküls, die durch den Elektronenzug des Acetatrestes bedingt ist, birgt das Fluoratom bereits eine ausgeprägte Affinität zu elektronenreichen Systemen. Diese Elektrophilie wird durch Solventien mit Elektronenpaarakzeptoreigenschaften durch weitere Polarisierung der Ladungsverteilung noch verstärkt.

Die Lösungsmittelunterstützung bei der S_{Ar} -Reaktion läßt sich für alle Substrate beobachten. Die elektronische Aktivierung durch den Substituenten beeinflusst jedoch die absolute Höhe der Ausbeute. Ein elektronisch aktivierender Substituent erleichtert die Bildung des positiv geladenen aktivierten Komplexes. Dieser Vorgang kann möglicherweise auch durch Lösungsmittel mit Elektronenpaardonatoreigenschaften unterstützt werden. Solventien dieser Art fördern den weiteren Verlauf der Reaktion durch Solvatisierung des abdissoziierten Protons. Die vergleichsweise hohen Ausbeuten in Acetonitril lassen sich auf diese Weise verstehen.

4.3.1.2 Lösungsmiteleinfluß auf die Seitenkettenfluorierung

Geeignete Modellsubstrate zur Untersuchung der Seitenkettenfluorierung stellen Toluol und α,α,α -Trifluortoluol dar. Die Fluorierung in der Benzylposition des Toluols mit $[^{18}\text{F}]\text{-F}_2$ ist der typische Fall einer radikalischen Substitution, da hier neben dem leicht erzeugbaren Fluorradikal ein leicht abstrahierbares H-Atom im Substrat vorliegt [154]. Je höher die Elektronenakzeptorpotenz eines Lösungsmittels ist, desto stärker wird das entstehende Benzylradikal durch den Elektronenzug des Lösungsmittels destabilisiert. Lösungsmittel mit Elektronenpaardonatoreigenschaften vermögen umgekehrt das intermediäre Benzylradikal zu stabilisieren, was zu einer höheren Reaktionswahrscheinlichkeit führt. Darüberhinaus begünstigen Lösungsmittel mit hoher AN eine partielle Ladungstrennung im angreifenden Fluoragens, womit eine homolytische Spaltung von F_2 oder AcOF erschwert wird. Die Seitenkettenfluorierung in der Benzylstellung des Toluols sollte also mit steigender Akzeptorzahl des Solvens geringere radiochemische Ausbeuten der entsprechenden

^{18}F -markierten Produkte aufweisen. Die erwartete Korrelation zwischen der $[\text{}^{18}\text{F}]$ -Benzylfluorid- und der AN des Lösungsmittels lässt sich im Experiment auch beobachten (Abb. 12). $[\text{}^{18}\text{F}]$ -AcOF führt im Vergleich zu $[\text{}^{18}\text{F}]$ - F_2 zu durchweg geringeren $[\text{}^{18}\text{F}]$ -Benzylfluorid- ausbeuten. Die geringere Tendenz des AcOF zur homolytischen Dissoziation aufgrund der vorgegebenen Polarisierung des Moleküls erklärt diesen Unterschied.

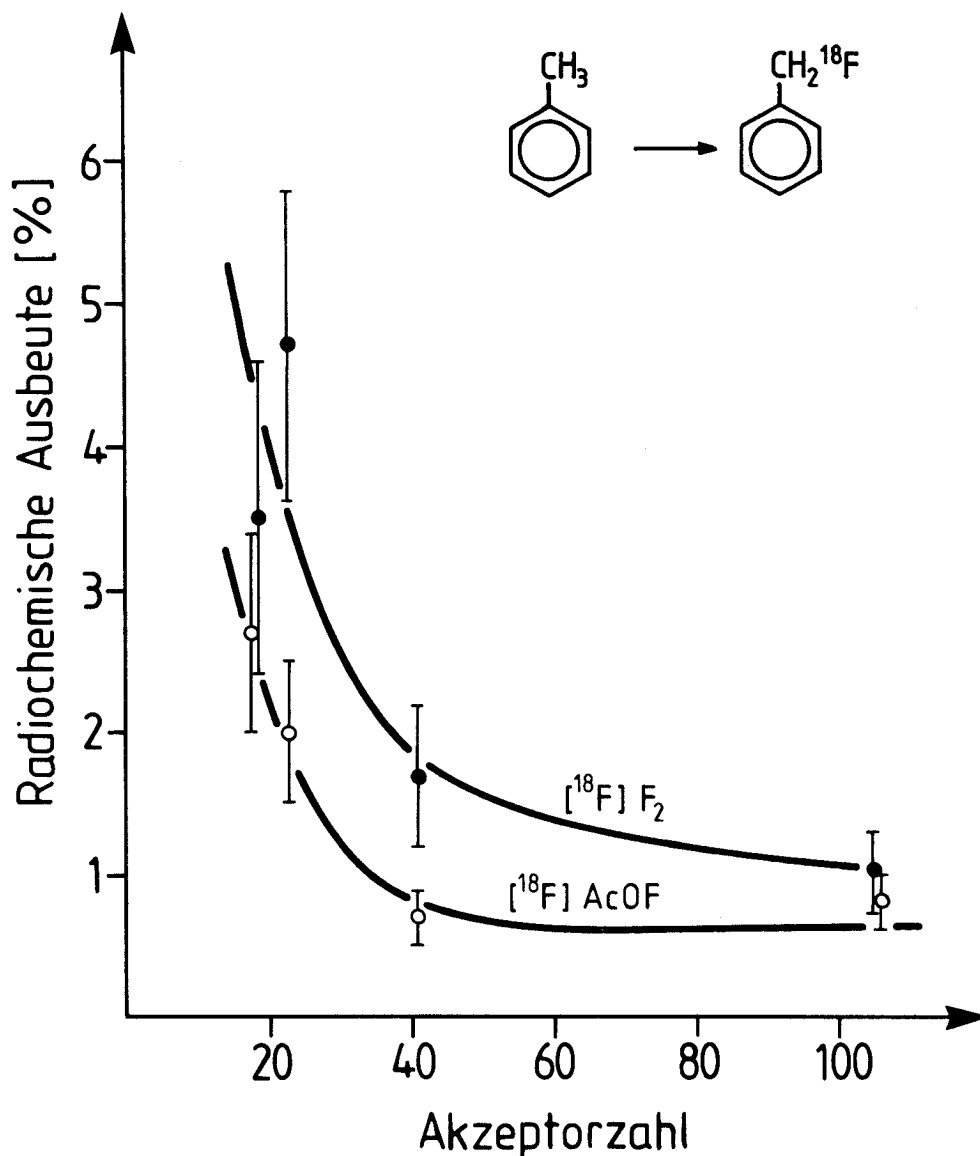


Abbildung 12: Abhängigkeit der radiochemischen Ausbeute der Seitenkettenfluorierung von Toluol von der Solvenspolarität (Exp. Bedingungen s. Tabelle 18)

Das α,α,α -Trifluortoluol ist infolge der höheren Bindungsenergie der C-F-Bindung und der stark destabilisierenden Wirkung der Fluorsubstituenten auf das intermediäre Radikal ein ungeeigneteres Substrat für eine radikalische Substitution als Toluol. Dennoch läßt sich experimentell ein Isotopenaustausch beobachten. Dieser folgt im Falle von $[^{18}\text{F}]\text{-AcOF}$ als Fluorierungsmittel dem schon im Falle von Toluol als Substrat festgestellten Trend der Lösungsmittelpolarität (Abb. 13). Die ungünstigen Eigenschaften des Trifluortoluols als Radikalbildner führen bei der Seitenkettenfluorierung im Vergleich zum Toluol zu etwa 10 mal geringeren Ausbeuten der entsprechenden Produkte. Der Isotopenaustausch in α,α,α -Trifluortoluol mit $[^{18}\text{F}]\text{-F}_2$ (Tabelle 19e) läßt sich praktisch nicht mit der Solvenspolarität korrelieren. Möglicherweise ist dafür eine weitgehend solvensunabhängige Adduktbildung von $[^{18}\text{F}]\text{-F}_2$ mit Trifluortoluol verantwortlich, die den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt für den Isotopenaustausch darstellt (siehe Ipsosubstitution).

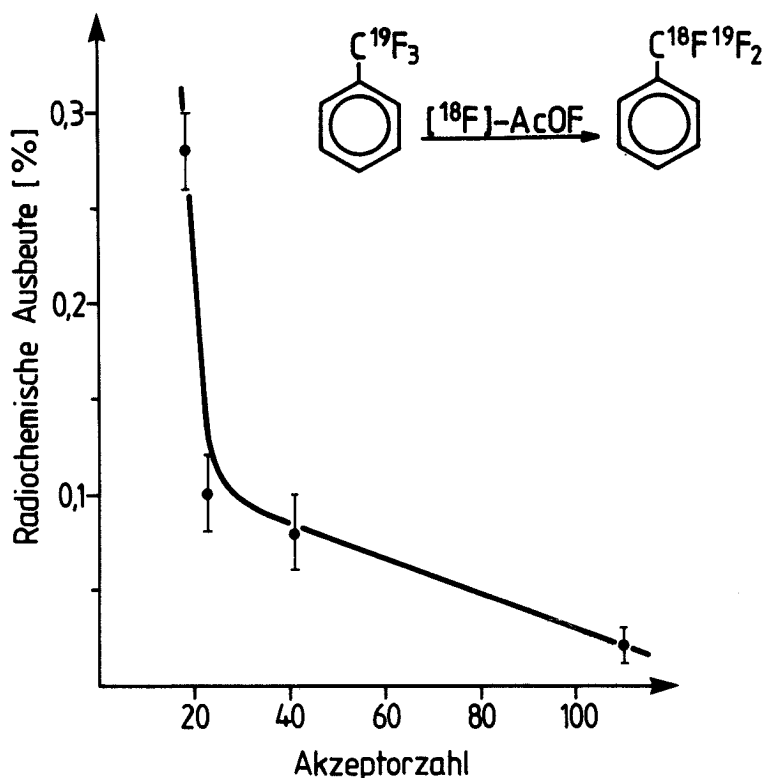


Abbildung 13: Abhängigkeit der radiochemischen Ausbeute der Seitenkettenfluorierung in α,α,α -Trifluortoluol von der Solvenspolarität (Exp. Bedingungen s. Tabelle 18)

4.3.2 Die Ipso-Substitution mit $[^{18}\text{F}]\text{-F}_2$ und $[^{18}\text{F}]\text{-AcOF}$

Bei der Ipso-Substitution an Fluorbenzol mit dem Fluorierungsmittel $[^{18}\text{F}]\text{-F}_2$ wirkt sich die hohe Lösungsmitttelektrophilie negativ auf die Ausbeute der F-für-F-Substitution aus (Abbildung 14). Der Mechanismus des Fluorisotopenaustausches muß sich daher von der aromatischen Substitution von Wasserstoff grundlegend unterscheiden. Es ist jedoch naheliegend, bei der Ipso-Substitution einen ähnlichen Reaktionsmechanismus wie bei der Seitenkettensubstitution anzunehmen, da die $[^{18}\text{F}]\text{-Fluorbenzolausbeute}$ hier eine ähnliche Abhängigkeit von der AN des Lösungsmittels aufweist wie bei der Seitenkettensubstitution (vgl. Abb. 12 und 13).

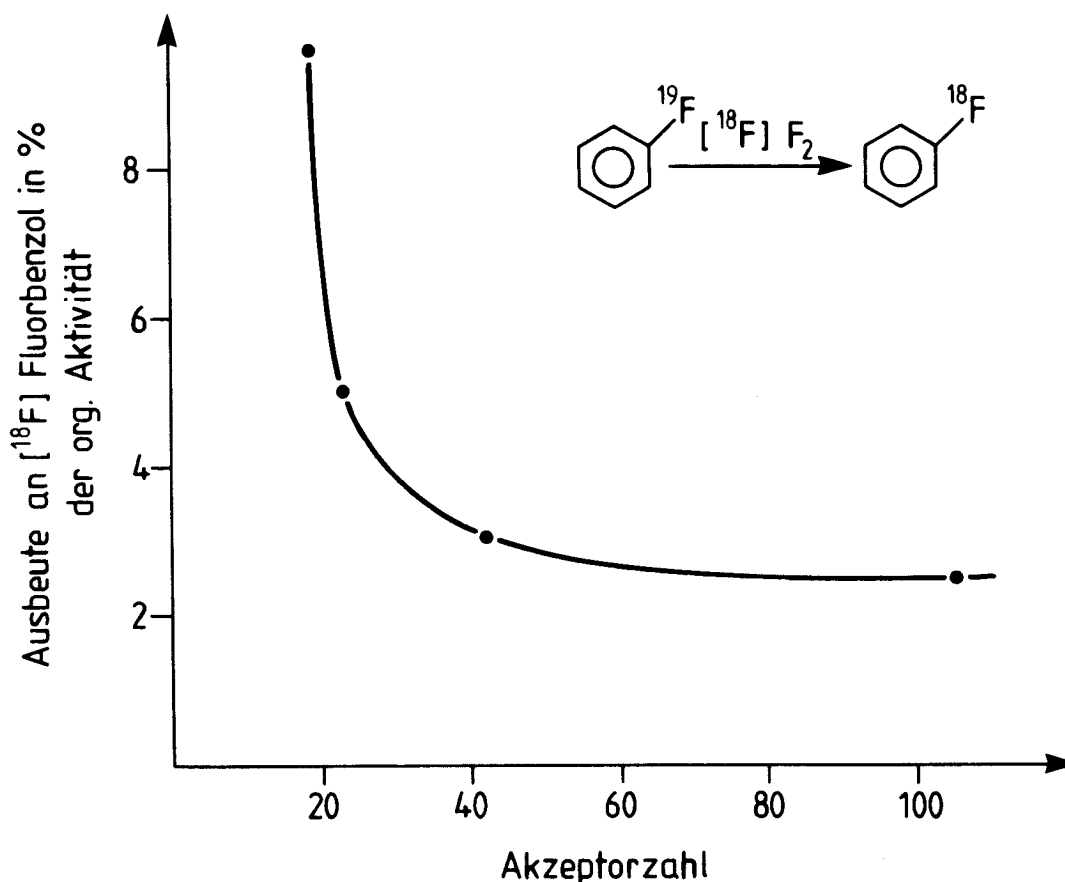


Abbildung 14: Einfluß der AN des Lösungsmittels auf die Ausbeute der Ipso-Substitution in Fluorbenzol mit $[^{18}\text{F}]\text{-F}_2$ bezogen auf die Aktivität in der org. Phase.
(Exp. Bedingungen s. Tabelle 18)

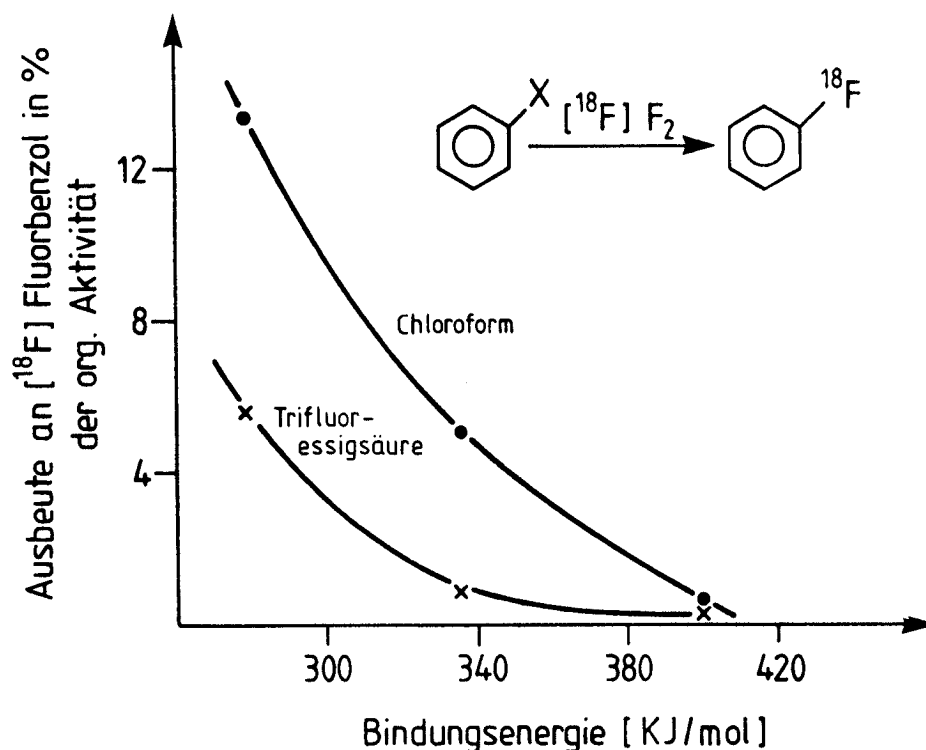
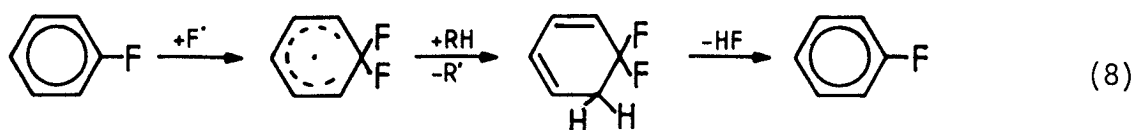


Abbildung 15: Abhängigkeit der Ipso-Substitution von der Bindungsenergie in Chloroform und Trifluoressigsäure

So findet sich eine mechanistische Erklärung der Ipso-Substitution im Angriff eines Fluorradikals auf den aromatischen Ring. Aus dem intermediären Cyclohexadienylradikal kann dann durch H-Abstraktion aus einem Molekül der Umgebung ein Cyclohexadienderivat entstehen, das sich durch eine Abspaltung von HF wiederum in Fluorbenzol zurückbilden kann (Gl. 8).



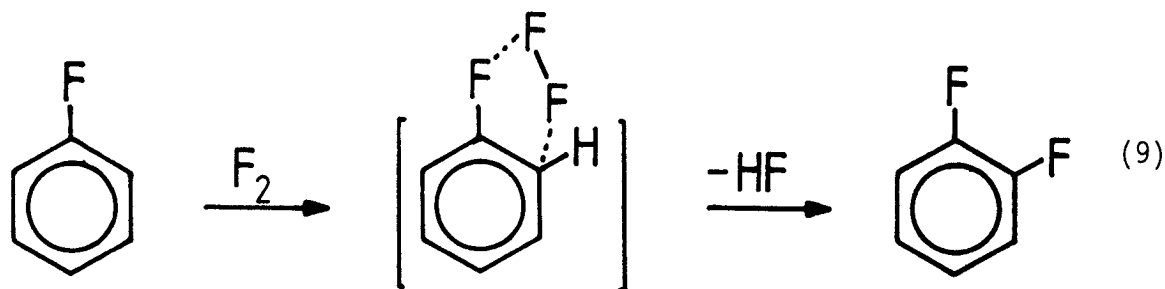
Hier sollte sich ein Lösungsmittel mit einer großen Akzeptorzahl ungünstig auf die Bildung der Fluorradikale und der radikalischen Zwischenstufe (vgl. Abschnitt B 4.3.1.2) und damit auf die Geschwindigkeit der Ipso-Substitution auswirken. Die Ausbeuten an ^{18}F -Fluorbenzol in Abb. 14 können aufgrund der kinetischen Kontrolle der Reaktion wie relative Geschwindigkeitskonstanten miteinander verglichen werden. Im Experiment wird daher der Einfluß der Akzeptoreigenschaft des Lösungsmittels auf die

Reaktionsgeschwindigkeit durch Auftragen der [^{18}F]-Fluorbenzolausbeuten gegen die AN des Lösungsmittels deutlich. Eine solche Korrelation mit dem Fluorreagenz [^{18}F]-AcOF dürfte jedoch nur schwer möglich sein, da die Tendenz des AcOF zur homolytischen Dissoziation sehr gering ist. Diese Erklärung wird nun durch das Experiment gestützt, da eine Auftragung der radiochemischen Ipso-Substitutionsausbeute gegenüber der AN des Lösungsmittels beim [^{18}F]-AcOF in der Tat keine sinnvolle Korrelation ergibt.

Wie schon in den Fällen der zerfallsinduzierten Bromierung [155], Iodierung [156] und Astatierung [157] gezeigt, sind die Ausbeuten des Halogenersatzes von der Bindungsenergie der Phenyl-Halogen Bindung abhängig. Erwartungsgemäß steigt auch hier die Fluorierungsausbeute mit abnehmender Bindungsenergie der Kohlenstoff-Halogenbindung an (Abbildung 15). Im Gegensatz zu den vorangegangenen Arbeiten [155-157] ist jedoch keine lineare Beziehung zwischen der Ausbeute und der C-X Bindungsenergie zu erkennen.

4.3.3 Selektivität von $[^{18}\text{F}]\text{-F}_2$ und $[^{18}\text{F}]\text{-AcOF}$ bezüglich der Position im aromatischen Ring

Der Einfluß des Lösungsmittels auf die relativen Isomerenverteilungen der Produkte der aromatischen H-Substitution ist im folgenden am Beispiel des Fluorbenzols dargestellt. Die elektronische Aktivierung des Aromaten durch den Fluorsubstituent ist mit der von Wasserstoff vergleichbar. Damit steuert dieser Substituent die Richtung der Zweitsubstitution bei nur geringer Verringerung der Elektronendichte im aromatischen Ring. Die Selektivität von $[^{18}\text{F}]\text{-F}_2$ zeigt unter den Bedingungen der Radiofluorierung eine geringere Lösungsmittelabhängigkeit als $[^{18}\text{F}]\text{-AcOF}$ (Tab. 25): Der Anteil des para-Isomeren an den F-für -H-Substitutionsprodukten bleibt praktisch gleich beim Übergang von Chloroform (AN = 23) zu Trifluoressigsäure (AN = 105) als Solvens. Die meta-Ausbeute halbiert sich jedoch bei diesem Lösungsmittelwechsel zu Gunsten der ortho-Ausbeute, was eine Änderung des o/m-Verhältnisses von 0,65 auf 2,5 zur Folge hat. In Trifluoressigsäure wird der Ablauf der Reaktion stärker von der Verteilung der Elektronendichte beeinflusst als in Chloroform. Dies ist eine direkte Folge der unterschiedlichen Elektrophilie des Fluors in diesen Lösungsmitteln. Eine Umkehrung des o/m-Verhältnisses kann jedoch nicht nur mit einer Erhöhung der Elektrophilie in Methanol und Trifluoressigsäure erklärt werden. Wahrscheinlich greift der Fluorsubstituent durch die räumliche Fixierung des F_2 -Moleküls in die Reaktion ein, was einen ausgeprägten Orthoeffekt zur Folge hat:



Dieser Effekt wird durch eine große Polarisierung der F_2 -Moleküle, also in Trifluoressigsäure, begünstigt. Eine protonkatalysierte Umlagerung vom meta- zum ortho-Isomeren ist auszuschließen, da eine solche Umlagerung in Richtung des thermodynamisch stabilsten, d.h. in Richtung des

meta-Isomeren,verlaufen würde. Das stärkere Elektrophil $[^{18}\text{F}]\text{-AcOF}$ reagiert in allen Lösungsmitteln mit höherer Selektivität als $[^{18}\text{F}]\text{-F}_2$. So ist das o/m-Verhältnis bei $[^{18}\text{F}]\text{-AcOF}$ in allen Solventien > 1 , vergrößert sich mit der AN des Lösungsmittels jedoch von 1,52 über 2,38 auf 4,18. Der para-Anteil steigt dabei von 47 auf 71 %, was aufgrund der höheren Polarisierung des Acetylhypofluorits verständlich ist. Ein weiterer auffälliger Unterschied zwischen beiden Fluorelektrophilen ist die Veränderung des p/o-Verhältnisses mit der Solvenspolarität. Das p/o-Verhältnis der Direktfluorierung mit $[^{18}\text{F}]\text{-F}_2$ sinkt beim Übergang von Chloroform auf Trifluoressigsäure von 3,3 auf 2, während es sich mit $[^{18}\text{F}]\text{-AcOF}$ in derselben Richtung verdoppelt.

Tabelle 25: Lösungsmittelleffekte auf die Fluorisomerenverteilung mit $[^{18}\text{F}]\text{-F}_2$ und $[^{18}\text{F}]\text{-AcOF}$.
(Exp. Bedingungen s. Tabelle 18)

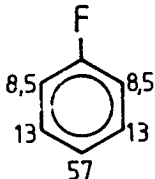
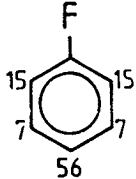
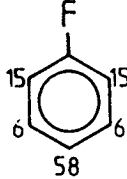
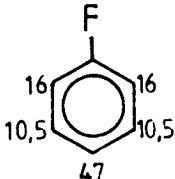
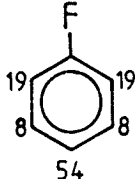
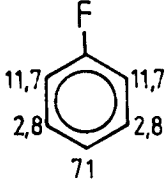
Lösungsmittel	CHCl_3	CH_3OH	CF_3COOH
	$[^{18}\text{F}]\text{-F}_2$		
			
H-Subst.	$16 \pm 1,5$	$4,2 \pm 0,1$	$34,4 \pm 3$
F-Subst.	$3,4 \pm 0,4$	$0,4 \pm 0,1$	$1,0 \pm 0,2$
	$[^{18}\text{F}]\text{-CH}_3\text{CO}_2\text{F}$		
			
H-Subst.	$2,2 \pm 0,2$	$1,8 \pm 0,1$	74 ± 2
F-Subst.	$0,5 \pm 0,2$	$0,3 \pm 0,1$	$0,5 \pm 0,1$

Tabelle 26: Substituenteneinfluß auf die Positionselektivität
der Fluorierung in Trifluoressigsäure
(Exp. Bedingungen s. Tabelle 18)

$[^{18}\text{F}]\text{-F}_2$

H-Subst.	34 ± 3	35 ± 10	10,7 ± 0,3	0,38 ± 0,1
H-Subst.	39 ± 3	19,4 ± 1	48 ± 2	32 ± 3

$[^{18}\text{F}]\text{-CH}_3\text{CO}_2\text{F}$

H-Subst.	74 ± 5	79 ± 1	78 ± 2	0,04
H-Subst.	69 ± 5	22,3 ± 1	85 ± 3	55 ± 2

Das niedrige p/o-Verhältnis für $[^{18}\text{F}]\text{-F}_2$ in Methanol und Trifluoressigsäure ist durch den oben beschriebenen Orthoeffekt erklärbar. Damit erklären sich auch die Unterschiede des p/o-Verhältnisses zwischen $[^{18}\text{F}]\text{-F}_2$ und $[^{18}\text{F}]\text{-AcOF}$. Als selektiveres Agens ist $[^{18}\text{F}]\text{-AcOF}$ weniger reaktiv als $[^{18}\text{F}]\text{-F}_2$, was zu allgemein geringeren Ausbeuten der aromatischen Substitution mit Ausnahme der Reaktionen von $[^{18}\text{F}]\text{-AcOF}$ in Trifluoressigsäure führt. Die Ursachen mögen eine hohe Löslichkeit des AcOF in Trifluoressigsäure und/oder die intermediäre Bildung weiterer längerlebiger Fluoroxyverbindungen sein. Als intermediäre Spezies sind unter den Bedingungen des Experiments in erster Linie Perfluoroxyethan, aber auch Perfluoroxymethan und Perfluordifluoroxymethan denkbar [158].

Der Einfluß des Substituenten auf die Positionselektivität der Fluorierung wird im folgenden am Beispiel von Trifluoressigsäure als Lösungsmittel erörtert (Tabelle 26). Mit Ausnahme von Trifluormethyl- gehören alle Substituenten in die Klasse der ortho-para-dirigierenden Substituenten. Von diesen wiederum erhöhen drei die Elektronendichte im gesamten Ring (-OH, -Me und -OMe) und sind daher aktivierende Substituenten. Die Halogensubstituenten wirken mit Ausnahme von Fluor desaktivierend. Fluor wirkt schwach aktivierend auf die 4-Position ($\sigma_p^+ = -0,07$) und desaktivierend auf die 3-Position ($\sigma_m^+ = 0,35$). Trifluormethyl- wirkt desaktivierend und steuert die Substitution überwiegend in die 3-Position. Bei den o-p-dirigierenden Substituenten führt eine steigende Aktivierung zu steigenden o/p-Verhältnissen. Liegt eine Desaktivierung durch den Substituenten vor, läßt sich derselbe Trend beobachten. Dies wird deutlich, wenn die Brownschen σ_p^+ -Werte der Substituenten [159], die ein Maß für die elektronische Aktivierung des Substrates durch den Substituenten darstellen, mit den o/p-Verhältnissen der Kern-H-Substitutionsprodukte verglichen werden (Tabelle 27).

Tabelle 27: Vergleich der o/p-Verhältnisse der F-für-H-Substitutionsprodukte nach der Fluorierung mit $[^{18}\text{F}]\text{-F}_2$ oder $[^{18}\text{F}]\text{-AcOF}$ in Trifluoressigsäure mit den Brownschen Substituentenkonstanten σ_p^+ .

Substituenten	-OH	-OCH ₃	-CH ₃	-F	-Cl	-Br
σ_p^+ -Wert	-0,92	-0,78	-0,31	-0,07	0,11	0,15
Fluorierungsmittel						
$[^{18}\text{F}]\text{-F}_2$	1,66	0,91	0,76	0,26	0,42	0,53
$[^{18}\text{F}]\text{-AcOF}$	22,2	0,77	0,66	0,17	0,31	0,42

Die o/p-Verhältnisse wurden durch Division der relativen Ausbeute in einer ortho-Position durch die relative Ausbeute in der para-Position des betreffenden Substrates berechnet (vgl. Tabelle 26).

Liegt eine Desaktivierung durch die Substituenten vor ($\sigma > 0$), so steigt das o/p-Verhältnis mit zunehmender Substituentenkonstante an (Tabelle 27). Das o/p-Verhältnis der F-für-H-Substitution hat also im nicht aktivierten Fall ein Minimum. Dieser Befund gilt für beide Fluorierungsmittel, F_2 und AcOF ; dabei werden für F_2 mit Ausnahme von Phenol als Substrat durchweg höhere Werte für das o/p-Verhältnis gefunden.

Das Ansteigen des o/p-Isoremenverhältnisses bei den aktivierten Substraten in Tabelle 27 kann so erklärt werden, daß mit zunehmender Aktivierung auch der Unterschied in der Elektronendichte zwischen o- und p-Stellungen zunimmt. Der zunehmende Elektronenschub des Substituenten wirkt sich stärker auf die benachbarte 2-Position aus, so daß diese auch leichter elektrophil angegriffen werden kann.

Das Ansteigen des o/p-Verhältnisses bei den desaktivierten Substraten (Halogenbenzole) kann kaum mit einem unterschiedlichen Absinken der Elektronendichte durch den Elektronenzug des Substituenten erklärt werden, da diese unter dem Einfluß des Substituenten in der 2-Position stärker als in der 4-Position absinkt. Das Verhältnis der ortho- zur para-Ausbeute

bei der H-Substitution wird bei den desaktivierenden Substituenten vielmehr durch eine koordinative Bindung des Fluorreagenzes mit dem Substituenten selbst beeinflusst. Diese Koordination polarisiert das angreifende F_2 oder AcOF und führt gleichzeitig zu einer räumlichen Fixierung der Fluorspezies. Beide Effekte begünstigen so eine Fluorierung in der 2-Position.

Die radiochemische Gesamtausbeute der aromatischen H-Substitution nimmt in erster Näherung mit der Aktivierung durch den Substituenten zu. Phenol und Iodbenzol bilden eine Ausnahme. Beide Substrate sind relativ oxidationsempfindlich. So wird wahrscheinlich ein wesentlicher Anteil der Fluoraktivität in Redoxreaktionen mit dem Substrat verbraucht.

Das Niveau der Gesamt-H-Substitution ist im Falle von $[^{18}F]\text{-AcOF}$ mit Ausnahme von Iodbenzol bei allen Substraten größer als mit $[^{18}F]\text{-F}_2$ als Markierungsreagenz. Als eine Folge der Konversion von $[^{18}F]\text{-F}_2$ in $[^{18}F]\text{-AcOF}$ liegt das Fluor-18 im Acetylhypofluoritmolekül vollständig in positiv polarisierter Form vor und steht damit als Elektrophil der aromatischen Substitution zur Verfügung. Im $[^{18}F]\text{-F}_2$ hat nach einer Polarisierung eine Hälfte des Moleküls zwangsläufig einen nukleophilen Charakter. Damit steht prinzipiell die Hälfte der Aktivität nicht für eine aromatische Substitution zur Verfügung. Der Sachverhalt, daß die maximale radiochemische Ausbeute der S_{Ar} -Reaktion im Fall von $[^{18}F]\text{-F}_2$ 50 % und im Fall von $[^{18}F]\text{-AcOF}$ 100 % der Aktivität in Lösung betragen kann, wird durch das Experiment gut wiedergegeben. Die radiochemischen Ausbeuten der aromatischen Substitution betragen für die Reaktion mit Anisol beispielsweise 48 % für $[^{18}F]\text{-F}_2$ bzw. 85 % für $[^{18}F]\text{-AcOF}$.

Eine vergleichende quantitative Behandlung der Reaktivität von $[^{18}F]\text{-F}_2$ oder $[^{18}F]\text{-AcOF}$ gegenüber Aromaten nach der Hammettbeziehung ist nur bedingt möglich. Die Hammett-Gleichung setzt die Geschwindigkeitskonstanten oder die Gleichgewichtskonstanten von Reaktionen aromatischer Substrate in eine Beziehung zu sogenannten Substituentenkonstanten, σ , die für die jeweiligen Substituenten in Modellsystemen ermittelt worden sind [160]. Bei halblogarithmischer Auftragung sollte sich eine lineare Funktion ergeben, deren Steigung als Reaktionskonstante, ρ , bezeichnet wird. Die Gleichung hat die allgemeine Form:

$$\log k/k_o = \rho \sigma \quad (10a)$$

$$\log K/K_o = \rho \sigma \quad (10b)$$

k = Geschwindigkeitskonstante

K = thermodynamische Gleichgewichtskonstante

Index o = unsubstituiertes System

Da der σ -Wert für ein unsubstituiertes System Null ist, muß die Gerade der Auftragung durch den Nullpunkt des Koordinatensystems gehen. Der theoretische Hintergrund ist die lineare Abhängigkeit der freien Reaktionsenthalpie bzw. Übergangsenthalpie einer bestimmten Reaktion von der Struktur der Substrate [160].

Für die durchgeführten Fluorierungen sind jedoch weder die Geschwindigkeitskonstanten erhalten worden, noch befand sich das Reaktionssystem im thermodynamischen Gleichgewicht. Daß eine solche quantitative Behandlung der Fluorreaktivität dennoch möglich ist, wurde für die Umsetzung von Fluor mit monosubstituierten Benzolen in Freon bei -78°C gezeigt [74]. Unter Auftragung der partiellen Geschwindigkeitskonstanten gegen die σ^+ -Werte ließ sich eine Reaktionskonstante von -2,45 ermitteln. Ein Wert, der für eine relativ unselektive elektrophile Reaktion charakteristisch ist. Die elementare Chlorierung ergibt in Wasser/Essigsäure bei 25°C einen Wert von -10,0 [161], ist also wesentlich selektiver. Unter der Annahme, daß die Radiofluorierung im vorliegenden Fall kinetisch kontrolliert abläuft und die erhaltenen radiochemischen Ausbeuten nach einer entsprechenden Normierung als relative Geschwindigkeitskonstanten betrachtet werden können, ist eine solche Auftragung auch hier durchführbar. Damit kann dann der elektrophile Charakter der Reaktion bestätigt und die Selektivität eines hier verwendeten Fluorierungsmittels quantitativ beschrieben werden. Die radiochemischen Ausbeuten müssen zuvor durch die Zahl der Reaktionsstellen im Molekül dividiert werden, um sie so statistisch zu bewerten. Um die Ausbeuten zu normieren, werden sie jeweils auf die Ausbeute von $[\text{}^{18}\text{F}]$ -Fluorbenzol aus Benzol bezogen. Wie aus Abb. 16 ersichtlich, ergibt die Auftragung der normierten radiochemischen Ausbeuten in Chloroform gegen die σ^+ -Werte nur

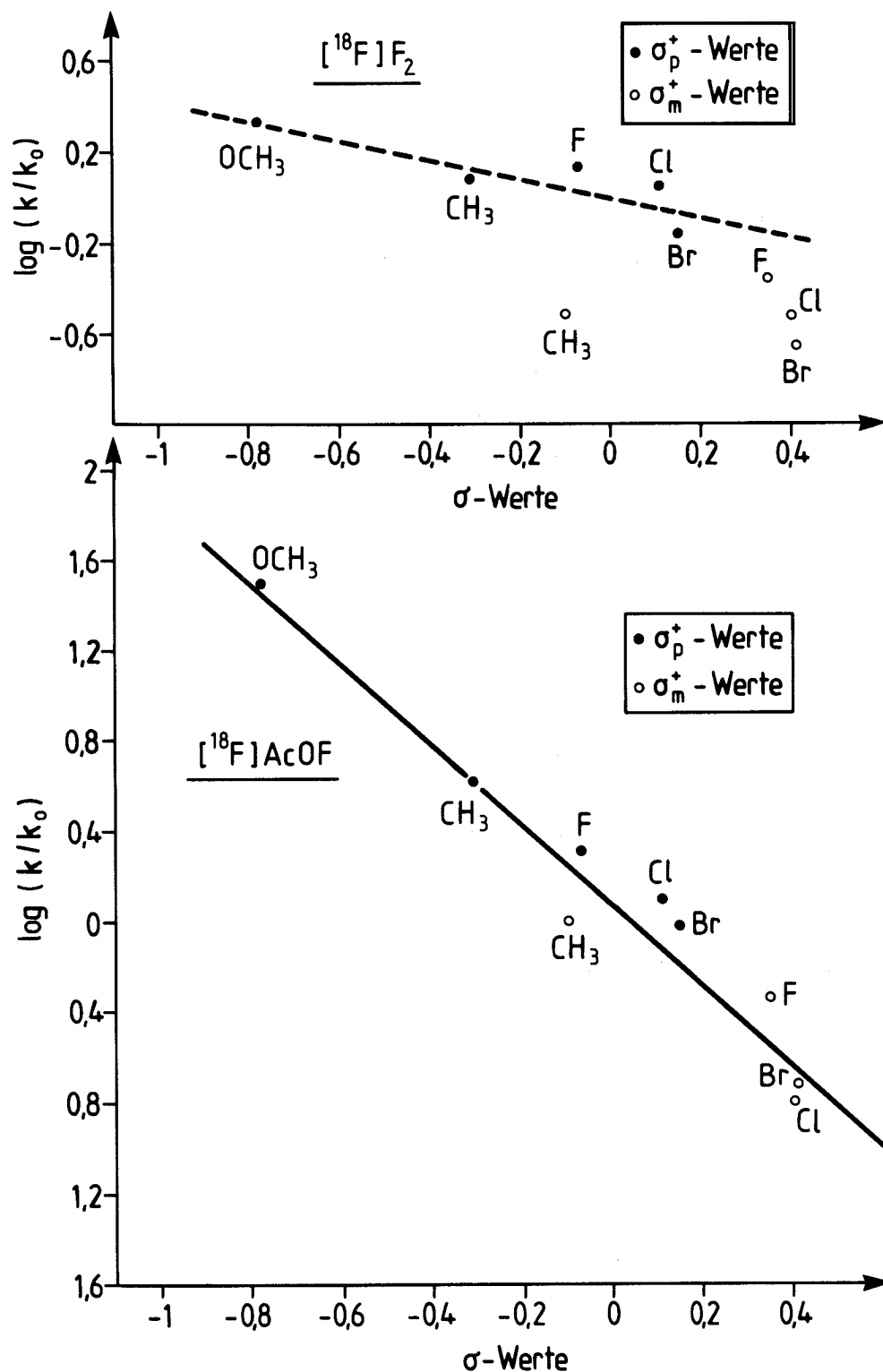
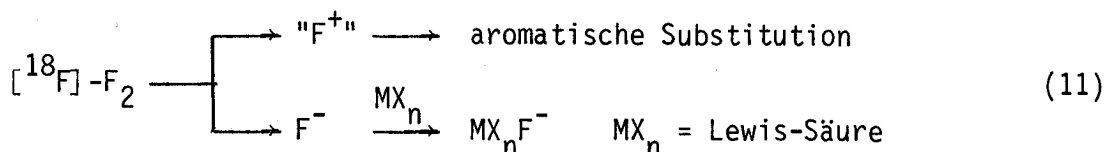


Abbildung 16: Hammett-Auftragung der Direktfluorierung von monosubstituierten Benzolen mit $[^{18}\text{F}]\text{-F}_2$ und $[^{18}\text{F}]\text{-CH}_3\text{COOF}$ in Chloroform

für $[^{18}\text{F}]\text{-AcOF}$ eine lineare Korrelation. Hier ergibt sich eine Reaktionskonstante von -1,78 mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,95. Damit offenbart $[^{18}\text{F}]\text{-AcOF}$ unter den aktuellen Reaktionsbedingungen eine etwas geringere Selektivität als elementares Fluor unter den Bedingungen einer früheren Studie [74]. Daß aber $[^{18}\text{F}]\text{-F}_2$ dennoch das unselektivere Reagens ist, zeigt die außerordentlich schlechte Korrelierbarkeit der $[^{18}\text{F}]\text{-F}_2$ -Substrat-Ausbeuten mit den Strukturparametern der Substrate unter denselben Bedingungen. Elektrophiles Verhalten des F_2 läßt sich zwar an der negativen Tendenz der Wertepaarfolge erkennen, die Bestimmung der Reaktionskonstante ist dennoch kaum möglich. Berücksichtigt man nur die σ_{p}^+ -Werte, kommt man auf einen Wert von -0,42, der zwar durch die Vernachlässigung der σ_{m}^+ -Werte die realen Verhältnisse nicht richtig wiedergibt, die geringe Selektivität des $[^{18}\text{F}]\text{-F}_2$ im Vergleich zu $[^{18}\text{F}]\text{-AcOF}$ als Elektrophil jedoch deutlich macht.

4.3.4 Einfluß von Lewis-Säuren auf die Selektivität und Reaktivität der Direktfluorierung

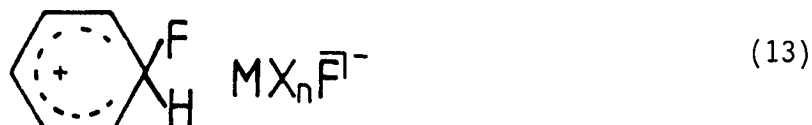
In Gegenwart von Lewis-Säuren läuft die aromatisch Substitution mit höheren radiochemischen Ausbeuten ab. Da in allen Fällen der Anteil der ^{18}F -Aktivität in der organischen Phase durch die Anwesenheit von Lewis-Säuren verringert wird, vermindert sich auch die Ausbeute der nicht definierten organischen Produkte. Der Vergleich der Lewis-Säure-katalysierten Reaktionen in den verschiedenen Lösungsmitteln zeigt (Tabelle 22a, b), daß der Anstieg der radiochemischen Ausbeuten der S_{Ar} -Reaktion mit der Polarität des Solvens relativ zur Lewis-Säure-freien Lösung geringer wird. In Trifluoressigsäure wirkt sich die Lewis-Säure BF_3 kaum noch positiv auf die radiochemische Ausbeute der $[^{18}\text{F}]\text{-Fluortoluole}$ aus. Die Verringerung des organischen Anteils der Aktivität wird durch beide Lewis-Säuren (Tabelle 22) in allen untersuchten Lösungsmitteln und für alle Substrate induziert. Die Ursache hierfür liegt wahrscheinlich in der verstärkten heterolytischen Dissoziation des F_2 durch ein Abfangen des gebildeten F^- seitens der Lewis-Säure:



Ein guter experimenteller Hinweis für diese Vermutung liegt in dem drastischen Abfall der $[^{18}\text{F}]$ -Benzylfluorid-Ausbeute mit Toluol als Substrat in Gegenwart von BF_3 , der in praktisch allen Lösungsmitteln deutlich zu erkennen ist. Die Erhöhung der F-für-H-Ringsubstitutionsausbeute durch die Lewis-Säure hat mechanistisch dieselben Ursachen wie die Begünstigung der S_{Ar} -Reaktionen durch Lösungsmittel mit hoher AN. Das Fluor wird wahrscheinlich schon durch die Addition an die elektronenarme Lewis-Säure in geeigneter Weise polarisiert:



Außerdem kann durch das "weiche" Anion, das aus der Lewis-Säure hervorgegangen ist, das intermediäre Arylkation durch Salzbildung stabilisiert werden:



Solche Areniumionen konnten im Rahmen einer Lewis-Säure-katalysierten Substitution bei tiefen Temperaturen in Form ihrer Salze bereits häufig isoliert werden [162].

Die Lewis-Säuren induzieren daneben auch eine Veränderung des Isomerenverhältnisses der aromatischen Fluorprodukte. Und zwar wird die Ausbeute der 2-Fluor-Produkte auf Kosten der 3-Fluor-Produkte erhöht. Ein ähnlicher Effekt wurde beim Übergang von Lösungsmitteln niedriger zu höherer Polarität beobachtet. In Übereinstimmung damit ändert der Zusatz der Lewis-Säure BF_3 etwa zu Trifluoressigsäure praktisch nichts am Isomerenverhältnis der entstehenden Produkte aus der aromatischen Substitution, da hier homolytische Reaktionen schon weitgehend unterdrückt werden.

Die Zugabe einer Lewis-Säure erweist sich also vor allem in solchen Fällen als sinnvoll, in denen Solventien niedriger Polarität verwendet werden müssen.

4.3.5 Vergleich der Direktfluorierung mit der elektrophilen Demetallierung

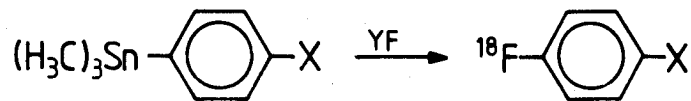
Zur Steuerung der Fluorierung bezüglich der gewünschten Position, d.h. zur regioselektiven Fluorierung, können geeignete Abgangsgruppen in das Substrat eingeführt werden. Hierfür kommen vor allem metallorganische Gruppen mit Metallen der vierten Hauptgruppe des PSE in Frage. Zur Radiofluorierung werden insbesondere Silizium, Germanium und Zinn als Metalle eingesetzt (Tabelle 3, Abschnitt A 2). Die höchsten Ausbeuten durch die Substitution in der gewünschten Position werden entsprechend der Bindungsenergie und der Bindungslänge der Metall-Kohlenstoffbindung beim Zinn erreicht.

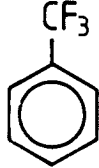
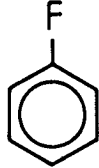
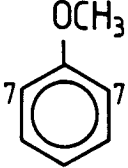
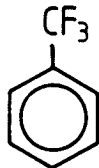
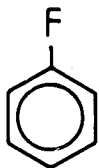
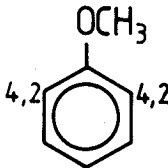
Denn die Bindungslänge nimmt mit zunehmender Atommasse innerhalb einer Gruppe zu (131 pm für die C-Si-, 136 pm für die C-Ge- und 154 pm für die C-Sn-Bindung), während die Bindungsenergie dieser Bindung in der gleichen Richtung abnimmt (352 KJ/mol für die C-Si-Bindung, 308 KJ/mol für die C-Ge- und 257 KJ/mol für die C-Sn-Bindung) [6].

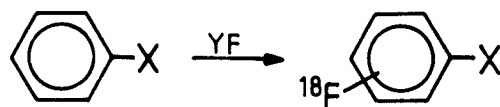
In Tabelle 28 ist ein Vergleich zwischen der Direktfluorierung und Literaturdaten der Fluordestannylierung mit elementarem Fluor bzw. Acetylhypofluorit unter den Bedingungen der Radiofluorierung in CFCI_3 dargestellt. Aus dieser Gegenüberstellung lassen sich folgende Aussagen ableiten:

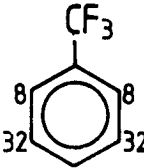
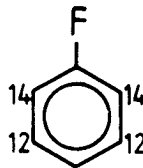
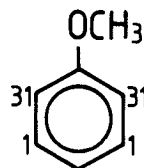
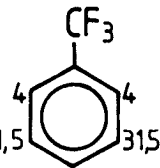
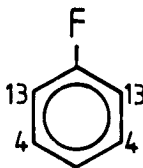
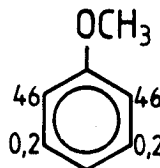
- Die Ringsubstitution erfolgt im Falle der Zinnverbindungen mit Ausnahme der Methoxyderivate ausschließlich als Fluordestannylierung, d.h. sie ist regiospezifisch. Bei den Anisolderivaten entsteht neben dem erwarteten $[4\text{-}^{18}\text{F}]$ -Fluoranisol auch $[2\text{-}^{18}\text{F}]$ -Fluoranisol. Dies ist auf den ausgeprägt dirigierenden Einfluß der Methoxygruppe zurückzuführen (Orthoeffekt). Die Direktfluorierung dagegen ist stets unspezifisch. Die relative Verteilung der Fluorisomere ist dabei von der Natur des Substituenten abhängig.
- Die radiochemische Ausbeute der Fluordestannylierung ist für $[^{18}\text{F}]$ -AcOF etwa doppelt so groß wie für $[^{18}\text{F}]$ - F_2 . Dies entspricht experimentell der Erwartung, daß maximal 50 % der Aktivität in $[^{18}\text{F}]$ - F_2 aufgrund der Polarisierung des Moleküls nicht für die elektrophile Reaktion zur Verfügung steht. Bei der Direktfluorierung in Freon sind die Verhältnisse eher umgekehrt (Tabelle 28). Aufgrund der im Vergleich zu Fluor geringeren Reaktivität des Acetylhypofluorits sind nur für elektrophil stark aktivierte Substrate höhere Ausbeuten durch $[^{18}\text{F}]$ -AcOF möglich.

Tabelle 28: Vergleich der Direktfluorierung und Fluordestannylierung [aus 91]
mit $[^{18}\text{F}]\text{-F}_2$ bzw. $[^{18}\text{F}]\text{-AcOF}$ in Freon-11
(Exp. Bedingungen s. Tabelle 18)



YF				Temp.
$[^{18}\text{F}]\text{-F}_2$	 100 18 ± 2	 100 37 ± 3	 86 41 ± 4	-78°C
$[^{18}\text{F}]\text{-AcOF}$	 100 36 ± 1,6	 100 36 ± 1,6	 91,6 72 ± 5	0°C



YF				Temp.
$[^{18}\text{F}]\text{-F}_2$	 20 15,5 ± 2	 48 16 ± 3	 36 40 ± 4	5 ± 2°C
$[^{18}\text{F}]\text{-AcOF}$	 29 0,7 ± 0,05	 66 9,5 ± 1,5	 7,6 48 ± 4	5 ± 2°C

- Die radiochemischen Ausbeuten an ^{18}F -Fluoraromaten (Summe aller Isomeren) sind im Falle von $[^{18}\text{F}]\text{-F}_2$ bei der Fluordestannylierung sowie der Direktfluorierung sehr ähnlich. Im Falle von $[^{18}\text{F}]\text{-AcOF}$ jedoch sind sie bei der Direktfluorierung allgemein niedriger als bei der Destannylierung.
- Das weniger reaktive AcOF reagiert bei der Direktfluorierung wesentlich sensibler auf die Art des Substituenten als bei der Fluordemetallierung. Die Ursache dürfte darin liegen, daß in einem gegebenen Lösungsmittel die Aktivierungsenergie der Direktfluorierung nur durch den Substituenten, bei der Demetallierung hingegen durch den Substituenten und insbesondere die Art der Abgangsgruppe beeinflußt werden kann. Da Trimethylzinn als gute Abgangsgruppe im Vergleich zum Wasserstoff die Aktivierungsenergie für den Eintritt des Fluors schon beträchtlich gegenüber Wasserstoff erniedrigt hat, ist der Einfluß des Substituenten auf die Ausbeute nicht mehr so deutlich wie bei der Direktfluorierung.

Trotz der Vorteile bezüglich Ausbeute und Spezifität ist die Fluordemetallierung jedoch nicht unbedingt die Reaktion der Wahl zur Radiomarkierung mit Fluor-18. Denn die Metallvorläufer müssen z.T. aufwendig dargestellt werden. Die Vorläufersynthese beinhaltet i.a. die Anbindung von Schutzgruppen an das Substrat, die nach vollzogener Fluorierung wieder hydrolytisch entfernt werden müssen (z.B. [94-96]). Damit beansprucht die Fluordemetallierung eine aufwendigere Vorbereitung und Aufarbeitung, die im Hinblick auf die einfache Durchführbarkeit der Direktfluorierung oft nicht zu vertreten ist. Bei der Radiofluorierung ist im Vergleich der Methoden wegen der kurzen Halbwertszeit vor allem zu untersuchen, welchen zeitlichen Aufwand die Aufarbeitung erfordert. Hier ist es angebracht, den Aufwand der erforderlichen Isomerentrennung bei der Direktfluorierung mit dem der Hydrolyse der Schutzgruppen der umgesetzten Metallverbindung und die Reinigung des Produktes bei der Demetallierung zu vergleichen.

Die Direktfluorierung in Freon ist wegen der geringen Ausbeuten ungünstig für desaktivierte Substrate und erfordert immer eine effektive Methode zur Isomerentrennung. Durch den Übergang auf Trifluoressigsäure als Lösungsmittel ist die Direktfluorierung nicht auf besonders aktivierte Substrate beschränkt. Außerdem wird in Trifluoressigsäure eine höhere Selektivität des Fluorreagenzes erreicht. Speziell in stark aktivierten Systemen ist der Vorteil der Fluordestannylierung gegenüber der Direktfluorierung nur gering. Ein Umstand, der die oft schwierige Vorläufersynthese vielfach nicht rechtfertigt.

5 ^{18}F -Markierung von Aminosäuren vom Phenylalanin-Typ

5.1 Einleitung

Positronenstrahler-markierte Aminosäuren können mit Hilfe der PET direkt zur Messung der Hirnaktivität über die zerebrale Proteinsyntheserate herangezogen werden. Als eine zu diesem Zweck geeignete aromatische Aminosäure wurde L-[4- ^{18}F]-Fluorphenylalanin vorgeschlagen [163]. Dopa als eine weitere aromatische Aminosäure hat seine Bedeutung als Vorläufer des Neurotransmitters Dopamin. Mit L-[6- ^{18}F]-Fluordopa ist die markierte Vorstufe von [6- ^{18}F]-Fluordopamin, das wie Dopamin selbst vorwiegend im nigrostriatalen System gespeichert wird, verfügbar. Hiermit kann die Konzentration dieses Neurotransmitters im Hirn bestimmt werden. Über die Kinetik und Verteilung beider Tracer lassen sich Stoffwechselvorgänge im Hirn in vivo studieren und pathologische Veränderungen auf molekularer Ebene erkennen.

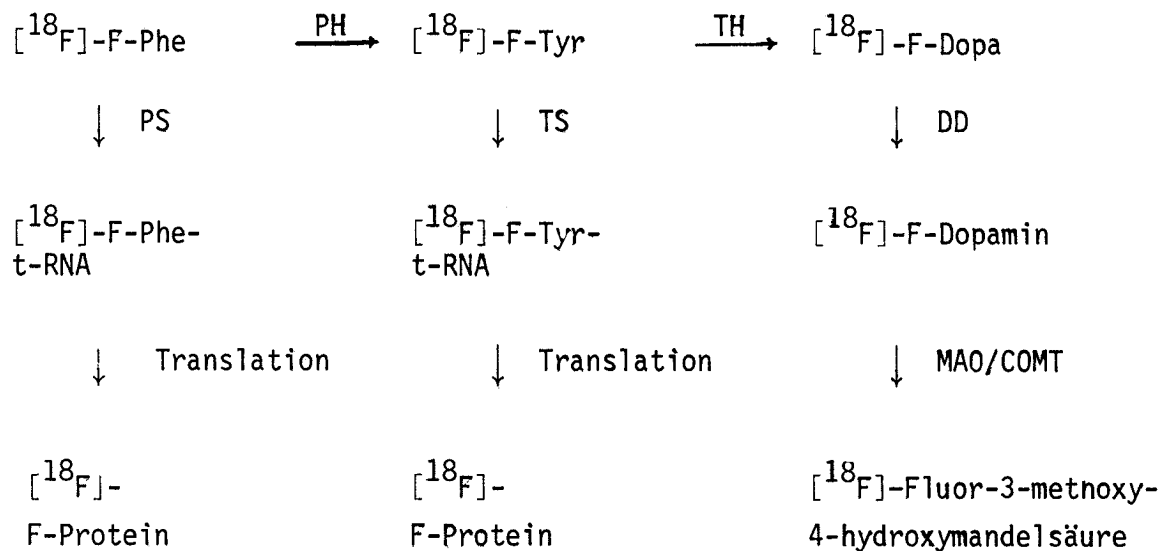
Da Dopa biochemisch auch über eine zweifache Hydroxylierung aus Phenylalanin synthetisiert werden kann, ist es außerdem interessant, die Zwischenstufe Tyrosin als markierte Aminosäure zu untersuchen und ihr pharmakokinetisches Verhalten im Hirn zu untersuchen.

Phenylalanin, Tyrosin und Dopa sind als aromatische Verbindungen geeignete Anwendungsbeispiele für die Direktfluorierung mit [^{18}F]- F_2 oder [^{18}F]-AcOF. Da hierbei in beiden Fällen ein Isomerengemisch von [^{18}F]-Fluorphenylalanin und [^{18}F]-Fluordopa entsteht, ist zunächst die Untersuchung der relativen Isomerenverteilung von besonderem Interesse. Diese sollte deshalb in Abhängigkeit von verschiedenen Reaktionsparametern untersucht werden.

Um überhaupt Aussagen über die Isomerenverteilung der F-für-H-Substitution bei allen drei Aminosäuren machen zu können, muß das gewünschte Isomere aus dem Produktgemisch sauber abgetrennt werden können. Es muß deshalb zunächst eine Isomerentrennung für alle drei Fluoraminosäuren entwickelt werden, da eine solche bisher noch nicht beschrieben worden ist, und die Trennung der o-, m- und p-Fluorisomeren einen besonderen Aufwand erfordert.

Es ist denkbar, daß [^{18}F]-Fluorphenylalanin sowohl den Dopaminpool markiert, als auch als Sonde für die Proteinsyntheserate fungieren kann. Einen Zusammenhang zwischen den drei genannten Aminosäuren vermittelt das folgende Schema:

Schema 4: Metabolischer Zusammenhang zwischen den ^{18}F -markierten Derivaten von Phenylalanin, Tyrosin und Dopa



PH = Phe-Hydroxylase,

TH = Tyr-Hydroxylase,

DD = Dopa-Decarboxylase,

MAO = Monoaminoxidase,

COMT = Catecholamin-O-methyltransferase,

PS = Phenylalanyl-t-RNA-Synthetase,

TS = Tyrosyl-t-RNA-Synthetase

5.2 Experimentelles

Die Aminosäuren Phenylalanin, Tyrosin und Dopa bzw. ihre geschützten Derivate wurden im molaren Verhältnis 1:1 bis 1:10 mit $[^{18}\text{F}]\text{-F}_2$ oder $[^{18}\text{F}]\text{-AcOF}$ umgesetzt (siehe unten Tabelle 30). Die Reaktionslösung wurde während des Durchleitens der Aktivität über Eis gekühlt ($5 \pm 2^\circ\text{C}$).

Die Aufarbeitung der Lösung erfolgte 20 ± 5 Minuten nach dem Ende des Einleitens des Radiofluors in die Lösung. Es wurde zunächst die Aktivität der Lösung bestimmt und dieselbe dann unter vermindertem Druck eingedampft.

Im Falle der ungeschützten Aminosäuren wurde der Rückstand im Chromatographie-Eluens aufgenommen. Bei analytischem Arbeiten entsprach das Volumen des Eluens dem Volumen der eingedampften Lösung, während bei präparativem Arbeiten der Rückstand in einer minimalen Menge Eluens gelöst wurde. Die Aktivität der neuen Lösung wurde wiederum bestimmt, um die Aktivitätsverluste beim Eindampfen zu erfassen.

Die Probe wurde dann über ein Probenaufgabesystem auf eine HPLC-Säule gegeben und aufgetrennt. Bei analytischem Arbeiten wurde hierzu nur ein Aliquot verwendet, bei präparativem Arbeiten möglichst die gesamte Probe. Die Trennung erfolgte mit dem im Abschnitt B.2 beschriebenen Trennsystem.

Da die chromatographischen Methoden nur zur Auftrennung der ungeschützten Aminosäuren entwickelt worden waren, mußte O-Acetylfluortyrosin nach dem Eindampfen einer Hydrolyse zum Entfernen der Schutzgruppe unterzogen werden. Vor und nach diesem Schritt wurde die Aktivität der gesamten Probe gemessen, um eventuelle Verluste zu registrieren und in der Berechnung der radiochemischen Ausbeute zu berücksichtigen.

Die Hydrolyse von O-Acetylfluortyrosin erfolgte in alkalischer Lösung und anschließender Neutralisation. Zu diesem Zweck wurde nach dem Eindampfen die Aktivität in Natronlauge, die etwa zwei Äquivalente NaOH - bezogen auf das eingesetzte Acetylfluortyrosin - enthielt, aufgenommen. Nach 10 min Hydrolyse in der Siedehitze wurde die Lösung mit verdünnter Salzsäure bis zur neutralen Reaktion behandelt und sodann chromatographiert.

5.3 Trennung der isomeren ^{18}F -markierten Aminosäuren

Die Trennung der bei der [^{18}F]-Markierung entstehenden Isomere bereitete besondere Schwierigkeiten. Um dieses Problem zu bewältigen, wurden sowohl gas- als auch flüssigkeitschromatographische Verfahren untersucht.

Tabelle 29: Vor- und Nachteile möglicher chromatographischer Trennungsverfahren

Verfahren	Bemerkung
GC-Trennung auf Dexil (s. Abschnitt B.2)	Trennung aufgrund von Dampfdruck- und Polaritätsunterschieden der geschützten Isomeren. Maskierung der Isomeren erforderlich, um den Dampfdruck der Aminosäuren ausreichend zu erhöhen. Minimale Unterschiede in den Retentionszeiten der Isomere.
HPLC-Trennung auf Si-60 auf RP-18	Maskierung der Isomeren erforderlich, um Löslichkeit in den in Frage kommenden unpolaren mobilen Phasen zu erreichen. Eluens mit geringem Salzgehalt und Trennung der freien Aminosäuren möglich, jedoch nicht alle Isomeren einwandfrei trennbar, da die Polaritätsunterschiede der Fluoraminosäuren minimal.
auf RP-8 und Phenyl-Phase	Verhalten ähnlich wie RP-18, insgesamt jedoch ungünstiger.
Cyclodextrin	Zwei Trennmechanismen: Diffusion in die Hohlräume des Dextrins und Ionenaustausch über Hydroxygruppen. Der erste Mechanismus erlaubt z.B. die Trennung der isomeren Nitroaniline, jedoch nicht der Fluortoluole: 3- und 4-Fluortoluol nicht trennbar. Der zweite Mechanismus erlaubt die Trennung von 2-, 3- und 4-Fluorphenylalanin, jedoch keine Grundlinientrennung.
Kationenaustauscher auf Polystyrolmatrix	Mechanische Nachteile (Volumenänderung) und üblicherweise große theoretische Bodenhöhen.
Ionenpaartrennung auf RP-18 (s. Abschnitt B.2)	Ionenaustausch der Fluorisomere von Phe, Tyr und Dopa auf einer adsorbtiv mit Dodecylsulfat derivatisierten RP-18-Phase in ausreichendem Maß möglich. Bei pharmakologischen Anwendungen jedoch eine Nachreinigung zur Entfernung des großen Salzgehaltes im Eluat notwendig. Außerdem große Empfindlichkeit der Trennung gegenüber pH-Wert und Salzgehalt des Eluens.

Da die letzte der aufgeführten Methoden prinzipiell eine Auftrennung aller Isomeren der fluorierten Aminosäuren erlaubt, wurde sie zur Analyse des entstehenden Aminosäuregemisches in dieser Studie herangezogen. Anhand der Trennung der Fluorphenylisomeren wurde die Ionenpaarchromatographie bezüglich des pH-Wertes optimiert (Abb. 17) und dann bei pH-Werten zwischen 2,6 und 3,5 eingesetzt. Dabei wurde ein deutlicher Einfluß des Hydroxylierungsgrades auf die Größenordnung des Kapazitätswertes beobachtet (vgl. Abb. 18). Wie aus der Gegenüberstellung der chromatographischen Trennung der drei Fluoraminosäuren ersichtlich (Abb. 18), stört das nicht fluorierte Edukt eine völlige Reinigung der markierten Produkte. Dies ist für $[^{18}\text{F}]$ -Fluordopa zur Abtrennung der 5- und 2-Isomere von Bedeutung. Da zur analytischen Trennung zwecks Ermittlung der radiochemischen Ausbeuten der einzelnen Isomere nur die Trennung radioaktiver Produkte von Interesse ist, spielt dieser Mangel keine Rolle. Zur pharmakologischen Anwendung ist vor allem das 6-Fluorisomere von Bedeutung, das mit dieser Methode auch vom Edukt getrennt werden kann. Zur Trennung der $[^{18}\text{F}]$ -Fluorphenylalanininomere liegt eine ähnliche Überschneidung zwischen $[2\text{-}^{18}\text{F}]$ -Fluorphenylalanin und dem Edukt vor. Auch hier interessiert das Produkt mit dem höchsten k' -Wert, das $[4\text{-}^{18}\text{F}]$ -F-Phe. Im Falle der $[^{18}\text{F}]$ -Fluortyrosine überlagert das Edukt mit dem $[3\text{-}^{18}\text{F}]$ -F-Tyr.

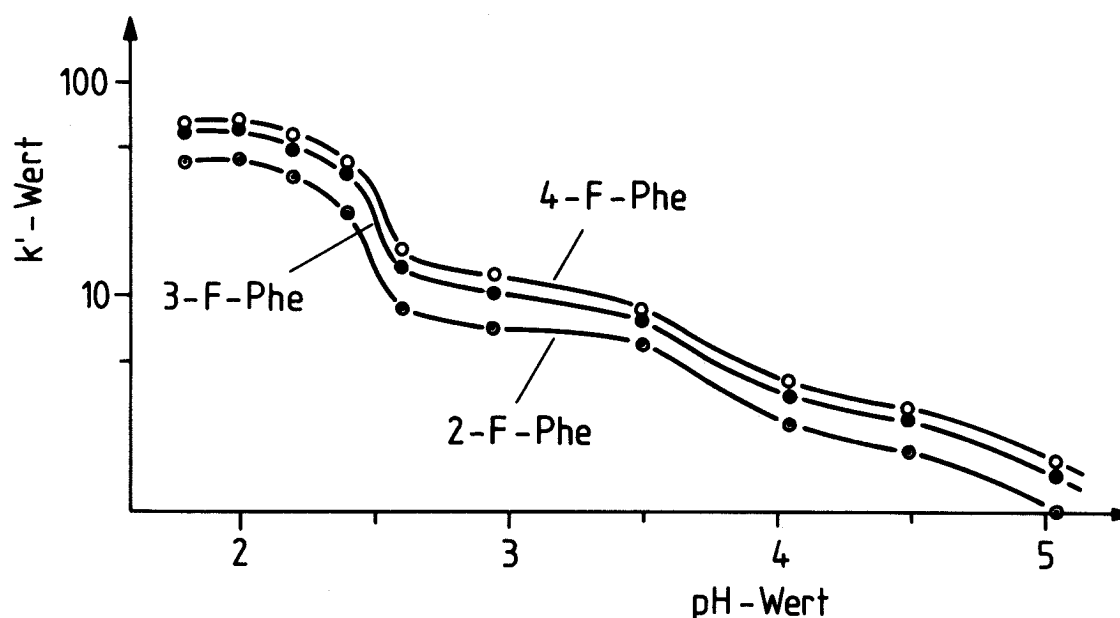


Abbildung 17a: Abhängigkeit des Kapazitätswertes (k') vom pH-Wert der mobilen Phase. Der k' -Wert ist definiert als $k' = (t_i - t_m) / t_m$ mit t_i = Retentionszeit, der Komponente i und t_m = Retentionszeit der mobilen Phase

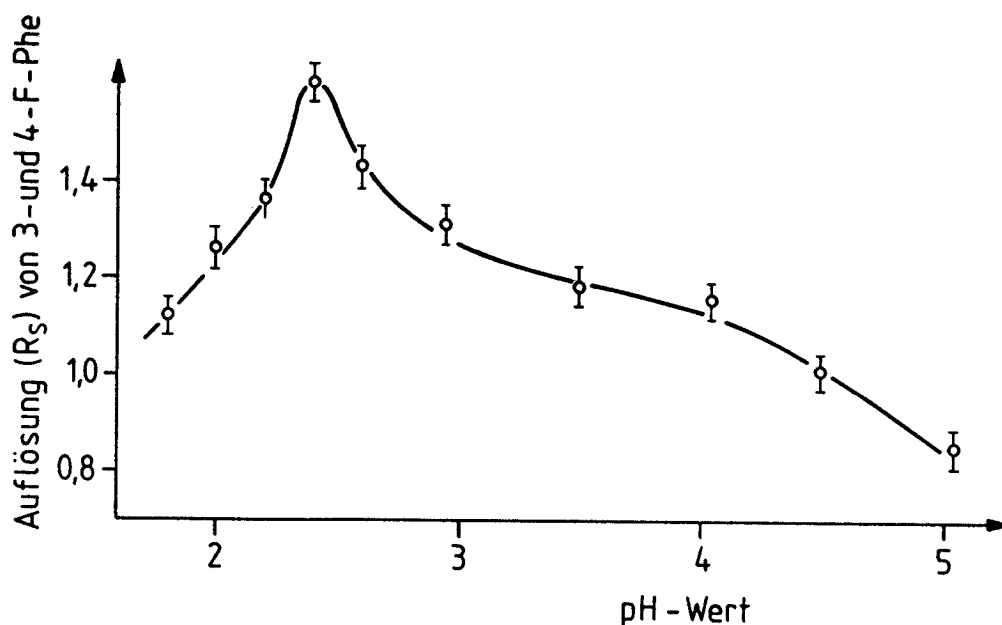


Abbildung 17b: Abhängigkeit der Auflösung (R_s) von 3- und 4-F-Phe in Abhängigkeit vom pH-Wert. R_s ist definiert als die Retentionsdifferenz beider Komponenten dividiert durch die Summe der Halbwertsbreiten ihrer Peaks

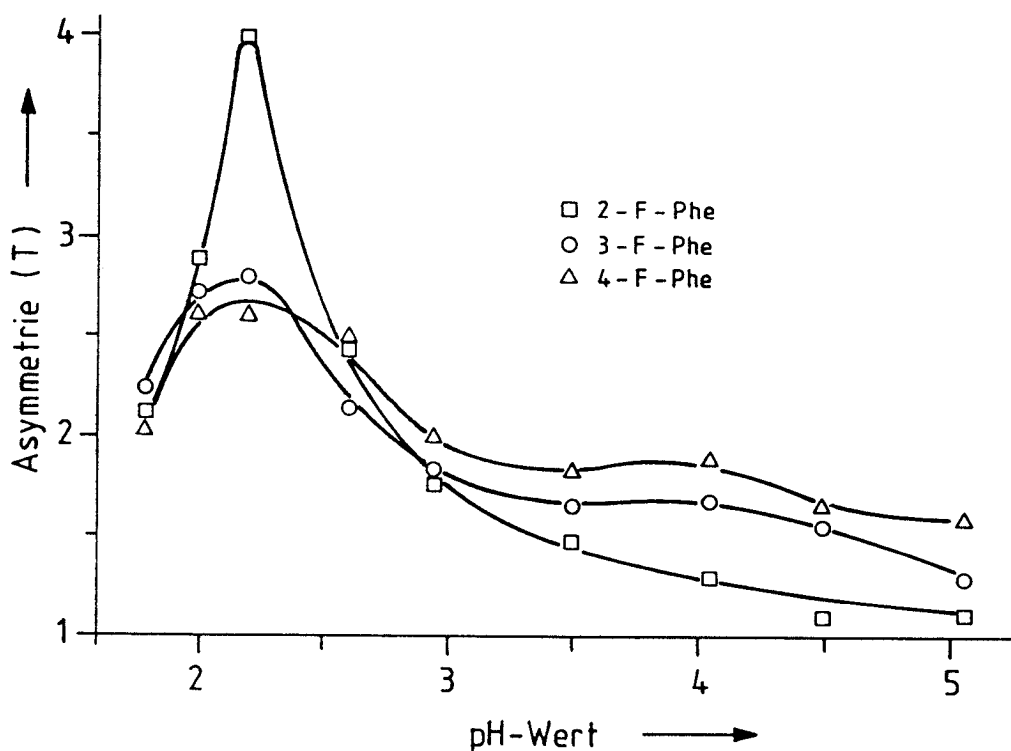


Abbildung 17c: Asymmetry (T) der Peaks der F-Phe-Isomeren in Abhängigkeit vom pH-Wert der mobilen Phase. Hier ist $T = a_{0,1}/b_{0,1}$ mit $a = t(\text{Peakende}) - t(\text{Peak max.})$ und $b = t(\text{Peak max.}) - t(\text{Peakanfang})$. Beide Werte gemessen bei 10% der maximalen Peakhöhe

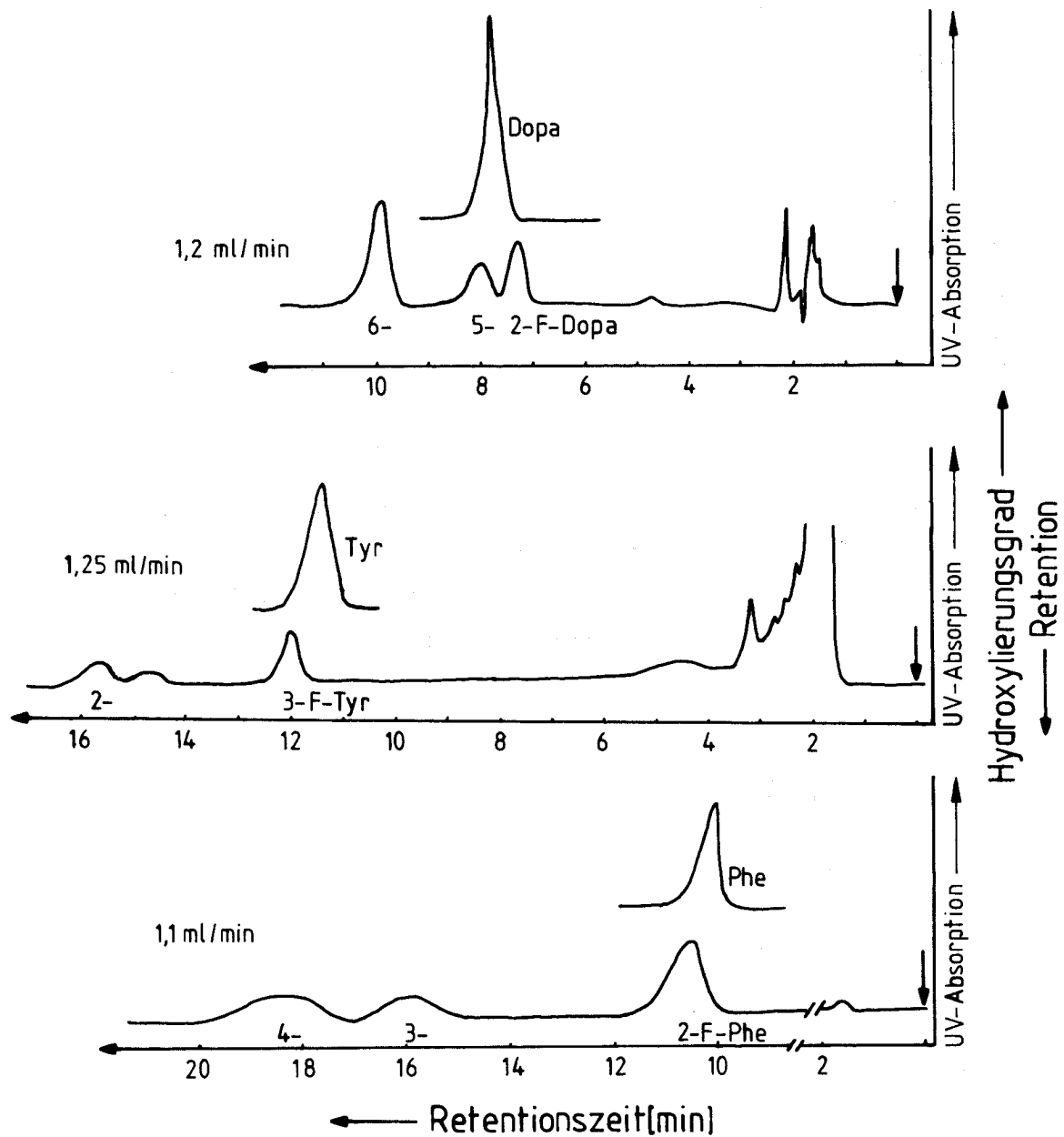


Abbildung 18: Vergleich der Trennungen der Isomeren von F-Phe, F-Tyr und F-Dopa mit Hilfe der Ionenpaartrennung (Bedingungen siehe Abschnitt B.2)

5.4 Ergebnisse und Diskussion

In Tabelle 30 sind die Ergebnisse der Direktfluorierung von Phenylalanin, Tyrosin und Dopa zusammengefaßt. Stellvertretend für die anderen Aminosäuren wurde das Substrat/ F_2 -Verhältnis im Fall von Phenylalanin variiert. Es konnte jedoch für die relative Isomerenverteilung keine Abhängigkeit von dem Substrat/ F_2 -Verhältnis festgestellt werden. Die radiochemische Ausbeute steigt während der Erhöhung dieses Verhältnisses von 1 auf 10 um etwa 10 % auf 51 %.

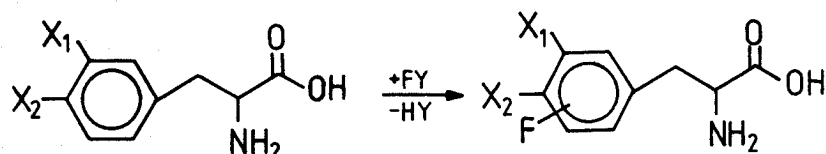
Im Vergleich zu F_2 führt AcOF in der Reaktion mit Phenylalanin zu einer relativ höheren Ausbeute des 2-Fluorproduktes. Eine Verschiebung der relativen Isomerenverteilung zu einer höheren 2-Fluorphenylalaninausbeute beobachtet man bei einer Zugabe von BF_3 als Lewis-Säure.

Trotz der Nachbarschaft der Hydroxygruppe in der 3-Position, die ja einen starken ortho-Effekt ausübt, ist die relative Ausbeute von 2-Fluordopa geringer als die von 2-Fluorphenylalanin im Fall von Phenylalanin. Der o-dirigierende Einfluß der Hydroxygruppen in Dopa scheint nach dem Isomerenverhältnis größer als der o-dirigierende Einfluß des Alanylrestes zu sein, was den geringen relativen Isomerenanteil des 6-Fluordopa erklärt. Tyrosin schließlich zeigt den drastischen Einfluß der Maskierung der phenolischen Hydroxygruppe auf das Verhältnis von 2- zu 3-Fluortyrosin.

Im Radioaktivitätschromatogramm der Trennung der Phenylalaninisomeren ließ sich eine Schulter in der abfallenden Flanke des $[2-^{18}F]$ -Fluorphenylalanin-peaks feststellen. Es kann sich hierbei um ein weiteres Fluor-18-Produkt handeln, möglicherweise $[^{18}F]$ - β -Fluorphenylalanin. In diesem Fall wären die Angaben über den relativen Isomerenanteil des $[2-^{18}F]$ -Fluorphenylalanins zu hoch. Der Fehler liegt dann jedoch nur im Bereich von 5 - 10 %.

In Trifluoressigsäure als Lösungsmittel und mit Phenylalanin als Substrat erreicht die H-Substitutionsausbeute sehr schnell einen Sättigungswert, und die Isomerenverteilung der Produkte bleibt im wesentlichen unbeeinflusst von der Konzentration des Substrates (Abbildung 19). Damit dürfte sich die H-Substitution im beobachteten Bereich bereits im Sättigungsbereich befinden,

Tabelle 30: Radiochemische Ausbeuten und relative Isomerenverteilungen der Fluorierung von Phe, Tyr und Dopa.



Phe: $X_1, X_2 = H$

Tyr: $X_1 = H; X_2 = OH$

Dopa: $X_1, X_2 = OH$

Substrat	Solvens	Y	Sub./FY-Verh.	Radiochemische Ausbeute der S_{Ar^-} Reaktion in %	rel. Isomerenvert. in %		
					2-	3-	4-
Phe	TFA	F	1	41,4 ± 0,5	72,4	14,1	13,5
			2	44,6 ± 0,5	72,6	13,8	13,6
			5	45,1 ± 0,5	71,9	15,8	12,3
			10	51,3 ± 0,5	73,4	14,7	11,9
	TFA	OAc	1	63,4	81,7	11	7,3
			10	40,8	78,7	14	7,3
	TFA/BF ₃	F	1	48,1	78,9	11,6	9,5
	H ₂ O	F	1	9,2	46,7	26	27,3
Tyr					2-	3-	
	TFA	F	1,5	33 ± 1	7	93	
O-Ac-Tyr	TFA	F	1,5	20 ± 2	75	25	
Dopa					2-	5-	6-
	TFA	F	1,5	15	63,6	25,7	10,7

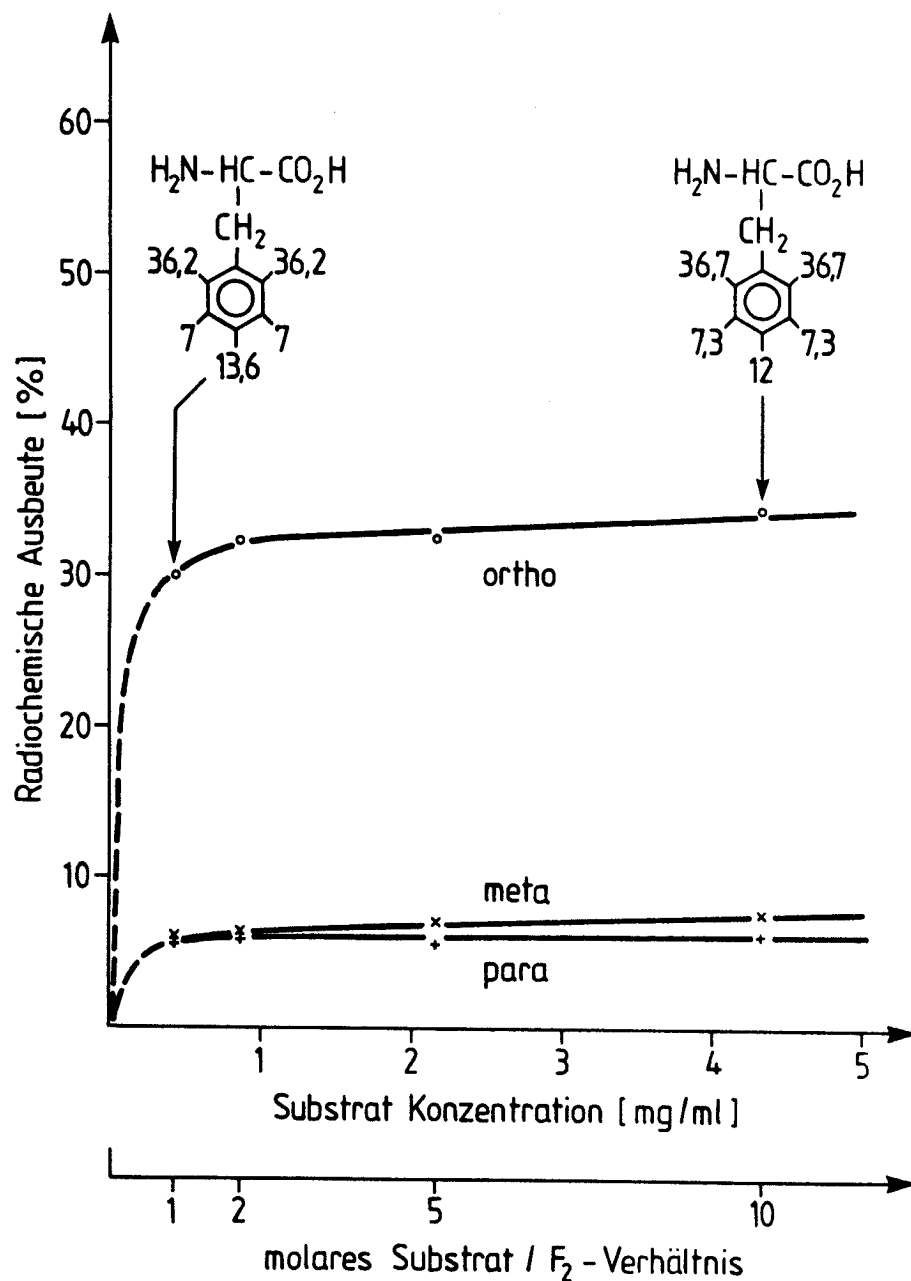


Abbildung 19: Abhängigkeit der radiochemischen Ausbeute der [¹⁸F]-Phe-Isomeren vom molaren Phe/[¹⁸F]-F₂-Verhältnis in Trifluoressigsäure (Exp. Bedingungen s. Tabelle 18)

d.h. die Ausbeute der H-Substitution kann nur bei Substratkonzentrationen deutlich unter 0,5 mg/ml konzentrationsabhängig sein. Es ist nicht sinnvoll, diese Untersuchung auf noch niedrigere Substratkonzentrationen auszudehnen, da dann das molare Substrat/ F_2 -Verhältnis bei konstanter F_2 -Menge unter 1 sinken würde. In diesem Bereich ist jedoch mit einer deutlichen Zunahme von Nebenprodukten wie z.B. mehrfach fluorierten Produkten zu rechnen. Der Anstieg der H-Substitutionsausbeute bis in den Sättigungsbereich ist in Abbildung 19 durch Extrapolation auf den Nullpunkt des Koordinatensystems dargestellt.

Der "Orthoeffekt", d.h. die bevorzugte Fluorierung in der Orthoposition, ist in Phenylalanin für $[^{18}F]$ -AcOF im Vergleich zu $[^{18}F]$ - F_2 stärker ausgeprägt (ca. 80% 2-Produkt für $[^{18}F]$ -AcOF, statt ca. 72% für $[^{18}F]$ - F_2). Die Zunahme der radiochemischen Ausbeute an $[2-^{18}F]$ -Fluorphenylalanin findet vor allem auf Kosten der entsprechenden Ausbeute für die 4-Position statt. Es ist anzunehmen, daß im Phenylalanin das Fluorierungsagens in einer für die Substitution in 2-Stellung günstigeren Position fixiert wird. Ein solcher Nachbargruppeneffekt kann hier sowohl über die Amino- als auch über die Säurefunktion des Substrates vermittelt werden. Die Höhe der relativen ortho-Ausbeute ist vergleichbar mit der Fluorierung von Phenol unter gleichen Bedingungen. Im Falle von Phenol ist die Hydroxygruppe die Ursache für die übergroße relative Ausbeute des 2-Fluorphenols. Dabei beobachtet man eine Erhöhung der relativen Ausbeute des 2-Fluorisomeren mit $[^{18}F]$ -AcOF gegenüber $[^{18}F]$ - F_2 als Fluorierungsmittel (98% gegenüber 71%). Dieser Effekt ist für Phenylalanin dagegen nur schwach ausgeprägt. Der stärkere Orthoeffekt für AcOF mag mit einer vorübergehenden Bildung der entsprechenden O-Acetyl- bzw. N-Acetylverbindungen an den Nachbargruppen zusammenhängen. Eine solche Übergangsstruktur dürfte für Fluor energetisch ungünstiger sein und sich daher geringer manifestieren.

Die verhältnismäßig niedrigen radiochemischen Ausbeuten der aromatischen Substitution in Dopa ist eine Folge leichter Oxidierbarkeit des Substrates und seiner entstehenden ^{18}F -Produkte. Das Substitutionsmuster ist in Anbetracht der bekannten dirigierenden Einflüsse der drei Erst-Substituenten in der erhaltenen Weise (65:25:10 für das 2-, 5- und 6-F-Isomere) in Tri-

fluoroessigsäure als Lösungsmittel zu erwarten. Unter dem Einfluß der beiden Hydroxygruppen wird die Fluorierung der beiden "ortho"-Positionen, d.h. der 5- und 2-Position, vor allem letzterer, begünstigt.

Ein Wechsel von Trifluoroessigsäure zu anderen Lösungsmitteln [99] führt zu ähnlichen Isomerenverhältnissen: Hauptprodukt ist stets das 2-Fluor-isomere, während das pharmakologisch interessante 6-Fluorisomere nur zu einem geringen Ausmaß gebildet wird. Eine Ausnahme ist jedoch die Fluorierung von Dopa in Fluorwasserstoff [98,99]. In diesem Milieu führt die Fluorierung mit [^{18}F]- F_2 zu dem ungewöhnlichen Isomerenverhältnis von 35:5:60 für das 2-, 5- und 6-Fluorisomere. In HF läuft die Direktfluorierung wahrscheinlich nach einem anderen Mechanismus ab, für den es nur eine spekulative Erklärung gibt [102]. Die Umsetzungen von Dopa mit Fluor in Fluorwasserstoff werden in Gegenwart von Lewis-Säuren gefördert. Die Gesamtausbeute der aromatischen Fluorierung steigt in Gegenwart von Lewis-Säuren an, ohne das Isomerenverhältnis wesentlich zu beeinflussen [99]. Hier kommt es möglicherweise intermediär zu der Bildung eines Adduktes aus HF und der Lewis-Säure, das dann das intermediäre Areniumkation im Verlaufe der Fluorierung stabilisieren kann.

Die Derivatisierung der Hydroxygruppen wurde schon früher als weitere Möglichkeit herangezogen, das Isomerenverhältnis der Fluordopaisomeren zu beeinflussen [106]. Um das gewünschte [6- ^{18}F]-Fluordopa zu erhalten, wurde das L-Methyl-N-acetyl-(3-methoxy-4-acetoxyphenyl)alaninat eingesetzt [106]. Beide Schutzgruppen dirigieren in einem wesentlich geringeren Ausmaß in die ortho-Position als die freien Hydroxygruppen. Hinzu kommt der ausgeprägt para-dirigierende Einfluß der 3-Methoxygruppe. Als Ergebnis der Radiofluorierung dieses Dopaderivates wurde eine Isomerenverteilung von 45:0:55 (2-:5-:6-F-Dopa) erreicht. Eine noch drastischere Änderung der Isomerenausbeute bei der Direktfluorierung läßt sich durch Maskierung der Diolgruppe als Carbonat erreichen [104]. Diese Variante soll ausschließlich zu reinem [6- ^{18}F]-Fluordopa führen.

Die Umkehrung des Isomerenverhältnisses der ^{18}F -Produkte bei der Direktfluorierung durch Einführung von Schutzgruppen ist in dieser Arbeit anhand der Tyrosinmarkierung gezeigt worden. Die Acetylierung der phenolischen Hydroxygruppe führte zu einer Änderung des Isomerenverhältnisses von etwa 15:1 auf 1:3 (3-:2-Fluortyrosin).

Als Alternative zur Direktfluorierung muß die Fluordemetallierung, die eine regioselektive Radiofluorierung in der Position des Metallsubstituenten erlaubt, diskutiert werden. Die Fluordemetallierung ist in jüngerer Zeit zur Markierung von Phenylalanin [96] und Dopa [94,95] durchgeführt worden. Die Dauer der Aufarbeitung nach der eigentlichen Fluorierung ist für die direkte Fluorierung und die Fluordemetallierung vergleichbar; dem zeitlichen Aufwand der Isomerentrennung bei der Direktfluorierung steht bei der Fluordemetallierung eine Hydrolyse der Schutzgruppen funktioneller Gruppen gegenüber, die zur Herstellung der metallierten Vorläufer maskiert werden müssen. Welcher Methode der Vorzug zu geben ist, kann allgemein nicht gesagt werden und muß im jeweiligen Fall im Hinblick auf die Anwendung entschieden werden.

6 Nukleophile ^{18}F -Fluorierungen

6.1 Einleitung

Wie in Abschnitt A 2.1 und 2.2 ausgeführt wurde, ist unter bestimmten Bedingungen die aromatische Fluorierung auch mit nukleophilen Fluorspezies durchführbar. Die Möglichkeit der Markierung mit $[\text{}^{18}\text{F}]$ -Fluoriden bietet Vorteile beim Targeting sowie bezüglich der hohen spezifischen Aktivität.

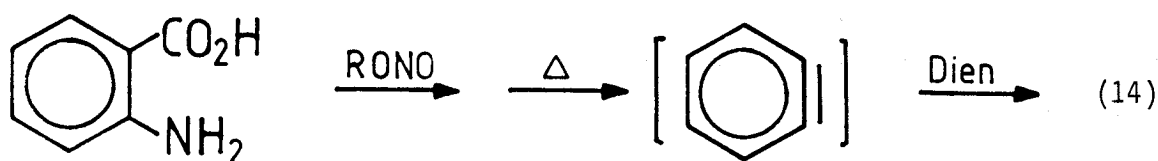
Die nukleophile aromatische Substitution durch Substituentenaustausch stellt jedoch keine allgemein anwendbare Methode zur ^{18}F -Markierung dar, denn sie verlangt im aromatischen Ring des Substrates nukleophil aktivierende Substituenten, deren Elektronenzug am Ring mindestens dem von Brom entsprechen muß (siehe Abschnitt A 2.2).

In Dediazonierungsverfahren ist die Art des Erstsubstituenten für die Fluorierung mit $^{18}\text{F}^-$ von untergeordneter Bedeutung. Diese Verfahren sind daher von besonderem Interesse, da sie grundsätzlich die Fluorierung von aktivierten und desaktivierten Aromaten ermöglichen. Ein allgemeiner Nachteil der Thermolyse solcher Verbindungen ist insbesondere bei trägerfreiem $[\text{}^{18}\text{F}]$ -Fluorid die Empfindlichkeit der Reaktion gegenüber Nebenreaktionen der gebildeten hoch reaktiven Arylspezies, die die Ausbeute meist auf wenige % beschränkt (Abschnitt A 2.1).

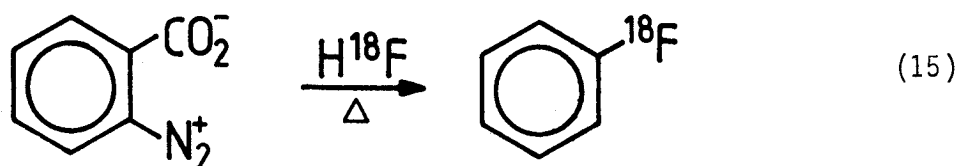
Im folgenden werden deshalb einige Varianten der Dediazonierung auf ihre Anwendbarkeit zur Markierung mit Fluor-18 geprüft. Die Dediazonierung von Diazoniumbenzocarboxylaten kann prinzipiell trägerfrei durchgeführt werden. Daneben wird eine Variante der Schiemann-Reaktion untersucht. Trotz des vorliegenden Trägergehaltes des Markierungsproduktes bieten die Diazoniumhexafluorophosphate, die hier untersucht werden, Vorteile gegenüber den klassischen Schiemann-Substraten, den Diazoniumtetrafluoroboraten, bezüglich ihrer Darstellung und Reaktivität und rechtfertigen somit eine nähere Untersuchung. Als weitere Methode wurde versucht, Triazene - als maskierte Diazoniumverbindungen - mit trägerfreiem $[\text{}^{18}\text{F}]$ -Trimethylsilylfluorid umzusetzen.

6.2 Thermolyse von Diazoniumbenzocarboxylaten

Die Diazoniumbenzocarboxylate, erstmals 1896 beschrieben [164], stellen innere Diazoniumsalze dar, die sich bei gelindem Erwärmen unter Entbindung von Kohlendioxid und Stickstoff zersetzen (siehe Gleichung 14). Bisher war das intermediär entstehende Benzin in der präparativen Chemie als Dienophil interessant. So konnten auf einfache Weise 1,4-Dihydronaphthalin-1,4-endoxid [165, 166], Triptycen [165, 167], Biphenylen [134] und Alkoxy-1,3-benzodithiole [168], die selbst wiederum zu 2,2'-Bis-(1,3-benzodithiolyden) zersetzt werden können [168], dargestellt werden:



Die Möglichkeit, unter relativ milden Bedingungen Dehydrobenzol zu erzeugen, würde für die ^{18}F -Markierung mit nukleophilen Fluorspezies eine neue Perspektive eröffnen: Die Addition von H^{18}F an das Dehydrobenzol, um aromatische Systeme mit ungeträgertem ^{18}F zu markieren.



Es stellt sich dabei die Frage, ob es unter den Bedingungen der Radiofluorierung zu einer echten Ausbildung der Arinstruktur kommt, das Fluor also sowohl an C-1 oder C-2 des Substrates gebunden werden kann, oder ob es sich um eine gewöhnliche Fluordediazonierung mit anschließender Decarboxylierung handelt. Diese Frage kann durch Einsatz substituierter Derivate des Diazoniumbenzocarboxylates geklärt werden. Sind beide Wege möglich, sollte geklärt werden, unter welchen Bedingungen die Pyrolyse auf der Stufe der 2-Fluorbenzoesäure beendet werden kann, um das Verhältnis $[^{18}\text{F}]$ -Fluorbenzol zu $[2\text{-}^{18}\text{F}]$ -Fluorbenzoesäure zu steuern.

6.2.1 Experimenteller Teil

Etwa 18,5 bis 37 MBq (0,5 bis 1,0 mCi) einer wässrigen Lösung von $^{18}\text{F}^-$, wie sie durch Spülen des in Abschnitt B 1.2 beschriebenen Targets erhalten wurde, wurde in einem Gefäß aus Sigradur G unter einem Argonstrom von 20 ml/min bei einer Badtemperatur von 140 - 150°C in Gegenwart einer Base eingedampft. Die Base diente dazu, Aktivitätsverluste durch Bildung von flüchtigem H^{18}F zu vermeiden. Wenn nicht anders beschrieben, wurde Carbonat als Natriumsalz in Form von 10 μl einer 3 %igen Lösung (2,8 μmol) dem Targetwasser hinzugefügt.

Das so vorbereitete Reaktionsgefäß wurde in einem anderen Ölbad auf 80°C thermostatisiert und darauf eine Suspension von 34 μmol eines Diazoniumcarboxylates in 2 ml Toluol und 10 μl Trifluoressigsäure hinzugefügt. Das Suspensionsmittel und die Säuremenge wurden in weiteren Untersuchungen, wie später beschrieben, variiert. Zur Vermeidung von Verdampfungsverlusten leicht flüchtiger organischer Aktivität wurde dem Pyrolysegefäß ein Rückflußkühler aufgesetzt. Nach einer definierten Reaktionszeit wurden mehrere 50 μl -Aliquots entnommen und mittels Radio-HPLC analysiert. Zur Durchführung der gaschromatographischen Analyse wurde das Reaktionsgemisch mit 2 ml 3,7 %iger HCl-Lösung extrahiert und von der so vorgereinigten Toluollösung wurden dann mehrere Aliquots entnommen, um sie der Radio-GC zuzuführen.

Ein Vergleich der Gesamtaktivität an Fluor-18 zu Beginn der Pyrolyse und nach dem Ausspülen des Sigradur-Gefäßes mit Toluol und Aceton ergaben den Wert der nicht nutzbaren Wandaktivität.

Um das eingedampfte Radiofluorid in das für die Arin-HF-Addition notwendige H^{18}F zu überführen, wurde zu Beginn der Thermolyse Trifluoressigsäure zu der Suspension aus Toluol und Benzocarboxylat hinzugefügt. Möglicherweise fungiert die Trifluoressigsäure auch als Lösungsvermittler des Substrates im Toluol, denn nach Säurezugabe zur Suspension aus Substrat und Toluol bei Raumtemperatur ist eine Abnahme der festen Phase und eine Farbvertiefung der Lösung ohne andere Anzeichen einer vorzeitigen Zersetzung zu beobachten.

Zur Decarboxylierung von entstandener $[2-^{18}\text{F}]$ -Benzoessäure wurde 1 ml des Reaktionsgemisches aus der Dediazonierung von Diazoniumbenzocarboxylat in eine Destillationsblase (5 ml) übertragen und 2 ml einer CuCl /Chinolin-Lösung (0,5 M) hinzugefügt. Die Aktivität, die im Argonstrom bei einer Badtemperatur von 200 - 220°C ausgetrieben wurde, wurde in einem luftgeköhlten Kühler kondensiert und $[^{18}\text{F}]$ -Fluorbenzol konnte ohne weitere Aufarbeitung gaschromatographisch untersucht werden.

6.2.2 Ergebnisse und Diskussion

Unter den beschriebenen Bedingungen entstand kein $[^{18}\text{F}]$ -Fluorbenzol, sondern nur $[2\text{-}^{18}\text{F}]$ -Fluorbenzoesäure. Eine Untersuchung des zeitlichen Verhaltens der radiochemischen Ausbeute der $[2\text{-}^{18}\text{F}]$ -Fluorbenzoesäure zeigt nach etwa 20 Minuten eine Sättigung. Die Durchführung der Reaktion ohne Säurekatalyse ergab eine deutlich geringere Ausbeute, jedoch ebenfalls mit einem Maximum bei 20 Minuten.

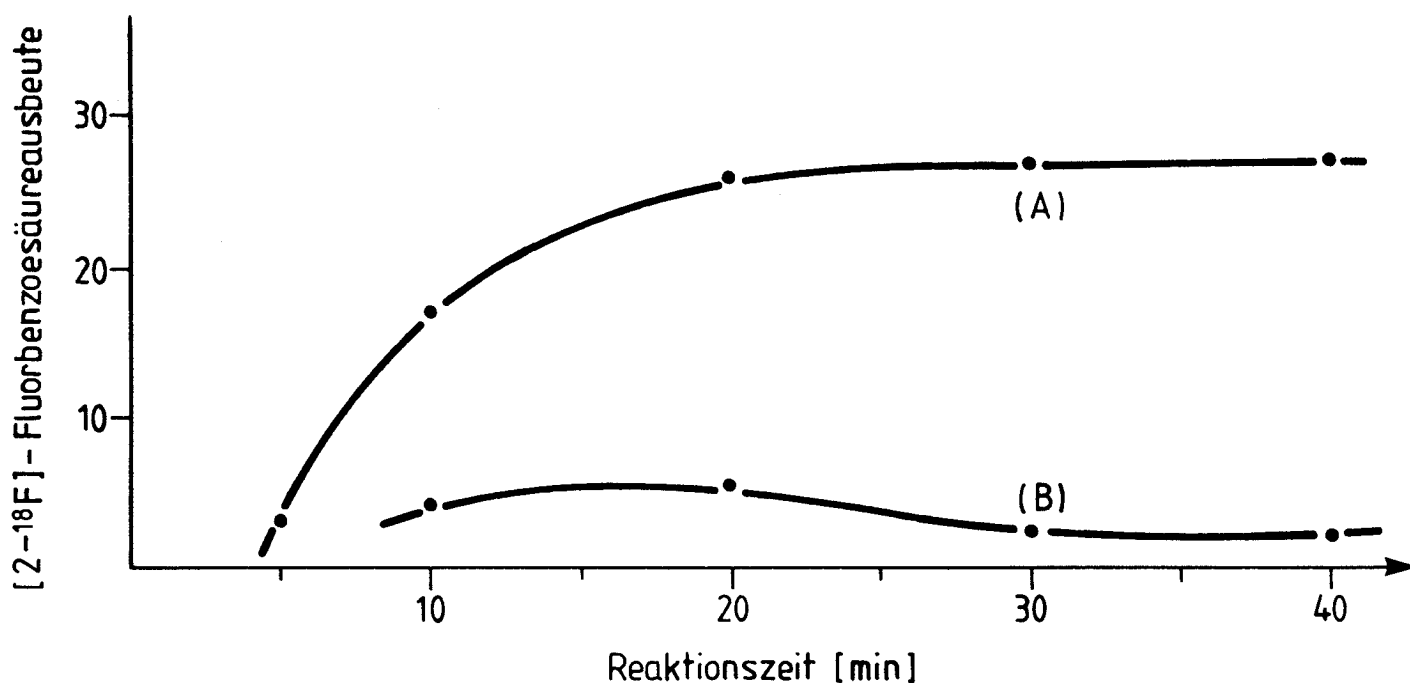


Abbildung 20: Ausbeute an $[2\text{-}^{18}\text{F}]$ -Benzoessäure in % der Aktivität in der Reaktionslösung in Abhängigkeit von der Zeit der Pyrolyse des Diazoniumbenzocarboxylates. (A: mit 10 μl Trifluoressigsäure, B: ohne Trifluoressigsäure)

Ein unterschiedlicher Säuregehalt hat kaum einen Einfluß auf den relativen Anteil der Fluorbenzoesäure an der gelösten Aktivität.

Die Säurekonzentration hat dennoch einen Einfluß auf die radiochemische Ausbeute des Produktes, da die Wandaktivität, also die auch nach der Reaktion noch an der Reaktionsgefäßwand adsorbierte Aktivität, mit zunehmender Säurekonzentration abnimmt. Im gleichen Sinn wirkt sich die Substratkonzentration auf die Wandaktivität aus, d.h. die Wandaktivität nimmt bei der Erhöhung der Substratkonzentration ab.

Letztere Abhängigkeit wird verständlich, wenn man bedenkt, daß die Oberfläche der Gefäßwand mit der Oberfläche des suspendierten Substrates um die Adsorption der Aktivität konkurriert.

Die Bindung zwischen dem Kation der Base, die beim Eindampfen der wässrigen Aktivität zugegen ist, und dem Fluorid ist nach dem HSAB-Konzept [169] um so fester, je härter das Kation als Säure ist. Der Säurecharakter eines Kations hängt von der Polarisierbarkeit der Elektronenhülle ab, die eine Funktion des Ionenradius ist [170]. Ein größeres, d.h. weiches Kation erhöht aufgrund der relativ schwächeren Bindung zum Fluorid die Reaktivität des Fluorids. Daraus folgt eine Abnahme der Wandaktivität und eine Zunahme der Reaktionsgeschwindigkeit mit steigendem Ionenradius. Der erste Schluß wird durch die in Tabelle 31 aufgelisteten Ergebnisse experimentell gestützt.

Tabelle 31: Zusammenhang zwischen Ionenradius und Wandaktivität

Gegen- ion	Ionenradius in Å	Wandaktivität in %	Substitutions- ausbeute in %
Na	0,95	72 ± 10	27 ± 2
K	1,33	51,5 ± 10	27 ± 2
Cs	1,69	32,5 ± 10	32 ± 2

Die höhere Reaktionsgeschwindigkeit der als Cs¹⁸F gebundenen Aktivität läßt sich experimentell durch einen schnelleren Anstieg der Ausbeute an [2-¹⁸F]-Fluorbenzoesäure bis zur Sättigung der Zeitfunktion und dem relativ höheren Sättigungswert dieser Funktion (32 % gegenüber 27 %) erfassen (siehe Abbildung 21).

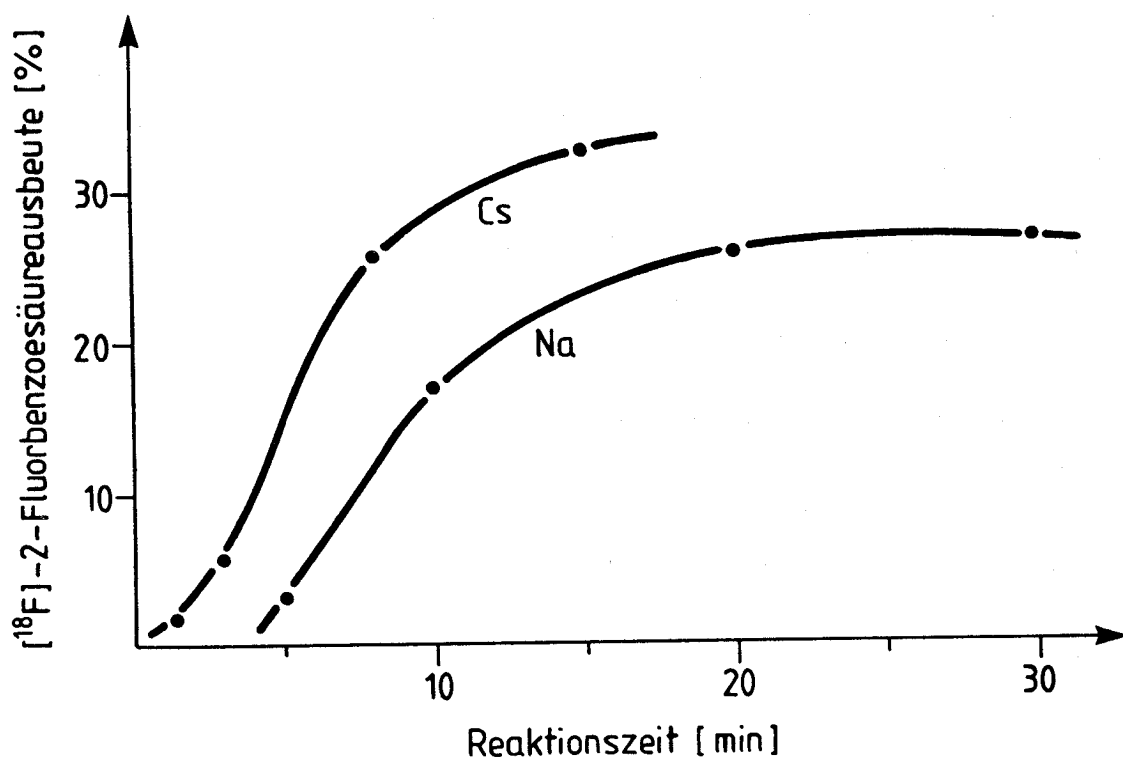


Abbildung 21: Ausbeute an $[2-^{18}\text{F}]$ -Fluorbenzoesäure in % der Aktivität in der Reaktionslösung in Abhängigkeit von der Pyrolysedauer und des verwendeten Kations

Auch eine höhere Natriumcarbonatkonzentration bewirkt ähnlich wie die Erhöhung der Polarisierbarkeit des Kations eine Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit (Abb. 22), ohne jedoch die Sättigungsausbeute an $[2-^{18}\text{F}]$ -Fluorbenzoesäure anwachsen zu lassen. Die Wandaktivität reduziert sich ebenfalls deutlich von 72 auf 22%, wenn die Natriumcarbonatmenge von 2,8 auf 8,5 μmol beim Eindampfen erhöht wird.

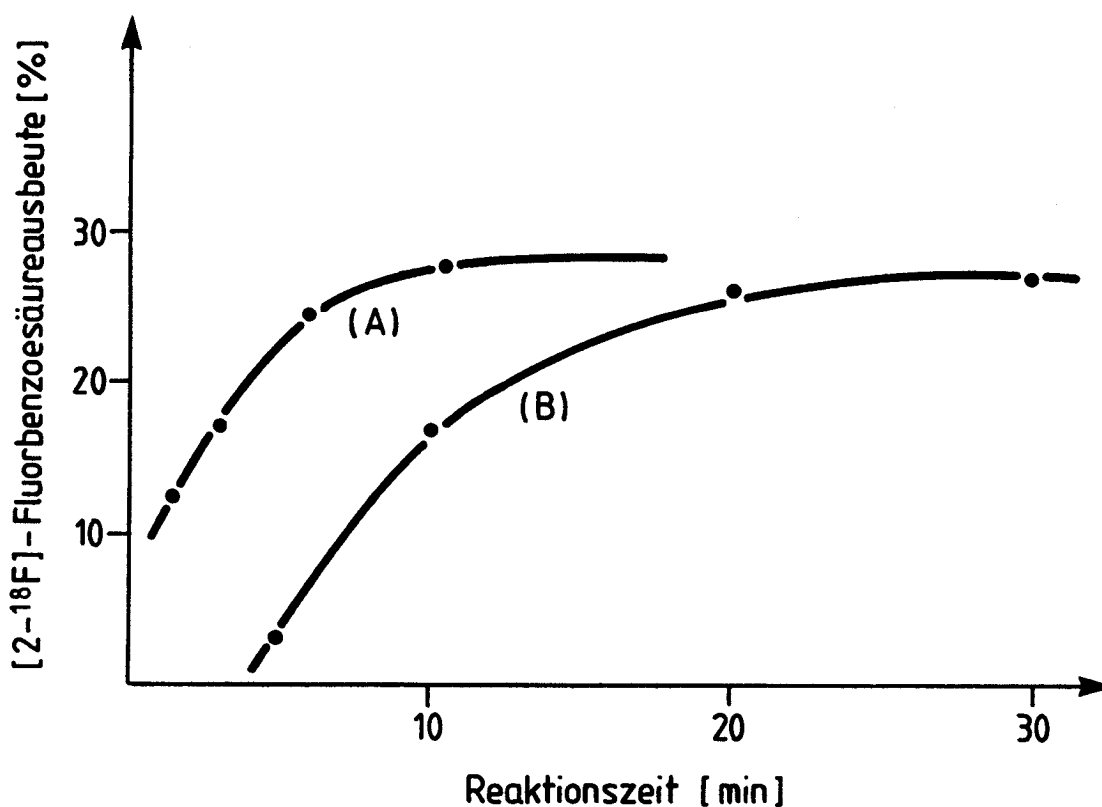


Abbildung 22: Zeitlicher Zuwachs der [2-¹⁸F]-Fluorbenzoesäure-Ausbeute in % der Aktivität in der Reaktionslösung in Gegenwart von 8,5 μmol (A) und 2,8 μmol Na_2CO_3 (B)

Aus Abbildung 22 läßt sich erkennen, daß die [¹⁸F]-Fluorbenzoesäurebildung von der Konzentration des Gegenions abhängt. Beide Kurven in Abbildung 22 beschreiben einen Anstieg der [2-¹⁸F]-Fluorbenzoesäureausbeute in einem Sättigungsbereich bei gleichem Maximalwert, jedoch mit unterschiedlicher Bildungsgeschwindigkeit. Es erscheint daher ein kinetischer Zusammenhang zwischen der [2-¹⁸F]-Fluorbenzoesäureausbeute und der Na-Konzentration wahrscheinlich. Da das [¹⁸F]-Fluorid in trägerfreien Mengen vorliegt, ist seine Konzentration gegenüber der der anderen Reaktionspartner, also auch dem Basenkation, praktisch vernachlässigbar, und es sollte sich keine

Konzentrationsabhängigkeit bezüglich der Reaktivität des Fluorids zeigen. Der gleichzeitige Rückgang der Wandverluste zeigt, daß die Menge an ungelöstem $^{18}\text{F}^-$ (Wandaktivität) den Reaktionsverlauf stark bestimmt. Die Stoffmenge an Carbonat beim Eindampfen der Aktivität bestimmt letztlich die Belegungsichte der Kationen auf der Wand. Die mit geeigneten Gegenionen konditionierte Gefäßwand erlaubt eine höhere Desorptionsgeschwindigkeit des ^{18}F -Fluorids als die unbelegte Wand.

Somit bestimmt der Belegungsgrad der Gefäßwand die Desorptionsgeschwindigkeit, die auch die Gesamtgeschwindigkeit der $[2-^{18}\text{F}]$ -Fluorbenzoesäurebildung wesentlich mitbestimmt. Bei deutlich höheren als im Experiment eingesetzten Carbonatmengen sollte das oben gezeigte kinetische Verhalten nicht mehr zutreffen, da dann eine Vollbelegung der Wand mit Gegenionen erreicht ist und eine Mehrfachbelegung sich nicht mehr positiv auf die Bildungsgeschwindigkeit von $[2-^{18}\text{F}]$ -Fluorbenzoesäure auswirken sollte. Große Carbonatmengen beim Eindampfen müßten darüberhinaus mit entsprechend höheren Säurekonzentrationen bei der Pyrolyse ausgeglichen werden.

Ein Lösungsmittelvergleich ergab unter sonst gleichen Bedingungen, daß die nukleophile Fluorierung über die Pyrolyse von Diazoniumbenzocarboxylat nur in unpolaren Lösungsmitteln als wesentliche Reaktion ablaufen kann (Tab. 32).

Tabelle 32: Lösungsmittelvergleich bei der Pyrolyse von Diazoniumbenzocarboxylat

Lösungsmittel	Ausbeute an $[2-^{18}\text{F}]$ -Fluorbenzoesäure in % der gelösten Aktivität	Wandaktivität in % der eingesetzten Aktivität
Toluol	27 ± 3	22 ± 7
MeCN	0,1	15 ± 5
DMSO	< 0,1	5 ± 3
CCl_4	28 ± 2	42 ± 6
Mesitylen	34 ± 2	25 ± 6

Im Unterschied zu den präparativen Anwendungen versagt hier die Reaktion beim Einsatz dipolarer aprotischer Lösungsmittel. Trotz des Vorteils solcher Lösungsmittel, eine echte Lösung des salzartigen Substrates zu ermöglichen, ist die Ausbeute an Fluorbenzoesäure sehr gering.

Die Bildung von [^{18}F]-Fluorbenzol ließ sich gaschromatographisch nicht nachweisen, während die [^{18}F]-Fluorbenzoesäure sowohl mit Hilfe der HPLC als freie Säure als auch mit Hilfe der GC als Methylester nachweisbar war. Die ausschließliche Bildung der Fluorbenzoesäure kann dadurch erklärt werden, daß die Reaktion in einem protischen Milieu abläuft. Die Carbonsäurefunktion liegt unter den Bedingungen des Experiments in protonierter Form vor und kann in dieser Form nicht decarboxyliert werden. In Übereinstimmung mit diesem Befund reagiert das Substrat in wässrigem Milieu zu Salicylsäure und nicht zu Phenol ab [166]. Ein ähnliches Ergebnis war von Fink et al. [171] unter anderen Radiofluorierungsbedingungen festgestellt worden, doch beschränkte sich dort die ausschließliche Bildung von Fluorbenzoesäure nur auf den trägerfreien Fall. Die Bildung von [^{18}F]-Fluorbenzol in Gegenwart von Fluor-19-Träger wurde damit begründet, daß sich als reaktive Spezies $^{18}\text{F-H-F}^-$ bildet. Das Bifluoridion ist im Gegensatz zu H^{18}F nicht mehr in der Lage, das Substrat zu protonieren und ermöglicht daher die Decarboxylierung desselben. Unter den aktuellen Reaktionsbedingungen wurde das H^{18}F im Gegensatz zu der früheren Arbeit [171] der Reaktion nicht gasförmig zugeführt, sondern unter sauren Bedingungen in situ erzeugt. Der Protonenüberschuß des Reaktionsmilieus, der sich auch in Gegenwart von Fluor-19-Träger nicht vermeiden ließ, erlaubte hier auch unter Trägerzusatz keine Bildung von [^{18}F]-Fluorbenzol.

Beim Einsatz substituierter Derivate des Diazoniumbenzocarboxylates waren durchweg niedrigere Ausbeuten der entsprechenden [$2\text{-}^{18}\text{F}$]-Fluorbenzoesäuren zu verzeichnen (Tab. 33).

Tabelle 33: Ausbeuten substituierter Derivate der [$2\text{-}^{18}\text{F}$]-Fluorbenzoesäure bei der thermischen Zersetzung von Diazoniumbenzo-2-carboxylaten

Substrat	Produkt	Ausbeuten in % der löslichen Gesamtaktivität
Diazoniumbenzo-2-carboxylat	[$2\text{-}^{18}\text{F}$]-Fluorbenzoesäure	27 ± 2
6-Methyldiazoniumbenzo-2-carboxylat	[$2\text{-}^{18}\text{F}$]-Fluor-3-methylbenzoesäure	26 ± 1
4-Methyldiazoniumbenzo-2-carboxylat	[$2\text{-}^{18}\text{F}$]-Fluor-5-methylbenzoesäure	16 ± 1
3-Methyldiazoniumbenzo-2-carboxylat	[$2\text{-}^{18}\text{F}$]-Fluor-6-methylbenzoesäure	4 ± 1
5-Chlordiazoniumbenzo-2-carboxylat	[$2\text{-}^{18}\text{F}$]-Fluor-4-chlorbenzoesäure	15 ± 6
4-Chlordiazoniumbenzo-2-carboxylat	[$2\text{-}^{18}\text{F}$]-Fluor-5-chlorbenzoesäure	6 ± 3

Die methylsubstituierten Substrate erlauben im allgemeinen höhere Ausbeuten als die chloresubstituierten. Dies dürfte auf die Stabilisierung des intermediär entstehenden Carbokations durch den elektronenschiebenden Substituenten zurückzuführen sein. Die höchsten Ausbeuten treten für den Fall der Methylsubstitution in ortho- und para-Stellung zur Diazoniumgruppe auf, was dem Charakter der Methylgruppe als ortho/para-dirigierendem Ersts substituenten entspricht. Neben dem Substituenteneffekt wird die radiochemische Ausbeute der entsprechenden $[2-^{18}\text{F}]$ -Fluorbenzoesäure auch durch die thermische und chemische Stabilität des Substrates beeinflusst. Die geringe Stabilität des 3-Methyldiazoniumbenzo-2-carboxylates, die sich schon bei der Darstellung mit verhältnismäßig niedrigeren Ausbeuten bemerkbar machte, führt hier aufgrund seiner großen Reaktivität zu den unerwartet niedrigen Ausbeuten von 4 %.

Da bei der Pyrolyse des Diazoniumcarboxylates keine Produktbildung über Arinzwischenstufen stattfand, wurde nach Wegen gesucht, durch nachträgliche Decarboxylierung das Ziel der $[^{18}\text{F}]$ -Fluorbenzol-Synthese aus Diazoniumbenzocarboxylat zu erreichen. Als geeignet haben sich in der Vergangenheit Verfahren erwiesen, die in Gegenwart von Kupferchromoxid-Katalysatoren bzw. metallischem Kupfer [172, 173], Kupfer(II)-Salzen [173, 174], Kupfer(I)-Salzen [173, 175], oder basierend auf den Silbersalzen der aromatischen Carbonsäuren [173, 176] bei Temperaturen zwischen 200 und 230°C ablaufen. Bei den Cu-katalysierten Verfahren stellen Cu(I)-Ionen die reaktive Oxidationsstufe dar. Als Zwischenverbindungen wurden Organokupferverbindungen nachgewiesen [175]. Ein weiteres Charakteristikum der Cu-katalysierten Decarboxylierungsreaktionen von aromatischen Carbonsäuren ist der geschwindigkeitserhöhende Effekt komplexierender Lösungsmittel wie Chinolin oder Bipyridyl. Als möglicher Reaktionsmechanismus, der diese Methode erklärt, wird ein Ligandenaustausch am aromatischen Ring komplexierten Kupfers unter Austritt von CO_2 diskutiert [177].

Angesichts dieser Literaturbefunde erschien es geboten, die Decarboxylierung der $[2-^{18}\text{F}]$ -Fluorbenzoesäure nach der üblichen Pyrolyse in Toluol in eine Chinolinlösung zu überführen und dann das Produkt im Verlauf einer Pyrolyse bei einer Temperatur von 200 - 230°C abzutreiben und aufzufangen. Eine Destillation trägerfreier Aktivität ist jedoch mit Schwierigkeiten verbunden, weil Verluste durch Adsorption auf der inneren Oberfläche der Destillationsapparatur nicht zu vermeiden sind. Das ist auch dann der Fall, wenn makroskopische

Mengen eines ähnlich hochsiedenden Lösungsmittels als Schlepper eingesetzt werden. Im vorliegenden Fall wurde Toluol als Schlepper eingesetzt, das als Solvens während der vorhergehenden Dediazonierung diente. Das Destillat enthielt ca. 10 ± 5 % der Aktivität, die zu Beginn der Reaktion eingesetzt wurde (zerfallskorrigiert). Davon konnten etwa 25 % als [^{18}F]-Fluorbenzol nachgewiesen werden.

Die Gewinnung von trägerfreiem [^{18}F]-Fluorbenzol durch Cu-katalysierte Pyrolyse von Diazoniumbenzocarboxylat in Gegenwart von H^{18}F stellt angesichts der [^{18}F]-Fluorverluste und des Aufwandes der Synthese keine geeignete präparative Markierungsmethode dar.

6.3 Thermolyse von Benzoldiazoniumhexafluorophosphaten

Der Erfolg der Schiemann-Reaktion hängt von der Isolation des Diazonium-fluoroborates und der leichten Umwandlung des Salzes in das aromatische Fluorid ab. Die Methode ist allerdings begrenzt durch die relativ große Löslichkeit von Fluoroboraten mit Carbonsäure- oder Hydroxyfunktionen, was die Isolation dieser Substrate erschwert. Aufgrund von Nebenreaktionen, die in Gegenwart der starken Lewis-Säure BF_3 im heißen Reaktionsgemisch der Pyrolyse ablaufen, sind die Ausbeuten des Pyrolyseschrittes im allgemeinen im präparativen Maßstab nicht höher als 65-70% [62] und im n.c.a. radiochemischen Maßstab sogar nur in der Größenordnung von 2-15% [178].

Die Hexafluorophosphate zeichnen sich demgegenüber durch eine geringere Löslichkeit der entsprechenden Diazoniumsalze aus und neigen im Verlauf der Pyrolyse auch nicht in dem Maße wie die Fluoroborate zu Nebenreaktionen mit Verunreinigungen, da PF_5 eine schwächere Lewis-Säure als BF_3 darstellt. So ist es nicht verwunderlich, daß sowohl die Darstellung der aromatischen Diazoniumhexafluorophosphate als auch ihre Pyrolyse mit allgemein höheren Ausbeuten ablaufen als die der Fluoroborate [62].

Gegenüber den ^{18}F -Fluoroboraten haben die ^{18}F -Hexafluorophosphate den Nachteil, daß die theoretische radiochemische Ausbeute nur maximal 16,67% gegenüber 25% im Falle der ^{18}F -Fluoroborate betragen kann, wenn man unterstellt, daß das eintretende Fluornukleophil aus dem komplexen Anion stammt. Die niedrigere theoretische Grenze ist in der Praxis von geringerer Bedeutung, da die radiochemischen Ausbeuten der ^{18}F -Fluoroborat-Pyrolyse weit unter dieser Grenze bleibt, die ^{18}F -Fluorophosphat-Pyrolyse dagegen aufgrund bisheriger Ergebnisse [62] höhere Ausbeuten verspricht.

6.3.1 Experimenteller Teil

Durchführung der Reaktion

Das ^{18}F -haltige Wasser wurde in Gegenwart von 30 μl 3 %ige Na_2CO_3 -Lösung (8,5 μmol) eingedampft. 40 μmol Benzoldiazoniumhexafluorophosphat (10 mg) wurden daraufhin in Toluol (2 ml) suspensiert und eine definierte Zeit in dem mit $^{18}\text{F}^-$ konditionierten Reaktionsgefäß gerührt. Darauf wurde das Reaktionsgemisch, wenn nicht anders beschrieben, 25 min unter Rückfluß erhitzt. Wenn substitu-

ierte Derivate des Benzoldiazoniumhexafluorophosphates eingesetzt wurden, wurde das Lösungsmittel entsprechend der Zersetzungstemperatur des Substrates variiert (s. Tab. 34). Als Reaktionsgefäß wurde ein Zylinder aus Sigradur G mit Kegelschliff zum Aufsatz eines Rückflußkühlers gewählt.

Aufarbeitung

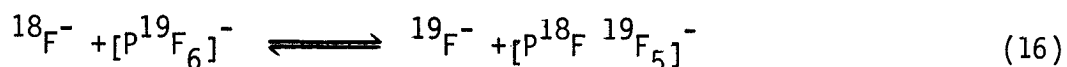
Die chemische Aufarbeitung des Produktes wurde nach zwei Verfahren durchgeführt:

Variante 1: Nach der festgelegten Reaktionszeit wurde der Reaktor mit Luft abgekühlt und der Rückflußkühler mit Chloroform gespült. Zur Entfernung der anorganischen Wandaktivität wurden die Wände des Reaktionsgefäßes in einer zweiten Spülung mit 3 %iger Natriumcarbonatlösung abgewaschen. Dadurch wurde die Wandaktivität auf vernachlässigbare Werte verringert. Der Anteil der einzelnen Produkte bezogen auf die Gesamtaktivität in beiden Waschlösungen wurde gaschromatographisch bestimmt (Abschnitt B 2.1).

Variante 2: Nach der festgelegten Reaktionszeit wurde der Reaktor abgekühlt und der Rückflußkühler mit Chloroform gespült. Die Produktverteilung wurde mit Hilfe des GC bestimmt. Zur Berechnung der radiochemischen Ausbeute wurde die Wandaktivität des Glaskohlenstoffreaktors durch Differenzmessung der Aktivität vor und nach Entfernung der Spüllösung bestimmt.

6.3.2 Ergebnisse und Diskussion

Unter der Annahme, daß die aromatische Fluorierung des intermediären Carbokations vorwiegend durch Reaktion mit einem Fluoratom des Anions ermöglicht wird, hat der Anteil der Aktivität im Hexafluorophosphatanion, also der Grad des ^{18}F - ^{19}F Isotopenaustausches (Gl. 16), eine unmittelbare Auswirkung auf die radiochemische Ausbeute der Fluordiazonierung.



Eine trägerfreie Fluoraktivität von 37 MBq (1 mCi) und eine Menge Hexafluorophosphat von 40 μmol vorausgesetzt, liegt das Diazoniumsalz in einem etwa $6,8 \cdot 10^7$ -fachen Überschuß gegenüber dem ^{18}F -Fluorid vor. Damit befindet sich nach Einstellung des Gleichgewichts die Aktivität praktisch vollständig auf der rechten Seite. Erst diese Gleichgewichtslage erlaubt die maximal mögliche radiochemische Ausbeute von 16,67 % der eingesetzten Aktivität.

Damit zu Beginn der Pyrolysereaktion bereits ein markiertes Produkt entstehen kann, muß zumindest ein Teil der Aktivität als Hexafluorophosphat vorliegen. Um zu testen, ob die Isotopenaustauschreaktion schnell genug ist, im Vergleich zum Zeitmaßstab der Pyrolyse, wurde die Isotopenaustauschreaktion von der Pyrolysereaktion zeitlich getrennt.

Die Durchmischung des Diazoniumhexafluorophosphates in dem Reaktionsgefäß mit der adsorbierten Aktivität in dem Suspensionsmittel der nachfolgenden Pyrolyse bei Temperaturen deutlich unterhalb der Zersetzungstemperatur des Salzes kann bereits zu einem Isotopenaustausch führen, ohne daß eine Zersetzung des Substrates erfolgt. Eine Änderung der Mischungszeiten sollte zu einem unterschiedlichen Isotopenaustauschgrad führen, wenn die Austauschgeschwindigkeit sich durch die gewählten Mischungszeiten von 2 bis 60 min erfassen läßt. Die Änderung des Isotopenaustauschgrades sollte sich an der Änderung der radiochemischen Ausbeute des Pyrolyseproduktes, also [^{18}F]-Fluorbenzol, erkennen lassen.

Es konnte jedoch keine Zeitabhängigkeit der radiochemischen Ausbeute an [^{18}F]-Fluorbenzol von der Mischungsdauer des Reaktionsgemisches vor der Pyrolyse gefunden werden.

Dieser Befund führt zu folgendem Schluß: Entweder die Isotopenaustauschgeschwindigkeit ist sehr groß im Vergleich zur Pyrolysegeschwindigkeit und bestimmt daher nicht die Gesamtgeschwindigkeit der Fluordediazonierungsreaktion oder die Fluordediazonierung erfolgt nicht ausschließlich mit dem Fluor aus dem komplexen Anion, sondern kann auch mit Fluorid aus der Umgebung des Diazoniummoleküls ablaufen. In letzterem Fall erübrigt sich ein Isotopenaustausch.

Messungen der spezifischen Aktivität des Produktes ließen allerdings eine Temperaturabhängigkeit der der Pyrolyse vorangehenden Behandlung des Reaktionsgemisches erkennen. Für die gaschromatographisch ermittelte spezifische Aktivität wurde bei konstantem Massenansatz des Diazoniumsalzes (40 μmol) ein Anstieg mit zunehmender Fluoraktivität beobachtet, wobei bei höheren Temperaturen des Isotopenaustauschs ein günstigeres Verhältnis zwischen eingesetzter ^{18}F -Aktivität und spezifischer ^{18}F -Aktivität vorlag (Abb. 23).

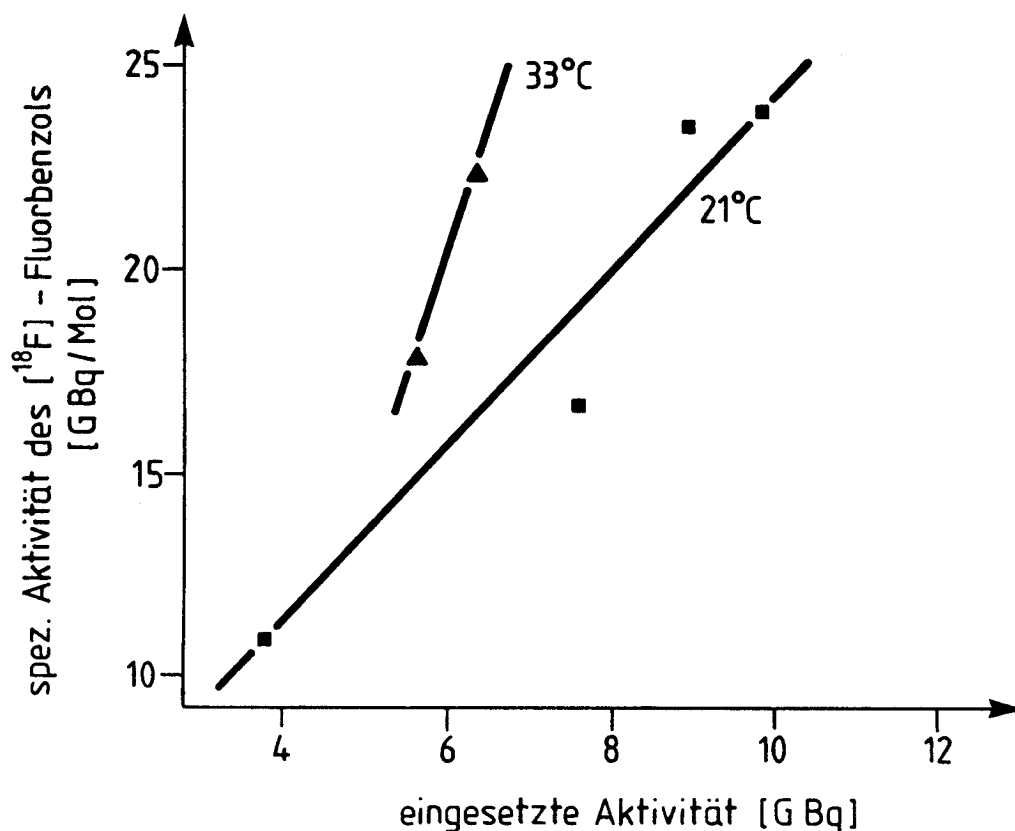


Abbildung 23: Spezifische Aktivität des $[^{18}\text{F}]$ -Fluorbenzols bei der Pyrolyse von Benzoldiazoniumhexafluorophosphat in Gegenwart von $^{18}\text{F}^-$ in Abhängigkeit von der eingesetzten $[^{18}\text{F}]$ -Aktivität und der Mischungstemperatur vor der Pyrolyse.

Das Verhältnis zwischen der theoretisch erreichbaren spezifischen Aktivität im Produkt und dem experimentell erreichten Wert betrug bei einer Vorbehandlung bei 21°C unabhängig von der Dauer der Vorbehandlung $10 \pm 1,4$ und bei 33°C $7,4 \pm 0,4$. Gleichzeitig erhöhte sich die radiochemische Ausbeute an $[^{18}\text{F}]$ -Fluorbenzol von $4,7 \pm 0,6$ auf $7 \pm 0,3$ %.

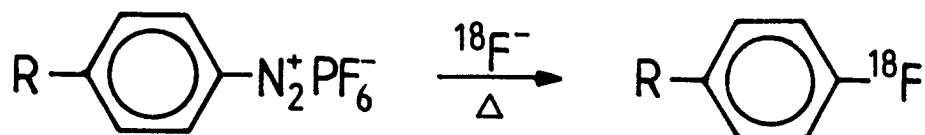
Da die im Produkt erzielte spezifische Aktivität mit der Temperatur der Konditionierung des Reaktionsgemisches vor der Pyrolyse anwächst und ein Einfluß auf den Isotopenaustausch durch die Konditionierung auszuschließen ist (s. oben), handelt es sich bei der Erhöhung der spezifischen Aktivität mit der Temperatur der Vorbehandlung wahrscheinlich um ein Adsorptionsphänomen: Durch die erhöhte Temperatur desorbiert mehr $[^{18}\text{F}]$ -Aktivität von der Wand des Reaktionsgefäßes und wird von dem suspendierten Substrat adsorbiert und zur Reaktion gebracht.

Beim Übergang von Benzoldiazoniumhexafluorophosphat auf substituierte Derivate, wird die radiochemische Ausbeute der erwarteten Produkte vor allem durch deren thermische Stabilität und der Art des Substituenten bestimmt. Der Zersetzungspunkt des Salzes hängt von seiner thermischen Stabilität ab und bestimmt die Art des verwendeten Suspensionsmittels. Seine Wahl hängt u.a. ab von seiner Flüchtigkeit, die das Erreichen des zuvor ermittelten Zersetzungspunktes erlaubt.

Da die Pyrolyse in verschiedenen Suspensionsflüssigkeiten durchgeführt werden muß, sind die radiochemischen Ausbeuten der verschieden substituierten Derivate nur bedingt vergleichbar. Es wurde jedoch versucht, eine weitgehende Vergleichbarkeit durch Verwendung von durchweg aromatischen Suspensionsmitteln zu erreichen (Tab. 34).

Der Substituenteneinfluß auf die Stabilität des intermediären Carbokations läßt sich im Falle der methyl- bzw. methoxysubstituierten Derivate beobachten. Hier sind die Ausbeuten höher als im unsubstituierten Molekül. Bemerkenswert

Tabelle 34: Radiochemische Ausbeuten der Zersetzung substituierter [^{18}F]-Benzoldiazoniumhexafluorophosphate in Gegenwart von $^{18}\text{F}^-$



R	Zersetzungspunkt in $^{\circ}\text{C}$	Suspensionsmittel	Radiochemische Ausbeute in %
H-	108	Toluol	4,7
Me-	112	Xylol	21,5
MeO-	149	1-Methylnaphthalin	3,4
MeO-	149	Mesitylen	11,8
F-	175	Mesitylen	8,6
Cl-	137	Xylol	6,6
Br-	144	Mesitylen	7,5
I-	114	Xylol	3,5
CF_3	124	Xylol	12,3

ist die radiochemische Ausbeute der Pyrolyse von [4- ^{18}F]-Methylbenzoldiazoniumhexafluorophosphat. Ihr Wert übersteigt mit 21,5 % die theoretische Grenze von 16,67 %. Dieser Befund spricht ebenfalls dafür, daß die Fluor- ^{18}F -dediazonierung nicht nur über die Reaktion mit dem [^{18}F]- PF_6^- -Anion, sondern auch über die Reaktion mit adsorbiertem $^{18}\text{F}^-$ ablaufen kann.

Die spezifische Aktivität des Produktes kann in Ansätzen von 5 - 10 GBq (135 - 270 mCi) etwa 10 - 25 GBq/mmol (0,27 - 0,68 Ci/mmol) erreichen, wenn von einer Substratmasse von 40 μmol ausgegangen wird. Damit wird bezüglich der spezifischen Aktivität die Größenordnung der elektrophilen ^{18}F -Markierung erreicht, ohne den Nachteil der Isomerenbildung zu haben. Die radiochemischen Ausbeuten sind allerdings für die Praxis meist zu klein.

6.4 Versuch zur trägerfreien ^{18}F -Markierung mit $[^{18}\text{F}]$ -Trimethylsilylfluorid und Triazen

Bei der bisherigen Arbeitsweise zur nukleophilen ^{18}F -Markierung wird die wässrige Fluoraktivität in Gegenwart einer Base, zumeist ein Carbonat, direkt im Reaktionsgefäß eingedampft. Die Nachteile dieser Verfahrensweise sind

- ein relativ großer Salzgehalt des Reaktionsgemisches
- Einfluß von Wandeffekten z.B. Adsorption
- keine Abtrennung von Verunreinigungen (Salzen) im Targetwasser

Zur Vermeidung dieser Nachteile kann alternativ eine flüchtige ^{18}F -Verbindung erzeugt werden, die über einen Inertgasstrom in das Reaktionsgemisch transportiert werden kann, um dort im Sinne einer nukleophilen Fluorierung zu reagieren. H^{18}F ist der einfachste Fall einer flüchtigen Fluor-18-Spezies, kommt jedoch als Markierungsmittel nicht in Betracht, weil Fluorwasserstoff zu einem relativ großen Anteil von markierten Nebenprodukten und Adsorptionsverlusten an den Wandungen der Reaktionsapparatur führt. Als potentieller Fluorierungsmittel sollte dagegen ^{18}F -markiertes Trimethylsilylfluorid auf seine Eignung als nukleophiles Markierungsmittel überprüft werden.

Es wurde hier in Anlehnung an eine Vorschrift zur chemischen Aufarbeitung und Isolation von reaktorproduziertem Radiofluor dargestellt [113]:

5 ml einer 65 %igen wässrigen Acetonitrillösung mit der ^{18}F -Aktivität wurden mit 0,1 ml Chlortrimethylsilan versetzt und auf 60°C erhitzt, wobei ein Argonstrom mit 20 ml/min durch die Lösung geleitet wurde. Beim Erreichen der Temperatur wurden weitere 0,2 ml Chlortrimethylsilan hinzugefügt und die Temperatur der Lösung noch für weitere 10 min aufrecht erhalten. Das entstehende $[^{18}\text{F}]$ - FSiMe_3 wurde über den Gasstrom aus der Lösung transportiert, in einer mit Wasser gefüllten Waschflasche von begleitendem ClSiMe_3 befreit und in einer mit Trockeneis gekühlten Kühlfalle kondensiert. Auf diese Weise konnten über 90 % der Aktivität übergetrieben werden. Eine gaschromatographische Analyse eines Aliquots (s. Abschnitt B 2.1) der aufgefangenen Aktivität ergab eine radiochemische Reinheit des $[^{18}\text{F}]$ - FSiMe_3 von $88 \pm 0,5$ %.

Als eine Modellreaktion bezüglich der Eignung von $[^{18}\text{F}]$ - FSiMe_3 als nukleophiles ^{18}F -Markierungsmittel kommt die Triazenzersetzung in Frage. Die Triazenzersetzung kann durch Lewis-Säuren, insbesondere Silylhalogenide induziert werden. Auf

diese Weise wurden bereits Bromierungen und Iodierungen via Triazenersetzung durchgeführt [179, 180]. Im vorliegenden Fall konnte wie auch bei der Radioiodierung eines Acetylcholinrezeptorliganden [180] die Triazenersetzung jedoch nur durch Zusatz einer Protonensäure erreicht werden.

Die Radiofluorierung über die Triazenersetzung in Gegenwart von $[^{18}\text{F}]\text{-FSiMe}_3$ wurde nach zwei verschiedenen Methoden durchgeführt:

1. Methode: Das $[^{18}\text{F}]\text{-FSiMe}_3$ wurde bei Raumtemperatur in eine Lösung von 5 ml 1-Phenyl-3-pentadiyltriazin in Toluol (0,5 M) eingeleitet. Dann wurden 50 μl Trifluoressigsäure hinzugefügt und auf 60°C erhitzt. Es erfolgte eine Zersetzungsreaktion mit Blasenentwicklung und Vertiefung der Farbe des Reaktionsgemisches. Nach Abklingen der Reaktion wurde das Reaktionsgemisch zwecks Analyse aufgearbeitet.
2. Methode: Die Reaktionslösung, wie in Methode 1 beschrieben, wurde mit flüssigem Stickstoff eingefroren und das $[^{18}\text{F}]\text{-FSiMe}_3$ auf die feste Lösung geleitet und auskondensiert. Danach wurde das Gemisch aufgetaut, 50 μl Trifluoressigsäure hinzugefügt und auf 60°C erhitzt. Nach der darauf einsetzenden Zersetzungsreaktion wurde auch dieses Gemisch aufgearbeitet und analysiert.

Die Aufarbeitung nach beiden Methoden erfolgt durch Schütteln des Reaktionsgemisches mit einem zweiphasigen Gemisch aus 5 ml Chloroform und 5 ml 3 %iger Na_2CO_3 . Die organische Phase wurde separiert und ein Aliquot (50 μl) gaschromatographisch analysiert (s. Abschnitt B 2.1). Die organische Phase enthielt ca. 10 ± 5 % der Aktivität. Hierin wurden folgende Produkte nachgewiesen:

	Ausbeute in % der Aktivität in der org. Phase	
	1. Methode	2. Methode
$[^{18}\text{F}]\text{-Me}_3\text{SiF}$	15	19
$[^{18}\text{F}]\text{-Fluorbenzol}$	12	28

Das Trimethylsilylfluorid hat sich unter den aktuellen Reaktionsbedingungen als außerordentlich beständig erwiesen; womit seine geringe Reaktivität als Fluorierungsmittel verständlich wird. Für nukleophile ^{18}F -Fluorierungen ist es nicht besonders geeignet, da die radiochemischen Ausbeuten über alle Schritte nur wenige Prozent der eingesetzten ^{18}F -Aktivität betragen.

7 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden Verfahren zur Produktion der elektrophilen [^{18}F]-Fluorspezies [^{18}F]- F_2 , [^{18}F]- $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{F}$ und [^{18}F]- XeF_2 untersucht und optimiert, wobei das Hauptinteresse auf der Maximierung der spezifischen Aktivität bei hohen Produktionsraten lag. Diese ^{18}F -Fluorierungsmittel, insbesondere [^{18}F]- F_2 und [^{18}F]- CH_3COOF , wurden hinsichtlich ihrer Reaktion mit aromatischen Modellverbindungen (monosubstituierte Benzole) verglichen, um das chemische Verhalten dieser Reagenzien bei der aromatischen Fluorierung kennenzulernen und Voraussagen über Reaktivität und Selektivität der ^{18}F -Markierung von anderen aromatischen Verbindungen (Vorläufern von Radiopharmaka) machen zu können. Das bei der Modellstudie entwickelte Verfahren wurde schließlich auf die ^{18}F -Markierung von aromatischen Aminosäuren angewandt. Als Alternative zu den elektrophilen Fluorierungsverfahren wurden auch einige Dediazonierungsreaktionen untersucht, die eine allgemeine Anwendbarkeit zur ^{18}F -Markierung versprachen. Als radioanalytische Methoden wurden radiochromatographische Trennverfahren entwickelt und eingesetzt.

Fluor-18 wurde über die $^{20}\text{Ne}(\text{d},\alpha)^{18}\text{F}$ -Reaktion erzeugt. Zur Optimierung der gesamten und spezifischen Fluoraktivität der elektrophilen ^{18}F -Spezies wurden umfangreiche Versuche über die Einflüsse von Abmessungen und Material des Bestrahlungstargets, F_2 -Träger, Strahlstrom und Bestrahlungsdauer durchgeführt. Bei konstantem F_2 -Trägergehalt führt eine Verkleinerung des Targetvolumens aufgrund von Wandeffekten schließlich zu einer Abnahme der Aktivitätsausbeute. Aktivität und spezifische Aktivität des gewinnbaren Radiofluors nehmen im untersuchten Bereich (16-25 μA) mit dem Strahlstrom zu, erreichen jedoch bei Strahlzeiten über 60 min eine Sättigung. Unter optimierten Bedingungen konnten maximal 11,6 GBq (314 mCi) [^{18}F]- F_2 pro Bestrahlungsexperiment erreicht werden, wobei die spezifische Aktivität des Radiofluors 107 GBq/mmol (2,9 Ci/mmol) betrug. Die spezifische Aktivität des [^{18}F]- AcOF entspricht der von [^{18}F]- F_2 , wobei die gewinnbare Gesamtaktivität ca. 40% der des Vorläufers beträgt. Damit sind elektrophile ^{18}F -Markierungsagentien prinzipiell nur zur Markierung von Tracern für Stoffwechselsubstrate geeignet, die keine hohe spezifische Aktivität erfordern.

Um Aufschluß über die Reaktivität und Selektivität der Reagenzien $[^{18}\text{F}]\text{-F}_2$ und $[^{18}\text{F}]\text{-AcOF}$ bei der aromatischen Substitution in verschiedenen Lösungsmitteln zu erhalten, wurden diese in Chloroform, Freon-11, Acetonitril, Methanol und Trifluoressigsäure umgesetzt. Die Lösungsmittel umfaßten eine Polaritätsbreite mit Akzeptorzahlen von $\text{AN} = 19$ bis $\text{AN} = 105$. Für beide Fluor-18-Reagenzien konnte ein Anstieg der Substitutionsausbeute mit der AN des Solvens festgestellt werden, ein Befund der mit einer geeigneten Polarisierung des Fluorierungsmittels begründet werden kann. So steigt beispielsweise der Anteil der F-für-H-Substitutionsprodukte an der organischen Gesamtausbeute beim Fluorbenzol mit der Akzeptorzahl des Lösungsmittels von 37 auf 86% ($[^{18}\text{F}]\text{-F}_2$) bzw. von 6,7 auf 85% ($[^{18}\text{F}]\text{-AcOF}$) an. Damit ist die Abhängigkeit der S_{Ar} -Ausbeute von der AN des Lösungsmittels im Falle von $[^{18}\text{F}]\text{-AcOF}$ stärker ausgeprägt als im Falle von $[^{18}\text{F}]\text{-F}_2$. Hierfür dürfte die bessere Polarisierung von AcOF und damit die im Vergleich zum elementaren Fluor gesteigerte Elektronenaffinität des Fluoratoms verantwortlich sein.

Der elektronische Einfluß der Substituenten (OH , OMe , Me , F , Cl , Br , I , CF_3) auf die radiochemische Ausbeute und die Isomerenverteilung der aromatischen Substitution zeigt eine eindeutige Abhängigkeit von der elektrophilen Aktivierung des Substrates, wie man es bei einer elektrophilen Reaktion erwartet.

Die maximale theoretische radiochemische Ausbeute der S_{Ar} -Reaktion beträgt wie erwartet im Falle von $[^{18}\text{F}]\text{-F}_2$ 50 % und beim $[^{18}\text{F}]\text{-AcOF}$ 100%. So beträgt beispielsweise die radiochemische Ausbeute an $[^{18}\text{F}]\text{-Fluoranol}$ beim Anisol in Trifluoressigsäure für $[^{18}\text{F}]\text{-F}_2$ 48 % und für $[^{18}\text{F}]\text{-AcOF}$ 85 %, die des entsprechenden Produktes beim $\alpha,\alpha,\alpha\text{-Trifluortoluol}$ als Substrat beträgt unter denselben Bedingungen dagegen nur 32% bzw. 55%.

Es wurde eine Abhängigkeit des o/p-Substitutionsverhältnisses von der Aktivierung des Substrates durch den Substituenten festgestellt. Dieser Effekt ist mit Ausnahme von Phenol für $[^{18}\text{F}]\text{-AcOF}$ durchweg schwächer ausgeprägt als für $[^{18}\text{F}]\text{-F}_2$. So beträgt das o/p-Verhältnis für Anisol in Trifluoressigsäure als Lösungsmittel beispielsweise 0,91 für $[^{18}\text{F}]\text{-F}_2$ und 0,77 für $[^{18}\text{F}]\text{-AcOF}$, während es im Falle von Fluorbenzol 0,26 bzw. 0,17 beträgt.

Die radiochemische Ausbeute der aromatischen H-Substitution nimmt mit der Aktivierung durch den Substituenten wie erwartet zu. Ausnahmen bilden hierbei die Substrate Phenol und Iodbenzol, die beide leicht oxidierbar sind und sich vermutlich in einer Redoxreaktion mit dem Fluor umsetzen. Eine Hammettauftragung für beide Fluorierungsmittel in Chloroform bestätigt die erwartete höhere Selektivität des $[^{18}\text{F}]\text{-AcOF}$ mit $\rho = -1,78$ und $\rho = -0,42$ für $[^{18}\text{F}]\text{-F}_2$. Auch die Zugabe von Lewis-Säuren bestätigte die elektrophile Natur der Reaktion: sie führt zu höheren Ausbeuten der aromatischen F-für-H-Substitution und zu einer Unterdrückung von Nebenreaktionen des $[^{18}\text{F}]\text{-F}_2$ mit dem Substrat oder dem Lösungsmittel.

Bei der Seitenkettenfluorierung von Toluol wurde bezüglich der Abhängigkeit von der AN des Lösungsmittels ein umgekehrter Trend wie bei der aromatischen Substitution festgestellt: Die radiochemische Ausbeute der F-für-H-Substitution in der Methylgruppe des Toluols sinkt mit steigender Akzeptorzahl des Solvens von 3,5 auf 1,0 % beim $[^{18}\text{F}]\text{-F}_2$ und von 2,7 auf 0,8 % beim $[^{18}\text{F}]\text{-AcOF}$. Aufgrund dieser Ergebnisse muß für die Seitenkettenfluorierung ein homolytischer Mechanismus angenommen werden.

Der Ersatz eines Substituenten durch Fluor (Ipso-Substitution) läßt sich bei den Halogenbenzolen mit der Bindungsenergie der entsprechenden Halogen-Kohlenstoffbindung korrelieren. Eine Ausnahme bildet hier Fluorbenzol als Substrat: Der Isotopenaustausch erfolgt mit relativ zu großen Ausbeuten im Vergleich zur Ipso-Substitution in anderen Halogenbenzolen. Als Erklärung dieses Befundes ist ein Additions-Eliminationsmechanismus denkbar. Diese Annahme wird durch den negativen Einfluß der Akzeptorfähigkeit des Solvens auf die Ausbeute der Ipso-Substitution gestützt.

Wenn man die Direktfluorierung mit der in der Literatur beschriebenen Fluordemetallierung vergleicht, so hat erstere den Nachteil, daß Isomeren-gemische entstehen. Für aktivierte Substrate stellt die Direktfluorierung jedoch eine Alternative zur Demetallierung dar, die einen viel größeren Vorläufersyntheseaufwand erfordert, da hier die Ausbeuten der entsprechenden Fluorprodukte in vergleichbarer Größenordnung entstehen.

Die Anwendbarkeit der Radiofluorierung durch direkte elektrophile aromatische Substitution wurde am Beispiel der aktivierten aromatischen Aminosäuren Phenylalanin, Tyrosin und Dopa als Substrate untersucht. Zur Auftrennung der verschiedenen Fluorisomeren der aromatischen Aminosäuren wurde ein chromatographisches Verfahren entwickelt, das auf dem Prinzip einer Ionenpaartrennung beruht. Die ^{18}F -Markierung von Phenylalanin führt unter den Bedingungen der Radiofluorierung in Trifluoressigsäure vorwiegend zu $[2\text{-}^{18}\text{F}]$ -Fluorphenylalanin ($\sim 70\%$ der Isomeren). Dieser ortho-Effekt ist für $[^{18}\text{F}]\text{-AcOF}$ stärker ausgeprägt als für $[^{18}\text{F}]\text{-F}_2$. Die Markierung von Dopa in Trifluoressigsäure führt ebenfalls vorwiegend zum 2-Fluorprodukt. In freiem Tyrosin als Substrat dominiert dagegen das 3-Fluorprodukt (2-F-Tyr:3-F-Tyr = 7:93). Das Substitutionsmuster läßt sich in diesem Fall durch eine Acetylierung der phenolischen Hydroxygruppe deutlich zugunsten des 2-Fluorproduktes verschieben (2-F-Tyr:3-F-Tyr = 75:25).

Die Direktfluorierung mit $[^{18}\text{F}]\text{-F}_2$ und $[^{18}\text{F}]\text{-AcOF}$ stellt damit eine allgemein anwendbare Methode zur Radiomarkierung von Aromaten mit Fluor-18 mit spezifischen Aktivitäten bis etwa 100 GBq/mmol dar. Wegen des relativ geringen Aufwandes bei der Vorbereitung, Durchführung und in vielen Fällen auch Isomerentrennung stellt die Direktsubstitution vielfach die Methode der Wahl zur Radiofluorierung von Aromaten dar.

Als Alternative zu den elektrophilen Fluorierungsmethoden wurden auch einige Dediazonierungsverfahren untersucht, so die Pyrolyse von Diazoniumbenzocarboxylaten mit dem Ziel der H^{18}F -Addition an das intermediär entstehende Arin, die Pyrolyse von $[^{18}\text{F}]\text{-Benzoldiazoniumhexafluorophosphaten}$ und die Reaktion von Trimethylsilyl- $[^{18}\text{F}]\text{-fluorid}$ mit Triazenen. Bei der Pyrolyse von Diazoniumbenzocarboxylat entsteht jedoch kein $[^{18}\text{F}]\text{-Fluorbenzol}$, sondern nur $[2\text{-}^{18}\text{F}]\text{-Fluorbenzoesäure}$. Die Reaktion führt nur in unpolaren Lösungsmitteln in Gegenwart von Trifluoressigsäure zu nennenswerten Ausbeuten an $[2\text{-}^{18}\text{F}]\text{-Fluorbenzoesäure}$, wobei typischerweise ein Sättigungswert von $30 \pm 4\%$ erreicht wird. Substituierte Diazoniumbenzocarboxylate weisen generell schlechtere Ausbeuten als die Stammverbindung auf. $[^{18}\text{F}]\text{-Fluorbenzol}$ war zwar über die Decarboxylierung der $[2\text{-}^{18}\text{F}]\text{-Fluorbenzoesäure}$ zugänglich, konnte jedoch durch die Cu-katalysierte Pyrolyse in Chinolin nur mit einer radiochemischen Ausbeute von höchstens 2,5% erhalten werden.

Bei der Pyrolyse von Benzoldiazoniumhexafluorophosphat beträgt die theoretisch erreichbare radiochemische Ausbeute der entsprechenden ^{18}F -Produkte etwa 16,7%. Im Experiment wurden jedoch je nach Substituent und Zersetzungstemperatur radiochemische Ausbeuten von 3,5 bis 21,5 % erreicht. Die Überschreitung der theoretischen Grenze der radiochemischen Ausbeute ist darauf zurückzuführen, daß die Produktbildung außer mit $[\text{}^{18}\text{F}]\text{-PF}_6^-$ auch mit $^{18}\text{F}^-$ selbst ablaufen kann. Die spezifische Aktivität der Produkte wird hier im wesentlichen durch die eingesetzte Substrat- und Aktivitätsmenge bestimmt. Als Suspensionsmittel wurden nur unpolare aromatische Lösungsmittel eingesetzt.

Schließlich wurde das nukleophile ^{18}F -Markierungsreagenz $[\text{}^{18}\text{F}]\text{-Trimethylsilylfluorid}$ (TMSF) auf seine Eignung zur ^{18}F -Markierung bei der Dediazonierung von Triazenen geprüft. Nur in Gegenwart von Protonensäuren konnten mit $[\text{}^{18}\text{F}]\text{-TMSF}$ kleine radiochemische Ausbeuten an $[\text{}^{18}\text{F}]\text{-Fluorbenzol}$ von maximal etwa 2,5 % erhalten werden.

Alle untersuchten Dediazonierungsreaktionen sind ebenso wie die Schiemannreaktion mit Tetrafluoroboraten und die Triazenzersetzung für eine praktisch trägerfreie Einführung von Fluor-18 nicht geeignet.

C LITERATUR

- [1] W.G. Myers, H.N. Wagner Jr., Hospital Practice 9, 103 (1974)
- [2] P.J. Ell und B.L. Holman (Hrg.): "Computed Emission Tomography". Oxford University Press, New York-Toronto 1982
- [3] M. Reivich und A. Alavi (Hrg.): "Positron Emission Tomography". Alan R. Liss Inc., New York 1985
- [4] G. Stöcklin und A.P. Wolf (Hrg.): "Radiochemistry Related to Life Sciences". Special Issue Radiochimica Acta 30 (1982) und 34 (1983), Oldenburg Verlag, München
- [5] S.M. Qaim, G. Stöcklin, Radiochimica Acta 34, 25 (1983)
- [6] H.H. Coenen, S.M. Moerlein, G. Stöcklin, Radiochimica Acta 34, 47 (1983)
- [7] G. Stöcklin, Int. J. Nucl. Med. Biol. 13, 109 (1986)
- [8] Table of Isotopes, 7th Edition, C.M. Lederer und V.S. Shirley, John Wiley, New York (1978)
- [9] S.E. Derenzo, T.F. Buddinger, R.H. Huesman, J.L. Cahoon, MARIA Symposium IV PET, p. 7, University of Alberta, Edmonton 1982
- [10] G. Meyer, Radiochimica Acta 30, 175 (1982)
- [11] M. Schlosser, Tetrahedron 34, 3 (1978)
- [12] E.J. Knust, M. Schüller, G. Stöcklin, J. Label. Compds. Radiopharm. 17, 353 (1980)
- [13] H.H. Coenen, M. Schüller, G. Stöcklin, J. Label. Compds. Radiopharm. 21, 1197 (1984)
- [14] M.S. Berridge, T.J. Tewson, M.J. Welch, Int. J. Appl. Radiat. Isot. 34, 727 (1983)
- [15] T.J. Tewson, M.J. Welch, J. Nucl. Med. 21, 559 (1980)
- [16] S.W. Landvatter, D.O. Kiesewetter, M.R. Kilbourn, J.A. Katzenellenbogen, M.J. Welch, Life Science 33, 1933 (1983)
- [17] M. van der Ley, J. Label. Compds. Radiopharm. 20, 453 (1983)
- [18] A.L. Bosch, T.R. Degrado, S.L. Gatley, Int. J. Appl. Radiat. Isot. 37, 305 (1986)
- [19] H.H. Coenen, B. Klatte, A. Knöchel, M. Schüller, G. Stöcklin, J. Label. Compds. Radiopharm. 23, 455 (1986)
- [20] G. Stöcklin: "Möglichkeiten und Grenzen radiobiochemischer Ansätze in der Emissionstomographie" in "Hirnorganische Psychosyndrome im Alter II", D. Bente, H. Coper, S. Kamowski, Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York-Tokyo, 1985

- [21] G. Balz, G. Schiemann, Chem. Ber. 60, 1186 (1927)
- [22] A. Roe, Organic Reactions, 193 (1949)
- [23] G. Firnau, C. Nahmias, S. Garnett, Int. J. Appl. Radiat. Isot. 24, 182 (1973)
- [24] G. Firnau, C. Nahmias, S. Garnett, J. Med. Chem. 16, 416 (1973)
- [25] R.W. Goulding, A.J. Palmer, Int. J. Appl. Radiat. Isot. 23, 133 (1973)
- [26] R.M. Hoyte, S.S. Lin, D.R. Christman, H.L. Atkins, W. Hauser, A.P. Wolf, J. Nucl. Med. 12, 280 (1971)
- [27] M.F. Cottral, D.M. Taylor, T.J. McElwain, Br. J. Radiol. 46, 277 (1973)
- [28] R.M. Hoyte, S.S. Lin, H.L. Atkins, D.R. Christman, W. Hauser, J.F. Klopfer, A.P. Wolf, J. Nucl. Med. 12, 367 (1971)
- [29] C.S. Kook, M.F. Reed, G.A. Degenis, J. Med. Chem. 18, 533 (1975)
- [30] J.S. Fowler, R.D. Finn, R.M. Lambrecht, A.P. Wolf, J. Nucl. Med. 14, 63 (1973)
- [31] P.L. Robbins, D.L. Fortman, K.L. Scholz, G.A. Fusaro, V.J. Sood, J. Nucl. Med. 19, 1346 (1978)
- [32] O. Wallach, Justus Liebigs Ann. Chem. 235, 233, 255 (1986)
- [33] W. Gruber, Can. J. Chem. 31, 1021 (1953)
- [34] E. McMahon, R. Adams, J. Am. Chem. Soc. 55, 706 (1933)
- [35] H.L. Bradlow, C.A. Van der Werf, J. Am. Chem. Soc. 70, 654 (1948)
- [36] R.D. Beaty, W.K.R. Musgrave, J. Chem. Soc., 875 (1952)
- [37] R.R. Ferm, C.A. Van der Werf, J. Am. Chem. Soc. 72, 4809 (1950)
- [38] G.A. Olah, J. Welch, J. Am. Chem. Soc. 97, 208 (1975)
- [39] M.N. Rosenfeld, D.A. Widdowson, J. Chem. Soc. Chem. Com., 914 (1979)
- [40] J.S. Ng, J.A. Katzenellenbogen, M.R. Kilbourn, J. Org. Chem. 46, 2520 (1982)
- [41] T.G. Tewson, M.J. Welch, J. Chem. Soc. Chem. Com., 1149 (1979)
- [42] J.R. Barrio, N. Satyamurthy, H. Ku, M.E. Phelps, J. Chem. Soc. Chem. Com., 443 (1983)
- [43] T.B. Tewson, M. Maeda, M.J. Welch, J. Label. Compds. Radiopharm. 18, 21 (1981)

- [44] M.S. Berridge, C. Crouzel, D. Comar, J. Label. Compds. Radiopharm. 22, 687 (1985)
- [45] T.J. Tewson, M.E. Raichle, M.J. Welch, Brain Research 192, 291 (1980)
- [46] M. Maeda, T.J. Tewson, M.J. Welch, J. Label. Compds. Radiopharm. 18, 102 (1981)
- [47] M.R. Kilbourn, M.J. Welch, C.S. Dence, T.J. Tewson, J. Saji, M. Maeda, Int. J. Appl. Radiat. Isot. 35, 591 (1984)
- [48] S. Farrokhzad, M. Diksic, J. Label. Compds. Radiopharm. 22, 721 (1985)
- [49] M. Diksic, S. Farrokhzad, L.Y. Yamamoto, W. Feindel, J. Label. Compds. Radiopharm. 21, 1163 (1984)
- [50] G. Angelini, M. Speranza, A.P. Wolf, C.-Y. Shiu, J.S. Fowler, J. Label. Compds. Radiopharm. 21, 1223 (1984)
- [51] F. Cacace, M. Speranza, A.P. Wolf, J.S. Fowler, J. Label. Compds. Radiopharm. 18, 1721 (1980)
- [52] M. Attina, F. Cacace, A.P. Wolf, J. Label. Compds. Radiopharm. 20, 501 (1983)
- [53] M. Attina, F. Cacace, A.P. Wolf, J. Chem. Soc. Chem. 3, 108 (1983)
- [54] C.-I. Shiu, M. Watanabe, A.P. Wolf, J.S. Fowler, P. Salvadori, J. Label. Compds. Radiopharm. 21, 533 (1984)
- [55] F. Oberdorfer, C. Crouzel, D. Comar, J. Label. Compds. Radiopharm. 21, 1194 (1984)
- [56] M. Maeda, T. Fukumura, M. Kojima, J. Label. Compds. Radiopharm. 23, 1104 (1986)
- [57] C. Linaire, M. Guillaume, L. Christiaens, R. Cantineau, J. Label. Compds. Radiopharm. 23, 1109 (1986)
- [58] J. Kühn, Interner Bericht, Institut für Chemie, KFA Jülich, 1985
- [59] M.R. Kilbourn, M.J. Welch, C.S. Dence, C.J. Mathias, J. Label. Compds. Radiopharm. 21, 1150 (1984)
- [60] K. Hamacher, H.H. Coenen, G. Stöcklin, J. Label. Compds. Radiopharm. 23, 1047 (1986)
- [61] D.-R. Hwang, A.L. Feliu, A.P. Wolf, R.R. Mac Gregor, J. Fowler, C.D. Arnett, J. Label. Compds. Radiopharm. 23, 277 (1986)
- [62] K.G. Rutherford, W. Redmond, J. Rigamonti, J. Org. Chem. 26, 5149 (1961)

- [63] C. Sellers, H. Suschitzky, J. Chem. Soc., 2314 (1986)
- [64] K.O. Christe, A.E. Pavlath, J. Org. Chem. 30, 3170, 4104 (1965) und 34, 559 (1966)
- [65] H. Moissan, Ann. Chim. Phys. 19, 272 (1891)
- [66] H. Moissan, "Das Fluor und seine Verbindungen", Verlag M. Krayn, Berlin, 1900
- [67] W.D. Bancroft, N.C. Jones, Trans. Am. Electrochem. Soc. 55, 183 (1929)
- [68] W. Bockenmüller, Justus Liebigs Ann. Chem. 506, 20 (1933)
- [69] N. Fukuhara, L. Bigelow, J. Am. Chem. Soc. 60, 427 (1938)
- [70] V. Grakauskas, J. Org. Chem. 35, 723 (1970)
- [71] L.C. Sams, T.A. Reams, M.A. Durrance, J. Org. Chem. 42, 2273 (1978)
- [72] L.S. German, I.D. Rubin, I.L. Knunyants, Dokl. Akad. Nauk. SSSR 194, 1329 (1970)
- [73] F. Cacace, A.P. Wolf, J. Am. Chem. Soc. 100, 3639 (1978)
- [74] F. Cacace, P. Giacomello, A.P. Wolf, J. Am. Chem. Soc. 102, 3511, (1980)
- [75] S. Rozen, D. Lehrman, M. Kol, J. Chem. Soc. Chem. Com., 443 (1981)
- [76] K.O. Christe, J. Fluorine Chem. 22, 519 (1983)
- [77] R.E. Ehrenkaufer, J.F. Potocki, D.M. Jewett, J. Nucl. Med. 24, 333 (1984)
- [78] D.M. Jewett, J.F. Potocki, R.E. Ehrenkaufer, J. Fluorine Chem. 24, 477 (1984)
- [79] D.M. Jewett, J.F. Potocki, R.E. Ehrenkaufer, Synth. Com. 14, 45 (1984)
- [80] G.W.M. Visser, C.N.M. Bakker, B.W. v. Halteren, J.D.M. Herscheid, G.A. Brinkmann, A. Hoechstra, J. Org. Chem. 51, 1886 (1986)
- [81] G.W.M. Visser, C.N.M. Bakker, J.D.M. Herscheid, G.A. Brinkmann, A. Hoechstra, J. Label. Compds. Radiopharm. 21, 1226 (1984)
- [82] S. Rozen, J. Org. Chem. 46, 4629 (1987)
- [83] O. Lerman, Y. Tor, D. Mebel, S. Rozen, J. Org. Chem. 49, 806 (1984)
- [84] M.J. Shaw, H.H. Hyman, R. Filler, J. Am. Chem. Soc. 91, 1563 (1969)

- [85] M.J. Shaw, H.H. Hyman, R. Filler, J. Org. Chem. 36, 2917 (1971)
- [86] M.J. Shaw, H.H. Hyman, R. Filler, J. Am. Chem. Soc. 92, 6498 (1970)
- [87] S.P. Anaud, L.A. Quaterman, H.H. Hyman, K.G. Migliorese, R. Filler, J. Org. Chem. 40, 807 (1975)
- [88] R. Chirakal, G. Firnau, G.J. Schrobilgen, J. McKay, E.S. Garnett, Int. J. Appl. Radiat. Isot. 35, 401 (1984) und hierin zitierte Veröffentlichungen
- [89] M.J. Adam, B.F. Abeysekaera, T.J. Ruth, S. Jiwan, B.D. Pate, J. Label. Compds. Radiopharm. 21, 1227 (1984)
- [90] M.J. Adam, J.M. Berry, L.D. Hall, B.D. Pate, T.J. Ruth, Can. J. Chem. 61, 658 (1983)
- [91] H.H. Coenen, S.M. Moerlein, J. Fluorine Chem. 36, 63 (1987)
- [92] P. Di Raddo, M. Diksic, D. Jelly, J. Chem. Soc. Chem. Com., 159 (1984)
- [93] M. Speranza, D.-J. Shiue, A.P. Wolf, D.S. Wilbur, G. Angelini, J. Label. Compds. Radiopharm. 21, 1189 (1984)
- [94] M. Diksic, S. Farrokhzad, J. Nucl. Med. 26, 1314 (1985)
- [95] A. Luxen, J.R. Barrio, G.T. Bida, N. Satyamurthy, J. Label. Compds. Radiopharm. 23, 1066 (1986)
- [96] H.H. Coenen, K. Franken, S. Metwally, G. Stöcklin, J. Label. Compds. Radiopharm. 23, 1179 (1986)
- [97] E.S. Garnett, G. Firnau, C. Nahmias, Nature 305, 137 (1983)
- [98] G. Firnau, R. Chirakal, E.S. Garnett, J. Nucl. Med. 25, 1228 (1984)
- [99] R. Chirakal, G. Firnau, E.S. Garnett, J. Nucl. Med. 27, 417 (1986)
- [100] R. Chirakal, G. Firnau, J. Couse, E.S. Garnett, Int. J. Appl. Radiat. Isot. 35, 651 (1984)
- [101] G. Firnau, R. Chirakal, S. Sood, E.S. Garnett, Can. J. Chem. 58, 1449 (1980)
- [102] G. Firnau, E.S. Garnett, J. Label. Compds. Radiopharm. 23, 1106 (1986)
- [103] M. Diksic, S. Farrokhzad, P. Di Raddo, J. Label. Compds. Radiopharm. 21, 1187 (1984)
- [104] M. Diksic, T. Chaly, J. Nucl. Med. 27, 734 (1986)

- [105] M.J. Adam, J.R. Grierson, T.J. Ruth, S. Jivan, Int. J. App. Radiat. Isot. 37, 877 (1986)
- [106] M.J. Adam, T.J. Ruth, Grierson, B. Abeysekera, B.D. Pate, J. Nucl. Med. 27, 1462 (1986)
- [107] G.K. Mulholland, H. Lee, D.M. Wieland, J. Label. Compds. Radiopharm. 23, 1182 (1986)
- [108] R. Chirakal, G. Firnau, E.S. Garnett, J. Label. Compds. Radiopharm. 23, 1101 (1986)
- [109] S.J. Gatley, W. Shaughnessy, Int. J. App. Radiat. Isot. 31, 335 (1980)
- [110] S.J. Gatley, W. Shaughnessy, Int. J. App. Radiat. Isot. 33, 1325 (1982)
- [111] S.J. Gatley, R.D. Hichwa, W.J. Shaughnessy, R.J. Nickles, Int. J. Appl. Radiat. Isot. 32, 211 (1981)
- [112] B.E. Gnade, G.P. Schwaiger, L.L. Liotta, R.W. Fink, Int. J. Appl. Radiat. Isot. 32, 91 (1981)
- [113] M.S. Rosenthal, A.L. Bosch, R. J. Nickles, S.J. Gatley, Int. J. Appl. Radiat. Isot. 36, 318 (1985)
- [114] T. Nozaki, M. Iwamoto, T. Ido, Int. J. Appl. Radiat. Isot. 25, 393 (1974)
- [115] J. Fitschen, R. Beckmann, U. Holm, H. Neuert, Int. J. Appl. Radiat. Isot. 28, 781 (1977)
- [116] L. Lindner, T.H.G.A. Suer, G.A. Brinkmann, J.T. Veenboer, Int. J. Appl. Radiat. Isot. 24, 124 (1973)
- [117] T.J. Ruth, A.P. Wolf, Radiochimica Acta 26, 21 (1979)
- [118] H. Backhausen, G. Stöcklin, R. Weinreich, Radiochimica Acta, 29, 1 (1981)
- [119] M. Guillaume, Nucl. Instrum. Methods 136, 185 (1976)
- [120] A.B. Whitehead, J.S. Foster, Can. J. Phys. 36, 1276 (1958)
- [121] M.v.d. Leij, B.W. v. Halteren, G.A. Brinkmann, Int. J. Appl. Radiat. Isot. 36, 717 (1985)
- [122] M. Yagi, R. Amano, Int. J. Appl. Radiat. Isot. 31, 559 (1980)
- [123] V. Cassella, T. Ido, A.P. Wolf, J.S. Fowler, R.R. MacGregor, R.J. Ruth, J. Nucl. Med. 21, 750 (1980)

- [124] G.T. Bida, R.L. Ehrenkauf, A.P. Wolf, R.R. MacGregor, T.J. Ruth, *J. Nucl. Med.* 21, 758 (1980)
- [125] R.J. Nickles, M.E. Daube, T.R. Ruth, *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* 35, 117 (1984)
- [126] J.R. Dahl, R. Lee, R.E. Bigler, B. Schmall, J.E. Aber, *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* 34, 693 (1983)
- [127] R.E. Ehrenkauf, R.R. MacGregor, A.P. Wolf, J.S. Fowler, T.J. Ruth, D.J. Schleyer, B.W. Wieland, *Radiochimica Acta* 33, 49 (1983)
- [128] G. Blessing, H.H. Coenen, K. Franken, S.M. Qaim, *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* 37, 1135 (1986)
- [129] B.W. Wieland, A.P. Wolf, *J. Nucl. Med.* 24, P122 (1983)
- [130] M.R. Kilbourn, J.T. Hood, M.J. Welch, *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* 35, 599 (1984)
- [131] M.R. Kilbourn, P.A. Jerabeck, M.J. Welch, *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* 36, 327 (1985)
- [132] H.W. Cannon, S.K. Asunmaa, W.D. English, N.A. Tina, *Trans. Metall. Soc. AIME* 242, 1635 (1986)
- [133] G. Stöcklin, W. Tornau, *Radiochimica Acta* 9, 95 (1968)
- [134] F.M. Logullo, A.H. Seitz, L. Friedman, *Organic Synthesis* 5, 54 (1973)
- [135] A.G. Olah, G.K.S. Prakash, Y.L. Chao, *Helvetica Chimica Acta* 64, 2528 (1981)
- [136] F. Weygand, R. Geiger, *Chem. Ber.* 89, 647 (1956)
- [137] R.C. Weast, *Handbook of Chemistry and Physics*, CRC Press, Boca Raton, Florida, 63rd ed. (1982)
- [138] J.M. Tedder, *Advan. Fluorine Chem.* 2, 104 (1961)
- [139] W.T. Miller, S.D. Koch, F.W. McLafferty, *J. Am. Chem. Soc.* 78, 4992 (1956)
- [140] W.T. Miller, S.D. Koch, *J. Am. Chem. Soc.* 79, 3089 (1957)
- [141] L.A. Bigelow, "Fluorine Chemistry", J.H. Simons (Hrg.), Academic Press, New York 1, 373 (1970)
- [142] W.K.R. Musgrave, F. Smith, *J. Chem. Soc.*, 3021 (1949) und 3026 (1949)
- [143] R.N. Hazeldine, F. Smith, *J. Chem. Soc.*, 2689 (1950) und 2787 (1950)

- [144] E.A. Tyczkowski, L.A. Bigelow, J. Am. Chem. Soc. 77, 3007 (1955)
- [145] A.F. Maxwell, F.E. Detoro, L.A. Bigelow, J. Am. Chem. Soc. 82, 5827 (1960)
- [146] B.C. Bishop, J.B. Hynes, L.A. Bigelow, J. Am. Chem. Soc. 86, 1827 (1964)
- [147] M.H. Abraham, Progr. Phys. Org. Chem. 11, 1 (1974)
- [148] E.S. Amis, "Solvent Effects on Reaction Rates and Mechanisms", Academic Press, New York, London, 1966
- [149] M.R.J. Dack, J. Chem. Educ. 51, 231 (1974)
- [150] a) E. Grunwald, S. Winstein, J. Am. Chem. Soc. 70, 846 (1948)
b) A.H. Fainberg, S. Winstein, J. Am. Chem. Soc. 78, 2770 (1956)
- [151] a) E.M. Kosower, J. Am. Chem. Soc. 80, 3253, 3261, 3267 (1958)
b) E.M. Kosower, G. Wu, J. Am. Chem. Soc. 83, 3142 (1961)
c) E.M. Kosower, G. Wu, J. Am. Chem. Soc. 83, 3147 (1961)
- [152] a) K. Dimroth, C. Reichardt, T. Siepmann, F. Bohlmann, Justus Liebigs Ann. Chem. 661, 1 (1963)
b) K. Dimroth, C. Reichardt, Justus Liebigs Ann. Chem. 727, 93 (1963)
- [153] V. Gutmann, "The Donor-Acceptor Approach to Molecular Interactions", Plenum Press, New York (1978)
- [154] G.A. Russel in J.K. Kochi, "Free Radicals" 1, 275, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1973
- [155] H.H. Coenen, Berichte der Kernforschungsanlage Jülich, Rep. Jül-1590 (1979)
- [156] A. Shanshal, Berichte der Kernforschungsanlage Jülich, Rep. Jül-1402 (1977)
- [157] G.-J. Meyer, Berichte der Kernforschungsanlage Jülich, Rep. Jül-1418 (1977)
- [158] G.K. Mulholland, R.E. Ehrenkaufer, J. Org. Chem. 51, 1482 (1986)
- [159] H.C. Brown, Y. Okamoto, J. Am. Chem. Soc. 80, 4979 (1958)
- [160] J. March, "Effects of Structure on Reactivity" in "Advanced Organic Chemistry", 2nd ed., McGraw-Hill, 1977
- [161] R.O.C. Norman, R. Taylor, "Electrophilic Substitution in Benzenoid Compounds", Elsevier, Amsterdam, 1965
- [162] V.A. Koptug, Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci. 23, 1031 (1974)

- [163] H.H. Coenen, W. Bodsch, K. Takahashi, H. Hossmann, G. Stöcklin, Nuklearmedizin, Suppl. 21, 600 (1986)
- [164] A. Hautzsch, W.B. Davidson, Chem. Ber. 29, 1535 (1986)
- [165] M. Stiles, R.G. Miller, J. Am. Chem. Soc. 82, 3802 (1960)
- [166] R. Gompper, G. Seybold, B. Schmolke, Angew. Chem. 80, 404 (1968)
- [167] L. Friedman, F.M. Logullo, J. Org. Chem. 34, 3089 (1969)
- [168] J. Nakayama, Synthesis, 38 (1975)
- [169] a) Symposium on Hard and Soft Acids and Bases, Chem. and Eng. News 43, 90 (1965)
b) A. Werner, Chemie in unserer Zeit 1, 135 (1967)
c) R.G. Pearson, Science 151, 172 (1966)
d) R.G. Pearson, New Scientist, 662 (1967)
- [170] P.W. Atkins, "Physical Chemistry", Oxford University Press (1978)
- [171] A.D. Strouphauer, C.L. Liotta, R.W. Fink, Int. J. Appl. Radiat. Isot. 35, 787 (1984)
- [172] H. Schenkel, M. Schenkel-Rudin, Helv. Chim. Acta 31, 514 (1948)
- [173] J. Chodowska-Palicka, M. Nilsson, Acta Chem. Scand. 24, 3353 (1970)
- [174] W.W. Kaeding, G.R.J. Collins, J. Org. Chem. 30, 3750 (1965)
- [175] M. Nilsson, Acta Chem. Scand. 20, 423 (1966)
- [176] P. Sartari, A. Gallock, Chem. Ber. 102, 1765 (1969)
- [177] T. Cohen, R.A. Schambach, J. Am. Chem. Soc. 92, 3189 (1970)
- [178] A.J. Palmer, J.C. Clark, R.W. Goulding, Int. J. Appl. Radiat. Isot. 28, 53 (1977)
- [179] H. Ku, R. Barrio, J. Org. Chem. 46, 5239 (1981)
- [180] B.F. Francis, W.J. Rzeszutarski, W.C. Eckelman, R.C. Reba, J. Label. Compds. Radiopharm. 19, 1499 (1982)

Herrn Prof. Dr. G. Stöcklin danke ich für die Themenstellung und für vielfältige Anregungen. Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. H.H. Coenen für die ausführlichen Diskussionen, wertvollen Ratschläge und die Betreuung der Arbeit.

Darüber hinaus gilt mein Dank Herrn G. Blessing für die tatkräftige Unterstützung bei der Targetentwicklung. Außerdem möchte ich mich bei der Betriebsgruppe des Kompaktzyklotrons CV 28 der KFA Jülich für die zahlreichen Bestrahlungen bedanken.

Den Herren P. Kling, P. Laufer, W. Wutz, F. Hansche und J. Knieper danke ich für ihre Unterstützung bei experimentellen Arbeiten.

Schließlich möchte ich mich bei Frau Schüller und Frau Langerscheidt für die Mühe beim Schreiben der Arbeit bedanken.

