

# **<sup>18</sup>F-Markierung von Arenen**

*Matthew Tredwell\* und Véronique Gouverneur\**

Arylfluoride · Fluor-18 · Heterocyclen · Positronenemissionstomographie · Radiochemie

**D**ie molekulare Bildgebung hat ein sprunghaftes Wachstum erlebt, wobei die Positronenemissionstomographie an vorderster Stelle steht. Dieser Trend ermutigte zahlreiche Synthesechemiker, das Gebiet der <sup>18</sup>F-Radiochemie zu betreten und allgemeine Lösungen für die Herausforderungen einer Fluorierung zu einem späten Zeitpunkt der Synthese zu erarbeiten. Dieser Kurzaufsatz konzentriert sich auf neue Entwicklungen in der <sup>18</sup>F-Markierung von aromatischen Substraten.

## **1. Einleitung**

Die Einführung von Fluorsubstituenten an aromatische Systeme verleiht potenziellen Wirkstoffkandidaten nützliche Eigenschaften.<sup>[1]</sup> Der Bedarf an selektiven Fluorierungsmethoden für die medizinische Chemie hat das Gebiet der Organofluorchemie mit beeindruckender Geschwindigkeit vorangetrieben, wobei insbesondere in den letzten Jahren wichtige Meilensteine erreicht wurden. Die molekulare Bildgebung hat auch das Arbeitsgebiet der Fluorierung zu einem späten Zeitpunkt der Synthese vorangetrieben. Das nichtnatürliche Radionuklid <sup>18</sup>F zeichnet sich durch einzigartige Eigenschaften aus, die ideal sind für die Positronenemissionstomographie (PET), eines der führenden bildgebenden Verfahren im klinischen Bereich. Mit einer Halbwertszeit von 109.7 min ermöglicht <sup>18</sup>F mehrstufige Synthesen komplexer Radiotracer und den Transport von [<sup>18</sup>F]Fluorid und <sup>18</sup>F-Radiotracern wie [<sup>18</sup>F]Fluordesoxyglucose<sup>[2]</sup> weg von dem Herstellungsort hin zu Forschungseinrichtungen und Krankenhäusern. Ein weiterer Vorteil ist das Zerfallsprofil von <sup>18</sup>F durch Positronenemission (97%) und Elektroneneinfang (3%). Das energiearme Positron (0.635 MeV) hat in Wasser eine maximale Reichweite von 2.4 mm, was hochauflöste PET-Bilder zur Folge hat. Das enorme Potenzial der PET in der personalisierten Medizin und der Wirkstoffentwicklung<sup>[3]</sup> hat die Ausarbeitung verschiedener „kalter“ Fluorierungsmethoden angetrieben, die Übertragung auf die radioaktive <sup>18</sup>F-Markierung erfolgte aber nur langsam.<sup>[4]</sup> Die intrinsischen Herausforderungen der <sup>18</sup>F-Radiochemie erfordern maßgeschneiderte konzeptionelle Innovationen. Ein bedeutender Faktor ist die Halbwertzeit, die erfordert, dass Reaktionen

eher innerhalb von Minuten als Stunden abgeschlossen sein müssen. Radioisotope werden typischerweise in nano- oder mikromolarer Konzentration aus Vorstufen produziert, die üblicherweise in einem großen Überschuss vorliegen (millimolare Konzentration). Diese stöchiometrischen Verhältnisse unterscheiden sich deutlich von denen „kalter“ Fluorierungen, bei denen im Allgemeinen die Fluoridquelle im Überschuss vorliegt. Im Vergleich zu „kalten“ Experimenten wird in einem organischen Syntheselabor die Durchführung „heißer“ Reaktionen zusätzlich durch die Notwendigkeit von Bleischilden zur Abschirmung der radioaktiven Strahlung erschwert. Dieser Kurzaufsatz konzentriert sich ausschließlich auf die radioaktive Markierung mit <sup>18</sup>F von Arenen, die ein begehrtes Motiv für das Design von Radiotracern liefert, was unter anderem auf die metabolische Robustheit fluorierter aromatischer Verbindungen in vivo zurückzuführen ist. Eine ideale Radiosynthese würde die radioaktive Markierung so spät wie möglich einführen, und alle folgenden Reaktions- und Reinigungsschritte würden sehr schnell und mit hoher Ausbeute verlaufen. Wir haben uns dafür entschieden, in diesem Kurzaufsatz keine <sup>18</sup>F-markierten Zielverbindungen zu diskutieren, die nach dem Fluorierungsenschritt noch weitere Umsetzungen erfordern.

## **2. Synthese von [<sup>18</sup>F]Fluorarenen mit [<sup>18</sup>F]Fluorid**

### **2.1. Darstellung von [<sup>18</sup>F]Fluorid<sup>[5]</sup>**

[<sup>18</sup>F]Fluorid wird am häufigsten in Cyclotronen durch die Kernreaktion <sup>18</sup>O(*p,n*)<sup>18</sup>F erzeugt; praktisch schließt dies die Bestrahlung (Protonenbeschuss) von [<sup>18</sup>O]Wasser ein, ein Prozess, bei dem wässriges [<sup>18</sup>F]Fluorid freigesetzt wird. Bei der assoziierten kationischen Spezies handelt es sich wahrscheinlich um ein Metallion des Cyclotrontargets. Das [<sup>18</sup>F]Fluorid in [<sup>18</sup>O]Wasser kann aus dem Cyclotron abgelassen und bequem an einen anderen Ort überführt werden.

[\*] Dr. M. Tredwell, Prof. V. Gouverneur  
Chemistry Research Laboratory, University of Oxford  
Mansfield Road, Oxford OX1 3TA (Großbritannien)  
E-Mail: matthew.tredwell@chem.ox.ac.uk  
veronique.gouverneur@chem.ox.ac.uk

Da zu keinem Zeitpunkt der Produktion des [<sup>18</sup>F]Fluorids <sup>19</sup>F eingeführt wird, ist die spezifische Aktivität (SA)<sup>[4a]</sup> hoch (bis 5500 GBq  $\mu\text{mol}^{-1}$ ).<sup>[5]</sup> Wässriges [<sup>18</sup>F]Fluorid ist kein gutes Nucleophil<sup>[6]</sup> und wird daher vor der weiteren Verwendung dehydriert, indem es auf eine Ionen austauschersäule aufgetragen wird. [<sup>18</sup>F]Fluorid wird dann mit einem in MeCN/H<sub>2</sub>O gelösten Kation (entweder einem Metallion mit einem Kryptand oder einem Tetraalkylammoniumsalz) eluiert, gefolgt von einer azeotropen Trocknung zur Erzeugung einer reaktiven [<sup>18</sup>F]Fluoridquelle. Der Trocknungsprozess kann manuell durchgeführt werden oder auf einer herkömmlichen Heizplatte, die Mehrheit der Forschungszentren verwendet jedoch eine automatisierte Syntheseeinheit, was die Strahlungsbelastung der Forscher minimiert. [<sup>18</sup>F]Fluorid als <sup>18</sup>F-Quelle wird gegenüber [<sup>18</sup>F]F<sub>2</sub> bevorzugt, da es einfacher zu produzieren und handzuhaben ist, außerdem steht es mit einer höheren spezifischen Aktivität zur Verfügung.

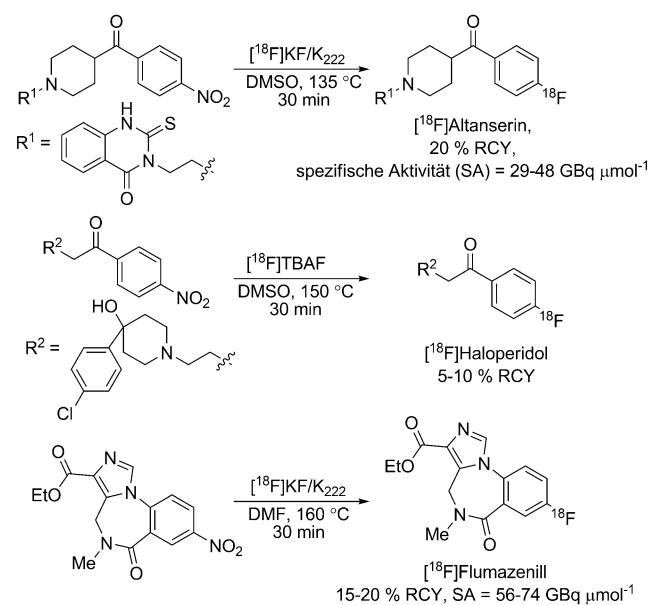
## 2.2. Nucleophile aromatische Substitution

Zur Synthese radioaktiv markierter Arylfluoride wird häufig die nucleophile aromatische Substitution (S<sub>N</sub>Ar) eingesetzt.<sup>[7]</sup> Diese Reaktion erfordert die Gegenwart aktivierender elektronenziehender Substituenten in den *ortho*- oder *para*-Positionen in Bezug auf die Abgangsgruppe.<sup>[8]</sup> Sofern diese Gruppen in dem Endprodukt unerwünscht sind, sind nach der <sup>18</sup>F-Fluorierung weitere Schritte zu ihrer Entfernung erforderlich, was die radiochemische Ausbeute (RCY) drastisch senken kann. Eleganter ist die Transformation dieser aktivierenden Gruppe(n) nach der <sup>18</sup>F-Fluorierung um die molekulare Komplexität zu erhöhen, wodurch ein einfacher Zugang zu <sup>18</sup>F-Radiotraceren ermöglicht wird, die durch eine direkte nucleophile <sup>18</sup>F-Fluorierung nicht zugänglich wären.<sup>[9]</sup> Trimethylammonium- und Nitrogruppen werden am häufigsten gegen [<sup>18</sup>F]Fluorid ausgetauscht, wenngleich die Substitution von Halogenen und Sulfoniumsalzen ebenfalls beschrieben wurde.<sup>[10]</sup> Die Verwendung der Trimethylammonium-Abgangsgruppe kann vorteilhaft sein, da die im Überschuss eingesetzte Vorstufe einfacher vom Produkt abgetrennt werden kann.<sup>[11]</sup> Dieser Vorstufe führt allerdings zu einer konkurrierenden Fluorodemethylierung unter Freisetzung von [<sup>18</sup>F]Methylfluorid, eine die RCY deutlich senkende Nebenreaktion.<sup>[12]</sup>

Typische S<sub>N</sub>Ar-Reaktionen zur <sup>18</sup>F-Markierung benötigen eine Erwärmung auf hohe Temperaturen (> 100 °C) in pola-

ren aprotischen Lösungsmitteln. Dies sind Bedingungen, die die Gegenwart empfindlicher Funktionalitäten und die Anwendung auf thermisch instabile Substrate unmöglich machen können (zum Beispiel einige Peptide und Proteine). Trotz einiger Nachteile wurden S<sub>N</sub>Ar-Reaktionen als letzter Schritt in der Synthese diverser <sup>18</sup>F-Radiotracer eingesetzt, darunter [<sup>18</sup>F]Altanserin,<sup>[13]</sup> ein Radioligand für Serotoninrezeptoren, und [<sup>18</sup>F]Haloperidol, das zur Messung von Dopamin-D<sub>2</sub>-Rezeptoren verwendet wird.<sup>[14]</sup> Insbesondere konnte [<sup>18</sup>F]Flumazenil, ein Ligand, der auf zentrale Benzodiazepinrezeptoren abzielt, erfolgreich über S<sub>N</sub>Ar-Reaktionen ausgehend von einer Vorstufe mit einer aktivierenden Gruppe in der *meta*-Position hergestellt werden (Schema 1).<sup>[15]</sup>

Arenvorstufen mit einer aktivierenden elektronenziehenden Gruppe in *meta*-Position zur Abgangsgruppe sind für S<sub>N</sub>Ar-Reaktionen weniger geeignet. Pike und Mitarbeiter versuchten, die <sup>18</sup>F-Fluorierung dieser anspruchsvollen Substrate durch die Verwendung von Mikrowellenbestrahlung zu vereinfachen.<sup>[16]</sup> Eine Reihe von *meta*-substituierten Arenen mit einer aktivierenden elektronenziehenden Gruppe (NO<sub>2</sub>,



**Scheme 1.** Synthese von <sup>18</sup>F-Radiotraceren durch S<sub>N</sub>Ar-Reaktionen. TBAF = Tetra-*n*-butylammoniumfluorid, K<sub>222</sub> = Kryptofix = 4,7,13,16,21,24-hexaoxa-1,10-diazabicyclo[8.8.8]hexacosan.



Matthew Tredwell erhielt seinen MChem-Abschluss an der University of Oxford und promovierte dort anschließend unter der Anleitung von Prof. V. Gouverneur. Dann wechselte er als Postdoktorand in die Gruppe von Prof. M. Gaunt an der University of Cambridge. 2009 kehrte er nach Oxford zurück, wo er als Postdoktorand für Prof. V. Gouverneur arbeitet. Sein Forschungsinteresse konzentriert sich auf die Entwicklung neuer Fluorierungsmethoden.



Véronique Gouverneur erhielt ihren Doktortitel von der UCL (Belgien) unter der Anleitung von Prof. L. Ghosez. Nach einem Postdoktorat am Scripps Research Institute (USA) im Arbeitskreis von Prof. R. A. Lerner nahm sie eine Position als Maître de Conférences an der ULP (Frankreich) an. 1998 wechselte sie an das Merton College der University of Oxford (Großbritannien), von der sie 2008 zur Chemieprofessorin ernannt wurde. Das Ziel ihrer Forschung ist die Weiterentwicklung der Fluorchemie im weitesten Sinne.

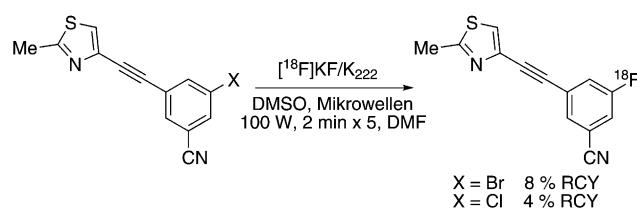
CN, CF<sub>3</sub>, Br) und einer geeigneten Abgangsgruppe (NO<sub>2</sub>, F, <sup>+</sup>NMe<sub>3</sub>) wurde mit [<sup>18</sup>F]KF/K<sub>222</sub> behandelt und entweder konventionell erhitzt oder Mikrowellenbedingungen ausgesetzt. Unter Mikrowellenerwärmung (90 W, 3 min) wurden höhere Ausbeuten erhalten als bei konventionellem Erhitzen (150 °C, 10 min), was allerdings keinen allgemeinen Trend darstellt (Tabelle 1).

**Tabelle 1:** Synthese von *meta*-substituierten [<sup>18</sup>F]Fluorarenen durch S<sub>N</sub>Ar-Reaktionen.

Nr.	Vorstufe	Produkt	RCY [%] thermisch <sup>[a]</sup>	RCY [%] MW <sup>[b]</sup>
1	O <sub>2</sub> N-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> (NO <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	O <sub>2</sub> N-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ( <sup>18</sup> F) <sub>2</sub>	21	47
2	NC-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> (NO <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	NC-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ( <sup>18</sup> F) <sub>2</sub>	20	46
3	F <sub>3</sub> C-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> (NO <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	F <sub>3</sub> C-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ( <sup>18</sup> F) <sub>2</sub>	8	13
4	Br-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ( <sup>+</sup> NMe <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> <sup>-</sup> I	Br-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ( <sup>18</sup> F) <sub>2</sub>	3	17
5	O <sub>2</sub> N-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ( <sup>+</sup> NMe <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> <sup>-</sup> I	O <sub>2</sub> N-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ( <sup>18</sup> F) <sub>2</sub>	4	8

[a] [<sup>18</sup>F]KF/K<sub>222</sub>, 1-Methyl-2-pyrrolidinon, 150 °C, 10 min. [b] [<sup>18</sup>F]KF/K<sub>222</sub>, 1-Methyl-2-pyrrolidinon, Mikrowellenbestrahlung 90 W, 3 min.

Die Synthese des mGluR5-Radioliganden [<sup>18</sup>F]3-Fluor-5-((2-methylthiazol-4-yl)ethynyl)benzonitril ([<sup>18</sup>F]FMTEB) wurde unter Mikrowellenbedingungen durch den Austausch eines Halogens gegen [<sup>18</sup>F]Fluorid versucht. Die RCYs der isolierten Produkte betrugen 4 % (Cl) und 8 % (Br), was zu erkennen gibt, dass die Gegenwart der CN-Gruppe in der *meta*-Position für einen synthesetechnischen Nutzen dieser Reaktion nicht ausreicht (Schema 2).<sup>[17]</sup>



**Schema 2:** Mikrowellenvermittelte Synthese von [<sup>18</sup>F]FMTEB.

Als Folge dieser harschen Bedingungen für die nucleophile Fluorierung werden empfindliche Substrate wie Peptide oder Proteine normalerweise durch die Kupplung einer präfunktionalisierten Vorstufe mit einer <sup>18</sup>F-radiomarkierten prosthetischen Gruppe markiert.<sup>[18]</sup> [<sup>18</sup>F]Fluorbenzaldehyd und *N*-Succinimidyl-4-[<sup>18</sup>F]fluorbenzoat ([<sup>18</sup>F]SFB) werden am häufigsten zur Acylierung von Lysinresten und N-terminalen Aminogruppen verwendet. Während [<sup>18</sup>F]Fluorbenzaldehyd bequem in einem einstufigen S<sub>N</sub>Ar-Verfahren aus 4-Formyl-*N,N,N*-trimethylphenylammoniumtrifluormethansulfonat synthetisiert werden kann, scheiterten Versuche, [<sup>18</sup>F]SFB direkt aus *N*-Succinimidyl-4-nitrobenzoat mit

[<sup>18</sup>F]KF/K<sub>222</sub> zu synthetisieren.<sup>[19]</sup> Diese Zielverbindung ist allerdings über eine der verschiedenen in der Literatur beschriebenen Mehrstufensequenzen zugänglich, die sich alle durch eine Einführung des *N*-Succinimidyl-Motivs nach der <sup>18</sup>F-Fluorierung auszeichnen.<sup>[20]</sup>

Die <sup>18</sup>F-Markierung von Heteroarenen mit Fluorid wurde ausführlich von Dollé und Mitarbeitern untersucht, wobei der Schwerpunkt auf der <sup>18</sup>F-Fluorierung von Pyridinen lag (Tabelle 2). Pyridin, welches ein LUMO geringerer Energie hat

**Tabelle 2:** Synthese von *ortho*-, *meta*- und *para*-Fluorpyridinen durch S<sub>N</sub>Ar-Reaktionen.

Nr.	Vorstufe	Produkt	RCY [%] thermisch <sup>[a]</sup>	RCY [%] MW <sup>[b]</sup>
1	Pyridin-Cl	Pyridin- <sup>18</sup> F	3	22
2	Pyridin-Br	Pyridin- <sup>18</sup> F	16	71
3	Pyridin-I	Pyridin- <sup>18</sup> F	0	14
4	Pyridin-NO <sub>2</sub>	Pyridin- <sup>18</sup> F	85	88
5	Pyridin- <sup>+</sup> NMe <sub>3</sub> -OTf	Pyridin- <sup>18</sup> F	89	90
6	2-Nitro-pyridine	2-[ <sup>18</sup> F]Pyridine	60 <sup>[c]</sup>	72
7	4-Nitro-pyridine	4-[ <sup>18</sup> F]Pyridine	1 <sup>[c]</sup>	2
8	4-Bromo-pyridine-C≡CN	4-[ <sup>18</sup> F]Pyridine-C≡CN	92 <sup>[d]</sup>	n.d.

[a] [<sup>18</sup>F]KF/K<sub>222</sub>, DMSO, 150 °C, 10 min. [b] [<sup>18</sup>F]KF/K<sub>222</sub>, DMSO, Mikrowellenbestrahlung 100 W, 2 min. [c] [<sup>18</sup>F]KF/K<sub>222</sub>, DMSO, 145 °C, 10 min; [d] [<sup>18</sup>F]KF/K<sub>222</sub>, DMSO, 150 °C, 5 min. n.d. = nicht verfügbar. OTf = Trifluormethansulfonat.

als Benzol, ist für eine nucleophile aromatische Substitution empfänglicher, und die Gegenwart weiterer aktivierender Gruppen ist daher keine Grundvoraussetzung. 2-[<sup>18</sup>F]Fluorpyridin wurde als Modellsubstrat zur Untersuchung des Einflusses der in der *ortho*-Position befindlichen Abgangsgruppe auf die radiochemische Ausbeute ausgewählt.<sup>[21]</sup> Nach konventionellem Erhitzen auf 150 °C in DMSO mit [<sup>18</sup>F]KF/K<sub>222</sub> für 10 Minuten ergaben 2-Nitropyridin und (2-Pyridyl)trimethylammoniumtriflat 2-[<sup>18</sup>F]Fluorpyridin mit RCYs von 85 beziehungsweise 89 % (Nr. 4 und 5). Unter diesen Bedingungen ergab 2-Iodpyridin keines der erwünschten Produkte, wohingegen 2-Chlor- und 2-Brompyridin RCYs von 3 beziehungsweise 16 % ergaben (Nr. 1–3). Dieselbe Transformation unter Mikrowellenbedingungen für 2 Minuten führte im Fall der Nitro- und Trimethylammonium-Vorstufen zu ähnlichen Ausbeuten, während die RCY von 2-[<sup>18</sup>F]Fluorpyridin aus 2-Brompyridin auf 71 % anstieg. 4-[<sup>18</sup>F]Fluorpyridin und 3-[<sup>18</sup>F]Fluorpyridin wurden durch S<sub>N</sub>Ar-Reaktionen der ent-

sprechenden Nitrovorstufe in 72 beziehungsweise 2 % RCY dargestellt (Nr. 6 und 7). Wenngleich 3-[<sup>18</sup>F]Fluorpyridin nicht über diese Methode zugänglich ist, konnte gezeigt werden, dass die Gegenwart einer Cyangruppe in der 2-Position und einer Bromid-Abgangsgruppe in der 5-Position die Synthese von 5-[<sup>18</sup>F]Fluorpicolinonitril mit 92 % RCY ermöglicht (Nr. 8).<sup>[22]</sup> Außerdem wurde die Markierung von Pyridinen durch Isotopenaustausch beschrieben.<sup>[23]</sup> <sup>18</sup>F-markierte Pyridine fanden eine weite Verbreitung als prosthetische Gruppen für die indirekte Markierung von Peptiden, Proteinen und Oligonukleotiden.<sup>[24]</sup>

Die Synthese von 2-[<sup>18</sup>F]Fluorchinolin-8-ol durch Substitution einer Chlorid-Abgangsgruppe ist möglich, wohingegen Syntheseversuche für 4-[<sup>18</sup>F]Fluorchinolin-8-ol fehlschlugen (Schema 3).<sup>[25]</sup>



**Schema 3.** Synthese von 2-[<sup>18</sup>F]Fluorchinolin-8-ol. Bn = Benzyl.

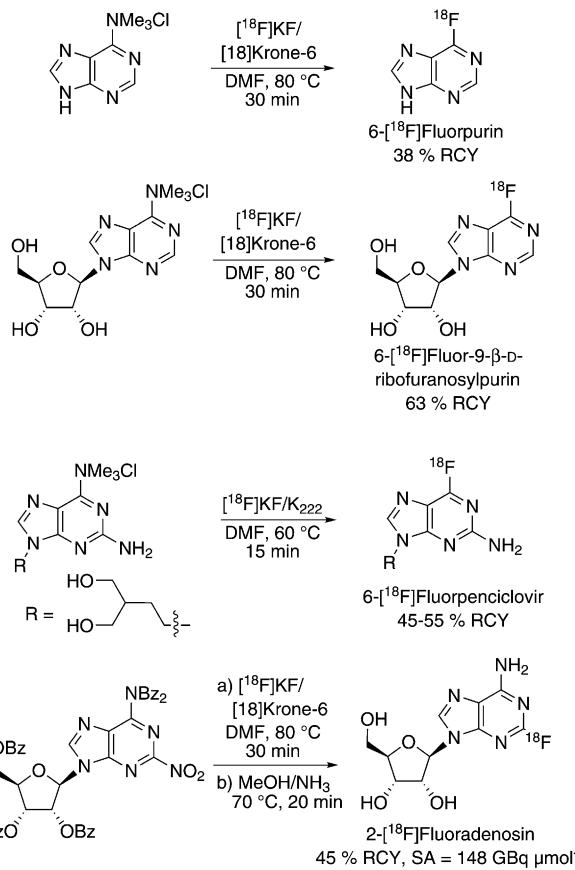
Eine frühe Arbeit bestätigte die Synthese von 6-[<sup>18</sup>F]Fluorpurin und 6-[<sup>18</sup>F]Fluor-9-β-D-ribofuranosylpurin aus Trimethylammoniumchlorid-Vorläufern mit RCYs von 38 bzw. 63 %.<sup>[26]</sup> Die PET-Sonden 6-[<sup>18</sup>F]Fluorpenciclovir<sup>[27]</sup> und 2-[<sup>18</sup>F]Fluoradenosin wurden unter Verwendung der S<sub>N</sub>Ar-Methode synthetisiert (Schema 4).<sup>[28]</sup>

Weitere heteroaromatische Motive, wie Azabenzoxazole<sup>[29]</sup> und 1,3-Thiazole,<sup>[30]</sup> wurden durch S<sub>N</sub>Ar mit [<sup>18</sup>F]Fluorid markiert. Die Synthese von 2-[<sup>18</sup>F]Fluor-1,3-thiazolen durch nucleophile Substitution halogenierter 1,3-Thiazole wurde auf eine Reihe von mGlu5-Radioliganden angewendet (Schema 5).<sup>[30]</sup>

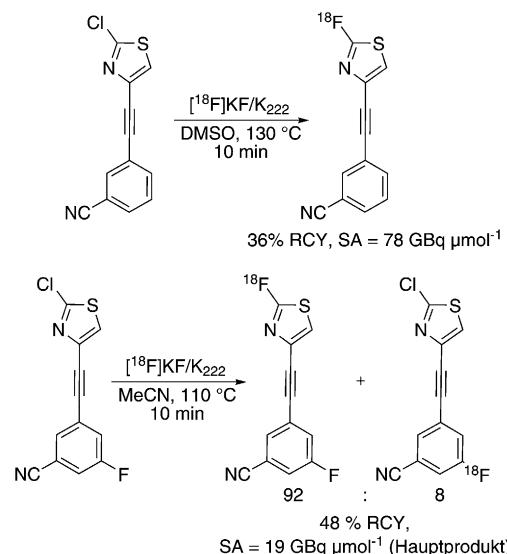
Unseres Wissens wird die Synthese von [<sup>18</sup>F]Fluorbenzol über eine Benzin-Strategie nur in einer einzigen Veröffentlichung erläutert. Behandeln von Benzoldiazonium-2-carboxylat mit [<sup>18</sup>F]HF und [<sup>19</sup>F]KF ergab [<sup>18</sup>F]Fluorbenzol, wenngleich keine Ausbeuten oder spezifischen Aktivitäten beschrieben wurden.<sup>[31]</sup>

### 2.3. Diaryliodoniumsalze

Diaryliodoniumsalze<sup>[32]</sup> sind für Radiochemiker besonders interessant,<sup>[33]</sup> da sie die nucleophile Fluorierung elektronenreicher Arene ermöglichen. Dies öffnet einen Weg zu einer Klasse von Zielverbindungen, die durch eine klassische, direkte S<sub>N</sub>Ar-Reaktion nicht zugänglich sind. In frühen Untersuchungen, die auf einer bahnbrechenden Studie von Pike und Aigbirhio aufbauten,<sup>[33a]</sup> wurde die Fluorierung von Diaryliodoniumsalzen sowohl mit [<sup>18</sup>F]KF/K<sub>222</sub> als auch mit [<sup>18</sup>F]CsF in MeCN bestätigt. Gute radiochemische Ausbeuten an den gewünschten [<sup>18</sup>F]Fluorarenen wurden innerhalb von 40 Minuten bei 85 °C erreicht. Für unsymmetrisch substituierte Diaryliodoniumsalze wurde ein Gemisch aus zwei



**Schema 4.** Synthese von [<sup>18</sup>F]Purinen. Bz = Benzoyl.



**Schema 5.** Synthese von 1,3-[<sup>18</sup>F]Thiazolen.

möglichen [<sup>18</sup>F]Fluorarenen beobachtet. In den untersuchten Beispielen war die Regioselektivität abhängig von der Elektronendichte der Arenringe, wobei die Fluorierung bevorzugt an dem elektronenarmen Aren stattfand (Tabelle 3).

Die Reaktivität unsymmetrischer Diaryliodoniumsalze mit elektronenreichen heteroaromatischen Gruppen wurde

**Tabelle 3:** Elektronische Effekte auf die Fluorierung unsymmetrischer Diaryliodoniumsalze.

Nr.	Vorstufe	Produktverteilung RCY [%]
1[a]		 18F
2[b]		 78 3 : 2 68
3[c]		 18F 2 : 3 14
4[b]		 18F 100 : 0 88

[a]  $[^{18}\text{F}]\text{KF}/\text{K}_{222}$ , MeCN, 110°C, 35 min. [b]  $[^{18}\text{F}]\text{KF}/\text{K}_{222}$ , MeCN, 85 °C, 40 min. [c]  $[^{18}\text{F}]\text{KF}/\text{K}_{222}$ , MeCN, 100°C, 35 min.

genauer untersucht (Tabelle 4). Unsymmetrische Phenylheteroaryliodoniumsalze wurden mit 2-substituiertem Furan, *N*-Methylpyrrol und Thiophenylarenen hergestellt.<sup>[34]</sup> Für diese Substrate ergab die nucleophile Fluorierung mit CsF nur Fluorbenzol. Die Gegenwart der 2-Benzo[*b*]thiophen-Gruppe führte ausschließlich zur Bildung von Fluorbenzol, wohingegen 2-Benzo[*b*]furan selektiv 2-Fluorbenzo[*b*]furan ergab (Nr. 3 und 4). Diese Arbeit wurde auf die  $^{18}\text{F}$ -Markierung übertragen, wobei die 2-Thienylgruppe effektiv die Fluorierung elektronenreicher aromatischer Verbindungen wie Anisol steuerte (Nr. 5–7). Coenen und Mitarbeiter synthetisierten 2-, 3- und 4-Methoxyphenyl(2-thienyl)iodoniumbromid und ließen diese Vorstufen mit  $[^{18}\text{F}]\text{KF}/\text{K}_{222}$  in DMF bei 130°C für 45 Minuten reagieren. Die entsprechenden Produkte, 2-, 3- und 4-[ $^{18}\text{F}$ ]Fluoranisol, wurden mit RCYs von 60, 20 bzw. 25–30% gebildet. Das Gegenion des Iodoniumsalzes erwies sich als sehr wichtig mit RCYs in der Reihenfolge Tosylat < Iodid < Triflat < Bromid.<sup>[35]</sup>

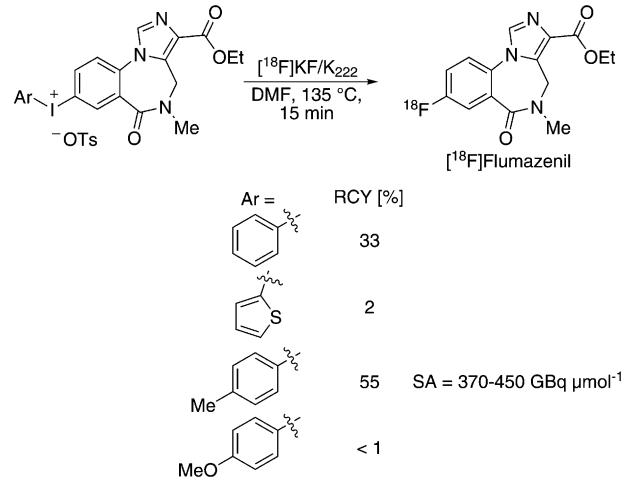
Eine Reihe an unsymmetrischen Vorstufen wurde im Hinblick auf die Synthese von  $[^{18}\text{F}]$ Flumazenil untersucht: 4-Methylphenylmazeniliodoniumtosylat ergab höhere Ausbeuten als 2-Thiophenyl- und 4-Methoxyphenylmazeniliodoniumtriflat. Zusammengefasst deuten diese Daten darauf hin, dass bei der Auswahl einer vermeintlich dirigierenden Gruppe Vorsicht geboten ist (Schema 6).<sup>[36]</sup>

Mit unsymmetrischen *ortho*-substituierten Diaryliodoniumchloriden wurden Konkurrenzexperimente durchgeführt.<sup>[37]</sup> Diese Studie von Pike und Mitarbeitern diente der Bestimmung des Ausmaßes, in dem der *ortho*-Effekt<sup>[38]</sup> die Fluorierung funktionalisierter Iodoniumsalze steuert. Es konnte folgende Reihenfolge ermittelt werden: 2,6-Me<sub>2</sub>>

**Tabelle 4:** Elektronische Effekte auf die Fluorierung unsymmetrischer Diaryliodoniumsalze.

Nr.	Vorstufe	beobachtetes Produkt	RCY [%]
1[a]		 F-phenyl	n.d.
2[a]		 F-phenyl	n.d.
3[a]		 F-phenyl	n.d.
4[a]		 2-Fluorobenzo[b]furan	n.d.
5[b]		 2-Fluorobiphenyl	60
6[b]		 2-Fluorobiphenyl	20
7[b]		 2-Fluorobiphenyl	25–30

[a] CsF, MeCN, 80°C, über Nacht. [b]  $[^{18}\text{F}]\text{KF}/\text{K}_{222}$ , DMF, 130°C, 45 min. n.d. = nicht verfügbar. OTs = *p*-Toluolsulfonat.



**Schema 6.** Synthese von  $[^{18}\text{F}]$ Flumazenil aus Diaryliodoniumsalzen.

2,4,6-Me<sub>3</sub> > Br > Me > Et ≈ iPr > H > OMe. Diese Rangfolge deutet darauf hin, dass der *ortho*-Effekt nicht ausschließlich auf sterische Einschränkungen zurückzuführen ist (Tabelle 5).<sup>[37]</sup>

Für die Fluorierung von Diaryliodoniumsalzen wurde ein nucleophiler aromatischer Substitutionsmechanismus vorgeschlagen. Außerdem wurde ein alternativer Mechanismus vorgeschlagen, in dem das  $[^{18}\text{F}]$ Fluorid vor der Bildung des Arylfluorids an das Iod bindet. Anhand von Kreuzexperimenten

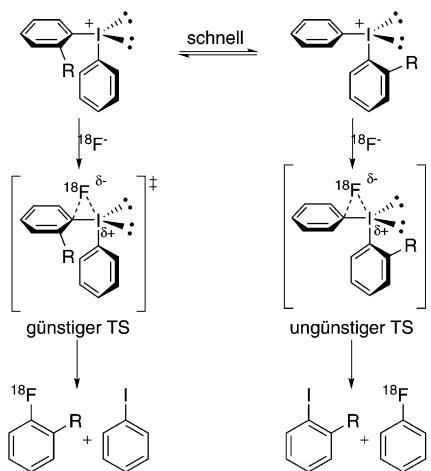
Tabelle 5: Ortho-dirigierender Effekt.

Nr.	Diaryliodonium-Vorstufe	RCY des [ <sup>18</sup> F]Fluorarens [%]	Selektivität für das Hauptprodukt
1[a]		4, 75, 18F	18.8
2[b]		48, 38, 18F	1.26
3[b]		43, 52, 18F	1.21
4[b]		40, 48, 18F	1.20
5[b]		62, 11, 18F	5.56
6[c]		59, 33, 18F	1.78

[a] [<sup>18</sup>F]KF/K<sub>222</sub>, DMF, 140°C, 188 s. [b] [<sup>18</sup>F]KF/K<sub>222</sub>, DMF, 170°C, 236 s.  
[c] [<sup>18</sup>F]KF/K<sub>222</sub>, DMF, 130°C, 236 s.

menten beschrieben DiMagno und Mitarbeiter, dass Diaryliodoniumsalze einen durch Fluorid geförderten Liganden-austausch eingehen können, wenngleich dieser Effekt von der Fluoridkonzentration abhing.<sup>[39]</sup> Theoretische Rechnungen wurden für die Stabilität im Grundzustand der Dialkinyl-iodoniumfluorid-Modellverbindungen anstelle der Diaryl-species durchgeführt. Diese Rechnungen sagen eine T-förmige Struktur voraus, in der das Fluor eine der axialen Positionen besetzt. Die elektronenarme Alkinylgruppe besetzt bevorzugt die axiale Position in *syn*-Stellung zu dem Fluoratom, während die elektronenreiche Alkinyleinheit bevorzugt die äquatoriale Position einnimmt. Diese Anordnung würde zu einer Fluorierung an der elektronenreicherem Gruppe führen, was den experimentellen Daten widerspricht. Eine Berechnung der Stabilität des Übergangszustands für die C-F-Extrusion offenbarte jedoch, dass die elektronenärmeren Alkinylgruppe bevorzugt die äquatoriale Position besetzt, und bestätigt somit die experimentellen Ergebnisse. Diese Untersuchung verdeutlichte, dass Iodoniumfluoride stabile Dimere bilden können, die einen energetisch niedrigen Reaktionsweg für den gegenseitigen Austausch axialer und äquatorialer Liganden zur Verfügung stellen.<sup>[40,41]</sup> Es wurde vorgeschlagen, dass die Reaktion das Curtin-Hammett-Prinzip befolgt und dass somit das Produktverhältnis von der relativen Energie der entsprechenden Übergangszustände abhängt (Schema 7).<sup>[37]</sup>

Die Synthese *meta*-substituierter [<sup>18</sup>F]Fluorarene gelingt ausgehend von Iodoniumvorstufen (Tabelle 6).<sup>[42]</sup> Unsym-



Schema 7. Vorgeschlagener Mechanismus für die Fluorierung von Diaryliodoniumsalzen. TS = Übergangszustand.

Tabelle 6: Synthese elektronenarmer *meta*-substituierter [<sup>18</sup>F]Arylfluoride.

Nr.	Vorstufe	Produktverteilung RCY [%]	
1[a]		18F-phenyl-NO <sub>2</sub> (58)	18F-phenyl-OMe (7)
2[a]		18F-phenyl-NO <sub>2</sub> (31)	18F-thiophene (4)
3[a]		18F-phenyl-NO <sub>2</sub> (37)	18F-thiophene-Me (2)
4[b]		18F-phenyl-CN (78)	18F-thiophene (1)
5[c]		18F-phenyl-CF <sub>3</sub> (57)	18F-thiophene (0)

[a] [<sup>18</sup>F]KF/K<sub>222</sub>, MeCN, 130°C, 191 s. [b] [<sup>18</sup>F]KF/K<sub>222</sub>, MeCN, 180°C, 189 s. [c] [<sup>18</sup>F]KF/K<sub>222</sub>, MeCN, 190°C, 189 s.

metrische Diaryliodoniumtosylate mit einer *meta*-CN-, NO<sub>2</sub>- oder CF<sub>3</sub>-Gruppe an einem der aromatischen Ringe sowie einem elektronenreichen (Hetero)Aren (z.B. 4-Anisyl, 2-Thienyl oder 5-Methyl-2-thienyl) als anderem Ring wurden synthetisiert. Unter Verwendung von [<sup>18</sup>F]KF/K<sub>222</sub> in MeCN bei erhöhten Temperaturen wurden die gewünschten Produkte mit 31–78% RCY gebildet, wobei die niedrigeren Ausbeuten für die *meta*-Nitro-substituierten [<sup>18</sup>F]Fluorarene erhalten wurden.

Diaryliodoniumsalze mit Elektronendonatorgruppen in der *meta*-Position wurden mit 2-Thienyl-, 4-Methoxyphenyl- oder

Phenylsubstituenten als regiodirigierende Gruppe erhalten.  $[^{18}\text{F}]$ -meta-Fluoranisol wurde mit 87 % RCY aus dem Phenyl-iodoniumtosylat gebildet, wohingegen die entsprechenden 2-Thienyl- und 4-Methoxyphenyl-Derivate Ausbeuten von 9 bzw. 36 % ergaben. Im Gegenzug wurde meta- $[^{18}\text{F}]$ -Fluor-toluol mit 12 % RCY aus der Phenylodonium-Vorstufe erhalten, während die 2-Thienyl- und 4-Methoxyphenyl-Analoga Ausbeuten von 26 bzw. 47 % ergaben (Tabelle 7).

**Tabelle 7:** Synthese elektronenreicher meta-substituierter  $[^{18}\text{F}]$ -Arylfluoride.

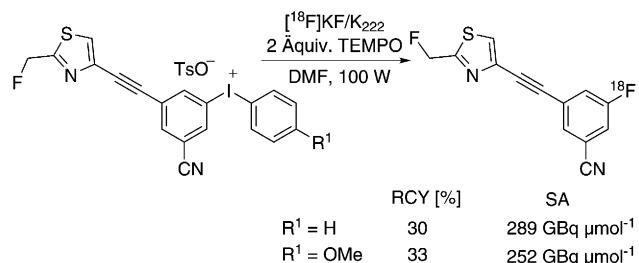
Nr.	Vorstufe	Produktverteilung RCY [%]	
		$[^{18}\text{F}]$ -Substituent	RCY [%]
1 <sup>[a]</sup>			47
2 <sup>[b]</sup>			12
3 <sup>[c]</sup>			< 1
4 <sup>[d]</sup>			36
4 <sup>[e]</sup>			87
5 <sup>[f]</sup>			9
			1

[a]  $[^{18}\text{F}]$ KF/K<sub>222</sub>, MeCN, 180 °C, 236 s. [b]  $[^{18}\text{F}]$ KF/K<sub>222</sub>, MeCN, 160 °C, 236 s. [c]  $[^{18}\text{F}]$ KF/K<sub>222</sub>, MeCN, 190 °C, 236 s. [d]  $[^{18}\text{F}]$ KF/K<sub>222</sub>, MeCN, 180 °C, 236 s. [e]  $[^{18}\text{F}]$ KF/K<sub>222</sub>, MeCN, 150 °C, 314 s. [f]  $[^{18}\text{F}]$ KF/K<sub>222</sub>, MeCN, 200 °C, 314 s.

Diese Methode wurde auf die Synthese von mGluR5-Radioliganden mit spezifischen Aktivitäten in der Größenordnung von 252–289 GBq  $\mu\text{mol}^{-1}$  angewendet (Schema 8).<sup>[17]</sup> Es wurde beschrieben, dass die Zugabe des Radikalfängers 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl (TEMPO) höhere RCYs und konsistenter Ergebnisse ergibt (Schema 8).<sup>[43]</sup>

Der Nutzen von Aryliodoniumsalzen wird weiter durch die Synthesen von 3- $[^{18}\text{F}]$ Fluorpyridin und 3- $[^{18}\text{F}]$ Fluorchinolin hervorgehoben, in denen der Einbau von  $[^{18}\text{F}]$ Fluorid in die meta-Position mit 55–63 % bzw. 22–25 % RCY verlief.<sup>[44]</sup>

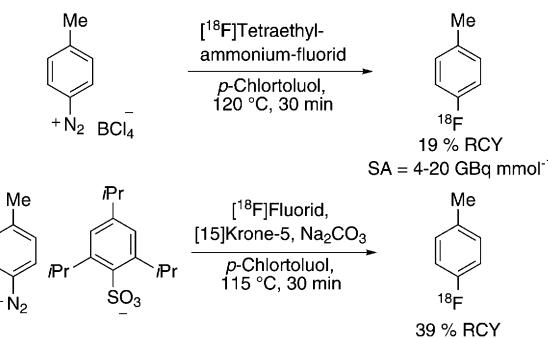
Zusammengefasst zeigen die zur Fluorierung von Iodiniumsalzen verfügbaren Daten, dass diese Reaktion einen nützlichen Weg für die Markierung von Arenen bietet, die über klassische S<sub>N</sub>Ar-Reaktionen schwer möglich ist.



**Schema 8:** Synthese von  $[^{18}\text{F}]$ mGlu5-PET-Liganden aus Diaryliodoniumtosylaten.

## 2.4. Dediazotierungen

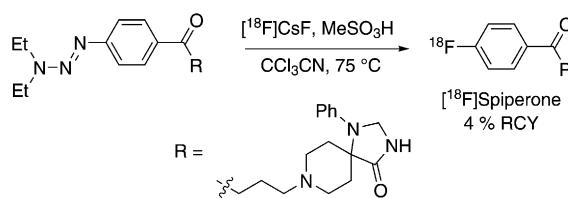
Die Balz-Schiemann-Transformation wurde nicht sehr häufig zur Synthese von  $[^{18}\text{F}]$ -Radiotracer eingesetzt, obwohl es sich hierbei um die erste beschriebene Methode für den Einbau von  $[^{18}\text{F}]$ Fluorid in aromatische Systeme handelt.<sup>[45]</sup> Die Verwendung eines Tetrafluorborat-Anions ist in einem radiochemischen Gemisch nicht wünschenswert, da dessen Einsatz der Bildung von Radiotracer geringer spezifischer Aktivität gleichkommt. Als Alternative wurde das Tetrachlorborat-Anion untersucht. Die Fluorierung von *p*-Toluidine diazoniumtetrachlorborat ergab *p*-[ $[^{18}\text{F}]$ Fluortoluol mit einer optimierten RCY von 19 % und einer SA im Bereich von 4–20 GBq  $\text{mmol}^{-1}$ .<sup>[46]</sup> Im Rahmen darauffolgender Untersuchungen wurde 2,4,6-Triisopropylbenzolsulfonat als optimales Diazonium-Gegenion identifiziert, womit *p*-[ $[^{18}\text{F}]$ Fluortoluol mit bis zu 39 % RCY erhalten wurde; die Anwendungsmöglichkeiten dieser Reaktion wurden nicht weiter erforscht (Schema 9).<sup>[47]</sup>



**Schema 9:**  $[^{18}\text{F}]$ -Markierung durch Fluordediazotierung.

Die spärliche Literatur zur Verwendung der Balz-Schiemann-Reaktion für die Synthese von Radiotracer spiegelt die geringe Effizienz dieses Prozesses wider. Die Wallach-Reaktion von Triazenen kann als praktikable Alternative dienen. Triazene sind relativ stabil, zersetzen sich aber beim Erhitzen in Gegenwart einer Säure zu dem entsprechenden Diazoniumsalz, welches anschließend mit  $[^{18}\text{F}]$ Fluorid reagieren kann.<sup>[48]</sup> Aryldiazoniumionen werden über heterolytische und/oder homolytische Reaktionswege abgebaut, was von dem verwendeten Lösungsmittel und von den Redoxpotentialen der Reaktanten abhängt.<sup>[49]</sup> Die Verwendung

chlorierter Lösungsmittel wie  $\text{CCl}_4$  oder  $\text{Cl}_3\text{CCN}$  minimiert die unerwünschte Protodediazotierung. Die Synthese von <sup>18</sup>F-markiertem Spiperon aus dem entsprechenden Diethyltriazen mit  $[^{18}\text{F}]\text{CsF}$  und Methansulfonsäure ergab <0.5% RCY in  $\text{CH}_3\text{CN}$  im Vergleich zu 4% RCY in  $\text{Cl}_3\text{CCN}$  (Schema 10).<sup>[50]</sup> Pages und Langlois fanden heraus, dass Trifluorethanol ein sehr effektives Lösungsmittel für die Wallach-Reaktion ist, in dem mit CsF und Trifluormethansulfonsäure in hohen Ausbeuten Arylfluoride erhalten werden. Die Übertragung dieser Bedingungen auf eine radiochemische Transformation ergab allerdings nicht einmal Spuren des gewünschten <sup>18</sup>F-markierten Produkts.<sup>[51]</sup>



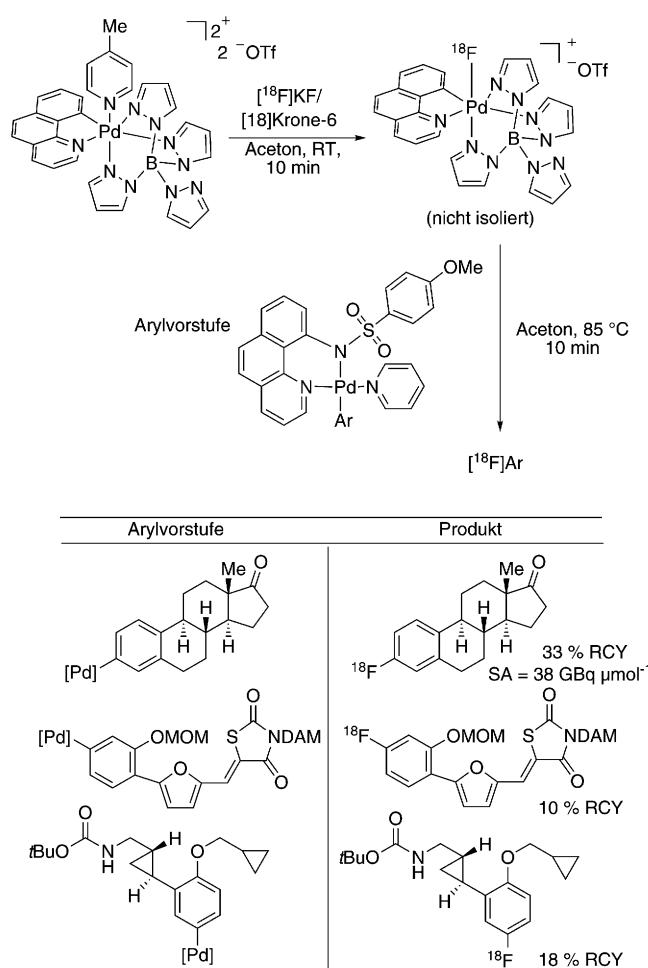
**Schema 10.** Synthese von  $[^{18}\text{F}]$ Spiperon.

Eine festphasengestützte Variante der Wallach-Reaktion wurde vor kurzem basierend auf einer Art von Merrifield-Harz gebundenen 1-(Aryldiazienyl)piperazinen entwickelt; hierbei wurde ein einziges Substrat mit 14% RCY <sup>18</sup>F-markiert.<sup>[52]</sup> Die radiochemische Fluorierung von festphasengestützten Aryldiazoniumsulfonaten verläuft aufgrund der Adsorption von  $[^{18}\text{F}]$ Fluorid an das Harz mit niedrigen RCYs. Wenngleich ausgewählte Radiotracer aus Triazinvorstufen synthetisiert wurden, werden die Produkte mit niedrigen RCYs aber hoher spezifischer Aktivität gebildet. Als Folge der schlechten RCYs wird die Wallach-Reaktion routinemäßig nicht in radiochemischen Umsetzungen angewendet.

## 2.5. $[^{18}\text{F}]$ Fluorid-Umpolungsstrategien

Eine Methode, die die direkte Oxidation von  $[^{18}\text{F}]$ Fluorid zu einer elektrophilen  $[^{18}\text{F}]$ Fluorspezies ermöglichen würde (Fluoridumpolung), würde die Herstellung vieler verschiedener Radiotracer ohne Kompromisse bei der spezifischen Aktivität gestatten. Auf Basis der Redoxpotentiale erscheint dieser Weg besonders herausfordernd. Vor kurzem boten Ritter und Mitarbeiter mit einer trägerfreien Synthese eines <sup>18</sup>F-markierten elektrophilen Fluorierungsreagens, welches sich von  $[^{18}\text{F}]$ Fluorid ableitet, eine innovative Lösung für dieses Problem.<sup>[53]</sup> Ihre Untersuchungen führten zur Entwicklung eines in hohem Maße fluorophilen  $\text{Pd}^{\text{IV}}$ -Komplexes, der nach Behandeln mit  $[^{19}\text{F}]\text{KF}$  ein  $\text{Pd}^{\text{IV}}$ -Fluorid in 90% Ausbeute ergab. Die wohlüberlegte Auswahl von Benzo[*h*]chinolyl- und Tetrapyrrolborat-Liganden verleiht diesem neuen Komplex durch Unterdrückung ungewünschter Reaktionswege wie der reduktiven Eliminierung eine ausreichende Stabilität. Die Autoren schlussfolgerten, dass ein nucleophiler Angriff über das einzige zugängliche antibindende Palladium-Fluor-Orbital ( $\sigma_{\text{Pd}-\text{F}}^*$ ) erfolgen würde – eine Hypothese, die mit DFT-Berechnungen übereinstimmt.

Praktisch handelt es sich um eine  $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion am Fluoratom, bei der Palladium-Komplexfragment als Abgangsgruppe wirkt, was die Elektrophilie dieses  $\text{Pd}^{\text{IV}}$ -Komplexes wiederspiegelt. Die Reaktion einer Reihe von Palladium(II)-Aryl-Vorstufen<sup>[54]</sup> mit diesem maßgeschneiderten  $\text{Pd}^{\text{IV}}\text{F}$ -Komplex führte innerhalb von 10 Minuten bei  $85^\circ\text{C}$  zu den gewünschten Arylfluoriden. Der  $[^{18}\text{F}]\text{Pd}^{\text{IV}}$ -Komplex wurde anschließend aus  $[^{18}\text{F}]\text{KF}/[18]\text{Krone-6}$  innerhalb von 10 min bei Raumtemperatur synthetisiert und nicht isoliert oder charakterisiert, sondern direkt mit der erforderlichen Palladium(II)-Aryl-Vorstufe vermischt; das Gemisch wurde dann für 10 Minuten auf  $85^\circ\text{C}$  erhitzt. Mit diesem Verfahren konnten drei funktionalisierte  $[^{18}\text{F}]$ Arylfluoride mit RCYs von 10 bis 33% zugänglich gemacht werden. Die spezifische Aktivität eines ausgewählten Beispiels lag um 40 GBq  $\mu\text{mol}^{-1}$  (Schema 11).

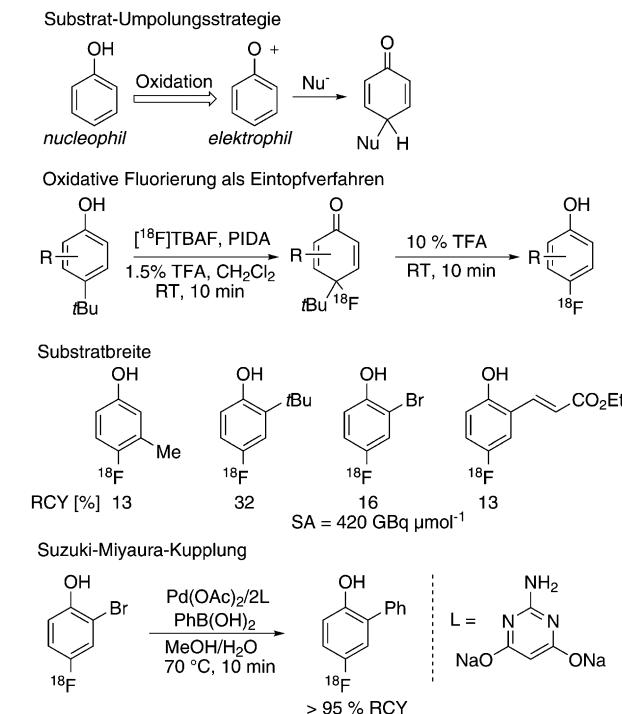


**Schema 11.** Palladium-vermittelte Fluoridumpolung. DAM = Bis(4-methoxyphenyl)methyl, MOM = Methoxymethyl.

## 2.6. Arylumpolungsstrategien

Gouverneur und Mitarbeiter entwickelten eine alternative Umpolungsstrategie für die radiochemische Synthese von Arylfluoriden. Sie nahmen an, dass die Fluorierung von elektronenreichen aromatischen Verbindungen mit

[<sup>18</sup>F]Fluorid auf oxidativem Weg erreicht werden kann, wobei die Oxidation auf das elektronenreiche Substrat (Arylumpolung) anstelle des [<sup>18</sup>F]Fluorids abzielt. Als Modellsubstrate wurde eine Reihe an Phenolen mit einer *tert*-Butyl-Abgangsgruppe in 4-Position gewählt, da das Fluorphenol-motiv in vielen Radiotracer zu finden ist. Behandeln dieser Phenolvorstufen mit [<sup>18</sup>F]TBAF/1.5% Trifluoressigsäure (TFA) in Gegenwart von Bis(acetoxy)iodbenzol (PIDA) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 min bei Raumtemperatur) gefolgt von einer Rearomatisierung mit TFA (10 min bei Raumtemperatur) ergab die gewünschten 4-[<sup>18</sup>F]Fluorphenole mit RCYs bis 32% für die isolierten Produkte. Die Transformation toleriert Substituenten in den *ortho*- und *meta*-Positionen des aromatischen Substrats. Dieses Verfahren ist so schnell, dass nach der Fluorierung weitere Reaktionsschritte vorgenommen werden konnten. Die Autoren setzten 2-Brom-4-[<sup>18</sup>F]fluorphenol in einer Palladium-vermittelten Suzuki-Miyaura-Kupplung mit Benzylboronsäure um, wodurch die Anwendungsbreite dieser Methode um die Chemie prosthetischer Gruppen erweitert wurde. Diese oxidative Fluorierung wurde auch an die Verwendung in einem automatisierten Mikrofluidikverfahren angepasst, was eine wichtige Rolle für weitere Entwicklungen im Hinblick auf klinische Anwendungen spielt (Schema 12).<sup>[55]</sup>



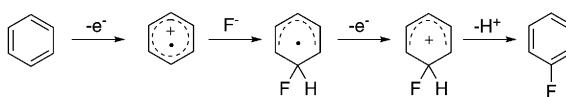
Schema 12. Oxidative <sup>18</sup>F-Fluorierung von Phenolen.

## 2.7. Elektrochemische Radiofluorierung

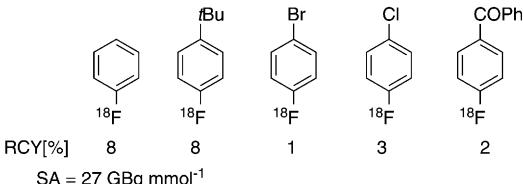
Fluorid kann durch eine elektrochemische oxidative Fluorierung in organische Moleküle eingeführt werden. Für aromatische Substrate wird angenommen, dass der Mechanismus über die Bildung eines Arylradikalkations verläuft, mit einem nachfolgenden nucleophilen Angriff von Fluorid

auf diese Spezies unter Erzeugung eines Arylradikals. Die Oxidation dieses Radikals ergibt ein Arylkation, das durch die Abspaltung eines Protons einer Rearomatisierung unterliegt.<sup>[56]</sup> Reischl et al. entwickelten diese Methode im Hinblick auf die Synthese von [<sup>18</sup>F]Arylfluoriden weiter. Die Oxidation von Benzol in einer Elektrolysezelle unter Verwendung von Et<sub>3</sub>N·3HF und Et<sub>3</sub>N·HCl in MeCN als Elektrolyt in Gegenwart von [<sup>18</sup>F]Fluorid ergab [<sup>18</sup>F]Fluorbenzol mit 17% RCY. Eine Vorschrift mit geringeren Mengen an Et<sub>3</sub>N·3HF folge ergab eine spezifische Aktivität von 27 GBq mmol<sup>-1</sup>, was mit einer Synthese unter Trägerzusatz übereinstimmt, wenngleich die RCY auf 8% absank.<sup>[57]</sup> Diese Methode wurde auf einfache monosubstituierte Benzole und Phenylalaninderivate erweitert, allerdings mit schlechten RCYs (Schema 13).<sup>[58]</sup>

Vorgeschlagener Mechanismus der elektrochemischen nucleophilen Fluorierung



Substratbreite der elektrochemischen [<sup>18</sup>F]Arylfluorid-Synthese



Schema 13. Elektrochemische Radiofluorierung.

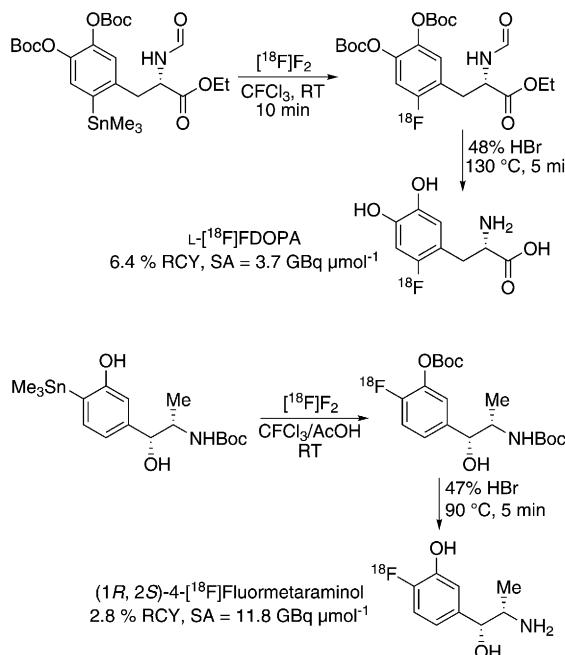
## 3. Elektrophile [<sup>18</sup>F]Fluorierung von aromatischen Verbindungen

### 3.1. Erzeugung von [<sup>18</sup>F]F<sub>2</sub><sup>[5]</sup>

[<sup>18</sup>F]F<sub>2</sub> wird typischerweise durch die Kernreaktion <sup>18</sup>O-(*n,p*)<sup>18</sup>F mit [<sup>18</sup>O]O<sub>2</sub> als Auffänger erzeugt. Im Anschluss an eine erste Bestrahlung mit nachfolgender Addition von [<sup>19</sup>F]F<sub>2</sub> (0.2%) wird durch eine zweite Bestrahlung [<sup>18</sup>F]F<sub>2</sub> mit einer spezifischen Aktivität um 1 GBq μmol<sup>-1</sup> freigesetzt. Eine verbesserte Vorschrift, bei der eine geringere Menge an [<sup>19</sup>F]F<sub>2</sub> eingesetzt wird, bietet einen Zugang zu [<sup>18</sup>F]F<sub>2</sub> mit verbesserten spezifischen Aktivitäten bis 55 GBq μmol<sup>-1</sup>.<sup>[71]</sup> Die Verwendung von [<sup>18</sup>F]F<sub>2</sub> führt zu einer theoretischen maximalen RCY von 50%, wobei die übrige Aktivität als [<sup>18</sup>F]Fluorid verloren geht; dies gilt ebenso für elektrophile [<sup>18</sup>F]OF- und [<sup>18</sup>F]NF-artige Reagenzien, die aus [<sup>18</sup>F]F<sub>2</sub> hergestellt wurden. Diese Nachteile, verbunden mit der Handhabung von gasförmigem [<sup>18</sup>F]F<sub>2</sub>, wurden von Radiochemikern klar erkannt, und daher überrascht es nicht, dass [<sup>18</sup>F]F<sub>2</sub> nur für die radioaktive Markierung von Zielerbindungen in Betracht gezogen wird, die nicht aus [<sup>18</sup>F]Fluorid zugänglich sind. Bis heute sind die Radiotracer, die in diese Kategorie fallen zumeist elektronenreiche Arene wie 6-[<sup>18</sup>F]-L-3,4-dihydroxyphenylalanin (<sup>18</sup>F-L-FDOPA), das heutzutage für klinische Anwendungen aus [<sup>18</sup>F]F<sub>2</sub> erzeugt wird.<sup>[59]</sup>

### 3.2. Markierung mit [<sup>18</sup>F]F<sub>2</sub>- und [<sup>18</sup>F]OF-Reagentien

Das Reaktivitätsprofil von [<sup>18</sup>F]F<sub>2</sub>- und [<sup>18</sup>F]OF-Reagenzien (z.B. [<sup>18</sup>F]Perchlorylfluorid<sup>[60]</sup> und [<sup>18</sup>F]Acetylhypofluorit<sup>[61]</sup>) sieht so aus, dass bei deren Anwendung in der direkten Fluorierung von Arenen öfter ein Produktgemisch erzeugt wird.<sup>[62]</sup> Zum Teil wurde eine Kontrolle über die Produktselektivität durch die Verwendung präfunktionalisierter Organometallvorstufen erreicht.<sup>[63]</sup> 2-[<sup>18</sup>F]Fluoranisol, 3-[<sup>18</sup>F]Fluorveratrol und 2-[<sup>18</sup>F]Fluoranilin wurden mit RCYs von 34, 21 bzw. 24 % erzeugt, indem die entsprechenden *ortho*-lithiierten Vorstufen mit [<sup>18</sup>F]Perchlorylfluorid (<sup>[18</sup>F]FCIO<sub>3</sub>) fluoriert wurden. Bei der Durchführung derselben Reaktion mit [<sup>18</sup>F]F<sub>2</sub> wurden die Produkte mit niedrigeren RCYs gebildet; es fand eine Fülle an Nebenreaktionen statt, was anhand der zahlreichen nicht zugeordneten radioaktiven Signale im Rahmen einer Analyse der rohen Reaktionsgemische belegt wurde.<sup>[60a]</sup> Anzumerken ist, dass Perchlorylfluorid keine elektrophile Fluordestannylierung von Arylstannanen vermitteln kann. Dagegen sind [<sup>18</sup>F]F<sub>2</sub> und [<sup>18</sup>F]AcOF geeignete Reagenzien für die Synthese von [<sup>18</sup>F]FDOPA.<sup>[59]</sup> Derzeit beruht die Erzeugung dieses Radiotracer zur klinischen Anwendung meistens auf einer Fluordestannylierung mit [<sup>18</sup>F]F<sub>2</sub> gefolgt von einem einzigen Schritt zur Abspaltung der Schutzgruppen (Schema 14). Die Methode der Fluordestannylierung wurde auch auf andere Radiotracer übertragen, einschließlich [<sup>18</sup>F]Fluor-*meta*-tyrosin<sup>[64]</sup> und (1*R*,2*S*)-4-[<sup>18</sup>F]Fluormetaraminol.<sup>[65]</sup> Es wurden nur isolierte Beispiele für die direkte Fluorierung von Heteroarenen mit elektrophilem [<sup>18</sup>F]F<sub>2</sub> beschrieben, von denen allerdings keines einen praktischen Nutzen hat. Dies betrifft auch die Synthese von Spuren an 8-[<sup>18</sup>F]Fluorguaninen (<1 % RCY).<sup>[66]</sup>

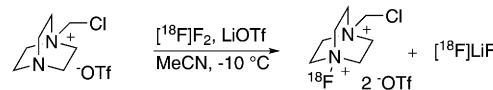


**Schema 14.** <sup>18</sup>F-Fluordestannylierung elektronenreicher Arene mit [<sup>18</sup>F]F<sub>2</sub> hoher spezifischer Aktivität. Boc = *tert*-Butoxycarbonyl.

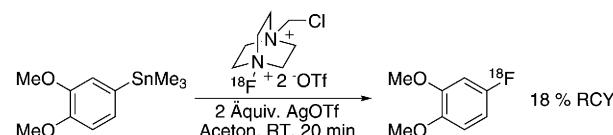
### 3.3. Markierung mit [<sup>18</sup>F]NF-Reagentien

Die Entwicklung von NF-Reagenzien wurde von dem Wunsch nach einer ungefährlichen elektrophilen Fluorquelle mit gezielter Reaktivität angetrieben, die eine bessere Kontrolle über die Produktselektivität ermöglichen sollte. Als erste elektrophile [<sup>18</sup>F]NF-Reagenzien wurden [<sup>18</sup>F]-N-Fluorpyridiniumtriflat<sup>[67]</sup> und 1-[<sup>18</sup>F]-Fluor-2-pyridon<sup>[68]</sup> beschrieben. Beide Reagenzien verfügten über eine begrenzte Substratbreite, mit nur einem Beispiel für eine aromatische Fluorierung. Phenylmagnesiumchlorid wurde mit [<sup>18</sup>F]-N-Fluorpyridiniumtriflat in 62 % RCY zu [<sup>18</sup>F]Fluorbenzol umgewandelt. Es wurde eine Reihe an *N*-[<sup>18</sup>F]Fluor-N-alkylsulfonamiden synthetisiert und deren Reaktivität gegenüber Arylmagnesiumbromiden und Aryllithiumverbindungen untersucht;<sup>[69]</sup> dabei ergab [<sup>18</sup>F]-N-Fluor-*endo*-norbornyl-*p*-tolylsulfamid die besten Ergebnissen. Die am häufigsten eingesetzten NF-Reagenzien in der modernen Fluorchemie sind *N*-Fluorbenzolsulfonimid (NFSi) und 1-Chlormethyl-4-fluor-diazoniabicyclo[2.2.2]octan-bis(tetrafluorborat) (Selectfluor), da diese kommerziell erhältlichen Reagenzien sehr vorteilhafte Reaktionsprofile zur Schau stellen, die die Fluorierung einer großen Auswahl an Substraten ermöglichen. Gouverneur und Mitarbeiter beschrieben die Synthese von sowohl *N*-[<sup>18</sup>F]Fluorbenzolsulfonimid<sup>[70]</sup> und [<sup>18</sup>F]Selectfluor-bis(triflat),<sup>[71]</sup> wobei das zuletzt genannte Reagens aus [<sup>18</sup>F]F<sub>2</sub> mit einer hohen spezifischen Aktivität hergestellt wurde.<sup>[72]</sup> Es wurde die Fluordestannylierung einer Reihe an elektronenreichen Arenen untersucht. Unter den gewählten Bedingungen war NFSi nicht reaktiv genug, um die gewünschten Arylfluoride zu erzeugen. Die Fluordestannylierung mit [<sup>18</sup>F]Selectfluor-bis(triflat) gelang in MeCN innerhalb von 20 Minuten bei Raumtemperatur in Gegenwart von 2 Äquivalenten AgOTf. Unter diesen Bedingungen wurde [<sup>18</sup>F]Fluorveratrol mit 18 % RCY erhalten. Es wurden spezifische Aktivitäten bis 16 GBq μmol<sup>-1</sup> beschrieben (Schema 15).<sup>[71]</sup>

#### Synthese von [<sup>18</sup>F]Selectfluor-Bistriflat



#### Synthese von [<sup>18</sup>F]Fluorveratrol



**Schema 15.** <sup>18</sup>F-Fluordestannylierung mit [<sup>18</sup>F]Selectfluor-bis(triflat).

## 4. Zusammenfassung

Seit dem Aufkommen der PET wurden große Anstrengungen auf die Vereinfachung der <sup>18</sup>F-Markierung von Arenen verwendet. Die heute verfügbaren Methoden liefern <sup>18</sup>F-Fluorarene mit verschiedensten RCYs und spezifischen Aktivitäten. Ein direkter Vergleich ist schwierig, da die für

die Messungen der RCYs verwendeten Methoden sich stark unterscheiden. Wenn möglich werden Radiochemiker sich für eine nucleophile aromatische Substitution mit [<sup>18</sup>F]Fluorid entscheiden, da diese Reaktion bekannt, gut dokumentiert und reproduzierbar ist. Für elektronisch neutrale und elektronenreiche Arene bietet die <sup>18</sup>F-Fluorierung von Diaryliodoniumsalzen eine praktikable Lösung; die Verwendung dieser Salze profitiert auch von neuen Entwicklungen in der Chemie hypervalenter Iodverbindungen. Wenngleich effektiv, erfordert dieser Ansatz die Synthese der Diaryliodoniumvorstufe, was zeitaufwendig sein und eine Einschränkung bedeuten kann, besonders im Hinblick auf funktionalisierte Verbindungen mit komplexer Molekülararchitektur.

Die Notwendigkeit, die Auswahl an <sup>18</sup>F-markierten Sonden zu variieren, ermutigte zur Identifizierung neuer Transformationen und neuer Reaktivitäten. Erst kürzlich wurden zwei innovative Lösungen für die Kupplung elektronisch neutraler und elektronenreicher aromatischer Verbindungen mit [<sup>18</sup>F]Fluorid angeboten, eine gefragte Reaktion, die Programme für die Bildgebung der PET beschleunigen und nachgelagerten Anwendungen zugutekommen kann. Die erste konzeptionelle Neuheit ist die Entwicklung eines neuen [<sup>18</sup>F]Pd<sup>IV</sup>F-Komplexes, der mit [<sup>18</sup>F]Fluorid hergestellt wurde, aber als elektrophile <sup>18</sup>F-Einheit wirkt. Dieser neue Komplex ermöglicht einen Zugang zu [<sup>18</sup>F]Fluorarenen, die über S<sub>N</sub>Ar-Reaktionen nicht erhältlich sind. Ergänzend zu dieser Fluoridumpolungsstrategie zeigten jüngste Untersuchungen, dass die Markierung elektronenreicher Arene mit [<sup>18</sup>F]Fluorid möglich ist, wodurch aufgrund einer Arenumpolung ein Reaktivitätswechsel eingeführt wird. Praktisch wird dies durch die Reaktion zwischen dem Aren (Phenol) und einer Fluoridquelle in Gegenwart eines externen Oxidationsmittels umgesetzt. Es muss noch gezeigt werden, dass diese Umpolungsmethoden allgemeingültig sind und einen breiten Anwendungsbereich haben oder die Radiosynthese wichtiger Biomarker wie [<sup>18</sup>F]-L-FDOPA oder 6-[<sup>18</sup>F]Fluor-meta-tyrosin ([<sup>18</sup>F]FMT) vereinfachen können,<sup>[73]</sup> allerdings eröffnen sie neue Perspektiven auf dem Gebiet. Die Problematik bei der nucleophilen Fluorierung mit [<sup>18</sup>F]Fluorid kann von weiteren neuen Fortschritten profitieren. Dies umfasst zum Beispiel die Übertragung vor kurzem entwickelter palladiumvermittelter Kreuzkupplungen<sup>[74]</sup> auf die <sup>18</sup>F-Radiochemie, ebenso wie ein grundlegenderes Verständnis der Parameter, die die Nucleophilie von Fluorid modulieren.

Heute können die Fortschritte in der elektrophilen <sup>19</sup>F-Fluorierung nicht ohne signifikante Komplikationen auf die <sup>18</sup>F-Markierung übertragen werden. Die Herausforderungen sind eindeutig definiert, das Forschungsgebiet ist aber wenig beliebt, da es fundamental und logistisch schwierig ist. Die Sammlung elektrophiler <sup>18</sup>F-Quellen wuchs durch die Ergänzung <sup>18</sup>F-markierter NF-Reagentien mit maßgeschneideter Reaktivität an. Alle diese Reagentien werden aus [<sup>18</sup>F]F<sub>2</sub> hergestellt, was ihre umfassende Anwendung begrenzt. Die höchste Priorität liegt auf der Entwicklung einer trägerfreien Radiosynthese einer größeren Sammlung an elektrophilen <sup>18</sup>F-Quellen für unmittelbare Anwendungen in Forschungseinrichtungen, die routinemäßig [<sup>18</sup>F]Fluorid produzieren.

Wir danken dem EPSRC und dem CRUK für die großzügige Finanzierung von M.T.

Eingegangen am 15. Juni 2012  
Online veröffentlicht am 19. Oktober 2012

Übersetzt von Dr. Farina Schill, Göttingen

- [1] a) D. O'Hagan, *J. Fluorine Chem.* **2010**, *131*, 1071–1081; b) D. O'Hagan, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 308–319; c) S. Purser, P. R. Moore, S. Swallow, V. Gouverneur, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 320–330; d) *Fluorine in Medicinal Chemistry and Chemical Biology* (Hrsg.: I. Ojima), Wiley-Blackwell, Hoboken, **2009**.
- [2] B. Beuthien-Baumann, K. Hamacher, F. Oberdorfer, J. Steinbach, *Carbohydr. Res.* **2000**, *327*, 107–118.
- [3] a) P. M. Matthews, E. A. Rabiner, J. Passchier, R. N. Gunn, *Br. J. Clin. Pharmacol.* **2012**, *73*, 175–186; b) M. T. Klimas, *Mol. Imaging Biol.* **2002**, *4*, 311–337.
- [4] a) *Fluorine in Pharmaceutical and Medicinal Chemistry, From Biophysical Aspects to Clinical Applications* (Hrsg.: V. Gouverneur, K. Müller), Imperial College Press, London, **2012**; b) R. Littich, P. J. H. Scott, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 1132–1135; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 1106–1109; c) Z. Li, P. S. Conti, *Adv. Drug Delivery Rev.* **2010**, *62*, 1031–1051; d) M. R. Kilbourn, X. Shao in *Fluorine in Medicinal Chemistry and Chemical Biology* (Hrsg.: I. Ojima), Wiley-Blackwell, Hoboken, **2009**, S. 361–388; e) P. W. Miller, N. J. Long, R. Vilar, A. D. Gee, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 9136–9172; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8998–9033; f) L. Cai, S. Lu, V. W. Pike, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2853–2873; g) D. Le Bars, *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 1488–1493; h) M. S. Berridge, T. J. Tewson, *Appl. Radiat. Isot.* **1986**, *37*, 685–693.
- [5] R. A. Ferrieri in *Handbook of Radiopharmaceuticals, Radiochemistry and Applications* (Hrsg.: M. J. Welch, C. S. Redvanly), Wiley-VCH, Weinheim, **2003**, S. 229–282.
- [6] M. R. C. Gerstenberger, A. Haas, *Angew. Chem.* **1981**, *93*, 659–680; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1981**, *20*, 647–667.
- [7] D. J. Adams, J. H. Clark, *Chem. Soc. Rev.* **1999**, *28*, 225–231.
- [8] a) F. Terrier, *Chem. Rev.* **1982**, *82*, 77–152; b) I. Fernández, G. Frenking, E. Uggerud, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2971–2980.
- [9] L. Li, M. N. Hopkinson, R. L. Yona, R. Bejot, A. D. Gee, V. Gouverneur, *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 123–131.
- [10] a) M. Maeda, T. Fukumura, M. Kojima, *Appl. Radiat. Isot.* **1987**, *38*, 307–310; b) L. Mu, C. R. Fischer, J. P. Holland, J. Becaud, P. A. Schubiger, R. Schibli, S. M. Ametamey, K. Graham, T. Stellfeld, L. M. Dinkelborg, L. Lehmann, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 889–892; c) M. S. Berridge, C. Crouzel, D. Comar, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **1985**, *22*, 687–694; d) M. Karram-kam, F. Hinnen, Y. Bramoullé, S. Jubeau, F. Dollé, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2002**, *45*, 1103–1113; e) J. Ermert, C. Hocke, T. Ludwig, R. Gail, H. H. Coenen, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2004**, *47*, 429–441; f) B. Shen, D. Löffler, K.-P. Zeller, M. Übele, G. Reischl, H.-J. Machulla, *J. Fluorine Chem.* **2007**, *128*, 1461–1468; g) C.-Y. Shiue, M. Watanabe, A. P. Wolf, J. S. Fowler, P. Salvadori, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **1984**, *21*, 533–547.
- [11] M. S. Haka, M. R. Kilbourn, G. L. Watkins, S. A. Toorongian, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **1989**, *27*, 823–833.
- [12] a) H. Sun, S. G. DiMango, *J. Fluorine Chem.* **2007**, *128*, 806–812; b) T. J. McCarthy, A. U. Sheriff, M. J. Graneto, J. J. Talley, M. J. Welch, *J. Nucl. Med.* **2002**, *43*, 117–124; c) W. R. Banks, M. R. Satter, D.-R. Hwang, *Appl. Radiat. Isot.* **1994**, *45*, 69–74.
- [13] C. Lemaire, R. Cantineau, M. Guillaume, A. Plenevaux, L. Christiaens, *J. Nucl. Med.* **1991**, *32*, 2266–2272.
- [14] M. R. Kilbourn, M. J. Welch, C. S. Dence, T. J. Tewson, H. Saji, M. Maeda, *Appl. Radiat. Isot.* **1984**, *35*, 591–598.

- [15] G. Massaweh, E. Schirrmacher, C. la Fouger, M. Kovacevic, C. Wängler, D. Jolly, P. Gravel, A. J. Reader, A. Thiel, R. Schirrmacher, *Nucl. Med. Biol.* **2009**, *36*, 721–727.
- [16] N. Lazarova, F. G. Siméon, J. L. Musachio, S. Lu, V. W. Pike, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2007**, *50*, 463–465.
- [17] S. Telu, J.-H. Chun, F. G. Siméon, S. Lu, V. W. Pike, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 6629–6638.
- [18] a) J. Beaud, L. Mu, M. Karramkam, P. A. Schubiger, S. M. Ametamey, K. Graham, T. Stellfeld, L. Lehmann, S. Borkowski, D. Berndorff, L. Dinkelborg, A. Srinivasan, R. Smits, B. Koksch, *Bioconjugate Chem.* **2009**, *20*, 2254–2261; b) S. M. Okarvi, *Eur. J. Nucl. Med.* **2001**, *28*, 929–938; c) D. S. Wilbur, *Bioconjugate Chem.* **1992**, *3*, 433–470.
- [19] G. Vaidyanathan, M. R. Zalutsky, *Nucl. Med. Biol.* **1992**, *19*, 275–281.
- [20] a) U. Ackermann, S. D. Yeoh, J. I. Sachinidis, S. S. Poniger, A. M. Scott, H. J. Tochon-Danguy, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2011**, *54*, 671–673; b) R. Bejot, A. M. Elizarov, E. Ball, J. Zhang, R. Miraghiae, H. C. Kolb, V. Gouverneur, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2011**, *54*, 117–122; c) M.-W. Wang, Y.-P. Zhang, Y.-J. Zhang, C. K.-F. Shen, *J. Radioanal. Nucl. Chem.* **2011**, *289*, 191–196; d) M. Glaser, E. Årstad, S. K. Luthra, E. G. Robins, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2009**, *52*, 327–330; e) P. J. H. Scott, X. Shao, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2010**, *53*, 586–591; f) G. Tang, X. Tang, X. Wang, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2010**, *53*, 543–547.
- [21] a) L. Dolci, F. Dollé, S. Jubeau, F. Vaufrey, C. Crouzel, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **1999**, *42*, 975–985; b) M. Karramkam, F. Hinnen, F. Vaufrey, F. Dollé, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2003**, *46*, 979–992.
- [22] a) A. Abraham, P. Angelberger, K. Kletter, M. Müller, C. Joukhader, T. Erker, O. Langer, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2006**, *49*, 345–356; b) H. F. Beer, L. D. Frey, M. Häberli, P. A. Schubiger, *Nucl. Med. Biol.* **1995**, *22*, 999–1004.
- [23] a) N. Malik, W. Voelter, H.-J. Machulla, C. Solbach, *J. Radioanal. Nucl. Chem.* **2011**, *287*, 287–292; b) N. Malik, C. Solbach, W. Voelter, H.-J. Machulla, *J. Radioanal. Nucl. Chem.* **2010**, *283*, 757–764.
- [24] a) A. C. Valdivia, M. Estrada, T. Hadizad, D. J. Stewart, R. S. Beanlands, J. N. DaSilva, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2012**, *55*, 57–60; b) B. de Bruin, B. Kuhnast, F. Hinnen, L. Yaouancq, M. Amessou, L. Johannès, A. Samson, R. Boisgard, B. Tavitian, F. Dollé, *Bioconjugate Chem.* **2005**, *16*, 406–420; c) B. Kuhnast, B. de Bruin, F. Hinnen, B. Tavitian, F. Dollé, *Bioconjugate Chem.* **2004**, *15*, 617–627; d) R. Schirrmacher, U. Mühlhausen, B. Wängler, E. Schirrmacher, J. Reinhard, G. Nagel, B. Kaina, M. Piel, M. Wießler, F. Rösch, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6301–6304.
- [25] N. Vasdev, P. Cao, E. M. van Oosten, A. A. Wilson, S. Houle, G. Hao, X. Sun, N. Slavine, M. Alhasan, P. P. Antich, F. J. Bonte, P. Kulkarni, *Med. Chem. Commun.* **2012**, *3*, 1228–1230.
- [26] a) T. Irie, K. Fukushi, T. Ido, *Appl. Radiat. Isot.* **1982**, *33*, 445–448; b) T. Irie, K. Fukushi, O. Inoue, T. Yamasaki, T. Ido, T. Nozaki, *Appl. Radiat. Isot.* **1982**, *33*, 633–636.
- [27] H. Cai, D. Yin, L. Zhang, Y. Wang, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2006**, *49*, 653–661.
- [28] a) A. G. Horti, H. T. Ravert, W. B. Mathews, E. H. Abraham, R. L. Wahl, R. F. Dannals, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2006**, *49*, 811–815; b) P. Marchand, C. Lorilleux, G. Gilbert, F. Gouraud, F. Sobrio, D. Peyronnet, M. Dhilly, L. Barré, *ACS Med. Chem. Lett.* **2010**, *1*, 240–243.
- [29] E. D. Hostetler, S. Sanabria-Bohórquez, H. Fan, Z. Zeng, L. Gammage, P. Miller, S. O’Malley, B. Connolly, J. Mulhearn, S. T. Harrison, S. E. Wolkenberg, J. C. Barrow, D. L. Williams, R. J. Hargreaves, C. Sur, J. J. Cook, *Nucl. Med. Biol.* **2011**, *38*, 1193–1203.
- [30] a) F. G. Siméon, M. T. Wendahl, V. W. Pike, *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 901–908; b) F. G. Siméon, M. T. Wendahl, V. W. Pike, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 6034–6036.
- [31] A. D. Strouthauer, C. L. Liotta, R. W. Fink, *Appl. Radiat. Isot.* **1984**, *35*, 787–791.
- [32] a) M. S. Yusubov, A. V. Maskaev, V. V. Zhdankin, *Arkivoc* **2011**, 370–409; b) E. A. Merritt, B. Olofsson, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 9214–9234; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9052–9070; c) V. V. Zhdankin, P. J. Stang, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 5299–5358; d) V. V. Grushin, *Chem. Soc. Rev.* **2000**, *29*, 315–324.
- [33] a) V. W. Pike, F. I. Aigbirhio, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 2215–2216; b) A. Shah, V. W. Pike, D. A. Widdowson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, 2043–2046.
- [34] S. Martín-Santamaría, M. A. Carroll, C. M. Carroll, C. D. Carter, V. W. Pike, H. S. Rzepa, D. A. Widdowson, *Chem. Commun.* **2000**, 649–650.
- [35] T. L. Ross, J. Ermert, C. Hocke, H. H. Coenen, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 8018–8025.
- [36] B. S. Moon, H. S. Kil, J. H. Park, J. S. Kim, J. Park, D. Y. Chi, B. C. Lee, S. E. Kim, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 8346–8355.
- [37] J.-H. Chun, S. Lu, Y.-S. Lee, V. W. Pike, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3332–3338.
- [38] a) V. V. Grushin, I. I. Demkina, T. P. Tolstaya, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1992**, 505–511; b) K. M. Lancer, G. H. Wiegand, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3360–3364.
- [39] B. Wang, R. L. Cerny, S. Uppaluri, J. J. Kempinger, S. G. Di-Magno, *J. Fluorine Chem.* **2010**, *131*, 1113–1121.
- [40] a) S. Martín-Santamaría, M. A. Carroll, V. W. Pike, H. S. Rzepa, D. A. Widdowson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **2000**, 2158–2161; b) M. A. Carroll, S. Martín-Santamaría, V. W. Pike, H. S. Rzepa, D. A. Widdowson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1999**, 2707–2714.
- [41] Y.-S. Lee, M. Hodošek, J.-H. Chun, V. W. Pike, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 10418–10423.
- [42] J.-H. Chun, S. Lu, V. W. Pike, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 4439–4447.
- [43] M. A. Carroll, J. Nairne, G. Smith, D. A. Widdowson, *J. Fluorine Chem.* **2007**, *128*, 127–132.
- [44] M. A. Carroll, J. Nairne, J. L. Woodcraft, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2007**, *50*, 452–454.
- [45] A. J. Palmer, J. C. Clark, R. W. Goulding, *Appl. Radiat. Isot.* **1977**, *28*, 53–65.
- [46] A. Knöchel, O. Zwernemann, *Appl. Radiat. Isot.* **1991**, *42*, 1077–1080.
- [47] A. Knöchel, O. Zwernemann, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **1996**, *38*, 325–336.
- [48] a) J. S. Ng, J. A. Katzenellenbogen, M. R. Kilbourn, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2520–2528; b) T. J. Tewson, M. J. Welch, *Chem. Commun.* **1979**, 1149–1150.
- [49] N. Satyamurthy, J. R. Barrio, D. G. Schmidt, C. Kammerer, G. T. Bida, M. E. Phelps, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4560–4564.
- [50] J. R. Barrio, N. Satyamurthy, H. Ku, M. E. Phelps, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1983**, 443–444.
- [51] T. Pages, B. R. Langlois, *J. Fluorine Chem.* **2001**, *107*, 321–327.
- [52] P. J. Riss, S. Kuschel, F. I. Aigbirhio, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 1717–1719.
- [53] E. Lee, A. S. Kamlet, D. C. Powers, C. N. Neumann, G. B. Boursalian, T. Furuya, D. C. Choi, J. M. Hooker, T. Ritter, *Science* **2011**, *334*, 639–642.
- [54] a) T. Furuya, D. Benitez, E. Tkatchouk, A. E. Strom, P. Tang, W. A. Goddard III, T. Ritter, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3793–3807; b) T. Furuya, T. Ritter, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10060–10061; c) T. Furuya, H. M. Kaiser, T. Ritter, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 6082–6085; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5993–5996.
- [55] Z. Gao, Y. H. Lim, M. Tredwell, L. Li, S. Verhoog, M. Hopkinson, W. Kaluza, T. L. Collier, J. Passchier, M. Huiban, V. Gou-

- verneur, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 6837–6841; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 6733–6737.
- [56] M. Noel, V. Suryanarayanan, S. Chellammal, *J. Fluorine Chem.* **1997**, *83*, 31–40.
- [57] G. Reischl, G. J. Kienzle, H.-J. Machulla, *J. Radioanal. Nucl. Chem.* **2002**, *254*, 409–411.
- [58] a) G. Reischl, G. J. Kienzle, H.-J. Machulla, *Appl. Radiat. Isot.* **2003**, *58*, 679–683; b) G. J. Kienzle, G. Reischl, H.-J. Machulla, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2005**, *48*, 259–273.
- [59] a) S. Forsback, O. Eskola, J. Bergman, M. Haaparanta, O. Solin, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2009**, *52*, 286–288; b) S. Forsback, O. Eskola, M. Haaparanta, J. Bergman, O. Solin, *Radiochim. Acta* **2008**, *96*, 845–848. Für eine festphasengestützte Synthese von [<sup>18</sup>F]FDOPA siehe S. Luthra, F. Brady, H. J. Wadsworth, US 7,115,249 B2, **2006**.
- [60] a) R. E. Ehrenkaufer, R. R. MacGregor, *Appl. Radiat. Isot.* **1983**, *34*, 613–615; b) A. Hiller, C. Fischer, A. Jordanova, J. T. Patt, J. Steinbach, *Appl. Radiat. Isot.* **2008**, *66*, 152–157.
- [61] R. Chirakal, G. Firnau, E. S. Garnett, *Appl. Radiat. Isot.* **1988**, *39*, 1099–1101.
- [62] a) M. Ogawa, K. Hatano, S. Oishi, Y. Kawasumi, N. Fujii, M. Kawaguchi, R. Doi, M. Imamura, M. Yamamoto, K. Ajito, T. Mukai, H. Saji, K. Ito, *Nucl. Med. Biol.* **2003**, *30*, 1–9; b) H. H. Coenen, K. Franken, P. Kling, G. Stöcklin, *Appl. Radiat. Isot.* **1988**, *39*, 1243–1250; c) M. J. Adam, T. J. Ruth, J. R. Grierson, B. Abeysekera, B. D. Pate, *J. Nucl. Med.* **1986**, *27*, 1462–1466.
- [63] a) F. Füchtner, P. Angelberger, H. Kvaternik, F. Hammerschmidt, B. P. Simove, J. Steinbach, *Nucl. Med. Biol.* **2002**, *29*, 477–481; b) E. F. J. de Vries, G. Luurtsema, M. Brüssermann, P. H. Elsinga, W. Vaalburg, *Appl. Radiat. Isot.* **1999**, *51*, 389–394; c) L. P. Szajek, M. A. Channing, W. C. Eckelman, *Appl. Radiat. Isot.* **1998**, *49*, 795–804; d) F. Dollé, S. Demphel, F. Hinnen, D. Fournier, F. Vaufrey, C. Crouzel, *J. Labelled Compd. Radio-*
- pharm.* **1998**, *41*, 105–114; e) M. Namavari, A. Bishop, N. Satyamurthy, G. Bida, J. R. Barrio, *Appl. Radiat. Isot.* **1992**, *43*, 989–996; f) A. Luxen, M. Perlmutter, G. T. Bida, G. van Moffaert, J. S. Cook, N. Satyamurthy, M. E. Phelps, J. R. Barrio, *Appl. Radiat. Isot.* **1990**, *41*, 275–281; g) H. H. Coenen, S. M. Moerlein, *J. Fluorine Chem.* **1987**, *36*, 63–75; h) M. Speرانza, C.-Y. Shiue, A. P. Wolf, D. S. Wilbur, G. Angelini, *J. Fluorine Chem.* **1985**, *30*, 97–107; i) P. Di Raddo, M. Diksic, D. Jolly, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 159–160.
- [64] E. Hess, S. Sichler, A. Kluge, H. H. Coenen, *Appl. Radiat. Isot.* **2002**, *57*, 185–191.
- [65] O. Eskola, T. Grönroos, J. Bergman, M. Haaparanta, P. Marjamäki, P. Lehikoinen, S. Forsback, O. Langer, F. Hinnen, F. Dollé, C. Halldin, O. Solin, *Nucl. Med. Biol.* **2004**, *31*, 103–110.
- [66] M. Namavari, J. R. Barrio, T. Toyokuni, S. C. Gambhir, S. R. Cherry, H. R. Herschman, M. E. Phelps, N. Satyamurthy, *Nucl. Med. Biol.* **2000**, *27*, 157–162.
- [67] F. Oberdorfer, E. Hofmann, W. Maier-Borst, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **1988**, *25*, 999–1005.
- [68] F. Oberdorfer, E. Hofmann, W. Maier-Borst, *Appl. Radiat. Isot.* **1988**, *39*, 685–688.
- [69] N. Satyamurthy, G. T. Bida, M. E. Phelps, J. R. Barrio, *Appl. Radiat. Isot.* **1990**, *41*, 733–738.
- [70] H. Teare, E. G. Robins, E. Årstad, S. K. Luthra, V. Gouverneur, *Chem. Commun.* **2007**, 2330–2332.
- [71] H. Teare, E. G. Robins, A. Kirjavainen, S. Forsback, G. Sandford, O. Solin, S. K. Luthra, V. Gouverneur, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 6973–6976; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6821–6824.
- [72] J. Bergman, O. Solin, *Nucl. Med. Biol.* **1997**, *24*, 677–683.
- [73] O. T. DeJesus, C. J. Endres, S. E. Shelton, R. J. Nickles, J. E. Holden, *J. Nucl. Med.* **1997**, *38*, 630–636.
- [74] D. A. Watson, M. Su, G. Teverovskiy, Y. Zhang, J. García-Foranet, T. Kinzel, S. L. Buchwald, *Science* **2009**, *325*, 1661–1664.