



Bachelorarbeit

Synthese von 2-[^{18}F]Fluorphenol über die Baeyer-Villiger-Oxidation von 2-[^{18}F]Fluorbenzaldehyd

Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät
der Universität zu Köln

Studiengang B. Sc. Chemie

vorgelegt von
Isabel Kern

Köln, Juli 2018

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, Isabel Kern, dass ich die vorliegende Arbeit mit dem Thema

" Synthese von 2-[¹⁸F]Fluorphenol über die Baeyer-Villiger-Oxidation von 2-[¹⁸F]Fluorbenzaldehyd"

selbstständig und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Quellen und Hilfsmittel angefertigt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen wurden, sind als solche kenntlich gemacht.

Die Arbeit ist in gleicher oder ähnlicher Form oder auszugsweise im Rahmen einer anderen Prüfung noch nicht vorgelegt worden.

(Ort, Datum)

(Unterschrift)

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Positronen-Emissions-Tomographie.....	1
1.2	PET-Nuklide	1
1.3	PET-Tracer	2
1.4	Zyklotron	3
1.5	^{18}F -Herstellung	3
1.6	Markierung mit Fluor-18	4
1.6.1	Elektrophile Substitution.....	4
1.6.2	Nukleophile Substitution.....	5
1.7	Baeyer-Villiger-Oxidation (BVO).....	6
1.7.1	Mechanismus.....	6
1.7.2	Beeinflussung der Reaktionsgeschwindigkeit	7
1.7.3	Umlagerungstendenzen bei der BVO.....	8
1.7.4	Vorteile der BVO	8
1.7.5	BVO in der Radiochemie	9
1.8	Dakin-Reaktion.....	10
2	Problemstellung.....	12
3	Ergebnisse und Diskussion	13
3.1	Entwicklung einer HPLC-Trennmethode für 2-Fluorbenzaldehyd, 2-Fluorphenol und 2-Fluorbenzoesäure.....	13
3.2	Bestimmung des <i>m</i> CPBA-Gehalts.....	13
3.3	BVO von 2-Fluorbenzaldehyd.....	16
3.4	^{18}F -Markierungsreaktion.....	18
3.5	Variationen der BVO.....	20
3.5.1	BVO von 2- ^{18}F Fluorbenzaldehyd mit <i>m</i> CPBA und Schwefelsäure	20
3.5.2	BVO von 2- ^{18}F Fluorbenzaldehyd mit Oxon und Schwefelsäure.....	23
3.5.3	BVO von 2- ^{18}F Fluorbenzaldehyd mit <i>m</i> CPBA ohne Schwefelsäure	24
3.5.4	Wasserabhängigkeit der BVO von 2- ^{18}F Fluorbenzaldehyd mit <i>m</i> CPBA und Schwefelsäure	26
3.5.5	BVO von 2- ^{18}F Fluorbenzaldehyd mit <i>m</i> CPBA und Phosphorsäure	27
3.5.6	Dakin-Reaktion von 2- ^{18}F Fluorbenzaldehyd.....	29
4	Experimentalteil	34

4.1	Chemikalien und Geräte	34
4.2	BVO von 2-[¹⁹ F]Fluorbenzaldehyd	35
4.3	¹⁸ F-Markierungsreaktion.....	35
4.4	Festphasenextraktion	35
4.5	BVO.....	35
4.6	Dakin-Reaktion.....	36
5	Zusammenfassung.....	37
6	Abkürzungsverzeichnis.....	39
7	Literaturverzeichnis.....	40

1 Einleitung

1.1 Positronen-Emissions-Tomographie

Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) ist ein diagnostisches bildgebendes Verfahren, das in der Nuklearmedizin für onkologische, kardiologische oder neurologische Fragestellungen angewendet wird. In der PET kommen Positronenemitter zum Einsatz, die an Biomoleküle gekoppelt werden. Diese markierten Verbindungen werden auch Radiotracer genannt. In der Regel werden diese intravenös appliziert und reichern sich aufgrund spezifischer Wechselwirkungsprozesse in Krankheitsherden wie z.B. Tumoren an.

Der Positronenstrahler setzt bei seinem radioaktiven Zerfall ein Positron (β^+ -Teilchen) frei, das mit hoher kinetischer Energie eine gewisse Wegstrecke zurücklegt (im Körper ca. 1-2 mm). Das Positron wird durch Abgabe von Energie thermalisiert, wodurch es langsam genug wird, um mit einem Elektron (β^- -Teilchen) zu annihilieren. Hierbei werden die Ruhmassen der beiden Teilchen zu zwei Photonen der Energie von 511 keV umgewandelt, die in einem Winkel von nahezu 180° ausgestrahlt werden. Diese emittierte Annihilationsstrahlung wird mittels Koinzidenzmessung in einem kurzen Zeitfenster von etwa 12 ns detektiert. Der zugehörige PET-Tomograph besteht aus vielen, ringförmig angeordneten Detektorpaaren, welche jeweils über eine Koinzidenzelektronik miteinander verbunden sind. Die Ausbeute eines entstehenden Koinzidenzzweiges ist tiefenunabhängig, weil Streu- und Absorptionsverluste aufgrund der vollständigen Durchdringung des Objekts mit unabhängigen Messungen exakt bestimmt und korrigiert werden können. Somit erlaubt PET die absolute quantitative Messung der Aktivitätskonzentration im Körper. Die Kombination mit den bildgebenden Verfahren Computer-Tomographie (CT) oder Magnetresonanztomografie (MRT) erlaubt zusätzlich eine genaue morphologische Zuordnung der regionalen Aktivitätsverteilung im Gewebe.^{1,2}

1.2 PET-Nuklide

Die kurzlebigen Positronenstrahler. ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O und ^{18}F sind die am häufigsten genutzten Nuklide. Sie unterscheiden sich in Positronenenergie und Halbwertszeit. Letztere bestimmt die Anwendungsbereiche der Nuklide. Je kürzer die Halbwertszeit ist, desto weniger zeitaufwändig dürfen die Synthese und die Untersuchung sein und je höher die Positronenenergie, desto schlechter wird die Auflösung, da die Positronen einen weiteren „Bremsweg“ im Gewebe zurücklegen bevor sie annihilieren.^{1,3,4}

Im Gegensatz zu ^{11}C , ^{13}N und ^{15}O , die Bestandteile endogener Substanzen sind und daher als „echte Tracer“ bezeichnet werden, kommt Fluor nicht natürlicherweise in körpereigenen Stoffen oder Molekülen des Stoffwechsels vor. ^{18}F -markierte Verbindungen werden daher als Analogtracer bezeichnet, da durch Einfügung des Fluors geringfügige Änderungen im Molekül hervorgerufen werden können.⁵ Außerdem hat ^{18}F mit 109,8 min eine deutlich längere Halbwertszeit, woraus ein größerer Anwendungsbereich resultiert, da zeitaufwändigere Synthesen durchgeführt und den Molekülen mehr Zeit zur Verfügung steht, sich im Körper zu verteilen und Stoffwechselwege zu durchlaufen. Darüber hinaus ist die maximale Positronenenergie von ^{18}F relativ gering, wodurch die entstehenden Bilder eine gute Auflösung haben.^{3,4}

1.3 PET-Tracer

Die Moleküle (Tracer), die für ein PET genutzt werden, müssen einige Anforderungen erfüllen. Sie sollten in der Regel in hohen molaren Aktivitäten (Radioaktivität pro Stoffmenge) appliziert werden, um pharmakologische oder toxikologische Effekte zu vermeiden. Des Weiteren müssen sie vom Körper aufgenommen, in Zellen transportiert und von den Zellen, die untersucht werden sollen, vermehrt aufgenommen und angereichert werden. Diese Umstände sind gegeben, wenn ein Tracer einem körpereigenen Stoff oder einem Molekül des Stoffwechsels sehr ähnlich ist.³

Das beste Beispiel dafür ist 2- ^{18}F Fluordesoxy-D-glukose (^{18}F FDG). Dieses Molekül gleicht der 2-Desoxyglukose, das Proton am C-2 wurde jedoch durch ein ^{18}F Fluorid ausgetauscht. Dadurch, dass die C-F-Bindung einer C-OH Bindung in Bindungslänge und dem Vermögen, Wasserstoffbrückenbindungen zu bilden sehr ähnlich ist, unterscheidet sich das Verhalten des Moleküls während der Aufnahme in die Zelle kaum vom dem der 2-Desoxy-D-glucose. ^{18}F FDG wird vom Körper wie jeder andere Zucker behandelt. Es passiert ohne Probleme die Blut-Hirn-Schranke und wird von allen Zellen aufgenommen. Da beispielsweise Krebszellen meist einen erhöhten Zuckerverbrauch haben, nehmen diese ^{18}F FDG vermehrt auf. ^{18}F FDG wird im ersten Schritt der Glykolyse von der Hexokinase phosphoryliert, wodurch es die Zelle nicht mehr verlassen kann. Der zweite Schritt der Glykolyse findet nicht mehr statt, da die Glucose-6-phosphat-Isomerase aufgrund des Fluors am C-2 Atom nicht angreifen kann. Diese Änderung des klassischen Stoffwechselweges ist gewünscht, da durch dieses „einsperren“ (engl. trapping) der radioaktiv markierten Moleküle eine Anreicherung in Krebszellen erreicht wird, die somit detektiert werden können.⁶

Viele pharmakologisch interessante Stoffe sind [^{18}F]Fluorphenol-Derivate. Mit ihnen kann der Metabolismus vieler bioaktiver Substanzen untersucht oder Diagnosen in der Neurologie und Onkologie gestellt werden.

Beispiele hierfür sind [^{18}F]R91150, 2-[^{18}F]Fluor-L-phenylalanin und 2-[^{18}F]Fluor-L-*m*-tyrosin. [^{18}F]R91150 ist ein Serotonin-5-HT_{2A}-Antagonist, der zur Untersuchung des 5-HT_{2A}-Rezeptors im Hinblick auf Depression, Angst und Schizophrenie hergestellt wurde.⁷ 2-[^{18}F]Fluor-L-phenylalanin wurde zur Untersuchung des Aminosäuretransports an der Blut-Hirn-Schranke genutzt.⁸ Mit 2-[^{18}F]Fluor-L-*m*-tyrosin wurde die Proteinsynthese untersucht.⁹

1.4 Zyklotron

An einem Zyklotron können geladene Teilchen beschleunigt werden. Es besteht aus zwei Duanden, zwei halbkreisförmigen Metallelektroden, zwischen denen ein Spalt existiert, einer Ionenquelle und einem starken Elektromagneten. Wenn ein geladenes Teilchen von der Quelle abgegeben wird, wird es im Spalt beschleunigt. Die Duanden werden abwechselnd positiv und negativ geladen. Aufgrund zweier Magneten unter- und oberhalb der Duanden wirkt in ihnen ein konstantes, homogenes Magnetfeld, wodurch die Ionen auf eine Kreisbahn gelenkt werden. Die Wechselfrequenz wird so gewählt, dass die Ionen nach einer vollen Periode den Spalt wieder erreichen. Die Beschleunigung im Spalt wird erreicht, da zwischen den Duanden ein elektrisches Wechselfeld angelegt wird. Da die Ionen mit jedem Verlassen des Spaltes etwas schneller sind, wird die Kreisbahn, auf der sich die beschleunigten Teilchen bewegen, von Durchlauf zu Durchlauf größer. Dieser Faktor ist in Bezug auf die maximal zu erreichende Geschwindigkeit limitierend. Ist der maximal mögliche Radius erreicht, werden positiv-geladene Ionen von einer Ablenkelektrode und negativ-geladene Ionen mittels einer Stripper-Folie auf ein Target gelenkt und induzieren dort die Kernreaktion.¹⁰

Typische Teilchen, die beschleunigt werden, sind Protonen, Deuteronen oder α -Teilchen.²

1.5 ^{18}F -Herstellung

Die Herstellung von Fluor-18 kann über mehr als 20 verschiedene Kernreaktionen erfolgen. Zum Beispiel wird über Bestrahlung von Neongas mit einem Deuteron $^{20}\text{Ne}(\text{d},\alpha)^{18}\text{F}$ mit einer Ausbeute von 0,4 GBq/ μAh bzw. von ^{18}O -angereichertem Sauerstoffgas mit einem Proton $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$ [^{18}F]F₂ mit einer Ausbeute von bis zu 1 GBq/ μAh erzeugt. Um das Gas aus dem Target zu entfernen, muss dieses mit [^{19}F]F₂ gespült werden. Das entstehende carrier-added (c.a.) [^{18}F]F₂ hat daher nur eine geringe molare Aktivität von 600 GBq/ μmol .^{3,4,11}

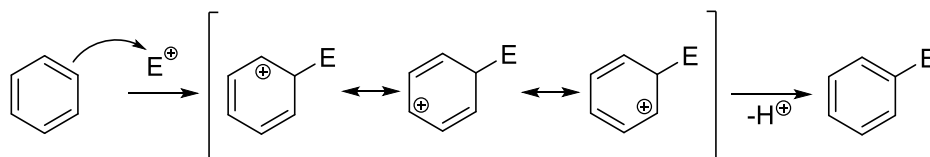
In der Regel wird ^{18}F heute über die Bestrahlung von $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ mit Protonen erzeugt. Hierbei entsteht über die $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$ -Kernreaktion direkt $[^{18}\text{F}]\text{F}^-$ in wässriger Lösung. Sowohl die Ausbeute von bis zu 2,22 GBq/ μAh als auch die molare Aktivität von bis zu 600 GBq/ μmol sind im Vergleich zur elektrophilen Methode wesentlich größer.^{3,4,11}

1.6 Markierung mit Fluor-18

^{18}F -Markierungen verlaufen in der Regel über Substitutionsreaktionen. Für elektronenreiche Moleküle war bislang die elektrophile Substitution besser geeignet, für elektronenarme Moleküle die nukleophile ^{18}F -Substitutionsreaktion.^{1,11} Allerdings wurden in den letzten Jahren Übergangsmetall-vermittelte ^{18}F -Fluorierungsverfahren für Aromaten entwickelt, die das elektrophile aromatische ^{18}F -Fluorierungsverfahren aufgrund höherer Ausbeute und molarer Aktivität in der Routineproduktion nach und nach verdrängen.¹²

1.6.1 Elektrophile Substitution

Bei der elektrophilen Substitution wird ein Atom bzw. eine Atomgruppe eines elektronenreichen Moleküls durch ein elektrophiles, in der Regel kationisches, Atom bzw. elektrophile, kationische Atomgruppe ausgetauscht. Elektronenreiche Moleküle sind u.a. Aromaten und andere Systeme mit C=C-Doppelbindungen. Durch Substituenten mit positivem oder negativem mesomerem (+/- M) oder induktivem (+/- I) Effekt kann der Ort der Substitution (*ortho*-, *meta*-, *para*-) festgelegt werden. Fluorid wirkt durch einen positiven mesomeren und einen negativen induktiven Effekt *ortho*- (*o*-) oder *para*- (*p*-) dirigierend. Die Reaktion ist in polaren Lösungsmitteln am schnellsten, da diese die Übergangszustände besser stabilisieren.



Schema 1: Allgemeiner Mechanismus der elektrophilen aromatischen Substitution, E = Elektrophil.

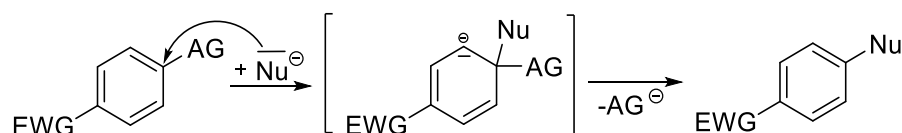
Elektrophile aromatische ^{18}F -Markierungen werden mithilfe von $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ durchgeführt. Das Halogenmolekül liegt durch Van-der-Waals-Kräfte immer wieder polarisiert vor. Das teilweise positiv geladene Atom im Molekül kann dann vom Aromaten nukleophil angegriffen werden. Da im c.a. $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ maximal ein ^{18}F -Atom pro Molekül vorhanden sein kann, kann die radiochemische Ausbeute nach der Markierung theoretisch maximal 50% betragen, in der

Praxis ist sie jedoch oft geringer. Darüber hinaus werden nur geträgerte (engl. carrier-added, c.a.) Produkte erhalten, d.h. die Radiotracer haben nur eine geringe molare Aktivität.^{1,11}

1.6.2 Nukleophile Substitution

Moleküle, die nukleophil substituiert werden, brauchen eine gute Abgangsgruppe, zum Beispiel schwache Basen. Außerdem muss das Kohlenstoffatom, das die Abgangsgruppe trägt, ausreichend elektrophil sein. Das Nukleophil ist in der Regel eine Lewis-Base.

Neben dem monomolekularen S_N1-Mechanismus und dem bimolekularen S_N2-Mechanismus bei aliphatischen Verbindungen, verläuft die aromatische nukleophile Substitution u.a. über den S_NAr-Mechanismus, über den die ¹⁸F-Markierung abläuft. Das negativ geladene Nukleophil bindet am Molekül und es entsteht ein Übergangszustand, bei dem die negative Ladung über den aromatischen Ring und die elektronenziehende Gruppe delokalisiert ist. Mit der Wiederherstellung des aromatischen Systems löst sich die Abgangsgruppe vom Molekül.



Schema 2: Allgemeiner Mechanismus der nukleophilen aromatischen Substitution, EWG = elektronenziehende Gruppe, AG = Abgangsgruppe, Nu = Nukleophil.

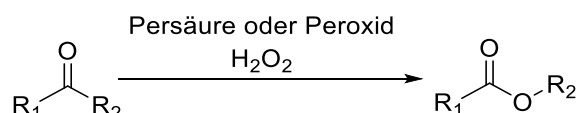
Nukleophile aromatische ¹⁸F-Markierungen werden mit wässrigem [¹⁸F]Fluorid durchgeführt. Damit das [¹⁸F]Fluorid reagieren kann, muss ein Anionenaktivator eingesetzt werden. Dieser ist meist ein Phasentransferkatalysator wie Tetrabutylammoniumcarbonat (TBA) oder Kryptofix[®] 2.2.2 mit Kaliumcarbonat.^{1,3,11}

Bei letzterem wird das [¹⁸F]Fluorid durch das Kaliumkation gebunden, das in die Struktur von Kryptofix[®] 2.2.2 eingelagert ist. Das Wasser wird anschließend durch azeotrope Destillation mit Acetonitril entfernt und damit auch die Hydrathülle um das [¹⁸F]Fluorid (Bildung eines „nackten“ [¹⁸F]Fluorids).^{1,3,11} Durch die Basizität wird verhindert, dass das [¹⁸F]Fluorid in Form von [¹⁸F]HF beim azeotropen Destillieren entfernt wird. Der Phasentransferkatalysator erhöht die Nukleophilie und damit die Reaktivität des [¹⁸F]Fluorids bei der Substitutionsreaktion im organischen Lösungsmittel.

Nur über die nukleophilen Synthesen mit [¹⁸F]Fluorid können Radiotracer in hoher molarer Aktivität, hergestellt werden, die als Synthesen ohne Trägerzusatz (engl. no-carrier-added, n.c.a.) bezeichnet werden.^{1,3,11}

1.7 Baeyer-Villiger-Oxidation (BVO)

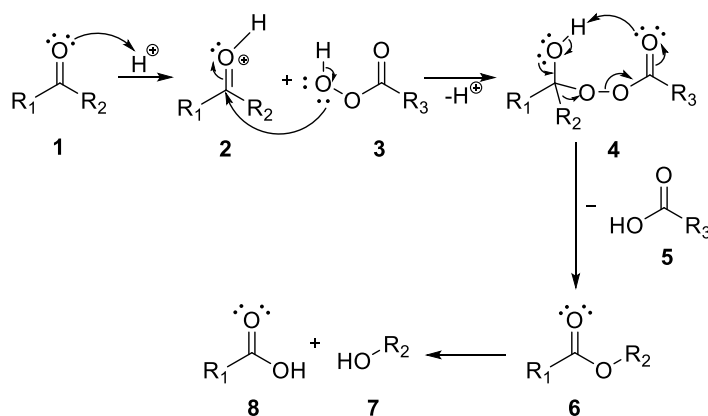
Baeyer und *Villiger*¹³ haben im Jahr 1899 erstmals gezeigt, dass mit Hilfe von Peroxomonoschwefelsäure Menthon, Carvomenthon und Campher in die entsprechenden Lactone umgesetzt werden können. Sie führten in den folgenden Jahren weitere Experimente mit diversen Ketonen und Aldehyden durch. Bei der Reaktion wird ein Keton mit einer Persäure oder einem Peroxid zu einem Ester oder einem Lacton bzw. ein Aldehyd zu einem Ester oder einer Säure umgesetzt.



Schema 3: Allgemeine Baeyer-Villiger-Oxidation, $\text{R}_x = \text{Kohlenwasserstoffrest/Proton}$.

1.7.1 Mechanismus

Der Mechanismus der BVO war jahrelang ungeklärt. Vorschläge gab es neben dem von *Baeyer* und *Villiger* noch von diversen anderen Wissenschaftlern, unter anderem von *Criegee* der ein Intermediat (**4**) postulierte. *Doering* und *Dorfman*¹⁴ konnten 1953 mit Hilfe eines Markierungsexperimentes die Theorie von *Criegee* beweisen.



Schema 4: Allgemeiner Mechanismus der Baeyer-Villiger Oxidation,
 $\text{R}_x = \text{Kohlenwasserstoffrest/Proton}$.

Zuerst wird die Carbonylgruppe des Edukts **1** von der Säure protoniert. Diese wird dadurch aktiviert, was den nukleophilen Angriff des Sauerstoffatoms der Persäure **3** an das elektrophile Carbonylkohlenstoffatom erleichtert. Das entstehende Molekül wird *Criegee*-Intermediat **4** genannt. Anschließend wird einer der beiden Kohlenwasserstoffreste vom Carbonylkohlenstoff zum benachbarten Sauerstoffatom umgelagert. Durch diese Umlagerung und die daraus resultierende Dissoziation der Peroxidbindung entstehen ein Ester **6** und eine Säure **5**. Der Ester

wird bei bereits bei kleinen Mengen Wasser zu einer Säure **8** und einem Alkohol **7** hydrolysiert.¹⁴ In der Regel ist die Umlagerung der geschwindigkeitsbestimmende Schritt.¹⁵

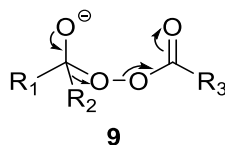
1.7.2 Beeinflussung der Reaktionsgeschwindigkeit

In den ersten Synthesen von *Baeyer* und *Villiger*¹³ wurden verschiedene zyklischen Ketone mit Peroxomonoschwefelsäure, die aus konzentrierter Schwefelsäure und Kaliumpersulfat hergestellt wurde, ohne Lösungsmittel umgesetzt. Die Reaktionen waren nach 24 h abgeschlossen. Andere Reaktionen, abhängig von Edukt, Oxidationsmittel und Lösungsmittel, verliefen sogar über acht bis zehn Tage.¹⁶ Um 1950 herum berichteten *Friess* und *Soloway* das erste Mal von einer Säurekatalyse. *Doering* und *Speers*¹⁷ gelang es diverse Ketone mit Peressigsäure unter Einsatz von Schwefelsäure und/oder Essigsäure umsetzen. Die Reaktionszeiten konnten durch die Verwendung von Schwefelsäure von mehreren Tagen auf etwa eine halbe Stunde verkürzt werden. Die hierbei erzielten Ausbeuten waren, im Vergleich zu den Reaktionen ohne Schwefelsäure, zum Teil sogar höher. Bei dieser modifizierten Synthese wird das Sauerstoffatom der Carbonylgruppe von der Säure protoniert. Der entstehende aktivierte Carbonylkohlenstoff erleichtert aufgrund seiner erhöhten Elektrophilie den nukleophilen Angriff.¹⁶



Schema 5: Vergleich des nukleophilen Angriffs bei der Baeyer-Villiger Oxidation mit und ohne Katalysator, R_x = Kohlenwasserstoffrest/Proton.

*Whitesell et al.*¹⁸ haben hingegen unter basischen Bedingungen, mit heterogenem Bicarbonat eine Beschleunigung der Reaktion festgestellt. Es wurde vermutet, dass hierbei das *Criegee*-Intermediat **9** deprotoniert vorliegt, und dadurch die Umlagerung beschleunigt wird.¹⁶



Schema 6: *Criegee*-Intermediat der basisch katalysierten Baeyer-Villiger Oxidation, R_x = Kohlenwasserstoffrest/Proton.

Neben der Katalyse hat aber auch das Substrat selbst einen Einfluss auf die Reaktionsgeschwindigkeit. Die Stereochemie und +/- I- bzw. +/- M-Effekte der Substituenten beeinflussen die Geschwindigkeit mit der sich das Intermediat bildet. Sie können den nukleophilen Angriff sterisch behindern oder ihn über Elektronegativität und partielle Ladungen erleichtern oder erschweren.¹⁶

Einen großen Einfluss auf die Geschwindigkeit hat auch die Temperatur, bei der die Reaktion durchgeführt wird. Die Experimente mit langer Reaktionszeit wurden bei Raumtemperatur ausgeführt. *Ruzicka* und *Stoll*¹⁹ haben 1928 erstmals eine Temperaturabhängigkeit festgestellt. Die Reaktionen bei höherer Temperatur liefen schneller ab als die bei niedriger Temperatur. Welchen Einfluss die Temperatur auf die Ausbeuten der Reaktion hat, lässt sich aus ihrer Arbeit jedoch nicht eindeutig feststellen.

Außerdem wurden diverse Versuche zu Metall- bzw. Zeolith-Katalysen und Reaktionen in ionischen Flüssigkeiten gemacht, die die Reaktion beschleunigen.²⁰

1.7.3 Umlagerungstendenzen bei der BVO

Während der Umlagerung am *Criegee*-Intermediat wird nur einer der beiden Kohlenwasserstoffreste des Ketons umgelagert. Dadurch sind zwei verschiedene Ester und damit auch zwei verschiedene Säure/Alkohol-Paare möglich. Welche Gruppe bevorzugt umgelagert wird, hängt von diversen Faktoren ab.²¹ Allgemein können die Umlagerungstendenzen in absteigender Reihenfolge wie folgt beschrieben werden:

tertiäre Alkylgruppe > Cyclohexylgruppe > sekundäre Alkylgruppe > Benzylgruppe > Phenylgruppe > primäre Alkylgruppe > Methylgruppe¹⁶

Allerdings haben diverse Faktoren, wie zum Beispiel das verwendete Lösungsmittel, Oxidationsmittel oder Substituenten mit +/- I- bzw. +/- M-Effekt ebenfalls einen Einfluss darauf, welche Gruppe umgelagert wird. Daher muss die oben aufgeführte Reihenfolge mit Vorsicht betrachtet werden.^{16,22,23}

1.7.4 Vorteile der BVO

Die BVO ist sehr vielseitig, da diverse Carbonylverbindungen oxidiert werden können. Im Gegensatz zu anderen Oxidationen werden viele funktionelle Gruppen am Substrat toleriert.¹⁵ Sie ist in der organischen Chemie sehr wichtig, da mit ihr sehr einfach Lactone hergestellt werden können, die in der Industrie in diversen Anwendungsbereichen benötigt werden, zum Beispiel zur Herstellung von Agrarchemikalien, zur Verarbeitung zu Polymeren und in der Pharmazie.²⁴

Je nach Reaktionsbedingungen schwankt die Selektivität der BVO, allgemein ist sie jedoch sehr hoch. Die Regioselektivität ist normalerweise nach den oben genannten Wanderungstendenzen vorhersagbar, kann aber wie bereits angesprochen durch den Einfluss von Lösungsmittel und Oxidationsmittel von dieser Reihenfolge abweichen. In der Regel ist die Reaktion auch stereoselektiv, die Konfiguration der wandernden Gruppe wird beibehalten.¹⁵

Oxidationen generell gehören in Bezug auf Sicherheit, Umweltfreundlichkeit und Handhabung angeht, zu den problematischen Reaktionen.²⁵ Die BVO kann mit unterschiedlichen Oxidationsmitteln, Katalysatoren und Lösungsmitteln durchgeführt werden, weshalb ihre Umweltfreundlichkeit sehr variiert. Unter den umweltfreundlichsten Bedingungen ist allerdings nicht unbedingt die höchste Ausbeute bzw. das gewünschte Produktverhältnis gegeben. Die Temperaturen, unter denen die Reaktion durchgeführt wird, liegen zwischen 20 und 120 °C, wodurch der Energieverbrauch in der Regel niedrig ist.¹⁶

1.7.5 BVO in der Radiochemie

In der ¹⁸F-Radiochemie tritt häufig das Problem auf, dass ein pharmakologisch interessantes Molekül nicht ohne weiteres nukleophil mit Fluor-18 markiert werden kann. Oft wird dann ein Vorläufer mit einer Carbonylgruppe anstelle einer Hydroxygruppe genutzt, der die Markierung erlaubt. Die Carbonylgruppe zieht durch ihren -M-Effekt Elektronendichte aus dem aromatischen System, wodurch der nukleophile Angriff an das Kohlenstoffatom erleichtert wird. Außerdem wirkt die Carbonylgruppe aufgrund der hohen Elektronegativität des Sauerstoffatoms elektronenziehend und hat daher zusätzlich einen -I-Effekt, der den nukleophilen Angriff begünstigt. Im Anschluss wird die BVO genutzt, um aus der Carbonylgruppe die benötigte Hydroxygruppe zu machen.²⁶

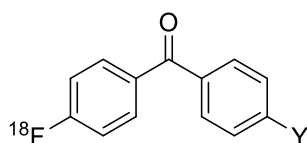
Vor allem an ¹⁸F-markierten Aminosäuren wurde viel geforscht. Sie werden in vielerlei Hinsicht in der Nuklearmedizin eingesetzt, beispielsweise bei der Tumorlokalisation oder der Diagnose der Parkinson'schen Erkrankung.²⁷

Besonders die Synthese des 6-[¹⁸F]Fluor-L-DOPA (6-[¹⁸F]Fluor-L-dihydroxyphenylalanin) wurde durch die Entwicklung einer Kombination aus nukleophiler ¹⁸F-Markierung, BVO und Entschützung stark verbessert. Hier wurde nicht nur die Anzahl der Synthesestufen reduziert, sondern auch die radiochemische Ausbeute (RCA) auf 22 % gesteigert. 6-[¹⁸F]Fluor-L-DOPA ist u.a. Vorläufer für Dopamin und Adrenalin und wird zur Untersuchung der Unversehrtheit und Funktion des nigrostriatalen dopaminergischen Systems eingesetzt.²⁸

Darüber hinaus konnte eine Synthese von 4-[¹⁸F]Fluor-L-tryptophan und anderer aromatischer [¹⁸F]Fluorphenylaminosäuren mittels BVO verbessert und optimiert werden.^{23,26,28–30}

Ekaeva et al. haben als erste die BVO an 2-[^{18}F]Fluorbenzaldehyd durchgeführt. Sie führten die BVO mit *meta*-Chlorperbenzoesäure (engl. Abk. *mCPBA*) (6-7 Äq.) mit Trifluoressigsäure in Dichlormethan bei 120–130 °C für 15 min durch. Die Ausbeute des 2-[^{18}F]Fluorphenol betrug 23%, die der 2-[^{18}F]Fluorbenzoesäure 17%.²³

Ludwig et al. haben den Einfluss von Substituenten auf die Reaktion untersucht. Sie führten die BVO an verschiedenen 4-[^{18}F]Fluorbenzophenon-Derivaten durch. Die Reaktion wurde in einem Gemisch aus Wasserstoffperoxid, Schwefelsäure, Essigsäure und Essigsäureanhydrid bei 80 °C durchgeführt. Aufgrund der unterschiedlichen Substituenten (Y) und den daraus folgenden unterschiedlichen Umlagerungstendenzen variierten das Verhältnis von 4-[^{18}F]Fluorphenol zu 4-[^{18}F]Fluorbenzoesäure sowie die absolute RCA stark. Die besten Ausbeuten wurden mit 4-[^{18}F]Fluor-4'-nitrobenzophenon mit einer RCA von 60% und einem Verhältnis von 98:2 sowie 4-[^{18}F]Fluor-4'-trifluoromethylbenzophenon mit einer RCA von 60% und einem Verhältnis von 97:3 erzielt.³¹



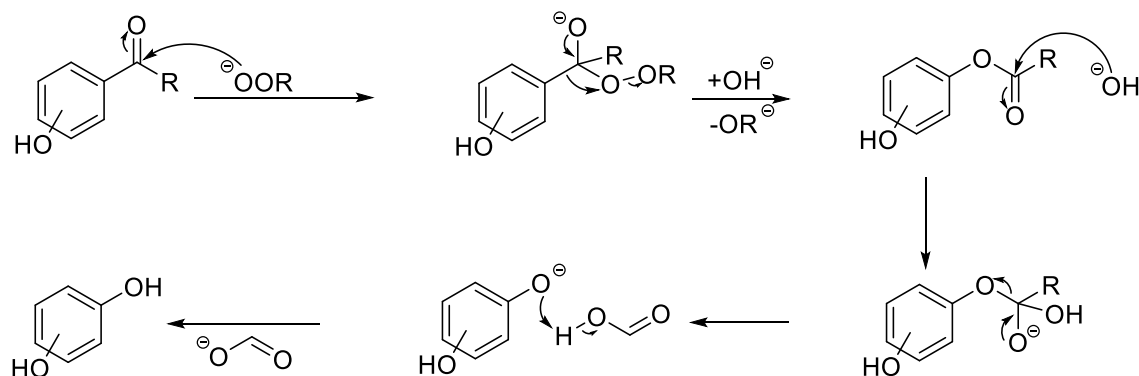
Schema 7: 4-[^{18}F]Fluorbenzophenon mit variierenden Substituenten Y

In den letzten Jahren wurden weitere neuartige Syntheseverfahren für [^{18}F]Fluorphenol-Derivate entwickelt, die eine vereinfachte nukleophile aromatische ^{18}F -Fluorierung ohne zusätzlich aktivierende Gruppe ermöglichen.¹² Zum Beispiel wurden Kupfer-vermittelte ^{18}F -Synthesen unter dem Einsatz von Boronsäureester bzw. Stannylverbindungen als Markierungsvorstufe^{32,33} oder ^{18}F -Synthesen mithilfe von Iodoniumsalzen³⁴ als Markierungsvorläufer untersucht. Diese bieten zwar die Möglichkeit einer vereinfachten und leichter automatisierbaren Radiosynthese, sodass sie mittlerweile die dreistufigen ^{18}F -Radiotracersynthesen verdrängen, dennoch bietet die ^{18}F -Radiomarkierungsmethode mittels BVO einer Alternative, da noch nicht alle Limitierungen der „Direktmethoden“ erforscht sind.

1.8 Dakin-Reaktion

Die Dakin-Reaktion ist der BVO sehr ähnlich. Bei der klassischen Dakin-Reaktion werden *o*- oder *p*-hydroxylierte Benzaldehyde oder Acetophenone mit Wasserstoffperoxid unter basischen Bedingungen zu *o*- oder *p*-Dihydroxybenzen und Carboxylat umgesetzt.²⁴

Das deprotonierte und damit aktivierte Peroxid bindet durch einen nucleophilen Angriff an die Carboxylgruppe. Das entstehende Intermediat ist ein deprotoniertes *Criegee*-Intermediat, die folgende Umlagerung läuft also analog zur BVO. Die anschließende Hydrolyse läuft unter basischen Bedingungen anders ab als bei der BVO.



Schema 8: Allgemeiner Mechanismus der Dakin-Reaktion, R_x = Kohlenwasserstoffrest/Proton, Hydroxygruppe in ortho- oder para-Position.

Die deprotonierte Persäure greift nukleophil das Kohlenstoffatom der Carbonylgruppe an, wodurch sich ein deprotoniertes *Criegee*-Intermediat bildet. Dieses wird zum Ester umgelagert, der von der Hydroxygruppen der Base hydrolysiert wird

Aufgrund des ähnlichen Mechanismus wird die Dakin-Reaktion auch als Spezialfall der BVO beschrieben. Wann genau eine BVO allerdings als Dakin-Reaktion bezeichnet wird, ist nicht eindeutig definiert.²⁴ In dieser Arbeit werden jedoch alle sauer katalysierten Reaktionen Baeyer-Villiger-Oxidation und alle basisch katalysierten Reaktionen Dakin-Reaktion genannt. *Chakraborty* und *Kilbourn*³⁵ haben die Dakin-Reaktion an 4- ^{18}F Fluorsalicylaldehyd untersucht und sind zu dem Schluss gekommen, dass das Edukt je nach Reaktionsbedingungen entweder nicht oder in andere Produkte umgesetzt wird. Sie konnten kein Phenol nachweisen. Selbst bei Variationen des Lösungsmittels und der eingesetzten Base entstand kein Phenol.

2 Problemstellung

Phenole und Catechole sind wichtige Leitstrukturen von zahlreichen Pharmaka. Daher ist ihre Markierung mit PET-Nukliden von großer Bedeutung. Insbesondere radiofluorierte hydroxylierte aromatische Aminosäuren finden in der Nuklearmedizin zahlreiche Anwendungen. Unter anderem spielt 6- ^{18}F -DOPA in der Diagnostik von neurologischen Erkrankungen und Tumoren eine besondere Rolle. Da für die Radiosynthese 6- ^{18}F -DOPA auch eine Syntheseroute über die Baeyer-Villiger-Oxidation (BVO) aus den entsprechenden ^{18}F -Fluorbenzaldehyden vorgeschlagen wurde, sollte die Radio-BVO detailliert und systematisch untersucht werden. Dazu dient als Modellsystem ^{18}F -Fluorbenzaldehyd, das mit der BVO zu dem gewünschten Reaktionsprodukt 2- ^{18}F -Fluorphenol als auch zur ^{18}F -Fluorbenzoesäure umgesetzt werden kann.

In dieser Arbeit sollten daher die Reaktionsbedingungen der BVO durch Variation von Oxidationsmittel, Katalysator und Lösungsmittel untersucht werden, um die radiochemische Ausbeute und Reinheit von 2- ^{18}F -Fluorphenol zu optimieren.

Grundlage der Arbeit bildeten vorherige Ergebnisse die am INM-5 gefunden wurden. Um diese Daten zu vervollständigen, fokussierte diese Arbeit auf den Einfluss von Schwefelsäure auf die Reaktion mit *meta*-Chlorperbenzoesäure (*m*CPBA) als Oxidationsmittel in Trifluorethanol. Zudem sollte der Einfluss von Wasser auf die Reaktion untersucht werden. Des Weiteren sollte der Einfluss von Basen oder anderen Säuren als Katalysatoren auf die Reaktion studiert werden.

3 Ergebnisse und Diskussion

3.1 Entwicklung einer HPLC-Trennmethode für 2-Fluorbenzaldehyd, 2-Fluorphenol und 2-Fluorbenzoesäure

Als Referenzverbindungen wurden 2-Fluorbenzaldehyd, 2-Fluorphenol und 2-Fluorbenzoesäure genutzt. Zur Entwicklung einer High-Performance-Liquid-Chromatography (HPLC) Trennmethode wurde ein Gemisch aus allen drei Verbindungen eingesetzt und die Parameter Laufmittel, Fließgeschwindigkeit und Säule variiert.

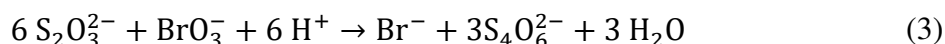
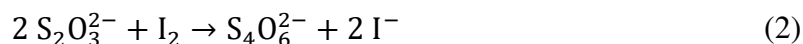
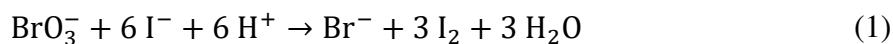
Zunächst wurden die von *Krupp*³⁶ entwickelte HPLC-Trennmethode untersucht. Es konnte jedoch unter den beschriebenen Bedingungen keine Basislinientrennung erhalten werden. Erst durch den Einsatz einer neu-entwickelten Methode mittels der HPLC-Säule (Phenomenex Gemini 5 µm C18 Säule), und einer Laufmittelzusammensetzung von 30% Acetonitril + 0,2 Vol.% Essigsäure bei einem pH-Wert von 5,03 war, war eine Basistrennung aller drei Verbindungen gewährleistet.

Die Identifikation der Aktivprodukte der BVO erfolgte durch den Vergleich der Retentionszeiten der Produktpeaks mit den Retentionszeiten der Referenzverbindungen. War ein Peak nicht eindeutig zuzuordnen wurden zur eindeutigen Identifikation der Radioaktivprodukte diese mit einem Gemisch aus den Referenzverbindungen vermischt und erneut analysiert. War der vorhandene UV-Peak in der erneuten Messung größer, war das Produkt identisch zum Standard. Waren es zwei in der erneuten Messung Peaks, waren sie nicht dem selben Stoff zuzuordnen.

3.2 Bestimmung des *m*CPBA-Gehalts

Zur Bestimmung des *m*CPBA-Gehalts wurde die Iodometrie eingesetzt. Dazu wurde eine Natriumthiosulfatlösung benötigt, deren genauer Gehalt allerdings zuerst durch Titration mit der Urtitersubstanz Kaliumbromat bestimmt wurde.

Eine definierte Menge Kaliumbromat wurde in Wasser gelöst und ein Überschuss an Kaliumiodid und Salzsäure zugegeben. Das Bromat oxidiert Iodid zu elementarem Iod. Es wurde mit Thiosulfatlösung titriert, bis die bräunliche Färbung nur noch schwach gelb war. Dann wurde eine geringe Menge 1 %ige Stärkelösung zugegeben. Anschließend wurde tropfenweise weiter Thiosulfatlösung zugegeben, bis die blauschwarze Färbung des gebildeten Stärke-Iod Komplexes vollständig verschwunden war.



Ein Molekül Kaliumbromat entspricht also sechs Molekülen Natriumthiosulfat. Mit diesem stöchiometrischen Faktor, der molaren Masse des Kaliumbromats von 167 g/mol, der genauen Einwaage, die in allen drei Fällen exakt 0,167 g entsprach, und dem arithmetischen Mittel $\bar{V}$ der genauen Volumina der zugegebenen Thiosulfatlösung wurde nun die exakte Konzentration der Thiosulfatlösung berechnet.

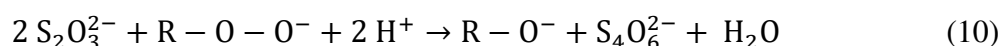
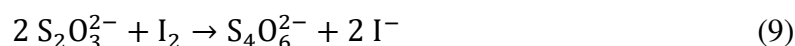
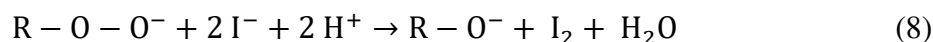
$$\bar{V}(\text{S}_2\text{O}_3^{2-}) = \frac{0,0118 \text{ l} + 0,0122 \text{ l} + 0,0120 \text{ l}}{3} = 0,0120 \text{ l} \quad (4)$$

$$c(\text{S}_2\text{O}_3^{2-}) = \frac{n(\text{S}_2\text{O}_3^{2-})}{\bar{V}(\text{S}_2\text{O}_3^{2-})} \quad (5)$$

$$\Rightarrow c(\text{S}_2\text{O}_3^{2-}) = \frac{m(\text{BrO}_3^-) \cdot 6}{M(\text{BrO}_3^-) \cdot \bar{V}(\text{S}_2\text{O}_3^{2-})} \quad (6)$$

$$c(\text{S}_2\text{O}_3^{2-})_3 = \frac{0,167 \text{ g} \cdot 6}{167 \frac{\text{g}}{\text{mol}} \cdot 0,0120 \text{ l}} = 0,500 \text{ mol/l} \quad (7)$$

Anschließend wurde eine definierte Menge *m*CPBA eingewogen, in Wasser gelöst und ein Überschuss an Kaliumiodid und Salzsäure zugegeben. Anschließend wurde mit der Thiosulfatmaßlösung unter Zugabe von Stärkelösung titriert, bis der Farbumschlag erreicht war.



Zwei Moleküle Natriumthiosulfat entsprechen einem Molekül *m*CPBA. Mit diesem stöchiometrischen Faktor, der molaren Masse des *m*CPBA von 172,57 g/mol, der Konzentration der Thiosulfatlösung und den Volumina der zugegebenen Thiosulfatlösung wurde nun für jede Titration die exakte eingesetzte Masse an *m*CPBA $m_e(\text{mCPBA})$ berechnet.

$$m(\text{mCPBA}) = n(\text{mCPBA}) \cdot M(\text{mCPBA}) \quad (11)$$

$$m(\text{mCPBA}) = \frac{1}{2} \cdot c(\text{S}_2\text{O}_3^{2-}) \cdot V(\text{S}_2\text{O}_3^{2-}) \cdot M(\text{mCPBA}) \quad (12)$$

$$m_e(\text{mCPBA})_1 = \frac{1}{2} \cdot 0,500 \text{ mol/l} \cdot 0,0097 \text{ l} \cdot 172,57 \frac{\text{g}}{\text{mol}} = 418,48 \text{ mg} \quad (13)$$

$$m_e(\text{mCPBA})_2 = \frac{1}{2} \cdot 0,500 \text{ mol/l} \cdot 0,0098 \text{ l} \cdot 172,57 \frac{\text{g}}{\text{mol}} = 422,80 \text{ mg} \quad (14)$$

$$m_e(\text{mCPBA})_3 = \frac{1}{2} \cdot 0,500 \text{ mol/l} \cdot 0,0096 \text{ l} \cdot 172,57 \text{ g/mol} = 414,17 \text{ mg} \quad (15)$$

$$m_e(\text{mCPBA})_4 = \frac{1}{2} \cdot 0,500 \text{ mol/l} \cdot 0,0098 \text{ l} \cdot 172,57 \text{ g/mol} = 422,80 \text{ mg} \quad (16)$$

Der Gehalt des *mCPBA*'s wurde nun aus dem Quotienten der exakten Masse $m_e(\text{mCPBA})$ und der Einwaage $m(\text{mCPBA})$ berechnet.

$$w = \frac{m_e(\text{mCPBA})}{m(\text{mCPBA})} \cdot 100\% \quad (17)$$

$$w_1 = \frac{418,48 \text{ mg}}{522,3 \text{ mg}} \cdot 100\% = 80,1\% \quad (18)$$

$$w_2 = \frac{422,80 \text{ mg}}{518,4 \text{ mg}} \cdot 100\% = 81,6\% \quad (19)$$

$$w_3 = \frac{414,17 \text{ mg}}{520,5 \text{ mg}} \cdot 100\% = 79,6\% \quad (20)$$

$$w_4 = \frac{422,80 \text{ mg}}{520,1 \text{ mg}} \cdot 100\% = 81,3\% \quad (21)$$

$$\bar{w} = \frac{80,1\% + 81,6\% + 79,6\% + 81,3\%}{4} = 80,65\% \quad (22)$$

Für alle Einwaagen wurde dieser Prozentsatz berücksichtigt.

Im Anschluss wurde über dasselbe Prinzip das Gehalt des vorhandenen Oxons bestimmt.

$$m_e(\text{Oxon})_1 = \frac{1}{2} \cdot 0,500 \text{ mol/l} \cdot 0,0105 \text{ l} \cdot 307,38 \text{ g/mol} = 806,87 \text{ mg} \quad (23)$$

$$m_e(\text{Oxon})_2 = \frac{1}{2} \cdot 0,500 \text{ mol/l} \cdot 0,0103 \text{ l} \cdot 307,38 \text{ g/mol} = 791,50 \text{ mg} \quad (24)$$

$$m_e(\text{Oxon})_3 = \frac{1}{2} \cdot 0,500 \text{ mol/l} \cdot 0,0105 \text{ l} \cdot 307,38 \text{ g/mol} = 806,87 \text{ mg} \quad (25)$$

$$w = \frac{m_e(\text{Oxon})}{m(\text{Oxon})} \cdot 100\% \quad (27)$$

$$w_1 = \frac{806,87 \text{ mg}}{925,5 \text{ mg}} \cdot 100\% = 87,2\% \quad (28)$$

$$w_2 = \frac{791,50 \text{ mg}}{924,4 \text{ mg}} \cdot 100\% = 85,6\% \quad (29)$$

$$w_3 = \frac{806,87 \text{ mg}}{928,2 \text{ mg}} \cdot 100\% = 86,9\% \quad (30)$$

$$\bar{w} = \frac{87,2\% + 85,6\% + 86,9\%}{3} = 86,57\% \quad (31)$$

Auch für das Oxon wurde dieser Faktor bei der Berechnung der benötigten Mengen berücksichtigt.

3.3 BVO von 2-Fluorbenzaldehyd

Zum Vergleich wurde die BVO nicht-radioaktiv durchgeführt. Das *m*CPBA wurde am Rotationsverdampfer vorsichtig getrocknet. 2-Fluorbenzaldehyd, Schwefelsäure und *m*CPBA wurden in Trifluorethanol gelöst und bei unterschiedlichen Temperaturen gerührt. Sowohl bei 80°C als auch bei 60°C war das 2-Fluorbenzaldehyd innerhalb von weniger als 5 min vollständig zu 2-Fluorphenol umgesetzt. Diese kurze Reaktionszeit verhinderte genauere Untersuchungen der Reaktionskinetik.

Bei 40°C war das 2-Fluorbenzaldehyd nach 10 min vollständig umgesetzt und es wurden in Abständen von 10 s bis zwei min Proben entnommen, um die Reaktionskinetik abzubilden. Bei dieser Temperatur entstand allerdings auch etwas 2-Fluorbenzoesäure. Diese Reaktion wurde zweimal durchgeführt. Für die Abbildung waren jedoch nur die Daten einer Reaktion brauchbar, da die Messung der zweiten Reaktion unvollständig war. Diese bestätigte allerdings den Trend der Produktbildungen und der Umsetzung des Edukts. Zu beachten ist, dass durch Oxidation des 2-Fluorbenzaldehyds in Gegenwart von Sauerstoff das Ausgangsmaterial bereits mit etwa 5 % Fluorbenzoesäure verunreinigt war.

Tabelle 1: Zeitliche Übersicht der BVO mit mCPBA als. Oxidationsmittel und Schwefelsäure als Katalysator in Trifluorethanol bei 40 °C; Ausbeuten anteilig an der HPLC berechnet.

Zeit [min]	RCA 2-[¹⁸ F]Fluorphenol ([¹⁸ F] 13) [%]	RCA 2-[¹⁸ F]Fluorbenzoesäure ([¹⁸ F] 12) [%]	RCA 2-[¹⁸ F]Fluorbenzaldehyd ([¹⁸ F] 11) [%]
0,167	0,0	1,8	98,2
1	4,0	2,5	93,5
1,5	9,1	3,7	87,2
2,5	24,2	5,4	70,3
3	36,8	6,8	56,4
4	61,2	9,2	29,6
5	78,0	11,3	10,7
7	84,5	14,4	1,1
8	88,6	10,6	0,7
10	89,8	10,2	0,0

Zur Auswertung der HPLC-Integralflächen wurde ein Gemisch mit einer Konzentration von je 0,34 g/l angesetzt. Mit diesem Gemisch wurde eine Verdünnungsreihe angesetzt, die mittels HPLC gemessen wurde. Aus den Flächen unter dem Integral wurden Kalibriergeraden angelegt und das Intensitätsverhältnis der Peaks im UV-Detektor bestimmt. Aufgrund der geringen Probenvolumina schwankte die Menge der entnommenen Reaktionslösung. Daher wurden

nicht absolute Produktkonzentrationen aufgetragen, sondern stattdessen die Produktpeaks entsprechend ihrer UV-Absorption ins Verhältnis gesetzt.

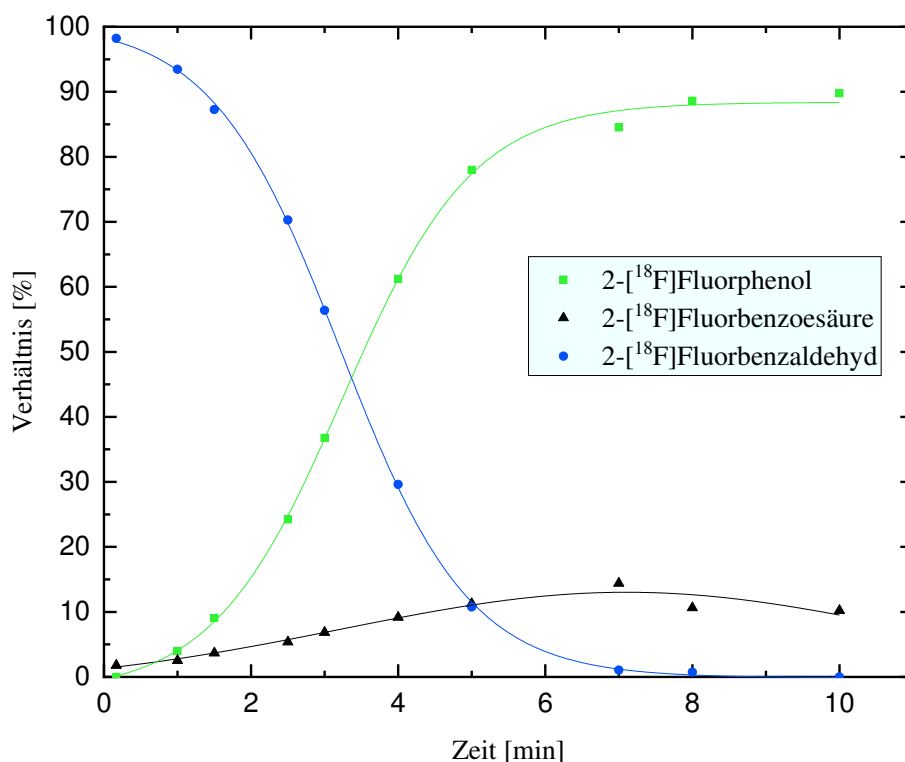


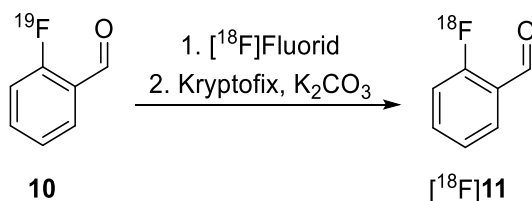
Abbildung 1: Baeyer-Villiger-Oxidation an 2-Fluorbenzaldehyd mit mCPBA und Schwefelsäure bei 40°C an unterschiedlichen Zeitpunkten der Reaktion (10 s bis 1 min); n=1.

Während der Reaktion wird 2-Fluorbenzoesäure gebildet. Die finale Ausbeute bei etwa 10%. Die höchste Ausbeute liegt nach 7 min vor. Die Bildung des 2-Fluorphenols kann durch eine sigmoidale Funktion beschrieben werden. Zu Beginn liegt kein Phenol vor, nach 10 min liegt das Maximum mit 90% Ausbeute vor. Die Menge an vorhandenem 2-Fluorbenzaldehyd nimmt mit einem sigmoidalen Kurvenverlauf ab, bis es vollständig umgesetzt ist.

Im Unterschied zur radioaktiven Synthese, die bei 80 °C durchgeführt wurde, und der nicht Radioaktiven Synthese bei 80°C, entsteht hier zu einem signifikanten Anteil 2-Fluorbenzoesäure. Dies deutet darauf hin, dass die 2-Fluorbenzoesäure das kinetische Produkt ist, während das 2-Fluorphenol das thermodynamische Produkt ist.

3.4 ^{18}F -Markierungsreaktion

2-Fluorbenzaldehyd **10** wurde wie in der Einleitung beschrieben mit ^{18}F Fluorid und Kryptofix[®]2.2.2, Kaliumcarbonat in einer nukleophilen aromatischen Substitution zu 2- ^{18}F Fluorbenzaldehyd (^{18}F **11**) umgesetzt. Da also Vorläufer 2- ^{19}F Fluorbenzaldehyd **10** eingesetzt wurde, handelt es sich hierbei um eine Isotopenaustauschreaktion. Dadurch ist die spezifische Aktivität durch die Menge des eingesetzten Vorläufers und die Startaktivität bedingt.



Schema 9: Markierungsreaktion von 2-Fluorbenzaldehyd **10** mit ^{18}F Fluorid.

Die Markierungsreaktion wurde in der Regel mit einer HPLC überprüft. Es wurde kurz nach dem Injizieren der Probe auf die Säule dieselbe Menge Probe hinter der Säule injiziert, welche dann noch innerhalb der Totzeit eluiert und somit das eigentliche Chromatogramm nicht beeinflusst.

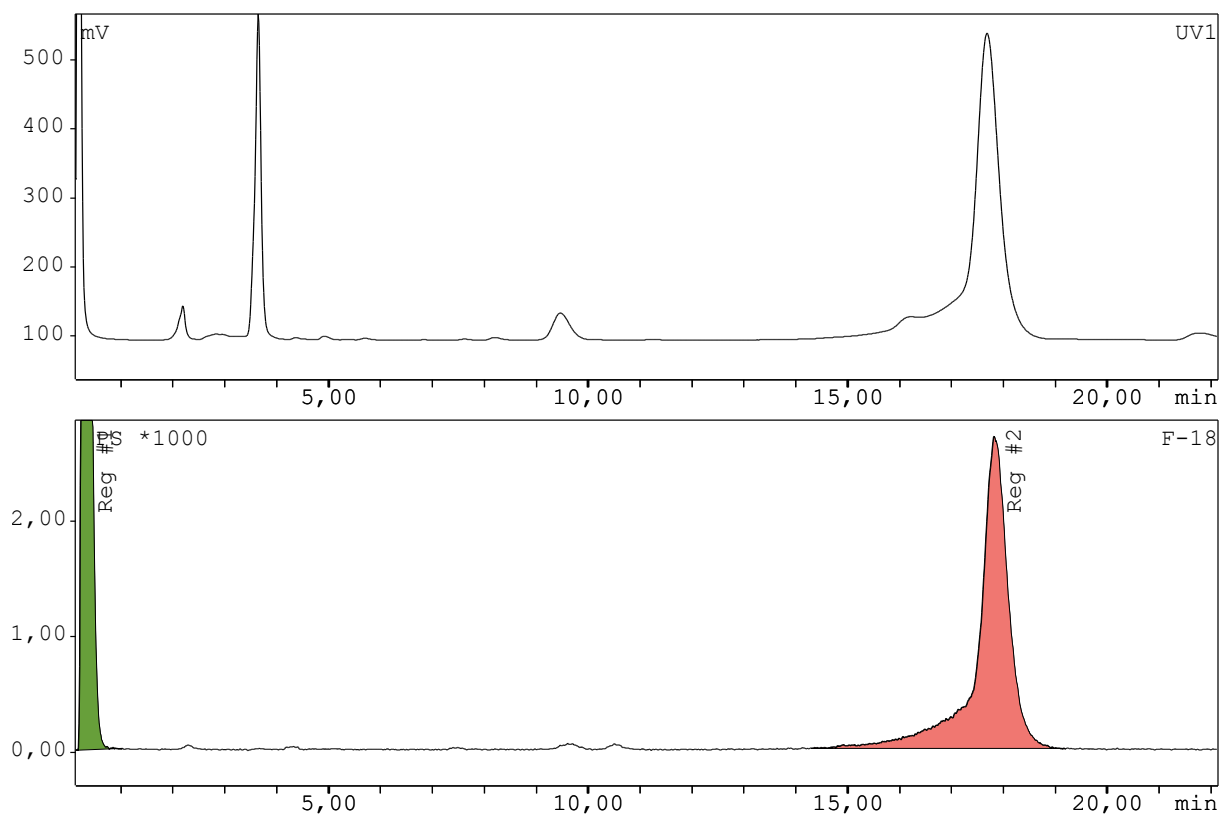


Abbildung 2: HPLC-Chromatogramm (oben: UV-Absorption, unten: Zählrate) der Markierungsreaktion von 2-Fluorbenzaldehyd mit $[^{18}\text{F}]$ Fluorid: grün: Referenzpeak, rot: 2- $[^{18}\text{F}]$ Fluorbenzaldehyd ($[^{18}\text{F}]\text{II}$); Reaktionsbedingungen: 4,22 μl (40 mmol, 1Äq.) 2-Fluorbenzaldehyd, 10 mg K222, 13 μl 1M Kaliumcarbonatlösung, HPLC-Bedingungen: 30 % wässriges Acetonitril + 0,2 Vol% Essigsäure, 80°C, 20 μl Probenvolumen, Gemini 5 μm C18 Säule, Fließgeschwindigkeit 1 ml/min.

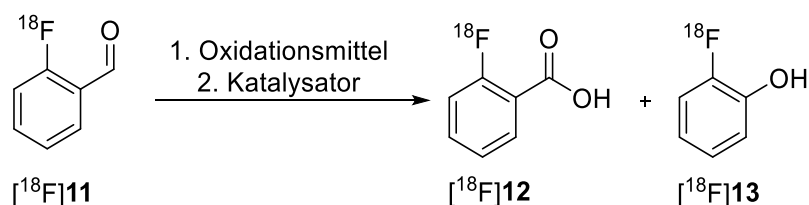
Der dadurch entstehende Referenzpeak wurde zur Bestimmung der radiochemischen Ausbeute (RCA) der Markierungsreaktion genutzt. Zur Bestimmung der radiochemischen Ausbeute über HPLC wurde die integrierte und zerfallskorrigierte Fläche des Produktpeaks F_P durch die integrierte und zerfallskorrigierte Fläche des Referenzpeaks F_R geteilt und mit 100% multipliziert. Dies entspricht der Nomenklatur von Coenen.³⁷

$$\text{RCA} = \frac{F_P}{F_R} \cdot 100\% \quad (32)$$

$$\text{RCA} = \frac{121585,8}{157408,7} \cdot 100\% = 77,2\% \quad (33)$$

3.5 Variationen der BVO

2- ^{18}F Fluorbenzaldehyd (^{18}F **11**) wurde in einer BVO umgesetzt. Nach dem in der Einleitung beschriebenen Mechanismus entstanden 2- ^{18}F Fluorbenzoesäure (^{18}F **12**) und 2- ^{18}F Fluorphenol (^{18}F **13**). Der Formylester ist nicht isolierbar, da unter den gegebenen Reaktionsbedingungen die Hydrolyse sofort stattfindet. Je nach Reaktionsbedingungen war das Verhältnis von entstandener 2- ^{18}F Fluorbenzoesäure (^{18}F **12**) und entstandenem 2- ^{18}F Fluorphenol (^{18}F **13**) sehr unterschiedlich.



Schema 10: BVO von 2- ^{18}F Fluorbenzaldehyd (^{18}F **11**) zu 2- ^{18}F Fluorbenzoesäure (^{18}F **12**) und 2- ^{18}F Fluorphenol (^{18}F **13**).

Die folgenden radiochemischen Ausbeuten wurden über Radio HPLC bestimmt.³⁷

3.5.1 BVO von 2- ^{18}F Fluorbenzaldehyd mit *m*CPBA und Schwefelsäure

Bei der Reaktion mit *m*CPBA als Oxidationsmittel und Schwefelsäure als Katalysator entstand hauptsächlich 2- ^{18}F Fluorphenol (^{18}F **13**). Die Bildung von 2- ^{18}F Fluorbenzoesäure (^{18}F **12**) war nicht zu beobachten. Die quantitative Produktausbeute von 2- ^{18}F Fluorphenol (^{18}F **13**) ist > 99,9%.

Tabelle 2: Übersicht der Versuche der BVO mit *m*CPBA als Oxidationsmittel und Schwefelsäure als Katalysator in Trifluorethanol; radiochemische Ausbeuten mittels HPLC bestimmt: nach der Markierung und nach 30 min BVO.

#	RCA der ^{18}F -Markierung (Schema 9) [%]	RCA 2- ^{18}F Fluorphenol (^{18}F 13) [%]	RCA 2- ^{18}F Fluorbenzoesäure (^{18}F 12) [%]	RCA 2- ^{18}F Fluorbenzaldehyd (^{18}F 11) [%]
1	29	69	0	0
2	82	72	0	0
3	75	38	17	28
4	56	67	0	0
5	74	73	0	0
6	74	53	0	0

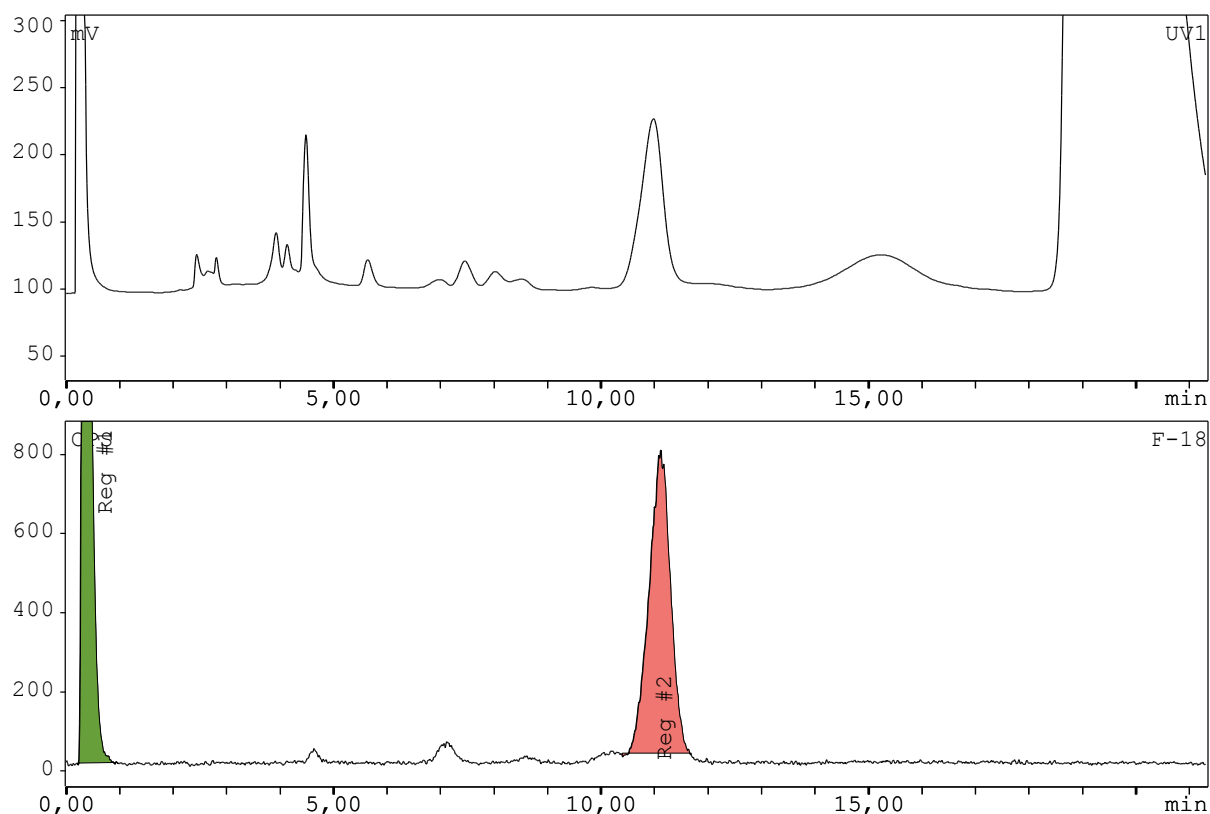


Abbildung 3: HPLC-Chromatogramm (oben: UV-Absorption, unten: Zählrate) der BVO von 2-[^{18}F]Fluorbenzaldehyd ([^{18}F]11) mit mCPBA und Schwefelsäure; grün: Referenzpeak, rot: 2-[^{18}F]Fluorphenol ([^{18}F]13), keine Säure, kein Aldehyd; Reaktionsbedingungen: $\sim 4,22\ \mu\text{l}$ (40 mmol, 1Äq.) 2-[^{18}F]Fluorbenzaldehyd ([^{18}F]11), 51,1 mg (240 mmol, 6Äq.) mCPBA, 15 μl konz. Schwefelsäure in Trifluorethanol, HPLC-Bedingungen: 30 % wässriges Acetonitril + 0,2 Vol% Essigsäure, 80°C, 20 μl Probenvolumen, Gemini 5 μm C18 Säule, Fließgeschwindigkeit 1 ml/min.

Ausbeuten des 2-[^{18}F]Fluorphenol ([^{18}F]13) von $70 \pm 3\%$ sind reproduzierbar ($n=5$). Das 2-[^{18}F]Fluorbenzaldehyd ([^{18}F]11) wurde quantitativ umgesetzt. Das Chromatogramm zeigt einige andere Nebenprodukte, wovon die meisten nur in geringer Menge entstehen. Ein Nebenprodukt, das einen sehr ausgeprägten Peak im UV-Detektor erzeugt, wurde näher untersucht. Eine massenspektroskopische Untersuchung zeigte, dass er der *meta*-Chlorbenzoesäure zuzuordnen ist. Sie entsteht bei der Umlagerung des Criegee-Intermediats zu 2-[^{18}F]Fluorphenylformiat und *meta*-Chlorbenzoesäure.

Diese Ergebnisse weichen von denen von Ekeava *et al.*²³ deutlich ab. Sie konnten das 2-[^{18}F]Fluorphenol aus 2-[^{18}F]Fluorbenzaldehyd nicht ohne die 2-[^{18}F]Fluorbenzoesäure herstellen. Das dort beschriebene Produktverhältnis von 2-[^{18}F]Fluorphenol ([^{18}F]13) zu 2-[^{18}F]Fluorbenzoesäure ([^{18}F]12) war 58:42. Die Ausbeute des 2-[^{18}F]Fluorphenols war mit 23% deutlich geringer als die in dieser Arbeit erzielte von 70%. Dies liegt wahrscheinlich an

den unterschiedlichen Reaktionsbedingungen. *Ekeava et al.*²³ haben die Reaktion mit *m*CPBA als Oxidationsmittel und Trifluoressigsäure anstelle von Schwefelsäure als Katalysator in Dichlormethan durchgeführt. Vor allem der Katalysator und das Lösungsmittel scheinen einen großen Einfluss zu haben.

Tabelle 3: Vergleich der Reaktionsbedingungen der BVO mit mCPBA als Oxidationsmittel an 2-[¹⁸F]Fluorbenzaldehyd ([¹⁸F]II) von Ekaeva et al. und in dieser Arbeit.

Bedingungen der BVO	<i>Ekaeva et al.</i> ²³	Diese Arbeit
Lösungsmittel	Dichlormethan	Trifluorethanol
Katalysator	Trifluoressigsäure	Schwefelsäure
Temperatur	120-130 °C	80 °C
Zeit	15 min	30 min
RCA 2-[¹⁸ F]Fluorphenol ([¹⁸ F] 13)	23%	70%
RCA 2-[¹⁸ F]Fluorbenzoesäure ([¹⁸ F] 12)	17%	0%
Produktverhältnis ([¹⁸ F] 13):([¹⁸ F] 12)	57,5:42,5	> 99,9%:<0,1

Der Vergleich dieser Ergebnisse und der folgenden Ergebnisse mit anderen Oxidationsmitteln und Katalysatoren lässt den Schluss zu, dass vor allem die Schwefelsäure ausschlaggebend für eine quantitative Produktausbeute von 2-[¹⁸F]Fluorphenol ([¹⁸F]**13**) von > 99,9% ist. Die Ergebnisse der nicht radioaktiven Reaktionen, die bei unterschiedlichen Temperaturen durchgeführt wurden, deuten darauf hin, dass eher bei niedrigeren Temperaturen 2-[¹⁸F]Fluorbenzoesäure ([¹⁸F]**12**) entsteht, da die Temperaturen bei *Ekaeva et al.*²³ allerdings höher waren ist es unwahrscheinlich, dass sie aus diesem Grund entstanden ist. Im INM-5 wurde bereits eine Abhängigkeit der Ausbeuten und des Verhältnisses der beiden Produkte zueinander vom Lösungsmittel festgestellt. Die abweichenden Ausbeuten beruhen also wahrscheinlich auf den Unterschieden in Katalysator und Lösungsmittel.

Die hier erzielten radiochemischen Ausbeuten sind außerdem mit 70% etwas höher als die von *Ludwig et al.* mit 60%. Über die Variation der Substituenten wurde allerdings ein ähnliches Produktverhältnis von 2-[¹⁸F]Fluorphenol ([¹⁸F]**13**) zu 2-[¹⁸F]Fluorbenzoesäure ([¹⁸F]**12**) von 98:2 erreicht.³¹

3.5.2 BVO von 2-[¹⁸F]Fluorbenzaldehyd mit Oxon und Schwefelsäure

Bei der Reaktion mit Oxon als Oxidationsmittel und Schwefelsäure als Katalysator entstand hauptsächlich 2-[¹⁸F]Fluorphenol ([¹⁸F]**13**). Es entsteht keine 2-[¹⁸F]Fluorbenzoesäure ([¹⁸F]**12**). Die Produktausbeute von 2-[¹⁸F]Fluorphenol ([¹⁸F]**13**) ist mit > 99,9% quantitativ. Die Reaktion lief allerdings nicht in allen Versuchen vollständig ab, absolute Ausbeuten sind daher nicht reproduzierbar. Es wird vermutet, dass dies dadurch bedingt ist, dass sich Oxon in Trifluorethanol schlecht löst. Dadurch ist die Menge des zur Verfügung stehenden Oxons durch die Oberfläche bedingt, die sehr unterschiedlich sein kann. Um dies zu umgehen, wurde versucht, das Oxon vollständig zu lösen. Allerdings war außer Wasser, was für die Reaktion ungeeignet ist, keins der vorhandenen Lösungsmittel dazu in der Lage Oxon vollständig zu lösen.

Tabelle 4: Übersicht der Versuche der BVO mit Oxon als Oxidationsmittel und Schwefelsäure als Katalysator in Trifluorethanol; radiochemische Ausbeuten mittels HPLC bestimmt: nach der Markierung und nach 30 min und evtl. 60 min BVO.

#	RCA der ¹⁸ F-Markierung (Schema 9) [%]	RCA 2-[¹⁸ F]Fluorphenol ([¹⁸ F] 13) [%]		RCA 2-[¹⁸ F]Fluorbenzoesäure ([¹⁸ F] 12) [%]	RCA 2-[¹⁸ F]Fluorbenzaldehyd ([¹⁸ F] 11) [%]	
		30 min	60 min	30 min	30 min	60 min
1	85	24	-	0	64	-
2	77	74	-	0	0	-
3	72	71	-	0	0	-
4	69	60	-	0	14	-
5	65	26	-	0	35	-
6	55	71	77	0	2	0
7	66	73	-	0	2,4	-
8	59	8,4	-	0	19	-
9	82	12,5	-	0	50	-
10	63	40	-	0	9,1	-
11	66	40	53	0	25	10

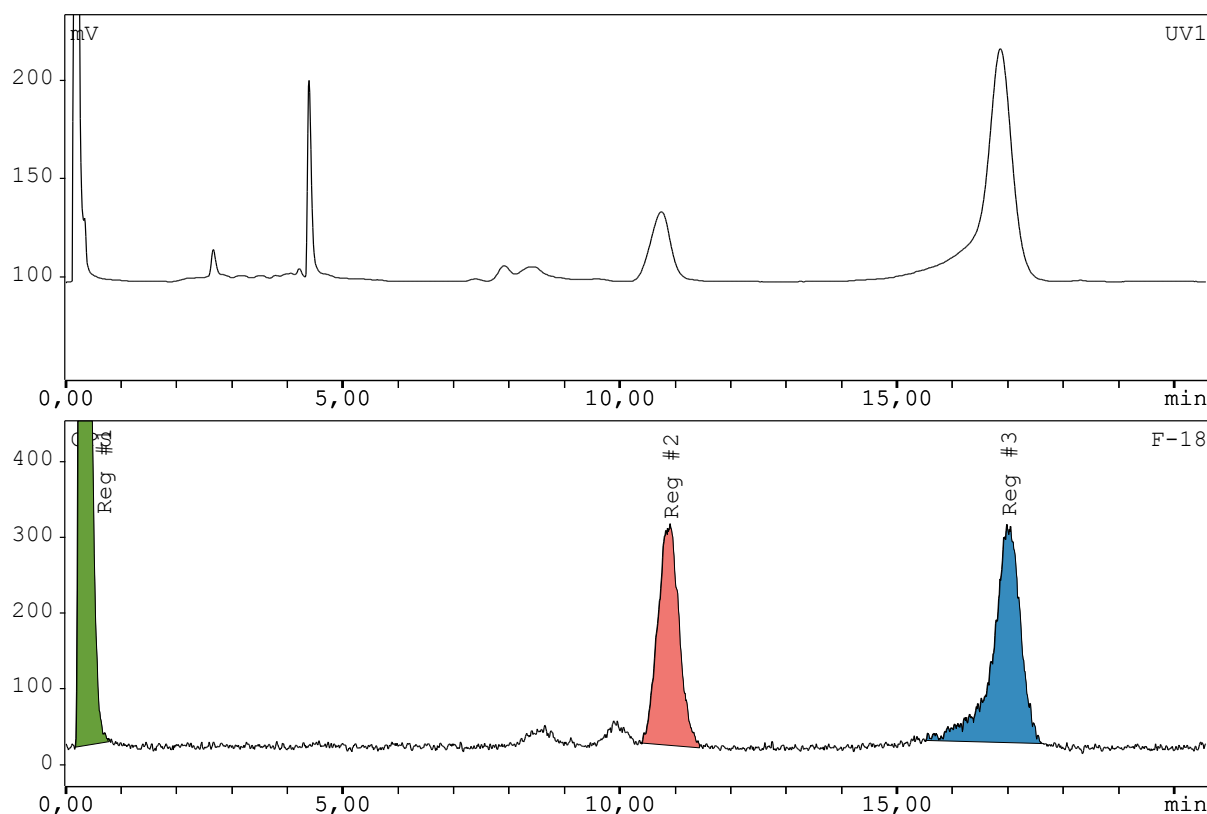


Abbildung 4: HPLC-Chromatogramm (oben: UV-Absorption, unten: Zählrate) der BVO von 2-[^{18}F]Fluorbenzaldehyd mit Oxon und Schwefelsäure; grün: Referenzpeak, rot: 2-[^{18}F]Fluorphenol (^{18}F 13), blau: 2-[^{18}F]Fluorbenzaldehyd (^{18}F 11), keine Säure; Reaktionsbedingungen: $\sim 4,22\ \mu\text{l}$ (40 mmol, 1Äq.) 2-[^{18}F]Fluorbenzaldehyd (^{18}F 11), 73,8 mg (240 mmol, 6Äq.) Oxon, 15 μl konz. Schwefelsäure in Trifluorethanol, HPLC-Bedingungen: 30 % wässriges Acetonitril + 0,2 Vol% Essigsäure, 80°C, 20 μl Probenvolumen, Gemini 5 μm C18 Säule, Fließgeschwindigkeit 1 ml/min.

Unter diesen Reaktionsbedingungen schwankten die Ausbeuten daher sehr stark. Die RCA des 2-[^{18}F]Fluorphenols (^{18}F 13) beträgt $45,4 \pm 25,4$ und die des 2-[^{18}F]Fluorbenzaldehyds (^{18}F 11) $20,0 \pm 21,6$. Dass die Standardabweichung des 2-[^{18}F]Fluorbenzaldehyds (^{18}F 11) sogar größer als der Mittelwert ist, zeigt, dass die Ausbeute stark schwankt und die Reaktion unter diesen Bedingungen keine reproduzierbaren Ergebnisse liefert.

3.5.3 BVO von 2-[^{18}F]Fluorbenzaldehyd mit *m*CPBA ohne Schwefelsäure

Die Reaktionen mit *m*CPBA als Oxidationsmittel und ohne Schwefelsäure liefen nicht vollständig ab und es bildeten sich sowohl 2-[^{18}F]Fluorphenol (^{18}F 13) als auch 2-[^{18}F]Fluorbenzoesäure (^{18}F 12). Die RCA des 2-[^{18}F]Fluorphenols (^{18}F 13) beträgt $4,4 \pm 0,6$, der 2-[^{18}F]Fluorbenzoesäure (^{18}F 12) $13,2 \pm 2,5$ und die des

2-[^{18}F]Fluorbenzaldehyds (^{18}F **11**) $41,9 \pm 1,9$. Das Produktverhältnis von 2-[^{18}F]Fluorphenol (^{18}F **13**) zu 2-[^{18}F]Fluorbenzoesäure (^{18}F **12**) ist 25:75.

Tabelle 5: Übersicht der Versuche der BVO mit mCPBA als Oxidationsmittel ohne Schwefelsäure als Katalysator in Trifluorethanol; radiochemische Ausbeuten mittels HPLC bestimmt: nach der Markierung und nach 30 min BVO.

#	RCA der ^{18}F -Markierung (Schema 9) [%]	RCA 2-[^{18}F]Fluorphenol (^{18}F 13) [%]	RCA 2-[^{18}F]Fluorbenzoesäure (^{18}F 12) [%]	RCA 2-[^{18}F]Fluorbenzaldehyd (^{18}F 11) [%]
1	-	4	14,5	41
2	77,9	5,1	10,3	44,1
3	74,4	4,1	14,7	40,7

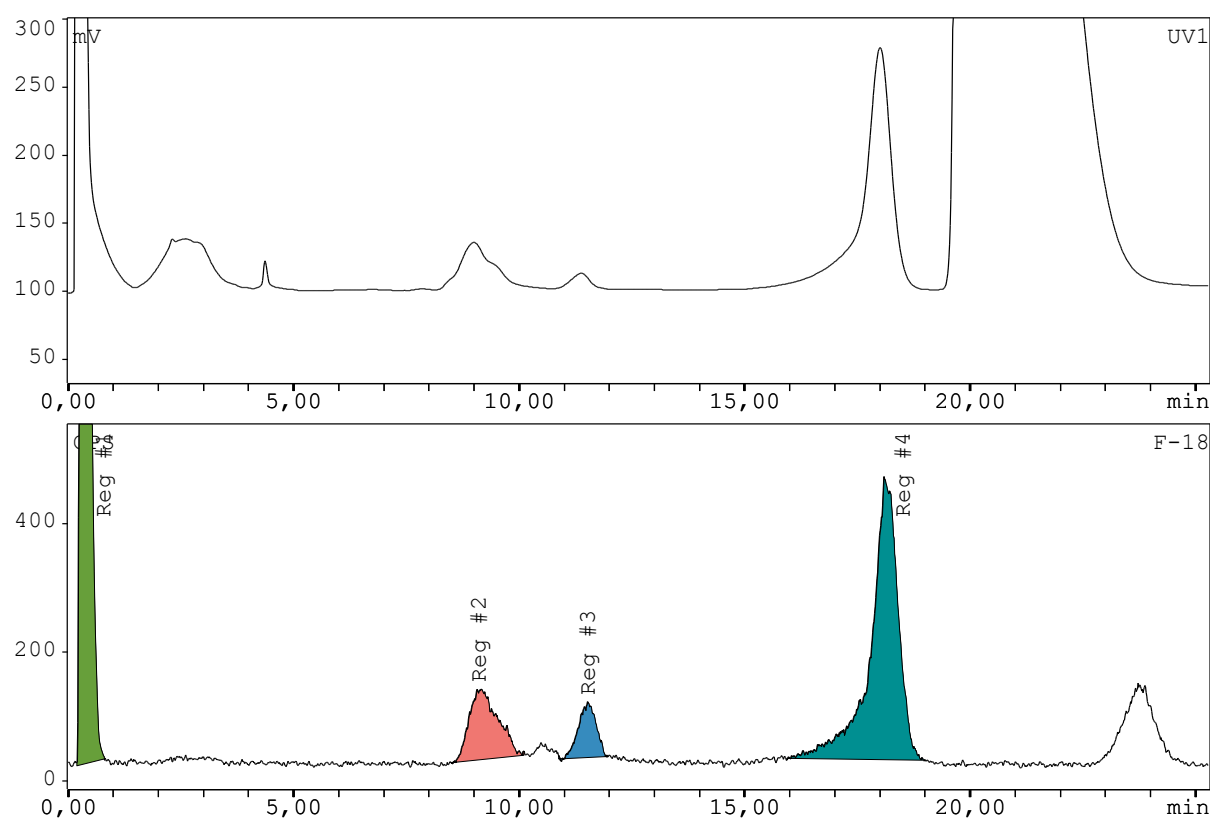


Abbildung 5: HPLC-Chromatogramm (oben: UV-Absorption, unten: Zählrate) der BVO von 2-[^{18}F]Fluorbenzaldehyd mit mCPBA und ohne Schwefelsäure; grün: Referenzpeak, rot: 2-[^{18}F]Fluorbenzoesäure (^{18}F **12**), blau 2-[^{18}F]Fluorphenol (^{18}F **13**), türkis: 2-[^{18}F]Fluorbenzaldehyd (^{18}F **11**); Reaktionsbedingungen: $\sim 4,22 \mu\text{l}$ (40 mmol, 1Äq.) 2-[^{18}F]Fluorbenzaldehyd (^{18}F **11**), 51,1 mg (240 mmol, 6Äq.) mCPBA in Trifluorethanol, HPLC-Bedingungen: 30 % wässriges Acetonitril + 0,2 Vol% Essigsäure, 80°C , $20 \mu\text{l}$ Probenvolumen, Gemini $5 \mu\text{m}$ C18 Säule, Fließgeschwindigkeit 1 ml/min.

3.5.4 Wasserabhängigkeit der BVO von 2-[¹⁸F]Fluorbenzaldehyd mit mCPBA und Schwefelsäure

Da verschiedene Säuren und Basen unterschiedlich stark Wasser binden, wurde zuerst untersucht, ob Produktausbeute und -verhältnis wasserabhängig sind, bevor der Katalysator variiert wurde.

Es wurde eine Wasserabhängigkeit festgestellt. Erhöht man die Menge Wasser in der Reaktion, erhöht sich auch der Anteil der 2-[¹⁸F]Fluorbenzoesäure ([¹⁸F]**12**), während der Anteil des 2-[¹⁸F]Fluorphenols ([¹⁸F]**13**) sinkt. Außerdem läuft die Reaktion nicht mehr vollständig ab, und es bleibt 2-[¹⁸F]Fluorbenzaldehyd ([¹⁸F]**11**) zurück. Das HPLC-Chromatogramm nach der Markierung zeigte leichte Verunreinigungen von etwa 0,8 % mit 2-[¹⁸F]Fluorbenzoesäure ([¹⁸F]**12**).

Tabelle 6: Übersicht der Versuche der BVO mit mCPBA als Oxidationsmittel und Schwefelsäure als Katalysator in Trifluorethanol mit unterschiedlichen Mengen zugesetztem Wasser; radiochemische Ausbeuten mittels HPLC bestimmt: nach der ¹⁸F-Markierung und nach 30 min BVO.

H ₂ O [μl]	RCA 2-[¹⁸ F]Fluorphenol ([¹⁸ F] 13) [%]	RCA 2-[¹⁸ F]Fluorbenzoesäure ([¹⁸ F] 12) [%]	RCA 2-[¹⁸ F]Fluorbenzaldehyd ([¹⁸ F] 11) [%]
10	65,0	2,0	8,1
	68,4	0,8	5,6
20	23,6	35,7	16,3
	27,2	30,1	13,7
	62,2	3,1	5,7
30	60,4	6,6	10,9
	38,7	18,8	11,3
40	40,0	12,3	10,3
	38,6	18,9	13,1
60	34,4	33,9	16,2
	25,4	33,8	19,2
100	18,6	42,0	23,5
	20,0	38,2	20,7
150	13,2	38,7	29,6
	15,3	35,7	30,0
200	11,6	38,3	35,4
	11,6	29,4	35,6

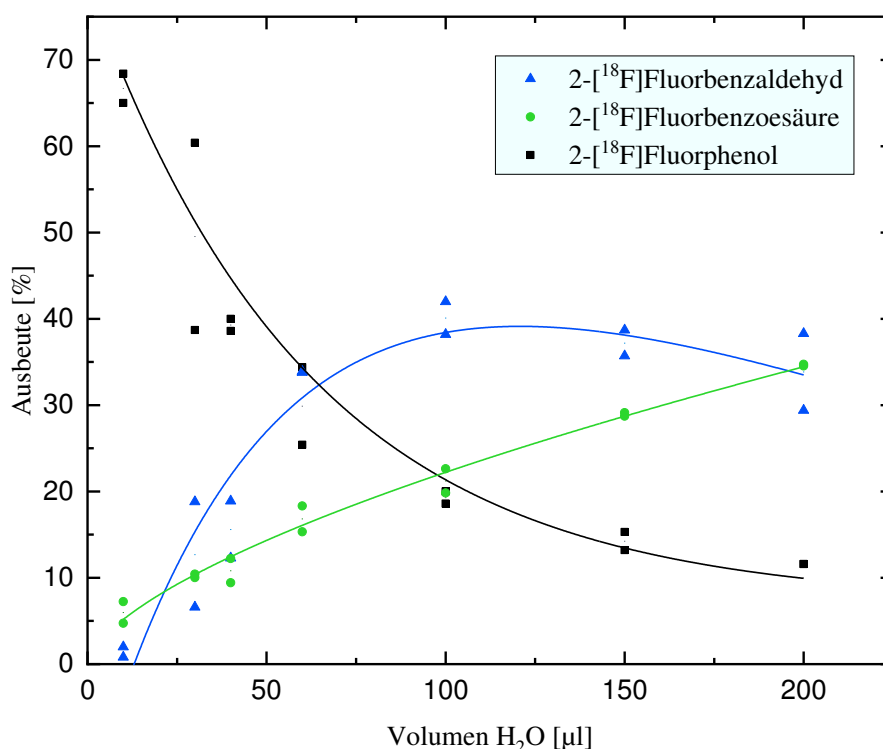


Abbildung 6: Diagramm der Ausbeuten der Versuche der BVO mit *m*CPBA als Oxidationsmittel und Schwefelsäure als Katalysator in Trifluorethanol mit unterschiedlichen Mengen zugesetztem Wasser bei 80°C; *n*=2; radiochemische Ausbeuten mittels HPLC bestimmt: nach 30 min BVO.

Dem Diagramm lässt sich entnehmen, dass mit zunehmender Menge Wasser in der Reaktion weniger 2-[¹⁹F]Fluorphenol und mehr 2-[¹⁹F]Fluorbenzoesäure entsteht. Die Menge nicht umgesetztes 2-[¹⁹F]Fluorbenzaldehyd steigt zuerst an, nimmt aber nach einem Maximum bei ca. 120 µl H₂O wieder ab. Die Ergebnisse für 20 µl weichen trotz einer zusätzlichen dritten Messung deutlich vom Trend ab und wurden daher hier nicht berücksichtigt. Vor Zugabe des Wassers konnte nicht geprüft werden, ob das Edukt wirklich trocken ist, eventuell war in diesen Reaktionen noch zusätzliches Wasser vorhanden.

3.5.5 BVO von 2-[¹⁸F]Fluorbenzaldehyd mit *m*CPBA und Phosphorsäure

Als alternativer Katalysator wurde Phosphorsäure getestet. Ebenso wie Schwefelsäure ist sie eine starke Mineralsäure und bindet Wasser in der Reaktionslösung. Bei der Reaktion mit *m*CPBA als Oxidationsmittel und Phosphorsäure als Katalysator entstand hauptsächlich

2-[^{18}F]Fluorbenzoesäure ([^{18}F]12). Die RCA betrug $12,0 \pm 0,6$. 2-[^{18}F]Fluorphenol ([^{18}F]13) wurde mit einer RCA von $1,3 \pm 1,1$ sehr wenig bis gar nicht gebildet. Die Reaktion lief nicht vollständig ab, es blieb sehr viel 2-[^{18}F]Fluorbenzaldehyd ([^{18}F]11) zurück, die RCA betrug $37,4 \pm 6,7$. Das Produktverhältnis von 2-[^{18}F]Fluorphenol ([^{18}F]13) zu 2-[^{18}F]Fluorbenzoesäure ([^{18}F]12) ist 10:90.

Tabelle 7: Übersicht der Versuche der BVO mit mCPBA als Oxidationsmittel und Phosphorsäure als Katalysator in Trifluorethanol; radiochemische Ausbeuten mittels HPLC bestimmt: nach der ^{18}F -Markierung und nach 30 min BVO.

#	RCA der ^{18}F -Markierung (Schema 9) [%]	RCA 2-[^{18}F]Fluorphenol ([^{18}F]13) [%]	RCA 2-[^{18}F]Fluorbenzoesäure ([^{18}F]12) [%]	RCA 2-[^{18}F]Fluorbenzaldehyd ([^{18}F]11) [%]
1	67,5	0	12,2	40,1
2	72,8	1,8	12,4	42,3
3	72,9	2,1	11,3	29,8

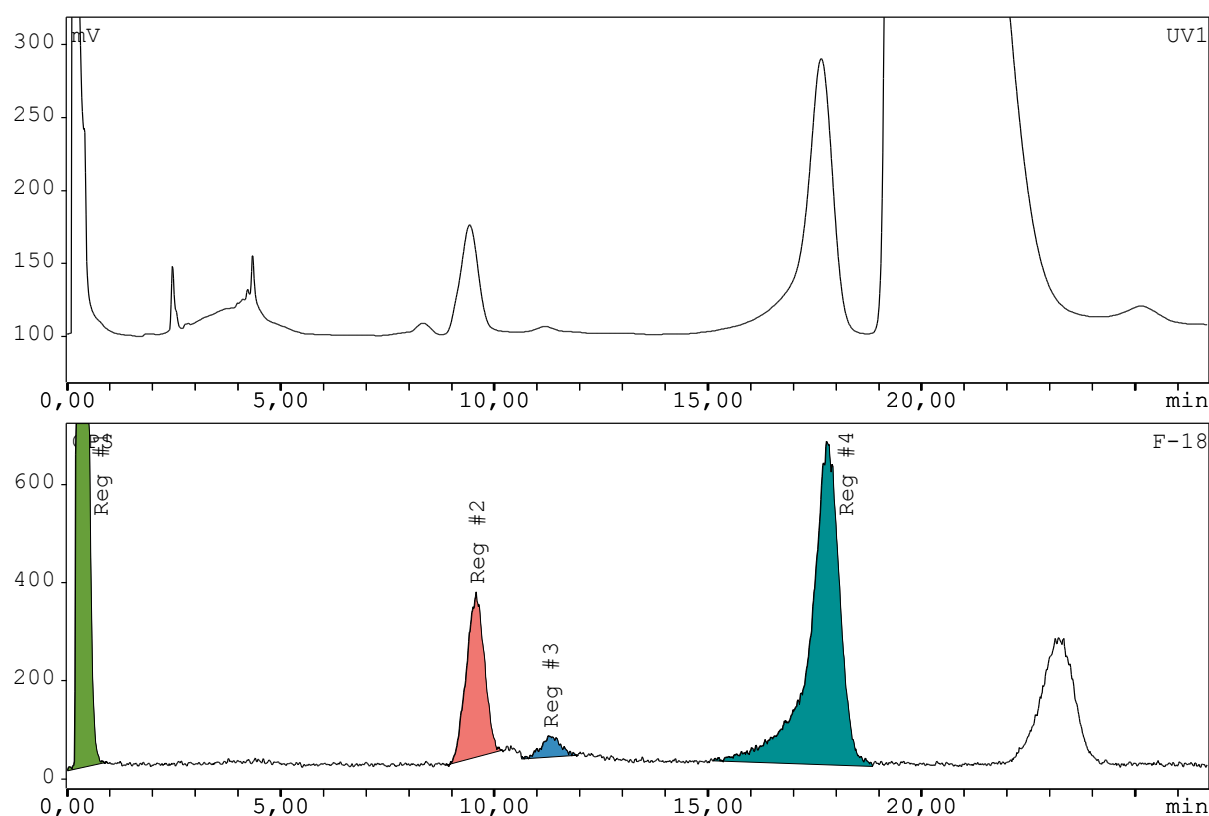


Abbildung 7: HPLC-Chromatogramm (oben: UV-Absorption, unten: Zählrate) der BVO von 2-[^{18}F]Fluorbenzaldehyd mit mCPBA und Phosphorsäure; grün: Referenzpeak, rot: 2-[^{18}F]Fluorbenzoesäure ([^{18}F]12), blau 2-[^{18}F]Fluorphenol ([^{18}F]13), türkis: 2-[^{18}F]Fluorbenzaldehyd ([^{18}F]11); Reaktionsbedingungen: $\sim 4,22 \mu\text{l}$ (40 mmol, 1Äq.) 2-[^{18}F]Fluorbenzaldehyd ([^{18}F]11), 51,1 mg (240 mmol, 6Äq.) mCPBA, 15 μl konz. Phosphorsäure in

Trifluorethanol, HPLC-Bedingungen: 30 % wässriges Acetonitril + 0,2 Vol% Essigsäure, 80°C, 20 µl Probenvolumen, Gemini 5 µm C18 Säule, Fließgeschwindigkeit 1 ml/min.

3.5.6 Dakin-Reaktion von 2-[¹⁸F]Fluorbenzaldehyd

Nach den Publikationen von *Chakraborty* und *Kilbourn*³⁵ und *da Silva et al.*³⁸ wurde als Katalysator eine Base statt einer Säure verwendet und die BVO dadurch zur Dakin-Reaktion. Chakraborty und Kilbourn führten die Reaktion auch mit ¹⁸F-markiertem Benzaldehyd durch, machten allerdings keine Mengenangaben. Die Mengenangaben und Arbeitsschritte von *da Silva et al.* sind für größere kalte Ansätze gedacht und daher nicht eins zu eins auf die heiße Synthese übertragbar. Aus diesem Grund wurden verschiedene Versuche mit unterschiedlichen Oxidationsmitteln, Basen und Lösungsmitteln gemacht, die in verschiedenen Mengen zum Einsatz kamen.

Tabelle 8: Übersicht der Versuche der Dakin-Reaktion mit unterschiedlichen Oxidationsmitteln und unterschiedlichen Katalysatoren in verschiedenen Lösungsmitteln; radiochemische Ausbeuten mittels HPLC bestimmt: nach der ¹⁸F-Markierung und nach 30 min Reaktion;

#	Oxidationsmittel	Lösungsmittel	Katalysator	1 [%]	2 [%]	3 [%]	4 [%]
1	51,1 g mCPBA	Trifluorethanol	15 µl NaOH	50,3	1,1	33,8	24,3
2	51,1 g mCPBA	Trifluorethanol	15 µl NaOH	70,9	2,3	29	22,5
3	5,1 µl H ₂ O ₂	Trifluorethanol	12 µl NaOH	65,1	0	2	72,5
4	24,5 µl H ₂ O ₂	Trifluorethanol	26,7 µl NaOH	72,6	0	8	81,2
5	12 µl H ₂ O ₂	Methanol	15,7 µl KOH	-	0	45,4*	8
6	50 µl H ₂ O ₂	Methanol	26,7 µl NaOH	100	0	80,9	0,3
7	51,1 g mCPBA	Methanol	26,7 µl NaOH	40,9	0	11*	0
8	50 µl H ₂ O ₂	Methanol	26,7 µl NaOH	76,1	0	3,1	2,9
9	50 µl H ₂ O ₂	Methanol	26,7 µl NaOH	66,9	0	6,1	1

1: RCA nach Markierung, 2: RCA 2-[¹⁸F]Fluorphenol ([¹⁸F]**13**), 3: RCA 2-[¹⁸F]Fluorbenzoesäure ([¹⁸F]**12**), Verunreinigung des Edukts durch 3 herausgerechnet, * nicht Säurekorrigiert, 4: RCA 2-[¹⁸F]Fluorbenzaldehyd ([¹⁸F]**11**).

Die Ausbeuten bei der Dakin Reaktion waren in allen Variationen gering. Mit Natronlauge und mCPBA (Reaktionen 1 und 2) entstand um die 30% 2-[¹⁸F]Fluorbenzoesäure ([¹⁸F]**12**) und ca. 1-2% 2-[¹⁸F]Fluorphenol ([¹⁸F]**13**). Außerdem blieben um die 23% 2-[¹⁸F]Fluorbenzaldehyd ([¹⁸F]**11**) zurück. Mit Natronlauge und Wasserstoffperoxid (Reaktionen 3, 4, 6, 8 und 9) entstand kein 2-[¹⁸F]Fluorphenol ([¹⁸F]**13**) und unterschiedlich viel 2-[¹⁸F]Fluorbenzoesäure ([¹⁸F]**12**). Das 2-[¹⁸F]Fluorbenzaldehyd ([¹⁸F]**11**) wurde fast gar nicht

umgesetzt. Bei Reaktion 6 entstand 80,9 % 2-[^{18}F]Fluorbenzoesäure ([^{18}F]12), allerdings konnte das in den Reaktionen 8 und 9 nicht reproduziert werden.

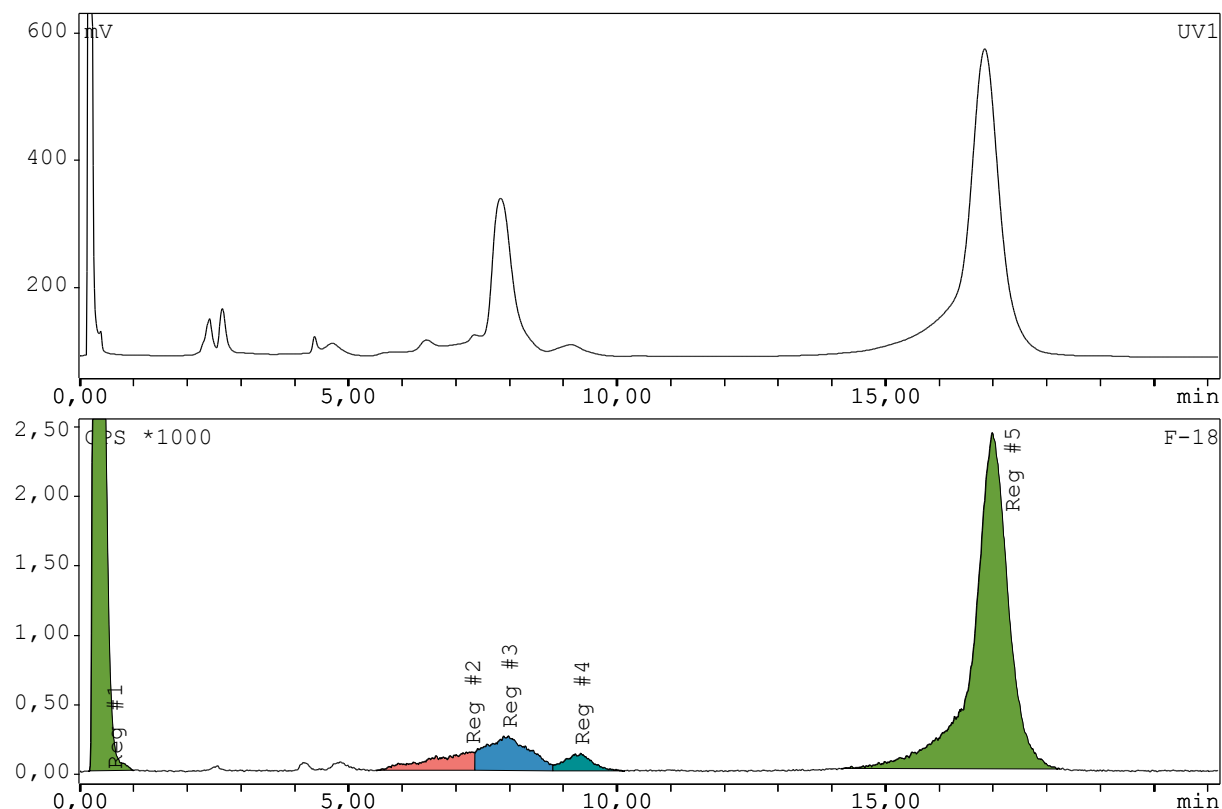


Abbildung 8: HPLC-Chromatogramm (oben: UV-Absorption, unten: Zählrate) der Dakin Reaktion (Tabelle 8, Reaktion 4); grün 1: Referenzpeak, türkis: 2-[^{18}F]Fluorbenzoesäure ([^{18}F]12), grün 2: 2-[^{18}F]Fluorbenzaldehyd ([^{18}F]11), kein 2-[^{18}F]Fluorphenol ([^{18}F]13) rot und blau: Nebenprodukte; Reaktionsbedingungen: ~4,22 μl (40 mmol, 1Äq.) 2-[^{18}F]Fluorbenzaldehyd ([^{18}F]11), 24,5 μl (240 mmol, 6Äq.) H_2O_2 , 26,7 μl 30%-ige NaOH in Trifluorethanol, HPLC-Bedingungen: 30 % wässriges Acetonitril + 0,2 Vol% Essigsäure, 80°C, 20 μl Probenvolumen, Gemini 5 μm C18 Säule, Fließgeschwindigkeit 1 ml/min.

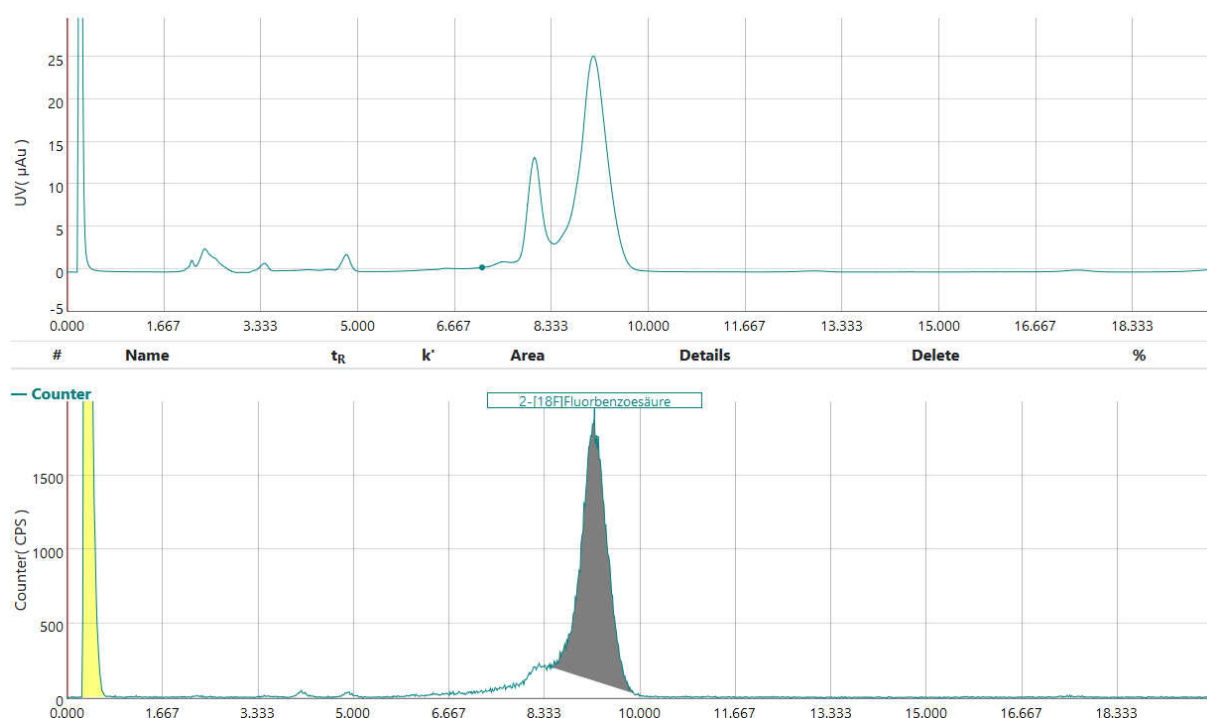


Abbildung 9: HPLC-Chromatogramm (oben: UV-Absorption, unten: Zählrate) der Dakin Reaktion (Tabelle 8, Reaktion 6); gelb: Referenzpeak, grau: 2-[¹⁸F]Fluorbenzoesäure ([¹⁸F]**12**), kein 2-[¹⁸F]Fluorphenol ([¹⁸F]**13**), kein 2-[¹⁸F]Fluorbenzaldehyd ([¹⁸F]**11**); Reaktionsbedingungen: ~4,22 μl (40 mmol, 1Äq.) 2-[¹⁸F]Fluorbenzaldehyd ([¹⁸F]**11**), 50 μl (490 mmol, 12 Äq.) H₂O₂, 26,7 μl 30%-ige NaOH in Methanol, HPLC-Bedingungen: 30 % wässriges Acetonitril + 0,2 Vol% Essigsäure, 80°C, 20 μl Probenvolumen, Gemini 5 μm C18 Säule, Fließgeschwindigkeit 1 ml/min.

In einem Einzelversuch mit 50 μl Wasserstoffperoxid und 26,7 μl Natronlauge wurde das 2-[¹⁸F]Fluorbenzaldehyd ([¹⁸F]**11**) vollständig zu 2-[¹⁸F]Fluorbenzoesäure ([¹⁸F]**12**) umgesetzt. Es entstand kein 2-[¹⁸F]Fluorphenol ([¹⁸F]**13**). Diese Ergebnisse waren allerdings nicht reproduzierbar. In den Folgeexperimenten entstanden nur etwa 5 % 2-[¹⁸F]Fluorbenzoesäure ([¹⁸F]**12**), obwohl das 2-[¹⁸F]Fluorbenzaldehyd ([¹⁸F]**11**) fast vollständig umgesetzt wurde. 2-[¹⁸F]Fluorphenol ([¹⁸F]**13**) entstand nicht, dafür diverse unbekannte Nebenprodukte, die im HPLC-Chromatogramm sehr nah bei der 2-[¹⁸F]Fluorbenzoesäure ([¹⁸F]**12**) zu eluiert sind und somit die Zuordnung erschwerten.

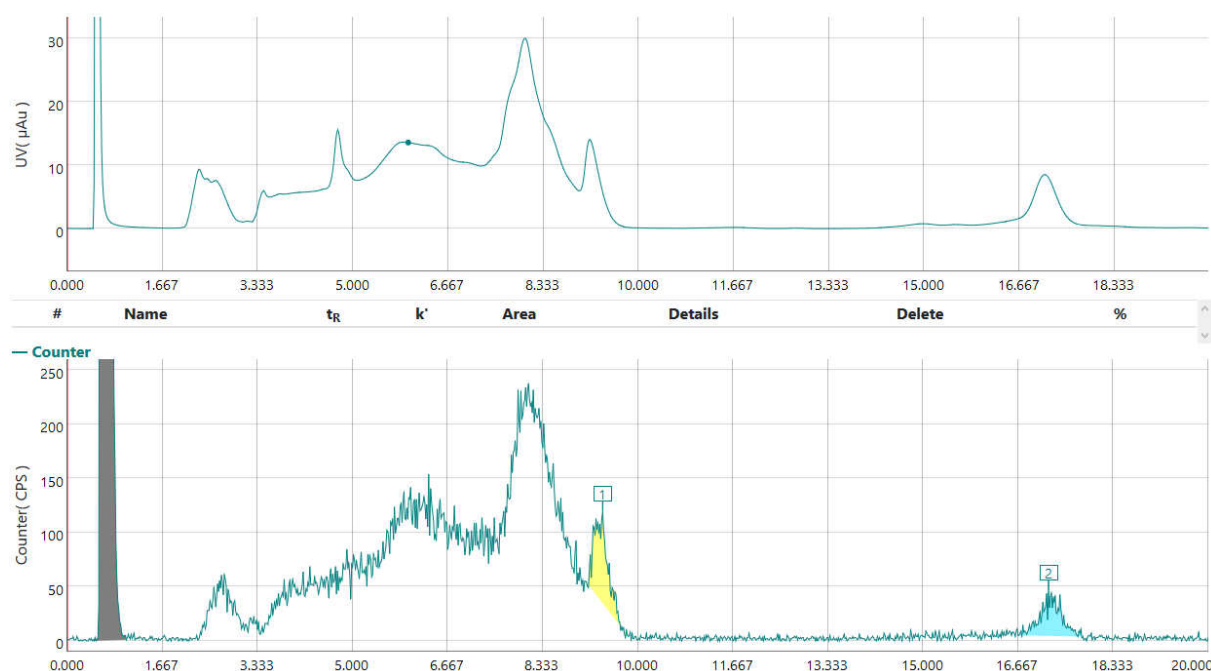


Abbildung 10: HPLC-Chromatogramm (oben: UV-Absorption, unten: Zählrate) der Dakin Reaktion (Tabelle 8, Reaktion 8); grau: Referenzpeak, gelb: 2-[¹⁸F]Fluorbenzoesäure ([¹⁸F]**12**), blau: 2-[¹⁸F]Fluorbenzaldehyd ([¹⁸F]**11**), kein 2-[¹⁸F]Fluorphenol ([¹⁸F]**13**), viele Nebenprodukte; Reaktionsbedingungen: ~4,22 μl (40 mmol, 1Äq.) 2-[¹⁸F]Fluorbenzaldehyd ([¹⁸F]**11**), 50 μl (490 mmol, 12 Äq.) H₂O₂, 26,7 μl 30%-ige NaOH in Methanol, HPLC-Bedingungen: 30 % wässriges Acetonitril + 0,2 Vol% Essigsäure, 80°C, 20 μl Probenvolumen, Gemini 5 μm C18 Säule, Fließgeschwindigkeit 1 ml/min.

Dies ist in Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Chakraborty und Kilbourn³⁵ die ebenfalls kein [¹⁸F]Fluorphenol Produkt nachweisen konnten.

Die Ausbeuten des Phenols liegen bei da Silva et al.³⁸ allerdings je nach Substrat bei 65 - 95 %, was von den hier erzielten Ausbeuten deutlich abweicht. Bei genauerer Betrachtung des Vorgehens von da Silva fällt jedoch auf, dass zuerst Edukt und Oxidationsmittel vermischt wurden und erst nachdem mittels Dünnschichtchromatographie das Ende der Reaktion festgestellt wurde, die Base zugegeben wurde. Dadurch nimmt die Base keinen Einfluss auf die Oxidation, die sauer abläuft, sondern ist nur an der Hydrolyse des entstehenden Esters beteiligt. Nach den in der Einleitung festgelegten Definitionen ist die Reaktion damit eine BVO und keine Dakin-Reaktion. Trotzdem konnten in dieser Arbeit keine Phenol ausbeuten in vergleichbarer Höhe erzielt werden, wenn keine Schwefelsäure zugegen war. Es gibt zwei große Unterschiede, die Einfluss auf die Reaktion haben. Die Reaktionen dieser Arbeit wurden radioaktiv und damit in deutlich kleineren Maßstäben und mit einem Lösungsmittel, in der

Regel Trifluorethanol, durchgeführt, während *da Silva* nicht radioaktiv und in großen Maßstäben und ohne Lösungsmittel gearbeitet hat.

4 Experimentalteil

4.1 Chemikalien und Geräte

Tabelle 9: Liste der genutzten Chemikalien mit Reinheit und Hersteller.

Chemikalien	Firma	Reinheit
2-Fluorbenzaldehyd	Aldrich	97%
2-Fluorbenzoesäure	Aldrich	97%
2-Fluorphenol	Aldrich	98%
mCPBA	Aldrich	≤77%
Oxon	Aldrich	-
Wasserstoffperoxid	Aldrich	30%
Schwefelsäure	Merck	95-97%
Salzsäure	Merck	
NaOH	Merck	-
KOH	Merck	-
K ₂ CO ₃	Merck	-
Kryptofix	Merck	-
Trifluorethanol	Aldrich oder Alfa	≥99%
Dimethylformamid, trocken	Aldrich	99,8%
Acetonitril, trocken	Aldrich	99,8%
Acetonitril	VWR	-
Essigsäure	Kraft	99,8-100%
Na ₂ SO ₄ , anhydrous	Fluka	≥99%
Na ₂ S ₂ O ₃	Aldrich	-

Tabelle 10: Liste der genutzten Verbrauchsgegenstände und Geräte mit Hersteller.

Verbrauchsgegenstände und Geräte	Name	Firma
Kartuschen	Sep-Pak C18 Plus Long (820 mg)	Waters
Septen für mCPBA	Silicone rubber seals PTFE-protected	Duran Group
Septen normal	Silicone rubber seals (VMQ) for piercing	Duran Group
Spritzen	inject	Braun
Kanülen	sterican	Braun
Reaktoren	5 ml v-vials	Wheaton
HLPC	Smartline 1000	Knauer
Pumpe		Knauer
UV-Detektor		Knauer
Aktivdetektor	ACE Mate	ACE
Curimeter	Curimeter 2	PTW
Rotationsverdampfer	Rotavapor R-210	Büchi
Pumpe	PC 3000 series	vacuubrand
(Masse)		

4.2 BVO von 2-[¹⁹F]Fluorbenzaldehyd

Es wurden 212 µl (2,00 mmol, 1,00 Äq) 2-Fluorbenzaldehyd in 20 ml Trifluorethanol gelöst. Nach Zugabe von 200 µl Schwefelsäure und ca. 2,07 g (12,0 mmol, 6,00 Äq.) getrocknetem *m*CPBA wurde das Gemisch gerührt. Regelmäßig wurden 10,0 µl Proben genommen, die in 30%-igem wässrigem Acetonitril mit 0,2 Vol% Essigsäure und min. 8,00 µmol/ml Ascorbinsäure gequencht wurden. Der Fortschritt der Reaktion wurde auf der HPLC überprüft. Die Reaktion wurde bei 80 °C, 60 °C und 40 °C durchgeführt.

4.3 ¹⁸F-Markierungsreaktion

Zur ¹⁸F-Markierung des 2-Fluorbenzaldehyds wurden 10,0 mg Kryptofix[®]2.2.2, 13 µl einer 1 M Kaliumcarbonatlösung und ca. 20 MBq [¹⁸F]Fluorid (aq.) in ein Reaktionsgefäß gegeben. Dann wurde dreimal jeweils 1 ml trockenes Acetonitril hinzugegeben und bei 80 °C, konstantem Argonstrom und 600-630 mbar vollständig verdampft. Im Anschluss wurde für etwa 5 min bei 5-50 mbar getrocknet.

Zum nun trockenen [¹⁸F]Fluorid wurden 4,22 µl (40 µmol, 1 Äq.) 2-Fluorbenzaldehyd in 1 ml *N,N*-Dimethylformamid zugegeben und für 10 min bei 110 °C gerührt.

Im Anschluss wurde das Reaktionsgemisch mit ca. 1 ml VE-Wasser verdünnt und davon ca. 100 µl in 250 µl Laufmittel gelöst. Mit dieser Probe wurde eine HPLC durchgeführt.

4.4 Festphasenextraktion

Zur Aufreinigung wurde eine Festphasenextraktion durchgeführt. Das mit 1 ml Wasser verdünnte Reaktionsgemisch wurde mit weiteren 14 ml Wasser in eine Spritze aufgenommen und über eine mit 5 ml Ethanol und 5 ml Wasser konditionierte Waters Sep-Pak C18 Plus Long Kartusche (820 mg) gegeben. Die Kartusche wurde anschließend mit 5 ml Wasser gespült. Um Wasserrückstände zu vermeiden wurde eine mit Natriumsulfat gepackte Kartusche vor die Waters Sep-Pak C18 Plus Long Kartusche (820 mg) gesteckt und mit 5 ml Diethylether eluiert. Der Diethylether wurde vorsichtig bei leichtem Argonstrom bei ca. 40 °C und ca. 930 mbar vollständig verdampft.

4.5 BVO

15 µl konzentrierte Schwefelsäure bzw. konzentrierte Phosphorsäure und 240 µmol (6 Äq.) Oxidationsmittel wurden zu 1 ml Trifluorethanol gegeben und im Ultraschallbad gelöst bzw.

suspendiert. Dieses Gemisch wurde zum trockenen 2-[^{18}F]Fluorbenzaldehyd ([^{18}F]**11**) gegeben und 30 min bei 80 °C gerührt.

Im Anschluss wurden ca. 250 μl des Reaktionsgemisches in 250 μl Laufmittel gelöst. Mit dieser Probe wurde eine HPLC durchgeführt.

4.6 Dakin-Reaktion

15 μl Base und mindestens 240 μmol (6 Äq.) Oxidationsmittel wurden zu 1 ml Trifluorethanol gegeben und im Ultraschallbad gelöst bzw. suspendiert. Dieses Gemisch wurde zum trockenen 2-[^{18}F]Fluorbenzaldehyd ([^{18}F]**11**) gegeben und 30 min bei 80 °C gerührt.

Im Anschluss wurden ca. 250 μl des Reaktionsgemisches in 250 μl Laufmittel gelöst. Mit dieser Probe wurde eine HPLC durchgeführt.

Es wurden weitere Variationen mit unterschiedlichen Oxidationsmitteln und unterschiedlichen Katalysatoren in verschiedenen Lösungsmitteln in unterschiedlichen Mengen, wie in Tabelle 6 aufgeführt, durchgeführt.

5 Zusammenfassung

Phenoleinheiten sind wichtige Strukturelemente zahlreicher klinisch relevanter Radiotracer. Daher sind radiofluorierte Phenolstrukturen von hoher Bedeutung in der radiochemischen Forschung. Eine Methode radiofluorierte Vorstufen wie ^{18}F -markierte Benzaldehyde in ^{18}F -markierte Phenole umzusetzen, ist die Baeyer-Villiger-Oxidation (BVO). Daher wurde die BVO von 2- ^{18}F Fluorbenzaldehyd zu 2- ^{18}F Fluorphenol bzw. 2- ^{18}F Fluorbenzoesäure als Modellsystem detailliert in Bezug auf verschiedene Reaktionsparameter untersucht und optimiert. Diese Ergebnisse sollten dann auf die Radiosynthese von 6- ^{18}F FDOPA übertragbar sein. Im Falle von 6- ^{18}F FDOPA mit Catecholstruktur ist der Aromat noch durch eine zusätzliche Hydroxylgruppe aktiviert, so dass bei der BVO ausschließlich Phenol und keine Carbonsäure entsteht. Um bei der BVO generell, auch ohne zusätzliche elektronenschiebende Gruppe, nur das ^{18}F -markierte Phenolderivat als gewünschtes Produkt zu erhalten und um Kenntnisse über die Auswirkung verschiedener Parameter auf das Verhältnis der Bildung von 2- ^{18}F Fluorphenol zu 2- ^{18}F Fluorbenzoesäure zu gewinnen, wurden am INM-5 bereits diverse Reaktionsbedingungen am Modellsystem 2- ^{18}F Fluorbenzaldehyd getestet. Zur Ergänzung dieser Daten wurden in dieser Arbeit weitere Reaktionsbedingungen (Tabelle 11) untersucht.

Tabelle 11: Übersicht der Versuche der BVO-Reaktionen mit unterschiedlichen Reaktionsbedingungen.

Reaktion	Oxidationsmittel	Katalysator	Wasser
1	<i>m</i> CPBA	15 μl H_2SO_4	ohne
2	Oxon	15 μl H_2SO_4	ohne
3	<i>m</i> CPBA	ohne	ohne
4	<i>m</i> CPBA	15 μl H_2SO_4	mit
5	<i>m</i> CPBA	15 μl H_3PO_4	ohne
6	<i>m</i> CPBA oder H_2O_2	Base	ohne

Die Oxidation mithilfe von *m*CPBA in Gegenwart von 15 μl Schwefelsäure (Reaktion 1, Tabelle 11) lieferte reproduzierbar hohe radiochemische Ausbeuten von $70 \pm 3\%$. Die Produktausbeute von 2- ^{18}F Fluorphenol (^{18}F **13**) war mit $> 99,9\%$ nahezu quantitativ. Dies zeigt, dass Schwefelsäure zwingend im Reaktionsgemisch vorhanden sein muss, um quantitativ 2- ^{18}F Fluorphenol (^{18}F **13**) zu erhalten. Im Gegensatz dazu erzielten *Ekeava et al.*²³, die keine Schwefelsäure einsetzten, nur eine Ausbeute von 23% mit einem Produktverhältnis von 2- ^{18}F Fluorphenol (^{18}F **13**) zu 2- ^{18}F Fluorbenzoesäure (^{18}F **12**) von 58:42.

Beim Einsatz von Oxon als Oxidationsmittel konnten in Gegenwart von Schwefelsäure (Reaktionen 4, Tabelle 11) keine reproduzierbaren Ergebnisse erzielt werden. Zwar wurde

quantitativ nur 2-[¹⁸F]Fluorphenol ([¹⁸F]**13**) erhalten, allerdings lief die Reaktion aufgrund der unterschiedlich großen Oberfläche des nur in Wasser gut löslichen Oxons nicht reproduzierbar ab.

Die Oxidation mithilfe von *m*CPBA ohne Zusatz von Schwefelsäure (Reaktion 3, Tabelle 11) war nicht vollständig, da nur etwa 30 % des Edukts umgesetzt wurden. Besonders auffällig war zusätzlich, dass mit Oxon mehr unerwünschte 2-[¹⁸F]Fluorbenzoesäure ([¹⁸F]**12**) im Verhältnis zu 2-[¹⁸F]Fluorphenol ([¹⁸F]**13**) gebildet wurde (Produktverhältnis: 75:25).

Bevor der Katalysator und damit die Menge Wasser in der Reaktion variiert wurde, wurde der Einfluss von Wasser auf die BVO mit *m*CPBA in Gegenwart von Schwefelsäure (Reaktionen 4, Tabelle 11) untersucht. Mit zunehmender Wassermenge wurde das Edukt nicht mehr vollständig oxidiert. Zudem wurde beobachtet, dass der Anteil von 2-[¹⁸F]Fluorphenol ([¹⁸F]**13**) mit zunehmender Wassermenge abnimmt, während der Anteil an 2-[¹⁸F]Fluorbenzoesäure ([¹⁸F]**12**) steigt. Dies zeigt, dass sowohl die Produktausbeute als auch das Produktverhältnis wasserabhängig sind.

Wurde 15 µl Phosphorsäure bei der Oxidation mit *m*CPBA (Reaktion 5, Tabelle 11) zugesetzt, erfolgte ebenfalls keine vollständige Oxidation. Nur etwa 25 % des Edukts wurden hierbei umgesetzt. Das Produktverhältnis von 2-[¹⁸F]Fluorphenol ([¹⁸F]**13**) zu 2-[¹⁸F]Fluorbenzoesäure ([¹⁸F]**12**) lag bei 10:90. Somit zeigte sich, dass für eine quantitative BVO eine Säure zwingend erforderlich und die Reaktion zusätzlich von der Art der Säure abhängig ist.

Im Vergleich dazu wurde die Oxidation auch unter basischen Bedingungen (Dakin-Oxidation, Reaktion 6, Tabelle 11) durchgeführt. Unter den gewählten Reaktionsbedingungen (s. Tabelle 8) wurde jedoch fast ausschließlich 2-[¹⁸F]Fluorbenzoesäure gebildet.

Nur die BVO von 2-[¹⁸F]Fluorbenzaldehyd mithilfe von *m*CPBA in Gegenwart von Schwefelsäure lieferte ausschließlich das gewünschte 2-[¹⁸F]Fluorphenol in hohen radiochemischen Ausbeuten. Diese Reaktionsbedingungen sollten prinzipiell auch auf komplexere Moleküle übertragbar sein, so dass auf Grundlage dieser Arbeit weitere wichtige PET Tracer hergestellt werden können.

6 Abkürzungsverzeichnis

BVO	Baeyer-Villiger-Oxidation
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
CT	Computertomographie
MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie
[¹⁸ F]FDG	2-[¹⁸ F]Fluordesoxy-D-glukose
[¹⁸ F]FDOPA	6-[¹⁸ F]Fluor-L-dihydroxyphenylalanin
c.a.	Carrier added
n.c.a.	No-carrier-added
S _N 1	Nukleophile Substitution erster Ordnung
S _N 2	Nukleophile Substitution zweiter Ordnung
S _N Ar	Nukleophile aromatische Substitution
+/- M-Effekt	Positiver bzw. negativer mesomerer Effekt
+/- I-Effekt	Positiver bzw. negativer induktiver Effekt
RCA	Radiochemische Ausbeute
<i>m</i> CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure (engl. Abk. für <i>meta</i> -Chloroperbenzoic acid)
EWG	Elektronenziehende Gruppe
E	Elektrophil
Nu	Nukleophil
R _x	Kohlenwasserstoffrest
K222	Kryptofix [®] 2.2.2

7 Literaturverzeichnis

1. Långström, B. *et al.* Compounds Labelled with Short-Lived β^+ -Emitting Radionuclides and Some Applications in Life Sciences. The Importance of Time as a Parameter. *Acta Chem. Scand.*, 651–669 (1999).
2. Miller, P.W., Long, N.J., Vilar, R. & Gee, A.D. Synthesis of ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O , and ^{13}N Radiolabels for Positron Emission Tomography. *Angew. Chem., Int. Ed.* **47**, 8998–9033 (2008).
3. Dollé, F., Roeda, D., Kuhnast, B. & Lasne, M.-C. in *Fluorine and Health. Molecular Imaging, Biomedical Materials and Pharmaceuticals*, edited by G.H. Alain Tressaud (Elsevier 2008), pp. 3–65.
4. Qaim, S.M. & Coenen, H.H. Produktion pharmazeutisch relevanter Radionuklide. An Reaktoren und Zyklotronen. *Pharm. Unserer Zeit* **34**, 460–466 (2005).
5. Purser, S., Moore, P.R., Swallow, S. & Gouverneur, V. Fluorine in medicinal chemistry. *Chem. Soc. Rev.* **37**, 320–330 (2008).
6. Phelps, M.E. *et al.* Tomographic Measurement of Local Cerebral Glucose Metabolic Rate in Humans with (F-18)2-Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose. Validation of Method. *Ann. Neurol.* **6**, 371–388 (1979).
7. Mühlhausen, U., Ermert, J. & Coenen, H.H. Synthesis, labelling and first evaluation of [^{18}F]R91150 as a serotonin 5-HT_{2A} receptor antagonist for PET. *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **52**, 13–22 (2009).
8. Ito, H. *et al.* Aging Effect on Neutral Amino Acid Transport at the Blood-Brain Barrier Measured with L-[2- ^{18}F]-Fluorophenylalanine and PET. *J. Nucl. Med.* **36**, 1232–1237 (1995).
9. Perlmutter, M., Satyamurthy, N., Luxen, A., Phelps, M.E. & Barrio, J.R. Synthesis of 4-[^{18}F]Fluoro-L-m-tyrosine. a Model Analog for the *In Vivo* Assessment of Central Dopaminergic Function. *Appl. Radiat. Isot.* **41**, 801–807 (1990).
10. Lawrence, E.O. & Livingston, M.S. The Production of High Speed Light Ions Without the Use of High Voltages. *Phys. Rev.* **40**, 19–35 (1932).
11. Coenen, H.H. in *PET Chemistry - The Driving Force in Molecular Imaging* (2006), pp. 15–50.

12. Coenen, H.H. & Ermert, J. ^{18}F -labelling innovations and their potential for clinical application. *Clin. Transl. Imaging (Clinical and Translational Imaging)* **6**, 169–193 (2018).
13. Baeyer, A. & Villiger, V. Einwirkung des Caro'schen Reagens auf Ketone. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **32**, 3625–3633 (1899).
14. Doering, W.v.E. & Dorfman, E. Mechanism of the Peracid Ketone-Ester Conversion. Analysis of Organic Compounds for Oxygen-18 1. *J. Am. Chem. Soc.* **75**, 5595–5598 (1953).
15. Brink, G.-J. ten, Arends, I.W.C.E. & Sheldon, R.A. The Baeyer–Villiger Reaction: New Developments toward Greener Procedures. *Chem. Rev.* **104**, 4105–4124 (2004).
16. Renz, M. & Meunier, B. 100 Years of Baeyer–Villiger Oxidations. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 737–750 (1999).
17. Doering, W.v.E. & Speers, L. The Peracetic Acid Cleavage of Unsymmetrical Ketones. *J. Am. Chem. Soc.* **72**, 5515–5518 (1950).
18. Whitesell, J.K., Matthews, R.S. & Helbling, A.M. Total synthesis of ($\pm$)-sarracenin. *J. Org. Chem.* **43**, 784–786 (1978).
19. Ruzicka, L. & Stoll, M. Zur Kenntnis des Kohlenstoffringes XIII. Über die Oxydation der 13- bis 17-gliedrigen monocyclischen Ketone mit Caro'scher Säure zu den 14- bis 18-gliedrigen Lactonen. *Helv. Chim. Acta* **11**, 1159–1173 (1928).
20. Bernini, R., Coratti, A., Provenzano, G., Fabrizi, G. & Tofani, D. Oxidation of aromatic aldehydes and ketones by $\text{H}_2\text{O}_2/\text{CH}_3\text{ReO}_3$ in ionic liquids. a catalytic efficient reaction to achieve dihydric phenols. *Tetrahedron* **61**, 1821–1825 (2005).
21. Hassall, C.H. in *Organic reactions* (Wiley Online Library, [Hoboken, N.J.], 2003-), pp. 73–106.
22. Adejare, A., Shen, J. & Ogunbadeni, A.M. Halogens halt aromatic group migration in Baeyer–Villiger oxidation. *J. Fluorine Chem.* **105**, 107–109 (2000).
23. Ekaeva, I., Barre, L., Lasne, M.-C. & Gourand, F. 2- and 4- ^{18}F Fluorophenols from Baeyer-Villiger Oxidation of ^{18}F Fluorophenylketones and ^{18}F Fluorobenzaldehydes. *Appl. Radiat. Isot.* **46**, 777–782 (1995).
24. Yaremenko, I.A., Vil', V.A., Demchuk, D.V. & Terent'ev, A.O. Rearrangements of organic peroxides and related processes. *Beilstein J. Org. Chem.* **12**, 1647–1748 (2016).
25. Hussain, H. *et al.* meta-Chloroperbenzoic acid (mCPBA). a versatile reagent in organic synthesis. *RSC Adv.* **4**, 12882–12917 (2014).

26. Castillo Meleán, J., Humpert, S., Ermert, J. & Coenen, H.H. Stereoselective radiosynthesis of L- and D-3-[¹⁸F]fluoro- α -methyltyrosine. *J. Fluorine Chem.* **178**, 202–207 (2015).
27. Ermert, J. & Coenen, H.H. Methods for ¹¹C- and ¹⁸F-labelling of amino acids and derivatives for positron emission tomography imaging. *Journal of labelled compounds & radiopharmaceuticals* **56**, 225–236 (2013).
28. Wagner, F.M., Ermert, J. & Coenen, H.H. Three-step, "one-pot" radiosynthesis of 6-fluoro-3,4-dihydroxy-L-phenylalanine by isotopic exchange. *J. Nucl. Med.* **50**, 1724–1729 (2009).
29. Weiss, P.S., Ermert, J., Castillo Meleán, J., Schäfer, D. & Coenen, H.H. Radiosynthesis of 4-[¹⁸F]fluoro-L-tryptophan by isotopic exchange on carbonyl-activated precursors. *Bioorg. Med. Chem.* **23**, 5856–5869 (2015).
30. Castillo Meleán, J., Ermert, J. & Coenen, H.H. Enantiospecific synthesis of 2-[¹⁸F]fluoro-L-phenylalanine and 2-[¹⁸F]fluoro-L-tyrosine by isotopic exchange. *Org. Biomol. Chem.* **9**, 765–769 (2011).
31. Ludwig, T., Ermert, J. & Coenen, H.H. 4-[¹⁸F]Fluoroarylalkylethers via an improved synthesis of n.c.a. 4-[¹⁸F]Fluorophenol. *Nucl. Med. Biol.* **29**, 255–262 (2002).
32. Schäfer, D. *et al.* Preparation of No-Carrier-Added 6-[¹⁸F]Fluoro-L-tryptophan via Cu-Mediated Radiofluorination. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 4621–4628 (2016).
33. Zischler, J., Kolks, N., Modemann, D., Neumaier, B. & Zlatopolskiy, B.D. Alcohol-Enhanced Cu-Mediated Radiofluorination. *Chem. - Eur. J.* **23**, 3251–3256.
34. Helfer, A., Castillo Meleán, J., Ermert, J., Infantino, A. & Coenen, H.H. Bis(4-benzyloxyphenyl)iodonium salts as effective precursors for the no-carrier-added radiosynthesis of 4-¹⁸Ffluorophenol. *Appl. Radiat. Isot.* **82**, 264–267 (2013).
35. Chakraborty, P.K. & Kilbourn, M.R. Oxidation of Substituted 4-Fluorobenzaldehydes. Application to the No-Carrier-Added Syntheses of 4-[¹⁸F]Fluoroguaiacol and 4-[¹⁸F]Fluorocatechol. *Appl. Radiat. Isot.* **42**, 673–681 (1991).
36. Krupp, D. Radiosynthesis of 2-[¹⁸F]Fluorophenol by Baeyer-Villiger Oxidation of 2-[¹⁸F]Fluorobenzaldehyde. *Masterarbeit.* (2016).
37. Coenen, H.H. *et al.* International Consensus Radiochemistry Nomenclature Guidelines. *Radiochim. Acta* **106**, 623–625 (2018).
38. da Silva, E.T., Câmara, C.A., Antunes, O.A.C., Barreiro, E.J. & Fraga, C.A.M. Improved Solvent-Free Dakin Oxidation Protocol. *Synth. Commun.* **38**, 784–788 (2008).