

Synthese und ^{18}F -Fluorierung von Aromataseinhibitoren

Dissertation
zur Erlangung des Grades
„Doktor der Naturwissenschaft“
am Fachbereich Chemie, Pharmazie und Geowissenschaften
der Johannes Gutenberg-Universität, Mainz

vorgelegt von
Daniela Stark
geboren in Rüsselsheim

Mainz 2007

Closer to fine...

Meinen Eltern

Abstract

Two ^{18}F -labelled derivatives of the aromatase inhibitor Letrozole **5**, [^{18}F]FML **17** and [^{18}F]FEL **18**, and the necessary precursors for radiolabelling were to be synthesised. The reference compounds [^{19}F]FML **17** and [^{19}F]FEL **18** were synthesised and tested for their *in vitro* properties by Novartis. After successful radiolabelling of the two derivatives first *in vitro* and *in vivo* studies with the radiolabelled compounds were to be carried out. In addition to these two derivatives a third radiofluorinated Letrozole derivative, [^{18}F]FPL **19**, and the required precursors for radiolabelling were synthesised.

For direct ^{18}F -labelling of [^{18}F]FML **17**, three precursors with different leaving groups (TosMV-FML **7**, MesMV-FML **8** and BrMV-FML **20**) were synthesised in yields of 68 %, 66 % and 30 % respectively. The radiolabelling reactions using TosMV-FML **7** gave [^{18}F]FML **17** in max. 30 % yield. The radiochemical yields were unstable and irreproducible. Efforts to optimise and stabilise the radiochemical yields by varying reaction parameters such as temperature, solvent and base systems, failed. The radiolabelling of the remaining two precursors MesMV-FML **8** and BrMV-FML **20** did not yield [^{18}F]FML **17** as well.

Two strategies were followed to obtain radiofluorinated [^{18}F]FEL **18**. One approach is the direct ^{18}F -labelling of suitable precursors, the other approach is the ^{18}F -fluoroalkylation of Letrozole **5** with prosthetic groups like 2- ^{18}F -fluoroethyltosylate ([^{18}F]FETos) or 1-bromo-2- ^{18}F -fluoroethane ([^{18}F]BFE). The syntheses of the precursors for direct radiolabelling did not yield the desired precursors in the final step. Instead the formation of sideproducts was observed. The radiolabelling of Letrozole **5** with [^{18}F]FETos or [^{18}F]BFE did not give [^{18}F]FEL **18**. During the radiolabelling process the formation of a non-radioactive sideproduct was observed. The addition of iodide salts to promote the *in situ* formation of 1- ^{18}F -fluoro-2-iodoethane, an even more effective ^{18}F -fluoroalkylating agent, did not improve the outcome of the radiolabelling reaction.

The synthesis of the third Letrozole derivative [^{18}F]FPL **19** was successful. The necessary precursor for direct ^{18}F -labelling, TosMV-FPL **16**, was synthesised in 59 % yield. The addition of a third methylene group between the Letrozol moiety of the molecule and the radioactive label resulted in stable, reproducible radiochemical yields in the range of 30 % to 45 %.

As the radiochemical yield of the direct ^{18}F -fluorination of TosMV-FML **7** to obtain [^{18}F]FML **17** could not be stabilised or made more dependable further *in vitro* or *in vivo* experiments were not pursued. The radioactive compound [^{18}F]FEL **18** could not be obtained via both labeling strategies and therefore no *in vitro* or *in vivo* experiments could be conducted. The successful radiolabelling of the new third Letrozole derivative, FPL **19**, now requires further *in vitro* and *in vivo* testing of the ^{19}F -reference compound as well as the ^{18}F -analog. Similar properties to those of the two already evaluated compounds, FML **17** and FEL **18**, can be expected.

The work described in this thesis was part of a cooperation between Novartis International AG, Basel and the University of Mainz.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Radionuklide und ihre Anwendung	1
1.2	Positronenemissionstomographie	1
1.3	Radiomarkierungen mit kurzlebigen Radionukliden	4
1.3.1	Trägerfreiheit bei Radiomarkierungen	4
1.3.2	Besonderheiten der Reaktionsführung bei Radiomarkierungen	4
1.4	Produktion von [¹⁸ F]Fluor und dessen Anwendung als Positronenemitter	4
1.4.1	Produktion von [¹⁸ F]Fluor	5
1.4.2	Verfahren und Techniken zur Einführung von [¹⁸ F]Fluor in organische Moleküle	5
1.4.2.1	Direkte elektrophile ¹⁸ F-Fluorierung	6
1.4.2.2	Direkte nukleophile ¹⁸ F-Fluorierung	7
1.4.2.3	¹⁸ F-Fluorierung mittels prosthetischer Gruppen	8
1.5	Biochemie von Steroiden und Aromataseinhibitoren	9
1.5.1	Biosynthese von Steroidhormonen	9
1.5.2	Cytochrom P450 Aromatase	13
1.5.3	Wirkungsweise von Aromataseinhibitoren	16
1.6	Medizinische Aspekte von Brustkrebs	17
1.6.1	Brustkrebs	17
1.6.2	Therapie von Brustkrebs	17
1.6.2.1	Hormontherapie	18
1.6.2.2	Antiestrogene	18
1.6.2.3	Aromataseinhibitoren	19
1.7	Radiomarkierte Aromataseinhibitoren	20
2	Problemstellung	23
3	Ergebnisse und Diskussion der organischen Synthesen	25
3.1	Synthese von Letrozol 5	25
3.2	Synthese der ¹⁹ F-Referenzverbindungen	27
3.2.1	Synthese von [¹⁹ F]FML 17	28
3.2.2	Synthese von [¹⁹ F]FEL 18	29
3.2.3	Synthese von [¹⁹ F]FPL 19	30
3.3	Synthese der Markierungsvorläufer für die Direktmarkierung	31
3.3.1	Synthese der Direktmarkierungsvorläufer für die Darstellung von [¹⁸ F]FML 17	32
3.3.1.1	2,2-Di-(4-cyanophenyl)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-yl)ethyl-4-methylbenzensulfonat 7	32
3.3.1.2	2,2-Di-(4-cyanophenyl)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-yl)ethyl-methansulfonat 8	34
3.3.1.3	4,4'-[2-Brom-1-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-yl)ethan-1,1-diyl]dibenzonitril 20	34
3.3.2	Synthese der Direktmarkierungsvorläufer für die Darstellung von [¹⁸ F]FEL 18	36
3.3.2.1	4,4'-[3-Hydroxy-1-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-yl)propan-1,1-diyl]dibenzonitril 12	37

3.3.2.2	3,3-Di-(4-cyanophenyl)-3-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-yl)propyl-4-methylbenzensulfonat 13	42
3.3.2.3	3,3-Di-(4-cyanophenyl)-3-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-yl)propyl-methylsulfonat 23	43
3.3.2.4	4,4'-[2-Brom-1-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-yl)propan-1,1-diyl]dibenzonitril 21	44
3.3.3	Synthese der Direktmarkierungsvorläufer für die Darstellung von [¹⁸ F]FPL 19	45
3.3.3.1	4,4'-[4-Hydroxy-1-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-yl)butan-1,1-diyl]dibenzonitril 15	45
3.3.3.2	4,4-Di-(4-cyanophenyl)-4-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-yl)butyl-4-methylbenzensulfonat 16	47
3.4	Nebenprodukte bei basischen Umsetzungen von Letrozol 5	47
4	Ergebnisse und Diskussion der radioaktiven Markierungen	49
4.1	¹⁸ F-Direktfluorierung zur Darstellung von [¹⁸ F]FML 17	49
4.1.1	¹⁸ F-Direktfluorierung von TosMV-FML 7 zur Darstellung von [¹⁸ F]FML 18	49
4.1.1.1	Einfluß der Base auf die radiochemische Ausbeute	52
4.1.1.2	Einfluß der Reaktionstemperatur auf die radiochemische Ausbeute	52
4.1.1.3	Einfluß der Vorläufereinwaage auf die radiochemische Ausbeute	53
4.1.1.4	Einfluß des Lösungsmittels auf die radiochemische Ausbeute	53
4.1.2	¹⁸ F-Direktfluorierung von MesMV-FML 8 zur Darstellung von [¹⁸ F]FML 17	54
4.1.3	¹⁸ F-Direktfluorierung von BrMV-FML 20 zur Darstellung von [¹⁸ F]FML 17	55
4.2	¹⁸ F-Fluoralkylierungen von Letrozol 5 zur Darstellung von [¹⁸ F]FEL 18	56
4.2.1	¹⁸ F-Fluoralkylierung von Letrozol 5 mit [¹⁸ F]FETos	57
4.2.2	¹⁸ F-Fluoralkylierungen von Letrozol mit [¹⁸ F]FETos unter Schutzgas	58
4.2.3	¹⁸ F-Fluoralkylierung von Letrozol 5 mit [¹⁸ F]BFE	59
4.2.4	Fluoralkylierungen von Letrozol 5 mit [¹⁸ F]BFE unter Schutzgas	59
4.3	¹⁸ F-Direktfluorierung zur Darstellung von [¹⁸ F]FEL 18	63
4.4	¹⁸ F-Direktfluorierung zur Darstellung von [¹⁸ F]FPL 19	63
4.4.1	¹⁸ F-Direktfluorierung von TosMV-FPL 16 zur Darstellung von [¹⁸ F]FPL 19	63
4.4.1.1	Einfluß der Reaktionstemperatur auf die radiochemische Ausbeute	64
4.4.1.2	Einfluß der Vorläufereinwaage auf die radiochemische Ausbeute	65
4.4.1.3	Einfluß des Vortemperierens von TosMV-FPL 16 auf die radiochemische Ausbeute	68
4.4.1.4	Einfluß des Lösungsmittels auf die radiochemische Ausbeute	70
4.4.2	Optimierte Bedingungen für die Markierung von TosMV-FPL 16	70
5	Experimenteller Teil	71
5.1	Verwendete Chemikalien, Materialien und Geräte	71
5.1.1	Verwendete Chemikalien und Materialien	71
5.1.2	Verwendete Geräte	74
5.1.2.1	NMR-Spektroskopie	74
5.1.2.2	Massenspektrometrie	74
5.1.2.3	HPLC Analytik	74
5.1.2.4	Radio-HPLC	75
5.1.2.5	Radiodünnschichtchromatographie	75
5.1.2.6	Fluoridtrocknungsapparatur	75
5.2	Organische Synthesen	76
5.2.1	4,4'-(1 <i>H</i> -1,2,4-Triazol-1-ylmethylendibenzonitril (Letrozol) 5	76

5.2.1.1	4-(1 <i>H</i> -1,2,4-Triazol-1-ylmethyl)benzonitril 3	76
5.2.1.2	4,4'-(1 <i>H</i> -1,2,4-Triazol-1-ylmethylen)dibenzonitril (Letrozol) 5	77
5.2.2	¹⁹ F-Referenzverbindungen	78
5.2.2.1	Synthese von [¹⁹ F]FML 17	78
5.2.2.2	Synthese von [¹⁹ F]FEL 18	79
5.2.2.3	Synthese von [¹⁹ F]FPL 19	80
5.2.3	Direktmarkierungsvorläufer	81
5.2.3.1	Direktmarkierungsvorläufer für die Darstellung von [¹⁸ F]FML 17	81
5.2.3.2	Direktmarkierungsvorläufer für die Darstellung von [¹⁸ F]FEL 18	83
5.2.3.3	Direktmarkierungsvorläufer für die Darstellung von [¹⁸ F]FPL 19	87
5.3	Radiosynthesen	90
5.3.1	Trocknung von [¹⁸ F]Fluorid-Lösung	90
5.3.2	Herstellung von 2-[¹⁸ F]Fluorethyltosylat	90
5.3.2.1	Synthese von 2-[¹⁸ F]Fluorethyltosylat mit HPLC-Aufreinigung	90
5.3.2.2	Synthese von 2-[¹⁸ F]Fluorethyltosylat mit Kartuschaufreinigung	90
5.3.3	Herstellung von 1-Brom-2-[¹⁸ F]fluorethan	91
5.3.4	Darstellung von [¹⁸ F]FML 17 durch ¹⁸ F-Direktmarkierung	91
5.3.5	Darstellung von [¹⁸ F]FPL 19 durch ¹⁸ F-Direktmarkierung	92
6	Zusammenfassung und Ausblick	93
7	Literaturverzeichnis	97
Anhang		103
A	Abkürzungsverzeichnis	103
B	Abbildungsverzeichnis	105
C	Tabellenverzeichnis	109

1 Einleitung

1.1 Radionuklide und ihre Anwendung

Der Chemiker George deHevesy entwickelte ein Konzept, bei dem radioaktive Isotope als Indikatoren eingesetzt wurden, um physikalische Prozesse zu beobachten. Mit dem radioaktiven Bleiisotop ^{212}Pb untersuchte er z. B. die Diffusion von Bleiatomen in Blei oder in Gold und bestimmte auf diesem Wege die entsprechenden Diffusionskoeffizienten. Das Konzept übertrug deHevesy auf lebende Systeme wie Pflanzen und Tiere. Erste Versuche zur Untersuchung des Mineralhaushaltes von Pflanzen wurden mit dem radioaktiven Bleiisotop ^{212}Pb unternommen. Mit dem künstlich hergestellten Phosphorisotop ^{32}P untersuchte er den Metabolismus von Phosphor in Ratten und gewann Informationen über den Aufbau von Knochen, sowie den Abbau von Zuckern und Fett im Organismus. Die Menge an radioaktiver Substanz, die dabei eingesetzt wurde, war so gering, daß sie keinerlei physiologische Wirkung im Organismus hatte. Die Anreicherung und Verteilung der radioaktiven Verbindung ließ sich durch den Einsatz von geeigneten Detektorsystemen ermitteln. Dieses Prinzip wird gemeinhin „Tracerkonzept“ genannt. In Würdigung seiner bahnbrechenden Studien mittels des „Tracerkonzeptes“ wurde der Nobelpreis in Chemie 1943 an George deHevesy verliehen [1].

Heute werden für verschiedene bildgebende Verfahren in der medizinischen Diagnostik, wie z. B. Single-Photon-Emissionscomputertomographie (SPECT) oder Positronenemissionstomographie (PET), Radionuklide eingesetzt. Mit der Erfindung des Zyklotrons zur Produktion von künstlichen Radioisotopen in den 30er Jahren steht eine ganze Auswahl an radioaktiven Isotopen mit unterschiedlichen Eigenschaften zur Verfügung, die im medizinischen Bereich Anwendung finden.

1.2 Positronenemissionstomographie

Neben den klassischen bildgebenden Verfahren, wie z. B. der Magnetresonanztomographie (MRT) und der Computertomographie (CT), gewinnt die PET in Forschung und klinischer Anwendung immer mehr an Bedeutung. Im Unterschied zu Verfahren wie CT und MRT werden durch PET Vorgänge im Körper auf molekularer Ebene dargestellt. CT und klassische MRT können im Vergleich dazu besser morphologische Informationen wiedergeben. PET ermöglicht neben einer qualitativen Auswertung von Stoffwechselprozessen auch deren Quantifizierung. Dabei wird dem Patienten i. v. eine radioaktive Substanz appliziert, deren spezifische Verteilung im Körper durch eine PET-Kamera sichtbar gemacht wird [2, 3].

Die PET basiert auf dem β^+ -Zerfall von Positronenstrahlern. Positronenstrahler sind instabile Nuklide mit Protonenüberschuß, die sich dadurch stabilisieren, daß sich im Kern ein Proton (p) in ein Neutron (n), ein Positron (e^+) und ein Elektron-Neutrino (ν_e) umwandelt. Die Massenzahl A bleibt bei diesem Prozeß erhalten, die Kernladungszahl Z verringert sich um eins (siehe Gleichungen 1.1 und 1.2).





Beim Positron (Teilchen mit der Masse eines Elektrons, Spin 1/2, positive Ladung) handelt es sich um das Antiteilchen des Elektrons (Masse eines Elektron, Spin 1/2, negative Ladung). Teilchen und Antiteilchen können nicht nebeneinander existieren. Treffen sie aufeinander, kommt es zu ihrer Vernichtung unter Aussendung von Vernichtungsstrahlung. Bei diesem Zusammentreffen entsteht intermediär ein Positronium (siehe Abbildung 1.1), das im Singulettzustand (antiparalleler Spin, Drehimpuls Null) oder Triplettzustand (paralleler Spin, Drehimpuls $h/2\pi$) vorliegen kann. Der Triplettzustand weist eine längere Lebensdauer als der Singulettzustand auf ($1,39 \cdot 10^{-7}$ s im Vergleich zu $1,25 \cdot 10^{-10}$ s). Aufgrund von Energie-, Impuls- und Paritäts-Erhaltungssätzen entstehen bei der Vernichtung eines Positroniums, das sich im Triplettzustand befindet, drei γ -Quanten und bei der Vernichtung eines Positroniums im Singulettzustand zwei γ -Quanten. Der Singulettzustand liegt zu 25 % vor, der Triplettzustand zu 75 %. In elektronenreicher Umgebung ist der zwei γ -Quanten Zerfall der am häufigsten beobachtete Prozeß [4, 5].

Die beiden γ -Quanten, die aus dem Singulettzustand des Positroniums entstehen, besitzen eine Gesamtenergie, die der Summe der Masse des Elektrons und des Positrons entspricht. Es gilt:

$$E = 2mc^2 \quad (1.3)$$

Das Einsetzen der Masse des Elektrons für m (1/1836 u) und c^2 ergibt für die Gesamtenergie der beiden γ -Quanten 1,022 MeV, d. h. 0,511 MeV für jedes γ -Quant [4].



Abbildung 1.1: β^+ -Zerfall: Bildung des Positroniums und dessen Vernichtung

Die beiden γ -Quanten entfernen sich in einem Winkel von 180° vom Ort der Annihilation. Diese Tatsache nutzt man in der PET-Kameratechnik aus, um die beiden γ -Quanten mit Koinzidenzdetektoren zu detektieren [2, 4].

Die Strecke, die das Positron bis zur Bildung des Positroniums und seiner Vernichtung zurücklegt (siehe Abbildung 1.1), ist von seiner β^+ -Energie und von der Dichte der Materie, die es durchquert, abhängig. Die charakteristischen Reichweiten von Positronen verschiedener Positronenstrahler in Wasser sind in Tabelle 1.1 aufgeführt.

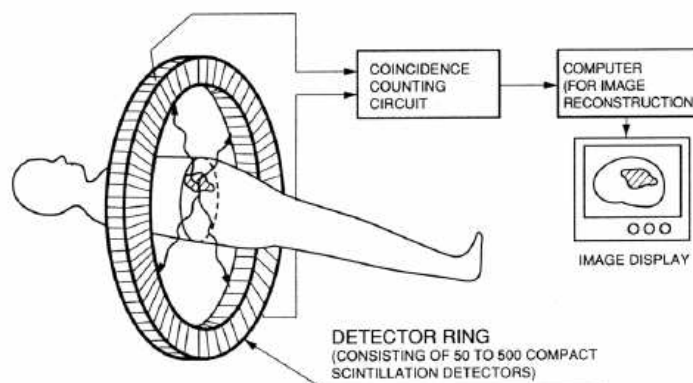
In einer PET-Kamera werden die Detektoren ringförmig entlang der Körperlängsachse des Patienten angeordnet. Jeweils zwei sich exakt gegenüberliegende Detektoren sind so miteinander verschaltet, daß sie ein Ereignis

Tabelle 1.1: PET-Nuklide [6–8]

Isotop	Halbwertszeit	Zerfallsart (%)	Energie* (keV)	Tochterkern	Reichweite in Wasser (mm)**
^{11}C	20,38 min	β^+ (99,8) EC (0,24)	385	^{11}B	3,8 (1)
^{13}N	9,96 min	β^+ (99,8) EC (0,2)	491	^{13}C	5 (1,5)
^{15}O	2,03 min	β^+ (99,9) EC (0,01)	735	^{15}N	7,6 (2,7)
^{18}F	109,77 min	β^+ (96,73) EC (3,3)	242	^{18}O	2,2 (0,3)
^{68}Ga	67,71 min	β^+ (89,1) EC (11,0)	740	^{68}Zn	13,6 (3,7)

* = mittlere β^+ Energie; ** = maximale (mittlere) Reichweite in Wasser in mm

als ein positives Ereignis registrieren, wenn beide Koinzidenzdetektoren innerhalb eines bestimmten Zeitfensters ein Signal detektieren (typischer Wert: 6 - 20 ns für einen konventionellen PET-Scanner). Abbildung 1.2 zeigt den schematischen Aufbau eines Detektorrings mit Koinzidenzschaltung [2].

**Abbildung 1.2:** PET-Messprinzip

Die Detektoren bestehen meist aus Bismut-Germanat (BGO). Ein Detektorring besteht aus mehreren blockförmigen Kristallen. Hinter jedem Kristallblock befinden sich mehrere Photomultiplier, die die bei der Wechselwirkung der emittierten Photonen mit der Kristalloberfläche entstehenden Elektronen vervielfältigen und in ein elektrisches Signal umwandeln. Durch die Anordnung mehrerer Photomultiplier hinter einem Kristallblock kann der Ort der Photonenwechselwirkung im Kristall bestimmt werden. Darüber wiederum lässt sich der Ort des Ursprungs der Vernichtungsstrahlung im Körper des Patienten bestimmen [2].

Einige typische PET-Nuklide mit ihren charakteristischen Eigenschaften sind in Tabelle 1.1 aufgelistet. Das am häufigsten eingesetzte PET-Radionuklid ist ^{18}F .

1.3 Radiomarkierungen mit kurzlebigen Radionukliden

1.3.1 Trägerfreiheit bei Radiomarkierungen

Bei der Einführung von radioaktiven Isotopen in organische Moleküle unterscheidet man drei Fälle:

trägerfrei	carrier free	(c.f.)
ohne zugesetzten Träger	no carrier added	(n.c.a.)
geträgert	carrier added	(c.a.)

Trägerfreie Bedingungen („carrier free“) erreicht man nur beim Einsatz von künstlich erzeugten Isotopen nicht natürlich vorkommender Elemente wie Astat oder Technetium.

Läßt sich die Anwesenheit eines nicht radioaktives Isotop nicht ganz vermeiden, spricht man von „ohne zugesetzten Träger“ oder „no carrier added“.

In besonderen Fällen kann eine Radionuklidproduktion oder radioaktive Markierung durch den gezielten Zusatz von Trägerisotopen überhaupt erst möglich gemacht werden oder Ausbeuten verbessert werden („geträgert“ oder „carrier added“). Die Verwendung von Träger führt zu Änderungen in der Stöchiometrie der Reaktion, woraufhin z. B. Nebenreaktionen des radioaktiven Isotopes mit dem Lösungsmittel zurückgedrängt werden können [9].

Die Trägerfreiheit spielt eine wichtige Rolle für die spezifische Aktivität des Radioliganden. Bei in geringen Konzentrationen im Zentralen Nervensystem (ZNS) wirksamen Substanzen ist es wichtig, daß der entsprechende Radioligand eine hohe spezifische Aktivität besitzt, um sicherzugehen, daß pharmakologische Wirkungen ausgeschlossen werden können.

1.3.2 Besonderheiten der Reaktionsführung bei Radiomarkierungen

Bedingt durch die geringe Konzentration der zur Markierung eingesetzten Radionuklide (häufig im nanomolaren Bereich im Vergleich zu μ molaren Mengen Markierungsvorläufer), ergibt sich oft ein anderes Reaktionsverhalten als beim Einsatz von makroskopischen Mengen. Bei Markierungsreaktionen handelt es sich um bimolekulare Substitutionsreaktionen, die beim Einsatz makroskopischer Mengen einem Zeitgesetz 2. Ordnung folgen. Bei Radiomarkierungen liegt das Radioisotop im deutlichen Unterschuß vor. Die Konzentrationsänderung des Markierungsvorläufers im Verlauf der Reaktion kann somit als konstant betrachtet werden und man erhält für die Markierungsreaktion ein Zeitgesetz pseudo-erster Ordnung [10].

1.4 Produktion von [^{18}F]Fluor und dessen Anwendung als Positronenemitter

[^{18}F]Fluor hat mit einer Halbwertszeit von 109 min, einer maximalen β^+ -Energie von 633 keV, einer mittleren β^+ -Energie von 242 keV und einer kurzen Reichweite in Gewebe (2,2 mm) optimale Eigenschaften als Radionuklid für die Anwendung in der PET (siehe Tabelle 1.1).

1.4.1 Produktion von [^{18}F]Fluor

[^{18}F]Fluor kann durch verschiedene Kernreaktionen am Zyklotron hergestellt werden. Am weitesten verbreitet ist die Produktion durch Protonenbestrahlung von ^{18}O -angereichertem Wasser (Eintrag 1, Tabelle 1.2). Die gleiche Kernreaktion findet bei der Protonenbestrahlung eines ^{18}O -angereicherten Sauerstoff-Gastargets in Anwesenheit von Fluor Anwendung (Eintrag 3, Tabelle 1.2).

Durch Bestrahlung von ^{16}O -Wasser mit ^3He -Teilchen am Zyklotron kann man ebenfalls ^{18}F erhalten (Eintrag 2, Tabelle 1.2).

Durch Bestrahlung von ^{20}Ne mit Zusatz von 0,1 % F_2 kann gasförmiges, ^{18}F -haltiges, molekulares Fluor hergestellt werden (Eintrag 4, Tabelle 1.2). Durch Bestrahlung von ^{20}Ne in Anwesenheit von 15% H_2 erhält man [^{18}F]HF (Eintrag 5, Tabelle 1.2).

Bei den unter Eintrag 1 und 2 in Tabelle 1.2 aufgelisteten Verfahren wird ^{18}F als Fluoridanion in wässriger Lösung erhalten; bei den unter Eintrag 3, 4 und 5 aufgeführten Verfahren wird gasförmiges [^{18}F] F_2 bzw. wasserfreies [^{18}F]HF erhalten. Daraus kann auch ein Fluoridkation zur elektrophilen Fluorierung erzeugt werden (siehe auch Abschnitt 1.4.2) [9, 10].

Die bei den verschiedenen Herstellungsprozessen erreichbaren spezifischen Aktivitäten sind in Tabelle 1.2 aufgeführt.

Tabelle 1.2: Methoden zur Herstellung von [^{18}F]Fluor am Zyklotron [10]

	Kernreaktion	Target	Produkt	Energiebereich Projektil (MeV)	Target- ausbeute (MBq / $\mu\text{A h}$)	Spezifische Aktivität (GBq / μmol)
1	$^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})$	H_2^{18}O	$^{18}\text{F}^- \cdot \text{aq}$	$16 \longrightarrow 0$	2200	40×10^3
2	$^{16}\text{O}(^3\text{He},\text{p})$	H_2^{16}O	$^{18}\text{F}^- \cdot \text{aq}$	$36 \longrightarrow 0$	250	40×10^3
3	$^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})$	$^{18}\text{O}_2(\text{F}_2)$	$[^{18}\text{F}]\text{F}_2$	$10 \longrightarrow 0$	~ 350	0,04 - 2
4	$^{20}\text{Ne}(\text{d},\alpha)$	^{20}Ne (0,1 - 0,2 % F_2 , 18 atm)	$[^{18}\text{F}]\text{F}_2$	$11,2 \longrightarrow 0$	350 - 450	0,04 - 0,4
5	$^{20}\text{Ne}(\text{d},\alpha)$	^{20}Ne (+ 15 % H_2 , 8 atm)	$[^{18}\text{F}]\text{HF}$	$11,3 \longrightarrow 0$	370	-

1.4.2 Verfahren und Techniken zur Einführung von [^{18}F]Fluor in organische Moleküle

Fluor kann mit einem van der Waals Radius von 147 pm, der zwischen dem für Wasserstoff (120 pm) und Sauerstoff (152 pm) liegt, in organischen Molekülen gut Wasserstoffatome und Hydroxylgruppen ersetzen. Fluor ist trotz seines Größenunterschiedes zum Wasserstoff ein guter 'Wasserstoffersatz'. Aufgrund seiner hohen Elektronegativität kommt es in organischen Molekülen jedoch nach der Einführung von Fluor zu Veränderungen in der Elektronendichte. Darüber werden auch andere Moleküleigenschaften wie z. B. Dipolmoment, pK_a -Wert und Lipophilie beeinflusst. Fluor kann als Wasserstoffakzeptor fungieren und ebenso wie auch Sauerstoff, Wasserstoffbrückenbindungen ausbilden [9, 10].

1.4.2.1 Direkte elektrophile ^{18}F -Fluorierung

Stark polarisiertes $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ kann mit elektronenreichen Systemen wie Aromaten, Doppelbindungen oder Carbanionen umgesetzt werden. Als Quelle für $[^{18}\text{F}]\text{F}^+$ kann zum einen $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ direkt verwendet werden, oder eine elektrophile Spezies aus $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ (carrier added) oder $[^{18}\text{F}]\text{F}^-$ (n. c. a.) hergestellt werden. $[^{18}\text{F}]\text{XeF}_2$ kann durch Bestrahlung von XeF_2 (^{19}F (p,pn) ^{18}F), durch Reaktion von Xe und $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ oder durch Isotopenaustausch von XeF_2 mit $[^{18}\text{F}]\text{HF}$ erzeugt werden. Ein wichtiges Reagenz zur elektrophilen Fluorierung ist $[^{18}\text{F}]\text{Acetylhypofluorit}$ $[^{18}\text{F}]\text{AcOF}$ [9, 10].

Die maximale radiochemische Ausbeute bei Markierungen mit elektrophilem $[^{18}\text{F}]\text{Fluor}$ ist 50 %, da üblicherweise nur eines der Fluoratome radioaktiv ist und nur ein Atom in das zu markierende Molekül eingebaut wird. Das gilt analog für die anderen elektrophilen Fluorierungsreagenzien.

Die direkte elektrophile ^{18}F -Fluorierung von Aromaten mit $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$, XeF_2 oder $[^{18}\text{F}]\text{CH}_3\text{CO}_2\text{F}$ ($[^{18}\text{F}]\text{Acetylhypofluorit}$) ist nicht regioselektiv. Liegt ein aktivierter Aromat vor, wird vorwiegend das o- und p-Produkt gebildet, liegt ein deaktivierter Aromat vor, entsteht vorwiegend das m-Produkt (siehe Abbildung 1.3). Die Fluorierungen werden bei tiefen Temperaturen ($-78\text{ }^\circ\text{C}$ bis $0\text{ }^\circ\text{C}$) in gegenüber Fluor inerten Lösungsmitteln wie HF, Freon oder Tetrachlorkohlenstoff durchgeführt. Das $[^{18}\text{F}]\text{Fluorgas}$ wird durch inertes Gas verdünnt. $[^{18}\text{F}]\text{Acetylhypofluorid}$ ist als Fluorierungsreagenz milder als $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$. Die erzielbaren Ausbeuten mit beiden Reagenzien sind ähnlich [9, 10].

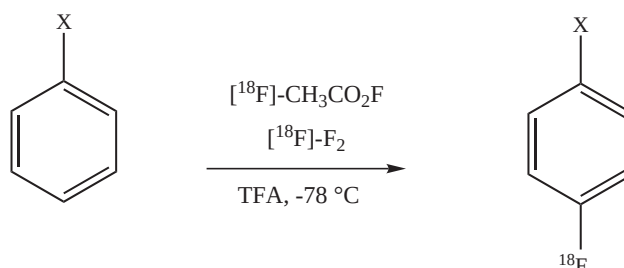


Abbildung 1.3: Direkte elektrophile Fluorierung am Aromaten mit $[^{18}\text{F}]\text{F}^+$ (X = aktivierende Gruppe)

Die elektrophile ^{18}F -Fluorierung von Aromaten über Demetallierungsreaktionen bietet den Vorteil, daß die Entstehung von Regioisomeren vermieden wird. Als Abgangsgruppen für die Demetallierungsreaktion eignen sich Zinn-, Quecksilber-, Silizium- und Germaniumalkylverbindungen (siehe Abbildung 1.4).

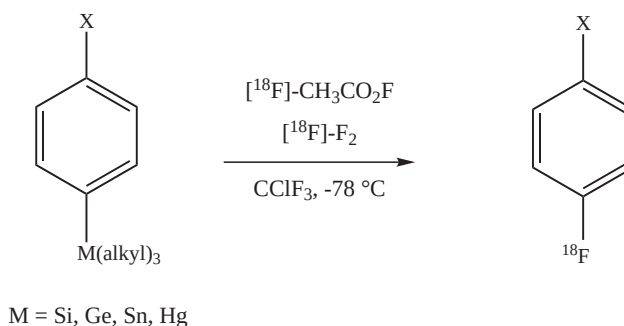


Abbildung 1.4: Direkte elektrophile Fluorierung mit $[^{18}\text{F}]\text{F}^+$ mittels Demetallierungsreaktionen (X = aktivierende Gruppe)

1.4.2.2 Direkte nukleophile ^{18}F -Fluorierung

Die direkte nukleophile n.c.a. ^{18}F -Fluorierung zur Herstellung von Radioliganden mit hoher spezifischer Aktivität ist aufgrund der geringen Nukleophilie des Fluoridanions und seiner hohen Ladungsdichte in Gegenwart von aziden Protonen mit Schwierigkeiten verbunden. Eingesetzt werden deshalb dipolar aprotische Lösungsmittel (DMF, DMSO, Acetonitril, etc.). Azide Protonen in der zu markierenden Verbindung müssen zusätzlich geschützt werden. Jede Form von aziden Protonen im Lösungsmittel ist zu vermeiden (d. h. absolute Wasserfreiheit). Da das Fluoridanion eine sehr hohe Basizität besitzt, sind Eliminierungsreaktionen möglich. Durch den Zusatz von nichtisotopem Träger wie CO_3^- kann abreagiertes $^{18}\text{F}^-$ wieder der eigentlichen Fluorierungsreaktion zugeführt werden. Das Carbonatanion ist nicht nukleophil genug, um mit dem Fluoridanion in der eigentlichen Reaktion zu konkurrieren. Aufgrund seiner hohen Basizität kommt es zur Adsorption von Fluorid an Reaktionsgefäßen und Schläuchen. Der Zusatz von Carbonat vermindert diese Wandadsorptionen. Bei basenempfindlichen Molekülen treten unter den Markierungsbedingungen Probleme auf. Um das Problem der Solvation von Fluoridanionen zu umgehen, werden Aminopolyether wie Kryptofix[®] 2.2.2 (4,7,13,16,21,24-Hexaoxa-1,10-diazabicyclo[8.8.8]hexacosane) oder Ammoniumsalze als Phasentransferkatalysatoren mit Kaliumcarbonat in dipolar aprotischen Lösungsmitteln eingesetzt. Durch Kryptofix[®] 2.2.2 wird das Kaliumion komplexiert und so die Löslichkeit von F^- erhöht. In einem Kaliumcarbonat / Kryptofix[®] 2.2.2 System können sowohl aliphatische als auch aromatische Verbindungen radiofluoriert werden [9, 10].

Elektronenarme Aromaten können in guten Ausbeuten mit n.c.a. [^{18}F]Fluorid markiert werden. Es stehen eine Reihe von Abgangsgruppen zur Verfügung: NO_2^- , F^- , Cl^- , Br^- , I^- , $(\text{CH}_3)_3\text{N}^+$, etc. in Gegenwart von Gruppen wie CHO, CN, COR, COOR und NO_2 (siehe Abbildung 1.5).

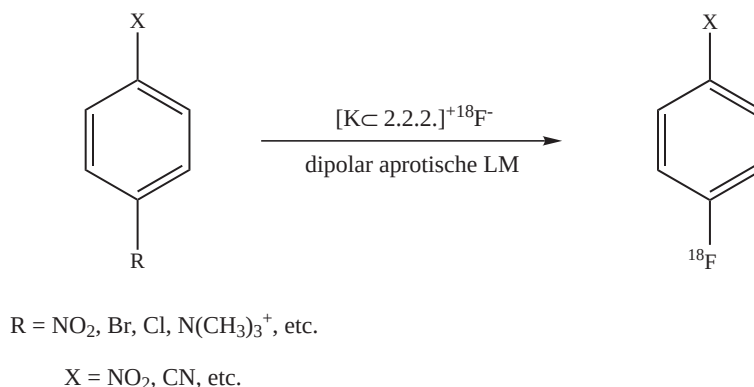


Abbildung 1.5: Direkte nukleophile ^{18}F -Fluorierung an elektronenarmen Aromaten

Aliphatische nukleophile Markierungen mit n.c.a. $^{18}\text{F}^-$ erfolgen meist im Kaliumcarbonat / Kryptofix[®] 2.2.2 System in Acetonitril oder DMSO als Lösungsmittel. Gängige Abgangsgruppen sind Halogenide, Tosylat, Mesylat, Triflat oder Nosylat (siehe Abbildung 1.6). Als Nebenprodukte treten oft Eliminierungsprodukte oder Alkohole (durch Hydrolyse) auf.

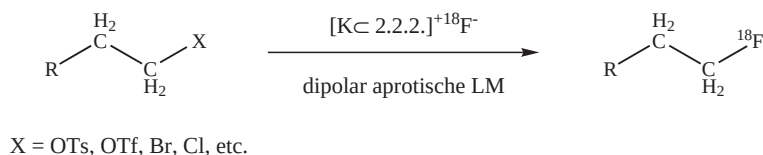


Abbildung 1.6: Direkte nukleophile ^{18}F -Fluorierung von Aliphaten

1.4.2.3 ^{18}F -Fluorierung mittels prosthetischer Gruppen

In der Literatur sind zahlreiche aromatische und aliphatische prosthetische Gruppen beschrieben, die ^{18}F -Fluor enthalten [10]. Zu den wichtigsten ^{18}F -fluoralkylierenden prosthetischen Gruppen gehören 2- ^{18}F Fluorethyltosylat und 1-Brom-2- ^{18}F fluorethan [9, 10]. Neben dem radioaktiven Fluor besitzt die prosthetische Gruppe eine geeignete Abgangsgruppe (z. B. Halogene, Tosylat), die es ermöglicht, die prosthetische Gruppe samt ^{18}F Fluor an eine geeignete funktionelle Gruppe eines anderen Moleküls zu binden (siehe Abbildung 1.7).

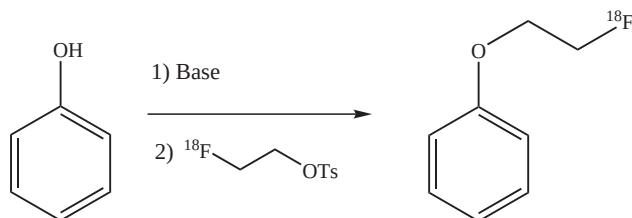


Abbildung 1.7: ^{18}F -Fluorierung mittels prosthetischer Gruppen

1.4.2.3.1 2- ^{18}F Fluorethyltosylat

2- ^{18}F Fluorethyltosylat (^{18}F FETos) wird durch eine nukleophile Direktmarkierung mit n.c.a. ^{18}F Fluorid, Kryptofix[®] 2.2.2 und Kaliumcarbonat in Acetonitril bei 80 °C aus 1,2-Ethanditosylat hergestellt (siehe Abbildung 1.8) [11].

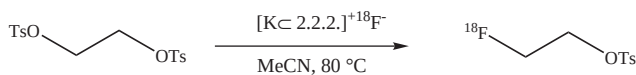


Abbildung 1.8: Synthese von ^{18}F FETos nach Block und Hammacher [11]

1.4.2.3.2 1-Brom-2- ^{18}F fluorethan

1-Brom-2- ^{18}F fluorethan (^{18}F BFE, 2- ^{18}F Fluorethylbromid) wird aus 1,2-Dibromethan mit n.c.a. ^{18}F Fluorid, Kryptofix[®] 2.2.2 und Kaliumcarbonat in Acetonitril bei 80 °C dargestellt. Aufgrund seiner niedrigen Siedetemperatur von 71 °C - 72,5 °C kann 1-Brom-2- ^{18}F fluorethan nur bis zu Markierungstemperaturen von 80 °C eingesetzt werden (siehe Abbildung 1.9).

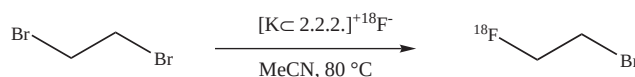


Abbildung 1.9: Synthese von 1-Brom-2-[^{18}F]fluorethan

1.5 Biochemie von Steroiden und Aromataseinhibitoren

Aromataseinhibitoren (AI) oder Aromatasehemmstoffe (AH) spielen eine wichtige Rolle in der Therapie von hormonabhängigen Tumoren (z. B. Brustkrebs). Sie sind in der Lage, Cytochrom P450 Aromatase (CYP19, P450arom, CYP19A1) zu blockieren. Dieses Enzym katalysiert die Umwandlung von Androgenen zu Estrogenen. Diese Umwandlung ist der letzte Schritt in der Biosynthese der Estrogene. Wird die Estrogenversorgung unterbrochen oder eingeschränkt, kann das Wachstum eines hormonabhängigen Tumors verlangsamt oder sogar verhindert werden.

1.5.1 Biosynthese von Steroidhormonen

Estrogene gehören neben den Gestagenen, Glukokortikoiden, Mineralokortikoiden und Androgenen zu den fünf Hauptklassen der Steroidhormone. In der Biosynthese der Steroidhormone ist Cholesterin¹ die unmittelbare Vorstufe der Steroidhormone. Es besteht aus 27 Kohlenstoffatomen, die in vier miteinander verknüpften Ringen und Seitenketten angeordnet sind (siehe Abbildung 1.10).

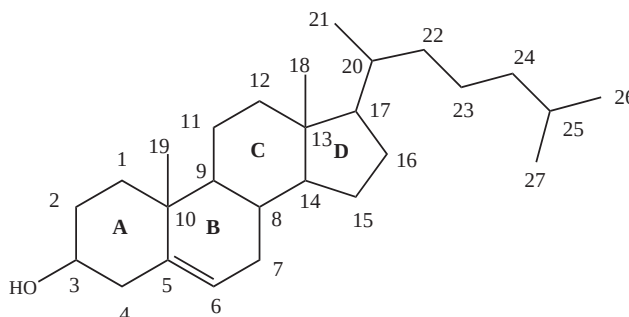


Abbildung 1.10: Struktur von Cholesterin: Nummerierung der Kohlenstoffatome und Bezeichnung der Ringe im Steroidgerüst

Cholesterin wird in der Leber und der Darmschleimhaut aus Acetyl-Coenzym A über verschiedene Zwischenstufen aufgebaut (siehe Abbildung 1.11) [3, 12].

Cholesterin besitzt zwei axial ständige, über der Ringebene liegende Methylgruppen (C-19 und C-18) an C-10 und C-13 und eine Seitenkette aus acht Kohlenstoffatomen an C-17. Die vier Ringe sind durch trans-Verknüpfungen untereinander nahezu eben angeordnet. Das Wasserstoffatom an C-5 liegt (falls bei einem Steroidhormon vorhanden) unterhalb der Ringebene, was durch die trans-Verknüpfung der Ringe A und B bedingt ist. Diese trans-Verknüpfung ist charakteristisch für Steroidhormone; Gallensäuren weisen hier eine cis-Verknüpfung auf.

¹im englischen Sprachgebrauch „cholesterol“

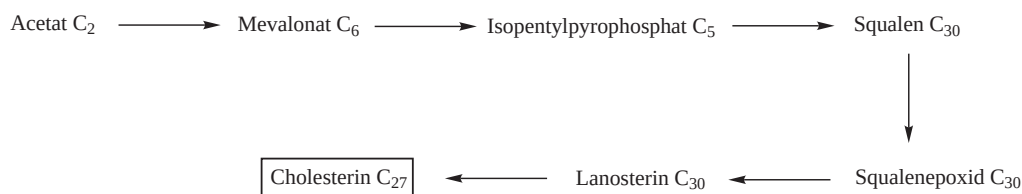


Abbildung 1.11: Synthese von Cholesterin aus Acetyl-CoA

Durch zweifache Hydroxylierung an C-20 und C-22 und anschließende Abspaltung der Seitenkette zwischen C-20 und C-22 entsteht aus Cholesterin das Δ^5 -Pregnenolon (siehe Abbildung 1.12), ein Steroidhormon mit 21 Kohlenstoffatomen (C_{21} Steroid).

Ausgehend von Δ^5 -Pregnenolon gibt es die beiden mögliche Syntheserouten Δ^4 und Δ^5 . Liegt die Doppelbindung im A-Ring zwischen den Kohlenstoffatomen 4 und 5 bezeichnet man die Verbindungen bzw. Syntheseroute mit Δ^4 (oder Progesteron-Syntheseweg), liegt die Doppelbindung im B-Ring zwischen den Kohlenstoffatomen 5 und 6 bezeichnet man die Verbindungen bzw. Syntheseroute mit Δ^5 (oder Pregnenolon-Syntheseweg) (siehe Abbildung 1.12). Die Δ^5 -Steroide zeigen wenig oder gar keine biologische Aktivität [13].

Aus Δ^5 -Pregnenolon wird, der Δ^4 -Syntheseroute folgend, durch Isomerisierung der Doppelbindung und Oxidation an C-3 das Progesteron, ein zur Klasse der Gestagene gehörendes C_{21} Steroid. Durch Hydroxylierung an C-17 entsteht aus Pregnenolon, der Δ^5 -Syntheseroute folgend, α -Hydroxypregnenolon (siehe Abbildung 1.12).

Progesteron wird durch Hydroxylierung an C-17 zu 17α -Hydroxyprogesteron umgewandelt. Die anschließende Abspaltung der Seitenkette an C-17 liefert Δ^4 -Androsten-3,17-dion (Androstendion), ein Androgen (C_{19} Steroid). Aus 17α -Hydroxypregnenolon entsteht durch Abspaltung der Seitenkette an C-17 Dehydroepiandrosteron. Dies kann entweder direkt zu Δ^4 -Androsten-3,17-dion umgewandelt werden, oder über eine weitere Zwischenstufe, dem $3\beta,17\beta$ -Dihydroxy-5-androsten (in der Abbildung nicht als Formelschema dargestellt), in Testosteron, ebenfalls ein Androgen (Abbildung 1.13) [3, 12, 14, 15].

Aus Δ^4 -Androsten-3,17-dion kann zum einen, über die Zwischenstufe des Testosterons, das Estrogen (C_{18} Steroid) Estradiol (E_2) gebildet werden, oder zum anderen direkt aus Δ^4 -Androsten-3,17-dion das Estrogen Estron (E_1). Estradiol kann durch eine weitere Hydroxylierung an C-16 zu Estriol (E_3), einem weiteren Estrogen, umgewandelt werden.

Zur Umwandlung der Androgene (C_{19} Steroide) in Estrogene (C_{18} Steroide) wird die Methylgruppe an C-19 entfernt und der A-Ring des Steroidgerüsts aromatisiert. Diese beiden letzten Umwandlungsschritte werden durch das Enzym Cytochrom P450arom (Aromatase) katalysiert [3, 12, 14].

Der erste Schritt in der Biosynthese der Steroidhormone, die Umwandlung von Cholesterin in Pregnenolon, findet in allen steroidgenerierenden Geweben (z. B. Nebennierenrinde, Gonaden, Plazenta) statt. Die nachfolgenden Schritte der Steroidbiosynthese sind auf bestimmte Zelltypen beschränkt. Gewebe außerhalb der Gonaden kann Cholesterin nicht zu C_{19} Steroiden umwandeln [16, 17]. Eine Übersicht über die Orte der verschiedenen Umwandlungsschritte gibt Abbildung 1.14.

In den Zellen des steroidgenerierenden Gewebes finden einige Schritte der Biosynthese in den Mitochondri-

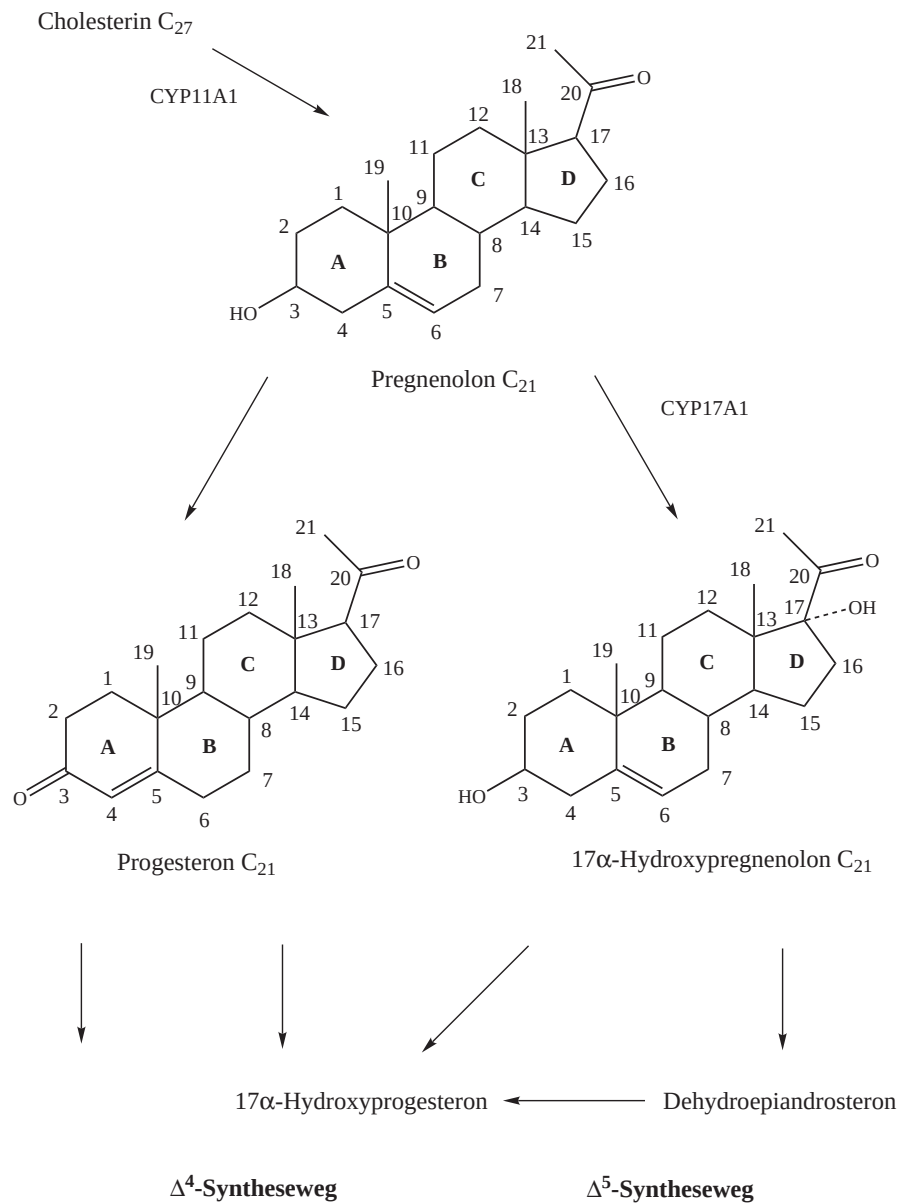


Abbildung 1.12: Biosynthese von Steroidhormonen ausgehend von Cholesterin: CYP11A1: (P450_{sc}, Seitenkettenabspaltendes Cytochrom P450 Enzym im Mitochondrium CYP17A1: (P450_{c17}, Cytochrom P450 Enzym mit 17 α -Hydroxylase- und 17,20-Lyase-Aktivität im endoplasmatischen Retikulum) Pregnenolon nach Progesteron: Typ II 3 β -Hydroxy-Steroid-Dehydrogenase, $\Delta^{4,5}$ -Isomerase (3 β -HSD II) [13, 14]

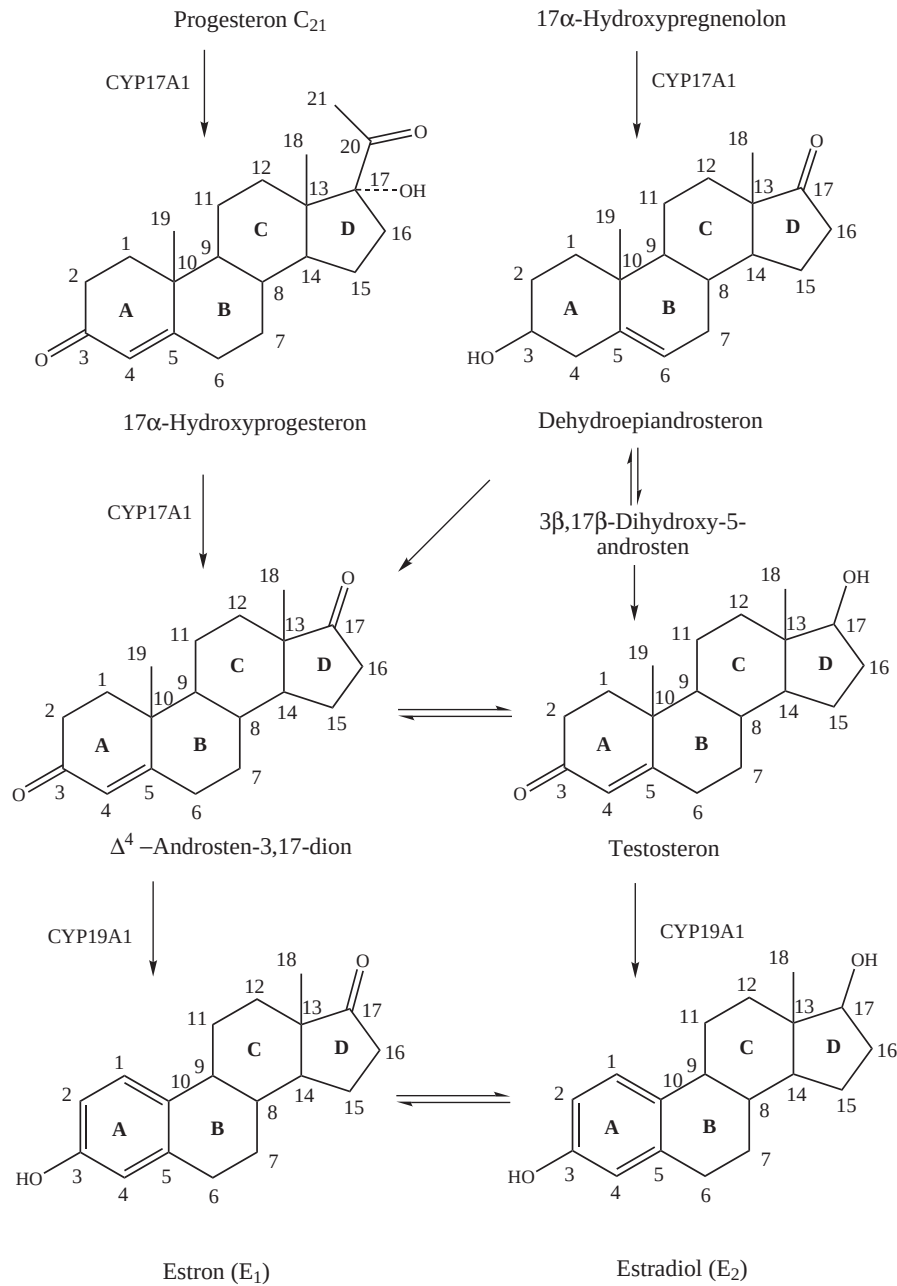


Abbildung 1.13: Androgen- und Estrogensynthese ausgehend von Progesteron und 17α-Hydroxypregnenolon: CYP19A1: Aromatase, CYP17A1: (P450_{c17}, Cytochrom P450 Enzym mit 17α-Hydroxylase- und 17,20-Lyase-Aktivität im endoplasmatischen Retikulum), 17β-Hydroxysteroid-Dehydrogenase, Typ II 3β-Hydroxy-Steroid-Dehydrogenase, Δ^{4,5}-Isomerase (3β-HSD II)

Abbildung 1.14: Übersicht über die Orte der Steroidbiosynthese bei Frauen nach der Menopause [18]

en, andere im endoplasmatischen Retikulum statt [17]. Eine Übersicht über den Wirkungsort verschiedener Enzyme in der Zelle und die entsprechenden katalysierten Umwandlungsschritte gibt Abbildung 1.15.

Im weiblichen Körper werden Estrogene vor der Menopause in den Granulosazellen des Ovars gebildet. Nach der Menopause findet die Bildung von Estrogenen außerhalb der Ovarien in Stromazellen des Fettgewebes statt. Die Substrate für die Aromatase werden bei Frauen nach der Menopause hauptsächlich in der Nebennierenrinde gebildet. Daneben finden sich Estrogene im Gehirn und in der weiblichen Brust [13]. Estrogen zirkuliert bei Frauen nach der Menopause und Männern nicht signifikant im Blutstrom, sondern wirkt dort, wo es produziert wird [16, 19].

1.5.2 Cytochrom P450 Aromatase

Cytochrom P450 Aromatase (P450arom, CYP19, CYP19A1) gehört zu der Gen-Superfamilie der Cytochrom P450 Enzyme (CYP). Zu dieser Familie gehören über 460 Mitglieder, die in mehr als 70 Familien unterteilt werden. Aromatase ist das einzige Mitglied der Familie 19. Das Enzym wird durch das CYP19 Gen kodiert [20].

Bei den Cytochrom P450 Enzymen handelt es sich um intrazelluläre, in eukaryontischen Zellen membrangebundene, Hämproteine (Hämgruppe als prosthetische Gruppe), die aus ungefähr 500 Aminosäuren (AS) bestehen. Neben der Hämgruppe sind sie mit einem Flavoprotein (NADPH-Cytochrom P450 Reduktase), einem ubiquitären Protein des endoplasmatischen Retikulums, assoziiert. Die NADPH-Cytochrom P450 Reduktase transportiert die reduzierenden Äquivalente von NADPH zum Cytochrom P450 (siehe Abbildung 1.16) [21,22].

Die Hämgruppe des Enzyms stellt das aktive Zentrum dar. Das Häm-Eisen wird von einem Protoporphyrin

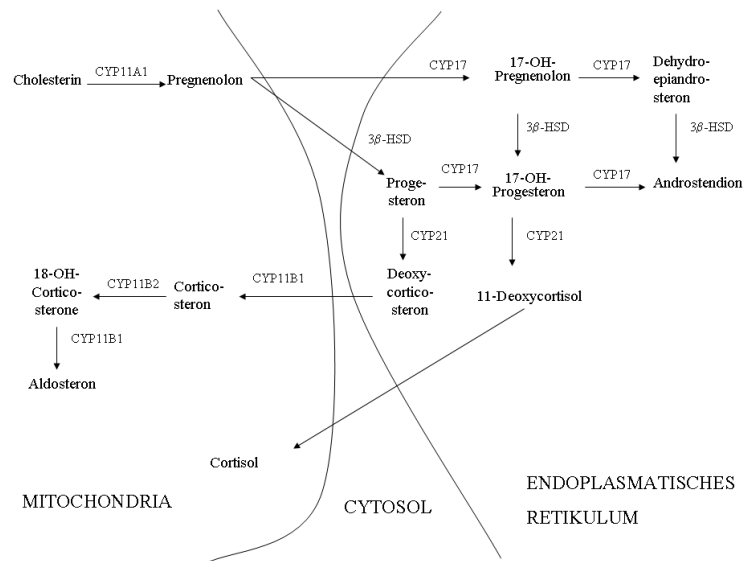


Abbildung 1.15: Schema der Steroidsynthese in der Nebennierenrinde unter Angabe der beteiligten Enzyme und deren Wirkort in der Zelle [17]

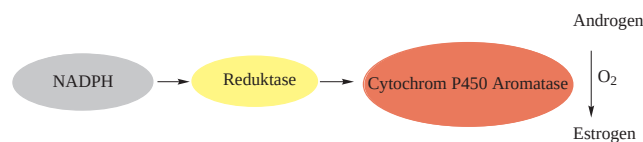


Abbildung 1.16: Schematische Darstellung der Komponenten von Cytochrom P450 Aromatase

IX koordiniert. In der Nähe des C-Terminus befindet sich ein Cystein-Rest, dessen Thiol-Gruppe den fünften Liganden für das Häm-Eisen zur Verfügung stellt. Diesen schwefelhaltigen fünften Liganden findet man nur bei den Cytochrom P450 Enzymen, für deren spektroskopische Eigenschaften er auch verantwortlich ist. In Gegenwart von Kohlenmonoxid und einem Reduktionsmittel wie Natriumdithionit kommt es bei Cytochrom P450 enthaltenden Proben zum Auftreten einer charakteristischen Absorptionsbande bei 450 nm im Photometer. Kein weiteres in Säugetieren vorkommendes Enzym weist eine Absorptionsbande bei dieser Wellenlänge auf (Ausnahme ist die Stickstoffmonoxidsynthetase). Andere im menschlichen Körper vorkommende Hämproteine besitzen statt der Thiolgruppe ein weiteres Stickstoffatom als fünften Liganden, das aus einem Imidazolrest des Histidines stammt (z. B. Hämoglobin). Der N-Terminus besteht aus vielen hydrophoben Aminosäuren, von denen man vermutet, daß sie eine Domäne bilden, um an Membranen zu binden [17]. In Abbildung 1.17 ist das aktive Zentrum von Aromatase dargestellt [23].

Die Cytochrom P450 Enzyme sind am Metabolismus von Medikamenten, Umweltgiften, usw. im Körper beteiligt. Sie spielen eine wichtige Rolle in der Biosynthese der Steroidhormone, oxidieren ungesättigte Fettsäuren und katalysieren andere NADPH- und sauerstoffabhängige oxidative Umwandlungen im Körper. Aus Enzym und Substrat bildet sich ein Komplex, auf den, im Verlauf eines Kreisprozesses, Elektronen und Sauerstoff übertragen werden.

Die Reaktion, die speziell von Cytochrom P450 Aromatase katalysiert wird, ist im folgenden Formelschema dargestellt (siehe Abbildung 1.18). Substrate sind Androgene, die durch Entfernung der angulären C-19 Me-

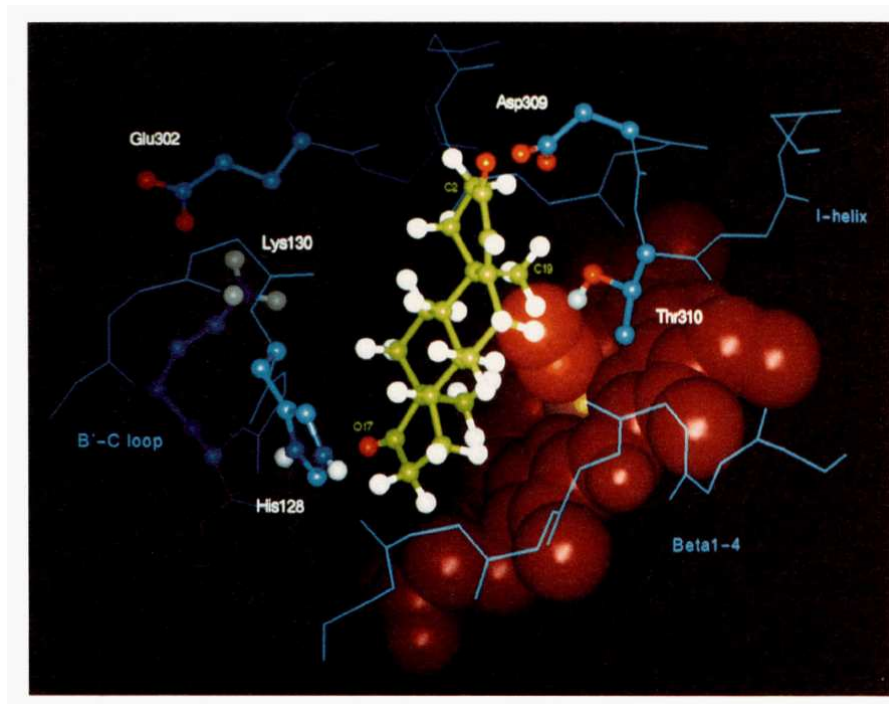


Abbildung 1.17: Model des aktiven Zentrums von Cytochrom P450 Aromatase [23]: gelb dargestellt ist das Substrat Androst-3,17-dion, rot dargestellt ist das Häm; in den Seitenketten ist Sauerstoff rot dargestellt, Stickstoff blau und Wasserstoff grau

thylgruppe und der Aromatisierung des A-Rings des Steroidgerüsts, in Estrogene überführt werden. In der Literatur werden für diese Reaktionsfolge verschiedene Mechanismen diskutiert [24–27]. Einigkeit herrscht über die beiden ersten Sauerstoffübertragungen auf das Substratmolekül. Die weitere Umsetzung des geminalen Diols, bzw. des unter Wasserabspaltung daraus entstehenden Aldehyds, bis zum Produkt ist noch nicht eindeutig geklärt (siehe Abbildung 1.18). Insgesamt werden für die Umsetzung von einem Mol C_{19} Steroid drei Mol Sauerstoff und drei Mol NADPH benötigt [21]. Die Reaktion findet im aktiven Zentrum des Enzyms statt, welches die Häm-Gruppe mit Fe^{III} enthält. Das Eisen koordiniert dabei den Sauerstoff, der auf das Substratmolekül übertragen wird.

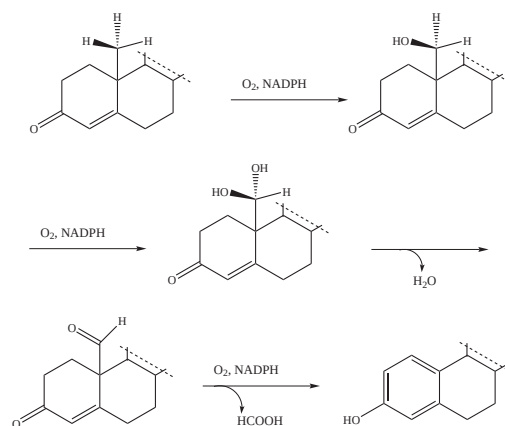


Abbildung 1.18: Reaktionsfolge katalysiert durch Cytochrom P450 Aromatase. Gezeigt sind der A- und B-Ring des Steroidgerüsts.

1.5.3 Wirkungsweise von Aromataseinhibitoren

Die Blockierung der Aromatase erfolgt nach den für Cytochrom P450 typischen Mechanismen [17]. Entsprechend der Inhibitionsmechanismen unterscheidet man zwei Typen von Aromataseinhibitoren, Typ I (Mechanismus-basierende oder Selbstmordinhibitoren, irreversible Hemmung) und Typ II (kompetitive Inhibitoren, reversible Hemmung). Die zum Typ I gehörigen Aromataseinhibitoren binden an das aktive Zentrum des Enzyms und durchlaufen die von ihm katalysierten Umformungen. Dabei entsteht eine reaktive Zwischenstufe, die in der Lage ist, kovalente Bindungen mit dem Enzym in der Nähe seines aktiven Zentrums oder im aktiven Zentrum selbst einzugehen. Das aktive Zentrum des Enzyms ist nicht mehr für das eigentliche natürliche Substrat zugänglich, bzw. das Enzym selbst wird so weit verändert, daß es seine Aufgabe nicht mehr erfüllen kann. Aromataseinhibitoren vom Typ II (kompetitive Inhibitoren) hingegen blockieren die Funktion des Enzyms reversibel. Sie konkurrieren mit dem eigentlichen Substrat um das aktive Zentrum des Enzyms. Lagern sie sich am aktiven Zentrum an, ist die Bindungsstelle solange für das natürliche Substrat blockiert, bis sie wieder wegdiffundieren. Aromataseinhibitoren vom Typ I sind steroidal; Aromataseinhibitoren vom Typ II umfassen steroidale und nicht-steroidale Verbindungen [22,28,29]. Einige Strukturformeln von Aromataseinhibitoren des Typs I und Typs II befinden sich in Abschnitt 1.6.2.3. Abbildung 1.19 zeigt ein Model des S-Enantiomers von Vorozol, einem Aromataseinhibitor der dritten Generation, Typ II, im aktiven Zentrum von Cytochrom P450 Aromatase [23].

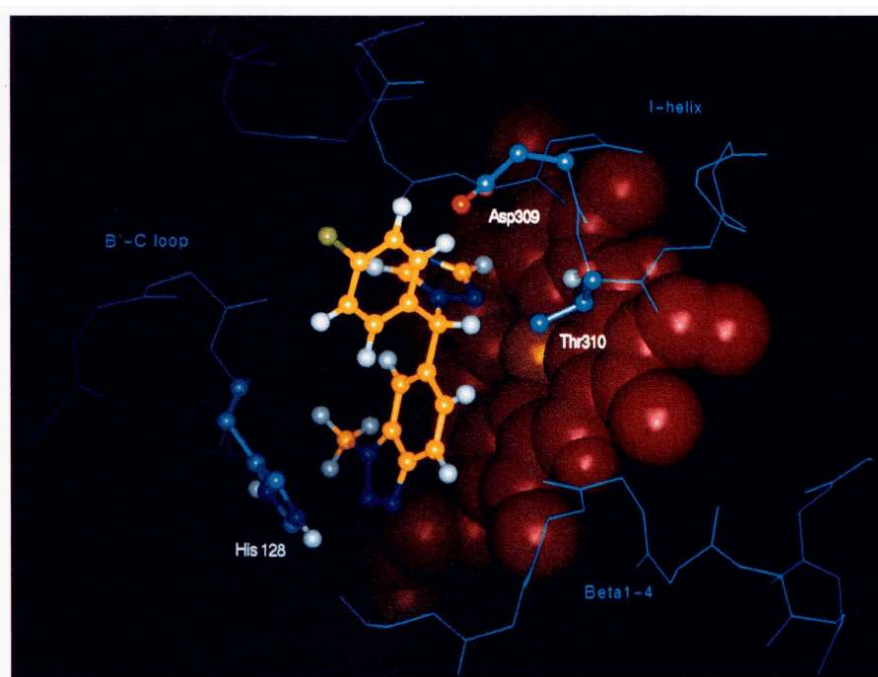


Abbildung 1.19: Model von Cytochrom P450 Aromatase mit dem S-Enantiomer von Vorozol, einem Aromataseinhibitor der dritten Generation, im aktiven Zentrum. Der Chlorphenylring von Vorozol wurde deckungsgleich mit dem A-Ring von Androst-3,17-dion modelliert, der Benzotriazolring kommt über der Position der B- und D-Ringe zu liegen und der Imidazolrest über der Position der Methylgruppe an C-19 [23]

1.6 Medizinische Aspekte von Brustkrebs

1.6.1 Brustkrebs

Brustkrebs (Mammakarzinom) gehört bei Frauen im Alter von 45 bis 70 Jahren in den westlichen Industrienationen zu der am häufigsten auftretenden Krebsart [3].

Man unterscheidet zwei Arten von Brustkrebs, hormonabhängigen und hormonunabhängigen Brustkrebs [22]. Ungefähr 2/3 aller Mammakarzinome sind hormonrezeptorpositiv (Estrogen- oder Progesteronrezeptoren) [30].

Beim hormonabhängigen Brustkrebs heben Estrogene den Einfluß anderer Faktoren auf die Zellteilung auf. Estrogene stimulieren direkt die Zellproliferation, indem sie die Transkriptionsrate von bestimmten Genen erhöhen; indirekt stimulieren Estrogene Wachstumsfaktoren. Das Zusammenspiel von Hormonen und Wachstumsfaktoren regelt das Wachstum und die differenzierten Funktionen der Bindegewebszellen (Stromazellen) in normalem Brustdrüsengewebe [22].

Verursacht wird das Auftreten von Brustkrebs von verschiedenen Faktoren. Neben genetisch bedingten Ursachen, die das Auftreten von Brustkrebs begünstigen können, aber nicht müssen, gibt es weitere Risikofaktoren, wie z. B. späte Schwangerschaft, Kinderlosigkeit, späte Menopause, fettreiche Ernährung. Auch Estrogene selbst stehen im Verdacht, die Krebsentstehung in der Brust zu fördern [3, 30].

Bei Brustkrebs befinden sich die Tumoren hauptsächlich in den Milchgängen und in den Drüsen der weiblichen Brust. Hauptlokalisation ist der äußere obere Quadrant mit 54 % [3].

1.6.2 Therapie von Brustkrebs

In Abhängigkeit von der Art und Größe des Tumors und dem Grad der Infiltration des umliegenden Gewebes wird ein chirurgischer Eingriff vorgenommen, der von einer Strahlen-, Hormon- oder Chemotherapie bzw. einer Kombination dieser Therapien begleitet wird [30].

Die Strahlentherapie folgt in den meisten Fällen dem operativen Eingriff, um zu gewährleisten, daß verbleibendes Tumorgewebe oder kleinste Metastasen zerstört werden. Die Therapie basiert darauf, daß Zellen mit einer schnellen Proliferation und ein niedrigen Differenzierungsgrad (was bei Tumorgewebe meist der Fall ist) empfindlicher auf ionisierende Strahlen reagieren, als normale Zellen [3, 30].

Bei brusterhaltender Therapie ist die Strahlentherapie immer angezeigt, ebenso wie bei chirurgischen Eingriffen, bei denen das Tumorgewebe nicht vollständig entfernt werden konnte und bei bestimmten aufgetretenen Metastasen. Die Strahlentherapie wird heutzutage adjuvant, aber auch kurativ und palliativ eingesetzt [30].

Systemisch kann Brustkrebs durch Hormontherapie und Chemotherapie behandelt werden. In den meisten Fällen erfolgen diese Therapien ergänzend zu Operation und Strahlentherapie. Durch eine systemische Therapie kann man verbliebene Tumorzellen und auch Metastasen erreichen, die operativ nicht entfernt werden konnten. Wie und mit welchen Medikamenten behandelt wird, hängt unter anderem davon ab, ob der Tumor hormonabhängig ist, ob die Behandlung vorbeugend ist, ob Metastasen behandelt werden sollen, ob bei der betroffenen Patientin bereits die Menopause eingetreten ist und vieles mehr. In Einzelfällen wird eine Chemo- oder Hormontherapie auch durchgeführt, um im Vorfeld schon eine Verkleinerung des Tumors zu erreichen [30].

Bei kleinen Primärtumoren wird durch eine Entfernung des Tumors behandelt. Ist der Tumor größer, wird die Brust in Teilen oder ganz entfernt. Ist der Tumor mäßig bis schlecht differenziert, wird systemisch behandelt. Bei einem hormonrezeptorpositiven Tumor ist eine endokrine Therapie indiziert. Bei postmenopausalen Frauen erfolgt die Therapie mit Antiestrogenen und Progestagenen; bei prämenopausalen Frauen wird die ablativ Hormontherapie angewandt, was einer medikamentösen „Ausschaltung“ der Nebennieren und Ovarien entspricht. Eingesetzt werden dabei unter anderem Aromataseinhibitoren oder GnRH-Analoga [3, 14].

Die ideale Strategie zur Bekämpfung von hormoabhängigem Brustkrebs ist die Blockierung der Estrogensynthese (Estradiol im besonderen), ohne die Biosynthese von anderen wichtigen Steroidhormonen zu beeinflussen. Enzyme, die im Syntheseweg der Steroidhormone eine Rolle spielen, können als Angriffspunkt in der Therapie dienen. Unter diesen Enzymen bietet sich die Aromatase als pharmakologisches Target besonders an, da sie im letzten Schritt der Biosynthese von Estrogenen zum Einsatz kommt. Wird Aromatase selektiv blockiert, bleiben die anderen enzymkatalysierten Schritte in der Biosynthese der Steroidhormone unberührt bei gleichzeitiger Unterbindung der Estrogensynthese [22].

1.6.2.1 Hormontherapie

Als Therapeutika in der Hormontherapie werden Antiestrogene (Estrogenrezeptor-Antagonisten), Aromataseinhibitoren, Gestagene und GnRH-Analoga eingesetzt. Ein wichtiges Entscheidungskriterium bei der Therapieauswahl ist der Zeitpunkt des Auftretens des Brustkrebses. Tritt das Mammakarzinom vor der Menopause auf, zielt die Therapie darauf ab, die Funktion der Eierstöcke auszuschalten. Dies geschieht entweder durch Strahlentherapie, medikamentös (z. B. durch GnRH-Analoga, Antiestrogene) oder operativ durch Entfernung der Eierstöcke (Ovarektomie). GnRH-Analoga haben den gleichen Effekt wie eine Ovarektomie, da das Hormon GnRH die Estrogenproduktion in den Eierstöcken regelt. Auch Gestagene haben einen Einfluß auf den Estrogenspiegel im Blut und wirken estrogensenkend sowie hemmend auf Estrogenrezeptoren. Nach dem Eintritt der Menopause wird hauptsächlich mit Antiestrogenen behandelt, ergänzend auch mit Aromataseinhibitoren. Antiestrogene blockieren die Estrogenrezeptoren von Tumorzellen und verhindern so, daß das Estrogen selbst seine stimulierende Wirkung auf das Tumorwachstum ausüben kann [30]. In den letzten Jahren kommen Aromataseinhibitoren in diesem Bereich der Therapie verstärkt zum Einsatz.

Hormone werden bei der Behandlung von hormonsensitiven Tumoren als Therapeutika angewendet, oder als Hormonsubstitution bei der Anwendung von Chemotherapeutika, die den Ausfall oder eine Einschränkung der körpereigenen Hormonproduktion zur Folge haben. Eingesetzt werden die physiologisch vorkommenden Hormone selbst, Hormonanaloga, Hormonantagonisten und Substanzen, die die Biosynthese von Hormonen hemmen. Zur letztgenannten Form gehören die Aromatasehemmstoffe oder Aromataseinhibitoren [14].

Im folgenden wird detaillierter auf die Therapeutika aus den Reihen der Antiestrogene und besonders auf Aromataseinhibitoren eingegangen.

1.6.2.2 Antiestrogene

Antiestrogene, wie z. B. Tamoxifen (Struktur siehe Abbildung 1.20), binden an den Estrogenrezeptor von Tumorzellen und unterbinden die Transkription von an der Zellproliferation beteiligten Genen und damit die Synthese von Wachstumsfaktoren, die das Tumorwachstum kontrollieren. Tamoxifen spielt außerdem eine Rolle

bei der Induktion der Apoptose. Indiziert ist Tamoxifen für prä- und postmenopausal auftretendes metastasierendes Mammakarzinom und als adjuvante Therapie nach operativer Primärbehandlung [14, 22].

1.6.2.3 Aromataseinhibitoren

Aromataseinhibitoren werden für die Therapie von postmenopausalen Mammakarzinomen eingesetzt [14]. Zunächst sind Aromataseinhibitoren als second-line Therapie² zugelassen und eingesetzt worden. Zunehmend werden sie aber auch neben Antiestrogenen für die Primärtherapie von Patientinnen in der Postmenopause mit fortgeschrittenem Brustkrebs eingesetzt. In klinischen Studien stellte man fest, daß die Behandlung mit Aromataseinhibitoren im Falle von Patientinnen mit fortgeschrittenem Brustkrebs, die gegen Tamoxifen resistent geworden waren, den Verlauf der Krankheit positiv beeinflussen konnte [22, 31, 32]. In klinischen Studien wurde bei der Anwendung von Aromataseinhibitoren eine Regression von Tumoren beobachtet (in ähnlichem Ausmaß wie bei der Behandlung mit Antiestrogenen), allerdings (bei der Behandlung mit dem Aromataseinhibitor Aminoglutethimid) mit beträchtlichen Nebenwirkungen und Auswirkungen auf verschiedene steroidogene Enzyme, was die gleichzeitige Gabe von Glukokortikoiden erforderlich machte [22].

Aromataseinhibitoren kann man hinsichtlich verschiedener Aspekte einteilen. Eine Klassifizierung erfolgt nach dem Mechanismus der Hemmung des Enzyms (irreversibel oder Typ I und reversibel oder Typ II), eine weitere Einteilungsmöglichkeit ist der Entwicklungszeitpunkt (Aromataseinhibitoren der ersten, zweiten und dritten Generation) und eine dritte Möglichkeit der Kategorisierung ist die chemische Struktur (steroidal oder nicht-steroidal). Nachfolgend ist die Unterscheidung nach dem Entwicklungszeitpunkt beschrieben.

Erste Generation:

Aminoglutethimid (siehe Abbildung 1.20) ist ursprünglich als Antiepileptikum entwickelt worden. Es ist ein unspezifischer Inhibitor von Cytochrom P450 involvierenden Schritten in der Biosynthese von Steroidhormonen. Die unspezifische Hemmung von Cytochrom P450 Enzymen bewirkt eine Reihe von Nebenwirkungen [14].

Zweite Generation:

Zur zweiten Generation der Aromataseinhibitoren gehören die in den 80er Jahren entwickelten Verbindungen 4-OH-Androstendion (4-OHA, Formestan) und Fadrozol. Die Strukturformeln der Verbindungen sind in der Abbildung 1.20 dargestellt. Die Inhibitoren der zweiten Generation (wie auch die der dritten Generation) weisen im Vergleich zu Aminoglutethimid eine 10 bis 10.000fache Potenz auf [22, 33]. Die Spezifität dieser Inhibitoren ist deutlich verbessert. Fadrozol hemmt neben der Estrogensynthese nur noch die Aldosteronsynthese. 4-OHA inhibiert ausschließlich die Aromatase [22, 33].

Dritte Generation:

Die zu Beginn der 90er Jahre entwickelte dritten Generation der Aromataseinhibitoren umfaßt unter anderem den steroidal Aromataseinhibitor Exemestan. Bei dieser Substanz handelt es sich um einen „Selbstmordinhibitor“, d. h. Exemestan hemmt die Aromatase irreversibel [14, 22]. Zu den nicht-steroidalen Aromataseinhibitoren der dritten Generation gehören unter anderem Anastrozol, Letrozol und Vorozol (Strukturen siehe

²second-line Therapie: zweite Wahl; Behandlungsverfahren oder Medikamente, die vor allem angewandt werden, wenn die es zu Unverträglichkeit oder Unwirksamkeit der zuerst angewandten Therapie kommt

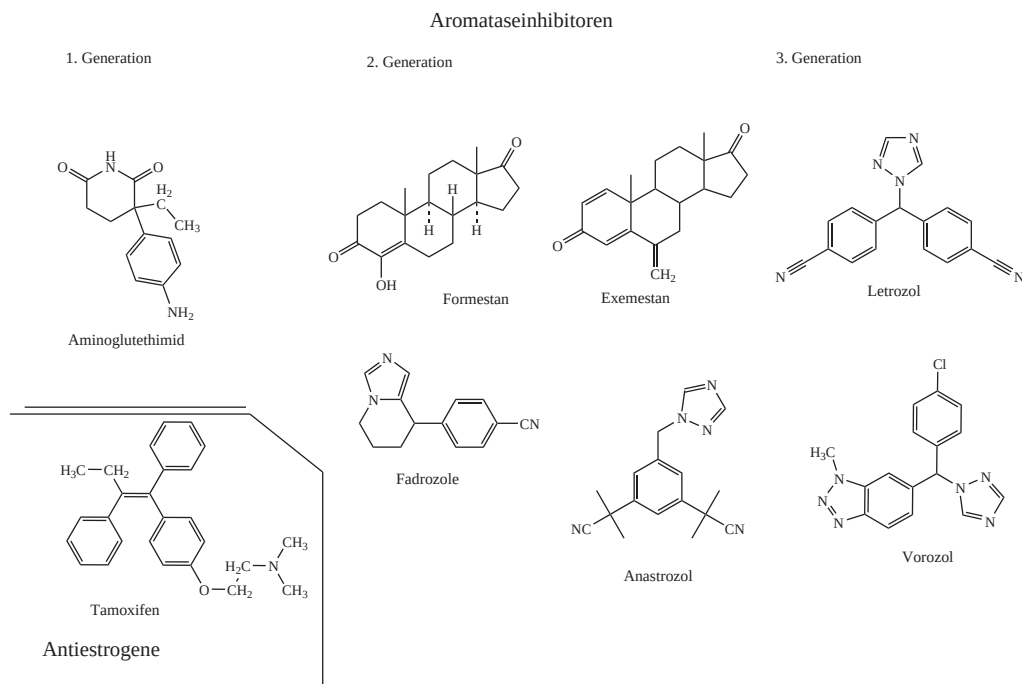


Abbildung 1.20: Strukturformeln verschiedener Aromataseinhibitoren und Antiestrogene

Abbildung 1.20). Alle Aromataseinhibitoren der dritten Generation zeichnen sich durch hohe Spezifität aus. Ihre Inhibition liegt bei über 97 % [22, 33].

Anastrozol war der erste Aromataseinhibitor der dritten Generation der als second-line Therapeutikum bei Frauen in der Postmenopause und Fortschreiten der Krankheit unter Tamoxifen zugelassen wurde [31, 34]. Die Aromataseinhibitoren der dritten Generation werden prinzipiell gut vertragen, obwohl die einzelnen Aromataseinhibitoren unterschiedliche pharmakologische Eigenschaften haben [31]. Der Nachteil dieser Substanzklasse ist allerdings, daß sie die Aromatase überall inhibieren [16].

1.7 Radiomarkierte Aromataseinhibitoren

Ein interessanter Ansatz für die Diagnostik, und damit verbunden auch für die Therapieplanung bei Brustkrebs, ist der Einsatz von radioaktiv markierten Aromataseinhibitoren.

Als erster Aromataseinhibitor wurde Vorozol mit ^{11}C markiert und eingesetzt, um die Biodistribution von Aromatase im Gehirn zu untersuchen (siehe Abbildung 1.21) [35, 36].

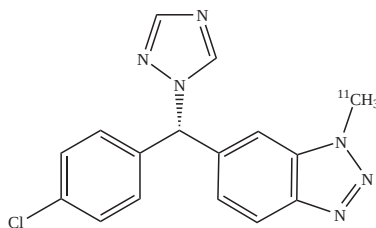


Abbildung 1.21: Struktur von [^{11}C]-S-Vorozol

Da die meisten Mammakarzinome hormonrezeptorpositiv sind, ist es auch möglich Radioliganden zur Diagnostik einzusetzen, die z. B. an den Estrogenrezeptor (ER) binden. Anwendung hat hier vor allem das Estradiol-derivat 16α - ^{18}F Fluor- 17β -estradiol (^{18}F FES) gefunden (Struktur siehe Abbildung 1.22) [37–41].

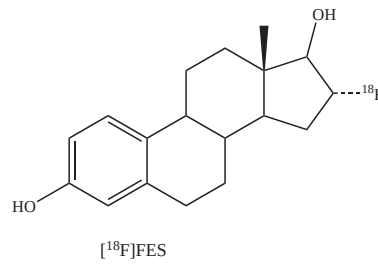


Abbildung 1.22: Struktur von 16α - ^{18}F Fluor- 17β -estradiol (^{18}F FES)

2 Problemstellung

Brustkrebs ist mit circa 25 % die am häufigsten auftretende Krebserkrankung bei Frauen. Im Alter zwischen 30 und 60 Jahren ist Brustkrebs die häufigste Todesursache bei Frauen in den westlichen Industrienationen. In Deutschland sterben jährlich ~ 19.000 Frauen an Brustkrebs [42, 43].

In den meisten Fällen handelt es sich bei Brustkrebs um hormonabhängige Krebsarten [30]. Dieser Brustkrebs-Typ läßt sich bei rechtzeitiger Erkennung mit guter Prognose therapieren. Bei den hormonabhängigen Krebsarten handelt es sich in der Regel um estrogenabhängige Krebsarten. Die Therapien zielen daher auf die körpereigene Estrogenproduktion ab. In der Therapie finden unter anderem Aromataseinhibitoren Anwendung, die das am letzten Schritt der Estrogensynthese beteiligte Enzym Aromatase blockieren und so die Umwandlung von Androgenen in Estrogene verhindern. Um die zur Verfügung stehenden Diagnostikmethoden zu ergänzen, ist es vorstellbar, Wirkstoffe, wie z. B. Aromataseinhibitoren, mit geeigneten Isotopen radioaktiv zu markieren, oder die Substrate der Aromatase, wie z. B. Androgene, zu markieren und mittels PET im Körper zu detektieren. Die Klasse der Aromataseinhibitoren eignet sich für diesen Ansatz besonders, da sie als Wirkstoffe gezielt dieses Enzym blockieren und strukturell ähnliche Enzyme in ihrer Funktion kaum beeinträchtigen. Als besonders potenter Aromataseinhibitor hat sich Letrozol **5** erwiesen (Struktur siehe Abbildung 2.1).

Abgeleitet von der Struktur des in der Brustkrebstherapie eingesetzten Aromataseinhibitors Letrozol **5** wurden von Novartis zwei ^{19}F -Fluoralkylderivate, 4,4'-[2-Fluor-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)ethan-1,1-diyl]dibenzonitril (FML) **17** (Fluoromethylletrozol) und 4,4'-[2-Fluor-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)propan-1,1-diyl]dibenzonitril (FEL) **18** (Fluorethylletrozol), hergestellt (Strukturen siehe Abbildung 2.1) und auf ihre Wirkung untersucht. Aufgrund der positiven Ergebnisse der beiden Fluoralkylderivate FML **17** und FEL **18** kann man sich neben einer Anwendung dieser beiden ^{19}F -Verbindungen in der Therapie auch eine Anwendung der entsprechenden radiomarkierten ^{18}F -Verbindungen als Brustkrebs-Diagnostika mittels PET vorstellen. Der Aromatasestatus von Tumoren könnte ebenfalls mit diesen Verbindungen ermittelt werden und damit ein Beitrag zur Entwicklung eines sinnvollen Therapieplanes geleistet werden. Die ^{18}F -Derivate könnten auch zur Dosisfindung und Therapieoptimierung sowie Verlaufskontrolle eingesetzt werden.

Ziel dieser Arbeit war es daher, die beiden radiofluorierten Verbindungen [^{18}F]FML **17** und [^{18}F]FEL **18** herzustellen. Beide Verbindungen sind durch geeignete Markierungsstrategien unter Verwendung von [^{18}F]Fluorid zugänglich.

Zur Darstellung von [^{18}F]FML **17** sollten entsprechende Direktmarkierungsvorläufer synthetisiert und radiomarkiert werden. Die radiomarkierte Verbindung [^{18}F]FEL **18** sollte auf zwei denkbaren Wegen synthetisiert werden. Zum einen sollte die Synthese über eine direkte ^{18}F -Fluorierung entsprechender Direktmarkierungsvorläufer erfolgen, zum anderen durch ^{18}F -Fluoralkylierung von Letrozol **5** mittels prosthetischer Gruppen wie 2-[^{18}F]Fluorethyltosylat ([^{18}F]FETos) und 1-Brom-2-[^{18}F]fluorethan ([^{18}F]BFE).

Um den Einfluß der Kettenlänge des Alkylrestes systematisch zu untersuchen, sollte zusätzlich zum Methyl-derivat FML **17** und Ethyl-derivat FEL **18** ein Propyl-derivat, 4,4'-[2-Fluor-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)butan-1,1-diyl]dibenzonitril (FPL) **19** (Fluorpropylletrozol), hergestellt werden. Die radiofluorierte Verbindung [^{18}F]FPL **19** ist über die Direktmarkierung entsprechender Markierungsvorläufer mit [^{18}F]Fluorid möglich.

Um in der Lage zu sein, die hergestellten radioaktiven Produkte zu identifizieren, sollten die ^{19}F -Referenzverbindungen [^{19}F]FML **17**, [^{19}F]FEL **18** und [^{19}F]FPL **19** synthetisiert werden (Struktur siehe Abbildung 2.1). Für die beiden ursprünglich geplanten Verbindungen, [^{19}F]FML **17** und [^{19}F]FEL **18**, wurden die ^{19}F -Referenzverbindungen zusätzlich von der Novartis International AG, Basel, zur Verfügung gestellt.

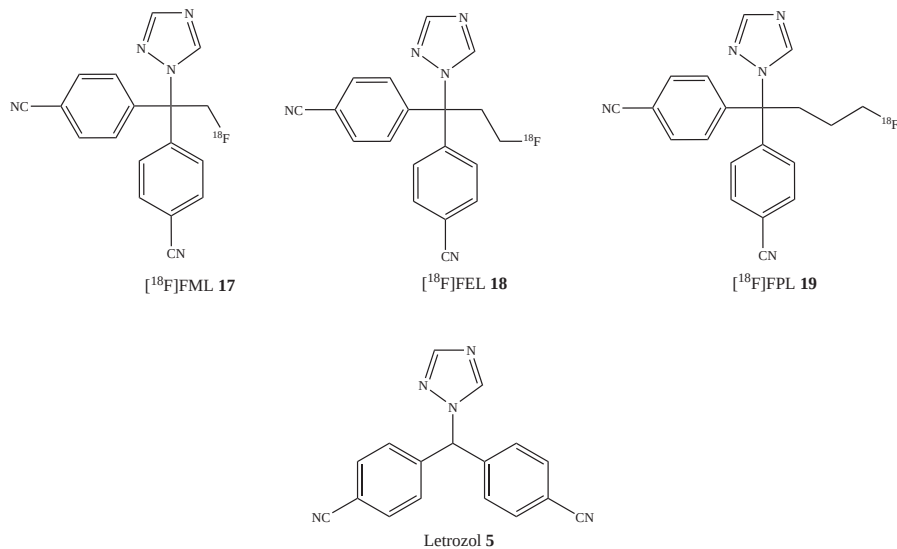


Abbildung 2.1: Struktur von Letrozol **5** und der ^{18}F -Fluoralkylderivate [^{18}F]FML **17**, [^{18}F]FEL **18** und [^{18}F]FPL **19**

Bei positiven Ergebnissen der Radiofluorierungen sollten erste *in vitro* und *in vivo* Experimente mit den neuen Verbindungen durchgeführt werden. Sind auch diese Untersuchungsergebnisse positiv, ist das Ziel, die neuen Verbindungen in der Brustkrebsdiagnostik mittels PET einzusetzen.

3 Ergebnisse und Diskussion der organischen Synthesen

3.1 Synthese von Letrozol 5

4,4'-(1*H*-1,2,4-Triazol-1-ylmethylendibenzonitril (Letrozol) 5 ist eine wichtige Zwischenstufe für alle nachfolgenden organischen Syntheseschritte. Ausgehend von Letrozol 5 wurden die ^{19}F -Referenzverbindungen und die Markierungsvorläufer für die ^{18}F -Direktmarkierungen synthetisiert. Letrozol 5 selbst ist Markierungsvorläufer für die ^{18}F -Fluoralkylierungen mittels prosthetischer Gruppen wie z. B. 2- ^{18}F Fluorethyltosylat [^{18}F]FETos und 1-Brom-2- ^{18}F fluorethan [^{18}F]BFE (siehe Abbildung 3.1).

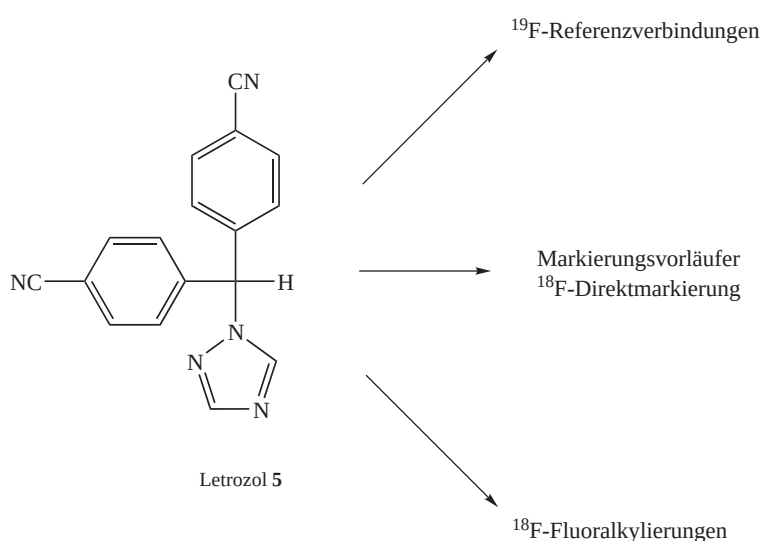


Abbildung 3.1: Übersicht über die Verwendung von Letrozol 5

Letrozol 5 kann in zwei Stufen ausgehend von 1,2,4-Triazol 1 und 4-Brommethylbenzonitril 2 über die Zwischenstufe 4-(1*H*-1,2,4-Triazol-1-ylmethyl)benzonitril 3 dargestellt werden. Am α -Kohlenstoff des 4-Brommethylbenzonitrils 2 erfolgt eine nukleophile Substitution durch 1*H*-1,2,4-Triazol 1 nach vorausgegangener Deprotonierung des 1-H-Wasserstoffs des 1,2,4-Triazols 1 (siehe Abbildung 3.2).

Zunächst wurde zur Darstellung von 3 nach einer Patentvorschrift gearbeitet [44]. 1*H*-1,2,4-Triazol 1 wurde im vierfachen Überschuß zu 2 eingesetzt. Die Reaktion wurde in einem Gemisch aus Chloroform und Acetonitril unter Rückfluß durchgeführt und es wurde keine weitere Base zugesetzt. Die erzielten Ausbeuten von 4-(1*H*-1,2,4-Triazol-1-ylmethyl)benzonitril 3 beliefen sich nur auf 25 %.

In DMF mit Natriumhydrid (60 % auf Mineralöl, ca. 0,8 Äquivalente) als Base wurden bessere Ausbeuten im Bereich von 55 - 81 % von 4-(1*H*-1,2,4-Triazol-1-ylmethyl)benzonitril 3 erzielt. Natriumhydrid ist geeignet, 1*H*-1,2,4-Triazol 1 in seine deprotonierte Form zu überführen [45–48].

Das 3 enthaltende Rohprodukt läßt sich entweder säulenchromatographisch mit Chloroform / Isopropanol im Verhältnis 10 / 1 aufreinigen oder aus Essigsäureethylester umkristallisieren.

Das ^1H -NMR-Spektrum von 4-(1*H*-1,2,4-Triazol-1-ylmethyl)benzonitril 3 zeigt im Bereich zwischen 7 und

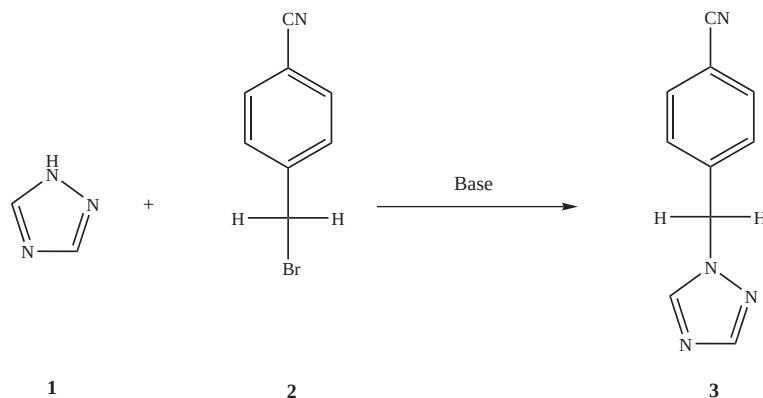


Abbildung 3.2: Synthese von 4-(1H-1,2,4-Triazol-1-ylmethyl)benzonitril **3** aus 1H-1,2,4-Triazol **1** und 4-(Bromomethyl)benzonitril **2**

8 ppm zwei Singulets, die je über ein Proton integrieren. Das Signal mit der chemischen Verschiebung von 8.17 ppm ist dabei dem Proton am Kohlenstoff 5 (C-5) des 1,2,4-Triazolrings zuzuordnen, während das Signal mit einer Verschiebung von 7.98 ppm dem Proton am Kohlenstoff 3 (C-3) des 1,2,4-Triazolrings zuzuordnen ist.

Für 1H-1,2,4-Triazol wurde in der Literatur bei tiefen Temperaturen über das Auftreten von zwei separaten Signalen für die Protonen an C-3 und C-5 berichtet. Aufgrund der höheren Elektronendichte an C-3 wurde diesem Proton das hochfeldverschobene Signal zugeordnet [45, 49].

Andere in der Literatur beschriebene NMR-Untersuchungen an N-1-substituierten 1,2,4-Triazolen kommen ebenfalls zu dieser Zuordnung der Protonensignale an C-3 und C-5. In Abhängigkeit des Substituenten an N-1 wurde allerdings auch eine Umkehr der Signallage beobachtet [50].

Im aromatischen Bereich sind weiterhin die Signale des Benzonitrilrestes von 4-(1H-1,2,4-Triazol-1-ylmethyl)benzonitril **3** als zwei Doublets zu erkennen, die jeweils über zwei Protonen integrieren. Die beiden nach der Substitution verbleibenden Protonen am Kohlenstoff der α -Methylgruppe ergeben ein Singulett über zwei Protonen mit einer chemischen Verschiebung von 5.40 ppm.

Als Nebenprodukt ist das am N-4 des 1,2,4-Triazols substituierte Produkt **25** zu erwarten (siehe Abbildung 3.3). Diese Verbindung würde aufgrund der Äquivalenz der beiden Kohlenstoffatome C-3 und C-5 nur ein einziges Signal für die beiden Protonen an C-3 und C-5 des 1,2,4-Triazolrings aufweisen.

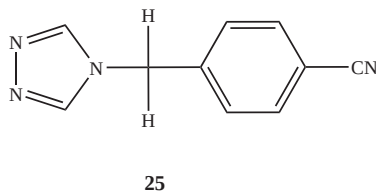


Abbildung 3.3: Struktur des am N-4 des 1,2,4-Triazols substituierten Nebenproduktes 4-(4H-1,2,4-triazol-4-ylmethyl)benzonitril **25**

Die so erhaltene Zwischenstufe 4-(1H-1,2,4-Triazol-1-ylmethyl)benzonitril **3** wird durch Deprotonierung mit

Kalium-*tert*-butylat und anschließender Reaktion mit 4-Fluorbenzonitril **4** zu 4,4'-(1*H*-1,2,4-Triazol-1-ylmethylendibenzonitril (Letrozol) **5** umgesetzt (siehe Abbildung 3.4).

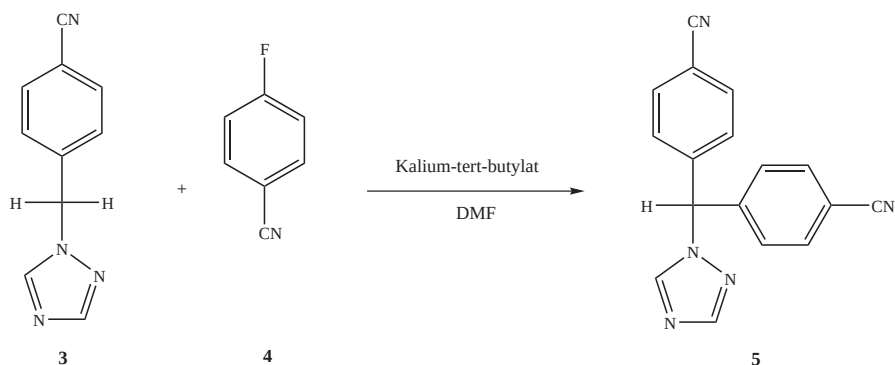


Abbildung 3.4: Umsetzung von 4-(1*H*-1,2,4-Triazol-1-ylmethyl)benzonitril **3** und 4-Fluorbenzonitril **4** zu Letrozol **5** durch nukleophile Substitution nach vorausgegangener Deprotonierung mit Kalium-*tert*-butylat in DMF

Mit Kalium-*tert*-butylat in DMF konnten Ausbeuten im Bereich von 35 - 45 % erzielt werden [44]. Um die Ausbeute zu optimieren, wurden andere Basen eingesetzt. Die Verwendung von LDA als Base (dreifacher Überschuß) ergab nur eine Ausbeute von 18 %. Die Verwendung von Natriumhydrid (ca. 0,8 Äquivalente) führte nicht zum gewünschten Produkt. Der Einsatz von Kaliumtrimethylsilanoat ergab Letrozol **5** in nur 8 %iger Ausbeute.

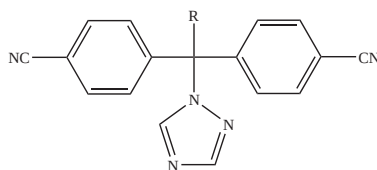
Durch eine Abfolge von sauren und basischen Extraktionsschritten zur Aufarbeitung des Rohproduktes konnte ungefähr 50 - 70 % des Letrozols **5** erhalten werden. Eine weitere säulenchromatographische Aufreinigung des verbleibenden Rückstandes der organischen Phase (saure Extraktion) ergab nochmals 30 - 50 % an Letrozol **5** in ausreichender Reinheit.

Das ^1H -NMR-Spektrum von Letrozol **5** zeigt im aromatischen Bereich zwei Doubletts, die über je vier Protonen integrieren. Die Signale für die beiden 1,2,4-Triazol Protonen liegen bei 8.35 ppm für C-5 und bei 8.10 ppm für C-3. Das entspricht einer geringen Tieffeldverschiebung im Vergleich zu der Signallage des Spektrums von 4-(1*H*-1,2,4-Triazol-1-ylmethyl)benzonitril **3**. Das Singulett-Signal des Methinprotons am zentralen Kohlenstoffatom des Letrozols **5** ist bei 6.87 ppm zu finden. Im Vergleich zu den Signalen der Methyleneinheit der Vorstufe ist dieses Signal deutlich tieffeldverschoben.

3.2 Synthese der ^{19}F -Referenzverbindungen

Um die drei erforderlichen ^{19}F -Referenzverbindungen darzustellen, geht man von Letrozol **5** aus. Sie sind ausgehend von **5** in ein- oder zweistufigen Synthesen zugänglich. Eine Übersicht über Struktur und Bezeichnungen der Verbindungen gibt Tabelle 3.1.

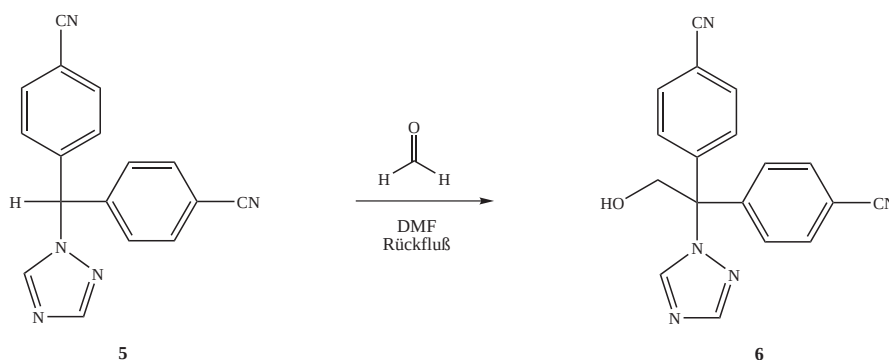
Die Verbindungen [^{19}F]FML **17** und [^{19}F]FEL **18** wurden von der Novartis International AG zur Verfügung gestellt und zusätzlich selbst synthetisiert.

**Tabelle 3.1:** Übersicht über die ^{19}F -Referenzverbindungen

	R	Chemischer Name	Abkürzung
5	-H	4,4'-(1H-1,2,4-Triazol-1-ylmethylendibenzonitril	Letrozol, LET
17	$\text{CH}_2\text{-F}$	4,4'-[2-Fluor-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)ethan-1,1-diyl]dibenzonitril	FML
18	$\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-F}$	4,4'-[2-Fluor-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propan-1,1-diyl]dibenzonitril	FEL
19	$\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-F}$	4,4'-[2-Fluor-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)butan-1,1-diyl]dibenzonitril	FPL

3.2.1 Synthese von [^{19}F]FML 17

4,4'-[2-Fluor-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)ethan-1,1-diyl]dibenzonitril (FML) **17** wird in einer insgesamt vierstufigen Synthese hergestellt. Ausgehend von Letrozol **5** wird in der dritten Stufe zunächst mit Formalin (37 %) das Alkoholderivat 4,4'-[2-(Hydroxy)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)ethan-1,1-diyl]dibenzonitril **6** synthetisiert (siehe Abbildung 3.5).

**Abbildung 3.5:** Synthese von 4,4'-[2-(Hydroxy)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)ethan-1,1-diyl]dibenzonitril **6** aus Letrozol **5** und Formalin (37 %) in DMF

Durch anschließende Fluorierung von 4,4'-[2-(Hydroxy)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)ethan-1,1-diyl]dibenzonitril **6** mit Diethylaminoschwefeltrifluorid (DAST) wird der Alkohol zur ^{19}F -Verbindung 4,4'-[2-Fluor-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)ethan-1,1-diyl]dibenzonitril (FML) **17** umgesetzt (siehe Abbildung 3.6).

Die Synthese des Alkohols **6** gelang mit 70 % Ausbeute. Das entstandene Rohprodukt mußte mehrfach mit niedrigsiedenden Lösungsmitteln wie Dichlormethan, Tetrachlormethan, Diethylether, etc. resuspendiert und unter Vakuum getrocknet werden, um das restliche DMF vollständig zu entfernen. Auf diese Weise wurde der Alkohol **6** als farbloses kristallines Pulver erhalten.

Das ^1H -NMR-Spektrum des Alkohols zeigt im Bereich von 7 - 8 ppm ähnliche Signale wie das NMR-Spektrum

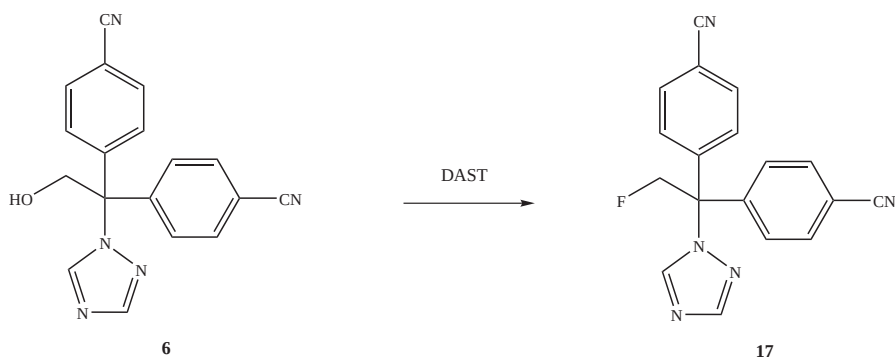


Abbildung 3.6: Synthese von ^{19}F FML **17** aus 4,4'-[2-(Hydroxy)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)ethan-1,1-diyl]dibenzonitril **6** durch Umsetzung mit DAST

von Letrozol **5**. Durch die Umsetzung mit Formalin wird eine CH_2 -Gruppe am zentralen Kohlenstoffatom des Letrozols **5** angeknüpft, die als weiteren Substituenten eine OH-Gruppe trägt. Das Signal dieser zusätzlichen Methylengruppe liegt im ^1H -NMR bei 4.66 ppm.

Die anschließende Fluorierung mit DAST in Dichlormethan über Molsieb gelang mit ca. 14 % Ausbeute. DAST wurde dabei im 4,8fachen Überschuß eingesetzt. Nur eines der drei Fluoratome des DAST-Moleküls steht für die eigentliche Fluorierungsreaktion zur Verfügung. Zunächst verdrängt das Sauerstoffatom der Hydroxylgruppe ein Fluoratom aus dem Fluorsulfonamin. Es entstehen Fluorwasserstoff (HF) sowie ein Intermediat aus DAST und dem zu fluorierenden Alkohol. Das Fluoridanion der Flußsäure greift dann am Kohlenstoff an, der die OH-Funktion trägt, und das fluorierte Produkt entsteht (siehe Abbildung 3.7) [51].

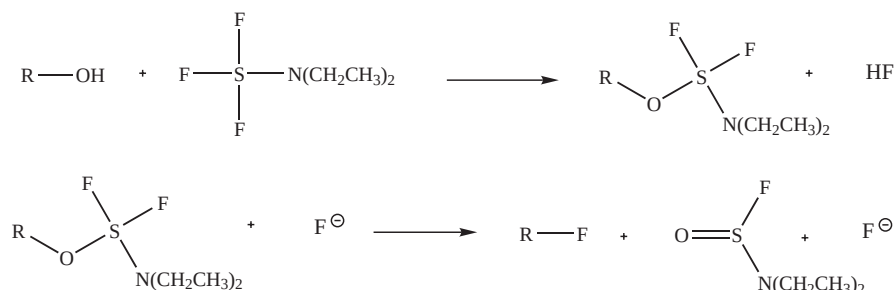


Abbildung 3.7: Mechanismus der Fluorierung von einfachen Alkoholen mit DAST

Das ^1H -Spektrum der fluormethylierten Verbindung **17** zeigt zwei Signale für die CH_2 -Gruppe bei 4.23 ppm und 3.77 ppm, die über je ein Proton integrieren und aufgrund der Wechselwirkung zwischen ^{19}F und den Protonen als Multipllett aufspalten. Die beiden Signale sind im Vergleich zum Signal der CH_2 -Gruppe der Alkoholvorstufe **6** hochfeldverschoben.

3.2.2 Synthese von ^{19}F FEL **18**

Die Verbindung 4,4'-[2-Fluor-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propan-1,1-diyl]dibenzonitril (FEL) **18** wird durch eine nukleophile Substitution am tertiären C-Atom des Letrozols **5** dargestellt. Zunächst wird das tertiäre C-Atom des Letrozols **5** mit Kalium-tert-butylat deprotoniert und im Anschluß mit 1-Brom-2-fluorethan unter Zusatz

von Kaliumiodid umgesetzt (siehe Abbildung 3.8).

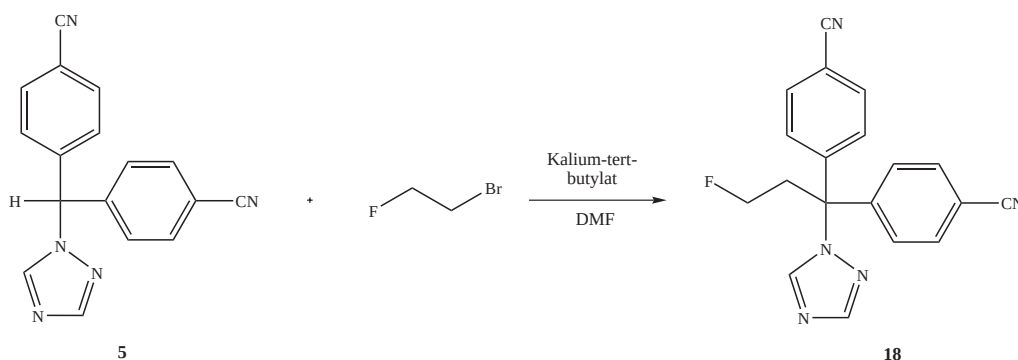


Abbildung 3.8: Synthese von [^{19}F]FEL **18** aus Letrozol **5** und 1-Brom-2-fluorethan

Die Darstellung der Referenzverbindungen **18** gelang zu 4 %. Die Reaktionsdauer von 36 Stunden und die geringe Ausbeute von 4 % lassen vermuten, daß die Reaktion sterisch gehindert sein muss. Das zentrale Kohlenstoffatom, das an der nukleophilen Substitution beteiligt ist, trägt mit zwei Cyanophenylringen und einem 1,2,4-Triazolring drei voluminöse Substituten. Der Übergangszustand, der bei dieser Substitution durchlaufen werden muß, ist entsprechend energetisch ungünstig (siehe Abbildung 3.9). Als Nebenprodukt der Deprotonierung des Letrozols **5** tritt stets 4,4'-Dicyanobenzophenon **24** (Struktur siehe Abbildung 3.33) auf (siehe auch Abschnitt 3.4).

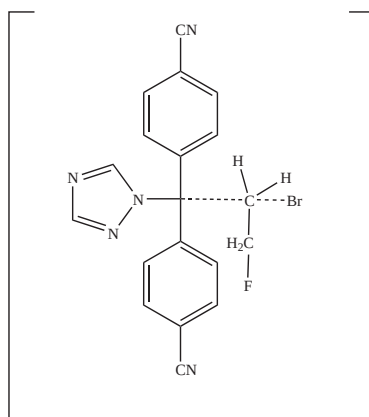


Abbildung 3.9: Übergangszustand der Umsetzung von Letrozol **5** mit 1-Brom-2-fluorethan

Das ^1H -NMR-Spektrum von FEL **18** zeigt die charakteristischen Aufspaltungen eines Fluorethylrestes. Die Signale der beiden CH_2 -Gruppen liegen bei 3.25 ppm und 4.67 ppm und 4.47 ppm. Durch die Kopplung zwischen dem Fluoratom und den Protonen zeigen die Protonen der das Fluor tragenden CH_2 -Gruppe zusätzliche Aufspaltungen und erscheinen als zwei Triplets. Die Kopplungskonstante zwischen F und H beträgt ca. 47 Hz.

3.2.3 Synthese von [^{19}F]FPL **19**

In Analogie zur Darstellung von [^{19}F]FEL **18** wurde Letrozol **5** mit 1-Brom-3-fluorpropan zu 4,4'-[2-Fluor-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)butan-1,1-diyl]dibenzonitril (FPL) **19** umgesetzt (siehe Abbildung 3.10). Die Synthese gelang mit einer Ausbeute von 19 %.

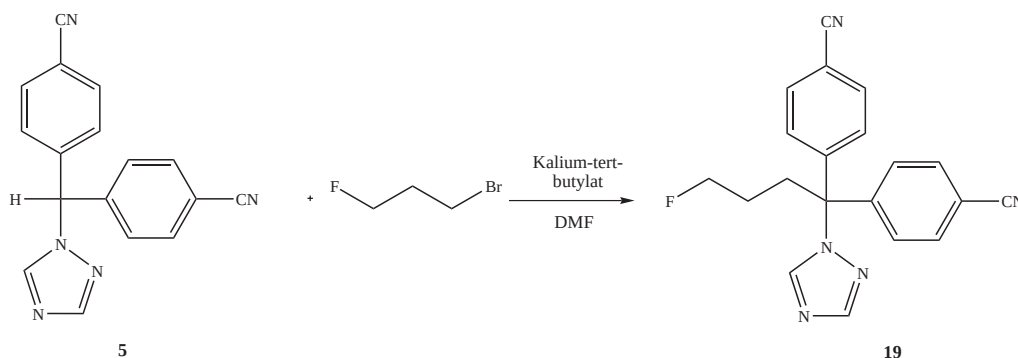


Abbildung 3.10: Synthese von [^{19}F]FPL **19** aus Letrozol **5** und 1-Brom-3-fluorpropan

Wie auch bei der Darstellung von FEL **18**, ist die nukleophile Substitution aufgrund der drei voluminösen Substituten stark gehindert. Auch hier entsteht nicht nur das gewünschte Fluorpropylderivat **19**, sondern das Nebenprodukt 4,4'-Dicyanobenzophenon **24**.

Das ^1H -NMR-Spektrum zeigt im aromatischen Bereich die charakteristischen Signale des Letrozolrestes und im aliphatischen Bereich die Signale der drei CH_2 -Gruppen des Fluorpropylrestes (4.55 ppm, 4.39 ppm, 2.97 ppm und 1.62 ppm). Die Signale der endständigen CH_2 -Gruppe spalten aufgrund der Kopplung zwischen dem Fluoratom und den beiden Protonen zusätzlich in Multipletts mit Kopplungskonstanten von 47 Hz auf.

3.3 Synthese der Markierungsvorläufer für die Direktmarkierung

Für die Direktmarkierung der drei Zielverbindungen [^{18}F]FML, [^{18}F]FEL und [^{18}F]FPL mit [^{18}F]Fluorid wurde die Synthese von Markierungsvorläufern mit einer Tosylat-, Mesylat- und Bromidabgangsgruppe geplant (siehe Tabelle 3.2).

Die Radiomarkierung erfolgte zunächst unter den Standardbedingungen mit Kryptofix[®] 2.2.2 und Kaliumcarbonat in dipolar aprotischen Lösungsmitteln (siehe Abbildung 3.11 und auch Abschnitt 4.1).

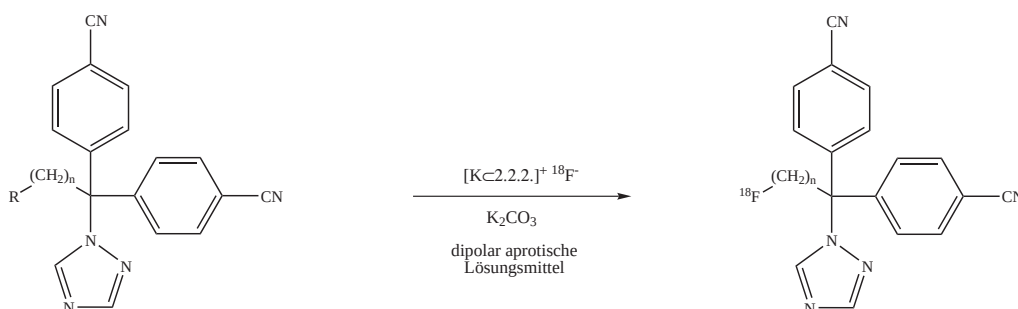
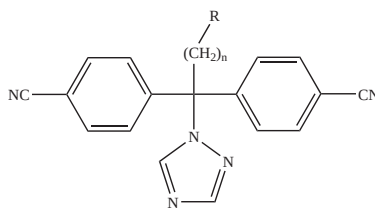


Abbildung 3.11: Umsetzung der Direktmarkierungsvorläufer (Struktur und Name der Direktmarkierungsvorläufer können Tabelle 3.2 entnommen werden) unter Standardbedingungen (Kryptofix[®] 2.2.2, Kaliumcarbonat, dipolar aprotische Lösungsmittel) zu den radiofluorierten Verbindungen [^{18}F]FML **17** ($n = 1$), [^{18}F]FEL **18** ($n = 2$) und [^{18}F]FPL **19** ($n = 3$)

Zur Darstellung der Direktmarkierungsvorläufer für die Synthese von [^{18}F]FML **17** wurden Syntheserouten über die Alkoholzwischenstufe **6**, die schon als Vorstufe für die Darstellung der ^{19}F -Referenzverbindung

**Tabelle 3.2:** Übersicht über die Direktmarkierungsvorläufer MV

	R	n	Chemischer Name	Abkürzung
7	OTs	1	2,2-Di-(4-cyanophenyl)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-yl)ethyl-4-methylbenzen-sulfonat	TosMV-FML
8	OMs	1	2,2-Di-(4-cyanophenyl)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-yl)ethyl-methansulfonat	MsMV-FML
20	Br	1	4,4'-[2-Brom-1-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-yl)ethan-1,1-diyl]dibenzonitril	BrMV-FML
13	OTs	2	3,3-Di-(4-cyanophenyl)-3-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-yl)propyl-4-methylbenzen-sulfonat	TosMV-FEL
23	OMs	2	3,3-Di-(4-cyanophenyl)-3-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-yl)propyl-methylsulfonat	MsMV-FEL
21	Br	2	4,4'-[2-Brom-1-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-yl)propan-1,1-diyl]dibenzonitril	BrMV-FEL
16	OTs	3	4,4-Di-(4-cyanophenyl)-4-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-yl)butyl-4-methylbenzen-sulfonat	TosMV-FPL
26	OMs	3	4,4-Di-(4-cyanophenyl)-4-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-yl)butyl-methansulfonat	MsMV-FPL
27	Br	3	4,4'-[2-Brom-1-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-yl)butan-1,1-diyl]dibenzonitril	BrMV-FPL

FML **17** eingesetzt wurde, gewählt. Analoge Alkoholzwischenstufen wurden auch für die jeweiligen Markierungsvorläufersynthesen für das Ethyl- und Propylderivat, FEL **18** und FPL **19**, dargestellt (siehe Abbildung 3.12).

3.3.1 Synthese der Direktmarkierungsvorläufer für die Darstellung von [¹⁸F]FML **17**

3.3.1.1 2,2-Di-(4-cyanophenyl)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)ethyl-4-methylbenzensulfonat **7**

Ausgehend von Letrozol **5** wurde zunächst der Alkohol 4,4'-[2-(Hydroxy)-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)ethan-1,1-diyl]dibenzonitril **6** synthetisiert (vgl. Kapitel 3.2.1). Dieser wurde unter Verwendung von 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO) und p-Toluolsulfonsäurechlorid zur tosylierten Verbindung 2,2-Di-(4-cyanophenyl)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)ethyl-4-methylbenzensulfonat **7** umgesetzt (siehe Abbildung 3.13) [52].

Die Tosylierung von 4,4'-[2-(Hydroxy)-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)ethan-1,1-diyl]dibenzonitril **6** gelang mit 70 % Ausbeute. Das ¹H-NMR-Spektrum von 2,2-Di-(4-cyanophenyl)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)ethyl-4-methylbenzen-sulfonat **7** zeigt neben den Signalen des Letrozolrestes im aromatischen Bereich zwei zusätzliche Doubletts, die jeweils über zwei Protonen integrieren. Im aliphatischen Bereich ist neben dem Signal für die CH₂-Gruppe bei 5.09 ppm, leicht tieffeldverschoben im Vergleich zum Signal der CH₂-Gruppe der Vorstufe **6**, noch ein über drei Protonen integrierendes Singulett bei 2.50 ppm vorhanden, das der Methylgruppe des Tosylatrestes zugeordnet werden kann.

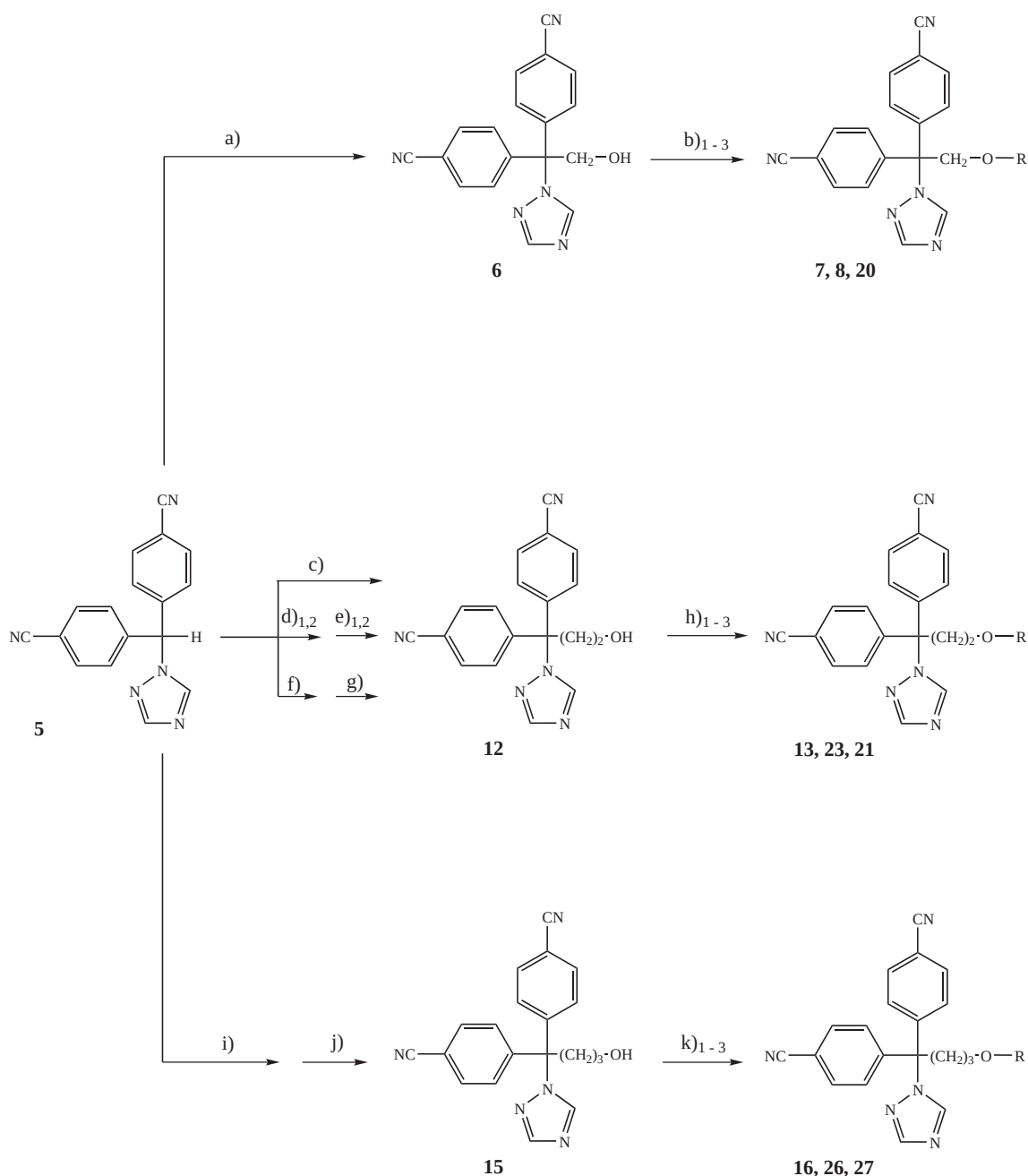


Abbildung 3.12: Übersicht über die Darstellung aller Direktmarkierungsvorläufer: Reagenzien und Bedingungen a) Formalin (37 %) DMF, Rückfluß, b)₁ DABCO, TsCl, RT, b)₂ DABCO, MsCl, RT, b)₃ 1,2-Dibrommethan, Kalium-tert-butylat, DMF, c) 2-Bromethanol, Kalium-tert-butylat, DMF, d)₁ Bromessigsäureethylester, Kalium-tert-butylat, DMF, e)₁ Reduktion, d)₂ Bromessigsäuremethylester, Kalium-tert-butylat, DMF, e)₂ Reduktion, f) Essigsäure-2-bromethylester, Kalium-tert-butylat, DMF, g) Hydrolyse NaMeOH oder LiOH, h)₁ Tosylierung mit DABCO oder Yb(OTf)₃, h)₂ Bromierung mit Triphenylphosphin und CBr₄, h)₃ DABCO, MsCl, RT, i) 3-Bromopropane, Kalium-tert-butylat, DMF, j) NaBH₄, THF/Methanol, k) Yb(OTf)₃, p-Toluolsulfonsäureanhydrid, RT

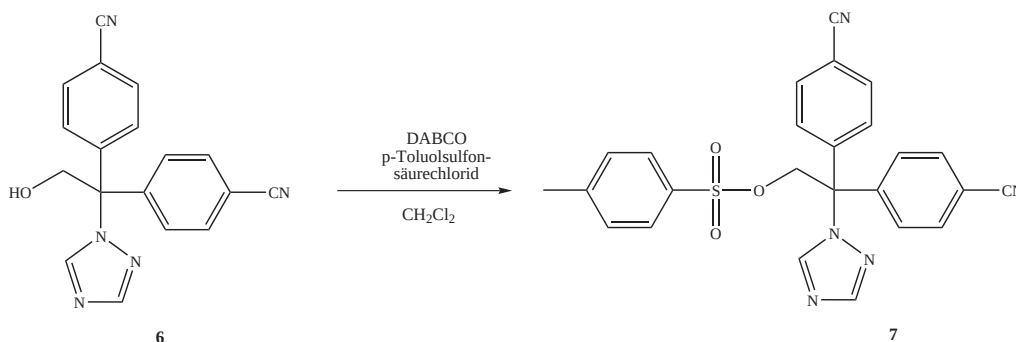


Abbildung 3.13: Synthese von 2,2-Di-(4-cyanophenyl)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)ethyl-4-methylbenzensulfonat **7** aus dem Alkoholderivat **6** mittels DABCO und p-Toluolsulfonsäurechlorid

3.3.1.2 2,2-Di-(4-cyanophenyl)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)ethyl-methansulfonat **8**

Analog zur Tosylierung mit DABCO wurde der Alkohol 4,4'-[2-(Hydroxy)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)ethan-1,1-diyl]dibenzonitril **6** mit Methansulfonsäurechlorid zu 2,2-Di-(4-cyanophenyl)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)ethyl-methansulfonat **8** umgesetzt (siehe Abbildung 3.14). Die Verbindung **8** konnte mit 66 % Ausbeute dargestellt werden.

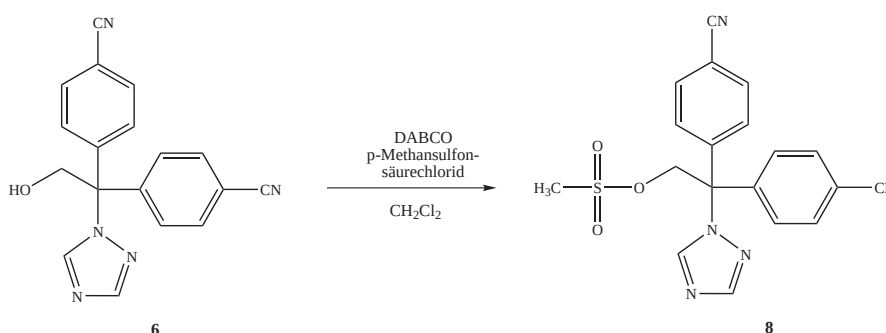


Abbildung 3.14: Synthese von MsMV-FML **8** durch Umsetzung von **6** mit DABCO und Methansulfonsäurechlorid

Im ^1H -NMR-Spektrum zeigt sich ebenfalls für die CH_2 -Gruppe eine geringe Tieffeldverschiebung im Vergleich zur CH_2 -Gruppe der Vorstufe **6** (5.22 ppm im Vergleich zu 5.09 ppm). Im aliphatischen Bereich tritt ein zusätzliches Singulett über drei Protonen bei 2.92 ppm für die CH_3 -Gruppe des Mesylatrestes auf.

3.3.1.3 4,4'-[2-Brom-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)ethan-1,1-diyl]dibenzonitril **20**

3.3.1.3.1 Darstellung von **20** aus der Alkoholzwischenstufe **6**

Zunächst wurde zur Darstellung des Bromidvorläufers **20** das Methylalkoholderivat 4,4'-[2-(Hydroxy)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)ethan-1,1-diyl]dibenzonitril **6** synthetisiert. Mehrere Versuche aus dem Methylalkoholderivat **6** das bromierte Produkt **20** zu erhalten, waren erfolglos (siehe Abbildung 3.15 und Tabelle 3.3).

Die Methoden, die zur Bromierung des Alkohols eingesetzt wurden, sind in Tabelle 3.3 aufgeführt und umfaßten die Bromierung mit Phosphortribromid über Phosphorigsäureester, mit Bromwasserstoff, mit CBr_4 und

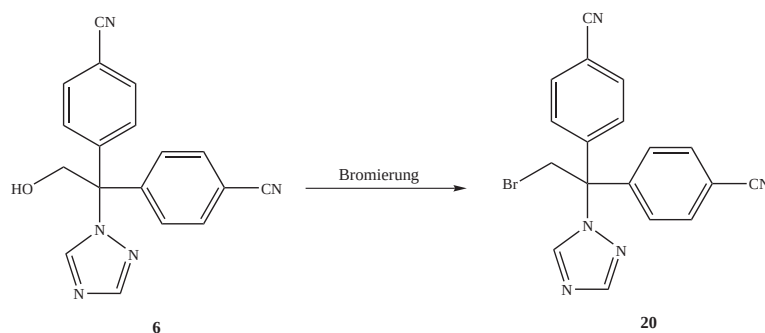


Abbildung 3.15: Synthese von 4,4'-[2-Brom-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)ethan-1,1-diyl]dibenzonitril **20** aus dem Alkohol-derivat **6**

Triphenylphosphin, mit Brom und Tri-n-butylphosphin und die Umsetzung der tosylierten Verbindung **7** mit LiBr.

Tabelle 3.3: Eingesetzte Bromierungsmethoden zur Darstellung des Bromidmarkierungsvorläufers **20**

Methode	Reagenz 1	Reagenz 2	Reaktionsbedingungen	Literatur
<i>Br A</i>	PBr ₃ (1,2 Äq)	–	0 °C → 85 °C; 1,2-Dichlorethan	[53]
<i>Br B</i>	PBr ₃ (3 Äq)	–	70 °C; 1,2-Dichlorethan	[54]
<i>Br C</i>	CBr ₄	Triphenylphosphin	0 °C → RT, 96 h; Dichlormethan	[55]
<i>Br D</i>	Br ₂	Tri-n-butylphosphin	RT, 36 h; DMF	[56, 57]
<i>Br E</i>	LiBr	TosMV-FML 7	55 °C, 48 h; Aceton	[58–60]
<i>Br F</i>	HBr	Essigsäure, Schwefelsäure	120 °C, 26 h	[61–63]

Die Bromierungen unter Verwendung von Phosphortribromid in Dichlorethan nach Methode *Br A* und *Br B* verlaufen unter Ausbildung von Phosphorigsäureestern als Intermediate. Die Bildung dieser Intermediate kann aufgrund der sterischen Gegebenheiten des Letrozolrestes gehindert, wenn nicht sogar unmöglich sein, was letztendlich dazu führt, daß eine Bromierung auf diesem Weg nicht stattfindet. Das gewünschte Reaktionsprodukt **20** konnte bei beiden Reaktionsführungen nicht identifiziert werden. Die Verwendung unterschiedlicher Äquivalente PBr₃ (1,2 Äquivalente bei Methode *Br A* und 3 Äquivalente bei Methode *Br B*) hatte keinen Einfluß auf das Ergebnis.

Die Bromierung unter den recht milden Bedingungen der Appel-Reaktion mit Tetrabrommethan und Triphenylphosphin (Methode *Br C*) führte ebenfalls nicht zum gewünschten Produkt **20**. Nach der säulenchromatographischen Aufreinigung des Rohproduktes konnten Triphenylphosphinoxid und Letrozol **5** identifiziert werden, aber nicht das Produkt **20**.

Bei der Verwendung von Triphenylphosphin wird nach der Aktivierung des Triphenylphosphins durch Tetrabrommethan die deprotonierte Hydroxylfunktion des Eduktes zu einem Triphenylphosphin-Alkohol-Intermediat umgesetzt, bevor nach Anlagerung von Bromwasserstoff und unter Ausbildung von Triphenylphosphinoxid das halogenierte Reaktionsprodukt entsteht. Das Triphenylphosphin Alkohol-Intermediat ist sterisch sehr anspruchsvoll, wenn man sich die Substituenten, zum einem am zentralen Kohlenstoffatom des Letrozols **5** und zum anderen am Phosphor, vor Augen führt. Daher wurde ein Bromierungsversuch mit Tri-n-butylphosphin (Methode *Br D*) unternommen, da ein n-Butylrest weniger Anspruch an die Sterik stellt als ein Phenylrest. Die

Bromierung des Methylalkohols **6** mit Br₂ und Tri-*n*-butylphosphin in DMF bei Raumtemperatur gelang nicht. Es konnte kein Produkt isoliert werden.

Der Austausch der Tosylatabgangsgruppe von 2,2-Di-(4-cyanophenyl)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)ethyl-4-methylbenzensulfonat **7** gegen Brom in Aceton war eine weitere Alternative zur direkten Bromierung der OH-Funktion (Methode *Br E*). Auch hier konnte das Produkt **20** nicht identifiziert werden, sondern nur das Edukt **6** reisoliert werden.

Bei einer der klassischen Bromierungsmethoden wird HBr in Eisessig eingesetzt (Methode *Br F*). Die Bromierung mit HBr führte ebenfalls nicht zum gewünschten Markierungsvorläufer **20**; nur das Edukt **6** konnte reisoliert werden.

Die Darstellung der Bromverbindung über die Zwischenstufe des Alkohols **6** wurde nicht weiter verfolgt. Stattdessen wurde ein alternativer Zugang zum Bromvorläufer **20** ausgehend von Letrozol **5** unter Verwendung von 1,1-Dibrommethan gewählt (siehe Abschnitt 3.3.1.3.2).

3.3.1.3.2 Darstellung von **20** ausgehend von Letrozol **5**

Durch Umsetzung von Letrozol **5** mit 1,1-Dibrommethan unter vorausgegangener Deprotonierung von **5** mit Kalium-*tert*-butylat in DMF wurde die gewünschte bromierte Verbindung 4,4'-[2-Brom-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)ethan-1,1-diyl]dibenzonitril **20** (siehe Abbildung 3.16) erhalten. Die Bromverbindung **20** konnte mit 30 % Ausbeute erhalten werden.

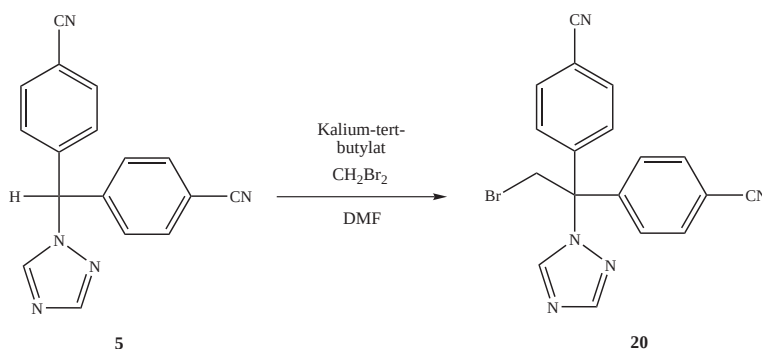


Abbildung 3.16: Synthese von 4,4'-[2-Brom-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)ethan-1,1-diyl]dibenzonitril **20** über den alternativen Syntheseweg

Das ¹H-NMR-Spektrum des isolierten Produktes zeigt ein im Vergleich zum Alkohol **6** hochfeldverschobenes Signal bei 4.53 ppm für die CH₂-Gruppe, was auf die Anwesenheit eines Halogensubstituenten hindeutet.

3.3.2 Synthese der Direktmarkierungsvorläufer für die Darstellung von [¹⁸F]FEL **18**

Wie schon für die Darstellung von [¹⁸F]FML **17** waren für die Direktmarkierung zur Darstellung des [¹⁸F]FEL **18** Tosylat- **13**, Mesylat- **25** und Bromidmarkierungsvorläufer **21** geplant. Zugänglich sind diese drei Derivate über die Alkoholz Zwischenstufe **12** (siehe Abbildung 3.12).

3.3.2.1 4,4'-[3-Hydroxy-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)propan-1,1-diyl]dibenzonitril **12**

Die Darstellung von 4,4'-[3-Hydroxy-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)propan-1,1-diyl]dibenzonitril **12** wurde ausgehend von Letrozol **5** auf verschiedenen Wegen versucht (siehe auch Abbildung 3.12). In den nachfolgenden Abschnitten wird auf die verschiedenen Syntheserouten eingegangen.

3.3.2.1.1 Darstellung von **12** aus Letrozol **5** und 2-Bromethanol

Die Alkoholzwischenstufe 4,4'-[3-Hydroxy-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)propan-1,1-diyl]dibenzonitril **12** kann theoretisch durch die Umsetzung von Letrozol **5** mit 2-Bromethanol erhalten werden (siehe Abbildung 3.17).

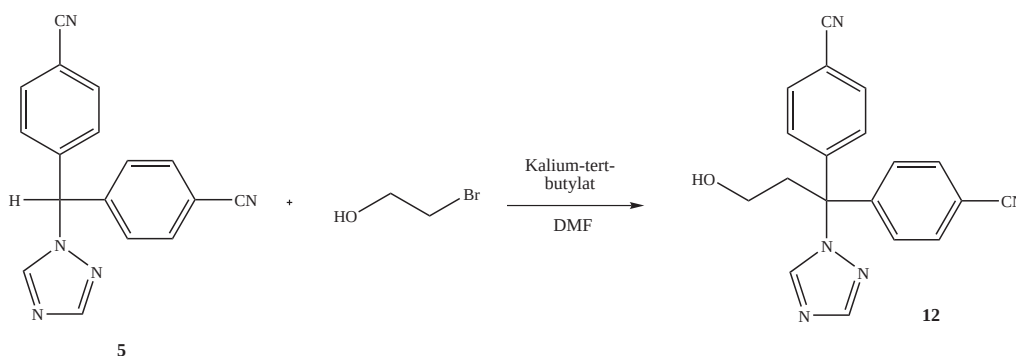


Abbildung 3.17: Synthese von 4,4'-[3-Hydroxy-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)propan-1,1-diyl]dibenzonitril **12** aus Letrozol **5** und 2-Bromethanol

Das gewünschte Produkt **12** konnte nicht isoliert werden. Neben 4,4'-Dicyanobenzophenon **24**, das bei basischen Umsetzungen von Letrozol **5** stets als Nebenprodukt gebildet wird, kam es zur Bildung von nicht identifizierbaren Nebenprodukten. Einem der Substitutionsprodukte (**28**) konnte folgende Struktur (siehe Abbildung 3.18) zugeordnet werden.

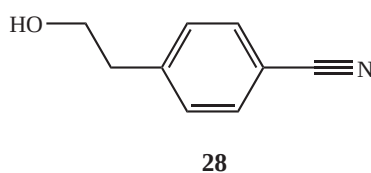


Abbildung 3.18: Isoliertes Nebenprodukt (4-(2-Hydroxyethyl)benzonitril **28**) der Umsetzung von 2-Bromethanol mit Letrozol **5** zur Darstellung von 4,4'-[3-Hydroxy-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)propan-1,1-diyl]dibenzonitril **12**

Da 2-Bromethanol zwei reaktive funktionelle Gruppen besitzt, wurde versucht, die Hydroxylgruppe mit einer Schutzgruppe zu versehen, und den geschützten Alkohol mit Letrozol **5** umzusetzen. Das Ethylalkoholderivat **12** kann im Anschluß durch Abspalten der Schutzgruppe erhalten werden (siehe Abbildung 3.19). Auch dieses Konzept, zur Alkoholverbindung **12** zu gelangen, war nicht erfolgreich.

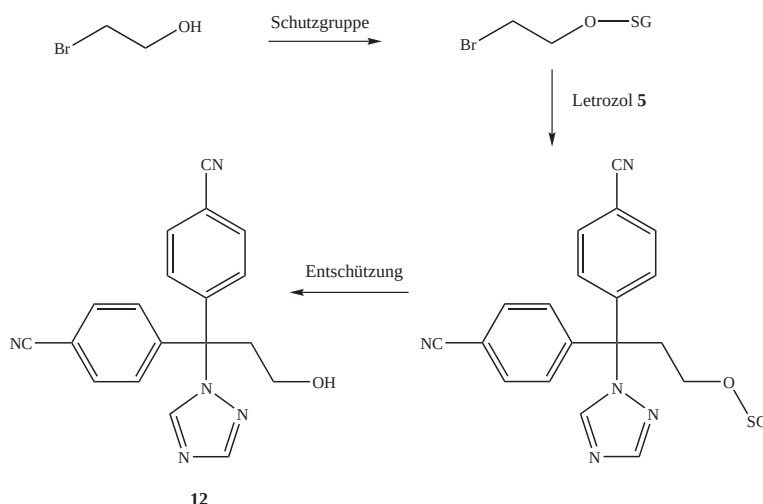


Abbildung 3.19: Umsetzung eines geschützten Alkohols mit Letrozol 5 mit anschließender Abspaltung der Schutzgruppe zur Darstellung von **12**

3.3.2.1.2 Darstellung von **12** durch Reduktion von 3,3-di-(4-Cyanophenyl)-3-(1,2,4-triazol-1-yl)propansäureethylester **9**

Um dennoch die gewünschten Alkoholzwischenstufe **12** zu erhalten, war nun die Überlegung, Letrozol **5** unter Verwendung einer Base (Kalium-tert-butylat in DMF) mit einem reaktiveren Elektrophil als 2-Bromethanol umzusetzen. Als reaktivere Elektrophile boten sich halogenierte Essigsäureester, wie z. B. Bromessigsäureethylester oder Bromessigsäuremethylester, an (siehe Abbildung 3.20).

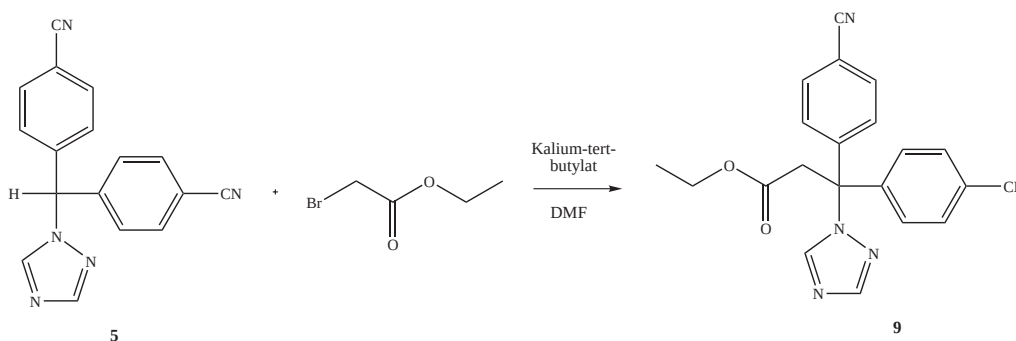


Abbildung 3.20: Synthese von 3,3-Di-(4-cyanophenyl)-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-ethylpropanoat **9** aus Letrozol **5** und Bromessigsäureethylester

Das Substitutionsprodukt aus Letrozol **5** und halogeniertem Ester kann dann mit einem geeigneten Reduktionsmittel zum Alkohol **12** reduziert werden (siehe Abbildung 3.21). Der Ethylester 3,3-Di-(4-cyanophenyl)-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-ethylpropanoat **9** konnte mit Ausbeuten von 23 % - 32 % erhalten werden.

Das ^1H -NMR-Spektrum zeigt ein im Vergleich zum Methylalkohol **6** hochfeldverschobenes Signal für die CH_2 -Gruppe bei 3.86 ppm. Die Signale für den Ethylrest sind bei 1.08 ppm (Triplet über drei Protonen) und bei 3.98 ppm (Quartett über zwei Protonen) zu finden.

Das Ethylesterderivat **9** wurde nun mit verschiedenen Reduktionsmitteln umgesetzt, um zum Ethylalkoholde-

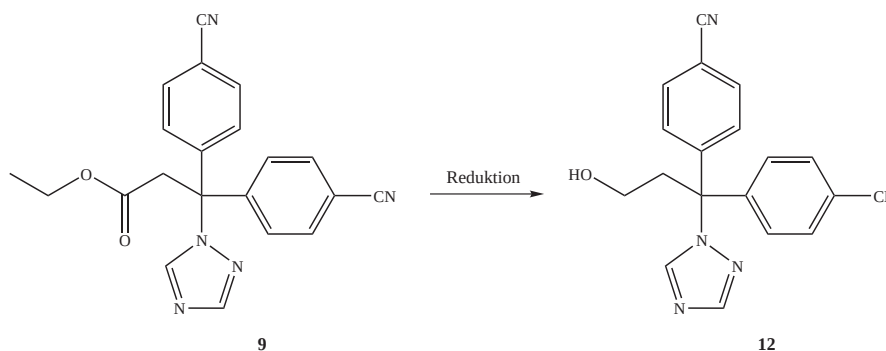


Abbildung 3.21: Darstellung des Ethylalkoholderivats **12** durch Reduktion des Ethylesterderivats **9**

riat **12** zu gelangen. Bei diesem Reduktionsschritt war zu beachten, daß das Molekül zwei aromatische Nitrilgruppen enthält, die nicht zum Amin reduziert werden sollten. Ein geeignetes Reduktionsmittel mußte stark genug sein, einen Carbonsäureester in den entsprechenden Alkohol zu überführen, gleichzeitig aber nicht mit den aromatischen Nitrilfunktionen reagieren. Übersichten über gängige Reduktionsmittel in der Literatur zeigen, daß LiAlH_4 zwar in der Lage ist, Carbonsäureester zu reduzieren, aber auch aromatisch gebundene Nitrile reduzieren kann [64]. NaBH_4 in THF ist als Reduktionsmittel zu schwach, um Carbonsäureester zum entsprechenden Alkohol zu reduzieren. NaBH_4 in einer Mischung aus THF und Alkohol als Lösungsmittel ist in der Lage die Esterfunktion bis zum Alkohol zu reduzieren. In der Literatur wird auch über Natriumaluminium-bis(2-methoxyethoxy)dihydrid (SDMA), einem milden, aber dennoch starkem Reduktionsmittel, berichtet, das Carbonsäureester selektiv in Gegenwart von aromatischen Nitrilen zum Alkohol reduzieren kann. Diese Aussage wurde allerdings von den Autoren in späteren Veröffentlichungen revidiert. Als Hauptprodukt wurde der Aldehyd beobachtet und nicht der Alkohol.

Die zur Reduktion des Ethylesters **9** verwendeten Reduktionsmittel und Reaktionsbedingungen sind in Tabelle 3.4 zusammengefaßt.

Tabelle 3.4: Verwendete Reduktionsmittel und Reaktionsbedingungen zur Reduktion des Ethylesterderivats **9**

Methode	Reduktionsmittel	Reduktionsäquivalente	Lösungsmittel	Reaktionsbedingungen	Literatur
Red A	SDMA	2,7	Toluol		[65, 66]
Red B	LiAlH_4	4	THF	6 h, RT	[67]
Red C	LiAlH_4 , Kieselgel	10	THF	20 h, 40 °C	[68]
Red D	NaBH_4	5	Methanol/THF	5,5 h, 80 °C	[69]
Red E	NaBH_4	2,5	Methanol/THF	5 h, 80 °C	[69]
Red F	NaBH_4	10	THF	60 h, RT	[70]

Der Ethylester **9** ließ sich durch keine der oben erwähnten Methoden in ausreichendem Maße zum Alkohol **12** reduzieren. In einigen Ansätzen konnten Spuren des gewünschten Produktes **12** im Massenspektrum identifiziert werden. Allerdings war die Ausbeute so gering, daß eine Weiterverfolgung dieser Reaktionswege als nicht sinnvoll erachtet wurde.

Mit Methode *Red A* gelang die Reduktion des Ethylester **9** mit einer geringen Ausbeute von 8 %. Die Produkt-

Fraktion enthielt noch ein Nebenprodukt, bei dem es sich wahrscheinlich um den Aldehyd handelt. Die anderen isolierten Fraktionen der säulenchromatographischen Aufreinigung enthielten keine eindeutig identifizierbaren Verbindungen. Die Reduktion des Ethylesters **9** mit Lithiumaluminiumhydrid in THF (Methode *Red B*) führte ebenfalls nicht zum gewünschten Reduktionsprodukt **12**. Die Reduktion von Carbonsäureestern in Gegenwart von aromatischen Nitrilfunktionen soll laut Literatur mit LiAlH_4 (10facher Überschuß) und Kieselgel gelingen (Methode *Red C*). Auch unter Verwendung dieser Methode konnte das Produkt nicht hergestellt werden. Die Reduktion des Ethylesters **9** mit Natriumborhydrid im 5fachen Überschuß in THF / Methanol (Methode *Red D*) führte nur in Spuren zum gewünschten Alkohol **12**. Hauptprodukte scheinen reduzierte Verbindungen zu sein, die keinen 1,2,4-Triazolrest mehr enthalten oder Fragmente der Ausgangsverbindung ohne 1,2,4-Triazolrest. Die Reduktion des Ethylesters **9** mit 2,5 Äq. Natriumborhydrid in THF / Methanol (Methode *Red E*) gelang nicht. Es konnten nur nicht identifizierbare Nebenprodukte isoliert werden. Bei der Anwendung von Methode *Red F* konnte der Alkohol **12** ebenfalls nicht dargestellt werden.

3.3.2.1.3 Darstellung von **12** durch Reduktion von 3,3-di-(4-Cyanophenyl)-3-(1,2,4-triazol-1-yl)-propansäuremethylester **10**

Da die Reduktion eines Methylesters leichter verläuft als die eines Ethylesters, wurde die entsprechende Methylesterverbindung 3,3-Di-(4-cyanophenyl)-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-methylpropanoat **10** aus Letrozol **5** und Bromessigsäuremethylester synthetisiert (siehe Abbildung 3.22) [64]. Das Methylesterderivat **10** konnte mit Ausbeuten im Bereich von 25 % - 30 % dargestellt werden.

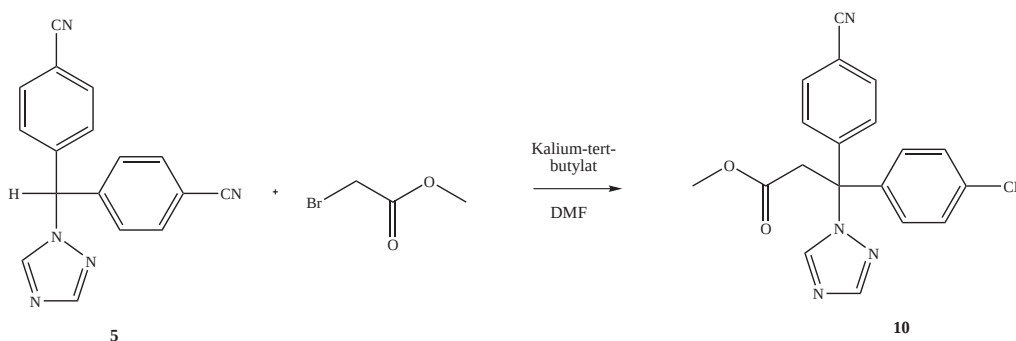


Abbildung 3.22: Synthese von 3,3-Di-(4-cyanophenyl)-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-methylpropanoat **10** aus Letrozol **5** und Bromessigsäuremethylester

Das ^1H -NMR-Spektrum zeigt ein im Vergleich zum Methylalkohol **6** hochfeldverschobenes Signal für die CH_2 -Gruppe bei 2.74 ppm. Das Signal für die CH_3 -Gruppe des Methylesters ist bei 3.55 ppm zu finden.

Eine Reduktion des Methylesters **10** gelang zwar mit Natriumborhydrid im 6fachen Überschuß in THF/Methanol bei 80 °C über 5 Stunden, allerdings wurde im Reaktionsverlauf neben der erfolgreichen Reduktion der Carboxylgruppe zur Methylengruppe der 1,2,4-Triazolrest eliminiert (Struktur des isolierten Nebenproduktes **29** siehe Abbildung 3.23).

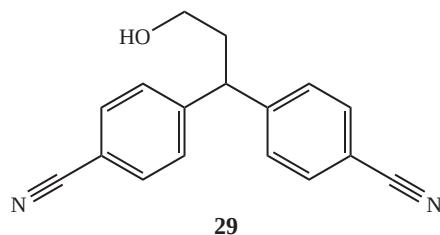


Abbildung 3.23: Struktur des Nebenproduktes **29**

3.3.2.1.4 Darstellung von **12** durch Hydrolyse des Esterderivates **11**

3,3-Di-(4-cyanophenyl)-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)propyl-acetat **11** wurde durch Umsetzung von Letrozol **5** mit einem weniger reaktiven Esterderivat, nämlich Essigsäure-2-bromethylester, synthetisiert. Durch basische Hydrolyse ergab sich aus **11** direkt der gewünschten Alkohol **12** (siehe Abbildung 3.24).

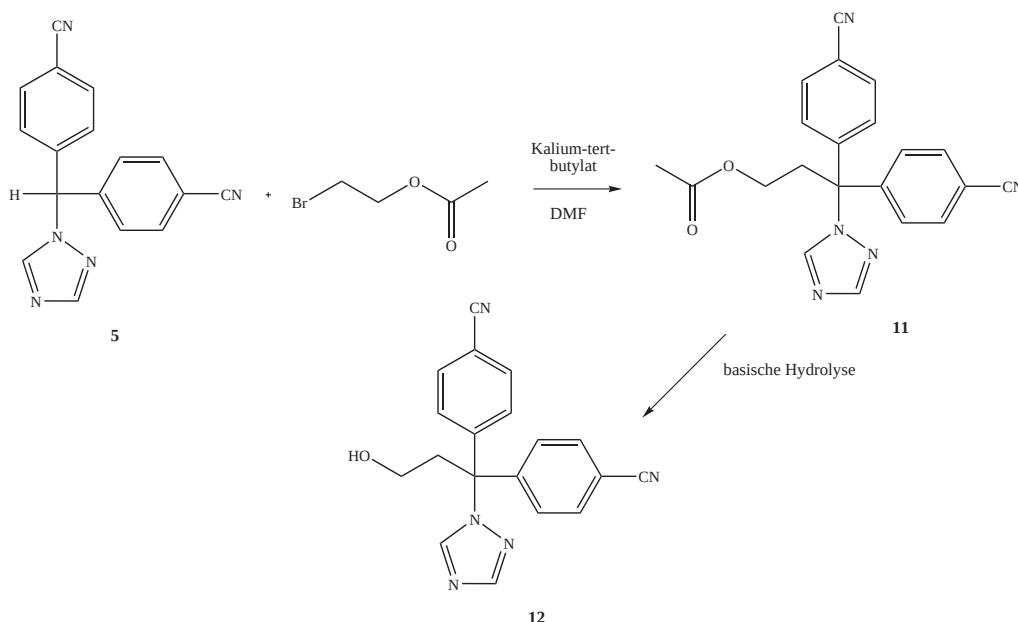


Abbildung 3.24: Synthese von 3,3-Di-(4-cyanophenyl)-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)propyl-acetat **11** aus Letrozol **5** und Essigsäure-2-bromethylester und anschließende Darstellung von **12** durch basische Hydrolyse

Die Darstellung des Esters **11** gelang mit Ausbeuten zwischen 7 % und 16 %. Diese Ausbeuten liegen deutlich unter den Ausbeuten für die Methyl- und Ethylesterderivate **9** und **10**. Das lässt sich durch die geringere Reaktivität des Broms im Essigsäure-2-bromethylester im Vergleich zum Bromessigsäuremethylester bzw. Bromessigsäureethylester erklären.

Die Verschiebungen der ^1H -NMR Signale für die dem Letrozolrest benachbarten Methylenprotonen liegen bei 3.15 ppm. Die zweite Methylengruppe weist eine chemische Verschiebung von 4.10 ppm auf und die Methylgruppe des Esters eine chemische Verschiebung von 1.96 ppm.

Die anschließende basische Hydrolyse mit LiOH oder Natriummethanolat 5 M in Methanol ergab den gewünschten Alkohol **12** in 15 % - 70 % Ausbeute.

Das ^1H -NMR-Spektrum der Verbindung **12** zeigt für die beiden CH_2 -Gruppen charakteristische Verschiebungen von 3.62 ppm und 3.11 ppm und Aufspaltungen (zwei Triplets über zwei Protonen). Die Signale im aromatischen Bereich entsprechen den Signalen des Letrozolrestes.

3.3.2.2 3,3-Di-(4-cyanophenyl)-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propyl-4-methylbenzensulfonat **13**

Der Tosylmarkierungsvorläufer **13** kann über die synthetisierte Alkoholzwischenstufe **12** erhalten werden (siehe Abbildung 3.25).

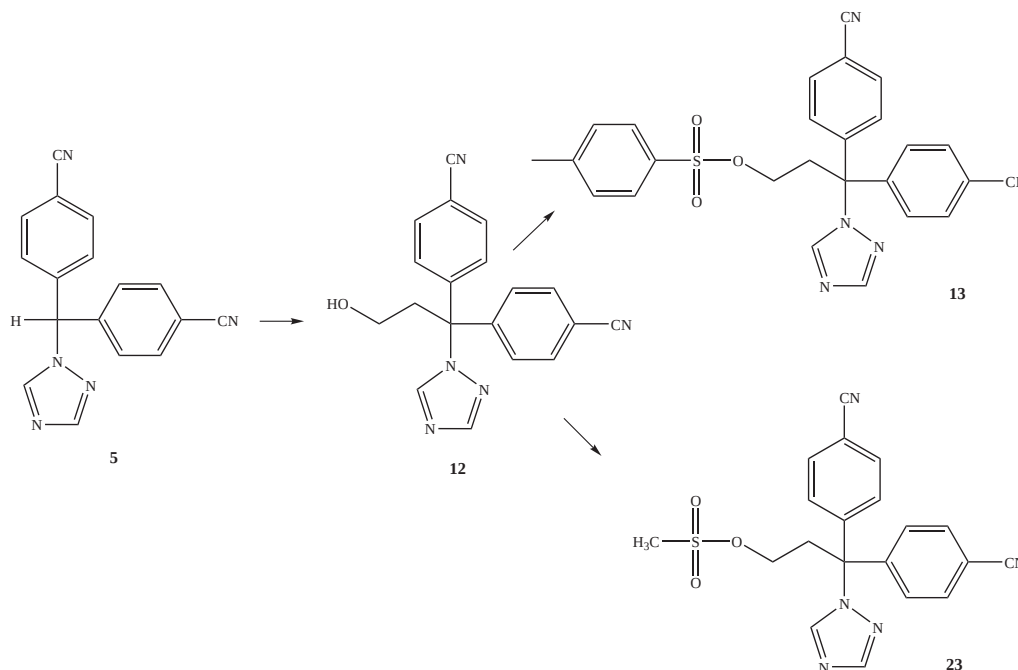


Abbildung 3.25: Synthese der Markierungsvorläufer 3,3-Di-(4-cyanophenyl)-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propyl-4-methylbenzensulfonat **13** und 3,3-Di-(4-cyanophenyl)-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propyl-methylsulfonat **23**

Versuche, die Ethylalkoholverbindung **12** mit DABCO, DMAP und p-Toluolsulfonsäurechlorid oder $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ als Katalysator und p-Toluolsulfonsäureanhydrid zu tosylieren, ergaben nicht das erwartete tosylierte Produkt **13** (siehe Abbildung 3.26). Stattdessen wurde ein Eliminierungsprodukt **22** beobachtet (siehe Abbildung 3.27).

Tabelle 3.5: Übersicht über die Tosylierungsversuche des Ethylalkoholderivats **12**

Method	Reagenz 1	Reagenz 2	Lösungsmittel	Reaktionsbedingungen	Literatur
Tos A	DABCO	p-Toluolsulfonsäurechlorid	CH_2Cl_2	0 °C $\rightarrow$ RT, 4,5 h	[52]
Tos B	DABCO	p-Toluolsulfonsäurechlorid	CH_2Cl_2	0 °C $\rightarrow$ RT, 24 h	[52]
Tos C	$\text{Yb}(\text{OTf})_3$	p-Toluolsulfonsäureanhydrid	CH_2Cl_2	RT, 24 h	[71]
Tos D	$\text{Yb}(\text{OTf})_3$	p-Toluolsulfonsäureanhydrid	1,2-Dichlorethan	RT, 4 h	[71]
Tos E	DMAP, TEA	p-Toluolsulfonsäurechlorid	1,2-Dichlorethan	RT, 2 h	[72, 73]
Tos F	DMAP, TEA	p-Toluolsulfonsäurechlorid	1,2-Dichlorethan	RT, 24 h	[72, 73]

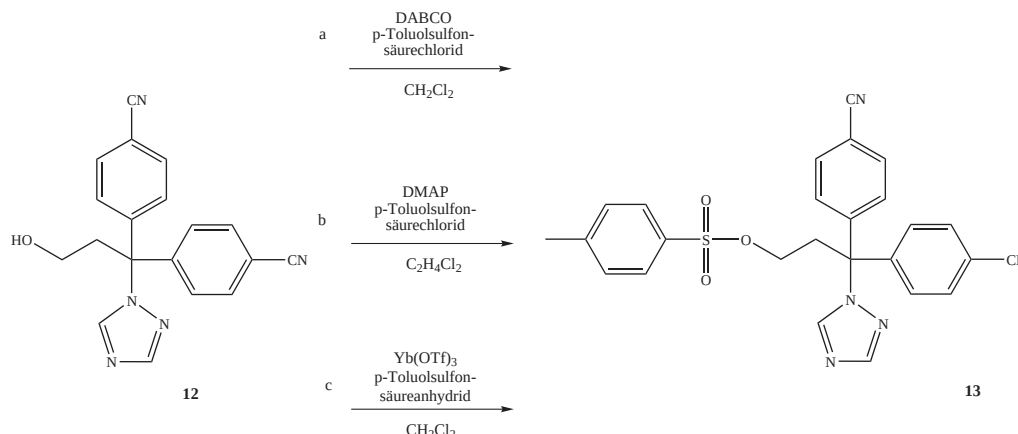


Abbildung 3.26: Synthese des Tosylmarkierungsvorläufers 3,3-Di-(4-cyanophenyl)-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propyl-4-methylbenzensulfonat **13** zur Direktmarkierung von $[^{18}\text{F}]\text{FEL}$

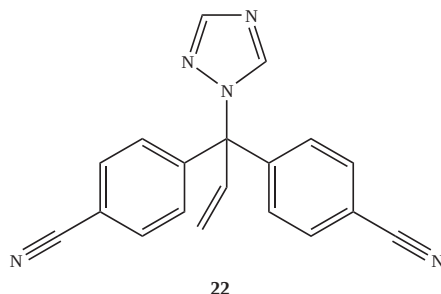


Abbildung 3.27: Vermutete Struktur des Eliminierungsprodukts **22**

Die Tosylierung unter Verwendung von DABCO und p-Toluolsulfonsäurechlorid in Dichlormethan gelang nicht. Unterschiedliche Reaktionszeiten (4,5 h Methode *Tos A* und 24 h Methode *Tos B*) hatten keinen Einfluß auf den Ausgang der Reaktion. Die Analyse nach der Aufarbeitung der beiden Ansätze zeigte reisoliertes Edukt, nicht näher identifizierbare Nebenprodukte, p-Toluolsulfonsäure, sowie das oben erwähnte Nebenprodukt **22** aber kein Produkt **13**.

Die Verwendung von $\text{Y}(\text{OTf})_3$ und p-Toluolsulfonsäureanhydrid ermöglicht eine Tosylierung unter sehr milden Bedingungen. Unterschiedliche Reaktionszeiten (24 h Methode *Tos C* und 4 h Methode *Tos D*) brachten keinen Unterschied. Bei beiden Reaktionen konnte das tosylierte Produkt **13** nicht identifiziert werden.

Abschließend wurde noch die Tosylierung unter Verwendung von DMAP, Triethylamin (TEA) und p-Toluolsulfonsäurechlorid in Dichlormethan (4 h Methode *Tos E* und 24 h Methode *Tos F*) versucht. Das tosylierte Produkt **13** konnte nach der Aufarbeitung nicht identifiziert werden. Die erhaltenen Analytikdaten weisen auf das bereits oben erwähnte Eliminierungsprodukt **22** hin (Struktur siehe Abbildung 3.27).

3.3.2.3 3,3-Di-(4-cyanophenyl)-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propyl-methylsulfonat **23**

Das gewünschte Mesylderivat 3,3-Di-(4-cyanophenyl)-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propyl-methylsulfonat **23** kann theoretisch ebenfalls über die synthetisierte Alkoholzwiseinstufe **12** erhalten werden (siehe Abbildung 3.25). Da die Umsetzung mit p-Toluolsulfonsäurechlorid nicht zum gewünschten Vorläufer führte, wurde von einer

Umsetzung zum noch reaktiveren Methylsulfonsäurederivat abgesehen, da ähnliche Nebenprodukte und Eliminierungen zu erwarten sind.

3.3.2.4 4,4'-[2-Brom-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)propan-1,1-diyl]dibenzonitril **21**

3.3.2.4.1 Darstellung von **21** durch Alkylierung von Letrozol **5**

Am zugänglichsten schien für die Darstellung von [^{18}F]FEL **18** zunächst 4,4'-[2-Brom-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)propan-1,1-diyl]dibenzonitril **21**. Geplant war die Umsetzung von Letrozol **5** mit 1,2-Dibromethan nach Deprotonierung von **5** mit Kalium-*tert*-butylat (siehe Abbildung 3.28).

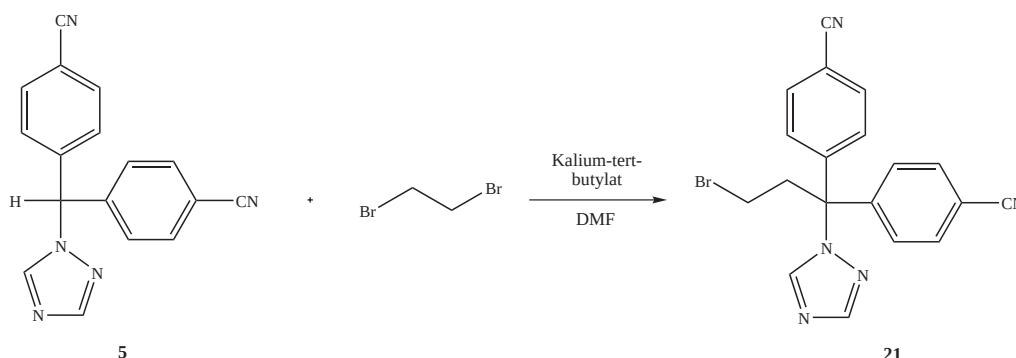


Abbildung 3.28: Synthese von 4,4'-[2-Brom-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)propan-1,1-diyl]dibenzonitril **21** aus Letrozol **5** und 1,2-Dibromethan

Das gewünschte Produkt 4,4'-[2-Brom-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)propan-1,1-diyl]dibenzonitril **21** konnte auf diesem Syntheseweg auch unter Verwendung verschiedener Basen (NaH, Kalium-*tert*-butylat, *n*-BuLi) nicht hergestellt werden. Eindeutige Strukturen der Nebenprodukte konnten anhand der vorliegenden Analytikdaten nicht identifiziert werden. Das Edukt **5** wurde reisoliert.

3.3.2.4.2 Darstellung von **21** durch Bromierung des Alkoholderivates **12**

Alternativ kann der Bromidmarkierungsvorläufer **21** auch durch Bromierung des Ethylalkoholderivates **12** hergestellt werden. Ähnlich wie bei dem Versuch den Tosylmarkierungsvorläufer **13** für das Ethylderivat FEL **18** zu erhalten, kam es bei der Umsetzung des Ethylalkoholderivats **12** mit Tetrabrommethan und Triphenylphosphin in Dichlormethan (siehe Abbildung 3.29) zu einem Eliminierungsprodukt (siehe Abbildung 3.27).

Die Bromierung des Ethylalkohols mit CBr_4 und Triphenylphosphin lieferte nicht das gewünschte Reaktionsprodukt **21**. Stattdessen wurden ähnliche Nebenprodukte wie bei den durchgeführten Tosylierungsreaktionen gefunden. Neben nicht näher identifizierbaren Nebenprodukten konnte Letrozol **5**, das Eliminierungsprodukt **22** und das Edukt **12** isoliert werden.

Die Tatsache, daß der Versuch einen Markierungsvorläufer mit einer Tosylat- bzw. Bromidabgangsgruppe darzustellen zu einem Eliminierungsprodukt führt, legt die Vermutung nahe, daß eine Markierung mit ^{18}F -Fluorid

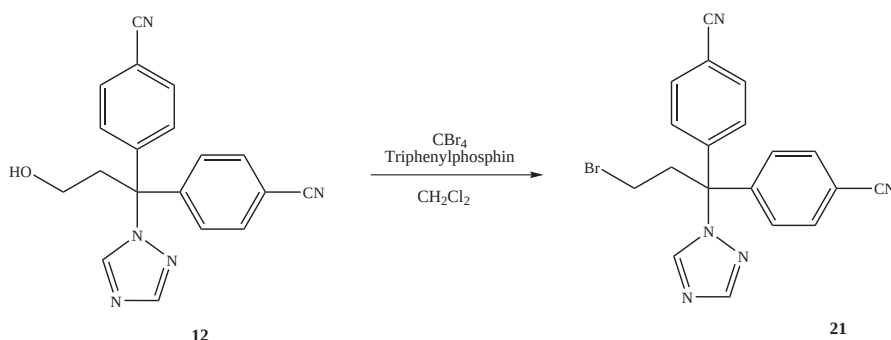


Abbildung 3.29: Synthese des Bromidmarkierungsvorläufers 4,4'-[2-Brom-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)propan-1,1-diyl]dibenzonitril **21** für die Darstellung von [^{18}F]FEL **18**

eines entsprechenden Markierungsvorläufers ebenfalls zu Eliminierungen führt. Unter den stark basischen Markierungsbedingungen (siehe auch Abschnitte 5.3 und 1.4) ist eine Eliminierung eine stets mögliche Nebenreaktion. Die Ausbildung einer Doppelbindung scheint an dieser Stelle im Molekül energetisch begünstigt zu sein. Die CH_2 -Gruppe in Nachbarschaft zum zentralen Kohlenstoffatom des Letrozols erfährt durch die Substituenten einen Elektronenzug und kann daher leicht deprotoniert werden und sich unter Ausbildung einer Doppelbindung stabilisieren. Selbst wenn die Darstellung eines Markierungsvorläufers gelänge, käme es mit sehr großer Wahrscheinlichkeit bei der Markierung mit ^{18}F nicht zur Bildung des gewünschten Produkts. Die Entwicklung weiterer Markierungsvorläufer für die Ethylverbindung wurde daher eingestellt.

3.3.3 Synthese der Direktmarkierungsvorläufer für die Darstellung von [^{18}F]FPL **19**

Um die beobachtete Eliminierungsreaktion zu vermeiden, kann eine weitere CH_2 -Gruppe zwischen dem radioaktiven Label ^{18}F und dem Letrozolgrundgerüst nützlich sein. Deshalb wurde mit der Synthese eines Propylderivates und der entsprechenden Markierungsvorläufer fortgefahren. Analog zur Darstellung der Markierungsvorläufer für FML **17** und FEL **18** wurde zunächst 4,4-Di-(4-cyanophenyl)-4-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-methylbutanoat **14**, ein Propylesterderivat des Letrozols **5**, synthetisiert und zum Propylalkoholderivat 4,4'-[4-Hydroxy-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)butan-1,1-diyl]dibenzonitril **15** reduziert. Die Alkoholzwischenstufe **15** kann dann zum Markierungsvorläufer mit einer Tosylat-, Mesylat- oder Bromidabgangsgruppe (TosMV-FPL **16**, MesMV-FPL **26** und BrMV-FPL **27**) umgesetzt werden (siehe Abbildung 3.11). Von den drei Markierungsvorläufern wurde der Tosylatmarkierungsvorläufer, TosMV-FPL **16**, als der erfolgversprechendste betrachtet.

3.3.3.1 4,4'-[4-Hydroxy-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)butan-1,1-diyl]dibenzonitril **15**

3.3.3.1.1 4,4-Di-(4-cyanophenyl)-4-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-methylbutanoat **14**

Um 4,4-Di-(4-cyanophenyl)-4-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)butyl-4-methylbenzensulfonat **16** für die Darstellung von [^{18}F]FPL **19** durch Direktmarkierung zu erhalten, wurde zunächst Letrozol **5** mit 3-Brompropansäuremethylester zu 4,4-Di-(4-cyanophenyl)-4-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-methylbutanoat **14** umgesetzt. Das Propansäuremethylesterderivat **14** konnte mit 75 % Ausbeute isoliert werden (siehe Abbildung 3.30).

Das ^1H -NMR-Spektrum zeigt für das Esterderivat **14** die charakteristischen Signale im aliphatischen Bereich

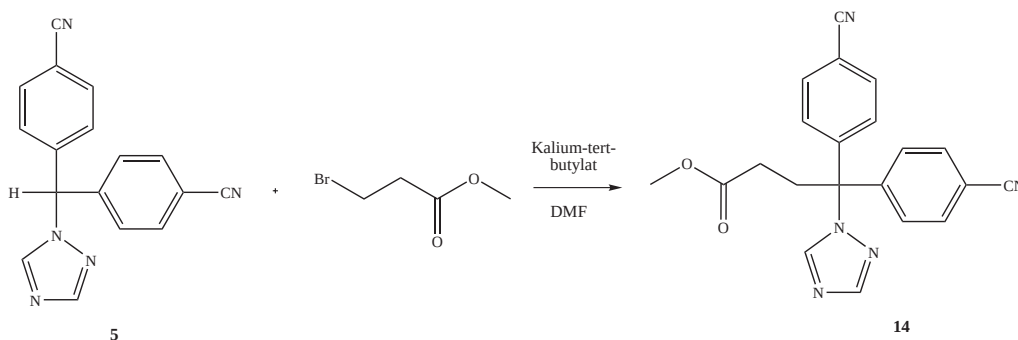


Abbildung 3.30: Synthese von 4,4-Di-(4-cyanophenyl)-4-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-methylbutanoat **14** aus Letrozol **5** und 3-Brompropansäuremethylester

bei 3.14 und 2.40 ppm für die beiden CH₂-Gruppen und bei 3.61 ppm für die Methylgruppe des Esters. Die Signale im aromatischen Bereich entsprechen den Signalen für Letrozol **5**.

3.3.3.1.2 4,4'-[4-Hydroxy-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)butan-1,1-diyl]dibenzonitril **15**

Die anschließende Reduktion von 4,4-Di-(4-cyanophenyl)-4-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-methylbutanoat **14** wurde zunächst mit 3,4 Äquivalenten SDMA in Toluol versucht. Mit diesem Reduktionsmittel konnte eine Reduktion des Carbonsäureesterderivats **14** bis zum Aldehyd erreicht werden. Die Entstehung des gewünschten Propylalkoholderivats (4,4'-[4-Hydroxy-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)butan-1,1-diyl]dibenzonitril **15**) des Letrozols **5** wurde ebenfalls beobachtet, allerdings nicht als Hauptprodukt.

Die Reduktion des Propansäuremethylesterderivats **14** mit NaBH₄ in THF und Methanol bei 50 °C ergab 4,4'-[4-Hydroxy-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)butan-1,1-diyl]dibenzonitril **15** (siehe Abbildung 3.31). Die Reduktion gelang mit 45 % Ausbeute. Im ¹H-NMR-Spektrum des Propylalkoholderivats traten keine Signale auf, die auf eine Entstehung des Aldehyds hinweisen. Im Vergleich zur ¹⁹F-Referenzverbindung **19** ist die endständige CH₂-Gruppe hochfeldverschoben und weist keine zusätzlichen Aufspaltungen auf.

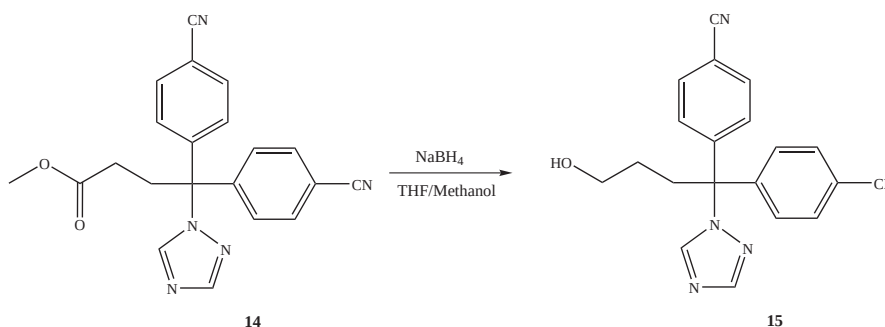


Abbildung 3.31: Reduktion von 4,4-Di-(4-cyanophenyl)-4-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-methylbutanoat **14** zu 4,4'-[4-Hydroxy-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)butan-1,1-diyl]dibenzonitril **15** mit NaBH₄ in THF und Methanol

3.3.3.2 4,4-Di-(4-cyanophenyl)-4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)butyl-4-methylbenzensulfonat 16

Der Alkohol **15** wurde mit $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ und p-Toluolsulfonsäureanhydrid zum tosylierten Markierungsvorläufer 4,4-Di-(4-cyanophenyl)-4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)butyl-4-methylbenzensulfonat **16** umgesetzt (siehe Abbildung 3.32). Die Tosylierung mit p-Toluolsulfonsäureanhydrid und $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ gelang mit einer Ausbeute von 59 %.

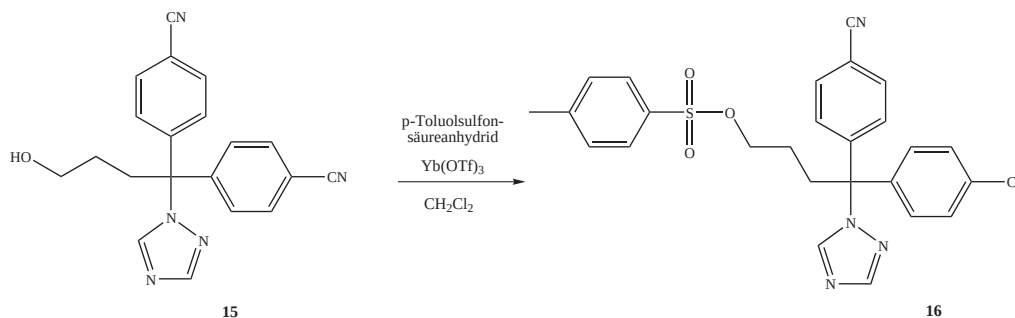


Abbildung 3.32: Darstellung von 4,4-Di-(4-cyanophenyl)-4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)butyl-4-methylbenzensulfonat **16** aus 4,4'-[4-Hydroxy-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)butan-1,1-diyl]dibenzonitril **15** und $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ und p-Toluolsulfonsäureanhydrid

Zusätzlich zu den aromatischen Signalen, die dem Letrozolrest zuzuordnen sind, sind hier zwei Doubletts über zwei Protonen vorhanden, die dem Tosylatrest zuzuordnen sind. Im aliphatischen Bereich findet sich ein Singulett über drei Protonen, daß der Methylgruppe des Tosylatrestes bei 2.44 ppm entspricht.

3.4 Nebenprodukte bei basischen Umsetzungen von Letrozol 5

Bei allen Umsetzungen von Letrozol mit Nukleophilen unter Verwendung einer Base zum Deprotonieren des zentralen Kohlenstoffatoms kam es zur Bildung von 4,4'-Dicyanobenzophenon **24** als Nebenprodukt (siehe Abbildung 3.33). Da die Reaktionen in der Regel unter Inertgasatmosphäre und mit trockenen Lösungsmitteln durchgeführt wurden, bleibt zu überlegen, wie es zur Bildung des Benzophenons kommen kann. In der Literatur ist die Bildung von Benzophenon aus Diphenyldichlormethan bei Verwendung von Natriumethanolat in absolutem Ethanol beschrieben. Bei dem von Andrews et al. vorgeschlagenen Reaktionsmechanismus entsteht aus der Dichlorverbindung zunächst unter Abspaltung von zwei Chlorid-Ionen ein Ketal. Das Keton entsteht aus dem Ketal durch Abspaltung eines Ethanolmoleküls und anschließender Weiterreaktion des entstandenen Carbokations mit Wasser. Die Abspaltung eines weiteren Ethanolmoleküls und eines Protons liefert das Keton. Das in absolutiertem Ethanol noch vorhandene Restwasser reichte aus, um die Bildung des Benzophenons zu beobachten [74].

Bei verschiedenen Umsetzungen von Letrozol 5 mit Basen wurde beobachtet, daß Nebenprodukte entstehen, die den Triazolrest nicht mehr enthalten. Man könnte vermuten, daß unter Abspaltung des Triazolrestes und Anlagerung eines Alkoholatanions in Gegenwart von Spuren von Wasser ein ähnlicher Mechanismus abläuft und zur Bildung von 4,4'-Dicyanobenzophenon **24** führt.

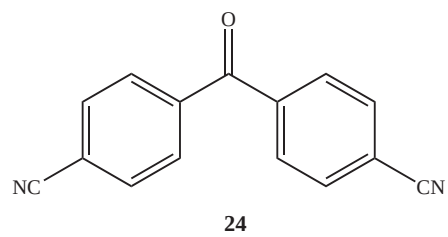


Abbildung 3.33: Struktur von 4,4'-Dicyanobenzophenon **24**

4 Ergebnisse und Diskussion der radioaktiven Markierungen

In Tabelle 4.1 ist eine Übersicht über die ^{18}F -Fluorierungen der verschiedenen Markierungsvorläufer aufgeführt. Zum einen wurden Direktfluorierungen mit $[^{18}\text{F}]\text{Fluorid}$, in der Regel in einem Kryptofix[®] 2.2.2-Kaliumcarbonat-Komplex, durchgeführt, zum anderen ^{18}F -Fluorierungen unter Verwendung von prosthetischen Gruppen wie 2- $[^{18}\text{F}]\text{Fluorethyltosylat}$ ($[^{18}\text{F}]\text{FETos}$) oder 1-Brom-2- $[^{18}\text{F}]\text{fluorethan}$ ($[^{18}\text{F}]\text{BFE}$).

Tabelle 4.1: Übersicht über die ^{18}F -Fluorierungen

Markierungsvorläufer	Methode	Produkt
TosMV-FML 7		
MsMV-FML 8	$[^{18}\text{F}]\text{Fluorid}$	$[^{18}\text{F}]\text{FML 17}$
BrMV-FML 20		
Letrozol 5	$[^{18}\text{F}]\text{FETos}$	$[^{18}\text{F}]\text{FEL 18}$
Letrozol 5	$[^{18}\text{F}]\text{BFE}$	$[^{18}\text{F}]\text{FEL 18}$
TosMV-FEL 13		
MsMV-FEL 23	$[^{18}\text{F}]\text{Fluorid}$	$[^{18}\text{F}]\text{FEL 18}$
BrMV-FEL 21		
TosMV-FPL 16		
MsMV-FPL 26	$[^{18}\text{F}]\text{Fluorid}$	$[^{18}\text{F}]\text{FPL 19}$
BrMV-FPL 27		

4.1 ^{18}F -Direktfluorierung zur Darstellung von $[^{18}\text{F}]\text{FML 17}$

Für die Darstellung von $[^{18}\text{F}]\text{FML 17}$ durch ^{18}F -Direktmarkierung mit $[^{18}\text{F}]\text{Fluorid}$ wurden drei unterschiedliche Markierungsvorläufer (TosMV-FML 7, MesMV-FML 8, BrMV-FML 20) synthetisiert. Diese Markierungsvorläufer wurden zunächst unter Verwendung von Kryptofix[®] 2.2.2 und Kaliumcarbonat als Base in dipolar aprotischen Lösungsmitteln markiert (siehe Abbildung 4.1).

4.1.1 ^{18}F -Direktfluorierung von TosMV-FML 7 zur Darstellung von $[^{18}\text{F}]\text{FML 18}$

Die Markierung TosMV-FML 7 unter Verwendung von Kryptofix[®] 2.2.2 als Phasentransferkatalysator und Kaliumcarbonat als Base gelang zwar, jedoch konnten keine stabilen Markierungsausbeuten erzielt werden. Die in diesem Basen / Phasentransferkatalysatorsystem erreichten Markierungsausbeuten schwankten zwischen 0 % und 30 %.

Die Identität des radioaktiv markierten Produktes wurde mittels Radio-HPLC und Radio-Dünnschichtchromatographie überprüft. Bei der Radiodünnschicht-Chromatographie auf Kieselgelplatten mit Hexan / Isopropanol (2 / 1) als Eluens erreicht die ^{19}F -Verbindung einen R_f -Wert von 0,49. Die am Instant Imager ausgewerteten Dünnschichtchromatographieplatten wiesen einen Aktivitätsspot bei genau diesem R_f -Wert auf (siehe Abbildung 4.2).

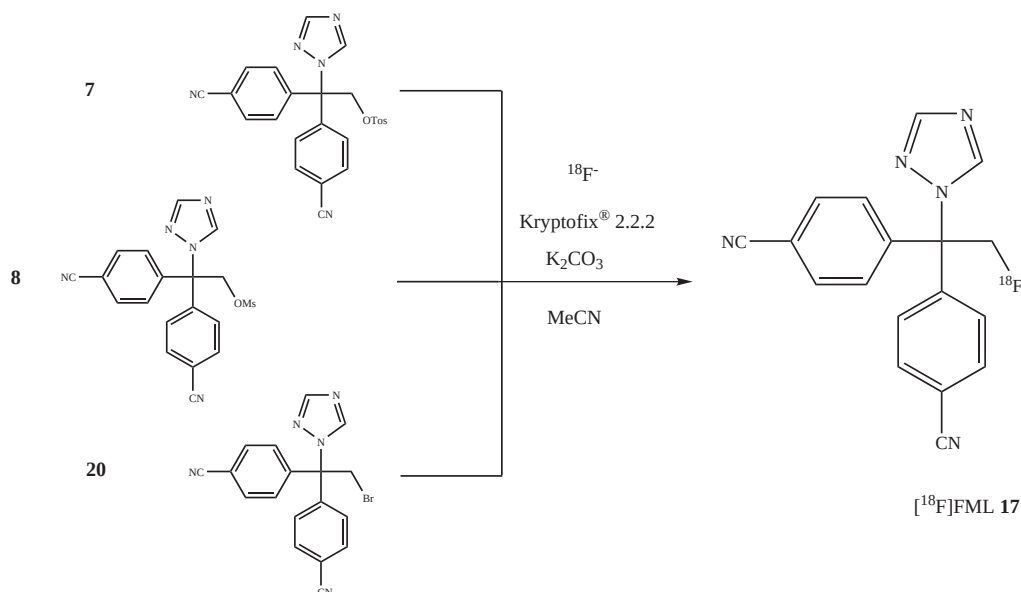


Abbildung 4.1: Umsetzung der Direktmarkierungsvorläufer TosMV-FML 7, MesMV-FML 8, BrMV-FML 20 für die Darstellung von ^{18}F FML 17 durch Direktmarkierung mit ^{18}F Fluorid

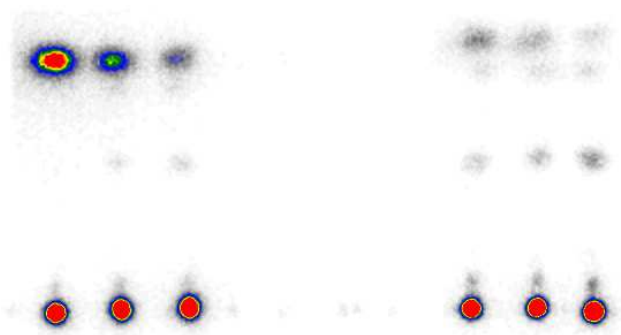


Abbildung 4.2: Radiodünnschichtchromatogramme der Markierungsreaktion von TosMV-FML 7 zur Darstellung von ^{18}F FML 17 (Bedingungen: 6 mg TosMV-FML 7, 90 °C, MeCN, DC: Kieselgel, Hexan / Isopropanol (2 / 1)); Probenzeitpunkte (von links nach rechts): 1, 3, 5, 7, 10, 20, 30 min, R_f-Wert ^{18}F FML 17: 0,49

Als Beispiel sind in Abbildung 4.3 die HPLC-UV- und Aktivitäts-Chromatogramme einer Probe nach 20 min Reaktionsdauer mit (Chromatogramme (b) und (d) Abbildung 4.3) und ohne (Chromatogramme (a) und (c) Abbildung 4.3) zugesetztem Standard gezeigt. Die Markierungsreaktion wurde mit Kaliumcarbonat als Base in Acetonitril bei 90 °C mit 6 mg Markierungsvorläufer TosMV-FML 7 durchgeführt.

Die Referenzsubstanz ^{19}F FML 17 besitzt eine Retentionszeit von 4,02 min (Chromatogramm (d) Abbildung 4.3) im UV-Chromatogramm (254 nm). Der Produktpeak der radioaktiven Verbindung ^{18}F FML 17 im Aktivitätschromatogramm liegt bei einer Retentionszeit von 5,1 min. Die Laufzeitdifferenz entspricht ca. 1 min und entspricht der Wegstrecke zwischen dem UV-Detektor und dem Radiokativitätsdetektor des benutzten HPLC-Systems. Der Aktivitätspeak entspricht demnach dem UV-Signal der Referenzsubstanz.

Um die Markierungsausbeuten zu stabilisieren und weiter zu optimieren, wurden verschiedene Reaktionsparameter wie Temperatur, Lösungsmittel, Base variiert.

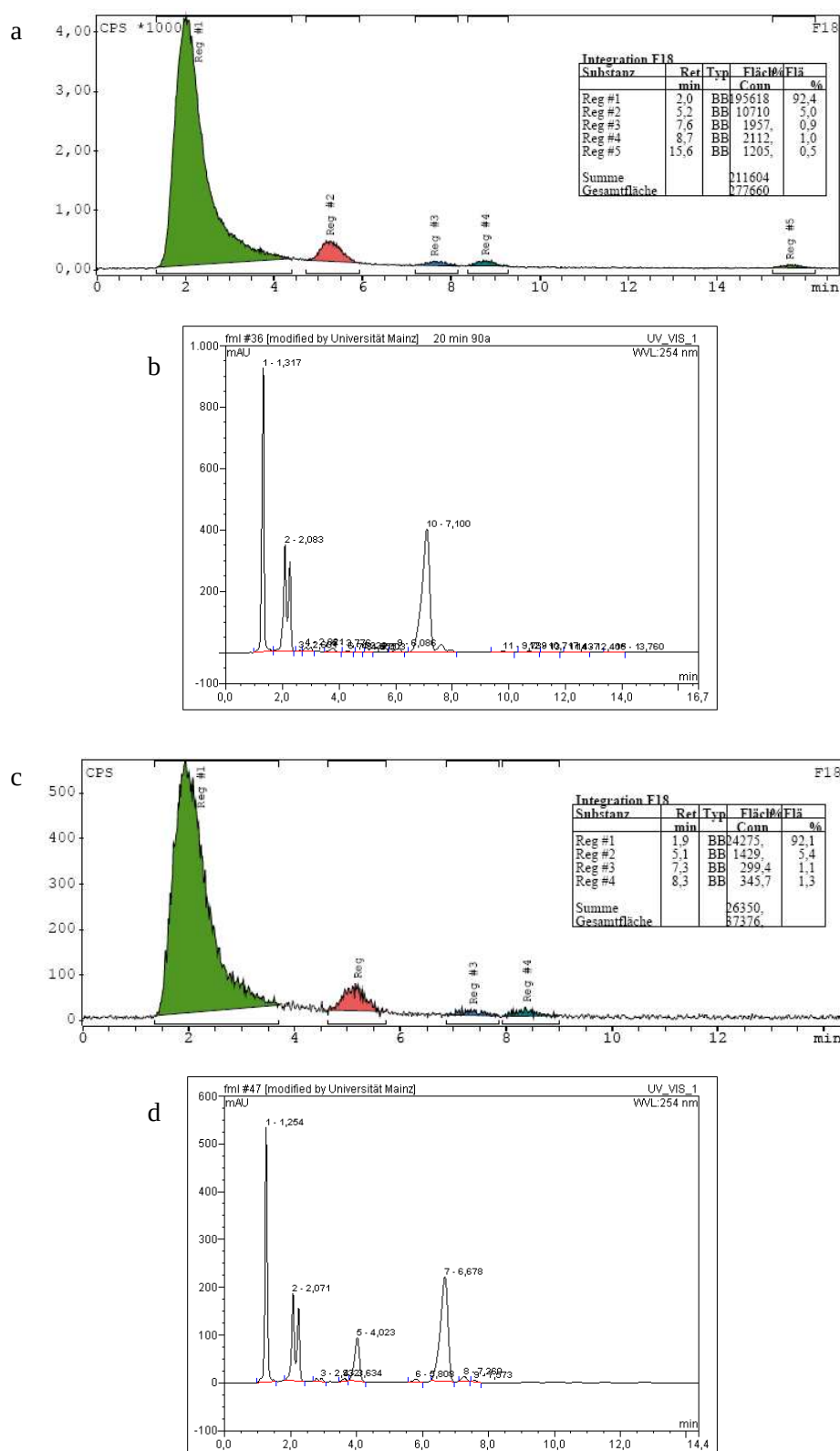


Abbildung 4.3: Darstellung von $[^{18}\text{F}]\text{FML } 17$ durch Direktmarkierung von TosMV-FML 7 (Bedingungen: 6 mg TosMV-FML 7, 90 °C, MeCN, HPLC-System II, $t = 20$ min); (a) Aktivitäts-HPLC-Chromatogramm, (b) zugehöriges UV-HPLC-Chromatogramm (254 nm), (c) Aktivitäts-HPLC-Chromatogramm mit Referenzsubstanz versetzt, (d) zugehöriges UV-HPLC-Chromatogramm (254 nm) mit Referenzsubstanz versetzt

4.1.1.1 Einfluß der Base auf die radiochemische Ausbeute

Die Markierung von TosMV-FML **7** wurde ausschließlich mit Kaliumcarbonat als Base ausgeführt. Bei Verwendung dieser Base konnte in den UV-Chromatogrammen der Proben, die zu verschiedenen Zeitpunkten aus der Reaktionsmischung entnommen wurden, keine Zersetzung des Markierungsvorläufers beobachtet werden. Der Markierungsvorläufer hat mit MeCN / Wasser (50 / 50) als Eluens eine Retentionszeit von 10,7 min. Die Verwendung von 1 M di-Kaliumoxalatlösung anstatt 1 M Kaliumcarbonatlösung als Base ergab keinerlei Markierungsausbeute unter Bedingungen, die bei der Verwendung von Kaliumcarbonat bis zu 16 % Ausbeute zeigten. Eine Zersetzung des Markierungsvorläufers **7** wurde auch hier nicht beobachtet.

4.1.1.2 Einfluß der Reaktionstemperatur auf die radiochemische Ausbeute

Abbildung 4.4 zeigt die Auftragung der radiochemischen Ausbeute gegen die Zeit für verschiedene Temperaturen und Lösungsmittel für die Markierung von TosMV-FML **7**.

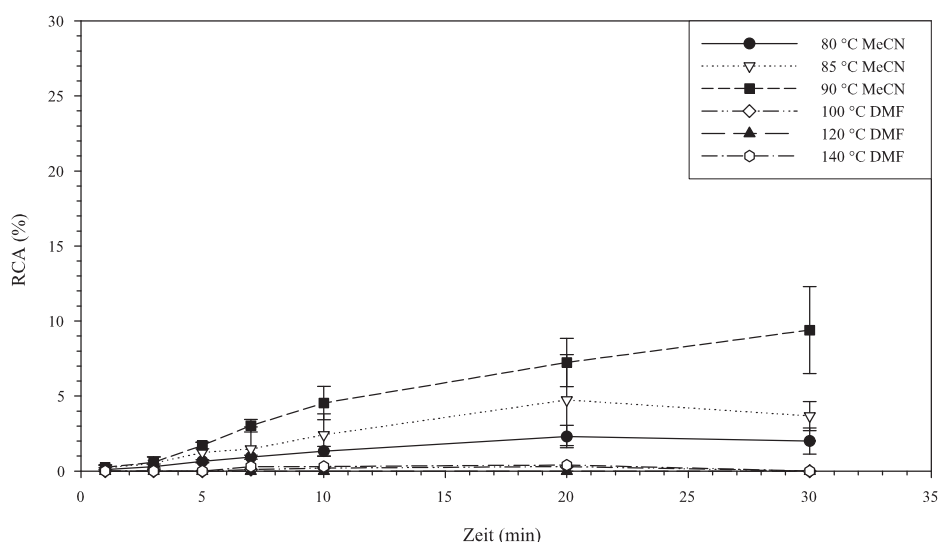


Abbildung 4.4: Radiochemische Ausbeuten (RCA) der Markierung von 3 mg TosMV-FML **7** nach verschiedenen Reaktionszeiten bei verschiedenen Temperaturen in unterschiedlichen Lösungsmitteln (für Werte mit $n > 2$ wurde der Fehler als Standardabweichung angegeben)

Eine ausgeprägte Tendenz läßt sich aus den erhaltenen Werten nicht erkennen. Bei hohen Temperaturen (100 °C, 120 °C, 140 °C) in DMF beobachtet man nahezu keine Ausbeute an [^{18}F]FML **17**. In Acetonitril steigt die Ausbeute mit steigender Temperatur an. Eine Temperatursteigerung um 10 °C (von 80 °C auf 90 °C) bewirkt einen Anstieg der Ausbeute um 7 % (von 2 % auf 9 %) nach einer Reaktionsdauer von 30 min. Die radiochemische Ausbeute nach 30 min Reaktionsdauer bei einer Reaktionstemperatur von 85 °C liegt mit 3,7 % zwischen den Werten für 80 °C und 90 °C.

Die Markierungsreaktionen verliefen wie in Abschnitt 4.1.1 bereits erwähnt mit nicht reproduzierbaren Markierungsausbeuten. Das Balkendiagramm in Abbildung 4.5 verdeutlicht die Schwankungen der radiochemischen Ausbeute von [^{18}F]FML **17** nach einer Reaktionszeit von 30 min mit 3 mg Markierungsvorläufereinwaage bei

einer Reaktionstemperatur von 90 °C in Acetonitril. Die Werte schwanken zwischen 5 % und 13 %. Andererseits bewegen sich die beobachteten Schwankungen im Bereich von ca. ± 5 %, was für radiochemische Markierungsausbeuten durchaus im normalen Bereich liegt.

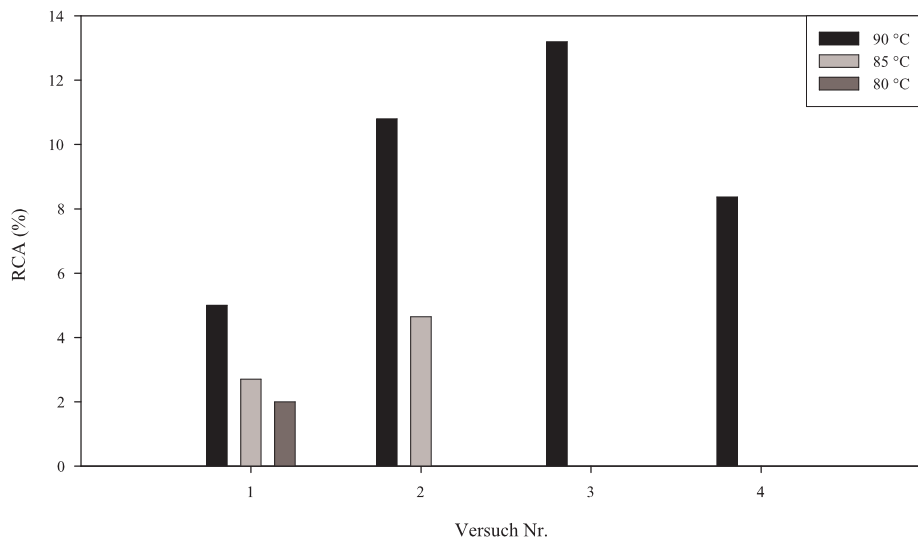


Abbildung 4.5: Reproduzierbarkeit der Markierungsausbeuten für die Markierung von TosMV-FML 7 (Bedingungen: 3 mg Markierungsvorläufer, Reaktionstemperatur 90 °C, Acetonitril, Reaktionszeit 30 min)

4.1.1.3 Einfluß der Vorläufereinwaage auf die radiochemische Ausbeute

Die Markierungsvorläufereinwaage wurde ebenfalls variiert (siehe Abbildung 4.6). Aus der Auftragung erkennt man, daß mit höherer Markierungsvorläufereinwaage höhere Ausbeuten erzielt werden konnten (alle Werte bei 90 °C in Acetonitril, Markierungsvorläufer für fünf Minuten vortemperierte). Berücksichtigt man allerdings die bei Fluorierungen üblichen Schwankungen der radiochemischen Ausbeute von 5 - 10 %, liegen die mit verschiedenen Markierungsvorläufermengen erzielten Ausbeuten in ähnlichen Bereichen.

4.1.1.4 Einfluß des Lösungsmittels auf die radiochemische Ausbeute

Die Markierungsreaktion wurde in Acetonitril und in DMF als Lösungsmittel durchgeführt. Mit DMF sind höhere Reaktionstemperaturen erreichbar, da Acetonitril aufgrund seines Siedepunktes von 89 °C nur für Reaktionstemperaturen bis ca. 95 °C einsetzbar ist. In DMF wurden Markierungen bei 100 °C, 120 °C und 140 °C durchgeführt. Acetonitril wurde im Bereich von 80 °C, 85 °C und 90 °C verwendet. In DMF entstand $[^{18}\text{F}]\text{FML } 17$ nur in sehr geringem Ausmaß (ca. 0,5 bis 1,5 %) oder gar nicht. In Acetonitril konnten Ausbeuten von bis zu 30 % erzielt werden. Auf die Verwendung von DMSO wurde aufgrund der geringen erzielten Ausbeuten in DMF bei hohen Temperaturen verzichtet.

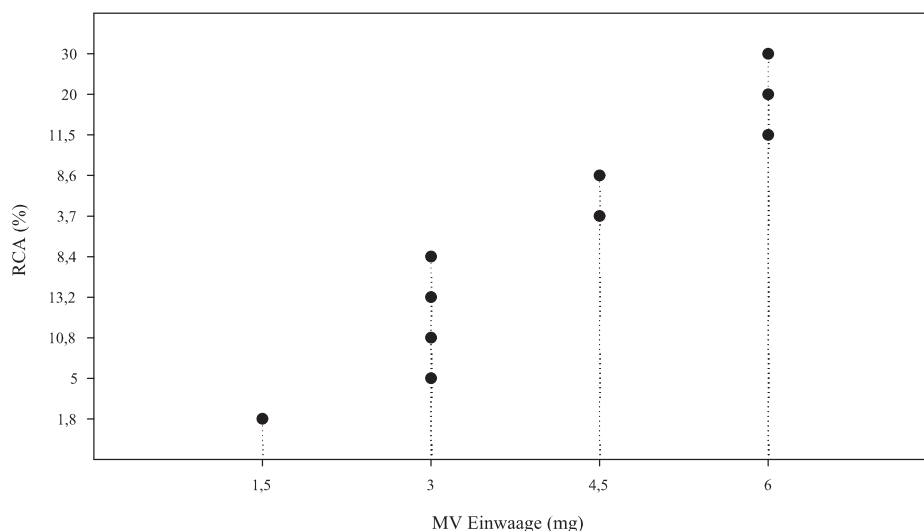


Abbildung 4.6: Abhängigkeit der Markierungsausbeute von der Vorläufereinwaage (Bedingungen: Reaktionstemperatur 90 °C, Acetonitril, Reaktionszeit 30 min, 5 min vortemperiert)

4.1.2 ^{18}F -Direktfluorierung von MesMV-FML **8** zur Darstellung von $[^{18}\text{F}]\text{FML}$ **17**

Der Mesylmarkierungsvorläufer MesMV-FML **8** wurde unter verschiedenen Bedingungen (Übersicht siehe Tabelle 4.2) markiert. Die Markierung von MesMV-FML **8** wurde zunächst in einem Kryptofix® 2.2.2 / Kaliumcarbonat System in Acetonitril bei 80 °C durchgeführt. Die Auswertung mittels HPLC zeigte im UV-Chromatogramm (254 nm) über den Reaktionsverlauf eine Abnahme des Signals des MesMV-FML **8** (Retentionszeit 4,7 min) von 32 % (nach 1 min Reaktionsdauer) auf 17 % (nach 20 min Reaktionsdauer). Das Auftreten zusätzlicher Peaks im UV-Chromatogramm im Verlauf der Reaktion deutet auf eine Zersetzung des Markierungsvorläufers hin. Das Aktivitäts-Chromatogramm nach 20 min Reaktionszeit zeigt kein radioaktives Produkt $[^{18}\text{F}]\text{FML}$ **17**, sondern nur nicht umgesetztes Fluorid mit einer Retentionszeit von 1,8 min und ein radioaktives, nicht identifiziertes Nebenprodukt.

Um der Zersetzung des Markierungsvorläufers entgegenzuwirken, wurde die Markierungsreaktion unter Verwendung anderer Basen untersucht. Als nächstes wurde ein Kaliumhydrogencarbonat / Kryptofix® 2.2.2 System eingesetzt, da Kaliumhydrogencarbonat eine schwächere Base als Kaliumcarbonat ist.

Beim Vergleich der UV-Chromatogramme nach 1 min Reaktionsdauer und 30 min Reaktionsdauer wurde festgestellt, daß der Anteil des Markierungsvorläufersignals (Retentionszeit 5,1 min) von 60 % auf 30 % absinkt. Die Bildung eines nicht identifizierbaren Nebenprodukts (Retentionszeit 11,3 min), dessen Anteil von 30 % nach 1 min Reaktionsdauer auf 60 % nach 30 min Reaktionsdauer ansteigt, ist im gleichen Zeitraum zu beobachten. Die Aktivitäts-HPLC-Chromatogramme zeigten neben dem Fluoridpeak bei 1,9 min keine weiteren Signale. Die Entstehung von $[^{18}\text{F}]\text{FML}$ **17** konnte in den HPLC-Aktivitäts-Chromatogrammen nicht beobachtet werden. Auch unter Verwendung der milderen Base Kaliumhydrogencarbonat wurde die Zersetzung des Markierungsvorläufers beobachtet.

Um die Markierungsbedingungen noch milder zu gestalten, wurde die Reaktion unter sonst gleichen Bedingungen (Acetonitril, 80 °C, Vorläufereinwaage 3 mg) mit di-Kaliumoxalat als Base ausgeführt. Auch hier wurde die

Entstehung eines Nebenproduktes (Retentionszeit 9,9 min) im UV-Chromatogramm beobachtet, einhergehend mit einer geringfügigen Abnahme des Anteils an Markierungsvorläufer (Retentionszeit 4,7 min). Im Vergleich zu den vorher getesteten Basen, Kaliumcarbonat und Kaliumhydrogencarbonat, war unter diesen Reaktionsbedingungen die Zersetzung deutlich geringer. Allerdings wurde trotz der deutlich geringeren Zersetzung des Markierungsvorläufers im Aktivitäts-HPLC-Chromatogramm kein radioaktives Produkt $[^{18}\text{F}]\text{FML } 17$ beobachtet.

Als abschließende Variante wurde die Markierung unter Verwendung einer ionischen Flüssigkeit, 1-Butyl-3-methylimidazoliumtrifluormethansulfonat, im Kryptofix[®] 2.2.2 / di-Kaliumoxalat-System versucht [75, 76]. Der Vergleich der UV-Chromatogramme nach 1 min Reaktionsdauer und nach 20 min Reaktionsdauer zeigte, daß hier der Markierungsvorläufer (Retentionszeit 4,3 min oder 5,1 min) nur sehr geringfügiger Zersetzung unterworfen war. Die Entstehung eines Nebenproduktes wie bei der Verwendung von Kaliumcarbonat, Kaliumhydrogencarbonat oder di-Kaliumoxalat wurde nicht beobachtet. Im Aktivitäts-HPLC-Chromatogramm wurde neben nicht umgesetztem Fluorid, mit einer Retentionszeit von 1,8 min, ein weiterer Peak mit einer Retentionszeit von 2,7 min beobachtet. Dieser Aktivitätspeak kann markierter ionischer Flüssigkeit zugeordnet werden. Bei der Verwendung von ionischen Flüssigkeiten, die ein fluorhaltiges Anion besitzen, kommt es zum Austausch zwischen $[^{19}\text{F}]\text{F}$ und $[^{18}\text{F}]\text{F}$ in der ionischen Flüssigkeit. Neben diesen beiden Signalen konnten keine weiteren Aktivitätssignale beobachtet werden. Die Herstellung von $[^{18}\text{F}]\text{FML } 17$ gelang nicht.

Die Markierung von MesMV-FML **8** bei 150 °C in DMF verlief ebenfalls erfolglos. Im UV-Chromatogramm konnte deutlich eine Zersetzung des Markierungsvorläufers durch Auftreten zusätzlicher Signale über die Dauer der Reaktion beobachtet werden. Die Aktivitäts-HPLC-Chromatogramme zeigten neben dem Signal für nicht umgesetztes $[^{18}\text{F}]\text{Fluorid}$ keine weiteren Produkte.

Durch die angewendeten Methoden konnte MesMV-FML **8** nicht radiofluoriert werden. In keinem der Aktivitäts-HPLC-Chromatogramme fand sich ein Signal, das dem radioaktiven Produkt $[^{18}\text{F}]\text{FML } 17$ zugeordnet werden konnte.

Tabelle 4.2: Übersicht über die Direktmarkierung von MesMV-FML **8** ^a

Base	Zersetzung des MV	^{18}F -Produkt
K_2CO_3	ja	nein
KHCO_3	ja	nein
$\text{K}_2\text{C}_2\text{O}_4$	sehr gering	nein
$\text{K}_2\text{C}_2\text{O}_4$	nein	nein
Ionische Flüssigkeit		
K_2CO_3	ja	nein
DMF, 150 °C		

^a 3 mg Markierungsvorläufer, Acetonitril 80 °C, 15 mg Kryptofix[®] 2.2.2, 15 µl 1 M wässrige Base

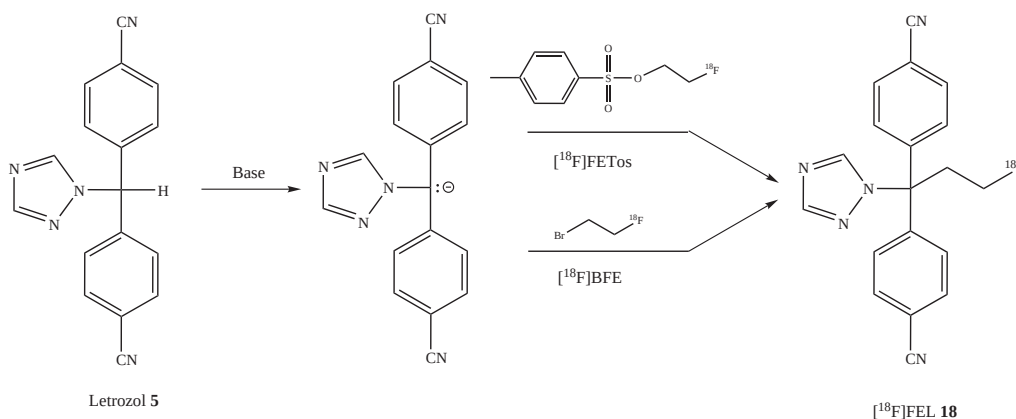
4.1.3 ^{18}F -Direktfluorierung von BrMV-FML **20** zur Darstellung von $[^{18}\text{F}]\text{FML } 17$

Die $[^{18}\text{F}]$ -Direktmarkierung des Bromidmarkierungsvorläufers BrMV-FML **20** mit Kryptofix[®] 2.2.2 und Kaliumcarbonat als Base in Acetonitril bei 80 °C gelang nicht. Die UV-Chromatogramme zu verschiedenen Zeit-

Die Markierungsreaktion wurde mit gleicher Vorläufereinwaage bei 150 °C in DMF durchgeführt. Unter diesen Reaktionsbedingungen wurde eine Zersetzung des Markierungsvorläufers BrMV-FML **20** beobachtet. Im UV-Chromatogramm trat ein zusätzliches UV-Signal auf, dessen Anteil über den Verlauf der Reaktion konstant blieb. Der Anteil des Markierungsvorläufersignals blieb über den gleichen Zeitraum ebenfalls unverändert. In den Aktivitäts-HPLC-Chromatogrammen konnte ebenfalls kein [¹⁸F]FML **17** nachgewiesen werden.

4.2 ¹⁸F-Fluoralkylierungen von Letrozol 5 zur Darstellung von [¹⁸F]FEL 18

Reaktionsparameter, wie Temperatur, Lösungsmittel, eingesetzte Base wurden variiert, um optimale Markierungsbedingungen zu finden.



Die Synthese der radioaktiven prosthetischen Gruppen [^{18}F]FETos und [^{18}F]BFE erfolgte nach dem in Abbildung 4.8 dargestellten Reaktionsschema [11, 77].

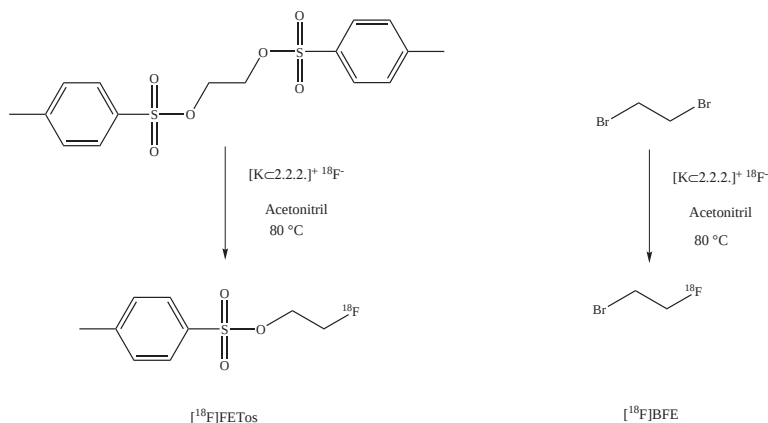


Abbildung 4.8: Herstellung der prosthetischen Gruppen 2- ^{18}F Fluorethyltosylat (^{18}F FETos) und 1-Brom-2- ^{18}F fluor-ethan (^{18}F BFE) zur ^{18}F -Fluorethylierung

4.2.1 ^{18}F -Fluoralkylierung von Letrozol **5** mit ^{18}F FETos

Die Fluoralkylierung von Letrozol **5** mit 2- ^{18}F Fluorethyltosylat gelang nicht. Die Aktivitäts-HPLC-Chromatogramme der Proben verschiedener Zeitpunkte der Kinetiken zeigten neben nicht umgesetztem ^{18}F Fluorid keine weiteren Signale, die dem Produkt ^{18}F FEL **18** zugeordnet werden konnten (siehe Abbildung 4.9).

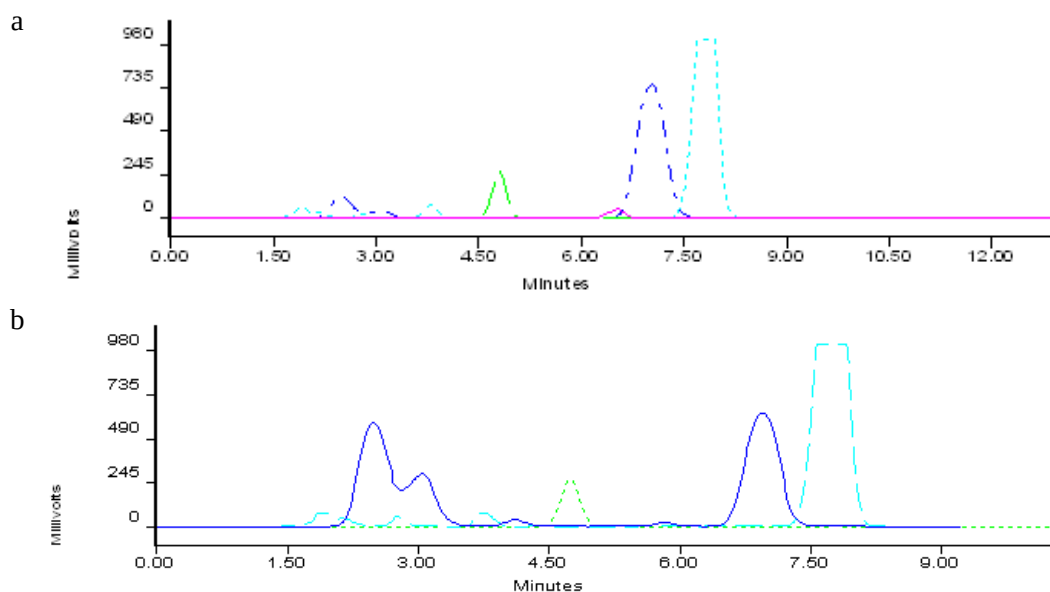


Abbildung 4.9: UV- und Aktivitäts-HPLC-Chromatogramme der Markierung von Letrozol **5** mit ^{18}F FETos nach 3 min (a) und 20 min (b) Reaktionsdauer (Bedingungen: 80 °C, DMF, Base: Kalium-tert-butylat 18 μl (58 mg / ml DMF), 0,9 Äquivalente, HPLC-System III; (a) 3 min Reaktionsdauer: türkis = UV (254 nm), blau = Aktivität, grün = UV (254 nm) Referenzverbindung FEL **18**, pink = UV (254 nm) FETos; (b) 20 min Reaktionsdauer: türkis = UV (254 nm), blau = Aktivität, grün = UV (254 nm) Referenzverbindung FEL **18**

Verwendet man bei der ^{18}F -Fluoralkylierung mit prosthetischen Gruppen iodhaltige Salze wie LiI, entsteht in

situ aus dem eingesetzten 2-[^{18}F]Fluorethyltosylat 1-[^{18}F]Fluor-2-iodethan, das ein reaktiveres Fluoralkylierungsmittel als 2-[^{18}F]Fluorethyltosylat ist [78–80]. Bei der Verwendung von LiI zur ^{18}F -Fluoralkylierung von Letrozol **5** trat ein weiteres radioaktives Produkt auf, das als 1-[^{18}F]Fluor-2-iodethan identifiziert wurde (siehe Abbildung 4.10, (a) 3min-Wert mit LiI, (b) 20 min-Wert mit LiI). In den Aktivitäts-HPLC-Chromatogrammen wurde keine Verbindung gefunden, die dem Produkt [^{18}F]FEL **18** zugeordnet werden konnte. Die Variation weiterer Reaktionsparameter führte ebenfalls nicht zum gewünschten [^{18}F]FEL **18**.

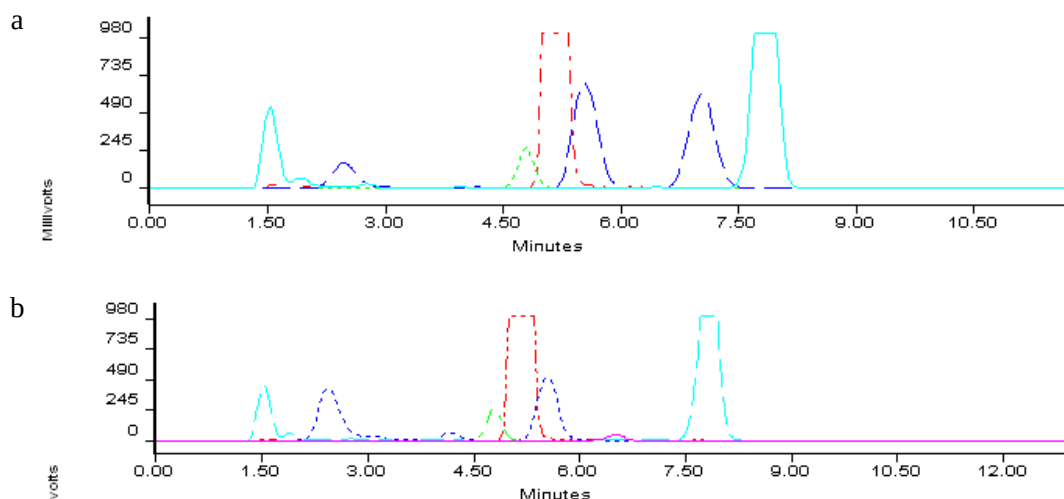


Abbildung 4.10: UV- und Aktivitäts-HPLC-Chromatogramme der Markierung von Letrozol **5** mit [^{18}F]FETos nach 3 min (a) und 20 min (b) Reaktionsdauer bei Verwendung von LiI (Bedingungen: 80 °C, DMF, Base: Kalium-tert-butylat 18 μl (58 mg / ml DMF), 0,9 Äquivalente, 20 mg LiI, HPLC-System III; (a) 3 min Reaktionsdauer: türkis = UV (254 nm), blau = Aktivität, grün = UV (254 nm) Referenzverbindung FEL **18**, rot = UV (254 nm) 1-Fluor-2-iodethan; (b) türkis = UV (254 nm), blau = Aktivität, grün = UV (254 nm) Referenzverbindung FEL **18**, rot = UV (254 nm) 1-Fluor-2-iodethan, pink = UV (254 nm) FETos

Nach der Durchführung der ersten ^{18}F -Fluoralkylierungen von Letrozol **5** mit [^{18}F]FETos konnte gezeigt werden, dass bei der Umsetzung von Letrozol **5** mit Basen 4,4'-Dicyanobenzophenon **24** als Nebenprodukt entsteht. Die in den Abbildungen 4.9 und 4.10 gezeigten Chromatogramme sind Auswertungen der ersten ^{18}F -Fluoralkylierungen von Letrozol **5**. Die HPLC-Läufe wurden abgebrochen, bevor das Nebenprodukt **24** eluiert wurde.

Die Verwendung anderer Basen wie LDA, Kalium-tert-butylat, n-Butyllithium und Methyllithium zur Deprotonierung von Letrozol **5** führte ebenfalls zur Entstehung des Nebenproduktes **24**.

4.2.2 ^{18}F -Fluoralkylierungen von Letrozol mit [^{18}F]FETos unter Schutzgas

Um den Einfluß von Sauerstoff auf die Deprotonierung und nukleophile Substitution von Letrozol **5** und die Entstehung des Nebenproduktes 4,4'-Dicyanobenzophenon **24** zu verhindern, wurden einige Markierungen von Letrozol **5** mit [^{18}F]FETos unter Schutzgasatmosphäre durchgeführt. Auch dies führte nicht zum gewünschten Ergebnis.

4.2.3 ^{18}F -Fluoralkylierung von Letrozol **5** mit ^{18}F BFE

Da bei Verwendung von makroskopischen Mengen an Letrozol **5** und 1-Brom-2-fluorethan die Umsetzung zur ^{19}F -Referenzverbindung gelingt (siehe Abbildung 3.8), war als Alternative zur ^{18}F -Fluoralkylierung mit ^{18}F FETos die Verwendung von ^{18}F BFE eine Möglichkeit die gewünschte radioaktive Fluorverbindung ^{18}F FEL **18** zu erhalten. Auch hier wurde aus den in Abschnitt 4.2.1 bereits erwähnten Gründen auch LiI als Iodidzusatz eingesetzt, um *in situ* 1- ^{18}F Fluor-2-iodethan zu erzeugen.

Ähnlich wie bei den Fluoralkylierungen mit ^{18}F FETos konnte kein radioaktives Produkt ^{18}F FEL **18** detektiert werden, sondern nur nicht umgesetztes 1-Brom-2- ^{18}F fluorethan (Retentionszeit: 5,93 min und 6,50 min, siehe Aktivitäts-HPLC-Chromatogramme (a) und (c) in Abbildung 4.11). Die Referenzverbindung FEL **18** besitzt unter diesen HPLC Bedingungen im UV-Chromatogramm eine Retentionszeit von 8 min. Im Aktivitäts-Chromatogramm der Proben, die nach 1 min und 20 min Reaktionszeit entnommen wurden ((a) und (c) in Abbildung 4.13), erkennt man keinerlei Aktivitätspeaks, die dem Produkt ^{18}F FEL **18** zugeordnet werden könnten.

In den beiden UV-Chromatogrammen der Proben, die nach 1 min und 20 min Reaktionsdauer entnommen wurden ((b) und (d) in Abbildung 4.11) ist neben dem Signal des Markierungsvorläufers Letrozol **5** mit einer Retentionszeit von 6 min, ein Signal mit einer Retentionszeit von 17 min zu beobachten. Dieses Signal kann dem Nebenprodukt 4,4'-Dicyanobenzophenon **24** zugeordnet werden.

Die Verwendung von LiI als Zusatz bei der Markierung von Letrozol **5** mit ^{18}F BFE ergab neben ^{18}F BFE (Retentionszeit ca. 5,9 min, siehe Chromatogramme (a) und (c) in Abbildung 4.12) auch 1- ^{18}F Fluor-2-iodethan als radioaktives Produkt (Signal mit Retentionszeit ca. 7,6 min, siehe Chromatogramme (a) und (c) in Abbildung 4.12). Es konnte kein Produkt ^{18}F FEL **18** identifiziert werden. Die Entstehung des Nebenproduktes 4,4'-Dicyanobenzophenon **24** (Retentionszeit ca. 14 min) ist in den UV-HPLC-Chromatogrammen ebenfalls zu beobachten (Chromatogramme (b) und (d) in Abbildung 4.12).

4.2.4 Fluoralkylierungen von Letrozol **5** mit ^{18}F BFE unter Schutzgas

Da bei der Verwendung von makroskopischen Mengen unter normaler Atmosphäre ein wesentlich höherer Anteil des Nebenproduktes **24** bei der Umsetzung von Letrozol **5** mit 1-Brom-2-fluorethan beobachtet wurde als unter Schutzgas, wurde die Markierung mit 1-Brom-2- ^{18}F fluorethan unter Schutzgas wiederholt. Allerdings konnte auch unter diesen Bedingungen kein radioaktives Produkt ^{18}F FEL **18** isoliert werden, sondern nur nicht umgesetztes 1-Brom-2- ^{18}F fluorethan (Retentionszeit ca. 5,2 min bis 5,9 min, siehe Abbildung 4.13, Chromatogramme (a) und (c)).

Beim Vergleich der UV-Chromatogramme von Proben aus Reaktionen, die, abgesehen von der Verwendung einer N_2 -Atmosphäre, unter identischen Bedingungen durchgeführt wurden, ist zu erkennen, daß die Inertgasatmosphäre die Bildung des Nebenproduktes **24** verzögert. Die Zersetzung von Letrozol **5** ist nach einer Reaktionsdauer von 1 min ohne Schutzgasatmosphäre deutlich weiter fortgeschritten als unter Schutzgasatmosphäre (siehe Chromatogramme (b) und (d) Abbildung 4.11 und Chromatogramme (b) und (d) Abbildung 4.13). Nach 20 min Reaktionsdauer hat sich dieser anfänglich positive Effekt der Schutzgasatmosphäre nivelliert. Anhand des Ergebnisses des makroskopischen Versuchs war jedoch zu erwarten, dass eine Schutzgasatmosphäre

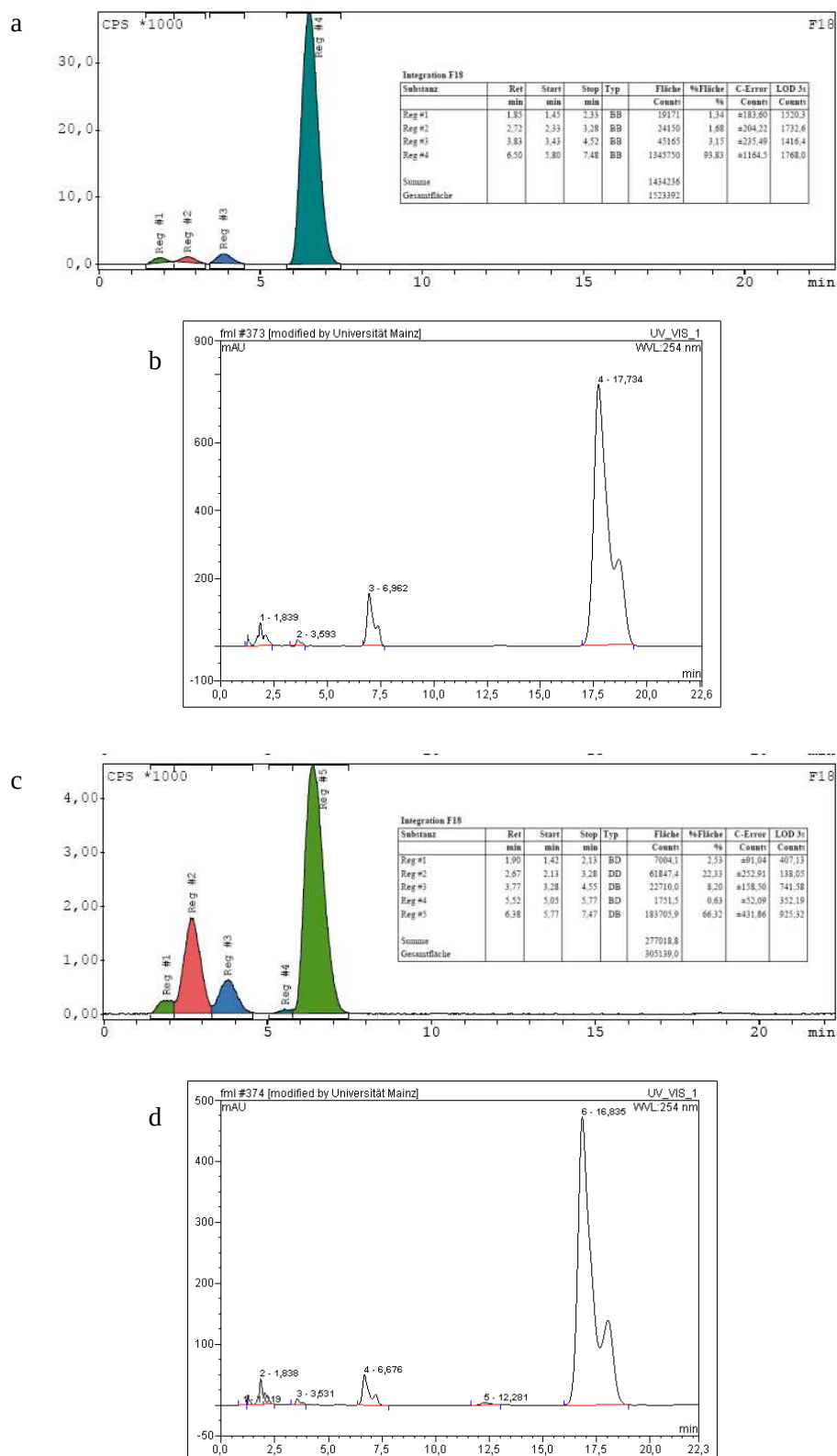


Abbildung 4.11: Markierung von Letrozol **5** mit 1-Brom-2-[^{18}F]fluorethan: (a) Aktivitäts-Chromatogramm 1 min Reaktionsdauer, (b) Zugehöriges UV-Chromatogramm (254 nm) 1 min Reaktionsdauer, (c) Aktivitäts-Chromatogramm 20 min Reaktionsdauer, (d) Zugehöriges UV-Chromatogramm 20 min Reaktionsdauer; (Bedingungen: 80 °C, DMF, Base: Kalium-tert-butylat 18 μl (58 mg / ml DMF), 0,9 Äquivalente, HPLC-System II)

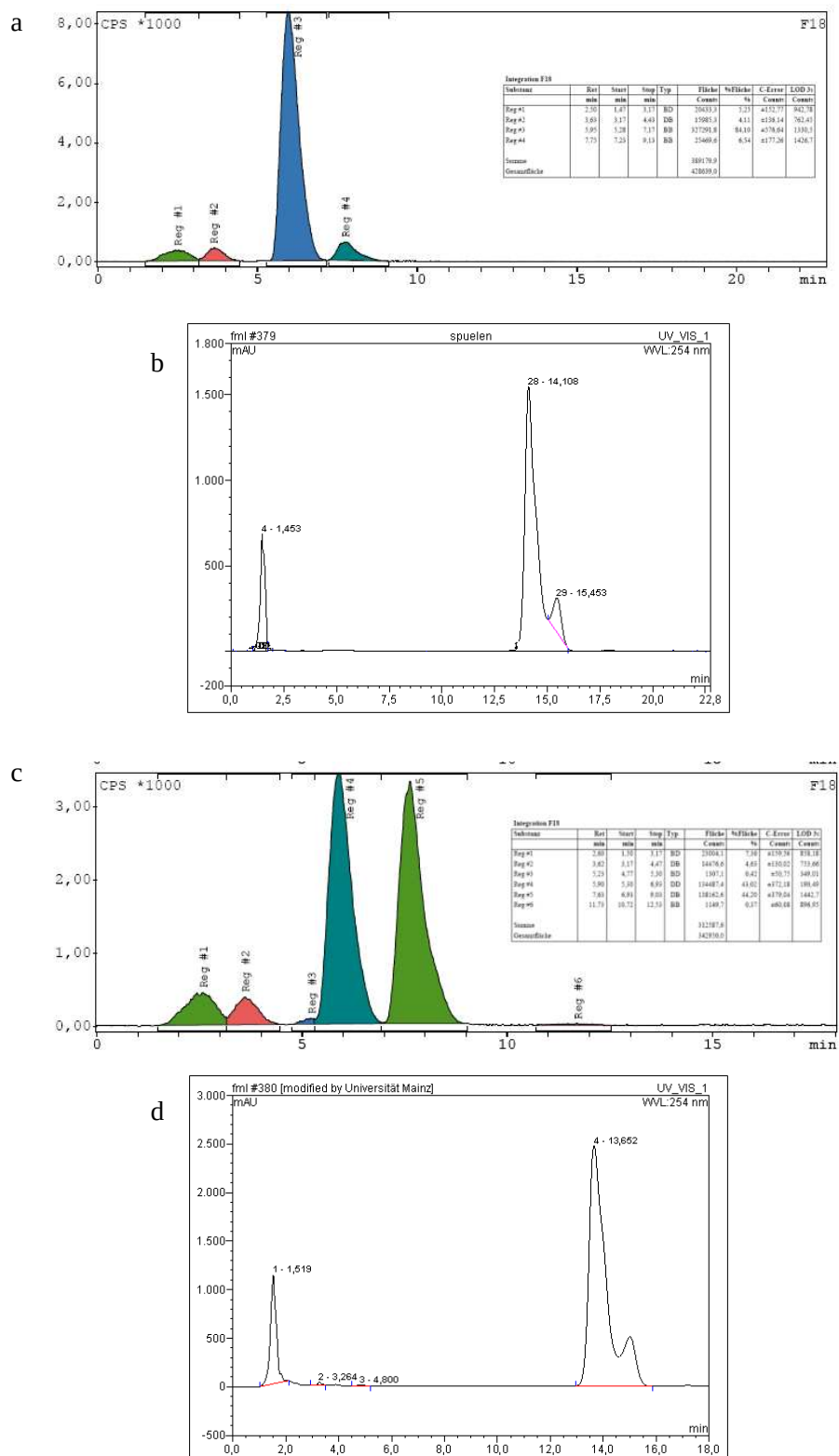


Abbildung 4.12: Markierung von Letrozol 5 mit 1-Brom-2- ^{18}F fluorethan unter Verwendung von LiI: (a) Aktivitäts-Chromatogramm 1 min Reaktionsdauer, (b) Zugehöriges UV-Chromatogramm (254 nm) 1 min Reaktionsdauer, (c) Aktivitäts-Chromatogramm 20 min Reaktionsdauer, (d) Zugehöriges UV-Chromatogramm (254 nm) 20 min Reaktionsdauer; (Bedingungen: 80 °C, DMF, Base: Kalium-tert-butylat 18 μl (58 mg / ml DMF), 0,9 Äquivalente, 20 mg LiI, HPLC-System II)

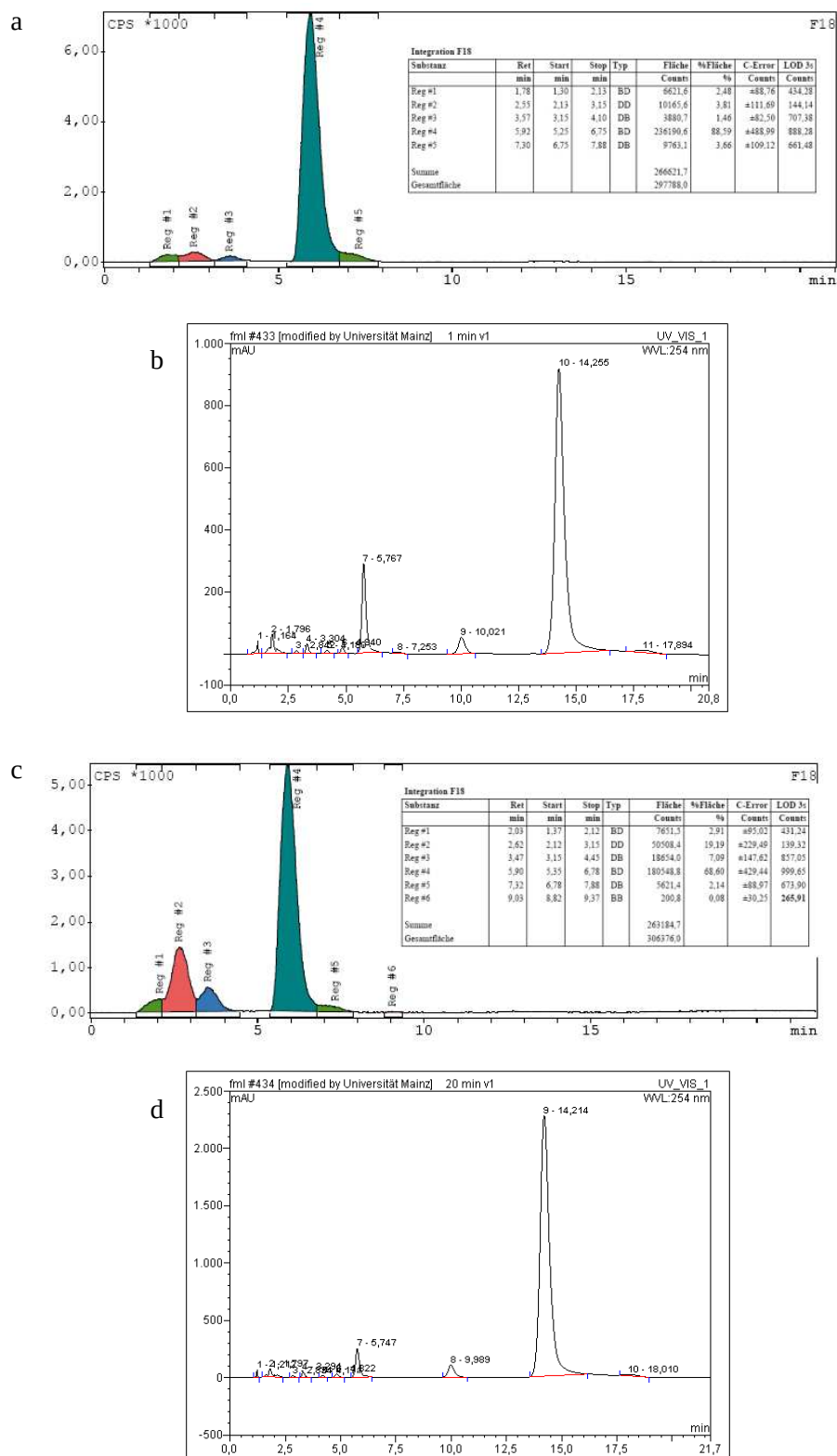


Abbildung 4.13: Markierung von Letrozol **5** mit 1-Brom-2-[^{18}F]fluorethan unter N_2 -Atmosphäre: (a) Aktivitäts-Chromatogramm 1 min Reaktionsdauer, (c) Zugehöriges UV-Chromatogramm (254 nm) 1 min Reaktionsdauer, (b) Aktivitäts-Chromatogramm 20 min Reaktionsdauer, (d) Zugehöriges UV-Chromatogramm (254 nm) 20 min Reaktionsdauer; (Bedingungen: 80 °C, DMF, Base: Kalium-tert-butylat 18 μl (58 mg / ml DMF), 0,9 Äquivalente, HPLC-System II)

eine deutlichere Auswirkung auf die Unterdrückung der Bildung des Nebenproduktes **24** haben würde.

4.3 ^{18}F -Direktfluorierung zur Darstellung von $[^{18}\text{F}]\text{FEL } 18$

Die ^{18}F -Direktmarkierung zur Darstellung von $[^{18}\text{F}]\text{FEL } 18$ (siehe Abbildung 4.14) konnte nicht durchgeführt werden, da es nicht gelang, die entsprechenden Direktmarkierungsvorläufer TosMV-FEL **13**, MesMV-FEL **23** und BrMV-FEL **21** darzustellen (siehe Abschnitt 3.3.2).

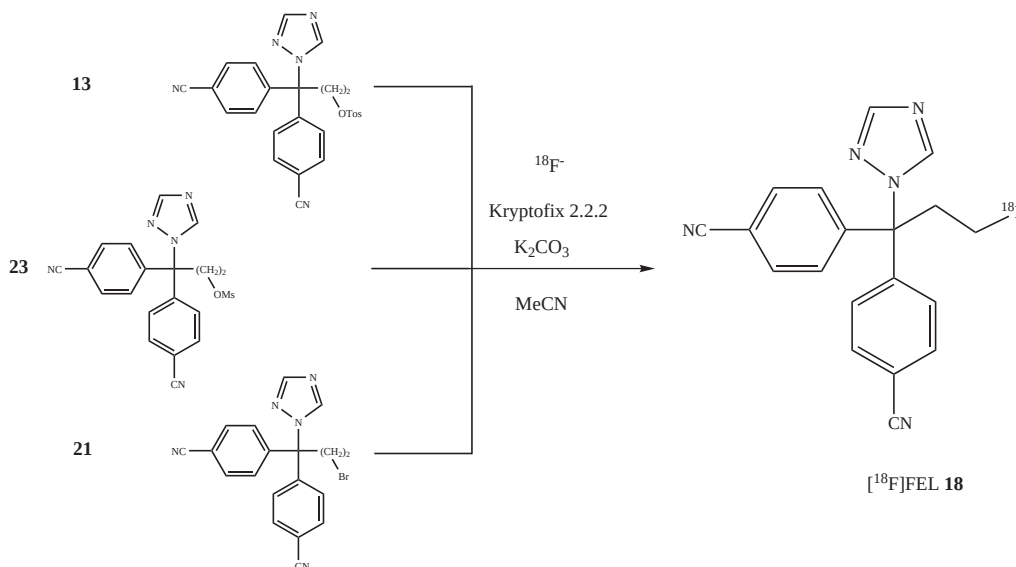


Abbildung 4.14: Umsetzung der Direktmarkierungsvorläufer TosMV-FEL **13**, MesMV-FEL **23**, BrMV-FEL **21** zur Darstellung von $[^{18}\text{F}]\text{FEL } 18$ durch Direktmarkierung mit $[^{18}\text{F}]\text{Fluorid}$

In Abbildung 4.15 sind die bei einer Direktmarkierung von MV-FEL möglichen Produkte und Nebenprodukte dargestellt. Die Entstehung des Eliminierungsproduktes wurde schon in Abschnitt 3.3.2.4.2 bei der Synthese der Markierungsvorläufer beobachtet. Die Ausbildung einer Doppelbindung scheint auf jeden Fall begünstigt zu sein.

4.4 ^{18}F -Direktfluorierung zur Darstellung von $[^{18}\text{F}]\text{FPL } 19$

Zur Überprüfung des Konzeptes, daß die Einführung einer zusätzlichen Methylengruppe zwischen dem Radioisotop und dem Letrozolrest zu einer Verbesserung der Markierungsausbeute und einer erhöhten Stabilität der Verbindung führt, wurde von den drei geplanten Markierungsvorläufern TosMV-FPL **16**, MesMV-FPL **26** und BrMV-FPL **27** zunächst TosMV-FPL **16** synthetisiert und radiomarkiert.

4.4.1 ^{18}F -Direktfluorierung von TosMV-FPL **16** zur Darstellung von $[^{18}\text{F}]\text{FPL } 19$

Die ^{18}F -Direktfluorierung zur Darstellung von $[^{18}\text{F}]\text{FPL } 19$ gelang mit einer maximalen radiochemischen Ausbeute von 45 % in Acetonitril bei 90 °C (siehe Abbildung 4.16). Die Identität des radioaktiv markierten Produktes wurde mittels Radio-HPLC überprüft. Als Beispiel sind in Abbildung 4.17 die HPLC-UV- und Aktivitäts-

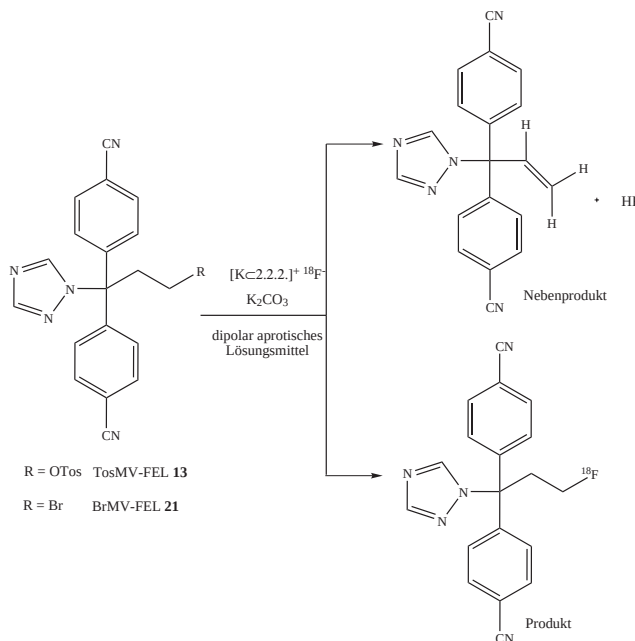


Abbildung 4.15: Mögliche Produkte bei der n.c.a. ^{18}F -Direktmarkierung von aliphatischen Alkylresten am Beispiel von TosMV-FEL 13 und BrMV-FEL 21

Chromatogramme einer Probe nach 20 min Reaktionsdauer mit (Chromatogramme (a) und (c) Abbildung 4.17) und ohne (Chromatogramme (b) und (d) Abbildung 4.17) zugesetztem Standard gezeigt. Die Markierungsreaktion wurde mit Kaliumcarbonat als Base in Acetonitril bei 90 °C mit 3 mg Markierungsvorläufer TosMV-FPL 16 durchgeführt.

Die Referenzsubstanz ^{19}F FPL 19 besitzt eine Retentionszeit von 6,1 min (Chromatogramm (d) Abbildung 4.17) im UV-Chromatogramm (254 nm). Der Produktpeak der radioaktiven Verbindung ^{18}F FPL 19 im Aktivitätschromatogramm liegt bei einer Retentionszeit von 6,8 min. Die Laufzeitdifferenz entspricht ca. 1 min und entspricht der Wegstrecke zwischen dem UV-Detektor und dem Radiokativitätsdetektor des benutzten HPLC-Systems. Der Aktivitätspeak entspricht demnach dem UV-Signal der Referenzsubstanz.

4.4.1.1 Einfluß der Reaktionstemperatur auf die radiochemische Ausbeute

Die radiochemische Ausbeute für die ^{18}F -Direktmarkierung in einem Kaliumcarbonat / Kryptofix[®] 2.2.2 System wurde in Acetonitril bei Temperaturen von 60 °C, 80 °C, 90 °C und 95 °C und in DMF und DMSO bei 90 °C und 120 °C untersucht. Dabei ist zu beobachten, daß zwar in Acetonitril die maximalen Markierungsausbeuten von ca. 35 - 40 % bei unterschiedlichen Temperaturen erreicht werden können, aber der initiale Anstieg der Auftragung der radiochemischen Ausbeute gegen die Zeit für die verschiedenen Temperaturen recht unterschiedlich ist. Je höher die Temperatur, umso ausgeprägter der Anstieg am Anfang der Zeit-Aktivitäts-Kurven. Die maximale radiochemische Ausbeute ist bei einer Reaktionstemperatur von 60 °C nach 10 min erreicht, während bei einer Reaktionstemperatur von 95 °C die maximale Ausbeute bereits nach 3 min erreicht ist. Die Werte bei einer Reaktionstemperatur von 80 °C folgen diesem Trend nicht (siehe Abbildung 4.18).

Bei den durchgeführten Radiomarkierungen in DMF wurde bei einer Reaktionstemperatur von 120 °C kein radioaktives Produkt ^{18}F FPL 19 beobachtet. Bei einer Reaktionstemperatur von 90 °C konnten hingegen radio-

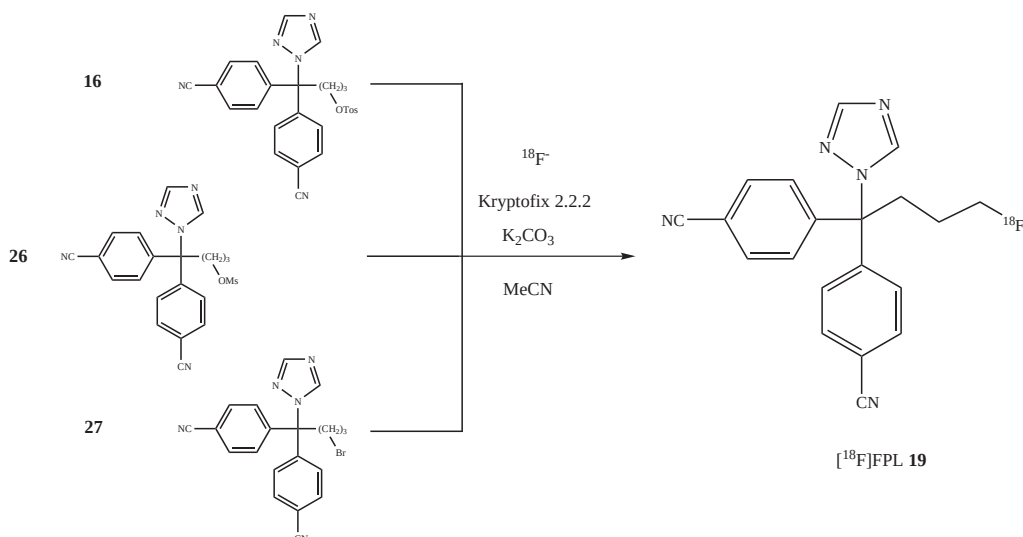


Abbildung 4.16: Umsetzung der Direktmarkierungsvorläufer TosMV-FPL **16**, MesMV-FPL **26**, BrMV-FPL **27** zur Darstellung von [^{18}F]FPL **19** durch Direktmarkierung mit [^{18}F]Fluorid

chemische Ausbeuten von bis zu 14 % nach einer Reaktionsdauer von 7 min erzielt werden (siehe Abbildung 4.19).

In DMSO wurde bei einer Reaktionstemperatur von 90 °C nach 5 min Reaktionsdauer eine radiochemische Ausbeute von ca. 3 % erzielt. Die Radiomarkierung in DMSO bei einer Reaktionstemperatur von 120 °C führte nicht zur Bildung des radiofluorierten Produktes [^{18}F]FPL **19** (siehe Abbildung 4.19).

Die geringen radiochemischen Ausbeuten bei 120 °C in DMF oder DMSO können zum einen mit bei höheren Temperaturen vorherrschenden Nebenreaktionen (Zersetzung, etc.) begründet werden, zum anderen auch mit dem prinzipiell schlechter ablaufenden nukleophilen aliphatischen Substitutionen in Lösungsmitteln wie DMF und DMSO (siehe Abschnitt 4.4.1.4).

4.4.1.2 Einfluß der Vorläufereinwaage auf die radiochemische Ausbeute

Zur Untersuchung des Einflusses der Markierungsvorläufereinwaage auf die Markierungsausbeute wurde eine Temperatur von 90 °C und Acetonitril als Lösungsmittel gewählt. Diese Reaktionsparameter wurden konstant gehalten. Die Abhängigkeit wurde untersucht, indem die Reaktion mit 1,5 mg, 3 mg und 6 mg Markierungsvorläufer durchgeführt wurde. Die erhaltenen Reaktionskinetiken sind in Abbildung 4.20 dargestellt.

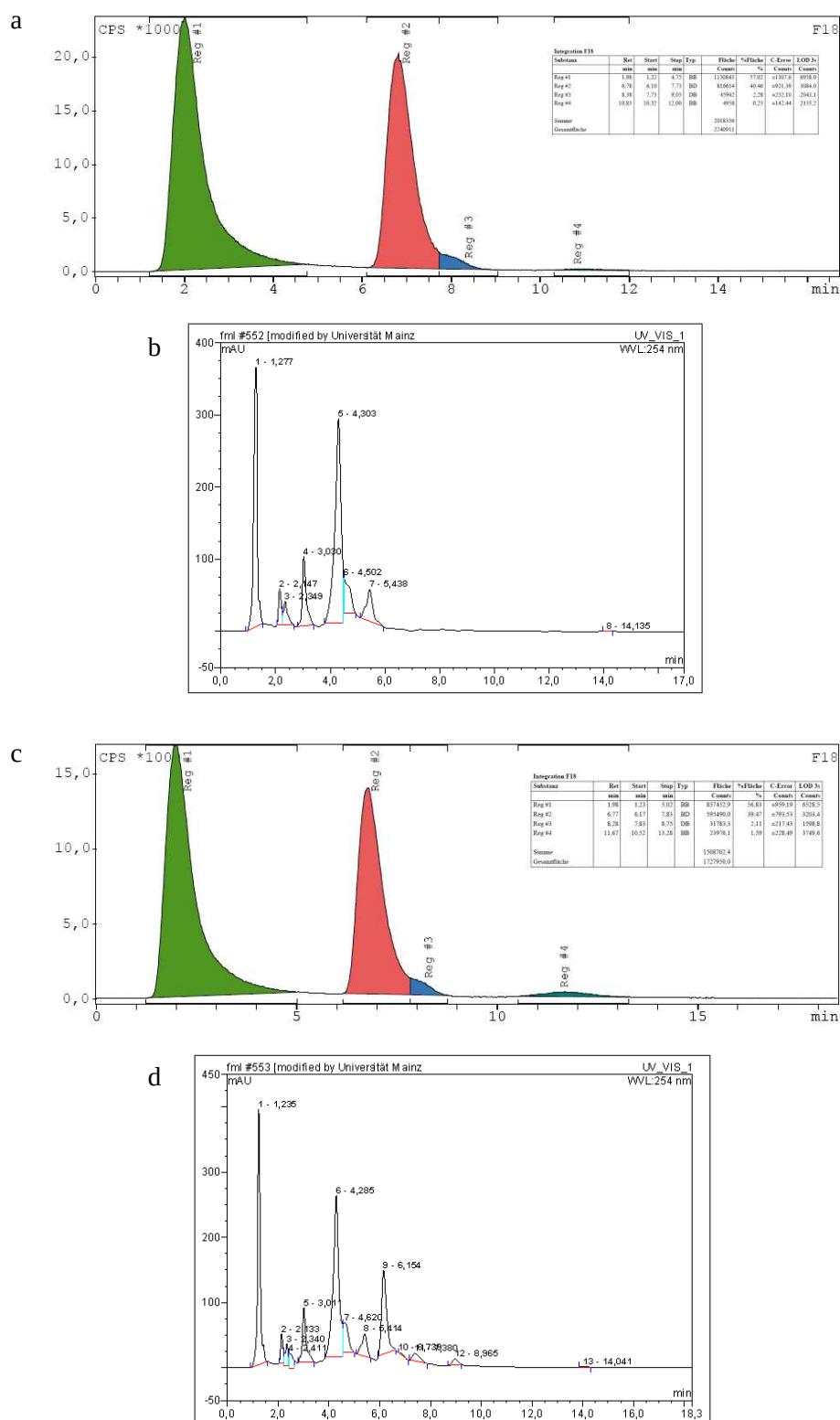


Abbildung 4.17: Darstellung von $[^{18}\text{F}]$ FPL **19** durch Direktmarkierung von TosMV-FPL **16** (Bedingungen: 3 mg TosMV-FPL **16**, 90 °C, Acetonitril, HPLC-System II, $t = 20$ min); (a) Aktivitäts-HPLC-Chromatogramm, (b) zugehöriges UV-HPLC-Chromatogramm (254 nm), (c) Aktivitäts-HPLC-Chromatogramm mit Referenzsubstanz versetzt, (d) UV-HPLC-Chromatogramm (254 nm) mit Referenzsubstanz versetzt

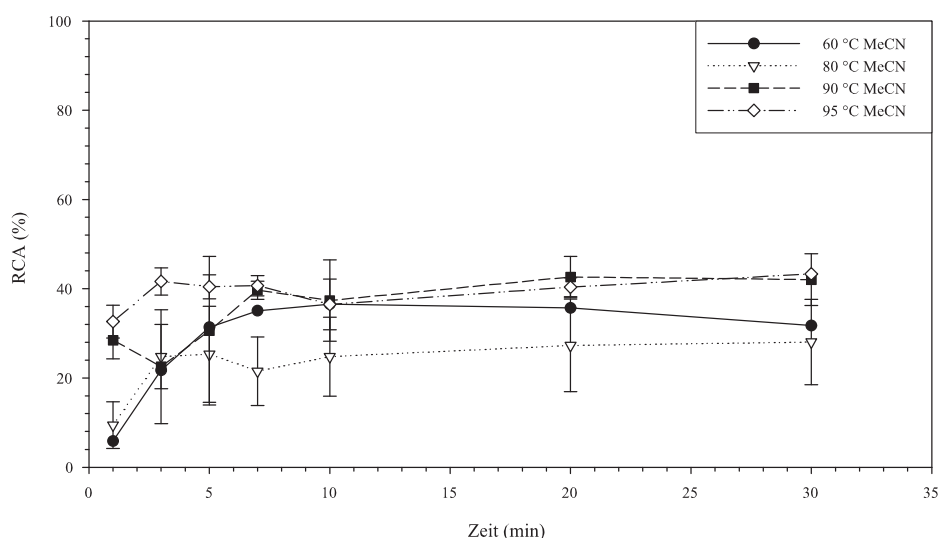


Abbildung 4.18: Zeit-Aktivitäts-Kurven der Markierung von TosMV-FPL **16** bei verschiedenen Temperaturen und unter Verwendung von Acetonitril als Lösungsmittel (Bedingungen: MV-Einwaage 3 mg)

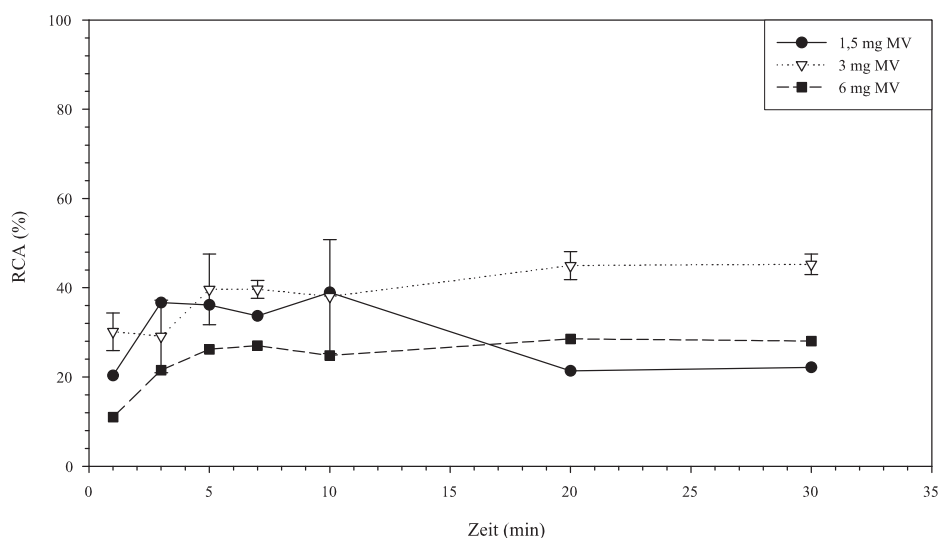


Abbildung 4.20: Abhängigkeit der radiochemischen Ausbeute von $[^{18}\text{F}]\text{FPL } 19$ bei unterschiedlichen Markierungsvorläufereinwaagen (Bedingungen: 90 °C, Acetonitril)

Der Einsatz von 6 mg Markierungsvorläufer führte zu maximal 29 % Ausbeute nach 20 min Reaktionsdauer. Die Verwendung von 1,5 mg Markierungsvorläufer führte zu einer maximalen radiochemischen Ausbeute von 39 % nach 10 min Reaktionsdauer, die nach 20 min Reaktionszeit auf 21 % abgesunken war. Die radiochemische Ausbeute der durchgeführten Markierungsreaktionen mit 3 mg Markierungsvorläufer bei 90 °C in Acetonitril erreichte ihr Maximum bei 45 % Ausbeute nach 20 min Reaktionszeit.

Eine Erhöhung oder Verringerung der Markierungsvorläufereinwaage resultierte nicht in höheren Markierungsausbeuten. Die ursprüngliche Markierungsvorläufereinwaagemenge von 3 mg hat sich unter den ausgetesteten

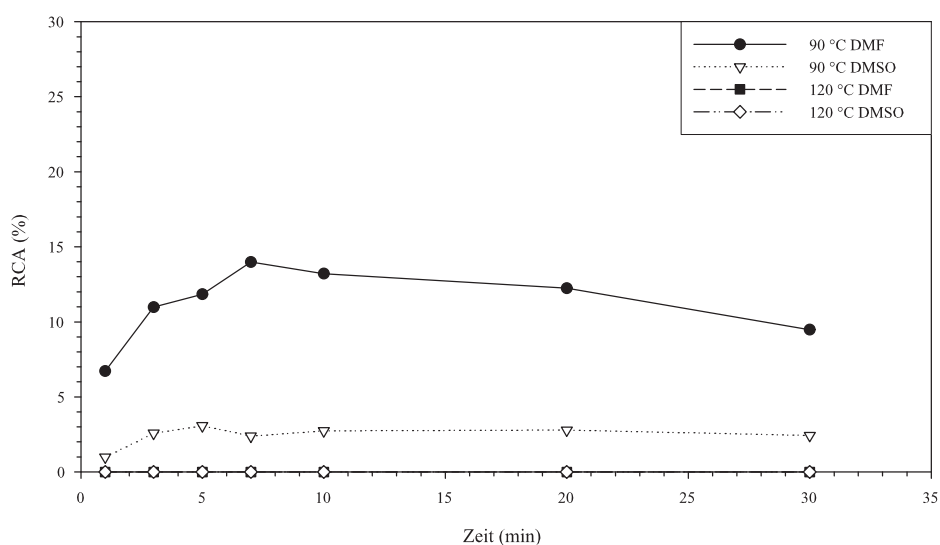


Abbildung 4.19: Zeit-Aktivitäts-Kurven der Markierung von TosMV-FPL **16** bei verschiedenen Temperaturen und unter Verwendung von DMF und DMSO als Lösungsmittel (Bedingungen: MV-Einwaage 3 mg)

Einwaagen als die optimalste erwiesen.

4.4.1.3 Einfluß des Vortemperierens von TosMV-FPL **16** auf die radiochemische Ausbeute

Bei der Durchführung der ersten Direktmarkierungen des TosMV-FPL **16** wurde der Vorläufer im Lösungsmittel für 5 min auf die gewählte Reaktionstemperatur vortemperiert und erst danach die Reaktion gestartet.

Vor dem Start der Reaktion wurden Proben des vortemperierten Markierungsvorläufers entnommen und mittels HPLC untersucht. Die UV-Chromatogramme zeigten eine beginnende Zersetzung des Markierungsvorläufers. Der Anteil des intakten Markierungsvorläufers betrug nach 5 min nur noch 12 %.

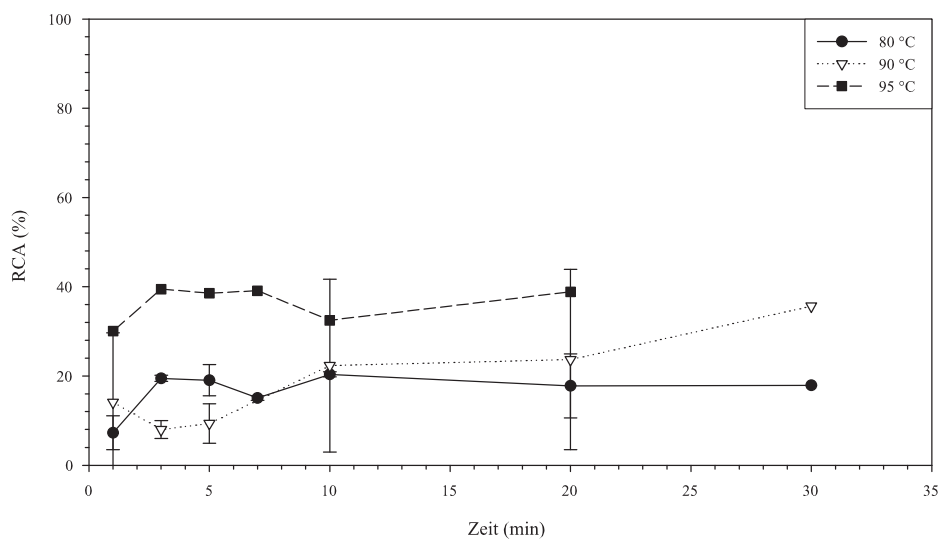


Abbildung 4.21: Radiochemische Ausbeute von $[^{18}\text{F}]\text{FPL } 19$ bei Einsatz von vortemperiertem TosMV-FPL **16** (5 min bei Reaktionstemperatur, Lösungsmittel: Acetonitril, MV-Einwaage 3 mg)

Die folgenden Direktmarkierungen wurden danach ohne Vortemperieren durchgeführt. Die maximal erzielbare radiochemische Ausbeute unterscheidet sich bei den Markierungen mit vortemperiertem und untemperiertem Vorläufer kaum. Allerdings zeigen die Zeit-Aktivitäts-Kurven bei der Verwendung von nicht temperiertem Vorläufer einen kontinuierlicheren, stabileren Verlauf (siehe Abbildung 4.21 und Abbildung 4.22).

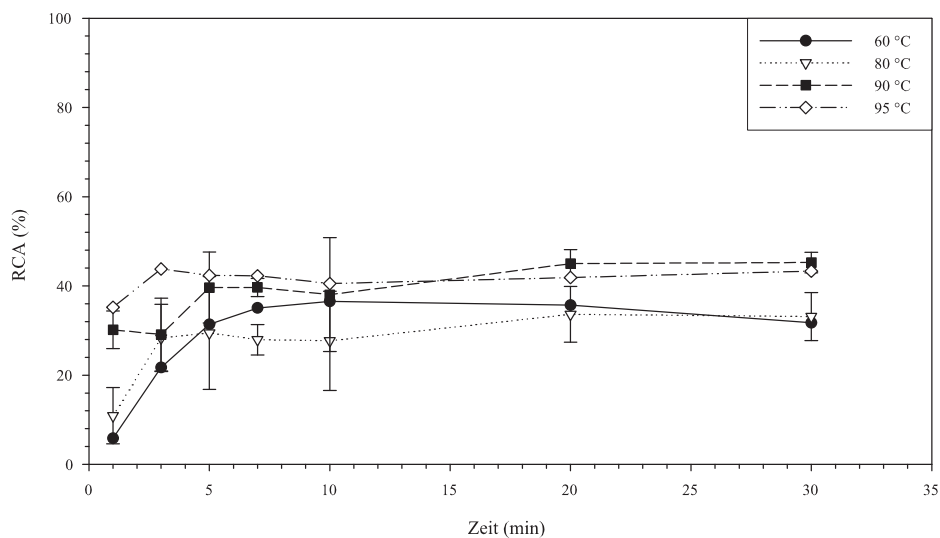


Abbildung 4.22: Radiochemische Ausbeute von $[^{18}\text{F}]\text{FPL } 19$ bei Einsatz von nicht vortemperiertem TosMV-FPL **16** (Lösungsmittel: Acetonitril, MV-Einwaage 3 mg)

4.4.1.4 Einfluß des Lösungsmittels auf die radiochemische Ausbeute

Die ^{18}F -Direktfluorierungen von TosMV-FPL **19** in Acetonitril verliefen deutlich besser als die in DMF oder DMSO durchgeführten ^{18}F -Direktfluorierungen. Diese Tendenz wird häufig bei nukleophilen Substitutionen an Aliphaten beobachtet. Die Ausbeuten bei einer Reaktionstemperatur von 90 °C in Acetonitril, DMF und DMSO sind in Abbildung 4.23 graphisch dargestellt und zeigen diesen Effekt sehr deutlich. In Acetonitril ist die maximale Ausbeute von 45 % nach 20 min erreicht, während sich die maximale Ausbeute in DMF nur auf 14 % nach 7 min und in DMSO auf 3 % nach 5 min beläuft.

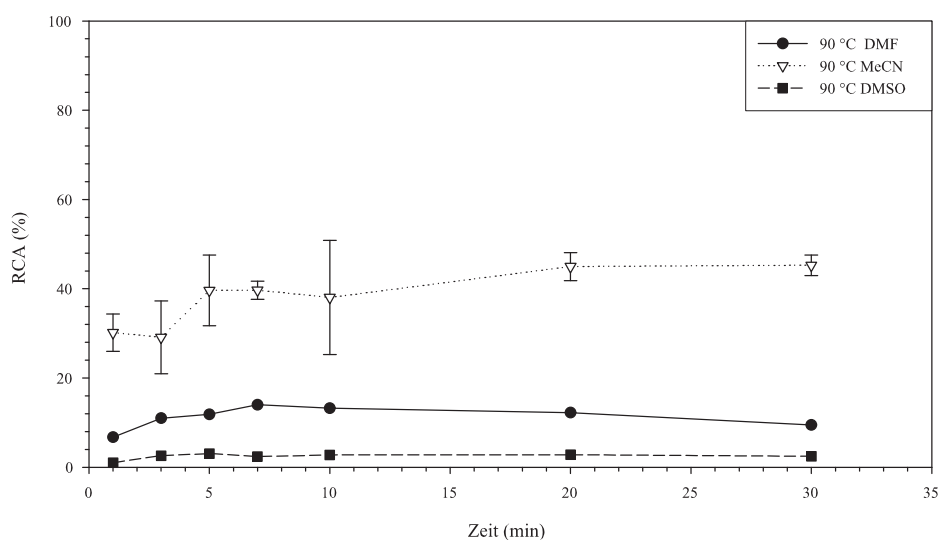


Abbildung 4.23: Radiochemische Ausbeute der Markierung von TosMV-FPL **16** in Abhängigkeit vom verwendeten Lösungsmittel (Bedingungen: 90 °C, 3 mg Markierungsvorläufer)

4.4.2 Optimierte Bedingungen für die Markierung von TosMV-FPL **16**

Als optimale Reaktionsbedingungen für die Direktmarkierung von TosMV-FPL **16** zur Darstellung von FPL **19** konnten folgende Werte ermittelt werden:

Temperatur	90 °C
Lösungsmittel	Acetonitril
Reaktionsdauer	20 min
Base	1 M K_2CO_3 , 15 μl
Phasentransferkatalysator	Kryptofix [®] 2.2.2, 15 mg
Markierungsvorläufereinwaage	3 mg

5 Experimenteller Teil

5.1 Verwendete Chemikalien, Materialien und Geräte

5.1.1 Verwendete Chemikalien und Materialien

Dünnschichtchromatographische Analysen wurden mit DC-Alufolien Kieselgel 60 F₂₅₄ mit Fluoreszenzindikator der Firma Merck durchgeführt. Die Detektion erfolgte durch Fluoreszenzlöschung bei UV-Licht der Wellenlänge 254 nm. Gegebenenfalls wurden geeignete Tauch- und Sprühreagenzien oder auf Kieselgel adsorbiertes Iod zum Anfärben der entwickelten DC-Platten eingesetzt. Zur säulenchromatographischen Aufreinigung der Rohprodukte wurde Kieselgel 60 A der Korngrösse 0,060 - 0,200 mm der Firma Acros verwendet.

Zur Abtrennung und Aufreinigung von radioaktiven Produkten wurden folgende Kartuschen verwendet:

- Sep-Pak[®] Acell[™] Plus QMA, Waters
- LiChrolut[®] EN, Merck
- Sep-Pak[®] C₁₈, Waters
- Sep-Pak[®] Alumina B, Waters

Chemikalien wurden ohne weitere Reinigung eingesetzt, sofern nicht anders vermerkt. Trockene Lösungsmittel wurden über Molsieb bezogen und gelagert. Eine Übersicht über die verwendeten Chemikalien gibt Tabelle 5.1.

Tabelle 5.1: Verwendete Chemikalien, Lieferanten und Qualität

Chemikalie	Lieferant	Qualität
Acetonitril	Fisher Scientific	HPLC Grade
Acetonitril	Fluka	puriss., absolut, über Molsieb
Ammoniumacetat · 3 H ₂ O	Acros	zur Analyse
Ammoniumchlorid	Acros	p.a., wasserfrei
Ammoniumhydroxid	Acros	28-30 wt % NH ₃ in Wasser, zur Analyse
Brom	Merck-Schuchardt	zur Synthese, > 99 %
2-Bromethanol	Fluka	pract., ≥ 95 %
Bromessigsäureethylester	Merck-Schuchardt	zur Synthese
Bromessigsäuremethylester	Aldrich	97 %
1-Brom-2-fluorethan	ABCR	99 % +
1-Brom-3-fluorpropan	Acros	98 %
4-Brommethyl-benzonitril	Fluka	purum, ≥ 95,0 % HPLC
3-Brompropansäuremethylester, Methyl-3-brompropionat	Merck-Schuchardt	zur Synthese
Bromwasserstoff	Fluka	48 %, purum, p.a.

Fortsetzung auf der nächsten Seite

Verwendete Chemikalien - Fortsetzung

Chemikalie	Lieferant	Qualität
1-Butyl-3-methylimidazoliumtri-fluormethansulfonat	Merck	hochrein
n-Butyllithium	Merck	15%ige Lösung in n-Hexan, zur Synthese
Calciumcarbonat	Merck	zur Analyse
Chloroform	Fisher Scientific	zur Analyse
Chloroform d ₁	Aldrich	99,8 atom % D
1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO)	Merck	zur Synthese
1,2-Dibromethan	Merck-Schuchardt	zur Synthese
Dibrommethan	Merck-Schuchardt	stabilisiert zur Synthese
1,2-Dichlorethan	Fluka	puriss., absolut, über Molsieb
Dichlormethan	Acros	zur Analyse
Dichlormethan	Fluka	puriss., absolut, über Molsieb
Diethylether	Fisher Scientific	zur Analyse
Diethylether	Fluka	puriss., absolut, über Molsieb
N,N-Diethylaminoschwefeltri-fluorid (DAST)	Acros	95 %
di-Kaliumoxalat-Monohydrat	Merck	ACS, Reag. Ph. Eur.
4-N,N-Dimethylaminopyridin (DMAP)	Aldrich	≥ 99 %
N,N-Dimethylformamid (DMF)	Fluka	puriss., absolut, über Molsieb
Dimethylsulfoxid (DMSO)	Fluka	puriss., absolut, über Molsieb
Dimethylsulfoxid d ₆	Aldrich	99,9 atom % D
Essigsäure	Riedel-de Haën	min. 99,8 % für Analyse
Essigsäure-2-bromethylester	Fluka	purum ≥ 98 % GC
Essigsäureethylester	Acros	p.a.
Ethanol	Carl Roth GmbH & Co.	Rotipuran, ≥ 99,8 % p.a.
Ethylen-1,2-ditosylat	Merck	zur Synthese, > 99 %
4-Fluorbenzonitril	Merck-Schuchardt	zur Synthese
Formaldehydlösung	Merck-Schuchardt	37 %, stabilisiert mit ca. 10 % Methanol, zur Synthese
n-Hexan	Merck	zur Analyse
Iod	Aldrich	99,9 %
1-Fluor-2-iodethan	ABCR	+ 98 %
Kaliumcarbonat	Fisher Scientific	wasserfrei, zur Analyse
Kaliumhydrogencarbonat	Merck	zur Analyse
Kaliumhydroxid	Acros	c.p., Plätzchen
Kaliumiodid	Merck	zur Analyse, Reag. Ph Eur
Kalium-tert-butylat	Merck-Schuchardt	zur Synthese

Fortsetzung auf der nächsten Seite

Verwendete Chemikalien - Fortsetzung

Chemikalie	Lieferant	Qualität
Kryptofix [®] 2.2.2	Merck-Schuchardt	zur Synthese
Lithiumaluminiumhydrid	Fluka	1 M in THF, purum
Lithiumdiisopropylamid (LDA)	Acros Organics	2 M Lösung in THF / n-Heptan
Lithiumhydroxid	Merck	etwa 98 %
Lithiumiodid	Fluka	purum, wasserfrei
Methanol	Fisher Scientific	HPLC Grade
Methyl-3-brompropionat	Merck-Schuchardt	zur Synthese
Methyliodid	Fluka	purum, ≥ 99 % GC
Methylsulfonylchlorid	Merck-Schuchardt	zur Synthese
Natriumaluminiumbis(2-methoxyethoxy)dihydrid (SDMA)	Merck-Schuchardt	70 % zur Synthese
Natriumborhydrid	Acros	98 %, Kristalle
Natriumcarbonat	Riedel-de Haen	wasserfrei, zur Analyse, Reag. ACS
Natriumchlorid	Fisher Scientific	Laboratory Reagent Grade
Natriumhydrid	Lancaster	60 % w/w Dispersion auf Mineralöl
Natriumhydrogencarbonat	Fluka	purum, p.a. $\geq 99,0$ % (T)
Natriumhydroxid	Acros	97 % +, Pellets, zur Analyse ACS
Natriumiodid	Merck	zur Analyse, Reag. Ph Eur
Natriumsulfat	Acros	wasserfrei, 99 %, extra pure
Natriumdithionit	Merck	
Phosphortribromid	Merck	> 98 %
2-Propanol	Fisher Scientific	zur Analyse
Salzsäure	Fisher Scientific	37 % zur Analyse
Sand	Fisher Scientific	arm an Eisen, General Purpose Grade
Schwefelsäure	Fisher Scientific	98 > %
Tetrabrommethan	Aldrich	99 % (GC)
Tetrachlormethan	Acros	99,8 %, zur Analyse
p-Toluolsulfonsäureanhydrid	Aldrich	97 %
p-Toluolsulfonsäurechlorid	Acros	+ 99 %
1H-1,2,4-Triazol	Fluka	purum, ≥ 98 % (NT)
n-Tributylphosphin	Aldrich	techn. 97 %
Triethylamin	Fluka	puriss. $\geq 99,5$ % (GC)
Triphenylchlormethan	Fluka	purum, $\geq 95,0$ % HPLC
Triphenylphosphin	Merck-Schuchardt	zur Synthese
Ytterbium(III)trifluormethansulfonat Hydrat	Aldrich	98 %

Über eine (p,n) Reaktion an ^{18}O angereichertem Wasser am Zyklotron hergestelltes ^{18}F Fluorid wurde von der Firma ZAG-Zyklotron AG, Karlsruhe, oder dem PET-Zentrum des Universitätsklinikums Tübingen bezogen.

5.1.2 Verwendete Geräte

5.1.2.1 NMR-Spektroskopie

- 300-MHz-FT-NMR Spektrometer, Bruker AC 300
- 400-MHz-FT-NMR Spektrometer, Bruker DRX 400

Als Lösungsmittel für die NMR-Spektroskopie wurde CDCl_3 und DMSO-d_6 verwendet. ^{13}C -NMR-Spektren wurden ^1H -breitbandentkoppelt aufgenommen.

5.1.2.2 Massenspektrometrie

- FD MAT 90-Spektrometer, Finnigan

5.1.2.3 HPLC Analytik

• HPLC-System I

Pumpe	Sykam S 1121 Solvent Delivery System S 8110 Low Pressure Gradient Mixer
UV-Detektor	Linear UVIS-205 Absorbance Detector, 254 nm
Ventil	Rheodyne 9725
Säule	LiChrospher 100 RP 18 EC-5 μ , 250 mm $\times$ 4 mm, Art. Nr. 584749
Flow	1 ml / min
Loop	20 μl
Software	Axxiom Pyramid, Version 2.07

• HPLC-System II

Pumpe	Dionex P680A HPG
UV-Detektor	Dionex UVD170U, 254 nm
Ventil	Rheodyne 9125
Degaser	Degas DG 1210
Aktivitätsdetektor	Raytest Gabi Star, NaI(Tl) Szintillationszähler, Loop Aktivitätsdetektor: 500 μl Volumen, Durchmesser 0,8 mm
Säule	LiChrospher 100 RP 18 EC-5 μ , 250 mm $\times$ 4 mm, Art. Nr. 584749
Flow	1 ml / min
Loop	20 μl
Software	Dionex Chromeleon, Version 6.4; Gina Star TM 2.14

- **HPLC-System III**

Pumpe	Sykam S 1121
UV-Detektor	Knauer K-2501, 254 nm
Ventil	Rheodyne 9125
Aktivitätsdetektor	Bertholt HPLC Radioactivity Monitor LB 505, NaI(Tl) Bohrloch-Szintillationszähler
Säule	LiChrospher 100 RP 18 EC-5 μ , 250 mm $\times$ 4 mm, Art. Nr. 584749
Flußrate	1 ml / min
Loop	20 μ l
Software	Axxiom Pyramid, Version 2.07

Falls nicht anders beschrieben, wurde ein Gemisch aus Acetonitril und Wasser (50 / 50) als HPLC-Eluens eingesetzt. Für die HPLC-Analytik der Radiomarkierungen unter Verwendung von 1-Brom-2-[^{18}F]fluorethan wurde als Eluens ein 40 / 60 Acetonitril / Wasser Gemisch eingesetzt.

5.1.2.4 Radio-HPLC

Zur radioanalytischen Auswertung wurde das HPLC-System II oder das HPLC-System III verwendet.

5.1.2.5 Radiodünnschichtchromatographie

Für die Radiodünnschichtchromatographie wurden mit Kieselgel beschichtete DC-Alufolien 60 F₂₅₄ der Firma Merck verwendet. Als Eluens wurde ein Gemisch aus Hexan und Isopropanol im Verhältnis 2 zu 1 eingesetzt. Die Auswertung der DC-Folien erfolgte mit dem Instant Imager der Firma Packard Canberra und der Software InstantImager, Version 2.03 der Firma Packard Canberra.

5.1.2.6 Fluoridtrocknungsapparatur

Zur azeotropen Trocknung von wässriger [^{18}F]Fluorid-Lösung wurde ein Laboport Modulares Pumpsystem Laboxact SEM820KNF der Firma KNF Neuberger mit Druckanzeige, ein Heizblock mit Temperaturregelung und eine regelbare Stickstoffzufuhr (WIGHA 1010, Manger + Wittmann Elektronische Gasmeßtechnik GmbH) verwendet.

5.2 Organische Synthesen

5.2.1 4,4'-(1*H*-1,2,4-Triazol-1-ylmethylendibenzonitril (Letrozol) 5

5.2.1.1 4-(1*H*-1,2,4-Triazol-1-ylmethyl)benzonitril 3

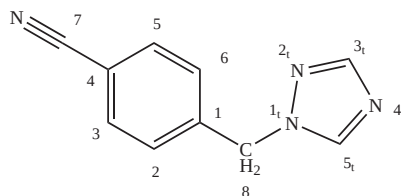


Abbildung 5.1: 4-(1*H*-1,2,4-Triazol-1-ylmethyl)benzonitril 3

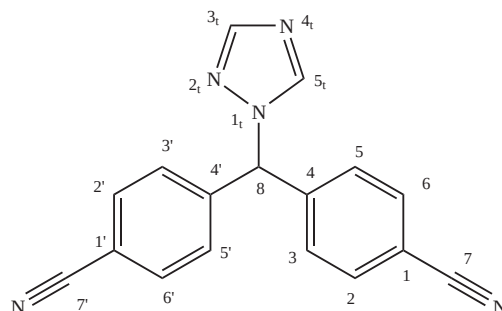
20 g (0,29 mol) 1,2,4-Triazol **1** wurden in 70 ml DMF unter N₂-Atmosphäre gelöst. Über einen Zeitraum von 85 min wurden 9,7 g (0,24 mol) NaH auf Mineralöl (60 %) in kleinen Portionen zugegeben und die Reaktionsmischung noch eine weitere Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluß wurde die Reaktionsmischung für 30 min auf 85 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurden über einen Zeitraum von 15 min 13,5 g (0,07 mol) 4-Brommethyl-benzonitril **2**, in 20 ml DMF gelöst, zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde für 2 Stunden bei 85 °C gerührt. Dann wurde sie mit 200 ml Wasser versetzt und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wurde mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. 16,9 g Rohprodukt wurden aus Essigsäureethylester umkristallisiert. Ausbeute: 8,64 g (0,047 mol, 68 % der Theorie) eines farblosen Feststoffs.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃ (δ / ppm): 8.17 (s, 1H, H-5_t), 7.98 (s, 1H, H-3_t), 7.64 (d, 2H, 8 Hz, arom. H-2 und H-6), 7.31 (d, 2H, 8 Hz, arom. H-3 und H-5), 5.40 (s, 2H, CH₂-8)

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃ (δ / ppm): 152.6 (C-3_t), 143.5 (C-5_t), 139.9 (arom. C-4), 132.8 (arom. C-2 und C-6), 128.3 (arom. C-3 und C-5), 118.2 (C-7), 112.6 (arom. C-1), 52.7 (C-8)

FD-MS (m/z, % rel. Int.): 184,1 (100) [M]⁺, 185,1 (8,76)

R_f-Wert: 0,35 in Chloroform / Isopropanol (10 / 1)

5.2.1.2 4,4'-(1*H*-1,2,4-Triazol-1-ylmethylen)dibenzonitril (Letrozol) **5****Abbildung 5.2:** 4,4'-(1*H*-1,2,4-Triazol-1-ylmethylene)dibenzonitril (Letrozol) **5**

Kalium-*tert*-butylat (1,14 g, 37 mmol) wurde in 15 ml DMF gelöst und unter N₂-Atmosphäre und Eiskühlung (Eis / Salzbad bei -10 °C) über einen Zeitraum von 20 min mit 4-(1*H*-1,2,4-Triazol-1-ylmethyl)benzonitril **3** (3,04 g, 16 mmol), gelöst in 20 ml DMF, versetzt. Die Reaktionsmischung wurde noch weitere 70 min unter Eiskühlung gerührt. Dann wurden 1,93 g (16 mmol) 4-Fluorbenzonitril **4**, gelöst in 15 ml DMF, über einen Zeitraum von 40 min zugegeben. Das Eisbad wurde entfernt und die Reaktionsmischung noch für 21 h unter N₂-Atmosphäre bei Raumtemperatur gerührt. Die Neutralisation der Reaktionsmischung erfolgte mit 3 M HCl. Die Hauptmenge DMF wurde unter Vakuum entfernt. Zum Rückstand wurden 150 ml Wasser gegeben und im Anschluß wurde dreimal mit 200 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten Essigsäureethylester-Phasen wurden dreimal mit 150 ml HCl (3 M) extrahiert. Die wäßrige Phase (sauer) wurde mit 6 M wäßriger Ammoniumhydroxid-Lösung auf pH 8 eingestellt und dann nochmals dreimal mit 200 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Ausbeute: 0,958 g **5** (3 mmol) aus der basischen Essigsäureethylester-Extraktion. Der erhaltene Feststoff aus der sauren Extraktion mit Essigsäureethylester (3,09 g) wurde an 300 g Kieselgel mit Isopropanol / Chloroform (1 / 10) als Eluens säulenchromatographisch aufgereinigt. Weitere 1,08 g (3,7 mmol) **5** konnten isoliert werden. Insgesamt beläuft sich die Ausbeute auf 44 % der Theorie.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃ (δ / ppm): 8.35 (s, 1H, H-5_t), 8.07 (s, 1H, H-3_t), 7.68 (d, 4H, 8 Hz, arom. H-2, H-2', H-6 und H-6'), 7.29 (d, 4H, 9 Hz, arom. H-3, H-3', H-5 und H-5'), 6.87 (s, 1H, H-8)

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃ (δ / ppm): 152.15 (C-3_t), 143.64 (C-5_t), 141.58 (arom. C-4 und C-4'), 132.92 (arom. C-2, C-2', C-6 und C-6'), 128.94 (arom. C-3, C-3', C-5 und C-5'), 117.81 (C-7 und C-7'), 113.33 (arom. C-1 und C-1'), 66.45 (C-8)

FD-MS (m/z, % rel. Int.): 285,5 (100) [M]⁺, 286,5 (20,41), 287,5 (2,08)

R_f-Wert: 0,51 in Chloroform / Isopropanol (10 / 1)

5.2.2 ^{19}F -Referenzverbindungen

5.2.2.1 Synthese von [^{19}F]FML 17

5.2.2.1.1 4,4'-[2-(Hydroxy)-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)ethan-1,1-diyl]dibenzonitril 6

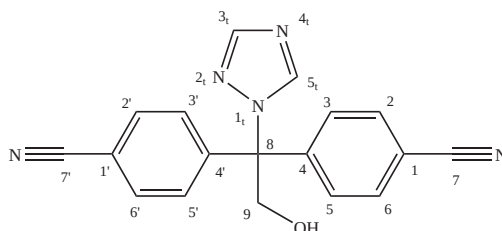


Abbildung 5.3: 4,4'-[2-(Hydroxy)-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)ethan-1,1-diyl]dibenzonitril 6

In einem Kolben mit Dimrothkühler und Schutzgasballon wurden 1,06 g (3,7 mmol) **5** und 9,5 ml Formaldehydlösung (37 %, 250 mmol) in 10 ml DMF unter Rückfluß erhitzt. Nach 26 h wurde die Reaktion beendet und die Reaktionsmischung nach Abkühlen auf Raumtemperatur mit 100 ml Wasser versetzt und fünfmal mit 20 ml Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Das Rohprodukt (2,1 g) wurde an 200 g Kieselgel mit Chloroform / Isopropanol (10 / 1) als Eluens chromatographiert. Die Produktfraktion wurde an der Vakuumlinie getrocknet. Ausbeute: 896 mg (2,8 mmol, 74 % der Theorie) **6**.

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3 (δ / ppm): 8.15 (s, 1H, H-5_t), 8.03 (s, 1H, H-3_t), 7.69 (d, 4H, 8 Hz, arom. H-2, H-2', H-6 und H-6'), 7.15 (d, 4H, 8 Hz, arom. H-3, H-3', H-5 und H-5'), 4.66 (s, 2H, CH_2 -9)

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3 (δ / ppm): 151.49 (C-3_t), 143.48 (C-5_t), 141.58 (arom. C-4 und C-4'), 132.79 (arom. C-2, C-2', C-6 und C-6'), 128.67 (arom. C-3, C-3', C-5 und C-5'), 117.68 (C-7 und C-7'), 113.47 (arom. C-1 und C-1'), 73.46 (C-9), 68.93 (C-8)

FD-MS (m/z , % rel. Int.): 285,3 (100), 315,3 (6,45) $[\text{M}]^+$, 316,3 (12,10), 286,3 (18,90), 284,3 (6,41)

R_f -Wert: 0,42 in Chloroform / Isopropanol (10 / 1)

5.2.2.1.2 4,4'-[2-Fluor-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)ethan-1,1-diyl]dibenzonitril (FML) 17

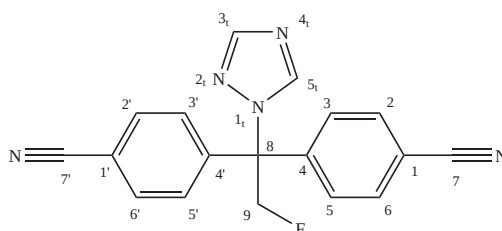


Abbildung 5.4: 4,4'-[2-Fluor-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)ethan-1,1-diyl]dibenzonitril (FML) 17

4,4'-[2-(Hydroxy)-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)ethan-1,1-diyl]dibenzonitril **6** (0,366 g, 1,1 mmol) wurde in 3 ml Dichlormethan über Molsieb gelöst und tropfenweise mit 215 μ l DAST (1,6 mmol) versetzt. Nach 20 und 24 h Rühren bei Raumtemperatur, wurden nochmals je 215 μ l DAST zugegeben. 48 h nach der letzten DAST-Zugabe wurde die Reaktionsmischung auf eine Mischung aus Eis und Natriumhydrogencarbonat-Lösung gegeben. Das Rohprodukt wurde mit Dichlormethan extrahiert und die organische Phase nacheinander mit wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung, Wasser, 1 M Salzsäure, Wasser sowie gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Eluens: Chloroform / Isopropanol (10 / 1)). Die Fraktionen mit einem R_f -Wert von ca. 0,56 wurden vereinigt und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Der verbleibende Rückstand (150 mg) wurde in Hexan und Diethylether aufgeschlämmt und abfiltriert. Das fluoriierte Produkt **17** blieb als Feststoff in einer Ausbeute von ca. 50 mg (1,6 mmol, entspricht ca. 14 % der Theorie) im Filter zurück.

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3 (δ / ppm): 8.06 (d, 2H, H-5_t und H-3_t), 7.67 (d, 2H, 8 Hz, arom. H), 7.46 (2d, 4H, 9 Hz, arom. H), 7.11 (d, 2H, 8 Hz, arom. H), 4.23 (m, 1H, CH_2F), 3.77 (m, 1H, CH_2F)

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3 (δ / ppm): 152.33 (C-3_t), 143.39 (C-5_t), 142.94 (arom. C-4 und C-4'), 132.57 und 131.44 (arom. C-2, C-2', C-6 und C-6'), 126.17 (arom. C-3, C-3', C-5 und C-5'), 117.53 (C-7 und C-7'), 114.38 (arom. C-1 und C-1'), 112,00 (C-9), 95.27 (C-8)

FD-MS (m/z , % rel. Int.): 317,7 (100) $[\text{M}]^+$, 318,7 (27,51)

R_f -Wert: 0,56 in Chloroform / Isopropanol (10 / 1)

5.2.2.2 Synthese von [^{19}F]FEL **18**

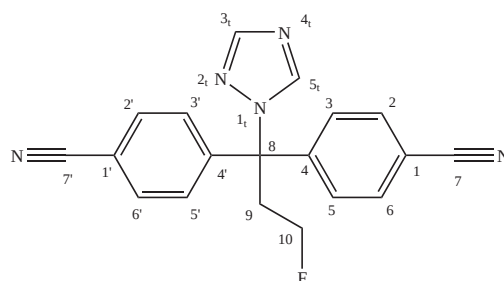


Abbildung 5.5: 4,4'-[2-Fluor-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)propan-1,1-diyl]dibenzonitril (FEL) **18**

Kalium-tert-butylat (1,73 g, 15 mmol) wurde in 12 ml DMF gelöst und über einen Zeitraum von 20 min mit Letrozol **5** (1,49 g, 5,2 mmol), gelöst in 7,5 ml DMF, versetzt. Für 1 h wurde bei Raumtemperatur gerührt, bevor 820 μ l 1-Brom-2-fluorethan (11 mmol), in 0,7 ml DMF, und Kaliumiodid (2,094 g, 15 mmol) zugegeben wurden. Nach 22 h wurden nochmals 820 μ l 1-Brom-2-fluorethan zugegeben und für weitere 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Wasser versetzt und der pH-Wert mit 3 M HCl auf 7 - 8 eingestellt. Nach Zugabe von 200 ml Wasser wurde die Reaktionsmischung mit Essigsäureethylester extrahiert, die organische Phase mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das erhaltene Rohprodukt (2,6 g) wurde an 200 g Kieselgel mit Chloroform / Isopropanol (10 / 1) als Eluens chromatographiert. Ausbeute: 75 mg (0,2 mmol, 4 % der Theorie) **18**.

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3 (δ / ppm): 8.09 (s, 1H, H-5_t), 8.03 (s, 1H, H-3_t), 7.80 (d, 2H, 8 Hz, arom. H), 7.70 (2d, 4H, 9 Hz, arom. H), 7.18 (d, 2H, 8 Hz, arom. H), 4.67 (t, 1H, CH_2F), 4.47 (t, 1H, CH_2F), 3.25 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$)

FD-MS (m/z, % rel. Int.): 331,8 (100) $[\text{M}]^+$, 174,9 (72,22), 239,8 (19,32)

R_f -Wert: 0,58 in Chloroform / Isopropanol (10 / 1)

5.2.2.3 Synthese von [^{19}F]FPL 19

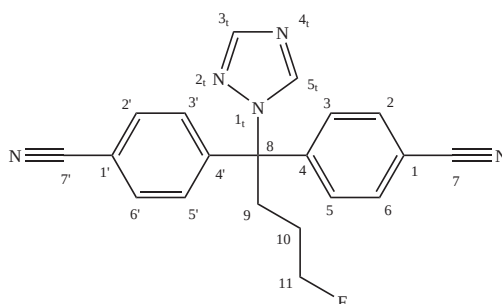


Abbildung 5.6: 4,4'-[2-Fluor-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)butan-1,1-diyl]dibenzonitril (FPL) 19

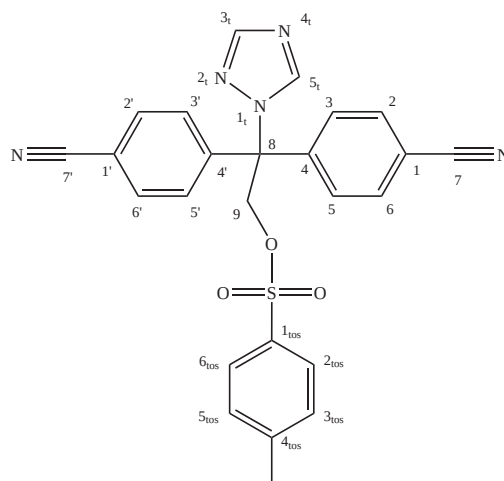
Kalium-tert-butylat (0,362 g, 3,2 mmol) wurde in 1 ml DMF gelöst und über einen Zeitraum von 40 min mit Letrozol 5 (0,3 g, 1,1 mmol) in 3 ml DMF versetzt. Für 1 h wurde bei Raumtemperatur gerührt, bevor 1-Brom-3-fluorpropan (0,34 g, 2,4 mmol) in 1 ml DMF und Kaliumiodid (0,407 g, 2,5 mmol) zugegeben wurden. Nach 22 h wurde nochmals 0,34 g 1-Brom-3-fluorpropan zugegeben und für weitere 24 h gerührt. Die Reaktionsmischung wurde im Eisbad gekühlt, mit 3 M HCl neutralisiert, mit 30 ml Wasser versetzt und anschließend dreimal mit je 50 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt (290 mg) wurde an 30 g Kieselgel mit Essigsäureethylester / Hexan (1 / 4) als Eluens chromatographiert. Ausbeute 70 mg (0,2 mmol, 19 % der Theorie) 19.

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3 (δ / ppm): 8.26 (s, 1H, H-5_t), 8.07 (s, 1H, H-3_t), 7.67 (d, 4H, 8 Hz, arom. H-2, H-2', H-6 und H-6'), 7.27 (d, 4H, 8 Hz, arom. H-3, H-3', H-5 und H-5'), 4.55 (t, $J=5.5$, $J=5.1$, 1H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{F}$), 4.39 (t, $J=5.4$, $J=5.7$, 1H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{F}$), 2.97 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{F}$), 1.62 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{F}$)

FD-MS (m/z, % rel. Int.): 345,1 (100) $[\text{M}]^+$, 662,4 (89,89), 663,5 (20,69)

R_f -Wert: 0,48 in Chloroform / Isopropanol (10 / 1)

5.2.3 Direktmarkierungsvorläufer

5.2.3.1 Direktmarkierungsvorläufer für die Darstellung von [^{18}F]FML 175.2.3.1.1 2,2-Di-(4-cyanophenyl)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)ethyl-4-methylbenzensulfonat 7**Abbildung 5.7:** 2,2-Di-(4-cyanophenyl)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)ethyl-4-methylbenzensulfonat 7

457 mg (4 mmol) DABCO und 442 mg (1,4 mmol) 4,4'-[2-(Hydroxy)-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)ethan-1,1-diyl]dibenzonitril **6** wurden in 20 ml trockenem Dichlormethan gelöst und mit einem Eisbad gekühlt. Nach 10 min Rühren unter Eiskühlung wurde mit der portionsweisen Zugabe von 584 mg (3 mmol) *p*-Toluolsulfonsäurechlorid begonnen (Zugabe über einen Zeitraum von 15 min). 30 min nach beendeter Zugabe des *p*-Toluolsulfonsäurechlorids wurde das Eisbad entfernt und die Reaktionsmischung für 15 h bei Raumtemperatur weitergerührt. Die Reaktionsmischung wurde abfiltriert und der Rückstand mit 100 ml CH_2Cl_2 gewaschen. Die organische Phase wurde im Anschluß viermal mit je 20 ml 3 M HCl extrahiert, mit 5 %iger Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wurde an 80 g Kieselgel mit Chloroform / Isopropanol (10 / 1) als Eluens chromatographiert. Ausbeute: 425 mg (0,96 mmol, 68 % der Theorie) **7**.

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3 (δ / ppm): 8.06 (s, 1H, H-5_t), 7.98 (s, 1H, H-3_t), 7.63 (d, 4H, 8 Hz, arom. H-2, H-2', H-6 und H-6'), 7.58 (d, 2H, 8 Hz, arom. H-2_{tos} und H-6_{tos}), 7.31 (d, 2H, 8 Hz, arom. H-3_{tos} und H-5_{tos}), 7.16 (d, 4H, 8 Hz, arom. H-3, H-3', H-5 und H-5'), 5.05 (s, 2H, CH_2 -9), 2.45 (s, 3H, CH_3 _{tos})

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3 (δ / ppm): 152.0 (C-3_t), 146.0 (C-5_t), 144.5 (C-4_{tos}), 142.3 (arom. C-4 und C-4'), 132.7 (arom. C-3, c-3', C-5 und C-5'), 131.4 (C-1_{tos}), 130.1 (C-3_{tos} und C-5_{tos}), 128.7 (arom. C-2, C-2', C-6 und C-6'), 128.0 (C-2_{tos} und C-6_{tos}), 117.5 (C-7 und C-7'), 113.8 (arom. C-1 und C-1'), 71.1 (C-9), 65.3 (C-8), 25.3 (CH_3 _{tos})

FD-MS (m/z , % rel. Int.): 469,4 (100) $[\text{M}]^+$, 470,4 (32,78), 471,4 (9,26)

R_f -Wert: 0,56 in Chloroform / Isopropanol (10 / 1)

5.2.3.1.2 2,2-Di-(4-cyanophenyl)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)ethyl-methansulfonat **8**

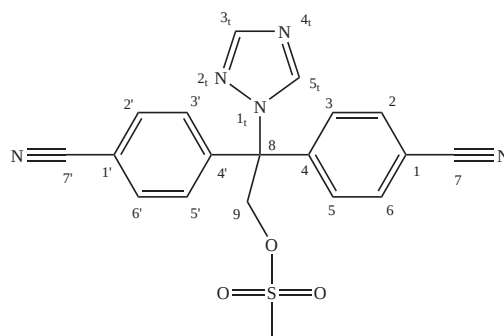


Abbildung 5.8: 2,2-Di-(4-cyanophenyl)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)ethyl-methansulfonat **8**

258 mg (2,3 mmol) DABCO und 320 mg (1 mmol) 4,4'-[2-(Hydroxy)-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)ethan-1,1-diyl]dibenzonitril **6** wurden in 20 ml trockenem Dichlormethan gelöst und mit einem Eisbad gekühlt. Nach 10 min Rühren unter Eiskühlung, wurde mit der portionsweisen Zugabe von 192 mg (1,7 mmol) Methansulfonylchlorid begonnen (15 min). Nach weiteren 10 min Rühren unter Eiskühlung entstand ein Niederschlag. 30 min nach beendeter Zugabe des Methansulfonylchlorids wurde das Eisbad entfernt und bei Raumtemperatur für 15 h weitergerührt. Die Reaktionsmischung wurde abfiltriert und der Rückstand mit 100 ml CH₂Cl₂ gewaschen. Die organische Phase wurde im Anschluß viermal mit je 20 ml 3 M HCl extrahiert, mit 5 %iger Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt (0,7 g) wurde an 80 g Kieselgel mit Chloroform / Isopropanol (10 / 1) als Eluens chromatographiert. Ausbeute: 265 mg (0,67 mmol, 66 % der Theorie) **8**.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃ (δ / ppm): 8.12 (s, 1H, H-5_t), 7.93 (s, 1H, H-3_t), 7.72 (d, 4H, 8 Hz, arom. H-2, H-2', H-6 und H-6'), 7.24 (d, 4H, 8 Hz, arom. H-3, H-3', H-5 und H-5'), 5.22 (s, 2H, CH₂), 2.92 (s, 3H, CH_{3mesyl})

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃ (δ / ppm): 152.6 (C-3_t), 144.7 (C-5_t), 142.4 (arom. C-4 und C-4'), 132.9 (arom. C-2, C-2', C-6 und C-6'), 129.0 (arom. C-3, C-3', C-5 und C-5'), 117.5 (C-7 und C-7'), 114.0 (arom. C-1 und C-1'), 70.7 (C-9), 64.2 (C-8), 37.7 (CH_{3mesyl})

FD-MS (m/z, % rel. Int.): 393,0 (100) [M]⁺, 394,0 (34,12)

5.2.3.1.3 4,4'-[2-Brom-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)ethan-1,1-diyl]dibenzonitril **20**

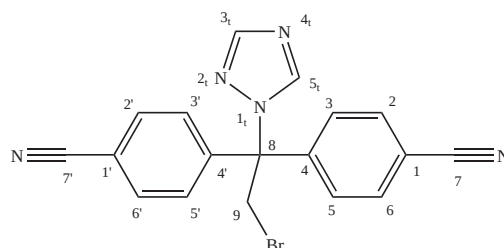


Abbildung 5.9: 4,4'-[2-Brom-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)ethan-1,1-diyl]dibenzonitril **20**

5.2.3.1.3.1 Darstellung von 20 ausgehend von 5

Kalium-tert-butylat (1,158 g, 10 mmol) wurde in 10 ml DMF gelöst und über einen Zeitraum von 20 min mit Letrozol 5 (1,057 g, 3,7 mmol) in 50 ml DMF versetzt. Für 1 h wurde bei Raumtemperatur gerührt, bevor Dibrommethan (560 μ , 8 mmol) zugegeben wurde. Nach 24 h Rühren bei Raumtemperatur wurde die Reaktionsmischung mit Wasser versetzt und der pH-Wert mit 3 M HCl auf 7 - 8 eingestellt. Die Reaktionsmischung wurde mit Essigsäureethylester extrahiert, die organische Phase mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde an 200 g Kieselgel mit Chloroform / Isopropanol (10 / 1) als Eluens aufgereinigt. Ausbeute: 0,430 g (1,1 mmol, 30 % der Theorie) **20**.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 (δ / ppm): 8.08 (s, 1H, H-5_t), 8.04 (s, 1H, H-3_t), 7.68 (d, 4H, 9 Hz, arom. H-2, H-2', H-6 und H-6'), 7.36 (d, 4H, 9 Hz, arom. H-3, H-3', H-5 und H-5'), 4.53 (s, 2H, CH_2Br -9)

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3 (δ / ppm): 152.60 (C-3_t), 144.73 (C-5_t), 143.78 (arom. C-4 und C-4'), 132.79 (arom. C-2, C-2', C-6 und C-6'), 128.67 (arom. C-3, C-3', C-5 und C-5'), 117.63 (C-7 und C-7'), 113.47 (arom. C-1 und C-1'), 71.46 (C-8), 37.43 (C-9)

R_f -Wert: 0,70 in Chloroform / Isopropanol (10 / 1)

5.2.3.2 Direktmarkierungsvorläufer für die Darstellung von [^{18}F]FEL 18

5.2.3.2.1 4,4'-[3-Hydroxy-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propan-1,1-diyl]dibenzonitril 12

5.2.3.2.1.1 3,3-Di-(4-cyanophenyl)-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propyl-acetat 11

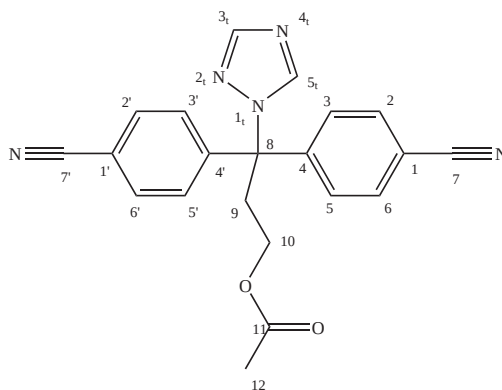


Abbildung 5.10: 3,3-Di-(4-cyanophenyl)-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propyl-acetat **11**

Kalium-tert-butylat (1,658 g, 15 mmol) wurde in einem Kolben in 10 ml DMF vorgelegt. Über ein Septum unter N_2 -Atmosphäre wurde Letrozol 5 (1,479 g, 5,2 mmol in 10 ml DMF) über einen Zeitraum von ca. 20 min zugegeben. Nach 45 min Rühren bei Raumtemperatur wurden 1220 μl (11 mmol) Essigsäure-2-bromethylester in 2 ml DMF innerhalb von 15 min zugegeben, gefolgt von 0,350 g (21 mmol) Kaliumiodid. Nach 24 h Rühren bei Raumtemperatur wurde die Reaktionsmischung für 4 h auf 40 °C erwärmt. Die Reaktion wurde dann durch Zugabe von 200 ml Wasser beendet, der pH-Wert der Lösung mit 3 M HCl auf 6 - 7 eingestellt und die Reaktionsmischung dreimal mit 200 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wurde über

Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Das Rohprodukt (2,157 g) wurde an 200 g Kieselgel mit Chloroform / Isopropanol (10 / 1) als Eluens aufgereinigt. Ausbeute: 0,175 g (0,47 mmol, 9,0 % der Theorie) **11**.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 (δ / ppm): 8.13 (s, 1H, H-5_t), 8,08 (s, 1H, H-3_t), 7.69 (d, 4H, 8 Hz, arom. H-2, H-2', H-6 und H-6'), 7.24 (d, 4H, 8 Hz, arom. H-3, H-3', H-5 und H-5'), 4.10 (t, 2H, CH_2 -10), 3.15 (t, 2H, CH_2 -9), 1.96 (s, 3H, $-\text{CH}_3$ -12)

FD-MS (m/z, % rel. Int.): 371,4 (100) $[\text{M}]^+$, 372,4 (35,81)

R_f -Wert: 0,49 in Chloroform / Isopropanol (10 / 1)

5.2.3.2.1.2 4,4'-[3-Hydroxy-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propan-1,1-diyl]dibenzonitril **12** durch Hydrolyse von **11**

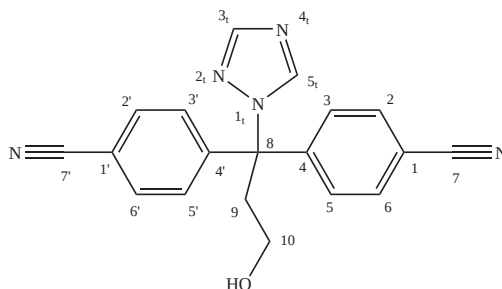


Abbildung 5.11: 4,4'-[3-Hydroxy-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propan-1,1-diyl]dibenzonitril **12**

0,578 g (1,6 mmol) des Esters **11** wurden in 5 ml Methanol gelöst und mit 40 μl 5 M Natriummethanolat (0,2 mmol) und 20 μl Wasser versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Durch Zugabe von zuvor konditioniertem Dowex 50 WX8 und 30 min Rühren bei Raumtemperatur wurde die Reaktion beendet. Das Ionenaustauscherharz wurde zuvor mit 1,5 M HCl für 30 min bei 60 °C behandelt und dann mit Wasser neutral gewaschen. Das Harz wurde abfiltriert, mit Methanol gewaschen und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Das Rohprodukt (0,421 g) wurde an 40 g Kieselgel mit Chloroform / Isopropanol (10 / 1) als Eluens aufgereinigt. Ausbeute: 0,281 g (0,85 mmol, 54,8 % der Theorie) **12**.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 (δ / ppm): 8.12 (d, 2H, H-5_t und H-3_t), 7.68 (d, 4H, 8 Hz, arom. H-2, H-2', H-6 und H-6'), 7.14 (d, 4H, 8 Hz, arom. H-3, H-3', H-5 und H-5'), 3.62 (t, 2H, CH_2 - CH_2 -OH), 3.11 (t, 2H, CH_2 - CH_2 -OH), 3.09 (br. s, OH)

FD-MS (m/z, % rel. Int.): 329,4 (100) $[\text{M}]^+$, 330,4 (34,84)

R_f -Wert: 0,12 in Chloroform / Isopropanol (10 / 1)

5.2.3.2.2 4,4'-[3-Hydroxy-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)propan-1,1-diyl]dibenzonitril 12 durch Reduktion des Ethylesterderivates 9

5.2.3.2.2.1 3,3-Di-(4-cyanophenyl)-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-ethylpropanoat 9

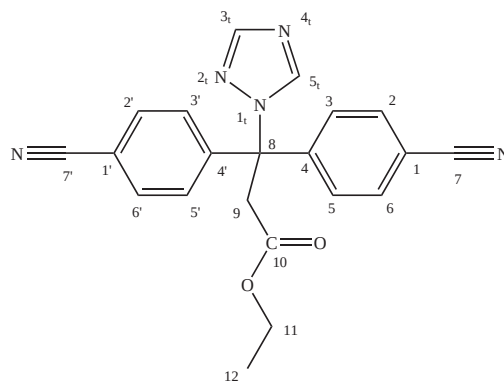


Abbildung 5.12: 3,3-Di-(4-cyanophenyl)-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-ethylpropanoat 9

Natriumhydrid (60 % auf Mineralöl, 98 mg, 2,2 mmol) wurde in einem Kolben in 10 ml DMSO vorgelegt. Über ein Septum unter Stickstoffatmosphäre wurden 502 mg (1,7 mmol) Letrozol 5 in 10 ml DMSO innerhalb von ca. 10 min zugegeben. 5 min nach beendeter Zugabe wurden 500 μ l Bromessigsäureethylester über einen Zeitraum von 10 min zugegeben. Nach 30 min Rühren bei Raumtemperatur wurden weitere 500 μ l Bromessigsäureethylester über einen Zeitraum von 10 min zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde noch für weitere 12 h bei Raumtemperatur gerührt, dann durch Zugabe von 100 ml Wasser die Reaktion beendet, dreimal mit je 100 ml Essigsäureethylester extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde an Kieselgel mit Chloroform / Isopropanol (10 / 1) als Eluens chromatographiert. Ausbeute: 211 mg (0,00057 mol, 32,3 % der Theorie) 9.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 (δ / ppm): 8.04 (d, 2H, H-5_t und H-3_t), 7.66 (d, 4H, 8 Hz, arom. H-2, H-2', H-6 und H-6'), 7.22 (d, 4H, 8 Hz, arom. H-3, H-3', H-5 und H-5'), 3.98 (q, 2H, CH_2 -11- CH_3), 3.86 (s, 2H, CH_2 -9), 1.08 (t, 3H, CH_2 - CH_3 -12)

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3 (δ / ppm): 168.1 (CO) 152.0 (C-3_t), 145.2 (C-5_t), 143.4 (arom. C-4 und C-4'), 132.5 (arom. C-2, c-2', C-6 und C-6'), 128.6 (arom. C-3, C-3', C-5 und C-5'), 117.7 (C-7 und C-7'), 113.1 (arom. C-1 und C-1'), 70.2 (C-8), 61.5 (C-11), 44.7 (C-9), 13.8 (C-12)

FD-MS (m/z , % rel. Int.): 371,2 (100) $[\text{M}]^+$, 372,3 (30,28), 373,3 (3,96)

R_f -Wert: 0,43 in Chloroform / Isopropanol (10 / 1)

5.2.3.2.3 4,4'-[3-Hydroxy-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)propan-1,1-diyl]dibenzonitril 12 durch Reduktion des Methylesterderivates 10

5.2.3.2.3.1 3,3-Di-(4-cyanophenyl)-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-methylpropanoat 10

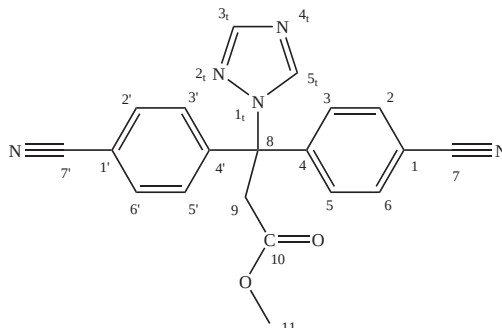


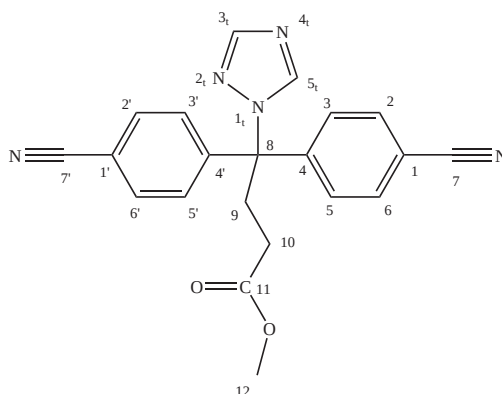
Abbildung 5.13: 3,3-Di-(4-cyanophenyl)-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-methylpropanoat **10**

Natriumhydrid (60 % auf Mineralöl, 123 mg, 3,1 mmol) wurde im Kolben in 10 ml trockenem DMSO vorgelegt. Über ein Septum unter Stickstoffatmosphäre wurden 506 mg (1,7 mmol) Letrozol **5** gelöst in 10 ml trockenem DMSO zugegeben (ca. 5 min.). Nach weiteren 10 min begann die Bromessigsäuremethylesterzugabe (zweimal je 1 ml im Abstand von 10 min). Die Reaktionsmischung wurde noch für weitere 72 h bei Raumtemperatur gerührt und dann die Reaktion durch Zugabe von 200 ml Wasser beendet. Die Reaktionsmischung wurde mit 3 M HCl auf einen pH-Wert von 6 eingestellt und dreimal mit 300 ml Essigsäureethylester extrahiert, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt (1,578 g) wurde an 200 g Kieselgel mit Chloroform / Isopropanol (10 / 1) als Eluens chromatographiert. Ausbeute: 186 mg (0,5 mmol, 29,3 % der Theorie) **10**.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 (δ / ppm): 8.35 (s, 2H, H-5_t und H-3_t), 7.66 (d, 4H, 7 Hz, arom. H-2, H-2', H-6 und H-6'), 7.22 (d, 4H, 8 Hz, arom. H-3, H-3', H-5 und H-5'), 3.55 (s, 3H, -CH₃-11), 2.74 (s, 2H, CH₂-9)

FD-MS (m/z , % rel. Int.): 356,9 (100) $[\text{M}]^+$, 357,9 (23,69)

R_f -Wert: 0,49 in Chloroform / Isopropanol (10 / 1)

5.2.3.3 Direktmarkierungsvorläufer für die Darstellung von [^{18}F]FPL 195.2.3.3.1 Darstellung von 4,4'-[4-Hydroxy-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)butan-1,1-diyl]dibenzonitril 155.2.3.3.1.1 4,4-Di-(4-cyanophenyl)-4-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-methylbutanoat 14**Abbildung 5.14:** 4,4-Di-(4-cyanophenyl)-4-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-methylbutanoat **14**

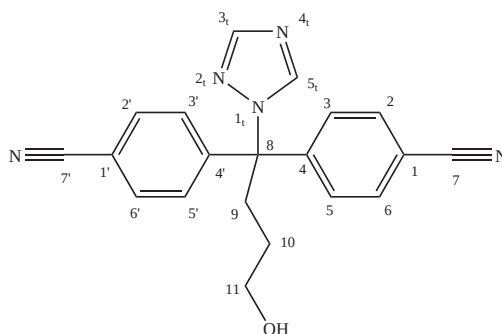
Letrozol **5** (1,398 g, 5 mmol) wurde in 10 ml DMF gelöst und in eine Spritze aufgezogen. Kalium-*tert*-butylat (1,78 g, 16 mmol) wurde im Kolben unter Stickstoffatmosphäre in 10 ml DMF vorgelegt. Über ein Septum wurde das in DMF gelöste Letrozol **5** innerhalb von 10 min zugegeben. 3-Brompropansäuremethylester (1,87 g, 11 mmol) wurde nach 5 min über einen Zeitraum von 10 min zugegeben. Kaliumiodid (1,374 g, 8,3 mmol) wurde im Anschluß hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wurde für weitere 12 h bei Raumtemperatur gerührt und dann mit 100 ml Wasser versetzt, um die Reaktion zu beenden. Der pH-Wert der Lösung wurde durch Zugabe von 3 M HCl auf 6 eingestellt. Die Reaktionsmischung wurde 3 mal mit 200 ml Essigsäureethylester extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Das Rohprodukt (0,5 g) wurde an 200 g Kieselgel mit Chloroform / Isopropanol (10 / 1) als Eluens aufgereinigt. Ausbeute: 1,361 g (3,7 mmol, 74,8 % der Theorie) **14**.

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3 (δ / ppm): 8.02 (s, 1H, H-5_t), 7.85 (s, 1H, H-3_t), 7.68 (d, 4H, 8 Hz, arom. H-2, H-2', H-6 und H-6'), 7.20 (d, 4H, 9 Hz, arom. H-3, H-3', H-5 und H-5'), 3.61 (s, 3H, CH_3 -12), 3.14 (m, 2H, $-\text{CH}_2$ -9- CH_2), 2.40 (m, 2H, $-\text{C}-\text{H}_2$ - CH_2 -10)

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3 (δ / ppm): 172.42 (C-11), 152.05 (C-3_t), 145.41 (C-5_t), 143.84 (arom. C-4 und C-4'), 132.71 (arom. C-2, C-2', C-6 und C-6'), 128.53 (arom. C-3, C-3', C-5 und C-5'), 117.68 (C-7 und C-7'), 113.12 (arom. C-1 und C-1'), 71.45 (C-8), 52.08 (C-12), 35.07 (C-9), 29.97 (C-10)

FD-MS (m/z , % rel. Int.): 371,7 (100) $[\text{M}]^+$

R_f -Wert: 0,37 in Chloroform / Isopropanol (10 / 1)

5.2.3.3.1.2 4,4'-[4-Hydroxy-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)butan-1,1-diyl]dibenzonitril **15****Abbildung 5.15:** 4,4'-[4-Hydroxy-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)butan-1,1-diyl]dibenzonitril **15**

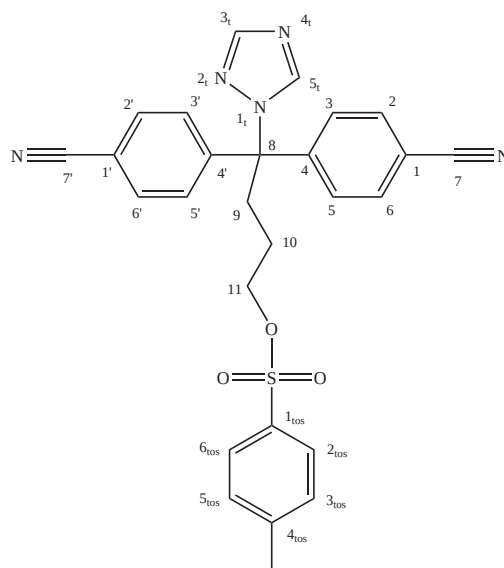
Der Propansäuremethylester **14** (0,674 g, 1,8 mmol) und NaBH₄ (0,250 g, 5 mmol) wurden in einem Kolben unter Inertgasatmosphäre in 10 ml THF vorgelegt und über einen Zeitraum von 30 min mit 2 ml Methanol versetzt. Nach beendeter Zugabe wurde die Reaktionsmischung auf 50 °C erwärmt. Nach einer Reaktionsdauer von 5 h konnte kein Edukt mehr detektiert werden (DC-Kontrolle). Die Reaktion wurde durch Zugabe von 10 ml Zitronensäure in Wasser (40 % w/w) beendet (langsame Zugabe, Gasentwicklung!) und für 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Das Rohprodukt (0,592 g) wurde an 60 g Kieselgel mit Chloroform / Isopropanol (10 / 1) als Eluens chromatographiert. Ausbeute: 0,278 g (0,81 mmol, 44,6 % der Theorie) **15**.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃ (δ / ppm): 8.37 (s, 1H, H-5_t), 8.04 (s, 1H, H-3_t), 7.65 (d, 4H, 8 Hz, arom. H-2, H-2', H-6 und H-6'), 7.29 (d, 4H, 9 Hz, arom. H-3, H-3', H-5 und H-5'), 3.68 (t, 2H, -CH₂-9-CH₂-CH₂-OH), 2.97 (m, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-11-OH), 2.24 (br, s, CH₂-CH₂-CH₂-OH), 1.41 (m, 2H, CH₂-CH₂-10-CH₂-OH)

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃ (δ / ppm): 152.02 (C-3_t), 146.13 (C-5_t), 143.78 (arom. C-4 und C-4'), 132.41 (arom. C-2, C-2', C-6 und C-6'), 128.67 (arom. C-3, C-3', C-5 und C-5'), 117.88 (C-7 und C-7'), 112.63 (arom. C-1 und C-1'), 71.91 (C-11), 61.45 (C-8), 35.99 (C-9), 27.64 (C-10)

FD-MS (m/z, % rel. Int.): 343,8 (100) [M]⁺, 344,8 (36,08)

R_f-Wert: 0,13 in Chloroform / Isopropanol (10 / 1)

5.2.3.3.2 4,4-Di-(4-cyanophenyl)-4-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)butyl-4-methylbenzensulfonat **16****Abbildung 5.16:** 4,4-Di-(4-cyanophenyl)-4-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)butyl-4-methylbenzensulfonat **16**

0,248 g (0,76 mmol) p-Toluolsulfonsäureanhydrid und 10 mg (0,016 mmol) Yb(OTf)₃ wurden in 1 ml Dichlormethan über Molsieb gelöst und in einem Kolben vorgelegt. Der Propylalkohol **15** (0,206 g, 0,61 mmol), gelöst in 4 ml Dichlormethan, wurde zugegeben. Nach 24 h Rühren bei Raumtemperatur wurde die Reaktionsmischung mit 5%iger Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt und anschließend mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Das erhaltene Rohprodukt (322 mg) wurde an 20 g Kieselgel mit Hexan / Essigsäureethylester (3 / 7) chromatographiert. Ausbeute 0,179 g (0,36 mmol, 59 % der Theorie) **16**.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃ (δ / ppm): 8.03 (s, 2H, H-5_t und H-3_t), 7.75 (d, 2H, 8 Hz, H-2_{tos}, H-6_{tos}), 7.65 (d, 4H, 9 Hz, arom. H-2, H-2', H-6 und H-6'), 7.33 (d, 2H, 9 Hz, H-3_{tos}, H-5_{tos}), 7.19 (d, 4H, 9 Hz, arom. H-3, H-3', H-5 und H-5'), 4.02 (t, 2H, CH₂-11), 2.88 (m, 2H, CH₂-9), 2.44 (s, 3H, CH_{3tos}), 1.62 (m, 2H, CH₂-10)

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃ (δ / ppm): 151.63 (C-3_t), 145.41 (C-5_t), 143.86 (arom. C-4 und C-4'), 142.79 (C-4_{tos}), 138.99 (C-1_{tos}), 132.64 (arom. C-2, c-2', C-6 und C-6'), 129.99 (arom. C-3_{tos} und C-5_{tos}), 128.52 (arom. C-3, C-3', C-5 und C-5'), 127.83 (arom. C-2_{tos} und C-6_{tos}), 117.71 (C-7 und C-7'), 113.02 (arom. C-1 und C-1'), 71.80 (C-11), 69.53 (C-8), 36.23 (C-9), 24.94 (C-10), 21,66 (CH_{3tos})

FD-MS (m/z, % rel. Int.): 325,4 (100) [M]⁺-OTs, 326,4 (65,31), 327,4 (9,59), 172,5 (46,92)

R_f-Wert: 0,51 in Hexan / Essigsäureethylester (3 / 7)

5.3 Radiosynthesen

5.3.1 Trocknung von [^{18}F]Fluorid-Lösung

100 - 1000 MBq [^{18}F]Fluorid-Lösung wurden auf einer zuvor mit 5 ml 1 M Kaliumcarbonatlösung und 10 ml Wasser konditionierten QMA-Kartusche fixiert. Das [^{18}F]Fluorid wurde mit einer Lösung, die 15 mg Kryptofix[®] 2.2.2 und 15 μl einer 1 M wässrigen Basenlösung (z. B. 1 M Kaliumcarbonatlösung, 1 M Kaliumhydrogencarbonatlösung, 1 M di-Kaliumoxalatlösung) in 800 μl trockenem Acetonitril enthielt, in ein 5 ml Wheaton-Reaktionsgefäß mit Deckel und Silikonseptum eluiert. Bei 80 °C im Stickstoffstrom (300 ml / min) und unter Vakuum (ca. 400 mbar) wurde das [^{18}F]Fluorid durch drei aufeinanderfolgende Zugaben von je 1 ml trockenem Acetonitril azeotrop getrocknet. Nach dem Abdestillieren der letzten Portion Acetonitril wurde die Stickstoffzufuhr beendet und das [^{18}F]Fluorid nochmals für drei Minuten unter Vakuum (10 - 20 mbar) getrocknet. Das auf diese Weise getrocknete [^{18}F]Fluorid wurde entweder mit einem bestimmten Volumen eines Lösungsmittel versetzt und als [^{18}F]Fluorid-Stammlösung für die Markierungsreaktionen verwendet, oder der gelöste Markierungsvorläufer wurde zum trockenen [^{18}F]Fluorid in das Wheaton-Reaktionsgefäß gegeben.

5.3.2 Herstellung von 2-[^{18}F]Fluorethyltosylat

5.3.2.1 Synthese von 2-[^{18}F]Fluorethyltosylat mit HPLC-Aufreinigung

Zu dem azeotrop getrockneten (siehe Abschnitt 5.3.1) [^{18}F]Fluorid wurde eine Lösung von 4 mg Ethylen-1,2-ditosylat in 1 ml Acetonitril gegeben und für 3 min bei 80 °C erhitzt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 1 ml Wasser beendet. Die verdünnte Reaktionsmischung wurde über eine semipräparative HPLC-Säule (LiChrospher RP 18 EC-10 μm , 250 mm $\times$ 10 mm) aufgereinigt. Die Produktfraktion (Retentionszeit 8 min bei einer Flußrate von 5 ml / min und Acetonitril / Wasser 50 / 50 als Eluens) wurde mit dem vierfachen Volumen Wasser verdünnt und das 2-[^{18}F]Fluorethyltosylat auf einer vorher mit 10 ml Ethanol und 20 ml Wasser konditionierten C_{18} -Kartusche fixiert. Die beladene C_{18} -Kartusche wurde 7 min lang im Stickstoffstrom getrocknet und das hergestellte 2-[^{18}F]Fluorethyltosylat mit ca. 1 ml Lösungsmittel (Acetonitril, DMF, DMSO, etc.) in ein Wheaton-Reaktionsgefäß eluiert. 2-[^{18}F]Fluorethyltosylat wurde nach einer Synthesedauer von insgesamt 25 min in 40 - 50 % radiochemischer Ausbeute und mit einer radiochemischen Reinheit > 97 % erhalten. Zur Fluorierung mit 2-[^{18}F]Fluorethyltosylat wurden Aliquots der so hergestellten 2-[^{18}F]Fluorethyltosylat-Stammlösung eingesetzt.

5.3.2.2 Synthese von 2-[^{18}F]Fluorethyltosylat mit Kartuschenaufreinigung

Zu dem azeotrop getrockneten (siehe Abschnitt 5.3.1) [^{18}F]Fluorid wurde eine Lösung von 4 mg Ethylen-1,2-ditosylat in 1 ml Acetonitril gegeben und für 3 min bei 80 °C erhitzt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 4 ml Wasser beendet. Die verdünnte Reaktionsmischung wurde langsam über eine mit 10 ml Ethanol und 20 ml Wasser konditionierte C_{18} -Kartusche gegeben. Die beladene C_{18} -Kartusche wurde im Stickstoffstrom getrocknet und das hergestellte 2-[^{18}F]Fluorethyltosylat mit ca. 1 ml Lösungsmittel in ein Wheaton-Reaktionsgefäß eluiert. 2-[^{18}F]Fluorethyltosylat konnte nach insgesamt 35 min mit ca. 50 % radiochemischer Ausbeute und

92 - 98 % radiochemischer Reinheit erhalten werden. Zur Fluorierung mit 2-[^{18}F]Fluorethyltosylat wurden Aliquots der so hergestellten 2-[^{18}F]Fluorethyltosylat-Stammlösung eingesetzt.

5.3.3 Herstellung von 1-Brom-2-[^{18}F]fluorethan

Zu dem azeotrop getrockneten (siehe Abschnitt 5.3.1) [^{18}F]Fluorid wurden 700 μl trockenes, auf 75 °C temperiertes Acetonitril und 4,5 μl 1,2-Dibromethan in 300 μl trockenem Acetonitril gegeben. Nach einer Reaktionsdauer von 3 min bei 75 °C wurde die Reaktion durch Zugabe von ca. 5 ml Wasser beendet. Die verdünnte Reaktionsmischung wurde mit weiteren 15 ml Wasser verdünnt und danach langsam über eine mit 10 ml Acetonitril und 10 ml Wasser konditionierte EN-Kartusche gegeben. Die beladene EN-Kartusche wurde in einem leichten Stickstoffstrom getrocknet, mit einer mit 10 ml Acetonitril konditionierten Alumina B Kartusche kombiniert und das hergestellte 1-Brom-2-[^{18}F]fluorethan mit ca. 1,5 ml warmem Lösungsmittel in ein Wheaton-Reaktionsgefäß eluiert. 1-Brom-2-[^{18}F]fluorethan konnte nach insgesamt 25 min mit 30 - 40 % radiochemischer Ausbeute und 95 % radiochemischer Reinheit erhalten werden. Zur Fluorierung mit 1-Brom-2-[^{18}F]fluorethan wurden Aliquots der so hergestellten 1-Brom-2-[^{18}F]fluorethan-Stammlösung eingesetzt.

5.3.4 Darstellung von [^{18}F]FML 17 durch ^{18}F -Direktmarkierung

3 mg des Markierungsvorläufers TosMV-FML 7 wurden in 800 μl des gewählten Lösungsmittels gelöst, in ein Wheaton-Reaktionsgefäß mit Septum überführt und in der Regel für ca. 5 min bei einer gewählten Temperatur im Ölbad temperiert. Durch Zugabe von 200 μl der, wie in Abschnitt 5.3.1 hergestellten, ^{18}F -Fluorid-Stammlösung wurde die Reaktion gestartet. Nach 1, 3, 5, 7, 10, 20 und 30 min wurden je 100 μl der Reaktionsmischung aus dem Reaktionsgefäß entnommen und in vorbereitete Eppendorfgefäße mit je 200 - 400 μl Wasser oder Acetonitril gegeben. Die Analyse der entnommenen Proben erfolgte mittels Radio-HPLC (System II oder III) und / oder mittels Radiodünnschichtchromatographie.

Retentionszeiten:

Eluens: Acetonitril / Wasser 50 / 50
HPLC-System: HPLC-System II

	UV	Aktivität
MV	7,1 min	–
Referenz	4,02 min	–
Radioaktives Produkt	–	5,02 min

Alternativ wurden 3 mg des Markierungsvorläufers TosMV-FML 7 in 1000 μl des gewählten Lösungsmittels gelöst, in ein Wheaton-Reaktionsgefäß mit Septum überführt und für ca. 5 min bei einer gewählten Temperatur im Ölbad temperiert. Die Fluorierungsreaktion wurde durch Überführen der temperierten Markierungsvorläuferlösung in das das getrocknete ^{18}F -Fluorid enthaltende Reaktionsgefäß gestartet. Die Probennahme und -auswertung erfolgte wie oben beschrieben.

5.3.5 Darstellung von [^{18}F]FPL 19 durch ^{18}F -Direktmarkierung

Die ^{18}F -Direktfluorierung des Tosylatmarkierungsvorläufers Tos-MV-FPL 16 erfolgte analog zu dem in Abschnitt 5.3.4 beschriebenen Verfahren für den Tosylatvorläufer TosMV-FML 7.

Retentionszeiten:

Eluens: Acetonitril / Wasser 50 / 50

HPLC-System: HPLC-System II

	UV	Aktivität
MV	14,8 min	–
Referenz	6,2 min	–
Radioaktives Produkt	–	6,8 min

6 Zusammenfassung und Ausblick

Diese Arbeit entstand im Rahmen einer Kooperation zwischen der Novartis International AG, Basel und der Johannes Gutenberg-Universität Mainz. Im Rahmen dieser Kooperation sollten zwei mit ^{18}F markierte Derivate des Aromataseinhibitors Letrozol **5**, ^{18}F FML **17** und ^{18}F FEL **18** (siehe Abbildung 6.1), und die zur Radiomarkierung benötigten Markierungsvorläufer hergestellt werden. Die ^{19}F -Referenzverbindungen, ^{19}F FML **17** und ^{19}F FEL **18**, wurden bereits von Novartis hergestellt und dort auf ihre *in vitro* Eigenschaften untersucht. Aufgrund von positiven Ergebnissen dieser Untersuchungen wurde die Radiomarkierung dieser Derivate geplant. Bei erfolgreicher Radiofluorierung der beiden Derivate sollten erste *in vitro* und *in vivo* Untersuchungen mit den markierten Verbindungen unternommen werden. Zusätzlich wurde ein weiteres radiofluoriertes Letrozolderivat, ^{18}F FPL **19** (siehe Abbildung 6.1), und der entsprechende Markierungsvorläufer synthetisiert.

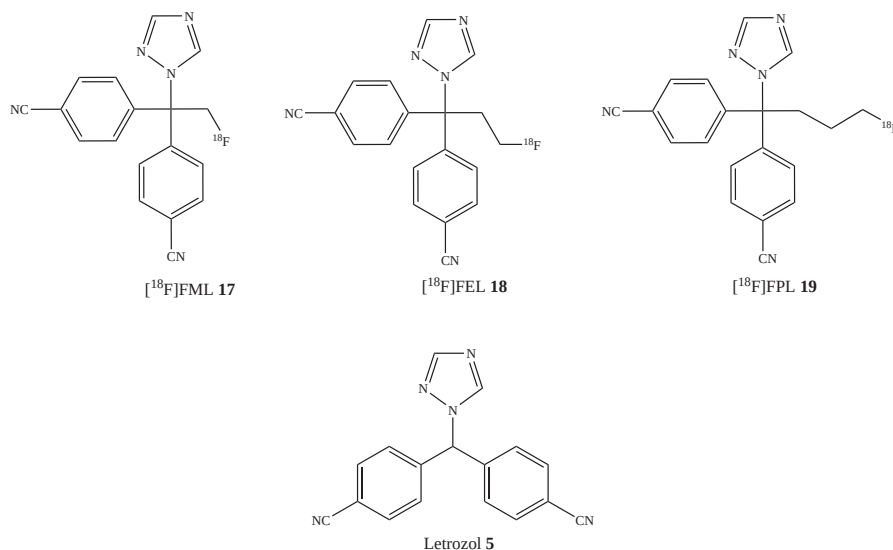


Abbildung 6.1: Strukturformeln der drei Zielverbindungen ^{18}F FML **17**, ^{18}F FEL **18** und ^{18}F FPL **19** und von Letrozol **5**

FML

Für die Direktmarkierung mit ^{18}F Fluorid zur Darstellung von ^{18}F FML **17** konnten drei Direktmarkierungsvorläufer, TosMV-FML **7**, MesMV-FML **8** und BrMV-FML **20** (siehe Abbildung 6.2) mit verschiedenen Abgangsgruppen (Tosylat, Mesylat und Brom) in 68 %, 66 %, bzw. 30 % Ausbeute synthetisiert werden. Die Markierungssynthesen unter Verwendung von TosMV-FML **7** verliefen mit geringen, instabilen radiochemischen Ausbeuten von max. 30 %. Versuche, die Markierungsausbeuten durch Variation der Markierungsbedingungen zu optimieren (Verwendung von verschiedenen Basen, Lösungsmitteln, Markierungsverfahren etc.) und zu stabilisieren, blieben erfolglos. Die Instabilität der Markierungssynthese und die geringe radiochemische Ausbeute räumen dieser radiomarkierten Verbindung wenig Aussicht auf eine zukünftige Anwendung ein. Markierungsversuche mit den Markierungsvorläufern MesMV-FML **8** und BrMV-FML **20** verliefen erfolglos.

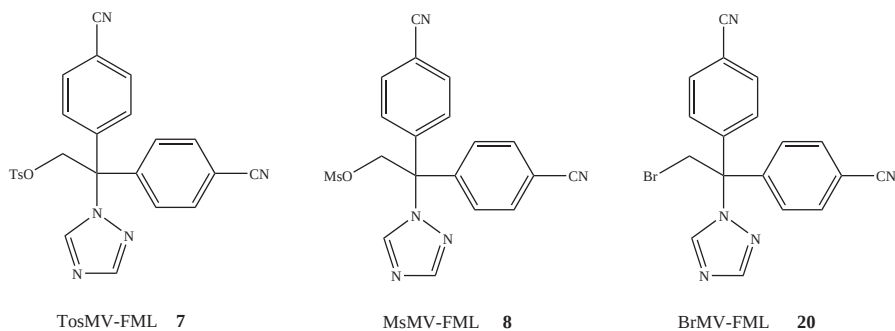


Abbildung 6.2: Struktur der synthetisierten Markierungsvorläufer TosMV-FML **7**, MsMV-FML **8** und BrMV-FML **20** für die ^{18}F -Direktmarkierung zur Darstellung von ^{18}F FML **17**

FEL

Um ^{18}F FEL **18** zu erhalten, wurden zwei verschiedene Markierungsstrategien untersucht: Direktmarkierung geeigneter Markierungsvorläufer mit ^{18}F Fluorid oder ^{18}F -Fluoralkylierung von Letrozol **5** mit geeigneten prosthetischen Gruppen wie 1-Brom-2- ^{18}F fluorethan (^{18}F BFE) oder 2- ^{18}F fluorethyltosylat (^{18}F FETos). Die Synthese der Direktmarkierungsvorläufer zur Darstellung von ^{18}F FEL **18** war mit Schwierigkeiten verbunden. Die Darstellung der zur Synthese der Markierungsvorläufer benötigten Alkoholzwischenstufe **12** wurde über verschiedene Synthesewege versucht, bevor das Produkt isoliert werden konnte (siehe Abbildung 3.12). Die Umsetzung von Letrozol **5** mit 2-Bromethanol ergab den Alkohol **12** nicht, ebenso wie die Herstellung von Ethyl- bzw. Methylesterderivaten von Letrozol (**9** und **10**) und deren anschließende Reduktion. Die Synthese der Alkoholvorstufe **12** gelang über die Darstellung eines Acetoxyderivates **11** und dessen alkalischer Hydrolyse. Allerdings kam es dann im nächsten Schritt, bei der Umsetzung der Vorstufe **12** zum Tosylat- oder Bromidmarkierungsvorläufer (TosMV-FEL **13** bzw. BrMV-FEL **21**), zu Nebenreaktionen. Die Markierungsvorläufer konnten nicht isoliert werden. Betrachtet man in diesem Zusammenhang die Direktmarkierungsbedingungen (Kaliumcarbonat als Base in DMF, Acetonitril oder DMSO), liegt die Vermutung nahe, daß die Umsetzung eines erfolgreich hergestellten Direktmarkierungsvorläufer unter den Bedingungen der Direktfluorierung zu ähnlichen Nebenprodukten führt und nicht zum ^{18}F -markierten Ethylderivat des Letrozols, ^{18}F FEL **18**.

Die ^{18}F -Fluoralkylierung von Letrozol **5** wurde unter Verwendung von ^{18}F FETos und ^{18}F BFE als prosthetische Gruppen durchgeführt. Die ^{18}F -Fluorethylierung mit ^{18}F FETos führte nicht zu ^{18}F FEL **18**. Stattdessen wurde bei der Markierungsreaktion die Entstehung eines nicht radioaktiven Nebenproduktes beobachtet. Die Verwendung von Iodid-Salzen zur *in situ*-Erzeugung von 1- ^{18}F fluor-2-iodethan aus ^{18}F FETos, eines noch reaktiveren Fluoralkylierungssagens, führte ebenfalls nicht zu radiomarkierten ^{18}F FEL **18**.

Zur Darstellung der ^{19}F -Referenzverbindung FEL **18** wurde Letrozol **5** mit 1-Brom-2-fluorethan umgesetzt. Die Synthese gelang mit einer geringen Ausbeute von 4 %. Die Vermutung lag damit nahe, daß, in Analogie zur makroskopischen Reaktion, die Reaktion von Letrozol **5** mit 1-Brom-2- ^{18}F fluorethan zur Entstehung von ^{18}F FEL **18** führt. Der Einsatz von ^{18}F BFE zur ^{18}F -Fluorethylierung von Letrozol **5** ergab das gewünschte Produkt ^{18}F FEL **18** nicht. Auch hier wurde die Entstehung eines nicht radioaktiven Nebenproduktes beobachtet. Die Verwendung von Iodid-Salzen zur *in situ*-Erzeugung von 1- ^{18}F fluor-2-iodethan zeigte, wie bei den ^{18}F -Fluoralkylierung mit ^{18}F FETos, keinen Effekt.

FPL

Für die ^{18}F -Direktmarkierung mit $[^{18}\text{F}]\text{Fluorid}$ zur Darstellung von $[^{18}\text{F}]\text{FPL}$ **19** wurde ein Direktmarkierungsvorläufer mit einer Tosylatabgangsgruppe und drei Methylenheiten zwischen Abgangsgruppe und Letrozolrest (TosMV-FPL **16**) erfolgreich in 59 % Ausbeute hergestellt. Die ^{18}F -Direktfluorierung von **16** gelang mit stabilen radiochemischen Ausbeuten unter üblichen Direktfluorierungsbedingungen im Bereich von 30 bis 45 %. Als optimale ^{18}F -Direktmarkierungsbedingungen für die Darstellung von $[^{18}\text{F}]\text{FPL}$ **19** wurden Acetonitril als Lösungsmittel, eine Reaktionstemperatur von 90 °C, eine Markierungsvorläufereinwaage von 3 mg und eine Reaktionsdauer von 20 min ermittelt.

Folgerung

Aufgrund der erhaltenen Ergebnisse und Beobachtungen im Rahmen der Synthese der Markierungsvorläufervorstufen für die ^{18}F -Direktmarkierungsvorläufer zur Darstellung von $[^{18}\text{F}]\text{FEL}$ **18** und der instabilen radiochemischen Ausbeuten bei der ^{18}F -Direktmarkierung von TosMV-FML **7** zur Darstellung von $[^{18}\text{F}]\text{FML}$ **17** lag die Vermutung nahe, daß die radioaktive Markierung zur Synthese von $[^{18}\text{F}]\text{FML}$ **17** ausgehend von TosMV-FML **7** wahrscheinlich sterisch gehindert ist. Aufgrund der voluminösen Substituenten aus dem Letrozolrest und der Tosylatabgangsgruppe ist der bei der Substitutionsreaktion zu durchlaufende Übergangszustand energetisch ungünstig.

Das Ethylderivat wiederum neigt zur Ausbildung einer Doppelbindung zwischen den beiden Methylengruppen der Alkylkette. Verschiedene Versuche das Alkoholderivat **12** zum Tosylat- bzw. Bromidmarkierungsvorläufer umzusetzen, ergaben ein entsprechendes Eliminierungsprodukt oder nicht näher identifizierbare Nebenprodukte.

Die Erweiterung der Alkylkette um eine zusätzliche Methylengruppe sollte diese beiden aufgetretenen Probleme beseitigen. Durch eine zusätzliche Methylengruppe wird der Abstand zwischen dem Letrozolrest und dem radioaktivem Label vergrößert. Ein daraus resultierender Übergangszustand in einer nukleophilen Substitutionsreaktion sollte im Vergleich zu dem zu durchlaufenden Übergangszustand bei der Markierung von $[^{18}\text{F}]\text{FML}$ **17** energetisch günstiger sein. Die Ausbildung einer Doppelbindung sollte ebenfalls durch die Einführung einer zusätzlichen Methylengruppe verhindert werden können.

Diese Vermutungen konnten durch die Einführung einer zusätzlichen Methyleneinheit zwischen dem Letrozolrest des Moleküls und dem radioaktiven Isotop bzw. der Abgangsgruppe der Markierungsvorläufer bei der ^{18}F -Direktmarkierung von TosMV-FPL **16** bestätigt werden. Die zusätzliche Methyleneinheit führt zu stabilen Markierungsvorläufern und stabileren, reproduzierbaren Markierungsausbeuten.

Ausblick

Nachdem eines der drei fluorierten Letrozolderivate erfolgreich markiert werden konnte, wäre es von Interesse zu überprüfen, ob $[^{19}\text{F}]\text{FPL}$ **19** ähnliche *in vitro* Eigenschaften wie die beiden bereits evaluierten Verbindungen $[^{19}\text{F}]\text{FML}$ **17** und $[^{19}\text{F}]\text{FEL}$ **18** aufweist. Außerdem sind, vorausgesetzt die Evaluierungen der ^{19}F -Referenzverbindung liefern positive Ergebnisse, erste *in vitro* und *in vivo* Untersuchungen mit der ^{18}F -markierten Verbindung $[^{18}\text{F}]\text{FPL}$ **19** realistisch.

7 Literaturverzeichnis

- [1] DEHEVESY, GEORGE: *Some Application of Isotopic Indicators*. www.nobleprice.se, 1944. Noble Lecture, December 12, 1944.
- [2] SAHA, GOPAL B.: *Physics and Radiobiology of Nuclear Medicine*. Nummer ISBN 0-387-95021-4. Springer, Second Edition Auflage, 2001.
- [3] PSCHYREMBEL: *Klinisches Wörterbuch*. de Gruyter, 257. Auflage Auflage, 1994.
- [4] LIESER, KARL HEINRICH: *Einführung in die Kernchemie*. VCH, 3., neubearbeitete Auflage, 1991.
- [5] ACHE, HANS J.: *Chemie des Positrons und Positroniums*. *Angewandte Chemie*, 84(6):234 – 255, 1972.
- [6] *Brookhaven National Laboratory internet database*. www.bnl.gov, 2006.
- [7] BROWNE, E. und R. B. FIRESTONE: *Table of Radioactive Isotopes*. Wiley, 1986.
- [8] *Karlsruher Nuklidkarte*, 2006.
- [9] DIETHELM, L., F. HEUCK, O. OLSSON, F. STRNAD, H. VIETEN und A. ZUPPINGER (Herausgeber): *Handbuch der medizinischen Radiologie Band XV/1B Emissions-Computertomographie mit kurzlebigen zyklotron-produzierten Radiopharmaka*. Springer-Verlag, 1988.
- [10] VÉRTES, A., S. NAGY und Z. KLENCŠÁR (Herausgeber): *Handbook of Nuclear Chemistry Volume 4 Radiochemistry and Radiopharmaceutical Chemistry in Life Sciences*. Kluwer Academic Publishers, 2003.
- [11] BLOCK, D., H. H. COENEN, P. LAUFER und G. STÖCKLIN: *N.C.A. [¹⁸F]-Fluoroalkylation Via Nucleophilic Fluorination of Disubstituted Alkanes and Application to the Preparation of N-[¹⁸F]-Fluoroethylspiperone*. *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals*, 23:1042 – 1044, 1986.
- [12] STRYER, L.: *Biochemie*. Spektrum Akademischer Verlag, 1996.
- [13] ACKERMAN, GARY E. und BRUCE R. CARR: *Estrogens*. *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders*, 3:225 – 230, 2002.
- [14] AKTORIES, FÖRSTERMANN, HOFMANN und STARKE: *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. Urban & Fischer, 2005.
- [15] LEWIS, DAVID F. V. und PETER LEE-ROBICHAUD: *Molecular Modelling of Steroidogenic Cytochromes P450 from Families CYP11, CYP17, CYP19 and CYP21 Based on the CYP102 Crystal Structure*. *J. Steroid Biochem. Molec. Biol.*, 66(4):217 – 233, 1998.
- [16] SIMPSON, EVAN R. und SUSAN R. DAVIS: *Minireview: Aromatase and the Regulation of Estrogen Biosynthesis - Some New Perspectives*. *Endocrinology*, 142(11):4589 – 4594, August 2001.
- [17] HASLER, JULIA A., RONALD ESTABROOK, MICHAEL MURRAY, IRINA PIKULEVA, MICHAEL WATERMAN, JORGE CAPDEVILA, VIJAKUMAR HOLLA, CHRISTIAN HELVIG, JOHN R. FALCK, GEOFFREY

- FARRELL, LAURENCE S. KAMINSKY, SIMON D. SPIVACK, ERIC BOITIER und PHILIPPE BEAUNE: *Human Cytochromes P450*. Molecular Aspects of Medicine, 20:1 – 137, 1999.
- [18] *Aromatase: Synthesis of estrogen in post-menopausal women*. The Pharmacogenetics and Pharmacogenomics Knowledge Base, <http://www.pharmgkb.org/do/serve?objId=PA145011117&objCls=Pathway>.
- [19] THIJSEN, JOS H. H.: *Local biosynthesis and metabolism of oestrogens in the human breast*. Maturitas, 49:25 – 33, 2004.
- [20] MEINHARDT, U. und P. E. MULLIS: *The Aromatase Cytochrome P-450 and Its Clinical Impact*. Hormone Research, 57:145 – 152, 2002.
- [21] SIMPSON, EVAN R., MALA S. MAHENDROO, GARY D. MEANS, MICHAEL W. KILGORE, MARGARET M. HINSELWOOD, SANDRA GRAHAM-LORENCE, BILAL AMARNEH, YUJI ITO, CAROLYN R. FISHER, M. DODSON MICHAEL, CAROLE R. MENDELSON und SERDAR E. BULUN: *Aromatase Cytochrome P450, The Enzyme Responsible for Estrogen Biosynthesis*. Endocrine Reviews, 15(3):342 – 355, June 1994.
- [22] SANTEN, R. J. und H. A. HARVEY: *Use of Aromatase Inhibitors in Breast Carcinoma*. Endocrine-Related Cancer, 6:75 – 92, 1999.
- [23] GRAHAM-LORENCE, S., B. AMARNEH, R. E. WHITE, J. A. PETERSON und E. R. SIMPSON: *A three dimensional model of aromatase cytochrome P450*. Protein Science, 4:1065 – 1080, 1995.
- [24] AMARNEH, BILAL, C. JO CORBIN, JULIAN A. PETERSON, EVAN R. SIMPSON und SANDRA GRAHAM-LORENCE: *Functional Domains of Human Aromatase Cytochrome P450 Characterized by Linear Alignment and Site-Directed Mutagenesis*. Molecular Endocrinology, 7(12):1617 – 1624, 1993.
- [25] KORZEKWA, KENNETH R., WILLIAM F. TRAGER, SOOZY J. SMITH, YOICHI OSAWA und JAMES R. GILLETTE: *Theoretical Studies on the Mechanism of Conversion of Androgens to Estrogens by Aromatase*. Biochemistry, 30:6155 – 6162, 1991.
- [26] COLE, PHILIP A. und CECIL H. ROBINSON: *A Peroxide Model Reaction for Placental Aromatase*. Journal of the American Chemical Society, 110:1284 – 1285, 1988.
- [27] CASPI, ELIAHU, THANGAVEL ARUNACHALAM und PETER A. NELSON: *Biosynthesis of Estrogens: The Steric Mode of the Initial C-19 Hydroxylation of Androgens by Human Placental Aromatase*. Journal of the American Chemical Society, 105:6987 – 6989, 1983.
- [28] BOSSCHE, HUGO VANDEN, HENRI MOEREELS und LUC M. H. KOYMANS: *Aromatase Inhibitors - mechanisms for non-steroidal inhibitors*. Breast Cancer Research and Treatment, 30:43 – 55, 1994.
- [29] BRUEGGEMEIER, ROBERT W.: *Aromatase inhibitors - mechanisms of steroidal inhibitors*. Breast Cancer Research and Treatment, 30:31 – 42, 1994.
- [30] DEUTSCHE KREBSHILFE: *Brustkrebs - Ein Ratgeber für Betroffene, Angehörige und Interessierte*, 06 2006.
- [31] BUZDAR, AMAN U.: *New generation aromatase inhibitors - from the advanced to the adjuvant setting*. Breast Cancer Research and Treatment, 75:S13 – S17, 2002.

- [32] BRODIE, ANGELA M. H. und RICHARD J. SANTEN: *Aromatase and its inhibitors in breast cancer treatment - overview and perspective*. Breast Cancer Research and Treatment, 30:1–6, 1994.
- [33] JUHASZ-BÖSS, INGOLF, FELICITAS HORN und OLAF ORTMANN: *Aromatase-Hemmstoffe in der Therapie des Mammakarzinoms: Grundlagen und Wirkung*. Journal Onkologie, (10), 2004.
- [34] CHEN, SHIUAN: *Aromatase and Breast Cancer*. Frontiers in Bioscience, 3:d922 – 933, 1998.
- [35] TAKAHASHI, KAYO, MATS BERGSTRÖM, PERNILLA FRÄNDBERG, EVA-LOTTA VESSTRÖM, YASUYOSHI WATANABE und BENGT LÄNGSTRÖM: *Imaging of aromatase distribution in rat and rhesus monkey brains with [¹¹C]vorozole*. Nuclear Medicine and Biology, 33:599 – 605, 2006.
- [36] LIDSTRÖM, P., T. A. BONASERA, D. KIRILOVAS, B. LINDBLOM, L. LU, E. BERGSTRÖM, M. BERGSTRÖM, J.-E. WESTLIN und B. LÄNGSTRÖM: *Synthesis, in vivo rhesus monkey biodistribution and in vitro evaluation of a ¹¹C-labelled potent aromatase inhibitor:[N-methyl-¹¹C]vorozole*. Nuclear Medicine and Biology, 25:497 – 501, 1998.
- [37] MINTUN, M. A., M. J. WELCH, B. A. SIEGEL, C. J. MATHIAS, J. W. BRODACK, A. H. MCGUIRE und J. A. KATZENELLENBOGEN: *Breast cancer: PET imaging of estrogen receptors*. Radiology, 169:45 – 48, 1988.
- [38] MORTIMER, JOANNE E., FARROKH DEHDASHTI, BARRY A. SIEGEL, JOHN A. KATZENELLENBOGEN, PAULA FRACASSO und MICHAEL J. WELCH: *Positron Emission Tomography with 2-[¹⁸F]Fluoro-2-deoxy-D-glucose and 16 α -[¹⁸F]Fluoro-17 β -estradiol in Breast Cancer: Correlation with Estrogen Receptor Status and Response to Systemic Therapy*. Clinical Cancer Research, 2:933 – 939, 1996.
- [39] MATHIAS, C. J., M. J. WELCH, J. A. KATZENELLENBOGEN, J. W. BRODACK, M. R. KILBOURN, K. E. CARLSON und D. O. KIESEWETTER: *Characterization of the uptake of 16 α -([F-18]fluoro)-17 β -estradiol in DMBA-induced mammary tumors*. Nuclear Medicine and Biology, 14:15 – 25, 1987.
- [40] MANKOFF, DAVID A., TIMOTHY J. TEWSON und JANET F. EARY: *Analysis of Blood Clearance and Labeled Metabolites for the Estrogen Receptor Tracer [F-18]-16 α -Fluoroestradiol (FES)*. Nuclear Medicine and Biology, 24:341 – 348, 1997.
- [41] JONSON, STEPHANIE D., THOMAS A. BONASERA, FARROKH DEHDASHTI, MICHAEL E. CRISTEL, JOHN A. KATZENELLENBOGEN und MICHAEL J. WELCH: *Comparative Breast Tumor Imaging and Comparative in Vitro Metabolism of 16 α -[¹⁸F]Fluoroestradiol-17 β and 16 β -[¹⁸F]Fluoromoxestrol in Isolated Hepatocytes*. Nuclear Medicine and Biology, 26:123 – 130, 1999.
- [42] GESELLSCHAFT DER EPIDEMIOLOGISCHEN KREBSREGISTER IN DEUTSCHLAND E.V. IN ZUSAMMENARBEIT MIT DEM ROBERT KOCH INSTITUT: *Krebs in Deutschland - Häufigkeiten und Trends*, 2006. 5. überarbeitete, aktualisierte Auflage.
- [43] BUNDESMINISTERIUM FÜR GESUNDHEIT: *Brustkrebs durch Mammographie-Screening rechtzeitig erkennen*, 2006. Erscheinungsdatum: 22.09.2006.
- [44] BOWMAN, ROBERT M., ROANALD E. STEELE und LESLIE J. BROWNE CIBA-GEIGY AG: *Alpha-heterocycle substituted tolunitriles*. EP 0 236 940 A2, 1988. Patent.
- [45] POLYA, J. B.: *1,2,4-Triazoles*. Comprehensive Heterocyclic Chemistry, 5:733 – 790, 1984.

- [46] BERGTRUP, MIKAEL und PETER LARSEN: *Alkylation, Acylation and Silylation of Azoles*. Acta Chemica Scandinavica, 44:1050 – 1057, 1990.
- [47] BULGER, PAUL G., IAN F. COTTRELL, CAMERON J. COWDEN, ANTONY J. DAVIES und ULF-H. DOLLING: *An investigation into the alkylation of 1,2,4-triazole*. Tetrahedron Letters, 41:1297 – 1301, 2000.
- [48] JONES, C. DAVID, MARK A. WINTER, KENNETH S. HIRSCH, NANCY STAMM, HAROLD M. TAYLOR, HOWARD E. HOLDEN, JAMES D. DAVENPORT, RIKS V. KRUMKALNS und ROBERT G. SUHR: *Estrogen Synthetase Inhibitors. 2. Comparison of the in Vitro Aromatase Inhibitory Activity for a Variety of Nitrogen Heterocycles Substituted with Diarylmethane or Diarylmethanol Groups*. Journal of Medicinal Chemistry, 33:416 – 429, 1990.
- [49] CREAGH, LINDA T. und PRICE TRUITT: *Nuclear Magnetic Resonance Studies of Triazoles. I. Tautomerism of 1,2,4-Triazole*. Journal of Organic Chemistry, 33:2956 – 2957, 1968.
- [50] HOLZER, WOLFGANG: *Spectral and Structural Assignments with Various N-substituted 1,2,4-Triazoles: NOE Difference Spectroscopy as a Powerful Tool*. Tetrahedron, 47:5471 – 5480, 1991.
- [51] HUDLICKÝ, MILOŠ: *Fluorination with diethylaminosulfur trifluoride and related aminofluorosulfuranes*. Organic Reactions, 35:513 – 637, 1988.
- [52] HARTUNG, JENS, SIEGFRIED HÜNIG, RAINER KNEUER, MICHAELA SCHWARZ und HERMANN WENNER: *1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octane (DABCO) - an Efficient Reagent in the Synthesis of Alkyl Tosylates of Sulfonates*. Synthesis, Seiten 1433 – 1438, 1997.
- [53] AUGSTEIN, J., W. C. AUSTIN, R. J. BOSCOFF, S. M. GREEN und C. R. WORTHING: *Some Cardiovascular Effects of a Series of Aryloxyalkylamines. I*. Journal of Medicinal Chemistry, 8:365 – 367, 1965.
- [54] GUALTIERI, FULVIO, ELISABETTA TEODORI, CRISTINA BELLUCCI, EDILIO PESCE und GIUSEPPE PIACENZA: *SAR Studies in the Field of Calcium(II) Antagonists. Effects of Modifications at the Tetrasubstituted Carbon of Verapamil-like Compounds*. Journal of Medicinal Chemistry, 28:1621 – 1628, 1985.
- [55] ANDERSON, ROSALEEN J., SUSAN ASHWELL, IAN GARNETT und BERNARD T. GOLDING: *Intramolecular functionalisation by a methylene radical of a 1,2-diol and a vicinal amino alcohol: models for coenzyme B₁₂-dependent diol dehydratase and ethanolamine ammonia lyase*. Journal of the Chemical Society, Perkin Transaction 1, Seiten 4488 – 4498, 2000.
- [56] BRUNO, JOSEPH W., GREGORY M. SMITH, TOBIN J. MARKS, C. KAY FAIR, ARTHUR J. SCHULTZ und JACK M. WILLIAMS: *C-H Activation Mechanisms and Regioselectivity in the Cyclometalation Reactions of Bis(pentamethylcyclopentadienyl)thorium Dialkyl Complexes*. Journal of the American Chemical Society, 108:40 – 56, 1986.
- [57] WILEY, G. A., R. L. HERSHKOWITZ, B. M. REIN und B. C. CHUNG: *Studies in Organophosphorous Chemistry. I. Conversion of Alcohols and Phenols to Halides by Tertiary Phosphine Dihalides*. Journal of the American Chemical Society, 86:964 – 965, 1964.
- [58] FUJITA, KAZUYA, HIDEKI YORIMITSU, HIROSHI SHINOKUBO und KOICHIRO OSHIMA: *Transformation of Zirconocene - Olefin Complexes into Zirconocene Allyl Hydride and Their Use as Dual Nucleophilic*

- Reagents: Reactions with Acid Chloride and 1,4-Diketone.* Journal of the American Chemical Society, 126:6776 – 6783, 2004.
- [59] JUNG, JAE-CHUL, RAJASHAKER KACHE, KIMBERLY K. VINES, YAN-SONG ZHENG, PANICKER BIJOY, MURALIKRISHNA VALLURI und MITCHELL A. AVERY: *Total Syntheses of Epothilones B and D.* Journal of Organic Chemistry, 69:9269 – 9284, 2004.
- [60] KAR, ANIRBAN und NARSHINHA P. ARGADE: *A Facile Synthesis of Natural Products Chaetomelic Acid A and 1,7(Z)-Nonadecadiene-2,3-dicarboxylic Acid.* Journal of Organic Chemistry, 67:7131 – 7134, 2002.
- [61] SCHULTZ, O.-E. und J. SCHNECKENBURGER: *Zur Zersetzung instabiler quartärer Hexaminiumsalze der Triphenylmethanreihe.* Archiv der Pharmazie, 65:678 – 682, 1960.
- [62] LI, KAI, LI RAN, YI-HUA YU und YONG TANG: *Synthesis and Characterization of Pentaerythritol-Derived Oligoglycol and Their Application to Catalytic Wittig-Type Reactions.* Journal of Organic Chemistry, 69:3986 – 3989, 2004.
- [63] DAVIS, BENJAMIN G., KANJAI KHUMTAVEEPORN, RICHARD R. BOTT und J. BRYAN JONES: *Altering the Specificity of Subtilisin Bacillus lentus Through the Introduction of Positive Charge at Single Amino Acid Sites.* Bioorganic & Medicinal Chemistry, 7:2303 – 2311, 1999.
- [64] MARCH: *Advanced Organic Chemistry.* John Wiley & Sons, Inc., 1992.
- [65] BAŽANT, V., M. ČAPKA, M. ČERNÝ, V. CHVALOVSKÝ, K. KOCHLOEFL, M. KRAUS und J. MÁLEK: *Properties of Sodium-bis-(2-methoxyethoxy)aluminiumhydride. I. Reduction of Some Organic Functional Groups.* Tetrahedron Letters, Seiten 3303 – 3306, 1968.
- [66] ČERNÝ, M., J. MÁLEK, M. ČAPKA und V. CHVALOVSKÝ: *Properties of Sodium bis-(2-methoxyethoxy)aluminium hydride.III. Reduction of carboxylic Acids and their derivatives.* Collection Czechoslov. Chem. Commun., 34:1025 – 1032, 1969.
- [67] ROXBURGH, C. J., C. R. GANELLIN, S. ATHMANI, A. BISI, W. QUAGLIA, D. C. H. BENTON, M. A. R. SHINER, M. MALIK-HALL, D. G. HAYLETT und D. H. JENKINSON: *Synthesis and Structure - Activity Relationships of Cetiedil Analogues as Blockers of the Ca^{2+} -Activated K^+ Permeability of Erythrocytes.* Journal of Medicinal Chemistry, 44:3244 – 3253, 2001.
- [68] KAMITORI, Y., M. HOJO, R. MASUDA, T. INOUE und T. IZUMI: *Lithium Aluminium Hydride on Silica Gel - Selective Reduction of Ketones and Carboxy Esters in the Presence of Nitro and Cyano Groups.* Tetrahedron Letters, 24:2575 – 2576, 1983.
- [69] SOAI, K., H. OYAMADA, M. TAKASE und ATUSHIRO OOKAWA: *Practical Procedure for the Chemoselective Reduction of Esters by Sodium Borohydride. Effect of the Slow Addition of Methanol.* Bull. Chem. Soc. Jpn., 57:1948 – 1953, 1984.
- [70] PACHALY, P., S. DASKALKAKIS und KWAN S. SIN: *Michael-Additionen mit Acylaminosäureestern, 7. Mitt. trans-3-Aryl-2-hydroxymethyl-pyrrolidone-5 als Synthone für azaanaloge Pharmaka.* Arch. Pharm. (Weinheim), 317:588 – 594, 1984.

- [71] COMAGIC, S. und R. SCHIRRMACHER: *Efficient and Mild Ytterbium(III)-Catalyzed Tosylation of Alcohols*. Synthesis, Seiten 885 – 888, 2004.
- [72] RAJARAM, S. und M. SIGMAN: *Optimization of Enantioselection Using a Modular Oxazoline catalyst: Application to a Hydrogen Bond Promoted Hetero Diels-Alder Reaction*. Organic Letters, 7:5473 – 5475, 2005.
- [73] EVANS, D. A., G. S. PETERSON, J. S. JOHNSON, D. M. BARNES, K. R. CAMPOS und K. A. WOERPL: *An Improved Procedure for the Preparation of 2,2-Bis[2-[4(S)-tert-butyl-1,3-oxazoliny]]propane [(S,S)-tert-Butylbis(oxazoline)] and Derived Copper(II) Complexes*. Journal of Organic Chemistry, 63:4541 – 4544, 1998.
- [74] ANDREWS, L. J. und W. W. KAEDING: *The Formation of Benzophenone and its Diethylketal in the Ethanolysis of Diphenyldichloromethane*. Journal of the American Chemical Society, 73:1007 – 1011, March 1951.
- [75] KIM, DONG WOOK, YEARN SEONG CHOE und DAE YOON CHI: *A new nucleophilic fluorine-18 labeling method for aliphatic mesylates: Reaction in ionic liquids shows tolerance for water*. Nuclear Medicine and Biology, 30:345 – 350, 2003.
- [76] MOON, BYUNG SEOK, KYO CHUL LEE, GWANG IL AN, DAE YOON CHI, SEUNG DAE YANG, CHANG WOON CHOI, SANG MOO LIM und KWON SOO CHUN: *Preparation of 3'-deoxy-3'-[¹⁸F]fluorothymidine ([¹⁸FLT]) in ionic liquid, [bmim][OTf]*. Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals, 49:287 – 293, 2006.
- [77] BLOCK, D., H. H. COENEN und G. STÖCKLIN: *The N.C.A. Nucleophilic ¹⁸F-Fluorination of 1,N-Disubstituted Alkanes as Fluoroalkylating Agents*. Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals, 24:1029 – 1042, 1987.
- [78] BAUMAN, ANDREAS: *Vergleichende Untersuchung zur ¹⁸F-Fluorethylierung mit den sekundären Markierungsvorläufern 2-[¹⁸F]Fluorethyltosylat und 1-Brom-2-[¹⁸F]fluorethan*. Diplomarbeit, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, 2002.
- [79] ZHANG, M.-R., K. FURUTSUKA, Y. YOSHIDA und K. SUZUKI: *How to increase the reactivity of [¹⁸F]fluoroethyl bromide: [¹⁸F]fluoroethylation of amine, phenol and amide functional groups with [¹⁸F]FetBr, [¹⁸F]FetBr/NaI and [¹⁸F]FetOTf*. Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals, 46:587 – 598, 2003.
- [80] BAUMAN, A., M. PIEL, R. SCHIRRMACHER und F. RÖSCH: *Efficient alkali iodide promoted ¹⁸F-fluoroethylations with 2-[¹⁸F]fluoroethyl tosylate and 1-bromo-2-[¹⁸F]fluoroethane*. Tetrahedron Letters, 44:9165 – 9167, 2003.

A Abkürzungsverzeichnis

AA	–	amino acid
Acetyl-CoA	–	Acetyl-Coenzym A
Äq.	–	Äquivalent
AH	–	Aromatasehemmstoff
AI	–	Aromataseinhibitor
AMP	–	Adenosinmonophosphat
AS	–	Aminosäure
[¹⁸F]BFE	–	1-Brom-2-[¹⁸ F]fluorethan
BrMV	–	Markierungsvorläufer mit einer Bromidabgangsgruppe
br s	–	breites Singulett
n-BuLi	–	n-Butyllithium
cAMP	–	Cyclo-Adenosinmonophosphat
CT	–	Computertomographie
d	–	Doublett
DABCO	–	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan
DAST	–	<i>N,N</i> -Diethylaminschwefeltrifluorid
DC	–	Dünnschichtchromatographie
DEA	–	Diethylamin
DHEA	–	Dehydroepiandrosteron
DIPEA	–	Diisopropylethylamin
DMAP	–	4- <i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin
DMF	–	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	–	Dimethylsulfoxid
E	–	Estrogen
E₁	–	Estradiol
EC	–	Elektroneneinfang, electron capture
ER	–	Estrogen Rezeptor
ER	–	Endoplasmatisches Retikulum
FAD	–	Flavinadenindinukleotid
[¹⁸F]FDG	–	Fluor-Deoxyglukose, 2-[¹⁸ F]Fluor-2-deoxy-D-glukose
[¹⁸F]FETos	–	2-[¹⁸ F]Fluorethyltosylat
FEL	–	Fluorethylletrozol 4,4'-[2-Fluor-1-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-yl)propan-1,1-diyl]dibenzonitril (FEL) 18
FML	–	Fluormethylletrozol 4,4'-[2-Fluor-1-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-yl)ethan-1,1-diyl]dibenzonitril (FML) 17
FMN	–	Flavinmononukleotid
FPL	–	Fluorpropylletrozol 4,4'-[2-Fluor-1-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-yl)butan-1,1-diyl]dibenzonitril (FPL) 19

FSH	–	folikelstimulierendes Hormon
GnRH	–	gonadotropin-releasing-Hormon
HPLC	–	high performance liquid chromatography
i. v.	–	intravenös
Kryptofix[®] 2.2.2	–	(4,7,13,16,21,24-Hexaoxa-1,10-diazabicyclo[8.8.8]hexacosan)
LDA	–	Lithiumdiisopropylamid
LET	–	Letrozol
LH	–	luteinisierendes Hormon
M	–	molar
MeCN	–	Acetonitril
MRT	–	Magnetresonanztomographie
MsCl	–	Methylsulfonylchlorid
MsMV	–	Markierungsvorläufer mit einer Mesylatabgangsgruppe
NADPH	–	Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat
OMs	–	Methylsulfonat
OTs	–	p-Toluolsulfonat
PET	–	Positronenemissionstomographie
q	–	Quartett
RCA	–	radiochemische Ausbeute
RT	–	Raumtemperatur
s	–	Singulett
SDMA	–	Natriumaluminium-bis(2-methoxyethoxy)dihydrid
SHBG	–	sex hormone binding globuline
SPECT	–	Single Photon Emission Computer Tomographie
T	–	Testosteron
t	–	Triplett
TEA	–	Triethylamin
THF	–	Tetrahydrofuran
TosMV	–	Markierungsvorläufer mit einer Tosylatabgangsgruppe
TsCl	–	p-Toluolsulfonsäurechlorid
UV	–	Ultraviolett
vol.	–	Volumen

B Abbildungsverzeichnis

1.1	β^+ -Zerfall: Bildung des Positroniums und dessen Vernichtung	2
1.2	PET-Messprinzip	3
1.3	Direkte elektrophile Fluorierung am Aromaten mit $[^{18}\text{F}]\text{F}^+$	6
1.4	Direkte elektrophile Fluorierung mit $[^{18}\text{F}]\text{F}^+$ mittels Demetallierungsreaktionen	6
1.5	Direkte nukleophile ^{18}F -Fluorierung an elektronenarmen Aromaten	7
1.6	Direkte nukleophile ^{18}F -Fluorierung von Aliphaten	8
1.7	^{18}F -Fluorierung mittels prosthetischer Gruppen	8
1.8	Synthese von $[^{18}\text{F}]\text{FETos}$ nach Block und Hammacher	8
1.9	Synthese von 1-Brom-2- $[^{18}\text{F}]\text{fluorethan}$	9
1.10	Struktur von Cholesterin: Nummerierung der Kohlenstoffatome und Bezeichnung der Ringe im Steroidgerüst	9
1.11	Synthese von Cholesterin aus Acetyl-CoA	10
1.12	Biosynthese von Steroidhormonen ausgehend von Cholesterin	11
1.13	Androgen- und Estrogensynthese ausgehend von Progesteron und 17α -Hydroxypregnenolon	12
1.14	Übersicht über die Orte der Steroidbiosynthese bei Frauen nach der Menopause	13
1.15	Schema der Steroidsynthese in der Nebennierenrinde unter Angabe der beteiligten Enzyme und deren Wirkort in der Zelle	14
1.16	Schematische Darstellung der Komponenten von Cytochrom P450 Aromatase	14
1.17	Modell des aktiven Zentrums von Cytochrom P450 Aromatase	15
1.18	Reaktionsfolge katalysiert durch Cytochrom P450 Aromatase. Gezeigt sind der A- und B-Ring des Steroidgerüsts.	15
1.19	Modell von Cytochrom P450 Aromatase mit dem S-Enantiomer von Vorozol, einem Aromataseinhibitor der dritten Generation, im aktiven Zentrum	16
1.20	Strukturformeln verschiedener Aromataseinhibitoren und Antiestrogene	20
1.21	Struktur von $[^{11}\text{C}]\text{-S-Vorozol}$	20
1.22	Struktur von $16\alpha\text{-}[^{18}\text{F}]\text{Fluor-}17\beta\text{-estra-diol } ([^{18}\text{F}]\text{FES})$	21
2.1	Struktur von Letrozol 5 und der ^{18}F -Fluoralkylderivate $[^{18}\text{F}]\text{FML}$ 17 , $[^{18}\text{F}]\text{FEL}$ 18 und $[^{18}\text{F}]\text{FPL}$ 19	24
3.1	Übersicht über die Verwendung von Letrozol 5	25
3.2	Synthese von 4-(1 <i>H</i> -1,2,4-Triazol-1-ylmethyl)benzonitril 3 aus 1 <i>H</i> -1,2,4-Triazol 1 und 4-(Brommethyl)benzonitril 2	26
3.3	Struktur des am N-4 des 1,2,4-Triazols substituierten Nebenproduktes 4-(4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-4-ylmethyl)benzonitril 25	26
3.4	Umsetzung von 4-(1 <i>H</i> -1,2,4-Triazol-1-ylmethyl)benzonitril 3 und 4-Fluorbenzonitril 4 zu Letrozol 5 durch nukleophile Substitution nach vorausgegangener Deprotonierung mit Kalium-tert-butylat in DMF	27

3.5	Synthese von 4,4'-[2-(Hydroxy)-1-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-yl)ethan-1,1-diyl]dibenzonitril 6 aus Letrozol 5 und Formalin (37 %) in DMF	28
3.6	Synthese von [¹⁹ F]FML 17 aus 4,4'-[2-(Hydroxy)-1-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-yl)ethan-1,1-diyl]dibenzonitril 6 durch Umsetzung mit DAST	29
3.7	Mechanismus der Fluorierung von einfachen Alkoholen mit DAST	29
3.8	Synthese von [¹⁹ F]FEL 18 aus Letrozol 5 und 1-Brom-2-fluorethan	30
3.9	Übergangszustand der Umsetzung von Letrozol 5 mit 1-Brom-2-fluorethan	30
3.10	Synthese von [¹⁹ F]FPL 19 aus Letrozol 5 und 1-Brom-3-fluorpropan	31
3.11	Umsetzung der Direktmarkierungsvorläufer unter Standardbedingungen zu den radiofluorierten Verbindungen [¹⁸ F]FML 17 (n = 1), [¹⁸ F]FEL 18 (n = 2) und [¹⁸ F]FPL 19 (n = 3)	31
3.12	Übersicht über die Darstellung aller Direktmarkierungsvorläufer	33
3.13	Synthese von 2,2-Di-(4-cyanophenyl)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-yl)ethyl-4-methylbenzensulfonat 7 aus dem Alkoholderivat 6 mittels DABCO und p-Toluolsulfonsäurechlorid	34
3.14	Synthese von MsMV-FML 8 durch Umsetzung von 6 mit DABCO und Methansulfonsäurechlorid	34
3.15	Synthese von 4,4'-[2-Brom-1-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-yl)ethan-1,1-diyl]dibenzonitril 20 aus dem Alkoholderivat 6	35
3.16	Synthese von 4,4'-[2-Brom-1-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-yl)ethan-1,1-diyl]dibenzonitril 20 über den alternativen Syntheseweg	36
3.17	Synthese von 4,4'-[3-Hydroxy-1-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-yl)propan-1,1-diyl]dibenzonitril 12 aus Letrozol 5 und 2-Bromethanol	37
3.18	Isoliertes Nebenprodukt (4-(2-Hydroxyethyl)benzonitril 28) der Umsetzung von 2-Bromethanol mit Letrozol 5 zur Darstellung von 4,4'-[3-Hydroxy-1-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-yl)propan-1,1-diyl]dibenzonitril 12	37
3.19	Umsetzung eines geschützten Alkohols mit Letrozol 5 mit anschließender Abspaltung der Schutzgruppe zur Darstellung von 12	38
3.20	Synthese von 3,3-Di-(4-cyanophenyl)-3-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-yl)-ethylpropanoat 9 aus Letrozol 5 und Bromessigsäureethylester	38
3.21	Darstellung des Ethylalkoholderivats 12 durch Reduktion des Ethylesterderivats 9	39
3.22	Synthese von 3,3-Di-(4-cyanophenyl)-3-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-yl)-methylpropanoat 10 aus Letrozol 5 und Bromessigsäuremethylester	40
3.23	Struktur des Nebenproduktes 29	41
3.24	Synthese von 3,3-Di-(4-cyanophenyl)-3-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-yl)propyl-acetat 11 aus Letrozol 5 und Essigsäure-2-bromethylester und anschließende Darstellung von 12 durch basische Hydrolyse	41
3.25	Synthese der Markierungsvorläufer 3,3-Di-(4-cyanophenyl)-3-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-yl)propyl-4-methylbenzensulfonat 13 und 3,3-Di-(4-cyanophenyl)-3-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-yl)propyl-methylsulfonat 23	42
3.26	Synthese des Tosylmarkierungsvorläufers 3,3-Di-(4-cyanophenyl)-3-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-yl)propyl-4-methylbenzensulfonat 13 zur Direktmarkierung von [¹⁸ F]FEL	43
3.27	Vermutete Struktur des Eliminierungsprodukts 22	43
3.28	Synthese von 4,4'-[2-Brom-1-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-yl)propan-1,1-diyl]dibenzonitril 21 aus Letrozol 5 und 1,2-Dibromethan	44

3.29	Synthese des Bromidmarkierungsvorläufers 4,4'-[2-Brom-1-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-yl)propan-1,1-diyl]-dibenzonitril 21 für die Darstellung von [¹⁸ F]FEL 18	45
3.30	Synthese von 4,4-Di-(4-cyanophenyl)-4-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-yl)-methylbutanoat 14 aus Letrozol 5 und 3-Brompropansäuremethylester	46
3.31	Reduktion von 4,4-Di-(4-cyanophenyl)-4-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-yl)-methylbutanoat 14 zu 4,4'-[4-Hydroxy-1-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-yl)butan-1,1-diyl]dibenzonitril 15 mit NaBH ₄ in THF und Methanol	46
3.32	Darstellung von 4,4-Di-(4-cyanophenyl)-4-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-yl)butyl-4-methylbenzensulfonat 16 aus 4,4'-[4-Hydroxy-1-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-yl)butan-1,1-diyl]dibenzonitril 15 und Yb(OTf) ₃ und p-Toluolsulfonsäureanhydrid	47
3.33	Struktur von 4,4'-Dicyanobenzophenon 24	48
4.1	Umsetzung der Direktmarkierungsvorläufer TosMV-FML 7 , MesMV-FML 8 , BrMV-FML 20 für die Darstellung von [¹⁸ F]FML 17 durch Direktmarkierung mit [¹⁸ F]Fluorid	50
4.2	Radiodünnschichtchromatogramme der Markierungsreaktion von TosMV-FML 7 zur Darstellung von [¹⁸ F]FML 17	50
4.3	Darstellung von [¹⁸ F]FML 17 durch Direktmarkierung von TosMV-FML 7	51
4.4	Radiochemische Ausbeuten (RCA) der Markierung von 3 mg TosMV-FML 7 nach verschiedenen Reaktionszeiten bei verschiedenen Temperaturen in unterschiedlichen Lösungsmitteln	52
4.5	Reproduzierbarkeit der Markierungsausbeuten für die Markierung von TosMV-FML 7	53
4.6	Abhängigkeit der Markierungsausbeute von der Vorläufereinwaage	54
4.7	Umsetzung von Letrozol 5 mit [¹⁸ F]FETos und [¹⁸ F]BFE nach vorausgegangener Deprotonierung mit einer geeigneten Base	56
4.8	Herstellung der prosthetischen Gruppen 2-[¹⁸ F]Fluorethyltosylat ([¹⁸ F]FETos) und 1-Brom-2-[¹⁸ F]fluorethan ([¹⁸ F]BFE) zur ¹⁸ F-Fluorethylierung	57
4.9	UV- und Aktivitäts-HPLC-Chromatogramme der Markierung von Letrozol 5 mit [¹⁸ F]FETos nach 3 min (a) und 20 min (b) Reaktionsdauer	57
4.10	UV- und Aktivitäts-HPLC-Chromatogramme der Markierung von Letrozol 5 mit [¹⁸ F]FETos nach 3 min (a) und 20 min (b) Reaktionsdauer bei Verwendung von LiI	58
4.11	Markierung von Letrozol 5 mit 1-Brom-2-[¹⁸ F]fluorethan	60
4.12	Markierung von Letrozol 5 mit 1-Brom-2-[¹⁸ F]fluorethan unter Verwendung von LiI	61
4.13	Markierung von Letrozol 5 mit 1-Brom-2-[¹⁸ F]fluorethan unter N ₂ -Atmosphäre	62
4.14	Umsetzung der Direktmarkierungsvorläufer TosMV-FEL 13 , MesMV-FEL 23 , BrMV-FEL 21 zur Darstellung von [¹⁸ F]FEL 18 durch Direktmarkierung mit [¹⁸ F]Fluorid	63
4.15	Mögliche Produkte bei der n.c.a. ¹⁸ F-Direktmarkierung von aliphatischen Alkylresten am Beispiel von TosMV-FEL 13 und BrMV-FEL 21	64
4.16	Umsetzung der Direktmarkierungsvorläufer TosMV-FPL 16 , MesMV-FPL 26 , BrMV-FPL 27 zur Darstellung von [¹⁸ F]FPL 19 durch Direktmarkierung mit [¹⁸ F]Fluorid	65
4.17	Darstellung von [¹⁸ F]FPL 19 durch Direktmarkierung von TosMV-FPL 16	66
4.18	Zeit-Aktivitäts-Kurven der Markierung von TosMV-FPL 16 bei verschiedenen Temperaturen und unter Verwendung von Acetonitril als Lösungsmittel	67
4.20	Abhängigkeit der radiochemischen Ausbeute von [¹⁸ F]FPL 19 bei unterschiedlichen Markierungsvorläufereinwaagen	67

4.19	Zeit-Aktivitäts-Kurven der Markierung von TosMV-FPL 16 bei verschiedenen Temperaturen und unter Verwendung von DMF und DMSO als Lösungsmittel	68
4.21	Radiochemische Ausbeute von [¹⁸ F]FPL 19 bei Einsatz von vortemperiertem TosMV-FPL 16 . . .	69
4.22	Radiochemische Ausbeute von [¹⁸ F]FPL 19 bei Einsatz von nicht vortemperiertem TosMV-FPL 16	69
4.23	Radiochemische Ausbeute der Markierung von TosMV-FPL 16 in Abhängigkeit vom verwendeten Lösungsmittel	70
5.1	4-(1 <i>H</i> -1,2,4-Triazol-1-ylmethyl)benzonitril 3	76
5.2	4,4'-(1 <i>H</i> -1,2,4-Triazol-1-ylmethylen)dibenzonitril (Letrozol) 5	77
5.3	4,4'-[2-(Hydroxy)-1-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-yl)ethan-1,1-diyl]dibenzonitril 6	78
5.4	4,4'-[2-Fluor-1-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-yl)ethan-1,1-diyl]dibenzonitril (FML) 17	78
5.5	4,4'-[2-Fluor-1-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-yl)propan-1,1-diyl]dibenzonitril (FEL) 18	79
5.6	4,4'-[2-Fluor-1-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-yl)butan-1,1-diyl]dibenzonitril (FPL) 19	80
5.7	2,2-Di-(4-cyanophenyl)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-yl)ethyl-4-methylbenzensulfonat 7	81
5.8	2,2-Di-(4-cyanophenyl)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-yl)ethyl-methansulfonat 8	82
5.9	4,4'-[2-Brom-1-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-yl)ethan-1,1-diyl]dibenzonitril 20	82
5.10	3,3-Di-(4-cyanophenyl)-3-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-yl)propyl-acetat 11	83
5.11	4,4'-[3-Hydroxy-1-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-yl)propan-1,1-diyl]dibenzonitril 12	84
5.12	3,3-Di-(4-cyanophenyl)-3-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-yl)-ethylpropanoat 9	85
5.13	3,3-Di-(4-cyanophenyl)-3-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-yl)-methylpropanoat 10	86
5.14	4,4-Di-(4-cyanophenyl)-4-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-yl)-methylbutanoat 14	87
5.15	4,4'-[4-Hydroxy-1-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-yl)butan-1,1-diyl]dibenzonitril 15	88
5.16	4,4-Di-(4-cyanophenyl)-4-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-yl)butyl-4-methylbenzensulfonat 16	89
6.1	Strukturformeln der drei Zielverbindungen [¹⁸ F]FML 17 , [¹⁸ F]FEL 18 und [¹⁸ F]FPL 19 und von Letrozol 5	93
6.2	Struktur der synthetisierten Markierungsvorläufer TosMV-FML 7 , MsMV-FML 8 und BrMV-FML 20 für die ¹⁸ F-Direktmarkierung zur Darstellung von [¹⁸ F]FML 17	94

C Tabellenverzeichnis

1.1 PET-Nuklide	3
1.2 Methoden zur Herstellung von [^{18}F]Fluor am Zyklotron	5
3.1 Übersicht über die ^{19}F -Referenzverbindungen	28
3.2 Übersicht über die Direktmarkierungsvorläufer MV	32
3.3 Eingesetzte Bromierungsmethoden zur Darstellung des Bromidmarkierungsvorläufers 20	35
3.4 Verwendete Reduktionsmittel und Reaktionsbedingungen zur Reduktion des Ethylesterderivats 9	39
3.5 Übersicht über die Tosylierungsversuche des Ethylalkoholderivats 12	42
4.1 Übersicht über die ^{18}F -Fluorierungen	49
4.2 Übersicht über die Direktmarkierung von MesMV-FML 8	55
5.1 Verwendete Chemikalien, Lieferanten und Qualität	71

Erklärung:

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit vom 01. April 2003 bis 28. Februar 2007 am Institut für Kernchemie im Fachbereich Chemie, Pharmazie und Geowissenschaften der Johannes Gutenberg-Universität Mainz unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. F. Rösch angefertigt.

Ich versichere, dass ich diese Arbeit selbständig durchgeführt habe und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

Mainz, 07. Juli 2007

.....

Daniela Stark