

**Zur Synthese radiofluorierter aromatischer
Aminosäuren mittels Isotopenaustausch am
Beispiel von 6-[¹⁸F]Fluor-L-DOPA**

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

zur

Erlangung des Doktorgrades

der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Universität zu Köln

vorgelegt von

Franziska Martina Wagner

aus Karl-Marx-Stadt

Druckerei der Forschungszentrum Jülich GmbH

2007

Berichtersteller:

Prof. Dr. H. H. Coenen

Prof. Dr. A. G. Griesbeck

Tag der mündlichen Prüfung:

19.02.2008

Kurzzusammenfassung

Zur in vivo Erfassung des präsynaptischen Dopamin-Metabolismus sowie von bestimmten Tumortypen mittels Positronen-Emission-Tomographie wird in der nuklearmedizinischen Diagnostik das L-DOPA Analogon 6-[¹⁸F]Fluor-L-3,4-dihydroxyphenylalanin (6-[¹⁸F]Fluor-L-DOPA), eines der wenigen etablierten Radiopharmaka, eingesetzt. Die z.Z. übliche Herstellung des Radiotracers durch elektrophile Markierung erlaubt es nur, geringe Aktivitätsmengen bei hohem Kostenaufwand zu produzieren. Bisherige nukleophile Synthesewege führen entweder zu unzureichenden Enantiomerenreinheiten oder die bekannten Mehrstufensynthesen sind aufgrund ihrer störanfälligen Komplexität schwer automatisierbar. In Rahmen dieser Arbeit wurde daher eine neue, leichter automatisierbare Form der Darstellung von 6-[¹⁸F]Fluor-L-DOPA unter Verwendung einer direkten nukleophilen ¹⁸F-Fluorierung eines geschützten Aminosäurederivates mit [¹⁸F]Fluorid entwickelt und evaluiert. Das daraus resultierende Produkt ist enantiomerenrein.

Die grundsätzliche Eignung der in dieser Arbeit verwendeten (S)-BOC-BMI-Derivate zur Synthese von ¹⁸F-markierten Aminosäuren wurde zunächst an einem weniger komplexen Vorläufer untersucht, der nach saurer Hydrolyse die Aminosäure 6-[¹⁸F]Fluor-L-m-tyrosin liefert. Die Darstellung einer entsprechenden Ausgangsverbindung, dem (2S,5S)-2-tert.-Butyl-5-(2-fluor-5-formylbenzyl)-3-methyl-4-oxoimidazolidin-1-carbonsäure-tert.-butylester, zum nukleophilen ¹⁸F-Isotopenaustausch wurde über drei grundsätzlich verschiedene Synthesewege untersucht. Im Einzelnen wurde versucht, diese Verbindung über eine Formylierung nach der Kopplung mit dem Seebach-Reagenz, über α,β -Dehydroaminosäurederivate und einer systematischen Aufbaureaktion zu synthetisieren. Allein letztgenannte Synthese lieferte einen für die Markierung ausreichend sauberen Vorläufer. Dieser konnte mit radiochemischen Ausbeuten von etwa 60 % mit [¹⁸F]Fluorid umgesetzt werden.

Dieses Konzept wurde daraufhin zur Synthese eines Markierungsvorläufers zur Darstellung von 6-[¹⁸F]Fluor-L-DOPA modifiziert. Hier stellte sich heraus, dass allein die Kombination der Schutzgruppen Benzyl und THP den ¹⁸F-markierbaren Vorläufer (2S,5S)-5-(4-Benzyloxy-2-[¹⁸F]fluor-5-formylbenzyl)-2-tert.-butyl-3-methyl-4-oxoimidazolidin-1-carbonsäure-tert.-butylester lieferte. Nach Optimierungen des ¹⁸F-Isotopenaustauschs an diesem Vorläufer wurden radiochemische Ausbeute von etwa 50 % erzielt.

Abschließend konnte c.a. 6-[¹⁸F]Fluor-L-DOPA in einer dreistufigen Synthese, bestehend aus Markierung, Baeyer-Villiger-Oxidation mit mCPBA und Hydrolyse mit HBr, mit einem Anteil an gewünschtem L-Isomeren von mehr als 99 % isoliert werden. Unter optimierten Bedingungen gelang die Gesamtdarstellung und Abtrennung von c.a. 6-[¹⁸F]Fluor-L-DOPA mit einer zerfallskorrigierten Ausbeute von 22 % nach einer Dauer von 105 min. Somit ist der beschriebene Syntheseweg im Vergleich mit bisherigen Darstellungsmethoden von 6-[¹⁸F]Fluor-L-DOPA effizienter und voll automatisierbar.

Abstract

In nuclear medical diagnosis, 6- ^{18}F fluoro-L-3,4-dihydroxyphenylalanine (6- ^{18}F fluoro-L-DOPA), an analogue of L-DOPA, is one of the few established radiopharmaceuticals used for the *in vivo* investigation of the presynaptic dopaminergic metabolism and of some kind of tumours via Positron Emission Tomography (PET). The presently used method of preparation of the radiotracer by electrophilic labelling is limited to low amounts of activity at high costs. Known nucleophilic syntheses, however, result either in insufficient enantiomeric purity or the known multi-step syntheses are hard to automate, due to their complexity. During this work a novel, easy to automate alternative for the preparation of 6- ^{18}F fluoro-L-DOPA, was developed and evaluated, using a direct nucleophilic ^{18}F -fluorination of a protected amino acid derivative. The resulting product has a very high enantiomeric purity.

At first, the general suitability of the (S)-BOC-BMI-derivatives for the synthesis of ^{18}F -labelled amino acids, used in this work, was investigated using a less complex precursor, which resulted in the amino acid 6- ^{18}F fluoro-L-m-tyrosin via acidic hydrolysis. The preparation of a useful precursor for the nucleophilic ^{18}F -isotope substitution, namely the (2S,5S)-tert.-butyl-5-(2-fluoro-5-formylbenzyl)-2-tert.-butyl-3-methyl-4-oxoimidazolidine-1-carboxylate, was investigated in three general different ways. At first it was tried to obtain this product via formylation after coupling with the BOC-BMI, secondly via α,β -dehydro amino acid derivatives and finally via a systematic multi-step synthesis. Only the last mentioned way resulted in a precursor with sufficient purity that could be labelled. The radiochemical yield of the isotopic exchange was about 60 %.

In the next step, the presented concept was modified to synthesize a precursor for the preparation of 6- ^{18}F fluoro-L-DOPA. Only a combination of the protecting groups benzyl and THP resulted in the useful precursor (2S,5S)-tert.-butyl-5-(4-benzyloxy-2-fluoro-5-formylbenzyl)-2-tert.-butyl-3-methyl-4-oxoimidazolidine-1-carboxylate. By optimisation of the isotopic exchange with ^{18}F fluoride on this precursor a radiochemical yield of about 50 % was achieved.

After a three step synthesis including the labelling, a Baeyer-Villiger-oxidation using mCPBA and a hydrolysis using HBr, c.a. 6- ^{18}F fluoro-L-DOPA was isolated containing more than 99 % of the desired L-isomer. The complete preparation and isolation of c.a. 6- ^{18}F fluoro-L-DOPA, using optimised conditions, resulted in a decay corrected yield of about 22 % after a synthesis time of 105 minutes. Thus the presented synthesis of 6- ^{18}F fluoro-L-DOPA is not only more efficient than the known methods of preparation, but is furthermore fully automatable.

Inhaltsverzeichnis

Kapitel 1	Einleitung	1
1.1	In vivo Messungen biochemischer Prozesse	1
1.1.1	Kurzlebige Positronenstrahler	2
1.1.2	Produktion von Fluor-18	4
1.1.3	Chemische und kinetische Aspekte bei Markierungssynthesen mit trägerarmen Radionukliden	6
1.1.4	Grundlagen der Positronen-Emissions-Tomographie	8
1.2	Methoden zur Einführung von Fluor-18 in Aromaten	10
1.2.1	Direkte elektrophile Substitution.....	10
1.2.2	Direkte nukleophile Fluorierung	12
1.2.3	Fluorierung über prosthetische Gruppen.....	15
1.2.4	Elektrochemische Fluorierung	17
1.3	Aminosäure Derivate in der Positronen-Emissions-Tomographie.....	17
1.3.1	Aminosäure-Derivate in der Tumordiagnostik.....	18
1.3.2	6-[¹⁸ F]Fluor-L-DOPA und 6-[¹⁸ F]Fluor-L-m-tyrosin in der zerebralen Funktionsdiagnostik	20
1.3.3	Methoden zur Radiosynthese von 6-[¹⁸ F]Fluor-L-DOPA.....	24
1.3.4	Methoden zur Radiosynthese von 6-[¹⁸ F]Fluor-L-m-tyrosin	32
Kapitel 2	Problemstellung	35
Kapitel 3	Ergebnisse und Diskussion	37
3.1	Synthese des Vorläufers für 6-[¹⁸ F]Fluor-m-tyrosin.....	38
3.1.1	Synthese mittels elektrophiler Formylierung nach der Kopplung von 2-Fluorbenzylbromid mit (S)-BOC-BMI	39
3.1.2	Synthese ausgehend von ortho-Dihalogenbenzaldehyd.....	40
3.1.3	Synthesen ausgehend von para-Dihalogenbenzaldehyd.....	47
3.1.4	Synthese mittels CHO-für-Br Austausch	50
3.1.5	Darstellung von α,β -Dehydroaminosäurederivaten	53
3.1.6	Zusammenfassung der Synthese des Vorläufers für [¹⁸ F]Fluor-m-tyrosin ..	59
3.1.7	Optimierung der Radiosynthese von (2S,5S)-2-tert.-Butyl- 5-(2-[¹⁸ F]fluor-5-formylbenzyl)-3-methyl-4-oxoimidazolidin- 1-carbonsäure-tert.-butylester durch nukleophile ¹⁸ F-für- ¹⁹ F Substitution ..	61
3.2	Synthese des Vorläufers für 6-[¹⁸ F]Fluor-L-DOPA	65
3.2.1	Synthese mittels elektrophiler Formylierung nach der Kopplung mit (S)-BOC-BMI.....	66
3.2.2	Synthese ausgehend von 4-Fluorsalicylsäurederivaten.....	68

3.2.3	Synthese ausgehend von 1-Brom-2-fluor-5-methyl-4-nitrobenzol.....	81
3.2.4	Synthese mittels CHO-für-Br Austausch.....	83
3.2.5	Darstellung von α,β -Dehydroaminosäurederivaten.....	84
3.2.6	Zusammenfassung der Synthese des Vorläufers von 6- ^{18}F Fluor-L-DOPA	88
3.2.7	Optimierung der Radiosynthese von (2S,5S)-5-(4-Benzoyloxy- 2- ^{18}F fluor-5-formylbenzyl)-2-tert.-butyl-3-methyl-4-oxoimidazolidin- 1-carbonsäure-tert.-butylester durch nukleophile ^{18}F -für- ^{19}F Substitution ..	92
3.2.8	Radiosynthese von 6- ^{18}F Fluor-L-DOPA durch Baeyer-Villiger- Oxidation von (2S,5S)-5-(4-Benzoyloxy-2- ^{18}F fluor-5-formylbenzyl)- 2-tert.-butyl-3-methyl-4-oxoimidazolidin-1-carbonsäure-tert.-butylester und anschließende Hydrolyse	98

Kapitel 4 Experimenteller Teil 105

4.1	Allgemeine Hinweise.....	105
4.2	Chemikalien und Lösungsmittel	106
4.3	Allgemeine Synthesevorschriften	106
4.3.1	Reduktion.....	106
4.3.2	Einführung der Hydroxy-Schutzgruppen.....	107
4.3.3	Formylierung.....	108
4.3.4	Bromierung	108
4.3.5	Kopplung mit (S)-BOC-BMI.....	109
4.3.6	Entschützungsreaktionen	110
4.3.7	Oxidation.....	111
4.4	Synthese des Vorläufers für 6- ^{18}F Fluor-m-tyrosin.....	111
4.4.1	Synthese mittels elektrophiler Formylierung nach Kopplung mit (S)-BOC-BMI	111
4.4.2	Synthese ausgehend von ortho-Dihalogenbenzaldehyd.....	112
4.4.3	Synthese ausgehend von para-Dihalogenbenzaldehyd	123
4.4.4	Synthese mittels CHO-für-Br Austausch.....	127
4.4.5	Darstellung von α,β -Dehydroaminosäurederivaten.....	129
4.5	Synthese des Vorläufer für 6- ^{18}F Fluor-L-DOPA	132
4.5.1	Synthese mittels elektrophiler Formylierung nach der Kopplung mit (S)-BOC-BMI	132
4.5.2	Synthese ausgehend von 4-Fluorsalicylsäurederivaten.....	133
4.5.3	Synthese ausgehend von 1-Brom-2-fluor-5-methyl-4-nitrobenzol.....	145
4.5.4	Synthese mittels CHO-für-Br Austausch.....	147
4.5.5	Darstellung von α,β -Dehydroaminosäurederivaten.....	150
4.6	Radiosynthesen	154
4.6.1	Produktion von n.c.a. ^{18}F Fluorid	154
4.6.2	Nukleophile Substitutionsreaktionen mit trägerarmem ^{18}F Fluorid	154
4.6.3	Radioanalytische Verfahren.....	155

Kapitel 5	Zusammenfassung und Ausblick	159
Kapitel 6	Literaturverzeichnis	165
Kapitel 7	Abkürzungsverzeichnis	187

Kapitel 1 Einleitung

Der Grundstein der Nuklearchemie wurde durch das Ehepaar Marie und Pierre Curie (Nobelpreis für Physik 1903) gelegt, nachdem Henri Becquerel 1896 beobachtete, dass fotografische Filme durch Uransalze geschwärzt werden und somit den natürlichen radioaktiven Zerfall entdeckte. Aus Uranerzen isolierten und erforschten sie erstmalig Radium und Polonium. Die Nutzung der Radioaktivität zur Untersuchung biochemischer Prozesse in lebenden Organismen geht auf die Chemiker Hevesy und Paneth (Nobelpreis für Chemie 1943) zurück, die 1913 eine neue quantitative Analysenmethode einführten. Mischt man einen Radiotracer einer zu analysierenden Probe bei, so besteht bei Gleichverteilung des Radiotracers mit dem stabilen Isotop in der Probe eine Proportionalität zwischen der Masse und der gemessenen Radioaktivität.¹ Mit seinen Arbeiten über Stoffwechselprozesse in Pflanzen demonstrierte Hevesy 1923 erstmals die Möglichkeit der Anwendung von Radiotracern bei biologischen Vorgängen.² Die begrenzte Zahl der natürlichen Radionuklide wurde mit der Entwicklung des Zyklotrons von Lawrence und Livingstone 1932 und dem Bau des ersten Kernreaktors von Fermi 1942 durch nun zugängliche künstliche Radionuklide kontinuierlich erweitert.

1.1 In vivo Messungen biochemischer Prozesse

Große Fortschritte in der medizinischen Diagnostik wurden mit der Entwicklung bildgebender, hochauflösender Verfahren erzielt, mit deren Unterstützung physiologische Erkenntnisse über Krankheitsprozesse untersucht werden können. Man unterscheidet bei diesen nicht-invasiven Verfahren zwei Klassen. Zur Darstellung von Strukturen im Inneren des Körpers dienen die Magnetresonanztomographie (MRT) und die Computertomographie (CT) als bildgebende Verfahren. Zur Erfassung pathophysiologischer und physiologischer Prozesse in vivo werden emissionstomographische Methoden, wie die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und die Einzel-Photonen-Emissionstomographie (SPECT) verwendet. Der Einsatz von γ -Quanten- bzw. positronenemittierenden Nukliden und entsprechend markierter Moleküle ermöglichen z.B. die Untersuchung pathophysiologischer Prozesse bei degenerativen Hirnerkrankungen wie Alzheimer, Parkinson und Huntington. Des Weiteren werden Radiotracer in der Onkologie zur Diagnose sowie zur Kontrolle von Endoradiotherapien eingesetzt.^{3,4}

Eine Kombination aus PET und CT ermöglicht eine genaue Zuordnung von Morphologie und biochemischen Funktionen im Körper.⁵

Gamma-Strahlung emittierende Radionuklide wie ^{99m}Tc ($t_{1/2} = 6$ h), ^{123}I ($t_{1/2} = 13,2$ h) und ^{201}Tl ($t_{1/2} = 3,06$ d) werden wegen ihrer dominanten γ -Linie im Bereich von 100-300 keV in der Einzel-Photonen-Tomographie eingesetzt. Für dynamische Untersuchungen, z.B. der Ventilation findet vor allem das Edelgas ^{133}Xe ($t_{1/2} = 5,3$ d) Verwendung. Wegen der guten Verfügbarkeit solcher γ -Strahler, z.B. über Generatorsysteme, hat sich SPECT als kostengünstigeres Verfahren längst vor PET (vgl. Kapitel 1.1.4) etabliert.

1.1.1 Kurzlebige Positronenstrahler

Biologische und physiologische Vorgänge können in vivo mittels radioaktiv markierter Verbindungen gemessen werden. Dafür werden Radionuklide benötigt, deren Strahlung außerhalb des Körpers detektierbar ist und im Körper nur gering absorbiert wird. Durch den Austausch eines stabilen Atoms einer Verbindung mit einem Radionuklid werden ihre biochemischen und physiologischen Eigenschaften im Körper erhalten. Für die in organischen Molekülen am häufigsten vorkommenden Elemente Kohlenstoff, Sauerstoff, Stickstoff und Phosphor sind Positronenstrahler bekannt, welche die geforderten Bedingungen erfüllen.⁶

Zu der Gruppe der „organischen“ Isotope zählen ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O und ^{30}P (Tab. 1), deren Anwendung wegen ihrer kurzen Halbwertszeiten und den sehr hohen Startaktivitäten nur auf schnell synthetisierbare Zielmoleküle beschränkt ist. Im Fall von ^{13}N und ^{15}O werden $[^{13}\text{N}]\text{NH}_3$ oder $[^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ und $[^{15}\text{O}]\text{C}_4\text{H}_9\text{OH}$ als Perfusionstracer zur Bestimmung des regionalen Blutflusses sowie $[^{15}\text{O}]\text{O}_2$ zur Bestimmung des Sauerstoffverbrauchs eingesetzt.

In der Gruppe der „organischen“ Isotope erlaubt nur ^{11}C mit seiner günstigeren Halbwertszeit von etwa 20 min komplizierte Mehrstufensynthesen. Die Bestrahlungsprodukte $[^{11}\text{C}]\text{CO}_2$ und $[^{11}\text{C}]\text{CH}_4$ werden zu sekundären Markierungsvorläufern wie $[^{11}\text{C}]\text{CH}_3\text{I}$, $[^{11}\text{C}]\text{HCN}$ oder $[^{11}\text{C}]\text{CH}_3\text{SO}_3\text{CF}_3$ umgesetzt, die dann für ^{11}C -Markierungen zur Verfügung stehen.⁷ In der nuklearmedizinischen Diagnostik finden markierte Verbindungen wie z.B. die ^{11}C -markierte Aminosäure [methyl- ^{11}C]Methionin⁸ in der Tumordiagnostik sowie die Rezeptorliganden $[^{11}\text{C}]\text{Racloprid}$ ⁹, $[^{11}\text{C}]\text{Methylspiperon}$ ¹⁰ und $[^{11}\text{C}]\text{Flumazenil}$ ¹¹ zur Bestimmung von Rezeptordichten routinemäßigen Einsatz.

Für zeitlich anspruchsvollere Aufbausynthesen oder ausgedehnte PET-Untersuchungen finden die langlebigeren Halogenisotope ^{18}F und ^{76}Br sowie im eingeschränkten Maße ^{124}I und ^{73}Se Verwendung.¹⁵ Als Ersatz für die Methylgruppe in organischen Molekülen dienen die Halogenisotope ^{76}Br und ^{124}I . Wegen seiner ähnlichen sterischen und chemischen Eigenschaften wie sein Homologes Schwefel wird ^{73}Se z.B. zur Markierung von Methionin eingesetzt.^{17,18}

Wasserstoffatome an Molekülen können durch den Einsatz von ^{18}F ersetzt werden.¹⁹ Durch diese Art der Markierung treten in der Regel keine sterischen Veränderungen am Molekül auf. Allerdings sind teilweise erhebliche Veränderungen der Ladungsverteilungen innerhalb des Radiotracers zu verzeichnen, die oftmals zu einer Veränderung des physiologischen Verhaltens der Substanz führen. In manchen Fällen werden diese Effekte gezielt genutzt, wie z.B. das metabolische „Trapping“ der 2- ^{18}F Fluor-2-deoxy-D-glukose (^{18}F FDG). Für die ersten metabolischen Schritte wird FDG als Glukoseanalog akzeptiert, mittels Glukosetransporter in die Zelle aufgenommen und durch das Enzym Hexokinase phosphoryliert. Die ^{18}F -für-H Substitution verhindert eine weitere Metabolisierung, sodass die phosphorylierte FDG unverändert in der Zelle verbleibt.²⁰

Tab. 1: Nukleare Daten der wichtigsten PET-Radionuklide^{nach 7,12-14}

Nuklid	Halbwertszeit	Zerfallsart (%)	$E_{\beta+\text{max}}$ [keV]
Organische			
^{11}C	20,4 min	β^+ (99,8); EC (0,2)	960
^{13}N	9,96 min	β^+ (100)	1190
^{15}O	2,03 min	β^+ (99,9); EC (0,1)	1720
^{30}P	2,5 min	β^+ (99,8); EC (0,2)	3250
Analoge			
^{18}F	109,7 min	β^+ (97); EC (3)	635
^{75}Br	98 min	β^+ (75,5); EC (24,5)	1740
^{76}Br	16,1 h	β^+ (57); EC (43)	3900
^{73}Se	7,1 h	β^+ (65); EC (35)	1320
^{120}I	1,35 h	β^+ (64); EC (36)	4100
^{124}I	4,15 d	β^+ (25); EC (75)	2140
Metallische			
^{38}K	7,6 min	β^+ (100)	2680
^{62}Cu	9,7 min	β^+ (98); EC (2)	2930
^{68}Ga	68,3 min	β^+ (90); EC (10)	1900
^{82}Rb	1,3 min	β^+ (96); EC (4)	3350
^{86}Y	14,7 h	β^+ (34); EC (66)	1300
$^{94\text{m}}\text{Tc}$	52 min	β^+ (72); EC (28)	2470

Ein breites Anwendungsspektrum besitzen die metallischen Positronenstrahler ^{62}Cu , ^{69}Ga in Form stabiler Komplexverbindungen sowie ^{82}Rb als freies Ion, welche als Perfusionsmarker eingesetzt werden.^{7,12,14} Unter Verwendung von positronenemittierenden Nukliden wie z.B. ^{86}Y , welches ein Isotop des Therapienuklids ^{90}Y ist, kann durch Quantifizierung der Bioverteilung mittels PET die Therapiedosis ermittelt werden.¹⁴⁻¹⁶ Hier genannte metallische Positronenstrahler besitzen den Vorteil als Generatorkernnuklide leicht zugänglich zu sein.^{14,21,22}

Die in der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) verwendeten Radionuklide besitzen wegen ihrer kurzen Halbwertszeiten den Vorteil einer geringen Strahlenbelastung des Patienten. Des Weiteren können die Messungen, z.B. zur Therapiekontrolle, in kurzen zeitlichen Abständen wiederholt werden. Konzentrationen im piko- bis femtomolaren Bereich ermöglichen sogar einen Einsatz toxischer oder zentralwirksamer Radiopharmaka und stören das biochemische Gleichgewicht im allgemeinen nicht.²³

Fluor-18 ist wegen seiner günstigen physikalischen und chemischen Eigenschaften zur Zeit eines der wichtigsten PET-Nuklide.¹³ Aufwendige Mehrstufensynthesen und Studien langsamer Pharmakokinetiken können wegen seiner günstigen Halbwertszeit von 109,7 min und der geeigneten Stabilität der Fluor-Kohlenstoff Bindung durchgeführt werden. Des Weiteren sind räumlich höchstmögliche Ortsauflösungen bei PET-Untersuchungen möglich.

1.1.2 Produktion von Fluor-18

Wegen der großen Bedeutung des Fluor-18 in der nuklearmedizinischen Diagnostik wurden bis heute über zwanzig Kernreaktionen für dessen Produktion untersucht. Im Wesentlichen haben sich heute vier Kernreaktionen wegen ihrer günstigen Ausbeuten an kleinen, strahlstromstarken Zyklotronen routinemäßig etabliert. Diese sind in Tab. 2 zusammengefasst.

In Abhängigkeit von der Kernreaktion und des verwendeten Targetmaterials wird Fluor-18 entweder als trägerarmes nukleophiles ^{18}F Fluorid oder als geträgertes elektrophiles ^{18}F F_2 gewonnen, welches für unterschiedliche Markierungstypen verwendet werden kann.

Durch Bestrahlung sogenannter Wassertargets ist entweder ausgehend von ^{18}O -angereichertem Wasser über die $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$ Kernreaktion oder ausgehend von natürlichem Wasser über die $^{16}\text{O}(\text{}^3\text{H},\text{p})^{18}\text{F}$ Reaktion solvatisiertes ^{18}F Fluorid zugänglich.^{25,26} Erstgenannte stellt wegen ihres hohen Wirkungsquerschnittes bei relativ geringen Protonenenergien, der guten Targetausbeute und hohen spezifischen Aktivität die heute fast ausschließlich angewandte Produktionsmethode von Fluor-18 an Zyklotronen dar.



Abb. 1.1.1: Babyzyklotron BC1710 am Institut für Nuklearchemie der Forschungszentrum Jülich GmbH.^{aus 14}

Nach Bestrahlungsende wird das [^{18}F]Fluorid zur Abtrennung auf einem Anionenaustauscher fixiert und nach Rückgewinnung des teuren ^{18}O -angereicherten Wassers mittels wässriger Kaliumcarbonat-Lösung desorbiert. Nach oxidativer und destillativer Reinigung ist ein erneuter Einsatz des angereicherten Wassers möglich. Ein neueres Verfahren zur Isolierung des [^{18}F]Fluorid ist eine elektrochemische Abscheidung an einer Glaskohlenstoff-Anode. Durch Umpolung des elektrischen Feldes wird es nach Entfernung des Targetwassers direkt für Markierungen in eine organische Reaktionslösung überführt.^{27,28}

Tab. 2: Wichtige Kernreaktionen zur Produktion von Fluor-18 am Zyklotron.^{aus 24}

Kernreaktion	$^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$	$^{16}\text{O}(^3\text{He},\text{p})^{18}\text{F}$	$^{20}\text{Ne}(\text{d},\alpha)^{18}\text{F}$	$^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$
Target	H_2^{18}O ¹⁾	H_2O	$\text{Ne}/0,2\% \text{F}_2$ ²⁾	$[\text{O}_2]^{18}\text{O}$ ³⁾
Teilchenenergie [MeV]	$16 \rightarrow 0$	$36 \rightarrow 0$	$11 \rightarrow 0$	$10 \rightarrow 0$
Chem. Form des ^{18}F	$^{18}\text{F}^-_{\text{aq}}$	$^{18}\text{F}^-_{\text{aq}}$	$[\text{F}^{18}]\text{F}_2$	$[\text{F}^{18}]\text{F}_2$
Targetausbeute [MBq/ μAh]	$2,22 \cdot 10^3$	250	350-450	≈ 350
Molare Aktivität [GBq/mmol]	$4 \cdot 10^4$	$4 \cdot 10^4$	0,04-0,4	0,04-2

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

Die Darstellung des gasförmigen, elementaren $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ erfolgt über die $^{20}\text{Ne}(\text{d},\alpha)^{18}\text{F}$ Kernreaktion oder über die $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$ Reaktion.^{29,30} Eine Extraktion des gebildeten Fluor-18 ist nur durch Zusatz von F_2 -Träger durch Isotopenaustausch möglich, was die molare Aktivität der elektrophilen Spezies verringert.³¹

1.1.3 Chemische und kinetische Aspekte bei Markierungssynthesen mit trägerarmen Radionukliden

Der Einsatz toxischer, zentralwirksamer oder rezeptorbindender Radiopharmaka bedarf einer Applikation im Nanogramm-Bereich. Daher ist die Präsenz von Träger, d.h. von Beimengungen stabiler Isotope des verwendeten Radionuklids, die eine Verringerung der molaren Aktivität des Produktes zur Folge haben, unerwünscht. Dieses kann allerdings in manchen Fällen, z.B. bei 6- $[^{18}\text{F}]\text{Fluor-L-DOPA}$, toleriert werden, da es sich hierbei um einen Transporttracer zur Erfassung des präsynaptischen dopaminergen Systems und damit nicht um einen sättigbaren Prozess handelt. Die molare Aktivität ist daher ein eminent wichtiges Kriterium für die Qualität des synthetisierten Markierungsproduktes.

Die molare Aktivität A_S ist definiert als die auf die Masse m bezogene Aktivität A einer radioaktiv markierten Verbindung. Die in der Praxis relevante maximale molare Aktivität $A_{S,\text{max}}$ kann unter Verwendung der molaren Größen und der Definitionsgleichung der Radioaktivität nach folgender Formel errechnet werden³²:

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

N_A	Avogadro-Konstante ($6,02 \cdot 10^{23} \text{ mol}^{-1}$)
$A_{S,\text{max}}$	maximale molare Aktivität
$t_{1/2}$	Halbwertszeit

Die theoretische maximale molare Aktivität kann nur erreicht werden, wenn eine Verbindung ausschließlich aus Molekülen besteht, die das radioaktive Nuklid enthalten, und ist lediglich abhängig von der Halbwertszeit $t_{1/2}$ des entsprechenden Isotops. Für den Positronenstrahler Fluor-18 liegt diese bei $6,3 \cdot 10^{10} \text{ GBq/mol}$.

Man unterscheidet in der radiochemischen Praxis zwischen folgenden Fällen:

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

Eine völlig trägerfreie Markierung und damit der Idealfall ist in der Radiochemie nur mit Radioelementen (künstlich hergestellte Elemente) wie Astat und Technetium möglich. Bei Verwendung kurzlebiger Positronenstrahlern wie ^{18}F und ^{11}C ist unter Laborbedingungen eine Kontamination mit Spuren stabiler Isotope in Anbetracht deren natürlichen Häufigkeit nicht zu unterbinden. Durch Kontakt mit Chemikalien bzw. Reaktionsgefäßen sowie durch radioaktiven Zerfall des eingesetzten Nuklids wird in Abhängigkeit zur Halbwertszeit die molare Aktivität zusätzlich vermindert. In manchen Fällen ist der Zusatz von Träger aus experimentellen Gründen, z.B. bei der elektrophilen Markierung (vgl. Kapitel 1.2.1), aufgrund von technischen Erfordernissen bei der Nuklidproduktion nötig.

Aufgrund der kleinen Konzentrationen treten bei einer n.c.a. Synthese erhebliche Probleme auf, die sich stark von der makroskopischen Chemie unterscheiden können. Durch Adsorption an Gefäßwänden oder Nebenreaktionen mit Spuren von Verunreinigungen selbst hochreiner Lösungsmittels kann die radiochemische Ausbeute deutlich verringern werden. Des Weiteren können durch Radiolyse chemisch sehr ähnliche Nebenprodukte gebildet werden, die chromatographisch nur schwer abtrennbar sind (vgl. Kapitel 3.2.7). Wegen der nichtstöchiometrischen Mengenverhältnisse und der chemischen Ungleichgewichtsbedingungen kann der Reaktionsverlauf von n.c.a Synthesen erheblich vom makroskopischen Fall verschieden sein.⁶ Reaktionen in der makroskopischen Chemie folgen meist einer Kinetik höherer Ordnung, während Markierungsreaktionen fast immer nach einem Geschwindigkeitsgesetz pseudo-erster Ordnung verlaufen, da die Konzentration des trägerarmen Radionuklids R im Vergleich zur eingesetzten Vorläufermenge verschwindend gering ist. Bei Markierungsreaktionen einfacher bimolekulare Reaktionen des Typs $V + R \rightarrow P$ kann dabei die Konzentration des Vorläufers [V] während des Reaktionsverlaufes als konstant betrachtet werden, da die Radiokomponente R in 10^x -facher Konzentration vorliegt. Bei einer Anfangskonzentration des Radionuklids $[R_0]$ und einer Reaktionszeit t folgt die tatsächliche Produktkonzentration unter Einbezug der Zerfallskonstante λ folgender Beziehung:

$$[P] = [R_0] \cdot (1 - e^{-k't}) \cdot e^{-\lambda t} \quad \text{mit: } k' = k \cdot [V]$$

Die apparente Geschwindigkeitskonstante k' enthält dabei die Konzentration des Markierungsvorläufers $[V]$. Die zerfallskorrigierte radiochemische Produktausbeute folgt demnach mit steigender Reaktionszeit bzw. Eduktkonzentration einem exponentiellen Kurvenverlauf. Die unkorrigierte Ausbeute an radioaktivem Produkt durchläuft in Abhängigkeit von der Geschwindigkeitskonstante k' und der Zerfallskonstante λ des Radionuklids ein Maximum entsprechend einer Bateman-Funktion.

1.1.4 Grundlagen der Positronen-Emissions-Tomographie

Positronenstrahler sind instabile Kerne mit Neutronenmangel, welche sich durch Konversion eines Protons des Kerns in ein Neutron unter gleichzeitiger Emission eines Positrons (β^+) und eines Neutrinos (ν) stabilisieren.³² Durch Wechselwirkung des Positrons mit der umgebenden Materie verliert dieses seine anfänglich hohe kinetische Energie. Ein Zusammentreffen des thermalisierten Positrons mit seinem Antiteilchen - dem Elektron - führt zur Vernichtung beider Leptonen (Positron-Elektron-Annihilation). Da der Spin des Elektrons und der des Positrons in kondensierter Materie in der Regel antiparallel ausgerichtet ist, werden zwei γ -Quanten in entgegengesetzte Richtungen (180°) mit einer Energie von je 511 keV, die dem Energieäquivalent einer Elektronenmasse entspricht, ausgesandt (Vernichtungsstrahlung).³³ Dieses Phänomen der Positron-Elektron-Annihilation bildet die Grundlage der Positronen-Emissions-Tomographie (Abb. 1.1.2)

Die harte γ -Strahlung von 511 keV durchdringt das Körpergewebe und kann extern mit Hilfe zweier in Koinzidenz geschalteter Detektoren erfasst werden. Ein moderner PET-Scanner besteht aus mehreren Detektorringssystemen, die schichtweise um die Strahlenquelle angeordnet sind. Als Detektorkristalle werden dabei in allen kommerziell erhältlichen PET-Geräten entweder Bismutgermanat (BGO) oder Lutetiumoxyorthosilikat (LSO) verwendet.³⁴ Aus der zeitlichen Erfassung in einem Bereich von ns und der räumlichen Verteilung dieser in Koinzidenz registrierten Zerfallsereignisse wird auf die Lokalisierung des Radionuklids im Körperinneren geschlossen und eine zeitliche Serie von Schnittbildern errechnet. Der Ort des Zerfalls befindet sich dabei direkt auf einer Linie zwischen den beiden Detektoren, in denen zwei Vernichtungsquanten registriert werden. Man nennt diese Linie auch line of response

(LOR). Singles, Zufallskoinzidenzen oder gestreute Koinzidenzen gehören zu den unerwünschten Ereignissen, welche aber mittels geeigneter Software aus dem Datenpool weitgehend korrigiert werden können. Eine dreidimensionale Darstellung von Gewebe und Organen ist mittels moderner PET-Scanner mit einer Auflösung von 3-5 mm möglich,³⁵ bei speziellen Tier-PET-Geräten mit ca. 2 mm.³⁶

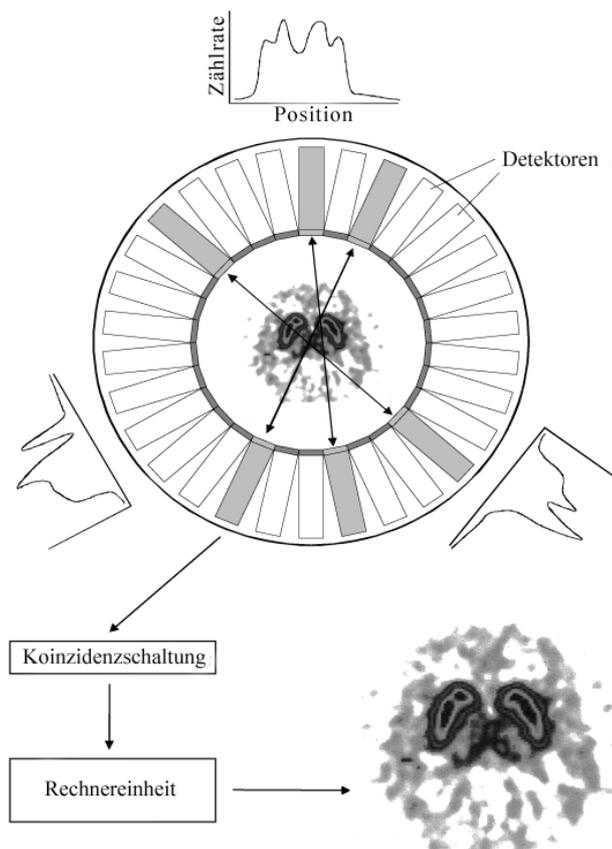


Abb. 1.1.2: Schematische Darstellung des PET-Meßprinzips^{aus 37}

Jeder PET-Scanner verfügt zusätzlich über eine Vorrichtung zur Transmissionsmessung. Dabei wird der Patient von einer oder mehreren vor dem Detektorring umlaufenden Strahlenquelle durchstrahlt und die Schwächung der Strahlung entlang der LOR durch den Patienten ermittelt. Unter Berücksichtigung dieser Schwächung, lässt sich mit PET-Messungen eine absolute Quantifizierung herbeiführen und somit für jedes Volumenelement im Patienten die dort vorhandene Aktivitätskonzentration (Bq/ml) ermitteln.³⁸ Physiologische und pharmakologische Prozesse können in Kombination mit bio-mathematischen Modellen in dynamischen Studien quantitativ untersucht werden.³⁹ Durch Verwendung geeigneter Radiotracer und angepassten

bio-mathematischen Modellen können daher mittels PET zahlreiche physiologische Parameter wie Perfusionsraten, Enzymkonzentrationen, Substratstoffwechsel, Rezeptorbesetzungen und -dichten sowie die Biochemie von Neurotransmittern aufgrund der Pharmakokinetiken in vivo erfasst werden.

1.2 Methoden zur Einführung von Fluor-18 in Aromaten

Die Einführung von Fluor-18 in ein organisches Molekül ist auf verschiedenen Wegen möglich. Bis heute haben sich vier Methoden etabliert, deren Vor- und Nachteile im Folgenden näher beschrieben werden sollen. Man unterscheidet dabei die:

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

1.2.1 Direkte elektrophile Substitution

Zur elektrophilen Fluorierung elektronenreicher Reaktanden kommen der primäre Markierungsvorläufer $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ sowie daraus gebildete, etwas weniger reaktive, sekundäre Markierungsvorläufer wie Acetylhypofluorit $[^{18}\text{F}]\text{CH}_3\text{COOF}$ oder Xenondifluorid $[^{18}\text{F}]\text{XeF}_2$ zum Einsatz. Bedingt durch den Zusatz von elementarem Fluor als Träger bei der Produktion von $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ können bei dieser Art der Markierung nur stark geträgerte Radiopharmaka mit theoretisch maximalen radiochemischen Ausbeuten von 50 % erhalten werden. Diese Technik kann nur dann zum Einsatz kommen, wenn hohe molare Aktivitäten nicht notwendig sind. Beispiele dafür sind u.a. Stoffwechselsubstrate zur Untersuchung metabolischer Vorgänge (^{18}F -markierte Zucker, Aminosäuren und Fettsäuren).

Bedingt durch die hohen Reaktivität und Oxidationskraft der ^{18}F -Fluorierungsreagenzien sind elektrophile Fluorierungsreaktionen im Allgemeinen wenig regioselektiv und führen zu Isomergemischen, Mehrfachfluorierungen sowie exothermen radikalischen Nebenreaktionen. Die Reaktivität von $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ kann durch eine Arbeitsweise bei tiefen Temperaturen und durch Verdünnung mit einem Inertgas, meist Neon, sowie in stark sauren Medien vermindert werden. Auch die verwendeten Lösungsmittel müssen gegenüber elementarem Fluor inert sein. Es kommen dafür Fluorwasserstoff, Freon, Tetrachlorkohlenstoff und insbesondere

Trifluoressigsäure zum Einsatz.⁶ Die ^{18}F -für-H Substitution bietet den Vorteil z.B. ungeschützte Aminosäuren wie L-Phenylalanin, L-Tyrosin und L-DOPA direkt in die ^{18}F -markierten Analoga umzuwandeln. Das Isomerenverhältnis kann dabei durch die Variation des Lösungsmittels etwas beeinflusst werden.⁴⁰

Eine Erhöhung der Regioselektivität aromatischer elektrophiler ^{18}F -Fluorierungen wird durch dirigierenden Einflüsse von Erstsubstituenten sowie durch Demetallierungsreaktionen erzielt (Abb. 1.2.1).⁴¹

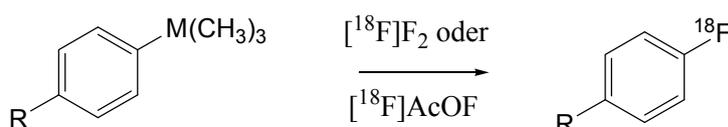


Abb. 1.2.1: Elektrophile Fluorierung am Aromaten über Demetallierung⁶

Demetallierungsreaktionen werden mit [^{18}F]F₂ und der daraus dargestellten weniger reaktiven Spezies [^{18}F]CH₃COOF bei nicht zu tiefen Temperaturen durchgeführt. Organosilicium-, Organogermanium- und Organozinnverbindungen sind für die Demetallierungsreaktionen geeignet, wobei die Substituierbarkeit der Abgangsgruppen in der Reihe M = Si, Ge, Sn zunimmt. Auch Organoquecksilberverbindungen bieten eine Möglichkeit zur Einführung von Fluor-18, welche z.B. schon bei der Synthese von 6-[^{18}F]Fluor-L-DOPA eingesetzt wurde.^{42,43} (vgl. Kapitel 1.3.3.1) Zur Unterstützung der regiospezifischen Substitution an komplexen Molekülen müssen alle gegenüber dem Fluorierungsreagenz reaktiven funktionellen Gruppen geschützt werden. Die Abspaltung dieser Schutzgruppen stellt einen zusätzlichen Aktivschritt dar, der die Produktaktivität stark vermindern kann. In stark aktivierten aromatischen Systemen ist der Vorteil der Demetallierung gegenüber der ^{18}F -für-H Substitution nur sehr gering, sodass der Aufwand der Isomerentrennung in beiden Verfahren gegeneinander abzuwägen ist.

Die begrenzt erzielbare Produktaktivität bedingt durch die limitierte Nuklidproduktion und die geringe molare Aktivität von 370-3700 GBq/mol, die mit den bekannten Fluorierungsreagenzien erreichbar ist, beschränken die elektrophile Fluorierung in der Routineproduktion von Radiopharmaka stark.

1.2.2 Direkte nukleophile Fluorierung

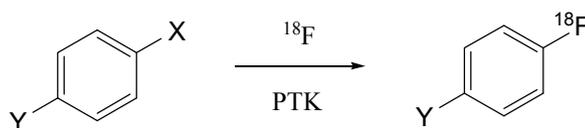
Die nukleophile Substitution mit [^{18}F]Fluorid, bei der theoretische radiochemische Ausbeuten von 100 % erzielt werden können, bietet in Hinsicht auf die Durchführung den Vorteil, dass keine extrem reaktive gasförmige Fluorspezies eingesetzt werden muss. Daher ist es auf diesem Wege möglich, trägerarme Produkte mit hohen spezifischen Aktivitäten darzustellen. Die geringe Nukleophilie des Fluoridions spielt neben der Art des eingesetzten Markierungsvorläufers und der zu substituierenden Abgangsgruppe eine entscheidende Rolle. Die hohe Ladungsdichte des kleinen Fluoridions führt in Gegenwart einer wässriger Lösung zur Ausbildung einer starken Hydrathülle, in Anwesenheit von Metallkationen zu Komplexen und mit Protonen zur Bildung von [^{18}F]HF. Daher können nur Verbindungen ohne acide Wasserstoffatome und dipolare aprotische Lösungsmittel, wie N,N-Dimethylformamid (DMF), Dimethoxysulfid (DMSO), Acetonitril oder N,N-Dimethylacetamid verwendet werden.

Zur Anionenaktivierung eignen sich vor allem Phasentransferkatalysatoren, wie Tetraalkylammoniumhydroxyd⁴⁴, andere Oniumsalze und Aminopolyether^{45,46} (insbesondere Kryptofix[®] 2.2.2) in Verbindung mit Kaliumcarbonat als basische Matrix. In der Praxis wird die wässrige [^{18}F]Fluorid-Lösung mit festem oder in Lösung befindlichem Phasentransferkatalysator in Gegenwart von Acetonitril getrocknet. Der Aminopolyether bietet aufgrund seiner dreidimensionalen Komplexierung des Kaliumions den Vorteil, die Löslichkeit von anorganischen Fluoriden in dipolar aprotischen Lösungsmitteln zu erhöhen. Damit wird der Anteil der wenig solvatisierten und damit hoch reaktiven Fluoridionen erhöht und die Reaktion somit beschleunigt.⁶ Wandadsorptionen können aufgrund der Löslichkeit des Komplexes im verwendeten aprotischen Lösungsmittel vernachlässigt werden. In Gegenwart des basischen, nichtisotopen Trägers Carbonat, welches nicht als Nukleophil mit dem n.c.a. [^{18}F]Fluorid konkurriert, kann das eventuell gebildete [^{18}F]HF rezykliert und als [^{18}F]Fluorid erneut zur Reaktion gebracht werden.

Die aliphatische nukleophile Substitution mit [^{18}F]Fluorid verläuft in der Regel nach einem $\text{S}_{\text{N}}2$ -Mechanismus. Als Abgangsgruppe für den nukleophilen Austausch werden, wie in der organischen Chemie üblich, schwere Halogene (Brom und Iod), Sulfonsäureester primärer oder sekundärer Alkohole (Mesylat, Tosylat, Triflat) sowie Sulfamate und cyclische Schwefelsäureester eingesetzt.⁴⁷ Ausgehend von einem acetylierten Mannosevorläufer wird z.B. mittels Substitution von Triflat durch [^{18}F]Fluorid und Walden-Umkehr die Darstellung von 2-[^{18}F]Fluor-2-deoxy-D-glucose (2-FDG) erzielt.⁴⁸ In aprotischen Lösungsmitteln oder in der

Schmelze findet allerdings wegen der hohen Basizität des [^{18}F]Fluorids leicht eine konkurrierende Eliminierungsreaktion unter Bildung von [^{18}F]HF statt.⁶

Eine sehr große Bedeutung bei der Synthese von trägerarmen ^{18}F -fluorierten Radiopharmaka besitzt die nukleophile aromatische Substitution. (Abb. 1.2.2). Aktivierende Substituenten Y in ortho- oder para-Position zur Abgangsgruppe X, welche die Elektronendichte im Kern verringern, sind dabei essentiell notwendig.



X = Halogen, NO_2 , $\text{N}(\text{CH}_3)_3^+\text{CF}_3\text{SO}_3^-$

Y = NO_2 , CN, CHO, RCO, COOR

PTK = $[\text{K} \cdot 2.2.2.]_2\text{CO}_3$, $[\text{K} \cdot 2.2.2.]_2\text{CO}_3/\text{C}_2\text{O}_4$, R_4NHCO_3

Abb. 1.2.2: Nukleophile Substitution mit n.c.a. [^{18}F]Fluorid an aktivierten Aromaten

Die radiochemischen Ausbeuten der ^{18}F -Fluorierung einfacher aktivierter aromatischer Modellverbindungen liegen meist über 70 %.⁴⁰ Bei komplexen Molekülen kann die hohe Reaktionstemperatur und die basischen Bedingungen der Tetraalkylammonium- und Kryptofix-Kaliumcarbonat-Systeme zu einer Zersetzung der Markierungsvorläufer und damit zur Verminderung der radiochemischen Ausbeute führen. In manchen Fällen ist der Einsatz von Oxalat oder Hydrogencarbonat als weniger basische Matrix vorteilhaft.⁴⁹

Als Abgangsgruppen eignen sich vor allem Halogene (insbesondere Fluor und Brom) sowie die Nitrogruppe⁵⁰ und die Trimethylammoniumgruppe, welche die besten radiochemischen Ausbeuten mit Triflat als Gegenion liefert.⁵¹ Bei letzteren können teilweise bessere radiochemische Ausbeuten im Vergleich zu den neutralen Nitro- und Fluor-Abgangsgruppen erzielt werden. Jedoch wird die radiochemische Ausbeute durch den Verlust von Fluor-18 aus dem Reaktionsgemisch aufgrund der in Konkurrenz auftretenden Bildung von n.c.a. [^{18}F]Methylfluorid stark verringert.⁵² Die radiochemische Ausbeute bei einer ^{18}F -für-Halogen Substitution nimmt von Fluor nach Iod ab.⁴⁰ Der Einsatz von Fluor als Abgangsgruppe führt jedoch ausschließlich zu geträgerten Radiopharmaka, welche den Einsatz nur auf solche Fälle beschränkt, in denen keine hohen molaren Aktivitäten erforderlich sind.

Als aktivierende Substituenten haben sich aufgrund ihrer -M-Effekte besonders die Nitro-, Cyano- und Carbonylgruppe bewährt. Dabei besteht ein direkter Zusammenhang zwischen der Hammettkonstante des paraständigen Substituenten und der erzielbaren radiochemischen Ausbeute.⁶

Eine neue innovative Möglichkeit der direkten nukleophilen ^{18}F -Fluorierung desaktivierter Aromaten verläuft über asymmetrisch substituierte Diaryliodoniumsalzen mit radiochemischen Ausbeuten von bis zu 80 %.⁴⁰

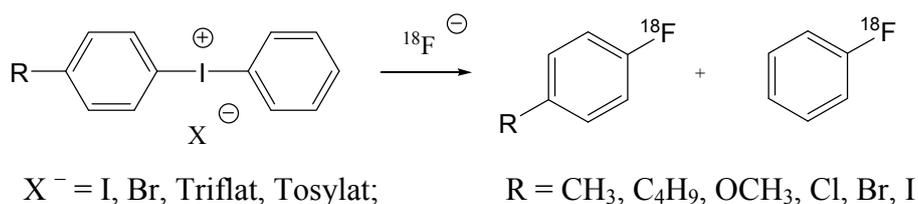


Abb. 1.2.3: Nukleophile Fluorierung von Diaryliodoniumsalzen

Auf diesem Wege werden in der Regel zwei ^{18}F -markierte Produkte erhalten, deren Verhältnis stark von der Art der Substituenten abhängig ist. Der Angriff des nukleophilen ^{18}F -Fluorid erfolgt dabei bevorzugt an der weniger elektronenreichen Arylgruppe. Substituenten mit geringen elektronischen oder desaktivierenden Einfluss, wie Halogene oder die Methylgruppe begünstigen daher die Bildung von substituierten ^{18}F -Fluorarenen. Elektronenschiebende Substituenten wie die Methoxygruppe führen fast ausschließlich zur Bildung von ^{18}F -Fluorbenzol (Abb. 1.2.3.).^{53,54}

Eine weitere Möglichkeit der ^{18}F -Fluorierung desaktivierter Aromaten ist eine zweistufige Synthese. Dafür wird zunächst ein aktivierter Aromat direkt nukleophil fluoriert und die aktivierende Gruppe nach der Markierung entfernt bzw. derivatisiert. Carbonylgruppen z.B. lassen sich unter milden Bedingungen mit Hilfe des Wilkinson-Katalysators entfernen.⁵⁵⁻⁵⁷ Das ^{18}F -fluorierte Benzaldehyd-Derivat ermöglicht u.a. auch die Darstellung unterschiedlich substituierter ^{18}F -Fluorbenzylbromide und -iodide, welche z.B. als sekundäre Markierungsvorläufer für die mehrstufige Aufbausynthese von ^{18}F -Fluor-L-DOPA eingesetzt werden (vgl. Kapitel 1.3.3.2). Eine weitere Variante dieses zweistufigen Synthesekonzeptes ist die ^{18}F -Markierung carbonyl-aktivierter Verbindungen mit anschließender Baeyer-Villiger-Oxidation zum Phenol.⁵⁸

In der präparativen Chemie stellt die sogenannte Balz-Schiemann-Reaktion, als Dediazonierungsreaktion, die bevorzugte Methode zur Einführung von Fluor in aromatische

Verbindungen dar, wobei das Fluor regionsspezifisch in das Molekül eingebaut wird.⁵⁹ Dieser Reaktionstyp liefert jedoch nur geringe radiochemische Ausbeuten und molare Aktivitäten. Dieses liegt zum Einen an der Verwendung von Tetrafluorborat als Gegenion zum Diazonium, wodurch die maximale theoretische radiochemische Ausbeuten auf 25 % begrenzt ist und zum Anderen an dem für Markierungsreaktionen ungünstigen S_N1-Reaktionsmechanismus. Nebenreaktionen der kationischen Spezies und die geringen Stoßwahrscheinlichkeiten mit trägerarmem [¹⁸F]Fluorid vermindern die radiochemischen Ausbeuten zusätzlich.

Ein anderer Weg ist die Diazospaltung von stabileren Triazenen, welche durch die Reaktion von Diazoniumverbindungen mit sekundären Aminen in Gegenwart einer Base gebildet werden. Hierbei ist es möglich, ohne Trägerzusatz und regioselektiv zu fluorieren.⁶⁰ Die radiochemischen Ausbeuten dieser Fluorierungsmethode sind allerdings nur sehr gering. In der modernen Markierungschemie spielen beide Syntheseverfahren aufgrund der oben beschriebenen Probleme keine Rolle mehr.

1.2.3 Fluorierung über prosthetische Gruppen

Wegen Instabilität oder mangelnder Aktivierung der Edukte unter den genannten Markierungsbedingungen ist eine direkte ¹⁸F-Fluorierung oft nicht möglich. Aus diesem Grund werden oft kleine sekundäre Vorläufer zunächst ¹⁸F-markiert und anschließend unter milden Bedingungen an das Zielmolekül gekoppelt. Für diese Art von Markierungen kommen die ¹⁸F-Fluoralkylierung⁶¹, die ¹⁸F-Fluorarylierung⁴⁰, die ¹⁸F-Fluoracylierung^{62,63} sowie die ¹⁸F-Fluoramidierung⁶⁴ in Betracht.

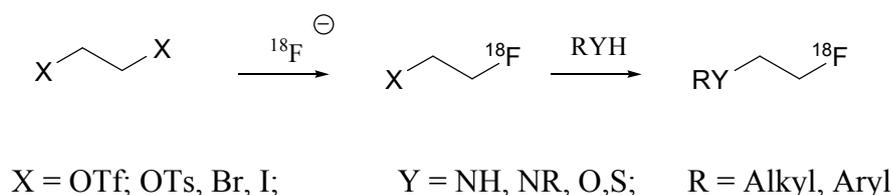


Abb. 1.2.4: ¹⁸F-Fluoralkylierung H-acider Verbindungen

Bei ¹⁸F-Fluoralkylierungen werden bifunktionelle Alkane wie z.B. 1-[¹⁸F]Fluor-2-tosyloxyethan mit H-aciden Verbindungen, die Amino-, Hydroxy- oder Thiolgruppen enthalten, gekoppelt. Einsatzgebiete der ¹⁸F-Fluoralkylierungen sind z.B. die Darstellung der aromatischen Aminosäuren O-(2-[¹⁸F]Fluorethyl)-L-tyrosin⁶⁵ und O-[¹⁸F]Fluormethyl-L-tyrosin⁶⁶.

Die ^{18}F -Fluorarylierungen stellt ebenfalls eine milde Methode zur Einführung von Fluor-18 in komplexe Moleküle dar. Dazu werden vorrangig 1- ^{18}F -Fluor-4-haloaren Derivate eingesetzt, welche z.B. durch die Reaktion von Diaryliodoniumsalzen mit ^{18}F -Fluorid darstellbar sind (vgl. Kapitel 1.2.2).⁴⁰ Eine weitere Möglichkeit zu deren Darstellung ist die direkte nukleophile Substitution der Trimethylammoniumgruppe mit ^{18}F -Fluorid.^{67,68} Dabei können, wegen der schwachen Aktivierung der Aromaten durch Halogene nur radiochemischen Ausbeuten von 12 % erzielt werden (vgl. Kapitel 1.2.2). Ausgehend von diesen 1- ^{18}F -Fluor-4-haloaren-derivaten können 1- ^{18}F -Fluorphenyllithium-Verbindungen dargestellt werden, welche eine Möglichkeit zur ^{18}F -Fluorarylierungen geeigneter Verbindungen bieten.⁶⁹ Des Weiteren sind direkte Pd-katalysierte Kopplungsreaktionen mit Zinn-Derivaten mit radiochemischen Ausbeuten von mehr als 80 % möglich.⁴⁰ Auf diesem Wege ist z.B. ^{18}F RP 62203 als Antagonist des 5-HT_{2A}-Rezeptors mit radiochemischen Ausbeuten von 12 % darstellbar.⁴⁰

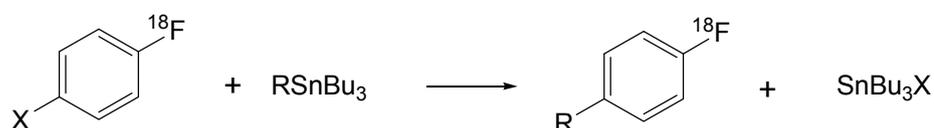


Abb. 1.2.5: ^{18}F -Fluorarylierung ^{nach 40}

^{18}F -Acylierungen und ^{18}F -Amidierungen eignen sich vor allem für Markierungsreaktionen in protischen Lösungsmitteln. Sie finden daher vor allem Einsatz bei der Markierung von Peptiden und Proteinen.

Als prosthetische Gruppen können dabei eine Vielzahl von ^{18}F -markierten Aktivestern eingesetzt werden.⁶⁶ Diese können an nukleophile Gruppen wie Amino-, Amido-, Thiol- oder Alkoholfunktionen gekoppelt werden.

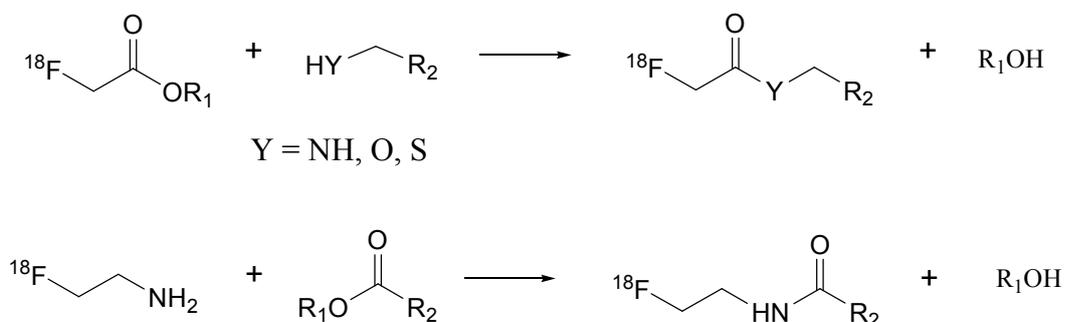


Abb. 1.2.6: ^{18}F -Fluoracylierung und ^{18}F -Fluoramidierung

1.2.4 Elektrochemische Fluorierung

Bei elektronenreichen aromatischen Kernen ist ein nukleophiler Angriff des Fluoridions je nach Substituent erschwert bzw. unmöglich. Die elektrochemische Fluorierung folgt dem $EC_N EC_B$ -Mechanismus, bei dem der Aromat zunächst zur Elektrode diffundiert. Dort wird er zuerst adsorbiert und dann oxidiert. Das positive Radikalion wird von der Anode abgestoßen, von einem Fluoridion angegriffen und durch eine zweite Oxidation an der Anode zum Carbeniumion umgewandelt. Nach Verlassen der Elektrode wird ein Proton abgespalten, was in der markierten Verbindung resultiert.⁷¹ Damit ergibt sich die stöchiometrisch gleiche ungünstige Situation wie bei den Dediazotierungsreaktionen mit n.c.a. [^{18}F]Fluorid. So konnten zum Beispiel bei Phenylalanin-Derivaten nur geringe radiochemische Ausbeuten von etwa 6 % an [^{18}F]Fluorphenylalanin erzielt werden.⁷²

1.3 Aminosäure Derivate in der Positronen-Emissions-Tomographie

Bei vielen Stoffwechselprozessen des Körpers spielen Aminosäuren eine entscheidende Rolle. Daher stellen Fluoraminosäuren bei der Radiopharmakaentwicklung eine interessante Substanzklasse dar. In den letzten drei Jahrzehnten wurden bereits zahlreiche Fluoraminosäuren synthetisiert und deren biologische Aktivität bzw. Veränderungen im metabolischen Verhalten untersucht.

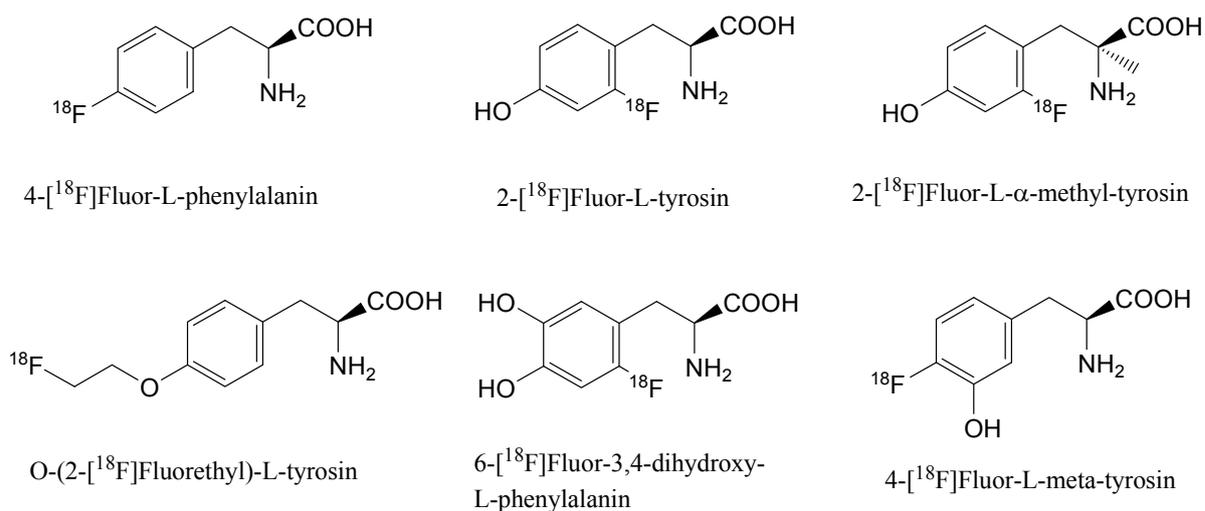


Abb. 1.3.1: Beispiele ^{18}F -markierter Aminosäuren, die für eine Anwendung in PET-Studien entwickelt wurden

Da es sich bei Fluoraminosäuren um nicht-natürliche Analoga handelt, können sich deren Eigenschaften stark von denen der natürlichen Aminosäuren unterscheiden. Beispielsweise ist durch den Vergleich der Autoradiogramme von Hirnschnitten mongolischer Wüstenspringmäuse, denen 2-[¹⁸F]Fluorphenylalanin und [³H]Phenylalanin injiziert wurde, eine Aktivitätsverteilung der beiden Aminosäuren in verschiedenen Hirnregionen gezeigt worden.⁷³ Ein weiteres Beispiel für die veränderten physiologischen Eigenschaften von Fluoraminosäuren stellt [¹⁸F]Fluor-L-DOPA dar. In Abhängigkeit des Substitutionsmusters der drei Isomeren (2-,5- und 6-substituiert) konnte ein deutlicher Unterschied in der Aufnahme und der metabolischen Stabilität festgestellt werden.⁷⁴

In der nuklearmedizinischen Diagnostik können mittels PET und ¹⁸F-markierten Aminosäuren Stoffwechselprozesse, wie die regionale Erfassung der Proteinsynthese, der Aminosäuretransport oder die Bildung von Neurotransmittern im Gehirn, in vivo erfasst werden.^{75,76} Die Hauptanwendungsgebiete der [¹⁸F]-Fluoraminosäuren konzentrieren sich auf diagnostische Anwendungen der Onkologie und Neurologie. Bei den meisten ¹⁸F-markierten Fluoraminosäuren (Abb. 1.3.1) handelt es sich um Derivate der α -Amino- β -phenylpropionsäure, welche alle durch denselben, für große ungeladene Aminosäuren spezifischen Aminosäuretransporter (LN-Transporter) über die Blut-Hirn-Schranke in das Gehirn gelangen.⁷⁵

1.3.1 Aminosäure-Derivate in der Tumordiagnostik

Der am häufigsten verwendete Tumortracer ist die 2-[¹⁸F]Fluor-2-deoxyglucose (2-FDG). Jedoch ist wegen des relativ hohen Glucoseumsatzes im Gehirn die Aufnahme von 2-FDG schon in gesundem Hirngewebe so stark, dass Tumore oft schlecht oder nur mit Unterstützung anderer Verfahren erkannt werden können.⁷⁷ Eine Verbesserung des Tumor-zu-Untergrund Verhältnisses gelingt hingegen bei Verwendung von Radiotracern der Aminosäureaufnahme, die im gesunden Hirngewebe aufgrund der relativ niedrigen Proteinsyntheserate um Größenordnungen kleiner ist als der Glukoseumsatz.⁶⁵ Hirntumore wurden bisher vorrangig mit ¹¹C-markierten Aminosäuren, hauptsächlich [¹¹C]-L-Methionin (MET) hinsichtlich ihrer Ausdehnung und Malignität untersucht.^{76,78,79} Durch Vergleichsstudien zwischen CT, MR und PET konnte mittels MET gezeigt werden, dass die Untersuchung der Aminosäureanreicherung ein zuverlässiges Verfahren zur Diagnose von Gliomen und zur Differenzierung zwischen niedriggradigen Hirntumoren und nicht neoplastischen Läsionen ist.⁸⁰ Zahlreiche Studien mit den PET-Tracern [¹¹C]-L-Methionin⁸¹⁻⁸³, [¹¹C]-L-Tyrosin⁸⁴, 2-[¹⁸F]Fluor-L-tyrosin⁸⁵ sowie 3-[¹²³I]- α -Methyl-tyrosin für SPECT⁸⁶ widerlegen die Annahme, dass eine gesteigerte

Aufnahme von Aminosäuren in Hirntumoren durch eine vermehrte Proteinsynthese bedingt ist. Vielmehr ist der Aminosäuretransport großer neutraler Aminosäuren in Hirntumoren von dominierender Bedeutung. Obwohl die Ursache dafür nicht geklärt ist, stellte sich für den klinischen Einsatz einer markierten Aminosäure als Diagnostikum heraus, dass die Gewebeaufnahme und nicht die Proteininkorporation den relevanten diagnostischen Indikator darstellt.

Eine Quantifizierung des Aminosäuretransports im Gehirn zur Untersuchung und Diagnose von zerebralen Gliomen wird mittels L-2-[¹⁸F]Fluorphenylalanin durchgeführt und stellt daher möglicherweise eine Alternative zu [¹¹C]-L-Methionin dar.⁸⁷ Die rasche Aufnahme beider Aminosäuren in das Tumorgewebe in einem Zeitraum von 30 Minuten nach Injektion und der Verbleib während der Messung ist dabei vergleichbar.⁸⁸ Ein Tracer zur Untersuchung der Proteinsyntheserate ist das 2-[¹⁸F]Fluor-L-tyrosin.^{85,89} In Tierexperimenten konnte gezeigt werden, dass 60 Minuten nach Injektion etwa 84 % der Radioaktivität im Hirn proteingebunden war.^{88,89} Explizit zeigten kinetische Studien an Patienten, dass die gesteigerte Aufnahme von 2-[¹⁸F]Fluor-L-tyrosin in das Tumorgewebe nicht aus der vermehrten Proteinsynthese, sondern aus dem verstärkten Aminosäuretransport resultiert.⁸⁹ Die ¹⁸F-fluoralkylierten aromatischen Aminosäuren O-(2-[¹⁸F]Fluorethyl)-L-tyrosin^{90,91,92} und O-(2-[¹⁸F]Fluormethyl)-L-tyrosin^{93,94}, welche nicht in die Proteinsynthese eingehen, reichern sich in ausreichendem Maße im Tumorgewebe an. In Tierexperimenten wurden unterschiedliche Anreicherungen der D- und L-Enantiomere ermittelt, was auf einen stereospezifischen Transport durch die Blut-Hirn-Schranke für das L-Isomere schließen lässt. In neueren Studien konnte auch die Eignung von α -methylierten Aminosäuren, wie L-3-[¹⁸F]Fluor- α -methyl-tyrosin und von seinem 2-¹⁸F-fluorierten Isomeren für die Tumordiagnostik gezeigt werden.^{95,96} Die Aufnahme der beiden α -Methyl-Aminosäuren spiegelt dabei die Malignität des Hirntumors wider.⁸⁸

In jüngster Vergangenheit wurde der mögliche Einsatz von 6-[¹⁸F]Fluor-L-DOPA für onkologische Untersuchungen vorgeschlagen. Anders als bei der Untersuchung des intrazerebralen dopaminergen Systems, welches das derzeitige Hauptanwendungsgebiet von 6-[¹⁸F]Fluor-L-DOPA ist, werden die onkologischen PET Studien 10 - 30 min nach Injektion durchgeführt. In diesem Zeitraum wird die maximale Aufnahme des Tracers im Tumor und somit ein gutes Tumor-zu-Nichttumor Verhältnis nachgewiesen.⁹⁷ Vergleichstudien mit 2-FDG belegen, dass zwar eine etwas geringere Aufnahme des Tracers in den Tumor zu verzeichnen ist, allerdings wegen der erhöhten Sensitivität und Spezifität der Tumor von nekrosem Gewebe unterschieden werden kann.⁹⁸ Ein Vergleich mit MET zeigte in PET-Studien eine gleichwertige Aufnahme der

beiden Aminosäuren in Gliomen und ähnliche Verhältnisse zwischen Tumor- und Nichttumor-Gewebe.⁹⁹ Auch der Metabolit 3-O-Methyl-6-[¹⁸F]Fluor-L-DOPA für eignet sich für die Tumordiagnostik. Allerdings ist eine Unterscheidung von high- und low-grade Tumoren nicht möglich.¹⁰⁰

1.3.2 6-[¹⁸F]Fluor-L-DOPA und 6-[¹⁸F]Fluor-L-m-tyrosin in der zerebralen Funktionsdiagnostik

L-DOPA wurde erstmals 1913 von Torqui aus Saubohnen (*vicia faba*) isoliert und dessen Struktur im selben Jahr durch Guggenheim aufgeklärt. In vivo wird der Neurotransmitter Dopamin insbesondere im Hirnareal der Substantia Nigra über die Metabolisierung von L-Tyrosin synthetisiert. Dieses wird durch Hydroxylierung unter Bildung von 3,4-Dihydroxy-L-phenylalanin (L-DOPA) und anschließende Decarboxylierung zum Neurotransmitter Dopamin umgewandelt und in neuronalen Vesikeln im präsynaptischen Nervenendigungen gespeichert.^{98,101} Durch ein ankommendes elektrisches Aktionspotential wird der Neurotransmitter in den synaptischen Spalt freigesetzt und bindet an den Dopamin-Rezeptoren der postsynaptischen Nervenzelle. Über diesen Mechanismus können Informationen von einer Nervenzelle zur anderen über die Synapse weitergegeben werden.

Zur Untersuchung des intrazerebralen dopaminergen Systems, welches eine entscheidende Rolle bei der Regulierung von Gemütszuständen und Bewegungen spielt, werden unter anderem 6-[¹⁸F]Fluor-L-DOPA und 6-[¹⁸F]Fluor-L-m-tyrosin eingesetzt.¹⁰¹ Dopamin selbst kann die Blut-Hirn-Schranke jedoch nicht überwinden, sodass ¹⁸F-markiertes Dopamin nach intravenöser Applikation die Gehirnzellen nicht erreicht. Die metabolischen Vorläufer L-Tyrosin und L-DOPA werden im Gegensatz dazu über den LN-Transporter über die Blut-Hirn-Schranke in das Gehirn aufgenommen.¹⁰² Da L-Tyrosin vorrangig in Proteine eingebaut wird, ist ein ¹⁸F-markiertes L-Tyrosin-Analogon für die Untersuchung des dopaminergen Systems wenig attraktiv.¹⁰³ 6-[¹⁸F]Fluor-L-DOPA als Vorläufer für das ¹⁸F-markierte Dopamin-Analogon hat sich aus diesem Grund zur Erfassung des zerebralen Dopamingehaltes etabliert, wobei sich dessen Einsatz größtenteils auf die Untersuchung von Patienten mit Morbus Parkinson konzentriert, aber auch die Entstehung von Entzugserscheinungen kann bestimmt werden.¹⁰⁴ 6-[¹⁸F]Fluor-L-m-tyrosin eignet sich ebenfalls zur Erfassung dopaminergischer Funktionen und stellt eine metabolisch stabilere Alternative zu 6-[¹⁸F]Fluor-L-DOPA dar.¹⁰⁵

6-[¹⁸F]Fluor-L-DOPA ist wegen seines metabolischen Verhaltens, insbesondere wegen seiner geringer ausgeprägten Affinität zu COMT (Catecholamin-O-methyltransferase), für diese

Untersuchungen im Vergleich zu 2- und 5-¹⁸F]Fluor-L-DOPA besser geeignet. Des weiteren zeigt 6-¹⁸F]Fluor-L-DOPA nach L-DOPA die höchste Affinität zu AAAD (Aromatische-Aminosäure-Decarboxylase), einem Decarboxylierungsenzym zur metabolischen Darstellung von Dopamin.¹⁰¹

6-¹⁸F]Fluor-L-DOPA unterliegt im Organismus einer starken Metabolisierung im Blut und Hirngewebe, die bereits in zahlreichen Studien untersucht wurde.¹⁰⁵⁻¹⁰⁸ Der Metabolismus ist in Abb. 1.3.2 schematisch dargestellt.

6-¹⁸F]Fluor-L-DOPA passiert, wie erwähnt, die Blut-Hirn-Schranke, reichert sich hauptsächlich im Striatum an und wird dort unverzüglich durch die AAAD zu 6-¹⁸F]Fluordopamin (6-FDA) decarboxyliert. Der größte Teil des 6-FDA wird in den neuronalen Dopamin-Vesikeln gespeichert. Nur ein geringer Teil wird durch die Monoaminoxidase (MAO) und COMT zur 3,4-Dihydroxy-6-¹⁸F]fluorphenylelessigsäure (6-FDOPAC) und 6-¹⁸F]Fluorhomovanilinsäure (6-F-HVA) umgewandelt. Durch direkte Einwirkung von COMT auf 6-¹⁸F]Fluor-L-DOPA wird 6-¹⁸F]Fluor-3-O-methyl-L-DOPA (6-F-O-MDOPA) gebildet, welches ebenfalls die Blut-Hirn-Schranke überwinden kann.

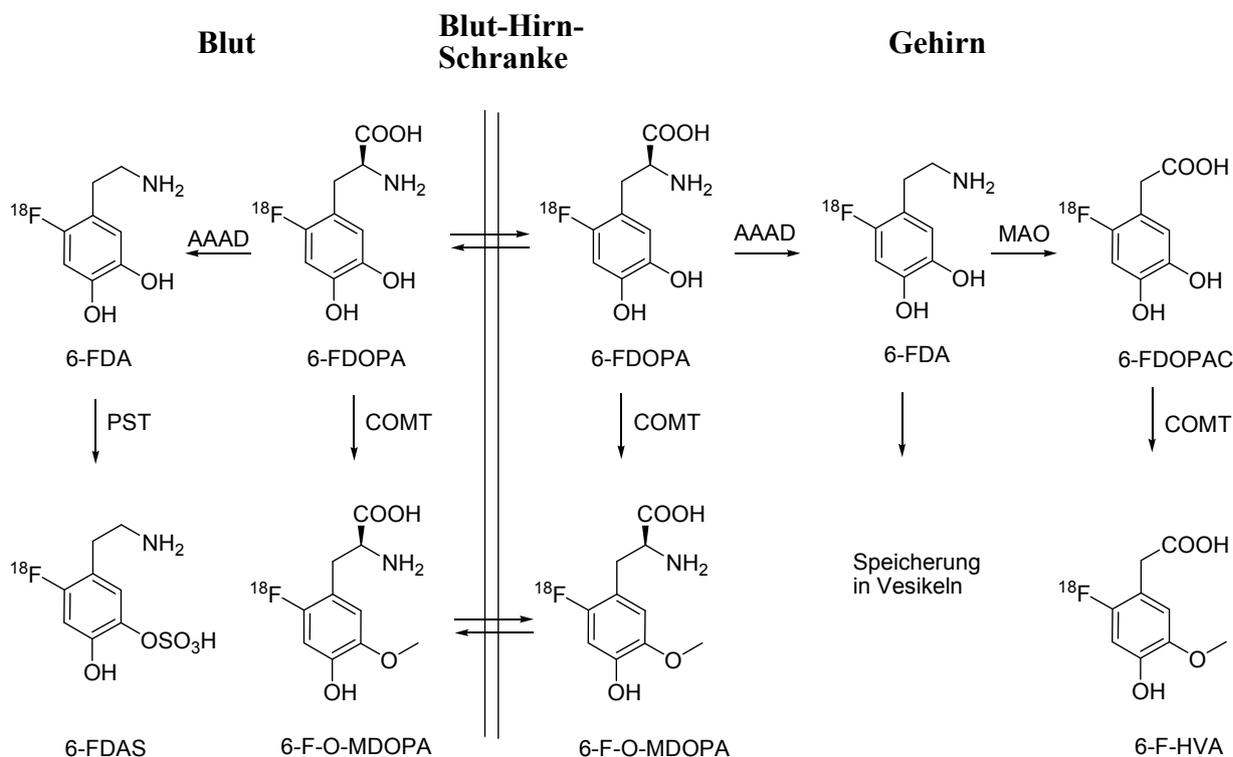


Abb. 1.3.2: Vereinfachtes Schema des Metabolismus von 6-¹⁸F]Fluor-L-DOPA im Blut und im Hirngewebe.^{aus 75}

Der periphere Metabolismus von 6-¹⁸F]Fluor-L-DOPA, bei dem durch Einwirkung von COMT und AAAD ebenfalls 6-F-O-MDOPA und 6-FDA gebildet werden, welches zusätzlich durch Einwirken der Phenolsulfontransferase (PST) zu 6-¹⁸F]Fluordopaminsulfat (6-FDAS) sulfoniert wird, verursacht erhebliche Probleme insbesondere bei der Quantifizierung der Aufnahme des Tracers in das Hirngewebe mittels der PET. Durch Gabe von AAAD-Hemmern, wie (S)-3-(3,4-Dihydroxyphenyl)-2-hydrazino-2-methylpropionsäure (Carbidopa) kann der peripheren Decarboxylierung entgegen gewirkt werden, was die Aufnahme des Tracers in das Hirngewebe beträchtlich steigert.^{106,109} Eine gesteigerte Konzentration von 6-¹⁸F]Fluor-L-DOPA im Blut hat allerdings eine vermehrte O-Methylierung durch COMT zur Folge, dessen Produkt (6-F-O-MDOPA) ebenfalls die Blut-Hirn-Schranke überwinden kann. Die ¹⁸F-Aufnahme im Striatum spiegelt daher nicht mehr allein 6-¹⁸F]Fluor-L-DOPA wider, sondern auch die Aufnahme von 6-F-O-MDOPA über den LN-Transporter, was die Formulierung von Tracer-kinetischen Modellen zur Quantifizierung der PET-Studien erheblich erschwert. Um die Aufnahme von 6-¹⁸F]Fluor-L-DOPA in das Gehirn zu erhöhen und den peripheren Metabolismus zu 6-F-O-MDOPA zu vermindern, wurde vorgeschlagen, dem Patienten COMT-Hemmer, wie Entacapon¹¹⁰ und Tolcapon¹¹¹ sowie MAO-Hemmer, wie Selegilin¹¹⁰ zu injizieren. Diese Verfahren sind allerdings aus ethischer Sicht wenig praktikabel.

Neuere Entwicklungen zeigen, dass sich auch m-Tyrosin zur Behandlung von Morbus Parkinson Patienten eignet. Wegen seiner ähnlichen Struktur zu L-DOPA sind Untersuchungen des dopaminergen Systems durch Einsatz ¹⁸F-markierter L-m-Tyrosin-Derivate möglich.

Wie auch bei 6-¹⁸F]Fluor-L-DOPA weist das 6-¹⁸F]Fluor-L-m-tyrosin von den drei möglichen Isomeren (2-, 4-, 6-¹⁸F]Fluor-L-m-tyrosin) die ähnlichsten Eigenschaften zu L-m-Tyrosin und 6-¹⁸F]Fluor-L-DOPA auf.^{105,112} Der Vergleich der drei Strukturisomere des [¹⁸F]Fluor-L-m-tyrosin zeigte, dass das 6-¹⁸F]Fluor-L-m-tyrosin die günstigsten Eigenschaften bezüglich des Metabolismus und der Aufnahme im Gehirn besitzt sowie bei PET-Untersuchungen ein besserer Kontrast zum Untergrund zu verzeichnen ist.¹⁰¹

6-¹⁸F]Fluor-L-m-tyrosin unterliegt im Organismus einer Metabolisierung im Blut und Hirngewebe, die in zahlreichen Studien untersucht wurde.¹¹²⁻¹¹⁵ Auch Vergleichstudien zu bekannten Hirntracern, wie das verwandte 6-¹⁸F]Fluor-L-DOPA^{105,116-118} und FDG¹¹⁹ wurden bereits durchgeführt und dessen Vor- und Nachteile herausgearbeitet. Der vereinfachte Metabolismus von 6-¹⁸F]Fluor-L-m-tyrosin ist in Abb. 1.3.3 dargestellt.

6-¹⁸F]Fluor-L-m-tyrosin durch den LN-Transporter über die Blut-Hirn-Schranke in das Gehirn aufgenommen und zweimal schneller durch AAAD zu 6-¹⁸F]Fluor-m-tyramin (6-FMTA)

decarboxyliert als 6- ^{18}F Fluor-L-DOPA es wird.¹¹² Nur ein geringer Teil wird intrazerebral durch MAO zu ^{18}F Fluor-m-hydroxy-phenylessigsäure (6-FHPAA) umgewandelt.

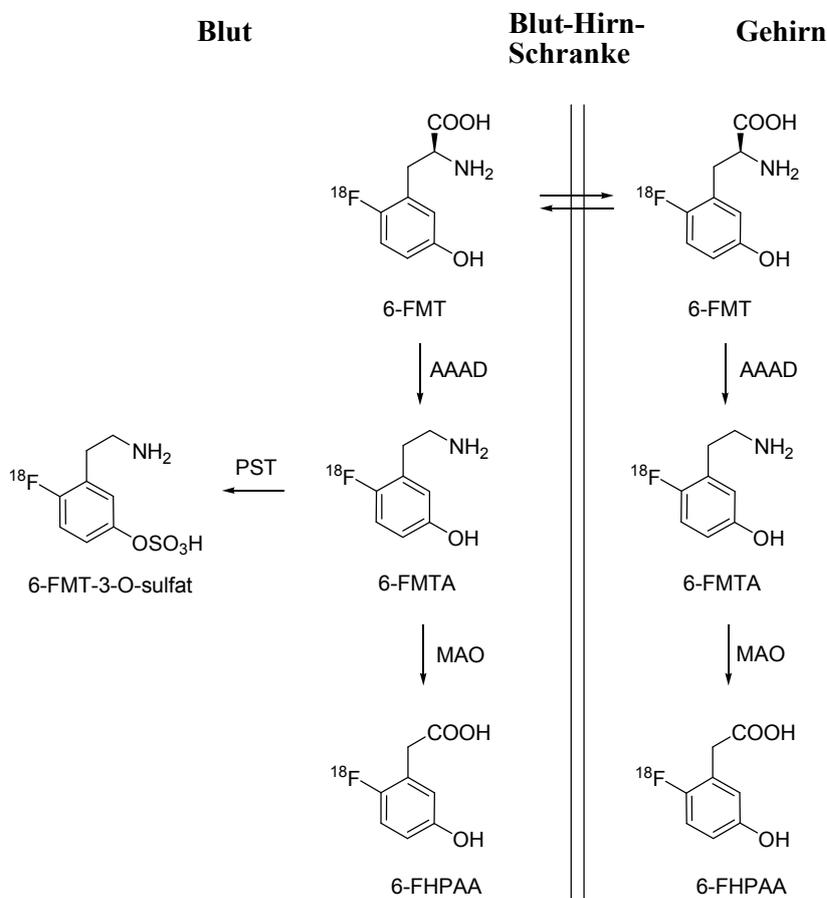


Abb. 1.3.3: Vereinfachtes Schema des Metabolismus von 6- ^{18}F Fluor-L-m-tyrosin im Blut und im Hirngewebe.^{aus 75,105,112,113}

Anhand des peripheren Metabolismus von 6- ^{18}F Fluor-L-m-tyrosin konnten biomathematische Modelle erstellt werden, die zur Quantifizierung der Aufnahme des Tracers in das Hirngewebe in der PET dienen.¹²⁰ Durch Einwirkung von AAAD auf 6- ^{18}F Fluor-L-m-tyrosin wird ebenfalls 6-FMTA gebildet, welches durch MAO zu 6-FHPAA umgewandelt und zusätzlich durch Einwirken von PST zu 6- ^{18}F Fluor-m-hydroxyphenylethylaminsulfat (6-FMT-3-O-Sulfat) sulfoniert wird. Alle gebildeten Metabolite können die Blut-Hirn-Schranke nicht durchdringen. Durch Gabe von AAAD-Hemmern, wie (S)-3-(3,4-Dihydroxyphenyl)-2-hydrazino-2-methylpropionsäure (Carbidopa) kann auch bei diesem Tracer die Aufnahme in das Hirngewebe beträchtlich steigert werden.^{115,118} Die nicht-catecholische Struktur von

6- ^{18}F Fluor-L-m-tyrosin schließt eine intrazerbrale und periphere Methylierung durch COMT aus.

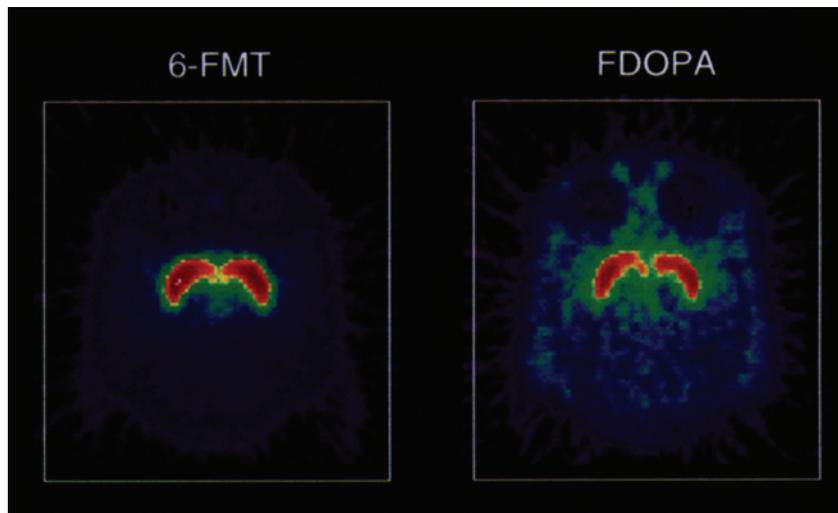


Abb. 1.3.4: PET-Aufnahmen von Affenhirnen 90-120 min nach Injektion der ^{18}F -Aminosäuren; Anreicherung im Striatum und Cerebellum.^{aus 112}

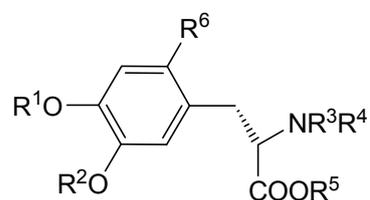
Aufgrund dieses günstigeren metabolischen Verhaltens und der deutlich höheren Aufnahme¹²¹ konnte mit 6- ^{18}F Fluor-L-m-tyrosin eine Hirnaufnahme mit einem besseren Kontrast zum Untergrund im Gehirn im Gegensatz zu 6- ^{18}F Fluor-L-DOPA ermittelt werden, was anhand klarer PET-Aufnahmen verdeutlicht wird (Abb. 1.3.4).¹¹²

1.3.3 Methoden zur Radiosynthese von 6- ^{18}F Fluor-L-DOPA

Seit mehr als zwanzig Jahren ist 6- ^{18}F Fluor-L-DOPA vor allem für die Untersuchung von Parkinson-Patienten eingeführt und seit etwa zehn Jahren klinisch etabliert. In den letzten Jahren wurde zusätzlich das große Potential von 6- ^{18}F Fluor-L-DOPA für onkologische Untersuchungen entdeckt und der Bedarf damit gesteigert. Ein einfaches und effizientes Syntheseverfahren dieser Verbindung stellt jedoch auch heute noch eine große radiochemische Herausforderung dar. Zur Darstellung von 6- ^{18}F Fluor-L-DOPA existieren grundsätzlich zwei verschiedene Syntheseverfahren. Zum Einen gelingt die elektrophile Einführung von Fluor-18 in geeignete Markierungsvorläufer mittels einer positiv polarisierter ^{18}F Fluor-Spezies, zum Anderen führen nukleophile aromatische Substitution mit ^{18}F Fluorid zu 6- ^{18}F Fluor-L-DOPA.¹²²

1.3.3.1 Elektrophile Synthese

Die erste Darstellung von 6- ^{18}F Fluor-L-DOPA gelang 1980 durch eine elektrophile ^{18}F -Markierung von 3-O-Methyl-L-DOPA **A** (vgl. Tab. 3) mittels ^{18}F XeF₂ in Fluorwasserstoff als Lösungsmittel.¹²³ Nach Entschützung der markierten Verbindung mit Bromwasserstoffsäure konnten nur sehr geringe Ausbeuten von weniger als 1 % erzielt werden, die auf einen Isotopenaustausch mit dem Lösungsmittel zurückzuführen waren.¹²⁴ Durch Variation des Lösungsmittels und Fluorierungsagens zu ^{18}F CH₃COOF konnten die radiochemischen Ausbeuten auf 4 % gesteigert werden. In der Folge wurden viele Vorläufer zur Verbesserung der elektrophilen Herstellung entwickelt, die sich in Tab. 3 aufgelistet finden.



Tab. 3: Markierungsvorläufer für die elektrophile Synthese von 6- ^{18}F Fluor-L-DOPA

Vorläufer	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
A	Me	H	H	H	Et	H
B	H	H	H	H	H	H
C		CO	H		CO	H
D	Me	Ac	H	Ac	Me	H
E	H	(CH ₃) ₃ CCO	H	H	H	H
F	Me	Me	CHAr		Et	SiMe ₃
G	Me	Me	COF ₃	H	Et/Me	HgOCOCF ₃
H	BOC	BOC	BOC	H	Et	SnMe ₃
I	BOC	BOC	CHO	H	Et	SnMe ₃

Die elektrophile Markierung der ungeschützten Aminosäure **B**, d.h. L-DOPA, lieferte in unterschiedlichen Lösungsmitteln radiochemische Ausbeuten von 3 - 8 % des 6-Isomeren.¹²⁶⁻¹²⁸

Jedoch war bei allen Bedingungen eine aufwendige HPL-chromatographische Trennung der 2-, 5- und 6- Isomeren nötig.

In Anlehnung an die elektrophile ^{18}F -Markierung der 3-O-Methyl-Verbindung **A** konnten mittels partiell oder komplett geschützter Markierungsvorläufer eine deutliche Verbesserung der Regioselektivität erzielt werden. Durch die ^{18}F -Fluorierung des Markierungsvorläufers **C** wurde eine schnelle (50 min) und regioselektive Synthese von 6- ^{18}F Fluor-L-DOPA entwickelt, welche aber wegen der Instabilität des Vorläufers nicht routinemäßig angewendet werden konnte.¹²⁹ Eine regioselektivere Markierung nur in der 2- und 6-Position konnte durch den Einsatz des komplett geschützten L-DOPA-Derivats **D** erzielt werden.¹³⁰ Diese Methode lieferte nach Abspaltung der Schutzgruppen und HPLC-Trennung eine radiochemische Ausbeute von ca. 8 % und wurde zur Routineproduktion eingesetzt.¹³¹ Eine neuere elektrophile Routinesynthese basiert auf der Markierung des kommerziell erhältlichen, in 3-Position pivaloylgeschützten L-DOPA-Derivates **E**. Diese Methode liefert nach einer Synthesezeit von 60 min radiochemische Ausbeuten von ca. 17 %.¹³²

Wegen der geringen Regioselektivität der direkten elektrophilen Einführung von ^{18}F in verschieden geschützte und ungeschützte L-DOPA-Derivate eignet sich diese Synthesemethode weniger für eine Routineproduktion. Aufwendige HPLC-Trennungen und Ausbeutenverluste am gewünschten 6-Isomeren machen diese Produktionsmethoden unattraktiv.

Die erste regiospezifische Synthese gelang durch die Einführung geeigneter Abgangsgruppen in 6-Position. Die erste derartige Synthesemethode beruht auf der Fluordesilylierung des Vorläufers **F**.¹³³ Durch Fluordemercurierungen basierend auf dem Vorläufer **G** konnten die radiochemische Ausbeuten in einer Gesamtsynthesezeit von 50 min auf 11 - 12 % gesteigert werden. Dieses Verfahren wurde deshalb Ende der 80er Jahre zur Routineproduktion eingesetzt.¹³⁴⁻¹³⁷ Die kritische Toxizität von Quecksilber stellte dabei ein großes Problem bei Radiopharmakasynthesen dar. Eine sorgfältige Abtrennung jeglicher Spuren des Metalls durch Adsorption an Polymer-Harz war deshalb essenziell notwendig.¹³⁸

Eine modernere und wesentlich einfachere Variante der Fluordemetallierungsreaktionen stellt die Fluordestannylierung dar (Abb. 1.3.5).

Beide kommerziell erhältlichen L-DOPA-Stannylvorläufer **H** und **I** werden heute zur Routineproduktion von 6- ^{18}F Fluor-L-DOPA eingesetzt.¹³⁹⁻¹⁴¹ In einer Gesamtsynthesezeit von 45 min können auf diesem Wege radiochemische Ausbeuten von 33 % erzielt werden. Bedingt durch die Produktion von ^{18}F F_2 beträgt die molare Aktivität bei allen beschriebenen Syntheseverfahren jedoch nur 5 - 20 GBq/mmol.

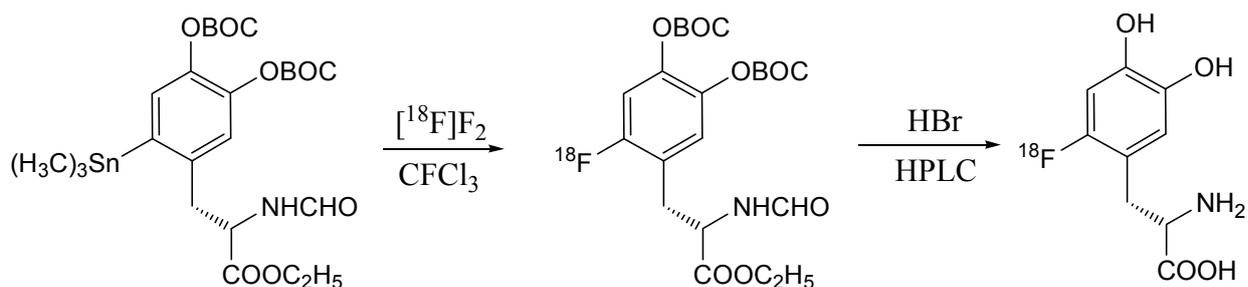


Abb. 1.3.5: Herstellung von 6- ^{18}F Fluor-L-DOPA über die ^{18}F -Fluordestannylierung ¹⁴¹

Eine regio- und enantioselektive Synthese von 6- ^{18}F Fluor-L-DOPA ist über die Fluordestannylierungsreaktion somit möglich. Sie weist allerdings die oben diskutierten Probleme wie geringe molare Aktivitäten und radiochemische Ausbeuten von maximal 50 % sowie einen relativ hohem Kostenaufwand der Radionuklidherstellung bei der elektrophilen Methodik auf. Des Weiteren ist die Verfügbarkeit von ^{18}F auf PET-Zentren mit der Möglichkeit zu dessen Produktion begrenzt, was zu einer limitierten Anwendung des Radiopharmakons 6- ^{18}F Fluor-L-DOPA führt.

1.3.3.2 Nukleophile Synthese

N.c.a. ^{18}F Fluorid ist am Zyklotron leichter in großen Aktivitätsmengen zugänglich und bietet im Vergleich zu ^{18}F den Vorteil ohne Trägerzusatz produziert werden zu können (vgl. Kapitel 1.1.2). Dadurch ist eine Möglichkeit zur nukleophilen Synthese von Radiotracer in trägerarmer Form gegeben.

Alle in der Literatur beschriebenen nukleophilen Synthesen von 6- ^{18}F Fluor-L-DOPA basieren auf dem Konzept einer Mehrstufensynthese.¹⁴² Dafür wird generell im ersten Reaktionsschritt ein carbonyl-aktiviertes Benzolderivat unter trägerarmen Reaktionsbedingungen (vgl. Kapitel 1.1.3) mit ^{18}F Fluorid markiert (vgl. Kapitel 1.2.2), von dem eine mehrstufige radiochemische Aufbausynthese ausgeht. Zur nukleophilen Darstellung von 6- ^{18}F Fluor-L-DOPA unterscheidet man die Azlacton- und asymmetrische Synthesemethoden. Die ersten n.c.a. Synthesen von 6- ^{18}F Fluor-L-DOPA gelangen durch die ^{18}F -Fluorierung von 4,5-Dimethoxy-2-nitrobenzaldehyd (Abb. 1.3.6) bzw. 6-Nitropiperanol, anschließender Kondensation mit 2-Phenyl-5-oxalon unter Bildung eines α,β -ungesättigten Aminosäure-Derivates und Hydrolyse mittels Iodwasserstoff und rotem Phosphor. Bedingt durch die Bildung eines Racemates und dessen aufwendigen HPLC-Trennung konnten nur radiochemische Ausbeuten von ca. 10 % in

einer Reaktionszeit von 100 min erzielt werden.¹⁴³ Zeitweise wurde die Methode trotz ihrer großen Nachteile als Routineproduktion von 6-¹⁸F-Fluor-L-DOPA eingesetzt.¹⁴⁴ Bis heute wurden zahlreiche Optimierungen dieser Markierungsreaktion durchgeführt.¹⁴⁵⁻¹⁴⁸

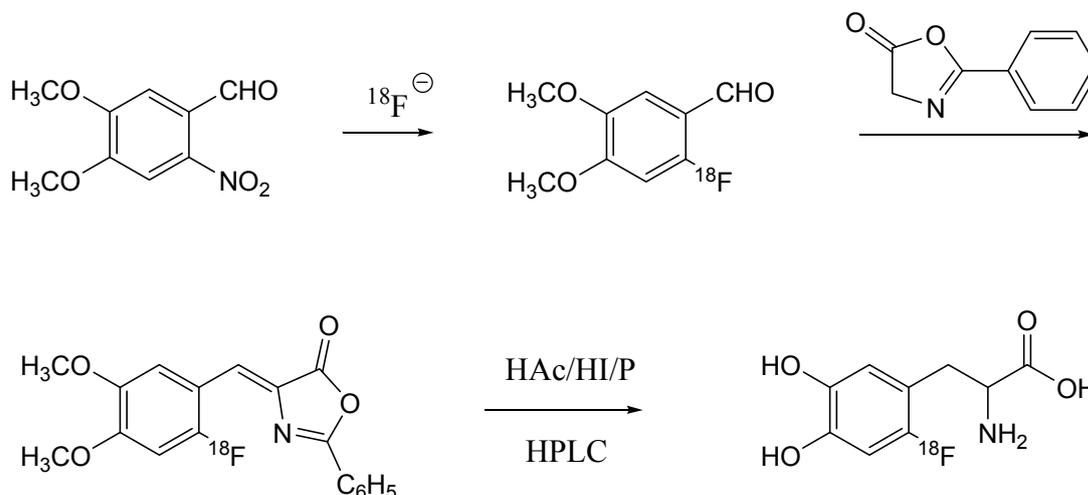
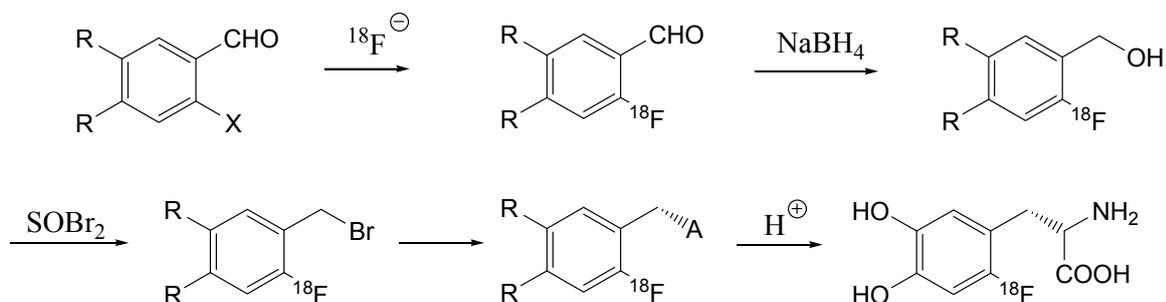


Abb. 1.3.6: Synthese von n.c.a. 6- ^{18}F -Fluor-D,L-DOPA durch nukleophile ^{18}F -Fluorierung¹⁴³

Die Bildung von Racematen kann durch Einführung chiraler Agentien in einer asymmetrischen Synthese eingeschränkt werden. Eine allgemeine Darstellung dieser Mehrstufensynthese ist in Abb. 1.3.7 gezeigt.



R = OCH_3 , $\text{O-CH}_2\text{-O}$, $\text{O-C(CH}_3)_2\text{-O}$

X = $\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$, NO_2

A = chirales Aminosäurereagenz

Abb. 1.3.7: Allgemeines Reaktionsschema der nukleophilen asymmetrischen Aufbausynthese von n.c.a. 6- ^{18}F -Fluor-L-DOPA

Die nukleophile ^{18}F -Markierung erfolgt dabei ausgehend von verschiedenen geschützten Benzaldehyd-Derivaten durch Substitution einer geeigneten Abgangsgruppe (vgl. Kapitel 1.2.2) und Darstellung eines Elektrophils durch Reduktion des Aldehydes und anschließender Bromierung des Benzylalkohols mittels Thionylbromid zur Kopplung mit verschiedenen chiralen Agenzien. Alle bisher beschriebenen nukleophilen Synthesemethoden folgen diesem Reaktionsschema und unterscheiden sich lediglich durch die verwendeten Abgangs- und Schutzgruppen sowie die chiralen Aminosäurereagenzien und deren spezifische Entschützung.

Eine Verbesserung der Stereoselektivität mit einem Anteil des gewünschten L-Isomeren von 75 % konnte ausgehend von 3,4-Dimethoxy-2-nitrobenzaldehyd durch den Einsatz der chiralen Glycinderivate (1R,2R5R)-[(+)-2-Hydroxypinanyl-3-iden]glycin tert.-butylester und -ethylester erzielt werden.^{149,150} Nach Abspaltung der Schutzgruppen in zwei Reaktionsschritten und einer HPLC-Trennung konnte n.c.a. 6- ^{18}F Fluor-L-DOPA hiernach mit radiochemischen Ausbeuten von 5 - 10 % in einer Reaktionszeit von 120 min synthetisiert werden.

Durch Kopplung des Benzylbromides mit einem Camphorimid des tert.-Butylglycinates und gleicher Arbeitsweise zur Entschützung konnte der Anteil des gewünschten L-Isomeres bei vergleichbaren radiochemischen Ausbeuten auf 83 % gesteigert werden.¹⁵¹ Die erste enantioselektive Synthese von n.c.a. 6- ^{18}F Fluor-L-DOPA gelang durch den Einsatz von 3,5,6,7,8,8a-Hexahydro-7,7,8a-[6S-(6 α ,8 α ,8 α β)]-6,8-methano-2H-1,4-benzooxazin-2-on.

Jedoch konnten mit dieser Synthesemethode nur radiochemische Ausbeuten von 3 - 5 % in einer Reaktionszeit von 125 min erzielt werden.¹⁵²

Ebenfalls gelang über die Zwischenstufe des 4,5-Dimethoxy-2- ^{18}F fluorbenzylbromid die Darstellung von n.c.a. 6- ^{18}F Fluor-L-DOPA mit einem Enantiomerenüberschuß von 96 % durch elektrophile Alkylierung des chiralen Auxiliars (S)-1-tert.-Butoxycarbonyl-2-tert.-butyl-3-methyl-1,3-imidazolidin-4-on (BOC-BMI).¹⁵¹ Die radiochemische Ausbeute betrug hier nach einer Gesamtsynthesezeit von 110 min 5 - 10 %. Diese Synthesemethode bietet den Vorteil, dass die Abspaltung der Schutzgruppen und die Spaltung des Aminosäurereagenzes in einem Reaktionsschritt mit Iodwasserstoff durchgeführt werden können.^{153,154}

Die lange Zeit effizienteste Darstellung von n.c.a. 6- ^{18}F Fluor-L-DOPA ist in Abb. 1.3.8 dargestellt. Ausgehend von (4,5-Dimethoxy-2-formylphenyl)trimethylammoniumtriflat kann durch reduktive Halogenierung mit Diiodsilan ein Reaktionsschritt der zuvor beschriebenen Synthese eingespart werden und die Reaktionszeit auf 90 min verringert werden. Nach dieser Methode sind routinemäßig radiochemische Ausbeuten von ca. 23 % erzielt worden.¹⁵⁵

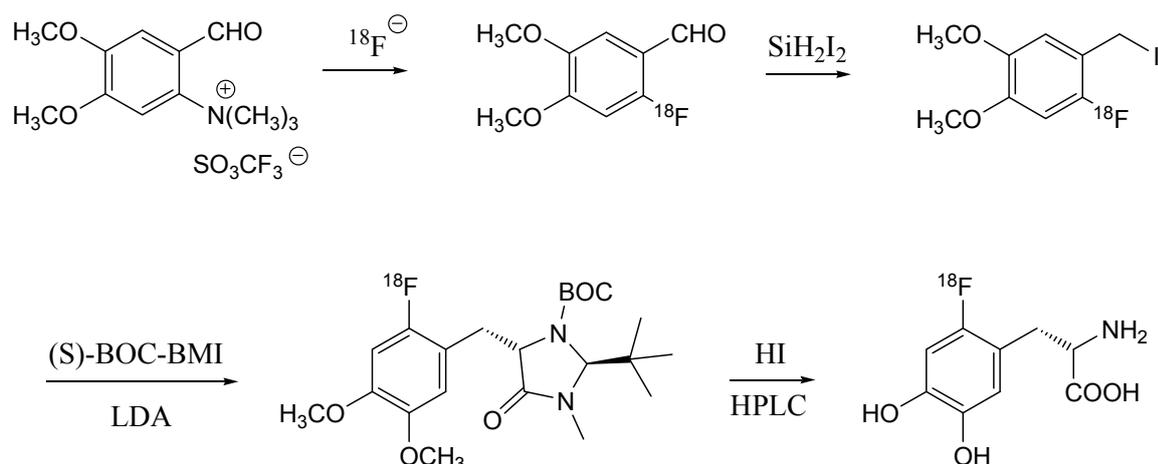


Abb. 1.3.8: Enantioselektive nukleophile Synthese von n.c.a. 6-[¹⁸F]Fluor-L-DOPA¹⁵⁵

Neuere Arbeiten beschreiben die Verwendung des chiralen Katalysators O-Allyl-N-(9-anthracenylmethyl)cinchonidiniumbromid (PTC) zur Kopplung des N-(Diphenylmethyl)glycin-tert.-butylesters an 4,5-Dimethoxy-2-[¹⁸F]fluorbenzylidiodid unter basischen Bedingungen (Abb. 1.3.9). Nach Hydrolyse mit Iodwasserstoff bzw. einem Gemisch aus Bromwasserstoff und Kaliumiodid wird 6-[¹⁸F]Fluor-L-DOPA in radiochemischen Ausbeuten von 25 - 30 % in einer Reaktionszeit von 100 min erhalten.^{156,157} Durch leichte Modifizierung und Automatisierung dieser Synthesemethode können spezifische Aktivitäten von 50 GBq/μmol und eine Enantiomerenreinheit von 95 % erzielt werden.¹⁵⁸

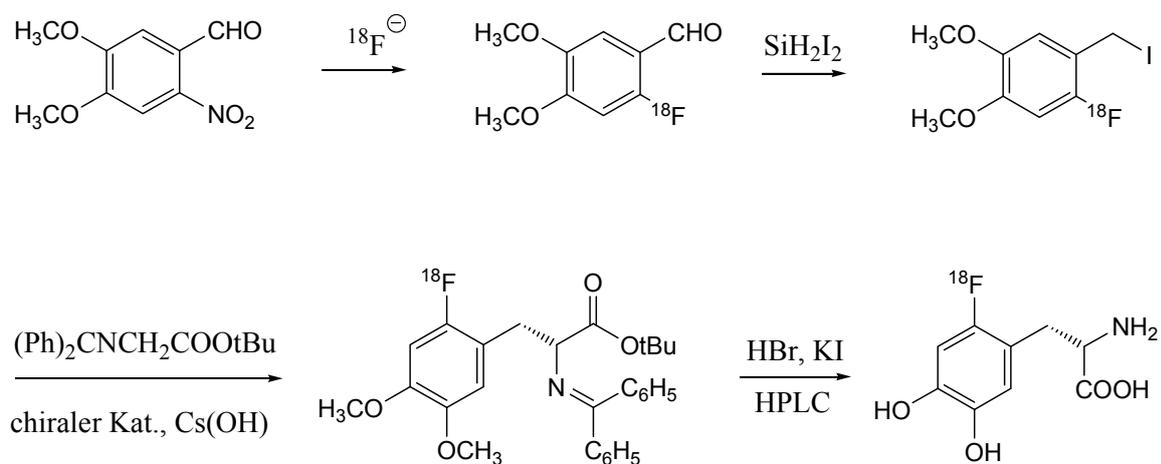


Abb. 1.3.9: Bisher effizienteste Darstellung von n.c.a. 6-[¹⁸F]Fluor-L-DOPA¹⁵⁸

Auch lieferte die Verwendung des chiralen Katalysators S-NOBIN in Verbindung mit Ni(II)-Komplexen bei der Kopplung und einer nachfolgenden Entschützung 6- ^{18}F Fluor-L-DOPA in radiochemischen Ausbeuten von ca. 16 % in einer Gesamtsynthesezeit von 110 min. Dieses Syntheseverfahren ist allerdings eine zeitaufwendige und durch viele Reinigungs- und Reaktionsschritte schlecht automatisierbare Methode zur Darstellung von 6- ^{18}F Fluor-L-DOPA.¹⁵⁹

Neben diesen z.T. in Routine genutzten Verfahren wurde parallel vor kurzer Zeit eine dreistufige Synthese von c.a. 6- ^{18}F Fluor-L-DOPA entwickelt, die auf der Markierung einer geschützten Aminosäure basiert und deren Reaktionsschema in Abb. 1.3.10 dargestellt ist. Der Bislactimether (R)-2,5-Dihydro-3,6-dimethoxy-2-isopropylpyrazin (Schöllkopf-Reagenz) fungiert dabei, wie auch das zuvor beschriebene BOC-BMI, als zweizählige Schutzgruppe für die α -Amino- und die α -Carboxylgruppe. Nach ^{18}F -Markierung der Verbindung und leicht modifizierter Baeyer-Villiger-Oxidation wird zunächst ein Ameisensäurephenylester als Zwischenstufe gebildet. Die Abspaltung der Schutzgruppen, die Esterspaltung und die Spaltung des Aminosäurereagenzes können durch Behandlung mit Bromwasserstoffsäure in einem Schritt erzielt werden.⁵⁸ Geträgertes 6- ^{18}F Fluor-L-DOPA kann nach dieser Methode mit einer radiochemischen Ausbeute von ca. 16 % erhalten werden. Jedoch liegt der Enantiomerenüberschuß nur bei 70 %, was eine aufwendige HPLC-Trennung bedingte.

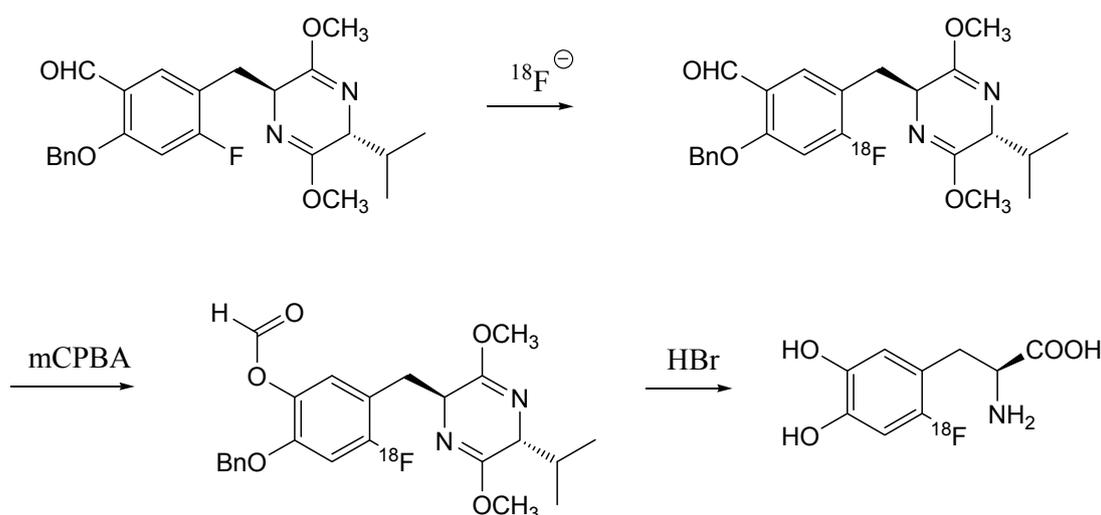


Abb. 1.3.10: Dreistufige enantioselektive nukleophile Synthese von c.a. 6- ^{18}F Fluor-L-DOPA⁵⁸

Die Nachteile aller vorherigen entwickelten nukleophilen Methoden zur Darstellung von n.c.a. 6- ^{18}F Fluor-L-DOPA basieren auf einer Einführung von Fluor-18 zu einem sehr frühen Zeitpunkt. Feuchtigkeitsempfindliche, mehrstufige und zeitaufwendige Aufbausynthesen unter trägerarmen Bedingungen, die entsprechend stör- und fehleranfällig sind, vermindern die radiochemische Ausbeute beträchtlich. Eine aus Strahlenschutz- und Zuverlässigkeitsgründen notwendige automatisierte Synthese ist nur in wenigen Fällen bekannt. Die oben zuletzt genannte Methode von Tierling et al. erscheint dahingehend vielversprechend, liefert allerdings nur einen unzureichenden Isomerenüberschuß an 6- ^{18}F Fluor-L-DOPA.¹⁶⁰ Aus diesem Grund haben sich nukleophile Synthesen noch nicht als Alternative zur elektrophilen ^{18}F -Fluorierung etabliert.

1.3.4 Methoden zur Radiosynthese von 6- ^{18}F Fluor-L-m-tyrosin

Zur Darstellung von 6- ^{18}F Fluor-L-m-tyrosin sind bisher nur elektrophile Markierungsmethoden untersucht worden.

Die direkte ^{18}F -Markierung von L-m-Tyrosin mit Acetylhypofluorit lieferte eine radiochemische Gesamtausbeute aller Isomere von ca. 71 % in einer Reaktionszeit von 60 min. Die 2-, 4- und 6-Positionsisomere wurden bei dieser Methode mit einem Verhältnis von 35:9:56 gebildet, was eine aufwendige HPLC-Abtrennung nötig machte.¹⁶¹

In Analogie zu bekannten regioselektiven elektrophilen Darstellungsmethoden von 6- ^{18}F Fluor-L-DOPA (vgl. Kapitel 1.3.3.1) wurden zwei Trimethylstannylvorläufer entwickelt, die sich in der Art der verwendeten Schutzgruppen unterschieden und heute zur routinemäßigen Synthese von 6- ^{18}F Fluor-L-m-tyrosin eingesetzt werden.

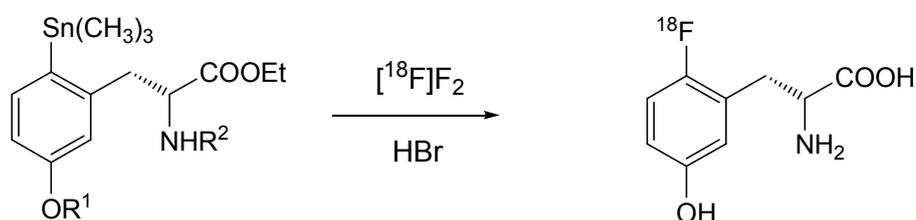


Abb. 1.3.11: Elektrophile Routinesynthese von 6- ^{18}F Fluor-L-m-tyrosin^{162, 163}

Unter Verwendung des Vorläufers mit einer acetylierten Phenolfunktion (R^1) und einer Trifluoracetylgruppe am Stickstoff (R^2) konnte mit ^{18}F Acetylhypofluorit in einer Syntheszeit von 60 min ein enantiomerenreines Produkt mit radiochemischen Ausbeuten von ca. 17 %

erhalten werden. Eine Steigerung der Gesamtausbeute auf ca. 23 % wurde durch den Wechsel zum Fluorierungsmittel $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ erzielt.¹⁶²

Als Alternative dazu wurde ein einheitlich geschützter Vorläufer ($\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{BOC}$) verwandt, dessen Schutzgruppen unter milderer Bedingungen entfernbar sind. In einer Gesamtsynthesezeit von ebenfalls 60 min konnten hierbei unter gleichen Reaktionsbedingungen radiochemische Ausbeuten von ca. 26 % erzielt werden.¹⁶³

Kapitel 2 Problemstellung

Zur Diagnose der Parkinsonschen Krankheit sowie bestimmter Tumortypen mittels Positronen-Emission-Tomographie (PET) wird das L-DOPA Analogon 6-[¹⁸F]Fluor-L-3,4-dihydroxyphenylalanin (6-[¹⁸F]Fluor-L-DOPA) als eines der wenigen etablierten Radiopharmaka in der Nuklearmedizin eingesetzt. Der Routineeinsatz von 6-[¹⁸F]Fluor-L-DOPA ist allerdings eingeschränkt. Elektrophile Reaktionsansätze erlauben nur limitierte Produktaktivitäten, während gegenwärtige nukleophile Synthesewege einen hohen zeitlichen und verfahrenstechnischen Aufwand voraussetzen, da fünf radioaktive Reaktionsschritte notwendig sind. In einem vereinfachten nukleophilen Markierungsverfahren mit drei radioaktiven Schritten und carbonylaktivierten Schöllkopf-Derivaten konnten bisher lediglich Enantiomerenüberschüsse von 85 % erzielt werden.

Im Rahmen dieser Arbeit sollte daher eine effiziente nukleophile Synthese von 6-[¹⁸F]Fluor-L-DOPA entwickelt werden, die mit möglichst wenigen radioaktiven Schritten eine vergleichsweise einfache, in automatisierten Syntheseapparaturen durchführbare Herstellung des Radiotracers gewährleistet. Dieses Synthesekonzept sollte dann auch auf andere aromatische Aminosäuren, wie 6-[¹⁸F]Fluor-L-3-hydroxyphenylalanin (6-[¹⁸F]Fluor-L-m-tyrosin) übertragbar sein, bzw. an dieser einfacher substituierten Aminosäure getestet werden. Dabei stellt 6-[¹⁸F]Fluor-L-m-tyrosin selbst einen attraktiven Alternativtracer für 6-[¹⁸F]Fluor-L-DOPA für Studien des intrazerebralen Dopamin-Metabolismus dar.

Die Darstellung carbonylaktivierter Vorläufer unter Verwendung von (S)-BOC-BMI als chirales Aminosäurereagenz, welche eine „späte“ nukleophile Substitution mit n.c.a. [¹⁸F]Fluorid erlauben, sollten dabei durch systematische Aufbaureaktionen sowie über α,β -ungesättigte Aminosäurederivate als Zwischenstufen erfolgen.

Die grundsätzliche Eignung von carbonylaktivierten (S)-BOC-BMI-Derivaten für eine nukleophile, aromatische Substitution mit [¹⁸F]Fluorid und eine nachfolgende Oxidation dieser komplexen Moleküle war daher zu untersuchen. Das Schutzgruppenkonzept im Verlauf der Vorläufersynthese sollte so gestaltet werden, dass nach der Radiofluorierung des Vorläufers eine Entschützung und die Spaltung von BOC-BMI unter möglichst wenig drastischen Bedingungen und vor allem in einem Schritt erfolgen kann.

Des Weiteren waren die Reaktionsparameter der n.c.a. ¹⁸F-Fluorierung der Markierungsvorläufer und die nachfolgenden aktiven Syntheseschritte zur Umwandlung in 6-[¹⁸F]Fluor-L-DOPA zu optimieren.

Kapitel 3 Ergebnisse und Diskussion

Eine häufig angewandte Methode zur enantioselektiven Synthese von α -Aminosäuren basiert in der modernen organischen Chemie auf der elektrophilen Alkylierung von optisch aktiven Glycinderivaten. In der Praxis werden daher chirale Auxiliare wie z.B. 1-tert.-Butoxycarbonyl-2-tert.-butyl-3-methyl-4-imidazolidinon (BOC-BMI),^{155,165} 2-tert.-Butyl-4-methoxy-2,5-dihydroimidazol-1-carbonsäure-tert.-butylester (BDI)¹⁶⁶ und Bislactimether^{160,167,168} eingesetzt.

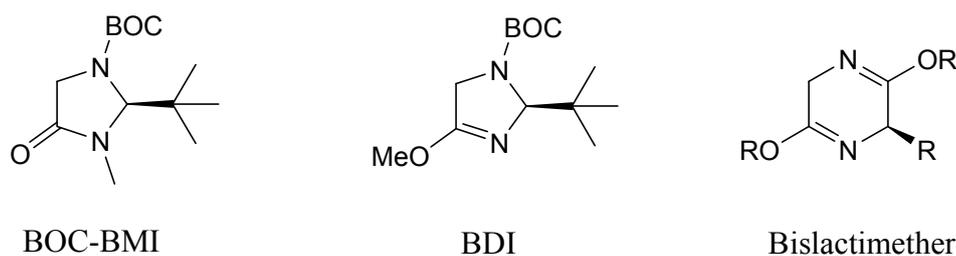


Abb. 3.1.1: Chirale Auxiliare zur enantioselektiven Synthese von α -Aminosäurederivaten

Große Vielseitigkeit besitzt unter den oben genannten chiralen Auxiliaren das BOC-BMI als zweizählige Schutzgruppe für die α -Amino- und α -Carboxylfunktion. Zum Einen sind durch Umsetzung dieser Verbindung mit Aldehyden α,β -ungesättigte Verbindungen^{169,170} zugänglich, zum Anderen können durch elektrophile Alkylierungsreaktionen sowohl α -Aminosäuren¹⁷² als auch α -methylierte Aminosäuren¹⁷¹ dargestellt werden. Ein weiterer Vorteil des kommerziell erhältlichen BOC-BMI ist die enantioselektive Hydrolyse selbst unter stark sauren Bedingungen, was sich bei bisherigen Aufbausynthesen von 6- ^{18}F Fluor-L-DOPA bestätigte.^{153,154}

Auch unter Verwendung des Schöllkopf-Reagenzes wurde gezeigt, dass eine Baeyer-Villiger-Oxidation mit mCPBA und anschließende saure Hydrolyse mit chiralen Auxiliaren möglich ist, jedoch wurde damit bei der Anwendung auf die Radiosynthese von 6- ^{18}F Fluor-L-DOPA nur eine Enantiomerenreinheit von ca. 85 % erzielt.¹⁶⁰

Daher wurde letzteres Konzept zur Darstellung von 6- ^{18}F Fluor-L-DOPA über einen nukleophilen Syntheseweg auf einen neuen carbonylaktivierten Markierungsvorläufer unter Verwendung von BOC-BMI übertragen und dessen Markierbarkeit mit ^{18}F Fluorid zunächst untersucht.

Um die grundsätzliche Eignung dieses Aminosäurereagenzes zu klären, wurde zunächst ein weniger komplexes Molekül zur Kopplung verwendet, welches bei saurer Hydrolyse nach

Oxidation der aktivierenden Aldehydfunktion die Aminosäure 6-[^{18}F]Fluor-L-m-tyrosin liefern sollte.

3.1 Synthese des Vorläufers für 6-[^{18}F]Fluor-m-tyrosin

Zur Synthese von (2S,5S)-2-tert.-Butyl-5-(2-fluor-5-formylbenzyl)-3-methyl-4-oxoimidazolidin-1-carbonsäure-tert.-butylester als Markierungsvorläufer für die nukleophile Darstellung von 6-[^{18}F]Fluor-L-m-tyrosin wurden sechs verschiedene Synthesekonzepte untersucht, welche im Folgenden einzeln dargestellt und erläutert werden. In Abb. 3.1.2 sind in einer schematischen Darstellung alle untersuchten Synthesewege zusammengefasst. Die dargestellten Zwischenstufen bilden dabei Knotenpunkte der verschiedenen Synthesewege.

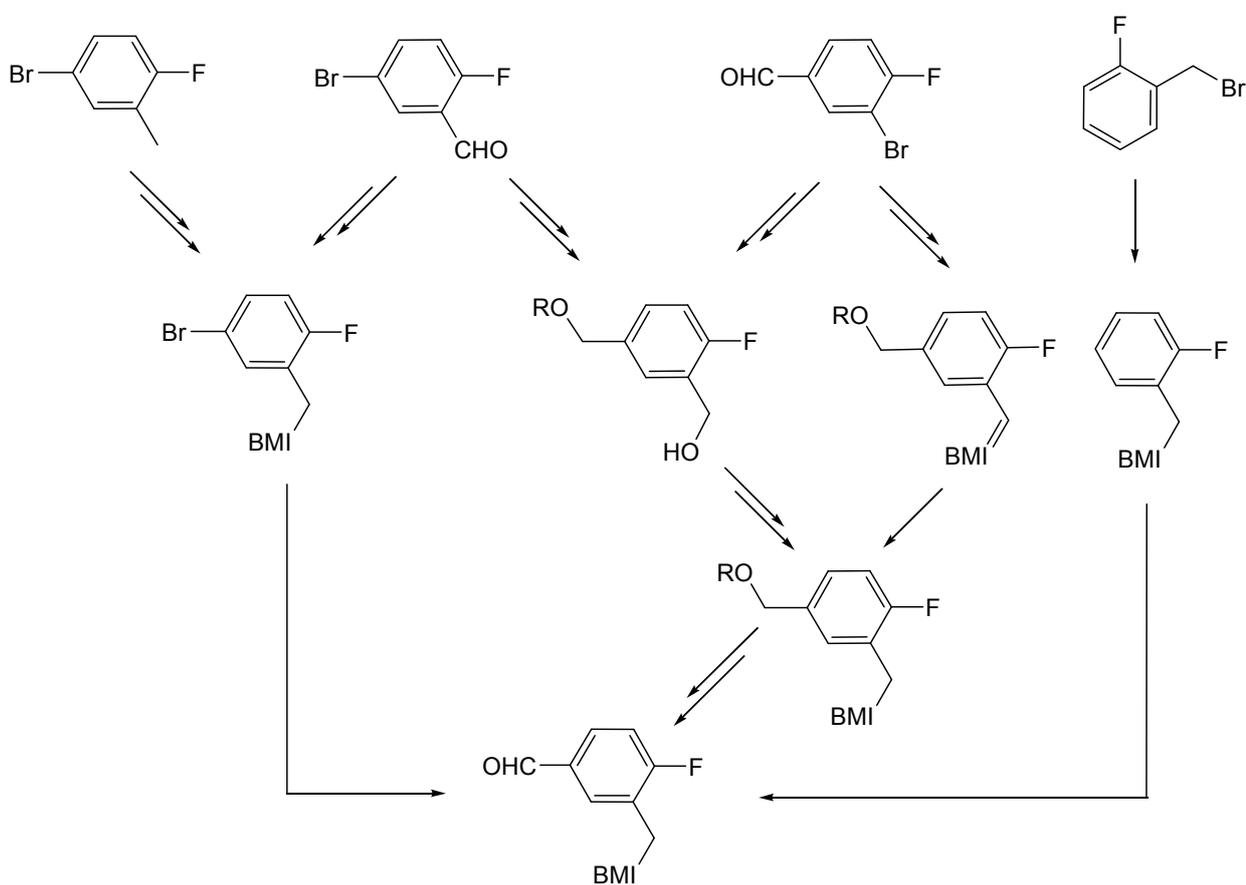


Abb. 3.1.2: Vereinfachtes Reaktionsschema aller untersuchten Synthesekonzepte zur Darstellung eines Markierungsvorläufers für 6-[^{18}F]Fluor-m-tyrosin

R = TBDPS, THP, MTM

BMI = (S)-(-)-1-(tert.-Butoxycarbonyl)-2-tert.-butyl-3-methyl-4-imidazolidinon

3.1.1 Synthese mittels elektrophiler Formylierung nach der Kopplung von 2-Fluorbenzylbromid mit (S)-BOC-BMI

Als einfachste Option bot sich zur Herstellung des gewünschten Vorläufers eine Zweistufensynthese ausgehend von 2-Fluorbenzylbromid **1** an. Unter den unten angegebenen Bedingungen nach Monclus et. al.¹⁷² wurde zunächst eine Kopplung mit (S)-(-)-1-(tert.-Butoxycarbonyl)-2-tert.-butyl-3-methyl-4-oxoimidazolidin (BOC-BMI, Seebach-Reagenz) mittels Lithiierung mit Lithiumdiisopropylamid (LDA) durchgeführt.

Benzylbromide verfügen über geeignete elektrophile Eigenschaften, um diesen Reaktionstyp zu realisieren. Tosylate und Iodide wären für diese Kopplungsreaktion noch besser geeignet, sind aber in Benzylstellung schwerer zugänglich. Die schwach elektrophilen Eigenschaften von Chloriden sind für diesen Reaktionstyp ungeeignet.

Die anschließende Formylierungsreaktion mit Dichlormethylmethylether unter Einsatz von vierfachem Überschuss an Zinn(IV)chlorid lieferte nicht das gesuchte Benzaldehyd-Derivat. Es konnte nur eine Zersetzung des Seebach-Reagenzes festgestellt werden. Dieses ist vermutlich auf das zweite acide Proton im Molekül, welches bei der Lithiierung mit LDA bevorzugt reagiert, zurückzuführen.

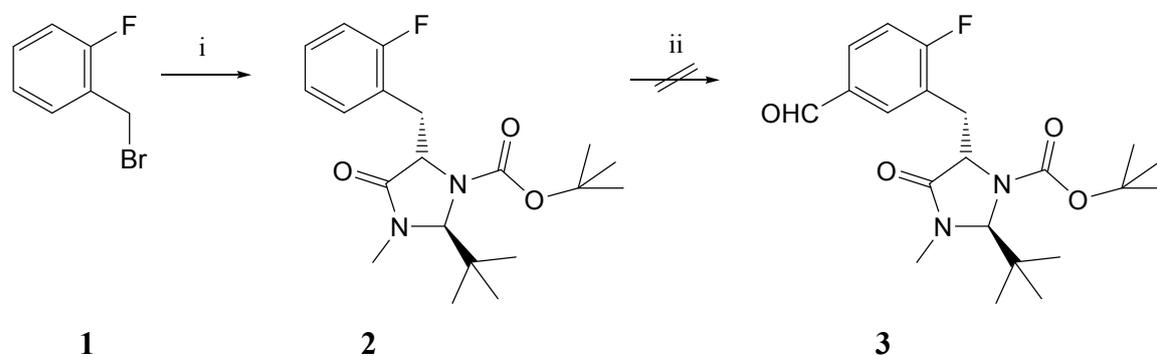


Abb. 3.1.3: Versuche zur Darstellung von (2S,5S)-2-tert.-Butyl-5-(2-fluor-5-formylbenzyl)-3-methyl-4-oxoimidazolidin-1-carbonsäure-tert.-butylester **3**;

i) THF, LDA, (S)-BOC-BMI; ii) CH₂Cl₂, Cl₂HCOCH₃, SnCl₄, NaHCO₃/H₂O.

Aufgrund dieses Negativergebnisses wurden zwei Alternativkonzepte entwickelt, bei denen die Ausgangsverbindungen bereits die Formylgruppe vor der Kopplung mit dem Seebach-Reagenz tragen. Zur Vermeidung unerwünschter Nebenreaktionen mussten diese Verbindungen zunächst geschützt werden.

3.1.2 Synthese ausgehend von ortho-Dihalogenbenzaldehyd

Die Formylgruppe sollte nach den obigen Erfahrung (vgl. Kapitel 3.1.1) schon in der Ausgangsverbindung enthalten sein. Da keine der traditionellen Schutzgruppen für Formylgruppen (wie Acetale) die notwendige Stabilität für die Durchführung aller nachfolgenden Reaktionen aufwies,¹⁷³ wurde das Benzaldehyd-Derivat zunächst zum Benzylalkohol reduziert. Die gewählten Hydroxy-Schutzgruppen wiesen insbesondere eine höhere Stabilität gegenüber Bromierungsreaktionen von Alkoholen auf, welche in den meisten Fällen im Saurem stattfinden.

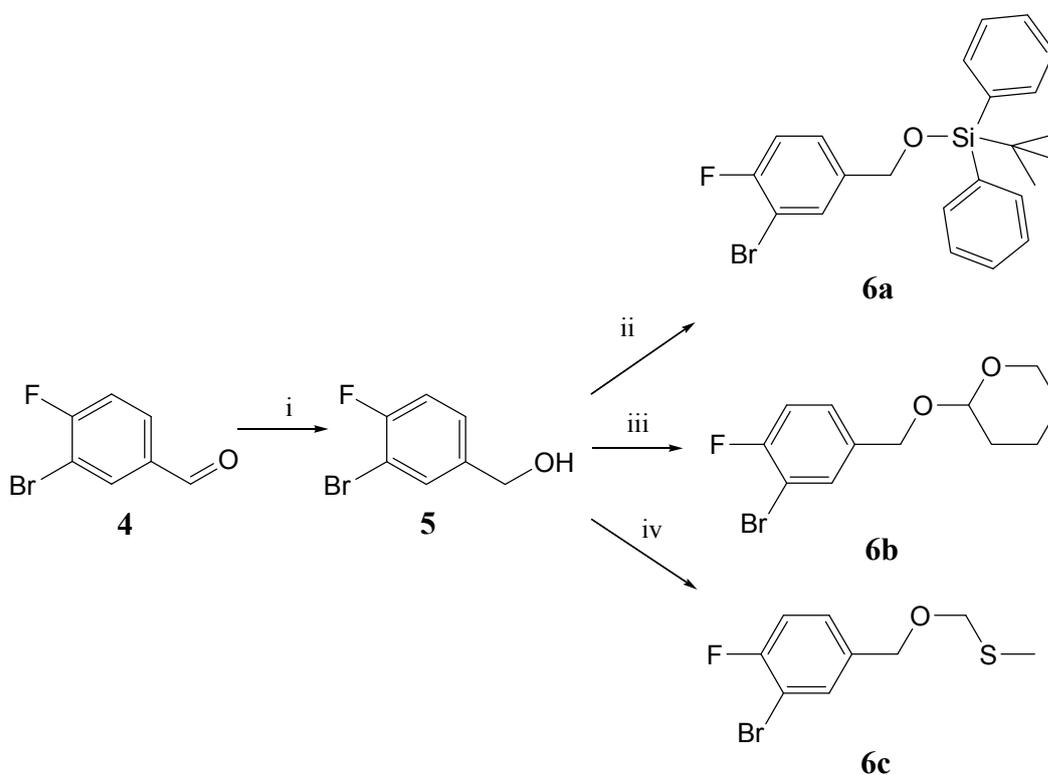


Abb. 3.1.4: Darstellung von (3-Brom-4-fluorbenzyloxy)-(tert.-butyl)diphenylsilan **6a**, 2-(3-Brom-4-fluorbenzyloxy)tetrahydropyran **6b** und 2-Brom-1-fluor-4-[(methylsulfanylmethoxy)methyl]benzol **6c**;
 i) Methanol, NaBH₄; ii) DMF, Imidazol, TBDPSCl; iii) CH₂Cl₂, DHP, TsOH·H₂O; iv) DME, NaH, NaI, CIMMS.

Durch Reduktion von 3-Brom-4-fluorbenzaldehyd **4** mittels Natriumborhydrid konnte 3-Brom-4-fluorphenylmethanol **5** mit 93 % Ausbeute isoliert werden. Um weitere Reaktionen an der Hydroxyfunktion zu unterbinden, wurden für Vergleichszwecke drei verschiedene Schutzgruppen eingeführt (Abb. 3.1.4). Die tert.-Butyldiphenylsilyl-Schutzgruppe (TBDPS)

wurde mit Ausbeuten von 97 % fast quantitativ über die Reaktion des Benzylalkohol-Derivates mit tert.-Butyldiphenylchlorid und Imidazol implementiert (**6a**).¹⁷⁴ Hohe Ausbeuten von 91 % bzw. 95 % konnten auch bei Schutzungsreaktionen mit Dihydropyran (**6b**)^{175,176} bzw. Methylthiomethylchlorid unter Verwendung von Natriumhydrid als Deprotonierungsreagenz erreicht werden (**6c**).¹⁷⁷

In der anschließenden Formylierungsreaktion mit sec.-BuLi und DMF zu den entsprechenden Verbindungen **7** trat ein deutlicher Unterschied der Reaktivität in Abhängigkeit der verwendeten Schutzgruppe auf.^{172,178,179} Aufgrund der sterisch sehr anspruchsvollen TBDPS-Schutzgruppe ist vor allem eine ortho-Lithiierung zur Alkohol-Funktion bei der Reaktion mit sec.-BuLi auszuschließen. Jedoch waren hiermit nur Ausbeuten von etwa 24 % (**7a**) zu erzielen. Durch Variation der Schutzgruppe wurde ein positiver Einfluss auf die Formylierungsreaktion mit DMF ermittelt.

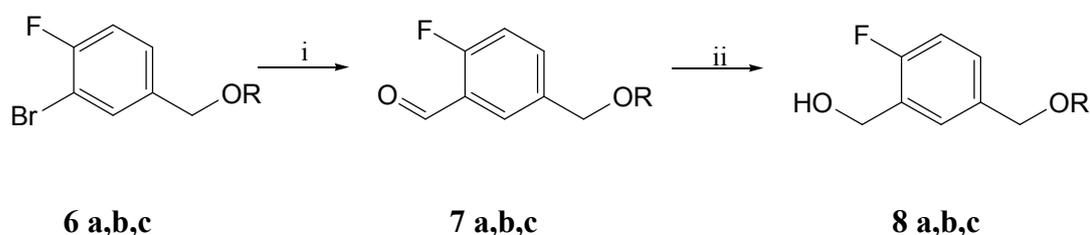


Abb. 3.1.5: Darstellung von {5-[(tert.-butyldiphenylsilyloxy)methyl]-2-fluorphenyl}methanol **8a**, {2-Fluor-5-[(tetrahydropyran-2-yloxy)methyl]phenyl}methanol **8b** und {2-Fluor-5-[(methylsulfanylmethoxy)methyl]phenyl}methanol **8c**;
i) THF, sec.-BuLi, DMF; ii) Methanol, NaBH₄.

Bei Verwendung der Tetrahydropyran-Schutzgruppe (THP) konnten unter gleichen Bedingungen die Ausbeuten an **7b** auf ca. 47 % gesteigert werden. Mit Verwendung der Methylthiomethyl-Schutzgruppe (MTM) konnten ebenfalls deutlich höhere Umsätze erzielt werden. Jedoch wurden dabei Nebenprodukte gebildet, welche die Ausbeute an gewünschtem Isomer **7c** verringerten. Somit konnten auf diesem Wege nur Ausbeuten wie für **7a** erzielt werden. Da der Brom-Lithium-Austausch in dieser Reaktion der geschwindigkeitsbestimmende Schritt ist, wurde er unter Variation des Lithiierungsmittels (n-BuLi, sec.-BuLi,¹⁷² tert.-BuLi¹⁸⁰) näher untersucht. Dabei konnten keinerlei Unterschiede bezüglich der Ausbeuten der Benzaldehyd-Derivate verzeichnet werden.

Die geschützten Benzaldehyd-Derivate **7** wurden anschließend mit Natriumborhydrid zu den entsprechenden Benzylalkoholen **8** reduziert (Abb. 3.1.5). In diesem Schritt konnten unter Verwendung aller eingesetzten Schutzgruppen nahezu quantitative Ausbeuten erhalten werden.

Die Kopplung mit (S)-BOC-BMI erfordert ein geeignetes Elektrophil, um hohe Ausbeuten erzielen zu können. Dafür eignen sich wie oben erwähnt prinzipiell Tosylate, Iodide und Bromide. Die Darstellung der Tosylate erfolgte nach literaturbekannten Synthesewegen unter Verwendung von Toluolsulfonsäureanhydrid und Ytterbium(III)triflat als Katalysator¹⁸¹. Eine weitere Darstellungsmethode stellt die Umsetzung des Benzylalkohols **8** mit Toluolsulfonsäure und katalytischen Mengen Cobalt(II)chlorid dar.¹⁸² Tosylchlorid und Pyridin^{183,184} bzw. Triethylamin mit Trimethylamin Hydrochlorid¹⁸⁵ sind weitere Synthesevarianten. Alle beschriebenen Reaktionen lieferten Ausbeuten von weniger als 10 %. Eine Reinigung des Produktes war säulenchromatographisch wegen seiner hohen Reaktivität nicht möglich, sodass das Rohprodukt gleich im nächsten Reaktionsschritt eingesetzt wurde. Eine Kopplung mit (S)-BOC-BMI war allerdings wegen des großen Überschusses an Tosylchlorid bzw. Toluolsulfon-säure nicht möglich, da diese bevorzugt reagieren.

Auch die Darstellung des Benzylidodderivates **10a** konnte aus oben genannten Gründen nur mit einem großen Überschuss an Tosylierungsreagenz durchgeführt werden, was zu vielen Nebenprodukten und sehr geringen Ausbeuten führte.¹⁸⁴

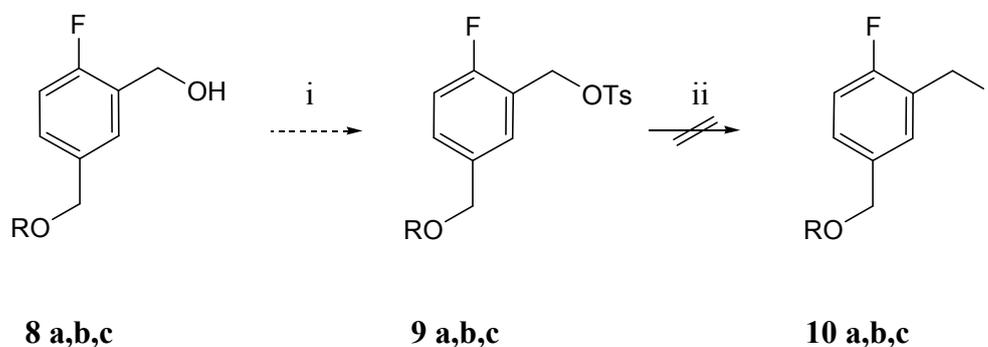


Abb. 3.1.6: Versuch der Darstellung verschieden geschützter Benzylidode **10** über Benzyltosylate **9**;

i) CH₂Cl₂, TsCl; Pyridin bzw. CH₂Cl₂, Ts₂O, Yb(OTf)₃; ii) Aceton, NaI.

Die Zugänglichkeit dieser Verbindung wurde daher über das Benzaldehyd-Derivat **8a** durch die Reaktion mit Diiodsilan geprüft. Es konnte allerdings nur der Verlust der Schutzgruppe und eine

Iodierung an beiden Benzylgruppen (**11**) nachgewiesen werden, was auf die starken Lewis-sauren Eigenschaften von Diiodsilan zurückgeführt werden kann.¹⁸⁶

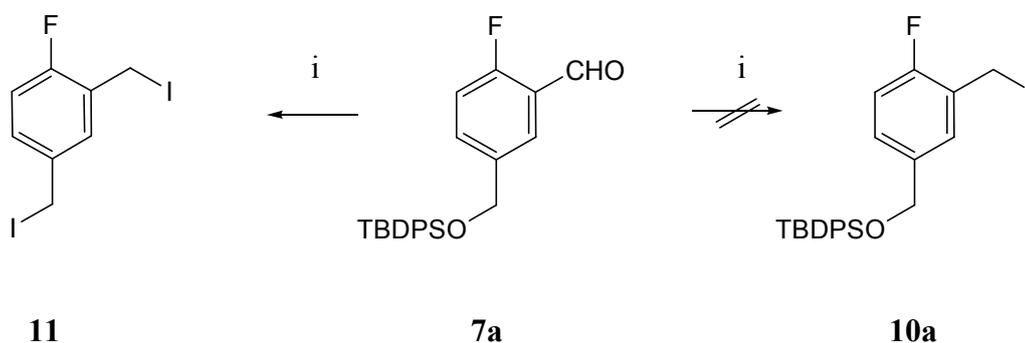


Abb. 3.1.7: Iodierung von 5-[(tert.-Butyldiphenylsilyloxy)methyl]-2-fluorbenzaldehyd **7a**; i) CH₂Cl₂, DIS.

Benzylbromide sind neben den oben beschriebenen Tosylaten und Benzyljodid-Verbindungen ebenfalls geeignete Elektrophile für die Kopplung mit (S)-BOC-BMI. Daher wurde zunächst die Zugänglichkeit der Benzylbromide **12** durch die Reaktion mit Thionylbromid untersucht.¹⁷² Aufgrund der Instabilität aller verwendeten Schutzgruppen gegenüber diesem Bromierungsreagenz konnte das Benzylbromid nicht von der Vielzahl an Nebenprodukten getrennt werden.

Die Instabilität der Verbindung ist zum einen auf die hohen Reaktionstemperatur, zum anderen auf die lange Reaktionszeit von etwa drei Stunden zurückzuführen. Es mussten aus diesem Grund Bromierungsreaktionen gefunden werden, die entweder in deutlich geringerer Reaktionszeit und/oder bei geringeren Temperaturen ablaufen. Die Säurelabilität ist für diesen Reaktionsschritt von entscheidender Bedeutung. Jedoch sind bei Reaktionen mit Phosphortribromid auch die Lewis-basischen Eigenschaften der verwendeten Schutzgruppen signifikant.¹⁸⁷ Die TBDPS geschützte Verbindungen **8a** und **12a** sind unter diesen Bedingungen stabiler als die Analogverbindungen mit der THP- und MTM-Schutzgruppe. Es konnten auf diesem Wege bei 0 °C in 15 Minuten 75 % des Benzylbromid-Derivates **12a** isoliert werden. Die Stabilität der beiden anderen Schutzgruppen war unter diesen Bedingungen geringer. Ihr Verlust ist nicht allein auf die Säurelabilität, sondern auch auf die Lewis-basischen Eigenschaften dieser Schutzgruppen zurückzuführen. Beide treten in Wechselwirkung mit dem Bromierungsreagenz, und es werden vermehrt Nebenprodukte gebildet, unter denen sich, in analoger Weise wie bei der Iodierungsreaktion (Abb. 3.1.7), auch die dibromierte ungeschützte

Verbindung findet. Eine Verringerung der Reaktionstemperatur hatte dabei ausschließlich eine Verlängerung der Reaktionszeit jedoch keine Auswirkung auf den Reaktionsausgang zur Folge.

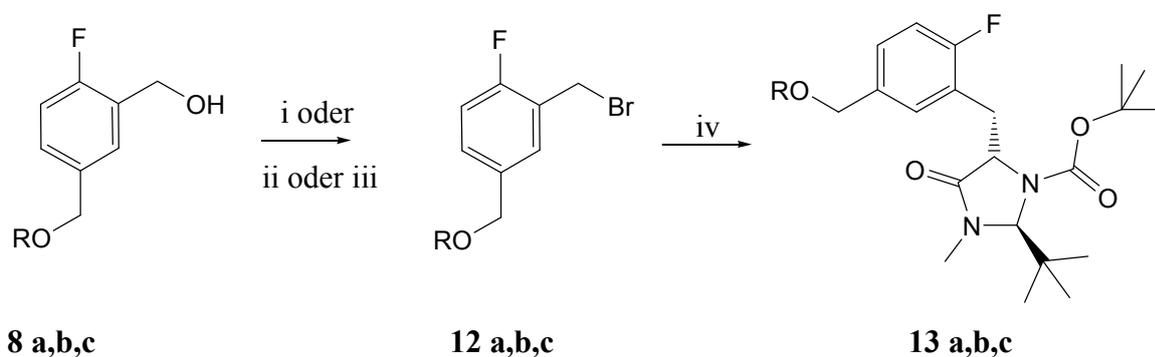


Abb. 3.1.8: Darstellung von (2*S*,5*S*)-2-tert.-Butyl-5-[5-(tert.-butyldiphenylsilyloxy)methyl-2-fluorbenzyl]-3-methyl-4-oxoimidazolin-1-carbonsäure-tert.-butylester **13a**, (2*S*,5*S*)-2-tert.-Butyl-5-{2-fluor-5-[(tetrahydropyran-2-yloxy)methyl]benzyl}-3-methyl-4-oxoimidazolin-1-carbonsäure-tert.-butylester **13b** und (2*S*,5*S*)-2-tert.-Butyl-5-{2-fluor-5-[(methylsulfanylmethoxy)methyl]benzyl}-3-methyl-4-oxoimidazolidin-1-carbonsäure-tert.-butylester **13c**;
 i) CH₂Cl₂, SOBr₂, Pyridin; ii) Toluol, PBr₃, Pyridin; iii) CBr₄, (C₆H₅)₃P, CH₂Cl₂;
 iv) THF, (S)-BOC-BMI, LDA.

Eine mildere Variante zur Darstellung von Benzylbromiden ist die Reaktion mit Triphenylphosphin und Tetrabrommethan.^{188,189} Auch hier traten deutliche Stabilitätsunterschiede zwischen der THP- und MTM-Schutzgruppe auf. Bei einer Reaktionstemperatur von 0 °C und 30 min Reaktionszeit wurden Ausbeuten von 49 % (THP) bzw. 25 % (MTM) erzielt. Eine Variation der Reaktionsparameter hatte dabei nur geringen Einfluss auf die erzielbaren Ausbeuten. Wie oben beschrieben, bewirkte eine Verringerung der Reaktionstemperatur ausschließlich eine Verlängerung der Reaktionszeit, was eine vermehrte Entschützung und die Bildung der an beiden Benzylgruppen bromierten Verbindung zur Folge hatte.

Die dargestellten verschieden geschützten Benzylbromid-Derivate konnten alle säulenchromatographisch gereinigt und für die Kopplungsreaktion mit (S)-BOC-BMI in reiner Form eingesetzt werden. Nach Isolierung der Verbindungen **12** konnten deutliche Unterschiede in der Hydrolyseempfindlichkeit der Verbindungen **12** gezeigt werden, welche von TBDPS über THP nach MTM zunehmend ist.

Durch Lithiierung von (S)-BOC-BMI mittels LDA wurde eine reaktive Zwischenstufe erzielt, die sofort mit den elektrophilen Derivaten **12** reagiert. Der geschwindigkeitsbestimmende Schritt dieser Reaktion ist dabei die Lithiierung von (S)-BOC-BMI mit LDA. Die Reaktionszeit konnte ohne Verluste an Ausbeute auf drei Stunden verringert werden. Alle Kopplungsprodukte **13a,b,c** wurden mit Ausbeuten von 9 - 23 % isoliert (Abb. 3.1.8). Aufgrund der sterisch sehr anspruchsvollen TBDPS-Schutzgruppe konnten bei ihr nur sehr geringe Ausbeuten erzielt werden. Das Benzylbromid **12a** ist so hydrolysestabil, dass es nach säulenchromatographischer Abtrennung erneut mit (S)-BOC-BMI umgesetzt werden kann. Dieses ist bei den Verbindungen **12b** und **12c** nur einmal möglich.

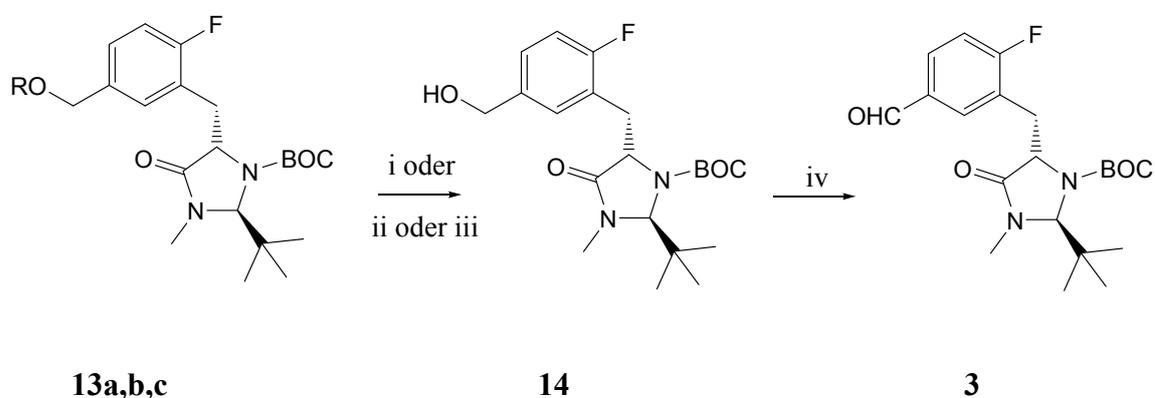


Abb. 3.1.9: Darstellung des Markierungsvorläufers (2S,5S)-2-tert.-Butyl-5-(2-fluor-5-formylbenzyl)-3-methyl-4-oxoimidazolidin-1-carbonsäure-tert.-butylester **3**; i) TBAF, THF (TBDPS); ii) Ethanol, PPTS (THP); iii) THF, HgCl₂ (MTM); iv) CH₂Cl₂, (COCl)₂, DMSO, TEA.

Die Entschützung der Kopplungsprodukte **13** wurde spezifisch für jede Schutzgruppe durchgeführt. Die TBDPS-geschützte Verbindung **13a** wurde unter Verwendung von Tetrabutylammoniumfluorid mit sehr guten Ausbeuten entschützt.¹⁷⁴

Die THP-Schutzgruppe in Verbindung **13b** wurde nach literaturbekannten Methoden z.B. mit Pyridinium-p-toluolsulfonsäure (PPTS) entfernt.^{176,191-193} Dabei wurden je nach Reaktionsart fast quantitative Ausbeuten erreicht.¹⁹¹ Eine Umsetzung von **13b** mit Magnesiumbromid erforderte einen Zeitaufwand von drei Wochen mit etwa 50 % Umsatz. Diese Art der Entschützung ist daher nur für die selektive Entfernung der THP-Schutzgruppe an Molekülen mit weiteren säurelabilen Schutzgruppen angemessen.^{176,192,193}

Die MTM-geschützte Verbindung **13c** wurde hingegen mittels Quecksilber(II)chlorid innerhalb von 8 Stunden fast quantitativ zu **14** entschützt.¹⁷⁷

Anschließend musste die Hydroxylgruppe des Benzylalkohol-Derivates **14** durch Oxidation in die Formylgruppe umgewandelt werden, welche für eine spätere nukleophile Fluorierung des Moleküles notwendig ist. Dafür sind viele verschiedene Möglichkeiten in der Literatur beschrieben, z. B. unter Verwendung von Natriumhypochlorit,¹⁹⁴ Iodanoxiden¹⁹⁵ oder IBX^{196,197} als Oxidationsmittel. Für die in dieser Arbeit angestrebten Verbindung mussten allerdings milde Bedingungen gewählt werden, um einen Verlust der BOC-Schutzgruppe sowie eine weitere Oxidation zur Carbonsäure zu vermeiden. Eine geeignete Methode ist die hier verwendete Swern-Oxidation.^{198,199}

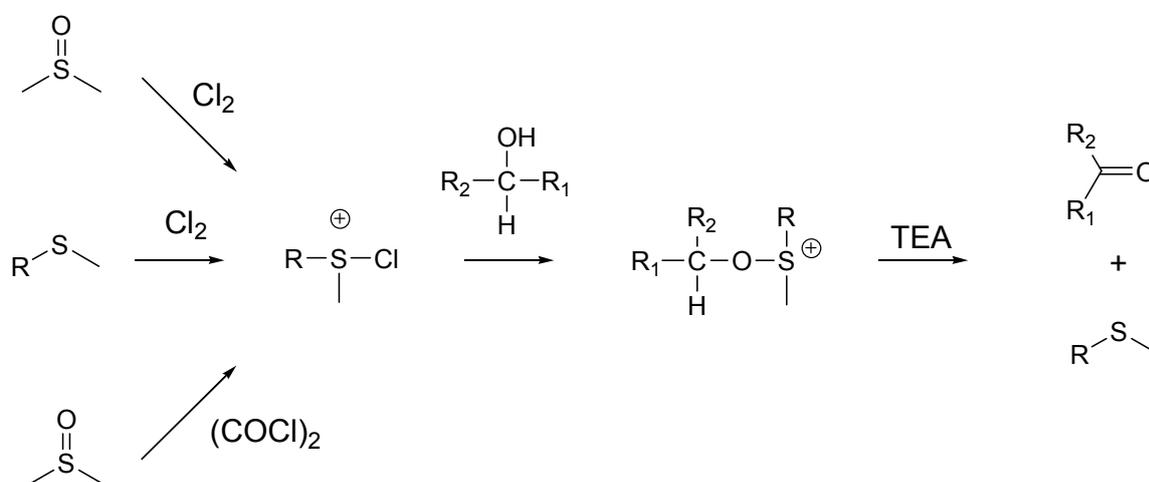
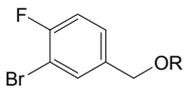
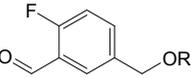
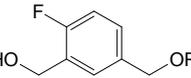
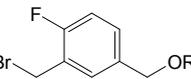
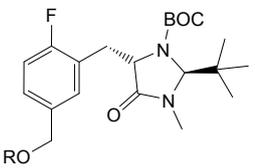
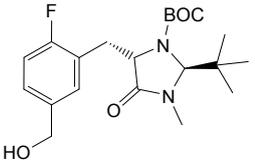


Abb. 3.1.10: Mechanismus der Oxidation von Alkoholen zu Aldehyden mit aktivierten Dimethylsulfonium-Spezies.^{198,200,201}

Komplexe von Dimethylsulfid, Methylphenylsulfid und Dimethylsulfoxid mit Chlor oder N-Chlorsuccinimid werden dabei als aktivierte Verbindungen eingesetzt, welche den Benzylalkohol unter Einwirkung von Triethylamin zur entsprechenden Carbonylverbindung oxidieren (Abb. 3.1.10).^{200,201} Nach einem neueren Verfahren wird die aktivierte Dimethylsulfonium-Spezies durch die Reaktion von Oxalylchlorid mit Dimethylsulfoxid synthetisiert (Swern-Oxidation), sodass die Verwendung von elementarem Chlor vermieden wird. Letztere Variante wurde für die Umsetzung von **14** zu **3** angewandt, wobei fast quantitative Ausbeuten erzielt wurden (Abb. 3.1.9).

Eine Zusammenstellung der Ausbeuten der Einzelreaktionen und ein Vergleich des Einflusses der Schutzgruppen sind in Tab. 4 aufgezeigt. Eine Bilanzierung der Gesamtausbeute zeigt, dass sie unter Verwendung der THP-Schutzgruppe etwa um einen Faktor vier größer ist als bei den TBDPS- und MTM-geschützten Zwischenstufen. Aufgrund der Möglichkeit eines erneuten Einsatzes der nichtumgesetzten Verbindungen und somit einer „Rezyklisierung“ ist die TBDPS-Schutzgruppe ebenfalls gut geeignet.

Tab. 4: Vergleich der mittleren Ausbeuten des gesamten Reaktionsweges zur Synthese der dargestellten Verbindungen.

Verbindung	TBDPS	THP	MTM
	97 %	91 %	95 %
	24 %	47 %	26 %
	75 %	81 %	83 %
	75 %	49 %	25 %
	9 %	23 %	20 %
	83 %	99 %	99 %

3.1.3 Synthesen ausgehend von para-Dihalogenbenzaldehyd

Parallel zu dem oben beschriebenen Syntheseweg zur Darstellung von (2S,5S)-2-tert.-Butyl-5-(2-fluor-5-formylbenzyl)-3-methyl-4-oxoimidazolidin-1-carbonsäure-tert.-butylester **3** wurde ein zusätzliches Synthesekonzept entwickelt, welches auf dem kommerziell erhältlichen 5-Brom-2-fluorbenzaldehyd **15** als Ausgangsverbindung beruht.

Der Benzaldehyd **15** wurde zunächst mit Natriumborhydrid reduziert und in einem weiteren Reaktionsschritt mittels Umsetzung mit DHP der THP-geschützte Benzylalkohol **17** erhalten. Dieser eignet sich entsprechend den oben beschriebenen Eigenschaften besonders für die anschließende Formylierungsreaktion zu **18**.

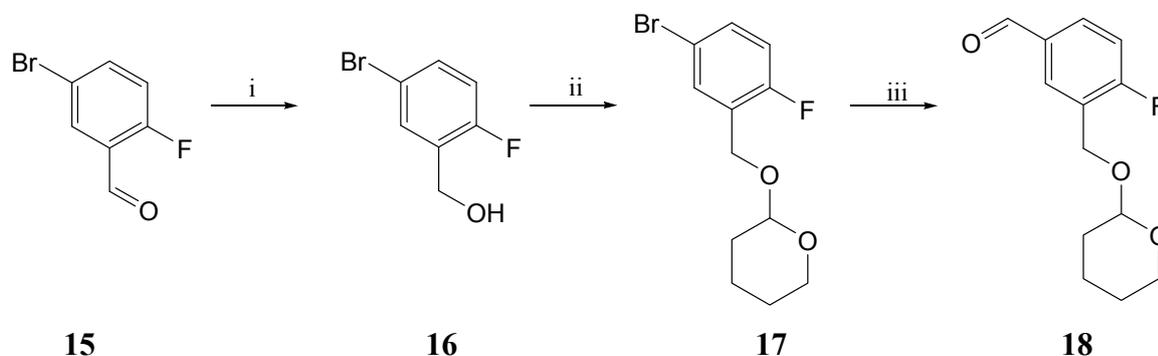


Abb. 3.1.11: Darstellung von 4-Fluor-3-(tetrahydropyran-2-yl)benzaldehyd **18**;
i) Methanol, NaBH₄; ii) CH₂Cl₂, DHP, TsOH·H₂O; iii) THF, sec.-BuLi, DMF.

Das geschützte Brombenzol-Derivat **17** wurde dazu entsprechend der in Abb. 3.1.11 beschriebenen Reaktionsbedingungen mit sec.-BuLi zunächst lithiiert und mittels DMF bzw. N,N-Formanilid zum Benzaldehyd-Derivat **18** formyliert. Trotz der Verwendung des deutlich reaktiveren N,N-Formanilids konnte die Ausbeute nicht in dem erhofften Maße erhöht werden. Es stellte sich hierbei das Problem, dass die synthetisierte Verbindung nur sehr schwer von den Ausgangsstoffen und Nebenprodukten getrennt werden konnte und somit ähnliche Ausbeuten wie bei dem Einsatz von DMF erzielt wurden.

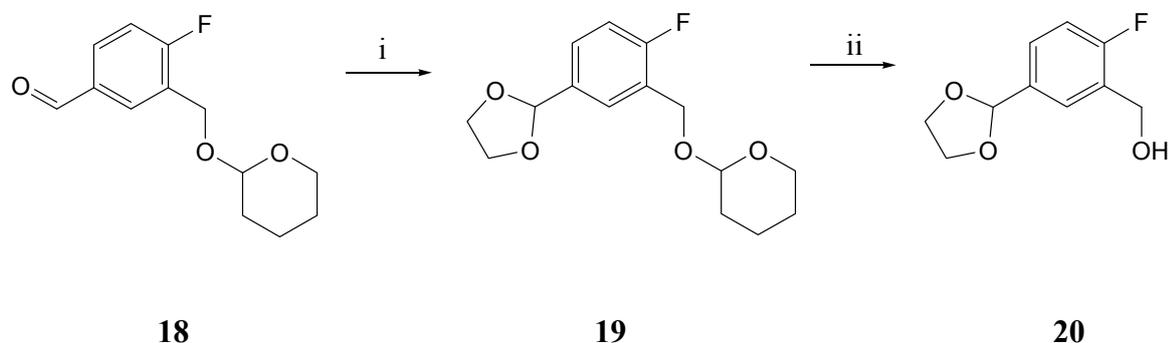


Abb. 3.1.12: Darstellung von (5-[1,3]Dioxolan-2-yl-2-fluorphenyl)methanol **20**;
i) Ethylenglykol, TsOH; ii) Et₂O, MgBr₂.

Das erhaltene Benzaldehyd-Derivat **18** wurde unverzüglich mit Ethylenglykol unter Wasserabscheidung als Dioxolan geschützt.²⁰² Ein Entschützungs-schritt mittels MgBr_2 lieferte nach Aufreinigung den geschützten Benzylalkohol **20**, welcher sofort mittels Tetrabrommethan und Triphenylphosphin bromiert werden sollte. Nach Aufarbeitung des Reaktionsansatzes konnte allerdings nur die ungeschützte Benzaldehyd-Verbindung **21** erhalten werden. Eine direkte Umsetzung dieser Verbindung mit (S)-BOC-BMI war jedoch nicht möglich, da unumgesetztes LDA eine Vielzahl von Nebenreaktionen an diesem Molekül eingeht und die Zielverbindung somit für Markierungszwecke nicht sauber genug isoliert werden konnte.

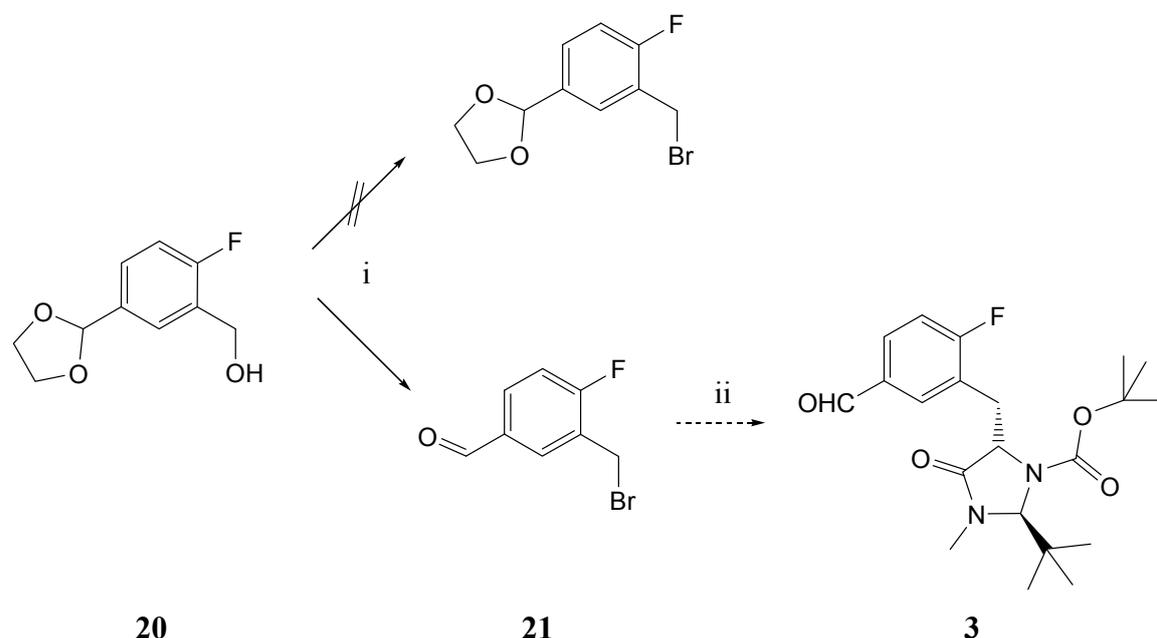


Abb. 3.1.13: Darstellung von 3-Brommethyl-4-fluorbenzaldehyd **21** und (2S,5S)-2-tert.-Butyl-5-(2-fluor-5-formylbenzyl)-3-methyl-4-oxoimidazolin-1-carbonsäure-tert.-butylester **3**;

i) CH_2Cl_2 , CBr_4 , $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}$; ii) THF, (S)-BOC-BMI, LDA.

Ausgehend vom Benzaldehyd-Derivat **18** wurde daher eine Alternativsynthese zur Darstellung von **8c** entwickelt. Wie in Abb. 3.1.14 dargestellt, wurde dieses zunächst mit Natriumborhydrid fast quantitativ zu dem THP-geschützten Benzylalkohol-Derivat **22** reduziert und auf gleiche Weise, wie in Kapitel 3.1.2 beschrieben, mit Methylthiomethylchlorid und Natriumhydrid als Deprotonierungsmittel zu **23** umgesetzt. Da die THP-Schutzgruppe säurelabiler als die MTM-Schutzgruppe ist, konnte sie selektiv entfernt und somit das Benzylalkohol-Derivat **8c** erhalten werden.

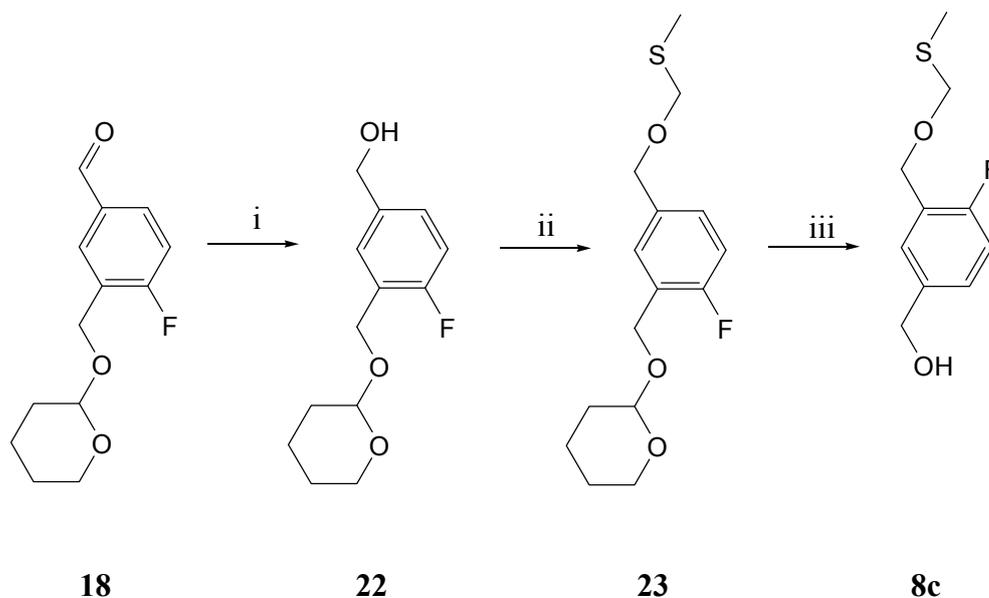


Abb. 3.1.14: Alternativsynthese von {2-Fluor-5-[(methylsulfanylmethoxy)methyl]phenyl}-methanol **8c**;

i) Methanol, NaBH₄; ii) DME, NaH, NaI, CIMMS; iii) THF, AcOH, H₂O.

Diese Alternativsynthese vereint die besseren Ausbeuten der Formylierung unter Verwendung der THP-Schutzgruppe und die höheren Ausbeuten bei der Kopplung mit (S)-BOC-BMI unter Verwendung der MTM-Schutzgruppe (vgl. Kapitel 3.1.2). Jedoch rechtfertigen die höheren Ausbeuten an **8c** im Vergleich zum Synthesekonzept in Kapitel 3.1.2 nicht den zeitlichen Mehraufwand bedingt durch je eine zusätzliche Schützungs- und Entschützungsreaktion.

3.1.4 Synthese mittels CHO-für-Br Austausch

Parallel den bereits diskutierten Synthesewegen wurde versucht, durch Brom-Lithium-Austausch und anschließender Formylierung mit DMF die Zielverbindung **3** zu synthetisieren. Ausgehend von 5-Brom-2-fluortoluol **24** wurde mittels radikalischer Seitenkettenbromierung mit N-Bromsuccinimid und AIBN als Radikalstarter das 4-Brom-2-brommethyl-1-fluorbenzol **25** erhalten.

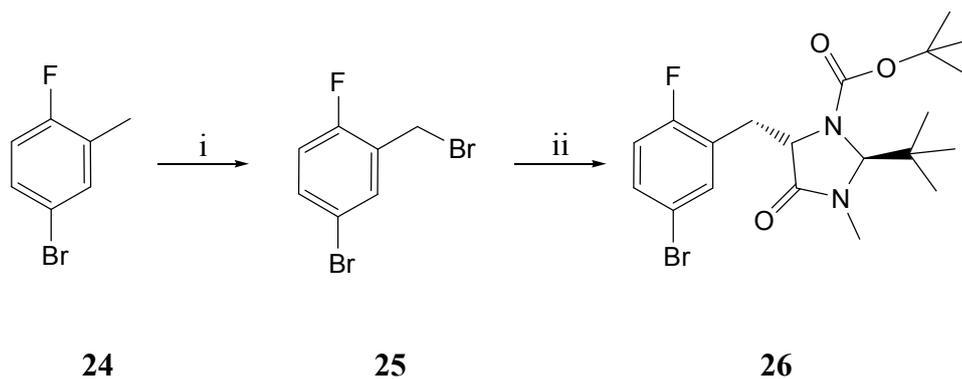


Abb. 3.1.15: Darstellung von (2*S*,5*S*)-5-(5-Brom-2-fluorbenzyl)-2-tert.-butyl-3-methyl-4-oxo-imidazolidin-1-carbonsäure-tert.-butylester **26**;
i) CCl₄, NBS AIBN; ii) THF, LDA, (S)-BOC-BMI.

Radikalische Reaktionen sind stark von der Konzentration der Reaktanden in der Reaktionslösung, der Konzentration des Radikalstarters und vor allem von Inhibitoren abhängig. Durch Mehrfachbromierungen der Seitenkette und Reaktionen der gebildeten Radikale werden viele Nebenprodukte erhalten, welche die Ausbeuten des gewünschten Benzylbromids vermindern. Aus diesem Grund wurde das Benzylbromid alternativ auch in zwei Stufen mit höherer Reinheit und Ausbeute auf folgendem Weg dargestellt.

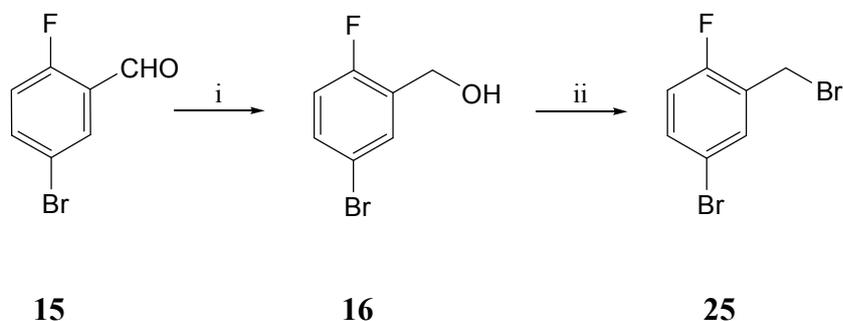


Abb. 3.1.16: Darstellung von 4-Brom-2-bromomethyl-1-fluorbenzol **25**;
i) Methanol, NaBH₄; ii) CH₂Cl₂, Pyridin, SOBr₂.

Über die quantitative Reduktion von 5-Brom-2-fluorbenzaldehyd **15** mit Natriumborhydrid zum (5-Brom-2-fluorphenyl)methanol **16** und anschließender Bromierung mit Thionylbromid konnte das 4-Brom-2-bromomethyl-1-fluorbenzol **25** als geeignetes Elektrophil zur Alkylierung des Seebach-Reagenzes reproduzierbar mit Ausbeuten von etwa 86 % synthetisiert werden. Noch

höhere Ausbeuten an **25** von 96 % konnten durch den Einsatz von Phosphortribromid als Bromierungsreagenzien erzielt werden. Zur Umwandlung in den (2*S*,5*S*)-5-(5-Brom-2-fluorbenzyl)-2-*tert.*-butyl-3-methyl-4-oxoimidazolidin-1-carbonsäure-*tert.*-butylester **26** wurde das kommerziell erhältliche (*S*)-BOC-BMI zunächst mit LDA lithiiert und unter elektrophiler Alkylierungsreaktion mit **25** umgesetzt. Entsprechend aller zuvor beschriebenen Kopplungsreaktionen konnten dabei Ausbeuten von 25 % erzielt werden. Wegen seiner Hydrolysebeständigkeit kann das Benzylbromid-Derivat **25** nach säulenchromatographischer Reinigung erneut mit (*S*)-BOC-BMI umgesetzt werden und eignet sich deshalb zur Rezyklisierung.

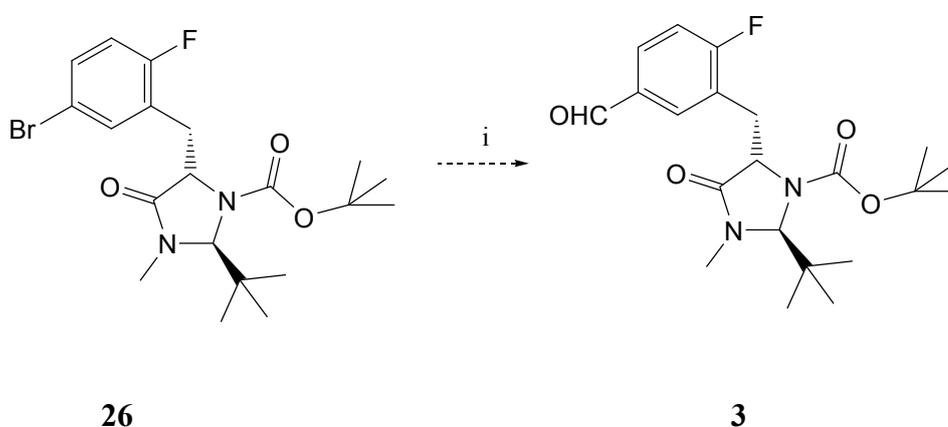


Abb. 3.1.17: Darstellung von (2*S*,5*S*)-2-*tert.*-Butyl-5-(2-fluor-5-formylbenzyl)-3-methyl-4-oxoimidazolidin-1-carbonsäure-*tert.*-butylester **3**;
i) THF, Li, DMF.

Verschiedene Varianten zur Darstellung des Benzaldehyd-Derivates **3** unter Variation der Base (*n*-BuLi, *sec.*-BuLi, *tert.*-BuLi, LDA), des Lösungsmittels (THF, Diethylether) und Reaktionen über Grignard-Verbindungen führten jedoch nach Umsetzung mit DMF bzw. *N,N*-Dimethylformanilid nicht zu dem erwünschten Produkt. Bei diesen Reaktionen kam es entweder zur Zersetzung des (*S*)-BOC-BMI oder zu stark bevorzugten Nebenreaktionen. Bei der Umsetzung mit *n*-BuLi konnten Spuren des Benzaldehyd-Derivates nachgewiesen werden, die aber aufgrund der geringen Mengen nicht extrahierbar waren (Abb. 3.1.17).

Die Einführung einer Carbonylgruppe über eine Aryllithium-Verbindung, die mit elementarem Lithium dargestellt wurde, und eine anschließende Formylierung mit DMF ermöglichte die Darstellung von **3** aus **26**. Allerdings konnte aufgrund der Vielzahl von Nebenprodukten die für eine Markierungsreaktion gewünschte Verbindung nicht von diesen abgetrennt werden. Auch

durch den Einsatz von *N,N*-Dimethylformanilid als reaktivere Verbindung war kein Ausbeutezuwachs zu verzeichnen. Weiterhin konnte die gesuchte Verbindung nicht von diesem Edukt isoliert werden.

3.1.5 Darstellung von α,β -Dehydroaminosäurederivaten

Ein weiterer Ansatz zur Darstellung des Markierungsvorläufers von 6- ^{18}F Fluor-*m*-tyrosin wurde analog einem literaturbekannten Syntheseweg unter Verwendung von aktiviertem (S)-BOC-BMI durchgeführt.^{169,170} Dafür wurde das Seebach-Reagenz **27** zunächst radikalisch in α -Position bromiert und durch die Arbusov-Reaktion mit Trimethylphosphit zum entsprechenden Phosphonsäureester **29** umgesetzt. Analog dieser Darstellung sind in der Literatur auch die Reaktionen der entsprechenden Alkohole bzw. Ester mit Phosphortrichlorid und Trimethylphosphit beschrieben, die aber wegen der sauren Bedingungen und für (S)-BOC-BMI ungeeignet sind.²⁰⁵⁻²⁰⁷ Das Arbeiten unter Feuchtigkeitsausschluss musste dabei strikt eingehalten werden, da die bromierte Zwischenverbindung **28** sofort mit Luftfeuchtigkeit zum entsprechenden Alkohol reagiert und die Ausbeuten der Endverbindung damit verringert werden. Es traten aufgrund der radikalischen Reaktion kaum Verluste der BOC-Schutzgruppe auf.

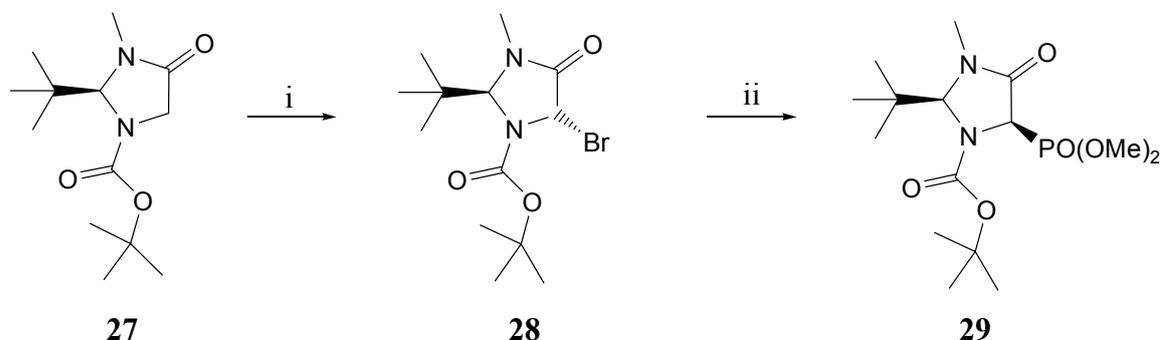


Abb. 3.1.18: Darstellung von (2*S*,5*R*)-2-*tert.*-Butyl-5-(dimethoxyphosphoryl)-3-methyl-4-oxoimidazolidin-1-carbonsäure-*tert.*-butylester **29**;
i) CCl_4 , NBS, AIBN; ii) CCl_4 , $\text{P}(\text{OMe})_3$.

An der Doppelbindung substituierte α,β -Dehydroaminosäurederivate lassen sich erfolgreich durch die Wittig-Horner-Olefinierung darstellen. Der Vorteil dieser Reaktion ist die Variabilität der Substituenten an der Doppelbindung, welche aus dem möglichen Einsatz verschiedenster

Aldehyde resultiert. In den meisten Fällen ist eine gute Kontrolle der E/Z-Isomerie an der gebildeten Doppelbindung möglich.

Als Basen kommen dabei Natriumhydrid, LDA oder Kalium tert.-butylat zum Einsatz.²⁰⁵⁻²⁰⁷ Bei Verwendung von (S)-BOC-BMI wird diese Olefinierung unter klassischen Bedingungen mit Lithiummethanolat in Methanol oder moderner mit Diazabicycloundecen (DBU) und Lithiumbromid durchgeführt. Die Vorteile der DBU-Bedingungen liegen in den deutlich kürzeren Reaktionszeiten und der höheren Selektivität für die Bildung der (E)-Isomeren.¹⁶⁹

Die Wittig-Horner-Olefinierung wurde nach den unten beschriebenen Bedingungen mit dem THP-geschützten Benzaldehyd-Derivat **7b** durchgeführt, was zu Ausbeuten von ca. 55 % an **30** führte.

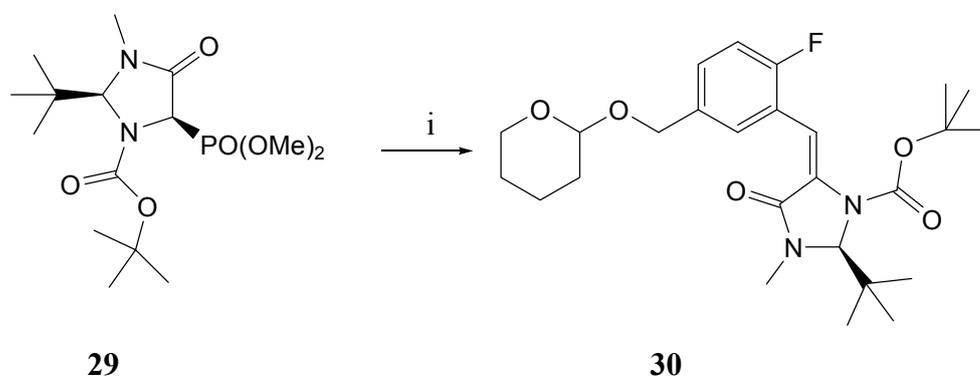


Abb. 3.1.19: Darstellung von (2S)(E)-2-tert.-Butyl-5-{2-fluor-5-[(tetrahydropyran-2-yloxy)methyl]benzyliden}-3-methyl-4-oxoimidazolidin-1-carbonsäure-tert.-butylester **30**, i) THF, LiBr, DBU, 2-Fluor-5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-benzaldehyd **7b**.

Eine anschließende Hydrierung von α,β -Dehydroaminosäurederivaten ist unter Verwendung von elementarem Wasserstoff und Pd-C unter Normaldruck und bei Raumtemperatur in der Literatur beschrieben.¹⁷⁰ Dabei können theoretisch quantitative Ausbeuten erzielt werden.¹⁷⁰ Die α,β -ungesättigten Verbindungen werden völlig stereoselektiv zu den cis-Produkten hydriert. Der Angriff des Wasserstoffs erfolgt auf der tert.-Butylgruppe abgewandten Seite. Dabei werden die (Z)-Isomere deutlich schneller und unter weniger drastischen Bedingungen hydriert als die (E)-Isomere.

Dies gab Anlass, dafür den oben beschriebenen schnelleren Reaktionsweg mit DBU und Lithiumbromid zu wählen. Damit konnte ein Überschuss des reaktiveren (Z)-Isomers synthetisiert und dessen Hydrierung untersucht werden.

Analog Seebach et al.¹⁷⁰ wurde versucht, die ungesättigte Verbindung **30** in Essigsäureethylester mit Pd-C und elementarem Wasserstoff zu hydrieren. Jedoch konnte hier nach einer Reaktionszeit von 48 Stunden keinerlei Reduktionsprodukt isoliert werden. Auch bei Bedingungen mit erhöhtem Wasserstoffdruck im Autoklaven und/oder zusätzliches Erhitzen der Reaktionslösung führte nicht zum Erfolg.

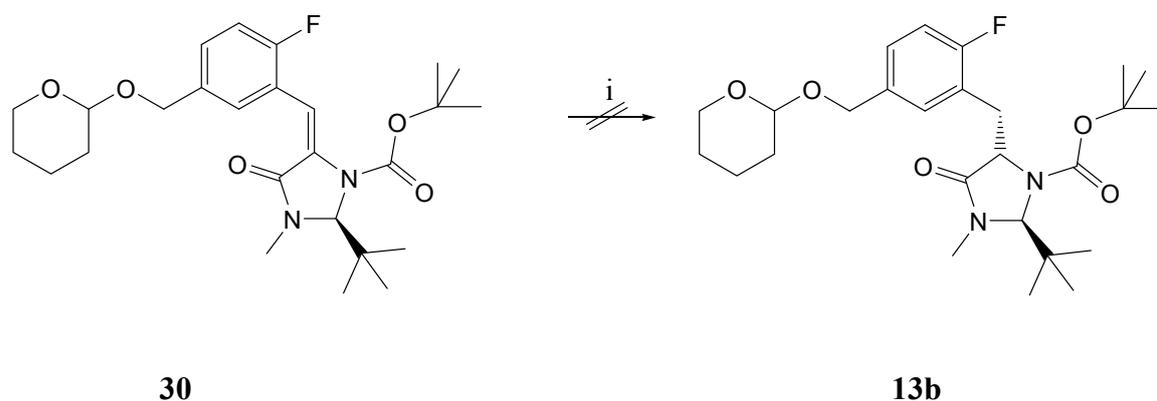


Abb. 3.1.20: Versuch der Darstellung von (2S,5S)-2-tert.-Butyl-5-{2-fluor-5-[(tetrahydropyran-2-yloxy)methyl]benzyl}-3-methyl-4-oxoimidazolin-1-carbonsäure-tert.-butylester **13b**;

i) H₂, Katalysator.

Die Variation des Lösungsmittels (Methanol, Ethanol, Benzol, Essigsäureethylester) und des Katalysators (Pd-C, Pd schwarz, Pd(OH)₂, Wilkinson-Katalystor) änderte nichts am Negativergebnis. Ebenfalls führte der Wechsel des Hydrierungsagens (Ammoniumformiat, Hydrazin und elementarer Wasserstoff) zu keinem Erfolg.

Da der Angriff des Hydrierungsmittels an der von der tert.-Butylgruppe abgewandten Seite erfolgt, sollte untersucht werden, ob dies durch den sterischen Anspruch der gewählten Schutzgruppe unterdrückt wird. Daher wurde die THP-Schutzgruppe analog des zuvor beschriebenen Weges mittels PPTS mit Ausbeuten von etwa 45 % entfernt (Abb. 3.1.21). Jedoch konnte die entschützte Verbindung **31** ebenfalls nicht durch eine der oben angegebenen Variationen hydriert werden. Die Ursache dafür ist möglicherweise die Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen im Molekül zwischen der Benzylalkohol- und der nachbar-

ständigen Keton-Gruppe bzw. die Solvatation an den polaren funktionellen Gruppen. Dadurch würde ein Angriff von dieser Seite analog der Verbindung **30** stark unterdrückt bzw. unmöglich, sodass keine Wasserstoffübertragung stattfinden kann.

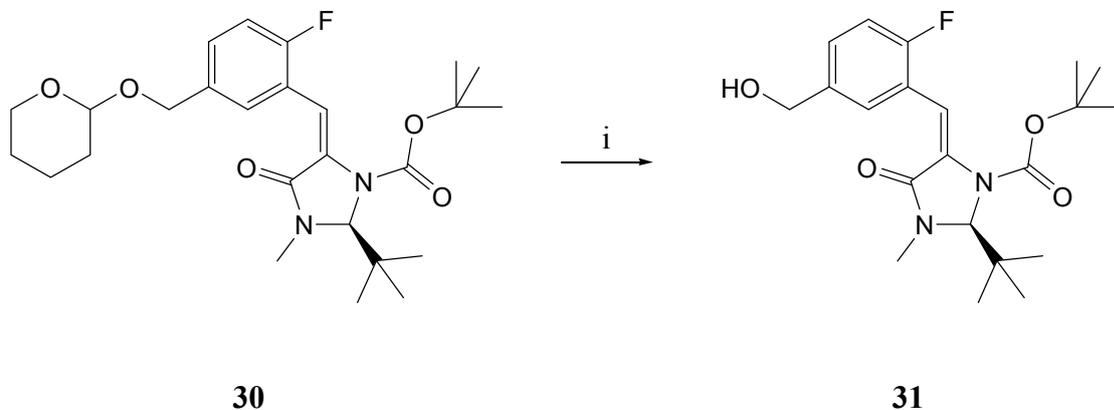


Abb. 3.1.21: Darstellung von (2S)(E)-2-tert.-Butyl-5-[2-fluor-5-(hydroxymethyl)benzyliden]-3-methyl-4-oxoimidazolidin-1-carbonsäure-tert.-butylester **31**;
i) Ethanol, PPTS

Um die tatsächliche Ursache der Störung der Hydrierungsreaktion zu finden, wurden zwei kleinere α,β -Dehydroaminosäurederivate **32** und **34** mit ähnlicher Struktur synthetisiert und deren Hydrierbarkeit unter Verwendung von elementarem Wasserstoff und verschiedensten Katalysatoren untersucht.

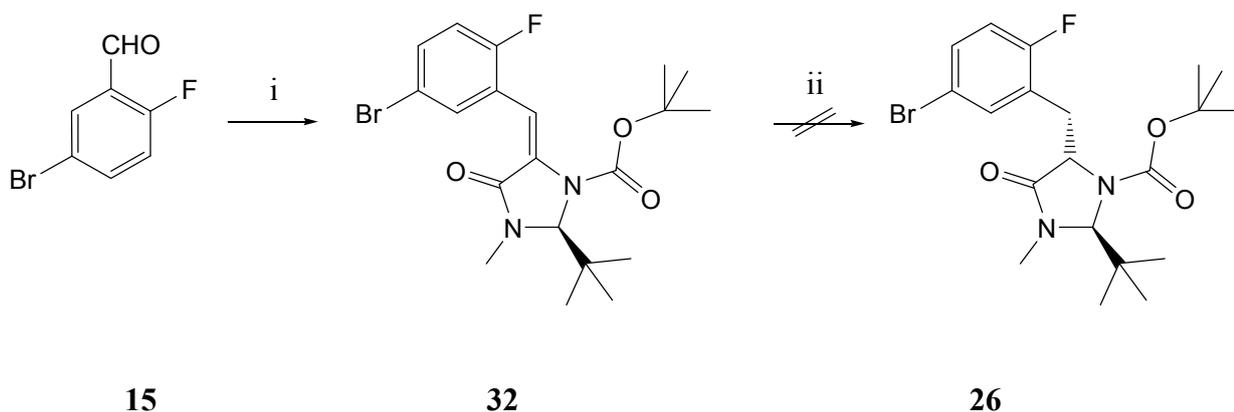


Abb. 3.1.22: Versuch der Darstellung von (2S,5S)-5-(5-Brom-2-fluorbenzyl)-2-tert.-butyl-3-methyl 4-oxo-imidazolidin-1-carbonsäure-tert.-butylester **26**;
i) THF, DBU, LiBr₂; ii) H₂, Katalysator.

Das direkt am Kern gebundene Bromatom der Verbindung **32** sollte dabei durch seinen geringeren sterischen Anspruch im Vergleich zur Benzylalkohol-Gruppe der Verbindung **31** eine Hydrierung auf dieser Molekülseite ermöglichen. Des Weiteren konnte an Hand dieses Moleküles die Annahme der Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen im Zielmolekül sowie die Rotation der benzylichen Gruppe und damit auch die Behinderung der Hydrierung überprüft werden. Ebenso ist es möglich, an dieser Modellverbindung den Einfluss des kerngebundenen Fluor auf diese Reaktion zu untersuchen. Die Unzugänglichkeit der Verbindung **26** bestätigt, dass auch mit kleineren Gruppen in para-Stellung zum Fluor die Hydrierung nicht möglich ist und deshalb das Fluor selbst offensichtlich einen Einfluss auf diese Reaktion hat.

Um diese These zu bestätigen, wurde eine weitere Modellverbindung **34** synthetisiert, welche durch Kopplung mit Benzaldehyd **33** erhalten wurde. Diese am aromatischen Ring unsubstituierte Verbindung ließ sich wie erwartet leicht mit elementarem Wasserstoff und Pd-C in Essigsäureethylester in 4 Stunden unter Normaldruck quantitativ hydrieren.

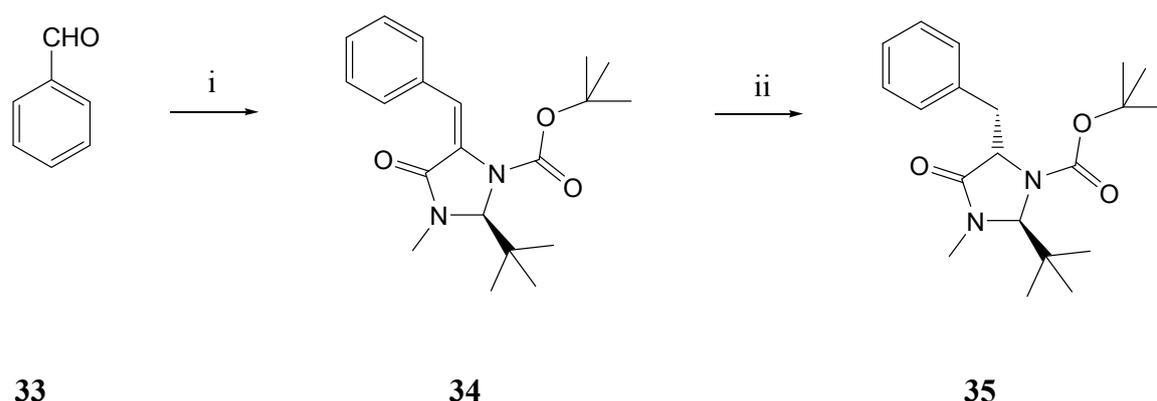


Abb. 3.1.23: Darstellung von (2*S*,5*S*)-5-Benzyl-2-tert.-butyl-3-methyl-4-oxoimidazolin-1-carbonsäure-tert.-butylester **35**,

i) THF, DBU, LiBr₂; ii) Essigsäureethylester, H₂, Pd-C.

Die Zugänglichkeit der Verbindung **35** bestärkt die Annahme, dass die Hydrierung durch das in direkter Nachbarstellung gebundene Fluor am aromatischen Ring unterdrückt wird. Es kann allerdings nicht ausgeschlossen werden, dass die oben beschriebenen sterischen Einflüsse der anderen Gruppen am aromatischen System ebenfalls eine Hydrierung behindern.

Des weiteren wäre es als Erklärung für die nicht ablaufende Hydrierung der Verbindungen **30**, **31** und **32** möglich, dass die dargestellte Doppelbindung im System delokalisiert und deshalb ein gezielter Angriff nicht möglich ist. Der Einfluss der Substituenten am aromatischen Ring ist

dabei von entscheidender Bedeutung. In unsubstituierten Systemen ist diese Delokalisierung wahrscheinlich nicht so ausgeprägt, sodass die gewünschte Reduktion abläuft und somit die Verbindung **35** darstellbar ist.

Eine weitere Möglichkeit, um gesättigte Verbindungen aus den ungesättigten Analoga darzustellen, ist in der Literatur am Beispiel von Oxazolin-Derivaten beschrieben.^{143,144} Durch ihre Umsetzung mit rotem Phosphor und Iodwasserstoffsäure unter extremen thermischen Bedingungen ist ihre Umwandlung in die ungesättigten Verbindung möglich. Ob dieses Konzept ebenfalls auf die hier verwendeten Imidazolidin-Derivate übertragbar ist, musste zunächst untersucht werden. Der beschriebene Syntheseweg bedingt allerdings eine Spaltung des (S)-BOC-BMI unter den erwähnten drastischen Bedingungen, sodass dieser Syntheseschritt als finale Spaltung in der Aktivsynthese durchgeführt werden müsste. Aus diesem Grund wurde zunächst in analoger Weise wie oben beschriebenen (Kapitel 3.1.2) die Verbindung **30** entschützt und anschließend oxidiert, um einen geeigneten Markierungsvorläufer für 6-[¹⁸F]Fluor-m-tyrosin darzustellen.

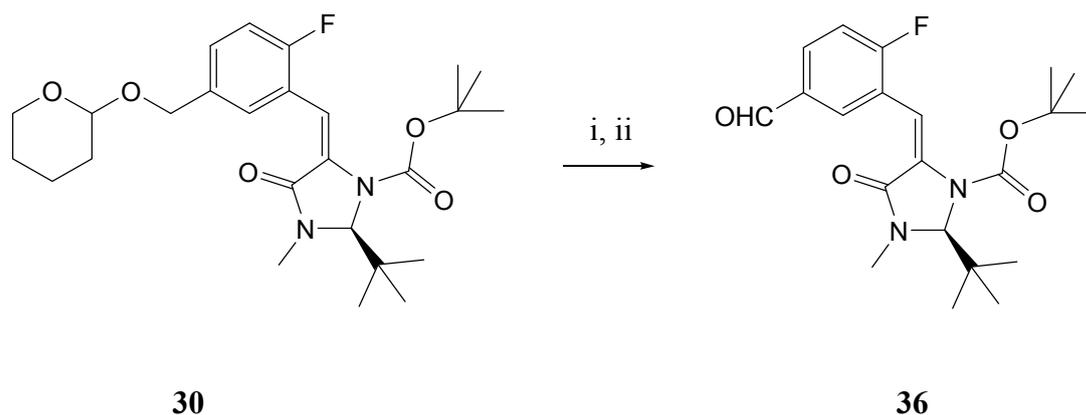


Abb. 3.1.24: Darstellung von (2S)(E)-2-tert.-Butyl-5-(2-fluor-5-formylbenzyliden)-3-methyl-4-oxoimidazolidin-1-carbonsäure-tert.-butylester **36**;
i) Ethanol, PPTS; ii) CH₂Cl₂, (COCl)₂, DMSO, TEA.

Durch Baeyer-Villiger-Oxidation sollte daher die Formylgruppe zum phenolischen System unter Verwendung von mCPBA und TFA umgewandelt werden, anschließend dieses dann mit P/HI in einem Schritt reduziert und gespalten werden. Die Reaktion der beiden Oxidationsmittel mCPBA und HI untereinander unter Bildung von elementarem Iod begünstigten jedoch dessen Addition an die Doppelbindung. Somit konnte, auch wegen der geringen Ausbeuten bei der Phenolsynthese, kein Produkt nachgewiesen werden.

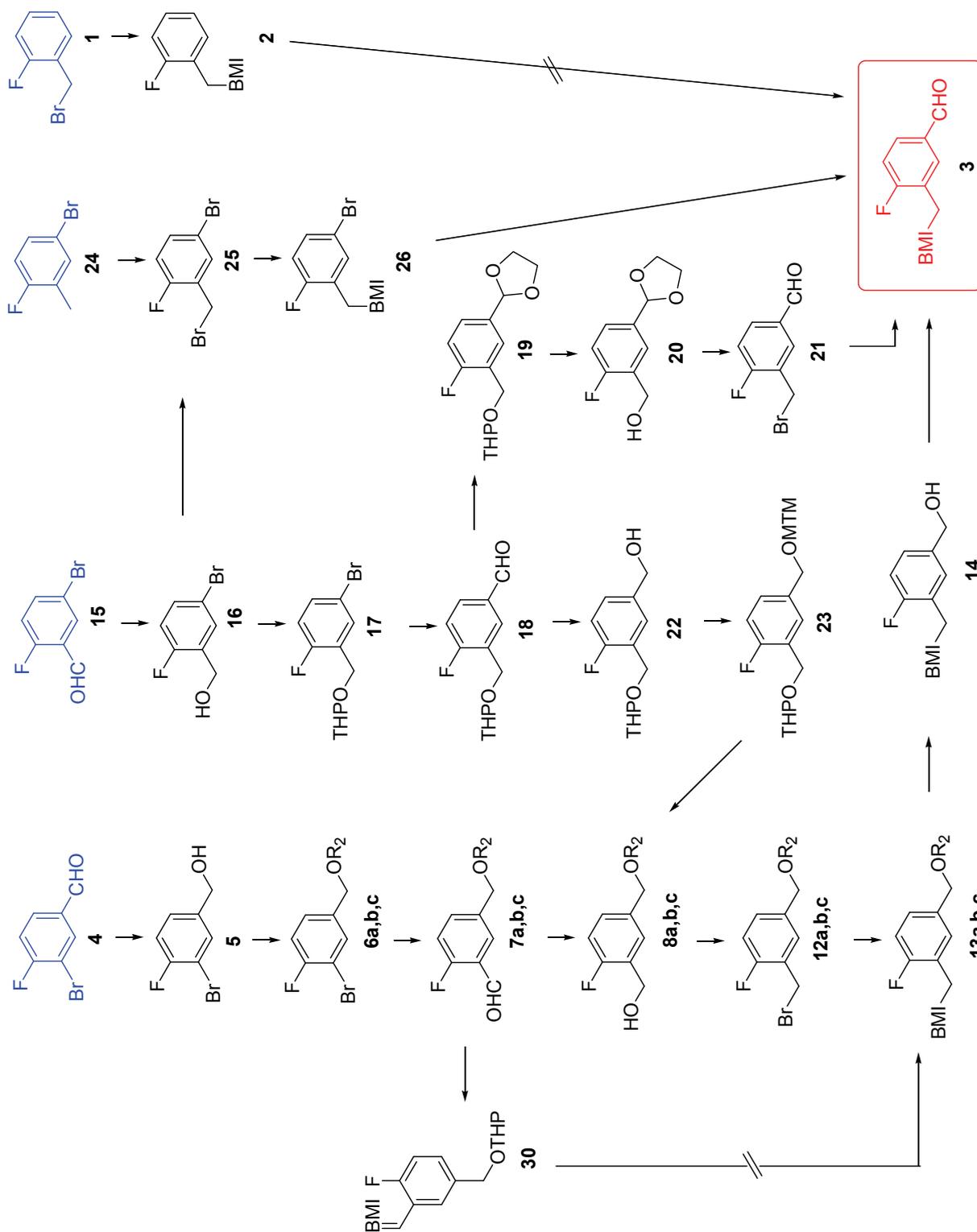
3.1.6 Zusammenfassung der Synthese des Vorläufers für [¹⁸F]Fluor-L-m-tyrosin

Auf der nächsten Seite ist eine komplette Zusammenfassung aller sechs untersuchten Reaktionswege zur Darstellung eines Vorläufers zur nukleophilen Radiofluorierung von L-m-Tyrosin bezüglich der vier verwendeten Ausgangsverbindungen dargestellt. Die verwendeten Schutzgruppen (TBDPS, THP, MTM) im Syntheseweg werden dabei summarisch mit R₂ symbolisiert. Anhand dieser Darstellung ist ersichtlich, dass die Zielverbindung (2S,5S)-2-tert.-Butyl-5-(2-fluor-5-formylbenzyl)-3-methyl-4-oxoimidazolidin-1-carbonsäure-tert.-butylester **3** prinzipiell auf vier verschiedenen Synthesewegen darstellbar ist.

Die Einführung der Carbonylgruppe durch den Brom-Lithium-Austausch am (2S,5S)-5-(5-Brom-2-fluorbenzyl)-2-tert.-butyl-3-methyl-4-oxoimidazolidin-1-carbonsäure-tert.-butylester gelang nur unter Verwendung von elementarem Lithium und Formylierung mit DMF. Allerdings konnte aufgrund der Vielzahl an Nebenprodukten die gewünschte Verbindung für Markierungsreaktion nicht in ausreichender Qualität isoliert werden. Auch die Alkylierung von (S)-BOC-BMI mit 3-Brommethyl-4-fluorbenzaldehyd, welches über eine mehrstufige Synthese aus 5-Brom-2-fluorbenzaldehyd zugänglich ist, lieferte nur ein schwer trennbares Produktgemisch, welches ebenfalls nicht für Markierungsreaktionen geeignet ist.

Mit der Entwicklung neuer Synthesewege, bei denen die Ausgangsverbindungen schon die Carbonylgruppe enthielten, war unter Verwendung eines geeigneten Schutzgruppenkonzeptes die Zielverbindung zugänglich. Ausgehend von 3-Brom-4-fluorbenzaldehyd und Einführung von MTM, THP und TBDPS-Schutzgruppen in das im ersten Reaktionsschritt synthetisierte Benzylalkoholderivat war der Markierungsvorläufer in einer neunstufigen Synthese darstellbar. Eine Bilanzierung der Gesamtausbeute zeigte, dass diese unter Verwendung der THP-Schutzgruppe etwa um einen Faktor vier größer ist, als bei den Synthesen mit TBDPS- und MTM-geschützten Zwischenstufen. Diese Synthese ist die effizienteste Darstellung des Markierungsvorläufers.

Parallel dazu wurde eine weitere Synthese ausgehend von 5-Brom-2-fluorbenzaldehyd entwickelt, welche die besseren Ausbeuten der Formylierung unter Verwendung der THP-Schutzgruppe und die höheren Ausbeuten bei der Kopplung mit (S)-BOC-BMI unter Verwendung der MTM-Schutzgruppe vereint. Jedoch rechtfertigen die etwas höheren Ausbeuten im Vergleich zu dem zuvor beschriebenen Synthesekonzept nicht den Mehraufwand bedingt durch je eine zusätzliche Schützungs- und Entschützungsreaktion.



3.1.7 Optimierung der Radiosynthese von (2S,5S)-2-tert.-Butyl-5-(2-[^{18}F]fluor-5-formylbenzyl)-3-methyl-4-oximidazolidin-1-carbonsäure-tert.-butylester durch nukleophile ^{18}F -für- ^{19}F Substitution

Die Markierbarkeit von (S)-BOC-BMI-Derivaten mittels Isotopenaustausch sollte zunächst an Hand des strukturell einfacheren Vorläufers **3** von 6-[^{18}F]Fluor-m-tyrosin untersucht werden, um diese Ergebnisse dann auf entsprechende Markierungsvorläufer von 6-[^{18}F]Fluor-L-DOPA zu übertragen. Die weiterhin angegebenen radiochemischen Ausbeuten beziehen sich jeweils auf die gesamte eingesetzte Radioaktivität.

3.1.7.1 Zeitabhängigkeit der radiochemischen Ausbeute von der Art der Anionenaktivatorsysteme

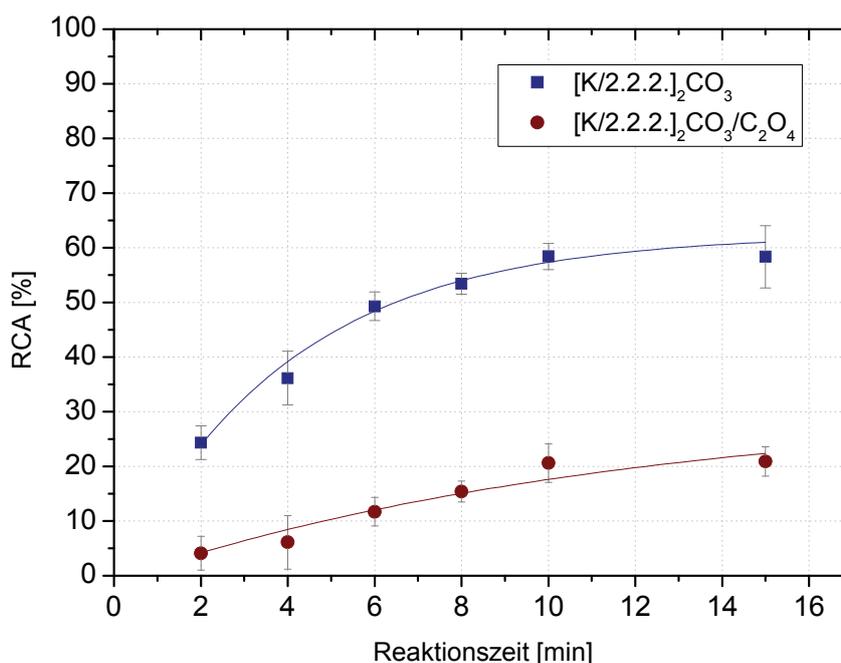


Abb. 3.1.25: Zeitabhängigkeit der radiochemischen Ausbeute an [^{18}F]**3** von der Art der Anionenaktivatorsysteme

Reaktionsbedingungen: [**3**] = 25,5 mmol/l; 1 ml DMF; [Kryptofix[®]2.2.2.] = 40,0 mmol/l; [K_2CO_3] = 20,0 mmol/l, [$\text{K}_2\text{CO}_3/\text{C}_2\text{O}_4$] = 20,0 mmol/l, 130 °C; n.c.a. [^{18}F]Fluorid; (n = 3).

Die ^{18}F -für- ^{19}F Substitution am (2S,5S)-2-tert.-Butyl-5-(2-fluor-5-formylbenzyl)-3-methyl-4-oxoimidazolin-1-carbonsäure-tert.-butylester **3** wurde zunächst mit dem Anionenaktivator Kryptofix[®]2.2.2. und Kaliumcarbonat durchgeführt, um erste Aufschlüsse über die Stabilität der Verbindung gegenüber basischer Bedingungen zu untersuchen. In Abb. 3.1.25 ist ersichtlich, dass unter den sehr milden Bedingungen durch die Verwendung des Phasentransferkatalysatorsystems Kryptofix[®]2.2.2. und Kaliumcarbonat/Kaliumoxalat (1:33) nur geringe radiochemische Ausbeuten von etwa 20 % erzielt werden, diese durch den Wechsel der Base zu Kaliumcarbonat unter Verwendung von Kryptofix[®]2.2.2. deutlich erhöht werden können. In Hinblick auf die weiteren Optimierungsreaktionen wurde auch die Konzentration des Anionenaktivators untersucht.

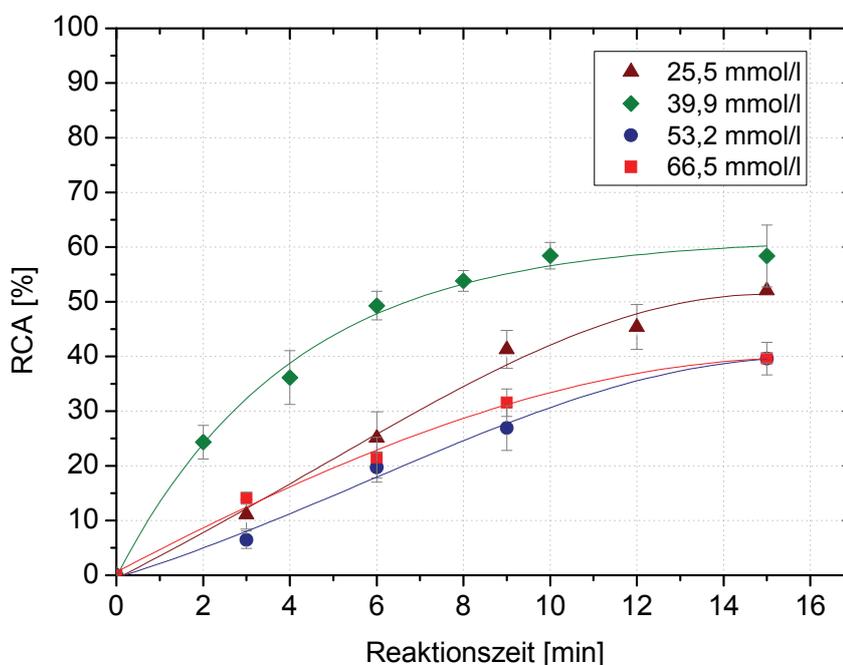


Abb. 3.1.26: Zeitabhängigkeit der radiochemischen Ausbeute an $[^{18}\text{F}]\mathbf{3}$ bei verschiedenen Kryptofix[®]2.2.2./ K_2CO_3 - Konzentrationen
 Reaktionsbedingungen: $[\mathbf{3}] = 25,5 \text{ mmol/l}$; 1 ml DMF; 130 °C;
 n.c.a. $[^{18}\text{F}]\text{Fluorid}$; (n = 3).

Wie aus Abb. 3.1.26 zu ersehen, ist eine deutliche Zunahme der radiochemischen Ausbeute des ^{18}F -für- ^{19}F Austausches in der Verbindung **3** bei einem geringen Überschuss des Phasentransfersystems zu verzeichnen. Mit äquimolaren Mengen bzw. einem deutlichen

Überschuss können nur geringere Ausbeuten der markierten Verbindung erzielt werden. Durch Erhöhung der Karbonat-Konzentration ist eine partielle Zersetzung des Markierungsvorläufers unter diesen stark basischen Bedingungen unter Bildung eines radioaktiven Nebenproduktes zu verzeichnen.

3.1.7.2 Einfluß der Reaktionstemperatur auf die radiochemische Ausbeute

Die Ergebnisse der radiochemischen Ausbeuten für den untersuchten Temperaturbereich von 120 °C - 160 °C sind in Abb. 3.1.27 graphisch dargestellt.

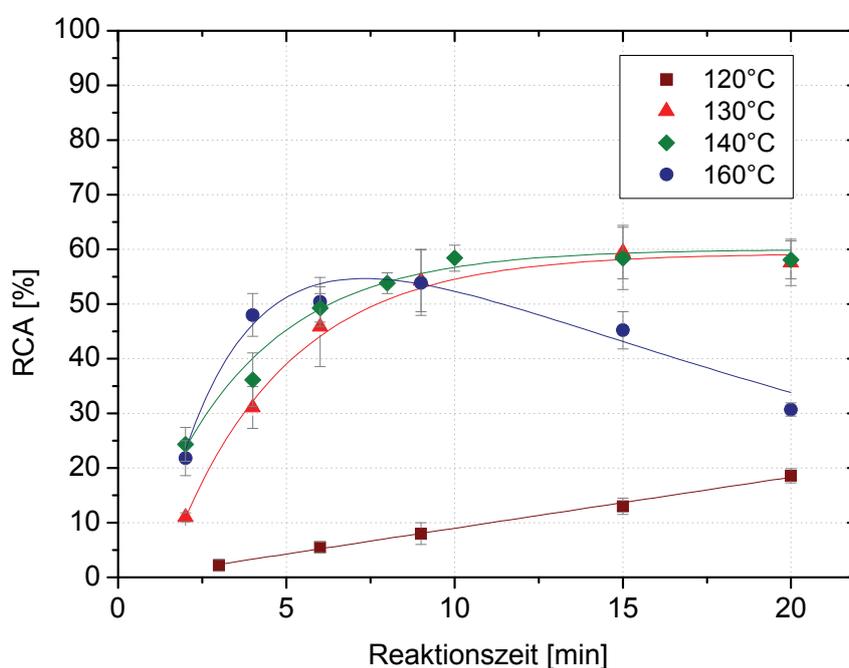


Abb. 3.1.27: Zeitabhängigkeit der radiochemischen Ausbeute an $[^{18}\text{F}]\mathbf{3}$ von der Reaktionstemperatur

Reaktionsbedingungen: $[\mathbf{3}] = 25,5 \text{ mmol/l}$; 1 ml DMF; [Kryptofix[®] 2.2.2.] = 40,0 mmol/l; $[\text{K}_2\text{CO}_3] = 20,0 \text{ mmol/l}$; n.c.a. $[^{18}\text{F}]\text{Fluorid}$; (n = 3).

Wie aus dem Kurvenverlauf zu ersehen ist, können gute radiochemische Ausbeuten nur in einem schmalen Temperaturbereich erzielt werden. Eine Temperatur von 120 °C kann als ein Mindestschwellenwert abgelesen werden. Eine schonendere Markierung unterhalb dieser Temperatur ist offensichtlich nicht zielführend. Bei Temperaturen von 130 °C - 160 °C können nach 10 min radiochemische Ausbeuten von etwa 55 % erreicht werden. Bei 160 °C treten nach

weniger als 10 min schon deutliche thermische Zersetzungsreaktionen ein. Da die radiochemischen Ausbeuten bei den Reaktionstemperaturen 130 °C und 140 °C fast identisch sind, ist die mildere Variante für die ^{18}F -für- ^{19}F Substitution zu preferieren.

Anhand dieser ersten positiven Markierungsergebnisse konnte gezeigt werden, dass ein carbonylaktiviertes BOC-BMI-Derivat grundsätzlich für eine Markierung geeignet ist. Um 6- ^{18}F Fluor- L-m-tyrosin aus dem markierten (2S,5S)-2-tert.-Butyl-5-(2-fluor-5-formylbenzyl)-3-methyl-4-oxoimidazolidin-1-carbonsäure-tert.-butylester [^{18}F]**3** darstellen zu können, müssen zunächst geeignete Oxidationsmittel erprobt werden, da eine Baeyer-Villiger-Oxidation mit Benzaldehyden nur schwer durchzuführen ist. Mittels einer Decarbonylierungsreaktion nach der Markierungsreaktion, z.B. mit dem Wilkinson-Katalysator, wäre aus dem gleichen Vorläufer die Aminosäure 2- ^{18}F Fluorphenylalanin darstellbar.

3.2 Synthese des Vorläufers für 6-[¹⁸F]Fluor-L-DOPA

Die vielversprechenden Ergebnisse der Darstellung des (2*S*,5*S*)-2-*tert.*-Butyl-5-(2-fluor-5-formylbenzyl)-3-methyl-4-oxoimidazolidin-1-carbonsäure-*tert.*-butylesters **3** sollten nun auf die Synthese des komplexeren Markierungsvorläufers für 6-[¹⁸F]Fluor-L-DOPA übertragen werden.

In Abb. 3.2.1 sind in einer schematischen Darstellung alle untersuchten Synthesewege zusammengefasst. Die dargestellten Zwischenstufen bilden dabei Knotenpunkte der verschiedenen Synthesewege.

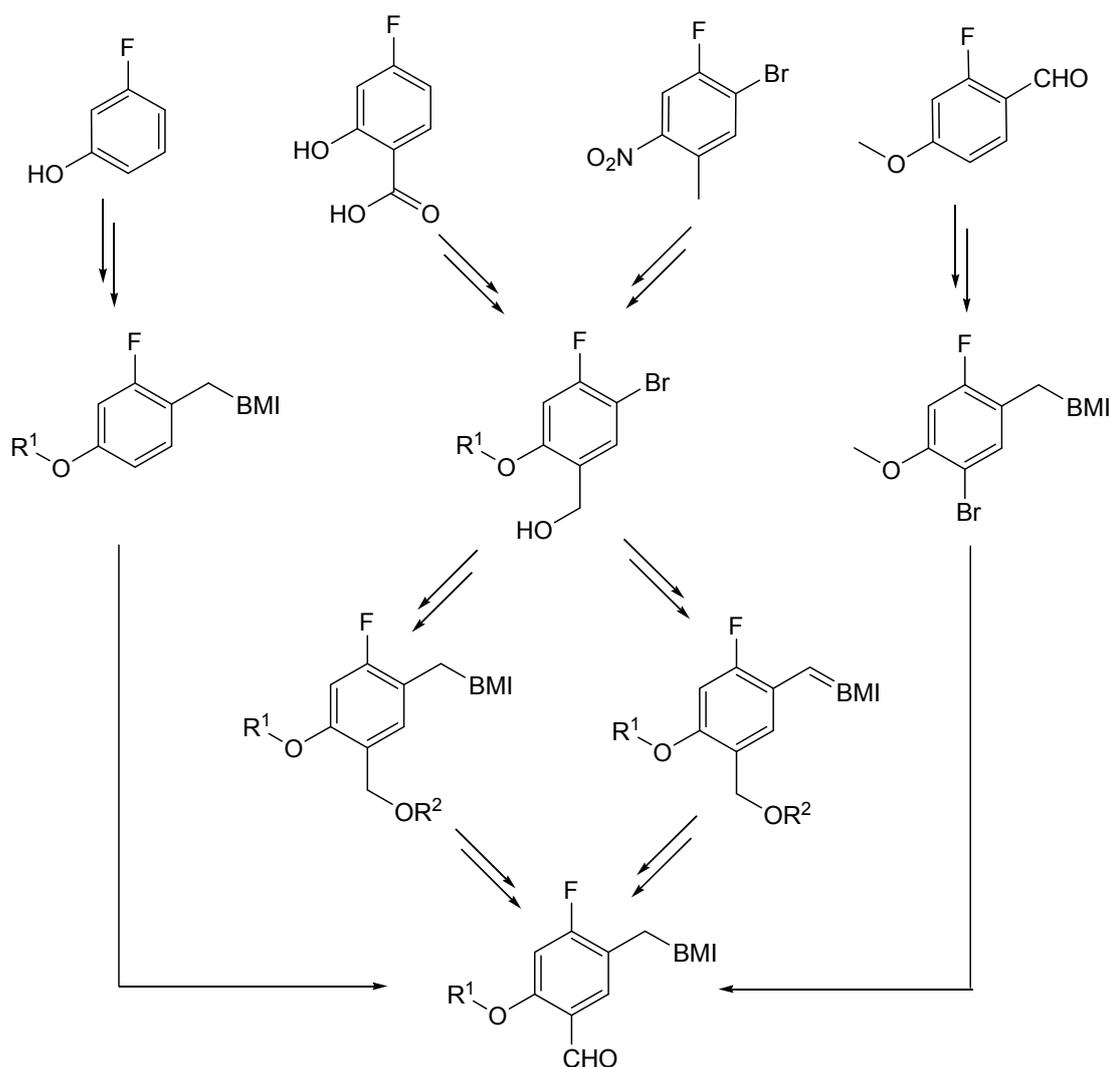


Abb. 3.2.1: Vereinfachtes Reaktionsschema aller untersuchten Synthesekonzepte zur Darstellung eines Markierungsvorläufers für 6-[¹⁸F]Fluor-L-DOPA

R¹ = Bn, Me

R² = TBDPS, THP, MTM

BMI = (S)-(-)-1-(*tert.*-Butoxycarbonyl)-2-*tert.*-butyl-3-methyl-4-imidazolidinon

3.2.1 Synthese mittels elektrophiler Formylierung nach der Kopplung mit (S)-BOC-BMI

Zur Darstellung verschieden geschützter (2S,5S)-2-tert.-Butyl-5-(2-fluor-5-formyl-4-hydroxybenzyl)-3-methyl-4-oxoimidazolidin-1-carbonsäure-tert.-butylester über die Alkylierung von BOC-BMI wurde zunächst das 1-Brommethyl-2-fluor-4-methoxybenzol **42a** nach Monclus et al.¹⁷² und das 4-Benzyloxy-1-brommethyl-2-fluorbenzol **42b** nach Tierling synthetisiert.⁵⁸

Die entsprechend in Abb. 3.2.2 skizzierten Schema dargestellten Benzylbromide **42a,b** stellen geeignete Elektrophile dar, um eine Alkylierung von (S)-BOC-BMI mit LDA als Base durchzuführen. Dabei konnte nach chromatographischer Reinigung die methylgeschützte Verbindung **43a** in ähnlichen Ausbeuten zu Monclus et al. isoliert werden. Auch die benzyloxygeschützte Verbindung **43b** wurde in moderaten Ausbeuten von etwa 50 % erhalten (Abb. 3.2.3).

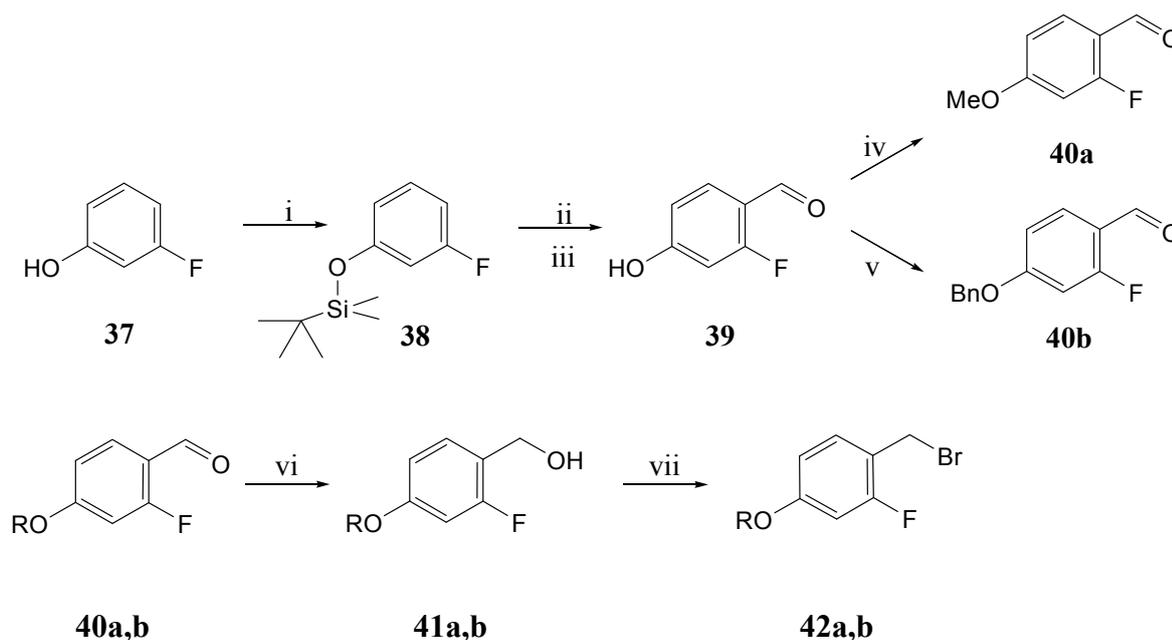


Abb. 3.2.2: Darstellung von 1-Brommethyl-2-fluor-4-methoxybenzol **42a**¹⁷² und 4-Benzyloxy-1-brommethyl-2-fluorbenzol **42b**⁵⁸

i) DMF, Imidazol, TBDMSCl; ii) THF, sec.-BuLi, DMF, iii) HCl/H₂O, iv) DMF, KF, CH₃I; v) DMF, KF, Benzylbromid, vi) Methanol, NaBH₄; vii) CH₂Cl₂, Pyridin, SOBr₂.

Die Formylierung im letzten Schritt dieses Syntheseweges zur Darstellung der Zielmoleküle **44a** und **44b** sollte analog der Synthese nach Tierling durchgeführt werden. Die Umsetzung von **43a,b** mit Zinntetrachlorid und Dichlormethylmethylether war unter Verwendung von (S)-BOC-BMI als Aminosäurereagenz im Gegensatz zur Umsetzung mit dem Schöllkopf-Reagenz nicht erfolgreich. Nach Aufreinigung des Reaktionsgemisches konnte spektroskopisch nur eine vollständige Zersetzung von (S)-BOC-BMI nachgewiesen werden. Dieses ist vermutlich auf das zweite acide Proton im Molekül, welches bei der Lithiierung mit LDA bevorzugt reagiert, zurückzuführen.

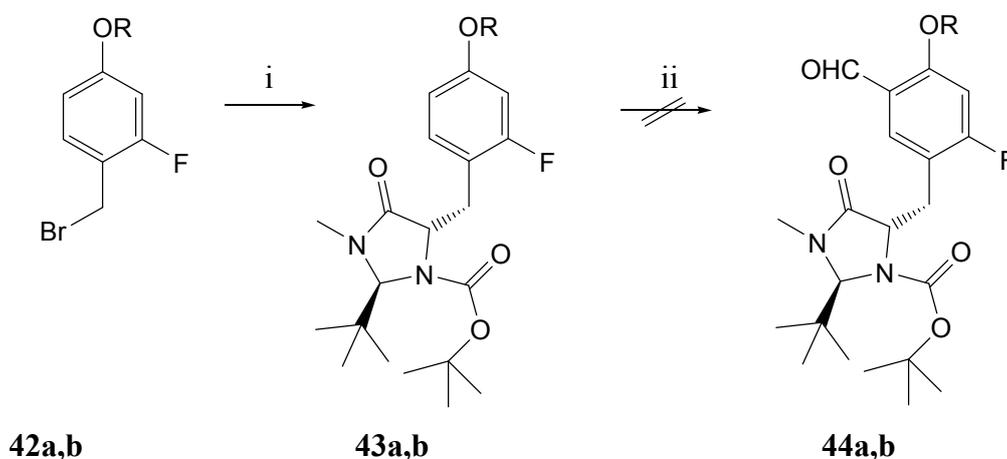


Abb. 3.2.3: Versuch der Darstellung von (2S,5S)-2-tert.-Butyl-5-(2-fluor-5-formyl-4-methoxybenzyl)-3-methyl-4-oxoimidazolidin-1-carbonsäure-tert.-butylester **44a** und (2S,5S)-5-(4-Benzyloxy-2-fluor-5-formylbenzyl)-2-tert.-butyl-3-methyl-4-oxoimidazolidin-1-carbonsäure-tert.-butylester **44b**
 i) THF, LDA, (S)-BOC-BMI; ii) CH₂Cl₂, Cl₂HCOCH₃, SnCl₄, NaHCO₃/H₂O.

Aufgrund dieser Unzugänglichkeit der Zielverbindung unter den zuvor beschriebenen Reaktionsbedingungen, musste die Carbonylfunktion schon in der Ausgangsverbindung enthalten sein und diese zunächst mittels Schutzgruppen vor unerwünschten Nebenreaktionen geschützt werden. Die zuvor untersuchten Schutzgruppen für alkoholische Funktionen THP, MTM und TBDPS sollten auch bei dieser Vorläufersynthese eingesetzt werden. Ausgehend von 4-Fluorsalicylsäure wurde versucht, einen Markierungsvorläufer für die Darstellung von 6-[¹⁸F]Fluor-L-DOPA zu synthetisieren, um eine Formylierung nach der Kopplung mit (S)-BOC-BMI zu vermeiden.

3.2.2 Synthese ausgehend von 4-Fluorsalicylsäurederivaten

3.2.2.1 Darstellung und Reaktionen zweifach silylgeschützter Salicylsäurederivate

Das Formylierungs-Konzept aus Kapitel 3.2.1 sollte nun auf die 4-Fluorsalicylsäure **45** übertragen werden. Die Hydroxyfunktion wurde mittels tert.-Butyl-diphenylsilylchlorid und Imidazol geschützt. Es ist allerdings nicht auszuschließen, dass auch Reaktionen an der Carboxylfunktion stattgefunden haben, welche jedoch bei der weiteren Umsetzung keinen störenden Einfluss hatten.

Carbonsäuren lassen sich durch Einsatz von Lithiumaluminiumhydrid zu den entsprechenden Benzylalkoholen reduzieren. Durch die sterisch anspruchsvolle Schutzgruppe in **46** ist ein Angriff an der Säuregruppe nur sehr schwer möglich, und es werden nur geringe Ausbeuten erzielt. Auch der Einsatz der etwas kleineren tert.-Butyldimethylsilyl-Schutzgruppe (TBDMS) verbesserte die Zugänglichkeit des Benzylalkohols nur unwesentlich. Eine Formylierung vor der Reduktion würde nach diesem Reaktionsschritt zwei äquivalente Hydroxygruppen liefern, die nicht selektiv geschützt werden können.

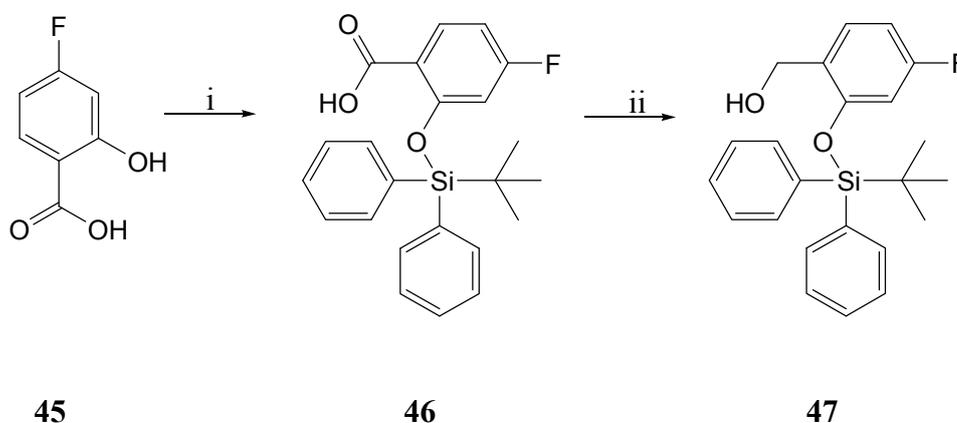


Abb. 3.2.4: Darstellung von [2-(tert.-Butyl-diphenylsilyloxy)-4-fluorphenyl]methanol **47**; i) DMF, Imidazol, TBDPSCl; ii) Et₂O, LiAlH₄.

Um das zuvor beschriebene Problem zu umgehen, wurde versucht auf alternativem Weg zunächst die 4-Fluorsalicylsäure **45** ohne Schützung der Hydroxyfunktion mittels Lithiumaluminiumhydrid zum Benzylalkohol **48** zu reduzieren. Es wurde hierbei zunächst der reine Benzaldehyd erhalten, welcher dann mit Natriumborhydrid fast quantitativ zum Benzylalkoholderivat reduziert werden konnte. Dieses wurde dann in einem weiteren

Syntheseschritt unter den oben beschriebenen Bedingungen mit tert.-Butyldimethylsilylchlorid zur Reaktion gebracht. Das Resultat ist ein Molekül, welches sowohl an der benzylichschen als auch an der phenolischen Hydroxyfunktion mit der gleichen Schutzgruppe versehen ist. Aufgrund sehr geringer Stabilitätsunterschiede war es entgegen der Literatur¹⁷³ allerdings nicht möglich, gezielt eine der Schutzgruppen zu entfernen und die andere am Molekül zu belassen.

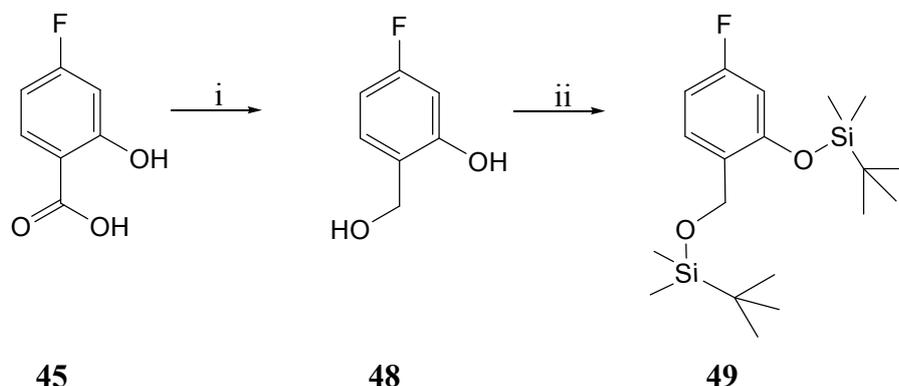


Abb. 3.2.5: Darstellung von tert-butyl-(2-(tert-butyldimethylsilyloxy)-4-fluorbenzyloxy)-dimethylsilan **49**;

i) Et₂O, LiAlH₄; ii) DMF, Imidazol, TBDMSCl.

Spektroskopisch konnte durch die Verwendung der TBDMS-Schutzgruppe jedoch nur ein geringer Anteil an doppelt geschützter Verbindung **49** ermittelt werden. Vielmehr war entweder nur die phenolische oder die benzylichsche Hydroxyfunktion geschützt. Eine Formylierung dieses Gemisches war wegen der freien Hydroxyfunktionen nicht möglich. Der Einsatz von identischen kleineren Schutzgruppen (MTM, THP) an beiden Hydroxyfunktionen ist wegen ihres geringen Stabilitätsunterschieds und damit der Unmöglichkeit einer selektiven Entschützung an der benzylichschen Hydroxyfunktion unpraktikabel.

Aus diesem Grund wurde ein Konzept entwickelt, bei dem die phenolische und die benzylichsche Hydroxyfunktion mit unterschiedlichen Schutzgruppen versehen war.

3.2.2.2 Darstellung und Reaktionen verschieden geschützter Salicylalkohol-derivate

Aufgrund der oben beschriebenen Ergebnisse wurde das Schutzgruppenkonzept aus Kapitel 3.1.2 auf die systematische Aufbausynthese des Vorläufers von 6-[¹⁸F]Fluor-L-DOPA übertragen. Die zuvor untersuchte TBDPS-Schutzgruppe konnte aus den schon genannten

Gründen in diesem Konzept keinen Einsatz finden. Da die untersuchten Schutzgruppen für Hydroxyfunktionen aufgrund ihres geringen sterischen Anspruches eine Abschirmung der möglichen Substitutionspositionen am aromatischen Ring im Vergleich zur TBDPS-Schutzgruppe nicht erfüllen, musste die 4-Fluorsalicylsäure zunächst in der gewünschten Position kernbromiert werden, um die nachfolgende Formylierung gezielt durchführen zu können.

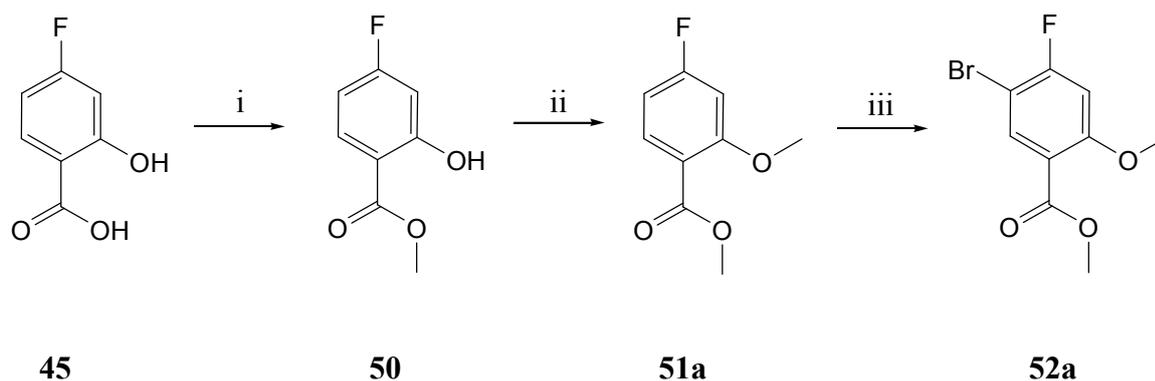


Abb. 3.2.6: Darstellung von 5-Brom-4-fluor-2-methoxybenzoesäuremethylester **52a**;
i) Methanol, CHCl_3 , TMSDAM; ii) Aceton, K_2CO_3 , CH_3I ; iii) CHCl_3 , Br_2 .

Ausgehend von kommerziell erhältlicher 4-Fluorsalicylsäure **45** wurde die Carboxylgruppe zunächst unter Verwendung von Trimethylsilyldiazomethan quantitativ verestert²⁰⁸ und anschließend die phenolische Hydroxyfunktion methyliert. Beide Methylierungsreaktionen können auch in einem Schritt erfolgen, wenn die doppelte Menge an Kaliumcarbonat und Methyljodid eingesetzt werden. Ein vollständige Schützung ist allerdings bei letzterer Variante erst nach deutlich längeren Reaktionszeiten zu verzeichnen. Der methylgeschützte Salicylsäuremethylester **51a** wurde in einem weiteren Reaktionsschritt bei Raumtemperatur mit elementarem Brom umgesetzt (Abb. 3.2.6). Dabei konnte neben der gewünschten Monobromverbindung **52a** auch der in beiden ortho-Positionen zum Fluor bromierte Ester isoliert werden.

Da diese Variante der Kernbromierung nur auf methylgeschützte Verbindungen anzuwenden ist, wurde parallel ein weiterer Weg entwickelt, bei dem auch eine andere phenolische Schutzgruppe in das System eingebracht werden kann. Somit war die Möglichkeit gegeben, Schutzgruppen zu variieren und ihren Einfluß auf die Folgereaktionen zu untersuchen.

Wegen der schlechten Löslichkeit von 4-Fluorsalicylsäure in Chloroform konnte die zuvor für **51a** beschriebene Kernbromierung nicht ausgeführt werden. Aus diesem Grund wurde die Bromierung zum Schutz der beiden freien Hydroxygruppen in einer gepufferten alkoholischen Lösung bei $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit elementarem Brom durchgeführt.²⁰⁹

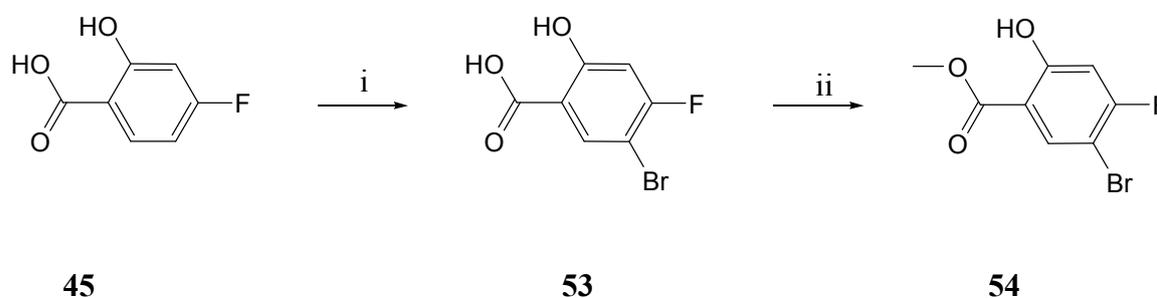


Abb. 3.2.7: Darstellung von 5-Brom-4-fluor-2-hydroxybenzoesäuremethylester **54**;
i) Methanol, NaAc, Br₂; ii) Methanol, CHCl₃, TMSDAM.

Eine Veresterung der auf diesem Wege dargestellten Bromfluorsalicylsäure **53** wurde unter Verwendung von Trimethylsilyldiazomethan durchgeführt.²⁰⁸ Diese Variante der Darstellung von **54** bietet den Vorteil die phenolische Hydroxyfunktion in einer zweiten Reaktion benzylich zu schützen. Die Benzylschutzgruppe ist unter sauren Bedingungen labiler als die Methylschutzgruppe und könnte unter Aktivbedingungen deutlich schonender abgelöst werden. Des weiteren weist sie für die Aufbausynthese geeignete Stabilitäten gegenüber den verwendeten Chemikalien auf, weswegen diese der Methylschutzgruppe vorzuziehen ist.¹⁷³ Die kleinere Methylschutzgruppe bietet andererseits den Vorteil, Reaktionen in direkter Nachbarschaft nicht zu behindern und im Unterschied zur Benzylschutzgruppe keinerlei reaktive Protonen zu besitzen.

Um zu klären, welche der beiden Alkylschutzgruppen letztendlich zum Schutz der phenolischen Hydroxyfunktion für die Aufbausynthese geeigneter ist, wurden zunächst beide unterschiedlich geschützten Bromfluorsalicylsäuremethylester **52a** und **52b** durch Umsetzung mit Kaliumcarbonat und Methyljodid bzw. Benzylbromid dargestellt.²¹⁰ In beiden Fällen konnten vergleichbare Ausbeuten von 99 % erzielt werden.

Ester lassen sich unter Verwendung von Lithiumaluminiumhydrid einfach zu Benzylalkoholen reduzieren. Dabei konnten Unterschiede der Ausbeuten in Abhängigkeit der sterischen Abschirmung der Estergruppe durch die orthoständige Alkoxygruppe verzeichnet werden. Erwartungsgemäß konnten auf diesem Wege höhere Ausbeuten bei Verwendung der kleineren

Methylschutzgruppe erzielt werden. Die benzyliche Schutzgruppe schirmte wahrscheinlich aufgrund ihrer größeren Raumerfüllung die ortho-Position ab, sodass auch nach längerer Reaktionszeit keine vergleichbaren Ausbeuten an **55b** erreicht werden konnten.

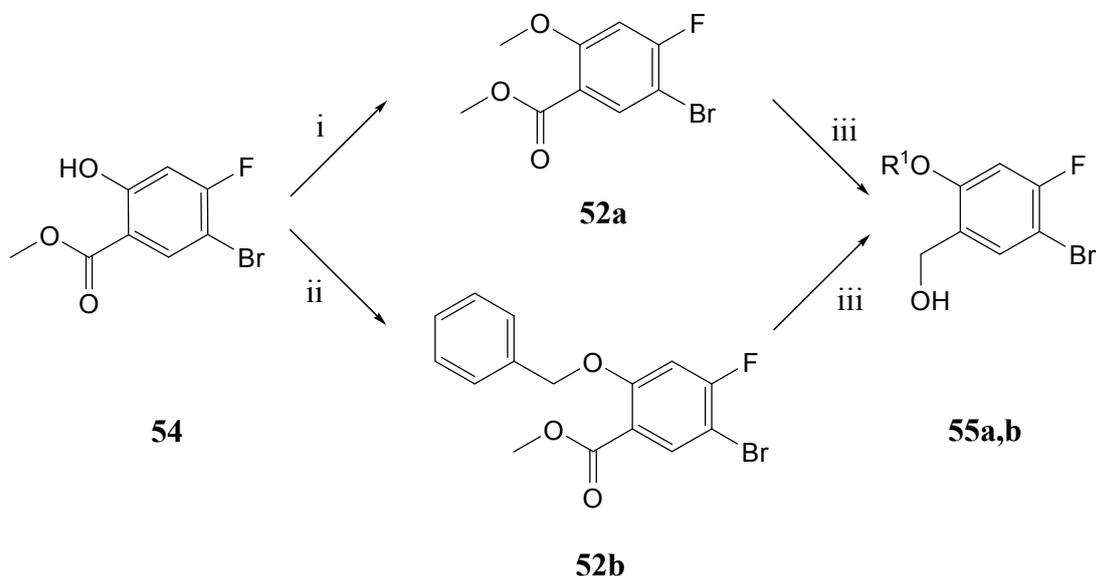


Abb. 3.2.8: Darstellung von (5-Brom-4-fluor-2-methoxyphenyl)methanol **55a** und 2-Benzyloxy-5-brom-4-fluorphenyl)methanol **55b**;
i) Aceton, K₂CO₃, CH₃I, ii) Aceton, K₂CO₃, BnBr; iii) Et₂O, LiAlH₄.

Die synthetisierten methyl- **55a** und benzygeschützten Benzylalkohole **55b** wurden nun analog des in Kapitel 3.1.2 beschriebenen Syntheseweges zunächst mit CIMMS bzw. DHP geschützt.^{175,177} Daraus ergeben sich vier verschieden geschützte Bromfluorbenzylalkohole **56a,b** und **57a,b**, deren Strukturen in Abb. 3.2.9 dargestellt sind. Die positiven Ergebnisse der TBDPS-Schutzgruppe bei der Vorläufersynthese von 6-[¹⁸F]Fluor-L-m-tyrosin konnten bei diesen Aufbaureaktionen nicht berücksichtigt werden, da diese für eine weitere Schutzgruppe in ortho-Position sterisch zu anspruchsvoll ist. Schon bei ihrer Einführung¹⁷⁴ waren zu geringe Ausbeuten für eine weitere Aufbausynthese zu verzeichnen.

In Abhängigkeit von der benachbarten Methoxy- oder Benzyloxygruppe konnten schon bei der Schutzungsreaktion deutliche Unterschiede in den erzielbaren Ausbeuten verzeichnet werden. Unter Verwendung der kleineren Methylschutzgruppe wurden erwartungsgemäß bei der Umsetzung der verbleibenden benzylichen Hydroxyfunktion mit CIMMS deutlich bessere Ausbeuten der Verbindungen **56a** im Vergleich zur Verbindung **56b** erzielt werden. Aber nicht nur der sterische Einfluss der phenolischen Schutzgruppe, sondern auch die

Reaktionsbedingungen zur Einführung der zweiten Schutzgruppe sind eine Ursache für die deutlichen Unterschiede in den erzielbaren Ausbeute. Da die benzyliche Schutzgruppe über reaktive Protonen verfügt, werden diese bei der Deprotonierungsreaktion mit Natriumhydrid ebenfalls angegriffen, was eine Verringerung der Ausbeute der Verbindung **56b** zur Folge hat. Dieses Phänomen ist bei Verwendung der Methoxygruppe nicht zu beobachten.¹⁷⁷

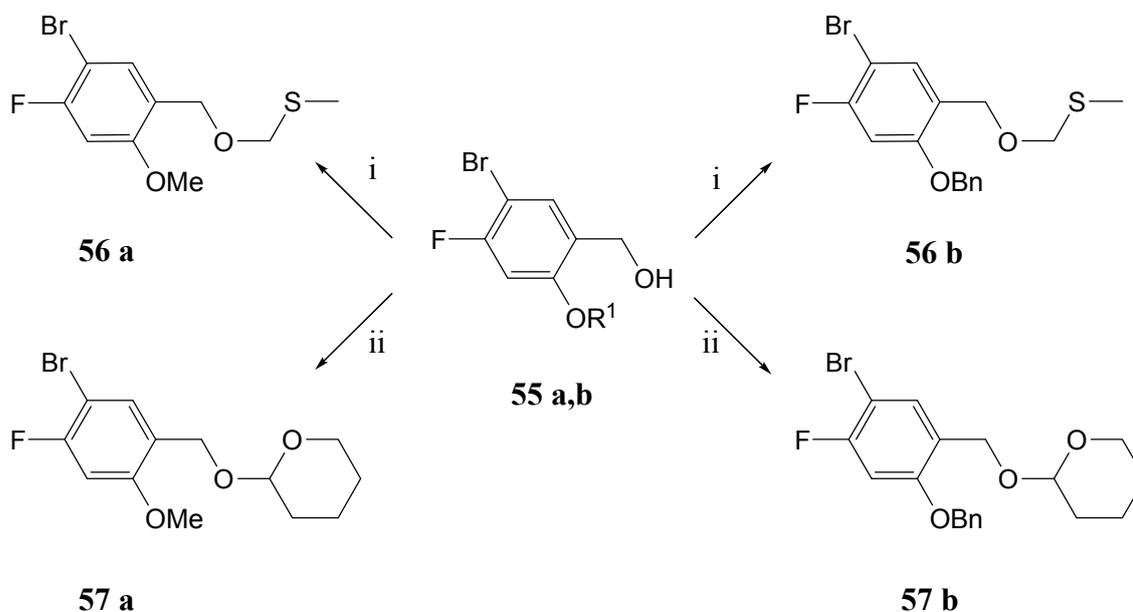


Abb. 3.2.9: Darstellung von 1-Brom-2-fluor-4-methoxy-5-[(methylsulfanylmethoxy)methyl]-benzol **56a**, 2-(5-Brom-4-fluor-2-methoxybenzyloxy)tetrahydropyran **57a**, 1-Benzyloxy-4-brom-5-fluor-2-[(methylsulfanylmethoxy)methyl]benzol **56b**, 2-(2-Benzyloxy-5-brom-4-fluorbenzyloxy)tetrahydropyran **57b**; i) DME, NaH, NaI, CIMMS; ii) CH₂Cl₂, DHP, TsOH·H₂O.

Die Umsetzung der Benzylalkohole **55a** und **55b** mit DHP verläuft unter sehr viel milderen Bedingungen, sodass dabei keinerlei Einfluss der schon vorhandenen Schutzgruppe zu verzeichnen ist. Bei diesen Reaktionen wurden fast quantitative Ausbeuten an **57a,b** erzielt.¹⁷⁵

Durch die Einführung von Brom in den aromatischen Ring sollte ein Brom-Lithium-Austausch und eine anschließende Formylierungsreaktion genau in dieser Position bevorzugt stattfinden. So konnte unter Verwendung der Verbindung **56a** und **57a** zunächst dieser Austausch beobachtet werden. Durch Umlagerungen und Stabilisierung der Ladung wurden allerdings neben dem gewünschten Benzaldehyden **58a** und **59a** auch die in ortho-Position zur Methoxygruppe formylierten Verbindungen **60a** und **61a** isoliert (Abb. 3.2.10). Unter Verwendung der

THP-Schutzgruppe wurde fast ausschließlich der Benzaldehyd **61a** isoliert, sodass eine Verfolgung des Synthesekonzeptes mit dieser Schutzgruppenkombination unergiebig ist.

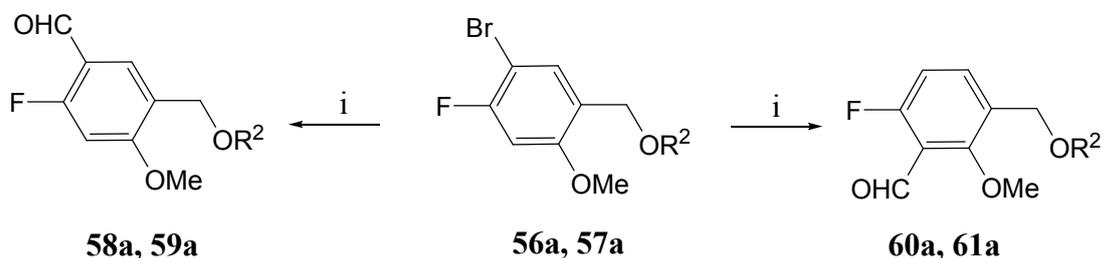


Abb. 3.2.10: Darstellung von 2-Fluor-4-methoxy-5-[(methylthiomethoxy)methyl]benzaldehyd **58a**, 2-Fluor-4-methoxy-5-[(tetrahydropyran-2-yloxy)methyl]benzaldehyd **59a**, 6-Fluor-2-methoxy-3-[(methylthiomethoxy)methyl]benzaldehyd **60a** und 6-Fluor-2-methoxy-3-[(tetrahydropyran-2-yloxy)methyl]benzaldehyd **61a**; i) THF, sec.-BuLi, DMF.

Methoxygruppen und Fluor am aromatischen Ring sind beide gegenüber Elektrophilen ortho-dirigierend, weshalb ein Angriff auch zwischen diesen beiden Substituenten durch Austausch eines Protons gegen Lithium wahrscheinlich ist. Eine positionsspezifische Formylierung konnte somit mittels Br-für-CHO Austausch nicht erzielt werden. Eine möglicher Mechanismus der diskutierten Nebenreaktion ist in Abb. 3.2.11 dargestellt.

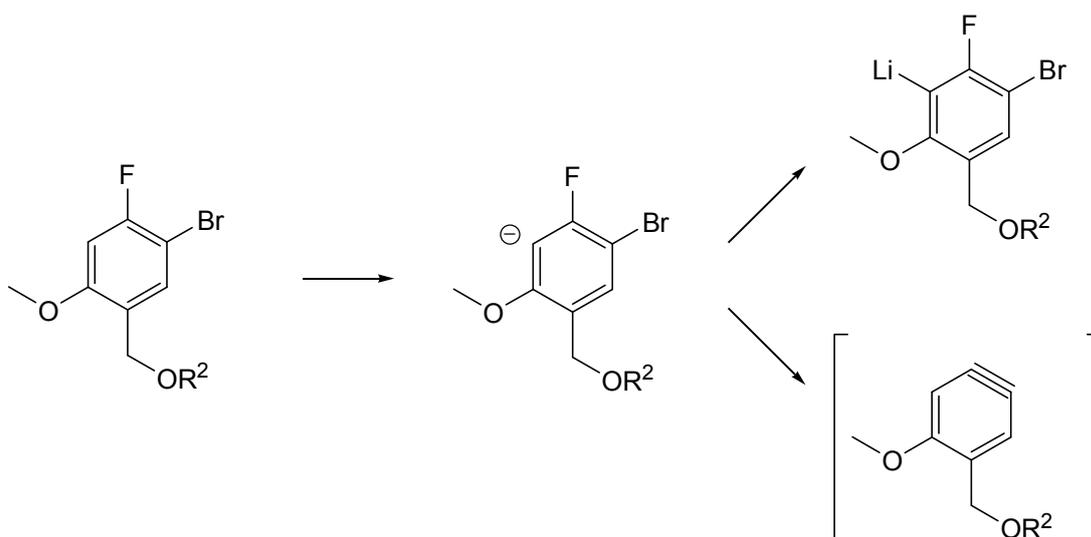


Abb. 3.2.11: Mögliche reaktive Spezies bei der Umsetzung von 3-Fluoranisolderivaten mit lithiumorganischen Verbindungen.^{nach 212,213}

Anisolderivate werden mit lithiumorganischen Verbindungen bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ vorwiegend in ortho-Position lithiiert. Ursache dafür ist eine Wechselwirkung zwischen Lithium, der Methoxygruppe und dem orthoständigem Proton unter Bildung tetramerer „Chelatstrukturen“ zwischen z.B. *n*-BuLi und Anisol. Das Lithium-aktivierte Proton wird dann durch einen Angriff des stark basischen α -Kohlenstoffatoms abgespalten, wodurch zunächst ein Anion gebildet wird.²¹⁰ Dieses bildet zum einen direkt ein Lithiumsalz, welches durch anschließende Reaktion mit Formylierungsreagenzien einen ortho-Methoxybenzaldehyd bildet, oder zerfällt zum anderen unter Abspaltung von Fluor zum Benzin. Dieses reagiert nun unter Bildung verschiedenster Biphenyl-Derivate weiter, was allerdings durch starke Verdünnung und Arbeiten bei sehr geringen Temperaturen vermindert werden kann.^{212,214,215}

Untersuchungen an Modellverbindungen wie Anisol und Fluorbenzol belegen, dass eine lithiumorganische Umsetzung über unterschiedliche Übergangszustände verläuft. Ursache dafür sind die unterschiedlichen induktiven Effekte beider Substituenten am aromatischen Kern.²¹⁰

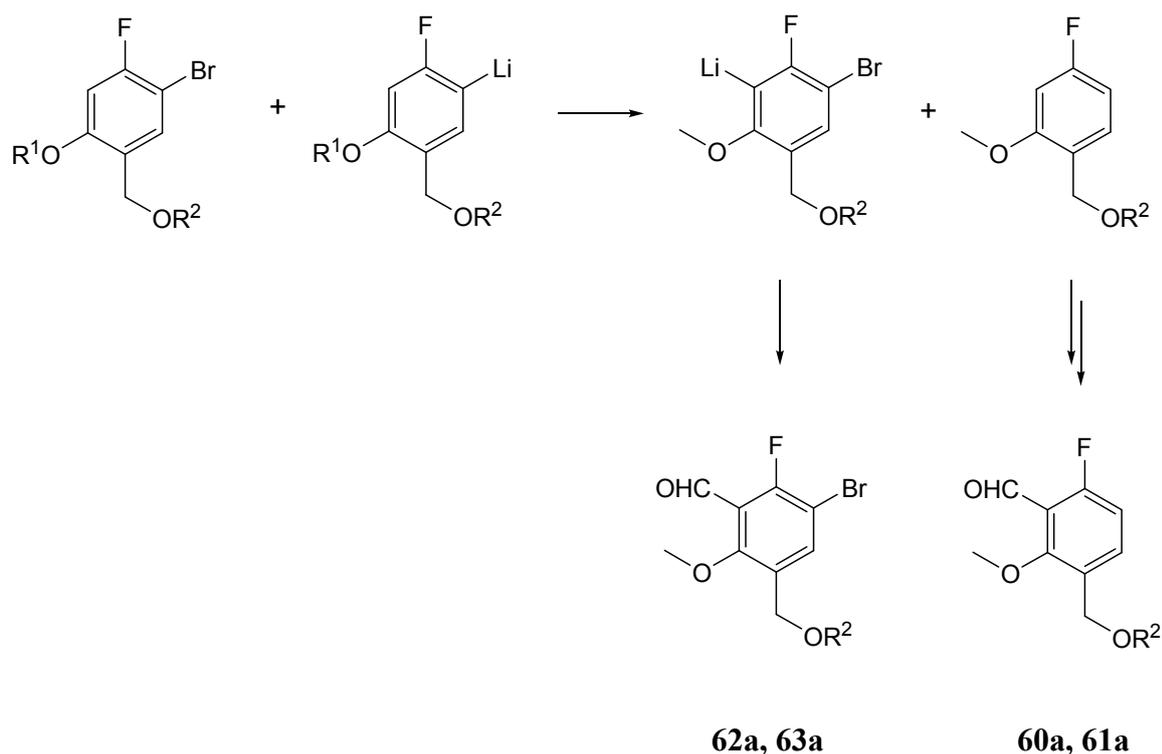


Abb. 3.2.12: Möglicher Mechanismus zur Bildung von 6-Fluor-2-methoxy-3-[(methylthio-methoxy)methyl]benzaldehyd **60a** und 6-Fluor-2-methoxy-3-[(tetrahydropyran-2-yloxy)methyl]benzaldehyd **61a**; ^{nach 216}

Wittig et al. erforschten die Umsetzung von p-Bromanisol mit Phenyllithium und fanden nach weiterer Umsetzung mit Benzophenon fast ausschließlich Diphenyl-[2-methoxy-5-bromphenyl]carbinol.²¹⁶ Analoge Ergebnisse konnten auch von Gilman et al. an p-Bromdiphenylether durch Umsetzung mit elementarem Lithium und n-Butyllithium bestätigt werden.²¹⁷ Der Mechanismus dieser Reaktionen führt übertragen auf die hier untersuchten Verbindungen zu Produkten, wie in Abb. 3.2.12 ersichtlich.

Dabei wird zunächst von einem erwarteten Brom-Lithium Austausch ausgegangen. Die Lithiumverbindungen reagiert dann jedoch ebenfalls mit einem Äquivalent der bromierten Verbindungen unter Proton-Lithium Austausch in ortho-Stellung zur Methoxygruppe. Durch Umsetzung dieser neu entstandenen Lithiumverbindung mit DMF könnten dann eventuell auch die bromierten Benzaldehyd-Derivate **62a** und **63a** gebildet werden. Die resultierenden unbromierten Verbindungen reagieren mit sec.-BuLi nach dem oben beschriebenen Mechanismus unter Bildung der isolierten Benzaldehyd-Derivate **60a** und **61a**.

Zusammenfassend kann man sagen, dass bei der Formylierungsreaktion der methylgeschützten Verbindungen Nebenprodukte wie die verschieden geschützten 6-Fluor-3-(hydroxymethyl)-2-methoxybenzaldehyd-Derivate **60a**, **61a** und die 3-Brom-2-fluor-5-(hydroxymethyl)-6-methoxybenzaldehyde **62a**, **63a** sowie verschiedene Biphenyl-Verbindungen gebildet werden, welche allerdings nicht nachgewiesen wurden.

Nur unter Verwendung der MTM-Schutzgruppe konnte der 4-(Methoxy)-2-fluor-5-[(methylthiomethoxy)methyl]benzaldehyd **58a** mit etwa 20 % isoliert werden.

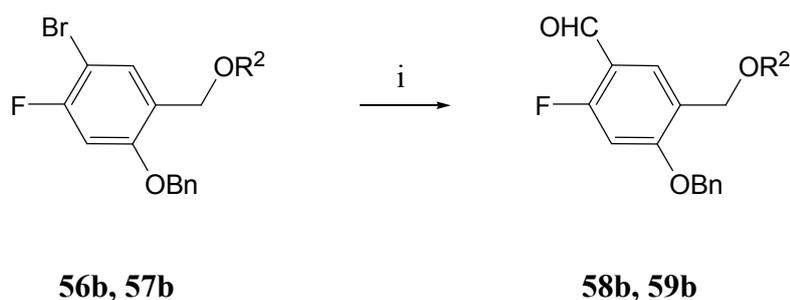


Abb. 3.2.13: Darstellung von 4-Benzyloxy-2-fluor-5-[(methylthiomethoxy)methyl]benzaldehyd **58b**, 4-Benzyloxy-2-fluor-5-[(tetrahydropyran-2-yloxy)methyl]benzaldehyd **59b**;
i) THF, sec.-BuLi, DMF.

Um das Problem der ortho-Lithiierung zu umgehen, wurde diese Formylierungsreaktion unter Verwendung der sterisch anspruchsvolleren Benzylschutzgruppe durchgeführt. Damit konnten die gerade diskutierte Übertragungsreaktionen unterdrückt werden und ausschließlich die gewünschten Benzaldehyde **58b** und **59b** isoliert werden (Abb. 3.1.13). Unabhängig davon, ob die Benzylalkohol-Funktion mit MTM oder THP geschützt war, wurden dabei Ausbeuten von jeweils etwa 40 % erzielt.

Nach der Umsetzung der MTM-geschützten Verbindung **58b** mit Natriumborhydrid konnte durch Aufarbeitung des Reaktionsgemisches nicht der gewünschte Benzylalkohol isoliert werden. Vielmehr kam es unter diesen Reaktionsbedingungen zu einer vollständigen Umlagerung der Benzylgruppe von der phenolischen Hydroxyfunktion an den aromatischen Ring (Abb. 3.1.14). Spektroskopische Untersuchungen der isolierten Verbindung **64** bestätigen diesen Befund. Diese Neigung der Wanderung der Benzylgruppe ist an anderen Systemen ebenfalls nachgewiesen worden.²¹⁸⁻²²¹

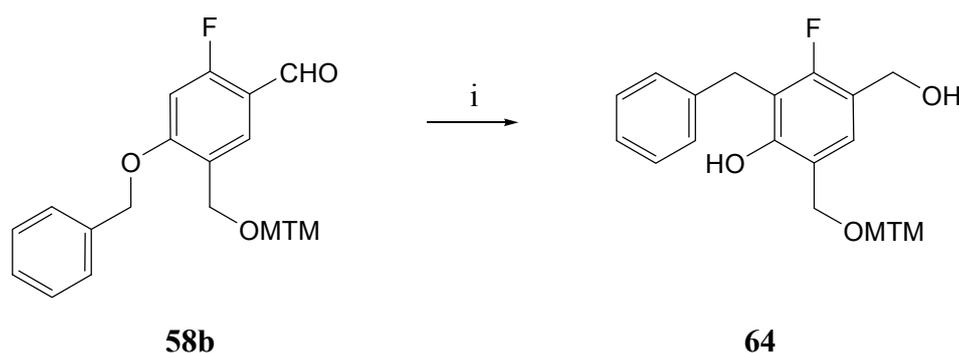


Abb. 3.2.14: Darstellung von 2-Benzyl-3-fluor-4-(hydroxymethyl)-6-[(methylthiomethoxy)-methyl]phenol **64**;
i) Methanol, NaBH₄.

Unter Verwendung der THP-Schutzgruppe am benzylich geschützten System wurde diese Wanderung nicht nachgewiesen und ausschließlich in fast quantitativen Ausbeuten die Verbindung **66b** isoliert. Ebenfalls wurden durch Umsetzung der methyl- und MTM-geschützten Verbindung **58a** mit Natriumborhydrid zu **65a** quantitative Ausbeuten erzielt.

Die isolierten Benzylalkohol-Derivate **65a** und **66b** ließen sich unter milden Bedingungen mit Triphenylphosphin und Tetrabrommethan bromieren.

Auch bei diesen Verbindungen konnten aufgrund der Säurelabilität der Benzylalkohol-Schutzgruppen keine vollständigen Umsätze verzeichnet werden. Vielmehr wurde unter

Verwendung der MTM-Schutzgruppe ausschließlich die dibromierte Verbindung **68a** nachgewiesen. Bei Verwendung der THP-Schutzgruppe sind sowohl das gewünschte Benzylbromid **67b** als auch die dibromierte Verbindung **68b** in moderaten Ausbeuten isoliert worden.

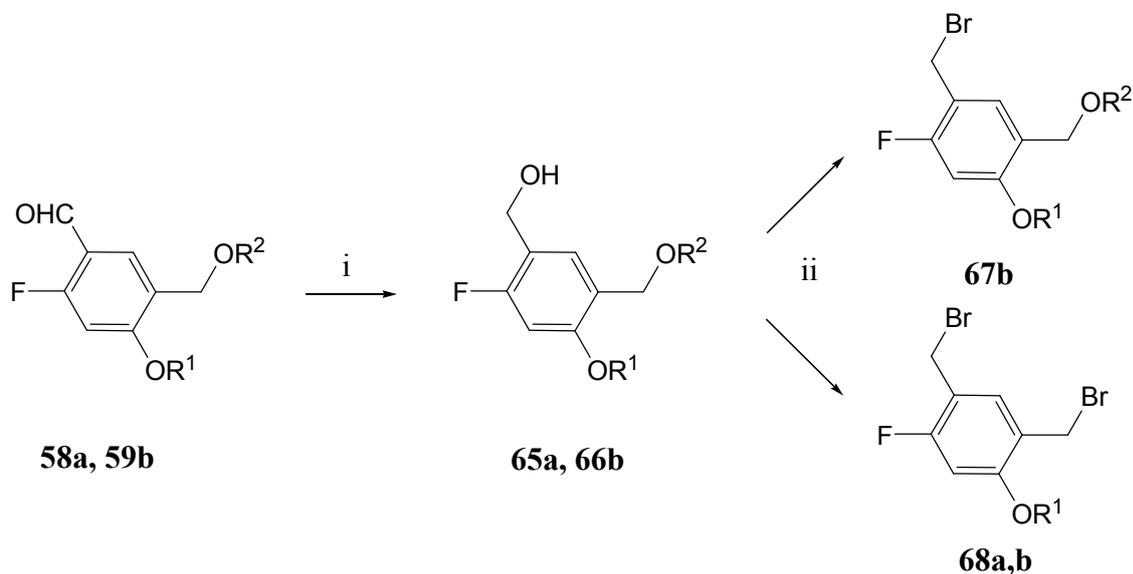


Abb. 3.2.15: Darstellung von {2-Fluor-4-methoxy-5-[(methylsulfonyl)ethoxy]methyl-phenyl}methanol **65a**, {4-Benzyloxy-2-fluor-5-[(tetrahydropyran-2-yloxy)methyl]-phenyl}methanol **66b** und 2-(2-Benzyloxy-5-bromomethyl-4-fluorbenzyloxy)-tetrahydropyran **67b**;
 i) Methanol, NaBH_4 ; ii) CH_2Cl_2 , CBr_4 , $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}$.

Durch Lithiierung von (S)-BOC-BMI mittels LDA wurde eine reaktive Zwischenstufe hergestellt, die sofort mit dem Elektrophil **67b** reagiert. Der geschwindigkeitsbestimmende Schritt dieser Reaktion ist dabei die Lithiierung von (S)-BOC-BMI. Die Kopplungsverbindung **69b** konnte mit Ausbeuten von etwa 30 % isoliert werden und mittels PPTS fast quantitativ zu **70b** entschützt werden.

Unter den milden Bedingungen nach Swern wurde die Verbindung **70b** oxidiert. In Abhängigkeit der sterisch sehr anspruchsvollen Benzylgruppe wurde die Reaktion in ortho-Stellung behindert, sodass anders als beim Markierungsvorläufer von 6- ^{18}F Fluor-m-tyrosin die Ausbeute auf etwa 70 % reduziert wurde (Abb. 3.2.16).

Ein weiterer Faktor der Verminderung der Ausbeute ist die oben beschriebene Umlagerung der Benzylgruppe. Diese wurde unter diesen Reaktionsbedingungen unter Verwendung der THP-Schutzgruppe in diesem Reaktionsschritt zum ersten Mal gezeigt. Wahrscheinlich wird diese

Umlagerung nicht nur aufgrund der Reaktionsbedingungen sondern auch durch den Einfluss der am Aromaten gebundenen Substituenten hervorgerufen.

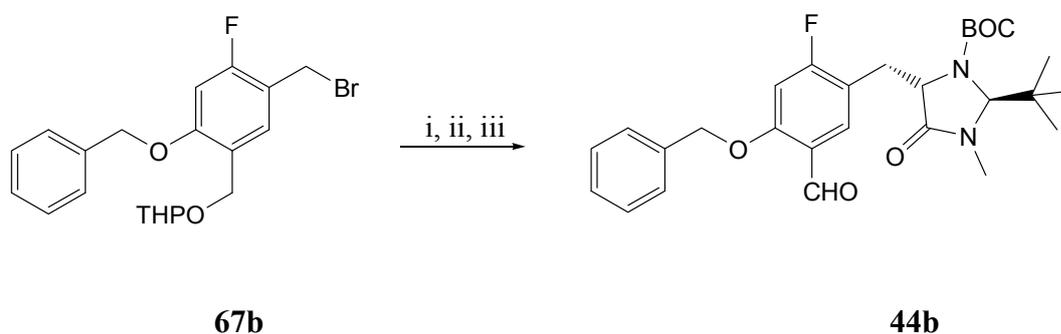
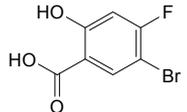
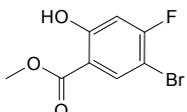
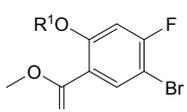
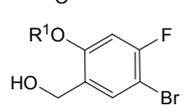
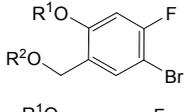
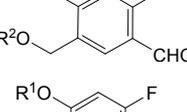
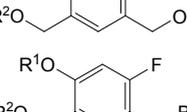
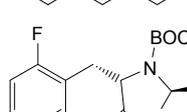
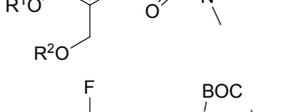
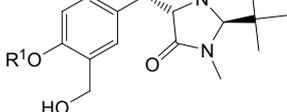
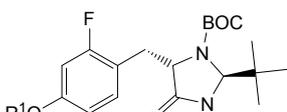


Abb. 3.2.16: Darstellung von (2S,5S)-5-(4-Benzyloxy-2-fluor-5-formylbenzyl)-2-tert.-butyl-3-methyl-4-oxoimidazolidin-1-carbonsäure-tert.-butylester **44b**;
i) THF, LDA, (S)-BOC-BMI. ii) Ethanol, PPTS; iii) CH₂Cl₂, (COCl)₂, DMSO, TEA.

Eine Übersicht der Ausbeuten jeder Einzelreaktion und der Vergleich des Einflusses der Schutzgruppen auf diese sind in Tab. 5 zusammengestellt.

Daraus ist ersichtlich, dass die gesamte Synthese aus ökonomischer Sicht ausschließlich mit der Kombination von Benzyl- und THP-Schutzgruppe durchführbar ist. Die säurelabilen Eigenschaften der MTM-Schutzgruppe wirken sich negativ auf die Bromierungsreaktion von Alkoholen aus. Die sehr stabile Methoxygruppe ist wegen ihrer ortho-dirigierenden Eigenschaften bei der Formylierungsreaktion ungeeignet. Umlagerungsreaktionen der Benzylgruppe innerhalb des Moleküles konnten sowohl bei der Reduktion des MTM-geschützten Benzaldehydes **58b** als auch bei der finalen Oxidation des Benzylalkohols **70b** nachgewiesen werden.

Tab. 5: Vergleich der Ausbeuten der Einzelreaktion des gesamten Reaktionsweges in Abhängigkeit von der Schutzgruppenkombination (R^1/R^2).

Verbindung	Me/MTM	Me/THP	Bn/MTM	Bn/THP
	82%	82%	82%	82%
	99%	99%	99%	99%
	76%	76%	76%	76%
	93%	93%	85%	85%
	73%	91%	50%	98%
	21%	-	41%	39%
	88%	-	-	98%
	-	-	-	39%
	-	-	-	27%
	-	-	-	93%
	-	-	-	71%

3.2.3 Synthese ausgehend von 1-Brom-2-fluor-5-methyl-4-nitrobenzol

Ein Alternativsyntheseweg zur Darstellung von (5-Brom-4-fluor-2-methoxyphenyl)methanol **55a** wurde ausgehend von 1-Brom-2-fluor-5-methyl-4-nitrobenzol **71** entwickelt. Dieses musste dazu zunächst zum Amin reduziert werden. Bei der Reduktion mit Ammoniumformiat und Pd/C wurde jedoch nur die reduzierte Verbindung **72** unter Verlust des Broms isoliert.²²² Aus diesem Grund wurde ein schonenderer Weg gesucht, welcher die Dehalogenierung vermied. Die Synthese der Verbindung **73** gelang in der Tat durch die Reduktion mit Natriumdithionit in moderaten Ausbeuten.²²³

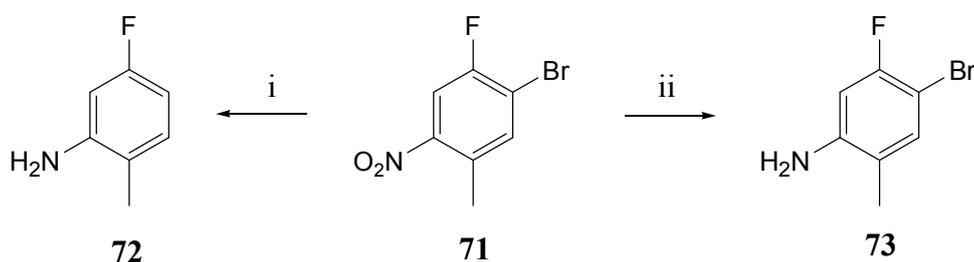


Abb. 3.2.17: Darstellung von 5-fluor-2-methyl-phenylamin **72** und 4-Brom-5-fluor-2-methyl-phenylamin **73**

i) Methanol, HCOONH₄, Pd/C; ii) H₂O, GMME, Na₂S₂O₄, HCl.

Amine können über Diazoniumsalze in Phenole umgewandelt werden. Als Gegenionen eignen sich je nach Darstellungsart Hydrogensulfat²²⁴ oder Tetrafluorborat.^{225,226} Dabei werden die Amine zunächst in der entsprechenden Säure gelöst und das Aminhydrogensulfat bzw. Amintetrafluorborat gebildet, welches dann unter Zugabe von Natriumnitrit zum entsprechenden Diazoniumsalz umgesetzt wird. Diese Diazoniumsalze werden dann thermisch unter sehr aciden wässrigen Bedingungen zu Phenolen zersetzt. Unter diesen extremen Bedingungen ist die Bildung von Indazolen durch Reaktion mit der benachbarten Methylgruppe beschrieben.²²⁴ Daher wurde es vorgezogen, die Verbindung **74** durch einen Redoxprozeß unter Verwendung von Kupfer(II)sulfat und Kupfer(I)oxid darzustellen, was in moderaten Ausbeuten gelang (Abb. 3.2.18).

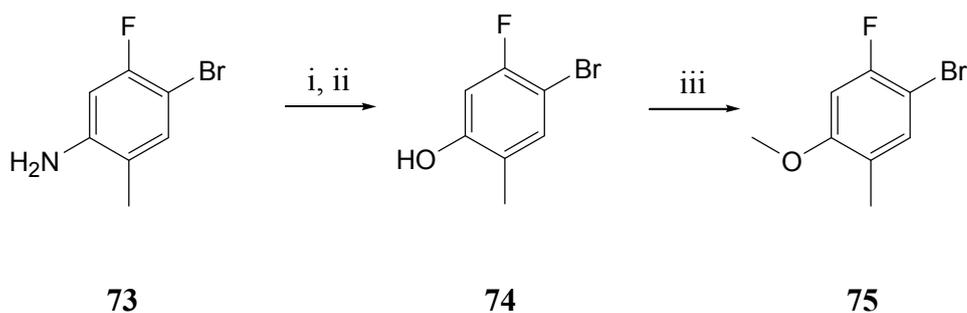


Abb. 3.2.18: Darstellung von 1-Brom-2-fluor-4-methoxy-5-methylbenzol **75**;

i) H_2SO_4 , NaNO_2 ; ii) H_2O , $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 2,5 \text{H}_2\text{O}$, Cu_2O ; iii) Aceton, K_2CO_3 , CH_3I .

Da die Benzylschutzgruppe gegenüber radikalischen Reaktionen nicht stabil ist, wurde die phenolische Hydroxygruppe mittels Methyljodid und Kaliumcarbonat als Deprotonierungsmittel methyliert. Die methylgeschützte Verbindung **75** wurde dann unter Verwendung von NBS und AIBN radikalisch an der Seitenkette bromiert und das Reaktionsgemisch sofort im wässrig basischen Milieu zu **55a** hydrolysiert.²²⁷

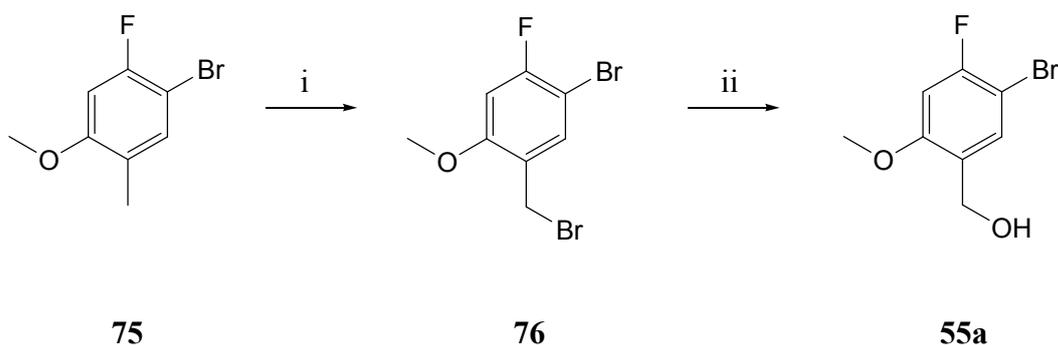


Abb. 3.2.19: Darstellung von (5-Brom-4-fluor-2-methoxyphenyl)methanol **55a**;

i) CCl_4 , NBS, AIBN; ii) THF, NaOH.

Da die Reproduzierbarkeit radikalischer Reaktionen stark von den Reaktionsbedingungen abhängig ist, wurde dieser Weg zur Darstellung des möglichen Markierungsvorläufers **44a** im Hinblick auf die weiteren Syntheseschritte und deren zuvor beschriebenen Probleme (Kapitel 3.2.2.2) nicht weiter verfolgt.

3.2.4 Synthese mittels CHO-für-Br Austausch

Als eine weitere Alternative zu den zuvor beschriebenen Synthesewegen wurde ein Konzept untersucht, bei dem ein Brom-Lithium Austausch nach der Kopplung mit (S)-BOC-BMI stattfindet. Da eine geeignete Verbindung nicht kommerziell erhältlich ist, wurde 2-Fluor-4-methoxybenzaldehyd **77** zunächst mit elementarem Brom in Eisessig bromiert. Eine Trennung des Reaktionsproduktes **78** vom Edukt war allerdings aufgrund der geringen Lipophilieunterschiede nicht möglich, sodass die Ausbeuten über HPLC bestimmt werden mussten. Daher wurde das Gemisch der beiden Benzaldehyd-Derivate **77** und **78** zunächst mittels Natriumborhydrid reduziert und anschließend unter Verwendung von Phosphortribromid zu **80** bzw. 2-Fluormethoxybenzylbromid **80a** bromiert.¹⁸⁷ In beiden Reaktionsschritten konnten dabei fast quantitative Ausbeuten erzielt werden.

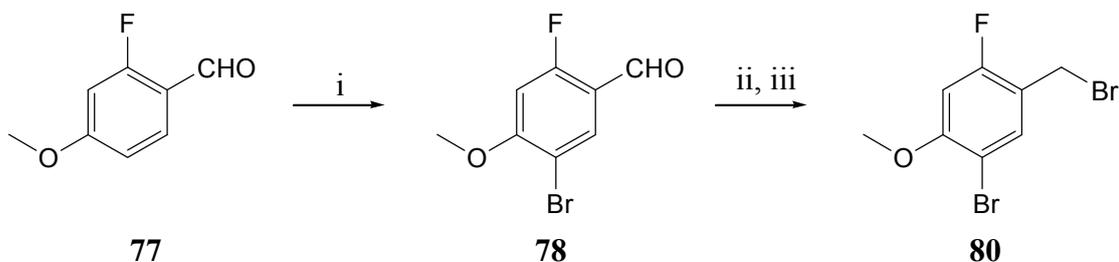


Abb. 3.2.20: Darstellung von 1-Brom-5-(bromomethyl)-4-fluor-2-methoxybenzol **80**;
i) Eisessig, Br₂; ii) Methanol, NaBH₄; iii) Toluol, Pyridin, PBr₃.

Eine Trennung des Gemisches von **80** und **80a** ist erst nach der Kopplung mit (S)-BOC-BMI nach den zuvor beschriebenen Bedingungen möglich. Das Kopplungsprodukt **81** kann dabei in moderaten Ausbeuten erhalten und die reine ringbromierte Verbindung für die nachfolgende Reaktion eingesetzt werden. Damit wurden unerwünschte Nebenreaktionen der unbromierten Verbindung ausgeschlossen.

Verschiedene Methoden zur Darstellung des Benzaldehyd-Derivates **44a** aus **81** unter Variation der Base (n-BuLi, sec.-BuLi, tert.-BuLi) und des Lösungsmittels (THF, Diethylether) führten nach Umsetzung mit DMF bzw. N,N-Dimethylformanilid nicht zu dem gewünschten Produkt. Bei diesen Reaktionen kam es entweder zur Zersetzung des (S)-BOC-BMI oder stark bevorzugten Nebenreaktionen. Eine Verwendung von elementarem Lithium^{203,204} und Formylierung mit DMF ermöglichte die Darstellung von **44a**. Dabei war eine deutliche Abhängigkeit vom verwendeten Lösungsmittel zu verzeichnen. Mit Diethylether konnten

offenbar keine ausreichenden thermischen Verhältnisse für die Umsetzung erreicht werden, sodass hier nur sehr geringe Ausbeuten erhalten wurden. Aufgrund der Vielzahl an Nebenprodukten konnte die gewünschte Verbindung nicht in ausreichender Qualität für Markierungsreaktionen isoliert werden. Auch durch den Einsatz von *N,N*-Dimethylformanilid als reaktivere Verbindung war kein Ausbeutezuwachs zu verzeichnen.

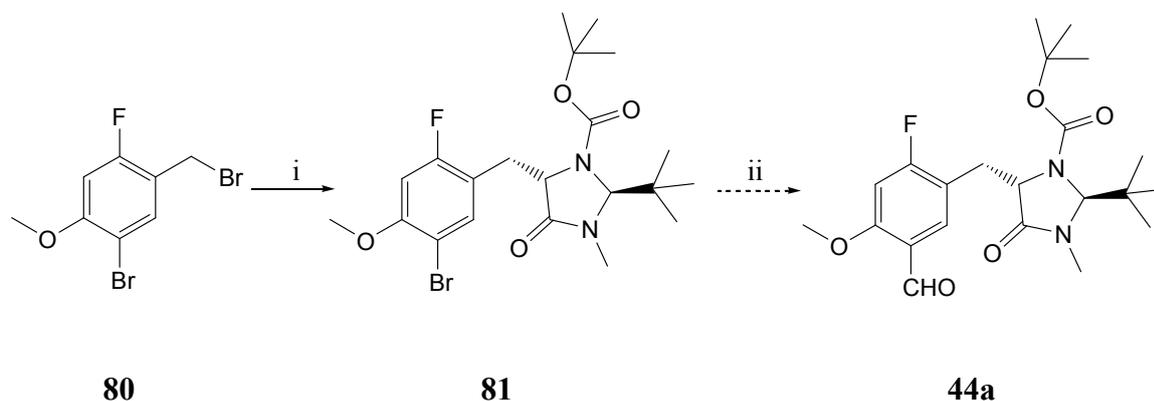


Abb. 3.2.21: Darstellung von (2*S*,5*S*)-2-tert.-Butyl-5-(2-fluor-5-formyl-4-methoxybenzyl)-3-methyl-4-oxoimidazolidin-1-carbonsäure tert-butylester **44a**;
i) THF, LDA, (S)-BOC-BMI; ii) Et₂O, Li, DMF.

Die bei der Formylierung der Verbindungen **56a** und **57a** beschriebenen Prozesse, die zur Bildung von Nebenprodukten führen (vgl. Kapitel 3.2.2.2), haben wahrscheinlich auch bei der Reaktion des Brombenzol-Derivates **81** mit elementarem Lithium stattgefunden.

3.2.5 Darstellung von α,β -Dehydroaminosäurederivaten

Ein weiterer Ansatz zur Darstellung des Markierungsvorläufers für 6-[¹⁸F]Fluor-L-DOPA wurde analog des in Kapitel 3.1.5 beschriebenen Synthesewegs unter Verwendung von aktiviertem (S)-BOC-BMI durchgeführt.^{169,170} Die Wittig-Horner-Olefinierung wurde dabei mit den MTM-geschützten Benzaldehyd-Derivaten **58a** und **58b** durchgeführt (Abb. 3.2.22). Dabei konnten vergleichbare Ausbeuten der α,β -Dehydroaminosäurederivate **82a** und **82b** von 56 % bzw. 66 % erhalten werden.

Die in Kapitel 3.1.5 beschriebenen vorteilhaften Charakteristika der Hydrierung von α,β -Dehydroaminosäurederivaten waren Anlass, den schnelleren Reaktionsweg mit DBU und

Lithiumbromid zu wählen, ein Überschuss an reaktiverem (*Z*)-Isomer zu synthetisieren und dessen anschließende Hydrierung zu untersuchen.

Eine Hydrierung der benzylgeschützten Verbindung **82b** wurde wegen der hydrogenolytischen Entfernbarekeit dieser Schutzgruppe nicht durchgeführt. Da Methoxygruppen keinerlei Reaktionen mit Wasserstoff eingehen, wurden die Hydrierungsversuche zunächst nur an der methylgeschützten Verbindung **82a** durchgeführt.

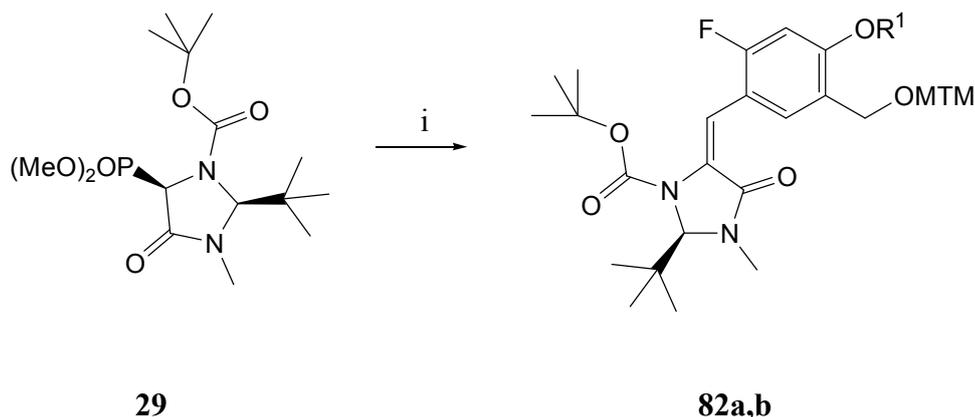


Abb. 3.2.22: Darstellung von (2*S*)(*E*)-2-tert.-Butyl-5-{2-fluor-4-methoxy-5-[(methylthio-methoxy)methyl]benzyliden}-3-methyl-4-oxoimidazolidin-1-carbonsäure-tert.-butylester **82a**, (2*S*)(*E*)-5-{4-Benzyloxy-2-fluor-5-[(methylthio-methoxy)methyl]benzyliden}-2-tert.-butyl-3-methyl-4-oxoimidazolidin-1-carbonsäure-tert.-butylester **82b**;
i) THF, LiBr, DBU, **58a** bzw **58b**.

Anhand der durchgeführten Hydrierungsmethoden sollte untersucht werden, ob die Methoxygruppe auf die Hydrierung einen Einfluss hat. Daher wurde zunächst versucht, die ungesättigte Verbindung **82a** in Essigsäureethylester mit Pd-C und elementarem Wasserstoff zu hydrieren. Jedoch konnte hier nach einer Reaktionszeit von 48 Stunden keinerlei hydriertes Produkt **83a** isoliert werden. Auch das Arbeiten unter erhöhtem Wasserstoffdruck im Autoklaven und/oder zusätzliches Erhitzen der Reaktionslösung führten nicht zum Erfolg. Die Variation des Lösungsmittels (Methanol, Ethanol, Benzol, Essigsäureethylester) und des Katalysators (Pd-C, Pd schwarz, Pd(OH)₂) änderten nichts an diesem Negativergebnis. Auch die Variation des Hydrierungsagenzes (Ammoniumformiat, Hydrazin und elementarer Wasserstoff) lieferte kein Ergebnis.

Gesättigte Aminosäure-Verbindungen können mittels homogener asymmetrischer Katalyse unter Verwendung von chiralen Rhodium-Katalysatoren aus den ungesättigten Analoga dargestellt werden.²²⁸⁻²³⁰ Da die Konfiguration der Aminosäure im vorliegenden Fall allerdings bedingt durch den großen sterischen Anspruch der BOC-Schutzgruppe am Aminosäurereagenz und durch dieses selbst festgelegt ist, ist ein Arbeiten mit chiralen Katalysatoren unnötig. Aus diesem Grund wurde versucht, gleiche Ergebnisse mit dem häufig eingesetzten und diesen verwandten Wilkinson-Katalysator zu erzielen.²³¹⁻²³⁴ Diese literaturbekannten Hydrierungen wurden bisher nicht an komplexen Verbindungen wie sie hier vorliegen durchgeführt, sondern nur an offenen, geschützten Aminosäuren. Daher ist eine Übertragbarkeit nicht gesichert und in der Tat konnte auch unter homogener Katalyse keinerlei Produkt nachgewiesen werden.

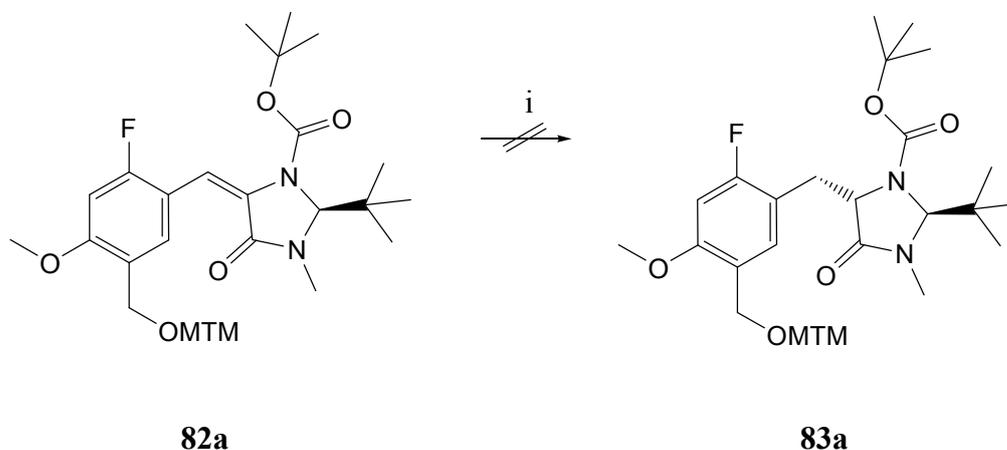


Abb. 3.2. 23: Versuch der Darstellung von (2*S*,5*S*)-2-tert.-Butyl-5-{2-fluor-4-methoxy-5-[(methylthiomethoxy)methyl]benzyl}-3-methyl-4-oxoimidazolidin-1-carbonsäure-tert.-butylester **83a** mittels Hydrierung von **82a**;
i) H₂, Katalysator.

Zur Reduktion von α,β -ungesättigten Verbindungen ist ebenfalls die Reaktion mit L-Selectride[®] in der Literatur beschrieben.²³⁵ Am Beispiel des Zimtsäuremethylesters konnten mit diesem Reagenz Ausbeuten von 27 % erreicht werden. Auf diesem Wege konnte kein hydriertes Produkt nachgewiesen werden, da aufgrund des sterisch sehr anspruchsvollen BOC-BMI wahrscheinlich ein Angriff dieses Hydrierungsreagenzes nicht möglich war.

Eine weitere Möglichkeit gesättigte Aminosäureverbindungen aus den ungesättigten Analoga darzustellen, wird in der Literatur am Beispiel von Oxazolin-Derivaten gegeben. Durch deren

Umsetzung mit rotem Phosphor und Iodwasserstoffsäure unter relativ extremen thermischen Bedingungen von mehr als 200 °C ist eine Darstellung ungesättigter Verbindungen möglich. Ob dieses Konzept ebenfalls auf die hier verwendeten Imidazolidin-Derivate anwendbar ist, musste zunächst untersucht werden. Unter diesen drastischen Bedingungen wird Spaltung des (S)-BOC-BMI in der Literatur beschrieben, sodass dieser Syntheseschritt die finale Spaltung in der Aktivsynthese sein müsste. Aus diesem Grund wurden zunächst die Verbindungen **82a,b** zu **84a,b** entschützt und anschließend oxidiert, um geeignete Markierungsvorläufer **85a,b** zur Darstellung von 6-¹⁸F-Fluor-L-DOPA zu erhalten (Abb. 3.2.24).

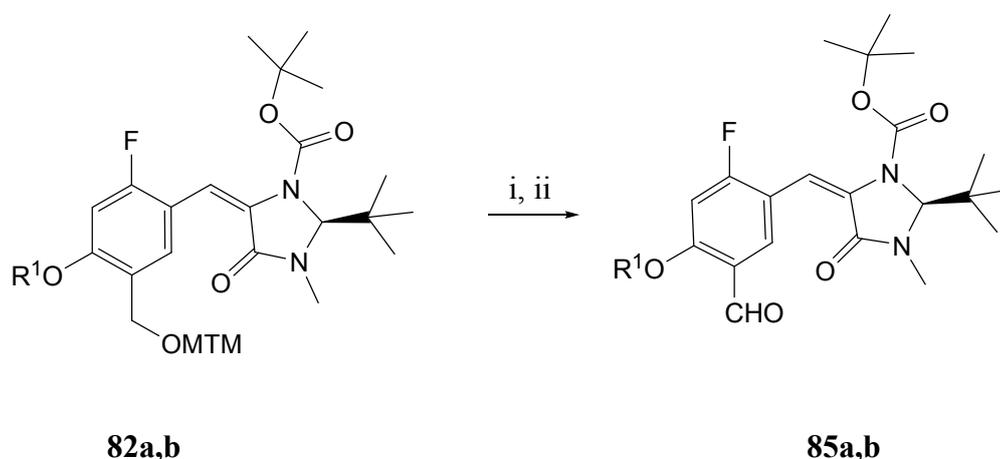


Abb. 3.2.24: Darstellung von (2S)(E)-2-tert.-Butyl-5-(2-fluor-5-formyl-4-methoxybenzyliden)-3-methyl-4-oxoimidazolidin-1-carbonsäure-tert.-butylester **85a** und (2S)(E)-5-(4-Benzyloxy-2-fluor-5-formyl-benzyliden)-2-tert.-butyl-3-methyl-4-oxoimidazolidin-1-carbonsäure-tert.-butylester **85b**;
i) THF, HgCl₂; ii) CH₂Cl₂, (COCl)₂, DMSO, TEA.

Zur Freisetzung der Zielverbindung wäre durch Baeyer-Villiger-Oxidation die Formylgruppe dann unter Verwendung von mCPBA zum phenolischen System **86a,b** umzuwandeln und anschließend mit P/HI in einem Schritt zu oxidieren und zu spalten.

Die Reaktion der beiden Oxidationsmittel mCPBA und HI miteinander unter Bildung von elementarem Iod begünstigten jedoch dessen Addition an die Doppelbindung statt einer Hydrierung. Somit konnten unabhängig von der Art der Schutzgruppen nur Spuren an gebildetem 6-Fluor-L-DOPA **87** mittels HPLC nachgewiesen werden.

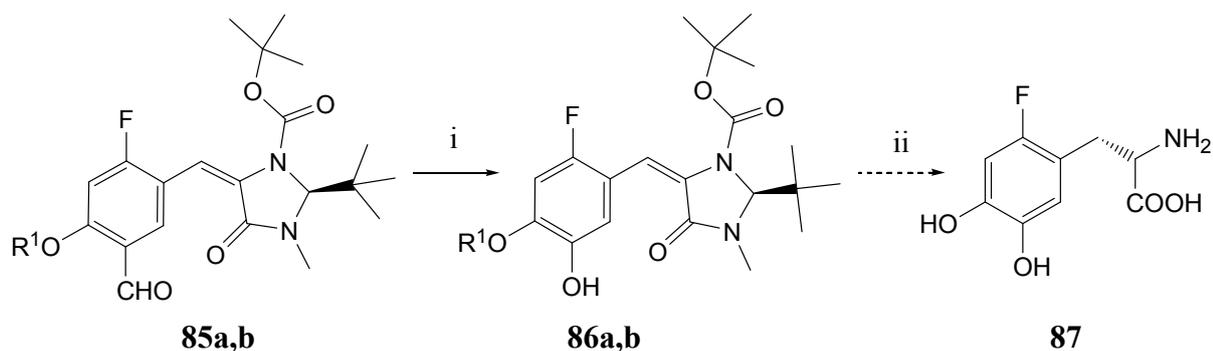


Abb. 3.2.25: Darstellung von (2S)(E)-2-tert.-Butyl-5-(2-fluor-5-hydroxy-4-methoxybenzyliden)-3-methyl-4-oxoimidazolidin-1-carbonsäure-tert.-butylester **86a** und (2S)(E)-5-(4-Benzyloxy-2-fluor-5-hydroxybenzyliden)-2-tert.-butyl-3-methyl-4-oxoimidazolidin-1-carbonsäure-tert.-butylester **86b** und Versuch der Darstellung von 6-Fluor-L-DOPA **87** durch reduktive Spaltung; i) CHCl_3 , mCPBA, NaOH, ii) HI, P.

Hydrierungen sind weiterhin unter Verwendung von anorganischen Substanzen wie Phosphinsäure oder Natriumphosphinat möglich.²³⁶ Unter diesen stark sauren Bedingungen ist jedoch der Verlust der BOC-Schutzgruppe am Aminosäurereagenz sehr wahrscheinlich, weshalb diese Reaktion ebenfalls erst nach der Markierung des Vorläufers durchgeführt werden könnte. Unter diesen Bedingungen ist zwar die Abspaltung der Benzylschutzgruppe möglich, jedoch das Ablösen der Methylschutzgruppe nicht. In beiden Fällen müsste eine Spaltung des Aminosäurereagenzes zusätzlich unter drastischeren Bedingungen erfolgen, was einen zusätzlichen radioaktiven Schritt in der Synthese von 6- ^{18}F Fluor-L-DOPA zur Folge hätte. Auch eine Entfernung des überschüssigen mCPBA müsste unter diesen Reaktionsbedingungen durchgeführt werden, was einen zusätzlichen Zeitaufwand und damit Aktivitätsverlust bedeuten würde.

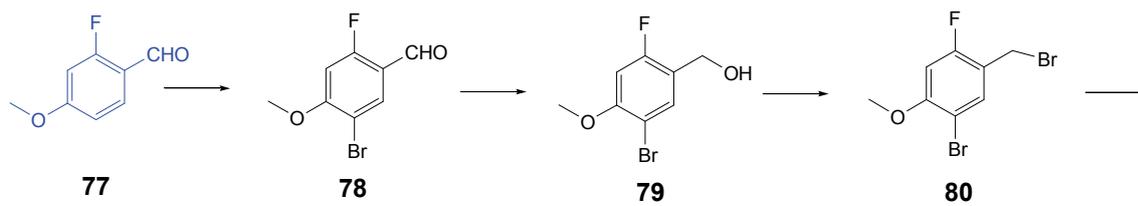
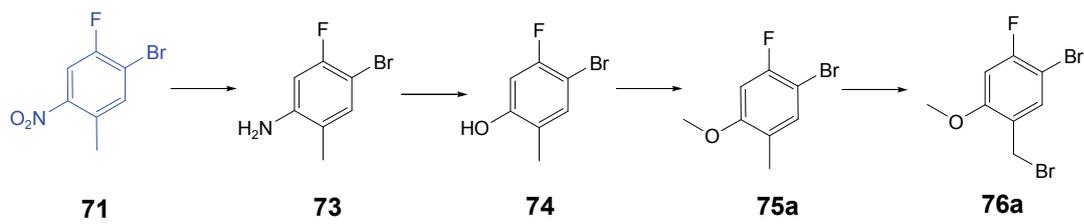
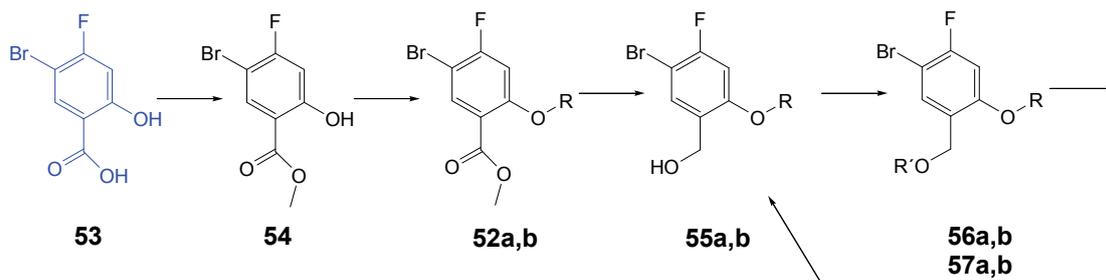
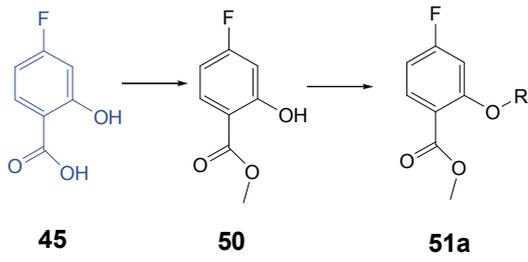
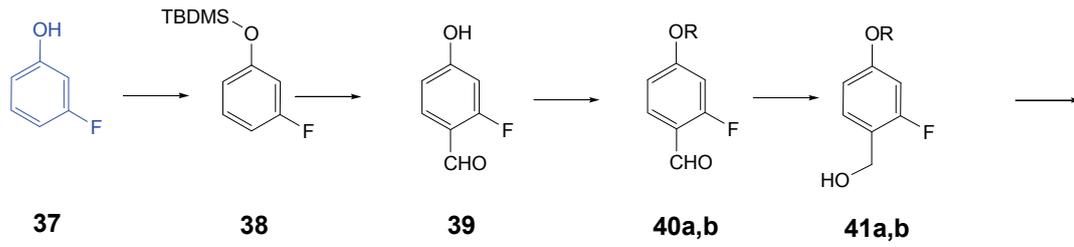
3.2.6 Zusammenfassung der Synthese des Vorläufers von 6- ^{18}F Fluor-L-DOPA

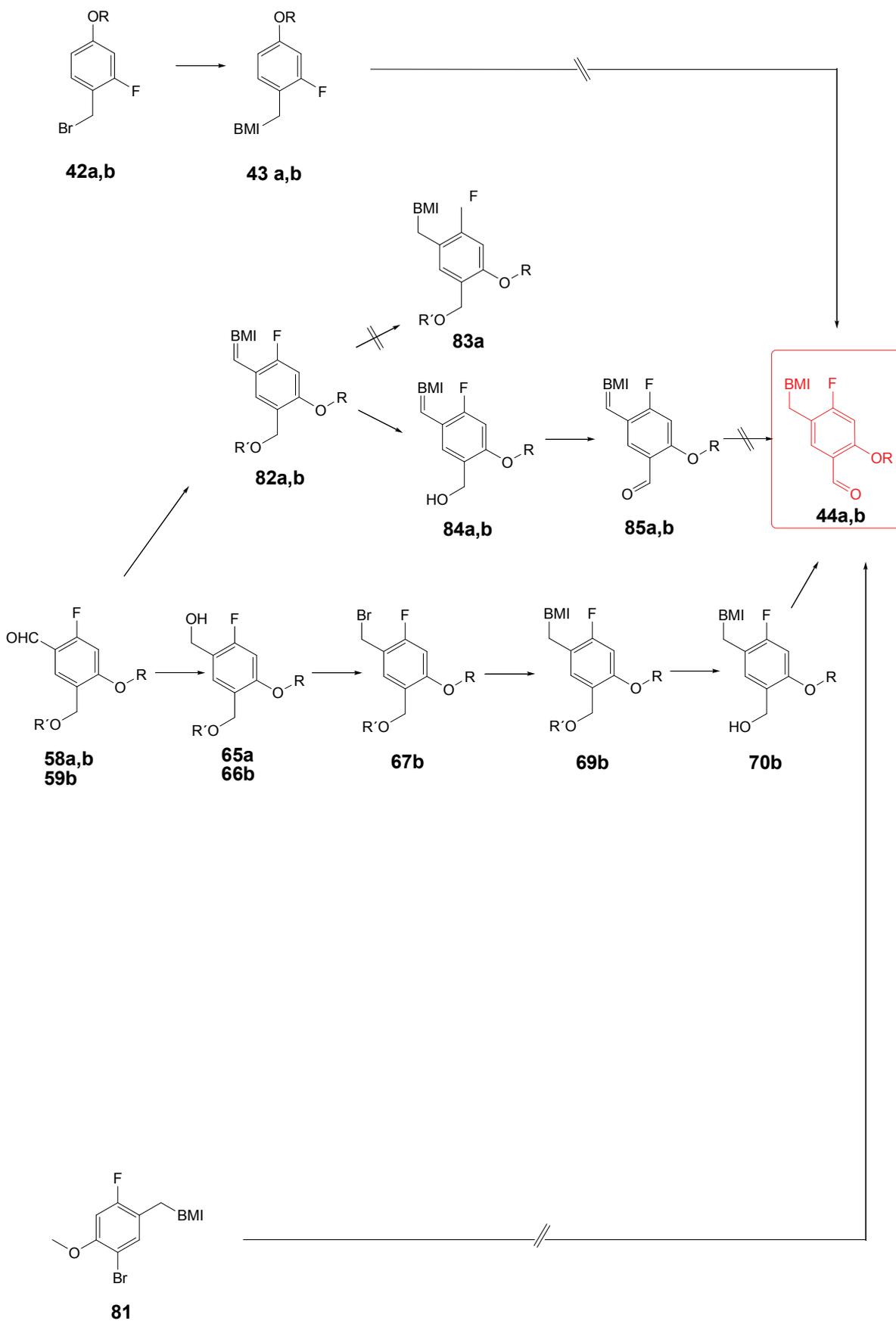
Es konnte gezeigt werden, dass die Darstellung eines Markierungsvorläufers nur unter Verwendung der Kombination von Benzyl- und THP-Schutzgruppen über ein Salicylalkoholderivat möglich ist.

Mittels einer Lithiierungsreaktion mit elementarem Lithium und anschließender Reaktion mit DMF kann ebenfalls ein Markierungsvorläufer synthetisiert werden, welcher aber nicht in ausreichender Qualität für Markierungsreaktion isoliert werden kann.

Die Synthese eines geeigneten Markierungsvorläufers über α,β -Dehydroaminosäurederivate scheiterte an der Unzugänglichkeit der gesättigten Verbindungen vor der nukleophilen ^{18}F -Markierung. Es konnte gezeigt werden, dass auch eine zuerst durchgeführte Oxidation dieser α,β -Dehydroaminosäurederivate mit mCPBA und deren anschließende Behandlung mit HI und Phosphor nicht zu dem gewünschten 6-Fluor-L-DOPA führt.

Daher wurde der nach Kapitel 3.2.2.2 synthetisierte Vorläufer (2S,5S)-5-(4-Benzyloxy-2-fluor-5-formylbenzyl)-2-tert.-butyl-3-methyl-4-oxoimidazolidin-1-carbonsäure-tert.-butylester für Markierungsuntersuchungen und schließlich auch zu Darstellung von 6- ^{18}F Fluor-L-DOPA eingesetzt.





3.2.7 Optimierung der Radiosynthese von (2S,5S)-5-(4-Benzyloxy-2-[¹⁸F]fluor-5-formylbenzyl)-2-tert.-butyl-3-methyl-4-oxoimidazolidin-1-carbonsäure-tert.-butylester durch nukleophile ¹⁸F-für-¹⁹F Substitution

Die Darstellung von 6-[¹⁸F]Fluor-L-DOPA sollte mittels nukleophiler Radiofluorierung des (S)-BOC-BMI-Derivates **44b** sowie dessen anschließende Oxidation und saure Hydrolyse durchgeführt werden. Die im Weiteren angegebenen radiochemischen Ausbeuten beziehen sich jeweils auf die gesamte eingesetzte Radioaktivität.

3.2.7.1 Zeitabhängigkeit der radiochemischen Ausbeute von der Art der Anionenaktivatorsysteme

Die ¹⁸F-für-¹⁹F Substitution am (2S,5S)-5-(4-Benzyloxy-2-[¹⁸F]fluor-5-formylbenzyl)-2-tert.-butyl-3-methyl-4-oxoimidazolidin-1-carbonsäure-tert.-butylester **44b** wurde zunächst mit dem als Anionenaktivator verwendeten Phasentransferkatalysator Kryptofix[®]2.2.2. und Kaliumcarbonat durchgeführt, um erste Aufschlüsse über die Stabilität der Verbindung gegenüber dem basischen Milieu unter den verwandten Markierungsbedingungen zu untersuchen (Abb. 3.2.26). Die optimierten Anionenaktivatorkonzentrationen der Radiofluorierung des 6-[¹⁸F]Fluor-L-tyrosin-Vorläufers **3** wurden zunächst übernommen. Jedoch wurde bei diesem verwendeten Vorläufer **44b** nur eine geringe Abhängigkeit festgestellt. Auch das Verhältnis zwischen Markierungsprodukt und Nebenprodukt änderte sich unter Variation der Anionenaktivatorkonzentrationen nur sehr geringfügig.

Durch den Einsatz stark basischer Anionen wie Carbonat in DMF als Lösungsmittel können schon nach 15 min radiochemische Umsätze von etwa 90 % erreicht werden (Abb. 3.2.27). Allerdings tritt hierbei eine starke Zersetzung der markierten Verbindung unter Bildung eines radioaktiven Nebenproduktes ein, was im Hinblick auf die Synthese von c.a. 6-[¹⁸F]Fluor-L-DOPA zur Bildung von Nebenprodukten und damit zur Verringerung der radiochemischen Ausbeute der Zielverbindung führt. Daher müsste die markierte Zwischenverbindung zunächst über eine HPLC-Trennung gereinigt werden. Aus diesem Grund wurde die Markierung unter den milderen Bedingungen durch Verwendung des Phasentransferkatalysatorsystems Kryptofix[®]2.2.2 und Kaliumcarbonat/ Kaliumoxalat (1:33) durchgeführt. Die Bildung des oben beschriebenen Nebenproduktes konnte unter diesen Markierungsbedingungen vermieden, allerdings auch nur radiochemischen Ausbeuten an [¹⁸F]**44b** von weniger als 10 % erzielt werden.

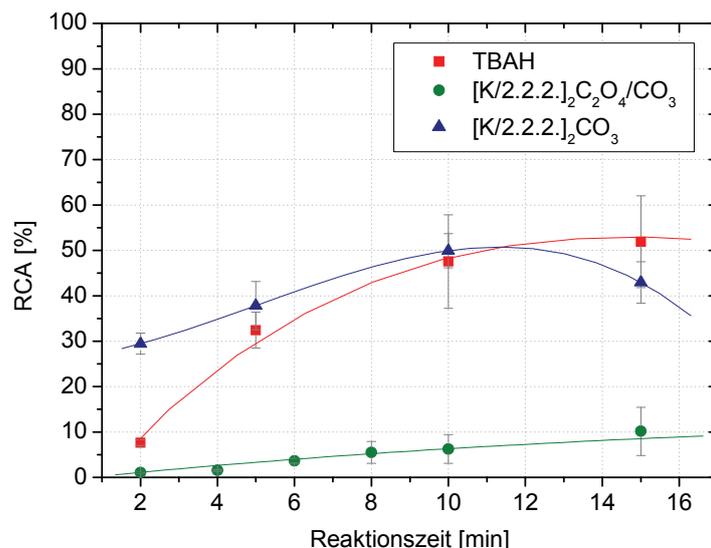


Abb. 3.2.26: Zeitabhängigkeit der radiochemischen Ausbeute an $[^{18}\text{F}]\mathbf{44b}$ von der Art der Anionenaktivatorsysteme

Reaktionsbedingungen: $[\mathbf{44b}] = 14,5 \text{ mmol/l}$; $800 \mu\text{l DMF}$; $130 \text{ }^\circ\text{C}$; $[\text{TBAH}] = 19,9 \text{ mmol/l}$ oder $[\text{Kryptofix}^{\text{®}}2.2.2.] = 33,2 \text{ mmol/l}$; $[\text{K}_2\text{CO}_3] = 16,6 \text{ mmol/l}$, $[\text{K}_2\text{CO}_3/\text{C}_2\text{O}_4] = 16,6 \text{ mmol/l}$, n.c.a. $[^{18}\text{F}]\text{Fluorid}$; ($n = 3$).

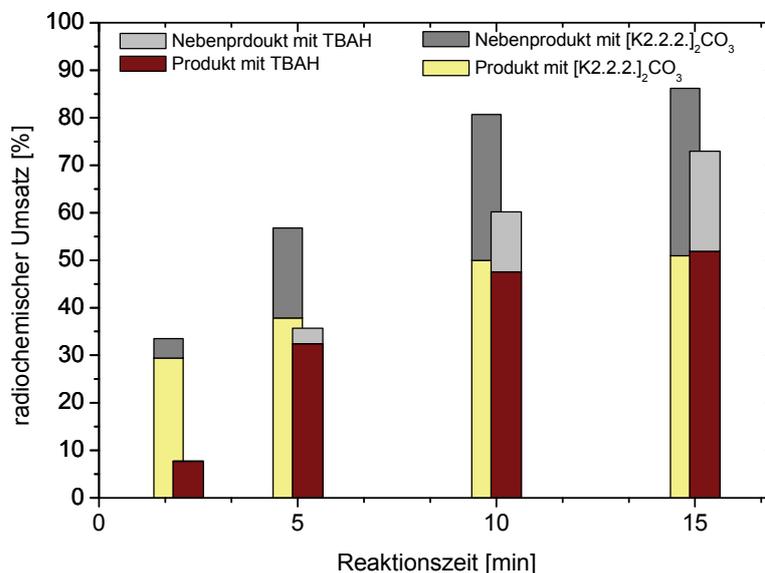


Abb. 3.2.27: Zeitabhängigkeit des radiochemischen Umsatzes und der relativen Verteilung an $[^{18}\text{F}]\mathbf{44b}$ und eines Nebenproduktes in Gegenwart unterschiedlicher Anionenaktivatorsysteme (additive Darstellung);

Reaktionsbedingungen: $[\mathbf{44b}] = 14,5 \text{ mmol/l}$; $800 \mu\text{l DMF}$; $110 \text{ }^\circ\text{C}$; $[\text{TBAH}] = 19,9 \text{ mmol/l}$ oder $[\text{Kryptofix}^{\text{®}}2.2.2.] = 33,2 \text{ mmol/l}$; $[\text{K}_2\text{CO}_3] = 16,6 \text{ mmol/l}$, n.c.a. $[^{18}\text{F}]\text{Fluorid}$; ($n = 3$).

Mit dem Einsatz des Phasentransferkatalysators Tetrabutylammoniumhydrogencarbonat (TBAH) als konnten ähnliche radiochemische Ausbeuten an $[^{18}\text{F}]\mathbf{44b}$ im Vergleich zum Anionenaktivatorsystem Kryptofix[®]2.2.2 und Kaliumcarbonat erhalten werden. Wie in Abb. 3.2.27 ersichtlich, ist der Gesamtumsatz der Markierung mit etwa 75 % nach 15 min deutlich geringer, wobei der relative Anteil der gewünschten Verbindung $[^{18}\text{F}]\mathbf{44b}$ deutlich erhöht ist. Des weiteren ist eine deutliche Verringerung der Zersetzung der markierten Verbindung zu verzeichnen. Dieses erklärt, warum die radiochemischen Ausbeuten unter Verwendung von TBAH nach einer Reaktionszeit von 15 min noch ansteigend sind (Abb. 3.2.26).

Da sich die radiochemischen Ausbeuten des gewünschten Primärproduktes $[^{18}\text{F}]\mathbf{44b}$ unter Verwendung von TBAH und $[\text{K}/2.2.2.]\text{Carbonat}$ nicht wesentlich unterscheiden, jedoch die Zersetzungsreaktion mit TBAH deutlich verringert werden konnten, wurden weitere Optimierungen der nukleophilen Radiofluorierung von $\mathbf{44b}$ unter Verwendung von TBAH durchgeführt. Ziel ist es, so die Menge an Nebenprodukten im weiteren Reaktionsverlauf zu minimieren. Zunächst musste geklärt werden, ob ähnliche Markierungsergebnisse durch den Wechsel des Lösungsmittels zu DMSO, welches weniger basische Eigenschaften besitzt als DMF, erzielt werden können, und ob eine Zersetzung von $[^{18}\text{F}]\mathbf{44b}$ in diesem Lösungsmittel unterbunden bzw. weiter verringert werden kann.

3.2.7.2 Zeitabhängigkeit der radiochemischen Ausbeute in DMF und DMSO als Lösungsmittel

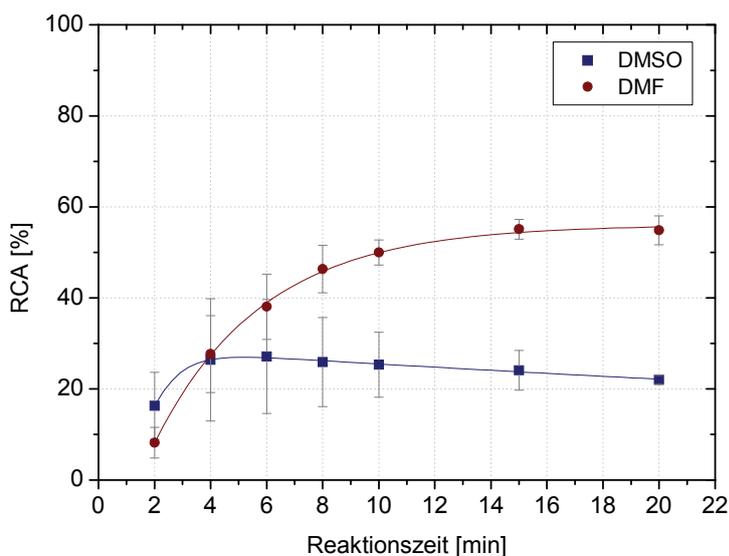


Abb. 3.2.28: Zeitabhängigkeit der radiochemischen Ausbeute an $[^{18}\text{F}]\mathbf{44b}$ in DMF und DMSO, Reaktionsbedingungen: $[\mathbf{44b}] = 14,5 \text{ mmol/l}$; $[\text{TBAH}] = 19,9 \text{ mmol/l}$; $800 \mu\text{l}$ Lösungsmittel; $120 \text{ }^\circ\text{C}$; n.c.a. $[^{18}\text{F}]\text{Fluorid}$; ($n = 3$).

Wie in Abb. 3.2.28 klar ersichtlich führte der Wechsel zu DMSO zum Einen zu deutlich geringeren radiochemischen Ausbeuten von maximal etwa 30 %. Zum Anderen tritt zusätzlich zu der beobachteten Zersetzung ein weiteres Nebenprodukt auf, welches offensichtlich die weitere Verringerung der radiochemischen Ausbeute an [^{18}F]**44b** zur Folge hat.

3.2.7.3 Einfluss der Reaktionstemperatur auf die radiochemische Ausbeute

Aufgrund der Instabilität des Markierungsvorläufers wurde der Einfluss der Reaktionstemperatur auf die Markierung untersucht, um gegebenenfalls durch Variation der Temperatur einerseits eine verbesserte Markierung zu erzielen, andererseits ein Zersetzung des gebildeten Produktes zu vermeiden. In Abb. 3.2.29 sind die Ergebnisse der radiochemischen Ausbeute im Temperaturbereich von 120 °C - 140 °C graphisch dargestellt. Dabei wird deutlich, dass höhere Temperaturen nicht zu höheren Ausbeuten führen, da bei 140 °C offensichtlich schon nach 4 min eine deutliche thermische Zersetzung des Produktes eintritt. Im Temperaturbereich von 120 °C - 130 °C werden ähnliche Ausbeuten erzielt, weshalb eine Markierung in Hinblick auf die Synthese von c.a. 6- ^{18}F Fluor-L-DOPA unter den milderen Bedingungen von 120 °C bevorzugt wurde. Der untersuchte Temperaturbereich basiert auf den Ergebnissen der Optimierung des 6- ^{18}F Fluor-L-m-tyrosin-Vorläufers **3**.

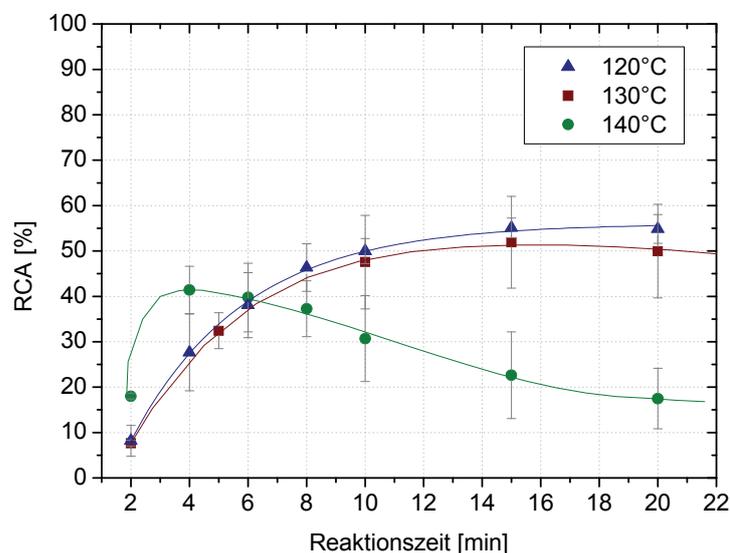


Abb. 3.2.29: Zeitabhängigkeit der radiochemischen Ausbeute an [^{18}F]**44b** von der Reaktionstemperatur,
Reaktionsbedingungen: [**44b**] = 14,5 mmol/l; [TBAH] = 19,9 mmol/l; 800 μl DMF; n.c.a. [^{18}F]Fluorid; (n = 3).

Es wurde bei den Markierungen dieses Vorläufers **3** ein Mindestschwellenwert von 120 °C ermittelt. Daher sind die Markierungen des 6- ^{18}F Fluor-L-DOPA-Vorläufers nicht unterhalb dieser Temperatur untersucht worden.

3.2.7.4 Zeitabhängigkeit der radiochemischen Ausbeute bei Variation der Eduktkonzentration mit DMF als Lösungsmittel

Bei der ^{18}F -für- ^{19}F Substitution ist die Stoffmenge eines Markierungsvorläufers entscheidend mitverantwortlich für den Trägergehalt des synthetisierten Radiotracers. Aus diesem Grund sollte die Stoffmenge so gering wie möglich sein. Außerdem erleichtern kleine Ausgangsmengen die Produktisolierung erheblich. Eine Übertragung bei konstanter Konzentration auf kleinere Volumina ist ebenfalls möglich, was zu geringeren eingesetzten Stoffmengen und damit höheren molaren Aktivitäten bei gleichwertigen radiochemischen Ausbeuten führt. In Abb. 3.2.30 ist abzulesen, dass bei steigender Konzentration an **44b** auch deutlich höhere radiochemische Ausbeuten erzielt werden können. Durch eine gesteigerte Konzentration an **44b** können die Reaktionsvolumina und damit auch die Reaktionsgefäße minimiert werden. In Hinblick auf eine Automatisierung der Synthese von 6- ^{18}F Fluor-L-DOPA ist dieses für die bessere Handhabbarkeit und zur Verringerung von Aktivitätsverlusten von Vorteil.

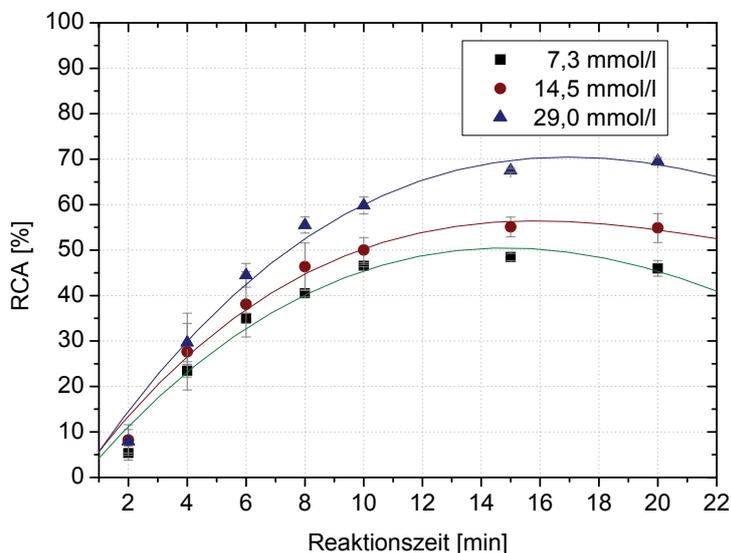


Abb. 3.2.30: Abhängigkeit der radiochemischen Ausbeute an ^{18}F **44b** von der Eduktkonzentration;

Reaktionsbedingungen: [TBAH] = 19,9 mmol/l; 800 μl DMF; 120 °C;

n.c.a. ^{18}F Fluorid; (n = 3).

Zusätzlich wurde der Einfluß der Eduktkonzentration von **44b** auf die Bildung des radioaktiven Nebenproduktes untersucht. Wie in Abb. 3.2.31 zu sehen ist, konnte bei einer Konzentrationserhöhung der radiochemische Umsatz nach 20 min auf etwa 85 % gesteigert werden. Des weiteren konnte das relative Verhältnis der beiden radioaktiven Verbindungen bezogen auf die Ausbeute des gewünschten Produktes deutlich verbessert werden.

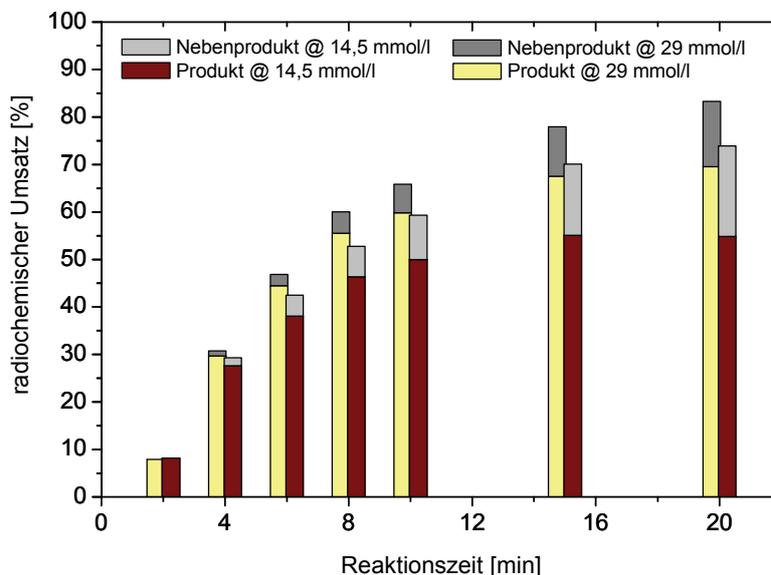


Abb. 3.2.31: Zeitabhängigkeit des radiochemischen Umsatzes und der relativen Verteilung an $[^{18}\text{F}]\mathbf{44b}$ und eines Nebenproduktes von der Eduktkonzentration (additive Darstellung);
 Reaktionsbedingungen: $[\text{TBAH}] = 19,9 \text{ mmol/l}$; $800 \mu\text{l DMF}$; $120 \text{ }^\circ\text{C}$;
 n.c.a. $[^{18}\text{F}]\text{Fluorid}$; ($n = 3$).

Für die weitere Darstellung von 6- $[^{18}\text{F}]\text{Fluor-L-DOPA}$ aus **44b** wurden aus Gründen der Zersetzung bei der Markierung Reaktionsbedingungen gewählt, bei denen zum Einen eine hohe radiochemische Ausbeute des Markierungsproduktes, zum Anderen eine geringe Konzentration des Nebenproduktes ermittelt wurden.

Dafür haben sich aufgrund zuvor untersuchter Bedingungen folgende Reaktionsparameter als bisher optimal erwiesen:

- Konzentration des Vorläufers **44b**: 29 mmol/l
- Lösungsmittel: DMF
- Phasentransferkatalysator: $[\text{TBAHCO}_3] = 19,9 \mu\text{mol/l}$
- Reaktionstemperatur: 120°C
- Reaktionszeit: 8 min

3.2.8 Radiosynthese von 6- ^{18}F Fluor-L-DOPA durch Baeyer-Villiger-Oxidation von (2S,5S)-5-(4-Benzyloxy-2- ^{18}F fluor-5-formylbenzyl)-2-tert.-butyl-3-methyl-4-oxoimidazolidin-1-carbonsäure-tert.-butylester und anschließende Hydrolyse

Die Darstellung von 6- ^{18}F Fluor-L-DOPA [^{18}F]**87** erfolgte in Anschluss an die ^{18}F -für- ^{19}F Substitution in **44b** nach dem in Abb. 3.2.32 dargestellten Schema. Über die Baeyer-Villiger-Oxidation der ^{18}F -fluorierten Verbindung wird diese zunächst zum entsprechenden Formiat [^{18}F]**88** oxidiert und anschließend in einem Reaktionsschritt mit Bromwasserstoffsäure mittels saurer Hydrolyse und Abspaltung der Schutzgruppen 6- ^{18}F Fluor-L-DOPA [^{18}F]**87** erhalten.

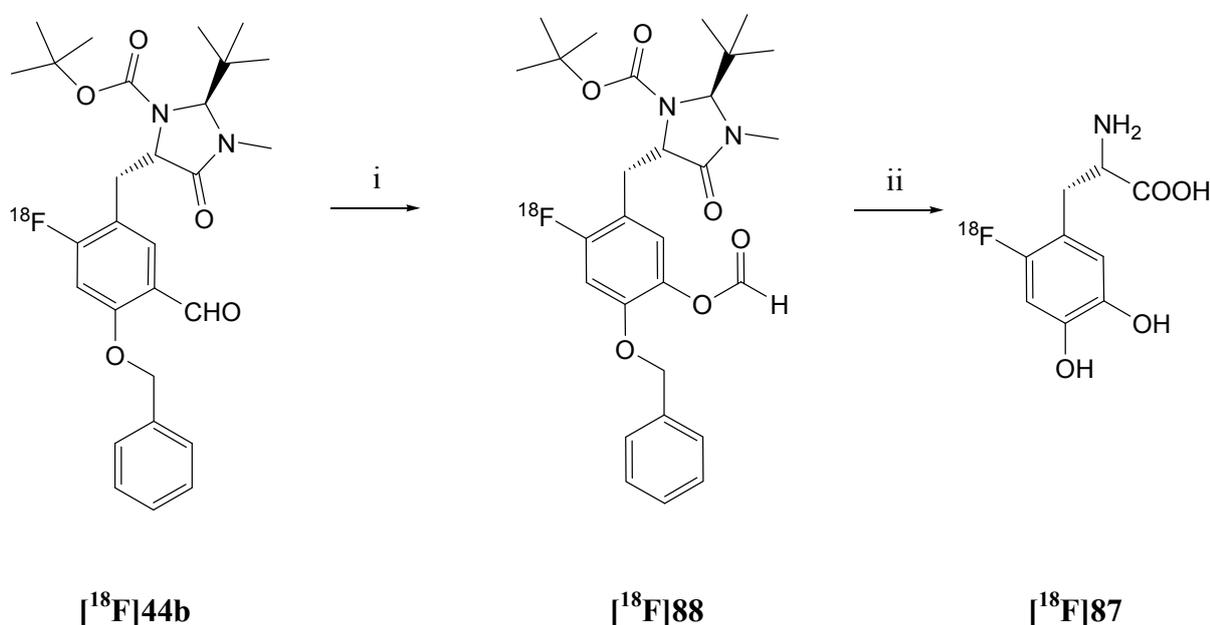


Abb. 3.2.32: Syntheschema von 6- ^{18}F Fluor-L-DOPA [^{18}F]**87**;
i) mCPBA, CHCl_3 ; ii) HBr.

Für die Darstellung von 6- ^{18}F Fluor-L-DOPA wurden die bisher optimierten Bedingungen zur Radiofluorierung von **44b** verwendet, die im vorherigen Abschnitt zusammengefasst sind. Die sich der Markierungsreaktion anschließende Baeyer-Villiger-Oxidation wurde unter Verwendung des vierfachen Überschusses an 3-Chlorperoxybenzoesäure (mCPBA) in Chloroform bei einer Reaktionszeit von 20 min und einer Temperatur von 60 °C durchgeführt. Dabei konnten überraschend hohe radiochemische Ausbeuten von 75 - 80 % erreicht werden. Daher wurde zunächst von einer weiteren Optimierung dieses Reaktionsschrittes abgesehen.

Analog der literaturbekannten sauren Hydrolyse des Seebach-Reagenzes sollten unter Verwendung von Iodwasserstoffsäure bei 200 °C in 30 min quantitative Ausbeuten erzielbar sein. Es konnten aber unter diesen Bedingungen lediglich 6- ^{18}F Fluor-L-DOPA mit einer radiochemischen Ausbeute von 2 – 5 % nach Abtrennung mittels HPLC ermittelt werden. Ursache dafür ist möglicherweise der große in der Reaktionslösung verbliebene Überschuss an mCPBA, welches in Verbindung mit HI bei diesen hohen Temperaturen wahrscheinlich Iod bildet. Es konnten vermehrt Nebenprodukte nachgewiesen werden, welche gegebenenfalls auch iodierte Verbindungen sein können.

Analoge Ergebnisse wurden auch unter Verwendung von HBr bei 200 °C erzielt. Jedoch war schon durch die Verringerung der Hydrolysetemperatur auf 170 °C ein Zuwachs an 6- ^{18}F Fluor-L-DOPA nach 30 min auf 5 – 7 % zu verzeichnen. Aus diesem Grund wurde die Spaltung des Formiats und die saure Hydrolyse mit HBr bei 150 °C für 30 min durchgeführt. Unter diesen Bedingungen konnten Gesamtausbeuten von etwa 22 % erzielt werden. Die Bildung von 6- ^{18}F Fluor-L-DOPA aus ^{18}F **88** als Einzelschritt der Synthese ist in Abb. 3.2.33 in zeitlicher Abhängigkeit dargestellt.

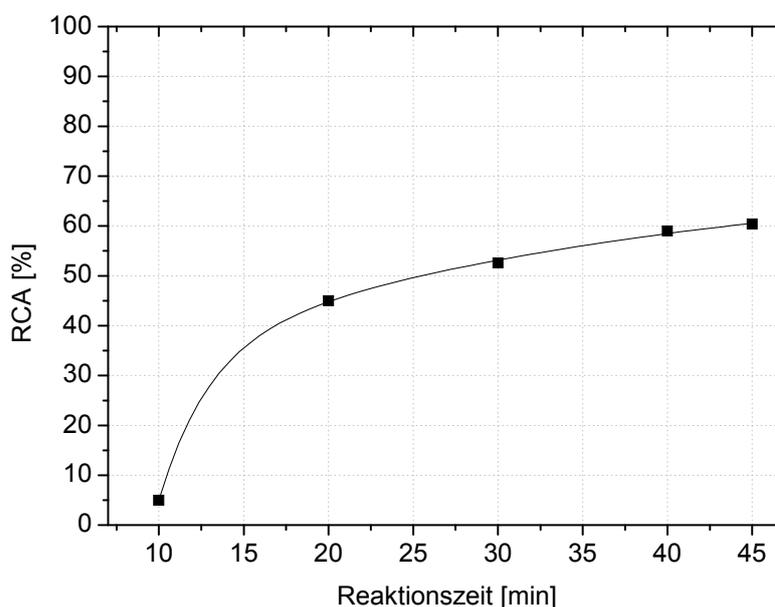


Abb. 3.2.33: Abhängigkeit der radiochemischen Ausbeute an ^{18}F Fluor-L-DOPA ^{18}F **87** aus ^{18}F **88** als Funktion der Hydrolysezeit mit HBr;
Reaktionsbedingungen: $[\mathbf{44b}] = 14,5 \text{ mmol/l}$; $[\text{mCPBA}] = 58 \text{ mmol/l}$;
1 ml HBr; 150 °C.

Daraus ist ersichtlich, dass eine Verlängerung der Hydrolysezeit nicht sinnvoll ist. Aufgrund des Kurvenverlaufes ist nicht davon auszugehen, dass geringere Hydrolysetemperaturen bessere Ausbeuten liefern würden.

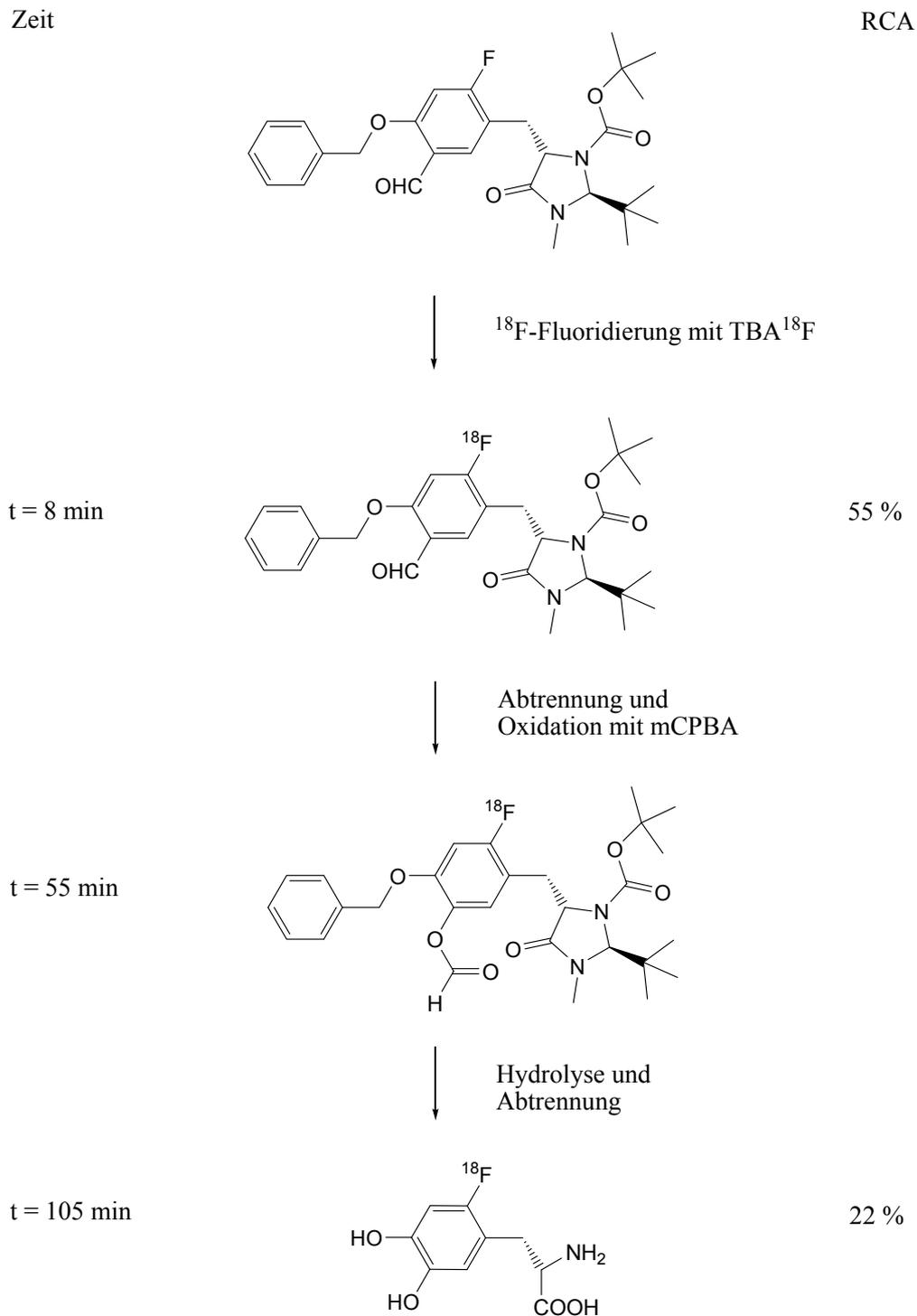


Abb. 3.2.34: Reaktionsschema zur Darstellung von c.a. 6- ^{18}F Fluor-L-DOPA.

Die Abtrennung von 6-[¹⁸F]Fluor-L-DOPA erfolgte HPL-chromatographisch (vgl. Kapitel 4.6.3.2). Jedoch konnte unter den gewählten Bedingungen das bei der Markierung auftretende Nebenprodukt nicht vollständig abgetrennt werden. Bei Untersuchungen der Enantiomerenreinheit hatte dieses ähnliche Retentionszeiten wie 6-[¹⁸F]Fluor-D-DOPA. Um eindeutig auszuschließen, dass es sich bei dieser nachgewiesenen Verbindung um das D-Enantiomere handelt, wurde der Reaktionsablauf zunächst inaktiv verfolgt, bei dem dieses Nebenprodukt nicht auftrat.

Als weitere Möglichkeit zur Charakterisierung wurde genutzt, die Reaktionsbedingungen der Radiofluorierung so zu wählen, dass das aus der Markierung resultierende unerwünschte Produkt das Hauptprodukt darstellte. Damit wurde tatsächlich auch ein deutlicher Überschuss der unerwünschten Verbindung nachgewiesen. Da eine Umkehr der Chiralität selbst unter drastischen Bedingungen nicht in diesem Maße möglich ist, sondern nur die Bildung von Racematen wahrscheinlich ist, konnte ausgeschlossen werden, dass es sich bei dieser aus der Radiofluorierung von **44b** resultierenden Verbindung um das D-Enantiomere handelt. Des Weiteren änderte sich das Verhältnis der beide Verbindungen nach der Markierung und Hydrolyse nicht, sodass von einer enantiomerenreinen Synthese von 6-[¹⁸F]Fluor-L-DOPA unter Verwendung des (S-)BOC-BMI-Derivates **44b** auszugehen ist. Um eine eindeutige Aussage treffen zu können, ob das Signal dieser unerwünschten Verbindung zum Teil auch auf 6-[¹⁸F]Fluor-D-DOPA zurückzuführen ist, wurde das Nebenprodukt nach der ¹⁸F-für-¹⁹F Substitution säulenchromatographisch abgetrennt. In Abb. 3.2.35 ist das Chromatogramm einer mit 6-Fluor-D,L-DOPA-Standard versetzten Probe und in Abb. 3.2.36 eine Probe von 6-[¹⁸F]Fluor-L-DOPA ohne Zusatz von Standard dargestellt. Daraus ist ersichtlich, dass durch die Radiofluorierung eines carbonylaktivierten (S)-BOC-BMI-Derivates **44b**, durch dessen Oxidation und durch anschließende saure Hydrolyse 6-[¹⁸F]Fluor-L-DOPA mit einem Enantiomerenüberschuß von mehr als 99 % dargestellt werden kann.

Die zerfallskorrigierte Ausbeute an c.a. 6-[¹⁸F]Fluor-L-DOPA lag bei etwa 22 % mit einem Enantiomerenanteil an gewünschtem L-Isomeren von mehr als 99 %. Die molare Aktivität des synthetisierten Radiotracers ergibt sich bei der ¹⁸F-für-¹⁹F Substitution aus der eingesetzten Stoffmenge von 23 µmol 5-(4-Benzyloxy-2-fluor-5-formylbenzyl)-2-tert.-butyl-3-methyl-4-oxoimidazolidin-1-carbonsäure-tert.-butylester **44b**, die den maximalen Trägergehalt darstellt. Da bei der Baeyer-Villiger-Oxidation jedoch nur Umsätze von 75 % und bei der sauren Hydrolyse nur 53% erzielt werden können, reduziert sich die Stoffmenge auf etwa 40 %. Daraus resultiert ein Trägergehalt von maximal 9 µmol, auf den dann die je nach eingesetzter ¹⁸F-Aktivität die erhaltene Produktaktivität bezogen wird. Da bis zu 100 GBq n.c.a. [¹⁸F]Fluorid

produzierbar ist, sollten sich nach der oben ausgeführten optimierten Markierungsbedingungen mit radiochemischen Ausbeuten von 22 % molare Aktivitäten von ca. 2,5 GBq/ μ mol erreichen lassen, welche vergleichbar sind mit denen, die über die elektrophile Synthesen erzielt werden. Daraus ergeben sich Optimierungsaufgaben hinsichtlich einer Reaktionsführung mit minimierten Eduktmengen.

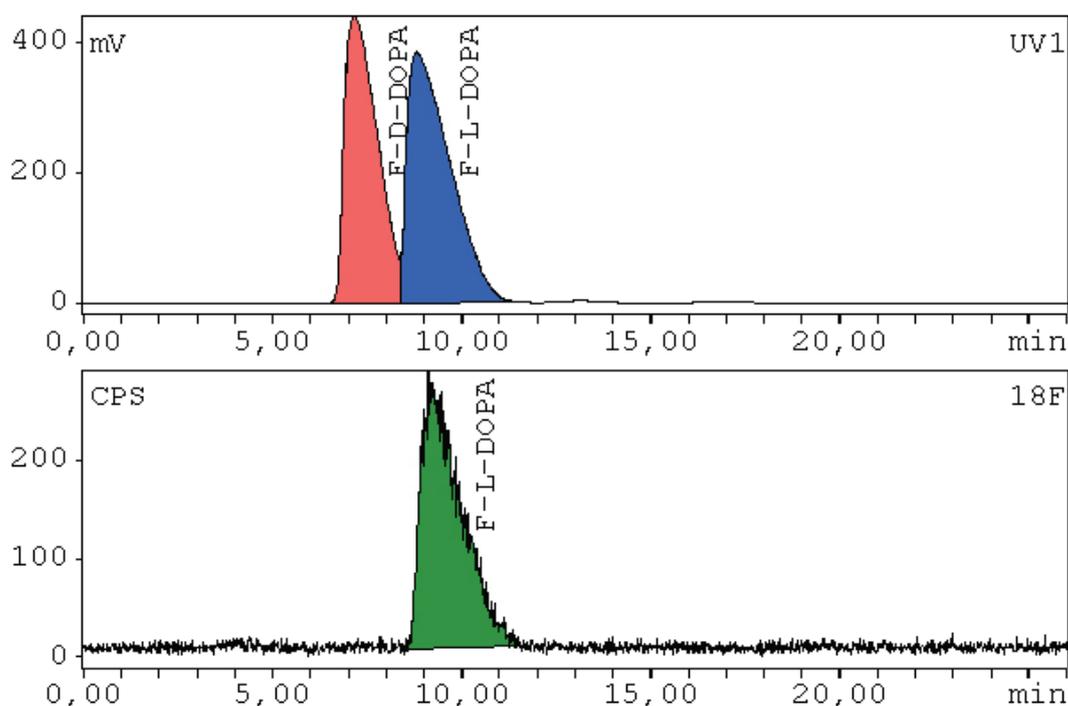


Abb. 3.2.35: HPL-Chromatogramm der Synthese von c.a. 6-[^{18}F]Fluor-L-DOPA unter Zusatz des 6-Fluor-D,L-DOPA-Standards.

Aufgrund der einfachen Gesamtsynthese von c.a. 6-[^{18}F]Fluor-L-DOPA, die in nur drei radiochemischen Schritten das gewünschte Produkt enantiomerenrein liefert, ist eine Durchführung in bereits zur Verfügung stehenden Synthesemodulen für die nukleophile Radiofluorierung problemlos möglich und stellt daher eine geeignete Alternative zur bisherigen elektrophilen Synthese von c.a. 6-[^{18}F]Fluor-L-DOPA dar. Die elektrophilen Reaktionsansätze erlauben nur Radiosynthesen mit einer etwa zehnfach geringeren Aktivitätsmenge bei relativ hohem Kostenaufwand der Radionuklidherstellung.

Die Grundlage aller bisher bekannten nukleophilen Darstellungsmethoden von 6-[^{18}F]Fluor-L-DOPA basiert auf einer mehrstufigen Aufbausynthese, die zum Einen nur schlecht

automatisierbar ist und zum Anderen wegen ihrer Komplexität unter trägerarmen Bedingungen sehr störanfällig ist.

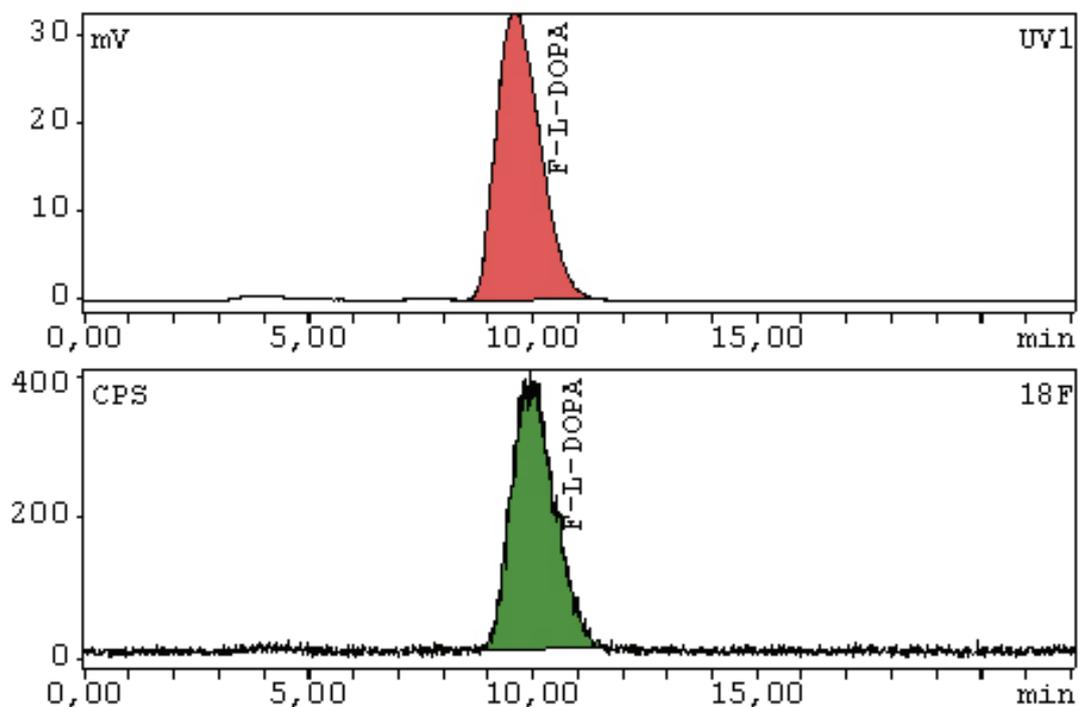


Abb. 3.2.36: HPL-Chromatogramm der Synthese von c.a. 6-[¹⁸F]Fluor-L-DOPA.

Durch den in dieser Arbeit in Anlehnung an das zuvor beschriebene Synthesekonzept unter Verwendung des Seebach-Reagenzes entwickelten neuen Vorläufer, konnten die radioaktiven Syntheseschritte deutlich vermindert werden. Allerdings liefert der verwendete Markierungsvorläufer nur geträgertes 6-[¹⁸F]Fluor-L-DOPA. Die Einführung eines anderen nukleophugen Substituenten, wie z.B. die Trimethylammoniumgruppe, in das bestehende Synthesekonzept würde nach nukleophiler Radiofluorierung trägerarmes 6-[¹⁸F]Fluor-L-DOPA liefern.

In Anbetracht dessen, dass der Vorläufer wenig stabil gegen die basischen Bedingungen der ¹⁸F-für-¹⁹F Substitution ist, wäre eine Abtrennung des gebildeten radioaktiven Nebenproduktes nach der Markierung sinnvoll. Des weiteren könnte eine Markierung des Moleküls unter sehr milden Bedingungen in einem Kryptofix[®]2.2.2./Kaliumoxalat-Anionenaktivatorsystem durchgeführt werden.

Eine mögliche Erhöhung der radiochemischen Ausbeuten an 6-[¹⁸F]Fluor-L-DOPA könnte durch den Einsatz anderer Oxidationsmittel erzielt werden, die entweder problemlos aus dem System entfernt oder keinerlei Reaktionen mit der im nächsten Reaktionsschritt zur Hydrolyse

zugegebenen starken Säure eingehen. Dafür würde sich z.B. ein System mit Wasserstoffperoxid in Verbindung mit Katalysatoren, die auf Polymeren adsorbiert sind und daher schnell durch Filtration entfernt werden können, eignen. Weiterhin ist eine Baeyer-Villiger-Oxidation mit Perborat- und Percarbonat-Verbindungen sowie auf Polymeren absorbierte andere Oxidationsmittel denkbar. In wie weit der eingesetzte Vorläufer gegen diese Oxidationsmittel stabil ist, muss jeweils geprüft werden. Eine Entfernung des Oxidationsmittels aus dem System ist jedoch ratsam, da unter Verwendung von HI im Vergleich zu dem in dieser Arbeit letztlich verwandten HBr deutlich höhere Ausbeuten, möglicherweise quantitative, erzielt werden können.

Es scheint weiterhin untersuchungswert zu sein andere chirale Auxiliare wie z.B. des unter sauren Bedingungen leichter spaltbare (S)-2-tert.-Butyl-4-methoxy-2,5-dihydroimidazol-1-carbonsäure-tert.-butylester (BDI) oder den N-(Diphenylmethylen)-glycinethylester zu verwenden. Die Stabilität dieser dargestellten optisch aktiven Verbindungen gegenüber der Swern-Oxidation, der Markierung und der Baeyer-Villiger-Oxidation müsste natürlich im Einzelfall zunächst eingehend untersucht werden.

Darüber hinaus ist das Synthesekonzept vermutlich auf die Darstellung von 6-[¹⁸F]Fluor-L- α -methyl-DOPA durch Verwendung von Methyl-(S)-BOC-BMI übertragbar. Des Weiteren ist durch Variation der Radiosynthese durch Decarbonylierung die Darstellung von 2-[¹⁸F]Fluor-L-tyosin aus dem gleichen [¹⁸F]**44b** Vorläufer denkbar.

Kapitel 4 Experimenteller Teil

4.1 Allgemeine Hinweise

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

NMR-Spektroskopie

¹ H-NMR-Spektroskopie	Bruker Avance 200	(200,1 MHz)
¹³ C-NMR-Spektroskopie	Bruker Avance 200	(50,3 MHz)
¹⁹ F-NMR-Spektroskopie	Bruker Avance 200	(188,3 MHz)

Die chemischen Verschiebungen δ sind in ppm angegeben, wobei zum Standard tieffeldverschobene Signale ein positives Vorzeichen erhalten. Als interner Standard wurde das jeweilige Lösungsmittel gewählt.

Elementaranalysen

Die Elementaranalysen wurden am Leco CHNS-932 CHNS Analysator (ZCH, Forschungszentrum Jülich GmbH) gemessen. Die Proben wurden bei 1000°C in einem Sauerstoffstrom verbrannt. Die Analyse von C und H erfolgte durch IR-Absorption der Verbrennungsgase CO₂ und H₂O. Die NO_x wurden reduziert und über die Wärmeleitfähigkeit von N₂ ermittelt. O wird durch Verbrennung über Aktivkohle und anschließender IR-Detektion von CO₂ gemessen. Messtechnisch bedingt, können die Werte der Kohlenstoff- und Sauerstoffbestimmung von der Theorie abweichen.

Säulenchromatographie

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

Dünnschichtchromatographie

Bei den dünnschichtchromatographischen Trennungen wurden Eluentengemische verwendet, für die der R_F-Wert der einzelnen Verbindungen zwischen 0,1 und 0,9 lag. Die Detektion der

Substanzen erfolgte über die UV-Aktivität und in einigen Fällen zusätzlich durch Anfärben mit Ninhydrin-Sprühreagenz. Als stationäre Phase dienten DC-Alufohlen F_{254 S} (Merck).

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

4.2 Chemikalien und Lösungsmittel

Die zur Synthese der Ausgangsverbindungen eingesetzten Chemikalien wurden in Synthesequalität von den Firmen Fluka AG und Sigma-Aldrich GmbH bezogen.

Sämtliche Lösungsmittel wurden in ausreichender Reinheit im Handel erworben.

4.3 Allgemeine Synthesevorschriften [SV]

4.3.1 Reduktion

Reduktion mit NaBH₄ [SV 1] ^{nach 172}

Eine Lösung von 1 mmol eines Aldehydes in wasserfreiem Methanol wird unter Rühren portionsweise mit 1,5 mmol Natriumborhydrid versetzt und eine Stunde bei RT gerührt. Nach Zugabe von Wasser wird das Produkt mit Diethylether extrahiert und die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum erhält man den entsprechenden Alkohol.

Reduktion mit LiAlH₄ [SV 2] ^{nach 237}

Zu einer Lösung von 1 mmol Benzoesäure in wasserfreiem Diethylether wird unter Argonatmosphäre 1 mmol Lithiumaluminiumhydrid-Lösung langsam zugetropft. Danach erhitzt man zwei Stunden unter Rückfluss, kühlt ab, versetzt die Reaktionslösung mit Wasser und säuert an, bis sich der Niederschlag löst. Das Reaktionsgemisch wird mit Diethylether extrahiert, mit Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels erhält man das Benzylalkohol-Derivat.

4.3.2 Einführung der Hydroxy-Schutzgruppen

Silylether [SV 3] ^{nach 174}

Eine Lösung von 1 mmol Benzylalkohol, 1,1 mmol Imidazol und 1,1 mmol tert-Butyldiphenylsilylchlorid in DMF werden über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von Wasser wird dreimal mit Petrolether extrahiert und die vereinigten organischen Extrakte nacheinander mit Wasser, dreimal mit 10 %iger Natriumcarbonat-Lösung und dreimal mit Wasser gewaschen. Nach der Trocknung über Natriumsulfat wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und die geschützte Verbindung erhalten.

Tetrahydropyranylether [SV 4] ^{nach 176}

Eine Lösung von 1 mmol Benzylalkohol und 2,5 mmol 3,4-Dihydro-2H-pyran in Dichlormethan wird bei 0 °C mit einer Spatelspitze Toluolsulfonsäure Monohydrat versetzt und 15 min gerührt. Nach zweistündigem Rühren bei RT wird mit Diethylether versetzt, mit Natriumchlorid- und Natriumcarbonat-Lösung sowie Wasser und nochmals mit Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Methythiomethylether [SV 5] ^{nach 177}

Zu einer Suspension von 2 mmol Natriumhydrid in wasserfreiem Dimethoxyethan werden bei 0 °C 1 mmol Benzylalkohol, 0,99 mmol Natriumjodid und 0,99 mmol Chloromethylsulfanylmethan gegeben, eine Stunde bei 0 °C und weitere zwei Stunden bei RT gerührt. Nach Zugabe von Wasser wird mit Diethylether extrahiert, über Natriumcarbonat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Methylether [SV 6 - Methode A] und Benzylether [SV 7 - Methode A] ^{nach 210}

Eine Suspension von 1 mmol des Phenolderivates und 2 mmol Kaliumcarbonat in Aceton wird mit 1,1 mmol Methyljodid bzw. Benzylbromid versetzt und über Nacht bei 60 °C gerührt. Nach Abkühlung wird der Niederschlag abfiltriert, mit Aceton gewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Methylether [SV 6 - Methode B] und Benzylether [SV 7 - Methode B] ^{nach 58}

1 mmol des Phenolderivates werden in absolutem Dimethylformamid gelöst, mit 2 mmol Kaliumfluorid und 1,2 mmol Methyljodid bzw. Benzylbromid versetzt und über Nacht bei RT

gerührt. Nach Zugabe von Wasser wird mit Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

4.3.3 Formylierung

Formylierung mit DMF [SV 8] nach 172

1 mmol eines Brombenzol-Derivates werden in absolutem Diethylether oder THF gelöst, bei -78 °C unter Argonatmosphäre langsam mit 1,05 mmol sec.-BuLi (1,4 M in Cyclohexan) versetzt und 45 min gerührt. Nach Zugabe von 1,4 mmol DMF rührt man die Reaktionslösung weitere 60 min bei RT. Nach Zugabe von Wasser wird mit Diethylether extrahiert und die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

4.3.4 Bromierung

Radikalische Bromierung mit NBS [SV 9 - Methode A] nach 238

Eine Lösung von 1 mmol des Toluol-Derivates in trockenem Tetrachlormethan wird mit 1 mmol N-Bromsuccinimid und 1 Spatelspitze α,α' -Azoisobutyronitril (AIBN) versetzt und am Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlung wird das gebildete Succinimid abgesaugt und mit etwas Tetrachlormethan gewaschen. Nach Entfernung des Lösungsmittels aus den vereinigten Filtraten wird das Benzylbromid erhalten.

Bromierung mit Thionylbromid [SV 9 - Methode B] nach 237

Zu einer Lösung von 1 mmol Benzylalkohol in wasserfreiem Dichlormethan werden unter Argonatmosphäre langsam 1 mmol Pyridin und 1 mmol Thionylbromid gegeben. Die Reaktionslösung wird drei Stunden unter Rückfluss erhitzt und nach Zugabe von Wasser mit Diethylether extrahiert. Die organische Phase wird je zweimal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wird das entsprechende Benzylbromid erhalten.

Bromierung mit Tetrabrommethan [SV 9 - Methode C] nach 188

Zu einer Lösung von 1 mmol Benzylalkohol und 1,25 mmol Tetrabrommethan in wasserfreiem Dichlormethan werden langsam 1,4 mmol Triphenylphosphin in Dichlormethan zugetropft. Nach Rühren über Nacht bei RT wird die Reaktionslösung mit Pentan versetzt, der Niederschlag

abgesaugt und mit Dichlormethan gewaschen. Das Filtrat wird mit 5 %iger Natriumhydrogencarbonatlösung, Wasser und Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach der Entfernung des Lösungsmittels erhält man das entsprechende Benzylbromid.

Bromierung mit Phosphortribromid [SV 9 - Methode D] ^{nach 187}

Zu einer Lösung von 1 mmol Benzylalkohol und 0,3 mmol Pyridin in absolutem Toluol wird bei 0 °C 0,37 mmol Phosphortribromid getropft und 2 Stunden gerührt. Nach Zugabe von Wasser wird das Produkt mit Diethylether extrahiert, die organische Phase mit Natriumchlorid-Lösung und Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels wird das Rohprodukt erhalten, welches säulenchromatographisch gereinigt wird.

4.3.5 Kopplung mit (S)-BOC-BMI

Benzylbromid [SV 10 – Methode A] ^{nach 172}

Zu einer Lösung von 1 mmol (S)-BOC-BMI in wasserfreiem THF werden bei -78 °C unter Argonatmosphäre 1 mmol LDA gegeben und 40 min gerührt. Nach Zugabe von 1 mmol Benzylbromid wird die Reaktionslösung 18 Stunden bei RT gerührt, mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung versetzt und in Diethylether und Wasser aufgenommen. Die wässrige Phase wird zweimal mit Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum reduziert.

Benzaldehyd [SV 10 – Methode B] ^{nach 169}

Eine Lösung von 1 mmol (2S,5R)-2-tert.-Butyl-5-(dimethoxyphosphoryl)-3-methyl-4-oxoimidazolidin-1-carbonsäure-tert.-butylester in absolutem THF wird bei 0 °C mit 1 mmol (1M in THF) Lithiumbromid und 1 mmol DBU versetzt und 15 min gerührt. Nach Zugabe von 1 mmol des Benzaldehyd-Derivates wird weitere 30 min gerührt, das Reaktionsgemisch mit Ammoniumchlorid-Lösung, zweimal mit 15 %iger Natriumbisulfit- und Natriumchlorid-Lösung extrahiert. Die organische Phase wird mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Solvens im Vakuum entfernt.

4.3.6 Entschützungsreaktionen

Silylether [SV 11]^{nach 174}

1 mmol Silylether werden in absolutem Tetrahydrofuran gelöst, mit 1 ml 1 M Tetra-n-butylammoniumfluorid-Lösung versetzt und bei RT 60 min gerührt. Nach Zugabe von Ammoniumchlorid-Lösung wird mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Tetrahydropyranylether mit Essigsäure [SV 12 - Methode A]

1 mmol Tetrahydropyranylether werden in einem Gemisch aus THF/Essigsäure/Wasser (3/2/1) sieben Tage bei 40°C gerührt. Die organische Phase wird abgetrennt, die wässrige Phase mit Diethylether extrahiert und mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Tetrahydropyranylether mit Magnesiumbromid [SV 12 - Methode B]^{nach 192}

1,0 mmol Tetrahydropyranylether werden in Diethylether gelöst, mit 2 mmol Magnesiumbromid versetzt und 3 Wochen bei RT gerührt. Der Niederschlag wird abfiltriert und mit Diethylether gewaschen.

Tetrahydropyranylether mit Pyridinium-p-toluolsulfonat [SV 12 - Methode C]^{nach 191}

1 mmol Tetrahydropyranylether werden in Ethanol gelöst und mit 0,1 mmol Pyridinium-p-toluolsulfonat über Nacht bei 60 °C gerührt. Nach Abkühlung wird das Reaktionsgemisch in Diethylether aufgenommen, mit Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Die flüchtigen Bestandteile werden anschließend im Vakuum entfernt.

Methylthiomethylether [SV 13]^{nach 177}

1 mmol Methylthiomethylether werden in einem Gemisch von Acetonitril/Wasser (5/1) gelöst, mit 1,5 mmol Quecksilber(II)chlorid versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Nach Zugabe von gesättigter Ammoniumacetat-Lösung wird die wässrige Phase abgetrennt, dreimal mit Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Kaliumcarbonat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

4.3.7 Oxidation

Oxidation nach Swern [SV 14] nach 198

Unter Argonatmosphäre werden 1,1 mmol Oxalylchlorid in 2 ml Dichlormethan bei $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ langsam mit 2,4 mmol Dimethylsulfoxid versetzt und 10 min gerührt. Nach Zugabe von 1,0 mmol des Benzylalkohol-Derivates in Dichlormethan wird weitere 15 min gerührt, die Reaktionslösung mit 5 mmol Triethylamin versetzt, langsam auf RT erwärmt und nach Zugabe von Wasser für weitere 10 min gerührt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert.

4.4 Synthese des Vorläufers für 6-[^{18}F]Fluor-m-tyrosin

4.4.1 Synthese mittels elektrophiler Formylierung nach Kopplung mit (S)-BOC-BMI

(2S,5S)-2-tert.-Butyl-5-(2-fluorbenzyl)-3-methyl-4-oxoimidazolidin-1-carbonsäure-tert.-butylester 2

Eine Alkylierung von 1 g (3,9 mmol) (S)-BOC-BMI **27** wird nach *SV 10 - Methode A* unter Verwendung von 2,6 ml (3,9 mmol) LDA und 0,47 ml (3,9 mmol) 1-Brommethyl-2-fluorbenzol in 20 ml wasserfreiem THF durchgeführt. Das Rohprodukt wird anschließend mit Diethylether/Petrolether 2:1 säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt.

Form: farblose Kristalle

Ausbeute: 1,06 g (2,9 mmol; 75 %)

R_f : 0,77 (Diethylether/Petrolether = 2:1)

Schmelzpunkt: $102\text{-}103\text{ }^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1,00$ (s, 9H, tBu); 1,44 (s, 9H, BuO); 2,91 (s, 3H, CH_3); 3,36-3,44 (m, 1H, CH_2); 3,61-3,72 (m, 1H, CH_2); 4,38 (s, 1H, CH); 4,90 (s, 1H, CH); 6,89-7,20 (m, 3H, Ar-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 26,99$ (tBu); 28,45 (CH_3); 28,47 (tBu); 32,31 (CH_2); 41,43 (CtBu); 59,39 (CH); 81,35 (CtBu); 81,52 (CH); 115,81 (Ar-C); 123,90 (Ar-C); 124,10 (Ar-C); 128,5 (Ar-C); 131,01 (Ar-C); 159,22 (Ar-C); 172,00 (CO, COO) ppm.

^{19}F -NMR (CDCl_3): $\delta = -115,65$ ppm

4.4.2 Synthese ausgehend von ortho-Dihalogenbenzaldehyd

(3-Brom-4-fluorphenyl)methanol 5

Nach *SV 1* werden 5 g (24,6 mmol) 3-Brom-4-fluorbenzaldehyd in 20 ml wasserfreiem Methanol gelöst und mit 1,38 g (36,58 mmol) Natriumborhydrid reduziert. Das Produkt wird in reiner Form erhalten und kann für weitere Reaktionen eingesetzt werden.

Form: farbloses Öl

Ausbeute: 4,68 g (22,9 mmol; 93 %)

R_f : 0,41 (Diethylether/n-Hexan = 1:1)

^1H -NMR (CDCl_3): $\delta = 2,87$ (s, 1H, OH); 4,59 (s, 2H, CH_2); 7,04-7,13 (t, 1H, $J=8,4$ Hz, Ar-H); 7,19-7,27 (m, 1H, Ar-H); 7,51-7,55 (d, 1H, Ar-H, $J=6,6$ Hz) ppm.

^{13}C -NMR (CDCl_3): $\delta = 64,08$ (CH_2); 109,60 (Ar-C); 117,05 (Ar-C); 127,87 (Ar-C), 132,34 (Ar-C); 138,56 (Ar-C); 161,25 (Ar-C) ppm.

^{19}F -NMR (CDCl_3): $\delta = -109,60$ ppm.

Elementaranalyse: $\text{C}_7\text{H}_6\text{BrFO}$; MG: 205,02 g/mol

ber.: C 41,01 H 2,95 O 7,80

gef.: C 41,5 H 3,30 O 9,98

(3-Brom-4-fluorbenzyloxy)-(tert.-butyl)diphenylsilan 6a

Zur Einführung der tert.-Butyldiphenylschutzgruppe nach *SV 3* wurden 2,9 g (14,1 mmol) (3-Brom-4-fluorphenyl)methanol **5** werden in 10 ml absolutem DMF gelöst und mit 4,27 g (15,5 mmol) tert.-Butyldiphenylsilylchlorid und 1,06 g (15,5 mmol) Imidazol bei RT umgesetzt. Das Produkt wird mittels Säulenchromatographie an Kieselgel mit Diethylether/Ether 1:10 isoliert.

Form: farbloses Öl

Ausbeute: 6,1 g (13,69 mmol; 97 %)

R_f : 0,88 (Diethylether/Petrolether = 1:10)

^1H -NMR (CDCl_3): $\delta = 1,15$ (s, 9H, tBu); 4,74 (s, 2H, CH_2); 7,06-7,13 (t, 1H, Ar-H, $J = 8,7$ Hz); 7,22-7,31 (m, 1H, Ar-H); 7,39-7,57 (m, 7H, Ar-H); 7,7-7,78 (m, 4H, Ar-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 19,70$ (CtBu); $27,25$ (tBu); $64,76$ (CH_2); $109,34$ (Ar-C); $116,79$ (Ar-C); $126,87$ (Ar-C); $128,24$ (4 Ar-C); $130,30$ (2 Ar-C); $131,54$ (Ar-C); $133,54$ (2 Ar-C); $135,96$ (4 Ar-C); $138,82$ (Ar-C); $160,90$ (Ar-C) ppm.

$^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = -110,75$ ppm.

2-(3-Brom-4-fluorbenzyloxy)tetrahydropyran 6b

Die Schützungsreaktion von 5 g (24,39 mmol) (3-Brom-4-fluorphenyl)methanol **5** nach *SV 4* wird mit 5,6 ml (60,98 mmol) 3,4 Dihydro-2H-pyran und einer Spatelspitze p-Toluolsulfonsäure in 50 ml absolutem Dichlormethan durchgeführt. Das Produkt wird an Kieselgel unter Verwendung von Diethylether/n-Hexan 1:1 chromatographiert.

Form: farbloses Öl

Ausbeute: 6,42 g (22,19 mmol; 91 %)

R_f: 0,78 (Diethylether/n-Hexan = 1:1)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1,54$ - $1,80$ (m, 6H, CH_2); $3,55$ - $3,62$ (m, 1H, CH_2); $3,87$ - $3,96$ (m, 1H, CH_2); $4,44$ - $4,50$ (d, 1H, CH_2 , $J = 11,9$ Hz); $4,73$ (s, 1H, CH); $4,73$ - $4,79$ (d, 1H, CH_2 , $J = 11,9$ Hz); $7,07$ - $7,16$ (t, 1H, Ar-H, $J=8,8$ Hz); $7,26$ - $7,30$ (m, 1H, Ar-H); $7,58$ - $7,62$ (m, 1H, Ar-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 19,74$ (CH_2); $25,85$ (CH_2); $30,94$ (CH_2); $62,50$ (CH_2); $68,49$ (CH_2); $98,15$ (CH); $113,55$ (Ar-C); $115,75$ (Ar-C); $123,48$ (Ar-C); $129,99$ (Ar-C); $134,50$ (Ar-C); $165,09$ (Ar-C) ppm.

$^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = -115,55$ ppm.

Elementaranalyse: $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{BrFO}_2$; MG: 289,14 g/mol

ber.: C 49,85 H 4,88 O 11,07

gef.: C 50,90 H 5,36 O 13,30

2-Brom-1-fluor-4-[(methylsulfanylmethoxy)methyl]benzol 6c

Nach *SV 5* wird in 4,68 g (22,9 mmol) (3-Brom-4-fluorphenyl)methanol **5** unter Verwendung von 1,83 g (45,8 mmol) Natriumhydrid (60%ig in Mineralöl) in 50 ml wasserfreiem Dimethoxyethan, 6,79 g (45,3 mmol) Natriumjodid und 3,7 ml (45,3 mmol) Chloromethylsulfanylmethan die Schutzgruppe eingeführt. Mittels Säulenchromatographie wird das Produkt an Kieselgel mit Diethylether/n-Hexan 1:1 isoliert.

Form: farbloses Öl

Ausbeute: 5,79 g (21,8 mmol; 95 %)

R _f :	0,89 (Diethylether/n-Hexan = 1:1)
¹ H-NMR (CDCl ₃):	δ = 2,22 (s, 3H, CH ₃); 4,59 (s, 2H, CH ₂); 4,74(s, 2H, CH ₂); 7,09-7,17 (t, 1H, Ar-H, J = 8,4 Hz); 7,26-7,30 (m, 1H, Ar-H); 7,58-7,62 (m, 1H, Ar-H) ppm.
¹³ C-NMR (CDCl ₃):	δ = 14,35 (CH ₃); 68,37 (CH ₂); 75,05 (CH ₂); 109,24 (Ar-C); 116,58 (Ar-C); 128,88 (Ar-C), 133,47 (Ar-C); 135,44 (Ar-C); 161,46 (Ar-C) ppm.
¹⁹ F-NMR (CDCl ₃):	δ = -109,2 ppm.

5-[(*tert.*-Butyldiphenylsilyloxy)methyl]-2-fluorbenzaldehyd **7a**

Nach *SV* 8 werden 6,1 g (13,69 mmol) (3-Brom-4-fluorbenzyloxy)-(tert.-butyl)diphenylsilan **6a** in 20 ml absolutem THF mit 11 ml sec.-BuLi (1,4 M in Cyclohexan) und 1,5 ml (19,75 mmol) DMF formyliert und an Kieselgel mit Diethylether/Petrolether 1:15 chromatographiert.

Form:	farbloses Öl
Ausbeute:	1,3 g (3,33 mmol; 24 %)
R _f :	0,43 (Diethylether/Petrolether = 1:15)
¹ H-NMR (CDCl ₃):	δ = 1,16 (s, 9H, tBu); 4,80 (s, 2H, CH ₂); 7,14-7,23 (t, 1H, Ar-H; J = 8,6 Hz); 7,42-7,50 (m, 6H, Ar-H); 7,63-7,70 (m, 1H, Ar-H); 7,70-7,75 (m, 4H, Ar-H); 7,80-7,85 (m, 1H, Ar-H); 10,40 (s, 1H, CHO) ppm.
¹³ C-NMR (CDCl ₃):	δ = 20,70 (CtBu); 27,26 (tBu); 64,91 (CH ₂); 116,61 (Ar-C); 124,10 (Ar-C); 126,55 (Ar-C); 128,20 (4 Ar-C); 130,32 (2 Ar-C), 133,50 (2 Ar-C); 134,60 (Ar-C); 135,96 (Ar-C); 138,13 (4 Ar-C); 166,72 (Ar-C); 187,55 (CHO) ppm.
¹⁹ F-NMR (CDCl ₃):	δ = -125,08 ppm

2-Fluor-5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)benzaldehyd **7b**

6,42 g (22,19 mmol) 2-(3-Brom-4-fluorbenzyloxy)tetrahydropyran **6b** werden in 20 ml absolutem THF nach *SV* 8 unter Verwendung von 19,2 ml sec.-BuLi (1,4 M in Cyclohexan) und 2,6 ml (33,83 mmol) DMF formyliert. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Diethylether/n-Hexan 1:1 gereinigt.

Form:	gelbes Öl
Ausbeute:	2,5 g (10,49 mmol; 47 %)
R _f :	0,68 (Diethylether/n-Hexan = 1:1)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1,55\text{-}1,82$ (m, 6H, CH_2); 3,59 (m, 1H, CH_2); 3,89 (m, 1H CH_2); 4,48-4,54 (d, 1H, CH_2 , $J = 12,2$ Hz); 4,76 (s, 1H, CH); 4,76-4,82 (d, 1H, CH_2 , $J = 12,2$ Hz); 7,12-7,22 (t, 1H, Ar-H, $J = 8,6$ Hz); 7,6-7,65 (m, 1H, Ar-H); 7,84-7,89 (m, 1H, Ar-H); 10,37 (CHO) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 19,69$ (CH_2); 25,77 (CH_2); 30,86 (CH_2); 62,62 (CH_2); 67,99 (CH_2); 98,5 (CH); 117, 13 (Ar-C), 124,34 (Ar-C); 128,11 (Ar-C); 135,64 (Ar-C); 136, 12(Ar-C), 167,01 (Ar-C); 187,57 (CHO) ppm.

$^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = -124,35$ ppm

Elementaranalyse: $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{FO}_3$; MG: 238,25 g/mol

ber.: C 65,53 H 6,35 O 20,15

gef.: C 62,40 H 6,54 O 23,60

2-Fluor-5-[(methylsulfanylmethoxy)methyl]benzaldehyd 7c

Nach *SV 8* werden 5,79 g (21,8 mmol) 2-Brom-1-fluor-4-[(methylsulfanylmethoxy)methyl]benzol **6c** in 20 ml absolutem THF gelöst und mit 16,4 ml sec.-BuLi (1,4 M in Cyclohexan) und 2,3 ml (30,5 mmol) DMF formyliert. Das Produkt wird an Kieselgel mit Diethylether/n-Hexan 1:1 isoliert.

Form: gelbliches Öl

Ausbeute: 1,23 g (5,73 mmol; 26 %)

R_f : 0,78 (Diethylether/n-Hexan = 1:1)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 2,22$ (s, 3H, CH_3); 4,65 (s, 2H, CH_2); 4,73(s, 2H, CH_2); 7,15-7,21 (t, 1H, Ar-H, $J = 8,5$ Hz); 7,59-7,69 (m, 1H, Ar-H); 7,86-7,89 (m, 1H, Ar-H); 10,39 (CHO) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 14,42$ (CH_3); 68,52 (CH_2); 75,25 (CH_2); 116,90 (Ar-C); 124,41 (Ar-C), 128,41 (Ar-C); 134,93 (Ar-C); 136,37 (Ar-C); 162,03 (Ar-C); 187,52 (CHO) ppm.

$^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = -123,81$ ppm.

{5-[(tert.-Butyldiphenylsilyloxy)methyl]-2-fluorphenyl}methanol 8a

Eine Lösung von 1,4 g (3,6 mmol) 5-[(tert.-Butyldiphenylsilyloxy)methyl]-2-fluorbenzaldehyd **7a** in 10 ml wasserfreiem Methanol wird nach *SV 1* unter Zusatz von 0,21 g (5,4 mmol) Natriumborhydrid umgesetzt. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wird der Benzylalkohol in reiner Form erhalten.

Form:	farbloses Öl
Ausbeute:	1,0 g (2,71 mmol; 75 %)
R _f :	0,51 (Diethylether/Petrolether = 1:2)
¹ H-NMR (CDCl ₃):	δ = 1,14 (s, 9H, tBu); 4,77 (s, 4H, CH ₂); 7,01-7,10 (t, 1H, Ar-H, J = 10,0 Hz); 7,29-7,48 (m, 8H, Ar-H); 7,70-7,74 (m, 4H, Ar-H) ppm.
¹³ C-NMR (CDCl ₃):	δ = 19,71 (tBu); 27,26 (tBu); 59,96 (CH ₂); 65,38 (CH ₂); 115,69 (Ar-C); 127,46 (Ar-C); 127,95 (4 Ar-C); 128,16 (Ar-C); 130,17 (2 Ar-C), 133,81 (2 Ar-C); 136,00 (4 Ar-C); 137,35 (Ar-C); 137,42 (Ar-C); 159,87 (Ar-C) ppm.
¹⁹ F-NMR(CDCl ₃):	δ = -123,12 ppm

*{2-Fluor-5-[(tetrahydropyran-2-yloxy)methyl]phenyl}methanol **8b***

2,5 g (10,49 mmol) 2-Fluor-5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)benzaldehyd **7b** werden in 20 ml wasserfreiem Methanol gelöst und nach *SV 1* unter Zusatz von 0,60 g (15,7 mmol) Natriumborhydrid reduziert. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wird der Benzylalkohol in reiner Form erhalten.

Form:	farbloses Öl
Ausbeute:	2,04 g (8,49 mmol; 81 %)
R _f :	0,25 (Diethylether/n-Hexan = 1:1)
¹ H-NMR (CDCl ₃):	δ = 1,55-1,86 (m, 6H, CH ₂); 2,23 (s, 1H, OH); 3,51-3,59 (m, 1H, CH ₂); 3,87-3,92 (m, 1H, CH ₂); 4,44-4,50 (d, 1H, CH ₂ , J = 11,9 Hz); 4,72 (s, 3H, CH, CH ₂); 4,73-4,79 (d, 1H, CH ₂ , J = 11,9 Hz); 6,97-7,07 (t, 1H, Ar-H, J = 8,4 Hz); 7,25-7,30 (m, 1H, Ar-H); 7,42-7,46 (m, 1H, Ar-H) ppm.
¹³ C-NMR (CDCl ₃):	δ = 19,73 (CH ₂); 25,82 (CH ₂); 30,91 (CH ₂); 59,56 (CH ₂); 62,60 (CH ₂); 68,63 (CH ₂); 98,23 (CH); 115,77 (Ar-C), 128,37 (Ar-C); 129,31 (Ar-C); 129,13 (Ar-C); 134,57 (Ar-C), 162,84 (Ar-C) ppm.
¹⁹ F-NMR (CDCl ₃):	δ = -122,06 ppm.
Elementaranalyse:	C ₁₃ H ₁₇ FO ₃ ; MG: 240,27 g/mol
	ber.: C 64,98 H 7,13 O 19,98
	gef.: C 64,80 H 7,21 O 21,80

{2-Fluor-5-[(methylsulfanylmethoxy)methyl]phenyl}methanol 8c

1,23 g (5,73 mmol) 2-Fluor-5-[(methylsulfanylmethoxy)methyl]benzaldehyd **7c** werden in 10 ml wasserfreiem Methanol gelöst und nach *SV I* unter Zusatz von 0,33 g (8,6 mmol) Natriumborhydrid reduziert. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum erhält man den Benzylalkohol in reiner Form.

Form: farbloses Öl

Ausbeute: 1,03 g (4,76 mmol; 83 %)

R_f: 0,44 (Diethylether/n-Hexan = 1:1)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2,22 (s, 3H, CH₃); 4,62 (s, 2H, CH₂); 4,72 (s, 2H, CH₂); 4,78 (s, 2H, CH₂); 7,02-7,11 (t, 1H, Ar-H, J = 8,4 Hz); 7,27-7,30 (m, 1H, Ar-H); 7,44-7,48 (m, 1H, Ar-H) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 14,39 (CH₃); 59,66 (CH₂); 69,12 (CH₂); 74,91 (CH₂); 115,95 (Ar-C); 128,44 (Ar-C); 129,46 (Ar-C); 129,56 (Ar-C); 133,91 (Ar-C); 162,99 (Ar-C) ppm.

¹⁹F-NMR (CDCl₃): δ = -121,49 ppm

[3-(Brommethyl)-4-fluorbenzyloxy]-(tert.-butyl)diphenylsilan 12a

1,03 g (2,6 mmol) {5-[(tert.-Butyldiphenylsilyloxy)methyl]-2-fluorphenyl}methanol **8a** wird nach *SV 9 - Methode D* mit 0,06 ml (0,78 mmol) Pyridin und 0,1 ml (1,04 mmol) Phosphortribromid in 5 ml absolutem Toluol bromiert. Das Produkt wird an Kieselgel mit Diethylether/Petrolether 1:15 chromatographiert.

Ausbeute: 0,65 g (1,41 mmol; 54 %)

1,3 g (2,85 mmol) {5-[(tert.-Butyldiphenylsilyloxy)methyl]-2-fluorphenyl}methanol **8a** wird nach *SV 9- Methode C* mit 1,18 g (3,56 mmol) und 1,05 g (3,99 mmol) Triphenylphosphin zur Reaktion gebracht. Das Rohprodukt wird anschließend säulenchromatographisch an Kieselgel mit Diethylether/Petrolether 1:15 gereinigt.

Form: farbloses Öl

Ausbeute: 1,35 g (2,13 mmol; 75 %)

R_f: 0,80 (Diethylether/Petrolether = 1:15)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,14 (s, 9H, tBu); 4,54 (s, 2H, CH₂); 4,75 (s, 2H, CH₂); 7,02-7,10 (t, 1H, Ar-H, J=10,5 Hz); 7,26-7,47 (m, 8H, Ar-H); 7,70-7,74 (m, 4H, Ar-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 19,71$ (tBu); 26,39 (CH_2); 27,27 (tBu); 65,13 (CH_2); 116,19 (Ar-C); 125,27 (Ar-C); 128,20 (4 Ar-C); 128,54 (Ar-C); 129,27 (Ar-C), 130,23 (2 Ar-C); 133,68 (2 Ar-C); 135,98 (4 Ar-C); 137,73 (Ar-C); 162,53 (Ar-C) ppm.

$^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = -120,29$ ppm

2-(3-Brommethyl-4-fluorbenzyloxy)tetrahydropyran 12b

Nach *SV 9- Methode C* werden 3 g (12,49 mmol) {2-Fluor-5-[(tetrahydropyran-2-yloxy)-methyl]phenyl}methanol **8b** unter Verwendung von 5,18 g (15,61 mmol) Tetrabrommethan und 4,44 g (16,94 mmol) Triphenylphosphin bromiert. Das Produkt wird an Kieselgel unter Verwendung von Diethylether/Petrolether 1:10 isoliert.

Form: farbloses Öl

Ausbeute: 1,85 g (6,1 mmol; 49 %)

R_f : 0,21 (Diethylether/Petrolether = 1:10)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1,55$ -1,88 (m, 6H, CH_2); 3,55-3,64 (m, 1H, CH_2); 3,88-3,97 (m, 1H, CH_2); 4,45-4,52 (d, 1H, CH_2 , $J = 9,5$ Hz); 4,55 (s, 1H, CH); 4,74 (s, 2H, CH_2); 4,73-4,80 (d, 1H, CH_2 , $J = 9,5$ Hz); 7,02-7,11 (t, 1H, Ar-H, $J = 9,5$ Hz); 7,30-7,35 (m, 1H, Ar-H); 7,40-7,44 (m, 1H, Ar-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 19,78$ (CH_2); 25,83 (CH_2); 26,18 (CH_2); 30,94 (CH_2); 62,66 (CH_2); 68,31 (CH_2); 98,35 (CH); 115,92 (Ar-C), 125,24 (Ar-C); 130,28 (Ar-C); 130,97 (Ar-C); 135,05 (Ar-C), 162,95 (Ar-C) ppm.

$^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = -119,27$ ppm.

Elementaranalyse: $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{BrFO}_2$; MG: 303,17 g/mol

ber.: C 51,50 H 5,32 O 10,55

gef.: C 50,50 H 5,44 O 12,90

2-Brommethyl-1-fluor-4-[(methylsulfanylmethoxy)methyl]benzol 12c

Nach *SV 9 - Methode C* werden 0,3 g (1,39 mmol) {2-Fluor-5-[(methylsulfanylmethoxy)-methyl]phenyl}methanol **8c** in 1 ml Dichlormethan mit 0,57 g (1,73 mmol) Tetrabrommethan in 2 ml wasserfreiem Dichlormethan und 0,51 g (1,95 mmol) Triphenylphosphin umgesetzt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel unter Verwendung von Diethylether/Petrolether 1:10 gereinigt.

Ausbeute: 0,1 g (0,34 mmol; 25%)

Eine Lösung von 0,27 g (1,25 mmol) {2-Fluor-5-[(methylsulfanylmethoxy)methyl]phenyl}-methanol **8c** und 0,03 ml (0,375 mmol) Pyridin in 5 ml absolutem Toluol wird nach *SV 9- Methode D* mit 0,04 ml (0,46 mmol) Phosphortribromid bromiert. Das Produkt wird an Kieselgel mit Diethylether/Petrolether 1:10 chromatographiert.

Form: gelbes Öl
Ausbeute: 0,09 g (0,31 mmol; 25 %)
R_f: 0,93 (Petrolether/Essigsäureethylester = 1:1)
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2,19 (s, 3H, CH₃); 4,54 (s, 2H, CH₂); 4,62 (s, 2H, CH₂); 4,67 (s, 2H, CH₂); 7,03-7,08 (t, 1H, Ar-H); 7,28-7,33 (m, 1H, Ar-H); 7,38-7,42 (m, 1H, Ar-H) ppm.

(2S,5S)-2-tert.-Butyl-5-[5-(tert.-butyldiphenylsilyloxymethyl)-2-fluorbenzyl]-3-methyl-4-oxoimidazolin-1-carbonsäure-tert.-butylester 13a

Nach *SV 10 - Methode A* werden 0,55 g (2,13 mmol) (S)-BOC-BMI **27**, 1,4 ml (2,13 mmol) LDA und 1,0 g (2,13 mmol) [3-(Brommethyl)-4-fluorbenzyloxy](tert.-butyl)diphenylsilan **12a** in 15 ml wasserfreiem THF umgesetzt. Das Rohprodukt wird anschließend säulenchromatographisch an Kieselgel unter Verwendung von Diethylether/Petrolether 1:1 gereinigt.

Form: farbloses Öl
Ausbeute: 126 mg (0,2 mmol; 9 %)
R_f: 0,60 (Diethylether/Petrolether = 1:1)
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,98 (s, 9H, tBu); 1,12 (s, 9H, tBu); 1,43 (s, 9H, tBu); 2,82 (s, 3H, CH₃); 3,32-3,41 (m, 1H, CH₂); 3,50-3,61 (m, 1H, CH₂); 4,34-4,35 (m, 1H, CH); 4,69 (m, 1H, CH); 4,85 (s, 1H, CH); 6,95-7,04 (m, 2H, Ar-H); 7,21-7,30 (m, 1H, Ar-H); 7,41-7,46 (m, 6H, Ar-H); 7,69-7,74 (m, 6H, Ar-H) ppm.
¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 19,72 (CtBu); 27,00 (tBu); 27,29 (tBu); 28,50 (tBu); 32,32 (CH₃); 41,46 (CtBu); 59,47 (CH); 65,63 (CH₂); 81,30 (CtBu); 81,46 (CH); 115,13 (Ar-C); 123,84 (Ar-C); 126,56 (Ar-C); 128,16 (5 Ar-C); 130,14 (2 Ar-C); 133,85 (2 Ar-C); 135,99 (5 Ar-C); 153,36 (COO); 162,55 (Ar-C); 172,05 (CO) ppm.
¹⁹F-NMR (CDCl₃): δ = -118,36 ppm.

(2S,5S)-2-tert.-Butyl-5-[2-fluor-5-(tetrahydropyran-2-yloxy)methyl]benzyl]-3-methyl-4-oxoimidazolin-1-carbonsäure-tert.-butylester 13b

1 g (3,9 mmol) (S)-BOC-BMI **27** werden in 20 ml wasserfreiem THF gelöst und nach *SV 10 - Methode A* mit 2,6 ml (3,9 mmol) LDA und 1,18 g (3,9 mmol) 2-(3-Brommethyl-4-fluorbenzyloxy)tetrahydropyran **12b** umgesetzt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel unter Verwendung von Diethylether/Petrolether 2:1 gereinigt.

Form: farbloses Öl

Ausbeute: 0,43 g (0,89 mmol; 23 %)

R_f: 0,58 (Diethylether/Petrolether = 2:1)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,96 (s, 9H, tBu); 1,39 (s, 9H, tBu); 1,50-1,63 (m, 6H, CH₂); 2,98 (s, 3H, CH₃); 3,29-3,38 (m, 1H, CH₂); 3,50-3,64 (m, 2H, CH₂, CH₂); 3,84-3,90 (m, 1H, CH₂); 4,34-4,36 (m, 1H, CH); 4,36-4,42 (d, 1H, CH₂, J = 11,8 Hz); 4,64-4,70 (m, 3H, CH, CH₂); 4,86 (s, 1H, CH); 6,90-6,95 (t, 1H, Ar-H, J = 8,4 Hz); 7,02-7,06 (d, 1H, Ar-H); 7,12-7,20 (m, 1H, Ar-H); ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 19,74 (CH₂); 25,86 (CH₂); 26,97 (tBu); 28,43 (tBu); 30,97 (CH₂); 32,35 (CH₃); 41,36 (CtBu); 59,29 (CH); 62,48 (CH₂); 68,59 (CH₂); 81,39 (CtBu); 81,45 (CH); 97,84 (CH); 115,63 (Ar-C); 123,99 (Ar-C); 127,98 (Ar-C); 130,68 (Ar-C); 133,82 (Ar-C); 163,53 (Ar-C); 172,09 (CO, COO) ppm.

¹⁹F-NMR (CDCl₃): δ = -117,53 ppm.

Elementaranalyse: C₂₆H₃₉N₂O₅; MG: 478,60 g/mol

ber.:	C 65,25	H 8,21	N 5,85	O 16,71
-------	---------	--------	--------	---------

gef.:	C 64,20	H 8,07	N 5,82	O 17,60
-------	---------	--------	--------	---------

(2S,5S)-2-tert.-Butyl-5-{2-fluor-5-[(methylsulfanylmethoxy)methyl]benzyl}-3-methyl-4-oxoimidazolidin-1-carbonsäure-tert.-butylester 13c

Nach *SV 10 - Methode A* werden 0,3 g (1,2 mmol) (S)-BOC-BMI **27**, 0,8 ml (1,2 mmol) LDA und 0,33 g (1,2 mmol) 2-Brommethyl-1-fluor-4-[(methylsulfanylmethoxy)methyl]benzol **12c** in 10 ml wasserfreiem THF zur Reaktion gebracht. Das Produkt wird an Kieselgel mit Diethylether/Petrolether 5:1 chromatographiert.

Form: gelbliches Öl

Ausbeute: 110mg (0,24 mmol; 20 %)

- R_f: 0,67 (Diethylether/n-Hexan = 5:1)
- ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,98 (s, 9H, tBu); 1,39 (s, 9H, tBu); 2,19 (s, 3H, CH₃); 2,94 (s, 3H, CH₃); 3,30-3,39 (dd, 1H, CH₂); 3,60-3,71 (m, 1H, CH₂); 4,33-4,36 (m, 1H, CH); 4,54 (s, 2H, CH₂); 4,65 (s, 2H, CH₂); 4,89 (s, 1H, CH); 6,92-7,00 (t, 1H, Ar-H); 6,97-7,04 (m, 1H, Ar-H); 7,11-7,15 (m, 1H, Ar-H) ppm.
- ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 14,35 (CH₃); 26,97 (tBu, CH₂); 28,42 (tBu); 32,43 (CH₃); 1,39 (CtBu); 59,32 (CH); 69,01 (CH₂); 74,36 (CH₂); 81,41 (CtBu); 81,52 (CH); 115,88 (Ar-C); 123,92 (Ar-C); 128,26 (Ar-C); 128,43 (Ar-C); 133,17 (Ar-C); 164,22 (Ar-C); 172,12 (CO, COO) ppm.
- ¹⁹F-NMR(CDCl₃): δ = -117,02 ppm.

(2S,5S)-2-tert.-Butyl-5-(2-fluor-5-hydroxymethylbenzyl)-3-methyl-4-oxoimidazolin-1-carbonsäure-tert.-butylester 14

Eine Lösung von 76 mg (0,12 mmol) (2S,5S)-2-tert.-Butyl-5-[5-(tert.-butyldiphenylsilyloxymethyl)-2-fluorbenzyl]-3-methyl-4-oxoimidazolin-1-carbonsäuretert.-butylester **13a** in 5 ml Tetrahydrofuran wird nach *SV 11* mit 0,12 ml Tetrabutylammoniumfluorid entschützt. Das Produkt wird dabei in reiner Form erhalten.

Ausbeute: 39 mg (0,10 mmol; 83 %)

Nach *SV 12 - Methode C* werden 0,43 g (0,89 mmol) (2S,5S)-2-tert.-Butyl-5-[2-fluor-5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)benzyl]-3-methyl-4-oxoimidazolin-1-carbonsäure-tert.-butylester **13b** in 10 ml Ethanol gelöst und mit 23 mg (0,09 mmol) Pyridinium-(toluol-4-sulfonat) entschützt. Das Produkt wird nach Entfernung des Lösungsmittels in reiner Form erhalten.

Ausbeute: 0,34 g (0,88 mmol; 99 %)

Nach *SV 13* werden 110 mg (0,24 mmol) (2S,5S)-2-tert.-Butyl-5-{2-fluor-5-[(methylsulfanyl-methoxy)methyl]benzyl}-3-methyl-4-oxoimidazolidin-1-carbonsäure-tert.-butylester **13c** in 5 ml Acetonitril/Wasser 5:1 gelöst und unter Verwendung von 98 mg (0,36 mmol) Quecksilber(II)chlorid entschützt. Das Produkt wird in reiner Form erhalten.

Form: farbloses Öl

Ausbeute: 94 mg (0,24 mmol; 99 %)

R_f: 0,29 (Diethylether/n-Hexan = 10:1)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0,97$ (s, 9H, tBu); 1,39 (s, 9H, tBu); 2,92 (s, 3H, CH_3); 3,33-3,42 (m, 1H, CH_2); 3,56-3,67 (m, 1H, CH_2); 4,33-4,34 (m, 1H, CH); 4,57 (s, 2H, CH_2); 4,88 (s, 1H, CH); 6,91-6,96 (t, 1H, Ar-H, $J = 8,3$ Hz); 7,00-7,08 (m, 1H, Ar-H); 7,10-7,14 (m, 1H, Ar-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 26,93$ (tBu, CH_2); 28,43 (tBu); 32,44 (CH_3); 41,39 (CtBu); 59,24 (CH); 64,89 (CH_2); 81,41 (CtBu); 81,65 (CH); 115,76 (Ar-C); 120,02 (Ar-C); 123,80 (Ar-C); 126,96 (Ar-C); 127,13 (Ar-C); 136,84 (Ar-C); 159,22 (Ar-C); 172,19 (CO, COO) ppm.

$^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = -117,83$ ppm

Elementaranalyse: $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{FN}_2\text{O}_4$; MG: 478,60 g/mol

ber.:	C 63,94	H 7,92	N 7,10	O 16,22
gef.:	C 61,90	H 7,70	N 6,47	O 15,78

(2S,5S)-2-tert.-Butyl-5-(2-fluor-5-formylbenzyl)-3-methyl-4-oxoimidazolin-1-carbonsäure-tert.-butylester 3

94 mg (0,24 mmol) 2-tert.-Butyl-5-(2-fluor-5-hydroxymethylbenzyl)-3-methyl-4-oxoimidazolin-1-carbonsäure-tert.-butylester **14** werden in 5 ml Dichlormethan nach *SV 14* mit 41 μl (0,58 mmol) Dimethylsulfoxid und 22 μl (0,26 mmol) Oxalylchlorid oxidiert und anschließend mit 167 μl (1,2 mmol) Triethylamin versetzt. Das Rohprodukt wird an Kieselgel mit Diethylether/n-Hexan 5:1 chromatographiert.

Form: farbloser Feststoff

Ausbeute: 92 mg (0,23 mmol; 98 %)

R_f : 0,51 (Diethylether/n-Hexan = 5:1)

Schmelzpunkt: 89-90°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0,98$ (s, 9H, tBu); 1,38 (s, 9H, tBu); 2,98 (s, 3H, CH_3); 3,41-3,49 (m, 1H, CH_2); 3,69-3,75 (m, 1H, CH_2); 4,36-4,38 (m, 1H, CH); 4,90 (s, 1H, CH); 7,11-7,19 (t, 1H, Ar-H, $J = 8,9$ Hz); 7,60-7,65 (m, 1H, Ar-H); 7,69-7,77 (m, 1H, Ar-H); 9,90 (s, 1H, CHO) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 26,92$ (tBu); 28,39 (CH_3 , tBu); 32,46 (CH_2); 41,34 (CtBu); 58,89 (CH); 81,49 (CtBu); 81,73 (CH); 116,36 (Ar-C); 116,84 (Ar-C); 125,95 (Ar-C); 130,72 (Ar-C); 132,75 (Ar-C); 132,94 (Ar-C); 162,91 (Ar-C); 171,89 (CO, COO); 190,96 (CHO) ppm.

$^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = -104,84$ ppm.

4.4.3 Synthese ausgehend von *para*-Dihalogenbenzaldehyd

(5-Brom-2-fluorphenyl)methanol 16

Eine Lösung von 12,5g (61,6 mmol) 5-Brom-2-fluorbenzaldehyd **15** in 80 ml wasserfreiem Methanol werden nach *SV 1* unter Verwendung von 2,66 g (92,4 mmol) Natriumborhydrid reduziert. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wird das Produkt in reiner Form erhalten.

Form: farbloses Öl

Ausbeute: 11,18 g (54,5 mmol; 89 %)

R_f: 0,61 (Diethylether/n-Hexan = 1:1)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2,50 (s, 1H, OH); 4,73 (s, 2H, CH₂); 6,90-6,99 (t, 1H, Ar-H, J = 8,8 Hz); 7,35 -7,39 (m, 1H, Ar-H); 7,56-7,61 (m, 1H, Ar-H) ppm.

¹³C-NMR(CDCl₃): δ = 59,03 (CH₂); 117,15 (Ar-C); 117,22 (Ar-C); 130,25 (Ar-C); 132,18 (Ar-C); 132,48 (Ar-C); 159,22 (Ar-C) ppm.

2-(5-Brom-2-fluorbenzyloxy)tetrahydropyran 17

Zur Einführung der Schutzgruppe nach *SV 4* werden 11,18 g (54,5 mmol) (5-Brom-2-fluorphenyl)methanol **16** in 100 ml absolutem Dichlormethan gelöst und mit 12,5 ml (136,25 mmol) 3,4 Dihydro-2H-pyran unter Zusatz einer Spatelspitze p-Toluolsulfonsäure zur Reaktion gebracht. Das erhaltene Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel unter Verwendung von Diethylether/n-Hexan 1:1 gereinigt.

Form: gelbliches Öl

Ausbeute: 12,34 g (42,66 mmol; 78 %)

R_f: 0,75 (Diethylether/n-Hexan = 1:1)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,56-1,8 (m, 6H, CH₂); 3,57-3,63 (m, 1H, CH₂); 3,87-3,93 (m, 1H, CH₂); 4,53-4,59 (d, 1H, CH₂, J = 12,4 Hz); 4,75 (s, 1H, CH₂); 4,79-4,85 (d, 1H, CH₂, J = 12,4 Hz); 6,92-7,01 (t, 1H, Ar-H, J = 9,3 Hz); 7,36-7,44 (m, 1H, Ar-H); 7,59-7,64 (m, 1H, Ar-H) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 19,59 (CH₂); 25,79 (CH₂); 30,80 (CH₂); 62,38 (CH₂); 62,44 (CH₂); 98,60 (CH); 116, 95 (Ar-C), 117,52 (Ar-C); 128,52 (Ar-C); 132,13 (Ar-C); 133,70 (Ar-C), 162,38 (Ar-C) ppm.

¹⁹F-NMR: δ = -121,25 ppm.

4-Fluor-3-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)benzaldehyd 18

8,6 g (29,71 mmol) 2-(5-Brom-2-fluorbenzyloxy)tetrahydropyran **17** werden in 80 ml absolutem THF gelöst und nach *SV 8* unter Verwendung von 22,3 ml sec.-BuLi (1,4 M in Cyclohexan) und 3,2 ml (41,6 mmol) DMF formyliert. Das Rohprodukt wird anschließend säulenchromatographisch an Kieselgel mit Diethylether/n-Hexan 1:1 gereinigt.

Form: gelbes Öl

Ausbeute: 1,77 g (7,43 mmol; 25 %)

R_f: 0,59 (Diethylether/n-Hexan = 1:1)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,59-1,87 (m, 6H, CH₂); 3,52-3,64 (m, 1H, CH₂); 3,86-3,94 (m, 1H, CH₂); 4,59-4,65 (d, 1H, CH₂, J = 12,6 Hz); 4,81 (s, 1H, CH); 4,83 -4,89 (d, 1H, CH₂, J = 12,6 Hz); 7,15-7,20 (m, 1H, Ar-H); 7,84-7,87 (m, 1H, Ar-H); 8,04-8,09 (m, 1H, Ar-H); 10,00 (CHO) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 19,62 (CH₂); 25,76 (CH₂); 30,82 (CH₂); 62,55 (CH₂); 62,63 (CH₂); 98,84 (CH); 116, 84 (Ar-C), 127,65 (Ar-C); 131,46 (Ar-C); 132,37 (Ar-C); 133,34 (Ar-C), 162,11 (Ar-C); 191,11 (CHO) ppm.

¹⁹F-NMR (CDCl₃): δ = -108,48 ppm.

2-(5-[1,3]Dioxolan-2-yl-2-fluorbenzyloxy)tetrahydropyran 19

0,4 g (1,38 mmol) 4-Fluor-3-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)benzaldehyd **18** werden in 10 ml Benzol gelöst, mit 0,1 ml (1,66 mmol) 1,2-Ethandiol und einer Spatelspitze p-Toluolsulfonsäure versetzt und 4h am Wasserabscheider erhitzt. Nach Abkühlung wird die organische Phase mit verdünnter Lauge und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird an Kieselgel unter Verwendung von Diethylether/n-Hexan 1:1 chromatographiert.

Form: farbloser Schaum

Ausbeute: 0,11 g (0,39 mmol; 28 %)

R_f: 0,49 (Diethylether/n-Hexan = 1:1)

¹H-NMR: δ = 1,58-1,74 (m, 6H, CH₂); 3,53-3,64 (m, 1H, CH₂); 3,89-3,95 (m, 1H, CH₂); 4,06-4,18 (dm, 4H, (CH₂)₂); 4,57-4,63 (d, H, CH₂, J = 12,3 Hz); 4,78 (s, 1H, CH); 4,83-4,89 (d, H, CH₂, J = 12,3 Hz); 5,82 (s, 1H, CH); 7,04-7,13 (t, 1H, Ar-H, J = 6,8 Hz); 7,40-7,44 (m, 1H, Ar-H); 7,58-7,62 (m, 1H, Ar-H) ppm.

(5-[1,3]Dioxolan-2-yl-2-fluorphenyl)methanol 20

Nach *SV 12 - Methode B* werden 0,11 g (0,39 mmol) 2-(5-[1,3]Dioxolan-2-yl-2-fluorbenzyloxy)tetrahydropyran **19** werden in 5 ml absolutem Diethylether gelöst, mit 0,22 g (1,17 mmol) Magnesiumbromid versetzt und 18 h bei RT gerührt. Nach der Reduktion des Lösungsmittels im Vakuum wird das Rohprodukt sofort für weitere Reaktionen eingesetzt.

Form: farbloses Öl
Ausbeute: 0,06 g (0,30 mmol; 78 %)
R_f: 0,21 (Diethylether/n-Hexan = 1:1)

3-Brommethyl-4-fluorbenzaldehyd 21

0,06 g (0,30 mmol) 2-(5-[1,3]Dioxolan-2-yl-2-fluorbenzyloxy)tetrahydropyran **20** werden nach *SV 9 – Methode C* mit 0,12 g (0,38 mmol) Tetrabrommethan in 3 ml wasserfreiem Dichlormethan langsam mit 0,11 g (0,42 mmol) Triphenylphosphin in 2 ml Dichlormethan versetzt. Nach der Entfernung des Lösungsmittels erhält man das ungeschützte Benzylbromid, das mittels Säuelnchromatographie unter Verwendung von Diethylether/n-Hexan 1:1 gereinigt wird.

Form: farblose Kristalle
Ausbeute: 0,05 g (0,25 mmol; 83%)
R_f: 0,54 (Diethylether/n-Hexan = 1:1)
¹H-NMR: δ = 4,58 (s, 2H, CH₂); 7,24-7,33 (t, 1H, Ar-H, J = 8,8 Hz), 7,87-7,96 (m, 1H, Ar-H); 7,99-8,03 (m, 1H, Ar-H); 10,00 (CHO) ppm.
¹³C-NMR: δ = 24,84 (CH₂); 117,10 (Ar-C); 127,18 (Ar-C); 132,74 (Ar-C); 133,38 (Ar-C); 133,57 (Ar-C); 161,87 (Ar-C); 190,45 (CHO) ppm.
¹⁹F-NMR: δ = -106,85 ppm.

{4-Fluor-3-[(tetrahydropyran-2-yloxy)methyl]phenyl}methanol 22

Nach *SV 1* werden 7,05 g (29,60 mmol) 4-Fluor-3-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)benzaldehyd **18** in 60 ml wasserfreiem Methanol gelöst und mit 1,68 g (44,4 mmol) Natriumborhydrid reduziert. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wird Rückstand an Kieselgel mit Diethylether/n-Hexan 1:1 chromatographiert.

Form: gelbliches Öl
Ausbeute: 6,33 g (26,35 mmol; 89 %)
R_f: 0,34 (Diethylether/n-Hexan = 1:1)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1,61\text{-}1,88$ (m, 6H, CH_2); $3,57\text{-}3,63$ (m, 1H, CH_2); $3,90\text{-}3,95$ (m, 1H, CH_2); $4,53\text{-}4,59$ (d, 1H, CH_2 , $J = 12,1$ Hz); $4,76$ (s, 1H, CH); $4,77$ (s, 2H, CH_2); $4,82\text{-}4,88$ (d, 1H, CH_2 , $J = 12,1$ Hz); $7,00\text{-}7,09$ (m, 1H, Ar-H); $7,29\text{-}7,32$ (m, 1H, Ar-H); $7,48\text{-}7,49$ (m, 1H, Ar-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 19,68$ (CH_2); $25,82$ (CH_2); $30,88$ (CH_2); $62,50$ (CH_2); $63,13$ (CH_2); $65,09$ (CH_2); $98,61$ (CH); $115,95$ (Ar-C), $126,06$ (Ar-C); $128,45$ (Ar-C); $129,28$ (Ar-C); $137,04$ (Ar-C), $163,07$ (Ar-C) ppm.

$^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = -120,82$ ppm

2-{2-Fluor-5-[(methylsulfanylmethoxy)methyl]benzyloxy}tetrahydropyran 23

Zur Schutzgruppeneinführung nach *SV 5* werden $6,33$ g ($26,35$ mmol) {4-Fluor-3-[(tetrahydropyran-2-yloxy)methyl]phenyl}methanol **22** in 30 ml wasserfreiem Dimethoxyethan gelöst und mit $2,1$ g ($52,7$ mmol) Natriumhydrid (60%ig in Mineralöl), $3,91$ g ($26,09$ mmol) Natriumiodid und $2,15$ ml ($26,09$ mmol) Chloromethylsulfanylmethan umgesetzt. Der Rückstand wird an Kieselgel unter Verwendung von Diethylether/Petrolether 1:1 chromatographiert.

Form: gelbliches Öl

Ausbeute: $4,91$ g ($16,34$ mmol; 62 %)

Rf: $0,84$ (Diethylether/Petrolether = 1:1)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1,55\text{-}1,85$ (m, 6H, CH_2); $2,22$ (s, 3H, CH_3); $3,56\text{-}3,63$ (m, 1H, CH_2); $3,90\text{-}3,95$ (m, 1H, CH_2); $4,57\text{-}4,62$ (d, 1H, CH_2 , $J = 9,8$ Hz); $4,62$ (s, 2H, CH_2); $4,71$ (s, 2H, CH_2); $4,78$ (m, 1H, CH); $4,83\text{-}4,89$ (d, 1H, CH_2 , $J = 9,8$ Hz); $7,01\text{-}7,10$ (m, 1H, Ar-H); $7,26\text{-}7,33$ (m, 1H, Ar-H); $7,44\text{-}7,49$ (m, 1H, Ar-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 14,35$ (CH_3); $19,68$ (CH_2); $25,85$ (CH_2); $30,89$ (CH_2); $62,47$ (CH_2); $69,16$ (CH_2); $74,83$ (2 CH_2CH_2); $98,56$ (CH); $115,89$ (Ar-C), $126,06$ (Ar-C); $129,57$ (Ar-C); $130,32$ (Ar-C); $133,65$ (Ar-C), $163,21$ (Ar-C) ppm.

$^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = -120,42$ ppm.

{2-Fluor-5-[(methylsulfanylmethoxy)methyl]phenyl}methanol 8c

Nach *SV 12 - Methode A* werden $3,10$ g ($10,32$ mmol) 2-{2-Fluor-5-[(methylsulfanylmethoxy)methyl]benzyloxy}tetrahydropyran **23** entschützt.

Ausbeute: $1,40$ g ($6,47$ mmol; 63 %)

Nach *SV 14 - Methode B* 1,8 g (6,0 mmol) 2-{2-Fluor-5-[(methylsulfanylmethoxy)methyl]benzyloxy}tetrahydropyran **23** in 10 ml Diethylether gelöst, mit 2,2 g (12 mmol) Magnesiumbromid versetzt und 3 Wochen bei RT gerührt.

Ausbeute: 0,41 g (1,92 mmol; 32 %)

4.4.4 Synthese mittels CHO-für-Br Austausch

4-Brom-2-brommethyl-1-fluorbenzol 25 ^{nach 238}

3,78 g (20 mmol) 5-Brom-2-fluortoluol **24** in 20 ml Tetrachlormethan werden nach *SV 9 - Methode A* mit 3,56 g (20 mmol) N-Bromsuccinimid und einer Spatelspitze AIBN an der Seitenkette bromiert.

Ausbeute: 3,18 g (11,86 mmol, 59 %)

Eine Lösung von 12 g (58,53 mmol) (5-Brom-2-fluorphenyl)methanol **15** in 100 ml wasserfreiem Dichlormethan wird nach *SV 9 - Methode B* mit 4,73 ml (58,53 mmol) Pyridin und 4,53 ml (58,53 mmol) Thionylbromid zur Reaktion gebracht. Nach Entfernung des Lösungsmittel im Vakuum wird das entsprechende Benzylbromid erhalten, der an Kieselgel mit Diethylether/Petrolether 1:10 chromatographiert wird.

Ausbeute: 13,22 g (49,35 mmol; 87 %)

Nach *SV 9 - Methode D* wird 1 g (4,87 mmol) (5-Brom-2-fluorphenyl)methanol **15** in 10 ml absolutem Toluol unter Verwendung von 0,12 ml (1,46 mmol) Pyridin und 0,16 ml (1,80 mmol) Phosphortribromid bromiert. Das Produkt wird in reiner Form erhalten.

Form: farbloses Öl

Ausbeute: 1,25 g (4,69 mmol; 96 %)

R_f: 0,94 (Diethylether/n-Hexan = 1:1)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 4,47 (s, 2H, CH₂); 6,99 (t, 1H, Ar-H, J = 9,1 Hz); 7,39-7,47 (m, 1H, Ar-H); 7,53-7,58 (m, 1H, Ar-H) ppm.

¹³C-NMR(CDCl₃): δ = 24,89 (CH₂); 117,06 (Ar-C); 117,94 (Ar-C); 127,86 (Ar-C); 133,67 (Ar-C); 134,34 (Ar-C); 157,57 (Ar-C) ppm.

¹⁹F-NMR (CDCl₃): δ = -119,31 ppm

(2S,5S)-5-(5-Brom-2-fluorbenzyl)-2-tert.-butyl-3-methyl-4-oxoimidazolidin-1-carbonsäure-tert.-butylester 26

Nach *SV 10 - Methode A* werden 1 g (3,9 mmol) (S)-BOC-BMI in 20 ml wasserfreiem THF gelöst und mit 2,6 ml (3,9 mmol) LDA und 1,05 g (3,9 mmol) 4-Brom-2-brommethyl-1-fluorbenzol **25** reagieren lassen. Das Rohprodukt anschließend säulenchromatographisch mit Diethylether/Petrolether (1/1) isoliert.

Form: farblose Kristalle

Ausbeute: 0,43 g (0,98 mmol; 25 %)

R_f: 0,50 (Diethylether/Petrolether = 1:1)

Schmelzpunkt: 75-76,5°C

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,00 (s, 9H, tBu); 1,45 (s, 9H, tBuO); 2,97 (s, 3H, CH₃); 3,36 (m, 1H, CH₂, J = 2,9 Hz, J = 15,3 Hz); 3,69 (m, 1H, CH₂); 4,35 (s, 1H, CH); 4,87 (s, 1H, CH); 6,89 (t, 1H, Ar-H, J = 9,1 Hz); 7,17-7,33 (m, 2H, Ar-H) ppm.

¹³C-NMR(CDCl₃): δ = 26,98 (tBu); 28,47 (CH₃); 28,45 (tBu); 32,44 (CH₂); 41,43 (CtBu); 59,39 (CH); 81,52 (CtBu); 81,80 (CH); 117,14 (Ar-C); 117,63 (Ar-C); 126,67 (Ar-C); 131,21 (Ar-C); 131,38 (Ar-C); 133,91 (Ar-C); 159,22 (Ar-C); 171,84 (CO, COO)

¹⁹F-NMR(CDCl₃): δ = -117,43 ppm

(2S,5S)-2-tert.-Butyl-5-(2-fluor-5-formylbenzyl)-3-methyl-4-oxoimidazolin-1-carbonsäure-tert.-butylester 3

0,043 g (6,26 mmol) Lithiumdraht werden mit 2 ml absolutem Diethylether übergossen, mit 0,69 g (1,57 mmol) (2S,5S)-5-(5-Brom-2-fluorbenzyl)-2-tert.-butyl-3-methyl-4-oxoimidazolidin-1-carbonsäure-tert.-butylester **26** in 10 ml absolutem Diethylether unter Rühren versetzt und unter Rückfluss erhitzt. Der Reaktionslösung werden nach 30 min 0,17 ml (2,2 mmol) DMF zugegeben und weitere 5h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlung wird das Lithium abfiltriert und das Filtrat mit Wasser versetzt. Die wässrige Phase wird mit Diethylether extrahiert, diese sukzessive mit Wasser, gesättigter Natriumhydrogencarbonat- und Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wird das Rohprodukt an Kieselgel unter Verwendung von Diethylether/n-Hexan 2:1 chromatographiert.

Ausbeute: 141 mg (0,36 mmol; 23 %)

4.4.5 Darstellung von α,β -Dehydroaminosäurederivaten

(2S,5R)-2-tert.-Butyl-5-(dimethoxyphosphoryl)-3-methyl-4-oxoimidazolidin-1-carbonsäure-tert.-butylester **29** ^{nach 169}

Unter Feuchtigkeitsausschluss werden 1 g (3,9 mmol) (S)-BOC-BMI, 0,73 g (4,1 mmol) NBS und 1 Spatelspitze AIBN in 40 ml Tetrachlormethan gelöst und bis zur vollständigen Umsetzung von NBS am Rückfluss gehalten. Nach Abkühlung auf 0 °C wird das Succinimid unter Argon abgesaugt, unter Feuchtigkeitsausschluss 4,6 ml (39,0 mmol) Trimethylphosphit zugetropft und am Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlung wird die Reaktionslösung mit 20 ml Wasser versetzt und 30 min bei RT gerührt. Die organische Phase wird abgetrennt, zweimal mit je 20 ml Wasser extrahiert und die wässrige Phase anschließend mit Tetrachlormethan rückextrahiert. Nach Trocknung der organischen Phase über Magnesiumsulfat und Reduktion des Lösungsmittels im Vakuum wird das Rohprodukt erhalten, welches säulenchromatographisch an Kieselgel unter Verwendung von Diethylether gereinigt wird.

Form: gelbliche Kristalle

Ausbeute: 0,63 g (1,73 mmol; 44,5 % bzgl. (S)-BOC-BMI)

R_f: 0,11 (Ether)

Schmelzpunkt: 103,5-104,4°C (Lit. 109,4-110°C¹⁶⁹)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,10 (s, 9H, tBu); 1,53 (s, 9H, tBu); 3,04 (s, 3H, CH₃); 3,86 (s, 1H, CH₃); 3,91 (s, 1H, CH₃); 4,66 (d, 1H, CH, J=17 Hz); 4,95 (d, 1H, CH, J=7,4 Hz) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 27,01 (tBu); 28,54 (tBu); 31,77 (CH₃); 38,08 (CtBu); 53,78 (OCH₃); 53,96 (OCH₃); 61,00 (CH); 82,76 (CH); 83,46 (CtBu); 165,40 (CO, COO) ppm.

(2S)(E)-2-tert.-Butyl-5-{2-fluor-5-[(tetrahydropyran-2-yloxy)methyl]benzyliden}-3-methyl-4-oxoimidazolidin-1-carbonsäure-tert.-butylester **30**

Eine Lösung von 0,6 g (1,68 mmol) (2S,5R)-2-tert.-Butyl-5-(dimethoxyphosphoryl)-3-methyl-4-oxoimidazolidin-1-carbonsäure-tert.-butylester **29** in 15 ml absolutem THF wird nach *SV 10 - Methode B* mit 0,15 g (1,68 mmol) Lithiumbromid, 0,25 ml (1,68 mmol) DBU und 0,4 g (1,68 mmol) 2-Fluor-5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)benzaldehyd **7b** umgesetzt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie an Kieselgel unter Verwendung von Essigsäureethylester/Petrolether 1:1 gereinigt.

Form: farbloser Schaum

Ausbeute: 0,44 g (0,92 mmol; 55 %)

R_f: 0,70 (Essigsäureethylester/Petrolether = 1:1)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,05 (s, 9H, tBu); 1,59 (s, 9H, tBu); 1,62-1,87 (m, 6H, CH₂); 3,08 (s, 3H, CH₃); 3,55-3,60 (m, 1H, CH₂); 3,90-3,92 (m, 1H, CH₂); 4,49-4,54 (d, 1H, CH₂, J = 12,0 Hz); 4,76 (s, 1H, CH); 4,76-4,81 (d, 1H, CH₂, J = 12,0 Hz); 5,09 (s, 1H, CH); 7,04 (t, 1H, Ar-H, J = 9,2 Hz); 7,11 (s, 1H, Vinyl-H); 7,27-7,35 (m, 1H, Ar-H); 7,75 (d, 1H, Ar-H, J = 8,6 Hz) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 19,80 (CH₂); 25,90 (tBu); 26,41 (CH₂); 28,58 (tBu); 30,97 (CH₂); 32,16 (CH₃); 40,11 (CtBu); 62,53 (CH₂); 65,18 (CH₂); 80,59 (CtBu); 83,10 (CH); 98,04 (CH); 114,19 (Vinyl-C); 115,39 (Ar-C); 121,92 (Ar-C); 129,27 (Ar-C); 131,20 (Ar-C); 133,45 (Ar-C); 157,72 (Ar-C); 163,96 (CO, COO) ppm.

¹⁹F-NMR (CDCl₃): δ = -116,00 ppm.

(2S)(E)-2-tert.-Butyl-5-[2-fluor-5-(hydroxymethyl)benzyliden]-3-methyl-4-oxoimidazolidin-1-carbonsäure-tert.-butylester 31

Nach *SV 12 - Methode C* werden 0,44 g (0,92 mmol) (2S)(E)-2-tert.-Butyl-5-{2-fluor-5-[(tetrahydropyran-2-yloxy)methyl]benzyliden}-3-methyl-4-oxoimidazolidin-1-carbonsäure-tert.-butylester **30** mit 23 mg (0,09 mmol) Pyridinium-(toluol-4-sulfonat) entschützt. Das Produkt wird an Kieselgel mit Essigsäureethylester/Petrolether 1:1 chromatographiert.

Form: farbloser Schaum

Ausbeute: 0,17 g (0,43 mmol; 47 %)

R_f: 0,47 (Essigsäureethylester/Petrolether = 1:1)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,98 (s, 9H, tBu); 1,54 (s, 9H, tBu); 2,96 (s, 3H, CH₃); 4,54 (s, 2H, CH₂); 5,03 (s, 1H, CH); 6,91 (t, 1H, Ar-H, J = 9,7 Hz); 7,09 (s, 1H, CH); 7,15-7,23 (m, 1H, Ar-H); 7,66 (d, 1H, Ar-H, J = 7,4 Hz) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 26,35 (tBu); 28,52 (tBu); 32,12 (CH₃); 40,03 (CtBu); 64,62 (CH₂); 80,59 (CtBu); 83,17 (CH); 114,53 (Vinyl-C); 114,88 (Vinyl-C); 115,32 (Ar-C); 121,91 (Ar-C); 128,52 (Ar-C); 130,74 (Ar-C); 136,59 (Ar-C); 157,92 (Ar-C); 163,92 (CO, COO) ppm.

¹⁹F-NMR (CDCl₃): δ = -116,52 ppm.

(2S)(E)-5-(5-Brom-2-fluorbenzyliden)-2-tert.-butyl-3-methyl-4-oxoimidazolidin-1-carbonsäure-tert.-butylester 32

Eine Lösung von 0,56 g (1,54 mmol) (2S,5R)-2-tert.-Butyl-5-(dimethoxyphosphoryl)-3-methyl-4-oxoimidazolidin-1-carbonsäure-tert.-butylester **29** in 15 ml absolutem THF wird nach *SV 10 - Methode B* mit 1,54 ml (1,54 mmol; 1M in THF) Lithiumbromid, 0,23 ml (1,54 mmol) DBU und 0,31 g (1,54 mmol) 5-Brom-2-fluorbenzaldehyd **15** umgesetzt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie an Kieselgel unter Verwendung von Diethylether/Petrolether 1:1 gereinigt.

Form: farbloser Schaum

Ausbeute: 0,61 g (1,38 mmol; 90 %)

R_f: 0,53 (Diethylether/Petrolether = 1:1)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,04 (s, 9H, tBu); 1,59 (s, 9H, tBu); 3,09 (s, 3H, CH₃); 5,09 (s, 1H, CH); 6,94 (t, 1H, Ar-H, J= 9,5 Hz); 7,05 (s, 1H, Vinyl-H); 7,32-7,40 (m, 1H, Ar-H); 7,76-8,00 (m, 1H, Ar-H) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 26,40 (tBu); 28,57 (tBu); 32,25 (CH₃); 40,13 (CtBu); 80,69 (CtBu); 83,38 (CH); 112,29 (CH); 116,03 (Vinyl-C); 117,11 (Ar-C); 124,55 (Ar-C); 131,96 (Ar-C); 132,38 (Ar-C); 134,65 (Ar-C); 157,33 (Ar-C); 163,71 (CO, COO) ppm.

¹⁹F-NMR (CDCl₃): δ = -116,37 ppm.

(2S)(E)- 2-tert.-Butyl-5-(2-fluor-5-formylbenzyliden)-3-methyl-4-oxoimidazolidin-1-carbonsäure-tert.-butylester 36

100 mg (0,25 mmol) (2S)(E)-2-tert.-Butyl-5-[2-fluor-5-(hydroxymethyl)benzyliden]-3-methyl-4-oxoimidazolidin-1-carbonsäure-tert.-butylester **31** werden in 5 ml Dichlormethan nach *SV 14* mit 42 µl (0,6 mmol) Dimethylsulfoxid und 23 µl (0,275 mmol) Oxalylchlorid oxidiert und anschließend mit 174µl (1,25 mmol) Triethylamin versetzt. Das Produkt wird an Essigsäureethylester/Petrolether 1:1 isoliert.

Form: farbloser Schaum

Ausbeute: 0,96 mg (0,24 mmol; 98 %)

R_f: 0,62 (Essigsäureethylester/Petrolether = 1:1)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,02 (s, 9H, tBu); 1,57 (s, 9H, tBu); 3,06 (s, 3H, CH₃); 5,09 (s, 1H, CH); 7,11-7,21 (m, 1H, Ar-H); 7,12 (s, 1H, CH); 7,77-7,85 (m, 1H, Ar-H); 8,30 (d, 1H, Ar-H, J= 7,6 Hz) ppm.

^{13}C -NMR (CDCl_3): $\delta = 26,39$ (tBu); 28,54 (tBu); 32,19 (CH_3); 40,12 (CtBu); 80,71 (CtBu); 83,46 (CH); 111,88 (Vinyl-C); 116,09 (Ar-C); 116,56 (Vinyl-C); 123,28 (Ar-C); 130,27 (Ar-C); 132,16 (Ar-C); 135,49 (Ar-C); 163,69 (Ar-C); 166,88 (CO, COO); 191,39 (CHO) ppm.

^{19}F -NMR (CDCl_3): $\delta = -103,81$ ppm.

4.5 Synthese des Vorläufer für 6- ^{18}F Fluor-L-DOPA

4.5.1 Synthese mittels elektrophiler Formylierung nach der Kopplung mit (S)-BOC-BMI

(2*S*,5*S*)-5-[4-Benzoyloxy-2-fluorbenzyl]-2-*tert*.-butyl-3-methyl-4-oxoimidazolidin-1-carbonsäure-*tert*.-butylester **43b** nach 58,172

0,67 g (2,28 mmol) 4-Benzoyloxy-1-brommethyl-2-fluorbenzol werden mit 0,58 g (2,28 mmol) (S)-BOC-BMI und 1,52 ml (2,28 mmol) LDA in 15 ml THF nach *SV 10 - Methode A* umgesetzt. Das Rohprodukt wird unter Verwendung von Essigsäureethylester/Petrolether 1:2 säulenchromatographisch gereinigt.

Form: farbloser Feststoff

Ausbeute: 0,55 g (1,17 mmol; 51 %)

R_f: 0,62 (Essigsäureethylester/Petrolether = 1:2)

^1H -NMR (CDCl_3): $\delta = 0,98$ (s, 9H, tBu); 1,46 (s, 9H, tBu); 2,87 (s, 3H, CH_3); 3,26-3,34 (dd, 1H, CH_2 , $J = 2,7$ Hz, $J = 15,0$ Hz); 3,54-3,64 (m, 1H, CH_2); 4,32 (s, 1H, CH); 4,85 (s, 1H, CH); 5,03 (s, 2H, CH_2); 6,63-6,69 (m, 2H, Ar-H); 6,98-7,05 (t, 1H, Ar-H; $J=$) ppm.

^{13}C -NMR(CDCl_3): $\delta = 27,02$ (tBu, CH_2); 28,54 (tBu); 32,32 (CH_3); 41,48 (CtBu); 59,68 (CH); 70,57 (CH_2); 81,32 (CtBu); 81,49 (CH); 103,02 (Ar-C); 110,76 (Ar-C); 115,72 (Ar-C); 127,85 (3 Ar-C); 128,46 (Ar-C); 129,01 (2 Ar-C); 136,98 (Ar-C); 159,04 (Ar-C); 164,56 (Ar-C); 171,84 (CO, COO) ppm.

^{19}F -NMR(CDCl_3): $\delta = -113,08$ ppm.

4.5.2 Synthese ausgehend von 4-Fluorsalicylsäurederivaten

4-Fluor-2-hydroxybenzoesäuremethylester 50

In 50 ml trockenem Dichlormethan und 10 ml absolutem Methanol wird 1 g (6,4 mmol) 4-Fluorsalicylsäure **45** gelöst, mit 4,2 ml (8,3 mmol) Trimethylsilyldiazomethan versetzt und 30 min bei RT gerührt. Die flüchtigen Bestandteile werden im Vakuum entfernt und der 4-Fluorsalicylsäuremethylester in reiner Form erhalten.

Form: farblose Würfel

Ausbeute: 1,07 g (6,33 mmol; 99 %)

R_f: 0,85 (Diethylether/Petrolether = 1:2)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 3,99(s, 3H, CH₃); 6,58-6,74 (m, 2H, Ar-H); 7,82-7,92 (m, 1H, Ar-H); 11,03 (s, 1H, OH) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 52,77 (OCH₃); 104,56 (Ar-C); 108,01 (Ar-C); 109,49 (Ar-C); 132,59 (Ar-C); 163,98 (Ar-C); 165,12 (COO); 170,37 (Ar-C) ppm.

¹⁹F-NMR (CDCl₃): δ = -101,60 ppm

4-Fluor-2-methoxybenzoesäuremethylester 51

Zur Einführung der Schutzgruppe nach *SV 6 - Methode A* wird eine Suspension von 1,07 g (6,33 mmol) 4-Fluor-2-hydroxybenzoesäuremethylester **50**, 0,87 g (6,33 mmol) Kaliumcarbonat und 0,39 ml (6,33 mmol) Methyljodid in 30 ml Aceton umgesetzt. Das Rohprodukt wird an Kieselgel mit Diethylether/Petrolether 1:4 chromatographiert.

Form: farbloser Feststoff

Ausbeute: 0,98 g (5,32 mmol; 84 %)

R_f: 0,25 (Diethylether/Petrolether = 1:4)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 3,91 (s, 3H, CH₃); 3,93 (s, 3H, CH₃); 6,66-6,74 (m, 2H, Ar-H); 7,84-7,92 (m, 1H, Ar-H) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 52,40 (CH₃); 56,63 (CH₃); 100,74 (Ar-C); 107,24 (Ar-C); 116,42 (Ar-C); 134,34 (Ar-C); 161,78 (Ar-C); 166,11 (COO); 169,02 (Ar-C) ppm.

¹⁹F-NMR (CDCl₃): δ = -104,07 ppm.

5-Brom-4-fluor-2-methoxybenzoesäuremethylester 52a

Zu einer Lösung von 0,98 g (5,32 mmol) 4-Fluor-2-methoxybenzoesäuremethylester **53** in 20 ml absolutem Chloroform werden 0,27 ml (5,32 mmol) Brom in 10 ml Chloroform getropft und 18 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wird Natriumhydrogensulfit-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Form: farbloser Feststoff

Ausbeute: 0,67 g (2,55 mmol; 48 %)

R_f: 0,25 (Diethylether/Petrolether = 1:4)

Schmelzpunkt: 74,5-75°C (Lit. 73-77°C²³⁹)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 3,92 (s, 3H, CH₃); 3,93 (s, 3H, CH₃); 6,78-6,83 (d, 1H, Ar-H, J = 10,42 Hz); 8,06-8,11 (d, 1H, Ar-H, J = 8,07 Hz) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 52,66 (OCH₃); 56,97 (OCH₃); 99,43 (Ar-C); 101,95 (Ar-C); 117,77 (Ar-C); 136,96 (Ar-C); 159,94 (Ar-C); 160,83 (COO); 164,88 (Ar-C) ppm.

¹⁹F-NMR (CDCl₃): δ = -98,11 ppm.

5-Brom-4-fluor-2-hydroxybenzoesäure 53^{nach 209}

1 g (6,4 mmol) 4-Fluor-2-hydroxybenzoesäure **45** und 2,2 g (26,88 mmol) Natriumacetat werden in 10 ml absolutem Methanol gelöst und auf -78°C gekühlt. Nach Zugabe von 0,33 ml (6,4 mmol) Brom in 10 ml Methanol in 30 min, wird die Reaktionslösung bei RT über Nacht gerührt, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand in verdünnter Salzsäure aufgenommen. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und in Essigsäureethylester aufgenommen. Nach Trocknung mit Natriumsulfat wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und ein reines Produkt erhalten.

Form: farbloser Feststoff

Ausbeute: 1,23 g (5,2 mmol; 82 %)

R_f: 0,50 (Chloroform/Methanol = 2:1 + 0,1% TEA)

Schmelzpunkt: 204,8-206,5°C (Lit. 203-205°C²⁰⁹)

¹H-NMR (DMSO): δ = 7,05-7,10 (d, 1H, Ar-H, J = 8,14 Hz); 8,01-8,05 (d, 1H, Ar-H, J = 10,39 Hz) ppm.

¹³C-NMR (DMSO): δ = 98,38 (Ar-C); 106,22 (Ar-C); 106,72 (Ar-C); 135,41 (Ar-C); 160,32 (Ar-C); 163,13 (COOH); 170,87 (Ar-C) ppm.

¹⁹F-NMR (DMSO): δ = -98,41 ppm.

Elementaranalyse:	C ₇ H ₄ BrFO ₃ ; MG: 235,01 g/mol		
ber.:	C 35,78	H 1,72	O 20,42
gef.:	C 35,20	H 1,82	O 19,30

5-Brom-4-fluor-2-hydroxybenzoesäuremethylester 54 ^{nach 208}

In 10 ml wasserfreiem Dichlormethan und 2 ml absolutem Methanol werden 1,23 g (5,2 mmol) 5-Brom-4-fluor-2-hydroxybenzoesäure **53** gelöst, mit 3,4 ml (6,76 mmol) Trimethylsilyldiazomethan versetzt und 30 min bei RT gerührt. Die flüchtigen Bestandteile werden im Vakuum entfernt und das Produkt in reiner Form erhalten.

Form: farbloser Feststoff

Ausbeute: 1,27 g (5,1 mmol; 99 %)

R_f: 0,85 (Diethylether/Petrolether = 1:2)

Schmelzpunkt: 58-59°C

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 4,00 (s, 3H, CH₃); 6,78-6,83 (d, 1H, Ar-H, J= 9,72 Hz), 8,07-8,10 (d, 1H, Ar-H, J=7,85 Hz); 10,95 (s, 1H, OH) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 53,09 (CH₃); 98,91 (Ar-C); 105,97 (Ar-C); 110,85 (Ar-C); 134,98 (Ar-C); 161,03 (Ar-C); 162,94(COO); 169,25 (Ar-C) ppm.

¹⁹F-NMR (CDCl₃): δ = -95,77 ppm.

Elementaranalyse:	C ₈ H ₆ BrFO ₃ ; MG: 249,03 g/mol		
ber.:	C 38,58	H 2,43	O 19,27
gef.:	C 42,00	H 3,13	O 20,90

5-Brom-4-fluor-2-methoxybenzoesäuremethylester 52a

Zur Einführung der Schutzgruppe nach *SV 6 - Methode A* wird eine Suspension von 1,27 g (5,10 mmol) 5-Brom-4-fluor-2-hydroxybenzoesäuremethylester **54**, 1,41 g (10,2 mmol) Kaliumcarbonat und 0,32 ml (5,10 mmol) Methyljodid in 30 ml Aceton gerührt. Das Produkt wird an Kieselgel mit Diethylether/Petrolether 1: 2 isoliert.

Ausbeute: 1,02 g (3,88 mmol, 76 %)

2-Benzyloxy-5-brom-4-fluorbenzoesäuremethylester 52b

Eine Suspension von 14,01 g (102 mmol) Kaliumcarbonat in 100 ml Aceton wird nach *SV 7 - Methode A* mit 12,7 g (51 mmol) 5-Brom-4-fluor-2-hydroxybenzoesäuremethylester **54** und 6,7 ml (56,1 mmol) Benzylbromid bei 60°C gerührt. Das Rohprodukt wird

säulenchromatographisch an Kieselgel unter Verwendung von Diethylether/Petrolether 1:3 gereinigt.

Form:	farbloser Feststoff			
Ausbeute:	13,14 g (38,76 mmol; 76 %)			
R _f :	0,58 (Diethylether/Petrolether = 1:3)			
Schmelzpunkt:	79-80°C			
¹ H-NMR (CDCl ₃):	δ = 3,90 (s, 3H, CH ₃); 5,20 (s, 2H, CH ₂); 6,81-6,86 (d, 1H, Ar-H, J=10,44 Hz), 7,38-7,49 (m, 5H, Ar-H), 8,09-8,13 (d, 1H, Ar-H, J = 8,00 Hz) ppm.			
¹³ C-NMR (CDCl ₃):	δ = 52,67 (CH ₃); 71,54 (CH ₂); 103,06 (Ar-C); 103,58 (Ar-C); 118,7 (Ar-C); 127,21 (Ar-C); 128,58 (Ar-C), 129,13 (Ar-C); 136,00 (Ar-C); 136,99 (Ar-C); 159,48 (Ar-C); 159,68 (COO); 169,25 (Ar-C) ppm.			
¹⁹ F-NMR (CDCl ₃):	δ = -98,24 ppm.			
Elementaranalyse:	C ₁₅ H ₁₂ BrFO ₃ ; MG: 339,16 g/mol			
	ber.:	C 53,12	H 3,57	O 14,15
	gef.:	C 53,80	H 3,94	O 16,20

(5-Brom-4-fluor-2-methoxyphenyl)methanol 55a

Nach *SV 2* wird eine Lösung von 10,5 g (40 mmol) 5-Brom-4-fluor-2-methoxybenzoesäuremethylester **52a** in 100 ml Diethylether mit 24 ml (24 mmol) Lithiumaluminiumhydrid-Lösung (1 M in Diethylether) versetzt. Nach Entfernung des Lösungsmittels erhält man das Produkt in reiner Form.

Form:	farbloser Feststoff		
Ausbeute:	8,76 g (37,29 mmol; 93 %)		
R _f :	0,43 (Diethylether/Petrolether = 1:1)		
Schmelzpunkt:	71-72,5°C		
¹ H-NMR (CDCl ₃):	δ = 3,86 (s, 3H, CH ₃); 4,64 (s, 2H, CH ₂); 6,68-6,73 (d, 1H, Ar-H, J = 10,3 Hz); 7,46-7,50 (d, 1H, Ar-H, J = 7,9 Hz) ppm.		
¹³ C-NMR (CDCl ₃):	δ = 56,29 (CH ₃); 60,89 (CH ₂); 99,21 (Ar-C); 100,65 (Ar-C); 127,05 (Ar-C); 132,72 (Ar-C); 157,82 (Ar-C), 161,91 (Ar-C) ppm.		
¹⁹ F-NMR (CDCl ₃):	δ = -106,30 ppm.		

(2-Benzyloxy-5-brom-4-fluorphenyl)methanol 55b

Eine Lösung von 13,14 g (38,76 mmol) 2-Benzyloxy-5-brom-4-fluorbenzoesäuremethylester **52b** in 100 ml Diethylether wird nach *SV* 2 mit 23,25 ml (23,25 mmol) Lithiumaluminiumhydrid-Lösung (1 M in Diethylether) reduziert. Nach Entfernung des Lösungsmittels wird das reine Produkt erhalten.

Form: farbloser Feststoff

Ausbeute: 10,25 g (32,95 mmol; 85 %)

R_f: 0,58 (Diethylether/Petrolether = 1:3)

Schmelzpunkt: 99,7 - 100,3°C

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 4,70 (s, 2H, CH₂); 5,11 (s, 2H, CH₂); 6,76-6,81 (d, 1H, Ar-H, J = 11,2 Hz), 7,44 (s, 5H, Ar-H); 7,51-7,55 (d, 1H, Ar-H, J = 7,9 Hz) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 61,02 (CH₂); 71,11 (CH₂); 99,30 (Ar-C); 102,02 (Ar-C); 127,49 (Ar-C); 127,74 (Ar-C); 128,89 (Ar-C), 129,25 (Ar-C); 132,78 (Ar-C); 136,07 (Ar-C); 156,76 (Ar-C); 161,77 (Ar-C) ppm.

¹⁹F-NMR (CDCl₃): δ = -106,27 ppm.

Elementaranalyse: C₁₄H₁₂BrFO₂; MG: 311,15 g/mol

ber.: C 54,04 H 3,89 O 10,28

gef.: C 54,00 H 4,26 O 12,20

1-Brom-2-fluor-4-methoxy-5-[(methylsulfanylmethoxy)methyl]benzol 56a

Die Schützungsreaktion von 8,76 g (37,29 mmol) (5-Brom-4-fluor-2-methoxyphenyl)methanol **55a** in 70 ml wasserfreiem Dimethoxyethan wird nach *SV* 5 mit 1,79g (74,58 mmol) Natriumhydrid, 5,59 g (37,29 mmol) Natriumiodid und 3,1 ml (37,29 mmol) Chloromethylsulfanylmethan durchgeführt. Das Rohprodukt wird an Kieselgel mit Diethylether/Petrolether 1:4 chromatographiert.

Form: farbloses Öl

Ausbeute: 8,03 g (27,21 mmol; 73 %)

R_f: 0,68 (Diethylether/Petrolether = 1:4)

¹H-NMR(CDCl₃): δ = 2,21 (s, 3H, SCH₃); 3,85 (s, 3H, OCH₃); 4,60 (s, 2H, CH₂); 4,74 (s, 2H, CH₂); 6,67-6,72 (d, 1H, Ar-H, J = 10,4 Hz); 7,51-7,55 (d, 1H, Ar-H, J = 8,0 Hz) ppm.

^{13}C -NMR (CDCl_3): $\delta = 14,32$ (SCH_3); $56,32$ (OCH_3); $64,00$ (CH_2); $75,29$ (OCH_2); $98,99$ (Ar-C); $100,58$ (Ar-C); $124,05$ (Ar-C); $133,33$ (Ar-C); $157,89$ (Ar-C); $161,96$ (Ar-C) ppm.

^{19}F -NMR (CDCl_3): $\delta = -106,24$ ppm.

1-Benzylloxy-4-brom-5-fluor-2-[(methylsulfonylmethoxy)methyl]benzol 56b

Zur Einführung der Schutzgruppe nach *SV 5* werden $10,25$ g ($32,95$ mmol) (2-Benzylloxy-5-brom-4-fluorphenyl)methanol **55b** in 50 ml wasserfreiem Dimethoxyethan gelöst mit $1,58$ g ($65,9$ mmol) Natriumhydrid, $4,94$ g ($32,95$ mmol) Natriumiodid und $2,7$ ml ($32,95$ mmol) Chloromethylsulfonylmethan zur Reaktion gebracht. Das Produkt wird ohne weitere Reinigung sofort umgesetzt.

Form: farbloses Öl

Ausbeute: $6,12$ g ($16,48$ mmol; 50%)

R_f : $0,84$ (Diethylether/Petrolether = $1:2$)

^1H -NMR (CDCl_3): $\delta = 2,16$ (s, 3H , CH_3); $4,69$ (s, 2H , CH_2); $4,75$ (s, 2H , CH_2); $5,12$ (s, 2H , CH_2); $6,73$ - $6,79$ (d, 1H , Ar-H, $J = 12,8$ Hz), $7,37$ - $7,45$ (m, 5H , Ar-H); $7,57$ - $7,61$ (d, 1H , Ar-H, $J = 8,1$ Hz) ppm.

^{19}F -NMR (CDCl_3): $\delta = -106,23$ ppm.

2-(5-Brom-4-fluor-2-methoxybenzyloxy)tetrahydropyran 57a

$1,34$ g ($5,7$ mmol) (5-Brom-4-fluor-2-methoxyphenyl)methanol **55a** werden in 10 ml absolutem Dichlormethan gelöst und nach *SV 4* mit $1,3$ ml ($14,25$ mmol) 3,4-Dihydro-2H-pyran und einer Spatelspitze p-Toluolsulfonsäure umgesetzt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel unter Verwendung von Diethylether/Petrolether $1:2$ gereinigt.

Form: farbloses Öl

Ausbeute: $1,65$ g ($5,2$ mmol; 91%)

R_f : $0,43$ (Diethylether/Petrolether = $1:2$)

^1H -NMR (CDCl_3): $\delta = 1,57$ - $1,88$ (m, 6H , CH_2); $3,45$ - $3,63$ (m, 1H , CH_2); $3,83$ (s, 3H , CH_3); $3,90$ - $4,01$ (m, 1H , CH_2); $4,46$ - $4,52$ (d, 1H , CH_2 , $J = 12,9$ Hz); $4,75$ - $4,78$ (m, 3H , CH, CH_2); $6,66$ - $6,71$ (d, 1H , Ar-H, $J = 10,4$ Hz); $7,55$ - $7,59$ (d, 1H , Ar-H, $J = 8,0$ Hz) ppm.

^{19}F -NMR (CDCl_3): $\delta = -107,14$ ppm.

2-(2-Benzyloxy-5-brom-4-fluorbenzyloxy)tetrahydropyran 57b

Nach *SV 4* werden 10,25 g (32,95 mmol) (2-Benzyloxy-5-brom-4-fluorphenyl)methanol **55b** in 50 ml absolutem Dichlormethan gelöst und mittels 1,9 ml (20,5 mmol) 3,4-Dihydro-2H-pyran und einer Spatelspitze p-Toluolsulfonsäure die Schutzgruppe eingeführt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel unter Verwendung von Diethylether/Petrolether 1:2 gereinigt.

Form: farbloses Öl

Ausbeute: 12,76 g (32,29 mmol; 98 %)

R_f: 0,75 (Diethylether/Petrolether = 1:2)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,54-1,76 (m, 6H, CH₂); 3,50-3,57 (m, 1H, CH₂); 3,85-3,90 (m, 1H, CH₂); 4,51-4,57 (d, 1H, CH₂, J = 12,8 Hz); 4,76 (m, 1H, CH); 4,79-4,85 (d, 1H, CH₂, J = 12,8 Hz); 5,09 (s, 2H, CH₂); 6,73-6,78 (d, 1H, Ar-H, J = 10,3 Hz); 7,39-7,45 (m, 5H, Ar-H); 7,59-7,63 (d, 1H, Ar-H, J = 8,0 Hz) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 19,73 (CH₂); 25,85 (CH₂); 30,94 (CH₂); 62,45 (CH₂); 63,74 (CH₂); 70,93 (CH₂); 98,81 (CH); 99,14 (Ar-C); 101,78 (Ar-C); 125,36 (Ar-C); 127,71 (2 Ar-C); 128,46 (Ar-C), 129,09 (2 Ar-C); 132,97 (Ar-C); 136,39 (Ar-C); 156,75 (Ar-C); 161,88 (Ar-C) ppm.

¹⁹F-NMR (CDCl₃): δ = -106,98 ppm.

Elementaranalyse: C₁₉H₂₀BrFO₃; MG: 395,26 g/mol

ber.: C 57,73 H 5,10 O 12,14

gef.: C 58,70 H 5,66 O 15,00

2-Fluor-4-methoxy-5-[(methylthiomethoxy)methyl]benzaldehyd 58a

8,03 g (27,21 mmol) 1-Brom-2-fluor-4-methoxy-5-[(methylsulfanylmethoxy)methyl]benzol **56a** in 30 ml absolutem Tetrahydrofuran werden nach *SV 8* mit 20,4 ml (28,56 mmol) sec.-BuLi (1,4 M in Cyclohexan) und 2,9 ml (38,08 mmol) Dimethylformamid formyliert. Das Produkt wird an Kieselgel unter Verwendung von Diethylether/Petrolether 1:4 isoliert.

Form: gelbliches Öl

Ausbeute: 1,39 g (5,71 mmol; 21 %)

R_f: 0,28 (Diethylether/Petrolether = 1:4)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: $\delta = 2,21$ (s, 3H, CH_3); 3,95 (s, 3H, CH_3); 4,63 (s, 2H, CH_2); 4,76 (s, 2H, CH_2); 6,63-6,7 (d, 1H, Ar-H, $J = 12,2$ Hz); 7,89-7,94 (d, 1H, Ar-H, $J = 8,1$ Hz) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3)$: $\delta = 14,31$ (CH_3); 56,66 (CH_3); 64,15 (CH_2); 75,40 (CH_2); 99,31 (Ar-C); 117,55 (Ar-C); 123,81 (Ar-C); 129,66 (Ar-C); 163,97 (Ar-C); 169,12 (Ar-C); 186,23 (CHO) ppm.

$^{19}\text{F-NMR}(\text{CDCl}_3)$: $\delta = -119,61$ ppm.

4-Benzoyloxy-2-fluor-5-[(methylsulfanylmethoxy)methyl]benzaldehyd 58b

Nach *SV 8* werden 6,12 g (16,48 mmol) 1-Benzoyloxy-4-brom-5-fluor-2-[(methylsulfanylmethoxy)methyl]benzol **56b** in 20 ml absolutem Tetrahydrofuran gelöst und mit 12,4 ml (17,3 mmol) sec.-BuLi (1,4 M in Cyclohexan) und 1,8 ml (23,1 mmol) Dimethylformamid formyliert. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Diethylether/Petrolether 1:2 chromatographiert.

Form: gelbliches Öl

Ausbeute: 2,16 g (6,75 mmol; 41 %)

R_f : 0,54 (Diethylether/Petrolether = 1:2)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: $\delta = 2,16$ (s, 3H, CH_3); 4,68 (s, 2H, CH_2); 4,76 (s, 2H, CH_2); 5,20 (s, 2H, CH_2); 6,70-6,76 (d, 1H, Ar-H, $J = 12,2$ Hz), 7,41-7,47 (m, 5H, Ar-H); 7,94-7,98 (d, 1H, Ar-H, $J = 8,0$ Hz); 10,25 (s, 1H, CHO) ppm.

$^{19}\text{F-NMR}(\text{CDCl}_3)$: $\delta = -119,68$ ppm.

4-Benzoyloxy-2-fluor-5-[(tetrahydropyran-2-yloxy)methyl]benzaldehyd 59b

Die Formylierungsreaktion von 12,76 g (32,29 mmol) 2-(2-Benzoyloxy-5-brom-4-fluorbenzyloxy)tetrahydropyran **57b** wird in 70 ml absolutem Tetrahydrofuran nach *SV 8* mit 24,2 ml (33,9 mmol) sec.-BuLi (1,4 M in Cyclohexan) und 3,5 ml (45,21 mmol) Dimethylformamid durchgeführt. Das Produkt wird an Kieselgel mit Diethylether/Petrolether 1:3 chromatographiert.

Form: farbloser Feststoff

Ausbeute: 4,33 g (12,59 mmol; 39 %)

R_f : 0,53 (Diethylether/Petrolether = 1:3)

Schmelzpunkt: 90,5 - 91,5°C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: $\delta = 1,53$ -1,79 (m, 6H, CH_2); 3,49-3,55 (m, 1H, CH_2); 3,83-3,89 (m, 1H, CH_2); 4,51-4,58 (d, 1H, CH_2 , $J = 12,8$ Hz); 4,77 (m, 1H, CH); 4,81-4,88 (d,

^1H , CH_2 , $J = 12,8$ Hz); 5,19 (s, 2H, CH_2); 6,69-6,75 (d, 1H, Ar-H, $J = 12,3$ Hz); 7,39-7,47 (m, 5H, Ar-H); 7,97-8,01 (d, 1H, Ar-H, $J = 8,2$ Hz); 10,26 (CHO) ppm.

^{13}C -NMR (CDCl_3): $\delta = 19,62$ (CH_2); 25,84 (CH_2); 30,89 (CH_2); 62,34 (CH_2); 63,93 (CH_2); 71,19 (CH_2); 98,88 (CH); 100,33 (Ar-C); 117,73 (Ar-C); 124,99 (Ar-C); 127,78 (2 Ar-C); 128,91 (Ar-C), 129,20 (2 Ar-C); 129,28 (Ar-C); 135,70 (Ar-C); 162,70 (Ar-C); 168,81 (Ar-C); 186,44 (CHO) ppm.

^{19}F -NMR (CDCl_3): $\delta = -120,30$ ppm.

Elementaranalyse: $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{FO}_4$; MG: 344,38 g/mol

ber.: C 69,75 H 6,15 O 18,58

gef.: C 68,50 H 6,36 O 19,90

{2-Fluor-4-methoxy-5-[(methylsulfonylmethoxy)methyl]-phenyl}methanol 65a

Eine Lösung von 1,39 g (5,71 mmol) 2-Fluor-4-methoxy-5-[(methylsulfonylmethoxy)methyl]benzaldehyd **58a** in wasserfreiem Methanol wird nach *SV I* mit 0,32 g (8,56 mmol) Natriumborhydrid zur Reaktion gebracht. Das Produkt wird in reiner Form erhalten.

Form: farbloses Öl

Ausbeute: 3,18 g (12,92 mmol; 88 %)

R_f : 0,32 (Essigsäureethylester/Petrolether = 1:3)

^1H -NMR (CDCl_3): $\delta = 2,23$ (s, 3H, CH_3); 3,87 (s, 3H, CH_3); 4,64 (s, 2H, CH_2); 4,72 (s, 2H, CH_2); 4,75 (s, 2H, CH_2); 6,62-6,68 (d, 1H, Ar-H, $J = 11,9$ Hz); 7,38-7,43 (d, 1H, Ar-H, $J = 8,7$ Hz) ppm.

^{13}C -NMR (CDCl_3): $\delta = 14,29$ (CH_3); 56,23 (CH_3); 59,41 (CH_2); 64,49 (CH_2); 75,09 (CH_2); 99,00 (Ar-C); 119,57 (Ar-C); 122,18 (Ar-C); 131,25 (Ar-C); 158,62 (Ar-C); 159,05 (Ar-C) ppm.

^{19}F -NMR (CDCl_3): $\delta = -117,93$ ppm.

{4-Benzyloxy-2-fluor-5-[(tetrahydropyran-2-yloxy)methyl]-phenyl}methanol 66b

4,33 g (12,59 mmol) 4-Benzyloxy-2-fluor-5-[(tetrahydropyran-2-yloxy)methyl]benzaldehyd **59b** in 50 ml wasserfreiem Methanol werden nach *SV I* mit 1 g (18,89 mmol) Natriumborhydrid reduziert und das Produkt in reiner Form erhalten.

Form: farbloses Öl

Ausbeute: 4,27 g (12,34 mmol; 98 %)

R _f :	0,43 (Diethylether/Petrolether = 1:1)			
¹ H-NMR (CDCl ₃):	δ = 1,51-1,75 (m, 6H, CH ₂); 3,46-3,53 (m, 1H, CH ₂); 3,85-3,97 (m, 1H, CH ₂); 4,53-4,59 (d, 1H, CH ₂ , J = 12,2 Hz); 4,67 (m, 2H, CH ₂); 4,76 (m, 1H, CH); 4,81-4,87 (d, 1H, CH ₂ , J = 12,2 Hz); 5,08 (m, 2H, CH ₂); 6,65-6,70 (d, 1H, Ar-H, J = 11,7 Hz); 7,38-7,49 (m, 6H, Ar-H) ppm.			
¹³ C-NMR (CDCl ₃):	δ = 19,73 (CH ₂); 25,88 (CH ₂); 30,96 (CH ₂); 59,19 (CH ₂); 62,37 (CH ₂); 64,37 (CH ₂); 70,74 (CH ₂); 98,56 (CH); 100,70 (Ar-C); 120,01 (Ar-C); 123,39 (Ar-C); 127,70 (2 Ar-C); 128,48 (Ar-C), 129,01 (2 Ar-C); 130,72 (Ar-C); 136,83 (Ar-C); 157,44 (Ar-C); 163,53 (Ar-C) ppm.			
¹⁹ F-NMR (CDCl ₃):	δ = -118,52 ppm.			
Elementaranalyse:	C ₂₀ H ₂₃ FO ₄ ; MG: 346,39 g/mol			
	ber.:	C 69,35	H 6,69	O 18,48
	gef.:	C 67,50	H 6,26	O 19,00

2-(2-Benzyloxy-5-brommethyl-4-fluor-benzyloxy)tetrahydropyran **67b**

Eine eiskalten Lösung von 4,27 g (12,34 mmol) {4-Benzyloxy-2-fluor-5-[(tetrahydropyran-2-yloxy)methyl]-phenyl}methanol **66b** in 100 ml wasserfreiem Dichlormethan wird unter Zusatz von 4,53 g (17,27 mmol) Triphenylphosphin und 5,11 g (15,42 mmol) Tetrabrommethan nach *SV 9 – Methode C* gerührt und aufgearbeitet. Nach der Entfernung des Lösungsmittels wird der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel mit Diethylether/Petrolether 1:5 gereinigt.

Form:	farbloses Öl		
Ausbeute:	1,95 g (4,77 mmol; 39 %)		
R _f :	0,67 (Diethylether/Petrolether = 1:5)		
¹ H-NMR (CDCl ₃):	δ = 1,55-1,76 (m, 6H, CH ₂); 3,49-3,63 (m, 1H, CH ₂); 3,89-4,01 (m, 1H, CH ₂); 4,54-4,60 (d, 1H, CH ₂ , J = 12,6 Hz); 4,56 (s, 2H, CH ₂); 4,76-4,80 (m, 1H, CH); 4,83-4,89 (d, 1H, CH ₂ , J = 12,6 Hz); 6,67-6,73 (d, 1H, Ar-H, J = 11,6 Hz); 7,40-7,51 (m, 6H, Ar-H) ppm.		
¹³ C-NMR (CDCl ₃):	δ = 19,86 (CH ₂); 25,91 (CH ₂); 26,88 (CH ₂); 30,94 (CH ₂); 62,51 (CH ₂); 64,17 (CH ₂); 70,83 (CH ₂); 98,91 (CH); 100,84 (Ar-C); 117,07 (Ar-C); 124,06 (Ar-C); 127,75 (2 Ar-C); 128,58 (Ar-C), 129,09 (2 Ar-C); 131,59 (Ar-C); 136,54 (Ar-C); 158,01 (Ar-C); 163,67 (Ar-C) ppm.		
¹⁹ F-NMR (CDCl ₃):	δ = -115,59 ppm.		

(2S,5S)-5-{4-Benzyloxy-2-fluor-5-[(tetrahydropyran-2-yloxy)methyl]benzyl}-2-tert.-butyl-3-methyl-4-oxoimidazolidin-1-carbonsäure-tert.-butylester **69b**

Einer Lösung von 1,22 g (4,77 mmol) (S) BOC-BMI **27** in 20 ml wasserfreiem Diethylether wird nach *SV 10 – Methode A* mit 3,2 ml (4,77 mmol, 1,5 M in THF) LDA und 1,95 g (4,77 mmol) 2-(2-Benzyloxy-5-brommethyl-4-fluorbenzyloxy)tetrahydropyran **67b** zur Reaktion gebracht. Der Rückstand wird anschließend an Kieselgel mit Diethylether/Petrolether 2:1 chromatographiert.

Form: farbloser Feststoff

Ausbeute: 0,75 g (1,29 mmol; 27 %)

R_f: 0,69 (Diethylether/Petrolether = 2:1)

Schmelzpunkt: 100 - 102°C

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,98 (s, 9H, tBu); 1,45 (s, 9H, tBuO); 1,51-1,69 (m, 6H, CH₂); 2,91 (s, 3H, CH₃); 3,22-3,33 (m, 1H, CH₂); 3,46-3,71 (m, 2H, 2 CH₂); 3,85-3,98 (m, 1H, CH); 4,32 (m, 1H, CH₂); 4,45-4,53 (m, 1H, CH₂); 4,72-4,86 (m, 3H, 3 CH); 5,06 (s, 2H, CH₂); 6,58-6,64 (d, 1H, Ar-H, J = 11,9 Hz); 7,12-7,16 (m, 1H, Ar-H), 7,36-7,46 (m, 5H; Ar-C) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 19,71 (CH₂); 25,93 (CH₂); 27,02 (tBu); 28,51 (CH₃, tBu); 31,01 (CH₂); 32,39 (CH₂); 41,29 (CtBu); 59,57 (CH); 62,24 (CH₂); 64,32 (CH₂); 70,57 (CH₂); 76,60 (CH); 81,37 (CtBu); 98,44 (CH); 100,85 (Ar-C); 115,32 (Ar-C); 122,72 (Ar-C); 127,63 (2 Ar-C); 128,34 (Ar-C); 128,93 (2 Ar-C); 131,47 (Ar-C); 137,01 (Ar-C); 156,58 (Ar-C); 156,60 (Ar-C); 172,11 (CO, COO) ppm.

¹⁹F-NMR (CDCl₃): δ = -113,83 ppm.

Elementaranalyse: C₃₃H₄₅FN₂O₆; MG: 584,72 g/mol

ber.: C 67,79 H 7,76 N 4,79 O 16,42

gef.: C 64,60 H 7,45 N 4,48 O 16,30

(2S,5S)-5-[4-Benzyloxy-2-fluor-5-(hydroxymethyl)benzyl]-2-tert.-butyl-3-methyl-4-oxoimidazolidin-1-carbonsäure-tert.-butylester **70b**

0,75 g (1,29 mmol) (2S,5S)-5-{4-Benzyloxy-2-fluor-5-[(tetrahydropyran-2-yloxy)methyl]benzyl}-2-tert.-butyl-3-methyl-4-oxoimidazolidin-1-carbonsäure-tert.-butylester **69b** werden in 30 ml Ethanol gelöst, mit 28 mg (0,13 mmol) PPTS versetzt und nach *SV 12 – Methode C*

aufgereinigt. Das Rohprodukt wird an Kieselgel unter Verwendung von Diethylether/Petrolether 5:1 isoliert.

Form: farbloser Schaum

Ausbeute: 0,60 g (1,20 mmol; 93 %)

R_f: 0,18 (Diethylether/Petrolether = 2:1)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,98 (s, 9H, tBu); 1,46 (s, 9H, tBuO); 2,94 (s, 3H, CH₃); 3,26-3,35 (m, 1H, CH₂); 3,53-3,65 (m, 1H, CH₂); 4,32 (m, 1H, CH₂); 4,65 (s, 2H, CH₂); 4,86 (m, 1H, CH); 5,07 (s, 2H, CH₂); 6,60-6,66 (d, 1H, Ar-H, J = 11,7 Hz); 7,03-7,07 (d, 1H, Ar-H, J = 9,1 Hz); 7,36-7,45 (m, 5H, Ar-H) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 26,98 (tBu); 28,52 (tBu); 28,66 (CH₃); 32,42 (CH₂); 41,44 (CtBu); 59,53 (CH); 61,54 (CH₂); 70,70 (CH₂); 81,38 (CH); 81,53 (CtBu); 100,69 (Ar-C); 115,48 (Ar-C); 125,60 (Ar-C); 127,66 (2 Ar-C); 128,59 (Ar-C); 129,11 (2 Ar-C); 136,66 (Ar-C); 143,19 (Ar-C); 156,09 (Ar-C); 163,80 (Ar-C); 172,18 (CO, COO) ppm.

¹⁹F-NMR (CDCl₃): δ = -113,59 ppm.

Elementaranalyse: C₂₈H₃₇FN₂O₅; MG: 500,60 g/mol

ber.: C 67,18 H 7,45 N 5,60 O 15,98

gef.: C 67,70 H 7,65 N 5,28 O 17,90

(2S,5S)-5-(4-Benzyloxy-2-fluor-5-formylbenzyl)-2-tert.-butyl-3-methyl-4-oxoimidazolidin-1-carbonsäure-tert.-butylester 44b

Unter Argonatmosphäre werden 0,11 ml (1,32 mmol) Oxalylchlorid in 1 ml Dichlormethan mit 0,2 ml (2,88 mmol) Dimethylsulfoxid und 0,60 g (1,20 mmol) (2S,5S)-5-[4-Benzyloxy-2-fluor-5-(hydroxymethyl)benzyl]-2-tert.-butyl-3-methyl-4-oxoimidazolidin-1-carbonsäure-tert.-butylester **70b** in 5 ml Dichlormethan nach *SV 14* oxidiert. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Diethylether/Petrolether 2:1 chromatographiert.

Form: farbloser Schaum

Ausbeute: 0,42 g (0,85 mmol; 71 %)

R_f: 0,78 (Diethylether/Petrolether = 2:1)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,00 (s, 9H, tBu); 1,39 (s, 9H, tBuO); 3,04 (s, 3H, CH₃); 3,29-3,38 (m, 1H, CH₂); 3,60-3,75 (m, 1H, CH₂); 4,34-4,36 (m, 1H, CH); 4,94 (s, 1H,

CH); 5,16 (s, 2H, CH₂); 6,69-6,75 (d, 1H, Ar-H, J = 11,5 Hz); 7,36-7,46 (m, 5H, Ar-H); 7,54-7,59 (d, 1H, Ar-H, J = 8,9 Hz) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 26,91 (tBu); 28,39 (tBu, CH₃); 32,60 (CH₂); 41,31 (CtBu); 58,80 (CH); 71,20 (CH₂); 78,07 (CH); 81,61 (CtBu); 101,10 (Ar-C); 121,92 (Ar-C); 125,42 (Ar-C); 127,71 (2 Ar-C); 128,87 (Ar-C); 129,22 (2 Ar-C); 135,87 (Ar-C); 143,22 (Ar-C); 156,11 (Ar-C); 161,24 (Ar-C); 172,13 (CO, COO); 188,30 (CHO) ppm.

¹⁹F-NMR (CDCl₃): δ = -101,27 ppm.

Elementaranalyse: C₂₈H₃₇FN₂O₅; MG: 500,60 g/mol

ber.: C 67,45 H 7,08 N 5,62 O 16,04

gef.: C 67,00 H 7,19 N 5,60 O 16,60

4.5.3 Synthese ausgehend von 1-Brom-2-fluor-5-methyl-4-nitrobenzol

5-Fluor-2-methyl-phenylamin 72

2 g (8,55 mmol) 3-Brom-4-fluor-2-nitrotoluol **71** werden unter Argonatmosphäre in 20 ml absolutem Methanol gelöst, mit 0,51 g 10 % Pd/C und 2,48 g (39,33 mmol) Ammoniumformiat und einer Spatelspitze Pd/C versetzt und 30 min auf 50°C erhitzt. Nach Abkühlung wird das Pd/C abfiltriert, mit Methanol gewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in Wasser aufgenommen und mit Diethylether extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt an Kieselgel mit Diethylether/n-Hexan 1:1 gereinigt.

Form: farblose Nadeln

Ausbeute: 0,68g (3,3 mmol, 39 %)

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

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2,15 (s, 3H, CH₃); 6,38 (s, 1H, Ar-H); 6,42-6,47 (m, 1H, Ar-H); 6,95-7,03 (m, 1H, Ar-H) ppm.

4-Brom-5-fluor-2-methylphenylamin 73

2 g (8,55 mmol) 3-Brom-4-fluor-2-nitrotoluol **71** und 5,47 g (31,41 mmol) Natriumdithionit in 17 ml Glycolmonomethylether und 17 ml Wasser gelöst und 4 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Zugabe von 11,5 ml Wasser und 11,5 ml konz. Salzsäure wird weitere 15 min unter Rückfluss erhitzt, abgekühlt und auf Eiswasser gegossen. Durch Zugabe von Natriumcarbonat wird die

Reaktionslösung alkalisch gemacht und weitere 15 min gerührt. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt, gewaschen und säulenchromatographisch an Kieselgel unter Verwendung von Diethylether/Petrolether 1:1 isoliert.

Form: farblose Nadeln

Ausbeute: 0,72 g (3,5 mmol; 41 %)

R_f: 0,47 (Diethylether/n-Hexan = 1:1)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2,13 (s, 3H, CH₃); 3,59-3,84 (bs, 2H, NH₂); 6,44-6,51 (d, 1H, Ar-H, J = 13,6 Hz); 7,17-7,30 (d, 1H, Ar-H, J = 7,6 Hz) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 16,92 (CH₃); 95,74 (Ar-C); 102,77 (Ar-C); 119,86 (Ar-C); 134,34 (Ar-C); 146,15 (Ar-C); 156,61 (Ar-C) ppm.

¹⁹F-NMR (CDCl₃): δ = -112,13 ppm

4-Brom-5-fluor-2-methylphenol 74 ^{nach 223}

0,71 g (3,5 mmol) 4-Brom-5-fluor-2-methylphenylamin **73** werden mit 3,5 ml heißer 35%iger Schwefelsäure versetzt. Nach Abkühlung auf 15°C werden 2 g Eis zugegeben und 0,31 g (4,55 mmol) Natriumnitrit in 2 ml Wasser unter die Oberfläche gespritzt. Die Reaktionslösung wird auf RT erwärmt und mit 12,79 g (55 mmol) Kupfernitrat sowie 0,45 g (3,15 mmol) Kupfer(I)oxid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird mit Diethylether versetzt, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase weitere zweimal mit Diethylether extrahiert. Nach Trocknung der organischen Phase über Magnesiumsulfat und Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wird das Produkt in reiner Form erhalten.

Form: orangefarbene Nadeln

Ausbeute: 0,36 g (1,74 mmol; 50 %)

R_f: 0,60 (Diethylether/n-Hexan = 1:2)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2,21 (s, 3H, CH₃); 5,77 (bs; 1H, OH); 6,61-6,66 (d, 1H, Ar-H, J = 9,6 Hz); 7,21-7,30 (d, 1H, Ar-H, J = 7,9 Hz) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 15,37 (CH₃); 98,67 (Ar-C); 103,93 (Ar-C); 122,03 (Ar-C); 134,64 (Ar-C); 154,55 (Ar-C); 160,35 (Ar-C)

¹⁹F-NMR (CDCl₃): δ = -110,38 ppm

1-Brom-2-fluor-5-methyl-4-methoxybenzol 75

Eine Suspension von 0,36 g (1,74 mmol) 4-Brom-5-fluor-2-methylphenol **74**, 0,96 g (6,96 mmol) Kaliumcarbonat und 0,11 ml (1,74 mmol) Methyljodid in 10 ml Aceton wird 43 h

unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlung wird der Niederschlag filtriert, mit Aceton gewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Diethylether/n-Hexan 1: 2 chromatographiert.

Form: dunkelrotes Öl

Ausbeute: 0,21 g (0,97 mmol; 56 %)

R_f: 0,83 (Diethylether/n-Hexan = 1:2)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2,18 (s, 3H, CH₃); 3,83 (s; 3H, OCH₃); 6,63-6,68 (d, 1H, Ar-H, J = 10,4 Hz); 7,26-7,30 (d, 1H, Ar-H, J = 7,9 Hz) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 15,79 (CH₃); 56,13 (CH₃); 98,43 (Ar-C); 99,61 (Ar-C); 124,33 (Ar-C); 134,04 (Ar-C); 158,18 (Ar-C); 160,65 (Ar-C)

¹⁹F-NMR (CDCl₃): δ = -109,58 ppm

(5-Brom-4-fluor-2-methoxyphenyl)methanol 55a

Eine Lösung von 0,21 g (0,97 mmol) 1-Brom-2-fluor-5-methyl-4-methoxybenzol **75** in trockenem Tetrachlormethan wird mit 0,17 g (0,97 mmol) N-Bromsuccinimid und einer Spatelspitze AIBN versetzt. Man erhitzt 2 h unter Rückfluss. Nach dem Abkühlen wird abgesaugt, das Succinimid mit etwas Tetrachlormethan gewaschen und aus den vereinigten Filtraten das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wird in 4 ml Tetrahydrofuran und 3 ml Natronlauge aufgenommen und 6 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlung wird die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum, wird der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel unter Verwendung von Diethylether/Petrolether 1:1 gereinigt.

Ausbeute: 0,09 g (0,37 mmol; 38 %)

4.5.4 Synthese mittels CHO-für-Br Austausch

5-Brom-2-fluor-4-methoxybenzaldehyd 78

5 g (32,4 mmol) 2-Fluor-4-methoxybenzaldehyd **77** werden in 10 ml Eisessig gelöst und 1,66 ml (32,4 mmol) Brom in 2 ml Eisessig langsam zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird 6 h unter Rückfluss erhitzt, anschließend nach Abkühlung auf Eiswasser gegossen und mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit 2 N Natronlauge und Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels wird der

Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel unter Verwendung von Essigsäureethylester/n-Hexan 1:3 gereinigt.

Form: farblose Kristalle

Ausbeute: 2,54 g (10,9 mmol, 34 %)

R_f: 0,58 (Essigsäureethylester/n-Hexan = 1:3)

Schmelzpunkt: 153-156°C

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 4,02 (s, 3H, CH₃); 6,69 (d, 1H, Ar-H, J=11,8 Hz); 8,07 (d, 1H, Ar-H, J = 9,4 Hz); 10,20 (CHO) ppm.

¹⁹F-NMR (CDCl₃): δ = -119,67 ppm.

(5-Brom-2-fluor-4-methoxyphenyl)methanol 79

Nach *SV 1* werden 2,5 g (10,8 mmol) 5-Brom-2-fluor-4-methoxybenzaldehyd **78** in 30 ml wasserfreiem Methanol gelöst und portionsweise mit 0,6 g (16,25 mmol) Natriumborhydrid versetzt. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wird das Produkt in reiner Form erhalten.

Form: farblose Kristalle

Ausbeute: 2,54 g (10,8 mmol, 99 %)

R_f: 0,58 (Diethylether/Petrolether = 1:1)

Schmelzpunkt: 45,5 - 47°C

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 3,89 (s, 3H, CH₃); 4,66 (s, 2H, CH₂); 6,60 (d, 1H, Ar-H, J = 16,8 Hz); 7,56 (d, 1H, Ar-H, J=7,9 Hz) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 56,94 (OCH₃); 58,73(CH₂); 100,43 (Ar-C); 106,20 (Ar-C); 121,21 (Ar-C); 133,62 (Ar-C); 156,85 (Ar-C); 158,21 (Ar-C) ppm.

¹⁹F-NMR (CDCl₃): δ = -117,94 ppm.

1-Brom-5-brommethyl-4-fluor-2-methoxybenzol 80

1 g (4,25 mmol) (5-Brom-2-fluor-4-methoxyphenyl)methanol **79** wird nach *SV 9 – Methode D* in 20 ml absolutem Toluol mit 0,1 ml (1,23 mmol) Pyridin und 0,16 ml (1,7 mmol) Phosphortribromid bromiert. Nach Entfernung des Lösungsmittels wird das Rohprodukt erhalten, welches an Kieselgel mit Diethylether/n-Hexan 1:10 chromatographiert wird.

Form: farblose Kristalle

Ausbeute: 1,2 g (4,0 mmol, 95 %)

R_f: 0,61 (Diethylether/n-Hexan = 1:10)

Schmelzpunkt: 61-62°C

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 3,92 (s, 3H, CH₃); 4,84 (s, 2H, CH₂); 6,63 (d, 1H, Ar-H, J=10,7 Hz); 7,57 (d, 1H, Ar-H, J=8,0 Hz) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 25,54 (CH₂); 57,04 (OCH₃); 100,66 (Ar-C); 106,49 (Ar-C); 118,48 (Ar-C); 135,08 (Ar-C); 157,59 (Ar-C); 163,40 (Ar-C) ppm.

¹⁹F-NMR (CDCl₃): δ = -114,75 ppm.

(2S,5S)-5-(5-Brom-2-fluor-4-methoxybenzyl)-2-tert-butyl-3-methyl-4-oxoimidazolidin-1-carbonsäure-tert.-butylester 81

Zur Alkylierung nach *SV 10-Methode A* von 1 g (3,9 mmol) (S)-BOC-BMI **27** in 10 ml wasserfreiem THF wird der Reaktionslösung 2,6 ml (3,9 mmol) LDA und 1,16 g (3,9 mmol) 1-Brom-5-brommethyl-4-fluor-2-methoxybenzol **80** zugegeben und 3 Stunden bei RT gerührt. Das Produkt wird anschließend an Kieselgel unter Verwendung von Diethylether/n-Hexan 2:1 gereinigt.

Form: gelbliche Nadeln

Ausbeute: 0,38 g (0,8 mmol, 20 %)

R_f: 0,48 (Diethylether/n-Hexan = 2:1)

Schmelzpunkt: 76°C

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,99 (s, 9H, tBu); 1,48 (s, 9H, tBuO); 2,94 (s, 3H, NCH₃); 3,24 (m, 1H, CH₂); 3,60 (m, 1H, CH₂); 3,83 (s, 3H, OCH₃); 4,32 (s, 1H, CH); 4,83 (s, 1H, CH); 6,58 (d, 1H, Ar-H, J=7,8 Hz); 7,26 (d, 1H, Ar-H, J = 11,4 Hz) ppm.

¹³C-NMR(CDCl₃): δ = 27,00 (tBu); 28,53 (NCH₃); 28,55 (tBuO); 32,39 (CH₂); 41,46 (CtBu); 56,78 (CH₃); 59,52 (NC); 81,48 (O₂tBu); 81,71 (NCN); 100,25 (Ar-C); 100,83 (Ar-C); 105,71 (Ar-C); 116,77 (Ar-C); 117,11 (Ar-C); 134,96 (Ar-C); 155,85 (Ar-C); 171,88 (CO, COO) ppm.

¹⁹F-NMR (CDCl₃): δ = -112,85 ppm.

(2S,5S)-2-tert-Butyl-5-(2-fluor-5-formyl-4-methoxybenzyl)-3-methyl-4-oxoimidazolidin-1-carbonsäure-tert.-butylester 45a

0,053 g (7,70 mmol) Lithiumdraht werden mit 2 ml absolutem Diethylether übergossen, mit 0,36 g (0,77 mmol) (2S,5S)-5-(5-Brom-2-fluor-4-methoxybenzyl)-2-tert-butyl-3-methyl-4-oxoimidazolidin-1-carbonsäure-tert.-butylester **81** in 10 ml absolutem Diethylether unter Rühren

versetzt und unter Rückfluss erhitzt. Der Reaktionslösung werden nach 20 min 0,08 ml (1,08 mmol) DMF zugegeben und weitere 3h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlung wird das Lithium abfiltriert und das Filtrat mit Wasser versetzt. Die wässrige Phase wird mit Diethylether extrahiert, diese mit Wasser, gesättigter Natriumhydrogencarbonat- und Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wird das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel unter Verwendung von Diethylether/Petrolether 2:1 gereinigt.

Form: farbloser Schaum

Ausbeute: 65 mg (Gemisch aus mind. 3 Komponenten)

4.5.5 Darstellung von α,β -Dehydroaminosäurederivaten

(2S)(E)-2-*tert.*-Butyl-5-{2-fluor-4-methoxy-5-[(methylsulfonylmethoxy)-methyl]-benzyliden}-3-methyl-4-oxoimidazolidin-1-carbonsäure-*tert.*-butylester **82a**

Eine Lösung von 1,02 g (2,82 mmol) (2S,5R)-2-*tert.*-Butyl-5-(dimethoxyphosphoryl)-3-methyl-4-oxoimidazolidin-1-carbonsäure-*tert.*-butylester **29** in 10 ml absolutem THF wird nach *SV 10 - Methode B* mit 0,10 g (1,09 mmol) Lithiumbromid, 0,16 ml (1,09 mmol) DBU und 0,27 g (1,09 mmol) 2-Fluor-4-methoxy-5-[(methylsulfonylmethoxy)methyl]-benzaldehyd **58a** zur Reaktion gebracht. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie an Kieselgel unter Verwendung von Diethylether/Petrolether 2:1 gereinigt.

Form: gelblicher Schaum

Ausbeute: 0,76 g (1,58 mmol; 56 %)

R_f: 0,51 (Diethylether/Petrolether = 2:1)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,04 (s, 9H, tBu); 1,58 (s, 9H, tBu); 2,22 (s, 3H, CH₃); 3,08 (s, 3H, CH₃); 3,86 (s, 3H, CH₃); 4,65 (s, 2H, CH₂); 4,74 (s, 2H, CH₂); 5,07 (s, 1H, CH); 6,59 (d, 1H, Ar-H, J= 11,9 Hz); 7,08 (s, 1H, Vinyl-H); 7,86 (d, 1H, Ar-H, J= 8,9 Hz) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 14,20 (CH₃); 26,43 (tBu); 28,60 (tBu); 32,20 (CH₃); 40,09 (CtBu); 56,15 (CH₃); 64,67 (CH₂); 74,70 (CH₂); 80,61 (CtBu); 82,92 (CH); 99,00 (Ar-C); 113,69 (Vinyl-C); 113,76 (Ar-C); 120,97 (Vinyl-C); 130,14 (Ar-C); 133,69 (Ar-C); 159,13 (Ar-C); 164,15 (CO, COO) ppm.

¹⁹F-NMR (CDCl₃): δ = -111,33 ppm.

(2S)(E)-5-{4-Benzyloxy-2-fluor-5-[(methylsulfanylmethoxy)methyl]benzyliden}-2-tert.-butyl-3-methyl-4-oxoimidazolidin-1-carbonsäure-tert.-butylester **82b**

Eine Lösung von 0,68 g (1,87 mmol) (2S,5R)-2-tert.-Butyl-5-(dimethoxyphosphoryl)-3-methyl-4-oxoimidazolidin-1-carbonsäure-tert.-butylester **29** in 10 ml absolutem THF wird nach *SV 10 – Methode B* mit 1,87 ml (1M in THF) Lithiumbromid, 0,28 ml (1,87 mmol) DBU und 0,6 g (1,87 mmol) 4-Benzyloxy-2-fluor-5-[(methylsulfanylmethoxy)methyl]benzaldehyd **58b** zur Reaktion gebracht. Das Rohprodukt wird an Kieselgel mit Essigsäureethylester/Petrolether 1:2 chromatographiert.

Form: farbloser Schaum

Ausbeute: 0,69 g (1,23 mmol; 66 %)

R_f: 0,47 (Essigsäureethylester/Petrolether = 1:2)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,04 (s, 9H, tBu); 1,58 (s, 9H, tBuO); 2,12 (s, 3H, SCH₃); 3,09 (s, 3H, CH₃); 4,70 (s, 2H, CH₂S); 4,75 (s, 2H, CH₂); 5,07 (s, 1H, CH); 5,11 (s, 2H, CH₂); 6,65 (d, 1H, Ar-H, J= 12,0 Hz); 7,09 (s, 1H, Vinyl-H); 7,35-7,48 (m, 5H, Ar-H); 7,93 (d, 1H, Ar-H, J= 8,6 Hz) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 14,22 (CH₃); 26,42 (tBu); 28,60 (tBuO); 32,21 (CH₃); 40,09 (CtBu); 64,98 (CH₂); 70,79 (CH₂); 76,80 (CH₂); 80,61 (OCtBu); 82,94 (CH); 100,28 (Ar-C); 114,05 (vinyl-C); 114,47 (Ar-C); 121,50 (vinyl-C); 127,66 (2 Ar-C); 128,44 (Ar-C); 129,01 (2 Ar-C); 130,20 (Ar-C); 133,68 (Ar-C); 136,83 (Ar-C); 158,05 (Ar-C); 163,63 (Ar-C); 171,82 (CO, COO) ppm.

¹⁹F-NMR (CDCl₃): δ = -111,43 ppm.

(2S)(E)-2-tert.-Butyl-5-(2-fluor-5-hydroxymethyl-4-methoxybenzyliden)-3-methyl-4-oxoimidazolidin-1-carbonsäure-tert.-butylester **84a**

0,76 g (1,58 mmol) (2S)(E)-2-tert.-Butyl-5-{2-fluor-4-methoxy-5-[(methylsulfanylmethoxy)methyl]benzyliden)-3-methyl-4-oxoimidazolidin-1-carbonsäure-tert.-butylester **82a** werden nach *SV 13* mit 0,64 g (2,37 mmol) Quecksilber(II)chlorid entschützt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Essigsäureethylester/Petrolether (4/1) gereinigt.

Form: farbloser Schaum

Ausbeute: 0,50 g (1,19 mmol; 75 %)

R_f: 0,26 (Essigsäureethylester/Petrolether = 4:1)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,04 (s, 9H, tBu); 1,59 (s, 9H, tBuO); 3,08 (s, 3H, NCH₃); 3,88 (s, 3H, OCH₃); 4,69 (s, 2H, CH₂); 5,08 (s, 1H, CH); 6,60 (d, 1H, Ar-H, J = 11,9 Hz); 7,11 (s, 1H, Vinyl-H); 7,87 (d, 1H, Ar-H, J = 8,9 Hz) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 26,41 (tBu); 28,59 (tBuO); 32,23 (CH₃); 40,09 (CtBu); 56,09 (OCH₃); 61,80 (CH₂); 80,66 (OCtBu); 82,99 (CH); 98,96 (Ar-C); 113,67 (Vinyl-C); 113,72 (Ar-C); 124,45 (Vinyl-C); 130,01 (Ar-C); 132,23 (Ar-C); 158,8 (Ar-C); 164,27 (CO, COO) ppm.

¹⁹F-NMR (CDCl₃): δ = -111,82 ppm.

(2S)(E)-5-(4-Benzyloxy-2-fluor-5-hydroxymethylbenzyliden)-2-tert.-butyl-3-methyl-4-oxoimidazolidin-1-carbonsäure-tert.-butylester 84b

Die Entschützungsreaktion 0,69 g (1,23 mmol) (2S)(E)-5-{4-Benzyloxy-2-fluor-5-[(methylsulfanyl-methoxy)methyl]benzyliden}-2-tert.-butyl-3-methyl-4-oxoimidazolidin-1-carbonsäure-tert.-butylester **82b** nach *SV 13* wird unter Verwendung von 0,5 g (1,84 mmol) Quecksilber(II)chlorid durchgeführt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit Essigsäureethylester/Petrolether 2:1 gereinigt.

Form: farbloser Schaum

Ausbeute: 0,53 g (1,07 mmol; 87 %)

R_f: 0,63 (Essigsäureethylester/Petrolether = 2:1)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,04 (s, 9H, tBu); 1,59 (s, 9H, tBuO); 3,08 (s, 3H, NCH₃); 4,74 (s, 2H, CH₂); 5,08 (s, 1H, CH); 5,12 (s, 2H, CH₂); 6,66 (d, 1H, Ar-H, J = 11,9 Hz); 7,10 (s, 1H, Vinyl-H); 7,39-7,45 (m, 5H, Ar-H); 7,90 (d, 1H, Ar-H, J = 8,8 Hz) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 26,42 (tBu); 28,60 (tBuO); 32,22 (CH₃); 40,09 (CtBu); 61,79 (CH₂); 70,79 (CH₂); 80,65 (OCtBu); 82,99 (CH); 99,69 (Ar-C); 114,08 (vinyl-C); 114,48 (Ar-C); 124,88 (vinyl-C); 127,70 (2 Ar-C); 128,65 (Ar-C); 129,16 (2 Ar-C); 130,15 (Ar-C); 132,13 (Ar-C); 136,57 (Ar-C); 157,52 (Ar-C); 164,22 (Ar-C); 171,58 (CO, COO) ppm.

¹⁹F-NMR (CDCl₃): δ = -111,88 ppm.

(2S)(E)-2-tert.-Butyl-5-(2-fluor-5-formyl-4-methoxybenzyliden)-3-methyl-4-oxoimidazolidin-1-carbonsäure-tert.-butylester 85a

0,4 g (0,95 mmol) (2S)(E)-2-tert.-Butyl-5-(2-fluor-5-hydroxymethyl-4-methoxybenzyliden)-3-methyl-4-oxoimidazolidin-1-carbonsäure-tert.-butylester **84a** werden nach *SV 14* mit 0,16 ml (2,27 mmol) Dimethylsulfoxid und 0,09 ml Oxalylchlorid (1,05 mmol) oxidiert und mit 0,66 ml (4,75 mmol) Triethylamin versetzt. Das Rohprodukt an Kieselgel unter Verwendung von Essigsäureethylester/Petrolether 1:1 chromatographiert.

Form: gelblicher Schaum

Ausbeute: 0,17 g (0,41 mmol; 43 %)

R_f: 0,51 (Essigsäureethylester/Petrolether = 1:1)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,04 (s, 9H, tBu); 1,58 (s, 9H, tBuO); 3,07 (s, 3H, NCH₃); 3,94 (s, 3H, OCH₃); 5,33 (s, 1H, CH); 6,67 (d, 1H, Ar-H, J= 11,6 Hz); 7,00 (s, 1H, Vinyl-H); 8,19 (d, 1H, Ar-H, J= 8,8 Hz) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 26,41 (tBu); 28,58 (tBuO); 32,19 (CH₃); 40,11 (CtBu); 56,46 (OCH₃); 80,62 (OCtBu); 83,23 (CH); 99,87 (Ar-C); 112,00 (Vinyl-C); 115,62 (Ar-C); 121,30 (Vinyl-C); 131,50 (Ar-C); 133,41 (Ar-C); 152,75 (Ar-C); 163,81 (Ar-C); 167,87 (CO, COO); 188,80 (CHO) ppm.

¹⁹F-NMR (CDCl₃): δ = -99,82 ppm.

(2S)(E)-5-(4-Benzyloxy-2-fluor-5-formylbenzyliden)-2-tert.-butyl-3-methyl-4-oxoimidazolidin-1-carbonsäure-tert.-butylester 85b

0,50 g (1,01 mmol) (2S)(E)-5-(4-Benzyloxy-2-fluor-5-hydroxymethylbenzyliden)-2-tert.-butyl-3-methyl-4-oxoimidazolidin-1-carbonsäure-tert.-butylester **84b** werden nach *SV 14* mit 0,17 ml (2,42 mmol) Dimethylsulfoxid und 0,09 ml (1,11 mmol) Oxalylchlorid oxidiert und mit 0,70 ml (5,05 mmol) Triethylamin versetzt. Das Produkt wird an Kieselgel mit Essigsäureethylester/Petrolether 1:1 chromatographiert.

Form: gelblicher Schaum

Ausbeute: 0,31 g (0,61 mmol; 61 %)

R_f: 0,60 (Essigsäureethylester/Petrolether = 1:1)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,05 (s, 9H, tBu); 1,59 (s, 9H, tBuO); 3,08 (s, 3H, NCH₃); 5,08 (s, 1H, CH); 5,19 (s, 2H, CH₂); 6,67 (d, 1H, Ar-H, J= 11,6 Hz); 7,00 (s, 1H, Vinyl-H); 7,39-7,49 (m, 5H, Ar-H); 8,21 (d, 1H, Ar-H, J= 8,8 Hz) ppm.

^{13}C -NMR (CDCl_3): $\delta = 26,41$ (tBu); $28,59$ (tBuO); $32,18$ (CH_3); $40,12$ (CtBu); $71,29$ (CH_2); $88,61$ (OCtBu); $83,24$ (CH); $101,01$ (Ar-C); $115,38$ (vinyl-C); $115,47$ (Ar-C); $121,81$ (vinyl-C); $127,74$ (2 Ar-C); $128,86$ (Ar-C); $129,22$ (2 Ar-C); $131,58$ (Ar-C); $133,25$ (Ar-C); $135,92$ (Ar-C); $157,52$ (Ar-C); $162,12$ (Ar-C); $163,78$ (Ar-C); $170,58$ (CO, COO); $188,25$ (CHO) ppm.

^{19}F -NMR (CDCl_3): $\delta = -99,83$ ppm.

4.6 Radiosynthesen

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

Die Produktion von n.c.a. [^{18}F]Fluorid, welches für die Markierungen verwendet wurde, erfolgt routinemäßig am Babyzyklotron BC 1710 (JSW) des Institutes für Nuklearchemie der Forschungszentrum Jülich GmbH über die $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$ Kernreaktion an angereichertem H_2^{18}O in einem Titantarget. Das Target, die Durchführung der Bestrahlung und die Isolierung des [^{18}F]Fluorids sind in der Literatur detailliert beschrieben.^{10,13,26-28}

4.6.2 Nukleophile Substitutionsreaktionen mit trägerarmem [^{18}F]Fluorid

4.6.2.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur nukleophilen ^{18}F -Fluorierung

In einem konisch zulaufenden Reaktionsgefäß (Reactivial, 5 ml) mit Magnetrührstäbchen wurden zur Trocknung 37 - 74 MBq (1 - 2 mCi) einer wässrigen [^{18}F]Fluoridlösung, 10 mg Kryptofix[®] 2.2.2. und 13,3 μl (13,3 μmol) einer 1 M Kaliumcarbonatlösung bzw. alternativ 130 μl (19,9 μmol) Tetrabutylammoniumhydrogencarbonat in jeweils 0,9 ml abs. Acetonitril (für DNA-Synthese, Merck) gegeben. Der Reaktor wurde über Schraubkappe mit Silikonseptum verschlossen, durch das zwei Einmalkanülen für einen Vakuum- sowie Argonanschluss gestochen wurden. Die Lösung wurde anschließend unter vermindertem Druck bei einer Temperatur von 80°C zur Trockne eingedampft. Diese azeotrope Trocknung wurde zweimal mit je 0,8 ml Acetonitril wiederholt und abschließend das Reactivial für fünf Minuten evakuiert. Nach Begasung des Reaktors mit Argon wurde die gewünschte Temperatur ($110 - 160^\circ\text{C}$) eingestellt, das Edukt in 0,8 ml N,N-Dimethylformamid aufgenommen und mittels einer Tuberkulinspritze in das Reaktionsgefäß überführt. Zur Optimierung der jeweiligen ^{18}F -Markierung sind die Reaktionsparameter Temperatur, Eduktkonzentration sowie

Phasentransferkatalysatorsystem und -konzentration variiert worden. Zur Bestimmung der Zeitabhängigkeit der radiochemischen Ausbeute wurden der Reaktion nach bestimmten Zeitintervallen Proben entnommen, diese mit Acetonitril verdünnt und mittels HPLC und Dünnschichtchromatographie analysiert.

Nach dieser Vorschrift wurde die ^{18}F -für- ^{19}F Substitution an den Vorläufern (2S,5S)-2-tert.-Butyl-5-(2-fluor-5-formylbenzyl)-3-methyl-4-oxoimidazolidin-1-carbonsäure-tert.-butylester **3** und (2S,5S)-5-(4-Benzyloxy-2-fluor-5-formylbenzyl)-2-tert.-butyl-3-methyl-4-oxoimidazolidin-1-carbonsäure-tert.-butylester **44b** untersucht.

4.6.2.2 Synthese von 6- ^{18}F Fluor-L-DOPA

Das Reaktionsgemisch der ^{18}F -Markierung von 23 μmol (2S,5S)-5-(4-Benzyloxy-2-fluor-5-formylbenzyl)-2-tert.-butyl-3-methyl-4-oxoimidazolidin-1-carbonsäure-tert.-butylester **44b** in 0,8 ml N,N-Dimethylformamid bei 120 °C wurde nach 8 min Reaktionszeit zur Abtrennung des Lösungsmittels und des Phasentransferkatalysators in 9 ml Wasser aufgenommen und über eine LiChrolut® RP-18e-Kartusche (500 mg) geleitet. Nach dem Spülen der Kartusche mit 5 ml Wasser wurde diese mit einem kräftigen Argonstrom für 2 min getrocknet. Die fixierten organischen Bestandteile wurden mit 1,5 ml Acetonitril in einen Reaktor eluiert und azeotrop getrocknet. Nach Zugabe von 22 mg (92 μmol , 77 %ig) mCPBA in 1 ml Chloroform wurde 20 min bei 60°C gerührt und das Lösungsmittel anschließend entfernt. Der Rückstand wurde mit 1 ml 48 % HBr versetzt und 30 min auf 150°C erhitzt. Nach Abkühlung wurde die HBr-Phase in 1 ml Wasser aufgenommen und das Produkt mittels semipräparativer HPLC gereinigt.

4.6.3 Radioanalytische Verfahren

Zur schnellen Analyse, Isolierung und Bestimmung der radiochemischen Ausbeuten der ^{18}F -markierten Verbindungen wurden sowohl Radiodünnschichtchromatographie als auch die Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (High Performance Liquid Chromatography = HPLC) angewandt.

4.6.3.1 Radiodünnschichtchromatographie

Zur Bestimmung der radiochemischen Ausbeuten der primären ^{18}F -Markierungsprodukte wurde die Radiodünnschichtchromatographie eingesetzt. Das Auftreten flüchtiger, radioaktiver Nebenprodukte konnte durch die Überprüfung der Aktivitätsbilanz ausgeschlossen werden.

Zur dünn-schichtchromatographischen Analyse der ^{18}F -Markierungsprodukte wurden 1 - 2 μl der Reaktionslösung auf mit Kieselgel und Fluoreszenzindikator beschichtete Aluminiumkarten (Merck Si-60-F₂₅₄ auf Aluminiumfolie) entsprechender Größe aufgetragen und mit Diethylether/Petrolether-Gemischen entwickelt (vgl. Tab. 6) Das anorganische [^{18}F]Fluorid verbleibt unter diesen Trennbedingungen am Startfleck. Die Dünnschichtchromatogramme wurden anschließend mit einem computergestützten Autoradiographiesystem (Packard Instrument Company, Model InstantImagerTM) ausgewertet.

Tab. 6: R_f -Werte und Eluenten der untersuchten Verbindungen

Verbindung	Eluens (v/v)	R_f -Wert
(2S,5S)-2-tert.-Butyl-5-(2-fluor-5-formylbenzyl)-3-methyl-4-oxoimidazolin-1-carbonsäure-tert.-butylester 3	Diethylether/Petrolether 5:1	0,51
(2S,5S)-5-(4-Benzyloxy-2-fluor-5-formylbenzyl)-2-tert.-butyl-3-methyl-4-oxoimidazolidin-1-carbonsäure-tert.-butylester 44b	Diethylether/Petrolether 2:1	0,78

4.6.3.2 Hochleistungsflüssigkeitschromatographie

Die analytische Hochleistungsflüssigkeitschromatographie wurde zur Bestimmung der radiochemischen Ausbeuten der primären ^{18}F -Markierungsprodukte und 6- [^{18}F]Fluor-L-DOPA sowie dessen Enantiomerenüberschusses eingesetzt.

Die HPLC-Anlage bestand aus einer HPLC-Pumpe (Fa. Sykam, Typ S1000), einem Spektralphotometer (Fa. Knauer, Typ K-2501) mit variabler Wellenlänge sowie einem Na(Tl)-Bohrlochkristalldetektor mit Photomultiplier (EG&G Ortec, Model 276 Photomultiplier Base) und dazugehörigem Verstärker (EG&G Ortec ACE-MATETM, Model 925 Scint Amplifier and Bias Supply). Die Detektoren waren zur Messwerterfassung und -auswertung über einen Analog-Digital-Wandler an einen Messrechner mit der Software Nina (Fa. Nuklear Interface, Datentechnik für Strahlenmessgeräte GmbH) angeschlossen.

Die Probenaufgabe erfolgte über ein Injektionsventil mit einer 2 ml Probenschleife. Über ein zweites, hinter die analytische HPLC-Säule geschaltetes Injektionsventil derselben Größe,

wurden zur Bestimmung der radiochemischen Ausbeute die Vergleichsproben (Aliquots) injiziert. Die radiochemische Ausbeute ist bestimmt worden, in dem man die in der Produktfraktion befindliche Aktivität ins prozentuale Verhältnis zur volumen- und zerfallskorrigierten Gesamtaktivität in der Vergleichsprobe setzt.

Die analytischen HPLC-Trennungen erfolgten unter isokratischen Bedingungen an RP-Trennsäulen des Typs Kromasil 100-5 C18, 250 x 4,6 mm der CS Chromatographieservice GmbH oder Synergi 4 μ Hydro-RP 80A, 250 x 4,6 mm der Firma Phenomenex. Über die chirale Trennsäule Crownpak CR (+) 5 μ , 150 x 4 mm der Firma Daicel Chemical Industries Ltd. konnte eine Bestimmung der Enantiomerenverteilung durchgeführt werden.

Die Reinigung und Abtrennung von 6-[¹⁸F]Fluor-L-DOPA erfolgte unter Verwendung der semipräparativen Trennsäule Synergi 4 μ Hydro-RP 80A, 250 x 10 mm der Firma Phenomenex mit dem gleichen HPLC-System.

In Tab. 7 sind die chromatographischen Bedingungen und die k-Werte der mittels HPLC bei Raumtemperatur analysierten Verbindungen aufgelistet.

Tab. 7: HPLC-Daten der untersuchten Verbindungen

Verbindung	Eluens (v/v)	Wellenlänge	k
(2S,5S)-2-tert.-Butyl-5-(2-fluor-5-formylbenzyl)-3-methyl-4-oxoimidazolin-1-carbonsäure-tert.-butylester 3	Acetonitril/Wasser (70/30)	254 nm	2,52 ¹⁾
(2S,5S)-5-(4-Benzoyloxy-2-fluor-5-formylbenzyl)-2-tert.-butyl-3-methyl-4-oxoimidazolidin-1-carbonsäure-tert.-butylester 44b	Acetonitril/Wasser (80/20)	254 nm	3,15 ¹⁾
6-Fluor-D,L-DOPA	0,1% Essigsäure	283 nm	1,62 ²⁾
	0,1% Essigsäure	283 nm	1,75 ³⁾
6-Fluor-D-DOPA	0,02M HClO ₄	283 nm	1,04 ⁴⁾
6-Fluor-L-DOPA	0,02M HClO ₄	283 nm	1,65 ⁴⁾
6-Fluor-L-m-tyrosin	0,02M HClO ₄	281 nm	2,11 ⁴⁾

¹⁾Kromasil 100-5 C18, 250 x 4,6 mm, Flussrate 1,0 ml/min

²⁾Synergi 4 μ Hydro-RP 80A, 250 x 4,6 mm, Flussrate 1,0 ml/min

³⁾Synergi 4 μ Hydro-RP 80A, 250 x 10 mm, Flussrate 4,0 ml/min

⁴⁾Crownpak CR (+) 5 μ , 150 x 4 mm, Flussrate 1,0 ml/min,

Kapitel 5 Zusammenfassung und Ausblick

Fluor-18 markierte Aminosäuren besitzen aufgrund ihrer pharmakologischen und metabolischen Eigenschaften ein großes Anwendungspotential in der nuklearmedizinischen Diagnostik mittels Positronen-Emission-Tomographie (PET). Das L-DOPA Analogon 6-[¹⁸F]Fluor-L-3,4-dihydroxyphenylalanin (6-[¹⁸F]Fluor-L-DOPA), eines der wenigen etablierten PET-Radiopharmaka, wird zur in vivo Erfassung des anabolischen Dopamin-Metabolismus eingesetzt. Darauf basierend dient es als Diagnostikum der Parkinsonschen Krankheit sowie von zerebralen und endokrinen Tumoren. Der Routineeinsatz von 6-[¹⁸F]Fluor-L-DOPA ist allerdings eingeschränkt, da bisher keine effiziente, automatisierbare Synthesemethode zur Verfügung steht. Elektrophile Reaktionsansätze erlauben nur geträgerte Radiosynthesen von 6-[¹⁸F]Fluor-L-DOPA mit beschränkter Produktaktivität bei relativ hohem Kostenaufwand der Radionuklidherstellung. Gegenwärtige nukleophile Synthesewege setzen einen hohen zeitlichen Aufwand voraus, da fünf radioaktive Reaktionsschritte notwendig sind. In einem neueren direkten Markierungsverfahren mit Hilfe eines geschützten carbonylaktivierten Aminosäure-Schöllkopf-Derivates, welches wegen der vergleichsweise einfacheren Radiosynthese großes Potential zur Automatisierung hätte, konnten bisher lediglich Enantiomerenüberschüsse von 85 % erzielt werden.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde eine neue Methode zur Darstellung von 6-[¹⁸F]Fluor-L-DOPA entwickelt und evaluiert. Unter Berücksichtigung der Erfahrungen mit vorherigen Konzepten wurde für eine späte ¹⁸F-Fluorierung ein carbonylaktivierter Phenylrest zur Alkylierung von BOC-BMI an Stelle des Schöllkopf-Reagenzes eingesetzt. Das chirale Auxiliar bietet den Vorteil einer enantioselektiven Hydrolyse selbst unter stark sauren Bedingungen. Dieses Synthesekonzept sollte dann auch auf die Aminosäure 6-[¹⁸F]Fluor-L-3-hydroxyphenylalanin (6-[¹⁸F]Fluor-L-m-tyrosin) übertragbar sein, bzw. an dieser einfacher substituierten Aminosäure getestet werden. Insbesondere für Studien des intrazerebralen Dopamin-Metabolismus stellt es einen Alternativtracer zu 6-[¹⁸F]Fluor-L-DOPA dar, der nicht der O-Methylierung unterliegt, wodurch sich die Pharmakokinetik des Radiotracers im Gehirn stark vereinfacht.

Unter Verwendung eines neuen Markierungsvorläufers mit (S)-(-)-1-(tert.-Butoxycarbonyl)-2-tert.-butyl-3-methyl-4-oxoimidazolidin (BOC-BMI, Seebach-Reagenz) als chirales Auxiliar gelang in der Tat die Darstellung eines enantiomerenreinen Produktes über eine nukleophile

Synthese in nur drei radioaktiven Schritten, welche sich für automatisierte Routinesynthesen empfiehlt.

Um die grundsätzliche Eignung des Aminosäurereagenzes BOC-BMI für eine nukleophile Substitutionsreaktion mit [^{18}F]Fluorid zu untersuchen, wurde zunächst ein weniger komplexes Molekül zur Kopplung verwendet, das bei saurer Hydrolyse nach Variation der Aktivsynthesebedingungen die Aminosäuren 6-[^{18}F]Fluor-L-m-tyrosin und 2-[^{18}F]Fluor-L-phenylalanin liefern würde. In diesem Zusammenhang wurde ein Vorläufer für das oben genannte 6-[^{18}F]Fluor-L-m-tyrosin für weitere Studien synthetisiert.

Die Darstellung einer entsprechenden Ausgangsverbindung, dem (2S,5S)-2-tert.-Butyl-5-(2-fluor-5-formylbenzyl)-3-methyl-4-oxoimidazolidin-1-carbonsäure-tert.-butylester, für einen nukleophilen Isotopenaustausch mit [^{18}F]Fluorid wurde über drei grundsätzlich verschiedene Synthesewege untersucht. Dazu wurde versucht, diese Verbindung über eine Formylierung nach der Kopplung mit dem Seebach-Reagenz, über α,β -Dehydroaminosäurederivate sowie durch eine systematische Aufbaureaktion zu synthetisieren.

Zunächst wurde BOC-BMI nach Lithiierung mittels LDA mit 2-Fluorbenzylbromid gekoppelt. Eine Darstellung des carbonylaktivierten aromatischen Aminosäurederivates (2S,5S)-2-tert.-Butyl-5-(2-fluor-5-formylbenzyl)-3-methyl-4-oxoimidazolidin-1-carbonsäure-tert.-butylester im nächsten Schritt über eine Zinn(IV)-chlorid-katalysierte Formylierung mit Dichlormethylmethylether war jedoch nicht erfolgreich. Die Einführung der Carbonylgruppe wurde parallel durch einen Lithium-für-Brom Austausch am (2S,5S)-5-(5-Brom-2-fluorbenzyl)-2-tert.-butyl-3-methyl-4-oxoimidazolidin-1-carbonsäure-tert.-butylester untersucht, der ausgehend von 5-Brom-2-fluorbenzaldehyd nach Reduktion, Bromierung und Alkylierung des Seebach-Reagenzes zugänglich ist. Nur eine Verwendung von elementarem Lithium sowie eine Formylierung mit DMF ermöglichte die Darstellung des (2S,5S)-2-tert.-Butyl-5-(2-fluor-5-formylbenzyl)-3-methyl-4-oxoimidazolidin-1-carbonsäure-tert.-butylesters. Allerdings konnte aufgrund der Vielzahl an Nebenprodukten die gewünschte Verbindung nicht in ausreichender Reinheit für eine Markierungsreaktion isoliert werden.

Daher wurde alternativ versucht, eine Synthese der Zielverbindung über α,β -Dehydroaminosäurederivate zu entwickeln. Mittels radikalischer Bromierung von BOC-BMI und anschließender Umsetzung mit Trimethylphosphit wurde der BOC-BMI-Phosphonsäureester dargestellt, der in einer Wittig-Horner-Olefinierung unter Verwendung von Diazabicycloundecen (DBU) und Lithiumbromid mit 2-Fluor-5-(tetrahydropyran-2-yloxy-

methyl)benzaldehyd das α,β -Dehydroaminosäurederivat lieferte. Dessen erforderliche katalytische Hydrierung war jedoch nicht erfolgreich.

Mit der Entwicklung des dritten Syntheseweges, bei dem die Ausgangsverbindung schon die Carbonylgruppe enthielt, wurde unter Verwendung eines geeigneten Schutzgruppenkonzeptes die Zielverbindung in der erforderlichen Reinheit zugänglich. Durch Reduktion von 3-Brom-4-fluorbenzaldehyd und Einführung von MTM-, THP- und TBDPS-Schutzgruppen wurden drei verschieden geschützte Benzylalkohol-Derivate erhalten, die durch Formylierung mit sec.-BuLi und DMF, anschließender Reduktion der Carbonylfunktion und Bromierung der synthetisierten Benzylalkohole mit Tetrabrommethan und Triphenylphosphin unter milden Bedingungen geeignete Elektrophile für die Kopplung mit BOC-BMI lieferten. Eine Bilanzierung der Gesamtausbeute zeigte, dass diese unter Verwendung der THP-Schutzgruppe etwa um einen Faktor vier größer ist, als bei den Synthesen mit den TBDPS- und MTM-Gruppen. Nach Entschützung und Swern-Oxidation des Kopplungsproduktes wurde der (2S,5S)-2-tert.-Butyl-5-(2-fluor-5-formylbenzyl)-3-methyl-4-oxoimidazolidin-1-carbonsäure-tert.-butylester als Modellverbindung erhalten, die für erste Untersuchungen der nukleophilen Markierung von BOC-BMI-Derivaten mit [^{18}F]Fluorid eingesetzt wurde. Optimierungsstudien der ^{18}F -für- ^{19}F Substitution an diesem Vorläufer in DMF bei 130 °C ergaben unter Verwendung von Kryptofix[®] 2.2.2. und Kaliumcarbonat zur Anionenaktivierung innerhalb von 10 min radiochemische Ausbeuten von etwa 60 %.

Die vielversprechenden Erfahrungen der Darstellung und Radiofluorierung des (2S,5S)-2-tert.-Butyl-5-(2-fluor-5-formylbenzyl)-3-methyl-4-oxoimidazolidin-1-carbonsäure-tert.-butylesters wurden nun auf die Synthese des komplexeren Markierungsvorläufers für 6- ^{18}F Fluor-L-DOPA übertragen.

Ausgehend von 2-Fluor-4-methoxybenzaldehyd, der zunächst kernbromiert, reduziert und an der entstandenen benzyllischen Alkoholfunktion bromiert wurde, konnte nach Kopplung mit BOC-BMI der (2S,5S)-5-(5-Brom-2-fluor-4-methoxybenzyl)-2-tert.-butyl-3-methyl-4-oxoimidazolidin-1-carbonsäure-tert.-butylester isoliert werden. Die Einführung einer Carbonylgruppe über die Aryllithium-Verbindung, die mit elementarem Lithium dargestellt wurde, und eine anschließende Formylierung mit DMF ermöglichten die Darstellung des (2S,5S)-2-tert.-Butyl-5-(2-fluor-5-formyl-4-methoxybenzyl)-3-methyl-4-oxoimidazolidin-1-carbonsäure-tert.-butylesters. Allerdings konnte wiederum aufgrund vieler Nebenprodukte die gewünschte Verbindung für nachfolgende Markierungsreaktionen nicht in gewünschter Reinheit isoliert werden.

Das zuvor beschriebene Alternativkonzept über die Synthese des α,β -Dehydroaminosäure-Derivates wurde auch an diesen komplexeren Molekülen untersucht. Eine katalytische Hydrierung der α,β -Dehydroaminosäurederivate war hier jedoch ebenfalls nicht erfolgreich.

Aus diesem Grund musste die komplexere Aufbausynthese unter Verwendung des Benzylalkohol-Schutzgruppenkonzeptes auf die Synthese des Markierungsvorläufers von 6- ^{18}F Fluor-L-DOPA übertragen und adaptiert werden. 4-Fluorsalicylsäure, die zunächst in einem gepufferten methanolischem System kernbromiert wurde, ist anschließend verestert und die phenolische Hydroxyfunktion methyl- oder benzylgeschützt worden. Die beiden geschützten Salicylsäureester wurden mit Lithiumaluminiumhydrid reduziert und die erhaltenen Benzylalkohole mit THP und MTM geschützt. Die positiven Ergebnisse der TBDPS-Schutzgruppe bei der Vorläufersynthese von 6- ^{18}F Fluor-L-m-tyrosin konnten bei diesen Aufbaureaktionen nicht berücksichtigt werden, da diese für eine weitere Schutzgruppe in ortho-Position sterisch zu anspruchsvoll ist. Schon bei ihrer Einführung waren zu geringe Ausbeuten für eine weitere Aufbausynthese zu verzeichnen. Damit ergaben sich vier verschiedene Zwischenprodukte zur Darstellung von zwei möglichen Markierungsvorläufern von 6- ^{18}F Fluor-L-DOPA, die auf gleiche Art und Weise wie die oben beschriebene Synthese des Vorläufers von 6- ^{18}F Fluor-m-tyrosin durchgeführt wurden. Dabei konnten deutliche Unterschiede im Einfluss der verschiedenen Schutzgruppen festgestellt werden.

Die sehr stabile Methoxygruppe war wegen ihrer ortho-dirigierenden Eigenschaften bei der Formylierungsreaktion nur bedingt geeignet. Umlagerungsreaktionen der Benzylgruppe innerhalb des Moleküls unter reduktiven Bedingungen minderten die Ausbeuten der MTM-geschützten Verbindung beträchtlich. Die MTM-Schutzgruppe erwies sich auch wegen ihrer Säurelabilität bei der Bromierungsreaktion selbst unter milden Bedingungen mit Tetrabrommethan und Triphenylphosphin nur als bedingt geeignet. Nur 2-(2-Benzyloxy-5-brommethyl-4-fluor-benzyloxy)tetrahydropyran stellte sich letztendlich als geeignetes Elektrophil für die Kopplung mit BOC-BMI heraus und ermöglichte es, den (2S,5S)-5-{4-Benzyloxy-2-fluor-5-[(tetrahydropyran-2-yloxy)methyl]benzyl}-2-tert.-butyl-3-methyl-4-oxoimidazolidin-1-carbonsäure-tert.-butylester darzustellen. Nach seiner Entschützung mit PPTS und durch Swern-Oxidation wurde der Markierungsvorläufer (2S,5S)-5-(4-Benzyloxy-2-fluor-5-formylbenzyl)-2-tert.-butyl-3-methyl-4-oxoimidazolidin-1-carbonsäure-tert.-butylester in reiner Form erhalten. Daraus ist ersichtlich, dass die gesamte Synthese nur bei einer Kombination von Benzyl- und THP-Schutzgruppen durchführbar ist.

Erste Untersuchungen der ^{18}F -für- ^{19}F Substitution am (2S,5S)-5-(4-Benzyloxy-2-fluor-5-formylbenzyl)-2-tert.-butyl-3-methyl-4-oxoimidazolidin-1-carbonsäure-tert.-butylester in DMF bei 120 °C unter Einsatz von Kryptofix[®]2.2.2. und Kaliumcarbonat zeigten eine deutliche Zersetzung der radiofluorierten Verbindung unter Bildung eines radioaktiven Zersetzungsproduktes. Durch Wahl weniger basischer Markierungsbedingungen unter Einsatz von Tetrabutylammoniumhydrogencarbonat als Anionenaktivatorsystem konnte innerhalb von 8 Minuten eine zufriedenstellende radiochemische Ausbeute von etwa 50 % erzielt und zusätzlich die Zersetzung vermindert, allerdings nicht vollständig unterdrückt werden. Die Entfernung eines Nebenproduktes, das bei der Radiofluorierung entsteht, ist dabei von großer Bedeutung, da es bei der HPLC-Trennung die gleiche Retentionszeit wie D-DOPA besitzt.

Unter optimierten Bedingungen gelang es, aus dem markierten Zwischenprodukt c.a. 6- ^{18}F Fluor-L-DOPA mit einer zerfallskorrigierten Gesamtausbeute von 22 % innerhalb einer Gesamtsynthesedauer von 105 min darzustellen und abzutrennen. In der dreistufigen Radiosynthese, bestehend aus Markierung, Baeyer-Villiger-Oxidation mit mCPBA und Hydrolyse mit HBr, konnte somit c.a. 6- ^{18}F Fluor-L-DOPA mit einem Anteil an gewünschtem L-Isomeren von > 99 % isoliert werden. Damit wird eine Routinesynthese in automatisierten Syntheseapparaturen praktikabel und auf Basis bestehender Technologien durchführbar.

Zusammenfassend lassen sich auf der Grundlage der Erkenntnisse und Ergebnisse weitere Optimierungsschritte ableiten, die lohnend erscheinen.

Das unter geträgerten Bedingungen über die ^{18}F -für- ^{19}F Substitution evaluierte Synthesekonzept eröffnet durch die Einführung einer anderen nukleophilen Abgangsgruppe, beispielsweise der Trimethylammonium-Gruppe, die Möglichkeit einer trägerarmen (n.c.a.) Radiosynthese von 6- ^{18}F Fluor-L-DOPA. Darüber hinaus ist das Konzept auch auf die Darstellung weiterer ^{18}F Fluoramino-säuren übertragbar. So wird eine nukleophile Darstellung von 6- ^{18}F Fluor-L-m-tyrosin aus der beschriebenen Modellverbindung (2S,5S)-2-tert.-Butyl-5-(2-fluor-5-formylbenzyl)-3-methyl-4-oxoimidazolidin-1-carbonsäure-tert.-butylester bei Verwendung eines geeigneten Oxidationsmittels möglich. Weiterhin macht eine reduktive Decarbonylierung nach der Markierung der Benzaldehyd-BMI-Derivate und deren anschließende saure Hydrolyse die Darstellung von 2- ^{18}F Fluor-L-phenylalanin und 2- ^{18}F Fluor-L-tyrosin aus den entsprechenden Vorläufern für 6- ^{18}F Fluor-L-m-tyrosin bzw. 6- ^{18}F Fluor-L-DOPA zugänglich. Die beschriebenen Synthesewege erscheinen darüber hinaus sehr vielversprechend zur Darstellung von Markierungsvorläufern, die nach Decarbonylierung bzw. Oxidation und

anschließender Spaltung α -methylierte Aminosäuren liefern, welche ebenfalls für die Entwicklung von Radiodiagnostika von Hirntumoren von großem Interesse sind.

Kapitel 6 Literaturverzeichnis

- ¹ G. Hevesy, F. Paneth: Die Löslichkeit des Bleisulfids und Bleichromats. *Z. Anorg. Chem.* **82**, 223 (1913)
- ² G. Hevesy: The absorption and translocation of lead by plants. *Biochem. J.* **17**, 439 (1923)
- ³ H. Herzog: Dosimetry related to SPECT and PET applications. *Radiochim. Acta* **89**, 215 (2001)
- ⁴ T.J. McCarthy, S.W. Schwarz, M.J. Welch: Nuclear chemistry and positron emission tomography: an overview. *J. Chem. Educ.* **71**, 830 (1994)
- ⁵ G. Westera, P.A. Schubiger: Functional Imaging of Physiological Processes by Positron Emission Tomography. *News Physiol. Sci.* **18**, 175 (2003)
- ⁶ G. Stöcklin, *Spezielle Syntheseverfahren mit kurzlebigen Radionukliden und Qualitätskontrolle*. In: L. Diethelm et al. (Hrsg.), *Handbuch der medizinischen Radiologie*, XV/1B, 31, (1988)
- ⁷ H.H. Coenen: Radiopharmazeutische Chemie: Grundlagen zur in vivo Untersuchung molekularer Vorgänge mit PET. *Der Nuklearmediziner* **17**, 203 (1994)
- ⁸ B. Langström, G. Antoni, P. Gullberg, C. Halldin, P. Malmberg, K. Nagren, A. Rimland, H. Svärd: Synthesis of L- and D-[Methyl-¹¹C]Methionine. *J. Nucl. Med.* **28**, 1037 (1987)
- ⁹ E. Ehrin, L. Gawell, T. Högberg, T. de Paulis, P. Ström: Synthesis of [Methoxy-³H]- and [Methoxy-¹¹C]-Labelled Raclopride. Specific Dopamine-D₂ Receptor Ligands. *J. Label. Compds. Radiopharm.* **24**, 931 (1986)
- ¹⁰ K. Suzuki, O. Inoue, K. Tamate, F. Mikado: Production of 3-N-[¹¹C]Methylpiperone with High Specific Activity and High Radiochemical Purity for PET Studies: Suppression of its Radiolysis. *Appl. Radiat. Isot.* **41**, 593 (1990)
- ¹¹ C. Halldin, S. Stone-Elander, J.O. Thorell, A. Persson, G. Sedvall: ¹¹C-Labeling of Ro15-1788 in two different positions, and also its main metabolite Ro15-3890, for PET-studies of benzodiazepine receptors. *Appl. Radiat. Isot.* **39**, 993 (1988)
- ¹² G. Stöcklin, S.M. Qaim, F. Rösch: The Impact of Radioactivity on Medicine. *Radiochim. Acta* **70/71**, 249 (1995)

- ¹³ G. Stöcklin, V.W. Pike (eds.): Radiopharmaceuticals for Positron Emission Tomography. Methodological Aspects. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, Boston, London (1993)
- ¹⁴ S.M. Qaim, H.H. Coenen: Produktion pharmazeutisch relevanter Radionuklide. *Pharm. Unserer Zeit* **6**, 460 (2005)
- ¹⁵ M. Pagani, S. Stone-Elander, S.A. Larsson: Alternative positron emission tomography with non-conventional positron emitters: effects of their physical properties on image quality and potential clinical applications. *Eur. J. Nucl. Med.* **24**, 1301 (1997)
- ¹⁶ H. Herzog, F. Rösch, G. Stöcklin, C. Lueders, S.M. Qaim, L.El Feinendegen: Measurement of Pharmacokinetics of Yttrium-86 Radiopharmaceuticals with PET and Radiation Dose Calculation of Analogous Yttrium-90 Radiotherapeutics. *J. Med. Chem.* **34**, 2222 (1993)
- ¹⁷ A. Plenevaux, M. Guillaume, C. Brihaye, C. Lemaire, R. Cantineau: Chemical processing for production of no-carrier-added selenium-73 from germanium and arsenic targets and synthesis of L-2-amino-4-([⁷³Se]methylseleno)butyric acid (L-[⁷³Se]selenomethionine). *Appl. Radiat. Isot.* **41**, 829 (1990)
- ¹⁸ J. Ermert, K. Hamacher, H.H. Coenen: New strategy for no-carrier-added [⁷³Se]selenomethionine as precursor of homocysteine [⁷³Se]selenolactone. *J. Label. Compds. Radiopharm.* **42**, Suppl. 1, 804 (1999)
- ¹⁹ D. O'Hagan, H.S. Rzepa: Some influences of fluorine in bioorganic chemistry. *Chem. Commun.* 645 (1997)
- ²⁰ M. Reivich, D. Kuhl, A. Wolf, J. Greenberg, M. Phepls, T. Ido, V. Casella, J. Fowler, E. Hoffman, A. Alavi, P. Som, L. Sokoloff: The [¹⁸F]Fluorodeoxyglucose Method for the Measurement of Local Cerebral Glucose Utilization in Man. *Circ. Res.* **44**, 127 (1979)
- ²¹ S.M. Qaim: Nuklear data relevant to the production and application of diagnostic radionuclides. *Radiochim. Acta* **89**, 223 (2001)
- ²² F.F. Knapp, S. Mirzadeh: The continuing important role of radionuclide generator systems for nuclear medicine. *Eur. J. Nucl. Med.* **21**, 1151 (1994)
- ²³ M.E. Phelps: Positron emission tomography provides molecular imaging of biological processes. *PNAS* **97**, 9226 (2000)

-
- ²⁴ H.J. Wester: ^{18}F : *Labelling Chemistry and Labeled Compounds*. In: *Handbook of Nuclear Chemistry*. A. Vértes, S. Nagy, Z. Klenscár, F. Rösch (edt.) Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, Boston, London, 167 (2004)
- ²⁵ T. Nozaki, M. Iwamoto, T. Ido: Yield of ^{18}F for various reactions from oxygen and neon. *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* **25**, 393 (1974)
- ²⁶ T.J. Ruth, A.P. Wolf: Absolute cross section for the production of ^{18}F via the $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$ reaction. *Radiochim. Acta* **26**, 21 (1979)
- ²⁷ K. Hamacher, G. Blessing: Efficient electrochemical recovery of [^{18}F]fluoride from water. *J. Label. Compds. Radiopharm.* **37**, 739 (1995)
- ²⁸ K. Hamacher, T. Hirschfelder, H.H. Coenen: Electrochemical cell for separation of [^{18}F]fluoride from irradiated ^{18}O -water and subsequent no carrier added nucleophilic fluorination. *Appl. Radiat. Isot.* **56**, 519 (2002)
- ²⁹ E. Hess, G. Blessing, H.H. Coenen, S.M. Qaim: Improved target system for production of high purity [^{18}F]fluorine via $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$ reaction. *Appl. Radiat. Isot.* **52**, 1431 (2000)
- ³⁰ V. Casella, T. Ido, A.P. Wolf, J.S. Fowler, R.R. McGregor, T.J. Ruth: Anhydrous ^{18}F labeled elemental fluorine for pharmaceutical preparation. *J. Nucl. Chem.* **21**, 750 (1980)
- ³¹ J. Bergman, O. Solin: Fluorine-18-Labeled Fluorine Gas for Synthesis of Tracer Molecules. *Nucl. Med. Biol.* **24**, 677 (1997)
- ³² K. H. Lieser: Einführung in die Kernchemie, Verlag Chemie Weinheim, New York, Basel, Cambridge (1991)
- ³³ H.J. Ache: Chemie des Positrons und Positroniums. *Angew. Chemie* **84**, 234 (1972)
- ³⁴ C.L. Melcher: Scintillation Crystals for PET. *J. Nucl. Med.* **41**, 1051 (2000)
- ³⁵ M.M. Ter-Pogossian, M.E. Raichle, B.E. Sobel: Tomographie mit radioaktiv markierten Substanzen. *Spektrum der Wissenschaften* **12**, 121 (1980)
- ³⁶ S. Weber, H. Herzog, M. Cremer, R. Engels, K. Hamacher, F. Kehren, H. Muehlensiepen, L. Ploux, R. Reinartz, P. Reinhart, F. Rongen, F. Sonnenberg, H.H. Coenen, H. Halling: Evaluation of the TierPET system. *IEEE Trans. Nucl. Sci.* **46**, 1177 (1999)
- ³⁷ H.-J. Wester: Zur praktisch trägerfreien ^{18}F -Fluorierung von Proteinen, Peptiden und Tyrosin. Dissertation, Universität zu Köln, Jül-3206 (1996)

- ³⁸ H. Schicha, O. Schober: *Nuklearmedizin. Basiswissen und klinische Anwendung*. Schattauer GmbH Stuttgart (2007)
- ³⁹ S.L. Kukreja, R.N. Gunn: Bootstrapped DEPICT for error estimation in PET functional imaging. *NeuroImage* **21**, 1096 (2004)
- ⁴⁰ M.-C. Lasne, C.Perrio, J. Rouden, L. Barré, D. Roeda, F. Dolle, C. Crouzel: Chemistry of β^+ -Emitting Compounds Based on Fluorine-18 in: *Topics in Current Chemistry*, Vol.222, Springer-Verlag Berlin, Heidelberg (2002)
- ⁴¹ H.H. Coenen, S.M. Moerlein: Regiospecific Aromatic Fluordemetallation of Group IVb Metalloarenes Using Elemental Fluorine or Acetyl Hypofluorite. *J. Fluorine Chem.* **36**, 63 (1987)
- ⁴² G.W.M. Visser, B.W. van Halteren, J.D.M. Herscheid, G.A. Brinkmann, A. Hoekstra: Reaction of acetyl hypofluorite with aromaticmercurycompounds: a new selective fluorination method. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 655 (1984)
- ⁴³ G.W.M. Visser, C.N.M. Bakker, B.W. van Halteren, J.D.M. Herscheid, G.A. Brinkmann, A. Hoekstra: Fluorination and fluordemercuration of aromatic compounds with acetylhypofluorite. *J. Org. Chem.* **51**, 1886 (1986)
- ⁴⁴ D.P. Cox, J. Terpinski, W. Lawrynowicz: „Anhydrous“ Tetrabutylammonium Fluoride: A Mild but High Efficient Source of Nucleophilic Fluoride Ion. *J. Org. Chem.* **49**, 3216 (1984)
- ⁴⁵ J.P. De Klijjn, J.W. Seetz, J.F. Zawieroko, B. van Zanten: Labelling with Reactor Produced ^{18}F -III. Polymer supported ^{18}F as a Fluorinating Agent. *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* **28**, 591 (1977)
- ⁴⁶ D. Block, B. Klatte, A. Knöchel, R. Beckmann, U. Holm: N.c.a. ^{18}F -labelling of aliphatic compounds in high yields via aminopolyether-supported nucleophilic substitution. *J. Label. Compds. Radiopharm.* **23**, 467 (1986)
- ⁴⁷ H.H. Coenen: In: *Synthesis and application of isotopically labelled compounds. No-carrier-added ^{18}F -chemistry of radiopharmaceuticals*. T.A. Batille, J.R. Jones (eds.). Elsevier Publishers, Amsterdam, 443 (1989)
- ⁴⁸ K. Hamacher, H.H. Coenen, G. Stöcklin: Efficient stereospecific synthesis of no-carrier-added 2- ^{18}F Fluor-2-deoxy-D-glucose using aminopolyether supported nucleophilic substitution. *J. Nucl. Med.* **27**, 235 (1986)

- ⁴⁹ K. Hamacher, H.H. Coenen, G. Stöcklin: N.c.a. radiofluorination of spiperone and N-methylspiperone via aminopolyether supported direct nucleophilic substitution. *J. Label. Compds. Radiopharm.* **23**, 1047 (1986)
- ⁵⁰ J.R. Beck: Nucleophilic Displacement of Aromatic Nitro Groups. *J. Org. Chem.* **34**, 2057 (1978)
- ⁵¹ M.S. Haka, M.R. Kilbourn, G.L. Watkins, S.A. Toorongian: Aryltrimethylammonium trifluoromethanesulfonates as precursors to aryl [¹⁸F]fluorides: improved synthesis of [¹⁸F]GBR-13119. *J. Label. Compds. Radiopharm.* **27**, 823 (1989)
- ⁵² W.R. Banks, M.R. Satter, D.H. Hwang: A New Method for the NCA Production of [¹⁸F]Fluoromethane. *Appl. Radiat. Isot.* **45**, 69 (1994)
- ⁵³ A. Shah, V.W. Pike, D.A. Widdowson: The Synthesis of [¹⁸F]fluorarenes from the reaction of cyclotron-produced [¹⁸F]fluoride ion with diaryliodonium salts. *J. Chem. Soc., Trans. I*, 2043 (1998)
- ⁵⁴ H.J. Wadsworth, D.A. Widdowson, W. Wilson, M.A. Carroll: Radical trap in fluoridation of iodonium salts, US-Patent 0292060 A1 (2006)
- ⁵⁵ P.K. Chakraborty, M.R. Kilbourn: [¹⁸F]Fluorination/Decarboxylation: New route to Aryl [¹⁸F]Fluorides. *Appl. Radiat. Isot.* **42**, 1209 (1991)
- ⁵⁶ A. Plenevaux, C. Lemaire, A.J. Palmer, P. Damhaut, D. Comar: Synthesis of Non-activated ¹⁸F-Fluorinated Aromatic Compounds through Nucleophilic Substitution and Decarboxylation Reactions. *Appl. Radiat. Isot.* **43**, 1035 (1992)
- ⁵⁷ F. Soborio, M. Amokhtari, F. Gourand, M. Dhilly, F. Dauphin, L. Barré: Radiosynthesis of [¹⁸F]Lu29-024: A Potential PET Ligand for Brain Imaging of Serotonergic 5-HT₂ Receptor. *Bioorg. Med. Chem.* **8**, 2511 (2000)
- ⁵⁸ T.Tierling: Zur Synthese von 6-[¹⁸F]Fluor-L-DOPA durch nukleophile ¹⁸F-Fluorierung Carbonyl-aktivierter aromatischer Aminosäurederivate, Dissertation, Universität zu Köln, Jül-3952 (2002)
- ⁵⁹ G.Balz, G. Schiemann: Über aromatische Fluorverbindungen, I: Ein neues Verfahren zu ihrer Darstellung. *Chem. Ber.* **60**, 1186 (1927)

- ⁶⁰ M.R. Kilbourn, J.J. Welch, C.S. Dence, T.J. Tewson, H. Saji, M. Maeda: Carrier-Added and No-Carrier-Added Syntheses of [¹⁸F]Spiroperidol und [¹⁸F]Haloperidol. *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* **35**, 591 (1984)
- ⁶¹ D. Block, H.H. Coenen, G. Stöcklin: N.c.a. ¹⁸F-Fluoroalkylation of H-acidic compounds. *J. Label. Compds. Radiopharm.* **25**, 201 (1988)
- ⁶² S. Guhlke, H.H. Coenen, G. Stöcklin: Fluoroacylation Agents Based on Small n.c.a. [¹⁸F]Fluorocarboxylic Acids. *Appl. Radiat. Isot.* **45**, 715 (1994)
- ⁶³ D. Block, H.H. Coenen, G. Stöcklin: N.c.a. ¹⁸F-Fluoroacylation via fluorocarboxylic acid esters. *J. Label. Compds. Radiopharm.* **25**, 185 (1988)
- ⁶⁴ Y. Shai, K.L. Kirk, M.A. Channing, B.B. Dunn, M.A. Lesniak, R.C. Eastmann, R.D. Finn, J. Roth, K.A. Jacobson: ¹⁸F-Labeled Insulin: A Prosthetic Group Methodology for Incorporation of a Positron Emitter into Peptides and Proteins. *Biochem.* **28**, 4801 (1989)
- ⁶⁵ H.J. Wester, M. Herz, W. Weber, P. Heiss, R. Senekowitsch-Schmidtke, M. Schwaiger, G. Stöcklin: Synthesis and Radiopharmacology of O-(2-[¹⁸F]Fluoroethyl)-L-tyrosine for Tumor Imaging. *J. Nucl. Med.* **40**, 205 (1999)
- ⁶⁶ R. Iwata, S. Furumoto, C. Pascali, A. Boggi, K. Ishiwata: Radiosynthesis of O-[¹¹C]Methyl)-L-tyrosine und O-[¹⁸F]fluoromethyl)-L-tyrosine as potential PET tracers for imaging amino acid transport. *J. Label. Compds. Radiopharm.* **46**, 555 (2003)
- ⁶⁷ R. Gail, H.H. Coenen: A One Step Preparation of the n.c.a. Fluorine-18 Labelled Synthons; 4-Fluorobromobenzene and 4-Fluoroiodobenzene. *Appl. Radiat. Isot.* **45**, 105 (1993)
- ⁶⁸ J. Ermert, R. Gail, H.H. Coenen: Halogen Activation of the Aromatic Ring. A new Approach for the Synthesis of 2- and 3-[¹⁸F]Fluoroalkylarenes? *J. Label. Compds. Radiopharm.* **37**, 581 (1995)
- ⁶⁹ R. Gail, H.H. Coenen, G. Stöcklin: ¹⁸F-Fluoroarylation by 4-[¹⁸F]fluorophenyllithium via 4-[¹⁸F]fluorohalobenzenes. *J. Label. Compds. Radiopharm.* **35**, 197 (1994)
- ⁷⁰ D.S. Wilbur: Radiohalogenation of Proteins. An Overview of Radionuclides, Labeling Methods and Reagents for Conjugate Labeling. *Bioconj. Chem.* **3**, 433 (1992)
- ⁷¹ G.J. Kienzle: Elektrochemische ¹⁸F-Fluorierung als neuer Ansatz zur Synthese aromatischer PET-Radiopharmaka. Dissertation Universität Tübingen (2002)

- ⁷² G.J. Kienzle, G. Reischl, H.-J. Machulla: Electrochemical radiofluorination. 3. Direct labeling of phenylalanine derivatives with [¹⁸F]fluoride after anodic oxidation. *J. Label. Compds. Radiopharm.* **48**, 259 (2005)
- ⁷³ W. Bodsch, H.H. Coenen, G. Stöcklin, K. Takahashi, K.-A. Hossmann: Biochemical and Autoradiography Study of Cerebral Protein Synthesis with [¹⁸F]- and [¹⁴C]Fluorophenylalanine. *J. Neurochem.* **50**, 979 (1988)
- ⁷⁴ C.R. Creveling, K.L. Kirk: The effect of Ring-fluorination on the rate of O-methylation of dihydroxyphenylalanine (DOPA) by catechol-o-methyltransferase: significance in the development of ¹⁸F-PETT scanning agents. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **130**, 1123 (1985)
- ⁷⁵ H.H. Coenen: *Biochemistry and evaluation of fluoramino acids*. In: *PET Studies on Amino Acid Metabolism and Protein Synthesis*. B.M. Mazoyer, W.D. Heiss, D. Comar (eds.). Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, Boston, London, 109 (1993)
- ⁷⁶ W. Vaalburg, H.H. Coenen, C. Crouzel, P.E. Elsinga, B. Långström, C. Lemaire, G.J. Meyer: Amino Acids for the Measurement of Protein Synthesis In Vivo by PET. *Int. J. Radiat. Appl. Instrum. Part B Nucl. Med. Biol.* **19**, 227 (1992)
- ⁷⁷ J.R. Mercer: Molecular imaging agents for clinical positron emission tomography in oncology other than fluorodeoxyglucose (FDG): application, limitations and potential. *J. Pharm. Pharmaceut. Sci.* **10**, 180 (2007)
- ⁷⁸ C. Pötzi, A. Becherer, C. Marosi, G. Karanikas, M. Szabo, R. Dudczak, K. Kletter, S. Asenbaum: [¹¹C]Methionine and [¹⁸F]Fluorodeoxyglucose PET in the follow-up of glioblastoma multiforme. *J. Neurooncol.* **84**, 305 (2007)
- ⁷⁹ A. Dankerl, P. Liebisch, G. Glatting, C. Friesen, N.M. Blumstein, D. Kocot, C. Wendl, D. Bunjes, S.N. Reske: Multiple Myeloma: Molecular Imaging with ¹¹C-Methionine PET/CT-Initial Experience. *Radiology* **242**, 498 (2007)
- ⁸⁰ K. Herholz, T. Hölzer, B. Bauer, R. Schröder, J. Voges, R.I. Ernestus, G. Mendoza, G. Weber-Luxemburger, J. Löttgen, A. Thiel, K. Wienhard, W.D. Heiss: ¹¹C-Methionine PET for Differential Diagnosis of Low-Grade-Gliomas. *Neurology* **50**, 1316 (1998)
- ⁸¹ O. Schober, C. Duden, G.J. Meyer, J.A. Muller, H. Hundeshagen: Non selective transport of [¹¹C-methyl]-L- and D-methionine into a malignant glioma. *Eur. J. Nucl. Med.* **13**, 103 (1987)

- ⁸² M. Bergström, H. Lundqvist, K. Ericson, A. Lilja, P. Johnström, B. Langström, H. von Holst, L. Eriksson, G. Blomqvist: Comparison of the accumulation kinetics of L-(methyl-¹¹C)-methionine and D-(methyl-¹¹C)-methionine in brain tumors studied with positron emission tomography. *Acta Radiol.* **28**, 225 (1987)
- ⁸³ K. Ishiwata, K. Kubota, M. Murakami, R. Kubota, T. Sasaki, S. Ishii, M. Senda: Re-evaluation of Amino Acid PET Studies: Can the Protein Synthesis Rate in Brain and Tumor Tissue Be Measured In Vivo? *J. Nucl. Med.* **34**, 1936 (1993)
- ⁸⁴ A.T.M. Willemsen, A. van Waarde, A.M.J. Paans, J. Pruim, G. Luurtsema, K.G. Go, W. Vaalburg: In vivo Protein Synthesis Rate Determination in Primary or Recurrent Brain Tumors using L-1-¹¹C-Tyrosin and PET. *J. Nucl. Med.* **36**, 411 (1995)
- ⁸⁵ K. Wienhard, K. Herholz, H.H. Coenen, J. Rudolf, P. Kling, G. Stöcklin, W.-D. Heiss: Increased Amino Acid Transport into Brain Tumors Measured by PET of L-(2-¹⁸F)Fluorotyrosine, *J. Nucl. Med.* **32**, 1338 (1991)
- ⁸⁶ K.-J. Langen, H.H. Coenen, N. Roosen, P. Kling, O. Muzik, H. Herzog, T. Kuwert, G. Stöcklin, L.E. Feinendegen: SPECT Studies of Brain Tumors with L-3-[¹²³I]Iodo- α -Methyl Tyrosine: Comparison with PET, ¹²⁴IMT and First Clinical Results. *J. Nucl. Med.* **31**, 281 (1990)
- ⁸⁷ T. Ogawa, Sh. Miura, M. Murakami, H. Iida, J. Hatazawa, A. Inugami, I. Kanno, N. Yasui, T. Sasajima, K. Uemura: Quantitative evaluation of neutral amino acid transport in cerebral gliomas using positron emission tomography and fluorine-18 fluorophenylalanine. *Eur. J. Nucl. Med.* **23**, 889 (1996)
- ⁸⁸ P. Laverman, O.C. Boerman, F.H.M. Costens, W.J.G. Oyen: Fluorinated amino acids for tumour imaging with positron emission tomography. *Eur. J. Nucl. Med.* **29**, 681 (2002)
- ⁸⁹ H.H. Coenen, P. Kling, G. Stöcklin: Cerebral Metabolism of L-[2-¹⁸F]Fluorotyrosine, a New PET Tracer of Protein Synthesis. *J. Nucl. Med.* **30**, 1367 (1989)
- ⁹⁰ W.A. Weber, H.-J. Wester, A.L. Grosu, M. Herz, B. Dzewas, H.-J. Feldmann, M. Molls, G. Stöcklin, M. Schwaiger: O-(2-[¹⁸F]Fluoroethyl)-L-tyrosine and L-[methyl-¹¹C]methionine uptake in brain tumours: initial results of a comparative study. *Eur. J. Nucl. Med.* **27**, 542 (2000)
- ⁹¹ K. Hamacher, H.H. Coenen: Efficient routine production of ¹⁸F-labelled amino acid O-(2-[¹⁸F]fluoroethyl)-L-tyrosine. *Appl. Radiat. Isot.* **57**, 853 (2002)

- ⁹² P. Heiss, S. Mayer, M. Herz, H.-J. Wester, M. Schwaiger, R. Senekowitsch-Schmidtke: Investigation of Transport Mechanism and Uptake Kinetics of O-(2-[¹⁸F]Fluorethyl)-L-Tyrosine In Vitro and In Vivo. *J. Nucl. Med.* **40**, 1367 (1999)
- ⁹³ G. Yamaura, T. Yoshioka, H. Fukuda, K. Yamaguchi, M. Suzuki, S. Furumoto, R. Iwata, C. Ishioka: O-[¹⁸F]Fluoromethyl-L-tyrosine is a potential tracer for monitoring tumour response to chemotherapy using PET: an initial comparative in vivo study with deoxyglucose and thymidine. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **33**, 1134 (2006)
- ⁹⁴ R. Iwata, S. Furumoto, C. Pascali, A. Bogni, K. Ishiwata: Radiosynthesis of O-[¹¹C]methyl-L-tyrosine and O-[¹⁸F]fluoromethyl-L-tyrosine as potential PET tracers for imaging amino acid transport. *J. Label. Compds. Radiopharm.* **46**, 555 (2003)
- ⁹⁵ T. Inoue, T. Shibasaki, N. Oriuchi, K. Aoyagi, K. Tomiyoshi, S. Amano, M. Mikuni, I. Ida, J. Aoki, K. Endo: ¹⁸F α -Methyl Tyrosine PET Studies in Patients with Brain Tumors. *J. Nucl. Med.* **40**, 399 (1999)
- ⁹⁶ N. Sato, T. Inoue, K. Tomiyoshi, J. Aoki, N. Oriuchi, A. Takahashi, T. Otani, H. Kurihara, T. Sasaki, K. Endo: Gliomatosis cerebri evaluated by ¹⁸F- α -methyl-tyrosine positron-emission tomography. *Neuroradiology* **45**, 700 (2003)
- ⁹⁷ J. P. Seibyl, W. Chen, D.H.S. Silverman: 3,4-Dihydroxy-6-[¹⁸F]-Fluoro-L-Phenylalanine Positron Emission Tomography in Patients with Central Motor Disorders and in Evaluation of Brain and Other Tumors. *Semin. Nucl. Med.* **37**, 440 (2007)
- ⁹⁸ W. Chen, D.H.S. Silverman, S. Delaloye, J. Czernin, N. Kamdar, W. Pope, N. Satyamurthy, C. Schiepers, T. Cloughesy: ¹⁸F-FDOPA PET Imaging of Brain Tumors: Comparison Study with ¹⁸F-FDG PET and Evaluation of Diagnostic Accuracy. *J. Nucl. Med.* **47**, 904 (2006)
- ⁹⁹ A. Becherer, G. Karanikas, M. Szabó, G. Zettinig, S. Asenbaum, C. Marosi, C. Henk, P. Wunderbaldinger, T. Czech, W. Wadsak, K. Kletter: Brain tumor imaging with PET: a comparison between [¹⁸F]fluorodopa and [¹¹C]methionine. *Eur. J. Nucl. Med.* **30**, 1561 (2003)
- ¹⁰⁰ B. Beuthien-Baumann, J. Bredow, W. Buchert, F. Füchtner, R. Bergmann, H.-D. Alheit, G. Reiss, R. Hliscs, R. Steinmeier, W.-G. Franke, B. Johannsen, J. Kotzerke: 3-O-Methyl-6-[¹⁸F]fluoro-L-DOPA and its evaluation in brain tumour imaging. *Eur. J. Nucl. Chem.* **30**, 1004 (2003)

- ¹⁰¹ P.H. Elsinga, K. Hatano, K. Ishiwata: PET Tracers for Imaging of the Dopaminergic System. *Curr. Med. Chem.* **13**, 2139 (2006)
- ¹⁰² R.E. Yee, D.W. Cheng, S.-C. Huang, M. Namavari, N. Satyamurthy, J. R. Barrio: Blood-brain barrier and neuronal membrane transport of 6-[¹⁸F]Fluoro-L-DOPA. *Biochem. Pharm.* **62**, 1409 (2001)
- ¹⁰³ G. Firnau, E.S. Garnett, R. Chirakal, S. Sood, C. Nahamias, G. Schrobilgen: [¹⁸F]Fluoro-L-DOPA for the In Vivo Study of Intracerebral Dopamine. *Appl. Radiat. Isot.* **37**, 669 (1986)
- ¹⁰⁴ A. Heinz, T. Siessmeier, J. Wrase, H.G. Buchholz, G. Gründer, Y. Kumakura, P. Cumming, M. Schreckneberger, M.N. Smolka, F. Rösch, K. Mann, P. Bartenstein: Correlation of Alcohol Craving with Striatal Dopamine Synthesis Capacity and D_{2/3} Receptor Availability: A Combined [¹⁸F]DOPA and [¹⁸F]DMFP PET Study in Detoxified Alcoholic Patients. *Am. J. Psychiatry* **162**, 1515 (2005)
- ¹⁰⁵ O.T. DeJesus, C.J. Endres, S.E. Shelton, R.J. Nickles, J.E. Holden: Evaluation of Fluorinated m-Tyrosine Analogs as PET Imaging Agents of Dopamine Nerve Terminals: Comparison with 6-Fluorodopa. *J. Nucl. Med.* **38**, 630 (1997)
- ¹⁰⁶ V. Dhawan, T. Ishikawa, C. Patlak, T. Chaly, W. Robeson, A. Belakhlef, C. Margouleff, F. Mandel, D. Eidelberg: Combined FDOPA and 3-OMFD PET Studies in Parkinson's Disease. *J. Nucl. Med.* **37**, 209 (1996)
- ¹⁰⁷ P. Cumming; M. Häusser, W.R. Wayne Martin, J. Grierson, M.J. Adam, T.J. Ruth, E.G. McGeer: Kinetics of In Vitro decarboxylation and the In Vivo Metabolism of 2-¹⁸F- and 6-¹⁸F-Fluorodopa in the hooded rat. *Biochem. Pharmacol.* **37**, 247 (1988)
- ¹⁰⁸ C.B. Voltattorni, M. Bertoldi, S. Bianconi, W. Deng, K. Wong, I. Kim, B. Herbert, K.L. Kirk: Behavior of fluorinated analogs of L-(3,4-dihydroxyphenyl)alanine and L-threo-(3,4-dihydroxyphenyl)serine as substrates for Dopa decarboxylase. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **295**, 107 (2002)
- ¹⁰⁹ J.M. Hoffman, W. P. Melega, T.C. Hawk, S.C. Grafton, A. Luxen, D.K. Mahoney, J.R. Barria, S.-C. Huang, J.C. Mazziotta, M.E. Phelps: The Effect of Carbidopa Administration on 6-[¹⁸F]Fluoro-L-DOPA Kinetics in Positron Emission Tomography. *J. Nucl. Med.* **33**, 1472 (1992)
- ¹¹⁰ H.M. Ruottinen, J.O. Rinne, V.J. Oikonen, J.R. Bergman, M.T. Haaparanta, O.H. Solin, U.H. Routsalainen, U.K. Rinne: Striatal 6-[¹⁸F]fluorodopa Accumulation After Combined

- Inhibition of Peripheral Catechol-O-Methyltransferase and Monoamine Oxidase Type B: Differing Response in Relation to Presynaptic Dopaminergic Dysfunction. *Synapse* **27**, 336 (1997)
- ¹¹¹ R. Ceravolo, P. Piccini, D.L. Bailey, K.M. Jorga, H. Bryson, D.J. Brooks: ¹⁸F-Dopa PET Evidence That Tolcapone Acts as a Central COMT Inhibitor in Parkinson's Disease. *Synapse* **43**, 201 (2002)
- ¹¹² J. R. Barrio, S.-C. Huang, D.-C. Yu, W.P. Melega, J. Quintana, S.R. Cherry, A. Jacobson, M. Namavari, N. Satyamurthy, M.E. Phelps: Radiofluorinated L-m-Tyrosines: New In-Vivo Probes for Central Dopamine Biochemistry. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* **16**, 667 (1996)
- ¹¹³ S. Jordan, J.L. Eberling, K.S. Bankiewicz, D. Rosenberg, P.G. Coxson, H.F. VanBrocklin, J.P. O'Neil, M.E. Emborg, W.J. Jagust: 6-[¹⁸F]Fluoro-L-m-tyrosine: metabolism, positron emission tomography kinetics, and 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine lesions in primates. *Brain Research* **750**, 264 (1997)
- ¹¹⁴ S. Jordan, K.S. Bankiewicz, J.L. Eberling, H.F. VanBrocklin, J.P. O'Neil, W.J. Jagust: An In Vivo Microdialysis Study of Striatum 6-[¹⁸F]Fluoro-L-m-Tyrosine Metabolism. *Neurochim. Res.* **23**, 513 (1998)
- ¹¹⁵ L.M. Wahl, J.J. Chen, M. Thompson, R. Chirakal, C. Nahmias: The time course of metabolites in human plasma after 6-[¹⁸F]Fluoro-L-m-Tyrosine administration. *Eur. J. Nucl. Med.* **26**, 1407 (1999)
- ¹¹⁶ W.D. Brown, O.T. DeJesus, R.W. Pyzalski, L. Malischke, A.W. Roberts, S.E. Shelton, H. Uno, W. D. Houser, R.J. Nickles, J.E. Holden: Localization of Trapping of 6-[¹⁸F]Fluoro-L-m-Tyrosine, an Aromatic-L-Amino Acid Decarboxylase Tracer for PET. *Synapse* **34**, 111 (1999)
- ¹¹⁷ T.D. Stein, O.T. DeJesus: Effect of 6-fluoro-m-tyrosine on dopamine release and metabolism in rat striatum using in vivo microdialysis. *Brain Res.* **884**, 192 (2000)
- ¹¹⁸ M. Honer, B. Hengerer, M. Blagoev, S. Hintermann, P. Waldmeier, P.A. Schubiger, S.M. Ametamey: Comparison of [¹⁸F]FDOPA, [¹⁸F]FMT and [¹⁸F]FECNT for imaging dopaminergic neurotransmission in mice. *Nucl. Med. Biol.* **33**, 607 (2006)
- ¹¹⁹ E.M. Jagoda, J.J. Vaquero, J. Seidel, M.V. Green, W.C. Eckelman: Experiment assessment of mass effects in the rat: implication for small animal PET imaging. *Nucl. Med. Biol.* **31**, 771 (2004)

- ¹²⁰ M.-C. Asselin, L.M. Wahl, V.J. Cunningham, S. Amano, C. Nahmias: In vivo metabolism and partitioning of 6-[¹⁸F]fluoro-L-meta-tyrosine in whole blood: a unified compartment model. *Phys. Med. Biol.* **47**, 1961(2002)
- ¹²¹ O.T. DeJesus, C.J. Endres, S.E. Shelton, R.J. Nickles, A.E. Holden: Noninvasive Assessment of Aromatic L-Amino Acid Decarboxylase Activity in Aging Thesus Monkey Brain In Vivo. *Synapse* **39**, 58 (2001)
- ¹²² A. Luxen, M. Guillaume, W.P. Melega, V.W. Pike, O. Solin, R. Wagner: Production of 6-[¹⁸F]-fluoro-L-DOPA and metabolism in Vivo-a critical review. *Nucl. Med. Biol.* **19**, 149 (1992)
- ¹²³ G. Firnaeu, R. Chirakal, S. Sood, S. Garnett: Aromatic fluorination with xenon difluoride: L-3,4-dihydroxy-6-fluoro-phenylalanine. *Can. J. Chem.* **58**, 1449 (1980)
- ¹²⁴ R. Chirakal, G. Firnaeu, G.J. Schrobilgen, J. McKay, E.S. Garnett: The synthesis of [¹⁸F]Xenondifluoride from [¹⁸F]fluorine gas. *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* **35**, 401 (1984)
- ¹²⁵ R. Chirakal, G. Firnaeu, J. Couse, E. . Garnett: Radiofluorination with ¹⁸F-Labelled Acetyl Hypofluorite: [¹⁸F]L-6-Fluorodopa. *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* **35**, 651 (1984)
- ¹²⁶ G. Firnaeu, R. Chirakal, E.S. Garnett: Radiofluorination with [¹⁸F]Fluorine gas: [¹⁸F]Fluoro-L-DOPA. *J. Nucl. Med.* **25**, 1228 (1984)
- ¹²⁷ R. Chirakal, G. Firnaeu, E.S. Garnett: High Yield Synthesis of 6-[¹⁸F]Fluoro-L-DOPA. *J. Nucl. Med.* **27**, 417 (1986)
- ¹²⁸ H.H. Coenen, K. Franken, P. Kling, G. Stöcklin: Direct Electrophilic Radiofluorination of Phenylalanine, Tyrosine and DOPA. *Int. J. Radiat. Appl. Instrum. Part A* **39**, 1243 (1988)
- ¹²⁹ T. Chaly, M. Diksic: High Yield Synthesis of 6-[¹⁸F]Fluoro-L-DOPA by Regioselective Fluorination of Protected L-DOPA with [¹⁸F]Acetylhypofluorite. *J. Nucl. Med.* **27**, 1896 (1986)
- ¹³⁰ M.J.Adam, J.R. Grierson, T.J. Ruth, S. Jivan: Reaction of [¹⁸F]Acetyl Hypofluorite with Derivates of Dihydroxyphenylalanine: Synthesis of L-[¹⁸F]6-Fluorodopa. *Appl. Radiat. Isot.* **37**, 877 (1986)
- ¹³¹ M. J. Adam, T.J. Ruth, J.R. Grierson, B. Abeysekera, B.D. Pate: Routine Synthesis of L-[¹⁸F]6-Fluorodopa with Fluorine-18 Acetyl Hypofluorite. *J. Nucl. Med.* **27**, 1462 (1986)

- ¹³² K. Ishiwata, S.-I. Ishii, M. Senda, Y. Tsuchiya, K. Tomimoto: Electrophilic Synthesis of 6-^[18F]Fluoro-L-DOPA: Use of 4-O-Pivaloyl-L-DOPA as a Suitable Precursor for Routine Production. *Appl. Radiat. Isot.* **44**, 755 (1993)
- ¹³³ M. Diksic, S. Farrokhzad: New Synthesis of Fluorine-18-Labeled 6-Fluoro-L-DOPA by Cleaving the Carbon-Silicon Bond with Fluorine. *J. Nucl. Med.* **26**, 1314 (1985)
- ¹³⁴ A. Luxen, J. R. Barrio, G. T. Bida, N. Satyamurthy: Regioselective Radiofluorodemercuration: A Simple, High Yield Synthesis of 6-^[F-18]Fluorodopa. *J. Label. Compds. Radiopharm.* **23**, 1066 (1986)
- ¹³⁵ A. Luxen, G. T. Bida, M.E. Phelps, J. R. Barrio: Synthesis of enantiomerically pure D and L-6-^[18F]fluorodopa and in-vivo metabolites via regioselective fluorodemercuration. *J. Nucl. Med.* **28**, 624 (1987)
- ¹³⁶ M.J. Adam, S. Jivan: Synthesis and Purification of L-6-^[18F]fluorodopa. *Appl. Radiat. Isot.* **39**, 1203 (1988)
- ¹³⁷ A. Luxen, M. Perlmutter, G.T. Bida, G. van Moffaert, J.S. Cook, N. Satyamurthy, M.E. Phelps, J.R. Barrio: Remote, Semiautomated Production of 6-^[18F]fluoro-L-dopa for Human Studies with PET. *Appl. Radiat. Isot.* **41**, 275 (1990)
- ¹³⁸ L.P. Szajek, M.A. Channing, W.C. Eckelmann: Automated Synthesis of 6-^[18F]fluoro-L-DOPA using Modified Polystyrene Supports with Bound 6-Mercuric DOPA Precursors. *Appl. Radiat. Isot.* **49**, 795 (1998)
- ¹³⁹ M. Namavari, A. Bishop, N. Satyamurthy, G. Bida, J.R. Barrio: Regioselective Radiofluorodestannylierung with ^[18F]F₂ and ^[18F]CH₃COOF: a High Yield Synthesis of ^[18F]Fluoro-L-dopa. *Appl. Radiat. Isot.* **43**, 989 (1992)
- ¹⁴⁰ E.F.J. de Vries, G. Luurtsema, M. Brüssermann, P.H. Elsinga, W. Vaalburg: Fully automated synthesis module for the high yield one-pot preparation of 6-^[18F]fluoro-L-DOPA. *Appl. Radiat. Isot.* **51**, 389 (1999)
- ¹⁴¹ F. Dolle, S. Demphel, F. Hinnen, D. Fournier, F. Vaufrey, C. Crouzel: 6-^[18F]Fluoro-L-DOPA by Radiofluorodestannylierung: A Short and Simple Synthesis of a New Labelling Precursor. *J. Label. Compds. Radiopharm.* **41**, 105 (1997)
- ¹⁴² C. Lemaire: *Production of L-^[18F]Fluoro amino acids for protein synthesis: Overview and recent developments in nucleophilic synthesis.* In: *PET Studies on Amino Acid Metabolism*

- and Protein Synthesis*. B.M. Mazoyer et al. (eds.). Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, Boston, London, 89 (1993)
- ¹⁴³ C. Lemaire, M. Guillaume, R. Cantineau, L. Christiaens: No-Carrier-Added Regioselective Preparation of 6-¹⁸F]Fluoro-L-DOPA. *J. Nucl. Med.* **31**, 1247 (1990)
- ¹⁴⁴ G.N. Reddy, M. Haerberli, H.-F. Beer, A.P. Schubiger: An Improved Synthesis of No-carrier-added (NCA) 6-¹⁸F]Fluoro-L-DOPA and its Remote Routine Production for PET Investigations of Dopaminergic Systems. *Appl. Radiat. Isot.* **44**, 645 (1993)
- ¹⁴⁵ Y.-S. Ding, J.S. Fowler, S.J. Gatley, S.L. Dewey, A.P. Wolf, D.J. Schlyer: Synthesis of High Specific Activity 6-¹⁸F]Fluorodopamine for Positron Emission Tomography Studies of Sympathetic Nervous Tissue. *J. Med. Chem.* **34**, 861 (1991)
- ¹⁴⁶ Y.-S. Ding, J.S. Fowler, S.J. Gatley, S.L. Dewey, A.P. Wolf: Synthesis of high specific activity (+)- and (-)-6-¹⁸F]fluronorepinephrine via the nucleophilic aromatic substitution reaction. *J. Med. Chem.* **34**, 767 (1991)
- ¹⁴⁷ A. Al-Labadi, K.-P. Zeller, H.-J. Machulla: Synthesis of 6-¹⁸F]fluorovertraldehyd by nucleophilic halogen exchange at electron-rich precursors. *J. Radioanal. Nucl. Chem.* **270**, 313 (2006)
- ¹⁴⁸ A. Al-Labadi, K.-P. Zeller, H.-J. Machulla: Efficient preparation of 6-¹⁸F]fluorovertraldehyd, the precursor of the multi-step synthesis of [¹⁸F]FDOPA. *Radiochim. Acta* **94**, 142 (2006)
- ¹⁴⁹ Y.S. Ding, C.Y. Fowler, A.P. Wolf, A. Plenevaux: No-carrier-added (NCA) aryl¹⁸F]fluorides via the nucleophilic aromatic substitution of electron-rich aromatic rings. *J. Fluorine Chem.* **48**, 189 (1990)
- ¹⁵⁰ C. Lemaire, M. Guillaume, R. Cantineau, A. Plenevaux, L. Christaens: An Approach to the asymmetric synthesis of L-6-¹⁸F]Fluorodopa via NCA. *Appl. Radiat. Isot.* **42**, 629 (1991)
- ¹⁵¹ C. Lemaire, A. Plenevaux, R. Cantineau, L. Christaens, M. Guillaume, D. Comar: Nucleophilic Enantioselective Synthesis of 6-¹⁸F]Fluoro-L-DOPA via Two Chiral Auxiliaries. *Appl. Radiat. Isot.* **44**, 747 (1993)
- ¹⁵² A. Horti, D.E. Redmond, R. Soufer: No-carrier-added (NCA) synthesis of 6-¹⁸F]Fluoro-L-DOPA using 3,5,6,7,8,8a-hexahydro-7,7,8a-[6S-(6 α ,8 α ,8 α β)]-6,8-methano-2H-1,4-benzoxazin-2-one. *J. Label. Compds. Radiopharm.* **36**, 409 (1995)

- ¹⁵³ C. Lemaire, M. Guillaume, R. Cantineau, A. Plenevauax, L. Christaens: Nca asymmetric synthesis of 6-[¹⁸F]Fluoro-L-DOPA. *J. Label. Compds. Radiopharm.* **30**, 269 (1991)
- ¹⁵⁴ A. Najafi: Measures and pitfalls for successful preparation of no carrier added asymmetric 6-[¹⁸F]Fluoro-L-DOPA from ¹⁸F fluoride ion. *J. Nucl. Med.* **22**, 395 (1995)
- ¹⁵⁵ C. Lemaire, P. Damhaut, A. Plenevauax, D. Comar: Enantioselective synthesis of 6-[Fluorine-18]-Fluoro-L-DOPA from no-carrier-added fluorine-18-fluoride. *J. Nucl. Med.* **35**, 1996 (1994)
- ¹⁵⁶ L. Zhang, G. Tang, D. Yin, X. Tang, Y. Wang: Enantioselective synthesis of no-carrier-added (NCA) of 6-[¹⁸F]Fluoro-L-DOPA. *Appl. Radiat. Isot.* **57**, 145 (2002)
- ¹⁵⁷ C. Lemaire, S. Gillet, S. Guillout, A. Plenevauax, J. Aerts, A. Luxen: High selective synthesis of no-carrier-added 6-[¹⁸F]Fluoro-L-DOPA by phase transfer alkylation. *Eur. J. Org. Chem.* 2899 (2004)
- ¹⁵⁸ B. Shen, G. Reischl, W. Ehrlichmann, D. Löffler, M. Übele, H.-J. Machulla: Improved automated synthesis of n.c.a. [¹⁸F]FDOPA via nucleophilic aromatic substitution with [¹⁸F]fluoride. *Proceeding 15. Arbeitstagung der Arbeitsgemeinschaft Radiochemie/Radiopharmazie der DGN* (2007)
- ¹⁵⁹ R.N. Krasikova, V.V. Zaitsev, S.M. Ametamey, O.F. Kuznetsova, O.S. Federova, I.K. Mosevich, Y.N. Belkon, S. Vyskocil, M. Nader, P.A. Schubiger: Catalytic enantioselective synthesis of ¹⁸F-fluorinated α -amino acids under phase-transfer conditions using (S)-NOBIN. *Nucl. Med. Biol.* **31**, 597 (2004)
- ¹⁶⁰ T. Tierling, K. Hamacher, H.H. Coenen: A new nucleophilic asymmetric synthesis of 6-[¹⁸F]Fluoro-DOPA. *J. Label. Compds. Radiopharm.* **44**, S146 (2001)
- ¹⁶¹ O.T. DeJesus, J.J. Sunderland, J.R. Nickles, J. Mukherjee, E.H. Appelman: Synthesis of Radiofluorinated Analogs of m-Tyrosine as Potential L-DOPA Tracers via Direct Reaction with Acetylhypofluorite. *Appl. Radiat. Isot.* **41**, 433 (1990)
- ¹⁶² M. Namavari, N. Satyamurthy, M.E. Phelps, J.R. Barrio: Synthesis of 6-[¹⁸F]- and 4-[¹⁸F]Fluoro-L-m-tyrosines via Regioselective Radiofluordestannylation. *Appl. Radiat. Isot.* **44**, 527 (1993)
- ¹⁶³ H.F. VanBrocklin, M. Blagoev et al: A new precursor for Preparation of 6-[¹⁸F]Fluoro-L-m-tyrosine ([¹⁸F]FMT): efficient synthesis and comparison of radiolabeling. *Appl. Radiat. Isot.* **61**, 1289 (2004)

- ¹⁶⁴ R. Fitzi, D. Seebach : Resolution and use in α -amino acid synthesis of imidazolidinone glycine derivatives. *Tetrahedron* **44**, 5277 (1988)
- ¹⁶⁵ D. Seebach, E. Dziadulewicz, L. Behrendt, S. Cantoreggi, R. Fitzi : Synthesis of Nonproteinogenic (R)- or (S)-Amino Acids Analogues of Phenylalanine, Isotopically Labelled and Cyclic Amino Acids from tert.-butyl-2-tert.-butyl-3-methyl-4-oxo-1-imidazolidinecarboxylate (BOC-BMI). *Liebigs Ann. Chem.* 1215 (1998)
- ¹⁶⁶ D. Seebach, M. Hoffmann : Preparation and Use in Amino Acid Synthesis of a New Chiral Glycine Derivate - (R)- und (S)-tert.-butyl-2-tert. butyl-4-methoxy-2,5-dihydroimidazole-1-carboxylate (BDI). *Eur. J. Org. Chem.* 1337 (1998)
- ¹⁶⁷ U. Schöllkopf : Enantioselektive Synthesis of Non-Proteinogenic Amino Acids via Metallated Bis-Lactim Ethers of 2,5-Diketopiperazines. *Tetrahedron* **39**, 2085 (1983)
- ¹⁶⁸ U. Schöllkopf : Asymmetric Synthesis of Amino Acids. *Chem. Scripta* **25**, 105 (1985)
- ¹⁶⁹ C.P. Schickli, D. Seebach: Herstellung chiraler elektrophiler Glycin- und (E)-2,3-Dehydroaminosäure-Derivate aus 2-t-Butyl-3-methyl-4-oxo-1-imidazolidin carbonsäure-t-butylester (Boc-BMI). *Liebigs Ann. Chem.*, 655 (1991)
- ¹⁷⁰ D. Seebach, H.M. Bürger, C.P. Schickli: Stereoselektive Umsetzung von rac-, (R)- oder (S)-5-Alkyliden-2-t-butyl-3-methyl-4-oxo-1- imidazolidincarbonsäure-t-butylestern (chirale 2,3-Dehydroaminosäure-Derivate) und Herstellung einiger nichtproteinogener Aminosäuren. *Liebigs Ann. Chem.* 669 (1991)
- ¹⁷¹ P. Damhaut, C. Lemaire, A. Plenevaux, C. Brihaye, L. Christiaens, D. Comar: No-Carrier-Added Asymmetric Synthesis of α -Methyl- α -Amino Acids Labelled with Fluorine-18. *Tetrahedron* **53**, 5785 (1997)
- ¹⁷² M. Monclus, C. Masson, A. Luxen: Asymmetric synthesis of fluorinated L-tyrosine and meta-L-tyrosine. *J. Fluorine Chem.* **70**, 39 (1995)
- ¹⁷³ T.W. Greene, P.G.M. Wuts: *Protective Groups in organic Synthesis*; John Wiley & Sons, Inc., New York, Chichester, Brisbane, Toronto, Singapore, 2. Aufl. (1991)
- ¹⁷⁴ E.J. Corey, A. Venkateswarlu: Protection of hydroxylgroups as tert.-Butyldimethylsilyl derivatives. *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 6190 (1972)

- ¹⁷⁵ K.F. Bernady, M.B. Floyd, J.F. Poletto, M.J. Weiss: Prostaglandins and Congeners. 20. Syntheses of Prostaglandins via Conjugate Addition of Lithium trans-1-Alkenyltrialkylalanate Reagents. *J. Org. Chem.* **44**, 1438 (1979)
- ¹⁷⁶ Y. Morizawa, I. Mori, T. Hiyama, H. Nozaki: Bis[trimethylsilyl]Sulfate-Catalyzed Alcohol Protection with Dihydropyran, Deprotection, and Transesterfication. *Synthesis*, 899 (1981)
- ¹⁷⁷ E.J. Corey, M.G. Bock: Protection of primary hydroxyl groups as methylthiomethyl ethers. *Tetrahedron Letters* **38**, 3269 (1975)
- ¹⁷⁸ G.A. Olah, M. Arvanaghi: Aldehyde durch Formylierung von Grignard- und Organolithium-Reagentien mit N-Formylpiperidin. *Angew. Chem.* **93**, 925 (1981)
- ¹⁷⁹ D. Comins, A.I. Meyers: A Facile and Efficient Formylation of Grignard Reagents. *Synthesis* **5**, 403 (1978)
- ¹⁸⁰ D. Seebach, H. Neumann: Brom-Lithium-Austausch an Vinyl- und Aryl-bromiden mit tert.-Buthyllithium, Zur Ringerweiterung über Dirbromcarbenaddukte. *Chem. Ber.* **107**, 847 (1974)
- ¹⁸¹ S. Comagic, R. Schirmacher: Efficient and Mild Ytterbium(III)-Catalyzed Tosylation of Alcohols. *Synthesis* **6**, 885 (2004)
- ¹⁸² S. Velusamy, J.S. K. Kumar, T. Punniyamurthy: Cobalt(II) catalyzed tosylation of alcohols with p-toluensulfonic acid. *Tetrahedron Letters* **45**, 203 (2004)
- ¹⁸³ G. W. Kabalka, M. Varma, R.S. Varma: Tosylation of Alcohols. *J. Org. Chem.* **51**, 2386 (1986)
- ¹⁸⁴ P.-Q. Huang, Z.-Y. Li: Asymmetric synthesis of (S)-homocitric acid lactone. *Tetrahedron: Asymmetry* **16**, 3367 (2005)
- ¹⁸⁵ Y. Yoshida, Y. Sakakura, N. Aso, S. Okada, Y. Tanabe: Practical and Efficient Methods for Sulfonylation of Alcohols Using Ts(Ms)Cl/Et₃N and Catalytic Me₃N·HCl as Combined Base: Promising Alternative to Traditional Pyridine. *Tetrahedron* **55**, 2183 (1999)
- ¹⁸⁶ E. Keinan, D. Perez, M. Sahai, R. Shvily: Diiodsilane. 2. A Multipurpose Reagent for Hydrolysis and Reductive Iodination of Ketals, Acetals, Ketons, and Aldehydes. *J. Org. Chem.* **55**, 2927 (1990)
- ¹⁸⁷ J.B. Lambert, H.W. Mark, E.S. Magyar: Inductive Enhancement of Aryl Participation. *J. Am. Chem. Soc.* **99**, 3059 (1977)

- ¹⁸⁸ S. A. Nair, B. Lee, D.G. Hangauer: Synthesis of Orthogonally Protected L-Homocystein and L-2-Amino-4-phosphonobutanoic Acid From L-Homoserine. *Synthesis* **7**, 810 (1995)
- ¹⁸⁹ J. D. Slagle, T.T.-S. Huang, B. Franzus: Mechanism of the Triphenylphosphine-Tetrachloromethane-Alcohol Reaction: Pericyclic or Clustered Ion Pairs? *J. Org. Chem.* **46**, 3526 (1981)
- ¹⁹⁰ L. Horner, E.H. Winkelmann: N-Bromsuccinimid, Eigenschaften und Reaktionsweisen. *Angew. Chem.* **71**, 349 (1959)
- ¹⁹¹ M. Miyashita, A. Yoshikoshi, P.A. Grieco: Pyridinium-p-Toluensulfonate. A Mild and Efficient Catalyst for the Tetrahydropyranylation of Alcohols. *J. Org. Chem.* **42**, 3772 (1977)
- ¹⁹² S. Kim, J.H. Park: Selective Removal of Tetrahydropyranyl Ethers in the Presence of tert.-Butyldimethylsilyl Ethers with Magnesium Bromide in Ether. *Tetrahedron Letters* **28**, 439 (1987)
- ¹⁹³ Y. Ogawa, M. Shibasaki: Selective Removal of Tetrahydropyranyl Ethers in the Presence of tert.-Butyldimethylsilyl Ethers. *Tetrahedron Letters* **25**, 663 (1984)
- ¹⁹⁴ P.L. Anelli, C. Biffi, F. Montanari, S. Quici: Fast and Selective Oxidation of Primary Alcohols to Aldehydes or to Carboxylic Acids and of Secondary Alcohols to Ketons Mediated by Oxoammonium Salts under Two-Phase Conditions. *J. Org. Chem.* **52**, 2559 (1987)
- ¹⁹⁵ D. B. Dess, J.C. Martin: A Useful 12-I-5 Triaetoxyperiodinane (the Dess-Martin Periodinane) for the Selective Oxidation of Primary or Secondary Alcohols and a Variety of Related 12-I-5 Species. *J. Am. Chem. Soc.* **113**, 7277 (1991)
- ¹⁹⁶ R. D. Richardson, T. Wirth: Hypervalente Iodreagenzien: jetzt katalytisch. *Angew. Chem.* **118**, 4510 (2006)
- ¹⁹⁷ A. Schulze, A. Giannis: Oxidation of Alcohols with Catalytic Amounts of IBX. *Synthesis* **2**, 257 (2006)
- ¹⁹⁸ K. Omura, D. Swern: Oxidation of Alcohols by „activated“ Dimethylsulfoxide. A preparative, steric and mechanistic study. *Tetrahedron* **34**, 1651 (1978)
- ¹⁹⁹ M. Marx, T.T. Tidwell: Reactivity-Selectivity in the Swern Oxidation of Alcohols Using Dimethyl Sulfoxide-Oxalyl-Chloride. *J. Org. Chem.* **49**, 788 (1984)

- ²⁰⁰ E.J. Corey, C.U. Kim: A New and High Effective Method for the Oxidation of Primary and Secondary Alcohols to Carbonyl Compounds. *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 7586 (1972)
- ²⁰¹ E.J. Corey, C.U. Kim: A Method for the oxidation of sec, tert-1,2-diols to α -hydroxy ketones without carbon-carbon cleave. *Tetrahedron Letters* **3**, 287 (1974)
- ²⁰² R. Steryzcki: Pyridinium Tosylate, A Mild Catalyst for Formation and Cleave of Dioxolane-Type Acetals. *Synthesis* **9**, 724 (1979)
- ²⁰³ F. Gyenes, K.E. Bergmann, J.T. Welch: Convenient Access to Primary Amines by Employing the Barbiert-Type Reaction of N-(Trimethylsilyl)imines Derived from Aromatic and Aliphatic Aldehydes. *J. Org. Chem.* **63**, 2824 (1998)
- ²⁰⁴ A. Leprêtre, A. Turck, N. Plé, G. Quéguiner: Syntheses in the Nitrogen π -Deficient Heterocycles Series Using a Barbier Type Reaction Under Sonication. Diazines. Part 29. *Tetrahedron* **56**, 3709 (2000)
- ²⁰⁵ C. Shin, N. Takahashi, Y. Yonezawa: Convenient Synthesis of Various Kinds of Benzyloxycarbonyl- α -dehydroamino Acid Methyl esters. *Chem. Pharm Bull.* **38**, 2020 (1990)
- ²⁰⁶ U. Schmidt, A. Lieberknecht, U. Schanbacher, T. Beuttler, J. Wild: Einfache Herstellung von N-Acyl-2-(diethoxyphosphoryl)-glycinestern und ihre Verwendung zum Aufbau von Dehydroaminosäureestern. *Angew. Chem.* **94**, 797 (1982)
- ²⁰⁷ U. Schmidt, A. Lieberknecht, J. Wild: Synthesis of Dehydroamino Acids and Amino Acids from N-Acetyl-2-(diethoxyphosphorinyl)-glycin Esters. *Synthesis*, 53 (1984)
- ²⁰⁸ H. Hashimoto, T. Aoyama, T. Shiori: New Methods and Reagents in Organic Synthesis.14. A Simple Efficient Preparation of Methyl Esters with Trimethylsilyldiazomethane (TMSCHN₂) and Its Application to Gas Chromatographic Analysis of Fatty Acids. *Chem. Pharm. Bull.* **29**, 1475 (1981)
- ²⁰⁹ M. Shiraishi, S. Hashiguchi, T. Watanabe: 1,3-Benzoxazine Derivatives, their production and use. Patent Number: 5.270.308 (1993)
- ²¹⁰ H. Schmidhammer, A. Brossi: Synthesis of (-)-1-Hydroxy-N-methylmorphinan-6-one and its O-Methyl Ether from (-)-4-Hydroxy-N-formylmorphinan-6-one. *J. Org. Chem.* **48**, 1469 (1983)

- ²¹¹ W. Bauer, P. von Ragué Schleyer: Mechanistic Evidence for Ortho-Directed Lithiations from One- and Two-Dimensional NMR Spectroscopy and MNDO Calculation. *J. Am. Chem. Soc.* **111**, 7191 (1989)
- ²¹² A. Adejare, D.D. Miller: Synthesis of fluorinated biphenyls via aryne reaction. *Tetrahedron Letters* **25**, 5597 (1984)
- ²¹³ T.L. Gilchrist, C.W. Rees (eds.): *Carbene, Nitrene und Dehydroaromaten*. Dr. Alfred Hüthig Verlag. Heidelberg (1972)
- ²¹⁴ D.L. Ladd, J. Weinstock: Improved Synthesis of Fluoroveratroles and Fluorophenethylamines via Organolithium Reagents. *J. Org. Chem.* **46**, 203 (1981)
- ²¹⁵ V. Snieckus: Direct Ortho Metalation. Tertiary Amide and O-Carbamate Directors in Synthetic Strategies for Polysubstituted Aromatics. *Chem. Rev.* **90**, 879 (1990)
- ²¹⁶ G. Wittig, U. Pockels, H. Dröge: Über die Austauschbarkeit von aromatisch gebundenen Wasserstoff gegen Lithium mittels Phenyl-lithiums. *Chem. Ber.* **71**, 1903 (1938)
- ²¹⁷ H. Gilman, W. Langham, A.L. Jacoby: Metalation as a Side Reaction in the Preparation of Organolithium Compounds. *J. Am. Chem. Soc.* **61**, 106 (1938)
- ²¹⁸ B. Iselin: Aromatische Substitution des Tyrosins bei der sauren Hydrolyse seiner Carbobenzoxysterivate. *Helv. Chim. Acta* **45**, 1510 (1962)
- ²¹⁹ D. Yamashiro, C.H. Li: Protection of Tyrosine in Solid-Phase Peptide Synthesis. *J. Org. Chem.* **38**, 591 (1973)
- ²²⁰ W.F.Short, M.L. Stewart: The Rearrangement of Phenyl Benzyl Ethers. *J. Chem. Soc.* 553 (1929)
- ²²¹ J. von Braun, H. Reich: Synthesen in der fettaromatischen Reihe. XVI: Gechlorte Amine und Aminosäuren. *Liebigs Ann.Chem.* **445**, 225 (1925)
- ²²² S. Ram, R.E.Ehrenkauf: A General Procedure for Mild and Rapid Reduction of Aliphatic and Aromatic Nitro Compounds using Ammonium Formate as a Catalytic Hydrogen Transfer Agent. *Tetrahedron Letters* **25**, 3415 (1984)
- ²²³ L.-F. Tietze, T. Eicher: Reaktionen und Synthesen im organisch-chemischen Praktikum. Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York (1981)

- ²²⁴ T. Cohen, A.G. Dietz, Jr., J.R. Miser: A Simple Preparation of Phenols from Diazonium Ions via the Generation and Oxidation of Aryl Radicals by Copper Salts. *J. Org. Chem.* **42**, 2053 (1977)
- ²²⁵ A.H. Lewin, T. Cohen: The Mechanism of the Copper-Induced Pschorr Cyclization. A New Phenol Synthesis Involving Hydroxylation of the Intermediate Radical by Cupric Ion. *J. Org. Chem.* **32**, 3844 (1967)
- ²²⁶ D.E. Horning, D.A. Ross, J.M. Muchowski: Synthesis of Phenols from Diazonium Tetrafluoroborates; a Useful Modification. *Can. J. Chem.* **51**, 2347 (1973)
- ²²⁷ H. Al-Lohedan, C.A. Bunton, M.M. Mhala: Micellar Effects upon Spontaneous Hydrolyses and Their Relation to Mechanism. *J. Am. Chem. Soc.* **104**, 6654 (1982)
- ²²⁸ H.J. Kreuzfeld, C. Döbler, U.Schmidt, H.W. Krause: Synthesis of non-proteinogenic (D)- or (L)-amino acids by asymmetric hydrogenation. *Amino acids* **11**, 269 (1996)
- ²²⁹ H.J. Kreuzfeld, C. Döbler, U.Schmidt, H.W. Krause: Drugs for Chiral Discrimination: Non-Coded Amino Acids and Dipeptides by Asymmetric Hydrogenation. *Chirality* **10**, 535 (1998)
- ²³⁰ W.S. Knowles: Asymmetrische Hydrierung (Nobel Vortrag). *Angew. Chem.* **114**, 2096 (2002)
- ²³¹ J.A. Osborn, F.H. Jardine, J.F. Young, G. Wilkinson: The Preparation and Properties of Tris(triphenylphosphine)halogeno-rhodium(I) and Some Reactions thereof including Catalytic Homogeneous Hydrogenation of Olefins and Acetylenes and their Derivatives. *J. Chem. Soc. (A): Inorg. Phys. Theor.* 1711 (1966)
- ²³² F.H. Jardine, G. Wilkinson: Homogeneous Catalytic Hydrogenation of unsaturated Aldehydes to form Saturated Aldehydes. *J. Chem. Soc. (C)*, 270 (1967)
- ²³³ R.E. Harmon, J.L. Parsons, D.W. Cooke, S.K. Gupta, J. Schoolenberg: Homogeneous Catalytic Hydrogenation of Unsaturated Organic Compounds. *J. Org. Chem.* **34**, 3685 (1969)
- ²³⁴ W. Keim, A. Behr, H. Degenhardt: Selektive Hydrierung unter Verwendung von Schutzgruppen und Zweiphasensystemen. *Chem.-Ing.-Tech.* **55**, 960 (1983)

- ²³⁵ J.M. Fortunato, B. Ganem: Lithium and Potassium Triallylborohydrides. Reagents for Direct Reduction of α,β -Unsaturated Carbonyl Compounds to Synthetically Versatile Enolate Anions. *J. Org. Chem.* **41**, 2194 (1976)
- ²³⁶ R. Sala, G. Doria, C. Passarotti: Reduction of Carbon-Carbon Double Bonds and Hydrogenolysis by Hypophosphite. *Tetrahedron Letters* **25**, 4565 (1984)
- ²³⁷ H.G.O. Becker, R. Beckert, G. Domschke, E. Fanghänel, W.D. Habicher, P. Metz, D. Pavel, K. Schwetlick: *Organikum*, Wiley-VCH Weinheim, New York, Chichester, Brisbane, Singapore, Toronto (2001)
- ²³⁸ G.E. Stokker, A.W. Alberts, P.S. Anderson, E.J. Cragoe Jr., A.A. Deana, J.L. Gilfillan, J. Hirshfield, W. J. Holtz, W.F. Hoffman, J.W. Huff, T.J. Lee, F.C. Novello, J.D. Prugh, C.S. Rooney, R.L. Smith, A.K. Willard: 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A Reductase Inhibitors. 3. 7-(3,5-Disubstituted [1,1'-biphenyl]-2-yl)-3,5-dihydroxy-6-heptenoic Acids and Their Lactone Derivates. *J. Med. Chem.* **29**, **170** (1986)
- ²³⁹ M.C. Van Zandt, E.O. Sibley, E.E. Mc Cann, K.J. Combs, B. Flam, D.R. Sawicki, A. Sabetta, A. Carrington, J. Sredy, E. Howard, A. Mitschler, A.D. Podjarny: Design and synthesis of highly potent and selective (2-arylcarbamoyl-phenoxy)-acetic acid inhibitors of aldose reductase for treatment of chronic diabetic complications. *Bioorg. Med. Chem.* **12**, 5661 (2004)

Kapitel 7 Abkürzungsverzeichnis

AAAD	Aromatische-Aminosäuren-Decarboxylase
Ac	Acetat
AIBN	α,α' -Azoisobutyronitril
BDI	2-tert.-Butyl- 4-methoxy-2,5-dihydroimidazol-1-carbonsäure-tert.-butylester
Bn	Benzyl
BOC	tert.-Butyloxycarbonyl
BOC-BMI	1-(tert.-Butoxycarbonyl)-2-tert.-butyl-3-methyl-4-oxoimidazolidin
Bq	Becquerel (Zerfälle pro Sekunde)
BuLi	Butyllithium
c.a.	carrier-added
c.f.	carrier-free
Ci	Curie (1 Ci = $3,7 \cdot 10^{10}$ Bq)
CIMMS	Chloromethyl-sulfanylmethan
COMT	Catecholamin-O-methyltransferase
CT	Computertomographie
DA	Dopamin
DAS	Dopaminsulfat
DBU	Diazabicycloundecen
DHP	3,4 Dihydro-2H-pyran
DIS	Diiodsilan
DME	Dimethoxyethan
DMF	N,N-Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DOPA	3,4-Dihydroxyphenylalanin
DOPAC	3,4-Dihydroxyphenylelessigsäure
Et	Ethyl
GMME	Glycolmonomethylether
HPAA	m-Hydroxyphenylelessigsäure
HPLC	High-Performance-Liquid-Chromatography
HVA	Homovanilinsäure
IR	Infrarot

LDA	Lithiumdiisopropylamid
MAO	Monoaminoxidase
mCPBA	3-Chlorperoxybenzoesäure
Me	Methyl
Mes	Methansulfonyl
MRT	Magnetresonanztomographie
MT	3-Hydroxyphenylalanin
MTA	3-Tyramin
MTM	Methylthiomethyl
n.c.a.	no-carrier-added
NBS	N-Bromsuccinimid
NMR	Kernmagnetresonanz
O-MDOPA	3-O-methyl-L-DOPA
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PPTS	Pyridinium-p-toluolsulfonat PST
RT	Raumtemperatur
sec.	sekundär
SPECT	Einzel-Photonen-Emissionstomographie
TBAF	Tetra-n-butylammoniumfluorid
TBAH	Tetra-n-butylammoniumhydrogencarbonat
TBDMS	tert.-Butyl-dimethylsilyl
TBDPS	tert.-Butyl-diphenylsilyl
TEA	Triethylamin
tert.	tertiär
THF	Tetrahydrofuran
THP	Tetrahydropyryanyl
TMSDAM	Trimethylsilyldiazomethan
Ts	4-Toluolsulfonyl
UV	Ultraviolett
VIS	sichtbarer Bereich des Lichtes

Danksagung

Herrn Prof. Dr. H.H. Coenen möchte ich für die interessante Themenstellung, die Betreuung der Arbeit, die zahlreichen fundierten Anregungen sowie für die Schaffung der guten wissenschaftlichen Rahmenbedingungen danken.

Einen besonderen Dank schulde ich Herrn Dr. J. Ermert für die Betreuung der Arbeit und sein außergewöhnliches Interesse, welches durch die konstruktiven und fruchtbaren Anregungen zum Gelingen der Arbeit beitrug.

Für die Hilfsbereitschaft und stets kompetenten Ratschläge möchte ich auch Herrn Dr. K. Hamacher danken.

Ein großes Dankeschön gilt Herrn Dr. M. Holschbach und Herrn W. Wutz für die Aufnahme der zahlreichen NMR-Spektren.

Herrn J. Castillo möchte ich für die Verifizierung meiner experimentellen Arbeiten und für die Unterstützung bei Labortätigkeiten danken.

Für die Produktion des Fluor-18 möchte ich mich bei der gesamten Betriebsgruppe des Babyzyklotrons des Instituts für Nuklearchemie der Forschungszentrum Jülich GmbH bedanken.

Mein genereller Dank gilt allen nicht genannten technischen und wissenschaftlichen Mitarbeitern am Institut für Nuklearchemie der Forschungszentrum Jülich GmbH, die durch ihre ständige Hilfsbereitschaft zu einem ausgezeichneten Arbeitsklima beigetragen haben.

Bei dem Geschäftsbereich Technologie-Transfer der Forschungszentrum Jülich GmbH bedanke ich mich für die Finanzierung meiner Arbeit.

Schließlich möchte ich mich bei meiner Familie für das große Interesse an meiner Arbeit und für die Unterstützung während meines Studiums bedanken.

Ich versichere, daß ich die von mir vorgelegte Dissertation selbständig angefertigt, die benutzten Quellen und Hilfsmittel vollständig angegeben und die Stellen der Arbeit - einschließlich Tabellen, Karten und Abbildungen -, die anderen Werken im Wortlaut oder dem Sinn nach entnommen sind, in jedem Einzelfall als Entlehnung kenntlich gemacht habe; daß diese Dissertation noch keiner anderen Fakultät oder Universität zur Prüfung vorgelegen hat; daß sie - abgesehen von unten angegebenen Teilpublikationen - noch nicht veröffentlicht worden ist sowie, daß ich eine solche Veröffentlichung vor Abschluß des Promotionsverfahrens nicht vornehmen werde. Die Bestimmungen dieser Promotionsordnung sind mir bekannt. Die von mir vorgelegte Dissertation ist von Herrn Prof. Dr. H. H. Coenen betreut worden.

Jülich, im Dezember 2007

Patent

F.M.Wagner, J. Ermert, H.H. Coenen: Verfahren zur Herstellung von Vorläufern für L-3,4-Dihydroxy-6-¹⁸F-fluor-phenylalanin und 2-¹⁸F-Fluor-L-tyrosin und deren α -methylierten Derivaten, Vorläufer, sowie Verfahren zur Herstellung von L-3,4-Dihydroxy-6-¹⁸F-fluor-phenylalanin und 2-¹⁸F-Fluor-L-tyrosin und deren α -methylierten Derivaten aus dem Vorläufer.
(eingereicht am 07.12.07)

Patent

F.M.Wagner, J. Ermert, H.H. Coenen: Verfahren zur Herstellung von Vorläufern für L-2-¹⁸F-Fluor-phenylalanin und 6-¹⁸F-Fluor-L-meta-tyrosin und deren α -methylierten Derivaten, Vorläufer, sowie Verfahren zur Herstellung von L-2-¹⁸F-Fluor-phenylalanin und 6-¹⁸F-Fluor-L-meta-tyrosin und deren α -methylierten Derivaten aus dem Vorläufer
(eingereicht am 07.12.07)