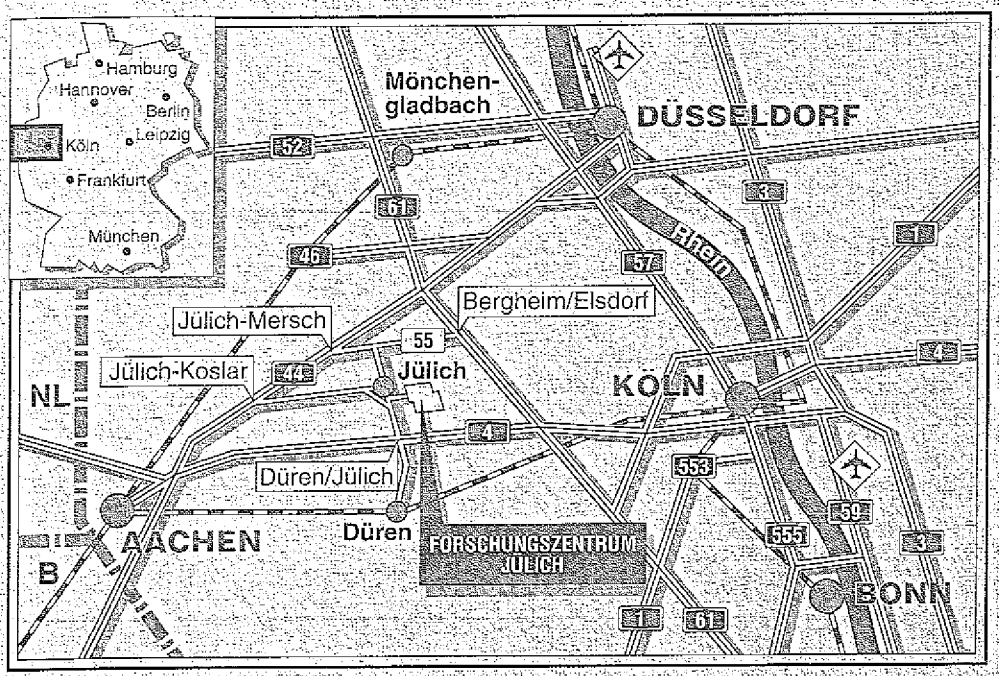
FORSCHUNGSZENTRUM JÜLICH GmbH KFA

Institut für Nuklearchemie

# Markierung von muskarinischen Antagonisten aus der Gruppe der tertiären Fluorphenylcarbinole und -silanole mit den Positronenstrahlern Kohlenstoff-11 und Fluor-18

René Gail




**Berichte des Forschungszentrums Jülich ; 3029**
ISSN 0944-2952
Institut für Nuklearchemie Jül-3029
D38 (Diss. Universität Köln)

Zu beziehen durch: Forschungszentrum Jülich GmbH · Zentralbibliothek
D-52425 Jülich · Bundesrepublik Deutschland
Telefon: 02461/61-6102 · Telefax: 02461/61-6103 · Telex: 833556-70 kfa d

# Markierung von muskarinischen Antagonisten aus der Gruppe der tertiären Fluorphenylcarbinole und -silanole mit den Positronenstrahlern Kohlenstoff-11 und Fluor-18

René Gail

Abstract

The selective antimuscarinic p-fluoro-hexahydro-sila-difenidol (1-cyclohexyl-1-(4-fluorophenyl)-4-N-piperidino-butanol [p-FHHD]) was labelled with no-carrier-added (n.c.a.) fluorine-18 for in vivo studies of muscarinic receptors in brain and heart with positron-emission-tomography (PET). Furthermore, the carbon-11 labelled methiodides of p-FHHD, cyclohexyl-(4-fluorophenyl)(3-N-piperidinopropyl)silanol (p-fluoro-hexahydro-sila-difenidol, p-FHHSiD), 1,1-diphenyl-3-N-piperidinopropanol (pridiniol) and diphenyl-(2-N-piperidinoethyl)silanol (silapridinol) were prepared.

The possibility of the synthesis of p-$^{18}$FHHD by a nucleophilic reaction of 4-[$^{18}$F]fluorophenyllithium on cyclohexyl-3-N-piperidinopropylketone was studied by the formation of model compounds. 4-[$^{18}$F]fluorophenyllithium showed a high reactivity against electrophiles, but a low overall yield in its preparation. 4-[$^{18}$F]fluorophenyllithium was synthesized via $^{18}$F-for-N$(CH_3)_3$ substitution on 4-halophenyl-N,N,N-trimethylammoniumsalts followed by a transmetallation reaction with n-butyllithium.
Alternatively a one step synthesis of p-$^{18}$FHHD via $^{18}$F-for-N$(CH_3)_3$ substitution on appropriate precursors was investigated. Although several optimizations of reaction conditions were performed, the formation of p-$^{18}$FHHD could not be observed.
$^{18}$F-for-N$(CH_3)_3$ and $^{18}$F-for-$NO_2$ substitution on cyclohexylphenylketone derivatives led to cylohexyl-(4-[$^{18}$F]fluorophenyl)ketone as a prochiralic precursor for p-$^{18}$FHHD. In DMSO as a solvent within 15 min at 150°C radiochemical yields of 55 and 60 %, respectively, and radiochemical purities above 98 % could be obtained.
The n.c.a. labelling of p-$^{18}$FHHD was finally performed via $^{18}$F-for-$NO_2$ substitution on (4-nitrophenyl)-3-N-piperidinopropylketone followed by a Grignard reaction of the $^{18}$F-labelled ketone with cyclohexylmagnesiumchloride to yield p-$^{18}$FHHD in an overall radiochemical yield of about 3.6% (time corrected), a radiochemical purity above 99% and a specific activity of about 74 GBq/µmol (2 Ci/µmol).

The $^{11}$C-methylation of the tertiary amino function of p-FHHD, p-FHHSiD, pridinol and silapridinol was performed in a one-pot reaction under n.c.a. conditions with [$^{11}$C]methyl iodide in nitro methane within 15 min and at 150°C. The $^{11}$C-labelled quarternary ammonium compounds could be obtained in radiochemical yields of on average 46 % and a specific activity in the range of 37 and 48 GBq/µmol (1-1.3-Ci/µmol).

## 1. Einleitung

# 1 Einleitung

## 1.1 Kurzlebige Positronenstrahler als Markierungsisotope in der Positronen-Emissions-Tomographie (PET)

Durch den Einsatz von Positronenstrahlern in Form von markierten Stoffwechselsubstraten und Biomolekülen als in vivo Indikatoren biochemischer und physiologischer Prozesse ist es möglich geworden, Reaktionen und Veränderungen im lebenden Organismus auf molekularer Ebene sichtbar zu machen. Anders als durch die invasive Maßnahme der Autoradiographie ermöglicht die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) die Verteilung und Kinetik eines Wirkstoffes in vivo und nicht invasiv zu untersuchen [1, 2]. Die PET erlaubt somit Wiederholungsmessungen des aktuellen physiologischen Zustands an ein und demselben Zielorgan oder Gesamtorganismus z.B. innerhalb einer Meßserie oder innerhalb größerer Zeitintervalle (z.B. Wochen od. Monate). Die Anwendungsmöglichkeiten dieser Tracer-Methoden sind in den vergangenen beiden Jahrzehnten durch die Entwicklung neuer markierter Verbindungen und durch die kontinuierliche Verbesserung des Auflösungsvermögens der PET-Kameras extrem gesteigert worden.

Unter den anderen bildgebenden Verfahren der Nuklearmedizin wie der Röntgen-Computer-Tomographie (CT), der Kernspin-Tomographie (MRI) und der Single-Photon-Emission-Tomography (SPET) nimmt PET eine Sonderstellung ein. Während CT und MRI Abbildungen des morphologischen Zustands in einem bestimmten Ausschnitt im Organismus wiedergeben, gestattet PET die in vivo Erfassung regionaler biochemischer Parameter. Zwar besteht die Möglichkeit, mittels MRI $^{19}F$- oder $^{31}P$-Spektroskopie zu betreiben und somit fluor- oder phosphorhaltige Verbindungen zu messen; die Empfindlichkeiten reichen jedoch im allgemeinen nicht aus, um kleine oder kleinste Massen der jeweiligen Verbindungen in ausgewählten Strukturen detektieren zu können. Beim Einsatz größerer Stoffmengen treten jedoch häufig Probleme im Hinblick auf die Toxizität und die Beeinflussung des Stoffwechsels durch die Verbindungen auf.

Im Unterschied zu SPET, bei der Intensitätsprofile einzelner $\gamma$-Emissionen von unterschiedlichen Emissionsorten gemessen werden, ist mit PET wegen der 180° Richtungskorrelation der Vernichtungsphotonen beim Positronenzerfall und der einfachen Möglichkeit einer Schwächungskorrektur eine genauere Quantifizierung der Radioaktivität in der "region of interest" möglich.

Durch den Einsatz positronenemittierender Radionuklide und der mit dem Positronenzerfall verbundenen Emission zweier $\gamma$-Quanten (Annihilationsstrahlung; Winkel zwischen beiden $\gamma$-Quanten ~ 180°) ist die Empfindlichkeit von PET gegenüber MRI extrem vergrößert. Durch die Markierung eines Wirkstoffes ohne

Zusatz von Träger (no-carrier-added (n.c.a.)) können die Markierungsprodukte in hohen spezifischen Aktivitäten erhalten werden. Daher können selbst zentralwirksame oder toxische Verbindungen ohne pharmakodynamische Wirkung appliziert werden.
Die PET-Kamera besteht im wesentlichen aus ringförmigen Anordnungen von NaI(Tl) bzw. BGO-Kristallen. Die im Ring befindlichen Szintillationsdetektoren sind fächerartig mit einer Reihe von gegenüberliegenden Detektoren auf dem gleichen und auf benachbarten Ringen in Koinzidenz geschaltet. Über die fächerförmige Anordnung wird die Messung von Aktivitätsprojektionen auf verschiedenen räumlichen Ebenen möglich. Nach dem zur Zeit gebräuchlichen Verfahren der gefilterten Rückprojektion wird aus einer Vielzahl von gemessenen Aktivitätsprofilen die Aktivitätsverteilung im Raum rechnerisch rekonstruiert. Die physikalisch erreichbare Auflösung ist sowohl abhängig von der Winkelunschärfe der Annihilationsstrahlung beim Positronenzerfall als auch von der mittleren Weglänge der Positronen im Gewebe (einige mm), die bis zu ihrer Reaktion mit einem Elektron unter Umwandlung in Annihilationsstrahlung zurückgelegt wird. Neuere PET-Kameras verfügen über ein Auflösungsvermögen von 3-5 mm. Es existieren jedoch bereits Prototypen neuester Weiterentwicklungen mit einer Auflösung von unter 3 mm [3].
Die Vielfalt und Variabilität zur Darstellung biochemischer Prozesse mit Hilfe der PET bedingt ein breites Anwendungsgebiet. So ermöglicht beispielsweise die quantitative Beschreibung der Hirndurchblutung, des Blutvolumens, des Zucker-, Sauerstoff- und Aminosäureverbrauchs sowie von Rezeptordichten eine Abschätzung des Versorgungs- und damit des Funktionszustandes des Gehirns. Bei cerebrovasculären Erkrankungen kann sowohl die präoperative Indikationsstellung verfeinert bzw. erst ermöglicht als auch eine postoperative Erfolgskontrolle durchgeführt werden. Zwar werden aufgrund der höheren Auflösung Tumore primär mittels CT oder MRI diagnostiziert, die Beurteilung des Malignitätsgrades des Tumors und der Erfolg einer Therapie ist jedoch oft nur anhand biochemischer Merkmale mittels PET möglich.
In der Kardiologie wird die PET häufig eingesetzt, um die weitere Behandlung von Herzinfarktpatienten zu beurteilen und posttherapeutisch den Erfolg von Dilatationsmaßnahmen oder Bypass-Operationen abschätzen zu können [4].

Im allgemeinen bestehen physiologisch wirksame Verbindungen aus Kohlenstoff, Wasserstoff, Stickstoff, Sauerstoff, Phosphor und Schwefel. Aus diesem Grunde scheinen die Positronenstrahler $^{11}C$, $^{13}N$, $^{15}O$ und $^{30}P$ zur Tracerherstellung zunächst in besonderem Maße geeignet. Aufgrund ihrer kurzen Halbwertszeiten (siehe Tab. 1.) sind $^{13}N$, $^{15}O$ und $^{30}P$ für mehrstufige Markierungssynthesen

ungeeignet. Sauerstoff-15 wird daher nur in Form einfacher, leicht und schnell synthetisierbarer Verbindungen wie $[^{15}O]O_2$ , $[^{15}O]H_2O$, $[^{15}O]CO$, $[^{15}O]CO_2$ und $[^{15}O]$n-Butanol eingesetzt [5, 6]. Auch für Stickstoff-13 ergeben sich aufgrund der kurzen Halbwertszeit nur wenige Möglichkeiten einer weiteren Umsetzung der Targetprodukte ($[^{13}N]N_2$ , $[^{13}N]NO_2^-$ , $[^{13}N]NO_3^-$ und $[^{13}N]NH_3$ ) zu $^{13}N$-markierten Verbindungen. Eine gewisse Bedeutung hat in diesem Zusammenhang die Darstellung von $^{13}N$-markierten Aminosäuren über $[^{13}N]NH_3$ [7].
Eine Alternative zu den sehr kurzlebigen Radionukliden stellen die sogenannten "Analogtracer" dar. Dabei handelt es sich hauptsächlich um die Radioisotope $^{18}F$, $^{75}Br$ und $^{73}Se$, die entweder wegen des ähnlichen sterischen Raumbedarfs wie Wasserstoff ($^{18}F$) bzw. einer Methylgruppe ($^{75}Br$) oder aufgrund des ähnlichen chemischen Verhaltens (wie $^{73}Se$ für S) für Markierungen in Betracht kommen.

**Tab. 1.** Physikalische Eigenschaften der wichtigsten PET-Radionuklide [8]

| Radionuklid | Halbwertszeit | Zerfallsart | | $E_\beta$ max | | Haupt-γ-Linien | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | [%] | [keV] | [%] | [keV] | [%] |
| C-11 | 20.3 min | $\beta^+$ | 99.8 | 960 | 100 | 511 | 199.6 |
| | | EC | 0.2 | | | | |
| N-13 | 9.96 min | $\beta^+$ | 100 | 1190 | 100 | 511 | 200 |
| O-15 | 2.03 min | $\beta^+$ | 99.9 | 1723 | 100 | 511 | 199.8 |
| | | EC | 0.1 | | | | |
| F-18 | 109.7 min | $\beta^+$ | 96.9 | 635 | 100 | 511 | 193.8 |
| | | EC | 3.1 | | | | |
| Se-73 | 7.1 h | $\beta^+$ | 65 | 1320 | 91.3 | 511 | 130 |
| | | EC | 35 | | | 361 | 97 |
| Br-75 | 1.6 h | $\beta^+$ | 75.5 | 1740 | 82 | 511 | 151 |
| | | EC | 24.5 | 1510 | 8 | 286 | 91.6 |
| | | | | 1410 | 10 | | |
| Rb-82 | 1.25 min | $\beta^+$ | 96 | 3350 | | 511 | 192 |
| ($^{82}Sr$-Generator) | | | | | | 776 | 13.4 |

In nicht fluorhaltigen Wirkstoffen oder pharmakologisch wirksamen Metaboliten führt die Einführung eines Fluoratoms aufgrund der ähnlichen Größe des Fluor- und Wasserstoffatoms (siehe Tab. 2.) nicht zu sterischen Veränderungen. Allerdings kann die hohe Elektronegativität des Fluoratoms, bedingt durch induktive Effekte, eine Änderung des physiologischen Verhaltens der Verbindung oder einer geänderten Lipophilie zur Folge haben. Diese Einflüsse auf den Wirkstoff sind häufig nur gering und können unter Umständen sogar vorteilhaft im Hinblick auf die

Aufnahme und den Metabolismus des Tracers sein. Vor dem Einsatz innerhalb von PET-Untersuchungen ist jedoch durch Tierexperimente stets zu überprüfen, ob die markierte Verbindung pharmakologisch auch tatsächlich analoges Verhalten zur Stammverbindung aufweist.

Tab. 2. Vergleich der physikochemischen Daten von Wasserstoff und Fluor

| | H | F |
|---|---|---|
| Massenzahl | 1 | 19 |
| VdW Radius (Å) | 1.20 | 1.35 |
| Elektronegativität | 2.20 | 4.10 |
| C-X Bindungsenergie [kJ/mol] | | |
| aliph. | 398 | 444 |
| arom. | 460 | 523 |

## 1.2 Herstellung der Positronenstrahler Kohlenstoff-11 und Fluor-18 zum Einsatz in Markierungsreaktionen

### 1.2.1 Herstellung von Kohlenstoff-11

Der Positronenstrahler [C-11] kann über eine Vielzahl von Kernreaktionen erzeugt werden. Ausgehend von natürlichem Kohlenstoff-12 ist die Nukleosynthese des Kohlenstoff-11 über den Beschuß eines $^{12}C$-Targets mit $^{3}He$-Kernen hoher Energien ($^{12}C(He,\alpha)^{11}C$) oder über eine Kernphotoreaktion ($^{12}C(\gamma,n)^{11}C$) möglich (zur Übersicht siehe [9]). Die spezifische Aktivität des über diese Reaktionen dargestellten Kohlenstoff-11 ist jedoch aufgrund des isotopen Targetmaterials außerordentlich gering. Zur n.c.a. Darstellung werden daher heute vor allem Kernreaktionen eingesetzt, die über Protonenbeschuß des nicht isotopen Targetmaterials zum gewünschten Produktkern führen. Hohe spezifische Aktivitäten der $^{11}C$-Markierungsvorläufer sind immer dann erforderlich, wenn es sich bei den zu markierenden Verbindungen um Rezeptorliganden handelt. Rezeptoren liegen in allen Organismen in heterogener Verteilung und verhältnismäßig geringer Häufigkeit vor. In der Hirnrinde beträgt die Rezeptordichte beispielsweise nur 10 pmol/g Hirnprotein. Darüber hinaus muß der in diese Körperregion eingebrachte $^{11}C$-markierte Rezeptorligand noch mit vorhandenen, körpereigenen Neurotransmittern um Bindungsstellen an den Rezeptorproteinen in Konkurrenz treten.

Die heutzutage hauptsächlich eingesetzten Kernreaktionen sind in Tab. 3. zusammengefaßt. Aus dem dargebotenen Spektrum ist die $^{14}N(p,\alpha)^{11}C$ Reaktion, die in einem Stickstoff-Gastarget ausgeführt wird, am einfachsten zu handhaben und damit am weitesten verbreitet [10].

Tab. 3. Kernreaktionen zur Erzeugung des Kohlenstoffisotops [C-11] [11]

| Kernreaktionen | Schwellen energie (MeV) | maximaler Wirkungsquer-schnitt [mb] | Energie-bereich (MeV) | theoretische Ausbeute aus dicken Targets MBq (mCi)/µAh |
|---|---|---|---|---|
| $^{14}N(p,\alpha)^{11}C$ | 3.1 | ~ 290 | 13 → 3 | 3820 (103) |
| $^{11}B(p,n)^{11}C$ | 3 | ~ 360 | 10 → 3 | 3400 (92) |
| $^{10}B(d,n)^{11}C$ | 0 | ~ 200 | 10 → 0 | 2479 (67) |

Zur leichteren Extraktion und Verarbeitung des Targetinhaltes nach Ende der Bestrahlung sind chemische Folgereaktionen der dargestellten Produktkerne im Target von Bedeutung (zur Übersicht siehe [12, 13, 31]). Bei der $^{14}N(p,\alpha)^{11}C$ Reaktion werden Kohlenstoffrückstoßkerne mit Energien von bis zu 7.5 MeV erhalten. Nach Thermalisierung dieser Rückstoßkerne auf einige eV können die dann nur noch "heißen Atome" chemische Reaktionen eingehen. Der im Targetgas vorhandene Stickstoff sowie die 1-10 ppm Sauerstoff ermöglichen die Bildung von [$^{11}$C]CN sowie [$^{11}$C]CO, die bereits innerhalb des Targets gebildet werden und in schneller Folge zu [$^{11}$C]$CO_2$ weiteroxidieren können. Nach Bestrahlungsende (EOB) stellt sich ein [$^{11}$C]CO/[$^{11}$C]$CO_2$ Gleichgewicht ein, das sowohl vom eingesetzten Strahlstrom als auch von der absorbierten Strahlendosis abhängt [14, 15]. Die Variation der im Target vorhandenen Menge an Sauerstoff hat kaum einen Einfluß auf das Gleichgewicht der Reaktion.

Während niedrige Strahlendosen im Bereich von $10^{-3}$-$10^{-4}$ eV pro Molekül überwiegend zu [$^{11}$C]CO führen, entsteht in sogenannten Hochstromtargets nahezu 100% [$^{11}$C]$CO_2$ mit hohen Aktivitäten. Die Darstellung von reinem [$^{11}$C]$CO_2$ ist über eine Konversionsreaktion des nach Bestrahlungsende im Targetgas vorhandenen [$^{11}$C]CO an CuO bei 800°C möglich [16]. Die Konversion kann auch on-line durchgeführt werden [17].

Neben [$^{11}$C]CO und [$^{11}$C]$CO_2$ als primäre Markierungsvorläufer und Folgeprodukte der $^{11}$C-Nukleosynthese im Target können beispielsweise auch [$^{11}$C]HCN, [$^{11}$C]$CH_4$ sowie [$^{11}$C]$CH_3$I in situ dargestellt werden (zur Übersicht siehe [12, 18]). Nach Protonenbeschuß eines $N_2$-$H_2$-Targets reagiert das zunächst gebildete [$^{11}$C]CN-Radikal unter homolytischer Spaltung mit Wasserstoffgas. Leider bleibt die Reaktion nicht auf der Stufe des [$^{11}$C]HCN stehen, sondern führt über Protonenradiolyse auf direktem Wege zu [$^{11}$C]$CH_4$. In Abhängigkeit von den angewendeten Strahlströmen schwanken die Ausbeuten zwischen 0 und 50 % [13]. [$^{11}$C]$CH_3$I kann über Protonenbestrahlung von HI-$N_2$-Gasgemischen (Mischungsverhältnis 1 : 4) in kleineren Ausbeuten in situ erhalten werden. Da jedoch bei dieser Synthese, wie auch bei der [$^{11}$C]HCN-Synthese, in erheblichem

Umfang Protonenradiolyse und damit verbunden die Bildung von $[^{11}C]CH_4$ stattfindet, wird diese Verbindung bevorzugt in einem off-line Verfahren synthetisiert [19].

### 1.2.2 Herstellung von Fluor-18

Der Positronenstrahler Fluor-18 kann in trägerarmer nukleophiler Form (als Fluoridion in wässriger Lösung) auf zweierlei Wegen erzeugt werden. Einerseits über die $^{16}O(^{3}He,p)^{18}F$ Kernreaktion, ausgehend von natürlichem Wasser, andererseits über die $^{18}O(p,n)^{18}F$ Kernreaktion in zu über 95% angereichertem $[^{18}O]$Wasser (siehe Tab. 4.). Der Wirkungsquerschnitt der $^{18}O(p,n)^{18}F$ Kernreaktion in angereichertem $[^{18}O]$Wasser erreicht dabei sehr hohe Werte [20]. So ist unter optimierten Bedingungen die Produktion von über 20 GBq (einige hundert mCi) $[^{18}F]$Fluorid mit einem 11 MeV Protonenzyklotron nach einer Stunde Bestrahlungszeit möglich. Unter Einsatz eines "Baby"-Zyklotrons ($E_p$~17 MeV) können bis zu 74 GBq (2 Ci) produziert werden.

**Tab. 4.** Wichtigste Kernreaktionen zur Erzeugung von Fluor-18 mit Hilfe eines Zyklotrons [21]

| Reaktion | $^{18}O(p,n)^{18}F$ | $^{16}O(^{3}He,p)^{18}F$ | $^{20}Ne(d,\alpha)^{18}F$ | $^{18}O(p,n)^{18}F$ |
|---|---|---|---|---|
| Target | $H_2{}^{18}O$ a) | $H_2O$ | Ne (0.1-0.2% $F_2$) b) 18 bar | $^{18}O_2$ c) 20 bar |
| Energie der Strahlteilchen (MeV) | 16 | 36 | 11.2 | 10 |
| chem. Form des Fluor-18 | $^{18}F^-_{aq}$ | $^{18}F^-_{aq}$ | $[^{18}F]F_2$ | $[^{18}F]F_2$ |
| Targetausbeute (mCi/µAh) | 60 | 7 | 10-12 | ~10 |
| spez. Aktivität (Ci/mmol) | bis zu $10^5$ | bis zu $10^5$ | 1-10 | 1-50 |

a) Ti-Target und Ti-Fenster b) passiviertes Ni-Target c) zweistufige Bestrahlungsmethode [22]

In der Literatur wurden bisher unterschiedliche Konzepte für $[^{18}O]$Wasser-Targets vorgestellt [Beispiele siehe 23 - 25]. Allen Konzepten gemeinsam ist die konsequente Minimierung der erforderlichen Menge an Targetmaterial bei maximaler Nuklidausbeute. Grund für diese Bestrebungen sind die hohen Kosten für das

angereicherte [$^{18}$O]Wasser. Zur Vermeidung von Radiolyse und Verkochung des Targetwassers und der damit verbundenen Drucksteigerung während der Bestrahlung werden an die Reinheit des Targetwassers hohe Anforderungen gestellt. Darüber hinaus ist eine effektive Kühlung des Targetfensters bei Bestrahlung unabdingbar. Die Erfahrungen haben gezeigt, daß die effektivsten [$^{18}$O]Wasser-Targets aus einem Titankörper bestehen, der von zwei stabilen Fensterfolien an der Vorder- und Rückseite geschlossen wird und Volumina von 0.4 bis 2.5 ml zuläßt (siehe auch Experimenteller Teil). Im Hinblick auf hohe Reaktivität und spezifische Aktivität des produzierten [$^{18}$F]Fluorid sind die Werkstoffe mit besonderer Sorgfalt auszuwählen [26].

Nach Ende der Bestrahlung wird der Targetinhalt mit Hilfe eines Heliumgasstroms in eine heiße Zelle überführt. Dort wird das im [$^{18}$O]Wasser enthaltene [$^{18}$F]Fluorid an einem Anionenaustauscherharz (BioRad AG1X8 in der Carbonatform) adsorbiert, wobei das unverbrauchte Targetwasser zurückgewonnen wird [27, 28]. Das auf diese Weise zurückgewonnene Targetwasser kann nach destillativer Reinigung wiederholt eingesetzt werden, bis der Anreicherungsgrad auf Werte unter 90% abgefallen ist. Über Messungen mit einer ionenselektiven Elektrode konnte nachgewiesen werden, daß spezifische Aktivitäten von bis zu 7400 TBq/mmol (2 x $10^5$ Ci/mmol) möglich sind.

Im Gegensatz zu den hohen spezifischen Aktivitäten die über die $^{16}$O($^{3}$He,p)$^{18}$F und die $^{18}$O(p,n)$^{18}$F Kernreaktion produziert werden können, sind über Deuteronenbestrahlung von Neon ($^{20}$Ne(d,$\alpha$)$^{18}$F) und die Protonenbestrahlung von [$^{18}$O]Sauerstoff ($^{18}$O(p,n)$^{18}$F) wegen des notwendigen Zusatzes von $F_2$ nur geringe spezifische Aktivitäten (1-10 bzw. 1-50 Ci/mmol) realisierbar. Darüber hinaus wird [$^{18}$F]Fluor hierbei in Form von elektrophilem [$^{18}$F]$F_2$ und nicht als nukleophiles [$^{18}$F]Fluorid erhalten.
Bei der Bestrahlung von reinem Neon diffundiert das produzierte Fluor-18 zur Targetwand und wird dort chemisch gebunden. Zur leichteren und vollständigen Extraktion des Fluor-18 aus dem Target, wird das Neongas mit Fluorgas (0.1 - 0.2 %) beaufschlagt [29, 30]. Der Targetkörper besteht bei diesem Target aus Nickel, die Targetfenster aus 25 oder 50 µm dicker Havar™ Folie.

## 1.3 Darstellung sekundärer Vorläufer zur Markierung mit Kohlenstoff-11 und Fluor-18

Wird der Kohlenstoff-11 über die Kernreaktion $^{14}N(p,\alpha)^{11}C$, und das Fluor-18 über die $^{18}O(p,n)^{18}F$-Reaktion dargestellt, so fallen beide Nuklide im Target in hohen spezifischen Aktivitäten an (siehe oben).

Für die sich an die Nuklidproduktion anschließende Darstellung der sekundären Markierungsvorläufer sowie deren Folgereaktionen bedeutet das in der Regel, daß die markierten Verbindungen auf einen sehr großen Überschuß an Reagenzien treffen, sofern die Reaktionen unter n.c.a. Bedingungen ausgeführt werden. Daraus folgt für die Beschreibung der sich einstellenden chemischen Reaktionsgleichgewichte, daß die Konzentrationen der eingesetzten Reagenzien über die gesamte Reaktionszeit einen praktisch konstanten Wert besitzen. Für die mathematische Beschreibung der Reaktionskinetik hat das zur Folge, daß die Konzentrationsangabe des Eduktes, welches mit dem n.c.a. Nuklid umgesetzt wird, in die Reaktionsgeschwindigkeitskonstante k mit einbezogen werden kann. Es handelt sich also um eine Kinetik Pseudo-1.-Ordnung:

$$[\text{Produkt}] = [A]_0 (1 - e^{-k't}) \qquad \text{mit } k' = k\,[\text{Edukt}]$$

| | |
|---|---|
| [Produkt] | Konzentration des Produktes zur Zeit t |
| $[A]_0$ | Ausgangskonzentration des radioaktiven Tracers |
| [Edukt] | Konzentration des Eduktes |
| k | Geschwindigkeitskonstante |
| t | Reaktionszeit |

Bei konstanter Reaktionszeit und Variation der Konzentration des inaktiven Eduktes kann die Zeit in die Geschwindigkeitskonstante einbezogen werden, wodurch die Gleichung folgende Form annimmt :

$$[\text{Produkt}] = [A]_0 (1 - e^{-k''}) \qquad \text{mit } k'' = k\,t$$

Die Abhängigkeit der Reaktion von der Eduktkonzentration besitzt somit einen der Zeitabhängigkeit analogen Verlauf. Die Steigung der Funktion wird dabei von der tatsächlichen Reaktionsgeschwindigkeit k und der Reaktionszeit t bestimmt.

Für die Synthese sekundärer und tertiärer Markierungsvorläufer folgt daher sowohl aus den kinetischen Unterschieden zu makroskopischen Synthesen als auch aufgrund der kurzen Halbwertszeiten und n.c.a. Mengen der markierten Verbindungen, daß :

- der Gesamtzeitbedarf für die Synthese, Reinigung und Qualitätskontrolle der markierten Verbindungen unterhalb von drei Halbwertszeiten bleiben sollte. Daraus ergibt sich vor allem eine Ausrichtung auf schnelle Synthesen.
- an die Reinheit und Beschaffenheit der Werkstoffe und Chemikalien besonders hohe Anforderungen zu stellen sind, um Adsorptionsverluste und Nebenreaktionen zu vermeiden.
- die eigentliche Markierungsreaktion möglichst den letzten Schritt innerhalb der Synthese darstellen sollte.

### 1.3.1 Kohlenstoff-11 markierte sekundäre und tertiäre Synthesevorläufer

Der im Target dargestellte primäre Markierungsvorläufer $[^{11}C]CO_2$ nimmt eine zentrale Stellung in der Synthese sekundärer Markierungsvorläufer ein (zur Übersicht siehe [12, 31]). Die sekundären Markierungsvorläufer lassen sich selbst wiederum zu einem großen Spektrum tertiärer Markierungsvorläufer umsetzen (siehe Abb. 1.).

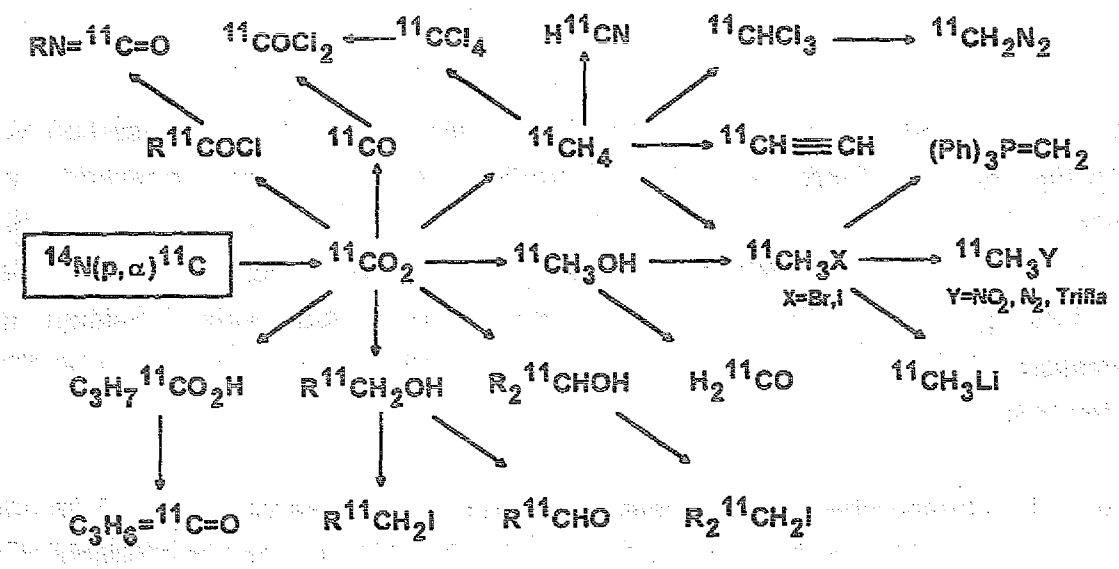



**Abb. 1.** Synthese und Umwandlungsmöglichkeiten von $^{11}C$-Markierungsvorläufern (nach [32])

Über $[^{11}C]CH_3OH$ als intermediären Markierungsvorläufer läßt sich sowohl naßchemisch [19] als auch on-line über eine Festphasenreaktion [33] $[^{11}C]CH_3I$ in sehr hoher radiochemischer Ausbeute und radiochemischer Reinheit darstellen. Damit ist ein $^{11}C$-Markierungsagens zugänglich, das zur Markierung von Amino- und Hydroxyfunktionen innerhalb der radiopharmazeutischen Chemie breite Anwendung findet (zur Übersicht siehe [34]). Ein alternatives $^{11}C$-

Methylierungsagens ist der Trifluormethansulfonsäure-[$^{11}$C]methylester ([$^{11}$C]Methyltriflat) [35, 36]. Aufgrund des $10^4$ fach höheren Methylierungsvermögens von Methyltriflat, verglichen mit Methyliodid, sind in geeigneten Lösungsmitteln (Dichlormethan od. Chloroform) Methylierungsreaktionen an Edukten möglich, die über Methyliodid nicht realisierbar sind [37].

Über [$^{11}$C]Methanol ist neben [$^{11}$C]Methyliodid auch [$^{11}$C]Formaldehyd zugänglich. Die Synthese von [$^{11}$C]Formaldehyd erfolgt durch katalytische Oxidation von [$^{11}$C]Methanol an Silberwolle in Gegenwart von Träger [38]. Der Trägerzusatz ist notwendig, um die Oxidation nicht bis zum [$^{11}$C]$CO_2$ durchlaufen zu lassen. Bedingt durch den Trägerzusatz können nur verhältnismäßig geringe spezifische Aktivitäten erreicht werden, so daß die Einsatzmöglichkeiten dieses Markierungsagens eingeschränkt sind.

Die $^{11}$C-Markierung von Harnstoffderivaten sowie von Dialkylcarbonaten und -carbamaten ist leicht über den tertiären Markierungsvorläufer [$^{11}$C]Phosgen möglich. Dabei kann die Addition der Chloratome entweder katalytisch über $PtCl_4$ als Katalysator [39], oder photolytisch über die Homolyse der Cl-Cl Bindung [40] erfolgen.

Carbonsäuren und Carbonsäureanaloga lassen sich leicht über die Insertion von [$^{11}$C]$CO_2$ aus Grignardreagenzien darstellen [41] und sind entweder als Markierungsagenzien oder selbst als Radiotracer in nuklearmedizinischen Anwendungen einsetzbar [42]. Sie können jedoch auch mit komplexen Hydriden (z.B. $LiAlH_4$) zu höheren Alkoholen reduziert und über eine Reaktion mit Iodwasserstoffsäure in höhere $^{11}$C-markierte Alkylierungsagenzien überführt werden [43].

Da, wie oben besprochen, in den meisten Fällen die Synthese von sekundären oder tertiären $^{11}$C-Markierungsvorläufern über [$^{11}$C]$CO_2$ abläuft, sind die Möglichkeiten zur unerwünschten Kontamination dieser Zwischenprodukte mit dem isotopen Träger Kohlenstoff-12 zahlreich. Angefangen bei der Reinheit des Targetgases [44] zur Produktion des [$^{11}$C]$CO_2$, über die Werkstoffe der Leitungen und Ventile zum Transfer des [$^{11}$C]$CO_2$ vom Target in die Syntheseapparatur, der Appatatur selbst, bis hin zu den eingesetzten Chemikalien der $^{11}$C-Markierungsvorläufersynthese, sind mehr oder weniger schwerwiegende Kontaminationsquellen zu finden. Daher sind Verdünnungen um Faktoren von 10 bis 10000 innerhalb der gesamten Syntheseprozedur zur Darstellung eines $^{11}$C-Markierungsvorläufers, wie etwa [$^{11}$C]Methyliodid, nicht ungewöhnlich. Zwar wird für die spezifische Aktivität des

$[^{11}C]CO_2$ ein theoretischer Wert von 3.4 x $10^8$ GBq/mmol berechnet, praktisch werden jedoch nur $10^5$-$10^6$ GBq/mmol und für $[^{11}C]$Methyliodid sogar nur $10^4$ GBq/mmol erreicht (zur Übersicht siehe [12]). Durch Verwendung hochreiner Gase als Targetmaterialien und durch besondere Sorgfalt beim Einsatz der Reagenzien besteht allerdings die Möglichkeit, den Verdünnungsfaktor relativ klein zu halten. Da die Transformation des $[^{11}C]CO_2$ in $^{11}C$-Markierungsvorläufer häufig über Lithiumaluminiumhydrid oder Grignardreagenzien abläuft, die gegenüber Kohlendioxid in der Umgebungsluft eine hohe Reaktivität besitzen, besteht hier eine große Gefahr, $CO_2$-Träger in die Reaktion mit einzuschleppen. Darüber hinaus stellt das Lösungsmittel, in dem die Reduktion von $[^{11}C]CO_2$ durchgeführt wird, eine weitere Quelle für isotope Kontaminationen der $^{11}C$-Markierungsvorläufer dar [45]. Es verwundert daher nicht, daß zur Gewährleistung hoher spezifischer Aktivitäten der $^{11}C$-Markierungsvorläufer zum Teil sehr aufwendige Reinigungsprozeduren für die eingesetzten Chemikalien entwickelt und genutzt werden (siehe Experimenteller Teil).

Mit Hilfe dieser kleinen Auswahl aus dem großen Spektrum möglicher $^{11}C$-Markierungsvorläufer können die Vielfältigkeit der Reaktionen und Synthesen sowie die Hauptprobleme innerhalb der $^{11}C$-Radiochemie deutlich gemacht werden. Die Anwendungsmöglichkeiten von $^{11}C$-markierten Verbindungen sind jedoch aufgrund der kurzen Halbwertszeit (siehe Tab. 1.) stark eingeschränkt.

### 1.3.2 Markierungssynthesen mit Fluor-18

Als längerlebige Alternative zu $^{11}C$ bietet sich das Radioisotop Fluor-18 an. Fluor bildet mit Kohlenstoff sehr stabile Bindungen und weist einige physikalische Vorteile auf, die es fast zum idealen PET-Nuklid machen (siehe Tab. 1.). Besonders hervorzuheben ist die kleine Positronenenergie, die beim Zerfall des Fluor-18 auftritt (635 keV). Sie führt physikalisch zur größten tomographischen Auflösung und darüber hinaus zu vergleichsweise kleinen Dosen. Auch die im Verhältnis zu Kohlenstoff-11 deutlich längere Halbwertszeit des Fluor-18 eröffnet ein größeres Spektrum synthetischer und meßtechnischer Möglichkeiten. Es ist daher möglich, PET-Messungen über mehrere Stunden durchzuführen, so daß Studien langsamer Pharmakokinetiken in diesem Zeitbereich möglich werden.

Eine direkte Fluorierung ist entweder auf nukleophilem Wege mit $[^{18}F]$Fluorid über eine Reaktion an Edukten mit geeigneten Abgangsgruppen oder auf elektrophilem Wege mit elektrophilen $[^{18}F]$Fluorspezies an ungesättigten Verbindungen möglich. Der grundsätzliche Unterschied zwischen nukleophilen und elektrophilen $^{18}F$-

Markierungen besteht darin, daß elektrophile $^{18}F$-Spezies nur unter Zusatz von Fluorträger handhabbar sind (zur Übersicht siehe [46]). Zumeist wird für elektrophile $^{18}F$-Fluorierungen elementares $[^{18}F]F_2$ direkt aus dem Target oder nach Konversion mit Natiumacetat zum $[^{18}F]$Acetylhypofluorid (AcOF) eingesetzt. Sieht man von den erforderlichen Vorsichtsmaßnahmen des experimentellen Umganges mit $F_2$ einmal ab, so ist die elektrophile Fluorierung insofern eine einfache Reaktion, als daß man aus einem Kohlenwasserstoff direkt ein analoges $^{18}F$-Fluorderivat erhält. Allerdings treten Probleme aufgrund der hohen Reaktivität der elektrophilen $^{18}F$-Fluorierungsagenzien auf, da sich aufgrund des Trägergehaltes Mehrfachfluorierungen, radikalische Seitenreaktionen, Reaktionen mit den Lösungsmitteln und die Bildung von Isomerengemischen nicht verhindern lassen. Es ergeben sich daher mitunter enorme Schwierigkeiten bei der Abtrennung des gewünschten Produktes aus den komplexen Reaktionsgemischen. Ein Ausweg aus der niedrigen Selektivität der elektrophilen $^{18}F$-Fluorierung besteht entweder in der Steigerung der Akzeptorzahl des verwendeten Lösungsmittels durch Zugabe von Bortrifluorid (Förderung von ionischen Reaktionen) [47] oder, vor allem bei der Fluorierung von Aromaten, durch metallierte Vorläuferverbindungen, deren Metallsubstituent leichter elektrophil ausgetauscht werden kann als ein aromatischer Wasserstoff (Fluordemetallierung; zur Übersicht siehe z.B. [48]).

Da, wie bereits erwähnt, die elektrophilen $^{18}F$-Fluorierungen einen Trägerzusatz erfordern, um die Markierungsagenzien handhaben zu können, scheidet diese Markierungsmethode insbesondere dann aus, wenn es um die $^{18}F$-Markierung von Rezeptorliganden geht. In diesem Falle ist die hohe spezifische Aktivität des $[^{18}F]$Fluorid (theoretisch $6.3 \times 10^7$ GBq/mmol, praktisch $10^5$-$10^6$ GBq/mmol) erforderlich. Dabei kann die nukleophile $^{18}F$-Fluorierung entweder in direkter Reaktion über einen Vorläufer mit geeigneter Abgangsgruppe oder über die vorgeschaltete Darstellung sekundärer Markierungsvorläufer erfolgen [49]. Als sekundäre $^{18}F$-Markierungsvorläufer kommen dabei beispielsweise $^{18}F$-markierte Alkyltosylate (Fluoralkylierung) [50] und $^{18}F$-markierte Carbonsäurederivate (Fluoracylierung) [51a und b] in Betracht.

Neben der Art der zu markierenden Substanz und der zu substituierenden Abgangsgruppe ist die Nukleophilie des n.c.a. $[^{18}F]$Fluorid der dominierende Faktor bei Markierungsreaktionen. Hauptproblem ist hierbei die hohe Ladungsdichte des Fluorids, die damit verbundene Neigung zur Komplexbildung und Bildung von Wasserstoffbrückenbindungen sowie die Hydrophilie. Ein Ausweg aus dieser Situation ist die Zugabe von Trägersalzen mit nicht nukleophilen, basischen Anionen wie Carbonat oder Oxalat. Sie binden Spuren von Protonen und besitzen

entsprechend dem HSAB-Konzept weiche Kationen ($K^+$ oder $Cs^+$). Vor allem auch die Verwendung organischer Kationen (Tetraalkylammonium) oder von Alkalimetall-Kryptaten in dipolar aprotischen Lösungsmitteln führt zu einem praktisch "nackten" Fluorid hoher Reaktivität. Je nach Sensitivität der eingesetzten Edukte gegenüber basischen Reaktionsbedingungen werden vorzugsweise Tetraalkylammonium-hydroxide oder -carbonate angewendet. Einen besonderen Stellenwert als Lösungsmittel innerhalb der $^{18}F$-Markierungen haben dabei Dimethylsulfoxid (DMSO), Dimethylformamid (DMF) sowie Dimethylacetamid (DMAA).
Die praktische Durchführung der Anionenaktivierung gestaltet sich derart, daß die wässrige [$^{18}F$]Fluoridlösung mit dem festen oder in Lösung befindlichen Phasentransferkatalysator versetzt und in Gegenwart von Acetonitril zur Trockene eingedampft wird. Auf diese Weise wird entweder das anorganische Kation mit Hilfe des Aminopoly- oder Kronenethers komplexiert, bzw. ein Ionenpaar zwischen dem Tetraalkylammonium-Kation und dem [$^{18}F$]Fluorid gebildet. Gleichzeitig wird das Wasser, das über die wässrige [$^{18}F$]Fluoridlösung in das Reaktionsgefäß eingebracht wurde, aus dem Reaktionsansatz durch azeotrope Destillation entfernt. Solange das Löslichkeitsprodukt des gebildeten Ionenpaares nicht überschritten wird, bleiben Adsorptionsverluste an den Reaktionsgefäßen vernachlässigbar klein [52].

Neben der $^{18}F$-Markierung von Alkylverbindungen sind auch Aromaten, bei ausreichender Aktivierung und dem Einsatz geeigneter Abgangsgruppen in zum Teil hohen radiochemischen Ausbeuten markierbar. Dem Austausch liegt dabei in der Regel folgendes Schema zugrunde :

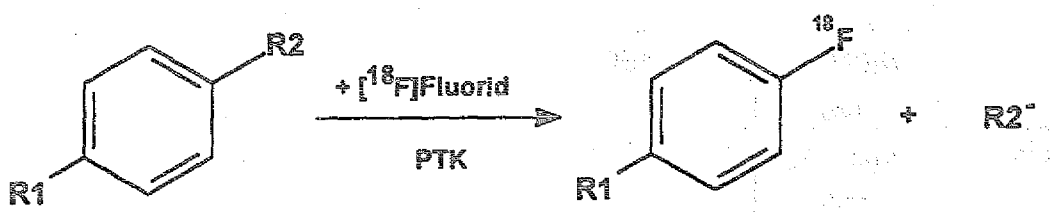



**Abb. 2.** Nukleophile Substitution an Aromaten mit n.c.a. [$^{18}F$]Fluorid

Die Aktivierung des Aromaten zur nukleophilen Substitution der Abgangsgruppe "R2" wird dabei über die Guppe "R1" ausgeübt. Bei gleichbleibender Abgangsgruppe und Variation der aktivierenden Gruppe "R1" können zum Teil erhebliche Schwankungen der meßbaren radiochemischen Ausbeuten beobachtet werden (siehe Tab. 5.).

Tab. 5. Einfluß unterschiedlicher Trägersalze, Phasentransferkatalysatoren und Reaktionstemperaturen auf die radiochemischen Ausbeuten der nukleophilen Substitution an para substituierten Aromaten mit n.c.a. [$^{18}$F]Fluorid.

| R1 | R2 | $[K \subset 2.2.2]_2CO_3$ | $Rb_2CO_3$ | TBAH | $Cs_2CO_3$ | $K_2CO_3$ |
|---|---|---|---|---|---|---|
| $NO_2$ | $NO_2$ | 78% (80°C)[a] | 85% (160°C)[b] | | | |
| $NO_2$ | Br | 30% (80°C)[a] | 10% (160°C)[b] | | | |
| $NO_2$ | $N(CH_3)_3$ Cl | | | | 55% (80°C)[e] | 78% (140°C)[e] |
| $NO_2$ | Cl | | 35-50% (165°C)[b] | | | |
| CN | $NO_2$ | 72% (80°C)[a] 91% (150°C)[l] | 50% (160°C)[b] | 85% (145°C)[c] | 70% (180°C)[d] | |
| CN | F | 70% (80°C)[a] | | 64% (145°C)[c] | | |
| CN | Cl | 24% (80°C)[a] 44 (150°C)[l] | 30% (160°C)[b] | | 8% (180°C)[d] | |
| CN | Br | 33% (80°C)[a] 65% (150°C)[l] | | | 65% (150°C)[d] | |
| CN | I | | | | 75%[i] | |
| CN | $-NR_3$ | 68% (80°C)[a] | 24% (80°C)[b] 61%(160°C)[b] | | | |
| CN | $N(CH_3)_3$ Tos | 66% (150°C)[l] | | | | |
| CN | $N(CH_3)_3$ TfO | 86% (160°C)[g] | | | | |
| CN | $N(CH_3)_3$ $ClO_4$ | 42% (160°C)[g] | | | | |
| CHO | Cl | 1% (110°C)[m] | | | | |
| CHO | Br | 3% (110°C)[m] | | | | |
| CHO | I | 1% (110°C)[m] | | | | |
| CHO | $CH_3$-CO- | 16% (110°C)[m] | | | | |
| CHO | $NO_2$ | 68% (110°C)[m] | | | | |
| CHO | m-$NO_2$ | 0% (110°C)[m] | | | | |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| CHO | $N(CH_3)_3$ $ClO_4$ | 33% (120°C)[g] | | | | |
| CHO | $N(CH_3)_3$ TfO | 74% (120°C)[g] | | | | |
| $CH_3$-CO- | F | | 34% (165°C)[h] | 80% (150°C)[f] | | |
| $CH_3$-CO- | $NO_2$ | 38% (80°C)[a] | 31% (165°C)[h] | 52% (150°C)[f] | 55% (180°C)[d] | |
| $CH_3$-CO- | $N(CH_3)_3$ TfO | 41% (160°C)[g] | | | | |
| $CH_3$-CO- | $N(CH_3)_3$ $ClO_4$ | | | | 15% (80°C)[j] | 35% (145°C)[j] |
| $C_3H_5$-CO- | F | | 50-60% (165°C)[h] | | | |
| $C_3H_5$-CO- | Cl | | 1-2% (165°C)[h] | | | |
| $C_3H_5$-CO- | $NO_2$ | | 35-50% (165°C)[h] | 90% (150°C)[f] | 65% (160°C)[k] | |
| $C_3H_5$-CO- | $N(CH_3)_3$ $ClO_4$ | | | | 51% (140°C)[k] | |
| $C_3H_5$-CO- | $N(CH_3)_3$ I | | | | 29% (140°C)[k] | |
| Ph-CO- | $N(CH_3)_3$ $ClO_4$ | 52% (120°C)[g] | | | | |
| Ph-CO- | $N(CH_3)_3$ TfO | 80% (120°C)[g] | | | | |
| Ph-CO- | $NO_2$ | 63% (120°C)[g] | | | | |
| $NH_2$ | Br | | | | 20%[i] | |
| $C_2H_5O$-CO- | $N(CH_3)_3$ TfO | 59% (150°C)[g] | | | | |

a [53], b [54], c [55], d [56], e [57], f [58], g [59], h [60], i [61], j [62], k [63], l [64], m [65]

Die mit Abstand besten Ergebnisse werden mit den aktivierenden Gruppen p-$NO_2$ , p-CN und p-CHO erhalten. Wird jedoch die Aktivatorgruppe R1 bei gleichbleibender Abgangsgruppe R2 variiert, kommt es zu einer Änderung innerhalb der Reaktivitätsreihenfolge der Abgangsgruppe R2. Unter dem Einfluß einer Nitrogruppe in para Stellung zur Abgangsgruppe R2 ergibt sich die Reaktivitätsreihenfolge [57, 66-68]:

$$-Br < -Cl < -F < -NO_2 \sim -S^+(CH_3)_2 \sim I < -N^+(CH_3)_3$$

Demgegenüber gilt mit R2 = -CN in para Stellung zur Abgangsgruppe [54 - 57, 67, 69]:

$$-S^+(CH_3)_2 < -Cl < -NO_2 < -I < -Br < -F < -N^+(CH_3)_3$$

Einen Ausweg bzw. eine Hilfestellung bei der Synthese wenig oder nicht aktivierter aromatischer $^{18}F$-Markierungsvorläufer stellt die Methode der Aktivierung des aromatischen Ringsystems über eine leicht abspaltbare Aldehydgruppe dar [70]. Diese kann über einen mehrstufigen Syntheseweg in einen geeigneten Vorläufer, beispielsweise in ortho Stellung zur Abgangsgruppe R2, eingebaut werden. Nach erfolgter nukleophiler $^{18}F$-Fluorierung kann sie dann entweder in eine andere funktionelle Gruppe überführt oder durch den Wilkinson-Katalysator wieder abgespalten werden. Auf diesem Wege besteht beispielsweise die Möglichkeit, selbst nichtaktivierte Alkylaromaten oder aromatische Aminosäuren zu markieren [71].

Bei der $^{18}F$-Fluoralkylierung [50] werden Fluoralkylreste wie $X\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}^{18}F$ mit Amino-, Hydroxy- oder Thiolgruppen zur Reaktion gebracht. Dabei liefert die Darstellung der $^{18}F$-Fluoralkylreste, ausgehend von Bistosylalkanen, die besten Ausbeuten. In einer "Eintopfreaktion" erfolgt sowohl die Fluorierung als auch die anschließende nukleophile Substitution des zweiten Tosylrestes durch das zu markierende Edukt. Auf diese Weise lassen sich beispielsweise Fluorethylspiperon [50] und Benperidol [72], die als Tracer in der PET-Diagnostik von D2-Rezeptoren eingesetzt werden, markieren.
Zur $^{18}F$-Markierung in protischen Lösungsmitteln wird die Fluoracylierung [51a und b] herangezogen. Über einen $^{18}F$-für-Br Austausch an einem 2-Brompropionsäureester wird z.B. ein 2-[$^{18}F$]Fluorpropionsäureester dargestellt, der nach Hydrolyse und Aktivierung über N-Hydroxysuccinimid an $-NH_2$, -OH, bzw. -SH-Gruppen gekoppelt werden kann [51b]. Hierbei spielt die Reaktion mit $-NH_2$-Gruppen zur $^{18}F$-Markierung von Proteinen und Peptiden eine besondere Rolle. Auf diese Weise ist z.B. die Markierung von Biotin mit Fluor-18 gelungen [73].

## 1.4 Radioaktiv markierte Rezeptorliganden in der Emissions-Computer-Tomographie (PET und SPET)

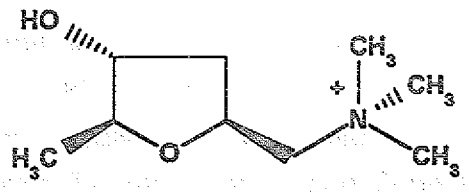
Die Zahl der synthetisierten und markierten Rezeptorliganden, die innerhalb der Hirnforschung zur Messung der Rezeptordichte und Lokalisation von Rezeptorsubtypen getestet oder bereits routinemäßig eingesetzt werden, ist in den vergangenen Jahren sprunghaft angestiegen (zur Übersicht siehe [74]). Dies gilt gleichermaßen für $^{11}C$-, $^{18}F$- und $^{123}I$-markierte Liganden, die im Rahmen von PET bzw. SPET Untersuchungen eingesetzt werden.

Um markierte Rezeptorliganden innerhalb der Emissions-Computer-Tomographie erfolgreich anwenden zu können, müssen eine Reihe von Bedingungen erfüllt werden :

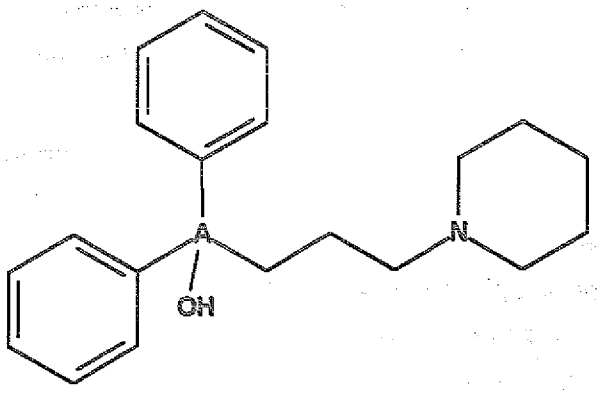
- Die Lipophilie der Verbindung muß ausreichend hoch sein, um die erforderliche Aufnahme ins Gehirn zu gewährleisten (Blut-Hirn-Schranke).
- Es muß ein hoher Wert für das Verhältnis von spezifischer zu nicht-spezifischer Bindung vorliegen.
- Der Ligand muß eine hohe Affinität zum Rezeptor besitzen ($K_D \approx$ nM).
- Der Ligand muß eine hohe Typ- und Subtypselektivität zur jeweiligen Rezeptorklasse besitzen.
- Während der Messung muß der Tracer stabil gegenüber Metabolisierung im Untersuchungsgebiet sein
- Die Verteilung peripher entstandener Metabolite im Untersuchungsgebiet soll nach Möglichkeit unterbleiben.
- Die markierte Verbindung muß in hoher spezifischer Aktivität vorliegen (> 19 GBq/µmol ~ 500 mCi/µmol).

In der Vergangenheit wurden bereits endogene Neurotransmitter erfolgreich markiert und zu PET-Untersuchungen eingesetzt. Die hohe Verdünnung der markierten Verbindung durch den körpereigenen inaktiven Liganden führte allerdings zu einer meßtechnisch unvertretbaren Erniedrigung der spezifischen Aktivität. Aus diesem Grunde spielen exogene Agonisten und Antagonisten, die von der pharmazeutischen Industrie für therapeutische Zwecke entwickelt werden, die Hauptrolle innerhalb der PET und SPET unterstützten Rezeptorforschung (zur Übersicht siehe [75]).

## 1.5 Muskarinische Rezeptoren und muskarinische Antagonisten




**Muskarin**




**A = C, Difenidol oder**
**Si, Sila-difenidol**

Abb. 3. Gegenüberstellung der Strukturen von Muskarin und Difenidol bzw. Siladifenidol

Die Unterscheidung der cholinergen Rezeptoren des Nervensystems wurde zu Beginn der Forschungsarbeiten auf diesem Gebiet über die pharmakologische Aktivität zweier Alkaloide (Nikotin und Muskarin, Abb. 3.) vorgenommen. Diese Klassifizierung war lange bevor die Struktur dieser natürlichen Agonisten aufgeklärt werden konnte möglich. Aufgrund der großen Unterschiede in Bezug auf die pharmakologische Aktivität von Antagonisten wie Atropin zu muskarinischen Acetylcholin-Rezeptoren (mAChR) und D-Tubocurarin zu nikotinischen Rezeptoren wurde die Theorie der Expression von mehreren Rezeptorsubtypen entwickelt. Wie im Falle der nikotinischen Rezeptoren konnten letztendlich auch bei den muskarinischen Rezeptoren unterschiedliche Subtypen nachgewiesen werden [76]. Die Klassifizierung der muskarinischen Rezeptor-Subtypen (M1-M4) wurde zunächst mit pharmakologischen Methoden über Unterschiede in den Affinitäten selektiver muskarinischer Antagonisten wie Pirenzepin (M1 >> M2 ~ M3), AF DX 116 (M2 > M1 > M3) und Hexahydro-sila-difenidol (HHD) (M1 = M3 >> M2), später dann auf molekulargenetischem Wege über clonierte muskarinische Rezeptorgene vorgenommen. Während die pharmakologischen Untersuchungen zur sicheren Klassifizierung der Rezeptorsubtypen M1-M4 führten, ergaben dagegen die molekulargenetischen Untersuchungen, daß fünf unterschiedliche mRNA´s (m1-m5)

für mAChR-Subtypen M1-M5 exprimiert werden, von denen aber bisher nur vier Rezeptor-Subtypen tatsächlich nachgewiesen wurden [77].

**Tab. 6.** Nomenklatur und Indizierung muskarinischer Rezeptorsubtypen [78-80]

| | |
|---|---|
| M1 (neuronal type) | M1 alpha (im Hippocampus) |
| M2 (cardiac type) | M2 alpha |
| M3 (smooth muscle and glandular type) | M2 beta |
| M4 (rat striatum 'B'sites) | M1 beta (Cerebral cortex, Striatum u. autonome Ganglien) |

Muskarinische Rezeptoren sind in enger Nachbarschaft zu anderen oberflächlich lokalisierten Zellproteinen wie z.B. dem Adrenalin-Rezeptor angeordnet. Sie leiten durch Wechselwirkung mit G-Proteinen Signale über die Zellmembran weiter. Die primären biochemischen Reaktionen, die über eine Stimulation von mAChR-Subtypen hervorgerufen werden können, sind die Inhibition der Adenylat-Cyclase, die Stimulation der Phospholipase C oder die Aktivierung von Kalium-Kanälen. Im allgemeinen dienen sie als Mediatoren postganglionärer parasympathischer Neurotransmission. Es gibt allerdings auch Beispiele für sympathische Neurotransmission wie die Transpiration und die Piloarrektion (zur Übersicht siehe [81-83]).

In der Vergangenheit wurde eine Vielzahl nicht selektiver Antagonisten (Atropin, Scopolamin [84], Quinuclidinyl-benzilat {QNB} [85], ...) und selektiver Antagonisten (Pirenzepin [86], Dicyclomin, Hexahydro-sila-difenidol {HHSiD} [87], ...) synthetisiert und zum Einsatz im Tierexperiment mit Tritium markiert. Mit diesen radioaktiv markierten Rezeptorliganden war es möglich, die Lokalisation und Dichte der mAChR in unterschiedlichen Geweben post-mortem zu bestimmen. Die aus diesen Untersuchungen resultierenden Häufigkeiten und Verteilungen sind in Tab. 7. zusammengestellt.

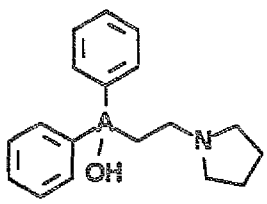
**Tab. 7.** Ausprägung und Verteilung muskarinischer Rezeptoren in verschiedenen Geweben [77]

| Gewebetyp | Substruktur | Rezeptorsubtyp |
|---|---|---|
| Herz | | M2 = 88% |
| Speicheldrüse | | M3 = 42%<br>M1 = 36%<br>M2 = 12% |
| Dünndarm | | M2 = 69%<br>M3 = 4% |
| Lunge | | M4 = 41% |
| Hirn | Cortex | M1 = 35%<br>M4 = 33%<br>M2 = 11%<br>M3 = 11% |
| | Hippocampus | M1 = 55%<br>M4 = 16%<br>M2 = 12%<br>M3 = 11% |
| | Striatum | M4 = 46%<br>M1 = 27%<br>M2 = 9%<br>M3 = 8% |
| | Hirnstamm und Cerebellum | M2 = 80-90% |

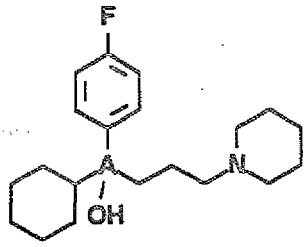
Neben den mit Tritium markierten Verbindungen für in vitro Untersuchungen sind in der Vergangenheit auch einige hoch affine Antimuskarinika zum Einsatz für PET und SPET-Untersuchungen mit Kohlenstoff-11, Fluor-18 und Iod-123 markiert worden (zur Übersicht siehe [75]). So konnte über das mit [$^{11}$C]Methyliodid N-methylierte und quarternisierte QNB (MQNB) [88] hinaus auch $^{11}$C-markiertes Dexetimid [89], N-Methyl-(+)-2α-tropanylbenzilat (TRB) [90] und die Enantiomere von [$^{11}$C]Methoxybenzovesamicol (MOBV) [91] dargestellt werden. Neben der Fluorierung von Dexetimid mit [$^{18}$F]Fluorid [92] gelang die Radiohalogenierung von Dexetimid und QNB (4-IQNB) mit [$^{123}$I]Iod [84, 92]. In allen bisher genannten Fällen handelt es sich um Antagonisten, die zwar hohe Affinitäten zu mAChR´s, jedoch keine ausgeprägte Selektivität gegenüber mAChR-Subtypen besitzen. Erst in jüngster Zeit konnten mit den $^{18}$F-markierten Fluorethyl-, Fluorpropyl- und Fluorpentyl-Derivaten des 3-(3-(Alkylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methyl (TZTP) [94] und dem radioiodmarkierten 1-Azabicyclo[2-2-2]oct-3-yl-α-

hydroxy-α-(1-iod-propen-3-yl)-α-phenylacetat (IQNP) [95, 96] M1 bzw. M2 selektive Antimuskarinika dargestellt werden.

Ein muskarinischer Rezeptorantagonist der einerseits Subtypselektivität aufweist, andererseits aber auch ein Fluoratom enthält und somit grundsätzlich zur Markierung mit Fluor-18 geeignet ist, konnte im Arbeitskreis von Prof. Dr. R. Tacke (Universität Karlsruhe) synthetisiert werden. Cyclohexyl-(4-fluorphenyl)(3-N-piperidinopropyl)silanol (p-Fluor-hexahydro-sila-difenidol (p-FHHSiD, Abb. 4.)) [97, 98], das fluorhaltige Derivat des Hexahydro-sila-difenidol, konnte innerhalb pharmakologischer Studien als erster M3 selektiver muskarinischer Antagonist identifiziert werden [97].




A = C, Pridinol oder
Si, Silapridinol




A = C, p-FHHD oder
Si, p-FHHSiD

Abb. 4. Struktur der selektiven Antimuskarinika Pridinol / Silapridiniol und (R) p-FHHD / p-FHHSiD

Da im Arbeitskreis von Prof. Tacke systematische Studien zur Kohlenstoff/Silicium Bioisosterie seit Anfang der 80er Jahre durchgeführt wurden (zur Übersicht siehe [99]), wurde die homologe Kohlenstoffverbindung 1-Cyclohexyl-1-(4-fluorphenyl)4-N-piperidino-1-butanol (p-Fluor-hexahydro-difenidol (p-FHHD, Abb 4.)) ebenfalls dargestellt und pharmakologisch charakterisiert [100]. Dabei zeigte sich, daß p-FHHD das gleiche Affinitätsprofil wie die Stammverbindung HHD (M1 ~ M3 > M2) aufweist. Eine davon abweichende Selektivitätsabstufung wurde für p-FHHSiD beobachtet (M3 > M1 > M2). p-FHHSiD besitzt also eine hohe Affinität zu M3 Rezeptoren, wohingegen die antimuskarinische Potenz zu M1 und M2 Rezeptoren um den Faktor 13 bzw. 65 niedriger ist. Somit ist p-FHHSiD der erste M3 selektive Rezeptorantagonist, dessen Selektivität zu M3 mit der von Pirenzepin zu M1 und Methoctramin zu M2 vergleichbar ist.

Der Darstellung dieses C/Si-homologen Verbindungspaares waren, wie schon erwähnt, systematische Studien vorausgegangen, da aufgrund der analogen Valenzkonfigurationen von Kohlenstoff und Silicium pharmakologische Ähnlichkeiten C/Si-bioisosterer Verbindungen erwartet werden können. Es bestehen jedoch

Unterschiede, bedingt durch unterschiedliche Kovalenzradien und Elektronegativitäten sowie freie d-Orbitale des Siliciums. Pharmazeutische Wirkstoffe des Typs $R^1R^2CR^3R^4$ und $R^1R^2SiR^3R^4$ können sich somit prinzipiell in ihrer "Reaktivität", ihren strukturellen Eigenschaften und somit in ihrem biologischen Verhalten unterscheiden. Ausgehend vom Antimuskarinikum Difenidol wurde eine Vielzahl von Derivaten synthetisiert, die folgende gemeinsame Grundstruktur aufweisen (Abb. 5.):

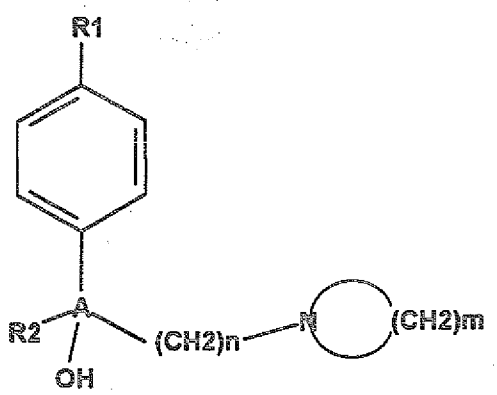



**Abb. 5.** Grundstruktur der selektiven Antimuskarinika

In tierexperimentellen Studien mit diesen Verbindungen zeigte sich, daß die Substitution des zentralen Kohlenstoffatoms durch Silicium zu einer signifikanten Zunahme der Affinität zu mAChR´s führt. Da die pharmakophore Hydroxylgruppe am Chiralitätszentrum des Moleküls einen wesentlichen Beitrag zur Affinität zum M-Rezeptor liefert, wird die größere Affinität der Sila-Verbindungen über die gesteigerte OH-Acidität der Silanolfunktion im Vergleich zur analogen Carbinolfunktion erklärt. Dabei wird angenommen, daß die Hydroxy-Funktion eine Wasserstoffbrücke mit einem basischen Zentrum im Bereich des Rezeptorproteins ausbildet. Aufgrund der größeren Acidität der silanolischen OH-Gruppe ist diese Wasserstoffbrückenbindung bei den Sila-Verbindungen stabiler. Die Bindung und die Affinität zu den mAChR´s nimmt somit zu.

Neben der Zunahme der Affinität zum Rezeptor konnte am Beispiel von Procyclidin und Sila-procyclidin gezeigt werden, daß im Hinblick auf periphere und zentrale anticholinerge Eigenschaften eine deutlich höhere Wirkungsdauer bei den Sila-Verbindungen zu beobachten ist [101].

Die antimuskarinische Potenz und Selektivität der dargestellten Verbindungen zu Subtypen der muskarinischen Rezeptoren ist abhängig von folgenden Strukturparametern :

- der Art der Ringsysteme "R1" und "R2" die an das Zentralatom "A" gebunden sind,
- der Art des Zentralatoms "A",

- der absoluten Konfiguration am Zentralatom "A",
- der Ringgröße und Anzahl der N-Heteroatome der Amino-(Ammonium)-Gruppe,
- der Länge der Methylenkette $-(CH_2)_n-$ (die "A" mit der Amino-Gruppe verbindet),
- dem Substituenten am Phenylring "R1".

Der Austausch eines Phenylrestes im Difenidol durch eine Cyclohexylgruppe (~ HHD) erhöht die Affinität vor allem an den M1- und M3-Rezeptoren (40 bzw. 20 fach). Die Fluorsubstitution im Phenylrest (an $R_1$) reduziert dagegen die Affinität zu dem M1-Rezeptor um den Faktor 4, während die Affinität zu den M2- und M3-Rezeptoren nicht beeinflußt wird. Die Verkürzung der Methylenkette zwischen dem Chiralitätszentrum und der tertiären Aminogruppe um eine Methylengruppe (n = 3 auf 2) ändert die Affinität zum M3 Rezeptor nicht, steigert aber die Affinität zum cardialen M2 Rezeptor. Eine weitere Verkürzung der Methylenkette führt zu einer krassen Abnahme der Affinität und Selektivität. In Abhängigkeit von der Ringgröße der cyclischen Aminogruppe ändert sich die Affinität zu den muskarinischen Rezeptoren in der Reihenfolge:

Hexamethylenimino- > Piperidino- > Pyrrolidino- > Morpholino-Gruppe.

Anhand der optisch aktiven Verbindungen p-FHHD [100] sowie Procyclidin/Sila-procyclidin [102] und Tricyclamol-iodid/Sila-tricyclamol-iodid [103] wurde nachgewiesen, daß die (R)-Stereoisomeren eine signifikant höhere Wirkung aufweisen als die (S)-Antipoden.
In Vergleichsuntersuchungen zwischen Hexahydro-difenidol (HHD) / Hexahydro-sila-difenidol (HHSiD) und deren Methoiodiden HHDM / HHSiDM konnte gezeigt werden, daß die N-Methylierung am Piperidinring zu einer Steigerung der Affinität dieser Liganden zu cortikalen M1-Rezeptoren und cardialen M2-Rezeptoren führt [104]. Bemerkenswert ist weiterhin, daß für HHD / HHSiD eine Affinitätsabstufung in der Reihenfolge M1 ≈ M2 > M3 gemessen wurde, während die Quaternisierung des heterocyclischen Ringes zu der Affinitätsabstufung M1 > M2 ≈ M3 führt. Auch für p-FHHDM / p-FHHSiDM wurde beobachtet, daß eine N-Methylierung des Piperidinstickstoffatoms zu veränderten muskarinischen Rezeptoraffinitäten führt. Die Affinitätssteigerungen gegenüber M1- und M2-Rezeptoren lagen dabei in Größenordnungen von 63 bzw. 50, wohingegen die Affinität zu M3-Rezeptoren, wie auch im Fall der N-Methylierung von HHD / HHSiD, unverändert blieb [98].
Es läßt sich somit feststellen, daß es durch die Quaternisierung des Heterocyclus sowohl bei HHD / HHSiD als auch bei p-FHHD / p-FHHSiD zu einem Verlust an Rezeptorselektivität unter Steigerung der Rezeptoraffinität kommt. Auf der Suche nach weiteren subtypselektiven mAChR´s konnten 1,1-Diphenyl-3-N-piperidino-1-

propanol und 1,1-Diphenyl-(2-N-piperidinoethyl)silanol (Pridiniol und Silapridinol) als potente kompetitive Antagonisten zu M3-Rezeptoren charakterisiert werden [105].
Im Zuge der Alzheimerforschung werden Forschungsarbeiten zur Darstellung muskarinischer Rezeptorantagonisten verstärkt vorangetrieben. Dabei wurde festgestellt, daß die Absolutkonzentration der mAChR´s im Hirn von Alzheimerpatienten relativ zu Glutamat-, Serotonin-, nikotinischen AchR´s und CRF-Rezeptoren innerhalb gewisser Grenzen konstant bleibt [106]. Dieses Ergebnis gilt unter der Voraussetzung, daß zwischen mAChR-Subtypen nicht unterschieden wird. Betrachtet man jedoch die einzelnen Subtypen, so ergeben sich aus autoradiographischen post mortem Untersuchungen an Alzheimerpatienten teilweise erhebliche Unterschiede in der Häufigkeit einzelner mAChR-Subtypen im cerebralen Cortex, Hippocampus und Nucleus basalis [107]. Die M1-Rezeptordichte in der grauen Hirnmasse bei Alzheimerpatienten liegt beispielsweise um den Faktor 2.7 über der von Normalpersonen gleichen Alters [108]. Im cerebralen Cortex ist bei älteren Menschen normalerweise eine signifikante Abnahme von M1 und M2-Rezeptoren zu beobachten, wohingegen im Thalamus die M1-Rezeptordichte leicht und die M2-Rezeptordichte relativ stark zunimmt. Bei Alzheimerpatienten ist dagegen sowohl für M1- als auch für M2-Rezeptoren eine gesteigerte Expression beobachtet worden [109].

Zur Status- und Therapiekontrolle einer Alzheimererkrankung mittels PET und SPET stehen heutzutage neben mehreren nichtselektiven, mit $^{11}C$, $^{18}F$ oder $^{123}I$ markierten Antimuskarinika lediglich die bereits oben erwähnten $^{18}F$-markierten Fluorethyl-, Fluorpropyl- und Fluorpentyl-Derivate des 3-(3-(Alkylthio)-1,2,5-thiadiazol-4-yl)-1,2,5,6-tetra-hydro-1-methyl (TZTP) [93] sowie des radioiodmarkierten 1-Azabicyclo[2-2-2]oct-3-yl-α-hydroxy-α-(1-iod-propen-3-yl)-α-phenylacetat (IQNP) [94, 95] als selektive Antimuskarinika zur Verfügung. Eine optimale in vivo Diagnostik der unterschiedlichen Krankheitsstadien erfordert jedoch letztendlich für alle mAChR-Subtypen weitere selektive Tracer.

## 2. Problemstellung

Zum Studium der Verteilung und Rezeptordichte muskarinischer Rezeptoren in Herz und Hirn mit Hilfe der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) sollen die selektiven Antimuskarinika 1-Cyclohexyl-1-(4-fluorphenyl)-4-N-piperidino-1-butanol (p-Fluor-hexahydro-difenidol (p-FHHD)) und Cyclohexyl-(4-fluorphenyl)(3-N-piperidinopropyl)silanol (p-Fluor-hexahydro-sila-difenidol (p-FHHSiD)) praktisch trägerfrei (no-carrier-added, n.c.a.) mit Fluor-18 ($T_{½}$ = 110 min) markiert werden. In diesem Zusammenhang sollen geeignete Edukte synthetisiert und schnelle Markierungssynthesen entwickelt werden, die eine Darstellung im präparativen Aktivitätsmaßstab erlauben. Darüber hinaus sollen chromatographische Systeme gefunden werden, die eine schnelle und umfassende Reinigung der Markierungsprodukte sowie eine Trennung der bei der Synthese anfallenden Enantiomerengemische ermöglichen.

Zur Markierung von p-FHHD und p-FHHSiD mit Fluor-18 sollen die Möglichkeiten zur Darstellung und Reaktion des möglichen Vorläufers 4-[$^{18}$F]Fluorphenyllithium untersucht werden. Hierzu sollen systematische Studien zur Synthese von n.c.a. 1-[$^{18}$F]Fluor-4-halobenzolen in hohen radiochemischen Ausbeuten durchgeführt werden, um eine präparative Darstellung von 4-[$^{18}$F]Fluorphenyllithium zu ermöglichen.

Alternativ zur Markierung von p-FHHD und p-FHHSiD über 4-[$^{18}$F]Fluorphenyllithium sollen die Möglichkeiten zur Direktmarkierung über die $^{18}$F-für-N($CH_3$)$_3$ Substitution an geeigneten Vorläufern und Modellverbindungen untersucht werden.

Aufgrund der hohen radiochemischen Ausbeuten, die bei der $^{18}$F-für-$NO_2$ Substitution an Ketonen erhalten werden können, sollen die Synthesen von Cyclohexy-(4-[$^{18}$F]fluorphenyl)-keton und (4-[$^{18}$F]Fluorphenyl)-3-N-piperidinopropyl-keton entwickelt und optimiert werden. Im Anschluß daran sollen die Möglichkeiten untersucht werden, die $^{18}$F-markierten Ketone in homogener Lösung oder in einer Festphasenreaktion auf Kationenaustauscherharzen mit geeigneten Grignardverbindungen zu (±) p-FHHD umzusetzen. Besonderes Gewicht soll dabei auf der Darstellung von (±) p-FHHD in größeren Aktivitätsmengen liegen. In diesem Zusammenhang sollen geeignete chromatographische Bedingungen erarbeitet werden, die zur Darstellung von (±) p-FHHD in hoher radiochemischer Reinheit führen. Schließlich sollte das Markierungsprodukt nach chromatographischer Reinigung in eine applizierbare Form überführt werden.

Darüber hinaus sollten die quartären Methoiodide des p-FHHD, p-FHHSiD, 1,1-Diphenyl-3-N-piperidino-1-propanol (Pridinol) und Diphenyl-(2-N-piperidinoethyl)silanol (Silapridinol) selektiv und trägerfrei mit Kohlenstoff-11 ([C-11] $T_{½}$ = 20.4 min) markiert werden. Eine $^{11}C$-Markierung mit Hilfe von [$^{11}C$]Methyliodid sollte ausgehend von den tertiären Aminen p-FHHD, p-FHHSiD, Pridinol und Silapridinol zu den entsprechenden [$^{11}C$]Methoiodiden führen. Nach Optimierung der Reaktionsparameter sollen die Verbindungen in hohen radiochemischen Ausbeuten dargestellt und in eine applizierbare Form überführt werden.

# 3. Ergebnisse und Diskussion

## 3.1 Synthesevarianten zur Darstellung von p-[$^{18}$F]Fluor-hexahydro-difenidol

Betrachtet man das Substitutionsmuster des selektiven muskarinischen Antagonisten p-Fluor-hexahydro-difenidol [p-FHHD] (1-Cyclohexyl-1-(4-fluorophenyl)-4-piperidino-1-butanol) am Chiralitätszentrum des Moleküls, so lassen sich mindestens vier unterschiedliche Synthesevarianten zur $^{18}$F-Markierung dieser Verbindung formulieren (Abb. 6.).

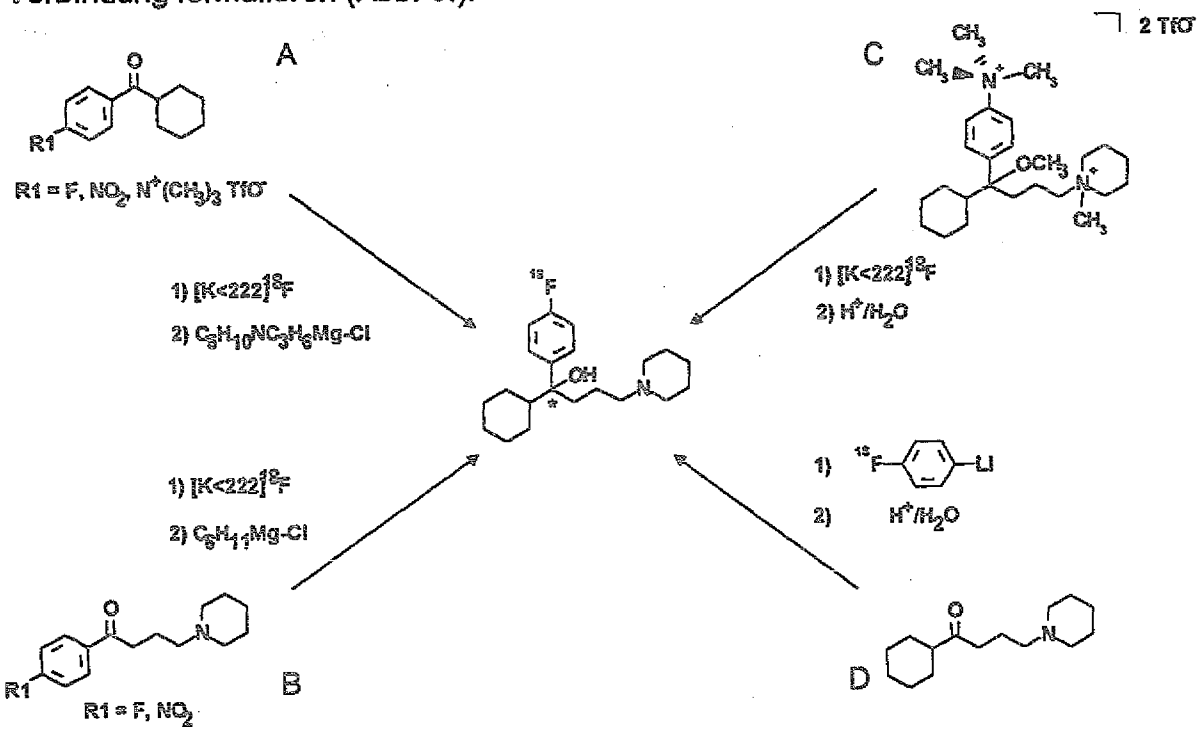



Abb. 6. Synthesevarianten zur Darstellung von (±)p-[$^{18}$F]Fluor-hexahydro-difenidol

Einerseits besteht die Möglichkeit, bei Aktivierung des aromatischen Ringes durch eine paraständige Ketogruppe über eine nukleophile aromatische Substitution ein $^{18}$F-markiertes Keton darzustellen, das zwei der erforderlichen Substituenten enthält (Variante A und B). In diesem Fall sind zur $^{18}$F-Markierung des Aromaten geeignete Abgangsgruppen hoher Nukleofugie erforderlich. Zur Darstellung von p-[$^{18}$F]FHHD ist im Anschluß an die Markierung eine Grignardreaktion erforderlich, durch die der noch fehlende Substituent an das $^{18}$F-markierte Keton gekoppelt wird. Es besteht auch die Möglichkeit, die $^{18}$F-Markierung im letzten Reaktionsschritt der Gesamtsynthese durch die Reaktion von Cyclohexyl-3-N-piperidinopropylketon mit einem $^{18}$F-Fluorarylierungsagens (z.B. 4-[$^{18}$F]Fluorphenyllithium) (Variante D) oder direkt durch nukleophile aromatische Substitution an einem geeigneten Synthesevorläufer (Variante C) vorzunehmen.

Da $^{18}$F-Fluorarylierungsreagenzien bislang nicht beschrieben wurden, sie aber potentiell vielfältig anwendbare sekundäre $^{18}$F-Markierungsvorläufer darstellen,

wurde zunächst untersucht, ob und auf welche Weise sie darstellbar sind und welche Reaktivität sie besitzen.

## 3.2 Synthesevarianten zur Darstellung von 1-[$^{18}$F]Fluor-4-halobenzol

Im Zusammenhang mit der Darstellung n.c.a. $^{18}$F-markierter aromatischer metallorganischer Verbindungen können 1-[$^{18}$F]Fluor-4-halobenzolderivate als Vorstufen zur Synthese von $^{18}$F-Fluorarylierungsreagenzien betrachtet werden. Sie sind theoretisch über eine Vielzahl von Reaktionen zugänglich (Abb. 7.).

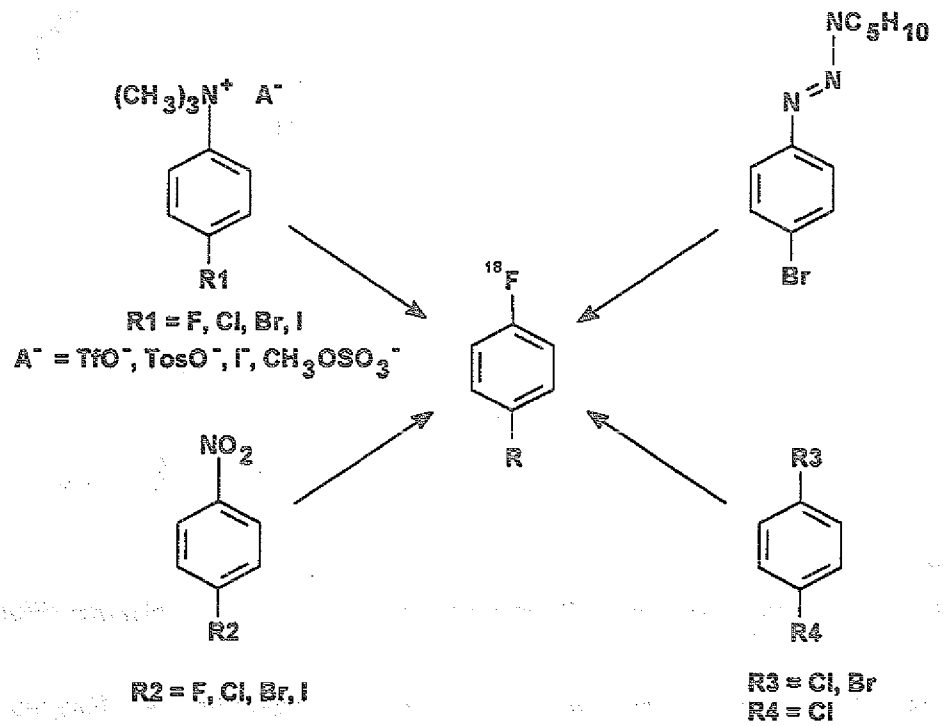



Abb. 7. Untersuchte Synthesevarianten zur Darstellung von 1-[$^{18}$F]Fluor-4-halobenzol

1-[$^{18}$F]Fluor-4-halobenzole wurden erstmals durch Rückstoßmarkierung von Halobenzolen in binären Mischungen mit Hexafluorbenzol dargestellt [110, 111]. Über die $^{19}$F(n,2n)$^{18}$F Kernreaktion wurde dabei Fluor-18 innerhalb des Reaktionsgemisches erzeugt. Die erreichbaren radiochemischen Ausbeuten für die dargestellten 1-[$^{18}$F]Fluor-4-halobenzolderivate lagen lediglich bei Werten < 1 %, wobei die spezifische Aktivität dieser Produkte aufgrund der $^{19}$F(n,2n)$^{18}$F Reaktion sehr gering war.

Im Hinblick auf hohe radiochemische Ausbeuten stellt die elektrophile aromatische Substitution von parasubstituierten Phenyl-Zinn, -Germanium oder -Silicium Verbindungen mit [$^{18}$F]$F_2$ oder [$^{18}$F]Acetylhypofluorid eine echte Alternative dar [48, 112, 113]. Ausgehend von Zinnderivaten sind beispielsweise radiochemische

Ausbeuten für 1-Brom-4-[$^{18}$F]fluorbenzol von 35 %, im Falle von 1,4-[$^{18}$F]Difluorbenzol und 1-Chlor-4-[$^{18}$F]fluorbenzol sogar von über 60 % möglich. Es können somit radiochemische Ausbeuten erreicht werden, die für eine präparative Darstellung des Markierungsvorläufers durchaus ausreichend sind. Aufgrund der elektrophilen Reaktionsführung sind allerdings die erreichbaren spezifischen Aktivitäten nur gering, so daß elektrophil synthetisierte 1-[$^{18}$F]Fluor-4-halobenzole zur Markierung von Rezeptorliganden nicht geeignet sind.
In der Literatur wird bisher nur ein Syntheseweg beschrieben, der über die nukleophile Substitution mit [$^{18}$F]Fluorid zu hohen spezifischen Aktivitäten für 1-[$^{18}$F]Fluor-4-halobenzol führt [114]. Nach einer nukleophilen aromatischen $^{18}$F-für-$NO_2$ Substitution an 1,4-Dinitrobenzol wird dabei über eine mehrstufige Synthese 1-Chlor-4-[$^{18}$F]fluorbenzol dargestellt, wobei bei einer Gesamtsynthesezeit von 85 min die radiochemische Ausbeute im Bereich von 14 % liegt. Nach der $^{18}$F-für-$NO_2$ Substitution wird die im Molekül verbliebene Nitrogruppe zur Aminogruppe reduziert und anschließend diazotiert. Über eine Solvolyse des Diazoniumkations mit Salzsäure kann dann n.c.a. 1-Chlor-4-[$^{18}$F]fluorbenzol dargestellt werden.

Eine praktische Anwendung derartiger Mehrstufensynthesen zur Darstellung von [$^{18}$F]Fluorarylierungsreagenzien ist nicht möglich, da sich an die Synthese der 1-[$^{18}$F]Fluor-4-halobenzolderivate noch mindestens zwei weitere Syntheseschritte bis zur markierten Zielverbindung anschließen. Darüber hinaus ist nach der Synthese eine chromatographische Reinigung notwendig.
Zur Vereinfachung der Synthese war es zunächst notwendig, n.c.a. 1-[$^{18}$F]Fluor-4-halobenzol auf direktem Wege darzustellen. Da im Anschluß an die Präparation des $^{18}$F-Fluorarylierungsagens Rezeptorliganden synthetisiert werden sollen, sind hohe spezifische Aktivitäten unabdingbar. Aus diesem Grunde kommt für die Einführung von Fluor-18 nur die nukleophile aromatische Substitution in Betracht. Als Edukte kommen neben den 4-Halophenyl-triazenen, 1,4-Dihalogen-benzol-, 1-Halo-4-nitrobenzolderivate und in besonderem Maße 4-Halophenyl-N,N,N-trimethylammoniumsalze in Frage (Abb. 7.).

### 3.2.1 Untersuchung der Triazenzersetzungsreaktion zur Darstellung von 1-[$^{18}$F]Fluor-4-halobenzol

Die Methode der Diazonium- und Triazenzersetzung zur Darstellung $^{18}$F-markierter aromatischer Modellverbindungen und pharmakologisch interessanter Wirkstoffe wurde bereits in der Vergangenheit untersucht und angewendet [55]. Die Markierungsreaktion verläuft dabei über die protolytische Zersetzung eines Triazens und unter intermediärer Bildung eines Diazoniumsalzes mit anschließender homo-

oder heterolytischer Abspaltung der Diazoniumgruppe und nachfolgender Reaktion mit dem Markierungsagenz (Abb. 8.).

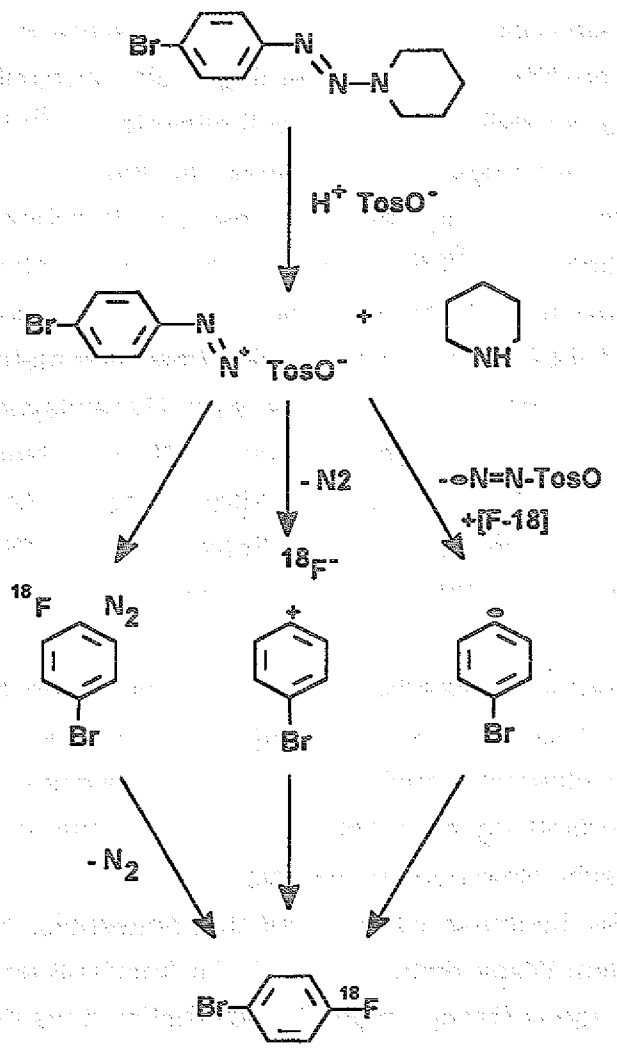



Abb. 8. Darstellung von 1-Brom-4-[$^{18}$F]fluorbenzol durch protolytische Triazenzersetzung.

Mit Hilfe der stabilen und leicht synthetisierbaren Triazenvorläufer wurden in der Vergangenheit unter trägerfreien Reaktionsbedingungen einfache Modellverbindungen wie aromatische Carbonsäureester, Alkylaromaten und Alkylarylether unter den milden Reaktionsbedingungen der Wallach-Reaktion [115] in die Zielverbindungen überführt. Die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse zur $^{18}$F-Markierung einfacher Aromaten sowie die Resultate zur Direktmarkierung der Neuroleptika Spiro- und Haloperidol [55, 69] und der 1,4-Benzodiazepine [116] waren jedoch unbefriedigend. Auch in neuerer Zeit konnte gezeigt werden, daß die Dediazonierung für n.c.a. $^{18}$F-Fluorierungen grundsätzlich nicht geeignet ist (zur Übersicht siehe [12]). Zur Bewertung dieser $^{18}$F-Markierungsmethode für die

Darstellung von 1-Brom-4-[$^{18}$F]fluorbenzol wurde jedoch unabhängig davon Piperidyldiazo-4-brombenzol unter protolytischen Bedingungen mit [$^{18}$F]Fluorid umgesetzt (Abb. 8.).

**Variation der Reaktionsbedingungen zur Optimierung der radiochemischen Ausbeute von 1-Brom-4-[$^{18}$F]fluorbenzol**

Zur Optimierung der radiochemischen Ausbeute für 1-Brom-4-[$^{18}$F]fluorbenzol über die Triazenzersetzung von 1-Piperidyldiazo-4-brombenzol wurden die Reaktionstemperatur, die Eduktkonzentration, die $^{19}$F-Trägermenge, das zur Triazenzersetzung eingesetzte Sulfonsäurederivat und das Lösungsmittel variiert. Aufgrund der Schwierigkeit, 1-Brom-4-[$^{18}$F]fluorbenzol neben einem großen Überschuß dieser aromatischen Lösungsmittel nachzuweisen und zu isolieren, wurde im vorliegenden Fall Tetrachlorkohlenstoff als Solvens eingesetzt.

Neben Reaktionen in Lösung wurde [$^{18}$F]Fluorid mit 1-Piperidyldiazo-4-brombenzol auch in Substanz unter Einwirkung von Toluolsulfonsäure bzw. Methansulfonsäure umgesetzt. Es bestand Grund zu der Annahme, daß sich zwischen R-$N_2^+$ und $^{18}$F$^-$ ein Ionenpaar ausbildet, welches unter den Bedingungen der thermischen Zersetzung, nach heterolytischer Abspaltung von Stickstoff, direkt zu 1-Brom-4-[$^{18}$F]fluorbenzol umgelagert wird. Die Annahme eines solchen intermediären Ionenpaares basiert auf einer thermischen Zersetzungsreaktion, bei der aus Phenyl-N,N,N-trimethylammoniumtriflaten mittels einer mit [$^{18}$F]Fluorid beladenen Anionenaustauschersäule das Phenyl-N,N,N-trimethylammonium-[$^{18}$F]fluorid gebildet und anschließend erfolgreich zersetzt wurde [117].

Die Reaktionen in Lösung wurden bei Reaktionstemperaturen von 80°C und 100°C untersucht. Dabei konnte bei einer Reaktionstemperatur von 100°C nach 15 min unter n.c.a. Bedingungen und unter Einwirkung von 4-Toluolsulfonsäure lediglich die Bildung von 1-Brom-4-[$^{18}$F]fluorbenzol in radiochemischen Ausbeuten von 3.5 ± 0.5% beobachtet werden. Der Triazenvorläufer und die Sulfonsäurederivate wurden dabei im molaren Verhältniss von 1 : 3 eingesetzt, nachdem bereits in früheren Arbeiten beobachtet wurde, daß, unabhängig vom eingesetzten Lösungsmittel, erst bei einem dreifachen Säureüberschuß über 90% des Triazens innerhalb von ≤ 15 min zersetzt werden [116].

Wegen der geringen radiochemischen Ausbeuten für 1-Brom-4-[$^{18}$F]fluorbenzol unter n.c.a. Reaktionsbedingungen wurde das zur Reaktion eingesetzte [$^{18}$F]Fluorid mit $^{19}$F-Träger versetzt. Auf diese Weise sollte geklärt werden, ob das zur Reaktion eingesetzte n.c.a. [$^{18}$F]Fluorid in größerem Umfang mit Verunreinigungen der eingesetzten Reagenzien reagiert oder adsorptiv gebunden und somit dem

Reaktionsgleichgewicht entzogen wird. Hierzu wurde Fluoridträger in Form einer KF-Lösung in molaren Verhältnissen von n(Triazen)/n($^{19}$F-Träger) = 10 und 100 eingesetzt. Bereits bei einem molaren Verhältnis von 100 war es möglich, die radiochemischen Ausbeuten für die Reaktionen in Substanz in Gegenwart von 4-Toluolsulfonsäure bei 140-150°C von 0.5 ± 0.25% auf 1.5 ± 0.5% zu steigern. Ein weiterer Zusatz von Fluoridträger führte dagegen zu keiner weiteren Ausbeutesteigerung. Relativ betrachtet beträgt die Ausbeutesteigerung zwar 92 bis 130%, absolut sind die erzielbaren radiochemischen Ausbeuten für eine präparative Darstellung von 1-Brom-4-[$^{18}$F]fluorbenzol jedoch unzureichend. Im Hinblick auf die Abhängigkeit der radiochemischen Ausbeute für 1-Brom-4-[$^{18}$F]fluorbenzol von dem zur Triazenzersetzung eingesetzten Sulfonsäurederivat läßt sich feststellen, daß unter Einwirkung von 4-Toluolsulfonsäure (1.5 ± 0.5%, n.c.a., 150°C, in Substanz) durchweg höhere Ausbeuten erreichbar sind als in Gegenwart von Methansulfonsäure (0.5 ± 0.25%, n.c.a., 140°C, in Substanz).

Durch Zugabe von Tetrachlorkohlenstoff zum Reaktionsgemisch konnte die erreichte radiochemische Ausbeute für 1-Brom-4-[$^{18}$F]fluorbenzol zusätzlich gesteigert werden. Ausgehend von 30 mg (112 µmol) 1-Piperidyldiazo-4-brombenzol, 350 µmol 4-Toluolsulfonsäure und n.c.a. [$^{18}$F]Fluorid wurden in 500µl $CCl_4$ innerhalb von 15 min bei 100°C radiochemische Ausbeuten von 3,3% für 1-Brom-4-[$^{18}$F]fluorbenzol beobachtet. Weder ein Zusatz von $^{19}$F-Träger noch die Variation der Reaktionstemperatur oder ein Wechsel der zur Triazenzersetzung eingesetzten Sulfonsäurederivate bewirkten eine weitere Zunahme der Ausbeute.

Bei hplc-chromatographischen Untersuchungen der Reaktionsgemische wurde in allen Fällen neben Signalen für nicht umgesetztes [$^{18}$F]Fluorid und des gewünschten Produktes ein weiteres Signal im Radioaktivchromatogramm beobachtet. Durch Blindversuche in Abwesenheit des Triazenedukts konnte belegt werden, daß dieses radioaktive Nebenprodukt unabhängig von der Wahl des eingesetzten Sulfonsäurederivates auftritt und nicht mit der Triazenzersetzungsreaktion in Zusammenhang steht. Kontrollexperimente belegen, daß zur Bildung dieses Aktivproduktes die Anwesenheit einer der beiden Säuren unbedingt erforderlich ist. Da das aktive Nebenprodukt unmittelbar nach dem nicht umgesetzten [$^{18}$F]Fluorid von der HPLC-Säule eluiert wurde, muß es sich um eine stark polare Verbindung handeln. Da die Sulfonierung eine reversible Reaktion ist, die bei höheren Temperaturen zur $SO_3$-Abspaltung führen kann, handelt es sich bei dem aktiven Nebenprodukt möglicherweise um [$^{18}$F]Fluorsulfonsäure [118].

Abschließend läßt sich feststellen, daß zwar prinzipiell die Möglichkeit besteht, 1-Brom-4-[$^{18}$F]fluorbenzol über die Triazenzersetzung von 1-Piperidyldiazo-4-brombenzol darzustellen, daß aber die erreichbaren radiochemischen Ausbeuten für Mehrstufenreaktionen nicht ausreichend sind.

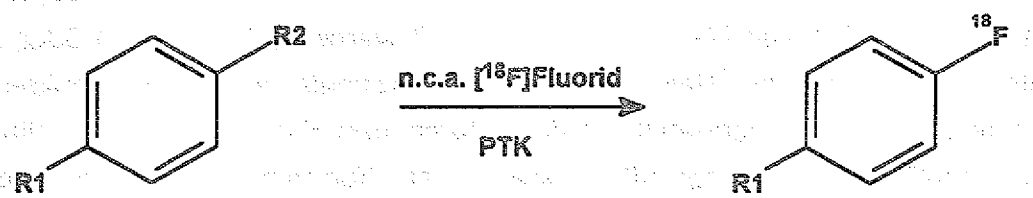
### 3.2.2 Untersuchung der $^{18}$F-für-Halogen Substitution an 1,4-Dihalobenzolderivaten

Die Fluorierung aromatischer Verbindungen über eine nukleophile aromatische F-für-Cl oder F-für-Br Substitution an aktivierten Aromaten ist eine in der organischen Chemie allgemein bekannte Reaktion [119]. So kann beispielsweise, ausgehend von 1-Chlor-2,4-dinitrobenzol, das 1-Fluorderivat mit Kaliumfluorid in Nitrobenzol bei 200°C in Ausbeuten von bis zu 30% dargestellt werden [120]. In den 50er Jahren konnte die aromatische Halogensubstitution erstmals auch auf weniger stark aktivierte Aromaten ausgedehnt werden. Durch den Einsatz von Kaliumfluorid in dipolar aprotischen Lösungsmitteln wie Dimethylformamid und Dimethylsulfoxid konnte, ausgehend von 1-Chlor-4-nitrobenzol, das homologe 1-Fluor-4-nitrobenzol in Ausbeuten von bis zu 72% erhalten werden [121]. Alternativ zur Aktivierung des aromatischen Ringsystems über die Nitrogruppe wurden vergleichbar gute Ergebnisse bei einer F-für-Cl Substitution an 3,4-Dichlor-benzotrifluorid erreicht [122]. Unter Einwirkung von Kaliumfluorid auf 3,4-Dichlor-benzotrifluorid in 1-Methyl-2-pyrrolidinon (NMP) als Lösungsmittel konnte ein Gemisch der beiden Isomere 3-Chlor-4-fluor-benzotrifluorid und 4-Chlor-3-fluor-benzotrifluorid bei 250°C innerhalb von 24 h in Ausbeuten von bis zu 78% erhalten werden.

Ein Vergleich der Hammet-Konstanten parasubstituierter Aromaten für die $CF_3$-Gruppe (+ 0.54) und für Halogensubstituenten wie Chlor, Brom oder Iod (+ 0.22 bis + 0.24) läßt den Schluß zu, daß auch 1,4-halogensubstituierte Aromaten auf die oben beschriebene Weise fluoriert werden können. Ausgehend von 1,4-Dichlorbenzol konnten in NMP bei 325°C innerhalb von 24h 57% 1-Chlor-4-fluorbenzol erhalten werden [123].

Wie bereits in Tab. 5. ausführlich dargestellt, wurden in der Vergangenheit in Zusammenhang mit $^{18}$F-Markierungen eine Vielzahl aromatischer Verbindungen mit Halogensubstituenten als Abgangsgruppe eingesetzt. Dabei wurde, abweichend von den in der klassischen organischen Fluorchemie eingesetzten Fluorierungsreagenzien, durch den Einsatz von Tetraalkylammoniumsalzen, höheren Alkalimetallcarbonaten sowie Kronen- und Aminopolyethern eine hohe Löslichkeit des [$^{18}$F]Fluorid in organischen Lösungsmitteln erreicht. Gleichzeitig wurde dabei "nacktes" [$^{18}$F]Fluorid als hoch nukleophiles $^{18}$F-Fluorierungsagens durch den Einsatz von DMF, DMAA und DMSO als Lösungsmittel der Reaktion erhalten. Es ist daher nicht überraschend, daß, unter vergleichbaren

Reaktionsbedingungen (DMSO, 160°C, 10-40 min, großer Überschuß von Edukt / n.c.a. [$^{18}$F]Fluorid) und in Gegenwart des unsolvatisierten hoch nukleophilen [$^{18}$F]Fluorid, ausgehend von 4-Bromanilin und Iodbenzol, Verbindungen wie 4-[$^{18}$F]Fluoranilin und [$^{18}$F]Fluorbenzol in radiochemischen Ausbeuten von 10 - 20% synthetisiert werden konnten [61]. Bemerkenswert ist jedoch, daß durch Carbonylfunktionen (CHO und $C_3H_5CO$) aktivierte Halogenaromaten lediglich in radiochemischen Ausbeuten von 1-3% $^{18}$F-fluoriert wurden [65]. In diesem Zusammenhang stellt sich die Frage, ob Dihalogenbenzole wie z.B. 1,4-Dibrombenzol und 1-Brom-4-chlorbenzol geeignete Edukte für die trägerfreie $^{18}$F-Markierung darstellen (Abb. 9.).




R1, R2 = Cl, Br

**Abb. 9.** Darstellung von 1-[$^{18}$F]Fluor-4-halobenzol aus 1,4-Dihalobenzol

In Anlehnung an frühere Arbeiten [124] wurde die nukleophile aromatische $^{18}$F-Markierung mit [$^{18}$F]Fluorid in 1 ml DMSO bei 160°C durchgeführt. Die Aktivierung des Fluoridions wurde dabei über das Kryptat aus Kaliumcarbonat und Kryptofix® 2.2.2 in Konzentrationen von 40-50 mmol/l erreicht. Ausgehend von 15-20 mmol 1,4-Dibrombenzol konnten innerhalb von 15 min 1 ± 0.5% 1-Brom-4-[$^{18}$F]fluorbenzol erhalten werden. Die analoge Markierungsreaktion, ausgehend von 1-Brom-4-chlorbenzol, führte unter gleichen Bedingungen über eine $^{18}$F-für-Br Substitution zu 1.5 ± 0.5% 1-Chlor-4-[$^{18}$F]fluorbenzol. Dabei wurde außer 1-Chlor-4-[$^{18}$F]fluorbenzol kein weiteres organisches $^{18}$F-Markierungsprodukt beobachtet. Es ist daher davon auszugehen, daß es in iodhaltigen Edukten ausschließlich zu einer $^{18}$F-für-I Substitution kommt. Da aber selbst carbonylaktivierte Aromaten lediglich zu radiochemischen Ausbeuten von 1-3% führen [65], wurden zur Darstellung von 1-[$^{18}$F]Fluor-4-halobenzol über 1,4-Dihalobenzolderivate keine weiteren Experimente durchgeführt.

### 3.2.3 Untersuchung der $^{18}$F-für-$NO_2$ Substitution an 1-Halo-4-nitrobenzolderivaten

Wie im vorangegangenen Abschnitt 3.2.2 erwähnt, kann die nukleophile aromatische Substitution an Aromaten durch die aktivierende Nitrogruppe wesentlich verbessert werden. Andererseits ist die Nitrogruppe selbst, bei entsprechend aktivierten Aromaten, auch als hervorragende Abgangsgruppe zur Darstellung von $^{18}$F-markierten aromatischen Verbindungen bekannt (siehe Tab. 5. und [54, 125]). Bisher wurden in der Literatur nur wenige Beispiele beschrieben, in denen nicht oder bestenfalls schwach aktivierte 1-Halo-4-nitroaromaten mit n.c.a. [$^{18}$F]Fluorid zur Reaktion gebracht wurden. In diesen Fällen wurden radiochemische Ausbeuten für 1-[$^{18}$F]Fluor-4-nitrobenzol von 10-30% beschrieben [53]. Ob und in welchem Umfang es auch zu einer $^{18}$F-für-$NO_2$ Substitution kam, ist bisher nicht untersucht worden. Aus diesem Grund wurde anhand von 1-Fluor-, 1-Chlor-, 1-Brom- und 1-Iod-4-nitrobenzol der Anteil von 1-[$^{18}$F]Fluor-4-halo- und 1-[$^{18}$F]Fluor-4-nitrobenzol am Produktgemisch sowie die maximal erreichbaren radiochemischen Ausbeuten an 1-[$^{18}$F]Fluor-4-halobenzol untersucht (Abb. 10).

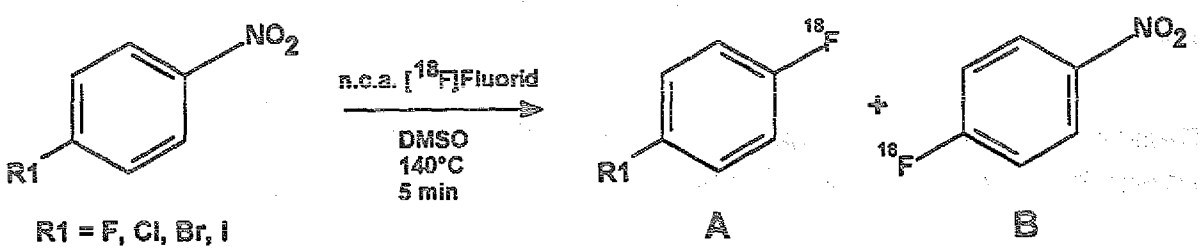



**Abb. 10.** Produktspektrum der $^{18}$F-Fluorierung an 1-Halo-4-nitrobenzol

Die Reaktionen innerhalb dieser Studie wurden in Anlehnung an in der Literatur beschriebene Untersuchungen durchgeführt [54, 64]. Die Nitroverbindungen wurden in Mengen von einigen Milligramm in DMSO gelöst und in Gegenwart des Kryptates $[K\subset 2.2.2]_2CO_3$ bei 80°C mit n.c.a. [$^{18}$F]Fluorid umgesetzt (siehe Experimenteller Teil).

Wie Tab. 8. zeigt, konnte bei der nukleophilen aromatischen Substitutionsreaktion an 1-Halo-4-nitrobenzol in der Hauptsache eine $^{18}$F-für-Halogen Substitution beobachtet werden. Es wurde, analog zu den in der Literatur beschriebenen Beispielen, für die $^{18}$F-für-Br Substitution an 1-Brom-4-nitrobenzol 1-[$^{18}$F]Fluor-4-nitrobenzol in radiochemischen Ausbeuten von etwa 35% erhalten; für die gleiche Reaktion mit den entsprechenden Fluor-, Chlor- und Iod-nitroaromaten wurden erheblich abweichende Ausbeuten beobachtet. Nach den vorliegenden Ergebnissen ist die $^{18}$F-für-Cl Substitutionsreaktion an 1-Chlor-4-nitrobenzol besonders effizient und führt zu radiochemischen Ausbeuten von über 70%. Demgegenüber wird über

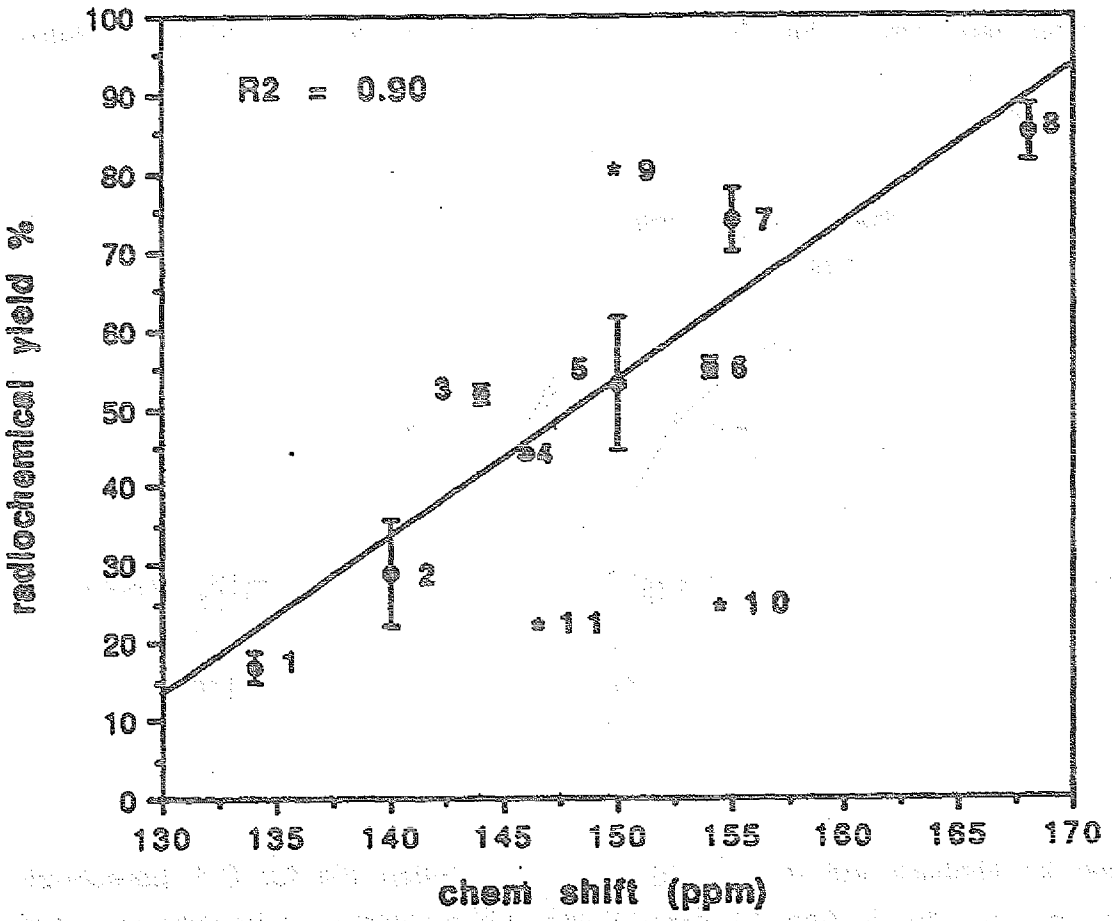
eine $^{18}F$-für-I Substitution an 1-Iod-4-nitrobenzol nur eine radiochemische Ausbeute von etwa 10% für 1-[$^{18}F$]Fluor-4-nitrobenzol erhalten. Die Isotopenaustauschreaktion $^{18}F$-für-$^{19}F$ an aromatischen Verbindungen führt in der Regel zu den größten radiochemischen Ausbeuten. Es ist daher überraschend, daß entgegen der allgemeinen Tendenz 1-[$^{18}F$]Fluor-4-nitrobenzol über die $^{18}F$-für-$^{19}F$ Substitutionsreaktion unter den gegebenen Reaktionsbedingungen nur in radiochemischen Ausbeuten von 47% dargestellt werden kann.
Für 1-[$^{18}F$]Fluor-4-halobenzol liegen die erreichbaren radiochemischen Ausbeuten durch die $^{18}F$-für-$NO_2$ Substitution im Bereich von 0 - 1.5% (Tab. 8.).

Tab. 8. Abhängigkeit der radiochemischen Ausbeuten für 1-[$^{18}F$]Fluor-4-halobenzol (A) und 1-[$^{18}F$]Fluor-4-nitrobenzol (B) vom Halogenatom in para Position

| | RCA [%] | |
|---|---|---|
| Halogen | A ($^{18}F$-für-$NO_2$) | B ($^{18}F$-für-Halogen) |
| Fluor | 1.5 ± 0.5 | 47 ± 1.5 |
| Chlor | 0.5 ± 0.5 | 71 ± 4 |
| Brom | 0.5 ± 0.5 | 36 ± 1 |
| Iod | 0 | 9.7 ± 1 |

Reaktionsbedingungen: [Edukt] = 50-60 mol/l, [K ⊂ 2.2.2]$_2CO_3$ = 80-100 mol/l, 1 ml DMSO, 80°C, 30 min, n.c.a. [$^{18}F$]Fluorid

In der Vergangenheit wurde der Versuch unternommen, die Reaktivität aromatischer Verbindungen gegenüber der nukleophilen Substitution mit n.c.a. [$^{18}F$]Fluorid anhand der chemischen Verschiebung ($\delta^{13}C$) des aromatischen Kohlenstoffatoms, welches die Abgangsgruppe trägt, vorhersagen zu können [126]. Dabei wurden die für die jeweiligen C-Atome der Edukte gemessenen chemischen Verschiebungen gegen die maximal erreichbaren radiochemischen Ausbeuten der Markierungsprodukte aufgetragen (Abb. 11.).



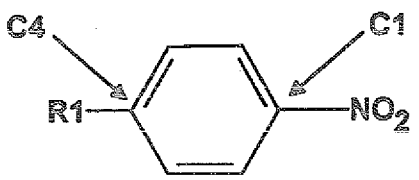

| # | Compound | Radiochemical yield |
|---|---|---|
| 1 | 3-methoxy-2-nitrobenzaldehyde | 16.8 ± 1.9 |
| 2 | 3-methoxy-4-nitrobenzaldehyde | 29 ± 6.9 |
| 3 | 6-nitroveratraldehyde | 52 ± 1.2 |
| 4 | 6-nitropiperonaldehyde | 44 ± .35 |
| 5 | 2-nitrobenzaldehyde | 53 ± 8.6 |
| 6 | 4-nitrobenzaldehyde | 55 ± 1.2 |
| 7 | 2-methoxy-4-nitrobenzaldehyde | 74 ± 4.1 |
| 8 | 4-fluorobenzaldehyde | 85 ± 3.6 |
| 9 | 4-trimethylammoniobenzaldehyde | 82 ± 5.0 |
| 10 | 3-methyl-4-nitrobenzaldehyde | 25 ± 2.8 |
| 11 | 2-nitro-5-methylbenzaldehyde | 23 ± 4.8 |

Abb. 11. Korrelation maximal erreichbarer radiochemischer Ausbeuten mit den $^{13}C$-chemischen Verschiebungen ($\delta^{13}C$) des die Abgangsgruppe tragenden C-Atoms unterschiedlich substituierter Benzaldehyde (aus [126]).

Um prüfen zu können, ob diese in der Literatur beschriebene Korrelation auch auf die Darstellung von 1-[$^{18}F$]Fluor-4-halobenzol ausgehend von 1-Halo-4-nitrobenzol anwendbar ist und die beobachteten radiochemischen Ausbeuten für die 1-

[$^{18}$F]Fluor-4-halobenzolderivate mit den aus Abb. 11. extrapolierbaren Werten übereinstimmen, wurden die $^{13}$C-chemischen Verschiebungen ($\delta^{13}$C) der 1-Halo-4-nitrobenzolderivate nach den in der Literatur beschriebenen Verfahren [127] berechnet (Tab. 9.):

Tab. 9. $^{13}$C-chemische Verschiebungen ($\delta^{13}$C) für die Kohlenstoffatome C-1 und C-4 in 1-Halo-4-nitrobenzolderivaten




| p-Halogen Substituent | C-1 [$\delta^{13}$C in ppm] | C-4 [$\delta^{13}$C in ppm] |
|---|---|---|
| Fluor | 144 | 169.4 |
| Chlor | 146.5 | 140.9 |
| Brom | 146.8 | 128.8 |
| Iod | 147.3 | 100.5 |

Werden im Hinblick auf die $^{18}$F-für-$NO_2$ Substitution die für C-1 berechneten Zahlenwerte mit den in Abb. 11. dargestellten Literaturdaten in Beziehung gesetzt, so sollten für die radiochemischen Ausbeuten der 1-[$^{18}$F]Fluor-4-halobenzolderivate Werte im Bereich von 40-47% zu erwarten sein. Darüber hinaus sollte relativ betrachtet die höchste radiochemische Ausbeute für n.c.a. 1-[$^{18}$F]Fluor-4-iodbenzol gemessen werden.

Abgesehen von den erheblichen Diskrepanzen zwischen den nach diesem Verfahren postulierten und den tatsächlich gemessenen Ausbeuten (Tab. 8 A), wird durch die formulierte Beziehung zwischen $\delta^{13}$C und der radiochemischen Ausbeute (Abb. 11.) der tatsächlich beobachtete Trend der Ausbeuten nicht erklärt.

Der Verlauf abnehmender radiochemischer Ausbeuten für 1-[$^{18}$F]Fluor-4-halobenzol, von 1-Fluor- (1.5%), über 1-Chlor- (0.5%) und 1-Brom- (0.5%) zu 1-Iod-4-nitrobenzol (0%) weist jedoch in die gleiche Richtung wie die Abnahme der Elektronegativitätswerte der einzelnen Halogensubstituenten. Die radiochemische Ausbeute für die $^{18}$F-für-$NO_2$ Substitution an 1-Halo-4-nitrobenzolderivaten ist somit offensichtlich nur eine Funktion des Grades der positiven Polarisierung des aromatischen Kohlenstoffatoms über das die Nitrogruppe gebunden ist.

Es läßt sich somit zusammenfassend feststellen, daß :

- die nukleophile aromatische $^{18}F$-Substitution an 1-Halo-4-nitrobenzol-derivaten hauptsächlich eine $^{18}F$-für-Halogen Substitution zur Folge hat, und demzufolge
- nur Spuren von 1-[$^{18}F$]Fluor-4-halobenzol gebildet werden.
- die von Rengan und Kilbourn formulierte Korrelation zwischen Reaktivität und $^{13}C$-chemischer Verschiebung [126] nicht auf die eingesetzten Nitrovorläufer angewendet werden kann.

### 3.2.4 Untersuchung der $^{18}F$-für-$N(CH_3)_3$ Substitution an 4-Halophenyl-N,N,N-trimethylammoniumsalzen

Wie bereits im einleitenden Teil der vorliegenden Arbeit diskutiert, stellt die Trimethylammoniumgruppe eine der Nitrogruppe in zweifacher Hinsicht überlegene Abgangsgruppe dar. Einerseits besitzt sie aufgrund ihrer hohen Nukleofugie eine größere Abgangswahrscheinlichkeit als die Nitrogruppe [128], andererseits sind die Phenyl-N,N,N-trimethylammoniumsalze und die aus ihnen unter alkalischen Bedingungen gebildeten Dimethylanilinderivate leicht von den $^{18}F$-markierten Zielverbindungen abzutrennen. Beim Einsatz von Nitrovorläufern zur nukleophilen aromatischen $^{18}F$-für-$NO_2$ Substitution besitzen der Nitrovorläufer und das $^{18}F$-markierte Produkt häufig sehr ähnliche Retentionszeiten, wodurch die präparative chromatographische Abtrennung der $^{18}F$-markierten Zielverbindung oft erschwert wird.

Die höhere Nukleofugie der Trimethylammoniumgruppe gegenüber der Nitrogruppe wurde insbesondere durch die vergleichenden Untersuchungen von Angelini, Speranza und Wolf (1985) an einfachen Modellaromaten belegt [62]. Dabei wurde beobachtet, daß die relativen Geschwindigkeitskonstanten für die $^{18}F$-für-$N(CH_3)_3$ Substitution, je nach Reaktionsbedingungen, bei analogen Modellaromaten um Faktoren von 10-100 höher lagen als im Fall der $^{18}F$-für-$NO_2$ Substitutionsreaktion. Darüber hinaus führen die $^{18}F$-für-$N(CH_3)_3$ Substitutionen häufig zu deutlich höheren radiochemischen Ausbeuten der Zielverbindungen als im Fall der $NO_2$-Analoga.

Aufgrund dieser vielversprechenden Ergebnisse früherer Studien an unterschiedlich aktivierten Aromaten mit zum Teil verschiedenen Gegenionen ($A^-$) zur Trimethylammoniumabgangsgruppe wurden eine Reihe von 4-Halophenyl-N,N,N-trimethylammoniumsalzen dargestellt und die Reaktionsparameter für die nukleophile aromatische $^{18}F$-für-$N(CH_3)_3$ Substitution systematisch optimiert (Abb. 12.).

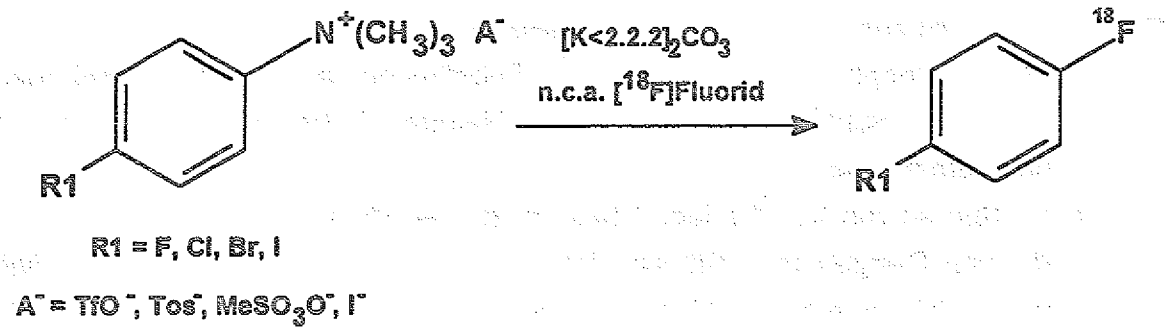



Abb. 12. Synthese von 1-[$^{18}$F]Fluor-4-halobenzolen über eine $^{18}$F-für-N(CH$_3$)$_3$ Substitution an 4-Halophenyl-N,N,N-trimethylammoniumsalzen

**$^{18}$F-Fluorierung in Abwesenheit eines Lösungsmittels**

Die direkte Darstellung von 1-[$^{18}$F]Fluor-halobenzol wurde sowohl in homogener Lösung als auch über die thermische Zersetzung von $^{18}$F-markiertem 4-Bromphenyl-N,N,N-trimethylammonium-fluorid untersucht. Bereits Anfang der 90er Jahre wurde die Darstellung von 4-[$^{18}$F]Fluor-benzaldehyd und 4-[$^{18}$F]Fluor-benzoesäureethylester in Abwesenheit von Anionenaktivatoren wie höheren Alkalimetallcarbonaten, Kronen- und Aminopolyethern unter thermischer Zersetzung beschrieben [117]. Dabei wurde zunächst n.c.a. [$^{18}$F]Fluorid aus wässriger Lösung an einen Aminopyridinium-Anionenaustauscher gebunden und anschließend mit in $CH_3CN/CH_2Cl_2$ gelöstem Phenyl-N,N,N-trimethylammoniumsalz eluiert. Nach azeotroper Trocknung des Eluats wurde dann das Phenyl-N,N,N-trimethylammonium-[$^{18}$F]fluorid 5-30 min auf Temperaturen > 130°C erhitzt, anschließend der Rückstand in HPLC-Eluens aufgenommen und analysiert. Für die beiden oben genannten Verbindungen konnten radiochemische Ausbeuten von über 70% gemessen werden. Da innerhalb dieser Studie Eduktmengen von 20-30 mg eingesetzt wurden, muß das über den Anionenaustauscher gebildete Phenyl-N,N,N-trimethylammonium-[$^{18}$F]fluorid neben einem großen Eduktüberschuß vorgelegen haben.

Im Hinblick auf die Bildung von 1-Brom-4-[$^{18}$F]fluorbenzol wurde die thermische Zersetzungsreaktion an 4-Bromphenyl-N,N,N-trimethylammoniumtriflat untersucht. Hierzu wurde die wässrige [$^{18}$F]Fluoridlösung zusammen mit dem Triflat in Acetonitril azeotrop getrocknet und der feste Rückstand bei Temperaturen im Bereich von 130 und 180°C über einen Zeitraum von 5-30 min in einem geschlossenen Glasgefäß erhitzt. Die HPLC-Analyse des Rückstandes ergab, daß weder in Gegenwart noch in Abwesenheit von [$^{18}$F]Fluoridaktivatoren (Phasentransferkatalysatoren) n.c.a. 1-Brom-4-[$^{18}$F]fluorbenzol gebildet wurde.

**Abhängigkeit vom Lösungsmittel**

Daß die Aktivierung des aromatischen Ringes über den Bromsubstituenten in para-Stellung jedoch ausreichend hoch ist, kann durch die Reaktion in homogener Phase unter Aktivierung des [$^{18}$F]Fluorid mit Kryptofix® [129, 130] in verschiedenen Lösungsmitteln bestätigt werden. Im Gegensatz zur thermischen Zersetzung ergibt die kryptatgestützte $^{18}$F-für-N($CH_3$)$_3$ Substitution an 4-Bromphenyl-N,N,N-trimethylammoniumtriflat in verschiedenen Solventien radiochemische Ausbeuten für n.c.a. 1-Brom-4-[$^{18}$F]fluorbenzol von bis zu 15% (Tab. 10.).

**Tab. 10.** Einfluß des Lösungsmittels auf die radiochemische Ausbeute für 1-Brom-4-[$^{18}$F]fluorbenzol

| Lösungsmittel | RCA [%] | DK | $\mu/(10^{-30}Cm)$ | $pK_{auto}$ | $\delta$[H] |
|---|---|---|---|---|---|
| THF | 0 | - | - | - | 9.1 |
| Brombenzol | 0 | - | - | - | 9.5 |
| Acetonitril | 2 ± 0.5 | 37.5 | 13.7 | > 33.3 | 11.9 |
| HMPT | 3 ± 0.5 | 30.0 | 18.5 | 20.56 | - |
| DMSO | 11 ± 3 | 49.0 | 13.7 | 33.3 | 12.0 |
| DMF | 14 ± 2 | 37.8 | 13.0 | 29.4 | 12.1 |
| DMAA | 14 ± 2 | 36.7 | 12.4 | 23.95 | 10.8 |

Reaktionsbedingungen: [4-Bromphenyl-N,N,N-trimethylammoniumtriflat] 35 mmol/l, [2.2.2] 100 mmol/l, 15 min, 100°C, 500µl Reaktionsvolumen, Molverhältnis 2.2.2/$K_2CO_3$ 2:1, n.c.a. [$^{18}$F]Fluorid

| | |
|---|---|
| DK | Dielektrizitätskonstante [131, 132] |
| $\mu/(10^{-30}$ Cm) | Dipolmoment [133] |
| $pK_{auto} = -\log [K_{auto}/(mol^2 \times l^{-2})]$ | Wert der Autoionisation bei 25°C [133] |
| $\delta$(H) | Löslichkeitsparameter [134] |

In Tetrahydrofuran und Brombenzol konnte keine Bildung von 1-Brom-4-[$^{18}$F]fluorbenzol beobachtet werden. Dagegen wurden in DMSO 11 ± 3%, in DMF und DMAA bei 100°C in Gegenwart von 50 mmol/l [K⊂2.2.2]$_2CO_3$ innerhalb von 15 min radiochemische Ausbeuten von 14% erreicht (Tab. 10.). Andererseits wurden bei gleicher Reaktionsführung in den dipolar aprotischen Lösungsmitteln Acetonitril und HMPT lediglich 2-3% der [$^{18}$F]Fluorid-Aktivität in n.c.a. 1-Brom-4-[$^{18}$F]fluorbenzol eingebaut. Die niedrige Ausbeute in HMPT ist überraschend, da HMPT als potentes Lösungsmittel für nukleophile aromatische Substitutionen bekannt ist [135]. Die Reaktionen in DMSO führten zunächst nur zu kleinen

radiochemischen Ausbeuten von 4-7%. Bei früheren Untersuchungen zur $^{18}F$-für-$N(CH_3)_3$ Substitution (Tab. 5.) wurden in DMSO in der Regel ausgezeichnete radiochemische Ausbeuten erzielt.
Die Gegenüberstellung verschiedener Lösungsmittelparameter mit den gemessenen radiochemischen Ausbeuten (Tab. 10.) laßt im Fall von DMF, DMAA und DMSO keine Interpretation der beobachteten Ausbeuten zu. Vielmehr scheint der Feuchtigkeitsgehalt der Lösungsmittel unterschiedlich groß zu sein. Bekanntlich besitzt die nukleophile aromatische $^{18}F$-Substitutionsreaktion eine hohe Sensitivität gegenüber Feuchtigkeit. Aus diesem Grunde wurden unterschiedliche Methoden zur Trocknung von DMSO, das zuvor wie auch DMF und DMAA in wasserfreier Qualität bezogen und zur Reaktion eingesetzt wurde, angewandt. Unter Einsatz von frisch absolutiertem DMSO zur $^{18}F$-Markierungsreaktion konnten die radiochemischen Ausbeuten für 1-Brom-4-[$^{18}F$]fluorbenzol auf 8-14% gesteigert werden. Da derartige Ausbeuteschwankungen unter Verwendung von DMF und DMAA nicht beobachtet werden konnten, und DMAA einen höheren Siedepunkt aufweist als DMF, wurde für die weiteren Optimierungen DMAA eingesetzt.

**Temperaturabhängigkeit**

Zur Optimierung der Reaktionstemperatur der $^{18}F$-für-$N(CH_3)_3$ Substitutionsreaktion an 4-Bromphenyl-N,N,N-trimethylammoniumtriflat wurde ein Temperaturbereich von 60-150°C untersucht. Dabei wurde zwischen 60 und 140°C eine nahezu kontinuierliche Zunahme der radiochemischen Ausbeute in Abhängigkeit von der Reaktionstemperatur bis hin zu Werten von 42 - 45 % beobachtet. Jenseits von 140°C konnte keine weitere Ausbeutesteigerung gemessen werden, vielmehr verringerten sich die Ausbeuten im Mittel auf 39% bei 150°C bzw. 27% bei 170°C (Abb. 13.).
In Konkurrenz zur $^{18}F$-für-$N(CH_3)_3$ Substitution fällt, vor allem bei höheren Reaktionstemperaturen, eine thermisch induzierte Methylgruppenabspaltung der Abgangsgruppe auf, die prinzipiell zu einer Abnahme der Eduktkonzentration führt. Die innerhalb der Markierungsexperimente eingesetzte Eduktkonzentration lag jedoch weit im Sättigungsbereich der radiochemischen Ausbeute (Reaktionstemperatur 140°C, siehe unten), so daß ein Einfluß der zur $^{18}F$-Markierung konkurrierenden Eduktzersetzung hier keine Rolle spielen kann.

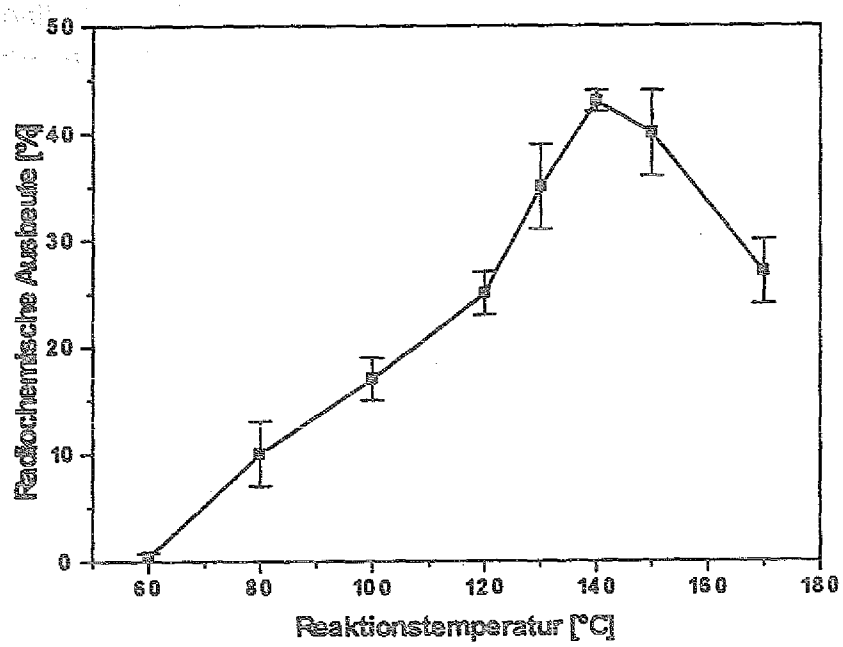



**Abb. 13.** Auftragung der Temperaturabhängigkeit der radiochemischen Ausbeute für 1-Brom-4-[$^{18}$F]fluorbenzol

Reaktionsbedingungen: [4-Bromphenyl-N,N,N-trimethylammoniumtriflat] 35 mmol/l, [2.2.2] 100 mmol/l, 5 min, 500µl DMAA, Molverhältnis 2.2.2/$K_2CO_3$ 2:1, n.c.a. [$^{18}$F]Fluorid

Die im Rahmen dieser Untersuchungen beobachtete Temperaturabhängigkeit der radiochemischen Ausbeute steht in guter Übereinstimmung zu früheren Untersuchungen an analogen Verbindungen [62]. Dabei wurden am Beispiel des 4-Nitrophenyl-N,N,N-trimethylammoniumperchlorat und des entsprechenden 4-Cyanderivates ähnliche Ausbeute-Temperatur Korrelationen gefunden. Die bei diesen Untersuchungen beobachteten absoluten radiochemischen Ausbeuten lagen allerdings, bedingt durch den stärkeren -I Effekt der paraständigen Substituenten, bei Reaktionstemperaturen von 120 °C im Bereich von 90%. Jenseits von 120°C wurden auch in diesen Fällen Abnahmen der radiochemischen Ausbeuten von 91% auf 86% bzw. 76% bei 140°C gemessen.

Zur Prüfung der Frage, ob die Abnahme der radiochemischen Ausbeuten bei höheren Reaktionstemperaturen mit einer Zersetzung des gebildeten n.c.a. 1-Brom-4-[$^{18}$F]fluorbenzol zu [$^{18}$F]Fluorbenzol in Zusammenhang steht, wurde inaktives Fluorbenzol gemeinsam mit den Probenlösungen der Markierungsreaktionen hplc-chromatographisch analysiert. Dabei konnte in keinem Fall ein dem UV-Signal des Fluorbenzol entsprechendes Radioaktivitätssignal beobachtet werden.

**Zeitabhängigkeit der radiochemischen Ausbeute**

Ausgehend von 35 mmol/l Edukt und $[K\subset 2.2.2]_2CO_3$ Kryptat in Konzentrationen von 100 mmol/l, konnten bei der optimalen Reaktionstemperatur von 140°C bereits nach 5 min Reaktionszeit maximale radiochemische Ausbeuten von bis zu 43% erreicht werden (Abb. 14.).

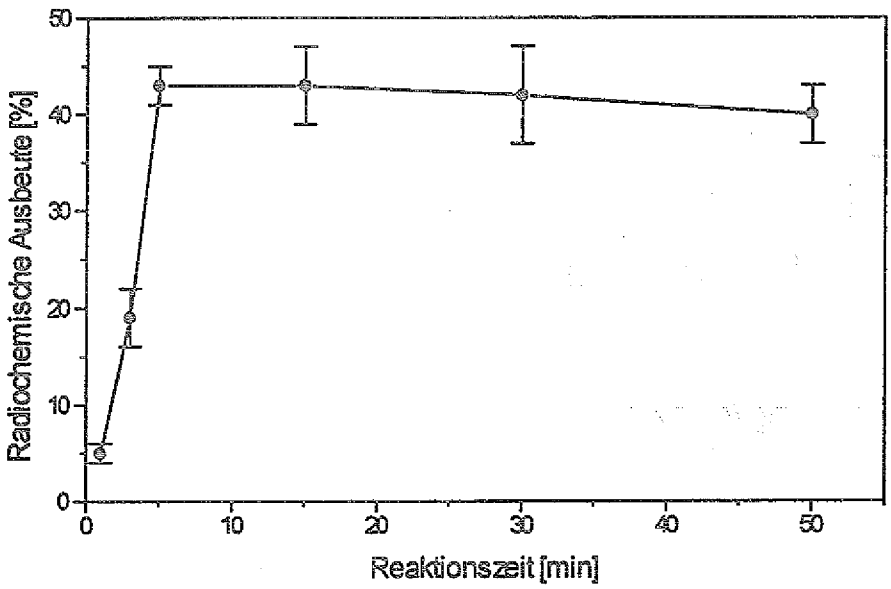



**Abb. 14.** Zeitabhängigkeit der radiochemischen Ausbeuten von 1-Brom-4-[$^{18}$F]fluorbenzol im Temperaturoptimum von 140°C

Reaktionsbedingungen: [4-Bromphenyl-N,N,N-trimethylammoniumtriflat] 35 mmol/l, [2.2.2] 100 mmol/l, 140°C, 500µl DMAA, Molverhältnis 2.2.2/$K_2CO_3$ 2:1, n.c.a. [$^{18}$F]Fluorid

Es zeigt sich somit, daß trotz der relativ geringen Aktivierung des aromatischen Ringes durch den paraständigen Bromsubstituenten (Hammett-Konstante $\sigma_p$= 0.22) n.c.a. 1-Brom-4-[$^{18}$F]fluorbenzol in kurzer Reaktionszeit und vergleichsweise hohen radiochemischen Ausbeuten darstellbar ist. Die Aktivierung zur nukleophilen aromatischen Substitution ist, bezogen auf die Kombination von para Bromsubstituent und Phenyl-N,N,N-trimethylammoniumtriflat, offensichtlich genau so groß wie unter Aktivierung durch eine paraständige Acetyl-Gruppe oder der Kombination para Cyansubstituent und Phenyl-N,N,N-trimethylammoniumperchlorat (Tab. 5.).

**Abhängigkeit vom Phasentransferkatalysator (PTK)**

Neben den Reaktionsparametern Lösungsmittel, Reaktionstemperatur und -zeit, die zu 43 ± 2% radiochemischer Ausbeute für n.c.a. 1-Brom-4-[$^{18}$F]fluorbenzol führten, wurde der Einfluß unterschiedlicher Phasentransfersysteme bzw. Anionenaktivatoren untersucht. Bereits in früheren Studien wurden unter Einfluß verschiedener Aktivatoren zum Teil erhebliche Schwankungen der radiochemischen Ausbeuten ein und desselben $^{18}$F-Markierungsproduktes beobachtet (Tab. 5.). Aus diesem Grund konnte der zur nukleophilen $^{18}$F-für-N($CH_3$)$_3$ Substitution geeignetste Aktivator a priori nicht ausgewählt werden.

Da bekanntermaßen quaternäre Ammoniumverbindungen auch als Anionenaktivatoren bzw. PTK eingesetzt werden, war es besonders interessant zu klären, ob das 4-Bromphenyl-N,N,N-trimethylammoniumkation des Edukts selbst als Aktivator für [$^{18}$F]Fluorid die Reaktion katalysiert. So wurden in den folgenden Untersuchungen zur Abhängigkeit der radiochemischen Ausbeuten für 1-Brom-[$^{18}$F]fluorbenzol vom zugesetzten PTK die bisher optimierten Reaktionsparameter gewählt und Edukt sowie PTK in Konzentrationen von 35 bzw. 50 mmol/l eingesetzt. Die dabei erhaltenen Ergebnisse sind in Tab. 11. zusammengefaßt.

Tab. 11. Abhängigkeit der radiochemischen Ausbeuten für 1-Brom-4-[$^{18}$F]fluorbenzol vom zugesetzten Phasentransferkatalysator

| zugesetzter PTK | RCA [%] | | |
|---|---|---|---|
| | 5 min | 15 min | 30 min |
| ohne PTK | 0 | 0 | 0 |
| Tetra(n-butyl)ammoniumhydroxid | 0 | 0 | 0 |
| Tetra(n-butyl)ammonium-hydrogencarbonat | 17 ± 2 | 16 ± 2 | 14 ± 2 |
| Tetramethylammonium-hydrogencarbonat | 33 ± 6 | 50 ± 4 | 50 ± 3 |
| 2.2.2/$K_2CO_3$ | 43 ± 3 | 41 ± 4 | 40 ± 3 |

Reaktionsbedingungen: [4-Bromphenyl-N,N,N-trimethylammoniumtriflat] 35 mmol/l, [PTK] 50 mmol/l (100 mmol/l bei 2.2.2), 140°C, 500µl DMAA, n.c.a. [$^{18}$F]Fluorid

Untersuchungen in Abwesenheit eines PTK zeigten, daß Phenyl-N,N,N-trimethylammoniumtriflat selbst nicht als Anionenaktivator für [$^{18}$F]Fluorid reagieren kann. Offensichtlich unterliegt in homogener Lösung die Ionenpaarbildung zwischen dem harten und stark basischen Fluoridanion und dem weichen Ammoniumkation der Ionenpaarbildung zwischen dem weichen, wenig basischen Triflatanion und dem Ammoniumkation.

Außer den Kryptaten wurden in Zusammenhang mit der $^{18}F$-für-$N(CH_3)_3$ Substitution an 4-Bromphenyl-N,N,N-trimethylammoniumtriflat auch Tetraalkylammoniumsalze als $^{18}F$-Fluoridaktivatoren untersucht. Neben dem Tetraalkylammoniumkation als eigentlichem $^{18}F$-Fluoridaktivator wurde auch das Anion und damit gekoppelt die Gesamtbasizität der Salze verändert. Die gemessenen radiochemischen Ausbeuten zeigen eine bemerkenswerte Abhängigkeit sowohl vom Anion als auch von der Art des Ammoniumkations. Während in Gegenwart von Tetra-n-butylammoniumhydroxid (TBAH) keine $^{18}F$-Fluorierung zu beobachten war, konnten mit Hilfe von Tetra-n-butyl- sowie Tetramethylammoniumhydrogencarbonat (TBAHC und TMAHC) für n.c.a. 1-Brom-4-[$^{18}F$]fluorbenzol innerhalb von 5 min radiochemische Ausbeuten von 17 bzw. 33% erreicht werden. Es ist leicht einzusehen, daß die beobachteten Differenzen in den radiochemischen Ausbeuten beim Vergleich TBAH vs. TBAHC mit der hohen Basizität des Reaktionsgemisches bei Anwendung des harten, stark basischen und nukleophilen Hydroxidanions in Zusammenhang stehen. Da bekanntermaßen quaternäre Ammoniumverbindungen unter alkalischen Reaktionsbedingungen Alkylgruppen abspalten, kann mit steigender Basizität des Reaktionsgemisches eine Zunahme der Bildung von N,N-Dimethylanilinderivaten erwartet werden. Dies wurde bei der vorliegenden Reaktion auch tatsächlich beobachtet. Mit zunehmender Basizität des Reaktionsgemisches oder bei längeren Reaktionszeiten stieg die hplc-chromatographisch nachweisbare Menge an 4-Brom-N,N-dimethylanilin an, wohingegen das Signal des Edukts völlig aus dem UV-Chromatogramm verschwand. In Gegenwart des stark basischen Hydroxidanions ist die in Konkurrenz zur nukleophilen aromatischen $^{18}F$-Fluorierung ablaufende Inaktivierung der Abgangsgruppe so dominierend, daß die für die Markierungsreaktion notwendige Eduktkonzentration zu schnell verringert wird. Durch die abnehmende Eduktkonzentration ist die erreichbare radiochemische Ausbeute für n.c.a. 1-Brom-[$^{18}F$]fluorbenzol zwangsläufig vermindert.

Der Grund für die geringeren radiochemischen Ausbeuten unter Einfluß von TBAHC im Vergleich zu TMAHC könnte in der Desaktivierung des Tetrabutylammoniumkations (TBA+) bei höheren Reaktionstemperaturen liegen. Da TBA+ über Wasserstoffatome an Kohlenstoffatomen in ß-Stellung zum Aminstickstoff verfügt, das Methylanaloga TMA+ jedoch nicht, ist bei Tetramethylammoniumsalzen eine Hofmann-Eliminierung nicht möglich. Die damit zusammenhängende höhere thermische Stabilität spiegelt sich in deutlich höheren radiochemischen Ausbeuten unter Einfluß von TMA+ wieder. Wie frühere Untersuchungen belegen, ist TMA+ in Verbindung mit Fluorid außerordentlich temperaturstabil und zersetzt sich erst ab etwa 170°C im Vakuum [136].

Hohe radiochemische Ausbeuten für n.c.a. 1-Brom-[$^{18}$F]fluorbenzol von 43 ± 3% bei 5 min Reaktionszeit konnten unter Einsatz des [K⊂2.2.2]$_2$CO$_3$-Kryptates erreicht werden. Im Vergleich mit TMAHC ist bemerkenswert, daß TMAHC bei Reaktionszeiten von 15 min zu deutlich höheren radiochemischen Ausbeuten von 50 ± 3% führt. Entgegen dieser Beobachtung wurden bei Studien der Kinetik der $^{18}$F-für-NO$_2$ Substitution und dem Vergleich der maximal erreichbaren radiochemischen Ausbeuten unter Einfluß von Tetraethylammoniumhydroxid und dem [K⊂2.2.2]$_2$CO$_3$-Kryptat nur sehr kleine Differenzen festgestellt [137].

**Abhängigkeit von der Konzentration des Phasentransferkatalysators**

Nachdem gezeigt werden konnte, daß das [K⊂2.2.2]$_2$CO$_3$-Kryptat neben TMAHC zu den höchsten radiochemischen Ausbeuten für n.c.a. 1-Brom-[$^{18}$F]fluorbenzol führt, wurde die Abhängigkeit der radiochemischen Ausbeute von der Konzentration des [K⊂2.2.2]$_2$CO$_3$-Kryptats untersucht. Dabei lag die Kryptatgrenzkonzentration für radiochemische Ausbeuten von 43 ± 3% bei einem Wert von ~ 90 mmol/l (Abb. 15.). Anhand der gemessenen Mindestkonzentration des Anionenaktivators und der minimal erforderlichen Eduktkonzentration (siehe unten) läßt sich für den Quotienten [K⊂2.2.2]$_2$CO$_3$/Vorläufer ein molares Verhältnis von 4 / 1 berechnen. Dieses molare Verhältnise wurde zwar auch schon in früheren Untersuchungen zur $^{18}$F-für-N(CH$_3$)$_3$ Substitutionsreaktion an Aromaten beobachtet [59], steht jedoch im Gegensatz zu Studien nukleophiler $^{18}$F-für-NO$_2$ Substitutionen an Aromaten und $^{18}$F-Markierungen aliphatischer Verbindungen [137, 138].

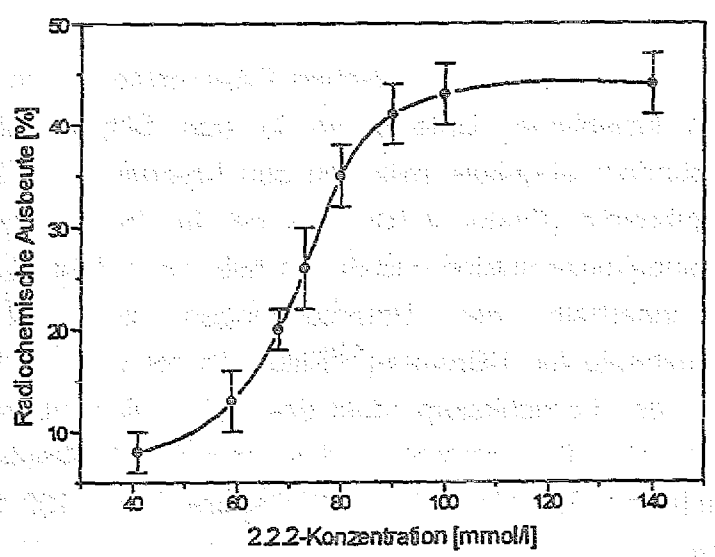



**Abb. 15.** Abhängigkeit der radiochemischen Ausbeute für 1-Brom-4-[$^{18}$F]fluorbenzol von der Kryptofix® 2.2.2-Konzentration im Reaktionsgemisch

Reaktionsbedingungen: [4-Bromphenyl-N,N,N-trimethylammoniumtriflat] 35 mmol/l, 5 min, 140°C, 500µl DMAA, Molverhältnis 2.2.2/K$_2$CO$_3$ 2:1, n.c.a. [$^{18}$F]Fluorid

Im Hinblick auf die verhältnismäßig hohe Kryptatkonzentration in Zusammenhang mit hohen radiochemischen Ausbeuten für 1-Brom-4-[$^{18}$F]fluorbenzol war fraglich, ob die eingesetzte Menge des [K⊂2.2.2]$_2$CO$_3$-Kryptats tatsächlich vollständig in Lösung geht, oder ob die [$^{18}$F]Fluoridaktivität teilweise in einem Bodensatz zurückgehalten wird. Zur Klärung dieser Frage wurden die Sättigungskonzentrationen für Cäsiumchlorid, Tetrabutylammonumbromid, das [K⊂2.2.2]$_2$C$_2$O$_4$-Kryptat sowie das [K⊂2.2.2]$_2$CO$_3$-Kryptat in DMAA, DMF und DMSO bei 140°C bestimmt (Tab. 12.).

Tab. 12. Sättigungskonzentrationen von [$^{18}$F]Fluoridaktivatoren in dipolar aprotischen Lösungsmitteln bei 140°C

| | $Cs^+$ | $TBA^+$ | [K⊂2.2.2] $^+$ | |
|---|---|---|---|---|
| | | | A | B |
| DMAA | 0.143 mmol/l | 0.53 mol/l | 216 mmol/l | 168 mmol/l |
| DMF | 0.457 mmol/l | 1.5 mol/l | 186 mmol/l | 146 mmol/l |
| DMSO | 3.04 mmol/l | 1.5 mol/l | 149 mmol/l | 149 mmol/l |

Bedingungen: 1 ml des jeweiligen Lösungsmittels wurde bis zum Auftreten eines Bodensatzes mit Cäsiumchlorid, Tetrabutylammoniumbromid, dem Kryptat des Kaliumoxalates (A) bzw. dem Kryptat des Kaliumcarbonates (B) versetzt und 1 h bei 140°C gerührt. Nach Absetzen des überschüssigen Salzes wurde aus der überstehenden klaren Lösung eine Probe entnommen, hplc-chromatographisch analysiert und mit Eichmessungen verglichen.

Wie Tab. 12. zeigt, besteht nicht nur zwischen Cäsiumchlorid und den Kryptofix® 2.2.2-Kryptaten ein erheblicher Unterschied in den Sättigungskonzentrationen (Faktor 50-1000), sondern ebenfalls zwischen den Kryptofix® 2.2.2-Kryptaten und Tetrabutylammoniumbromid (Faktor 3-10). Aus der für [K⊂2.2.2]$_2$CO$_3$ in DMAA gemessenen Sättigungskonzentration und den in Abb. 15. aufgetragenen Werten ist ersichtlich, daß innerhalb der Untersuchungen zur Abhängigkeit der radiochemischen Ausbeute für 1-Brom-4-[$^{18}$F]fluorbenzol von der [K⊂2.2.2]$_2$CO$_3$-Kryptatkonzentration das Löslichkeitsprodukt des PTK´s nicht überschritten wurde. Somit wird deutlich, daß die konstante radiochemische Ausbeute für 1-Brom-4-[$^{18}$F]fluorbenzol im [K⊂2.2.2]$_2$CO$_3$-Konzentrationsbereich von 100-140 mmol/l nicht mit einem Überschreiten des Löslichkeitsproduktes für [K⊂2.2.2]$_2$CO$_3$ in Zusammenhang steht.

Aufgrund der beobachteten und in der Literatur beschriebenen Unterschiede bezüglich der zur $^{18}$F-Markierung organischer Verbindungen erforderlichen PTK-

Konzentration erscheint es notwendig, individuell für jeden zu markierenden Vorläufer die optimale PTK-Konzentration zu ermitteln.

**Abhängigkeit von der Eduktkonzentration**

Die Experimente zur Minimierung der Eduktkonzentration sind in erster Linie von praktischem Interesse, da kleinere Konzentrationen der eingesetzten Reagenzien in der Regel eine einfache Abtrennung vom Markierungsprodukt zulassen. Die n.c.a. $^{18}F$-Markierung von 1-Brom-4-fluorbenzol wurde im Konzentrationsbereich 8.5 - 57 mmol/l untersucht, mit dem Ergebnis, daß eine Eduktkonzentration von 22 mmol/l zur maximalen radiochemischen Ausbeute für 1-Brom-4-[$^{18}F$]fluorbenzol von 43 ± 3% führt (Abb. 16.). Aufgrund der in Zusammenhang mit den zugesetzten Phasentransferkatalysatoren (PTK) beobachteten Eduktverlusten (siehe oben), wurde oberhalb von 35 mmol/l eine Steigerung der radiochemischen Ausbeute für n.c.a. 1-Brom-4-[$^{18}F$]fluorbenzol in Abhängigkeit von der Eduktkonzentration erwartet. Da diese Abhängigkeit nicht gemessen wurde, kann der in Konkurrenz zur $^{18}F$-Markierung ablaufende Abbau von 4-Bromphenyl-N,N,N-trimethylammoniumtriflat auf die maximal erreichbaren radiochemischen Ausbeuten keinen Einfluß haben. Unter Berücksichtigung der Ergebnisse in Tab. 11. und 12. wird deutlich, daß die maximal erreichbaren radiochemischen Ausbeuten im wesentlichen von der Löslichkeit und der Stabilität des PTK (TBAHC vs. TMAHC) abhängen.

Im vorliegenden Fall der $^{18}F$-für-$N(CH_3)_3$ Substitution weist das Edukt-Produkt-Paar bei der Reversed-Phase-HPLC-Trennung eine völlig andere Elutionsfolge auf als im Fall der $^{18}F$-für-$NO_2$ Substitution (siehe Experimenteller Teil, Radiohochdruck-flüssigkeitschromatographie). Da der Nitrovorläufer bei den häufig zur Chromatographie eingesetzten RP-18 Phasen unmittelbar vor dem Markierungsprodukt eluiert wird, besitzt die Eduktkonzentration in diesem Fall einen erheblichen Einfluß auf die spätere Reinheit des Markierungsproduktes.

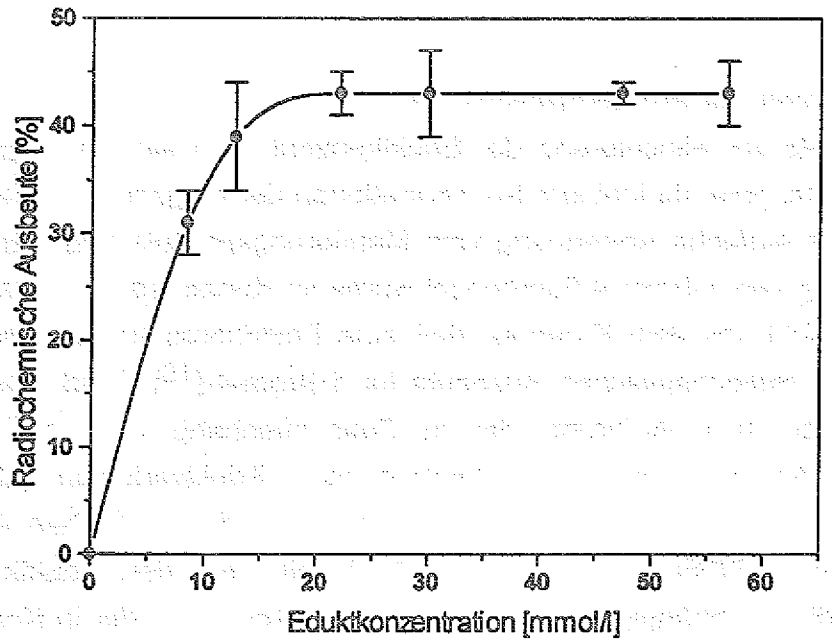



**Abb. 16.** Abhängigkeit der radiochemischen Ausbeute von 1-Brom-4-[$^{18}$F]fluorbenzol von der Eduktkonzentration
Reaktionsbedingungen: [2.2.2] 100 mmol/l, 5 min, 140°C, DMAA, 500µl Reaktionsvolumen, Molverhältnis 2.2.2/$K_2CO_3$ 2:1, n.c.a. [$^{18}$F]Fluorid

**Abhängigkeit von der Fluoridträger-Konzentration**

Ausgehend von n.c.a. [$^{18}$F]Fluorid wurde den Reaktionsgemischen $^{19}$F-Fluorid zugesetzt, um den Einfluß zunehmender Trägermenge, d.h. abnehmender spezifischer Radioaktiviät des [$^{18}$F]Fluorid auf die radiochemische Ausbeute für 1-Brom-4-[$^{18}$F]fluorbenzol zu prüfen. Die daraus resultierende Trägerabhängigkeit der $^{18}$F-für-N($CH_3$)$_3$ Substitutionsreaktion (Abb. 17.) kann in drei Abschnitte unterteilt werden. Zunächst ist, ausgehend von n.c.a. [$^{18}$F]Fluorid, bis zu einem molaren Verhältnis (Fluorid/Edukt) von 0.01 ein linearer Anstieg der radiochemischen Ausbeute auf 75 ± 3% RCA mit abnehmender spezifischer Aktivität zu beobachten. Diese Ausbeutesteigerung wird unter Berücksichtigung möglicher Adsorptionsverluste von n.c.a. [$^{18}$F]Fluorid bei Reaktionen in Glasgefäßen verständlich. Durch Zugabe des $^{19}$F-Fluorids werden freie Fluoridbindungsstellen am Reaktionsgefäß zunehmend abgesättigt. Somit steht mehr freies [$^{18}$F]Fluorid zur Verfügung. Darüber hinaus werden Radioaktivitätsverluste, die durch Nebenreaktionen mit Spuren von Verunreinigungen der Reagenzien und Lösungsmittel stattfinden, mit zunehmendem Trägergehalt vernachlässigbar.

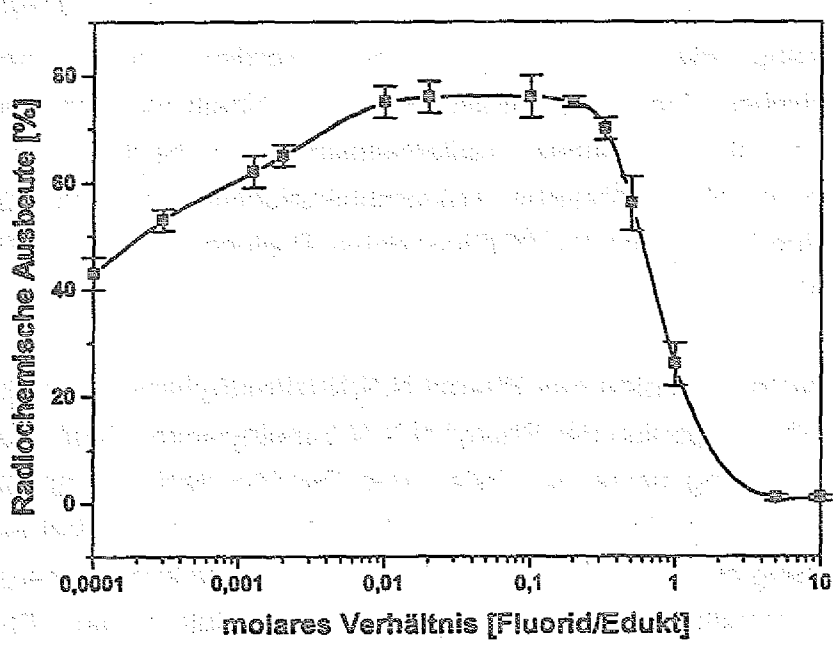



**Abb. 17.** Abhängigkeit der radiochemischen Ausbeute für 1-Brom-4-[$^{18}$F]fluorbenzol vom Stoffmengenverhältnis: n(Fluorid)/n(Edukt)
Reaktionsbedingungen: [4-Bromphenyl-N,N,N-trimethylammoniumtriflat] 35 mmol/l, [2.2.2] 100 mmol/l, 5 min, 140°C, 500µl DMAA, Molverhältnis 2.2.2/$K_2CO_3$ 2:1

Oberhalb eines molaren Fluorid/Edukt-Verhältnisses von 0.01 wird ein Plateau mit einer radiochemischen Ausbeute von 75 ± 3% für 1-Brom-4-[$^{18}$F]fluorbenzol erreicht. Bis zu einem molaren Verhältnis Fluorid/Substrat von 0.2 bleibt die radiochemische Ausbeute unverändert. Molare Verhältnisse oberhalb von 0.2 führen zu einer drastischen Abnahme der 1-Brom-4-[$^{18}$F]fluorbenzol-Ausbeuten auf Werte von 1% bei Quotienten > 5. Diese drastische Änderung der erreichbaren maximalen radiochemischen Ausbeuten kann auf unterschiedliche Einflüsse zurückgeführt werden. Einerseits ändert sich durch die zunehmende Kompetition zwischen $^{18}$F und $^{19}$F um das verfügbare Edukt die Reaktionsordnung von pseudo-erster Ordnung in eine Reaktion zweiter Ordnung. Andererseits reagiert Fluorid auch selbst als Base [139] und steigert somit die Basizität des Reaktionsgemisches mit zunehmender Fluoridkonzentration. Wie bereits bei den Experimenten mit wechselnden PTK's beobachtet wurde, reagiert das Phenyl-N,N,N-trimethylammoniumsalz in Gegenwart starker Basen unter Abspaltung einer Methylgruppe (siehe oben). Es ist daher wahrscheinlich, daß die in Konkurrenz zur $^{18}$F-Markierung ablaufende Methylgruppenabspaltung durch Zugabe von $^{19}$F-Fluoridträger und die damit verbundene Steigerung der Basizität im Reaktionsgemisch erheblich unterstützt wird. Durch die Verringerung der zur

nukleophilen aromatischen Substitution tatsächlich zur Verfügung stehenden Eduktmenge wird die radiochemische Ausbeute an 1-Brom-4-[$^{18}$F]fluorbenzol drastisch herabgesetzt. Dementsprechend werden nur unter Einsatz substöchiometrischer Fluoridkonzentrationen bis zu einem molaren Verhältnis von Fluorid/Edukt = 0.2 maximale radiochemische Ausbeuten für 1-Brom-4-[$^{18}$F]fluorbenzol erhalten. Ähnliche Trägerabhängigkeiten wurden auch bei der nukleophilen Fluorierung von 2-[$^{18}$F]Fluor-deoxy-D-glucose und 4-[$^{18}$F]Fluorprolin beobachtet [140, 141].

**Abhängigkeit vom Gegenion des Phenyl-N,N,N-trimethylammoniumkations**

Im Hinblick auf das Gegenion des Phenyl-N,N,N-trimethylammoniumkations läßt sich feststellen, daß bislang bevorzugt Triflat- und Perchloratsalze eingesetzt wurden, obwohl gerade die Perchloratsalze empfindliche Verbindungen sind und sich ihre Synthese schwierig gestaltet. Beim Vergleich früherer Untersuchungsergebnisse zur nukleophilen aromatischen $^{18}$F-für-N(CH$_3$)$_3$ Substitution an Phenyl-N,N,N-trimethylammoniumtriflaten und -perchloraten mit analogen Substitutionsmustern [61] unterscheiden sich die über die beiden Salze erreichbaren radiochemischen Ausbeuten um den Faktor 1.5 (Tab. 13.).

**Tab. 13.** Einfluß des paraständigen Substituenten und des Gegenions zum Phenyl-N,N,N-trimethylammoniumkation auf die radiochemischen Ausbeuten $^{18}$F-markierter Verbindungen (radiochemische Ausbeuten in %)

| | Gegenionen | | | |
|---|---|---|---|---|
| Parasubstituent | Triflat | Tosylat | Perchlorat | Iodid |
| CN | 86[A] | 66[B] | 42[A] | - |
| CHO | 74[A] | - | 33[A] | - |
| CH$_3$-CO- | 41[A] | - | 35[C] | - |
| C$_3$H$_5$-CO- | - | - | 51[D] | 29[D] |
| Ph-CO- | 80[A] | - | 52[A] | - |

[A] [59] / [B] [46] / [C] [62] / [D] [63]

Wie die Daten in Tab. 13. zeigen, findet man, bezogen auf die radiochemische Ausbeute der $^{18}$F-markierten Zielverbindung, bei Variation des Gegenions und gleicher Substitution am Phenyl-N,N,N-trimethylammoniumkation folgende Abstufung der Reaktivität:

Triflat > Tosylat > Perchlorat > Iodid

Bei eigenen Untersuchungen zur $^{18}F$-Fluorierung von 4-Bromphenyl-N,N,N-trimethylammoniumsalzen wurden im Hinblick auf die in Tab. 13. aufgeführten Reaktivitäten der eingesetzen Phenyl-N,N,N-trimethylammoniumsalze (Triflat, Methylsulfat, Iodid und Tosylat) hiervon abweichende Ergebnisse erhalten (Tab. 14.). Dabei wird zwar der Benzolring im Fall der para-Bromsubstitution weniger stark zur nukleophilen Substitution aktiviert als im Fall der Cyanogruppe oder Methylketogruppe, die Richtung der Aktivierung ist jedoch in allen Fällen die gleiche (Hammett-Konst. $\sigma_p$ -Br = + 0.22; -COMe = +0.50; -CN = 0.65).
Die Anwendung der bisher optimierten Reaktionsbedingungen führte nach 5 min Reaktionszeit zu radiochemischen Ausbeuten, die zu einer Reaktivitätsabstufung :

Triflat > Iodid ~ Methylsulfat > Tosylat

führt.

**Tab. 14.** Einfluß des Gegenions zum Phenyl-N,N,N-trimethylammoniumkation auf die radiochemische Ausbeute von 1-Brom-4-[$^{18}F$]fluorbenzol

| Anion | RCA [%] | Zeit [min] |
|---|---|---|
| Tosylat | 7 ± 1 | 5 |
| | 16 ± 3 | 15 |
| Methylsulfat | 20 ± 4 | 5 |
| Iodid | 23 ± 3 | 5 |
| Triflat | 43 ± 3 | 5 |

Reaktionsbedingungen: [4-Bromphenyl-N,N,N-trimethylammoniumsalze] 35 mmol/l, [2.2.2] 100 mmol/l, 15 min, 140°C, 500µl DMAA, Molverhältnis 2.2.2/$K_2CO_3$ (2 : 1), n.c.a. [$^{18}F$]Fluorid

Die Beobachtungen stehen in guter Übereinstimmung zur Basizität dieser Anionen [142] sowie zur Tendenz der pKa-Werte der korrespondierenden Säuren. Sie fallen in der Richtung:

$$HOTf > HClO_4 \sim HI > HOSO_2OCH_3 > HOTos$$ ab [143-145].

Die Abgangstendenzen der Triflat- und Tosylatgruppe bei direkter aromatischer Substitution sowie die Solvolysetendenzen der 1-Phenylethyl- bzw. Cyclobutylester der Trifluormethansulfon- und 4-Toluolsulfonsäure stehen ebenfalls in Übereinstimmung mit der beobachteten Reaktivitätsabstufung [146].

Die 4-Halophenyl-N,N,N-trimethylammoniumperchlorate wurden nicht dargestellt, da Perchlorsäure eine vergleichbare Säurestärke wie Iodwasserstoffsäure besitzt und daher einen kleineren $pK_a$-Wert als Trifluormethansulfonsäure aufweist. Es konnte somit über die Perchlorate keine Steigerung der radiochemischen Ausbeuten über die durch Triflate erreichten Werte hinaus erwartet werden.
Die Ergebnisse zeigen, daß mit steigender Basizität des Anions die Trimethylammoniumabgangsgruppe zunehmend stabilisiert und somit für die nukleophile Substitution desaktiviert wird.

**Effekt unterschiedlicher Halogensubstituenten in para Position**

Aufgrund erheblicher Unterschiede der Elektronegativität von Halogenen und des damit verbundenen induktiven Effekts auf Aromaten, führt die Variation des Halogens zum Teil zu erheblich unterschiedlichen radiochemischen Ausbeuten (siehe auch Abschnitt 3.2.3). Dies trifft gleichermaßen für die Synthese von n.c.a. 1-[$^{18}$F]Fluor-4-halobenzol über eine $^{18}$F-für-N($CH_3$)$_3$ Substitution an 4-Halophenyl-N,N,N-trimethylammoniumiodiden und -triflaten zu (Tab. 15.).
Anhand der 4-Halophenyl-N,N,N-trimethylammoniumiodide wurde das gesamte Spektrum der para-Halogensubstituenten von Fluor bis Iod variiert und die Auswirkungen auf die radiochemische Ausbeute untersucht. Obwohl für Phenyl-N,N,N-trimethylammoniumtriflate höhere radiochemische Ausbeuten gemessen werden konnten als im Falle der entsprechenden Iodide (siehe oben), erschienen die Untersuchungen der entsprechenden Iodide vorteilhaft, da in diesem Fall die größten relativen Änderungen zu erwarten waren. Dabei wurden die Edukte, ausgehend von den entsprechenden Anilin- oder Dimethylanilinderivaten, mit Methyliodid in Gegenwart von Base permethyliert und in die entsprechenden 4-Halophenyl-N,N,N-trimethylammoniumiodide überführt.
In der Reihe F, Cl, Br und I als paraständige Halogene konnte eine zunehmende radiochemische Ausbeute für die korrespondierenden 1-[$^{18}$F]Fluor-4-halobenzolderivate beobachtet werden (Tab. 15.). Dabei stiegen die radiochemischen Ausbeuten für 1-[$^{18}$F]Fluor-4-halobenzol von 0.5 ± 0.1% (p-F Substitution) auf 53 ± 5% (p-I Substitution) an.

**Tab. 15.** Einfluß des paraständigen Halogens und des Gegenions zum Phenyl-N,N,N-trimethylammoniumkation auf die radiochemische Ausbeute von 1-[$^{18}$F]Fluor-4-halobenzolderivaten

| | Fluor | Chlor | Brom | Iod |
|---|---|---|---|---|
| Iodid | 0.5 ± 0.1 | 13 ± 2 | 25 ± 1 | 53 ± 5 |
| Triflat | - | - | 43 ± 3 | 78 ± 4 |

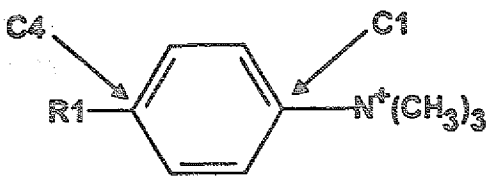
Reaktionsbedingungen: [4-Halophenyl-N,N,N-trimethylammoniumsalz] 35 mmol/l, [2.2.2] 100 mmol/l, 5 min, 140°C, 500µl DMAA, Molverhältnis 2.2.2/$K_2CO_3$ (2 : 1), n.c.a. [$^{18}$F]Fluorid

Zur Bestimmung der maximal möglichen radiochemischen Ausbeuten über diesen Syntheseweg wurde 4-Iodphenyl-N,N,N-trimethylammoniumtriflat unter optimierten Reaktionsbedingungen mit [$^{18}$F]Fluorid umgesetzt. Dabei konnten durch die Aktivierung des Aromaten über den paraständigen Iodsubstituenten in Kombination mit dem Triflatanion zum Phenyl-N,N,N-trimethyammoniumkation radiochemische Ausbeuten von bis zu 78 ± 4% n.c.a. 1-[$^{18}$F]Fluor-4-iodbenzol erreicht werden.
Vergleicht man die Reaktivitätsabstufung der $^{18}$F-für-$NO_2$ Substitution an 1-Halo-4-nitrobenzol (Abschnitt 3.2.3) mit den Werten in Tab. 15., so ist ein entgegengesetzter Trend der Ausbeuten in Abhängigkeit vom paraständigen Halogen zu beobachten. Der Anstieg der radiochemischen Ausbeuten in der Reihe :

p-Fluor < p-Chlor < p-Brom < p-Iod

ist durch den induktiven Effekt aufgrund der hohen Elektronegativitäten der Halogensubstituenten nicht erklärbar. Demgegenüber besteht zwischen den beobachteten radiochemischen Ausbeuten für 1-[$^{18}$F]Fluor-4-halobenzol und den Hammett-Konstanten für Halogensubstituenten in para Position eine gute Korrelation (Tab. 16.). Da die Hammet-Konstanten nicht allein den induktiven Effekt eines Substituenten auf den aromatischen Ring sondern ebenso mesomere Einflüsse berücksichtigen, muß deren Tendenz den Elektronegativitäten entgegengerichtet verlaufen.
Wie auch im Falle der $^{18}$F-für-$NO_2$ Substitution an 1-Halo-4-nitrobenzol wurden für das C-1 Atom des aromatischen Rings das die Trimethylammoniumgruppe trägt, die $^{13}$C-chemischen Verschiebungen rechnerisch ermittelt (Tab. 16.) [127].

Tab. 16. $^{13}C$-chemische Verschiebungen für die Kohlenstoffatome C-1 und C-4 in 4-Halophenyl-N,N,N-trimethylammoniumsalzen und Hammett-Konstanten [147] für Halogensubstituenten in para Position am Aromaten




| R1 | C-1 [$\delta^{13}C$ in ppm] | C-4[$\delta^{13}C$ in ppm] | $\sigma_p$ |
|---|---|---|---|
| F | 143.6 | 165.7 | 0.06 |
| Cl | 146.1 | 137.2 | 0.22 |
| Br | 146.4 | 125.1 | 0.22 |
| I | 146.9 | 96.8 | 0.24 |

Bezogen auf die von Rengan und Kilbourn durchgeführten Untersuchungen zur Beziehung zwischen der $^{13}C$-chemischen Verschiebung und den erreichbaren radiochemischen Ausbeuten [126] zeigt sich, daß mit zunehmendem $\delta^{13}C$ auch eine Zunahme der radiochemischen Ausbeute zu beobachten ist. Dabei sind die Differenzen der Einzelwerte für $\delta^{13}C$ zwischen Chlor-, Brom- und Iod-Substituenten absolut betrachtet nur gering. Bis auf eine Ausnahme wurden in der Studie von Rengan und Kilbourn Aromaten mit Nitroabgangsgruppen eingesetzt. In einem Fall wurde die $^{13}C$-chemische Verschiebung für 4-N,N,N-Trimethylaminobenzaldehyd bestimmt und zusammen mit der gemessenen hohen radiochemischen Ausbeute von über 80% gegen die übrigen Meßwerte aufgetragen (Abb. 11.). Dieses Wertepaar liegt jedoch weit oberhalb der ermittelten Regressionsgeraden. Es besteht daher Grund zu der Annahme, daß die Gerade für Verbindungen mit Trimethylammoniumabgangsgruppen eine andere Steigung besitzt oder ein linearer Zusammenhang in diesem Fall nicht gegeben ist.

Der Trend und die Absolutwerte der gemessenen radiochemischen Ausbeuten für n.c.a. 1-[$^{18}F$]Fluor-4-halobenzol über die $^{18}F$-für-$N(CH_3)_3$ Substitution an 4-Halophenyl-N,N,N-trimethylammoniumsalzen wird somit nicht ausschließlich durch die induktiven und mesomeren Einflüsse des paraständigen Halogensubstituenten bestimmt, sondern in erheblichem Umfang auch durch die Trimethylammoniumabgangsgruppe selbst bzw. den mit dieser Abgangsgruppe in Zusammenhang stehenden Mechanismus der nukleophilen aromatischen Substitution. Wohingegen die $^{18}F$-für-$NO_2$ Substitution ausschließlich über den SNAr-Mechanismus und den damit verbundenen Meisenheimer-Komplex abläuft, sind für die $^{18}F$-für-$N(CH_3)_3$ Substitution grundsätzlich mehrere

Reaktionsmechanismen denkbar. Einerseits der SNAr-Mechanismus, der vor allem bei Reaktionstemperaturen zwischen 60 und 110°C bevorzugt ist; andererseits ein Elektronen-Transfer-Mechanismus, wie er bereits in Zusammenhang mit der Dediazonierungsreaktion zur Synthese von n.c.a. [$^{131}$I]Iod- und [$^{211}$At]Astat-halobenzolderivaten vorgeschlagen wurde [148]. Im Verlauf der Reaktion wird dabei ein Ionenpaar zwischen dem Trimethylammoniumkation und radioaktivem Halogenid ausgebildet. Bei ausreichend hoher thermischer Anregung kommt es innerhalb des Ionenpaares zu einer intramolekularen Elektronentransferreaktion und schließlich zu einer Abspaltung von Trimethylamin unter gleichzeitigem Angriff des [$^{18}$F]Fluorid am Aromaten.
Der SN1-Mechanismus, der über eine Trimethylaminabspaltung zu einem Carbeniumion führt, das in einem zweiten Reaktionsschritt mit [$^{18}$F]Fluorid zur Zielverbindung abreagiert, ist unter n.c.a. Bedingungen von untergeordneter Bedeutung. Aufgrund der extrem kleinen Konzentrationen an [$^{18}$F]Fluorid im Reaktionsgemisch (37-185 Mbq (1-5 mCi) pro Reaktionsansatz ≡ $5.8 \times 10^{-13}$ - $3 \times 10^{-12}$ mol) ist ein Zusammentreffen des Phenylkations und [$^{18}$F]Fluoridanions unwahrscheinlich.

## 3.3 Darstellung und Reaktionen des [$^{18}$F]Fluorarylierungsagens 4-[$^{18}$F]Fluor-phenyllithium

Empfindliche, komplexe und/oder elektronenreiche $^{18}$F-markierte Aromaten werden bisher durch Mehrstufensynthesen über $^{18}$F-fluorierte Zwischenstufen oder prosthetische Gruppen dargestellt. Man kennt heutzutage bereits eine Vielzahl von $^{18}$F-markierten Synthesebausteinen wie substituierte Benzonitrile, Benzaldehyde, Benzophenone und Benzoesäuren (auch Säurechloride), die jedoch alle als Elektrophile innerhalb der sich anschließenden Folgereaktionen zum Einsatz kommen (zur Übersicht siehe [149]). N.c.a. $^{18}$F-markierten aromatischen, metallorganischen Verbindungen kommt somit eine Schlüsselstellung innerhalb der nukleophilen organischen Synthese unter trägerfreien Bedingungen zu. Bislang sind allerdings keine Synthesen bekannt, bei denen solche Zwischenstufen eingesetzt werden.
Eine notwendige Voraussetzung zur Synthese von $^{18}$F-markierten aromatischen, metallorganischen Benzolderivaten stellt die Verfügbarkeit von n.c.a. 1-[$^{18}$F]Fluor-4-halobenzolderivaten dar. Die einstufige Darstellung dieser Verbindungen in hohen radiochemischen Ausbeuten ist in Abschnitt 3.2 ausführlich beschrieben worden. Zur $^{18}$F-Markierung der Zielverbindung p-FHHSiD (Abb. 18) wurden Lithiumorganyle ausgewählt, da diese im Verlauf der Umsetzung mit Ketoverbindungen (Abb. 6,

Variante A+B) oder der Reaktion mit Chlor- oder Methoxysilanderivaten zu p-[$^{18}$F]FHHSiD (Abb. 18) die günstigsten Eigenschaften besitzen.

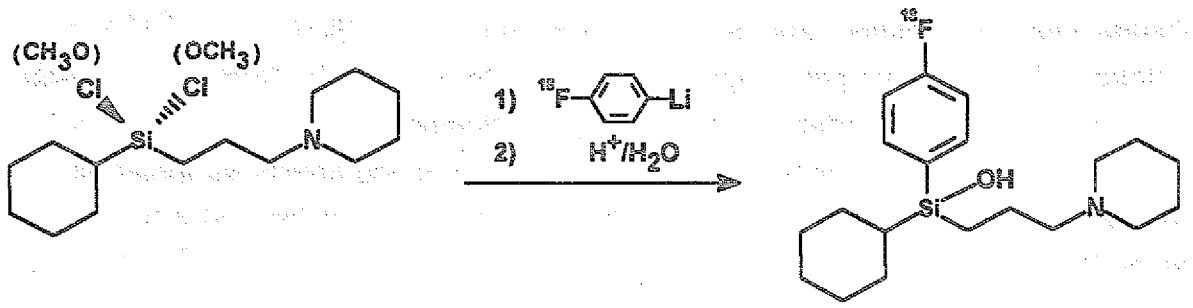



**Abb. 18.** Darstellung von p-[$^{18}$F]FHHSiD über $^{18}$F-Fluorarylierung von Cyclohexyl-3-N-piperidinopropyl-dichlor- oder -dimethoxysilan

Das zur Darstellung von n.c.a. 4-[$^{18}$F]Fluorphenyllithium erforderliche 1-[$^{18}$F]Fluor-4-iodbenzol liegt nach der einstufigen Synthese in dipolar aprotischen Lösungsmitteln (DMF, DMAA oder DMSO) vor (siehe Abschnitt 3.2.3). Neben der gewünschten $^{18}$F-Markierung unterliegt das Edukt (4-Iodphenyl-N,N,N-trimethylammoniumtriflat) unter den alkalischen Reaktionsbedingungen einer Nebenreaktion unter Abbau der Abgangsgruppe, so daß in erheblichem Umfang 4-Iod-N,N-dimethylanilin gebildet wird (vergl. Abschn. 3.2.4.). Die Abtrennung der dipolar aprotischen Lösungsmittel und der Transfer von n.c.a. 1-[$^{18}$F]Fluor-4-iodbenzol in ein geeignetes wasserfreies System zur Darstellung von n.c.a. 4-[$^{18}$F]Fluorphenyllithium stellt vor allem ein technisches Problem dar. Die hplc-chromatographische Abtrennung von 1-[$^{18}$F]Fluor-4-iodbenzol aus dem Reaktionsgemisch ist zwar leicht möglich, allerdings können die quasi trägerfreien Mengen der Verbindungen destillativ nicht ohne weitgehenden Verlust der Aktivität (> 95%) vom HPLC-Eluens abgetrennt werden. Das gleiche gilt für die Extraktion von n.c.a. 1-[$^{18}$F]Fluor-4-iodbenzol aus dem Reaktionsgemisch mit $CHCl_3$ oder Ether.

An Reversed-Phase-Kartuschen SEP-PAK® C-18 konnten jedoch über die Festphasenfixierung sämtliche organische, nicht wasserlösliche Bestandteile des Reaktionsgemisches adsorbtiv gebunden und von den ionischen Reaktionskomponenten abgetrennt werden. Nach Waschen der Reversed-Phase-Kartuschen SEP-PAK® C-18 mit Wasser konnte 1-[$^{18}$F]Fluor-4-iodbenzol mit organischen Lösungsmitteln weitgehend eluiert werden. Dabei führten Diethylether, THF und Dichlormethan zu einer weitgehenden Elution der Radioaktivität unter Coelution des über die thermische Methylgruppenabspaltung gebildeten N,N-Dimethylanilin-Derivates. Über ein Trockenrohr ($K_2CO_3$, $P_4O_{10}$) wurde versucht, das Eluat der Kartusche für die anschließende Umsetzung mit n-Butyllithium

hinreichend zu trocknen. Lediglich im Fall der Elution mit Pentan konnten die Eluate der SEP-PAK® C-18 Kartuschen mit Hilfe von $K_2CO_3$ in ausreichendem Umfang getrocknet werden (vergl. [150]). Bei der anschließenden Transmetallierungsreaktion mit n-Butyllithium konnte jedoch in Gegenwart von 4-Iod-N,N-Dimethylanilin keine Umsetzung von 1-[$^{18}$F]Fluor-4-iodbenzol zu 4-[$^{18}$F]Fluorphenyllithium beobachtet werden.

Alternativ zur hplc-chromatographischen Abtrennung wurde die Separation von 4-Iod-N,N-Dimethylanilin und 1-[$^{18}$F]Fluor-4-iodbenzol durch gasförmiges Austreiben aus dem Reaktionsgemisch mit Hilfe eines Trägergasstromes (Argon oder Helium) und anschließendes Trapping des n.c.a. 1-[$^{18}$F]Fluor-4-iodbenzol in einer Kühlfalle untersucht. Dabei konnten bei einer Temperatur von 120°C und einem Trägergasstrom von 100 ml/min nach 30 min lediglich 2% bis 5% des in Lösung befindlichen 1-[$^{18}$F]Fluor-4-iodbenzol ausgetrieben werden.

Bei Experimenten zur Trocknung des C18-Materials im Anschluß an die Festphasenfixierung mit Hilfe von Argon- oder Heliumgasströmen (50 - 100 ml/min) wurde beobachtet, daß bei höheren Temperaturen (~ 80°C) innerhalb von 15 min über 80% der adsorbierten Radioaktivität ausgetrieben werden. Nach Trocknung des Trägergasstroms über ein Trockenrohr ($P_4O_{10}$) war es möglich, 3.7 - 7.4 MBq (100-200 µCi) n.c.a. 1-[$^{18}$F]Fluor-4-iodbenzol in trockenem Diethylether zu isolieren (das entspricht einer RCA von 10% der eingesetzten $^{18}$F-Aktivität). Die hplc-chromatographische Untersuchung des isolierten 1-[$^{18}$F]Fluor-4-halobenzol führte in Abhängigkeit vom eingesetzten Triflatvorläufer zu unterschiedlichen Ergebnissen. Während bei Synthesen, ausgehend von 4-Bromphenyl-N,N,N-trimethylammoniumtriflat, die getrappte Radioaktivität ausschließlich in Form von n.c.a. 1-[$^{18}$F]Fluor-4-brombenzol vorlag, wurde bei Synthesen ausgehend von 4-Iodphenyl-N,N,N-trimethylammoniumtriflat neben n.c.a. 1-[$^{18}$F]Fluor-4-iodbenzol auch n.c.a. [$^{18}$F]Fluorbenzol gefunden. Der [$^{18}$F]Fluorbenzolanteil an der insgesamt isolierten Radioaktivität belief sich dabei auf ≤ 5 %. Unter Berücksichtigung der geringen Verluste durch diese Nebenreaktion und der wesentlich höheren radiochemischen Ausbeute für 1-[$^{18}$F]Fluor-4-iodbenzol im Verhältnis zu 1-Brom-4-[$^{18}$F]fluorbenzol, wurden die weiteren Untersuchungen zur Synthese und zu Reaktionen von 4-[$^{18}$F]Fluorphenyllithium mit Hilfe von n.c.a. 1-[$^{18}$F]Fluor-4-iodbenzol durchgeführt.

Neben dem oben beschriebenen Verfahren zur Trennung von n.c.a. 1-[$^{18}$F]Fluor-4-iodbenzol und 4-Iod-N,N-dimethylanilin wurde auch eine gaschromatogaphische Trennung der Reaktionskomponenten entwickelt. Im Rahmen dieser GC-Trennung

wurde stets die gesamte Reaktionslösung injiziert und dabei nur etwa 10% der Radioaktivität in Form von 1-[$^{18}$F]Fluor-4-iodbenzol wiedergefunden. Die in Abschnitt 3.2.4 beschriebenen radiochemischen Ausbeuten von bis zu 78 ± 4% für 1-[$^{18}$F]Fluor-4-iodbenzol in der Reaktionslösung konnten bei keiner präparativen gaschromatographischen Trennung von 1-[$^{18}$F]Fluor-4-iodbenzol auch nur annähernd bestätigt werden. Neben 1-[$^{18}$F]Fluor-4-iodbenzol konnte in den Gaschromatogrammen ein Aktivprodukt beobachtet werden, das bereits nach kurzen Retentionszeiten (~ 4 min) eluiert wurde, bei dem es sich jedoch nicht um Fluorbenzol handelte. Der Anteil dieses Aktivproduktes lag in einer Größenordnung von etwa 80% der insgesamt wiedergefundenen Radioaktivität.
Analog zu früheren Beobachtungen bei Reaktionen mit Phenyl-N,N,N-trimethylammoniumtriflaten [151, 152] konnte bei den unter 3.2.4 beschriebenen Experimenten nach Öffnen der Reaktionsgefäße ein Verlust von Radioaktivität in gasförmigem Zustand in einer Größenordnung von 50-60% festgestellt werden. Systematische Untersuchungen ergaben, daß es in Abhängigkeit vom Substitutionsmuster des Aromaten zu einer Abstraktion einer Methylgruppe der Trimethylammoniumabgangsgruppe durch [$^{18}$F]Fluorid unter Bildung von [$^{18}$F]Methylfluorid kommt [153]. In besonderem Maße wird dabei der Verlust von [$^{18}$F]Fluorid durch orthoständige Carbonylgruppen begünstigt (in Einzelfällen ist diese Reaktion sogar zur präparativen Darstellung von [$^{18}$F]Methylfluorid geeignet [154]). Zwar ist im vorliegenden Fall die Aktivierung durch orthoständige Carbonylgruppen in den 4-Halophenyl-N,N,N-trimethylammoniumsalzen nicht gegeben; es besteht jedoch aufgrund der Reaktionsbedingungen (T ~ 140°C) eine Tendenz zur $CH_3$-Eliminierung (siehe oben), die in der Folge zur Bildung von n.c.a. [$^{18}$F]Methylfluorid führt. Das im Reaktionsgemisch befindliche radioaktive [$^{18}$F]Fluorid verteilt sich somit auf das n.c.a. [$^{18}$F]Methylfluorid (70-80%), das n.c.a. 1-[$^{18}$F]Fluor-4-iodbenzol (15-23%) und nicht umgesetztes [$^{18}$F]Fluorid (5-7.5%).

Das in Diethylether gelöste Aktivprodukt wurde zur Darstellung von 4-[$^{18}$F]Fluorphenyllithium bei Raumtemperatur mit n-Butyllithium innerhalb von 15 min umgesetzt. Zum Nachweis von 4-[$^{18}$F]Fluorphenyllithium wurde das Reaktionsgemisch mit 1 ml Wasser oder wässriger 1N Salzsäure versetzt. Bei der hplc-chromatographischen Analyse des Reaktionsgemisches wurde n.c.a. [$^{18}$F]Fluorbenzol als einziges Aktivprodukt der Hydrolysereaktion identifiziert. Die Hydrolysereaktion stellt allerdings keinen zweifelsfreien Beweis für die intermediäre Bildung von 4-[$^{18}$F]Fluorphenyllithium dar, da bereits in den gasförmigen Extrakten der Reversed-Phase-Kartuschen SEP-PAK® C18 neben 1-[$^{18}$F]Fluor-4-iodbenzol auch [$^{18}$F]Fluorbenzol nachgewiesen werden konnte (siehe oben). Das auf der Kartusche fixierte 1-[$^{18}$F]Fluor-4-iodbenzol scheint somit in geringem Umfang einer

Hydro-deiodierung [154, 155] zu unterliegen, wobei völlig offen ist, auf welchem Wege die Wasserstoffübertragung zustande kommt.
Die entgegengerichtet verlaufende Iodo-dehydrogenierung bzw. Dehydro-iodierung [156] über Interhalogenverbindungen in saurer Lösung ist eine in der präparativen Chemie bekannte Reaktion zur Darstellung von Halogenaromaten. Es wäre daher vorstellbar, daß quasi trägerfreies 1-[$^{18}$F]Fluor-4-iodbenzol sich in HCl-saurer Lösung über Iodmonochlorid in [$^{18}$F]Fluorbenzol umwandelt. Diese Möglichkeiten sind auf einer C-18 Kartusche jedoch nicht gegeben. Da die Kartuschen beim gasförmigen Austreiben des 1-[$^{18}$F]Fluor-4-iodbenzol auf 80°C aufgeheizt wurden, ist eine homolytische Iodabspaltung vom Aromaten denkbar. Dem aus einer solchen Homolysereaktion hervorgehenden Phenyiradikal stehen als Reaktionspartner auf der Kartusche adsorptiv gebundenes Wasser und freie Silanolgruppen zur Verfügung, von denen, ebenfalls unter homolytischer Spaltung, ein Wasserstoffatom abstrahiert werden kann, unter formaler Bildung von HIO oder I-O-Si- auf der Kieselgelmatrix der C-18 Kartusche.
Zur Aufklärung des Bildungsmechanismus von [$^{18}$F]Fluorbenzol, insbesondere im Rahmen der Hydrolysereaktion im Anschluß an die Transmetallierung, wurde das Verhalten des isolierten n.c.a. 1-[$^{18}$F]Fluor-4-iodbenzol gegenüber wässriger 1N Salzsäure untersucht. Unter Rühren und Erhitzen unter Rückfluß konnte innerhalb von 15 min eine vollständige Umwandlung des n.c.a. 1-[$^{18}$F]Fluor-4-iodbenzol in [$^{18}$F]Fluorbenzol, wahrscheinlich über Iodmonochlorid, beobachtet werden. Als Prototyp nicht aktivierter Aromaten kann Fluorbenzol prinzipiell durch unterschiedliche Methoden mit Fluor-18 markiert werden. Erfolgreich war in diesem Zusammenhang die elektrophile aromatische Substitution an Arylsilanen (15-20% RCA) [157] und Arylpentafluorosilikaten (13-20% RCA) [158], die Fluorierung von Phenylmagnesiumbromid mit N-[$^{18}$F]Fluorolactamen (8-20% RCA) [159] sowie die nukleophile aromatische F-für-Cl Substitution an 4-Chlor-1-nitrobenzol. Letztere führte über die Reduktion der Nitrogruppe, Diazotierung und Diazoniumspaltung zum [$^{18}$F]Fluorbenzol (53% RCA) [60]. Die im Verlauf der Synthese von 4-[$^{18}$F]Fluorphenyllithium beobachtete Hydro-deiodierung ist somit ein direktes und effizientes Verfahren zur Darstellung von n.c.a. [$^{18}$F]Fluorbenzol und eventuell auch von alkylsubstituierten $^{18}$F-markierten Aromaten durch halogenaktivierte $^{18}$F-für-$N(CH_3)_3$ Substitution an 4-Halophenyl-N,N,N-trimethyammoniumsalzen mit anschließender reduktiver Halogenabspaltung.
Die Ergebnisse belegen, daß die saure Hydrolyse keine geeignete Reaktion zum zweifelsfreien Nachweis der intermediären Bildung von 4-[$^{18}$F]Fluorphenyllithium darstellt. Da 4-[$^{18}$F]Fluorphenyllithium aber ein geeignetes Synthon ist, um eine Vielzahl verschiedener $^{18}$F-fluorarylierter Verbindungen herzustellen (Abb. 19.), wurden die Reaktionen von 4-[$^{18}$F]Fluorphenyllithium zu 1-Alkyl-4-[$^{18}$F]fluorbenzol,

[$^{18}$F]Ketonen und $^{18}$F-markierten tertiären Alkoholen ausgewählt, um die intermediäre Bildung des $^{18}$F-Fluorarylierungsagens nachweisen zu können.

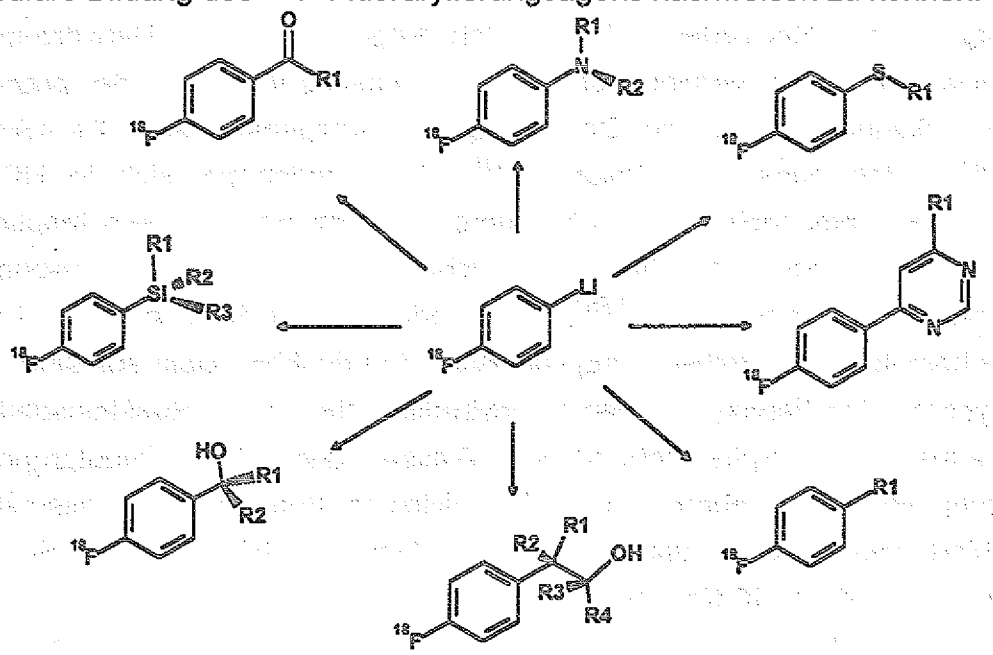


**Abb. 19.** Spektrum möglicher $^{18}$F-Fluorarylierungsreaktionen, ausgehend von 4-[$^{18}$F]Fluorphenyllithium

Das in Diethylether aufgenommene 4-[$^{18}$F]Fluorphenyllithium wurde bei Raumtemperatur mit Methyliodid, Carbonsäurechloriden sowie Aceton umgesetzt (Abb. 20.). Nach 30 min Reaktionszeit wurden Proben der Reaktionsgemische entnommen und hplc-chromatographisch analysiert.

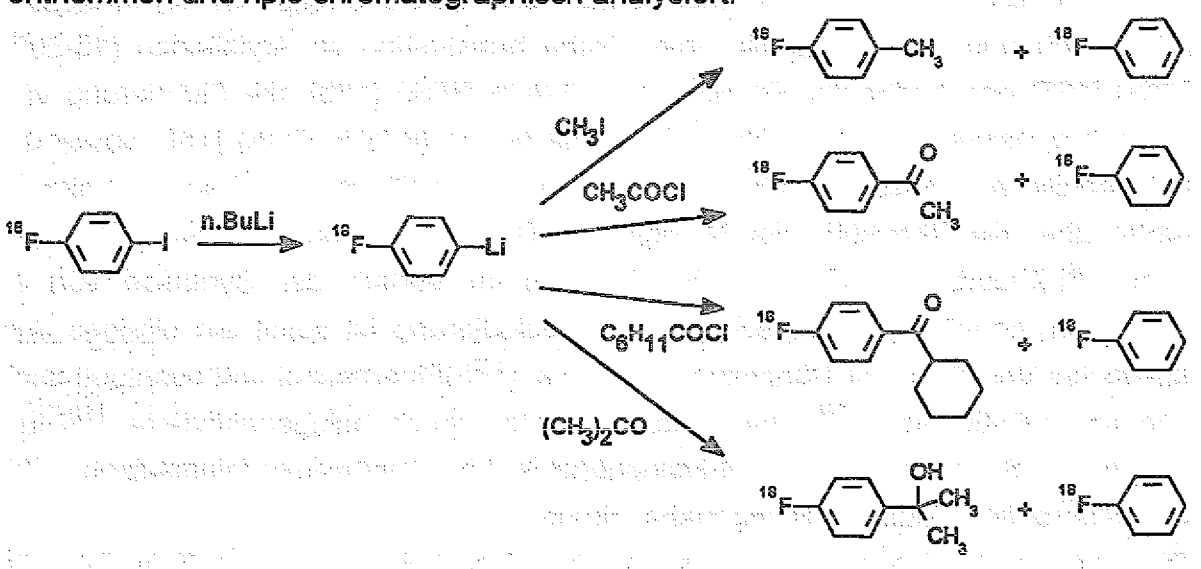



**Abb. 20.** Modellreaktionen zum Nachweis der intermediären Bildung von n.c.a. 4-[$^{18}$F]Fluorphenyllithium

Reaktionsbedingungen: 2 ml Ether, 50µl Carbonsäurechlorid, Methyliodid oder Aceton (0.4-0.7 mmol), 500µl 1.6 M n-Butyllithium in n-Hexan, 30 min, 20°C, n.c.a. 1-[$^{18}$F]Fluor-4-iodbenzol

Die hplc-chromatographischen Analysen der Reaktionsgemische führte zu folgenden radiochemischen Ausbeuten der $^{18}F$-markierten Modellverbindungen :

- 20 ± 5% für **4-[$^{18}$F]Fluoracetophenon** aus der Reaktion von 4-[$^{18}$F]Fluorphenyllithium mit Acetylchlorid.
- 30 ± 5% für **Cyclohexyl-(4-[$^{18}$F]fluorphenyl)-keton** (4-[$^{18}$F]CFPK) aus der Reaktion von 4-[$^{18}$F]Fluorphenyllithium mit Cyclohexancarbonsäurechlorid.
- 30 ± 3% für **4-[$^{18}$F]Fluortoluol** aus der Reaktion von 4-[$^{18}$F]Fluorphenyllithium mit Methyliodid.
- 10 ± 2% für **2-(4-[$^{18}$F]Fluorphenyl)-2-propanol** aus der Reaktion von 4-[$^{18}$F]Fluorphenyllithium mit Aceton.

*(Die angegebenen radiochemischen Ausbeuten sind bezogen auf die zur Reaktion eingesetzte Radioaktivität in Form von n.c.a. 1-[$^{18}$F]Fluor-4-iodbenzol.)*

Anhand dieser Modellverbindungen konnte die intermediäre Bildung von 4-[$^{18}$F]Fluorphenyllithium eindeutig nachgewiesen werden. Neben $^{18}F$-markierten Ketonen sind somit auf direktem Wege n.c.a. 1-Alkyl-4-[$^{18}$F]fluorbenzolderivate über die Reaktion von 4-[$^{18}$F]Fluorphenyllithium mit Alkylhalogeniden zugänglich. Da die Nukleofugie der $N(CH_3)_3$-Gruppe in para Stellung von Alkylgruppen herabgesetzt wird, ist 1-Alkyl-4-[$^{18}$F]fluorbenzol über die direkte nukleophile Fluorierung nicht zugänglich (vergl. 3.4). Lediglich bei Aktivierung des aromatischen Ringes mit Hilfe einer Aldehydgruppe in ortho Position zur Abgangsgruppe können Alkylaromaten zur $^{18}F$-Fluorierung aktiviert und durch katalytische Decarbonylierung im Anschluß an die Fluorierung dargestellt werden [160]. Das Molekül unterliegt jedoch während der Decarbonylierung relativ drastischen Reaktionsbedingungen [161], so daß abhängig von den funktionellen Gruppen diese Methode nicht immer anwendbar ist. Cyclohexyl-(4-[$^{18}$F]fluorphenyl)-keton (4-[$^{18}$F]CFPK), das ausgehend von 4-[$^{18}$F]Fluorphenyllithium durch die Reaktion mit Cyclohexancarbonsäurechlorid dargestellt werden konnte, ist als ein potentieller Vorläufer zur Synthese von p-[$^{18}$F]FHHD interessant (Abb. 6., Variante A). In einer sich anschließenden Grignardreaktion mit 3-N-Piperidino-propylmagnesiumchlorid kann p-[$^{18}$F]FHHD als Racemat dargestellt werden. Die gesamte Markierungsreaktion umfaßt 4 Synthesestufen (Darstellung von 1-[$^{18}$F]Fluor-4-iodbenzol, 4-[$^{18}$F]Fluorphenyllithium, 4-[$^{18}$F]CFPK und von p-[$^{18}$F]FHHD). Zwar ist über diesen Syntheseweg p-[$^{18}$F]FHHD grundsätzlich darstellbar; die Einführung des Radionuklids innerhalb der ersten Stufe einer Radiosynthese mit kurzlebigen Nukliden scheint jedoch aus naheliegenden Gründen nicht zweckmäßig. In Abschnitt

3.5 wird gezeigt, daß die Synthese von 4-[$^{18}$F]CFPK bequemer und in höheren Ausbeuten über eine direkte nukleophile Substitution möglich ist.

Während $^{18}$F-markierte Ketone relativ einfach durch die direkte $^{18}$F-für-$NO_2$ bzw. eine $^{18}$F-für-$N(CH_3)_3$ Substitution dargestellt werden können [162], sind $^{18}$F-markierte tertiäre Alkohole wie auch $^{18}$F-markierte Alkylaromaten nicht auf direktem Weg zugänglich. Durch die Modellreaktion von 4-[$^{18}$F]Fluorphenyllithium mit Aceton konnte gezeigt werden, daß tertiäre $^{18}$F-markierte Alkohole über die $^{18}$F-Fluorarylierung grundsätzlich darstellbar sind. Es besteht somit prinzipiell die Möglichkeit, p-[$^{18}$F]FHHD auch über die Reaktion von 4-[$^{18}$F]Fluorphenyllithium mit Cyclohexyl-3-N-piperidinopropylketon (Abb. 6., Variante D) zu synthetisieren. Allerdings führt die präparative Darstellung von 4-[$^{18}$F]Fluorphenyllithium auch nach einer Vielzahl verfahrenstechnischer Optimierungen, ausgehend von 5 mCi [$^{18}$F]Fluorid, lediglich zu 100-200 µCi des $^{18}$F-Fluorarylierungsreagenzes. Zur tierexperimentellen Untersuchung der Biodistribution von p-[$^{18}$F]FHHD sind jedoch mindestens 37 Mbq (1 mCi) 4-[$^{18}$F]Fluorphenyllithium erforderlich, da die $^{18}$F-Fluorarylierung einer entsprechenden Ketozwischenstufe zum Racemat des p-[$^{18}$F]FHHD führt. Dieses racemische p-[$^{18}$F]FHHD muß im Anschluß an die $^{18}$F-Markierung noch einer hplc-chromatographischen Enantiomerentrennung unterzogen werden, da die einzelnen enantiomeren Formen des p-[$^{18}$F]FHHD und p-[$^{18}$F]FHHSiD unterschiedliche Affinitäten zu den mAchR-Subtypen aufweisen (siehe 1.5). Eine chirale HPLC-Trennung führt jedoch wiederum zu einem 50% igen Aktivitätsverlust.
Gleiches gilt für die bisher nicht realisierte Synthese von p-[$^{18}$F]FHHSiD über $^{18}$F-Fluorarylierung (Abb. 18.). Somit gilt allgemein, daß die über diese Markierungsmethode darstellbaren Aktivitätsmengen nicht zur tierexperimentellen Untersuchung der Biodistribution beider enantiomerenreiner Verbindungen eingesetzt werden können, da die absolut erreichbaren Ausbeuten der enantiomerenreinen Verbindungen unterhalb der für Tierexperimente erforderlichen Größenordnung liegen.

## 3.4 Studien zur Direktmarkierung von p-[$^{18}$F]FHHD und p-[$^{18}$F]FHHSiD über die $^{18}$F-für-$N(CH_3)_3$ Substitution

Da bisher keine Ergebnisse über die $^{18}$F-für-$N(CH_3)_3$ Substitution an einem geeigneten nichtaktivierten Vorläufer zur Darstellung von p-[$^{18}$F]FHHD und p-[$^{18}$F]FHHSiD über eine direkte Substitution vorliegen und unklar ist, inwieweit Alkylmethoxysilan-Substituenten die $^{18}$F-für-$N(CH_3)_3$ Substitution beeinflussen, wird im folgenden Abschnitt dieser Frage nachgegangen.

Obwohl schlechte Aussichten auf hohe radiochemische Ausbeuten innerhalb der $^{18}F$-Direktmarkierung über die $^{18}F$-für-$N(CH_3)_3$ Substitution an geeigneten Vorläufern bestanden, wurde diese Synthesevariante für p-[$^{18}F$]FHHD und p-[$^{18}F$]FHHSiD untersucht. Grund dafür war insbesondere die Tatsache, daß alle Reaktionen die über ein Keton führen oder an einem prochiralen Alkyl-aryl-dichlor- bzw. -dimethoxy-silan ablaufen, ein Enantiomerengemisch liefern. Daraus folgt, daß in diesen Fällen im Anschluß an die hplc-chromatographische Reinigung des $^{18}F$-markierten Produktes noch eine hplc-chromatographische Enantiomerentrennung durchzuführen wäre. Es liegt daher auf der Hand, daß selbst bei radiochemischen Ausbeuten von nur einigen Prozent, die Direktmarkierung eine relevante Alternativreaktion darstellt.

Die Untersuchungen zur Darstellung von p-[$^{18}F$]FHHD über die direkte $^{18}F$-Markierung eines geeigneten Vorläufers wurden an zwei Modellsubstanzen vorgenommen. Es war zunächst zu klären, ob und in welchem Umfang die nukleophile aromatische $^{18}F$-für-$N(CH_3)_3$ Substitution auch an nicht aktivierten Aromaten abläuft. Als Modellreaktionen zur Darstellung von p-[$^{18}F$]FHHD wurde die Synthese von 4-[$^{18}F$]Fluortoluol und 1-tert.Butyl-4-[$^{18}F$]fluorbenzol ausgehend von 4-Methylphenyl-N,N,N-trimethylammoniumtriflat und 4-tert.Butylphenyl-N,N,N-trimethylammoniumtriflat untersucht (Abb. 21. A). Für die $^{18}F$-für-$N(CH_3)_3$ Substitution an diesen Modellvorläufern wurden die an 4-Bromphenyl-N,N,N-trimethyammoniumtriflat optimierten Reaktionsbedingungen zugrunde gelegt.
Die Studien zur Direktmarkierung von p-FHHSiD mit [$^{18}F$]Fluorid wurden an 1-Cyclohexyl-1-(4-N,N,N-trimethylammoniumphenyl)-3-N-methylpiperidiniumpropyl-silanol-diiodid vorgenommen (Abb. 21.B). Diese Verbindung konnte ausgehend von 1-Cyclohexyl-1-(4-N,N-dimethylaminophenyl)-3-N-piperidinopropyl-silanol mit Methyliodid dargestellt werden. Da dieses N,N-Dimethylanilin-Derivat eine zweite Aminogruppe (im Piperidinring) enthält, werden bei der Reaktion mit Methyliodid beide Stickstoffatome quaternisiert. Da jedoch die anhand von 4-Bromphenyl-N,N,N-trimethylammoniumtriflat optimierten Reaktionsbedingungen angewandt wurden, konnte damit gerechnet werden, daß es im stark basischen Milieu nicht nur zu einer Methylgruppenabspaltung an der Trimethylammoniumabgangsgruppe sondern auch am quaternisierten Piperidinring unter Bildung von p-[$^{18}F$]FHHSiD kommt (siehe 3.2.4). Experimentell nachgewiesen wurde die N-Desmethylierung des quaternisierten Piperidinringes anhand von (4-Fluorphenyl)-3-N-methyl-piperidiniumpropylketon-triflat, das in Abwesenheit von [$^{18}F$]Fluorid unter den Reaktionsbedingungen der nukleophilen aromatischen Substitution nach 15 min und Erhitzen auf 150°C quantitativ zu (4-Fluorphenyl)-3-N-piperidinopropyl-keton umgesetzt wurde.

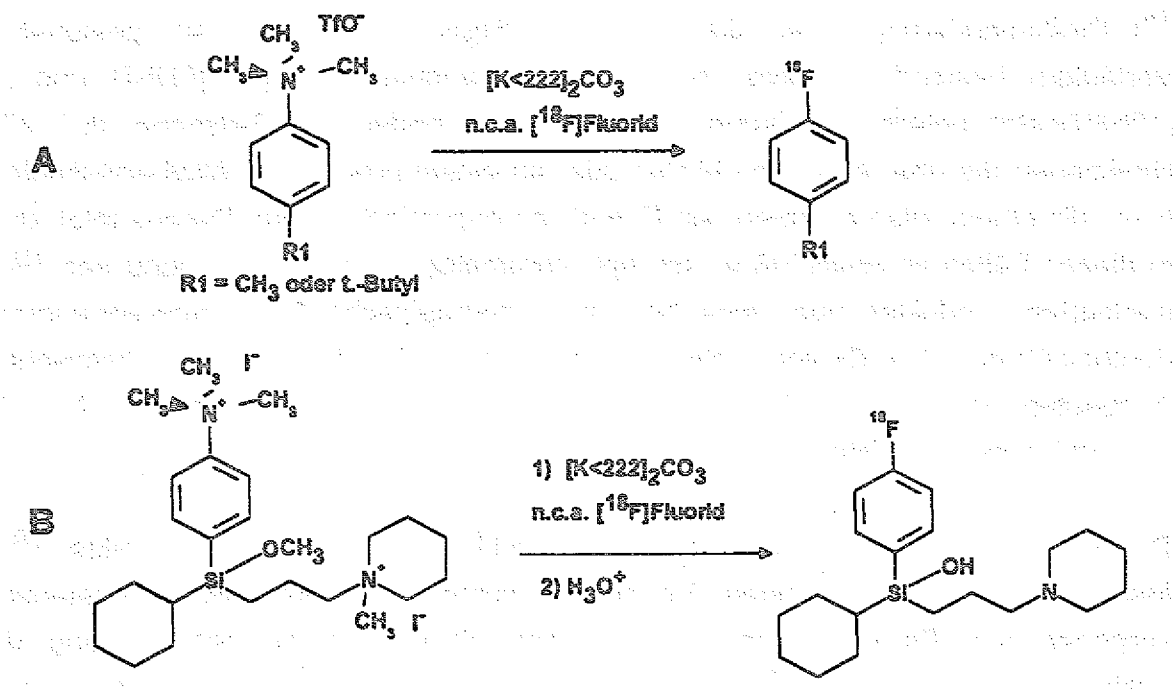



Abb. 21. Versuch der Direktmarkierung von p-[$^{18}$F]FHHD und p-[$^{18}$F]FHHSiD

Zur $^{18}$F-für-N(CH3)3 Substitution an den 4-Alkylphenyl-N,N,N-trimethylammoniumtriflaten wurden 35 mmol/l Edukt mit n.c.a. [$^{18}$F]Fluorid und 50 mmol/l [K⊂2.2.2]$_2$CO$_3$ in 500 µl DMAA bei 140°C innerhalb von 15 min umgesetzt. Zwar war unter den stark basischen Reaktionsbedingungen, wie bereits im Fall der $^{18}$F-für-N(CH3)3 Substitution an 4-Bromphenyl-N,N,N-trimethylammoniumtriflat, eine Methylgruppenabspaltung an der Abgangsgruppe sowie ein $^{18}$F-Aktivitätsverlust (wahrscheinlich in Form von [$^{18}$F]CH$_3$F) festzustellen, jedoch keine $^{18}$F-für-N(CH3)3 Substitution.

Der entsprechende Vorläufer zur Direktmarkierung von p-[$^{18}$F]FHHSiD über die $^{18}$F-für-N(CH3)3 Substitution wurde unter analogen Reaktionsbedingungen sowie bei niedrigeren Reaktionstemperaturen (120 und 100°C) mit n.c.a. [$^{18}$F]Fluorid umgesetzt. Jedoch wurde in keinem der Experimente eine $^{18}$F-für-N(CH3)3 Substitution unter Bildung von p-[$^{18}$F]FHHSiD beobachtet.

Die induktive Desaktivierung des aromatischen Systems sowohl durch Kohlenwasserstoff-Substituenten als auch durch Alkylsilanol Gruppen scheint die nukleophile $^{18}$F-für-N(CH3)3 Substitution völlig zu unterbinden. Demzufolge stellt die $^{18}$F-Fluorarylierung die einzige Alternative zur Synthese von p-[$^{18}$F]FHHSiD dar.

## 3.5 $^{18}$F-Markierung von Cyclohexyl-(4-[$^{18}$F]fluorphenyl)-keton als Vorläufer zur Darstellung von (±) p-[$^{18}$F]FHHD

Alkyl-(4-[$^{18}$F]fluorphenyl)-ketone sind sowohl aufgrund der hohen radiochemischen Ausbeuten, in denen diese Verbindungen dargestellt werden können, als auch durch die vielfältigen synthetischen Möglichkeiten im Anschluß an die Markierungsreaktion von besonderer Bedeutung [152]. Alternativ zu den bisherigen Experimenten zur Darstellung von 4-[$^{18}$F]Fluorphenyllithium und der anschließenden Reaktion mit Cyclohexyl-3-N-piperidinopropylketon (Abb. 6., Variante D) wurde versucht, p-[$^{18}$F]FHHD ausgehend von Cyclohexyl-phenylketonderivaten mit geeigneten Abgangsgruppen über die nukleophile aromatische Substitution mit [$^{18}$F]Fluorid darzustellen (Abb. 6., Variante A). Nicht radioaktives 4-[$^{18}$F]CFPK, das insbesondere als Standard für HPLC-Untersuchungen benötigt wurde, konnte über eine zweistufige Synthese dargestellt werden. Ausgehend von Cyclohexancarbonsäurechlorid wurde durch Reaktion mit Piperidin Cyclohexancarbonsäurepiperidylamid (Abb. 22.) [163, 164] in Ausbeuten von 75% erhalten.

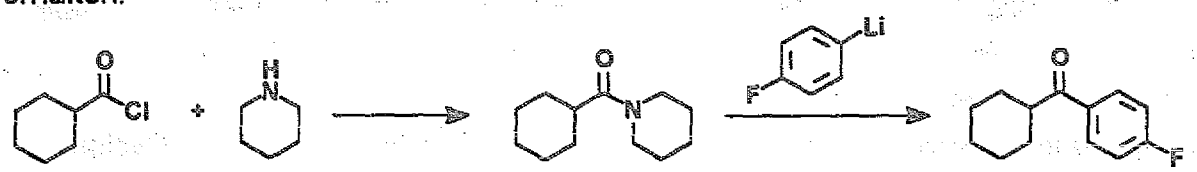



**Abb. 22.** Synthese von Cyclohexyl-(4-fluorphenyl)-keton

Durch Umsetzung dieses Carbonsäureamids mit 4-Fluorphenyllithium konnte auf direktem Wege 4-[$^{18}$F]CFPK synthetisiert werden [165]. Cyclohexyl-(4-nitrophenyl)-keton und Cyclohexyl-(4-N,N,N-trimethylammoniumphenyl)-keton-triflat als Vorläufer zur $^{18}$F-Markierung von 4-CFPK waren auf diesem Wege nicht synthetisierbar. Durch Oxidation von (±) Cyclohexyl-(4-nitrophenyl)-methanol mit Pyridinium-chlorochromat oder $Na_2CrO_4$ in $H_2SO_4$, und alternativ über die Grignardreaktion von 4-Nitro-benzoesäurechlorid mit Cyclohexylmagnesiumchlorid konnte der Vorläufer Cyclohexyl-(4-nitrophenyl)-keton in Ausbeuten von ~ 5 bzw. 20% erhalten werden (Abb. 23.).

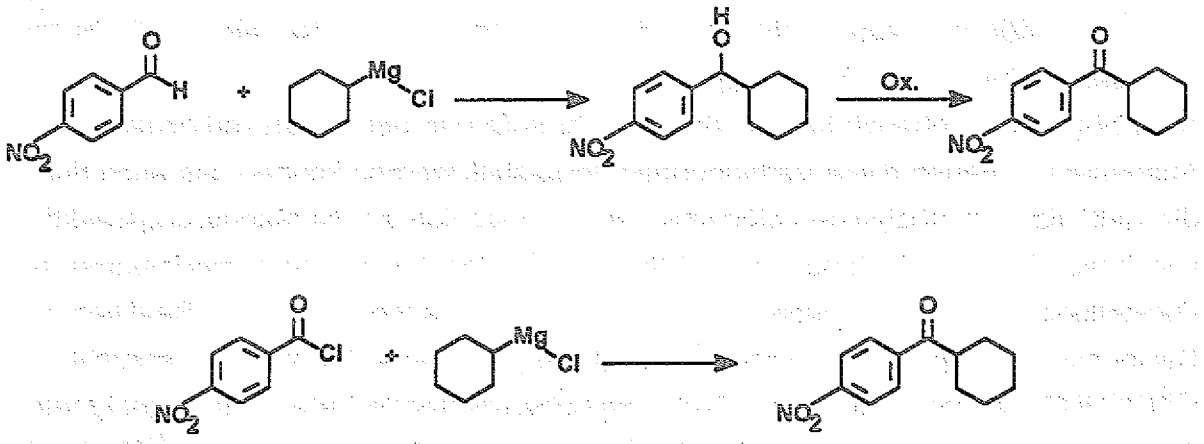



**Abb. 23.** Alternative Synthesen von Cyclohexyl-(4-nitrophenyl)-keton

Sowohl aus der Oxidationsreaktion als auch über die Grignardreaktion wurde das Cyclohexyl-(4-nitrophenyl)-keton in stark verunreinigter Form erhalten. Die Abtrennung von einer Vielzahl nicht identifizierter Nebenprodukte gelang über eine Derivatisierung der Ketogruppe. Das Keton konnte mit Hilfe des Girard-T-Reagenz in ein wasserlösliches Hydrazon überführt und extraktiv von den Verunreinigungen abgetrennt werden.
Ausgehend von 4-N,N-Dimethylamino-benzaldehyd und Cyclohexyl-magnesiumchlorid konnte (±) Cyclohexyl-(4-N,N-dimethylaminophenyl)-methanol in guten Ausbeuten dargestellt werden. Analog zum Nitroderivat wurde der sekundäre Alkohol durch Oxidation mit Pyridinium-chlorochromat oder $Na_2CrO_4$ in $H_2SO_4$ in Cyclohexyl-(4-N,N-dimethylaminophenyl)-keton überführt. Die Trimethyl-ammoniumabgangsgruppe konnte im Anschluß an die Oxidation sowohl durch Methylierung in Dichlormethan durch Trifluormethansulfonsäuremethylester als auch in Ethanol durch Umsetzung mit Methyliodid erhalten werden.

Da 4-Fluorphenyl-carbonyl-Gruppen in einer großen Zahl von Wirkstoffen, wie z.B. Altanserin [166] (5-$HT_2$ Rezeptorligand) oder den Butyrophenon-Neuroleptika [167, 168] vorkommen, ist die Synthese und $^{18}F$-Markierungen von Alkyl-(4-fluorphenyl)-ketonen von besonderer Bedeutung. Im Hinblick auf die $^{18}F$-Markierung von Spiperonderivaten bestand in der Vergangenheit besonderes Interesse an Cyclopropyl-(4-[$^{18}F$]fluorphenyl)-keton [58, 60]. Neben der $^{18}F$-für-$NO_2$ und $^{18}F$-für-$N(CH_3)_3$ Substitution an entsprechenden Vorläufern wurde zur Markierung dieses Ketons auch die $^{18}F$-für-Br Substitution an 4-Bromphenyl-cyclopropylketon untersucht, die zu radiochemischen Ausbeuten von bis zu 80% führte [56]. In früheren Untersuchungen wurden die Reaktionen in DMSO mit 20-70 µmol Edukt, 15-35 µmol $K_2CO_3$ und 30-70 µmol Kryptofix® 2.2.2 bei 150-180°C innerhalb von 15 min und alternativ dem weniger basischen Carbonat-Oxalat-Kryptatsystem

ausgeführt (siehe auch [167]). Ausgehend von diesen Eckdaten wurden für die $^{18}F$-für-$NO_2$ Substitution an Cyclohexyl-(4-nitrophenyl)-keton einige der Reaktionsparameter im Hinblick auf maximale radiochemische Ausbeuten für 4-[$^{18}F$]CFPK optimiert.

**Zeitabhängigkeit der radiochemischen Ausbeute**

Da sich DMSO als Lösungsmittel zur nukleophilen aromatischen $^{18}F$-für-$NO_2$ Substitution bestens bewährt hat, wurde die Zeitabhängigkeit der $^{18}F$-Fluorierung lediglich in DMSO als Solvens durchgeführt. Die maximale radiochemische Ausbeute von 53 ± 3% 4-[$^{18}F$]CFPK wurde nach 15 min erreicht (Abb. 24.). Da die nukleophile aromatische $^{18}F$-für-$NO_2$ Substitution stets nach dem SNAr-Mechanismus abläuft, steht die Kinetik der n.c.a. Markierungsreaktion in guter Übereinstimmung mit Substitutionsreaktionen an analogen Verbindungen (vergl. Abschnitt 3.6).

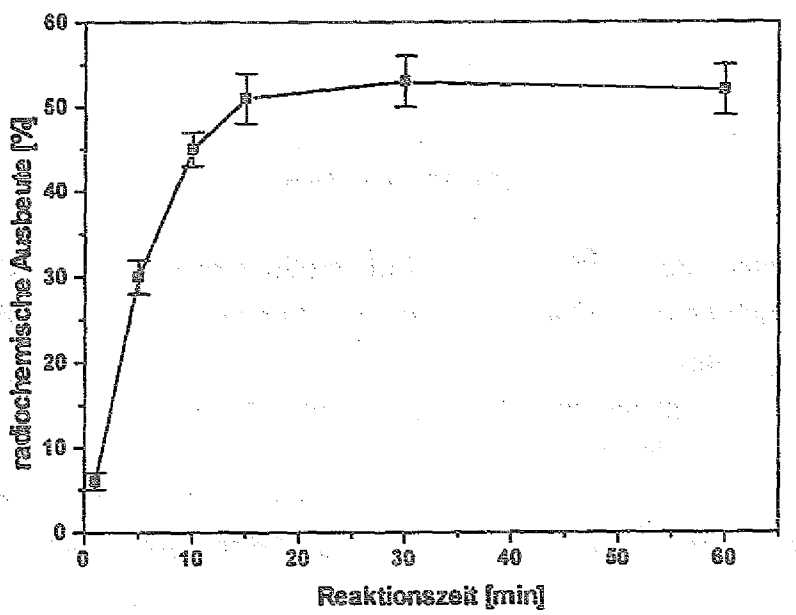



**Abb. 24.** Abhängigkeit der radiochemischen Ausbeuten von Cyclohexyl-(4-[$^{18}F$]fluorphenyl)-keton von der Reaktionszeit

Reaktionsbedingungen: [Cyclohexyl-(4-nitrophenyl)-keton] = 50 mmol/l, [2.2.2] = 50 mmol/l, [$K_2C_2O_4$] = 24.57 mmol/l, [$K_2CO_3$] = 0.43 mmol/l, 500µl DMSO, 150°C, n.c.a. [$^{18}F$]Fluorid

Interessant ist auch der Vergleich der Kinetik der $^{18}F$-für-$NO_2$ Substitution an Cyclohexyl-(4-nitrophenyl)-keton mit der der $^{18}F$-für-$^{19}F$ Substitution an 4-CFPK. Ausgehend von inaktivem 4-CFPK wurde die $^{18}F$-für-$^{19}F$ Substitution (Isotopenaustauschreaktion) bei Fluoridaktivierung mittels Kryptofix®

2.2.2/$K_2C_2O_4$/$K_2CO_3$ und Kryptofix® 2.2.2/$K_2CO_3$ untersucht. Dabei wurde beobachtet, daß die Substitution bei Aktivierung des [$^{18}$F]Fluorid mit Kryptofix® 2.2.2/$K_2CO_3$ (Meßreihe A) im Zeitintervall von 0 - 1 min mit deutlich höherer Reaktionsgeschwindigkeit startet, als bei Aktivierung über Kryptofix® 2.2.2/$K_2C_2O_4$/$K_2CO_3$ (Meßreihe B) (Abb. 25.).

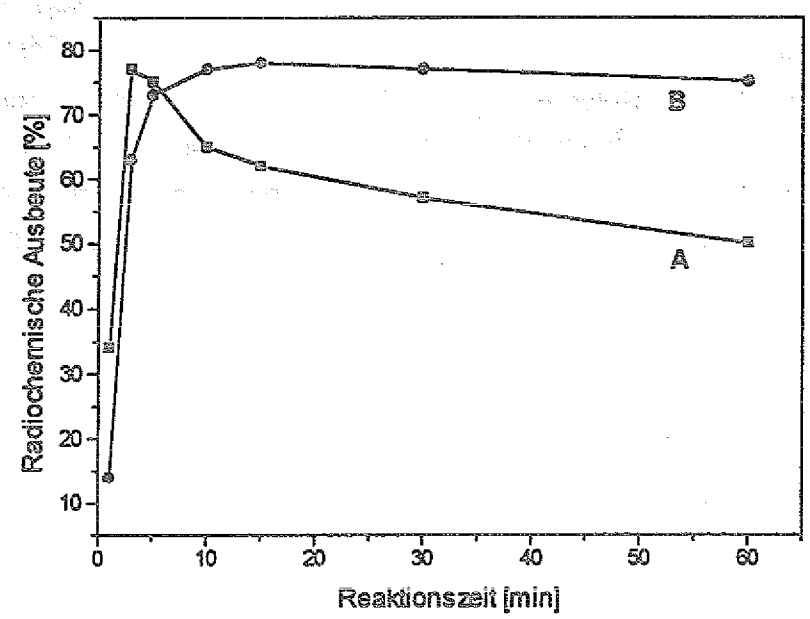



Abb. 25. Kinetik der $^{18}$F-für-$^{19}$F Substitutionsreaktion an Cyclohexyl-(4-fluorphenyl)-keton in Gegenwart von Kryptaten unterschiedlicher Basizität

Reaktionsbedingungen:

■ (Fall A) [Edukt] = 20 mmol/l, [2.2.2] = 50 mmol/l, [$K_2CO_3$] = 25 mmol/l, 1 ml DMSO, 160°C, n.c.a. [$^{18}$F]Fluorid, n = 3

● (Fall B) [Edukt] = 20 mmol/l, [2.2.2] = 50 mmol/l, [$K_2C_2O_4$] = 24,57 mmol/l, [$K_2CO_3$] = 0,43 mmol/l, 1 ml DMSO, 160°C, n.c.a. [$^{18}$F]Fluorid, n = 2

Bereits nach 3 min Reaktionszeit konnten bei Aktivierung des [$^{18}$F]Fluorid über Kryptofix® 2.2.2/$K_2CO_3$ (A) in 1 ml DMSO bei 160°C maximale radiochemische Ausbeuten von 77 ± 3% für 4-[$^{18}$F]CFPK erreicht werden. Im Fall (B) wurden nach 5 min radiochemische Ausbeuten von 75 ± 3% und nach 10 - 15 min die maximale radiochemische Ausbeute von 78 ± 3% erreicht.

Die Untersuchung der Kinetik der $^{18}$F-für-$^{19}$F Substitutionsreaktion an 4-CFPK bei Verwendung verschiedener PTK´s führte zu einer weiteren interessanten Beobachtung. Im Fall der Aktivierung des [$^{18}$F]Fluorid durch Kryptofix® 2.2.2/$K_2C_2O_4$/$K_2CO_3$ konnte nach 15 min Reaktionszeit keine nennenswerte Änderung der radiochemischen Ausbeute für 4-[$^{18}$F]CFPK mit der Reaktionszeit beobachtet werden. Demgegenüber ergaben die Messwerte im Fall der Aktivierung

über Kryptofix® 2.2.2/$K_2CO_3$ im Zeitintervall von 5-10 min eine relativ starke (10%/min), im Zeitintervall von 10-60 min dann eine schwächere Abnahme der radiochemischen Ausbeute (0.3%/min) auf Werte von etwa 50%. Da in den HPLC-Chromatogrammen außer den Signalen für [$^{18}$F]Fluorid- und 4-[$^{18}$F]CFPK keine weiteren Radioaktivitätssignale zu beobachten waren, kann die deutliche Abnahme der radiochemischen Ausbeuten im Fall B entweder durch einen Abbau oder z.B. durch eine Nebenreaktion des $^{18}$F-Markierungsproduktes mit dem Edukt zustande kommen. Bedingt durch den elektronenziehenden Einfluß der Ketogruppe und der hohen Basizität des [K⊂2.2.2]$_2CO_3$ kann das Arylketon enolisieren und das mesomere Carbanion in einer Aldoladdition mit inaktivem 4-CFPK reagieren und somit zu einem dimeren Produkt führen. Hinweise hierfür wurden auch bei der analogen nukleophilen $^{18}$F-Fluorierung von Butyrophenon-Neuroleptika erhalten [168].

**Abhängigkeit vom Phasentransferkatalysator**

Bedingt durch die beobachteten Differenzen der radiochemischen Ausbeuten für 4-[$^{18}$F]CFPK über die $^{18}$F-für-$^{19}$F Substitution unter Einwirkung zweier verschieden basischer PTK´s (siehe oben), wurde auch die $^{18}$F-für-$NO_2$ Substitution in Abhängigkeit der $^{18}$F-Markierung vom PTK untersucht. Auch in diesem Fall wurden sowohl schwächer basische (TMAHC, [K⊂2.2.2]$_2CO_3$/$C_2O_4$) als auch stärker basische Systeme (TBAH und [K⊂2.2.2]$_2CO_3$) im Hinblick auf die radiochemische Ausbeute für 4-[$^{18}$F]CFPK untersucht. Die Ergebnisse zur Abhängigkeit der radiochemischen Ausbeuten vom Anionenaktivator sind in Tab. 17. zusammengestellt.

**Tab. 17.** Abhängigkeit der radiochemischen Ausbeuten für die $^{18}$F-für-$NO_2$ Substitution an Cyclohexyl-(4-nitrophenyl)-keton vom Phasentransferkatalysator

| Anionenaktivator | RCA [%] |
|---|---|
| TMAHC | 5 ± 1 |
| $Cs_2CO_3$ | 8 ± 2 |
| TBAH | 17 ± 3 |
| [K⊂2.2.2]$_2CO_3$/$C_2O_4$ | 52 ± 3 |
| [K⊂2.2.2]$_2CO_3$ | 55 ± 3 |

Reaktionsbedingungen: [Cyclohexyl-(4-nitrophenyl)-keton] = 50 mmol/l, [PTK] = 25 mmol/l, 500µl DMSO, 150°C, 5 min, n.c.a. [$^{18}$F]Fluorid

Bereits auf den ersten Blick fallen die durchweg kleineren Ausbeuten für 4-[$^{18}$F]CFPK (5-25%) in Gegenwart der schwächer basischen PTK´s $Cs_2CO_3$ und TMAHC auf. Dagegen führte die $^{18}$F-für-$NO_2$ Substitution an Cyclohexyl-(4-nitrophenyl)-keton in Gegenwart des Kaliumcarbonat/Kaliumoxalat-Kryptats ([K⊂2.2.2]$_2CO_3/C_2O_4$) und des stärker basischen Kaliumcarbonat-Kryptats ([K⊂2.2.2]$_2CO_3$) zu radiochemischen Ausbeuten von bis zu 55 ± 3%. Erstaunlich sind in diesem Zusammenhang die kleinen Ausbeuten bei Einsatz des stark basischen TBAH, das lediglich zu Ausbeuten von maximal 17 ± 3% für 4-[$^{18}$F]CFPK führte. Die hohe Hydroxylionenbasizität des TBAH, die in dipolar aprotischen Lösungsmitteln größer als die des Kaliumcarbonat-Kryptats ([K⊂2.2.2]$_2CO_3$) ist, führt anscheinend zur Instabilität der Edukte und Produkte (vergl. 3.6 und [164]). Aufgrund der hohen Acidität der α-ständigen Protonen der Arylketone (pKa ~ 19) können sich Carbanionen ausbilden, die entweder mit dem Edukt oder bei geringen spezifischen Aktivitäten mit sich selbst reagieren können. Darüber hinaus wurden in der Literatur bereits Disproportionierungsreaktionen der Alkyl-phenylketone in stark basischen Reaktionsgemischen insbesondere in Gegenwart von TBAH beschrieben [169].
Die kleineren Ausbeuten für 4-[$^{18}$F]CFPK (5-8%) in Gegenwart der schwächer basischen PTK´s TMAHC (5%) und $Cs_2CO_3$ (8%) weisen auf eine nicht ausreichende Basizität des Reaktionsgemisches hin. Mit Caesiumcarbonat wurde ein [$^{18}$F]Fluoridaktivator gewählt, der vor allem in den Anfängen der Radiofluorchemie erfolgreich eingesetzt wurde. Obwohl das Carbonatanion eine harte Base darstellt, konnten für n.c.a. 4-[$^{18}$F]CFPK unter Einwirkung von [$^{18}$F]Cäsiumfluorid lediglich radiochemische Ausbeuten von 8% erreicht werden. Diese kleinen Ausbeuten werden jedoch verständlich, wenn man die Löslichkeiten der einzelnen [$^{18}$F]Fluoridaktivatoren bzw. PTK´s miteinander vergleicht. Wie eigene Untersuchungen zeigen (Tab. 12. Kap. 3.2.4), steigt die Löslichkeit der [$^{18}$F]Fluoridaktivatoren in der Reihe :

$$Cs^+ < [K\subset 2.2.2]^+ < TBA^+ \approx TMA^+ \quad .$$

Somit kann die im Vergleich zu TMAHC gemessene höhere radiochemische Ausbeute beim Einsatz von $Cs_2CO_3$ auf die höhere Basizität des Carbonatanions zurückgeführt werden, da das Tetramethylammoniumkation in DMSO eine ungleich höhere Löslichkeit besitzt (siehe Tab. 12.).

**Abhängigkeit von der Katalysatorkonzentration**

Die beobachtete Sensitivität des Cyclohexyl-(4-nitrophenyl)-keton und des 4-[$^{18}$F]CFPK gegenüber steigender Basizität des Reaktionsgemisches läßt darauf schließen, daß neben der Abhängigkeit der radiochemischen Ausbeute vom

zugesetzten PTK auch eine Abhängigkeit von der PTK-Konzentration besteht. Um diese Frage zu beantworten, wurde die $[K\subset 2.2.2]_2CO_3$-Konzentration im Reaktionsgemisch in einem Bereich von 15 bis 90 mmol/l variiert (Abb. 26.).

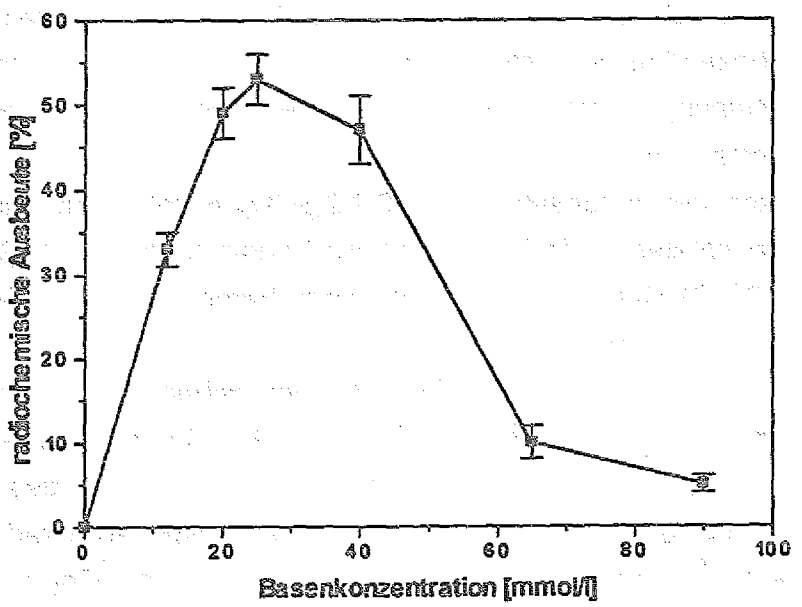



Abb. 26. Abhängigkeit der radiochemischen Ausbeuten der $^{18}F$-für-$NO_2$ Substitution an Cyclohexyl-(4-nitrophenyl)-keton von der $[K\subset 2.2.2]_2CO_3$-Konzentration

Reaktionsbedingungen: [Cyclohexyl-(4-nitrophenyl)-keton] = 50 mmol/l, 500µl DMSO, 150°C, 5 min, n.c.a. $[^{18}F]$Fluorid

Auffällig ist der glockenförmige Kurvenverlauf, der in ähnlicher Form bereits bei der Optimierung der $[K\subset 2.2.2]_2CO_3$-Konzentration zur Darstellung von 4-$[^{18}F]$Fluoracetophenon beobachtet wurde [162]. Im Bereich bis zu 20 mM $[K\subset 2.2.2]_2CO_3$ ist eine fast lineare Zunahme der radiochemischen Ausbeuten mit der Basenkonzentration zu beobachten. So scheinen bei der vorliegenden $^{18}F$-für-$NO_2$ Substitution, die in 2 ml Wheaton-V-Vials aus Borsilikatglas durchgeführt wurden, vor allem kleinere Kryptat-Konzentrationen Adsorptionsverluste von $[^{18}F]$Fluorid nicht wirksam unterbinden zu können.

Im Hinblick auf die optimale Basenkonzentration zur Darstellung der $[^{18}F]$Fluorphenylketone liegen offensichtlich Stabilitätsunterschiede zwischen 4-Nitroacetophenon/4-$[^{18}F]$Fluoracetophenon und Cyclohexyl-(4-nitrophenyl)-keton/4-$[^{18}F]$CFPK vor. Führte bei 4-$[^{18}F]$Fluoracetophenon eine Erhöhung der Basenkonzentration von 14 mM (optimale Konzentration) auf 20 mM bereits zu einer Abnahme der radiochemischen Ausbeute von 60% auf etwa 24% [162], betrug die radiochemische Ausbeute an 4-$[^{18}F]$CFPK bei $[K\subset 2.2.2]_2CO_3$-Konzentrationen von

bis zu 40 mM (optimale Konzentration 25 mM) 45-55%. Diese höhere Stabilität gegenüber Basen kann nur auf die geringere Acidität der α-ständigen Wasserstoffatome und die strukturellen Unterschiede der Verbindungen zurückgeführt werden. Da Cyclohexyl-(4-nitrophenyl)-keton und 4-[$^{18}$F]CFPK lediglich ein zur Ketogruppe α-ständiges Wasserstoffatom enthalten, das zudem durch den Cyclohexanring noch sterisch stärker abgeschirmt ist als im Fall von 4-[$^{18}$F]Fluoracetophenon, wird die unterschiedliche Basensensitivität der Verbindungen verständlich.
Das die Löslichkeit des eingesetzten [K⊂2.2.2]$_2$CO$_3$-Kryptats im Zusammenhang mit den hier beobachteten radiochemischen Ausbeuten keinen Einfluß besitzt, wird durch die für [K⊂2.2.2]$_2$CO$_3$ in DMSO gemessene Sättigungskonzentration von 149 mmol/l deutlich (siehe 3.2.4).
Die Untersuchungen zur Abhängigkeit der radiochemischen Ausbeute von der PTK-Konzentration haben somit besonders deutlich den Zusammenhang zwischen Basensensitivität des zu markierenden Ketons und der Basizität des eingesetzten PTK´s gezeigt. Dabei gilt ganz allgemein, daß die erreichbaren radiochemischen Ausbeuten für ein $^{18}$F-markiertes Keton von den sterischen Gegebenheiten, der Anzahl der α-ständigen H-Atome und deren Acidität in den Edukten und den Markierungsprodukten abhängen.

**Einfluß der Abgangsgruppe auf die radiochemische Ausbeute**

Die unterschiedliche Nukleofugie der Abgangsgruppen zur nukleophilen aromatischen $^{18}$F-Fluorierung wurde bereits im Abschnitt 3.2 in Zusammenhang mit der Synthese von 1-[$^{18}$F]Fluor-4-halobenzol ausführlich erörtert. Dabei wurde festgestellt, daß die N(CH$_3$)$_3$-Gruppe, unabhängig von der Art des Halogensubstituenten in para Stellung, eine höhere Nukleofugie besitzt als die NO$_2$-Gruppe.
Im Bezug auf die radiochemischen Ausbeuten an 4-[$^{18}$F]CFPK in Abhängigkeit von der Nukleofugie der Abgangsgruppe wurde die $^{18}$F-Fluorierung von Cyclohexyl-(4-nitrophenyl)-keton und Cyclohexyl-(4-N,N,N-trimethylammoniumphenyl)-keton bei einer Reaktionszeit von 15 min untersucht. Ausgehend von 25 mmol Edukt und bei Aktivierung des n.c.a. [$^{18}$F]Fluorids über [K⊂2.2.2]$_2$CO$_3$/C$_2$O$_4$ konnten bei 150°C in 500µl DMSO sowohl über die $^{18}$F-für-NO$_2$ als auch die $^{18}$F-für-N(CH$_3$)$_3$ Substitution maximale radiochemische Ausbeute von 55 ± 3% bzw. 60 ± 3% erhalten werden. Im Vergleich zur $^{18}$F-für-$^{19}$F Substitution (Abb. 25, RCA 78%) sind die über den NO$_2$- und den N(CH$_3$)$_3$-Vorläufer erreichbaren radiochemischen Ausbeuten für die Darstellung von p-[$^{18}$F]FHHD besonders interessant, da 4-[$^{18}$F]CFPK in beiden Fällen in hohen spezifischen Aktivitäten gebildet wird. Somit ist prinzipiell auch p-

[$^{18}$F]FHHD ausgehend von 4-[$^{18}$F]CFPK in hohen spezifischen Aktivitäten synthetisierbar.

## 3.6 $^{18}$F-Markierung von (4-Fluorphenyl)-3-N-piperidinopropylketon (4-FPPPK) als Vorläufer zur Darstellung von (±) p-[$^{18}$F]FHHD

Alternativ zur Darstellung von 4-[$^{18}$F]CFPK als Vorläufer von p-[$^{18}$F]FHHD (Abb. 6., Variante A) wurde die $^{18}$F-Markierung von 4-FPPPK (Abb. 6., Variante B) untersucht. Während 4-FPPPK, ausgehend von (4-Fluorphenyl)-3-chlorpropylketon, über das entsprechende Ketal und nachfolgende Reaktion mit Piperidin in Ausbeuten von 55% synthetisiert werden konnte (Abb. 27.), mußte das entsprechende kalte p-Nitroderivat über eine mehrstufige Synthese, ausgehend von 4-Nitrobenzoylchlorid und α-Acetyl-γ-butyrolacton, dargestellt werden (Abb. 28.).

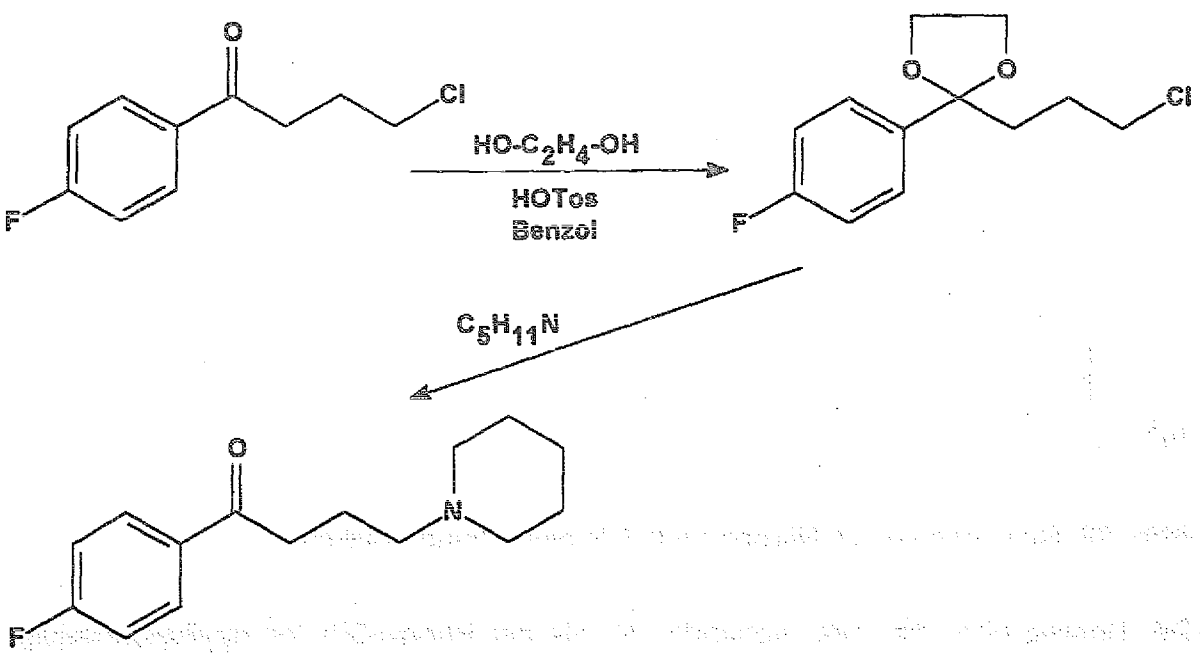



Abb. 27. Synthese von (4-Fluorphenyl)-3-N-piperidinopropylketon

Die Synthese des kalten Vorläufers (4-Nitrophenyl)-3-N-piperidinopropylketon wurde in Anlehnung an die in unserem Institut entwickelte Synthese des 4-Nitro-Vorläufers von N-Methylspiperon [170] durchgeführt. Dabei wurde zunächst unter Einfluß von Magnesiumethylat eine Kondensation von 4-Nitrobenzoylchlorid und α-Acetyl-γ-butyrolacton vorgenommen. Unter Einwirkung wässriger Bromwasserstoffsäure konnte dann der Lactonring geöffnet und nach $CO_2$ Abspaltung (4-Nitrophenyl)-3-brompropylketon erhalten werden. In Toluol gelang es dann in Gegenwart von 4-Toluolsulfonsäure, dieses Keton in das homologe Ketal zu überführen. Durch die

Umsetzung von einem Mol 1-Brom-4,4-ethylendioxy-4-(p-Nitrophenyl)-butan mit 2 Mol Piperidin und anschließender saurer Hydrolyse des Ketals war es schließlich möglich, (4-Nitrophenyl)-3-N-piperidinopropylketon darzustellen (Abb. 28.) (siehe auch Experimenteller Teil).

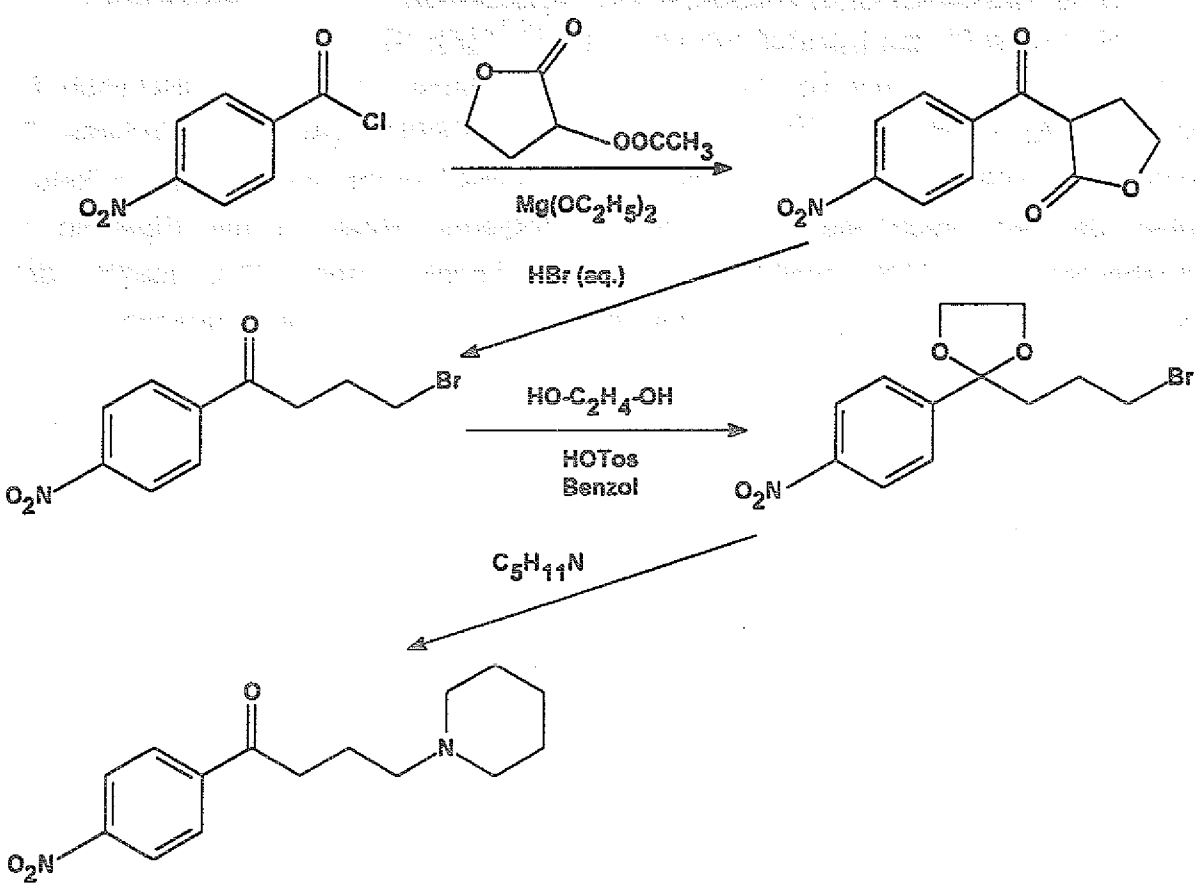



**Abb. 28.** Synthese von (4-Nitrophenyl)-3-N-piperidinopropylketon

Der Umweg über die entsprechenden Ketale der Phenyl-3-halopropylketonderivate war notwendig, da bei der Reaktion der Ketoverbindungen mit Piperidin unter verschiedenen Reaktionsbedingungen die Bildung der gewünschten Produkte nicht beobachtet werden konnte. Durch die Einführung der Schutzgruppe für die Ketofunktion wurde die Gesamtsynthese zwar um einen Syntheseschritt erweitert, die Ausbeuten der Ketalisierung lagen jedoch stets über 90%. Die sich an die Darstellung der Ketale anschließende Reaktion mit Piperidin in Toluol verlief quantitativ mit Ausbeuten von etwa 55% für (4-Nitrophenyl)-3-N-piperidinopropylketon.

Phenyl-3-N-piperidinopropylketon kann als Grundkörper der Butyrophenon-Neuroleptika betrachtet werden. Die Unterschiede der einzelnen Butyrophenon-Neuroleptika untereinander sind durch das Substitutionsmuster in der para Position

des Piperidinringes bedingt. Aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit wurde zunächst versucht, die in der Literatur beschriebenen Reaktionsbedingungen der $^{18}F$-Markierung entsprechender 4-Nitrovorläufer auf (4-Nitrophenyl)-3-N-piperidinopropylketon zu übertragen. Die dabei gemessenen radiochemischen Ausbeuten zeigten jedoch starke Abweichungen von den Literaturwerten. Bedingt durch diese Vorstudien und aufgrund von Hinweisen auf größere Differenzen der Kinetik und der Reaktionsparameter für unterschiedliche Butyrophenon-Neuroleptika [169] wurden die Reaktionsparameter Temperatur, Reaktionszeit, Eduktkonzentration, Lösungsmittel und eingesetzter [$^{18}F$]Fluoridaktivator für (4-Nitrophenyl)-3-N-piperidinopropylketon optimiert.

**Abhängigkeit vom Lösungsmittel**

Im Hinblick auf maximale radiochemische Ausbeuten einerseits und eine leichte Aufarbeitung der Produktgemische im Anschluß an die nukleophile aromatische $^{18}F$-für-$NO_2$ Substitution andererseits, wurde das zur Reaktion eingesetzte Lösungsmittel variiert. Dabei bestand insbesondere an den Reaktionen in Acetonitril Interesse, da Acetonitril leicht destillativ abgetrennt werden kann. Wie Tab. 18. zeigt, konnten in Acetonitril zwar radiochemische Ausbeuten von 20 ± 3% erreicht werden, jedoch wurden relativ zu DMSO (30 ± 5%) im Durchschnitt etwa 10% kleinere Werte erhalten.

**Tab. 18.** : Einfluß unterschiedlicher Lösungsmittel auf die radiochemische Ausbeute von (4-[$^{18}F$]Fluorphenyl)-3-N-piperidinopropylketon (4-[$^{18}F$]FPPPK)

| Lösungsmittel | RCA [%] |
|---|---|
| DMAA | 1 ± 0,2 |
| DMF | 4 ± 1 |
| Acetonitril | 20 ± 3 |
| DMSO | 30 ± 5 |

Reaktionsbedingungen : [(4-Nitrophenyl)-3-N-piperidinopropylketon] = 5-10 mg (18-36 µmol), [$K_2C_2O_4$] = 20-25 µmol, [$K_2CO_3$] = 0.35-0.44 µmol, [2.2.2] = 45-55 µmol, 500 µl Solvens (wasserfrei), 140°C, 30 min, n.c.a. [$^{18}F$]Fluorid

Unter sonst gleichen Bedingungen führten die Reaktionen in DMAA und DMF zu radiochemischen Ausbeuten von unter 1.5% bzw. unter 5%. Die Ursache für diese extremen Ausbeuteunterschiede in den dipolar aprotischen Lösungsmitteln DMSO, DMF und DMAA konnte bisher nicht aufgeklärt werden.

Im Rahmen früherer Untersuchungen zur $^{18}F$-Markierung von Benperidol, Haloperidol und Droperidol war beobachtet worden, daß bei gleicher Eduktkonzentration im Reaktionsgemisch und gleichem HPLC-Trennsystem die UV-Signale der jeweiligen Nitrovorläufer nach 15 min Reaktionszeit bei 155-160°C in DMF und DMSO zu unterschiedlichen Signalflächen führten. Bei Reaktionen in DMSO wurden für die Nitrovorläufer stets kleinere Integrale gemessen als in DMF. Offensichtlich tritt bei gleicher Reaktionstemperatur in DMSO eine Zersetzung des Nitrovorläufers auf. Diese Zersetzungsreaktion hat jedoch auf die erreichbaren radiochemischen Ausbeuten, bei z.B. 140°C, keine Auswirkungen [168]. Auch im Falle von (4-Nitrophenyl)-3-N-piperidinopropylketon konnte bei Reaktionen in DMSO die Zersetzung des Nitrovorläufers beobachtet werden. Da bei beiden präparativen HPLC-Systemen, die für die Reindarstellung von n.c.a. 4-[$^{18}F$]FPPPK eingesetzt wurden, die Retentionszeiten für Edukt und Produkt relativ eng beieinander lagen, wurde durch eine Reduzierung der Eduktkonzentration im Verlauf der Synthese automatisch auch der Umfang der Verunreinigung des quasi trägerfreien Produkts verringert. Insofern stellt die Zersetzungsreaktion des Nitrovorläufers für die präparative Darstellung eine Erleichterung dar.

**Temperaturabhängigkeit**

Vergleicht man frühere Beiträge zur nukleophilen aromatischen $^{18}F$-Fluorierung von Butyrophenon-Neuroleptika im Hinblick auf die optimalen Reaktionstemperaturen miteinander, so läßt sich der Schluß ziehen, daß zur $^{18}F$-für-$NO_2$ Substitution durchweg höhere Reaktionstemperaturen erforderlich sind. Trotz dieses Trends ist die Optimierung der Temperatur in jedem Einzelfall notwendig, da je nach Edukt eine mehr oder weniger große Temperaturempfindlichkeit vorliegt. So wurde beispielsweise im Fall der $^{18}F$-Markierung von N-Methylbenperidol eine Abnahme der radiochemischen Ausbeute für [$^{18}F$]N-Methylbenperidol bei Steigerung der Reaktionstemperatur von 140°C über 150°C auf 160°C beobachtet [171].

Im vorliegenden Fall der $^{18}F$-für-$NO_2$ Substitution an (4-Nitrophenyl)-3-N-piperidinopropylketon wurden zur Untersuchung der Temperaturabhängigkeit die Reaktionstemperaturen im Bereich von 100 - 160°C variiert. Wie Abb. 29. zeigt, konnte bereits ab 140°C innerhalb von 5 min in 500µl DMSO und unter Einfluß des Kaliumoxalat / Kaliumcarbonat-Kryptates als PTK eine konstante radiochemische Ausbeute von 30 ± 5% beobachtet werden.

Die vorliegenden Ergebnisse stimmen mit denen von Katsifis et al. [168] insofern überein, als eine Temperatursteigerung über 140°C zu keiner Steigerung der radiochemischen Ausbeute an 4-[$^{18}F$]FPPPK führt, da hier offensichtlich bereits Zersetzungsreaktionen von Edukt und Produkt stattfinden.

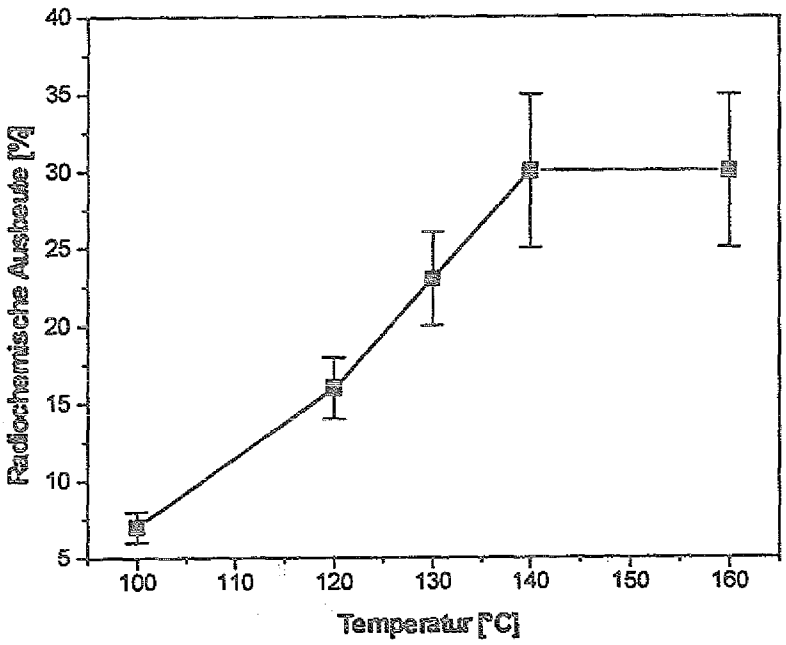



**Abb. 29.** : Einfluß der Reaktionstemperatur auf die radiochemische Ausbeute von (4-[$^{18}$F]Fluorphenyl)-3-N-piperidinopropylketon

Reaktionsbedingungen : [(4-Nitrophenyl)-3-N-piperidinopropylketon] = 5-10 mg (18-36 µmol), [2.2.2] = 45-55 µmol, [$K_2CO_3$] = 0.35-0.44 µmol, [$K_2C_2O_4$] = 20-25 µmol, 500 µl DMSO, 30 min, n.c.a. [$^{18}$F]Fluorid

**Zeitabhängigkeit der radiochemischen Ausbeute**

4-FPPPK stellt, wie bereits oben erwähnt, die Stammverbindung der Butyrophenon-Neuroleptika dar. So kann prinzipiell eine weitgehende Übereinstimmung der optimierten Reaktionsparameter mit denen für [$^{18}$F]Droperidol, [$^{18}$F]Benperidol und [$^{18}$F]Haloperidol erwartet werden. Es wundert daher nicht, daß neben der Temperaturabhängigkeit auch die Zeitabhängigkeit der $^{18}$F-Markierung von 4-[$^{18}$F]FPPPK bei 140°C einen Kurvenverlauf aufweist, wie er für [$^{18}$F]Haloperidol bereits früher beschrieben wurde [168] (Abb 30.).

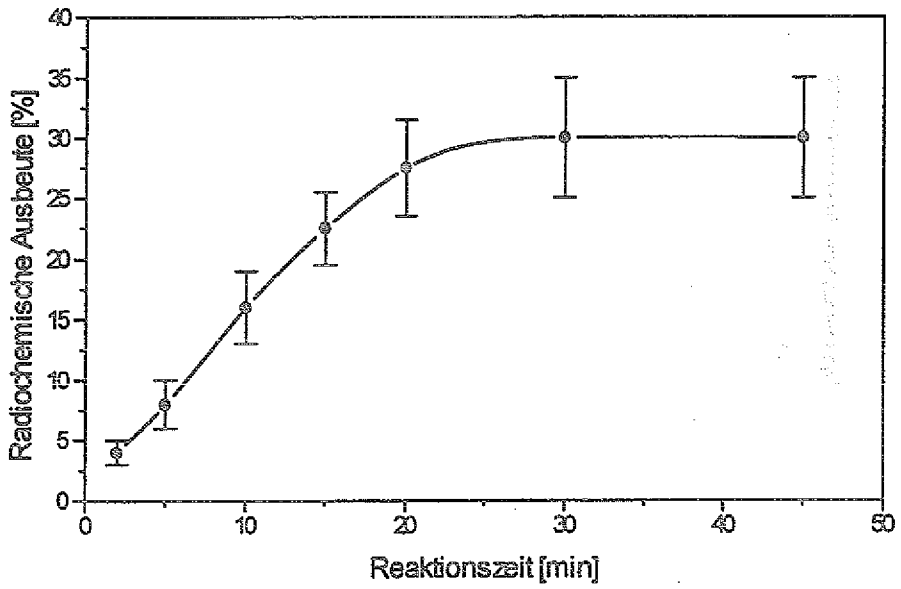



**Abb. 30.** Abhängigkeit der radiochemischen Ausbeute für (4-[$^{18}$F]Fluorphenyl)-3-N-piperidinopropylketon von der Reaktionszeit
Reaktionsbedingungen : [(4-Nitrophenyl)-3-N-piperidinopropylketon] = 5-10 mg (18-36 µmol), [2.2.2] = 45-55 µmol, [$K_2C_2O_4$] = 20-25 µmol, [$K_2CO_3$] = 0.35-0.44 µmol, 500 µl DMSO, 140°C, n.c.a. [$^{18}$F]Fluorid

Wie Abb. 30. zeigt, wurden im Rahmen der Fehlergrenzen bereits nach 20 min konstante radiochemische Ausbeuten von etwa 30% an 4-[$^{18}$F]FPPPK erreicht. Dieser maximal erreichbare Ausbeutewert lag knapp oberhalb der Schwankungsbreite der homologen $^{18}$F-markierten Butyrophenon-Neuroleptika, für die radiochemische Ausbeuten von 22-28% bei Reaktionstemperaturen von 140°C beschrieben wurden [168].

**Abhängigkeit vom Phasentransferkatalysator**

Bei der $^{18}$F-für-$NO_2$ Substitution an unterschiedlichen Ketovorläufern wurden teilweise erhebliche Schwankungen der radiochemischen Ausbeuten in Abhängigkeit vom PTK-Zusatz beobachtet (vergl. Tab. 5. und 3.5). Dies trifft auch auf die vorliegende Substitutionsreaktion zu, wobei nicht die mit unterschiedlichen PTK´s verbundenen Unterschiede der Reaktivität des [$^{18}$F]Fluorids, sondern vielmehr die Basensensitivität des eingesetzten Eduktes ausschlaggebend ist. So wurde unter Einwirkung des stark basischen Kryptats [K⊂2.2.2]$_2CO_3$ eine fast vollständige Zersetzung des Vorläufers beobachtet. Bei Zugabe des in DMSO gelösten (4-Nitrophenyl)-3-N-piperidinopropylketon zum azeotrop getrockneten [K⊂

2.2.2]$_3CO_3$/$^{18}F$ Kryptat wurden zunächst unterschiedlich grüne Färbungen der Reaktionsgemische beobachtet. In Experimenten, in denen weniger basische PTK's eingesetzt wurden, verhielt sich das Edukt stabil, und es wurden keine oder nur schwache Verfärbungen beobachtet. Die Farbänderung des Reaktionsgemisches muß daher auf die Bildung von Abbauprodukten unter basischen Reaktionsbedingungen zurückzuführen sein. Entsprechend der Situation im Fall der $^{18}F$-Markierung von Cyclohexyl-4-fluorphenylketon (siehe 3.5) scheint es insbesondere bei Aktivierung des [$^{18}F$]Fluorids durch [K⊂2.2.2]$_2CO_3$ zur Bildung eines Carbanions am α-C-Atom der Propyl-Seitenkette zu kommen, wodurch wiederum die Möglichkeit zur Dimerisierung und Disproportionierung von Edukt und $^{18}F$-Markierungsprodukt gegeben ist. Bedingt durch diese baseninduzierten Nebenreaktionen wurden für die $^{18}F$-für-$NO_2$ Substitution an (4-Nitrophenyl)-3-N-piperidinopropylketon maximale radiochemische Ausbeuten von lediglich 4 ± 2% erreicht (Tab. 19.). Die hier beobachtete Zersetzung von Edukt und $^{18}F$-Markierungsprodukt steht im Einklang mit früheren Untersuchungen zur $^{18}F$-Markierung von N-Methylspiperon, bei denen ebenfalls ein Abbau des Nitrovorläufers in Gegenwart des Kaliumcarbonat-Kryptats beobachtet werden konnte [172].

**Tab. 19.** Einfluß von Phasentransferkatalysatoren auf die radiochemische Ausbeute für n.c.a. (4-[$^{18}F$]Fluorphenyl)-3-N-piperidinopropylketon

| Anionenaktivator | RCA [%] |
|---|---|
| TBAH | 1 ± 0,5 |
| $Cs_2CO_3$ | 2 ± 0,5 |
| 2.2.2/$KHCO_3$ | 3 ± 1 |
| 2.2.2/$K_2CO_3$ | 4 ± 2 |
| TMAHC | 4 ± 3 |
| 18-Krone-6/$K_2CO_3$ | 6 ± 2 |
| 2.2.2/$K_2C_2O_4$ + $K_2CO_3$ | 30 ± 5 |

Reaktionsbedingungen : [(4-Nitrophenyl)-3-N-piperidinopropylketon] = 5-10 mg (18-36 µmol), [Anionenaktivator] = 20-25 µmol, [2.2.2] = 45-55 µmol), 500 µl DMSO, 140°C, 30 min, n.c.a. [$^{18}F$]Fluorid

Alternativ zu [K⊂2.2.2]$_2CO_3$ wurden sowohl bekannte Anionenaktivatoren wie der Kronenetherkomplex 18-Krone-6/Kaliumcarbonat, Caesiumcarbonat und TBAH als auch neue Salze und Kryptate wie Tetramethylammoniumhydrogencarbonat (TMAHC) oder das Kryptat des wenig basischen Kaliumoxalat untersucht.

Die früher in der Radiochemie verbreitet eingesetzten Anionenaktivatoren 18-Krone-6/$K_2CO_3$, $Cs_2CO_3$ und TBAH unterstützten zwar prinzipiell die Bildung von n.c.a. 4-[$^{18}$F]FPPPK, jedoch wurden in allen Fällen radiochemische Ausbeuten von weniger als 10% erreicht. Die erreichbare radiochemische Ausbeute für 4-[$^{18}$F]FPPPK ist somit offensichtlich keine Funktion der Löslichkeit der [$^{18}$F]Fluoridaktivatoren (vergl. Tab. 12.) sondern vielmehr abhängig von der Basizität des Reaktionsgemisches (vergl. 3.5).

Aufgrund dieser Ergebnisse wurden schwächer basische Salze und Kryptate wie TMAHC (4 ± 3% 4-[$^{18}$F]FPPPK) und die Kombination Kryptofix® 2.2.2/Kaliumhydrogencarbonat (3 ± 1% 4-[$^{18}$F]FPPPK) untersucht. Die Reaktionsgemische wurden hplc-chromatographisch im Hinblick auf den Abbau des Nitrovorläufers analysiert. Anhand der Analysendaten konnte gezeigt werden, daß die kleinen Ausbeuten an 4-[$^{18}$F]FPPPK in Gegenwart von TMAHC nicht auf die Zersetzung des Nitrovorläufers zurückgeführt werden können, sondern vielmehr in der unzureichenden Basizität des Tetraalkylammoniumsalzes begründet sind (vergl. 3.5). Gegenüber TMAHC besitzt TBAH aufgrund des stark basischen Hydroxylanions eine sehr hohe Basizität. Demzufolge konnte unter Einsatz von TBAH zur $^{18}$F-Markierung von 4-FPPPK auch eine Zersetzung des Edukts beobachtet werden, die allerdings nicht quantifiziert wurde.

Allein die Verwendung von Kaliumoxalat in Kombination mit dem Aminopolyether Kryptofix® 2.2.2 und Kaliumcarbonat in Stoffmengen von 0.35-0.44 µmol führte zu hohen radiochemischen Ausbeuten für 4-[$^{18}$F]FPPPK (zum Vergleich siehe [172]). Der Zusatz einer geringen Menge Kaliumcarbonat war notwendig, um Verluste von [$^{18}$F]Fluorid bei der azeotropen Trocknung zu vermeiden. So konnte 4-[$^{18}$F]FPPPK ausgehend von 5-10 mg (18-36 µmol) Edukt in Gegenwart von 20-25µmol $K_2C_2O_4$ 40-55 µmol Kryptofix® 2.2.2 und n.c.a. [$^{18}$F]Fluorid in 500 µl DMSO bei 140°C innerhalb 30 min in radiochemischen Ausbeuten von 30 ± 5% dargestellt werden.

Bezogen auf die Variation des PTK's stellt dieser Ausbeutewert das absolute Maximum dar. Aufgrund der beobachteten Eduktzersetzung in Gegenwart von TBAH und $[K\subset 2.2.2]_2CO_3$ wurde somit ein weiterer Hinweis geliefert, daß es unter den basischen Reaktionsbedingungen, wie sie beim Einsatz von TBAH und $[K\subset 2.2.2]_2CO_3$ vorliegen, zur Bildung von Carbanionen am α-C-Atom des Alkylsubstituenten kommen kann. Eine spektroskopische Charakterisierung der auftretenden Zersetzungsprodukte wurde nicht vorgenommen, da die innerhalb einer Markierungsreaktion eingesetzte Eduktmasse in der Größenordnung von 5-10 Milligramm lag und eine umfangreiche Trennung und Konzentration der Zersetzungsprodukte erforderlich gewesen wäre.

**Abhängigkeit von der Eduktkonzentration**

Nachdem über die Variation des zugesetzten PTK´s gezeigt werden konnte, daß in Konkurrenz zur $^{18}F$-Markierung ein Abbau des eingesetzten Edukts stattfindet, wurde eine Steigerung der radiochemischen Ausbeute durch höhere Eduktkonzentrationen erwartet. Die Untersuchungen zur Abhängigkeit der radiochemischen Ausbeute von der Eduktkonzentration ergaben jedoch, daß bereits Eduktkonzentrationen von 5.5 mg/500µl (40mmol/l) zu maximalen Ausbeuten von 30 ± 5% 4-[$^{18}F$]FPPPK führten. Eine Zunahme der radiochemischen Ausbeuten durch Erhöhung der Eduktkonzentrationen auf Werte bis zu 100mmol/l fand nicht statt. Abnehmende Eduktkonzentrationen führten zu einer nahezu linearen Abnahme der radiochemischen Ausbeuten auf Werte von etwa 5% bei 2.6 mg (9.2 µmol) pro Ansatz (Abb. 31.).

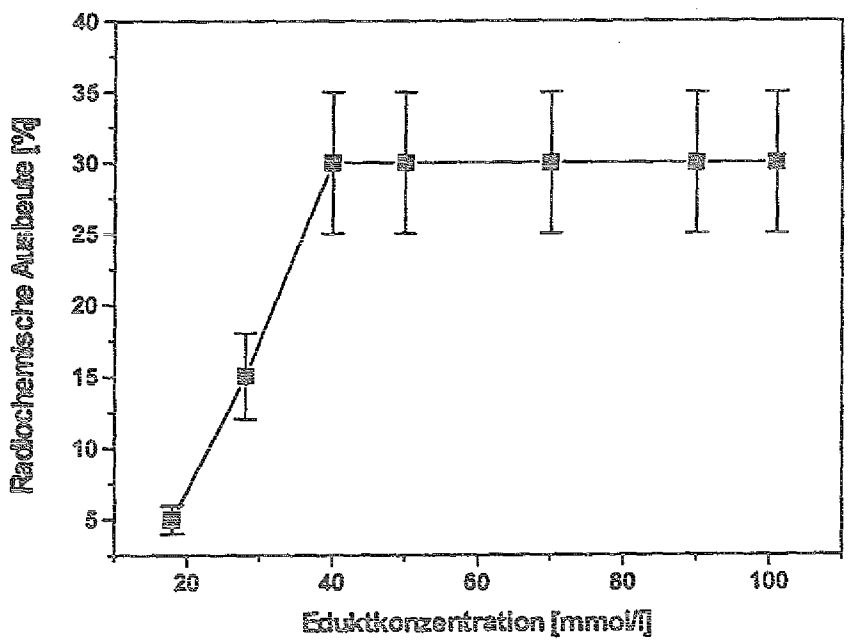



**Abb. 31.** Einfluß der Eduktkonzentration auf die radiochemischen Ausbeuten von (4-Fluorphenyl)-3-N-piperidinopropylketon

Reaktionsbedingungen : Edukt = (4-Nitrophenyl)-3-N-piperidinopropylketon, [2.2.2] = 45-55 µmol, [$K_2CO_3$] = 0.35-0.44 µmol, [$K_2C_2O_4$] = 20-25 µmol, 500 µl DMSO, 15 min, 140°C, n.c.a. [$^{18}F$]Fluorid

Im vorliegenden Fall war die Minimierung der Eduktkonzentration von besonderem praktischen Interesse. Um 4-[$^{18}F$]FPPPK als Synthon zur Darstellung von n.c.a. p-[$^{18}F$]FHHD einsetzen zu können, muß im Anschluß an die Markierungsreaktion eine präparative HPLC-Trennung zur Reindarstellung von n.c.a. 4-[$^{18}F$]FPPPK durchgeführt werden. Auch nach Optimierung der HPLC-Trennbedingungen zur

Separation des Nitrovorläufers vom $^{18}F$-Markierungsprodukt konnte mit Hilfe des RP-Select B (5 µm) HPLC-Packungsmaterials keine Basislinientrennung der Verbindungen erreicht werden. Demgegenüber gelang die vollständige Trennung des $^{18}F$-Markierungsprodukts vom Nitrovorläufer im analytischen wie präparativen Maßstab mit Hilfe einer modifizierten RP-Phase. Unter Einsatz einer Cosmosil 5 NPE HPLC-Säule (p-Nitrobenzol modifizierte Kieselgelmatrix, siehe Experimenteller Teil) konnte die Elutionsreihenfolge von Nitrovorläufer und $^{18}F$-Markierungsprodukt umgekehrt und somit 4-[$^{18}F$]FPPPK in chemisch reiner Form isoliert werden.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß es über die nukleophile aromatische $^{18}F$-für-$NO_2$ Substitution an (4-Nitrophenyl)-3-N-piperidinopropylketon und die anschließende präparative HPLC-Trennung möglich ist, n.c.a. 4-[$^{18}F$]FPPPK in radiochemischen Ausbeuten bis zu 30 ± 5% und spezifischen Aktivitäten von 111 GBq/µmol (3000 Ci/mmol) darzustellen.

## 3.7 Darstellung von (±) p-[$^{18}$F]FHHD

Es konnte gezeigt werden, daß weder die $^{18}$F-Direktfluorierung (Abschnitt 3.4) noch die $^{18}$F-Fluorarylierung von Cyclohexyl-3-N-piperidinopropylketon (Abschnitt 3.3) zur Bildung von ausreichenden Mengen p-[$^{18}$F]FHHD führt. Aufgrund der guten radiochemischen Ausbeuten sowohl für 4-[$^{18}$F]CFPK (Abschnitt 3.5) als auch für 4-[$^{18}$F]FPPPK (Abschnitt 3.6) stehen jedoch zwei 4-[$^{18}$F]Fluorphenylketonderivate zur Verfügung, die als $^{18}$F-Markierungsvorläufer zur Synthese von (±) p-[$^{18}$F]FHHD eingesetzt werden können. Über die Grignardreaktion dieser $^{18}$F-markierten Ketone mit 3-N-Piperidinopropylmagnesiumchlorid bzw. Cyclohexylmagnesiumchlorid besteht die Möglichkeit, auf direktem Wege das Enantiomerengemisch des p-[$^{18}$F]FHHD darzustellen (Abb. 6. Variante B). Obwohl die radiochemische Ausbeute für n.c.a. 4-[$^{18}$F]FPPPK mit 30 ± 5% nur etwa halb so hoch ist wie im Fall von 4-[$^{18}$F]CFPK (55 ± 3% bzw. 60 ± 3%), wurde die Grignardreaktion zwischen 4-[$^{18}$F]FPPPK und Cyclohexylmagnesiumchlorid im folgenden untersucht. Aufgrund der Strukturanalogie zwischen 4-[$^{18}$F]FPPPK und [$^{18}$F]N-Methylspiperon ([$^{18}$F]MSP) konnte die Synthese des $^{18}$F-Markierungsvorläufers in größeren Radioaktivitätsmengen in einer vorhandenen fernsteuerbaren Syntheseapparatur durchgeführt werden (siehe Experimenteller Teil) und (vergl. [172]).
Darüber hinaus bestand ein verfahrenstechnischer Vorteil darin, 4-[$^{18}$F]FPPPK nach der präparativen HPLC-Reinigung und Protonierung des Piperidinstickstoffatoms an ein Kationenaustauscherharz zu binden und die Umsetzung dieses Ketons mit dem Grignardreagenz auf fester Phase zu untersuchen. Da für Grignardreaktionen mit n.c.a. $^{18}$F-markierten Ketonen in Lösung bereits gute Ausbeuten beobachtet wurden [173] und die reaktive Ketogruppe weit von der Bindungsstelle zum Ionenaustauscher entfernt liegt, erschien die Grignardreaktion im heterogenen Reaktionssystem zur Darstellung von (±) p-[$^{18}$F]FHHD prinzipiell möglich.

Die fernsteuerbare Syntheseapparatur zur Darstellung von [$^{18}$F]MSP stellt eine Anlage dar, in der, neben dem Reaktionsgefäß und den Vorlagen für Reaktanden und Lösungsmittel, auch eine präparative HPLC sowie die Möglichkeit zur Festphasenextraktion integriert ist. Sie ist in einer Bleizelle untergebracht, um Radioaktivitätsmengen von 3.7 - 5.5 x $10^{10}$ Bq (1-1.5 Ci) [$^{18}$F]Fluorid sicher handhaben zu können. Sämtliche Ventile und Stellglieder sind elektrisch bzw. pneumatisch fernsteuerbar.

Ausgehend von 18-36 µmol (4-Nitrophenyl)-3-N-piperidinopropylketon, 20-25 µmol $[K\subset 2.2.2]_2CO_3$ und 1.48 x $10^{10}$ Bq (400 mCi) n.c.a. [$^{18}$F]Fluorid konnte innerhalb von 1 h 1400 MBq (38 mCi) 4-[$^{18}$F]FPPPK dargestellt werden (siehe Abb. 32.). Dies entspricht einer realen Ausbeute von etwa 9.5%. Der $^{18}$F-Markierungsvorläufer

wurde im Anschluß an die präparative HPLC-Trennung auf einem Kationenaustauscher ($H^+$-Form) als Ammoniumsalz fixiert und stand in dieser Form zu weiteren Reaktionen zur Verfügung.
Um das fixierte Keton unter wasserfreien Bedingungen mit dem Grignardreagenz umsetzen zu können, wurde das Kationenaustauscherharz mit absoluten Lösungsmitteln (Acetonitril , THF und Diethylether) gespült. Im Folgenden wurden 500 µmol Cyclohexylmagnesiumchlorid in Diethylether auf das Kationenaustauscherharz aufgegeben und die verschlossenen Kartuschen über einen Heizmantel 30 min auf 60°C erwärmt. Das Grignardreagenz wurde in verhältnismäßig großen Mengen eingesetzt, da aufgrund der trägerfreien Mengen des $^{18}F$-markierten Ketons das Kationenaustauscherharz noch weitestgehend in der Protonen-Form vorlag. Durch die Protolyse des Cyclohexylmagnesiumchlorid mußte zwangsläufig ein Überschuß an Grignardreagenz eingesetzt werden.
Bei 60°C konnte nach 20 min Reaktionszeit in den Eluaten der Kationenaustauscher-Kartuschen die Bildung eines radioaktiv markierten Produktes, in radiochemischen Ausbeuten von 90% beobachtet werden. Der Vergleich der Radiochromatogramme mit den authentischen Standards (4-FPPPK und (±) p-FHHD) ergab, daß dieses Markierungsprodukt nicht mit (±) p-[$^{18}F$]FHHD übereinstimmt, da das beobachtete $^{18}F$-Markierungsprodukt 5 min vor dem (±) p-FHHD-Standard eluiert wurde.
Um ausschließen zu können, daß es sich bei der Reaktion zum bisher nicht identifizierten Nebenprodukt um einen Effekt der quasi trägerfreien Mengen handelt, wurde die Grignardreaktion in Gegenwart von kaltem 4-FPPPK wiederholt. Dabei wurde zunächst ein Isotopenaustausch über die $^{18}F$-für-$^{19}F$ Substitution an 4-FPPPK vorgenommen. Ausgehend von 18-36 µmol Keton, 20-25 µmol [K⊂2.2.2]$_2CO_3/C_2O_4$ und [$^{18}F$]Fluorid konnten innerhalb von 15 min in 500 µl DMSO bei 140°C radiochemischen Ausbeuten von 53 ± 3% für 4-[$^{18}F$]FPPPK erhalten werden. Anschließend wurde das trägerhaltige 4-[$^{18}F$]FPPPK auf dem Kationenaustauscherharz fixiert und mit Cyclohexylmagnesiumchlorid umgesetzt. Wie im Fall der Grignardreaktion unter quasi trägerfreien Bedingungen wurde lediglich ein $^{18}F$-markiertes Produkt gebildet, das sich hplc-chromatographisch wie im Fall der Reaktion ohne Trägerzusatz verhielt. Weder die Änderung der Reaktionszeit im Bereich von 5 bis 40 min noch die Variation der Reaktionstemperatur von 20 bis 100°C führten zur Bildung von nachweisbaren Mengen (±) p-[$^{18}F$]FHHD. Auch der Wechsel des Kationenaustauscherharzes (SCX-Kationenaustauscher (E. Merck) zu Dowex 50 WX8) brachte keinen Erfolg.

Alternativ zur Grignardreaktion im heterogenen System wurde die Reaktion in Lösung untersucht. Dazu wurde die 4-[$^{18}F$]FPPPK-Fraktion im Anschluß an die

präparative HPLC-Trennung gesammelt und vom HPLC-Eluens befreit. Der Rückstand wurde mit Acetonitril azeotrop getrocknet und der Kolben anschließend mit Argon gespült. Danach wurde, analog zur Darstellung von [$^{18}$F]Ritanserin [173], die Grignardreaktion durch Zugabe von 500 µmol Cyclohexylmagnesiumchlorid in Diethylether gestartet. Nach 30 min Reaktionszeit wurde die Reaktion durch Zugabe von $NH_4Cl$-Lösung abgebrochen. In der organischen Phase konnten für (±) p-[$^{18}$F]FHHD radiochemische Ausbeuten von 64 ± 3% (bezogen auf die Aktivität in Form von 4-[$^{18}$F]FPPPK, EOS) beobachtet werden.
In Abb. 32 ist das Fließschema der präparativen Synthese von (±) p-[$^{18}$F]FHHD, der Gesamtzeitbedarf sowie der auf die eingesetzte $^{18}$F-Fluoridaktivität bezogene Ausbeuteverlauf dargestellt. Sowohl bei der naßchemischen Aufarbeitung des zwischenfixierten 4-[$^{18}$F]FPPPK als auch bei der naßchemischen Aufarbeitung des Reaktionsgemisches der Grignardreaktion traten, bedingt durch Adsorptions- und Extraktionsverluste, zum Teil erhebliche Aktivitätsverluste auf. Innerhalb der präparativen Synthesen von (±) p-[$^{18}$F]FHHD zur Untersuchung der Biodistribution an Mäusen wurden folgende Ausbeuten erhalten:

27 % (bezogen auf die eingesetzte Aktivität in Form von 4-[$^{18}$F]FPPPK und den Beginn der Grignardreaktion)

3.6 % (bezogen auf die eingesetzte Aktivität in Form von [$^{18}$F]Fluorid und korrigiert auf EOB)

0.8 % (unkorrigiert und bezogen auf die eingesetzte Aktivität in Form von [$^{18}$F]Fluorid)

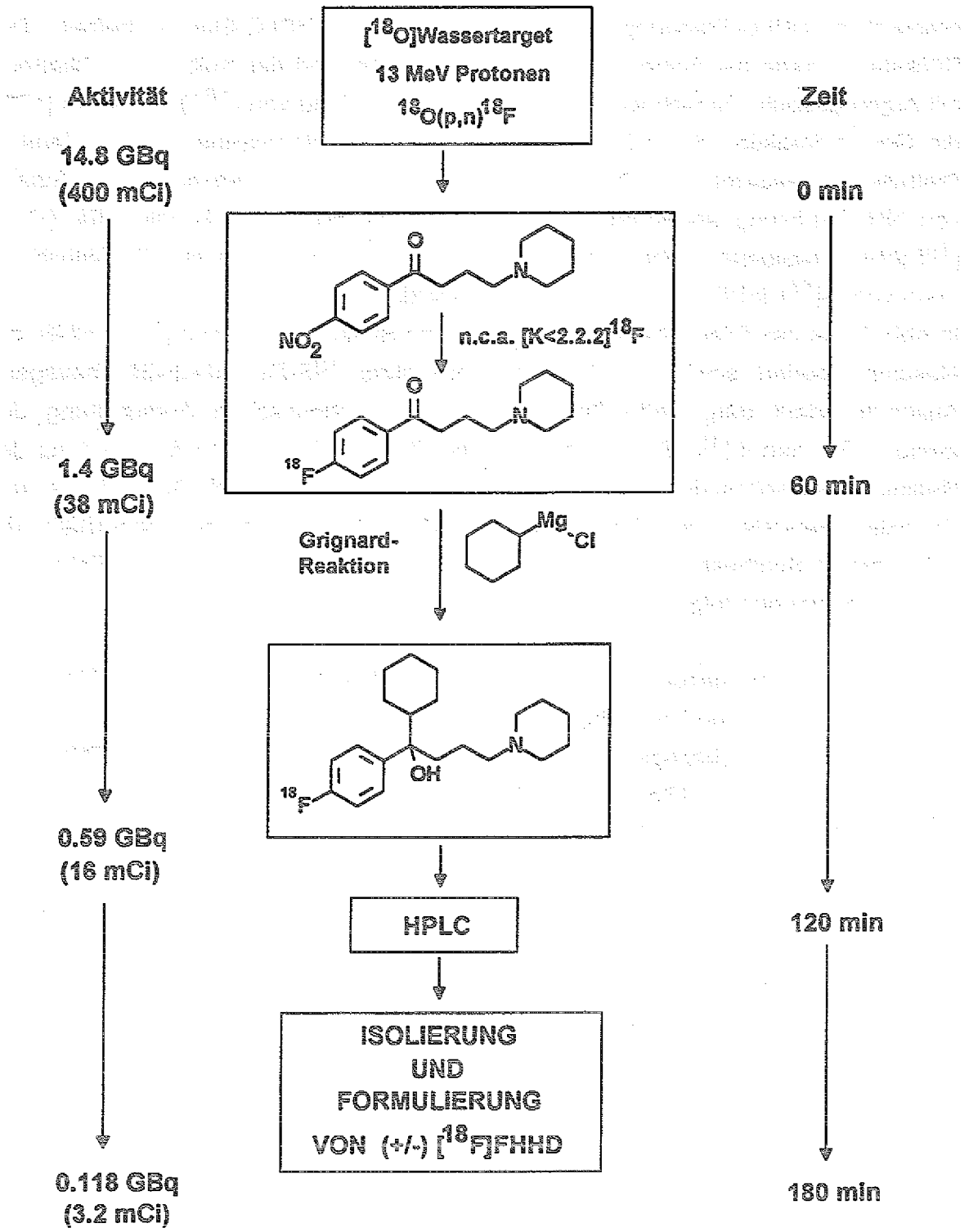



**Abb. 32.** Fließschema der präparativen Synthese von (±) p-[$^{18}$F]FHHD

Ausgehend von 14.8 GBq (400 mCi) [$^{18}$F]Fluorid konnten beispielsweise innerhalb von 1 h 1.4 GBq (38 mCi) 4-[$^{18}$F]FPPPK und über die anschließende Grignardreaktion sowie die präparative HPLC-Trennung innerhalb von 3 h 130 MBq (3.2 mCi) (±) p-[$^{18}$F]FHHD erhalten werden. Anhand der chromatographischen

Analysen zur Qualitätskontrolle konnte für (±) p-[$^{18}$F]FHHD eine spezifische Aktivität von 74 GBq/µmol (2000 Ci/mmol) EOS berechnet werden. Die radiochemische Reinheit des racemischen $^{18}$F-Markierungsproduktes lag über 99%.

Die darstellbaren Aktivitätsmengen waren zur Evaluierung des (±) p-[$^{18}$F]FHHD und zur Untersuchung der Biodistribution in Mäusen mehr als ausreichend. Obwohl, bedingt durch die noch erforderliche hplc-chromatographische Trennung der Enantiomeren, ein zeitlicher Verlust sowie ein Substanzverlust von 50% zu erwarten sind, stehen für Tierexperimente noch mindestens 18.5 MBq (500 µCi) zur Verfügung. Zum Einsatz des Rezeptorliganden innerhalb von PET-Studien an Patienten oder Probanden sind diese Aktivitätsmengen jedoch nicht ausreichend.

### 3.8 Enantiomerentrennung von (±) p-FHHD

Im organisch präparativen Maßstab wurde p-FHHD ausgehend von 4-[$^{18}$F]CFPK über die Grignardreaktion mit 3-N-Piperidino-propyl-magnesiumchlorid dargestellt (vergl. Abb. 6., Variante A) [98]. Da über diesen Syntheseweg das Produkt in racemischer Form anfiel, wurden die Enantiomeren zur Bestimmung der absoluten Konfiguration durch Kristallisation mit (+) bzw. (-) Mandelsäure getrennt. Durch kalorimetrische Messungen konnte die Reinheit der Enantiomere (99.9%) verifiziert werden. Die polarimetrische Bestimmung der Drehwinkel der einzelnen Enantiomere führte zu Werten von $[\alpha]^{27}_{586}$ = -29 (c = 0.5, $CHCl_3$) für das (R)-Enantiomer, bzw. + 29 für das (S)-Enantiomer [100].
In pharmakologischen Untersuchungen wurden Affinitätsunterschiede der einzelnen Enantiomere gegenüber den Subtypen muskarinischer Rezeptoren festgestellt. Diesen Studien zufolge besitzt die Dissoziationskonstante des Rezeptor/Ligand-Komplexes für das (R)-Enantiomer, abhängig vom mAchR-Subtyp, einen bis zu 500 fach kleineren Wert als für das (S)-Enantiomer. Die Komplexstabilität sowie die Affinität des Liganden zu den mAchR-Subtypen ist für das (R)-Enantiomer somit wesentlich höher (Tab. 20.) [174].

Tab. 20. Affinitätsprofil ($pA_2$-Werte[a] [175]) von p-FHHD und p-FHHDM zu muskarinischen Rezeptorsubtypen

| | M1 | | M2 | | M3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | (R) | (S) | (R) | (S) | (R) | (S) |
| p-FHHD | 8.1 | 5.4 | 6.9 | 5.9 | 8.3 | 5.8 |
| p-FHHDM | 8.5 | 6.4 | 8.0 | 6.0 | 8.1 | 5.9 |

[a] Der pA2-Wert wurde von H.O. Schild als Maß für kompetitive Antagonisten eingeführt. Er ist definiert als negativer Logarithmus der molaren Konzentration eines Antagonisten der die Wirkung einer Dosis an Agonist halbiert.
H.O. Schild; *Br. J. Pharmac. Chemother.* 2, 189 (1947).

Auch die Synthese von p-[$^{18}$F]FHHD durch Reaktion von 4-[$^{18}$F]FPPPK mit Cyclohexylmagnesiumchlorid führte zu (±) p-[$^{18}$F]FHHD als racemisches Markierungsprodukt. Aufgrund der hohen Enantioselektivität war die enantiomerenreine Darstellung von p-[$^{18}$F]FHHD zur tierexperimentellen Untersuchung der Biodistribution notwendig.
Grundsätzlich bestehen unterschiedliche Möglichkeiten der hplc-chromatographischen Trennung chiraler Verbindungen. Einerseits ist der Zusatz chiraler Additive zur mobilen Phase möglich. Diese Additive bilden mit enantiomeren Verbindungen ternäre Komplexe aus, die hplc-chromatographisch getrennt werden können. In diesem Fall müssen im Anschluß an die HPLC-Trennung die gebildeten ternären Komplexe bzw. die entstandenen diastereomeren Ionenpaare zerlegt werden, um die jeweiligen Enantiomere in reiner Form darzustellen. Alternativ zu dieser Methode kann auf chirale stationäre Phasen zurückgegriffen werden, deren Trennwirkung auf der unterschiedlichen Selektivität zu den Enantiomeren basiert (zur Übersicht siehe [176]). Bei dieser Variante ist im Anschluß an die chromatographische Trennung der jeweiligen Fraktion lediglich das Eluens abzutrennen. In diesem Zusammenhang wurden die Trenneigenschaften der Nucleosil CHIRAL-2 Ligandenaustauschersäule (Macherey-Nagel) mit Hilfe unterschiedlicher Lösungsmittelgemische (n-Heptan/2-Propanol/Trifluoressigsäure, n-Heptan/Dioxan und n-Heptan/Tetrahydrofuran) untersucht. Allerdings konnte mit keiner der untersuchten Kombinationen auch nur eine ansatzweise Trennung des Enantiomerengemisches beobachtet werden.
Alternativ dazu waren in der Vergangenheit mit Hilfe von Kieselgel gebundenen ß-Cyclodextrinen bereits eine Reihe von racemischen Carbinolen und Aminen erfolgreich getrennt worden (zur Übersicht siehe [177]). Die Kombination einer solchen HPLC-Säule mit einem HPLC-Eluens bestehend aus Methanol und wässriger 0.5% iger Triethylamin-Lösung (50/50) (v/v) (pH 7, mit Essigsäure titriert) führte bei einem Eluensfluß von 1 ml/min und einem Druck von 240 bar innerhalb von etwa 20 min (Abb. 33.) schließlich zur Trennung von (+)- und (-)-p-[$^{18}$F]FHHD. Dabei konnte analog zur gewöhnlichen Reversed Phase HPLC durch die Erhöhung des wässrigen Anteils eine Verlängerung und durch Erhöhung des Methanolanteils eine Verkürzung der Retentionszeit beobachtet werden. Eine Änderung des pH-Wertes von 7 auf 5 führte zu einer Verschlechterung der Auflösung um bis zu 50%. Die Erhöhung der Triethylaminkonzentration von 0.1 % auf 0.5 % zeigte zwar keinen Einfluß auf die Retentionszeit der Enantiomeren, verbesserte jedoch die Auflösung erheblich.

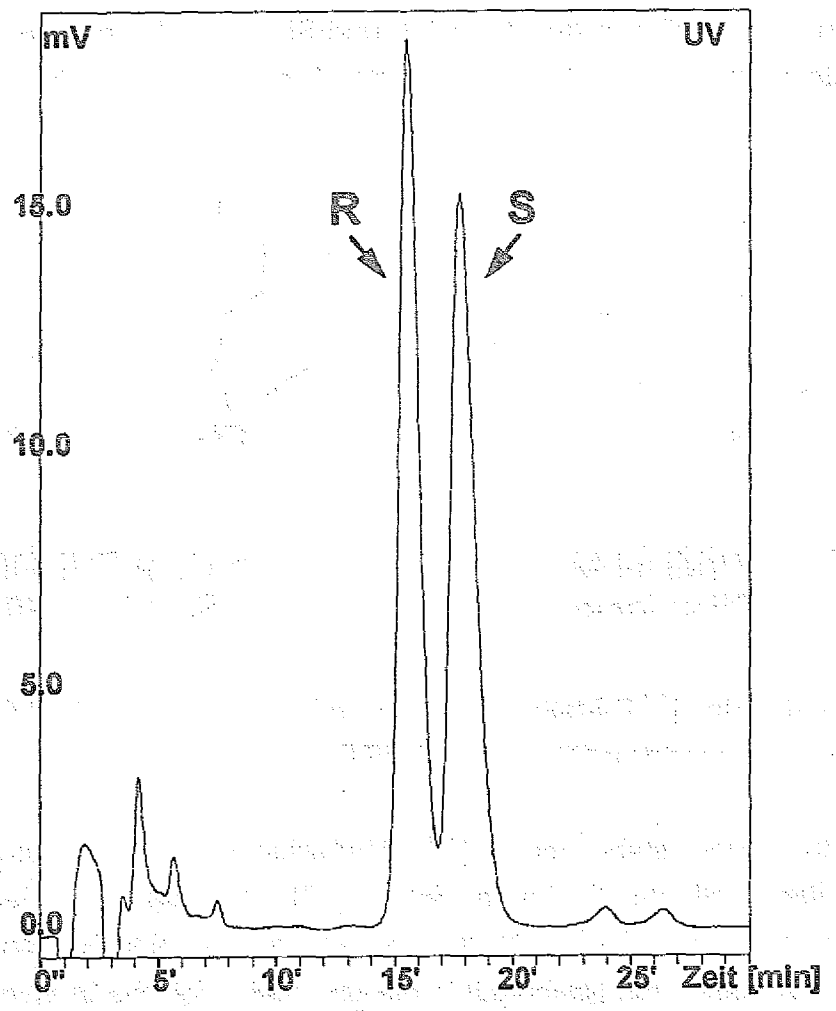
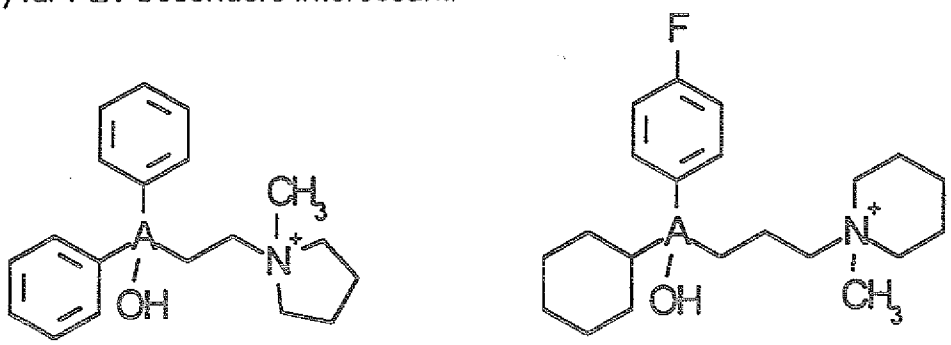



Abb. 33. Hplc-chromatographische Enantiomerentrennung von (±) p-Fluor-hexahydro-difenidol, 100µl Probenlösung injiziert (~ 130µg)
HPLC-Trennbedingungen : (Säule) ChiraDex 5 µm 244 x 4 mm, Merck (Eluens) Methanol/Wasser + 0.5 % Triethylamin, 50/50 (v/v) pH 7 (Essigsäure) , 1 ml/min, P = 240 bar, 254 nm

## 3.9 $^{11}$C-Markierung von Pridinol/Sila-Pridinol und p-FHHD/p-FHHSiD

Die N-Heterocyclen Pyrrolidin und Piperidin als Strukturbestandteil der selektiven muskarinischen Antagonisten Pridinol/Sila-Pridinol und p-FHHD/p-FHHSiD reagieren sowohl in dipolar aprotischen Lösungsmitteln als auch in Ethanol leicht unter Bildung der entsprechenden quaternären Methoiodide. Wie bereits in Abschnitt 1.5 dargestellt, führt die Quaternisierung an N-Heterocyclen zwar einerseits zu einem teilweisen Selektivitätsverlust gegenüber mAchR-Subtypen, jedoch werden andererseits höhere Absolutwerte für die Affinität zu M3- bzw. M1-Rezeptoren beobachtet [98]. Da zum erfolgreichen Einsatz von $^{11}$C- und $^{18}$F-markierten Rezeptorliganden hohe Affinitäten ($K_D \approx$ nM) erforderlich sind, werden

Verbindungen aus der Klasse der Difenidol- und Sila-difenidolderivate, die bisher in vivo nicht untersucht wurden, durch die Quaternisierung der N-Heterocyclen (siehe Abb. 34.) für PET besonders interessant.




A = C, Pridinol-M
Si, Silapridinol-M

A = C, p-FHHDM
Si, p-FHHSiDM

**Abb. 34.** Struktur der [$^{11}$C]Methoiodide der selektiven Antimuskarinika Pridinol / Silapridinol und (R) p-FHHD / p-FHHSiD

Zur $^{11}$C-Methylierung steht neben [$^{11}$C]Methyliodid das wesentlich reaktivere [$^{11}$C]Methyltriflat (Trifluormethansulfonsäure-[$^{11}$C]methylester) zur Verfügung. Der Einsatz dieses hochreaktiven $^{11}$C-Methylierungsagens scheidet jedoch a priori aus, da über die $^{11}$C-markierten Methoiodide die pharmakologische in vivo Evaluierung dieser Antimuskarinika vorgenommen werden soll. In dipolar aprotischen Lösungsmitteln (z.B. DMSO u. DMF) führt [$^{11}$C]Methyliodid, trotz seiner geringeren Reaktivität im Vergleich zu [$^{11}$C]Methyltriflat, in der Regel schon bei niedrigen Reaktionstemperaturen zu hohen radiochemischen Ausbeuten $^{11}$C-markierter Verbindungen [178]. Obwohl $^{11}$C-Methylierungsreaktionen im allgemeinen schnell und meist in hohen radiochemischen Ausbeuten ablaufen, ist die Optimierung einzelner Reaktionsparameter erforderlich. Dies gilt insbesondere dann, wenn im Vorläufer der Methylierungsreaktion mehrere nukleophile Gruppen (-$NR_3$, $R_3C$-OH) enthalten sind [178]. Stellvertretend für die übrigen untersuchten selektiven Antimuskarinika wurde an p-FHHSiD die Reaktionstemperatur, die Reaktionszeit sowie das zur Reaktion eingesetzte Lösungsmittel optimiert.

**Temperaturabhängigkeit**

Zunächst wurde die Abhängigkeit der Quaternisierung des p-FHHSiD mit [$^{11}$C]Methylioidid von der Reaktionstemperatur untersucht. Neben der Ermittlung der optimalen Reaktionstemperatur für maximale radiochemische Ausbeuten sollte die Temperaturstabilität des komplexen chiralen p-FHHSiD im dipolar aprotischen

Lösungsmittel DMF geprüft werden. Abbildung 35. zeigt die im Rahmen dieser Studie gemessenen Ergebnisse.

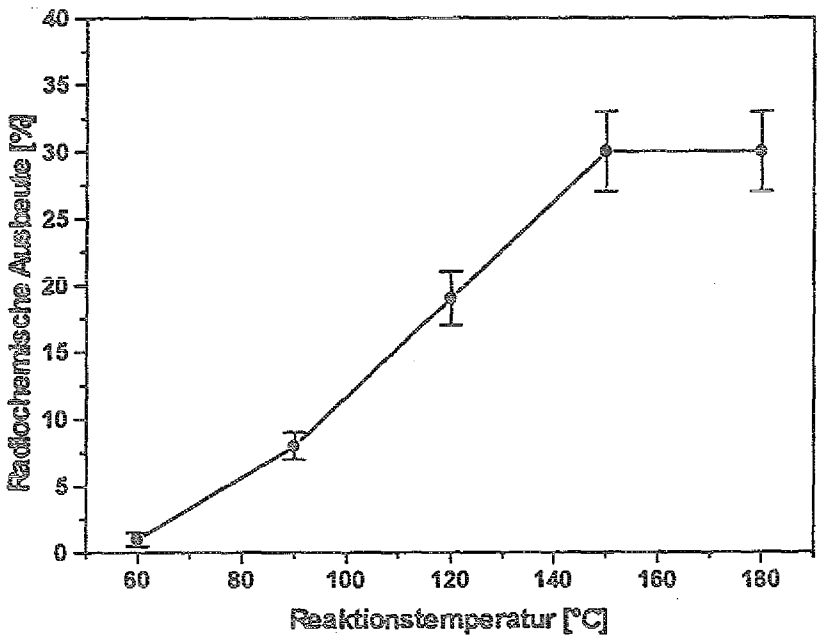



Abb. 35. Einfluß der Reaktionstemperatur auf die radiochemische Ausbeute an p-Fluor-hexahydro-sila-difenidol-[$^{11}$C]methoiodid (p-[$^{11}$C]FHHSiDM)
Reaktionsbedingungen: [p-Fluor-hexahydro-sila-difenidol] 4.28 mmol/l, 12 min, 1 ml DMF, n.c.a. [$^{11}$C]Methyliodid

Aus Abb. 35. folgt, daß entgegen den Erwartungen verhältnismäßig hohe Reaktionstemperaturen erforderlich sind, um zu höheren radiochemischen Ausbeuten an p-Fluor-hexahydro-sila-difenidol-[$^{11}$C]methoiodid zu gelangen. So waren radiochemische Ausbeuten von 30% für p-[$^{11}$C]FHHSiDM erst ab Reaktionstemperaturen von 150°C zu beobachten.
Durch die stabilen radiochemischen Ausbeuten im Temperaturbereich zwischen 160 und 180°C zeigt sich, daß sowohl der Vorläufer (p-FHHSiD) als auch das $^{11}$C-Markierungsprodukt (p-[$^{11}$C]FHHSiDM) außerordentlich temperaturstabil sind. Mit einer Umkehr der Menschutkinreaktion [179, 180] ist nicht zu rechnen, da die $^{11}$C-Markierungsreaktion in Abwesenheit einer Hilfsbase durchgeführt wurde. Andererseits besteht die Möglichkeit der thermischen Abspaltung von Methylgruppen aus den quartären Ammoniumverbindungen. In diesem Fall könnte jedoch eine Abnahme der radiochemischen Ausbeute, insbesondere bei Reaktionstemperaturen über 160°C, erwartet werden.

**Zeitabhängigkeit der radiochemischen Ausbeute**

Neben der ungewöhnlich hohen Reaktionstemperatur, die zur Darstellung von p-[$^{11}$C]FHHSiDM in hohen radiochemischen Ausbeuten erforderlich ist, mußten zur Quaternisierung von p-FHHSiD ungewöhnlich lange Reaktionszeiten eingehalten werden. Wie Abb. 36. zeigt, konnte in DMF bei 150°C ohne Zugabe einer Hilfsbase erst nach 30 min Reaktionszeit das Maximum der radiochemischen Ausbeute von 30 ± 3% erreicht werden.

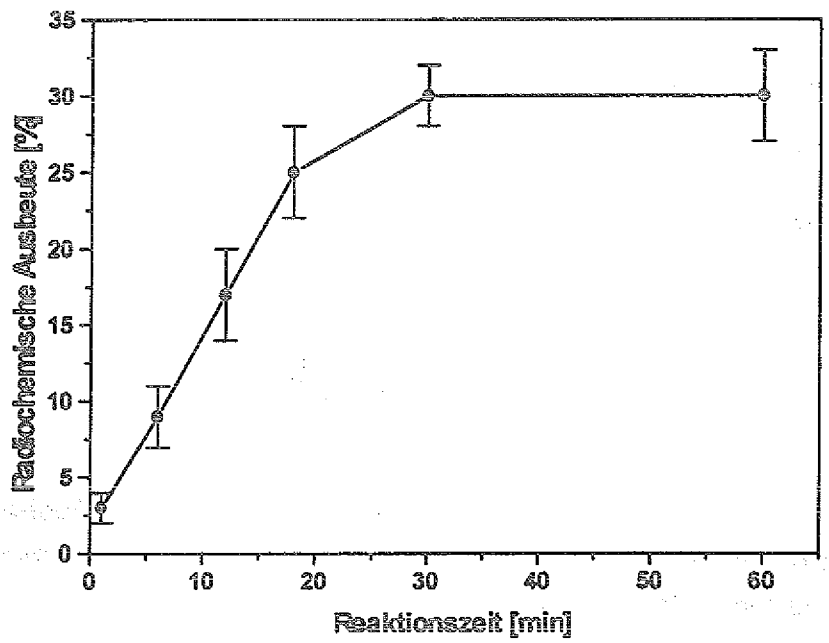



**Abb. 36.** Zeitabhängigkeit der radiochemischen Ausbeute von p-Fluor-hexahydro-sila-difenidol [$^{11}$C]methoiodid

Reaktionsbedingungen: [p-Fluor-hexahydro-sila-difenidol] 4.28 mmol/l, 150°C, 1 ml DMF, n.c.a. [$^{11}$C]Methyliodid

Die außerordentlich lange Reaktionszeit, die der 1.5 fachen Halbwertszeit des Kohlenstoff-11 entspricht, steht im völligen Gegensatz zu anderen Quaternisierungsreaktionen mit [$^{11}$C]Methyliodid. Bei der Quaternisierung der Antimuskarinika Dexetimid und Desmethyl-Oxotremorin-M wurden beispielsweise, ausgehend von n.c.a. [$^{11}$C]Methyliodid, bei Reaktionstemperaturen von 100 - 140°C nach 15 bzw. 2 min in Acetonitril radiochemische Ausbeuten von bis zu 95% erreicht [181]. In beiden Fällen wurden die entsprechenden Desmethylverbindungen in Konzentrationen von 25 - 30 mmol/l in Acetonitril ohne Zusatz einer Hilfsbase umgesetzt. Es zeigt sich, daß neben der Reaktionstemperatur und der Reaktionszeit das zur Reaktion eingesetzte Lösungmittel von wesentlicher Bedeutung für die maximal erreichbare radiochemische Ausbeute der Quaternisierungsreaktion ist.

**Abhängigkeit vom Lösungsmittel**

Für die Menschutkinreaktion an tertiären Aminen gilt allgemein, daß die maximal erreichbaren Ausbeuten in Abhängigkeit des verwendeten Lösungsmittels in folgender Reihe abnehmen [182]:

$$CH_3NO_2 > DMSO \sim DMF > CH_3CN > Aceton > CH_3OH$$

Die Abstufung der Lösungsmittel kann jedoch abhängig vom jeweiligen Edukt der Methylierungsreaktion differieren, so daß die Optimierung des zur Reaktion eingesetzten Lösungsmittels unbedingt erforderlich ist.

Der Einfluß unterschiedlicher Lösungsmittel auf die radiochemische Ausbeute für p-Fluor-hexahydro-sila-difenidol-[$^{11}$C]methoiodid wird durch die Ergebnisse in Tab. 21. deutlich.

Tab. 21. Einfluß des Lösungsmittels auf die radiochemische Ausbeute für p-Fluor-hexahydro-sila-difenidol-[$^{11}$C]methoiodid

| Lösungsmittel | RCA [%] |
|---|---|
| DMSO | < 0,1% |
| Aceton | 1% |
| Acetonitril | 14% |
| DMF | 30% |
| Nitromethan | 48% |

Reaktionsbedingungen: [p-Fluor-hexahydro-sila-difenidol] 4.5 mmol/l, 12 min, 145°C, 1 ml Reaktionsvolumen, n.c.a. [$^{11}$C]Methyliodid

Ausgehend von 4.5 mmol Edukt wurde die Menschutkinreaktion in 1 ml DMSO, Aceton, Acetonitril, DMF oder Nitromethan, bei 145°C und 12 min Reaktionszeit untersucht. Dabei konnte mit steigender Lösungsmittelpolarität, ausgehend von Aceton, über Acetonitril und DMF zu Nitromethan ein Anstieg der radiochemischen Ausbeute für p-[$^{11}$C]FHHSiDM beobachtet werden. Bei Reaktionen in Nitromethan wurden mit 48% die größten Ausbeuten für die Menschutkinreaktion erreicht. Überraschenderweise führte die Reaktion in DMSO lediglich zu Spuren von p-[$^{11}$C]FHHSiDM (< 0.1 %). Dieses Ergebnis ist überraschend, da die Quaternisierung von Dexetimid und Oxotremorin-M mit [$^{11}$C]Methyliodid, insbesondere in DMSO, zu radiochemischen Ausbeuten von 70 bzw. 95% führt [181].

Zum Abschluß der Untersuchungen wurden p-FHHD, p-FHHSiD, Pridinol und Silapridinol unter den optimierten Reaktionsbedingungen, im Hinblick auf maximale radiochemische Ausbeuten, mit [$^{11}$C]Methyliodid umgesetzt. Die dabei beobachteten Ausbeuten sind in Tab. 22. zusammengestellt.

**Tab. 22.** Zusammenfassung der maximal erreichbaren radiochemischen Ausbeuten der Quaternisierungreaktionen

| $^{11}$C-Markierungsprodukt | RCA [%] |
|---|---|
| [$^{11}$C]Pridinol methoiodid | 45 ± 3 |
| [$^{11}$C]Silapridinol methoiodid | 47 ± 3 |
| p-Fluor-hexahydro-difenidol-[$^{11}$C]methoiodid | 46 ± 4 |
| p-Fluor-hexahydro-sila-difenidol-[$^{11}$C]methoiodid | 48 ± 3 |

Reaktionsbedingungen: [Edukt] 4.28 mmol/l, 15 min, 150°C, 500µl Nitromethan, n.c.a. [$^{11}$C]Methyliodid

Da in allen Fällen die Quaternisierungsreaktionen mit [$^{11}$C]Methyliodid an Stickstoffatomen in N-Heterocyclen erfolgt, die von den übrigen Substituenten im Molekül sterisch nicht beeinflußt werden, konnten für die untersuchten Verbindungen innerhalb der Fehlergrenzen identische Ausbeuten erhalten werden.

Die spezifische Aktivität der $^{11}$C-markierten Verbindungen wurde exemplarisch an p-Fluor-hexahydro-sila-difenidol-[$^{11}$C]methoiodid untersucht. Die innerhalb der Analysen zur Qualitätskontrolle gemessenen UV-Signale wurden integriert und mit Eichwerten verglichen. Aus diesen Messungen ergab sich für p-Fluor-hexahydro-sila-difenidol-[$^{11}$C]methoiodid eine spezifische Aktivität von 37 - 48 GBq/µmol (1000 - 1300 Ci/mmol) EOS, bei einer radiochemischen Reinheit von über 99%.

# 4. Experimenteller Teil

## 4.1 Chemikalien zur Synthese und Geräte zur Charakter-isierung der Vorläufer und Standardverbindungen

Tab. 23. Verzeichnis der innerhalb der Synthesen eingesetzten Lösungsmittel und Reagenzien

| | |
|---|---|
| Acetonitril | für die DNA-Synthese (Merck) |
| | p.a. 99%, (Merck) |
| α-Acetyl-γ-butyrolacton | >99%, (Aldrich) |
| Ammoniumchlorid | p.a. > 99%, (Fluka) |
| Bariumoxid | wasserfrei, p.a. 99%, (Fluka) |
| Benzol | 99,9 + %, für die HPLC (Aldrich) |
| 4-Bromanilin | puriss. > 99%, (Fluka) |
| Brombenzol | 99,5 Atom % (Aldrich) |
| 4-Brom-chlorbenzol | 99 + % (Aldrich) |
| 4-Brom-N,N-dimethylanilin | purum; > 98% (Fluka) |
| 4-Brom-fluorbenzol | 99% (Aldrich) |
| 4-Brom-nitrobenzol | purum > 98%, (Fluka) |
| Bromwasserstoffsäure | purum 62%, (Fluka) |
| 4-tert.-Butyl-N,N-Dimethylanilin | 98% (Aldrich) |
| n-Butyllithium | pract. 1.6M in Hexan, (Fluka) |
| 4-Chloranilin | puriss. > 99% (Fluka) |
| 4-Chlor-fluorbenzol | 98% (Aldrich) |
| 4-Chlor-nitrobenzol | purum > 98%, (Fluka) |
| Chloroform | p.a. (Merck) |
| Chloroform deuteriert | purum 99.5%, (Fluka) |
| Cyclohexancarbonsäurechlorid | purum >98%, (Fluka) |
| Cyclohexylmagnesiumchlorid | 2M Lsg. in Diethylether, (Aldrich) |
| 1,4-Dibrombenzol | 98% (Aldrich) |
| 1,4-Dichlorbenzol | 99 + % (Aldrich) |
| Diethylether | getrocknet, p.a. (Merck) |
| 1,4-Difluorbenzol | 99 + % (Aldrich) |
| Dimethylacetamid | wasserfrei, 99 + % (Aldrich) |
| N,N-Dimethylanilin | puriss. p.a. (Fluka) |
| Dimethylformamid | wasserfrei, 99 + % (Aldrich) |
| N,N-Dimethyl-p-toluidin | 99% (Aldrich) |
| Dimethylsulfat | puriss. p.a. (Fluka) |
| Dimethylsulfoxid | wasserfrei, 99 + % (Aldrich) |
| | puriss.; absolut; über Molsieb, (Fluka) |
| Dimethylsulfoxid (d6) | puriss. > 99.5% |
| Ethanol | absolut; p.a. (Merck) |
| Ethylacetat | p.a. (Merck) |
| Ethylenglykol | p.a. (Merck) |
| 4-Fluoranilin | 99% (Aldrich) |

| | |
|---|---|
| 4-Fluorbenzoesäure | purum > 98%, (Fluka) |
| Fluorbenzol | 99% (Aldrich) |
| 4-Fluor-iodbenzol | 99% (Aldrich) |
| 4-Fluor-nitrobenzol | purum >98%, (Fluka) |
| (4-Fluorphenyl)-3-chlorpropylketon | > 99%, (Janssen) |
| 4-Fluor-toluol | purum >99%, (Fluka) |
| Girard-T-Reagenz | 99%, (Aldrich) |
| Hexamethylphosphorsäuretriamid | 99% (Aldrich) |
| n-Hexan | zur Synthese (Merck) |
| Iod | p.a., 99.99%, Aldrich |
| Iodmonochlorid | zur Synthese, 98% (Merck) |
| 4-Iod-nitrobenzol | 98%, (Aldrich) |
| Kaliumbromid | f. d. IR Spektroskopie, (Fluka) |
| Kaliumcarbonat | p.a. 99%, (Merck) |
| Kaliumoxalat Monohydrat | p.a. 99%, (Aldrich) |
| Kryptofix® 2.2.2 | p.a. > 99%, (Merck) |
| Methanol | p.a. 99%, (Merck) |
| Methylenchlorid | p.a. (Merck) |
| Methyliodid | purum; > 99% (Fluka) |
| Methylmagnesiumchlorid | pract. 22% in THF, (Fluka) |
| Natium | 99%, (Aldrich) |
| Natriumchlorid | p.a., 98%, (Merck) |
| Natriumcarbonat | puriss. > 99%, (Fluka) |
| Natriumhydrogencarbonat | p.a. 99%, (Merck) |
| Natriumhydroxid | p.a. 97%, (Merck) |
| Natiumnitrit | p.a. > 99%, (Fluka) |
| Natriumsulfat | p.a. 99%, (Aldrich) |
| Natriumthiosulfat | p.a. 99%, (Merck) |
| 4-Nitro-benzaldehyd | puriss. > 99%, (Fluka) |
| 4-Nitro-benzoylchlorid | 98%, (Aldrich) |
| n-Pentan | reinst, etwa 95% (Merck) |
| Piperidin | puriss.; p.a. > 99% (Fluka) |
| Pyridinium-chlorochromat | purum >98%, (Fluka) |
| Salzsäure | 32%, (Merck) |
| Tetrachlorkohlenstoff | p.a. (Merck) |
| Tetrahydrofuran | p.a. (Merck) |
| Tetrabutylammoniumhydroxid | 20% ige wässrige Lösung, (Merck) |
| Tetramethylammoniumhydroxid Pentahydrat | purum 97%, (Fluka) |
| Toluol | p.a. 99.5%, (Merck) |
| 4-Toluolsulfonsäure Monohydrat | 99% (Aldrich) |
| 4-Toluolsulfonsäuremethylester | purum; > 97% (Fluka) |
| Triethyamin | zur Synthese, (Merck) |
| Trifluormethansulfonsäuremethylester | purum; > 97% (Fluka) |

Die Lösungsmittel in wasserfreier Qualität wurden ohne weitere Reinigung und Trocknung zur Synthese eingesetzt. Daneben wurden zum Vergleich die

Lösungsmittel zur nukleophilen aromatischen $^{18}F$-Substitution nach Standardmethoden absolutiert (zur Übersicht siehe [183].

Zur Synthese von [$^{11}C$]Methyliodid eingesetztes Tetrahydrofuran und Lithiumaluminiumhydrid wurden unter Inertgasatmosphäre (Ar) getrocknet, gereinigt und portioniert, um Kontaminationen mit [$^{12}C$]$CO_2$ zu vermeiden und hohe spezifische Radioaktivitäten gewährleisten zu können. Tetrahydrofuran (für die Spektroskopie, Merck) wurde in einer Destillationsapparatur, die vor Destillationsbeginn 1 d mit Argon 5.7 gespült wurde (50 ml/min), über Lithiumaluminiumhydrid 1 h unter Rückfluß erhitzt. Dabei wurde die gesamte Apparatur permanent mit Argongas (25 ml/min) gespült. Nach 1 h wurde das Destillat gesammelt und über eine Edelstahlkapillare in ausgeheizte und evakuierte Bördelgefäße überführt. Diese wurden im Exsikkator unter einem Argongasstrom (50 ml/min) aufbewahrt. Das Lithiumaluminiumhydrid wurde zum Ausschluß von Kontaminationen mit $CO_2$ in einer Handschuhbox in 30 mg Portionen abgefüllt. Vor dem Abfüllvorgang wurde die Handschuhbox 2 d mit Argon 5.7 (200 ml/min) gespült. Die abgefüllten Proben wurden unter Argon verschlossen und ebenfalls in einem Exsikkator unter strömendem Argon 5.7 (ca. 50 ml/min) aufbewahrt.

Die zur [$^{11}C$]Methyliodid-Synthese eingesetzte $LiAlH_4$/THF-Lösung wurde nach folgendem Verfahren hergestellt :
Das portionierte $LiAlH_4$ wurde mit absolutem THF versetzt (10 mg/1.5 ml), 30 min gerührt und 24 h gelagert. Zur [$^{11}C$]Methyliodid-Synthese wurde die klare überstehende Lösung eingesetzt, deren Gehalt an $LiAlH_4$ durch Hydrolyse mit Wasser bestimmt wurde. Bei einem Verhältnis von 10 mg $LiAlH_4$/ml THF enthält die Lösung ca. 90% des eingewogenen $LiAlH_4$.

Die Synthesevorläufer Cyclohexyl-3-N-piperidinopropyl-dichlor-silan, Cyclohexyl-3-N-piperidiniopropyl-dimethoxy-silan und p-(N,N-Dimethyl)-hexahydro-sila-difenidol sowie die Referenzverbindungen p-Fluor-hexahydro-difenidol, p-Fluor-hexahydro-sila-difenidol, Pridinol, Silapridinol und deren Methoiodide wurden freundlicherweise von Herrn Prof. Dr. R. Tacke, Institut für Anorganische Chemie der Universität Karlsruhe zur Verfügung gestellt und ohne weitere Reinigung verwendet.

Die zur Markierung eingesetzten Vorläuferverbindungen sowie die zu deren Synthese dargestellten Zwischenstufen sind durch Schmelz- und Siedepunkte sowie durch $^{1}H$-NMR- und IR-spektren charakterisiert worden. Dabei wurden folgende Geräte verwendet :

| | | |
|---|---|---|
| $^1$H-NMR : | Bruker Typ WP-80 | (Signale gemessen gegen TMS als internen Standard, alle Werte in δ ) |
| IR : | Shimadzu IR-460 | (Substanzpräparation in KBr-Presslingen) |
| Schmelzpunktbestimmung : | Mettler FP 61 | |

Die Geräte und Materialien, die zur präparativen und analytischen Trennung der Reaktionsgemische der $^{18}$F-Markierung eingesetzt wurden, sind im Abschnitt Analytische Verfahren gesondert zusammengestellt und beschrieben.

Die angegebenen Druckwerte, Schmelz- und Siedepunkte sind unkorrigiert.

## 4.2 Synthesen von Standardverbindungen und Markierungsvorläufern

*1-Piperidyldiazo-4-brombenzol* [184]

5.04 g (29.3 mmol) 4-Bromanilin werden mit 5.86 ml (58.6 mmol) 32% iger Salzsäure versetzt und auf 0°C gekühlt. Eine Lösung von 2.02 g (29.3 mmol) $NaNO_2$ in 2.7 ml Wasser wird ebenfalls auf 0°C gekühlt und tropfenweise zugegeben. Die Geschwindigkeit der Zugabe der Nitrit-Lösung wird so gewählt, daß die Temperatur des Reaktionsgemisches 5°C nicht übersteigt. Anschließend wird 5 min weitergerührt und anschließend unter starkem Rühren eine auf 5°C gekühlte Lösung von 2.72 g (32 mmol) Piperidin in wässriger 1.1 molarer KOH (26.6 ml) zugetropft. Es bildet sich ein schweres Präzipitat des Triazens. Die Suspension wird noch etwa 10 min weitergerührt. Das Produkt wird abfiltriert, getrocknet und einmal aus 95% igem Ethanol umkristallisiert (3.4 g = 12.7 mmol = 43.4%). $^1$H-NMR ($CDCl_3$); (4H, m, 7.35 ppm, ArH) (4H, m, 3.75 ppm sowie 6H, m, 1.7 ppm, Piperidinring); $C_{11}H_{14}N_3Br$ 268.15g/mol; C,H,N: ber./gef. 49.27/48.6 5.26/5.52 15.67/15.5 .

*Tetra(n-butyl)ammoniumhydrogencarbonat*

Eine käufliche 20 % ige wässrige Lösung von Tetra(n-butyl)ammoniumhydroxid wird bis zum konstanten pH-Wert der Lösung mit Kohlendioxidgas gesättigt. Diese Lösung wird unter einer Kohlendioxidatmosphäre aufbewahrt und als 20% ige wässrige Lösung von Tetra(n-butyl)ammoniumhydrogencarbonat zur Reaktion eingesetzt.

*Tetramethylammoniumhydrogencarbonat*
Ausgehend von festem Tetramethylammoniumhydroxid wird eine 1 molare wässrige Lösung in pentadestilliertem Wasser hergestellt. Diese Lösung wird bis zum Erreichen eines konstanten pH-Wertes mit gasförmigem Kohlendioxid gesättigt und unter einer $CO_2$-Atmosphäre aufbewahrt. Sie wird als 1 molare Lösung von Tetramethylammoniumhydrogencarbonat eingesetzt.

*4-Iod-N,N-dimethylanilin* [185]
1g (10.9 mmol) N,N-Dimethylanilin und 1.36g (16.4 mmol) $NaHCO_3$ werden in 40 ml Wasser gelöst und unter Kühlung auf 12°C intensiv gerührt. Innerhalb von 30 min werden 2.29g (9 mmol) Iodpulver in kleinen Portionen zugegeben. Nach weiteren 30 min Rühren wird die Lösung von dem schwarzen Rohprodukt abfiltriert. Der schwarze Feststoff wird in Diethylether gelöst und vom unlöslichen Rückstand abfiltriert. Die Etherphase wird mit gesättigter $Na_2S_2O_3$ entfärbt, mit $NaHCO_3$ neutralisiert und über $Na_2SO_4$ getrocknet. Der Ether wird verdampft, der weiße Feststoff aus Ethanol umkristallisiert, filtriert und über $CaCl_2$ getrocknet. Ausbeute : 1.75g (7.09 mmol) 65% 4-Iod-N,N-dimethylanilin. $^1$H-NMR: ($CDCl_3$) ; (4H, m, 7.0 ppm, ArH), (6H, s, 2.9 ppm, $-N(CH_3)_2$); $C_8H_{10}IN$, 247.08 g/mol. C,H,N: ber./gef. 38.9%/38.6% 4.1%/4.0% 5.7%/5.7%; Fp. 80°C.

*4-Bromphenyl-N,N,N-trimethylammoniumtriflat und 4-Iodphenyl-N,N,N-trimethylammoniumtriflat* [59]
0.9g (5.23 mmol, 640 µl) Trifluormethansulfonsäuremethylester werden tropfenweise zu 1g (4.9 mmol) 4-Brom-N,N-dimethylanilin in 10 ml Dichlormethan gegeben und 10 min bei Raumtemperatur gerührt. Der sich abscheidende kristalline Niederschlag wird nach weiteren 10 min über eine G3 Glasfritte abfiltriert. Der Filterkuchen, 0.96g (4.7 mmol) 96% 4-Bromphenyl-N,N,N-trimethylammoniumtriflat, wird mit 10 ml kaltem Dichlormethan gewaschen und im Exsikkator unter Vakuum getrocknet. $^1$H-NMR und Elementaranalyse :
4-Bromphenyl-N,N,N-trimethylammoniumtriflat : ($d_6$-DMSO); (4H, m, 7.9 ppm, ArH), (9H, s, 3.65 ppm $-N(CH_3)_3$); $C_{10}H_{13}BrF_3NO_3S$, 364.17 g/mol. C,H,N: ber./gef. 32.98%/32.8% 3.6%/3.5% 3.85%/3.81%; Fp. 162.0°C.
4-Iodphenyl-N,N,N-trimethylammoniumtriflat : ($d_6$-DMSO); (4H, m, 7.88 ppm, ArH), (9H, s, 3.6 ppm, $-N(CH_3)_3$); $C_{10}H_{13}F_3INO_3S$, 411.17 g/mol C,H,N: ber./gef. 29.21%/29.1% 3.19%/3.08% 3.41%/3.31%; Fp. 188.1°C.

*4-Bromphenyl-N,N,N-trimethylammoniummethylsulfat* [186]
0.5g (2.5 mmol) 4-Brom-N,N-dimethylanilin und 420mg (5 mmol) $NaHCO_3$ werden in 20 ml Wasser gelöst. 605mg (4.8 mmol, 455 µl) Dimethylsulfat werden tropfenweise

zugegeben, wobei die Temperatur des Reaktionsgemisches 18°C nicht überschreiten soll. Nach beendeter Zugabe wird bei Raumtemperatur 1 h gerührt, anschließend weitere 10 min bei 65°C. Die wässrige Phase wird vom unlöslichen Rückstand abfiltriert und die wässrige Lösung eingedampft. Der grobe, weiße Rückstand wird in Chloroform suspendiert und 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Nach Filtration wird das Lösungsmittel verdunstet, wobei 290 mg (0.885 mmol) 35.4% 4-Bromphenyl-N,N,N-trimethylammoniummethylsulfat erhalten werden. $^1$H-NMR (d6-DMSO); (4H, m, 7.8 ppm, ArH), (9H, s, 3.8 ppm, -N($CH_3$)$_3$); $C_{10}H_{16}BrNO_4S$, 326.21 g/mol C,H,N: ber./gef. 36.82%/36.2% 4.94%/4.81% 4.29%/4.1%; Fp. 91.4°C.

*4-Bromphenyl-N,N,N-trimethylammoniumtosylat* [187]
200mg (1 mmol) 4-Brom-N,N-dimethylanilin und 279.3mg (1.5 mmol) 4-Toluolsulfonsäuremethylester werden in einem Rundkolben zusammengegeben und unter Argon 15 h auf 150°C erhitzt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wird der Rückstand in 5 ml Wasser suspendiert und 15 min gerührt. Das Filtrat wird eingedunstet, wobei ein weißer Feststoff zurückbleibt. Ausbeute : 171.6mg (0.44 mmol) 44.4%. $^1$H-NMR (d6-DMSO); (4H, m, 7.88 ppm, ArH), (9H, s, 3.62 ppm, -N($CH_3$)$_3$); $C_{16}H_{20}BrNO_3S$, 386.3 g/mol C,H,N: ber./gef. 49.36%/49.6% 5.18%/5.01% 3.6%/3.52%; Fp. 207.4°C.

*4-Fluorphenyl-N,N,N-trimethylammoniumiodid und 4-Chlorphenyl-N,N,N-trimethyl-ammoniumiodid*
500µl (0.58g, 5.22 mmol) 4-Fluoranilin werden zusammen mit 1.15g, 1.32 ml (6 mmol) 2,6-Di-tert.-Butylpyridin in 20 ml Ethanol abs. gelöst. Zu dieser Lösung werden 3.3 ml, 7.4g (52 mmol) Methyliodid zugetropft und das verschlossene Reaktionsgefäß unter Lichtausschluß 48 h bei Raumtemperatur gelagert. Der sich bildende farblose Niederschlag (908.2 mg (3.23 mmol) 62%) wird abfiltriert, mit kleinen Mengen kaltem Ethanol gewaschen und im Vakuum getrocknet. Unter gleichen Reaktionsbedingungen können für 4-Chlorphenyl-N,N,N-trimethylammoniumiodid Ausbeuten von 80% erreicht werden. $^1$H-NMR (d6-DMSO);
4-Fluorphenyl-N,N,N-trimethylammoniumiodid ; (4H, m, 7.72 ppm, ArH), (9H, s, 3.55 ppm, -N($CH_3$)$_3$); $C_9H_{13}FIN$, 281.11 g/mol C,H,N: ber./gef. 38.5%/38.6% 4.7%/4.65% 5.0%/5.1% Fp. 218,8°C.
4-Chlorphenyl-N,N,N-trimethylammoniumiodid ; (4H, m, 7.82 ppm, ArH), (9 H, s, 3.65 ppm, -N($CH_3$)$_3$); $C_9H_{13}ClIN$, 297.57 g/mol C,H,N: ber./gef. 36.3%/35.9% 4.4%/4.6% 4.7%/4.6% Fp. 202.9°C.

*4-Bromphenyl-N,N,N-trimethylammoniumiodid und 4-Iodphenyl-N,N,N-trimethyl-ammoniumiodid*

205.5mg (1.03 mmol) 4-Brom-N,N-dimethylanilin werden in 5 ml Ethanol abs. gelöst. Zu dieser Lösung werden 2.28g (16 mmol, 1 ml) Methyliodid zugetropft und das Reaktionsgemisch im verschlossenen Gefäß 24 h bei Raumtemperatur und unter Lichtausschluß gelagert. Die ausfallenden farblosen Kristalle (310 mg (0.957 mmol) 93%) werden abfiltriert, mit kaltem Diethylether gewaschen und im Exsikkator unter Vakuum getrocknet. Unter gleichen Reaktionsbedingungen werden für 4-Iodphenyl-N,N,N-trimethylammoniumiodid Ausbeuten von 80% erhalten. $^1$H-NMR (d6-DMSO);
4-Bromphenyl-N,N,N-trimethylammoniumiodid : (4H, m, 7.92 ppm, ArH), (9H, s, 3.65 ppm, -N($CH_3$)$_3$); $C_9H_{13}BrIN$, 310.05 g/mol C,H,N: 31.6%/31.5% 3.8%/3.7% 4.1%/4.1%; Fp. 192.5°C.
4-Iodphenyl-N,N,N-trimethylammoniumiodid : (4H, m, 8.05 ppm, ArH), (9H, s, 3.65 ppm, -N($CH_3$)$_3$); $C_9H_{13}I_2N$, 357.05 g/mol C,H,N: ; Fp. 180.5°C.

*4-Fluorbenzoesäureethylester* (vergl. [188])

2g (14.27 mmol) 4-Fluorbenzoesäure und 1.97g Ethanol abs. werden in 30 ml Tetrachlorkohlenstoff gelöst. Zu dieser Lösung werden 214 µl konzentrierte Schwefelsäure zugegeben und das Reaktionsgemisch 10 h unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird die organische Phase abgetrennt, jeweils 3 x mit 50 ml Wasser, ges. $NaHCO_3$ Lösung und wieder Wasser gewaschen und anschließend das Lösungsmittel abdestilliert. Zur Reinigung des Esters wird dieser unter Normaldruck über eine Vigreux-Kolonne destilliert. Ausbeute 1.65 g (9.81 mmol = 69 %); $C_9H_9FO_2$ 168.17 g/mol; $^1$H-NMR ($CDCl_3$); (4H, m, 7.6 ppm, Ar) (2H, q, 4.4 ppm, -$CH_2$-) (3H, t, 1.4 ppm, -$CH_3$); IR ν(Ar-H) 3060 cm$^{-1}$, ν(C=O, COOH) 1716 cm$^{-1}$, ν (C=C) 1601 + 1504 cm$^{-1}$, Kp. 211°C

*2-(4-Fluorphenyl)-propan-2-ol* [189]

8.3 ml (25 mmol) Methylmagnesiumchlorid (3 molare Lösung in Diethylether) werden in 30 ml THF gelöst. Anschließend werden 1.65 g (9.81 mmol) 4-Fluorbenzoesäureethylester gelöst in 10 ml THF zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird 2 h unter Rückfluß erhitzt, dann mit 3 ml $NH_4Cl_{ges.}$ das überschüssige Grignardreagens zersetzt und auf Eis gegossen. Anschließend wird die mit 3 ml 1 M HCL angesäuerte Lösung 2 x mit 50 ml Diethylether extrahiert. Die wässrige Phase wird mit $NaHCO_3$ alkalisiert und erneut 1 x mit 50 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden jeweils 3 x mit 50 ml Wasser, $NaHCO_3$ Lösung und wieder Wasser gewaschen. Anschließend wird die organische Phase über $K_2CO_3$ getrocknet und das erhaltene Rohprodukt zur weiteren Reinigung unter Vakuum destilliert. Ausbeute 1.09 g (7.06 mmol = 72 %); $C_9H_{11}FO$ 154.18 g/mol; $^1$H-NMR

($CDCl_3$); (4H, m, 7.2 ppm, Ar) (1H, s, 2.4 ppm -OH) (6H, s, 1.55 ppm $-CH_3$); IR ν(-OH) 3385 $cm^{-1}$, ν($-CH_3$) 2960 + 2880 $cm^{-1}$, ν(C=C) 1590 + 1501 $cm^{-1}$, $Kp.^{2Torr}$ 87.5°C

*4-Methylphenyl-N,N,N-trimethylammoniumtriflat*

Zu einer Lösung von 0.47 g (3.48 mmol, 500 µl) N,N-Dimethyl-p-toluidin in 30 ml Chloroform werden 0.82 g (5 mmol, 548 µl) Trifluormethansulfonsäuremethylester zugetropft. Nach einsetzender Trübung der Reaktionslösung wird 3 h bei Raumtemperatur weitergerührt und die Fällung des Niederschlages durch Zugabe von 50 ml Diethylether vervollständigt. Der kristalline Niederschlag wird abfiltriert und im Exsikkator unter Vakuum getrocknet. Ausbeute 0.983 g (3.29 mmol = 94.4 %); $C_{11}H_{16}F_3NO_3S$ 299.309 g/mol; $^1$H-NMR ($d_6$-DMSO); (4H, m, 7.5 ppm Ar) (9H, s, 3.65 ppm $-N(CH_3)_3$) (3H, s, 2.35 ppm $-CH_3$), Fp. 205.5°C.

*4-tert.Butylphenyl-N,N,N-trimethylammoniumtriflat*

300 µl (0.46 g = 2.59 mmol) 4-tert.Butyl-N,N-dimethylanilin werden in 30 ml Dichlormethan gelöst. Zu dieser Lösung werden 3 mmol (329 µl) Trifluormethansulfonsäuremethylester tropfenweise zugegeben und das Reaktionsgemisch 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Produkt durch Zugabe von 30 ml Diethylether ausgefällt. Das Präzipitat wird abfiltriert, mit Diethylether gewaschen und unter Vakuum im Exsikkator getrocknet. Ausbeute 327.1 mg (0.96 mmol = 37 %); $C_{14}H_{22}F_3NO_3S$ 341.39 g/mol; $^1$H-NMR ($d_6$-DMSO); (4H, m, 7.7 ppm Ar) (9H, s, 3.6 ppm, $-N(CH_3)_3$) (9H, s, 1.35 ppm, t.-Butyl); Fp. 200.9°C

*(4-Fluorphenyl)-3-N-methyl-piperidiniumpropylketon-triflat*

0.5 g (2 mmol) (4-Fluorphenyl)-3-N-piperidinopropylketon werden in 30 ml Dichlormethan gelöst. Zu dieser Lösung werden 2.3 mmol (252 µl) Trifluormethansulfonsäuremethylester tropfenweise zugegeben und das Reaktionsgemisch 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Quaternisierungsprodukt durch Zugabe von 30 ml Diethylether ausgefällt, abfiltriert, mit Diethylether gewaschen und unter Vakuum im Exsikkator getrocknet. Ausbeute 451.5 mg (1.1 mmol = 55 %); $^1$H-NMR ($CDCl_3$); (4H, m, 7.55 ppm, ArH) (3H, s, 3.1 ppm, $N-CH_3$) (2H, t, 3.05 ppm, $-CH_2-C=O$) (4H, m, 2.2 - 1.85 ppm, $-C_2H_4$-Piperidin) (6H, m, 2.8 - 2.4 ppm und 5H, m, 1.85 - 1.3 ppm, Piperidin); $C_{17}H_{23}F_4NO_4S$ 410.43 g/mol; Fp. 99.1°C.

*Butyl-3-N-methylpiperidinium-cyclohexyl-(4-N,N,N-trimethylammoniumphenyl)-methoxy-silan-diiodid*

377.7 mg (0.95 mmol) 4-(N,N-Dimethylaminophenyl)-hexahydro-sila-difenidol werden in 30 ml Ethanol gelöst und mit 10ml ( 22.8 g, 162 mmol) Methyliodid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Durch Zugabe von 150 ml n-Pentan wird das Reaktionsprodukt bei 4°C ausgefällt. Die überstehende Lösung wird dekantiert und der Niederschlag im Exsikkator unter Vakuum getrocknet. Zur Reinigung wird der Niederschlag in Ethanol abs. gelöst und mit n-Pentan erneut ausgefällt; Ausbeute 375.18 mg (0.558 mmol) 58.8 %. $^1$H-NMR (4H, m, 7.9 ppm, ArH) (3H, s, 3.6 ppm, -N-$CH_3$) (9H, s, 3.35 ppm, -N($CH_3$)$_3$) (6H, m, 2.6 - 2.4 ppm, -$C_3H_6$-) (11H, m, 2 - 1.3 ppm, Cyclohexan) (10H, m, 1.3 - 0.6 ppm, Piperidin); $C_{25}H_{46}I_2N_2OSi$ 672g/mol; Fp. 39°C

*Cyclohexancarbonsäure-piperidylamid*

Wird nach einem in der Literatur [163, 164] beschriebenen Verfahren dargestellt; Ausbeute 74%; $Kp._{0,66\ mbar}$ 102°C.

*Cyclohexyl-4-fluorphenylketon* [166]

Zu einer Lösung von 1.95 g (10 mmol) Cyclohexancarbonsäure-piperidinamid in 25 ml Diethylether wird bei 0°C unter Rühren innerhalb von 10 min eine Lösung von 4-Fluorphenyllithium getropft. Diese wird durch Reaktion von 1.93 g (11 mmol) 1-Brom-4-fluorbenzol in 30 ml Diethylether mit 6.9 ml einer 1.6 M n-Butyllithium-Lösung in Hexan (~ 11 mmol n-BuLi) bei - 35°C hergestellt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch 16 h bei Raumtemperatur gerührt und vorsichtig mit 10 ml bei 0°C gesättigter $NH_4Cl$-Lösung versetzt. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Wasser gewaschen und über $Na_2SO_4$ getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wird der ölige, farblose Rückstand durch Kugelrohrdestillation (120°C/0.1 mbar) gereinigt. Ausbeute (1.8 g, mmol) 87%; $^1$H-NMR ($CDCl_3$) (4H, m, 7.6 ppm, ArH) (11 H, m, 3.2 ÷ 2.2 - 1.1 ppm, Cyclohexan); IR. (Ketobande bei 1650 $cm^{-1}$); $C_{13}H_{15}FO$ 206,3 g/mol C,H: ber./gef. 75.70 / 74.7 7.33 / 7.4 ; Fp. 38°C.

*(±)Cyclohexyl-(4-nitrophenyl)-methanol*

5g (33.1 mmol) 4-Nitrobenzaldehyd werden in 100 ml Diethylether abs. suspendiert. Bei 0°C werden unter Argon 20 ml Cyclohexylmagnesiumchlorid (2 M in Diethylether) zugegeben. Es tritt zunächst ein gelblich bis grünlicher Niederschlag auf, der nach weiterer Zugabe des Grignardreagens eine gelb-braune Färbung annimmt. Das Reaktionsgemisch wird im abgedunkelten Kolben 24 h bei RT gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch 1 h unter Rückfluß erhitzt und danach auf Eis gegossen. Unter starkem Rühren wird die Reaktionslösung mit verdünnter HCl

angesäuert. Die Phasen werden getrennt, wobei die wässrige Phase 2 x mit 50 ml Essigester extrahiert wird. Nach Trocknung der vereinigten organischen Phasen über $Na_2SO_4$ wird das Lösungsmittel adestilliert und der erhaltene rotbraune Rückstand säulenchromatographisch gereinigt ((Ether/n-Hexan) (75/25) Rf-Wert 0,25). Ausbeute 1.55 g (±)Cyclohexyl-(4-nitrophenyl)-methanol (6.6 mmol = 20%). $^1$H-NMR ($CDCl_3$); (4H, m, 7.55 ppm, ArH) (9H, s, 3.75 ppm, -N($CH_3$)$_3$) (11H, m, 2.9-1.4 ppm, Cyclohexan); IR (KBr); ν (-OH) 3430 cm$^{-1}$, ν as, s (-$CH_2$-) 2840 cm$^{-1}$, ν (C=C) 1599 ÷ 1509 cm$^{-1}$; $C_{13}H_{17}NO_3$ 235,28 g/mol; Fp.113.5°C.

*Cyclohexyl-(4-nitrophenyl)-keton durch Oxidation von (±)Cyclohexyl-(4-nitrophenyl)-methanol*

0.78 g (0.037 mol) Pyridinium-chlorochromat werden in 50 ml Eisessig suspendiert. Zu dieser Suspension wird eine Lösung von 5.2 g (22.1 mmol) (±) Cyclohexyl-(4-nitrophenyl)-methanol in 20 ml Eisessig zugegeben und das Reaktionsgemisch 4 h unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird der Ansatz auf 150 ml Wasser gegossen und mit festem NaOH neutralisiert. Die wässrige Lösung wird mit Essigester versetzt und 3 x mit 50 ml Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit $NaHCO_3$ alkalisiert, über $Na_2SO_4$ getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Der verbleibende rot-braune viskose Rückstand wird säulenchromatographisch getrennt (Si60/ Eluens: Ether 50/n-Hexan 50 v/v) (Produkt) $R_f$ = 0.181; Ausbeute 428 mg (1.85 mmol) 5%; $^1$H-NMR ($CDCl_3$); (4H, m, 6.9 ppm, ArH) (11H, m, 2.5 - 1,2 ppm, Cyclohexan); IR (KBr); ν as, s (-$CH_2$-) 2920 cm$^{-1}$, ν (C=O) 1654 cm$^{-1}$, ν (C=C) 1599 ÷ 1509 cm$^{-1}$; $C_{15}H_{21}NO$ 231.24 g/mol; Fp. 48.5°C.

*Direktsynthese von Cyclohexyl-(4-nitrophenyl)-keton*

5 g (27 mmol) 4-Nitrobenzoesäurechlorid werden in 200 ml Diethylether abs. gelöst. Unter Argon werden zu dieser Lösung 13.5 ml (27 mmol) Cyclohexylmagnesiumchlorid (2 M in Diethylether) bei 0°C zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 24 h bei RT gerührt. Anschließend wird der Reaktionsansatz auf Eis gegeben und mit 2 N HCl angesäuert. Die organische Phase wird abgetrennt; die wässrige Phase wird 2 mal mit 50 ml Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über $Na_2SO_4$ getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wird in 100 ml Ethanol und 20 ml Eisessig gelöst, mit 7.83 g (46.72 mmol) Girard-T-Reagenz [190, 191] versetzt und 12 h unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird mit 100 ml Wasser verdünnt und der pH-Wert zunächst mit 5 M NaOH, dann mit 1 M NaOH auf 7-8 eingestellt. Die Reaktionslösung wird 3 x mit 70 ml Diethylether extrahiert. Durch Zugabe von 25 ml HCl (32%) wird die wässrige Phase angesäuert, wobei eine rotbraune Trübung auftritt. Zur Vervollständigung der Hydrolyse des Hydrazons wird 15 min bei RT

nachgerührt. Die wässrige Phase wird anschließend 3 x mit 50 ml Dichlormethan extrahiert und die gesamte organische Phase nach Trocknung über $Na_2SO_4$ vom Lösungsmittel befreit. Ausbeute 1.1 g (5.94 mmol) 22% ; $^1$H-NMR ($CDCl_3$); (4H, m, 6.9 ppm, ArH) (11H, m, 2.5 - 1,2 ppm, Cyclohexan); IR (KBr); ν as, s (-$CH_2$-) 2920 $cm^{-1}$, ν (C=O) 1654 $cm^{-1}$, ν (C=C) 1599 + 1509 $cm^{-1}$; $C_{13}H_{15}NO_3$ 233.26 g/mol; Fp. 48.6°C.

*(±) Cyclohexyl-(4-N,N-dimethylaminophenyl)-methanol*

15g (15 ml, 0.125 mol) Chlorcyclohexan werden in 50 ml Ether abs. gelöst und innerhalb von 45 min zu 3.1g (0.128 mol) Magnesiumspänen in 50 ml Ether abs. getropft. Zur Vervollständigung der Grignardreaktion wird das Reaktionsgemisch 1 h unter Rückfluß gekocht. 14.43g (0.096 mol) 4-N,N-Dimethylamino-benzaldehyd werden in 250 ml Ether gelöst und langsam zur Grignardlösung getropft. Das Gemisch wird 1.5 h unter Rückfluß erhitzt, dann auf Eis gegossen und mit 1 M HCl neutralisiert. Die Phasen werden separiert, über $Na_2SO_4$ getrocknet und der Ether abdestilliert. Der verbleibende gelb-braune Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Si60/ Eluens: Toluol 75/Essigester 25 v/v) (Produkt) $R_f$ = 0.484 (Aldehyd) $R_f$ = 0,593; Ausbeute 11.3g (48.5 mmol) 38.8 %.
$^1$H-NMR ($CDCl_3$); (4H, m, 6.95 ppm, ArH), (1H, d, 4.25 ppm, $R_2$-$CH_2$-OH), (6H, s, 2.95 ppm, -N($CH_3$)$_2$), (11H m, 1.9 - 0.7 ppm, Cyclohexan); IR (KBr); ν (-OH) 3430 $cm^{-1}$, ν as, s (-$CH_2$-, -$CH_3$) 2915 + 2840 $cm^{-1}$, ν (C=C) 1599 + 1509 $cm^{-1}$; $C_{15}H_{23}NO$ 233.18 g/mol ; Fp.83°C.

*Cyclohexyl-(4-N,N-dimethylaminophenyl)-keton*

1.56g (0.073 mol) Pyridinium-chlorochromat werden in 100 ml Eisessig suspendiert. Zu dieser Suspension wird eine Lösung von 11.3g (48.5 mmol) (±) Cyclohexyl-(4-N,N-dimethylaminophenyl)-methanol in 40 ml Eisessig gegeben und das Reaktionsgemisch 4 h unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird die Suspension auf 300 ml Wasser gegossen und mit festem NaOH neutralisiert. Die wässrige Lösung wird mit Essigester versetzt und 3 x mit 50 ml extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit $NaHCO_3$-Lösung ausgeschüttelt, über $Na_2SO_4$ getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wird in 200 ml Ethanol und 20 ml Eisessig gelöst, mit 15.66 g (93.5 mmol) Girard-T-Reagenz versetzt und 12 h unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird mit 100 ml Wasser verdünnt und der pH-Wert zunächst mit 5 M NaOH, dann mit 1 M NaOH auf 7-8 eingestellt. Die Lösung wird 3 x mit 70 ml Diethylether extrahiert. Durch Zugabe von 25 ml HCl (32%) wird die wässrige Phase angesäuert, wobei eine gelb-braune Trübung auftritt. Zur Vervollständigung der Hydrolyse des Hydrazons wird 15 min bei RT nachgerührt. Die wässrige Phase wird anschließend 3 mal mit 70 ml Dichlormethan

extrahiert und die organische Phase nach Trocknung über $Na_2SO_4$ vom Lösungsmittel befreit.
Ausbeute 0.57 g (2.43 mmol) 5 %; $^1$H-NMR ($CDCl_3$); (4H, m, 6.9 ppm, ArH), (6H, 2.9 s, ppm, -N($CH_3$)$_2$), (11H, m, 2.5 - 1,2 ppm, Cyclohexan); IR (KBr); ν as, s (-$CH_2$-, -$CH_3$) 2935 + 2840 cm$^{-1}$, ν (C=O) 1647 cm$^{-1}$, ν (C=C) 1599 + 1509 cm$^{-1}$; $C_{15}H_{21}NO$ 231.24 g/mol; Fp. 42°C.

*Cyclohexyl-(4-N,N,N-trimethylammoniumphenyl)-keton-triflat* [192]
0.32 g Cyclohexyl-(4-N,N-dimethylaminophenyl)-keton werden in 20 ml Chloroform gelöst. Zu dieser Lösung werden 200 µl (0.26g, 1.6 mmol) Trifluormethansulfonsäuremethylester zugegeben und das Reaktionsgemisch bei RT 24 h gerührt. Durch Zugabe von 30 ml n-Pentan wird das Produkt ausgefällt, anschließend abfiltriert und mit n-Pentan gewaschen. Ausbeute 0.32 g (0.81 mmol) 58.3%. Das Produkt ist ein perlmutfarbiger Feststoff, unlöslich in Wasser, gut löslich in $CHCl_3$ und $CH_2Cl_2$.
$^1$H-NMR (d6-DMSO); (4H, m, 7.55 ppm, ArH), (9H, s, 3.75 ppm, -N($CH_3$)$_3$), (11H, m, 2.9-1,4 ppm, Cyclohexan); IR (KBr); ν as, s (-$CH_2$-, -$CH_3$) 2935 + 2840 cm$^{-1}$, ν (O=C) 1643 cm$^{-1}$, ν (C=C) 1599 + 1509 cm$^{-1}$; $C_{15}H_{21}NO$ 231.34 g/mol; Fp. 55°C.

*1-Chlor-4,4-ethylendioxy-(4-fluorphenyl)butan*
1.23g (4-Fluorphenyl)-3-chlorpropylketon (6.13 mmol), 0.7 ml (11 mmol) Ethylenglykol und 10 mg 4-Toluolsulfonsäure werden in 20 ml Benzol gelöst und an einem Wasserabscheider, gefüllt mit Molsieb 3Å, unter Argon 24 h unter Rückfluß erhitzt. Die erkaltete Lösung wird nacheinander mit 5% iger $NaHCO_3$-Lösung, gesättigter NaCl-Lösung und Wasser gewaschen. Nach Trocknung der organischen Phase über $Na_2SO_4$ wird vom Lösungsmittel befreit. Das Produkt fällt in Form eines gelblichen Feststoffes an. Ausbeute 1.38 g (5.76 mmol, 94%); $^1$H-NMR ($CDCl_3$); (4H, m, 7.55 ppm, ArH) (4H, m, 3.95 ppm, O-$CH_2$-$CH_2$-O) (2H, t, 3.3 ppm, -$CH_2$-Br) (4H, m, 2 ppm, -$CH_2$-$CH_2$-); IR (KBr); ν as, s (-$CH_2$-) 2970 + 2880 cm$^{-1}$, ν (C=C) 1601 + 1503 cm$^{-1}$; $C_{12}H_{14}ClNO_4$ 271.7 g/mol; Fp. 42.3°C.

*(4-Fluorphenyl)-3-N-piperidinopropylketon*
1.44 g 1-Chlor-4,4-ethylendioxy-(4-fluorphenyl)butan (6 mmol) werden zusammen mit 1.07g (1.23 ml, 12.5 mmol) Piperidin in 50 ml Toluol gelöst und unter Argon 48 h unter Rückfluß erhitzt. Die erkaltete Reaktionslösung wird filtriert und das Filtrat vom Lösungsmittel befreit. Der verbleibende Rückstand wird in Methanol aufgenommen und mit 5 ml 10 M HCl versetzt. Diese Lösung wird 2 h unter Rückfluß erhitzt und anschließend das Lösungsmittel verdampft. Der verbleibende Rückstand wird in 100 ml Essigester aufgenommen und mit 40 ml 5% iger Ammoniak-Lösung gewaschen.

Nach Trocknung der organischen Phase über $Na_2SO_4$ wird das Lösungsmittel verdampft und der erhaltene ölige Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel 60, Toluol/Ethylacetat 50/50 (v/v) Elution des Produktes mit Ethanol/Triethylamin 99.5/0.5); Ausbeute 0.826 g (2.99 mmol) 55%; $^1$H-NMR ($CDCl_3$); (4H, m, 7.55 ppm, ArH) (2H, t, 3.05 ppm, $-CH_2$-C=O) (4H, m, 2.2 - 1.85 ppm, $-C_2H_4$-Piperidin) (6H, m, 2.8 - 2.4 ppm und 5H, m, 1.85 - 1.3 ppm, Piperidin); IR (KBr); ν (Amin) 3355 $cm^{-1}$, ν as, s ($-CH_2-$) 2930 ÷ 2800 $cm^{-1}$, ν(C=O) 1682 $cm^{-1}$, ν (C=C) 1595 ÷ 1502 $cm^{-1}$; $C_{15}H_{20}FNO$ 249.33 g/mol; Fp. 35.5°C.

*α-(4-Nitrobenzoyl)-γ-butyrolacton* [170]

In einem Dreihalskolben werden unter Argon 9.9 g (0.087 mol) Magnesiumethylat unter Einwirkung von Ultraschall in 50ml alsolutem Dichlormethan gelöst. Zu dieser Lösung werden 9.6 ml (0.084 mol) α-Acetyl-γ-butyrolacton gegeben und das Reaktionsgemisch weitere 20 min beschallt. Anschließend wird eine Lösung von 18g 4-Nitrobenzoylchlorid in 200 ml $CH_2Cl_2$ bei 35°C unter starkem Rühren zugegeben. Danach wird das Reaktionsgemisch 2 h unter starkem Rühren auf 40°C erhitzt. Nach Abkühlen des Reaktionsgemisches wird der pH-Wert mit Essigsäure auf pH 4 eingestellt. Im Anschluß daran wird mit $NaHCO_3$-Lösung neutralisiert und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über $Na_2SO_4$ getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Der verbleibende Rückstand wird aus Toluol umkristallisiert wobei 9.17g (0.039 mol) 45% α-(4-Nitrobenzoyl)-γ-butyrolacton erhalten werden. $^1$H-NMR ($CDCl_3$); (4H, m, 8.3 ppm, Ar) (3H, m, 4.5 ppm, H(C2) und 2 x H(C4) des Lactonringes) (2H, m, 2.8 ppm, 2 x H(C3) des Lactonringes); IR (KBr); ν (Lactonring) 1755 $cm^{-1}$, ν (C=O) 1685 $cm^{-1}$, ν (C=C) 1599 ÷ 1524 $cm^{-1}$; $C_{11}H_9NO_5$ 235.19 g/mol ; Fp. 116°C.

*(4-Nitrophenyl)-3-brompropylketon* [170]

3.27g α-(4-Nitrobenzoyl)-γ-butyrolacton (13.9 mmol) werden in 19 ml Bromwasserstoff (47% ig.) suspendiert und 2 h unter Rückfluß gekocht. Die erkaltete Lösung wird anschließend mit $Na_2CO_3$ auf pH 8 eingestellt. Die wässrige Phase wird mit 3 x 10 ml Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Extrakte zunächst mit 5% $NaHCO_3$-Lösung, danach mit Wasser gewaschen. Nach Trocknung der organischen Phase über $Na_2SO_4$ wird das Lösungsmittel abdestilliert und der rotbraune Rückstand aus Ethanol umkristallisiert. Ausbeute: 0.89g (3.28 mmol) 23% $R_f$ 0,929 (Si-60 $F_{254}$ mit Toluol/Essigester 50/50); $^1$H-NMR ($CDCl_3$); (4H, m, 8.2 ppm, ArH) (2H, t, 3.6 ppm, $-CH_2$-Br ) (2H, t, 3.3 ppm, $-CH_2$-C=O) (2H, m, 2.35 ppm, $-CH_2-$); IR (KBr); ν as, s ($-CH_2-$) 2960 $cm^{-1}$, ν (C=O) 1678 $cm^{-1}$, ν (C=C) 1590 ÷ 1510 $cm^{-1}$; $C_{10}H_{10}BrNO_3$ 272.1 g/mol ; Fp. 37°C.

*1-Brom-4,4-ethylendioxy-(4-nitrophenyl)butan* (nach [168])
0.84 g 4-(p-Nitrophenyl)-4-oxo-1-brombutan (3 mmol), 0.7 ml (11 mmol) Ethylenglykol und 10 mg 4-Toluolsulfonsäure werden in 20 ml Benzol gelöst und an einem Wasserabscheider, gefüllt mit Molsieb 3Å, 24 h unter Rückfluß erhitzt. Die erkaltete Lösung wird mit 5% iger $NaHCO_3$-Lösung, gesättigter NaCl-Lösung und Wasser gewaschen. Nach Trocknung der organischen Phase über $Na_2SO_4$ wird das Lösungsmittel verdampft. Durch langsames kontinuierliches Abkühlen können 0.83g 1-Brom-4,4-ethylendioxy-(4-nitrophenyl)butan in Form hellgelber Kristalle erhalten werden; Ausbeute 0.775g (2.85 mmol) 95%. $^1$H-NMR ($CDCl_3$); (4H, q, 7.9 ppm, ArH) (4H, m, 3.95 ppm, O-$CH_2$-$CH_2$-O) (2H, t, 3.3 ppm, -$CH_2$-Br) (4H, m, 2 ppm, -$C_2H_4$-); IR (KBr); ν as, s (-$CH_2$-, -$CH_3$) 2915 ÷ 2840 cm$^{-1}$, ν (C=C) 1599 ÷ 1509 cm$^{-1}$; $C_{12}H_{14}BrNO_4$ 316.15 g/mol; Fp. 60.6°C.

*(4-Nitrophenyl)-3-N-piperidinopropylketon*
1.72 g 4-Brom-1,1-ethylendioxy-(4-nitrophenyl)butan (5.44 mmol) werden zusammen mit 1.02 g (1.18 ml; 11.97 mmol) Piperidin in 50 ml Toluol gelöst und unter Argon 48h unter Rückfluß erhitzt. Die erkaltete Reaktionslösung wird filtriert und vom Lösungsmittel befreit. Der verbleibende Rückstand wird in Methanol aufgenommen und mit 5 ml 10 M HCl versetzt. Diese Lösung wird 2 h unter Rückfluß erhitzt und anschließend das Lösungsmittel verdampft. Der verbleibende Rückstand wird in 100 ml Essigester aufgenommen und mit 40 ml 5% iger Ammoniak-Lösung gewaschen. Nach Trocknung der organischen Phase über $Na_2SO_4$ wird das Lösungsmittel verdampft und der erhaltene ölige Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel 60, Toluol/Ethylacetat 50/50 (v/v) Elution des Produktes mit Ethanol/Triethylamin 99.5/0.5); Ausbeute 0.826 g (3 mmol) 55%; $^1$H-NMR ($CDCl_3$); (4H, m, 8.25 ppm, ArH) (2H, t, 3.3 ppm, -$CH_2$-C=O) (4H, m, 2.25 - 1.9 ppm, -$C_2H_4$-Piperidin) (6H, m, 2.8 - 2.4 ppm und 5H, m, 1.85 - 1.3 ppm, Piperidin); IR (KBr); ν (Amin) 3370 cm$^{-1}$, ν as, s (-$CH_2$-) 2935 ÷ 2805 cm$^{-1}$, ν(C=O) 1680 cm$^{-1}$, ν (C=C) 1602 ÷ 1525 cm$^{-1}$; $C_{15}H_{20}N_2O_3$ 276.33 g/mol; Fp. 46.3°C.

## 4.3 Radiosynthesen

### 4.3.1 Darstellung von n.c.a. [$^{11}$C]$CO_2$

[$^{11}$C]Kohlendioxid wird im Institut für Nuklearchemie des Forschungszentrums Jülich GmbH über die $^{14}$N(p,α)$^{11}$C Kernreaktion in einem [$^{11}$C]$CO_2$-Batch-Target (Abb. 37.) dargestellt. Als Targetmaterial wird Stickstoffgas 5.9 (Fa. Linde) in kohlenmonoxidfreier Qualität eingesetzt, dessen Sauerstoffgehalt in der Größenordnung von 2-4 ppm liegt. Der Targetkörper besteht aus einer kohlenstofffreien $AlMg_3$-Legierung. Er wird durch ein Doppelfenster aus einer 0,63

kohlenstofffreien $AlMg_3$-Legierung. Er wird durch ein Doppelfenster aus einer 0,63 mm dicken Aluminiumfolie an der Targeteintrittsöffnung und einer 50 µm dicken Aluminiumfolie an der Austrittsöffnung des Strahlrohres verschlossen. Das Target hat eine innere Länge von 144 mm; die Durchmesser an Vorder- und Rückseite des Targets betragen 18 bzw. 44 mm. Durch die keulenförmige Aufweitung des Targetvolumens werden Interaktionen des Plasmas bzw. der gestreuten Protonen mit den Targetwandungen vermieden [193, 194]. Das Doppelfenster des Targets führt zu einer Verringerung der Protonenenergie von 17 auf 13 MeV, so daß hinter dem zweiten Targetfenster (on-gas) die Protonen eine Energie von 13 MeV besitzen. Durch diese Degradierung der Protonenenergie wird die $^{13}N$-Bildung, die über die $^{14}N(p,pn)^{13}N$-Kernreaktion erfolgt, reduziert. Die optimierte Targetgeometrie führt zu einer Energiedegradierung der Protonen von 13 auf 3 MeV innerhalb des Targetmaterials. Unter normalen Bestrahlungsbedingungen wird das Target mit 1344 ml Stickstoffgas unter einem Druck von 12 bar bei einer Gastemperatur von 20°C gefüllt [195]. Der Targetinnendruck steigt während der Bestrahlungen mit einem Strahlstrom von 45 µA auf bis zu 16 bar an. Beide Targetfenster werden während der Bestrahlung über einen Heliumgasstrom auf -7°C gekühlt. Der Targetkörper wird durch eine Wasserkühlung ebenfalls auf konstanter Temperatur gehalten. Die Targetanlage wird ständig von einem Heliumgasstrom durchspült.

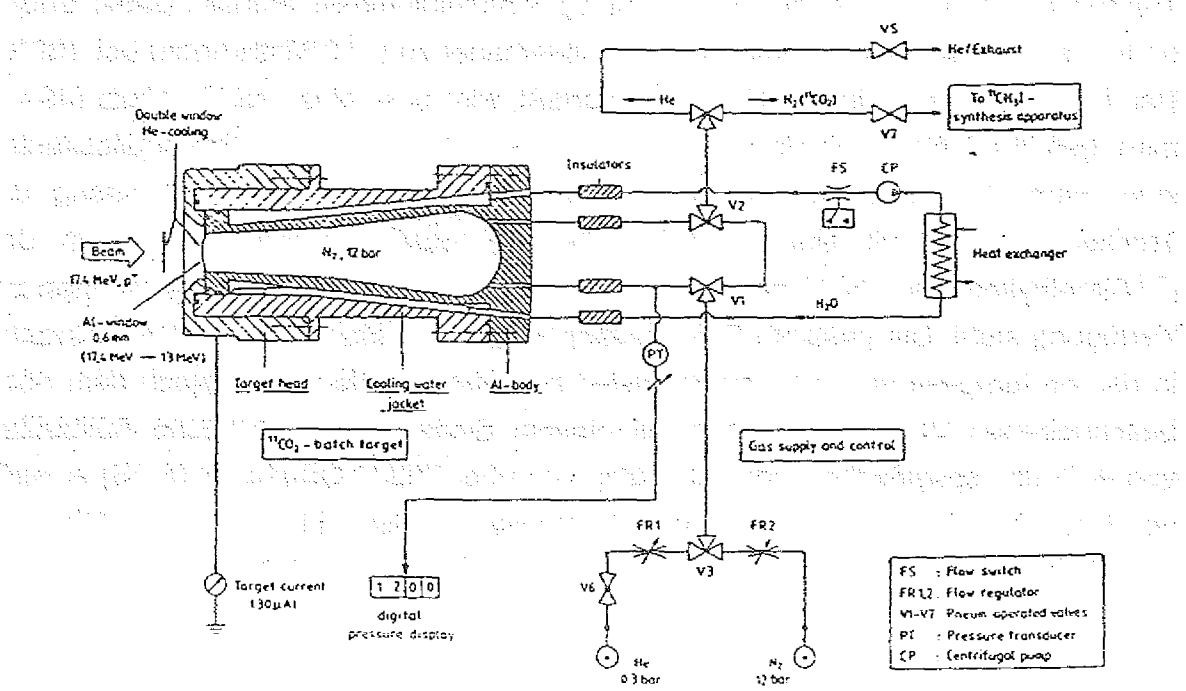



**Abb. 37.** Batch-Target zur Darstellung von $[^{11}C]CO_2$ über die $^{14}N(p,\alpha)^{11}C$ Reaktion (aus [196])

### 4.3.2 Darstellung von [$^{11}$C]Methyliodid [33]

Nach Ende der Bestrahlung wird das [$^{11}$C]$CO_2$ haltige Targetgas mit einem Stickstoffgasstrom von 500 ml/min in die Syntheseapparatur überführt (Abb. 38.) und in eine gesättigte Lösung von $LiAlH_4$ in THF (siehe 4.1) bei -50°C eingeleitet. Das [$^{11}$C]$CO_2$ reagiert dabei mit $LiAlH_4$ unter Bildung von [$^{11}$C]Methanolat nach folgendem formalen Reaktionsschema :

$$4\,[^{11}C]CO_2 + 3\,LiAlH_4 \longrightarrow Li[Al(O[^{11}C]CH_3)_4] + 2\,LiAlO_2$$

Nachdem das gesamte [$^{11}$C]$CO_2$ in [$^{11}$C]Methanolat überführt worden ist, wird das THF bei 130°C unter Heliumdurchfluß abdestilliert. Der feste Rückstand im Reaktionsgefäß wird mit 500 µl Diethylenglykolmonobutylether, dem 5% entgastes und mit Helium gesättigtes Wasser zugegeben wurden, versetzt. Das [$^{11}$C]Methanolat hydrolysiert dabei zu n.c.a. [$^{11}$C]Methanol :

$$Li[Al(O[^{11}C]CH_3)_4] + 4\,ROH \longrightarrow 4\,[^{11}C]CH_3OH + LiOR + Al(OR)_3$$

Das Reaktionsgemisch wird auf 140°C erhitzt und [$^{11}$C]Methanol durch einen Heliumgasstrom (50 ml/min) aus der Lösung ausgetrieben. Das [$^{11}$C]Methanol wird dabei durch eine Glassäule (60 x 5 mm) hindurchgeleitet, die Triphenylphosphindiiodid gebunden auf 1g γ-Aluminiumoxid enthält. Dabei erfolgt on-line eine Festphasenreaktion von [$^{11}$C]Methanol zu [$^{11}$C]Methyliodid bei 160°C. Der Trägergasstrom, der die Glassäule verläßt, wird über eine Trockensäule (45 x 9 mm), gefüllt mit Natriumhydroxid und Phosphorpentoxid, geleitet. Beide Glassäulen sind dabei über Kugelschliffe direkt miteinander verbunden. Der Ausgang der Trockensäule ist mit einem zweiten Reaktionsgefäß verbunden, in dem das [$^{11}$C]Methyliodid bei -50°C ausgefroren wird und zu $^{11}$C-Methylierungreaktionen zur Verfügung steht. Die gesamte Syntheseapparatur ist in einer Bleibox untergebracht, in der sie ferngesteuert oder automatisiert betrieben werden kann. Nach dem oben beschriebenen Verfahren können mit diesem System radiochemische Ausbeuten von 90% und spezifische Radioaktivitäten von über 70000 GBq/mmol (EOS) erreicht werden. Der Zeitaufwand für die Synthese beträgt 11 min und führt zu [$^{11}$C]Methyliodid in einer radiochemischen Reinheit von über 99%.

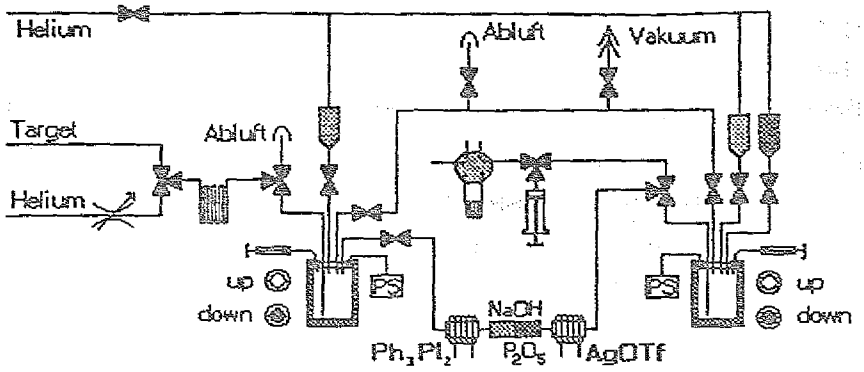



Abb. 38. Schematische Darstellung der on-line Synthese von n.c.a. [$^{11}$C]Methyliodid über Festphasenreaktion (aus [196])

### 4.3.3 Darstellung von n.c.a. [$^{18}$F]Fluorid

N.c.a. [$^{18}$F]Fluorid wird über die $^{18}$O(p,n)$^{18}$F Kernreaktion in einem Titantarget (Schnittbild siehe Abb. 39) dargestellt.

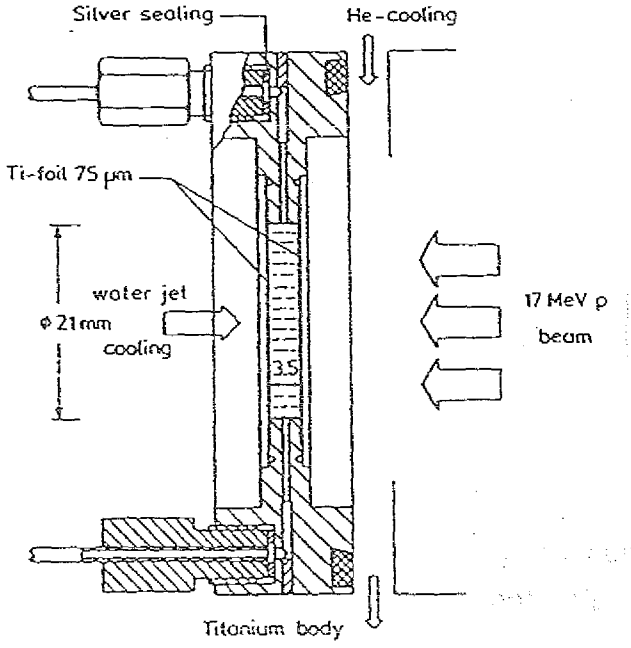



Abb. 39. [$^{18}$O]Wassertarget zur Darstellung von [$^{18}$F]Fluorid über die $^{18}$O(p,n)$^{18}$F Kernreaktion (aus [197])

Das Titangehäuse wird durch zwei Titanfolien, die das vordere und hintere Targetfenster bilden, geschlossen. Das [$^{18}$O]Wassertarget hat einen Innendurchmesser von 2.1 cm und ein Volumen von 1.3 ml. Die Dicke der Wasserschicht beträgt 3.5 mm. Während der Bestrahlung wird das Eintrittsfenster des Targets mit einer Heliumkühlung auf -7°C, das Austrittsfenster mit einer

Wasserkühlung auf 8 - 10°C gekühlt. Dabei wird in der Regel ein Druckanstieg auf Werte von 5.5 bis 6.8 bar beobachtet.
In diesem [$^{18}$O]Wassertarget können bei Strahlströmen von 25 µA und einer Protonenenergie von 17 MeV innerhalb einer Stunde über 37 GBq (1 Ci) n.c.a. [$^{18}$F]Fluorid erzeugt werden (siehe Abb. 40.). Die spezifische Targetausbeute liegt EOB bei Werten von 2.41 GBq/µAh und kann zu spezifischen Aktivitäten von bis zu 7.4 TBq/µmol für [$^{18}$F]Fluorid führen [24, 196].

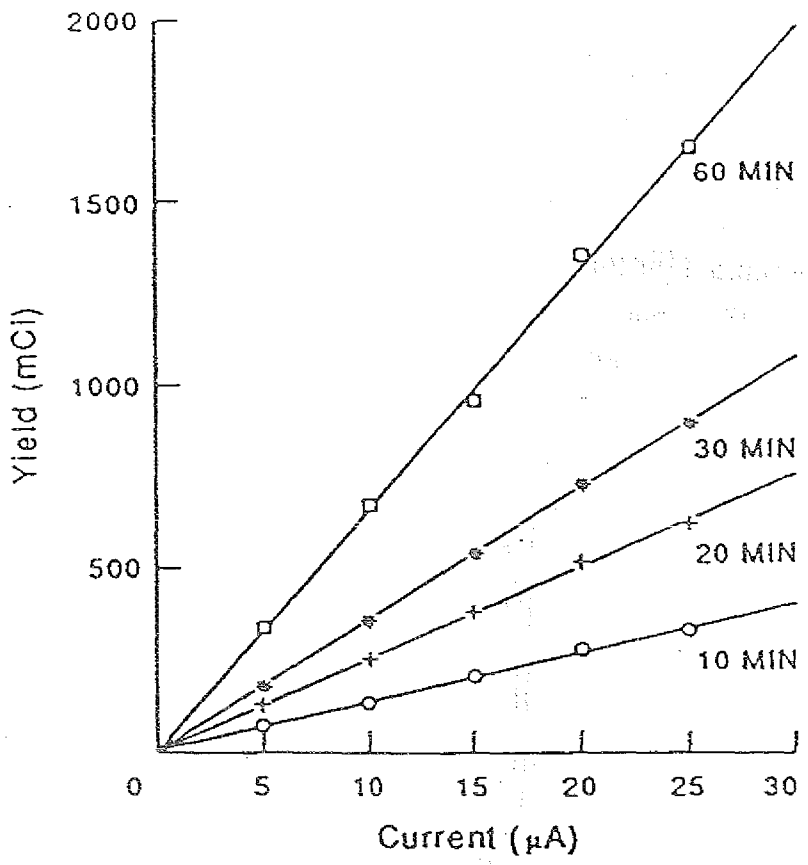



**Abb. 40.** Produktion von [$^{18}$F]Fluorid über die $^{18}$O(p,n)$^{18}$F Kernreaktion in einem 1,3 ml Titantarget in Abhängigkeit von Strahlstromstärke und Bestrahungszeit (aus [197])

Der Targetinhalt wird nach Ende der Bestrahlung mit Hilfe eines Heliumgasstromes aus dem Target herausgedrückt und über eine Leitung aus einem Polypropylen-Polyethylen-Copolymeren in eine Abfüllapparatur überführt. Dort wird das n.c.a. [$^{18}$F]Fluorid an einem Anionenaustauscherharz (BioRad AG1X8 in der Carbonatform) gebunden und von radionuklidischen Verunreinigungen aus dem Targetmaterial (z.B. Vanadium 58 in Form von Vanadat) gereinigt. Nach der Fluoridfixierung wird das [$^{18}$F]Fluorid mit 300 µl einer 60mM Kaliumcarbonat-Lösung desorbiert und in 1 ml Acetonitril aufgenommen. Dieses n.c.a. [$^{18}$F]Fluorid haltige

Acetonitril-Wasser-Gemisch wird in ein mit einem Septum verschlossenes Bördelgefäß abgefüllt. Ein Aliquot dieser Lösung wird mit einem Phasentransferkatalysator versetzt und kann nach azeotroper Trocknung zu Markierungsreaktionen eingesetzt werden. Das zurückgewonnene [$^{18}$O]Wasser wird nach oxidativer und destillativer Reinigung zu weiteren Kernreaktionen eingesetzt [198].

### 4.3.4 Markierungssynthesen mit [$^{11}$C]Methyliodid

Die Darstellung der [$^{11}$C]Methoiodide von Pridinol/Silia-Pridinol und p-FHHD/p-FHHSiD erfolgt außerhalb der [$^{11}$C]Methoiod-Syntheseapparatur in Glasreaktoren mit 4 ml Volumen, die über ein GL 14 Gewinde mit einer durchbohrten Schraubkappe sowie einem Silikonseptum verschlossen sind.
In diese mit einem Magnetrührer versehenen Gefäße werden 370 - 740 MBq (20 - 30 mCi) [$^{11}$C]Methyliodid, das nach dem unter 4.3.2 beschriebenen Verfahren dargestellt wurde, bei - 50°C ausgefroren und die Gefäße der Syntheseapparatur entnommen. Anschließend wird eine Lösung von 5 µmol p-FHHD (oder ein anderes der untersuchten Antimuskarinika) gelöst in 500 µl Lösungsmittel (Acetonitril, Aceton, DMSO, DMF oder $CH_3NO_2$) in die Gefäße injiziert und über ein Silikonölbad Temperaturen von 60 - 180°C über 6 - 18 min angelegt. Im Verlauf der Reaktion werden 20 - 50 µl der Reaktionsgemische entnommen und mit 1 ml HPLC-Eluens verdünnt. 20 - 50 µl dieser Lösungen werden anschließend hplc-chromatographisch analysiert (Beschreibung der eingesetzten HPLC-Anlage, siehe 4.4 Radiohochdruckflüssigchromatographie).
Im Fall der präparativen Darstellung der [$^{11}$C]Methoiodide wird das Reaktionsgefäß abgekühlt und das gesamte Reaktionsgemisch zur Abtrennung des [$^{11}$C]Methoiodids über die analytische HPLC-Kationenaustauschersäule chromatographiert.

### 4.3.5 Markierungssynthesen mit [$^{18}$F]Fluorid

*Materialien*

Die [$^{18}$F]Fluorierungsreaktionen werden in 10 ml Reaktionsgefäßen aus Sigradur® und in 2.5 und 5 ml Wheaton-V-Vial´s aus Borsilikatglas durchgeführt. Die Sigradur ®-Gefäße werden über einen Kernschliff NS 19/26 mit Hilfe einer Schliffkappe verschlossen. Die Schliffkappe ist mit zwei GL 14 Gewinden versehen, über die eine Vakuumleitung sowie eine Argongasleitung angeschlossen werden kann. Die Reaktionsgefäße werden über eine Schraubkappe mit Silikonseptum verschlossen. Bei diesen Reaktoren wird der Vakuum- und Argonanschluß über zwei Kanülen vorgenommen. In beiden Reaktionsgefäßen befinden sich Magnetrührstäbchen zur Homogenisierung der Reaktionsgemische. Die Zugabe der Reaktionslösungen und

Lösungsmittel erfolgt über 1 ml Tuberkulinspritzen oder Hamilton Mikroliterspritzen. Die Reaktionstemperatur wird über ein Silikonölbad, eine Heizplatte mit Rührmotor, ein Kontaktthermometer und einen Magnetrührer eingestellt. Bei Reaktionen im analytischen Maßstab werden zur Synthese $^{18}F$-Aktivitätsmengen von 37-74 MBq (1-2 mCi) eingesetzt. Phasentransferkatalysatoren zur Aktivierung des [$^{18}F$]Fluorids werden in Form wässriger Lösungen zugesetzt : 0.01 M ($K_2CO_3$) bzw. 1 M Lösungen ($Cs_2CO_3$, TMAHC, TBAHC, $K_2CO_3$, $K_2C_2O_4$) 20% ige Lösung von TBAH.

*Synthese von 1-[$^{18}F$]Fluor-4-brombenzol über die Triazenzersetzung*

Bei den Triazenzersetzungsreaktionen in Abwesenheit von Lösungsmitteln werden 37-74 MBq (1-2 mCi) der [$^{18}F$]Fluorid-Lösung in V-Vial´s mit 1 ml Acetonitril (zur DNA-Synthese, Merck) bei 80°C zur Trockene eingedampft. Anschließend wird der Triazenvorläufer zusammen mit Methansulfon- bzw. Toluolsulfonsäure in das Gefäß gegeben und auf die jeweilige Reaktionstemperatur aufgeheizt. Nach Ablauf der Reaktionszeit wird das Reaktionsgefäß mit Trockeneis gekühlt und das Reaktionsgemisch in HPLC-Eluens suspendiert. Nach Filtration der Suspensionen wird ein Aliquot dieser Lösungen hplc-chromatographisch untersucht.

Im Unterschied dazu wird bei den Triazenzersetzungsreaktionen in Lösung sowohl das Sulfonsäurederivat als auch das Edukt in gelöster Form auf das azeotrop getrocknete [$^{18}F$]Fluorid gegeben. Nach Ablauf der Reaktionzeit wird ein 20 - 50 µl Aliquot aus dem Reaktionsgemisch entnommen und durch HPLC analysiert.

Bei Experimenten in Gegenwart von $^{19}F$-Fluoridträger wird vor der azeotropen Trocknung [$^{19}F$]Fluorid in Form einer 1 M KF-Lösung zugesetzt.

*Synthese von 1-[$^{18}F$]Fluor-4-brombenzol über die $^{18}F$-für-Halogen Substitution*

Zur Untersuchung der $^{18}F$-für-Halogen Substitution an 1,4-Dihalobenzol-Derivaten werden Stammlösungen (100µmol/ml) der entsprechenden 1,4-Dihalobenzole in DMSO abs. hergestellt. 80 - 100 µmol Kryptofix® 2.2.2 werden eingewogen und mit 40 - 50 µmol Kaliumcarbonat (wäss. Lsg.) versetzt. In diese Lösung werden 37-74 MBq (1-2 mCi) [$^{18}F$]Fluorid gegeben und in 1 ml Acetonitril (zur DNA-Synthese, Merck) gelöst. Dieses Gemisch wird in einem Sigradur®-Gefäß azeotrop getrocknet. Anschließend wird das Ölbad auf die gewünschte Temperatur erwärmt und 1 ml der DMSO-Eduktlösung in das Reaktionsgefäß injiziert. Nach Ablauf der gewünschten Reaktionszeit werden 20 - 50 µl Aliquots des Reaktionsgemisches entnommen und mit 1 ml HPLC-Eluens verdünnt. 20 bis 100 µl Proben dieser Lösungen werden anschließend hplc-chromatographisch analysiert.

*Synthese von 1-[$^{18}$F]Fluor-4-brombenzol über die $^{18}$F-für-$NO_2$ Substitution*
Im Fall der $^{18}$F-für-$NO_2$ Substitution an 1-Halo-4-nitrobenzol wird völlig analog verfahren wie im Fall der $^{18}$F-für-Halogen Substitution an 1,4-Dihalobenzol-Derivaten.

*Synthese von 1-[$^{18}$F]Fluor-4-brombenzol über die $^{18}$F-für-$N(CH_3)_3$ Substitution*
Bei der $^{18}$F-für-$N(CH_3)_3$ Substitution werden 37-74 MBq (1-2 mCi) [$^{18}$F]Fluorid zusammen mit 50 µmol Kryptofix® 2.2.2, 25 µmol Kaliumcarbonat (wäss. Lsg.) und 1 ml Acetonitril (zur DNA-Synthese, Merck) in Sigradur®-Gefäßen zur Trockene eingedampft. Nach Aufheizen des Ölbades auf Reaktionstemperatur wird das Reaktionsgefäß ins Ölbad eingetaucht und eine Lösung von 10 - 20 µmol Phenyl-N,N,N-trimethylammoniumsalz in 500 µl Lösungsmittel zugegeben. Nach Ende der Reaktionszeit werden 20 - 50 µl Aliquots der Reaktionsgemische entnommen und mit 1 ml HPLC-Eluens verdünnt. 20 - 100 µl Proben dieser Lösungen werden hplc-chromatographisch analysiert.

*Synthese von [$^{18}$F]Fluorphenyllithium*
Zur Darstellung von 4-[$^{18}$F]Fluorphenyllithium wird nach der nukleophilen aromatischen $^{18}$F-für-$N(CH_3)_3$ Substitution an 4-Iodphenyl-N,N,N-trimethylammoniumtriflat das gesamte Reaktionsgemisch in 10 ml Wasser aufgenommen und zur Abtrennung des Lösungsmittels durch eine C-18 SEP-PAK® Kartusche geleitet. Nach Waschen der Kartusche mit 5 ml Wasser wird mit etwa 50 ml Luft der größte Teil des in der Kartusche verbliebenen Wassers herausgedrückt. Anschießend wird die C-18 SEP-PAK® Kartusche in ein Heizrohr (Glasrohr mit Pilz-Heizband, 80°C) mit einer Gaszu- und Gasableitung versehen. Mit einem Gasfluß von 50 - 100 ml/min (Argon oder Helium) und bei einer Ofentemperatur von 80°C wird 1-[$^{18}$F]Fluor-4-iodbenzol innerhalb von 15 min aus der SEP-PAK® Kartusche ausgetrieben, über ein $P_2O_5$-Trockenrohr geleitet und in 2 ml Diethylether bei -60°C aufgefangen. In das Sammelgefäß gibt man 500µl 1.6 M n-Butyllithium in n-Hexan, erwärmt das Gefäß auf Raumtemperatur und rührt 15 min. Anschließend werden in die 4-[$^{18}$F]Fluorphenyllithium enthaltende Reaktionslösung 50 µl (0.4 - 0.7 µmol) Carbonsäurechlorid, Methyliodid oder Aceton zugegeben. Nach 30 min Reaktionszeit werden 20 - 50 µl Aliquots aus den Reaktionsgemischen entnommen und hplc-chromatographisch analysiert.
Alternativ zur oben beschriebenen Abtrennung des 1-[$^{18}$F]Fluor-4-iodbenzol aus dem Reaktionsgemisch der nukleophilen aromatischen Substitution kann das gesamte Reaktionsgemisch per Gaschromatographie aufgetrennt und 1-[$^{18}$F]Fluor-4-iodbenzol in einer mit Flüssigstickstoff gekühlten Kühlfalle gesammelt werden. Zur Darstellung von 4-[$^{18}$F]Fluorphenyllithium wird eine Lösung von 500µl 1.6 M n-

Butyllithium in n-Hexan und 2 ml Diethylether bei RT zugesetzt und nach 15 min Rühren die oben genannten Reagenzien zugegeben.

*Direktmarkierung von p-FHHD/p-FHHSiD mit n.c.a. [$^{18}$F]Fluorid*

Zur Untersuchung der Möglichkeiten einer Direktmarkierung von p-FHHD/p-FHHSiD werden 37-73 MBq (1-2 mCi) [$^{18}$F]Fluorid (10-20 µl Lösung) zusammen mit 25 µmol [K⊂2.2.2]$_2$CO$_3$ bei 80°C in einem Sigradur®-Gefäß mit Hilfe von 1 ml Acetonitril unter Anlegen von Vakuum und bei leichtem Argongasfluß (10 ml/min) azeotrop getrocknet. Zur vollständigen Trocknung des [$^{18}$F]Fluorid/Kryptat-Ionenpaares wird die azeotrope Trocknung 1 x wiederholt. Der Rückstand wird mit 500 µl einer Lösung von Methylphenyl-N,N,N-trimethylammoniumtriflat, 4-tert.Butylphenyl-N,N,N-trimethylammoniumtriflat, (4-Fluorphenyl)-3-N-methyl-piperidiniumpropylketon-triflat bzw. Butyl-3-N-methylpiperidinium-cyclohexyl-(4-N,N,N-trimethylammonium-phenyl)-methoxy-silan-diiodid in DMAA (35 mmol/l) versetzt und in geschlossenen Reaktionsgefäßen 5 - 15 min auf 140°C erwärmt. Anschließend wird ein 50 µl Aliquot aus dem Reaktionsgemisch entnommen und mit 1 ml HPLC-Eluens verdünnt. 50-100 µl dieser Lösung werden zur Bestimmung der radiochemischen Ausbeute hplc-chromatographisch analysiert.

*Synthese von Cyclohexyl-(4-[$^{18}$F]fluorphenyl)-keton*

Bei der Darstellung von Cyclohexyl-(4-[$^{18}$F]fluorphenyl)-keton werden 37-73 MBq (1-2 mCi) [$^{18}$F]Fluorid (10-20 µl Lösung) zusammen mit 11 µmol [K⊂2.2.2]$_2$CO$_3$ bei 80°C in einem Wheaton V-Vial (5 ml) mit Hilfe von 1 ml Acetonitril unter Anlegen von Vakuum und unter leichtem Argongasfluß (10 ml/min) azeotrop getrocknet. Zur vollständigen Trocknung des [$^{18}$F]Fluorid/Kryptat-Ionenpaares wird die azeotrope Trocknung 1 x wiederholt. Der Rückstand wird mit 500 µl einer Lösung von 25 µmol Cyclohexyl-(4-nitrophenyl)-keton in 500 µl DMSO (50 mmol/l) versetzt und im geschlossenen Reaktionsgefäß 15 min auf 150°C erwärmt. Anschließend werden 50 µl der Reaktionslösung aus dem Reaktionsgefäß entnommen und in 1 ml HPLC-Eluens gequencht. 100 µl dieser Lösung werden zur Bestimmung der radiochemischen Ausbeute hplc-chromatographisch analysiert.

*Synthese von (4-[$^{18}$F]fluorphenyl)-3-N-piperidinopropylketon*

5-10 mg (18-36 µmol) (4-Nitrophenyl)-3-N-piperidinopropylketon werden in 500 µl DMSO abs. gelöst. Diese Lösung wird auf den Rückstand der azeotropen Trocknung von 37-73 MBq (1-2 mCi) [$^{18}$F]Fluorid, 45-55 µmol Kryptofix® 2.2.2, 20-25 µmol $K_2C_2O_4$ und 0.35-0.44 µmol $K_2CO_3$ bei 80°C in einem Wheaton V-Vial (5 ml) gegeben. Bei der azeotropen Trocknung wird die Lösung des wässrigen [$^{18}$F]Fluorids (10-20 µl) mit 1 ml Acetonitril unter Anlegen von Vakuum und unter

leichtem Argongasfluß (10 ml/min) azeotrop getrocknet. Zur vollständigen Trocknung des [$^{18}$F]Fluorid/Kryptat-Ionenpaares wird die azeotrope Trocknung 1 x wiederholt. Das Reaktionsgemisch wird im geschlossenen Reaktionsgefäß 20 min auf 140°C erwärmt. Anschließend wird ein 50 µl Aliquot aus dem Reaktionsgemisch entnommen und mit 1 ml HPLC-Eluens verdünnt. 100 µl dieser Lösung werden zur Bestimmung der radiochemischen Ausbeute hplc-chromatographisch analysiert.

*Präparative Synthese von (4-[$^{18}$F]fluorphenyl)-3-N-piperidinopropylketon*

Die Synthese von (4-[$^{18}$F]Fluorphenyl)-3-N-piperidinopropylketon in größeren Aktivitätsmengen (z.B. 1480 MBq (40 mCi)) wird ausgehend von 4.5 mg (4-Nitrophenyl)-3-N-piperidinopropylketon in der fernsteuerbaren Syntheseapparatur zur Darstellung von [$^{18}$F]MSP (Abb. 41.) durchgeführt.

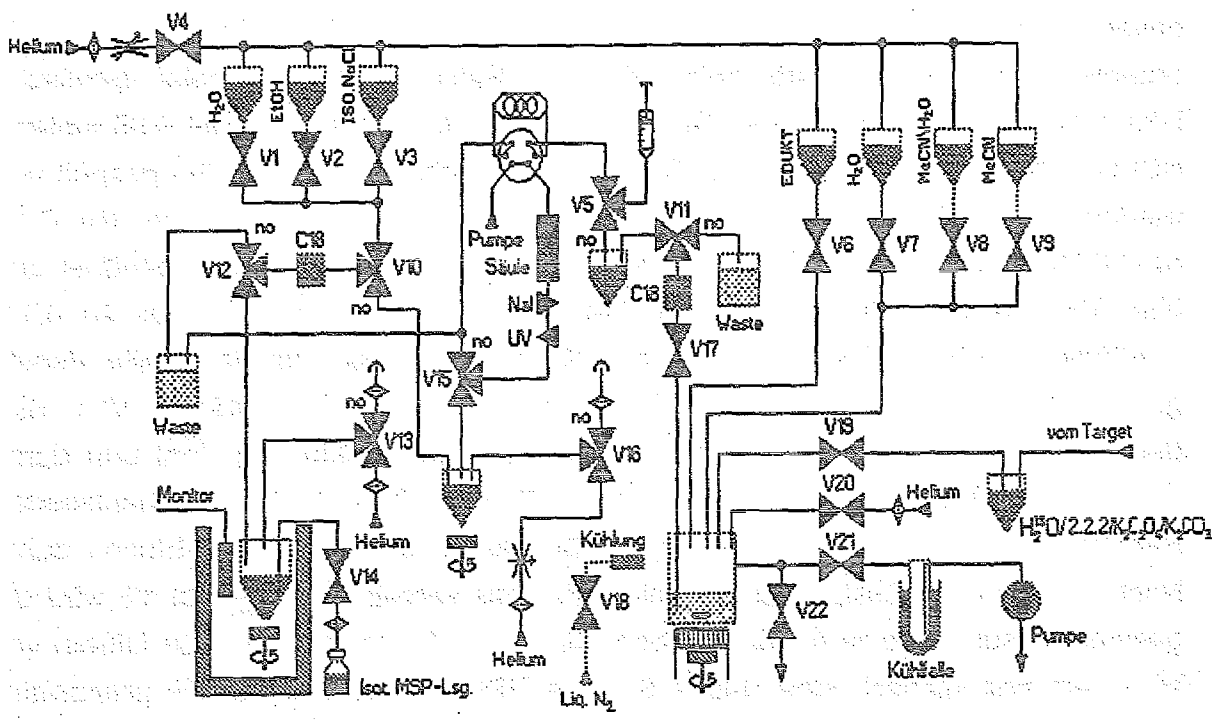



**Abb. 41.** Abbildung der fernsteuerbaren Syntheseapparatur zur Darstellung von 4-[$^{18}$F]FPPPK

Der Prozeß wird analog zum Verfahren der [$^{18}$F]MSP-Synthese [170] durchgeführt und umfaßt folgende Schritte :

Das [$^{18}$F]Fluorid haltige Targetwasser wird nach der Bestrahlung am Zyklotron über einen Heliumflow in ein Sammelgefäß innerhalb der Syntheseapparatur überführt, in dem 15 mg Kryptofix® 2.2.2, 50 µg $K_2C_2O_4$ und 2 mg $K_2CO_3$ gelöst in [$^{18}$O]Wasser vorgelegt sind. Durch Öffnen von V19 und V21 und Starten der Vakuumpumpe wird im Reaktor ein Unterdruck erzeugt und somit die Lösung in den

Reaktor überführt. Anschließend wird V19 geschlossen, der Reaktor auf 70°C aufgeheizt und über V20 ein leichter Heliumgasstrom durch den Reaktor geleitet. Über V21 wird dabei an den Reaktor kontinuierlich Vakuum angelegt. Nach 3 min wird die Reaktortemperatur auf 100°C gesteigert und über das Manometer die Trocknung des [$^{18}$F]Fluorids überwacht. Nach 1 min wird der Trockenvorgang durch Belüften der Apparatur mit Heliumgas beendet (V22 auf). Durch Öffnen von V4 und V6 wird eine Lösung von 4 mg (15 mmol) (4-Nitrophenyl)-3-N-piperidinopropylketon in 1 ml absolutem DMSO zugegeben. V4 und V6 werden geschlossen und der Reaktor wird 5 min auf 158°C aufgeheizt. Nach 5 min Reaktionszeit wird die Heizung abgeschaltet, der Reaktor durch Öffnen von V18 mit flüssigem Stickstoff gekühlt und zur Belüftung V22 geöffnet. Über V4 und V7 werden 10 ml einer 0.05 molaren HCl-Lösung in den Reaktor gegeben. Nach Schließen von V4, V7 und V22 wird über V20 ein leichter Heliumüberdruck am Reaktor angelegt und durch Öffnen von V17 die gesamte Lösung über eine C-18 SEP-PAK®-Kartusche geleitet. Dabei werden alle organisch chemischen Bestandteile fixiert und Salze sowie das dipolar aprotische Lösungsmittel mit der wässrigen Salzsäure eluiert. Mit weiteren 10 ml 0.05 molarer HCl-Lösung wird unter Rühren der Reaktor bei geschlossenen Ventilen gespült und wiederum mit Hilfe eines Heliumüberdrucks die Lösung durch V17 über die C-18 SEP-PAK®-Kartusche geleitet. Zur Belüftung des Reaktors wird V22 geöffnet und über V4 und V8 werden 3.5 ml HPLC-Eluens (Acetonitril 80/ Wasser 20 0.1% Triethylamin, pH 7 (Essigsäure)) in den Reaktor gegeben. Nachdem alle Ventile geschlossen wurden, wird das HPLC-Eluens auf 30-35°C erwärmt. V11 wird geöffnet, ein Heliumgasdruck von ~ 1.2 bar an dem Reaktor angelegt und durch Öffnen von V17 die auf der C-18 SEP-PAK®-Kartusche zwischenfixierten Reaktionskomponenten in ein Sammelgefäß eluiert. Dabei wird die Elution durch Nachdrücken der Flüssigkeitssäule mit Heliumgas vervollständigt. Über V5 wird die gesamte Lösung in eine motorbetriebene Spritze aufgezogen und nach Öffnen von V5 in ein pneumatisch steuerbares 6-Wege HPLC-Ventil injiziert. Die präparative HPLC-Trennung mit Hilfe einer Cosmosil 5 NPE Waters Säule 5µ, 20 x 150 mm mit Vorsäule 10 x 20 mm, (Promochem S.A.R.L.) Fa. Nacalai Tesque, durchgeführt. Mit Hilfe von V15 kann der Produktpeak des (4-[$^{18}$F]Fluorphenyl)-3-N-piperidinopropylketon aus dem Eluensstrom herausgeschnitten werden und das Produkt entweder auf einer Merck SCX-Kationenaustauscherkartusche (in der Protonenform) fixiert oder in einem Sammelkolben aufgefangen werden.

*Präparative Synthese von (±) p-[$^{18}$F]FHHD*

Zur Synthese von 4-[$^{18}$F]FHHD wird im Anschluß an die präparative HPLC-Trennung die Fraktion des (4-[$^{18}$F]Fluorphenyl)-3-N-piperidinopropylketon am Rotationsverdampfer eingedampft und der Rückstand durch azeotrope Destillation

mit 3 ml Acetonitril (z. DNA Synthese, Merck) getrocknet. Die Glasapparatur, bestehend aus 10 ml Zweihalskolben, Übergangsstück mit NS 14 und ISO Gewinde, Schraubkappe mit Silikonseptum und Rückflußkühler, wird mit Argongas 6.0 gespült und gleichzeitig mit einem Fön erwärmt. Anschließend wird der Rückstand in 3 ml Diethylether gelöst, in die Glasapparatur überführt und 500 µmol Cyclohexylmagnesiumchlorid in 5 ml Diethylether werden zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird 30 min unter Rückfluß erwärmt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch mit einem Eisbad gekühlt und durch Zugabe von 2 ml gesättigter $NH_4Cl$-Lösung die Reaktion abgebrochen. Nach Extraktion mit 3 ml Dichlormethan wird die $CH_2Cl_2$-Phase über $K_2CO_3$ (Trockenkartusche) getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wird in 2 ml HPLC-Eluens (Acetonitril 80/ Wasser 20 0.1% Triethylamin, pH 7 (Salzsäure)) aufgenommen und über eine präparative HPLC-Säule (LiChrosorb RP Selekt B 5µ, 250 x 10 mm (CS-Chromatographie-Service)) chromatographiert. Die Produktfraktion wird gesammelt und vom HPLC-Eluens befreit. Der verbleibende Rückstand wird in physiologischer Natriumhydrogencarbonat-Lösung aufgenommen und nach Sterilfiltration als injektionsfähige Lösung in eine sterile Arzneimittelampulle abgefüllt.

### 4.3.6 Bestimmung der spezifischen Aktivität der markierten Reaktionsprodukte

Die Bestimmung der spezifischen Aktivität von Markierungsvorläufern und Markierungsprodukten ist erforderlich, da insbesondere bei der Markierung von Rezeptorliganden Konzentrationen erreicht werden müssen, die unterhalb der Rezeptordichte der jeweiligen Rezeptoren im Versuchstier liegen. Für markierte D2-Rezeptorliganden liegt beispielweise der Grenzwert der spezifischen Aktivität bei etwa 18.5 TBq/mmol (500 Ci/mmol), wobei die D2-Rezeptoren in einer Rezeptordichte von einigen pmol/cm$^3$ vorkommen. Da die im Rahmen dieser Arbeit $^{11}C$- und $^{18}F$-markierten Difenidolderivate Rezeptorliganden für muskarinische Rezeptoren sind, ist die Bestimmung der spezifischen Aktivität sowohl der eingesetzten Markierungsvorläufer [$^{11}C$]Methyliodid, 1-[$^{18}F$]Fluor-4-iodbenzol und (4-[$^{18}F$]Fluorphenyl)-3-N-piperidinopropylketon als auch der Markierungsprodukte p-[$^{18}F$]FHHD und dem [$^{11}C$]Methoiodid des p-FHHD erforderlich.

Ausgehend von 1-Fluor-4-brombenzol wurde über eine Verdünnungsreihe des inaktiven Standards chromatographisch eine Eichgerade erstellt, über die anschließend die spezifische Aktivität des 1-[$^{18}F$]Fluor-4-brombenzol bestimmt werden konnte. Dabei wurde an 6 Meßpunkten die Menge des injizierten Standards im Bereich von 0.5 bis 35 nmol (25 - 100 µl Aliquots) variiert. Die über HPLC-Chromatographie erhaltenen UV-Signale wurden mit Hilfe einer Meßwerterfassungs und Auswertungssoftware (RAMONA, Nuclear Interface) integriert und die Integrale

gegen die injizierte Stoffmenge aufgetragen (Abb. 42.). Anhand der Integrationswerte der zu 1-[$^{18}$F]Fluor-4-brombenzol korrespondierenden UV-Signale aus den Aktivexperimenten und den Eichwerten kann für die spezifische Aktivität im Durchschnitt ein Wert von 111 GBq/µmol (3000 Ci/mmol) berechnet werden.

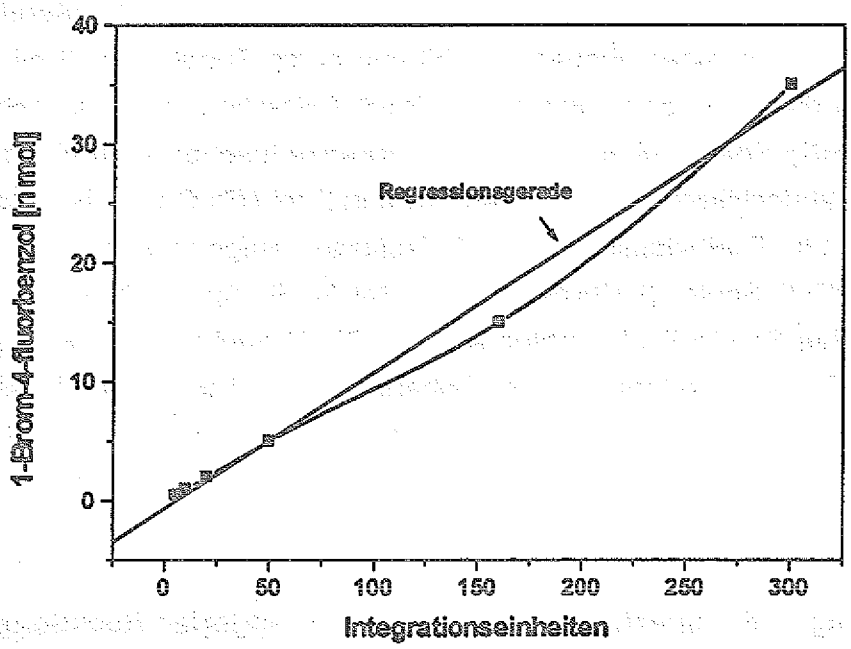



Abb. 42. Eichgerade der Stoffmenge von 1-Brom-4-fluorbenzol als Grundlage zur Bestimmung der spezifischen Aktivität von 1-Brom-4-[$^{18}$F]fluorbenzol
Trennbedingungen: Säule LiChrosorb RP Select B 5µm 250 x 4 mm, Eluens Acetonitril / Wasser (0.1% Triethylamin) (55/45) (v/v) pH 7 (HCl), Volumenstrom 1 ml/min, Wellenlänge 254 nm

Zur Bestimmung der spezifischen Aktivität des (±)p-[$^{18}$F]FHHD wurde ebenfalls eine Eichgerade erstellt. Dabei wurden an 5 Meßpunkten, ausgehend von inaktivem p-FHHD, die Wertepaare für die Beziehung zwischen injizierter Stoffmenge und UV-Signalfläche ermittelt. Die injizierte Stoffmenge wurde im Bereich von 15 - 200 nmol variiert. Neben der Darstellung der Regressionsgeraden wurde im unteren Bereich der Meßwerte eine Tangente angelegt (Abb. 43.), um die Abweichung der Regressionsgeraden von der Tangente ermitteln zu können. Ausgehend von diesen UV-Eichmessungen und den Integrationswerten einer Vielzahl von Aktivsynthesen läßt sich für die spezifische Aktivität des (±)p-[$^{18}$F]FHHD ein Wert von 74 GBq/µmol (2000 Ci/mmol) EOS berechnen.

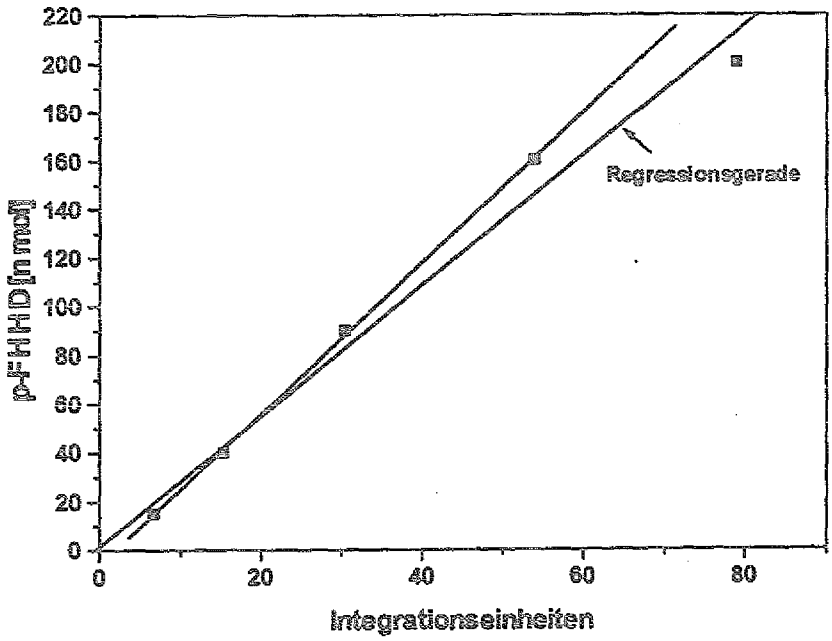



Abb. 43. Eichgerade zur Bestimmung der spezifischen Aktivität von p-[$^{18}$F]Fluor-hexahydro-difenidol

Trennbedingungen: Säule LiChrosorb RP Select B 5µm 250 x 4 mm, Eluens Acetonitril / Wasser (0.1% Triethylamin) (80/20) (v/v) pH 7 (HCl), Volumenfluß 1 ml/min, Wellenlänge 254 nm

Zur Berechnung der spezifischen Aktivität des [$^{11}$C]Methyliodids wurde ebenfalls eine Eichgerade, Methyliodid-Trägermenge vs. Integral der UV-Signalfläche, erstellt. In diesem Fall wurde allerdings abweichend von den bisherigen Messungen die Radiogaschromatographie eingesetzt. Zur Bestimmung des Trägergehaltes wurde das [$^{11}$C]Methyliodid in 100 µl THF aufgefangen. Von diesen 100 µl wurden 10 µl gaschromatographisch aufgetrennt. Der Trägergasstrom aus dem Gaschromatographen wurde sowohl über einen WLD-Detektor als auch über einen NaI(Tl)-Szintillationszähler zur Messung von Masse und Aktivität geleitet. Die daraus resultierenden Meßwerte wurden von einer Meßwerterfassungs- und Auswertungssoftware (RAMONA, Nuclear Interface) erfaßt und verarbeitet. Der graphische Zusammenhang zwischen injizierter Methyliodidmasse und den jeweiligen Signalflächen der WLD-Messungen ist in Abb. 44. dargestellt. Anhand der Eichgeraden und den Integralwerten der WLD-Messungen innerhalb der [$^{11}$C]Methyliodidsynthsen ergibt sich für die spezifische Aktivität des [$^{11}$C]Methyliodids ein Wert von etwa 260 GBq/µmol (7000 Ci/mmol) EOS.

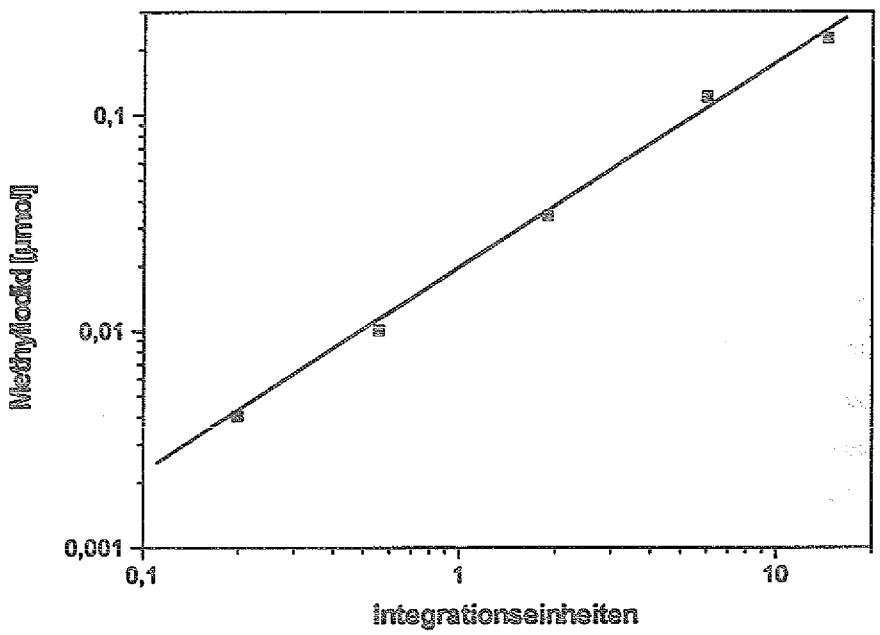



**Abb. 44.** Eichgerade zur Bestimmung der spezifischen Aktivität von [$^{11}$C]Methyliodid

Trennbedingungen: Injektortemperatur 180°C, WLD 200°C, Glassäule 3.5 mm ID / 4 m Lang, Füllmaterial 15% Triton X-100 auf Volaspher A-1, 80-100 mesh, Säulentemperatur 90°C, 100 ml He/min, Druck 5.4 bar

Exemplarisch für die $^{11}$C-markierten Methoiodide des p-FHHD/p-FHHSiD und Pridinol/Sila-pridinol wurde die spezifische Aktivität des p-Fluor-hexahydro-difenidol-[$^{11}$C]methoiodids (p-[$^{11}$C]FHHDM) untersucht. Dabei wurde davon ausgegangen, daß die entsprechenden Nor-Verbindungen der N-Heterocyclen alle nach dem gleichen Verfahren und unter gleichen Bedingungen mit [$^{11}$C]Methyliodid quaternisiert wurden. Mit Hilfe des unten beschriebenen HPLC-Trennsystems wurden Eichmessungen mit 10 - 150 nmol des p-[$^{11}$C]FHHDM vorgenommen. Anhand der Eichchromatogramme und der Integrale der UV-Signale wurde die in Abb. 45. dargestellte graphische Beziehung zwischen Stoffmenge und UV-Signalfläche erstellt. Anhand dieser Eichmessung und den Integrationswerten der zu p-FHHD-[$^{11}$C]methoiodid korrespondierenden UV-Signale ergeben sich für die spezifische Aktivität dieser antimuskarinischer [$^{11}$C]Methoiodide Werte zwischen 37 und 48 GBq/µmol (1000 u. 1300 Ci/mmol) EOS.

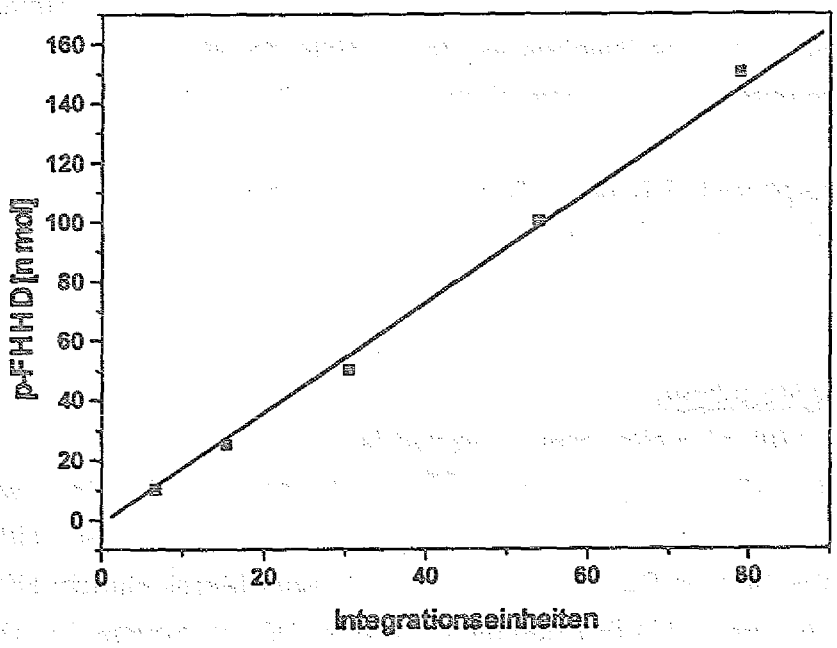



**Abb. 45.** Eichgerade zur Bestimmung der spezifischen Aktivität von p-Fluor-hexahydro-difenidol-[$^{11}$C]methoiodid

Trennbedingungen: Säule Partisil 10 SCX 250 x 4 mm, Eluens Ethanol / 0.5 % NaCl-Lsg. (20/80) (v/v), Volumenfluß 2.5 ml/min, Wellenlänge 254 nm

### 4.3.7 Bestimmung der radiochemischen Reinheit

Neben der spezifischen Aktivität ist die radiochemische Reinheit der Markierungsprodukte ein wichtiges Qualitätskriterium bei der Darstellung und Anwendung markierter Verbindungen. Beispielsweise besteht die Möglichkeit, daß in der vermeintlichen Produktfraktion ein oder mehrere markierte Verbindungen enthalten sind, oder daß strahleninduzierte oder oxidativ bedingte Prozesse das in reiner Form dargestellte Markierungsprodukt im Laufe der Zeit zerstören. In diesen Fällen ist zu prüfen, ob und innerhalb welcher Zeiträume eine Umwandlung oder ein Abbau des Markierungsproduktes zu beobachten ist. Zur Untersuchung der radiochemischen Reinheit werden die chromatographisch isolierten Fraktionen des Markierungsproduktes einer weiteren Chromatographie unterworfen. Diese zweite Chromatographie wird mit einem HPLC-System durchgeführt, das andere Trenneigenschaften aufweist als das ursprüngliche Trennsystem. Die radiochemische Reinheit ist durch den Anteil des Markierungsproduktes an der Gesamtaktivität in der isolierten Fraktion gegeben. Im vorliegenden Fall wurde das Markierungsprodukt (4-[$^{18}$F]Fluorphenyl)-3-N-piperidinopropylketon zunächst an einer mit Nitroaromaten derivatisierten RP-Phase (Cosmosil 5 NPE)

chromatographiert, die relativ zu konventionellem RP-Material (z.B. RP Select B 5 µm) gegenüber Fluor- und Nitroaromaten völlig unterschiedliche Trenneigenschaften besitzt. Die radiochemische Reinheit wurde mit Hilfe der HPLC auf einer RP Select B 5-HPLC-Säule unter Zuhilfenahme eines anderen Eluens überprüft.

Für (4-[$^{18}$F]Fluorphenyl)-3-N-piperidinopropylketon und dem daraus synthetisierten p-[$^{18}$F]FHHD wurden radiochemische Reinheiten von > 99% erreicht.

## 4.4 Analytische Verfahren

### Radiohochdruckflüssigkeitschromatographie

Zur Trennung der $^{11}$C- und $^{18}$F-markierten Produkte wurde die Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC) eingesetzt. Die HPLC-Anlage bestand aus einer Knauer-Pumpe 64 Typ 364.00, einer Merck-Hitachi HPLC-Pumpe L-6000, einem Knauer UV/VIS-Photometer Typ 97.00 mit konstanter Wellenlänge von 254 nm sowie einem NaI(Tl)-Szintillationszähler (Durchmesser: 8 cm; EG&G Ortec, Model 276 Photomultiplier Base; Verstärker: EG&G ACE Mate™ Model 925-Scint Amplifier and Bias Supply). Die Probenaufgabe erfolgte über ein Injektionsventil (Rheodyne, Typ 7125) mit einer Probenschleife von 200µl. Zur Bestimmung der radiochemischen Ausbeute durch den Vergleich der durch die HPLC-Säule aufgetrennten radioaktiven Komponenten mit der insgesamt auf die Säule gegebenen Probe, war hinter der HPLC-Säule ein weiteres Injektionsventil (Rheodyne, Typ 7125) mit 20 µl Probenschleife angeordnet. In dieses zweite Injektionsventil wurden nach Elution der letzten Reaktionskomponente von der HPLC-Säule zwei bis drei Aliquots gleichen Volumens eingespritzt. Die injizierten Volumina (15-100 µl) wurden so gewählt, daß die Aktivität des Aliquots in der Regel einer Zählrate von etwa $3 \times 10^4$ - $3 \times 10^5$ Impulsen/sec. entsprach. Die Detektoren waren an ein Meßwerterfassungs- und Auswerteprogramm (Nina Version 3.4; Fa. Nuclear Interface) angeschlossen. Die statistische Zählausbeute lag für die zu messenden 511 keV γ-Strahlung bei 28%. Der Ausgang des NaI(Tl)-Szintillationszählers war über ein 3-Wege-Ventil mit einem Sammel- und einem Wastegefäß verbunden. Die Meßwerte des UV/Vis-Detektors und des NaI(Tl)-Szintillationszählers wurden über einen Analog-Digital-Wandler an einen Computer (Commodore PC40-III 286, Fa. Commodore; Monitor EIZO Flexscan 9060 S, Drucker NEC PINWRITER P6) weitergeleitet und vom Meßwerterfassungs- und Auswerteprogramm erfaßt (vergl. Abb. 46).

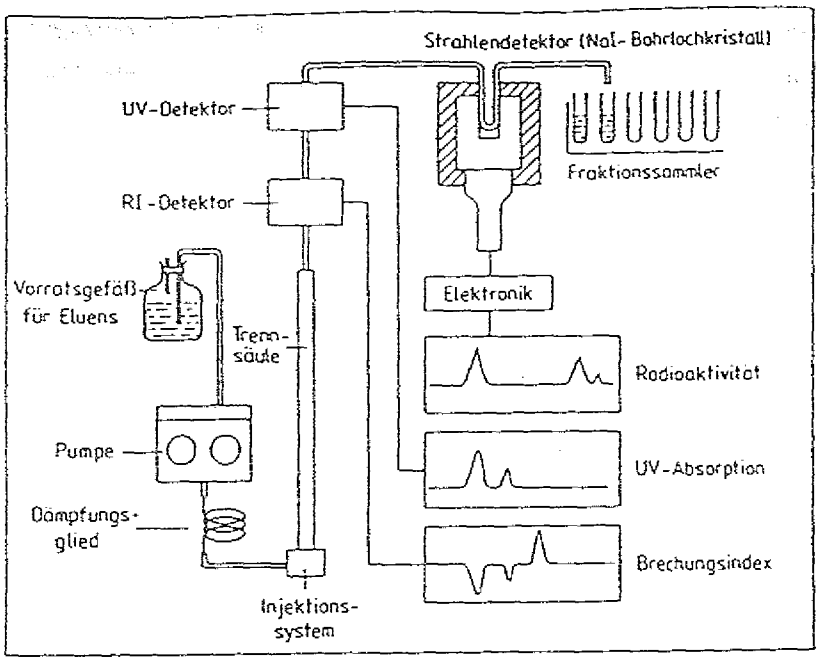



**Abb. 46.** Schematischer Aufbau einer Radio-HPLC-Anlage (aus [12])

Die präparative HPLC der MSP-Syntheseapparatur bestand aus folgenden Komponenten :

HPLC-Pumpe, S1000, Fa. Sykam mit präparativem Pumpenkopf
Knauer UV/Vis Photometer Typ 97.00
Rheodyne-Injektionsventil Typ 7010 (pneumatisch steuerbar)
NaI(Tl)-Szintillationszähler (Durchmesser: 8 cm; EG&G Ortec, Model 276 Photomultiplier Base; Verstärker: EG&G ACE Mate™ Model 925-Scint Amplifier and Bias Supply)
Meßwerterfassungs und Auswerteprogramm (Nina Version 3.4; Fa. Nuclear Interface)
Computer PC 486 DX, Fa. Sontag; Monitor NEC Multisync

Solventien, die zur Chromatographie eingesetzt wurden :

1) Acetonitril 55/ Wasser 45 (0.02M Diammoniumhydrogenphospat pH 8.4)
2) Methanol 45/ Wasser 55
3) Acetonitril 80/ Wasser 20 (1mmol) Triethylamin/l Eluens pH 8.5 (HCl)
4) Acetonitril 80/ Wasser 20 (1 vol.%) Triethylamin (200µl/l) pH 6.5 (HCl)
5) Acetonitril 80/ Wasser 20 (1 vol.%) Triethylamin (200µl/l) pH 7 (HOAc)

A) LiChrosorb RP Selekt B 5µm, 250 x 4 mm (CS-Chromatographie-Service)
B) Merck LiChroCART, LiChrosorb RP-18 7µm, 250 x 4 mm
C) LiChrosorb RP Selekt B 5µm, 250 x 10 mm (CS-Chromatographie-Service)

D) Cosmosil 5 NPE Waters, Nitro-Säule 5µm, 150 x 4.6 mm (Promochem S.A.R.L.) 4-Nitrophenylethyl-Si(Me)$_2$-Ethyl-4-Nitrophenyl, Fa. Nacalai Tesque

E) Cosmosil 5 NPE Waters, Nitro-Säule 5µm, 20 x 150 mm mit Vorsäule 10 x 20 mm, (Promochem S.A.R.L.) Fa. Nacalai Tesque

Tab. 24. k´-Werte der Halobenzol-Derivate

| Verbindungen | k´-Wert |
|---|---|
| 4-Piperidyldiazo-brombenzol | 8.71 |
| 1,4-Difluorbenzol | 3.38 |
| 1-Chlor-4-fluorbenzol | 3.83 |
| 1-Brom-4-fluorbenzol | 4.53 |
| 1-Fluor-4-iodbenzol | 5.23 |
| 1,4-Dibrombenzol | 4.89 |
| 1-Chlor-4-brombenzol | 5.55 |
| 1,4-Diiodbenzol | 6.75 |
| 1-Fluor-4-nitrobenzol | 2.47 |
| 1-Chlor-4-nitrobenzol | 3.22 |
| 1-Brom-4-nitrobenzol | 5.02 |
| 1-Iod-4-nitrobenzol | 3.76 |
| 4-Fluor-N,N-dimethylanilin | 3.57 |
| 4-Chlor-N,N-dimethylanilin | 4.35 |
| 4-Brom-N,N-dimethylanilin | 5.82 |
| 4-Iod-N,N-dimethylanilin | 7.09 |
| 4-Fluorphenyl-N,N,N-trimethylammoniumiodid | 11.05 |
| 4-Chlorphenyl-N,N,N-trimethylammoniumiodid | 11.25 |
| 4-Bromphenyl-N,N,N-trimethylammoniumsalze | 12.42 |
| 4-Iodphenyl-N,N,N-trimethylammoniumsalze | 13.62 |
| 4-Fluor-toluol | 4.07 |
| 4-tert.Butyl-fluorbenzol | 9.53 |
| N,N-Dimethyl-p-toluidin | 4.44 |
| 4-tert.Butyl-N,N-dimethylanilin | 10.69 |
| 4-Toluyl-N,N,N-trimethylammoniumtriflat | 15.88 |
| 4-tert.Butylphenyl-N,N,N-trimethylammoniumtriflat | 21.40 |

HPLC-Trennbedingungen: LiChrosorb RP Select B 5µ, 250 x 4 mm, Acetonitril/0.02M $(NH_4)_2HPO_4$ (55/45) (v/v) , Eluensstrom 0.9 ml/min, UV-Wellenlänge 254nm.

**Tab. 25.** k´-Werte von Derivaten des Cyclohexyl-phenylketon

| Verbindung | k´ |
|---|---|
| Cyclohexyl-(4-fluorphenyl)-keton | 9.00 |
| Cyclohexyl-(4-nitrophenyl)-keton | 8.48 |
| Cyclohexyl-(4-N,N,N-trimethylammoniumphenyl)-keton | 18.55 |

HPLC-Trennbedingungen: LiChrosorb RP Select B 5µm, 250 x 4 mm, Acetonitril / Wasser (0.1% Triethylamin) (55/45) (v/v), $pH_{Eluens}$ 7 (HCl), Eluensstrom 0.9 ml/min, UV-Wellenlänge 254 nm.

**Tab. 26.** k´-Werte von Derivaten des 4-Phenyl-3-N-piperidinopropylketon auf unterschiedlichen Reverse Phase HPLC-Systemen

| | |
|---|---|
| 4-(p-Nitrophenyl)-3-N-piperidinopropylketon | 13.27 * |
| | 7.24 ** |
| | 10.11*** |
| (4-Fluorphenyl)-3-N-piperidinopropylketon | 15.83 * |
| | 6.94 ** |
| | 9.47*** |

HPLC-Trennbedingungen:

*LiChrosorb RP Select B 5 µm, 250 x 4 mm, Acetonitril / Wasser (0.1% Triethylamin/ pH 7 (HCl)) (80/20) (v/v), Flow 1 ml/min, UV-Wellenlänge 254 nm.

**Cosmosil 5 NPE, 150 x 4.6 mm, Acetonitril / Wasser (0.1% Triethylamin/ pH 7 (HCl)) (80/20) (v/v), Flow 1 ml/min, UV-Wellenlänge 254 nm.

***Cosmosil 5 NPE, 150 x 20 mm, Acetonitril / Wasser (0.1% Triethylamin/ pH 7 (HCl)) (80/20) (v/v), Flow 20 ml/min, UV-Wellenlänge 254 nm.

**Tab. 27.** k´-Werte von p-Fluor-hexahydro-difenidol unter analytischen und präparativen Reverse Phase HPLC-Bedingungen

| | |
|---|---|
| * | 11.91 |
| ** | 13.25 |

HPLC-Trennbedingungen:
*LiChrosorb RP Select B 5 µm, 250 x 4 mm, Acetonitril / Wasser (0.1% Triethylamin/ pH 7 (HCl)) (80/20) (v/v), Flow 1 ml/min, UV-Wellenlänge 254 nm.
*LiChrosorb RP Select B 5 µm, 250 x 10 mm, Acetonitril / Wasser (0.1% Triethylamin/ pH 7 (HCl)) (80/20) (v/v), Flow 2.8 ml/min, UV-Wellenlänge 254 nm.

**Radiogaschromatographie**

Die präparative Abtrennung und Reinigung des dargestellten 1-[$^{18}$F]Fluor-4-brom- und -iodbenzol wurde gaschromatographisch durchgeführt. Der eingesetzte Gaschromatograph war ein mit Wärmeleitfähigkeitsdetektor (WLD) und Flammenionisationsdetektor (FID) ausgestatteter IGC 121-2 der Firma "delsi instruments". Die Analyse der massehaltigen Fraktionen des Produktgemisches erfolgte über den WLD, die radioaktiven Fraktionen wurden nach der Passage des WLD aus dem Gaschromatographen in einen NaI(Tl)-Szintillationszähler geleitet (Durchmesser: 8 cm; EG&G Ortec, Model 276 Photomultiplier Base; Verstärker: EG&G ACE Mate™), der an ein Meßwerterfassungs- und Auswerteprogramm (Nina Version 3.4; Fa. Nuclear Interface) angeschlossen war. Die statistische Zählausbeute lag für die zu messenden 511 keV γ-Strahlung bei 28%. Die Verbindungsleitung zwischen WLD und NaI(Tl)-Szintillationszähler bestand aus einer beheizbaren 1/16 Zoll Stahlkapillare. Der Ausgang des NaI(Tl)-Szintillationszählers war über ein 3-Wege-Ventil sowie ein Aktivkohle-Röhrchen mit der Abluft verbunden. Daneben konnte mit Hilfe des 3-Wege-Ventils der Trägergasstrom in eine Kühlfalle geleitet werden, in der das n.c.a. 1-[$^{18}$F]Fluor-4-iodbenzol ausgefroren werden konnte und somit weiteren Reaktionen zur Verfügung stand. Die Meßwerte des WLD sowie des NaI(Tl)-Szintillationszählers wurden über einen Analog-Digital-Wandler an einen Computer (PC 486 DX, Fa. Sontag; Monitor NEC Multisync) weitergeleitet und vom Meßwerterfassungs- und Auswerteprogramm verarbeitet.

Die zur Trennung eingesetzte Säule war eine 4 m lange Glassäule mit 8 mm Innendurchmesser. Die GC-Säule war mit Igepal CO-880 (20%) auf Chromosorb W-AW-DMCS (60-80 mesh) gefüllt. Als Trägergas wurde Helium (He 6.0) mit einem Volumenstrom von 200 ml/min verwendet. Der WLD-Detektor wurde auf 220°C geheizt und ein Brückenstrom von 150 mA eingestellt. Der Injektor wurde auf 240°C

geheizt. Die Trennung wurde über ein Temperaturprogramm gesteuert, wobei ausgehend von 130°C als Starttemperatur, direkt nach dem Start mit einer Aufheizrate von 2°C/min auf 170°C aufgeheizt wurde. Nach 30 min wurde die Säulentemperatur auf 190°C gesteigert. Das injizierte Volumen betrug 300-500 µl.

Zur Bestimmung der spezifischen Aktivität von [$^{11}$C]Methyliodid wurde eine 4 m lange Glassäule mit 3.5 mm Innendurchmesser eingesetzt. Die GC-Säule war mit 15% Triton X-100 auf Volaspher A-1 (80-100 mesh) gefüllt. Als Trägergas wurde Helium (He 6.0) mit einem Volumenstrom von 100 ml/min verwendet bei einem Druck von 5.4 bar. Der WLD-Detektor wurde auf 200°C geheizt. An dem Injektor lag eine Temperatur von 180°C an. Die Trennung erfolgte unter isothermen Bedingungen. Das injizierte Volumen betrug 10 µl.

Tab. 28. k´-Werte der Reaktionskomponenten der Synthese von 1-[$^{18}$F]Fluor-4-iodbenzol bei der gaschromatographischen Trennung

| | |
|---|---|
| Luft | 1.75 |
| DMAA | 12.71 |
| 1-Fluor-4-iodbenzol | 15.57 |

Trennbedingungen: Injektortemperatur 240°C, WLD 220°C, Glassäule 8 mm ID / 4 m Lang, Füllmaterial 20% Igepal CO-880 auf Chromosorb W-AW-DMCS, 60-80 mesh, Säulentemperatur 90°C, 200 ml He/min, Druck 3.3 bar; Starttemperatur des Temperaturprogrammes 130°C, mit 2°/min auf 170°C

Tab. 29. k´-Wert des Methyliodid bei den Eichmessungen zur Bestimmung der spezifischen Aktivität des [$^{11}$C]Methyliodid

| | |
|---|---|
| Luft | 1.12 |
| Methyliodid | 2.69 |

Trennbedingungen: Injektortemperatur 180°C, WLD 200°C, Glassäule 3.5 mm ID / 4 m Lang, Füllmaterial 15% Triton X-100 auf Volaspher A-1, 80-100 mesh, Säulentemperatur 90°C, 100 ml He/min, Druck 5.4 bar

**Radiodünnschichtchromatographie**

Dieses Verfahren wurde zur groben Bestimmung der organisch gebunden $^{18}F$-Aktivität im Reaktionsansatz verwendet. Dabei wurden etwa 1-5 µl des Reaktionsgemisches auf eine mit Silicagel Si 60 beschichtete Folie (Polygram SiL G/UV 254, Macherey & Nagel, Düren) aufgetragen. Diese DC-Platte wurde anschließend in einem DC-Entwicklungstand mit Diethylether entwickelt. Die anorganischen Komponenten des Reaktionsgemisches wie $[K\subset 2.2.2]^{18}F$ blieben dabei quantitativ an der Startlinie zurück, während die organischen Komponenten des Reaktionsgemisches mit der Lösungsmittelfront wanderten. Die DC-Platte wurde nach der Fixierung der Verbindungen mit einer Schere in zwei Teile geteilt und die Radioaktivität im Gamma-Counter (Gamma-Counter 5000, Fa. United Technologies Packard) gemessen.

## 5. Zusammenfassung

Zum in vivo Studium von muskarinischen Rezeptordichten in Herz und Hirn mit Hilfe der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) wurde das selektive Antimuskarinikum 1-Cyclohexyl-1-(4-fluorphenyl)-4-N-piperidino-butanol (Kurzform: para-Fluor-hexahydro-difenidol (p-FHHD)) trägerfrei (n.c.a.) mit Fluor-18 ($T_{1/2}$= 110 min) markiert. Darüber hinaus wurden die Kohlenstoff-11 ($T_{1/2}$= 20.4 min) markierten Methoiodide des p-FHHD, Cyclohexyl-(4-fluorphenyl)(3-N-piperidinopropyl)silanol (para-Fluor-hexahydro-sila-difenidol (p-FHHSiD)), 1,1-Diphenyl-3-N-piperidino-propanol (Pridinol) und Diphenyl-(2-N-piperidinoethyl)silanol (Silapridinol) durch [$^{11}$C]Methylierung trägerfrei synthetisiert.

Kohlenstoff-11 und Fluor-18 wurden über die $^{14}N(p,\alpha)^{11}C$ bzw. die $^{18}O(p,n)^{18}F$ als n.c.a. [$^{11}$C]$CO_2$ bzw. [$^{18}$F]Fluorid am Babyzyklotron BC1710 im Institut für Nuklearchemie des Forschungszentrums Jülich GmbH erzeugt.

Zur Abtrennung der Reaktionsprodukte mit Hilfe der Hochdruckflüssig-chromatographie (HPLC) konnten sowohl im analytischen als auch im semipräparativen Maßstab effiziente Trennbedingungen erarbeitet werden. Darüber hinaus wurde eine hpl-chromatographische Enantiomerentrennung entwickelt, die, ausgehend von dem im Verlauf der Markierungssynthese gebildeten Racemat des p-[$^{18}$F]FHHD, zu den reinen Enantiomeren führte. Die radiochemische Reinheit der isolierten Reaktionsprodukte lag dabei über 99%.

Im Zusammenhang mit der $^{18}$F-Markierung von p-FHHD über Cyclohexyl-3-N-piperidinopropylketon und der analogen Sila-Verbindung über Cyclohexyl-3-N-piperidinopropyl-dimethoxysilan wurden die Möglichkeiten zur Darstellung von 4-[$^{18}$F]Fluorphenyllithium als Prototyp von $^{18}$F-Fluorarylierungsreagenzien untersucht. Voraussetzung zur Darstellung dieses metallorganischen Synthons war zunächst die trägerfreie $^{18}$F-Markierung von 1,4-Dihalogenbenzol in hohen radiochemischen Ausbeuten. Hierzu wurden systematische Untersuchungen der Reaktivität von Halogenaromaten mit Abgangsgruppen unterschiedlicher Nukleofugie gegenüber der nukleophilen aromatischen Substitutionsreaktion mit [$^{18}$F]Fluorid durchgeführt. Dabei wurde beobachtet, daß die $^{18}$F-für-$N(CH_3)_3$ Substitution unter Aktivierung des Aromaten über ein paraständiges Iodatom die aussichtsreichste Kombination von Aktivator- und Abgangsgruppe darstellt. Nach der Optimierung der Reaktionsparameter konnte n.c.a. 1-[$^{18}$F]Fluor-4-iodbenzol in Dimethylacetamid bei 140°C in 5 min und unter Aktivierung des n.c.a. [$^{18}$F]Fluorids

mit dem Kryptat aus Kryptofix® 2.2.2 und Kaliumcarbonat in radiochemischen Ausbeuten von bis zu 78% dargestellt werden.

Nach gaschromatographischer Abtrennung des n.c.a. 1-[$^{18}$F]Fluor-4-iodbenzol konnte 4-[$^{18}$F]Fluorphenyllithium über eine Transmetallierungsreaktion mit n-Butyllithium in Diethylether bei Raumtemperatur erhalten werden. Der Nachweis und die Reaktivitätsprüfung dieses metallorganischen Synthons erfolgte über Reaktionen mit Carbonsäurechloriden, Methyliodid und Aceton, die zu $^{18}$F-fluorarylierten Ketonen, 4-[$^{18}$F]Fluortoluol und 2-(4-[$^{18}$F]Fluorphenyl)-2-propanol in radiochemischen Ausbeuten von 30, 20 bzw. 10% führten. Im Hinblick auf eine präparative Darstellung von (±) p-[$^{18}$F]FHHD und (±) p-[$^{18}$F]FHHSiD sind die radiochemischen Ausbeuten für das $^{18}$F-Fluorarylierungsreagenz n.c.a. 4-[$^{18}$F]Fluorphenyllithium jedoch nicht ausreichend.

Alternativ wurden die Möglichkeiten zur Direktmarkierung von (±) p-[$^{18}$F]FHHD und (±) p-[$^{18}$F]FHHSiD über eine $^{18}$F-für-N($CH_3$)$_3$ Substitution untersucht. An den Modelaromaten 4-Methylphenyl-N,N,N-trimethylammoniumtriflat und 4-tert.Butylphenyl-N,N,N-trimethylammoniumtriflat sowie am N,N,N-Trimethylammoniumderivat des p-FHHSiD (Butyl-3-N-methylpiperidinium)-cyclohexyl-(4-N,N,N-trimethylammoniumphenyl)-methoxy-silan-diiodid) wurde unter den für 1-[$^{18}$F]Fluor-4-iodbenzol optimierten Reaktionsbedingungen eine $^{18}$F-für-N($CH_3$)$_3$ Substitution versucht. Aufgrund der Desaktivierung des aromatischen Ringsystems konnte jedoch bei keiner der untersuchten Verbindungen eine Substitution beobachtet werden.

Über eine $^{18}$F-für-$NO_2$ und $^{18}$F-für-N($CH_3$)$_3$ Substitution an Cyclohexyl-(4-nitropheny)-keton bzw. Cyclohexyl-(4-N,N,N-trimethylammoniumphenyl)-keton konnte jedoch n.c.a. Cyclohexyl-(4-[$^{18}$F]fluorphenyl)-keton als prochiraler Vorläufer zur Darstellung von (±) p-[$^{18}$F]FHHD synthetisiert werden. Nach Optimierung der Reaktionsparameter konnten in Dimethylsulfoxid bei 150°C innerhalb von 15 min und unter Aktivierung des n.c.a. [$^{18}$F]Fluorids durch das [K⊂2.2.2]$_2$$CO_3$-Kryptat radiochemische Ausbeuten von 55 bzw. 60 % erhalten werden. Dabei war die radiochemische Reinheit des isolierten $^{18}$F-markierten Ketons > 99%.

Alternativ konnte n.c.a. (4-[$^{18}$F]Fluorphenyl)-3-N-piperidinopropylketon als prochirales Synthon über eine $^{18}$F-für-$NO_2$ Substitution an (4-Nitrophenyl)-3-N-piperidinopropylketon dargestellt werden. Im Hinblick auf die Basensensitivität des Nitrovorläufers wurden Untersuchungen zum Einfluß unterschiedlicher Phasentransferkatalysatoren auf die Aktivierung des [$^{18}$F]Fluorids durchgeführt.

Nach der Optimierung der Reaktionsparameter konnten in Dimethylsulfoxid als Lösungsmittel innerhalb von 15 min bei 140°C und unter Aktivierung des [$^{18}$F]Fluorids mit Hilfe des weniger basischen Kaliumoxalat/Kaliumcarbonat-Kryptat-Systems radiochemische Ausbeuten von 30% erreicht werden. Die radiochemische Reinheit des (4-[$^{18}$F]Fluorphenyl)-3-N-piperidinopropylketon war > 99%. Mit Hilfe der Festphasenextraktion an "Adsorbex SCX" Kationenaustauscherkartuschen konnte das Markierungsprodukt aus dem Eluensstrom der HPLC-Trennung isoliert und konzentriert werden. Die Markierung des Ketons im präparativen Aktivitätsmaßstab (1400 MBq (38 mCi)) fand in einer vorhandenen abgeschirmten, fernsteuerbaren Syntheseapparatur statt.

Ausgehend von hohen Aktivitätsmengen (1.4 Gbq (38 mCi)), in denen (4-[$^{18}$F]Fluorphenyl)-3-N-piperidinopropylketon dargestellt werden konnte, wurde die Grignardreaktion des prochiralen (4-[$^{18}$F]Fluorphenyl)-3-N-piperidinopropylketon mit Cyclohexylmagnesiumchlorid zu (±) p-[$^{18}$F]FHHD untersucht. Dabei konnten nach 30 min Reaktionszeit, naßchemischer Aufarbeitung und präparativer HPL-Chromatographie radiochemische Ausbeuten von bis zu 64% erhalten werden. Die spezifische Aktivität des $^{18}$F-markierten (±) p-[$^{18}$F]FHHD betrug 74 GBq/µmol (2 Ci/µmol) (EOS). Die radiochemische Reinheit des (±) p-[$^{18}$F]FHHD war > 99%. Das Reaktionsprodukt wurde vom Eluens der chromatographischen Trennung befreit und konnte nach Formulierung für in vivo Untersuchungen zur Verfügung gestellt werden.

Zur Synthese des $^{11}$C-Methylierungsreagenz [$^{11}$C]Methyliodid wurde eine Festphasenreaktion von [$^{11}$C]Methanol mit Triphenylphosphindiiodid auf Aluminiumoxid eingesetzt. Dabei konnte [$^{11}$C]Methyliodid in weniger als 10 min mit radiochemischen Ausbeuten von über 80% und spezifischen Aktivitäten von 260 GBq/µmol (7 Ci/µmol) (EOS) erhalten werden. Die radiochemische Reinheit des [$^{11}$C]Methyliodids war > 99%.

Die $^{11}$C-Methylierungsreaktionen der tertiären Amine p-FHHD, p-FHHSiD, Pridinol und Silapridinol mit [$^{11}$C]Methyliodid führten ohne Konkurrenzmethylierung an der Carbinol- bzw. Silanolfunktion zu den entsprechenden [$^{11}$C]Methoiodiden. Nach der Optimierung der Reaktionsparameter konnten die [$^{11}$C]Methoiodide in Nitromethan bei 150°C innerhalb von 15 min in radiochemischen Ausbeuten von durchschnittlich 46 % erhalten werden. Die quartären Ammoniumverbindungen konnten über eine Kationenaustausch-HPLC in einer radiochemischen Reinheit von > 99% dargestellt und für PET-Untersuchungen zur Verfügung gestellt werden.

# Anhang

## Abkürzungen

| | |
|---|---|
| abs. | absolutiert |
| 4-CFPK | Cyclohexyl-(4-fluorphenyl)-keton |
| DC | Dünnschicht-Chromatographie |
| DK | Dielektrizitätskonstante |
| DMAA | Dimethylacetamid |
| DMF | N,N-Dimethylformamid |
| DMSO | Dimethylsulfoxid |
| EOB | End of bombardement (Bestrahlungsende) |
| EOS | End of synthesis (Syntheseende) |
| FID | Flammenionisationsdetektor |
| Fp. | Schmelzpunkt |
| 4-FPPPK | (4-Fluorphenyl)-3-N-piperidinopropyl-keton |
| GC | Gas-Chromatographie |
| ges. | gesättigt |
| HMPT | Hexamethylphosphorsäuretriamid |
| HPLC | High Pressure Liquid Chromatography |
| Kp. | Siedepunkt |
| Kryptofix® 2.2.2 | 4,7,13,16,21,24-Hexaoxa-1,10-diazabicyclo[8.8.8]hexacosan |
| n.c.a. | no-carrier-added (ohne Zusatz von Träger) |
| PET | Positronen-Emissionstomographie |
| p-FHHD | 1-Cyclohexyl-1-(4-fluorphenyl)-4-N-piperidino-1-butanol<br>para-Fluor-hexahydro-difenidol |
| p-FHHDM | 1-Cyclohexyl-1-(4-fluorphenyl)-4-N-methylpiperidinium-1-butanol-iodid<br>para-Fluor-hexahydro-difenidol-methoiodid |
| p-[$^{11}$C]FHHDM | para-Fluor-hexahydro-difenidol-[$^{11}$C]methoiodid |
| p-FHHSiD | Cyclohexyl-(4-fluorphenyl)(3-N-piperidinopropyl)silanol<br>para-Fluor-hexahydro-sila-difenidol |
| p-FHHSiDM | Cyclohexyl-(4-fluorphenyl)(3-N-methylpiperidiniumpropyl)silanol-iodid<br>para-Fluor-hexahydro-sila-difenidol-methoiodid |
| p-[$^{11}$C]FHHSiDM | para-Fluor-hexahydro-sila-difenidol-[$^{11}$C]methoiodid |
| p.i. | post injectionem |
| PTK | Phasentransferkatalysator |
| $^{1}$H-NMR | Meßwerte der Protonenresonanz-Spektroskopie |

| | |
|---|---|
| IR | Meßwerte der Infrarot-Spektroskopie |
| LM | Lösungsmittel |
| NMP | 1-Methyl-2-pyrrolidinon |
| Pridinol | 1,1-Diphenyl-3-N-piperidino-1-propanol |
| Pridinol-M | 1,1-Diphenyl-3-N-methylpiperidinium-1-propanol-iodid Methoiodid des Pridinol |
| $pK_{auto}$ | = - log [$K_{auto}$/($mol^2$ x $L^{-2}$)] Wert der Autoionisation bei 25°C |
| PTK | Phasentransferkatalysator |
| RCA | radiochemische Ausbeute |
| RP | Reversed Phase (Umkehrphase) |
| Silapridinol | Diphenyl-(2-N-piperidinoethyl)silanol |
| Silapridinol-M | Diphenyl-(2-N-methylpiperidiniumethyl)silanol-iodid Methoiodid des Silapridinol |
| TAA | Tetraalkylammonium |
| TBA+ | Tetrabutylammoniumkation |
| TBAH | Tetrabutylammoniumhydroxid |
| TBAHC | Tetrabutylammoniumhydrogencarbonat |
| THF | Tetrahydrofuran |
| TMA+ | Tetramethylammoniumkation |
| TMAHC | Tetramethylammoniumhydrogencarbonat |
| WLD | Wärmeleitfähigkeitsdetektor |
| $\mu/(10^{-30}$ Cm) | Dipolmoment |
| $\delta$(H) | Löslichkeitsparameter |

## 6. Literaturverzeichnis


[1] E. Phelps, J. C. Maziotta und H. R. Schelbert; PET and Autoradiography, Raven Press, New York (1986)

[2] K. Wienhard, R. Wagner und W.-D. Heiss; PET, Grundlagen und Anwendungen der Positronen-Emissions-Tomographie, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg (1989)

[3] B. T. Turko, G. Zizka, C. C. Lo, B. Leskovar, J. L. Cahoon, R. H. Huesman, S. E. Derenzo, A. B. Geyer und T. F. Budinger *IEEE Trans. Nucl. Sci.* NS34, 326 (1987)

[4] F. Nagel, M. Pfaff und P. Pfannenstiel; *Positronenemissionstomographie*, Schriftenreite zum Programm der Bundesregierung Forschung und Entwicklung im Dienste der Gesundheit, Band 3a, Wirtschaftsverlag NW, Bremerhaven, (1987)

[5] M. E. Raichle, J. O. Eichling, M. G. Straatman, M. J. Welch, K. B. Larson und M. M. Ter-Pogossian; *Am. J. Physiol.* 230, 543 (1976)

[6] G. W. Kabalka, R. M. Lambrecht, M. Sajjad, J. S. Fowler, S. A. Kunda, G. W. McCollum und R. McGregor; *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* 36, 853 (1985)

[7] A. S. Gelbard und A. J. Cooper; *J. Label. Compds. Radiopharm.* 16, 94 (1979)

[8] C. M. Lederer und V. S. Shirley; *Tables of Isotopes*, 7th Edition, John Wiley, New York (1978)

[9] R. A. Ferrieri und A. P. Wolf; *Radiochimica Acta* 34, 69 (1983)

[10] G. Bida, T. J. Ruth und A. P. Wolf; *Radiochimica Acta* 27, 181 (1980)

[11] G. Stöcklin und V. W. Pike (eds.); *Radiopharmaceuticals for Positron Emission Tomographie*, Methodological Aspects, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, Boston, London, (1993)

[12] G. Stöcklin in; Handbuch der medizinischen Radiologie, Band XV/1 B, Springer Verlag Berlin, Heidelberg New York, (1988)

[13] A. P. Wolf und C. S. Redvanly; *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* 28, 29 (1977)

[14] A R. Anderson, J. V. F. Best und M. J. Willet; *Trans. Farad. Soc.* 62, 595 (1966)

[15] H. J. Ache und A. P. Wolf; *J. Phys. Chem.* 72,1988 (1968)

[16] P. D. Buckinham und G. R. Forse; *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* 14, 439 (1963)

[17] M. J. Welch und M. M. Ter-Pogossian; *Radiat. Res.* 36, 580 (1968)

[18] G. Stöcklin in; Ullmann´s Encyklopädie der techn. Chemie, Band 20, Verlag Chemie, Weinheim (1981)

[19] C. Marazano, M. Maziere, G. Berger und D. Comar; *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* 28, 49 (1977)

[20] T. Ruth und A. P. Wolf; *Radiochim. Acta* 26, 21 (1979)

[21] S. M. Qaim und G. Stöcklin; *Radiochim. Acta* 34, 25 (1983)

[22] R. J. Nickles, M. E. Daube und T. J. Ruth; *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* 35, 117 (1984)

[23] M. R. Kilbourn, J. T. Hood und M. J. Welch; *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* 35, 599 (1984)

[24] S. M. Qaim; *Radiochim. Acta* 41, 111 (1987)

[25] M. S. Berridge und R. Kjellstrom; *J. Label. Compds. Radiopharm.* 26, 188 (1989)

[26] R. Iwata, T. Ido, F. Brady, T. Takahashi und A. Ujiie; *Appl. Radiat. Isot.* 38, 979 (1987)

[27] D. Schlyer, M. Bastos und A. P. Wolf; *J. Nucl. Med.* 28, 764 (1987)

[28] K. Hamacher, G. Blessing und B. Nebeling; *Appl. Radiat. Isot.* 41, 49 (1990)

[29] R. M. Lambrecht, R. Neirincky und A. P. Wolf; *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* 29, 175 (1978)

[30] V. Casella, T. Ido, A. P. Wolf, J. S. Fowler, R. R. MacGregor und T. J. Ruth; *J Nucl. Med.* 21, 750 (1980)

[31] G. Stöcklin; Chemie heißer Atome, Verlag Chemie, Weinheim (1969)

[32] K. O. Schoeps, Dissertation, Universität Stockholm (1992)

[33] M. Holschbach und M. Schüller; *Appl. Radiat. Isot.* 44, 779 (1993)

[34] J. S. Fowler und A. P. Wolf; *The Synthesis of Carbon-11, Fluorine-18 and Nitrogen-13 labelled Radiotracers for biomedical application*; Nuclear Science Series, NAS-NS-3201, Techn. Inform. Center, U.S. Department of Energy, (1982)

[35] D. M. Jewett; *Appl. Radiat. Isot.* 43, 1383 (1992)

[36] M. Holschbach und M. Schüller; *Appl. Radiat. Isot.* 44, 1129 (1993)

[37] R. L. Hansen; *J. Org. Chem.* 30, 4322 (1965)

[38] D. R. Christman, E. J. Crawford, M. Friedkin und A. P. Wolf; *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 69, 988 (1972)

[39] D. Roeda, C. Crouzel und B. van Zanten; *Radiochem. Radioanalyt. Lett.* 33, 157 (1978)

[40] D. Roeda und G Westera; *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* 32, 931 (1981)

[41] B. Langström, G. Antoni, P. Gullberg, C. Halldin, K. Nagren, A. Rimland und H. Svärd; *Appl. Radiat. Isot.* 37, 1141 (1986)

[42] M. M. Walsh, E. M. Geltman, M. A. Brown, C. G. Henes, C. J. Weinheimer, B. E. Sobel und S. R. Bergmann; *J. Nucl. Med.* 30, 1798 (1989)

[43] E. Ehrin, L. Farde, T. DePaulis, L. Erikson, T. Weitz, P. Johnström, J. E. Litton, J. C. G. Nilsson, G. Sedvall, S. Stone-Elander und S. O. Ögren; *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* 36, 269 (1985)

[44] G. Berger, M. Maziere, J. Sastre und D. Comar; *J. Label. Compds. Radiopharm.* 17, 59 (1980)

[45] R. Iwata, T. Ido, A. Ujiie, T. Takahashi, K. Ishiwata, K. Hatano und M. Sugahara; *Appl. Radiat. Isot.* 39, 1 (1988)

[46] H. H. Coenen; *Progress in Radiopharmacy Development in Nuclear Medicine 10* (Cox, Mather, Sambson, Lazarus, eds.), Martinus Nijhoff Publishers, Dordrecht, 196 (1986)

[47] H. H. Coenen, K. Franken, P. Kling und G. Stöcklin; *Appl. Radiat. Isot.* 39, 1243 (1988)

[48] H. H. Coenen und S. M. Moerlein; *J. Fluor. Chem.* 36, 63 (1987)

[49] G. Stöcklin; *Int. J. Nucl. Med. Biol.* 13, 109 (1986)

[50] D. Block, H. H. Coenen und G. Stöcklin; *J. Label. Compds. Radiopharm.* 25, 201 (1988)

[51] a) D. Block, H. H. Coenen und G. Stöcklin; *J. Label. Compds. Radiopharm.* 25, 185 (1988)

b) S. Guhlke, H. H. Coenen und G. Stöcklin; *J. Label. Compds. Radiopharm.* 32, 108 (1993)

[52] D. Block, H. H. Coenen und G. Stöcklin; *J Label. Compds. Radiopharm.* 24, 1029 (1987)

[53] H. H. Coenen; *persönliche Mitteilungen*, Institut für Nuklearchemie, Forschungszentrum Jülich GmbH

[54] M. Attina, R. Cacace und A. P. Wolf; *J. Label. Compds. Radiopharm.* 20, 501 (1983)

[55] M. R. Kilbourn, J. J. Welch, C. S. Dence, T. J. Tewson, H. Saji und M. Maeda; *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* 35, 591 (1984)

[56] F. Oberdorfer, C. Crouzel und D. Comar; *J. Label. Compds. Radiopharm.* 21, 1194 (1984)

[57] G. Angelini, M. Speranza, A. P. Wolf, C.-Y. Shiue und J. S. Fowler; *J. Label. Compds. Radiopharm.* 21, 1223 (1984)

[58] M. Gysemans, J. Mertens und W. Vanryckeghem; *J. Label. Compds. Radiopharm.* 26, 383 (1988)

[59] M. S. Haka, M. R. Kilbourn, G. L. Watkins und S. A. Toorongian; *J. Label. Compds. Radiopharm.* 27, 823 (1989)

[60] C.-Y. Shiue, M. Watanabe, A. P. Wolf, J. S. Fowler und P. Salvadori; *J. Label. Compds. Radiopharm.* 21, 533 (1984)

[61] M. Berridge, C. Crouzel und D. Comar; *J. Label. Compds. Radiopharm.* 19, 1639 (1982)

[62] G. Angelini, M. Speranza, A. P. Wolf und C.-Y. Shiue; *J. Fluor. Chem.* 27, 177 (1985)

[63] C.-Y- Shiue, J. S. Fowler, A. P. Wolf, D. W. McPherson, c. D. Arnett und L. Zecca; *J. Nucl. Med.* 27, 226 (1986)

[64] J. Kühn; Diplomarbeit Universität zu Köln, Forschungszentrum Jülich GmbH (1985)

[65] C. Lemaire, M. Guillaume, L. Christiaens, A. J. Palmer und R. Cantineau; *Appl. Radiat. Isot.* 38, 1033 (1987)

[66] J. R. Barrio, N. Satyamurthy und M. J. Welch; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 443 (1983)

[67] F. Cacace, M. Speranza, A. P. Wolf und J. S. Fowler; *J. Label. Compds. Radiopharm.* 18, 1721 (1980)

[68] M. Maeda, T. Fukumura und M. Kojima; *J. Label. Compds. Radiopharm.* 23, 1104 (1986)

[69] M. Maeda, T. J. Tewson und M. J. Welch; *J. Label. Compds. Radiopharm.* 18, 102 (1981)

[70] P. K. Chakrbourty und M. R. Kilbourn; *Appl. Radiat. Isot.* 42, 1209 (1991)

[71] C. Lemaire, M. Guillaume, R. Cantineau, A. Plenevaux und L. Christiaens; *Appl. Radiat. Isot.* 42, 629 (1991)

[72] S. M. Moerlein, J. S. Perlmutter, W. R. Banks und D. Parkinson; *J. Label. Compds. Radiopharm.* 32, 272 (1993)

[73] S. Guhlke, H. H. Coenen, G. Stöcklin, A. Biedermann und P. Oehr; *J. Nucl. Med.* 32, 1009 (1991)

[74] N. P. L. G. Verhoeff; *Eur. J. Nucl. Med.* 18, 482 (1991)

[75] G. Stöcklin; *Eur. J. Nucl. Med.* 18, 527 (1992)

[76] B. B. Wolfe; in "The Muscarinic Receptors", J. H. Brown ed., The Humana Press, Clifton, New Jersey, Kap. 4, S. 125-150, (1989)

[77] A. I. Levey; *Life Sciences* 52, pp. 441-448 (1993)

[78] E. Mutschler, U. Moser, J. Wess and G. Lambrecht; Recent Advances in Receptor Chemistry, eds. C. Melchiorre and M. Giannella (Elsevier Science Publishers B.V., Amsterdam) p. 195 (1988)

[79] a) E. Mutschler, G. Gmelin, U. Moser, J. Wess und G. Lambrecht; *Pharmacology Int. Congr. Series* No 750, eds. M.J. Rand and C. Raper (Elsevier Science Publisher B.V. Amsterdam) p.67 (1987)

b)E.Mutschler, U. Moser, J. Wess und G. Lambrecht; *Recent Advances in Receptor Chemistry*, (eds. C. Melchiorre and M. Gianella) Elsevier Sci. Publ. B.V. Amsterdam p. 195 (1988)

c) R.M. Eglen und R.L. Whiting; *J. Auton. Pharmacol.* 5, 323 (1986)

[80] a) M. Eltze; Rabbit isolated vas deferens: Naunyn-Schmiedeb. *Arch.Pharmacol.* 337, Suppl. R91 (1988)

b) M. Eltze; *Eur.J.Pharmacol.* 151, 205 (1988)

[81] P. Taylor und J. H. Brown; in "Basic Neurochemistry", G. Siegel, N. Agranoff,R. W. Albers and P. Molinoff ed., 5. Auflage, Raven Press, New York, Kap.10, pp. 203-231 (1989)

[82] C. Melchiorre, P. Angeli, G. Lambrecht, E. Mutschler, M.T. Picchio und J. Wess; *Eur.J.Pharmacol.* 144, 117 (1987)

[83] a) M. Waelbroeck, J. Camus, M. Tastenoy und J. Christophe; *FEBS Lett.* 226, 287 (1988)

b) R. Hammer und A. Giachetti; *Life Sci.* 31, 2991 (1982)

[84] A. A. Wilson, R. F. Dannals, H. T. Ravert, J. J. Frost und H. N. Wagner (Jr.); *J. Med. Chem.* 32, 1057 (1989)

[85] R. E. Gibson, W. J. Rzeszotarski, W. C. Eckelman, E. M. Jagoda, D. J. Weckstein und R. C. Reba; *Biochem. Pharmacol.* 32, 1851 (1983)

[86] M. Watson, H. I. Yamamura und W. R. Roeske; *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 237, 411 (1986)

[87] R. Tacke, C. Strohmann, S. Sarge, H. K. Cammenga, D. Schomburg, E. Mutschler und G. Lambrecht; *Liebigs Ann. Chem.* 137 (1989)

[88] C. Prenant, L. Barre und C. Crouzel; *J. Label. Compds. Radiopharm.* 27, 1257 (1989)

[89] R. F. Dannals, B. Langström, H. T. Ravert, A. A. Wilson und H. N. Wagner jr.; *Appl. Radiat. Isot.* 39, 291 (1988)

[90] G. K. Mulholland, M. Schwaiger, C. A. Otto, P. S. Sherman und D. M. Jewett; *Circulation* 78, 598 (1988)

[91] Y. W. Jung, G. K. Mulholland, P. S. Sherman, T. L. Pisani, M. R. Kilbourn, G. D. Hutchins und D. M. Wieland; *J. Nucl. Med.* 32, 974 (1991)

[92] A. A. Wilson, U. A. Scheffel, R. F. Dannals, M. Stathis, H. T. Ravert und H. N. Wagner jr.; *Life Sci.* 48, 1385 (1991)

[93] W. C. Eckelman, R. C. Reba, W. J. Rzeszotarski und R. E. Gibson; *Science* 223, 291 (1984)

[94] D. O. Kiesewetter, L. Lang, J. T. Lee, S. G. Park, C. H. Paik und W. C. Eckelman; *J. Nucl. Med.* 35, 83P, (1994)

[95] D. W. McPherson, C. R. Lambert, B Zeeberg, V. Sood, R. C. McRee, R. Reba und F. F. Knapp jr.; *J. Nucl. Med.* 35, 93P (1994)

[96] P. Som, G-J. Wang, Z. H. Oster, F. F. Knapp jr., D. W. McPherson, K. Yousel und Cj Cabahug; *J. Nucl. Med.* 35, 201P (1994)

[97] G. Lambrecht, R. Feifel, B. Forth, C. Strohmann, R. Tacke und E. Mutschler; *Eur. J. Pharmacol.* 152, 193 (1988)

[98] R. Tacke, K. Mahner, C. Strohmann, B. Forth, E. Mutschler, T. Friebe und G. Lambrecht; *J. Organomet. Chem.* 417, 339 (1991)

[99] R. Tacke und B. Becker; *Main Group Metal Chemistry* 10, 169 (1987)

[100] C. Strohmann, S. Bauerecker, H. K. Cammenga, P. G. Jones, E. Mutschler, G. Lambrecht, und R. Tacke; *Liebigs Ann. Chem.* 523 (1991)

[101] R. Tacke, J. Pikies, R. Rohr-Aehle und S. Gönne; *Liebigs Ann. Chem.* 51 (1987)

[102] R. Tacke, J. Pikies, H. Linoh, R. Rohr-Aehle und S. Gönne; *Liebigs Ann. Chem.* 51 (1987)

[103] R. Tacke, H. Linoh, L. Ernst, U. Moser, E. Mutschler, S. Sarge, H. K. Cammenga und G. Lambrecht; *Chem. Ber.* 120, 1229 (1987)

[104] G. Lambrecht, J. Wess, R. Tacke und E. Mutschler; *Trends in Med. Chem. 88,* Proc. 10 th. Symp., Eds. H. Van der Goot, G. Domany, L. Pallos und H. Timmerman, Amsterdam, Elsevier (1989), Seite 265

[105] R. Tacke, M. Strecker, G. Lambrecht, U. Moser und E. Mutschler, *Arch. Pharm. (Weinheim),* 317, 207 (1984)

[106] A. Nordberg; *Cerebrovasc. Brain Metab. Rev.* 4, 303 (1992)

[107] S. Z. Wang, S. Z. Zhu, D. C. Mash und E. E. el-Fakahany; *Brain. Res. Mol. Brain Res.* 16, 64 (1992)

[108] P. J. Harrison A. J. Barton, A. Najlerahim, B. McDonald und R. C. Pearson; *Brain Res. Mol. Brain Res.* 9, 15 (1991)

[109] A. Nordberg, I. Alafuzoff und B. Winblad; *J. Neurosci. Res.* 31, 103 (1992)

[110] K. Berei und L. Vasaros; *Radiochim. Acta* 21, 75 (1974)

[111] K. Berei, L. Vasaros, Y.V. Noseyev und J. Sutyor; *Radiochim. Acta* 42, 13 (1987)

[112] M.J. Adam, T.J. Ruth, S. Jivan und B.D.Pate; *J. Fluor. Chem.* 25, 329 (1984)

[113] M. Speranza, C.-Y. Shiue, A.P. Wolf, D.S. Wilbur und G. Angelini; *J. Fluor. Chem.* 30, 9 (1985)

[114] A.L. Feliu; *J. Label. Compds. Radiopharm.* 25, 1245 (1988)

[115] O. Wallach; *Liebigs Ann. Chem.* 235, 233, 255 (1886)

[116] H.Scholl; Dissertation Universität zu Köln, Berichte der Kernforschungsanlage Jülich - Nr. 1851, 64 (1983)

[117] G. K. Mulholland, M. R. Kilbourn und D. M. Jewett; *J. Nucl. Med.* 32 1010 (1991)

[118] A. F. Hollemann und E. Wieberg; *Lehrbuch der Anorganischen Chemie*, 81.-90. Auflage, de Gruyter Verlag Berlin, (1976)

[119] A. K. Barbour, L. J. Belf und M. W. Buxton; *Adv. Fluor. Chem.* 3, 181 (1963)

[120] H. B. Gottlieb; *J. Am. Chem. Soc.* 58, 532 (1936)

[121] G. C. Finger und C. W. Kruse; *J. Am. Chem. Soc.* 78, 6034 (1956)

[122] R. G. Pews, J. A. Gall und J. C. Little; *J. Fluor. Chem.* 50, 365 (1990)

[123] R. G. Pews und J. A. Gall; *J. Fluor. Chem.* 50, 371 (1990)

[124]H. H. Coenen und M. Schüller; *unveröffentlichte Ergebnisse* Forschungszentrum Jülich GmbH (1985)

[125] M. Attina, F. Cacace und A. P. Wolf; *J.Chem. Soc. Chem. Commun.* 3, 108 (1983)

[126] R. Rengan und M. R. Kilbourn; *J. Label. Compds. Radiopharm.* 32, 99 (1993)

[127] E. Pretsch, J. Seibl, W. Simon und Th. Clerc; Tabellen zur Strukturaufklärung organischer Verbindungen mit spektroskopischen Methoden; (W. Fresenius, J. F. K. Huber, E. Pungor, G. A. Rechnitz, W. Simon, G. Tölg und T.S. West Hrgb.), 3. Aufl., Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris (1990)

[128] J. R. Beck; *Tetrahedron* 34, 2057 (1978)

[129] D. Block, H. H. Coenen und G. Stöcklin; *J. Label. Compds. Radiopharm.* 23, 467 (1986)

[130] H. H. Coenen, M. Schüller, G. Stöcklin, B. Klatte und A. Knöchel; *J. Label. Compds. Radiopharm.* 23, 455 (1986)

[131] H. Normant; *Angew. Chem.* 79, 1029 (1967)

[132] A. L. Palmer; *Adv. Org. Chem.* 5, 1 (1965)

[133] Chr. Reichardt; Solvents and Solvent Effects in organic Chemistry, 2. Aufl., VCH-Verlagsgesellschaft, Weinheim, 365 (1990)

[134] R. C. Weast, M. J. Astle und W. H. Beyer; *Handbook of Chemistry and Physics 66 th Ed.*, CRC-Press Inc., Boca Raton, Florida, (1985)

[135] B. G. Cox und A. J. Parker; *J. Am. Chem. Soc.* 95, 408 (1973)

[136] K. O. Christe, W. W. Wilson, R. D. Wilson und R. Bau; *J. Am. Chem. Soc.* 112, 7619 (1990)

[137] M. L. Korguth, D. R. DeGrado und J. E. Holden; *J. Label. Compds. Radiopharm.* 25, 369 (1988)

[138] D. Block, B. Klatte und A. Knöchel; *J. Label. Compds. Radiopharm.* 23, 467 (1986)

[139] J. H. Clark; *Chem. Rev.* 80, 429 (1980)

[140] K. Hamacher, H. H. Coenen und G. Stöcklin; *J. Label. Compds. Radiopharm.* 23, 1095 (1986)

[141] K. Hamacher; persönliche Mitteilungen, Forschungszentrum Jülich GmbH

[142] R. G. Pearson und J. Songstad; *J. Am. Chem. Soc.* 89, 1827 (1967)

[143] S. Bruckenstein und I. M. Kolthoff; *J. Am. Chem. Soc.* 78, 2974 (1956)

[144] J. B. Hendrickson, D. D. Sternbach und K. W. Bair; *Acc. Chem. Res.* 10, 306 (1977)

[145] R. D. Howells und J. D. McCown; *Chem. Rev.* 77, 69 (1977)

[146] P. J. Stang, M. Hanack und L. R. Subramanian; *Synthesis* 85 (1982)

[147] K. A. Connors; Chemical Kinetics, The Study of Reaction Rates in Solution; VCH.-Verlagsges. Weinheim, Kapitel 7, Tabelle 7-1, 317 (1990)

[148] G.-J. Meyer, K. Rössler und G. Stöcklin; *J. Am. Chem. Soc.* 101, 3121 (1979)

[149] M.R. Kilbourn; *Fluorine-18 labeling of Radiopharmaceuticals.* Nuclear Science Series NAS-NS-32203. National Academy Press Washington D.C., (1990)

[150] A. Plenevaux, J. S. Fowler, S. L. Dewey, A. P. Wolf und M. Guillaume; *Appl. Radiat. Isot.* 42, 121 (1991)

[151] M. S. Haka, M. R. Kilbourn und G. L. Watkins; *J. Label. Compds. Radiopharm.* 26, 17 (1989)

[152] W. R. Banks, D.-R. Hwang, R. D. Borchert und J. C. Mantil; *J. Label. Compds. Radiopharm.* 32, 101 (1993)

[153] W R. Banks, M. R. Satter und D.-H. Hwang; *Appl. Radiat. Isot.* 45, 69 (1994)

[154] G. R. Pettit und D. M. Piatak; *J. Org. Chem.* 25, 721 (1960)

[155] M. K. Anwer und A. F. Spatola; *Tetrahedr. Lett.* 26, 1381 (1985)

[156] V. H. Wallingford und P. A. Krueger; *Org. Synth. Coll. Vol. II*, (A. H. Blatt Eds.), 196 (1943)

[157] P. DiRaddo, M. Diksic und D. Jolly; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 159 (1984)

[158] M. Speranza, C.-Y. Shiue, A. P. Wolf, D. S. Wilbur und G. Angelini; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1448 (1984)

[159] N. Satyamurthy, G. T. Bida, M. E. Phelps und J. R. Barrio; *J. Org. Chem.* 55, 3373 (1990)

[160] A. Plenevaux, C. Lemaire, A. J. Palmer, P. Damhaut und D. Comar; *Appl. Radiat. Isot.* 43, 1053 (1992)

[161] P. K. Chakrbourty und M. R. Kilbourn; *Appl. Radiat. Isot.* 42, 1209 (1991)

[162] W. Banks und D.-R. Hwang; *Appl. Radiat. Isot.* 45, 599 (1994)

[163] G. Montaudo, P. Finocchiaro, P. Maravigna und C. G. Overberger; *Macromolecules* 5, 197 (1972)

[164] M. Mousseron, R. Jacquier, M. Mousseron-Canet und R. Zagdoun; *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1042 (1952)

[165] C. Strohmann: Dissertation, Universität Brauschweig, (1990)

[166] M. Monclus, F. Biver, S. Goldman und A. Luxen; *J. Label. Compds. Radiopharm.* 32, 523 (1993)

[167] K. Hamacher, B. Nebeling, H. H. Coenen und G. Stöcklin; *J. Label. Compds. Radiopharm.* 30, 353 (1991)

[168] A. Katsifis, K. Hamacher, J. Schnitter und G. Stöcklin; *Appl. Radiat. Isot.* 44, 1015 (1993)

[169] P.Wan und X. Xu; *J. Org. Chem.* 54, 4473 (1989)

[170] K. Hamacher und W. Hamkens; *J. Appl. Radiat. Isot.* (submitted) (1995)

[171] W. Nuding; Diplomarbeit, Fachhochschule Aachen, Abt. Jülich, Fachber. Kerntechnik u. Biotechnik, (1993)

[172] K. Hamacher, B. Nebeling, H. H. Coenen und G. Stöcklin; *J. Label. Compds. Radioparm.* 30, 353 (1991)

[173] C. Crouzel, M. Venet, G. Sanz und A. Denis; *J. Label. Compds. Radiopharm.* 25, 827 (1988)

[174] G. Lambrecht, T. P. Friebe, R. Feifel, N. Rettenmayr, M. Wagner-Röder, C. Strohmann, R. Tacke und E. Mutschler; *Arch. Pharm. (Weinheim)* 323, 790 (1990)

[175] R. J. Tallarida, A. Cowan and M. W. Adler; *Life Sci.* 25, 637 (1979)

[176] A. M. Krstulovic; *Chiral Separations by HPLC*, John Wiley & Sons, New York, 1989

[177] K. Cabrera und D. Lubda; *Chemisch gebundenes ß-Cyclodextrin als chirale stationäre Phase für die Enantiomerentrennung von Pharmawirkstoffen*, GIT Chromatographie, Sonderdruck, 11 (1991)

[178] R. Gail, H. H. Coenen, K. Hamacher und G. Stöcklin; *Appl. Radiat. Isot.* 43, 1129 (1992)

[179] N. Menschutkin; *Z. Physik. Chem.* 5, 589 (1890)

[180] N. Menschutkin; *Z. Physik. Chem.* 6, 41 (1890)

[181] A. Klein; Diplomarbeit Universität zu Köln, Inst. f. Nuklearchemie, Forschungszentrum Jülich, (1994)

[182] J. Goerdeler; in *Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie*, (E. Müller Hrsg.), Bd. XI/1, 596 (1958), G. Thieme Verlag, Stuttgart

[183] D. D. Perrin und W. L. F. Armarego; Purification of Laboratory Chemicals, 3. Ed., Pergamon Press, (1988)

[184] N.I. Foster, Synthesis 572 (1980)

[185] K. Dimroth und F. Leimbach; *Org. Synth. Coll. Vol.* 2, 347 (1943)

[186] S. Hüning, H. Quast, W. Brenninger und E. Frankenfeld; *Org. Synth. Coll. Vol.* 5, 1018 (1973)

[187] B Prager, P. Jacobson, P. Schmidt und D. Stern (Eds); *Beilsteins Handb. der Org. Chem,.* 4. Aufl., 157 (1929), Springer Verlag Berlin

[188] Organikum, Extraktive Veresterung, Seite 501; 15. Aufl. VEB-Verlag d. Wissenschaft, Berlin (1984)

[189] H. C. Brown, Y. Okamoto und G. Ham; *J. Am. Chem. Soc.* 79, 1906 (1957)

[190] C. L. Teitelbaum; *J. Org. Chem.* 23, 646 (1958)

[191] O. H. Wheeler; *Chem. Rev.* 62, 205 (1962)

[192] C. N. Sukenik, J. A. P. Bonapace, N. S. Mandel, P.-Y. Lau, G. Wood und R. G. Bergmann; *J. Am. Chem. Soc.* 851 (1977)

[193] S. J. Heselius, P. Linblom und O. Solin; *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* 33, 653 (1982)

[194] G. Tarkanyi, S. M. Qaim und G. Stöcklin; *Appl. Radiat. Isot.* 39, 135 (1988)

[195] G. Blessing und M. Schüller; unveröffentlichte Ergebnisse, Institut für Nuklearchemie, Forschungszentrum Jülich GmbH

[196] M. Guillaume, A. Luxen, B. Nebeling, M. Argentini, J. C. Clark und V. W. Pike; *Appl. Radiat. Isot.* 42, 749 (1991)

[197] D. J. Schieyer, M. A. Bastos, D. Alexoff und A. P. Wolf; *Appl. Radiat. Isot.* 41, 531 (1990)

Danksagung

Mein genereller Dank gilt den technischen Angestellten und wissenschaftlichen Mitarbeitern des Instituts für Nuklearchemie, die durch ihre hohe Sachkunde, ihre Diskussionsbereitschaft sowie Aufgrund ihrer kollegialen und herzlichen Haltung zu einem produktiven Arbeitsklima beigetragen haben.

Besonders danken möchte ich an dieser Stelle :

*Prof. Dr. G. Stöcklin* für die interessante und vielseitige Themenstellung, die qualifizierte Begleitung der Arbeit in allen Phasen und die ausgezeichneten technischen und materiellen Voraussetzungen für ihre Durchführung;

*Prof. Dr. H. H. Coenen* für die gemeinsame Arbeit bei der Entwicklung der $^{18}F$-Flurorarylierung und seiner ansteckenden Begeisterungsfähigkeit für wissenschaftliche Fragestellungen;

*Dr. K. Hamacher und Dr. M. Holschbach* für die Einführung in experimentelle und theoretische Grundlagen des Projekts sowie für ihre stets kritische Diskussionsbereitschaft;

*W. Wutz und D. Unterlugauer* für die Durchführung tierexperimenteller Untersuchungen und spektroskopischer Messungen.

FORSCHUNGSZENTRUM JÜLICH GmbH

KFA

Jül-3029
Februar 1995
ISSN 0944-2952