

Untersuchungen zur
nukleophilen Substitution und Decarboxylierung
an mehrfach substituierten Aromaten
für eine neuartige Strategie zur
Synthese von
¹⁸F-markierten aromatischen Aminosäuren

DISSERTATION

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

zur Erlangung des Grades eines Doktors
der Naturwissenschaften

2008

vorgelegt von

Dirk Löffler

Tag der mündlichen Prüfung:	23. Oktober 2008
Dekan:	Prof. Dr. L. Wesemann
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. H.-J. Machulla
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. K.-P. Zeller

Meinen Eltern, für die jahrelange finanzielle Unterstützung.

Der experimentelle Teil dieser Arbeit entstand im Zeitraum vom Juni 2005 bis Juni 2008 in der Sektion Radiopharmazie des Universitätsklinikums der Eberhard-Karls-Universität Tübingen unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. H.-J. Machulla.

Meinem Lehrer Herrn Prof. Dr. H.-J. Machulla danke ich für das interessante Thema, die umfassende Betreuung und die hilfreichen Vorschläge und Ideen in Zusammenhang mit meiner Arbeit und deren praktischer Durchführung.

Diese Arbeit entstand im Rahmen einer Kooperation mit dem Arbeitskreis Prof. Dr. K.-P. Zeller, Institut für Organische Chemie der Eberhard Karls Universität Tübingen. Herrn Prof. K.-P. Zeller danke ich ganz besonders für die fruchtbaren Diskussionen, wertvollen Anregungen und Ratschläge.

Für die Aufnahme von Spektren sowie freundliche Unterstützung bei der Messung danke ich den Herren Dr. R. Müller, H. Bartolomä, W. Bock, P. Schuler sowie Frau Maichele-Mössmer für Kristallstrukturanalysen.

Frau A. Demir und Herrn B. Shen danke ich für die Mithilfe und Unterstützung bei Reihenexperimenten und der Radio-HPLC.

Meinen Kollegen Adnan G. M. Al-Labadi, Nadja Buckmüller, Arzu Demir, Walter Ehrlichmann, Dr. Peter Haiß, Uli Hagemann, Steffen Hauk, Matthias Kuntzsch, Denis Lamparter, Dorothee Lutz, Noeen Malik, Dr. René Motika, Maike Hartmann, Hans Jörg Rahm, Dr. Gerald Reischl, Bin Shen und Anke Stahlschmidt danke ich für die freundliche Unterstützung im Arbeitskreis. Besonderer Dank gebührt meinem Betreuer Dr. Michael Übele für die inspirierende Zusammenarbeit.

Inhaltsverzeichnis

1	Allgemeiner Teil.....	1
1.1	Einleitung	1
1.1.1	Grundlagen der Positronen-Emissions-Tomographie.....	1
1.1.2	Positronenstrahler zur Markierung organischer Verbindungen.....	1
1.1.3	Produktion des ¹⁸ F-Nuklids	3
1.1.4	Spezifische Aktivität.....	4
1.2	Aromatische Aminosäuren in der Positronen-Emissions-Tomographie.....	4
1.3	Fluorierung aromatischer Verbindungen.....	6
1.3.1	Allgemeines	6
1.3.2	Elektrophile Fluorierung.....	6
1.3.3	Nukleophile Fluorierung.....	6
1.3.4	Synthesen von 2-[¹⁸ F]Fluortyrosin	8
1.3.4.1	Synthese durch elektrophile Fluorierung.....	8
1.3.4.2	Synthese durch nukleophile Fluorierung	9
1.3.5	Synthesen von [¹⁸ F]FDOPA	9
2	Problemstellung	11
3	Ergebnisse und Diskussion der Synthesen	15
3.1	Synthese von Modellsubstanzen für p-Tyrosin mit einer Aldehydfunktion.....	15
3.1.1	2-Fluor-6-methoxy-3-methylbenzaldehyd (6)	15
3.1.2	4-Fluor-2-methoxy-5-methylbenzaldehyd (10)	17
3.1.3	2-Chlor-6-methoxy-3-methylbenzaldehyd (8) und 4-Chlor-2-methoxy-5-methylbenzaldehyd (12)	17
3.1.4	2-Brom-6-methoxy-3-methylbenzaldehyd (7) und 4-Brom-2-methoxy-5-methylbenzaldehyd (11)	18
3.1.5	6-Methoxy-3-methyl-2-nitrobenzaldehyd (5).....	19
3.1.6	2-Methoxy-5-methyl-4-nitrobenzaldehyd (9).....	19
3.2	Synthese von Modellsubstanzen für p-Tyrosin mit zwei elektronenziehenden Gruppen	21
3.2.1	2-Fluor-4-methoxyisophthalaldehyd (18).....	21
3.2.2	4-Methoxy-2-nitroisophthalaldehyd (17)	22
3.2.3	2-Chlor-4-methoxyisophthalaldehyd (19)	23
3.2.4	4-Fluor-2-methoxy-5-methylisophthalaldehyd (21).....	23
3.2.5	4-Chlor-2-methoxy-5-methylisophthalaldehyd (22).....	25
3.2.6	4-Brom-2-methoxy-5-methylisophthalaldehyd (23).....	25
3.2.7	2-Methoxy-5-methyl-4-nitroisophthalaldehyd (20).....	26
3.3	Synthese von Modellsubstanzen für DOPA	29
3.3.1	2-Brom-5,6-dimethoxy-3-methylbenzaldehyd (15).....	29
3.3.2	2-Chlor-5,6-dimethoxy-3-methylbenzaldehyd (16).....	30
3.3.3	2-Fluor-5,6-dimethoxy-3-methylbenzaldehyd (14)	30
3.3.4	2,3-Dimethoxy-5-methyl-6-nitrobenzaldehyd (13)	31
3.4	Synthese des Nitro-p-Tyrosin-Vorläufers	34
3.5	Synthese des Nitro-p-Tyrosin-Vorläufers mit Bislactimether als Schutzgruppe.....	36

3.6	Synthese des Fluorstandards des p-Tyrosin-Vorläufers	42
3.6.1	Synthese eines Fluor-p-Tyrosin-Vorläufers mit Bislactimether als Schutzgruppe	43
3.7	Synthese des Fluorstandards für den decarbonylierten p-Tyrosin-Vorläufer ..	45
3.8	Synthese des Nitro-DOPA-Vorläufers	45
3.9	Synthese des Fluorstandards des DOPA-Vorläufers mit Bislactimether als Schutzgruppe.....	46
3.10	Kontrollreaktionen zum Nachweis der Nebenprodukte bei Markierungsreaktionen.....	47
3.10.1	Oxidation des Aldehyds in DMSO.....	47
3.10.2	Kupplungsreaktion	49
3.11	Untersuchungen zu regelmäßig auftretenden Massepeaks im LC/MS (APCI) .	51
3.12	Umsetzung von Arinen mit TMEDA	55
3.13	Synthese verschiedener Chromcarbonyl-Komplexe.....	58
4	Ergebnisse der radiochemischen Arbeiten.....	60
4.1	Markierungen.....	60
4.1.1	Allgemeine Vorgehensweise zur Markierung von Modellsubstanzen.....	60
4.1.2	Markierung von Modellsubstanzen für den p-Tyrosin-Vorläufer.....	61
4.1.2.1	Verbindungen mit unterschiedlichen Abgangsgruppen	61
4.1.2.2	Lösungsmiteleinfluss.....	65
4.1.2.3	Konzentrationsabhängigkeit.....	67
4.1.2.4	Temperaturabhängigkeit.....	67
4.1.3	Markierung von Modellsubstanzen für den DOPA-Vorläufer.....	69
4.1.3.1	Verbindungen mit unterschiedlichen Abgangsgruppen	69
4.1.3.2	Lösungsmiteleinfluss.....	69
4.1.4	Markierung von Dialdehyd-Verbindungen	71
4.1.4.1	Verbindungen mit unterschiedlichen Abgangsgruppen	71
4.1.5	Markierung des p-Tyrosin-Vorläufers	74
4.1.5.1	Substitution der Nitro-Gruppe.....	74
4.1.5.2	Isotopenaustausch an Verbindung (105)	76
4.1.5.3	Isotopenaustausch an Verbindung (110)	77
4.1.6	Diskussion der Markierungsausbeuten anhand von Kristallstrukturdaten	80
4.2	Decarbonylierungen.....	84
4.2.1	Decarbonylierung von Modellverbindungen mit einem Aldehyd.....	84
4.2.2	Decarbonylierung von Dialdehyden.....	86
4.2.3	Decarbonylierung des p-Tyrosin-Vorläufers	88
4.3	Entschützung des p-Tyrosin-Vorläufers.....	90
4.4	Gesamtsynthese	92
5	Versuche mit Aren-Chrom-Carbonylen.....	93
5.1	Markierungsversuche an Aren-Chrom-Carbonylen.....	93
5.2	Konkurrenz-Markierungen mit Aren-Chrom-Carbonylen.....	95
6	Zusammenfassung.....	99
7	Experimenteller Teil	102

7.1	Chemikalien und Methoden	102
7.1.1	Chemikalien und Lösungsmittel	102
7.1.2	NMR-Spektroskopie	102
7.1.3	IR-Spektroskopie	102
7.1.4	Massenspektrometrie	102
7.1.5	LC/MS	102
7.1.6	Dünnschichtchromatographie	103
7.1.7	Säulenchromatographie	103
7.1.8	MPLC.....	103
7.1.9	Schmelzpunkte.....	103
7.1.10	Elementaranalyse	103
7.1.11	Auswertung der analytischen Daten	103
7.2	Synthesen zur Darstellung der p-Tyrosin-Vorläufer-Modellverbindungen.....	104
7.2.1	Syntheseweg zur Darstellung von 2-Fluor-6-methoxy-3-methylbenzaldehyd (6)	104
7.2.1.1	Darstellung von 2-Fluor-4-methoxy-1-methylbenzol (28).....	104
7.2.1.2	Darstellung von 2-Fluor-6-methoxy-3-methylbenzaldehyd (6)	105
7.2.2	Syntheseweg zur Darstellung von 4-Fluor-2-methoxy-5-methylbenzaldehyd (10)	107
7.2.2.1	Darstellung von 4-Fluor-2-methoxy-5-methylbenzaldehyd (10)	107
7.2.3	Syntheseweg 1 zur Darstellung von 2-Chlor-6-methoxy-3-methylbenzaldehyd (8)	108
7.2.3.1	Darstellung von 2-Chlor-6-hydroxy-3-methylbenzaldehyd (37) und 4-Chlor-2-hydroxy-5-methylbenzaldehyd (38)	108
7.2.3.2	Darstellung von 2-Chlor-6-methoxy-3-methylbenzaldehyd (8) und 4-Chlor-2-methoxy-5-methylbenzaldehyd (12).....	109
7.2.4	Syntheseweg 2 zur Darstellung von 2-Chlor-6-methoxy-3-methylbenzaldehyd (12)	109
7.2.4.1	Darstellung von 2-Chlor-4-methoxy-1-methylbenzol (39).....	109
7.2.4.2	Darstellung von 2-Chlor-6-methoxy-3-methylbenzaldehyd (8) und 4-Chlor-2-methoxy-5-methylbenzaldehyd (12).....	110
7.2.5	Syntheseweg zur Darstellung von 2-Brom-6-methoxy-3-methylbenzaldehyd (7) und 4-Brom-2-methoxy-5-methylbenzaldehyd (11)	113
7.2.5.1	Darstellung von 3-Brom-4-methylphenol (41).....	113
7.2.5.2	Darstellung von 4-Brom-2-hydroxy-5-methylbenzaldehyd (43) und 2-Brom-6-hydroxy-3-methylbenzaldehyd (42).....	114
7.2.5.3	Darstellung von 2-Brom-6-methoxy-3-methylbenzaldehyd (7) und 4-Brom-2-methoxy-5-methylbenzaldehyd (11).....	117
7.2.6	Syntheseweg zur Darstellung von 6-Methoxy-3-methyl-2-nitrobenzaldehyd (5)	119
7.2.6.1	Darstellung von 6-Hydroxy-3-methyl-2-nitrobenzaldehyd (45)	119
7.2.6.2	Darstellung von 6-Methoxy-3-methyl-2-nitrobenzaldehyd (5)	120
7.2.7	Syntheseweg zur Darstellung von 2-Methoxy-5-methyl-4-nitrobenzaldehyd (9).....	122
7.2.7.1	Darstellung von 2-Brom-4-methyl-5-nitrophenol (46).....	122
7.2.7.2	Darstellung von 1-Brom-2-methoxy-5-methyl-4-nitrobenzol (47)	123
7.2.7.3	Darstellung von 2-Methoxy-5-methyl-4-nitrobenzaldehyd (9)	124
7.3	Synthesen zur Darstellung der Dialdehyd-Vorläufer-Modellverbindungen für p-Tyrosin	126

7.3.1	Syntheseweg zur Darstellung von 2-Fluor-4-methoxyisophthalaldehyd (18).....	126
7.3.1.1	Darstellung von 2-Fluor-6-methoxybenzaldehyd (50).....	126
7.3.1.2	Darstellung von 2-(2-Fluor-6-methoxyphenyl)-1,3-dioxolan (52)	127
7.3.1.3	Darstellung von 3-(1,3-Dioxolan-2-yl)-2-fluor-4-methoxybenzaldehyd (53) und 2-Fluor-4-methoxyisophthalaldehyd (18)	128
7.3.2	Syntheseweg zur Darstellung von 4-Methoxy-2-nitroisophthalaldehyd (17)	131
7.3.2.1	Darstellung von 4-Methoxy-2-nitroisophthalaldehyd (17) durch Oxidation	131
7.3.3	Darstellung von 2-Chlor-4-methoxyisophthalaldehyd (19)	133
7.3.4	Syntheseweg zur Darstellung von 4-Fluor-2-methoxy-5-methylisophthalaldehyd (21).....	134
7.3.4.1	Darstellung von 2-(4-Fluor-2-methoxy-5-methylphenyl)-1,3-dioxolan (55)	134
7.3.4.2	Darstellung von 4-Fluor-2-methoxy-5-methylisophthalaldehyd (21).....	136
7.3.5	Syntheseweg zur Darstellung von 4-Chlor-2-methoxy-5-methylisophthalaldehyd (22).....	137
7.3.5.1	Darstellung von 4-Chlor-2-hydroxy-5-methylisophthalaldehyd (57)	137
7.3.5.2	Darstellung von 4-Chlor-2-methoxy-5-methylisophthalaldehyd (22)	139
7.3.6	Syntheseweg zur Darstellung von 4-Brom-2-methoxy-5-methylisophthalaldehyd (23).....	140
7.3.6.1	Darstellung von 4-Brom-2-hydroxy-5-methylisophthalaldehyd (58)	140
7.3.6.2	Darstellung von 4-Brom-2-methoxy-5-methylisophthalaldehyd (23)	140
7.4	Synthesen zur Darstellung des Nitro-p-Tyrosin-Vorläufers.....	143
7.4.1	Darstellung von 4-Brom-3-nitrophenol (83)	143
7.4.1.1	4-Brom-3-nitrophenol (83).....	143
7.4.2	Darstellung von 3-Brom-6-hydroxy-2-nitrobenzaldehyd (84).....	144
7.4.3	Darstellung von 3-Brom-6-methoxy-2-nitrobenzaldehyd (85)	145
7.4.3.1	3-Brom-6-methoxy-2-nitrobenzaldehyd (85).....	146
7.4.4	Darstellung von 2-(3-Brom-6-methoxy-2-nitrophenyl)-1,3-dioxolan (86)	147
7.4.4.1	2-(3-Brom-6-methoxy-2-nitrophenyl)-1,3-dioxolan (86)	147
7.4.4.2	2-(5-Brom-2-methoxy-4-nitrophenyl)-1,3-dioxolan	149
7.4.5	Darstellung von 3-(1,3-Dioxolan-2-yl)-4-methoxy-2-nitrobenzaldehyd (87)	150
7.4.5.1	3-(1,3-Dioxolan-2-yl)-4-methoxy-2-nitrobenzaldehyd (87)	151
7.4.6	Darstellung von [3-(1,3-Dioxolan-2-yl)-4-methoxy-2-nitrophenyl]methanol (88)	152
7.4.7	Darstellung von Brommethyldimethylammoniumbromid	153
7.4.8	Darstellung von 3-(Hydroxymethyl)-6-methoxy-2-nitrobenzaldehyd (89)	154
7.4.8.1	3-(Hydroxymethyl)-6-methoxy-2-nitrobenzaldehyd (89).....	154
7.4.9	Darstellung von 3-(Brommethyl)-6-methoxy-2-nitrobenzaldehyd (90) .	155
7.4.9.1	3-(Brommethyl)-6-methoxy-2-nitrobenzaldehyd (90).....	156
7.4.10	Darstellung von Methyl-N-(diphenylmethyl)glycinat.....	157
7.4.11	Darstellung von Methyl-N-(diphenylmethyl)-3-formyl-O-methyl-2-nitrotyrosinat (1).....	157
7.4.11.1	Methyl-N-(diphenylmethyl)-3-formyl-O-methyl-2-nitrotyrosinat (1)	158

7.4.12	Darstellung von 2-[3-(Brommethyl)-6-methoxy-2-nitrophenyl]-1,3-dioxolan (97).....	159
7.4.12.1	2-[3-(Brommethyl)-6-methoxy-2-nitrophenyl]-1,3-dioxolan (97)	159
7.4.13	Darstellung von 2-[3-(1,3-Dioxolan-2-yl)-4-methoxy-2-nitrobenzyl]-5-isopropyl-3,6-dimethoxy-2,5-dihydropyrazin (98)	160
7.4.13.1	2-[3-(1,3-Dioxolan-2-yl)-4-methoxy-2-nitrobenzyl]-5-isopropyl-3,6-dimethoxy-2,5-dihydropyrazin (98)	161
7.5	Synthesen zur Darstellung des Fluorstandards des p-Tyrosin-Vorläufers.....	163
7.5.1	Darstellung von [3-(1,3-Dioxolan-2-yl)-2-fluor-4-methoxyphenyl]methanol (102)	163
7.5.1.1	[3-(1,3-Dioxolan-2-yl)-2-fluor-4-methoxyphenyl]methanol (102)	163
7.5.2	Darstellung von 2-Fluor-3-(hydroxymethyl)-6-methoxybenzaldehyd (103)	164
7.5.2.1	2-Fluor-3-(hydroxymethyl)-6-methoxybenzaldehyd (103)	164
7.5.3	Darstellung von 3-(Brommethyl)-2-fluor-6-methoxybenzaldehyd (104)	165
7.5.3.1	3-(Brommethyl)-2-fluor-6-methoxybenzaldehyd (104)	166
7.5.4	Darstellung von Methyl-N-(diphenylmethylen)-2-fluor-3-formyl-O-methyltyrosinat (105)	167
7.5.4.1	Methyl-N-(diphenylmethylen)-2-fluor-3-formyl-O-methyltyrosinat (105)	167
7.6	Synthesen zur Darstellung des Fluorstandards des p-Tyrosin-Vorläufers mit zyklischer Schutzgruppe.....	169
7.6.1	Darstellung von (2-Fluor-4-methoxyphenyl)methanol (107).....	169
7.6.1.1	(2-Fluor-4-methoxyphenyl)methanol (107).....	169
7.6.2	Darstellung von 1-(Brommethyl)-2-fluor-4-methoxybenzol (108)	170
7.6.2.1	1-(Brommethyl)-2-fluor-4-methoxybenzol (108).....	171
7.6.3	Darstellung von (2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-2-(2-Fluor-4-methoxybenzyl)-5-isopropyl-3,6-dimethoxy-2,5-dihydropyrazin (109)	172
7.6.3.1	(2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-2-(2-Fluor-4-methoxybenzyl)-5-isopropyl-3,6-dimethoxy-2,5-dihydropyrazin (109)	172
7.6.4	Darstellung von 2-Fluor-3-{[(2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-isopropyl-3,6-dimethoxy-2,5-dihydropyrazin-2-yl]methyl}-6-methoxybenzaldehyd (110)	173
7.6.4.1	2-Fluor-3-{[(2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-isopropyl-3,6-dimethoxy-2,5-dihydropyrazin-2-yl]methyl}-6-methoxybenzaldehyd (110)	174
7.6.5	Darstellung von Methyl-N-(diphenylmethylen)-2-fluor-O-methyltyrosinat (111)	175
7.6.5.1	Methyl-N-(diphenylmethylen)-2-fluor-O-methyltyrosinat (111)	176
7.7	Synthesen zur Darstellung der DOPA-Vorläufer-Modellverbindungen	178
7.7.1	Syntheseweg zur Darstellung von 2-Fluor-5,6-dimethoxy-3-methylbenzaldehyd (14)	178
7.7.1.1	Darstellung von 1-Fluor-4,5-dimethoxy-2-methylbenzol (73).....	178
7.7.1.2	Darstellung von 2-Fluor-5,6-dimethoxy-3-methylbenzaldehyd (14)	179
7.7.2	Syntheseweg zur Darstellung von 2-Chlor-5,6-dimethoxy-3-methylbenzaldehyd (16)	181
7.7.2.1	Darstellung von 1-Chlor-4,5-dimethoxy-2-methylbenzol (71)	181
7.7.2.2	Darstellung von 2-Chlor-5,6-dimethoxy-3-methylbenzaldehyd (16).....	181
7.7.3	Syntheseversuch zur Darstellung von 2-Brom-5,6-dimethoxy-3-methylbenzaldehyd (15)	183
7.7.3.1	Darstellung von 1-Brom-4,5-dimethoxy-2-methylbenzol (67)	183
7.7.3.2	Darstellung von 4-Brom-5-methylbenzol-1,2-diol (68)	184

7.7.4	Syntheseweg zur Darstellung von 2-Brom-5,6-dimethoxy-3-methylbenzaldehyd (15).....	185
7.7.4.1	Darstellung von 5-Brom-2,3-dimethoxybenzaldehyd (75).....	185
7.7.4.2	Darstellung von 2-(5-Brom-2,3-dimethoxyphenyl)-1,3-dioxolan (76)...	186
7.7.4.3	Darstellung von 2-(2,3-Dimethoxy-5-methylphenyl)-1,3-dioxolan (77)	187
7.7.4.4	Darstellung von 2,3-Dimethoxy-5-methylbenzaldehyd (78).....	188
7.7.4.5	Darstellung von 2-Brom-5,6-dimethoxy-3-methylbenzaldehyd (15).....	189
7.7.5	Syntheseweg zur Darstellung von 2,3-Dimethoxy-5-methyl-6-nitrobenzaldehyd (13).....	191
7.7.5.1	Darstellung von 2,3-Dimethoxy-5-methyl-6-nitrobenzaldehyd (13).....	191
7.8	Synthesen zur Darstellung der DOPA-Vorläufer.....	194
7.8.1	Darstellung von 3-Brom-5,6-dimethoxy-2-nitrobenzaldehyd (79).....	194
7.8.1.1	3-Brom-5,6-dimethoxy-2-nitrobenzaldehyd (79).....	194
7.8.2	Darstellung von 2-(3-Brom-5,6-dimethoxy-2-nitrophenyl)-1,3-dioxolan (80).....	195
7.8.2.1	2-(3-Brom-5,6-dimethoxy-2-nitrophenyl)-1,3-dioxolan (80).....	196
7.8.3	Darstellung von 3-(1,3-Dioxolan-2-yl)-4,5-dimethoxy-2-nitrobenzaldehyd (112).....	197
7.8.3.1	3-(1,3-Dioxolan-2-yl)-4,5-dimethoxy-2-nitrobenzaldehyd (112).....	197
7.8.4	Darstellung von [3-(1,3-Dioxolan-2-yl)-4,5-dimethoxy-2-nitrophenyl]methanol (113).....	198
7.8.4.1	[3-(1,3-Dioxolan-2-yl)-4,5-dimethoxy-2-nitrophenyl]methanol (113)...	199
7.8.5	Darstellung von 3-(Hydroxymethyl)-5,6-dimethoxy-2-nitrobenzaldehyd (113b).....	200
7.8.5.1	3-(Hydroxymethyl)-5,6-dimethoxy-2-nitrobenzaldehyd (113b).....	200
7.9	Synthesen zur Darstellung des Fluorstandards des Fluor-DOPA-Vorläufers mit Bislactimether als SG.....	202
7.9.1	Darstellung von (2-Fluor-4,5-dimethoxyphenyl)methanol (114).....	202
7.9.1.1	(2-Fluor-4,5-dimethoxyphenyl)methanol (114).....	202
7.9.2	Darstellung von 1-(Brommethyl)-2-fluor-4,5-dimethoxybenzol (115) ..	202
7.9.2.1	1-(Brommethyl)-2-fluor-4,5-dimethoxybenzol (115).....	203
7.9.3	Darstellung von (2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-2-(2-Fluor-4,5-dimethoxybenzyl)-5-isopropyl-3,6-dimethoxy-2,5-dihydropyrazin (116).....	204
7.9.3.1	(2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-2-(2-Fluor-4,5-dimethoxybenzyl)-5-isopropyl-3,6-dimethoxy-2,5-dihydropyrazin (116).....	204
7.9.4	Darstellung von 2-Fluor-3-{[(2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-isopropyl-3,6-dimethoxy-2,5-dihydropyrazin-2-yl]methyl}-5,6-dimethoxybenzaldehyd (117).....	205
7.9.4.1	2-Fluor-3-{[(2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-isopropyl-3,6-dimethoxy-2,5-dihydropyrazin-2-yl]methyl}-5,6-dimethoxybenzaldehyd.....	206
7.10	Synthesen zur Darstellung von Nebenprodukten der Markierungsreaktion... 	207
7.10.1	Darstellung von 2-(3-Methyl-2-nitrophenyl)-2,3-dihydro-1-benzofuran-7-carbaldehyd (121).....	207
7.10.1.1	2-(3-Methyl-2-nitrophenyl)-2,3-dihydro-1-benzofuran-7-carbaldehyd (121).....	207
7.10.2	Darstellung von 5-Methoxy-2-(5-methoxy-3-methyl-2-nitrophenyl)-2,3-dihydro-1-benzofuran-7-carbaldehyd (123).....	208
7.10.2.1	5-Methoxy-2-(5-methoxy-3-methyl-2-nitrophenyl)-2,3-dihydro-1-benzofuran-7-carbaldehyd (123).....	209
7.10.3	Umsetzung von Benzonitril mit HBr/KI.....	210
7.11	Synthesen zur Darstellung von Benzol-Chromtricarbonylkomplexen.....	211

7.11.1	Allgemeine Synthesevorschrift.....	211
7.11.1.1	Fluorbenzolchromtricarbonyl (147).....	211
7.11.1.2	Chlorbenzolchromtricarbonyl (25).....	212
7.11.1.3	1-Fluor-3-methoxybenzolchromtricarbonyl (148).....	212
7.12	Synthesen mit TMEDA	213
7.12.1	Darstellung von <i>N,N</i> -Dimethylanilin (131)	213
7.12.2	Darstellung von <i>N,N</i> ,3-Trimethylanilin (139)	213
7.12.3	Darstellung von <i>N</i> -(3-Methoxyphenyl)- <i>N,N</i> -dimethylamin (133).....	213
7.12.4	Darstellung von <i>N</i> -(3-Methoxyphenyl)- <i>N,N</i> -dimethylamin (134).....	214
7.12.5	Darstellung von <i>N,N</i> ,3-Trimethylanilin (136) und <i>N,N</i> ,4-Trimethylanilin (137).....	214
7.12.6	Darstellung von <i>N,N</i> ,3-Trimethylanilin (136) und <i>N,N</i> ,4-Trimethylanilin (137).....	215
7.13	Radiochemische Markierungen	216
7.13.1	Produktion von n.c.a. [¹⁸ F]Fluorid.....	216
7.13.2	Nukleophile Substitutionsreaktionen mit n.c.a. [¹⁸ F]Fluorid.....	216
7.13.2.1	Allgemeine Vorschriften zur nukleophilen Substitution mit n.c.a.[¹⁸ F]Fluorid.....	216
7.13.3	Allgemeine Vorschriften zur Decarbonylierung mit (Ph ₃ P) ₃ RhCl.....	216
7.13.4	Allgemeine Vorschriften zur Entschützung von Vorläufern	217
7.13.5	Radioanalytische Verfahren.....	217
7.13.5.1	Radiodünnschichtchromatographie	217
7.13.5.2	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie	218
7.13.6	Markierungsergebnisse Modellverbindungen für p-Tyrosin	219
7.13.7	Markierungsergebnisse Modellverbindungen für F-DOPA	223
7.13.8	Markierungsergebnisse Dialdehyde.....	225
7.13.9	Markierungsergebnisse des Vorläufers von 2-[¹⁸ F]-p-Tyrosin.....	227
7.13.10	Decarbonylierung von Modellverbindungen mit einem Aldehyd	229
7.13.11	Decarbonylierung von Dialdehyden	230
7.13.12	Decarbonylierung von Vorläufern von 2-[¹⁸ F]-p-Tyrosin	232
7.13.13	Entschützung zu 2-[¹⁸ F]-p-Tyrosin.....	233
8	Literaturverzeichnis	235
9	Anhang A: Kristallstrukturen.....	241
9.1	Kristallstrukturdaten von 3-Methyl-2-nitrobenzaldehyd (118).....	241
9.2	Kristallstrukturdaten von 2-Methoxy-6-nitrobenzaldehyd (157).....	244
9.3	Kristallstrukturdaten von 2,3-Dimethoxy-6-nitrobenzaldehyd (152)	247
9.4	Kristallstrukturdaten von 2,3-Dimethoxy-5-methyl-6-nitrobenzaldehyd (13).251	
9.5	Kristallstrukturdaten von 2-Methoxy-4-nitrobenzaldehyd (150).....	255
9.6	Kristallstrukturdaten von Methyl- <i>N</i> -(diphenylmethyl)-3-formyl- <i>O</i> -methyl-2-nitrotyrosinat (1).....	258
10	Lebenslauf.....	267

Abkürzungen

Abw.	(Standard-)Abweichung
as	IR: asymmetrisch
ca.	circa
CDCl ₃	Deuteriertes Chloroform
comb	IR: Kombinationsfrequenz
d	NMR: Dublett
d. Th.	der Theorie
DC	Dünnschichtchromatographie
DCM	Dichlormethan
DMF	Dimethylformamid
DMPU	1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)- pyrimidinon
DMSO	Dimethylsulfoxid
DOPA	3,4-Dihydroxyphenylalanin
EI	electron impact
Et ₂ O	Diethylether
EtAc	Ethylacetat
EWG	Elektronenziehende Gruppe
FAB	fast atom bombardment
FDG	2-Fluor-2-desoxy-D-glucose
FDOPA	6-[¹⁸ F]Fluor-L-DOPA
FT-IR	fourier transformation infrared spectroscopy
g	Gramm
H	NMR: Proton
HPLC	High Performance Liquid Chromatography

HRMS	High Resolution Mass Spectrometry
Kryptofix 222	4,7,13,16,21,24-Hexaoxa-1,10-diazabicyclo[8.8.8]hexacosan
LDA	Lithiumdiisopropylamin
Lit.	Literatur
m	IR: mittel NMR: Multiplett
M	Molar
m/z	Verhältnis Masse/Ladung
M ⁺	Molekülion (Radikalkation)
ml	Milliliter
MPLC	Middle Pressure Liquid Chromatography
n	Zahl der Experimente
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Buthyllithium
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
Ø	Durschnittswert
PE	Petrolether
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
RCA	Radiochemische Ausbeute
R _f	Retention Faktor
RT	Raumtemperatur
s	IR: stark NMR: Singulett
SG	Schutzgruppe
Smp.	Schmelzpunkt
st	IR: Streckschwingung

t	NMR: Triplet
THF	Tetrahydrofuran
TMEDA	N,N,N',N'-Tetramethylethyldiamin
vgl.	vergleiche
w	IR: wenig intensiv
δ	NMR: chemische Verschiebung
v	Wellenzahl

Verzeichnis der dargestellten Verbindungen

Nr.	Verbindung	Arbeitsvorschrift auf Seite
1	Methyl- <i>N</i> -(diphenylmethylen)-3-formyl- <i>O</i> -methyl-2-nitrotyrosinat	157
5	6-Methoxy-3-methyl-2-nitrobenzaldehyd	120
6	2-Fluor-6-methoxy-3-methylbenzaldehyd	105
7	2-Brom-6-methoxy-3-methylbenzaldehyd	117
8	2-Chlor-6-methoxy-3-methylbenzaldehyd	109, 110
9	2-Methoxy-5-methyl-4-nitrobenzaldehyd	124
10	4-Fluor-2-methoxy-5-methylbenzaldehyd	107
11	4-Brom-2-methoxy-5-methylbenzaldehyd	117
12	4-Chlor-2-methoxy-5-methylbenzaldehyd	109, 110
13	2,3-Dimethoxy-5-methyl-6-nitrobenzaldehyd	191
14	2-Fluor-5,6-dimethoxy-3-methylbenzaldehyd	179
15	2-Brom-5,6-dimethoxy-3-methylbenzaldehyd	189
16	2-Chlor-5,6-dimethoxy-3-methylbenzaldehyd	181
17	4-Methoxy-2-nitroisophthalaldehyd	131
18	2-Fluor-4-methoxyisophthalaldehyd	128
19	2-Chlor-4-methoxyisophthalaldehyd	133
21	4-Fluor-2-methoxy-5-methylisophthalaldehyd	136
22	4-Chlor-2-methoxy-5-methylisophthalaldehyd	139
23	4-Brom-2-methoxy-5-methylisophthalaldehyd	140
25	Chlorbenzolchromtricarbonyl	212
28	2-Fluor-4-methoxy-1-methylbenzol	104
37	2-Chlor-6-hydroxy-3-methylbenzaldehyd	108
38	4-Chlor-2-hydroxy-5-methylbenzaldehyd	108
39	2-Chlor-4-methoxy-1-methylbenzol	109
41	3-Brom-4-methylphenol	113
42	2-Brom-6-hydroxy-3-methylbenzaldehyd	114
43	4-Brom-2-hydroxy-5-methylbenzaldehyd	114
45	6-Hydroxy-3-methyl-2-nitrobenzaldehyd	119
46	2-Brom-4-methyl-5-nitrophenol	122

47	1-Brom-2-methoxy-5-methyl-4-nitrobenzol	123
50	2-Fluor-6-methoxybenzaldehyd	126
52	2-(2-Fluor-6-methoxyphenyl)-1,3-dioxolan	127
53	3-(1,3-Dioxolan-2-yl)-2-fluor-4-methoxybenzaldehyd	128
55	2-(4-Fluor-2-methoxy-5-methylphenyl)-1,3-dioxolan	134
57	4-Chlor-2-hydroxy-5-methylisophthalaldehyd	137
58	4-Brom-2-hydroxy-5-methylisophthalaldehyd	140
67	1-Brom-4,5-dimethoxy-2-methylbenzol	183
68	4-Brom-5-methylbenzol-1,2-diol	184
71	1-Chlor-4,5-dimethoxy-2-methylbenzol	181
73	1-Fluor-4,5-dimethoxy-2-methylbenzol	178
75	5-Brom-2,3-dimethoxybenzaldehyd	185
76	2-(5-Brom-2,3-dimethoxyphenyl)-1,3-dioxolan	186
77	2-(2,3-Dimethoxy-5-methylphenyl)-1,3-dioxolan	187
78	2,3-Dimethoxy-5-methylbenzaldehyd	188
79	3-Brom-5,6-dimethoxy-2-nitrobenzaldehyd	194
80	2-(3-Brom-5,6-dimethoxy-2-nitrophenyl)-1,3-dioxolan	195
83	4-Brom-3-nitrophenol	143
84	3-Brom-6-hydroxy-2-nitrobenzaldehyd	144
85	3-Brom-6-methoxy-2-nitrobenzaldehyd	145
86	2-(3-Brom-6-methoxy-2-nitrophenyl)-1,3-dioxolan	147
87	3-(1,3-Dioxolan-2-yl)-4-methoxy-2-nitrobenzaldehyd	150
88	[3-(1,3-Dioxolan-2-yl)-4-methoxy-2-nitrophenyl]methanol	152
89	3-(Hydroxymethyl)-6-methoxy-2-nitrobenzaldehyd	154
90	3-(Brommethyl)-6-methoxy-2-nitrobenzaldehyd	155
97	2-[3-(Brommethyl)-6-methoxy-2-nitrophenyl]-1,3-dioxolan	159
98	2-[3-(1,3-Dioxolan-2-yl)-4-methoxy-2-nitrobenzyl]-5-isopropyl-3,6-dimethoxy-2,5-dihydropyrazin	160
102	[3-(1,3-Dioxolan-2-yl)-2-fluor-4-methoxyphenyl]methanol	163
103	2-Fluor-3-(hydroxymethyl)-6-methoxybenzaldehyd	164
104	3-(Brommethyl)-2-fluor-6-methoxybenzaldehyd	165
105	Methyl- <i>N</i> -(diphenylmethylen)-2-fluor-3-formyl- <i>O</i> -methyltyrosinat	167

107	(2-Fluor-4-methoxyphenyl)methanol	169
108	1-(Brommethyl)-2-fluor-4-methoxybenzol	170
109	(2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-2-(2-Fluor-4-methoxybenzyl)-5-isopropyl- 3,6-dimethoxy-2,5-dihydropyrazin	172
110	2-Fluor-3-{[(2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-isopropyl-3,6-dimethoxy- 2,5-dihydropyrazin-2-yl]methyl}-6-methoxybenzaldehyd	173
111	Methyl- <i>N</i> -(diphenylmethylen)-2-fluor- <i>O</i> -methyltyrosinat	175
112	3-(1,3-Dioxolan-2-yl)-4,5-dimethoxy-2-nitrobenzaldehyd	197
113	[3-(1,3-Dioxolan-2-yl)-4,5-dimethoxy- 2-nitrophenyl]methanol	198
113b	3-(Hydroxymethyl)-5,6-dimethoxy-2-nitrobenzaldehyd	200
114	(2-Fluor-4,5-dimethoxyphenyl)methanol	202
115	1-(Brommethyl)-2-fluor-4,5-dimethoxybenzol	202
116	(2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-2-(2-Fluor-4,5-dimethoxybenzyl)-5-isopropyl- 3,6-dimethoxy-2,5-dihydropyrazin	204
117	2-Fluor-3-{[(2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-5-isopropyl-3,6-dimethoxy- 2,5-dihydropyrazin-2-yl]methyl}- 5,6-dimethoxybenzaldehyd	205
121	2-(3-Methyl-2-nitrophenyl)-2,3-dihydro-1-benzofuran- 7-carbaldehyd	207
123	5-Methoxy-2-(5-methoxy-3-methyl-2-nitrophenyl)-2,3- dihydro-1-benzofuran-7-carbaldehyd	208
131	<i>N,N</i> -Dimethylanilin	213
133	<i>N</i> -(3-Methoxyphenyl)- <i>N,N</i> -dimethylamin	213
134	<i>N</i> -(3-Methoxyphenyl)- <i>N,N</i> -dimethylamin	214
136	<i>N,N</i> ,3-Trimethylanilin	214, 215
137	<i>N,N</i> ,4-Trimethylanilin	214, 215
139	<i>N,N</i> ,3-Trimethylanilin	213
147	Fluorbenzolchromtricarboxyl	211
148	1-Fluor-3-methoxybenzolchromtricarboxyl	212

1 Allgemeiner Teil

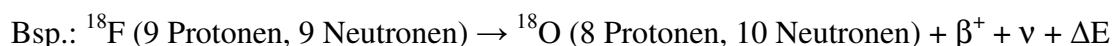
1.1 Einleitung

1.1.1 Grundlagen der Positronen-Emissions-Tomographie

Bei der Positronen-Emissions-Tomographie^{[1],[2]} (PET) handelt es sich um ein nicht invasives, diagnostisches *in-vivo* Verfahren zur Visualisierung biochemischer Prozesse unmittelbar im Organismus von Tieren oder Menschen. Unter Verwendung geeigneter radioaktiv markierter Stoffwechselsubstrate („Tracer“) können gezielt metabolische Funktionen in Gewebestrukturen analysiert werden, da die radioaktive Markierung deren biochemisches Verhalten im Idealfall nicht verändert. Ein alternatives Konzept z.B. bei dem des „Metabolic Trapping“ liegt in der gezielten Änderung des biochemischen Verhaltens, so dass Metabolisierung der markierten Substanz auf einer bestimmten Abbaustufe gestoppt wird und es zu einer Anreicherung der radioaktiven Verbindung kommt. Dadurch kann das physikalische PET-Signal den entsprechenden biochemischen Umsetzungen zugeordnet werden.

1.1.2 Positronenstrahler zur Markierung organischer Verbindungen

Die für PET-Anwendungen vorgesehenen Tracer sind mit Positronen emittierenden Radionukliden markiert. Das sind neutronenarme, instabile Atomkerne die durch radioaktiven β^+ -Zerfall in einen stabileren Energiezustand übergehen. Dabei wandelt sich ein Proton im Atomkern in ein Neutron um und es werden ein Positron (β^+) und ein Neutrino (ν) emittiert.



Die bei diesem Prozess freiwerdende Energie verteilt sich auf das emittierte Positron und Neutrino. Das hierbei gebildete Neutrino ist für die PET-Messung ohne Bedeutung. Das beim Zerfall emittierte Positron tritt hingegen mit der umgebenden Materie in Wechselwirkung. Nach Verlust seiner kinetischen Energie bildet das Positron zusammen mit einem Elektron das Positronium mit einer Lebensdauer von wenigen Mikrosekunden. Danach zerstrahlen die beiden Elektronenmassen (Vernichtungsstrahlung) in Form von zwei γ -Quanten, die im Winkel von ca. 180° auseinander fliegen und eine Energie von je 511 keV haben (s. Abb. 1.1).

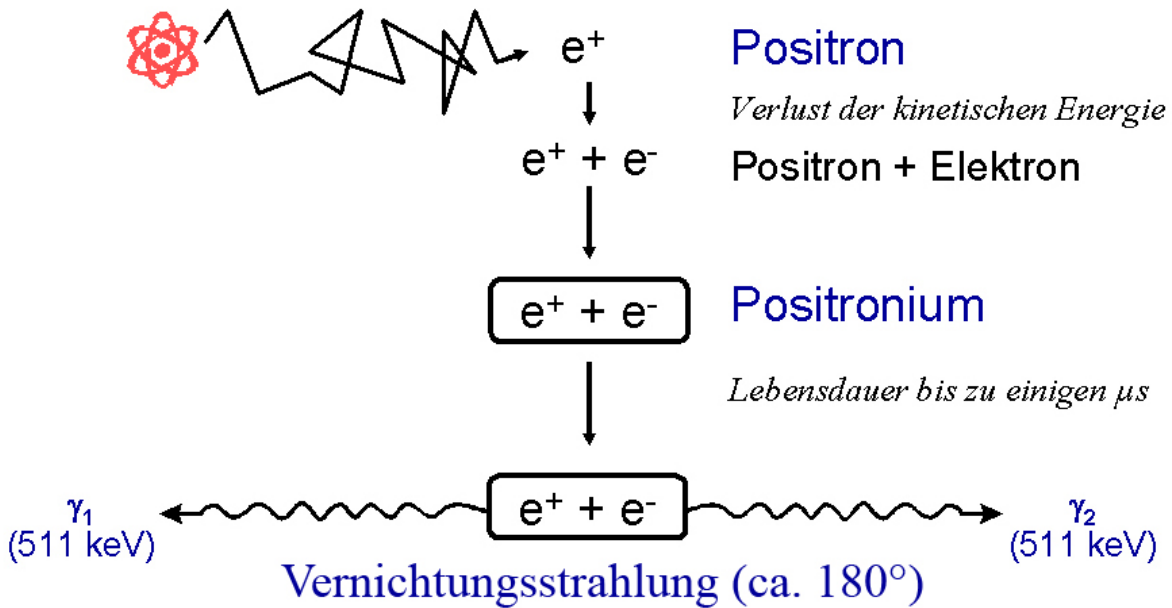


Abb. 1.1: Schematische Darstellung des β^+ -Zerfall

Diese γ -Quanten können durch zwei sich gegenüber liegende Detektoren gemessen werden, die nur ansprechen, wenn gleichzeitig, d.h. in Koinzidenz, in beiden Detektoren ein γ -Quant detektiert wird. Das PET-Messsystem setzt sich aus einer Vielzahl solcher Koinzidenzdetektoren zusammen, die in der Form eines Ringes angeordnet sind. Durch Bildrekonstruktionsmethoden kann so die Akkumulation der Radioaktivität im Gewebe dreidimensional dargestellt werden (s. Abb. 1.1).

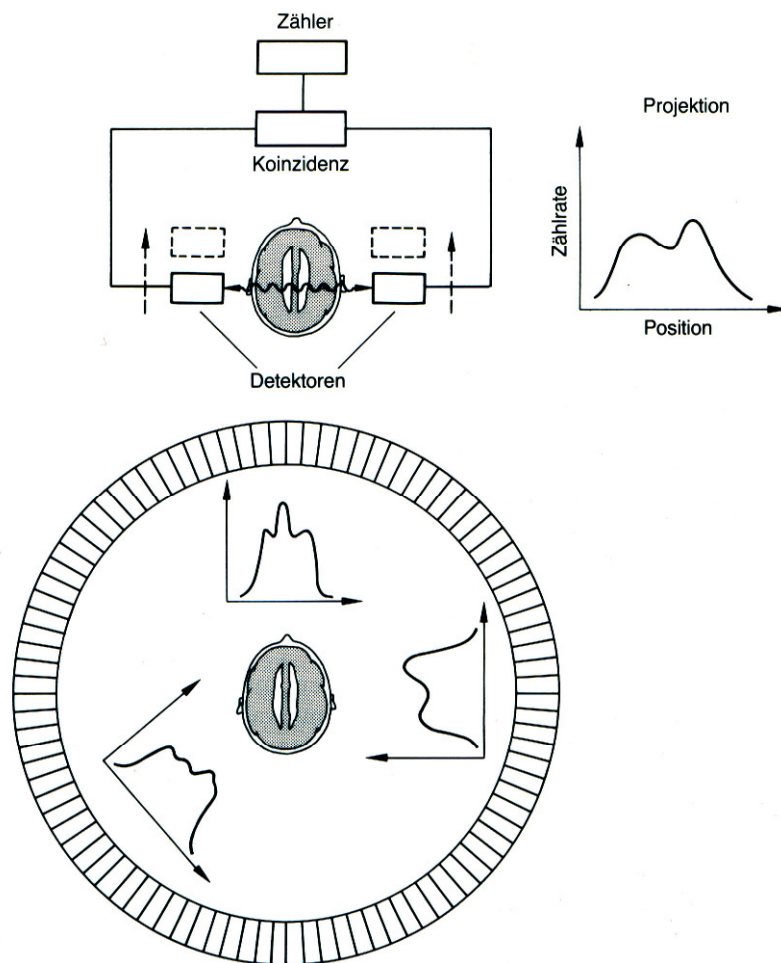


Abb. 1.2: Messprinzip eines Positronen-Emissions-Tomographen^[1]

Die am häufigsten zur Markierung verwendeten positronenemittierenden Radionuklide sind ^{15}O ($t_{1/2} = 2,07$ Min.), ^{13}N ($t_{1/2} = 9,96$ Min.), ^{11}C ($t_{1/2} = 20,4$ Min.) und ^{18}F ($t_{1/2} = 109,7$ Min.). Die ersten drei sind Isotope der am häufigsten in organischen Verbindungen vorkommenden Elemente und daher besonders zur Markierung von Biomolekülen geeignet. Mit ^{18}F als so genanntem Analog-Tracer können Wasserstoffatome oder Hydroxylgruppen ersetzt werden.

1.1.3 Produktion des ^{18}F -Nuklids

^{18}F Fluor kann in zwei verschiedenartigen chemischen Formen hergestellt werden^[3], entweder als ^{18}F Fluorid für nukleophile Reaktionen oder als ^{18}F F_2 für elektrophile Umsetzungen. Die Verwendung elementaren ^{18}F F_2 hat verschiedene Nachteile, dies ist die extrem hohe Reaktivität mit Sauerstoff sowie Feuchtigkeit. Dies gilt besonders angesichts der sehr niedrigen radiochemischen Konzentrationsverhältnisse, in denen derartige Reaktionen durchgeführt werden. Außerdem ist nur eine radiochemische Ausbeute von maximal 50 % möglich, da F_2 nur maximal zur Hälfte ^{18}F enthalten kann. Hingegen ist ^{18}F Fluorid in höheren Ausbeuten und zuverlässiger herstellbar. Deswegen findet bevorzugt ^{18}F Fluorid in

Markierungen mittels nukleophilen Substitutionsreaktionen in der Synthese von Radiopharmaka Anwendung. Dieses wird durch die Kernreaktion $^{18}\text{O}(p, n)^{18}\text{F}$ dargestellt, bei der ein Wassertarget mit angereichertem $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ am Zyklotron mit hochenergetischen Protonen bestrahlt wird. Besonderer Vorteil bei dieser Methode ist der hohe Wirkungsquerschnitt der Kernreaktion^[4]. Aufgrund dieser Darstellungsmethode ist die bei der Fluorierung verwendete Chemie an die Erfordernisse einer nukleophilen Substitution gebunden.

1.1.4 Spezifische Aktivität

Radiopharmaka werden in der Regel nur in extrem geringen Mengen appliziert, so dass diese Anwendungen völlig ungefährlich sind. Dies gilt selbst dann wenn es sich um potentiell toxische Verbindungen handelt. Bei neurobiologischen Untersuchungen z.B. zur Bestimmung der Rezeptorverfügbarkeit im Gehirn sollen die Radiopharmaka einen möglichst geringen Anteil an nichtradioaktiver Substanz enthalten, da die Rezeptordichte nur über die bindenden Tracer dargestellt werden kann. In derartigen Fällen ist es also wichtig, den Anteil an nicht radioaktiv markierter („kalter“) Substanz so gering wie möglich zu halten. Eine Kenngröße für diesen Anteil ist die spezifische Aktivität A (Einheit $1\text{Bq/mol} = 1/\text{mol}\cdot\text{s}$). Die maximale spezifische Aktivität ist dann erreicht, wenn eine markierte Substanz ausschließlich das radioaktive Markierungsnuklid enthält. Sie ist dann „trägerfrei“ (no-carrier-added, n.c.a.). Da durch radioaktiven Zerfall die Aktivität ständig abnimmt, ist es für die Synthese wichtig, innerhalb weniger Halbwertszeiten die nötigen Reaktionsschritte zur Darstellung des Radiopharmakums durchzuführen.

Bedingt durch diese zeitliche Limitierung sind bei der Syntheseplanung meistens andere Strategien zu wählen als bei der Synthese der entsprechenden nicht radioaktiv markierten Verbindung. Die Einführung des Markierungsnuklids zu einem möglichst späten Zeitpunkt sowie die problemlose und schnelle Reinigung und Qualitätskontrolle sind von zentraler Bedeutung.

1.2 Aromatische Aminosäuren in der Positronen-Emissions-Tomographie

Das wichtigste im klinischen Einsatz befindliche Radiopharmakon ist die $[^{18}\text{F}]$ -2-Fluor-2-deoxy-D-glucose ($[^{18}\text{F}]\text{FDG}$)^[3]. Da maligne Zellen in der Regel einen erhöhten Energieumsatz besitzen, kommt es zu einer Anreicherung dieses Kohlenhydrat-Tracers im Tumorgewebe. Als Folge von Strahlentherapie oder operativen Eingriffen wird jedoch oft das

umliegende Gewebe entzündlich, wodurch ebenfalls der Energieumsatz erhöht wird und eine exakte Differenzierung zwischen Tumor und umliegendem Gewebe erschwert ist.

Ebenso werden seit langem radioaktiv markierte Aminosäuren in der Positronenemissionstomographie angewandt^{[5],[6],[7],[8]} (z.B. L-([¹¹C]-Methyl)Methionin, O-(2-[¹⁸F]Fluorethyl)-L-tyrosin, 6-[¹⁸F]Fluor-L-DOPA). Dabei sind z.B. bei 6-[¹⁸F]Fluor-L-DOPA folgende Zielsetzungen wichtig: einerseits als Indikator zur Bestimmung der Proteinsyntheserate, andererseits ihre Rolle bei der Synthese von Neurotransmittern^[9]. Für die radioaktive Markierung werden hauptsächlich essentielle Aminosäuren (Phe, Leu, Tyr, Met, Val, DOPA) verwendet, um eine hohe Anreicherung (Uptake) zu erreichen.

Von zentraler Bedeutung ist, dass diese großen, ungeladenen Aminosäuren leicht die Blut-Hirn-Schranke passieren können. Ihre Anreicherung im Tumorgewebe ist auf die erhöhte Proteinbiosynthese zurückzuführen.

Besonderes Interesse innerhalb der genannten essentiellen Aminosäuren kommt den aromatischen Aminosäuren zu. Die Aminoacyl-t-RNA-Synthetase ist empfindlich gegenüber chemischen Veränderungen in den Aminosäuren. Deswegen wurden zur radioaktiven Markierung Aminosäuren verwendet, bei denen durch die Fluorierung nur geringe Änderungen in der physiologischen Akzeptanz zu erwarten sind – wie zum Beispiel durch Fluorierung des aromatischen Ringes. Untersuchungen von Coenen et. al.^[14] weisen darauf hin, dass hierbei 2-[¹⁸F]Fluortyrosin ein besonders hohes medizinisches Anwendungspotential zukommt, da die Einbaurate nahe an die der unmarkierten Aminosäure heranreicht. Zusätzlich ist die Hydroxylierung in Position 5, und damit die Bildung von F-DOPA, erschwert^[16]. Speziell bei der langsam verlaufenden Proteinsynthese ist ¹⁸F durch seine längere Halbwertszeit der ¹¹C-Markierung deutlich überlegen^[14].

Im Bereich der radioaktiv markierten aromatischen Aminosäuren wird gegenwärtig zunehmend intensiv O-(2-[¹⁸F]Fluorethyl)-L-tyrosin (FET) für klinische Fragestellungen eingesetzt^[17].

1.3 Fluorierung aromatischer Verbindungen

1.3.1 Allgemeines

Prinzipiell stehen zwei Methoden zur Fluorierung von aromatischen Aminosäuren zur Verfügung, das ist die elektrophile Fluorierung mit $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ bzw. $[^{18}\text{F}]\text{Acetylhypofluorit}$ und die nukleophile Fluorierung mit $[^{18}\text{F}]\text{F}^-$.

(Für eine ausführliche Diskussion der zur Verfügung stehenden Methoden siehe H.-J. Wester^[4] sowie weitere Review-Artikel^{[10],[11],[12],[13]}). An dieser Stelle seien nur einige ausgewählte Beispiele exemplarisch genannt.

1.3.2 Elektrophile Fluorierung

Bei der direkten Fluorierung mit $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ oder $[^{18}\text{F}]\text{Acetylhypofluorit}$ kann eine maximale radiochemische Ausbeute von 50% erreicht werden. Eine elektrophile Fluorierung zur Darstellung des Tracers wird nur dann verwendet, wenn die spezifische Aktivität eine untergeordnete Rolle spielt. Weiterer Nachteil sind die ebenfalls entstehenden Nebenprodukte. Bei der Fluorierung an aktivierten (elektronenreichen) Aromaten entstehen weitgehend *ortho*- und *para*-Substitutionsprodukte, an desaktivierten (elektronenarmen) Aromaten auch das *meta*-Substitutionsprodukt. So entsteht bei der direkten Fluorierung zur Darstellung von 2- $[^{18}\text{F}]\text{Fluortyrosin}$ ebenfalls das hoch toxische 3- $[^{18}\text{F}]\text{Fluortyrosin}$ ($\text{LD}_{50}(\text{Maus}) = 10 \text{ mg/Kg}$)^{[4],[14]}, welches auf einem anderen metabolischen verstoffwechselt wird. Eine Verbesserung bezüglich der Regioselektivität kann über Fluordemetallierungsreaktionen erreicht werden. Dies erfordert jedoch zusätzliche Syntheseschritte und birgt die Gefahr toxischer Metallrückstände, was eine besonders aufwendige Reinigung und Qualitätskontrolle bedingt.

1.3.3 Nukleophile Fluorierung

Zur direkten nukleophilen Fluorierung^{[4],[11]} am Aromaten ist das Vorhandensein einer passenden Abgangsgruppe zwingend, die Anwesenheit einer geeigneten elektronenziehenden Gruppe in *ortho*- oder *para*-Stellung ist darüber hinaus wünschenswert. Da die Elektronendichte im Kern hierdurch erniedrigt wird, wird die nukleophile Substitution begünstigt. Weitere Faktoren beeinflussen den Erfolg der nukleophilen Fluorierung. Da Fluorwasserstoff eine hohe Bindungsenergie (574 kJ/mol) besitzt, wird das Fluoridion in Anwesenheit acider Protonen leicht protoniert. In wässrigen Lösungen liegt Fluorwasserstoff

nur zu einem geringen Anteil in seiner dissoziierten Form vor, die eintretende Aquatisierung schirmt die Ladung des F^- Ions ab, wodurch dessen Nukleophilie sehr stark reduziert wird.

Um diesen der Reaktion abträglichen Faktoren entgegenzuwirken, ist es vorteilhaft, die Deprotonierung von Fluorwasserstoff („nacktes Fluorid“) durch Zugabe einer Base zu fördern und die Löslichkeit des Metall- $[^{18}F]$ Fluorids in aprotischen Lösungsmitteln durch Zugabe eines Komplexbildners (z.B. Kryptofix 222[®]) zu steigern.

1.3.4 Synthesen von 2-¹⁸F]Fluortyrosin

1.3.4.1 Synthese durch elektrophile Fluorierung

2-¹⁸F]Fluortyrosin kann u. A. durch elektrophile Fluorierung mit [¹⁸F]Acetylhypofluorit aus L-O-Acetyltyrosin mit anschließender Abspaltung der für die Fluorierung notwendigen Schutzgruppe dargestellt werden^{[15],[16]}. Die Ausbeute der Reaktion beträgt 17 %, ebenfalls entstehen 3 % des hoch toxischen 3-¹⁸F]Fluortyrosins.

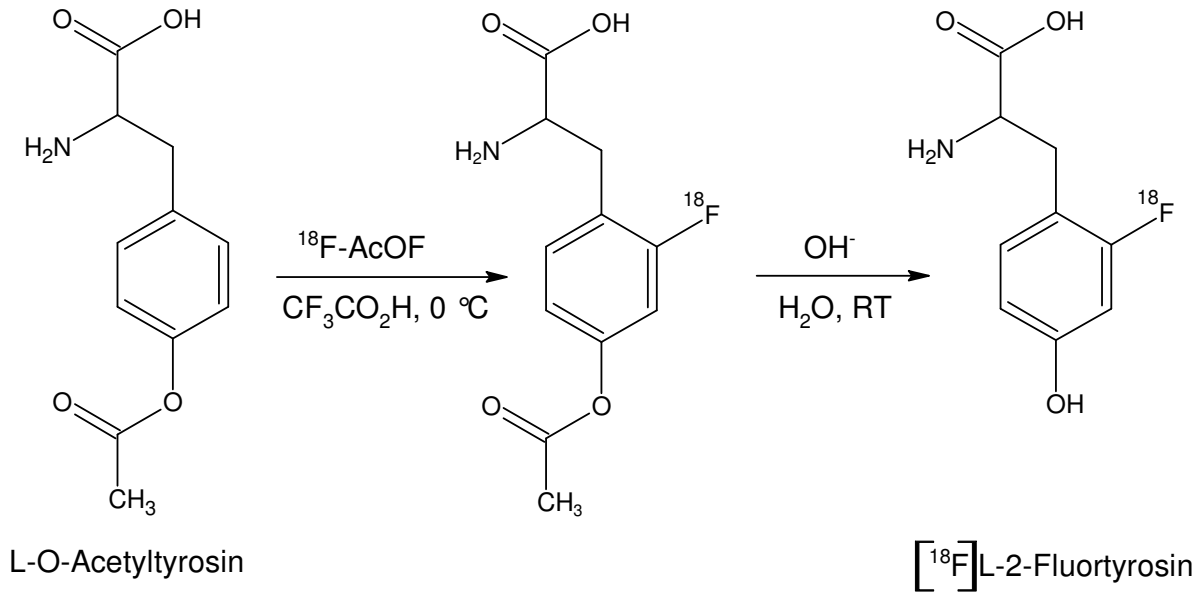


Abb. 1.3: Darstellung von 2-¹⁸F]Fluortyrosin durch elektrophile Substitution^[16]

1.3.4.2 Synthese durch nukleophile Fluorierung

Eine alternative Synthesemöglichkeit für 2-[¹⁸F]Fluortyrosin besteht in einer nukleophilen Fluorierung^[4], die jedoch über eine aufwändige Mehrstufensynthese erfolgen muss. Hierbei wird zunächst fluoriert und in den anschließenden Schritten die Aminosäurefunktion eingeführt.

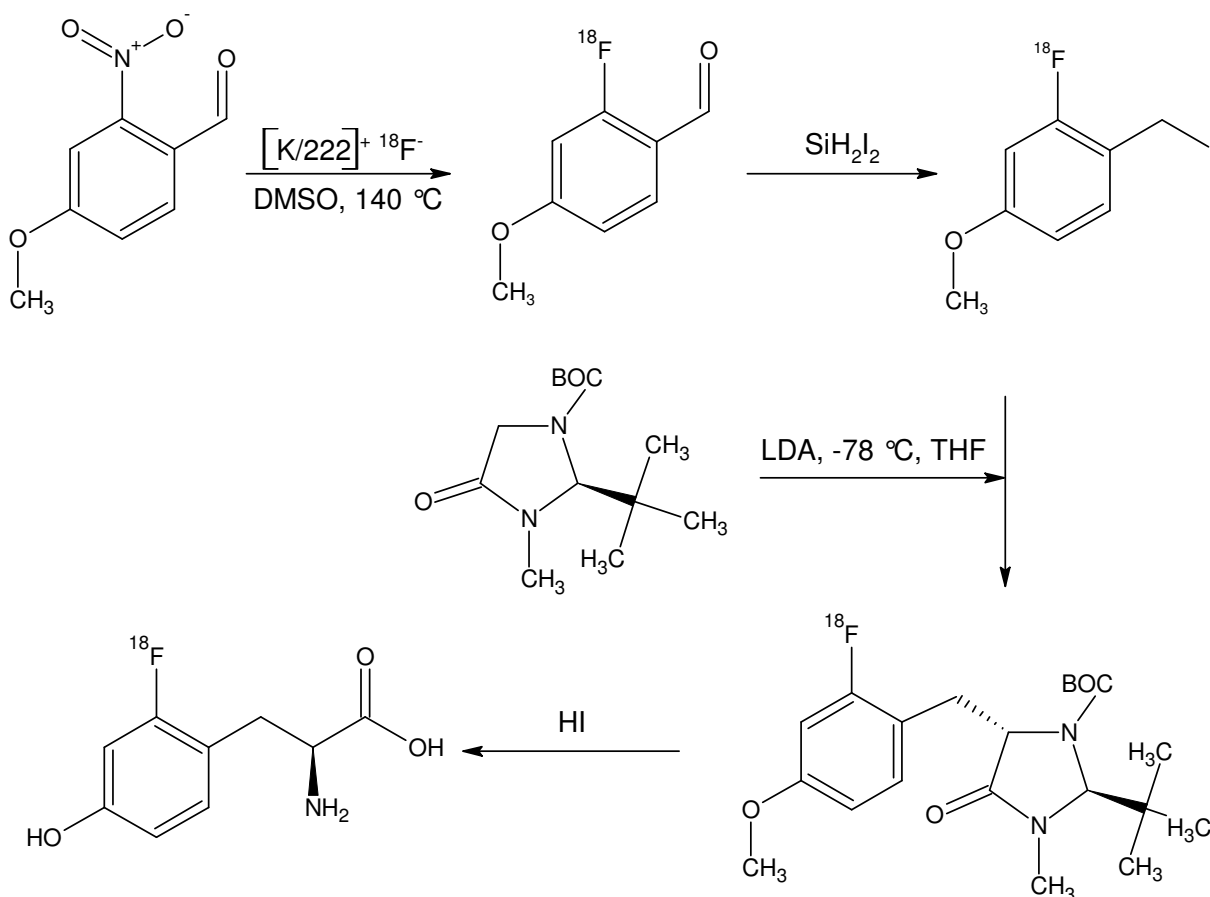


Abb. 1.4: Synthese von 2-[¹⁸F]Fluortyrosin durch nukleophile Substitution^[4]

1.3.5 Synthesen von [¹⁸F]FDOPA

Für die Synthese von [¹⁸F]FDOPA stehen ebenfalls verschiedene Varianten zur Darstellung zur Verfügung, sowohl nukleophil als auch elektrophil. Für eine Übersicht über gängige Verfahren siehe Literatur.^{[3],[4],[18],[19]}

Ein interessanter Ansatz ist, einen Vorläufer zu markieren, der bereits eine geschützte Aminosäurefunktion enthält. Im Falle von 6-[¹⁸F]Fluor-L-DOPA wurde dieser Ansatz erstmals von Tierling et al.^[18] verfolgt.

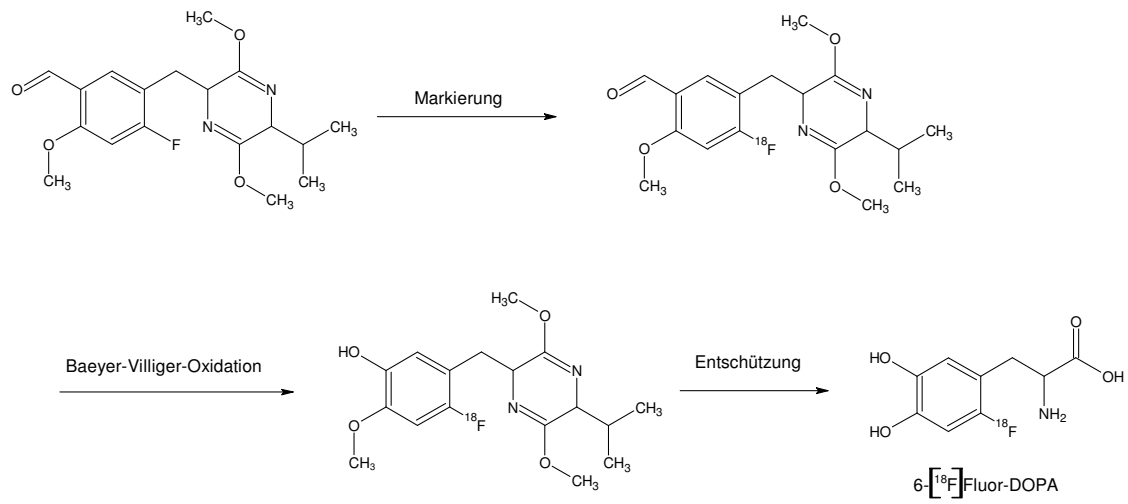


Abb. 1.5: *Synthese von 6- ^{18}F FDOPA durch nukleophile Substitution^[18]*

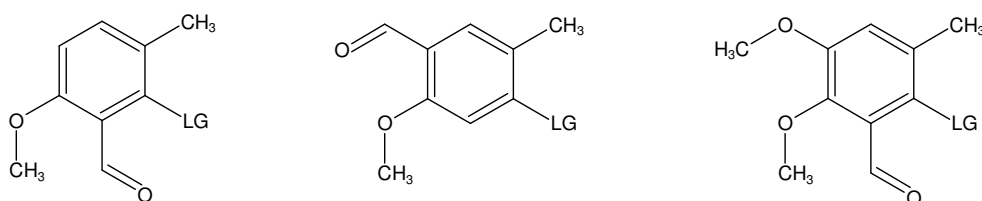
2 Problemstellung

Die meisten Methoden^{[3],[4],[18],[19]} zur Darstellung von markierten aromatischen Aminosäuren durch nukleophile Substitution, beginnen mit der Markierung eines einfachen, leicht zu markierenden Vorläufer, der im weiteren Reaktionsverlauf als Synthesebaustein in einer mehrstufigen Synthese zur Darstellung der entsprechenden Aminosäure dient. Vorteilhafter wäre eine Synthese, bei der die radioaktive Markierung zu einem möglichst späten Zeitpunkt durchgeführt wird und sich nur wenige, unkomplizierte Reaktionsschritte anschließen.

In der vorliegenden Arbeit finden sich hierzu zwei verschiedene Ansätze:

Einer der Schwerpunkte der Arbeit liegt in der Darstellung, Markierung und Decarbonylierung von Modellverbindungen um die nukleophile Reaktion zu studieren.

Hier soll zur intensiven Vorbereitung der Synthese eines 2-[¹⁸F]Fluortyrosin-Vorläufers und eines 6-[¹⁸F]FDOPA-Vorläufers an multipel substituierten Benzolen der Syntheseweg ausgearbeitet und optimiert werden. Um den Einfluss verschiedener Substitutionsmuster, Abgangsgruppen und verschiedene Reaktionsparameter auf die radiochemische Ausbeute (RCA) zu untersuchen und zu optimieren, wird eine Reihe von Verbindungen synthetisiert in denen keine geschützte Aminosäurefunktion vorhanden ist, sondern eine Methylgruppe in der entsprechenden Position als Platzhalter. Die Position der Methoxygruppe ist durch die Struktur des Zielmoleküls vorgegeben, die Aldehyd-Funktion muss *ortho* oder *para* zur Abgangsgruppe stehen, um mit ihr in Resonanz stehen zu können.



LG = NO₂ (5), F (6), Br (7), Cl (8) LG = NO₂ (9), F (10), Br (11), Cl (12) LG = NO₂ (13), F (14), Br (15), Cl (16)

Abb. 2.1: Modellverbindungen für Vorläufer von 2-[¹⁸F]Fluortyrosin und 6-[¹⁸F]FDOPA

Da viele Modellverbindungen aus Abb. 2.2 nur mäßige RCA liefern, scheint es lohnenswert, nach Wegen zu suchen, diese zu verbessern.

Ausgehend von der Tatsache, dass eine elektronenziehende Gruppe (EWG) eine gute RCA durch nukleophile Substitution erst ermöglicht, sollte überprüft werden, ob eine weitere Verbesserung der radiochemischen Ausbeute durch eine zusätzliche EWG erreicht werden

kann. Ebenso sollte untersucht werden, ob es möglich ist, zwei Formyl-Gruppen mit hoher Effizienz zu entfernen, so wie dies bei einer Formyl-Gruppe möglich ist^{[22],[23],[24],[25]}. Hierzu sollte eine Reihe von Modellverbindungen synthetisiert werden, die eine Formyl-Gruppe in *ortho*- und *para*-Position zur Abgangsgruppe haben.

Verbindung **17** - **19** werden gewählt, da sie einfach zu synthetisieren sind und an ihnen erste Versuche zur Didecarbonylierung durchgeführt werden sollen. Verbindung **20** - **23** werden speziell im Hinblick auf die Anwendbarkeit des Substitutionsmusters auf die Synthese eines 2-¹⁸F]Fluortyrosin-Vorläufers getestet.

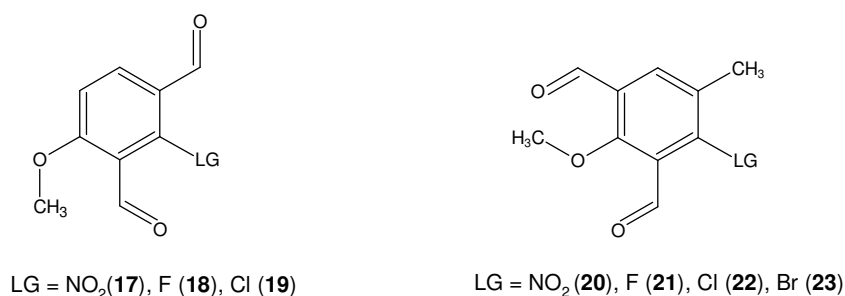


Abb. 2.2: Modellverbindungen mit zwei elektronenziehenden Gruppen

Der andere Schwerpunkt der Arbeit soll die Darstellung von L-2-¹⁸F]Fluortyrosin oder 6-¹⁸F]Fluor-L-DOPA mit gut verfügbarem, trägerfreiem [¹⁸F]-Fluorid sein, da dieses in guter Reproduzierbarkeit und hoher spezifischer Aktivität dargestellt werden kann. Ein in dieser Arbeit vorgesehener neuer Syntheseweg zur Darstellung von 2-¹⁸F]Fluortyrosin (**4**) oder 6-¹⁸F]FDOPA soll von einem geschützten 2-Nitro-3-formyl-Vorläufer (z.B. (**1**) oder (**24**)) ausgehen. Hierbei soll das Konzept der Markierung eines geeigneten (racemischen) Vorläufers mit geschützten Aminosäuren-Funktionen, gefolgt von einer Entfernung der auxiliären Formyl-Gruppe durch eine Decarbonylierung, auf praktische Durchführbarkeit überprüft werden. In Abb. 2.3 ist ein möglicher Syntheseweg zur Herstellung von racemischem 2-¹⁸F]Fluortyrosin (**4**) dargestellt. Für die Aminosäurefunktionen kann ein Methyl ester oder ein Diphenylmethylimin als Schutzgruppe vorgesehen werden. Dies ist im Verlauf der Arbeit durch andere, eventuell bessere Schutzgruppen^{[20],[21]} zu ergänzen. Später soll dann ein enantiomerenreiner Vorläufer zur Darstellung von enantiomerenreiner fluorierter Aminosäure untersucht werden.

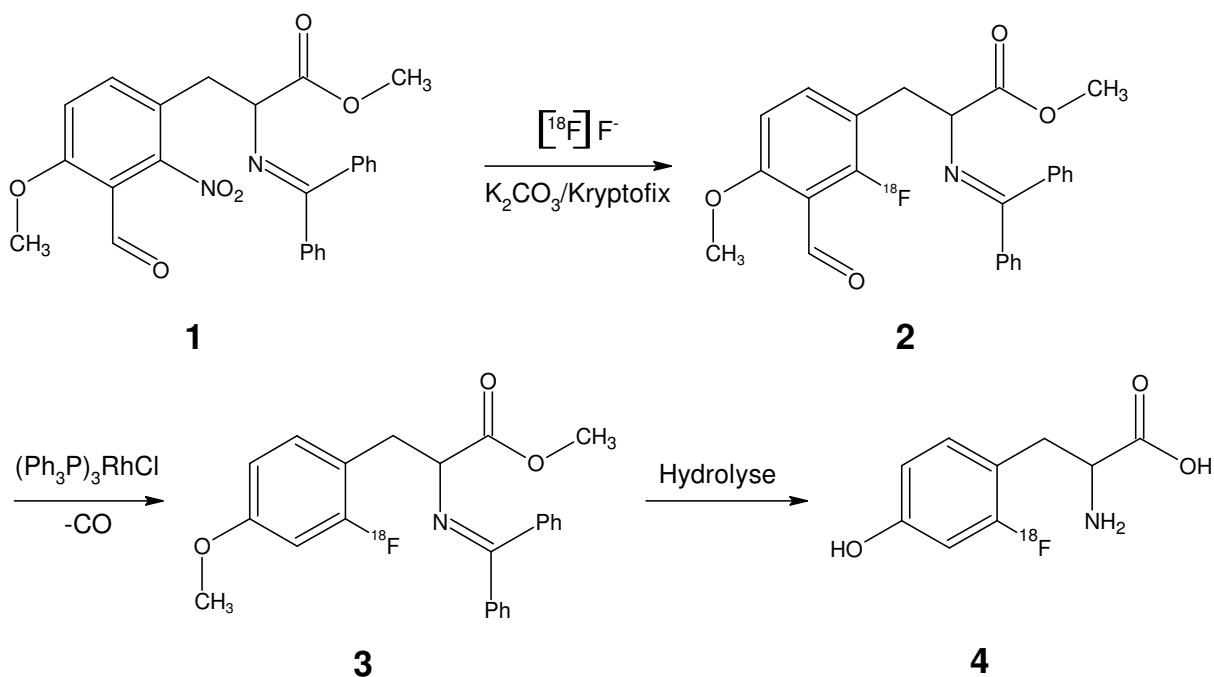


Abb. 2.3: Strategie zur Synthese von 2-[¹⁸F]Fluortyrosin

Aufbauend auf die Ergebnisse mit den Modellverbindungen sollen die Vorläufer (**1**) und (**24**) radioaktiv markiert werden um 2-[¹⁸F]Fluortyrosin bzw. 6-[¹⁸F]FDOPA darzustellen. Ausgangspunkt für die Synthesen sollten kommerziell erhältliche Verbindungen sein, die es ermöglichen, über einen kurzen Syntheseweg alle notwendigen funktionellen Gruppen und Schutzgruppen in hoher Ausbeute einzuführen.

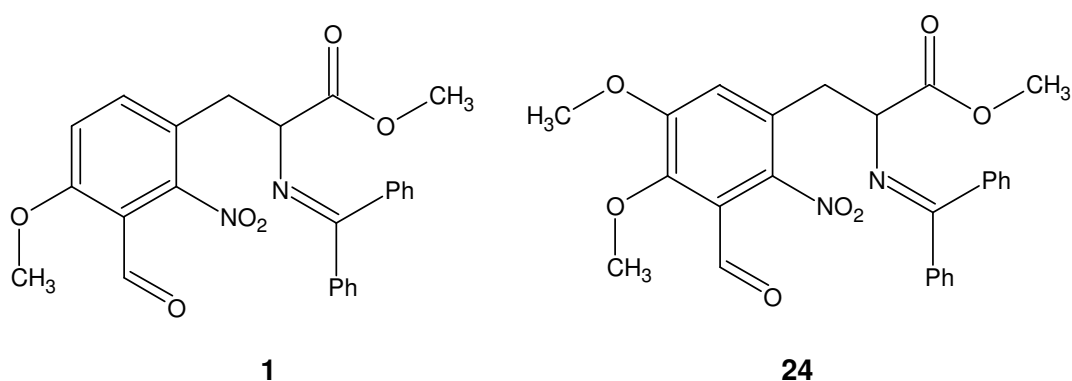


Abb. 2.4: 2-Nitro-3-formyl-Vorläufer für 2-[¹⁸F]Fluortyrosin und 6-[¹⁸F]FDOPA

Allen bisher in diesem Abschnitt vorgestellten Verbindungen ist gemein, das sie eine Formyl-Gruppe verwenden, um die Elektronendichte im aromatischen Ring zu erniedrigen und um somit die nukleophile Substitution zu ermöglichen. Als weiterer Punkt in dieser Arbeit soll überprüft werden, ob die in der organischen Synthese geläufige Methode^{[26],[27],[28],[29],[30],[31],[32]} der Aktivierung von aromatischen Verbindungen durch Bildung eines Chromcarbonylkomplexes auch auf radiochemische Reaktionen übertragen

werden kann. In der Literatur finden sich keine Hinweise, ob Versuche mit Fluorid als angreifendem Nukleophil durchgeführt wurde, bzw. dass das Konzept je in radiochemischen Reaktionen getestet wurde.

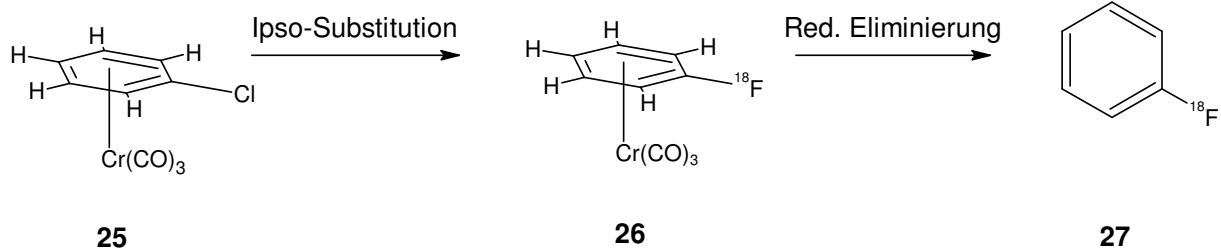


Abb. 2.5: *Chromcarbonylkomplex*

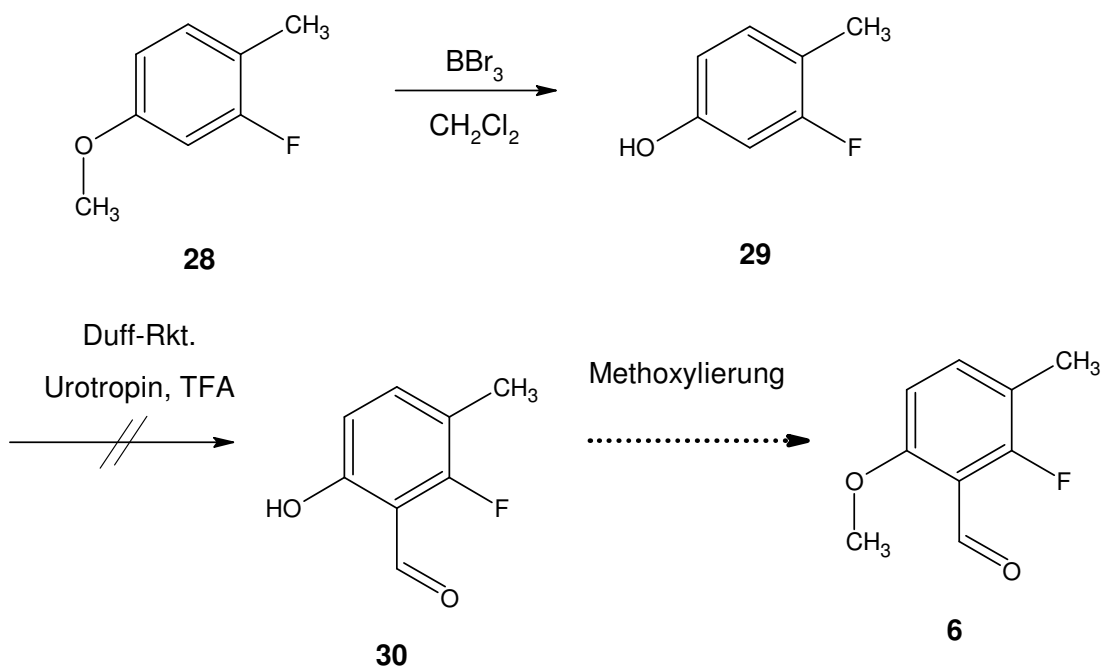
3 Ergebnisse und Diskussion der Synthesen

3.1 Synthese von Modellsubstanzen für p-Tyrosin mit einer Aldehydfunktion

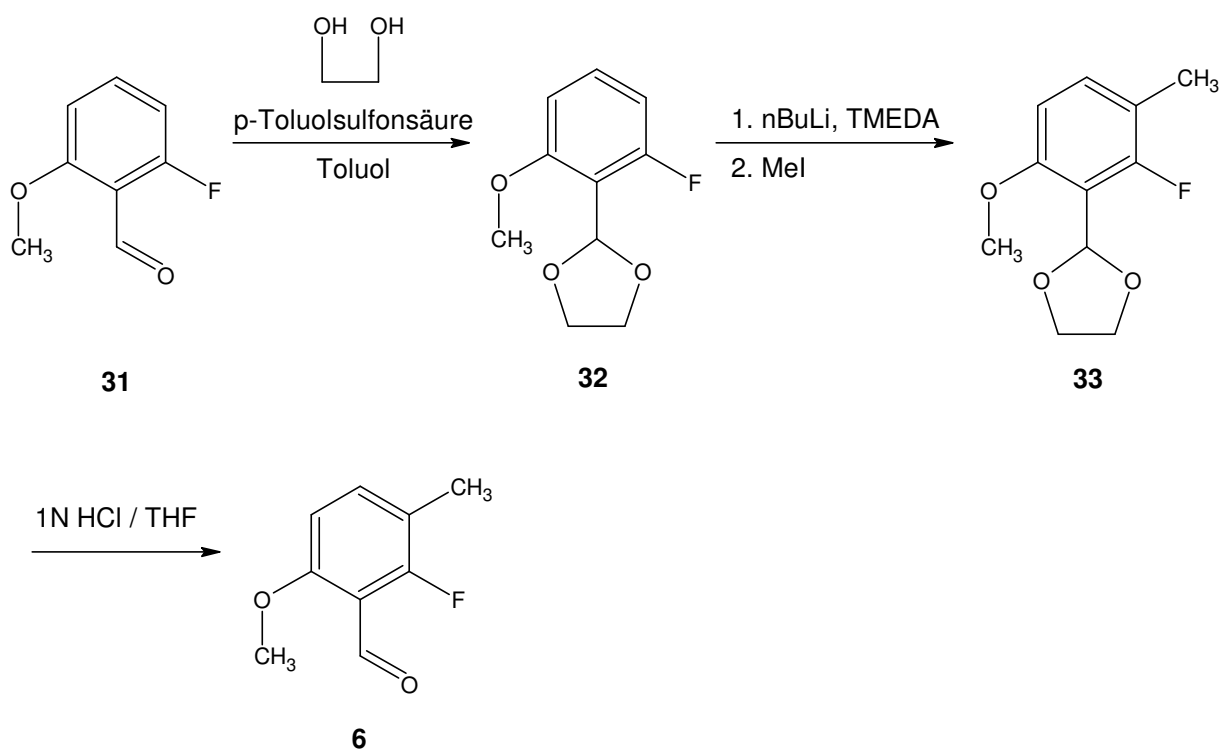
Um die S_NAr zu studieren, wurden geeignete Modellverbindungen für p-Tyrosin mit unterschiedlichen Abgangsgruppen (LG) dargestellt.

3.1.1 2-Fluor-6-methoxy-3-methylbenzaldehyd (6)

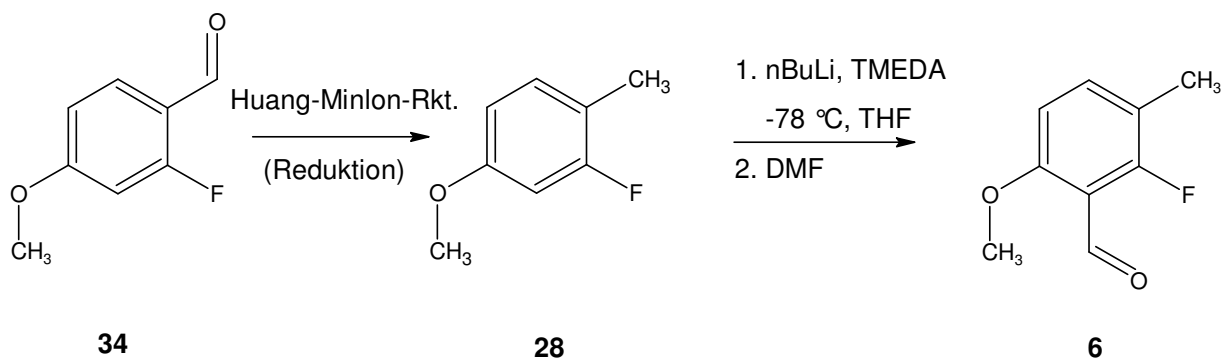
Ein Syntheseweg der über die zur Nitro- (vgl. 3.1.5) und Brom-Verbindung (vgl. 3.1.4) analoge Fluor-Verbindung führte, scheiterte an der Duff-Reaktion^{[33],[34],[35]}. Es konnte entweder kein Reaktionsprodukt isoliert werden, oder, wenn die Reaktionszeit und Temperatur erhöht wurden, nur undefinierte Zersetzungs und Polymerisationsprodukte. Unklar ist, warum die analoge Reaktion mit der entsprechenden Chlorverbindung gelang (vgl. Abschnitt 3.2.5).



Ein anderer Syntheseweg sollte die Einführung der Methyl-Gruppe durch eine *ortho*-Lithiierung^{[36],[37]} ermöglichen. Die Synthese wurde durchgeführt, jedoch gelang es mit Normalphasen-Chromatographie nicht, Produkt (**6**) von Edukt (**33**) abzutrennen, da die Retentionsfaktoren zu ähnlich waren. Durch Vergleich des Produktes über auf anderem Weg synthetisiertem 2-Fluor-6-methoxy-3-methylbenzaldehyd (**6**) konnte jedoch gezeigt werden, dass die Synthese prinzipiell möglich ist.



Die Synthese über Verbindung (**28**) ergab eine problemlose Alternative zur Darstellung von 2-Fluor-6-methoxy-3-methylbenzaldehyd (**6**), da hier keine Schwierigkeiten bei der Aufreinigung eintraten.

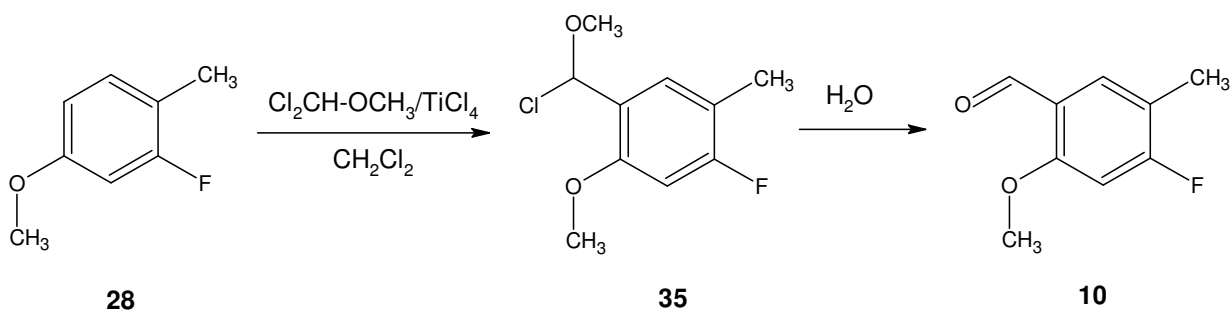


Als erstes wurde, ausgehend von kommerziell erhältlichem 2-Fluor-4-methoxybenzaldehyd (**34**), eine Reduktion der Aldehyd-Funktion in den entsprechenden Kohlenwasserstoff unter Verwendung der Huang-Minlon-Variante der Wolff-Kishner-Reduktion^[38] durchgeführt. 2-Fluor-4-methoxy-1-methylbenzol (**28**) wurde anschließend durch *ortho*-Lithiierung^{[36],[37]}, gefolgt von einer Formylierung mit DMF^[39], in guter Ausbeute von ca. 85 % zu 2-Fluor-6-methoxy-3-methylbenzaldehyd (**6**) umgesetzt.

Bei den im Nachfolgenden häufig angewandten *ortho*-Lithierungen wurde es oft nötig, die Reaktionszeiten, Temperaturen oder Lithierungsreagenzien zu variieren. Hierbei entstandene Ergebnisse sind in einem eigenständigen Kapitel (vgl. Abschnitt 3.12) zusammengefasst.

3.1.2 4-Fluor-2-methoxy-5-methylbenzaldehyd (10)

Die Formylierung von (28) wurde nicht wie in Abschnitt 3.1.1 beschrieben durchgeführt, sondern durch eine weitere gängige Methode zur Darstellung von aromatischen Aldehyden, die Formylierung mit 1,1-Dihalogen-alkylethern^{[40],[41],[42]}. Hierbei wird z.B. Dichlormethylmethylether in Gegenwart von Friedel-Crafts-Katalysatoren wie Titan(IV)- und Zinn(IV)-chlorid zur Umsetzung mit aromatischen Verbindungen verwendet. Die als Primärprodukt dieser elektrophilen aromatischen Substitution entstehenden α -Alkoxybenzylchloride werden zu Aldehyden hydrolysiert.

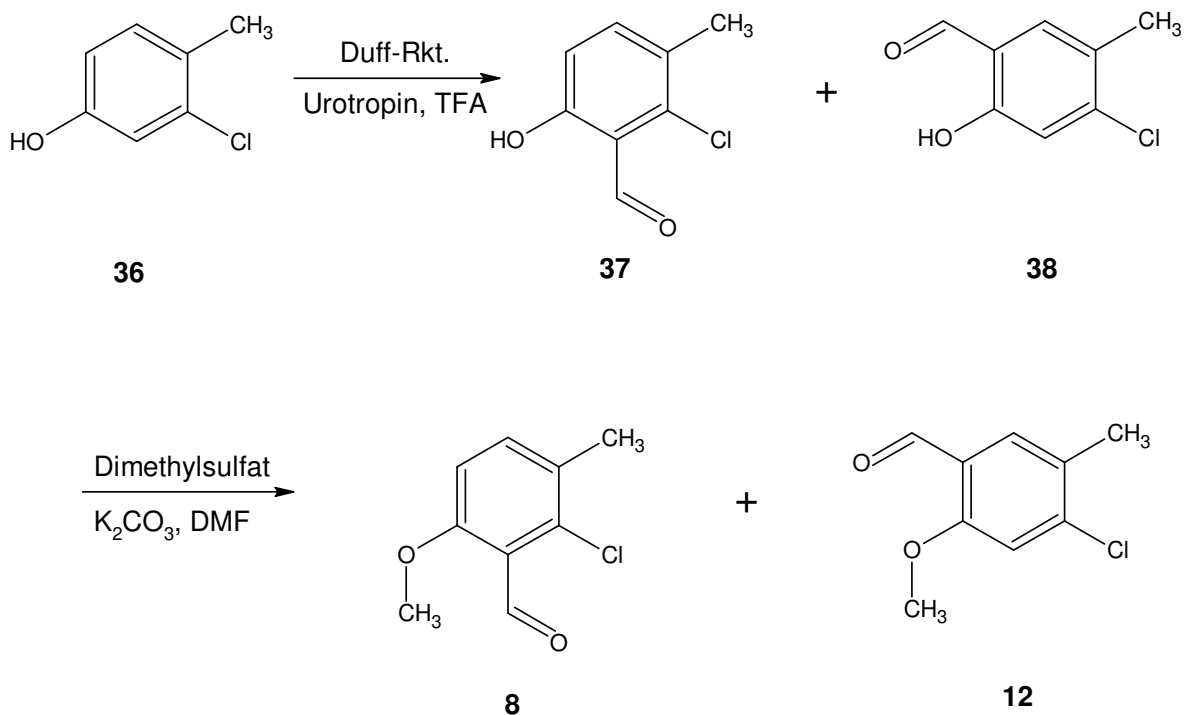


Die Ausbeute betrug hierbei 68 %.

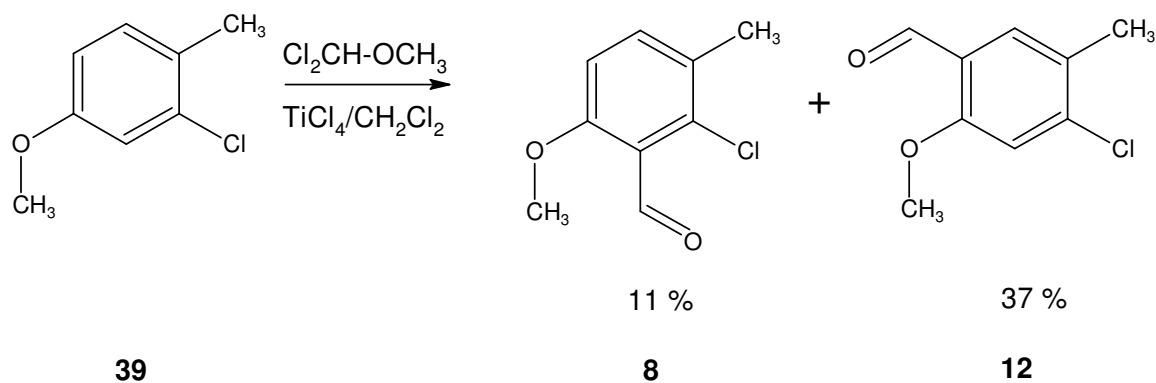
3.1.3 2-Chlor-6-methoxy-3-methylbenzaldehyd (8) und 4-Chlor-2-methoxy-5-methylbenzaldehyd (12)

Zur Darstellung von 2-Chlor-6-methoxy-3-methylbenzaldehyd (8) und 4-Chlor-2-methoxy-5-methylbenzaldehyd (12) wurden verschiedene Synthesewege beschrieben.

Ausgehend von 3-Chlor-4-methylphenol (36) wurde zuerst eine Formylierung mittels einer Duff-Reaktion^{[33],[34],[35]} durchgeführt. Das Reaktionsgemisch wurde nur kurz vorgereinigt indem über eine kurze Kieselgel-Säule polare Zersetzungsprodukte des Urotropin abgetrennt wurden. Die entstandenen Isomeren(37) und (38) wurden erst nach erfolgter Methoxylierung^[43] säulenchromatographisch getrennt.

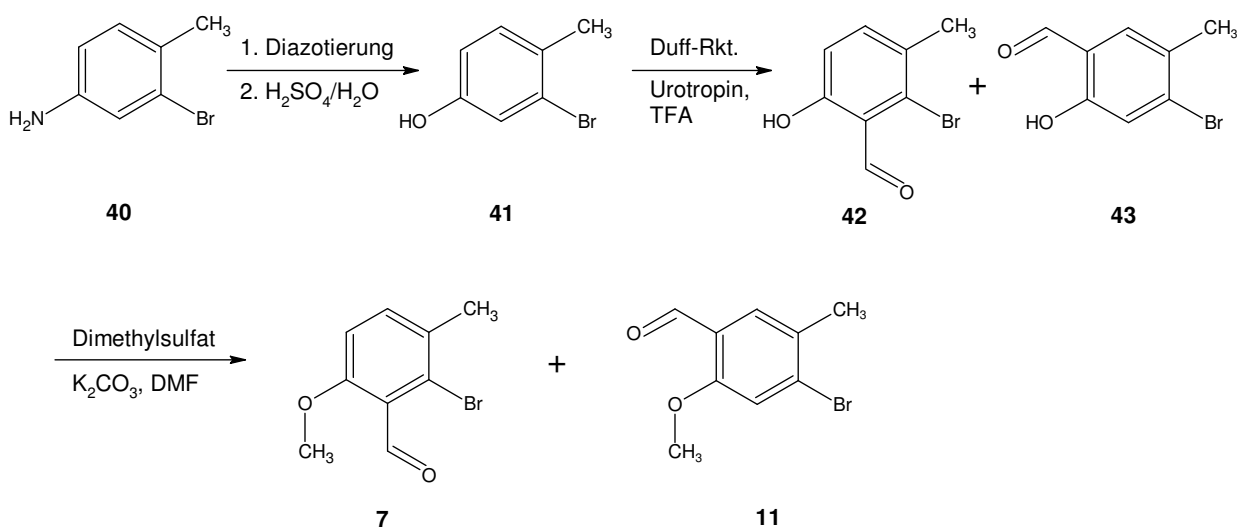


Ein anderer Syntheseweg ging von 2-Chlor-4-methoxy-1-methylbenzol (**39**) aus. Eine Umsetzung mit Dichlormethyl-methylether in der bereits beschriebenen Weise (vgl. Abschnitt 3.2.1), führte zu den beiden bereits aus (**36**) erhaltenen Isomeren (**8**) und (**12**).



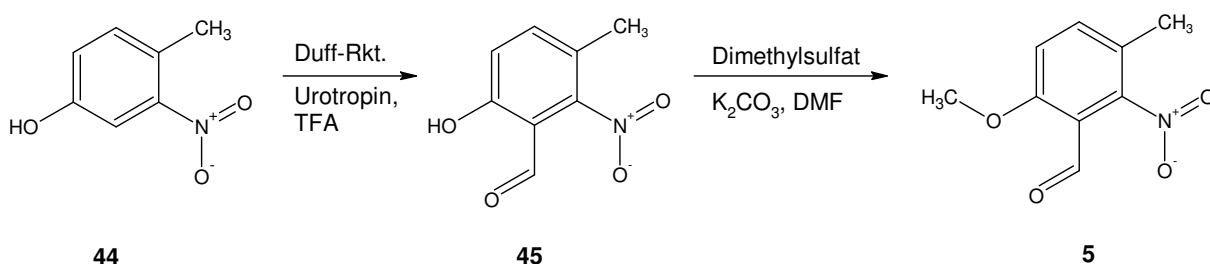
3.1.4 2-Brom-6-methoxy-3-methylbenzaldehyd (**7**) und 4-Brom-2-methoxy-5-methylbenzaldehyd (**11**)

Ausgehend von 3-Brom-4-methylanilin (**40**) wurde zuerst analog Higginbottom et al.^[44] eine Diazotierung mit anschließender Verkochung zum Phenol (**41**) durchgeführt. Die bei der folgenden Duff-Reaktion^{[33],[34],[35]} dargestellten Isomere (**42**) und (**43**) wurden von polaren Nebenprodukten abgetrennt und nach gängiger Methode zu (**7**) und (**11**) methoxyliert^[43].



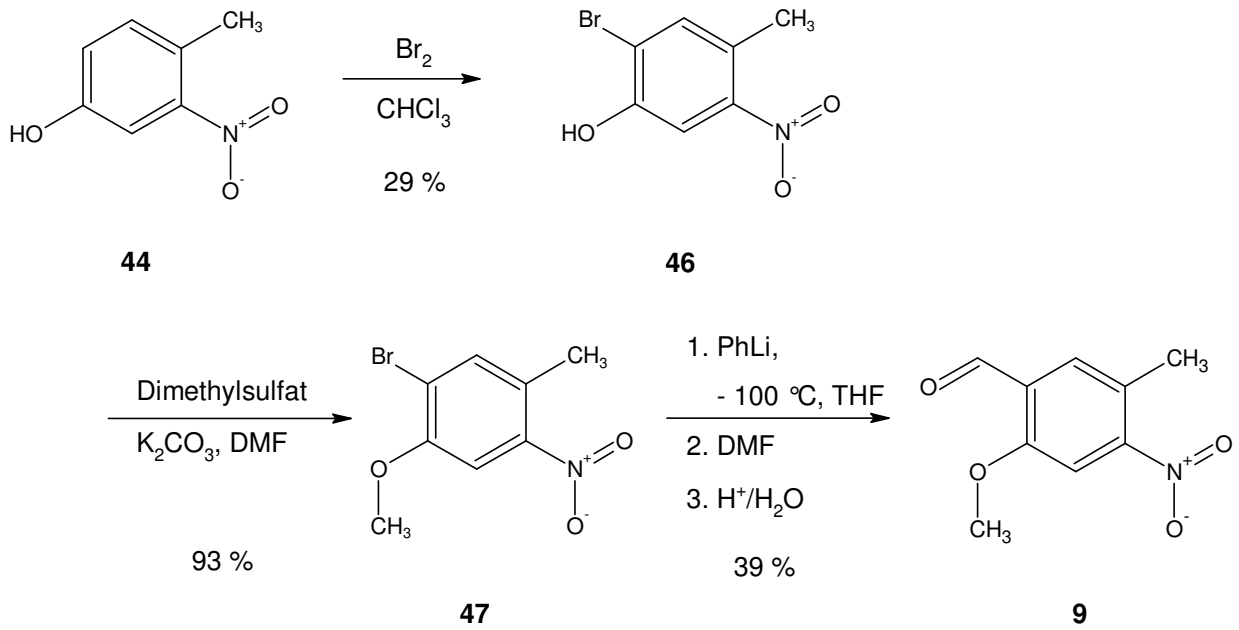
3.1.5 6-Methoxy-3-methyl-2-nitrobenzaldehyd (5)

In Analogie zur Darstellung der Bromverbindung (41) wurde mit Hilfe der Duff-Reaktion^{[33],[34],[35]} eine Formylierung von 4-Methyl-3-nitrophenol durchgeführt. Anders als bei der Umsetzung der Bromverbindung, wurde nur eines der Isomere nachgewiesen und isoliert (45). 6-Hydroxy-3-methyl-2-nitrobenzaldehyd (45) wurde anschließend zu 6-Methoxy-3-methyl-2-nitrobenzaldehyd (5) methoxyliert^[43]. Die Ausbeute über zwei Reaktionsschritte betrug hierbei ca. 50 %. Für die Darstellung von 2-Methoxy-5-methyl-4-nitrobenzaldehyd (9) musste eine alternative Syntheseroute gewählt werden (vgl. 3.1.6).



3.1.6 2-Methoxy-5-methyl-4-nitrobenzaldehyd (9)

4-Methyl-3-nitrophenol (44) wurde analog Kermack et al.^[45] zum 2-Brom-4-methyl-5-nitrophenol (46) bromiert. Dieses wurde nach gängiger Methode^[43] zum 1-Brom-2-methoxy-5-methyl-4-nitrobenzol (9) methoxyliert. In dieser wurde das Brom durch Metallierung mit Phenyllithium, gefolgt von einer Umsetzung mit DMF entsprechend Olah et al.^[39] zum Aldehyd (9) umgesetzt.

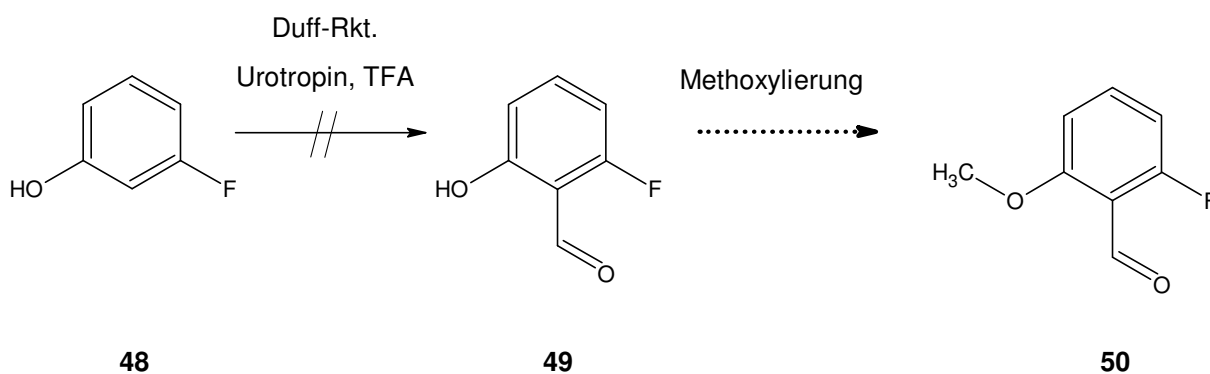


3.2 Synthese von Modellsubstanzen für *p*-Tyrosin mit zwei elektronenziehenden Gruppen

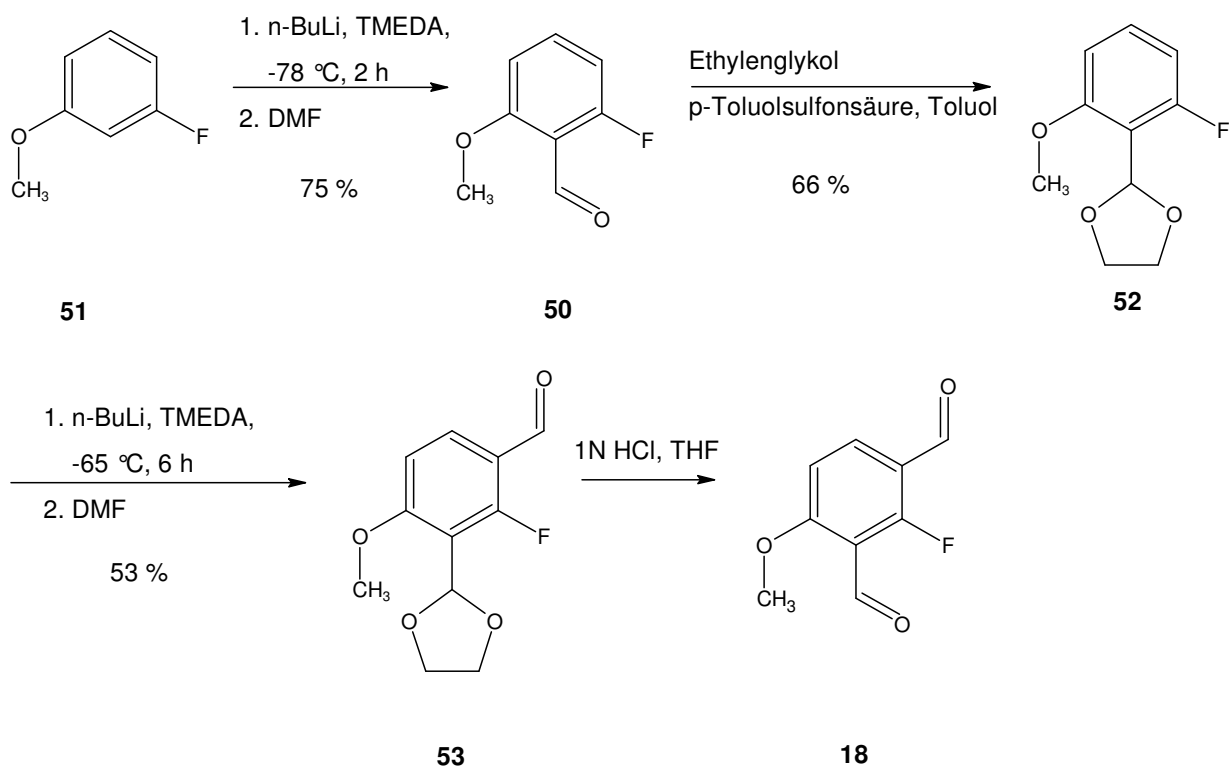
Um die Ausbeuten durch S_NAr zu verbessern, wurden geeignete Modellverbindungen für *p*-Tyrosin mit zwei elektronenziehenden Formyl-Gruppen und mit unterschiedlichen Abgangsgruppen (LG) dargestellt.

3.2.1 2-Fluor-4-methoxyisophthalaldehyd (**18**)

Analog zur Einführung einer Aldehyd-Gruppe in 3-Brom-4-methylphenol (**41**) (vgl. 3.1.4) oder 4-Methyl-3-nitrophenol (**44**) (vgl. 3.1.5) wurde versucht, eine Umsetzung von 3-Fluorphenol (**48**) durchzuführen. Dies gelang nicht, es wurden ausschließlich undefinierte Zersetzungsprodukte isoliert.

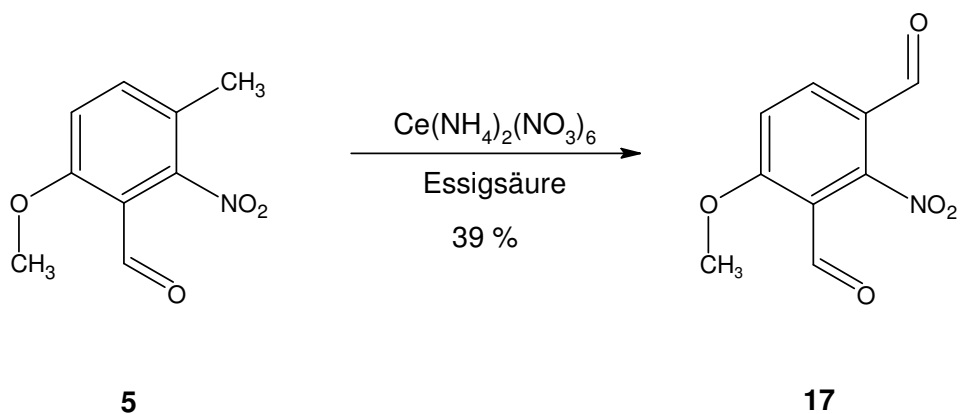


Die Synthese von (**18**) gelang auf einem anderen Weg. 1-Fluor-3-methoxybenzol (**51**) wurde analog der Literatur^{[36],[37]} durch *ortho*-Lithiierung und anschließende Umsetzung mit DMF zum 2-Fluor-6-methoxybenzaldehyd (**50**) umgesetzt. Bevor eine erneute *ortho*-Lithiierung durchgeführt werden konnte, musste die Aldehyd-Funktion als Dioxolan geschützt werden^{[46],[47]}. 2-(2-Fluor-6-methoxyphenyl)-1,3-dioxolan (**52**) wurde anschließend durch *ortho*-Lithiierung, gefolgt von einer Umsetzung mit DMF in den Aldehyd (**53**) überführt. 3-(1,3-Dioxolan-2-yl)-2-fluor-4-methoxybenzaldehyd (**53**) wurde bei der Aufarbeitung wahrscheinlich durch eine zu hohe Konzentration an Essigsäure durch sauer katalysierte Hydrolyse teilweise zum 2-Fluor-4-methoxyisophthalaldehyd (**18**) entschützt^{[20],[21]}. Das so entstandene Produkt wurde für Markierungsversuche verwendet, restliches 3-(1,3-Dioxolan-2-yl)-2-fluor-4-methoxybenzaldehyd (**53**) für die Synthese eines Vorläufers verwendet (vgl. Abschnitt 3.6).

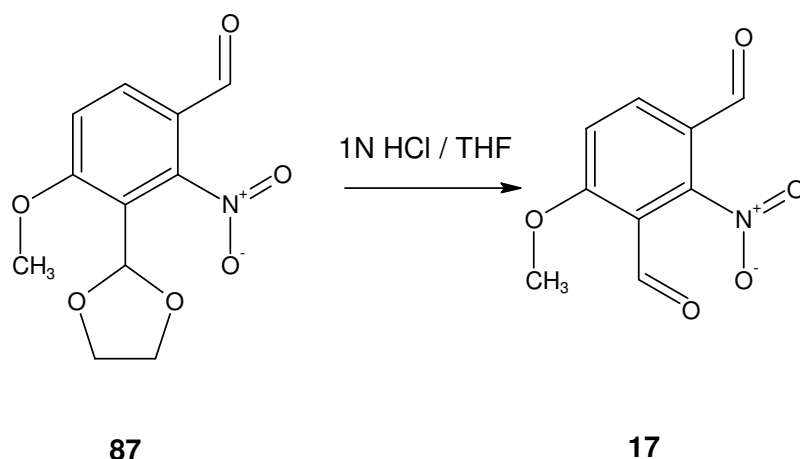


3.2.2 4-Methoxy-2-nitroisophthalaldehyd (17)

4-Methoxy-2-nitroisophthalaldehyd (**17**) wurde auf zwei unterschiedliche Methoden dargestellt. Eine Möglichkeit ist die Oxidation von 6-Methoxy-3-methyl-2-nitrobenzaldehyd (**5**) mit Cer(IV)-ammoniumnitrat^[48] zum Dialdehyd (**17**).



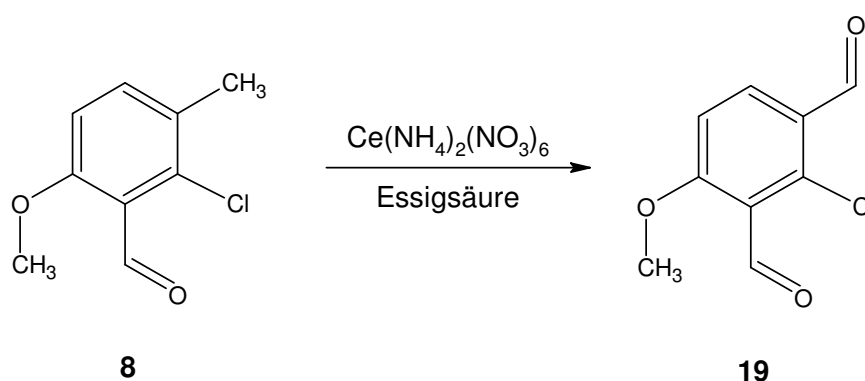
Nachteil dieser Methode ist, dass neben dem Dialdehyd auch immer die entsprechende Carbonsäure entsteht, die Reaktion muss also durch DC-Kontrolle überwacht werden. Durch Waschen der organischen Phase mit NaHCO_3 -Lösung während der Aufarbeitung, können diese Nebenprodukte entfernt werden.



Eine alternative Synthesemöglichkeit erschließt sich durch sauer katalysierte Hydrolyse^{[20],[21]} von (**87**), einer Zwischenstufe im Syntheseweg zur Darstellung des Nitro-Tyrosin-Vorläufers (vgl. Abschnitt 3.4).

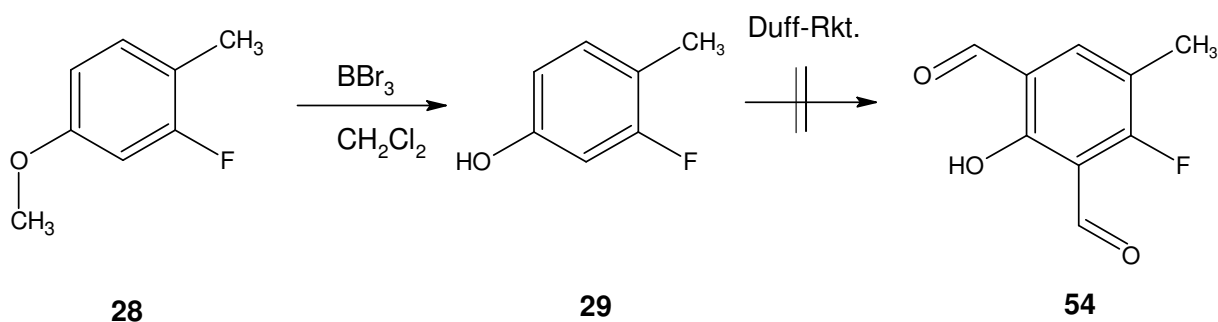
3.2.3 2-Chlor-4-methoxyisophthalaldehyd (**19**)

Analog zu Abschnitt 3.2.2 wird die Methylgruppe in (**8**) mit Cerammoniumnitrat in 6 % Ausbeute zum Aldehyd oxidiert.



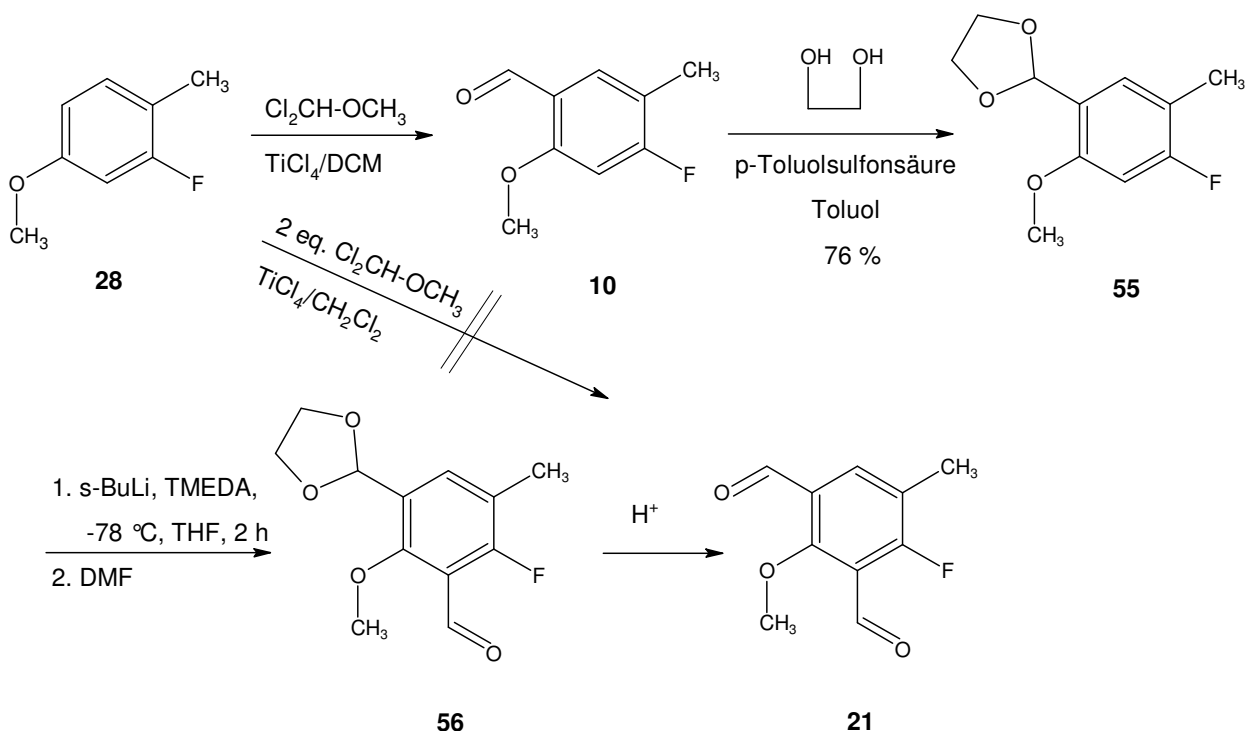
3.2.4 4-Fluor-2-methoxy-5-methylisophthalaldehyd (**21**)

Zur Darstellung von 4-Fluor-2-methoxy-5-methylisophthalaldehyd (**21**) wurden verschiedene Synthesewege getestet. Im ersten Schritt wurde der Methylether in 2-Fluor-4-methoxy-1-methylbenzol (**28**) mit Bromtribromid analog der Literatur^{[49],[50],[51],[52],[53],[55]} gespalten, um im folgenden Reaktionsschritt eine Duff-Reaktion^{[33],[34],[35],[57],[58]} zu ermöglichen.



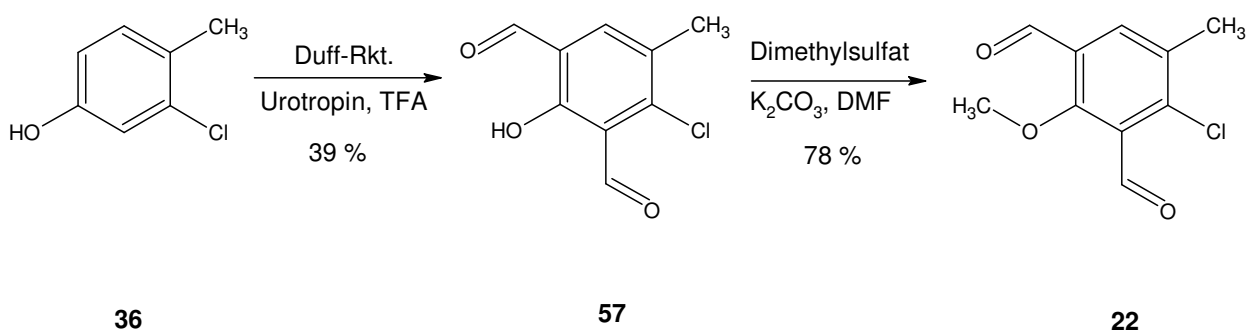
Die Umsetzung von 3-Fluor-4-methylphenol (**29**) misslang jedoch aus ungeklärter Ursache. Es wurde hauptsächlich Edukt und undefinierte Zersetzungsprodukte isoliert.

Ein erster Versuch, 2-Fluor-4-methoxy-1-methylbenzol (**28**) direkt durch Umsetzung mit 2 Äquivalent Dichlormethyl-methylether zu diformylieren, scheiterte. Es gelang ausschließlich eine Formylierung zum 4-Fluor-2-methoxy-5-methylbenzaldehyd^[18] (**10**), wobei auch geringe Mengen an 2-Fluor-6-methoxy-3-methylbenzaldehyd (**6**) entstanden. Die Selektivität der Reaktion ist vermutlich auf sterische Effekte zurück zu führen. Bevor eine *ortho*-Lithiierung durchgeführt werden konnte, musste die Aldehyd-Funktion als Dioxolan geschützt werden^{[46],[47]}. 2-(4-Fluor-2-methoxy-5-methylphenyl)-1,3-dioxolan (**55**) wurde anschließend durch *ortho*-Lithiierung, gefolgt von einer Umsetzung mit DMF in den Aldehyd (**56**) überführt. 3-(1,3-Dioxolan-2-yl)-6-fluor-2-methoxy-5-methylbenzaldehyd (**56**) wurde durch sauer katalysierte Hydrolyse zum 4-Fluor-2-methoxy-5-methylisophthalaldehyd (**21**) entschützt^{[20],[21]}, wobei über diese zwei Reaktionsschritte eine Ausbeute von 47 % erreicht wurde.



3.2.5 4-Chlor-2-methoxy-5-methylisophthalaldehyd (22)

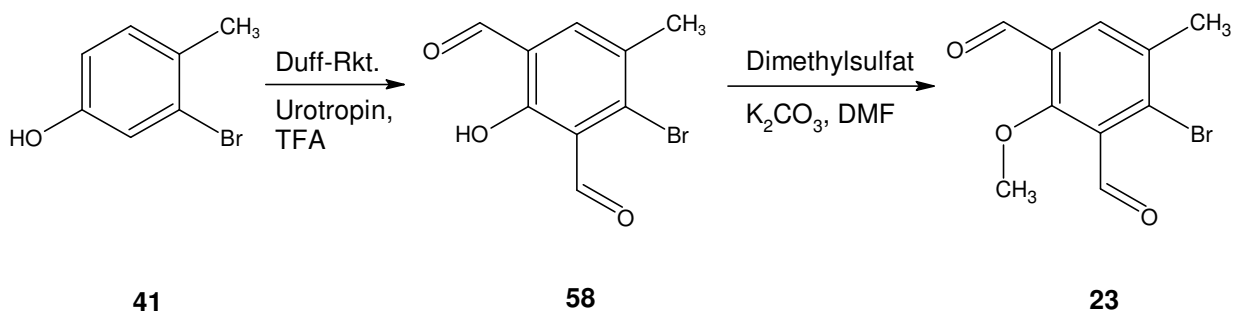
Ausgehend von 3-Chlor-4-methylphenol (**36**) wurde eine Duff-Reaktion^{[33],[34],[35],[57],[58]} mit 2 Äquivalent Urotropin durchgeführt, um zum Dialdehyd (**57**) zu gelangen. Eine anschließende Methoxylierung führte zum 4-Chlor-2-methoxy-5-methylisophthalaldehyd (**22**). Unklar ist, warum diese Synthese mit der Chlorverbindung gelang, jedoch nicht mit der analogen Fluorverbindung (vgl. Abschnitt 3.1.1).



3.2.6 4-Brom-2-methoxy-5-methylisophthalaldehyd (23)

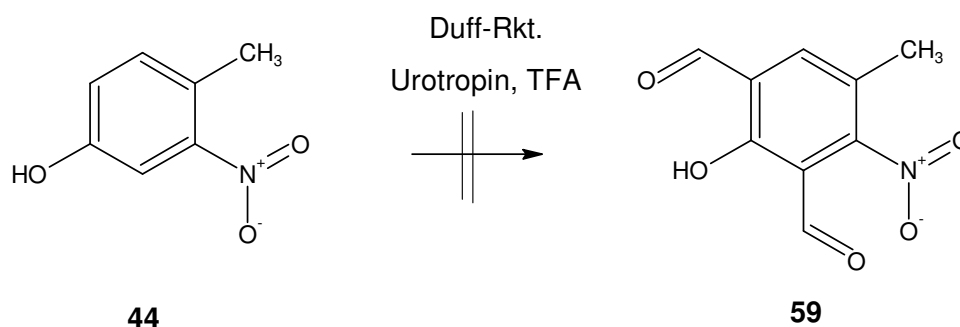
Analog zur Chlorverbindung (**36**), wurde an 3-Brom-4-methylphenol (**41**) eine Duff-Reaktion^{[33],[34],[35],[57],[58]} unter Verwendung von 2 Äquivalent Urotropin durchgeführt, was teilweise zu einer Diformylierung führte. 4-Brom-2-hydroxy-5-methylisophthalaldehyd (**58**)

wurde anschließend zu 4-Brom-2-methoxy-5-methylisophthalaldehyd (**23**) methoxyliert. Die Ausbeute über zwei Reaktionsschritte betrug 29 %.

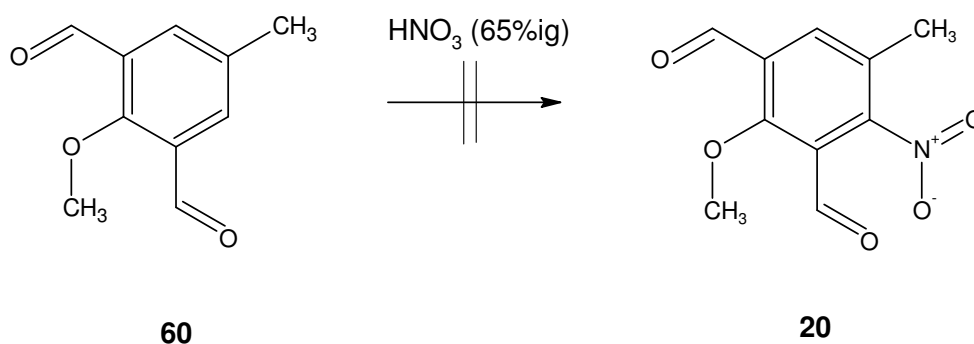


3.2.7 2-Methoxy-5-methyl-4-nitroisophthalaldehyd (**20**)

Verschiedene Synthesewege zur Darstellung von 2-Methoxy-5-methyl-4-nitroisophthalaldehyd (**20**) scheiterten.

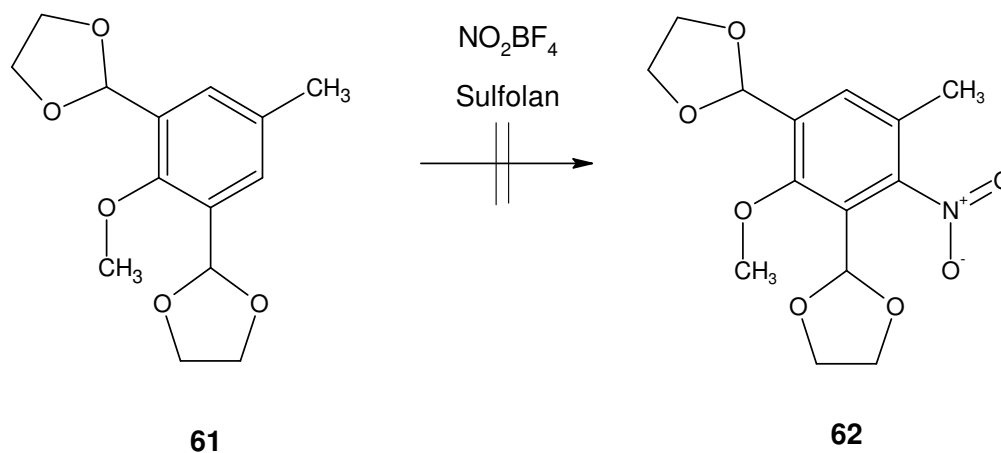


Eine Duff-Reaktion^{[33],[34],[35],[57],[58]} zur Diformylierung von 4-Methyl-3-nitrophenol (**44**) schlug fehl. Variation von Reaktionszeit, Temperatur oder Eduktkonzentration führte ausschließlich zur Monoformylierung analog Abschnitt 3.1.5. Vermutlich ist dies auf die stark elektronenziehende Wirkung der Nitro-Gruppe zurück zu führen.



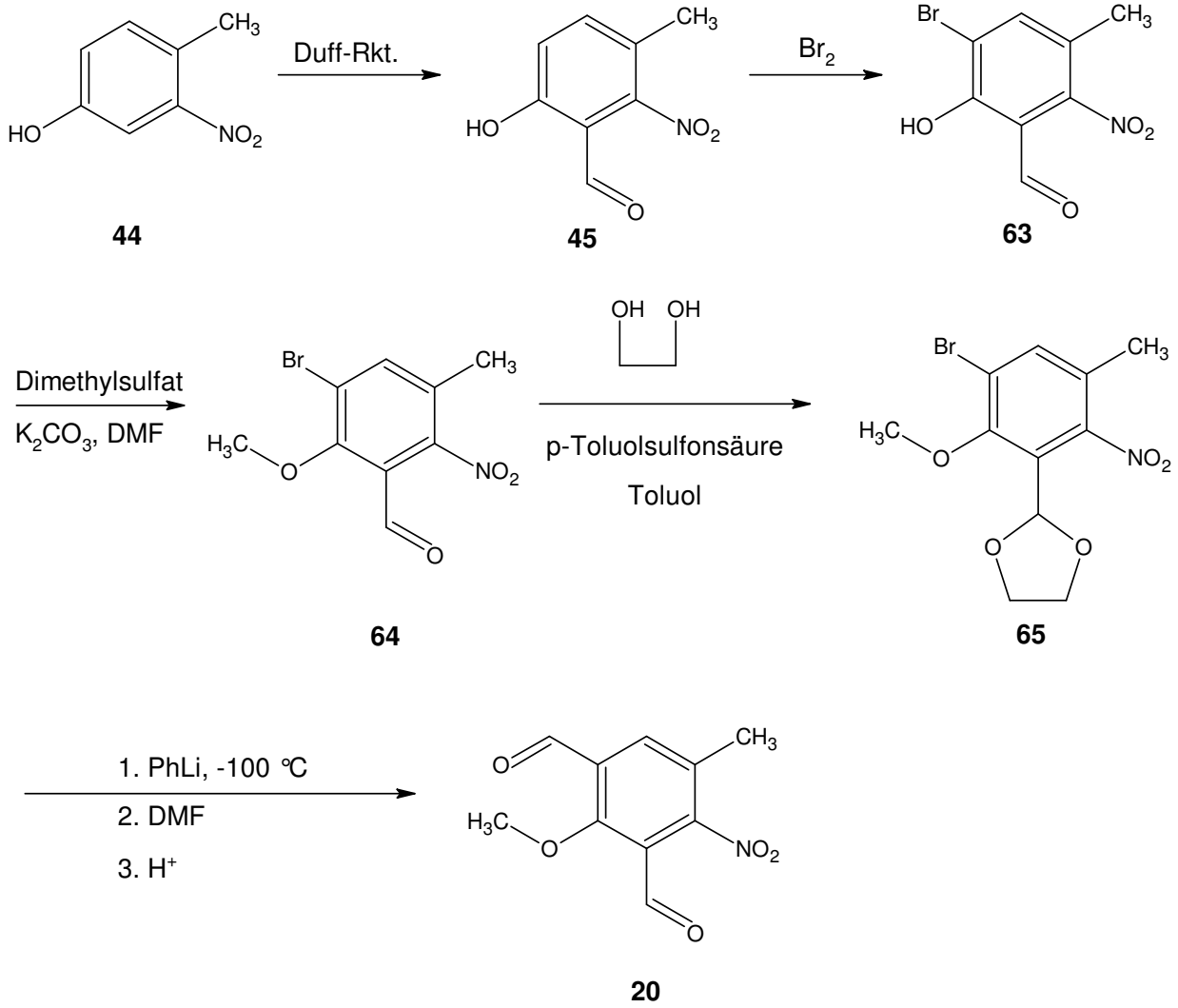
Eine Nitrierung von 2-Methoxy-5-methylisophthalaldehyd (**60**) gelang nicht, die oxidative Wirkung von Salpetersäure führte zu verschiedenen Oxidationsprodukten, den

entsprechenden Carbonsäuren. Eine Isolierung dieser unerwünschten Nebenprodukte wurde nicht durchgeführt.



Eine unter neutralen Bedingungen^{[59],[60]} durchgeführte Nitrierung mit Nitroniumtetrafluorborat versagte ebenfalls, auch bedingt durch die niedrige Stabilität von 2-[3-(1,3-Dioxolan-2-yl)-2-methoxy-5-methylphenyl]-1,3-dioxolan (**61**), welches sich trotz vorsichtigen Umgangs sehr schnell zum Monoaldehyd zersetzte.

Ein anderer Syntheseweg zur Darstellung von 2-Methoxy-5-methyl-4-nitroisophthalaldehyd (**20**) konnte im Verlauf des Projektes nicht mehr durchgeführt werden, soll jedoch in folgendem Schema kurz dargestellt werden.



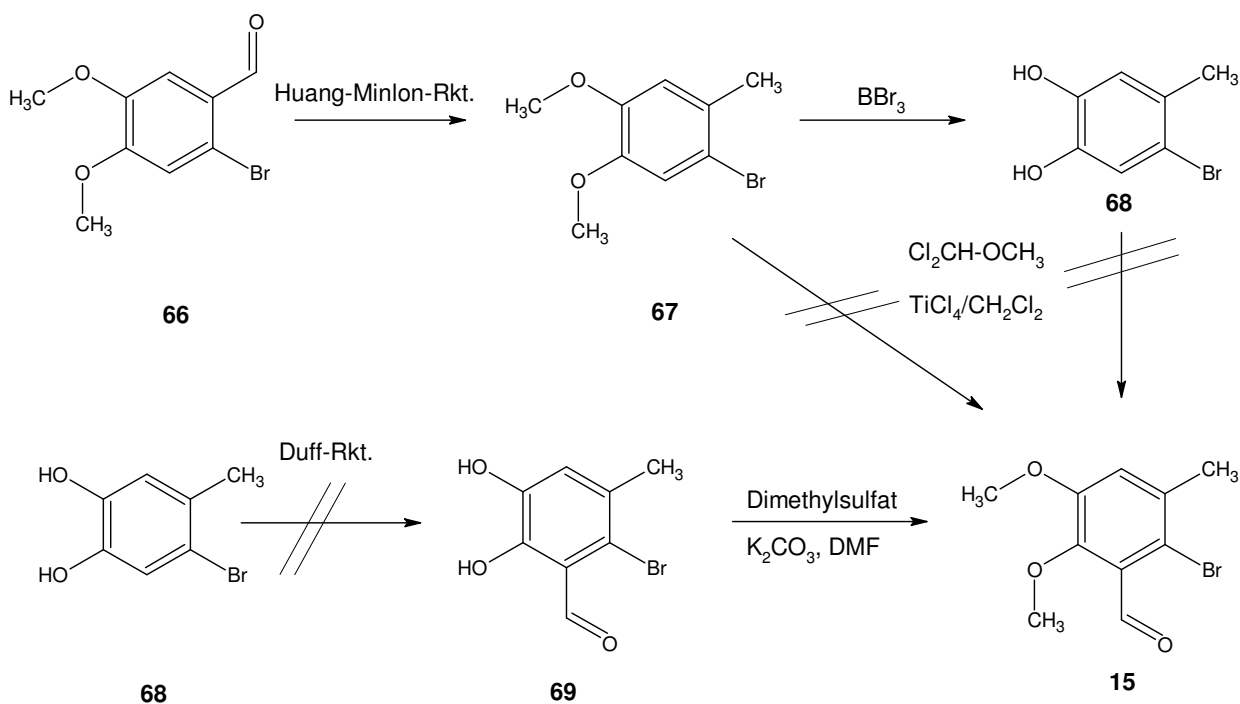
3.3 Synthese von Modellsubstanzen für DOPA

Analog zu den Modellverbindungen für p-Tyrosin wurden geeignete Modellverbindungen für DOPA mit unterschiedlichen Abgangsgruppen (LG) dargestellt.

3.3.1 2-Brom-5,6-dimethoxy-3-methylbenzaldehyd (15)

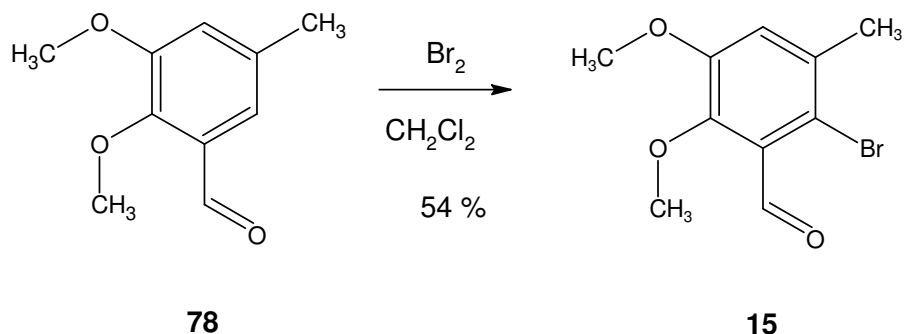
Drei verschiedene Syntheserouten zur Darstellung von 2-Brom-5,6-dimethoxy-3-methylbenzaldehyd (15) wurden erprobt.

Im ersten Syntheseweg wurde ausgehend von kommerziell erhältlichem 2-Brom-4,5-dimethoxybenzaldehyd (66), eine Reduktion der Aldehyd-Funktion in den entsprechenden Kohlenwasserstoff unter Verwendung der Huang-Minlon-Variante der Wolff-Kishner-Reduktion^[38] durchgeführt. Eine Spaltung der Methylether in (67) gelang unter Verwendung von Bromtribromid^{[49],[50],[51],[52],[53],[55]} zum 4-Brom-5-methylbenzol-1,2-diol (68). Es gelang jedoch nicht, durch die Duff-Reaktion^{[33],[34],[35]} eine Formylierung zu (69) durchzuführen, es wurden ausschließlich undefinierte Zersetzungsprodukte isoliert. Die Formylierung^[18] mit Dichlormethyl-methylether führte zu keiner Umsetzung, das Edukt wurde wiedergewonnen.



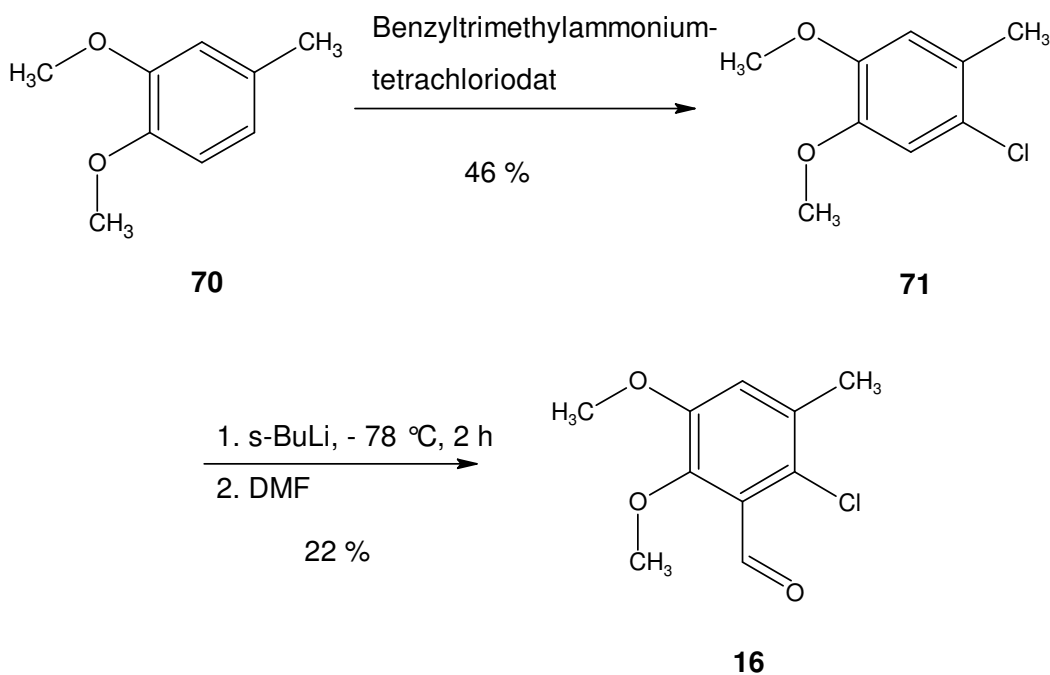
Ein anderer Syntheseweg, bei dem 1-Brom-4,5-dimethoxy-2-methylbenzol (67) direkt durch Umsetzung mit Dichlormethyl-methylether formyliert werden sollte, misslang ebenfalls. Es erfolgte keine Umsetzung, das Edukt wurde wiedergewonnen.

Eine dritte Variante, die Bromierung von 2,3-Dimethoxy-5-methylbenzaldehyd (**78**) (Darstellung vergleiche Absatz 3.3.4) analog Kermack et al.^[45], verlief dagegen problemlos.



3.3.2 2-Chlor-5,6-dimethoxy-3-methylbenzaldehyd (**16**)

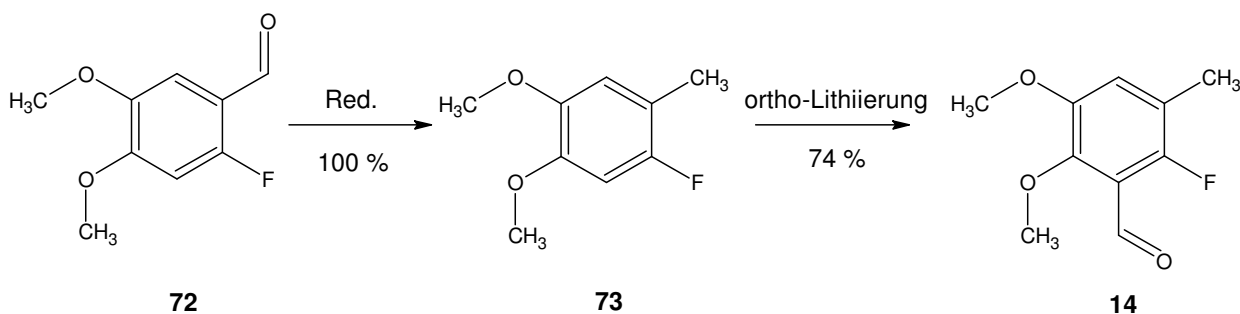
Eine Chlorierung von 1,2-Dimethoxy-4-methylbenzol (**70**) mit Benzyltrimethylammonium-tetrachloridat^[61] erreichte eine Ausbeute von 46 %. Eine *ortho*-Lithiierung^{[36],[37],[62]} von 1-Chlor-4,5-dimethoxy-2-methylbenzol (**71**), gefolgt von einer Umsetzung mit DMF^[39], führte zum gewünschten Produkt (**16**).



3.3.3 2-Fluor-5,6-dimethoxy-3-methylbenzaldehyd (**14**)

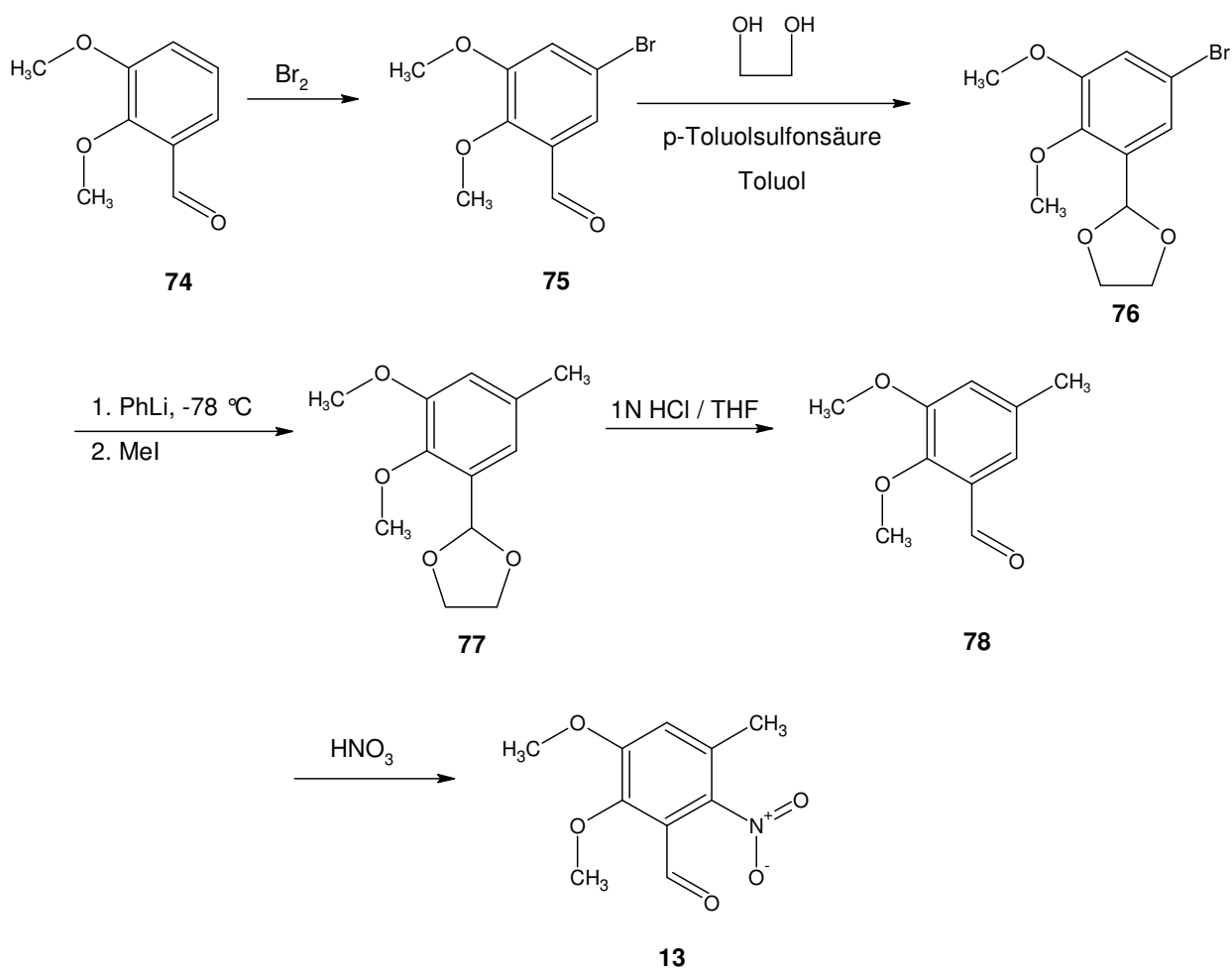
Ausgehend von kommerziell erhältlichem 2-Fluor-4,5-dimethoxybenzaldehyd (**72**), wurde eine Reduktion der Aldehyd-Funktion in den entsprechenden Kohlenwasserstoff unter Verwendung der Huang-Minlon-Variante der Wolff-Kishner-Reduktion^[38] durchgeführt. 1-Fluor-4,5-dimethoxy-2-methylbenzol (**73**) wurde anschließend durch *ortho*-

Lithiierung^{[36],[37]}, gefolgt von einer Formylierung mit DMF^[39], in 74 % Ausbeute zu 2-Fluor-5,6-dimethoxy-3-methylbenzaldehyd (**14**) umgesetzt.

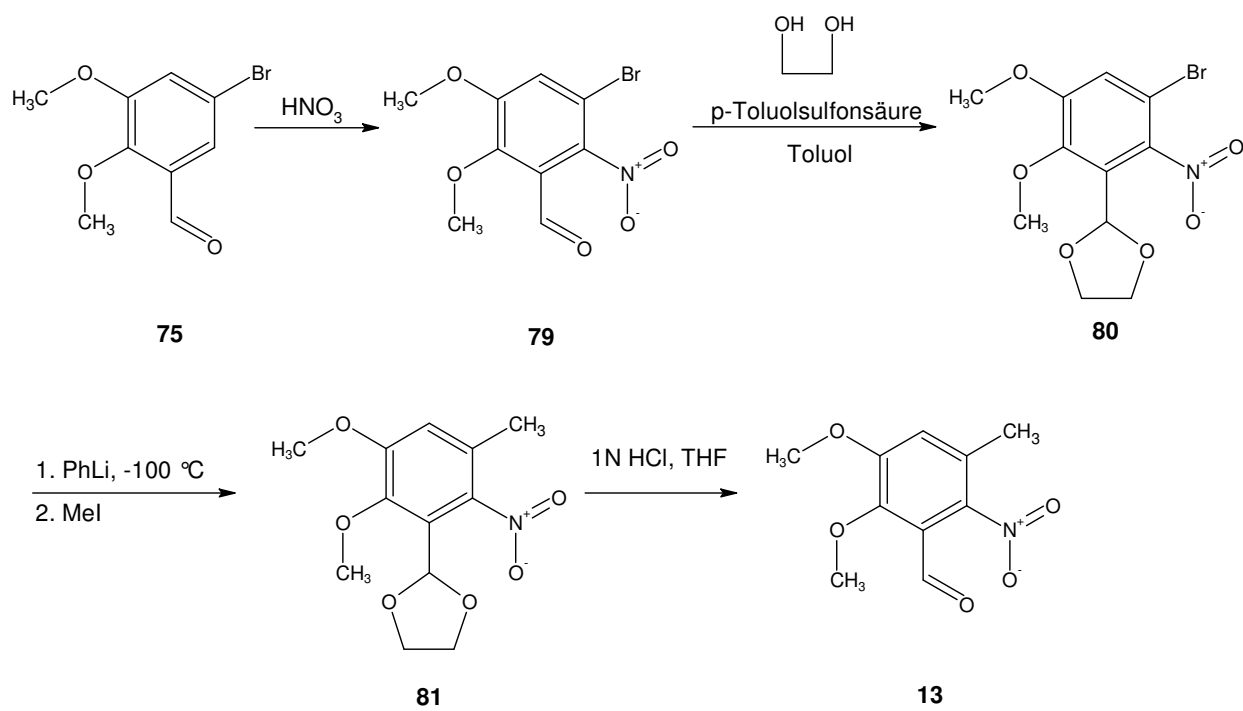


3.3.4 2,3-Dimethoxy-5-methyl-6-nitrobenzaldehyd (**13**)

Ausgehend von 2,3-Dimethoxybenzaldehyd (**74**), wurde analog einer Synthesevorschrift von Stork et al.^[63] 5-Brom-2,3-dimethoxybenzaldehyd (**75**) durch eine Bromierung dargestellt. Um eine Lithiierung zu ermöglichen, musste die Aldehyd-Funktion durch ein Dioxolan geschützt werden^{[46],[47]}. 2-(5-Brom-2,3-dimethoxyphenyl)-1,3-dioxolan (**76**) wurde in einem ersten Schritt lithiiert, sowie anschließend mit Methyljodid umgesetzt. Im folgenden Schritt wurde das Dioxolan sauer katalysiert zum 2,3-Dimethoxy-5-methylbenzaldehyd (**78**) gespalten^{[20],[21]}. Durch Nitrierung^[54] konnte 2,3-Dimethoxy-5-methyl-6-nitrobenzaldehyd (**13**) dargestellt werden.

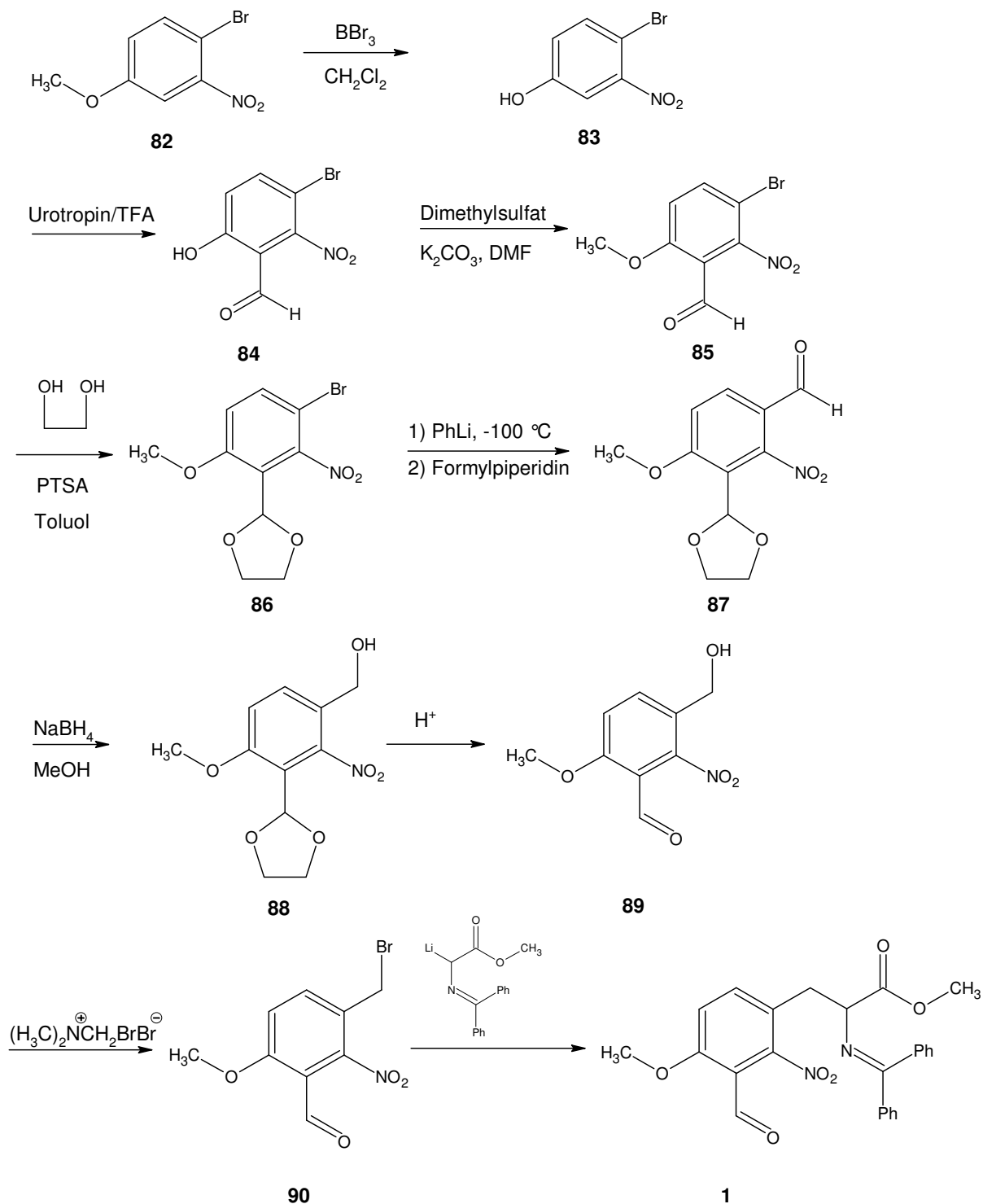


Eine alternative Syntheseroute, mit anderer Synthese-Reihenfolge (siehe folgende Abbildung), war weniger praktikabel, da einerseits die Lithiierung in Gegenwart einer Nitro-Gruppe^[64] bei tieferen Temperaturen durchgeführt werden musste, wobei die Ausbeute geringer (<10 %) war. Andererseits führte die Trennung von Edukt und Produkt zu großen Verlusten. Eine Synthese auf diesem Weg ist jedoch möglich.



3.4 Synthese des Nitro-p-Tyrosin-Vorläufers

Ähnlich der bereits beschriebenen Syntheseroute^[65] wurde ein p-Tyrosin-Vorläufer synthetisiert. Es wurde entschieden, dieses Substitutionsmuster, bei dem die Formyl-Gruppe in *ortho*-Position zur Abgangsgruppe ist, zu synthetisieren. Grund hierfür war, dass dieses Substitutionsmuster auch in einer Synthese zur Darstellung eines DOPA-Vorläufers zu realisieren wäre.



Ausgehend von 1-Brom-4-methoxy-2-nitrobenzol (**82**) wurde zuerst der Methylether mit Bromtribromid gespalten^{[49],[50],[51],[52],[53],[55]}. Typische Ausbeuten lagen bei 68 – 95 %. 4-Brom-3-nitrophenol (**83**) wurde im folgenden Schritt unter Anwendung der Duff-Reaktion^{[33],[34],[35]} formyliert. Aufgrund der besseren Trennbarkeit wurde das Isomerengemisch zuerst nur von polaren Nebenprodukten abgetrennt. Aus NMR-Messungen lies sich die Ausbeute auf ca. 85 % abschätzen. Eine Trennung und Reinigung der Isomeren erfolgte nach der Methoxylierung^[43], da hier auf der Kieselgelsäule deutlich geringeres Tailing als bei Phenolen auftrat. Typische Ausbeuten lagen bei 70 – 80 %. Das so erhaltene 3-Brom-6-methoxy-2-nitrobenzaldehyd (**85**) wurde nun durch Dioxolanbildung geschützt^{[46],[47]}, um eine Lithiierungs-Reaktion^[64] zu ermöglichen. Nach erfolgter Lithiierung von 2-(3-Brom-6-methoxy-2-nitrophenyl)-1,3-dioxolan (**86**), wurde mit Formylpiperidin umgesetzt^{[39],[56]}, um eine Aldehyd-Funktion einzuführen. Da Formylpiperidin nur schwer aus dem Reaktionsgemisch zu entfernen ist, wurden spätere Synthesen zur Einführung eines Aldehyds (über eine Lithium-Verbindung) immer mit DMF durchgeführt. Dies führte zu vergleichbaren Ausbeuten, ersparte jedoch eine aufwändige Aufreinigung, da DMF im Allgemeinen entweder durch Extraktion oder über eine azeotrope Destillation mit Toluol leicht entfernt werden kann. 3-(1,3-Dioxolan-2-yl)-4-methoxy-2-nitrobenzaldehyd (**87**) wurde nun mit einem Überschuss Natriumborhydrid zum entsprechenden Alkohol (**88**) reduziert^[66]. Dieser wurde durch sauer katalysierte Hydrolyse zum 3-(Hydroxymethyl)-6-methoxy-2-nitrobenzaldehyd (**89**) gespalten^{[20],[21]}. Nach der Einführung von Brom durch nukleophile Substitution zum 3-(Brommethyl)-6-methoxy-2-nitrobenzaldehyd^{[67],[68]} (**90**) wurde Methyl-*N*-(diphenylmethyl)glycinat^[69], ein geschütztes Glycinderivat, an das Molekül durch eine S_N2-Reaktion gekuppelt^[71]. Von extremer Bedeutung für diese Reaktion war, dass die Bromverbindung (**90**) frisch vor der Umsetzung dargestellt und gereinigt wurde, da sie selbst unter Argon-Atmosphäre im Tiefkühlschrank zu rascher Zersetzung innerhalb weniger Tage neigte.

Der dargestellte Vorläufer (**1**) wurde erst über eine Kieselgelsäule gereinigt, konnte anschließend noch weiter in PE/EtAc umkristallisiert werden. Abb. 3.1 zeigt das ¹HNMR-Spektrum der Zielverbindung. Die gewonnenen Kristalle waren auch für die Kristallstrukturanalyse geeignet (siehe Abb. 3.2).

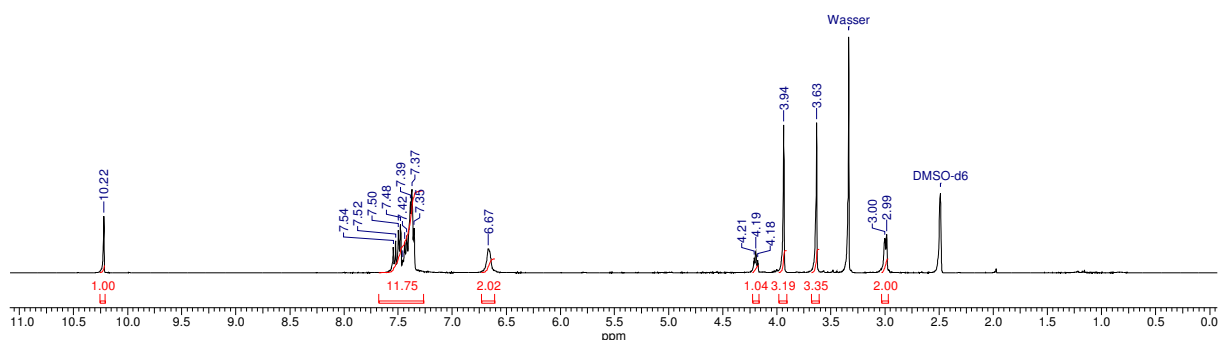


Abb. 3.1: ^1H NMR-Spektrum des Nitro-*p*-Tyrosin-Vorläufers (1)

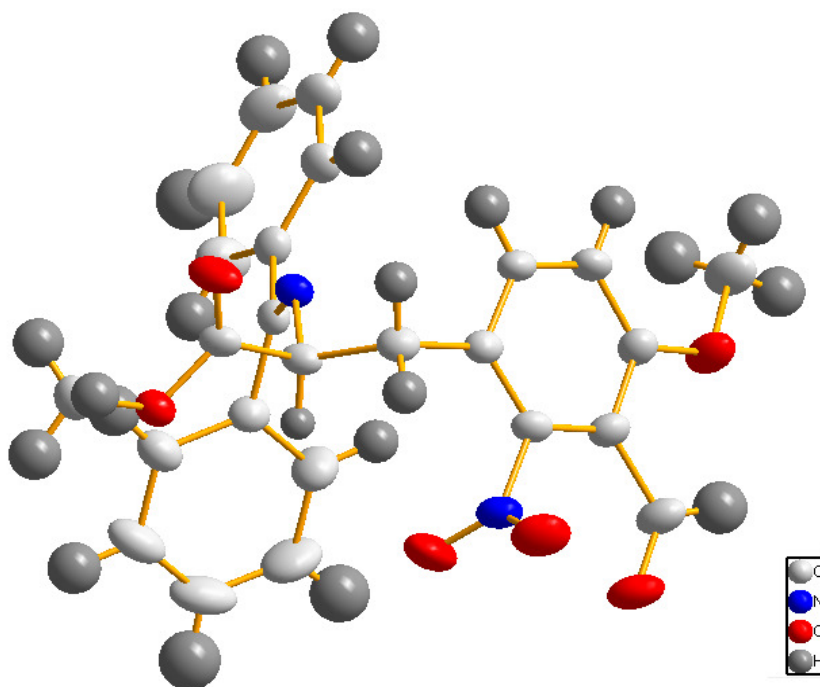


Abb. 3.2: Kristallstruktur des Nitro-*p*-Tyrosin-Vorläufers (1)

Der synthetisierte Vorläufer (1) war ebenfalls nur bedingt lagerfähig. Trotz sorgfältigen Wasserausschlusses und Lagerung im Tiefkühlschrank, fand eine fortschreitende Zersetzung des Imins statt. Dadurch, dass immer wieder kleine Mengen aus dem Kolben für radiochemische Synthesen entnommen werden mussten und somit offenbar doch auch Spuren von Sauerstoff und Feuchtigkeit eingetragen wurden, verringerte sich die Reinheit des Vorläufers innerhalb weniger Wochen. Nach ca. 6 Monaten konnte der Vorläufer auf Grund der Verunreinigung durch Zersetzungsprodukte nicht mehr eingesetzt werden.

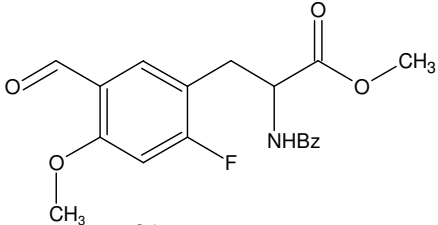
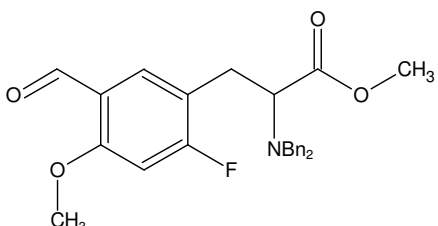
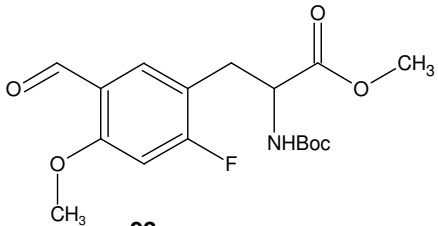
3.5 Synthese des Nitro-*p*-Tyrosin-Vorläufers mit Bislactimether als Schutzgruppe

Markierungsversuche (vgl. Abschnitt 4.1.5) zeigten, dass Methyl-diphenylimin eine nur mäßig geeignete Schutzgruppe ist. Eine Zersetzung unter den relativ aggressiven

Reaktionsbedingungen der Markierung, bei hoher Temperaturen (100 – 140 °C) und in Gegenwart einer Base, fand innerhalb weniger Minuten statt.

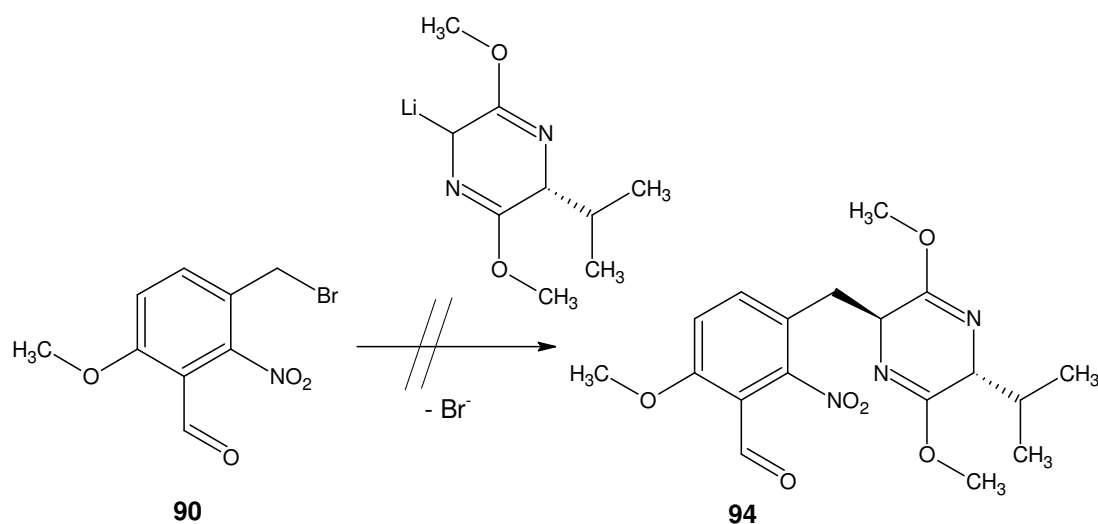
Es schien also wünschenswert, einen Vorläufer mit einer SG zu synthetisieren, der gegenüber diesen Bedingungen inert ist. Ein weiterer wünschenswerter Aspekt ist, dass beide Wasserstoffatome am Amin durch die Schutzgruppe/n ersetzt werden. Unter diesen Gesichtspunkten wurde versucht, eine passende Schutzgruppe^{[20],[21]} einzuführen. Arbeiten von Tierling^[18] hatten gezeigt, dass eine Reihe von Schutzgruppen, die in der organischen Synthese verwendet werden, für die Markierung mit $^{18}\text{F}^-$ ungeeignet sind. In den meisten Fällen konnte nur eine niedrige RCA erreicht werden. Dies wurde einerseits durch den Einfluss der SG auf den Markierungsprozess, andererseits auch durch die Stabilität der Schutzgruppe im markierten Molekül hervorgerufen.

Tabelle 3.1: Einführung von ^{18}F durch Isotopenaustausch an Verbindungen mit verschiedenen Schutzgruppen in der Literatur (Tierling^[18])

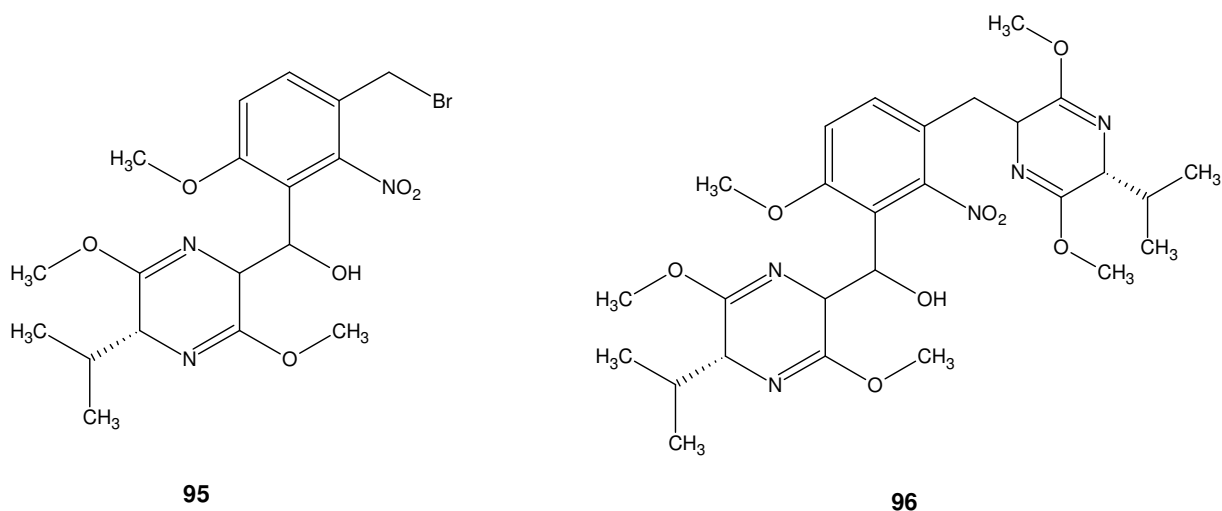
Verbindung	Radiochemische Ausbeute [%]	
	DMF	DMSO
 <p style="text-align: center;">91</p>	0	0
 <p style="text-align: center;">92</p>	11 ± 2	33 ± 5
 <p style="text-align: center;">93</p>	7 ± 3	0

Die Wahl fiel auf einen Bislactimether, ein (2*R*)-2-Isopropyl-3,6-dimethoxy-2,5-dihydropyrazin-Derivat. Dies ist allerdings keine Schutzgruppe im klassischen Sinne, eine Schutzgruppe kann per Definition zum Schutz einer funktionellen Gruppe eingeführt und wieder entfernt werden. Hier jedoch muss die „Schutzgruppe“ mit der Funktionalität eingeführt werden, bevor sie zu einem späteren Zeitpunkt zur Freisetzung der Aminosäure-Funktion wieder gespalten werden kann. Ursprünglich fand dieses Verfahren von Schöllkopf et al.^{[72],[73],[74]} Anwendung bei der enantiomerelektiven Synthese von Aminosäuren.

Eine Kupplung mit (2*R*)-2-Isopropyl-3,6-dimethoxy-2,5-dihydropyrazin die in Analogie zur Kupplung mit Methyl-*N*-(diphenylmethyl)glycinat^[69] durchgeführt wurde (vgl. Abschnitt 3.4) versagte jedoch, obwohl der Reaktion der gleiche carbanionische Mechanismus zu Grunde liegt..

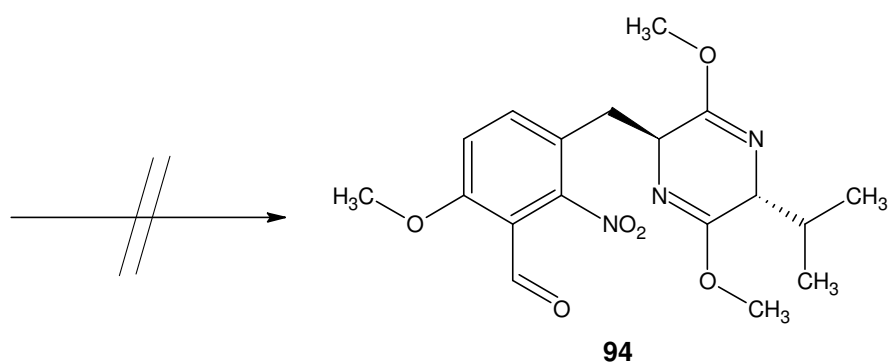
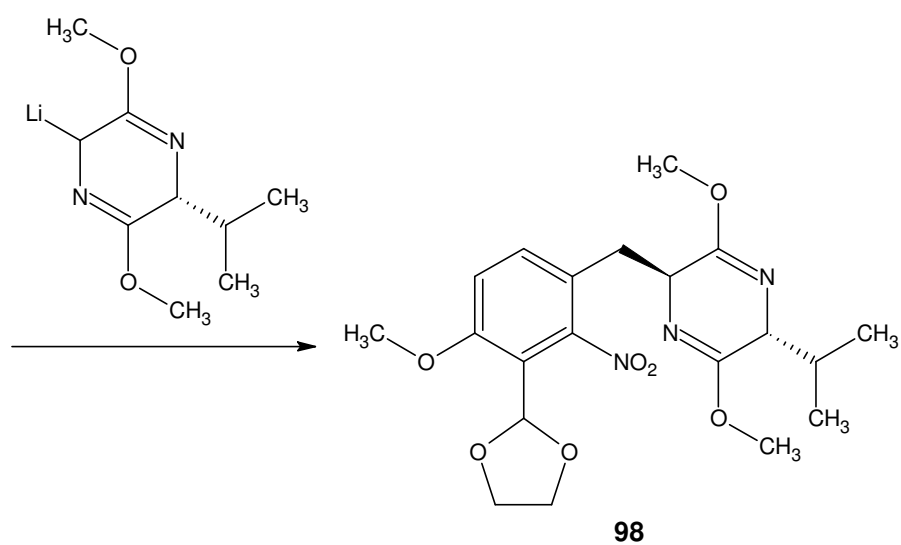
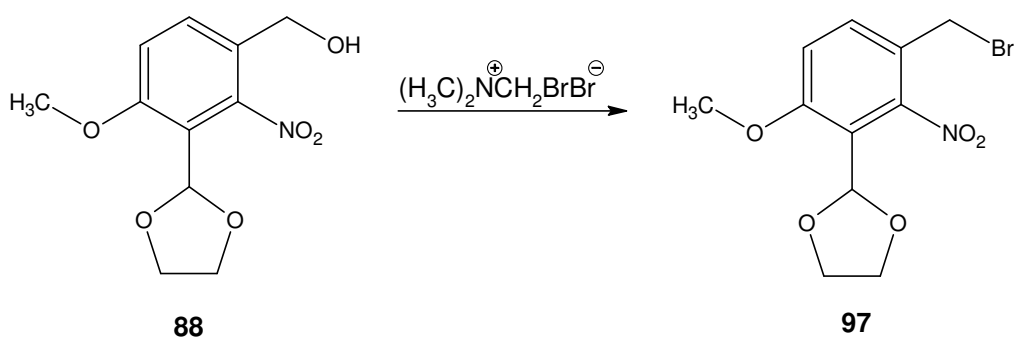


Es konnten nur Spuren des Produktes (**94**) ($\leq 1\%$) im LC/MS nachgewiesen werden. Stattdessen entstanden wahrscheinlich folgende Verbindungen:



Eine Isolierung der Reinstoffe wurde nicht durchgeführt, die bei LCMS-Untersuchungen detektierten Massen sprechen jedoch für diese Produkte. Sie entstehen dann, wenn ein nukleophiler Angriff des Carbanions bevorzugt am Aldehyd gegenüber dem Bromalkyl stattfindet.

Um dieses Problem zu umgehen, wurde eine andere Schutzgruppenstrategie verfolgt, in der eine Entschützung des Dioxolans (**98**) zum Aldehyd (**94**) erst als letzter Reaktionsschritt stattfinden sollte. Hier gelang die Kupplung zu Verbindung (**98**) problemlos. Allerdings wurde noch keine Möglichkeit gefunden, das Dioxolan selektiv in Gegenwart der zyklischen SG zu spalten.

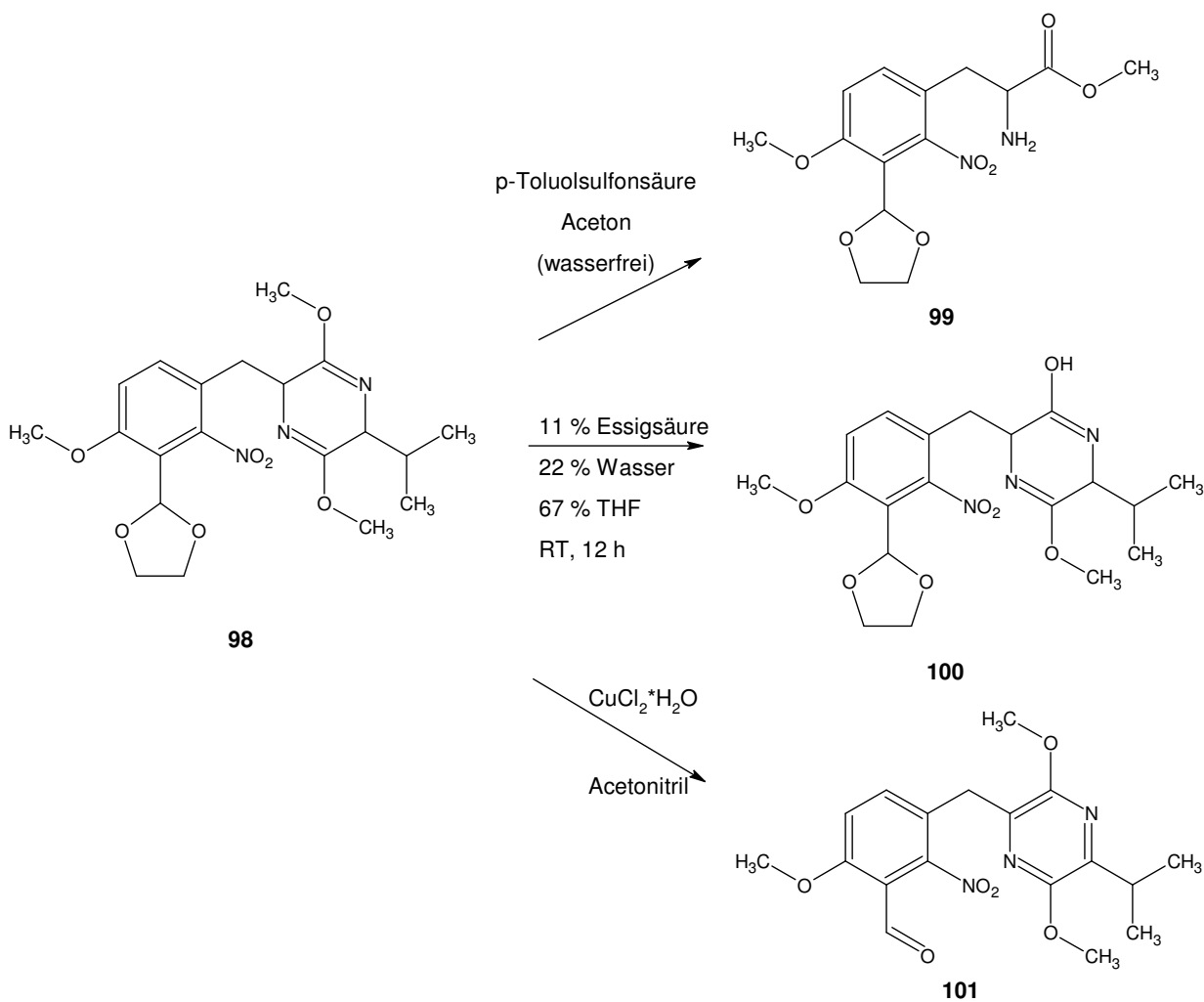


Versuche zur Entschützung des Dioxolans (**98**) wurden in der Größenordnung von wenigen Milligramm durchgeführt, die Zuordnung zu den Reaktionsprodukten wurde aus LC/MS-Untersuchungen geschlossen, ohne das reine Produkt zu isolieren.

In der Literatur^{[72],[73],[74]} wird die zyklische SG normalerweise unter Verwendung von 1 N Salzsäure gespalten. Um ihre Spaltung zu vermeiden, sollte unter Ausschluss von Wasser eine durch *p*-Toluolsulfonsäure katalysierte Umacetalisierung des Dioxolans zum aromatischen Aldehyd durchgeführt werden^[75]. Bei den gewählten Reaktionsbedingungen, wurde jedoch ausschließlich die zyklische Schutzgruppe gespalten, das Dioxolan blieb intakt. Die Herkunft des für die Spaltung notwendigen Wassers konnte nicht geklärt werden.

Der Versuch, eine Spaltung des Dioxolans unter weniger sauren Bedingungen mit der Hilfe von Essigsäure durchzuführen, ergab eine partielle Umesterung, den Verlust einer Methyl-Gruppe.

Eine sehr selektive Methode zur Dioxolan-Spaltung, die Entschützung mit Kupfer(II)chlorid^[76] führte bei Raumtemperatur zu keiner Reaktion. Um eine Umsetzung zu erreichen wurde erhitzt, wobei es neben der Spaltung des Dioxolans zu einer Dehydrierung des Heterozyklus kam. Verschiedene Reaktionsbedingungen führten letztlich immer zu diesem Ergebnis. An der Wand des Reaktionsgefäßes wurden metallische Kupferblättchen (analog eines „Silberspiegels“) beobachtet, was neben der LC/MS-Untersuchung als starker Hinweis auf eine Dehydrierung gewertet werden kann. Ein Kontrollversuch mit reinem (2*R*)-2-Isopropyl-3,6-dimethoxy-2,5-dihydropyrazin führte zum gleichen Ergebnis.

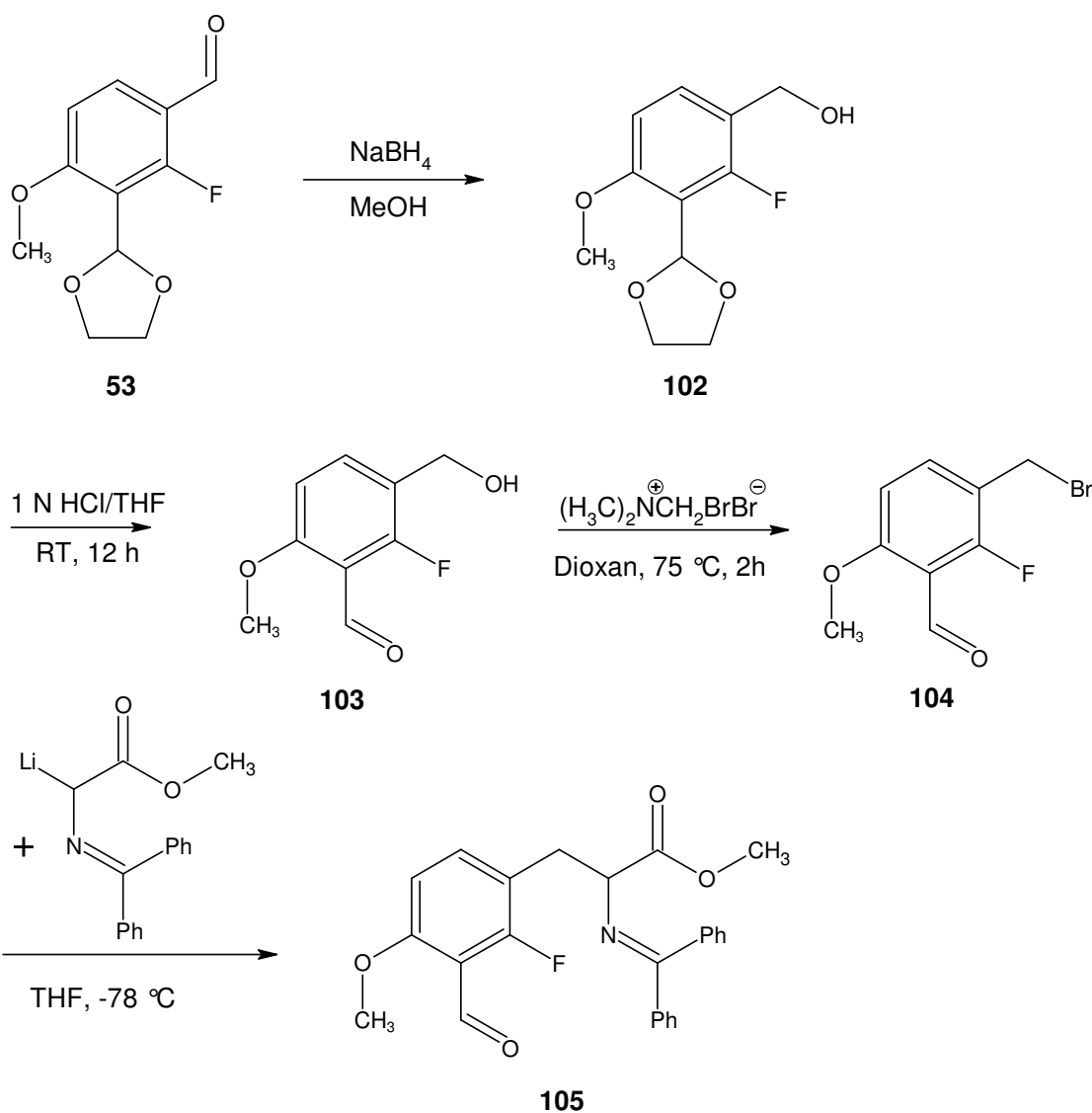


Da Schwerpunkt dieses Projektes im Beweis, dass das Konzept der Markierung eines Vorläufers mit integrierter (geschützter) Aminosäuren-Funktion, gefolgt von einer Decarbonylierung, lag, wurden Arbeiten zur Optimierung der Schutzgruppen an dieser Stelle nicht weiterverfolgt. Es ist geplant das Projekt im Rahmen einer weiteren Forschungsarbeit fortzusetzen.

3.6 Synthese des Fluorstandards des *p*-Tyrosin-Vorläufers

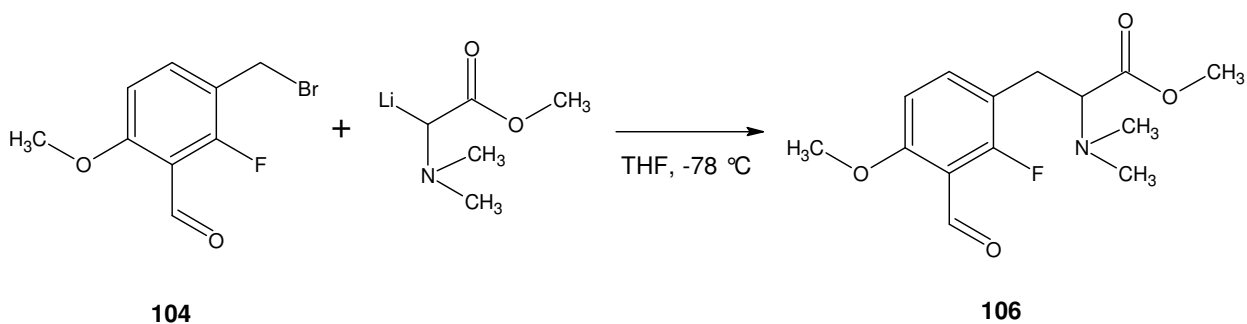
Um die Identität eines Markierungsproduktes bei einer radiochemischen Markierung nachzuweisen, ist es notwendig, eine Radio-HPLC-Analyse mit einer genau charakterisierten Verbindung als Standard durchzuführen. Dazu mußten verschiedene Standards synthetisiert werden.

Ausgehend von 3-(1,3-Dioxolan-2-yl)-2-fluor-4-methoxybenzaldehyd (**53**) wurden alle Reaktionsschritte analog zur Darstellung des Nitro-*p*-Tyrosin-Vorläufers (**1**) synthetisiert. Auffällig war, dass der letzte Schritt, die Kopplung an Methyl-*N*-(diphenylmethyl)glycinat, deutlich besser gelang als bei der entsprechenden Nitro-Verbindung (vgl. Abschnitt 7.4.11). Die Reaktion konnte mit höherer Ausbeute und geringer Menge an Nebenprodukten dargestellt werden. Der Vorläufer war lagerstabiler als der entsprechende Nitro-Vorläufer, eine Zersetzung fand jedoch ebenfalls statt (vgl. 3.4)



3.6.1 Synthese eines Fluor-p-Tyrosin-Vorläufers mit Bislactimether als Schutzgruppe

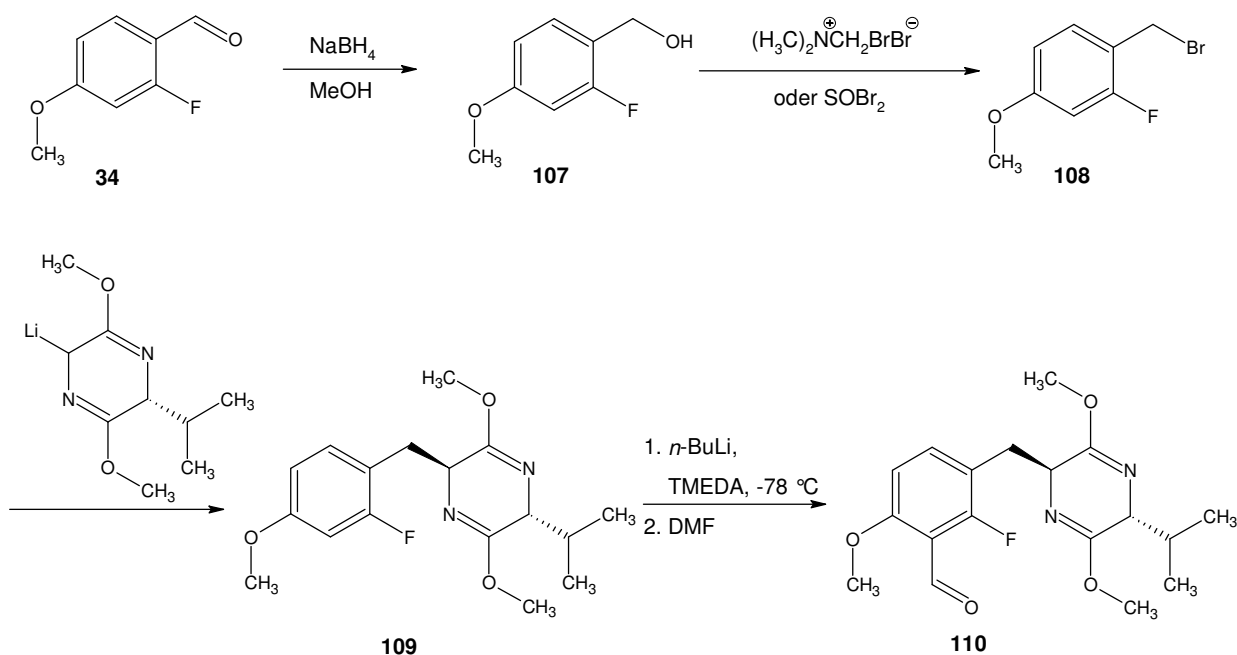
Unter Zugrundelegung derselben Überlegungen, die bereits bei der Synthese von Nitro-p-Tyrosin-Vorläufern diskutiert wurden (vgl. Abschnitt 3.5), sollte hier versucht werden, einen Vorläufer zu synthetisieren, in dem die Amino-Gruppe als Dimethylamin (Verbindung (**106**)) geschützt ist.



Ein Vorversuch sollte klären, ob in Methyl-*N,N*-dimethylglycinat die Bildung eines Carbanions möglich ist. Hierzu wurde das Glycinderivat mit LDA deprotoniert und die Reaktion mit Deuteriumoxid deuteriert. LC/MS zeigte dass Deuterium in Methyl-*N,N*-dimethylglycinat eingebaut wurde, und somit das Carbanion intermediär vorgelegen hat.

Eine präparative Synthese durch Kupplung des Bromids mit dem Glycinderivat gelang jedoch nicht auf dem beschriebenen Weg. LC/MS-Untersuchungen wiesen zwar eine geringe Intensität eines entsprechenden Massepeak auf, die Substanz konnte jedoch nicht im Makromaßstab dargestellt bzw. gereinigt werden.

Anders als bei Nitro-Verbindung (**94**), stand bei der entsprechenden Fluorverbindung (**110**) ein weiterer Syntheseweg offen, der die Einführung der zyklischen SG ermöglichte.

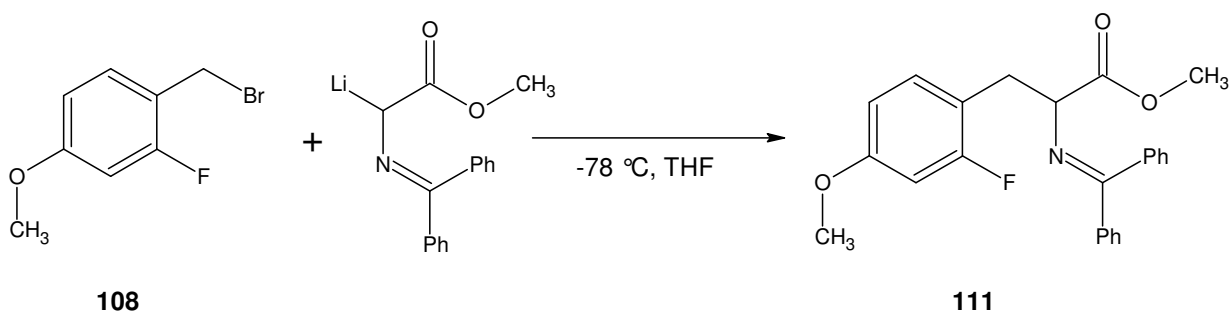


Analog zur Synthesestrategie beim Nitro-*p*-Tyrosin-Vorläufer (**1**) (vgl. Abschnitt 3.4), wurde ausgehend von kommerziell erhältlichem 2-Fluoro-4-methoxybenzaldehyd (**34**) zuerst zum Alkohol (**107**) reduziert^[66], sodann dieser in die entsprechende Bromverbindung (**108**) überführt^{[67],[68]}. Eine Kopplung mit (2*R*)-2-Isopropyl-3,6-dimethoxy-2,5-dihydropyrazin gelang in Abwesenheit eines Aldehydes in sehr guter Ausbeute von 86 %. Da die zyklische Schutzgruppe gegenüber stark basischen Bedingungen inert ist, gelang eine *ortho*-Lithiierung^{[36],[37]} problemlos. Durch die dirigierenden Effekte des Fluors und der Methoxy-Gruppe entstand ausschließlich das gewünschte Produkt (**110**).

Um die Stabilität der Schutzgruppe gegenüber den Markierungsbedingungen zu überprüfen, wurde ein Versuch bei typischen Markierungsbedingungen ($140\text{ }^\circ\text{C}$, K_2CO_3 , Kryptofix[®] 2.2.2) durchgeführt, wobei die Konzentration des Vorläufers bei verschiedenen Zeitpunkten gemessen wurde. Eine Abspaltung der Schutzgruppe wurde nicht beobachtet. Die Auswertung der Daten vergleiche hierzu Literatur B. Shen^[77].

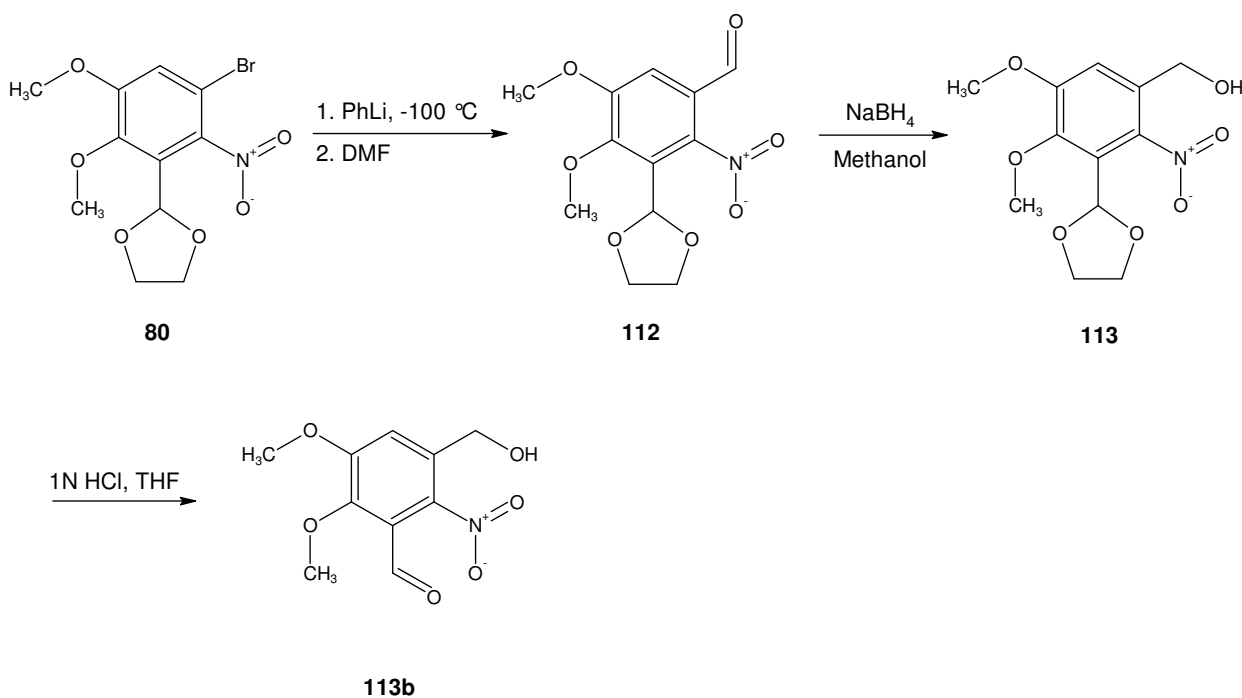
Eine Bestimmung der Enantiomerenverteilung wurde nicht durchgeführt, da innerhalb dieses Projektes zuerst nur die prinzipielle Durchführbarkeit des Markierungs-Konzeptes überprüft werden sollte.

3.7 Synthese des Fluorstandards für den decarboxylierten *p*-Tyrosin-Vorläufer



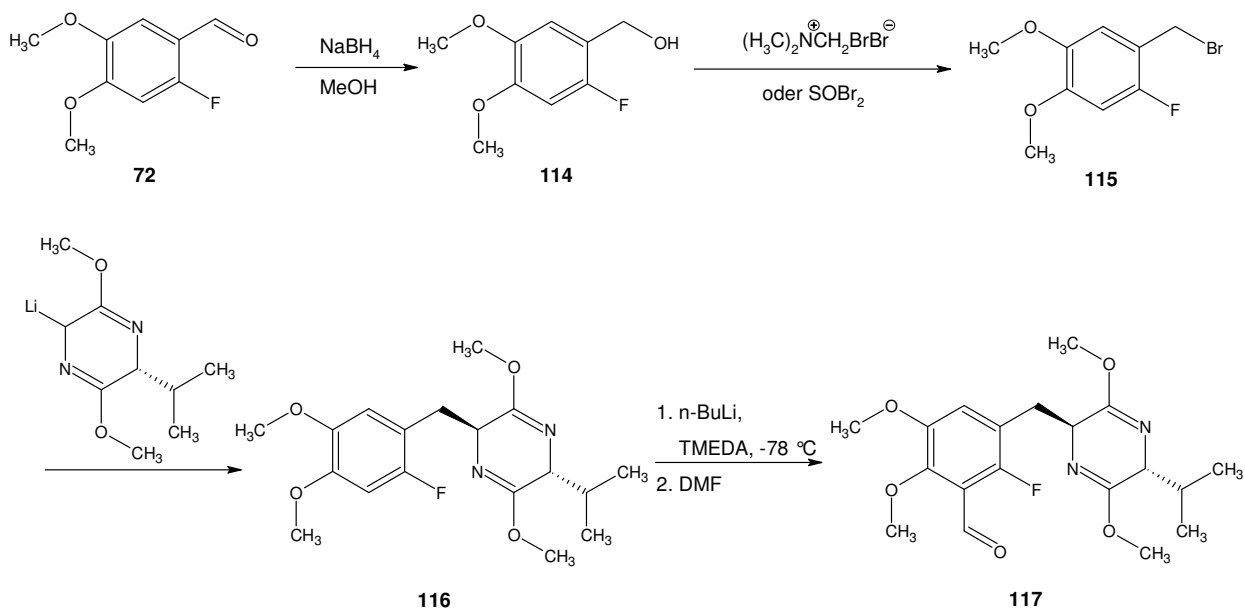
Eine Kopplung von 1-(Brommethyl)-2-fluor-4-methoxybenzol (**108**) mit Methyl-*N*-(diphenylmethylene)glycinat^[71] (analog Abschnitt 3.6) zu (**111**) verlief problemlos in einer guten Ausbeute von ca. 60 %.

3.8 Synthese des Nitro-DOPA-Vorläufers



Entsprechend der Synthese des Nitro-Tyrosin-Vorläufers (**94**) wurde mit der Darstellung eines Nitro-DOPA-Vorläufers begonnen. Da die Schutzgruppenproblematik noch nicht geklärt werden konnte, wurde nur bis zur Stufe des Alkohols (**113**) bzw. (**113b**) synthetisiert.

3.9 Synthese des Fluorstandards des DOPA-Vorläufers mit Bislactimether als Schutzgruppe



Analog zum Fluor-p-Tyrosin-Vorläufer (**110**) (vgl. Abschnitt 3.6.1) wurde der entsprechende Vorläufer (**117**) für F-DOPA synthetisiert. Jedoch gelang im Molekül (**116**) die *ortho*-Lithiierung nur in schlechter Ausbeute, bedingt durch eine höhere Elektronendichte im aromatischen Ring. Verschiedene Reaktionsbedingungen wurden getestet; die Reaktionstemperatur wurde variiert, ebenso die Lithiierungs-Dauer. Ein vollständiger Umsatz konnte nicht erreicht werden, die Trennung von Edukt und Produkt erwies sich auf einer Kieselgelsäule (Petrolether/Ethylacetat) als schwierig, da beide Verbindungen ähnliche Retentionszeiten und breite Elutionszonen aufwiesen. Eine präparative HPLC (C18, Acetonitril/Wasser) scheiterte ebenfalls. Deswegen gelang eine Gewinnung des Reinstoffes noch nicht. Die saubersten Fraktionen aus der Säulenchromatographie wurden für NMR-Messungen verwendet, ein charakteristisches Doublett sowie die Formyl-Gruppe sind sichtbar. Ebenfalls konnte die Masse des Produkts im HRMS nachgewiesen werden. Durch die Auswertung von UV-Detektor und NMR-Spektrum konnte eine Ausbeute von 9 % errechnet werden.

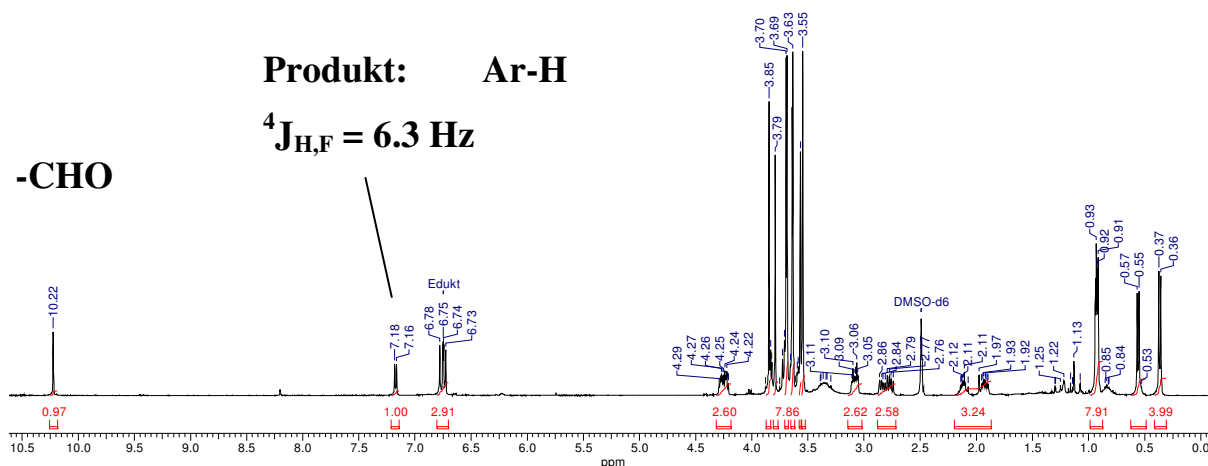


Abb. 3.3: ^1H NMR-Spektrum eines Gemisches aus Verbindung 116 und 117.

Wegen der CH-Acidität des durch elektronenziehende Gruppen aktivierten Wasserstoffs an Position 2 der zyklischen Schutzgruppe, konnte nicht auf ein reaktiveres Lithierungs-Reagenz (wie z.B. *s*-Butyllithium) zurückgegriffen werden, um den Umsatz vollständiger zu gestalten.

3.10 Kontrollreaktionen zum Nachweis der Nebenprodukte bei Markierungsreaktionen

3.10.1 Oxidation des Aldehyds in DMSO

Von der Radiomarkierung mit $^{18}\text{F}^-$ an verschiedenartigen Verbindungen ist bekannt, dass starke Lösungsmittelabhängigkeiten zu beobachten sein können. Besonders stark tritt dieser Effekt bei Verbindungen mit einem Halogen als Abgangsgruppe auf, insbesondere im direkten Vergleich zwischen DMF und DMSO als Reaktionsmedium^[78] (Diskussion vgl. Abschnitt 4.1.2.2). So ist z.B. die RCA von *p*-Brombenzaldehyd in DMSO nur $0,8 \pm 0,6 \%$, in DMF jedoch $75 \pm 0,5 \%$.

Dies liegt ursächlich an einer Oxidation der Aldehyde zu den entsprechenden Carbonsäuren durch DMSO. Verschiedene Versuche wurden hierzu an *p*-Nitrobenzaldehyd (**118**) durchgeführt.

Der Reaktionsverlauf der Oxidation wurde durch Probenahme zu verschiedenen Zeitpunkten aus der Reaktionslösung, gefolgt von HPLC-Kontrolle durchgeführt.

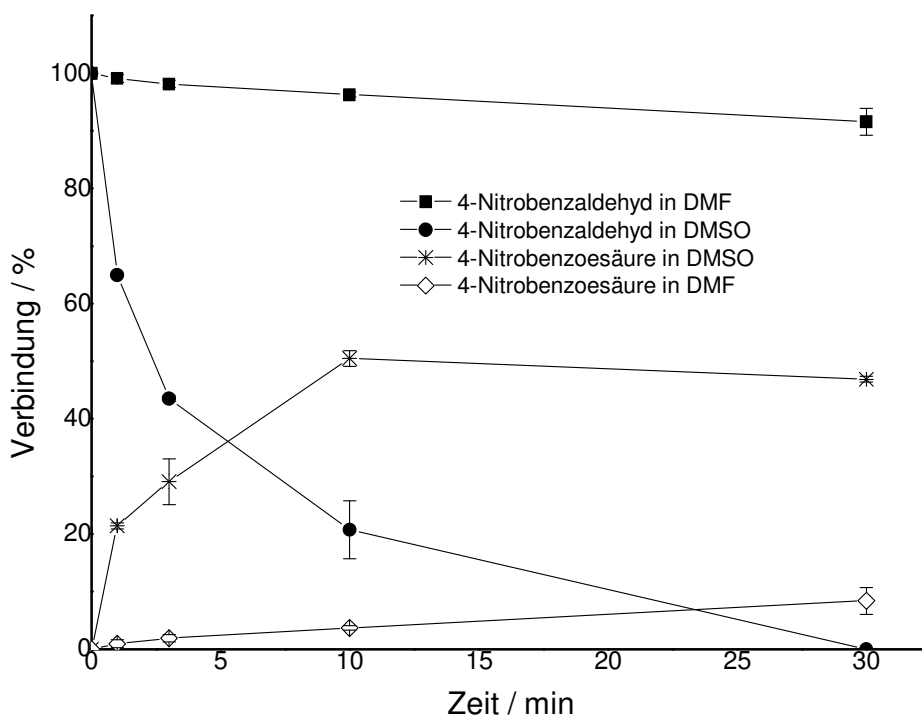
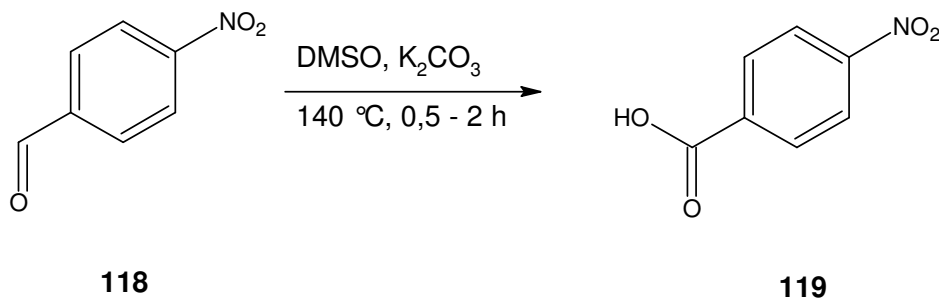


Abb. 3.4: Konzentrationsverlauf bei der Oxidation von *p*-Nitrobenzaldehyd in DMSO und DMF, Lit.^[78]



Zusätzlich wurde in einem NMR-Röhrchen *p*-Nitrobenzaldehyd (**118**) zusammen mit Kaliumcarbonat in DMSO gelöst. Das Vorliegen von Kalium-*p*-nitrobenzoat wurde durch NMR-Vergleich mit einer authentischen Probe bewiesen. Ein entsprechender Versuch ohne Kaliumcarbonat führte zu keiner Oxidation. Aus diesen Ergebnissen wurde folgender Mechanismus abgeleitet:

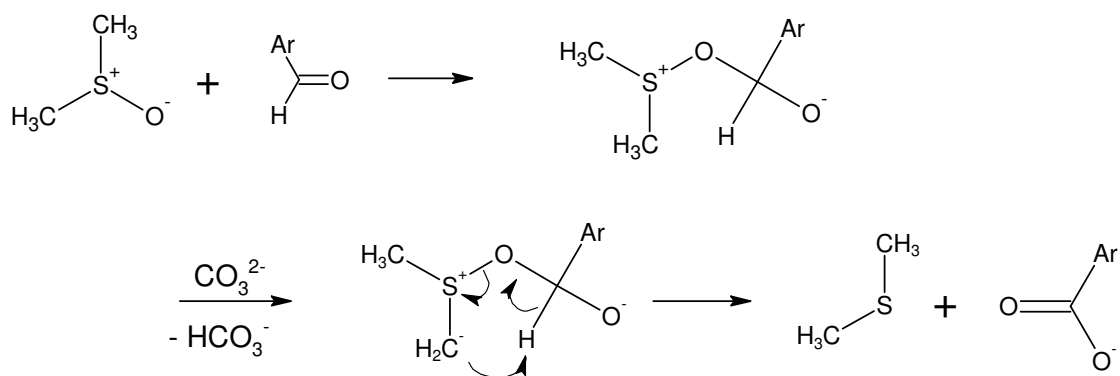
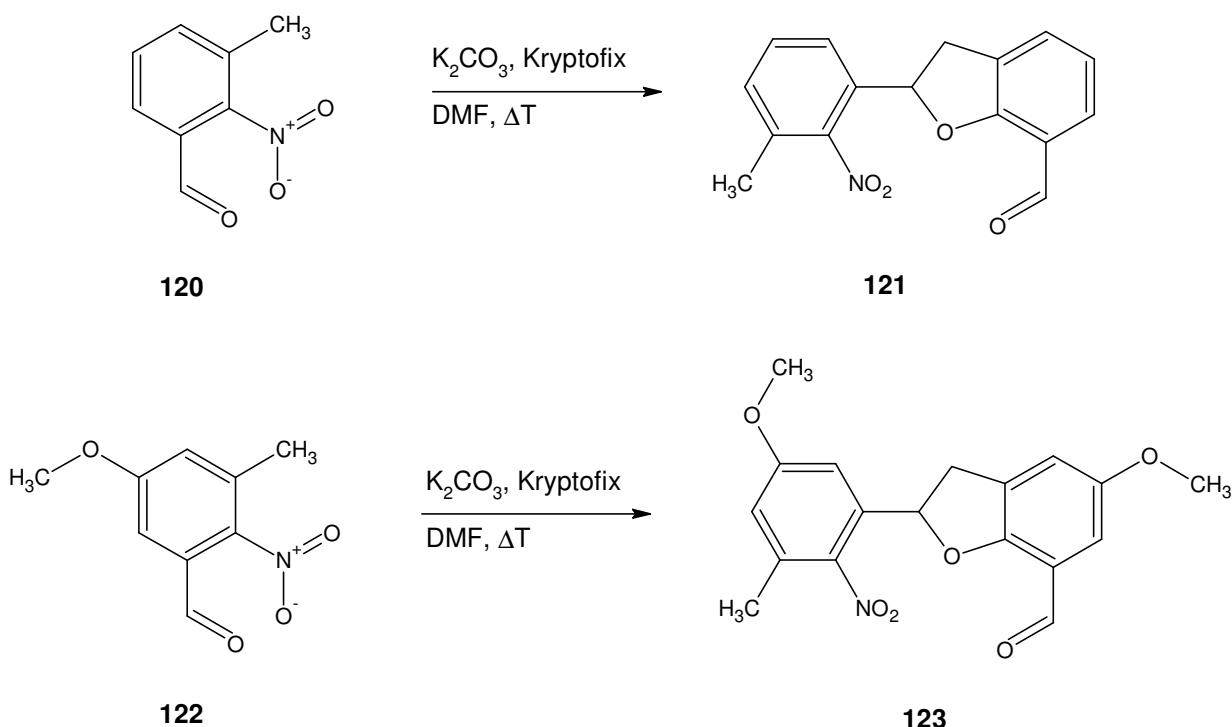


Abb. 3.5: Oxidation des Benzaldehydes zur Säure

Eine entsprechende Oxidation auch an anderen Modellverbindungen wurde von Shen und Löffler et. al^[78] nachgewiesen.

3.10.2 Kupplungsreaktion

Da bei der radioaktiven Markierung von Vorläufern, die eine Methylgruppe und eine Nitrogruppe tragen, in DMF als Lösungsmittel ebenfalls Nebenprodukte auffielen, wurde unter verschiedenen analogen Bedingungen versucht, die Nebenprodukte präparativ darzustellen.



Zuerst wurden Versuche unter exakt gleichen Bedingungen wie bei der radioaktiven Markierung durchgeführt. Hinweise auf das entstandene Produkt konnten durch LC/MS-Kontrolle des Reaktionsgemisches gewonnen werden. Reaktionen wurden mit und ohne

Kryptofix durchgeführt, es wurde jeweils das gleiche Produkt erhalten. Kryptofix beeinflusst allerdings die Reaktionsgeschwindigkeit, vermutlich durch eine Veränderung der Basizität des Kaliumcarbonats in Lösung. In Analogie zu Kuethe et al.^[79] kann man schließen, dass durch Deprotonierung an der Methylgruppe ein nukleophiler Angriff am Aldehyd erfolgt, der über ein Alkoholat zum Ringschluss führt (vgl. Abb. 3.6).

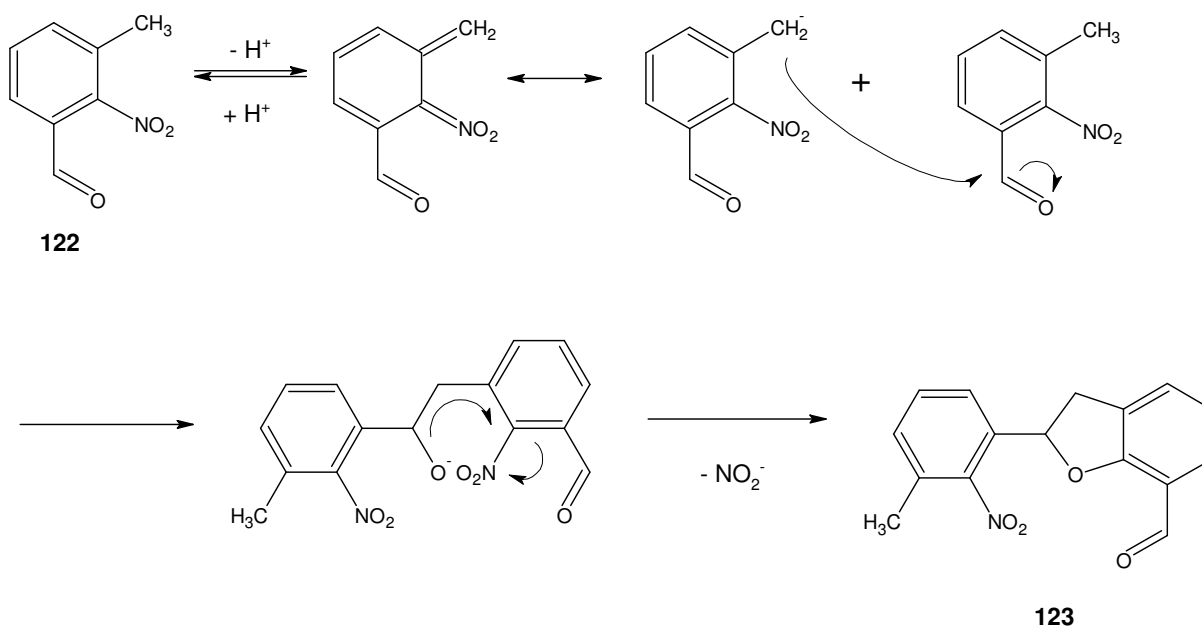


Abb. 3.6: Dimerisierung von *o*-Nitrotoluenderivaten

Der Einfluss dieser Reaktion auf die RCA wird in einem anderen Abschnitt erörtert (vgl. Abschnitt 4.1.3.1.).

3.11 Untersuchungen zu regelmäßig auftretenden Massepeaks im LC/MS (APCI)

Oftmals ist es wünschenswert, den Ausgang einer Reaktion – sowohl zur Identifikation des Produktes, als auch der Nebenprodukte – auf eine schnelle Weise ohne zeitaufwendige Aufarbeitung und Trennung des Reaktionsgemisches in Reinstoffe, zu überprüfen. Hierzu eignet sich besonders die Anwendung einer LC/MS-Methode. Voraussetzung zur Detektion einer Verbindung, ist deren UV-Absorption bzw. Detektierbarkeit bei der verwendeten MS-Methode. Für eine Vielzahl der in dieser Arbeit synthetisierten Verbindungen (insbesondere der aromatischen Aldehyde) ist die atmospheric pressure chemical ionization Methode (APCI-Methode) geeignet. Eine besser geeignete Methode zur Ionisierung, die atmospheric pressure photon ionization Methode (APPI-Methode) stand im Rahmen dieser Arbeit nicht zur Verfügung.

Üblicherweise wurden die Proben in einem organischen Lösemittel gelöst und über ein dem MS-Gerät vorgeschaltete HPLC isokratisch oder mit einem Gradienten von Methanol/Wasser-Gemischen getrennt. Je nach Art des Trennproblem es wurde der Eluent mit Ammoniumacetat gepuffert, oder nicht.

Hierbei war auffallend, dass viele Verbindungen nicht – oder nur teilweise – einen im APCI⁺-Modus zu erwartenden M+1-Peak aufweisen. Oftmals fand sich in unterschiedlichen Intensitäten ein M+ oder M+15-Peak, in Extremfällen sogar ausschließlich ein M+ oder M+15-Peak. Verschiedene Untersuchungen hierzu wurden angestellt.

Vor der Versuchsdurchführung wurde das LC/MS-Gerät auf ordnungsgemäße Funktionsweise (Blindprobe) und Kalibrierung überprüft. Gemessen wurde im APCI^{+/-}-Switchmodus, Wasser/Methanol (50/50). Um den Einfluss des Ammoniumacetatpuffers zu bewerten, wurden Experimente mit und ohne Puffer durchgeführt. Ausgewertet wurde das Einzelspektrum am Maximum des Intensitätspeaks der Massenspektren. Die Stärke des Massepeaks wurde immer prozentual zum Basispeak bewertet (Wert in Klammer). Jede Probe besaß eine Konzentration von 1 mg/ml und wurde in DMF gelöst.

Tabelle 3.2: Auswertung der Massenspektren in Wasser/Methanol, mit und ohne Puffer, Aromaten mit elektronenziehenden Gruppen

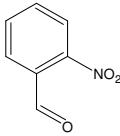
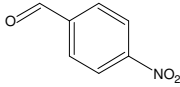
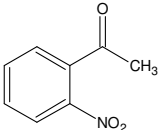
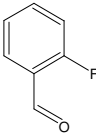
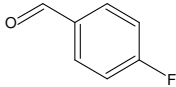
MeOH H ₂ O 50/50					
	126	118	127	128	129
Masse	151	151	165	124	124
APCI ⁺ Ohne Puffer		M-29 (100)	M-29 (100)		
	M+15 (100)	M+15 (5)		M+15 (100)	M+15 (100)
APCI ⁺ Mit Puffer 144 mg/l	M+ (18-40)			M+ (7)	
		M-29 (100)	M-29 (100)		
	M+15 (100)	M+15 (5)		M+15 (100)	M+15 (100)
APCI ⁻ Ohne Puffer	M- (100)	M- (100)	M- (100)	M+15 (100)	M+15 (100)
			M-18 (49)		
	M-30 (32)	M-30 (25)	M-30 (25)		
			M-32 (24)		
APCI ⁻ Mit Puffer 144 mg/l	M- (100)	M- (100)	M- (100)		
			M-18 (44)		
	M-30 (32)	M-30 (29)	M-30 (25)		
			M-32 (27)		

Tabelle 3.3: Auswertung der Massenspektren in Wasser/Methanol, mit Puffer, Aromaten mit elektronenziehenden und elektronenschiebenden Gruppen

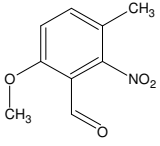
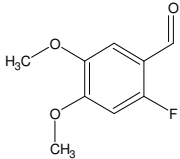
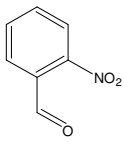
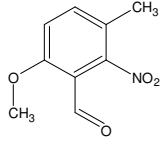
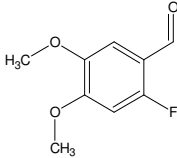
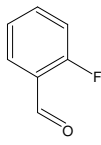
MeOH H₂O 50/50	 5	 72
Masse	195	184
APCI⁺	M+1 (100)	M+1 (100)
Mit	M+15 (63)	M+15 (70)
Puffer	M+18 (21)	
144 mg/l		
APCI⁻	M- (12)	M- (12)
Mit		
Puffer	M-15 (100)	
144 mg/l		

Tabelle 3.4: Auswertung der Massenspektren in Wasser/Ethanol, mit Puffer

Ethanol H₂O 50/50	 126	 5	 72	 128
Masse	151	195	184	124
APCI⁺	M+1 (87)	M+1 (100)	M+1 (100)	M+1 (56)
Mit		M+18 (21)		
Puffer	M+29 (100)	M+29 (25)	M+29 (15)	M+29 (100)
144 mg/l				
APCI⁻	M- (100)	M- (12)		
Mit				
Puffer	M-30 (25)	M-15 (100)	M-15 (100)	
144 mg/l			M-30 (7)	

Auffallend ist, dass es unter den gewählten Bedingungen oftmals zu einem M+15-Peak kommt. Die Herkunft des M+15-Peaks konnte geklärt werden, indem Methanol durch Ethanol ersetzt wurde (s. Abb. 3.7). Entsprechend wurde anstelle einer Methyl-Gruppe (M+15) eine Ethyl-Gruppe (M+29) übertragen. Diese Massenpeaks scheinen besonders stark bei elektronenarmen Aromaten aufzutreten, während bei Aromaten mit zusätzlichen elektronenschiebenden Gruppen ein starker M+1-Peak zu detektieren ist (s. Abb. 3.8).

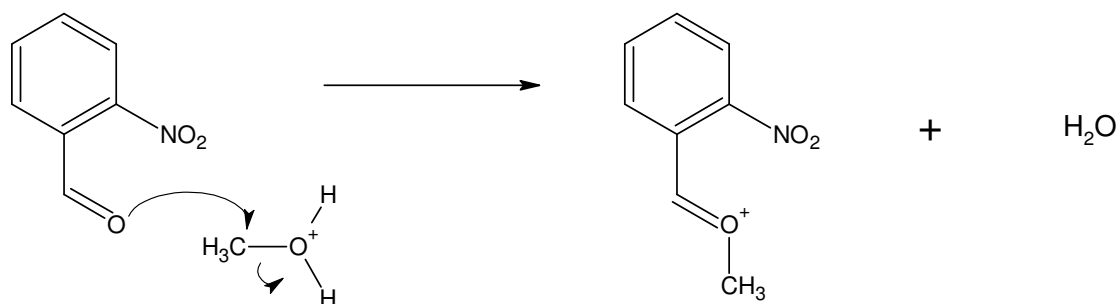


Abb. 3.7: *Mögliche Erklärung für die Übertragung der Methylgruppe auf die aromatische Verbindung*

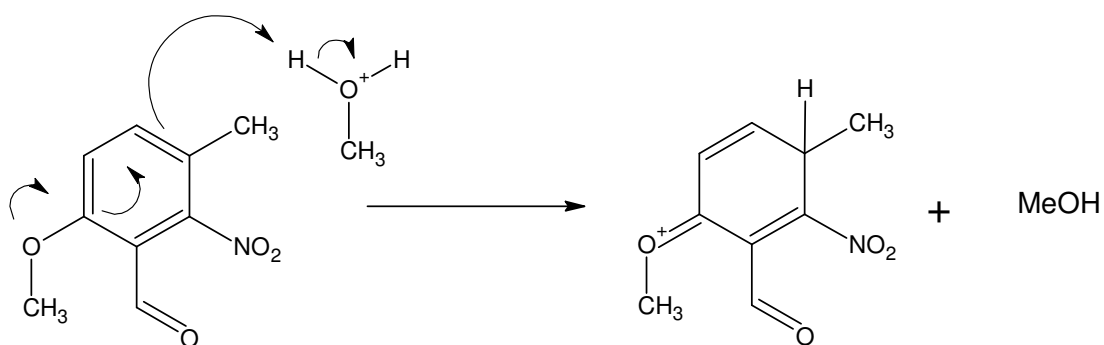
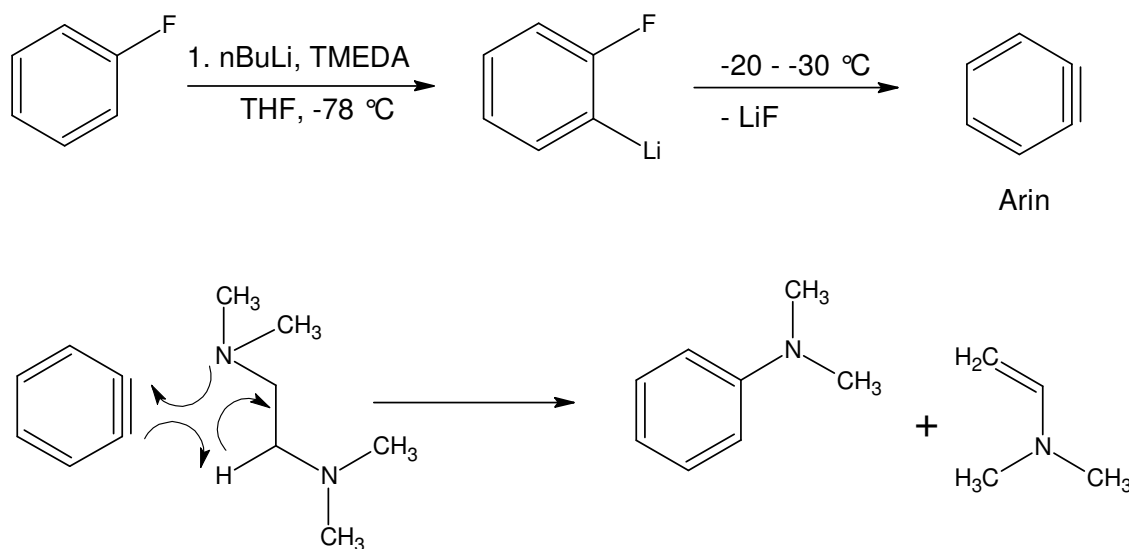


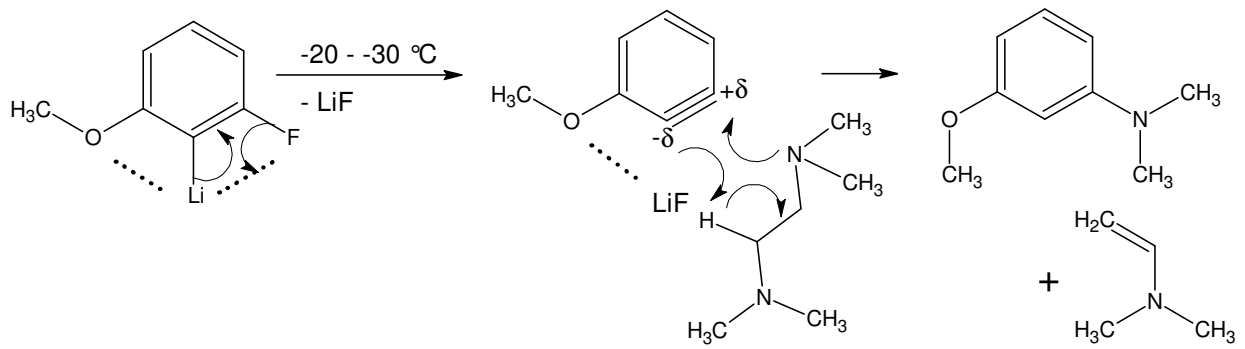
Abb. 3.8: *Mögliche Erklärung für die Übertragung eines Protons auf die aromatische Verbindung*

3.12 Umsetzung von Arinen mit TMEDA

Bei der Lithiierung von verschiedenen Fluorverbindungen gelang es oft nicht, bereits beim ersten Versuchsansatz gute Ausbeuten bei der *ortho*-Lithiierung zu erzielen. Reaktionsausbeuten bei gleichen Lithiierungsbedingungen waren abhängig von Art und Anzahl der Substituenten, sowie deren Substitutionsmuster. Wenig reaktive Verbindungen wurden deswegen verschiedenen Reaktionsbedingungen unterworfen. So kam es zu Versuchsreihen bei unterschiedlichen Temperaturen. Ausgehend von einer Umsetzung mit *n*-Butyllithium/TMEDA bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurde die Temperatur langsam bis auf $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ angehoben, die vermeintlich lithiierten Verbindungen anschließend mit DMF, Formylpiperidin oder Methyljodid umgesetzt. Auffällig war oftmals ein Farbumschlag im Temperaturbereich von ca. -30 bis $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ von gelb nach tiefrot. Dieser verschwand im Allgemeinen bei der Aufarbeitung durch Zugabe von Wasser. Nachdem die Produkte identifiziert wurden, konnte zur Aufklärung folgender Mechanismus postuliert werden:



Eine Reihe verschiedener Aromaten (vgl. Abb. 3.9) wurde entsprechend mit TMEDA umgesetzt. Einige Aromaten (z.B. **(132)**, **(52)**) wurden in hoher Selektivität zu einem der möglichen isomeren Reaktionsprodukte umgesetzt. Eine mögliche Erklärung wäre die komplexierende Wirkung des Sauerstoffes oder verschiedenartige elektrostatische Wechselwirkungen:



Eine analoge Reaktion wurde in der Literatur^{[81],[82]} schon verschiedentlich beobachtet, wobei hier verschiedene Nukleophile eingeführt wurden.

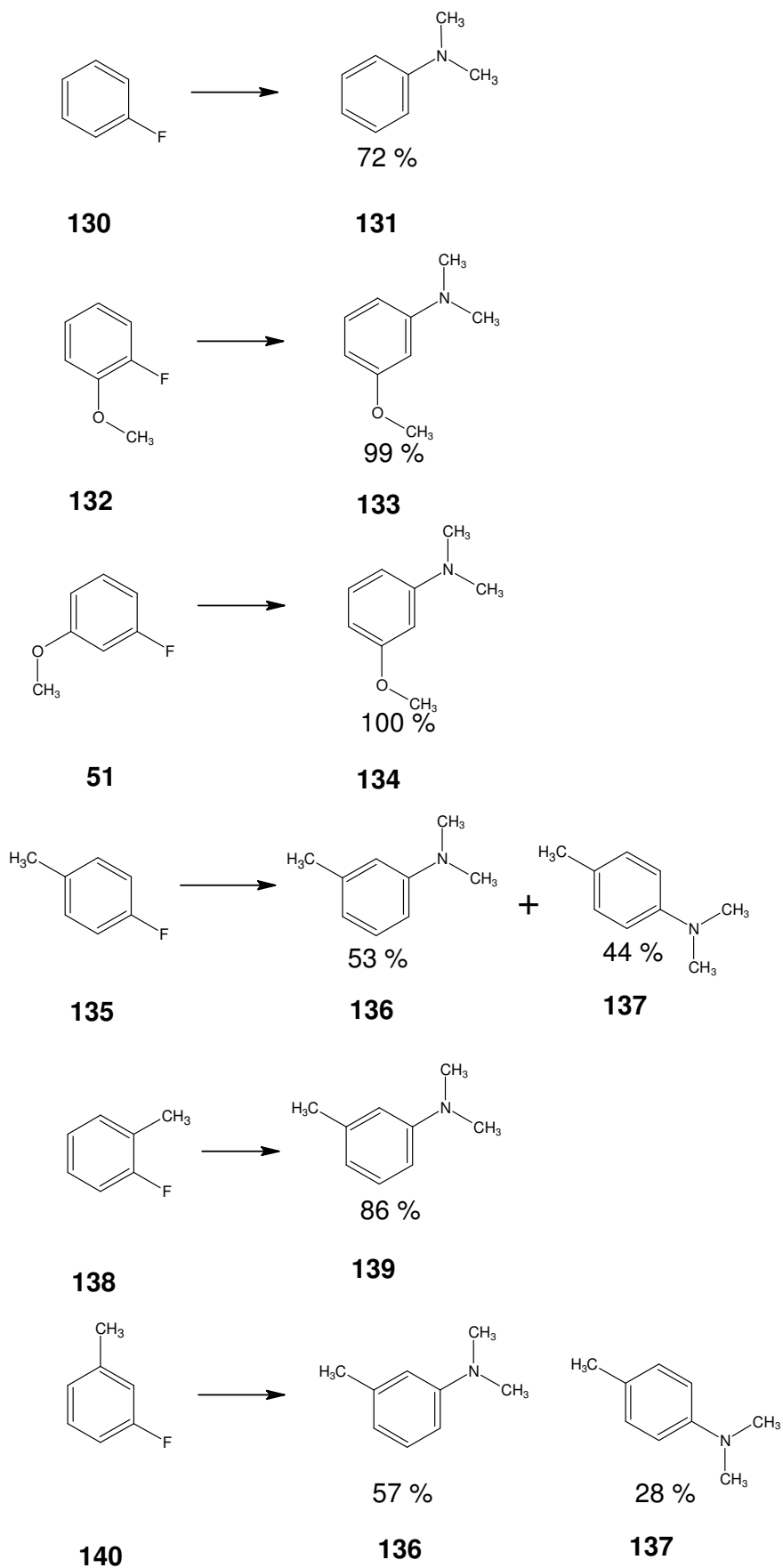
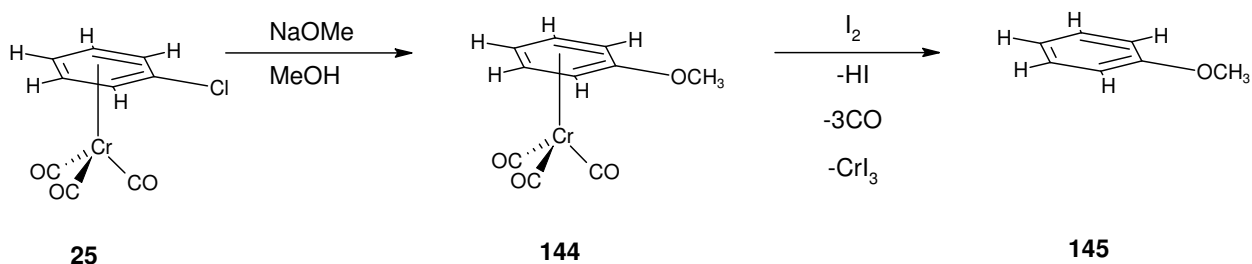


Abb. 3.9: Mit *n*BuLi/TMEDA umgesetzte Verbindungen, -78° -10° C (40 min), Reaktion gestoppt durch Zugabe von Wasser

3.13 Synthese verschiedener Chromcarbonyl-Komplexe

Die Einführung von [^{18}F]-Fluorid durch nukleophile Substitution kann – wie bereits beschrieben – nur in „aktivierten“ (elektronenarmen) aromatischen Systemen gelingen. Im Allgemeinen wird dies durch eine elektronenziehende, kovalent gebundene funktionelle Gruppe erreicht, oder es wird eine besonders leicht zu substituierende Abgangsgruppe gewählt.

Seit ihrer Entdeckung durch Fischer und Öfele^[26] in den 1950er Jahren haben Aren-Chromtricarbonylkomplexe vielseitig Anwendung^[27] in der organischen Synthese gefunden. Durch die Komplexierung - und die daraus resultierende verringerte Elektronendichte im Arenring – gelingen beispielsweise nukleophile Substitutionen oder Deprotonierungen in benzylicischen Positionen, die sonst nicht oder nur sehr schwer möglich wären. So werden in der organischen Synthese oftmals funktionelle Gruppen durch nukleophile Substitution an durch Metall-Komplexe aktivierten Aromaten durchgeführt, so z.B. die Einführung von C, O, S, Se, P, N-Nukleophilen an Aren-Metal-Carbonylen.



Die Reaktionsgeschwindigkeit von $(\text{C}_6\text{H}_5\text{Cl})\text{Cr}(\text{CO})_3$ ähnelt der von p-Nitro-chlorbenzol^{[28],[29],[30]}. Nach erfolgter Substitution wird der Aromat durch milde Oxidationsmittel wie Iod, Licht/Sauerstoff oder Cer(IV)-Salze gewonnen.

In der Literatur finden sich keine Hinweise auf Reaktionen mit Fluorid als Nukleophil. Unklar ist, ob hierzu keine Untersuchungen angestellt wurden, da ein Chlor-gegen-Fluor Austausch nicht von synthetischem Interesse ist, oder weil keine Reaktion stattfindet.

Eine Reihe verschiedener Aren-Chrom-Carbonyle wurde analog der Literatur^{[28],[29],[30],[31],[32]} für Markierungsversuche (s. Abschnitt 5) dargestellt.

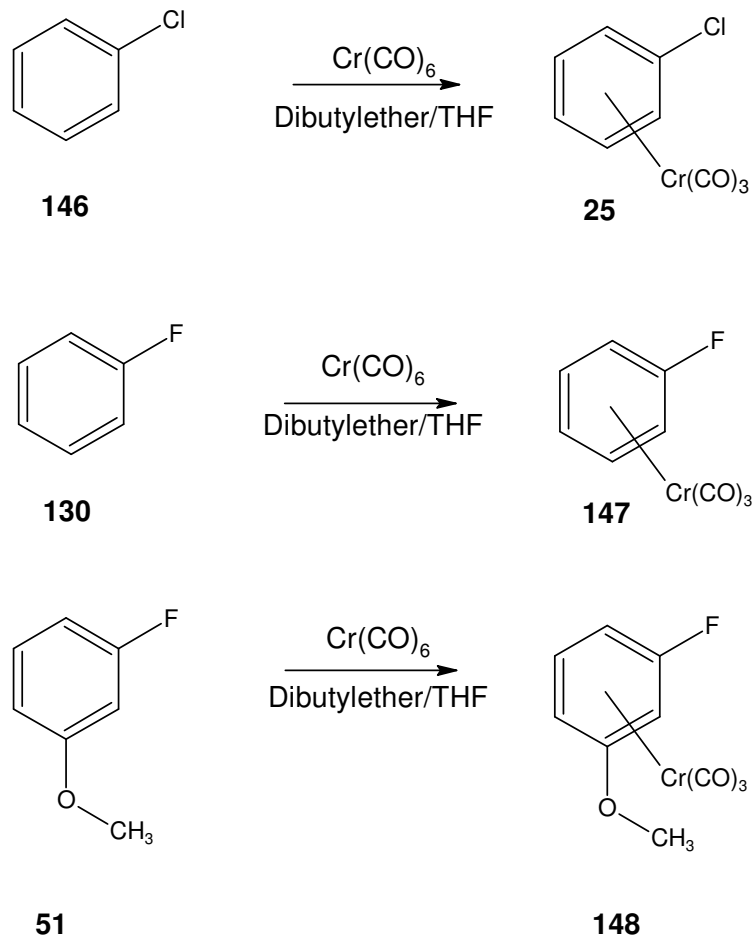


Abb. 3.10: Dargestellte Chromcarbonyl-Komplexe

4 Ergebnisse der radiochemischen Arbeiten

4.1 Markierungen

4.1.1 Allgemeine Vorgehensweise zur Markierung von Modellsubstanzen

Die nukleophile aromatische Substitution wird üblicherweise mit n.c.a. [^{18}F]Fluorid in dipolar aprotischen Lösungsmitteln wie z.B. DMF und DMSO und dem Phasentransferkatalysatorensystem aus Kryptofix[®]2.2.2. und Kaliumcarbonat (oder verschiedenen anderen Basen) in einem Temperaturbereich von 80 – 160 °C durchgeführt.

Die RCA wurde aus der Lösung durch Auswertung von Dünnschicht-Chromatographie-Platten auf einem Autoradiographen bestimmt (Radio-DC). Zur Aufnahme einer Reaktionskinetik wurde zum Zeitpunkt 1, 3, 7, 10, 20, 30 Minuten ein Aliquot aus der Reaktionslösung entnommen und gemessen. Genannte RCA-Werte beziehen sich hierbei auf den erreichten Wert innerhalb des Beobachtungszeitraumes.

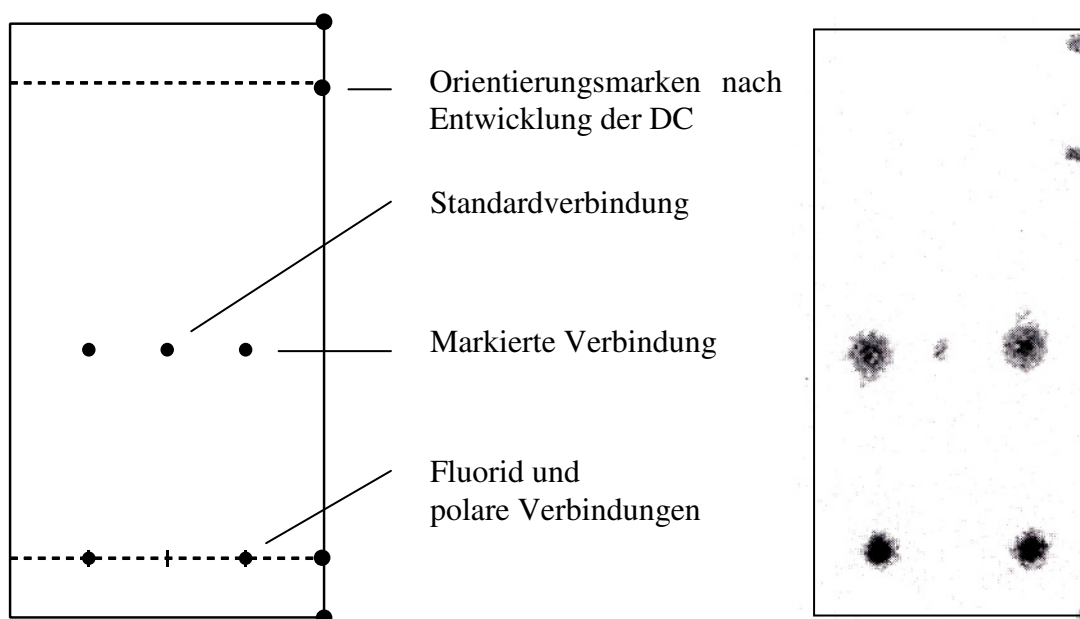


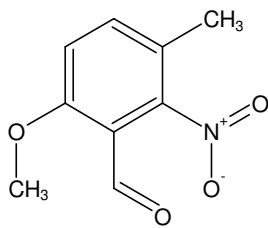
Abb. 4.1: links: schematische Darstellung einer DC-Platte; rechts: Bild des Instantlmager (Kanten nachträglich eingezeichnet)

Zur Überprüfung der mittels DC gewonnenen Daten wurden die Markierungsausbeuten zu einzelnen Zeitpunkten zusätzlich durch Radio-HPLC zur Kontrolle zusätzlich bestimmt. Hierbei wurde der aktive Substanzpeak „ausgeschnitten“ und mit Hilfe eines Gamma-Counters gemessen und die Daten auf Korrelation mit den DC-Ergebnissen überprüft.

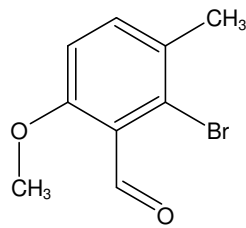
4.1.2 Markierung von Modellsubstanzen für den p-Tyrosin-Vorläufer

4.1.2.1 Verbindungen mit unterschiedlichen Abgangsgruppen

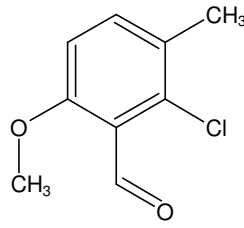
Um Reaktionsparameter für eine Synthese am Vorläufer zu erhalten, wurden Modellverbindungen mit ähnlichen Substitutionsmustern und unterschiedlichen Abgangsgruppen unter gleichen Bedingungen radioaktiv markiert.



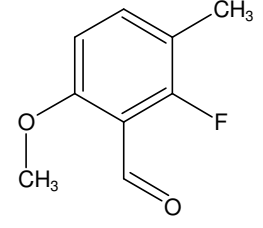
52 %

5

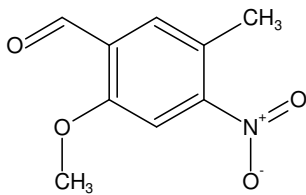
29 %

7

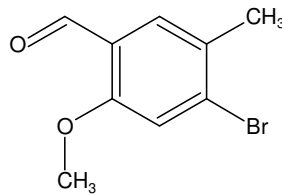
9 %

8

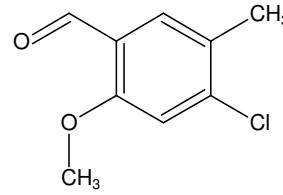
85 %

6

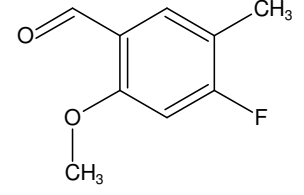
69 %

9

36 %

11

32 %

12

80 %

10

Tabelle 4.1: Maximale radiochemische Ausbeuten

Zu markierende Substanz	Nr.	RCA (%)	n
6-Methoxy-3-methyl-2-nitrobenzaldehyd	(5)	52 ± 6	5
2-Brom-6-methoxy-3-methylbenzaldehyd	(7)	29 ± 2	6
2-Chloro-6-methoxy-3-methylbenzaldehyd	(8)	9 ± 2	5
2-Fluoro-6-methoxy-3-methylbenzaldehyd	(6)	85 ± 5	5
2-Methoxy-5-methyl-4-nitrobenzaldehyd	(9)	69 ± 8	7
4-Brom-2-methoxy-5-methylbenzaldehyd	(11)	36 ± 5	5
4-Chloro-2-methoxy-5-methylbenzaldehyd	(12)	32 ± 3	5
4-Fluoro-2-methoxy-5-methylbenzaldehyd	(10)	80 ± 8	5

Markierungsbedingungen:

c = 0,5 mmol/ml, 1 ml DMF, 15 mg Kryptofix[®] 2.2.2, 100 µl 3,5 % K₂CO₃; 120 °C
DC-Ergebnisse wurden durch Radio-HPLC-Kontrollen bestätigt.

Der Isotopenaustausch bei beiden Strukturen **(6)** und **(10)** führt zu guter RCA, unabhängig davon, ob die Formyl-Gruppe in *ortho*- oder *para*-Position zur Abgangsgruppe ist. Bei den Halogen- und Nitro-Modellverbindungen, ist die RCA in Verbindungen mit der Formyl-Gruppe in *para*-Position zur Abgangsgruppe etwas besser als im Substitutionsmuster mit der Abgangsgruppe in *ortho*-Position. Möglicherweise kann dies auf sterische Hinderung zurück geführt werden, wenn beide *ortho*-Positionen der Abgangsgruppe substituiert sind.

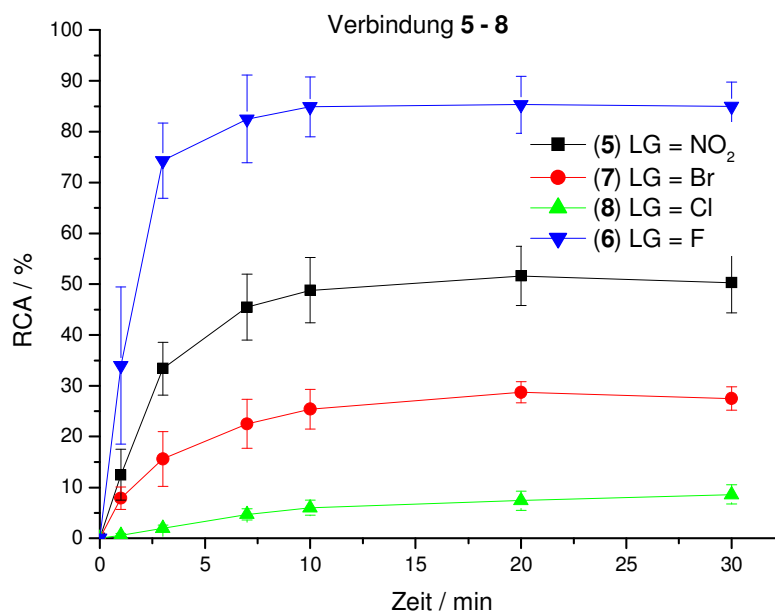


Abb. 4.2: Verbindungen mit der Abgangsgruppe in ortho-Position zur Formyl Gruppe

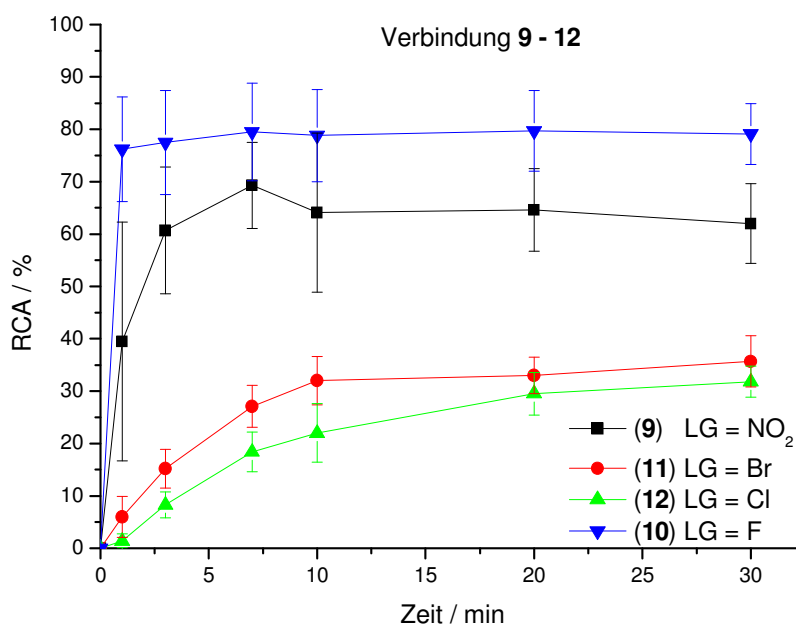
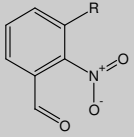
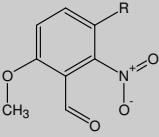
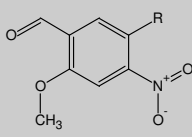
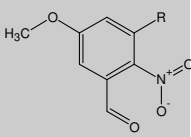
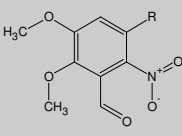


Abb. 4.3: Verbindungen mit der Abgangsgruppe in para-Position zur Formyl Gruppe

Beim Vergleich der Zeitabhängigkeit der RCA fällt auf, dass die Verbindungen der unteren Reihe (Verbindung 9 - 12) eine schnellere Anstieg auf den Maximalwert aufweisen. Nach Erreichen der maximalen RCA tritt bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes keine wesentliche Veränderung mehr ein. Dies spricht für die Stabilität der markierten Verbindungen im Reaktionsmedium.

Die RCA von Verbindung mit verschiedenen Substituenten (-H, -OCH₃, -CH₃) in Position R wurden miteinander verglichen.

Tabelle 4.2: Vergleich zwischen Verbindungen mit Wasserstoff, Methyl oder Methoxygruppe in *ortho*-Position zur Nitro-Gruppe

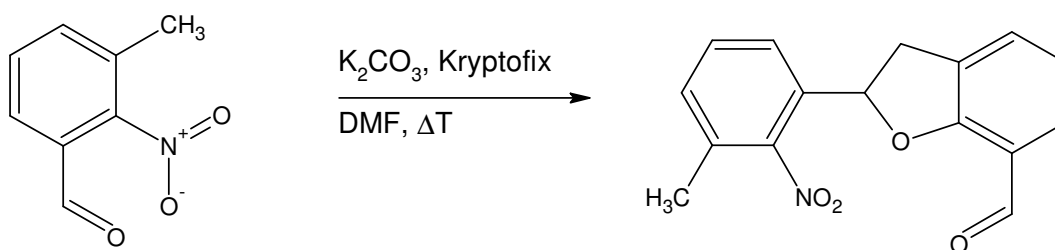
Substitutionsmuster					
	R = -H				
Verb. Nr.	126*	149*	150*	151*	152*
RCA (%)	84 ± 0	79 ± 4	82 ± 2	57 ± 1	22 ± 2
	R = -OCH₃				
Verb. Nr.	153*	154*		155*	
RCA (%)	70 ± 3	70 ± 2	--	13 ± 2	--
	R = -CH₃				
Verb. Nr.	120*	5	9	122*	13
RCA (%)	48 ± 5	63 ± 8**	69 ± 8	3 ± 1	1 ± 1**

* Quelle: B. Shen^[77]

** Versuch bei 120 °C

Es fällt auf, dass die RCA in Anwesenheit einer Methylgruppe niedriger ausfällt. Der direkte erste Erklärungsansatz ist, dass der induktive Effekt (+I-Effekt) der Methylgruppe die Elektronendichte im Ring erhöht und somit die nukleophile Substitution erschwert. Vergleicht man die RCA von Verbindungen mit einer Methoxy-Gruppe anstelle einer Methyl-Gruppe, erkennt man, dass die radiochemischen Ausbeuten der Methoxy-Gruppen-Verbindungen immer höher sind als die der Methyl-Gruppen-Verbindungen, obwohl die Methoxy-Gruppe die Elektronendichte im Ring stärker erhöht als die Methyl-Gruppe. Die Elektronendichte kann also nicht als alleinige Erklärung für die schlechten Ausbeuten der Methyl-Gruppen-Verbindungen herangezogen werden. In LC/MS-Untersuchungen der Reaktionslösung wurde ein Nebenprodukt festgestellt, welches neben verbliebenem Vorläufer einen erheblichen Anteil der Reaktionsmischung ausmachte. Durch Versuche an Modellverbindungen konnte die Identität dieses Produktes geklärt werden (vgl. Abschnitt 3.10.2). Die Kopplung des

Vorläufers mit sich selber stellt offenbar eine Konkurrenzreaktion dar, welche Abhängig vom Substitutionsmuster und der damit verbundenen Reaktionsgeschwindigkeit, von unterschiedlich starkem Einfluss auf die RCA ist. Ebenfalls einen direkten Einfluss auf die RCA könnte das Freisetzen von Protonen im einleitenden Reaktionsschritt der Kopplung - und die damit verbundene Deaktivierung des Fluoridion – haben (vgl. Mechanismus im Abschnitt 3.10.2).



4.1.2.2 Lösungsmiteleinfluss

Die S_NAr zeigt eine starke Lösungsmittelabhängig^{[78],[83]}. Einige ausgewählte Lösungsmittel wurden an 6-Methoxy-3-methyl-2-nitrobenzaldehyd (**5**) getestet. Ergebnisse vergangener Arbeiten^{[78],[83]} bestätigten sich, beste Ausbeuten wurden in DMF erreicht.

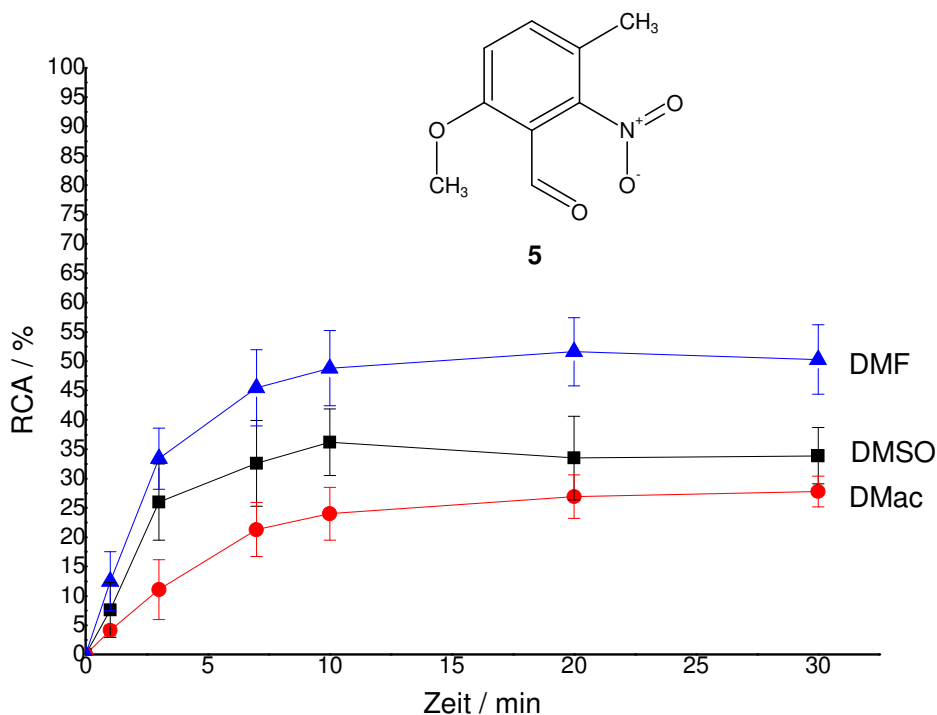


Abb. 4.4: Lösungsmittelabhängigkeit der RCA von 6-Methoxy-3-methyl-2-nitrobenzaldehyd (5)

Markierungsbedingungen:

6-Methoxy-3-methyl-2-nitrobenzaldehyd; $c = 0,5 \text{ mmol/ml}$, 1 ml Lösungsmittel,

15 mg Kryptofix[®] 2.2.2, 100 μl 3,5 % K_2CO_3 ; 120 °C

DC-Ergebnisse wurden durch Radio-HPLC-Kontrollen bestätigt.

Tabelle 4.3: Lösungsmittelabhängigkeit der RCA von 6-Methoxy-3-methyl-2-nitrobenzaldehyd

Lösungsmittel	RCA (%)	n
DMF	52 ± 6	5
DMSO	36 ± 6	5
Dmac	28 ± 3	5

Markierungsbedingungen siehe Abb.

Die Ursache für den starken Unterschied der RCA zwischen DMSO und DMF als Lösungsmittel bei der Markierung von Benzaldehyden konnte an Modelverbindungen aufgeklärt werden. In DMSO findet eine basenkatalysierte Oxidation des Aldehyds zur Carbonsäure statt. Vergleiche hierzu Abschnitt 3.10.1. und für eine ausführliche Beschreibung der Oxidation die zugehörige Literatur^{[77],[78]}.

4.1.2.3 Konzentrationsabhängigkeit

Häufig gibt es Konzentrationsabhängigkeiten bei radioaktiven Markierungen, wie z.B. A. Al-Labadi^[83] berichtet. Um die optimale Vorläufer-Konzentration zu ermitteln, wurden Markierungen mit variierender Konzentration an 6-Methoxy-3-methyl-2-nitrobenzaldehyd (**5**) durchgeführt.

Tabelle 4.4: Konzentrationsabhängigkeit der RCA von 6-Methoxy-3-methyl-2-nitrobenzaldehyd (**5**)

Konzentration (mmol/ml)	RCA (%)	n
0,0025	18 ± 7	5
0,010	31 ± 3	5
0,025	31 ± 1	5
0,050	52 ± 6	5
0,100	45 ± 3	5

Markierungsbedingungen:

6-Methoxy-3-methyl-2-nitrobenzaldehyd; 1 ml DMF, 15 mg Kryptofix[®]2.2.2, 100 µl 3,5 % K₂CO₃; 120 °C; DC-Ergebnisse wurden durch Radio-HPLC-Kontrolle bestätigt.

Beste Ausbeuten wurden bei 0,05 mMol/ml Vorläufer-Konzentration (das entspricht bei dieser Verbindung 9,7 mg) erzielt.

4.1.2.4 Temperaturabhängigkeit

An 6-Methoxy-3-methyl-2-nitrobenzaldehyd (**5**) wurden verschiedene Reaktionstemperaturen für die Markierung getestet. Auf eine Markierung bei 160 °C wurde aus Sicherheitsgründen (Siedepunkt DMF: 153 – 155 °C) verzichtet, obwohl mit geeigneten druckstabilen Gefäßen, eine Markierungsreaktion prinzipiell möglich scheint. Innerhalb des selbst gesetzten Temperatur-Bereiches, wurden beste RCA bei 140 °C erreicht.

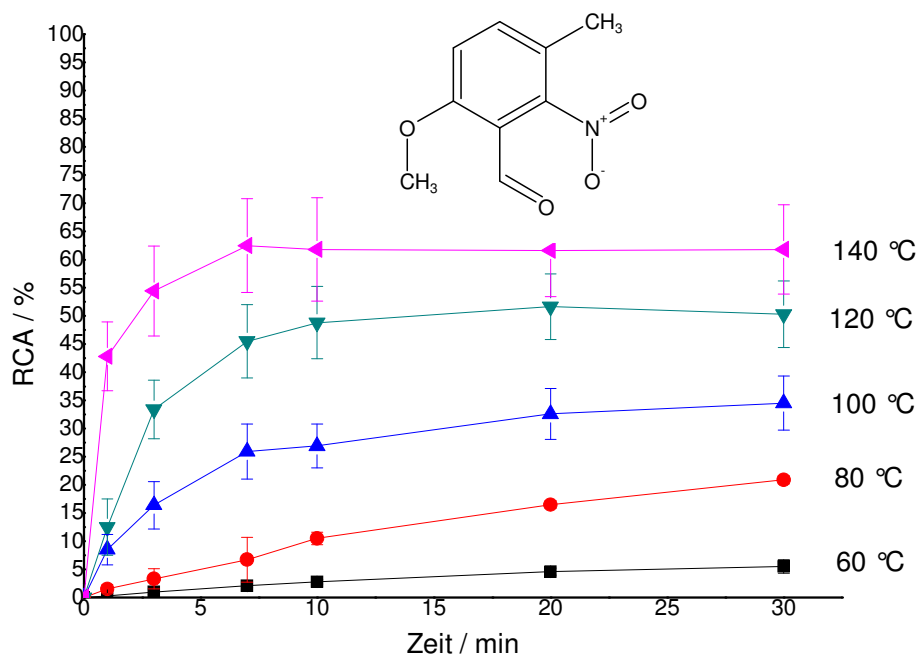


Abb. 4.5: Temperaturabhängigkeit der Markierung von 6-Methoxy-3-methyl-2-nitrobenzaldehyd

Tabelle 4.5: Temperaturabhängigkeit der Markierung von 6-Methoxy-3-methyl-2-nitrobenzaldehyd (5)

Temperatur (°C)	RCA (%)	n
60	18 ± 7	5
80	31 ± 3	5
100	31 ± 1	5
120	52 ± 6	5
140	62 ± 8	5

Markierungsbedingungen:

6-Methoxy-3-methyl-2-nitrobenzaldehyd; 1 ml DMF, 15 mg Kryptofix[®] 2.2.2, 100 µl 3,5 % K₂CO₃; DC-Ergebnisse wurden durch Radio-HPLC-Kontrollen bestätigt.

4.1.3 Markierung von Modellsubstanzen für den DOPA-Vorläufer

4.1.3.1 Verbindungen mit unterschiedlichen Abgangsgruppen

Um Reaktionsparameter für eine Synthese am DOPA-Vorläufer zu erhalten, wurden Modellverbindungen mit unterschiedlichen Abgangsgruppen unter gleichen Bedingungen radioaktiv markiert.

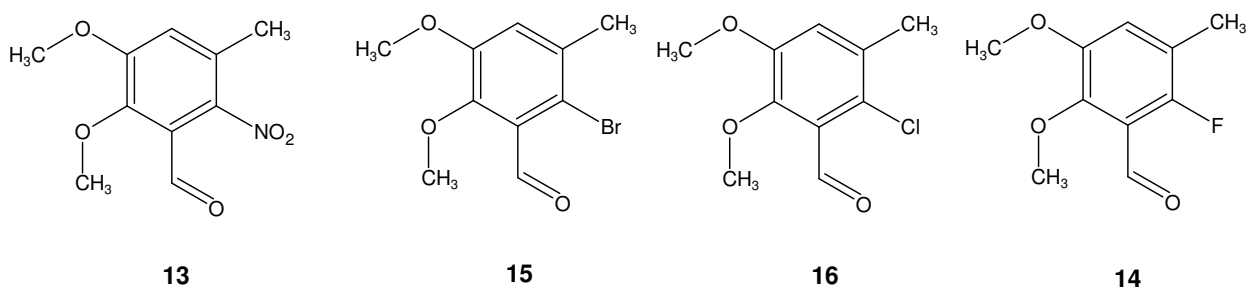


Tabelle 4.6: Radiochemische Ausbeuten der Markierung von FDOPA-Modellverbindungen

Substanz	Nr.	RCA (%)	n
2,3-Dimethoxy-5-methyl-6-nitrobenzaldehyd	13	1 ± 1	5
2-Brom-5,6-dimethoxy-3-methylbenzaldehyd	15	3 ± 1	5
2-Chloro-5,6-dimethoxy-3-methylbenzaldehyd	16	3 ± 1	6
2-Fluoro-5,6-dimethoxy-3-methylbenzaldehyd	14	76 ± 6	5

Markierungsbedingungen:

c = 0,5 mmol/ml, 1 ml DMF, 15 mg Kryptofix[®]2.2.2, 100 µl 3,5 % K₂CO₃; 120 °C
DC-Ergebnisse wurden durch Radio-HPLC-Kontrollen bestätigt.

Nitro-Verbindung (**13**) weist eine auffällig niedrige RCA auf, üblicherweise ist die Markierungsausbeute der Nitro-Verbindung deutlich besser als die der Brom- oder Chlorverbindung. Zurück zu führen ist dies wahrscheinlich auf die konkurrierende Bildung von nicht radioaktiven Nebenprodukten. Neben dem Produkt, welches durch Kupplung entsteht (vgl. Abschnitt 3.10), konnte ein weiteres detektiert werden, das jedoch nicht identifiziert wurde. Diese Produkte entstehen durch Beteiligung der Methyl-Gruppe an Nebenreaktionen.

4.1.3.2 Lösungsmiteleinfluss

Die S_NAr ist stark lösungsmittelabhängig^[83]. Einige ausgewählte Lösungsmittel wurden an 2,3-Dimethoxy-5-methyl-6-nitrobenzaldehyd (**13**) getestet. In allen untersuchten

Lösungsmitteln wurden sehr schlechte RCA beobachtet, d.h. eine Optimierung der Markierungsausbeuten war nicht möglich.

Tabelle 4.7: Lösungsmiteleinfluss auf die Markierung von 2,3-Dimethoxy-5-methyl-6-nitrobenzaldehyd (**13**)

Lösungsmittel	RCA (%)	n
DMF	1 ± 1	5
DMSO	1 ± 1	5
Dmac	2 ± 1	5

Markierungsbedingungen:

6-Methoxy-3-methyl-2-nitrobenzaldehyd (**13**); c = 0,5 mmol/ml, 1 ml Lösungsmittel, 15 mg Kryptofix[®] 2.2.2, 100 µl 3,5 % K₂CO₃; 120 °C

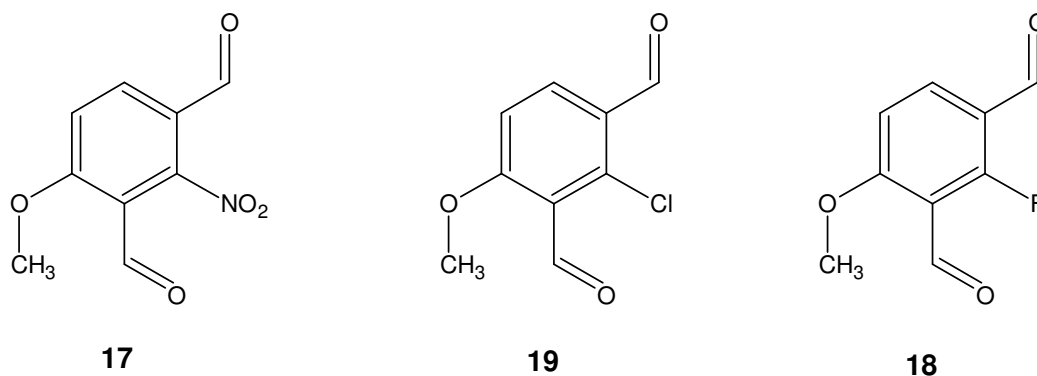
Aufgrund der schlechten Ausbeuten bei der Markierung aller Modellverbindungen, mit Ausnahme der Fluor-Modellverbindung (**14**), wurde auf weitere Versuche verzichtet.

4.1.4 Markierung von Dialdehyd-Verbindungen

Wie bereits ins Abschnitt 2 diskutiert, sollte überprüft werden ob eine weitere Verbesserung der radiochemischen Ausbeute gegenüber mono-Formyl-Verbindungen durch eine zusätzliche elektronenziehende Gruppe erreicht werden kann. Hierzu wurden zwei verschiedene Substitutionsmuster mit jeweils zwei elektronenziehenden Formyl-Gruppen markiert.

4.1.4.1 Verbindungen mit unterschiedlichen Abgangsgruppen

Pilotversuche wurden an einfachen Dialdehyden durchgeführt. In diesen Substitutionsmustern befinden sich beide Formyl-Gruppen in *ortho*-Position zur Abgangsgruppe (Verbindung **17** - **19**) bzw. in *ortho*- und *para*-Position zur Abgangsgruppe (Verbindung **22** + **23**).

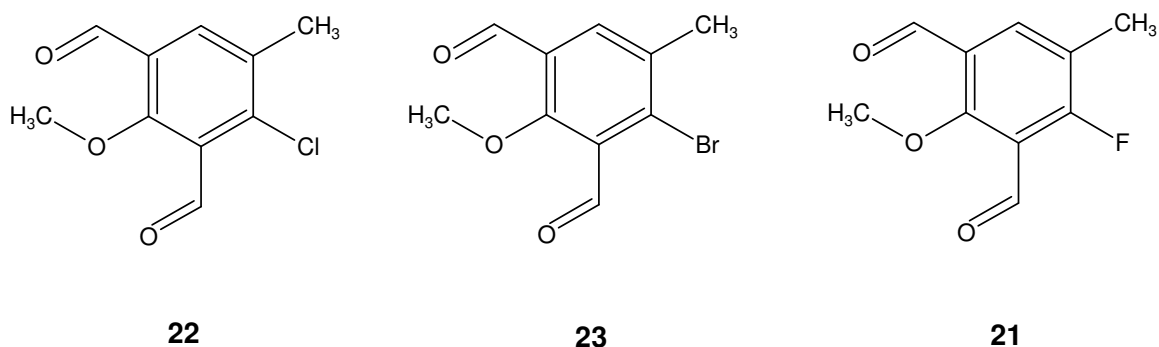


Tab. 4.8: Radiochemische Ausbeute (Radio-DC) von Dialdehyd **17** - **19**

Substanz	Nr.	RCA (%)	n
4-Methoxy-2-nitroisophthalaldehyd	17	86 ± 1	3
2-Chlor-4-methoxyisophthalaldehyd	19	86 ± 2	3
2-Fluor-4-methoxyisophthalaldehyd	18	81 ± 2	3

Markierungsbedingungen:

c = 0,5 mmol/ml, 1 ml DMF, 15 mg Kryptofix[®]2.2.2, 100 µl 3,5 % K₂CO₃; 120 °C
DC-Ergebnisse wurden durch Radio-HPLC-Kontrollen bestätigt.



Tab. 4.9: Radiochemische Ausbeute (Radio-DC) von Dialdehyd **22** + **23**

Substanz	Nr.	RCA (%)	n
4-Chlor-2-methoxy-5-methylisophthalaldehyd	22	85 ± 3	5
4-Brom-2-methoxy-5-methylisophthalaldehyd	23	79 ± 6	3

Markierungsbedingungen:

c = 0,5 mmol/ml, 1 ml DMF, 15 mg Kryptofix[®]2.2.2, 100 µl 3,5 % K₂CO₃; 120 °C
DC-Ergebnisse wurden durch Radio-HPLC-Kontrollen bestätigt.

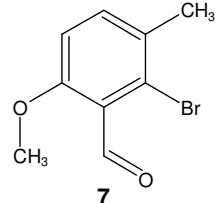
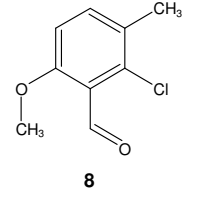
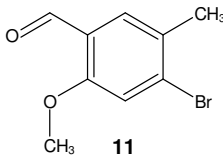
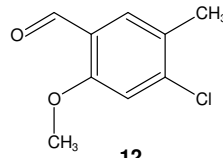
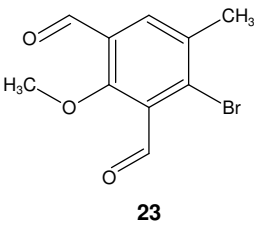
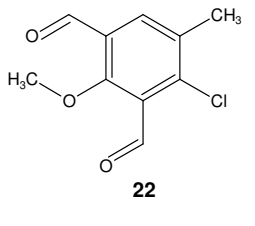
Verbindung	RCA (%)	RCA (%)	Verbindung
	29 ± 2	9 ± 2	
	36 ± 5	32 ± 3	
	79 ± 6	85 ± 3	

Abb. 4.6: Vergleich der RCA von Mono- und Dialdehyden

Markierungsbedingungen:

c = 0,5 mmol/ml, 1 ml DMF, 15 mg Kryptofix[®]2.2.2, 100 µl 3,5 % K₂CO₃; 120 °C

Die Ergebnisse zeigen, dass eine zusätzliche, zweite Aldehyd-Gruppe die nukleophile Substitution erwartungsgemäß gegenüber mono-Aldehyden verbessert. Der direkte Vergleich zwischen den Bromverbindungen (**7**), (**11**) und (**23**) sowie den Chlorverbindungen (**8**), (**12**) und (**22**) zeigt dies deutlich. Bei den entsprechenden Fluorverbindungen (**6**) und (**10**) haben bereits die Mono-Aldehyde eine sehr gute RCA (vgl. Abschnitt 4.1.2.1), deswegen wurde hier der entsprechende Fluor-Dialdehyd (**21**) nicht untersucht.

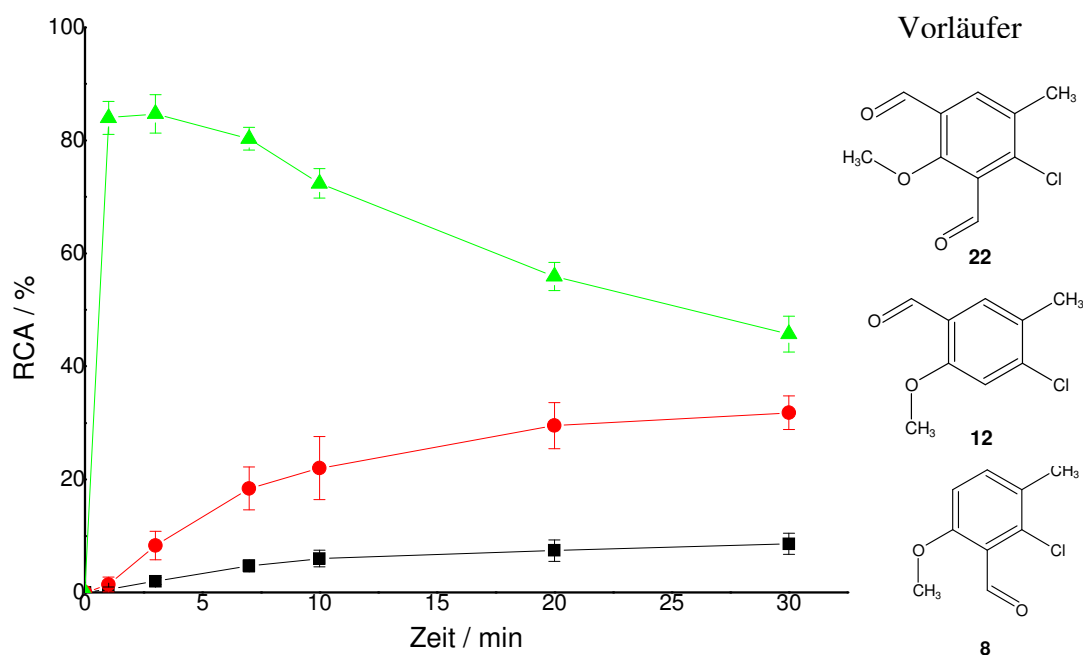


Abb. 4.7: Vergleich des Verlaufs der RCA von Mono- und Dialdehyden

Markierungsbedingungen:

$c = 0,5 \text{ mmol/ml}$, 1 ml DMF, 15 mg Kryptofix®2.2.2, 100 μl 3,5 % K_2CO_3 ; 120 °C

Nicht nur die RCA wird durch die zusätzliche Aldehyd-Gruppe deutlich verbessert, auch die Reaktionsgeschwindigkeit wird deutlich erhöht. Während Verbindungen mit einer Aldehyd-Gruppe ihre maximale RCA oft erst nach 20 oder 30 Minuten erreichen, ist das Maximum bei den Dialdehyden oft schon in den ersten ein bis drei Minuten erreicht. Nachteilige Eigenschaft der Dialdehyde ist allerdings ihre Neigung, sich bei hohen Reaktionstemperaturen zügig zu zersetzen. Dies ist vermutlich auf eine Weiterreaktion, z.B. die Oxidation zur Carbonsäure, zurück zu führen.

Um zu klären, ob die Zersetzung die während des 30-minütigen Reaktionszeitraumes auftritt, auf Probenentnahme und den damit unvermeidlich verbundenen Eintrag von Sauerstoff zurück zu führen ist, wurde ein Parallelexperiment durchgeführt. In diesem wurde auf Probenentnahme zur 1., 3., 7. 10. und 20. Minute verzichtet und nur eine einzelne Probe zum Zeitpunkt $t = 30 \text{ min}$ entnommen. Die Ergebnisse zwischen dem „normalen“ Probeentnahmeverfahren und Parallelexperiment stimmten überein, eine Zersetzung des Aldehyds während der Reaktion ist also nicht auf das Eindringen von Sauerstoff zurück zu führen.

Die durch Dünnschichtchromatographie gewonnenen Werte für die RCA wurden durch Radio-HPLC-Analyse. Radio-HPLC-Untersuchungen die entsprechend der normalen

Vorgehensweise (wie bei den Monoaldehyden) durchgeführt wurden, zeigten eine schlechte Korrelation zu den Werten der DC-Analysen. Es konnte festgestellt werden, dass die radioaktiv markierten Dialdehyde (im Gegensatz zu den Monoaldehyden) aus noch ungeklärter Ursache, nicht vollständig aus dem Radio-HPLC-System eluiert wurden. Das Problem konnte behoben werden indem eine „Aufstockung“ mittels eines [^{19}F]Fluorstandard durchgeführt wurde. Alle nach diesem Verfahren durchgeführten Messungen korrelierten sehr gut mit den DC-Analysen.

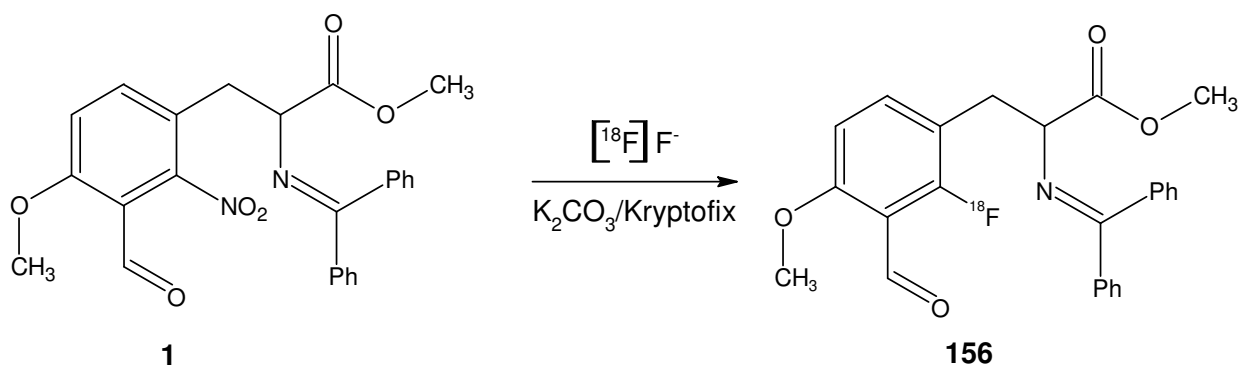
Die durchgeführten Versuche zeigten, dass Dialdehyde eine Anwendung finden könnten bei Vorläufern, die mit einer einzelnen Aldehyd-Gruppe für eine Routineanwendung zu niedrige RCA haben, oder deren Umsetzung in sehr kurzer Zeit erwünscht ist. Dies könnte der Fall sein, wenn sich lange Reaktionszeiten wegen der damit einhergehenden Racemisierung an Aminosäure-Vorläufern verbietet. Wie in Abschnitt 4.2.2 gezeigt, ist auch bei diesen Verbindungen eine schnelle und vollständige Decarbonylierung möglich.

4.1.5 Markierung des p-Tyrosin-Vorläufers

An geeigneten Vorläufern wurde die nukleophile Substitution durchgeführt. Hierbei wurde zunächst $-\text{NO}_2$ als Abgangsgruppe gewählt, da hier radioaktiv markierte von nicht radioaktiv markierter Substanz getrennt werden kann. Ebenfalls wurde der Isotopenaustausch untersucht, obwohl hier eine Trennung nicht möglich ist.

4.1.5.1 Substitution der Nitro-Gruppe

Markierungsversuche an (**1**) wurden mit „optimierten“ Bedingungen ausgeführt, die aus den Vorversuchen mit Modellverbindungen (vgl. Abschnitt 4.1.2) abgeleitet wurden.



Tab. 4.10: RCA von Nitro-Vorläufer (**1**)

Analyseverfahren	RCA (%)	n
Radio-DC-Analyse	1,5 ± 0,3	5
Radio-HPLC-Analyse	0,8 ± 0,2	3

Markierungsbedingungen:

10 mg Vorläufer (**1**), 1 ml DMF, 15 mg Kryptofix[®]2.2.2, 100 µl 3,5 % K₂CO₃; 140 °C, t = 1 min

Die maximale Markierungsausbeute von 1,5 % (vgl. Reaktionsverlauf Abb. 4.9), ist im Vergleich zur entsprechenden Modellverbindung (**105**) (RCA 45 ± 3%; vgl. 4.1.2) sehr niedrig. Kontrollexperimente am Vorläufer (**1**) und an Methyl-*N*-(diphenylmethylen)glycinat zeigten, dass die Schutzgruppe innerhalb weniger Minuten weitgehend abgespalten wird^[77], als eines der Produkte konnte Benzophenon identifiziert werden. Dies führt einerseits zu einer Abnahme des markierten Produktes, andererseits wird durch die Freisetzung des Amins die Reaktivität des [¹⁸F]Fluorid herabgesetzt, die radiochemische Markierung liefert schlechtere Ausbeuten. Dies wurde dadurch gezeigt, dass einer Modellverbindung mit bekannter RCA (6-Methoxy-3-methyl-2-nitrobenzaldehyd (**5**)) noch Methyl-*N*-(diphenylmethylen)glycinat zugesetzt wurde um die Ergebnisse mit und ohne diesen Zusatz miteinander zu vergleichen (vgl. Abb. 4.8).

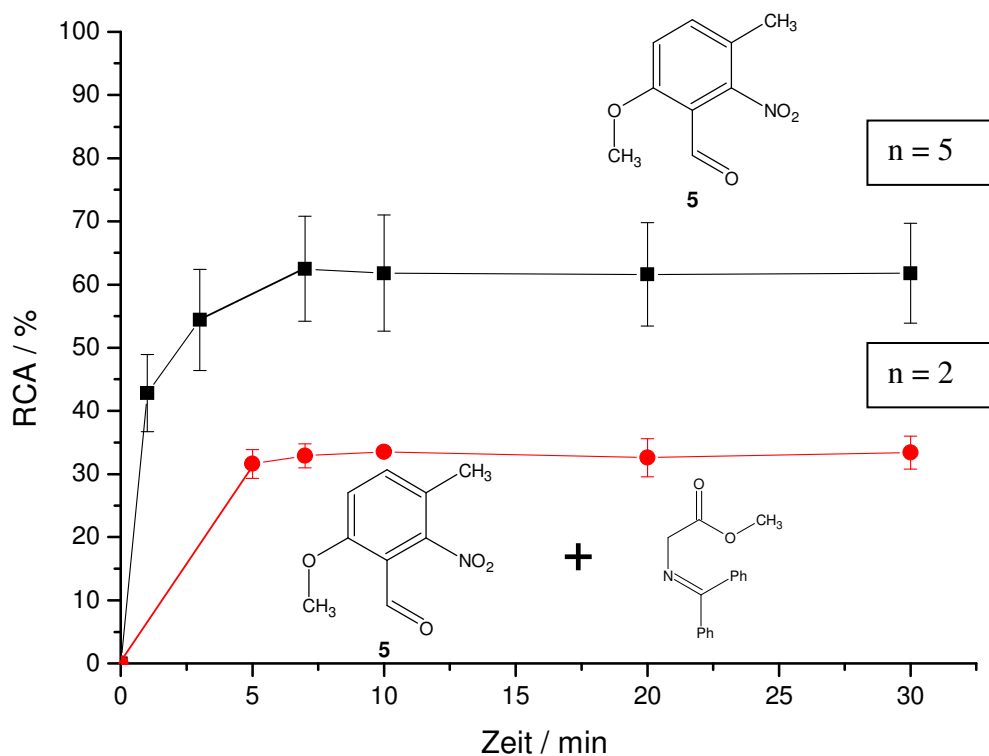


Abb. 4.8: Vergleich der RCA für Experimente mit und ohne Glycinderivat als Zusatz

Markierungsbedingungen:

$c = 0,5 \text{ mmol/ml}$, 1 ml DMF , $15 \text{ mg Kryptofix}^{\text{®}}2.2.2$, $100 \mu\text{l } 3,5 \text{ \% } \text{K}_2\text{CO}_3$; $140 \text{ }^\circ\text{C}$
DC-Ergebnisse

Ebenfalls sind Nebenreaktionen analog zu denen, die bei Verbindung (120) und (122) beobachtet wurden (vgl. Abschnitt 3.10.2 und 4.1.2.1) denkbar. Es ist jedoch zu vermuten, dass ihnen auf Grund einer größeren sterischen Hinderung, deutlich weniger Bedeutung zukommt.

Auf Grund der bereits beschriebenen Stabilitätsprobleme (vgl. Abschnitt 3.4 und Abb. 4.9) des Vorläufers in Bezug auf die Markierungsbedingungen, sanken Markierungsausbeuten im Reaktionsverlauf, je stärker die Zersetzung zunahm.

4.1.5.2 Isotopenaustausch an Verbindung (105)

Markierungsversuche an (105) wurden mit „optimierten“ Bedingungen, die aus den Vorversuchen mit Modellverbindungen (vgl. Abschnitt 4.1.2) abgeleitet wurden, ausgeführt.

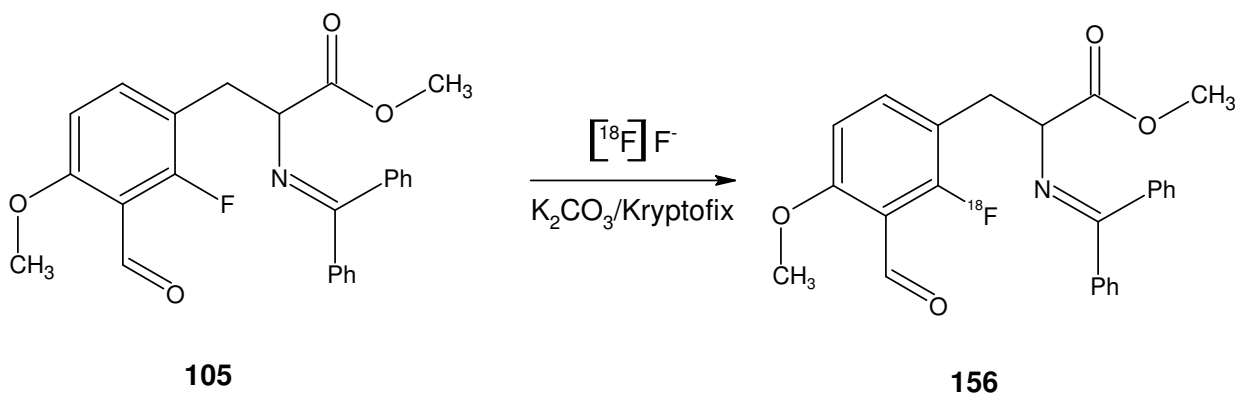


Tabelle 4.11: RCA bei der Markierung von (105)

Analyseverfahren	RCA (%)	n
Radio-DC-Analyse	15 ± 1	5
Radio-HPLC-Analyse	10 ± 3	3

Markierungsbedingungen:

10 mg Vorläufer, 1 ml DMF, 15 mg Kryptofix[®] 2.2.2, 100 µl 3,5 % K₂CO₃; 140 °C, t = 1 min

Die RCA beim Isotopenaustausch ist deutlich höher als die beim entsprechenden Nitro-Vorläufer (1). Während beim Nitro-Vorläufer nur eine RCA 1,5 ± 0,3 % erreicht werden, ist die Ausbeute beim Isotopenaustausch ca. zehnmal so hoch (15 ± 1 %). Eine mögliche Erklärung ist, dass ein Isotopenaustausch im Allgemeinen schneller verläuft als ein Fluor-gegen-Nitro Austausch, als auch durch die Tatsache, dass Fluorverbindungen nicht die beschriebene Kupplungs-Reaktion der Nitroverbindungen eingehen – und somit Nebenreaktionen und Deaktivierungen von Fluorid eine geringere Rolle spielen. Beim Isotopenaustausch wird jedoch ebenfalls ein Zerfall von (156) beobachtet (vgl. Abb. 4.9), was auf die Entschützung der Amin-Schutzgruppe zurück zu führen ist, Benzophenon konnte in der Reaktionslösung nachgewiesen werden.

4.1.5.3 Isotopenaustausch an Verbindung (110)

Markierungsversuche an (110) wurden mit „optimierten“ Bedingungen, die aus den Vorversuchen mit Modellverbindungen (vgl. Abschnitt 4.1.2) abgeleitet wurden, ausgeführt.

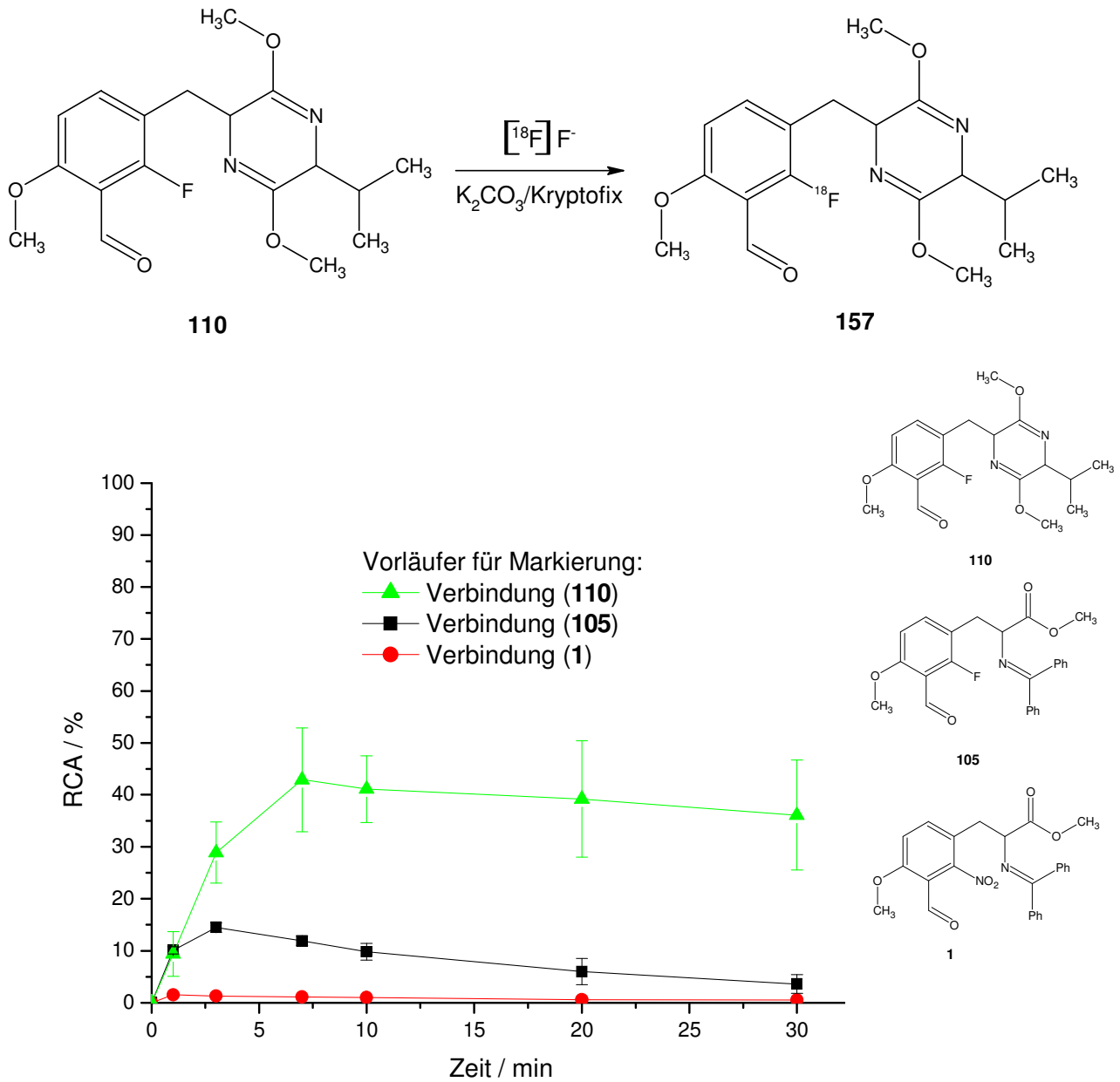


Abb. 4.9: RCA verschiedener p-Tyrosin-Vorläufer

Markierungsbedingungen:

10 mg Vorläufer, 1 ml DMF, 15 mg Kryptofix[®] 2.2.2, 100 μl 3,5 % K_2CO_3 ; 140 °C, t = 10 min

Tabelle 4.12: Zeitabhängigkeit der RCA bei der Markierung von **(110)**

Analyseverfahren	RCA (%)	n
Radio-DC-Analyse	41 ± 6	5
Radio-HPLC-Analyse	34 ± 5	2

Markierungsbedingungen:

10 mg Vorläufer, 1 ml DMF, 15 mg Kryptofix[®]2.2.2, 100 µl 3,5 % K₂CO₃; 140 °C, t = 10 min

Auffällig ist, dass bei der Markierung zwei Spots entstehen, wobei einer der Beiden sich erst mit zunehmender Reaktionszeit bildet. Es liegt nahe, eine Racemisierung zu vermuten, die hier zu Diastereomeren mit unterschiedlichen Retentionsfaktoren führt. Dies wird durch entsprechende Beobachtungen von Tierling^[18] bestätigt. Die Markierung von **(110)** liefert eine deutlich höhere RCA (41 ± 6 %) als die von Verbindung **(105)** (1,5 ± 0,3 %) und **(1)** (1,5 ± 0,3 %). Nach Erreichen der maximalen Ausbeute, findet nur geringe Zersetzung der markierten Verbindung **(157)** statt.

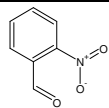
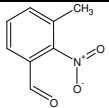
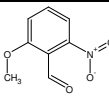
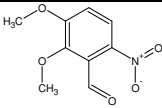
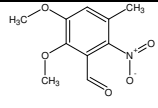
4.1.6 Diskussion der Markierungsausbeuten anhand von Kristallstrukturdaten

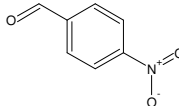
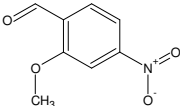
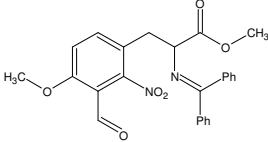
Kristallstrukturdaten von synthetisierten Substanzen und von Literaturdaten wurden untersucht um einen Zusammenhang zwischen radiochemischer Ausbeute und Strukturparametern wie Bindungslänge und Bindungswinkel zwischen verschiedenen Substituenten und dem aromatischen Ring zu finden. Es wurde vermutet, dass bei gleicher Abgangsgruppe, eine höhere RCA eine Korrelation zu einer schwachen C-NO₂-Bindung (entspricht einer langen Bindungslänge) aufweist.

Die Auswahl geeigneter Verbindungen wurde durch die Verfügbarkeit von messbaren Einkristallen eingeschränkt, da einige der Nitrobenzaldehyde nur als Nadeln kristallisierten, die nicht für Röntgenstrukturmessungen geeignet sind. Es war nötig, Verbindung **(152)** und **(1)** aus einer Interpretation der Daten auszuschließen, da in **(152)** ein weiteres, unidentifiziertes radioaktiv markiertes Nebenprodukt entsteht, während die RCA in **(1)** hauptsächlich durch die schnelle, starke Zersetzung der Schutzgruppe beeinflusst wird. Die restlichen Verbindungen führen zwar teilweise ebenfalls zu radioaktiven Nebenprodukten^[77], jedoch in weit geringerem Maße.

Die Messung der Kristallstrukturen erfolgt in Festkörpern, während die Markierungsreaktionen in Lösung stattfinden. Die gemessenen Strukturen können also durch die Einflüsse des Gitters von den tatsächlichen Verhältnissen in Lösung abweichen. Dennoch sollen verschiedene Aspekte hier diskutiert werden.

Tabelle 4.13: Ausgewählte Bindungswinkel, Bindungsabstände und RCA von Modelverbindungen

Verbindung	 (126)	 (120)	 (157)	 (152)	 (13)
Kristallstruktur	Lit. [84]	Lit. [77]	s. Abschnitt 0	Lit. [83]	s. Abschnitt 0
RCY _{max}	84 ± 1	48 ± 5	79 ± 4	22 ± 2	1,4 ± 1
RCY t = 1 min	80 ± 2	31	69 ± 0	9 ± 1	1,4 ± 1
Bindungslänge C-NO ₂	1,467	1,4728	1,3269	1,454	1,4808
Winkel Ring/NO ₂ **	28 °	90 °	29 °	10 °	78 °
Bindungslänge C-CHO (Å)	1,490	1,4637	1,4553	1,500	1,4825
Winkel Ring/CHO***	32 °	5 °	73 °	59 °	12 °

Verbindung	 (118)	 (150)	 (1)
Kristallstruktur	Lit. [85]	s. Abschnitt 0	s. Abschnitt 0
RCY _{max}	82 ± 6	83 ± 2	1,5 ± 0,3
RCY t = 1 min	82 ± 6*	68 ± 5	1,5 ± 0,3
Bindungslänge C-NO ₂	1,446	1,4811	1,482
Winkel Ring/NO ₂ **	2 °	17 °	84 °
Bindungslänge C-CHO (Å)	1,521	1,4804	1,477
Winkel Ring/CHO***	0 °	10 °	9 °

* t = 5 min

** Winkel zwischen der Ebene des Benzolringes und der Ebene der Nitro-Gruppe

*** Winkel zwischen der Ebene des Benzolringes und der Ebene der Formyl-Gruppe

Markierungsbedingungen: 10 mg Vorläufer, 1 ml DMF, 15 mg Kryptofix®2.2.2, 100 µl 3,5 % K₂CO₃; 140 °C

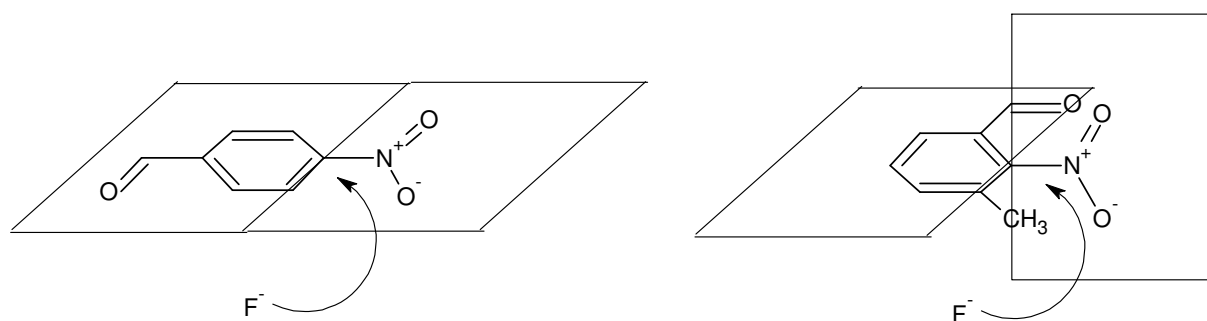


Abb. 4.10: **Angriff des F^- auf den Vorläufer**

Links: $-NO_2$ liegt in der Ebene des aromatischen Rings

Rechts: $-NO_2$ liegt orthogonal zur Ebene des aromatischen Rings

Die angegebenen Winkel sind Durchschnittsangaben, da die Formyl-Gruppe bzw. die Nitro-Gruppe leicht (ca. $1-2^\circ$) deformiert sind und keine exakte Ebene mit Schnittpunkt durch das aromatische Kohlenstoffatom bilden, an dem sie an den Ring gebunden sind. Die kristallographischen Daten befinden sich in Abschnitt 9.

Ursprünglich wurde vermutet, dass die Geschwindigkeit bzw. die RCA der nukleophilen Substitution in Korrelation zur Länge der Kohlenstoff-Nitro-Verbindung (in Festphase) gebracht werden kann. Die vorliegenden Daten können dies nicht bestätigen, eine Korrelation ist nicht festzustellen. Hingegen hat es den Anschein, dass der Winkel, in dem die Ebene der Nitro-Gruppe zum aromatischen Ring steht, eine Korrelation zur RCA zeigt. Eine mögliche Erklärung ist, dass in diesem Winkel, die sterische Hinderung (kein, ein oder zwei Substituenten in *ortho*-Position zur Nitro-Gruppe) zum Ausdruck kommt. Weiter Substituenten haben ebenfalls einen Einfluss, da sie wiederum die Lage der Formylgruppe – und somit indirekt auch die der Nitro-Gruppe – beeinflussen. Es ist davon auszugehen, dass durch die unterschiedliche Überlappung der Orbitale der Nitro-Gruppe mit dem aromatischen Ring – in Abhängigkeit vom Winkel – ein Einfluss auf die nukleophile Substitution ausgehen kann.

Möglicherweise ist der Angriff des F^- erschwert wenn die Nitrogruppe aus der Ebene des aromatischen Rings herausgedreht ist, weil das negativ geladene Sauerstoffatom dann in der selben Ebene liegt in der das F^- sich dem Substitutionszentrum nähern muss (vgl. Abb. 4.10 rechts).

Für eine deutlichere Klärung müßten jedoch die Kristallstrukturen von weiteren Verbindungen gemessen werden.

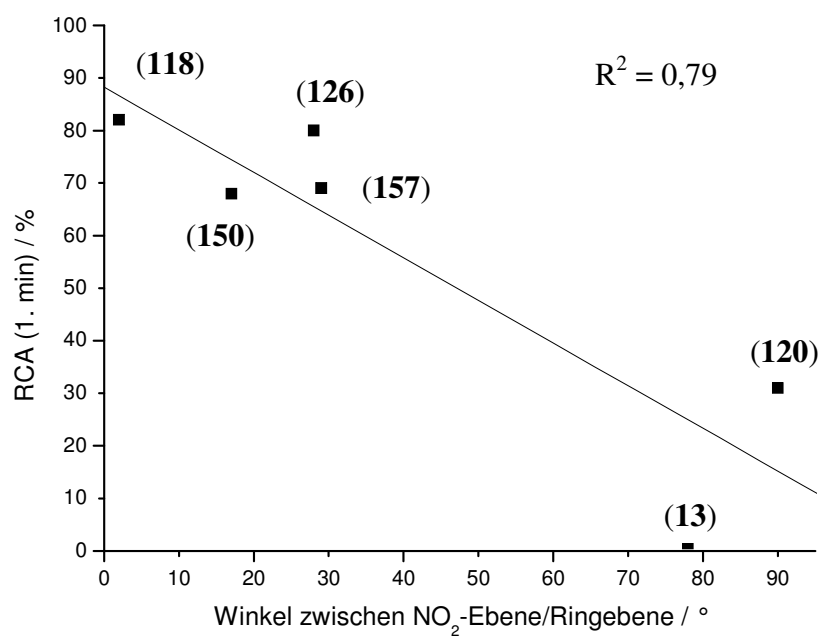


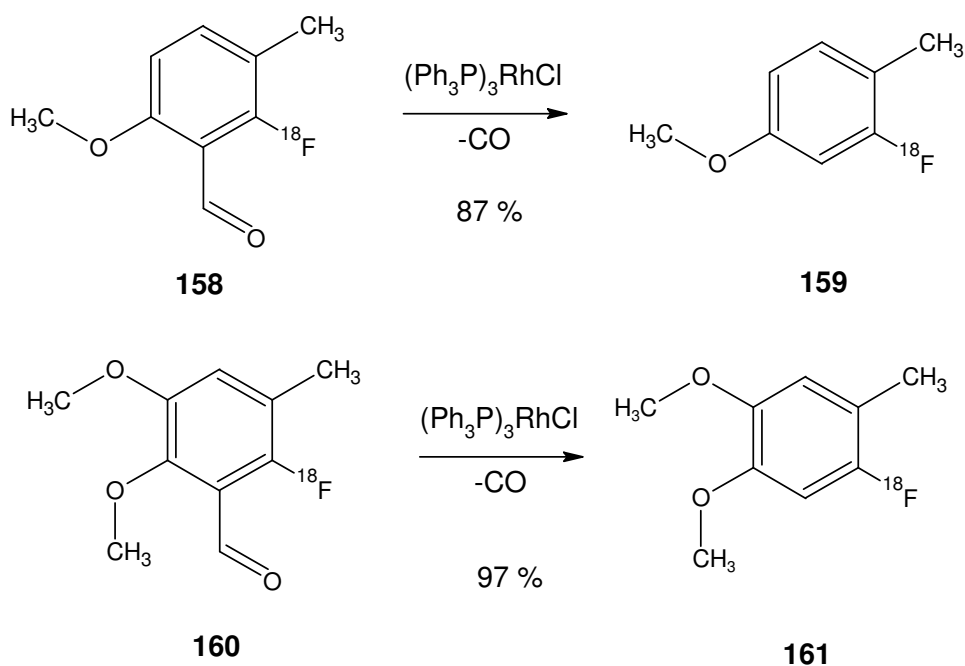
Abb. 4.11: Korrelation zwischen RCA (1. min) und Winkel zwischen NO₂/Ringebene

4.2 Decarbonylierungen

4.2.1 Decarbonylierung von Modellverbindungen mit einem Aldehyd

Teil des Konzeptes zur Darstellung von 2-[¹⁸F]Fluortyrosin und 6-[¹⁸F]FDOPA (siehe Abschnitt 2) ist eine Entfernung der auxiliären Formyl-Gruppe durch Decarbonylierung mit Wilkinson's Katalysator. Die Decarbonylierung ist eine lange bekannte Methode^{[22],[23],[24]}, die jedoch weitgehend nur an einfachen, gering substituierten Verbindungen beschrieben ist.

Um zu testen, ob diese Methode für die Anwendung an einem Vorläufer für 2-[¹⁸F]Fluortyrosin geeignet ist, wurde die Decarbonylierung an zwei Modellverbindungen (für p-Tyrosin und F-DOPA) durchgeführt. Ergebnisse in der Literatur^{[22],[23],[24]} wurden systematisch erweitert. Beide Modellverbindungen ließen sich in guter Ausbeute (87 – 97 %) decarbonylieren. Die Ergebnisse der hier aufgeführten Modellverbindungen sind Teil eines Optimierungsprozesses, der ausführlich an anderer Stelle^{[77],[80]} diskutiert wird.



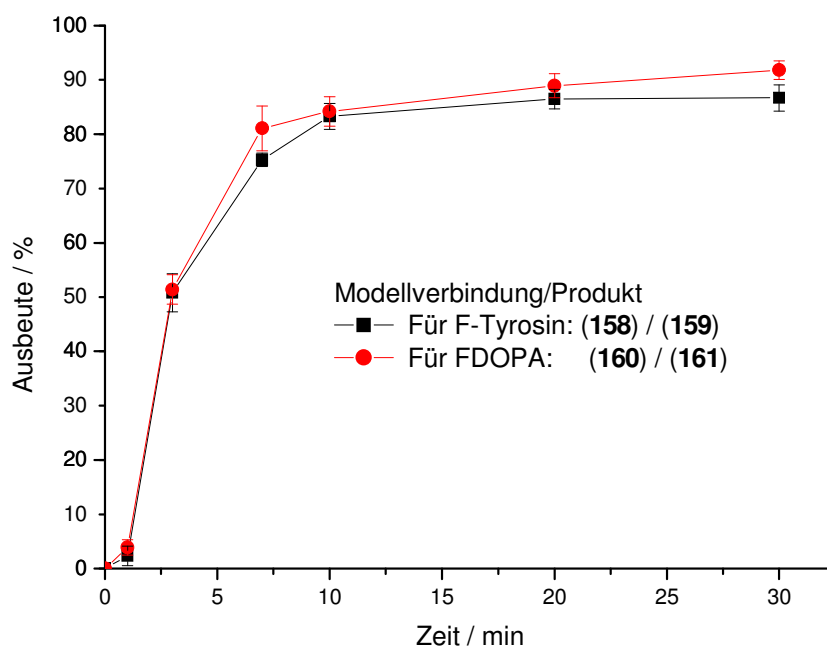


Abb. 4.12: Zeitabhängigkeit der Ausbeute bei der Decarbonylierung von Modellverbindungen

Markierungsbedingungen:

- 0,075 mmol Vorläufer, 1 ml DMF, 15 mg Kryptofix[®]2.2.2, 100 μ l 3,5 % K_2CO_3 ; 140 °C, t = 10 min, nach Trapping Aufteilung in 3 Einzelversuche
- 2 eq. $(Ph_3P)_3RhCl$ (bezogen auf Vorläufer), 1 ml Benzonitril, 150 °C

Tabelle 4.14: Maximale Ausbeute bei der Decarbonylierung

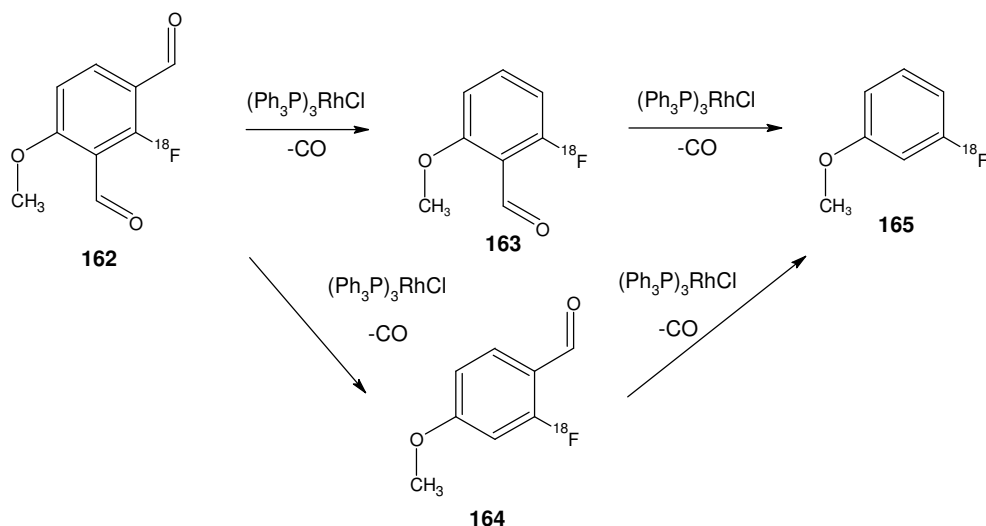
Decarbonylierung von Verbindung	Analyseverfahren	Ausbeute (%)	n
2-Fluor-6-methoxy-3-methylbenzaldehyd (158)	Radio-DC-Analyse	87 \pm 2	3
	Radio HPLC-Analyse	92	1
2-Fluor-5,6-dimethoxy-3-methylbenzaldehyd (160)	Radio-DC-Analyse	92 \pm 2	3
	Radio-HPLC-Analyse	97	1

Markierungsbedingungen:

- 0,075 mmol Vorläufer, 1 ml DMF, 15 mg Kryptofix[®]2.2.2, 100 μ l 3,5 % K_2CO_3 ; 140 °C, t = 10 min, nach Trapping Aufteilung in 3 Einzelversuche
- 2 eq. $(Ph_3P)_3RhCl$ (bezogen auf Vorläufer), 1 ml Benzonitril, 150 °C

4.2.2 Decarbonylierung von Dialdehyden

Die Decarbonylierung von Dialdehyden ist bisher nicht in der Literatur beschrieben. Da Dialdehyde nur dann als Vorläufer Verwendung finden können, wenn es anschließend möglich ist, beide Aldehyd-Gruppen zu entfernen, wurden entsprechende Versuche durchgeführt. Es ist zu erwarten, dass die Aldehyd-Gruppen sukzessive entfernt werden.



Hierzu wurde auf die DC-Platten zusätzlich zum Standard des Endproduktes, auch die Standards der Zwischenprodukte aufgetragen. Es konnte gezeigt werden, dass die beiden Aldehyde unterschiedlich schnell entfernt werden können (vgl. Abb. 4.14). Auffallend ist, dass die sterisch stärker gehinderte Formyl-Gruppe deutlich schneller entfernt wird als die sterisch ungehinderte.

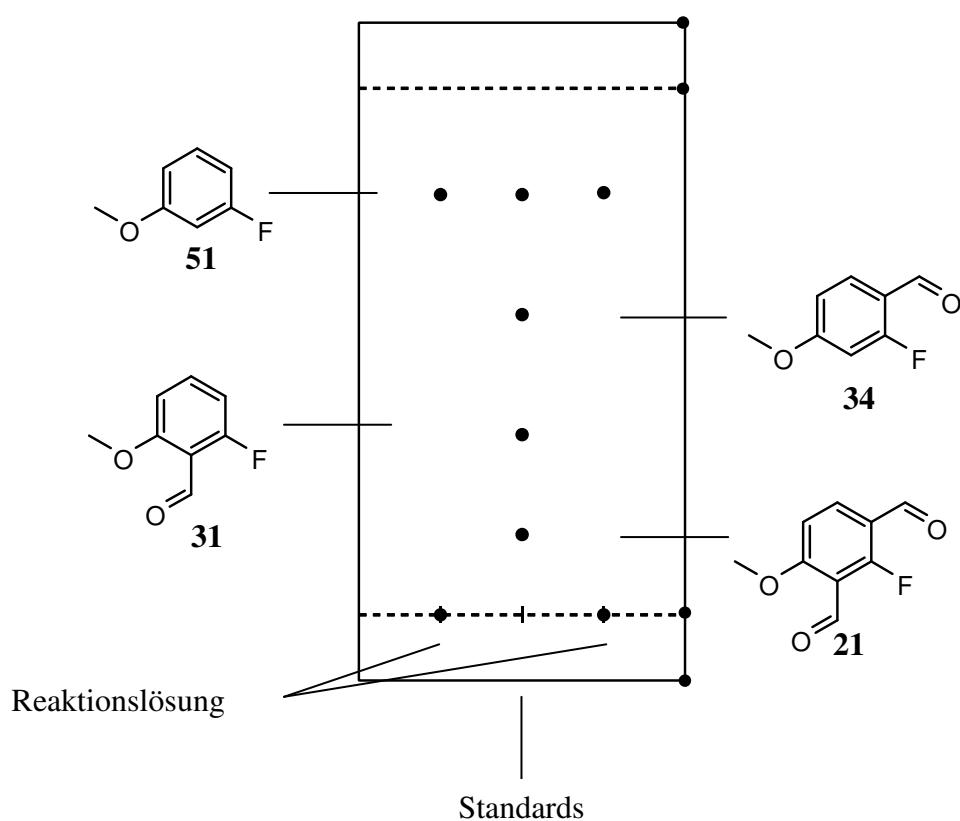
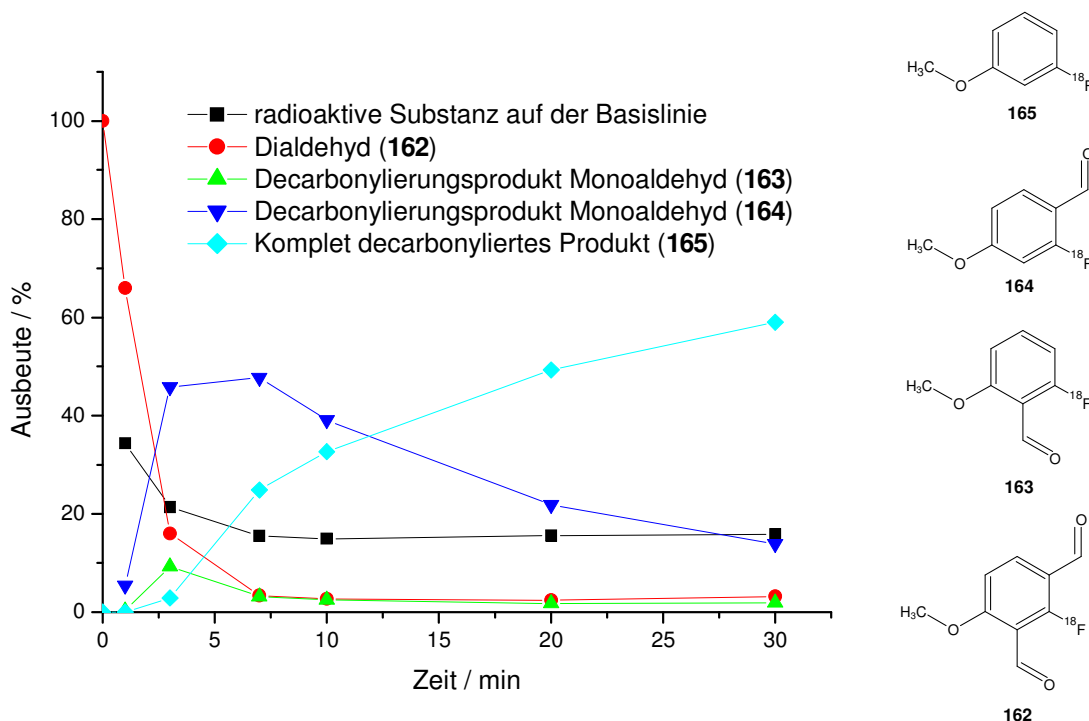


Abb. 4.13: Versuchsanordnung / DC-Standards**Abb. 4.14:** Zeitabhängigkeit der Ausbeute der verschiedenen (Zwischen)Produkte bei der Decarbonylierung von Dialdehyden

Reaktionsbedingungen:

1. 9,1 mg 2-Fluor-4-methoxyisophthalaldehyd, 1 ml DMF, 15 mg Kryptofix[®]2.2.2, 100 μ l 3,5 % K_2CO_3 ; 120 $^{\circ}C$, t = 10 min
2. 3 eq. $(Ph_3P)_3RhCl$, 1 ml Benzotrifluorid, 120 $^{\circ}C$ Die DC-Werte wurden durch Radio-HPLC-Kontrolle bestätigt.

Der oben beschriebene Versuch an Verbindung (**162**) führte zu einer Ausbeute des komplett decarbonylierten Produktes von ca. 60 % innerhalb des gewählten Beobachtungszeitraumes (30 min). Dies ist darauf zurück zu führen, dass nur 3 Äquivalent $(Ph_3P)_3RhCl$ verwendet wurden. Wie schon von Shen et al.^[80] gezeigt wurde, wird $(Ph_3P)_3RhCl$ bei der Reaktion verbraucht, agiert also nicht als Katalysator. Deswegen ist bei Verwendung von mehr $(Ph_3P)_3RhCl$ ein vollständigerer Umsatz zu erwarten, weshalb Versuche zur Untersuchung der Abhängigkeit der Ausbeute von der verwendeten Äquivalente an Katalysator an 4-Chlor-2-methoxy-5-methylisophthalaldehyd (**16**) durchgeführt wurden.

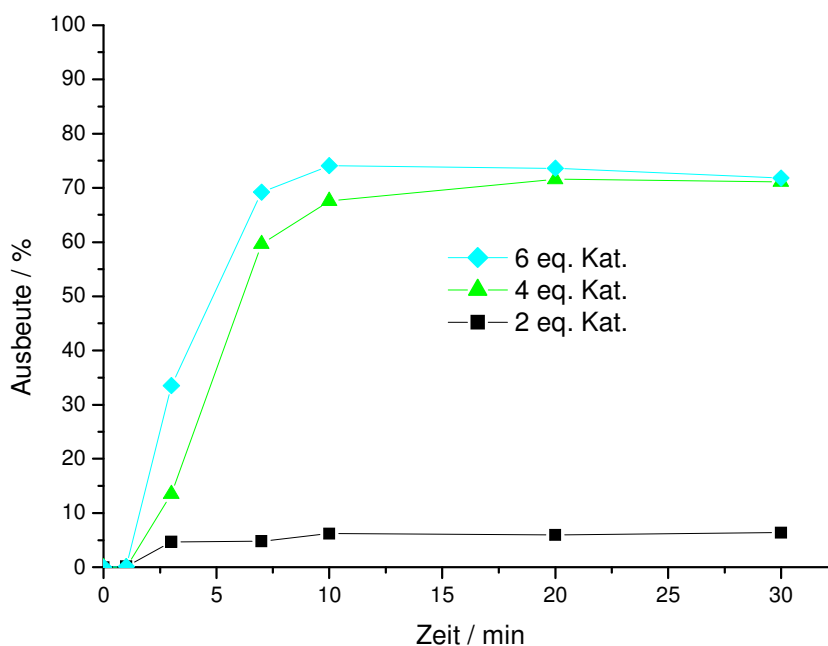
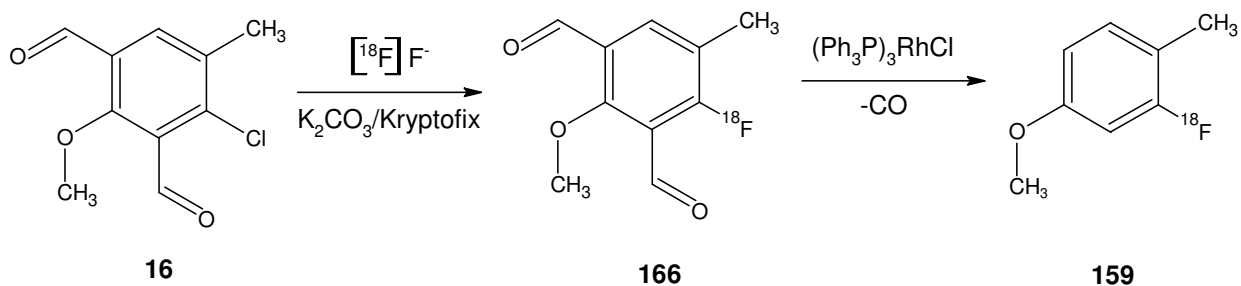


Abb. 4.15: Zeitabhängigkeit der Ausbeute bei der Decarbonylierung von 4-Chlor-2-methoxy-5-methylisophthalaldehyd (**16**) mit unterschiedlichen Äquivalenten an $(\text{Ph}_3\text{P})_3\text{RhCl}$

Markierungsbedingungen:

- 10,6 mg Vorläufer, 1 ml DMF, 15 mg Kryptofix[®] 2.2.2, 100 μl 3,5 % K_2CO_3 ; 120 °C, $t = 3$ min, in 3 Teile aufteilen
- $(\text{Ph}_3\text{P})_3\text{RhCl}$, 1 ml Benzotrinitril, 150 °C

Bei Monoaldehyden sind 2 Äquivalent $(\text{Ph}_3\text{P})_3\text{RhCl}$ zur maximalen Decarbonylierung nötig. Wie zu erwarten, wird bei Dialdehyden voller Umsatz bei 4 Äquivalent Katalysator (bezogen auf den eingesetzten Vorläufer) erreicht. Zusätzlicher Katalysator beschleunigt die Reaktion jedoch.

4.2.3 Decarbonylierung des p-Tyrosin-Vorläufers

Basierend auf Vorarbeiten an Modellverbindungen (vgl. Abschnitt 4.2.1), wurden Decarbonylierungen am markierten Vorläufer (**156**) durchgeführt. Da DMF das „ideale“

Lösungsmittel der Markierungsreaktion ist, musste zuerst durch eine Festphasenextraktion an einer C18-Kartusche, in das Medium der Decarbonylierung gewechselt werden. Erste Versuche wurden hier in Benzonitril durchgeführt. Die Decarbonylierung gelang erst, als abweichend von vorherigen Versuchen, auf ein Ansäuern vor der Festphasenextraktion verzichtet wurde, da das sehr labile Diphenylmethylimin sonst gespalten wurde.

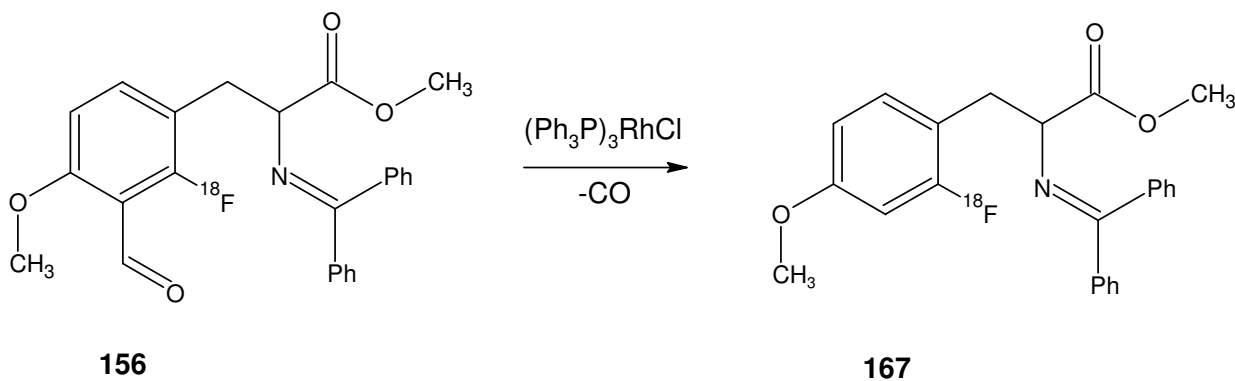


Tabelle 4.15: Ausbeute bei der Decarbonylierung von (**156**) in Benzonitril

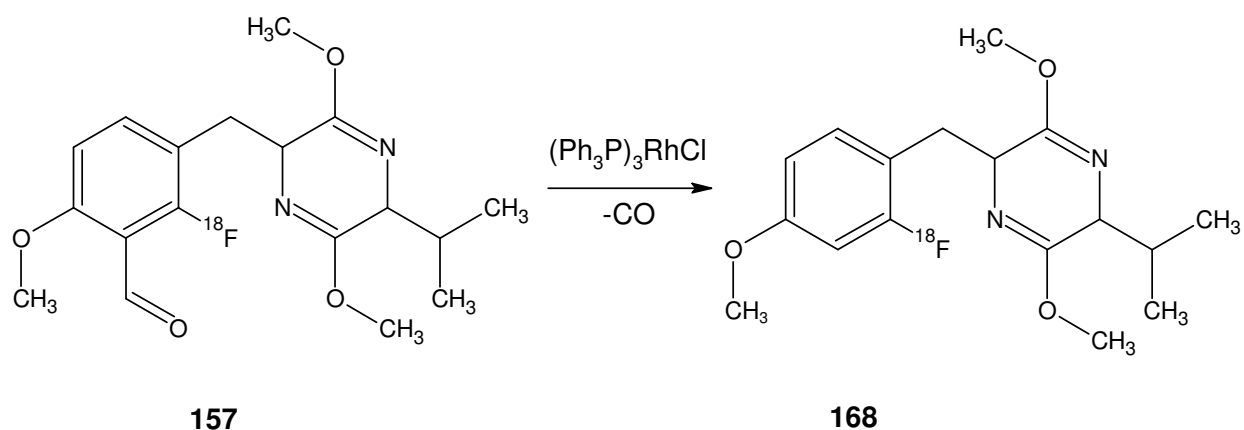
Analyseverfahren	Ausbeute (%)	n
Radio-DC-Analyse	48 ± 14	3
Radio-HPLC-Analyse	68 ± 22	3

Markierungsbedingungen:

- 5 mg Vorläufer, 1 ml DMF, 15 mg Kryptofix[®] 2.2.2, 100 µl 3,5 % K₂CO₃; 150 °C, t = 3 min
- 66 mg (Ph₃P)₃RhCl, 1 ml Benzonitril, 150 °C, 10 min

Auffällig ist ein breiter Schwankungsbereich der Ergebnisse. Oftmals unterschieden sich DC- und Radio-HPLC-Kontrollen der Einzelversuche erheblich.

Da Benzonitril im weiteren Reaktionsverlauf bei der Entschützung problematisch ist (vgl. 4.3), wurden weitere Versuche in Acetonitril durchgeführt.

Tabelle 4.16: Ausbeute bei der Decarbonylierung von (**157**) in Acetonitril

Analyseverfahren	Ausbeute (%)	n
Radiol-DC-Analyse	61 ± 7	5
Radio-HPLC-Analyse	51 ± 7	2

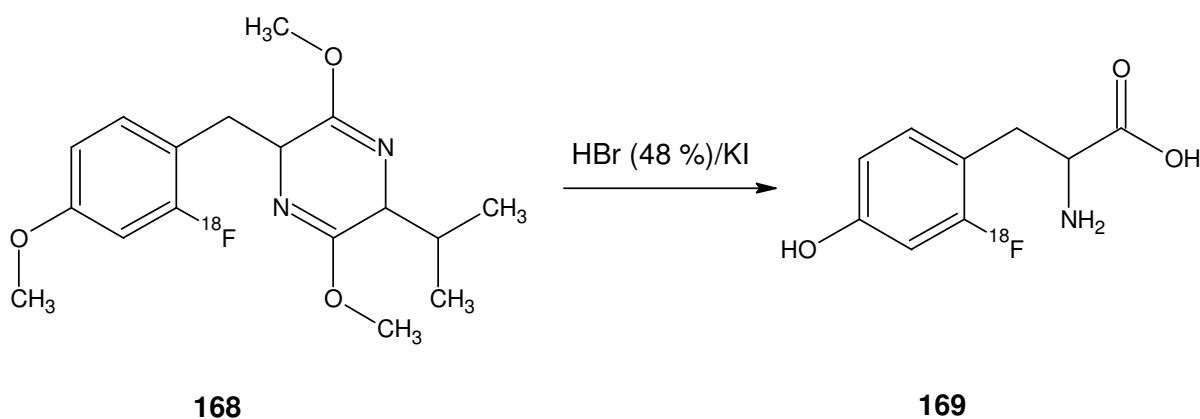
Markierungsbedingungen:

- 10 mg Vorläufer, 1 ml DMF, 15 mg Kryptofix[®]2.2.2, 100 µl 3,5 % K₂CO₃; 150 °C, t = 10 min
- 66 mg (Ph₃P)₃RhCl, 1 ml Acetonitril, 150 °C, 10 min

4.3 Entschützung des *p*-Tyrosin-Vorläufers

Die besten Ausbeuten bei der Decarbonylierung von Modellverbindungen wurden in Benzonitril erreicht. Da Benzonitril von Säuren zur Benzoesäure hydrolysiert wird, mußte die Entschützung in einem anderen Lösungsmittel durchgeführt werden.

Da es schwierig ist, den Vorläufer durch eine Festphasenextraktion aus Benzonitril abzutrennen, wurde Acetonitril zur Decarbonylierung verwendet, da dieses leicht abgedampft werden kann und die Ausbeuten der Decarbonylierung ähnlich gut wie bei Benzonitril sind. Nach dem Abdampfen des Acetonitril wurde die HBr/KI-Lösung direkt zum verbleibenden Rohprodukt gegeben.

Tabelle 4.17: Ausbeute bei der Entschützung von (**168**) mit HBr/KI

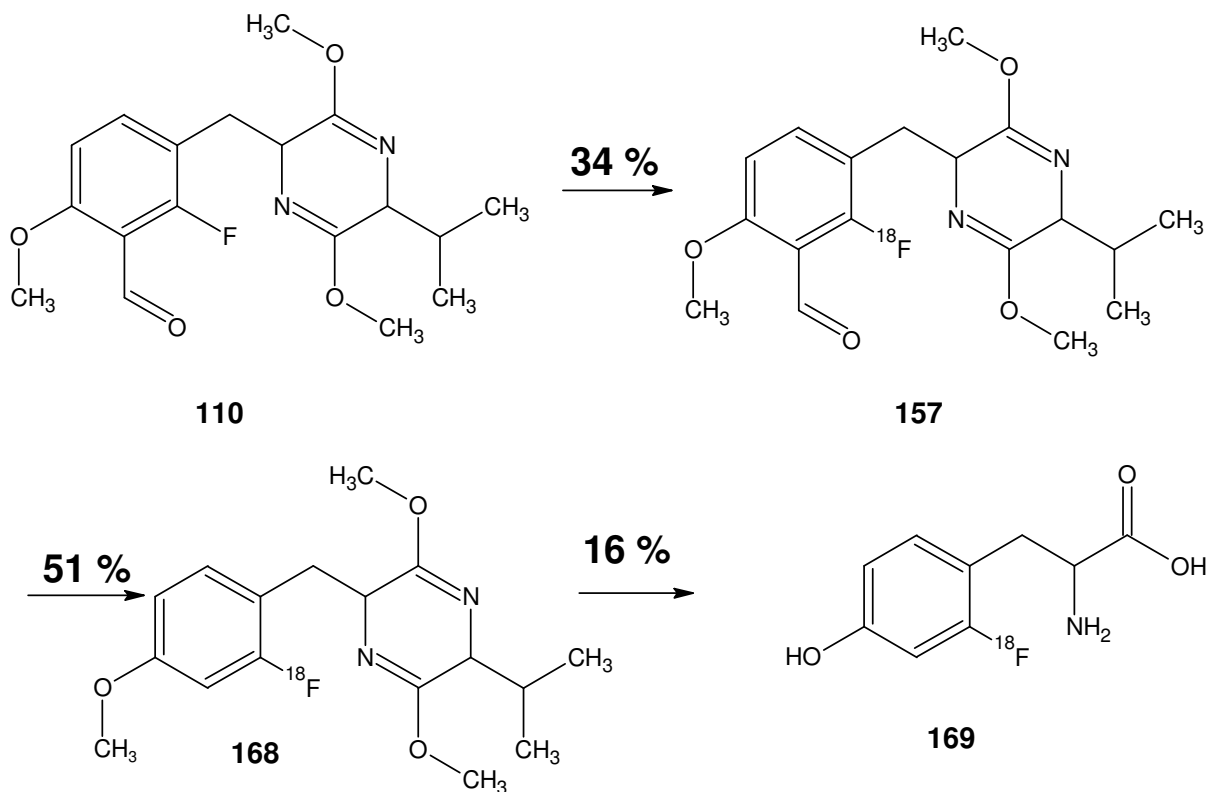
Analyseverfahren	Ausbeute (%)	n
Radio-HPLC-Analyse	16 ± 3	3

Markierungsbedingungen:

1. 10 mg Vorläufer, 1 ml DMF, 15 mg Kryptofix[®] 2.2.2, 100 µl 3,5 % K₂CO₃; 140 °C, t = 10 min
2. 66 mg (Ph₃P)₃RhCl, 1 ml Acetonitril, 150 °C, 10 min
3. 1 ml HBr (48 %), KI (10 mg)

Neben dem gewünschten Produkt traten weitere radioaktive Nebenprodukte auf. Hierbei könnte es sich um nicht vollständig entschützten Vorläufer handeln.

4.4 Gesamtsynthese



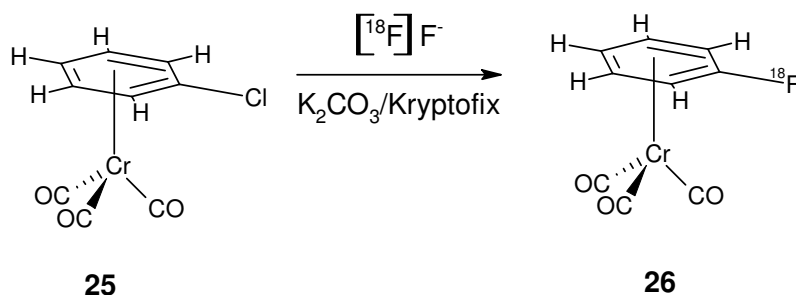
Die Gesamtsynthese liefert eine rechnerische RCA von 2,8 % (ermittelt aus Radio-DC und Radio-HPLC-Analysen). Die komplette Synthese wurde insgesamt 3× durchgeführt, mit Start-Aktivitäten von 216 MBq bis 400 MBq. Die Synthesedauer bis zum Abschluss der Entschützung (ohne Analytik oder Isolierung) betrug 121 – 130 Minuten.

Da die Reaktionsbedingungen für die einzelnen Reaktionsschritte aus Modellverbindungen abgeleitet wurden, ist noch eine Optimierung der genauen Reaktionsbedingungen unbedingt erforderlich, so dass erhebliche Ausbeutesteigerungen durchaus zu erwarten sind. Insbesondere die Entschützung sollte deutliches Potential für Verbesserungen besitzen.

5 Versuche mit Aren-Chrom-Carbonylen

Ausgehend von den grundlegenden Betrachtungen in Abschnitt 3.13 sollte an einfachen Modellverbindungen geklärt werden, ob [^{18}F]Fluorid ein geeignetes Nukleophil für die Substitution an durch Chromtricarbonylkomplexe aktivierte Aromaten darstellt.

5.1 Markierungsversuche an Aren-Chrom-Carbonylen



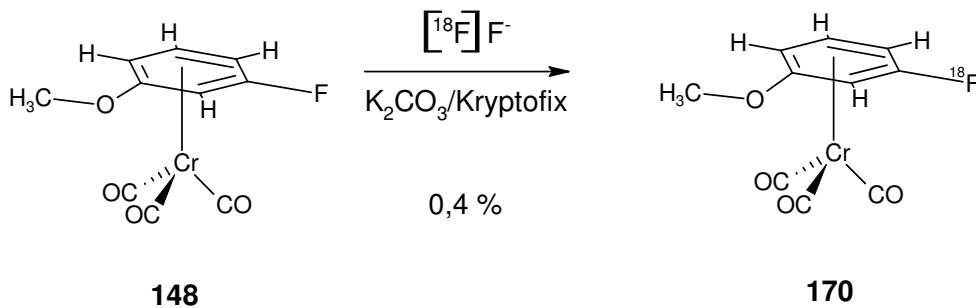
Da in der Literatur^{[26],[27],[28],[29],[30],[31],[32]} keine Synthesevorschriften für Substitutionen mit Fluorid beschrieben werden, wurden erste Reaktion im bewährten System DMSO, dem Phasentransferkatalysatorensystem aus Kryptofix[®] 2.2.2. und Kaliumcarbonat bei einer Temperatur von 120 °C durchgeführt. Es konnte kein Markierungsprodukt detektiert werden (Detektionslimit $\leq 0,1\%$).

Bei weiteren Versuchen wurde DMF als Lösungsmittel verwendet und verschiedene Temperaturen getestet. Bei einer Reaktionstemperatur von 30 °C konnten nach 5 Minuten geringe Mengen ($\leq 0,7\%$) von zwei Markierungsprodukten beobachtet werden. Diese verschwanden im weiteren Reaktionsverlauf. Es handelte sich jedoch nicht um das gewünschte Markierungsprodukt, da keine Übereinstimmung mit dem Standard bestand. Ein Markierungsprodukt lief mit der Lösungsmittelfront der DC-Platten, das andere deutlich langsamer als der Standard.

Die Versuche wurden auch noch bei 50 °C, 80 °C und 100 °C durchgeführt. Während bei 30 °C und 50 °C innerhalb von 30 Minuten keine optisch erkennbare Zersetzung des gelben Komplexes zu beobachten war, trat bei höheren Temperaturen eine Zersetzung des Komplexes ein. Dies machte sich durch einen Farbumschlag von gelb über grün zu braun und schließlich dunkelbraun bemerkbar.

Ein Markierungsversuch am Fluorbenzol-Chromcarbonyl-Komplex (**147**) führte zum gleichen negativen Ergebnis.

Bei einer entsprechenden Markierung des 1-Fluor-3-methoxybenzol-chromcarbonyl-Komplexes konnte eine geringfügige Markierung ($RCA_{\max} = 0,4\%$ für $t = 3$ min, Beobachtungszeitraum 30 min) festgestellt werden. Die Übereinstimmung des Produktes mit dem nicht radioaktiven Fluor-Standard wurde mittels DC-Analyse festgelegt, eine Radio-HPLC-Kontrolle wurde nicht durchgeführt.



Markierungsbedingungen:

1. 13 mg Vorläufer, 1 ml DMF, 15 mg Kryptofix[®]2.2.2, 100 μl 3,5 % K_2CO_3 ; 60 °C, $t = 3$ min

5.2 Konkurrenz-Markierungen mit Aren-Chrom-Carbonylen

Um zu überprüfen, ob der Komplex einen negativen Einfluss auf die Reaktivität des ^{18}F -Fluorids hat, wurden Experimente durchgeführt, bei denen ein Vorläufer der normalerweise gute Markierungsausbeuten liefert, zugemischt wurde. Die Ergebnisse dieser Experimente wurden verglichen mit Blindversuchen ohne Komplex.

Im Falle von o-Dinitrobenzol (**171**) wurde überraschend festgestellt, dass sich eine Steigerung der Markierungsausbeuten von ca. 15 – 20 % gegenüber dem Blindversuch ergab.

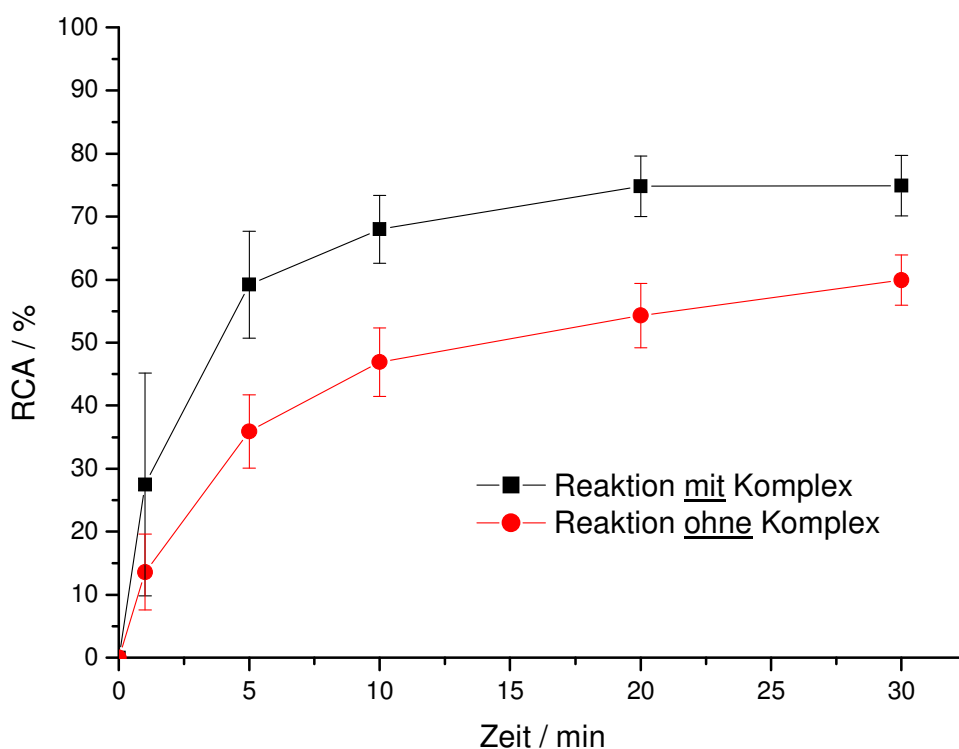
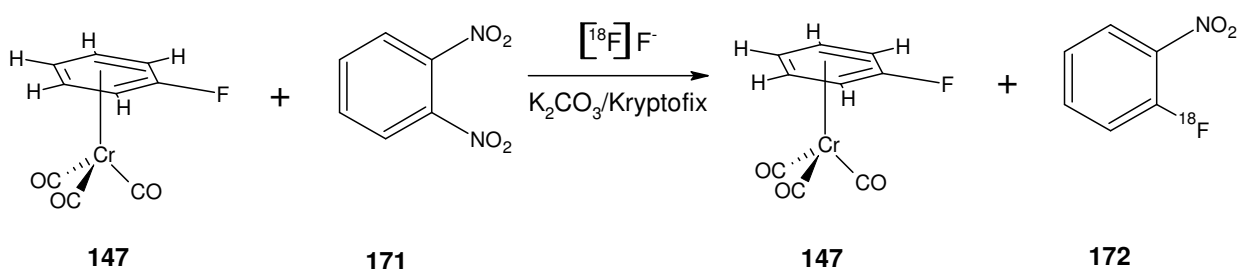


Abb. 5.1: Zeitabhängigkeit der RCA bei Konkurrenzexperimenten mit und ohne Chromcarbonyl-Komplex

Markierungsbedingungen:

10 mg o-Dinitrobenzol (+ 10 mg Komplex), 1 ml DMF, 15 mg Kryptofix[®] 2.2.2,
100 µl 3,5 % K₂CO₃; 60 °C, DC-Analyse, n = 5

Diese Ergebnisse des o-Dinitrobenzol (**171**) bestätigten sich, allerdings weniger ausgeprägt, beim p-Dinitrobenzol (**173**).

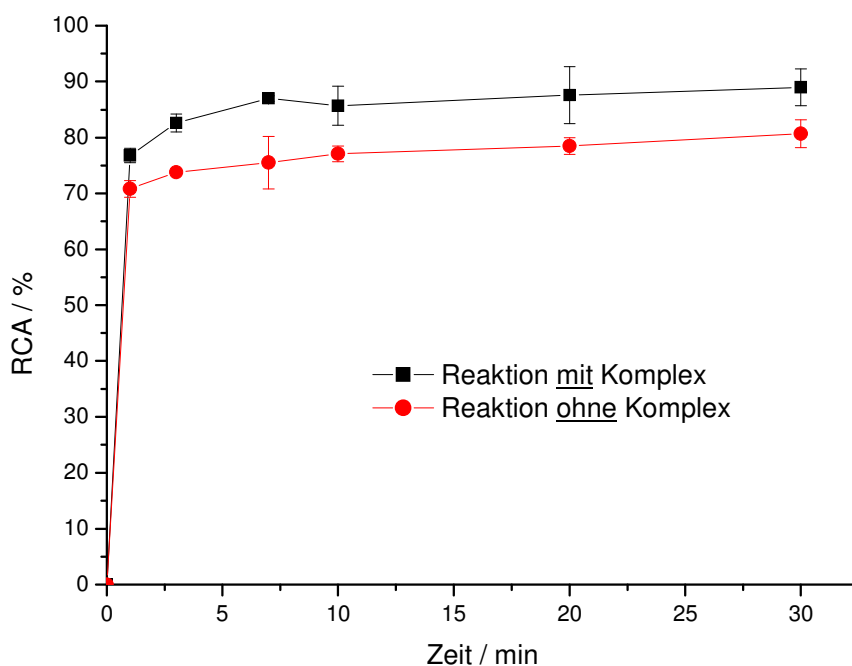
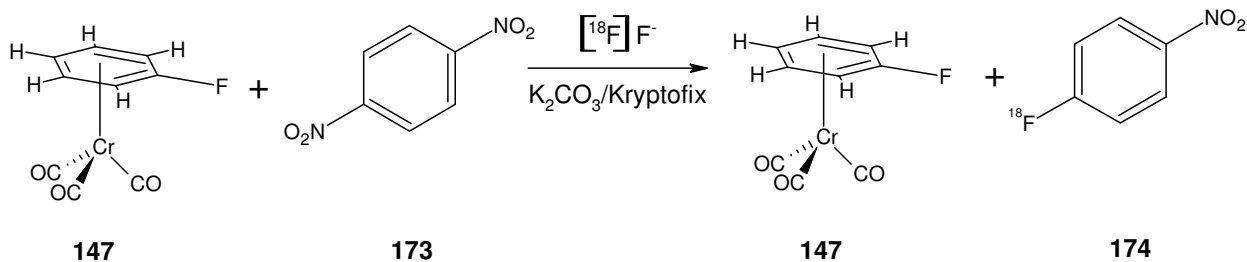


Abb. 5.2: Zeitabhängigkeit RCA bei Konkurrenzexperimenten mit und ohne Chrom-carbonyl-Komplex

Markierungsbedingungen:

10 mg o-Dinitrobenzol (+ 10 mg Komplex), 1 ml DMF, 15 mg Kryptofix[®]2.2.2, 100 μ l 3,5 % K₂CO₃; 60 °C, DC-Analyse, n = 2

Vorhergehende Versuchsergebnisse der Dinitrobenzole sollten analog an o-Nitrobenzaldehyd überprüft werden. Hier verschlechtert die Zugabe des Komplexes zu o-Nitrobenzaldehyd (**128**) die RCA gegenüber den Blindversuchen.

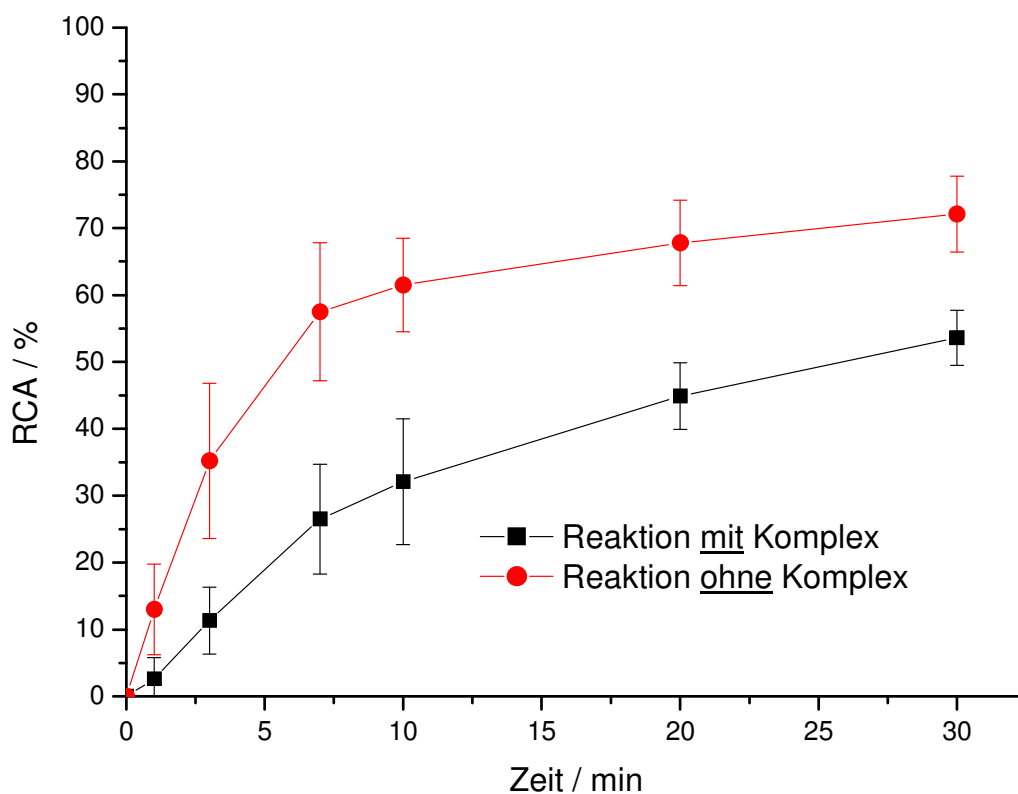
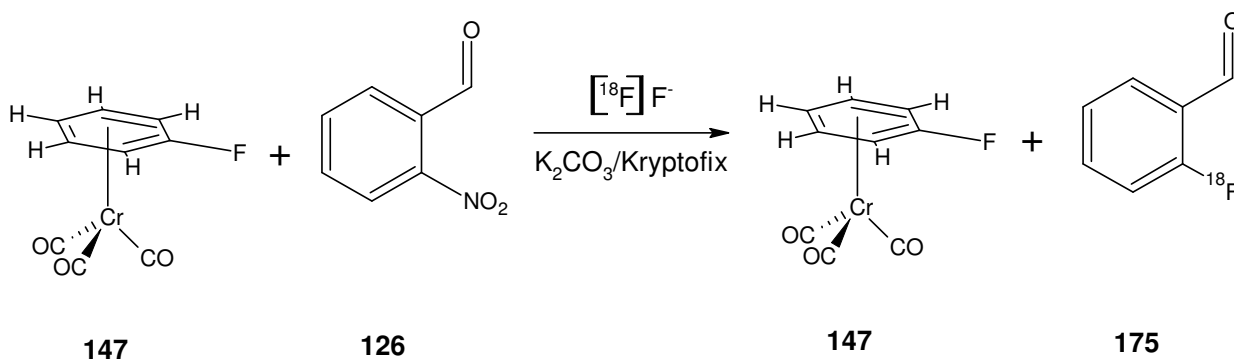


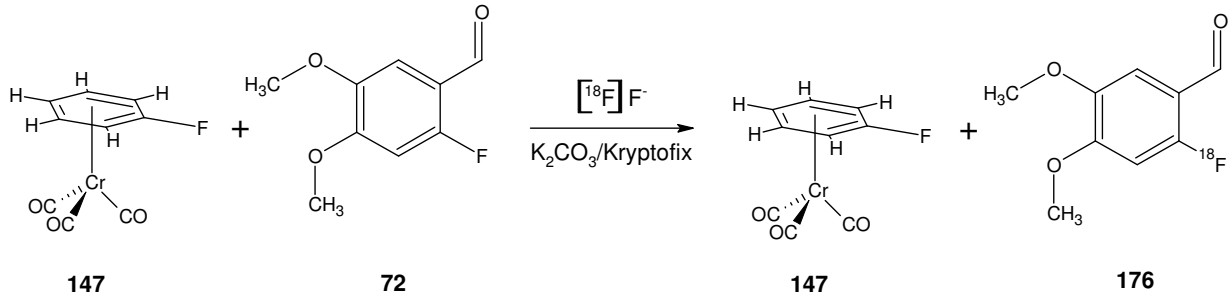
Abb. 5.3: Zeitabhängigkeit RCA bei Konkurrenzexperimenten mit und ohne Chrom-carbonyl-Komplex

Markierungsbedingungen:

7,6 mg o-Nitrobenzaldehyd (+ 11,6 mg Komplex), 1 ml DMF, 15 mg Kryptofix[®] 2.2.2, 100 μl 3,5 % K_2CO_3 ; 60 °C, DC-Analyse, n = 5

Bei der Durchführung wurde ebenfalls ein Unterschied beobachtet. Bereits beim Lösen des Stoffgemisches tritt eine rötliche Färbung auf, beim Lösen der einzelnen Komponenten jedoch nicht. Die Reaktionslösung wurde jedoch nicht auf Nebenreaktionen untersucht.

Ein weiterer Versuch wurde mit 2-Fluor-4,5-dimethoxybenzaldehyd (**72**) durchgeführt.

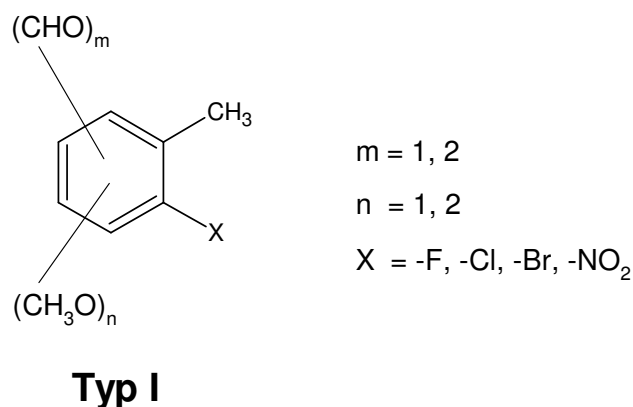


Anders als bei den vorigen Versuchen, fand keine Markierung ($n = 2$) statt.

6 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde ein neues Konzept zur Darstellung von [^{18}F]fluorierten aromatischen Aminosäuren entwickelt und evaluiert.

Hierzu wurde an Modellverbindungen des Typs I, mit einer oder zwei Formyl-Gruppen als aktivierender Reste, Markierungsreaktionen durchgeführt. Hierbei wurde der Einfluss verschiedener Abgangsgruppen ($\text{X} = -\text{F}, -\text{Cl}, -\text{Br}, -\text{NO}_2$) auf die radiochemische Ausbeute (RCA) untersucht.



Für alle durch Isotopenaustausch (^{19}F gegen ^{18}F) markierten Verbindungen wurden sehr gute radiochemische Ausbeuten (ca. 80 %) beobachtet. An Verbindungen mit einer Formyl-Gruppe als aktivierenden Rest und $-\text{NO}_2$ als Abgangsgruppe wurden sowohl gute als auch schlechte RCA festgestellt, z.B. ergab sich für 2-Methoxy-5-methyl-4-nitrobenzaldehyd (**9**) eine RCA von 69 %, für 2,3-Dimethoxy-5-methyl-6-nitrobenzaldehyd (**13**) jedoch nur 1 %. Eine Erklärungsmöglichkeit bietet die Acidität der in *ortho*-Position angeordneten Methyl-Gruppe. Eine durch diese Acidität hervorgerufene Nebenreaktion unter Bildung von 2-Phenyl-2,3-dihydro-1-benzofuran-Derivaten wurde nachgewiesen. Diese ausschließlich bei Nitro-Vorläufern beobachtete Reaktion führt, in Abhängigkeit vom Verhältnis der Markierungsgeschwindigkeit zur Geschwindigkeit der Nebenreaktionen, zu sehr unterschiedlichen RCA. Die Halogen-Substitution (Fluor-gegen-Brom und Fluor-gegen-Chlor) an Vorläufern führte durchweg zu mäßigen bis schlechten RCA (36 % für 4-Brom-2-methoxy-5-methylbenzaldehyd (**11**), 3 % für 2-Brom-5,6-dimethoxy-3-methylbenzaldehyd (**15**)). Hingegen kann durch eine zweite elektronenziehenden Formyl-Gruppe die RCA verbessert werden, z.B. ist bei 4-Brom-2-methoxy-5-methylisophthalaldehyd (**23**) die RCA bei der Brom-Substitution deutlich auf 79 % verbessert. Ebenfalls wird die Reaktion beschleunigt (maximale RCA nach 1 – 3 min, anstatt

nach 10 – 30 min). Außerdem können gute Ausbeuten bereits bei tieferen Temperaturen erreicht werden.

Zusätzlich zu den Arbeiten an Verbindungen, bei denen durch eine auxiliäre Formyl-Gruppe die Elektronendichte am aromatischen Ring verringert wird, wurden Untersuchungen zur nukleophilen Substitution an Chromcarbonyl-Komplexen durchgeführt. Hierbei konnte keine signifikanten ^{18}F -Markierungen beobachtet werden. In Konkurrenzexperimenten wurden uneinheitliche Ergebnisse gefunden, bei Dinitrobenzaldehyden konnte eine Verbesserung der RCA um 10-30 % in Gegenwart des Chromcarbonyl-Komplexes festgestellt werden, bei formylaktivierten Aromaten eine Verschlechterung der RCA um 30 bis 100 % gegenüber Experimenten ohne Chromcarbonyl-Komplex.

Der entscheidende Reaktionsschritt des Synthesekonzeptes - die Decarbonylierung - wurde an den entsprechenden Formyl-Modellverbindungen ausgearbeitet. Die Decarbonylierung verlief hierbei in sehr guten Ausbeuten (2-Fluor-6-methoxy-3-methylbenzaldehyd (**158**) Ausbeute 92 %; 2-Fluor-5,6-dimethoxy-3-methylbenzaldehyd (**160**) Ausbeute 97 %) bei Verwendung von mindestens 2 eq. Wilkinson's Katalysator und einer Temperatur von 150 °C. Die Decarbonylierung von Dialdehyden verlief ebenfalls effizient (ca. 75 %), wenn entsprechend eine Mindestmenge von 4 eq. Wilkinson's Katalysator, d.h. 2 eq. für jede Formyl-Gruppe, verwendet wurden.

Entsprechend dieser Vorarbeiten wurde Methyl-*N*-(diphenylmethyl)-3-formyl-*O*-methyl-2-nitrotyrosinat (**1**), Methyl-*N*-(diphenylmethyl)-2-fluor-3-formyl-*O*-methyltyrosinat (**105**) und 2-Fluor-3-[[*(2S,5R)*-5-isopropyl-3,6-dimethoxy-2,5-dihydropyrazin-2-yl]methyl]-6-methoxybenzaldehyd (**110**) als Vorläufer für 2- ^{18}F Fluortyrosin in vielstufigen Synthesen dargestellt. Die Markierung dieser Verbindungen bestätigte, dass Isotopenaustausch bessere RCA liefert als Fluor-gegen-Nitro-Austausch (Fluor-Verbindung (**105**) RCA 15 % gegenüber Nitro-Verbindung (**1**) RCA 1,5 %). 2-Isopropyl-3,6-dimethoxy-2,5-dihydropyrazin als Schutzgruppe für die Carbonsäure- und Amino-Funktion in Verbindung (**110**) erwies sich gegenüber den Markierungsbedingungen stabiler als *N*-Diphenylmethyl als Amin-Schutzgruppe in Verbindung (**105**), was sich in den RCA (Verbindung (**110**) 41 %, Verbindung (**105**) 15 %) widerspiegelt. An Verbindung (**110**), mit der besten Markierungsausbeute (RCA 41 ± 6 %) der untersuchten Verbindungen, wurde die Decarbonylierung (Ausbeute 51 ± 7 %), gefolgt von einer Entschützung zum 2- ^{18}F Fluortyrosin (Ausbeute 16 ± 3 %) erfolgreich ausgearbeitet. Die komplette Synthese wurde insgesamt 3× durchgeführt, mit Start-Aktivitäten von 216 MBq bis 400 MBq. Die

Synthesedauer bis zum Abschluss der Entschützung (ohne Analytik oder Isolierung) betrug 121 – 130 Minuten.

Eine Weiterführung des Projektes zur Etablierung einer zuverlässigen Synthesemethode für den klinischen Einsatz bedarf weiterer Optimierungen in verschiedenen Bereichen. Das angewendete Konzept muss an entsprechenden Vorläufern für m-Tyrosin und DOPA durchgeführt werden. Optimierungen müssen insbesondere bei den Markierungsbedingungen, den Schutzgruppen und der Entschützung durchgeführt werden.

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, daß eine Synthesestrategie zur ^{18}F -Markierung mittels ^{18}F -Fluorid an einem geschützten, formyl-aktivierten Aminosäurederivat-Vorläufers durch nachfolgende Decarbonylierung mit $(\text{Ph}_3\text{P})_3\text{RhCl}$ („Wilkinson-Katalysator“) und Abspaltung der Schutzgruppen, in wenigen radioaktiven Reaktionsschritten eine Herstellung von racemischem 2- ^{18}F Fluortyrosin ermöglicht.

7 Experimenteller Teil

7.1 Chemikalien und Methoden

7.1.1 Chemikalien und Lösungsmittel

Die zur Synthese und Analytik verwendeten Feinchemikalien wurden von den Firmen Agros (Ulm), Aldrich Chemie (Steinheim), Fluka (Buchs, Schweiz), E. Merck (Darmstadt) und Sigma Chemie (Deisenhofen) bezogen und wurden, wenn nicht anders erwähnt, ohne vorherige Reinigung umgesetzt. Alle Lösungsmittel wurden vor dem Gebrauch nach den üblichen Methoden gereinigt bzw. getrocknet oder aber getrocknet erworben. Wurden Reaktionen unter Verwendung von Schutzgas (Argon) durchgeführt, so wurde dies in den Reaktionsvorschriften erwähnt.

7.1.2 NMR-Spektroskopie

Sämtliche NMR-Spektren wurden an einem Avance 400 Gerät der Firma Bruker bei 400 MHz (^1H -NMR und ^{13}C -NMR) aufgenommen. Als innerer Standard wurden die perdeuterierten Lösungsmittel (DMSO- d_6 , $\delta = 2,49$ bei ^1H NMR, $\delta = 39,5$ bei ^{13}C NMR; CDCl_3 , $\delta = 7,25$ bei ^1H NMR, $\delta = 77,0$ bei ^{13}C NMR) verwendet. Auf dieses beziehen sich auch die Angaben der chemischen Verschiebungen δ in ppm. Die Nummerierung der Daten der ^1H NMR-Spektren bezieht sich auf das Kohlenstoffatome an den das betreffende Proton gebunden ist.

^{19}F -Spektren wurden an einem ARX 250 Gerät der Firma Bruker durchgeführt.

7.1.3 IR-Spektroskopie

Alle Spektren wurden in einem Spectrum One FT-ATR-IR mit Diamant Single Beam Einheit der Firma Perkin-Elmer (Boston, USA) aufgenommen.

7.1.4 Massenspektrometrie

Die Elektronenstoß-Ionisation-(EI)-Massenspektren wurden an einem Triple Stage Quadrupole TSQ 70 Finnigan MAT – Massenspektrometer der Firma Finnigan-MAT (Bremen) aufgenommen.

7.1.5 LC/MS

Alle LC/MS Messungen wurden an einem Quadrupole LC/MS der Firma Agilent Technologies (Modell 6120) mit einer HPLC (Modell 1200) durchgeführt. Falls nicht anders

angegeben, wurde eine Phenomenx Luna (100 × 2.00 mm, 5 μ) C18 (2)-Säule verwendet. Standardmäßig wurden für HPLC geeignete Lösungsmittel verwendet (Methanol und Wasser), entweder als Gradient oder isokratisches Gemisch. Soweit nicht anders angegeben, jeweils gepuffert mit 144 mg/l Ammoniumacetat.

7.1.6 Dünnschichtchromatographie

Für die Dünnschichtchromatographie wurden Fertigfolien Polygram[®] SIL G/UV254, 40 × 80 mm, 0,2 mm Kieselgel mit Fluoreszenzindikator der Firma Macherey-Nagel (Düren) verwendet.

7.1.7 Säulenchromatographie

Für die Säulenchromatographie wurde Kieselgel 60 mit der Korngröße 0,063 - 0,2 mm der Firma Merck (Darmstadt) verwendet.

7.1.8 MPLC

Für säulenchromatographische Trennungen stand eine MPLC-Anlage der Firma Büchi, bestehend aus zwei Pump Modulen (C-605), Pump Manager (C-615), Fraction Collector (C-605) mit einem UV Monitor (C-630) zur Verfügung. Die Anlage wurde mit verschiedenen Lösungsmittelsystemen und verschiedenen Säulengrößen betrieben.

7.1.9 Schmelzpunkte

Die Schmelzpunkte wurden mit einem Mel-Temp II[®] Gerät der Firma Laboratory Devices INC. (USA) bestimmt. Alle gemessenen Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

7.1.10 Elementaranalyse

Sämtliche Elementaranalysen wurden auf einem Gerät des Typs vario EL II der Firma elementar Analysensysteme GmbH (Hanau) durchgeführt.

7.1.11 Auswertung der analytischen Daten

Die Zuordnung der analytischen Daten erfolgte nach Tabellenwerten und Inkrementrechnungen nach Literatur^{[86],[87]}. In Fällen, bei denen mehrere Interpretationen möglich waren, wurden zusätzliche Dept135-, HMBC- und HSQC-Experimente durchgeführt und ausgewertet.

7.2 Synthesen zur Darstellung der *p*-Tyrosin-Vorläufer-Modellverbindungen

7.2.1 Syntheseweg zur Darstellung von 2-Fluor-6-methoxy-3-methylbenzaldehyd (6)

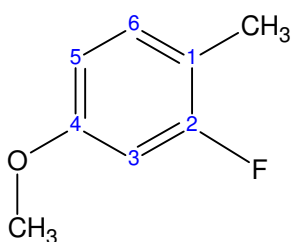
7.2.1.1 Darstellung von 2-Fluor-4-methoxy-1-methylbenzol (28)

Darstellung analog der Literatur^[38]: In einem 500 ml Rundkolben mit Rückflusskühler werden 14,3 g 2-Fluor-4-methoxybenzaldehyd (**34**) (92,8 mmol) zusammen mit 11,2 ml Hydrazinmonohydrat (231 mmol) und 10,4 g Kaliumhydroxid in 225 ml Diethylenglycol suspendiert. Es wird 1 Stunde bei 80 °C Ölbadtemperatur gerührt. Danach wird vorsichtig weiter erhitzt bis bei ca. 110 °C eine starke Gas- und Schaumbildung einsetzt. Nach ca. 30 Minuten flaut diese ab und es wird weiter erhitzt auf 160 °C Ölbadtemperatur und 1,5 h unter Rückfluss gekocht. Die Reaktionsmischung wird auf 1 l Wasser gegeben, 2× mit 500 ml Diethylether extrahiert, 2× mit 60 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt.

Ausbeute: 12,3 g 2-Fluor-4-methoxy-1-methylbenzol (95 % d.Th.)

Identifikation des Produktes durch Vergleich mit Literaturwerten^[88]:

7.2.1.1.1 2-Fluor-4-methoxy-1-methylbenzol (28)



Smp.: flüssig bei Raumtemperatur

HRMS (EI):

m/z berechnet: 140,063735 ($[M]^+$, C₈H₉FO)

m/z gefunden: 140,06153

MS-EI (70 eV):

m/z: **140** ($[M]^+$, C_8H_9FO , 44 %); **139** ($[M - H]^+$, C_8H_8FO , 100 %); **109** ($[M - CH_3O]^+$, C_7H_6F , 26 %)

 1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 20 °C)

δ = 7,15 (m, 1H, C-6); 6,74 (dd, $^3J_{F,3} = 12,1$ Hz, $^4J_{3,5} = 1,8$ Hz, 1H, C-3); 6,67 (dd, $^3J_{5,6} = 8,3$ Hz, $^4J_{3,5} = 1,8$ Hz, 1H, C-5)

 ^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , 20 °C)

δ = 13,3 (d, $^3J_{-CH_3,F} = 2,9$ Hz, $-CH_3$); 55,4 ($-OCH_3$); 101,2 (d, $^2J_{3,F} = 25,6$ Hz, C-3); 109,9 (d, $^4J_{5,F} = 2,9$ Hz, C-5); 115,5 (d, $^2J_{1,F} = 17,6$ Hz, C-1); 131,6 (d, $^3J_{6,F} = 7,3$ Hz, C-6); 158,6 (d, $^3J_{4,F} = 11,0$ Hz, C-4); 161,0 (d, $^1J_{2,F} = 242,3$ Hz, C-2)

 ^{19}F -NMR (250 MHz, DMSO- d_6 , 20 °C)

δ = -115,5 (F)

FT-IR

$\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 2935 (91 %), 2838 (94 %), 1627 (60 %), 1588 (69 %), 1509 (29 %), 1465 (72 %), 1444 (72 %), 1310 (67 %), 1282 (60 %), 1266 (48 %), 1204 (72 %), 1189 (69 %), 1151 (43 %), 1119 (31 %), 1104 (36 %), 1033 (48 %), 994 (86 %), 943 (64 %), 832 (52 %), 796 (65 %), 764 (81 %), 719 (74 %), 694 (89 %)

R_f-Wert: 0,89 in DCM; 0,79 in PE^{60/90}/EtAc 2:1

7.2.1.2 Darstellung von 2-Fluor-6-methoxy-3-methylbenzaldehyd (6)

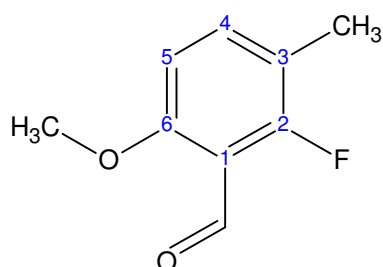
Darstellung analog der Literatur^{[49],[50],[51],[52],[53],[55]}: Ein 25 ml 2-Hals- N_2 -Kolben wird mit Rührfisch und Septum versehen und unter Argonatmosphäre mit einer Heißluftpistole ausgeheizt. 0,5 g 2-Fluor-4-methoxy-1-methylbenzol (**28**) (3,6 mmol) werden in 8 ml THF (absolutiert) gelöst und im Kolben mit Hilfe eines Aceton/Trockeneis-Kältebades auf -78 °C gekühlt. 0,64 ml TMEDA (4,3 mmol) werden zugegeben. 2,7 ml *n*-Butyllithiumlösung (1,6 M in Hexan) (4,3 mmol) werden unter ständiger Temperaturkontrolle langsam zugetropft. Die Reaktionsmischung wird 2 h bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend werden 0,5 ml DMF (absolutiert, 6 mmol) langsam zugetropft. Die Temperatur wird 15 min lang gehalten. Anschließend werden 2 ml Essigsäure (konz.) zugegeben. Das Kältebad wird entfernt, die Lösung mit 60 ml Eiswasser versetzt und 3× mit 70 ml Et_2O extrahiert. Nach waschen mit 60 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und 20 ml gesättigter NaCl-Lösung wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wird

auf einer MPLC-Anlage (Kieselgel, 50 cm Länge, 1 cm Durchmesser, Lösungsmittel PE/EtAc 2:1) getrennt:

Ausbeute: 0,5 g 4-Fluoro-2-methoxy-5-methylbenzaldehyd (83 % d. Th.)

Identifikation der Produkte:

7.2.1.2.1 2-Fluor-6-methoxy-3-methylbenzaldehyd (6)



Smp.: 26 °C

HRMS (EI):

m/z berechnet: 168,058645 ($[M]^+$, $C_9H_9FO_2$)

m/z gefunden: 168,05487

MS-EI (70 eV):

m/z: **168** ($[M]^+$, $C_9H_9FO_2$; 100 %); **167** ($[M - H]^+$, $C_9H_8FO_2$; 51 %); **156** (28 %); **153** (26 %); **152** (22 %); **151** (28 %); **150** ($[M - H_2O]^+$, C_9H_7FO ; 54 %); **141** (28 %); **139** (18 %); **137** (19 %); **124** (14 %); **123** (34 %); **122** (30 %); **109** (35 %); **108** (27 %); **107** (32 %); **96** (16 %); **95** (11 %); **83** (12 %); **77** (15 %); **57** (10 %); **51** (12 %)

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 20 °C)

δ = 10,28 (d, $^4J_{CHO,F} = 1,0$ Hz, 1H, -CHO); 7,51 (m, 1H, C-4); 6,94 (d, $^3J_{4,5} = 8,6$ Hz, 1H, C-5); 3,86 (s, 3H, -OCH₃); 2,15 (d, $^3J_{Methyl,F} = 2,0$ Hz, 3H, -CH₃)

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , 20 °C)

δ = 13,2 (d, $^3J_{Methyl,F} = 4,4$ Hz, -CH₃); 56,5 (-OCH₃); 107,9 (d, $^4J_{5,F} = 3,7$ Hz, C-5); 113,1 (d, $^2J_{1,F} = 10,3$ Hz, C-1); 116,7 (d, $^2J_{3,F} = 17,6$ Hz, C-3); 137,8 (d, $^3J_{4,F} = 8,1$ Hz, C-4); 159,5 (d, $^1J_{2,F} = 259,1$ Hz, C-2) 160,1 (d, $^3J_{6,F} = 5,1$ Hz, C-6), 187,0 (d, $^3J_{CHO,F} = 1,5$ Hz, -CHO)

^{19}F -NMR (250 MHz, DMSO- d_6 , 20 °C)

δ = -119,1 (F)

FT-IR

$\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 2947 (92 %), 2869 (92 %), 2772 (96 %), 1689 (29 %), 1618 (37 %), 1582 (63 %), 1487 (30 %), 1465 (62 %), 1443 (66 %), 1402 (55 %), 1384 (79 %), 1280 (44 %), 1214 (30 %), 1185 (55 %), 1083 (19 %), 1037 (76 %), 956 (69 %), 891 (89 %), 805 (49 %), 779 (79 %), 726 (80 %), 683 (59 %)

R_f-Wert: 0,50 in DCM; 0,66 in PE^{60/90}/EtAc 1:1

7.2.2 Syntheseweg zur Darstellung von 4-Fluor-2-methoxy-5-methylbenzaldehyd (10)

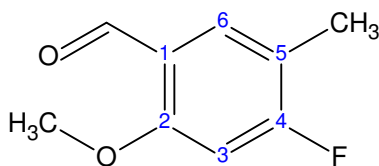
7.2.2.1 Darstellung von 4-Fluor-2-methoxy-5-methylbenzaldehyd (10)

Darstellung analog der Literatur^{[40],[41],[42]}: 7 g 2-Fluor-4-methoxy-1-methylbenzol (50 mmol) werden in 200 ml DCM (absolutiert) gelöst. Nach Zugabe von 11 ml Titan-tetrachlorid werden 7,5 ml Dichlormethyl-methylether langsam zugetropft. Nach Ende der Chlorwasserstoffentwicklung (etwa 15 Minuten) werden 50 ml 5%ige Salzsäure zugegeben. Es wird mit Natriumcarbonat neutralisiert und 3× mit DCM extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. 8,7 g Rohprodukt werden über eine kurze Kieselgel-Säule von roten Verunreinigungen befreit und in DIE/PE umkristallisiert.

Ausbeute: 5,7 g 4-Fluor-2-methoxy-5-methylbenzaldehyd (68 % d. Th.)

Identifikation des Produktes durch Vergleich mit Literaturwerten^[25]:

7.2.2.1.1 4-Fluor-2-methoxy-5-methylbenzaldehyd (10)



Smp.: 66 °C

HRMS (EI):

m/z berechnet: 168,058645 ($[\text{M}]^+$, $\text{C}_9\text{H}_9\text{FO}_2$)

m/z gefunden: 168,05762

MS-EI (70 eV):

m/z: **168** ($[M]^+$, $C_9H_9FO_2$; 100 %); **167** ($[M - H]^+$, $C_9H_8FO_2$; 60 %); **153** (12 %); **152** (11 %); **151** ($[M - OH]^+$, C_9H_8FO ; 45 %); **150** ($[M - H_2O]^+$, C_9H_7FO ; 46 %); **139** (10 %); **137** (11 %); **123** (22 %); **122** (20 %); **109** (29 %); **108** (12 %); **107** (14 %); **96** (10 %)

 1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 20 °C)

δ = 10,21 (s, 1H, -CHO); 7,65 (d, $^4J_{F,6}$ = 9,1 Hz 1H, C-6); 7,06 (d, $^3J_{F,3}$ = 11,9 Hz, 1H, C-3); 3,88 (s, 3H, -OCH₃); 2,17 (s, 3H, -CH₃)

 ^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , 20 °C)

δ = 13,1 (d, $^3J_{CH_3,F}$ = 2,9 Hz, -CH₃); 56,5 (s, -OCH₃); 100,6 (d, $^2J_{3,F}$ = 27,1 Hz, C-3); 116,7 (d, $^2J_{5,F}$ = 18,3 Hz, C-5); 120,8 (d, $^4J_{1,F}$ = 2,3 Hz, C-1); 130,9 (d, $^3J_{6,F}$ = 8,8 Hz, C-6); 161,6 (d, $^3J_{2,F}$ = 11,0 Hz, C-2); 165,4 (d, $^1J_{4,F}$ = 253,2 Hz, C-4); 187,7 (s, -CHO)

 ^{19}F -NMR (250 MHz, DMSO- d_6 , 20 °C)

δ = -103,5 (F)

FT-IR

ν_{max}/cm^{-1} : 3035 (92 %), 2934 (89 %), 2868 (82 %), 1668 (44 %), 1619 (42 %), 1581 (45 %), 1506 (56 %), 1486 (48 %), 1467 (65 %), 1446 (63 %), 1401 (57 %), 1289 (39 %), 1243 (67 %), 1211 (43 %), 1198 (62 %), 1153 (66 %), 1100 (29 %), 1001 (44 %), 903 (63 %), 866 (79 %), 836 (35 %), 747 (66 %), 701 (52 %)

R_f-Wert: 0,89 in DCM; 0,86 in PE^{60/90}/EtAc 1:1

7.2.3 Syntheseweg 1 zur Darstellung von 2-Chlor-6-methoxy-3-methylbenzaldehyd (8)

7.2.3.1 Darstellung von 2-Chlor-6-hydroxy-3-methylbenzaldehyd (37) und 4-Chlor-2-hydroxy-5-methylbenzaldehyd (38)

Darstellung analog der Literatur^[33]: 5,0 g 3-Chlor-4-methylphenol (**36**) (3,5 mol) und 5,6 g Urotropin (4,0 mmol) werden in 45 ml Trifluoressigsäure gelöst und 4 h unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen auf ca. 30 °C werden 50 ml halbkonzentrierte Salzsäure unter Rühren zugegeben. Nach 20 Minuten Reaktionszeit wird 3× mit 100 ml DCM extrahiert. Die organische Phase wird 2× mit 50 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen und anschließend über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Es werden 2,6 g Rohprodukt erhalten. Dieses wird über eine kurze Kieselgel-Säule aufgereinigt wodurch

alle Nebenprodukte mit kleinerem Retentionsfaktor als die Produktisomeren, abgetrennt werden. Das vorgereinigte Rohprodukt wird direkt für die weiteren Syntheseschritte verwendet.

7.2.3.2 Darstellung von 2-Chlor-6-methoxy-3-methylbenzaldehyd (8) und 4-Chlor-2-methoxy-5-methylbenzaldehyd (12)

Darstellung analog der Literatur^[43]: 1,7 g Rohprodukt aus vorhergehendem Reaktionsschritt mit 2-Chlor-6-hydroxy-3-methylbenzaldehyd (37) und 4-Chlor-2-hydroxy-5-methylbenzaldehyd (38) werden in einem Dreihalskolben mit 4,4 g Kaliumcarbonat (wasserfrei) in 20 ml DMF (absolutiert) bei 70 °C suspendiert. Nach 15 Minuten wird 1,6 ml Dimethylsulfat langsam zugetropft. Nach 4 h wird das Reaktionsgemisch auf 100 ml Eis gegeben. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert und mit Wasser nachgewaschen. Das Rohprodukt wird auf einer MPLC-Anlage (Kieselgel, 50 cm Länge, 2 cm Durchmesser, Lösungsmittel PE/EtAc 2:1) getrennt.

Ausbeute: 1,3 g 2-Chlor-6-hydroxy-3-methylbenzaldehyd (8), Ausbeute des Isomers wurde nicht bestimmt.

7.2.4 Syntheseweg 2 zur Darstellung von 2-Chlor-6-methoxy-3-methylbenzaldehyd (12)

7.2.4.1 Darstellung von 2-Chlor-4-methoxy-1-methylbenzol (39)

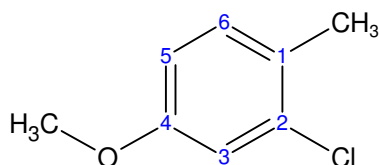
Darstellung analog der Literatur^[43]: 4,5 g 3-Chlor-4-methylphenol (36) (31,6 mmol) werden mit 17,5 g Kaliumcarbonat (127 mmol) in 60 ml DMF (absolutiert) bei 60 °C suspendiert. Nach 30 min werden 3,7 ml Dimethylsulfat (38 mmol) langsam zugetropft. Nach 2 h wird das Reaktionsgemisch auf 300 ml Eiswasser gegeben. Die wässrige Lösung wird 3× mit 200 ml DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Fraktionen werden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt.

Ausbeute: 3,6 g Rohprodukt (73 % d. Th.)

Eine kleine Substanzmenge wird über eine MPLC-Anlage (Kieselgel, 50 cm Länge, 0,5 cm Durchmesser, Lösungsmittel PE/EtAc 2:1) zur Durchführung der Analytik getrennt.

Identifikation des Produktes durch Vergleich mit Literaturdaten^[89]:

7.2.4.1.1 2-Chlor-4-methoxy-1-methylbenzol (39)



Smp.: flüssig bei Raumtemperatur

MS-EI (70 eV):

m/z: **158** ($[M]^+$, $C_8H_9^{37}ClO$, 33 %); **157** ($[M - H]^+$, $C_8H_8^{37}ClO$, 20 %); **156** ($[M]^+$, $C_8H_9^{35}ClO$, 100 %); **155** ($[M - H]^+$, $C_8H_8^{35}ClO$, 34 %); **121** ($[M - Cl]^+$, C_8H_9O , 90 %); **91** (15 %); **77** (28 %); **51** (10 %)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 20 °C)

δ = 7,22 (d, $^3J_{5,6}$ = 8,6 Hz, 1H, C-6); 6,98 (d, $^4J_{3,5}$ = 2,5 Hz, 1H, C-3); 6,82 (dd, $^3J_{5,6}$ = 8,3 Hz, $^4J_{3,5}$ = 2,5 Hz, 1H, C-5); 3,71 (s, 3H, -OCH₃), 2,22 (s, 3H, -CH₃)

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, 20 °C)

δ = 18,6 (-CH₃); 55,4 (-OCH₃); 113,2 (C-5); 114,2 (C-3); 126,9 (C-1); 131,6 (C-6); 133,5 (C-2); 158,2 (C-4)

FT-IR

$\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3002 (94 %), 2946 (90 %), 2835 (91 %), 2067 (98 %), 1608 (63 %), 1577 (78 %), 1558 (87 %), 1494 (30 %), 1463 (71 %), 1438 (65 %), 1381 (89 %), 1300 (62 %), 1293 (64 %), 1278 (63 %), 1241 (30 %), 1199 (73 %), 1182 (81 %), 1151 (92 %), 1045 (28 %), 995 (83 %), 879 (61 %), 871 (63 %), 858 (69 %), 838 (59 %), 799 (57 %), 744 (64 %), 733 (71 %), 692 (71 %)

R_f-Wert: 0,92 in DCM

7.2.4.2 Darstellung von 2-Chlor-6-methoxy-3-methylbenzaldehyd (8) und 4-Chlor-2-methoxy-5-methylbenzaldehyd (12)

Darstellung analog der Literatur^{[40],[41],[42]}: 0,94 g 2-Chlor-4-methoxy-1-methylbenzol (**39**) (6,0 mmol) werden in 30 ml DCM (absolutiert) gelöst. 1,4 ml Titan-tetrachlorid (13 mmol) und 0,9 ml Dichlormethyl-methylether (10 mmol) werden langsam zugegeben. Nach Ende der einsetzenden Chlorwasserstoffentwicklung, etwa 15 Minuten, wird 5 ml Salzsäure (5 %ig) langsam zugegeben, dann mit 20 ml Wasser verdünnt und mit festem Natriumcarbonat

neutralisiert bis die Suspension leicht alkalisch ist. Es wird 3× mit 30 ml DCM extrahiert, 1× mit 20 ml Natriumchlorid-Lösung (gesättigt) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt.

Ausbeute: 1,1 g Rohprodukt

Das Rohprodukt wird auf einer MPLC-Anlage (Kieselgel, 50 cm Länge, 2 cm Durchmesser, Lösungsmittel PE/EtAc 2:1) getrennt:

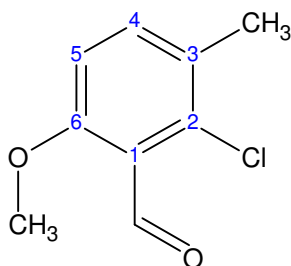
Quantifizierung der Produkte:

2-Chlor-6-methoxy-3-methylbenzaldehyd (**8**): 120 mg (0,65 mmol, 11 % d. Th.)

4-Chlor-2-methoxy-5-methylbenzaldehyd (**12**): 415 mg (2,2 mmol, 37 % d. Th.)

Identifikation der Produkte:

7.2.4.2.1 2-Chlor-6-methoxy-3-methylbenzaldehyd (**8**)



Smp.: 37-38 °C

HRMS (EI):

m/z berechnet: 184,029095 ($[M]^+$, $C_9H_9^{35}ClO_2$)

m/z gefunden: 184,03157

MS-EI (70 eV):

m/z: 186 ($[M]^+$, $C_9H_9^{37}ClO_2$; 34 %); 185 ($[M - H]^+$, $C_9H_8^{37}ClO_2$; 28 %); **184** ($[M]^+$, $C_9H_9^{35}ClO_2$; 100 %); 183 ($[M - H]^+$, $C_9H_8^{35}ClO_2$; 54 %); 171 (20 %); 170 (28 %); 169 ($[M - OH]^+$, $C_9H_8^{37}ClO$; 70 %); 168 ($[M - H_2O]^+$, $C_9H_7^{37}ClO$; 35 %); 167 ($[M - OH]^+$, $C_9H_8^{35}ClO$; 54 %); 166 ($[M - H_2O]^+$, $C_9H_7^{35}ClO$; 38 %); 155 (18 %); 152 (24 %); 142 (31 %); 141 (19 %); 140 (21 %); 139 (28 %); 138 (22 %); 124 (21 %); 107 (10 %); 91 (13 %); 89 (17 %); 77 (18 %); 51 (10 %)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 20 °C)

$\delta = 10,35$ (s, 1H, -CHO), 7,55 (d, $^3J_{4,5} = 8,6$ Hz, 1H, (C-4)-H); 7,10 (d, $^3J_{4,5} = 8,6$ Hz, 1H, (C-5)-H); 3,84 (s, 3H, -OCH₃); 2,27 (s, 3H, -CH₃)

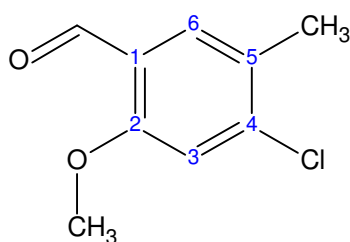
¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆, 20 °C)

$\delta = 18,9$ (-CH₃); 56,4 (-OCH₃); 111,2 (C-5); 122,1 (C-1); 128,7 (C-3); 132,2 (C-2); 136,2 (C-4); 159,9 (C-6); 189,4 (CHO)

FT-IR

$\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3362 (89 %), 3105 (89 %), 3010 (88 %), 2967 (84 %), 2926 (81 %), 2897 (81 %), 2838 (79 %), 2785 (85 %), 1971 (92 %), 1686 (24 %), 1592 (43 %), 1571 (42 %), 1471 (31 %), 1442 (46 %), 1418 (51 %), 1389 (53 %), 1379 (47 %), 1265 (36 %), 1251 (20 %), 1191 (39 %), 1174 (45 %), 1146 (56 %), 1039 (20 %), 1022 (26 %), 942 (44 %), 878 (51 %), 806 (24 %), 720 (52 %), 657 (40 %)

R_f-Wert: 0,64 in DCM, 0,47 in PE^{60/90}/EtAc 2:1

7.2.4.2.2 4-Chlor-2-methoxy-5-methylbenzaldehyd (12)

Smp.: 75 °C

HRMS (EI):

m/z berechnet: 184,029095 ([M]⁺, C₉H₉³⁵ClO₂)

m/z gefunden: 184,02878

MS-EI (70 eV):

m/z: **184** ([M]⁺, C₉H₉³⁵ClO₂; 100 %),

Spektrum wird überlagert von Verunreinigungen des Dichlor und Trichlor-Produktes

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 20 °C)

$\delta = 10,24$ (s, 1H, -CHO), 7,61 (s, 1H, (C-6)-H); 7,30 (s, 1H, (C-3)-H); 3,89 (s, 3H, -OCH₃); 2,27 (s, 3H, -CH₃)

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , 20 °C)

δ = 18,5 (-CH₃); 56,5 (-OCH₃); 113,6 (C-3); 122,9 (C-1); 127,8 (C-5); 129,7 (C-6); 141,0 (C-4); 160,0 (C-2); 188,3 (CHO)

FT-IR

$\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3335 (90 %), 2956 (85 %), 2865 (83 %), 2769 (88 %), 1743 (94 %), 1674 (34 %), 1603 (35 %), 1566 (53 %), 1488 (38 %), 1468 (52 %), 1437 (44 %), 1393 (42 %), 1289 (64 %), 1267 (34 %), 1245 (40 %), 1204 (51 %), 1186 (51 %), 1138 (61 %), 1030 (29 %), 1012 (61 %), 979 (23 %), 902 (53 %), 893 (56 %), 852 (50 %), 833 (41 %), 773 (77 %), 729 (39 %), 674 (45 %)

R_f-Wert: 0,79 in DCM, 0,67 in PE^{60/90}/EtAc 2:1

7.2.5 Syntheseweg zur Darstellung von 2-Brom-6-methoxy-3-methylbenzaldehyd (7) und 4-Brom-2-methoxy-5-methylbenzaldehyd (11)

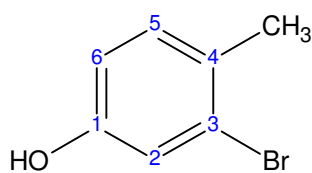
7.2.5.1 Darstellung von 3-Brom-4-methylphenol (41)

Darstellung analog der Literatur^[44]: Ein 500 ml Dreihalskolben wird mit einem Tropftrichter, einer Dampfzufuhr (aus einer Dampfkanne) und einer Destillierbrücke versehen. Im Dreihalskolben wird eine Mischung aus 82 g Natriumsulfat, 34 ml konzentrierter Schwefelsäure und 34 ml 6 N Schwefelsäure (Wasser/H₂SO₄ 2:1) bei ca. 150 °C zur Schmelze gebracht. 10,0 g 3-Brom-4-methylanilin (**40**) (54 mmol) werden mit 10 ml konzentrierter Salzsäure und 40 ml Wasser gelöst und auf -8 °C gekühlt, wobei ein weißer Niederschlag entsteht. Eine Lösung aus 3,6 g Natriumnitrit und 20 ml Wasser wird unter ständiger Temperaturkontrolle (T < 2 °C) langsam zugegeben, hierbei klart die Suspension auf. 20 ml 65%ige Schwefelsäure (Wasser/H₂SO₄ 1:1) werden vorgekühlt und langsam zugegeben. Das so zubereitete Diazoprodukt wird unter ständiger Wasserdampfdestillation langsam zur schwefelsauren Schmelze getropft.

Ausbeute: 7,9 g 3-Brom-4-methylphenol (**41**) (78 % d. Th.)

Identifikation des Produktes durch Vergleich mit Literaturwerten^[44]:

7.2.5.1.1 3-Brom-4-methylphenol (41)



Smp.: 39-41 °C

HRMS (EI):

m/z berechnet: 185,967982 ([M]⁺, C₇H₇BrO)

m/z gefunden: 185,96674

MS-EI (70 eV):

m/z: **188** ([M]⁺, C₇H₇⁸¹BrO, 62 %); **187** ([M - H]⁺, C₇H₆⁸¹BrO, 22 %); **186** ([M]⁺, C₇H₇⁷⁹BrO, 64 %); **185** ([M - H]⁺, C₇H₆⁷⁹BrO, 18 %); **107** ([M - Br]⁺, C₇H₇O, 100 %); **78** ([C₆H₆]⁺, 20 %); **77** ([C₆H₅]⁺, 36 %); **53** ([C₄H₅]⁺, 10 %); **52** ([C₄H₄]⁺, 9 %); **51** ([C₄H₃]⁺, 20 %); **50** (10 %); **39** ([C₃H₃]⁺, 10 %)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 20 °C)

δ = 9,60 (s, 1H, -OH); 7,11 (d, ³J_{5,6} = 8,3 Hz, 1H, C-5); 6,95 (d, ⁴J_{2,6} = 2,3 Hz, 1H, C-2); 6,67 (dd, ³J_{5,6} = 8,2 Hz, ⁴J_{2,6} = 2,2 Hz, 1H, C-6); 2,20 (s, 3H, -CH₃)

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆, 20 °C)

δ = 21,3 (-CH₃); 114,8 (C-6); 118,5 (C-2); 123,9 (C-3); 126,9 (C-4); 131,4 (C-5); 156,3 (C-1)

FT-IR

ν_{max}/cm⁻¹: 3327 (81 %), 2923 (92 %), 1700 (85 %), 1606 (59 %), 1587 (64 %), 1490 (36 %), 1454 (64 %), 1417 (66 %), 1380 (77 %), 1280 (51), 1228 (47 %), 1191 (57 %), 1032 (48 %), 994 (76 %), 874 (46 %), 848 (55 %), 805 (50 %), 748 (49 %), 688 (65 %), 679 (60 %)

R_f-Wert: 0,43 in DCM, 0,60 in PE^{60/90}/EtAc 2:1

7.2.5.2 Darstellung von 4-Brom-2-hydroxy-5-methylbenzaldehyd (43) und 2-Brom-6-hydroxy-3-methylbenzaldehyd (42)

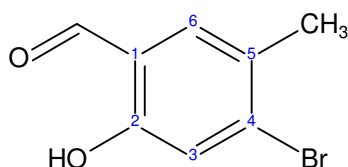
Darstellung analog der Literatur^[33]: 3,8 g 3-Brom-4-methylphenol (**41**) (20 mmol) und 2,9 g Urotropin (21 mmol) werden in 36 ml Trifluoressigsäure gelöst und 7 h unter Rückfluss gekocht. Anschließend werden 200 ml halbkonzentrierte Salzsäure unter Rühren zugegeben.

Nach 20 Minuten Reaktionszeit wird 3× mit 150 ml DCM extrahiert. Die organische Phase wird mit 100 ml gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und anschließend über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Das erhaltene Rohprodukt wird säulenchromatographisch über eine kurze Kieselgel-Säule (20×5 cm, PE/EtAc 2:1) von Urotropin-Resten und Verunreinigungen befreit und dann direkt für die weiteren Syntheseschritte verwendet. Ausbeute: 2,0 g Gemisch von 4-Brom-2-hydroxy-5-methylbenzaldehyd (**43**) und 2-Brom-6-hydroxy-3-methylbenzaldehyd (**42**) (47 % d. Th.)

Eine kleine Substanzmenge wird über eine MPLC-Anlage (Kieselgel, 50 cm Länge, 1 cm Durchmesser, Lösungsmittel (PE/EtAc 4:1) zur Durchführung der Analytik getrennt.

Identifikation der Produkte:

7.2.5.2.1 4-Brom-2-hydroxy-5-methylbenzaldehyd (**43**)



Smp.: 69 °C

HRMS (EI):

m/z berechnet: 213,962892 ($[M]^{+}$, $C_8H_7^{79}BrO_2$)

m/z gefunden: 213,96295

MS-EI (70 eV):

m/z: **216** ($[M]^{+}$, $C_8H_7^{81}BrO_2$; 97 %); **215** ($[M - H]^{+}$, $C_8H_6^{81}BrO_2$; 84 %); **214** ($[M]^{+}$, $C_8H_7^{79}BrO_2$; 100 %); **213** ($[M - H]^{+}$, $C_8H_6^{79}BrO_2$; 78 %); **198** ($[M - H_2O]^{+}$, $C_8H_5^{81}BrO$; 6 %); **196** ($[M - H_2O]^{+}$, $C_8H_5^{79}BrO$; 6 %); **187** (10 %); **185** (11 %); **78** (19 %); **77** (28 %); **53** (14 %); **51** (21 %)

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 20 °C)

δ = 10,84 (s, 1H, -OH); 10,20 (s, 1H, -CHO), 7,56 (s, 1H, (C-6)-H); 7,22 (s, 1H, (C-3)-H); 2,26 (s, 3H, -CH₃)

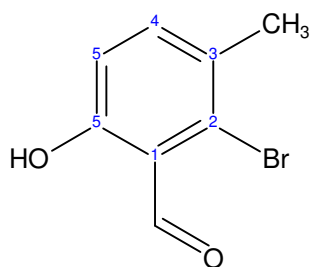
^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , 20 °C)

δ = 21,2 (-CH₃); 120,6 (C-3); 121,9 (C-1); 128,2(C-5); 129,8 (C-6); 132,0 (C-4); 159,0 (C-2); 190,1 (CHO)

FT-IR

$\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3227 (72 %), 2869 (72 %), 1650 (44 %), 1609 (55 %), 1555 (49 %), 1492 (68 %), 1467 (52 %), 1455 (46 %), 1440 (52 %), 1411 (60 %), 1385 (54 %), 1288 (51 %), 1251 (49 %), 1230 (48 %), 1180 (46 %), 1145 (44 %), 1049 (60 %), 1010 (62 %), 972 (46 %), 888 (44 %), 864 (37 %), 816 (68 %), 797 (54 %), 781 (39 %), 704 (27 %), 691 (27)

R_f-Wert: 0,77 in DCM, 0,69 in PE^{60/90}/EtAc 2:1

7.2.5.2.2 2-Brom-6-hydroxy-3-methylbenzaldehyd (42)

Smp.: 63 °C

HRMS (EI):

m/z berechnet: 213,962892 ([M]⁺, C₈H₇⁷⁹BrO₂)

m/z gefunden: 213,96039

MS-EI (70 eV):

m/z: **216** ([M]⁺, C₈H₇⁸¹BrO₂; 98 %); **215** ([M - H]⁺, C₈H₆⁸¹BrO₂; 82 %); **214** ([M]⁺, C₈H₇⁷⁹BrO₂; 100 %); **213** ([M - H]⁺, C₈H₆⁷⁹BrO₂; 84 %); **198** ([M - H₂O]⁺, C₈H₅⁸¹BrO; 7 %); **196** ([M - H₂O]⁺, C₈H₅⁷⁹BrO; 8 %); **107** (10 %); **106** (14 %); **78** (18 %); **77** (30 %); **53** (10 %); **51** (22 %)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 20 °C)

δ = 11,59 (s, 1H, -OH); 10,28 (s, 1H, -CHO), 7,51 (d, ³J_{4,5} = 8,6 Hz, 1H, (C-4)-H); 6,92 (d, ³J_{4,5} = 8,6 Hz, 1H, (C-5)-H); 2,30 (s, 3H, -CH₃)

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆, 20 °C)

δ = 21,7 (-CH₃); 116,8 (C-5); 118,5 (C-1); 127,5 (C-2); 129,5 (C-3); 138,4 (C-4); 160,7 (C-6); 196,9 (CHO)

FT-IR

$\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3078 (69 %), 2968 (69 %), 2923 (71 %), 2898 (65 %), 2740 (77 %), 2554 (78 %), 1931 (81 %), 1641 (14 %), 1574 (31 %), 1458 (19 %), 1414 (49 %), 1372 (42 %), 1324 (56 %), 1266 (14 %), 1224 (22 %), 1166 (21 %), 1138 (25 %), 1037 (59 %), 1016 (30 %), 968 (57 %), 956 (61 %), 934 (40 %), 836 (10 %), 762 (10 %), 724 (33 %), 695 (22 %)

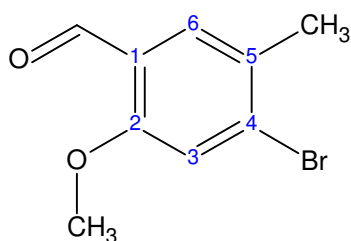
R_f-Wert: 0,85 in DCM, 0,77 in PE^{60/90}/EtAc 2:1

7.2.5.3 Darstellung von 2-Brom-6-methoxy-3-methylbenzaldehyd (7) und 4-Brom-2-methoxy-5-methylbenzaldehyd (11)

Darstellung analog der Literatur^[43]: 2,0 g der Produktmischung aus vorangehender Reaktion (4-Brom-2-hydroxy-5-methylbenzaldehyd (**43**) und 2-Brom-6-hydroxy-3-methylbenzaldehyd (**42**)) (9,3 mmol) werden in einem Dreihalskolben mit 5,1 g Kaliumcarbonat (wasserfrei) in 30 ml DMF (absolutiert) bei 60° C suspendiert. Nach 15 Minuten werden 1,1 ml Dimethylsulfat langsam zugetropft. Nach 2,5 h wird das Reaktionsgemisch auf 50 ml Eiswasser gegeben. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert und mit Wasser nachgewaschen. Nach Trocknung im Exikator wird das Rohprodukt über eine MPLC-Anlage (Kieselgel, 50 cm Länge, 2 cm Durchmesser, Lösungsmittel (PE/EtAc 4:1) getrennt.

Ausbeute: 350 mg 4-Brom-2-methoxy-5-methylbenzaldehyd (**11**) (8 % d. Th., bezogen auf 3-Brom-4-methylphenol) und 780 mg 2-Brom-6-methoxy-3-methylbenzaldehyd (**7**) (18 % d. Th., bezogen auf 3-Brom-4-methylphenol)

Identifikation der Produkte:

7.2.5.3.1 4-Brom-2-methoxy-5-methylbenzaldehyd (11)

Smp.: 79 °C

HRMS (EI):

m/z berechnet: 227,978542 ([M]⁺, C₉H₉⁷⁹BrO₂)

m/z gefunden: 227,98366

MS-EI (70 eV):

m/z : **230** ($[M]^+$, $C_9H_9^{81}BrO_2$, 96 %); **229** ($[M - H]^+$, $C_9H_8^{81}BrO_2$, 64 %); **228** ($[M]^+$, $C_9H_9^{79}BrO_2$, 100 %); **227** ($[M - H]^+$, $C_9H_8^{79}BrO_2$, 48 %); **215** (12 %); **213** (52 %); **212** (59 %); **211** (38 %); **210** (57 %); **201** (12 %); **199** (30 %); **198** (18 %); **197** (17 %); **196** (17 %); **186** (26 %); **185** (21 %); **184** (62 %); **183** (16 %); **182** (45 %); **171** (16 %); **170** (16 %); **169** (15 %); **168** (17 %); **132** (56 %); **105** (12 %); **91** (20 %); **89** (23 %); **78** (19 %); **77** (33 %); **63** (18 %); **51** (26 %)

 1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 20 °C)

δ = 10,25 (s, 1H, -CHO); 7,60 (s, 1H, (C-6)-H); 7,46 (s, 1H, (C-3)-H); 3,90 (s, 3H, -OCH₃); 2,30 (s, 3H, -CH₃)

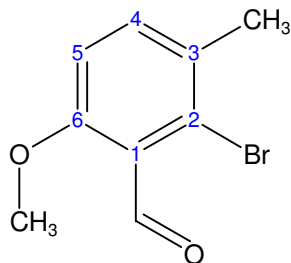
 ^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , 20 °C)

δ = 21,3 (-CH₃); 56,5 (-OCH₃); 116,7 (C-3); 123,3 (C-1); 129,2(C-6); 129,6 (C-5); 132,3 (C-4); 159,7 (C-2); 188,5 (CHO)

FT-IR

ν_{max}/cm^{-1} : 2947 (80 %), 2860 (77 %), 2764 (83 %), 2296 (87 %), 1731 (91 %), 1670 (35 %), 1597 (34 %), 1561 (49 %), 1482 (35 %), 1467 (49 %), 1456 (51 %), 1434 (40 %), 1403 (54 %), 1388 (40 %), 1377 (52 %), 1317 (78 %), 1267 (31 %), 1246 (34 %), 1205 (47 %), 1185 (44 %), 1136 (53 %), 1023 (35 %), 967 (24 %), 913 (51 %), 900 (49 %), 839 (41 %), 830 (42 %), 724 (33 %), 666 (45 %)

R_f-Wert: 0,69 in DCM, 0,69 in PE^{60/90}/EtAc 2:1

7.2.5.3.2 2-Brom-6-methoxy-3-methylbenzaldehyd (7)

Smp.: 56 °C

HRMS (EI):

m/z berechnet: 227,978542 ($[M]^+$, $C_9H_9^{79}BrO_2$)

m/z gefunden: 227,98086

MS-EI (70 eV):

m/z: **230** ($[M]^+$, $C_9H_9^{81}BrO_2$, 99 %); **229** ($[M - H]^+$, $C_9H_8^{81}BrO_2$, 63 %); **228** ($[M]^+$, $C_9H_9^{79}BrO_2$, 100 %); **227** ($[M - H]^+$, $C_9H_8^{79}BrO_2$, 58 %); **218** (16 %); **216** (21 %); **215** (24 %); **214** (18 %); **213** (50 %); **212** (38 %); **211** (33 %); **210** (26 %); **203** (16 %); **203** (16 %); **201** (26 %); **199** (13 %); **198** (13 %); **196** (15 %); **188** (29 %); **186** (46 %); **185** (14 %); **184** (39 %); **183** (13 %); **182** (21 %); **171** (10 %); **170** (14 %); **169** (12 %); **168** (11 %); **148** ($[M - HBr]^+$, $C_9H_8^{81}O_2$, 13 %); **132** (58 %); **117** (16 %); **105** (20 %); **91** (20 %); **89** (28 %); **78** (16 %); **77** (32 %); **65** (12 %); **63** (17 %); **57** (13 %); **55** (10 %); **51** (25 %); **50** (13 %); **43** (29 %); **39** (13 %)

 1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 20 °C)

δ = 10,25 (s, 1H, -CHO); 7,60 (s, 1H, (C-6)-H); 7,46 (s, 1H, (C-3)-H); 3,90 (s, 3H, -OCH₃); 2,30 (s, 3H, -CH₃)

 ^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , 20 °C)

δ = 21,8 (-CH₃); 56,3 (-OCH₃); 111,7 (C-5); 123,9 (Ar-C); 124,1(Ar-C); 130,5 (C-3); 135,6 (C-4); 159,3 (C-5); 190,7 (CHO)

FT-IR

$\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 2967 (81 %), 2945 (83 %), 2876 (84 %), 2842 (83 %), 1881 (93 %), 1681 (36 %), 1593 (61 %), 1559 (35 %), 1470 (25 %), 1434 (48 %), 1415 (70 %), 1384 (62 %), 1363 (51 %), 1267 (37 %), 1246 (37 %), 1189 (24 %), 1154 (42 %), 1013 (23 %), 926 (49 %), 813 (24 %), 796 (44 %), 770 (44 %), 693 (64 %)

R_f-Wert: 0,48 in DCM, 0,43 in PE^{60/90}/EtAc 2:1

7.2.6 Syntheseweg zur Darstellung von 6-Methoxy-3-methyl-2-nitrobenzaldehyd (5)

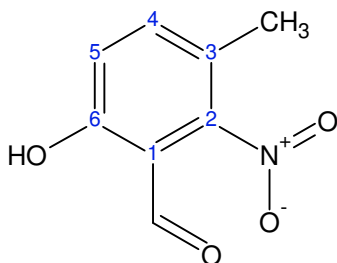
7.2.6.1 Darstellung von 6-Hydroxy-3-methyl-2-nitrobenzaldehyd (45)

Darstellung analog der Literatur^[33]: 25 g 4-Methyl-3-nitrophenol (**44**) (0,16 mol) und 30 g Urotropin (0,21 mol) werden in 270 ml Trifluoressigsäure gelöst und 23 h unter Rückfluss gekocht. Anschließend werden 700 ml halbkonzentrierte Salzsäure unter Rühren zugegeben. Nach 20 Minuten Reaktionszeit wird 3× mit 300 ml DCM extrahiert. Die organische Phase wird 2× mit 200 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen und anschließend über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Es werden 27 g Rohprodukt erhalten. Eine kleine Substanzmenge wird über eine MPLC-Anlage

(Kieselgel, 50 cm Länge, 1 cm Durchmesser, Lösungsmittel (PE/EtAc 2:1) zur Durchführung der Analytik getrennt.

Identifikation der Produkte:

7.2.6.1.1 6-Hydroxy-3-methyl-2-nitrobenzaldehyd (45)



¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 20 °C)

δ = 11,41 (s, 1H, -OH), 10,23 (s, 1H, -CHO); 7,54 (d, ³J_{4,5} = 8,8 Hz, 1H, C-4); 7,13 (d, ³J_{4,5} = 8,8 Hz, 1H, C-5); 2,08 (s, 3H, -CH₃)

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆, 20 °C)

δ = 14,8 (-CH₃); 113,0 (C-1); 119,3 (C-3); 119,5 (C-5); 138,6 (C-4); 147,9 (C-2); 159,9 (C-6); 186,9 (-CHO)

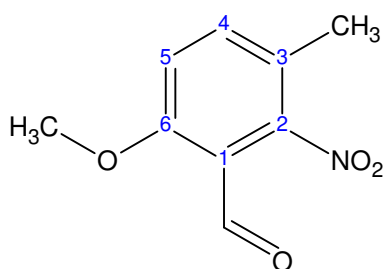
R_f-Wert: 0,81 in DCM, 0,71 in PE^{60/90}/EtOAc 1:1

7.2.6.2 Darstellung von 6-Methoxy-3-methyl-2-nitrobenzaldehyd (5)

Darstellung analog der Literatur^[43]: 25,5 g des Rohprodukt aus vorangehender Reaktion (6-Hydroxy-3-methyl-2-nitrobenzaldehyd (45)) (ca. 0,14 mol) werden in einem Dreihalskolben mit 55 g Kaliumcarbonat (wasserfrei) in 250 ml DMF (absolutiert) bei 60 °C suspendiert. Nach 15 Minuten werden 14 ml Dimethylsulfat langsam zugetropft. Nach 2,5 h wird das Reaktionsgemisch auf 500 ml Eiswasser gegeben. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert und mit Wasser nachgewaschen. Nach Trocknung im Exikator werden 15,8 g Rohprodukt erhalten (ca. 81 mmol). Eine Teil des Rohproduktes wird über eine MPLC-Anlage (Kieselgel, 50 cm Länge, 1 cm Durchmesser, Lösungsmittel (PE/EtAc 2:1) getrennt.

Identifikation des Produktes:

7.2.6.2.1 6-Methoxy-3-methyl-2-nitrobenzaldehyd (5)



Smp.: 150 °C

HRMS (EI):

m/z berechnet: 195,053136 ($[M]^+$, $C_9H_9NO_4$)

m/z gefunden: 195,05075

MS-EI (70 eV):

m/z: **195** ($[M]^+$, $C_9H_9NO_4$, 4 %); **177** ($[M - H_2O]^+$, $C_9H_7NO_3$, 60 %); **176** ($[M - H_2O - H]^+$, $C_9H_6NO_3$, 34 %); **165** ($[M - NO]^+$, $C_9H_9O_3$, 100 %); **150** ($[M - COOH]^+$, $C_8H_8NO_2$, 70 %); **148** (15 %); **147** ($[M - H_2O - NO]^+$, $C_9H_7O_2$, 42 %); **135** (14 %); **134** (12 %); **133** (11 %); **122** (42 %); **121** (13 %); **120** (17 %); **119** ($[M - H_2O - NO - CO]^+$, C_8H_7O , 17 %); **109** (11 %); **107** (18 %); **106** (24 %); **105** (16 %); **94** (14 %); **91** (29 %); **90** (38 %); **89** (34 %); **79** (14 %); **78** (30 %); **77** ($[C_6H_5]^+$, 43 %); **65** ($[C_5H_5]^+$, 20 %); **63** ($[C_5H_3]^+$, 21 %); **52** ($[C_4H_4]^+$, 14 %); **51** ($[C_4H_3]^+$, 27 %); **50** (10 %); **43** (19 %); **39** ($[C_3H_3]^+$, 14 %)

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 20 °C)

δ = 10,25 (s, 1H, -CHO); 7,74 (d, $^3J_{4,5}$ = 8,8 Hz, 1H, C-4); 7,42 (d, $^3J_{4,5}$ = 8,8 Hz, 1H, C-5); 3,96 (s, 3H, -OCH₃); 2,13 (s, 3H, -CH₃)

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , 20 °C)

δ = 14,8 (-CH₃); 57,0 (-OCH₃); 114,5 (C-1); 115,3 (C-6); 120,8 (C-3); 138,8 (C-4); 147,8 (C-2); 160,1 (C-6); 186,7 (-CHO)

FT-IR

$\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3122 (91 %), 2918 (89 %, =C-H-Valenz Ar), 1694 (66 %, st C=O), 1612 (65 %), 1570 (75 %), 1533 (51 %), 1485 (55 %), 1440 (68 %), 1423 (69 %), 1401 (72 %), 1373 (55 %), 1299 (85 %), 1276 (58 %), 1252 (49 %, C-O-C st as), 1192 (60 %), 1179 (60 %),

1051 (48 %, C-O-C st sy), 954 (65 %), 923 (66 %), 822 (51 %), 806 (53 %), 734 (79 %), 702 (65 %)

R_f-Wert: 0,66 in DCM

7.2.7 Syntheseweg zur Darstellung von 2-Methoxy-5-methyl-4-nitrobenzaldehyd (9)

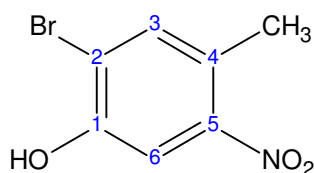
7.2.7.1 Darstellung von 2-Brom-4-methyl-5-nitrophenol (46)

Darstellung analog der Literatur^[45]: 10 g 4-Methyl-3-nitrophenol (**44**) (65 mmol) werden in 35 ml Chloroform gelöst. Nach Zugabe von 3,35 ml Brom wird 3 h bei 35 °C gerührt. Anschließend wird überschüssiges Brom mit Argon ausgeblasen. Die Lösung wird im Vakuum eingengt. Nach Zugabe von 240 ml 10%iger Natriumhydroxid-Lösung wird das Rohprodukt durch Erwärmen gelöst. Über Nacht bilden sich bei 0 °C Kristalle die abfiltriert und mit PE^{30/50} gewaschen werden. Nach Lösen in Wasser wird mit Salzsäure angesäuert und mit DCM extrahiert. Es wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt.

Ausbeute: 4,7 g 2-Brom-4-methyl-5-nitrophenol (**46**) (29 % d. Th.)

Identifikation der Produkte durch Vergleich mit Literaturwerten^[45]:

7.2.7.1.1 2-Brom-4-methyl-5-nitrophenol (46)



Smp.: 98 °C (Lit. ^[45]: 104 °C)

HRMS (EI):

m/z berechnet: 232,951049 ([M]⁺, C₇H₆⁸¹BrNO₃)

m/z gefunden: 232,94882

MS-EI (70 eV):

m/z: **233** ([M]⁺, C₇H₆⁸¹BrNO₃; 71 %); **231** ([M]⁺, C₇H₆⁷⁹BrNO₃; 73 %); **216** ([M - OH]⁺, C₇H₅⁸¹BrNO₂; 53 %); **214** ([M - OH]⁺, C₇H₅⁷⁹BrNO₂; 54 %); **186** (17 %); **185** (11 %); **184** (15 %); **157** (10 %); **135** (100 %); **107** (19 %); **106** (49 %); **105** (41 %); **79** (14 %); **78** (66 %); **77** (69 %); **65** (10 %); **53** (11 %); **52** (15 %); **51** (51 %); **50** (17 %); **39** (11 %)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 20 °C)

δ = 11,03 (s, 1H, -OH); 7,79 (s, 1H, (C-6)-H); 7,64 (s, 1H, (C-3)-H); 2,39 (s, 3H, -CH₃)

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆, 20 °C)

δ = 18,2 (-CH₃); 56,9 (-OCH₃); 110,7 (C-6); 115,1 (C-4); 124,1 (C-4); 135,8 (C-3); 147,3 (C-5); 152,3 (C-1)

FT-IR

$\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3373 (59 %); 3078 (80 %); 2988 (84 %); 2932 (82 %); 1742 (88 %); 1616 (88 %); 1568 (71 %); 1515 (22 %); 1497 (37 %); 1449 (59 %); 1380 (57 %); 1338 (23 %); 1289 (40 %); 1263 (51 %); 1191 (31 %); 1094 (58 %); 1065 (57 %); 1042 (62 %); 978 (40 %); 883 (33 %); 855 (68 %); 828 (46 %); 790 (34 %); 755 (37 %); 690 (68 %)

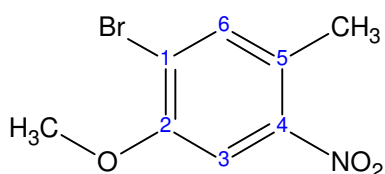
R_f-Wert: 0,39 in DCM, 0,77 in PE^{60/90}/EtAc 1:1

7.2.7.2 Darstellung von 1-Brom-2-methoxy-5-methyl-4-nitrobenzol (47)

Darstellung analog der Literatur^[43]: 4 g 2-Brom-4-methyl-5-nitrophenol (17 mmol) werden in einem Dreihalskolben mit 9,5 g Kaliumcarbonat (wasserfrei) (69 mmol) in 50 ml DMF (absolutiert) bei 60° C suspendiert. Nach 15 Minuten wird 2,0 ml Dimethylsulfat (21 mmol) langsam zugetropft. Nach 2,5 h wird das Reaktionsgemisch auf 150 ml Eiswasser gegeben. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert und mit Wasser nachgewaschen. Der Niederschlag wird in DCM gelöst, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt.

Ausbeute: 4,0 g 1-Brom-2-methoxy-5-methyl-4-nitrobenzol (**47**) (93 % d. Th.)

Identifikation der Produkte durch vergleich mit Literaturwerten^[90]:

7.2.7.2.1 1-Brom-2-methoxy-5-methyl-4-nitrobenzol (47)

Smp.: 86 °C

HRMS (EI):

m/z berechnet: 244,968698 ([M]⁺, C₈H₈BrNO₃)

m/z gefunden: 244,97115

MS-EI (70 eV):

m/z: **247** ($[M]^+$, $C_8H_8^{81}BrNO_3$, 48 %); **245** ($[M]^+$, $C_8H_8^{79}BrNO_3$, 46 %); **230** ($[M - OH]^+$, $C_8H_7^{81}BrNO_2$, 93 %); **228** ($[M - OH]^+$, $C_8H_7^{79}BrNO_2$, 100 %); **215** (9 %); **213** (8 %); **202** (18 %); **200** (22 %); **149** (92 %); **122** (12 %); **106** (20 %); **105** (28 %); **91** (18 %); **89** (15 %); **78** (14 %); **77** (38 %); **63** (8 %); **51** (20 %)

 1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 20 °C)

δ = 7,79 (s, 1H, C-6); 7,64 (s, 1H, C-3); 3,91 (s, 3H, -OCH₃); 2,41 (s, 3H, -CH₃)

 ^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , 20 °C)

δ = 18,4 (-CH₃); 56,9 (-OCH₃); 108,0 (C-3); 116,3 (C-1); 126,0 (C-5); 136,3 (C-6); 148,3 (C-4); 154,0 (C-2)

FT-IR

ν_{max}/cm^{-1} : 3030 (88 %), 2977 (86 %), 2940 (86 %), 2843 (86 %), 1609 (93 %), 1556 (66 %), 1506 (34 %), 1465 (62 %), 1451 (50 %), 1433 (62 %), 1384 (67 %), 1329 (42 %), 1303 (35 %), 1268 (57 %), 1245 (47 %), 1192 (54 %), 1086 (74 %), 1043 (38 %), 1015 (56 %), 954 (66 %), 888 (42 %), 853 (51 %), 828 (63 %), 778 (46 %), 753 (41 %), 687 (74 %)

R_f-Wert: 0,89 in DCM, 0,85 in PE^{60/90}/EtAc 1:1

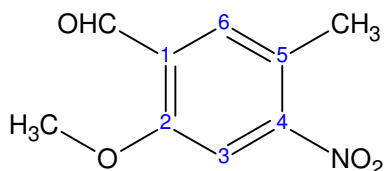
7.2.7.3 Darstellung von 2-Methoxy-5-methyl-4-nitrobenzaldehyd (9)

Darstellung analog der Literatur^[39]: Ein 50 ml 2-Hals-N₂-Kolben wird mit Rührfisch und Septum versehen und unter Argonatmosphäre mit einer Heißluftpistole ausgeheizt. 1 g 1-Brom-2-methoxy-5-methyl-4-nitrobenzol (**47**) (5,1 mmol) werden in 20 ml THF (absolutiert) gelöst und im Kolben mit Hilfe eines Ethanol/N₂-Kältebades auf -100 °C gekühlt. 3,5 ml Phenyllithiumlösung (1,6 – 1,8 M) (5,6 mmol) werden unter ständiger Temperaturkontrolle langsam zugetropft. Die Reaktionsmischung wird 2 h bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend werden 2 ml DMF (absolutiert, 24 mmol) langsam zugetropft. Die Temperatur wird 15 min lang gehalten. Innerhalb von 3 h lässt man die Temperatur bis auf Raumtemperatur ansteigen. Anschließend werden 2 ml Essigsäure (konz.) zugegeben. Die Lösung wird auf 140 ml Wasser gegeben und 2× mit 150 ml Et₂O extrahiert. Nach Waschen mit 100 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und 60 ml gesättigter NaCl-Lösung wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wird auf einer MPLC-Anlage (Kieselgel, 50 cm Länge, 1 cm Durchmesser, Lösungsmittel PE/EtAc 2:1) getrennt und anschließend in DIE umkristallisiert:

Ausbeute: 0,39 g 2-Methoxy-5-methyl-4-nitrobenzaldehyd (**9**) (39 % d. Th.)

Identifikation des Produktes:

7.2.7.3.1 2-Methoxy-5-methyl-4-nitrobenzaldehyd (**9**)



Smp.: 135 °C

HRMS (EI):

m/z berechnet: 195,053136 ($[M]^+$, $C_9H_9NO_4$)

m/z gefunden: 195,05073

MS-EI (70 eV):

m/z: **195** ($[M]^+$, $C_9H_9NO_4$, 40 %); **178** ($[M - OH]^+$, $C_9H_8NO_3$, 100 %); **150** (38 %); **135** (10 %); **106** (13 %); **105** (10 %); **91** (18 %); **90** (10 %); **78** (12 %); **77** (19 %); **51** (11 %)

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 20 °C)

δ = 10,31 (s, 1H, -CHO); 7,73 (s, 1H, Ar-C-H, austauschbar); 7,72 (s, 1H, Ar-C-H, austauschbar); 3,96 (s, 3H, -OCH₃); 2,39 (s, 3H, -CH₃)

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , 20 °C)

δ = 17,8 (-CH₃); 56,8 (-OCH₃); 108,7 (C-3); 123,6 (C-5); 126,5 (C-1); 131,8 (C-6); 153,1 (C-4); 159,5 (C-2); 188,4 (-CHO)

FT-IR

$\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3092 (88 %), 3043 (87 %), 2876 (83 %), 1689 (54 %), 1621 (72 %), 1575 (77 %), 1511 (51 %), 1462 (71 %), 1436 (70 %), 1407 (61 %), 1387 (59 %), 1336 (58 %), 1291 (48 %), 1273 (54 %), 1258 (49 %), 1206 (62 %), 1194 (60 %), 1135 (58 %), 1045 (57 %), 996 (54 %), 911 (61 %), 866 (41 %), 804 (63 %), 759 (63 %), 743 (51 %), 700 (72 %), 672 (65 %)

R_f -Wert: 0,67 in DCM, 0,76 in PE^{60/90}/EtAc 1:1

7.3 Synthesen zur Darstellung der Dialdehyd-Vorläufer-Modellverbindungen für *p*-Tyrosin

7.3.1 Syntheseweg zur Darstellung von 2-Fluor-4-methoxyisophthalaldehyd (18)

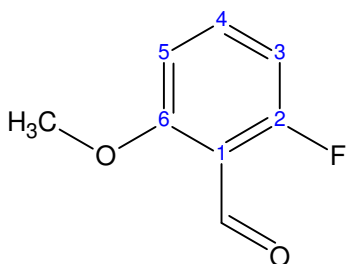
7.3.1.1 Darstellung von 2-Fluor-6-methoxybenzaldehyd (50)

Darstellung analog der Literatur^[38]: Ein 250 ml 2-Hals-N₂-Kolben wird mit Rührfisch und Septum versehen und unter Argonatmosphäre mit einer Heißluftpistole ausgeheizt. 10 ml 3-Fluoranisol (**51**) (11,04 g, 87,5 mmol) werden in 100 ml THF (absolutiert) gelöst und im Kolben mit Hilfe eines Aceton/Trockeneis-Kältebades auf -78 °C gekühlt. 14,3 ml TMEDA (96 mmol) werden zugegeben. 60,2 ml *n*-Butyllithiumlösung (1,6 M in Hexan) (96 mmol) werden unter ständiger Temperaturkontrolle langsam zugetropft. Die Reaktionsmischung wird 2 h bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend werden 8,5 ml DMF (absolutiert, 123 mmol) langsam zugetropft. Die Temperatur wird 15 min lang gehalten. Anschließend werden 20 ml Essigsäure (konz.) zugegeben. Das Kältebad wird entfernt, die Lösung auf 600 ml Eiswasser gegeben und 3× mit 200 ml Et₂O extrahiert. Es wird 2× mit 50 ml gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt.

Ausbeute: 10,1 g 2-Fluor-6-methoxybenzaldehyd (**50**) (75 % d. Th.; Lit.^[37]: 89 %)

Identifikation der Produkte durch Vergleich mit Literaturdaten^[37]:

7.3.1.1.1 2-Fluor-6-methoxybenzaldehyd (50)



¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 20 °C)

δ = 10,29 (s, 1H, -CHO); 7,64 (m, 1H, C-3); 7,04 (d, ³J_{4,5} = 8,6 Hz, 1H, C-5); 6,87 (m, 1H, C-4); 3,90 (s, 3H, -OCH₃)

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , 20 °C)

δ = 56,7 (-OCH₃); 108,2 – 108,5 (m, C-3 und C-5); 113,3 (d, $^2J_{1,F}$ = 9,5 Hz); 136,8 (d, $^3J_{4,F}$ = 12,4 Hz, C-4); 161,7 (d, $^1J_{2,F}$ = 259,8 Hz, C-2); 162,0 (d, $^3J_{6,F}$ = 5,9 Hz, C-6); 186,9 (-CHO)

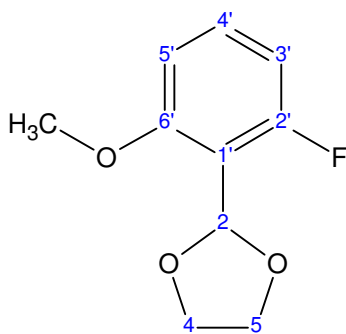
R_f-Wert: 0,50 in DCM

7.3.1.2 Darstellung von 2-(2-Fluor-6-methoxyphenyl)-1,3-dioxolan (52)

Darstellung analog der Literatur^{[46],[47]}: 12,2 g 2-Fluor-6-methoxybenzaldehyd (**50**) (79 mmol) wird mit 18,2 ml Ethylenglycol (328 mmol) und 0,5 g p-Toluolsulfonsäure (katalytische Menge) in 300 ml Toluol am Wasserabscheider unter Rückfluss gekocht. Nach 18 h wird das Reaktionsgemisch auf 300 ml Eiswasser gegeben und 10 Minuten gerührt. Die Toluolphase wird abgetrennt und 2× mit 100 ml Natriumhydrogencarbonat-Lösung (gesättigt) und 1× mit 100 ml Wasser gewaschen. Die Toluolphase wird anschließend über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wird über eine Kieselgelsäule (40 cm Länge, 2 cm Durchmesser, Lösungsmittel DCM) gereinigt.

Ausbeute: 10,3 g 2-(2-Fluor-6-methoxyphenyl)-1,3-dioxolan (**52**) (66 % d. Th.)

Identifikation des Produktes:

7.3.1.2.1 2-(2-Fluor-6-methoxyphenyl)-1,3-dioxolan (52)

Smp.: 29 °C

HRMS (EI):

m/z berechnet: 198,069206 ([M]⁺, C₁₀H₁₁O₃F)

m/z gefunden: 198,07142

MS-EI (70 eV):

m/z: **198** ([M]⁺, C₁₀H₁₁O₃F, 47 %); **197** ([M - H]⁺, C₁₀H₁₀O₃F, 62 %); **183** ([M - CH₃]⁺, C₉H₇O₃F, 23 %); **170** (65 %); **166** (35 %); **153** ([M - C₂H₄O]⁺, C₈H₇O₂F, 100 %); **141**

(10 %); **139** (23 %); **138** (16 %); **137** (22 %); **126** (26 %); **123** (10 %); **122** (8 %); **110** (16 %); **109** (41 %); **108** (8 %); **107** (9 %); **96** (10 %); **95** (10 %); **83** (8 %); **73** ($[\text{C}_3\text{H}_5\text{O}_2]^+$, 65 %); **45** ($[\text{C}_2\text{H}_5\text{O}]^+$, 18 %); **32** (10 %)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , 20 °C)

δ = 7,37 (m, 1H, C-3'); 6,87 (d, $^3J_{4,5} = 8,6$ Hz, 1H, C-5'); 6,77 (m, 1H, C-4'); 6,15 (d, $^4J_{2,F} = 1,0$ Hz, 1H, C-2); 3,96 (m, 4H, C-4 und C-5); 3,79 (s, 3H, -OCH₃)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6 , 20 °C)

δ = 56,2 (-OCH₃); 65,2 (C-4 und C-5); 96,7 (d, $^3J_{2,F} = 2,9$ Hz C-2); 107,5 (d, $^4J_{5,F} = 2,93$ Hz, C-5'); 108,4 (d, $^2J_{3',F} = 22,7$ Hz, C-3'); 113,2 (d, $^2J_{1',F} = 12,4$ Hz, C-1'); 131,4 (d, $^3J_{4',F} = 11,7$ Hz, C-4'); 159,0 (d, $^3J_{6',F} = 8,1$ Hz, C-6'), 161,6 (d, $^1J_{2',F} = 259,8$ Hz, C-2')

$^{19}\text{F-NMR}$ (250 MHz, DMSO- d_6 , 20 °C)

δ = -114,8 (F)

FT-IR

$\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 2942 (90 %) (=C-H-Valenz Ar), 2893 (88 %) (=C-H-Valenz Ar), 1696 (94 %), 1615 (44 %), 1586 (63 %), 1475 (33 %), 1442 (78 %), 1400 (68 %), 1351 (92 %), 1309 (89 %), 1277 (51 %), 1241 (50 %), 1203 (50 %), 1167 (87 %), 1077 (14 %) (C-O-C st sy), 1065 (17 %), 1027 (59 %), 939 (35 %), 831 (72 %), 782 (40 %), 727 (39 %)

R_f-Wert: 0,46 in DCM

7.3.1.3 Darstellung von 3-(1,3-Dioxolan-2-yl)-2-fluor-4-methoxybenzaldehyd (53**) und 2-Fluor-4-methoxyisophthalaldehyd (**18**)**

Darstellung analog der Literatur^{[38],[39]}: Ein 25 ml 2-Hals-N₂-Kolben wird mit Rührfisch und Septum versehen und unter Argonatmosphäre mit einer Heißluftpistole ausgeheizt. 1,0 g 2-(2-Fluor-6-methoxyphenyl)-1,3-dioxolan (**52**) (5,0 mmol) werden in 10 ml THF (absolutiert) gelöst und im Kolben mit Hilfe eines Aceton/Trockeneis-Kältebades auf -78 °C gekühlt. 0,83 ml TMEDA (5,6 mmol) werden zugegeben. 4,3 ml *sec*-Butyllithiumlösung (1,3 M) (5,6 mmol) werden unter ständiger Temperaturkontrolle langsam zugetropft. Die Reaktionsmischung wird 2 h bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend werden 0,55 ml DMF (absolutiert, 7,1 mmol) langsam zugetropft. Die Temperatur wird 15 min lang gehalten. Anschließend werden 20 ml Essigsäure (konz.) zugegeben. Das Kältebad wird entfernt, die Lösung auf 60 ml Eiswasser gegeben und 3× mit 40 ml Et₂O extrahiert. Es wird

2× mit 50 ml gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt.

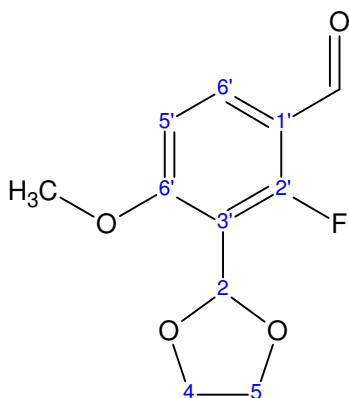
Ausbeute (über ^1H NMR bestimmt):

666 mg 3-(1,3-Dioxolan-2-yl)-2-fluor-4-methoxybenzaldehyd (**53**) (53 % d. Th.)

220 mg 2-Fluor-4-methoxyisophthalaldehyd (**18**)

Identifikation der Produkte:

7.3.1.3.1 3-(1,3-Dioxolan-2-yl)-2-fluor-4-methoxybenzaldehyd (**53**)



Smp.: Öl bei Raumtemperatur

HRMS (EI):

m/z berechnet: 226,06160 ($[\text{M}]^+$, $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{FO}_4$)

m/z gefunden: 226,06160

MS-EI (70 eV):

m/z: **226** ($[\text{M}]^+$, $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{FO}_4$; 23 %); **225** ($[\text{M} - \text{H}]^+$, $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{FO}_4$; 56 %); **211** ($[\text{M} - \text{CH}_3]^+$, $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{FO}_4$; 33 %); **198** (64 %); **194** (48 %); **183** ($[\text{M} - \text{C}_2\text{H}_3\text{O}]^+$, $\text{C}_9\text{H}_8\text{FO}_3$; 81 %); **181** ($[\text{M} - \text{C}_2\text{H}_5\text{O}]^+$, $\text{C}_9\text{H}_6\text{FO}_3$; 100 %); **169** (20 %); **167** (34 %); **165** (59 %); **156** (45 %); **153** ($[\text{M} - \text{H} - \text{C}_2\text{H}_4\text{O} - \text{CO}]^+$, $\text{C}_8\text{H}_6\text{FO}_2$; 68 %); **141** (14 %); **139** (18 %); **137** (16 %); **125** (21 %); **123** (24 %); **109** (39 %); **92** (12 %); **83** (20 %); **73** ($[\text{C}_3\text{H}_5\text{O}_2]^+$, 64 %); **57** (12 %); **45** (20 %); **43** ($[\text{C}_2\text{H}_3\text{O}]^+$; 32 %)

^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 20 °C)

δ = 10,07 (s, 1H, -CHO); 7,86 (dd, 1H, $^3J_{5',6'} = 8,9$ Hz, $^4J_{\text{F},6'} = 8,9$ Hz, C-6'); 7,08 (d, 1H, $^3J_{5',6'} = 8,9$ Hz); 6,17 (s, 1H, C-2); 4,00 (m, 4H, C-4 und C-5); 3,91 (s, 3H, -OMe)

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆, 20 °C)

56,9 (-OCH₃); 65,3 (C-4 und C-5); 96,3 (d, ⁴J_{F,2} = 3,3 Hz, C-2); 108,2 (d, ⁵J_{F,5'} = 2,9 Hz, C-5'); 113,6 (d, ²J_{F,3'} = 11,0 Hz, C-3'); 117,9 (²J_{F,1'} = 8,8 Hz, C-1'); 131,6 (d, ³J_{F,6'} = 5,1 Hz, C-6'); 163,4 (d, ¹J_{F,2'} = 263 Hz, C-2'); 163,8 (d, ³J_{F,4'} = 8,8 Hz, C-4'); 186,3 (d, ³J_{F,-CHO} = 5,9 Hz, -CHO)

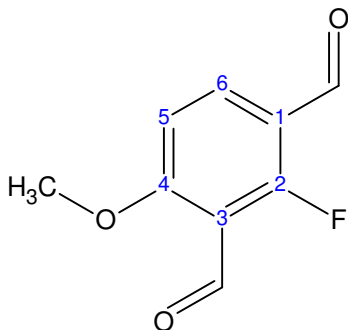
¹⁹F-NMR (250 MHz, DMSO-d₆, 20 °C)

δ = -112,7 (F)

FT-IR

ν/cm^{-1} : 3526 (97 %), 2957 (89 %), 2894 (88 %), 2770 (96 %), 1735 (84 %), 1684 (45 %), 1610 (27 %), 1578 (55 %), 1491 (65 %), 1455 (67 %), 1414 (72 %), 1386 (70 %), 1281 (40 %), 1260 (33 %), 1238 (52 %), 1215 (40 %), 1189 (73 %), 1169 (78 %), 1098 (49 %), 1073 (13 %), 1026 (59 %), 992 (70 %), 956 (46 %), 811 (55 %), 793 (64 %), 733 (82 %), 685 (83 %)

R_f-Wert: 0,36 in DCM; 0,63 in PE^{60/90}/EtAc 1:1

7.3.1.3.2 2-Fluor-4-methoxyisophthalaldehyd (18)

Smp.: 115 °C

HRMS (EI):

m/z berechnet: 182,037906 ([M]⁺, C₉H₇FO₃)

m/z gefunden: 182,037906

MS-EI (70 eV):

m/z: **182** ([M]⁺, C₉H₇FO₃, 73 %); **181** ([M - H]⁺, C₉H₆FO₃, 100 %); **167** (15%); **166** (10 %); **165** (28 %); **164** ([M - H₂O]⁺, C₉H₂FO₂, 62 %); **153** ([M - H - CO]⁺, C₈H₆FO₂, 22 %); **151** (18 %); **150** (15 %); **138** (14 %); **137** (19 %); **136** (14 %); **123** (11 %); **122** (12 %); **121** (25 %); **110** (16 %); **109** (13 %); **97** (10 %); **95** (12 %); **75** (9 %); **63** (6 %)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , 20 °C)

δ = 10,27 (s, 1H, CHO); 10,09 (s, 1H, CHO) 8,06 (m, 1H, C-6); 7,22 (d, $^3J_{5,6}$ = 9,1 Hz, 1H, C-5); 4,01 (s, 3H, -OCH₃)

 $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6 , 20 °C)

δ = 57,4 (-OCH₃); 109,3 (d, $^4J_{5,F}$ = 2,9 Hz, C-5); 113,2 (d, $^2J_{3,F}$ = 8,8 Hz, C-3); 117,5 (d, $^2J_{1,F}$ = 8,1 Hz, C-1); 135,8 (d, $^3J_{6,F}$ = 5,1 Hz, C-6); 163,6 (d, $^1J_{2,F}$ = 273,0 Hz, C-2); 166,3 (d, $^3J_{3,F}$ = 6,6 Hz, C-4); 186,0 (d, $^3J_{\text{CHO},F}$ = 6,6 Hz, CHO); 186,4 (d, $^3J_{\text{CHO},F}$ = 2,2 Hz, CHO)

 $^{19}\text{F-NMR}$ (250 MHz, DMSO- d_6 , 20 °C)

δ = -124,0 (F)

FT-IR

$\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3364 (93 %), 3332 (93 %), 3083 (91 %), 3001 (91 %), 2956 (87 %), 2895 (80 %), 2848 (90 %), 2788 (90 %), 2601 (94 %), 2228 (95 %), 2008 (96 %), 1937 (95 %), 1759 (91 %), 1681 (18 %), 1599 (29 %), 1575 (31 %), 1481 (48 %), 1465 (41 %), 1439 (42 %), 1416 (64 %), 1399 (44 %), 1313 (71 %), 1281 (38 %), 1257 (31 %), 1211 (36 %), 1178 (43 %), 1166 (41 %), 1076 (30 %), 1014 (63 %), 997 (66 %), 967 (24 %), 948 (41 %), 823 (21 %), 782 (39 %), 747 (64 %), 720 (74 %)

R_f-Wert: 0,43 in PE^{60/90}/EtAc 1:1

7.3.2 Syntheseweg zur Darstellung von 4-Methoxy-2-nitroisophthalaldehyd (17)

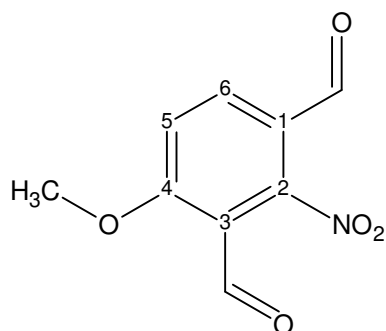
7.3.2.1 Darstellung von 4-Methoxy-2-nitroisophthalaldehyd (17) durch Oxidation

Darstellung analog der Literatur^[48]: 1,6 g 6-Methoxy-3-methyl-2-nitrobenzaldehyd (**5**) (8,2 mmol) wird mit 35,2 g Cerammoniumnitrat in 50 ml Essigsäure (50%ig) suspendiert und 22 h bei einer Ölbadtemperatur von 105 °C, bei regelmäßiger DC-Kontrolle, gerührt. Die Reaktionsmischung wird auf 600 ml Wasser gegeben, 3× mit 150 ml Et₂O extrahiert. Die organische Phase wird 2× mit 50 ml NaHCO₃-Lösung (gesättigt) und 1× mit 50 ml Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wird über eine Kieselgelsäule (25 cm Länge, 2 cm Durchmesser, Lösungsmittel DCM) gereinigt.

Ausbeute: 620 mg 4-Methoxy-2-nitroisophthalaldehyd (**17**) (3,2 mmol, 39 % d.Th.)

Identifikation der Produkte:

7.3.2.1.1 4-Methoxy-2-nitroisophthalaldehyd (17)



Smp.: 169 °C

HRMS (EI):

m/z berechnet: 209,032396 ($[M]^+$, $C_9H_7NO_5$)

m/z gefunden: 209,032396

MS-EI (70 eV):

m/z: **210** ($[M + H]^+$, $C_9H_8NO_5$; 12 %); **191** ($[M - H_2O]^+$, $C_9H_5NO_4$; 16 %); **177** (28 %); **162** (58 %); **136** (18 %); **135** (18 %); **134** (36 %); **133** (100 %); **120** (17 %); **119** (42 %); **118** (17 %); **108** (14 %); **106** (14 %); **105** (28 %); **104** (22 %); **103** (38 %); **92** ($C_8H_7^+$; 22 %); **91** ($C_7H_7^+$; 22 %); **77** ($C_6H_5^+$; 27 %); **76** ($C_6H_4^+$; 28 %); **75** (23 %); 63 ($C_5H_3^+$; 24 %)

1H -NMR (400 MHz, Aceton- d_6 , 20 °C)

δ = 10,37 (s, 1H, (C-1)-CHO); 9,86 (s, 1H, (C-3)-CHO); 8,34 (d, $^3J_{5,6}$ = 8,8 Hz, 1H, C-6); 7,69 (d, $^3J_{5,6}$ = 8,8 Hz, 1H, C-5); 4,20 (s, 3H, -OCH₃)

^{13}C -NMR (100 MHz, Aceton- d_6 , 20 °C)

δ = 58,3 (-OCH₃); 115,8 (C-5); 116,3 (C-3); 120,5 (C-1); 140,1 (C-6); 167,0 (C-4); 186,9 (-CHO), 187,2 (-CHO)

FT-IR

ν_{max}/cm^{-1} : 3373 (90 %), 3114 (83 %), 3000 (88 %), 2952 (87 %), 2916 (87 %), 2884 (88 %), 2614 (90 %), 1939 (94 %), 1694 (50 %), 1586 (54 %), 1544 (41 %), 1489 (58 %), 1451 (71 %), 1432 (63 %), 1408 (77 %), 1371 (63 %), 1343 (79 %), 1306 (70 %), 1286 (49 %), 1226 (52 %), 1187 (53 %), 1037 (79 %), 1020 (41 %), 917 (55 %), 840 (45 %), 806 (60 %), 759 (61 %), 700 (74 %), 671 (83 %)

R_f-Wert: 0,34 in DCM

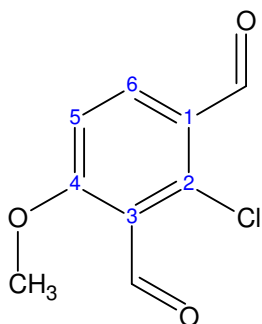
7.3.3 Darstellung von 2-Chlor-4-methoxyisophthalaldehyd (**19**)

Darstellung analog der Literatur^[48]: 900 mg 2-Chlor-6-methoxy-3-methylbenzaldehyd (**8**) (4,9 mmol) und 10,7 g Cerammoniumnitrat (19,5 mmol) werden in 10 ml Essigsäure (50%ig) suspendiert und bei 3 h bei einer Ölbadtemperatur von 105 °C, bei regelmäßiger DC-Kontrolle, gerührt. Die Reaktionsmischung wird auf 10 ml Wasser gegeben, 3× mit 30 ml Et₂O extrahiert. Die organische Phase wird 1× mit 30 ml NaHCO₃-Lösung (gesättigt) und 1× mit 30 ml Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wird über eine Kieselgelsäule (40 cm Länge, 1 cm Durchmesser, Lösungsmittel DCM) gereinigt.

Ausbeute: 60 mg 2-Chlor-4-methoxyisophthalaldehyd (**19**) (0,30 mmol, 6 % d.Th.)

Identifikation des Produktes:

7.3.3.1.1 2-Chlor-4-methoxyisophthalaldehyd (**19**)



Smp.: 97-100 °C

HRMS (EI):

m/z berechnet: 198,008355 ([M]⁺, C₉H₇³⁵ClO₃)

m/z gefunden: 198,00488

MS-EI (70 eV):

m/z: **200** ([M]⁺, C₉H₇³⁷ClO₃; 16 %); **199** ([M - H]⁺, C₉H₆³⁷ClO₃; 33 %); **198** ([M]⁺, C₉H₇³⁵ClO₃; 54 %); **197** ([M - H]⁺, C₉H₆³⁵ClO₃; 100 %); **183** (16 %); **182** (14 %); **181** (23 %); **180** (22 %); **166** (12 %); **156** (14 %); **155** (10 %); **154** (11 %); **153** (14 %); **139** (10 %); **138** (10 %); **137** (11 %); **75** (10 %); **69** (10 %); **63** (10 %)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 20 °C)

δ = 10,35 (s, 1H, -CHO), 10,29 (s, 1H, -CHO), 8,04 (d, ³J_{4,5} = 8,9 Hz, 1H, Ar-H); 7,35 (d, ³J_{4,5} = 8,9 Hz, 1H, Ar-H); 3,98 (s, 3H, -OCH₃)

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆, 20 °C)

δ = 57,2 (-OCH₃); 112,0 (Ar-C); 122,6 (Ar-C); 125,8 (Ar-C); 135,0 (Ar-C); 137,5 (Ar-C); 165,3 (Ar-C); 188,3 (CHO); 189,0 (CHO)

FT-IR

$\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3360 (91 %), 3096 (90 %), 2953 (83 %), 2872 (81 %), 1680 (23 %), 1582 (32 %), 1559 (45 %), 1467 (50 %), 1435 (65 %), 1411 (54 %), 1376 (44 %), 1268 (40 %), 1239 (28 %), 1182 (48 %), 1167 (51 %), 1139 (65 %), 1129 (58 %), 1077 (77 %), 1021 (23 %), 998 (40 %), 949 (30 %), 922 (57 %), 867 (60 %), 824 (40 %), 772 (56 %), 679 (63 %), 658 (68 %)

R_f-Wert: 0,40 in DCM

7.3.4 Syntheseweg zur Darstellung von 4-Fluor-2-methoxy-5-methylisophthalaldehyd (21)

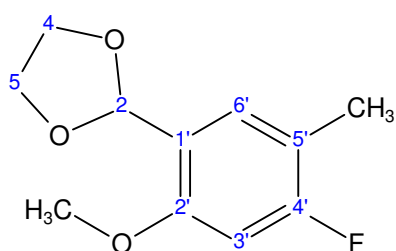
7.3.4.1 Darstellung von 2-(4-Fluor-2-methoxy-5-methylphenyl)-1,3-dioxolan (55)

Darstellung analog der Literatur^{[46],[47]}: 3,0 g 4-Fluor-2-methoxy-5-methylbenzaldehyd (**10**) (18 mmol) wird mit 6,0 ml Ethylenglycol (108 mmol) und 0,2 g p-Toluolsulfonsäure (katalytische Menge) in 150 ml Toluol am Wasserabscheider unter Rückfluss gekocht. Nach 6 h wird das Reaktionsgemisch auf 150 ml Eiswasser gegeben und 10 Minuten gerührt. Die Toluolphase wird abgetrennt und 2× mit 50 ml Natriumhydrogencarbonat-Lösung (gesättigt) und 1× mit 50 ml Wasser gewaschen. Die Toluolphase wird anschließend über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wird auf einer MPLC-Anlage (Kieselgel, 50 cm Länge, 2 cm Durchmesser, Lösungsmittel PE/EtAc 1:1) getrennt.

Ausbeute: 2,9 g 2-(4-Fluor-2-methoxy-5-methylphenyl)-1,3-dioxolan (**55**) (76 % d.Th.)

Identifikation des Produktes:

7.3.4.1.1 2-(4-Fluor-2-methoxy-5-methylphenyl)-1,3-dioxolan (55)



Smp.: flüssig bei Raumtemperatur

HRMS (EI):

m/z berechnet: 212,084856 ($[M]^+$, $C_{11}H_{13}FO_3$)

m/z gefunden: 212,08423

MS-EI (70 eV):

m/z: **212** ($[M]^+$, $C_{11}H_{13}FO_3$; 62 %); **211** ($[M - H]^+$, $C_{11}H_{12}FO_3$; 100 %); **197** ($[M - CH_3]^+$, $C_{10}H_{10}FO_3$; 18 %); **181** (28 %); **167** ($[M - H - C_2H_4O]^+$, $C_9H_8FO_2$; 85 %); **153** (14 %); **151** (12 %); **140** ($[M - H_2O - C_2H_4O]^+$, C_9H_7FO ; 42 %); **139** (12 %); **123** (14 %); **109** (18 %); **73** (26 %); **43** (22 %)

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 20 °C)

δ = 7,29 (d, $^4J_{F,6'} = 9,1$ Hz 1H, C-6'); 6,86 (d, $^3J_{F,3'} = 11,9$ Hz, 1H, C-3'); 5,89 (s, 1H, C-2); 3,95 (m, 4H, C-4 und C-5); 3,75 (s, 3H, -OCH₃); 2,14 (s, 3H, -CH₃)

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , 20 °C)

δ = 13,3 (d, $^3J_{-CH_3,F} = 2,2$ Hz, -CH₃); 55,9 (s, -OCH₃); 64,6 (s, C-4 und C-5); 97,7 (s, C-2); 99,3 (d, $^2J_{3',F} = 26,4$ Hz, C-3'); 114,9 (d, $^2J_{5',F} = 17,6$ Hz, C-5'); 121,4 (d, $^4J_{1',F} = 3,7$ Hz, C-1'); 129,5 (d, $^3J_{6',F} = 7,3$ Hz, C-6'); 156,8 (d, $^3J_{2',F} = 10,3$ Hz, C-2'); 161,4 (d, $^1J_{4',F} = 244,4$ Hz, C-4')

^{19}F -NMR (250 MHz, DMSO- d_6 , 20 °C)

δ = -113,8 (F)

FT-IR

$\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 2886 (87 %), 1737 (92 %), 1630 (73 %), 1599 (74 %), 1509 (55 %), 1466 (72 %), 1403 (72 %), 1306 (53 %), 1204 (67 %), 1190 (73 %), 1168 (70 %), 1111 (24 %), 1066

(29 %), 1019 (62 %), 960 (54 %), 941 (49 %), 898 (56 %), 829 (65 %), 765 (73 %), 721 (89 %), 696 (87 %)

R_f-Wert: 0,67 in DCM, 0,57 in PE^{60/90}/EtAc 2:1

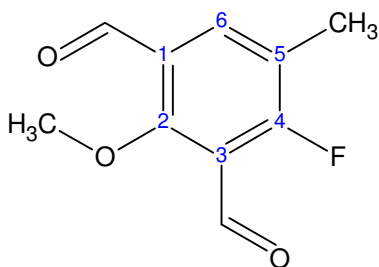
7.3.4.2 Darstellung von 4-Fluor-2-methoxy-5-methylisophthalaldehyd (**21**)

Darstellung analog der Literatur^{[38],[39]}: Ein 25 ml 2-Hals-N₂-Kolben wird mit Rührfisch und Septum versehen und unter Argonatmosphäre mit einer Heißluftpistole ausgeheizt. 140 mg 2-(4-Fluor-2-methoxy-5-methylphenyl)-1,3-dioxolan (0,66 mmol) werden in 4 ml THF (absoluiert) gelöst und im Kolben mit Hilfe eines Aceton/Trockeneis-Kältebades auf -78 °C gekühlt. 0,11 ml TMEDA (0,73 mmol) werden zugegeben. 0,56 ml *sec*-Butyllithiumlösung (1,3 M in Cyclohexan) (0,73 mmol) werden unter ständiger Temperaturkontrolle langsam zugetropft. Die Reaktionsmischung wird 2 h bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend werden 0,5 ml DMF (absoluiert, 6 mmol) langsam zugetropft. Die Temperatur wird 15 min lang gehalten. Anschließend werden 30 ml 1 N Salzsäure zugegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird 3× mit 50 ml DCM extrahiert. Nach waschen mit 20 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung wird die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Aus 131 mg Rohprodukt wird durch Umkristallisation in Petrolether^{60/90} das Produkt gewonnen.

Ausbeute: 61 mg 4-Fluor-2-methoxy-5-methylisophthalaldehyd (**21**) (47 % d. Th.)

Identifikation des Produktes:

7.3.4.2.1 4-Fluor-2-methoxy-5-methylisophthalaldehyd (**21**)



Smp.: 101 - 102 °C

HRMS (EI):

m/z berechnet: 196,053556 ([M]⁺, C₁₀H₉FO₃)

m/z gefunden: 196,04983

MS-EI (70 eV):

m/z: **196** ($[M]^+$, $C_{10}H_9FO_3$, 100 %); **195** ($[M - H]^+$, $C_{10}H_8FO_3$, 19 %); **181** ($[M - CH_3]^+$, $C_9H_6FO_3$, 50 %); **179** ($[M - OH]^+$, $C_{10}H_8FO_2$, 36 %); **168** (61 %); **167** ($[M - CHO]^+$, $C_9H_8FO_2$, 82 %); **165** ($[M - CH_3O]^+$, $C_9H_6FO_2$, 29 %); **153** (26 %); **152** (33 %); **151** (60 %); **150** (45 %); **139** (18 %); **137** (47 %); **124** (17 %); **123** (63 %); **122** (26 %); **109** (47 %); **108** (20 %); **107** (24 %); **96** (22 %); **95** (18 %); **83** (15 %); **77** (17 %); **75** (12 %); **57** (10 %); **51** (14 %); **40** (36 %)

 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 20 °C)

δ = 10,39 (s, 1H, (C-1)-CHO); 10,31 (s, 1H, ((C-3)-CHO); 7,94 (d, $^4J_{C-6,F}$ = 8,3 Hz; C-6); 4,01 (s, 3H, -OCH₃); 2,31 (s, 3H, -CH₃)

 ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$, 20 °C)

δ = 13,9 (d, $^3J_{CH_3,F}$ = 4,4 Hz; -CH₃); 66,1 (-OCH₃); 118,4 (d, $^2J_{C-3,F}$ = 8,1 Hz; C -3); 123,0 (d, $^2J_{C-5,F}$ = 18,3 Hz; C -5); 126,0 (d, $^4J_{C-1,F}$ = 3,7 Hz; C-1); 136,4 (d, $^3J_{C-6,F}$ = 10,3 Hz; C-6); 163,6 (d, $^3J_{C-2,F}$ = 4,4 Hz; C-2); 165,8 (d, $^1J_{C-4,F}$ = 270,8 Hz; C-4); 186,0 (d, $^3J_{CHO,F}$ = 5,9 Hz; (C-3)-CHO); 187,6 ((C-1)-CHO)

 ^{19}F -NMR (250 MHz, $CDCl_3$, 20 °C)

δ = -110,0 (F)

FT-IR

ν_{max}/cm^{-1} : 3371 (92 %), 2961 (89 %), 2891 (84 %), 2769 (91 %), 1678 (43 %), 1600 (77 %), 1570 (53 %), 1473 (59 %), 1451 (66 %), 1400 (45 %), 1292 (76 %), 1279 (73 %), 1252 (48 %), 1219 (69 %), 1180 (74 %), 1097 (33 %), 1038 (75 %), 1023 (74 %), 984 (55 %), 957 (43 %), 916 (61 %), 880 (71 %), 769 (66 %), 738 (63 %), 700 (81 %), 680 (67 %)

R_f-Wert: 0,70 in PE^{60/90}/EtAc 1:1, 0,42 in DCM

7.3.5 Syntheseweg zur Darstellung von 4-Chlor-2-methoxy-5-methylisophthalaldehyd (22)

7.3.5.1 Darstellung von 4-Chlor-2-hydroxy-5-methylisophthalaldehyd (57)

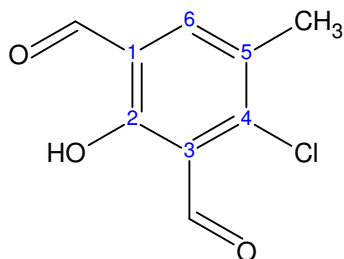
Darstellung analog der Literatur^{[33],[58]}: 3 g 3-Chlor-4-methylphenol (**36**) (21 mmol) und 6 g Urotropin (42 mmol) werden in 27 ml Trifluoressigsäure gelöst und 5 h unter Rückfluss gekocht. Anschließend werden 50 ml halbkonzentrierte Salzsäure unter Rühren zugegeben. Nach 20 Minuten Reaktionszeit wird 3× mit 100 ml DCM extrahiert. Die organische Phase

wird mit 60 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen und anschließend über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Es werden 4 g Rohprodukt erhalten. Durch umkristallisieren in Ethylacetat wird das Produkt gereinigt.

Ausbeute: 1,6 g 4-Chlor-2-hydroxy-5-methylisophthalaldehyd (**57**) (39 % d.Th.)

Identifikation des Produktes:

7.3.5.1.1 4-Chlor-2-hydroxy-5-methylisophthalaldehyd (**57**)



Smp.: 83 °C

MS-EI (70 eV):

m/z: **200** ($[M]^+$, $C_9H_7^{37}ClO_3$; 6 %); **198** ($[M]^+$, $C_9H_7^{35}ClO_3$; 18 %); **172** ($[M - H_2O]^+$, $C_9H_5^{37}ClO_2$; 28 %); **171** (32 %); **170** ($[M - H_2O]^+$, $C_9H_5^{35}ClO_2$; 100 %); **169** (83 %); **152** (8 %); **124** (8 %); **77** (20 %); **51** (13 %)

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 20 °C)

δ = 12,29 (s, 1H, -OH); 10,37 (s, 1H, -CHO), 10,25 (s, 1H, -CHO), 7,95 (s, 1H, Ar-H); 2,33 (s, 3H, -CH₃)

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , 20 °C)

δ = 18,6 (-CH₃); 118,5 (Ar-C); 122,4 (Ar-C); 128,2 (Ar-C); 136,7 (Ar-C); 143,3 (Ar-C); 162,2 (Ar-C); 188,3 (CHO); 195,4 (CHO)

FT-IR

ν_{max}/cm^{-1} : 3295 (85 %), 3049 (79 %), 2966 (79 %), 2906 (77 %), 1863 (91 %), 1784 (90 %), 1684 (46 %), 1643 (36 %), 1587 (37 %), 1464 (64 %), 1436 (33 %), 1417 (45 %), 1398 (38 %), 1318 (53 %), 1266 (26 %), 1207 (52 %), 1176 (44 %), 1041 (73 %), 1008 (31 %), 959 (31 %), 935 (44 %), 874 (53 %), 863 (55 %), 827 (63 %), 773 (38 %), 748 (30 %), 704 (49 %), 655 (31 %)

R_f-Wert: 0,74 in PE^{60/90}/EtAc 4:1

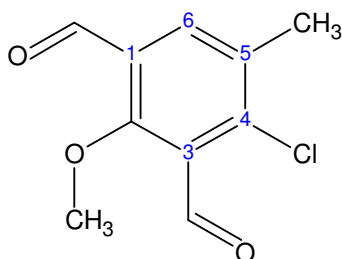
7.3.5.2 Darstellung von 4-Chlor-2-methoxy-5-methylisophthalaldehyd (**22**)

Darstellung analog der Literatur^[43]: 1 g 4-Chlor-2-hydroxy-5-methylisophthalaldehyd (**57**) (5,4 mmol) werden in einem Dreihalskolben mit 2,5 g Kaliumcarbonat (wasserfrei) (13 mmol) in 30 ml DMF (absolutiert) bei 60° C suspendiert. Nach 15 Minuten werden 1,0 ml Dimethylsulfat (6,5 mmol) langsam zugetropft. Nach 3 h wird das Reaktionsgemisch auf 100 ml Eiswasser gegeben. Es wird 3× mit 100 ml Diethylether extrahiert über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wird auf einer MPLC-Anlage (Kieselgel, 50 cm Länge, 2 cm Durchmesser, Lösungsmittel PE/EtAc 9:1) getrennt.

Ausbeute: 900 mg 4-Chlor-2-methoxy-5-methylisophthalaldehyd (**22**) (78 % d. Th.)

Identifikation des Produktes:

7.3.5.2.1 4-Chlor-2-methoxy-5-methylisophthalaldehyd (**22**)



Smp.: 107 - 109 °C

HRMS (EI):

m/z berechnet: 212,024005 ($[M]^+$, $C_{10}H_9^{35}ClO_3$)

m/z gefunden: 212,02309

MS-EI (70 eV):

m/z: **214** ($[M]^+$, $C_{10}H_9^{37}ClO_3$; 32 %); **213** (16 %); **212** ($[M]^+$, $C_{10}H_9^{35}ClO_3$; 100 %); **211** (17 %); **197** (29 %); **195** (22 %); **186** (16 %); **185** (21 %); **184** (49 %); **183** (56 %); **170** (14 %); **169** (38 %); **168** (39 %); **167** (60 %); **166** (36 %); **155** (26 %); **153** (32 %); **142** (16 %); **141** (24 %); **140** (22 %); **139** (54 %); **138** (26 %); **125** (24 %); **103** (20 %); **91** (39 %); **89** (37 %); **77** (56 %); **63** (22 %); **51** (31 %)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 20 °C)

δ = 10,36 (s, 1H, -CHO), 10,23 (s, 1H, -CHO), 7,95 (s, 1H, Ar-H); 3,94 (s, 3H, -OCH₃); 2,38 (s, 3H, -CH₃)

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , 20 °C)

δ = 19,1 (-CH₃); 66,0 (-OCH₃); 128,0 (Ar-C); 128,1 (Ar-C); 133,8 (Ar-C); 133,9 (Ar-C); 140,1 (Ar-C); 162,1 (Ar-C); 188,6 (CHO); 189,5 (CHO)

FT-IR

$\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3359 (90 %), 2956 (87 %), 2879 (83 %), 2750 (90 %), 1687 (55 %), 1582 (74 %), 1557 (68 %), 1458 (71 %), 1429 (84 %), 1406 (70 %), 1386 (66 %), 1373 (68 %), 1281 (83 %), 1235 (65 %), 1199 (79 %), 1182 (79 %), 1046 (90 %), 1012 (62 %), 1003 (61 %), 982 (56 %), 949 (56 %), 911 (72 %), 829 (72 %), 772 (71 %), 660 (73 %)

R_F-Wert: 0,54 in PE^{60/90}/EtAc 4:1

7.3.6 Syntheseweg zur Darstellung von 4-Brom-2-methoxy-5-methylisophthalaldehyd (23)

7.3.6.1 Darstellung von 4-Brom-2-hydroxy-5-methylisophthalaldehyd (58)

Darstellung analog der Literatur^{[33],[58]}: 1,5 g 3-Brom-4-methylphenol (**41**) (8,0 mmol) und 1,5 g Urotropin (10 mmol) werden in 15 ml Trifluoressigsäure gelöst und 15 h unter Rückfluss gekocht. Anschließend werden 60 ml halbkonzentrierte Salzsäure unter Rühren zugegeben. Nach 20 Minuten Reaktionszeit wird 3× mit 75 ml DCM extrahiert. Die organische Phase wird mit 2× mit 100 ml gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und anschließend über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Rohprodukt: 1,3 g

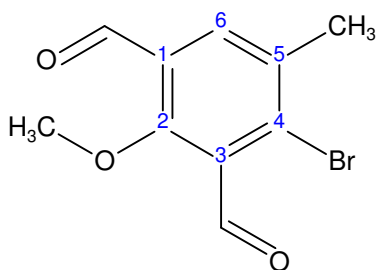
7.3.6.2 Darstellung von 4-Brom-2-methoxy-5-methylisophthalaldehyd (23)

Darstellung analog der Literatur^[43]: 1,3 g Rohprodukt (ca. 6,0 mmol) aus vorhergehender Reaktion wird in einem Dreihalskolben mit 3,3 g Kaliumcarbonat (wasserfrei) in 15 ml DMF (absolutiert) bei 60° C suspendiert. Nach 15 Minuten werden 0,69 ml Dimethylsulfat (7,25 mmol) langsam zugetropft. Nach 2,5 h wird das Reaktionsgemisch auf 50 ml Eiswasser gegeben. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert und mit Wasser nachgewaschen. Nach Trocknung im Exikator wird das Rohprodukt über eine MPLC-Anlage (Kieselgel, 50 cm Länge, 2 cm Durchmesser, Lösungsmittel (PE/EtAc 4:1) getrennt.

Ausbeute: 600 mg 4-Brom-2-methoxy-5-methylisophthalaldehyd (**23**) (2,3 mmol, 29 % d.Th., bezogen auf 2 Reaktionsschritte)

Identifikation des Produktes:

7.3.6.2.1 4-Brom-2-methoxy-5-methylisophthalaldehyd (23)



Smp.: 105 °C

HRMS (EI):

m/z berechnet: 255,973453 ($[M]^+$, $C_{10}H_9^{79}BrO_3$)

m/z gefunden: 255,97473

MS-EI (70 eV):

m/z: **258** ($[M]^+$, $C_{10}H_9^{81}BrO_3$, 98 %); **257** ($[M - H]^+$, $C_9H_9^{81}BrO_3$, 30 %); **256** ($[M]^+$, $C_{10}H_9^{79}BrO_3$, 100 %); **255** ($[M - H]^+$, $C_9H_9^{79}BrO_3$, 21 %); **242** (30 %); **240** (55 %); **238** (31 %); **230** (49 %); **229** ($[M - CHO]^+$, $C_9H_8^{81}BrO_2$, 72 %); **228** (60 %); **227** ($[M - CHO]^+$, $C_9H_8^{79}BrO_2$, 82 %); **215** (18 %); **214** (36 %); **213** (16 %); **212** (77 %); **199** (48 %); **197** (38 %); **188** (22 %); **186** (32 %); **185** (26 %); **184** (42 %); **183** (26 %); **182** (33 %); **177** ($[M - Br]^+$, $C_{10}H_9O_3$, 24 %); **171** (19 %); **170** (16 %); **169** (21 %); **168** (18 %); **149** (25 %); **148** (26 %); **147** (21 %); **133** (28 %); **132** (90 %); **119** (14 %); **105** (22 %); **92** (19 %); **91** (40 %); **90** (24 %); **89** (46 %); **78** ($C_6H_6^+$, 31 %); **77** ($C_6H_5^+$, 58 %); **63** (32 %); **53** ($C_4H_5^+$, 22 %); **51** ($C_4H_3^+$, 50 %); **50** (24 %); **43** (21 %); **39** (20 %)

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 20 °C)

δ = 10,27 (s, 1H, (C-3) -CHO); 10,23 (s, 1H, (C-1)-CHO); 7,92 (s, 1H, C-6); 3,93 (s, 3H, -OCH₃); 2,41 (s, 3H, -CH₃)

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , 20 °C)

δ = 22,0 (-CH₃); 66,0 (-OCH₃); 128,4 (C-1); 130,2 (C-3); 131,6 (C-4); 133,2 (C-6); 135,6 (C-5); 161,2 (C-2); 188,8 ((C-1)-CHO); 191,1 ((C-3)-CHO)

FT-IR

$\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3359 (90 %), 2954 (88 %), 2873 (84 %), 2747 (90 %), 1689 (51 %), 1579 (70 %), 1552 (66 %), 1459 (72 %), 1427 (82 %), 1404 (69 %), 1385 (61 %), 1282 (86 %), 1264

(85 %), 1234 (68 %), 1198 (79 %), 1174 (75 %), 1039 (88 %), 994 (57 %), 981 (55 %), 946 (57 %), 912 (72 %), 809 (75 %), 769 (73 %)

R_f-Wert: 0,61 in DCM, 0,86 in PE^{60/90}/EtAc 2:1

7.4 Synthesen zur Darstellung des Nitro-p-Tyrosin-Vorläufers

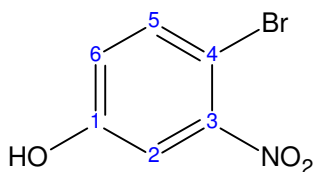
7.4.1 Darstellung von 4-Brom-3-nitrophenol (**83**)

Darstellung analog der Literatur^{[49],[50],[51],[52],[53],[55]}: Ein Dreihalskolben wird mit Rührfisch und Septum versehen und unter Argonatmosphäre mit einer Heißluftpistole ausgeheizt. 70 ml Bortribromid in DCM (1 M) werden vorgelegt und 5,0 g 1-Brom-4-methoxy-2-nitrobenzol (**82**) (22 mmol) gelöst in 40 ml DCM (absolutiert) bei Raumtemperatur langsam zugetropft. Nach 18 h wird die Reaktion durch Zugabe von 200 ml Wasser gestopt. Der entstandene weiße Niederschlag wird abfiltriert und mit wenig DCM gewaschen. Die zweiphasige Mischung wird 3× mit 200 ml DCM extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Das Produkt wird ohne weitere Aufreinigung als Reinstoff gewonnen.

Ausbeute: 4,6 g 4-Brom-3-nitrophenol (**83**) (21 mmol; 95% d. Th.)

Identifikation des Produktes:

7.4.1.1 4-Brom-3-nitrophenol (**83**)



Smp.: 145 °C (Lit.^[70] 144 – 147 °C)

MS-EI (70 eV):

m/z: **219** ($[M]^+$, $C_6H_4^{81}BrNO_3$, 12%); **217** ($[M]^+$, $C_6H_4^{79}BrNO_3$)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 20 °C)

δ = 7,0 (dd, $^3J_{5,6}$ = 8,9 Hz, $^4J_{5,2}$ = 2,8 Hz, 1H, C-6); 7,34 (d, $^4J_{5,2}$ = 3,1 Hz, 1H, C-2); 7,64 (d, $^3J_{5,6}$ = 8,8 Hz, 1H, C-5); 10,66 (s, 1H, -OH)

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆, 20 °C)

δ = 100,9 (C-4); 112,2 (C-2); 121,3 (C-6); 135,2 (C-5); 150,1 (C-3); 157,6 (C-1)

FT-IR

ν /cm⁻¹: 3401 (st O-H, 77 %); 3081 w (comb C-H, 80 %); 1893 (89 %); 1786 (90 %); 1607 (77 %); 1579 (85 %); 1516 (st as arC-NO₂, 56 %); 1475 (68 %); 1426 (74 %); 1322 (st sy

NO₂, 69 %); 1291 (53 %); 1199 (60 %); 1110 (65 %); 1028 (71 %); 945 (70 %); 891 (63 %); 815 (47 %); 752 (67 %); 679 (70 %)

R_f-Wert: 0,26 in DCM

7.4.2 Darstellung von 3-Brom-6-hydroxy-2-nitrobenzaldehyd (**84**)

Darstellung analog der Literatur^[33]: 14,5 g 4-Brom-3-nitrophenol (**82**) (66,5 mmol) und 12,3 g Urotropin (87,7 mmol) werden in 150 ml Trifluoressigsäure gelöst und 22 h unter Rückfluss gekocht. Es werden weitere 4,0 g Urotropin zugegeben und 1 h weiter unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen auf ca. 50 °C werden 500 ml halbkonzentrierte Salzsäure unter Rühren zugegeben. Nach 20 Minuten Reaktionszeit wird 3× mit 300 ml DCM extrahiert. Die organische Phase wird 2× mit 200 ml gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und anschließend über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Das erhaltene Rohprodukt wird über eine kurze Kieselgel-Säule aufgereinigt indem alle Nebenprodukte mit kleinerem Retentionsfaktor als die Produktisomeren, abgetrennt werden. Das vorgereinigte Rohprodukt wird direkt für die weiteren Syntheseschritte verwendet. Durch Säulenchromatographie an einer MPLC-Anlage (Kieselgel, 50 cm Länge, 2 cm Durchmesser, Lösungsmittel PE/EtAc 2:1) gelingt es nicht, die Isomere zu trennen. Das Produktgemisch wird aufgrund von Lichtempfindlichkeit im Dunkeln aufbewahrt.

Ausbeute: 14,4 g Rohprodukt

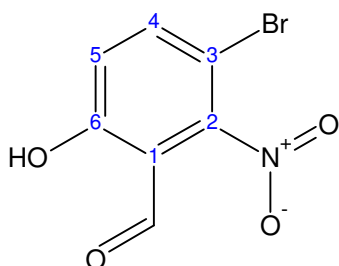
Identifizierung und Quantifizierung der Produkte durch ¹HNMR aus dem Reaktionsgemisch:

ca. 50% 3-Brom-6-hydroxy-2-nitrobenzaldehyd (**84**), 40% 4-Brom-3-nitrophenol (**83**), 10% 5-Brom-2-hydroxy-4-nitrobenzaldehyd)

MS-EI (70 eV):

m/z: **247** ([M]⁺, C₇H₄⁸¹Br₃NO₄, 88%); **245** ([M]⁺, C₇H₄⁷⁹Br₃NO₄, 93%)

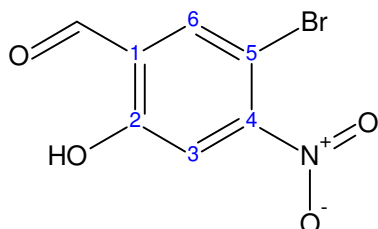
7.4.2.1.1 3-Bromo-6-hydroxy-2-nitrobenzaldehyd (84)



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , 20 °C)

$\delta = 7,89$ (d, $^3J_{4,5} = 9,1$ Hz, 1H, C-5); $7,16$ (d, $^3J_{4,5} = 9,1$ Hz, 1H, C-4); $10,67$ (s, 1H, -CHO)

7.4.2.1.2 5-Bromo-2-hydroxy-4-nitrobenzaldehyd



$\delta = 7,93$ (s, 1H, C-3 oder C-6); $7,54$ (s, 1H, C-3 oder C-6)

7.4.3 Darstellung von 3-Brom-6-methoxy-2-nitrobenzaldehyd (85)

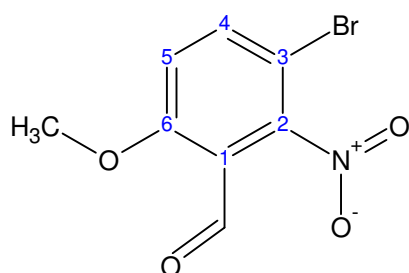
Darstellung analog der Literatur^[43]: 9,9 g Rohprodukt aus vorhergehendem Reaktionsschritt mit 3-Brom-6-hydroxy-2-nitrobenzaldehyd (84) werden in einem Dreihalskolben mit 22,3 g Kaliumcarbonat (wasserfrei) in 100 ml DMF (absolutiert) bei 60 °C suspendiert. Nach 15 Minuten wird 4,6 ml Dimethylsulfat langsam zugetropft. Nach 2,5 h wird das Reaktionsgemisch auf 150 ml Eis gegeben. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert und mit Wasser nachgewaschen.

Ausbeute: 10,3 g Rohprodukt

Eine kleine Substanzmenge wird über eine MPLC-Anlage (Kieselgel, 50 cm Länge, 2 cm Durchmesser, Lösungsmittel PE/EtAc 2:1) zur Durchführung der Analytik getrennt.

Identifikation des Produktes:

7.4.3.1 3-Brom-6-methoxy-2-nitrobenzaldehyd (85)



Smp.: 182 °C

MS-EI (70 eV):

m/z: **261** ($[M]^+$, $C_8H_6^{81}BrNO_4$, 12%); **259** ($[M]^+$, $C_8H_6^{79}BrNO_4$, 12%); **231** ($[M - NO]^+$, $C_8H_6^{81}BrO_3$, 71%); **229** ($[M - NO]^+$, $C_8H_6^{79}BrO_3$, 72%); **216** ($[M - NO - CH_3]^+$, $C_7H_3^{81}BrO_3$, 90%); **214** ($[M - NO - CH_3]^+$, $C_7H_3^{79}BrO_3$, 100%); **188** ($[M - NO - CH_3CO]^+$, $C_6H_3^{81}BrO_2$, 46%); **186** ($[M - NO - CH_3CO]^+$, $C_6H_3^{79}BrO_2$, 56%); **184** (17%); **182** (14%); **173** (13%); **172** (14%); **171** (11%); **170** (14%); **156** (34%); **155** (17%); **154** (31%); **149** (16%); **145** (10%); **143** (13%); **122** (11%); **119** (21%); **107** (11%); **106** (12%); **75** (22%); **74** (18%); **63** ($[C_5H_3]^+$, 32%); **62** (14%)

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 20 °C)

δ = 3,99 (s, 3H, -OCH₃); 7,48 (d, $^3J_{4,5}$ = 9,4 Hz, 1H, (C-5)); 8,11 (d, $^3J_{4,5}$ = 9,1 Hz, 1H, (C-4)); 10,17 (s, 1H, -CHO)

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , 20 °C)

δ = 57,5 (-OCH₃); 103,8 (C-3); 116,2 (C-1); 117,3 (C-5); 140,1 (C-4); 147,7 (C-2); 161,3 (C-6); 185,8 (-CHO)

FT-IR

ν_{max}/cm^{-1} : 3110 (comb C-H, 89 %); 3083 (90 %); 2978 (comb C-H, 90 %); 2947 (comb C-H, 89 %); 2910 (comb C-H, 88 %); 2846 (comb C-H, 90 %); 1913 (93 %); 1696 (st C=O, 47 %); 1590 (62 %); 1543 (st as NO₂, 37 %); 1468 (52 %); 1436 (61 %); 1417 (69 %); 1366 (st sy NO₂, 54 %); 1294 (78 %); 1270 (39 %); 1181 (42 %); 1136 (59 %); 1049 (41 %); 958 (90 %); 925 (77 %); 893 (59 %); 821 (38 %); 805 (60 %); 740 (88 %); 719 (81)

R_f-Wert: 0,57 in DCM; 0,40 in PE^{60/90}/EtOAc 1:1

Elementaranalyse

	C	H	Br	N	O
Berechnet:	36,95	2,33	30,73	5,39	24,61
Gefunden:	36,89	2,121	30,27	5,364	25,355 (ber)

7.4.4 Darstellung von 2-(3-Brom-6-methoxy-2-nitrophenyl)-1,3-dioxolan (86)

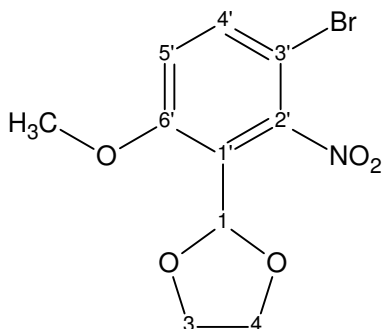
Darstellung analog der Literatur^{[46],[47]}: 9,0 g Rohprodukt aus vorhergehendem Reaktionsschritt mit 3-Brom-6-methoxy-2-nitrobenzaldehyd (**85**) wird mit 12 ml Ethylenglycol und 0,4 g p-Toluolsulfonsäure (katalytische Menge) in 250 ml Toluol am Wasserabscheider (Dean-Stark-Trap) unter Rückfluss gekocht. Nach 20 h wird das Reaktionsgemisch auf 250 ml Eis gegeben und 10 Minuten gerührt. Die Toluolphase wird abgetrennt und 2× mit 100 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und 1× mit 100 ml Wasser gewaschen. Die Toluolphase wird anschließend über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. 9,0 g Rohprodukt werden in 75 ml Diisopropylether umkristallisiert, der Niederschlag abfiltriert und mit kaltem Diisopropylether gewaschen. Das Filtrat wird im Vakuum eingengt und mehrmals umkristallisiert.

Ausbeute: 5,3 g (17 mmol) 2-(3-Brom-6-methoxy-2-nitrophenyl)-1,3-dioxolan (**86**) sowie eine kleine Menge 2-(5-Brom-2-methoxy-4-nitrophenyl)-1,3-dioxolan.

Eine kleine Substanzmenge des Rohproduktes wird über eine MPLC-Anlage (Kieselgel, 50 cm Länge, 2 cm Durchmesser, Lösungsmittel PE/EtAc 2:1) zur Durchführung der Analytik getrennt.

Identifikation des Produktes:

7.4.4.1 2-(3-Brom-6-methoxy-2-nitrophenyl)-1,3-dioxolan (86)



Smp.: 148 °C

MS-EI (70 eV):

m/z: **305** ($[M]^+$, $C_{10}H_{10}^{81}BrNO_5$, 6%); **304** ($[M - H]^+$, $C_{10}H_9^{81}BrNO_5$, 5%); **303** ($[M]^+$, $C_{10}H_{10}^{79}BrNO_5$, 7%); **302** ($[M - H]^+$, $C_{10}H_9^{79}BrNO_5$, 5%); **288** ($[M - OH]^+$, $C_{10}H_9^{81}BrNO_4$, 80%); **286** ($[M - OH]^+$, $C_{10}H_9^{79}BrNO_4$, 74%); **258** ($[M - OH - NO]^+$, $C_{10}H_9^{81}BrO_3$, 97%); **256** ($[M - OH - NO]^+$, $C_{10}H_9^{79}BrO_3$, 87%); **231** (25%); **229** (28%); **216** (16%); **214** (18%); **199** (8%); **197** (8%); 185 (19%); **177** ($[M - OH - NO - Br]^+$, $C_{10}H_9O_3$, 58%); **172** (20%); **170** (21%); **133** (12%); **119** (10%); **106** (6%); **91** (8%); **90** (10%); **89** (11%); **78** (12%); **75** (18%); **73** ($[C_3H_5O_2]^+$, 100%); **63** (17%); **45** ($[C_2H_5O]^+$, 39%);

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 20 °C)

δ = 7,86 (d, $^3J_{4,5}$ = 8,8 Hz, 1H, C-4'); 7,27 (d, $^3J_{4,5}$ = 9,1 Hz, 1H, C-5'); 6,03 (s, 1H, C-2); 3,88 (s, 3H, -OCH₃); 3,85 (m, 4H, C-4 und C-5)

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , 20 °C)

δ = 56,7 (-OCH₃); 65,1 (C-4 und C-5); 96,6 (C-2); 103,0 (C-1'); 115,1 (C-5'); 119,0 (C-3'); 135,0 (C-4'); 148,8 (C-2); 157,5 (C-6')

FT-IR

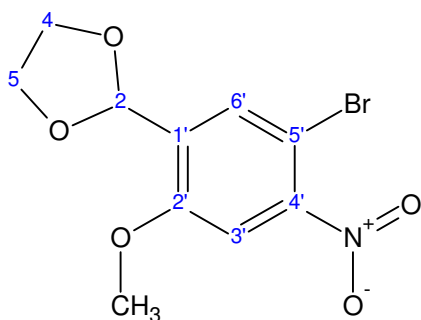
ν_{\max}/cm^{-1} : 2955 (90 %), 2890 (87 %), 1866 (95 %), 1596 (75 %), 1569 (90 %), 1539 (49 %), 1471 (60 %), 1455 (72 %), 1438 (77 %), 1392 (70 %), 1369 (57 %), 1311 (90 %), 1279 (61 %), 1268 (56 %), 1232 (81 %), 1198 (64 %), 1179 (74 %), 1148 (72 %), 1079 (51 %), 1053 (44 %), 1020 (63 %), 976 (57 %), 943 (60 %), 922 (70 %), 895 (75 %), 810 (50 %), 799 (49 %), 760 (79 %), 737 (81 %), 711 (80 %)

R_f-Wert: 0,12 in PE^{60/90}/EtOAc 4:1; 0,55 in DCM

Elementaranalyse

	C	H	Br	N	O
Berechnet:	39,50	3,31	26,28	4,61	26,31
Gefunden:	39,48	3,134	26,08	4,687	26,619 (ber.)

7.4.4.2 2-(5-Brom-2-methoxy-4-nitrophenyl)-1,3-dioxolan



Smp.: 121 °C

MS-EI (70 eV):

m/z: **305** ($[M]^+$, $C_{10}H_{10}^{81}BrNO_5$, 55%); **304** ($[M - H]^+$, $C_{10}H_9^{81}BrNO_5$, 74%); **303** ($[M]^+$, $C_{10}H_{10}^{79}BrNO_5$, 60%); **302** ($[M - H]^+$, $C_{10}H_9^{79}BrNO_5$, 73%); **290** (22%) **288** (25%); **277** (20%); **275** (22%); **274** (26%); **273** (21%); **272** (26%); **271** (16%); **260** (22%); **258** (46%); **256** (26%); **248** (14%); **246** (18%); **233** (22%); **231** (28%); **225** (18%); **224** (56%); **217** (34%); **215** (39%); **200** (11%); **194** (19%); **187** (40%); **185** (41%); **177** ($[M - OH - NO - Br]^+$, $C_{10}H_9O_3$, 28%); **148** (17%); **133** (30%); **119** (16%); **90** (12%); **75** (25%); **73** ($[C_3H_5O_2]^+$, 100%); **63** (15%); **62** (12%); **45** ($[C_2H_5O]^+$, 22%);

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 20 °C)

δ = 7,74 (s, 1H, C-3'); 7,73 (s, 1H, C-6'); 5,96 (s, 1H, C-2); 3,99 (m, 4H, C-4 und C-5); 3,87 (s, 3H, -OCH₃)

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , 20 °C)

δ = 56,7 (-OCH₃); 65,0 (C-5 und C-4); 96,9 (C-2); 102,7 (C-5'); 109,0 (C-3'); 131,6 (C-1'); 131,8 (C-6'); 150,6 (C-4'); 157,2 (C-2')

FT-IR

ν_{max}/cm^{-1} : 3114 (88 %), 2954 (88 %), 2892 (81 %), 2050 (95 %), 1731 (91 %), 1598 (85 %), 1580 (89 %), 1522 (42 %), 1483 (62 %), 1473 (64 %), 1440 (72 %), 1394 (78 %), 1368 (53 %), 1343 (53 %), 1304 (54 %), 1280 (71 %), 1269 (70 %), 1257 (65 %), 1240 (62 %), 1187 (61 %), 1177 (61 %), 1148 (80 %), 1128 (69 %), 1082 (43 %), 1054 (62 %), 1026 (45 %), 964 (51 %), 942 (47 %), 898 (57 %), 865 (67 %), 850 (70 %), 829 (80 %), 810 (69 %), 800 (43 %), 757 (70 %), 736 (75 %), 711 (79 %), 673 (71 %)

R_f -Wert: 0,22 in PE^{60/90}/EtOAc 4:1

Elementaranalyse

	C	H	Br	N	O
Berechnet:	39,50	3,31	26,28	4,61	26,31
Gefunden:	39,29	2,953	25,95	4,639	27,168 (ber.)

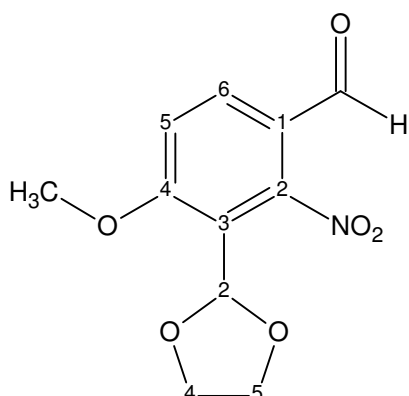
7.4.5 Darstellung von 3-(1,3-Dioxolan-2-yl)-4-methoxy-2-nitrobenzaldehyd (**87**)

Darstellung analog der Literatur^{[39],[56]}: Ein 250 ml N₂-Kolben wird mit Rührfisch und Septum versehen und unter Argonatmosphäre mit einer Heißluftpistole ausgeheizt. 6,6 g 2-(3-Brom-6-methoxy-2-nitrophenyl)-1,3-dioxolan (**86**) (21,5 mmol) werden in 140 ml THF (absolutiert) gelöst und im Kolben mit Hilfe eines Ethanol/N₂(liq.)-Kältebades auf -80 bis -90 °C gekühlt. 13,5 ml Phenyllithiumlösung (1,6-1,8 M) (22 mmol) werden unter ständiger Temperaturkontrolle langsam zugetropft. Die Reaktionsmischung wird 2 h bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend werden 8,5 ml Formylpiperidin langsam zugetropft. Die Temperatur wird 3 h lang gehalten. Anschließend verbleibt das Reaktionsgefäß im Kältebad, die Temperatur darf langsam auf Raumtemperatur steigen und verbleibt so für ca. 12 h. Die Reaktionsmischung wird auf 200 ml Wasser gegeben und 3× mit 150 ml DCM extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt über eine kurze, breite Kieselgelsäule von polaren Verunreinigungen abgetrennt und in Diisopropylether umkristallisiert.

Ausbeute: 3,9 g 3-(1,3-Dioxolan-2-yl)-4-methoxy-2-nitrobenzaldehyd (**87**) (15,4 mmol, 72 % d.Th.)

Identifikation des Produktes:

7.4.5.1 3-(1,3-Dioxolan-2-yl)-4-methoxy-2-nitrobenzaldehyd (87)



Smp.: 109 °C

MS-EI (70 eV):

m/z: **253** ($[M]^+$, $C_{11}H_{11}NO_6$, 2%); **252** ($[M - H]^+$, $C_{11}H_{10}NO_6$, 7%); **235** ($[M - H_2O]^+$, $C_{11}H_9NO_5$, 10%); **208** ($[M - COOH]^+$, $C_{10}H_{10}NO_4$, 15%); **191** ($[M - H_2O - C_2H_4O]^+$, $C_9H_5NO_4$, 100%); **178** ($[M - COOH - CH_2O]^+$, $C_9H_8NO_3$, 58%); **162** ($[M - H_2O - C_2H_4O - CHO]^+$, $C_8H_4NO_3$, 43%); **134** ($[M - COOH - CH_2O - C_2H_4O]^+$, $C_7H_4NO_2$, 14%); **119** (15%); **91** (14%); **77** (21%); **73** ($[C_3H_5O_2]^+$, 48%); **63** (15%); **45** ($[C_2H_5O]^+$, 24%)

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 20 °C)

δ = 9,77 (s, 1H, -CHO); 8,15 (d, $^3J_{5,6} = 8,6$ Hz, 1H, C-6'); 7,50 (d, $^3J_{5,6} = 8,8$ Hz, 1H, C-5'); 6,04 (s, 1H, C-2); 3,98 (s, 3H, -OCH₃); 3,87 (m, 4H, C-4 und C-5)

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , 20 °C)

δ = 57,4 (-OCH₃); 65,4 (C-3 und C-4); 97,1 (C-2); 113,4 (C-5'); 117,7 (C-3'); 119,1 (C-1'); 137,3 (C-6'); 147,1 (C-2'); 162,9 (C-4'); 187,9 (-CHO)

FT-IR

$\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 2951 (90 %), 2887 (89 %), 2842 (90 %), 2751 (91 %), 1697 (59 %), 1599 (51 %), 1546 (51 %), 1484 (66 %), 1450 (73 %), 1409 (76 %), 1369 (64 %), 1309 (87 %), 1280 (52 %), 1236 (54 %), 1194 (70 %), 1177 (71 %), 1137 (84 %), 1095 (54 %), 1041 (51 %), 1015 (50 %), 984 (51 %), 954 (60 %), 917 (53 %), 818 (50 %), 804 (51 %), 789 (64 %), 760 (73 %), 739 (79 %), 716 (79 %), 704 (79 %), 675 (81 %)

R_f -Wert: 0,28 in DCM

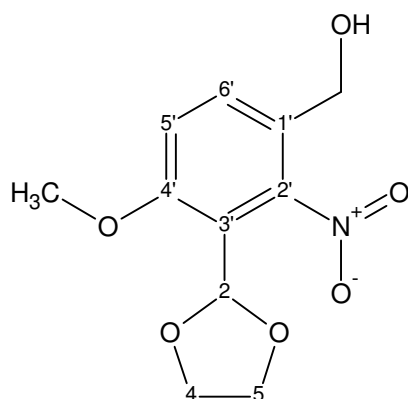
7.4.6 Darstellung von [3-(1,3-Dioxolan-2-yl)-4-methoxy-2-nitrophenyl]methanol (**88**)

Darstellung analog der Literatur^[66]: In einem N₂-Kolben werden 4,7 g 3-(1,3-Dioxolan-2-yl)-4-methoxy-2-nitrobenzaldehyd (**87**) (18,6 mmol) in 150 ml Methanol gelöst. Im Argonstrom wird die Lösung dann im Eisbad gekühlt und portionsweise unter Temperaturkontrolle insgesamt 1,41 g Natriumborhydrid zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht stehen gelassen und am nächsten Tag mit wenigen Millilitern konzentrierter Essigsäure angesäuert. Es werden 100 ml Wasser zugegeben und 3× mit 100 ml DCM extrahiert. Die organische Phase 1× mit 100 ml gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt.

Ausbeute: 4,5 g [3-(1,3-Dioxolan-2-yl)-4-methoxy-2-nitrophenyl]methanol (**88**) (17,6 mmol, 95 % d.Th.)

Identifikation des Produktes:

7.4.6.1.1 [3-(1,3-Dioxolan-2-yl)-4-methoxy-2-nitrophenyl]methanol (**88**)



Smp.: 116 °C

MS-EI (70 eV):

m/z: **255** ([M]⁺, C₁₁H₁₃NO₆, 4%); **254** ([M - H]⁺, C₁₁H₁₂NO₆, 9%); **238** ([M - OH]⁺, C₁₁H₁₂NO₅, 5%); **237** ([M - H₂O]⁺, C₁₁H₁₁NO₅, 6%); **220** ([M - H₂O - OH]⁺, C₁₁H₁₀NO₄, 100%); **207** (77%); **193** ([M - H₂O - C₂H₄O]⁺, C₉H₇NO₄, 10%); **178** (24%); **177** (26%); **176** (88%); **163** (73%); **148** (32%); **135** (33%); **120** (22%); **119** (20%); **107** (16%); **91** (12%); **77** (29%); **73** ([C₃H₅O₂]⁺, 100%); **65** (14%); **45** ([C₂H₅O]⁺, 20%)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 20 °C)

δ = 7,60 (d, $^3J_{5',6'} = 8,8$ Hz, 1H, C-6'); 7,29 (d, $^3J_{5',6'} = 8,6$ Hz, 1H, C-5'); 6,03 (s, 1H, C-2); 5,39 (t, $^3J_{\text{CH}_2,\text{OH}} = 5,4$ Hz, 1H, -OH); 4,32 (d, $^3J_{\text{CH}_2,\text{OH}} = 4,8$ Hz, 2H, -CH₂OH); 3,85 (s, 3H, -OCH₃); 3,85 (m, 4H, C-4 und C-5)

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆, 20 °C)

δ = 56,6 (-OCH₃); 58,29 (-CH₂OH); 65,2 (C-4 und C-5); 97,2 (C-2); 113,4 (C-5'); 116,3 (C-3'); 125,2 (C-1'); 131,0 (C-6'); 147,9 (C-2'); 157,2 (C-4')

FT-IR

$\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3445 (72 %, st O-H), 3015 (93 %), 2956 (92 %), 2916 (88 %, comb C-H), 2853 (91 %, comb C-H), 1981 (95 %), 1611 (71 %), 1582 (89 %), 1536 (48 %), 1479 (65 %), 1465 (61 %), 1446 (78 %), 1421 (80 %), 1396 (67 %), 1372 (63 %), 1360 (73 %), 1290 (72 %), 1272 (56 %), 1254 (56 %), 1213 (78 %), 1189 (66 %), 1176 (77 %), 1163 (86 %), 1140 (89 %), 1102 (45 %), 1049 (54 %), 1019 (42 %), 1008 (46 %), 990 (47 %), 951 (54 %), 941 (60 %), 913 (43 %), 819 (47 %), 803 (53 %), 744 (74 %), 711 (66 %), 675 (72 %), 655 (75 %)

R_f-Wert: 0,41 in DCM/MeOH 14:1

Elementaranalyse

	C	H	N	O
Berechnet:	51,77	5,13	5,49	37,61
Gefunden:	51,88	4,726	5,547	37,847 (ber)

7.4.7 Darstellung von Brommethyldimethylammoniumbromid

Nach Hepburn et al.^[67] wird ein Zweihalsstickstoffkolben mit Magnetrührer, Septum und Rückflusskühler ausgestattet und unter Argonflutung mit einer Heißluftpistole ausgeheizt. Anschließend werden 10,5 g Triphenylphosphin (0,04 mol) in 38,1 ml DMF (36 g, 0,49 mol, absolutiert) vorgelegt. 2,1 ml Brom (6,4 g; 0,04 mol) werden innerhalb von 4 Minuten zugetropft. Nach 10 Minuten wird die Reaktionsmischung im Ölbad 10 Minuten auf 60 °C erwärmt. Anschließend wird auf 0 °C gekühlt. Der Niederschlag wird über eine mit Argon geflutete Fritte abfiltriert und zuerst mit 20 ml DMF (absolutiert), anschließend 2× mit 20 ml Diethylether (absolutiert) gewaschen. Nach Überführung des Produkts in ein Schlenkrohr

wird verbliebenes Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Schlenkrohr mit Argon geflutet.

Ausbeute: 5,7 g (26 mmol, 66% d. Th.) Brommethyldimethylammoniumbromid (Literatur: 72%)

Smp.: 152 °C einhergehend mit Zersetzung (Literatur: 149 – 150 °C (Zersetzung))

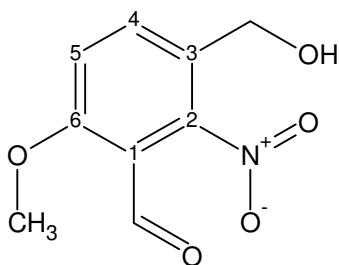
7.4.8 Darstellung von 3-(Hydroxymethyl)-6-methoxy-2-nitrobenzaldehyd (89)

Darstellung analog der Literatur^{[20],[21]}: 4,5 g [3-(1,3-Dioxolan-2-yl)-4-methoxy-2-nitrophenyl]methanol (**88**) (17,6 mmol) werden in 200 ml THF und 200 ml Salzsäure (1 N) gelöst und über Nacht gerührt. Es wird 3× mit 150 ml DCM extrahiert. Die organische Phase wird 1× mit 50 ml gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt.

Ausbeute: 3,7 g 3-(Hydroxymethyl)-6-methoxy-2-nitrobenzaldehyd (17,5 mmol, 99 % d.Th.)

Identifikation des Produktes:

7.4.8.1 3-(Hydroxymethyl)-6-methoxy-2-nitrobenzaldehyd (89)



Smp.: 83 °C

HRMS (FAB):

m/z berechnet: 212,055871 ([M + H]⁺, C₉H₁₀NO₅)

m/z gefunden: 212,06138

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 20 °C)

δ = 10,27 (s, 1H, -CHO), 7,86 (d, ³J_{4,5} = 8,8 Hz, 1H, C-4); 7,50 (d, ³J_{4,5} = 8,8 Hz, 1H, C-5); 5,21 (t, ³J_{CH₂,OH} = 5,6 Hz, 1H, -OH); 4,35 (d, ³J_{CH₂,OH} = 5,6 Hz, 2H, -CH₂O); 3,97 (s, 3H, -OCH₃)

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , 20 °C)

δ = 57,1 (-CH₂OH); 57,7 (-OCH₃); 114,7 (C-1); 115,3 (C-5); 125,5 (C-3); 136,4 (C-4); 146,2 (C-2); 160,8 (C-6); 187,1(-CHO)

FT-IR

$\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3496 (86 %), 3118 (89 %), 2949 (84 %), 2905 (83 %), 2852 (86 %), 1963 (96 %), 1692 (36 %), 1607 (44 %), 1570 (65 %), 1532 (20 %), 1485 (41 %), 1465 (56 %), 1440 (52 %), 1400 (65 %), 1370 (39 %), 1306 (73 %), 1274 (41 %), 1247 (37 %), 1187 (34 %), 1119 (82 %), 1045 (24 %), 938 (61 %), 919 (51 %), 828 (37 %), 806 (37 %), 729 (62 %)

R_f-Wert: 0,55 PE^{60/90}/EtAc 1:4

7.4.9 Darstellung von 3-(Brommethyl)-6-methoxy-2-nitrobenzaldehyd (90)

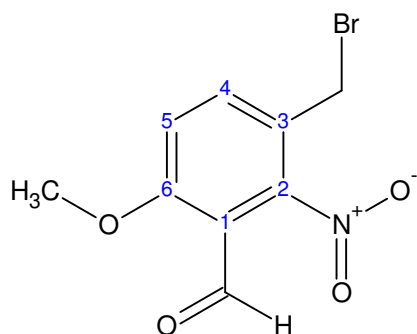
Darstellung analog der Literatur^{[67],[68]}: Ein Zweihalsstickstoffkolben wird mit Magnetrührer, Septum und Rückflusskühler ausgestattet und im Argonstrom einer Heißluftpistole ausgeheizt. 1,1 g Brommethyldimethylammoniumbromid (5,1 mmol) wird suspendiert in 10 ml Dioxan (absolutiert). 1,0 g 3-(Hydroxymethyl)-6-methoxy-2-nitrobenzaldehyd (**89**) (4,7 mmol) gelöst in 20 ml Dioxan (absolutiert) werden zugetropft. Anschließend wird die Reaktionsmischung 2 h bei 75 °C Heizbad-Temperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird dann im Vakuum eingengt, in 80 ml Diethylether aufgenommen, 3× mit 40 ml Wasser und 1× mit 50 ml gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Das Reaktionsgemisch wird per MPLC getrennt.

Ausbeute:

651 mg 3-(Brommethyl)-6-methoxy-2-nitrobenzaldehyd (**90**) (2,38 mmol, 50 % d. Th.)

Identifikation des Produktes:

7.4.9.1 3-(Brommethyl)-6-methoxy-2-nitrobenzaldehyd (90)



Smp.: 166 °C

HRMS (EI):

m/z berechnet: 272,963608 ($[M]^+$, $C_9H_8^{79}BrNO_4$)

m/z gefunden: 272,96465

MS-EI (70 eV):

m/z: **276** ($[M + H]^+$, $C_9H_9^{81}BrNO_4$, 6%); **274** ($[M + H]^+$, $C_9H_9^{81}BrNO_4$, 8%); **245** ($[M - NO]^+$, $C_9H_8^{81}BrO_3$, 3%); **243** ($[M - NO]^+$, $C_9H_8^{79}BrO_3$, 3%); **229** ($[M - NO_2]^+$, $C_9H_8^{81}BrO_2$, 2%); **227** ($[M - NO_2]^+$, $C_9H_8^{79}BrO_2$, 2%); **213** (15%); **211** (16%); **195** (24%); **194** ($[M - Br]^+$, $C_9H_8NO_4$, 100%); **178** ($[M - Br - H_2O]^+$, $C_9H_6NO_3$, 19%); **177** (19%); **176** (88%); **163** (10%); **149** (10%); **148** (14%); **135** (18%); **133** (22%); **122** (10%); **121** (16%); **120** (16%); **119** (17%); **108** (11%); **107** (31%); **106** (24%); **105** (22%); **98** (13%); **95** (15%); **93** (16%); **92** (34%); **91** (20%); **90** (26%); **89** (30%); **79** (16%); **78** (22%); **77** ($C_6H_5^+$, 42%); **65** ($C_5H_5^+$, 22%); **63** (18%); **51** ($C_4H_3^+$, 22%)

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 20 °C)

δ = 10,24 (s, 1H, -CHO); 7,99 (d, $^3J_{4,5}$ = 8,8 Hz, 1H, C-4); 7,54 (d, $^3J_{4,5}$ = 8,8 Hz, 1H, C-5); 4,55 (s, 2H, -CH₂Br); 4,00 (s, 3H, -OCH₃)

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , 20 °C)

δ = 26,4 (-CH₂Br); 57,3 (-OCH₃); 115,2 (C-1); 116,2 (C-5); 121,3 (C-3); 138,9 (C-4); 147,3 (C-2); 161,8 (C-6); 186,8 (-CHO)

FT-IR

ν /cm⁻¹: 3085 (88%), 3026 (88%), 3000 (comb C-H, 86%), 2955 (comb C-H, 82%), 2917 (comb C-H, 80%), 1727 (83%), 1683 (st C=O, 54%), 1602 (62%), 1566 (68%), 1533 (st as

NO₂, 51 %), 1488 (49 %), 1464 (56 %), 1439 (60 %), 1425 (55 %), 1372 (st as NO₂, 52 %), 1304 (69 %), 1282 (49 %), 1255 (42 %), 1211 (56 %), 1179 (55 %), 1158 (66 %), 1122 (66 %), 1071 (77 %), 1045 (47 %), 990 (50 %), 921 (80 %), 871 (61 %), 836 (47 %), 803 (52 %), 768 (64 %), 738 (66 %), 706 (64 %), 662 (69 %)

R_f-Wert: 0,68 in DCM; 0,64 in PE^{60/90}/EtAc 1:1

7.4.10 Darstellung von Methyl-*N*-(diphenylmethyl)glycinat

Darstellung analog der Literatur^[69]: 10 g Glycinmethylester Hydrochlorid (7,9 mol) und 13,2 ml Benzophenonimin (7,9 mol) werden in 50 ml DCM gelöst und bei Raumtemperatur 12 h gerührt. Die Lösung wird mit 40 ml Wasser und 40 ml gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Es wird in Methanol/Diisopropylether (absolutiert) umkristallisiert.

Ausbeute: 16,7 g Methyl-*N*-(diphenylmethyl)glycinat (6,6 mol, 83 % d.Th.

Identifikation des Produktes durch Vergleich mit Literaturwerten^[69].

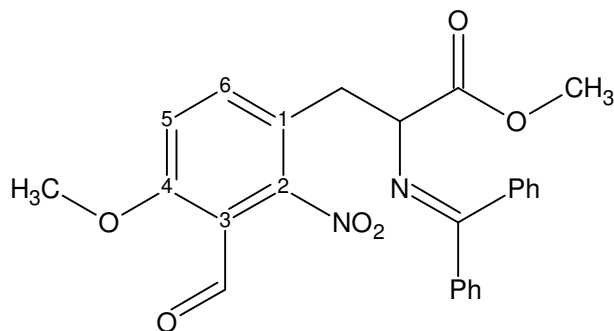
7.4.11 Darstellung von Methyl-*N*-(diphenylmethyl)-3-formyl-*O*-methyl-2-nitrotyrosinat (1)

Darstellung analog der Literatur^[71]: Ein Stickstoffkolben wird mit Magnetrührer, Septum und Rückflusskühler ausgestattet und unter Argonflutung mit einer Heißluftpistole ausgeheizt. 3 ml THF und 0,71 ml Lithiumdiisopropylamin (1,8 M, 1,3 mmol) werden vorgelegt und in einem Ethanol/Stickstoff(liq.)-Kältebad auf ca. -90 °C gekühlt. 293 mg *N*-(Diphenylmethyl)glycine-*tert*-butylester (1,16 mmol) gelöst in 5 ml THF (absolutiert) werden langsam zugetropft. Anschließend wird 0,15 ml DMPU (1,24 mmol) zugegeben. Nach 15 Minuten werden 320 mg 3-(Brommethyl)-6-methoxy-2-nitrobenzaldehyd (**90**) (1,17 mmol) suspendiert in 8 ml THF langsam zugetropft. Die Temperatur wird 1 Stunde bei ca. -80 °C gehalten. Nachdem das Reaktionsgemisch sich langsam auf -30 °C erwärmt hat wird es über Nacht in den Kühlschrank gestellt. Nachdem die Reaktionslösung Raumtemperatur erreicht hat wird 100 ml Wasser zugegeben und 3× mit 100 ml Diethylether extrahiert. Die organische Phase wird 2× mit 100 ml gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wird über eine MPLC-Anlage (Kieselgel, 50 cm Länge, 2 cm Durchmesser, Lösungsmittel PE/EtAc 2:1) getrennt.

Ausbeute: 200 mg Methyl Methyl-*N*-(diphenylmethylen)-3-formyl-*O*-methyl-2-nitrotyrosinat (**1**) (0,45 mmol, 38% d. Th.)

Identifikation des Produktes:

7.4.11.1 Methyl-*N*-(diphenylmethylen)-3-formyl-*O*-methyl-2-nitrotyrosinat (**1**)



HRMS (EI):

m/z berechnet: 447,155577 ($[M + H]^+$, $C_{25}H_{22}N_2O_6$)

m/z gefunden: 447,15772

MS-FAB (Ionenquellen-Temperatur: 50 °C, Matrix: NBA):

m/z : 276 ($[M + H]^+$, $C_{25}H_{22}N_2O_6$, 100 %)

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 20 °C)

δ = 10,22 (s, 1H, -CHO); 7,54 – 7,35 (m, 10H, Ar-H); 6,67 (s, 2H, Ar-H); 4,19 (m, 1H, =N-CH-COO-CH₃); 3,94 (s, 3H, Ar-OCH₃); 3,63 (s, 3H, -COO-CH₃); 2,99 (m, 2H, Ar-CH₂-R)

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , 20 °C)

δ = 32,7 (Ar-CH₂-R); 52,3 (-COO-CH₃); 57,2 (Ar-OCH₃); 65,0 (=N-CH-COO-CH₃); 114,5 (Ar-C); 115,0 (Ar-C); 120,8 (Ar-C); 127,0 (Ar-C); 128,2 (Ar-C); 128,4 (Ar-C); 128,5 (Ar-C); 128,8 (Ar-C); 130,7 (Ar-C); 134,9 (Ar-C); 138,5 (Ar-C); 139,3 (C-6); 147,9 (C-2); 160,7 (C-4); 170,7 (-COO- oder -N=C-(Ph)₂ austauschbar); 170,8 (-COO- oder -N=C-(Ph)₂ austauschbar); 186,6 (-CHO)

FT-IR

ν/cm^{-1} : 3061 (94 %), 3026 (%), 2997 (94 %), 2949 (92 %), 2875 (93 %), 1752 (83 %), 1744 (72 %), 1728 (78 %), 1687 (72 %), 1615 (75 %), 1567 (88 %), 1532 (64 %), 1488 (73 %), 1447 (82 %), 1435 (83 %), 1423 (82 %), 1400 (91 %), 1374 (86 %), 1351 (90 %), 1324 (91 %), 1286 (77 %), 1273 (75 %), 1254 (74 %), 1203 (80 %), 1186 (80 %), 1175 (81 %),

1165 (80 %), 1082 (89 %), 1047 (80 %), 998 (90 %), 976 (85 %), 916 (90 %), 869 (95 %), 829 (90 %), 805 (89 %), 794 (90 %), 778 (83 %), 729 (93 %), 709 (84 %), 699 (77 %)

R_f-Wert: 0,24 in DCM, 0,50 in PE^{60/90}/EtAc 1:1

7.4.12 Darstellung von 2-[3-(Brommethyl)-6-methoxy-2-nitrophenyl]-1,3-dioxolan (97)

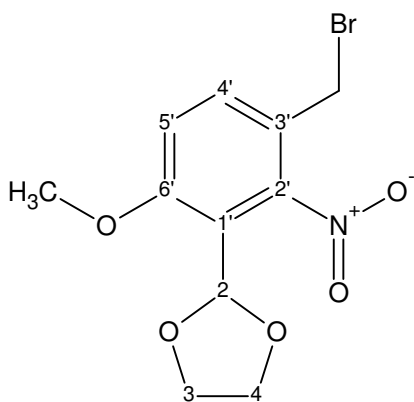
Darstellung analog der Literatur^{[67],[68]}: Ein Zweihalsstickstoffkolben wird mit Magnetrührer, Septum und Rückflusskühler ausgestattet und im Argonstrom mit einer Heißluftpistole ausgeheizt. Im Argonstrom werden 1,57 g Brommethyldimethylammoniumbromid (7,2 mmol) in 30 ml Dioxan (absolutiert) und 0,9 ml Pyridin suspendiert. 1,68 g [3-(1,3-Dioxolan-2-yl)-4-methoxy-2-nitrophenyl]methanol (**88**) (6,6 mmol) gelöst in 30 ml Dioxan (absolutiert) werden langsam zugetropft und 15 min gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung 1 1/2 h bei 7 °C Heizbad-Temperatur gerührt. Es bildet sich weißer Niederschlag. Nach abkühlen auf RT wird der Niederschlag abfiltriert und mit wenig Dioxolan nachgewaschen. Das Filtrat wird dann im Vakuum eingeeengt, in 70 ml DCM aufgenommen, 1× mit gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wird über eine MPLC-Anlage (Kieselgel, 50 cm Länge, 2 cm Durchmesser, Lösungsmittel DCM) getrennt.

Ausbeute:

1,0 g 2-[3-(Brommethyl)-6-methoxy-2-nitrophenyl]-1,3-dioxolan (**97**) (3,1 mmol, 47% d. Th.)

Identifikation des Produktes:

7.4.12.1 2-[3-(Brommethyl)-6-methoxy-2-nitrophenyl]-1,3-dioxolan (97)



Smp.: Öl bei Raumtemperatur

MS-EI (70 eV):

m/z: **319** ($[M]^+$, $C_{11}H_{12}^{81}BrNO_5$, 1%); **318** ($[M - H]^+$, $C_{11}H_{11}^{81}BrNO_5$, 1%); **317** ($[M]^+$, $C_{11}H_{12}^{79}BrNO_5$, 1%); **316** ($[M - H]^+$, $C_{11}H_{11}^{79}BrNO_5$, 1%); **302** ($[M - OH]^+$, $C_{11}H_{11}^{81}BrNO_4$, 8%); **300** ($[M - OH]^+$, $C_{11}H_{11}^{79}BrNO_4$, 9%); **272** ($[M - OH - NO]^+$, $C_{11}H_{11}^{81}BrO_3$, 2%); 270 ($[M - OH - NO]^+$, $C_{11}H_{11}^{79}BrO_3$, 2%); **238** ($[M - Br]^+$, $C_{11}H_{12}NO_5$, 100%); **221** ($[M - Br - OH]^+$, $C_{11}H_{11}NO_4$, 34%); **220** ($[M - Br - H_2O]^+$, $C_{11}H_{10}NO_4$, 42%); **208** (10%); **193** ($[M - HBr - C_2H_4O]^+$, $C_9H_7NO_4$, 12%); **178** (38%); **176** ($[M - Br - H_2O - C_2H_4O]^+$, $C_9H_6NO_3$, 30%); **166** (14%); **163** (16%); **149** (13%); **133** (11%); **119** (8%); **107** (12%); **89** (13%); **77** (14%); **73** ($[C_3H_5O_2]^+$, 30%); **51** (9%); **45** ($[C_2H_5O]^+$, 10%)

 1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 20 °C)

δ = 7,75 (d, $^3J_{4,5'} = 8,9$ Hz, 1H, C-4'); 7,33 (d, $^3J_{4,5'} = 8,8$ Hz, 1H, C-5'); 6,03 (s, 1H, C-2); 4,53 (s, 2H, $-CH_2Br$); 3,89 (s, 3H, $-OCH_3$); 3,87 (m, 4H, C-4 und C-5)

 ^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , 20 °C)

δ = 27,6 ($-CH_2Br$); 56,8 ($-OCH_3$); 65,3 (C-4 und C-5); 97,0 (C-2); 114,1 (C-5'); 117,1 (C-4'); 120,8 (C-3'); 134,1 (C-4'); 148,9 (C-2'); 158,5 (C-6')

FT-IR

ν_{max}/cm^{-1} : 2946 (91 %), 2895 (87 %), 1693 (88 %), 1610 (57 %), 1578 (87 %), 1536 (25 %), 1487 (50 %), 1463 (67 %), 1443 (72 %), 1401 (72 %), 1368 (48 %), 1276 (43 %), 1262 (34 %), 1213 (60 %), 1192 (62 %), 1181 (66 %), 1132 (79 %), 1087 (33 %), 1051 (34 %), 1027 (58 %), 1000 (62 %), 970 (45 %), 938 (53 %), 918 (59 %), 870 (78 %), 823 (58 %), 802 (42 %), 735 (76 %), 711 (68 %)

R_f-Wert: 0,54 in DCM, 0,64 in PE^{60/90}/EtAc 1:1

7.4.13 Darstellung von 2-[3-(1,3-Dioxolan-2-yl)-4-methoxy-2-nitrobenzyl]-5-isopropyl-3,6-dimethoxy-2,5-dihydropyrazin (98)

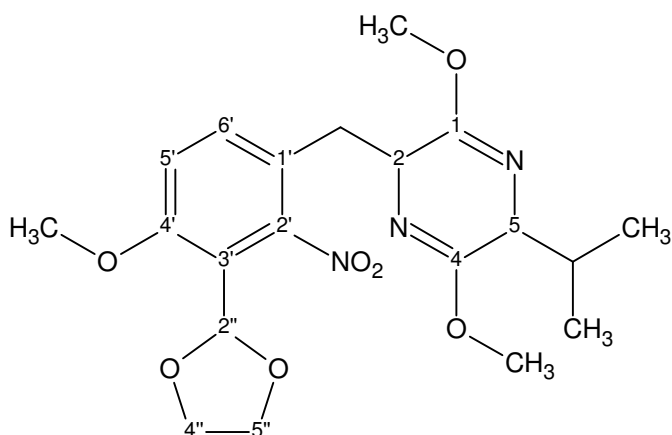
Darstellung analog der Literatur^{[72],[73],[74]}: Ein Stickstoffkolben wird mit Magnetriührer und Septum ausgestattet und im Argonstrom mit einer Heißluftpistole ausgeheizt. Im Argonstrom werden 20 ml THF und 0,56 ml (2R)-2-Isopropyl-3,6-dimethoxy-2,5-dihydropyrazin (3,14 mmol) vorgelegt und in einem CO₂/Aceton-Kältebad auf -78 °C gekühlt. 1,96 ml n-Butyllithium (1,6 M in Hexan, 3,3 mmol) werden langsam zugetropft. Nach 15 Minuten werden 1,0 g 2-[3-(Brommethyl)-6-methoxy-2-nitrophenyl]-1,3-dioxolan (**97**)

(3,14 mmol) in 20 ml THF langsam zugetropft. Die Temperatur wird 2 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gehalten und über Nacht bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ stehen gelassen. Es werden dann 60 ml Wasser zugegeben und 3× mit 50 ml Diethylether extrahiert. Die organische Phase wird 2× mit 30 ml gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. 1,42 g Rohprodukt wird über eine MPLC-Anlage (Kieselgel, 50 cm Länge, 2 cm Durchmesser, Lösungsmittel PE/EtAc 2:1) getrennt.

Ausbeute: 1,125 g 2-[3-(1,3-Dioxolan-2-yl)-4-methoxy-2-nitrobenzyl]-5-isopropyl-3,6-dimethoxy-2,5-dihydropyrazin (**98**) (2,7 mmol, 85 % d.Th.)

Identifikation des Produktes:

7.4.13.1 2-[3-(1,3-Dioxolan-2-yl)-4-methoxy-2-nitrobenzyl]-5-isopropyl-3,6-dimethoxy-2,5-dihydropyrazin (**98**)



Smp.: Öl bei Raumtemperatur

HRMS (EI):

m/z berechnet: 421,184857 ($[\text{M}]^+$, $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_7$)

m/z gefunden: 421,18654

MS-EI (70 eV):

m/z: **422** ($[\text{M} + \text{H}]^+$, $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_7$, 3 %); **421** ($[\text{M}]^+$, $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_7$, 1 %); **378** ($[\text{M} - \text{C}_2\text{H}_4\text{O}]^+$, $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_6$, 8 %); **238** ($[\text{M} - \text{C}_9\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2]^+$, $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{NO}_5$, 14 %); **221** (10 %); **220** (9 %); **183** ($\text{C}_9\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2^+$; 45 %); **182** (69 %); **155** (14 %); **141** (100 %)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , $20\text{ }^{\circ}\text{C}$)

δ = 7,44 (d, $^3J_{5',6'} = 8,8\text{ Hz}$, 1H, (C-6')); 7,23 (d, $^3J_{5',6'} = 8,6\text{ Hz}$, 1H, (C-6')); 6,02 (s, 1H, (C-2'')); 4,14 (m, 1H, (C-2)); 3,84 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$); 3,90 - 3,74 (m, 4H, (C-4'' und C5'')) und

(m, 1H, (C-5) überlagert, 3,63 (s, 1H, (-OCH₃)); 3,56 (s, 1H, (-OCH₃)); 2,76 (m, 2H, -CH₂-); 2,15 (m, 1H, (C-H)-CH₃)₂); 0,96 (d, 3H, ³J_{CH₃,CH} = 6,8 Hz, -CH₃); 0,58 (d, 3H, ³J_{CH₃,CH} = 6,8 Hz; -CH₃)

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆, 20 °C)

δ = 16,3 (-CH₃); 19,0(-CH₃); 30,9 ((C-H)-CH₃)₂); 34,2 (-CH₂-); 52,2 (-OCH₃); 55,2 (C-2); 56,5 (Ar-OCH₃); 59,7 (C-5); 65,2 (4'' und 5''); 97,2 (C-2''); 113,0 (C-5'); 116,0 (C-3'); 121,0 (C-1'); 134,1 (C-6'); 149,7 (C-2'); 156,8 (C-4'); 162,2 (C-1 und C-4 austauschbar); 163,1 (C-1 und C-4 austauschbar)

FT-IR

$\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 2959 (84 %); 1736 (90 %); 1692 (51 %); 1614 (82 %); 1578 (90 %); 1536 (50 %); 1488 (70 %); 1459 (74 %); 1436 (73 %); 1402 (80 %); 1372 (66 %); 1274 (60 %); 1259 (64 %); 1237 (37 %); 1193 (57 %); 1177 (73 %); 1141 (78 %); 1114 (74 %); 1089 (51 %); 1054 (54 %); 1009 (59 %); 969 (61 %); 940 (72 %); 911 (75 %); 847 (82 %); 803 (60 %); 771 (82 %); 745 (73 %); 714 (85 %); 697 (84 %)

R_f-Wert: 0,15 in DCM; 0,42 in PE^{60/90}/EtAc 4:1

7.5 Synthesen zur Darstellung des Fluorstandards des *p*-Tyrosin-Vorläufers

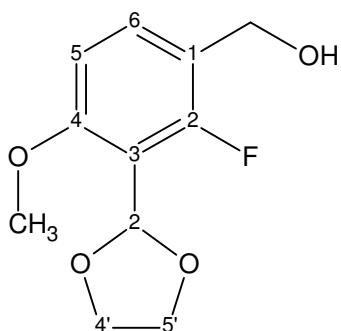
7.5.1 Darstellung von [3-(1,3-Dioxolan-2-yl)-2-fluor-4-methoxyphenyl]methanol (**102**)

Darstellung analog der Literatur^[66]: In einem N₂-Kolben werden 3,8 g 3-(1,3-Dioxolan-2-yl)-2-fluor-4-methoxybenzaldehyd (**53**) (17 mmol) in 100 ml Methanol durch leichtes erwärmen gelöst. Unter Argonflutung wird die Lösung dann im Eisbad gekühlt und portionsweise insgesamt 1,3 g Natriumborhydrid zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht stehen gelassen und am nächsten Tag mit konzentrierter Essigsäure angesäuert. Es wird 200 ml Wasser zugegeben und mit DCM extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wird auf einer MPLC-Anlage (Kieselgel, 50 cm Länge, 2 cm Durchmesser, Lösungsmittel PE/EtAc 1:1) getrennt, wobei sich bereits ein großer Teil des Dioxolans zum Aldehyd spaltet. Das Produktgemisch wird direkt für den folgenden Reaktionsschritt verwendet.

Ausbeute: 1,9 g [3-(1,3-Dioxolan-2-yl)-2-fluor-4-methoxyphenyl]methanol (**102**) mit 2-Fluor-3-(hydroxymethyl)-6-methoxybenzaldehyd stark verunreinigt. Dioxolan wurde in dieser Verbindung auf Kieselgel gespalten. (ca. 50 % d. Th.)

Identifikation des Produktes:

7.5.1.1 [3-(1,3-Dioxolan-2-yl)-2-fluor-4-methoxyphenyl]methanol (**102**)



HRMS (EI):

m/z berechnet: 228,079766 ([M]⁺, C₁₁H₁₃FO₄)

m/z gefunden: 228,07737

7.5.2 Darstellung von 2-Fluor-3-(hydroxymethyl)-6-methoxybenzaldehyd (103)

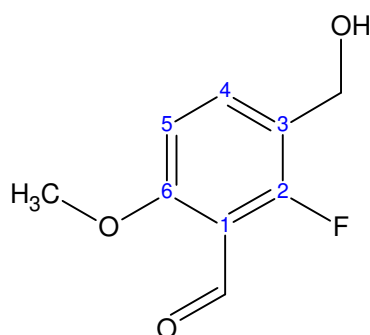
Darstellung analog der Literatur^{[20],[21]}: 1,7 g [3-(1,3-Dioxolan-2-yl)-2-fluor-4-methoxyphenyl]methanol-Produktgemisch aus vorherigem Reaktionsschritt werden in 50 ml THF und 50 ml 1N Salzsäure gelöst und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird mit 100 ml Wasser verdünnt und 3× mit 100 ml Et₂O extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt.

Ausbeute: 1,1 g Rohprodukt

Eine kleine Substanzmenge wird über eine MPLC-Anlage (Kieselgel, 50 cm Länge, 0,5 cm Durchmesser, Lösungsmittel PE/EtAc 1:1) zur Durchführung der Analytik getrennt.

Identifikation des Produktes:

7.5.2.1 2-Fluor-3-(hydroxymethyl)-6-methoxybenzaldehyd (103)



Smp.: 97 - 98 °C

HRMS (EI):

m/z berechnet: 184,053556 ([M]⁺, C₉H₉FO₃)

m/z gefunden: 184,05080

MS-EI (70 eV):

m/z: **185** (14 %); **184** ([M]⁺, C₉H₉FO₃, 100 %); **183** ([M - H]⁺, C₉H₈FO₃, 70 %); **169** (11 %); **167** ([M - OH]⁺, C₉H₈FO₂, 46 %); **166** ([M - H₂O]⁺, C₉H₇FO₂, 26 %); **155** ([M - H - CO]⁺, C₈H₈FO₂, 17 %); **153** (12 %); **152** (10 %); **137** ([M - OH - CH₂O]⁺, C₈H₆FO, 16 %); **125** (13 %); **123** (16 %); **109** (14 %); **107** (12 %); **96** (10 %); **95** (12 %); **77** (10 %); **75** (10 %)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 20 °C)

δ = 10,29 (s, 1H, -CHO); 7,67 (m, 1H, C-4); 7,03 (d, ³J_{4,5} = 8,6 Hz, 1H, C-5); 4,46 (s, 2H, -CH₂OH); 3,89 (s, 3H, -OCH₃)

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , 20 °C)

$\delta = 56,1$ (d, $^3J_{\text{-CH}_2\text{OH,F}} = 4,4$ Hz, $-\text{CH}_2\text{OH}$); $56,6$ ($-\text{OCH}_3$); $107,9$ (d, $^2J_{5,\text{F}} = 3,7$ Hz, C-5); $113,0$ (d, $^2J_{1,\text{F}} = 9,5$ Hz, C-1); $121,8$ (d, $^2J_{3,\text{F}} = 14,6$ Hz, C-3); $135,9$ (d, $^3J_{4,\text{F}} = 8,8$ Hz, C-4); $158,9$ (d, $^1J_{2,\text{F}} = 260,5$ Hz, C-2); $160,9$ (d, $^3J_{6,\text{F}} = 5,1$ Hz, C-6), $187,0$ (d, $^3J_{\text{-CHO,F}} = 2,2$ Hz, $-\text{CHO}$)

 ^{19}F -NMR (250 MHz, DMSO- d_6 , 20 °C)

$\delta = -121,9$ (F)

FT-IR

$\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3476 (66 %), (O-H st), 3034 (88 %), 2902 (83 %) (=C-H-Valenz Ar), 2852 (87 %), 2800 (85 %) (=C-H-Valenz Ar), 1895 (92 %), 1738 (94 %), 1680 (61 %) (C=O st Ar), 1622 (70 %), 1570 (65 %), 1495 (57 %), 1472 (57 %), 1436 (72 %), 1411 (59 %), 1323 (75 %), 1291 (74 %), 1267 (77 %), 1217 (49 %), 1195 (62 %), 1170 (69 %), 1089 (53 %), 1070 (43 %), 966 (55 %), 890 (70 %), 812 (45 %), 770 (60 %), 719 (71 %), 667 (58 %)

R_f-Wert :0,04 in DCM, 0,20 in PE^{60/90}/EtAc 1:1, 0,49 in PE^{60/90}/EtAc 1:4

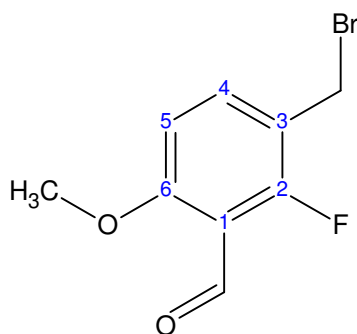
7.5.3 Darstellung von 3-(Brommethyl)-2-fluor-6-methoxybenzaldehyd (104)

Darstellung analog der Literatur^{[67],[68]}: Ein Schlenkrohr wird mit Rührfisch und Septum versehen und unter Argonatmosphäre mit einer Heißluftpistole ausgeheizt. 490 mg Brommethylendimethylammoniumbromid (2,3 mol) werden vorgelegt und in 10 ml Dioxan (absolutiert) suspendiert. 378 mg 2-Fluor-3-(hydroxymethyl)-6-methoxybenzaldehyd (2,1 mmol) werden in 8 ml Dioxan (absolutiert) gelöst und langsam zugetropft. Die Suspension wird 2 h bei 75 °C Außentemperatur gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von 30 ml Wasser gestopt, 3× mit 30 ml Et₂O extrahiert, mit 60 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und mit 60 ml gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. 660 mg Rohprodukt wird über eine MPLC-Anlage (Kieselgel, 50 cm Länge, 0,5 cm Durchmesser, Lösungsmittel PE/EtAc 1:1) getrennt.

Ausbeute: 300 mg 3-(Brommethyl)-2-fluor-6-methoxybenzaldehyd (**104**) (58 % d. Th.)

Identifikation des Produktes:

7.5.3.1 3-(Brommethyl)-2-fluor-6-methoxybenzaldehyd (104)



Smp.: 98 °C

HRMS (EI):

m/z berechnet: 245,969117 ($[M]^+$, $C_9H_8BrFO_2$)

m/z gefunden: 245,97317

MS-EI (70 eV):

m/z: **249** ($[M]^+$, $C_9H_8^{81}BrFO_2$, 5 %); **248** ($[M - H]^+$, $C_9H_8^{81}BrFO_2$, 2 %); **247** ($[M]^+$, $C_9H_8^{79}BrFO_2$, 6 %); **246** ($[M - H]^+$, $C_9H_8^{79}BrFO_2$, 2 %); **225** (3 %); **211** (8 %); **183** (6 %); **167** ($[M - HBr]^+$, $C_9H_7FO_2$, 100 %); **153** (4 %); 151 (4 %); **139** (6 %); **109** (5 %); **108** (8 %); **107** (10 %); **96** (4 %); **75** (4 %)

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 20 °C)

δ = 10,27 (s, 1H, -CHO); 7,79 (m, 1H, C-4); 7,06 (d, $^3J_{4,5}$ = 8,8 Hz, 1H, C-5); 4,68 (s, 2H, -CH₂Br); 3,92 (s, 3H, -OCH₃)

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , 20 °C)

δ = 26,8 (d, $^3J_{-CH_2Br,F}$ = 5,1 Hz, -CH₂Br); 56,8 (-OCH₃); 108,7 (d, $^2J_{5,F}$ = 3,7 Hz, C-5); 113,5 (d, $^2J_{1,F}$ = 9,5 Hz, C-1); 118,0 (d, $^2J_{3,F}$ = 13,9 Hz, C-3); 137,8 (d, $^3J_{4,F}$ = 6,6 Hz, C-4); 159,7 (d, $^1J_{2,F}$ = 264,9 Hz, C-2); 162,2 (d, $^3J_{6,F}$ = 5,9 Hz, C-6); 186,8 (d, $^3J_{-CHO,F}$ = 2,0 Hz, -CHO)

^{19}F -NMR (250 MHz, DMSO- d_6 , 20 °C)

δ = -121,9 (F)

FT-IR

ν_{max}/cm^{-1} : 3346 (87 %), 3091 (82 %) (=C-H-Valenz Ar), 3042 (82 %) (=C-H-Valenz Ar), 2978 (81 %) (=C-H-Valenz Ar), 2942 (80 %) (=C-H-Valenz Ar), 2882 (72 %) (=C-H-Valenz

Ar), 2847 (80 %) (=C-H-Valenz Ar), 2778 (83 %) (=C-H-Valenz Ar), 2569 (87 %), 2513 (87 %), 2235 (87 %), 2019 (89 %), 1937 (87 %), 1677 (41 %), 1615 (22 %), 1579 (43 %), 1487 (32 %), 1455 (51 %), 1435 (53 %), 1405 (45 %), 1306 (69 %), 1288 (41 %), 1226 (23 %), 1208 (39 %), 1188 (32 %), 1175 (52 %), 1131 (47 %), 1077 (16 %) (C-O-C st sy), 1004 (28 %), 951 (53 %), 870 (53 %), 824 (29 %), 757 (51 %), 735 (55 %), 692 (59 %)

R_f-Wert: 0,44 in DCM, 0,56 in PE^{60/90}/EtAc 1:1

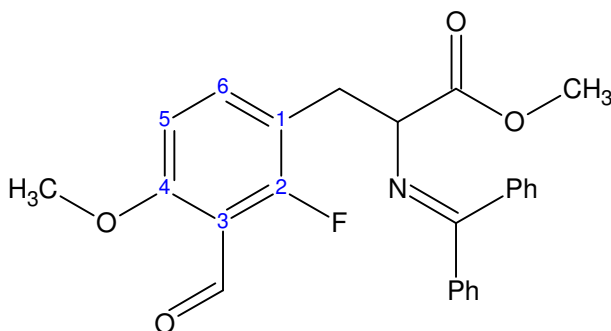
7.5.4 Darstellung von Methyl-*N*-(diphenylmethylen)-2-fluor-3-formyl-*O*-methyltyrosinat (**105**)

Darstellung analog der Literatur^[71]: Ein 25 ml 2-Hals-N₂-Kolben wird mit Rührfisch und Septum versehen und unter Argonatmosphäre mit einer Heißluftpistole ausgeheizt. 0,6 ml Lithiumdiisopropylamin (1,8 M, 1,07 mmol) werden zusammen mit 3 ml THF (absolutiert) vorgelegt und in einem Aceton/CO₂-Kältebad auf -78 °C gekühlt. 271 mg *N*-(Diphenylmethylen)glycine-methylester (1,07 mmol) gelöst in 3 ml THF (absolutiert) werden langsam zutropft. Anschließend werden 0,13 ml DMPU (1,07 mmol) zugegeben. Nach 15 min werden 240 mg 3-(Brommethyl)-2-fluor-6-methoxybenzaldehyd (**104**) (0,97 mmol) gelöst in 10 ml THF (absolutiert) zutropft. Die Temperatur wird 1 Stunde bei -78 °C gehalten, danach lässt man die Temperatur bis auf -30 °C ansteigen und lässt über Nacht bei -20 °C weiterreagieren. Danach wird mit 50 ml gesättigter Ammoniumchloridlösung hydrolysiert und 1× mit 100 ml Et₂O extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wird auf einer MPLC-Anlage (Kieselgel, 50 cm Länge, 1 cm Durchmesser, Lösungsmittel PE/EtAc 1:1) getrennt.

Ausbeute: 200 mg Methyl *N*-(diphenylmethylen)-2-fluor-3-formyl-*O*-methyltyrosinat (**105**) (49 % d. Th.)

Identifikation des Produktes:

7.5.4.1 Methyl-*N*-(diphenylmethylen)-2-fluor-3-formyl-*O*-methyltyrosinat (**105**)



HRMS (FAB):

m/z berechnet: 420,161086 ($[M + H]^+$, $C_{25}H_{23}FNO_4$)

m/z gefunden: 420,16055

MS-FAB:

m/z: **420** ($[M + H]^+$, $C_{25}H_{23}FNO_4$)

 1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 20 °C)

δ = 10,22 (s, 1H, -CHO); 7,47 – 7,33 (m, 10H, Ar-H); 6,91 (m, 1H, Ar-H); 6,72 – 6,65 (m, 2H, Ar-H); 4,18 (m, 1H, -CH₂(-CH)); 3,85 (s, 3H, -OCH₃); 3,64 (s, 3H, -OCH₃); 3,09 (m, 2H, -CH₂-)

 ^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , 20 °C)

δ = 31,5 (-CH₂-); 52,1 (-OCH₃); 56,6 (-OCH₃); 64,7 (C-N); 107,8 (d, $^4J_{C-5,F} = 3,7$ Hz; C-5); 113,0 (C-3); 116,8 (d, $^2J_{C-1,F} = 15,4$ Hz, C-1); 127,0 (Ar); 128,3 (Ar); 128,5 (Ar); 128,8 (Ar); 130,6 (Ar); 135,1 (Ar); 138,4 (d, $^3J_{C-6,F} = 8,1$ Hz; C-6); 138,7 (Ar); 159,5 ($^3J_{C-4,F} = 11,0$ Hz; C-4); (C-2) nicht sichtbar da schwaches Signal; 170,2 (N=C); 171,1 (C-COOCH₃). 186,8 (-CHO)

 ^{19}F -NMR (250 MHz, DMSO- d_6 , 20 °C)

δ = -119,7 (F)

FT-IR

$\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3058 (96 %), 2950 (91 %), 2773 (98 %), 1737 (55 %), 1694 (53 %), 1617 (49 %), 1576 (74 %), 1488 (50 %), 1463 (77 %), 1445 (65 %), 1405 (75 %), 1315 (79 %), 1284 (56 %), 1245 (68 %), 1216 (46 %), 1181 (58 %), 1086 (37 %), 1029 (73 %), 1000 (73 %), 983 (67 %), 946 (83 %), 912 (85 %), 847 (88 %), 812 (71 %), 801 (72 %), 781 (63 %), 769 (69 %), 695 (28 %)

R_f-Wert: 0,56 in PE^{60/90}/EtAc 1:1

7.6 Synthesen zur Darstellung des Fluorstandards des *p*-Tyrosin-Vorläufers mit zyklischer Schutzgruppe

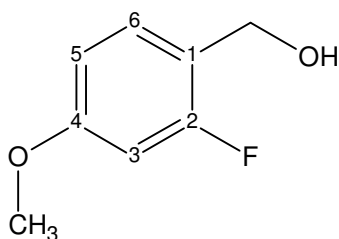
7.6.1 Darstellung von (2-Fluor-4-methoxyphenyl)methanol (107)

Darstellung analog der Literatur^[66]: In einem N₂-Kolben werden 4,8 g 2-Fluor-4-methoxybenzaldehyd (**34**) (31 mmol) in 150 ml Methanol gelöst. Unter Argonflutung wird die Lösung dann im Eisbad gekühlt und portionsweise unter Temperaturkontrolle insgesamt 2,35 g Natriumborhydrid zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht stehen gelassen und am nächsten Tag mit wenigen Millilitern konzentrierter Essigsäure angesäuert. Es wird 100 ml Wasser zugegeben und 3× mit 100 ml DCM extrahiert. Die organische Phase 1× mit 100 ml gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt.

Ausbeute: 4,2 g (2-Fluor-4-methoxyphenyl)methanol (**107**) (27 mmol, 87 % d.Th.)

Identifikation des Produktes durch Vergleich mit Literaturwerten^[18]:

7.6.1.1 (2-Fluor-4-methoxyphenyl)methanol (107)



Smp.: Öl bei Raumtemperatur

MS-EI (70 eV):

m/z: **156** ([M]⁺, C₈H₉FO₂, 100 %); **155** ([M - H]⁺, C₈H₈FO₂, 75 %); **139** ([M - OH]⁺, C₈H₈FO, 71 %); **135** (15 %); **127** ([M - CHO]⁺, C₇H₈FO, 50 %); **125** (16 %); **123** (10 %); **112** (21 %); **109** (10 %); **95** (10 %); **77** (C₆H₅⁺, 9 %); **65** (C₅H₅⁺, 6 %)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 20 °C)

δ = 7,32 (m, 1H, C-3); 6,77 – 6,74 (m, 2H, C-5 und C-6 überlagert); 5,09 (t, ³J_{CH₂,OH} = 5,3 Hz, 1H, -OH); 4,44 (d, ³J_{CH₂,OH} = 5, Hz, 2H, -CH₂-OH); 3,74 (s, 3H, -OCH₃)

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , 20 °C)

δ = 55,5 (-OCH₃); 56,4 (d, $^3J_{\text{C-2OH,F}} = 2,9$ Hz; -CH₂OH); 101,1 (d, $^3J_{\text{C-3,F}} = 24,9$ Hz; C-3); 109,8 (d, $^5J_{\text{C-5,F}} = 2,9$ Hz; C-5); 120,8 (d, $^2J_{\text{C-1,F}} = 15,8$ Hz, C-1); 130,1 (d, $^3J_{\text{C-6,F}} = 6,6$ Hz; C-6); 159,6 ($^3J_{\text{C-4,F}} = 11,0$ Hz; C-4); (160,31 (d, $^1J_{\text{C-2,F}} = 243,7$ Hz; C-2)

 ^{19}F -NMR (250 MHz, DMSO- d_6 , 20 °C)

δ = -117,85 (F)

FT-IR

$\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3337 (86 %), 3007 (94 %), 2940 (90 %), 2839 (91 %), 1625 (44 %), 1586 (61 %), 1507 (40 %), 1465 (72 %), 1444 (63 %), 1320 (74 %), 1281 (50 %), 1267 (52 %), 1190 (65 %), 1152 (38 %), 1113 (40 %), 1098 (36 %), 1028 (45 %), 1003 (45 %), 967 (71 %), 943 (54 %), 833 (46 %), 780 (68 %), 730 (77 %), 706 (73 %)

R_f-Wert: 0,20 in DCM, 0,56 in PE^{60/90}/EtAc 2:1

7.6.2 Darstellung von 1-(Brommethyl)-2-fluor-4-methoxybenzol (108)

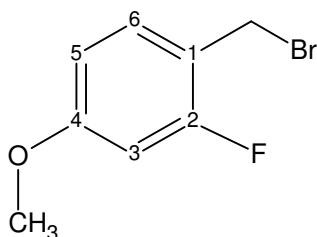
Darstellung analog der Literatur^{[67],[68]}: Ein Zweihalsstickstoffkolben wird mit Magnetrührer, Septum und Rückflusskühler ausgestattet und unter Argonflutung mit einer Heißluftpistole ausgeheizt. 5,73 g Brommethyldimethylammoniumbromid (26 mmol) wird suspendiert in 100 ml Dioxan (absolutiert). 3,75 g (2-Fluor-4-methoxyphenyl)methanol (**107**) gelöst in 50 ml Dioxan (absolutiert) werden zugetropft. Anschließend wird die Reaktionsmischung 2 h bei 75 °C Heizbad-Temperatur gerührt. Die Suspension klärt nach wenigen Minuten auf. Die Reaktionsmischung wird anschließend auf 350 ml Eiswasser gegeben, 3× mit 300 ml Et₂O extrahiert, 1× mit 100 ml gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen und 1× mit 100 ml gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedunstet. Das Reaktionsgemisch wird per MPLC getrennt.

Ausbeute:

2,5 g 1-(Brommethyl)-2-fluor-4-methoxybenzol (**108**) (11,4 mmol, 48% d. Th.)

Identifikation des Produktes durch Vergleich mit Literaturwerten^[18]:

7.6.2.1 1-(Brommethyl)-2-fluor-4-methoxybenzol (108)



Smp.: Öl bei Raumtemperatur

MS-EI (70 eV):

m/z: **220** ($[M]^+$, $C_8H_8^{81}BrFO$, 5 %); **218** ($[M]^+$, $C_8H_8^{79}BrFO$, 6 %); **139** ($[M - Br]^+$, C_8H_8FO , 100 %); **109** (8 %); 96 (12 %); **82** ($H^{81}Br^+$, 14 %); **80** ($H^{79}Br^+$, 16 %)

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 20 °C)

δ = 7,43 (m, 1H, C-6); 6,85 (m, 1H, C-3); 6,85 (m, 1H, C-5); 4,46 (d, $^3J_{CH_2,OH} = 5$, Hz, 2H, $-CH_2-Br$); 3,76 (s, 3H, $-OCH_3$)

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , 20 °C)

δ = 27,8 (d, $^3J_{-CH_2Br,F} = 3,7$ Hz; $-CH_2Br$); 55,8 ($-OCH_3$); 101,8 (d, $^3J_{C-3,F} = 24,9$ Hz; C-3); 110,6 (d, $^5J_{C-5,F} = 2,9$ Hz; C-5); 116,9 (d, $^2J_{C-1,F} = 14,6$ Hz, C-1); 132,2 (d, $^3J_{C-6,F} = 5,1$ Hz; C-6); 161,2 ($^3J_{C-4,F} = 11,7$ Hz; C-4); 161,1 (d, $^1J_{C-2,F} = 248,1$ Hz; C-2)

^{19}F -NMR (250 MHz, DMSO- d_6 , 20 °C)

δ = -117,88 (F)

FT-IR

ν_{max}/cm^{-1} : 3007 (95 %), 2964 (93 %), 2938 (94 %), 2838 (93 %), 1874 (98 %), 1735 (92 %), 1622 (35 %), 1584 (62 %), 1508 (34 %), 1464 (75 %), 1446 (67 %), 1372 (94 %), 1326 (64 %), 1270 (50 %), 1223 (55 %), 1202 (57 %), 1190 (60 %), 1157 (46 %), 1136 (30 %), 1092 (57 %), 1081 (54 %), 1028 (44 %), 952 (50 %), 940 (74 %), 835 (47 %), 808 (64 %), 783 (83 %), 728 (81 %), 716 (83 %)

R_f-Wert: 0,96 in DCM, 0,86 in PE^{60/90}/EtAc 2:1

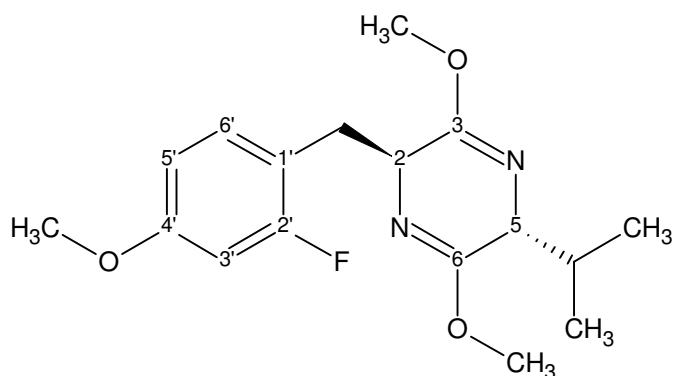
7.6.3 Darstellung von (2*S*,5*R*)-2-(2-Fluor-4-methoxybenzyl)-5-isopropyl-3,6-dimethoxy-2,5-dihydropyrazin (109)

Darstellung analog der Literatur^{[71],[72],[73],[74]}: Ein Stickstoffkolben wird mit Magnetrührer und Septum ausgestattet und unter Argonflutung mit einer Heißluftpistole ausgeheizt. 20 ml THF und 0,77 ml (2*R*)-2-Isopropyl-3,6-dimethoxy-2,5-dihydropyrazin (4,3 mmol) werden vorgelegt und in einem CO₂/Aceton-Kältebad auf -78 °C gekühlt. 2,8 ml n-Butyllithium (1,6 M in Hexan, 4,5 mmol) werden langsam zugetropft. Nach 15 Minuten werden 0,945 g 1-(Brommethyl)-2-fluor-4-methoxybenzol (**108**) (4,3 mmol) in 10 ml THF langsam zugetropft. Die Temperatur wird 2 h bei -78 °C gehalten und über Nacht bei -20 °C in den Tiefkühlschrank gestellt. Es werden dann 60 ml Wasser zugegeben und 3× mit 50 ml Diethylether extrahiert. Die organische Phase wird 2× mit 30 ml gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. 1,42 g Rohprodukt wird über eine MPLC-Anlage (Kieselgel, 50 cm Länge, 2 cm Durchmesser, Lösungsmittel PE/EtAc 4:1) getrennt.

Ausbeute: 1,2 g (2*S*,5*R*)-2-(2-Fluor-4-methoxybenzyl)-5-isopropyl-3,6-dimethoxy-2,5-dihydropyrazin (**109**) (3,7 mmol; 87 % d.Th.)

Identifikation des Produktes durch Vergleich mit Literaturwerten^[18]:

7.6.3.1 (2*S*,5*R*)-2-(2-Fluor-4-methoxybenzyl)-5-isopropyl-3,6-dimethoxy-2,5-dihydropyrazin (109)



Smp.: Öl bei Raumtemperatur

HRMS (EI):

m/z berechnet: 322,169246 ([M]⁺, C₁₇H₂₃FN₂O₃)

m/z gefunden: 322,16843

MS-EI (70 eV):

m/z: **322** ($[M]^+$, $C_{17}H_{23}FN_2O_3$, 5 %); **279** ($[M - C_3H_7]^+$, $C_{14}H_{16}FN_2O_3$, 20 %); **183** ($C_9H_{15}N_2O_2^+$, 16 %); **182** (19 %); **141** (74 %); **139** ($C_8H_8FO^+$, 100 %); **126** (6 %)

 1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 20 °C)

δ = 7,01 (m, 1H, C-3'); 6,72 -6,63 (m, 2H, C-5' und C-6'); 4,24 (m, 1H, C-2); 3,71 (s, 3H, -OCH₃); 3,63 (s, 3H, -OCH₃); 3,56 (s, 3H, -OCH₃); 3,34 (m, 1H, C-5); 2,93 (m, 2H, -CH₂-); 2,10 (m, 1H, -CH(CH₃)₂); 0,96 (d, 3H, $^3J_{CH_3,CH} = 6,8$ Hz, -CH₃); 0,58 (d, 3H, $^3J_{CH_3,CH} = 6,8$ Hz; -CH₃)

 ^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , 20 °C)

δ = 16,1 (-CH₃); 19,0(-CH₃); 30,4 ((C-H)-CH₃)₂); 32,1 (-CH₂-); 52,0 (-OCH₃); 52,1 (-OCH₃); 55,4 (Ar-OCH₃); 55,4 (C-2); 59,3 (C-5); 100,8 (d, $^3J_{C-3',F} = 26,4$ Hz; C-3'); 109,6 (d, $^5J_{C-5',F} = 2,9$ Hz; C-5'); 115,5 (d, $^2J_{C-1',F} = 16,1$ Hz, C-1'); 132,4 (d, $^3J_{C-6',F} = 6,6$ Hz; C-6'); 159,1 ($^3J_{C-4',F} = 11,0$ Hz; C-4'); 162,4 (C-1 und C-4 austauschbar); 163,0 (C-1 und C-4 austauschbar) 161,3 (d, $^1J_{C-2',F} = 243,7$ Hz; C-2')

FT-IR

ν_{max}/cm^{-1} : 2944 (82 %), 2871 (91 %), 2841 (93 %), 1693 (40 %), 1625 (64 %), 1585 (79 %), 1508 (50 %), 1462 (76 %), 1435 (66 %), 1382 (87 %), 1365 (86 %), 1308 (72 %), 1283 (65 %), 1268 (69 %), 1235 (33 %), 1194 (53 %), 1152 (51 %), 1115 (47 %), 1061 (85 %), 1033 (65 %), 1012 (48 %), 951 (75 %), 889 (92 %), 847 (75 %), 831 (63 %), 804 (82 %), 782 (83 %), 747 (79 %), 724 (74 %), 711 (88 %), 686 (89 %), 659 (81 %)

R_f-Wert: 0,51 in DCM, 0,63 in PE^{60/90}/EtAc 4:1

7.6.4 Darstellung von 2-Fluor-3-[[[(2*S*,5*R*)-5-isopropyl-3,6-dimethoxy-2,5-dihydropyrazin-2-yl]methyl]-6-methoxybenzaldehyd (110)

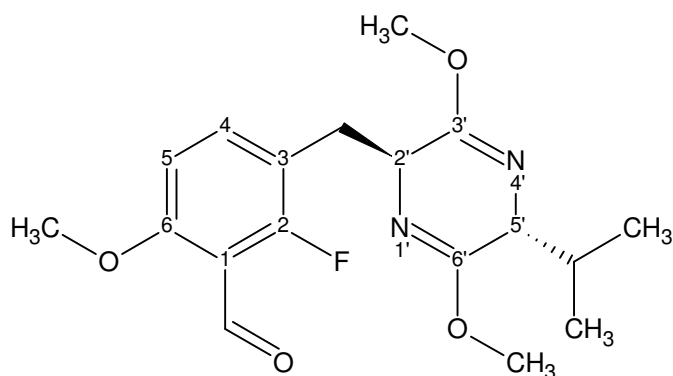
Darstellung analog der Literatur^{[36],[37]}: Ein 50 ml 2-Hals-N₂-Kolben wird mit Rührfisch und Septum versehen und unter Argonatmosphäre mit einer Heißluftpistole ausgeheizt. 913 mg (2*S*,5*R*)-2-(2-Fluor-4-methoxybenzyl)-5-isopropyl-3,6-dimethoxy-2,5-dihydropyrazin (**109**) (2,8 mmol) werden in 20 ml THF (absolutiert) gelöst und im Kolben mit Hilfe eines CO₂/Aceton-Kältebad auf -78 °C gekühlt. 0,45 ml TMEDA (3,1 mmol) werden zugegeben. 1,8 ml *n*-Butyllithium-Lösung (1,6 M in Hexan) (2,8 mmol) werden unter ständiger Temperaturkontrolle langsam zugetropft. Die Lösung färbt sich intensiv gelb. Die Reaktionsmischung wird 2 h bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend

werden 2 ml DMF (absoluiert) langsam zugetropft. Die Temperatur wird 15 min lang gehalten. Anschließend werden 30 ml Wasser zugegeben. Das Kältebad wird entfernt, die Lösung auf Raumtemperatur erwärmt. Es wird 3× mit 100 ml DCM extrahiert. Die organische Phase wird 1× mit 100 ml gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. 1,0 g Rohprodukt wird über eine Kieselgelsäule (40 cm Länge, 2 cm Durchmesser, Lösungsmittel 70 % PE/EtAc (4:1), 30 % DCM) gereinigt.

Ausbeute: 295 mg 2-Fluor-3-[[*(2S,5R)*-5-isopropyl-3,6-dimethoxy-2,5-dihydropyrazin-2-yl]methyl]-6-methoxybenzaldehyd (**110**) (0,84 mmol, 30 % d.Th.)

Identifikation des Produktes:

7.6.4.1 2-Fluor-3-[[*(2S,5R)*-5-isopropyl-3,6-dimethoxy-2,5-dihydropyrazin-2-yl]methyl]-6-methoxybenzaldehyd (**110**)



Smp.: Öl bei Raumtemperatur

HRMS (EI):

m/z berechnet: 350,164156 ($[M]^+$, $C_{18}H_{23}FN_2O_4$)

m/z gefunden: 350,16140

MS-EI (70 eV):

m/z: 351 ($[M - H]^+$, $C_{18}H_{24}FN_2O_4$, 6 %); 307 ($[M - C_3H_7]^+$, $C_{15}H_{16}FN_2O_4$, 7 %); 183 ($C_9H_{15}N_2O_2^+$, 91 %); 182 (24 %); 167 (34 %); 141 ($[C_9H_{15}N_2O_2 - C_3H_7]^+$, 100 %); 126 (6 %)

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 20 °C)

δ = 10,28 (s, 1H, -CHO); 7,39 (m, 1H, C-4); 6,94 (m, 1H, C-5); 4,24 (m, 1H, C-2'); 3,87 (s, 3H, -OCH₃); 3,64 (s, 3H, -OCH₃); 3,54 (s, 3H, -OCH₃); 3,51 (m, 1H, C-5'); 2,94 (m, 2H, -CH₂-); 2,10 (m, 1H, -CH(CH₃)₂); 0,96 (d, 3H, $^3J_{CH_3,CH} = 6,8$ Hz, -CH₃); 0,58 (d, 3H, $^3J_{CH_3,CH} = 6,8$ Hz; -CH₃)

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , 20 °C)

δ = 16,2 (-CH₃); 19,0(-CH₃); 30,6 ((C-H)-CH₃)₂); 31,9 (-CH₂-); 52,1 (-OCH₃); 52,1 (-OCH₃); 55,1 (Ar-OCH₃); 56,5 (C-2'); 59,4 (C-5'); 107,6 (d, $^3J_{\text{C-5,F}} = 3,7$ Hz; C-5); 112,9 (d, $^2J_{\text{C-1,F}} = 10,3$ Hz; C-1); 116,9 (d, $^2J_{\text{C-3,F}} = 16,1$ Hz, C-3); 138,4 (d, $^3J_{\text{C-4,F}} = 8,1$ Hz; C-4); 160,6 ($^3J_{\text{C-6,F}} = 11,0$ Hz; C-6); 162,3 (C-3' und C-6' austauschbar); 163,0 (C-3' und C-6' austauschbar) 160,0 (d, $^1J_{\text{C-2,F}} = 260,0$ Hz; C-2); 186,9 (d, $^3J_{\text{CHO,F}} = 1,4$ Hz; -CHO)

 ^{19}F -NMR (250 MHz, DMSO- d_6 , 20 °C)

δ = -118,89 (F)

FT-IR

$\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 2945 (82 %), 2871 (88 %), 1736 (93 %), 1692 (38 %), 1617 (62 %), 1581 (85 %), 1488 (61 %), 1460 (73 %), 1436 (69 %), 1405 (79 %), 1382 (85 %), 1365 (84 %), 1336 (89 %), 1302 (76 %), 1284 (66 %), 1237 (40 %), 1194 (61 %), 1141 (80 %), 1110 (71 %), 1086 (45 %), 1008 (63 %), 905 (90 %), 809 (77 %), 786 (86 %), 767 (83 %), 748 (79 %), 661 (83 %)

R_f-Wert: 0,21 in DCM, 0,21 in PE^{60/90}/EtAc 4:1

7.6.5 Darstellung von Methyl-*N*-(diphenylmethyl)-2-fluor-*O*-methyltyrosinat (**111**)

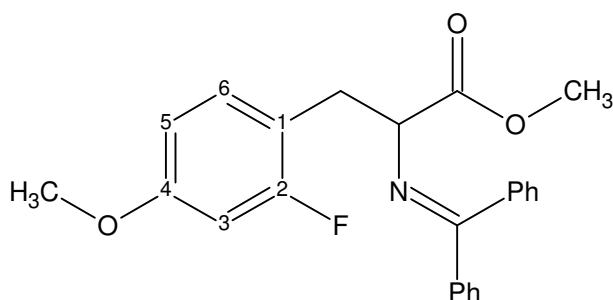
Darstellung analog der Literatur^[71]: Ein 50 ml 2-Hals-N₂-Kolben wird mit Rührfisch und Septum versehen und unter Argonatmosphäre mit einer Heißluftpistole ausgeheizt. 1,7 ml Lithiumdiisopropylamin (1,8 M, 3,0 mmol) werden zusammen mit 15 ml THF (absolutiert) vorgelegt und in einem Aceton/CO₂-Kältebad auf -78 °C gekühlt. 772 mg *N*-Diphenylmethyl)glycin-methylester (3,1 mmol) gelöst in 10 ml THF (absolutiert) werden langsam zugetropft. Anschließend werden 0,38 ml DMPU (3,3 mmol) zugegeben. Nach 25 min werden 669 mg 1-(Brommethyl)-2-fluor-4-methoxybenzol (**108**) (3,0 mmol) gelöst in 15 ml THF (absolutiert) zugetropft. Die Temperatur wird 30 min bei -78 °C gehalten, danach lässt man die Temperatur bis auf -30 °C ansteigen. Nach 30 min gibt man 60 ml Wasser zu, extrahiert 3× mit 75 ml Et₂O. Die organische Phase wird 2× mit 25 ml gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Es werden 1,33 g Rohprodukt gewonnen. Hiervon werden 302 mg auf einer MPLC-Anlage (Kieselgel, 50 cm Länge, 1 cm Durchmesser, Lösungsmittel DCM) getrennt.

Ausbeute: 160 mg Methyl-*N*-(diphenylmethyl)-2-fluor-*O*-methyltyrosinat

Hochgerechnet auf ganzes Produkt: 705 mg (1,8 mmol, 60 % d.Th.)

Identifikation des Produktes:

7.6.5.1 Methyl-*N*-(diphenylmethyl)-2-fluor-*O*-methyltyrosinat (111)



Smp.: Öl bei Raumtemperatur

HRMS (EI):

m/z berechnet: 391,158351 ($[M]^+$, $C_{24}H_{22}FNO_3$)

m/z gefunden: 391,16082

MS-EI (70 eV):

m/z: **391** ($[M]^+$, $C_{24}H_{22}FNO_3$), 1 %); **332** ($[M - C_2H_3O_2]^+$, $C_{22}H_{19}FNO_1$), 4 %); **252** (40 %); **194** ($C_{14}H_{12}N^+$, 14 %); **193** (13 %); **192** (15 %); **182** ($C_{16}H_{14}NO^+$, 61 %); **168** (8 %); **165** (11 %); **139** ($C_8H_8FO^+$, 46 %); **105** (100 %); **91** (20 %); **77** (56 %); **51** (16 %)

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 20 °C)

δ = 7,47 – 7,33 (m, 8H, Ar-H); 6,99 (m, 1H, Ar-H); 6,72 – 6,59 (m, 4H, Ar-H); 3,70 (s, 3H, -OCH₃); 3,624 (s, 3H, -OCH₃); 3,16 (s, 1H, -CH₂(-CH)); 3,06 (m, 2H, -CH₂-)

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , 20 °C)

δ = 31,8 (-CH₂-); 52,0 (-OCH₃); 55,5 (-OCH₃); 59,4 (-CH₂(-CH)); 65,3 (C-N); 101,1 (d, $^2J_{C-3,F} = 25,6$ Hz, C-3); 108,8 (d, $^4J_{C-5,F} = 2,9$ Hz; C-5); 115,7 (d, $^2J_{C-1,F} = 16,1$ Hz, C-1); 127,0 (Ar); 128,2 (Ar); 128,2 (Ar); 128,6 (Ar); 130,5 (Ar); 132,3 (d, $^3J_{C-6,F} = 6,6$ Hz; C-6); 135,2 (Ar); 138,7 (Ar); 159,5 ($^3J_{C-4,F} = 11,0$ Hz; C-4); 161,2 (d, $^1J_{C-2,F} = 247,4$ Hz; C-2); 169,9 (N=C); 171,3 (C-COOCH₃)

^{19}F -NMR (250 MHz, DMSO- d_6 , 20 °C)

δ = -115,84 (F)

FT-IR

$\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3058 (95 %), 3002 (95 %), 2951 (91 %), 2838 (95 %), 1736 (55 %), 1624 (58 %), 1578 (76 %), 1508 (51 %), 1490 (84 %), 1464 (83 %), 1445 (66 %), 1317 (73 %), 1272 (57 %), 1199 (62 %), 1172 (65 %), 1151 (46 %), 1114 (50 %), 1100 (55 %), 1074 (79 %), 1028 (51 %), 1000 (74 %), 951 (75 %), 909 (83 %), 834 (71 %), 801 (79 %), 780 (63 %), 694 (26 %)

R_f-Wert: 0,39 in DCM, 0,16 in PE^{60/90}/EtAc 9:1

7.7 Synthesen zur Darstellung der DOPA-Vorläufer-Modellverbindungen

7.7.1 Syntheseweg zur Darstellung von 2-Fluor-5,6-dimethoxy-3-methylbenzaldehyd (14)

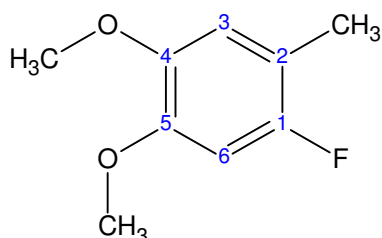
7.7.1.1 Darstellung von 1-Fluor-4,5-dimethoxy-2-methylbenzol (73)

Darstellung analog der Literatur^[38]: 4,0 g 6-Fluorveratraldehyd (72) (22 mmol), 30 ml Diethylenglykol, 3,5 g Kaliumhydroxid und 2,7 ml Hydrazinmonohydrat werden in einem 250 ml Rundkolben mit Rückflusskühler vereinigt und 1 Stunde bei 80 °C gerührt. Danach wird weiter erhitzt bis bei ca. 110 °C eine starke Gas- und Schaumbildung einsetzt. Als nach ca. 30 Minuten die Gasentwicklung abklingt wird weiter auf 160 °C erhitzt und unter Rückfluss 1,5 h gekocht. Nach abkühlen der Reaktionslösung wird 200 ml Wasser zugegeben, 3× mit 100 ml Diethylether extrahiert, 2× mit 100 ml gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt.

Ausbeute: 4,9 g Rohprodukt (Ausbeute ca. 100 %)

Identifikation des Produktes:

7.7.1.1.1 1-Fluor-4,5-dimethoxy-2-methylbenzol (73)



Smp.: flüssig bei Raumtemperatur

HRMS (EI):

m/z berechnet: 170,074295 ($[M]^+$, $C_9H_{11}FO_2$)

m/z gefunden: 170,06993

MS-EI (70 eV):

m/z: **171** (19 %); **170** ($[M]^+$, $C_9H_{11}FO_2$, 100 %); **155** ($[M - CH_3]^+$, $C_8H_8FO_2$, 68 %); **127** ($[M - CH_3 - CO]^+$, C_7H_8FO , 26 %); **109** (11 %)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 20 °C)

δ = 6,8 (m, 2H, C-3; C-6); 3,71 (s, 3H, -OCH₃); 3,70 (s, 3H, -OCH₃); 2,13 (s, 3H, -CH₃)

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆, 20 °C)

δ = 13,5 (d, ³J_{-CH₃,F} = 2,9 Hz; -CH₃); 55,8 (s, -OCH₃); 56,0 (s, -OCH₃); 100,3 (d, ²J_{C-6,F} = 28,5 Hz; C-6); 114,1 (d, ²J_{C-2,F} = 18,3 Hz; C-2); 114,2 (d, ³J_{C-3,F} = 6,6 Hz; C-3); 144,8 (d, 4J_{C-4,F} = 2,9 Hz; C-4); 147,6 (d, ³J_{C-5,F} = 9,5 Hz; C-5); 154,4 (d, ¹J_{C-1,F} = 234,9 Hz; C-1)

¹⁹F-NMR (250 MHz, DMSO-d₆, 20 °C)

δ = -125,4 (F)

FT-IR

$\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 2936 (87 %), 2834 (93 %), 1627 (82 %), 1513 (24 %), 1443 (56 %), 1400 (74 %), 1379 (88 %), 1349 (82 %), 1325 (86 %), 1276 (71 %), 1219 (20 %), 1191 (30 %), 1174 (48 %), 1107 (31 %), 1032 (70 %), 998 (39 %), 839 (33 %), 739 (90 %), 665 (65 %)

R_f-Wert: 0,76 in DCM, 0,66 in PE^{60/90}/EtAc 2:1

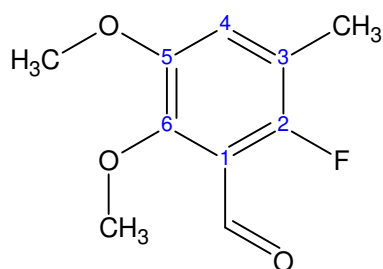
7.7.1.2 Darstellung von 2-Fluor-5,6-dimethoxy-3-methylbenzaldehyd (14)

Darstellung analog der Literatur^{[36],[37],[62]}: Ein 250 ml 2-Hals-N₂-Kolben wird mit Rührfisch und Septum versehen und unter Argonatmosphäre mit einer Heißluftpistole ausgeheizt. 2,0 g 1-Fluor-4,5-dimethoxy-2-methylbenzol (**73**) (12 mmol) werden in 50 ml THF (absolutiert) gelöst und im Kolben mit Hilfe eines Aceton/Trockeneis-Kältebades auf -78 °C gekühlt. 2,1 ml TMEDA (14 mmol) werden zugegeben. 8,9 ml *n*-Butyllithiumlösung (1,6 M in Hexan) (14 mmol) werden unter ständiger Temperaturkontrolle langsam zugetropft. Die Reaktionsmischung wird 2 h bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend werden 1,5 ml DMF (absolutiert, 19 mmol) langsam zugetropft. Die Temperatur wird 15 min lang gehalten. Anschließend werden 2 ml Essigsäure (konz.) zugegeben. Das Kältebad wird entfernt, die Lösung mit 100 ml Wasser versetzt und 3× mit 100 ml Et₂O extrahiert. Nach 2× waschen mit 20 ml gesättigter NaCl-Lösung wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Reste von Essigsäure werden durch zweimaliges azeotropes Destillieren mit 50 ml Toluol entfernt. 2,5 g Rohprodukt werden in DIE/PE umkristallisiert und anschließend auf einer MPLC-Anlage (Kieselgel, 50 cm Länge, 2 cm Durchmesser, Lösungsmittel PE/EtAc 2:1) getrennt:

Ausbeute: 1,7 g 2-Fluor-5,6-dimethoxy-3-methylbenzaldehyd (**14**) (74 % d. Th.)

Identifikation der Produkte:

7.7.1.2.1 2-Fluor-5,6-dimethoxy-3-methylbenzaldehyd (14)



Smp.: 73 -74 °C

HRMS (EI):

m/z berechnet: 198,069206 ($[M]^+$, $C_{10}H_{11}FO_3$)

m/z gefunden: 198,06488

MS-EI (70 eV):

m/z: **198** ($[M]^+$, $C_{10}H_{11}FO_3$, 100 %); **183** ($[M - CH_3]^+$, $C_9H_8FO_3$, 24 %); **180** ($[M - H_2O]^+$, $C_{10}H_9FO_2$, 36 %); **169** ($[M - CHO]^+$, $C_9H_{10}FO_2$, 13 %); **168** ($[M - CH_2O]^+$, $C_9H_9FO_2$, 31 %); **155** ($[M - CH_3 - CO]^+$, $C_9H_8FO_2$, 11 %); **153** (10 %); **152** (13 %); **137** (19 %)

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 20 °C)

δ = 10,22 (s, 1H, -CHO); 7,30 (d, 7,3 Hz, $^4J_{F,H} = 7,3$ Hz, C-4); 3,83 (s, 3H, -OCH₃); 3,82 (s, 3H, -OCH₃); 2,19 (s, 3H, -CH₃)

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , 20 °C)

δ = 13,7 (d, $^3J_{CH_3,F} = 4,4$ Hz; -CH₃); 56,4 (s, C-5 -OCH₃); 61,8 (s, C-6 -OCH₃); 118,1 (d, $^2J_{C-1,F} = 10,2$ Hz; C -1); 120,1 (d, $^2J_{C-3,F} = 17,6$ Hz; C -3); 120,7 (d, $^3J_{C-4,F} = 6,6$ Hz; C-4); 148,4 (d, $^4J_{C-5,F} = 2,9$ Hz; C-5); 149,1 (d, $^3J_{C-6,F} = 5,1$ Hz; C-6); 152,2 (d, $^1J_{C-2,F} = 251,8$ Hz; C-2), 187,9 (s, -CHO)

^{19}F -NMR (250 MHz, DMSO- d_6 , 20 °C)

δ = -129,8 (F)

FT-IR

ν_{max}/cm^{-1} : 2939 (87 %), 2880 (87 %), 2847 (86 %), 2776 (91 %), 1686 (55 %), 1611 (64 %), 1487 (53 %), 1456 (67 %), 1440 (67 %), 1399 (67 %), 1385 (83 %), 1330 (54 %), 1286

(65 %), 1243 (38 %), 1196 (71 %), 1119 (55 %), 1056 (57 %), 1032 (56 %), 986 (60 %), 965 (47 %), 880 (60 %), 869 (55 %), 758 (74 %), 728 (60 %), 694 (694 %), 661 (74 %)

R_f-Wert: 0,50 in DCM, 0,53 in PE^{60/90}/EtAc 2:1

7.7.2 Syntheseweg zur Darstellung von 2-Chlor-5,6-dimethoxy-3-methylbenzaldehyd (16)

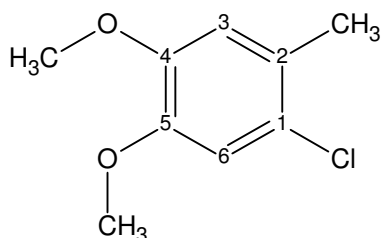
7.7.2.1 Darstellung von 1-Chlor-4,5-dimethoxy-2-methylbenzol (71)

Darstellung analog der Literatur^[61]: 3,63 g 1,2-Dimethoxy-4-methylbenzol (**70**) (23,9 mmol) werden in 40 ml DCM (absolutiert) gelöst und 10 g Benzyltrimethylammoniumtetrachloriodat (23,9 mmol) werden langsam zugegeben und 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Der entstehende gelbe Niederschlag wird abfiltriert, das Filtrat mit Na₂SO₃-Lösung und 2× mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und im Vakuum eingeeengt. Es wird in 100 ml PE^{60/90} im Eisschrank umkristallisiert. 2,4 g Rohprodukt werden weiter auf einer Kieselgelsäule (50 cm Länge, 2 cm Durchmesser, Lösungsmittel DCM/PE^{60/90} 1:1) gereinigt.

Ausbeute: 2,0 g 1-Chlor-4,5-dimethoxy-2-methylbenzol (**71**) (46 % d. Th.)

Identifikation der Produkte durch Vergleich mit Literaturwerten^[95]:

7.7.2.1.1 1-Chlor-4,5-dimethoxy-2-methylbenzol (71)



¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 20 °C)

δ = 6,95 (s, 1H, Ar-H); 6,92 6,95 (s, 1H, Ar-H); 3,72 (s, 3H, -OCH₃); 3,72 (s, 3H, -OCH₃); 2,23 (s, 3H, -CH₃)

7.7.2.2 Darstellung von 2-Chlor-5,6-dimethoxy-3-methylbenzaldehyd (16)

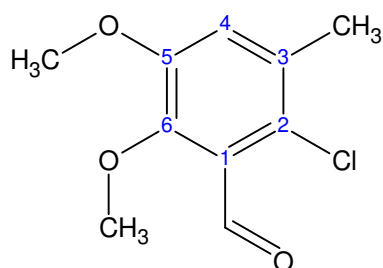
Darstellung analog der Literatur^{[36],[37],[62]}: Ein 50 ml 2-Hals-N₂-Kolben wird mit Rührfisch und Septum versehen und unter Argonatmosphäre mit einer Heißluftpistole ausgeheizt. 1,5 g 1-Chlor-4,5-dimethoxy-2-methylbenzol (**71**) (8,1 mmol) werden in 20 ml THF (absolutiert) gelöst und im Kolben mit Hilfe eines Aceton/Trockeneis-Kältebades auf -78 °C gekühlt. 0,8 ml TMEDA (9,7 mmol) werden zugegeben. 7,4 ml *s*-Butyllithiumlösung (1,3 M in

Cyclohexan) (9,7 mmol) werden unter ständiger Temperaturkontrolle langsam zugetropft. Die Reaktionsmischung wird 2 h bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend werden 2 ml DMF (absolutiert, 26 mmol) langsam zugetropft. Die Temperatur wird 20 min lang gehalten. Anschließend werden 2 ml Essigsäure (konz.) zugegeben. Das Kältebad wird entfernt, die Lösung mit 20 ml Wasser versetzt und 2× mit 30 ml Et₂O extrahiert. Nach 2× waschen mit 20 ml gesättigter NaCl-Lösung wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. 790 mg Rohprodukt wird auf einer MPLC-Anlage (Kieselgel, 50 cm Länge, 2 cm Durchmesser, Lösungsmittel PE/EtAc 2:1) getrennt:

Ausbeute: 390 mg 2-Chlor-5,6-dimethoxy-3-methylbenzaldehyd (**16**) (22 % d. Th.)

Identifikation der Produkte:

7.7.2.2.1 2-Chlor-5,6-dimethoxy-3-methylbenzaldehyd (**16**)



Smp.: 93 °C

HRMS (EI):

m/z berechnet: 214,039655 ([M]⁺, C₁₀H₁₁³⁵ClO₃)

m/z gefunden: 214,03694

MS-EI (70 eV):

m/z: **216** ([M]⁺, C₁₀H₁₁³⁷ClO₃, 33 %); **214** ([M]⁺, C₁₀H₁₁³⁵ClO₃, 100 %); **201** ([M - OH]⁺, C₁₀H₁₀³⁷ClO₂, 11 %); **199** ([M - OH]⁺, C₁₀H₁₀³⁵ClO₂, 42 %); **196** (16 %); **184** ([M - CH₂O]⁺, C₉H₂³⁷ClO₂, 18 %); **124** (10 %); **77** (13%)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 20 °C)

δ = 10,3 (s, 1H, -CHO); 7,35 (s, 1H, Ar-H); 3,84 (s, 3H, -OCH₃ (C-12)); 3,79 (s, 3H, -OCH₃ (C-10)); 2,31 (s, 3H, -CH₃)

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆, 20 °C)

δ = 19,5 (-CH₃); 56,2 ((C-5)-OCH₃); 61,8 ((C-6)-OCH₃); 119,4 (C-4); 122,6 (C-3); 127,4 (C-1); 132,8 (C-3); 149,1 (C-5); 151,2 (C-6); 191,4 (CHO)

FT-IR

$\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 2979 (83 %), 2941 (78 %), 2857 (79 %), 2759 (86 %), 2046 (92 %), 1694 (C=O st, 24 %), 1586 (69 %), 1572 (64 %), 1473 (45 %), 1454 (50 %), 1397 (51 %), 1372 (53 %), 1323 (32 %), 974 (48 %), 943 (25 %), 870 (57 %), 826 (43 %), 757 (72 %), 733 (62 %), 717 (64 %)

R_f-Wert: 0,49 in DCM, 0,56 in PE^{60/90}/EtAc 2:1

7.7.3 Syntheseversuch zur Darstellung von 2-Brom-5,6-dimethoxy-3-methylbenzaldehyd (15)

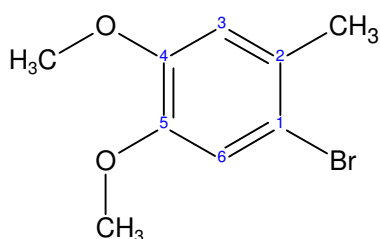
7.7.3.1 Darstellung von 1-Brom-4,5-dimethoxy-2-methylbenzol (67)

Darstellung analog der Literatur^[38]: 10,0 g 6-Bromveratraldehyd (**66**) (41 mmol), 60 ml Diethylenglykol, 6,4 g Kaliumhydroxid und 5,0 ml Hydrazinmonohydrat werden in einem 250 ml Rundkolben mit Rückflusskühler vereinigt und 1 Stunde bei 80 °C gerührt. Danach wird weiter erhitzt bis bei ca. 110 °C eine starke Gas- und Schaumbildung einsetzt. Als nach ca. 30 Minuten die Gasentwicklung abklingt wird weiter auf 160 °C erhitzt und unter Rückfluss 1,5 h gekocht. Nach abkühlen der Reaktionslösung wird 200 ml Wasser zugegeben, 3× mit 100 ml Diethylether extrahiert, 2× mit 100 ml gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt.

Ausbeute: 7,6 g 1-Brom-4,5-dimethoxy-2-methylbenzol (**67**)

Identifikation des Produktes durch Vergleich mit Literaturwerten^[91]:

7.7.3.1.1 1-Brom-4,5-dimethoxy-2-methylbenzol (67)



Smp.: flüssig bei Raumtemperatur

HRMS (EI):

m/z berechnet: 229,994192 ($[\text{M}]^+$, $\text{C}_9\text{H}_{11}^{79}\text{BrO}_2$)

m/z gefunden: 229,99159

MS-EI (70 eV):

m/z: 232 ([M]⁺, C₉H₁₁⁸¹BrO₂, 98 %); 230 ([M]⁺, C₉H₁₁⁷⁹BrO₂, 100 %); 217 (32 %); 215 (35 %); 108 (50 %); 93 (10 %); 77 (10 %)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 20 °C)

δ = 7,07 (s, 1H, Ar-H); 6,94 (s, 1H, Ar-H); 3,72 (s, 6H, -OCH₃, -OCH₃); 2,25 (s, 3H, -CH₃)

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆, 20 °C)

δ = 21,8 (-CH₃); 55,7 und 55,9 (2× Ar-OCH₃, austauschbar); 113,6 (C-Br); 114,3 (Ar-C-H); 115,3 (Ar-C-H); 128,9 (Ar-C-CH₃), 147,6 und 148,1 (2× Ar-C-OMe, austauschbar)

FT-IR

$\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 2999 (92 %), 2934 (87 %), 2838 (89 %), 1603 (82 %), 1504 (24 %), 1463 (58 %), 1437 (52 %), 1384 (75 %), 1371 (58 %), 1327 (72 %), 1304 (82 %), 1253 (28 %), 1212 (19 %), 1162 (23 %), 1032 (37 %), 953 (56 %), 848 (49 %), 793 (34 %), 714 (77 %)

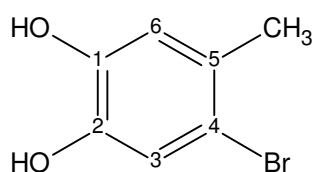
R_f-Wert: 0,84 in DCM, 0,47 in PE^{60/90}/EtAc 4:1

7.7.3.2 Darstellung von 4-Brom-5-methylbenzol-1,2-diol (68)

Darstellung analog der Literatur^{[49],[50],[51],[52],[53],[55]}: Ein Dreihalskolben wird mit Rührfisch und Septum versehen und unter Argonatmosphäre mit einer Heißluftpistole ausgeheizt. 82 ml Bortribromid in DCM (1 M) werden vorgelegt und 4,7 g 1-Brom-4,5-dimethoxy-2-methylbenzol (**67**) (20 mmol) gelöst in 50 ml DCM (absolutiert) bei Raumtemperatur langsam zugetropft. Nach 24 h wird die Reaktion mit durch Zugabe von 300 ml Eiswasser gestoppt. Der entstandene weiße Niederschlag wird abfiltriert und mit wenig DCM gewaschen. Die zweiphasige Mischung wird 3× mit 200 ml DCM extrahiert, 1× mit 60 ml gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das Produkt wird ohne Aufreinigung als Reinstoff gewonnen.

Ausbeute: 4,27 g 4-Brom-5-methylbenzol-1,2-diol (**68**) (21 mmol; 96% d. Th.)

Identifikation des Produktes durch Vergleich mit Literaturwerten^[92]:

7.7.3.2.1 4-Brom-5-methylbenzol-1,2-diol (68)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , 20 °C)

$\delta = 9,15$ (s, 1H, -OH); 9,06 (s, 1H, -OH); 6,68 (s, 1H, Ar-H); 6,87 (s, 1H, Ar-H); 2,13 (s, 3H, -CH₃)

7.7.4 Syntheseweg zur Darstellung von 2-Brom-5,6-dimethoxy-3-methylbenzaldehyd (15)**7.7.4.1 Darstellung von 5-Brom-2,3-dimethoxybenzaldehyd (75)**

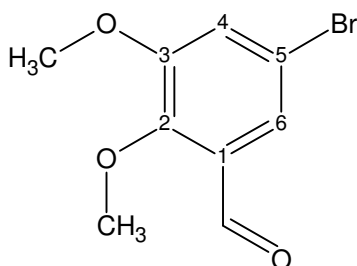
Darstellung analog der Literatur^[63]: In einem 1 l Rundkolben werden 67 g 2,3-Dimethoxybenzaldehyd (**74**) (0,40 mol) und 34,4 g Natriumhydrogencarbonat (wasserfrei, 0,41 mol) in 240 ml DCM suspendiert und im Eisbad gekühlt. 20,95 ml Brom gelöst in 45 ml DCM werden über einen Zeitraum von 1,5 h langsam zugetropft. Die Reaktionsmischung verbleibt weitere 2 h im Eisbad und wird über Nacht weiter gerührt. 400 ml Wasser werden zugegeben um restliches Natriumhydrogencarbonat zu lösen. Die DCM-Phase wird mit 150 ml 4%iger Natriumsulfit-Lösung und anschließend mit 150 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt.

Ausbeute: 76,7 g Rohprodukt

Das Rohprodukt wird in Diisopropylether umkristallisiert.

Ausbeute: 66 g 5-Brom-2,3-dimethoxybenzaldehyd (**75**) (67 % d. Th.)

Identifikation des Produktes durch Vergleich mit Literaturwerten^[63]:

7.7.4.1.1 5-Brom-2,3-dimethoxybenzaldehyd (75) **$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , 20 °C)**

$\delta = 10,21$ (s, 1H, -CHO); 7,53 (d, $^4J_{4,6} = 2,3$ Hz, 1H, Ar-H); 7,33 (d, $^4J_{4,6} = 2,3$ Hz, 1H, Ar-H)); 3,89 (s, 6H, -OCH₃, -OCH₃)

7.7.4.2 Darstellung von 2-(5-Brom-2,3-dimethoxyphenyl)-1,3-dioxolan (76)

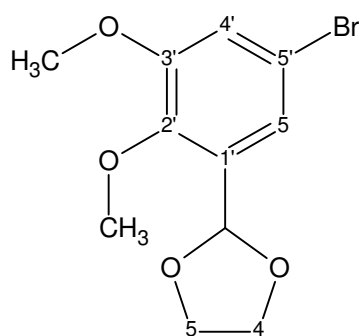
Darstellung analog der Literatur^{[46], [47]}: 6,0 g 5-Brom-2,3-dimethoxybenzaldehyd (**75**) (24 mmol) wird mit 6,8 ml Ethylenglycol (122 mmol) und 0,3 g p-Toluolsulfonsäure (katalytische Menge) in 100 ml Toluol am Wasserabscheider unter Rückfluss gekocht. Nach 3 h wird das Reaktionsgemisch auf 300 ml Eiswasser gegeben und 10 Minuten gerührt. Die Toluolphase wird abgetrennt und 1× mit 100 ml Natriumhydrogencarbonat-Lösung (gesättigt) und 1× mit 100 ml Natriumchlorid-Lösung (gesättigt) gewaschen. Die Toluolphase wird anschließend über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt.

Ausbeute: 8,2 g Rohprodukt mit etwas Ethylenglycol verunreinigt (ca. 1 g)

Eine kleine Menge wird auf einer MPLC-Anlage (Kieselgel, 50 cm Länge, 1 cm Durchmesser, Lösungsmittel PE/EtAc 9:1) zur Durchführung der Analytik getrennt.

Identifikation des Produktes:

7.7.4.2.1 2-(5-Brom-2,3-dimethoxyphenyl)-1,3-dioxolan (76)



Smp.: Öl bei Raumtemperatur

HRMS (EI):

m/z berechnet: 287,999663 ($[M]^+$, $C_{11}H_{13}^{79}BrO_4$)

m/z gefunden: 288,00554

MS-EI (70 eV):

m/z: **290** ($[M]^+$, $C_{11}H_{13}^{81}BrO_4$; 66 %); **289** ($[M - H]^+$, $C_{11}H_{12}^{81}BrO_4$; 34 %); **288** ($[M]^+$, $C_{11}H_{13}^{79}BrO_4$; 68 %); **287** ($[M]^+$, $C_{11}H_{13}^{79}BrO_4$; 26 %); **275** ($[M - CH_3]^+$, $C_{10}H_{10}^{81}BrO_4$; 38 %); **273** ($[M - CH_3]^+$, $C_{10}H_{10}^{79}BrO_4$; 39 %); **257** ($[M - CH_3 - H_2O]^+$, $C_{10}H_8^{81}BrO_3$; 22 %); **255** ($[M - CH_3 - H_2O]^+$, $C_{10}H_8^{81}BrO_3$; 20 %); **245** (20 %); **243** (19 %); **229** (11 %); **218** (36 %); **216** (42 %); **201** (10 %); **179** (11 %); **73** ($[C_3H_5O_2]^+$; 100 %); **45** (22 %)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 20 °C)

δ = 7,24 (d, ⁴J_{4',6'} = 2,3 Hz, 1H, (C-6')); 7,11 (d, ⁴J_{4',6'} = 2,3 Hz, 1H, (C-6')); 5,91 (s, 1H, (C-2)); 3,98 (m, 4H, (C-4 und C-5)); 3,83 (s, 3H, -OCH₃); 3,71 (s, 3H, -OCH₃)

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆, 20 °C)

δ = 56,2 ((C-3')-OCH₃); 60,9 ((C-2')-OCH₃); 64,9 (C-4 und C-5); 97,8 (C-2); 115,6 (C-5'); 116,6 (C-4'); 120,7 (C-6'); 133,3 (C-1'); 146,6 (C-2'); 153,4 (C-3')

FT-IR

$\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3088 (97 %), 2940 (85 %), 2887 (84 %), 2836 (91 %), 1992 (98 %), 1579 (80 %), 1480 (41 %), 1429 (67 %), 1415 (69 %), 1381 (58 %), 1298 (63 %), 1265 (50 %), 1225 (43 %), 1172 (62 %), 1121 (66 %), 1055 (19 %), 1000 (40 %), 961 (51 %), 946 (48 %), 921 (64 %), 851 (39 %), 771 (71 %), 726 (85 %), 664 (68 %)

R_f-Wert: 0,60 in DCM; 0,32 in PE^{60/90}/EtAc 9:1

7.7.4.3 Darstellung von 2-(2,3-Dimethoxy-5-methylphenyl)-1,3-dioxolan (77)

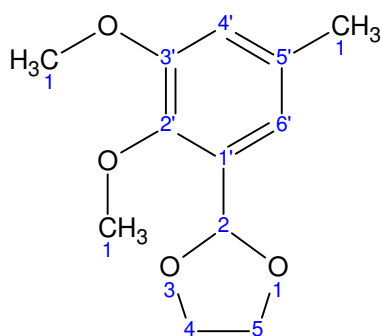
Ein 100 ml 2-Hals-N₂-Kolben wird mit Rührfisch und Septum versehen und unter Argonatmosphäre mit einer Heißluftpistole ausgeheizt. 2,1 g 2-(5-Brom-2,3-dimethoxyphenyl)-1,3-dioxolan (**76**) (9,4 mmol) werden in 20 ml THF (absolutiert) gelöst und im Kolben mit Hilfe eines Aceton/Trockeneis-Kältebades auf -78 °C gekühlt. 7,0 ml Butyllithium-Lösung (1,6 M in Cyclohexan; 11,2 mmol) werden unter ständiger Temperaturkontrolle langsam zugetropft. Die Reaktionsmischung wird 1 Stunde bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend werden 1,2 ml Methyljodid (19 mmol) langsam zugetropft. Die Temperatur wird 2 h lang gehalten. Das Kältebad wird entfernt, nachdem die Lösung Raumtemperatur erreicht hat wird 30 ml Wasser und 30 ml Diethylether zugegeben. Die organische Phase wird 2× mit 30 ml Natriumchlorid-Lösung (gesättigt) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt.

Ausbeute: 1,77 g Rohprodukt.

Eine kleine Menge wird auf einer MPLC-Anlage (Kieselgel, 50 cm Länge, 1 cm Durchmesser, Lösungsmittel PE/EtAc 3:1) zur Durchführung der Analytik getrennt. Geringe Verunreinigungen eluieren jedoch mit dem Produkt, stören jedoch nicht im weiteren Reaktionsverlauf.

Identifikation des Produktes:

7.7.4.3.1 2-(2,3-Dimethoxy-5-methylphenyl)-1,3-dioxolan (77)



Smp.: flüssig bei Raumtemperatur

HRMS (EI):

m/z berechnet: 224,104841 ($[M]^+$, $C_{12}H_{16}O_4$)

m/z gefunden: 224,10339

MS-EI (70 eV):

m/z: **224** ($[M]^+$, $C_{12}H_{16}O_4$; 100 %)

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 20 °C)

δ = 6,87 (d, $^4J_{4,6} = 1,0$ Hz, 1H, Ar-H); 6,80 (d, $^4J_{4,6} = 1,0$ Hz, 1H, Ar-H); 5,89 (s, 1H, C-2); 3,78 (s, 3H, -OCH₃); 3,67 (s, 3H, -OCH₃); 2,25 (s, 3H, -CH₃)

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , 20 °C)

δ = 21,0 (CH₃); 55,6 (-OCH₃); 60,8(-OCH₃); 64,7 (C-4 und C-5); 98,5 (C-2); 114,2 (C-4'); 118,4 (C-6'); 130,8 (C-5'); 133,1 (C-1'); 145,0 (C-2'); 151,9 (C-3')

R_f-Wert: 0,62 in DCM, 0,56 in PE^{60/90}/EtAc 2:1

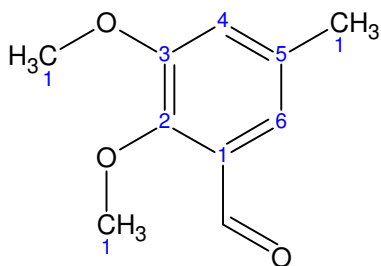
7.7.4.4 Darstellung von 2,3-Dimethoxy-5-methylbenzaldehyd (78)

Darstellung analog der Literatur^{[20],[21]}: 1,6 g 2-(2,3-Dimethoxy-5-methylphenyl)-1,3-dioxolan-Rohprodukt aus vorheriger Reaktion werden in 50 ml THF gelöst und mit 50 ml ca. 2 M Salzsäure 12 h gerührt. Die Lösung wird 2× mit 100 ml Diethylether extrahiert, 1× mit 100 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und 1× mit 100 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt.

Ausbeute: 1,14 g Rohprodukt

Identifikation des Produktes durch Vergleich mit Literaturwerten^[93]:

7.7.4.4.1 2,3-Dimethoxy-5-methylbenzaldehyd (78)



Smp.: flüssig bei Raumtemperatur

MS-EI (70 eV):

m/z: 281 (20 %); 180 ($[M]^+$, $C_{10}H_{12}O_3$, 100 %); 179 ($[M - H]^+$, $C_{10}H_{11}O_3$, 15 %); 166 (10 %); 165 ($[M - CH_3]^+$, $C_9H_9O_3$, 83 %); 163 (15 %); 162 ($[M - H_2O]^+$, $C_{10}H_{10}O_2$, 38 %); 151 ($[M - CHO]^+$, $C_9H_{11}O_2$, 19 %); 150 (14 %); 135 (11 %); 134 (26 %); 123 (12 %); 122 (12 %); 121 (10 %); 119 (10 %); 107 (13 %); 91 (20 %); 90 (14 %); 79 (11 %); 77 (14 %); 65 (12 %)

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 20 °C)

δ = 10,25 (s, 1H, CHO); 7,21 (d, $^4J_{4,6} = 1,8$ Hz, 1H, C-4) 7,06 (d, $^4J_{4,6} = 1,8$ Hz, 1H, C-6) 3,84 (s, s, 6H, -OCH₃, -OCH₃), 2,30 (s, 3H, -CH₃)

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , 20 °C)

δ = 20,7 (CH₃); 56,0 (-OCH₃); 62,0(-OCH₃); 118,0 (C-4); 119,7 (C-6); 128,7 (C-1); 133,9 (C-5); 150,0 (C-3); 152,6 (C-2); 190,0 (CHO)

FT-IR

ν_{max}/cm^{-1} : 2940 (88 %), 2838 (88 %), 2750 (97 %), 1999 (98 %), 1686 (40 %), 1606 (70 %), 1585 (76 %), 1489 (41 %), 1464 (64 %), 1433 (69 %), 1388 (66 %), 1326 (42 %), 1277 (32 %), 1245 (41 %), 1224 (54 %), 1180 (63 %), 1146 (37 %), 1077 (56 %), 997 (42 %), 979 (53 %), 923 (58 %), 848 (57 %), 806 (92 %), 781 (74 %), 754 (81 %), 704 (59 %)

R_f-Wert: 0,62 in DCM, 0,56 in PE^{60/90}/EtAc 2:1

7.7.4.5 Darstellung von 2-Brom-5,6-dimethoxy-3-methylbenzaldehyd (15)

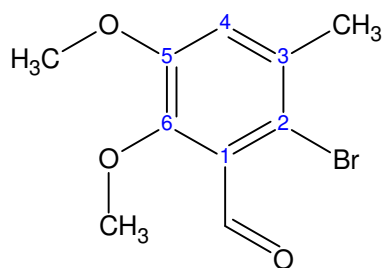
Darstellung analog der Literatur^[63]: In einem 50 ml Rundkolben werden 1,02 g 2,3-Dimethoxy-5-methylbenzaldehyd-Rohprodukt (5,7 mmol) aus vorheriger Reaktion und 0,5 g Natriumhydrogencarbonat (wasserfrei, 6 mmol) in 20 ml DCM suspendiert und im

Eisbad gekühlt. 0,3 ml Brom gelöst in 5 ml DCM werden langsam zugetropft. Die Reaktionsmischung verbleibt weitere 2 h im Eisbad und innerhalb 1 Stunde wird auf Raumtemperatur erwärmt. Durch Zugabe eines weiteren Tropfens Brom wird restliches Edukt innerhalb von 30 Minuten umgesetzt. Die Reaktionslösung wird mit 40 ml 4%iger Natriumsulfit-Lösung und anschließend 2× mit 50 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Nach erneutem Lösen in 2 ml DCM wird eine Abtrennung von polarem Reaktionsschlamm über 2 Sep-Pak[®] Cartridges (Waters Corporation) durchgeführt. 1,2 g Rohprodukt wird auf einer MPLC-Anlage (Kieselgel, 50 cm Länge, 1 cm Durchmesser, Lösungsmittel PE/EtAc 9:1) getrennt:

Ausbeute: 790 mg 2-Brom-5,6-dimethoxy-3-methylbenzaldehyd (**15**) (54 % d. Th.)

Identifikation des Produktes:

7.7.4.5.1 2-Brom-5,6-dimethoxy-3-methylbenzaldehyd (**15**)



Smp.: 86 °C

HRMS (EI):

m/z berechnet: 257,989103 ($[M]^+$, $C_{10}H_{11}BrO_3$)

m/z gefunden: 257,98754

MS-EI (70 eV):

m/z: **261** (16 %); **260** ($[M]^+$, $C_{10}H_{11}^{81}BrO_3$, 93 %); **259** (28 %); **258** ($[M]^+$, $C_{10}H_{11}^{79}BrO_3$, 100 %); **257** (14 %); **246** (16 %); **245** ($[M - CH_3]^+$, $C_9H_8^{81}BrO_3$, 44 %); **244** (19 %); **243** ($[M - CH_3]^+$, $C_9H_8^{79}BrO_3$, 48 %); **242** ($[M - H_2O]^+$, $C_{10}H_9^{81}BrO_2$, 40 %); **241** (13 %); **240** ($[M - H_2O]^+$, $C_{10}H_9^{79}BrO_2$, 32 %); **231** (15 %); **230** (21 %); **229** (20 %); **228** (22 %); **227** (16 %); **225** (12 %); **217** (13 %); **216** (12 %); **215** (16 %); **214** (23 %); **213** (12 %); **211** (20 %); **200** (20 %); **199** (20 %); **198** (14 %); **197** (13 %); **187** (13 %); **184** (13 %); **170** (12 %); **168** (12 %); **162** (16 %); **121** (11 %); **108** (17 %); **77** (19 %); **65** (11 %); **63** (13 %); **51** (13 %); **40** (14 %); **39** (13 %)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 20 °C)

δ = 10,2 (s, 1H, -CHO); 7,35 (s, 1H, Ar-H); 3,84 (s, 3H, -OCH₃ (C-12)); 3,77 (s, 3H, -OCH₃ (C-10)); 2,34 (s, 3H, -CH₃)

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆, 20 °C)

δ = 22,4 (-CH₃); 56,2 (C-10); 61,8 (C-12); 112,4 (C-1); 119,0 (C-3); 129,3 (C-6); 134,7 (C-2); 148,5 (C-4); 151,7 (C-5); 191,4 (CHO)

FT-IR

$\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 2030 (77 %), 2850 (77 %), 2751 (86 %), 1695 (28 %), 1583 (70 %), 1566 (67 %), 1470 (48 %), 1454 (52 %), 1426 (58 %), 1394 (53 %), 1369 (53 %), 1320 (30 %), 1251 (32 %), 1203 (37 %), 1175 (48 %), 1103 (52 %), 1085 (63 %), 1025 (72 %), 997 (32 %), 937 (33 %), 867 (54 %), 809 (44 %), 750 (69 %), 732 (66 %), 714 (65 %)

R_f-Wert: 0,6 in DCM, 0,38 in PE^{60/90}/EtAc 4:1

7.7.5 Syntheseweg zur Darstellung von 2,3-Dimethoxy-5-methyl-6-nitrobenzaldehyd (13)

7.7.5.1 Darstellung von 2,3-Dimethoxy-5-methyl-6-nitrobenzaldehyd (13)

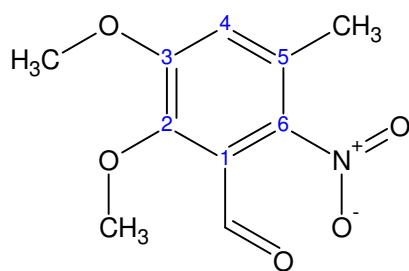
Darstellung analog der Literatur^[54]: 2,0 g 2,3-Dimethoxy-5-methylbenzaldehyd (**78**) (11 mmol) werden in einem 100 ml Rundkolben vorgelegt und im Eisbad gekühlt. 27 ml auf 5 – 10 °C vorgekühlte Salpetersäure (65 %) werden unter Rühren langsam zugetropft. Nach 30 Minuten wird das Eisbad entfernt und bei Raumtemperatur weitergerührt. Aus dem schwer rührbaren weiß-gelben Niederschlag entwickeln sich nach 1,5 h braune Dämpfe, nun wird die Reaktion durch Zugabe von 100 ml Wasser gestoppt. Der Niederschlag wird abfiltriert und mit Wasser so lange gewaschen, bis das Waschwasser neutral ist. Der Niederschlag wird mit DCM aus dem Filter herausgelöst, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt.

Ausbeute: 1,02 g Rohprodukt

Das Rohprodukt wird mehrmals auf einer Kieselgelsäule (50 cm Länge, 2 cm Durchmesser, Lösungsmittel DCM/PE^{60/90} 2:1) gereinigt.

Identifikation des Produktes:

7.7.5.1.1 2,3-Dimethoxy-5-methyl-6-nitrobenzaldehyd (13)



Smp.: 118 °C

HRMS (EI):

m/z berechnet: 225,063696 ($[M]^+$, $C_{10}H_{11}NO_5$)

m/z gefunden: 225,06415

MS-EI (70 eV):

m/z: **225** ($[M]^+$, $C_{10}H_{11}NO_5$; 14 %); **211** (14 %); **208** ($[M - OH]^+$, $C_{10}H_{10}NO_4$; 45 %); **207** ($[M - H_2O]^+$, $C_{10}H_9NO_4$; 24 %); **192** (86 %); **181** (21 %); **180** (33 %); **179** (27 %); **178** (20 %); **177** ($[M - H_2O - NO]^+$, $C_{10}H_9O_3$; 27 %); **167** (11 %); **166** (62 %); **165** (41 %); **164** (84 %); **163** (18 %); **152** (57 %); **151** (62 %); **150** (32 %); **149** (36 %); **148** (11 %); **147** (13 %); **139** (18 %); **138** (40 %); **137** (100 %); **136** (46 %); **135** (41 %); **134** (20 %); **133** (12 %); **124** (15 %); **123** (24 %); **122** (18 %); **121** (41 %); **120** (22 %); **119** (16 %); **109** (11 %); **108** (11 %); **107** (15 %); **106** (12 %); **94** (11 %); **93** (22 %); **92** (14 %); **91** (18 %); **89** (12 %); **79** (15 %); **78** (11 %); **77** (20 %); **65** (13 %); **63** (11 %); **51** (12 %); **39** (14 %)

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 20 °C)

δ = 10,2 (s, 1H, -CHO); 7,42 (s, 1H, Ar-H); 3,92 (s, 3H, -OCH₃ ((C-3)-OCH₃)); 3,90 (s, 3H, -OCH₃ (C-2)-OCH₃)); 2,23 (s, 3H, -CH₃)

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , 20 °C)

δ = 16,2 (-CH₃); 56,6 ((C-3)-OCH₃); 62,3 ((C-2)-OCH₃); 119,5 (C-4); 121,8 (C-1); 126,6 (C-5); 140,2 (C-6); 149,4 (C-3); 154,0 (C-2); 188,0 (CHO)

FT-IR

$\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 2983 (88 %), 2947 (86 %), 2893 (88 %), 2849 (90 %), 1695 (45 %), 1602 (72 %), 1576 (76 %), 1533 (45 %), 1484 (43 %), 1463 (59 %), 1432 (66 %), 1398 (63 %), 1366 (44 %), 1339 (46 %), 1284 (38 %), 1247 (37 %), 1210 (56 %), 1188 (62 %), 1095 (55 %),

1020 (42 %), 983 (59 %), 957 (39 %), 895 (79 %), 871 (68 %), 855 (43 %), 826 (81 %), 808 (45 %), 769 (68 %), 737 (59 %), 691 (63 %)

R_f-Wert: 0,62 in DCM, 0,37 in PE^{60/90}/EtAc 2:1

7.8 Synthesen zur Darstellung der DOPA-Vorläufer

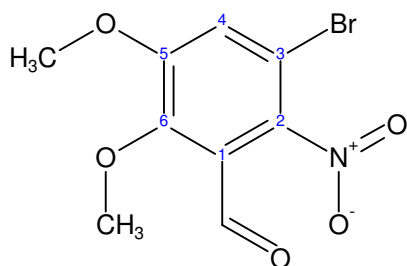
7.8.1 Darstellung von 3-Brom-5,6-dimethoxy-2-nitrobenzaldehyd (79)

Darstellung analog der Literatur^[54]: In einem 1 l Rundkolben werden 30 g 5-Brom-2,3-dimethoxybenzaldehyd (**75**) (122 mmol) vorgelegt und im Eisbad gekühlt. 410 ml auf 5 - 10 °C vorgekühlte Salpetersäure (65 %) werden unter Rühren langsam zugetropft. Nach 30 Minuten wird das Eisbad entfernt und bei Raumtemperatur weitergerührt. Aus dem schwer rührbaren weiß-gelben Niederschlag entwickeln sich nach 1,5 h braune Dämpfe, die Reaktionsmischung wird auf 1,5 l Eiswasser gegeben. Der Niederschlag wird abfiltriert und solange mit Wasser gewaschen, bis das Waschwasser neutralen pH aufweist. Der Niederschlag wird in DCM gelöst, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt.

Rohprodukt: 27,3 g 3-Brom-5,6-dimethoxy-2-nitrobenzaldehyd (**79**) (94 mmol, 77 % d. Th.)

Identifikation des Produktes durch Vergleich mit Literaturwerten^[94]:

7.8.1.1 3-Brom-5,6-dimethoxy-2-nitrobenzaldehyd (79)



Smp.: 142 °C (Lit.: 141 °C^[94])

MS-EI (70 eV):

m/z: **291** ([M]⁺, C₉H₈⁸¹BrNO₅, 17 %); **289** ([M]⁺, C₉H₈⁷⁹BrNO₅, 16 %); **274** ([M - OH]⁺, C₉H₇⁸¹BrNO₄, 11 %); **272** ([M - OH]⁺, C₉H₇⁷⁹BrNO₄, 12 %); **261** ([M - CH₂O]⁺, C₉H₇⁸¹BrNO₄, 32 %); **259** ([M - CH₂O]⁺, C₉H₇⁷⁹BrNO₄, 38 %); **246** ([M - OH - CO]⁺, C₈H₇⁸¹BrNO₃, 90 %); **244** ([M - OH - CO]⁺, C₈H₇⁷⁹BrNO₃, 100 %); **218** (66 %); **217** (32 %); **216** (74 %); **215** (42 %); **203** (28 %); **201** (34 %); **199** (16 %); **188** (16 %); **187** (18 %); **186** (15 %); **185** (21 %); **184** (14 %); **179** (26 %); **165** (20 %); **158** (22 %); **157** (24 %); **137** (22 %); **121** (14 %); **107** (18 %); **92** (16 %); **91** ([C₇H₇]⁺; 22 %); **77** ([C₆H₅]⁺; 40 %); **53** (14 %); **50** (22 %); **44** (28 %); **43** (36 %)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 20 °C)

δ = 10,13 (s, 1H, CHO); 7,78 (s, 1H, C-6) 3,96 (s, s, 6H, -OCH₃, -OCH₃)

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , 20 °C)

δ = 57,3 (-OCH₃); 62,5 (-OCH₃); 108,7 (C-1); 121,4 (C-4); 121,9 (C-3); 140,5 (C-2); 151,3 (C-6); 154,8 (C-5); 186,7 (CHO)

FT-IR

$\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3094 (90 %), 3028 (92 %), 2986 (88 %), 2947 (87 %), 2899 (87 %), 2851 (90 %), 2591 (91 %), 2039 (93 %), 1731 (94 %), 1696 (51 %), 1575 (67 %), 1541 (44 %), 1478 (41 %), 1460 (63 %), 1445 (66 %), 1430 (65 %), 1406 (77 %), 1387 (47 %), 1361 (53 %), 1318 (58 %), 1264 (49 %), 1239 (38 %), 1183 (58 %), 1158 (74 %), 1077 (66 %), 1018 (49 %), 958 (41 %), 893 (44 %), 854 (40 %), 808 (50 %), 766 (62 %), 730 (55 %), 696 (73 %), 671 (69 %)

R_f-Wert: 0,74 in DCM, 0,1 in PE^{60/90}/EtAc 4:1

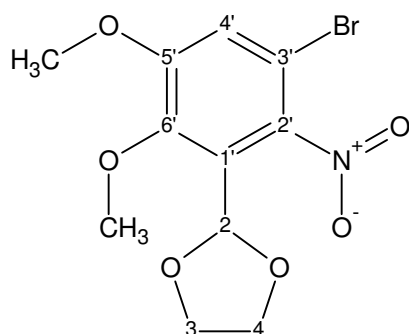
7.8.2 Darstellung von 2-(3-Brom-5,6-dimethoxy-2-nitrophenyl)-1,3-dioxolan (80)

Darstellung analog der Literatur^{[46],[47]}: 26 g 3-Brom-5,6-dimethoxy-2-nitrobenzaldehyd (**79**) (90 mmol) wird mit 25 ml Ethylenglycol (450 mmol) und 1,3 g p-Toluolsulfonsäure (katalytische Menge) in 300 ml Toluol am Wasserabscheider unter Rückfluss gekocht. Nach 3 h wird das Reaktionsgemisch auf 500 ml Eiswasser gegeben und 10 Minuten gerührt. Die Toluolphase wird abgetrennt und 1× mit 200 ml Natriumhydrogencarbonat-Lösung (gesättigt) und 1× mit 200 ml Natriumchlorid-Lösung (gesättigt) gewaschen. Die Toluolphase wird anschließend über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. 27,3 g Rohprodukt werden in 300 ml Diisopropylether umkristallisiert, der Niederschlag abfiltriert und mit wenig kaltem Diisopropylether gewaschen.

Ausbeute: 26,4 g 2-(3-Brom-5,6-dimethoxy-2-nitrophenyl)-1,3-dioxolan (**80**) (88 % d. Th.)

Identifikation des Produktes:

7.8.2.1 2-(3-Brom-5,6-dimethoxy-2-nitrophenyl)-1,3-dioxolan (80)



Smp.: 88 °C

HRMS (EI):

m/z berechnet: 332,984728 ($[M]^+$, $C_{11}H_{12}NO_6^{79}Br$)

m/z gefunden: 332,98245

MS-EI (70 eV):

m/z: **336** ($[M + H]^+$, $C_{11}H_{13}NO_6^{81}Br$; 36 %); **335** ($[M]^+$, $C_{11}H_{12}NO_6^{81}Br$; 30 %); **334** ($[M + H]^+$, $C_{11}H_{13}NO_6^{79}Br$; 45 %); **333** ($[M]^+$, $C_{11}H_{12}NO_6^{79}Br$; 24 %); **320** (243 %); **318** (100 %); **316** (72 %); **302** (20 %); **300** (19 %); **292** (22 %); **290** (28 %); **288** (34 %); **287** (24 %); **286** (33 %); **285** (17 %); **274** (16 %); **260** (22 %); **259** (17 %); **258** (24 %); **244** (22 %); **217** (20 %); **216** (34 %); **215** (26 %); **214** (31 %); **202** (15 %); **200** (16 %); **77** (17 %); **73** (97 %); **43** (27 %)

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 20 °C)

δ = 7,55 (s, 1H, (C-4')-H); 6,01 (s, 1H, (C-2)-H); 3,91 (s, 3H, -OCH₃); 3,87 (m, 4H, C-3, C-4) 3,78 (s, 3H, -OCH₃)

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , 20 °C)

δ = 56,9 (-OCH₃); 61,9 (-OCH₃); 65,4 (C-3, C-4); 97,5 (C-2); 108,3 (C-3'); 117,7 (C-4'); 125,0 (C-1'); 142,2 (C-2'); 147,1 (C-6'); 154,0 (C-5')

FT-IR

ν_{max}/cm^{-1} : 2970 (85 %), 2947 (83 %), 2895 (79 %), 2845 (89 %), 2589 (93 %), 2050 (95 %), 1980 (95 %), 1698 (94 %), 1578 (70 %), 1534 (42 %), 1478 (50 %), 1458 (64 %), 1446 (68 %), 1431 (61 %), 1408 (74 %), 1382 (57 %), 1358 (52 %), 1311 (60 %), 1270 (52 %), 1231 (43 %), 1199 (69 %), 1173 (64 %), 1128 (68 %), 1062 (42 %), 1019 (40 %), 991 (62 %),

966 (41 %), 956 (42 %), 940 (47 %), 891 (70 %), 834 (39 %), 801 (55 %), 772 (60 %), 746 (61 %), 686 (70 %), 661 (61 %)

R_f-Wert: 0,74 in DCM, 0,22 in PE^{60/90}/EtAc 4:1

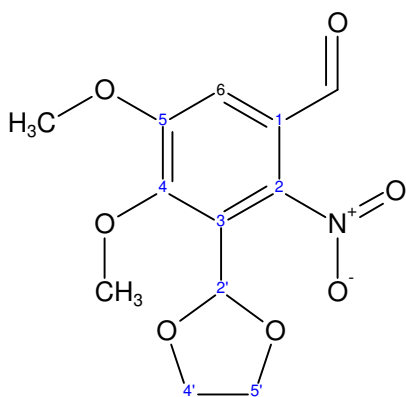
7.8.3 Darstellung von 3-(1,3-Dioxolan-2-yl)-4,5-dimethoxy-2-nitrobenzaldehyd (**112**)

Darstellung analog der Literatur^[64]: Ein 250 ml 2-Hals-N₂-Kolben wird mit Rührfisch und Septum versehen und unter Argonatmosphäre mit einer Heißluftpistole ausgeheizt. 5,0 g 2-(3-Brom-5,6-dimethoxy-2-nitrophenyl)-1,3-dioxolan (**80**) (15 mmol) werden in 80 ml THF (absolutiert) gelöst und im Kolben mit Hilfe eines Ethanol/N₂-Kältebades auf ca. -110 °C gekühlt. 8,7 ml Phenyllithiumlösung (1,9 M in Dibutylether) (16,5 mmol) werden unter ständiger Temperaturkontrolle langsam zugetropft. Die Reaktionsmischung wird 1 Stunde bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend werden 3,5 ml DMF (absolutiert, 45 mmol) langsam zugetropft. Die Temperatur wird 1 Stunde lang gehalten. Das Kältebad wird entfernt und nach 30 Minuten wird die Lösung mit 100 ml Wasser versetzt und die Lösung 3× mit 150 ml DCM extrahiert. Nach 1× waschen mit 100 ml Natriumchlorid-Lösung (gesättigt) wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Das in verbleibendem Dibutylether gelöste Rohprodukt wird in Diisopropylether umkristallisiert.

Ausbeute: 3,4 g 3-(1,3-Dioxolan-2-yl)-4,5-dimethoxy-2-nitrobenzaldehyd (**112**) (12 mmol, 80 % d.Th.)

Identifikation der Produkte:

7.8.3.1 3-(1,3-Dioxolan-2-yl)-4,5-dimethoxy-2-nitrobenzaldehyd (**112**)



Smp.: 85 °C

HRMS (EI):

m/z berechnet: 283,069167 ($[M]^+$, $C_{12}H_{13}NO_7$)

m/z gefunden: 283,06959

MS-EI (70 eV):

m/z: **283** ($[M]^+$, $C_{12}H_{13}NO_7$; 4 %); **268** ($[M - CH_3]^+$, $C_{11}H_{10}NO_7$; 13 %); **250** (37 %); **221** (56 %); **208** (32 %); **206** (17 %); **179** (8 %); **164** (12 %); **163** (12 %); **150** (8 %); **77** (8 %); **73** ($C_3H_5O_2^+$, 100 %); **45** (27 %)

 1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 20 °C)

δ = 9,83 (s, 1H, -CHO); 7,80 (s, 1H, C-6); 6,03 (s, 1H, (C-2')); 3,98 (s, 3H, -OCH₃); 3,89 (s, 3H, -OCH₃)

 ^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , 20 °C)

δ = 56,7 ((C-5)-OCH₃); 61,6((C-4)-OCH₃); 65,5((C-4'), (C-5')); 97,7(C-2'); 116,8 (C-6); 122,7 (C-3); 123,9 (C-1); 140,9 (C-2); 152,1 (C-4); 153,5 (C-5); 188,1 (CHO)

FT-IR

$\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3054 (94 %), 2950 (86 %), 2893 (87 %), 2755 (94 %), 1996 (97 %), 1748 (93 %), 1706 (58 %), 1690 (47 %), 1590 (54 %), 1541 (35 %), 1482 (55 %), 1427 (74 %), 1392 (61 %), 1371 (52 %), 1321 (25 %), 1251 (66 %), 1200 (55 %), 1137 (79 %), 1077 (21 %), 1023 (31 %), 989 (47 %), 966 (31 %), 932 (44 %), 875 (51 %), 858 (67 %), 806 (67 %), 792 (78 %), 770 (45 %), 704 (76 %), 675 (67 %)

R_f-Wert: 0,44 in DCM, 0,54 in PE^{60/90}/EtAc 1:1

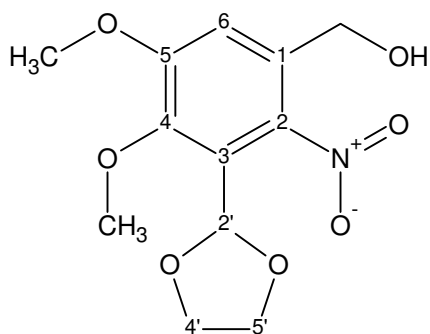
7.8.4 Darstellung von [3-(1,3-Dioxolan-2-yl)-4,5-dimethoxy-2-nitrophenyl]methanol (113)

Darstellung analog der Literatur^[66]: In einem N₂-Kolben werden 3,055 g 3-(1,3-Dioxolan-2-yl)-4,5-dimethoxy-2-nitrobenzaldehyd (**112**) (10,8 mmol) in 90 ml Methanol gelöst. Unter Argonflutung wird die Lösung im Eisbad gekühlt und portionsweise insgesamt 0,82 g Natriumborhydrid (21,6 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird über Nacht bei Raumtemperatur stehen gelassen und am nächsten Tag mit konzentrierter Essigsäure leicht angesäuert. Es wird 200 ml Wasser zugegeben und 3× mit DCM extrahiert. Die organische Phase wird 1× mit 100 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt.

Ausbeute: 3,1 g [3-(1,3-Dioxolan-2-yl)-4,5-dimethoxy-2-nitrophenyl]methanol (**113**)
(10,8 mmol, 100 % d.Th.)

Identifikation des Produktes:

7.8.4.1 [3-(1,3-Dioxolan-2-yl)-4,5-dimethoxy-2-nitrophenyl]methanol (**113**)



Smp.: 75 °C

HRMS (EI):

m/z berechnet: 285,084817 ($[M]^+$, $C_{12}H_{15}NO_7$)

m/z gefunden: 285,08201

MS-EI (70 eV):

m/z: 285 ($[M]^+$, $C_{12}H_{15}NO_7$, 10 %); 270 ($[M - CH_3]^+$, $C_{11}H_{12}NO_7$, 22 %); 268 ($[M - H_2O]^+$, $C_{12}H_{13}NO_6$, 21 %); 252 (42 %); 250 ($[M - H_2O - OH]^+$, $C_{12}H_{12}NO_5$, 100 %); 237 (35 %); 224 (13 %); 223 ($[M - H_2O - C_2H_4O]^+$, $C_{10}H_9NO_5$, 14 %); 208 (38 %); 206 (36 %); 193 (25 %); 192 (34 %); 180 (20 %); 179 (22 %); 178 (24 %); 163 (33 %); 150 (20 %); 136 (16 %); 122 (10 %); 77 (9 %); 73 (76 %); 45 (26 %)

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 20 °C)

δ = 7,29 (s, 1H, C-6); 5,99 (s, 1H, C-2'); 5,51 (m, 1H, -OH); 4,38 (d, $^3J_{CH_2,OH} = 4,3$ Hz, 2H, -CH₂OH); 3,89 (s, 3H, -OCH₃); 3,89 (m, 4H, C-4' und C-5'); 3,77 (s, 3H, -OCH₃)

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , 20 °C)

δ = 56,2 (-OCH₃); 58,5 (-CH₂OH); 61,3 (-OCH₃); 65,3 (C-4' und C-5'); 97,8 (C-2'); 112,6 (C-6); 123,0 (C-3); 130,0 (C-1); 140,3 (C-2); 146,4 (C-4); 153,4 (C-5)

FT-IR

ν_{max}/cm^{-1} : 3438 (78 %), 2944 (87 %), 2903 (85 %), 2843 (91 %), 1981 (97 %), 1732 (97 %), 1604 (84 %), 1585 (83 %), 1524 (38 %), 1483 (44 %), 1430 (63 %), 1394 (64 %),

1362 (44 %), 1324 (44 %), 1287 (58 %), 1235 (55 %), 1194 (63 %), 1174 (64 %), 1133 (70 %), 1081 (23 %), 1070 (27 %), 1024 (28 %), 992 (53 %), 968 (29 %), 956 (27 %), 935 (39 %), 860 (45 %), 804 (40 %), 778 (66 %), 759 (66 %), 669 (72 %)

R_f-Wert: 0,410,73 in PE^{60/90}/EtAc 2:1

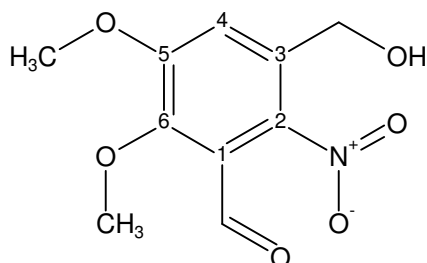
7.8.5 Darstellung von 3-(Hydroxymethyl)-5,6-dimethoxy-2-nitrobenzaldehyd (113b)

Darstellung analog der Literatur^{[20],[21]}: 2,9 g [3-(1,3-Dioxolan-2-yl)-4,5-dimethoxy-2-nitrophenyl]methanol (**113**) (10,2 mmol) werden in 150 ml THF und 150 ml Salzsäure (1 N) gelöst und über Nacht gerührt. Es wird 3× mit 150 ml DCM extrahiert. Die organische Phase wird 1× mit 100 ml gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen, 1× mit 100 ml gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt.

Ausbeute: 2,4 g 3-(Hydroxymethyl)-5,6-dimethoxy-2-nitrobenzaldehyd (**113b**) (9,9 mmol, 97 % d.Th.)

Identifikation des Produktes:

7.8.5.1 3-(Hydroxymethyl)-5,6-dimethoxy-2-nitrobenzaldehyd (113b)



Smp.: 101°C

HRMS (EI):

m/z berechnet: 241,058607 ([M]⁺, C₁₀H₁₁BrNO₆)

m/z gefunden: 241,06146

MS-EI (70 eV):

m/z: 241 ([M]⁺, C₁₀H₁₁BrNO₆; 10 %); 224 ([M - OH]⁺, C₁₀H₁₀BrNO₅; 22 %); 223 ([M - H₂O]⁺, C₁₀H₉BrNO₅; 20 %); 208 (100 %); 206 (38 %); 191 (21 %); 190 (30 %); 180 (18 %); 178 (44 %); 176 (28 %); 165 (30 %); 164 (66 %); 163 (53 %); 162 (64 %); 152 (26 %); 151 (27 %); 150 (83 %); 149 (74 %); 148 (48 %); 137 (37 %); 136 (61 %); 135 (41 %); 134

(38 %); 123 (22 %); 122 (58 %); 121 (73 %); 120 (38 %); 119 (43 %); 109 (32 %); 108 (42 %); 107 (40 %); 106 (43 %); 105 (34 %); 95 (30 %); 94 (35 %); 93 (35 %); 92 (34 %); 91 (38 %); 81 (25 %); 80 (25 %); 79 (35 %); 78 (38 %); 77 (62 %); 69 (26 %); 67 (24 %); 66 (29 %); 65 (36 %); 63 (26 %); 55 (22 %); 53 (57 %); 52 (27 %); 51 (42 %); 50 (24 %); 39 (32 %)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , 20 °C)

δ = 10,22 (s, 1H, -CHO); 7,51 (s, 1H, (C-3)-H); 5,63 (s, 1H, -OH); 4,50 (s, 2H, -CH₂OH); 3,95 (s, 3H, -OCH₃); 3,90 (s, 3H, -OCH₃)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO- d_6 , 20 °C)

δ = 56,6 (-OCH₃); 58,43 (-OCH₃); 62,2 (-CH₂OH); 115,7 (C-4); 123,1 (C-1); 132,1 (C-3); 138,1 (C-2); 149,2 (C-6); 154,7 (C-5); 188,5 (CHO)

FT-IR

$\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3249 (99 %); 3091 (90 %); 2946 (89 %); 1736 (91 %); 1713 (73 %); 1692 (72 %); 1600 (85 %); 1565 (81 %); 1538 (70 %); 1512 (66 %); 1481 (68 %); 1454 (77 %); 1435 (79 %); 1426 (79 %); 1409 (83 %); 1379 (72 %); 1338 (67 %); 1315 (76 %); 1281 (55 %); 1254 (61 %); 1195 (66 %); 1103 (58 %); 1057 (63 %); 1032 (66 %); 1010 (63 %); 987 (75 %); 967 (64 %); 938 (60 %); 874 (64 %); 807 (70 %); 800 (75 %); 771 (75 %); 754 (81 %); 728 (76 %); 696 (80 %); 679 (76 %)

R_f-Wert: 0,10 in DCM; 0,24 in PE^{60/90}/EtAc 1:1

7.9 Synthesen zur Darstellung des Fluorstandards des Fluor-DOPA-Vorläufers mit Bislactimether als SG

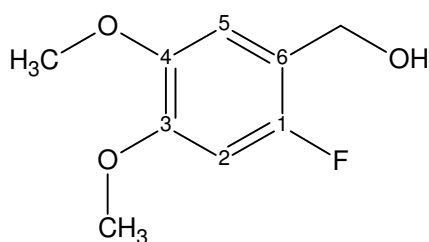
7.9.1 Darstellung von (2-Fluor-4,5-dimethoxyphenyl)methanol (**114**)

Darstellung analog der Literatur^[66]: In einem N₂-Kolben werden 9,0 g 2-Fluor-4,5-dimethoxybenzaldehyd (**72**) (49 mmol) in 180 ml Methanol gelöst. Unter Argonflutung wird die Lösung dann im Eisbad gekühlt und portionsweise unter Temperaturkontrolle insgesamt 3,71 g Natriumborhydrid zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht stehen gelassen und am nächsten Tag mit wenigen Millilitern konzentrierter Essigsäure angesäuert. Es wird 120 ml Wasser zugegeben und 3× mit 150 ml DCM extrahiert. Die organische Phase wird 1× mit 100 ml gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeignet.

Ausbeute: 9,2 g (2-Fluor-4,5-dimethoxyphenyl)methanol (**114**) (49 mmol, 100 % d.Th.)

Identifikation des Produktes durch Vergleich mit Literaturwerten^[96]:

7.9.1.1 (2-Fluor-4,5-dimethoxyphenyl)methanol (**114**)



¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 20 °C)

δ = 6,97 (d, ⁴J_{F,H} = 7,1 Hz, 1H, (C-5)-H); 6,90 d, ³J_{F,H} = 11,4 Hz, 1H, (C-2)-H); 5,12 (s, 1H, -OH); 4,44 (s, 2H, -CH₂-OH); 3,73 (s, 3H, -OCH₃); 3,72 (s, 3H, -OCH₃)

7.9.2 Darstellung von 1-(Brommethyl)-2-fluor-4,5-dimethoxybenzol (**115**)

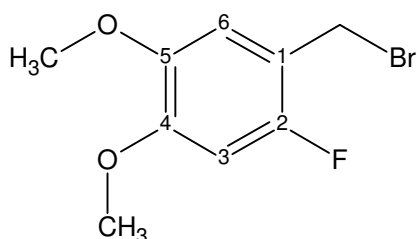
Darstellung analog der Literatur^[97]: In einem 50 ml N₂-Kolben werden 3,5 g (2-Fluor-4,5-dimethoxyphenyl)methanol (**114**) (19 mmol) in 35 ml DCM gelöst. Es werden 1,5 ml Pyridin (19 mmol) und dann sehr langsam 1,47 ml Thionylbromid (19 mmol) zugegeben. Die Lösung wird 3 h unter Rückfluss gekocht. Anschließend wird die Reaktionslösung auf 40 ml Eiswasser gegeben, 3× mit 50 ml DCM extrahiert. Die organische Phase wird 1× mit 80 ml gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet

und im Vakuum eingeengt. 4,4 g Rohprodukt werden über eine MPLC-Anlage (Kieselgel, 50 cm Länge, 4 cm Durchmesser, Lösungsmittel PE/EtAc 2:1) getrennt.

Ausbeute: 4,1 g 1-(Brommethyl)-2-fluor-4,5-dimethoxybenzol (**115**) (16,5 mmol; 87 % d.Th.)

Identifikation des Produktes durch Vergleich mit der Literatur^[96]:

7.9.2.1 1-(Brommethyl)-2-fluor-4,5-dimethoxybenzol (**115**)



Smp.: 58 °C

MS-EI (70 eV):

m/z: **250** ($[M]^+$, $C_9H_{10}^{81}BrFO_2$, 8 %); **248** ($[M]^+$, $C_9H_{10}^{79}BrFO_2$, 8 %); **169** ($[M - Br]^+$, $C_9H_{10}FO_2$, 100 %); **125** (18 %)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 20 °C)

δ = 7,08 (m, 1H, C-3); 6,90 (m, 1H, C-3); 4,65 (s, 2H, -CH₂-Br); 3,76 (s, 3H, -OCH₃); 3,72 (s, 3H, -OCH₃)

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, 20 °C)

δ = 28,1 (d, $^3J_{C-CH_2Br,F} = 3,7$ Hz; -CH₂Br); 55,99 (-OCH₃); 56,03 (-OCH₃); 100,6 (d, $^3J_{C-3,F} = 27,1$ Hz; C-3); 113,4 (d, $^3J_{C-6,F} = 5,1$ Hz; C-6); 115,1 (d, $^2J_{C-1,F} = 16,1$ Hz; C-1); 145,0 (d, $^4J_{C-5,F} = 2,2$ Hz; C-5); 150,2 ($^3J_{C-4,F} = 10,3$ Hz; C-4); 154,7 (d, $^1J_{C-2,F} = 241,5$ Hz; C-2)

FT-IR

ν_{max}/cm^{-1} : 3143 (89 %), 3088 (84 %), 3054 (86 %), 3021 (83 %), 2963 (79 %), 2934 (79 %), 2856 (85 %), 2833 (83 %), 2645 (87 %), 2485 (89 %), 2257 (89 %), 2018 (8 %), 1736 (90 %), 1708 (85 %), 1621 (50 %), 1547 (83 %), 1515 (16 %), 1468 (66 %), 1455 (37 %), 1449 (34 %), 1442 (41 %), 1404 (56 %), 1355 (45 %), 1282 (33 %), 1261 (52 %), 1228 (21 %), 1192 (13 %), 1124 (27 %), 1102 (35 %), 1025 (55 %), 993 (15 %), 890 (34 %), 866 (20 %), 843 (32 %), 744 (44 %), 717 (67 %), 698 (56 %), 668 (31 %)

R_f-Wert: 0,74 in DCM, 0,73 in PE^{60/90}/EtAc 2:1

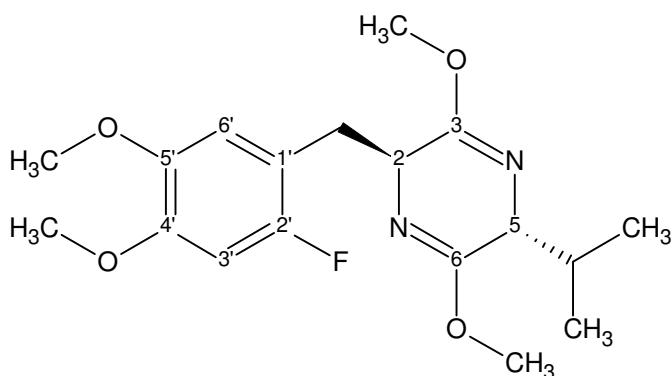
7.9.3 Darstellung von (2*S*,5*R*)-2-(2-Fluor-4,5-dimethoxybenzyl)-5-isopropyl-3,6-dimethoxy-2,5-dihydropyrazin (116)

Darstellung analog der Literatur^[18]: Ein Stickstoffkolben wird mit Magnetrührer und Septum ausgestattet und unter Argonflutung mit einer Heißluftpistole ausgeheizt. 120 ml THF (absolutiert) und 2,79 ml (2*R*)-2-Isopropyl-3,6-dimethoxy-2,5-dihydropyrazin (15,5 mmol) werden vorgelegt und in einem CO₂/Aceton-Kältebad auf -78 °C gekühlt. 10,2 ml n-Butyllithium (1,6 M in Hexan, 16,3 mmol) werden langsam zugetropft. Nach 15 Minuten werden 3,87 g 1-(Brommethyl)-2-fluor-4,5-dimethoxybenzol (**115**) (15,5 mmol) in 50 ml THF langsam zugetropft. Die Temperatur wird 2 h bei -78 °C gehalten und über Nacht bei -20 °C in den Tiefkühlschrank gestellt. Es werden dann 200 ml Wasser zugegeben und 3× mit 250 ml Diethylether extrahiert. Die organische Phase wird 2× mit 150 ml gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. 5,73 g Rohprodukt wird über eine MPLC-Anlage (Kieselgel, 50 cm Länge, 2 cm Durchmesser, Lösungsmittel PE/EtAc 4:1) getrennt.

Ausbeute: 4,7 g (2*S*,5*R*)-2-(2-Fluor-4,5-dimethoxybenzyl)-5-isopropyl-3,6-dimethoxy-2,5-dihydropyrazin (**116**) (13,3 mmol; 86 %)

Identifikation des Produktes:

7.9.3.1 (2*S*,5*R*)-2-(2-Fluor-4,5-dimethoxybenzyl)-5-isopropyl-3,6-dimethoxy-2,5-dihydropyrazin (116)



Smp.: Öl bei Raumtemperatur

HRMS (EI):

m/z berechnet: 363,98070 ([M]⁺, C₁₈H₂₅FN₂O₄)

m/z gefunden: 352,18137

MS-EI (70 eV):

m/z: **352** ($[M]^+$, $C_{18}H_{25}FN_2O_4$, 10 %); **309** ($[M - C_3H_7]^+$, $C_{15}H_{18}FN_2O_4$, 8 %); **183** ($C_9H_{15}N_2O_2^+$, 6 %); **169** ($C_9H_{10}FO_2^+$, 100 %); **141** (31 %); **43** ($C_3H_7^+$, 13 %)

 1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 20 °C)

δ = 6,77 (d, $^3J_{C-3',F} = 11,4$ Hz, 1H, C-3'); 6,65 (d, $^4J_{C-6',F} = 7,1$ Hz, 1H, C-6'); 4,27 (m, 1H, C-2); 3,71 (s, 3H, -OCH₃); 3,66 (s, 3H, -OCH₃); 3,63 (s, 3H, -OCH₃); 3,60 (s, 3H, -OCH₃); 3,33 (m, 1H, C-5); 2,92 (m, 2H, -CH₂-); 2,10 (m, 1H, -CH(CH₃)₂); 0,91 (d, 3H, $^3J_{CH_3,CH} = 6,8$ Hz, -CH₃); 0,53 (d, 3H, $^3J_{CH_3,CH} = 6,8$ Hz; -CH₃)

 ^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , 20 °C)

δ = 16,1 (-CH₃); 19,0(-CH₃); 30,4 ((C-H)-CH₃)₂); 32,3 (-CH₂-); 52,0 (-OCH₃); 52,2 (-OCH₃); 55,5 (C-2); 55,7 (Ar-OCH₃); 55,8 (Ar-OCH₃); 59,3 (C-5); 99,9 (d, $^3J_{C-3',F} = 28,4$ Hz; C-3'); 114,1 (d, $^2J_{C-1',F} = 17,1$ Hz, C-1'); 114,6 (d, $^5J_{C-6',F} = 6,6$ Hz; C-6'); 144,3 (d, $^4J_{C-5',F} = 2,1$ Hz; C-5'); 148,3 (d, $^3J_{C-4',F} = 10,3$ Hz; C-4'); 154,9 ($^1J_{C-2',F} = 237,1$ Hz; C-2'); 162,4 (C-1 und C-4 austauschbar) 163,0 (C-1 und C-4 austauschbar)

FT-IR

ν_{max}/cm^{-1} : 2944 (81 %), 2871 (90 %), 1739 (89 %), 1693 (43 %), 1625 (83 %), 1513 (47 %), 1438 (64 %), 1404 (79 %), 1381 (85 %), 1365 (81 %), 1335 (86 %), 1306 (78 %), 1284 (74 %), 1223 (29 %), 1192 (37 %), 1174 (49 %), 1140 (72 %), 1111 (58 %), 1062 (84 %), 1008 (48 %), 905 (85 %), 856 (71 %), 820 (63 %), 780 (83 %), 758 (85 %), 743 (81 %), 714 (76 %), 660 (87 %)

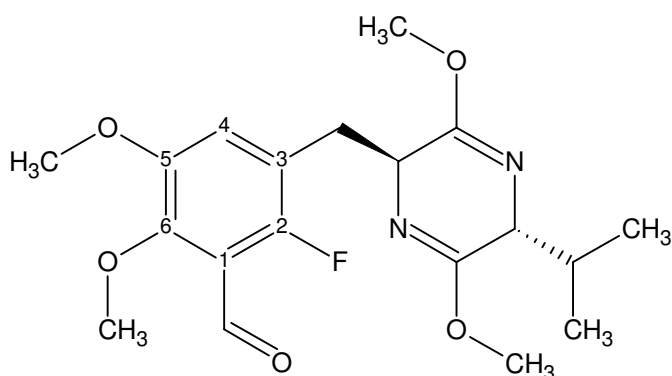
R_f-Wert: 0,21 in DCM, 0,64 in PE^{60/90}/EtAc 2:1

7.9.4 Darstellung von 2-Fluor-3-[[*(2S,5R)*-5-isopropyl-3,6-dimethoxy-2,5-dihydropyrazin-2-yl]methyl]-5,6-dimethoxybenzaldehyd (117)

Darstellung analog der Literatur^{[36],[37]}: Ein 50 ml 2-Hals-N₂-Kolben wird mit Rührfisch und Septum versehen und unter Argonatmosphäre mit einer Heißluftpistole ausgeheizt. 1,0 g (*2S,5R*)-2-(2-Fluor-4,5-dimethoxybenzyl)-5-isopropyl-3,6-dimethoxy-2,5-dihydropyrazin (**116**) (2,84 mmol) werden in 20 ml THF (absolutiert) gelöst und im Kolben mit Hilfe eines CO₂/Aceton-Kältebad auf -78 °C gekühlt. 0,47 ml TMEDA (3,1 mmol) werden zugegeben. 1,8 ml *n*-Butyllithium-Lösung (1,6 M in Hexan) (3,1 mmol) werden unter ständiger Temperaturkontrolle langsam zugetropft. Die Lösung färbt sich

intensiv gelb. Die Reaktionsmischung wird 5 h bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend werden 2 ml DMF (absolutiert) langsam zugetropft. Die Temperatur wird 5 min lang gehalten. Anschließend werden 5 ml Wasser zugegeben. Das Kältebad wird entfernt und weitere 60 ml Wasser zugegeben. Es wird 3× mit 60 ml DCM extrahiert. Die organische Phase wird 1× mit 20 ml gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wird über eine Kieselgelsäule (40 cm Länge, 2 cm Durchmesser, Lösungsmittel PE/EtOAc; 4:1, gereinigt. Eine Reinigung gelingt nicht wegen der ähnlichen Retentionszeiten von Edukt und Produkt sowie sehr breiten Elutionszonen. Im Edukt-Produkt-Gemisch wird identifiziert:

7.9.4.1 2-Fluor-3-[[*(2S,5R)*-5-isopropyl-3,6-dimethoxy-2,5-dihydropyrazin-2-yl]methyl]-5,6-dimethoxybenzaldehyd



¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 20 °C)

δ = 10.22 (s, 1H, -CHO); 7,17 (d, ⁴J_{C-4,F} = 6,3 Hz, 1H, (C-4)-H)

HRMS (EI):

m/z berechnet: 380,174716 ([M]⁺, C₁₉H₂₅FN₂O₅)

m/z gefunden: 380,17292

7.10 Synthesen zur Darstellung von Nebenprodukten der Markierungsreaktion

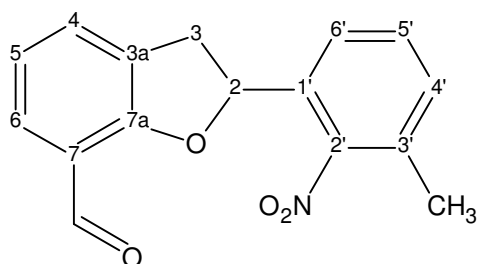
7.10.1 Darstellung von 2-(3-Methyl-2-nitrophenyl)-2,3-dihydro-1-benzofuran-7-carbaldehyd (121)

Ein 50 ml 2-Hals-N₂-Kolben wird mit Rührfisch und Septum versehen und unter Argonatmosphäre mit einer Heißluftpistole ausgeheizt. 197 mg 3-Methyl-2-nitrobenzaldehyd (**120**), 300 mg Kryptofix und 150 mg Kaliumcarbonat (wasserfrei) werden in 20 ml DMF (abs.) suspendiert. Die Suspension wird in einem auf 140 °C vorgeheizten Ölbad 30 min gerührt und anschließend auf 150 ml Eiswasser gegeben. Es wird 1× mit 250 ml Et₂O extrahiert, die organische Phase 2× mit 50 ml Wasser und 1× mit 50 ml gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt. Nach erneutem Lösen in 2 ml DCM wird eine Abtrennung von polarem Reaktionsschlamm über 2 Sep-Pak[®] Cartridges Silica Plus (Waters Corporation) durchgeführt. Stark farbige Verunreinigungen, obwohl nur in Spuren vorhanden, können nicht abgetrennt werden. 117 mg Rohprodukt wird auf einer MPLC-Anlage (Kieselgel, 50 cm Länge, 1 cm Durchmesser, Lösungsmittel PE/EtAc 4:1) getrennt:

Ausbeute: 82 mg 2-(3-Methyl-2-nitrophenyl)-2,3-dihydro-1-benzofuran-7-carbaldehyd (**121**)

Identifikation des Produktes:

7.10.1.1 2-(3-Methyl-2-nitrophenyl)-2,3-dihydro-1-benzofuran-7-carbaldehyd (121)



Smp.: 154 °C

HRMS (EI):

m/z berechnet: 283,084436 ([M]⁺, C₁₆H₁₃NO₄)

m/z gefunden: 283,08318

MS-EI (70 eV):

m/z: **283** ($[M]^+$, $C_{16}H_{13}NO_4$; 4 %); **266** ($[M - OH]^+$, $C_{16}H_{12}NO_3$; 8 %); **238** (3 %); **237** ($[M - NO_2]^+$, $C_{16}H_{13}O_2$; 4 %); **236** (4 %); **209** (8 %); **181** (10 %); **180** (12 %); **178** (10 %); **165** (14 %); **152** (7 %); **135** ($C_7H_5NO_2$; 100 %); **133** (26 %); **105** ($C_7H_5O^+$; 14 %); **104** (24 %); **93** (6 %); **91** ($C_7H_7^+$; 7 %); **89** (6 %); **77** ($C_6H_5^+$; 7 %); **65** ($C_5H_5^+$; 6 %)

 1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 20 °C)

δ = 10,11 (s, 1H, -CHO); 7,58 – 7,47 (m, 5H, Ar-H); 7,04 (m; 1H, Ar-H); 6,06 (m, 1H, (C-2)); 3,75 (m, 1H, (C-3)); 3,20 (m, 1H, (C-3)); 2,30 (s, 3H, -CH₃)

 ^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , 20 °C)

δ = 16,9 (-CH₃); 36,5 (C-3); 81,3 (C-2); 119,0 (C-7); 121,5 (Ar-H); 124,8 (Ar-H); 126,5 (Ar-H); 128,7 (C-3a); 130,0 (C-3'); 131,3 (Ar-H); 131,4 (Ar-H); 131,6 (Ar-H); 133,1 (C-1'); 148,5 (C-2'); 160,6 (C-5'); 187,7 (-CHO)

FT-IR

$\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3341 (94 %); 2928 (88 %); 2855 (87 %); 2760 (92 %); 1967 (95 %); 1895 (95 %); 1678 (32 %); 1612 (59 %); 1596 (62 %); 1586 (73 %); 1518 (36 %); 1472 (63 %); 1453 (37 %); 1393 (51 %); 1361 (41 %); 1338 (60 %); 1298 (71 %); 1272 (48 %); 1260 (60 %); 1235 (39 %); 1190 (37 %); 1169 (60 %); 1127 (78 %); 1075 (81 %); 1053 (61 %); 1036 (74 %); 1011 (68 %); 989 (67 %); 975 (71 %); 966 (71 %); 946 (48 %); 920 (68 %); 875 (51 %); 852 (47 %); 838 (56 %); 783 (23 %); 747 (39 %); 718 (47 %)

R_f-Wert: 0,62 in DCM; 0,70 in PE^{60/90}/EtAc 2:1

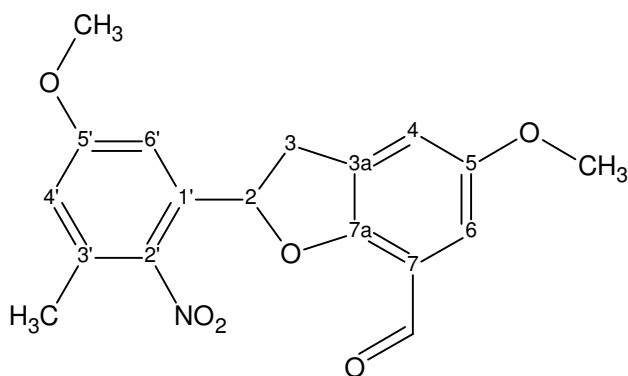
7.10.2 Darstellung von 5-Methoxy-2-(5-methoxy-3-methyl-2-nitrophenyl)-2,3-dihydro-1-benzofuran-7-carbaldehyd (123)

Ein 50 ml 2-Hals-N₂-Kolben wird mit Rührfisch und Septum versehen und unter Argonatmosphäre mit einer Heißluftpistole ausgeheizt. 200 mg 5-Methoxy-3-methyl-2-nitrobenzaldehyd (**122**), 300 mg Kryptofix und 150 mg Kaliumcarbonat (wasserfrei) werden in 20 ml DMF (abs.) suspendiert. Die Suspension wird in einem auf 140 °C vorgeheizten Ölbad 30 min gerührt und anschließend auf 150 ml Eiswasser gegeben. Es wird 3× mit 100 ml DCM extrahiert, die organische Phase 2× mit 50 ml Wasser und 1× mit 50 ml gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wird auf einer MPLC-Anlage (Kieselgel, 50 cm Länge, 1 cm Durchmesser, Lösungsmittel PE/EtAc 5:1) getrennt:

Ausbeute: 90 mg 5-Methoxy-2-(5-methoxy-3-methyl-2-nitrophenyl)-2,3-dihydro-1-benzofuran-7-carbaldehyd (**123**) (43 % d.Th.)

Identifikation des Produktes:

7.10.2.1 5-Methoxy-2-(5-methoxy-3-methyl-2-nitrophenyl)-2,3-dihydro-1-benzofuran-7-carbaldehyd (**123**)



Smp.: 118°C

HRMS (EI):

m/z berechnet: 343,105557 ($[M]^+$, $C_{18}H_{17}NO_6$)

m/z gefunden: 343,10803

MS-EI (70 eV):

m/z: **343** ($[M]^+$, $C_{18}H_{17}NO_6$; 2 %); **326** ($[M - 17]^+$, $C_{18}H_{16}NO_5$; 10 %); **297** ($[M - NO_2]^+$, $C_{18}H_{17}O_5$; 11 %); **282** (10 %); **254** (12 %); **165** (100 %); **137** (12 %); **135** (14 %); **120** (22 %); **109** (7 %)

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 20 °C)

δ = 10,09 (s, 1H, -CHO); 7,19 (d, $^4J_{4,6} = 2,5$ Hz; 1H, (C-4)); 7,02 (d, $^4J_{4',6'} = 2,5$ Hz; 1H, (C-4')); 7,01 (d, $^4J_{4,6} = 2,5$ Hz; 1H, (C-6)); 7,02 (d, $^4J_{4',6'} = 2,5$ Hz; 1H, (C-6')); 6,03 (dd, $^3J_{2,3} = 9,3$ Hz; 1H, (C-2)); 3,79 (s, 3H, -OCH₃); 3,74 (s, 3H, -OCH₃); 3,71 (m, 1H, (C-3)); 3,16 (m, 1H, (C-3)); 2,32 (s, 3H, -CH₃)

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , 20 °C)

δ = 18,0 (-CH₃); 36,8 (C-3); 55,7 (-OCH₃); 55,8 (-OCH₃); 81,5 (C-2); 107,5 (C-6); 110,3 (C-6'); 115,7 (C-4'); 118,2 (C-7); 119,8 (C-4); 130,4 (C-3a); 133,5 (C-3'); 136,3 (C-1'); 141,8 (C-2'); 154,2 (C-5'); 155,6 (C-7a); 160,5 (C-5'); 187,7 (-CHO)

FT-IR

$\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 2935 (85 %); 2848 (86 %); 2081 (94 %); 1680 (54 %); 1606 (67 %); 1590 (61 %); 1508 (54 %); 1464 (51 %); 1437 (68 %); 1393 (63 %); 1369 (66 %); 1344 (52 %); 1300 (49 %); 1261 (44 %); 1212 (72 %); 1197 (53 %); 1186 (50 %); 1170 (54 %); 1153 (64 %); 1140 (57 %); 1110 (59 %); 1058 (78 %); 1043 (56 %); 1028 (66 %); 1000 (79 %); 972 (50 %); 901 (81 %); 876 (63 %); 863 (57 %); 840 (49 %); 817 (68 %); 770 (79 %); 738 (73 %); 713 (61 %); 666 (75 %)

R_f-Wert: 0,35 in DCM; 0,28 in PE^{60/90}/EtAc 4:1

7.10.3 Umsetzung von Benzonitril mit HBr/KI

In einem Reaktionsvial mit Septum werden 1 ml Benzonitril, 1 ml HBr (48%) und 10 mg Kaliumjodid 30 min bei 150 °C gerührt. Die Lösung färbt sich braun und kristallisiert beim Abkühlen aus. Die Substanz wird zerstoßen, braune Verunreinigungen mehrmals mit Wasser ausgewaschen und anschließend getrocknet.

Identifikation des Produktes durch Vergleich mit Literaturwerten^[98]: Benzoesäure (**125**)

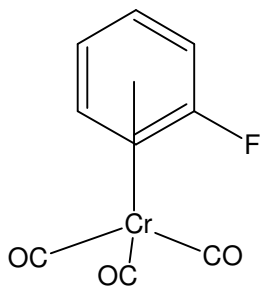
7.11 Synthesen zur Darstellung von Benzol-Chromtricarbonylkomplexen

7.11.1 Allgemeine Synthesevorschrift

Die Methode von Strohmeier et al.^[32] wird vereinfacht durchgeführt. In einem Rundkolben werden 1 g Edukt (1 eq) und ca. 1 g Hexachromcarbonyl (1 eq.) in 60 ml Dibutylether/THF (9:1) gelöst und 24-48 h unter Rückfluss gekocht. Gelegentlich wird die Kühlung ausgeschaltet, um am Kühler kondensiertes Hexachromcarbonyl wieder in die Reaktionslösung zu spülen. Nach der Umsetzung wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird in wenigen Millilitern Aceton gelöst und über eine kurze Kieselgelsäule von Hexachromcarbonyl und grünen Chromoxid-Resten befreit. Im Falle von flüchtigem Edukt war keine weitere Aufreinigung notwendig, andernfalls wurde eine weitere Trennung auf einer MPLC-Anlage (Kieselgel, 50 cm Länge, 1 cm Durchmesser, Lösungsmittel PE/EtAc) durchgeführt.

Identifikation des Produktes durch Vergleich mit Literaturwerten^[31].

7.11.1.1 Fluorbenzolchromtricarbonyl (147)



HRMS (EI):

m/z berechnet: 231,962754 ($[M]^+$, $C_9H_5FO_3Cr$)

m/z gefunden: 231,96195

MS-EI (70 eV):

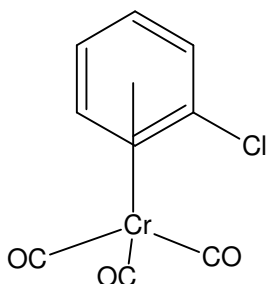
m/z: **232** ($[M]^+$, $C_9H_5FO_3Cr$; 92 %); **204** (14 %); 176 (18 %); **148** (78 %); **52** (Cr^+ ; 100 %)

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 20 °C)

δ = 5,99 (m, 4H, Ar-H); 5,31 (s, 1H, Ar-H)

7.11.1.2 Chlorbenzolchromtricarbonyl (25)

Identifikation des Produktes durch Vergleich mit Literaturwerten^[31].



Smp.: sublimiert bei ca. 70 °C

HRMS (EI):

m/z berechnet: 247,933293 ($[M]^+$, $C_9H_5^{35}ClO_3Cr$)

m/z gefunden: 247,93173

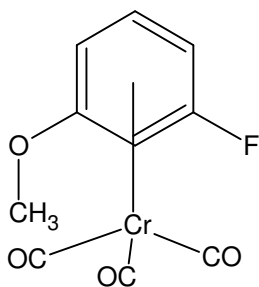
MS-EI (70 eV):

m/z: 250 ($[M]^+$, $C_9H_5^{35}ClO_3Cr$, 15 %); 248 ($[M]^+$, $C_9H_5^{37}ClO_3Cr$, 46 %); 166 (24 %); 164 (70 %); 52 (Cr^+ , 100 %)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 20 °C)

δ = 5,98 (s, 2H, Ar-H); 5,90 (s, 2H, Ar-H); 5,48 (s, 1H, Ar-H)

7.11.1.3 1-Fluor-3-methoxybenzolchromtricarbonyl (148)



HRMS (EI):

m/z berechnet: 261,973314 ($[M]^+$, $C_{10}H_7O_4FCr$)

m/z gefunden: 261,97648

MS-EI (70 eV):

m/z: 262($[M]^+$, $C_{10}H_7O_4FCr$, 56 %); 206 (30 %); 178 (100 %); 52 (Cr^+ , 100 %)

7.12 Synthesen mit TMEDA

7.12.1 Darstellung von *N,N*-Dimethylanilin (**131**)

Ein 25 ml 2-Hals-N₂-Kolben wird mit Rührfisch und Septum versehen und unter Argonatmosphäre mit einer Heißluftpistole ausgeheizt. 1,0 ml Fluorbenzol (**130**) (10,2 mmol), 3,0 ml TMEDA (20,3 mmol) und 10 ml THF werden vorgelegt und auf -78 °C gekühlt. 7,0 ml n-BuLi (1,6 M in Hexan, 11,2 mmol) werden langsam zugetropft. Man läßt die Temperatur langsam bis -10 °C ansteigen und hält diese Temperatur für 40 min. Danach wird 10 ml Wasser zugegeben und 2× mit Et₂O extrahiert. Die organische Phase wird 1× mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet.

Ausbeute Rohprodukt: 0,89 g *N,N*-Dimethylanilin (**131**) (7,3 mmol, 72 % d.Th.)

Identifikation des Produktes durch Vergleich mit literaturbekannten NMR-Daten^[98].

7.12.2 Darstellung von *N,N,3*-Trimethylanilin (**139**)

Ein 25 ml 2-Hals-N₂-Kolben wird mit Rührfisch und Septum versehen und unter Argonatmosphäre mit einer Heißluftpistole ausgeheizt. 0,9 ml 1-Fluor-2-methylbenzol (**138**) (8,2 mmol), 2,45 ml TMEDA (16,3 mmol) und 10 ml THF werden vorgelegt und auf -78 °C gekühlt. 5,6 ml n-BuLi (1,6 M in Hexan, 9,0 mmol) werden langsam zugetropft. Man läßt die Temperatur langsam bis -10 °C ansteigen und hält diese Temperatur für 40 min. Danach wird 10 ml Wasser zugegeben und 2× mit Et₂O extrahiert. Die organische Phase wird 1× mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet.

Ausbeute Rohprodukt: 0,95 g *N,N,3*-Trimethylanilin (**139**) (7 mmol, 86 % d.Th.)

Identifikation des Produktes durch Vergleich mit literaturbekannten NMR-Daten^[98].

7.12.3 Darstellung von *N*-(3-Methoxyphenyl)-*N,N*-dimethylamin (**133**)

Ein 25 ml 2-Hals-N₂-Kolben wird mit Rührfisch und Septum versehen und unter Argonatmosphäre mit einer Heißluftpistole ausgeheizt. 0,89 ml 1-Fluor-2-methoxybenzol (**132**) (7,9 mmol), 2,4 ml TMEDA (15,8 mmol) und 10 ml THF werden vorgelegt und auf -78 °C gekühlt. 5,4 ml n-BuLi (1,6 M in Hexan, 8,7 mmol) werden langsam zugetropft. Man läßt die Temperatur langsam bis -10 °C ansteigen und hält diese Temperatur für 40 min. Danach wird 10 ml Wasser zugegeben und 2× mit Et₂O extrahiert. Die organische Phase wird 1× mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet.

Ausbeute Rohprodukt: 1,18 g *N*-(3-Methoxyphenyl)-*N,N*-dimethylamin (**133**) (7,8 mmol, 99 % d.Th.)

Identifikation des Produktes durch Vergleich mit literaturbekanntem NMR-Daten^[98].

7.12.4 Darstellung von *N*-(3-Methoxyphenyl)-*N,N*-dimethylamin (**134**)

Ein 25 ml 2-Hals-N₂-Kolben wird mit Rührfisch und Septum versehen und unter Argonatmosphäre mit einer Heißluftpistole ausgeheizt. 0,9 ml 1-Fluor-3-methoxybenzol (**51**) (8,0 mmol), 2,4 ml TMEDA (15,8 mmol) und 10 ml THF werden vorgelegt und auf -78 °C gekühlt. 5,5 ml *n*-BuLi (1,6 M in Hexan, 8,8 mmol) werden langsam zugetropft. Man läßt die Temperatur langsam bis -10 °C ansteigen und hält diese Temperatur für 40 min. Danach wird 10 ml Wasser zugegeben und 2× mit Et₂O extrahiert. Die organische Phase wird 1× mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet.

Ausbeute Rohprodukt: 1,18 g *N*-(3-Methoxyphenyl)-*N,N*-dimethylamin (**134**) (8 mmol, 100 % d.Th.)

Identifikation des Produktes durch Vergleich mit literaturbekanntem NMR-Daten^[98].

7.12.5 Darstellung von *N,N*,3-Trimethylanilin (**136**) und *N,N*,4-Trimethylanilin (**137**)

Ein 25 ml 2-Hals-N₂-Kolben wird mit Rührfisch und Septum versehen und unter Argonatmosphäre mit einer Heißluftpistole ausgeheizt. 0,9 ml 1-Fluor-4-methylbenzol (**135**) (8,2 mmol), 2,45 ml TMEDA (16,2 mmol) und 10 ml THF werden vorgelegt und auf -78 °C gekühlt. 5,6 ml *n*-BuLi (1,6 M in Hexan, 9,0 mmol) werden langsam zugetropft. Man läßt die Temperatur langsam bis -10 °C ansteigen und hält diese Temperatur für 40 min. Danach wird 10 ml Wasser zugegeben und 2× mit Et₂O extrahiert. Die organische Phase wird 1× mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet.

Ausbeute Rohprodukt: 1,07 g

Aus NMR-Daten wird die Ausbeute im Rohprodukt bestimmt:

N,N,3-Trimethylanilin (**136**) (4,3 mmol, 53 % d.Th.)

N,N,4-Trimethylanilin (**137**) (3,6 mmol, 44 % d.Th.)

Identifikation des Produktes durch Vergleich mit literaturbekanntem NMR-Daten^[98].

7.12.6 Darstellung von *N,N*,3-Trimethylanilin (**136**) und *N,N*,4-Trimethylanilin (**137**)

Ein 25 ml 2-Hals-N₂-Kolben wird mit Rührfisch und Septum versehen und unter Argonatmosphäre mit einer Heißluftpistole ausgeheizt. 0,9 ml 1-Fluor-3-methylbenzol (**140**) (8,2 mmol), 2,45 ml TMEDA (16,2 mmol) und 10 ml THF werden vorgelegt und auf -78 °C gekühlt. 5,6 ml n-BuLi (1,6 M in Hexan, 9,0 mmol) werden langsam zugetropft. Man läßt die Temperatur langsam bis -10 °C ansteigen und hält diese Temperatur für 40 min. Danach wird 10 ml Wasser zugegeben und 2× mit Et₂O extrahiert. Die organische Phase wird 1× mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet.

Ausbeute Rohprodukt: 0,94 g

Aus NMR-Daten wird die Ausbeute im Rohprodukt bestimmt:

N,N,3-Trimethylanilin (**136**) (4,6 mmol, 57 % d.Th.)

N,N,4-Trimethylanilin (**137**) (2,3 mmol, 28 % d.Th.)

Identifikation des Produktes durch Vergleich mit literaturbekannten NMR-Daten^[98].

7.13 Radiochemische Markierungen

7.13.1 Produktion von n.c.a. [^{18}F]Fluorid

Die Produktion von n.c.a. [^{18}F]Fluorid erfolgt routinemäßig am PETtrace-Zyklotron (GE Healthcare, Uppsala, Sweden) über die $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$ Kernreaktion in einem mit 1,50 ml H_2^{18}O gefüllten Target durch Bestrahlung mit 16,5 MeV Protonen.

7.13.2 Nukleophile Substitutionsreaktionen mit n.c.a. [^{18}F]Fluorid

7.13.2.1 Allgemeine Vorschriften zur nukleophilen Substitution mit n.c.a. [^{18}F]Fluorid

Aus einem Vorratsgefäß mit wässriger [^{18}F]Fluorid-Lösung wird mit Hilfe einer 1 ml Einwegspritze eine angemessene Aktivitätsmenge von 30-500 MBq (abhängig vom geplanten Versuch) in ein Reaktionsvial (5 ml, Magnetprüher, Silikon-Septum, Schraubverschluss) überführt. In diesem sind bereits 15 mg Kryptofix[®] 2.2.2 und 100 μ 3,5%ige K_2CO_3 -Lösung vorgelegt. Durch das Silikon-Septum werden zwei Kanülen für den Ein- und Auslass von Argon gestochen. Die Lösung wird bei 140 °C 20 min lang unter Argongasstrom zur Trockne eingedampft. In der 10. und 12. min wird jeweils 1 ml Acetonitril zugegeben um azeotrop Reste von Feuchtigkeit zu entfernen. Nach insgesamt 20 min Trocknung wird das Reaktionsvial in einem passenden Metallblock auf einem Magnetprüher für die Markierung temperiert. Die Gas Zu- und Ableitung wird entfernt. Der gelöste Vorläufer wird durch das Septum eingespritzt. Proben zur Reaktionskontrolle werden durch Einstechen von 1 ml-Einwegspritzen durch das Septum entnommen, die Reaktionslösung wird kurz eingesogen, so dass die Kanülenöffnung der Spritze befüllt wird. Aus der Spritzenöffnung wird mit einer DC-Kapillare eine Lösungsprobe entnommen und auf eine DC-Platte übertragen. Wenn eine Radio-HPLC-Kontrolle durchgeführt wird, werden 50 μ l Probenlösung in ein 2 ml Probengefäß überführt und in einem Eisbad sofort abgekühlt. Die Probe wird direkt in die HPLC injiziert.

7.13.3 Allgemeine Vorschriften zur Decarbonylierung mit $(\text{Ph}_3\text{P})_3\text{RhCl}$

Nach der Markierung wird das Reaktionsvial im Eisbad 2,5 min abgekühlt. In einem Urinbecher werden 5 ml HCl-Lösung (0,1 M) vorgelegt und die Reaktionslösung mit einer Spritze überführt. Dann wird das Reaktionsgefäß mit insgesamt 10 ml Wasser ca. 3 \times gespült und das Waschwasser ebenfalls in den Urinbecher überführt. Im Falle von säurelabilen Gruppen wurde die HCl-Lösung durch Wasser ersetzt. Diese Lösung wird durch zwei Kartuschen (Alumina N, C18, Waters, USA) geleitet um das markierte Produkt durch

Festphasenextraktion aus dem Lösemittel zu entfernen. Das Produkt wird durch Elution mit 4 ml DCM aus der C18-Kartusche entfernt und in ein separates Gefäß überführt. Hier wird das Lösemittel wieder abgedampft. Anschließend wird das so getrocknete Produkt im Lösungsmittel für die Decarbonylierung aufgenommen und in ein bereits temperiertes Reaktionsgefäß (5 ml, Magnetprüher, Silikon-Septum, Schraubverschluss, 2 eq. $(\text{Ph}_3\text{P})_3\text{RhCl}$) überführt. Proben werden analog zur Markierungsreaktion entnommen.

7.13.4 Allgemeine Vorschriften zur Entschützung von Vorläufern

Nach der Decarbonylierung wird das Reaktionsvial im Eisbad 2,5 min abgekühlt. Die Suspension wird mit einer Spritze aufgenommen und durch einen MILLEX[®]GV-Filter (0,22 µm Durapore[®] PVDF Membran, Carrigtwohill, Co. Cork, Ireland) direkt in ein separates Reaktionsvial filtriert. Hier wird das Lösungsmittel bei 100 °C unter Argongasstrom zur Trockne eingedampft. Dann wird 1 ml HBr(48 %)/KI (10 mg) zugegeben und auf 150 °C temperiert. Nach 10 min wird das Reaktionsvial im Eisbad 2,5 min abgekühlt. Die Lösung wird mit 300 µl Natronlauge (6 M) neutralisiert und mit einem Milipore-Filter (2,5 µm, CN-Filter, Firma Nihon Millipore Kogyo K.K., Japan) filtriert. Die so gewonnene Produktlösung wird für die Analytik (HPLC/Gamma-Counter) verwendet.

7.13.5 Radioanalytische Verfahren

7.13.5.1 Radiodünnschichtchromatographie

Die Radiodünnschichtchromatographie wurde zur Bestimmung der radiochemischen Ausbeuten der Markierungsprodukte als auch zur Bestimmung der Decarbonylierungsausbeute eingesetzt. Proben aus den Markierungslösungen wurden auf das Dünnschichtmaterial (Fertigfolien Polygram[®] SIL G/UV254, 40 × 80 mm, 0,2 mm Kieselgel mit Fluoreszenzindikator der Firma Macherey-Nagel (Düren)) aufgebracht und mit PE/EtAc-Gemischen entwickelt. Nach der Entwicklung der DC-Platten wurden die Ecken, Start und Lösungsmittelfront sowie der nicht radioaktive Standard durch Aufbringung kleiner Aktivitätsmengen markiert (vgl. Abschnitt 4.1.1). Um dem Entweichen von flüchtigen, radioaktiven Nebenprodukten entgegen zu wirken, wurden die DC-Platten in Parafilm eingewickelt. Die Ergebnisse der DC-Auswertung wurden durch Erstellung von Aktivitätsbilanzen an der HPLC/Gamma-Counter überprüft.

Die Detektion der radioaktiven Flecken erfolgte mittels eines Autoradiographen der Firma Canberra-Packard (InstantImager). Eine Auswertung erfolgte durch die Software Packard Imager for Windwos, Version 2.05.

7.13.5.2 Hochleistungsflüssigkeitschromatographie

Um die Werte der DC-Analytik qualitativ und quantitativ zu überprüfen, wurden Proben entnommen (ca. 50 μ l) und mittels Radio-HPLC (je 10 μ l) getrennt und mittels UV- und Radiodetektor analysiert. Das HPLC-System bestand aus einem Entgaser für den Eluenten, einem Hewlett Packard Model 1050 mit NaI(Tl)-Szintillationsdetektor und einem UV-Detektor.

Die Identität des Markierungsproduktes wurde durch Vergleich mit Retentionszeiten von Standards bestimmt. Zusätzlich wurde eine Aufstockung vorgenommen. Zur Erstellung von Aktivitätsbilanzen wurde der radioaktive Peak abgetrennt und mit einem Gamma-Counter gemessen. Durch Vergleich mit Blindwerten konnte hierdurch die RCA bestimmt werden.

7.13.6 Markierungsergebnisse Modellverbindungen für p-Tyrosin

Tabelle 7.1: Markierungsergebnisse von Modellverbindungen für 2-[¹⁸F]-p-Tyrosin mit verschiedenen Abgangsgruppen

Vorläufer	Nr.	n	RCA (%)											
			1 min		3 min		7 min		10 min		20 min		30 min	
			Ø	Abw.	Ø	Abw.	Ø	Abw.	Ø	Abw.	Ø	Abw.	Ø	Abw.
6-Methoxy-3-methyl-2-nitrobenzaldehyd	(5)	6	12,5	5,0	33,4	5,2	45,5	6,5	48,8	6,4	51,6	5,8	50,3	5,9
2-Brom-6-methoxy-3-methylbenzaldehyd	(7)	6	7,9	2,2	15,6	5,4	22,5	4,8	25,4	3,9	28,7	2,1	27,5	2,3
2-Chlor-6-methoxy-3-methylbenzaldehyd	(8)	5	0,6	0,4	2,0	0,6	4,7	1,1	6,0	1,5	7,4	1,9	8,6	1,9
2-Fluor-6-methoxy-3-methylbenzaldehyd	(6)	5	34,0	15,5	74,3	7,4	82,5	8,6	84,9	5,9	85,3	5,6	85,0	4,8
2-Methoxy-5-methyl-4-nitrobenzaldehyd	(9)	7	39,5	22,8	60,7	12,1	69,3	8,2	64,1	15,2	64,6	7,9	62,0	7,6
4-Brom-2-methoxy-5-methylbenzaldehyd	(11)	5	6,0	3,9	15,2	3,7	27,1	4,0	32,0	4,6	33,0	3,5	35,7	4,9
4-Chlor-2-methoxy-5-methylbenzaldehyd	(12)	5	1,4	1,3	8,3	2,5	18,4	3,8	22,0	5,6	29,5	4,1	31,8	3,0
4-Fluor-2-methoxy-5-methylbenzaldehyd	(10)	5	76,2	10,0	77,5	9,9	79,5	9,3	78,8	8,8	79,7	7,7	79,1	5,8

Markierungsbedingungen: c = 0,5 mmol/ml, 1 ml DMF, 15 mg Kryptofix[®]2.2.2, 100 µl 3,5 % K₂CO₃; 120 °C

Tabelle 7.2: Lösungsmiteleinfluss auf die Markierung von 6-Methoxy-3-methyl-2-nitrobenzaldehyd (5)														
Vorläufer	Nr.	n	RCA (%)											
6-Methoxy-3-methyl-2-nitrobenzaldehyd	(5)		1 min		3 min		7 min		10 min		20 min		30 min	
			Ø	Abw.	Ø	Abw.	Ø	Abw.	Ø	Abw.	Ø	Abw.	Ø	Abw.
DMSO		5	7,6	4,7	26,0	6,5	32,6	7,3	36,2	5,7	33,5	7,1	33,9	4,8
DMac		5	4,1	0,9	11,1	5,1	21,3	4,6	24,0	4,5	26,9	3,7	27,8	2,6
DMF		6	12,5	5,0	33,4	5,2	45,5	6,5	48,8	6,4	51,6	5,8	50,3	5,9

Markierungsbedingungen:

6-Methoxy-3-methyl-2-nitrobenzaldehyd (5); c = 0,5 mmol/ml, 1 ml Lösungsmittel, 15 mg Kryptofix[®]2.2.2, 100 µl 3,5 % K₂CO₃; 120 °C

Tabelle 7.3: Konzentrationsabhängigkeit der Markierung von 6-Methoxy-3-methyl-2-nitrobenzaldehyd (5)														
Vorläufer	Nr.	n	RCA (%)											
6-Methoxy-3-methyl-2-nitrobenzaldehyd	(5)		1 min		3 min		7 min		10 min		20 min		30 min	
			Ø	Abw.	Ø	Abw.	Ø	Abw.	Ø	Abw.	Ø	Abw.	Ø	Abw.
Konzentration in mmol/ml			Ø	Abw.	Ø	Abw.	Ø	Abw.	Ø	Abw.	Ø	Abw.	Ø	Abw.
0,0025		5	3,6	1,3	9,3	3,7	14,3	6,3	15,5	5,4	17,5	7,1	18,3	7,4
0,010		5	7,9	2,9	18,4	2,4	26,8	3,2	28,7	4,5	30,1	3,7	30,9	2,5
0,025		6	10,1	2,4	21,3	3,9	28,6	5,2	28,3	2,6	30,6	0,9	29,2	2,6
0,050		6	12,5	5,0	33,4	5,2	45,5	6,5	48,8	6,4	51,6	5,8	50,3	5,9
0,100		5	11,9	7,3	25,6	3,2	32,4	3,8	37,4	4,7	45,1	1,8	44,8	3,2

Markierungsbedingungen:

6-Methoxy-3-methyl-2-nitrobenzaldehyd (5); 1 ml DMF, 15 mg Kryptofix[®]2.2.2, 100 µl 3,5 % K₂CO₃; 120 °C

Vorläufer	Nr.	n	RCA (%)											
6-Methoxy-3-methyl-2-nitrobenzaldehyd	(5)		1 min		3 min		7 min		10 min		20 min		30 min	
Temperatur / °C			Ø	Abw.	Ø	Abw.	Ø	Abw.	Ø	Abw.	Ø	Abw.	Ø	Abw.
60		5	0,3	0,4	1,0	0,4	2,1	0,3	2,8	0,4	4,6	0,6	5,5	1,2
80		5	1,5	0,8	3,3	1,8	6,7	4,0	10,5	1,1	16,5	0,7	20,9	0,7
100		5	8,5	2,7	16,4	4,2	25,9	4,9	26,9	3,9	32,6	4,5	34,5	4,8
120		6	12,5	5,0	33,4	5,2	45,5	6,5	48,8	6,4	51,6	5,8	50,3	5,9
140		5	42,8	6,1	54,4	8,0	62,5	8,3	61,8	9,2	61,6	8,2	61,8	7,9

Markierungsbedingungen: 6-Methoxy-3-methyl-2-nitrobenzaldehyd (5); 1 ml DMF, 15 mg Kryptofix[®] 2.2.2, 100 µl 3,5 % K₂CO₃

Tabelle 7.5: Radio-HPLC-Kontrollen der Markierungsergebnisse von Modellverbindungen für 2-[¹⁸F]-p-Tyrosin

Substanz (Vorläufer vor Markierung)	Nr.	Bemerkung	n	DC-Analyse RCA (%)	n	HPLC- Analyse/ Gamma- Counter RCA (%)	R _t UV Standard (min)	R _t Aktivität (min)	HPLC Methode
6-Methoxy-3-methyl-2-nitrobenzaldehyd	(5)	120 °C, t = 20 min	1	56,5	1	52,6	8,328	8,781	B
2-Brom-6-methoxy-3-methylbenzaldehyd	(7)	120 °C, t = 20 min	1	7,0	1	6,5	-	9,794	A
		120 °C, t = 20 min	1	34,0	1	28,2	9,627	10,242	C
2-Chlor-6-methoxy-3-methylbenzaldehyd	(8)	120 °C, t = 30 min	1	7,4	1	5,8	8,908	9,597	C
2-Fluor-6-methoxy-3-methylbenzaldehyd	(6)	120 °C, t = 20 min	1	77,0	1	69,2	8,507	8,990	B
2-Methoxy-5-methyl-4-nitrobenzaldehyd	(9)	120 °C, t = 7 min	1	90,5	1	82,5	verdeckt	11,967	A
4-Brom-2-methoxy-5-methylbenzaldehyd	(11)	-	-	-	-	-	-	-	-
4-Chlor-2-methoxy-5-methylbenzaldehyd	(12)	120 °C, t = 30 min	1	38,7	1	41,64	11,392	11,891	B
4-Fluor-2-methoxy-5-methylbenzaldehyd	(10)	120 °C, t = 20 min	1	77,8	1	77,8	11,542	11,999	B
		140 °C, t = 3 min	1	87,4	1	89,2	11,561	11,992	B

Methode A: Säule: Phenomenex Luna aqua C18 (5 µm, 250 ×4,6 mm)
 Eluent: Acetonitril (0,1 % Kaliumfluorid) / Wasser (0,1 % Kaliumfluorid), 50:50
 Flussrate: 1 ml/min, UV-Detektor: 254 nm

Methode B: Säule: Phenomenex Luna C18 (5 µm, 250 ×4,6 mm)
 Eluent: Acetonitril (0,1 % Kaliumfluorid) / Wasser (0,1 % Kaliumfluorid), 50:50
 Flussrate: 1 ml/min, UV-Detektor: 254 nm

Methode C: Säule: Phenomenex Luna aqua C18 (5 µm, 250 ×4,6 mm)
 Eluent: Acetonitril (0,1 % Kaliumfluorid) / Wasser (0,1 % Kaliumfluorid), 50:50
 Flussrate: 1 ml/min, UV-Detektor: 254 nm

7.13.7 Markierungsergebnisse Modellverbindungen für F-DOPA

Tabelle 7.6: Markierungsergebnisse von Modellverbindungen für [¹⁸F]-DOPA mit verschiedenen Abgangsgruppen

Vorläufer	Nr.	n	RCA (%)											
			1 min		3 min		7 min		10 min		20 min		30 min	
			Ø	Abw.	Ø	Abw.	Ø	Abw.	Ø	Abw.	Ø	Abw.	Ø	Abw.
2,3-Dimethoxy-5-methyl-6-nitrobenzaldehyd	(13)	5	1,4	1,0	1,3	1,1	1,2	1,1	1,0	1,4	0,4	0,5	0,9	0,8
2-Brom-5,6-dimethoxy-3-methylbenzaldehyd	(15)	5	1,8	1,3	2,3	1,5	1,7	0,9	3,2	1,6	2,8	1,3	2,6	1,1
2-Chlor-5,6-dimethoxy-3-methylbenzaldehyd	(16)	6	1,4	0,5	1,8	0,9	2,3	1,2	3,0	1,5	3,4	1,8	3,2	1,2
2-Fluor-5,6-dimethoxy-3-methylbenzaldehyd	(14)	5	19,5	9,7	48,3	8,0	67,7	2,8	70,4	3,7	74,5	5,3	76,0	6,3

Markierungsbedingungen: c = 0,5 mmol/ml, 1 ml DMF, 15 mg Kryptofix[®]2.2.2, 100 µl 3,5 % K₂CO₃; 120 °C

Tabelle 7.7: Radio-HPLC-Kontrollen der Markierungsergebnisse von Modellverbindungen für [¹⁸F]-DOPA mit verschiedenen Abgangsgruppen

Substanz (Vorläufer vor Markierung)	Nr.	Bemerkung	n	DC-Analyse RCA (%)	n	HPLC-Analyse/ Gamma-Counter RCA (%)	R _t UV Standard (min)	R _t Aktivität (min)	HPLC Methode
2-Fluor-5,6-dimethoxy-3-methylbenzaldehyd	(14)	120 °C, t = 30 min	1	79,2	1	77,3	9,840	10,529	A
2,3-Dimethoxy-5-methyl-6-nitrobenzaldehyd	(13)	140 °C, t = 10 min	1	1,3	1	1,7	16,434	16,4 – 16,8	B

Methode A: Säule: Phenomenex Luna aqua C18 (5 µm, 250 ×4,6 mm)
 Eluent: Acetonitril (0,1 % Kaliumfluorid) / Wasser (0,1 % Kaliumfluorid), 50:50
 Flussrate: 1 ml/min, UV-Detektor: 254 nm

Methode B: Säule: Phenomenex Luna aqua C18 (5 µm, 250 ×4,6 mm)
 Eluent: Acetonitril (0,1 % Kaliumfluorid) / Wasser (0,1 % Kaliumfluorid), 35:65
 Flussrate: 2 ml/min, UV-Detektor: 254 nm

Tabelle 7.8: Lösungsmiteleinfluss auf die Markierung von 2,3-Dimethoxy-5-methyl-6-nitrobenzaldehyd (13)														
Vorläufer	Nr.	n	RCA (%)											
			1 min		3 min		7 min		10 min		20 min		30 min	
2,3-Dimethoxy-5-methyl-6-nitrobenzaldehyd	(13)		Ø	Abw.	Ø	Abw.	Ø	Abw.	Ø	Abw.	Ø	Abw.	Ø	Abw.
DMSO		5	0,3	0,4	1,0	0,8	1,0	0,8	0,7	1,1	0,5	0,5	0,4	0,4
DMac		5	1,7	1,5	1,7	1,0	1,2	1,0	1,7	1,0	1,5	1,2	1,1	0,4
DMF		5	1,4	1,0	1,3	1,1	1,2	1,1	1,0	1,4	0,4	0,5	0,9	0,8

Markierungsbedingungen:

2,3-Dimethoxy-5-methyl-6-nitrobenzaldehyd (**13**); c = 0,5 mmol/ml, 1 ml Lösungsmittel, 15 mg Kryptofix[®] 2.2.2,

100 µl 3,5 % K₂CO₃; 120 °C

7.13.8 Markierungsergebnisse Dialdehyde

Tabelle 7.9: Markierungsergebnisse von Dialdehyden														
Vorläufer	Nr.	n	RCA (%)											
			1 min		3 min		7 min		10 min		20 min		30 min	
			Ø	Abw.	Ø	Abw.	Ø	Abw.	Ø	Abw.	Ø	Abw.	Ø	Abw.
4-Methoxy-2-nitroisophthalaldehyd	(17)	3	85,7	0,7	78,4	2,8	68,3	1,9	56,3	9,1	23,7	6,7	2,6	0,5
2-Chlor-4-methoxyisophthalaldehyd	(19)	3	85,9	1,7	86,0	1,5	80,3	5,6	74,1	3,4	63,4	8,4	53,9	5,7
2-Fluor-4-methoxyisophthalaldehyd	(18)	3	81,3	1,9	66,4	3,1	61,7	12,5	44,0	10,7	29,3	14,4	22,9	14,9
4-Chlor-2-methoxy-5-methylisophthalaldehyd	(22)	5	84,0	2,9	84,7	3,4	80,3	2,0	72,4	2,6	55,9	2,5	45,7	3,2
4-Brom-2-methoxy-5-methylisophthalaldehyd	(23)	3	78,9	5,9	79,2	3,6	73,4	4,9	65,9	3,2	49,4	6,7	35,2	7,5

Markierungsbedingungen:

c = 0,5 mmol/ml, 1 ml DMF, 15 mg Kryptofix[®] 2.2.2, 100 µl 3,5 % K₂CO₃; 120 °C

Substanz (Vorläufer vor Markierung)	Nr.	Bemerkung	n	DC-Analyse RCA (%)	n	HPLC- Analyse/ Gamma- Counter RCA (%)	R _t UV Standard (min)	R _t Aktivität (min)	HPLC Methode
2-Chlor- 4-methoxyisophthalaldehyd	(19)	120 °C, t = 3 min	1	72,3	1	75,0		5,294	D
4-Chlor-2-methoxy-5- methylisophthalaldehyd	(22)	120 °C, t = 3 min	1	83,4	1	75,7	-	8,835	D
		120 °C, t = 3 min	1	68,2	1	66,9	7,546	8,155	D
		120 °C, t = 3 min	1	81,7	1	77,7	-	8,146	D
4-Brom-2-methoxy-5- methylisophthalaldehyd	(23)	120 °C, t = 3 min	1	75,0	1	82,1	7,753	8,208	C
		120 °C, t = 3 min	1	82,9	1	74,6	7,617	8,028	B

Methode A: Säule: Phenomenex C18 (5 µm, 250 ×4,6 mm)

Eluent: Acetonitril (0,1 % Kaliumfluorid) / Wasser (0,1 % Kaliumfluorid), 50:50

Flussrate: 1 ml/min, UV-Detektor: 280 nm

Methode B: Säule: Phenomenex Luna C18 (5 µm, 250 ×4,6 mm)

Eluent: Acetonitril (0,1 % Kaliumfluorid) / Wasser (0,1 % Kaliumfluorid), 50:50

Flussrate: 1 ml/min, UV-Detektor: 254 nm

Zugabe von Fluorstandard notwendig, da sonst nicht alles Produkt aus der HPLC-Anlage eluiert wird. Grund unbekannt.

Methode C: Säule: Phenomenex Luna aqua C18 (5 µm, 250 ×4,6 mm)

Eluent: Acetonitril (0,1 % Kaliumfluorid) / Wasser (0,1 % Kaliumfluorid), 50:50

Flussrate: 1 ml/min, UV-Detektor: 254 nm

Zugabe von Fluorstandard notwendig, da sonst nicht alles Produkt aus der HPLC-Anlage eluiert wird. Grund unbekannt.

Methode D: Säule: Phenomenex Luna aqua C18 (5 µm, 250 ×4,6 mm)

Eluent: Acetonitril (0,1 % Kaliumfluorid) / Wasser (0,1 % Kaliumfluorid), 50:50

Flussrate: 1 ml/min, UV-Detektor: 254 nm

7.13.9 Markierungsergebnisse des Vorläufers von 2-[¹⁸F]-p-Tyrosin

Tabelle 7.11: Markierungsergebnisse von Vorläufern mit geschützter Aminosäurefunktion

Vorläufer	n	RCA (%)											
		1 min		3 min		7 min		10 min		20 min		30 min	
		Ø	Abw.	Ø	Abw.	Ø	Abw.	Ø	Abw.	Ø	Abw.	Ø	Abw.
(1)	5	1,5	0,3	1,3	0,3	1,1	0,2	1,0	0,2	0,6	0,2	0,5	0,2
(105)	5	10,1	0,7	14,5	0,9	11,9	0,9	9,8	1,6	6,0	2,5	3,6	1,8
(110)	4	9,4	4,3	28,9	5,9	42,9	10,0	41,1	6,4	39,2	11,2	36,1	10,6
6-Methoxy-3-methyl-2-nitrobenzaldehyd mit Glycin-Derivat	2	-	-	31,6*	2,3*	32,9	1,9	33,5	0,5	32,6	3,0	33,4	2,6

Markierungsbedingungen: 10 mg Vorläufer, 1 ml DMF, 15 mg Kryptofix[®]2.2.2, 100 µl 3,5 % K₂CO₃; 140 °C

* Wert der 5. Minute

Substanz (Vorläufer vor Markierung)	Bemerkung	n	DC-Analyse RCA (%)	n	HPLC- Analyse/ Gamma- Counter RCA (%)	R _t UV Standard (min)	R _t Aktivität (min)	HPLC Methode
(1)	140 °C, t = 3 min	5	1,3 ± 0,3	3	0,8 ± 0,2	14,2	14,5	A
(105)	140 °C, t = 3 min	5	14,5 ± 0,9	3	9,9 ± 3,1	14,2	14,5	A
(110)	140 °C, t = 10 min	4	41,1 ± 6,1	2	33,9 ± 5,4	16,948	17,142	B
						18,558	18,734	***
						7,2-7,3	7,5-7,6	C

Methode A: Säule: Phenomenex Luna C18 (5 µm, 250 × 4,6 mm)

Eluent: Gradient Acetonitril (0,1 % Kaliumfluorid) / Wasser (0,1 % Kaliumfluorid),

3:97 innerhalb von 15 min auf Acetonitril (0,1 % Kaliumfluorid) / Wasser (0,1 % Kaliumfluorid), 90:10

Flussrate: 2 ml/min, UV-Detektor: 254 nm

*** Diskussion des Doppelpeaks vgl. Abschnitt 4.1.5.3

Methode B: Säule: Phenomenex Phenylhexyl (5 µm, 250 × 4,6 mm)

Eluent: Acetonitril (0,1 % Kaliumfluorid) / Wasser (0,1 % Kaliumfluorid), 40:60

Flussrate: 2 ml/min, UV-Detektor: 254 nm

Methode C: Säule: Phenomenex Aqua C18 (5 µm, 250 × 4,6 mm)

Eluent: Acetonitril (0,1 % Kaliumfluorid) / Wasser (0,1 % Kaliumfluorid), 40:60

Flussrate: 2 ml/min, UV-Detektor: 254 nm

7.13.10 Decarbonylierung von Modellverbindungen mit einem Aldehyd

Tabelle 7.13: Decarbonylierung von Modellverbindungen mit einem Aldehyd

Vorläufer	Nr.	n	RCA (%)											
			1 min		3 min		7 min		10 min		20 min		30 min	
			Ø	Abw.	Ø	Abw.	Ø	Abw.	Ø	Abw.	Ø	Abw.	Ø	Abw.
2-Fluor-6-methoxy-3-methylbenzaldehyd	(158)	3	2,3	1,8	50,8	3,5	75,3	1,2	83,3	2,4	86,5	1,8	86,7	2,4
2-Fluor-5,6-dimethoxy-3-methylbenzaldehyd	(160)	3	3,9	1,4	51,4	2,7	81,1	4,1	84,2	2,7	88,9	2,2	91,8	1,7

Markierungsbedingungen:

- 0,075 mmol Vorläufer, 1 ml DMF, 15 mg Kryptofix[®]2.2.2, 100 µl 3,5 % K₂CO₃; 140 °C, t = 10 min, nach Trapping Aufteilung in 3 Einzelversuche
- 2 eq. (Ph₃P)₃RhCl (bezogen auf Vorläufer), 1 ml Benzonitril, 150 °C

Tabelle 7.14: Radio-HPLC-Kontrolle der Decarbonylierungen von Modellverbindungen mit einem Aldehyd

Substanz (Vorläufer vor Markierung)	Nr.	Bemerkung	n	DC- Analyse RCA (%)	n	HPLC- Analyse/ Gamma- Counter RCA (%)	R _t UV Standard (min)	R _t Aktivität (min)	HPLC Methode
2-Fluor-6-methoxy-3-methylbenzaldehyd	(158)	150 °C, t = 20 min	1	86,4	1	97 %	7,036	7,278	A
2-Fluor-5,6-dimethoxy-3-methylbenzaldehyd	(160)	150 °C, t = 30 min	1	85,6	1	92 %	8,900	9,189	B

Methode A: Säule: Phenomenex Luna C18 (5 µm, 250 × 4,6 mm)

Eluent: Acetonitril (0,1 % Kaliumfluorid) / Wasser (0,1 % Kaliumfluorid), 45:55

Flussrate: 2 ml/min, UV-Detektor: 254 nm

Methode B: Säule: Phenomenex C18 (5 µm, 250 × 4,6 mm)

Eluent: Acetonitril (0,1 % Kaliumfluorid) / Wasser (0,1 % Kaliumfluorid), 50:50

Flussrate: 2 ml/min, UV-Detektor: 280 nm

7.13.11 Decarboxylierung von Dialdehyden

Tabelle 7.15: Radio-HPLC-Kontrolle der Decarboxylierungen von Dialdehyden

Substanz (Vorläufer vor Markierung)	Nr.	Bemerkung	n	DC- Analyse RCA (%)	n	HPLC- Analyse/ Gamma- Counter RCA (%)	R _t UV Standard (min)	R _t Aktivität (min)	HPLC Methode
2-Fluor- 4-methoxisophthalaldehyd	(18)/(162)	Versuch bei 120 °C, 3 eq., t = 30 min	1	59,0	1	72,8	12,532	13,076	A
2-Fluor- 4-methoxisophthalaldehyd	(18)/(162)	Versuch bei 150 °C, 3 eq., t = 30 min	1	67,1	1	75,7	12,556	13,188	A
4-Chlor-2-methoxy-5- methylisophthalaldehyd	(16)/(166)	4 eq., t = 10 min	1	68,9	1	47,2	19,379	19,754	B
4-Chlor-2-methoxy-5- methylisophthalaldehyd	(16)/(166)	6 eq. t = 10 min	1	70,1	1	58,3	19,379	19,744	B

Methode A: Säule: Phenomenex C18 (5 µm, 250 ×4,6 mm)
 Eluent: Acetonitril (0,1 % Kaliumfluorid) / Wasser (0,1 % Kaliumfluorid), 50:50
 Flussrate: 2 ml/min, UV-Detektor: 280 nm,

Methode B: Säule: Phenomenex C18 (5 µm, 250 ×4,6 mm)
 Eluent: Acetonitril (0,1 % Kaliumfluorid) / Wasser (0,1 % Kaliumfluorid), 40:60
 Flussrate: 2 ml/min, UV-Detektor: 254 nm

Tabelle 7.16: Decarboxylierung von 4-Chlor-2-methoxy-5-methylisophthalaldehyd mit verschiedenen Äquivalenten $(\text{Ph}_3\text{P})_3\text{RhCl}$

Vorläufer	Nr.	n	RCA (%)					
			1 min	3 min	7 min	10 min	20 min	30 min
4-Chlor-2-methoxy-5-methylisophthalaldehyd	(16)/(166)							
Äquivalent $(\text{Ph}_3\text{P})_3\text{RhCl}$								
2		1	0,2	4,7	4,8	6,2	6,0	6,4
4		1	0	13,5	59,6	67,6	71,6	71,1
6		1	0,1	33,5	69,2	74,1	73,6	71,8

Markierungsbedingungen:

- 0,05 mmol Vorläufer, 1 ml DMF, 15 mg Kryptofix[®]2.2.2, 100 μl 3,5 % K_2CO_3 ; 140 °C, t = 10 min, nach Trapping Aufteilung in 3 Einzelversuche
- X Äquivalent $(\text{Ph}_3\text{P})_3\text{RhCl}$ (bezogen auf Vorläufer), 1 ml Benzonitril, 150 °C

7.13.12 Decarboxylierung von Vorläufern von 2-[¹⁸F]-p-Tyrosin

Tabelle 7.17: Radio-HPLC-Kontrolle der Decarboxylierungen von Vorläufern für p-Tyr

Substanz	Bemerkung	n	DC-Analyse RCA (%)	n	HPLC- Analyse/ Gamma- Counter RCA (%)	R _t UV Standard (min)	R _t Aktivität (min)	HPLC Methode
(156)	a	3	47,9 ± 13,9	3	68,3 ± 21,6	15,3-15,5	15,6-15,8	A
(157)	b	5	61,4 ± 6,7	2	50,9 ± 7,0	13,107 7,200	13,334 7,425	B C

Methode A: Säule: Phenomenex Luna C18 (5 µm, 250 × 4,6 mm)

Eluent: Gradient Acetonitril (0,1 % Kaliumfluorid) / Wasser (0,1 % Kaliumfluorid),

3:97 innerhalb von 15 min auf Acetonitril (0,1 % Kaliumfluorid) / Wasser (0,1 % Kaliumfluorid), 90:10

Flussrate: 1 ml/min, UV-Detektor: 280 nm

Methode B: Säule: Phenomenex Aqua C18 (5 µm, 250 × 4,6 mm)

Eluent: Acetonitril (0,1 % Kaliumfluorid) / Wasser (0,1 % Kaliumfluorid), 60:40

Flussrate: 1 ml/min, UV-Detektor: 254 nm

Methode C: Säule: Phenomenex Luna C18 (5 µm, 250 × 4,6 mm)

Eluent: Acetonitril (0,1 % Kaliumfluorid) / Wasser (0,1 % Kaliumfluorid), 50:50

Flussrate: 2 ml/min, UV-Detektor: 254 nm

Markierungsbedingungen:

1. 5 mg Vorläufer, 1 ml DMF, 15 mg Kryptofix[®] 2.2.2, 100 µl 3,5 % K₂CO₃; 140 °C, t = 3 min

2. 2 eq. (Ph₃P)₃RhCl, 1 ml Lösungsmittel (a = Benzonitril, b = Acetonitril), 150 °C, 10 min

7.13.13 Entschützung zu 2-[¹⁸F]-p-Tyrosin

Substanz (Vorläufer vor Markierung)	Bemerkung	n	DC- Analyse	n	HPLC- Analyse/ Gamma- Counter RCA (%)	R _t UV Standard (min)	R _t Aktivität (min)	HPLC Methode
(168)		-	-	3	16,1 ± 0,9 %	9,381 4,0-4,3	9,828 4,3-4,6	A B

Methode A: Säule: Supelcosil ABZ+ (5 µm, 250 × 4,6 mm)

Eluent: Wasser (pH = 2,5 (HCl))

Flussrate: 1 ml/min, UV-Detektor: 220 nm

Methode B: Säule: Supelcosil ABZ+ (5 µm, 250 × 4,6 mm)

Eluent: Wasser (pH = 2,5 (HCl))

Flussrate: 2 ml/min, UV-Detektor: 220 nm,

Markierungsbedingungen:

- 10 mg Vorläufer, 1 ml DMF, 15 mg Kryptofix[®]2.2.2, 100 µl 3,5 % K₂CO₃; 140 °C, t = 10 min
- 66 mg (Ph₃P)₃RhCl, 1 ml Acetonitril, 150 °C, 10 min
- 1 ml HBr (48 %), KI (10 mg), 10 min

8 Literaturverzeichnis

- [1] K. Wienhard, R. Wagner, W.-D. Heiss, *PET Grundlagen und Anwendungen der Positronen-Emissions-Tomographie*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 1989.
- [2] S. M. Ametamey, M. Honer, P. A. Schubiger, *Molecular Imaging with PET*, *Chem. Rev.* **2008** in press
- [3] *Handbook of Radiopharmaceuticals*, (Eds.: M. J. Welch, C. S. Redvanly) John Wiley & Sons Ltd, 2003.
- [4] Wester, Hans-Jürgen. *Zur praktisch trägerfreien ¹⁸F-Fluorierung von Proteinen, Peptiden und Tyrosin*. 3206. **1996**. Forschungszentrum Jülich GmbH. Berichte des Forschungszentrums Jülich.
- [5] HH. Coenen, in *PET Studies on Amino Acid Metabolism and Protein Synthesis* Ed.: HH. Coenen, Mazoyer, B.M. et al.; **1993**, pp. 109-131.
- [6] P. L. Jager, W. Vaalburg, J. Pruim, E. G. E. de Vries, K. J. Langen, D. A. Piers, *J. Nucl. Med.* **2001**, *42*, 432-445.
- [7] P. Laverman, O. C. Boerman, F. H. M. Corstens, W. J. G. Oyen, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2002**, *29*, 681-690.
- [8] A. Del Sole, A. Falini, L. Ravasi, L. Ottobriani, D. De Marchis, E. Bombardieri, G. Lucignani, *Eur. J. Nucl. Med.* **2001**, *28*, 1851-1872.
- [9] K. J. Langen, S. Broer, *J. Nucl. Med.* **2004**, *45*, 1435-1436.
- [10] C. Lemaire, in *PET studies on amino acid metabolism and protein synthesis* Eds.: B. M. Mazoyer, W. D. Heiss, D. Comar), Kluwer Academic Publishers, **1993**, pp. 89-108.
- [11] L. Cai, S. Lu, V. W. Pike, *Eur. J. Org. Chem.* 2008, 2853-2873.
- [12] R. J. Nickles, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2003**, *46*, 1-27.
- [13] HH. Coenen, *Fluorine-18 labelling methods: Features and possibilities of basic reactions*. Forschungszentrum Jülich GmbH, Springer GmbH, **2007**
- [14] HH. Coenen, G. Stocklin, *Radioaktive Isotope in Klinik und Forschung* **1988**, *18*, 402-407.

- [15] HH. Coenen, K. Franken, P. Kling, G. Stöcklin, *Appl. Radiat. Isot.* **1988**, *39*, 1243-1250.
- [16] HH. Coenen, P. Kling, G. Stocklin, *J. Nucl. Med.* **1989**, *30*, 1367-1372.
- [17] K. Hamacher, HH. Coenen, *Appl. Radiat. Isot.* **2002**, *57*, 853-856.
- [18] T. Tierling, *Zur Synthese von 6-[18F]Fluor-L-DOPA durch nukleophile 18F-Fluorierung Carbonylaktivierter aromatischer Aminosäurederivate*, Forschungszentrum Jülich GmbH, **2002**.
- [19] R. N. Krasikova, V. V. Zaitsev, S. M. Ametamey, O. F. Kuznetsova, O. S. Fedorova, I. K. Mosevich, Y. N. Belokon, S. Vyskocil, S. V. Shatik, M. Nader, P. A. Schubiger, *Nucl. Med. Biol.* **2004**, *31*, 597-603.
- [20] P. G. M. Wuts, T. W. Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis* 4th Ed., John Wiley & Sons Inc., Hoboken, New Jersey, USA **2007**.
- [21] P. Kocienski, *Protecting Groups*, 3rd Edition ed. Thieme-Verlag, **2005**.
- [22] J. Tsuji, K. Ohno, *Tetrahedron Lett.* **1965**, 3969-3971.
- [23] K. Ohno, J. Tsuji, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *90*, 99-107.
- [24] J. Tsuji, K. Ohno, *Tetrahedron Lett.* **1967**, 2173-2176.
- [25] P. K. Chakraborty, M. R. Kilbourn, *Appl. Radiat. Isot.* **1991**, *42*, 1209-1213.
- [26] E. O. Fischer, K. Oefele, *Chem. Ber.* **1957**, *90*, 2532-2535.
- [27] S.G. Davies, *Organotransition Metal Chemistry: Applications to Organic Synthesis*, Pergamon Press, Oxford, England, **1982**.
- [28] M. F. Semmelhack, *Organometallics in Synthesis: A Manual*, Kapitel 9.2.2, John Wiley & Sons Ltd., West Sussex, England, **2002**, 1084-1104.
- [29] A. Ceccon, G. Catelani, *J. Organomet. Chem.*, **1974**, *72*, 179-188.
- [30] M.F. Semmelhack, G. R. Clark, J. L. Garcia, J. J. Harrison. Y. Thebtaranonth, W. Wulff, A. Yamashita, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 3957-3965.
- [31] C. Deleanu, C. Ott, S. Rosca, R. Stan, S. I. Rosca, *U.P.B. Sci. Bull.*, **2002**, Series B, *64*, 1-10.
- [32] W. Strohmeier, *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 2490-2493.
- [33] W. E. Smith, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 3972-3973.

- [34] P. A. Ple, T. P. Green, L. F. Hennequin, J. Curwen, M. Fennell, J. Allen, C. Lambert-van der Brempt, G. Costello, *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 871-887.
- [35] Y. Ogata, A. Kawasaki, F. Sugiura, *Tetrahedron* **1968**, *24*, 5001-5010.
- [36] Z. Rappoport, I. Marek, *The chemistry of organolithium compounds*, 1. Ed., John Wiley & Sons Ltd, **2004**.
- [37] A. J. Bridges, A. Lee, E. C. Maduakor, C. E. Schwartz, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7499-7502.
- [38] R. Beckert, E. Fanghänel, Habicher W.D., P. Metz, D. Pavel, K. Schwetlick, *Organikum*, 22. ed. Wiley-VCH, Darmstadt **2004**, pp. 579-580.
- [39] G. A. Olah, M. Arvanaghi, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1981**, *20*, 878-879.
- [40] H. Groß, E. Höft, *Angew. Chem.* **1967**, *79*, 358.
- [41] H. Fischer, A. Schwarz, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1934**, *512*, 239.
- [42] A. Rieche, H. Groß, E. Höft, *Chem. Ber.* **1960**, *93*, 88.
- [43] H. Meerwein, in: *Houben-Weyl.* **1965**, Bd. 6/3, 10-40.
- [44] A. Higginbottom, P. Hill, W. F. Short, *J. Chem. Soc.* **1937**, 263-266.
- [45] W. O. Kermack, W. T. Spragg, *J. Chem. Soc.* **1932**, 2946-2948.
- [46] H. E. Baumgarten, D. L. Pedersen, M. W. Hunt, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 1977-1981.
- [47] V. T. Bandurco, C. F. Schwender, S. C. Bell, D. W. Combs, R. M. Kanojia, S. D. Levine, D. M. Mulvey, M. A. Appollina, M. S. Reed, E. A. Malloy, R. Falotico, J. B. Moore, A. J. Tobia, *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 1421-1426.
- [48] in *Oxidation: Techniques and Applications in Organic Synthesis*, Vol. 1, (Ed.: R. L. Augustine), Marcel Dekker, New York **1969**, 30-51.
- [49] Pearson, A. J., Roush, W. J., *Handbook of Reagents for Organic Synthesis*; Wiley: 2005.
- [50] Manson, D. L., Musgrave, O. C., *J. Chem. Soc.* **1963**, 1011-1013.
- [51] Mcomie, J. F. W., Watts, M. L., *Chem. Indust.* **1963**, 1658.
- [52] Youssefyeh, R. D., Mazur, Y. *Chem. Indust.* **1963**, 609-610.

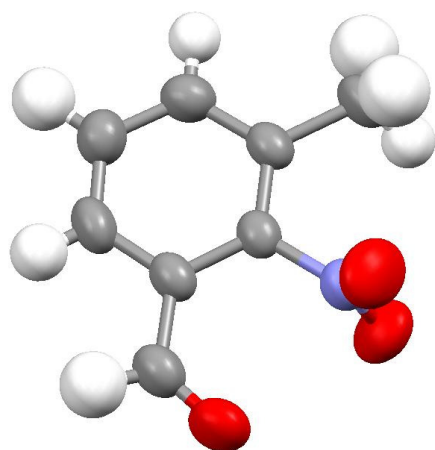
- [53] Mcomie, J. F. W., Watts, M. L., West, D. E., *Tetrahedron* **1968**, *24*, 2289-2292.
- [54] W. Davies, *J. Chem. Soc.* **1923**, *12*, 3, 1575-1588.
- [55] Williard, P. G., Fryhle, C. B., *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 3731-3734.
- [56] G. D. Hartman, B. T. Phillips, W. Halczenko, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2423-2427.
- [57] A. A. Anderson, T. Goetzen, S. A. Shackelford, S. Tsank, *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 3227-3232.
- [58] L. F. Lindoy, G. V. Meehan, N. Svenstrup, *Synthesis-Stuttgart* **1998**, 1029-1032.
- [59] G. Olah, S. Kuhn, A. Mlinkó, *Chem. Ber.* **1956**, *89*, 4257-4258.
- [60] C. L. Dwyer, C. W. Holzapfel, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 7843-7848.
- [61] S. Kajigaeshi, Y. Shinmasu, S. Fujisaki, T. Kakinami, *Chem. Lett.* **1989**, 415-418.
- [62] P. D. Pansegrau, W. F. Rieker, A. I. Meyers, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7178-7184.
- [63] G. Stork, H. Conroy, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 4743-4748.
- [64] H. A. Brune, B. Stapp, G. Schmidtberg, *Chem. Ber. Rec.* **1986**, *119*, 1845-1856.
- [65] D. Löffler, *Diplomarbeit: Synthese eines Vorläufers für die ¹⁸F-Markierung von Tyrosin*, Tübingen, **2005**.
- [66] B. Sur, M. M. Adak, T. Pathak, B. Hazra, A. Banerjee, *Synthesis* **1985**, 652-654.
- [67] D. R. Hepburn, H. R. Hudson, *J. Chem. Soc. Perk. Trans. 1* **1976**, *7*, 754-757.
- [68] G. H. Jones, M. C. Venuti, R. Alvarez, J. J. Bruno, A. H. Berks, A. Prince, *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 295-303.
- [69] M. J. O'Donnell, R. L. Polt, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2663-2668.
- [70] D. Li, B. Zhao, S. P. Sim, T. K. Li, A. Liu, L. Liu, L. F. Liu, E. J. LaVoie, *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *11*, 4, 521-528
- [71] H. Fretz, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4849-4858.
- [72] U. Schöllkopf, *Chem. Scr.* **1985**, *25*, 105-112.
- [73] U. Schöllkopf, *Top. Curr. Chem.* **1983**, *65*, 66-88.
- [74] U. Schöllkopf, *Tetrahedron* **1983**, *39*, 2085-2091.
- [75] G. Bauduin, D. Bondon, Y. Pietrasanta, B. Pucci, *Tetrahedron* **1978**, *34*, 3269-

- 3274.
- [76] Z. Y. Liu, Z. C. Chen, C. Z. Yu, R. F. Wang, R. Z. Zhang, C. S. Huang, Z. Yan, D. R. Cao, J. B. Sun, G. Li, *Chem. –Eur. J.* **2002**, *8*, 3747-3756.
- [77] B. Shen, Doktorarbeit, Tübingen, unveröffentlicht.
- [78] B. Shen, D. Löffler, K.-P. Zeller, M. Übele, G. Reischl, H.-J. Machulla, *J. Fluor. Chem.* **2007**, *128*, 1461-1468.
- [79] J. T. Kuethe, A. Wong, M. Journet, I. Davies, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3727-3729.
- [80] B. Shen, D. Löffler, K.-P. Zeller, M. Übele, G. Reischl, H.-J. Machulla, *Appl. Radiat. Isot.* **2007**, *65*, 1227–1231.
- [81] G. Wittig, E. Benz, *Chem. Ber.* **1959**, *92*, 1999-2013.
- [82] R. Huisgen, J. Sauer, *Angew. Chem.* **1960**, *72*, 91-126.
- [83] A. G. M. Al-Labadi, *Doktorarbeit: Anwendung der nukleophilen aromatischen Substitution mit [¹⁸F]Fluorid an Modell-Substanzen für die Mehrstufensynthese des PET-Tracers 6-[¹⁸F]Fluoro-L-DOPA* Tübingen, **2006**.
- [84] P. Coppens, *Acta Crystallogr.* **1964**, *17*, 573.
- [85] J. A. King, *Acta Crystallogr, Sect C: Cryst. Struct. Commun.* **1996**, *52*, 1691.
- [86] M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh, *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie* Georg Thieme Verlag Stuttgart New York **1995**.
- [87] E. Pretsch, P. Bühlmann, C. Affolter, M. Badertscher *Spektroskopische Daten zur Strukturaufklärung organischer Verbindungen* Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York **2001**.
- [88] K. K. Laali, G. I. Borodkin *J. Chem. Soc., Perk. Trans. 2* **2002**, *5*, 953-957.
- [89] A. Fischer, G. N. Henderson, S. Raymahasay, *Can. J. Chem.* **1986**, *65*, 1233-1240.
- [90] S. M. Kupchan, V. Kameswaran, J. W. A. Findlay, *J. Org. Chem* **1973**, *38*, 2, 405-406.
- [91] H. M. Ma, Z. Z. Liu, S. Z. Chen, *Chin. Chem. Lett.* **2003**, *14*, 4 371-374.
- [92] S. Kenmoku, Y. Urano, K. Koujirou, H. Kojima, K. Kikuchi, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 49, 11067-11073.
- [93] A. Srikrishna, G. Satyanarayana, *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 12, 2892-2900.

- [94] Wm. Davies, *J. Chem. Soc. Trans.* **1923**, 123, 1575-1593.
- [95] F. Minisci, E. Vismara, F. Fontana, *J. Chem. Soc., Perk. Trans. 2* **1989**, 123-126.
- [96] C. Lemaire, S. Gillet, S. Guillouet, A. Plenevaux, J. Aerts, A. Luxen, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2899-2904.
- [97] H. Nakamura, T. Usui, H. Kuroda, I. Ryu, H. Matsubara, S. Yasuda, D. P. Curran *Org. Lett.* **2003**, 5, 8, 1167-1169.
- [98] *Spectral Database for Organic Compounds*
http://riodb01.ibase.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/cre_disclaimer.cgi

9 Anhang A: Kristallstrukturen

9.1 Kristallstrukturdaten von 3-Methyl-2-nitrobenzaldehyd (118)



Formel	$C_8 H_7 N O_3$
Formelmasse [g/mol]	165.15
Temperatur	295(2) K
Wellenlänge	1.54184 Å
Kristallsystem	Monoklin
Raumgruppe	P21/c
Einheitszelle	$a = 11.4130(15) \text{ \AA}$ $\alpha = 90^\circ$ $b = 7.7700(5) \text{ \AA}$ $\beta = 112.799(11)^\circ$ $c = 9.5890(15) \text{ \AA}$ $\gamma = 90^\circ$
Zellvolumen	$783.91(17) \text{ \AA}^3$
Z	4
Dichte (berechnet)	1.399 mg/cm^3
Absorptionskoeffizient	0.923 mm^{-1}
F (000)	344
Kristallabmessungen	$0.25 \times 0.15 \times 0.10 \text{ mm}^3$
Messbereich für Datensammlung	7.08 bis 64.95°
Bereich der Indizes	$-13 \leq h \leq 12, -8 \leq k \leq 0, -1 \leq l \leq 11$
Gemessene Reflexe	1525
Unabhängige Reflexe	1301 [$R_{\text{int}} = 0.0668$]

Max. und min. Transmission	0.9134 und 0.8021
Methode der Strukturverfeinerung	Kleinste Quadratverfeinerung (Vollmatrix) an F^2
Daten / Restraints / Parameter	1301 / 0 / 137
GooF	1.038
R-Werte [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0547, wR2 = 0.1529
R-Werte (alle Daten) R1/Wr2	0.0883 / 0.1756
Größe und kleinste Restelektronendichte	0.175 and -0.296 e.Å ⁻³

Tabelle 9.1: Atomkoordinaten und thermische Parameter für 3-Methyl-2-nitrobenzaldehyd (**118**)

	x	y	z	U(eq)
N(11)	7094(3)	-272(4)	4161(3)	56(1)
O(11)	7616(3)	-1058(3)	5331(3)	82(1)
O(12)	6269(3)	-869(4)	3046(3)	93(1)
O(22)	9061(2)	-855(4)	3213(3)	75(1)
C(1)	7440(3)	1545(4)	4101(3)	45(1)
C(2)	8404(3)	1943(4)	3605(3)	50(1)
C(3)	8673(3)	3685(5)	3532(4)	61(1)
C(4)	8022(3)	4931(5)	3934(4)	65(1)
C(5)	7084(3)	4482(5)	4426(4)	60(1)
C(6)	6760(3)	2759(4)	4523(3)	50(1)
C(21)	9147(3)	680(6)	3159(4)	62(1)
C(61)	5718(3)	2295(6)	5042(5)	65(1)

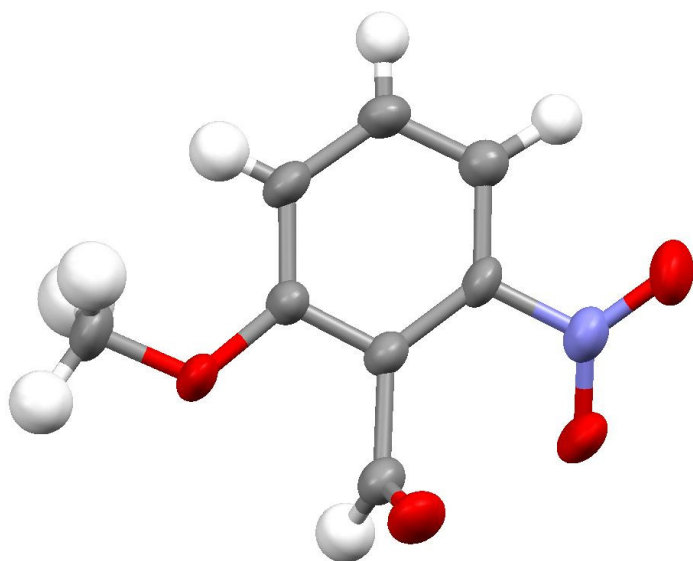
Tabelle 9.2: Bindungslängen [Å] für 3-Methyl-2-nitrobenzaldehyd (**118**)

N(11)-O(12)	1.210(3)
N(11)-O(11)	1.212(3)
N(11)-C(1)	1.473(4)
O(22)-C(21)	1.200(5)
C(1)-C(6)	1.378(4)
C(1)-C(2)	1.393(4)
C(2)-C(3)	1.396(5)
C(2)-C(21)	1.464(5)
C(3)-C(4)	1.364(5)
C(5)-C(4)	1.372(5)
C(5)-C(6)	1.402(5)
C(6)-C(61)	1.500(4)

Tabelle 9.3: Bindungswinkel [°] für 3-Methyl-2-nitrobenzaldehyd (**118**)

O(12)-N(11)-O(11)	124.0(3)
O(12)-N(11)-C(1)	117.5(3)
O(11)-N(11)-C(1)	118.4(3)
C(6)-C(1)-C(2)	123.9(3)
C(6)-C(1)-N(11)	117.1(3)
C(2)-C(1)-N(11)	119.0(3)
C(1)-C(2)-C(3)	116.8(3)
C(1)-C(2)-C(21)	125.1(3)
C(3)-C(2)-C(21)	118.2(3)
C(4)-C(3)-C(2)	121.3(3)
C(4)-C(5)-C(6)	121.8(3)
C(1)-C(6)-C(5)	116.2(3)
C(1)-C(6)-C(61)	122.8(3)
C(5)-C(6)-C(61)	121.0(3)
O(22)-C(21)-C(2)	126.0(3)
C(3)-C(4)-C(5)	120.0(3)

9.2 Kristallstrukturdaten von 2-Methoxy-6-nitrobenzaldehyd (157)



Formel	$C_8 H_7 N O_4$
Formelmasse [g/mol]	181.15
Temperatur	223(2) K
Wellenlänge	0.71073 Å
Kristallsystem	Monoklin
Raumgruppe	P21/c
Einheitszelle	$a = 7.1140(10) \text{ \AA}$ $\alpha = 90^\circ$ $b = 13.972(2) \text{ \AA}$ $\beta = 96.530(14)^\circ$ $c = 7.9817(8) \text{ \AA}$ $\gamma = 90^\circ$
Zellvolumen	$788.22(19) \text{ \AA}^3$
Z	4
Dichte (berechnet)	1.526 mg/cm^3
Absorptionskoeffizient	0.125 mm^{-1}
F (000)	376
Kristallabmessungen	$0.30 \times 0.15 \times 0.10 \text{ mm}^3$
Messbereich für Datensammlung	2.95 bis 34.79°
Bereich der Indizes	$-11 \leq h \leq 11, -1 \leq k \leq 20, -10 \leq l \leq 10$
Gemessene Reflexe	5343
Unabhängige Reflexe	2495 [$R_{\text{int}} = 0.1124$]
Max. und min. Transmission	0.682 und 0.216

Messmethode	Ω -Scan
Methode der Strukturverfeinerung	Kleinste Quadratverfeinerung (Vollmatrix) an F^2
Daten / Restaints / Parameter	2495 / 0 / 146
GooF	0.996
R-Werte [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0564, wR2 = 0.0986
R-Werte (alle Daten) R1/Wr2	0.2242 / 0.1321
Größe und kleinste Restelextronendichte	0.242 and -0.363 e.Å ⁻³

Tabelle 9.4: Atomkoordinaten und thermische Parameter für 2-Methoxy-6-nitrobenzaldehyd (**157**)

	x	y	z	U(eq)
O(1)	-3528(2)	7513(1)	-412(3)	53(1)
O(2)	-3371(2)	6166(1)	1087(3)	58(1)
O(12)	-2184(2)	9102(1)	2013(3)	49(1)
O(13)	2022(2)	8977(1)	1437(2)	45(1)
N(1)	-2737(3)	6893(2)	537(3)	40(1)
C(1)	-904(3)	7029(2)	986(3)	33(1)
C(2)	-269(3)	7951(2)	1049(3)	31(1)
C(3)	1478(3)	8052(2)	1356(3)	34(1)
C(6)	88(3)	6223(2)	1237(3)	37(1)
C(5)	1817(4)	6350(2)	1524(4)	40(1)
C(4)	2515(3)	7254(2)	1590(4)	40(1)
C(12)	-1317(3)	8846(2)	876(4)	36(1)
C(13)	3828(4)	9130(3)	1627(5)	53(1)

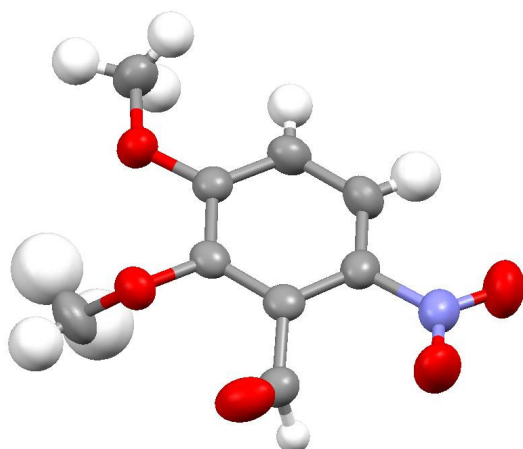
Tabelle 9.5: Bindungslängen [Å] für 2-Methoxy-6-nitrobenzaldehyd (**157**)

O(1)-N(1)	1.242(3)
O(2)-N(1)	1.214(3)
O(12)-C(12)	1.208(3)
O(13)-C(13)	1.294(3)
O(13)-C(3)	1.348(3)
N(1)-C(1)	1.326(3)
C(1)-C(6)	1.332(3)
C(1)-C(2)	1.364(3)
C(2)-C(3)	1.247(3)
C(2)-C(12)	1.455(3)
C(3)-C(4)	1.339(3)
C(6)-C(5)	1.238(3)
C(5)-C(4)	1.356(4)

Tabelle 9.6: Bindungswinkel [°] für 2-Methoxy-6-nitrobenzaldehyd (**157**)

C(13)-O(13)-C(3)	116.1(2)
O(2)-N(1)-O(1)	130.0(2)
O(2)-N(1)-C(1)	114.6(2)
O(1)-N(1)-C(1)	115.4(2)
N(1)-C(1)-C(6)	114.1(2)
N(1)-C(1)-C(2)	117.2(2)
C(6)-C(1)-C(2)	128.7(2)
C(3)-C(2)-C(1)	115.7(2)
C(3)-C(2)-C(12)	114.1(2)
C(1)-C(2)-C(12)	130.1(2)
C(2)-C(3)-C(4)	116.9(2)
C(2)-C(3)-O(13)	113.1(2)
C(4)-C(3)-O(13)	129.9(2)
C(5)-C(6)-C(1)	113.9(3)
C(6)-C(5)-C(4)	119.5(3)
C(3)-C(4)-C(5)	125.3(2)
O(12)-C(12)-C(2)	118.9(3)

9.3 Kristallstrukturdaten von 2,3-Dimethoxy-6-nitrobenzaldehyd (152)



Literaturdaten^[83]:

Formel	C ₉ H ₉ N O ₅
Formelmasse [g/mol]	211.17
Temperatur	213(2) K
Wellenlänge	1.54184 Å
Kristallsystem	Monoklin
Raumgruppe	P21/c
Einheitszelle	a = 4.0807(4) Å α = 90° b = 14.6077(17) Å β = 97.230(10)° c = 15.7792(15) Å γ = 90°
Zellvolumen	933.11(16) Å ³
Z	4
Dichte (berechnet)	1.503 mg/cm ³
Absorptionskoeffizient	1.075 mm ⁻¹
F (000)	440
Kristallabmessungen	0.50 x 0.20 x 0.05 mm ³
Messbereich (Zelle)	13.194 ≤ θ ≤ 26.3045°
Messbereich für Datensammlung	5.65 to 64.93 deg.
Bereich der Indizes	-1 ≤ h ≤ 4, -1 ≤ k ≤ 17, -18 ≤ l ≤ 18
Gemessene Reflexe	2473
Unabhängige Reflexe	1578 [R _{int} = 0.0424]

Absorptionskorrektur	DIFABS
Max. und min. Transmission	0.682 und 0.216
Messmethode	Ω -Scan
Methode der Strukturverfeinerung	Kleinste Quadratverfeinerung (Vollmatrix) an F^2
Daten / Restraints / Parameter	1578 / 0 / 172
GooF	1.027
R-Werte [$I > 2\sigma(I)$]	$R1 = 0.0526$, $wR2 = 0.1380$
R-Werte (alle Daten) $R1/Wr2$	0.0715 / 0.1527
Größe und kleinste Restelektronendichte	0.357 and -0.197 e. \AA^{-3}

Tabelle 9.7: Atomkoordinaten und thermische Parameter für 2,3-Dimethoxy-6-nitrobenzaldehyd (**152**)

	x	y	z	U(eq)
O(1)	0.6947(7)	0.3073(2)	0.1191(2)	78(1)
O(2)	0.5441(7)	0.4393(2)	0.1578(1)	75(1)
O(3)	0.1905(5)	0.5313(1)	0.3108(2)	68(1)
O(4)	0.0760(5)	0.3863(1)	0.4291(1)	47(1)
O(5)	0.0279(5)	0.2033(1)	0.4404(1)	50(1)
N(1)	0.5670(6)	0.3561(2)	0.1674(1)	52(1)
C(1)	0.4363(6)	0.3152(2)	0.2402(2)	42(1)
C(2)	0.3312(6)	0.3727(2)	0.3025(2)	39(1)
C(3)	0.1929(6)	0.3322(2)	0.3692(2)	39(1)
C(4)	0.1669(6)	0.2354(2)	0.3734(2)	41(1)
C(5)	0.2789(7)	0.1816(2)	0.3107(2)	48(1)
C(6)	0.4126(7)	0.2216(2)	0.2438(2)	48(1)
C(7)	0.3946(7)	0.4739(2)	0.3058(2)	46(1)
C(8)	0.2461(11)	0.3795(3)	0.5141(2)	67(1)
C(9)	0.0210(9)	0.1062(2)	0.4518(2)	57(1)

Tabelle 9.8: Bindungslängen [Å] für 2,3-Dimethoxy-6-nitrobenzaldehyd (**152**)

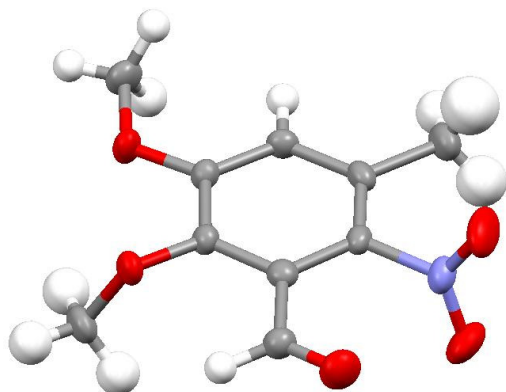
O(1)-N(1)	1.209(3)
O(2)-N(1)	1.227(3)
O(3)-C(7)	1.192(3)
O(4)-C(3)	1.364(3)
O(4)-C(8)	1.433(4)
O(5)-C(4)	1.345(3)
O(5)-C(9)	1.430(3)
N(1)-C(1)	1.454(3)
C(1)-C(6)	1.373(4)
C(1)-C(2)	1.401(4)
C(2)-C(3)	1.387(3)
C(2)-C(7)	1.500(4)
C(3)-C(4)	1.420(4)
C(4)-C(5)	1.386(4)
C(5)-C(6)	1.378(4)

Tabelle 9.9: Bindungswinkel [°] für 2,3-Dimethoxy-6-nitrobenzaldehyd (**152**)

C(3)-O(4)-C(8)	116.0(2)
C(4)-O(5)-C(9)	117.5(2)
O(1)-N(1)-O(2)	122.5(3)
O(1)-N(1)-C(1)	119.2(2)
O(2)-N(1)-C(1)	118.3(2)
C(6)-C(1)-C(2)	122.6(2)
C(6)-C(1)-N(1)	118.4(2)
C(2)-C(1)-N(1)	119.0(2)
C(3)-C(2)-C(1)	117.8(2)
C(3)-C(2)-C(7)	118.7(2)
C(1)-C(2)-C(7)	123.2(2)
O(4)-C(3)-C(2)	119.3(2)
O(4)-C(3)-C(4)	120.6(2)
C(2)-C(3)-C(4)	120.1(2)
O(5)-C(4)-C(5)	124.9(2)
O(5)-C(4)-C(3)	115.2(2)

C(5)-C(4)-C(3)	119.9(2)
C(6)-C(5)-C(4)	120.3(2)
C(1)-C(6)-C(5)	119.4(3)
O(3)-C(7)-C(2)	125.2(3)

9.4 Kristallstrukturdaten von 2,3-Dimethoxy-5-methyl-6-nitrobenzaldehyd (13)



Formel	$C_{10}H_{11}NO_5$
Formelmasse [g/mol]	225.20
Temperatur	173(2) K
Wellenlänge	0.71073 Å
Kristallsystem	Monoklin
Raumgruppe	P21/c
Einheitszelle	$a = 13.1059(18)$ Å $\alpha = 90^\circ$ $b = 10.0567(15)$ Å $\beta = 101.019(10)^\circ$ $c = 8.0143(18)$ Å $\gamma = 90^\circ$
Zellvolumen	1036.8(3) Å ³
Z	4
Dichte (berechnet)	1.443 mg/cm ³
Absorptionskoeffizient	0.117 mm ⁻¹
F (000)	472
Kristallabmessungen	0.6 x 0.15 x 0.1 mm ³
Messbereich für Datensammlung	3.29 bis 26.91°
Bereich der Indizes	$-16 \leq h \leq 16$, $-12 \leq k \leq 12$, $-10 \leq l \leq 9$
Gemessene Reflexe	14781
Unabhängige Reflexe	2216 [$R_{int} = 0.1044$]

Absorptionskorrektur	Keine
Max. und min. Transmission	0.682 und 0.216
Messmethode	π -Scan
Methode der Strukturverfeinerung	Kleinste Quadratverfeinerung (Vollmatrix) an F^2
Daten / Restaints / Parameter	2216 / 0 / 189
GooF	1.211
R-Werte [$I > 2\sigma(I)$]	$R1 = 0.0564$, $wR2 = 0.0986$
R-Werte (alle Daten) $R1/Wr2$	0.1084 / 0.1504
Größe und kleinste Restelektronendichte	0.233 und -0.356 e.Å^{-3}

Tabelle 9.10: Atomkoordinaten und thermische Parameter für 2,3-Dimethoxy-5-methyl-6-nitrobenzaldehyd (**13**)

	x	y	z	U(eq)
C(1)	0.6666(2)	1.1898(3)	0.1539(3)	23(1)
C(2)	0.7009(2)	1.3209(3)	0.1758(4)	25(1)
C(3)	0.8011(2)	1.3428(3)	0.2710(4)	24(1)
C(4)	0.8656(2)	1.2426(3)	0.3449(4)	26(1)
C(5)	0.8281(2)	1.1119(3)	0.3207(4)	25(1)
C(6)	0.7302(2)	1.0842(3)	0.2268(4)	23(1)
O(7)	0.5716(2)	1.1648(2)	0.0532(3)	27(1)
C(8)	0.4922(2)	1.1289(4)	0.1487(5)	38(1)
O(9)	0.6893(2)	0.9612(2)	0.1983(3)	29(1)
C(10)	0.7536(3)	0.8504(3)	0.2645(5)	35(1)
C(11)	0.9722(3)	1.2689(4)	0.4510(5)	38(1)
N(12)	0.8394(2)	1.4811(3)	0.2983(3)	31(1)
O(13)	0.8090(2)	1.5471(2)	0.4063(3)	46(1)
O(14)	0.9022(2)	1.5197(3)	0.2137(3)	51(1)
C(15)	0.6304(2)	1.4288(3)	0.0985(4)	29(1)
O(16)	0.6551(2)	1.5428(2)	0.0877(3)	40(1)

Tabelle 9.11: Bindungslängen [Å] für 2,3-Dimethoxy-5-methyl-6-nitrobenzaldehyd (**13**)

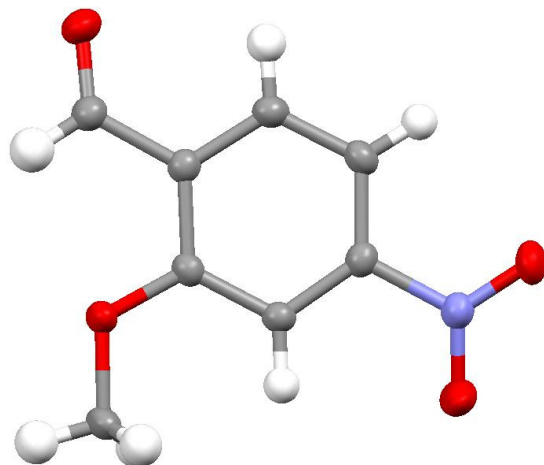
C(1)-O(7)	1.372(3)
C(1)-C(2)	1.394(4)
C(1)-C(6)	1.406(4)
C(2)-C(3)	1.403(4)
C(2)-C(15)	1.483(4)
C(3)-C(4)	1.375(4)
C(3)-N(12)	1.481(4)
C(4)-C(5)	1.403(4)
C(4)-C(11)	1.514(4)
C(5)-C(6)	1.385(4)
C(6)-O(9)	1.351(3)
O(7)-C(8)	1.450(4)
O(9)-C(10)	1.435(4)
N(12)-O(13)	1.217(3)
N(12)-O(14)	1.224(3)
C(15)-O(16)	1.199(4)

Tabelle 9.12: Bindungswinkel [°] für 2,3-Dimethoxy-5-methyl-6-nitrobenzaldehyd (**13**)

O(7)-C(1)-C(2)	118.8(2)
O(7)-C(1)-C(6)	120.4(2)
C(2)-C(1)-C(6)	120.7(3)
C(1)-C(2)-C(3)	117.5(3)
C(1)-C(2)-C(15)	118.7(3)
C(3)-C(2)-C(15)	123.8(3)
C(4)-C(3)-C(2)	123.6(3)
C(4)-C(3)-N(12)	117.5(2)
C(2)-C(3)-N(12)	118.9(3)
C(3)-C(4)-C(5)	117.1(3)
C(3)-C(4)-C(11)	122.6(3)
C(5)-C(4)-C(11)	120.2(3)
C(6)-C(5)-C(4)	121.8(3)
O(9)-C(6)-C(5)	124.9(3)
O(9)-C(6)-C(1)	115.9(2)

C(5)-C(6)-C(1)	119.2(3)
C(1)-O(7)-C(8)	113.4(2)
C(6)-O(9)-C(10)	117.6(2)
O(13)-N(12)-O(14)	124.5(3)
O(13)-N(12)-C(3)	118.0(2)
O(14)-N(12)-C(3)	117.4(3)
O(16)-C(15)-C(2)	125.0(3)

9.5 Kristallstrukturdaten von 2-Methoxy-4-nitrobenzaldehyd (150)



Formel	$C_8 H_7 N O_4$
Formelmass [g/mol]	181.15
Temperatur	173(2) K
Wellenlänge	0.71073 Å
Kristallsystem	Monoklin
Raumgruppe	P21/c
Einheitszelle	$a = 11.5720(10) \text{ \AA}$ $\alpha = 90^\circ$ $b = 9.8263(15) \text{ \AA}$ $\beta = 101.926(12)^\circ$ $c = 7.1918(18) \text{ \AA}$ $\gamma = 90^\circ$
Zellvolumen	$800.1(2) \text{ \AA}^3$
Z	4
Dichte (berechnet)	1.504 mg/cm^3
Absorptionskoeffizient	0.123 mm^{-1}
F (000)	376
Kristallabmessungen	$0.35 \times 0.10 \times 0.10 \text{ mm}^3$
Messbereich für Datensammlung	3.56 bis 26.86°
Bereich der Indizes	$-14 \leq h \leq 14, -12 \leq k \leq 12, -8 \leq l \leq 9$
Gemessene Reflexe	11514
Unabhängige Reflexe	1707 [$R_{\text{int}} = 0.0475$]
Absorptionskorrektur	Keine

Methode der Strukturverfeinerung	Kleinste Quadratverfeinerung (Vollmatrix) an F^2
Daten / Restaints / Parameter	1707 / 0 / 146
GooF	1.096
R-Werte [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0423, wR2 = 0.0978
R-Werte (alle Daten) R1/Wr2	0.0538 / 0.1023
Größe und kleinste Restelextronendichte	0.219 und -0.272 e.Å ⁻³

Tabelle 9.13: Atomkoordinaten und thermische Parameter für 2-Methoxy-4-nitrobenzaldehyd (**150**)

	x	y	z	U(eq)
O(11)	5214(1)	5163(1)	2155(2)	35(1)
O(12)	4583(1)	7187(1)	1359(2)	51(1)
O(21)	8282(1)	9758(1)	996(2)	28(1)
O(42)	10612(1)	6974(1)	138(2)	37(1)
N(11)	5359(1)	6328(1)	1647(2)	27(1)
C(1)	6548(1)	6711(2)	1363(2)	23(1)
C(2)	6796(1)	8082(2)	1299(2)	22(1)
C(3)	7920(1)	8453(2)	1055(2)	21(1)
C(4)	8744(1)	7434(2)	846(2)	22(1)
C(5)	8436(1)	6064(2)	911(2)	25(1)
C(6)	7334(1)	5679(2)	1185(2)	25(1)
C(41)	9935(1)	7793(2)	547(2)	28(1)
C(32)	7438(2)	10815(2)	1125(3)	31(1)

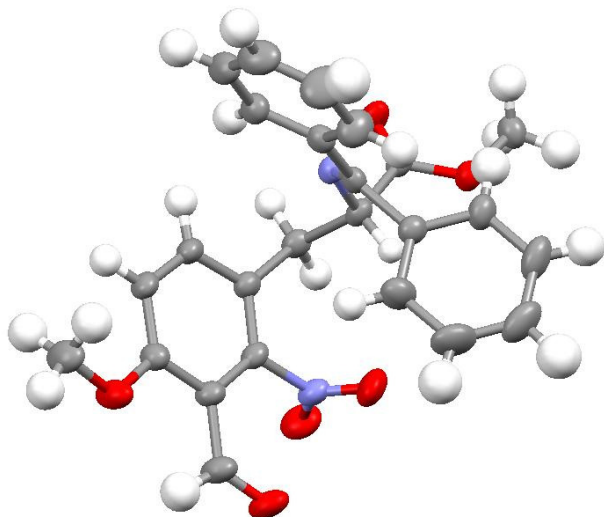
Tabelle 9.14: Bindungslängen [Å] für 2-Methoxy-4-nitrobenzaldehyd (**150**)

O(11)-N(11)	1.2232(17)
O(12)-N(11)	1.2187(18)
O(21)-C(3)	1.3516(17)
O(21)-C(32)	1.4419(19)
O(42)-C(41)	1.201(2)
N(11)-C(1)	1.4810(19)
C(1)-C(2)	1.380(2)
C(1)-C(6)	1.385(2)
C(2)-C(3)	1.396(2)
C(3)-C(4)	1.413(2)
C(4)-C(5)	1.396(2)
C(4)-C(41)	1.480(2)
C(5)-C(6)	1.383(2)

Tabelle 9.15: Bindungswinkel [°] für 2-Methoxy-4-nitrobenzaldehyd (**150**)

C(3)-O(21)-C(32)	117.60(12)
O(12)-N(11)-O(11)	123.83(14)
O(12)-N(11)-C(1)	118.27(13)
O(11)-N(11)-C(1)	117.90(13)
C(2)-C(1)-C(6)	124.51(14)
C(2)-C(1)-N(11)	117.27(13)
C(6)-C(1)-N(11)	118.22(13)
C(1)-C(2)-C(3)	117.71(13)
O(21)-C(3)-C(2)	123.69(13)
O(21)-C(3)-C(4)	116.65(13)
C(2)-C(3)-C(4)	119.66(13)
C(5)-C(4)-C(3)	119.83(14)
C(5)-C(4)-C(41)	119.11(14)
C(3)-C(4)-C(41)	121.05(14)
C(6)-C(5)-C(4)	121.19(14)
C(5)-C(6)-C(1)	117.07(14)
O(42)-C(41)-C(4)	123.34(15)

9.6 Kristallstrukturdaten von Methyl-N-(diphenylmethylen)-3-formyl-O-methyl-2-nitrotyrosinat (1)



Formel	$C_{25} H_{22} N_2 O_6$
Formelmass [g/mol]	446.45
Temperatur	173(2) K
Wellenlänge	0.71073 Å
Kristallsystem	Monoklin
Raumgruppe	C2/c
Einheitszelle	a = 24.428(2) Å $\alpha = 90^\circ$ b = 9.6648(5) Å $\beta = 97.919(7)^\circ$ c = 19.4955(17) Å $\gamma = 90^\circ$
Zellvolumen	4556.9(6) Å ³
Z	8
Dichte (berechnet)	1.301 mg/cm ³
Absorptionskoeffizient	0.094 mm ⁻¹
F (000)	1872
Kristallabmessungen	0.45 x 0.30 x 0.25 mm ³
Messbereich für Datensammlung	3.18 bis 29.15°
Bereich der Indizes	-33 ≤ h ≤ 33, -13 ≤ k ≤ 12, -26 ≤ l ≤ 26
Gemessene Reflexe	41225

Unabhängige Reflexe	6114 [$R_{\text{int}} = 0.0604$]
Methode der Strukturverfeinerung	Kleinste Quadratverfeinerung (Vollmatrix) an F^2
Daten / Restaints / Parameter	6114 / 0 / 386
Goof	1.116
R-Werte [$I > 2\sigma(I)$]	$R1 = 0.0514$, $wR2 = 0.1146$
R-Werte (alle Daten) $R1/Wr2$	0.0634 / 0.1204
Größe und kleinste Restelextronendichte	0.243 and -0.209 e. \AA^{-3}

Tabelle 9.16: Atomkoordinaten und thermische Parameter für Methyl-N-(diphenylmethyl)-3-formyl-O-methyl-2-nitrotyrosinat (**1**)

	x	y	z	U(eq)
C(1)	352(1)	11676(2)	1099(1)	32(1)
C(2)	835(1)	10648(1)	1273(1)	28(1)
C(4)	1496(1)	10136(1)	525(1)	27(1)
C(11)	487(1)	12815(1)	624(1)	29(1)
C(12)	743(1)	14042(1)	846(1)	30(1)
C(13)	886(1)	15085(1)	407(1)	32(1)
C(14)	766(1)	14849(2)	-309(1)	34(1)
C(15)	499(1)	13635(2)	-554(1)	35(1)
C(16)	362(1)	12654(2)	-94(1)	33(1)
C(21)	631(1)	9432(1)	1665(1)	29(1)
C(23)	825(1)	7988(2)	2642(1)	37(1)
C(41)	1967(1)	10595(2)	1050(1)	31(1)
C(42)	2152(1)	9736(2)	1610(1)	38(1)
C(43)	2580(1)	10158(2)	2108(1)	50(1)
C(44)	2817(1)	11431(3)	2057(1)	57(1)
C(45)	2644(1)	12284(2)	1505(1)	60(1)
C(46)	2219(1)	11865(2)	991(1)	47(1)
C(51)	1627(1)	9664(1)	-161(1)	31(1)
C(52)	1213(1)	9619(2)	-728(1)	36(1)
C(53)	1325(1)	9140(2)	-1364(1)	44(1)
C(54)	1848(1)	8701(2)	-1444(1)	54(1)

C(55)	2260(1)	8749(3)	-892(1)	66(1)
C(56)	2156(1)	9235(2)	-250(1)	49(1)
C(131)	1146(1)	16398(2)	665(1)	42(1)
C(142)	904(1)	15563(2)	-1445(1)	50(1)
N(3)	988(1)	10108(1)	623(1)	28(1)
N(12)	859(1)	14241(1)	1605(1)	36(1)
O(14)	1276(1)	13719(2)	1912(1)	58(1)
O(15)	512(1)	14854(1)	1884(1)	50(1)
O(21)	206(1)	8821(1)	1488(1)	45(1)
O(22)	979(1)	9138(1)	2230(1)	32(1)
O(131)	1315(1)	16632(1)	1263(1)	48(1)
O(141)	924(1)	15858(1)	-720(1)	48(1)

Tabelle 9.17: Bindungslängen [Å] für Methyl-N-(diphenylmethylen)-3-formyl-O-methyl-2-nitrotyrosinat (**1**)

C(1)-C(11)	1.5039(19)
C(1)-C(2)	1.5427(19)
C(1)-H(1A)	1.011(18)
C(1)-H(1B)	0.998(17)
C(2)-N(3)	1.4657(16)
C(2)-C(21)	1.5226(18)
C(2)-H(2)	0.980(15)
C(4)-N(3)	1.2813(16)
C(4)-C(51)	1.4886(18)
C(4)-C(41)	1.4976(18)
C(11)-C(12)	1.3815(18)
C(11)-C(16)	1.3999(18)
C(12)-C(13)	1.3967(19)
C(12)-N(12)	1.4816(16)
C(13)-C(14)	1.4055(19)
C(13)-C(131)	1.477(2)
C(14)-O(141)	1.3516(18)
C(14)-C(15)	1.393(2)

C(15)-C(16)	1.377(2)
C(15)-H(15)	0.963(18)
C(16)-H(16)	0.985(19)
C(21)-O(21)	1.2024(16)
C(21)-O(22)	1.3254(15)
C(23)-O(22)	1.4513(17)
C(23)-H(23A)	0.96(2)
C(23)-H(23B)	0.99(2)
C(23)-H(23C)	0.97(2)
C(41)-C(46)	1.385(2)
C(41)-C(42)	1.396(2)
C(42)-C(43)	1.386(2)
C(42)-H(42)	0.96(2)
C(43)-C(44)	1.369(3)
C(43)-H(43)	0.98(2)
C(44)-C(45)	1.375(3)
C(44)-H(44)	0.98(3)
C(45)-C(46)	1.399(3)
C(45)-H(45)	0.92(3)
C(46)-H(46)	0.964(18)
C(51)-C(56)	1.389(2)
C(51)-C(52)	1.393(2)
C(52)-C(53)	1.386(2)
C(52)-H(52)	0.97(2)
C(53)-C(54)	1.376(3)
C(53)-H(53)	0.97(2)
C(54)-C(55)	1.367(3)
C(54)-H(54)	0.96(2)
C(55)-C(56)	1.392(3)
C(55)-H(55)	0.93(3)
C(56)-H(56)	0.95(2)
C(131)-O(131)	1.2023(19)
C(131)-H(131)	0.97(2)
C(142)-O(141)	1.4368(19)

C(142)-H(14A)	0.92(2)
C(142)-H(14B)	0.97(2)
C(142)-H(14C)	1.01(2)
N(12)-O(14)	1.2153(17)
N(12)-O(15)	1.2211(17)

Tabelle 9.18: Bindungswinkel [°] für Methyl-N-(diphenylmethylen)-3-formyl-O-methyl-2-nitrotyrosinat (**1**)

C(11)-C(1)-C(2)	112.41(11)
C(11)-C(1)-H(1A)	110.8(10)
C(2)-C(1)-H(1A)	108.6(10)
C(11)-C(1)-H(1B)	108.7(10)
C(2)-C(1)-H(1B)	107.8(10)
H(1A)-C(1)-H(1B)	108.4(14)
N(3)-C(2)-C(21)	107.44(11)
N(3)-C(2)-C(1)	108.55(10)
C(21)-C(2)-C(1)	108.36(10)
N(3)-C(2)-H(2)	113.7(9)
C(21)-C(2)-H(2)	108.7(9)
C(1)-C(2)-H(2)	109.9(9)
N(3)-C(4)-C(51)	117.40(11)
N(3)-C(4)-C(41)	124.89(11)
C(51)-C(4)-C(41)	117.71(11)
C(12)-C(11)-C(16)	115.75(12)
C(12)-C(11)-C(1)	124.33(12)
C(16)-C(11)-C(1)	119.91(12)
C(11)-C(12)-C(13)	124.63(12)
C(11)-C(12)-N(12)	116.14(12)
C(13)-C(12)-N(12)	119.23(12)
C(12)-C(13)-C(14)	117.12(12)
C(12)-C(13)-C(131)	122.92(12)
C(14)-C(13)-C(131)	119.95(13)
O(141)-C(14)-C(15)	124.31(12)
O(141)-C(14)-C(13)	115.68(12)
C(15)-C(14)-C(13)	120.01(13)

C(16)-C(15)-C(14)	120.04(12)
C(16)-C(15)-H(15)	119.3(11)
C(14)-C(15)-H(15)	120.6(11)
C(15)-C(16)-C(11)	122.41(13)
C(15)-C(16)-H(16)	119.6(10)
C(11)-C(16)-H(16)	118.0(10)
O(21)-C(21)-O(22)	124.19(13)
O(21)-C(21)-C(2)	124.29(12)
O(22)-C(21)-C(2)	111.51(10)
O(22)-C(23)-H(23A)	110.4(12)
O(22)-C(23)-H(23B)	105.4(12)
H(23A)-C(23)-H(23B)	108.1(16)
O(22)-C(23)-H(23C)	109.5(12)
H(23A)-C(23)-H(23C)	111.4(16)
H(23B)-C(23)-H(23C)	111.8(17)
C(46)-C(41)-C(42)	119.48(14)
C(46)-C(41)-C(4)	120.88(13)
C(42)-C(41)-C(4)	119.64(13)
C(43)-C(42)-C(41)	120.34(16)
C(43)-C(42)-H(42)	122.0(12)
C(41)-C(42)-H(42)	117.6(12)
C(44)-C(43)-C(42)	119.86(18)
C(44)-C(43)-H(43)	118.6(13)
C(42)-C(43)-H(43)	121.5(13)
C(43)-C(44)-C(45)	120.63(16)
C(43)-C(44)-H(44)	121.5(15)
C(45)-C(44)-H(44)	117.8(15)
C(44)-C(45)-C(46)	120.24(18)
C(44)-C(45)-H(45)	124.7(15)
C(46)-C(45)-H(45)	115.0(15)
C(41)-C(46)-C(45)	119.42(18)
C(41)-C(46)-H(46)	117.5(11)
C(45)-C(46)-H(46)	123.0(11)
C(56)-C(51)-C(52)	118.51(13)

C(56)-C(51)-C(4)	121.51(13)
C(52)-C(51)-C(4)	119.96(12)
C(53)-C(52)-C(51)	120.59(15)
C(53)-C(52)-H(52)	120.7(11)
C(51)-C(52)-H(52)	118.7(11)
C(54)-C(53)-C(52)	120.32(16)
C(54)-C(53)-H(53)	120.2(12)
C(52)-C(53)-H(53)	119.5(12)
C(55)-C(54)-C(53)	119.62(16)
C(55)-C(54)-H(54)	119.3(12)
C(53)-C(54)-H(54)	121.0(12)
C(54)-C(55)-C(56)	120.90(18)
C(54)-C(55)-H(55)	119.6(16)
C(56)-C(55)-H(55)	119.5(16)
C(51)-C(56)-C(55)	120.05(17)
C(51)-C(56)-H(56)	120.1(12)
C(55)-C(56)-H(56)	119.9(12)
O(131)-C(131)-C(13)	124.52(15)
O(131)-C(131)-H(131)	120.9(13)
C(13)-C(131)-H(131)	114.5(13)
O(141)-C(142)-H(14A)	105.3(13)
O(141)-C(142)-H(14B)	108.6(13)
H(14A)-C(142)-H(14B)	110.6(18)
O(141)-C(142)-H(14C)	112.6(12)
H(14A)-C(142)-H(14C)	108.4(18)
H(14B)-C(142)-H(14C)	111.1(18)
C(4)-N(3)-C(2)	119.30(11)
O(14)-N(12)-O(15)	124.59(13)
O(14)-N(12)-C(12)	117.98(12)
O(15)-N(12)-C(12)	117.29(12)
C(21)-O(22)-C(23)	116.01(11)
C(14)-O(141)-C(142)	117.72(12)

Meine akademische Ausbildung verdanke ich:

K. Albert, D. Berrisford, D. Christen, H. Eckstein, H.-J. Egelhaaf, G. Gauglitz, F. Gönnenwein, G. Häfeling, M. Hanack, D. Hoffmann, V. Hoffmann, W. Jäger, G. Jung, D. Krug, N. Kuhn, E. Lindner, H.-J. Machulla, F. Mair, M. E. Maier, H. A. Mayer, H.-J. Meyer, U. Nagel, H. Oberhammer, C. Ochsenfeld, D. Oelkrug, H. Pauschmann, H. Pommer, G. Reinhardt, G. Reischel, H. Schott, V. Schurig, E. Schweda, F.F. Seelig, B. Speiser, G. Staudt, J. Strähle, U. Weimar, K.-P. Zeller, T. Ziegler

10 Lebenslauf

Zur Person: | **Dirk Löffler**, geboren am 06.05.1977 in Reutlingen
Diplom Chemiker, unverheiratet

Studium und beruflicher Werdegang

Seit 2005	Doktorand, Wissenschaftlicher Angestellter Radiopharmazie, PET-Zentrum, Universitätsklinikum Tübingen
2005	Diplomprüfung, Wahlpflichtfach Naturstoffchemie Diplomarbeit: Synthese eines Vorläufers für die ¹⁸F-Markierung von Tyrosin
2001	Praktikum „Naturstoffchemie“ bei AK Prof. Jung, Tübingen
1999 – 2000	2 Auslandssemester in Manchester, England University of Manchester Institute of Science and Technology (UMIST) Praktikum Anorganische Chemie bei Dr. Mair, UMIST Praktikum Organische Chemie bei Dr. Berrisford, UMIST
1999	Vordiplom
1997 - 2005	Chemiestudium an der Eberhard Karls Universität Tübingen

Praktika und studentische Tätigkeiten

2000 - 2004	InFö e. V., Tübingen Nachhilfelehrer für Mathematik, Chemie und Physik
1999	Robert-Bosch GmbH, Waiblingen Praktikum im Bereich F&V, Gruppe Kunststoffe
1995 - 1998	Ferienjobs bei Robert-Bosch GmbH, Reutlingen (Halbleiterfertigung) Hugo Boss, Metzingen (Werbemittelversand/Hausmeisterei) Firma Kühnert, Riederich (Metallfertigung) Firma Leibfart, Pliezhausen (Fertigung)

Fachbezogene Aktivitäten

2001 - 2003	Sprecher des Jungchemikerforums der GDCh OV Tübingen
2001	Mitherausgeber des Skriptes „Spezielle organische Chemie II – Aromaten“ für Prof. Dr. Martin E. Maier
1998	Stellv. Sprecher des Jungchemikerforums der GDCh OV Tübingen
1997	Wettbewerbe: „Jugend forscht“ 1. Pl. (Region Südbaden) „Jugend forscht“ 2. Pl. (Landeswettbewerb) „BundesUmweltWettbewerb“ 4. Pl.

Schule und Zivildienst

1996 - 1997	Zivildienst bei InFö e. V., Tätigkeit: Gebäudemanagement
1987 - 1996	Abitur am Bildungszentrum Nord (Gymnasium) in Reutlingen