

**Elektrochemische ^{18}F -Fluorierung
als neuer Ansatz zur Synthese
aromatischer
PET-Radiopharmaka**

DISSERTATION

der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Eberhard-Karls-Universität Tübingen

zur Erlangung des Grades eines Doktors
der Naturwissenschaften

2002

vorgelegt von

Gabriele J. Kienzle

Tag der mündlichen Prüfung: 11. Juli 2002

Dekan:	Prof. Dr. H. Probst
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. H.-J. Machulla
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. K.-A. Kovar

Die vorliegende Arbeit wurde unter der Leitung von Prof. Dr. H.-J. Machulla in der Zeit von Juni 1998 bis August 2001 in der Radiopharmazie am PET-Zentrum des Universitätsklinikums Tübingen angefertigt.

Ich danke Herrn Professor Dr. H.-J. Machulla für die wertvollen Anregungen und Diskussionen sowie seine freundliche Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit.

Ferner danke ich allen Kolleginnen und Kollegen der Radiopharmazie für das freundschaftliche Klima und ihre Unterstützung und Hilfsbereitschaft, Dr. Georg Becker, Claudia Bieg, Dr. Achim Blocher, Cornelia Daiker, Walter Ehrlichmann, Sabine Höhnemann, Matthias Kuntzsch, Elisabeth Mainhardt, Marianne Patt, Hans Jörg Rahm, Dr. Gerald Reischl, Oliver Schmiedl, Christoph Solbach, Anke Stahlschmidt, Rongqing Wei.

Prof. Dr. K.-P. Zeller und seinen Mitarbeitern möchte ich für ihre Hilfsbereitschaft danken, vor allem Steffen Hauk, Claudia Pabst und René Motika.

Prof. Dr. B. Speiser und seinen Mitarbeitern möchte ich für ihre Unterstützung und die Möglichkeit zur Benutzung des Cyclovoltammeter-Gerätes danken.

Den folgenden Herren gilt mein Dank für die Aufnahme von Spektren:

B. Maier (NMR-Spektroskopie)

W. Bock (Elementaranalytik)

H. Bartholomä, R. Müller (Massenspektrometrie)

Dem Arbeitskreis Hanack danke ich für die Möglichkeit zur Benutzung des IR-Spektroskops.

Frau Julia Wellsow möchte ich für das Molecular Modelling danken.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
2	Problemstellung	3
3	<i>In vivo</i>-Messung biochemischer Prozesse.....	5
3.1	Grundlagen	5
3.1.1	PET-Radionuklide.....	5
3.1.2	Positronenzerfall	6
3.1.3	Positron-Elektron-Annihilation.....	8
3.1.4	Elektroneneinfang	10
3.1.5	Produktion der Radionuklide	10
3.1.6	Spezifische Aktivität.....	14
3.1.7	Prinzip der Positronen-Emissions-Tomographie	15
3.2	Aromatische Aminosäure-Derivate in der Positronen-Emissions- Tomographie.....	19
3.2.1	Allgemeines	19
3.2.2	L-[¹⁸ F]Fluorphenylalanin.....	20
3.2.2.1	Allgemeines	20
3.2.2.2	L-2-[¹⁸ F]Fluorphenylalanin.....	22
3.2.2.2.1	Biotransformation	22
3.2.2.2.2	Medizinische Anwendung	23
3.2.2.3	L-4-[¹⁸ F]Fluorphenylalanin.....	24
3.2.2.3.1	Biotransformation	24
3.2.2.3.2	Medizinische Anwendung	24
3.2.3	L-2-[¹⁸ F]Fluortyrosin	25
3.2.3.1	Biotransformation	25
3.2.3.2	Medizinische Anwendung	25
3.2.4	O-(2-[¹⁸ F]Fluorethyl)-tyrosin.....	26
3.2.4.1	Biotransformation	26
3.2.4.2	Medizinische Anwendung	26
3.2.5	L-6-[¹⁸ F]Fluordopa.....	26
3.2.5.1	Biotransformation	26
3.2.5.2	Medizinische Anwendung	28
3.2.6	L-6-[¹⁸ F]Fluor- <i>m</i> -tyrosin.....	29
3.2.6.1	Biotransformation	29
3.2.6.2	Medizinische Anwendung	29

4	Fluorierung aromatischer Verbindungen	31
4.1	Methoden zur Einführung von Fluor-18 in Aromaten.....	31
4.1.1	Allgemeines	31
4.1.2	Elektrophile Fluorierung.....	31
4.1.2.1	Allgemeines	31
4.1.2.2	Direkte elektrophile Fluorierung.....	32
4.1.2.3	Demetallierung.....	32
4.1.3	Nukleophile Fluorierung.....	33
4.1.3.1	Allgemeines	33
4.1.3.2	Direkte nukleophile Fluorierung.....	34
4.1.3.3	Diazospaltungsreaktionen	35
4.2	Synthese der ¹⁸ F-fluorierten aromatischen Aminosäuren	36
4.2.1	[¹⁸ F]Fluorphenylalanin.....	36
4.2.1.1	2-[¹⁸ F]Fluorphenylalanin	36
4.2.1.2	4-[¹⁸ F]Fluorphenylalanin	36
4.2.2	2-[¹⁸ F]Fluortyrosin	37
4.2.3	O-(2-[¹⁸ F]Fluorethyl)-tyrosin.....	38
4.2.4	6-[¹⁸ F]Fluordopa	38
4.2.5	6-[¹⁸ F]Fluor- <i>m</i> -tyrosin	39
4.3	Elektrochemische Fluorierung am Aromaten mit Fluor-19.....	40
4.3.1	Allgemeines	40
4.3.2	Elektrochemische Fluorierung am aromatischen Kern.....	43
4.3.3	Elektrochemische Fluorierung in Benzylstellung.....	44
4.4	Elektrochemische Fluorierung am Aromaten mit Fluor-18.....	46
4.4.1	Allgemeines	46
4.4.2	Elektrochemische Fluorierung von Benzol unter verschiedenen Bedingungen	46
4.4.3	Elektrochemische Fluorierung von substituierten Aromaten	47
4.4.4	Elektrochemische Fluorierung von Aromaten mit Benzylteilstruktur.....	49
4.5	Prinzip der indirekten Elektrolyse	50
4.6	Prinzip der Cyclovoltammetrie	52
5	Ergebnisse und Diskussion	56
5.1	Allgemeines	56
5.2	Elektrochemische Fluorierung von Phenylalanin-Derivaten	58
5.2.1	Allgemeines	58
5.2.2	Vergleich der elektrochemischen Fluorierung verschiedener Phenylalanin-Derivate.....	63
5.2.2.1	Einfluss der verschiedenen Substituenten am aromatischen Kern	63

5.2.2.2	Vergleich der verschiedenen kernfluorierten Isomere	65
5.2.2.3	Einfluss der verschiedenen Carboxyl-Schutzgruppen	67
5.2.2.4	Einfluss der verschiedenen Amino-Schutzgruppen	68
5.3	Einfluss des Leitsalzes auf die elektrochemische Fluorierung.....	71
5.3.1	Allgemeines	71
5.3.2	Vergleich der elektrochemischen Fluorierung bei Verwendung verschiedener Leitsalze	72
5.4	Abhängigkeit der elektrochemischen Fluorierung vom Target-Material zur [¹⁸F]Fluorid-Produktion	77
5.4.1	Allgemeines	77
5.4.2	Abhängigkeit der elektrochemischen Fluorierung vom Material des zur [¹⁸ F]Fluorid-Produktion verwendeten Targets	77
5.5	Abhängigkeit der elektrochemischen Fluorierung von der Temperatur ..	79
5.5.1	Allgemeines	79
5.5.2	Vergleich der elektrochemischen Fluorierung bei verschiedenen Elektrolysetemperaturen	79
5.6	Abhängigkeit der elektrochemischen Fluorierung von der [¹⁹F]Fluorid-Konzentration im Elektrolyten	82
5.6.1	Allgemeines	82
5.6.2	Vergleich der elektrochemischen Fluorierung bei verschiedenen [¹⁹ F]Fluorid -Konzentrationen	83
5.7	Untersuchung des Mechanismus auf Vorliegen einer indirekten Elektrolyse oder einer Halex-Reaktion.....	85
5.7.1	Allgemeines	85
5.7.2	Einfluss des Arbeitspotentials auf die elektrochemische Fluorierung.....	86
5.7.2.1	Allgemeines	86
5.7.2.2	Vergleich der elektrochemischen Fluorierung bei verschiedenen Arbeitspotentialen	87
5.7.3	Einfluss der Chlorid-Konzentration im Elektrolyten auf die elektrochemische Fluorierung.....	89
5.7.3.1	Allgemeines	89
5.7.3.2	Vergleich der elektrochemischen Fluorierung bei verschiedenen Chlorid-Konzentrationen	91
6	Zusammenfassung	95
7	Experimenteller Teil.....	98
7.1	Darstellung der eingesetzten Phenylalanin-Derivate.....	98
7.1.1	Allgemeines	98

7.1.2	TFA-(L-)Phe-OMe.....	99
7.1.3	TFA-(L-)Phe-OEt.....	100
7.1.4	DNP-(L-)Phe-OMe	101
7.1.5	TFA-(DL-)Phe(4- <i>t</i> Bu)-OMe	102
7.1.5.1	Syntheseplan	102
7.1.5.2	(4- <i>tert.</i> -Butylbenzyl)-formamidomalonsäurediethylester.....	104
7.1.5.3	(4- <i>tert.</i> -Butylbenzyl)-formamidomalonsäure.....	105
7.1.5.4	For-(DL-)Phe(4- <i>t</i> Bu)-OH	106
7.1.5.5	H-(DL-)Phe(4- <i>t</i> Bu)-OH	107
7.1.5.6	H-(DL-)Phe(4- <i>t</i> Bu)-OMe·HCl.....	108
7.1.5.7	TFA-(DL-)Phe(4- <i>t</i> Bu)-OMe	109
7.2	Darstellung der Referenzsubstanzen.....	111
7.2.1	TFA-Phe(2-, 3- und 4-F)-OMe	111
7.2.1.1	Syntheseplan	111
7.2.1.2	H-Phe(2-, 3- und 4-F)-OMe·HCl	111
7.2.1.3	TFA-Phe(2-, 3- und 4-F)-OMe	112
7.2.1.3.1	Allgemeine Darstellungsvorschrift	112
7.2.1.3.2	TFA-(DL-)Phe(2-F)-OMe.....	112
7.2.1.3.3	TFA-(DL-)Phe(3-F)-OMe.....	113
7.2.1.3.4	TFA-(L-)Phe(4-F)-OMe	114
7.3	Bezugsquellen und Reinheitsgrade der gekauften Phenylalanin-Derivate	115
7.4	Reinigung der Leitsalze und des Lösungsmittels	115
7.4.1	Acetonitril	115
7.4.2	Triethylamin-tris-hydrofluorid.....	116
7.4.3	Triethylamin-hydrochlorid.....	116
7.4.4	Triethylamin-hydrobromid	117
7.4.5	Tetraethylammoniumchlorid.....	117
7.4.6	Tetraethylammoniumbromid	117
7.4.7	Tetraethylammoniumiodid.....	117
7.4.8	Tetra-n-butylammoniumperchlorat.....	117
7.4.9	Tetra-n-butylammoniumhexafluorophosphat	118
7.5	Zusammensetzung der bei der elektrochemischen Fluorierung verwendeten Lösungen	118
7.5.1	Elektrolyt-Lösungen.....	118
7.5.2	Lösung für die Zwischenfritte.....	119
7.5.3	Lösung für die Referenzelektrode.....	119
7.6	Durchführung der elektrochemischen Fluorierung	119
7.6.1	Allgemeines	119

7.7 Analytik der Produkte	123
7.7.1 Allgemeines	123
7.7.2 HPLC-Analytik	124
7.7.3 DC-Analytik	125
7.7.4 GC-Analytik	125
7.8 Bestimmung der Oxidationspotentiale der Phenylalanin-Derivate	127
8 Anhang	128
8.1 Ergebnisse der einzelnen Elektrolysen bei der elektrochemischen Fluorierung von verschiedenen Phenylalanin-Derivaten	128
8.1.1 TFA-Phe-OMe	128
8.1.2 TFA-Phe-OEt	128
8.1.3 TFA-Phe(4- <i>t</i> Bu)-OMe	129
8.1.4 Ac-Phe-OMe	130
8.1.5 Boc-Phe-OMe	131
8.1.6 DNP-Phe-OMe	131
8.2 Ergebnisse der einzelnen Elektrolysen bei der elektrochemischen Fluorierung mit verschiedenen Leitsalzen	132
8.2.1 Triethylamin-hydrochlorid	132
8.2.2 Tetraethylammoniumchlorid	132
8.2.3 Triethylamin-hydrobromid	133
8.2.4 Tetraethylammoniumbromid	133
8.2.5 Tetraethylammoniumiodid	134
8.2.6 Triethylamin-tris-hydrofluorid	134
8.2.7 Tetra- <i>n</i> -butylammoniumhexafluorophosphat	135
8.3 Ergebnisse der einzelnen Elektrolysen bei der elektrochemischen Fluorierung bei verschiedenen Arbeitspotentialen	135
8.3.1 Elektrolysen bei 2,0 V	135
8.3.2 Elektrolysen bei 1,7 V	136
8.3.3 Elektrolysen bei 1,5 V	136
8.4 Ergebnisse der einzelnen Elektrolysen bei der elektrochemischen Fluorierung bei verschiedenen Chlorid-Konzentrationen	137
8.4.1 0,360 M Chlorid-Konzentration	137
8.4.2 0,180 M Chlorid-Konzentration	137
8.4.3 0,061 M Chlorid-Konzentration	138
8.4.4 0,018 M Chlorid-Konzentration	138
8.4.5 Ohne Chlorid-Zusatz	138
8.5 Ergebnisse der einzelnen Elektrolysen bei der elektrochemischen Fluorierung bei verschiedenen [¹⁹F]Fluorid-Konzentrationen	139

8.5.1	0,099 M Fluorid-Konzentration	139
8.5.2	0,050 M Fluorid-Konzentration	139
8.5.3	0,018 M Fluorid-Konzentration	140
8.5.4	0,005 M Fluorid-Konzentration	140
8.6	Ergebnisse der einzelnen Elektrolysen bei der elektrochemischen Fluorierung bei verschiedenen Temperaturen.....	141
8.6.1	Elektrolysen bei 25 °C	141
8.6.2	Elektrolysen bei 0 °C	141
8.6.3	Elektrolysen bei -10 °C	142
8.6.4	Elektrolysen bei -20 °C	142
8.7	Ergebnisse der einzelnen Elektrolysen bei der elektrochemischen Fluorierung bei Verwendung verschiedener Target-Materialien zur [¹⁸F]Fluorid-Produktion	143
8.7.1	Ag-Target	143
8.7.2	Ti-Target	143
8.8	Cyclovoltammogramme der Phenylalanin-Derivate und des Triethylamin-hydrochlorid-Leitsalzes	144
8.8.1	TFA-Phe-OMe	144
8.8.2	TFA-Phe-OEt	145
8.8.3	TFA-Phe(4- <i>t</i> Bu)-OMe	145
8.8.4	Ac-Phe-OMe	146
8.8.5	Boc-Phe-OMe	146
8.8.6	DNP-Phe-OMe	147
8.8.7	Triethylamin-hydrochlorid	147
8.9	Formeln zur spezifischen Aktivität	148
8.9.1	Masse-Aktivitäts-Beziehung	148
8.9.2	Spezifische Aktivität	149
8.10	Berechnung von Mittelwert und Standardabweichung	149
8.11	Das Chauvenet´sche Kriterium	150
9	Literaturverzeichnis	153

Abkürzungen und Symbole

A(t)	Aktivität einer Stoffmenge zur Zeit t
$A_s(t)$	spezifische Aktivität eines Stoffes zum Zeitpunkt t
AAAD	Aromatische-Aminosäuren-Decarboxylase
Abb.	Abbildung
Ac	Acetyl
AD	Adenindehydrogenase
Boc	<i>tert.</i> -Butoxycarbonyl
br d	breites Dublett (NMR-Spektroskopie)
br s	breites Singulett (NMR-Spektroskopie)
Bu	n-Butyl
C	Coulomb
c	Lichtgeschwindigkeit
c.a.	carrier added
COMT	Catechol-O-methyltransferase
CV	Cyclovoltammetrie
d	Dublett (NMR-Spektroskopie)
d	Tage
DC	Dünnschichtchromatographie
dd	Dublett of Dublett (NMR-Spektroskopie)
ddd	Dublett of Dublett of Dublett (NMR-Spektroskopie)
DMF	N,N-Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNP	Dinitrophenyl
Dopa	3-, 4-Dihydroxyphenylalanin
dt	Dublett of Triplet (NMR-Spektroskopie)
E	Energie
E	Potential
E^0	Standardpotential der Redoxreaktion
$E_{1/2}$	Halbstufen- bzw. Halbwellenpotential
EC	electron capture
ECF	elektrochemische Fluorierung
EE	Elektroneneinfang
EI	Elektronenstoß-Ionisation
$E_k(\beta)$	kinetische Energie der β -Teilchen
EOB	end of bombardment
EOS	end of synthesis

e^-	Elektron
e^+	Positron
E_{Ox}	Oxidationspotential
E_p^{ox}, E_{pa}	Peakpotential der Oxidation, Oxidationspotential
E_p^{red}, E_{pc}	Peakpotential der Reduktion, Reduktionspotential
E_{Red}	Reduktionspotential
E_{start}	Startpotential
Et	Ethyl
EtOH	Ethanol
E_{zsp}	Zellspannung
$E_{\beta max}$	maximale Energie der β -Teilchen
E_λ	Umschaltpotential
FDA	[^{18}F]Fluordopamin
2-FDG	2-[^{18}F]Fluor-2-deoxyglucose
FDOPA	[^{18}F]Fluordopa
FDOPAC	[^{18}F]Fluor-3,4-dihydroxyphenylelessigsäure
FET	O-(2-[^{18}F]Fluorethyl)-tyrosin
FHPAA	[^{18}F]Fluor-3-hydroxyphenylelessigsäure
FHVA	[^{18}F]Fluor-3-methoxy-4-hydroxyphenylelessigsäure
FMT	[^{18}F]Fluor- <i>m</i> -tyrosin
F3MT	[^{18}F]Fluor-3-methoxytyramin
FMTA	[^{18}F]Fluor- <i>m</i> -tyramin
For	Formyl
Fp	Festpunkt, Schmelzpunkt
FPhe	[^{18}F]Fluorphenylalanin
FTyr	[^{18}F]Fluortyrosin
GC	Gaschromatographie
h	Stunde
Halex	halogen exchange
HOMO	highest occupied molecular orbital
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
i	Strom
ID	Innendurchmesser
i_p^{ox}, i_{pa}	Peakstrom des Oxidationspeaks
i_p^{red}, i_{pc}	Peakstrom des Reduktionspeaks
IR	Infrarot-Spektroskopie
Kp	Kochpunkt, Siedepunkt
LUMO	lowest unoccupied molecular orbital
m	Multipllett (NMR-Spektroskopie)

M	Molar
\bar{M}	Masse bzw. Molmenge der Verbindung mit dem stabilen Isotop
M(t)	Masse des radioaktiven Stoffs der Aktivität A(t) zur Zeit t
m_0	Ruhemasse
MAO	Monoaminoxidase
Me	Methyl
MeCN	Acetonitril
MeOH	Methanol
MG	Molekulargewicht
MS	Massenspektrometrie
n	Neutron
N	Normal
N	Anzahl der Messwerte bzw. Experimente
N(t)	Anzahl der radioaktiven Atome, die sich in einer Stoffmenge zur Zeit t befinden
N_0	Anzahl der radioaktiven Atome, die sich in einer Stoffmenge zur Zeit t = 0 befinden
N_A	Avogadrosche Zahl, $6,02 \cdot 10^{23} \frac{1}{\text{mol}}$
\dot{N}_β	Anzahl der β -Teilchen
n.c.a.	no carrier added
NHE	normal hydrogen electrode (Normalwasserstoffelektrode)
NMR	Kernspinresonanz-Spektroskopie
3OMFD	3-Methoxy-6- ^{18}F fluordopa
ox	Oxidation
p	Proton
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
Phe	Phenylalanin
PLP	Pyridoxalphosphat
PST	Phenolsulfotransferase
q	Quartett (NMR-Spektroskopie)
R	Ohmscher Widerstand
red	Reduktion
R_f -Wert	Retentionsfaktor (Dünnschichtchromatographie)
RP	reversed phase
RT	Raumtemperatur
s	Singulett (NMR-Spektroskopie)
SCE	saturated calomel electrode (gesättigte Kalomelektrode)
SIM	selected ion monitoring

SPECT	single photon emission computed tomography
t	Triplet (NMR-Spektroskopie)
Ts	Tosylat
$T_{1/2}$	Halbwertszeit
<i>t</i> Bu	<i>tert.</i> -Butyl
TFA	Trifluoracetyl
Tyr	Tyrosin
t_{verd}	Anzahl der Standardabweichungen, um die x_{verd} von \bar{x} abweicht
v	Geschwindigkeit
V	Volt
\bar{x}	arithmetischer Mittelwert
x_i	diskrete Messwerte
x_{verd}	verdächtiger, abweichender Messwert
μF	μ Farad
$\Delta\theta$	Winkelabweichung
λ	Zerfallskonstante
ν_e	Elektronneutrino
$\bar{\nu}_e$	Elektronantineutrino
Σ	Standardabweichung

Die Abkürzungen der Aminosäuren entsprechen den IUPAC-Regeln.

1 Einleitung

Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) ist ein nuklearmedizinisches nicht invasives Verfahren, mit dem physiologische Vorgänge *in vivo* quantitativ erfasst und dreidimensional dargestellt werden können. Ihren Einsatz findet sie u. a. in den Bereichen Neurologie, Kardiologie, Onkologie und Pharmakologie sowohl in der Grundlagenforschung, als auch in der klinischen Diagnostik. Es können Perfusions- und Stoffwechselforgänge untersucht, sowie Tumore diagnostiziert und deren Behandlung überwacht werden. Als Radiotracer werden mit kurzlebigen Positronenstrahlern markierte Verbindungen verwendet, z. B. Glucose, Aminosäuren, Nukleoside, Neurotransmitter oder Rezeptorantagonisten.

Aminosäuren und ihre Derivate können zur Untersuchung der cerebralen Proteinsynthese und des Aminosäuretransports und damit zur Diagnostik von Tumoren eingesetzt werden. Hier sind vor allem L-2- und 4-[^{18}F]Fluorphenylalanin, L-2-[^{18}F]Fluortyrosin und O-(2-[^{18}F]Fluorethyl)-tyrosin von Bedeutung.^{1,2,3} Zur Erfassung von präsynaptischen dopaminergen Vorgängen im Gehirn stehen L-3,4-Dihydroxy-6-[^{18}F]fluorphenylalanin (L-6-[^{18}F]Fluordopa) und 6-[^{18}F]Fluor-*m*-tyrosin zur Verfügung.^{4,5} Die Anwendung dieser fluorierten aromatischen Aminosäuren ist allerdings begrenzt, da die Fluorierung am aromatischen Kern schwierig ist.

Die Einführung von Fluor-18 in aromatische Verbindungen ist prinzipiell mittels elektrophiler oder nukleophiler Substitution möglich. Fluor-18 kann am Zyklotron als [^{18}F]F₂-Gas oder als [^{18}F]Fluorid in Wasser erzeugt werden. Bei der elektrophilen Substitution wird von [^{18}F]F₂ als primärem Vorläuferreagenz ausgegangen, das einen hohen Trägergehalt besitzt, d. h. es ist eine große Menge des nicht radioaktiven Isotops Fluor-19 vorhanden. Man erhält bei der Markierungsreaktion stark geträgerte Radiopharmaka, zudem sind die erreichbaren Ausbeuten meist gering. Ausgehend von [^{18}F]Fluorid in Wasser sind über nukleophile Substitutionen auch Radiotracer ohne Trägerzusatz erhältlich. Die Produktion des [^{18}F]Fluorids ist sehr zuverlässig und aufgrund des höheren Wirkungsquerschnitts der Kernreaktion⁶ können wesentlich größere Aktivitätsmengen als bei der Herstellung von [^{18}F]F₂ produziert werden, wodurch sich die Möglichkeit ergibt, mit einer Synthese Radiopharmakadosen für eine große Anzahl von Patienten zu erhalten. Daher ist die Markierung der aromatischen Verbindungen mittels [^{18}F]Fluorid über eine nukleophile Substitution wünschenswert. Die in der Radiochemie verwendeten nukleophilen Fluorierungen, z. B. die Balz-Schiemann-Reaktion oder der Austausch einer aktivierten Nitrogruppe gegen [^{18}F]Fluorid, sind zeitaufwendig und liefern nur geringe radiochemische Ausbeuten. Diese Fluorierungen sind zudem bisher nur an Synthesestufen, nicht aber an der

lediglich noch mit Schutzgruppen versehenen Aminosäure selbst beschrieben worden.^{7,8}

Aus diesen Gründen besteht seit langem ein Bedarf an Methoden zur Fluorierung aromatischer Verbindungen über nukleophile Substitutionen. Hier besitzt die Elektrochemie gegenüber den herkömmlichen Fluorierungsverfahren einige herausragende Vorteile. So kann durch die Wahl des Elektrodenpotentials eine Verbindung gezielt oxidiert oder reduziert werden, zudem verlaufen die Synthesen bei niederen Temperaturen und können gut automatisiert werden.

In der Literatur werden zwar elektrochemische Fluorierungen an Aromaten mit Fluor-19 beschrieben, eine Übertragung dieser Bedingungen auf Fluorierungen mit Fluor-18 wurde bisher aber noch nicht versucht. Hierbei ergeben sich völlig neue Verhältnisse, da aufgrund der völlig anderen Zeit- und Konzentrationsverhältnisse beim Einsatz kurzlebiger radioaktiver Isotope die Anpassung an die radiochemischen Gegebenheiten einschneidende Veränderungen der Reaktionsbedingungen erfordert.

In der dieser Arbeit vorangegangenen Zulassungsarbeit⁹ wurden die elektrochemischen Bedingungen erstmals auf die Fluorierung mit Fluor-18 übertragen. Die Experimente wurden mit Benzol, verschiedenen substituierten Benzolen und einfachen Aromaten mit Benzylgruppe durchgeführt. Hierbei ergab sich, dass es möglich ist ¹⁸F-fluorierte Produkte herzustellen. Es zeigte sich, dass die radiochemische Ausbeute mit fallendem Oxidationspotential und steigender Konzentration des Aromaten zunahm und die Substitution eines Wasserstoffatoms gegenüber der Substitution der funktionellen Gruppe des Aromaten in der Regel überwog. Bei Aromaten, die eine Benzylgruppe enthalten, erfolgt lt. Literatur die Fluorierung bevorzugt in Benzylstellung. Unter den Bedingungen der elektrochemischen Fluorierungen mit Fluor-18 zeigte sich, dass die Fluorierung bevorzugt am aromatischen Kern stattfindet, falls das bei der Umsetzung intermediär entstehende benzyliche Carbeniumion nicht durch Elektronendonoren am Phenylring stabilisiert wurde.

2 Problemstellung

Für klinische Untersuchungen mittels Positronen-Emissions-Tomographie werden mit Fluor-18 markierte aromatische Aminosäuren benötigt. Die radiochemischen Syntheseverfahren verlaufen bisher meist über elektrophile Reaktionsmechanismen, die den Einsatz von $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ als primärem Vorläuferreagenz erfordern. Am Zyklotron ist Fluor-18 aber in Form von $[^{18}\text{F}]\text{Fluorid}$ viel zuverlässiger und in wesentlich höheren Aktivitätsausbeuten produzierbar. Zudem ist dies die einzige Möglichkeit, Radiotracer ohne Trägerzusatz zu erhalten. Daher ist es wünschenswert, aromatische Radiopharmaka über nukleophile Synthesen herzustellen. Die wenigen für aromatische Radiotracer vorhandenen nukleophilen Markierungsverfahren für Fluor-18 werden in der Praxis in der Regel nicht angewandt, da sie zeitaufwendig sind und nur geringe radiochemische Ausbeuten liefern. Zudem findet hier die Einführung des $[^{18}\text{F}]\text{Fluorids}$ immer an einem Synthesevorläufer statt, was nach der Markierungsreaktion noch weitere Präparationschritte, z. B. Kopplungsreaktionen, und eine Enantiomeren-trennung des markierten Produkts erforderlich macht. International gibt es bisher noch keine Methode, aromatische Aminosäuren direkt, d. h. nur durch Schutzgruppen an den funktionellen Gruppen geschützt und ohne aufwendige nachfolgende Reaktionsschritte, nukleophil mit $[^{18}\text{F}]\text{Fluorid}$ zu markieren.

Gegenstand dieser Arbeit ist die Entwicklung eines neuen Verfahrens zur Synthese aromatischer PET-Radiopharmaka mittels elektrochemischer ^{18}F -Fluorierung. Dies soll am Beispiel des $[^{18}\text{F}]\text{Fluorphenylalanins}$ geschehen. Da zwischen diesem und $[^{18}\text{F}]\text{Fluortyrosin}$, $[^{18}\text{F}]\text{Fluordopa}$, und $[^{18}\text{F}]\text{Fluor-}m\text{-tyrosin}$ eine strukturelle Ähnlichkeit besteht, kann davon ausgegangen werden, dass sich eine elektrochemische Fluorierung (ECF) von Phenylalanin mit gewissen Modifikationen auch auf diese aromatischen Verbindungen übertragen lässt. Hierbei kann die Markierungsreaktion direkt an der geschützten Aminosäure durchgeführt werden, wodurch nachfolgende aufwendige Reaktionsschritte und eine Enantiomeren-trennung unnötig werden. Es sind dann lediglich eine einfache Schutzgruppenabspaltung und eine Isomeren-trennung erforderlich.

Da es notwendig ist, sowohl die Amino- als auch die Carboxylfunktion der Aminosäure mittels Schutzgruppen gegen Oxidation zu schützen, ist zuerst deren Einfluss auf die elektrochemische Fluorierung zu untersuchen. Die hierfür verwendeten Phenylalanin-Derivate und die für die Analysen benötigten Referenz-substanzen sollen, wenn sie nicht kommerziell erhältlich sind, selbst dargestellt werden. Mittels Cyclovoltammetrie sind die Oxidationspotentiale der zu fluorierenden Aromaten zu ermitteln.

Zur Bestimmung der optimalen Reaktionsbedingungen sind verschiedene Leitsalze einzusetzen, des Weiteren ist die Temperaturabhängigkeit der elektrochemischen Fluorierung zu untersuchen. Man sollte erwarten, dass eine geringe Elektrolysetemperatur weniger Nebenreaktionen zur Folge hat. Zudem ist ein möglicher Effekt des verwendeten Targetmaterials bei der Produktion des [^{18}F]Fluorids auf die elektrochemische Fluorierung zu prüfen. Für Hirnstoffwechseluntersuchungen ist es wünschenswert, den Trägerzusatz möglichst niedrig zu halten. Bei den in der Zulassungsarbeit⁹ durchgeführten Experimenten an Modellverbindungen enthielt ein Teil des Leitsalzes [^{19}F]Fluorid. Deshalb sind Experimente zur Verminderung des Anteils an Fluor-19 im Reaktionsgemisch vorzunehmen.

Enthält das Leitsalz Chlorid- oder Bromidionen, besteht die Möglichkeit einer indirekten Elektrolyse. Diese hat häufig andere Selektivitäten zur Folge, zudem könnte evtl. bei einem geringeren Arbeitspotential gearbeitet werden, was zu weniger Nebenreaktionen führen könnte. Eine weitere Möglichkeit wäre die primäre Bildung chlorierter oder bromierter Produkte mit nachfolgendem Fluor-gegen-Chlor/Brom-Austausch. Untersuchungen zum Reaktionsmechanismus sind mit Hilfe der Variation des Arbeitspotentials und der durch das Leitsalz zugesetzten Chlorid-Konzentration durchzuführen. Ein detailliertes Verständnis des Reaktionsmechanismus der elektrochemischen ^{18}F -Fluorierung soll die Verbreitung der praktischen Anwendung dieser Markierungsmethode unterstützen.

3 *In vivo*-Messung biochemischer Prozesse

3.1 Grundlagen

3.1.1 PET-Radionuklide

Um biochemische und physiologische Vorgänge *in vivo* mittels radioaktiv markierter Substanzen messen zu können, werden Radionuklide benötigt, deren Strahlung nicht im Körper absorbiert wird. Da sich das biochemische Verhalten einer Substanz nicht verändert, wenn stabile Atome durch ihre radioaktiven Isotope ersetzt werden,¹⁰ ist es in der Regel wünschenswert, die Elemente, aus denen physiologische Verbindungen bestehen, durch die entsprechenden Radionuklide zu ersetzen. Für die am häufigsten in organischen Verbindungen vorkommenden Elemente Kohlenstoff, Sauerstoff und Stickstoff existieren nur Positronenstrahler, die die geforderten Bedingungen erfüllen.⁴

Positronenstrahler sind neutronenarme Radionuklide, die Positronen emittieren. Diese zerstrahlen mit einem Elektron in zwei γ -Quanten mit einer Energie von jeweils 511 keV, die sich im Winkel von etwa 180° auseinander bewegen.¹¹ Die γ -Strahlung kann nun die Körperbarriere relativ ungehindert durchdringen. Für die Elemente Kohlenstoff, Sauerstoff und Stickstoff existieren als radioaktive Isotope die Positronenstrahler Kohlenstoff-11 ($T_{1/2} = 20$ min), Sauerstoff-15 ($T_{1/2} = 2$ min) und Stickstoff-13 ($T_{1/2} = 10$ min). Als Ersatz für Wasserstoff oder Hydroxid-Gruppen eignet sich Fluor-18 ($T_{1/2} = 110$ min). Durch die letztgenannte Markierung treten in der Regel keine wesentlichen sterischen Veränderungen im Molekül auf, allerdings kommt es zu teilweise erheblichen Polaritätsverschiebungen, was oftmals zu einer Veränderung des physiologischen Verhaltens der Substanz führt.^{4,6} Dies macht man sich bei der PET-Untersuchung als radiopharmazeutisches Konzept zu Nutze.

Die kurzen Halbwertszeiten der in der Positronen-Emissions-Tomographie verwendeten Radionuklide besitzen außerdem den Vorteil einer geringen Strahlenbelastung der Patienten. Zudem ergibt sich dadurch die Möglichkeit, die Anwendung des Radiotracers in relativ kurzen Zeitabständen zu wiederholen, z. B. zur Therapiekontrolle. Da eine kurze Halbwertszeit auch immer eine geringe Substanzmenge bedingt (Konzentrationen im nano- bis pikomolaren Bereich), können prinzipiell auch toxische oder zentralwirksame Radiopharmaka eingesetzt werden, zudem findet keine Störung des biochemischen Gleichgewichts statt. Die Kurzlebigkeit birgt aber auch einige Nachteile in sich, so werden hohe Anfangsaktivitäten für die Herstellung der Radiopharmaka benötigt, was automatisierte oder ferngesteuerte Synthesen in Bleizellen erforderlich macht. Zudem steht nur eine begrenzte

Zeit für Reaktion, Aufreinigung und Qualitätskontrolle zur Verfügung. Diese sollten in längstens ein bis zwei Halbwertszeiten durchgeführt sein. Für die kurzlebigen unter den PET-Nukliden ist eine sog. In-House-Produktion erforderlich.⁴

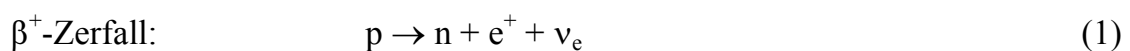
Tabelle 3.1 zeigt eine Übersicht über die wichtigsten Positronenstrahler mit Informationen über Halbwertszeit ($T_{1/2}$), Zerfallsart, maximaler Positronenenergie ($E_{\beta,\max}$) und maximaler Reichweite der jeweiligen Positronen in Wasser vor der Zerstrahlung. Je kleiner diese Größe ist, desto besser ist prinzipiell die erreichbare Auflösung bei einem PET-Scan mit diesem Nuklid.

Tabelle 3.1: Kurzlebige Radionuklide zur Molekülmarkierung.^{4,6}

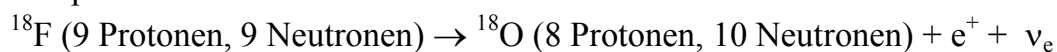
Radionuklid	$T_{1/2}$ [min]	Zerfallsart [%]	$E_{\beta,\max}$ [keV,(rel. %)]	Max. Reichweite [mm H ₂ O]
Kohlenstoff-11	20,3	β^+ (99,8) EC (0,2)	960 (100)	4,1
Stickstoff-13	9,96	β^+ (100)	1190 (100)	5,4
Sauerstoff-15	2,03	β^+ (99,9) EC (0,1)	1723 (100)	8,2
Fluor-18	109,7	β^+ (96,9) EC (3,1)	635 (100)	2,4

3.1.2 Positronenzerfall

Bei den Positronenstrahlern handelt es sich um instabile Atomkerne mit Neutronenmangel, die unter β^+ -Zerfall ein Proton (p) in ein Neutron (n) umwandeln und somit in einen stabilen Energiezustand übergehen. Dabei werden ein Positron (e^+) und ein Elektronenutrino (ν_e) emittiert.¹²



Beispiel:



Das entstehende Sauerstoffisotop Sauerstoff-18 ist stabil.

Da es sich beim β^+ -Zerfall um einen Dreiteilchenzerfall handelt, d. h. drei Teilchen bei dem Zerfall entstehen, verteilt sich die freiwerdende Energie statistisch auf diese, weshalb man ein kontinuierliches β -Spektrum erhält (Abb. 3.1).¹¹

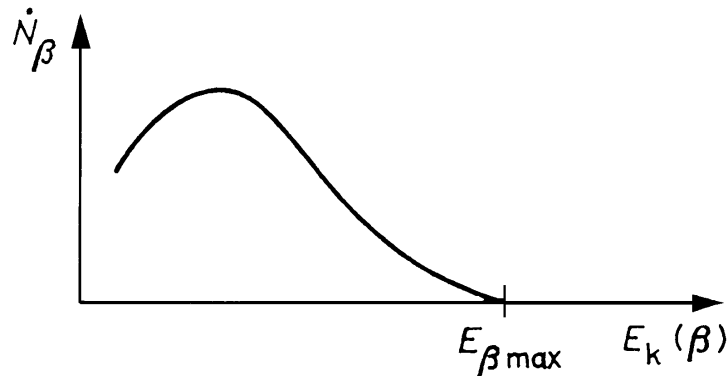
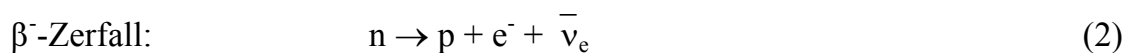


Abb. 3.1: Energieverteilung beim β -Spektrum.¹¹

- \dot{N}_β : Anzahl der β -Teilchen
 $E_{\beta max}$: maximale Energie der β -Teilchen
 $E_k(\beta)$: kinetische Energie der β -Teilchen

Für PET-Messungen ist nur der Teil der PET-Nuklide nutzbar, der über den β^+ -Zerfall in einen neutronenreicheren Kern übergeht. Ein Problem für die Messungen ergibt sich, wenn bei dem Zerfall ein angeregter Kern entsteht, der sich mit einem γ -Quant mit einer Energie in der Nähe von 511 keV abregt und dies dann in zeitlicher Koinzidenz zur Vernichtungsstrahlung auftritt.⁶

Der vielleicht bekanntere Betazerfall ist der β^- -Zerfall, mit dem bei Atomkernen mit Neutronenüberschuss ein Neutron in ein Proton umgewandelt werden kann. Dabei entsteht ein Elektron (e^-) und ein Elektronantineutrino ($\bar{\nu}_e$).¹²



Auch hier erhält man ein kontinuierliches β^- -Spektrum, allerdings mit einer etwas geringeren Maximalenergie als beim β^+ -Spektrum. Dies kommt dadurch zustande, dass die entstehenden Elektronen durch die positive Ladung des Kerns abgebremst, während die Positronen beschleunigt werden. Dies wirkt sich besonders im Bereich niedriger Teilchenenergien aus. Es werden verhältnismäßig mehr β^- -Teilchen als β^+ -Teilchen mit niedriger Energie gefunden. Abb. 3.2 zeigt den Unterschied zwischen den beiden Spektren am Beispiel der beim Zerfall des Kupfer-64 emittierten Elektronen und Positronen.¹³

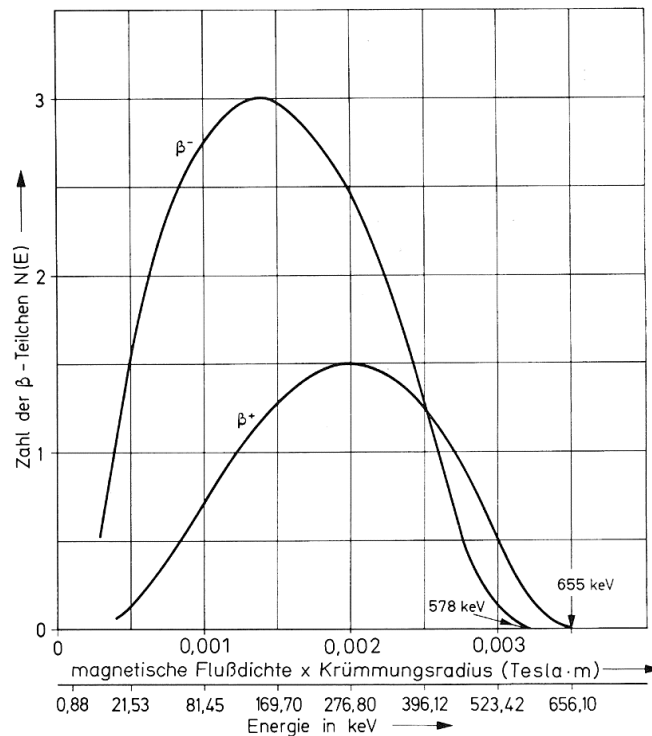


Abb. 3.2: Energieverteilung der Elektronen und Positronen beim Zerfall des Kupfer-64.¹³

3.1.3 Positron-Elektron-Annihilation

Die beim β^+ -Zerfall freiwerdenden Positronen verlieren ihre kinetische Energie sukzessive durch Stoßprozesse mit den Elektronen von Atomen oder Molekülen über Ionisation oder Elektronenanregung. Dies geschieht durch eine Reihe von Einzelstößen, wodurch das Positron laufend seine Richtung ändert und eine stark gezackte Bahn beschreibt. Früher oder später erfolgt die Vernichtung des Positrons durch das Zusammentreffen mit einem Elektron, wobei die Massen beider Teilchen in die sog. Annihilationsstrahlung umgewandelt werden. Die Wahrscheinlichkeit der Positron-Elektron-Annihilation wächst für das Positron mit dessen abnehmender Geschwindigkeit.¹⁴

Die Anzahl der bei der Zerstrahlung ausgesandten Photonen hängt hierbei von der Orientierung der Spins der beiden Leptonen zum Zeitpunkt der Annihilation ab. Durch den Einfang eines Elektrons entsteht eine sehr kurzlebige Verbindung, das Positronium. Dieses besitzt zwei Energiezustände, einen tieferen, bei dem sich die Spins von Elektron und Positron antiparallel einstellen (*Parapositronium*) und einen höheren, bei dem die Spins parallel ausgerichtet sind (*Orthopositronium*). Bei antiparalleler Orientierung der Spins verlangen die Auswahlregeln für Energie, Impuls

und Parität, dass zwei γ -Quanten in einem Winkel von nahezu 180° ausgestrahlt werden, jedes mit der Energie 511 keV, die folgendermaßen ermittelt wird:

$$E = m_0c^2 \quad (3)$$

- E: Energie der γ -Quanten
 m_0 : Ruhemasse von Positron bzw. Elektron
c: Lichtgeschwindigkeit

Bei paralleler Ausrichtung der Spins von Elektron und Positron zum Zeitpunkt der Vernichtung, kommt es zur Aussendung einer ungeraden Anzahl von γ -Quanten, meistens von drei. Dies führt aufgrund des Drehimpulserhaltungssatzes zu einer statistischen Energie- und Winkelverteilung und dadurch zu einer kontinuierlichen Energieverteilung der Photonen. Prinzipiell gilt, dass die Emission mehrerer Quanten mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit stattfindet, als die Emission zweier Quanten.^{11,14}

Die Winkelverteilung zwischen den beiden γ -Quanten hängt von der kinetischen Energie des *Parapositroniums* beim Zerfall ab. Befände es sich zum Zeitpunkt der Zerstrahlung in absoluter Ruhe, würden die beiden Photonen exakt mit einem Winkel von 180° emittiert werden. Da dies in der Realität praktisch nie der Fall ist, kommt es immer zu Abweichungen von einigen Milliradian:¹⁴

$$\Delta\theta = 2 \frac{v}{c} \quad (4)$$

- $\Delta\theta$: Winkelabweichung
v: Geschwindigkeit des Positron-Elektron-Systems
c: Lichtgeschwindigkeit

Die Positron-Elektron-Annihilation in zwei γ -Quanten macht man sich bei der PET-Messung zu Nutze, wobei der Zerfall in mehrere γ -Quanten nicht stört.

3.1.4 Elektroneneinfang

Ein möglicher weiterer Prozess zur Verringerung des Neutronenmangels ist der Einfang eines Elektrons aus der Atomhülle. Dies wird als Elektroneneinfang (EE) oder electron capture (EC) bezeichnet. Dieser Prozess ist möglich, da die Elektronen eine endliche Aufenthaltswahrscheinlichkeit im Kern besitzen. Hierbei entsteht aus einem Proton und einem Elektron ein Neutron und ein Elektroneneutrino.



Dies stellt eine Konkurrenzreaktion zum β^{+} -Zerfall dar und geschieht vor allem bei schweren Kernen, bei denen der Kernradius groß und die Elektronenbahnradien besonders klein sind. Meist werden Elektronen aus der innersten, der K-Schale, eingefangen, da sie sich am nächsten am Kern befinden. Man spricht dann von einem K-Einfang. Da nun in der innersten Schale ein Elektron fehlt, springen Elektronen von weiter außen gelegenen, höherenergetischen Schalen sukzessive in tiefer gelegene, niederenergetischere und geben die nun frei werdende Energie in Form einer charakteristischen Röntgenstrahlung ab.¹²

3.1.5 Produktion der Radionuklide

Die Produktion der neutronenarmen Radionuklide erfolgt in der Regel mit einem Zyklotron. Dabei wird in einer Kernreaktion aus einem stabilen Targetkern durch Beschuss mit hochenergetischen Protonen oder Deuteronen der instabile Atomkern erzeugt. Für die Herstellung der kurzlebigen Isotope Kohlenstoff-11, Stickstoff-13 und Sauerstoff-15 ist ein Beschleuniger in unmittelbarer Nähe der klinischen Anwendung erforderlich, so dass kleine Teilchenbeschleuniger, sog. Baby-Zyklotrons, entwickelt wurden. Sie liefern Protonenstrahlen mit Energien von 16 - 20 MeV und Deuteronenstrahlen von 8 - 10 MeV und besitzen die Möglichkeit, zwischen den einzelnen Teilchenstrahlen und Targets in der Regel ferngesteuert und innerhalb weniger Minuten umzuschalten. Dies entspricht den klinischen Anforderungen für mehrere hintereinander ablaufende PET-Untersuchungen mit verschiedenen Radiotracern.⁶

Ein Zyklotron besteht aus einem in der Mitte unterbrochenen, runden Metallgehäuse, dessen beide Hälften aufgrund ihrer Form „Dee“ genannt werden. Diese befinden sich in einer evakuierten Kammer im homogenen Feld eines starken Elektromagneten. Die beiden Dees sind mit den Polen eines Hochfrequenzsenders verbunden, der zwischen ihnen ein schnell wechselndes, hohes elektrisches Feld erzeugt (*Abb. 3.3*).

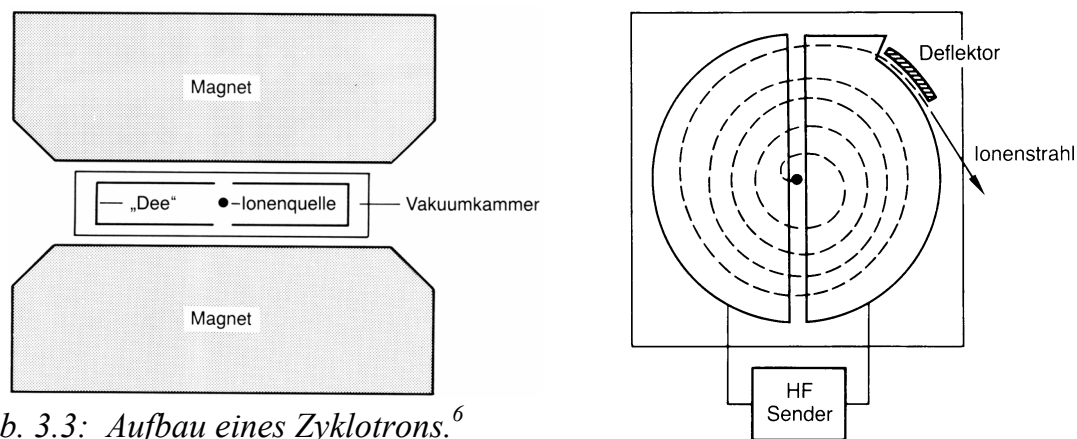
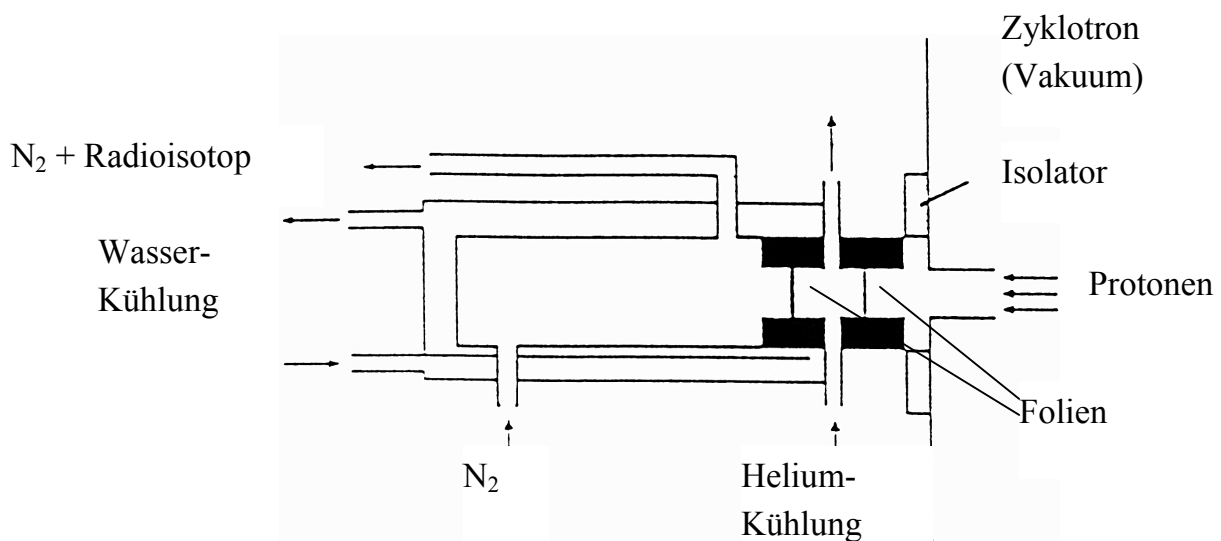


Abb. 3.3: Aufbau eines Zyklotrons.⁶

In der, in der Mitte angebrachten, Ionenquelle wird das eingelassene Wasserstoff- oder Deuteriumgas in einer Gasentladung ionisiert und horizontal in die Kammer injiziert. Die Ionen bewegen sich durch das vertikale Magnetfeld infolge der Lorentz-Kraft auf einer Kreisbahn. Jedes Mal, wenn die Teilchen den Spalt zwischen den Dees passieren, erhalten sie einen elektrischen Impuls, der sie beschleunigt und auf eine größere Umlaufbahn mit höherer Energie bringt. Dabei werden Hochfrequenzsender und Magnetfeld so aufeinander abgestimmt, dass das Feld genau im Rhythmus der Umlauffrequenz der Ionen wechselt. Dadurch erhalten sie eine zunehmende kinetische Energie und bewegen sich auf einer Spiralbahn. Im Falle der Beschleunigung positiver Ionen (Protonen oder Deuteronen) wird der Ionenstrahl am Rand der Vakuummkammer mittels eines Plattenkondensators aus dem Magnetfeld gelenkt und auf das Target fokussiert. Bei modernen Teilchenbeschleunigern dagegen werden negative Ionen ($^1\text{H}^-$, $^2\text{H}^-$) beschleunigt und deren Elektronen beim Durchgang durch eine dünne Folie, eine sog. stripping-foil, abgestreift. Die entstehenden Protonen oder Deuteronen beschreiben nun aufgrund der Lorentz-Kraft im Magnetfeld eine entgegengesetzt gekrümmte Bahn, die sie aus den Dees herausführt und auf das Target treffen lässt.⁶

Das Target ist durch eine dünne Folie vom Vakuum abgetrennt, eine weitere dünne Folie dient als Barriere zum Targetinnenraum. Es werden hauptsächlich Havar®-Folien (diese bestehen aus 42,5 % Co, 20 % Cr, 13 % Ni, sowie Zusätzen von Fe, W, Mo und Mn¹⁵) verwendet, aber auch teilweise solche aus Titan, Silber oder Nickel. Aufgrund ihrer geringen Dicke können sie von den beschleunigten Protonen bzw. Deuteronen ohne großen Energieverlust durchdrungen werden. Der Innenraum des Targets wird mit dem Gas oder der Flüssigkeit, die für die gewünschte Kernreaktion benötigt werden, automatisch befüllt, wobei Drücke von einigen bar erreicht werden. Es gibt auch Feststofftargets, die aber aufgrund ihrer umständlichen Handhabung für die Routineproduktion nur eine untergeordnete Rolle spielen. Beim Eintritt in die Targetfüllung kommt es zur Kernreaktion. Dabei wird Wärme frei, weshalb eine gute

Kühlung des Targets und der Folien wichtig ist. Dies geschieht mittels Helium, das zwischen den beiden dünnen Folien durchströmt, wobei das Helium selbst, sowie das Target durch Wasser gekühlt werden. Die produzierten Radionuklide werden dann automatisch über ein Leitungssystem in spezielle, mit Blei abgeschirmte, Synthesezellen in das Labor geleitet. In *Abb. 3.4* ist das Schema eines Gastargets zur Produktion von Kohlenstoff-11 dargestellt. Ein Wassertarget zur Darstellung von [^{18}F]Fluorid unterscheidet sich hiervon nur in der geringeren Größe des Targetinnenraums.



*Abb. 3.4: Schema eines Gastargets zur Produktion von Kohlenstoff-11.*¹⁶

Tabelle 3.2 zeigt eine Übersicht über die wichtigsten Kernreaktionen für einige PET-Radionuklide und in Abb. 3.5 sind die Ausbeuten für einige Kernreaktionen in Abhängigkeit von der kinetischen Energie der beschleunigten Teilchen dargestellt.¹⁷

Tabelle 3.2: Kernreaktionen zur Produktion von PET-Radionukliden.^{4,6,16}

*Erhältlich durch eine chemische Reaktion nach der Bestrahlung.

**Im PET-Zentrum Tübingen durch Festkörpertargets produzierte Radionuklide. ⁸⁶Y($T_{1/2} = 14,7$ h), ¹²⁴I($T_{1/2} = 4,18$ d).

Radionuklid	Kernreaktion	Targetfüllung	Chemische Form des Radionuklids
Kohlenstoff-11	$^{14}\text{N}(p,\alpha)^{11}\text{C}$	$[^{14}\text{N}]\text{N}_2$ (+ 0,5 % O_2)	CO_2
Stickstoff-13	$^{16}\text{O}(p,\alpha)^{13}\text{N}$	$[^{16}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$	$\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^- \rightarrow \text{NH}_4^{+*}$
Sauerstoff-15	$^{14}\text{N}(d,n)^{15}\text{O}$ $^{15}\text{N}(p,n)^{15}\text{O}$	$[^{14}\text{N}]\text{N}_2$ (+ 2 % O_2) $[^{15}\text{N}]\text{N}_2$ (+ 1 % O_2)	$\text{O}_2 \xrightarrow{\text{Pd}/\text{H}_2} \text{H}_2\text{O}^*$, $\text{O}_2 \xrightarrow{\text{A-Kohle}, 400, 900^\circ\text{C}} \text{CO}_2^*, \text{CO}^*$
Fluor-18	$^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$ $^{20}\text{Ne}(d,\alpha)^{18}\text{F}$ $^{20}\text{Ne}(d,\alpha)^{18}\text{F}$	$[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ ^{20}Ne (+ 1 % $^{19}\text{F}_2$) ^{20}Ne (+ 5 % $^1\text{H}_2$)	F^-_{aq} F_2 HF
Yttrium-86**	$^{86}\text{Sr}(p,n)^{86}\text{Y}$	$[^{86}\text{Sr}]\text{SrCO}_3$	$\text{YCl}_{3\text{aq}}^*$
Iod-124**	$^{124}\text{Te}(p,n)^{124}\text{I}$	$[^{124}\text{Te}]\text{TeO}_2$	$\text{I}^-_{\text{aq}}^*$

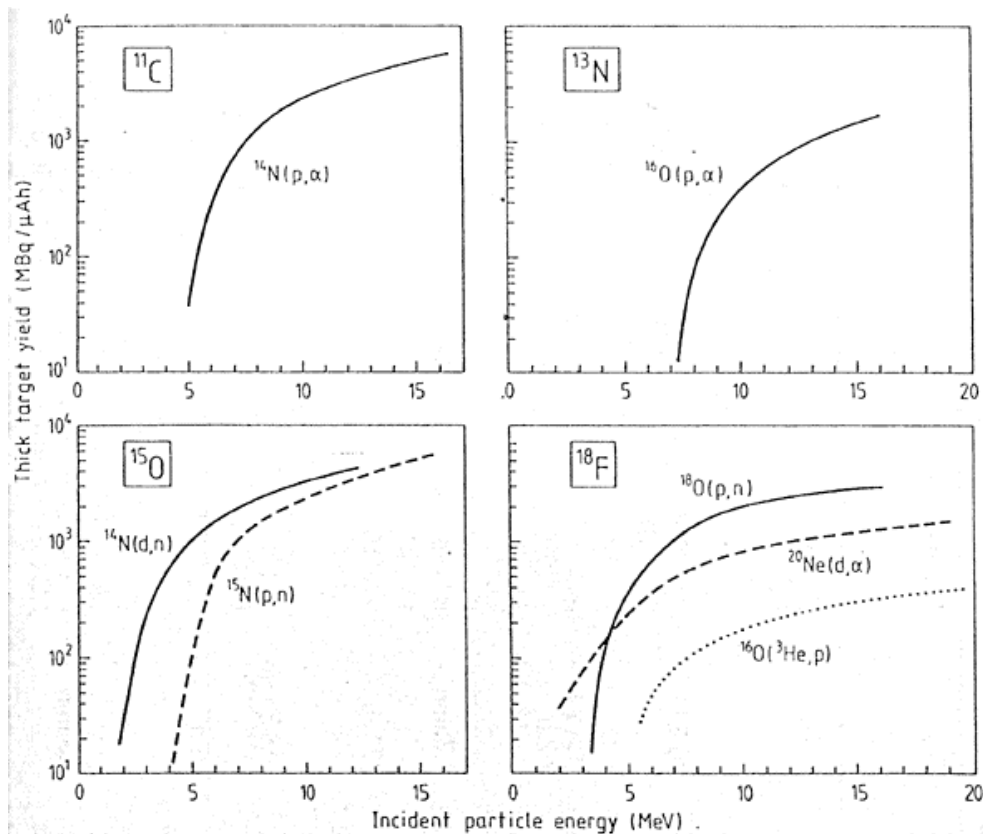


Abb. 3.5: Ausbeuten für die einzelnen Kernreaktionen.¹⁷

3.1.6 Spezifische Aktivität

Toxische, zentralwirksame oder rezeptorbindende Radiopharmaka dürfen häufig nur im Nanogramm-Bereich eingesetzt werden. Deshalb ist es wichtig, die Menge an geträgerter Substanz, d. h. der Substanz, in der das stabile Isotop des Radionuklids enthalten ist, so klein wie möglich zu halten. Man gibt daher die spezifische Aktivität einer radioaktiv markierten Verbindung an, in der Regel in GBq/mmol (Formeln s. Kap. 8.9). Die maximale spezifische Aktivität ist erreicht, wenn eine Verbindung ausschließlich aus Molekülen besteht, die das radioaktive Markierungsnuklid enthalten. Dies würde dann als trägerfrei bezeichnet werden. Die theoretisch maximal erreichbare spezifische Aktivität hängt lediglich von der Halbwertszeit des radioaktiven Isotops ab, je kurzlebiger ein Isotop, desto höher die maximale spezifische Aktivität.

In der Praxis lassen sich die theoretischen Werte jedoch bei Weitem nicht erreichen. Durch Verunreinigungen mit isotopem Träger, z. B. durch Targetmaterial, Transportleitungen oder eingesetzte Chemikalien, wird dieser Wert reduziert, zudem kommt noch der Zerfall des radioaktiven Nuklids während Synthese und

Qualitätskontrolle hinzu. Dadurch ist es üblich, den Wert der spezifischen Aktivität auf einen bestimmten Zeitpunkt, meist EOB (end of bombardment) oder EOS (end of synthesis) anzugeben.^{4,6} In *Tabelle 3.3* sind für verschiedene Vorläufer von Markierungssynthesen die typischen praktisch erreichbaren, sowie die maximalen theoretischen spezifischen Aktivitäten aufgeführt.

Tabelle 3.3: Spezifische Aktivitäten einiger kurzlebiger markierter Vorläufer von Markierungssynthesen.⁴

Vorläufer	Kernreaktion	Target	Spezifische Aktivität	
			Theoretisch trägerfrei [$\frac{\text{GBq}}{\text{mmol}}$]	Praktisch (n.c.a.) [$\frac{\text{GBq}}{\text{mmol}}$]
[¹¹ C]CO ₂	¹⁴ N(p,α) ¹¹ C	N ₂ (O ₂)	3,4·10 ⁸	10 ⁴ - 10 ⁵
[¹¹ C]CH ₃ I	¹⁴ N(p,α) ¹¹ C			10 ³ - 10 ⁴
[¹¹ C]HCN	¹⁴ N(p,α) ¹¹ C	N ₂ (H ₂)		10 ⁴
[¹⁸ F]F ⁻ _{aq}	¹⁸ O(p,n) ¹⁸ F	H ₂ O	6,4·10 ⁷	10 ⁵ - 10 ⁶
[¹⁸ F]F ₂	²⁰ Ne(d,α) ¹⁸ F	Ne (0,1% F ₂)		10 ¹ - 10 ²

Es hat sich in der Praxis durchgesetzt, nicht mehr von trägerfreien Synthesen zu sprechen, sondern Synthesen ohne Trägerzusatz (n.c.a., no carrier added) von Synthesen mit Trägerzusatz (c.a., carrier added) zu unterscheiden. Eine völlig trägerfreie Markierung ist grundsätzlich nur bei künstlichen Elementen wie z. B. Astat möglich.

Die in vielen Fällen benötigte hohe spezifische Aktivität bringt einige Probleme für die Synthese mit sich, bedingt durch die geringe Konzentration der Substanzen. Dazu gehören neben Verlusten durch Adsorption an Gefäßwänden auch Nebenreaktionen mit Lösungsmitteln oder Verunreinigungen. Zudem laufen die Reaktionen teilweise weit entfernt von Gleichgewicht und stöchiometrischen Bedingungen ab.^{4,6}

3.1.7 Prinzip der Positronen-Emissions-Tomographie

Die Besonderheit der Positron-Elektron-Annihilationsstrahlung ist die Emission zweier γ -Quanten mit je 511 keV im Winkel von nahezu 180°. Dies ist die Grundlage für die Messmethode bei der Positronen-Emissions-Tomographie.

Die Grundeinheit eines Positronen-Emissions-Tomographen besteht aus zwei gegenüberliegenden Detektoren, die in Koinzidenz geschaltet sind. Als Detektoren für

die γ -Quanten werden meist Szintillationskristalle verwendet. Die Photonen treten durch Photoeffekt oder Comptoneffekt mit den Kristallatomen in Wechselwirkung und übertragen dabei ihre Energie ganz oder teilweise auf Elektronen. Bei deren Abbremsung werden Lichtblitze im Kristall ausgelöst, die in einem Photomultiplier, der in gutem optischen Kontakt mit dem Kristall steht, zu einem elektrischen Impuls verstärkt werden.⁶

Werden die beim radioaktiven Zerfall eines PET-Nuklids, z. B. Fluor-18, emittierten beiden γ -Quanten innerhalb eines sehr kurzen Zeitfensters, z. B. innerhalb einiger ns, an zwei gegenüberliegenden und in Koinzidenz geschalteten Kristalldetektoren registriert, kann angenommen werden, dass beide Photonen von demselben Annihilationsprozess stammen. Der Ort des auslösenden radioaktiven Atoms befindet sich dann auf der Verbindungslinie zwischen den beiden Detektoren. Durch Kreuzung vieler verschiedener Verbindungslinien können Orte höherer Radioaktivität lokalisiert werden (Abb. 3.6).^{6,10}

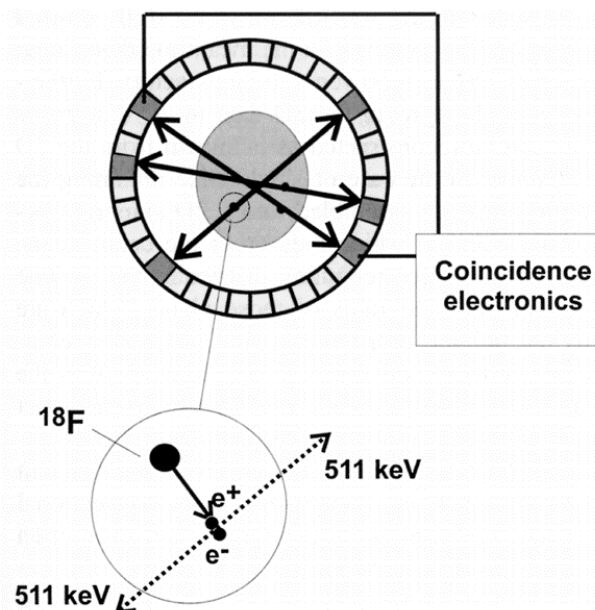


Abb. 3.6: Prinzip eines PET-Scanners.¹⁸

Ein PET-Scanner setzt sich aus einer Vielzahl derartiger Koinzidenzdetektoren zusammen, die ringförmig auf einem Durchmesser von ca. 70 bis 100 cm angeordnet sind. Jeder Einzeldetektor ist dabei nicht nur mit dem gegenüberliegenden Detektor, sondern mit einem ganzen Fächer gegenüberliegender Nachweisdetektoren in Koinzidenz geschaltet. Die Kristalle werden durch Bleiabschirmungen, die sich bis zum Rand der Patientenöffnung erstrecken, in einzelne, koplanar nebeneinander angeordnete Ringe unterteilt. Bei n Ringen ist dabei die gleichzeitige Messung von $(2n-1)$ Schichtbildern möglich.^{6,10}

Der PET-Scanner in Tübingen (GE ADVANCE) besitzt 12.096 BGO-Szintillationskristalle (Bismutgermanat $\text{Bi}_4\text{Ge}_6\text{O}_{12}$). Davon sind je 6 x 6 Kristalle zu einem Block zusammengefasst, wobei jeder Block mit 4 Photomultipliern gekoppelt ist (Abb. 3.7).¹⁹

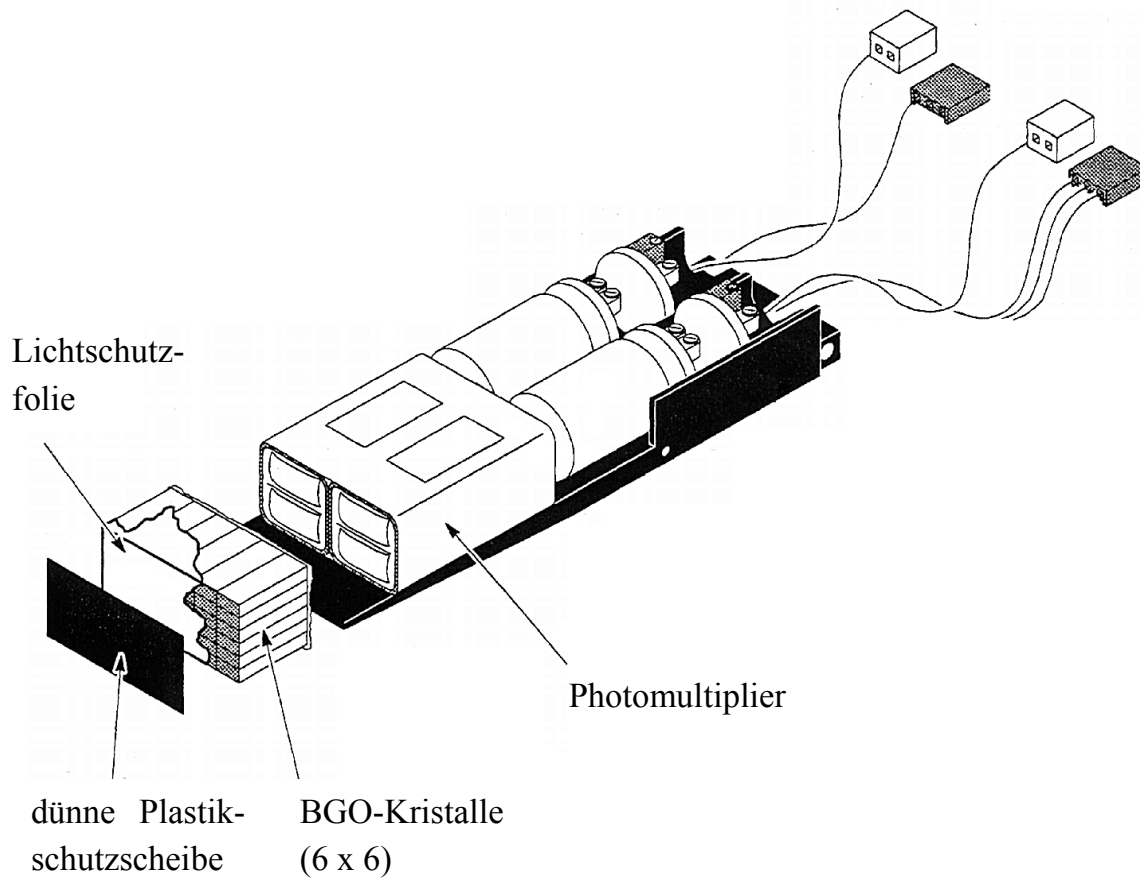


Abb. 3.7: Bild eines Detektorblocks.¹⁹

Je sechs Blöcke bilden ein Modul. Diese Module können bei Bedarf einzeln ersetzt werden und sind ringförmig angeordnet (Abb. 3.8). Der Ring ist durch Bleiplatten in 18 einzelne Teilringe bzw. Schichten aufgeteilt, wodurch mit einer Messung die Aufnahme von 35 Schichtbildern möglich ist.¹⁹

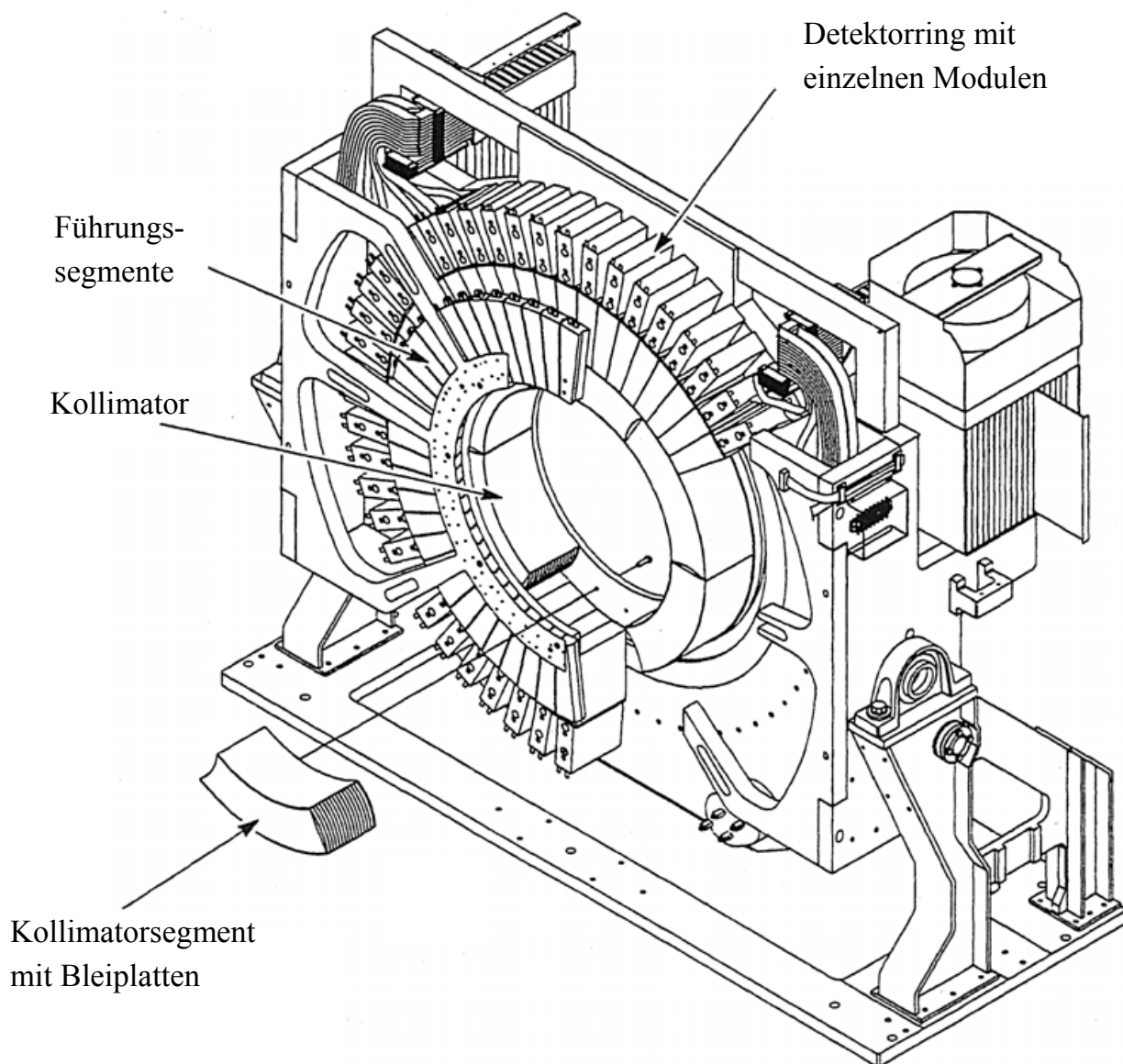


Abb. 3.8: Schematische Zeichnung des Detektorsystems des Tübinger PET-Scanners (GE ADVANCE).¹⁹

3.2 Aromatische Aminosäure-Derivate in der Positronen-Emissions-Tomographie

3.2.1 Allgemeines

Im Rahmen biochemischer Konzepte bei Radiopharmakaentwicklungen spielen Aminosäuren und ihre Derivate eine große Rolle. Sie können prinzipiell zur regionalen Erfassung der Proteinsynthese, z. B. im Gehirn oder im Herzen, sowie zur Untersuchung des Stoffwechsels von Tumoren eingesetzt werden. Ein anderes Anwendungsgebiet ergibt sich aus der Erfassung von Rezeptorvorgängen im Gehirn.^{4,6} Einige Aminosäuren sind mit Fluor-18 markiert worden. Dies hat gegenüber der Markierung mit Kohlenstoff-11 bzw. Stickstoff-13 in erster Linie den Vorteil der längeren Halbwertszeit des Markierungsisotops. Da dadurch keine In-House-Produktion des Tracers erforderlich ist, stehen diese Radiopharmaka auch PET-Gruppen zur Verfügung, die kein eigenes Zyklotron besitzen. Bei der Markierung mit Stickstoff-13 besteht zudem das Problem, dass einer der Hauptabbauewege für Aminosäuren die Transaminierung ist,²⁰ bei der das Markierungsatom schnell wieder abgespalten wird.

Für Tumoruntersuchungen im Gehirn sind Aminosäuren wesentlich besser geeignet als der am häufigsten verwendete Tumortracer 2-[¹⁸F]Fluor-2-deoxyglucose (2-FDG). Da der Glucoseumsatz im Gehirn sehr hoch ist, ist der 2-FDG-Uptake bereits im gesunden Hirngewebe so stark, dass Tumore nur schlecht oder gar nicht zu erkennen sind. Die Proteinsyntheserate im Gehirn ist dagegen im Normalgewebe um einige Größenordnungen kleiner als der Glucoseumsatz²¹ und Tumore sind mit einem geeigneten Aminosäuretracer prinzipiell gut zu diagnostizieren. Für Hirntumore wird meist [¹¹C]Methionin verwendet.

Im Folgenden soll auf L-2- und 4-[¹⁸F]Fluorphenylalanin (2- und 4-FPhe), L-2-[¹⁸F]Fluortyrosin (2-FTyr), O-(2-[¹⁸F]Fluorethyl)-tyrosin (FET), L-6-[¹⁸F]Fluor-dopa (6-FDOPA) und 6-[¹⁸F]Fluor-*m*-tyrosin (6-FMT) näher eingegangen werden, da diese zu den wichtigsten fluorierten aromatischen Aminosäuren gehören.

3.2.2 L-[¹⁸F]Fluorphenylalanin

3.2.2.1 Allgemeines

Im menschlichen Körper geht Phenylalanin in die Proteinsynthese ein oder wird durch die Phenylalanin-4-Monooxygenase zu Tyrosin umgewandelt. Dieses kann wiederum selbst in Proteine eingebaut oder mittels Transaminierung oder Decarboxylierung abgebaut werden. Die letzten beiden Prozesse stellen die Hauptabbauwege für Aminosäuren dar.²⁰

Bei der Decarboxylierung entsteht durch Einwirkung der aromatischen Aminosäure-Decarboxylase (AAAD) mit Pyridoxalphosphat (PLP) als Cofaktor das biogene Amin Tyramin. Biogene Amine besitzen oft starke pharmakologische Wirkungen, z. B. wirkt Tyramin uteruskontrahierend. Durch Transaminierung des Tyrosins entsteht die 2-Oxosäure 4-Hydroxyphenylpyruvat, die zu Fumarat und Acetacetat abgebaut wird. Dieser Metabolisierungsweg wird über die Aminotransferase mit Pyridoxalphosphat als Cofaktor katalysiert. Dabei wird die Aminogruppe zuerst auf PLP übertragen und nach weiteren Reaktionen schließlich als Harnstoff ausgeschieden.²⁰ Die Biotransformation von Phenylalanin ist in *Abb. 3.9* dargestellt.

Zudem können aus Tyrosin im Körper über Dopa (3-, 4-Dihydroxyphenylalanin) die Neurotransmitter Dopamin, Noradrenalin und Adrenalin gebildet werden (*Abb. 3.10*). Dabei wird aus Tyrosin mittels einer Monooxygenase Dopa gebildet, das mittels AAAD zu Dopamin decarboxyliert wird. Dopamin wird in der Seitenkette hydroxyliert, wobei Ascorbinsäure als Coenzym fungiert. Das entstehende Noradrenalin kann schließlich noch durch S-Adenosylmethionin zu Adrenalin methyliert werden.²⁰

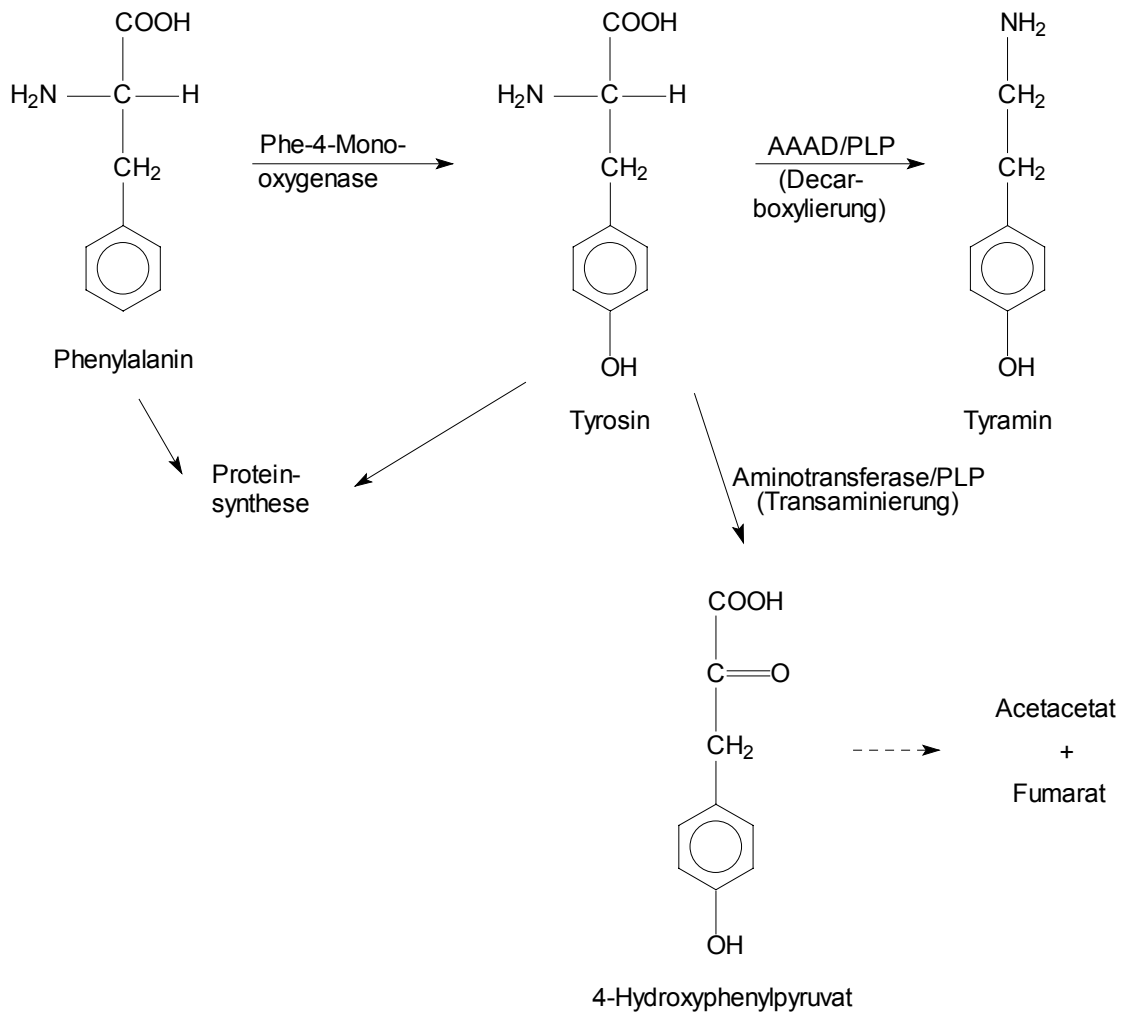


Abb. 3.9: Biotransformation von Phenylalanin.²⁰

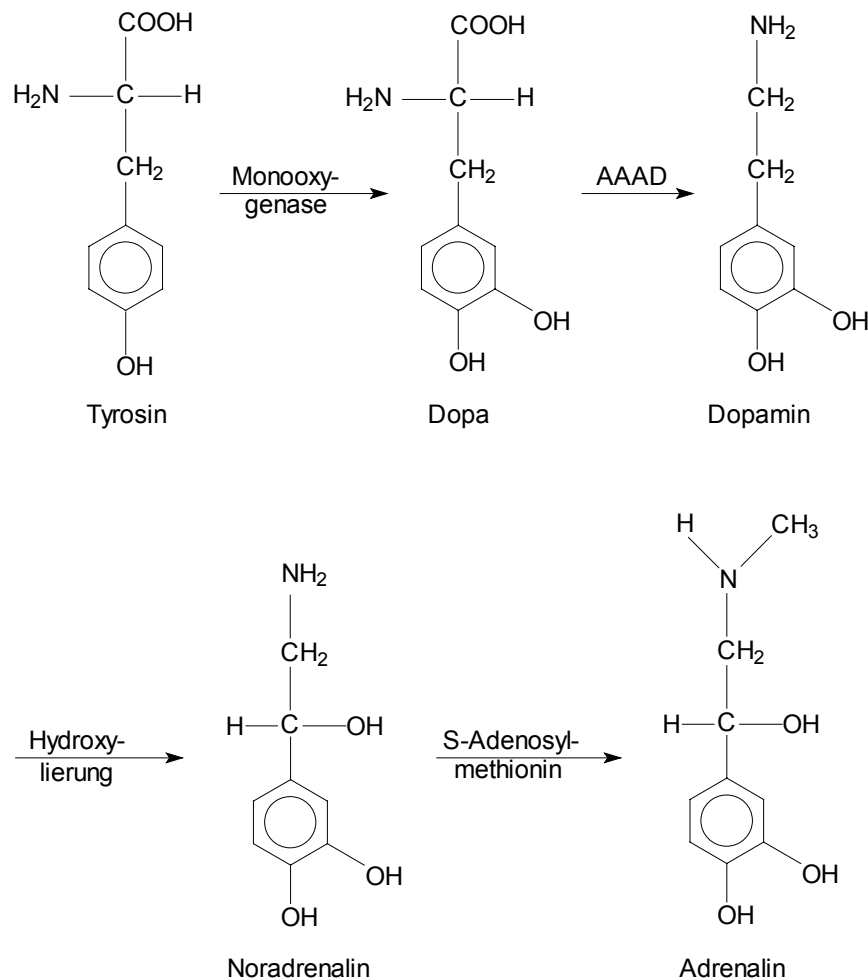


Abb. 3.10: Biosynthese von Dopamin, Noradrenalin und Adrenalin.²⁰

3.2.2.2 L-2-[¹⁸F]Fluorphenylalanin

3.2.2.2.1 Biotransformation

Vergleicht man Autoradiogramme von Hirnproben von mongolischen Wüstenspringmäusen, denen 2-[¹⁸F]Fluorphenylalanin bzw. [³H]Phenylalanin injiziert wurde, zeigt sich, dass sich die Aktivitätsverteilungen der beiden radioaktiven Substanzen in den verschiedenen Hirnregionen unterscheiden, d. h. 2-[¹⁸F]Fluorphenylalanin und Phenylalanin verhalten sich unterschiedlich.²²

2-[¹⁸F]Fluorphenylalanin kann im Gehirn entweder mittels der Phenylalaninhydroxylase (Phenylalanin-4-Monooxygenase) zu 2-[¹⁸F]Fluortyrosin (vgl. Kap. 3.2.3) metabolisiert (Abb. 3.11) oder in Proteine eingebaut werden. Allerdings gehen nur ca. 11 % der Radioaktivität im Gehirn in die Proteinsynthese ein, wobei es sich größtenteils um bereits gebildetes 2-[¹⁸F]Fluortyrosin handelt.^{22,23} 2-[¹⁸F]Fluorphenyl-

alanin reichert sich im Tumor aufgrund einer erhöhten Aminosäuretransportrate und nicht aufgrund einer erhöhten Proteinsyntheserate an.²⁴

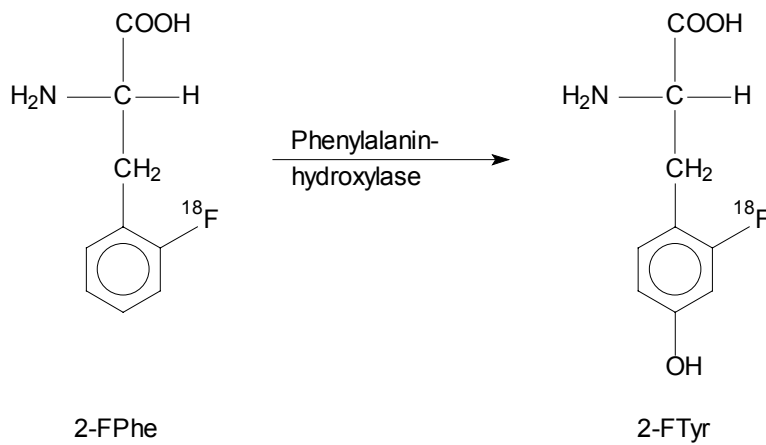


Abb. 3.11: Biosynthese von 2-[¹⁸F]Fluortyrosin.²²

3.2.2.2 Medizinische Anwendung

2-[¹⁸F]Fluorphenylalanin macht eine Quantifizierung des Aminosäuretransports im Gehirn möglich und kann zur Diagnose und Untersuchung von cerebralen Gliomen verwendet werden. Damit stellt es eine Alternative zu [¹¹C]Methionin dar, das hauptsächlich bei Hirntumoren zum Einsatz kommt. Dieses besitzt die Nachteile einer komplexeren Biotransformation, was eine quantifizierende Auswertung der PET-Aufnahmen erschwert, und einer kurzen Halbwertszeit von 20 min, wodurch eine In-House-Produktion erforderlich ist.^{24,25}

In der Literatur sind Fälle aufgeführt, bei denen die Erkennung eines Tumors in einem sehr frühen Stadium möglich war, zu einem Zeitpunkt, als noch keine gesicherten Aussagen mit dem CT möglich waren.^{26,27}

3.2.2.3 L-4-[¹⁸F]Fluorphenylalanin

3.2.2.3.1 Biotransformation

4-[¹⁸F]Fluorphenylalanin geht im Gehirn zu einem hohen Prozentsatz unmetabolisiert in die Proteinsynthese ein. Experimente an Kaninchen zeigten, dass der Einbau in Proteine mit der gleichen Rate und in ähnlichen Mengen wie unmarkiertes Phenylalanin erfolgt. Verunreinigungen des *p*-Isomers mit dem *m*-Isomer stören prinzipiell nicht, verringern aber den Anteil des Tracers, der in Proteine eingebaut wird.²² Nur ca. 9 % des Tracers werden mittels der Phenylalaninhydroxylase direkt zu Tyrosin metabolisiert, ohne dass als Zwischenprodukt Phenylalanin nachweisbar ist (Abb. 3.12). Dabei wird [¹⁸F]Fluorid frei. Die direkte Metabolisierung zu Tyrosin wurde mit [¹⁴C]Fluorphenylalanin untersucht.^{22,28}

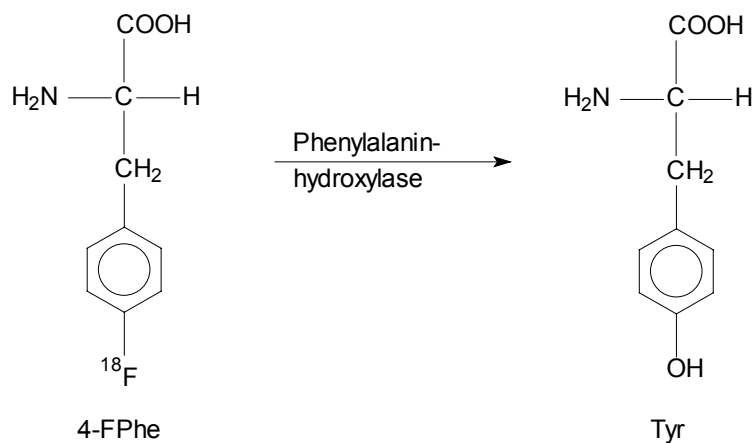


Abb. 3.12: Biotransformation von 4-[¹⁸F]Fluorphenylalanin.^{22,28}

3.2.2.3.2 Medizinische Anwendung

4-[¹⁸F]Fluorphenylalanin ist zur Erfassung der cerebralen Proteinsynthese geeignet.²² Zudem wurde in den 1970er Jahren 4-[¹⁸F]Fluorphenylalanin für Untersuchungen des Pankreas in Betracht gezogen. Die Eignung hierfür bestätigte sich aber bei der Anwendung am Menschen nicht. Bei Versuchen mit Ratten zeigte sich, dass ein Großteil des Tracers als 4-[¹⁸F]Fluorphenylalanin in die Proteinsynthese im Pankreas eingeht und der Konzentrationsüberschuss bezüglich der Leber hoch genug war, um gute PET-Aufnahmen zu bekommen. Bei der Anwendung am Menschen dagegen konnten meistens keine klaren Bilder erhalten werden, da hier der Großteil des 4-[¹⁸F]Fluorphenylalanin zu Tyrosin hydroxyliert und das dabei entstehende [¹⁸F]Fluorid über den Urin ausgeschieden wurde.^{29,30}

3.2.3 L-2-[¹⁸F]Fluortyrosin

3.2.3.1 Biotransformation

90 % des durch die Blut-Hirn-Schranke ins Gehirn transportierten 2-[¹⁸F]Fluortyrosins gehen unmetabolisiert in die Proteinsynthese ein. Nur ein kleiner Prozentsatz wird biotransformiert, evtl. zu 2-[¹⁸F]Fluordopa (2-FDOPA) und 2-[¹⁸F]Fluordopamin (2-FDA). Ein möglicher Grund für die geringe Metabolisierung könnte sein, dass das Fluoratom in 2-Position die Hydroxylierung in 5-Position blockiert.³¹ Abb. 3.13 zeigt die mögliche Biotransformation.

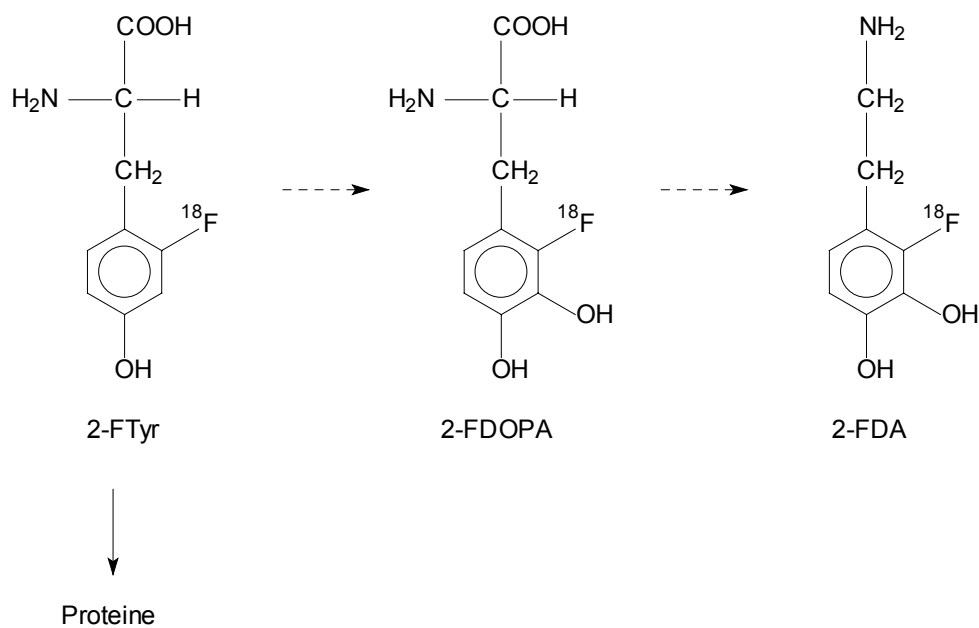


Abb. 3.13: Biotransformation von 2-[¹⁸F]Fluortyrosin.³¹

3.2.3.2 Medizinische Anwendung

L-2-[¹⁸F]Fluortyrosin ist ein Tracer zur Quantifizierung der cerebralen Proteinsyntheserate.²⁵ Da der Aminosäureuptake die Aminosäuretransportrate im Gehirn und im Tumorgewebe reflektiert,³³ ist er ebenfalls zur Erfassung des Aminosäuretransports im Gehirn geeignet.²⁵ L-2-[¹⁸F]Fluortyrosin wird zur Diagnose und Klassifizierung von Hirntumoren eingesetzt.³⁴

3.2.4 O-(2-[¹⁸F]Fluorethyl)-tyrosin

3.2.4.1 Biotransformation

O-(2-[¹⁸F]Fluorethyl)-tyrosin zeigt *in vivo* eine hohe Stabilität und wird praktisch nicht metabolisiert. Auch ist kein Einbau in Proteine zu verzeichnen. Der Transport durch die Blut-Hirn-Schranke erfolgt stereospezifisch für das L-Isomer über das L-Aminosäuretransportsystem (L-System: Leucin bevorzugend). Bei Untersuchungen von Patienten mit Hirntumoren, speziell intracerebralen Tumoren, zeigte sich eine starke Anreicherung im Tumor und ein hoher Bildkontrast. Der erhöhte Tumoruptake ist dabei auf eine erhöhte Aminosäuretransportrate und nicht auf eine erhöhte Proteinsyntheserate zurückzuführen.^{3,21,35}

3.2.4.2 Medizinische Anwendung

O-(2-[¹⁸F]Fluorethyl)-tyrosin ist ein Tracer für den Aminosäuretransport und zur Untersuchung von Hirntumoren geeignet.³ Hierfür wird bisher hauptsächlich [¹¹C]Methionin verwendet. Dieses unterliegt aber einer komplexen Biotransformation,²¹ was eine quantifizierende Auswertung der PET-Aufnahmen erschwert, zudem macht die kurze Halbwertszeit des Kohlenstoff-11 von 20 min eine In-House-Produktion des Tracers erforderlich. O-(2-[¹⁸F]Fluor-ethyl)-tyrosin stellt eine gute Alternative zu [¹¹C]Methionin dar.³

3.2.5 L-6-[¹⁸F]Fluordopa

3.2.5.1 Biotransformation

L-6-[¹⁸F]Fluordopa unterliegt im Organismus einer starken Metabolisierung, wobei das Fluoratom zumindest bei den ersten Umsetzungen nicht abgespalten wird. In *Abb. 3.14* ist hierzu ein vereinfachtes Schema dargestellt.

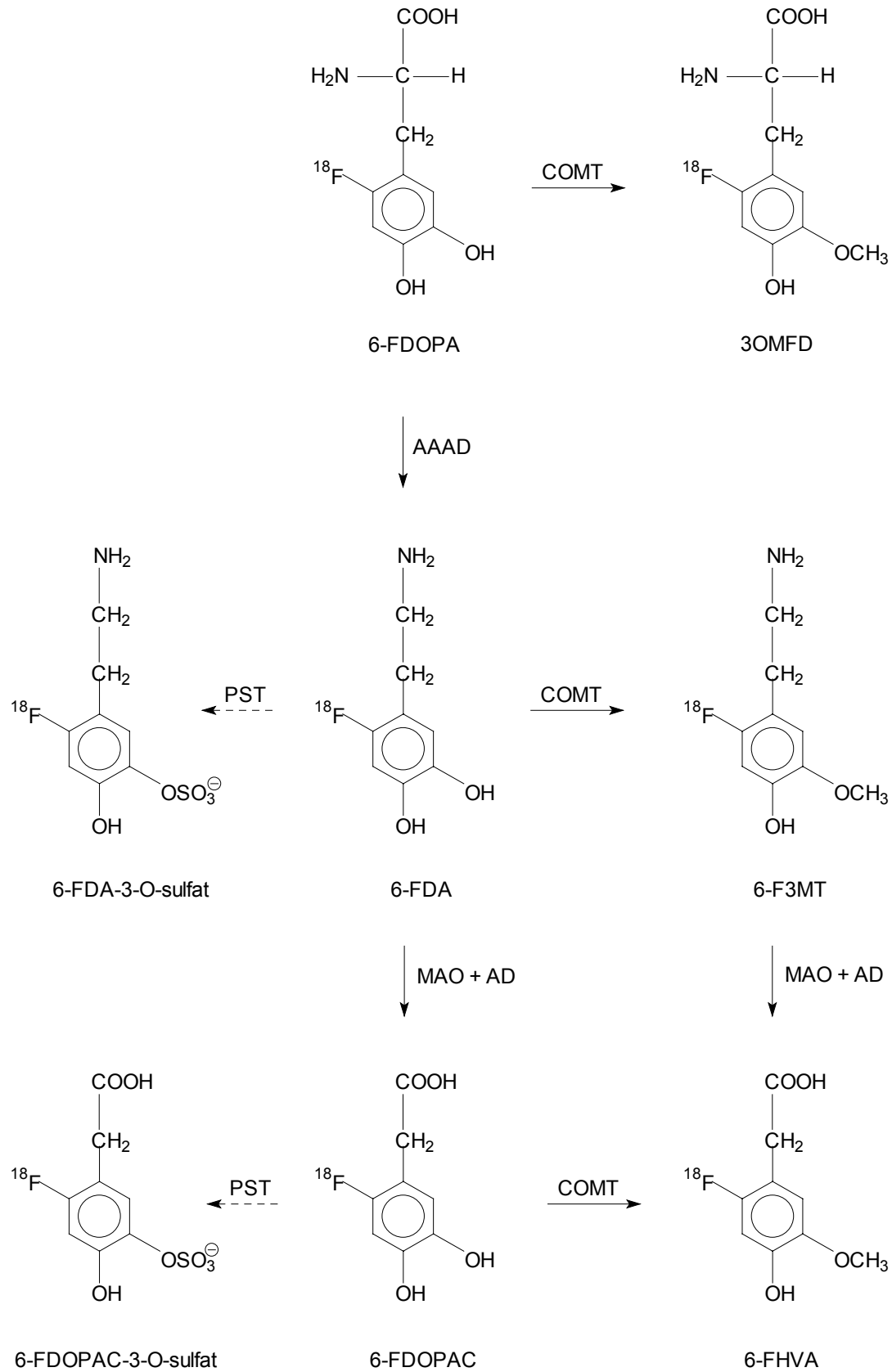


Abb. 3.14: Vereinfachter Metabolismus von L-6-[¹⁸F]Fluordopa.^{5,36}

6-[¹⁸F]Fluordopa kann durch die Catechol-O-methyltransferase (COMT) an der Hydroxygruppe zu 3-Methoxy-6-[¹⁸F]fluordopa (3OMFD) methyliert oder durch die Aromatische-Aminosäuren-Decarboxylase (AAAD) zu 6-[¹⁸F]Fluordopamin (6-FDA) decarboxyliert werden. Letzteres kann wiederum durch COMT zu 6-[¹⁸F]Fluor-3-methoxytyramin (6-F3MT) umgesetzt werden oder mit Monoaminoxidase (MAO) und Adenindehydrogenase (AD) die 6-[¹⁸F]Fluor-3,4-dihydroxyphenylelessigsäure (6-FDOPAC) bilden. Diese beiden Metaboliten können durch COMT bzw. MAO und AD zu 6-[¹⁸F]Fluor-3-methoxy-4-hydroxyphenylelessigsäure (6-FHVA) umgesetzt werden.^{5,36}

Als Hauptmetaboliten wurden bei Untersuchungen von Affen 3OMFD und 6-FHVA identifiziert, zudem wird angenommen, dass sich die Schwefelsäurekonjugate von 6-[¹⁸F]Fluordopamin und 6-FDOPAC durch Einwirkung von Phenolsulfotransferase (PST) bilden.⁵

Der Großteil des injizierten 6-FDOPAs wird durch COMT in den peripheren Organen und den Erythrozyten zu 3OMFD metabolisiert. Da dieses die Blut-Hirn-Schranke passieren kann und ungebundenes 3OMFD nur langsam wieder aus dem Gewebe ausgewaschen wird, kommt es bei den PET-Aufnahmen zu einem starken Untergrundrauschen, was den Bildkontrast verringert.^{37,38}

3.2.5.2 Medizinische Anwendung

6-[¹⁸F]Fluordopa wird zur Erfassung des cerebralen Dopamingehaltes verwendet,⁴ wobei sich sein Einsatz größtenteils auf die Untersuchung von Patienten mit Morbus Parkinson konzentriert. Bei diesem Krankheitsbild liegt ein Dopaminmangel an den entsprechenden Rezeptoren vor.³⁹

In jüngster Zeit wurde eine Studie veröffentlicht, die als neue Anwendung die erfolgreiche Diagnose von medullären Schilddrüsenkarzinomen, einer Untergruppe der neuroendokrinen Tumore, bei einer Patientengruppe beschreibt.⁴⁰

3.2.6 L-6-[¹⁸F]Fluor-*m*-tyrosin

3.2.6.1 Biotransformation

6-[¹⁸F]Fluor-*m*-tyrosin ist ein 6-FDOPA-Derivat, das nicht der Biotransformation durch COMT unterliegt.⁵ In *Abb. 3.15* ist der Metabolismus dieser Verbindung dargestellt. 6-FMT wird durch die Aromatische-Aminosäuren-Decarboxylase (AAAD) zu 6-[¹⁸F]Fluor-*m*-tyramin (6-FMTA) decarboxyliert, woraus durch Einwirkung von Monoaminoxidase (MAO) und Adenindehydrogenase (AD) die 6-[¹⁸F]Fluor-3-hydroxyphenylelessigsäure (6-FHPAA) gebildet wird. Möglicherweise entsteht durch Umsetzung mit Phenolsulfotransferase (PST) noch das Schwefelsäurekonjugat von 6-FMTA.^{5,37,38}

Da 6-[¹⁸F]Fluor-*m*-tyrosin nicht durch COMT biotransformiert und ungebundenes 6-[¹⁸F]Fluor-*m*-tyrosin schnell wieder aus dem Gewebe ausgewaschen wird, sind hier die Bildkontraste bei PET-Aufnahmen viel größer als bei 6-FDOPA.⁵

3.2.6.2 Medizinische Anwendung

6-[¹⁸F]Fluor-*m*-tyrosin eignet sich zur Erfassung dopaminergener Funktionen und stellt eine Alternative zu 6-FDOPA dar.⁴¹ Es wurden schon Studien an Affen^{5,37,38} und an Patienten mit Morbus Parkinson bzw. anderen Bewegungsstörungen, sowie an Probanden erfolgreich durchgeführt.^{41,42}

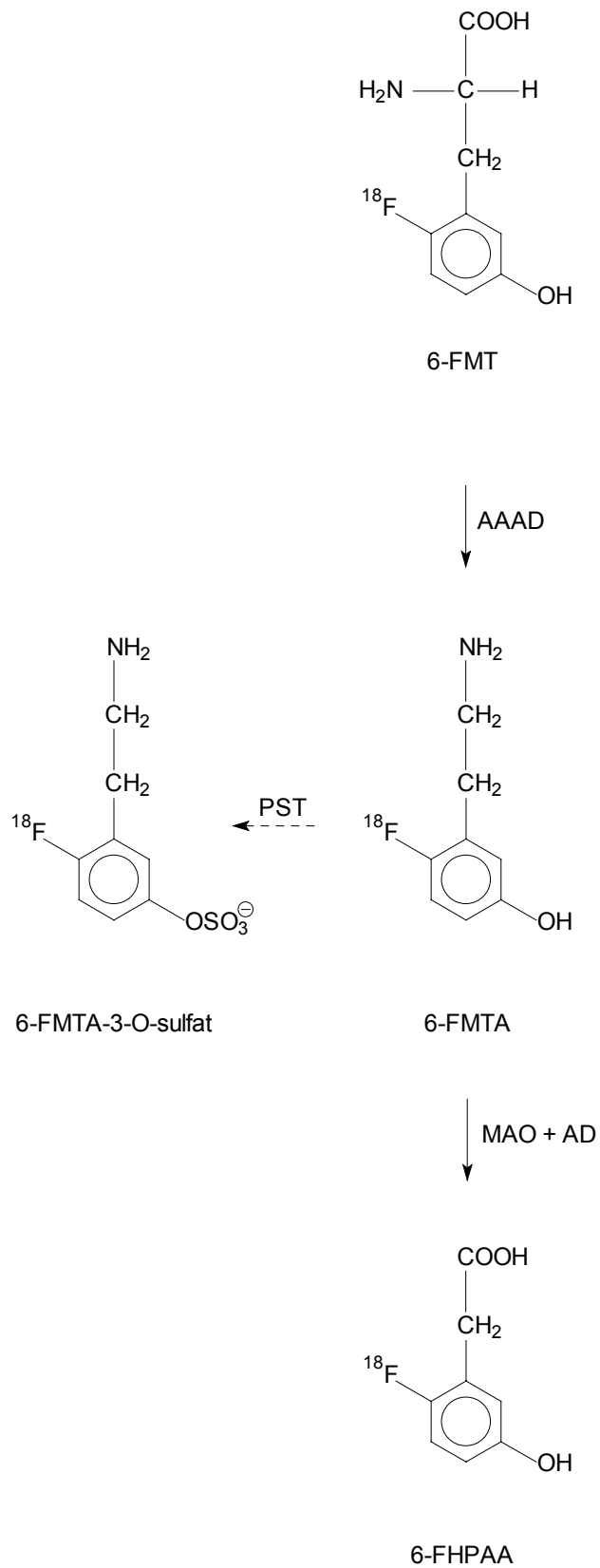


Abb. 3.15: Vereinfachter Metabolismus von L-6-[¹⁸F]Fluor-m-tyrosin.^{5,37,38}

4 Fluorierung aromatischer Verbindungen

4.1 Methoden zur Einführung von Fluor-18 in Aromaten

4.1.1 Allgemeines

Die Einführung von Fluor-18 in aromatische Verbindungen ist prinzipiell mittels elektrophiler oder nukleophiler Substitution möglich. Bei der elektrophilen Substitution wird von $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ ausgegangen, das in der Regel in einem Gastarget über die $^{20}\text{Ne}(\text{d},\alpha)^{18}\text{F}$ -Reaktion hergestellt wird, wobei dem eingesetzten Neon 0,1 % $[^{19}\text{F}]\text{F}_2$ beigemischt wird. Man erhält bei der Markierungsreaktion stark geträgerte Radiopharmaka, zudem können nur 50 % der Fluor-18-Atome genutzt werden, wodurch die radiochemische Ausbeute auf höchstens 50 % begrenzt ist. Radiotracer ohne Trägerzusatz (n.c.a.) sind, ausgehend von $[^{18}\text{F}]\text{Fluorid}$, nur über nukleophile Substitutionen erhältlich. Dieses wird meistens über die $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$ -Reaktion hergestellt und kann sehr zuverlässig und in guten Ausbeuten erhalten werden. Um dieselbe Aktivitätsmenge zu produzieren, sind hier aufgrund des Wirkungsquerschnitts der Kernreaktion (vgl. Kap. 3.1.5, *Abb. 3.5*) wesentlich geringere Strahlzeiten nötig, als bei der Herstellung von $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$. Des Weiteren ist eine wässrige Fluoridlösung viel besser als gasförmiges Fluor zu handhaben, was auch aus Gründen des Strahlenschutzes von Bedeutung ist. Zudem können 100 % des $[^{18}\text{F}]\text{Fluorids}$ genutzt werden, so dass theoretisch radiochemische Ausbeuten von 100 % möglich sind.^{4,6}

4.1.2 Elektrophile Fluorierung

4.1.2.1 Allgemeines

Direkte Fluorierungen und Demetallierungen stellen zwei wichtige Gruppen von Fluorierungsreaktionen zur Einführung von Fluor-18 in aromatische Verbindungen dar. Dem größeren Aufwand der Fluorodemetallierung ist stets der Aufwand der Isomerentrennung bei der direkten Fluorierung gegenüberzustellen. Speziell bei stark aktivierten aromatischen Systemen ist der Vorteil der Demetallierung gegenüber der Direktfluorierung gering. Es ist meist nötig, alle funktionellen Gruppen, die gegenüber dem Fluorierungsreagenz reaktiv sind, zu schützen. Einführung und Entfernung der Schutzgruppen erfordern zusätzlich Zeit und können mitunter auch erheblich die verfügbare Fluor-18-Produktaktivität verringern.⁴

4.1.2.2 Direkte elektrophile Fluorierung

Für die elektrophile Markierung werden am häufigsten $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ und das aus $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ hergestellte $[^{18}\text{F}]\text{Acetylhypofluorit}$ ($[^{18}\text{F}]\text{CH}_3\text{COOF}$, $[^{18}\text{F}]\text{AcOF}$) verwendet (Abb. 4.1), in geringem Umfang auch $[^{18}\text{F}]\text{Xenondifluorid}$ ($[^{18}\text{F}]\text{XeF}_2$). Zur Verringerung der großen Reaktivität und Oxidationskraft des Fluorgases, ist die Verdünnung mit einem Inertgas, meist Neon, sowie die Anwendung tiefer Temperaturen, meist zwischen -78 und 0 °C, nötig, um auch empfindlichere Substanzen umsetzen zu können. Auch die Lösungsmittel, in denen die Reaktionen durchgeführt werden, müssen gegenüber elementarem Fluor weitgehend inert sein. Es eignen sich z. B. HF, Freon, Tetrachlorkohlenstoff und insbesondere Trifluoressigsäure. $[^{18}\text{F}]\text{Acetylhypofluorit}$ stellt ein milderes Fluorierungsmittels dar, unterscheidet sich aber nicht wesentlich in Selektivität und Reaktivität von $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$. Fluorierungsreaktionen sind im allgemeinen wenig selektiv, man erhält in aktivierten Aromaten vorwiegend *ortho*- und *para*-Substitution, in desaktivierten Systemen sind die Ausbeuten kleiner und man erhält auch eine beachtliche Substitution in *meta*-Position.^{4,6}

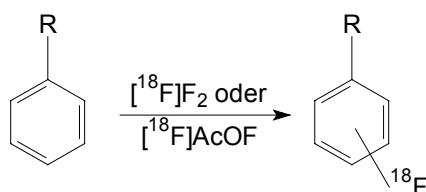
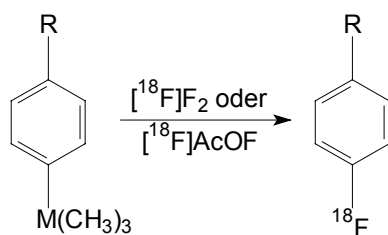


Abb. 4.1: Direkte elektrophile Fluorierung am aromatischen Kern.⁴

4.1.2.3 Demetallierung

In einigen Fällen gelingt über Demetallierungsreaktionen eine schnelle, regio-spezifische elektrophile Fluorierung am Aromaten mit $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ oder $[^{18}\text{F}]\text{Acetylhypofluorit}$, wobei man in der Reihe Si, Ge, Sn für Sn die höchsten radiochemischen Ausbeuten erhält (Abb. 4.2). Die Deaktivierung durch den Ersts substituenten macht sich bei der Demetallierung deutlich weniger bemerkbar als bei der direkten Fluorierung. Auch Organoquecksilberverbindungen bieten eine Möglichkeit zur Einführung von Fluor-18. Im Allgemeinen sind Demercurierungsreaktionen aber nicht regioselektiv.⁴ Zudem stellen evtl. vorhandene Quecksilberrückstände im Radiotracer ein gravierendes Toxizitätsproblem dar.



M = Si, Ge, Sn

Abb. 4.2: Elektrophile Fluorierung am Aromaten über Demetallierung.⁴

4.1.3 Nukleophile Fluorierung

4.1.3.1 Allgemeines

In Gegenwart von aciden Wasserstoffatomen besitzen Fluoridionen eine geringe Nukleophilie, weshalb nur Substrate ohne dieselben und polare, aprotische Lösungsmittel, wie z. B. THF, DMSO, Acetonitril oder halogenierte Kohlenwasserstoffe, verwendet werden können. Das Wasser der aus dem Target erhältlichen [¹⁸F]Fluorid-Lösung muss daher vor der Markierung entfernt werden. Dies geschieht in der Regel durch Abdampfen bis zur Trockene, meist unter Acetonitril-Zusatz, was zur azeotropen Entfernung des Wassers führt. Dabei besteht die Gefahr des Abdampfens von [¹⁸F]HF und damit des Verlustes von Aktivität. Dies kann durch den Zusatz von Carbonat als Base verhindert werden, zudem fungiert diese noch als nicht isotoper Träger. Dadurch werden Probleme, die sich aufgrund der Trägerfreiheit und der dadurch bedingten geringen Stoffmenge ergeben, wie z. B. Wandadsorptionseffekte, verringert.^{4,6}

Aufgrund der hohen Basizität des Fluoridions sind in aprotischen Lösungsmitteln Eliminierungen als Konkurrenz zur Substitution möglich (Abb. 4.3).

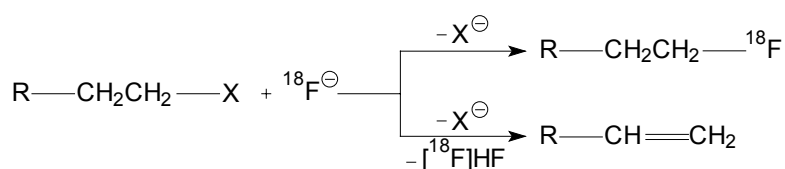


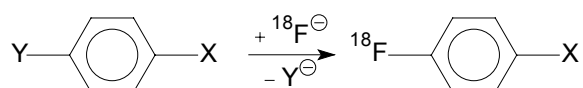
Abb. 4.3: Konkurrenz von Substitution und Eliminierung bei der nukleophilen Fluorierung.⁴

In Gegenwart von Carbonat kann das entstehende [^{18}F]HF allerdings als [^{18}F]Fluorid wieder erneut zur Reaktion gebracht werden. Das Carbonatanion hat darüber hinaus den Vorteil, das es mit dem Fluoridion nicht als Nukleophil konkurriert.⁴

In aprotischen Lösungsmitteln verringert sich die Löslichkeit des Fluorids, was zu Aktivitätsverlusten aufgrund von Wandadsorptionen und Bildung eines unlöslichen und daher nicht mehr reaktiven Niederschlages führt. Es werden deshalb Phasentransferkatalysatoren bzw. Komplexbildner benötigt. Besonders bewährt hat sich der Aminopolyether 2.2.2.- K_2CO_3 -Komplex, dessen Löslichkeit mit zunehmender Polarität des Lösungsmittels steigt und weitgehend für die Fluorierungsausbeuten verantwortlich ist.⁴ Hierbei wird das Kaliumion durch den Aminopolyether komplexiert und bildet mit dem Fluorid ein nicht allzu stabiles Ionenpaar. Die Nukleophilie des Fluoridions ist am größten, wenn es mit großen Kationen in aprotischen Lösungsmitteln vorliegt.^{4,6}

4.1.3.2 Direkte nukleophile Fluorierung

Bei der direkten nukleophilen Fluorierung am Aromaten erfolgt der Austausch des [^{18}F]Fluorids gegen eine Abgangsgruppe Y (Abb. 4.4). Als Abgangsgruppen eignen sich vor allem Halogene, speziell Chlorid und die Nitrogruppe. In *ortho*- und *para*-Stellung sind zusätzliche Gruppen X, die die Elektronendichte im Kern verringern, notwendig. Hierfür werden vor allem die Nitrogruppe, aber auch Cyanid- und Aldehydschubstituenten verwendet.^{4,43}



Y = Halogen, NO_2 , $\text{NR}_3^+\text{ClO}_4^-$

X = NO_2 , CN, COR

Abb. 4.4: Direkte nukleophile Fluorierung am aromatischen Kern.⁴

4.1.3.3 Diazospaltungsreaktionen

Ein anderer Weg, [^{18}F]Fluorid in aromatische Verbindungen einzuführen, sind Diazospaltungsreaktionen wie die Balz-Schiemann-Reaktion (Abb. 4.5).

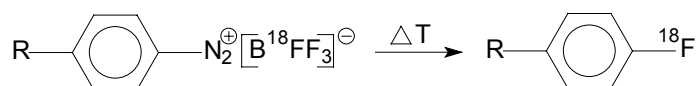


Abb. 4.5: Nukleophile Fluorierung am Aromaten über die Balz-Schiemann-Reaktion.⁴

Bei Verwendung von Tetrafluoroborat beträgt die theoretisch mögliche radiochemische Ausbeute allerdings nur 25 % und die spezifischen Aktivitäten sind naturgemäß niedrig, weshalb sie für die radiochemische Anwendung wenig geeignet ist. Eine andere Methode ist die Diazospaltung von Triazenen (Abb. 4.6), die sich bei der Reaktion von Diazoniumverbindungen mit sekundären Aminen in Gegenwart einer Base bilden. Hierbei ist es möglich, die Fluorierung regioselektiv und ohne Trägerzusatz durchzuführen.

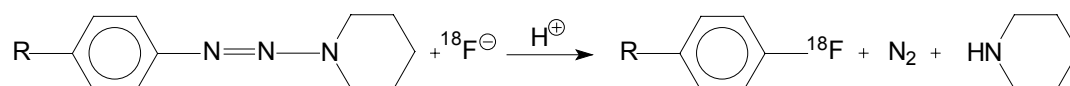
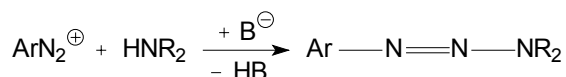


Abb. 4.6: Nukleophile Fluorierung am Aromaten über die Diazospaltung von Triazenen.⁴

Bei n.c.a.-Markierungen liegen allerdings auch hier die radiochemischen Ausbeuten in der Größenordnung von einigen Prozent. Die höhere Stabilität des Triazens stellt jedoch einen praktischen Vorteil gegenüber der Balz-Schiemann-Reaktion dar.⁴

4.2 Synthese der ^{18}F -fluorierten aromatischen Aminosäuren

4.2.1 [^{18}F]Fluorphenylalanin

4.2.1.1 2- [^{18}F]Fluorphenylalanin

L-2- [^{18}F]Fluorphenylalanin kann über eine direkte elektrophile Fluorierung dargestellt werden (Abb. 4.7). Als Precursor wird L-Phenylalanin verwendet, das mit geträgertem [^{18}F]Acetylhypofluorit umgesetzt wird. Nach einer chiralen Trennung der drei hierbei entstehenden [^{18}F]Fluorphenylalanin-Isomere beträgt die radiochemische Ausbeute des *o*-Isomers 3,6 %, des *m*-Isomers 5 % und des *p*-Isomers 3 %.⁴⁴

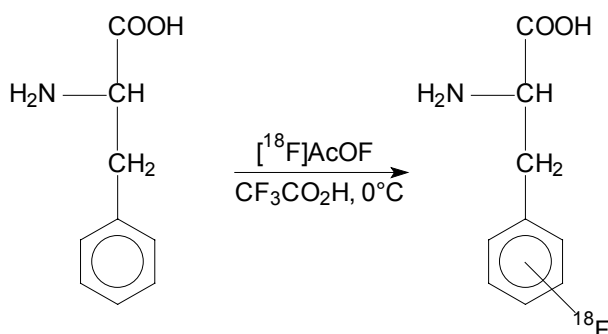


Abb. 4.7: Synthese von L- [^{18}F]Fluorphenylalanin mittels elektrophiler Fluorierung.⁴⁴

4.2.1.2 4- [^{18}F]Fluorphenylalanin

Die Darstellung des reinen 4-L- [^{18}F]Fluorphenylalanin-Isomers kann über eine direkte nukleophile Fluorierung erfolgen. Das Reaktionsschema ist in Abb. 4.8 dargestellt. Der Austausch einer Nitrogruppe gegen [^{18}F]Fluorid erfolgt n.c.a. an einer Synthesestufe, dem 4-Nitrobenzaldehyd (**1**). Man erhält 4- [^{18}F]Fluorbenzaldehyd (**2**) mit einer radiochemischen Ausbeute von 60 – 70 % (zerfallskorrigiert). Anschließend erfolgt die Umsetzung mit 2-Phenylloxazol-5-on (**3**) zum DL- [^{18}F]Fluorphenylalanin und eine chirale Trennung. Die radiochemische Ausbeute an L- [^{18}F]Fluorphenylalanin beträgt insgesamt 10 % (zerfallskorrigiert).⁸

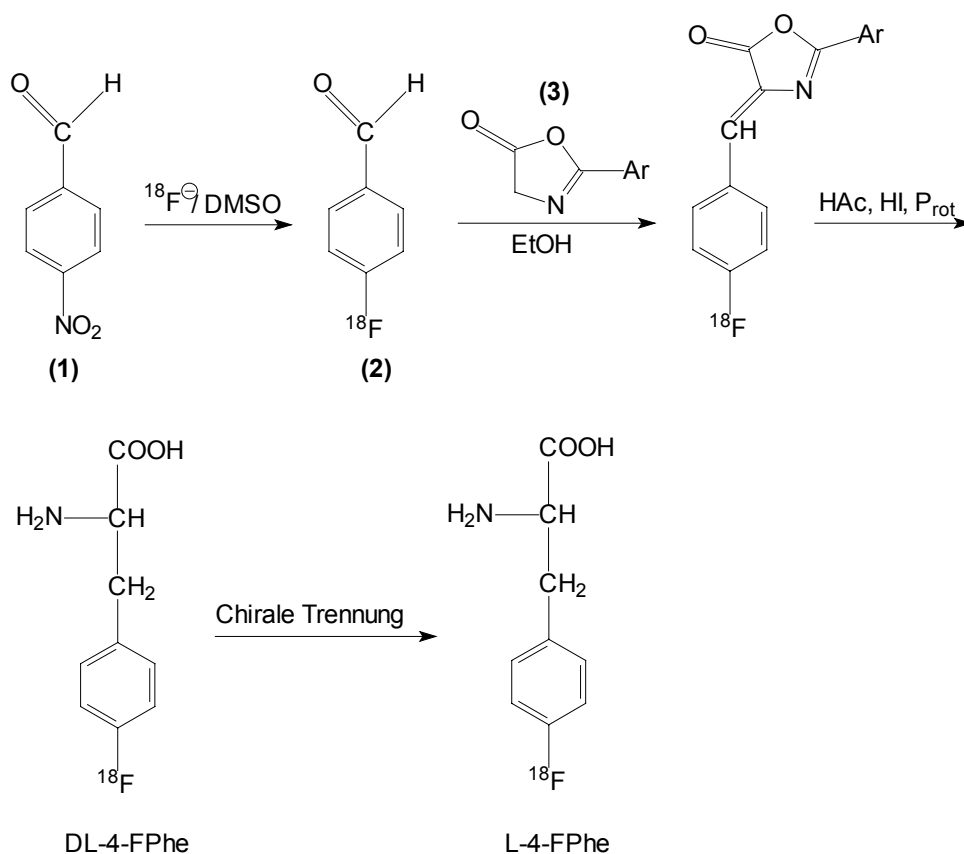


Abb. 4.8: Synthese von L-4-[^{18}F]Fluorphenylalanin mittels nukleophiler Fluorierung.⁸

4.2.2 2-[^{18}F]Fluortyrosin

L-2-[^{18}F]Fluortyrosin kann über eine elektrophile Fluorierung dargestellt werden (Abb. 4.9). Die Synthese verläuft mit L-O-Acetyltyrosin (**4**) als Precursor und unter Verwendung von geträgertem [^{18}F]Acetylhypofluorit mit anschließender Schutzgruppenabspaltung und einer radiochemischen Ausbeute von 17 %. Als weiteres Produkt entstehen 3 % 3-[^{18}F]Fluortyrosin.³¹

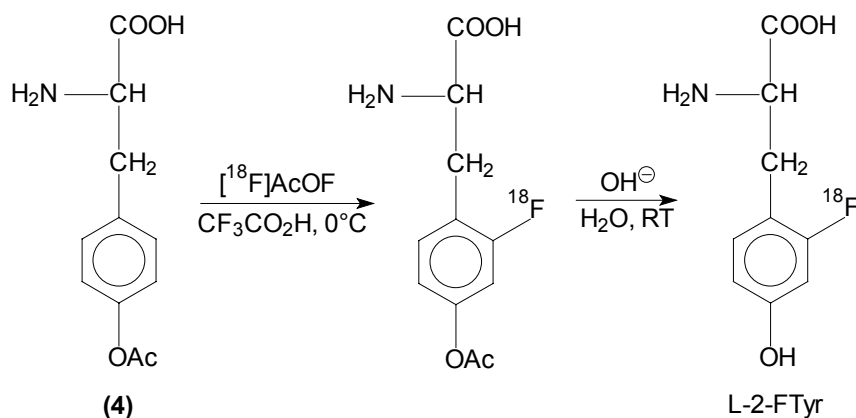


Abb. 4.9: Synthese von L-2-[^{18}F]Fluortyrosin.³¹

4.2.3 O-(2-[¹⁸F]Fluorethyl)-tyrosin

Beim O-(2-[¹⁸F]Fluorethyl)-tyrosin findet die Fluorierung an der Seitenkette statt (Abb. 4.10). Hierbei wird zuerst die Synthesevorstufe Ethylenglycol-1,2-ditosylat (**5**) n.c.a. ¹⁸F-fluoriert und das entstehende Fluorethyltosylat (**6**) mit dem Di-Natrium-Salz des Tyrosins gekoppelt. Man erhält eine radiochemische Ausbeute von 40 %.²¹

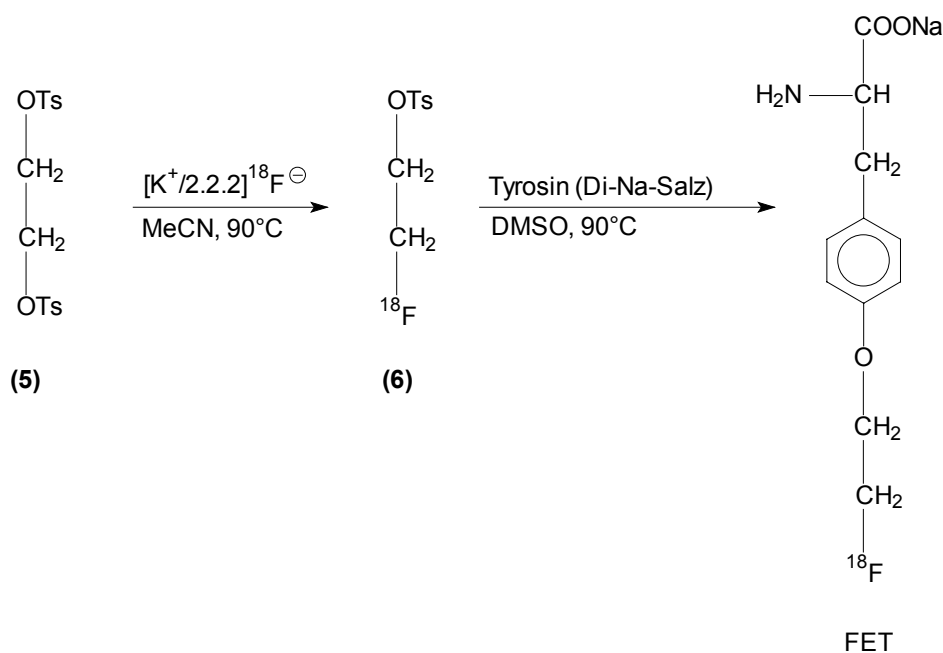


Abb. 4.10: Synthese von O-(2-[¹⁸F]Fluorethyl)-tyrosin.²¹

4.2.4 6-[¹⁸F]Fluordopa

Die Synthese von L-6-[¹⁸F]FDOPA erfolgt meistens über eine Destannylierungsreaktion (Abb. 4.11). Das geträgerte [¹⁸F]F₂ wird mit dem geschützten und mit einer Trimethylstannyl-Abgangsgruppe versehenen Precursor (**7**) umgesetzt. Nach der Schutzgruppenabspaltung erhält man das Produkt in einer radiochemischen Ausbeute von 33 ± 4 % (zerfallskorrigiert).⁴⁵

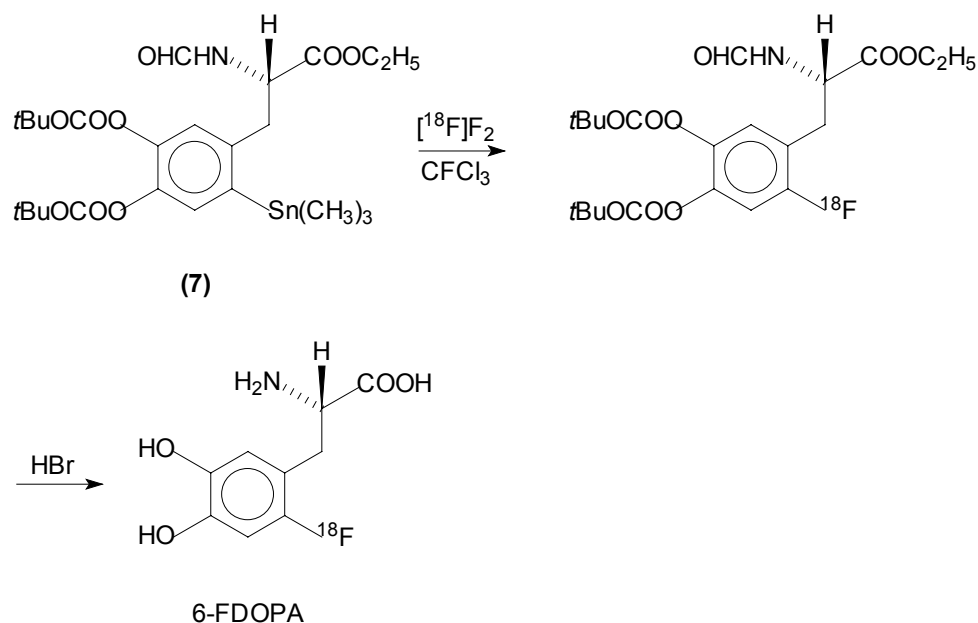


Abb. 4.11: Synthese von 6- ^{18}F FDOPA über eine Destannylierungsreaktion.⁴⁵

4.2.5 6- ^{18}F Fluor-*m*-tyrosin

6- ^{18}F Fluor-*m*-tyrosin kann wie 6-FDOPA über eine Destannylierungsreaktion dargestellt werden (Abb. 4.12). Als Precursor wird 3-Acetoxy-6-trimethylstannyl-N-trifluoracetyl-L-*m*-tyrosinethylester (**8**) mit geträgertem ^{18}F versetzt. Man erhält ein Isomerengemisch, das nach Abspaltung der Schutzgruppen noch einer chiralen Trennung unterzogen wird.³⁷

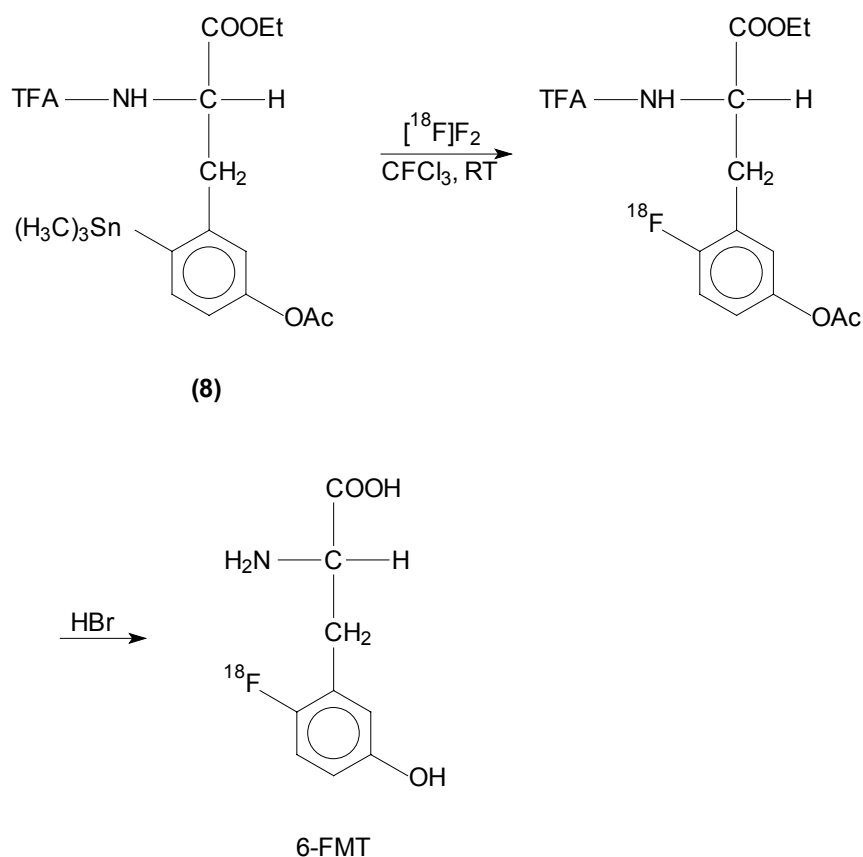


Abb. 4.12: Synthese von 6- $[^{18}\text{F}]$ Fluor-*m*-tyrosin über eine Destannylierungsreaktion.³⁷

4.3 Elektrochemische Fluorierung am Aromaten mit Fluor-19

4.3.1 Allgemeines

Für eine nukleophile Substitution am Aromaten ist durch den elektronenreichen aromatischen Kern ein nukleophiler Angriff des Fluoridions erschwert bzw. unmöglich. In einer elektrochemischen Reaktion kann der Aromat gezielt oxidiert werden, wodurch eine nukleophile Umsetzung erleichtert wird. Da es möglich ist, das Elektrodenpotential stufenlos zu wählen, kann die Oxidation des Aromaten gezielt erfolgen, d. h. man kann selektivere Reaktionen durchführen, als es bei der Verwendung mit chemischen Oxidationsmitteln möglich ist. Zudem kann mit niedrigen Reaktionstemperaturen, die in der Regel Raumtemperatur nicht übersteigen, gearbeitet werden, so dass die eingesetzten Substanzen geschont und auch empfindliche Moleküle umgesetzt werden können.

Man arbeitet meist mit drei Elektroden, einer Arbeitselektrode, einer Gegenelektrode und einer Referenzelektrode (*Abb. 4.13*). An der Arbeitselektrode findet die gewünschte Reaktion statt, in diesem Fall die Oxidation; die Gegenelektrode ist für den Stromfluss in der Lösung nötig. Referenz- und Arbeitselektrode sind leitend über die Haber-Luggin-Kapillare verbunden. Ein Potentiostat sorgt nun dafür, dass zwischen ihnen kein Strom fließt. Dadurch bleibt das Potential an der Referenzelektrode unverändert und dient als Bezugsgröße für die Arbeitselektrode. Deren Potential wird nun durch den Potentiostaten so geregelt, dass es konstant bleibt, unabhängig vom Strom, der in der Elektrolytlösung fließt, d. h. man arbeitet potentiostatisch. Der Grund für diese Dreielektrodenanordnung ist der Ohmsche Widerstand R , den der Elektrolyt besitzt. Der zwischen Arbeits- und Gegenelektrode fließende Strom i verursacht einen Spannungsabfall (iR -drop), der die vorgegebene Zellspannung $E_{zsp}(t)$ bei einer klassischen Zweielektrodenanordnung verringern würde.

$$E(t) = E_{zsp}(t) - i(t) \cdot R \quad (6)$$

$E(t)$: resultierendes Potential bei Stromfluss im Elektrolyten

$E_{zsp}(t)$: Zellspannung

$i(t)$: Strom, zwischen Arbeits- und Gegenelektrode

R : Ohmscher Widerstand der Elektrolytlösung

Um dies zu korrigieren und für die Arbeitselektrode einen konstanten Bezugspunkt zu besitzen, wird der Strom zwischen Arbeits- und Gegenelektrode, die Spannung aber zwischen Arbeits- und Referenzelektrode gemessen, da diese nicht vom Strom durchflossen wird. Um den Spannungsabfall zwischen den beiden letztgenannten Elektroden möglichst klein zu halten, wird die Haber-Luggin-Kapillare möglichst nahe an die Arbeitselektrode herangeführt.^{46,47}

Der zwischen Arbeits- und Gegenelektrode fließende Strom wird gemessen und mittels eines Stromintegrators aufsummiert. Während der gesamten Elektrolyse wird die Reaktionslösung gerührt, geeigneterweise mit einem Magnetrührer.

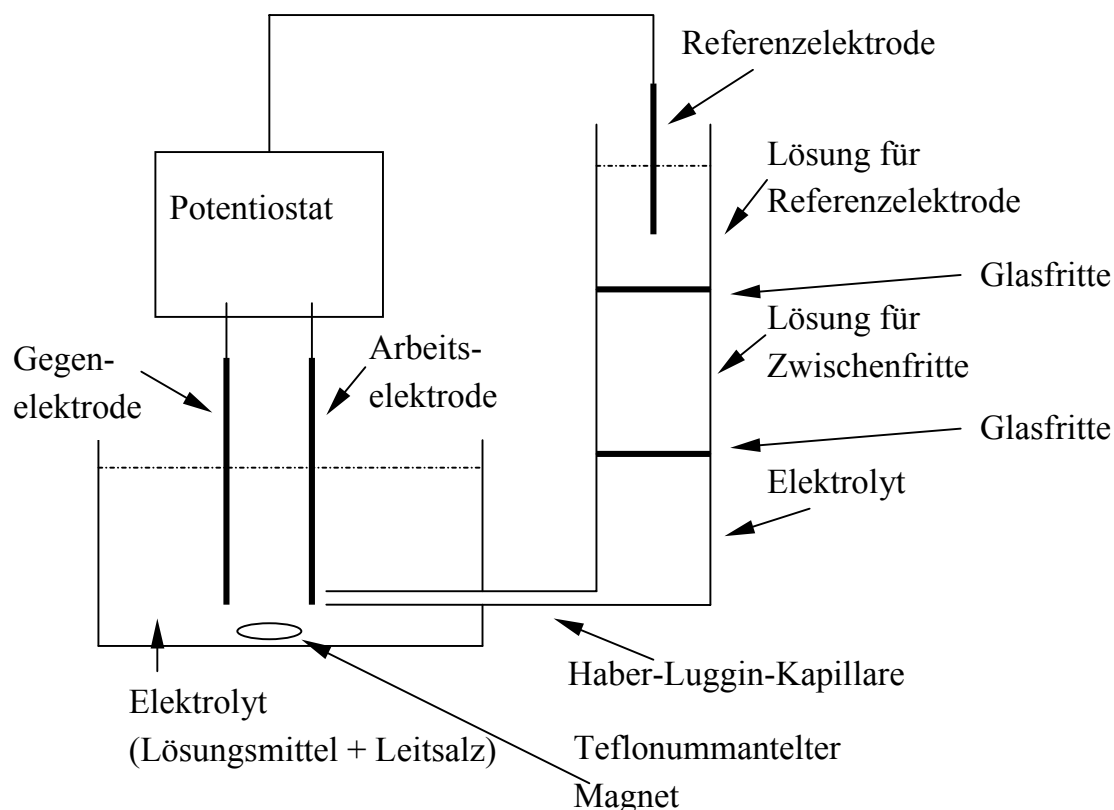


Abb. 4.13: Schema einer Elektrolysezelle.

Als Arbeits- bzw. Gegenelektrode werden Festkörperelektroden, z. B. aus Platin, Glaskohlenstoff, Graphit oder Bleioxid verwendet. Die Auswahl der Anodenmaterialien ist allerdings wegen der möglichen oxidativen Auflösung des Metalls begrenzt. Während die eben genannten Materialien recht universell einsetzbar sind, sind Elektroden aus Kupfer, Silber, Nickel oder Eisen nur in alkalischen Elektrolyten und bei niederen Potentialen verwendbar. Als Referenzelektrode dienen häufig die gesättigte Kalomelektrode (Hg/HgCl_2 (SCE), 0,25 V gegen die Normalwasserstoffelektrode (NHE)), die Ag/AgCl -Elektrode (0,197 V gegen NHE) oder die Ag/Ag^+ -Elektrode ($\text{Ag}/0,01 \text{ M AgNO}_3$ in Acetonitril, 0,503 V gegen NHE).⁴⁸

Aufgrund der leichten Zersetzbarkeit von Wasser und aus Gründen der Löslichkeit der Substrate werden für den Elektrolyten organische Lösungsmittel, am besten polare aprotische, verwendet. Da diese eine geringe Leitfähigkeit besitzen, werden in der Regel Leitsalze zugegeben. Als Kationen werden hauptsächlich Lithium-, Natrium- oder Tetraalkylammoniumionen, als Anionen hauptsächlich Perchlorate, Tetrafluoroborate oder Hexafluorophosphate verwendet. Kriterien für die Auswahl von Leitsalz und Solvens sind Löslichkeit von Leitsalz und Substrat im Lösungsmittel, sowie elektrochemische Stabilität beim angelegten Potential. Acetonitril gilt als eines der günstigsten Solventien infolge seiner guten Leitfähigkeit, seines hohen Lösevermögens für Leitsalze und Substrate und seines weit zugänglichen Potentialbereiches, des sog.

Potentialfensters, das im Wesentlichen durch die Zersetzung der Leitsalze begrenzt ist. Als weitere Lösungsmittel können z. B. DMF, Dichlormethan oder Propylencarbonat verwendet werden.^{48,49} Da elektrochemische Umsetzungen sehr empfindlich auf Verunreinigungen reagieren und zudem sich sowohl Leitsalz als auch Solvens in großem Überschuss gegenüber dem Substrat befinden, werden hohe Anforderungen an deren Reinheit gestellt.

4.3.2 Elektrochemische Fluorierung am aromatischen Kern

In der Literatur wird die elektrochemische Fluorierung am Aromaten nur für Fluor-19 beschrieben. Aufgrund der stark verringerten Nukleophilie des Fluoridions in protischen Lösungsmitteln kommen nur aprotische Solventien in Frage. Als Lösungsmittel-Leitsalz-Kombinationen werden häufig reines Triethylamin-tris-hydrofluorid ($\text{Et}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$), $\text{Et}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$ oder $\text{R}_4\text{NF}\cdot m\text{HF}$ ($\text{R} = \text{Me}, \text{Et}, \text{Bu}; m > 3,5$) in Acetonitril verwendet, wobei hier das Leitsalz gleichzeitig auch als Fluoridquelle dient. Als Anoden kommen meist Platinelektroden zum Einsatz.⁵⁰⁻⁵²

Bei der elektrochemischen Fluorierung diffundiert der Aromat zur Elektrode, wird dort zuerst adsorbiert und dann oxidiert. Das nun positive Radikalkation (**9**) wird von der ebenfalls positiven Anode abgestoßen und von einem Fluoridanion angegriffen. Nach einer weiteren Adsorption des Aromaten an der Anode erfolgt die zweite Oxidation zum Carbeniumion (**10**) und nach Verlassen der Elektrode die Abspaltung eines Protons. Das abgespaltene Proton wird von der Kathode angezogen und dort zu Wasserstoff reduziert. Dieser Mechanismus wird als $\text{EC}_\text{N}\text{EC}_\text{B}$ -Mechanismus bezeichnet und wird als gesichert betrachtet (*Abb. 4.14*).^{50,53,54}

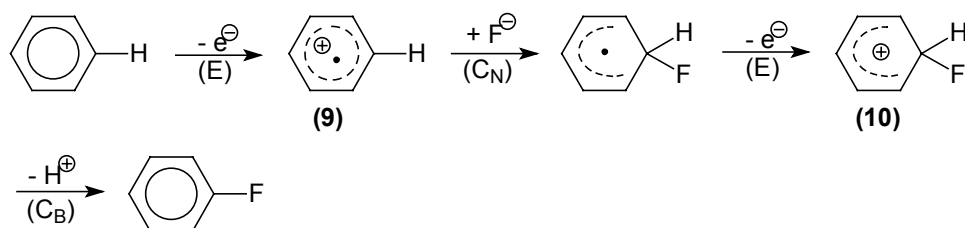


Abb. 4.14: Mechanismus der elektrochemischen Fluorierung am aromatischen Kern.^{50,53}

E: Elektrochemischer Schritt, C_N : Chemischer Schritt, nukleophiler Angriff, C_B : Chemischer Schritt, Abspaltung des Protons

Als Nebenreaktionen bei der elektrochemischen Fluorierung treten u. a. Mehrfachfluorierungen und Polymerisation des Aromaten auf. Die Polymerbildung findet bevorzugt an der Elektrodenoberfläche statt und kann durch Pulsen oder Umpolen der Spannung verringert werden.⁵³

I. N. Rozhkov untersuchte in den 1970er Jahren den Einfluss von Erstsubstituenten am aromatischen Ring auf die Position der elektrochemischen Fluorierung. Bei Gruppen, die die Elektronendichte im Kern erhöhen, sowie den Halogenen und COR als Erstsubstituenten (Substituenten erster Ordnung und COR) erhält man bei der elektrochemischen Fluorierung nur *ortho*- und *para*-Produkte, wobei meist die Menge an *para*-Produkt überwiegt, die Bildung eines *meta*-Produkts wird nicht beobachtet. Befinden sich Gruppen am Aromaten, die die Elektronendichte im Kern verringern (Substituenten zweiter Ordnung ohne COR und die Halogene), entstehen alle drei möglichen Isomere im Verhältnis *ortho* > *meta* > *para*.⁵⁰ Allerdings wurden diesbezüglich von anderen Arbeitsgruppen keine weiteren Untersuchungen durchgeführt, daher sind diese Beobachtungen von anderen Gruppen weder bestätigt noch widerlegt worden. Rozhkov selbst fand einige Ausnahmen zu diesen Regeln.

4.3.3 Elektrochemische Fluorierung in Benzylstellung

Die elektrochemische Fluorierung von Benzyl-Derivaten kann auch in der Seitenkette erfolgen. Die Umsetzung erfolgt über den allgemein akzeptierten EC_BEC_N -Mechanismus (Abb. 4.15), bei dem das Fluoridion sowohl als Base als auch als Nukleophil fungiert.⁵³⁻⁵⁵

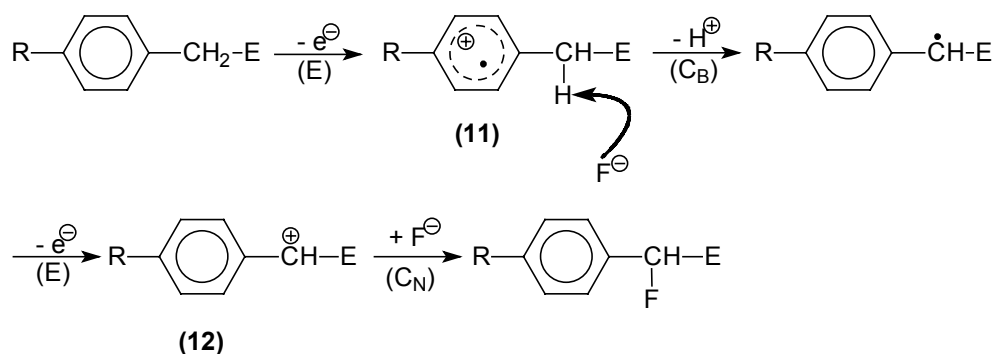


Abb. 4.15: Mechanismus der Fluorierung in Benzylstellung.⁵⁵

Auch hier erfolgt die anodische Oxidation zuerst am aromatischen Kern, wobei sich das Radikalkation (**11**) bildet. Durch die positive Ladung sind die Wasserstoffatome am benzylichen Kohlenstoffatom polarisiert und lassen sich durch Einwirkung eines Fluoridions, das hier als Base wirkt, abspalten. Nach einer weiteren elektrochemischen Oxidation, diesmal in Benzylstellung, erfolgt der nukleophile Angriff des Fluorids.⁵⁵

Die Abspaltung des Protons durch das Fluoridion wird erleichtert, wenn sich am Benzyl-Kohlenstoff elektronenziehende Gruppen E, wie z. B. COR, COAr, COOR, SO₃R oder CN, befinden. Da diese aber die Stabilität von Kation (**12**) verringern, ist es günstig, wenn sich in *para*-Position des aromatischen Kerns Elektronendonoren R befinden, die den Effekt der Elektronenakzeptoren E auf das Carbeniumion (**12**), zusätzlich zur π -Donor-Wirkung des aromatischen Kerns, teilweise kompensieren.^{54,56}

Als Konkurrenzreaktion zur Fluorierung in Benzylstellung kann bei der Verwendung von Acetonitril als Lösungsmittel eine Acetamidierung auftreten, mit teilweise höheren Ausbeuten als die Fluorierungsreaktion. Dabei fungiert MeCN als Nukleophil und greift Carbeniumion (**12**) an (Abb. 4.16).

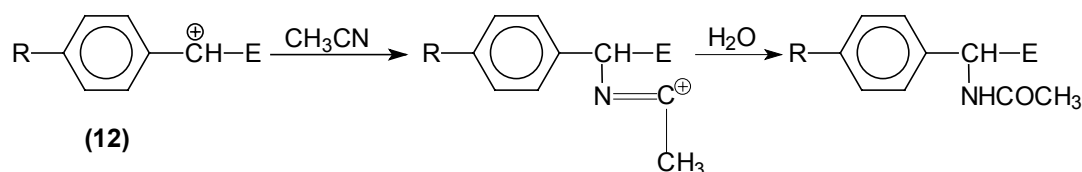


Abb. 4.16: Acetamidierung in Benzylstellung⁵⁷.

Die Acetamidierung wird durch eine geringe Stabilität des Kations (**12**) begünstigt. Dessen Stabilität ist verringert, falls sich in *para*-Stellung des Kerns keine starken Donor-Substituenten, wie z. B. Alkoxy-, Methyl- oder Chlor-Gruppen, befinden. Bei Verwendung von OCH₃ als Gruppe R wird die Acetamidierung sogar völlig verhindert.^{55,56} Obwohl durch weniger nukleophile Lösungsmittel eine solche Nebenreaktion vermieden werden könnte, wird in der Literatur für die meisten Arbeiten noch Acetonitril verwendet. Es finden sich allerdings auch erste Alternativen, z. B. die Verwendung von Sulfolan oder reinem Et₃N·3HF.^{53,55,56}

Das nach der elektrochemischen Oxidation am aromatischen Kern entstandene Radikalkation (**11**) (Abb. 4.15) kann auch vom Fluoridion nukleophil angegriffen werden, was wieder über einen EC_NEC_B-Mechanismus zu kernfluorierten Produkten führt. Die hierbei erhaltenen Ausbeuten hängen von den Gruppen R und E ab, bleiben aber hinter denen der beiden Hauptreaktionen, Fluorierung in Benzylstellung und Acetamidierung, zurück.^{55,56}

4.4 Elektrochemische Fluorierung am Aromaten mit Fluor-18

4.4.1 Allgemeines

Die elektrochemische Fluorierung am Aromaten wird in der Literatur nur für Fluor-19 beschrieben. Die dort verwendeten Bedingungen wurden nun in der dieser Arbeit vorangegangenen Zulassungsarbeit⁹ erstmals auf die Fluorierung mit Fluor-18 übertragen. Aufgrund der völlig anderen Zeit- und Konzentrationsverhältnisse bei der Verwendung von [¹⁸F]Fluorid sind einschneidende Veränderungen der Reaktionsbedingungen nötig.

Die Fluorierungen wurden in einer ungeteilten Elektrolysezelle für ca. 2 ml Reaktionsvolumen durchgeführt. Arbeits- und Gegenelektrode bestanden aus Platin-Draht, wobei die Arbeitselektrode als Anode geschaltet war. Als Referenzelektrode wurde eine Ag/Ag⁺-Elektrode (Ag/0,01 M AgNO₃ in Acetonitril, 0,503 V gegen NHE⁴⁸) verwendet. Es wurde bei einem Potential von 2,0 V gearbeitet. Um ein möglichst trägerarmes Produkt zu erhalten, musste die Konzentration an Fluor-19 im Elektrolyten herabgesetzt werden, daher wurde Chlorid als nicht isotoper Träger zugegeben. Es wurde bis auf eine Ausnahme eine Lösung von Triethylaminhydrochlorid (Et₃N·HCl, 0,067 M) und Et₃N·3HF (0,033 M) in Acetonitril verwendet. Die jeweiligen Aromaten wurden in einer Konzentration von 0,4 mmol pro Reaktionsansatz zugegeben. Die Analytik der Produkte erfolgte mittels HPLC, UV- und NaI(Tl)-Detektor durch Vergleich mit nicht radioaktiven Referenzsubstanzen.

4.4.2 Elektrochemische Fluorierung von Benzol unter verschiedenen Bedingungen

Zunächst wurden Experimente an Benzol als einfachstem Aromaten durchgeführt. Mit reinem Triethylamin-tris-hydrofluorid als Elektrolyt wurden Bedingungen der Fluorierung mit Fluor-19 auf die Fluorierung mit Fluor-18 angewandt und es wurde tatsächlich ¹⁸F-Produkt erhalten (*Abb. 4.17*). Die radiochemischen Ausbeuten waren allerdings gering. Bei den weiterführenden Experimenten wurde nur noch mit dem oben beschriebenen Elektrolyten, der deutlich weniger nicht radioaktives Fluorid enthielt, gearbeitet. Bei der ECF von Benzol mit diesem Elektrolyten wurden dann wesentlich höhere radiochemische Ausbeuten erzielt. Um den Einfluss der Substratkonzentration auf die radiochemische Ausbeute zu untersuchen, wurden neben der üblichen Konzentration von 0,4 mmol noch zwei weitere Konzentrationen mit jeweils 0,06 mmol und 2 mmol gewählt. Es zeigte sich, dass sich die hierbei erzielten

mittleren radiochemischen Ausbeuten nicht signifikant unterschieden, allerdings war zu erkennen, dass bei der höchsten Konzentration des Aromaten auch die maximal erreichbare Ausbeute am höchsten war (Abb. 4.17).

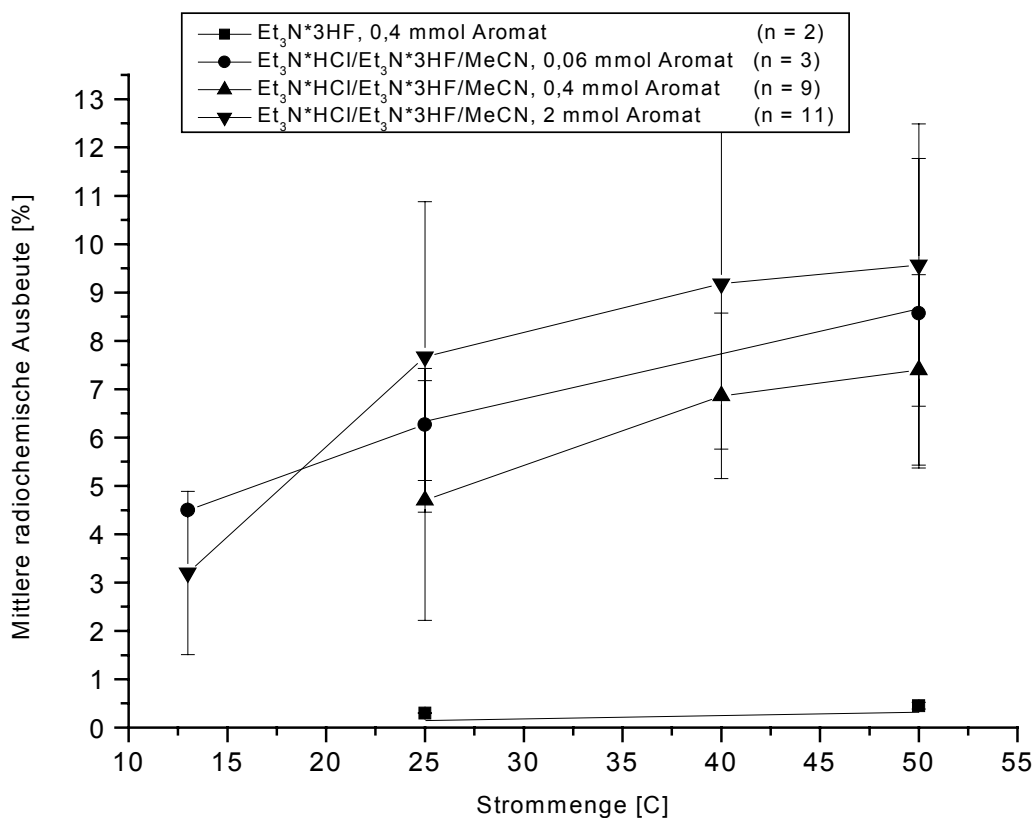


Abb. 4.17: Mittelwerte der radiochemischen Ausbeuten bei der ECF von Benzol unter Verwendung verschiedener Elektrolyte und Konzentrationen.

4.4.3 Elektrochemische Fluorierung von substituierten Aromaten

Es wurde an fünf verschiedenen monosubstituierten und einem disubstituierten Aromaten untersucht, ob die mittlere radiochemische Ausbeute von der Wahl des Substituenten abhängt und ob es eine systematische Abhängigkeit gibt (Tabelle 4.1). Bei der Kernfluorierung ist sowohl ein Fluor-gegen-Wasserstoff-Austausch als auch ein Fluor-gegen-Substituent-Austausch möglich.

Es stellte sich heraus, dass die mittlere radiochemische Ausbeute mit fallendem Oxidationspotential des Aromaten steigt. Dies kann dadurch erklärt werden, dass ein geringeres Oxidationspotential auf eine leichtere Abspaltbarkeit eines Elektrons aufgrund einer höheren Elektronendichte im aromatischen Kern zurückgeführt werden

kann. Durch die höhere Elektronendichte kann die durch die Oxidation entstehende positive Ladung im Kern besser kompensiert werden und man erhält ein stabileres Ion, welches selektiver mit dem [^{18}F]Fluorid reagiert.

In der Regel war die Substitution eines Wasserstoffatoms gegenüber der Substitution der funktionellen Gruppe des Aromaten begünstigt. Ein abweichendes Verhalten zeigten Brombenzol, dessen Ausbeute durch eine konkurrierende Reduktion an der Kathode verringert wurde und 1,4-Di-*tert.*-butylbenzol, dessen Zweitsubstituent die R-Substitution stark begünstigte.

Tabelle 4.1: Mittlere radiochemische Ausbeute bei der ECF von substituierten Aromaten.

- Hier war kein Produkt nachweisbar.

* *Konkurrierende Reduktion an der Kathode.*

Aromat	$E_{1/2}$ [V]	N	Mittlere radiochem. Ausbeute bei 50 C	
			H-Substitution [%]	R-Substitution [%]
Acetophenon	2,16	5	$1,4 \pm 0,9$	-
Fluorbenzol	2,10	5	$4,4 \pm 0,9$	$0,5 \pm 0,1$
Chlorbenzol	2,02	5	$3,1 \pm 0,9$	$1,4 \pm 0,1$
Benzol	1,99	9	$7,4 \pm 2,0$	-----
Brombenzol*	1,93	6	$0,8 \pm 0,5^*$	$0,6 \pm 0,3^*$
<i>tert.</i> -Butylbenzol	1,82	4	$6,2 \pm 0,9$	$1,7 \pm 0,6$
1,4-Di- <i>tert.</i> - butylbenzol	1,70	4	$3,1 \pm 0,3$ (160 C)	$14,8 \pm 2,1$ (160 C)

In *Abb. 4.18* ist die mittlere radiochemische Ausbeute bei der Substitution eines Wasserstoffatoms durch [^{18}F]Fluorid pro Anzahl der im Aromaten vorhandenen Wasserstoffatome in Abhängigkeit vom Oxidationspotential des Aromaten dargestellt. Für den Fluor-gegen-Substituent-Austausch fand sich eine entsprechende Abhängigkeit.

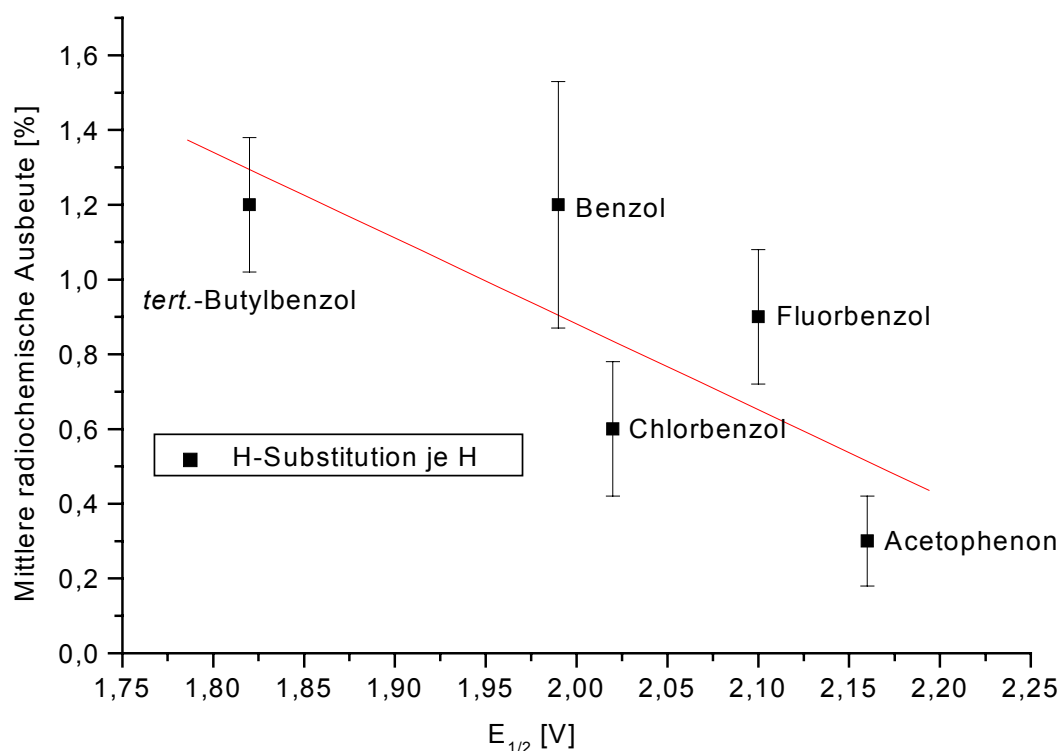


Abb. 4.18: Abhängigkeit der mittleren radiochemischen Ausbeute bei der ECF vom Oxidationspotential des Aromaten.

4.4.4 Elektrochemische Fluorierung von Aromaten mit Benzylteilstruktur

Bei Aromaten, die eine Benzylteilstruktur besitzen, erfolgt lt. Literatur die Fluorierung bevorzugt in Benzylstellung. Bei drei verschiedenen Aromaten wurde dieses Verhalten überprüft (Tabelle 4.2). Es stellte sich heraus, dass die Fluorierung in Benzylstellung nur beim 4-*tert.*-Butyltoluol überwog, obwohl sich hier mit *tert.*-Butyl eine gute Abgangsgruppe für die Kernfluorierung anbot. Bei den beiden anderen Aromaten fand die Substitution hauptsächlich am Kern statt und zwar nur als Wasserstoffsubstitution.

Dies kann wohl darauf zurückgeführt werden, dass das nach der zweiten Oxidation entstandene benzyliche Carbeniumion durch den *tert.*-Butyl-Substituenten in *para*-Position am Kern besser stabilisiert wurde als bei den Aromaten ohne Elektronendonator. Das stabilere Kation reagierte nun selektiver mit dem [^{18}F]Fluorid, was zu einer bevorzugten Benzylsubstitution führte. Die gute Abgangsgruppe *tert.*-Butyl machte sich dann bei der Kernfluorierung bemerkbar. Hier war nur R-Substitution zu verzeichnen, während bei den beiden anderen Aromaten nur H-Substitution stattfand.

Tabelle 4.2: Relative radiochemische Ausbeuten bei der ECF von Aromaten mit Benzylgruppe.

- Hier war kein Produkt nachweisbar.

Aromat	N	Relative radiochemische Ausbeuten der Substitution		
		am Ring		an der Benzylgruppe
		H-Substitution [%]	R-Substitution [%]	
Toluol	3	73	-	27
Phenyllessigsäure-ethylester	4	83	-	17
4-tert.-Butyltoluol	5	-	35	65

Diese Experimente zeigten, dass es möglich ist, Aromaten, die eine Benzylgruppe besitzen, mit Fluor-18 hauptsächlich am Kern zu fluorieren und stellen eine vielversprechende Ausgangsbasis für die elektrochemische Fluorierung von Phenylalanin dar.

4.5 Prinzip der indirekten Elektrolyse

Die indirekte Elektrolyse verknüpft eine heterogene, elektrochemische Elektronenübertragung mit einem homogenen Redoxvorgang. Das Substrat wird in einer chemischen Reaktion durch ein Hilfsreagenz, den sog. Mediator, oxidiert (bzw. reduziert), danach wird dieser dann an der Elektrode regeneriert (*Abb. 4.19*).⁵⁸ Im Folgenden soll nur die Oxidation des Substrats mittels indirekter Elektrolyse betrachtet werden. Für Reduktionen gilt aber Analoges.

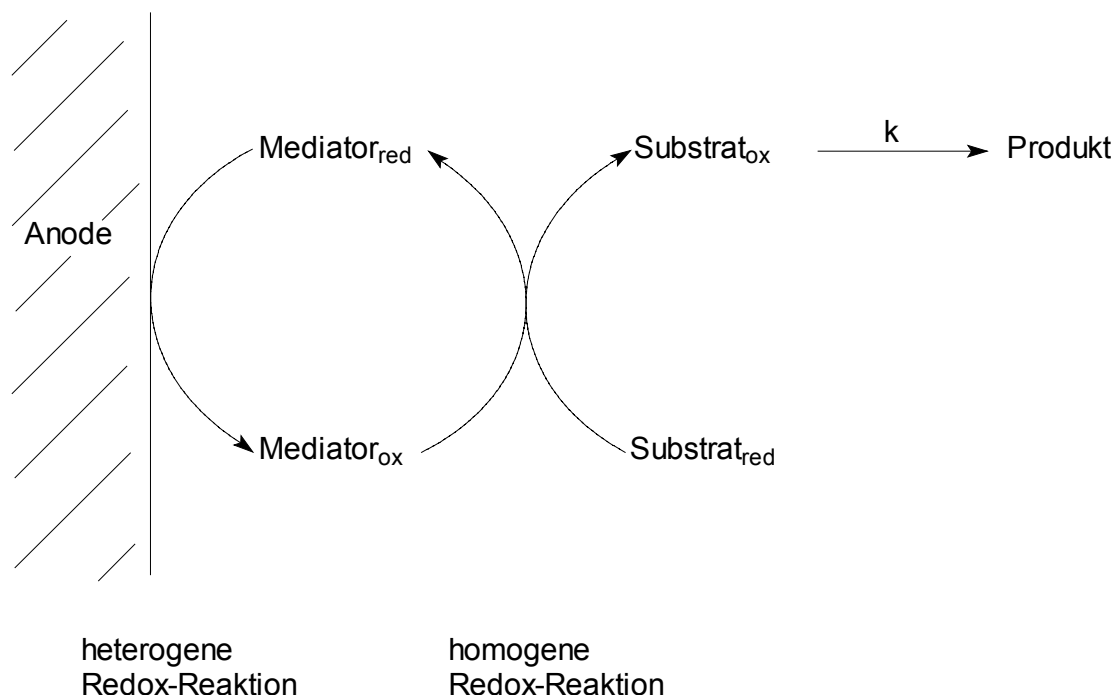


Abb. 4.19: Prinzip der indirekten Elektrolyse am Beispiel einer Oxidation.⁵⁸

Indirekte Elektrolysen können den direkten in mancherlei Hinsicht überlegen sein, so ist die bei heterogenen Elektronenübertragungen häufig zu beobachtende Elektrodenhemmung bei homogenen Redoxreaktionen nicht vorhanden. Dadurch kann das Substrat bei einem geringeren Arbeitspotential oxidiert werden als bei der direkten Oxidation. Oft können sogar Elektronenübertragungsreaktionen in Lösung mit Mediatoren durchgeführt werden, deren Potentiale bis zu 600 mV niedriger liegen als die Elektrodenpotentiale der Substrate. Dies ist dann der Fall, wenn das bei der Oxidation des Substrats durch den Mediator entstehende aktivierte Zwischenprodukt durch eine schnelle und weitgehend irreversible Reaktion aus dem homogenen Redoxgleichgewicht entfernt wird.⁵⁸⁻⁶⁰

Die Möglichkeit bei einem geringeren Potential zu arbeiten, bringt neben einem geringeren Energieverbrauch auch den Vorteil von weniger Nebenreaktionen mit sich. Da bei einem bestimmten Potential alle leichter oxidierbaren und reduzierbaren Substanzen zugleich umgesetzt werden, entstehen weniger reaktive Zwischenprodukte; Lösungsmittel und Leitsalz werden weniger angegriffen.^{58,59,61} Ein weiterer Vorteil indirekter Elektrolysen sind die vielfach höheren oder völlig anders gearteten Selektivitäten. Auch lässt sich die Zahl der übertragenen Elektronen durch die Wahl des Mediators steuern, von dem zudem nur katalytische Mengen benötigt werden.

Da die Redox-Katalysatoren sowohl an der heterogenen als auch an der homogenen Reaktion beteiligt sind, kommt ihnen eine Schlüsselstellung zu. Um geeignet zu sein, müssen Mediatoren folgende Bedingungen erfüllen:⁵⁸

- Reduzierte und oxidierte Form müssen chemisch stabil sein, da sich sonst die katalytische Aktivität deutlich verringert.
- Der Elektronentransfer mit der Elektrode und die Reaktion mit dem Substrat müssen rasch und möglichst reversibel verlaufen.
- Redoxreaktionen mit anderen als den gewünschten Verbindungen, z. B. mit dem Lösungsmittel, dürfen nicht stattfinden oder müssen unterdrückt werden.
- Reduzierte und oxidierte Form müssen im Elektrolyten ausreichend löslich sein.

Als Mediatoren werden anorganische Ionen, Metallsalze, Metallkomplexe oder organische Substanzen verwendet, wie z. B. LiCl, NaBr, KI, Et₄NBr,⁵⁹ Mn(OAc)₂ oder Triarylamine mit Substituenten an den *para*-Positionen.⁵⁸

4.6 Prinzip der Cyclovoltammetrie

Die Cyclovoltammetrie ist eine der vielseitigsten elektroanalytischen Methoden. Sie liefert auch über komplizierte Mechanismen schnell qualitative Informationen; vor allem gekoppelte chemische und elektrochemische Reaktionen lassen sich relativ einfach und rasch untersuchen. Häufig können aus Voltammogrammen quantitative Werte wie Geschwindigkeitskonstanten oder Standardpotentiale abgeleitet werden, d. h. man erhält kinetische und thermodynamische Informationen. Zudem ist es möglich, anhand der untersuchten Mechanismen für elektrosynthetische Probleme die entsprechenden präparativen Bedingungen zu wählen.⁶¹

Die für Cyclovoltammetrie-Untersuchungen verwendeten Zellen entsprechen in ihrem Aufbau und den für Elektroden und Elektrolyt verwendeten Materialien prinzipiell den oben beschriebenen für die präparativen Elektrolysen, allerdings muss es sich bei der Arbeitselektrode um eine sehr kleine Elektrode handeln, damit die Elektrolyse im Mikromaßstab ablaufen kann. Eine gute Möglichkeit sind Scheibenelektroden, die in einen Teflonschaft eingelassen sind. Als Referenzelektroden können sowohl Einzelreferenzelektroden wie bei der oben beschriebenen Elektrolysezelle oder Doppelreferenzelektroden verwendet werden. Diese verhindern ein starkes Rauschen der Cyclovoltammetriekurve. Cyclovoltammetrie-Messungen werden in ruhender Lösung durchgeführt. Als Stromquelle dient ein Potentiostat; Potentialänderungen und

Aufzeichnung des Stromflusses zwischen den Elektroden erfolgen mittels eines PCs.^{48,49}

Bei Cyclovoltammetrie-Analysen wird das Potential an der Arbeitselektrode kontinuierlich von einem Ausgangs- bis zu einem Endwert und wieder zurück verändert und dabei der Strom registriert, der zwischen Arbeits- und Gegenelektrode fließt. Als Bezug für die Spannung an der Arbeitselektrode dient die Referenzelektrode.⁴⁸ Abb. 4.20 zeigt ein typisches Cyclovoltammogramm eines reversiblen Einelektronenübergangs.

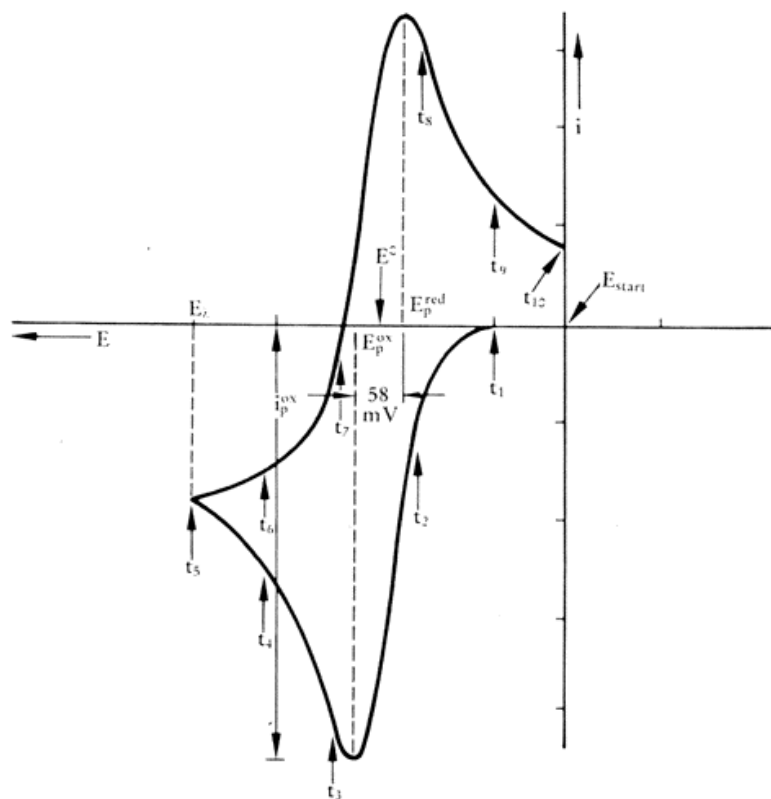


Abb. 4.20: Cyclovoltammogramm eines reversiblen Einelektronenübergangs.⁶¹

E_p^{red} : Peakpotential der Reduktion, d. h. Reduktionspotential (oft auch E_{pc})

E_p^{ox} : Peakpotential der Oxidation, d. h. Oxidationspotential (oft auch E_{pa})

i_p^{red} : Peakstrom des Reduktionspeaks (oft auch i_{pc})

i_p^{ox} : Peakstrom des Oxidationspeaks (oft auch i_{pa})

E_{start} : Startpotential

E_λ : Umschaltpotential

E^0 : Standardpotential der Redoxreaktion

Man beginnt bei einem Startpotential, bei dem noch kein Elektrodenvorgang abläuft. Hier fließt kein Strom, da das Potential der Elektrode nicht ausreicht, dem elektroaktiven Substrat (Elektrophor) ein Elektron zu entziehen. Das Potential $E(t)$ wird nun zeitlich linear erhöht und nach Erreichen des Umschaltpotentials E_λ wieder zeitlich linear bis zum Startpotential E_{start} verringert. Ein solcher Zyklus kann auch mehrmals durchlaufen werden. Die Vorschubgeschwindigkeit $v = dE/dt = \text{const.}$ kann heutzutage nahezu 10.000 V/s erreichen, üblicherweise werden allerdings Geschwindigkeiten von 5 mV/s bis 1 V/s realisiert. Wird nun das Potential erhöht, kommt man irgendwann in den Bereich, in dem das Substrat elektrochemisch oxidiert werden kann. Dieser Vorgang ist zunächst potentialkontrolliert und wird dann diffusionskontrolliert. Der Diffusionsstrom des Substrates an die Elektrode nimmt im Laufe der Zeit ab, da Elektrolyt und Elektrode nicht bewegt werden und daher das Substrat an der Elektrodenoberfläche verarmt. Es resultiert ein anodischer Strompeak, dem ein Peakstrom i_p^{ox} und ein Peakpotential E_p^{ox} zuzuordnen ist. i_p^{ox} ist u. a. ein Maß für die Zahl der übertragenen Elektronen, E_p^{ox} eine Größe, die die Oxidierbarkeit des Substrates charakterisiert. Wird das Potential nach Erreichen des Umschaltpotentials wieder verringert, erhält man an entsprechender Stelle analog einen kathodischen Peakstrom i_p^{red} und ein Peakpotential E_p^{red} . Eine weitere nützliche Größe ist das Halbstufenpotential $E_{1/2}$, das für viele Substanzen tabelliert ist.

$$E_{1/2} = \frac{E_p^{\text{ox}} + E_p^{\text{red}}}{2} \approx E^0 \quad (7)$$

Es gibt verschiedene Arten von elektrochemischen Reaktionen, reine Elektronentransfers, bei denen ein bis mehrere Elektronen übertragen werden oder Elektronentransfers mit angekoppelten chemischen Reaktionen.

Bei Oxidationen werden Elektronen aus dem HOMO des Substrates auf die Elektrode, bei Reduktionen von der Elektrode auf das LUMO des Elektrophors übertragen. Daher erleichtern Faktoren, die zur Anhebung des HOMOs beitragen, wie größere Ausdehnung des π -Systems oder elektronenliefernde Substituenten, die Oxidierbarkeit und solche, die das LUMO absenken, wie Verkleinerung des π -Systems oder elektronenziehende Substituenten die Reduzierbarkeit.^{47,48,61}

Cyclovoltammetrie-Experimente, die quantitativ ausgewertet werden sollen, müssen grundstromkorrigiert werden. Dabei muss zu jeder Messkurve eine entsprechende Grundstromkurve, d. h. eine CV-Aufnahme des reinen Elektrolyten, existieren. Grundstrom- und Messkurve müssen in allen experimentellen Parametern, wie Vorschubgeschwindigkeit, Potentialbereich oder Empfindlichkeit übereinstimmen. Es

muss zudem immer eine Kompensation des Spannungsabfalls iR , der auf dem Ohmschen Widerstand R der Elektrolyt-Lösung beruht, durchgeführt werden. Grundstrom-Messungen können auch Hinweise auf vorhandene Verunreinigungen, z. B. von Leitsalz, Lösungsmittel oder Glasgeräten, geben.⁴⁹

5 Ergebnisse und Diskussion

5.1 Allgemeines

In der Literatur wird die elektrochemische Fluorierung am Aromaten nur für Fluor-19 beschrieben. In der dieser Arbeit vorangegangenen Zulassungsarbeit⁹ wurden die dort verwendeten Bedingungen auf die Fluorierung mit Fluor-18 angepasst, da sich aufgrund der völlig anderen Zeit- und Konzentrationsverhältnisse beim Einsatz kurzlebiger radioaktiver Isotope einschneidende Veränderungen der Reaktionsbedingungen ergeben. Die dort erhaltenen Erkenntnisse waren vielversprechend für eine elektrochemische Darstellung von Fluorphenylalanin.

Phenylalanin enthält als Aminosäure sowohl eine Carboxyl- als auch eine Aminofunktion, die bei dem hier verwendeten Potential elektrochemisch nicht stabil sind. Daher müssen beide funktionellen Gruppen geschützt werden. Der Einfluss verschiedener Schutzgruppen, als auch von Substituenten am aromatischen Kern wurde an Phenylalanin-Derivaten untersucht. Ein Teil der geschützten Aminosäuren und ihre Referenzsubstanzen wurden hierfür selbst dargestellt, zudem wurden von allen Derivaten und von einem Leitsalz mittels Cyclovoltammetrie die Oxidationspotentiale bestimmt. Zur Optimierung der Reaktionsbedingungen wurden verschiedene Leitsalze untersucht, zudem wurde ermittelt, ob die Reaktionstemperatur verringert werden kann, was evtl. weniger Nebenreaktionen zur Folge hätte. Weiterhin wurde der Einfluss des verwendeten Targetmaterials (Silber oder Titan) bei der Produktion des [¹⁸F]Fluorids auf die elektrochemische Ausbeute untersucht. Die Versuchsreihe zur [¹⁹F]Fluorid-Konzentration hatte eine möglichst trägerarme Darstellung des fluorierten Produkts zum Zweck, da für viele Anwendungen der Trägerzusatz so gering wie möglich sein soll. Da sich in dem, unter Standardbedingungen eingesetzten, Elektrolyten Chloridionen befinden, besteht die Möglichkeit, dass es sich bei dem Mechanismus um eine indirekte Elektrolyse handelt, auch wäre eine primäre Bildung eines chlorierten Produkts mit anschließendem Fluor-gegen-Chlor-Austausch denkbar. Eine indirekte Elektrolyse hat häufig andere Selektivitäten zur Folge, zudem kann meistens bei einem geringeren Arbeitspotential gearbeitet werden, was evtl. zu weniger Nebenreaktionen führen würde. Das Vorliegen eines dieser Mechanismen wurde mittels Variation von Arbeitspotential und Chlorid-Konzentration überprüft.

Die elektrochemischen Fluorierungen wurden, falls nichts anderes erwähnt wird, unter folgenden Standardbedingungen durchgeführt (Kap. 7.6.1): Es kam eine ungeteilte Elektrolysezelle aus Glas für ca. 2 ml Reaktionsvolumen zum Einsatz. Arbeits- und

Gegenelektrode bestanden aus Platin-Draht, wobei die Arbeitselektrode als Anode geschaltet war. Als Referenzelektrode wurde eine Ag/Ag⁺-Elektrode (Ag/0,01 M AgNO₃ in Acetonitril) verwendet. Es wurde bei einem Potential von 2,0 V gearbeitet und während der gesamten Elektrolyse wurde die Reaktionslösung gerührt und mittels eines Kryostaten auf 0 °C gekühlt. Als Elektrolyt wurde eine Lösung aus Et₃N·HCl (0,067 M) und Et₃N·3HF (0,033 M) in Acetonitril verwendet. Als Aromat wurden 0,4 mmol N-Trifluoracetyl-L-phenylalaninmethylester (TFA-Phe-OMe) pro Reaktion zugesetzt, dies entspricht einer Konzentration von 0,2 mol/l. Das radioaktive Isotop wurde mittels der ¹⁸O(p,n)¹⁸F-Kernreaktion erzeugt und lag dann als [¹⁸F]Fluorid in [¹⁸O]H₂O vor. Es wurde mit Hilfe eines Ionenaustauschers getrocknet. Die Elektrolysen dauerten in der Regel 60 bis 120 min, die Anfangsaktivitäten lagen zwischen 200 und 800 MBq. Zur Verringerung von Elektrodenbedeckungen infolge Polymerisation des Aromaten wurde die Spannung an den Elektroden während der Elektrolyse in regelmäßigen Abständen umgepolt.

Die Elektrolysen wurden beendet, nachdem eine bestimmte Ladung geflossen war. Bei einem Zusatz von 0,4 mmol Aromat können bei einer geflossenen Ladung von z. B. 50 C nur 0,26 mmol, d. h. 65 % der Verbindung fluoriert werden. Dies bedeutet, dass theoretisch nur eine chemische Ausbeute von 65 % möglich ist. Diese wird allerdings noch durch Oxidation von Lösungsmittel und Leitsalz, die bei dem hier angelegten Potential in der Regel nicht inert sind, verringert. Es ist zu beachten, dass die in der vorliegenden Arbeit normalerweise angegebene Ausbeute die radiochemische Ausbeute ist, die sich auf die eingesetzte [¹⁸F]Fluorid-Menge bezieht. Diese kann theoretisch vollständig umgesetzt werden, da eine Aktivitätsmenge von 800 MBq 0,23·10⁻⁶ mmol [¹⁸F]Fluorid entspricht.

Die Analyse der Reaktionsprodukte erfolgte mittels HPLC/UV/NaI, DC/Autoradiograph und teilweise GC/MS. Während des Verlaufs und am Ende der Elektrolyse wurden in etwa gleichen Zeitabständen vier Proben entnommen. Diese wurden verdünnt, dünnschichtchromatographisch getrennt und im Autoradiographen detektiert. Dann wurde die radiochemische Ausbeute bestimmt. Von jeder Probenlösung wurden drei Analysen durchgeführt. Die letzte Probe wurde zusätzlich noch mittels HPLC/UV/NaI qualitativ untersucht. Die Identifizierung der Reaktionsprodukte erfolgte, wenn vorhanden, über den Vergleich mit nicht radioaktiven Referenzsubstanzen, bei fehlenden Vergleichssubstanzen über Analogieschlüsse. Bei früheren Untersuchungen aromatischer Verbindungen mittels HPLC zeigte sich, dass die am Kern fluorierten Produkte eine um ein bis zwei Minuten höhere Retentionszeit besitzen als die entsprechende unfluorierte aromatische Substanz, falls deren Retentionszeit zwischen 10 und 20 Minuten liegt. In dieser Arbeit wurde nun

überprüft, ob an der entsprechenden Stelle ein einzelner Peak vorhanden war, was jeweils der Fall war, und ob sich in dessen Nähe keine weiteren Peaks befanden, auch dies war jeweils der Fall. Daraus wurde geschlossen, dass es sich um das kernfluorierte Produkt handelt. Auch bei der Analyse mittels DC war bei Vorhandensein der jeweiligen Referenzsubstanzen zu erkennen, dass sich die R_f -Werte von Aromat und den entsprechenden kernfluorierten Produkten kaum unterscheiden, falls der R_f -Wert des unfluorierten Aromaten zwischen 0,8 und 0,9 liegt. Befand sich bei der DC-Analyse nun im Bereich des unfluorierten Aromaten lediglich ein radioaktiver Fleck, wurde daraus geschlossen, dass es sich um am Kern fluoriertes Produkt handelte.

Zur Bestimmung der relativen Ausbeute der drei Fluorisomere N-Trifluoracetyl-2-, 3- und 4-[^{18}F]fluor-L-phenylalaninmethylester (TFA-Phe(2-, 3- und 4-F)-OMe) wurde bei der elektrochemischen Fluorierung von TFA-Phe-OMe die letzte Probe nach vorheriger Aufreinigung mittels GC/MS untersucht, hierdurch erhielt man die relativen Ausbeuten des *meta*- und *para*-Isomers. Die Abtrennung des *ortho*-Isomers gelang dünnschichtchromatographisch, wobei das Laufmittel so eingestellt wurde, dass nur ein R_f -Wert im Bereich von 0,3 bis 0,4 vorlag. Die Identifikation der Produkte erfolgte über den Vergleich mit nicht radioaktiven Referenzsubstanzen.

Die Formeln zur Berechnung von arithmetischem Mittelwert und Standardabweichung der radiochemischen Ausbeuten, sowie die Beschreibung des Chauvenet'schen Kriteriums zum Aussortieren von Daten zur Mittelwertberechnung befinden sich im Anhang. Alle angegebenen Ausbeuten sind zerfallskorrigiert.

5.2 Elektrochemische Fluorierung von Phenylalanin-Derivaten

5.2.1 Allgemeines

Sowohl die Carboxyl- als auch die Aminogruppe im Phenylalanin sind bei dem hier verwendeten Potential elektrochemisch nicht stabil, zudem kann die Carboxylgruppe Protonen abspalten, die die Nukleophilie des Fluoridions beträchtlich herabsetzen würden. Daher ist es notwendig, die funktionellen Gruppen zu schützen. Man kann die üblichen Aminosäure-Schutzgruppen verwenden, sofern sie im entsprechenden Potentialbereich elektrochemisch stabil sind. Es wurden nun verschiedene Schutzgruppen und deren Einfluss auf die elektrochemische Fluorierung untersucht. Zudem wurde ein Phenylalanin-Derivat mit einem *tert.*-Butyl-Substituenten am aromatischen

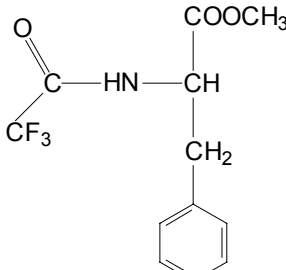
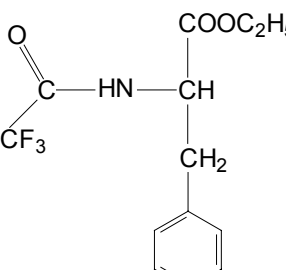
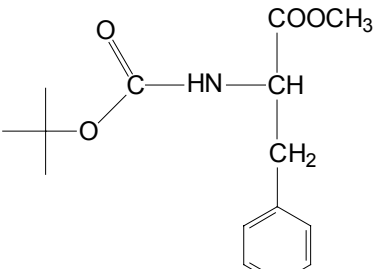
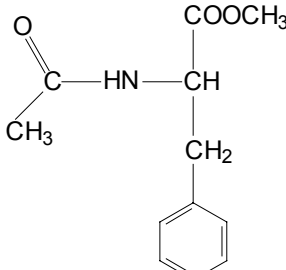
Kern mit einem unsubstituierten Derivat verglichen und die relative Ausbeute der drei jeweils möglichen am Phenylring fluorierten Isomere ermittelt. Die beiden letzten Experimente dienten nicht nur mechanistischen Fragestellungen, sondern sollten auch Auskunft darüber geben, wieviel des Fluorphenylalanins als *ortho*- bzw. *para*-Isomer vorliegt, da ja die medizinische Anwendung auf diese beiden beschränkt ist.

Die Phenylalanin-Derivate TFA-Phe-OMe, N-Trifluoracetyl-L-phenylalaninmethylester (TFA-Phe-OEt), N-Trifluoracetyl-4-*tert.*-butyl-L-phenylalaninmethylester (TFA-Phe(4-*t*Bu)-OMe), N-Dinitrophenyl-L-phenylalaninmethylester (DNP-Phe-OMe), sowie die verwendeten Referenzsubstanzen wurden dabei selbst hergestellt, wobei es sich bei TFA-Phe(4-*t*Bu)-OMe um eine Verbindung handelt, die bisher in der Literatur noch nicht beschrieben wurde. Da sämtliche nachfolgend aufgeführten Versuchsreihen mit TFA-Phe-OMe durchgeführt wurden, wurde dazu übergegangen, dieses wie auch N-Acetyl-L-phenylalaninmethylester (Ac-Phe-OMe) und N-Butoxycarbonyl-L-phenylalaninmethylester (Boc-Phe-OMe) käuflich zu erwerben. Die Bezugsquellen werden im Experimentellen Teil aufgeführt.

Die Oxidations- bzw. Halbstufenpotentiale der sechs verschiedenen Phenylalanin-Derivate wurden mittels Cyclovoltammetrie ermittelt. Als Leitsalz wurde das in einem weiten Potentialbereich inerte Tetra-*n*-butylammoniumhexafluorophosphat (Bu_4NPF_6) und als Lösungsmittel Acetonitril verwendet. Die grundstromkorrigierten Cyclovoltammogramme zeigen bis auf das von DNP-Phe-OMe keinen ausgeprägten Peak, sondern nur Schultern. In diesen Fällen wurde nicht das Oxidationspotential E_{ox} , sondern das Halbstufenpotential $E_{1/2}$ bestimmt, d. h. der Potentialwert am Wendepunkt der Schulter. Da E_{ox} bei DNP-Phe-OMe viel kleiner ist als die $E_{1/2}$ der anderen Derivate, spielen die, nur wenig voneinander abweichenden, Auswertemethoden keine Rolle. Bei allen Aminosäuren handelt es sich um irreversible Oxidationen. Sämtliche Cyclovoltammogramme befinden sich im Anhang. *Tabelle 5.1* zeigt einen Überblick über die für die einzelnen Phenylalanin-Derivate erzielten Halbstufen- bzw. Oxidationspotentiale.

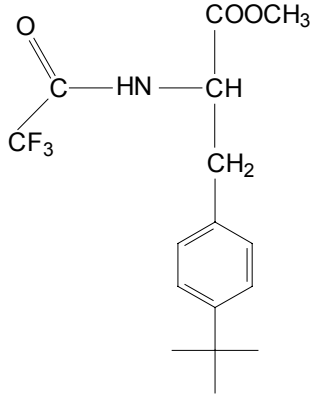
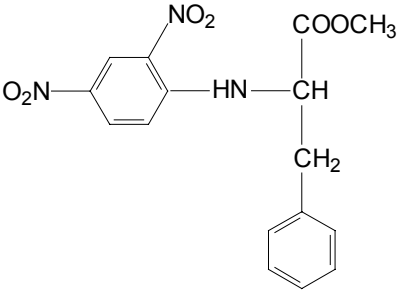
Tabelle 5.1: Oxidations- bzw. Halbstufenpotentiale der eingesetzten Phenylalanin-Derivate.

—Kein Wert ermittelbar.

Phenylalanin-Derivat	$E_{1/2}$ [V]	$E_{1/2}^2$ [V]
<p>TFA-Phe-OMe</p> 	$2,15 \pm 0,007$	—
<p>TFA-Phe-OEt</p> 	$2,13 \pm 0,009$	—
<p>Boc-Phe-OMe</p> 	$2,04 \pm 0,02$	$2,30 \pm 0,007$
<p>Ac-Phe-OMe</p> 	$1,90 \pm 0,01$	$2,23 \pm 0,02$

(Fortsetzung nächste Seite)

Tabelle 5.1: Fortsetzung

<p>TFA-Phe(4-<i>t</i>Bu)-OMe</p> 	$1,89 \pm 0,004$	—
E_{ox} [V]		
<p>DNP-Phe-OMe</p> 	$1,65 \pm 0,006$	

Für Boc-Phe-OMe und Ac-Phe-OMe findet man zwei Oxidationspeakpotentiale. $E_{1/2}$ beschreibt die elektrochemische Oxidation am aromatischen Kern, $E_{1/2}^2$ die Oxidation in Benzylstellung. Daher muss beim Vergleich der Halbstufenpotentiale der verschiedenen Phenylalanin-Derivate bei Boc-Phe-OMe und Ac-Phe-OMe jeweils die erste Oxidationsstufe berücksichtigt werden. Das angelegte Arbeitspotential von 2,0 V dürfte genügend weit unter den Potentialen für die Zweitoxidation liegen, damit keine wesentliche Fluorierung in Benzylstellung stattfinden kann.

Das geringere Oxidationspotential von TFA-Phe(4-*t*Bu)-OMe gegenüber TFA-Phe-OMe lässt sich durch den induktiven Effekt des *tert.*-Butyl-Substituenten am Phenylring erklären. Als σ -Donor erhöht er die Elektronendichte im Kern, was die Abspaltung eines Elektrons erleichtert und das entstehende Carbeniumion stabilisiert.

Die beiden Carboxyl-Schutzgruppen Methyl ester und Ethylester unterscheiden sich strukturell nur geringfügig, was sich in den fast gleichen Oxidationspotentialen von TFA-Phe-OMe und TFA-Phe-OEt widerspiegelt.

Die unterschiedlichen Halbstufenpotentiale von TFA-Phe-OMe, Ac-Phe-OMe, Boc-Phe-OMe und DNP-Phe-OMe überraschen, da die verschiedenen induktiven und

mesomeren Effekte der einzelnen Schutzgruppen aufgrund deren großer räumlicher Entfernung zum Phenylring keine Auswirkung auf diesen besitzen können. Zur Verdeutlichung zeigt *Abb. 5.1* die molekularen elektrostatischen Potentiale der beiden Phenylalanin-Derivate TFA-Phe-OMe und Ac-Phe-OMe als isolierte Moleküle im Vakuum.⁶² Die Bilder wurden mit der Molecular Modelling-Software Sybyl (Version 6.6, Tripos Inc.) generiert, wobei die blaue Farbe negative Potentialfelder (-5 kcal/mol) und die rote Farbe positive Potentialfelder (+5 kcal/mol) darstellt. Es ist deutlich zu sehen, dass die unterschiedlichen Schutzgruppen keinen Einfluss auf die Elektronendichte am Phenylring besitzen. Daher müssen die unterschiedlichen Oxidationspotentiale anderweitig verursacht werden, z. B. durch intermolekulare Wechselwirkungen oder Oberflächeneffekte an der Anode. Beim DNP-Phe-OMe kann die Oxidation des Dinitrophenylrings bei den untersuchten Potentialen ausgeschlossen werden, da durch die beiden Nitrosubstituenten der Ring stark elektronenarm wird; so erhöht sich das Halbstufenpotential von Benzol von 1,99 V (gegen Ag/0,01 M AgNO₃ in Acetonitril) auf 2,7 V bei Nitrobenzol.⁶³

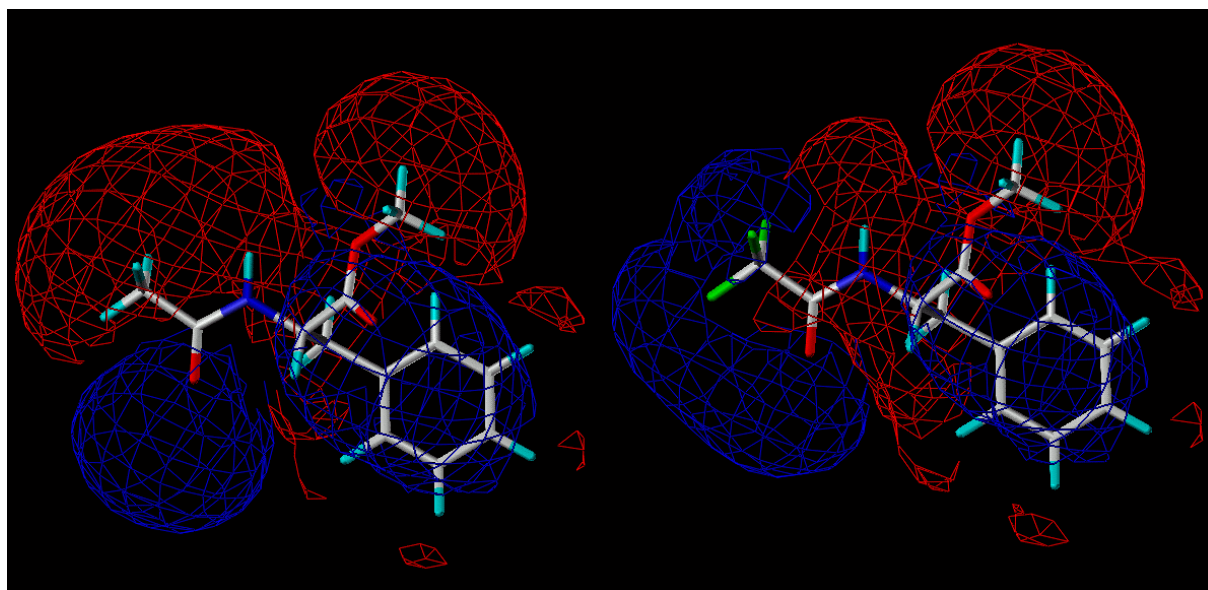


Abb. 5.1: Molekulare elektrostatische Potentiale von Ac-Phe-OMe (links) und TFA-Phe-OMe (rechts) als isolierte Moleküle im Vakuum (Blau: -5 kcal/mol, Rot: +5 kcal/mol).⁶²

Für die elektrochemische Fluorierung der verschiedenen Phenylalanin-Derivate wurde als Elektrolyt eine Lösung aus 0,067 M Et₃N·HCl und 0,033 M Et₃N·3HF in Acetonitril verwendet. Das Arbeitspotential betrug 2,0 V und die Reaktionslösung wurde auf 0 °C gekühlt. Die Elektrolysen wurden beendet, nachdem eine Ladung von 50 C geflossen war und dauerten zwischen 60 und 120 min. Das [¹⁸F]Fluorid wurde an einem Silbertarget produziert.

5.2.2 Vergleich der elektrochemischen Fluorierung verschiedener Phenylalanin-Derivate

5.2.2.1 Einfluss der verschiedenen Substituenten am aromatischen Kern

Mittels der Phenylalanin-Derivate TFA-Phe-OMe und TFA-Phe(4-*t*Bu)-OMe wurde der Einfluss verschiedener Substituenten am aromatischen Kern auf die elektrochemische Fluorierung untersucht. Betrachtet man die entsprechende Literatur, wäre zu erwarten, dass bei TFA-Phe(4-*t*Bu)-OMe aufgrund des starken σ -Donor-Substituenten *tert.*-Butyl am Phenylring das bei der zweiten Oxidation des Aromaten entstehende benzyliche Carbeniumion stärker stabilisiert wird als bei TFA-Phe-OMe. Dadurch müsste es in Benzylposition selektiver fluoriert werden als Letzteres. Da bei den Cyclovoltammetrie-Experimenten im untersuchten Messbereich für die beiden Aminosäure-Derivate keine Zweitoxidation festgestellt wurde, kann davon ausgegangen werden, dass bei dem angelegten Potential von 2,0 V auch keine Oxidation in Benzylstellung stattfindet. Daher ist mit keiner Fluorierung in Benzylposition zu rechnen. Betrachtet man die Fluorierung am aromatischen Kern, sollte die positive Ladung im Ring durch den σ -Donor *tert.*-Butyl besser stabilisiert werden als wenn sich nur Wasserstoffatome im Ring befinden. Daher sollte bei TFA-Phe(4-*t*Bu)-OMe eine höhere Ausbeute am Kernfluorierung zu erwarten sein als bei TFA-Phe-OMe.

Tabelle 5.2 zeigt die mittleren radiochemischen Ausbeuten bei der elektrochemischen Fluorierung von TFA-Phe-OMe und TFA-Phe(4-*t*Bu)-OMe am Ende der Elektrolyse. Die angegebenen Ausbeuten beziehen sich auf die Summe der drei möglichen Fluor-Isomere.

*Tabelle 5.2: Mittlere radiochemische Ausbeuten bei der ECF von TFA-Phe-OMe und TFA-Phe(4-*t*Bu)-OMe.*

Phenylalanin-Derivat	$E_{1/2}$ [V]	N	Mittlere radiochemische Ausbeute bei 50 C [%]
TFA-Phe-OMe	$2,15 \pm 0,007$	10	$5,75 \pm 2,83$
TFA-Phe(4- <i>t</i> Bu)-OMe	$1,89 \pm 0,004$	5	$1,59 \pm 1,03$

Wie erwartet, tritt bei den Experimenten keine erkennbare benzyliche Fluorierung auf. Entgegen den Erwartungen ist aber die Fluorierung am aromatischen Kern beim TFA-Phe-OMe höher als beim TFA-Phe(4-*t*Bu)-OMe. Betrachtet man die HPLC/UV-Analysen der elektrochemischen Fluorierung von Letzterem, sieht man, dass am Ende der Elektrolyse das Aminosäure-Derivat fast vollständig verschwunden ist, was bei den anderen Phenylalanin-Derivaten nicht zu beobachten ist. Es ist daher zu vermuten,

dass die Substanz bei den Bedingungen der elektrochemischen Fluorierung nicht ausreichend stabil ist, obwohl es bei den Cyclovoltammetrie-Untersuchungen darauf keinen Hinweis gab. Wahrscheinlich wird die *tert.*-Butyl-Gruppe bei diesen Reaktionsbedingungen leicht abgespalten und das resultierende Molekül geht viele Nebenreaktionen ein. Dies unterdrückt die elektrochemische Fluorierung.

Abb. 5.2 zeigt den Verlauf der mittleren radiochemischen Ausbeuten bei der Elektrolyse.

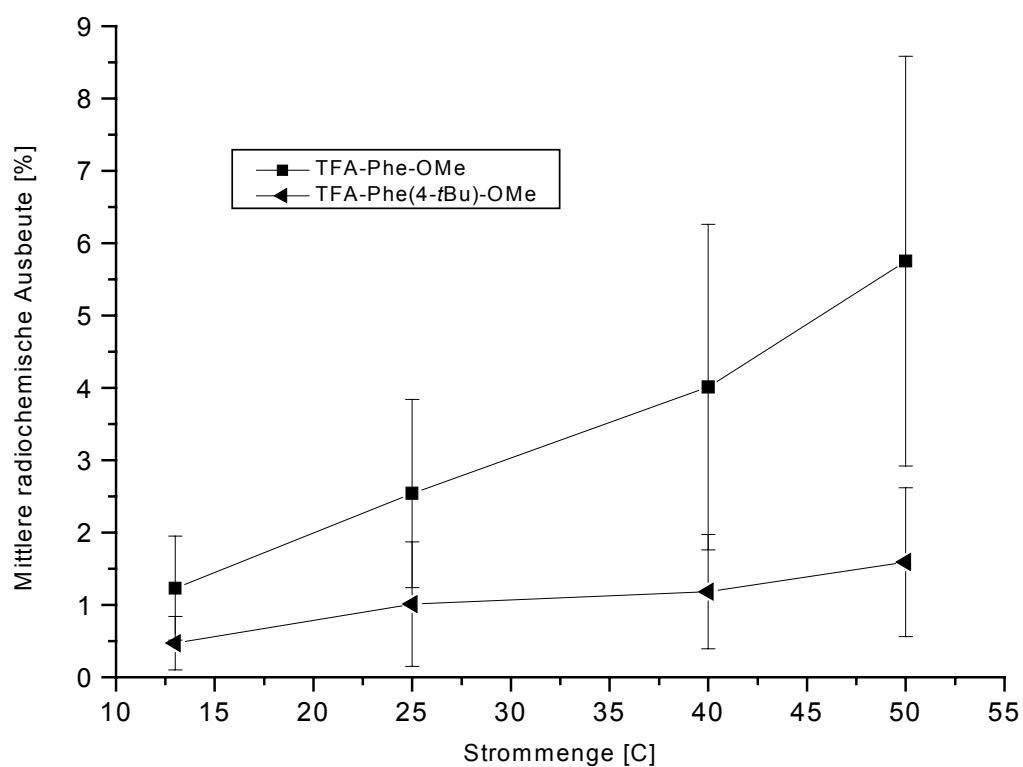


Abb. 5.2: Mittlere radiochemische Ausbeuten während des Reaktionsverlaufs bei der ECF von TFA-Phe-OMe und TFA-Phe(4-tBu)-OMe. (Einzelergebnisse s. Anhang.)

5.2.2.2 Vergleich der verschiedenen kernfluorierten Isomere

Die radiochemischen Ausbeuten der verschiedenen am aromatischen Kern ^{18}F -fluorierten Isomere wurden bei den beiden Substraten TFA-Phe(4-*t*Bu)-OMe und TFA-Phe-OMe untersucht (Tabelle 5.3). Beim *tert.*-butylierten Derivat sollte im Vergleich zum am Phenylring unsubstituierten Aminosäure-Derivat die Bildung des *para*-Isomers begünstigt sein, da das *tert.*-Butylkation eine bessere Abgangsgruppe als ein Proton darstellt.

Rozhkov und Mitarbeiter untersuchten bereits den Einfluss des Erstsubstituenten auf die relative Verteilung der drei Fluorisomere. Bei ihnen zeichnete sich ab, dass bei Aromaten mit Substituenten, die die Elektronendichte im Kern verringern, die drei möglichen Isomere im Verhältnis *ortho* > *meta* > *para* entstehen. Allerdings fand Rozhkov viele Ausnahmen zu dieser Regel und weitere Untersuchungen anderer Forschergruppen hierzu hat es nicht gegeben. Wie in Kapitel 5.2.1 bereits dargestellt, besitzt die Schutzgruppe an der Aminofunktion des Phenylalanins keinen induktiven oder mesomeren Einfluss auf die Elektronendichte des aromatischen Rings. Daher ist es zweifelhaft, ob die von Rozhkov gemachten Beobachtungen überhaupt auf die elektrochemische Fluorierung der Phenylalanin-Derivate übertragen werden können. Allerdings würde die bevorzugte Entstehung eines oder zweier Fluorisomere den Ablauf über ein Carbeniumion am Kern und damit den für die elektrochemische Fluorierung für Fluor-19 beschriebenen Mechanismus bestätigen.

Tabelle 5.3: Relative und absolute mittlere radiochemische Ausbeuten der kernfluorierten Isomere. Die Mittelwertberechnung erfolgte bei TFA-Phe-OMe auf der Grundlage von $N = 10$ und bei TFA-Phe(4-*t*Bu)-OMe auf der Grundlage von $N = 5$ Experimenten.

Phenylalanin-Derivat	Relative mittlere radiochemische Ausbeute [%]			
	<i>o</i> -Isomer	<i>m</i> -Isomer	<i>p</i> -Isomer	<i>o</i> - und <i>m</i> -Isomer
TFA-Phe-OMe	50,5 ± 1,4	11,5 ± 0,9	38,0 ± 2,1	62,0 ± 2,3
TFA-Phe(4- <i>t</i> Bu)-OMe			43,8 ± 7,9	56,2 ± 8,4
Phenylalanin-Derivat	Absolute mittlere radiochemische Ausbeute [%]			
	<i>o</i> -Isomer	<i>m</i> -Isomer	<i>p</i> -Isomer	<i>o</i> - und <i>m</i> -Isomer
TFA-Phe-OMe	2,9 ± 0,08	0,7 ± 0,05	2,1 ± 0,1	3,6 ± 0,1
TFA-Phe(4- <i>t</i> Bu)-OMe			0,7 ± 0,1	0,9 ± 0,1

Die Experimente zeigen, dass bei TFA-Phe(4-*t*Bu)-OMe, als dem Phenylalanin-Derivat mit der besseren Abgangsgruppe am aromatischen Kern, die Isomerenverteilung zugunsten des *para*-Produktes leicht, aber nicht signifikant, erhöht ist. Insgesamt sind die radiochemischen Ausbeuten aber reduziert, aufgrund der geringeren Stabilität des Eduktes unter den Elektrolysebedingungen (s. Kap. 5.2.1).

Die Verteilung der Isomere bei TFA-Phe-OMe nimmt folgendermaßen ab: *ortho* > *para* > *meta*. Dies stimmt insofern mit den Beobachtungen von Rozhkov und Mitarbeitern überein, da überhaupt *meta*-Produkt entstanden ist, allerdings betrug dort die Reihenfolge *ortho* > *meta* > *para*. Die bevorzugte Entstehung bestimmter Fluorisomere in einem nicht statistischen Verhältnis bestätigt den Ablauf der Fluorierung über ein Carbeniumion am aromatischen Kern. Dies unterstützt die Annahme, dass der Mechanismus der Fluorierung wie in der Literatur für Fluor-19 publiziert, abläuft. Die Erklärung, wie es zur unterschiedlichen Stabilisierung der verschiedenen Kernisomere kommt, da die mesomeren und induktiven Effekte der Schutzgruppen hierfür kaum in Frage kommen, bleibt offen und bedarf weiterer Untersuchungen.

Da für die medizinische Anwendung das *ortho*- bzw. *para*-Isomer möglichst rein verwendet werden soll, stellt sich die Frage der möglichen Abtrennung der einzelnen Isomere. Bei radiochemischen Synthesen erfolgt die Abtrennung des gewünschten Produkts häufig mittels präparativer HPLC. Bei den Produkten des TFA-Phe-OMe lässt sich das *ortho*-Isomer mittels HPLC relativ leicht mit einer gewöhnlichen reversed phase (RP)-Säule abtrennen, für das *meta*- und *para*-Isomer ist dagegen schon eine Ionenpaar-Chromatographie⁶⁴ nötig. Das *para*-Isomer bei der Fluorierung von TFA-Phe(4-*t*Bu)-OMe dagegen kann mittels RP-HPLC-Chromatographie leicht abgetrennt werden, da zwischen ihm und den beiden anderen Fluorisomeren, die ja noch mit *tert.*-Butyl substituiert sind, ein größerer struktureller Unterschied besteht. Ungefähr die Hälfte des Produktes liegt als *ortho*-Isomer, ca. ein Drittel als *para*-Isomer vor, d. h. etwa 90 % des Produktes sind nach der Schutzgruppenabspaltung für die medizinische Anwendung einsetzbar.

5.2.2.3 Einfluss der verschiedenen Carboxyl-Schutzgruppen

Die Auswirkungen der beiden Carboxyl-Schutzgruppen Methylester und Ethylester auf die radiochemische Ausbeute dürften nicht allzu groß sein, da ihr Einfluss auf die Oxidationspotentiale nur gering ist. *Tabelle 5.4* zeigt die mittleren radiochemischen Ausbeuten bei der elektrochemischen Fluorierung von TFA-Phe-OMe und TFA-Phe-OEt am Ende der Elektrolyse. Die angegebenen Ausbeuten beziehen sich auf alle drei möglichen Fluor-Isomere.

Tabelle 5.4: Mittlere radiochemische Ausbeuten bei der ECF von TFA-Phe-OMe und TFA-Phe-OEt.

Phenylalanin-Derivat	$E_{1/2}$ [V]	N	Mittlere radiochemische Ausbeute bei 50 C [%]
TFA-Phe-OMe	$2,15 \pm 0,007$	10	$5,75 \pm 2,83$
TFA-Phe-OEt	$2,13 \pm 0,009$	3	$2,57 \pm 1,12$

Die Experimente zeigen, dass die Ausbeute beim Ethylester-Derivat nur etwa halb so groß ist wie beim Methylester-Derivat. Dieser Effekt überrascht und kann eigentlich nicht plausibel erklärt werden. Um genauere Aussagen treffen zu können, müssten noch weitere Untersuchungen mit anderen Schutzgruppen durchgeführt werden. Dies war aber aufgrund der nur begrenzt zur Verfügung stehenden Strahlzeit am Zyklotron nicht möglich. *Abb. 5.3* zeigt den Verlauf der mittleren radiochemischen Ausbeuten bei der Elektrolyse.

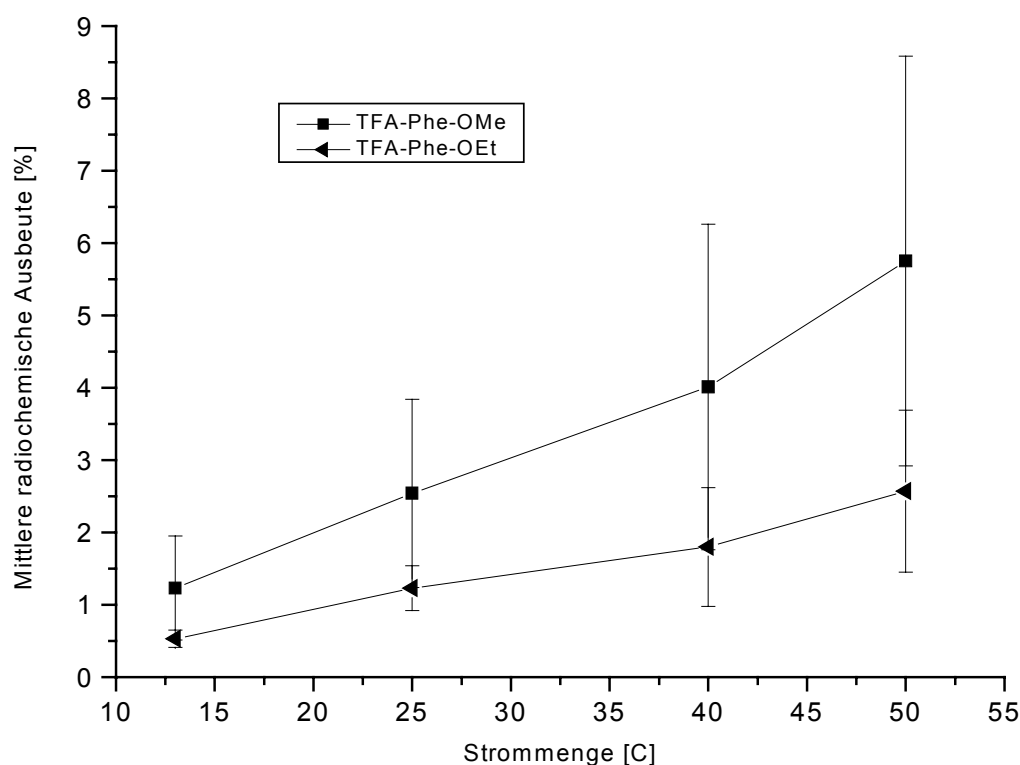


Abb. 5.3: Mittlere radiochemische Ausbeuten während des Reaktionsverlaufs bei der ECF von TFA-Phe-OMe und TFA-Phe-OEt. (Einzelergebnisse s. Anhang.)

5.2.2.4 Einfluss der verschiedenen Amino-Schutzgruppen

Der Einfluss verschiedener Schutzgruppen an der Amino-Funktion des Phenylalanins wurde mittels der Derivate TFA-Phe-OMe, Ac-Phe-OMe, Boc-Phe-OMe und DNP-Phe-OMe untersucht. Betrachtet man die früheren Ergebnisse bei der elektrochemischen Fluorierung von substituierten Aromaten mit Fluor-18,⁹ ist zu erwarten, dass sich die radiochemische Ausbeute an kernfluoriertem Produkt mit zunehmendem Oxidationspotential verringert. Das hier angelegte Arbeitspotential dürfte genügend weit unter $E_{1/2}^2$ von Ac-Phe-OMe und Boc-Phe-OMe liegen, damit keine nennenswerte Fluorierung in Benzylposition auftritt. Bei den anderen Substraten ist mit diesen Produkten nicht zu rechnen, da hier bei den Cyclovoltammetrie-Untersuchungen keine Zweitoxidation zu beobachten war. *Tabelle 5.5* zeigt die mittleren radiochemischen Ausbeuten bei der elektrochemischen Fluorierung der verschiedenen Phenylalanin-Derivate am Ende der Elektrolyse. Die Substrate sind nach ihren Halbstufen-

potentialen geordnet. Die angegebenen Ausbeuten beziehen sich auf die Summe aller möglichen Fluor-Isomere.

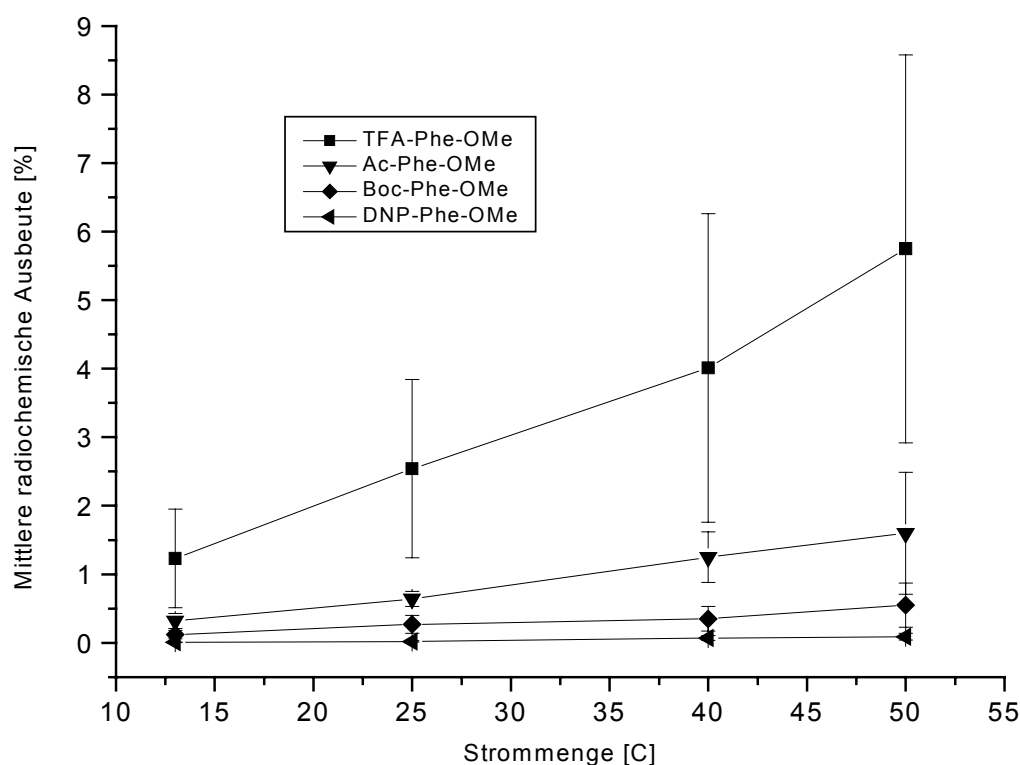
Tabelle 5.5: Mittlere radiochemische Ausbeuten bei der ECF verschiedener Phenylalanin-Derivate. (Summe aller möglichen Fluor-Isomere.)

Phenylalanin-Derivat	$E_{1/2}$ [V]	N	Mittlere radiochemische Ausbeute bei 50 C [%]
TFA-Phe-OMe	$2,15 \pm 0,007$	10	$5,75 \pm 2,83$
Boc-Phe-OMe	$2,04 \pm 0,02$	4	$0,55 \pm 0,32$
Ac-Phe-OMe	$1,90 \pm 0,01$	4	$1,60 \pm 0,89$
DNP-Phe-OMe	$1,65 \pm 0,006$	3	$0,09 \pm 0,05$

Die Ergebnisse zeigen einen anderen Verlauf als erwartet. DNP-Phe-OMe sollte eigentlich die besten Ausbeuten liefern und TFA-Phe-OMe die schlechtesten. Die geringen Ausbeuten von DNP-Phe-OMe lassen sich dadurch erklären, dass sich praktisch sofort nach Beginn der Elektrolyse die Reaktionslösung schwarz färbte, d. h. dass es zu einer starken Polymerisation des Aromaten kam. Die Entstehung solch hochmolekularer Substanzen ist im HPLC/UV-Chromatogramm erwartungsgemäß zwar nicht zu sehen, die Untersuchung der Vorsäule nach den Analysen zeigt allerdings schwarze Ablagerungen am Säulenkopf. Die Polymerbildung, die eine Nebenreaktion bei der elektrochemischen Fluorierung darstellt und zu Elektrodenbelegungen und damit zur Verringerung des Stromflusses führt, ist bei den anderen Experimenten bei weitem nicht so stark ausgeprägt. Bei den Cyclovoltammetrie-Untersuchungen von DNP-Phe-OMe mit dem, bei den dort verwendeten Potentialen, weitgehend inerten Leitsalz Bu_4NPF_6 und Acetonitril als Solvens tritt keine Polymerisation auf. Daher ist diese auf die Zugabe von $Et_3N \cdot 3HF$ und $Et_3N \cdot HCl$ zurückzuführen.

Betrachtet man die anderen drei Phenylalanin-Derivate TFA-Phe-OMe, Ac-Phe-OMe und Boc-Phe-OMe, zeigt sich, dass bei den Letzteren beiden aus einem höheren Halbstufenpotential auch wie erwartet eine geringere radiochemische Ausbeute folgt. Die bei TFA-Phe-OMe trotz des hohen Oxidationspotentials und damit niedriger Elektronendichte am aromatischen Ring auffallend hohe Fluorierungsausbeute am Kern muss auf einen anderen Effekt bei der Reaktion zurückgeführt werden. Da die Trifluoracetyl-Gruppe an ihrem Ende durch die drei Fluoratome eine hohe Elektronendichte besitzt, wäre es möglich, dass das nach der elektrochemischen Oxidation entstehende Radikalkation intramolekular stabilisiert wird. Ein stabilisiertes Zwischenprodukt würde dann selektiver mit dem Fluorid reagieren und weniger

Nebenreaktionen eingehen. *Abb. 5.4* zeigt den Verlauf der mittleren radiochemischen Ausbeuten während der Elektrolyse.



*Abb. 5.4: Mittlere radiochemische Ausbeuten während des Reaktionsverlaufs bei der ECF verschiedener Phenylalanin-Derivate.
(Einzelergebnisse s. Anhang.)*

Bei den Experimenten mit den substituierten Aromaten⁹ war bei den Fluorierungen sehr häufig schon bei 25 C ein flacherer Anstieg der mittleren radiochemischen Ausbeute zu sehen, ab 40 C wurde häufig schon ein Ausbeuteplateau erreicht. Dies ist hier nicht der Fall. Alle Kurven zeigen am Schluss noch einen leichten Anstieg. Dies bedeutet, dass bei Bedarf die Elektrolysezeit einfach verlängert und dadurch die Ausbeute gesteigert werden kann.

Die Kombination der Schutzgruppen bei TFA-Phe-OMe zeigte die besten Ausbeuten, daher wurden alle nachfolgenden Versuchsreihen mit dieser Substanz durchgeführt.

5.3 Einfluss des Leitsalzes auf die elektrochemische Fluorierung

5.3.1 Allgemeines

Im Elektrolyten ist das zugesetzte Leitsalz für den Ladungstransport in der Zelle verantwortlich, idealerweise ohne dass es selbst umgesetzt wird. Da bei den elektrochemischen Fluorierungen mit Fluor-18 die Menge an zugesetztem [^{19}F]Fluorid möglichst klein bleiben soll, wird das Leitsalz $\text{Et}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$ nur in geringer Menge zugegeben. Als weiteres Leitsalz wird $\text{Et}_3\text{N}\cdot\text{HCl}$ verwendet, wobei das Chlorid auch als nicht isotoper Träger fungieren soll. Untersuchungen des $\text{Et}_3\text{N}\cdot\text{HCl}$ mittels Cyclovoltammetrie ergeben ein Oxidationspotential von 0,65 V. Da bei einem bestimmten Potential alle leichter oxidierbaren Substanzen gleichzeitig umgesetzt werden,⁶¹ stellt die Oxidation des Chlorids sicher eine Konkurrenzreaktion zur Oxidation des Aromaten dar.

Anhand sieben verschiedener Leitsalze soll nun deren Einfluss auf die elektrochemische Fluorierung untersucht werden. Neben dem bisher schon verwendeten $\text{Et}_3\text{N}\cdot\text{HCl}$ wird mit Tetraethylammoniumchlorid (Et_4NCl) ein chloriertes Leitsalz eingesetzt, das keine aciden Protonen enthält. Es ist möglich, dass diese Protonen das [^{18}F]Fluorid teilweise deaktivieren, daher wäre bei Et_4NCl eine verbesserte Ausbeute zu erwarten. Mit den bromierten bzw. iodierten Pendants Triethylamin-hydrobromid ($\text{Et}_3\text{N}\cdot\text{HBr}$), Tetraethylammoniumbromid (Et_4NBr) und Tetraethylammoniumiodid (Et_4NI) soll die Auswirkung von Leitsalzen ermittelt werden, die leichter oxidierbare Halogene als Chlorid enthalten. Es wäre zu erwarten, dass hier durch eine noch stärkere Konkurrenz an der Anode bzgl. Oxidation und Adsorption der Substanz, eine Verringerung der Ausbeute erfolgt. Mit Bu_4NPF_6 als inertem Leitsalz, das bei dem hier angelegten Potential an der Elektrode nicht umgesetzt wird, besteht auch keine Konkurrenzsituation mit dem Aromaten an der Anode mehr. Dies sollte eigentlich zu einer erhöhten radiochemischen Ausbeute führen. Allerdings ist der strukturelle Unterschied zwischen Hexafluorophosphat als nicht isotopem Träger und Fluorid größer als zwischen Letzterem und Chlorid. Dies könnte sich negativ auf die Ausbeute auswirken. Der Anteil des bisher zugesetzten $\text{Et}_3\text{N}\cdot\text{HCl}$ wird in einem weiteren Experiment durch $\text{Et}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$ ersetzt. Da dies der Erhöhung der Konzentration eines der Edukte entspricht, sollte eine Zunahme der Syntheseausbeute zu verzeichnen sein.

Der Elektrolyt bestand aus einer Lösung aus 0,067 N Leitsalz und 0,033 M $\text{Et}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$ in Acetonitril. Als Aromat wurde TFA-Phe-OMe eingesetzt und die Reaktionslösung wurde auf 0 °C gekühlt. Das Arbeitspotential betrug 2,0 V. Die Elektrolysen dauerten

ca. 60 bis 90 min, was je nach Leitsalz einer geflossenen Ladung von 25, 50 oder 75 C entspricht. Das [^{18}F]Fluorid wurde an einem Titantarget produziert.

5.3.2 Vergleich der elektrochemischen Fluorierung bei Verwendung verschiedener Leitsalze

Abb. 5.5 zeigt den Verlauf der mittleren radiochemischen Ausbeuten während der Elektrolyse bei der ECF von TFA-Phe-OMe bei Verwendung verschiedener Leitsalze.

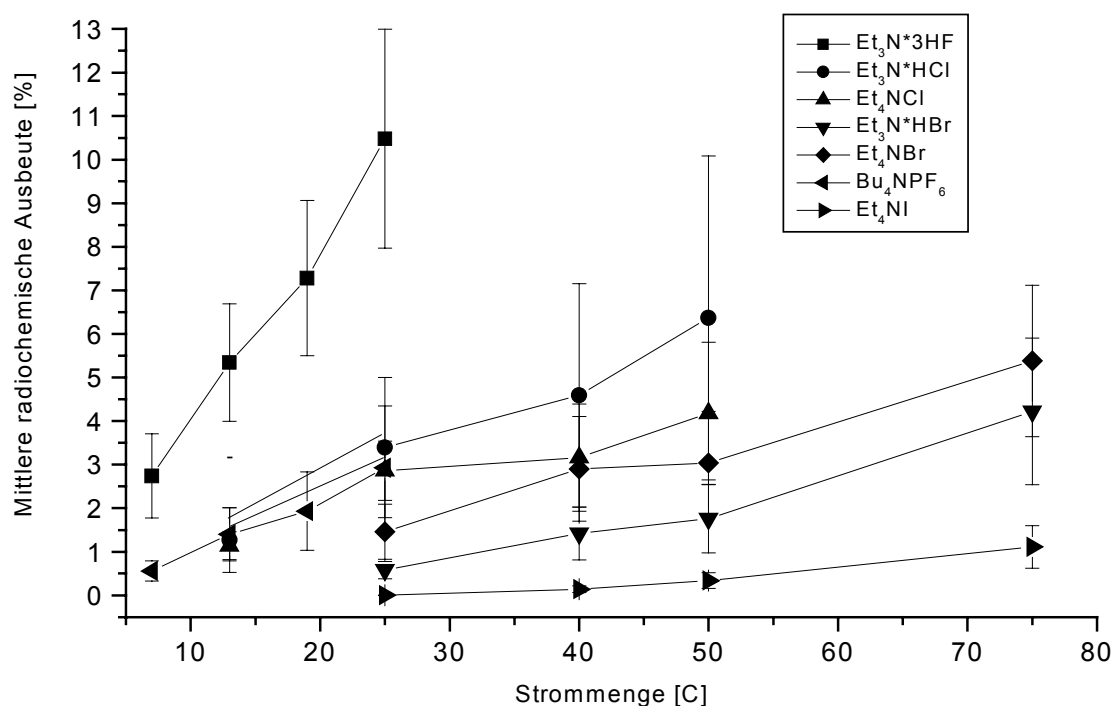


Abb. 5.5: Mittlere radiochemische Ausbeuten bei der ECF von TFA-Phe-OMe bei Verwendung verschiedener Leitsalze.
(Einzelergebnisse s. Anhang.)

Tabelle 5.6 stellt eine Übersicht über die erzielten mittleren radiochemischen Ausbeuten, in Abhängigkeit vom Halbstufenpotential des Leitsalzes dar. Zum Vergleich der Oxidationspotentiale von Et₄NX muss jeweils $E_{1/2}^1$ herangezogen werden, da ja bereits bei diesem Potential die erste Umsetzung an der Elektrode stattfindet.

Tabelle 5.6: Mittlere radiochemische Ausbeuten bei der ECF von TFA-Phe-OMe unter Verwendung verschiedener Leitsalze.

* Aus Literatur 69. ** Eigene Cyclovoltammetrie-Messung.

*** Aus Literatur 65. # Aus Literatur 50.

Es wurde keine Literaturstelle zum Oxidationspotential gefunden. Wert wurde in Analogie zu den chlorierten Leitsalzen angenommen.

- Kein Wert ermittelbar.

Leitsalz	$E_{1/2}^1$	$E_{1/2}^2$	N	Elektrolyse- Ende	Mittlere radiochemische Ausbeute bei	
	[V]	[V]			Elektrolyse- ende	25 C
				[C]	[%]	[%]
Bu ₄ NPF ₆	3,02 ^{***}	-	3	25	2,93 ± 1,42	2,93 ± 1,42
Et ₃ N·3HF	2,85 [#]	-	5	25	10,48 ± 2,51	10,48 ± 2,51
Et ₄ NCl	0,75 [*]	1,35 [*]	5	50	4,18 ± 1,63	2,86 ± 0,68
Et ₃ N·HCl	0,65 ^{**}	-	7	50	6,37 ± 3,72	3,39 ± 1,61
Et ₄ NBr	0,35 [*]	0,65 [*]	5	75	5,38 ± 1,74	1,46 ± 0,63
Et ₃ N·HBr	0,30 ^{##}	-	10	75	4,22 ± 1,68	0,58 ± 0,20
Et ₄ NI	0,05 [*]	0,25 [*]	3	75	1,12 ± 0,49	0,004 ± 0,005

Mit zunehmend leichter Oxidierbarkeit des Leitsalzes ist auch ein zunehmend stärkerer Stromfluss zu beobachten. So können z. B. beim Et₄NI 75 C umgesetzt werden, während beim Bu₄NPF₆ im gleichen Zeitraum nur 25 C fließen. Die gewählte Elektrolysedauer von 60 bis 90 min ist für eine praktische Durchführung der Synthese für Patienten sinnvoll, da sich dann die Reduzierung der radiochemischen Ausbeute infolge des Zerfalls des radioaktiven Isotops noch in Grenzen hält.

Bei Verwendung von reinem Et₃N·3HF als Leitsalz ist die beste Ausbeute zu verzeichnen. Dies ist wohl einerseits darauf zurückzuführen, dass das Fluorid aufgrund seines hohen Oxidationspotentials nicht an der Anode umgesetzt wird und dadurch keine Konkurrenz zur Oxidation des Aromaten besteht, zudem entstehen dadurch weniger reaktive Zwischenprodukte, was zu weniger Nebenreaktionen führen wird. Der Hauptgrund für die stark verbesserte Ausbeute dürfte aber der sein, dass hier die Konzentrationserhöhung eines Eduktes vorliegt, was in der Regel zu einer besseren radiochemischen Ausbeute führt. Daher können die Ergebnisse von Et₃N·3HF mit denen der anderen Leitsalze schlecht verglichen werden. Für die klinische Anwendung sind diese Bedingungen dann nützlich, wenn der hergestellte Tracer geträgert eingesetzt werden kann. Eine Untersuchung des Einflusses der [¹⁹F]Fluorid-

Konzentration und deren Reduzierung wird in einer eigenen Versuchsreihe beschrieben (s. Kap. 5.6).

Für die praktische Durchführung der Elektrolyse, d. h. bei einer Elektrolysendauer von 60 bis 90 min, zeigt sich, dass im selben Zeitraum, von $\text{Et}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$ abgesehen, bei der Verwendung von $\text{Et}_3\text{N}\cdot\text{HCl}$ als Leitsalz die besten radiochemischen Ausbeuten zu erzielen sind. Die schlechtesten Resultate treten beim inerten Leitsalz Bu_4NPF_6 und beim Et_4NI auf. Es zeigt sich, dass der Nachteil einer Konkurrenz zwischen Chlorid bzw. Bromid und Aromat an der Anode geringer ist als der Nachteil eines größeren strukturellen Unterschieds des nicht isotopen Trägers zum Fluorid. Erst beim Einsatz des iodierten Leitsalzes drängt die leichte Oxidierbarkeit des Iodids die gewünschte Reaktion der Fluorierung zurück, zudem ist dessen chemische Ähnlichkeit mit Fluorid weniger groß als bei den beiden anderen Halogenen, z. B. bezüglich Größe oder Polarisierbarkeit des Ions.

Um die Resultate bei Verwendung der verschiedenen Leitsalze bezüglich des geflossenen Stroms besser vergleichen zu können, wurden die radiochemischen Ausbeuten bei 25 C betrachtet. *Abb. 5.6* zeigt dazu einen Überblick.

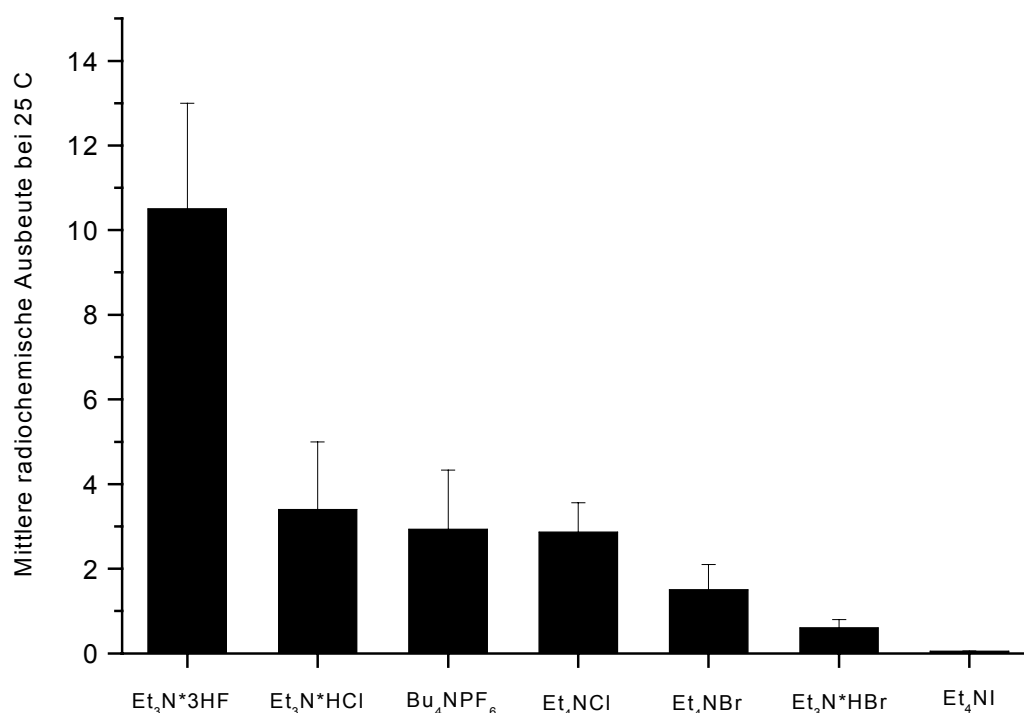


Abb. 5.6: Abhängigkeit der mittleren radiochemischen Ausbeute bei 25 C bei der ECF von TFA-Phe-OMe vom verwendeten Leitsalz.

Vergleicht man die Ergebnisse beim Einsatz von $\text{Et}_3\text{N}\cdot\text{HCl}$ bzw. Et_4NCl , ist kein signifikanter Unterschied zu erkennen, wobei bei $\text{Et}_3\text{N}\cdot\text{HCl}$ tendenziell etwas bessere Ausbeuten zu verzeichnen sind. Das Vorhandensein von Protonen in der Elektrolyselösung besitzt keinen nennenswerten Einfluss auf die Fluorierung. Dies ist verwunderlich, da sich die Hydrochlorid-Konzentration in der Größenordnung der Konzentration des Fluorids befindet und die Protonen eigentlich die Fluoridionen in ihrer Nukleophilie herabsetzen müssten. Selbst wenn die Dissoziation der Hydrochlorid-Teilchen in dem polaren aprotischen Lösungsmittel stark vermindert sein sollte, sollten die Protonen spätestens nach der Oxidation des Chlorids an der Anode freigesetzt werden. Es ist daher anzunehmen, dass die Kapazität der Kathode ausreicht, um neben den bei der elektrochemischen Fluorierung freiwerdenden Protonen, auch die durch das Leitsalz freigesetzten zu Wasserstoff zu reduzieren, der dann aus der Reaktionslösung entweicht.

Bei Betrachtung der Ausbeuten zum gleichen Zeitpunkt der Elektrolyse, d. h. nach der gleichen Menge an geflossenem Strom, zeigt sich, dass die Ergebnisse der chlorierten Leitsalze und des inerten Leitsalzes Bu_4NPF_6 keine signifikanten Unterschiede ergeben. Wie oben schon erwähnt, kompensiert die Ähnlichkeit von Chlorid als nicht isotopem Träger mit Fluorid den Nachteil der Konkurrenz von Ersterem und dem Aromaten bezüglich Adsorption und Oxidation an der Elektrode. In *Abb. 5.7* ist die radiochemische Ausbeute bei 25 C in Abhängigkeit vom Oxidationspotential des Leitsalzes aufgezeigt. Bu_4NPF_6 als inertes Leitsalz und $\text{Et}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$, das die Konzentrationserhöhung eines Eduktes bewirkt, sind nicht aufgeführt.

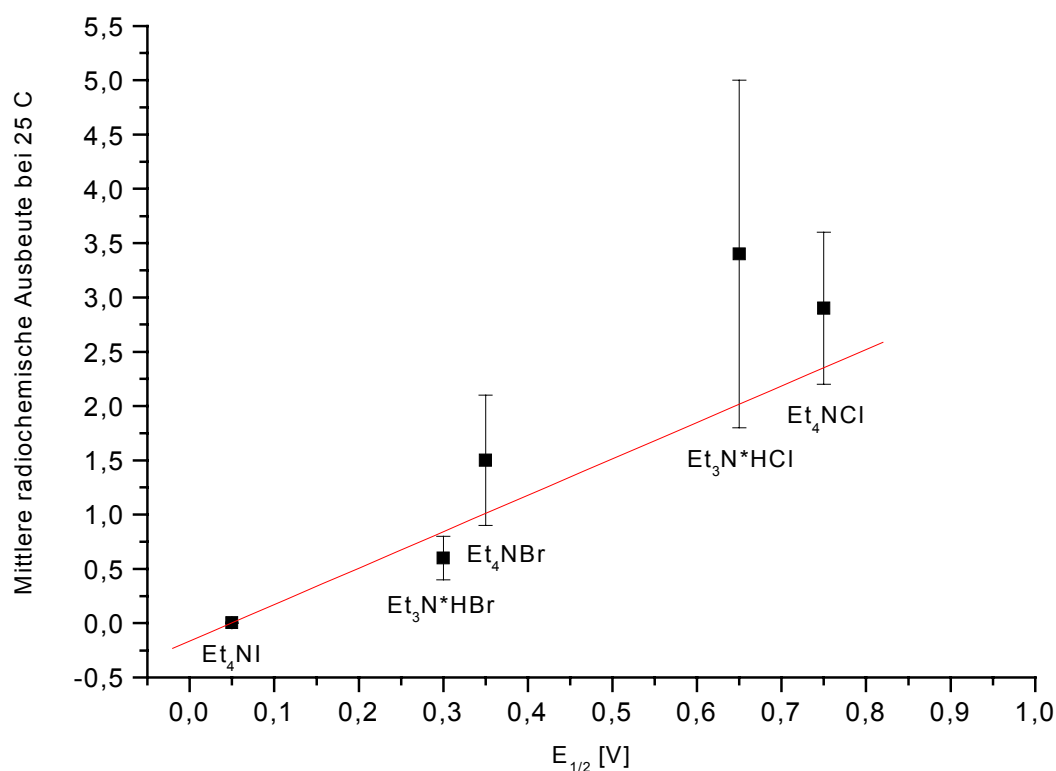


Abb. 5.7: Abhängigkeit der mittleren radiochemischen Ausbeute bei 25 C bei der ECF von TFA-Phe-OMe vom Oxidationspotential des Leitsalzes.

Hier zeigt sich nun, dass ein niedrigeres Oxidationspotential des Leitsalzes auch eine geringere Ausbeute zur Folge hat. Mit kleinerem Halbstufenpotential wird auch das Halogen leichter an der Anode umgesetzt, was zu einer stärkeren Konkurrenz mit dem Aromaten und zu vermehrten reaktiven Zwischenprodukten, die ihrerseits wieder Nebenreaktionen eingehen können, führt. In der Reihe Chlorid, Bromid, Iodid verringert sich sowohl das Oxidationspotential als auch die chemische Ähnlichkeit mit Fluorid. Daher wird die gewünschte Fluorierung immer stärker zurückgedrängt. Bei gleicher Elektrolysedauer kann dies allerdings bei den bromierten Leitsalzen durch einen höheren Stromfluss kompensiert werden.

5.4 Abhängigkeit der elektrochemischen Fluorierung vom Target-Material zur [^{18}F]Fluorid-Produktion

5.4.1 Allgemeines

Bei [^{18}F]Fluorid, das mittels eines Silbertargets hergestellt wird, besteht die Vermutung, dass sich bei nachfolgenden Markierungsreaktionen die radiochemischen Ausbeuten verschlechtern. Dies wird auf Verunreinigungen im Targetwasser zurückgeführt, wobei hauptsächlich Spuren von Silberionen aufgrund einer leichten Korrosion des Targets in Betracht kommen. Es soll nun untersucht werden, ob sich die Art des Targetmaterials auf die elektrochemische Fluorierung auswirkt.

Der Elektrolyt bestand aus einer Lösung aus 0,067 M $\text{Et}_3\text{N}\cdot\text{HCl}$ und 0,033 M $\text{Et}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$ in Acetonitril. Als Aromat wurde TFA-Phe-OMe eingesetzt und die Reaktionslösung wurde auf 0 °C gekühlt. Die Elektrolysen wurden bei 2,0 V durchgeführt und nach Erreichen von 50 C nach 60 bis 120 min beendet.

5.4.2 Abhängigkeit der elektrochemischen Fluorierung vom Material des zur [^{18}F]Fluorid-Produktion verwendeten Targets

Abb. 5.8 zeigt den Verlauf der mittleren radiochemischen Ausbeuten während der Elektrolyse bei der ECF von TFA-Phe-OMe bei Verwendung verschiedener Target-Materialien zur [^{18}F]Fluorid-Produktion. In *Tabelle 5.7* sind die erzielten radiochemischen Ausbeuten bei 50 C dargestellt.

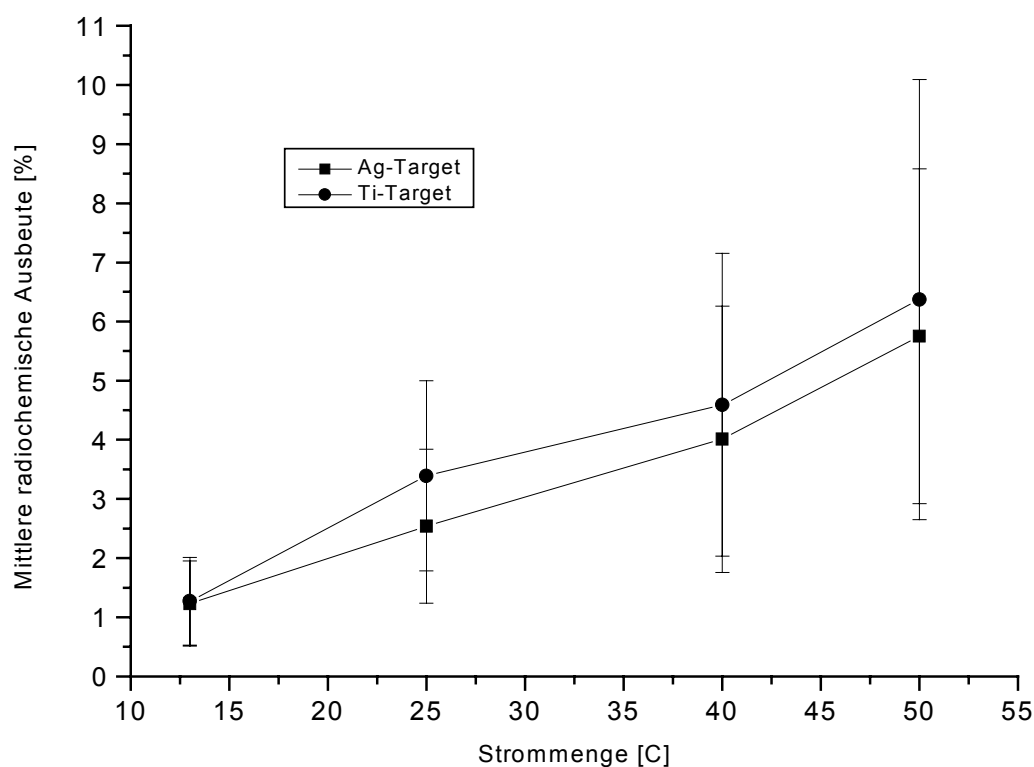


Abb. 5.8: Mittlere radiochemische Ausbeuten bei der ECF von TFA-Phe-OMe bei Verwendung verschiedener Target-Materialien zur $[^{18}\text{F}]$ Fluorid-Produktion.

(Einzelergebnisse s. Anhang.)

Tabelle 5.7: Mittlere radiochemische Ausbeuten bei der ECF von TFA-Phe-OMe bei Verwendung verschiedener Target-Materialien zur $[^{18}\text{F}]$ Fluorid-Produktion.

Target-Material	N	Mittlere radiochemische Ausbeute bei 50 C [%]
Silber	10	$5,75 \pm 2,83$
Titan	7	$6,37 \pm 3,72$

Die Experimente zeigen, dass die radiochemischen Ausbeuten bei der elektrochemischen Fluorierung mit $[^{18}\text{F}]$ Fluorid aus einem Titantarget etwas besser sind, allerdings ist der Unterschied bezüglich des $[^{18}\text{F}]$ Fluorids aus einem Silbertarget nicht signifikant, da in beiden Fällen die Ausbeuten der Einzelergebnisse stark streuen. Es lässt sich feststellen, dass die Art des Target-Materials, das für die $[^{18}\text{F}]$ Fluorid-Produktion verwendet wird, keinen wesentlichen Einfluss auf die radiochemische Fluorierung ausübt.

5.5 Abhängigkeit der elektrochemischen Fluorierung von der Temperatur

5.5.1 Allgemeines

Die Elektrolysen wurden bisher bei 0 °C durchgeführt. Eine niedrigere Temperatur kann einerseits zu weniger Nebenreaktionen führen, vor allem bezüglich reaktiver Zwischenprodukte, zudem werden empfindliche Moleküle geschont. Andererseits wird durch eine tiefere Temperatur die Viskosität des Lösungsmittels erhöht, was sich in der Regel ungünstig auf die Elektrolyse auswirkt, da dadurch die Diffusion, z. B. vom Aromaten an die Anode und die mechanische Durchmischung der Reaktionslösung verringert werden. Mit dieser Versuchsreihe soll nun ermittelt werden, wo die optimale Elektrolysetemperatur für die elektrochemische Fluorierung am Aromaten liegt.

Acetonitril ist zwischen -44 und 82 °C flüssig.⁴⁹ Die Temperatur wurde in vier Stufen von -20 bis 25 °C variiert. Als Elektrolyt wurde eine Lösung aus 0,067 M $\text{Et}_3\text{N}\cdot\text{HCl}$ und 0,033 M $\text{Et}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$ in Acetonitril verwendet. Das Arbeitspotential betrug 2,0 V und als Aromat wurde TFA-Phe-OMe eingesetzt. Das [^{18}F]Fluorid wurde an einem Silbertarget produziert. Die Elektrolysen wurden nach Erreichen von 50 C beendet und dauerten zwischen 60 und 120 min.

5.5.2 Vergleich der elektrochemischen Fluorierung bei verschiedenen Elektrolysetemperaturen

In *Abb. 5.9* sind die mittleren radiochemischen Ausbeuten während des Elektrolyseverlaufs bei der elektrochemischen Fluorierung von TFA-Phe-OMe bei verschiedenen Reaktionstemperaturen dargestellt.

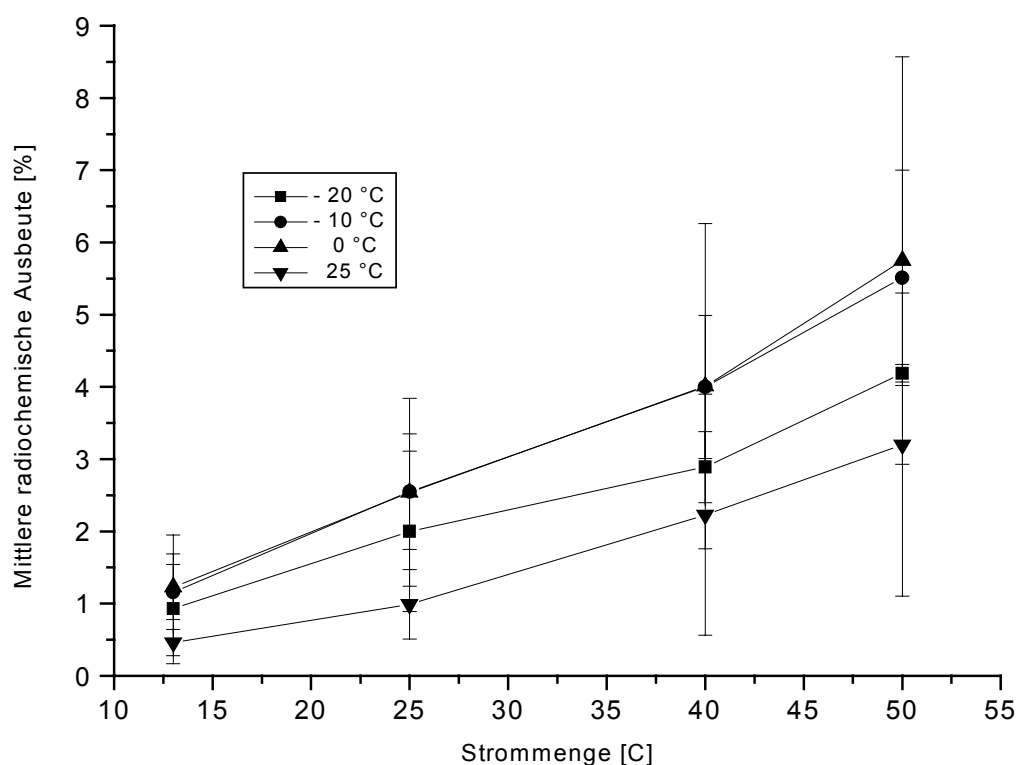


Abb. 5.9: Mittlere radiochemische Ausbeuten bei der ECF von TFA-Phe-OMe bei verschiedenen Elektrolysetemperaturen.
(Einzelergebnisse s. Anhang.)

Tabelle 5.8 zeigt einen Überblick über die erzielten radiochemischen Ausbeuten am Ende der Elektrolyse in Abhängigkeit von der Reaktionstemperatur.

Tabelle 5.8: Mittlere radiochemische Ausbeuten bei der ECF von TFA-Phe-OMe bei verschiedenen Elektrolysetemperaturen.

Temperatur [°C]	N	Mittlere radiochemische Ausbeute bei 50 C [%]
25	6	3,20 ± 2,11
0	10	5,75 ± 2,83
-10	4	5,51 ± 1,49
-20	3	4,19 ± 0,12

In Abb. 5.10 ist die radiochemische Ausbeute bei 50 C in Abhängigkeit von der Reaktionstemperatur aufgezeigt.

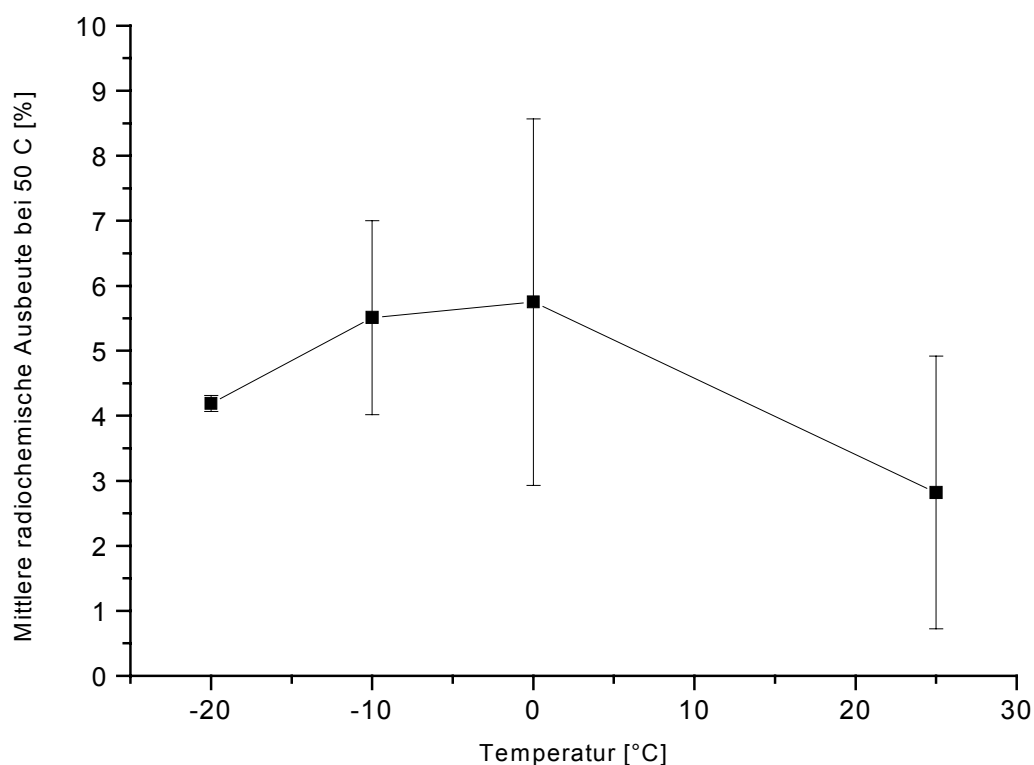


Abb. 5.10: Abhängigkeit der mittleren radiochemischen Ausbeute bei 50 °C bei der ECF von TFA-Phe-OMe von der Reaktionstemperatur.

Die radiochemischen Ausbeuten bei den Experimenten mit 0 und -10 °C zeigen keine signifikanten Unterschiede. Bei -20 °C verringert sich die Ausbeute, bei 25 °C, d. h. Raumtemperatur, sinkt sie sogar auf ca. die Hälfte der Ausbeute bei 0 °C. Auf den HPLC/UV-Chromatogrammen sind mit zunehmender Temperatur auch vermehrt Nebenprodukte zu beobachten.

Die Absenkung der Reaktionstemperatur führt zu einer höheren Viskosität des Acetonitrils. Dadurch ist die Diffusion des Aromaten zur Anode behindert; auch lässt sich dann die Reaktionslösung nicht mehr so gut vermischen, so dass sich z. B. der fluoridierte Aromat in der Nähe der Elektrode anreichern kann und sich dort eine lokal höhere Konzentration bildet, die die Fluorierung zurückdrängt. Die Erhöhung der Temperatur verringert zwar die Viskosität des Lösungsmittels, allerdings bilden sich auch mehr reaktive Zwischenprodukte, die vermehrt Nebenreaktionen eingehen können.

Die Ergebnisse zeigen, dass die optimale Temperatur für die elektrochemische Fluorierung im Bereich von -10 bis 0 °C liegt. Da eine Kühlung auf 0 °C leichter durchzuführen ist, ist diese vorzuziehen.

5.6 Abhängigkeit der elektrochemischen Fluorierung von der $[^{19}\text{F}]$ Fluorid-Konzentration im Elektrolyten

5.6.1 Allgemeines

$[^{18}\text{F}]$ Fluorierte Aminosäuren werden bisher in der Positronen-Emissions-Tomographie hauptsächlich für Hirnstoffwechseluntersuchungen mit relativ kleinen Stoffumsätzen verwendet. Daher sollte der Trägerzusatz bei ihrer Herstellung in der Regel so klein wie möglich bleiben, meist ist eine n.c.a.-Produktion erwünscht. Durch Variation der zugegebenen $[^{19}\text{F}]$ Fluorid-Menge soll untersucht werden, inwieweit diese reduziert werden kann und wie sich dies auf die elektrochemische Fluorierung auswirkt. Es ist allerdings zu erwarten, dass die Konzentrationsverringering eines Edukts die radiochemische Ausbeute vermindert.

Bei den Experimenten wurde das in den Standardbedingungen (Kap. 5.1) verwendete $\text{Et}_3\text{N}\cdot\text{HCl}$ durch Tetra-n-butylammoniumperchlorat (Bu_4NClO_4) ersetzt. Dieses besitzt ein Zersetzungspotential von 2,48 V in Acetonitril an einer Platinelektrode gegen die Ag/Ag^+ -Referenzelektrode⁶⁵ und dürfte damit bei dem hier angelegten Potential elektrochemisch inert sein. Die Gesamtmenge an Leitsalzen wurde konstant gehalten, wobei der unterschiedliche $[^{19}\text{F}]$ Fluorid-Zusatz durch Bu_4NClO_4 ausgeglichen wurde. Durch die konstante Gesamtkonzentration der Leitsalze sollen mögliche Effekte aufgrund deren Änderung ausgeschlossen werden. Da das Perchlorat nicht an der Anode umgesetzt wird, dürfte seine unterschiedliche Konzentration auch keinen Einfluss auf die elektrochemische Fluorierung besitzen. Die Gesamtionen-Konzentration betrug 0,165 mol/l, wobei die Fluorid-Konzentration von 0,099 mol/l schrittweise reduziert wurde. Diese wurde in Form von $\text{Et}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$ zugegeben (0,099 M Fluorid $\hat{=}$ 0,033 M $\text{Et}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$). In allen Fällen war der Aromat TFA-Phe-OMe (0,4 mmol pro Reaktionsansatz bzw. 0,2 mol/l) bzgl. des Fluorids im Überschuss vorhanden. Das Arbeitspotential betrug 2,0 V und die Reaktionslösung wurde auf 0 °C gekühlt. Die Elektrolysen wurden beendet, nachdem eine Ladung von 25 C geflossen war und dauerten 45 bis 120 min. Das $[^{18}\text{F}]$ Fluorid wurde in einem Silbertarget produziert.

Bei der Berechnung der Gesamtfluorid-Konzentration in der Reaktionslösung kann die Menge an $[^{18}\text{F}]$ Fluorid vernachlässigt werden, wie in folgendem Beispiel veranschaulicht wird. Eine eher im oberen Bereich angesiedelte Zugabe des radioaktiven Isotops von 600 MBq entspricht einer Menge von $1,58 \cdot 10^{-12}$ mol pro 2 ml Reaktionslösung, während der kleinste $[^{19}\text{F}]$ Fluorid-Zusatz von 0,005 mol/l einer Menge von $1,0 \cdot 10^{-5}$ mol pro 2 ml Reaktionslösung entspricht.

5.6.2 Vergleich der elektrochemischen Fluorierung bei verschiedenen $[^{19}\text{F}]$ Fluorid -Konzentrationen

Ähnlich wie bei den anderen Experimenten mit elektrochemisch inertem Leitsalz war auch hier nur ein geringer Stromfluss zu verzeichnen, daher wurden die Elektrolysen beendet, nachdem eine Ladung von 25 C geflossen war. *Abb. 5.11* zeigt den Verlauf der mittleren radiochemischen Ausbeuten während der elektrochemischen Fluorierung von TFA-Phe-OMe bei verschiedenen $[^{19}\text{F}]$ Fluorid-Konzentrationen.

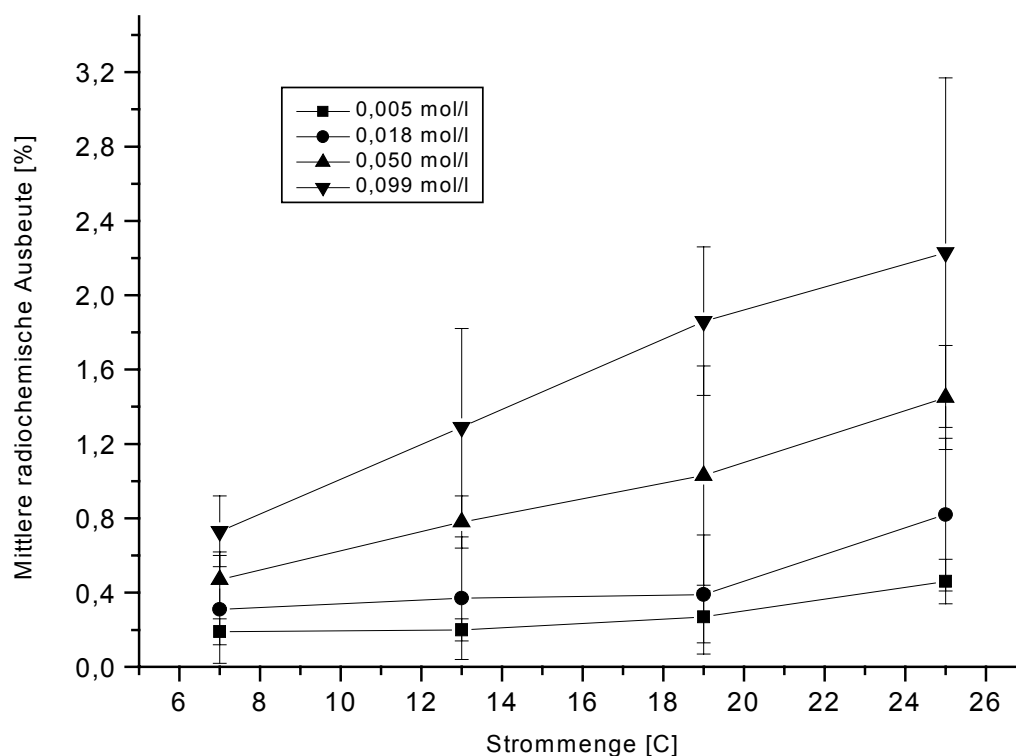


Abb. 5.11: Mittlere radiochemische Ausbeuten bei der ECF von TFA-Phe-OMe bei verschiedenen $[^{19}\text{F}]$ Fluorid-Konzentrationen. (Einzelergbnisse s. Anhang.)

In *Tabelle 5.9* ist ein Überblick über die erzielten radiochemischen Ausbeuten am Ende der Elektrolyse in Abhängigkeit vom [^{19}F]Fluorid-Zusatz und dessen Verhältnis zur Aromatenkonzentration dargestellt.

Tabelle 5.9: Mittlere radiochemische Ausbeuten bei der ECF von TFA-Phe-OMe bei verschiedenen [^{19}F]Fluorid-Konzentrationen.

Konzentration von Fluorid [mol/l]	Bu ₄ NClO ₄ [mol/l]	Verhältnis		N	Mittlere radiochemische Ausbeute bei 25 C [%]
		Aromat	Fluorid		
0,099	0,066	2	1	5	2,30 ± 0,94
0,050	0,115	4	1	3	1,45 ± 0,28
0,018	0,147	11	1	4	0,82 ± 0,41
0,005	0,160	40	1	4	0,46 ± 0,12

In *Abb. 5.12* ist die radiochemische Ausbeute bei 25 C in Abhängigkeit vom [^{19}F]Fluorid-Zusatz aufgezeigt.

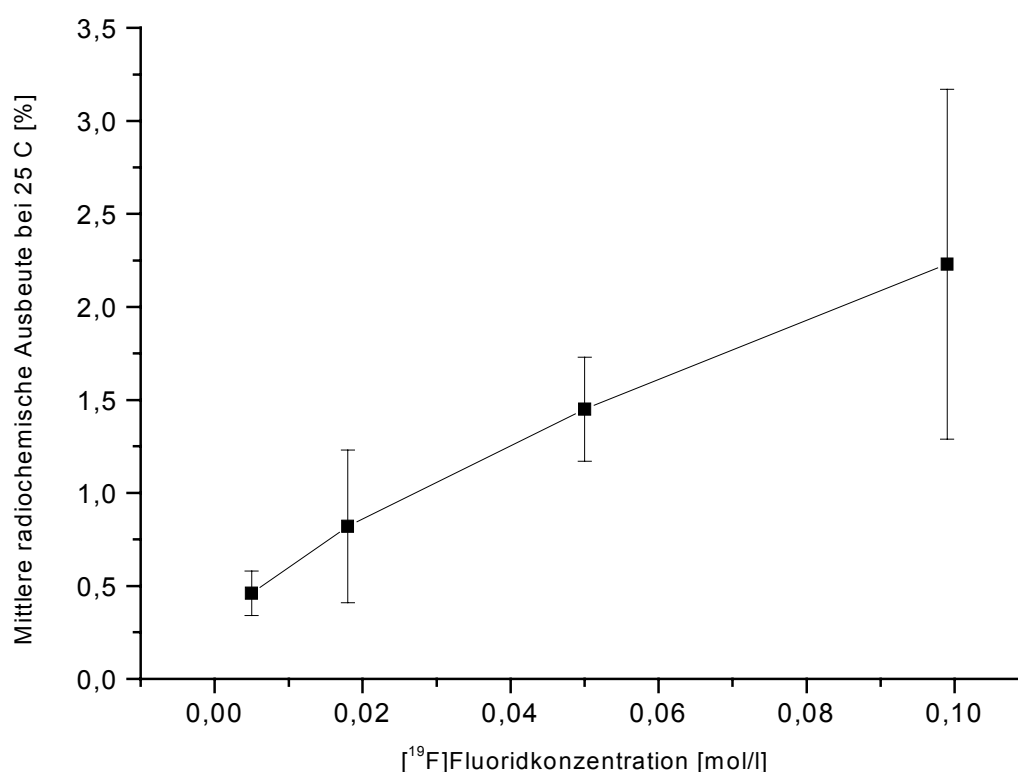


Abb. 5.12: Abhängigkeit der mittleren radiochemischen Ausbeute bei 25 C bei der ECF von TFA-Phe-OMe von der [^{19}F]Fluorid-Konzentration.

Es zeigt sich, dass die radiochemische Ausbeute mit fallender [^{19}F]Fluorid-Konzentration stark abnimmt. Dies ist wohl einerseits darauf zurückzuführen, dass die Verringerung der Konzentration eines Reaktionspartners in der Regel zu einer Abnahme der Reaktionsausbeute führt (Gesetz von LeChatelier), andererseits wird mit der immer geringer werdenden [^{19}F]Fluorid-Konzentration ein immer größerer Anteil des [^{18}F]Fluorids durch Adsorptionseffekte, z. B. an der Glaswand, nicht mehr für die Reaktion zur Verfügung stehen.

Das Adsorptionsproblem könnte gelöst werden, indem auf Materialien aus Glas verzichtet und diese durch Teflon ersetzt werden. Eine weitere Schwierigkeit besteht darin, dass das auf der Ionenaustauscherkartusche fixierte [^{18}F]Fluorid durch einen geringen [^{19}F]Fluorid-Zusatz im Elektrolyten nur schlecht wieder heruntergelöst wird. Eine Möglichkeit den Trägerzusatz zu reduzieren, wäre, das radioaktive Isotop mittels einer Glaskohlenstoffelektrode zu trocknen. Hierbei wird das [^{18}F]Fluorid an der als Anode geschalteten Elektrode elektrochemisch abgeschieden, die Glaskohlenstoffelektrode getrocknet und dann als Gegenelektrode in die Elektrolytlösung getaucht.^{66,67} Durch diese Methode könnten eventuell auch die starken Schwankungen in den radiochemischen Ausbeuten vermindert und die Ausbeute selbst erhöht werden, da durch die Trocknung des [^{18}F]Fluorids über eine Ionenaustauscherkartusche Wasser Spuren in nicht reproduzierbaren Mengen in die Reaktionslösung gelangen können.

5.7 Untersuchung des Mechanismus auf Vorliegen einer indirekten Elektrolyse oder einer Halex-Reaktion

5.7.1 Allgemeines

Befinden sich im Elektrolyten Chlorid- oder Bromidionen, wie es hier bei den Standardbedingungen durch das Leitsalz $\text{Et}_3\text{N}\cdot\text{HCl}$ gegeben ist, besteht die Möglichkeit, dass eine indirekte Elektrolyse stattfindet. Die elektrochemische Oxidation an der Anode würde dabei am Chlorid ablaufen, wobei sich Chlor bilden würde, welches dann durch eine chemische Redoxreaktion wieder zu Chlorid reduziert werden und dabei den Aromaten oxidieren würde. Da hierbei das Arbeitspotential auf das Oxidationspotential des Chlorids beschränkt werden kann und dieses wesentlich tiefer liegt als das des Phenylalanin-Derivats, ist zu erwarten, dass auch weniger Nebenreaktionen auftreten, da bei einem bestimmten Potential alle leichter oxidierbaren Substanzen zugleich umgesetzt werden.⁶¹ Da bei indirekten Elektrolysen

häufig andere Selektivitäten als bei direkten Elektrolysen vorliegen, bestände damit eventuell die Möglichkeit, die Ausbeute an kernfluoriertem Produkt weiter zu erhöhen.

Ein weiterer möglicherweise ablaufender Mechanismus wäre die primäre Entstehung eines chlorierten Aromaten mit nachfolgendem Fluor-gegen-Chlor-Austausch. Die Entstehung chlorierter Produkte konnte dabei mittels Gaschromatographie nachgewiesen werden. Allerdings wäre bei einer Halex-Reaktion (Halex: halogen exchange) normalerweise eine Aktivierung des aromatischen Kerns durch σ - und/oder π -Elektronenakzeptoren, wie z. B. NO_2 oder CN , in *ortho*- oder *para*-Stellung zum Chlor erforderlich,⁶⁸ so dass dieser Verlauf eher unwahrscheinlich erscheint.

5.7.2 Einfluss des Arbeitspotentials auf die elektrochemische Fluorierung

5.7.2.1 Allgemeines

Bei Vorliegen einer indirekten Elektrolyse könnte die Fluorierung bei einem wesentlich geringeren Arbeitspotential durchgeführt werden, da ja nur die Oxidation des Chloridions erforderlich ist und diese bei einem viel niedrigeren Potential erfolgt. Bei einem geringeren Arbeitspotential entstehen weniger reaktive Zwischenprodukte, zudem werden Lösungsmittel und Leitsalz in geringerem Maße umgesetzt. Dies führt zu weniger Nebenreaktionen.

In der Literatur herrscht Uneinigkeit über die Oxidation von Chlorid in Acetonitril an einer Platin-Elektrode. Teilweise werden zwei Oxidationsstufen bei $E_{1/2}^1 = 0,75 \text{ V}$ und $E_{1/2}^2 = 1,35 \text{ V}$ gegen die Ag/Ag^+ -Elektrode gefunden, die den Reaktionen $6 \text{ Cl}^- - 4 \text{ e}^- \rightarrow 2 \text{ Cl}_3^-$ und $2 \text{ Cl}_3^- - 2 \text{ e}^- \rightarrow 3 \text{ Cl}_2$ zugeordnet werden,⁶⁹ in anderen Literaturstellen wird nur von einer Oxidationsstufe gesprochen.⁷⁰ Die cyclovoltammetrische Untersuchung von $\text{Et}_3\text{N}\cdot\text{HCl}$ in dieser Arbeit ergab ebenfalls nur eine Oxidationsstufe mit $E_{1/2} = 0,65 \text{ V}$. Hierbei handelt es sich um eine reversible Redoxreaktion. Das Cyclovoltammogramm befindet sich im Anhang.

In dieser Versuchsreihe wurde das Arbeitspotential schrittweise verringert, wobei es immer noch hoch genug war, die Chloridionen zu oxidieren. Bei 1,7 V und 1,5 V dürften dagegen nur noch geringe Mengen des Aromaten an der Elektrode umgesetzt werden. Bei Vorliegen einer indirekten Elektrolyse, sollte sich die radiochemische Ausbeute, die bei 2,0 V erreicht wurde, beim Herabsetzen des Potentials nicht wesentlich verringern, da ja die Oxidation des Phenylalanin-Derivats an der Anode gar

nicht nötig ist. Da bei einem geringeren Arbeitspotential weniger Nebenreaktionen zu erwarten sein sollten, könnte sich die Ausbeute sogar erhöhen.

Der verwendete Elektrolyt bestand aus einer Lösung aus 0,067 M $\text{Et}_3\text{N}\cdot\text{HCl}$ und 0,033 M $\text{Et}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$ in Acetonitril. Als Aromat wurde TFA-Phe-OMe eingesetzt und die Reaktionslösung wurde auf 0 °C gekühlt. Die Elektrolysen wurden nach Erreichen von 50 C beendet und dauerten zwischen 60 und 100 min. Das ^{18}F Fluorid wurde an einem Silbertarget produziert.

5.7.2.2 Vergleich der elektrochemischen Fluorierung bei verschiedenen Arbeitspotentialen

Abb. 5.13 zeigt den Verlauf der mittleren radiochemischen Ausbeuten bei der elektrochemischen Fluorierung von TFA-Phe-OMe während der Elektrolyse bei den verschiedenen Arbeitspotentialen.

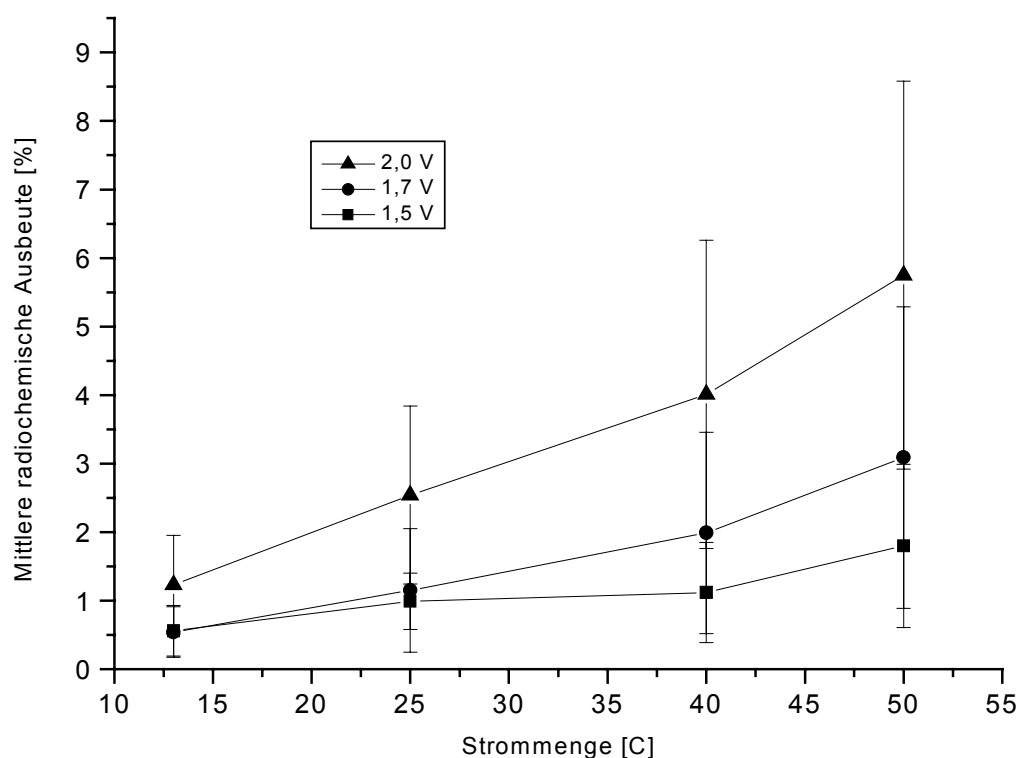


Abb. 5.13: Mittlere radiochemische Ausbeuten bei der ECF von TFA-Phe-OMe bei verschiedenen Arbeitspotentialen.
(Einzelergebnisse s. Anhang.)

In *Tabelle 5.10* sind die mittleren radiochemischen Ausbeuten am Ende der Elektrolyse aufgeführt.

Tabelle 5.10: Mittlere radiochemische Ausbeuten bei der ECF von TFA-Phe-OMe bei verschiedenen Arbeitspotentialen.

Arbeitspotential [V]	N	Mittlere radiochemische Ausbeute bei 50 C [%]
2,0	10	$5,75 \pm 2,83$
1,7	6	$3,09 \pm 2,20$
1,5	5	$1,80 \pm 1,19$

Es zeigt sich, dass sich bei Verringerung des Arbeitspotentials auch die radiochemische Ausbeute erheblich verringert. Sie sinkt bei 1,7 V auf ca. die Hälfte und bei 1,5 V sogar auf ungefähr ein Drittel des Wertes bei 2,0 V. Die HPLC/UV-Chromatogramme der Reaktionslösungen bestätigen, dass bei Verringerung des Potentials weniger Nebenprodukte gebildet werden.

Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Oxidation des Aromaten an der Elektrode für die Fluorierung von großer Bedeutung ist, was gegen eine indirekte Elektrolyse spricht. Das Oxidationspotential von TFA-Phe-OMe beträgt 2,15 V, daher dürfte sowohl bei 1,7 V, vor allem aber bei 1,5 V fast kein Aromat mehr an der Anode oxidiert werden. Dass überhaupt noch TFA-Phe(F)-OMe entsteht, könnte daran liegen, dass entweder ein sehr kleiner Teil der Reaktion doch über eine indirekte Elektrolyse abläuft, sozusagen als Konkurrenzreaktion, oder dass die Fluorierung des geringen Anteils an oxidiertem Aromaten bei kleinen Potentialen besser abläuft als bei höheren, da weniger reaktive Zwischenprodukte entstehen.

Abb. 5.14 zeigt die mittlere radiochemische Ausbeute bei Reaktionsende in Abhängigkeit vom angelegten Potential.

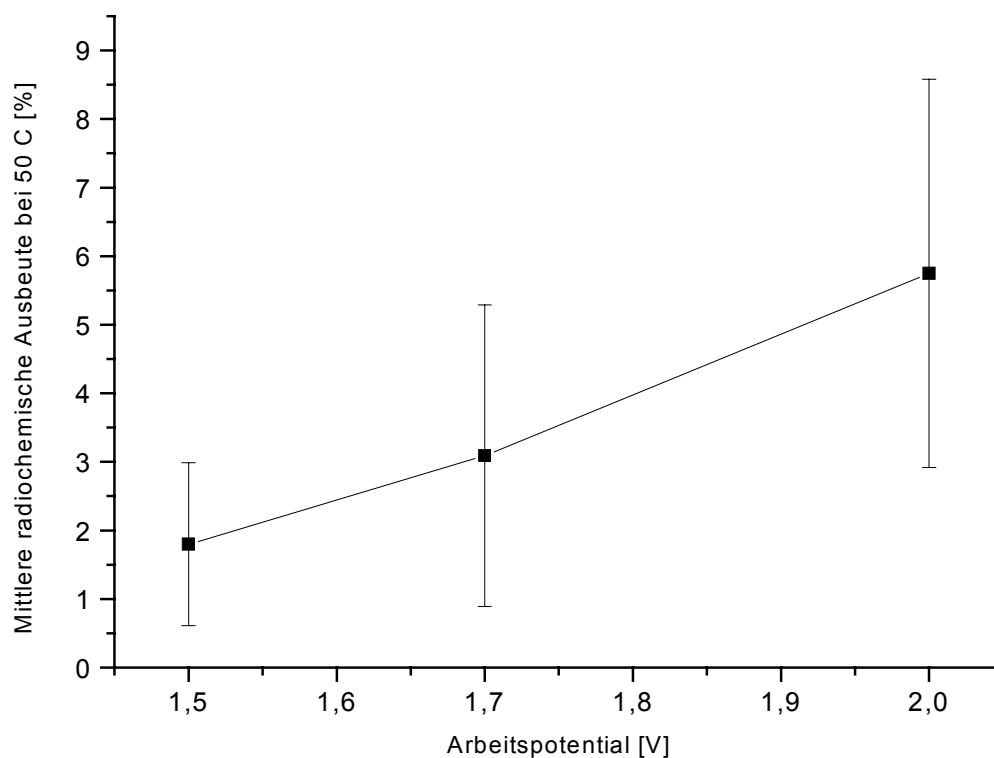


Abb. 5.14: Abhängigkeit der mittleren radiochemischen Ausbeute bei 50 C bei der ECF von TFA-Phe-OMe vom Arbeitspotential.

5.7.3 Einfluss der Chlorid-Konzentration im Elektrolyten auf die elektrochemische Fluorierung

5.7.3.1 Allgemeines

Um zu überprüfen, ob ein vom $EC_N EC_B$ -Mechanismus abweichender Reaktionsverlauf vorliegt, wurde die Chlorid-Konzentration im Elektrolyten variiert.

Bei indirekten Elektrolysen genügt es normalerweise, den Mediator in katalytischen Mengen zuzusetzen.⁵⁸ Daher sollte sich bei Verminderung des Chlorid-Zusatzes die radiochemische Ausbeute an fluoriertem Produkt prinzipiell nicht verringern. Die gaschromatographische und massenspektrometrische Untersuchung der Reaktionslösung zeigen allerdings, dass sich chlorierte Nebenprodukte bilden, d. h. ein Teil des Chlorid reagiert ab und steht für eine eventuelle indirekte Elektrolyse nicht mehr zur Verfügung. Dies hat zur Folge, dass bei Verringerung der Chlorid-Konzentration auf eine sehr kleine bis katalytische Menge nicht mehr genügend Mediator zur Oxidation

des Aromaten zur Verfügung steht. In diesem Konzentrationsbereich wäre dann eine Abnahme der radiochemischen Ausbeute zu erwarten.

Handelt es sich bei dem Mechanismus in erster Linie um einen Fluor-gegen-Chlor-Austausch an dem primär entstehenden TFA-Phe(Cl)-OMe, würde eine Verminderung der Chlorid-Zugabe eine gleichbleibende bis schlechtere Ausbeute an fluoriertem Aromaten zur Folge haben. Verläuft die Halex-Reaktion schnell, reichen evtl. schon katalytische Mengen für eine gleichbleibende Ausbeute.

Beiden möglichen Mechanismen ist aber gemeinsam, dass Elektrolysen ohne Chlorid-Zusatz zu einer wesentlich schlechteren radiochemischen Ausbeute führen würden. Laufen die Elektrolysen über den in der Literatur für die elektrochemische Fluorierung mit Fluor-19 beschriebenen $EC_N EC_B$ -Mechanismus ab, sind zwei Effekte denkbar. Da das Chlorid auch die Funktion eines nicht isotopen Trägers besitzt, könnte eine verringerte bis fehlende Chlorid-Zugabe zu einer Verminderung der Ausbeute führen. Überwiegt aber der negative Effekt des Chlorids als Konkurrent zum Aromaten an der Anode und aufgrund seiner Nebenreaktionen, müsste eine wesentliche Verbesserung der Ausbeute zu beobachten sein.

Die Experimente mit verschiedenen Leitsalzen (Kap. 5.3) zeigen beim Vergleich der Leitsalze Bu_4NPF_6 und $Et_3N \cdot HCl$ keinen signifikanten Unterschied bei Betrachtung der radiochemischen Ausbeuten nach der gleichen Menge geflossenen Stroms. Dies legt die Vermutung nahe, dass die Konkurrenz von oxidierbarem Chlorid und Aromaten bezüglich Adsorption und Oxidation an der Elektrode durch die hohe chemische Ähnlichkeit des nicht isotopen Trägers mit Fluorid kompensiert wird. Dies bedeutet für die Experimente mit variierender Chlorid-Konzentration, dass möglicherweise kein großer Effekt zu sehen ist. Allerdings muss betont werden, dass beide Versuchsreihen schlecht miteinander zu vergleichen sind, da bei den hier durchgeführten Untersuchungen z. B. eine fast vierfach so hohe Gesamtionen-Konzentration vorliegt. Daher ist es möglich, dass bei Experimenten mit geringer Chlorid-Zugabe durch die hohe Konzentration des Hexafluorophosphations dessen geringere chemische Ähnlichkeit mit dem Fluoridion ausgeglichen wird und sich die Ausbeuten aufgrund einer verringerten Konkurrenz an der Anode erhöhen.

Für diese Experimente ist eine definierte Chlorid-Konzentration im Elektrolyten nötig. Da die Trocknung des $[^{18}F]$ Fluorids mittels einer Ionenaustauscherkartusche durchgeführt wurde, die die jeweiligen Anionen gegen Chloridionen austauscht, wurde die Kartusche vor der Trocknung des Fluorids mit KF-Lösung gespült, um die Chloridionen quantitativ zu entfernen (Kap. 7.6.1). Als Leitsalze wurden neben dem

fluorierten $\text{Et}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$, eine Kombination aus Et_4NCl und Bu_4NPF_6 verwendet. Die beiden letztgenannten waren immer in einer Gesamtkonzentration von 0,4 mol/l vorhanden. Et_4NCl wurde statt $\text{Et}_3\text{N}\cdot\text{HCl}$ eingesetzt, da auch höhere Chlorid-Konzentrationen als bisher untersucht werden sollten und das $\text{Et}_3\text{N}\cdot\text{HCl}$ in dieser Menge nicht mehr in Acetonitril löslich war. Da die Gesamtkonzentration an Leitsalz unverändert bleiben sollte, um etwaige Effekte aufgrund deren Änderung auszuschließen, wurde die Variation von Et_4NCl mit Bu_4NPF_6 als einem elektrochemisch inerten Leitsalz ausgeglichen. Das Zersetzungspotential von Hexafluorophosphat an einer Pt-Elektrode in Acetonitril bzgl. der Ag/Ag^+ -Referenzelektrode beträgt 3,02V,⁶⁵ d. h. bei 2,0 V Arbeitspotential dürfte dieses Leitsalz praktisch nicht umgesetzt werden. Die Chlorid-Konzentration im Elektrolyten reichte von einem zweifachen Überschuss bzgl. des Aromaten bis zu einer katalytischen Menge. Der Zusatz von $\text{Et}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$ betrug immer 0,033 mol/l. Zudem wurden noch Experimente ohne Chlorid-Zusatz durchgeführt. Die Elektrolysen wurden nach Erreichen von 25 C beendet und dauerten zwischen 15 und 110 min. Als Aromat wurde TFA-Phe-OMe eingesetzt und die Reaktionslösung wurde auf 0 °C gekühlt. Das [^{18}F]Fluorid wurde an einem Silbertarget produziert.

5.7.3.2 Vergleich der elektrochemischen Fluorierung bei verschiedenen Chlorid-Konzentrationen

In *Abb. 5.15* sind die mittleren radiochemischen Ausbeuten während des Elektrolyseverlaufs bei der elektrochemischen Fluorierung von TFA-Phe-OMe bei verschiedenen Chlorid-Konzentrationen dargestellt.

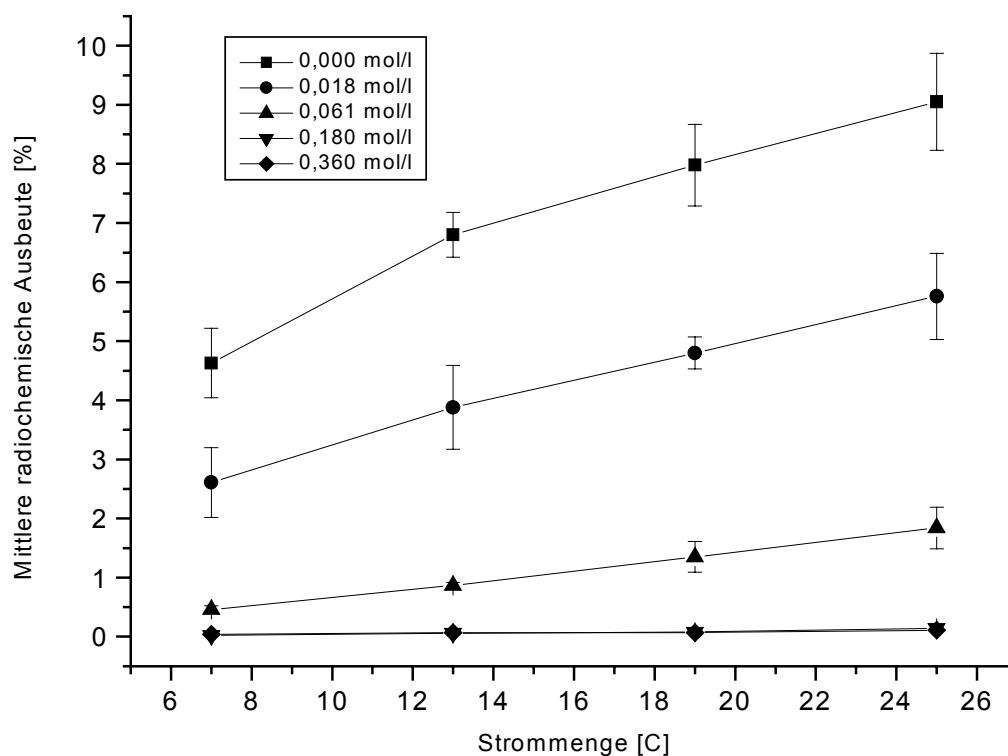


Abb. 5.15: Mittlere radiochemische Ausbeuten bei der ECF von TFA-Phe-OMe bei verschiedenen Chlorid-Konzentrationen.
(Einzelergebnisse s. Anhang.)

Tabelle 5.11 zeigt einen Überblick über die erzielten radiochemischen Ausbeuten am Ende der Elektrolyse in Abhängigkeit vom Chlorid-Zusatz und dessen Verhältnis zur Aromatenkonzentration.

Tabelle 5.11: Mittlere radiochemische Ausbeuten bei der ECF von TFA-Phe-OMe bei verschiedenen Chlorid-Konzentrationen.

Konzentration von		Verhältnis		N	Mittlere radiochemische Ausbeute bei 25 C [%]
Et ₄ NCl [mol/l]	Bu ₄ NPF ₆ [mol/l]	Aromat	Chlorid		
0,000	0,400	1	0	4	9,05 ± 0,82
0,018	0,382	10	1	4	5,78 ± 0,73
0,061	0,339	3	1	4	1,84 ± 0,35
0,180	0,220	1	1	4	0,14 ± 0,04
0,360	0,040	1	2	4	0,11 ± 0,01

In *Abb. 5.16* ist die radiochemische Ausbeute bei 25 C in Abhängigkeit vom Chlorid-Zusatz aufgezeigt.

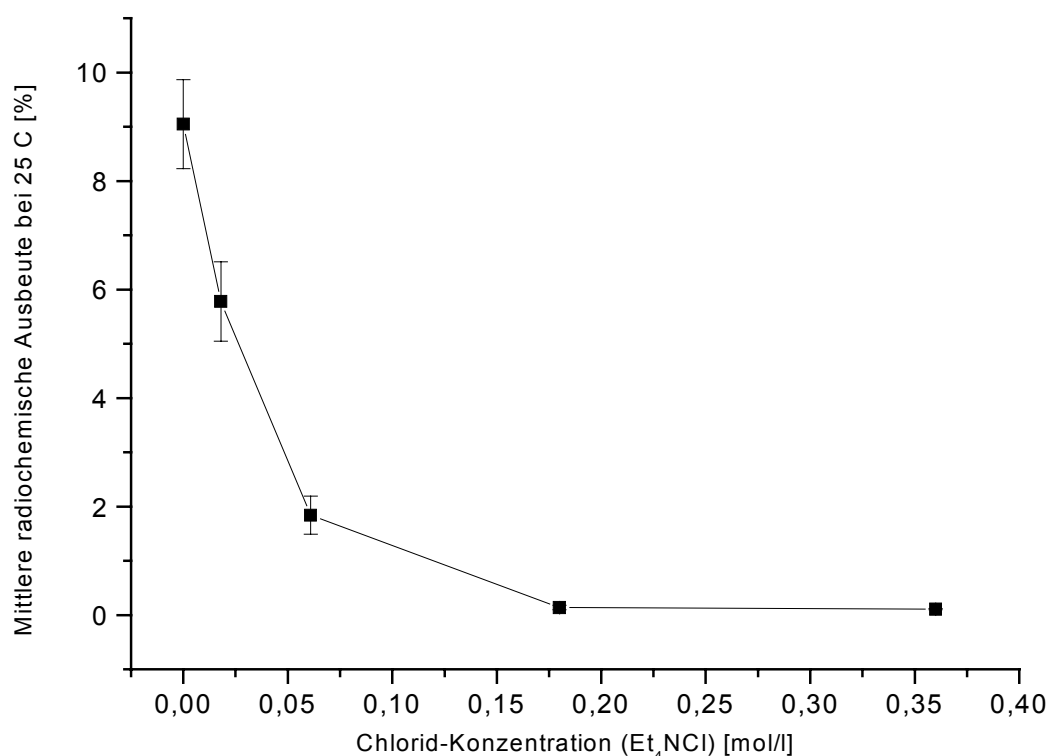


Abb. 5.16: Abhängigkeit der mittleren radiochemischen Ausbeute bei 25 C bei der ECF von TFA-Phe-OMe von der Chlorid-Konzentration.

Die mittlere radiochemische Ausbeute erhöht sich bei der Verringerung der Chlorid-Konzentration erheblich. Sie ist bei Verwendung von reinem Bu_4NPF_6 als Leitsalz, d. h. ohne Chlorid-Zugabe, um das 82fache höher als bei dem höchsten Et_4NCl -Zusatz. Dabei zeigt sich, dass der Stromfluss mit zunehmender Chlorid-Menge stark erhöht wird. Während bei Verwendung von reinem Bu_4NPF_6 als Leitsalz ein Experiment beispielsweise ca. zwei Stunden dauerte, waren Versuche mit dem höchsten Et_4NCl -Gehalt nach nur ca. 15 Minuten beendet. Zudem sind mit abnehmendem Chlorid-Zusatz auch weniger Nebenprodukte im HPLC/UV-Chromatogramm zu sehen.

Die Verbesserung der Ausbeute mit abnehmender Et_4NCl -Konzentration weist darauf hin, dass die negativen Effekte des Chlorid-Zusatzes überwiegen. Da bei einem bestimmten Potential alle leichter oxidierbaren Substanzen gleichzeitig umgesetzt werden,⁶¹ steigt mit zunehmender Et_4NCl -Menge die Konkurrenz zwischen Chlorid und TFA-Phe-OMe an der Anode und zwar einerseits bezüglich deren Oxidation als auch bezüglich der Adsorption der Substanzen an der Elektrode. Da das Oxidationspotential des Halogens wesentlich tiefer als das des Aromaten liegt, dürfte Ersteres

auch bevorzugt oxidiert werden. Das Bu_4NPF_6 ist dagegen bei dem angelegten Arbeitspotential elektrochemisch inert und wird nicht an der Anode umgesetzt. Durch seine hohe Konzentration in der Reaktionslösung kann seine geringere chemische Ähnlichkeit mit Fluorid kompensiert werden. Die mit zunehmender Chlorid-Menge auch vermehrt zu beobachtenden Nebenprodukte und der erhöhte Stromfluss zeigen, dass das Chlorid selbst stark reagiert und dabei auch Nebenreaktionen auftreten können, die mit der gewünschten Reaktion konkurrieren. Beispielsweise kann der oxidierte Aromat mit den Chloridionen zu TFA-Phe(Cl)-OMe reagieren.

Zur Frage des möglicherweise ablaufenden Mechanismus zeigen die Experimente mit fehlendem Chlorid-Zusatz deutlich, dass die elektrochemische Fluorierung am Aromaten ohne Beteiligung der Chloridionen vor sich gehen muss. Hier wurden die besten Ausbeuten beobachtet, d. h. das zugesetzte Chlorid stört die Reaktion und wird nicht zur Bildung des fluorierten Produkts benötigt.

Zusammenfassend kann man aus diesen und den Experimenten mit variierendem Arbeitspotential schließen, dass die Chloridionen nicht an der Bildung des fluorierten Produkts beteiligt sind und die elektrochemische Fluorierung wohl über den $\text{EC}_\text{N}\text{EC}_\text{B}$ -Mechanismus abläuft. Es ist durchaus möglich, dass ein kleiner Teil des Produkts über eine indirekte Elektrolyse gebildet wird, da bei einem Arbeitspotential von 1,5 V, bei dem der Aromat kaum mehr oxidiert werden dürfte, noch eine geringe radiochemische Ausbeute zu beobachten ist. Dies wird aber nur eine sehr untergeordnete Rolle spielen, ebenso wie ein eventueller Fluor-gegen-Chlor-Austausch. Dieser wird aufgrund der fehlenden Aktivierung des aromatischen Kerns wenig wahrscheinlich sein.

6 Zusammenfassung

In der Positronen-Emissions-Tomographie werden ^{18}F -fluorierte aromatische Aminosäuren für klinische Untersuchungen eingesetzt. Die Markierungssynthesen dieser Radiopharmaka verlaufen meist über elektrophile Reaktionen. Dazu wird als primäres Vorläuferreagenz $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ am Zyklotron über die $^{20}\text{Ne}(\text{d},\alpha)^{18}\text{F}$ -Kernreaktion hergestellt. Fluor-18 ist aber in Form von $[^{18}\text{F}]\text{Fluorid}$ viel zuverlässiger und in wesentlich höheren Aktivitätsausbeuten produzierbar. Zudem ist dies die einzige Möglichkeit, Radiopharmaka ohne Trägerzusatz zu erhalten. Daher war es wünschenswert, aromatische Radiotracer über nukleophile Synthesen herzustellen. Die in der Radiochemie bekannten nukleophilen Markierungsverfahren zur Herstellung von aromatischen $[^{18}\text{F}]\text{Fluorradiopharmaka}$ sind zeitaufwendig und liefern nur geringe Ausbeuten, da hier die Einführung des Radioisotops an Synthesevorläufern stattfindet und dadurch nach der Markierungsreaktion noch aufwendige Präparationsschritte, wie z. B. Kopplungsreaktionen, und die Enantiomerentrennung des Produkts erforderlich sind. Daher finden diese Verfahren in der Praxis international kaum Anwendung.

In der vorliegenden Arbeit wurde am Beispiel des L-Phenylalanins eine Methode entwickelt, um mit Hilfe der Elektrochemie aromatische Aminosäuren über eine nukleophile Substitution mit $[^{18}\text{F}]\text{Fluorid}$ zu fluorieren. Hierbei findet die Markierungsreaktion direkt an der geschützten Aminosäure bereits in der gewünschten enantiomeren Reinheit statt. Dadurch sind im Anschluss lediglich eine einfache Schutzgruppenabspaltung und eine Isomerentrennung erforderlich.

In der Literatur werden elektrochemische Fluorierungen an Aromaten nur für Fluor-19 beschrieben. Bei der Übertragung dieser Bedingungen auf die Fluorierung mit Fluor-18 ergaben sich jedoch völlig neue Verhältnisse. Die Anpassung an die radiochemischen Gegebenheiten erforderte aufgrund der völlig anderen Zeit- und Konzentrationsverhältnisse beim Einsatz kurzlebiger radioaktiver Isotope einschneidende Veränderungen der Reaktionsbedingungen.

Die Untersuchung des Einflusses der Schutzgruppen, die für die Amino- und Carboxylgruppe des Phenylalanins benötigt wurden, erbrachte die überraschenden Ergebnisse, dass sowohl die Oxidationspotentiale, als auch die radiochemischen Ausbeuten von der Art der Schutzgruppe abhängen. Da induktive und mesomere Wirkungen der Gruppen aufgrund der Entfernung zum Phenylring ausscheiden, muss dies auf andere Effekte, z. B. intermolekulare Wechselwirkungen oder Oberflächeneffekte an der Anode, zurückzuführen sein. Interessanterweise zeigte das Phenylalanin-Derivat mit dem höchsten Oxidationspotential die besten Fluorierungs-

ausbeuten (TFA-Phe-OMe: $5,75 \pm 2,83$ %). Der Einsatz eines in 4-Position *tert.*-Butylsubstituierten Derivats brachte nicht die gewünschte Ausbeutesteigerung, da das Substrat unter den Elektrolysebedingungen nicht stabil genug war (TFA-Phe(4-*t*Bu)-OMe: $1,59 \pm 1,03$ %). Beim TFA-Phe-OMe wurde die relative Verteilung der drei möglichen kernfluorierten Isomere bestimmt (o / m / p: 50 % / 12 % / 38 %). Die bevorzugte, d. h. nicht statistische, Bildung zweier Isomere weist darauf hin, dass der eigentliche Markierungsschritt über ein phenylisches Carbeniumion abläuft.

Beim Einsatz verschiedener Leitsalze zeigte sich bei einer Reaktionsdauer von 60 bis 90 min bei den chlorierten und bromierten Zusätzen kein großer Unterschied in der radiochemischen Ausbeute ($\text{Et}_3\text{N}\cdot\text{HCl}$: $6,37 \pm 3,72$ %, Et_4NCl : $4,18 \pm 1,63$ %, $\text{Et}_3\text{N}\cdot\text{HBr}$: $4,22 \pm 1,68$ % und Et_4NBr : $5,38 \pm 1,74$ %). Eine Verschlechterung trat allerdings bei Et_4NI ($1,12 \pm 0,49$ %) und dem inerten Leitsalz Bu_4NPF_6 ($2,93 \pm 1,42$ %) auf. Hier kommt der größere chemische Unterschied von Iodid bzw. Hexafluorophosphat gegenüber Fluorid zum Tragen, zudem besteht eine starke Konkurrenz zwischen Iodid und Aromat bezüglich Adsorption und Oxidation an der Anode. Betrachtet man die Fluorierungsergebnisse zum gleichen Zeitpunkt der Elektrolysen, d. h. nach der gleichen Menge an geflossenem Strom, zeigte sich eine Abhängigkeit der radiochemischen Ausbeute vom Oxidationspotential des Leitsalzes. Eine Ausnahme bildete Bu_4NPF_6 ; hier waren die Ausbeuten mit denen bei Verwendung chlorierter Leitsalze vergleichbar. Die Zugabe von zusätzlichem $\text{Et}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$ ($10,48 \pm 2,51$ %) zeigte eine starke Ausbeuteerhöhung.

Weitere Experimente zur Optimierung der Reaktionsbedingungen ergaben keine signifikanten Unterschiede bei den Ergebnissen der elektrochemischen Fluorierungen mit [^{18}F]Fluorid aus einem Silber- oder Titan-Target. Als günstigste Temperatur für die Elektrolyse ergab sich ein Bereich von -10 bis 0 °C. Bei einer geringeren Temperatur verringern sich zwar die entstehenden Nebenprodukte, die Viskosität des Lösungsmittels erhöht sich aber, so dass sich die mechanische Durchmischung der Reaktionslösung verschlechtert und die Diffusion des Aromaten zur Anode behindert wird.

In einer weiteren Versuchsreihe wurde die Menge an zugesetztem Fluor-19 schrittweise verringert. Dies führte zu einer starken Absenkung der radiochemischen Ausbeute (höchster Zusatz: $2,30 \pm 0,94$ %, geringster Zusatz: $0,46 \pm 0,12$ %). Dies war einerseits auf die Verringerung der Konzentration eines Edukts, andererseits aber wohl auch darauf zurückzuführen, dass ein immer größerer Anteil des [^{18}F]Fluorids durch Adsorptionseffekte, z. B. an der Glaswand der Elektrolysezelle, nicht mehr für die Reaktion zur Verfügung stand.

Ein wichtiger alternativer Markierungsmechanismus könnte eine indirekte Elektrolyse sein. Diese ist möglich, wenn sich im Elektrolyten Chlorid- oder Bromidionen befinden. Ein weiterer eventuell ablaufender Mechanismus wäre die primäre Entstehung eines chlorierten bzw. bromierten Aromaten mit nachfolgendem Fluor-gegen-Chlor/Brom-Austausch. Allerdings ist hier normalerweise eine Aktivierung des aromatischen Kerns durch σ - bzw. π -Elektronenakzeptoren notwendig, so dass dieser Ablauf eher unwahrscheinlich sein dürfte. Das eventuelle Vorliegen dieser beiden Mechanismen wurde mittels Variation des Arbeitspotentials und der Chlorid-Konzentration überprüft. Bei Reduzierung des Arbeitspotentials auf einen Wert, bei dem der Aromat nur noch in unbedeutendem Maße, das Chlorid dagegen noch voll oxidiert werden kann, verminderte sich auch die radiochemische Ausbeute stark (2,0 V: $5,75 \pm 2,83$ %, 1,5 V: $1,80 \pm 1,19$ %). Eine Verringerung der zugesetzten Chlorid-Menge von einem Überschuss bezogen auf den Aromaten auf eine katalytische Menge führte zu einer starken Verbesserung der Ausbeute (Überschuss an Chlorid: $0,11 \pm 0,01$ %, katalytische Chlorid-Menge: $5,78 \pm 0,73$ %). Bei fehlendem Chlorid-Zusatz, ergab sich eine weitere Erhöhung ($9,05 \pm 0,82$ %). Beide Versuchsreihen zeigten deutlich, dass keiner der beiden möglichen Reaktionsmechanismen in größerem Umfang vorliegt.

Nach der Elektrolyse sind noch die Schutzgruppenabspaltung und Isomerentrennung durchzuführen. Beim Phenylalanin-Derivat mit den besten Ausbeuten, TFA-Phe-OMe, lassen sich sowohl die Trifluoracetyl- als auch die Methylester-Schutzgruppe leicht mit einem Alkali-Überschuss, z. B. KOH, abspalten.^{71,72} Die Isomerentrennung kann nach der Schutzgruppenabspaltung erfolgen. Dazu wird eine Ionenpaarchromatographie mit Dodecylsulfat und einer RP-Säule durchgeführt. Zum Entfernen des Dodecylsulfats wird die gewünschte Aminosäurefraktion über einen Anionenaustauscher gedrückt.⁴⁴ Da 2-Fluorphenylalanin mit seinem unfluorierten Pendant eluiert wird, ist für dieses eine reversed phase-Chromatographie besser geeignet.

Mit der elektrochemischen ^{18}F -Fluorierung wurde am Beispiel des L-Phenylalanins eine neue Methode entwickelt, ^{18}F -fluorierte aromatische Aminosäuren über nukleophile Reaktionsmechanismen herzustellen. Damit kann erstmals, ausgehend von [^{18}F]Fluorid, direkt ein enantiomerenreines Produkt erhalten werden. Man kann davon ausgehen, dass die in dieser Arbeit entwickelte Methode grundsätzlich auch zur Produktion anderer aromatischer Radiopharmaka wie z. B. L-2- ^{18}F]Fluortyrosin, L-6- ^{18}F]Fluordopa oder 6- ^{18}F]Fluor-*m*-tyrosin verwendet werden kann.

7 Experimenteller Teil

7.1 Darstellung der eingesetzten Phenylalanin-Derivate

7.1.1 Allgemeines

Ausbeuten

Die Ausbeuten beziehen sich, sofern nicht anders angegeben, auf gereinigte Substanzen.

Schmelzpunkte

Die Schmelzpunkte wurden mit einer Apparatur der Fa. Gallenkamp bestimmt.

Elementaranalyse

Die Elementaranalysen wurden im mikroanalytischen Labor der chemischen Institute der Universität Tübingen durchgeführt.

Spektroskopische Daten

Diese wurden an folgenden Geräten bestimmt:

Massenspektren:	Varian MAT 711 Einlasssystem direkt: Ionenquellentemp. 200 °C , Ionisierungsenergie: 70 eV FAB: NBA, Ionenquellentemp. 50 °C
NMR-Spektroskopie:	Fa. Bruker, AC 250 (¹ H: 250,1 MHz, ¹³ C: 62,9 MHz)
IR-Spektroskopie:	Fa. Bruker, IFS 48, als KBr-Pressling oder als Film

Reaktionskontrolle

Zur Reaktionskontrolle mittels DC wurden mit Kieselgel beschichtete Kunststoffplatten mit Fluoreszenzindikator der Fa. Machery-Nagel (Polygram SL G/UV₂₅₄) verwendet. Die Detektion erfolgte mittels UV-Lampe und bei Bedarf mittels Bedampfen mit Iod in einer Iod-Kammer.

7.1.2 TFA-(L-)Phe-OMe

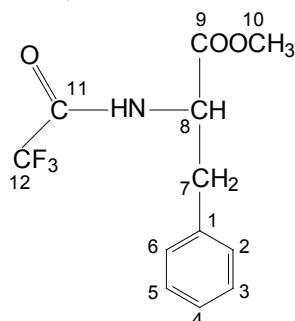
20 g (92,8 mmol) H-(L-)Phe-OMe · HCl wurden in 113 ml Dichlormethan suspendiert und auf -78 °C gekühlt. Unter Schutzgas erfolgte die portionsweise Zugabe von 28,3 ml (204 mmol) Triethylamin und 15,7 ml (117 mmol) frisch destilliertem Trifluoressigsäureanhydrid. Über Nacht wurde bei RT gerührt. Nach dem Abrotieren des Dichlormethans wurde mit Ether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Die Etherphase wurde über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abfiltrieren des Natriumsulfats und dem Abrotieren des Ethers erhielt man ein gelbbraunes Öl, das zweimal mittels Vakuumdestillation gereinigt wurde.⁷³ Die erhaltenen Kristalle waren nun fast weiß.

Ausbeute: 2,81 g (11 %) (Lit.:⁷³ 58 %, nur eine Vakuumdestillation)

Fp: 47 – 52 °C (Lit.:⁷⁴ 52 – 53 °C)

Kp: 112 °C, 3 – 4 Torr (Lit.:⁷² 115 °C, 1 Torr)

¹H-NMR (250,1 MHz, CDCl₃, TMS, δ [ppm]):



3.15 (1H, dd, J=5.5 Hz, 14.0 Hz, H₇)

3.24 (1H, dd, J=5.8 Hz, 14.0 Hz, H₇)

3.77 (3H, s, H₁₀)

4.88 (1H, ddd, J=5.5 Hz, 5.8 Hz, 7.6 Hz, H₈)

6.85 (1H, br d, NH)

7.07 (2H, dd, J=1.5 Hz, 7.6 Hz, H_{2,6})

7.25 – 7.35 (3H, m, H_{3,5})

¹³C-NMR (62,9 MHz, CDCl₃, δ [ppm]):

37.3 (C₇), 52.7 (C₁₀), 53.5 (C₈)

127.6 (C₄), 128.8 (C_{3,5}), 129.1 (C_{2,6})

134.8 (C₁), 170.4 (C₉),

115.5 (1C, q, J=288.0 Hz, C₁₂)

156.5 (1C, q, J=37.2 Hz, C₁₁)

MS (EI [m/z]): 275.1 (M⁺), 162.0 (M⁺ - NHCOCF₃ - H), 91.1 (φ-CH₂⁺),
131.1 (M⁺ - NHCOCF₃ - H - OCH₃, McLafferty-Umlagerung)

IR (KBr [cm⁻¹]): 3292 (NH), 1751 und 1703 (C=O), 1555, 1441, 1331, 1277,
1277-1178 Multiplett (C-F)

Elementaranalyse: $C_{12}H_{12}F_3NO_3$ ($M = 275,20$ g/mol)

Berechnet: C: 52.37 % H: 4.39 % N: 5.09 % F: 20.71 %

Gefunden: C: 52.67 % H: 4.31 % N: 5.19 % F: 20.36 %

7.1.3 TFA-(L-)Phe-OEt

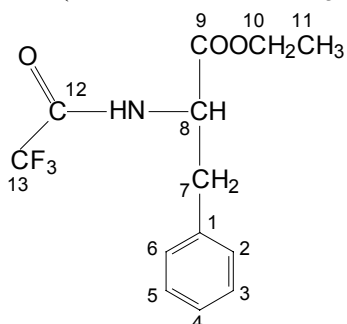
Die Reaktionsbedingungen⁷³ stimmten mit denen bei der Darstellung von TFA-Phe-OMe überein (Kap. 7.1.2), allerdings erhielt man hier ein orangegelbes Öl, das nicht mittels Vakuumdestillation gereinigt werden konnte. Man kristallisierte zweimal aus einer 5 %igen Lösung von Dichlormethan in n-Hexan um und erhielt schwach gelbe Kristalle.

Ausbeute: 4,8 g (15 %)

Fp: 70 – 74 °C

(Lit.:⁷⁵ 66 °C)

1H -NMR (250,1 MHz, $CDCl_3$, δ [ppm]) :



1.23 (3H, t, $J=7.0$ Hz, H_{11})

3.09 (1H, dd, $J=5.8$ Hz, 14.0 Hz, H_7)

3.19 (1H, dd, $J=5.5$ Hz, 14.0 Hz, H_7)

4.18 (2H, q, $J=7.0$ Hz, H_{10})

4.81 (1H, ddd, $J=5.5$ Hz, 5.8 Hz,
7.3 Hz, H_8)

6.85 (1H, br d, NH)

7.05 (2H, dd, $J=1.5$ Hz, 6.7 Hz, $H_{2,6}$)

7.21 – 7.29 (3H, m, H_{3-5})

^{13}C -NMR (62,9 MHz, $CDCl_3$, δ [ppm]):

14.0 (C_{11}), 37.3 (C_7), 53.5 (C_8),

62.2 (C_{10}), 127.5 (C_4), 128.7 ($C_{3,5}$),

129.2 ($C_{2,6}$), 134.6 (C_1), 170.0 (C_9),

115.6 (1C, q, $J=288.0$ Hz, C_{13})

156.5 (1C, q, $J=37.2$ Hz, C_{12})

MS (EI [m/z]): 289.1 (M^+), 175.9 ($M^+ - NHCOCF_3 - H$), 91.1 ($\phi-CH_2^+$),
131.1 ($M^+ - NHCOCF_3 - H - OCH_3$, McLafferty-Umlagerung)

IR (KBr [cm^{-1}]): 3310 (NH), 1747 und 1707 (C=O), 1562, 1373, 1281, 1240,
1205-1175 Multiplett (C-F)

Elementaranalyse: $C_{13}H_{14}F_3NO_3$ ($M = 289,25$ g/mol)

Berechnet: C: 53.98 % H: 4.88 % N: 4.84 % F: 19.70 %

Gefunden: C: 53.56 % H: 4.90 % N: 4.84 % F: 20.03 %

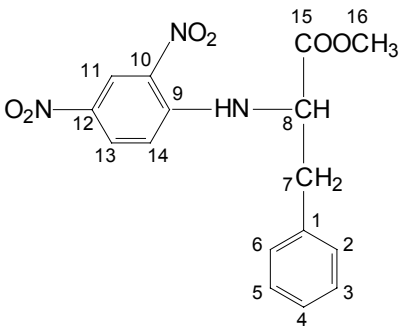
7.1.4 DNP-(L-)Phe-OMe

3 g (9 mmol) DNP-(L-)Phe-OH wurden in 50 ml trockenem Methanol suspendiert und dann mit trockenem HCl-Gas gesättigt. Danach ließ man 15 min unter Rückfluss rühren. Nach dem Abrotieren des Methanols wurde der Rückstand in wasserfreiem Methanol gelöst. Dann wurde nochmals bis zur Trockene einrotiert und der Rückstand zweimal aus Ethanol umkristallisiert.⁷⁶ Man erhielt knallgelbe Kristalle, die bei RT im Vakuum getrocknet wurden.

Ausbeute: 1,2 g (38 %) (Lit.:⁷⁶ 55 %)

Fp: 113 – 118 °C (Lit.:⁷⁶ 109 – 111 °C, Lit.:⁷⁷ 117 °C)

¹H-NMR (250,1 MHz, CDCl₃, δ[ppm]) :



3.22 (1H, dd, $J=7.3$ Hz, 14.0 Hz, H₇)
 3.36 (1H, dd, $J=5.5$ Hz, 14.0 Hz, H₇)
 3.79 (3H, s, H₁₆)
 4.58 (1H, ddd, $J=5.5$ Hz, 7.3 Hz, 7.3 Hz, H₈)
 6.67 (1H, d, $J=9.5$ Hz, H₁₄)
 7.19 (2H, dd, $J=1.8$ Hz, 7.6 Hz, H_{2,6})
 7.25 – 7.36 (3H, m, H₃₋₅)
 8.17 (1H, dd, $J=2.4$ Hz, 9.5 Hz, H₁₃)
 8.87 (1H, d, $J=7.3$ Hz, NH)
 9.08 (1H, d, $J=2.4$ Hz, H₁₁)

¹³C-NMR (62,9 MHz, CDCl₃, δ [ppm]): 38.4 (C₇), 52.8 (C₁₆), 57.4 (C₈),
 113.8 (C₁₄), 124.0 (C₁₁), 127.7 (C₄),
 128.9, 129.0 (C_{3,5}, C_{2,6}), 130.1 (C₁₃),
 130.9 (C₁₀), 134.5 (C₁), 136.6 (C₁₂),
 147.0 (C₉), 170.5 (C₁₅),

MS (EI [m/z]): 345.1 (M⁺), 286.1 (M⁺ - COOCH₃), 254.0 (M⁺ - (φ-CH₂⁺)), 193.8,
 165.8, 91.1 (φ-CH₂⁺)

IR (KBr [cm^{-1}]): 3337 (NH), 1730 (C=O), 1614, 1587, 1522 und 1339 (N=O), 1150, 1107

Elementaranalyse: $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_6$ (M = 345,31 g/mol)

Berechnet: C: 55.65 % H: 4.38 % N: 12.17 %

Gefunden: C: 55.35 % H: 4.27 % N: 12.09 %

7.1.5 TFA-(DL-)Phe(4-*t*Bu)-OMe

7.1.5.1 Syntheseplan

Die Darstellung des H-(DL-)Phe(4-*t*Bu)-OMe·HCl erfolgte nach den Vorschriften von Hutinec⁷⁸ bzw. Teuber et al..⁷⁹ Diese beschreiben die Darstellung von H-(DL-)Tyr(3,5-*t*Bu)-OMe·HCl. Der Schutz der Aminofunktion mittels einer Trifluoracetylgruppe wurde nach dem bereits erwähnten Verfahren von Ukaji et al.⁷³ durchgeführt. TFA-(DL-)Phe(4-*t*Bu)-OMe wurde bisher in der Literatur noch nicht beschrieben. Der Syntheseplan zur Darstellung von TFA-(DL-)Phe(4-*t*Bu)-OMe ist in *Abb. 7.1* beschrieben.

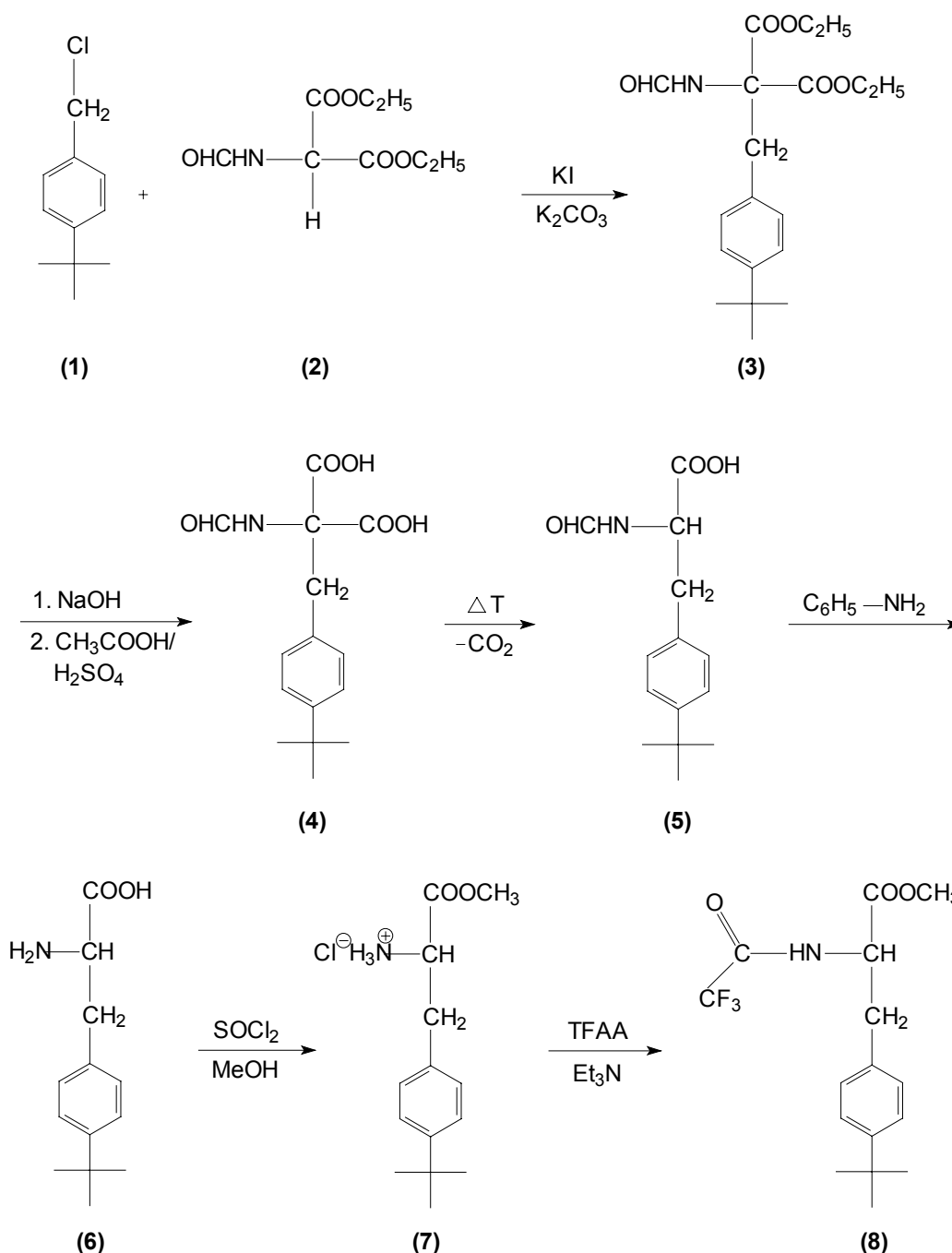


Abb. 7.1: Synthesepfad zur Darstellung von TFA-(DL-)Phe(4-tBu)-OMe.

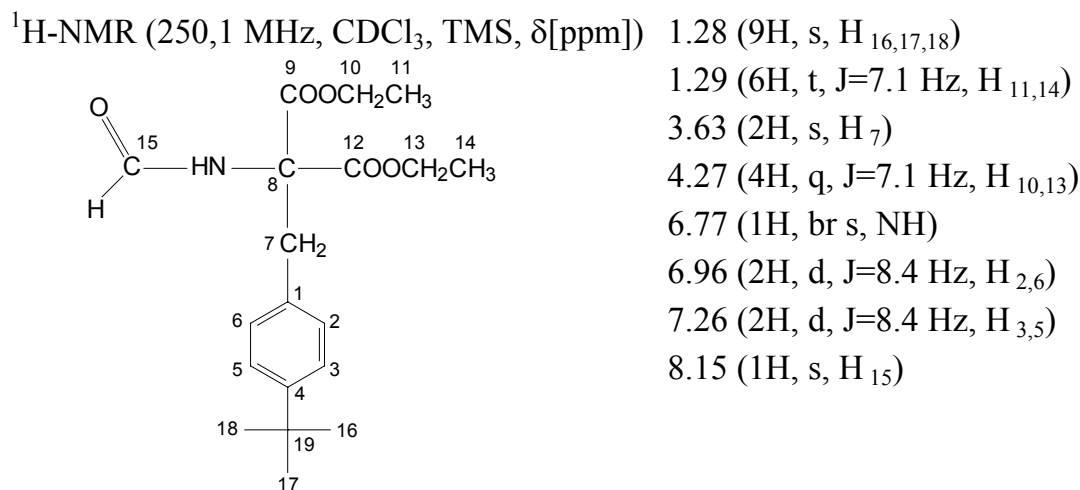
Die aromatische Ausgangsverbindung *tert.*-Butylbenzylchlorid (**1**) wurde mit Formamidomalonsäurediethylester (**2**) zum Malonsäureester (**3**) gekoppelt. Nach der Hydrolyse entstand die Dicarbonsäure (**4**), die anschließend decarboxyliert wurde. Durch Erhitzen in Anilin wurde das entstandene N-geschützte *tert.*-Butylphenylalanin (**5**) in das freie *tert.*-Butylphenylalanin (**6**) umgesetzt. Nach der Veresterung mit Thionylchlorid erhielt man durch Umsetzung mit Trifluoressigsäureanhydrid in Anwesenheit einer tertiären Base die vollständig geschützte Aminosäure (**8**).

7.1.5.2 (4-*tert.*-Butylbenzyl)-formamidomalonsäurediethylester

24 ml (0,12 mol) *tert.*-Butylbenzylchlorid und 25,6 g (0,12 mol) Formamidomalonsäurediethylester wurden in 660 ml Aceton gelöst und nach Zugabe von 220 g geglühtem K_2CO_3 und 5 Spatelspitzen Kaliumiodid 21 h unter Rückfluss gerührt. Nach Erkalten wurde das Kaliumcarbonat abgesaugt und mit Aceton gewaschen. Die Lösung wurde abrotiert und der Rückstand in 330 ml Dichlormethan und 330 ml Wasser aufgenommen. Nach Abtrennen der organischen Phase wurde die wässrige Schicht noch zweimal mit je 100 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten Auszüge wurden mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das nach dem Eindampfen erhaltene gelbbraune Öl wurde nach Zugabe von 160 ml n-Hexan auf dem Wasserbad leicht erwärmt und dann kräftig geschüttelt.^{78,79} Schon beim Herausnehmen des Kolbens aus dem Wasserbad setzte die Kristallisation ein. Die schwach gelben Nadeln wurden abgesaugt und bei 40 °C im Vakuum einige Stunden getrocknet.

Ausbeute: 38,8 g (91,7 %)

Fp: 99 – 101 °C



¹³C-NMR (62,9 MHz, $CDCl_3$, δ [ppm]): 14.0 (C_{11,14}), 31.3 (C_{16,17,18}),
 34.4 (C₁₉), 37.4 (C₇), 62.8 (C_{10,13}),
 66.8 (C₈), 125.3 (C_{3,5}), 129.6 (C_{2,6}),
 131.7 (C₁), 150.2 (C₄), 159.9 (C₁₅),
 167.2 (C_{9,12})

MS (EI [m/z]): 349.0 (M⁺), 304.0 (M⁺ - OC₂H₅), 289.0, 147.0 (*t*Bu- ϕ -CH₂⁺)

IR (KBr [cm^{-1}]): 3229 (NH), 2959 und 2905 und 2868 (CH), 1744 und 1655 (C=O),
1518, 1377 und 1366 (CH, *t*Bu), 1278, 1250, 1188, 1055

Elementaranalyse: $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{NO}_5$ (M = 349,42 g/mol)

Berechnet: C: 65.31 % H: 7.79 % N: 4.01 %

Gefunden: C: 65.31 % H: 7.79 % N: 4.02 %

7.1.5.3 (4-*tert.*-Butylbenzyl)-formamidomalonsäure

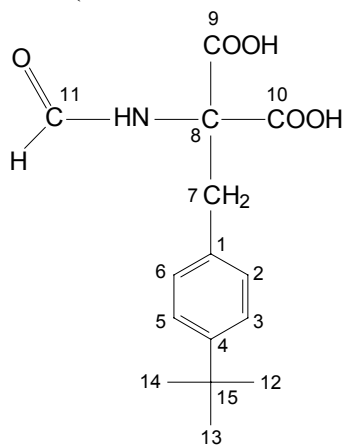
38,3 g (0,11 mol) (4-*tert.*-Butylbenzyl)-formamidomalonsäurediethylester wurden in 600 ml Ethanol gelöst und nach Zugabe von 34,8 g Natriumhydroxid in 240 ml Wasser 2 h bei schwachem Rückfluss unter Schutzgas gerührt. Nach Erkalten wurde mit Eisessig bis pH 6 und mit ca. 13 %iger H_2SO_4 bis pH 2 angesäuert. (Man benötigte ca. 51 ml Eisessig und ca. 270 ml H_2SO_4). Nach Abrotieren von ungefähr 600 ml des Lösungsmittels wurden 200 ml Wasser zugegeben.^{78,79} Nach einigen Stunden im Kühlschrank bildeten sich weiße Kristalle, die nach Absaugen und Waschen mit Wasser bei 70 °C im Vakuum getrocknet wurden.

Ausbeute: 29,3 g (90 %)

Fp: 187 – 190 °C

$^1\text{H-NMR}$ (250,1 MHz, DMSO-d_6 , δ [ppm]):

1.23 (9H, s, H _{12,13,14})
3.36 (2H, s, H ₇)
6.95 (2H, d, J=8.2 Hz, H _{2,6})
7.26 (2H, d, J=8.2 Hz, H _{3,5})
7.97 (1H, s, H ₁₁)
8.21 (1H, br s, NH)
13.40 (2H, br s, H _{9,10})



^{13}C -NMR (62,9 MHz, DMSO- d_6 , δ [ppm]) 31.2 ($\text{C}_{12,13,14}$), 34.1 (C_{15}), 36.9 (C_7),
66.1 (C_8), 124.8 ($\text{C}_{3,5}$), 129.5 ($\text{C}_{2,6}$),
132.8 (C_1), 148.9 (C_4), 160.7 (C_{11}),
168.9 ($\text{C}_{9,10}$)

MS (FAB [m/z]): 293.9 (M + H)

MS (EI [m/z]): 249.0 ($\text{M}^+ - \text{CO}_2$), 204.0, 189.0, 147.0 ($t\text{Bu}-\phi\text{-CH}_2^+$)

IR (KBr [cm^{-1}]): 3368 (NH), 2963 und 2905 und 2868 (CH), 1730 und 1628 (C=O),
1497, Dublett um 1373 (CH, $t\text{Bu}$)

Elementaranalyse: $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_5$ (M = 293,32 g/mol)

Berechnet: C: 61.42 % H: 6.53 % N: 4.78 %

Gefunden: C: 60.00 % H: 6.10 % N: 4.64 %

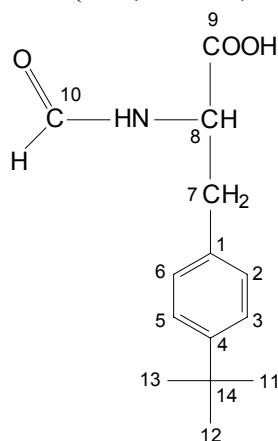
7.1.5.4 For-(DL-)-Phe(4- $t\text{Bu}$)-OH

29,3 g (0,1 mol) (4-*tert.*-Butylbenzyl)-formamidomalonsäure wurden in 800 ml Petrol-
ether 110/140 suspendiert und 3 h unter Rückfluss gekocht. Nach dem Erkalten wurde
das Produkt abgesaugt, mit Petrolether gewaschen^{78,79} und aus Methanol um-
kristallisiert. Es wurde einige Stunden bei RT getrocknet.

Ausbeute: 17,5 g (81 %)

Fp: 186 – 192 °C

^1H -NMR (250,1 MHz, CD_3OD , δ [ppm]):



1.15 (9H, s, $\text{H}_{11,12,13}$)

2.48 (1H, dd, $J=7.9$ Hz, 14.0 Hz, H_7)

3.04 (1H, dd, $J=5.2$ Hz, 14.0 Hz, H_7)

4.60 (1H, dd, $J=5.2$ Hz, 7.9 Hz, H_8)

7.01 (2H, d, $J=8.2$ Hz, $\text{H}_{2,6}$)

7.18 (2H, d, $J=8.2$ Hz, $\text{H}_{3,5}$)

7.88 (1H, s, H_{10})

^{13}C -NMR (62,9 MHz, CD_3OD , δ [ppm]): 31.8 ($\text{C}_{11,12,13}$), 35.2 (C_{14}), 37.9 (C_7), 53.6 (C_8), 126.3 ($\text{C}_{3,5}$), 130.3 ($\text{C}_{2,6}$), 134.8 (C_1), 150.8 (C_4), 163.4 (C_{10}), 174.2 (C_9)

MS (FAB [m/z]): 250.1 (M + H)

IR (KBr [cm^{-1}]): 3348 (NH), 2963 und 2905 und 2868 (CH), 1720 (C=O), 1614, 1522, 1366 und 1360 (CH, *t*Bu)

Elementaranalyse: $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ (M = 249,31 g/mol)

Berechnet: C: 67.45 % H: 7.68 % N: 5.62 %

Gefunden: C: 67.12 % H: 7.86 % N: 5.66 %

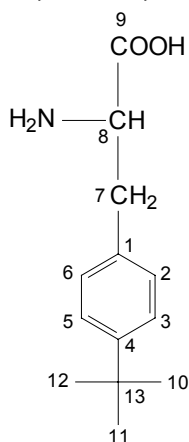
7.1.5.5 H-(DL-)-Phe(4-*t*Bu)-OH

9 g (0,036 mol) For-Phe(4-*t*Bu)-OH wurden mit 60 ml frisch destilliertem Anilin 1 h bei 90 – 95 °C erhitzt. Nach dem Erkalten wurden 80 ml Ether zugefügt. Die feinkristallinen Blättchen wurden abgesaugt und mit Diethylether und Ethanol mehrmals gewaschen.⁷⁸⁻⁸⁰

Ausbeute: 3,3 g (39 %)

Fp: 255 – 257 °C

^1H -NMR (250,1 MHz, CD_3COOD , δ [ppm]): 1.25 (9H, s, $\text{H}_{10,11,12}$)
 3.09 (1H, dd, $J=8.2$ Hz, 14.7 Hz, H_7)
 3.28 (1H, dd, $J=4.9$ Hz, 14.7 Hz, H_7)
 4.28 (1H, dd, $J=4.9$ Hz, 8.2 Hz, H_8)
 7.19 (2H, d, $J=7.9$ Hz, $\text{H}_{2,6}$)
 7.30 (2H, d, $J=7.9$ Hz, $\text{H}_{3,5}$)



^{13}C -NMR (62,9 MHz, CD_3COOD , δ [ppm]) 31.6 ($\text{C}_{10,11,12}$), 35.0 (C_{13}), 36.7 (C_7),
57.0 (C_8), 126.6 ($\text{C}_{3,5}$), 130.4 ($\text{C}_{2,6}$),
132.7 (C_1), 151.3 (C_4), 174.8 (C_9)

MS (FAB [m/z]): 221.1 (M + H)

MS (EI [m/z]): 221.2 (M^+), 204.2 ($\text{M}^+ - \text{NH}_3^+$), 189.1, 147.0 ($t\text{Bu}-\phi\text{-CH}_2^+$)

IR (KBr [cm^{-1}]): 3450 (NH), 2963 und 2905 und 2868 (CH), 1624 (C=O), 1587,
1512, Dublett um 1360 (CH, $t\text{Bu}$)

Elementaranalyse: $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ (M = 221,30 g/mol)

Berechnet: C: 70.56 % H: 8.65 % N: 6.33 %

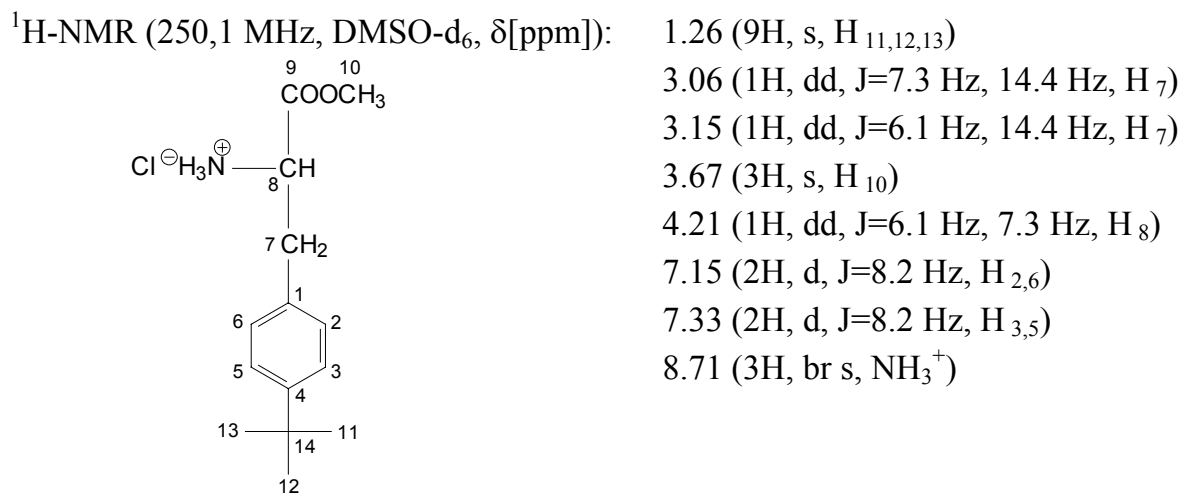
Gefunden: C: 70.14 % H: 8.45 % N: 6.26 %

7.1.5.6 H-(DL-)Phe(4- $t\text{Bu}$)-OMe-HCl

3 g (0,014 mol) H-Phe(4- $t\text{Bu}$)-OH wurden in 35 ml absolutem Methanol gelöst und auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Dann wurden 2,5 ml (0,034 mol) frisch destilliertes Thionylchlorid tropfenweise so zugegeben, dass die Temperatur nicht über $0\text{ }^\circ\text{C}$ stieg. Es wurde 48 h bei RT gerührt und dann bis zur Trockene einrotiert. Der Rückstand wurde in einer minimalen Menge Methanol gelöst und evtl. unlösliche Bestandteile wurden abfiltriert. Nach Zugabe von wasserfreiem Diethylether fielen weiße Kristalle aus.^{78,81} Diese wurden abgesaugt und bei RT im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 2,4 g (62 %)

Fp: $210 - 214\text{ }^\circ\text{C}$



$^{13}\text{C-NMR}$ (62,9 MHz, DMSO- d_6 , δ [ppm]): 31.1 (C_{11,12,13}), 34.2 (C₁₄), 35.3 (C₇),
 52.5 (C₁₀), 53.2 (C₈), 125.3 (C_{3,5}),
 129.1 (C_{2,6}), 131.6 (C₁), 149.6 (C₄),
 169.4 (C₉)

MS (EI [m/z]): 236.2 (M⁺ + H = R-NH₃⁺), 176.2 (M⁺ - COOCH₃), 147.2 (*t*Bu- ϕ -CH₂⁺), 133.2 (*t*Bu- ϕ), 88.1 (M - (*t*Bu- ϕ -CH₂⁺))

IR (KBr [cm⁻¹]): 3450 (NH), 2959 und 2905 und 2868 (CH), 1747 (C=O), 1495, Dublett um 1364 (CH, *t*Bu), 1236

Elementaranalyse: C₁₄H₂₁NO₂ · HCl (M = 235,32 + 36,46 g/mol)

Berechnet: C: 61.87 % H: 8.16 % N: 5.15 % Cl: 13.04

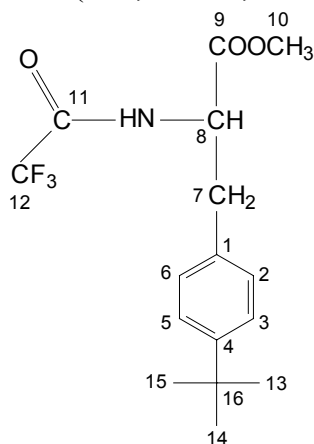
Gefunden: C: 62.09 % H: 8.74 % N: 5.28 % Cl: 12.76

7.1.5.7 TFA-(DL-)Phe(4-*t*Bu)-OMe

2,2 g (8,1 mmol) H-Phe(4-*t*Bu)-OMe·HCl wurden in 14 ml Dichlormethan suspendiert und auf -78 °C gekühlt. Unter Schutzgas erfolgte die portionsweise Zugabe von 2,5 ml (18 mmol) Triethylamin und 1,4 ml (9,7 mmol) frisch destilliertem Trifluoressigsäureanhydrid. Über Nacht wurde bei RT gerührt. Nach dem Abrotieren des Dichlormethans wurde mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser und dann mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Die Etherphase wurde über Natriumsulfat getrocknet.⁷³ Nach dem Abfiltrieren des Natriumsulfats und dem Abrotieren des Ethers wurde das gelbbraune Öl mittels Säulenchromatographie gereinigt. Man erhielt ein hellgelbes Öl.

Ausbeute: 1,66 g (62 %)

$^1\text{H-NMR}$ (250,1 MHz, CDCl_3 , TMS, δ [ppm])



1.30 (9H, s, H_{13,14,15})
 3.14 (1H, dd, J=5.5 Hz, 14.0 Hz, H₇)
 3.21 (1H, dd, J=5.5 Hz, 14.0 Hz, H₇)
 3.79 (3H, s, H₁₀)
 4.87 (1H, dt, J=5.5 Hz, 7.6 Hz, H₈)
 6.81 (1H, br d, NH)
 6.99 (2H, dd, J=1.8 Hz, 6.4 Hz, H_{2,6})
 7.32 (2H, dd, J=1.8 Hz, 6.4 Hz, H_{3,5})

$^{13}\text{C-NMR}$ (62,9 MHz, CDCl_3 , δ [ppm]):

31.2 (C_{13,14,15}), 34.5 (C₁₆), 36.7 (C₇),
 52.7 (C₁₀), 53.5 (C₈), 125.7 (C_{3,5}),
 128.8 (C_{2,6}), 131.4 (C₁), 150.5 (C₄),
 170.4 (C₉)
 115.6 (1C, q, J=288.0 Hz, C₁₂)
 156.5 (1C, q, J=37.2 Hz, C₁₁)

MS (EI [m/z]): 331.2 (M⁺), 218.1 (M⁺ - NHCOCF₃ - H), 203.1 (M⁺ - COCF₃ - H - OCH₃), 147.1 (tBu-φ-CH₂⁺)

IR (Film [cm⁻¹]): 3327 (NH), 2963 und 2908 und 2870 (CH), 1749 und 1722 (C=O), 1553, 1394 und 1366 (CH, tBu), 1215 - 1175 Multiplett (C-F)

Elementaranalyse: C₁₆H₂₀F₃NO₃ (M = 331,33 g/mol)

Berechnet: C: 58.00 % H: 6.08 % N: 4.23 %

Gefunden: C: 58.02 % H: 5.87 % N: 4.43 %

7.2 Darstellung der Referenzsubstanzen

7.2.1 TFA-Phe(2-, 3- und 4-F)-OMe

7.2.1.1 Syntheseplan

Die Veresterung und Trifluoracetylierung der drei Fluorphenylalanine erfolgte nach den bereits vorgestellten Verfahren (Kap. 7.1.5.6, Kap. 7.1.2). Aufgrund der leichten Abspaltbarkeit der N-TFA-Schutzgruppe durch HCl in Alkohol,⁷² war es erforderlich, zuerst die Veresterung durchzuführen (Abb. 7.2).

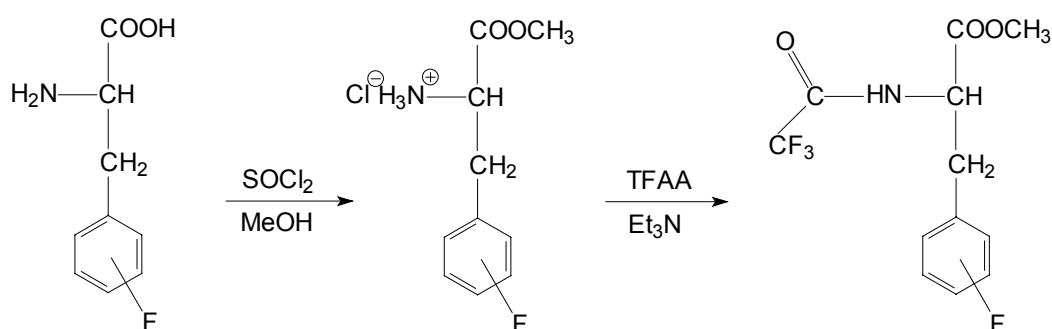


Abb. 7.2: Syntheseplan zur Darstellung von TFA-Phe(2-, 3- und 4-F)-OMe.

7.2.1.2 H-Phe(2-, 3- und 4-F)-OMe·HCl

Eine Lösung aus 2,3 ml absolutem Methanol und 0,5 ml (0,82 g, 6,89 mmol) Thionylchlorid wurde unter Schutzgas auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Nach Zugabe von 500 mg (2,73 mmol) H-(L-)Phe(F)-OH wurde das Kühlbad entfernt und 3 h unter Rückfluss gerührt. Nach Abrotieren des Methanols wurde der Rückstand bei RT in einer kleinen Menge absoluten Methanols gelöst (ca. 3 ml) und die trübe Lösung filtriert. Das Methanol wurde nochmals abrotiert und die Substanz wieder in einer minimalen Menge absoluten Methanols gelöst. Durch Zugabe von wasserfreiem Diethylether wurde das Produkt ausgefällt. Nach Absaugen und Waschen mit Diethylether wurden die weißen Kristalle bei RT im Vakuum getrocknet.⁸¹

Ausbeute:	H-Phe(2-F)-OMe·HCl	550 mg (87 %)
	H-Phe(3-F)-OMe·HCl	490 mg (77 %)
	H-Phe(4-F)-OMe·HCl	330 mg (52 %)

7.2.1.3 TFA-Phe(2-, 3- und 4-F)-OMe

7.2.1.3.1 Allgemeine Darstellungsvorschrift

524 mg (2,25 mmol) H-(L-)Phe(F)-OMe·HCl wurden in 2,9 ml Dichlormethan suspendiert und auf -78 °C gekühlt. Unter Schutzgas erfolgte die portionsweise Zugabe von 0,7 ml (5,4 mmol) Triethylamin und 0,4 ml (2,9 mmol) frisch destilliertem Trifluoressigsäureanhydrid. Über Nacht wurde bei RT gerührt. Nach dem Abrotieren des Dichlormethans wurde mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit Wasser und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Die Etherphase wurde über Natriumsulfat getrocknet.⁷³ Nach dem Abfiltrieren des Natriumsulfats und dem Abrotieren des Ethers erhielt man ein gelbes Öl. Das Öl wurde bei RT in einer minimalen Menge Diethylether gelöst (ca. 0,1 ml) und dann durch Zugabe von 0,5 ml n-Hexan ausgefällt. Nach dem Absaugen wurde die Substanz noch aus n-Hexan umkristallisiert und bei RT im Vakuum getrocknet. Man erhielt leicht gelbliche Kristalle.

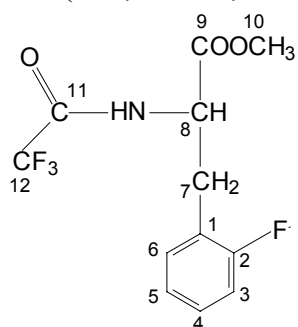
7.2.1.3.2 TFA-(DL-)Phe(2-F)-OMe

Ausbeute: 90 mg (13 %)

Fp: 49 – 53 °C

C₁₂H₁₁F₄NO₃ (M = 293,22 g/mol)

¹H-NMR (250,1 MHz, CDCl₃, δ[ppm]):



3.12 (1H, dd, J=5.8 Hz, 14.0 Hz, H₇)

3.26 (1H, dd, J=5.5 Hz, 14.0 Hz, H₇)

3.72 (3H, s, H₁₀)

4.80 (1H, ddd, J=5.5 Hz, 5.8 Hz,
7.6 Hz, H₈)

6.87 (1H, br d, NH)

6.93 – 7.05 (3H, m, H_{arom.})

7.15 – 7.21 (1H, m, H_{arom.})

^{13}C -NMR (62,9 MHz, CDCl_3 , δ [ppm]): 31.0 (C_7), 52.8, 52.9 ($\text{C}_{10}, \text{C}_8$)
 170.3 (C_9),
 115.5 (1C, q, $J=288.0$ Hz, C_{12})
 115.5 (1C, d, $J=21.9$ Hz, C_3)
 121.7 (1C, d, $J=15.3$ Hz, C_1)
 124.4 (1C, d, $J=2.9$ Hz, C_5)
 129.6 (1C, d, $J=7.6$ Hz, C_4)
 131.5 (1C, d, $J=4.8$ Hz, C_6)
 156.6 (1C, q, $J=38.2$ Hz, C_{11})
 161.3 (1C, d, $J=245.1$ Hz, C_2)

MS (EI [m/z]): 293.1 (M^+), 234.0 ($\text{M}^+ - \text{COOCH}_3$), 179.9 ($\text{M}^+ - \text{NHCOCF}_3 - \text{H}$),
 109.0 ($\text{F}-\varphi-\text{CH}_2^+$), 149.0 ($\text{M}^+ - \text{NHCOCF}_3 - \text{H} - \text{OCH}_3$, McLafferty-Umlagerung)

IR (KBr [cm^{-1}]): 3333 (NH), 3098, 2959 (C-H), 1760 und 1722 (C=O), 1553, 1495,
 1225-1178 Multipllett (C-F), 760

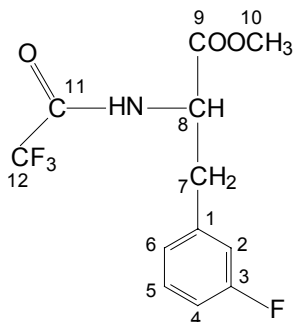
7.2.1.3.3 TFA-(DL-)Phe(3-F)-OMe

Ausbeute: 367 mg (53 %)

Fp: 75 – 79 °C

$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{F}_4\text{NO}_3$ ($M = 293,22$ g/mol)

^1H -NMR (250,1 MHz, CDCl_3 , TMS, δ [ppm]) 3.15 (1H, dd, $J=5.8$ Hz, 14.0 Hz, H_7)
 3.26 (1H, dd, $J=5.5$ Hz, 14.0 Hz, H_7)
 3.81 (3H, s, H_{10})
 4.88 (1H, ddd, $J=5.5$ Hz, 5.8 Hz,
 7.3 Hz, H_8)
 6.76 – 7.03 (4H, m, $3\text{H}_{\text{arom.}} + \text{NH}$)
 7.24 – 7.33 (1H, m, $\text{H}_{\text{arom.}}$)



^{13}C -NMR (62,9 MHz, CDCl_3 , δ [ppm]): 37.0 (C_7), 52.9 (C_{10}), 53.4 (C_8)
 170.2 (C_9),
 114.6 (1C, d, $J=21.0$ Hz, C_4)
 115.5 (1C, q, $J=288.0$ Hz, C_{12})
 116.1 (1C, d, $J=21.9$ Hz, C_2)
 124.9 (1C, d, $J=2.9$ Hz, C_6)
 130.3 (1C, d, $J=8.6$ Hz, C_5)
 137.1 (1C, d, $J=6.7$ Hz, C_1)
 156.6 (1C, q, $J=38.2$ Hz, C_{11})
 166.9 (1C, d, $J=247.0$ Hz, C_3)

MS (EI [m/z]): 293.0 (M^+), 233.9 ($\text{M}^+ - \text{COOCH}_3$), 179.9 ($\text{M}^+ - \text{NHCOCF}_3 - \text{H}$),
 109.1 ($\text{F}-\varphi-\text{CH}_2^+$), 149.0 ($\text{M}^+ - \text{NHCOCF}_3 - \text{H} - \text{OCH}_3$, McLafferty-Umlagerung)

IR (KBr [cm^{-1}]): 3296 (NH), 3099, 3071, 2960 (C-H), 1753 und 1726 (C=O), 1560, 1450, 1439, 1209-1161 Multipllett (C-F)

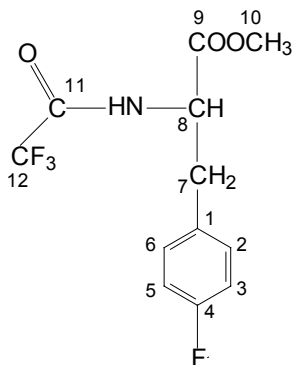
7.2.1.3.4 TFA-(L-)Phe(4-F)-OMe

Ausbeute: 250 mg (36 %)

Fp: 73 – 76 °C (Lit.:⁸¹ 59 – 61 °C)

$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{F}_4\text{NO}_3$ (M = 293,22 g/mol)

^1H -NMR (250,1 MHz, CDCl_3 , TMS, δ [ppm]) 3.14 (1H, dd, $J=5.5$ Hz, 14.0 Hz, H_7)
 3.24 (1H, dd, $J=5.8$ Hz, 14.0 Hz, H_7)
 3.79 (3H, s, H_{10})
 4.86 (1H, ddd, $J=5.5$ Hz, 5.8 Hz, 7.3 Hz, H_8)
 6.87 (1H, br d, NH)
 6.98 – 7.06 (4H, m, $\text{H}_{\text{arom.}}$)



^{13}C -NMR (62,9 MHz, CDCl_3 , δ [ppm]): 36.5 (C_7), 52.9 (C_{10}), 53.6 (C_8)
170.3 (C_9),
115.5 (1C, q, $J=288.0$ Hz, C_{12})
115.8 (2C, d, $J=21.0$ Hz, $\text{C}_{3,5}$)
130.3 (1C, d, $J=0.9$ Hz, C_1)
130.7 (2C, d, $J=8.6$ Hz, $\text{C}_{2,6}$)
156.5 (1C, q, $J=38.2$ Hz, C_{11})
162.3 (1C, d, $J=247.0$ Hz, C_4)

MS (EI [m/z]): 293.1 (M^+), 234.0 ($\text{M}^+ - \text{COOCH}_3$), 179.9 ($\text{M}^+ - \text{NHCOCF}_3 - \text{H}$),
109.1 ($\text{F}-\phi\text{-CH}_2^+$), 149.0 ($\text{M}^+ - \text{NHCOCF}_3 - \text{H} - \text{OCH}_3$, McLafferty-
Umlagerung)

IR (KBr [cm^{-1}]): 3310 (NH), 3090, 2960 (C-H), 1751 und 1726 (C=O), 1568, 1510,
1441, 1205-1165 Multipllett (C-F)

7.3 Bezugsquellen und Reinheitsgrade der gekauften Phenylalanin-Derivate

Die bei der elektrochemischen Fluorierung eingesetzten Phenylalanin-Derivate wurden, sofern sie nicht selbst hergestellt wurden, aus folgenden Quellen bezogen:

TFA-(L-)Phe-OMe: Sigma, 98 %
Ac-(L-)Phe-OMe: Novachem, ≥ 98 %
Boc-(L-)Phe-OMe: Aldrich, 98 %

7.4 Reinigung der Leitsalze und des Lösungsmittels

7.4.1 Acetonitril

Die gesamte Reinigungsprozedur wurde unter Argon-Atmosphäre durchgeführt. Zuerst ließ man das Acetonitril (Merck) ca. eine Woche über CaCl_2 vortrocknen. Zu 1,5 - 1,8 l MeCN wurden 10 g P_2O_5 (Aldrich) gegeben, eine Stunde unter Rückfluss gekocht und dann abdestilliert. Hierbei konnte es vorkommen, dass sich ein erheblicher Teil des Acetonitrils in eine gelbe, gallertartige Masse verwandelte, was

auf eine Trimerisierung zurückzuführen ist. In diesem Fall wurde mit einem gleich großen Ansatz von MeCN wie eben beschrieben verfahren und die beiden Destillate vereinigt.

Es wurden 2 g Natriumhydrid-Dispersion (60 %ige Dispersion in Mineralöl, Aldrich) zugegeben, bei RT über Nacht gerührt, erneut eine Stunde unter Rückfluss gekocht und wieder abdestilliert. Nun wurde das Acetonitril nochmals mit 10 g P₂O₅ versetzt, unter Rückfluss gekocht und abdestilliert.

Das Acetonitril wurde nun unter leichtem Argon-Druck über neutralem Aluminiumoxid (Aldrich) gesäult (Durchmesser der Säule 2 cm, Länge 20 cm). Das Al₂O₃ wurde zuvor einige Stunden im Vakuum bei 140 °C getrocknet und dann in der Säule im Argon-Strom abgekühlt. Die ersten 20 ml des durchgelaufenen Acetonitrils wurden als Vorlauf verworfen, den Rest ließ man in einen, unter Argon stehenden, 1- oder 2 l-N₂-Kolben fließen.⁴⁹

Ausbeute: Aus ca. 2 l Erstdestillat erhielt man ca. 1,2 l gereinigtes Acetonitril.

Das so gereinigte Acetonitril war unter Argon ca. zwei Monate ohne nennenswerte Qualitätseinbußen haltbar.

7.4.2 Triethylamin-tris-hydrofluorid

Die Reinigung des Et₃N·3HF (Fluka, enthält ca. 24 % freies HF) erfolgte mittels zweifacher Vakuumdestillation in Argon-Atmosphäre. Bei einem Druck von 4 - 5 Torr destillierte man das Et₃N·3HF als Azeotrop bei 80 – 85 °C über. Es konnte nun etwa zwei Monate benutzt werden, bevor es erneut destilliert werden musste.

7.4.3 Triethylamin-hydrochlorid

Et₃N·HCl (Merck-Schuchard, ≥ 99 %) wurde zweimal aus Methanol umkristallisiert und danach 2 – 3 Tage bei 40 °C im Vakuum getrocknet. Das Et₃N·HCl wurde unter Argon aufbewahrt. Es konnte ca. 2 – 3 Monate verwendet werden, bevor eine erneute Trocknung nötig war.

7.4.4 Triethylamin-hydrobromid

$\text{Et}_3\text{N}\cdot\text{HBr}$ (Avocado, 98 %) wurde ebenfalls zweimal aus Methanol umkristallisiert und danach 2 – 3 Tage bei 40 °C im Vakuum getrocknet. Es wurde unter Argon aufbewahrt und konnte ca. 2 – 3 Monate verwendet werden.

7.4.5 Tetraethylammoniumchlorid

Et_4NCl (Fluka, ≥ 98 %) wurde unter Ar-Atmosphäre zweimal aus Acetonitril umkristallisiert und danach 2 – 3 Tage bei 100 °C im Vakuum getrocknet.⁸² Vor jedem Ansetzen des Elektrolyten musste das Leitsalz über Nacht nochmals getrocknet werden, da es stark hygroskopisch ist. Es wurde unter Argon aufbewahrt.

7.4.6 Tetraethylammoniumbromid

Et_4NBr (Fluka, 99 %) wurde ebenfalls unter Ar-Atmosphäre zweimal aus Acetonitril umkristallisiert und danach 2 – 3 Tage bei 100 °C im Vakuum getrocknet.⁸² Vor jedem Ansetzen des Elektrolyten musste das Leitsalz über Nacht nochmals getrocknet werden, da es stark hygroskopisch ist. Es wurde unter Argon aufbewahrt.

7.4.7 Tetraethylammoniumiodid⁸²

Et_4NI (Fluka, 99 %) wurde ebenfalls unter Ar-Atmosphäre zweimal aus Acetonitril umkristallisiert und danach 2 – 3 Tage bei 100 °C im Vakuum getrocknet.⁸² Vor jedem Ansetzen des Elektrolyten musste das Leitsalz über Nacht nochmals getrocknet werden, da es stark hygroskopisch ist. Es wurde lichtgeschützt unter Argon aufbewahrt.

7.4.8 Tetra-n-butylammoniumperchlorat

Bu_4NClO_4 (Fluka, ≥ 99 %, electrochemical grade) wurde 2 – 3 Tage bei 120 °C im Vakuum getrocknet. Es wurde unter Argon aufbewahrt und konnte 2 – 3 Monate verwendet werden, bevor eine erneute Trocknung nötig wurde.

7.4.9 Tetra-n-butylammoniumhexafluorophosphat

Bu₄NPF₆ (Aldrich, 98 %) wurde zweimal aus EtOH/H₂O (3/1) umkristallisiert und zuerst mit EtOH/H₂O und dann mit MeOH gewaschen.⁴⁹ Danach wurde es 2 – 3 Tage bei 100 °C im Vakuum getrocknet und unter Argon aufbewahrt. Es konnte 2 – 3 Monate verwendet werden, bevor eine erneute Trocknung nötig wurde.

7.5 Zusammensetzung der bei der elektrochemischen Fluorierung verwendeten Lösungen

7.5.1 Elektrolyt-Lösungen

Für sämtliche Elektrolytlösungen wurde als Lösungsmittel Acetonitril verwendet. Die Konzentration der jeweils verwendeten Leitsalze ist aus *Tabelle 7.1* zu ersehen.

Tabelle 7.1: Zusammensetzung der Elektrolytlösungen.

Versuchsreihe unter Variation von	Elektrolytzusammensetzung für die jeweilige Versuchsreihe [mol/l]		
	Phe-Derivate Temperatur Arbeitspotential Targetmaterial	Et₃N·HCl 0,067	----
Leitsalz	Et₃N·3HF 0,022 (= 0,067 mol/l Fluorid)	----	Et₃N·3HF 0,033 (Σ = 0,055)
	Restl. Leitsalze 0,067	----	Et₃N·3HF 0,033
Fluorid-Konz.	Bu₄NClO₄ 0,067	----	Et₃N·3HF 0,033
	0,115		0,017
	0,147		0,006
	0,160		0,0017

(Fortsetzung nächste Seite)

Tabelle 7.1: Fortsetzung

Chlorid-Konz.	Et₄NCl	Bu₄NPF₆	Et₃N·3HF
	0,000	0,400	0,033
	0,018	0,382	0,033
	0,061	0,339	0,033
	0,180	0,220	0,033
	0,360	0,040	0,033

7.5.2 Lösung für die Zwischenfritte

Für fast alle Experimente wurde eine Lösung aus Bu₄NClO₄ (0,1 M) in Acetonitril verwendet. Lediglich für die Versuchsreihe mit variierender Chlorid-Konzentration wurde eine 0,4 M Lösung benötigt.

7.5.3 Lösung für die Referenzelektrode

Für fast alle Experimente wurde eine Lösung aus Bu₄NClO₄ (0,1 M) und AgNO₃ (0,01 M, Roth, ≥ 99,9 %) in Acetonitril verwendet. Lediglich für die Versuchsreihe mit variierender Chlorid-Konzentration wurde die Bu₄NClO₄-Konzentration auf 0,4 mol/l erhöht.

7.6 Durchführung der elektrochemischen Fluorierung

7.6.1 Allgemeines

Die elektrochemische Oxidation wurde an einer Pt-Elektrode durchgeführt, in der Regel bei 2,0 V Arbeitspotential, mit Ausnahme der Experimente, bei denen der Einfluss des angelegten Potentials auf die Produktausbeute untersucht wurde. Als Potentiostat wurde ein Wenking STP 96 der Fa. Bank Electronic Intelligent Controls GmbH und als Integrator ein Wenking EVI 95 derselben Firma verwendet. Sowohl Arbeits- als auch Gegenelektrode bestanden aus Pt-Draht, der bei der Arbeitselektrode zu einer Schnecke gewickelt war. Als Referenzelektrode wurde eine Ag/Ag⁺-Elektrode in Acetonitril verwendet.

Die Elektrolysezelle bestand aus Glas und war auf ein Volumen von ca. 2 ml Reaktionslösung ausgelegt. Während der gesamten Elektrolyse wurde magnetisch gerührt und die Zelle über ein Kühlbad mittels eines Kryostaten (Lauda ecoline RE 104) auf die gewünschte Temperatur gekühlt. Diese betrug normalerweise 0 °C und variierte nur bei den Experimenten, die den Temperatureinfluss untersuchten. Für die dort erforderlichen -10 bzw. -20 °C wurde ein zusätzlicher Kryostat (WKf Bachofer, Kryofix TH) zugeschaltet, um die gewünschte Temperatur zu erreichen.

Bei den meisten Reaktionen floss anfangs ein höherer Strom (ca. 10 - 100 mA), der mehr oder weniger schnell abnahm. Daher wurde die Spannung in gewissen Abständen für die Dauer von 0,05 - 0,1 C umgepolt, wodurch die Arbeitselektrode von adsorbierten Teilchen, die ihre Reaktionsfähigkeit blockieren, befreit wurde. Zu bestimmten Zeitpunkten, die von der geflossenen Ladungsmenge abhängig waren, wurden der Reaktionslösung Proben entnommen. Die Reaktionen wurden meist nach Erreichen einer geflossenen Ladung von 50 C beendet und dauerten in der Regel zwischen 60 und 120 min. Für die Elektrolysen wurde eine Aktivitätsmenge von ca. 200 – 800 MBq und 0,4 mmol des jeweiligen geschützten Phenylalanins eingesetzt.

Die Produktion des [^{18}F]Fluorids erfolgte an einem PETtrace (General Electric Medical Systems, Uppsala, Schweden) über die $^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$ -Kernreaktion. Das hierfür benötigte [^{18}O]H₂O besaß einen Anreicherungsgrad von ca. 96 % und die beschleunigten Protonen eine kinetische Energie von 16,5 MeV. Das entstehende [^{18}F]Fluorid war im [^{18}O]Wasser gelöst und wurde über einen Ionenaustauscher (Waters Accel QMA Plus) getrocknet. Hierfür wurde das radioaktive Isotop auf der Austauscher-Kartusche fixiert und nach Spülen mit 4 ml Acetonitril zum Entfernen des Wassers mit 2 ml Elektrolyt wieder heruntergelöst. Da der Ionenaustauscher die jeweiligen Anionen durch Chloridionen ersetzt, wurde bei den Experimenten mit variierender Chlorid-Konzentration die Kartusche vorher mit 10 ml KF-Lösung (0,4 M in H₂O) gespült, um das Chlorid zu entfernen. Der Cl⁻-Nachweis (mit AgNO₃) verläuft bereits nach dem Spülen mit 3,5 ml KF-Lösung negativ, wobei die Nachweisgrenze bei einer 0,088 mM Cl⁻-Lösung liegt. Dies entspräche einer durch den Ionenaustauscher verursachten Chlorid-Konzentration von weniger als 0,175 µmol in 2 ml Elektrolyt in Vergleich zu 400 µmol Aromat. Dies entspricht einem Verhältnis von 1:2256. Da jedoch mit der dreifachen benötigten Menge KF-Lösung gespült wurde, dürfte die tatsächliche Chlorid-Menge wesentlich darunter liegen.

7.6.2 Aufbau der Elektrolysezelle

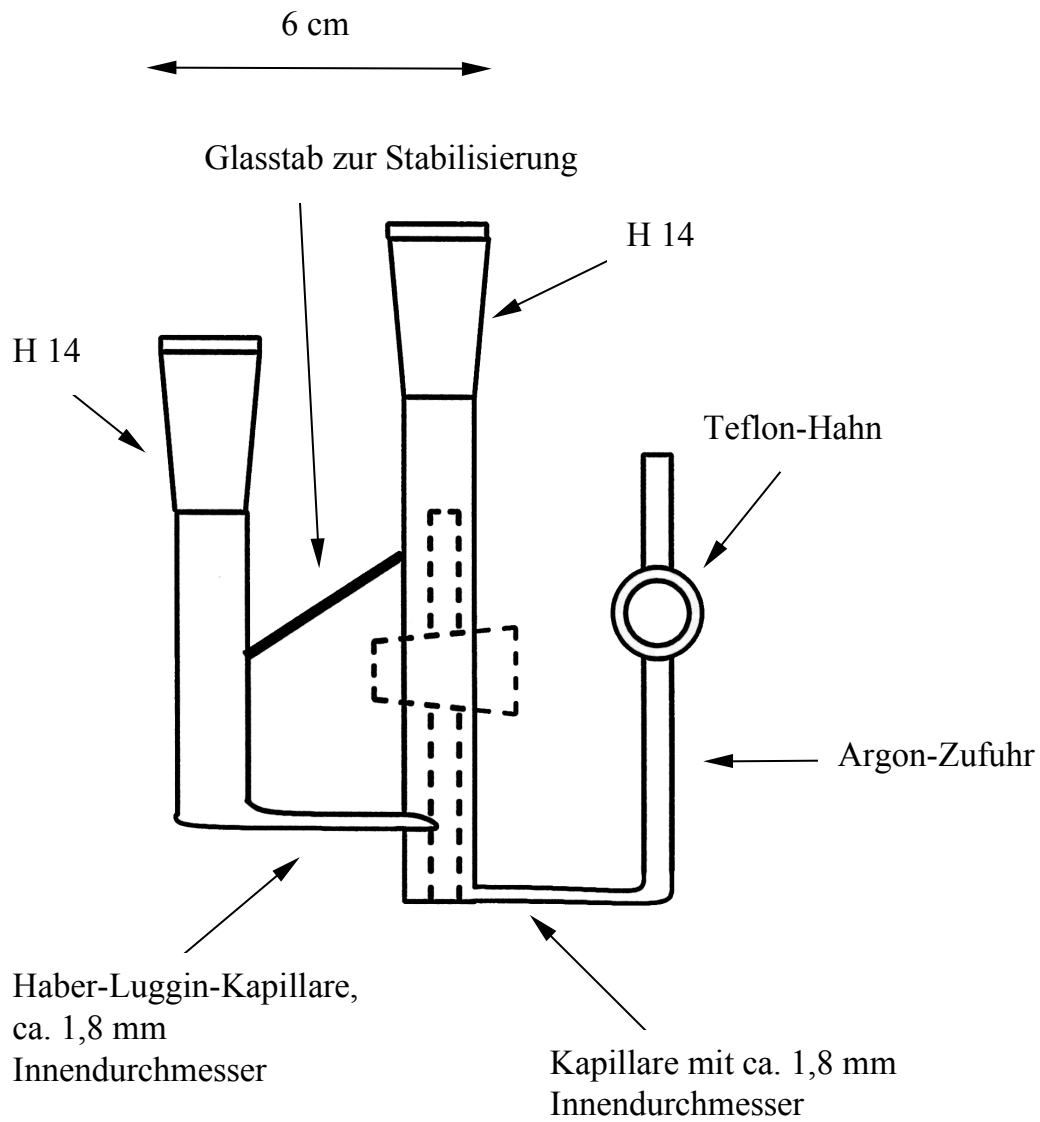


Abb. 7.3: Rückansicht der Elektrolysezelle.

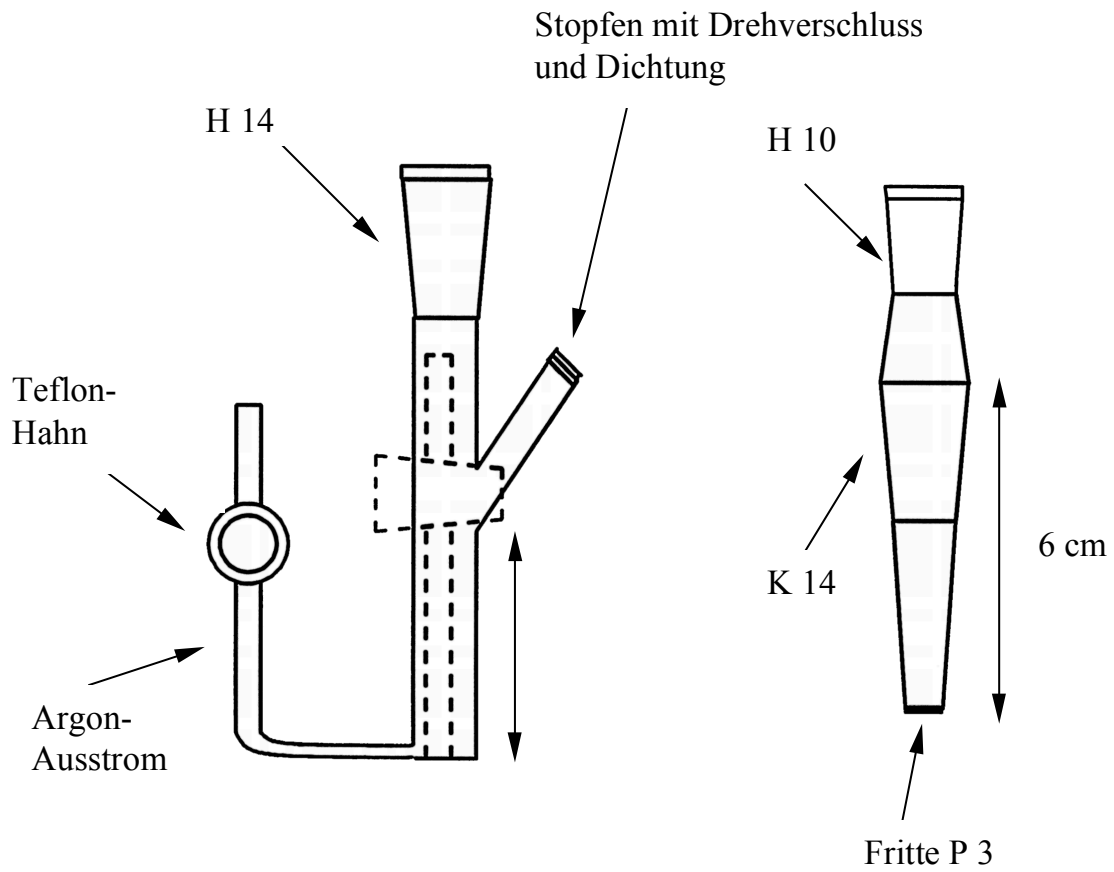


Abb. 7.4: Seitenansicht der Elektrolysezelle und untere Fritte.

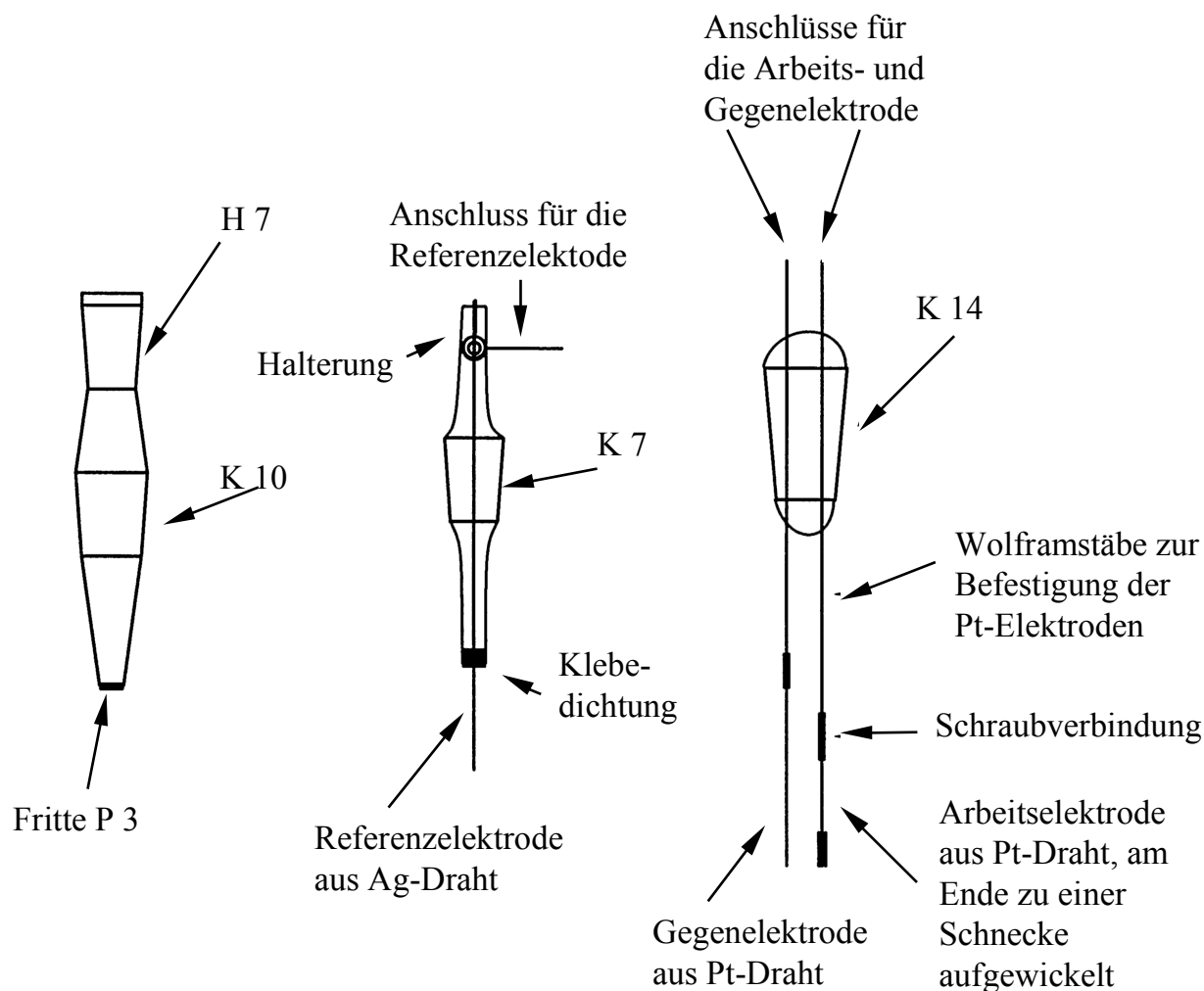


Abb. 7.5: Zwischenfritte, Referenzelektrode und Halterung für die Arbeits- und Gegenelektrode.

7.7 Analytik der Produkte

7.7.1 Allgemeines

Die Analyse der Reaktionsprodukte wurde mit drei verschiedenen Methoden durchgeführt. Aus der Reaktionslösung wurden hierfür zu vier verschiedenen Zeitpunkten, die in etwa gleichmäßig über die Dauer der Elektrolyse verteilt waren, Proben entnommen. Die Identifizierung der Reaktionsprodukte erfolgte teilweise über den Vergleich mit nicht radioaktiven Referenzsubstanzen. Diese waren für TFA-Phe(2-, 3- und 4-F)-OMe vorhanden, d. h. für die Produkte bei der ECF von TFA-Phe-OMe und TFA-Phe(4-*t*Bu)-OMe (nur F- gegen *t*Bu-Austausch).

Bei früheren Untersuchungen verschiedener aromatischer Verbindungen mittels HPLC⁹, zeigte sich, dass die am Kern fluorierten Produkte, also die *ortho*-, *meta*- und *para*-Fluorisomere des jeweiligen Aromaten, immer eine um ein bis zwei Minuten höhere Retentionszeit besitzen als die entsprechende aromatische Substanz, falls deren Retentionszeit zwischen 10 und 20 Minuten liegt. Bei den elektrochemischen Fluorierungen, bei denen keine Referenzsubstanzen vorhanden waren, wurde nun mittels HPLC untersucht, ob im Radiochromatogramm an der entsprechenden Stelle ein Peak vorhanden war (Vergleich mit dem UV-Chromatogramm), was jeweils der Fall war, zudem befand sich kein weiterer radioaktiver Peak in der Nähe. Daraus wurde geschlossen, dass es sich um das kernfluorierte Produkt handelt.

Die quantitative Untersuchung erfolgte mittels DC und Autoradiograph. Bei TFA-Phe-OMe zeigte sich, dass die drei Fluorisomere TFA-Phe(2-, 3- und 4-F)-OMe bei einem R_f -Wert des Edukts von ca. 0,85 einen Fleck mit einem ein wenig geringeren R_f -Wert bilden. Aus der Lage des radioaktiven Peaks im HPLC-Chromatogramm und des Flecks im DC-Autoradiogramm wurde nun auf die Existenz der jeweiligen kernfluorierten Produkte geschlossen.

7.7.2 HPLC-Analytik

Um einen qualitativen Überblick über die Art der Reaktionsprodukte und die Menge der Nebenprodukte zu erhalten, wurde die letzte entnommene Probe unverdünnt (ca. 50 μ l) mittels HPLC getrennt und mittels UV- und Riodetektor analysiert. Das HPLC-System bestand aus einem Entgaser für den Eluenten (Fa. Gynkotec, Degasys DG-1310), einer Pumpe (Fa. Gynkotec, M 480), einem Probenaufgabeventil (Fa. Rheodyne, Typ 7125) mit Injektionsschleife (100 μ l), einem UV-Detektor (Fa. Gynkotec, UVD 170S) mit variabler Wellenlänge, wobei allerdings nur bei 254 nm gemessen wurde und einem NaI(Tl)-Szintillationsdetektor (Fa. Sciouix, 25 B 25/1,5 EP, Hochspannungsversorgung: Fa. Vectus, FAP 100k/HV). Zur Auswertung wurde die Chromatographiesoftware GynkoSoft, Version 5.50 (Fa. Softron und Fa. Gynkotec) verwendet.

Als Trennsäule wurde eine Partisil 10 ODS 3, 250 x 8 mm und als Vorsäule eine Partisil 10 ODS 3, 40 x 8 mm, der Fa. CS Chromatographie Service GmbH verwendet. Als Eluent kam ein Gemisch aus Acetonitril und Wasser zum Einsatz, bei dem mit einem Zusatz von 0,1 % KF verhindert werden sollte, dass allzu viel radioaktives Fluorid auf der Säule adsorbiert wird. Als Flow wurden 3 ml/min eingestellt.

7.7.3 DC-Analytik

Zur Bestimmung der radiochemischen Ausbeute wurden die entnommenen Proben dünnschichtchromatographisch getrennt und mittels Autoradiographie analysiert. Die Probenlösungen wurden je nach Aktivität 1:2 bis 1:4 verdünnt und von jeder Lösung wurden drei Analysen (Probenauftrag jeweils 0,3 μ l) durchgeführt.

Als DC-Chromatographieplatten wurden eine Polygram SIL G/UV₂₅₄ (0,2 mm Kieselgel mit Fluoreszenzindikator), 40 x 80 mm der Fa. Machery-Nagel und als Laufmittel Mischungen von Ethylacetat und n-Hexan verwendet. Die Detektion der radioaktiven Flecken erfolgte mittels eines Autoradiographen der Fa. Canberra-Packard (InstantImager). Die Auswertung erfolgte durch die Software Packard Imager for Windows, Version 2.05. Zur Bestimmung der R_f -Werte aus nicht radioaktiven Verbindungen, wurden die jeweiligen Substanzflecke mittels UV-Lampe (Fa. Lamag) bei 254 nm ermittelt, wobei die R_f -Werte der unfluorierten Phenylalanin-Derivate zwischen 0,8 und 0,9 lagen.

Bei fast allen Phenylalanin-Derivaten diente die DC-Analytik zur Bestimmung der radiochemischen Ausbeute der kernfluorierten Produkte ohne Isomerenauftrennung. Bei TFA-Phe-OMe wurde durch entsprechende Wahl des Laufmittels zusätzlich noch eine Abtrennung des *o*-Isomers von den *m*- bzw. *p*-Isomeren erreicht und damit die relative Ausbeute von TFA-Phe(2-F)-OMe bestimmt. Hierbei lag der R_f -Wert des *o*-Isomers bei 0,4 und des *m*- und *p*-Isomers bei 0,3.

7.7.4 GC-Analytik

Zur Bestimmung der Isomerenverteilung von TFA-Phe(3- und 4-F)-OMe wurde nach vorheriger Aufarbeitung der Elektrolyselösung eine Auftrennung mittels Gaschromatograph und anschließender Detektion mittels Massenspektrometrie durchgeführt.

Die Aufreinigung der Elektrolyt-Lösung erfolgte über eine Sep-Pak Plus-(C 18)-Kartusche der Fa. Waters. Nach Konditionierung und Äquilibration (mit je 10 ml Acetonitril bzw. Wasser) wurde 1 ml Reaktionslösung, vermischt mit 3 ml H₂O, durch die Kartusche gedrückt, mit 10 ml eines Gemisches aus Acetonitril und Wasser (25/75) gespült, 10 ml Luft durchgedrückt und mit 2 ml Acetonitril eluiert. Zur azeotropen Entfernung des noch vorhandenen Wassers wurde das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand in 2 ml Acetonitril aufgenommen. Es wurde nochmals abgedampft, bis

sich die Flüssigkeit auf 0,1 bis 0,2 ml reduziert hatte. Von dieser Lösung wurden nun 5 µl dem Gaschromatographen injiziert.

Das GC-System bestand aus einem automatischen Injektor (Fa. HP, Injektor-temperatur: 200 °C), einem GC-Ofen (Fa. HP 5890 II), einem GC/MS-Interface und einem Massenspektrometer (Fa. HP 5989 A). Zur Auswertung wurde die Software HP G 1034 C MS Chemstation Version C.03.01 benutzt.

Als Trennsäule (Kapillarsäule) kam eine FS-Lipodex D, 25 m x 0,25 mm ID der Fa. Machery-Nagel und als Vorsäule eine Leersäule, 5 m x 0,25 mm ID der Fa. Hewlett-Packard zum Einsatz. Als Trägergas wurde Helium (Druck: 0,6 bar, Geschwindigkeit: 0,7 ml/min) verwendet und es wurde eine Split-Injektion durchgeführt (Splitflow: 50 ml/min, Split: 1:63). Die Trennung erfolgte bei einer konstanten Temperatur von 170 °C.

Beim Massenspektrometer wurde mit der EI-Methode gearbeitet und bei der Detektion wurde der SIM-Mode verwendet, wodurch gezielt nur einzelne Massenfragmente im Spektrometer nachgewiesen werden, was zu einer erheblichen Erhöhung der Geräteempfindlichkeit führt. Es wurde die Molekülmasse von TFA-Phe(F)-OMe, eingestellt, was eine quantitative Analyse des Isomerenverhältnisses des *meta*- und *para*-Isomers ermöglicht. Da die Retentionszeiten von TFA-Phe-OMe und TFA-Phe(2-F)-OMe fast gleich sind und sich durch die Aufreinigung der Elektrolyt-Lösung der Eduktanteil stark erhöht, war die Säule mit Edukt überladen. Daher war für das *ortho*-Isomer keine saubere Quantifizierung mehr möglich. Aus diesem Grund wurde der relative Anteil von TFA-Phe(2-F)-OMe mittels DC bestimmt.

Die qualitative Analyse der Reaktionslösung auf chlorierte Produkte erfolgte mit der ungereinigten Elektrolyselösung. Hierfür wurde beim Massenspektrometer der Scan-Modus eingestellt und 30 min über die Massen 18 – 350 isotherm bei 170 °C gemessen. In diesem Modus wird von jedem Substanzpeak das zugehörige Massenspektrum aufgenommen. Chlorierte Verbindungen sind daran zu erkennen, dass sie die Fragmente 35 und 37 im Verhältnis 3:1 enthalten, ebenso wie andere Massenfragmente mit einer Differenz von zwei Masseneinheiten in analoger Relation.

7.8 Bestimmung der Oxidationspotentiale der Phenylalanin-Derivate

Die Oxidationspotentiale wurden mittels Cyclischer Voltammetrie bestimmt. Die Messungen wurden in einer 20 ml-Cyclovoltammetrie-Messzelle mit stationärer Arbeitselektrode und Doppelreferenzelektrode durchgeführt. Als Arbeitselektrode diente eine Pt-Scheibenelektrode mit einem Durchmesser von ca. 3 mm, eingebettet in einen Teflonmantel und als Gegenelektrode ein zu einer Spirale gewickelter Pt-Draht. Die Doppelreferenzelektrode bestand zum einen aus einem Pt-Draht, der über eine Kapillare mit der Elektrolyt-Lösung verbunden war und zum anderen aus einer Ag-Elektrode. Der Aufbau der Ag-Referenzelektrode war derselbe wie bei der Elektrolysezelle für die elektrochemische Fluorierung, d. h. die Elektrode befand sich in einer, mit einer Lösung bestehend aus 0,01 M AgClO_4 und 0,1 M Bu_4NPF_6 in Acetonitril, gefüllten Glasfritte, diese steckte in einer Zwischenfritte und diese in der Haber-Luggin-Kapillare. Sowohl die Zwischenfritte, als auch die Kapillare waren mit dem Elektrolyten gefüllt. Die beiden Referenzelektroden waren über einen Kondensator (0,01 μF) miteinander verbunden. Die Messzelle selbst bestand aus Glas. Als Elektrolyt wurde eine 0,1 M Lösung von Bu_4NPF_6 in Acetonitril hergestellt und mittels Argon $\frac{1}{2}$ bis 1 h entgast. Die Messungen wurden bei RT durchgeführt und es wurde zwischen den einzelnen Messungen magnetisch gerührt. Als Potentiostat wurde ein BAS 100 B/W verwendet, die Auswertung erfolgte über die Software BAS 100 W.

Zuerst wurden Grundstrom-Untersuchungen durchgeführt, d. h. Messungen mit dem reinen Leitsalz-Lösungsmittel-Gemisch ohne Substrat. Mit ihnen wurden die Cyclovoltammogramme der Aromaten später grundstromkorrigiert, wobei darauf geachtet werden musste, dass alle experimentellen Parameter (z. B. Vorschubgeschwindigkeit (50 mV/s) oder Potentialbereich) zwischen Grundstrom- und Substrat-Messungen übereinstimmten. Zudem sollte bei allen Untersuchungen, ob mit oder ohne Substanzzugabe, eine Kompensation des Spannungsabfalls iR , der auf dem Ohmschen Widerstand R der Elektrolyt-Lösung beruht, durchgeführt werden. Von dem Substrat wurde jeweils so viel zugegeben, dass man jeweils eine zwischen $0,69 \cdot 10^{-3}$ und $1,94 \cdot 10^{-3}$ M Lösung erhielt. Der gemessene Potentialbereich lag zwischen 3200 V und -2000 V.

8 Anhang

8.1 Ergebnisse der einzelnen Elektrolysen bei der elektrochemischen Fluorierung von verschiedenen Phenylalanin-Derivaten

8.1.1 TFA-Phe-OMe

Tabelle 8.1: Ergebnisse der elektrochemischen Fluorierung von TFA-Phe-OMe.

	Radiochemische Ausbeute an TFA-Phe(2-, 3- und 4-F)-OMe [%]			
	13 C	25 C	40 C	50 C
Experiment 1	0,60 ± 0,06	1,27 ± 0,06	2,61 ± 0,12	3,74 ± 0,09
Experiment 2	2,37 ± 0,35	4,53 ± 0,47	7,35 ± 0,36	9,30 ± 0,09
Experiment 3	0,71 ± 0,06	1,21 ± 0,06	1,73 ± 0,21	3,80 ± 0,40
Experiment 4	2,53 ± 0,38	4,38 ± 0,37	7,88 ± 0,38	11,03 ± 1,07
Experiment 5	0,92 ± 0,20	3,15 ± 0,30	3,29 ± 0,11	4,38 ± 0,16
Experiment 6	1,09 ± 0,07	2,43 ± 0,07	2,53 ± 0,06	4,37 ± 0,13
Experiment 7	0,56 ± 0,09	0,85 ± 0,07	1,50 ± 0,12	2,10 ± 0,40
Experiment 8	1,39 ± 0,16	2,39 ± 0,15	4,44 ± 0,25	6,61 ± 0,78
Experiment 9	0,63 ± 0,03	1,79 ± 0,04	3,25 ± 0,15	4,42 ± 0,21
Experiment 10	1,53 ± 0,04	3,37 ± 0,25	5,55 ± 0,12	7,74 ± 0,20
$\bar{x} \pm \sigma$	1,23 ± 0,70	2,54 ± 1,30	4,01 ± 2,25	5,75 ± 2,83

8.1.2 TFA-Phe-OEt

Tabelle 8.2: Ergebnisse der elektrochemischen Fluorierung von TFA-Phe-OEt.

	Radiochemische Ausbeute an TFA-Phe(2-, 3- und 4-F)-OEt [%]			
	13 C	25 C	40 C	50 C
Experiment 1	0,58 ± 0,05	1,25 ± 0,05	1,62 ± 0,07	2,32 ± 0,11
Experiment 2	0,59 ± 0,05	1,45 ± 0,06	2,68 ± 0,18	3,80 ± 0,19
Experiment 3	0,43 ± 0,01	1,11 ± 0,17	0,86 ± 0,04	1,64 ± 0,20
$\bar{x} \pm \sigma$	0,53 ± 0,11	1,23 ± 0,31	1,80 ± 0,47	2,57 ± 1,12

8.1.3 TFA-Phe(4-*t*Bu)-OMe

Tabelle 8.3: Ergebnisse der elektrochemischen Fluorierung von TFA-Phe(4-*t*Bu)-OMe.

* Wurde aufgrund zu starker Abweichung gegenüber den anderen Experimenten nicht in die Mittelwertberechnung mit einbezogen. Das Aussortieren erfolgte mittels des Chauvenet'schen Kriteriums.

	Radiochemische Ausbeute an TFA-Phe(4- <i>t</i> Bu, 2- und 3-F)-OMe und TFA-Phe(4-F)-OMe [%]			
	13 C	25 C	40 C	50 C
Experiment 1	0,51 ± 0,02	1,11 ± 0,07	2,49 ± 0,06	3,27 ± 0,04
Experiment 2*	1,81 ± 0,11	3,82 ± 0,14	5,58 ± 0,46	9,90 ± 0,54
Experiment 3	0,29 ± 0,01	0,46 ± 0,06	0,63 ± 0,05	0,78 ± 0,11
Experiment 4	0,29 ± 0,04	0,60 ± 0,01	0,87 ± 0,04	1,12 ± 0,06
Experiment 5	0,17 ± 0,01	0,41 ± 0,06	0,59 ± 0,01	0,92 ± 0,09
Experiment 6	1,09 ± 0,08	2,46 ± 0,27	1,34 ± 0,14	1,87 ± 0,07
$\bar{x} \pm \sigma$	0,47 ± 0,37	1,01 ± 0,86	1,18 ± 0,79	1,59 ± 1,03

Tabelle 8.4: Ergebnisse der elektrochemischen Fluorierung von TFA-Phe(4-*t*Bu)-OMe.

* Wurde aufgrund zu starker Abweichung gegenüber den anderen Experimenten nicht in die Mittelwertberechnung mit einbezogen. Das Aussortieren erfolgte mittels des Chauvenet'schen Kriteriums.

	Radiochemische Ausbeute an TFA-Phe(4-F)-OMe [%]			
	13 C	25 C	40 C	50 C
Experiment 1	0,21 ± 0,01	0,49 ± 0,04	1,14 ± 0,05	1,55 ± 0,09
Experiment 2*	0,76 ± 0,04	1,75 ± 0,05	2,52 ± 0,34	4,09 ± 0,33
Experiment 3	0,13 ± 0,01	0,18 ± 0,04	0,32 ± 0,03	0,34 ± 0,03
Experiment 4	0,13 ± 0,03	0,28 ± 0,01	0,46 ± 0,05	0,52 ± 0,01
Experiment 5	0,08 ± 0,001	0,17 ± 0,01	0,23 ± 0,01	0,30 ± 0,03
Experiment 6	0,45 ± 0,03	1,12 ± 0,05	0,53 ± 0,06	0,75 ± 0,05
$\bar{x} \pm \sigma$	0,19 ± 0,16	0,45 ± 0,40	0,54 ± 0,36	0,69 ± 0,51

Tabelle 8.5: Ergebnisse der elektrochemischen Fluorierung von TFA-Phe(4-*t*Bu)-OMe.

* Wurde aufgrund zu starker Abweichung gegenüber den anderen Experimenten nicht in die Mittelwertberechnung mit einbezogen. Das Aussortieren erfolgte mittels des Chauvenet'schen Kriteriums.

	Radiochemische Ausbeute an TFA-Phe(4- <i>t</i> Bu, 2- und 3-F)-OMe [%]			
	13 C	25 C	40 C	50 C
Experiment 1	0,30 ± 0,01	0,62 ± 0,03	1,35 ± 0,01	1,72 ± 0,05
Experiment 2*	1,05 ± 0,70	2,07 ± 0,09	3,06 ± 0,12	5,81 ± 0,21
Experiment 3	0,16 ± 0,001	0,28 ± 0,02	0,31 ± 0,02	0,44 ± 0,21
Experiment 4	0,16 ± 0,01	0,32 ± 0,001	0,41 ± 0,001	0,60 ± 0,05
Experiment 5	0,09 ± 0,009	0,24 ± 0,05	0,36 ± 0,001	0,62 ± 0,06
Experiment 6	0,64 ± 0,05	1,34 ± 0,22	0,81 ± 0,08	1,12 ± 0,02
$\bar{x} \pm \sigma$	0,27 ± 0,21	0,56 ± 0,46	0,65 ± 0,43	0,90 ± 0,52

8.1.4 Ac-Phe-OMe

Tabelle 8.6: Ergebnisse der elektrochemischen Fluorierung von Ac-Phe-OMe.

	Radiochemische Ausbeute an Ac-Phe(2-, 3- und 4-F)-OMe [%]			
	13 C	25 C	40 C	50 C
Experiment 1	0,21 ± 0,05	0,47 ± 0,03	1,14 ± 0,12	0,78 ± 0,15
Experiment 2	0,46 ± 0,03	0,73 ± 0,01	1,35 ± 0,17	2,09 ± 0,08
Experiment 3	0,35 ± 0,03	0,68 ± 0,04	1,69 ± 0,27	2,60 ± 0,14
Experiment 4	0,25 ± 0,02	0,67 ± 0,07	0,80 ± 0,18	0,92 ± 0,18
$\bar{x} \pm \sigma$	0,32 ± 0,11	0,64 ± 0,11	1,25 ± 0,37	1,60 ± 0,89

8.1.5 Boc-Phe-OMe

Tabelle 8.7: Ergebnisse der elektrochemischen Fluorierung von Boc-Phe-OMe.

	Radiochemische Ausbeute an Boc-Phe(2-, 3- und 4-F)-OMe [%]			
	13 C	25 C	40 C	50 C
Experiment 1	0,07 ± 0,005	0,22 ± 0,01	0,14 ± 0,06	0,24 ± 0,01
Experiment 2	0,21 ± 0,02	0,45 ± 0,17	0,57 ± 0,03	0,85 ± 0,16
Experiment 3	0,10 ± 0,02	0,24 ± 0,06	0,29 ± 0,06	0,30 ± 0,07
Experiment 4	0,10 ± 0,01	0,23 ± 0,02	0,41 ± 0,14	0,81 ± 0,27
$\bar{x} \pm \sigma$	0,12 ± 0,06	0,27 ± 0,13	0,35 ± 0,18	0,55 ± 0,32

8.1.6 DNP-Phe-OMe

Tabelle 8.8: Ergebnisse der elektrochemischen Fluorierung von DNP-Phe-OMe.

	Radiochemische Ausbeute an DNP-Phe(2-, 3- und 4-F)-OMe [%]			
	13 C	25 C	40 C	50 C
Experiment 1	0,005 ± 0,004	0,007 ± 0,003	0,03 ± 0,01	0,04 ± 0,01
Experiment 2	0,01 ± 0,002	0,02 ± 0,01	0,07 ± 0,03	0,09 ± 0,01
Experiment 3	0,01 ± 0,004	0,03 ± 0,01	0,10 ± 0,01	0,14 ± 0,05
$\bar{x} \pm \sigma$	0,008 ± 0,003	0,02 ± 0,01	0,07 ± 0,04	0,09 ± 0,05

8.2 Ergebnisse der einzelnen Elektrolysen bei der elektrochemischen Fluorierung mit verschiedenen Leitsalzen

8.2.1 Triethylamin-hydrochlorid

Tabelle 8.9: Ergebnisse der elektrochemischen Fluorierung von TFA-Phe-OMe bei Verwendung von Triethylamin-hydrochlorid als Leitsalz.

	Radiochemische Ausbeute an TFA-Phe(2-, 3- und 4-F)-OMe [%]			
	13 C	25 C	40 C	50 C
Experiment 1	0,40 ± 0,06	0,94 ± 0,07	1,32 ± 0,21	1,91 ± 0,15
Experiment 2	1,97 ± 0,35	4,16 ± 0,53	6,83 ± 0,72	11,33 ± 1,30
Experiment 3	0,48 ± 0,07	1,47 ± 0,32	0,84 ± 0,09	1,20 ± 0,05
Experiment 4	2,16 ± 0,17	5,22 ± 0,56	6,65 ± 1,10	8,72 ± 1,32
Experiment 5	2,13 ± 0,14	4,56 ± 0,09	6,30 ± 1,12	7,13 ± 0,55
Experiment 6	1,70 ± 0,10	3,96 ± 0,60	5,94 ± 0,49	8,65 ± 0,80
Experiment 7	0,84 ± 0,11	3,25 ± 0,47	4,33 ± 0,50	5,74 ± 0,27
$\bar{x} \pm \sigma$	1,27 ± 0,74	3,39 ± 1,61	4,59 ± 2,56	6,37 ± 3,72

8.2.2 Tetraethylammoniumchlorid

Tabelle 8.10: Ergebnisse der elektrochemischen Fluorierung von TFA-Phe-OMe bei Verwendung von Tetraethylammoniumchlorid als Leitsalz.

	Radiochemische Ausbeute an TFA-Phe(2-, 3- und 4-F)-OMe [%]			
	13 C	25 C	40 C	50 C
Experiment 1	1,04 ± 0,11	2,79 ± 0,07	4,49 ± 0,42	5,91 ± 0,58
Experiment 2	1,40 ± 0,13	3,65 ± 0,18	3,90 ± 0,22	4,97 ± 0,25
Experiment 3	0,69 ± 0,11	1,81 ± 0,25	1,30 ± 0,08	1,79 ± 0,15
Experiment 4	1,12 ± 0,02	2,82 ± 0,20	2,71 ± 0,11	3,29 ± 0,18
Experiment 5	1,50 ± 0,01	3,30 ± 0,40	3,40 ± 0,10	4,90 ± 0,30
$\bar{x} \pm \sigma$	1,14 ± 0,32	2,86 ± 0,68	3,16 ± 1,23	4,18 ± 1,63

8.2.3 Triethylamin-hydrobromid

Tabelle 8.11: Ergebnisse der elektrochemischen Fluorierung von TFA-Phe-OMe bei Verwendung von Triethylamin-hydrobromid als Leitsalz.

	Radiochemische Ausbeute an TFA-Phe(2-, 3- und 4-F)-OMe [%]			
	25 C	40 C	50 C	75 C
Experiment 1	0,88 ± 0,10	2,16 ± 0,25	2,25 ± 0,19	4,77 ± 0,17
Experiment 2	0,46 ± 0,08	1,05 ± 0,03	0,83 ± 0,08	2,37 ± 0,10
Experiment 3	0,82 ± 0,07	2,40 ± 0,25	1,95 ± 0,04	5,31 ± 0,16
Experiment 4	0,43 ± 0,06	0,87 ± 0,10	1,15 ± 0,11	2,76 ± 0,26
Experiment 5	0,28 ± 0,02	0,54 ± 0,07	0,56 ± 0,01	1,57 ± 0,20
Experiment 6	0,80 ± 0,03	1,54 ± 0,25	1,96 ± 0,22	4,31 ± 0,20
Experiment 7	0,59 ± 0,06	1,46 ± 0,09	2,18 ± 0,14	6,40 ± 0,43
Experiment 8	0,60 ± 0,04	1,69 ± 0,05	2,21 ± 0,13	5,28 ± 0,57
Experiment 9	0,50 ± 0,02	1,62 ± 0,07	3,11 ± 0,21	6,25 ± 0,12
Experiment 10	0,37 ± 0,02	0,80 ± 0,14	1,19 ± 0,22	3,04 ± 0,27
$\bar{x} \pm \sigma$	0,58 ± 0,20	1,42 ± 0,61	1,76 ± 0,78	4,22 ± 1,68

8.2.4 Tetraethylammoniumbromid

Tabelle 8.12: Ergebnisse der elektrochemischen Fluorierung von TFA-Phe-OMe bei Verwendung von Tetraethylammoniumbromid als Leitsalz.

	Radiochemische Ausbeute an TFA-Phe(2-, 3- und 4-F)-OMe [%]			
	25 C	40 C	50 C	75 C
Experiment 1	0,91 ± 0,05	2,38 ± 0,06	2,94 ± 0,17	5,87 ± 0,25
Experiment 2	2,05 ± 0,37	3,72 ± 0,20	3,43 ± 0,19	6,55 ± 0,18
Experiment 3	2,02 ± 0,08	4,32 ± 0,02	4,83 ± 0,12	6,84 ± 0,62
Experiment 4	1,62 ± 0,07	2,93 ± 0,12	2,54 ± 0,09	5,08 ± 0,15
Experiment 5	0,71 ± 0,08	1,16 ± 0,06	1,59 ± 0,21	2,49 ± 0,05
$\bar{x} \pm \sigma$	1,46 ± 0,63	2,90 ± 1,20	3,04 ± 1,18	5,38 ± 1,74

8.2.5 Tetraethylammoniumiodid

Tabelle 8.13: Ergebnisse der elektrochemischen Fluorierung von TFA-Phe-OMe bei Verwendung von Tetraethylammoniumiodid als Leitsalz.

+ Die Produktausbeute konnte aufgrund der geringen Menge nicht exakt ermittelt werden.

** Der Mittelwert wurde abgeschätzt mit einer angenommenen Ausbeute von jeweils $0,001 \pm 0,001$ für die Experimente 1 und 3.*

	Radiochemische Ausbeute an TFA-Phe(2-, 3- und 4-F)-OMe [%]			
	25 C	40 C	50 C	75 C
Experiment 1	+	$0,18 \pm 0,01$	$0,47 \pm 0,07$	$0,19 \pm 0,19$
Experiment 2	$0,01 \pm 0,01$	$0,05 \pm 0,01$	$0,14 \pm 0,03$	$0,57 \pm 0,07$
Experiment 3	+	$0,20 \pm 0,02$	$0,42 \pm 0,04$	$1,25 \pm 0,01$
$\bar{x} \pm \sigma$	$0,004 \pm 0,005^*$	$0,14 \pm 0,08$	$0,34 \pm 0,18$	$1,12 \pm 0,49$

8.2.6 Triethylamin-tris-hydrofluorid

Tabelle 8.14: Ergebnisse der elektrochemischen Fluorierung von TFA-Phe-OMe bei Verwendung von Triethylamin-tris-hydrofluorid als Leitsalz.

	Radiochemische Ausbeute an TFA-Phe(2-, 3- und 4-F)-OMe [%]			
	7 C	13 C	19 C	25 C
Experiment 1	$1,63 \pm 0,11$	$3,69 \pm 0,22$	$5,42 \pm 0,10$	$7,97 \pm 0,03$
Experiment 2	$3,85 \pm 0,33$	$7,32 \pm 0,48$	$9,21 \pm 0,24$	$13,95 \pm 0,11$
Experiment 3	$2,27 \pm 0,37$	$5,30 \pm 0,39$	$6,84 \pm 0,05$	$10,48 \pm 1,02$
Experiment 4	$2,31 \pm 0,04$	$4,56 \pm 0,21$	$5,88 \pm 0,21$	$8,24 \pm 0,68$
Experiment 5	$3,59 \pm 0,08$	$5,76 \pm 0,31$	$9,06 \pm 0,86$	$11,73 \pm 0,26$
$\bar{x} \pm \sigma$	$2,74 \pm 0,97$	$5,34 \pm 1,35$	$7,28 \pm 1,78$	$10,48 \pm 2,51$

8.2.7 Tetra-n-butylammoniumhexafluorophosphat

Tabelle 8.15: Ergebnisse der elektrochemischen Fluorierung von TFA-Phe-OMe bei Verwendung von Tetra-n-butylammoniumhexafluorophosphat als Leitsalz.

* Hier wurde kein Wert ermittelt. Die Berechnung der mittleren radiochemischen Ausbeute erfolgte bei 7, 13 und 19 C auf der Grundlage aller vier Experimente, bei 25 C gingen nur die drei Experimente in die Berechnung mit ein.

	Radiochemische Ausbeute an TFA-Phe(2-, 3- und 4-F)-OMe [%]			
	7 C	13 C	19 C	25 C
Experiment 1	0,98 ± 0,11	2,21 ± 0,13	3,65 ± 0,28	*
Experiment 2	0,69 ± 0,01	1,82 ± 0,01	2,46 ± 0,11	3,86 ± 0,30
Experiment 3	0,74 ± 0,08	1,70 ± 0,16	2,38 ± 0,07	3,80 ± 0,48
Experiment 4	0,27 ± 0,05	0,69 ± 0,03	0,86 ± 0,12	1,29 ± 0,08
$\bar{x} \pm \sigma$	0,68 ± 0,29	1,60 ± 0,64	2,38 ± 1,15	2,93 ± 1,42

8.3 Ergebnisse der einzelnen Elektrolysen bei der elektrochemischen Fluorierung bei verschiedenen Arbeitspotentialen

8.3.1 Elektrolysen bei 2,0 V

Tabelle 8.16: Ergebnisse der elektrochemischen Fluorierung von TFA-Phe-OMe bei 2,0 V.

	Radiochemische Ausbeute an TFA-Phe(2-, 3- und 4-F)-OMe [%]			
	13 C	25 C	40 C	50 C
Experiment 1	0,60 ± 0,06	1,27 ± 0,06	2,61 ± 0,12	3,74 ± 0,09
Experiment 2	2,37 ± 0,35	4,53 ± 0,47	7,35 ± 0,36	9,30 ± 0,09
Experiment 3	0,71 ± 0,06	1,21 ± 0,06	1,73 ± 0,21	3,80 ± 0,40
Experiment 4	2,53 ± 0,38	4,38 ± 0,37	7,88 ± 0,38	11,03 ± 1,07
Experiment 5	0,92 ± 0,20	3,15 ± 0,30	3,29 ± 0,11	4,38 ± 0,16
Experiment 6	1,09 ± 0,07	2,43 ± 0,07	2,53 ± 0,06	4,37 ± 0,13
Experiment 7	0,56 ± 0,09	0,85 ± 0,07	1,50 ± 0,12	2,10 ± 0,40
Experiment 8	1,39 ± 0,16	2,39 ± 0,15	4,44 ± 0,25	6,61 ± 0,78
Experiment 9	0,63 ± 0,03	1,79 ± 0,04	3,25 ± 0,15	4,42 ± 0,21
Experiment 10	1,53 ± 0,04	3,37 ± 0,25	5,55 ± 0,12	7,74 ± 0,20
$\bar{x} \pm \sigma$	1,23 ± 0,70	2,54 ± 1,30	4,01 ± 2,25	5,75 ± 2,83

8.3.2 Elektrolysen bei 1,7 V

Tabelle 8.17: Ergebnisse der elektrochemischen Fluorierung von TFA-Phe-OMe bei 1,7 V.

	Radiochemische Ausbeute an TFA-Phe(2-, 3- und 4-F)-OMe [%]			
	13 C	25 C	40 C	50 C
Experiment 1	0,16 ± 0,01	0,16 ± 0,01	0,44 ± 0,05	0,67 ± 0,03
Experiment 2	0,88 ± 0,07	1,98 ± 0,08	3,24 ± 0,10	4,91 ± 0,18
Experiment 3	0,20 ± 0,01	0,40 ± 0,04	0,71 ± 0,05	1,21 ± 0,21
Experiment 4	0,33 ± 0,02	0,63 ± 0,03	1,03 ± 0,05	1,63 ± 0,02
Experiment 5	0,62 ± 0,10	1,35 ± 0,05	2,47 ± 0,12	4,19 ± 0,33
Experiment 6	1,03 ± 0,02	2,39 ± 0,15	4,02 ± 0,24	5,93 ± 0,34
$\bar{x} \pm \sigma$	0,54 ± 0,37	1,15 ± 0,90	1,99 ± 1,47	3,09 ± 2,20

8.3.3 Elektrolysen bei 1,5 V

Tabelle 8.18: Ergebnisse der elektrochemischen Fluorierung von TFA-Phe-OMe bei 1,5 V.

- Hier war kein Produkt nachweisbar.

	Radiochemische Ausbeute an TFA-Phe(2-, 3- und 4-F)-OMe [%]			
	13 C	25 C	40 C	50 C
Experiment 1	0,45 ± 0,03	0,91 ± 0,08	1,49 ± 0,11	2,75 ± 0,06
Experiment 2	1,18 ± 0,04	1,56 ± 0,09	1,69 ± 0,24	1,89 ± 0,35
Experiment 3	0,25 ± 0,01	0,51 ± 0,04	0,44 ± 0,03	0,65 ± 0,02
Experiment 4	0,57 ± 0,06	1,22 ± 0,15	1,90 ± 0,16	3,10 ± 0,06
Experiment 5	-	-	0,07 ± 0,02	0,10 ± 0,01
Experiment 6	0,35 ± 0,04	0,74 ± 0,03	1,14 ± 0,04	2,30 ± 0,05
$\bar{x} \pm \sigma$	0,56 ± 0,37	0,99 ± 0,41	1,12 ± 0,73	1,80 ± 1,19

8.4 Ergebnisse der einzelnen Elektrolysen bei der elektrochemischen Fluorierung bei verschiedenen Chlorid-Konzentrationen

8.4.1 0,360 M Chlorid-Konzentration

Tabelle 8.19: Ergebnisse der elektrochemischen Fluorierung von TFA-Phe-OMe mit 0,360 M Chlorid-Konzentration im Elektrolyten.

* Wurde aufgrund zu starker Abweichung gegenüber den anderen Experimenten nicht in die Mittelwertberechnung mit einbezogen. Das Aussortieren erfolgte mittels des Chauvenet'schen Kriteriums.

	Radiochemische Ausbeute an TFA-Phe(2-, 3- und 4-F)-OMe [%]			
	7 C	13 C	19 C	25 C
Experiment 1	0,03 ± 0,02	0,05 ± 0,01	0,10 ± 0,01	0,13 ± 0,01
Experiment 2	0,05 ± 0,01	0,09 ± 0,01	0,05 ± 0,006	0,11 ± 0,01
Experiment 3*	0,09 ± 0,02	0,12 ± 0,02	0,18 ± 0,05	0,40 ± 0,08
Experiment 4	0,02 ± 0,01	0,06 ± 0,01	0,06 ± 0,01	0,10 ± 0,005
Experiment 5	0,05 ± 0,01	0,07 ± 0,01	0,07 ± 0,01	0,10 ± 0,004
$\bar{x} \pm \sigma$	0,04 ± 0,02	0,07 ± 0,02	0,07 ± 0,02	0,11 ± 0,01

8.4.2 0,180 M Chlorid-Konzentration

Tabelle 8.20: Ergebnisse der elektrochemischen Fluorierung von TFA-Phe-OMe mit 0,180 M Chlorid-Konzentration im Elektrolyten.

	Radiochemische Ausbeute an TFA-Phe(2-, 3- und 4-F)-OMe [%]			
	7 C	13 C	19 C	25 C
Experiment 1	0,023 ± 0,002	0,06 ± 0,01	0,07 ± 0,01	0,09 ± 0,004
Experiment 2	0,02 ± 0,01	0,10 ± 0,01	0,07 ± 0,02	0,12 ± 0,02
Experiment 3	0,03 ± 0,006	0,05 ± 0,02	0,08 ± 0,02	0,17 ± 0,02
Experiment 4	0,03 ± 0,01	0,04 ± 0,003	0,08 ± 0,01	0,19 ± 0,07
$\bar{x} \pm \sigma$	0,02 ± 0,01	0,06 ± 0,03	0,08 ± 0,01	0,14 ± 0,04

8.4.3 0,061 M Chlorid-Konzentration

Tabelle 8.21: Ergebnisse der elektrochemischen Fluorierung von TFA-Phe-OMe mit 0,061 M Chlorid-Konzentration im Elektrolyten.

	Radiochemische Ausbeute an TFA-Phe(2-, 3- und 4-F)-OMe [%]			
	7 C	13 C	19 C	25 C
Experiment 1	0,37 ± 0,05	0,83 ± 0,04	1,38 ± 0,04	1,78 ± 0,23
Experiment 2	0,50 ± 0,03	0,90 ± 0,06	1,18 ± 0,08	1,59 ± 0,14
Experiment 3	0,50 ± 0,03	0,93 ± 0,09	1,70 ± 0,04	2,35 ± 0,22
Experiment 4	0,46 ± 0,02	0,82 ± 0,02	1,13 ± 0,08	1,64 ± 0,10
$\bar{x} \pm \sigma$	0,46 ± 0,06	0,87 ± 0,05	1,35 ± 0,26	1,84 ± 0,35

8.4.4 0,018 M Chlorid-Konzentration

Tabelle 8.22: Ergebnisse der elektrochemischen Fluorierung von TFA-Phe-OMe mit 0,018 M Chlorid-Konzentration im Elektrolyten.

	Radiochemische Ausbeute an TFA-Phe(2-, 3- und 4-F)-OMe [%]			
	7 C	13 C	19 C	25 C
Experiment 1	2,49 ± 0,31	3,87 ± 0,36	4,44 ± 0,29	4,91 ± 0,10
Experiment 2	3,37 ± 0,35	4,45 ± 0,12	4,85 ± 0,14	5,58 ± 0,07
Experiment 3	1,94 ± 0,16	2,88 ± 0,05	4,84 ± 0,33	5,87 ± 0,20
Experiment 4	2,62 ± 0,19	4,30 ± 0,26	5,08 ± 0,15	6,67 ± 0,57
$\bar{x} \pm \sigma$	2,61 ± 0,59	3,88 ± 0,71	4,80 ± 0,27	5,76 ± 0,73

8.4.5 Ohne Chlorid-Zusatz

Tabelle 8.23: Ergebnisse der elektrochemischen Fluorierung von TFA-Phe-OMe ohne Chlorid-Zusatz im Elektrolyten.

	Radiochemische Ausbeute an TFA-Phe(2-, 3- und 4-F)-OMe [%]			
	7 C	13 C	19 C	25 C
Experiment 1	3,88 ± 0,21	6,28 ± 0,37	7,60 ± 0,96	8,24 ± 0,14
Experiment 2	5,19 ± 0,57	7,09 ± 0,40	8,37 ± 0,15	9,80 ± 0,29
Experiment 3	4,39 ± 0,10	6,71 ± 0,19	7,24 ± 0,20	8,53 ± 0,14
Experiment 4	4,95 ± 0,24	7,07 ± 0,15	8,74 ± 1,20	9,65 ± 0,25
$\bar{x} \pm \sigma$	4,63 ± 0,59	6,80 ± 0,38	7,98 ± 0,69	9,05 ± 0,82

8.5 Ergebnisse der einzelnen Elektrolysen bei der elektrochemischen Fluorierung bei verschiedenen [^{19}F]Fluorid-Konzentrationen

8.5.1 0,099 M Fluorid-Konzentration

Tabelle 8.24: Ergebnisse der elektrochemischen Fluorierung von TFA-Phe-OMe mit 0,099 M Fluorid-Konzentration im Elektrolyten.

* Hier wurde kein Wert ermittelt.

	Radiochemische Ausbeute an TFA-Phe(2-, 3- und 4-F)-OMe [%]			
	7 C	13 C	19 C	25 C
Experiment 1	*	0,60 ± 0,12	*	1,07 ± 0,05
Experiment 2	0,47 ± 0,03	1,00 ± 0,07	1,36 ± 0,01	1,72 ± 0,01
Experiment 3	0,81 ± 0,08	1,61 ± 0,06	2,31 ± 0,10	3,52 ± 0,21
Experiment 4	0,91 ± 0,08	1,97 ± 0,08	2,01 ± 0,07	2,70 ± 0,06
Experiment 5	0,73 ± 0,05	1,26 ± 0,08	1,74 ± 0,11	2,48 ± 0,08
$\bar{x} \pm \sigma$	0,73 ± 0,19	1,29 ± 0,53	1,86 ± 0,40	2,30 ± 0,94

8.5.2 0,050 M Fluorid-Konzentration

Tabelle 8.25: Ergebnisse der elektrochemischen Fluorierung von TFA-Phe-OMe mit 0,050 M Fluorid-Konzentration im Elektrolyten.

	Radiochemische Ausbeute an TFA-Phe(2-, 3- und 4-F)-OMe [%]			
	7 C	13 C	19 C	25 C
Experiment 1	0,40 ± 0,06	0,90 ± 0,10	1,70 ± 0,15	1,66 ± 0,43
Experiment 2	0,36 ± 0,08	0,82 ± 0,11	0,78 ± 0,06	1,55 ± 0,13
Experiment 3	0,64 ± 0,10	0,62 ± 0,12	0,60 ± 0,12	1,13 ± 0,16
$\bar{x} \pm \sigma$	0,47 ± 0,15	0,78 ± 0,14	1,03 ± 0,59	1,45 ± 0,28

8.5.3 0,018 M Fluorid-Konzentration

Tabelle 8.26: Ergebnisse der elektrochemischen Fluorierung von TFA-Phe-OMe mit 0,018 M Fluorid-Konzentration im Elektrolyten.

	Radiochemische Ausbeute an TFA-Phe(2-, 3- und 4-F)-OMe [%]			
	7 C	13 C	19 C	25 C
Experiment 1	0,22 ± 0,06	0,25 ± 0,003	0,27 ± 0,03	0,63 ± 0,11
Experiment 2	0,73 ± 0,32	0,85 ± 0,26	0,86 ± 0,24	1,42 ± 0,10
Experiment 3	0,11 ± 0,01	0,25 ± 0,53	0,25 ± 0,03	0,74 ± 0,25
Experiment 4	0,16 ± 0,01	0,12 ± 0,02	0,16 ± 0,06	0,50 ± 0,15
$\bar{x} \pm \sigma$	0,31 ± 0,29	0,37 ± 0,33	0,39 ± 0,32	0,82 ± 0,41

8.5.4 0,005 M Fluorid-Konzentration

Tabelle 8.27: Ergebnisse der elektrochemischen Fluorierung von TFA-Phe-OMe mit 0,005 M Fluorid-Konzentration im Elektrolyten.

	Radiochemische Ausbeute an TFA-Phe(2-, 3- und 4-F)-OMe [%]			
	7 C	13 C	19 C	25 C
Experiment 1	0,21 ± 0,08	0,19 ± 0,03	0,23 ± 0,02	0,41 ± 0,08
Experiment 2	0,11 ± 0,06	0,12 ± 0,02	0,24 ± 0,02	0,31 ± 0,02
Experiment 3	0,18 ± 0,02	0,24 ± 0,03	0,15 ± 0,01	0,57 ± 0,18
Experiment 4	0,27 ± 0,06	0,25 ± 0,02	0,47 ± 0,08	0,53 ± 0,17
$\bar{x} \pm \sigma$	0,19 ± 0,07	0,20 ± 0,06	0,27 ± 0,14	0,46 ± 0,12

8.6 Ergebnisse der einzelnen Elektrolysen bei der elektrochemischen Fluorierung bei verschiedenen Temperaturen

8.6.1 Elektrolysen bei 25 °C

Tabelle 8.28: Ergebnisse der elektrochemischen Fluorierung von TFA-Phe-OMe bei 25 °C.

	Radiochemische Ausbeute an TFA-Phe(2-, 3- und 4-F)-OMe [%]			
	13 C	25 C	40 C	50 C
Experiment 1	0,47 ± 0,02	0,88 ± 0,02	1,53 ± 0,08	2,27 ± 0,04
Experiment 2	0,45 ± 0,001	1,01 ± 0,07	5,50 ± 0,29	7,18 ± 0,54
Experiment 3	0,29 ± 0,03	0,48 ± 0,03	0,78 ± 0,07	1,26 ± 0,39
Experiment 4	0,38 ± 0,03	0,66 ± 0,05	1,45 ± 0,09	1,94 ± 0,06
Experiment 5	0,38 ± 0,05	1,03 ± 0,05	1,92 ± 0,24	2,94 ± 0,07
Experiment 6	0,81 ± 0,17	1,88 ± 0,09	2,22 ± 0,02	3,61 ± 0,08
$\bar{x} \pm \sigma$	0,46 ± 0,18	0,99 ± 0,48	2,23 ± 1,67	3,20 ± 2,11

8.6.2 Elektrolysen bei 0 °C

Tabelle 8.29: Ergebnisse der elektrochemischen Fluorierung von TFA-Phe-OMe bei 0 °C.

	Radiochemische Ausbeute an TFA-Phe(2-, 3- und 4-F)-OMe [%]			
	13 C	25 C	40 C	50 C
Experiment 1	0,60 ± 0,06	1,27 ± 0,06	2,61 ± 0,12	3,74 ± 0,09
Experiment 2	2,37 ± 0,35	4,53 ± 0,47	7,35 ± 0,36	9,30 ± 0,09
Experiment 3	0,71 ± 0,06	1,21 ± 0,06	1,73 ± 0,21	3,80 ± 0,40
Experiment 4	2,53 ± 0,38	4,38 ± 0,37	7,88 ± 0,38	11,03 ± 1,07
Experiment 5	0,92 ± 0,20	3,15 ± 0,30	3,29 ± 0,11	4,38 ± 0,16
Experiment 6	1,09 ± 0,07	2,43 ± 0,07	2,53 ± 0,06	4,37 ± 0,13
Experiment 7	0,56 ± 0,09	0,85 ± 0,07	1,50 ± 0,12	2,10 ± 0,40
Experiment 8	1,39 ± 0,16	2,39 ± 0,15	4,44 ± 0,25	6,61 ± 0,78
Experiment 9	0,63 ± 0,03	1,79 ± 0,04	3,25 ± 0,15	4,42 ± 0,21
Experiment 10	1,53 ± 0,04	3,37 ± 0,25	5,55 ± 0,12	7,74 ± 0,20
$\bar{x} \pm \sigma$	1,23 ± 0,72	2,54 ± 1,30	4,01 ± 2,25	5,75 ± 2,83

8.6.3 Elektrolysen bei -10 °C

Tabelle 8.30: Ergebnisse der elektrochemischen Fluorierung von TFA-Phe-OMe bei -10 °C.

	Radiochemische Ausbeute an TFA-Phe(2-, 3- und 4-F)-OMe [%]			
	13 C	25 C	40 C	50 C
Experiment 1	0,88 ± 0,07	2,00 ± 0,09	4,50 ± 0,05	5,94 ± 0,17
Experiment 2	1,64 ± 0,04	3,60 ± 0,14	4,59 ± 0,29	6,67 ± 0,29
Experiment 3	0,82 ± 0,03	1,87 ± 0,06	2,51 ± 0,02	3,32 ± 0,09
Experiment 4	1,30 ± 0,07	2,74 ± 0,15	4,38 ± 0,01	6,12 ± 0,27
$\bar{x} \pm \sigma$	1,16 ± 0,38	2,55 ± 0,80	4,00 ± 0,99	5,51 ± 1,49

8.6.4 Elektrolysen bei -20 °C

Tabelle 8.31: Ergebnisse der elektrochemischen Fluorierung von TFA-Phe-OMe bei -20 °C.

	Radiochemische Ausbeute an TFA-Phe(2-, 3- und 4-F)-OMe [%]			
	13 C	25 C	40 C	50 C
Experiment 1	0,44 ± 0,03	1,62 ± 0,05	3,18 ± 0,21	4,06 ± 0,18
Experiment 2	0,54 ± 0,05	1,14 ± 0,15	2,32 ± 0,08	4,28 ± 0,08
Experiment 3	1,80 ± 0,06	3,25 ± 0,11	3,17 ± 0,34	4,24 ± 0,15
$\bar{x} \pm \sigma$	0,93 ± 0,76	2,00 ± 1,11	2,89 ± 0,49	4,19 ± 0,12

8.7 Ergebnisse der einzelnen Elektrolysen bei der elektrochemischen Fluorierung bei Verwendung verschiedener Target-Materialien zur [¹⁸F]Fluorid-Produktion

8.7.1 Ag-Target

Tabelle 8.32: Ergebnisse der elektrochemischen Fluorierung von TFA-Phe-OMe bei Verwendung eines Ag-Targets zur [¹⁸F]Fluorid-Produktion.

	Radiochemische Ausbeute an TFA-Phe(2-, 3- und 4-F)-OMe [%]			
	13 C	25 C	40 C	50 C
Experiment 1	0,60 ± 0,06	1,27 ± 0,06	2,61 ± 0,12	3,74 ± 0,09
Experiment 2	2,37 ± 0,35	4,53 ± 0,47	7,35 ± 0,36	9,30 ± 0,09
Experiment 3	0,71 ± 0,06	1,21 ± 0,06	1,73 ± 0,21	3,80 ± 0,40
Experiment 4	2,53 ± 0,38	4,38 ± 0,37	7,88 ± 0,38	11,03 ± 1,07
Experiment 5	0,92 ± 0,20	3,15 ± 0,30	3,29 ± 0,11	4,38 ± 0,16
Experiment 6	1,09 ± 0,07	2,43 ± 0,07	2,53 ± 0,06	4,37 ± 0,13
Experiment 7	0,56 ± 0,09	0,85 ± 0,07	1,50 ± 0,12	2,10 ± 0,40
Experiment 8	1,39 ± 0,16	2,39 ± 0,15	4,44 ± 0,25	6,61 ± 0,78
Experiment 9	0,63 ± 0,03	1,79 ± 0,04	3,25 ± 0,15	4,42 ± 0,21
Experiment 10	1,53 ± 0,04	3,37 ± 0,25	5,55 ± 0,12	7,74 ± 0,20
$\bar{x} \pm \sigma$	1,23 ± 0,70	2,54 ± 1,30	4,01 ± 2,25	5,75 ± 2,83

8.7.2 Ti-Target

Tabelle 8.33: Ergebnisse der elektrochemischen Fluorierung von TFA-Phe-OMe bei Verwendung eines Ti-Targets zur [¹⁸F]Fluorid-Produktion.

	Radiochemische Ausbeute an TFA-Phe(2-, 3- und 4-F)-OMe [%]			
	13 C	25 C	40 C	50 C
Experiment 1	0,40 ± 0,06	0,94 ± 0,07	1,32 ± 0,21	1,91 ± 0,15
Experiment 2	1,97 ± 0,35	4,16 ± 0,53	6,83 ± 0,72	11,33 ± 1,30
Experiment 3	0,48 ± 0,07	1,47 ± 0,32	0,84 ± 0,09	1,20 ± 0,05
Experiment 4	2,16 ± 0,17	5,22 ± 0,56	6,65 ± 1,10	8,72 ± 1,32
Experiment 5	2,13 ± 0,14	4,56 ± 0,09	6,30 ± 1,12	7,13 ± 0,55
Experiment 6	1,70 ± 0,10	3,96 ± 0,60	5,94 ± 0,49	8,65 ± 0,80
Experiment 7	0,84 ± 0,11	3,25 ± 0,47	4,33 ± 0,50	5,74 ± 0,27
$\bar{x} \pm \sigma$	1,27 ± 0,74	3,39 ± 1,61	4,59 ± 2,56	6,37 ± 3,72

8.8 Cyclovoltammogramme der Phenylalanin-Derivate und des Triethylamin-hydrochlorid-Leitsalzes

8.8.1 TFA-Phe-OMe

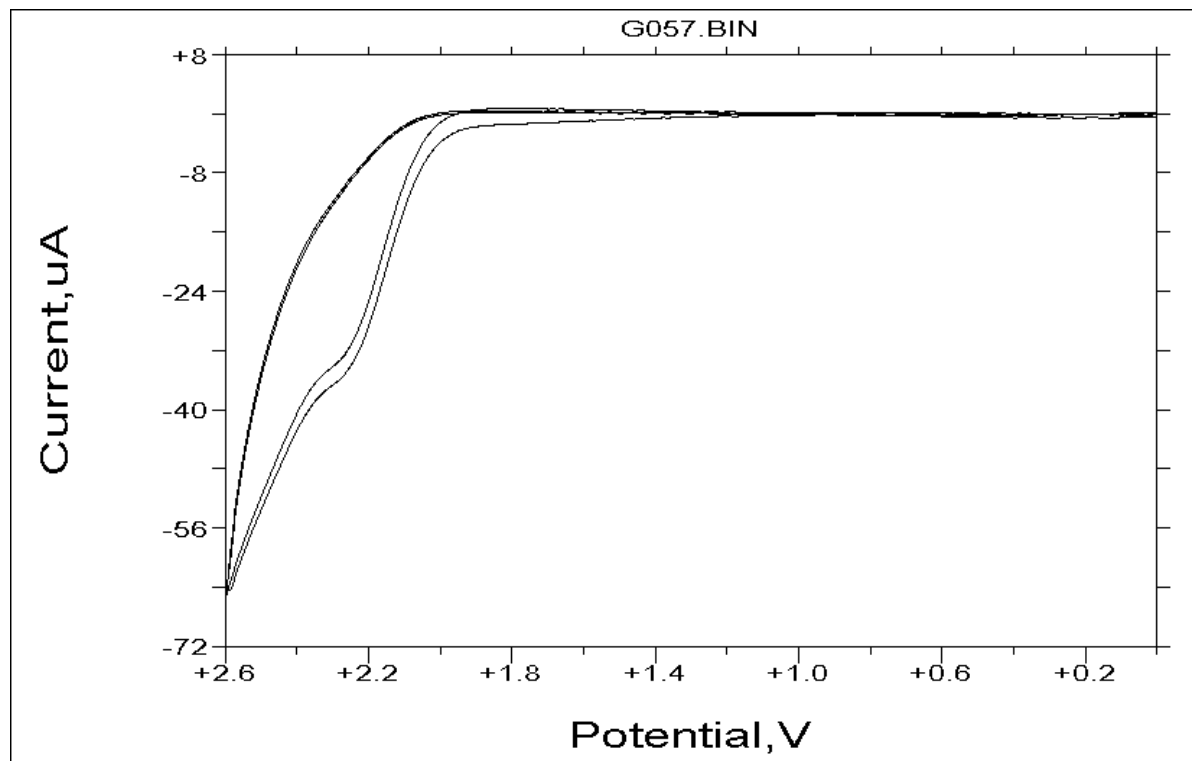


Abb. 8.1: Cyclovoltammogramm von TFA-Phe-OMe in 0,1 M Bu_4NPF_6 in MeCN.

8.8.2 TFA-Phe-OEt

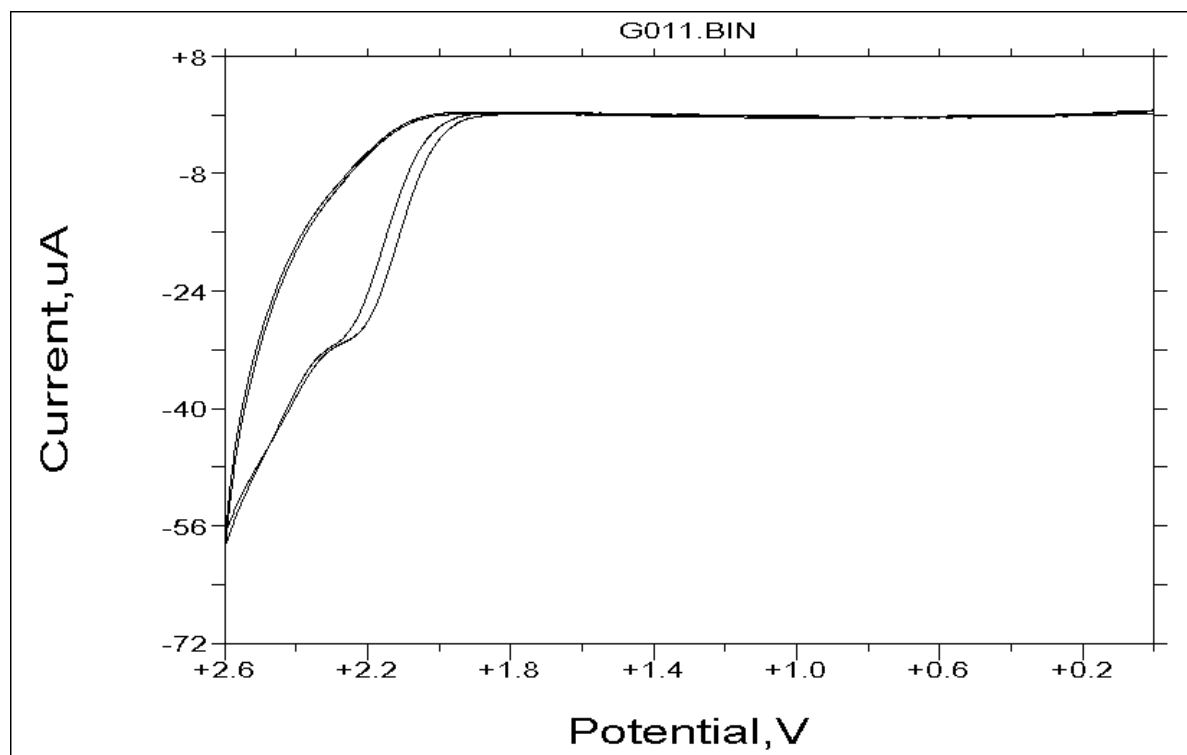


Abb. 8.2: Cyclovoltammogramm von TFA-Phe-OEt in 0,1 M Bu_4NPF_6 in MeCN.

8.8.3 TFA-Phe(4-tBu)-OMe

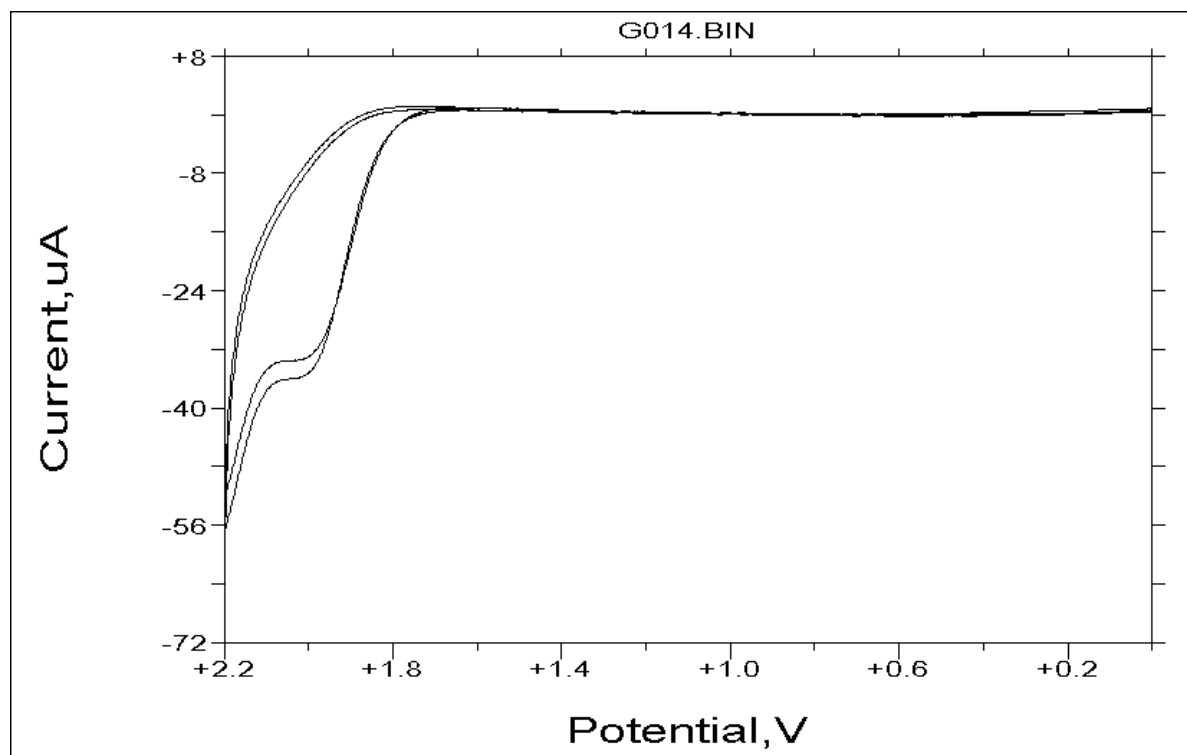


Abb. 8.3: Cyclovoltammogramm von TFA-Phe(4-tBu)-OMe in 0,1 M Bu_4NPF_6 in MeCN.

8.8.4 Ac-Phe-OMe

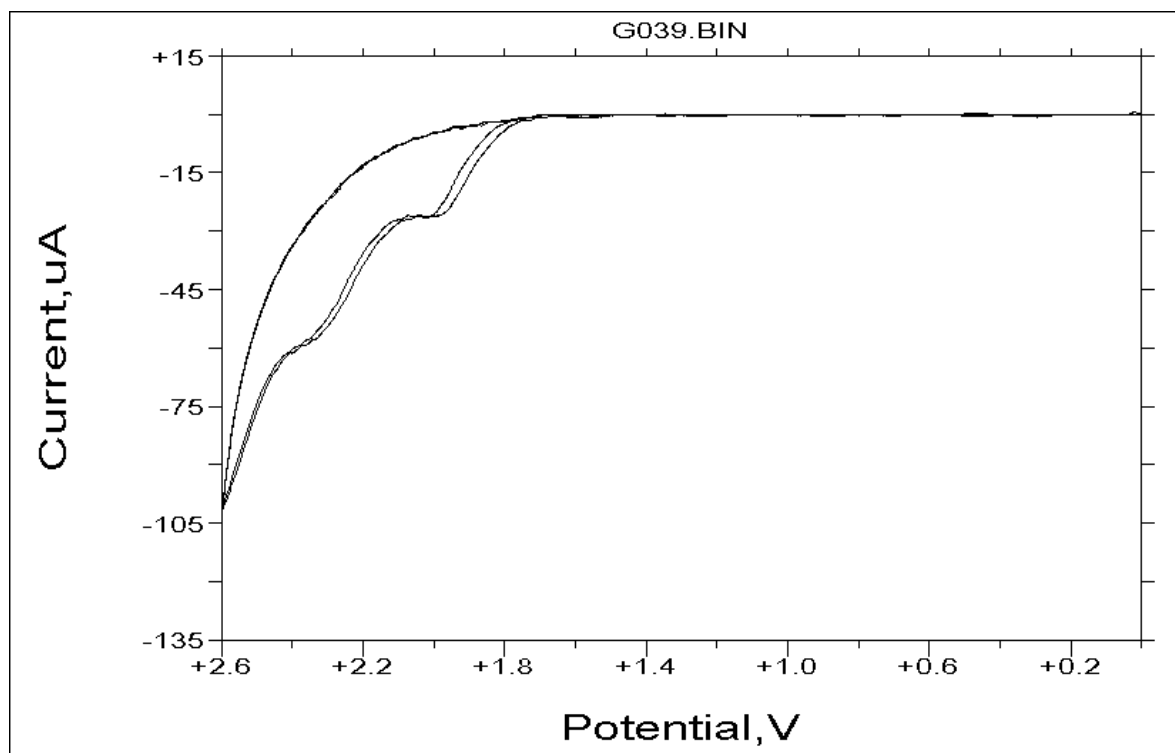


Abb. 8.4: Cyclovoltammogramm von Ac-Phe-OMe in 0,1 M Bu_4NPF_6 in MeCN.

8.8.5 Boc-Phe-OMe

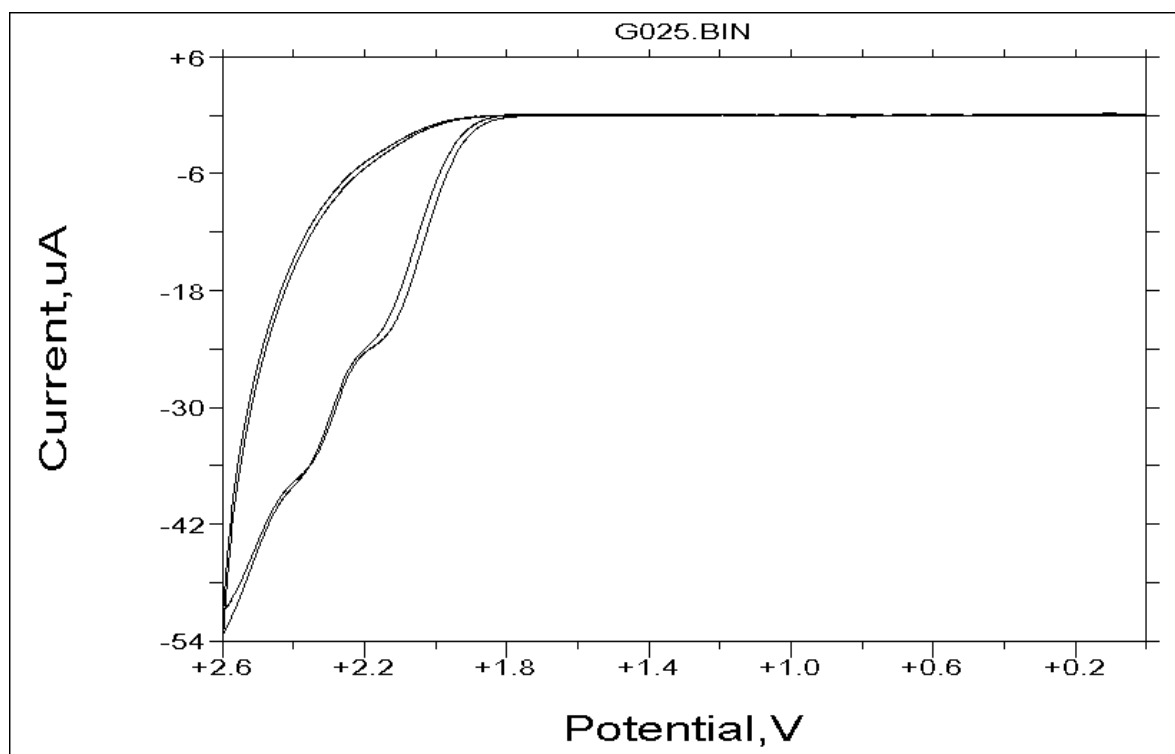


Abb. 8.5: Cyclovoltammogramm von Boc-Phe-OMe in 0,1 M Bu_4NPF_6 in MeCN.

8.8.6 DNP-Phe-OMe

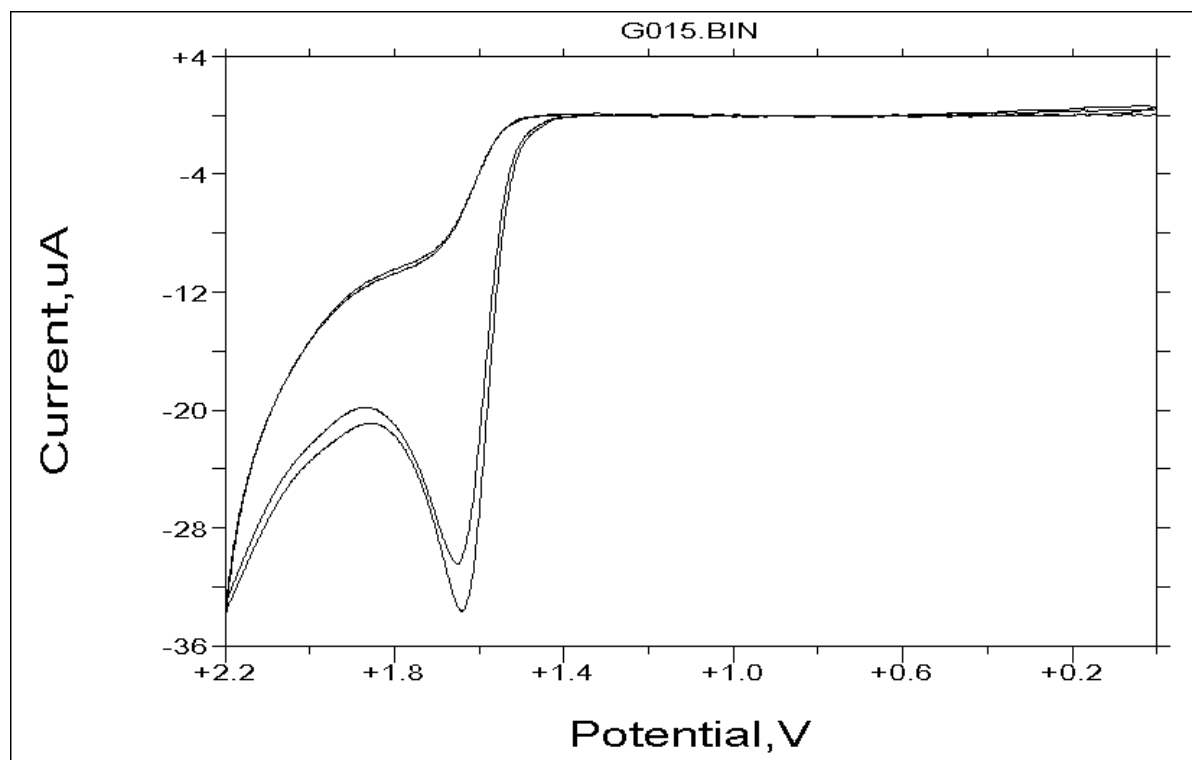


Abb. 8.6: Cyclovoltammogramm von DNP-Phe-OMe in 0,1 M Bu_4NPF_6 in MeCN.

8.8.7 Triethylamin-hydrochlorid

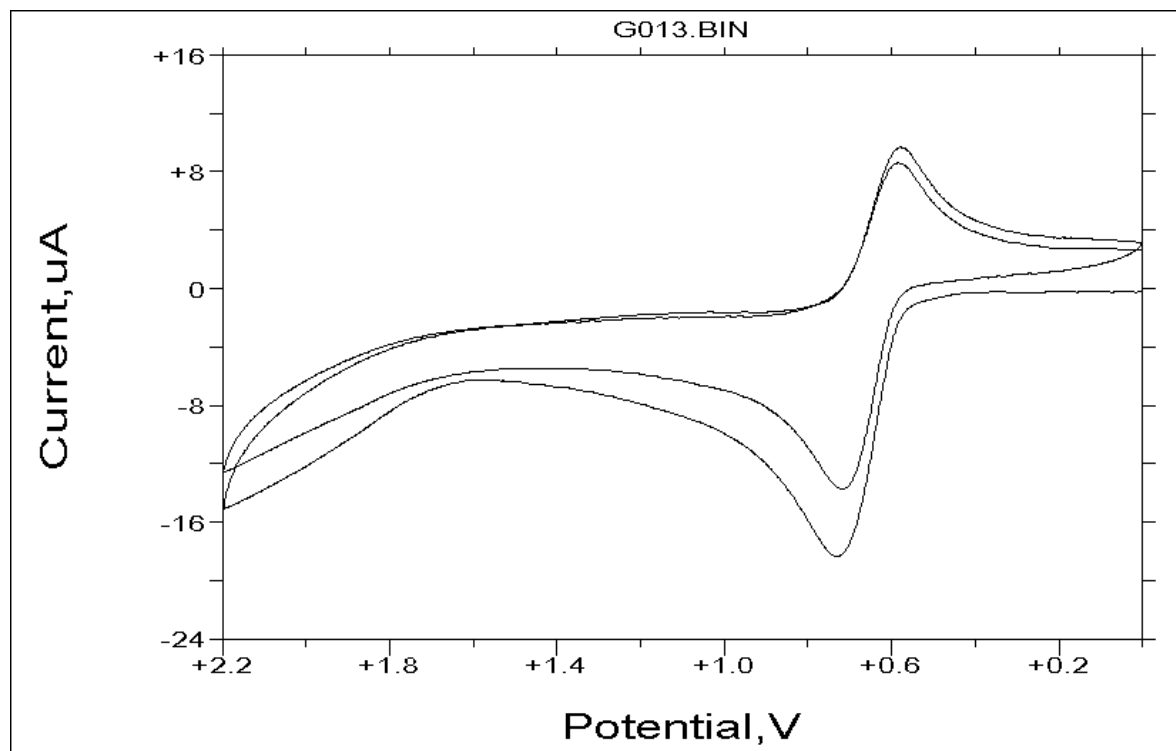


Abb. 8.7: Cyclovoltammogramm von $Et_3N \cdot HCl$ in 0,1 M Bu_4NPF_6 in MeCN.

8.9 Formeln zur spezifischen Aktivität

8.9.1 Masse-Aktivitäts-Beziehung

Um die Masse eines radioaktiven Stoffes einer bestimmten Aktivität bestimmen zu können, sind folgende Gleichungen¹³ hilfreich.

Die Aktivität einer Substanz entspricht der Anzahl der zerfallenden Teilchen pro Zeiteinheit:

$$A(t) = - \frac{dN(t)}{dt} = \lambda \cdot N_0 = \frac{\ln 2}{T_{1/2}} \cdot N_0 \quad (8)$$

$A(t)$: Aktivität einer Stoffmenge zur Zeit t [$\text{Bq} = \frac{1}{\text{s}}$]

λ : Zerfallskonstante

$T_{1/2}$: Halbwertszeit

$N(t)$: Anzahl der radioaktiven Atome, die sich in einer Stoffmenge zur Zeit t befinden

N_0 : Anzahl der radioaktiven Atome, die sich in einer Stoffmenge zur Zeit $t = 0$ befinden

Man kann nun die Masse eines radioaktiven Stoffes einer bestimmten Aktivität angeben:

$$M(t) = \frac{N(t) \cdot \text{MG}}{N_A} = \frac{A(t) \cdot \text{MG}}{\lambda \cdot N_A} = \frac{A(t) \cdot \text{MG} \cdot T_{1/2}}{\ln 2 \cdot N_A} \quad (9)$$

$M(t)$: Masse des radioaktiven Stoffes der Aktivität $A(t)$ zur Zeit t [g]

MG : Molekulargewicht [$\frac{\text{g}}{\text{mol}}$]

N_A : Avogadro'sche Zahl $6,02 \cdot 10^{23} \frac{1}{\text{mol}}$

8.9.2 Spezifische Aktivität

Die spezifische Aktivität einer radioaktiv markierten Verbindung wird folgendermaßen beschrieben:¹³

$$A_s(t) = \frac{A(t)}{M(t) + \bar{M}} \quad \left[\frac{\text{MBq}}{\text{mmol}} \text{ oder } \frac{\text{MBq}}{\text{mg}} \right] \quad (10)$$

$A_s(t)$: spezifische Aktivität eines Stoffes zum Zeitpunkt t

$A(t)$: Aktivität des radioaktiv markierten Stoffes zum Zeitpunkt t [MBq]

$M(t)$: Masse des radioaktiv markierten Stoffes [mg] bzw. dessen Molmenge [mmol] zum Zeitpunkt t

\bar{M} : Masse bzw. Molmenge der Verbindung mit dem stabilen Isotop [mg bzw. mmol]

Die theoretisch maximal mögliche spezifische Aktivität $A_{s,\max}$ ist erreicht, wenn eine Verbindung ausschließlich aus Molekülen besteht, die das radioaktive Markierungsnuklid enthalten.

$$A_{s,\max} = \frac{A_s(t)}{M(t)} = \frac{N_A \cdot \ln 2}{MG \cdot T_{1/2}} \quad (11)$$

8.10 Berechnung von Mittelwert und Standardabweichung

Die Mittelwertberechnung der radiochemischen Ausbeuten erfolgte mit Hilfe des arithmetischen Mittelwertes.⁸³

$$\bar{x} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N x_i \quad (12)$$

x_i : diskrete Messwerte

N : Anzahl der Messwerte

\bar{x} : arithmetischer Mittelwert

Die Standardabweichung σ der Messwerte x_i ist ein Schätzwert für die mittlere Unsicherheit der Messwerte x_i , den man folgendermaßen erhält.⁸³

$$\sigma = \sqrt{\frac{1}{N-1} \sum (x_i - \bar{x})^2} \quad (13)$$

$\bar{x} \pm \sigma$: Innerhalb dieser Grenzen liegt \bar{x} mit einer Wahrscheinlichkeit von 68 %.

$\bar{x} \pm 2\sigma$: Innerhalb dieser Grenzen liegt \bar{x} mit einer Wahrscheinlichkeit von 95 %.

$\bar{x} \pm 3\sigma$: Innerhalb dieser Grenzen liegt \bar{x} mit einer Wahrscheinlichkeit von 99,7 %.

8.11 Das Chauvenet'sche Kriterium

Es kommt manchmal vor, dass ein Messwert in einer Messreihe allen anderen auffällig zu widersprechen scheint. Dies ist durchaus möglich, allerdings auch sehr unwahrscheinlich. Liegt eine externe Ursache vor, z. B. eine falsche Temperatureinstellung oder eine falsche Substanzkonzentration, beruht der Messwert auf einem Fehler und kann verworfen werden. Oft ist es allerdings nicht möglich, für einen stark abweichenden Wert eine externe Ursache zu finden. Man muss dann entscheiden, ob die Anomalie ausschließlich aufgrund einer Untersuchung der Ergebnisse verworfen werden soll oder nicht. Die Entscheidung, Daten zu verwerfen, ist letztendlich subjektiv, zudem kann das abweichende Ergebnis einen wichtigen Effekt widerspiegeln. Das einzig ehrliche Verhalten wäre, die Messung sehr oft zu wiederholen. Tritt die Anomalie wieder auf, kann vielleicht der Grund ermittelt werden, tritt sie nicht wieder auf, spielt es nach z. B. 100 Messungen keine Rolle mehr, ob der Messwert verworfen wird oder nicht. Allerdings ist es in der überwiegenden Anzahl der Experimente praktisch unmöglich, diese so oft zu wiederholen, daher braucht man ein Kriterium zum Verwerfen stark abweichender Ergebnisse. Eine Methode ist die Anwendung des Chauvenet'schen Kriteriums.⁸³

$$t_{\text{verd}} = \frac{x_{\text{verd}} - \bar{x}}{\sigma} \quad (14)$$

t_{verd} : Anzahl der Standardabweichungen, um die x_{verd} von \bar{x} abweicht

\bar{x} : Mittelwert

σ : Standardabweichung

x_{verd} : verdächtiger, abweichender Messwert

Nun bestimmt man die Wahrscheinlichkeit P dafür, dass ein legitimer Messwert von \bar{x} um t_{verd} abweicht.

$$P(\text{au\ss}erhalb t_{\text{verd}} \cdot \sigma) = 1 - P(\text{innerhalb } t_{\text{verd}} \cdot \sigma) \quad (15)$$

Die Werte f\u00fcr $P(\text{innerhalb } t_{\text{verd}} \cdot \sigma)$ k\u00f6nnen aus Tabellen entnommen werden, *Tabelle 8.34* zeigt eine solche Aufstellung. Beispielsweise ist $P(\text{innerhalb } 1 \cdot \sigma) = 0,68 \hat{=} 68 \%$.

Es gilt:

$$n(\text{schlechter als } x_{\text{verd}}) = N \cdot P(\text{au\ss}erhalb t_{\text{verd}} \cdot \sigma) \quad (16)$$

N: Anzahl der Messwerte

Das in der Formel beschriebene n ist die erwartete Anzahl von Messwerten, die mindestens so schlecht sind wie x_{verd} . Wo nun die Grenze f\u00fcr das Verwerfen von Daten liegt, entscheidet letztendlich der Experimentator. Beim Chauvenet'schen Kriterium liegt diese \u00fcblicherweise bei 0,5, d. h. ist n kleiner als 0,5 wird der Messwert verworfen.

$$\begin{aligned} n < 0,5: & \quad x_{\text{verd}} \text{ wird verworfen.} \\ n \geq 0,5: & \quad x_{\text{verd}} \text{ wird nicht verworfen.} \end{aligned} \quad (17)$$

9 Literaturverzeichnis

- ¹ W. Bodsch, H. H. Coenen, G. Stöcklin, K. Takahaschi, K.-A. Hossmann, *J. Neurochem.*, 50(3), **1988**, 979 – 983
- ² T. Ogawa, Sh. Miura et al., *Eur. J. Nucl. Med.*, 23(8), **1996**, 889 – 895
- ³ W. A. Weber, H.-J. Wester et al., *Eur. J. Nucl. Med.*, 27, **2000**, 542 – 549
- ⁴ G. Stöcklin, *Spezielle Syntheseverfahren mit kurzlebigen Radionukliden und Qualitätskontrolle*. In: L. Diethelm et al. (Hrsg.), *Handbuch der medizinischen Radiologie*, XV/1B, **1988**, 31 – 117
- ⁵ O. T. DeJesus, C. J. Endres et al., *J. Nucl. Med.*, 38, **1997**, 630 – 636
- ⁶ K. Wienhard, R. Wagner, W.-D. Heiss, *PET Grundlagen und Anwendungen der Positronen-Emissions-Tomographie*, Springer-Verlag Berlin, **1998**
- ⁷ R. W. Goulding, A. J. Palmer, *Int. J. Appl. Radiat. Isotop.*, 23, **1972**, 133 – 137
- ⁸ C. Lemaire, M. Guillaume, L. Christiaens, A. J. Palmer, R. Cantineau, *Appl. Radiat. Isot.*, 38(12), **1987**, 1033 – 1038
- ⁹ G. Kienzle, *Zulassungsarbeit, Universität Tübingen*, **1998**
- ¹⁰ U. Haberkorn, M. E. Bellemann, *MMP*, 20, **1997**, 117 – 125
- ¹¹ G. Musiol, J. Ranft, R. Reif, D. Seeliger, *Kern- und Elementarteilchenphysik*, VCH Weinheim, **1988**
- ¹² B. Povh, K. Rith, Ch. Scholz, F. Zetsche, *Teilchen und Kerne*, Springer-Verlag Berlin, 2. Aufl., **1994**
- ¹³ K. H. Lieser, *Einführung in die Kernchemie*, Verlag Chemie Weinheim, 2. Aufl., **1980**
- ¹⁴ H. J. Ache, *Angew. Chem.*, 84(6), **1972**, 234 – 255
- ¹⁵ *Katalog der Fa. Goodfellow*, **1998/99**, 304
- ¹⁶ H.-J. Machulla, *Positron Emitting Radionuclides*. In: Ch. B. Sampson (Hrsg.), *Textbook of Radiopharmacy*, Gordon and Breach Science Publishers, 3. Aufl., **1999**
- ¹⁷ G. Stöcklin, V. W. Pike (Hrsg.), *Radiopharmaceuticals for Positron Emission Tomography*, Kluwer Academic Publishers Dordrecht, **1993**
- ¹⁸ H. Herzog, *Radiochim. Acta*, 89, **2001**, 203 – 214
- ¹⁹ GE Medical Systems, *Advance Theory Manual*, Rev. 0, 22.06.1993, 1-15 – 1-18
- ²⁰ P. Karlson, D. Doenecke, J. Koolman, *Kurzes Lehrbuch der Biochemie für Mediziner und Naturwissenschaftler*, Thieme-Verlag Stuttgart, 14. Aufl., **1994**
- ²¹ H.-J. Wester, M. Herz et al., *J. Nucl. Med.*, 40, **1999**, 205 – 212
- ²² W. Bodsch, H. H. Coenen, G. Stöcklin, K. Takahashi, K.-A. Hossmann, *J. Neurochem.*, 50, **1988**, 979 - 983
- ²³ H. H. Coenen, W. Bodsch, K. Takahashi, A. Hossmann, G. Stöcklin, *Nuklearmedizin*, Suppl. (Stgt.), 22, **1986**, 600 – 602
- ²⁴ K. Kubota, K. Ishiwata, R. Kubota et al., *J. Nucl. Med.*, 37(2), **1996**, 320 – 325

- ²⁵ T. Ogawa, Sh. Miura, M. Murakami et al., *Eur. J. Nucl. Med.*, 23(8), **1996**, 889 – 895
- ²⁶ K. Mineura, T. Sasajima, M. Kowada, T. Ogawa, J. Hatazawa, K. Uemura, *Comput. Med. Imaging Graph.*, 21(1), **1997**, 63 – 66
- ²⁷ K. Mineura, H. Shioya, M. Kowada, K. Uemura, *Eur. J. Radiol.*, 25, **1997**, 30 – 35
- ²⁸ G. Dolan, C. Godin, *Biochem.*, 5(3), **1966**, 922 – 925
- ²⁹ D. M. Taylor, M. F. Cottrall, *Radiopharm. Label. Compounds, Proc. Symp.*, 1, **1973**, 433 – 441
- ³⁰ M. F. Cottrall, D. M. Taylor, T. J. McElwain, *Brit. J. Radiol.*, 46, **1973**, 277 – 288
- ³¹ H. H. Coenen, P. Kling, G. Stöcklin, *J. Nucl. Med.*, 30, **1989**, 1367 – 1372
- ³² H. Ito, J. Hatazawa, M. Murakami et al., *J. Nucl. Med.*, 36(7), **1995**, 1232 – 1237
- ³³ K. Ishiwata, K. Kubota et al., *J. Nucl. Med.*, 34 (11), **1993**, 1936 – 1943
- ³⁴ K. Wienhard, K. Herholz et al., *J. Nucl. Med.*, 32, **1991**, 1338 – 1346
- ³⁵ P. Heiss, S. Mayer et al., *J. Nucl. Med.*, 40, **1999**, 1367 – 1373
- ³⁶ V. Dhawan, T. Ishikawa et al., *J. Nucl. Med.*, 37, **1996**, 209 – 216
- ³⁷ S. Jordan, J. L. Eberling et al., *Brain Research*, 750, **1997**, 264 – 276
- ³⁸ J. R. Barrio, S.-C. Huang et al., *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 16, **1996**, 667 – 678
- ³⁹ K. Poeck, *Neurologie*, Springer-Verlag Berlin, 6. Aufl., **1982**
- ⁴⁰ S. Hoegerle, C. Althoefer, *Eur. J. Nucl. Med.*, 28, **2001**, 64 – 71
- ⁴¹ R. Chirakal, G. Firnaue et al., *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 13, Suppl. 1, **1993**, S290
- ⁴² L. M. Wahl, R. Chirakal et al., *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 17, Suppl. 1, **1997**, S685
- ⁴³ D. J. Adams, J. H. Clark, *Chem. Soc. Rev.*, 28, **1999**, 225 – 231
- ⁴⁴ H. H. Coenen, K. Franken, P. Kling, G. Stöcklin, *Appl. Radiat. Isot.*, *Int. J. Radiat. Appl. Instrum. Part A*, 39(12), **1988**, 1243 – 1250
- ⁴⁵ E. F. J. de Vries, G. Luurtsema, M. Brüssermann, Ph. H. Elsinga, W. Vaalburg, *Appl. Radiat. Isot.*, 51, **1999**, 389 – 394
- ⁴⁶ B. Speiser, *Chemie in unserer Zeit*, 15, **1981**, 21 – 26
- ⁴⁷ J. Heinze, *Angew. Chem.*, 96, **1984**, 823 – 840
- ⁴⁸ H. J. Schäfer, *Kontakte (Darmstadt)*, 2, **1987**, 17 – 31
- ⁴⁹ S. Dümmling, *Einführung in die Arbeitstechniken der Elektroanalytik im AK Speiser*, 2. Auflage, **1996**
- ⁵⁰ I. N. Rozhkov, *Russ. Chem. Rev. (Engl. Transl.)*, 45(7), **1976**, 615 – 629
- ⁵¹ K. Momota, M. Morita, Y. Matsuda, *Electrochim. Acta*, 38(8), **1993**, 1123 – 1130
- ⁵² J. H. H. Meurs, D. W. Sopher, W. Eilenberg, *Angew. Chem.*, 101, **1989**, 955 – 956
- ⁵³ M. Noel, V. Suryanarayanan, S. Chellammal, *J. Fluorine Chem.*, 83, **1997**, 31 – 40
- ⁵⁴ K. Momota, K. Mukai, K. Kato, M. Morita, *Electrochim. Acta*, 43 (16,17), **1998**, 2503 – 2514
- ⁵⁵ E. Laurent, B. Marquet, R. Tardivel, *J. Fluorine Chem.*, 49, **1990**, 115 – 126
- ⁵⁶ E. Laurent, B. Marquet, R. Tardivel, *Tetrahedron*, 45(14), **1989**, 4431 – 4444

- ⁵⁷ H. R. Christen, F. Vögtle, *Organische Chemie*, Bd. 1, Verlag Salle + Sauerländer Frankfurt a. Main, **1988**
- ⁵⁸ E. Steckhan, *Angew. Chem.*, 98, **1986**, 681 – 699
- ⁵⁹ T. Shono, *Tetrahedron*, 40(5), **1984**, 811 – 850
- ⁶⁰ W. Schmidt, E. Steckhan, *Chem. Ber.*, 113, **1980**, 577 – 585
- ⁶¹ B. Speiser, *Chemie in unserer Zeit*, 15, **1981**, 62 – 67
- ⁶² J. Wellsow, *Pharmazeutisches Institut, Eberhard-Karls-Universität Tübingen* (personal communication)
- ⁶³ L. Ebersson, Z. Blum, B. Helgée, K. Nyberg, *Tetrahedron*, 34, **1978**, 731 – 739
- ⁶⁴ H. H. Coenen, K. Franken, P. Kling, G. Stöcklin, *Appl. Radiat. Isot.*, 39 (12), **1988**, 1243 – 1250
- ⁶⁵ M. Fleischmann, D. Pletcher, *Tetrahedron Letters*, 60, **1968**, 6255 – 6258
- ⁶⁶ G. Reischl, W. Ehrlichmann, H. J. Machulla, *J. Radioanal. Nucl. Chem.*, **2001**, Submitted
- ⁶⁷ K. Hamacher, Th. Hirschfelder, H. H. Coenen, *Appl. Radiat. Isot.*, 56, **2002**, 519 – 523
- ⁶⁸ D. J. Adams, J. H. Clark, *Chem. Soc. Rev.*, 28, **1999**, 225 – 231
- ⁶⁹ I. M. Kolthoff, J. F. Coetzee, *J. Am. Chem. Soc.*, 79, **1957**, 1852 – 1858
- ⁷⁰ Gmelin, *Handbuch der anorg. Chemie*, Erg.bd. A, Verlag Chemie, Weinheim, 8. Aufl., **1968**
- ⁷¹ D. Landini, M. Penso, *J. Org. Chem.*, 56, **1991**, 420 – 423
- ⁷² F. Weygand, R. Geiger, *Chem. Ber.*, 92, **1959**, 2099 – 2105
- ⁷³ Y. Ukaji, M. Miyamoto, M. Mikuni, S. Tekeuchi, K. Inomata, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 69, **1996**, 735 – 742
- ⁷⁴ A Spisni, R. Corradini et al., *J. Org. Chem.*, 54(3), **1989**, 684 – 688
- ⁷⁵ B. Rzeszotarska, G. P. Vlasov, *Bull. Acad. Pol. Sci. Ser. Sci. Chim.*, 15(4), **1967**, 143 – 147
- ⁷⁶ C. M. Fletcher, A. G. Lowther, W. S. Reith, *Biochem. J.*, 56, **1954**, 106 – 111
- ⁷⁷ K. Heyns, H. Heinecke, G. Grimmer, *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.*, 343, **1965**, 116, 118
- ⁷⁸ A. Hutinec, *Dissertation, Universität Tübingen*, **1996**
- ⁷⁹ H.-J. Teuber, H. Krause, V. Berarin, *Liebigs Ann. Chem.*, **1978**, 757 – 770
- ⁸⁰ R. Geiger, W. Siedel, *Chem. Ber.*, 102, **1969**, 2487 – 2490
- ⁸¹ K. L. Gammon, St. H. Smallcombe, J. H. Richards, *J. Am. Chem. Soc.*, 94, **1972**, 4573 – 4580
- ⁸² D. D. Perrin, W. L. F. Amarego, *Purification of Laboratory Chemicals*, Pergamon Press, Oxford, 3. Aufl., **1989**
- ⁸³ J. R. Taylor, *Fehleranalyse*, VCH Verlagsgesellschaft Weinheim, **1988**

Meine akademische Ausbildung verdanke ich:

K. Albert, M. Baake, M. Baumann, E. Bayer, G. Betsch, D. Christen, H. Clement, H. Fischer, K.-H. Gaukler, W. Göpel, P. Grabmayer, B. Haas, G. Häfelinger, H. Hagenmaier, M. Hanack, W.-D. Hartmann, Ch. Hering, D. Höhn, R. Hübener, G. Jung, S. Kemmler-Sack, K.-A. Kovar, P. Kramer, D. Krug, N. Kuhn, S. Laufer, E. Lindner, O. Löhr, O. Lutz, H.-J. Machulla, H. Mauder, W. Mayer, H. Müther, U. Nagel, W. Nakel, H. Oberhammer, G. Pausewang, A. Rieckers, J. Schultz, F. F. Seelig, B. Speiser, R. Staubert, G. Staudt, H. Stegmann, J. Strähle, K. B. Ulmschneider, W. Voelter, G. Wagner, K.-P. Zeller, Th. Ziegler