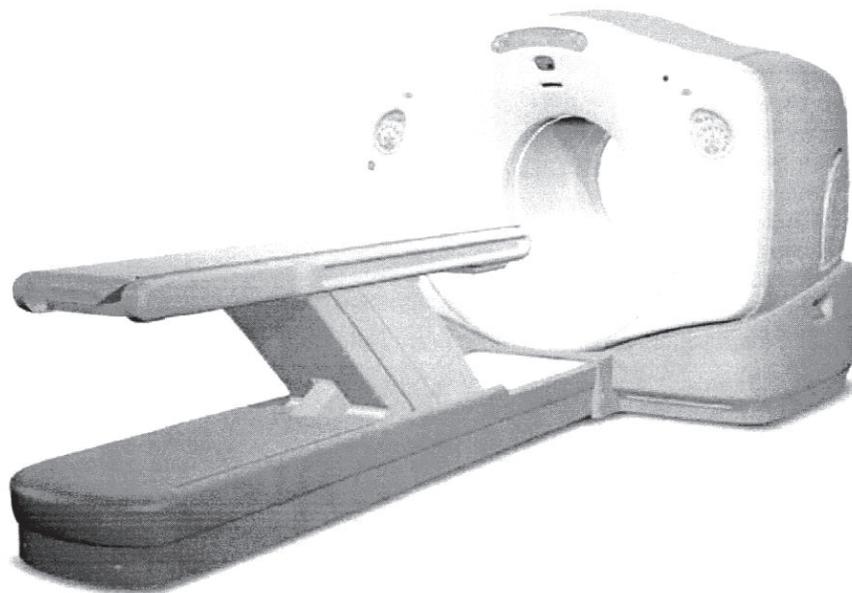


Funktionalisierte Triorganofluorsilane als Markierungsvorläufer für Kontrastmittel in der Positronen-Emissions-Tomographie



DISSERTATION

zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Naturwissenschaften

von

Diplom-Chemikerin Ljuba Iovkova
aus Sofia

Referent: Prof. Dr. K. Jurkschat
Korreferent: Prof. Dr. B. Lippert



DissDo 2010/ 72

UB Dortmund

1	Einleitung	1
1.1	Spezifische Aktivität	5
1.2	Produktion von ^{18}F -Fluor	6
1.3	Verfahren zur Markierung organischer Moleküle mit ^{18}F -Fluor	7
1.3.1	Elektrophile Fluorierung	7
1.3.2	Nukleophile Fluorierung	8
2	Motivation und Aufgabenstellung	10
3	Markierungsvorläufer für die Seitenketten-Modifizierung von Proteinen	15
3.1	^{18}F -Fluorid-Markierungsexperimente mit den Verbindungen 3a – 8b	28
3.1.1	Isotopenaustausch-Experimente mit den Markierungsvorläufer 3a bis 8b	29
3.1.2	Isotopenaustausch-Experimente mit dem Markierungsvorläufer 3d	30
3.2	Peptid- bzw. Protein-Markierungsexperimente mit ausgewählten SiFA-Derivaten und <i>in vivo</i> -PET-Studien	32
3.2.1	Darstellung von Tyr ³ -Octreotat-Ph-N ₃ : ein Vorläufer für die „Click-Chemie“, Reaktion mit dem SiFA-Acetylen (3d)	32
3.2.2	Protein-Markierungsexperimente und <i>in vivo</i> PET-Untersuchungen mit dem SiFA-Thiol (3a)	35
3.2.3	Protein-Markierungsexperimente und <i>in vivo</i> PET-Untersuchungen mit dem SiFA-Maleimid-Derivat (5)	40
3.2.4	Protein-Markierungsexperimente mit dem SiFA-Isothiocyanato-Derivat (4a)	42
4	SiFA-modifizierte Aminosäure: 2-Amino-3-[4-(di-<i>tert</i>-butylfluorsilanyl)phenyl]-propionsäure (SiFA-Phenylalanin)	43
4.1	Strecker-Aminosäure Synthese	45
4.2	Stereoselektive Aminosäure-Synthese	52
4.3	Isotopenaustausch-Experimente mit der SiFA-modifizierten (<i>S</i>)-Aminosäure	58

4.4	Festphasenpeptidsynthesen mit SiFA-Phenylalanin	60
4.4.1	Darstellung von Tyr ³ -Octreotat-Ser-L-SiFA-Phe (19)	60
4.4.2	Darstellung von Tyr ³ -Octreotat-D-SiFA-Phe-PEG ₂ -Asp (20) und Tyr ³ -Octreotat-D-SiFA-Phe-PEG ₂ -Asp (21)	62
4.5	Isotopenaustausch-Experimente mit den Peptiden 19-21	64
5	Silicium-modifizierte Fallyprid-Derivate	68
5.1	Synthese der Silicium-modifizierten Carbonsäurederivate	70
5.2	Kupplungsreaktionen	78
5.3	Isotopenaustausch-Experimente mit 5-(Di- <i>tert</i> -butylfluorsilyl)-2,3-dimethoxybenzaldehyd (29b)	83
5.4	Isotopenaustausch-Experimente mit den SiFA-Fallyprid-Derivaten	84
5.5	Bestimmung der Lipophilie des SiFA-Fallyprids	86
5.5.1	HPLC-Methode	87
5.5.2	Scheidetrichtermethode	88
5.6	<i>In vitro</i> Evaluierung der Bindungsaffinität	89
6	SiFA-modifiziertes Stilben-Derivat: ein Tracer für die Myelin-Bildgebung	92
7	SiFA-modifiziertes Cholin-Derivat: Tracer in der Tumordiagnostik	98
8	Zusammenfassung und Ausblick	105
9	Experimenteller Teil	110
9.1	Allgemeines	110
9.2	Darstellung der Markierungsvorläufer für die Seitenketten-Modifizierung von Proteinen	111
9.3	Darstellung einer SiFA-modifizierten Aminosäure und Festphasenpeptidsynthese	122
9.3.1	Strecker-Aminosäure Synthese	122
9.3.2	Stereoselective Aminosäure-Synthese	127
9.4	Allgemeine Vorschrift für die Festphasenpeptidsynthese	132
9.5	Allgemeine Vorschrift für die direkte Radiofluorierung mit ¹⁸ F ⁻	134

9.6	Darstellung der SiFA-Fallylrid-Derivaten	135
9.7	Darstellung eines SiFA-modifizierten Stilben-Derivats	148
9.8	Darstellung eines SiFA-modifizierten Cholin-Derivats	152
10	Literaturverzeichnis	154
11	Anhang	162
11.1	Kristalldaten und Daten zur Strukturbestimmung	162
11.2	Massenspektrum des Peptids 19	170
11.3	Chromatogramme zur Bestimmung des Enantiomeren-Überschusses der Darstellung der geschützten Aminosäure 16	171
11.4	Formeln zur spezifischen Aktivität	174
11.4.1	Masse-Aktivitäts-Beziehung	174
11.4.2	Spezifische Aktivität	174
11.5	Verzeichnis der neu dargestellten Verbindungen	176

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

Allgemeine Abkürzungen

Abb.	Abbildung	<i>i</i> -Pr	<i>iso</i> -Propyl
aq	wässrig	kat.	katalytisch
Äq.	Äquivalent	kcal	Kilokalorie
Bu	Butyl	konz.	konzentriert
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -Butyl	LC-ESI	Liquid Chromatography- Electrospray Ionisation
DIBAL	Di- <i>iso</i> -butylaluminiumhydrid	M	molar
DMAA	<i>N,N</i> -Dimethylacetamid	Me	Methyl
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid	min	Minute
DMSO	Dimethylsulfoxid	PCC	Pyridiniumchlorchromat
d. Th.	der Theorie	RT	Raumtemperatur
GC-EI	gas chromatography-electron-impact	SiFA	Silicium-basierter Fluorid-Akzeptor
ges.	gesättigt	Sdp.	Siedepunkt
Gl.	Gleichung	Smp.	Schmelzpunkt
h	Stunde	Tab.	Tabelle
HOSu	<i>N</i> -Hydroxysuccinimid	TBDMS	<i>tert</i> -butyldimethylsilyl
HPLC	High Performance Liquid Chromatography	THF	Tetrahydrofuran
HR-MS	hochaufgelöste Massenspektroskopie	vgl.	vergleich

NMR- und IR-Spektroskopie

NMR	Nuclear Magnetic Resonance	m	Multipllett
δ	chemische Verschiebung	br	breit
ppm	parts per million	gCOSY	Gradient enchaced Correlation Spectroscopy
nJ	Kopplungskonstante über <i>n</i> -Bindungen	<i>i</i>	ipso
Hz	Hertz	<i>m</i>	meta
s	Singulett	<i>o</i>	ortho
d	Dublett	<i>p</i>	para
dd	Dublett von Dubletts	IR	Infrarotspektroskopie
t	Triplet	ν	Wellenlänge, Schwingung
q	Quartett		

Einkristallröntgenstrukturanalyse

a, b, c	Gitterkonstanten	Å	Angström
α, β, γ	Zellwinkel	wR	Gewichteter Restwert
°	Grad	Z	Formeleinheiten pro Elementarzelle
R	Restwert	$F(000)$	Anzahl der Elektronen in der Elementarzelle
V	Volumen	F	Strukturfaktor
ρ_{ber}	Berechnete Dichte	μ	Absorptionskoeffizient
σ	Standardabweichung		

Radiochemie und Nuklearmedizin

c.a.	<i>carrier added</i>	kDa	Kilodalton
n.c.a.	<i>non carrier added</i>	μ PET	Kleintier-PET (Maus/Ratte)
DMFP	Desmethoxyfallyprid	SPECT	<i>Single-Photon-Emission-Computer Tomography</i>
FDG	Fluordesoxyglucose	RCA	Radiochemische Ausbeute
FP	Fallyprid	RCR	Radiochemische Reinheit
Lys	Lysin	RSA	Ratten-Serum-Albumin
PET	Positronen-Emissions-Tomographie		
SiFA	Silicium basierter Fluorid-Akzeptor		
DOTA	2-[4,7,10-Tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetrazacyclododec-1-yl]essigsäure		
VOI	„ <i>Volume of Interest</i> “: Technik zur Bestimmung der Anreicherung von Radioaktivität in einem bestimmten Blutvolumen.		

Allgemeine Hinweise:

In den Reaktionsschemata sind die entstehenden Nebenprodukte aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht aufgeführt.

In den theoretischen Teilen dieser Arbeit werden die Triorganofluorsilane des Typs $t\text{-Bu}_2\text{FSi-C}_6\text{H}_4\text{-X}_n\text{-Y}$ mit $n = 1, 2$; $X = \text{OMe}$, $Y =$ funktionelle Gruppe (SH, CH_2OH , NH_2 , CHO, COOH usw.) abweichend von den IUPAC-Richtlinien benannt und nummeriert, damit die Nomenklatur für alle Verbindungen konsistent ist.

Die Schreibweise „cyclisch“ wird in dieser Arbeit statt „zyklisch“ verwendet, damit eine einheitliche Schreibweise gewährleistet ist (z. B. bei „Cycloaddition“).

1 Einleitung

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

Positronenemitter sind Radionuklide mit einem Neutronenunterschuss, die unter Konvertierung eines Protons in ein Neutron zerfallen und dabei ein Positron (β^+) und ein Neutrino (ν_e) ausstrahlen. Das Positron verliert seine hohe kinetische Energie von einigen MeV durch Wechselwirkung mit dem umliegenden Gewebe, wobei der von dem Positron zurückgelegte Weg von seiner kinetischen Energie abhängt. Nach dem Verlust seiner kinetischen Energie kombiniert das Positron mit seinem Antiteilchen, dem Elektron, zum Positronium. Dieses wasserstoffähnliche System besitzt nur eine sehr geringe Lebensdauer, in der Größenordnung von 10^{-10} bis 10^{-7} Sekunden und annihiliert unter Ausstrahlung von zwei Photonen (Abbildung 1). Hierbei werden die Ruhemassen der beiden Teilchen bevorzugt in Form von zwei 511 keV γ -Quanten frei, die aufgrund von Impuls- und Energieerhaltung in einem Winkel von nahezu 180° emittiert werden.^[1]

Das Bauprinzip moderner PET-Kameras beruht auf der Anordnung vieler Detektorpaare zu Detektorringen, von denen mehrere nebeneinander positioniert sind. Die einzelnen Detektoren sind mit gegenüberliegenden Detektoren in Koinzidenz geschaltet. Dadurch wird es möglich, Projektionen der Aktivitätsverteilung unter verschiedenen Winkeln aufzunehmen. Durch computergestützte Datenerfassung und -verarbeitung ist es möglich, Schnittbilder von Organen aufzunehmen und die regionale Aktivitätsverteilung in Zeitintervallen von Sekunden bis Minuten als Funktion der Zeit zu messen und dreidimensional darzustellen (Abbildung 2).

Dabei können auch sehr geringe Aktivitätsmengen von weniger als $0.1 \mu\text{Ci}/\text{cm}^3$ erfasst und damit die Konzentrationen markierter Verbindungen im Gewebe im pikomolaren bis nanomolaren Bereich bestimmt werden.

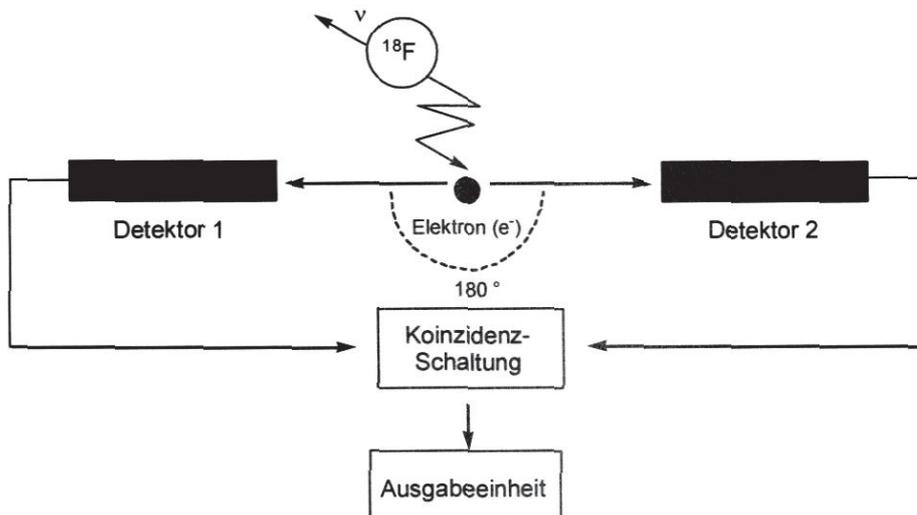


Abbildung 1: Schema der Positronenvernichtung und der γ,γ -Koinzidenz am Beispiel von ^{18}F .



Abbildung 2: Schematische Darstellung des Messprinzips einer PET-Kamera.^[2]

Somit können physiologische oder biochemische Prozesse sowohl qualitativ als auch quantitativ nicht-invasiv erfasst werden, indem die Verteilung und die Kinetik einer mit einem Positronenemitter markierten pharmazeutisch interessanten Verbindung im Gewebe verfolgt werden.^[2]

Biochemisch relevante Moleküle setzen sich meistens aus den Elementen Kohlenstoff, Wasserstoff, Sauerstoff, Stickstoff, Phosphor und Schwefel zusammen, so dass ^{11}C , ^{13}N und ^{15}O besonders geeignet sein sollten, um sogenannte *Isotopentracer* darzustellen. Bei *Isotopentracern* handelt es sich um Verbindungen, die sich nur durch das radioaktive Isotop vom Original-Molekül unterscheiden. Diese *Tracer* besitzen den Vorteil, dass ihre biochemischen und physiologischen Eigenschaften nicht von denen des nicht markierten Moleküls abweichen. Allerdings besitzt von den oben genannten Radionukliden nur das ^{11}C eine genügend lange Halbwertszeit, die anspruchsvollere Synthesen mit anschließender Aufreinigung und Untersuchung von langsameren Stoffwechselprozessen erlaubt. ^{13}N und ^{15}O finden deshalb in der Regel nur in leicht zu synthetisierenden und zu reinigenden Molekülen, wie zum Beispiel $^{13}\text{N-NH}_3$, $^{15}\text{O-H}_2\text{O}$ oder $^{15}\text{O-CO}_2$ Anwendung.

Positronenemitter mit längerer Halbwertszeit wie z. B. ^{18}F sind dagegen für die Synthese von *Analogtracern* interessant. Hierbei entstehen durch die eingeführten radioaktiven Nuklide zumeist chemisch modifizierte Biomoleküle. Dies bedeutet, dass ein solcher Tracer vor seiner nuklearmedizinischen Anwendung neu evaluiert werden muss, um sicher zu stellen, dass das physiologische Verhalten des Radiopharmakons weitgehend unbeeinflusst geblieben ist. Voraussetzung hierfür ist ein ähnlicher sterischer Raumbedarf des eingeführten radioaktiven Atoms. Vor allem ^{18}F bietet gute Voraussetzungen für die Synthese von *Analogtracern*, da es nicht nur einen ähnlichen sterischen Raumbedarf wie Wasserstoff aufweist – der Van-der-Waals-Radius von Fluor beträgt 1.35 Å und der von Wasserstoff 1.2 Å – sondern auch als Substituent für eine Hydroxylgruppe fungieren kann. Dies beruht zum einen auf der ähnlichen Bindungslänge der Kohlenstoff-Fluor- und der Kohlenstoff-Sauerstoff-Bindung von 1.30 Å und zum anderen auch auf der ähnlichen Ladungsdichte der beiden Gruppen. Außerdem sind sowohl der Sauerstoff als auch das Fluor in der Lage, Wasserstoffbrückenbindungen auszubilden, was bei biochemisch relevanten Wechselwirkungen von großer Bedeutung sein kann.

Allerdings führt jede Veränderung des Originalmoleküls zu einer Änderung der chemischen Eigenschaften der Verbindung, die sich bei einer Substitution von

Wasserstoff gegen Fluor schon allein aus der erheblich unterschiedlichen Elektronegativität – nach der Pauling-Skala beträgt die Elektronegativität des Fluors 3.98, die des Wasserstoffs 2.20 – ergibt. Daher muss bei jeder markierten Verbindung vor ihrer Anwendung durch *in vitro* und *in vivo* Tests verifiziert werden, ob ihr physiologisches Verhalten innerhalb bestimmter Vorgaben unverändert geblieben ist.

Bei ^{18}F erlaubt die Halbwertszeit von 109.7 Minuten auch langwierige mehrstufige Synthesen mit anschließender Aufreinigung und Qualitätskontrolle. Die geringe maximale Positronenenergie von 635 keV ermöglicht bei PET-Experimenten, im Vergleich mit den anderen aufgeführten Nukliden, die beste Ortsauflösung. Aufgrund seiner physikalischen Eigenschaften und seines chemischen Reaktionsverhaltens ist ^{18}F heutzutage das mit Abstand meist verwendete Radionuklid in der PET. In Tabelle 1 sind wichtige Positronenemitter für die PET und ihre Zerfallsdaten aufgelistet.^[3-6]

Tabelle 1: Zerfallsdaten wichtiger Positronenemitter

Nuklid	Halbwertszeit $T_{1/2}$ / min	β^+ Zerfallswahrscheinlich- keit / %	max. β^+ -Energie (E_{β^+}) / MeV
^{11}C	20.4	99.8	0.96
^{13}O	10.0	100	1.19
^{15}O	2.0	99.9	1.70
^{18}F	109.6	97.0	0.63
^{62}Cu	9.7	97.0	1.28
^{64}Cu	762	18.0	0.66
^{68}Ga	68.1	89.0	0.74
^{76}Br	1002	54.0	3.60
^{82}Rb	1.3	95.0	1.41
^{86}Y	882	33.0	1.96

1.1 Spezifische Aktivität

Toxische, zentralwirksame oder rezeptorbindende Radiopharmaka^[2] dürfen häufig nur im Nanogramm-Bereich eingesetzt werden. Deshalb ist es wichtig, die Menge an geträgerter Substanz, d. h. der Substanz, in der das stabile Isotop des Radionuklids enthalten ist, so klein wie möglich zu halten. Man gibt daher die spezifische Aktivität einer radioaktiv markierten Verbindung, in der Regel in GBq/ μ mol an (Formeln s. 11.3). Die maximale spezifische Aktivität ist dann erreicht, wenn eine Verbindung ausschließlich aus Molekülen besteht, die das radioaktive Markierungsnuklid enthalten. Dies würde dann als trägerfrei bezeichnet werden. Die theoretisch maximal erreichbare spezifische Aktivität hängt lediglich von der Halbwertszeit des radioaktiven Isotops ab, je kurzlebiger ein Isotop, desto höher die maximale spezifische Aktivität.

In der Praxis lassen sich die theoretischen Werte jedoch bei Weitem nicht erreichen. Durch Verunreinigungen mit isotopem Träger, z. B. durch Targetmaterial, Transportleitungen oder eingesetzte Chemikalien, wird dieser Wert reduziert. Zudem kommt noch der Zerfall des radioaktiven Nuklids während der Synthese und der Qualitätskontrolle hinzu. Dadurch ist es üblich, den Wert der spezifischen Aktivität auf einen bestimmten Zeitpunkt, meist EOB (*end of bombardment*) oder EOS (*end of synthesis*) anzugeben.^[2, 7]

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

Die in vielen Fällen benötigte hohe spezifische Aktivität bringt einige Probleme für die Synthese mit sich, bedingt durch die geringe Konzentration der Substanzen. Dazu gehören neben Verlusten durch Adsorption an Gefäßwänden auch Nebenreaktionen mit Lösungsmitteln oder Verunreinigungen. Zudem laufen die Reaktionen teilweise weit entfernt vom Gleichgewicht und von den stöchiometrischen Bedingungen ab.^[2, 7]

Weitere Auskunft über die Qualität von Radiopharmaka geben (i) die radiochemische Reinheit, die als das Verhältnis der Aktivität eines bestimmten Radionuklids in einer chemischen Substanz zu der Gesamtaktivität definiert ist und (ii) die radiochemische Ausbeute (RCA), die das Verhältnis der in einem Stoff eingebundenen Menge zu der Anfangsmenge an Radioaktivität darstellt.

1.2 Produktion von ^{18}F -Fluor

Das ^{18}F -Radionuklid kann in Kernreaktoren oder Teilchenbeschleunigern, wie zum Beispiel Zyklotronen, hergestellt werden. Die Herstellung kann am Kernreaktor über die Reaktionen $^6\text{Li}(n,\alpha)^3\text{H}$ und $^{16}\text{O}(^3\text{H},n)^{18}\text{F}$ erfolgen.

Die Reaktion, für die ^6Li -angereichertes Lithiumcarbonat verwendet wird, wird mittlerweile nur noch selten angewendet. Sie wurde weitgehend durch die bequeme Produktion des ^{18}F am Zyklotron abgelöst. Die heute meist verwendeten Minizyklotrone beschleunigen Protonen auf etwa 11-19.5 MeV und Deuteronen auf etwa 10 MeV mit Teilchenströmen von bis zu 100 μA .^[3] Hierbei erhält man das ^{18}F -Fluor je nach Kernreaktion in zwei unterschiedlichen chemischen Formen: in einer nucleophilen, ungeträgerten Form (als $^{18}\text{F}^-_{\text{aq}}$ bzw. $^{18}\text{F}\text{-HF}_g$) oder als elektrophiles, geträgertes $^{18}\text{F}\text{-F}_2$.

In Tabelle 2 sind die wichtigsten heute verwendeten Kernreaktionen zur Erzeugung des ^{18}F -Fluor im Zyklotron zusammengestellt.

Tabelle 2: Kernreaktionen zur Herstellung von ^{18}F -Fluor.^[3, 5, 8]

Kernreaktion	Target	Chemische Form des ^{18}F -Fluor	Spezifische Aktivität / GBq/ μmol
$^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$	H_2^{18}O	$^{18}\text{F}^-_{\text{aq}}$	bis zu $3.7 \cdot 10^3$
$^{16}\text{O}(^3\text{He},p)^{18}\text{F}$	H_2^{16}O	$^{18}\text{F}^-_{\text{aq}}$	bis zu $3.7 \cdot 10^3$
$^{20}\text{Ne}(d,\alpha)^{18}\text{F}$	Ne (0.1-0.2% F_2), 18 bar	$^{18}\text{F}\text{-F}_2$	0.037-0.37
$^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$	$^{18}\text{O}_2$, Kr (1% F_2), 20 bar	$^{18}\text{F}\text{-F}_2$	0.037-1.85

Zur Produktion des nucleophilen Fluorids verwendet man zumeist die $^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$ -Kernreaktion, da diese einen wesentlich höheren Wirkungsquerschnitt als die $^{16}\text{O}(^3\text{He},p)^{18}\text{F}$ -Reaktion aufweist und geringere Protonenenergien von etwa 11 MeV nötig sind.^[9]

Elektrophiles ^{18}F -Fluor in Form von $^{18}\text{F}\text{-F}_2$ kann zum einen in Neon-Gastargets über die Kernreaktion $^{20}\text{Ne}(d,\alpha)^{18}\text{F}$ erzeugt werden, oder aber mittels Protonenbestrahlung von $^{18}\text{O}_2$ über die Reaktion $^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$.^[10] Dem jeweiligen Target muss allerdings zur Vermeidung von Adsorptionsverlusten an den Targetwänden F_2 als Träger zugesetzt werden, wodurch die spezifische Aktivität des erhaltenen $^{18}\text{F}\text{-F}_2$ deutlich begrenzt wird (siehe Tabelle 2).

1.3 Verfahren zur Markierung organischer Moleküle mit ^{18}F -Fluor

Für die gezielte radiochemische ^{18}F -Markierung organischer Verbindungen gibt es zwei grundlegende Möglichkeiten, die darauf beruhen, dass das ^{18}F nach der Produktion in zwei verschiedenen chemischen Formen vorliegen kann. Je nach Produktionsprozess des ^{18}F -Fluors steht entweder geträgertes $^{18}\text{F}\text{-F}_2$ für elektrophile Fluorierungen oder das nicht geträgerte ^{18}F -Fluoridion für nukleophile Markierungsreaktionen zur Verfügung.^[2]

1.3.1 Elektrophile Fluorierung

Alle elektrophilen Fluorierungsmittel, mit Ausnahme der ^{18}F -Interhalogenverbindungen, liegen aufgrund des Produktionsprozesses in geträgerter Form vor, was zu einer geringen spezifischen Aktivität führt. Weitere Nachteile elektrophiler Fluorierungen können die Toxizität und aufgrund niedriger spezifischer Aktivität die um 50% verminderte Ausbeute und die hohe Reaktivität der Markierungsreagenzien sein. Letztere führt zu geringer Regioselektivität. Diese geringe Selektivität kann sich zum einen in Mehrfachfluorierungen, radikalischen Kettenreaktionen, der Bildung von Isomergemischen oder Reaktionen mit dem Lösungsmittel äußern und erfordert aufwendige Reinigungsschritte.

Sind Trägerfreiheit und hohe spezifische Aktivität nicht erforderlich, können elektrophile Fluorierungsreagenzien wie beispielsweise ^{18}F -Fluor, ^{18}F -Acetylhypofluorid oder in geringem Umfang auch ^{18}F -Xenondifluorid verwendet werden.

Dabei wird ^{18}F -Fluor wegen seiner hohen Reaktivität und seiner oxidativen Wirkung selten direkt für organische Markierungsreaktionen verwendet. Erst durch Verdünnung mit Inertgas oder bei Temperaturen im Bereich von -78 °C bis 0 °C lassen sich die Eigenschaften so weit steuern, dass auch empfindlichere Substanzen in guten Ausbeuten markiert werden können.

Meist wird allerdings das mildere Fluorierungsreagenz ^{18}F -Acetylhypofluorid verwendet, da es beispielsweise bei der direkten Fluorierung aromatischer Aminosäuren zu selektiveren Reaktionen und etwas besseren Ausbeuten führt^[11] und darüber hinaus leichter zu handhaben ist.

Eine andere Möglichkeit, die Regioselektivität von elektrophilen Substitutionen zu erhöhen, stellt die Methode der Demetallierung dar. Dabei setzt man entweder bei -78 °C ^{18}F -Fluor oder bei 0 °C ^{18}F -Acetylhypofluorid beziehungsweise

^{18}F -Xenondifluorid ein.^[2] Für Demetallierungsreaktionen eignen sich insbesondere Organosilicium-, Organogermanium- und vor allem Organozinnverbindungen, wobei die *Substituierbarkeit der Abgangsgruppen in dieser Reihe vom Silicium zum Zinn zunimmt, so dass bei der Destannylierung die höchsten radiochemischen Ausbeuten erhalten werden.*

Eine weitere Alternative zur Einführung von ^{18}F ist die selektive Fluorierung über Organoquecksilberverbindungen. Dieses Verfahren ist zum Beispiel für die selektive Synthese von 6- ^{18}F -Fluor-L-dopa genutzt worden^[12], während man sich heute der Destannylierung von 6-(Trimethylstannyl)-L-Dopa bedient, um dieses Produkt zu erhalten.

Da es bei Demetallierungen in komplexen Molekülen oftmals erforderlich ist, die funktionellen Gruppen zu schützen, sind nach dem Fluorierungsschritt in der Regel weitere Syntheseschritte – zum Beispiel Hydrolysen – erforderlich. Bei ähnlichen Ausbeuten bei der direkten aromatischen Substitution und bei der Demetallierung müssen demnach der Aufwand der Isomerentrennung und der weitere Syntheseaufwand miteinander verglichen werden.

1.3.2 Nukleophile Fluorierung

Bei der Herstellung von Radiopharmaka stellt die nukleophile Fluorierung heute die gebräuchlichste Methode der ^{18}F -Fluorierung dar. Ein Grund hierfür ist die hohe spezifische Aktivität des nichtgetragerten ^{18}F , die es ermöglicht, auch Rezeptorliganden radioaktiv zu markieren. Hierbei werden hohe spezifische Aktivitäten benötigt, um auch kleine Rezeptordichten im Bereich von Pikomol pro cm^3 mit der PET darstellen zu können.

Die nukleophile Fluorierung erfolgt entweder direkt unter Verwendung des ^{18}F -Fluoridions oder aber eines sekundären Markierungsvorläufers.^[13-17] Solche sekundären Markierungsvorläufer stellen zum Beispiel ^{18}F -markierte Alkyltosylate für Fluoralkylierungen, ^{18}F -markierte Amide für Fluoramidierungen oder ^{18}F -markierte Carbonsäure-Derivate für Fluoracylierungen dar. Aliphatische nukleophile Substitutionen mit ^{18}F -Fluorid können in polaren aprotischen Lösungsmitteln mechanistisch als $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktionen betrachtet werden. Dabei werden nukleofuge Abgangsgruppen wie zum Beispiel Halogenatome (Brom und Iod), Sulfonsäureester (Tosylate, Triflate und Mesylate), Sulfamate und cyclische Schwefelsäureester durch das ^{18}F -Fluorid substituiert.^[18]

Wegen der hohen Ladungsdichte des Fluoridions und der hohen Bildungsenergie von Fluorwasserstoff von 565 kJ/mol^[19] wird das Fluoridion von aciden Wasserstoffatomen leicht protoniert und verliert damit seine nukleophilen Eigenschaften. Zur direkten nukleophilen Fluorierung sind daher nur Reaktionen in polaren aprotischen Lösungsmitteln wie Acetonitril (MeCN), *N,N*-Dimethylformamid (DMF), *N,N*-Dimethylacetamid (DMAA) oder Dimethylsulfoxid (DMSO) unter Verwendung von Phasentransferkatalysatoren (z. B. Kryptofix 2.2.2.) geeignet. Des Weiteren darf das zu markierende Substrat keine aciden Protonen enthalten. Entsprechende Funktionen müssen im zu markierenden Molekül durch geeignete Schutzgruppen maskiert werden. Auf diese Weise wird ¹⁸F-Fluordesoxyglukose (¹⁸F-FDG, Abbildung 3) dargestellt.^[3]

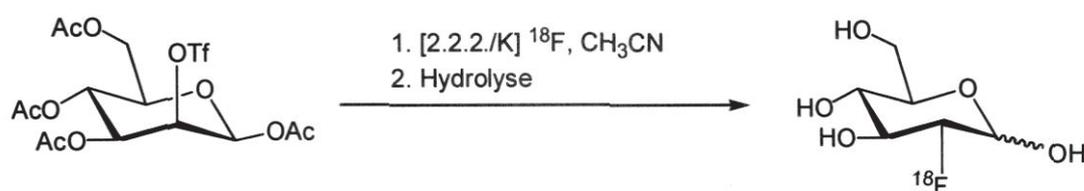
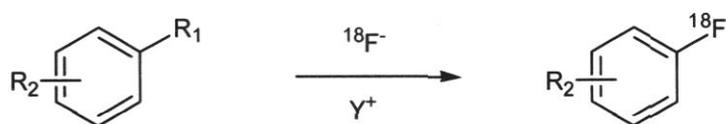


Abbildung 3: Reaktionsweg zur Darstellung von ¹⁸F-FDG.

Aromatische nukleophile Substitutionen besitzen für die Herstellung ¹⁸F-markierter Radiopharmaka ebenfalls eine große Bedeutung, da die gebildeten fluorierten aromatischen Verbindungen eine hohe metabolische Stabilität aufweisen. Für die entsprechenden Substitutionsreaktionen werden meist Aromaten verwendet, die in *ortho*- oder *para*-Stellung zur Abgangsgruppe einen elektronenziehenden Substituenten – beispielsweise Nitro-, Cyano- oder Carbonylgruppen – enthalten (Abbildung 4).^[2]



R₁: NO₂, N(CH₃)₃⁺(TfO⁻, Tos⁻, Br⁻, I⁻), Cl, Br, I

R₂: CN, NO₂, CHO, CRO, COOR

Y⁺: [2.2.2./K]₂⁺CO₃²⁻, [2.2.2./K]₂⁺C₂O₄²⁻, R₄N⁺, Cs⁺, Rb⁺

Abbildung 4: ¹⁸F-Radiofluorierung am Aromaten.

2 Motivation und Aufgabenstellung

Obwohl es mittlerweile brauchbare Methoden für die Darstellung von ^{18}F -markierten Pharmaka gibt, ist durch die Halbwertszeit des Radionuklids immer noch ein sehr enger Zeitrahmen für die einzelnen Arbeitsschritte (Synthese, Verabreichung, Metabolismus, Detektion) gegeben. Daher ist es von besonderer Bedeutung, eine effiziente ^{18}F -Markierungsmethode zu entwickeln, die hohe Ausbeuten und Regioselektivität ohne aufwendige Aufreinigungsschritte gewährleistet. Die Reaktionen verlaufen häufig nicht regioselektiv und es werden meist hohe Temperaturen benötigt. Geringe radiochemische Ausbeuten sowie die Bildung von Nebenprodukten stellen die häufigsten Probleme dar.^[20]

Diese Hindernisse waren Motivation zur Entwicklung eines Markierungsverfahrens auf der Basis so genannter Organosilicium-Fluorid-Akzeptoren (SiFA's, Abbildung 5).

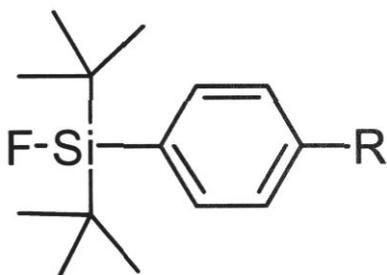


Abbildung 5: Grundgerüst der SiFA-Verbindungen

Bis jetzt dargestellte Verbindungen dieser Art bestehen grundlegend aus einem Siliciumatom mit zwei sterisch anspruchsvollen Substituenten (*i*-Pr, *t*-Bu) und einem aromatischen System.^[21] Untersuchungen mit Di-*tert*-butyl- ^{18}F -fluor(phenyl)silan haben gezeigt, dass diese Verbindung eine hohe *in vitro* Stabilität im humanen Serum, sowie eine gute *in vivo* Stabilität in Ratten aufweist.^[22] Die sterisch anspruchsvollen *tert*-Butyl-Gruppen erhöhen dabei deutlich die Hydrolysebeständigkeit der Si-F-Bindung.^[21]

Für den ^{18}F - ^{19}F -Isotopenaustausch ist die Reaktion von SiFA-Derivaten mit einem wasserfreien $^{18}\text{F}^-$ -Übertragungsmittel in polaren aprotischen Lösungsmitteln am besten geeignet. In dieser relativ schnellen Reaktion werden hohe radiochemische Ausbeuten an Produkten mit genügend hoher spezifischer Aktivität erhalten und funktionelle Gruppen wie z. B. CHO werden toleriert.^[22]

Basierend auf dieser Erfahrung sollen funktionalisierte Triorganofluorsilane dargestellt werden, die sich für die Seitenketten-Modifizierung von Peptiden und Proteinen eignen (Abbildung 6). Der Schwerpunkt soll dabei auf solchen funktionellen Gruppen liegen, die besonders schnelle Reaktionen mit möglichst hohen Ausbeuten ermöglichen.

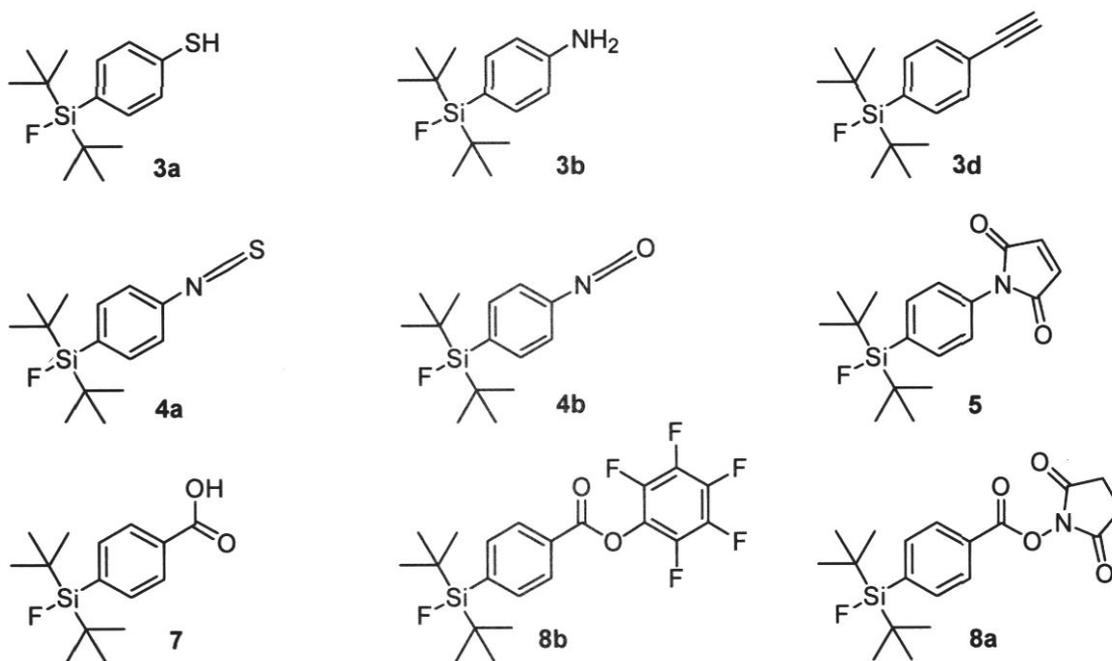


Abbildung 6: Markierungsvorläufer für die Seiten-Ketten-Modifizierung von Proteinen.

Damit aber die natürliche Proteinstruktur durch die zusätzliche Modifizierung möglichst wenig beeinträchtigt wird, soll eine Methode zur Darstellung einer SiFA-modifizierten Aminosäure (Abbildung 7) etabliert werden. Ihre Eignung für die Festphasenpeptidsynthese soll überprüft werden, indem die künstliche Aminosäure an verschiedenen Stellen in Tyr³-Octreotat eingebaut wird. Bei letzterem handelt es sich um ein künstliches Octapeptid, das mit hoher Spezifität an Somatostatin-Rezeptoren bindet und deswegen breite Anwendung in der Tumordiagnostik findet, da diese Art Rezeptor häufig auf der Oberfläche von Tumorzellen zu finden ist.

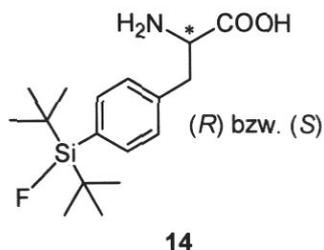


Abbildung 7: SiFA-modifizierte Aminosäure.

Weiterhin sollen Silicium-modifizierte Moleküle dargestellt werden, die als Tracer in der Diagnostik von neurologischen Krankheiten fungieren können.

Vielen Gehirnfehlfunktionen wie Schizophrenie, Parkinsonsche Krankheit und anderen Bewegungsstörungen liegt eine Störung des dopaminergen Nervensystems zugrunde.^[23] Das dopaminerge System kann durch den Einsatz der PET und spezifischer Radiopharmaka quantitativ erfasst werden. ¹⁸F-Fallyprid und ¹⁸F-Desmethoxyfallyprid werden bei der PET bereits erfolgreich als Marker für D2/D3-Rezeptoren eingesetzt^[24, 25] und besitzen eine hohe Affinität und Selektivität. Ein weiteres Ziel dieser Arbeit ist daher die Darstellung von SiFA-modifizierten Fallypridderivaten, bei denen die Fluorpropylgruppe durch eine Fluorsilyleinheit ersetzt werden soll. Die Zielmoleküle sind in Abbildung 8 aufgeführt.

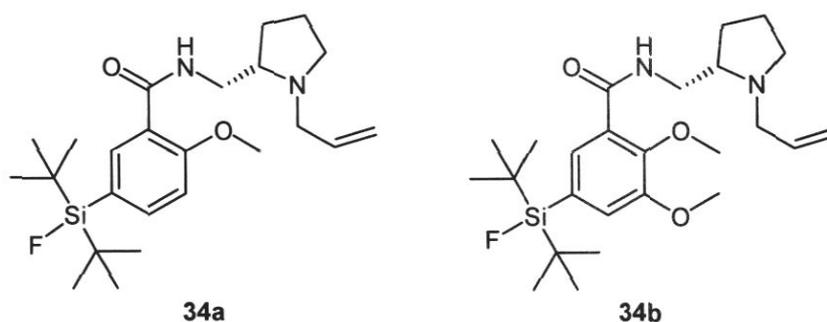


Abbildung 8: SiFA-modifizierte Fallyprid-Derivate.

Andere neurodegenerative Erkrankungen des zentralen und peripheren Nervensystems, wie z. B. multiple Sklerose, werden durch Störungen in der

Myelinschicht der Neuronen hervorgerufen. Auch in diesem Fall sind eine direkte Visualisierung und *in vivo* Quantifizierung des Myelingehtes notwendig, um die Diagnostik und die Behandlung von Myelin-abhängigen Krankheiten zu unterstützen. Stilben-Derivate weisen eine relativ hohe Bindungsaffinität zu Myelin *in vitro* auf und passieren die Blut-Hirn-Schranke im Tierversuch.^[26] In Anlehnung an diese Erkenntnisse soll ein SiFA-modifiziertes Stilben-Derivat dargestellt werden (Abbildung. 9).

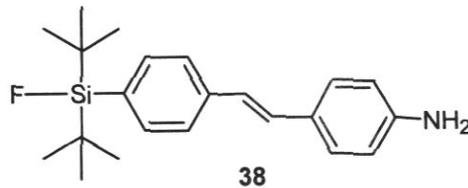


Abbildung 9: SiFA-modifiziertes Stilben-Derivat.

Gegenstand neuester Forschung sind radioaktiv markierte Derivate des Cholins, wie z. B. das ¹⁸F-Fluorethylcholin^[27, 28], welches hauptsächlich in der Diagnostik von Prostata-Krebs Anwendung findet. Entsprechend sollen die SiFA-modifizierten Cholin-Analoga (Abbildung 10) dargestellt werden.

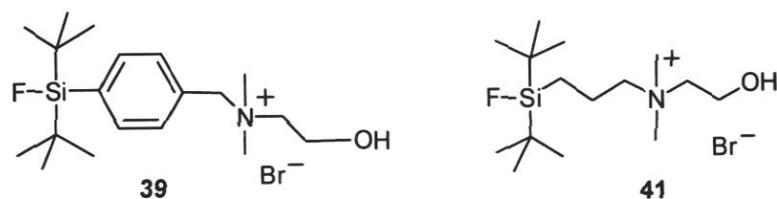


Abbildung 10: SiFA-modifizierte Cholin-Derivate.

Mit allen dargestellten Verbindungen sollen ¹⁸F-Markierungs-Experimente durchgeführt werden. Sobald der Isotopenaustausch vollzogen ist, sollen die

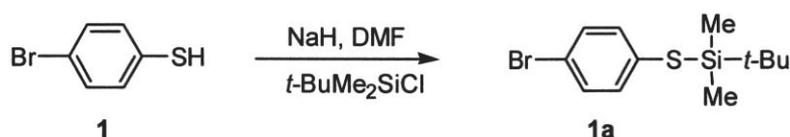
Zielverbindungen auf die *in vitro* Stabilität im humanen Serum und auf die *in vivo* Stabilität in Labortieren überprüft werden. Sowohl für die SiFA-modifizierte Fallyprid-Derivate als auch für das SiFA-Tyr³-Octreotat, das SiFA-Stilben und die SiFA-Cholin-Analoga sind *in vitro* Evaluierungen notwendig, um die Bindungseigenschaften und die physiologische Wirksamkeit zu überprüfen.

3 Markierungsvorläufer für die Seitenketten-Modifizierung von Proteinen

Die funktionalisierten SiFA-Verbindungen **3a** bis **8b** weisen ein Potential als Vorläufer für die Markierung von Peptiden und Proteinen auf. Das *p*-Thiophenol-substituierte Derivat **3a** reagiert mit Maleimido-modifizierten Molekülen, das Aminobenzol-Derivat **3b** geht Reaktionen mit Epoxid-funktionalisierten Molekülen ein und der benzyliche Alkohol **3c** kann in Di-*tert*-butyl(4-(chloromethyl)-phenyl)fluorsilan überführt werden, welches in Reaktionen mit Amino-, Thiol- oder Hydroxyl-substituierten Biomolekülen eingesetzt werden kann. Das Acetylen-Derivat **3d** eignet sich hervorragend für die „Click-Chemie“, die eine Azidmodifizierung der zu markierenden Substanz voraussetzt.^[29] Das Isothiocyanat- **4a** bzw. das Isocyanat-Derivat **4b** können direkt für die Kupplung an Amine verwendet werden, wobei stabile Thioharnstoff- bzw. Harnstoff-Verbindungen entstehen. Das *p*-Maleimidophenyl-substituierte Fluorsilan **5** kann selektiv an Thiol-Gruppen binden, wobei der Aldehyd **6** bereits für die Markierung des Peptids Tyr³-Octreotat via Oxim-Bildung verwendet worden ist.^[22] Die Benzoesäure **7** kann schnell in ihre Aktivester überführt und in der Peptidsynthese eingesetzt werden. Alternativ können die Aktivester **8a** und **8b** direkt für den selben Zweck verwendet werden, vorausgesetzt die Esterfunktionalität ist unter den Markierungsbedingungen stabil.

Die Darstellung der funktionalisierten Triorganofluorsilane folgt einer allgemeinen Syntheseroute, die sich durch die Verwendung von ausschließlich Silyl-Schutzgruppen auszeichnet. Diese weisen eine sehr hohe Stabilität unter basischen Bedingungen auf und sind daher bestens für den nachfolgenden Metall-Halogen-Austausch geeignet.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden erstmalig Einkristalle der Verbindung **1a**, die nach einer bekannten Literaturvorschrift^[30] dargestellt worden ist (Schema 1), isoliert und ihre Struktur im Festkörper untersucht.



Schema 1: Darstellung des geschützten *p*-Bromthiophenol.

Das geschützte *p*-Bromthiophenol kristallisiert monoklin in der Raumgruppe $P2_1/c$ mit vier Formeleinheiten pro Elementarzelle. Das Si-Atom weist eine nahezu ideale tetraedrische Umgebung mit Bindungswinkeln zwischen $112.6(4)^\circ$ (C(7)-Si(1)-C(9)) und $104.4(3)^\circ$ (C(9)-Si(1)-S(1)) auf. Der C(4)-S(1)-Si(1) Bindungswinkel beträgt $101.3(3)^\circ$. Die Bindungslängen in dem Molekül entsprechen in etwa den Abständen in bekannten Verbindungen. ^[31]

Die Molekülstruktur von Verbindung **1a** ist in Abbildung 11 dargestellt. Ausgewählte Bindungslängen und Bindungswinkel sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

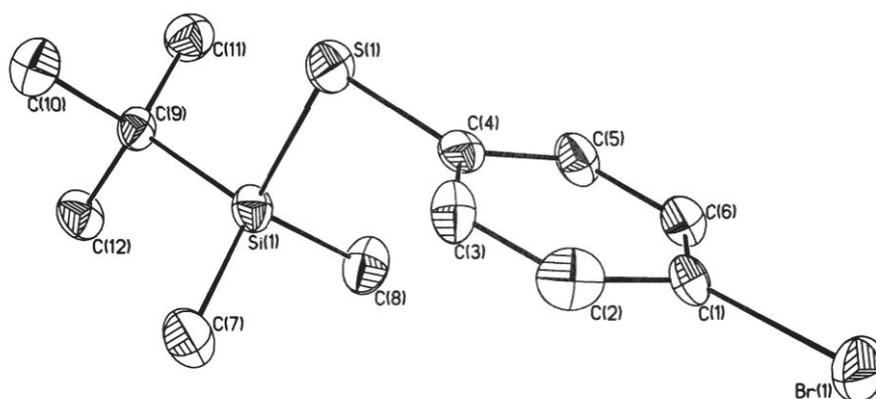
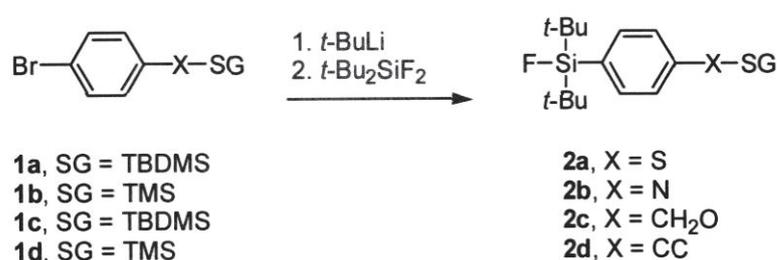


Abbildung 11: Molekülstruktur der Verbindung **1a**. Die thermischen Schwingungsellipsoide repräsentieren 30% der Aufenthaltswahrscheinlichkeit.

Tabelle 3: Ausgewählte Bindungslängen und Bindungswinkel für **1a**.

Bindungslängen / Å			
Br(1)-C(1)	1.879(8)	Si(1)-C(7)	1.859(9)
S(1)-C(4)	1.774(8)	Si(1)-C(8)	1.868(9)
S(1)-Si(1)	2.156(3)	Si(1)-C(9)	1.874(8)
Bindungswinkel / °			
C(4)-S(1)-Si(1)	101.3(3)	C(7)-Si(1)-S(1)	107.8(4)
C(7)-Si(1)-C(8)	109.5(5)	C(8)-Si(1)-S(1)	110.1(3)
C(7)-Si(1)-C(9)	112.6(4)	C(9)-Si(1)-S(1)	104.4(3)
C(8)-Si(1)-C(9)	112.3(4)		

Die aufeinanderfolgende Reaktionen der Silyl-geschützten, funktionalisierten *p*-Bromphenylderivate (**1a-d**), die nach Literaturvorschriften^[31-33] dargestellt worden sind, mit *tert*-Butyllithium und Di-*tert*-Butyldifluorsilan bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ liefert die Triorganofluorsilane **2a** bis **2d** (Schema 2). Bei dem kinetisch kontrollierten Metall-Halogen-Austausch begünstigt die tiefe Temperatur die vergleichsweise schnelle Reaktion und drängt Nebenreaktionen zurück.^[34] Es werden zwei Äquivalente *tert*-Butyllithium eingesetzt, da bei nur einem Äquivalent die Alkylierung des Aromaten verstärkt als Konkurrenzreaktion auftritt.



Schema 2: Darstellung der funktionalisierten Triorganofluorsilane **1a** bis **1d**.

Die ²⁹Si-NMR-Spektren der Reaktionslösungen zur Darstellung der Verbindungen **2a-2d** weisen jeweils zwei Hauptsignale auf. Ein Dublett im Bereich zwischen 14.0 (**2a**) und 14.8 (**2b**) ppm wird der eingeführten SiFA-Gruppe zugeordnet. Die Aufspaltung kommt durch die ¹J-Kopplung (298 Hz) mit dem Fluorkern zustande. Die Resonanzen der Silyl-Schutzgruppen sind im ²⁹Si-NMR im Bereich von 24.6 (**2a**) bis -17.4 ppm (**2d**) als Singulett zu beobachten. Die ¹⁹F-NMR-Spektren weisen jeweils ein Hauptsignal im Bereich zwischen -187 (**2d**) und -192 (**2a**) mit den charakteristischen ²⁹Si-Satelliten auf.

Zusätzlich sind sowohl in den ²⁹Si- als auch in den ¹⁹F-NMR-Spektren Signale zu finden, die auf die Bildung von Verbindungen hindeuten, in denen die Silyl-Schutzgruppe durch eine *t*-Bu₂SiF-Gruppe ersetzt worden ist (Abbildung 12).

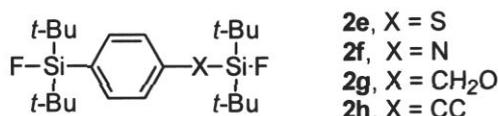


Abbildung 12: Häufig nachgewiesenes Nebenprodukt bei Einführung der SiFA-Gruppe.

Die in den ^{29}Si -NMR-Spektren für die Verbindungen **2e-2h** gefundenen Dubletts weisen eine minimal größere Kopplungskonstante mit dem Fluorkern auf (302 (**2a**) bis 306 (**2b**) Hz), als die jeweils für die Produkte **2a** bis **2d** gefundene. Die Signale sind im Vergleich zu den Signalen der Aromaten-gebundenen $t\text{-Bu}_2\text{FSi}$ -Gruppe deutlich zu tieferem Feld verschoben und liegen im Bereich zwischen 25 (**2a**) und 27 (**2b**) ppm.

In den ^{19}F -NMR-Spektren ist das entsprechende Signal um 4 bis 5 ppm Tieffeldverschoben zu beobachten. Exemplarisch für die Verbindungen **2a** bis **2d** sind in Abbildung 13 das charakteristische ^{29}Si - und in Abbildung 14 das ^{19}F -NMR-Spektrum am Beispiel von **2a** dargestellt.

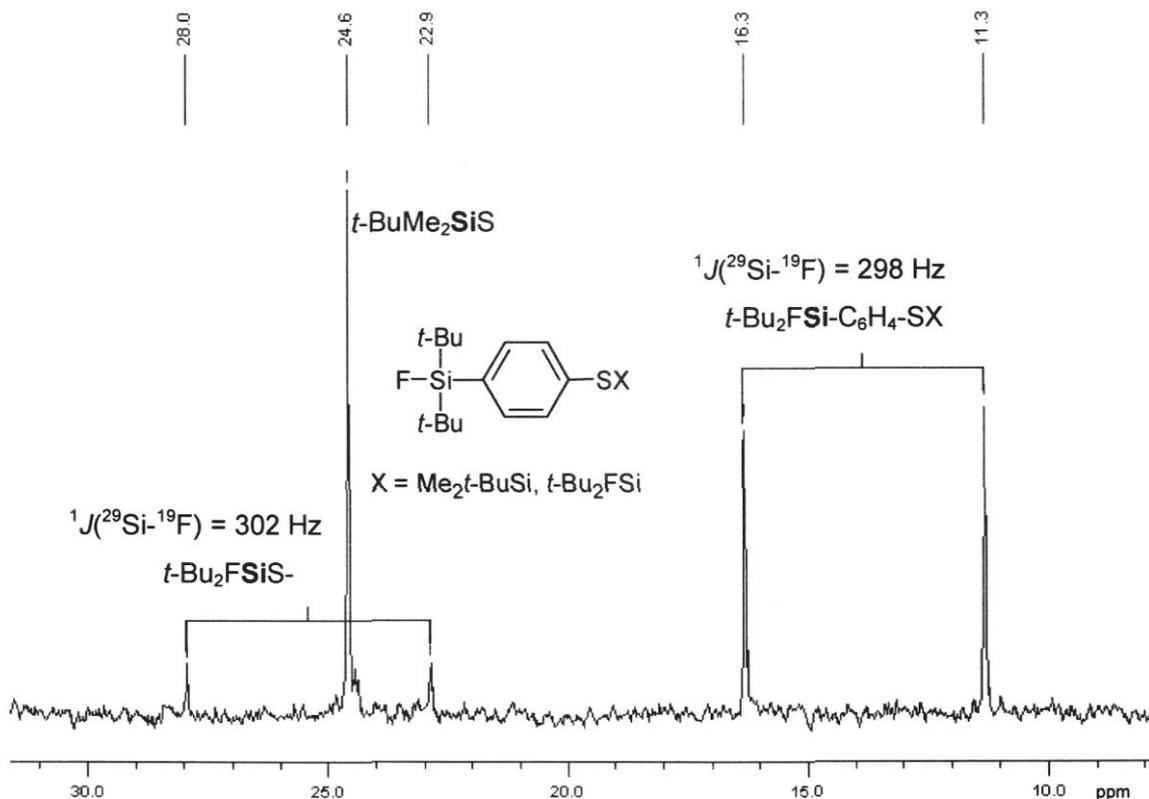


Abbildung 13: ^{29}Si -NMR-Spektrum der Reaktionslösung nach der Umsetzung von $t\text{-BuMe}_2\text{Si-C}_6\text{H}_4\text{-Br}$ **1a** mit 2 Äquivalenten $t\text{-BuLi}$ und $t\text{-Bu}_2\text{SiF}_2$.

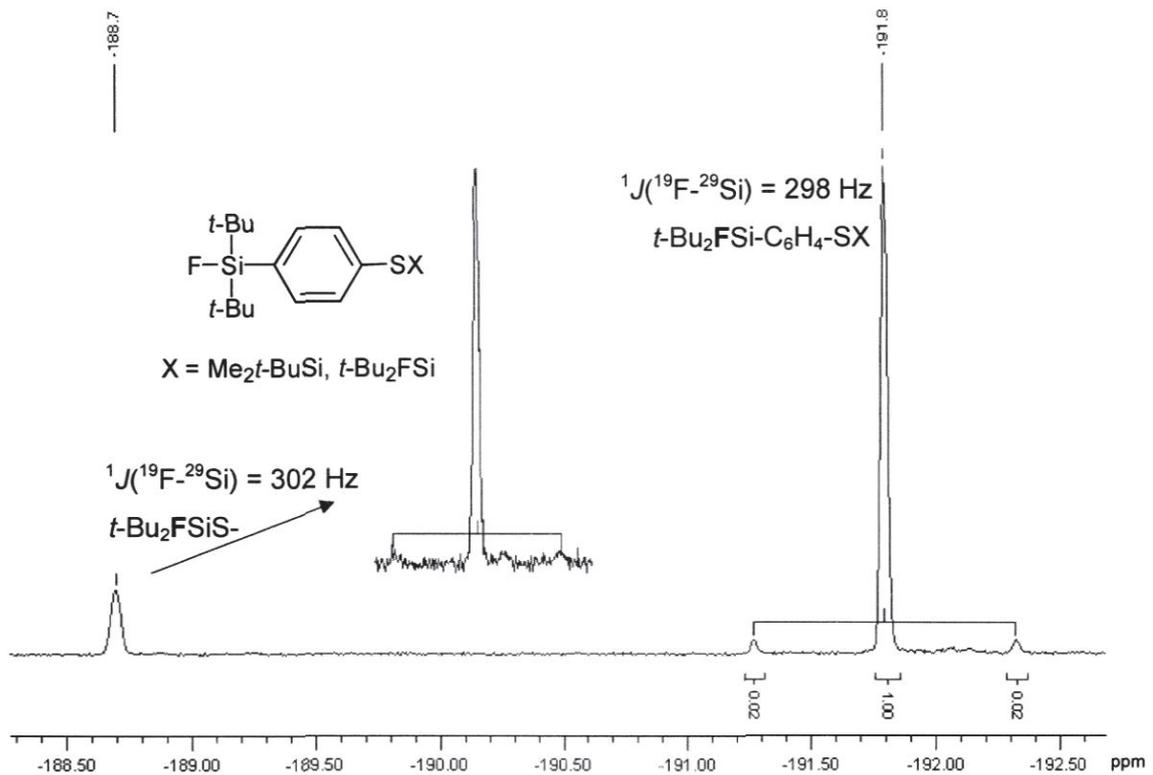


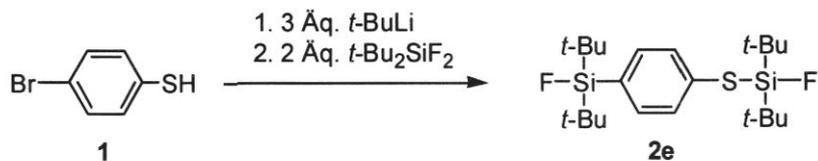
Abbildung 14: ^{19}F -NMR-Spektrum der Reaktionslösung nach der Umsetzung von $t\text{-BuMe}_2\text{Si-C}_6\text{H}_4\text{-Br}$ (**1a**) mit 2 Äquivalenten $t\text{-BuLi}$ und $t\text{-Bu}_2\text{SiF}_2$.

Die Bildung solcher Nebenprodukte ist nicht überraschend und lässt sich auf die Verwendung eines zweifachen Überschusses an *tert*-Buthyllithium zurückführen. Das zweite Äquivalent Organolithiumreagenz sollte mit dem als Nebenprodukt bei dem Metall-Halogen-Austausch gebildeten *tert*-Butylbromid gemäß Gleichung 1 reagieren.^[34]



Es ist denkbar, dass als Konkurrenzreaktion die Abspaltung der Schutzgruppe unter nukleophilen Bedingungen erfolgt, so dass eine zweifach lithiierte Spezies entsteht. Nach Zugabe von $t\text{-Bu}_2\text{SiF}_2$ wird das homosubstituierte Produkt erhalten.

Um diese Aussage zu bestätigen, wird das nicht geschützte *p*-Bromthiophenol in einer Reaktion mit drei Äquivalenten *tert*-Buthyllithium und zwei Äquivalenten $t\text{-Bu}_2\text{SiF}_2$ umgesetzt (Schema 3).



Schema 3: Darstellung des homosubstituierten Produktes **2e**.

Das ^{19}F -NMR-Spektrum der Reaktionslösung ist in Abbildung 15 dargestellt und deutet auf die quantitative Bildung von $t\text{-Bu}_2\text{SiF-C}_6\text{H}_4\text{-SSiF}t\text{-Bu}_2$ hin.

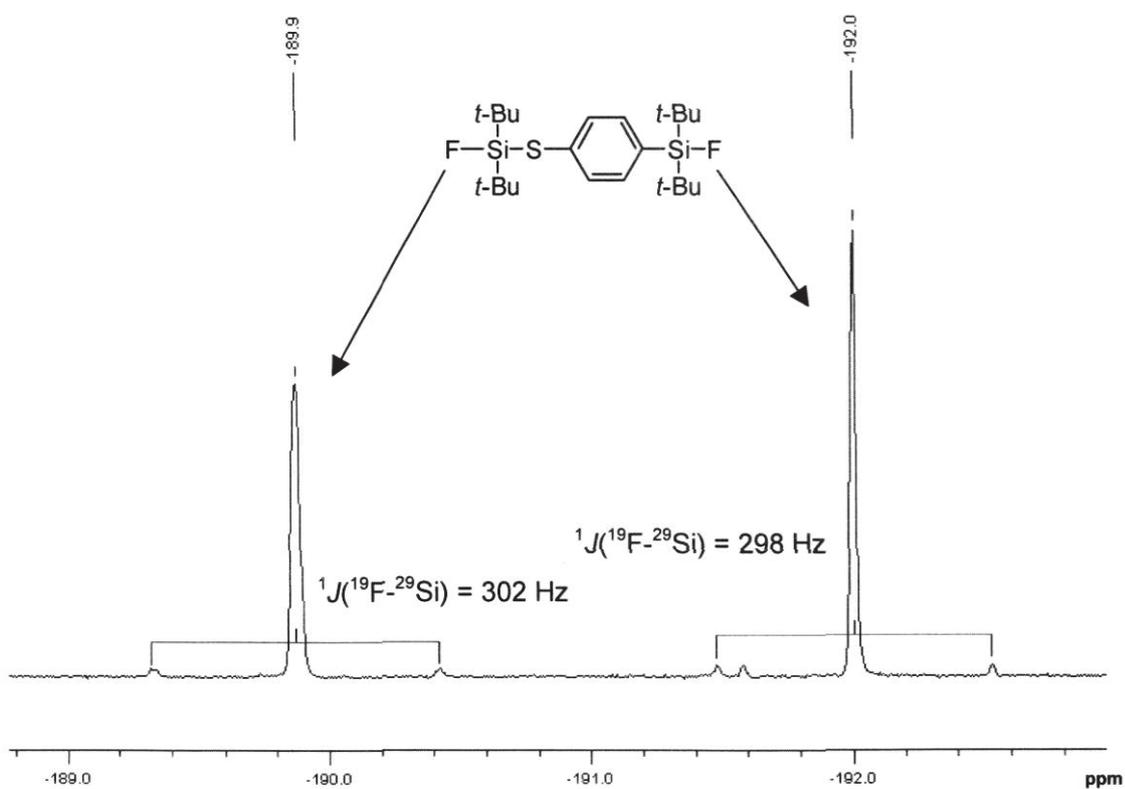


Abbildung 15: ^{19}F -NMR-Spektrum der Reaktionslösung nach der Umsetzung von 4-Bromthiobenzol mit 3 Äquivalenten $t\text{-BuLi}$ und 2 Äquivalenten $t\text{-Bu}_2\text{SiF}_2$.

Um die funktionalisierten SiFA-Derivate **3a-3d** zu erhalten, werden die Schutzgruppen der Verbindungen **2a-2d** unter sauren Bedingungen ^[35] mit guten Ausbeuten abgespalten (Schema 4).



Schema 4: Darstellung der funktionalisierten Triorganofluorsilane.

Verbindung **3a** wird als ein gelbes, hochviskoses Öl erhalten, welches in den gängigen organischen Lösungsmitteln gut löslich ist und an der Luft innerhalb von wenigen Stunden zum Disulfid oxidiert wird. Verbindung **3b** wird als braunes, hochviskoses Öl isoliert. Die Substanz weist eine mäßig gute Mischbarkeit mit unpolaren Kohlenwasserstoffen (Pentan, Hexan) auf, löst sich aber gut in polaren protischen und aprotischen Lösungsmitteln.

Nach einer säulenchromatographischen Reinigung werden die Verbindungen **3c** und **3d** als farblose, hochviskose Öle isoliert, die an der Luft langsam unter Bildung von farblosen Einkristallen erstarren. Die Molekülstrukturen beider Verbindungen sind in Abbildung 16 bzw. 17 dargestellt, ausgewählte Bindungswinkel und Bindungslängen sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

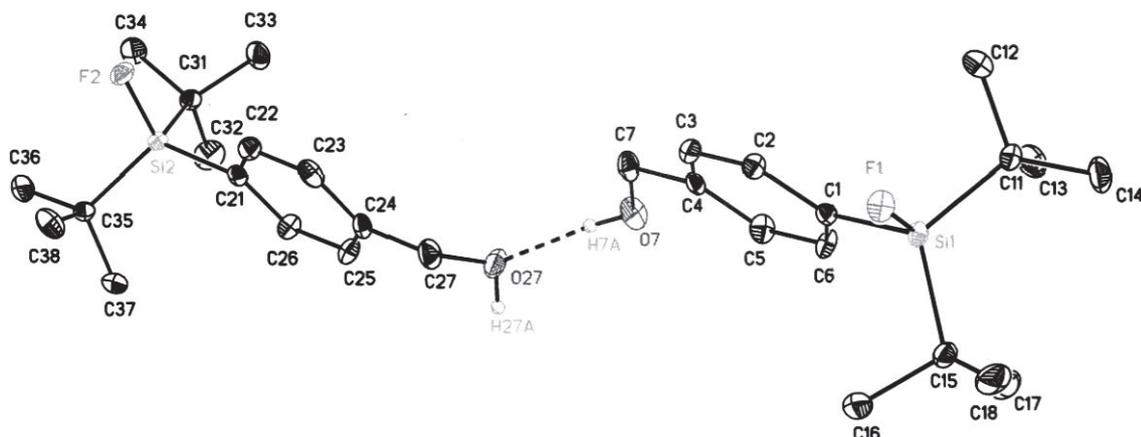


Abbildung 16: Molekülstruktur der Verbindung **3c**. Die thermischen Schwingungsellipsoide repräsentieren 30% der Aufenthaltswahrscheinlichkeit.

Der SiFA-Benzylalkohol **3c** kristallisiert in der Raumgruppe P-1 mit vier Formeleinheiten in der Elementarzelle. Die asymmetrische Einheit besteht aus zwei Molekülen, die mittels einer Wasserstoffbrücke (O(7)-H(7a)⋯(O27)) zu einem Dimer verknüpft sind. Die geometrischen Parameter beider Moleküle unterscheiden sich unwesentlich, deswegen werden diese im Folgenden nur für ein Molekül (Si1) diskutiert (Tabelle 4). Die Ausbildung einer Wasserstoffbrücke im Festkörper wird weiterhin mittels IR-Spektroskopie nachgewiesen. Man beobachtet die Valenzschwingung der OH-Gruppe als eine breite Bande bei 3296 cm^{-1} , die eine deutliche Blauverschiebung gegenüber dem Wert in der Gasphase (3756 cm^{-1} in H_2O , 3681 cm^{-1} in Ethanol) ^[36] aufweist.

Das Alkin-Derivat **3d** kristallisiert in der Raumgruppe $P2_12_12_1$ mit vier Formeleinheiten pro Elementarzelle.

Die Siliciumatome in diesen Verbindungen sind vierfach koordiniert und weisen eine verzerrte tetraedrische Konfiguration auf. Die größten Abweichungen von dem idealen tetraedrischen Winkel werden für C(11)-Si(1)-C(15) mit $119.16(9)^\circ$, **3d** und F(1)-Si(1)-C(1) mit $103.89(8)^\circ$, **3d** gefunden.

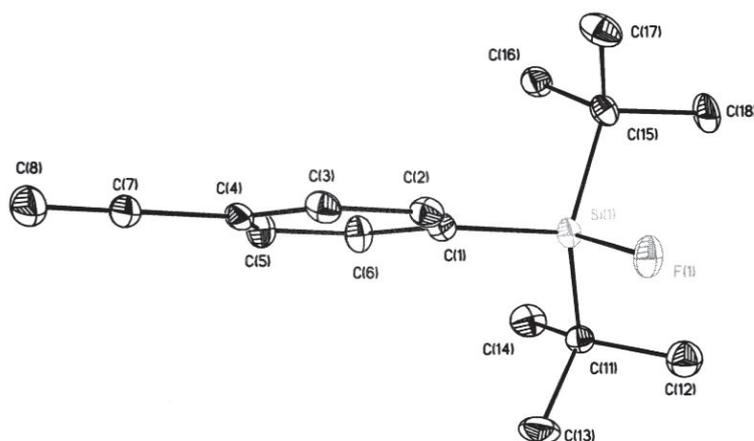


Abbildung 17: Molekülstruktur der Verbindung **3d**. Die thermischen Schwingungsellipsoide repräsentieren 30 % der Aufenthaltswahrscheinlichkeit.

Tabelle 4: Ausgewählte Bindungslängen und Bindungswinkel für **3c** und **3d**.

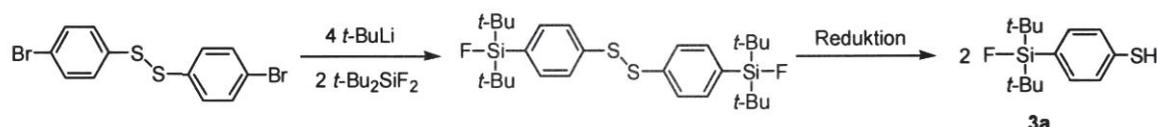
Bindungslängen / Å	3c	3d
Si(1)-F(1)	1.6123(11)	1.6141(12)
Si(1)-C(1)	1.8687(19)	1.869(2)
Si(1)-C(11)	1.886(2)	1.883(2)
Si(1)-C(15)	1.886(2)	1.8854(19)
Bindungswinkel / °		
F(1)-Si(1)-C(1)	104.82(8)	103.89(8)
F(1)-Si(1)-C(11)	105.57(8)	104.52(8)
F(1)-Si(1)-C(15)	104.89(8)	105.34(8)
C(1)-Si(1)-C(11)	109.87(9)	111.98(9)
C(1)-Si(1)-C(15)	112.36(9)	110.38(9)
C(11)-Si(1)-C(15)	118.10(10)	119.16(9)

Die Si-F Bindungslängen sind ähnlich und liegen in dem Bereich zwischen 1.6123(11) Å (**3c**) und 1.6141(12) Å (**3d**). Diese sind etwas länger im Vergleich zu der Bindung in *t*-BuPh₂SiF (1.6004(10) Å).^[37]

Die ²⁹Si-NMR-Spektren der Verbindungen **3a** bis **3d** weisen jeweils ein Dublett bei ca. 14 ppm mit einer ¹J(²⁹Si-¹⁹F)-Kopplungskonstante von 298 Hz auf. In den ¹⁹F-NMR-Spektren ist das entsprechende Signal zwischen -188 (**3d**) und -192 ppm (**3a**)

zu finden. Die dazugehörigen Satelliten ($^1J = 298 \text{ Hz}$) entsprechen bezüglich ihrer Integration von 4.4% mit guter Genauigkeit der natürlichen Häufigkeit des ^{29}Si -Kerns.

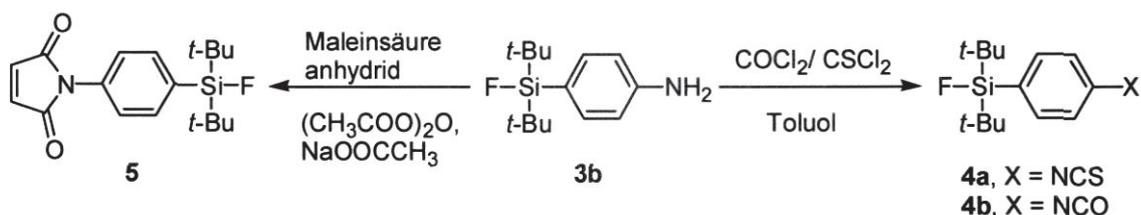
Versuche, die Verbindungen **3a** bis **3d** nach einer anderen Methode, z. B. mittels einer Grignard-Reaktion, oder unter Verwendung von anderen Schutzgruppen darzustellen, sind nicht erfolgreich gewesen oder liefern das gewünschte Produkt in wesentlich niedrigeren Ausbeuten. So ist zum Beispiel versucht worden, Verbindung **3a** ausgehend von einem Disulfid darzustellen (Schema 5).



Schema 5: Alternativer Syntheseweg der Verbindung **3a**.

Die ^{29}Si - und ^{19}F -NMR-Spektren des Reaktionsgemisches deuten auf die Entstehung des Produktes in geringen Mengen hin. Durch Variation der Reaktionstemperatur und der stöchiometrischen Verhältnisse der Edukte wird eine Ausbeute von maximal 20% erzielt.

Um weitere SiFA-Derivate darzustellen, wird das SiFA-Amin **3b** in Toluol mit Thiophosgen bzw. mit Phosgen versetzt^[38] (Schema 6). Die Reaktion liefert die entsprechende Isothiocyanato- (**4a**) bzw. Isocyanato-Verbindung (**4b**).

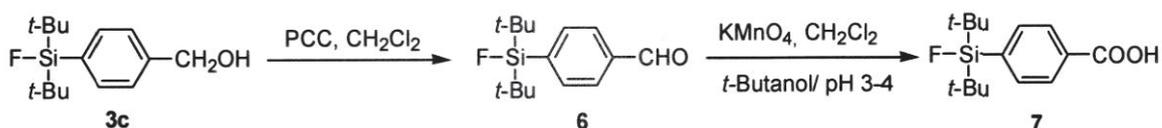


Schema 6: Derivatisierung des Amins **3b**.

Das *p*-substituierte Anilinderivat **3b** wird bei der Reaktion mit Maleinsäureanhydrid in Diethylether, der eine Cyclisierung mit Essigsäureanhydrid und Natriumacetat folgt, quantitativ in das Maleimid (**5**) überführt^[39-42] (Schema 6). Einkristalle von Verbindung **5** werden durch Umkristallisieren aus *n*-Hexan erhalten.

Durch die Verwendung von *p*-Brombenzylalkohol als Ausgangssubstanz zur Darstellung des Aldehyds **6** und der Carbonsäure **7** wird die in der Literatur^[22] beschriebene Ausbeute (52% über zwei Stufen) deutlich verbessert (86% über drei Stufen). Der wesentliche Vorteil des hier beschriebenen Syntheseweges besteht darin, dass der Silyl-geschützte Alkohol eine sehr gute Löslichkeit in Diethylether sogar bei tiefen Temperaturen (unter $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$) aufweist. Dadurch wird die Anwendung von THF^[22] vermieden, welches Nebenreaktionen (z. B. Alkylierungsreaktionen) bei dem Metall-Halogen-Austausch begünstigt.^[34, 43]

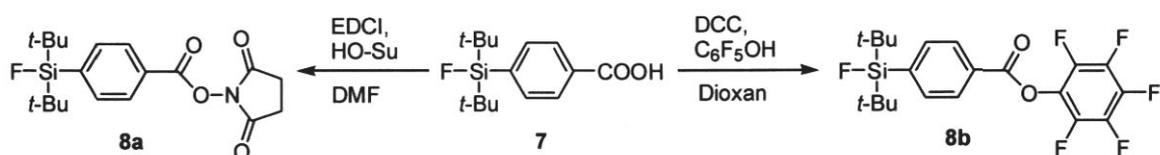
Der Alkohol **3c** wird durch die Umsetzung mit Pyridiniumchlorochromat (PCC) in den entsprechenden Aldehyd **6** überführt.^[44] Die nachfolgende Oxidation mit KMnO_4 ^[45] ergibt die Carbonsäure **7** als farblose Kristalle. Ein Nachteil dieser Methode ist die Verwendung des außerordentlich toxischen Cr(VI)-Reagenzes. Allerdings liefert diese Methode wesentlich höhere Ausbeuten (bis zu 96%) als die alternative SWERN-Oxidation^[46, 47] (DMSO, Oxalychlorid, Triethylamin, bis zu 64%). Eine direkte Oxidation des Alkohols **3c** zur Carbonsäure ist im Rahmen dieser Arbeit nicht gelungen.



Schema 7: Oxidation des Alkohols **3c**.

Die Carbonsäure **7** wird in die Aktivester **8a** und **8b** überführt^[48, 49] und somit für weitere Reaktionen, z. B. für Kupplung mit Aminen, vorbereitet (Schema 8).

Nach Umkristallisieren aus Hexan werden Einkristalle der Verbindung **8a** erhalten.



Schema 8: Darstellung der Aktivester **8a** und **8b**.

Die Molekülstrukturen der Verbindungen **5**, **7** und **8a** sind in den Abbildungen 18, 19 und 20 dargestellt. Ausgewählte geometrische Parameter sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

Die drei Verbindungen kristallisieren monoklin mit acht (**5**, **7**) bzw. vier (**8a**) Molekülen in der Elementarzelle. Die Siliciumatome in diesen Verbindungen sind vierfach-koordiniert und weisen jeweils eine verzerrte tetraedrische Konfiguration mit durchschnittlichen Winkeln von 109.25° (**5**, **7**) und 109.22° (**8a**) auf. Die größte Abweichung von dem idealen tetraedrischen Winkel wird für C(11)-Si-C(15) mit $119.05(9)^\circ$ (**8a**) und F(1)-Si(1)-C(1) mit $102.73(10)^\circ$ (**7**) beobachtet.

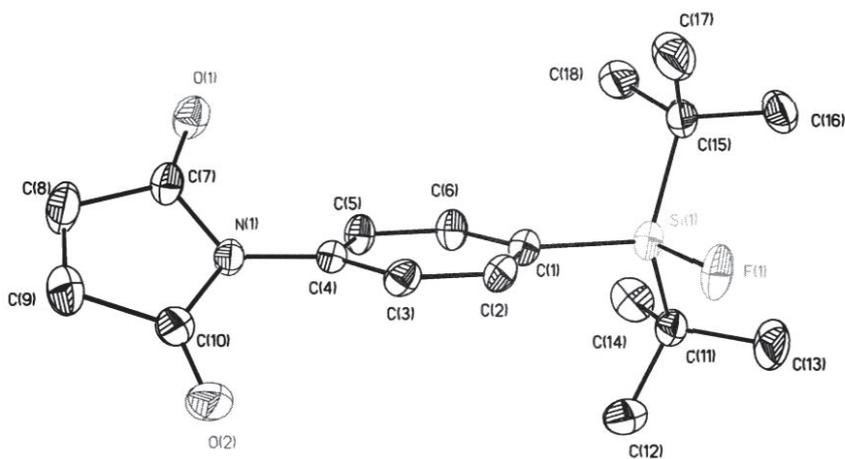


Abbildung 18: Molekülstruktur der Verbindung **5**. Die thermischen Schwingungsellipsoide repräsentieren 30 % der Aufenthaltswahrscheinlichkeit.

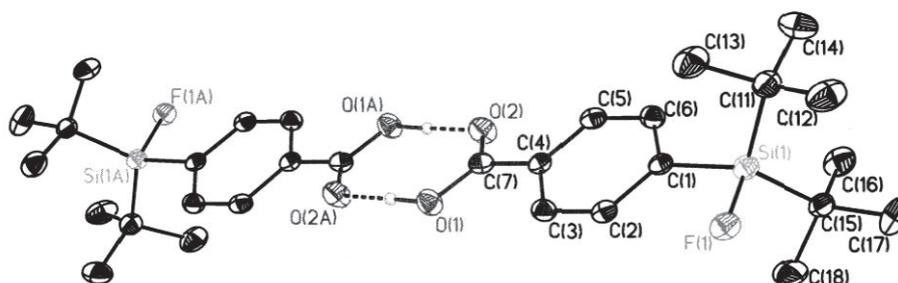


Abbildung 19: Molekülstruktur der Verbindung **7**. Die thermischen Schwingungsellipsoide repräsentieren 30 % der Aufenthaltswahrscheinlichkeit.

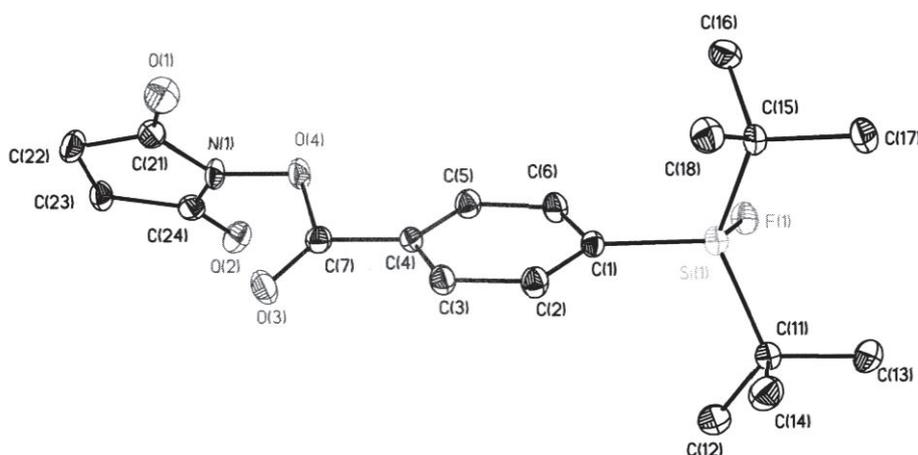


Abbildung 19: Molekülstruktur der Verbindung **8a**. Die thermischen Schwingungsellipsoide repräsentieren 30 % der Aufenthaltswahrscheinlichkeit.

Die Si-F Bindungslängen sind ähnlich und liegen im Bereich zwischen 1.6110(14) Å (**5**) und 1.6130(14) (**7**) Å. Diese sind etwas länger im Vergleich zu der Bindung in *t*-BuPh₂SiF (1.6004(10) Å) ^[8] und liegen im Bereich der Si-F-Bindungen anderer SiFA-Verbindungen (vgl. Tabelle 4). Nennenswert sind die asymmetrischen intermolekularen O(1)-H...O(2A) Wasserstoffbrücken (O(1)-H(1) 1.06(3) Å, H(1)...O(2A) 1.59(3) Å, O(1)...O(2A) 2.651(2) Å; ∠O(1)-H(1)-O(2A)176(2)°), die zwei Moleküle von der Carbonsäure **7** zu einem Dimer verbinden. Im IR-Spektrum findet man für die ν(OH)-Schwingung eine sehr breite Bande bei 3002 cm⁻¹, die deutlich gegenüber der in der Gasphase (3520 cm⁻¹, Benzoesäure) ^[36] blauverschoben ist

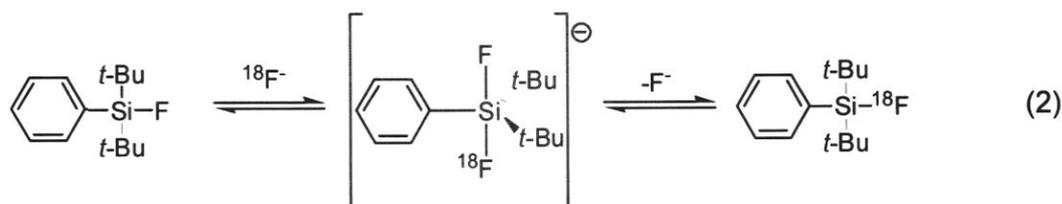
und die Ausbildung von Wasserstoffbrücken bestätigt. Solche Wasserstoffbrücken werden oft in Festkörperstrukturen von *p*-Silylaryl-Carbonsäuren beobachtet.^[50]

Tabelle 5: Ausgewählte Bindungslängen und Bindungswinkel für 5, 7 und 8a.

Bindungslängen / Å	5	7	8a
Si(1)-F(1)	1.6110(14)	1.6130(14)	1.6115(12)
Si(1)-C(1)	1.865(2)	1.898(2)	1.878(2)
Si(1)-C(11)	1.877(2)	1.767(3)	1.880(2)
Si(1)-C(15)	1.879(2)	1.801(3)	1.885(2)
Bindungswinkel / °			
F(1)-Si(1)-C(1)	105.42(8)	102.73(10)	103.82(8)
F(1)-Si(1)-C(11)	104.12(9)	103.78(11)	104.39(8)
F(1)-Si(1)-C(15)	105.15(9)	107.87(10)	105.87(8)
C(1)-Si(1)-C(11)	111.33(9)	114.52(12)	112.71(9)
C(1)-Si(1)-C(15)	110.89(10)	111.90(11)	109.49(9)
C(11)-Si(1)-C(15)	118.63(10)	114.72(13)	119.05(9)

3.1 ¹⁸F-Fluorid-Markierungsexperimente mit den Verbindungen 3a – 8b.

Die ¹⁹F-¹⁸F-Isotopen-Austausch-Reaktion (Gleichung 2) ist eine Gleichgewichtsreaktion. Um das Gleichgewicht in Richtung der ¹⁸F-markierten Spezies zu steuern und somit eine möglichst vollständige Umsetzung des ¹⁸F-Fluorids zu gewährleisten, wird ein Überschuss (10 bis 100-fach) einer nichtradioaktiven SiFA-Verbindung verwendet.^[51]



Die einzelnen SiFA-Verbindungen werden in einer ¹⁹F-¹⁸F-Isotopen-Austausch-Reaktion untersucht, indem 2.5-50 nmol jeder Verbindung mit einer wasserfreien ¹⁸F⁻ Lösung in Acetonitril oder DMSO umgesetzt werden. Für die Radiomarkierung bei

Raumtemperatur wird entweder wasserfreies $^{18}\text{F}^-/\text{Kryptofix 2.2.2.}^\circ/\text{K}^+$ -Komplex oder trockenes $(n\text{-Bu})_4\text{N}^{18}\text{F}$ in wasserfreiem Acetonitril oder DMSO verwendet.

Bei den angegebenen radiochemischen Ausbeuten handelt es sich, falls nicht anders vermerkt, um relative radiochemische Ausbeuten, bezogen auf die gesamte Menge an detektierbarer Radioaktivität (einschließlich freies ^{18}F -Fluorid und radioaktive Nebenprodukte) in der Reaktionslösung.

3.1.1 Isotopenaustausch-Experimente mit den Markierungsvorläufern **3a** bis **8b***

Die Isotopen-Austauschreaktion mit den Verbindungen **3a-8b** wird in einem Zeitrahmen von 10-30 min durchgeführt und liefert radiochemische Ausbeuten von 18-95% bei Raumtemperatur (Tabelle 6). Die radiochemischen Ausbeuten werden mittels Radio-HPLC (s. Experimenteller Teil) bestimmt.

Die ^{18}F -Markierung des SiFA-Aldehyds **6** verläuft bemerkenswert schnell^[22, 51] und benötigt nur eine minimale Menge von 3.75 nmol des Aldehyds **6** um bis zu 3 GBq $^{18}\text{F}^-$ zu binden. Dieser besonders effiziente Isotopenaustausch ist leider für nur zwei der anderen Verbindungen (**3b** und **4a**) reproduzierbar. In diesen zwei Fällen werden 15-50 nmol von dem SiFA-Anilin **3b** und 10-15 nmol von dem SiFA-Isothiocyanat **4a** benötigt, um bis zu 4 GBq von $^{18}\text{F}^-$ innerhalb von 5-10 min bei Raumtemperatur zu binden. Somit werden ^{18}F -**3b** und ^{18}F -**4a** mit einer radiochemischen Ausbeute (RCA) zwischen 70-92% bzw. 80-95% erhalten. Die anderen Derivate, die SH-, NCO-, COOH- oder Maleimido-Funktionalitäten tragen, ergeben deutlich niedrigere Ausbeuten sogar bei höheren Konzentrationen.

Überraschenderweise führt die Reaktion der Aktivester **8a** und **8b** mit einer basischen $^{18}\text{F}^-/\text{Kryptofix 2.2.2.}^\circ/\text{K}^+$ -Lösung oder mit $(n\text{-Bu})_4\text{N}^{18}\text{F}/(n\text{-Bu})_4\text{NHCO}_3$ in Acetonitril bzw. DMSO in keinem Fall zu den ^{18}F -markierten Verbindungen. Anstatt dessen wird eine quantitative Spaltung der Esterfunktion unter den nukleophilen Markierungsbedingungen beobachtet. Diese Beobachtung bestätigt sich in einem Kontroll-NMR-Experiment unter Verwendung von nicht-radioaktivem $n\text{-Bu}_4\text{NF}$ mit einer Reaktionszeit von 30 min.

Weder ^{18}F - ^{19}F -Isotopenaustausch noch irgendeine Bindungsspaltung werden bei den Markierungsversuchen des SiFA-Benzylalkohols **3c** beobachtet. Eine mögliche

* Diese Experimente wurden von Frau Dipl.-Chem. Gabriele Quandt am Klinikum für Radiologie der LMU München durchgeführt.

Erklärung hierfür kann die Ausbildung von starken Wasserstoffbrückenbindungen zwischen $^{18}\text{F}^-$ und der OH-Gruppe sein. Diese Vermutung widerspricht aber der Tatsache, dass sich die Benzoesäure **7** in guten radiochemischen Ausbeuten von 64-70% markieren lässt. Die Markierungsexperimente sind in Tabelle 6 zusammengefasst.

Table 6. Isotopenaustausch-Experimente mit den SiFA-Derivaten **3a** bis **8b**

Verbindung	Konzentration/ $\text{nmol}\cdot\text{mL}^{-1}$	Zeit / min	$^{18}\text{F}^-$ / MBq	RCA / %
3a	30-50	10	1000-1500	40-60
3b	15-50	10-30	1000-1500	70-92
3c	50	10-30	1000-1500	0
4a	10-15	10	1000-2000	80-95
4b	50	10-30	1000-1500	18-25
5	20-50	10-30	1000-3000	40-42
6	8-10	10	1000-2500	80-95
7	30-50	10-30	1000-2000	64-70
8a	50	10-30	1000-1500	0
8b	50	10-30	1000-1500	0

3.1.2 Isotopenaustausch-Experimente mit dem Markierungsvorläufer **3d**

Die radioaktive Direktfluorierung erfolgt in Acetonitril unter Verwendung von $^{18}\text{F}^-/\text{Kryptofix 2.2.2.}^{\text{®}}/\text{K}^+$ oder $(n\text{-Bu})_4\text{N}^{18}\text{F}$ bei Raumtemperatur im verschlossenen Reaktionsgefäß und führt nach einer Reaktionszeit von einer bis fünfzehn Minuten zu Verbindung $^{18}\text{F}\text{-3d}$ mit relativen radiochemischen Ausbeuten von 11 bis zu 76%. Die Wahl von Acetonitril als Lösungsmittel beruht auf früheren Erfahrungen und scheint am geeignetsten für die direkte ^{18}F -Fluorierung zu sein, da es eine besondere Stabilisierung des $\text{S}_{\text{N}}2$ -artigen Übergangszustandes (vgl. Gleichung 2) bewirkt.^[52]

Um die optimalen Reaktionsbedingungen zu finden, werden die Konzentration des Vorläufers **3d** und die Art des Elutionsmittels (das wässrige ^{18}F -Fluorid wird auf einer Kartusche (Chromafix PS- HCO_3) fixiert, mit einer Lösung von $(n\text{-Bu})_4\text{NHCO}_3$, $\text{K}_2\text{C}_2\text{O}_4$ oder K_2CO_3 in Acetonitril oder DMSO eluiert und somit vorgetrocknet) variiert. Tetrabutylammoniumhydrogencarbonat erweist sich in diesem Fall als das

geeignetste Elutionsmittel, wobei mit Kaliumoxalat die radiochemischen Ausbeuten nur um 2% niedriger sind. Selbst bei der Verwendung von 2.5 nmol (5 µmol/L) des Markierungsvorläufers werden radiochemische Ausbeuten bis zu 37% erzielt. Allerdings ist die höchste Ausbeute bei dieser geringen Konzentration nach 2.5 min. zu beobachten. Bei Einsatz von 10 nmol des Markierungsvorläufers werden die höchsten radiochemischen Ausbeuten (74% bzw. 76%) bereits nach einer Minute Reaktionszeit erhalten (Diagramm 1). Ein typisches Radio-Chromatogramm ist in Abbildung 20 dargestellt.

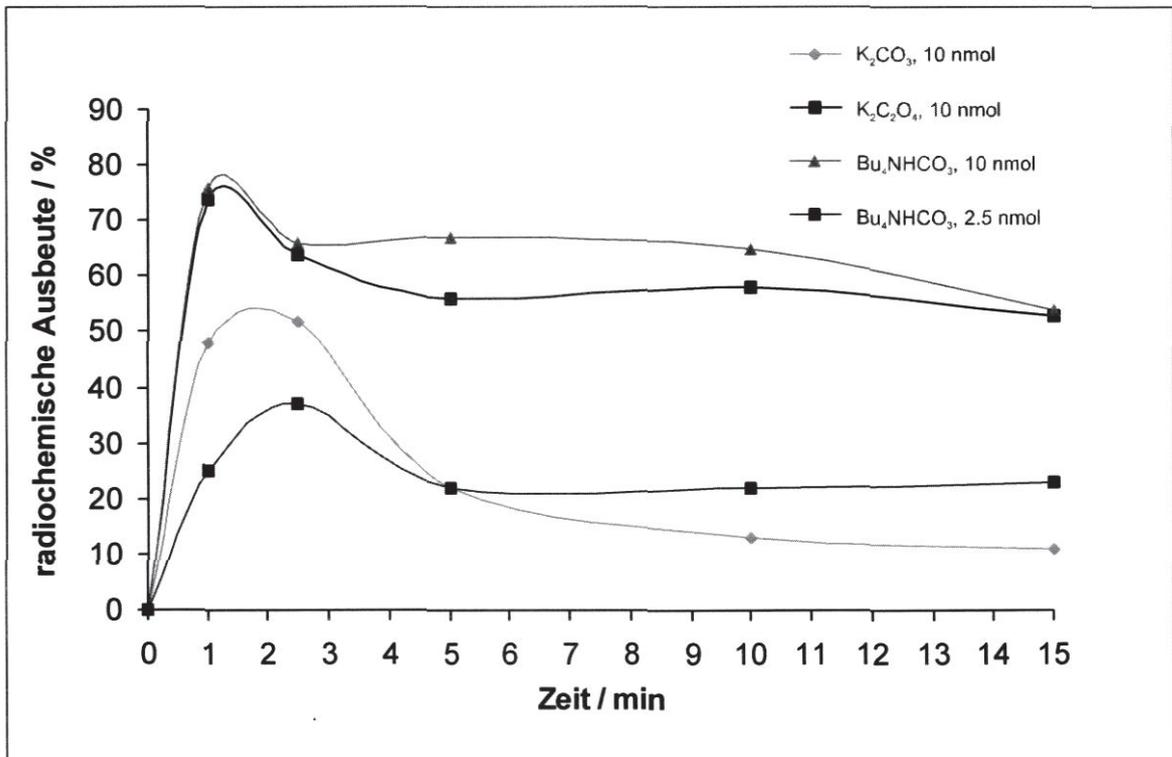


Diagramm 1: Graphische Darstellung der Abhängigkeit der radiochemischen Ausbeuten von der Reaktionszeit



Abbildung 20: Radio-HPLC, repräsentiert den Reaktionsfortschritt des SiFA-Alkins mit $[(n-Bu)_4N]^{18}F$ eine Minute nach Vermischen der beiden Komponenten.

3.2 Peptid- bzw. Protein-Markierungsexperimente mit ausgewählten SiFA-Derivaten und *in vivo*-PET-Studien

3.2.1 Darstellung von Tyr³-Octreotat-Ph-N₃: ein Vorläufer für die „Click-Chemie“, Reaktion mit dem SiFA-Acetylen

Das künstliche Octapeptid Tyr³-Octreotat bindet mit sehr hoher Affinität an Somatostatin-Rezeptoren, die sich auf der Oberfläche von Tumorzellen befinden. Seine Derivate, wie z. B. ⁶⁸Ga-DOTA-Tyr³-Octreotat, ⁹⁰Y-DOTA-Tyr³-Octreotat (Abbildung 21) werden sowohl in der Tumordiagnostik als auch in der Tumortherapie häufig angewendet.^[53] Das Interesse vieler Forschungsgruppen dient der Entwicklung neuer Kupplungsmethoden von Markierungsreagenzien an Peptiden. Eine erfolgversprechende Methode scheint dabei die Kupfer(I)-katalysierte Azid-Alkin-Kupplung („Click-Chemie“) zu sein, da diese viele funktionelle Gruppen toleriert.^[29, 54]

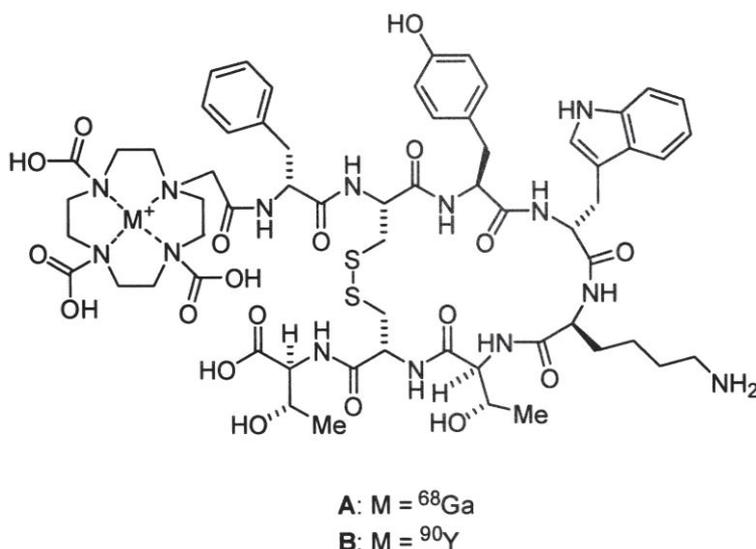
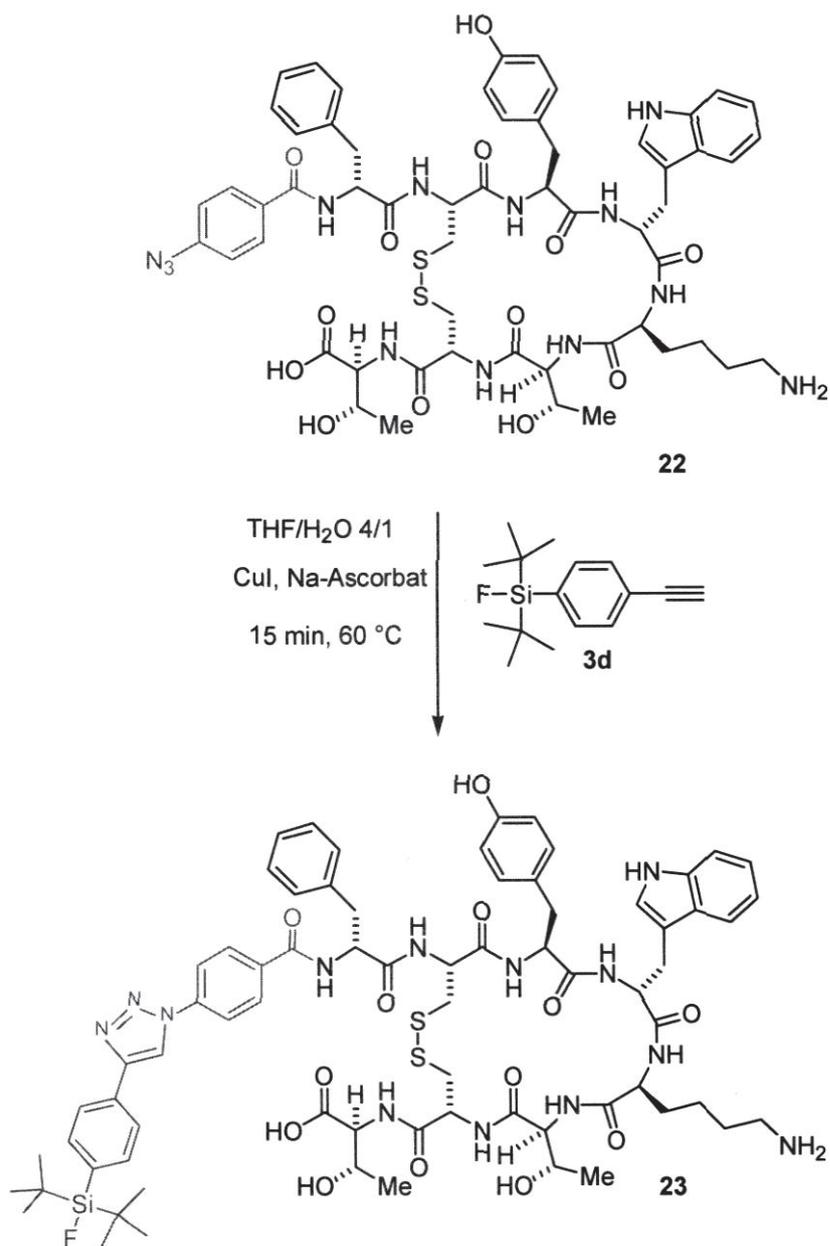


Abbildung 21: In der Medizin verwendete Derivate des Tyr³-Octreotats

Das Tyr³-Octreotat wird als Modellsubstanz gewählt, um das Reaktionsverhalten des SiFA-Alkins gegenüber Azid-modifizierten Peptiden zu überprüfen.

Das cyclische Tyr³-Octreotat wird an der festen Phase mit *p*-Azidbenzoesäure umgesetzt, um somit eine Azid-Einheit für die Reaktion mit dem SiFA-Alkin einzuführen (Schema 9, Verbindung 22).



Schema 9: Darstellung eines SiFA-modifizierten Tyr³-Octreotats mittels Cu(I)-katalysierter Cycloaddition.

Die Markierung des *N*-terminal modifizierten Tyr³-Octreotats **22** durch eine 1,3-dipolare Cycloaddition zwischen dem 4-Azidobenzamid-Linker am *N*-Terminus des Octreotats und dem nicht radioaktiv markierten SiFA-Alkin **3d** wird nach 15-minütigem Erwärmen des Reaktionsgemisches auf 60 °C unter Einsatz von Kupfer(I)-iodid/Natriumascorbat als Katalysatorkombination erreicht. Die Prozedur erfordert den Einsatz zweier Äquivalente des SiFA-Alkins **3d**, um einen möglichst vollständigen Umsatz des Peptids zu gewährleisten. In einem Gemisch von THF und

Wasser im Verhältnis vier zu eins als Reaktionsmedium wird Verbindung **23** nach einer Reaktionszeit von 15 min bei 60 °C in einer Ausbeute von 67% erhalten. Bei niedrigeren Temperaturen werden Umsätze bis zu 50% bezogen auf das Peptid beobachtet, jedoch nach einer Reaktionszeit von einer Stunde. Höhere Temperaturen erweisen sich als nicht geeignet, da eine Zersetzung sowohl des Tyr³-Octreotats als auch der SiFA-Verbindung mittels HPLC nachgewiesen werden. Eine HPLC-Reinigung ist notwendig, um den Überschuss an SiFA-Alkin und den Katalysator vollständig abzutrennen. In Abbildung 22 sind das ²⁹Si- und das ¹⁹F-NMR-Spektrum des markierten Peptids dargestellt. In Abbildung 23 ist dessen Massenspektrum dargestellt.

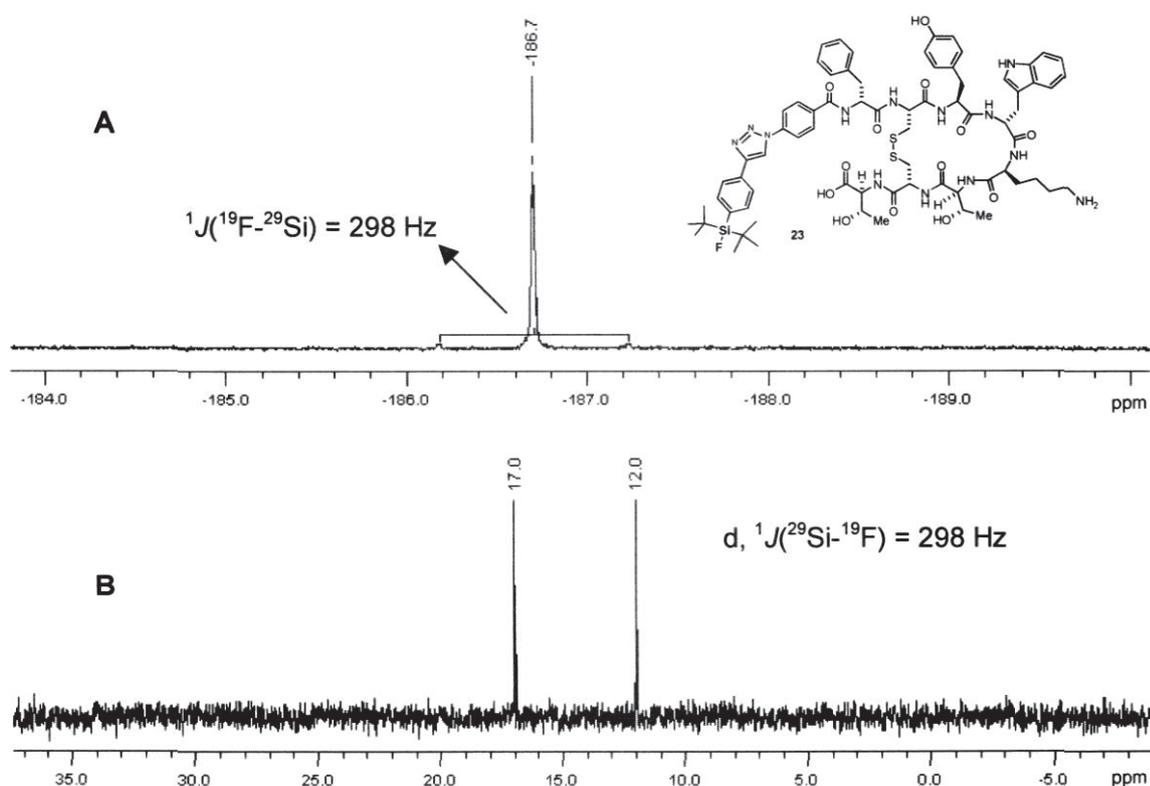


Abbildung 22: (A) ¹⁹F-NMR-Spektrum; (B) ²⁹Si-NMR-Spektrum des Peptids **23**.

Die Lagen der chemischen Verschiebungen des Silicium- bzw. des Fluorsignals sind nur unwesentlich gegenüber dieser der Ausgangssubstanz verändert und lassen auf den Erhalt der SiFA-Einheit schließen.

Im Massenspektrum ist ein Masse-zu-Ladungsverhältnis von 1495.8 m/z zu finden, das der Masse $[M+K]^+$ entspricht.

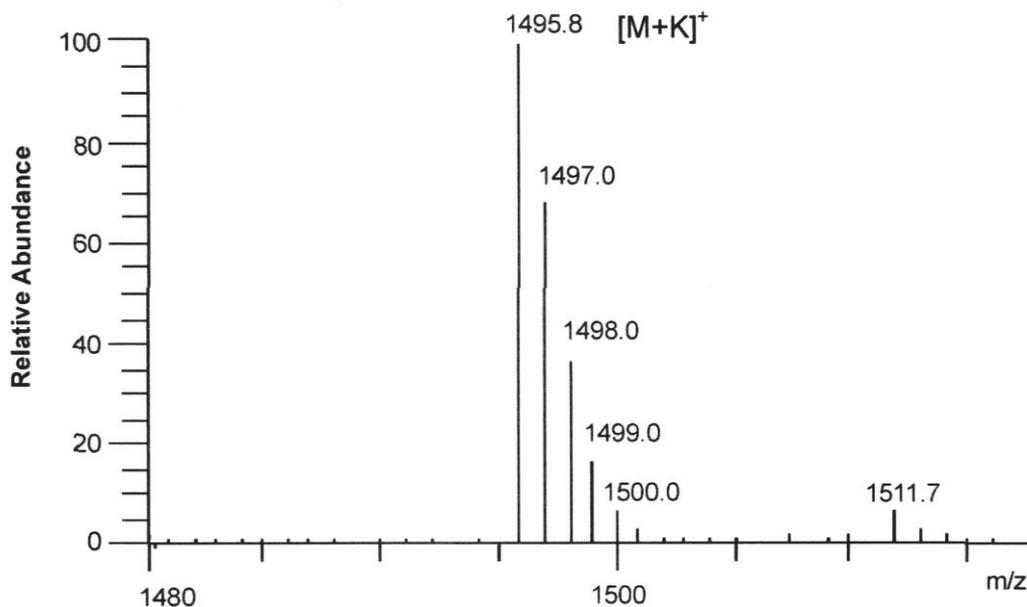


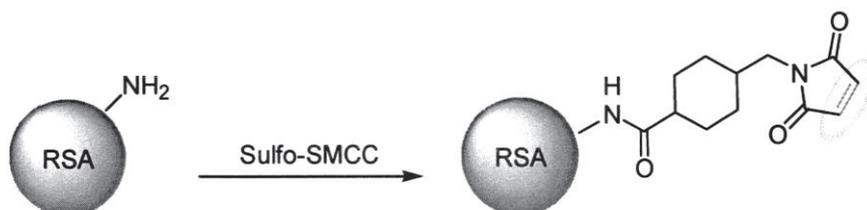
Abbildung 23: Massenspektrum des Peptids 23.

Durch dieses Experiment wird deutlich, dass die ^{18}F -Markierung eines Peptids mit Verbindung 3d theoretisch möglich wäre. Jedoch ist die praktische Anwendbarkeit dieser Methode durch die relativ lange Reaktionszeit der 1,3-dipolaren Cycloaddition und die anschließend notwendige langwierige Aufreinigung des mit SiFA-Alkin markierten Peptids nicht gegeben.

3.2.2 Protein-Markierungsexperimente und *in vivo* PET-Untersuchungen mit dem SiFA-Thiol (3a)*

Die SiFA-Markierungsprozedur mit ^{18}F basiert auf der vorhergehenden Darstellung eines kleinen, mit ^{18}F -markierten Moleküls, welches in hoher Ausbeute in kürzester Zeit mit dem modifizierten Protein reagiert. Um aus dieser Methode eine echte Kit-Variante zu entwickeln, die sich durch kurze Markierungszeiten und einfache Isolierung auszeichnet, und sie somit für einen weiten Kreis an potentiellen Benutzern zugänglich zu machen, sollte der Weg zur Darstellung des markierten Peptids keine kosten- oder zeitaufwendigen Aufreinigungsschritte wie z. B. HPLC-Reinigung beinhalten.

Die SiFA-Markierung des Ratten-Serum-Albumins (RSA, Blut-Plasma-Protein) basiert auf dem Thiol-Maleimid-Markierungskonzept und besteht aus zwei Schritten. Zuerst wird das Protein mit Maleimid-Gruppen versehen, um die Bindungsstellen für das SiFA-Thiol einzuführen (Schema 10). Für diesen Zweck wird das Protein mit dem Natriumsalz des heterobifunktionalen *Crosslinkers* Sulfosuccinimidyl-4-(*N*-maleimidomethyl)-cyclohexyl-1-carboxylat (Sulfo-SMCC) umgesetzt und mittels einer Gelkartuschen-Aufreinigung isoliert.^[55]



Schema 10: Proteinmodifizierung mit dem Sulfo-SMCC-Linker.

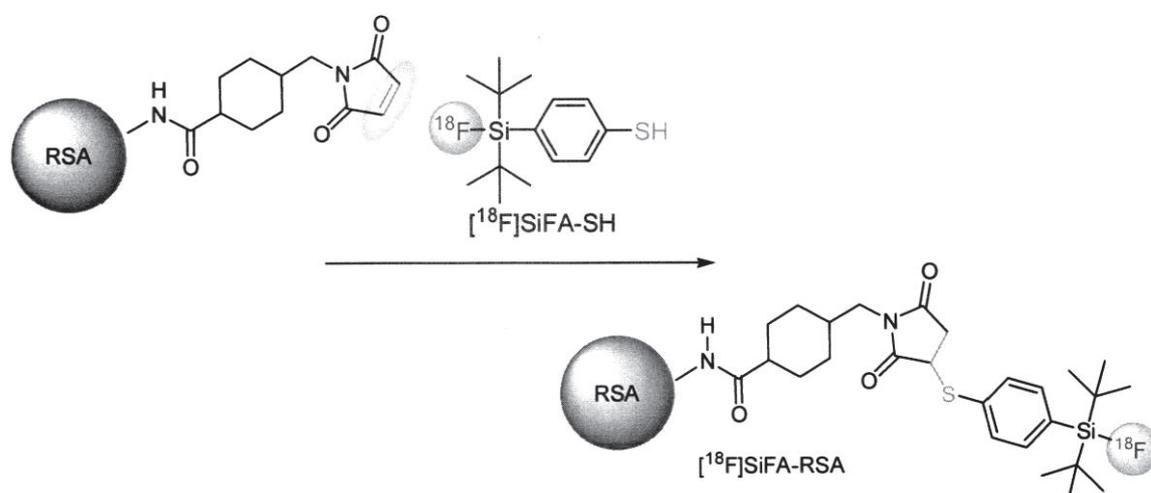
Der erste Markierungsschritt beinhaltet die Einführung von ^{18}F in das SiFA-Thiol-Derivat **3a** mittels eines einfachen Isotopen-Austausch-Experimentes (s. Kapitel 3.1.1). SiFA-SH (10 μg , 37 nmol) wird mit bis zu 1-2 GBq azeotrop getrockneten $^{18}\text{F}^-$ in 100 μL Dimethylsulfoxid (DMSO) in fünf Minuten bei Raumtemperatur markiert. Die Aufnahme von ^{18}F durch das SiFA-Thiol beträgt dabei 40 bis 60% (vgl. Tabelle 6) und wird mittels Radio-HPLC bestimmt. Die berechnete spezifische Aktivität (s. Kapitel 1.1) für das ^{18}F -SiFA-SH beträgt 11-34 GBq/ μmol (298-919 Ci/mmol) und ist

* Diese Experimente wurden von Herrn Dr. Björn Wängler am Klinikum für Radiologie der LMU München durchgeführt.

im Allgemeinen zufriedenstellend für die Markierung von Proteinen. Eine Reinigung des ^{18}F -SiFA-SH ist nicht notwendig, da das nicht abreagierte ^{18}F -Fluorid die nachfolgende Reaktion nicht beeinträchtigt.

Das so erhaltene ^{18}F -SiFA-SH reagiert mit den Maleimid-Funktionalitäten des Peptids im Sinne einer MICHAEL-Addition^[45a] (Schema 11). Die Reaktion findet in einer Phosphat-Puffer-Lösung (0.1 M, pH = 7.2) statt. Nach einer Gelkartuschen-Reinigung (Illustra Nap-10) wird das Produkt (^{18}F -SiFA-RSA) in 1 mL Phosphat-Puffer-Lösung isoliert und steril filtriert, um es zur Injektion vorzubereiten.

Die chemische und die radiochemische Reinheit (s. Kapitel 1.1) sind größer als 97% (bestimmt durch Größenausschlusschromatographie und Radio-LC).



Schema 11: Markierung des RSA mit ^{18}F -SiFA-SH.

Um die potentielle Anwendbarkeit des ^{18}F -SiFA-RSA *in vivo* einschätzen zu können, werden 25 – 60 MBq in drei gesunde Ratten injiziert. Mit Hilfe von μPET (Kleintier-PET) wird die biologische Verteilung der Radioaktivität beobachtet und ausgewertet. Eine konstante Anreicherung der radioaktiven Substanz wird zwei Minuten nach der Injektion der ^{18}F -SiFA-RSA-Lösung und über einen Zeitraum von 25 min in der gesamten Blutbahn gefunden. Die Leber, als ein Organ mit großem Blutvolumen, akkumuliert ebenso große Mengen Radioaktivität, vergleichbar mit der Blutbahn. Die ^{18}F -Aufnahme durch die Nieren ist vergleichsweise gering und ergibt sich aus dem natürlichen Blutstrom durch diese Organe. In den Knochen wird eine schwache

Anreicherung von Radioaktivität beobachtet, die auf die Verteilung von kleinen Mengen an freiem ^{18}F -Fluorid zurückzuführen ist (Diagramm 2, Abbildung 24).

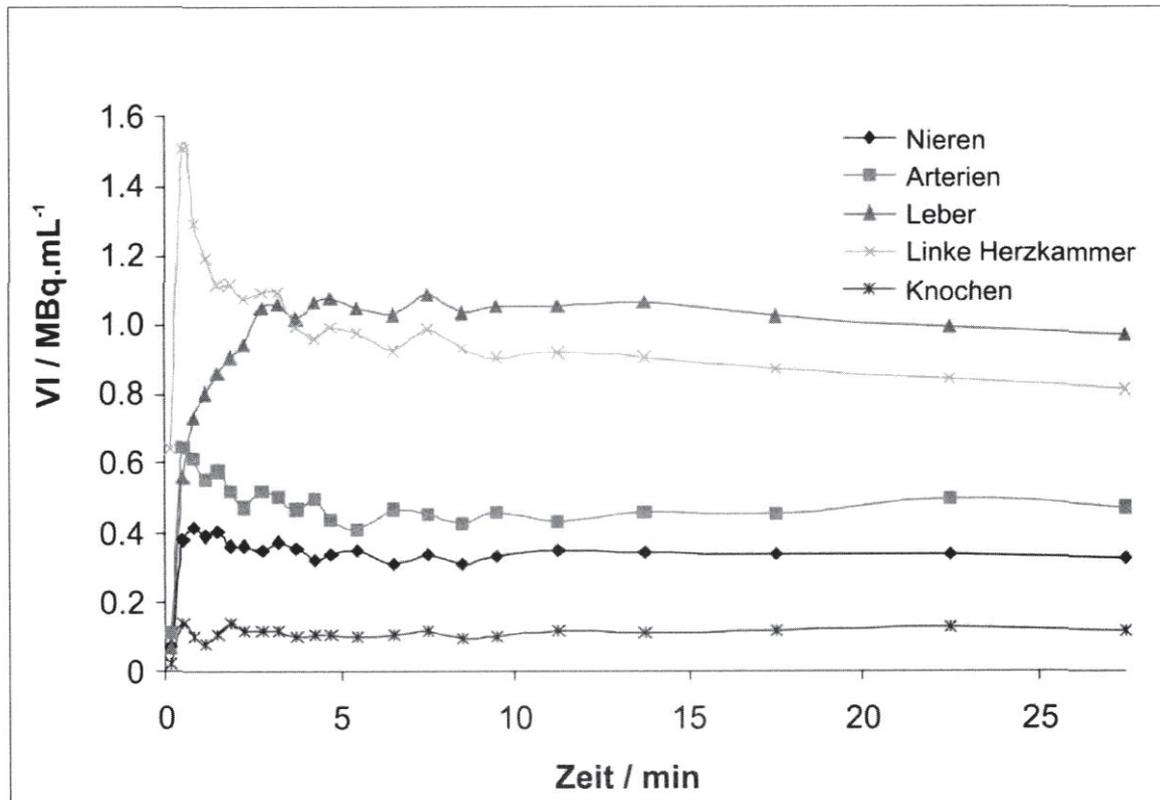


Diagramm 2: Zeitabhängigkeit der Radioaktivitätsverteilung in Ratten nach Anwendung von ^{18}F -SiFA-RSA. Die Verteilung der Radioaktivität wird über einen Zeitraum von 25 min und mit Hilfe der *Volume of Interest* (VOI) Methode ausgewertet.

Diese Ergebnisse lassen schließen, dass ^{18}F -markiertes RSA einen nahezu optimalen *Tracer* zur Visualisierung der Blutbahn darstellt. Es ist sowohl bei Mäusen als auch bei Menschen gezeigt worden, dass eine Untersuchung der Blutbahn mit *Single-Photon-Emission-Computer-Tomography* (SPECT) genaue Information über die Funktionsparameter der beiden Herzkammern liefert ^[56, 57] und sich somit zur Beobachtung diverser kardiologischer und / oder kardiotoxikologischer bzw. onkologischer Therapien eignet. In diesem Zusammenhang kann die bildgebende Darstellung der Blutbahn erweiterten Einsatz bei der Visualisierung und Überwachung der Funktionsweise eines heterotopen Herzens in einem Ratten-Transplantations-Modell dienen (Abbildung 24b).

Das gängige Mittel zur Visualisierung des Glucose-Metabolismus transplanterter Organe, ^{18}F -Fluordesoxy-Glucose, hat sich als ungeeignet für dieses Modell

erwiesen, da das fremde Herz keine ^{18}F -FDG aufnimmt. Ein Grund hierfür ist wahrscheinlich der erhöhte Fettsäuren-Bedarf nach Unterbinden vieler Nervenverknüpfungen. Indem ^{18}F -SiFA-RSA eingesetzt wird, ist eine schnelle und deutliche Visualisierung des transplantierten Herzens gewährleistet worden.

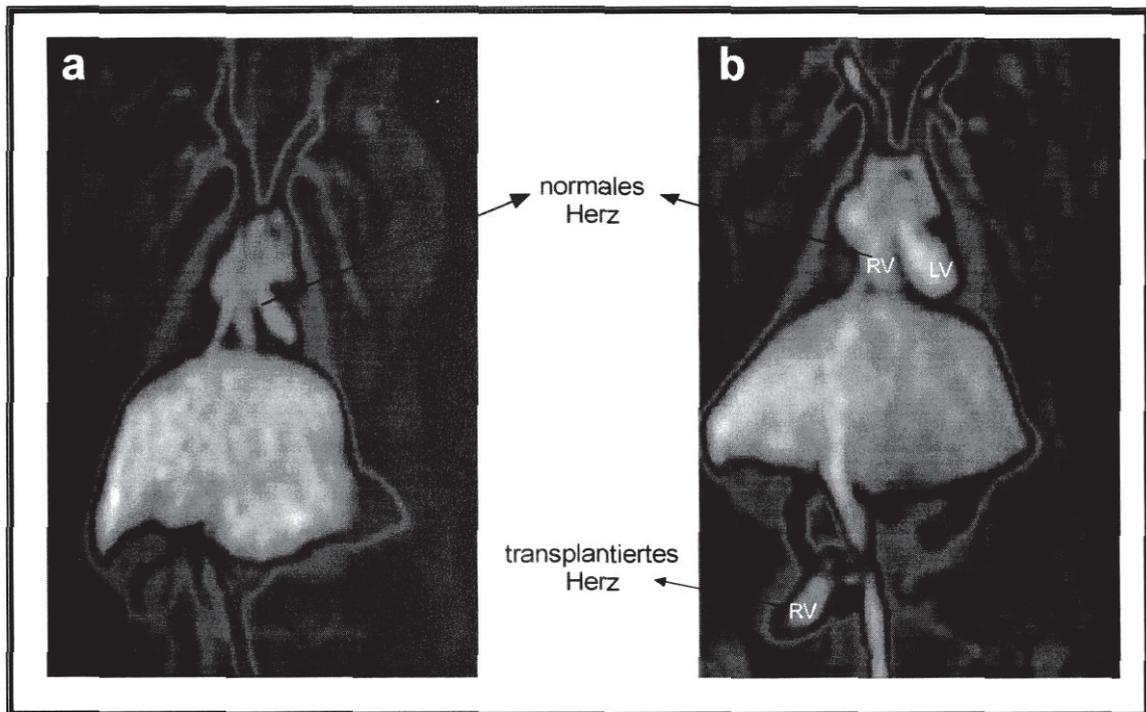
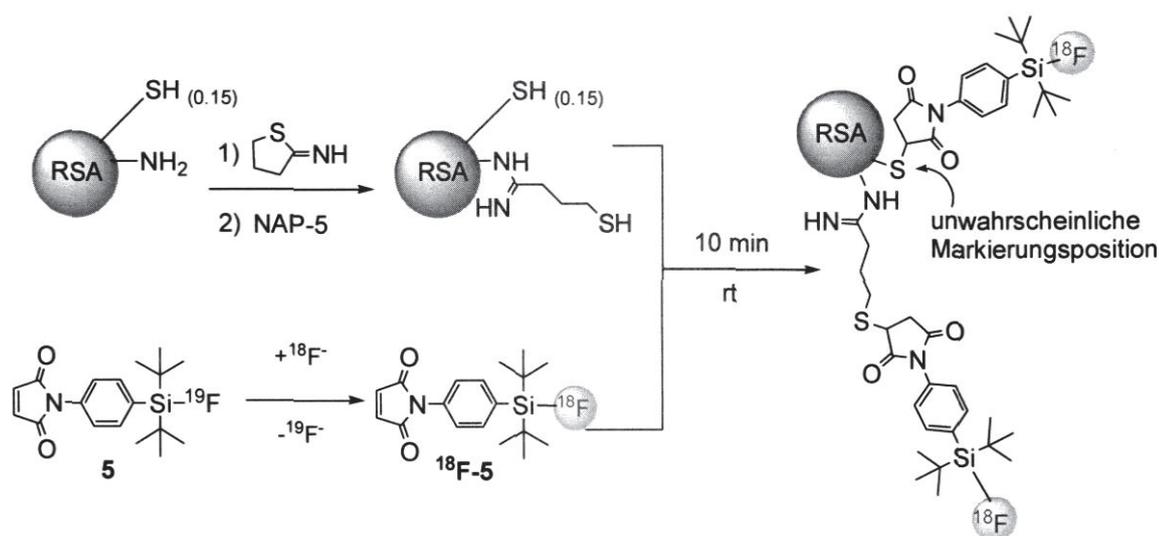


Abbildung 24: a) PET-Scan einer gesunden normalen Ratte 30 min nach Injektion von ^{18}F -SiFA-RSA. b) PET-Scan einer Ratte mit transplantiertem Herzen in dem Bauchhohlraum. Das zweite Herz ist mit der Bauchaorta verbunden.

3.2.3 Protein-Markierungsexperimente und *in vivo* PET-Untersuchungen mit dem SiFA-Maleimid-Derivat (5)*

Aufgrund der schnellen und irreversiblen Reaktion der Maleimid-Funktionen mit Thiolgruppen hat sich diese bei der Markierung von großen Molekülen, wie z. B. Peptiden, mit diversen Radioisotopen etabliert (s. Kapitel 3.2.2).^[40-42] Ratten-Serum-Albumin wird als Modell-Peptid verwendet, um zu überprüfen, ob sich dieser Reaktionstyp auch für die Einführung von ¹⁸F-SiFA-Einheiten in Biomoleküle eignet. Das RSA-Molekül verfügt über durchschnittlich 0.15 Thiolgruppen auf seiner Oberfläche (nicht jedes Molekül trägt eine Thiolgruppe, da die Proteinsequenz variiert). Diese reichen nicht aus, um eine zufriedenstellende Anknüpfung von SiFA-Maleimid zu erreichen. Aus diesem Grund werden zuerst zusätzliche Thiolgruppen eingeführt (Schema 12), die die Effizienz des Markierungsexperimentes erhöhen sollen.



Schema 12: Modifizieren und ¹⁸F-Markieren von RSA mit dem ¹⁸F-SiFA-Maleimid **5**.

Das derivatisierte RSA reagiert mit Verbindung ¹⁸F-5 in 10 min bei Raumtemperatur. Nach einer Gelkartuschen-Reinigung wird das ¹⁸F-5-markierte RSA in einer radiochemischen Ausbeute von ca. 5% in Form einer injektionsfertigen Lösung isoliert (20-40 MBq). Ein Grund für die niedrige RCA ist die geringe Hydrolysestabilität des SiFA-Maleimids in einer Phosphat-Puffer-Lösung. Die

* Diese Experimente wurden von Frau Dr. Esther Schirmacher und Herrn Dr. Ralf Schirmacher am "Neurological Institute" der McGill Universität, Montreal, Kanada durchgeführt.

Methode ist aufgrund einer Gesamtreaktionszeit von nur 40 min (Markieren des Vorläufers, Konjugation mit dem Peptid und Isolieren des radioaktiv-markierten Peptids) anderen Verfahren zum Markieren von Peptiden mit ^{18}F [58] überlegen. Ein weiterer Vorteil dieser Methode ist die Tatsache, dass während der einzelnen Markierungsschritte keine HPLC-Reinigung notwendig ist.

Die *in vivo* Verteilung des markierten RSA entspricht im Allgemeinen der Verteilung des mit ^{18}F -SiFA-SH markierten Peptids (s. 3.2.2). Über einen Zeitraum von 180 min (s. Diagramm 3) wird eine Aufnahme von Radioaktivität außer in der Blutbahn vor allem in der Leber registriert. Die hohe *in vivo* Stabilität des Tracers wird durch eine sehr schwache Anreicherung von freiem $^{18}\text{F}^-$ in den Knochen bestätigt.

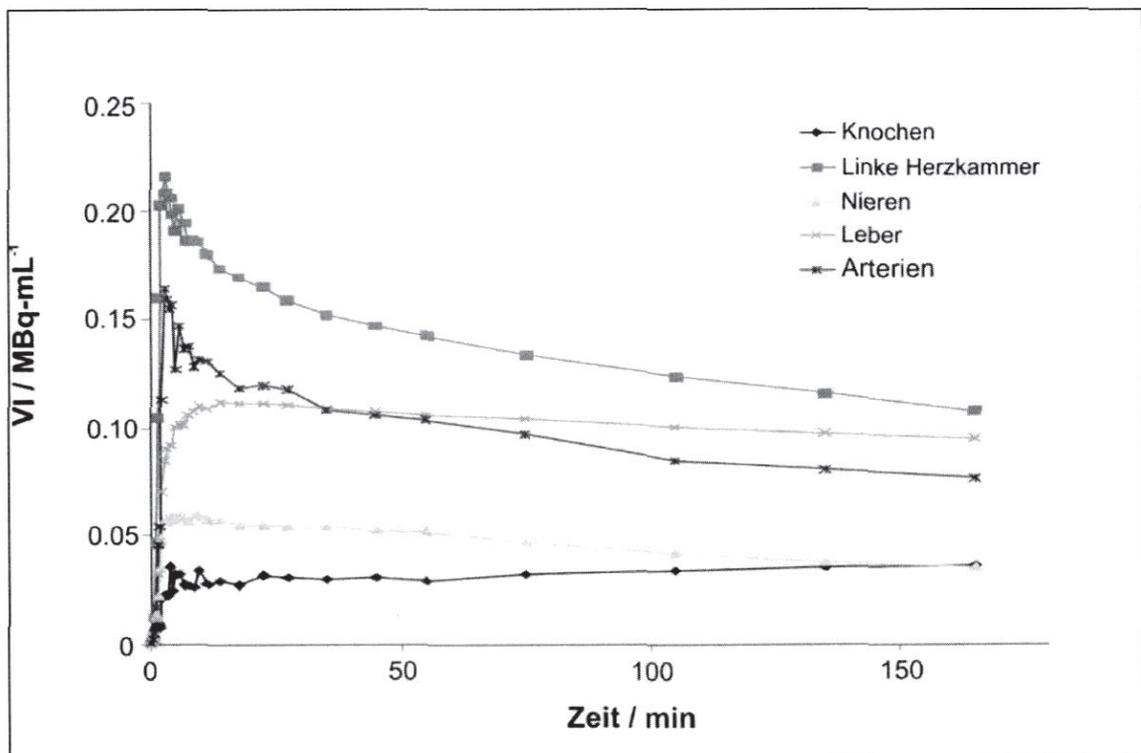
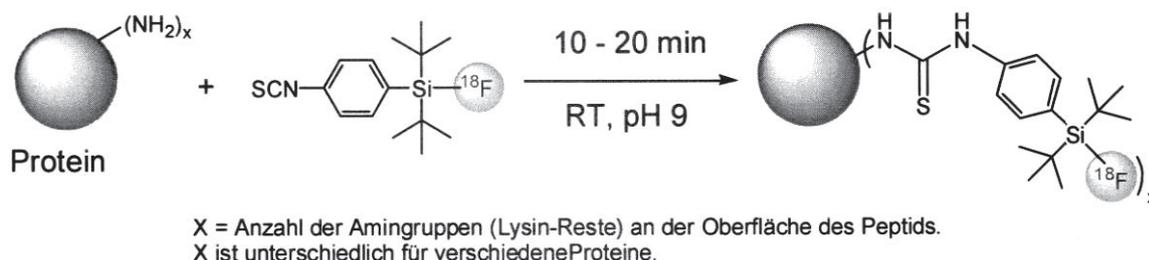


Diagramm 3: Zeitabhängigkeit der Radioaktivitätsverteilung in Ratten nach Anwendung von ^{18}F -SiFA-RSA. Die Verteilung der Radioaktivität wird über einen Zeitraum von 25 min und mit Hilfe der *Volume of Interest* (VOI) Methode ausgewertet.

3.2.4 Protein-Markierungsexperimente mit dem SiFA-Isothiocyanato-Derivat (4a)

Die erfolgreiche Anknüpfung des Markierungsvorläufers ^{18}F -SiFA-ITC an ein Protein ist von dem pH-Wert, dem Lysin-Gehalt (freie NH_2 -Gruppen) und von der Proteinkonzentration abhängig. Verschiedene Puffer-Lösungen mit einem pH-Wert zwischen 8.0 und 9.5 sind als Reaktionsmedium verwendet worden. Hohe pH-Werte führen zu einer schnelleren Reaktion des Isothiocyanats mit dem Protein, begünstigen aber auch die Hydrolyse der Silicium-Fluor-Bindung, was anhand des mit radio-HPLC detektierten, freien ^{18}F -Fluorids nachgewiesen wird. Bei pH-Werten < 9.0 ist die Reaktion zu langsam (40 bis 60 min), wenn man die ^{18}F -Halbwertszeit von 110 min berücksichtigt. Bei pH 9.0 wird die höchste Konjugationsausbeute für das Ratten-Serum-Albumin nach einer Reaktionszeit von 10 min erhalten. Das Apotransferrin und das Bovin IgG reagieren langsamer, da diese weniger Lysin-Reste beinhalten oder diese nicht zugänglich sind (lokalisiert im Inneren des Proteins). Die maximalen Ausbeuten (30-40%) für die letzten beiden Proteine werden nach 20 min erzielt.

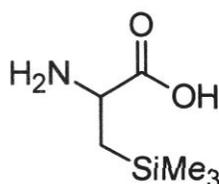


Schema 13: ^{18}F -Markieren von Proteinen mit dem ^{18}F -SiFA-Isothiocyanat **4a**.

Die Hydrolyse der Si-F-Bindung tritt bei pH 9.0 wesentlich langsamer (30-40 min) auf. Konjugationsausbeuten bis zu 80% werden bei diesem pH-Wert für das RSA beobachtet, wahrscheinlich bedingt durch den hohen Lysin-Gehalt (0.89 Lys/kDa, bzw. 0.71 Lys/kDa in Apotransferrin und 0.38 Lys/kDa Bovine IgG). Diese Ergebnisse lassen schließen, dass SiFA-Isothiocyanat ein universelles Markierungsreagenz für Proteine mit einem natürlichen oder sekundär eingefügten hohen Lysin-Gehalt darstellt.

4 SiFA-modifizierte Aminosäure: 2-Amino-3-[4-(di-*tert*-butylfluor-silanyl)phenyl]-propionsäure (SiFA-Phenylalanin)

Nichtproteinogene, enantiomerenreine Aminosäuren spielen eine zunehmend wichtige Rolle in der medizinischen Chemie.^[59] Diese sind vielversprechende Vorläufer und Bausteine für die Darstellung von neuen Peptiden und nichtpeptidischen Medikamenten. Bereits 1956 ist die erste Methode zur Darstellung einer Silicium-modifizierten Aminosäure (β -Trimethylsilylalanin, Abbildung 25) publiziert worden^[60] und seitdem steigt das Interesse an diese Verbindungsklasse sowohl von der akademischen^[61, 62] als auch von der industriellen Seite. Ein Grund hierfür sind die veränderten Eigenschaften von Silicium-modifizierten Aminosäuren. Im Vergleich zu den korrespondierenden natürlichen Aminosäuren weisen diese eine erhöhte Lipophilie auf. Oft sind sie mit einer höheren Stabilität gegenüber chemischem und enzymatischem Abbau ausgezeichnet. Silicium-modifizierte Aminosäuren stabilisieren bzw. induzieren sogar in manchen Fällen eine helikale Struktur, wenn sie in Peptiden bzw. Proteinen vertreten sind.



rac-2-Amino-3-trimethylsilylpropionsäure, (β -Trimethylsilylalanin)

Abbildung 25: Die erste Silicium-modifizierte Aminosäure.

Diverse Methoden zur Darstellung von nichtproteinogenen Aminosäuren sind entwickelt worden und sowohl das (*S*)- als auch das (*R*)-Isomer des β -Trimethylsilylalanins werden erfolgreich als Bausteine in die Synthese von biologisch aktiven Decapeptiden eingesetzt.^[63]

Andererseits spielen künstliche, mit radioaktiven Isotopen markierte Aminosäuren und ihre Derivate eine große Rolle als *Tracer* in der diagnostischen Medizin. Sie können prinzipiell zur regionalen Erfassung der Proteinsynthese, z. B. im Gehirn oder im Herzen, sowie zur Untersuchung des Stoffwechsels von Tumoren eingesetzt werden. Ein anderes Anwendungsgebiet ergibt sich aus der Erfassung von rezeptorabhängigen Vorgängen im Gehirn.^[2, 7]

Einige Aminosäuren sind bereits mit ^{18}F markiert worden (Abbildung 26). Dies hat gegenüber der Markierung mit ^{11}C Kohlenstoff bzw. ^{13}N Stickstoff in erster Linie den Vorteil der längeren Halbwertszeit des Markierungsisotops. Da dadurch keine *In-House*-Produktion des Tracers erforderlich ist, stehen diese Radiopharmaka auch PET-Anwendern zur Verfügung, die kein eigenes Zyklotron besitzen. Allerdings besteht bei der Markierung mit ^{13}N das Problem, dass einer der Hauptabbauwege für Aminosäuren die Transaminierung ist,^[64] bei der das Markierungsatom schnell wieder vom *Tracer*-Molekül abgespalten wird.

Für Tumoruntersuchungen im Gehirn sind Aminosäuren wesentlich besser geeignet als der am häufigsten verwendete Tumortracer 2- ^{18}F -Fluor-2-deoxyglucose. Da der Glucoseumsatz im Gehirn sehr hoch ist, ist die 2- ^{18}F -FDG -Anreicherung bereits im gesunden Hirngewebe so stark, dass Tumore nur schlecht oder gar nicht zu erkennen sind. Die Proteinsyntheserate ist dagegen im gesunden Hirngewebe um einige Größenordnungen kleiner als der Glucoseumsatz^[65] und Gehirntumore sind mit einem geeigneten Aminosäure-*Tracer* prinzipiell gut zu diagnostizieren. Für Hirntumore wird meist ^{11}C -Methionin (Abbildung 26) verwendet.

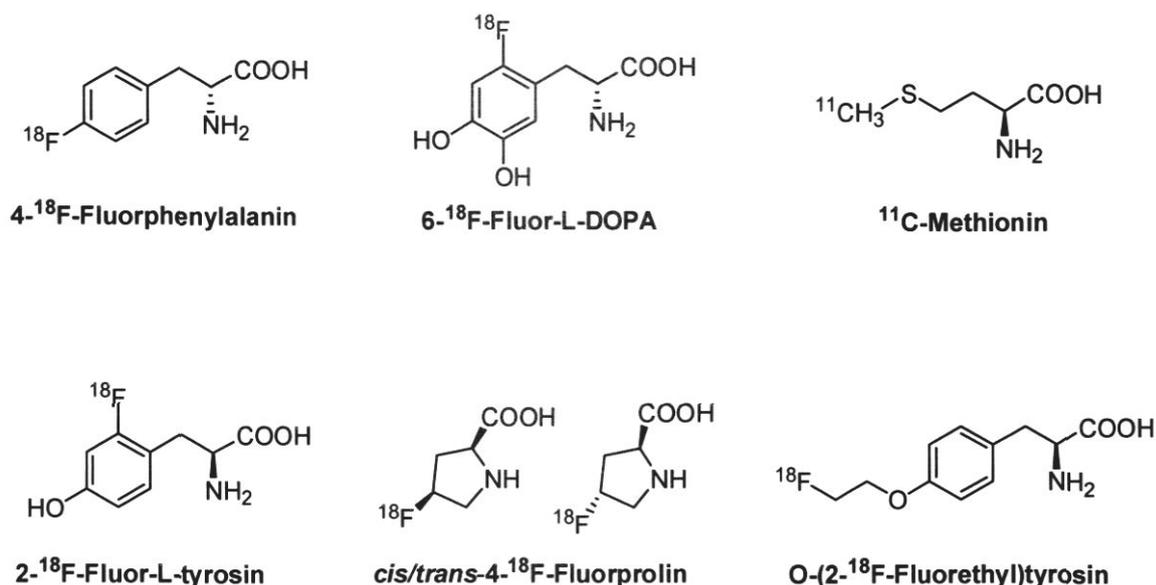
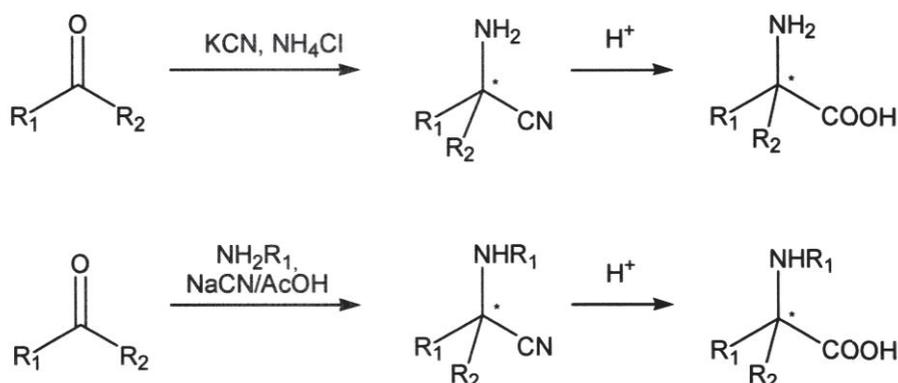


Abbildung 26: Beispiele für in der PET verwendete Aminosäure-*Tracer*.

In diesem Sinne und als logische Fortsetzung der bis jetzt vorgestellten SiFA-Verbindungen zur Modifizierung von Peptiden, ist die Darstellung einer SiFA-modifizierten Aminosäure als Ziel gesetzt worden.

4.1 STRECKER-Aminosäure Synthese ^[45a, 66]

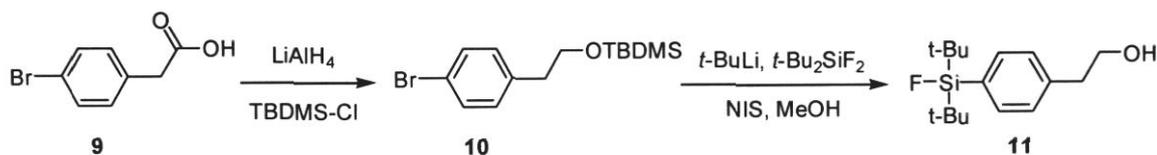
Die klassische STRECKER-Aminosäure Synthese ist eine etablierte Methode zur Darstellung von racemischen Gemischen natürlicher und künstlicher Aminosäuren, ausgehend von einem Aldehyd oder einem Keton. Der Aldehyd reagiert in einer Eintopf-Reaktion mit Ammoniak (oder Ammoniumchlorid) und Kalium- oder Natriumcyanid zu einem α -Aminonitril, welches nachfolgend mit Salzsäure hydrolysiert wird, um die freie Aminosäure zu erhalten (Schema 14).



Schema 14: Allgemeiner Reaktionsweg in der Strecker-Aminosäure Synthese.

Ein wesentlicher Nachteil dieser Reaktion ist die Verwendung eines wässrigen Reaktionsmediums und die sehr schlechte Löslichkeit vieler Aldehyde in Wasser. Um dieses Problem zu umgehen, werden dem Reaktionsgemisch Methanol oder Ethanol zugesetzt.

Die als Ausgangssubstanz verwendete *p*-Brom-substituierte Phenylelessigsäure **9**, wird in zwei Schritten in den geschützten Alkohol **10** überführt. Die Reaktion von Verbindung **10** mit *tert*-Butyllithium und Di-*tert*-butyldifluorsilan bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ liefert das entsprechende Triorganofluorsilan. Das Abspalten der Schutzgruppen unter sauren Bedingungen ergibt den SiFA-Alkohol **11** als farbloses Öl in einer Ausbeute von 48% (Schema 15).



Schema 15: Darstellung des 2-(SiFA-Phenyl)ethanols.

Das ^{19}F - und ^{29}Si -NMR-Spektrum der Verbindung **11** weisen jeweils das typische Signal der SiFA-Gruppe bei $\delta = -188$ (^{19}F) und 14 (^{29}Si) ppm auf. Die dazugehörige Kopplungskonstante $^1J(^{19}\text{F}-^{29}\text{Si}) = 297$ Hz wird in beiden Spektren gefunden.

Bei der Charakterisierung des Alkohols fällt ein besonderes Phänomen im ^1H -NMR-Spektrum auf. Die der OH-Gruppe benachbarte CH_2 -Gruppe weist untypischerweise eine Kopplung mit dieser Hydroxyfunktion auf. Zur eindeutigen Zuordnung der Signale wurden ein ^1H - ^1H -Korrelationsspektrum aufgenommen und ein H-D-Austausch-Experiment durchgeführt.

Bei dem vermeintlichen Quartett bei $\delta = 3.90$ (Abbildung 27) handelt es sich um ein Pseudo-Quartett, das aus einem Dublett (Kopplung der CH_2 -Protonen mit der OH-Gruppe) von Triplett (Kopplung der CH_2 -Protonen mit der benachbarten CH_2 -Gruppe) besteht.

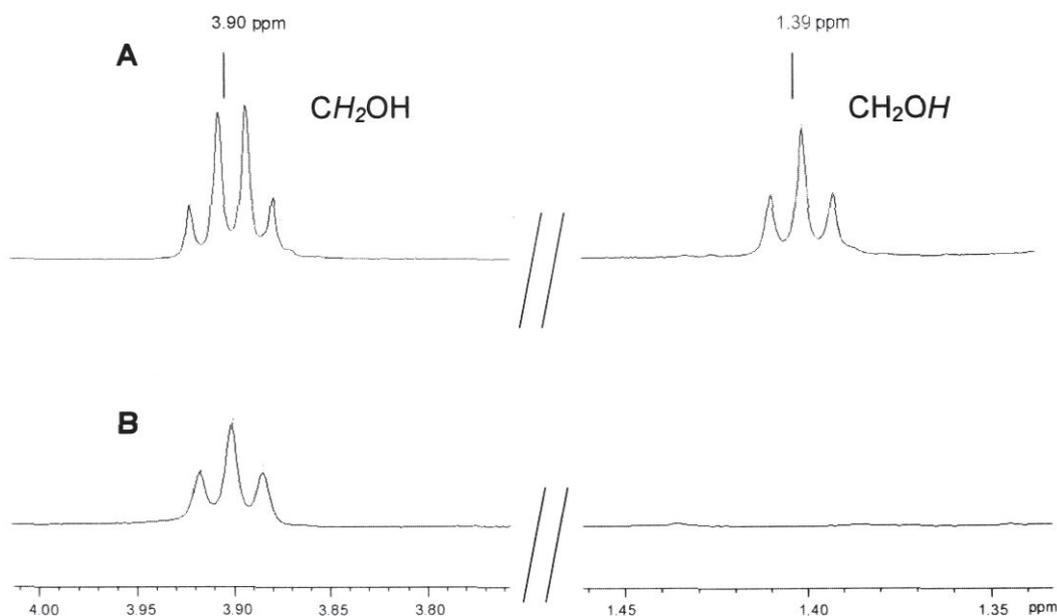
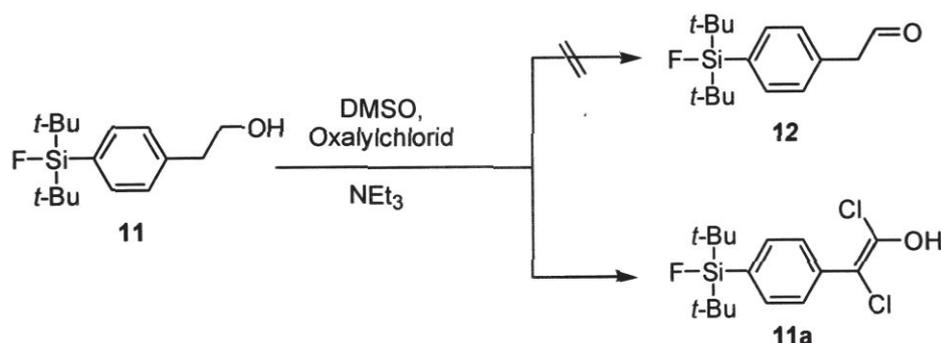


Abbildung 27: (A) Ausschnitt aus dem ^1H -NMR-Spektrum des Alkohols **11**. (B) H-D-Austausch-Experiment mit dem Alkohol **11**; das Signal der OH-Gruppe verschwindet.

Die Oxidation des Alkohols **11** zum korrespondierenden Aldehyd sollte ursprünglich durch eine SWERN-Oxidation^[46, 47] erfolgen. Diese führt jedoch nicht zu dem gewünschten Produkt, sondern stattdessen zu Verbindung **11a** (Schema 16). Die Identität dieser Verbindung wird sowohl massenspektrometrisch als auch NMR-spektroskopisch bestätigt. Die Reaktion ist reproduzierbar und liefert Ausbeuten bis zu 82% der Theorie.



Schema 16: Erwartetes und isoliertes Produkt der SWERN-Oxidation.

Ein möglicher Mechanismus, der die Bildung dieses Produktes erklären könnte, findet sich in Abbildung 28.

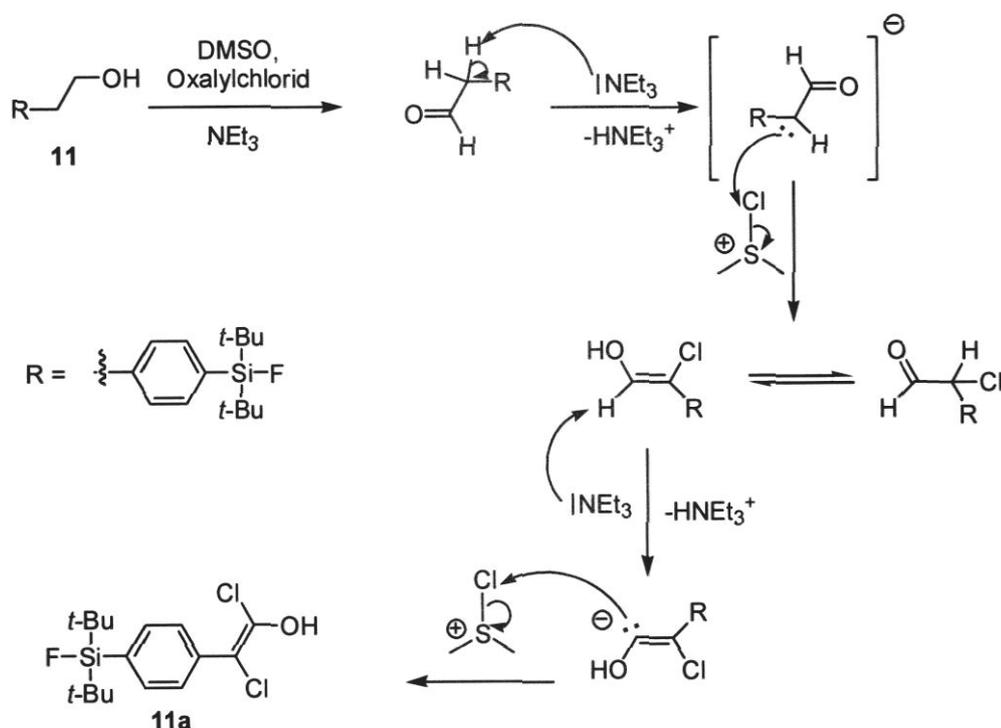
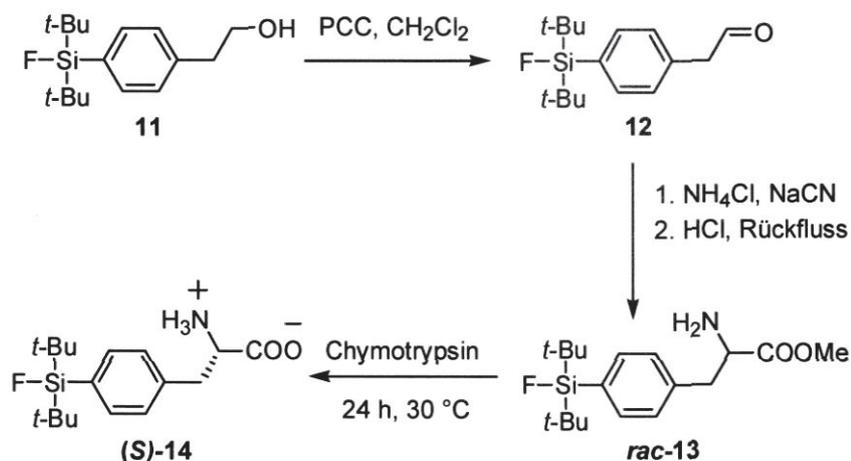


Abbildung 28: Vorschlag zum Mechanismus der Bildung des Produktes **11a**.

Der Aldehyd, das gewünschte Produkt der SWERN-Oxidation, kann unter den basischen Bedingungen, die durch das Triethylamin hervorgerufen werden, enolisiert werden. Noch vorhandenes SWERN-Reagenz ($[\text{Me}_2\text{SCI}]^+$), welches im Überschuss eingesetzt wird, könnte mit dem Enolat reagieren. Der Angriff des relativ harten Carbanions erfolgt an dem Chloratom des SWERN-Reagenzes. Durch diese Chlorierung des Aldehyds in α -Position wird die Doppelbindung der Enol-Form stabilisiert und das vormals aldehydische, jetzt acide Proton kann durch Triethylamin abgespalten werden. Dabei stabilisiert die sp^2 -Hybridisierung die negative Ladung durch induktive Effekte. Ein Angriff des Carbanions auf das SWERN-Reagenz führt zu Verbindung **11a**.

Als alternatives Oxidationsmittel wird Pyridiniumchlorochromat (PCC) zur selektiven Oxidation des Alkohols zum Aldehyd gewählt. Diese Reaktion verläuft mit bis zu 60% Ausbeute. Das Nebenprodukt der Oxidation ist der SiFA-Benzaldehyd **6**, welcher sich durch C-C-Bindungsspaltung bildet.^[44b] Eine Trennung der beiden Produkte ist säulenchromatographisch möglich.

Der SiFA-Aldehyd **12** wird in Methanol gelöst und mit einer wässrigen Lösung von Ammoniumchlorid und Natriumcyanid versetzt, um die Aminosäure **14** zu erhalten. Überraschenderweise erhielt man nach einer Hydrolyse des *in situ* erzeugten α -Aminonitrils ausschließlich den Methylester der Aminosäure (Schema 17).



Schema 17: Darstellung des SiFA-Phenylalanins.

Die Stabilität der SiFA-Gruppe unter den Reaktionsbedingungen der Strecker-Aminosäure-Synthese wird durch die Anwesenheit der charakteristischen Signale in ^{19}F - und ^{29}Si -NMR bestätigt. Das ^1H -NMR-Spektrum der Verbindung **13** in CDCl_3 (Abbildung 29) weist neben dem charakteristischen Signal der *tert*-Butyl-Gruppen bei 1.02 ppm auch signifikante Signale auf, die eindeutig auf die Bildung des Aminosäure-Methylesters **13** schließen lassen.

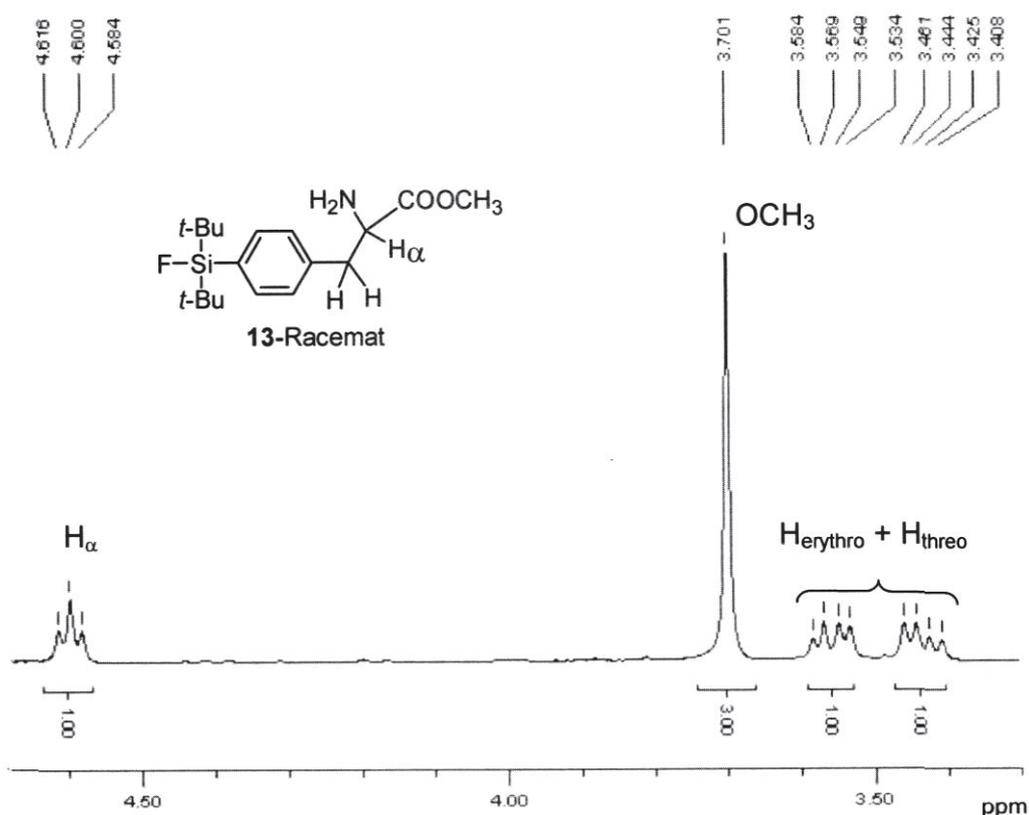


Abbildung 29: Ausschnitt aus dem ^1H -NMR-Spektrum der Verbindung **13**.

Das vermeintliche Triplett bei $\delta = 4.60$ wird dem Proton (H_α) am chiralen Kohlenstoffatom zugeordnet und kommt durch die Kopplung mit den zwei diastereotopen Protonen der benachbarten CH_2 -Gruppe zustande. Für die Protonen $\text{H}_{\text{erythro}}$ und H_{threo} werden jeweils ein Dublett von Dublett bei 3.56 ppm ($\text{H}_{\text{erythro}}$) bzw. 3.43 ppm (H_{threo}) mit $^2J(^1\text{H}_{\text{erythro}}-^1\text{H}_{\text{threo}}) = 14$ Hz gefunden. Die $^3J(^1\text{H}_\alpha-^1\text{H}_{\text{erythro}})$ Kopplung beträgt 6 Hz und die $^3J(^1\text{H}_\alpha-^1\text{H}_{\text{threo}}) = 7$ Hz. Das Signal der Methylgruppe wird als Singulett bei $\delta = 3.70$ identifiziert.

Die Abspaltung der Methylgruppe erfolgt mit Chymotrypsin in Acetonitril / Wasser 10 / 90 ^[67] und die freie (S)-SiFA-Aminosäure wird mit einer Ausbeute von 32% d. Th. im letzten Schritt und einer Gesamtausbeute von 11% erhalten. Die niedrige Ausbeute bei der kinetischen Racematspaltung im Vergleich zu Reaktionen mit natürlich vorkommenden Aminosäuren wird auf den hohen sterischen Anspruch und die wesentlich höhere Lipophilie der SiFA-modifizierten Aminosäure zurückgeführt. Der Zusatz von Acetonitril als Lösungsmittel verringert zusätzlich die Aktivität des Enzyms.

Die Aminosäure **14** wird als weißer, amorpher Feststoff (Smp. 198 °C) erhalten, der in polaren, protischen Lösungsmitteln wie Methanol und Ethanol gut löslich ist und mäßige Löslichkeit in aprotischen Lösungsmitteln, wie z. B. Diethylether und Chloroform, zeigt.

Aufgrund der sehr genauen Übereinstimmung der ¹⁹F- und ²⁹Si-NMR-Spektren der Substanz **14** mit denen der Substanz **13** wird weiterhin auf eine erneute Diskussion und Abbildung dieser Spektren verzichtet und stattdessen auf die Diskussion im Kapitel 3 (Seite 23) verwiesen.

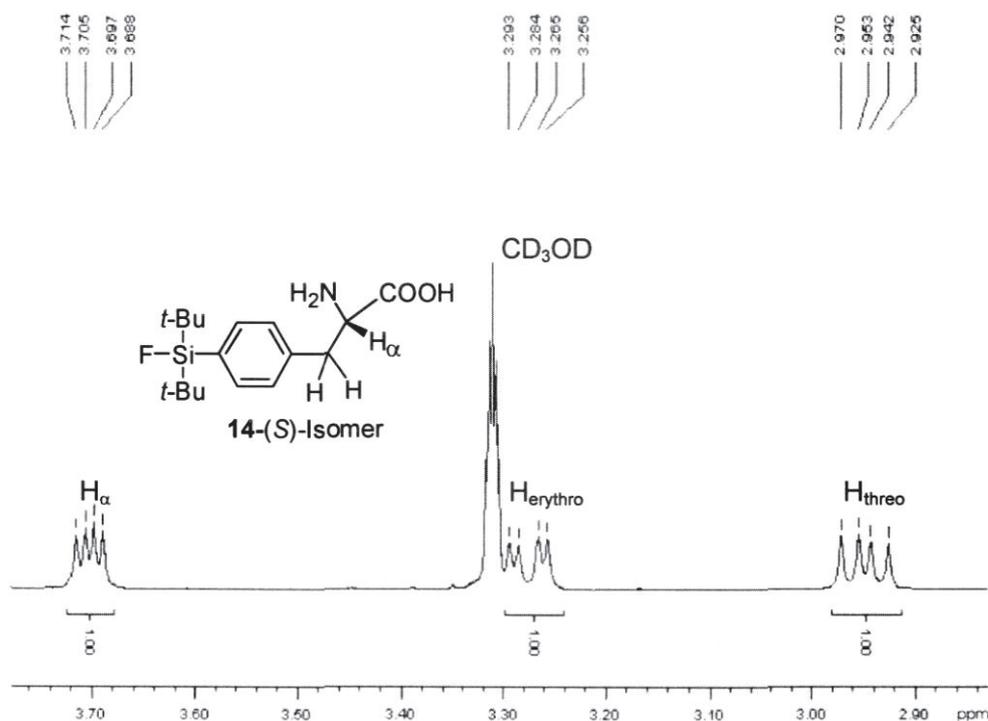


Abbildung 30: Ausschnitt aus dem ¹H-NMR-Spektrum der Verbindung **14**.

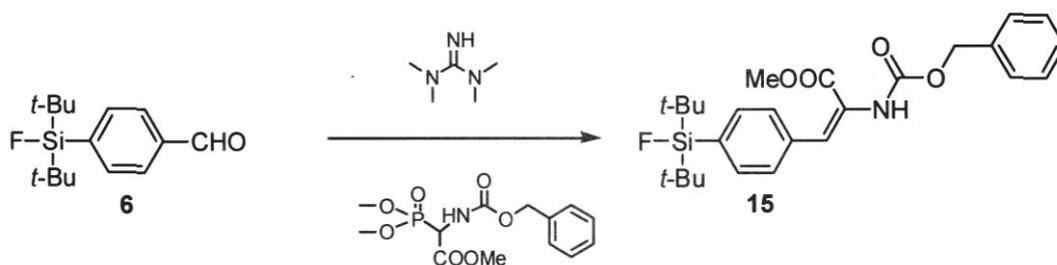
Im ^1H -NMR-Spektrum (Abbildung 30) wird das Signal bei 3.70 ppm dem H_α -Proton zugeordnet. Das Dublett von Dublett $^3J(^1\text{H}_\alpha\text{-}^1\text{H}_{\text{erythro}}) = 5 \text{ Hz}$ und $^3J(^1\text{H}_\alpha\text{-}^1\text{H}_{\text{threo}}) = 9 \text{ Hz}$ kommt durch die Kopplung mit den zwei diastereotopen Protonen der benachbarten CH_2 -Gruppe zustande. Für die Protonen $\text{H}_{\text{erythro}}$ und H_{threo} werden jeweils ein Dublett von Dublett bei 3.27 ppm ($\text{H}_{\text{erythro}}$) bzw. 2.94 (H_{threo}) ppm mit $^2J(^1\text{H}_{\text{erythro}}\text{-}^1\text{H}_{\text{threo}}) = 14 \text{ Hz}$ gefunden. Die dazu gehörigen Kopplungen mit dem H_α -Proton werden auch gefunden. Das fehlende Signal der Methylgruppe deutet auf die erfolgreiche Esterspaltung hin. Der im ESI-MS gefundene hochaufgelöste Massenpeak bei $m/z = 326.1945$ entspricht mit hoher Genauigkeit der berechneten Masse von $[\text{M}+\text{H}]^+ = 326.1946$ und bestätigt damit die Identität von Verbindung **14**.

Die absolute Stereochemie der Aminosäure **14** und der Enantiomerenüberschuss (98%) der kinetischen Racematspaltung sind im Nachfolgenden nach der erfolgreich abgeschlossenen stereoselektiven Darstellung der SiFA-modifizierten Aminosäure (s. Kapitel 4.2) mittels Drehwinkelmessung und chiraler HPLC bestimmt worden. Es wird ein Drehwinkel von -21.82° gemessen, der gut mit dem der (S)-Aminosäure aus der stereoselektiven Synthese (-21.89° , Kapitel 4.2) übereinstimmt.

4.2 Stereoselektive Aminosäure-Synthese

Die schlechte Löslichkeit des Aldehyds **12** in Wasser und die dadurch bedingte geringe Ausbeute an enantiomerenreiner Aminosäure gaben den Anlass, nach einer alternativen enantioselektiven Darstellungsmethode zu suchen.^[iii] Eine Möglichkeit bietet die C-C-Doppelbindungsknüpfung mit Hilfe verschiedener Varianten der WITTIG-Reaktion, da diese unter basischen, nicht nukleophilen Bedingungen zu führen ist^[45a, 68] und somit die SiFA-Gruppe toleriert wird.

Der SiFA-Aldehyd **6** (s. Kapitel 3.1) wird in einer HORNER-WADSWORTH-EMMONS-Reaktion^[62, 69] mit Tetramethylguanidin und dem kommerziell erhältlichen Methyl-2-(benzyloxy-carbonylamino)-2-(dimethoxyphosphoryl)-acetat umgesetzt (Schema 18).



Schema 18: Darstellung des enantiomerenreinen SiFA-Phenylalanins.

Der Aminosäurevorläufer **15** wird als farbloser kristalliner Feststoff erhalten, der in gängigen organischen Lösungsmitteln gut löslich ist.

Die ¹⁹F- und ²⁹Si-NMR-Spektren werden hier nicht näher diskutiert, da sie den zugehörigen Spektren des Aldehyds **6** entsprechen. Sowohl die ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren als auch das hochaufgelöste Massenspektrum (ber. für [M+H]⁺ = 472.2310, gef. m/z = 472.2314) bestätigen die Identität der Verbindung **15**.

Für die Einkristallröntgenstrukturanalyse geeignete Einkristalle von Verbindung **15** werden durch Umkristallisieren aus *n*-Hexan erhalten. Die Molekülstruktur ist in Abbildung 31 dargestellt und gibt die Z-Konfiguration der Doppelbindung in Verbindung **15** wieder. Ausgewählte Bindungslängen und Bindungswinkel sind in Tabelle 7 zusammengefasst. Die Bindungswinkel an den sp²-hybridisierten Kohlenstoffatomen C(15) und C(16) liegen zwischen 131.2° (C(12)-C(15)-C(16)) und 114.4° (C(12)-C(15)-H(15)). Am ehesten entspricht der Winkel C(15)-C(16)-C(28) mit 120.4° dem Idealfall des sp²-hybridisierten Zustandes.

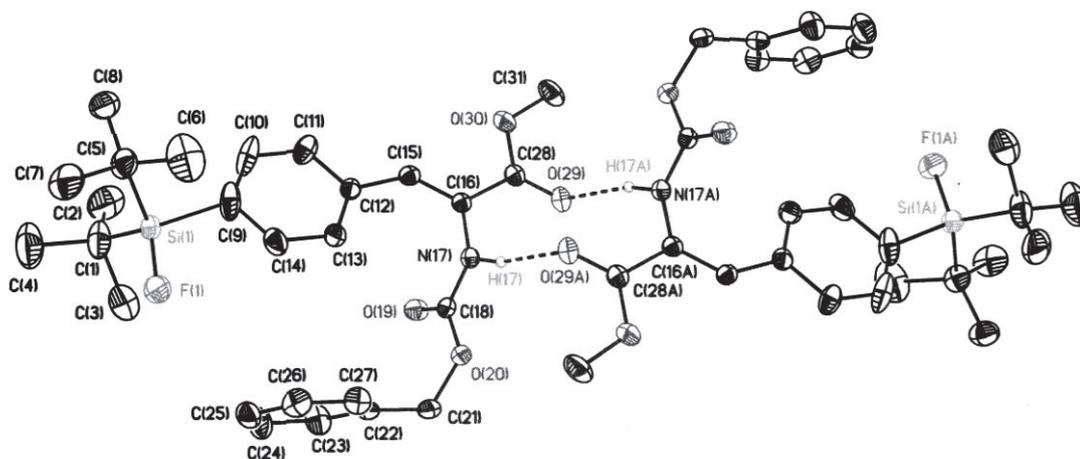


Abbildung 31: Molekülstruktur der Verbindung **15**. Die thermischen Schwingungsellipsoide repräsentieren 30% der Aufenthaltswahrscheinlichkeit.

Das Siliciumatom ist vierfach koordiniert und weist wie in den Verbindungen **5**, **7** und **8a** eine verzernte tetraedrische Koordination mit Winkeln zwischen $116.0(3)^\circ$ und $103.8(3)^\circ$ auf. Die Si-F Bindungslänge von $1.614(4) \text{ \AA}$ liegt auch im Bereich der Bindungslängen anderer SiFA-Verbindungen (s. Kapitel 3.1). Nennenswert sind die nicht symmetrischen N(17)-H17...O(29A), N(17A)-H17A...O(29) Wasserstoffbrücken (N(17)-H(17) $0.91(3) \text{ \AA}$, H(17)...O(29A) $2.02(3) \text{ \AA}$, N(17)...O(29A) $2.915(3) \text{ \AA}$; \angle N(17)-H(17)-O(29A) $170(2)^\circ$), die zwei Moleküle von **15** zu einem Dimer unter Ausbildung eines zehngliedrigen Ringes verbinden. Die Existenz der Wasserstoffbrücken im Festkörper wird durch das IR-Spektrum der Verbindung **15** bestätigt. Die NH-Valenzschwingung wird als scharfe, sehr intensive Bande bei 3310 cm^{-1} beobachtet und ist im Vergleich zu $\nu(\text{NH})$ -Banden in der Gasphase um 120 cm^{-1} verschoben ($3444 \text{ cm}^{-1} \text{ NH}_{3(\text{g})}$)^[36]. Die Konformation von Ringsystemen wird durch die Angabe aller endocyclischen Torsionswinkel beschrieben.^[70] Heterocyclische Systeme können durch Vergleich mit den entsprechenden carbocyclischen Systemen charakterisiert werden,^[71, 72] was in diesem Fall zu einer Klassifizierung als eine verzernte Sesselkonformation führt (Abbildung 32).

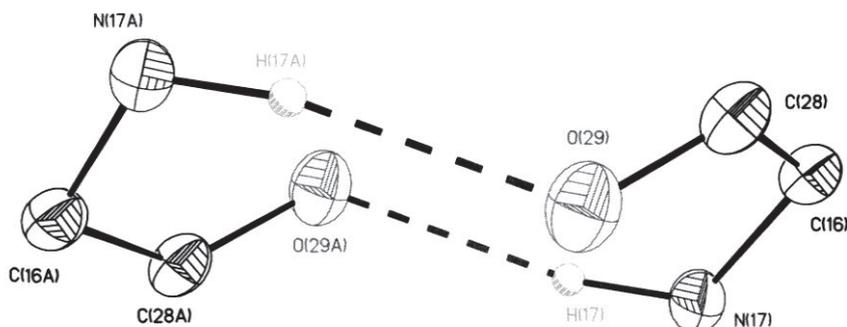


Abbildung 32: Sessel-Konformation des zehngliedrigen Ringes in einem Dimer der Verbindung **15**.

Tabelle 7: Ausgewählte Bindungslängen und Bindungswinkel für **15**.

Bindungslängen / Å			
Si(1)-F(1)	1.614(4)	Si(1)-C(9)	1.974(4)
Si(1)-C(1)	1.886(4)	C(15)-C(16)	1.349(3)
Si(1)-C(5)	1.884(7)		
Bindungswinkel / °			
F(1)-Si(1)-C(1)	113.4(2)	C(5)-Si(1)-C(9)	106.0(2)
F(1)-Si(1)-C(5)	103.8(3)	C(12)-C(15)-C(16)	131.2(2)
F(1)-Si(1)-C(9)	111.6(2)	C(15)-C(16)-C(28)	120.4(2)
C(1)-Si(1)-C(5)	116.0(3)	C(15)-C(16)-N(17)	125.1(2)
C(1)-Si(1)-C(9)	105.9(2)		
Torsionswinkel / ° *			
O(29)-C(28)-C(16)-N(17)		8.3(3)	
C(28)-C(16)-N(17)-H(17)		48.4(3)	
C(16)-N(17)-H(17)-O(29A)		1.7(8)	
N(17)-H(17)-O(29A)-C(16A)		119.3(6)	
H(17)-O(29A)-C(16A)-C(28A)		101.8(3)	

Die restlichen Torsionswinkel des zehngliedrigen Ringes (Abbildung 31) werden von durch Inversion symmetrieerzeugten Atomen ausgebildet und entsprechen den hier aufgeführten mit negativem Vorzeichen.

Die Umsetzung der Verbindung **15** mit Wasserstoff (Schema 19) in Gegenwart eines chiralen Rh(I)-Katalysators (Abbildung 33) ergibt die geschützte Aminosäure **16** in quantitativer Ausbeute.

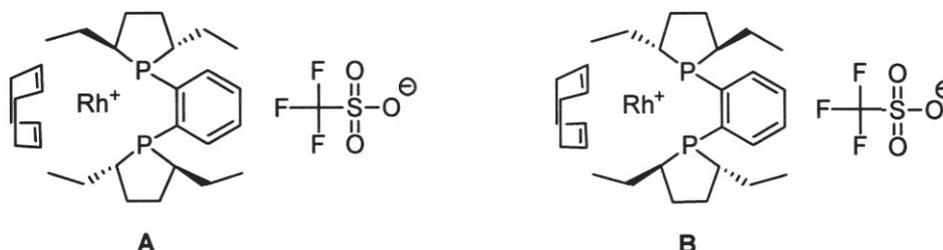
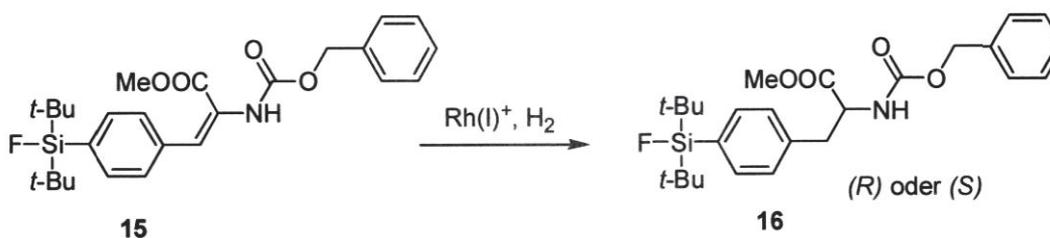


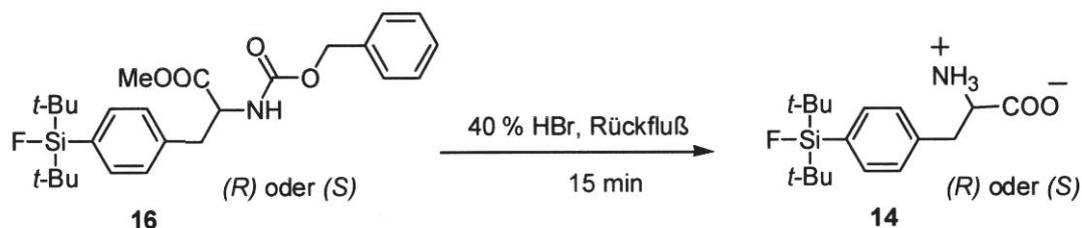
Abbildung 33 : Valenzstrichformel des Hydrierkatalysators: (+)-1,2-Bis[(2*S*,5*S*)] (A) bzw. (2*R*,5*R*) (B) diethylphospholano]benzen-(1,5-cyclooctadien)-rhodium(I)-triflat



Schema 19: Enantioselektiver Hydrierungsschritt.

Eine eindeutige Bestimmung der absoluten Konfiguration gelingt an dieser Stelle nicht, da Verbindung **16** nicht einkristallin erhalten werden konnte. Es wird davon ausgegangen, dass die absolute Konfiguration an dem neu erzeugten Stereozentrum mit der des verwendeten Katalysators übereinstimmt^[73] (Hydrierung mit dem (*S*),(*S*)-Katalysator (A) liefert das (*S*)-Isomer, diese mit dem (*R*),(*R*)-Katalysator – das (*R*)-Isomer der geschützten Aminosäure). Die Enantiomerenreinheit der Produkte des Hydrierungsschrittes wird mittels chiraler HPLC (s. Anhang) bestimmt und ergibt einen *ee*-Wert von 98% für das (*S*)- bzw. 99% für das (*R*)-Isomer.

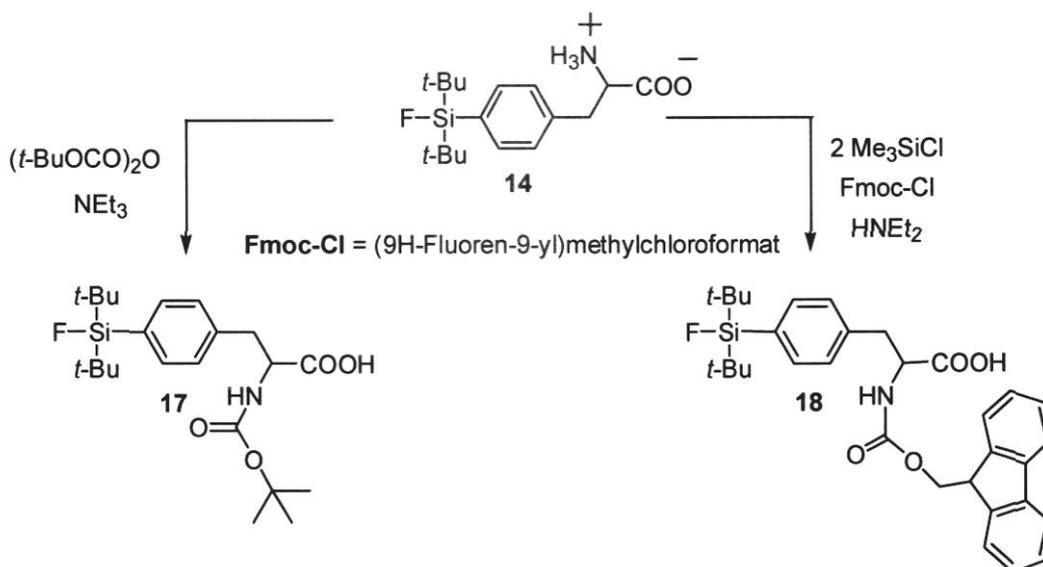
Das Abspalten beider Schutzgruppen erfolgt gleichzeitig mit einer konzentrierten wässrigen HBr-Lösung innerhalb von 15 min (Schema 20).



Schema 20: Gleichzeitiges Abspalten der Schutzgruppen.

Sowohl die ^1H -, ^{13}C -, ^{19}F - und ^{29}Si -NMR-Spektren der so erhaltenen Verbindung **14** als auch das zugehörige Massenspektrum entsprechen den Analysen der Aminosäure aus der STECKER-Synthese. Eine Bestimmung der absoluten Stereochemie der freien Aminosäure gelang im Rahmen dieser Arbeit ebenfalls nicht, da die Substanz nicht einkristallin erhalten wurde. Allerdings ist keine Racemisierung unter den zum Abspalten der Schutzgruppen gewählten Bedingungen zu erwarten, deswegen wird hier von einem Erhalt der Stereochemie ausgegangen. Für beide Stereoisomere werden Drehwinkel von -21.89° (*S*) bzw. 21.96° (*R*) gemessen, die für jeweils auf eine enantiomerenreine Verbindung hindeuten.

Die SiFA-modifizierte Aminosäure wird unter milden, nicht nucleophilen Bedingungen mit Boc-Anhydrid und Fmoc-Cl^[74] umgesetzt (Schema 21) und somit mit Schutzgruppen für die Festphasenpeptidsynthese versehen.



Schema 21: Einführen von Schutzgruppen, die sich für die Festphasenpeptidsynthese eignen.

Die Identität der beiden Verbindungen wird mittels ^1H -, ^{13}C -, ^{19}F -, ^{29}Si -NMR und Massenspektrometrie überprüft.

Das ^1H -NMR-Spektrum der Verbindung **17** weist neben den für die Aminosäure typischen Signalen, ein zusätzliches Signal bei 1.24 ppm (s, 9H) auf, welches der *tert*-Butoxy-Gruppe zugeordnet wird. Der für die geschützte Aminosäure berechnete Massenpeak ($M = 425.2398$ g/mol) wird im Massenspektrum nicht gefunden. Der beobachtete Peak bei $m/z = 851.4879$ entspricht mit guter Genauigkeit einem protonierten Dimer ($[2M+H]^+$, ber. 851.4868). Ein Massenpeak bei $m/z = 873.4692$ wird einem Natriumaddukt des Dimers zugeordnet ($[2M+Na]^+$, ber. 873.4687).

Im ^1H -NMR-Spektrum der Verbindung **18** werden die charakteristischen Signale der (9*H*-Fluoren-9-yl)methylformat-Gruppe bei $\delta = 3.92$ (1H), 4.16 (2H), 7.28-7.06 (6H) gefunden. Der berechnete Massenpeak ($M_r = 547.3$ g/mol) wird nicht gefunden. Der intensivste Massenpeak (100%) im niedrigaufgelösten Massenspektrum wird bei $m/z = 570.2$ beobachtet und entspricht mit seinem Isotopenmuster dem Natriumaddukt der geschützten Aminosäure (Abbildung 34). Zusätzlich wird die Identität beider Substanzen mittels Elementaranalyse nachgewiesen (s. Kapitel 9.3).

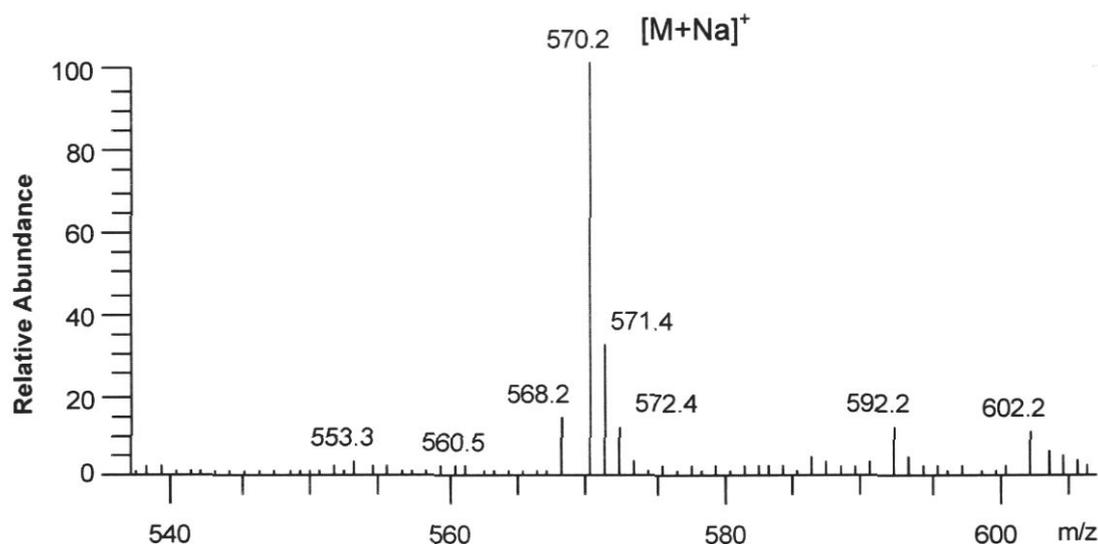


Abbildung 34: Massenspektrum der Verbindung **18**.

4.3 Isotopenaustausch-Experimente mit der SiFA-modifizierten (S)-Aminosäure

Die direkte Radiofluorierung der Silicium-modifizierten Aminosäure findet anders als bei den vorher beschriebenen Verbindungen in trockenem DMSO statt, bedingt durch die schlechte Löslichkeit der künstlichen Aminosäure in Acetonitril.

Als Elutionsmittel für das ^{18}F -Fluorid wird ausschließlich Tetrabutylammoniumhydrogencarbonat verwendet, welches sich in vorherigen Experimenten (s. Kapitel 3.1) als mildes Reagenz bewährt hat und die höchsten radiochemischen Ausbeuten liefert.

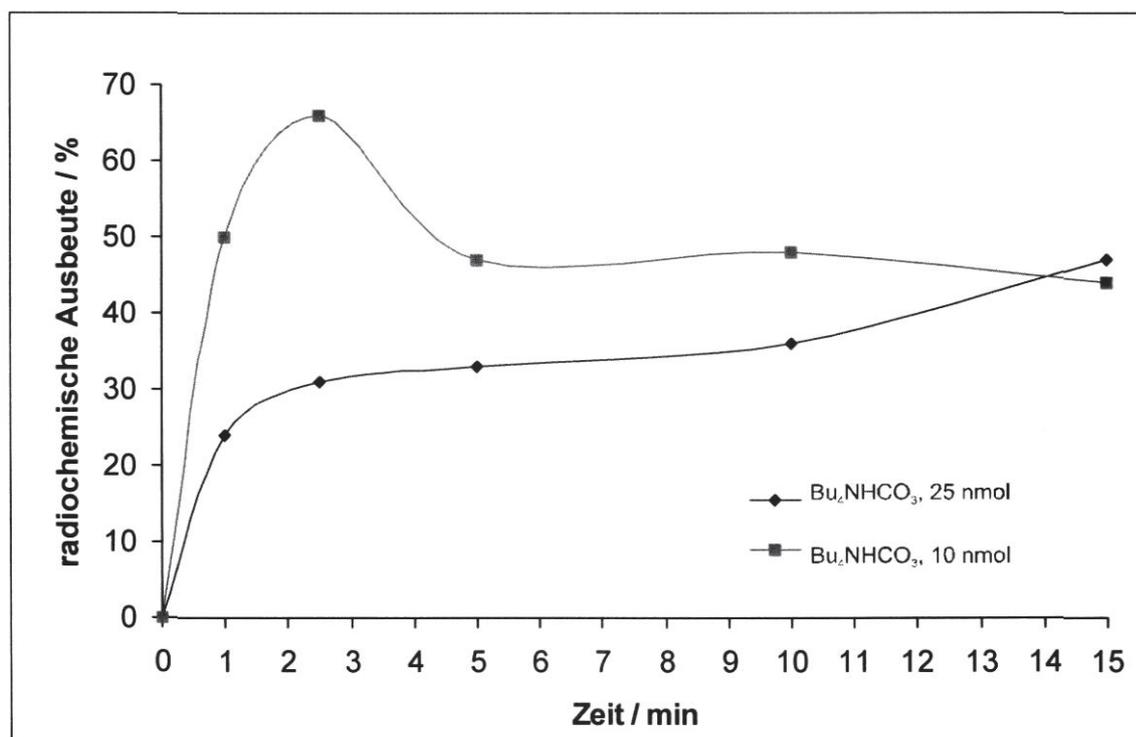


Diagramm 4: Graphische Darstellung der Abhängigkeit der radiochemischen Ausbeuten von der Reaktionszeit.

Anders als erwartet, werden mit steigender Konzentration des Markierungsvorläufers **14** niedrigere radiochemische Ausbeuten erzielt. Diese Tatsache wird unter anderem auf die spezifische Aktivität des gelieferten Fluorids zurückgeführt. Anders als bei der Radiofluorierung der Verbindung **3d** werden die höchsten radiochemischen Ausbeuten nach einer Reaktionszeit von 2.5 min erhalten (**3d**: 1 min).

Da die SiFA-Aminosäure selber als Tracer in der Tumordiagnostik interessant ist, wird diese in einem separaten Experiment unter den vorher ermittelten optimalen Markierungsbedingungen (10 nmol Markierungsvorläufer, $n\text{-Bu}_4\text{NHCO}_3$, 2.5 min) mit trockenem ^{18}F -Fluorid umgesetzt. Das Reaktionsprodukt wird mittels Kartuschenreinigung von dem freien Fluorid abgetrennt. Nach einer sterilen Filtration wird die injektionsfertige Lösung nach einer Synthesedauer von insgesamt nur 20 min mit einer radiochemischen Ausbeute von 17% und einer radiochemischen Reinheit > 98% erhalten. Diese Ergebnisse stellen einen wesentlichen Fortschritt in der Darstellung von ^{18}F -markierten Aminosäuren dar, da im Vergleich zu anderen Synthesemethoden keine HPLC-Reinigung notwendig ist und keine toxischen Zwischenstufen durchlaufen werden. Die Stabilität der ^{18}F -markierten Aminosäure in einer physiologischen 0.9%-igen NaCl-Lösung ist über einen Zeitraum von 45 min mittels HPLC überprüft (Abbildung 35) worden. Es werden weder radioaktive noch nichtradioaktive Nebenprodukte nachgewiesen, was die exzellente Stabilität dieser Verbindung bestätigt.



Abbildung 35: Radio-HPLC einer physiologischen (0.9% NaCl) Lösung der mit ^{18}F -markierten Aminosäure 45 min nach der Anfertigung der injektionsfertigen Lösung.

4.4 Festphasenpeptidsynthesen mit SiFA-Phenylalanin

4.4.1 Darstellung von Tyr³-Octreotat-Ser-L-SiFA-Phe (19)*

Das neungliedrige Vorläufer-Peptid (bis zu der SiFA-Aminosäure) wird mit Hilfe der automatisierten Festphasenpeptidsynthese unter Verwendung der üblichen 9-Fluorenylmethoxycarbonyl (Fmoc)-Strategie dargestellt.

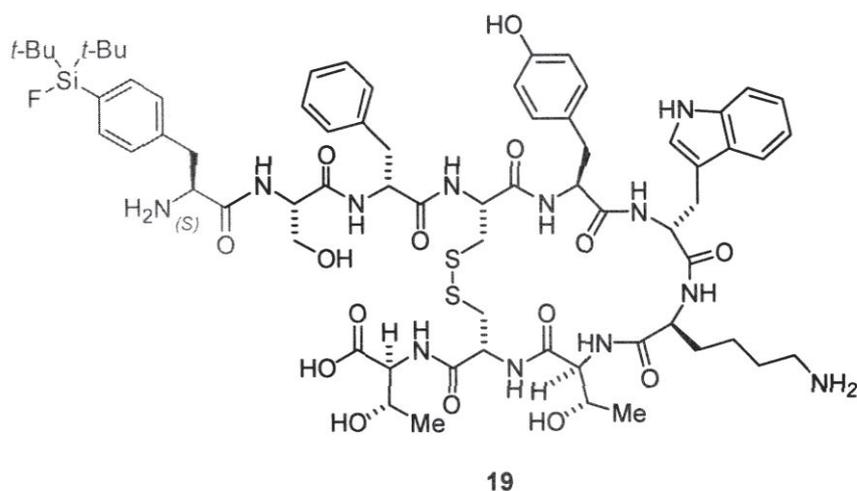


Abbildung 36: Mit SiFA-(S)-Aminosäure modifiziertes Tyr³-Octreotat.

Die Boc-geschützte Aminosäure **17** wird manuell am N-Terminus des Peptids angebracht. Damit wird der verwendete Überschuss auf 1.8 Äquivalente (gegenüber vier Äquivalenten bei der automatisierten Synthese) reduziert. Nach Abspaltung der Schutzgruppen und Oxidation mit Luftsauerstoff in Methanol zur Formung der Disulfidbrücke wird das modifizierte Tyr³-Octreotat (Abbildung 36) als weißer Feststoff erhalten. Als vorletzte Aminosäure wird Serin eingebaut, welches nachweislich die Hydrophilie des Peptids erhöht^[75] und dessen besserer Bioverfügbarkeit dienen soll. Die Identität der Verbindung **19** wird mittels hochaufgelöster Massenspektrometrie (s. Kapitel 11.2), ¹H-, ¹³C-, ¹⁹F- und ²⁹Si-NMR bestätigt. Das ¹⁹F- und ²⁹Si-NMR-Spektrum sind in Abbildung 37 dargestellt. Die beobachteten Signale werden der SiFA-Gruppe zugeordnet. Man findet die charakteristische Kopplungskonstante $^1J(^{19}\text{F}-^{29}\text{Si}) = 297 \text{ Hz}$.

* Dieses Peptid wurde von Herrn Sebastian Schoof am MPI für Molekulare Physiologie Dortmund dargestellt.

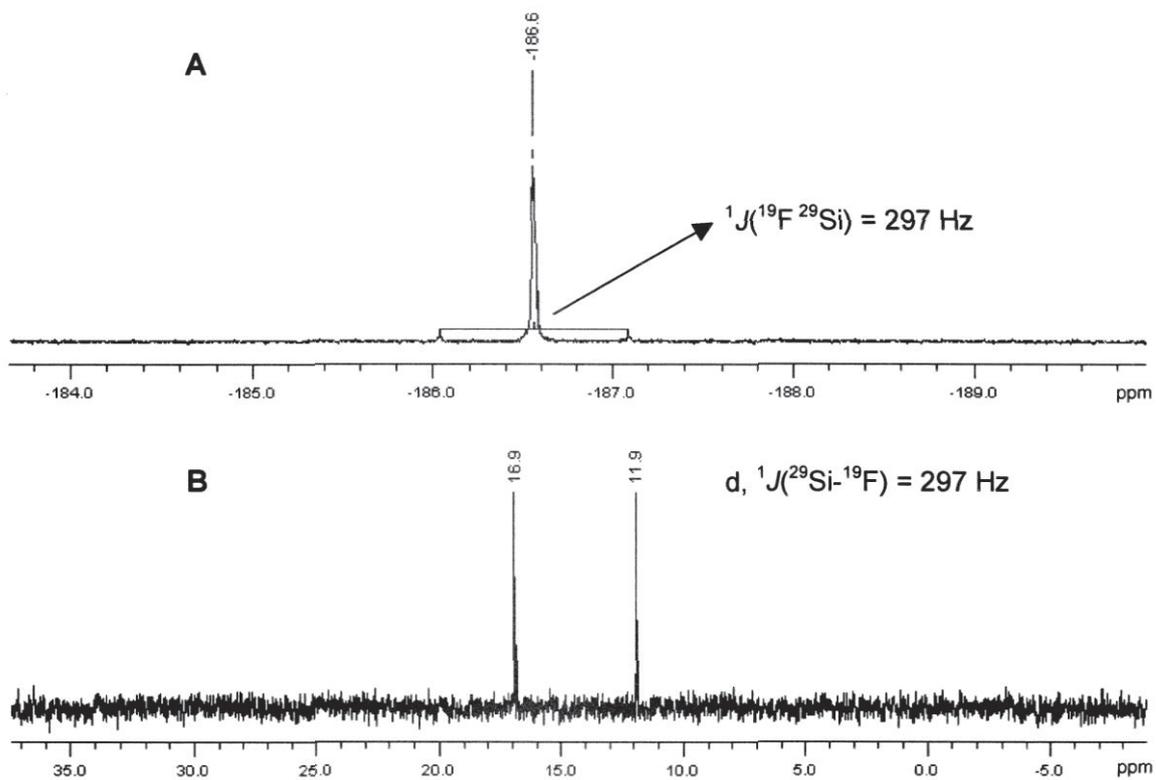


Abbildung 37: (A) ^{19}F - NMR-Spektrum; (B) ^{29}Si -NMR-Spektrum des Peptids 19.

4.4.2 Darstellung von Tyr³-Octreotat-*D*-SiFA-Phe-PEG₂-Asp (**20**) und Tyr³-Octreotat-*D*-SiFA-Phe-PEG₂-Asp (**21**)

Die Fmoc-geschützte (*R*)-Aminosäure wird im Rahmen einer Festphasenpeptidsynthese in Tyr³-Octreotat anstelle von (*R*)-Phenylalanin eingebaut. Die Cyclisierung des Peptids erfolgt, anders als bei Verbindung **19**, an der festen Phase mittels Thalliumtrifluoacetat, das gleichzeitig als Mittel zum Entschützen der Thiolfunktionen fungiert.

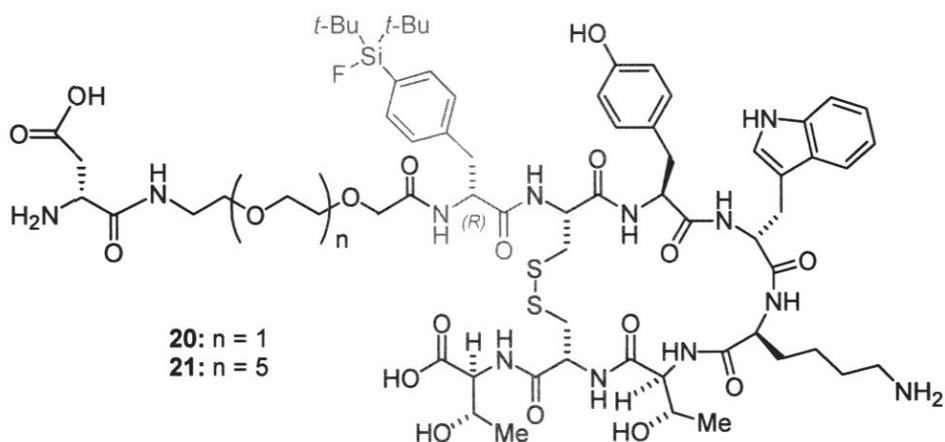


Abbildung 38: Mit SiFA-(*R*)-Aminosäure modifizierte Tyr³-Octreotat-Derivate.

Das Tyr³-Octreotat-Derivat wird im Anschluss mit zwei Ethylenglykol-Linkern verschiedener Länge und darauf folgend mit Asparaginsäure versehen, wobei die Verbindungen **20** und **21** resultieren (Abbildung 38). Die zusätzliche Modifizierung wird vorgenommen, um der Lipophilie der SiFA-modifizierten Aminosäure entgegenzuwirken und die Löslichkeit der Peptide in Wasser zu verbessern.^[75]

Beide Verbindungen werden mittels NMR-Spektroskopie und Massenspektrometrie charakterisiert. An dieser Stelle wird nicht weiter auf die NMR-Spektren eingegangen, da diese keine Besonderheiten aufweisen. In den Massenspektren (Abbildung 39) der Peptide **20** und **21** wird jeweils ein Molekülpeak des protonierten Peptids ($m/z = 1469.8$; ber. 1469.6 (**20**); $m/z = 1660.0$, ber. 1659.8 (**21**)) beobachtet.

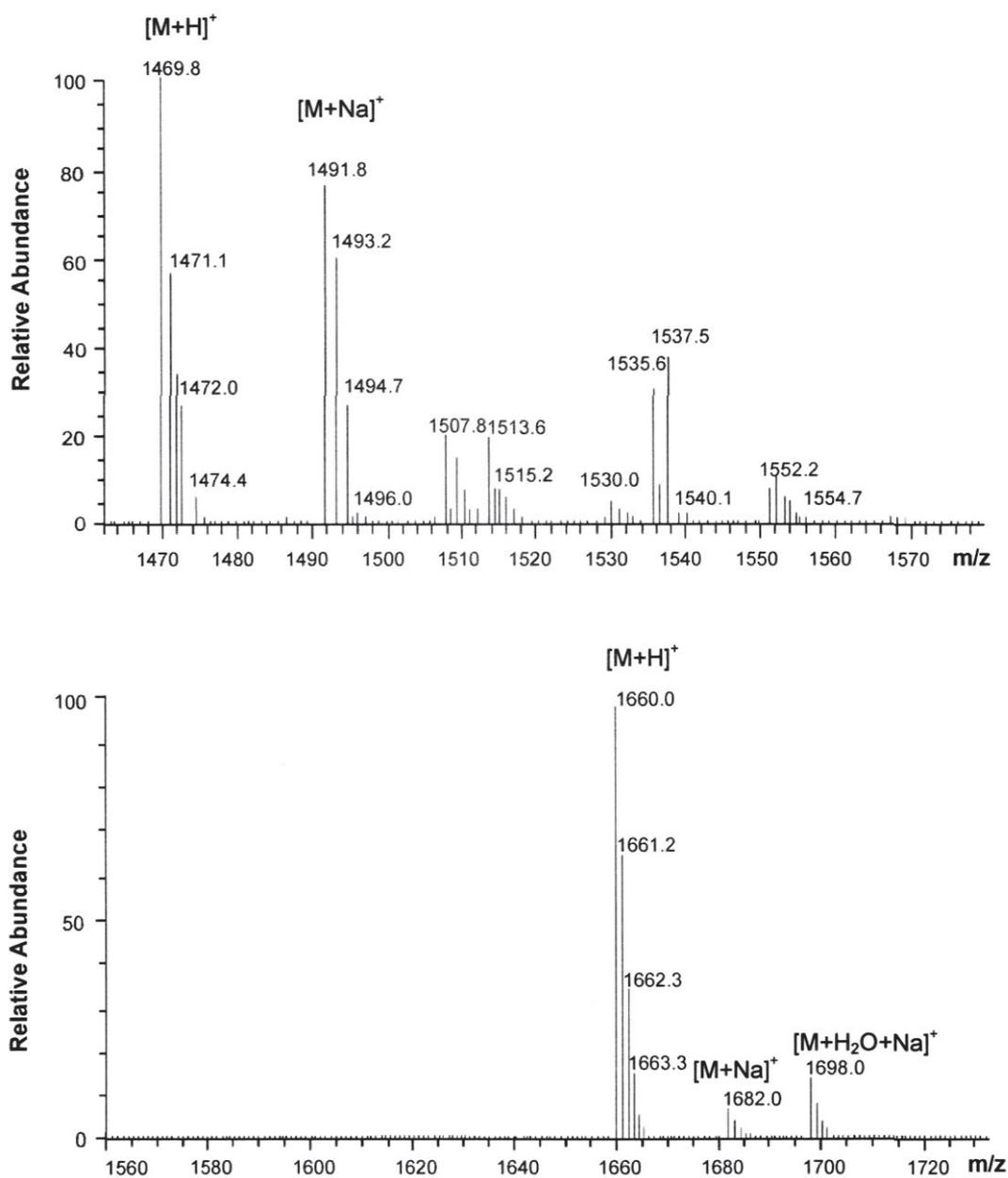


Abbildung 39: Massenspektren der Peptide 20 und 21.

4.5 Isotopenaustausch-Experimente mit den Peptiden 19-21

Bedingt durch die schlechte Löslichkeit der Peptide in trockenem Acetonitril werden erste Isotopen-Austausch-Experimente in wasserfreiem DMSO durchgeführt. Als Elutionsmittel für das ^{18}F -Fluorid wird ausschließlich Tetrabutylammoniumhydrogencarbonat verwendet, welches sich in vorherigen Experimenten (s. Kapitel 3.1, 4.3) als mildes Reagenz bewährt hat und die höchsten radiochemischen Ausbeuten liefert.

Das Tyr³-Octreotat-Derivat **19** (25 nmol) lässt sich innerhalb von 15 min mit einer maximalen RCA von 38% markieren. Da sich CH₃CN als ein ausgezeichnetes Lösungsmittel für die Isotopen-Austausch-Reaktion bewährt hat, wurde versucht, die Konzentration von DMSO möglichst gering zu halten und es kontinuierlich durch Acetonitril zu ersetzen. Bereits ein Verhältnis von DMSO/CH₃CN 1/10 ist ausreichend, um eine gute Löslichkeit des Peptids zu gewährleisten und die radiochemischen Ausbeuten an ^{18}F -**19** auf 69% nach bereits einer Minute Reaktionszeit zu erhöhen.

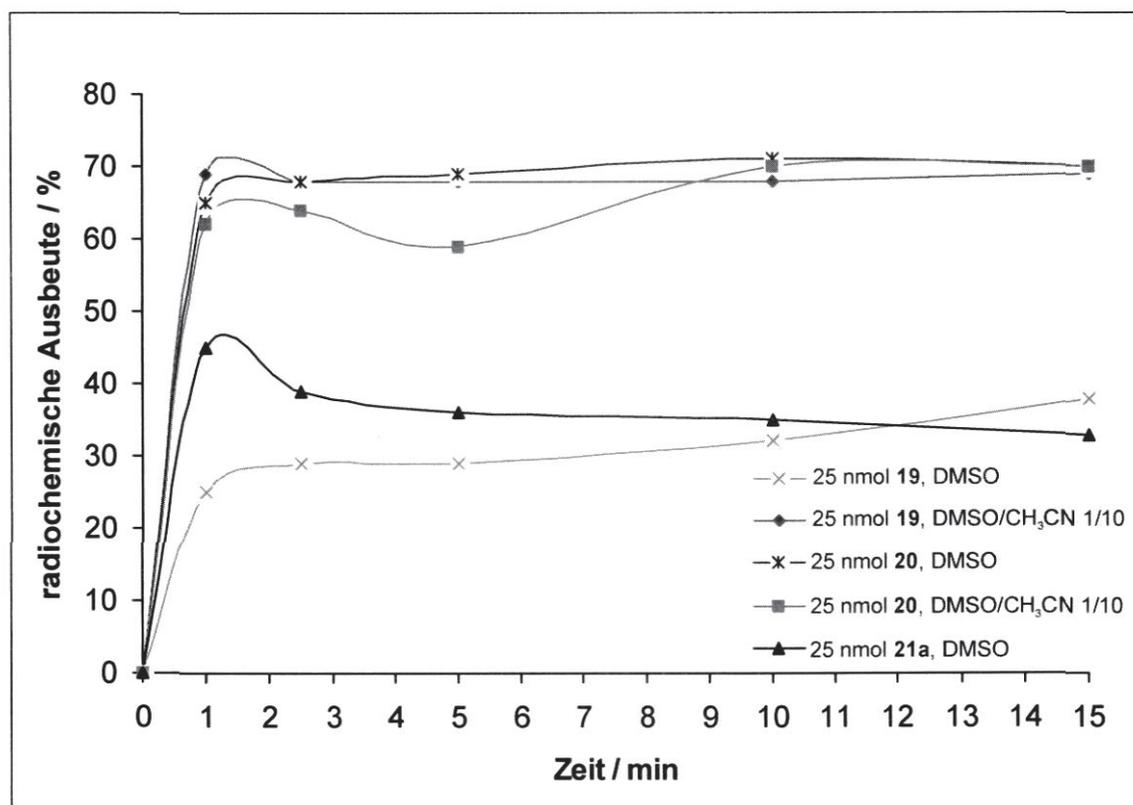


Diagramm 5: Graphische Darstellung der Abhängigkeit der radiochemischen Ausbeuten der Peptide **19**, **20** und **35** von der Reaktionszeit.

Die Reaktion des Vorläufers **20** mit $^{18}\text{F}^-$ in reinem DMSO liefert dagegen das radiomarkierte Peptid mit 65% Ausbeute bereits nach einer Minute. Durch Verlängern der Reaktionszeit auf 10 min kann die RCA an ^{18}F -**20** nur unwesentlich um 5% (auf 71%) erhöht werden. In einem Lösungsmittelgemisch von DMSO/ CH_3CN 1/10 verläuft der Isotopen-Austausch genau so effizient und liefert das radiomarkierte Peptid mit einer Ausbeute von 70% nach 10 min (Diagramm 5).

Das Peptid **21a**, welches mittels Oxim-Bildung mit dem SiFA-Aldehyd versehen ist (Abbildung 40), lässt sich in DMSO mit einer RCA von 45% (nach einer Minute Reaktionszeit) markieren. Dies entspricht bei einer Anfangskonzentration des Markierungsvorläufers von 25 nmol einer spezifischen Aktivität von ca. 75 GBq/ μmol . Um die Hydrophilie und somit die Bioverfügbarkeit zu erhöhen wird kein *Linker*, sondern ein Zuckerderivat verwendet. Eine mögliche Erklärung für die verhältnismäßig niedrige RCA ist die Vielzahl an zusätzlichen Hydroxyl-Gruppen, die das Zuckerderivat trägt. Diese besitzen relativ acide Wasserstoffatome, die die Nukleophilie des Fluoridions herabsetzen.

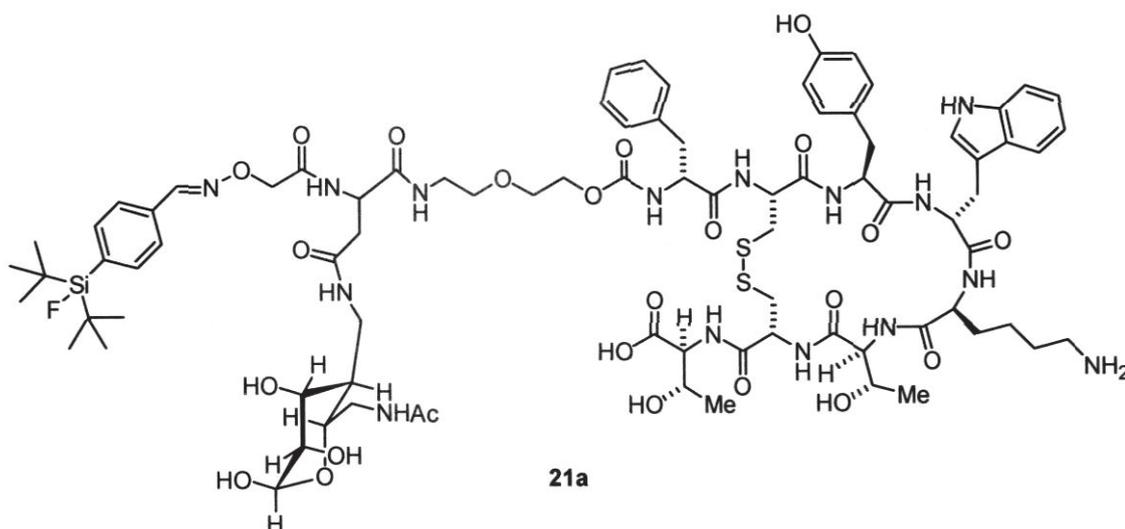


Abbildung 40: Tyr³-Octreotat-Derivat, via Oxim-Bildung mit SiFA-Aldehyd modifiziert.

Interessanterweise ist der mit PEG₅-*Linker* versehene Vorläufer **21** unter den selben Bedingungen bei dem ersten Markierungsversuch mit nur 29% RCA (15 min, Diagramm 6) markiert worden. Im wiederholten Experiment wird nach 15 min

Reaktionszeit eine radiochemische Ausbeute von 46% erzielt. Eine derartige Abweichung ist ungewöhnlich und lässt sich mit hoher Wahrscheinlichkeit auf Qualitätsunterschiede der gelieferten ^{18}F -Fluorid-Lösung zurückführen.

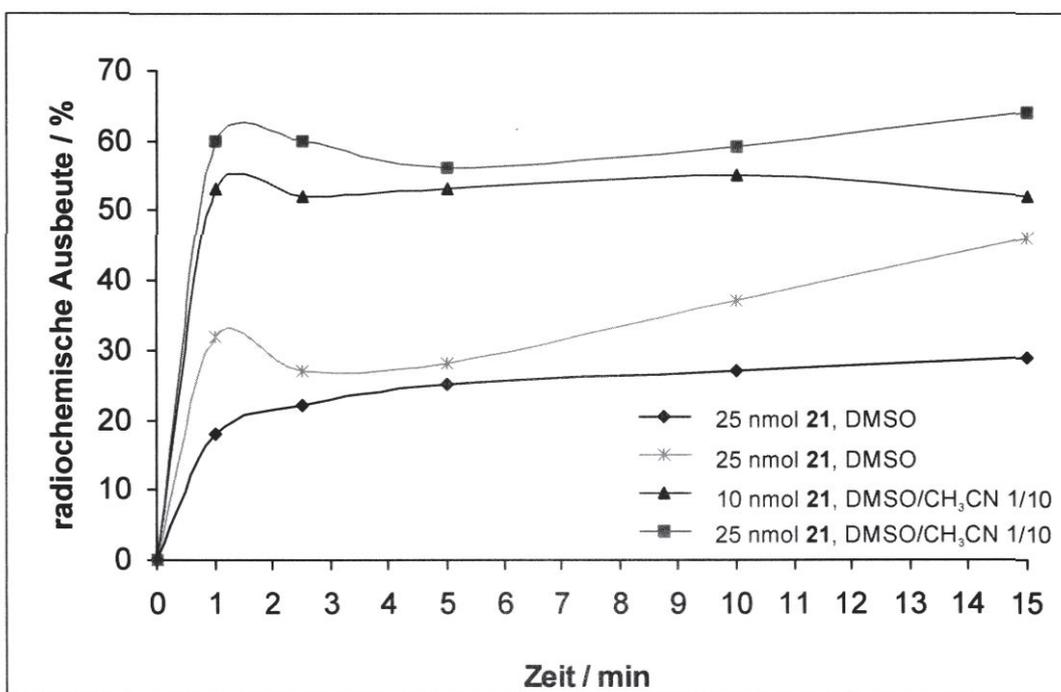


Diagramm 6: Graphische Darstellung der Abhängigkeit der radiochemischen Ausbeuten des Peptids **21** von der Reaktionszeit.

Durch Variation des Lösungsmittels ($\text{DMSO}/\text{CH}_3\text{CN} = 1/10$) wird die radiochemische Ausbeute bei Verwendung von 25 nmol des Markierungsvorläufers auf 64% erhöht. Um möglichst hohe spezifische Aktivität (s. 1.1) des markierten Peptids zu erreichen, werden Isotopen-Austauschexperimente mit geringer Konzentration (10 nmol) des Markierungsvorläufers durchgeführt, bei denen RCA bis zu 55% (nach 10 min Reaktionszeit) erzielt werden. So liefert die Direktmarkierung von Verbindung **21** (10 nmol) mit spezifische Aktivitäten von $> 200 \text{ GBq}/\mu\text{mol}$ bei einer Gesamtsynthesedauer von $< 45 \text{ min}$. Die Abhängigkeit der radiochemischen Ausbeuten von dem Lösungsmittel ist für die jeweiligen Peptide in Diagramm 7 dargestellt.

Injektionsfertige sterile Lösungen der Peptide **20**, **21** und **35** sind angefertigt worden. Der Vorläufer **21a** wird mit einer gesamten RCA von 11% erhalten. Mit dem Peptid **20** wird dagegen eine RCA von 31% erzielt. Das Peptid **21** (25 nmol, $\text{DMSO}/\text{CH}_3\text{CN}$

= 1/10) liefert nach einer sterilen Filtration eine RCA von 49% und somit eine spezifische Aktivität von 48 GBq/ μ mol, die im Bereich der spezifischen Aktivität der in der klinischen Diagnostik verwendeten Peptid-Tracer liegt. Die Stabilität und die Reinheit der injektionsfertigen Lösung werden mittels Radio-HPLC (Abbildung 41) überprüft. Außer Spuren von freiem ^{18}F -Fluorid werden über einen Zeitraum von 60 min keine radioaktiven oder nichtradioaktiven Zersetzungsprodukte beobachtet.

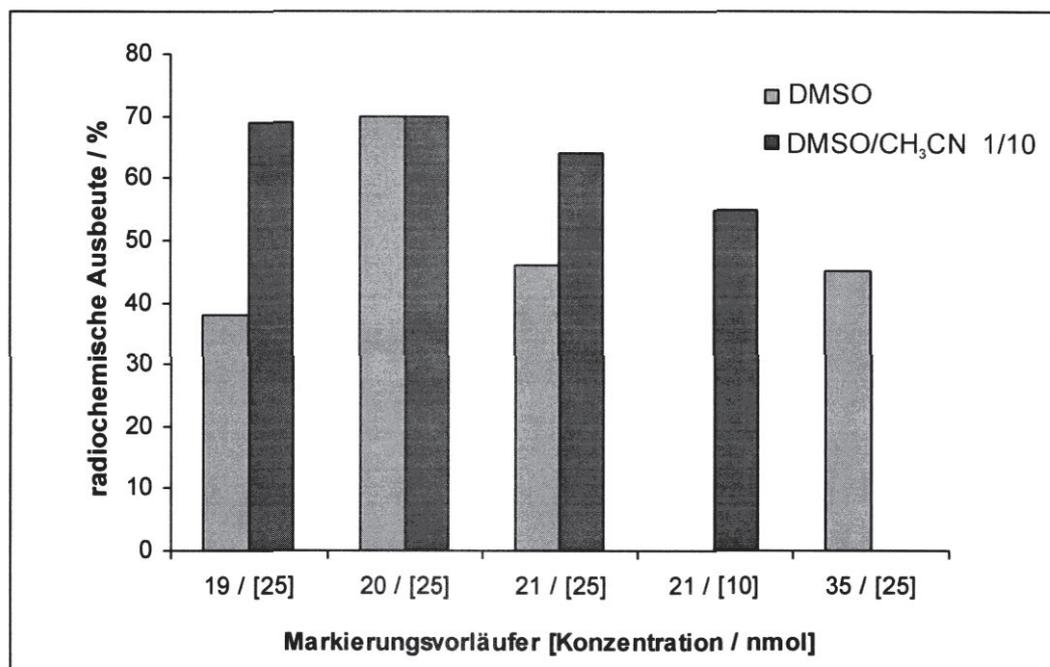


Diagramm 7: Graphische Darstellung der radiochemischen Ausbeuten der Peptide **19**, **20**, **21** und **21a** in Abhängigkeit vom Lösungsmittel.

Diese Ergebnisse stellen einen wesentlichen Fortschritt in der Markierung von Peptiden mit $^{18}\text{F}^-$ dar, da in kurzer Zeit unter sehr milden Reaktionsbedingungen überraschend hohe radiochemische Ausbeuten erzielt werden. Durch diese Methode werden im Vergleich zu etablierten ^{18}F -Markierungen von Peptiden sowohl der zeitliche als auch der apparative Aufwand in erheblichem Maße reduziert.



Abbildung 41: Radio-HPLC einer physiologischen (0.9% NaCl) Lösung des mit ^{18}F -markierten Tracers **21** 60 min nach Anfertigung der injektionsfertigen Lösung.

5 Silicium-modifizierte Fallyprid-Derivate

Fallyprid und seine Derivate gehören zu den am häufigsten in der neurologischen Diagnostik eingesetzten *Tracern* und dienen der bildgebenden Darstellung von Störungen und Erkrankungen des Nervensystems.^[24] Diese sind zusammen mit weiteren klinisch einsetzbaren spezifischen Radiopharmaka zur quantitativen Erfassung des dopaminergen Systems in Abbildung 42 dargestellt.

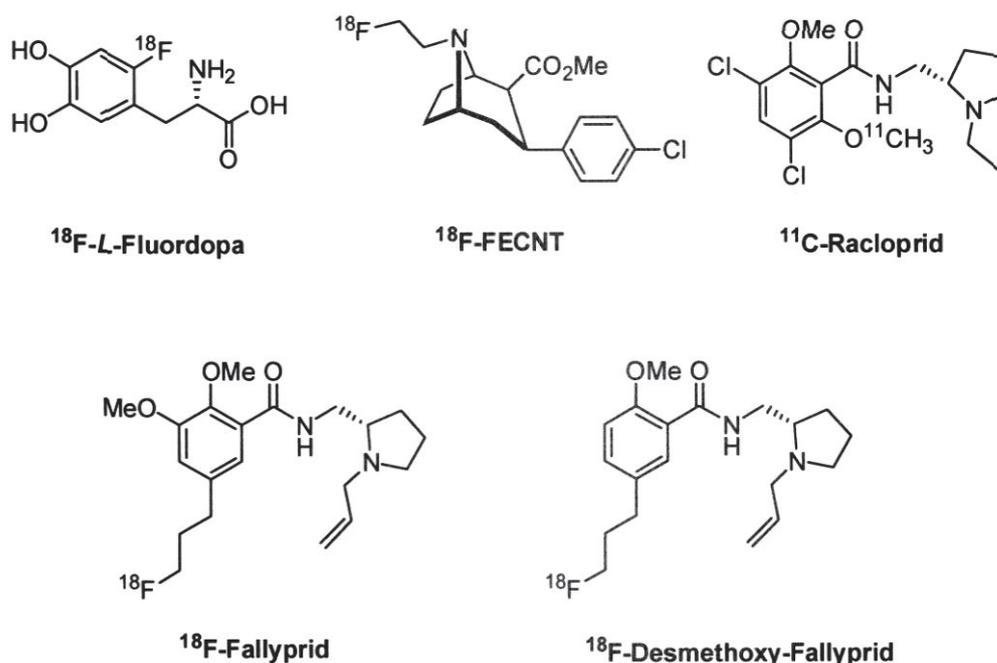


Abbildung 42: Radiopharmaka zur Darstellung des dopaminergen Systems.

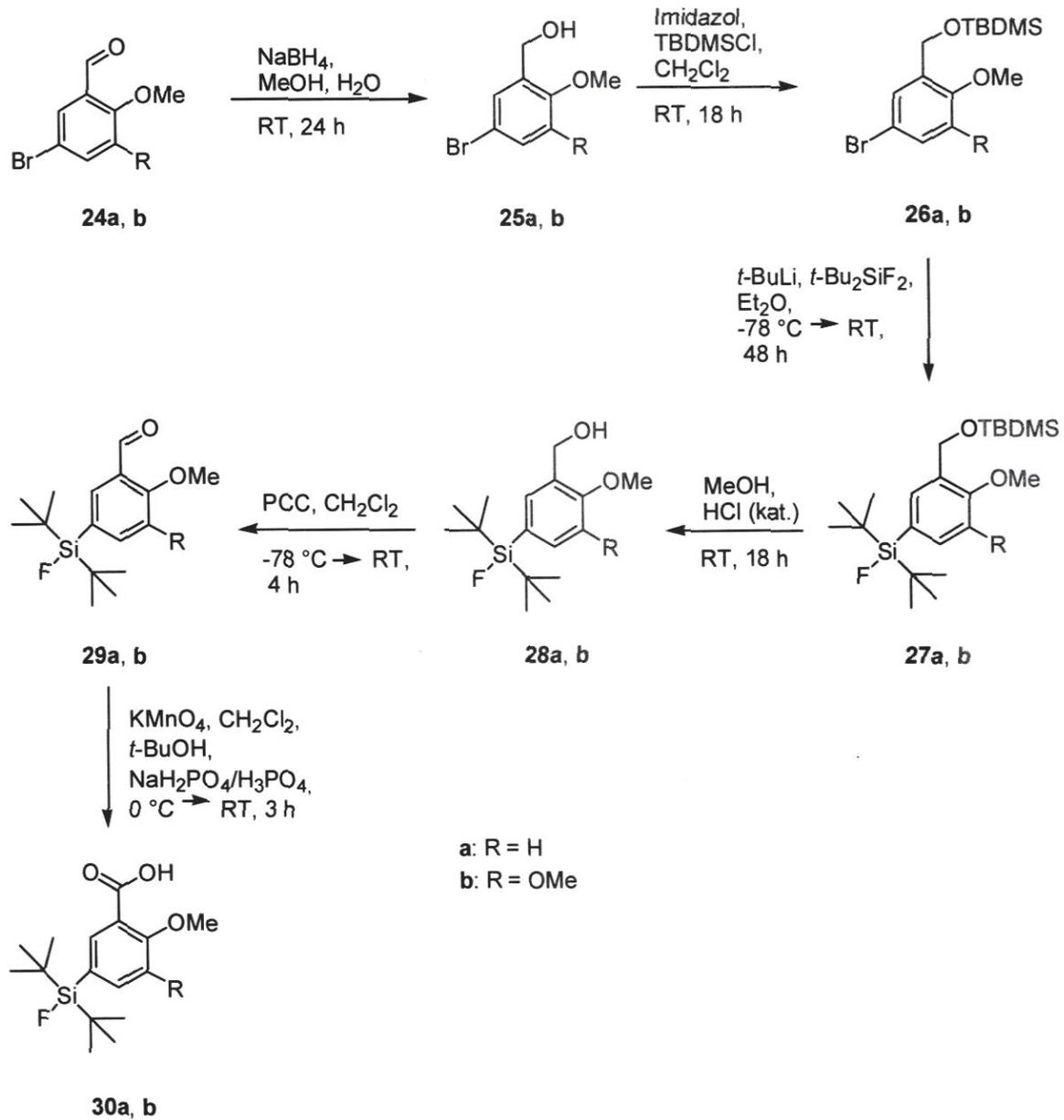
^{18}F -Fluordopa^[76] und Kokainanaloga wie ^{18}F -FECNT^[77] sind Marker präsynaptisch lokalisierter Komponenten des dopaminergen Systems. Diese Pharmaka können zur Abschätzung der Anzahl der funktionsfähigen striatalen dopaminergen Neuronen eingesetzt werden. Kokainanaloga binden an den präsynaptischen Dopamintransporter, ^{18}F -Fluordopa dagegen wird zu ^{18}F -Dopamin decarboxyliert und wie das endogene Dopamin in den intrasynaptischen Vesikeln gespeichert.^[78] Zur Untersuchung der postsynaptischen Aktivitäten werden vor allem Liganden für D2-ähnliche Rezeptoren (D2, D3, D4) eingesetzt. Radioaktiv markierte Benzamidderivate sind aufgrund ihrer Selektivität und der *in vivo* relativ schnellen Reversibilität ihrer Bindung an D2-ähnliche Dopamin-Rezeptoren gut für die

Diagnostik des postsynaptischen dopaminergen Systems geeignet.^[23, 79] Beispiele für diese Marker sind ¹¹C-Racloprid,^[80] ¹⁸F-Desmethoxy-Fallyprid^[24] und ¹⁸F-Fallyprid.^[25] Die beiden Fallypridderivate ermöglichen durch die größere Halbwertszeit von ¹⁸F die Darstellung der D2-Rezeptorbindung ohne Zyklotron vor Ort. Fallyprid besitzt eine hohe Affinität für D2- und D3-Rezeptoren und eine geringe Affinität für D4-Rezeptoren. Während die Affinitäten von Racloprid und ¹⁸F-Desmethoxy-Fallyprid für D2-ähnliche Dopamin-Rezeptoren vergleichbar sind, ist ¹⁸F-Fallyprid ein höher affines Pharmakon. Die meisten Markierungssubstanzen erlauben nur eine Darstellung der Hirnregionen mit hoher D2-Rezeptordichte, wie z. B. dem Striatum. ¹⁸F-Fallyprid eignet sich dagegen wegen seiner hohen Affinität auch für die Quantifizierung extrastriärer Rezeptoren.^[23, 79, 81]

Die Darstellung der Zielmoleküle besteht aus drei Hauptschritten: Die Synthese der Silicium-modifizierten Carbonsäurederivate, die Synthese von (S)-(1-Allylpyrrolidin-2-yl)methanamin **33** und die Kupplungsreaktionen.

5.1 Synthese der Silicium-modifizierten Carbonsäurederivate

Die Darstellung der Silicium-modifizierten Carbonsäurederivate (**30a, b**) erfolgt in einer sechsstufigen Synthese (Schema 22) ausgehend von den korrespondierenden funktionalisierten Benzaldehyden (**24a, b**).

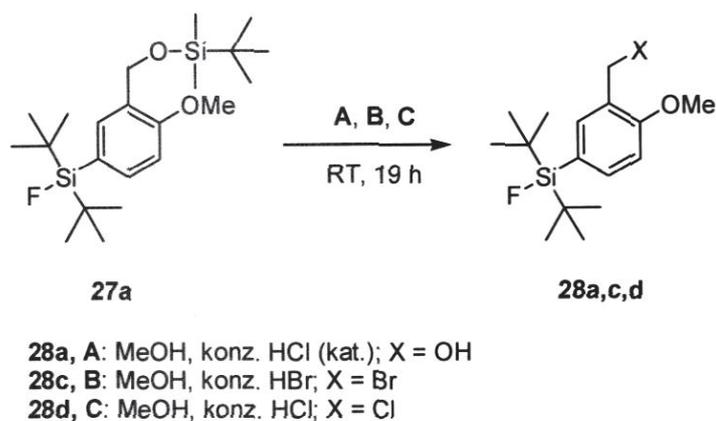


Schema 22: Synthese der Silicium-modifizierten Carbonsäurederivate.

Um die Aldehydfunktion vor nukleophilen Angriffen zu schützen wird der funktionalisierte Aldehyd zunächst mit NaBH_4 zum Alkohol (**25a, b**) reduziert und anschließend als Silylether (**26a, b**) geschützt.^[35]

Die Verbindungen **26a, b** werden bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ mit *tert*-Butyllithium und Di-*tert*-butyldifluorsilan zu den Triorganofluorsilanen (**27a, b**) umgesetzt.^[81]

Das Entschützen zum Alkohol erfolgt unter aciden Bedingungen in Methanol (Schema 23).^[35] Setzt man die Säure nicht in katalytischen Mengen, sondern im Überschuss ein, so erhält man die entsprechenden Benzylhalogenide **28c** und **28d**, welche als Bausteine für weitere Synthesen verwendet werden können.



Schema 23: Reaktionen von **27a** mit Salzsäure und Bromwasserstoffsäure.

Beide Verbindungen werden durch Umkristallisieren aus Hexan / Diethylether als farblose Nadeln erhalten, die sich für die Einkristallröntgenstrukturanalyse eignen. Die Molekülstrukturen der Verbindungen **28c** und **28d** sind in Abbildung 43 bzw. 44 dargestellt, ausgewählte Bindungslängen und Bindungswinkel sind in Tabelle 8 zusammengefasst.

Beide Substanzen kristallisieren monoklin, **28c** in der Raumgruppe $P2_1/n$, **28d** in der Raumgruppe Cc mit jeweils vier Formeleinheiten pro Elementarzelle.

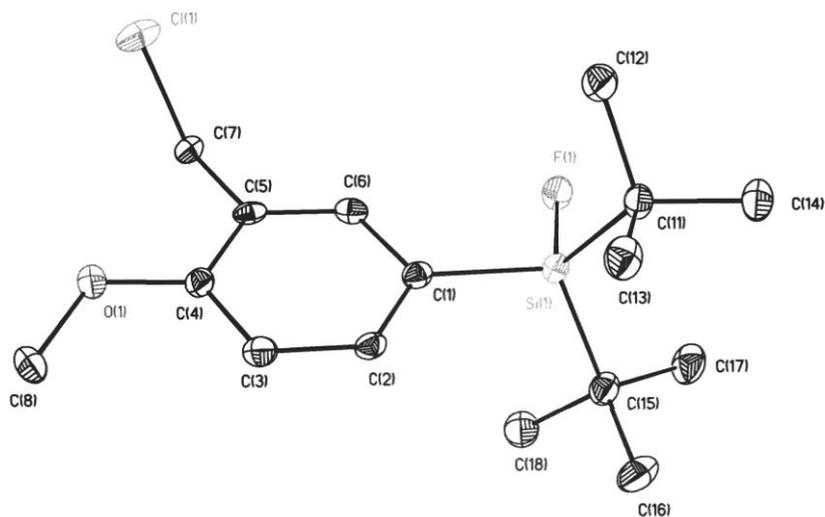


Abbildung 43: Molekülstruktur der Verbindung **28d**. Die thermischen Schwingungsellipsoide repräsentieren 30% der Aufenthaltswahrscheinlichkeit.

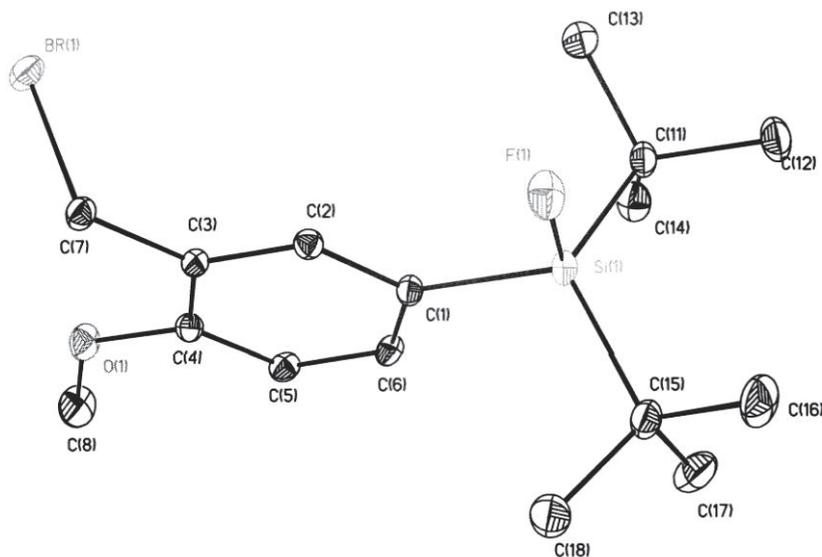


Abbildung 44: Molekülstruktur der Verbindung **28c**. Die thermischen Schwingungsellipsoide repräsentieren 30% der Aufenthaltswahrscheinlichkeit.

Tabelle 8: Ausgewählte Bindungslängen und Bindungswinkel für **28c** und **28d**.

Bindungslängen / Å	28c	28d
Si(1)-F(1)	1.6107 (17)	1.6129 (18)
Si(1)-C(1)	1.831 (3)	1.863 (3)
Si(1)-C(11)	1.882 (3)	1.889 (3)
Si(1)-C(15)	1.889 (3)	1.893 (3)
Cl(1)-C(7)		1.807 (3)
Br(1)-C(7)	1.969 (3)	
Bindungswinkel / °		
F(1)-Si(1)-C(1)	102.50 (12)	103.88 (10)
F(1)-Si(1)-C(11)	104.89 (12)	104.52(8)
F(1)-Si(1)-C(15)	105.81 (11)	105.34(8)
C(1)-Si(1)-C(11)	112.83 (13)	111.98(9)
C(1)-Si(1)-C(15)	110.88 (13)	110.38(9)
C(11)-Si(1)-C(15)	118.21 (14)	117.87 (13)
C(5)-C(7)-Cl(1)		112.29 (19)
C(5)-C(7)-Br(1)	118.63 (10)	119.16(9)

Der Alkohol **28b** wird durch Umkristallisieren aus Hexan bei -30 °C als farblose nadelförmige Kristalle erhalten, die sich für die Einkristallröntgenstrukturanalyse eignen.

Die Molekülstruktur der Verbindungen **28b** ist in Abbildung 45 dargestellt, ausgewählte Bindungslängen und Bindungswinkel sind in Tabelle 9 zusammengefasst.

Die Substanz kristallisiert monoklin in der Raumgruppe $P2_1/c$ mit vier asymmetrischen Einheiten in der Elementarzelle. Die asymmetrische Einheit besteht aus zwei Molekülen der Verbindung **28b**, die sich durch das Vorhandensein einer Fehlordnung voneinander unterscheiden. Beide Moleküle sind mittels Wasserstoffbrückenbindungen miteinander so verknüpft, dass eine eindimensionale Polymerkette gebildet wird (s. Abbildung 46, Tabelle 10).

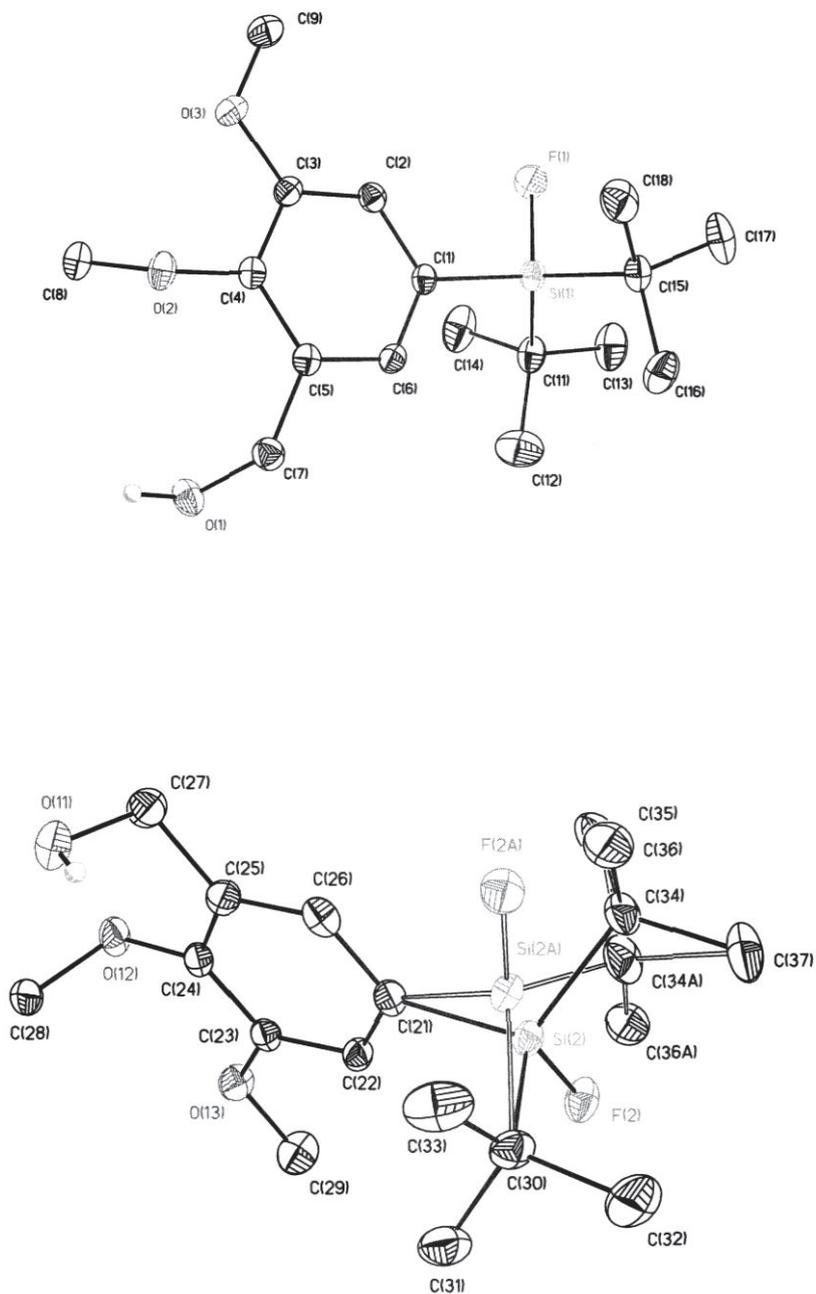


Abbildung 45: Molekülstruktur der Verbindung **28b**. Die thermischen Schwingungsellipsoide repräsentieren 30% der Aufenthaltswahrscheinlichkeit.

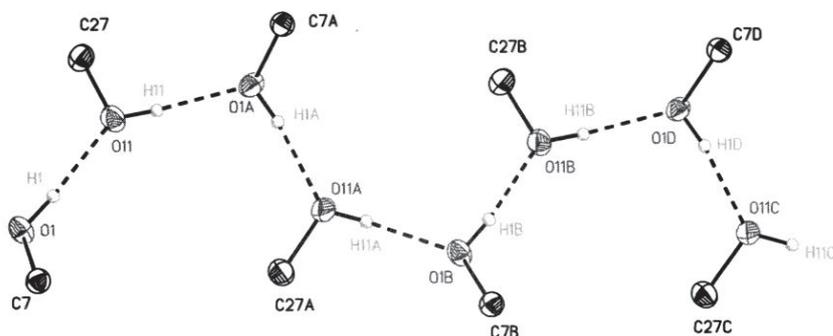


Abbildung 46: Eindimensionale Polymerkette, ausgebildet durch Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den beiden Molekülen der Verbindung **28b**.

Die Alkohole (**28a, b**) werden durch Oxidation mit Pyridiniumchlorochromat in die entsprechenden Aldehyde (**29a, b**) überführt^[62b] und anschließend mit wässriger Kaliumpermanganat-Lösung zur Carbonsäure (**30a, b**) oxidiert.^[45b]

Bei der sechsstufigen Synthese der Silicium-modifizierten Carbonsäurederivate (**30a, b**) werden in den einzelnen Reaktionsschritten Ausbeuten von 68% bis hin zu quantitativen Ausbeuten erhalten.

Durch Umkristallisieren aus Diethylether werden die Carbonsäuren **30a, b** als farblose, stäbchenförmige Einkristalle erhalten. Die Molekülstrukturen der Verbindungen **30a** und **30b** sind in Abbildung 47 und Abbildung 48 dargestellt, ausgewählte Bindungslängen und Bindungswinkel sind in Tabelle 9 zusammengefasst.

Beide Substanzen kristallisieren monoklin in der Raumgruppe $P2_1/n$ (**30a**) bzw. $P2_1/c$ (**30b**) mit jeweils vier Formeleinheiten pro Elementarzelle. Die Carbonsäuren bilden Dimere im Festkörper, die durch die Wasserstoffbrücken-Bindungen zwischen den Carboxylat-Einheiten zustande kommen.

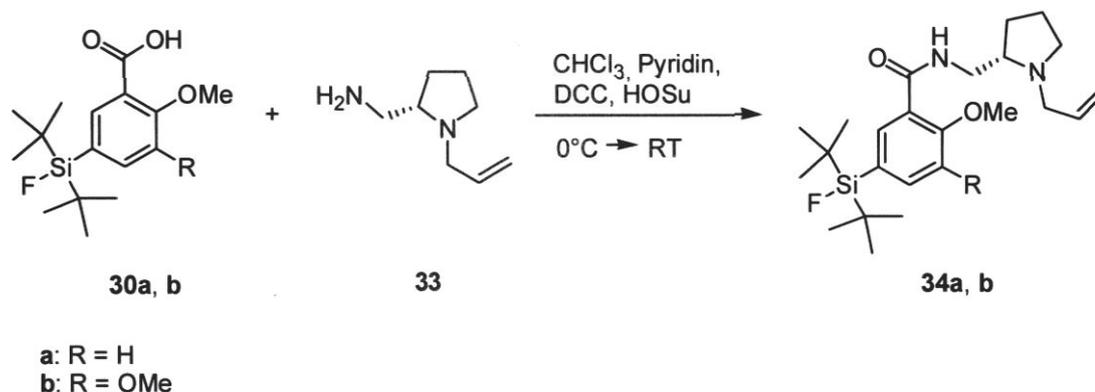
Tabelle 9: Ausgewählte Bindungslängen und Bindungswinkel für **28b**, **30a** und **30b**.

Bindungslängen / Å	28b	30a	30b
Si(1)-F(1)	1.6133(13)	1.6125 (10)	1.6033 (11)
Si(1)-C(1)	1.8712(19)	1.8696 (15)	1.8695 (17)
Si(1)-C(11)	1.893(2)	1.8846 (16)	1.872 (2)
Si(1)-C(15)	1.888(2)	1.8911 (17)	1.875 (2)
Bindungswinkel / °			
F(1)-Si(1)-C(1)	104.78(8)	105.12 (6)	104.67 (8)
F(1)-Si(1)-C(11)	104.97(9)	104.15 (7)	105.61 (8)
F(1)-Si(1)-C(15)	105.23(9)	105.20 (6)	104.81 (8)
C(1)-Si(1)-C(11)	112.55(9)	112.36 (7)	109.04 (9)
C(1)-Si(1)-C(15)	109.59(9)	109.70 (7)	111.99 (9)
C(11)-Si(1)-C(15)	118.44(10)	118.96 (7)	119.40 (10)

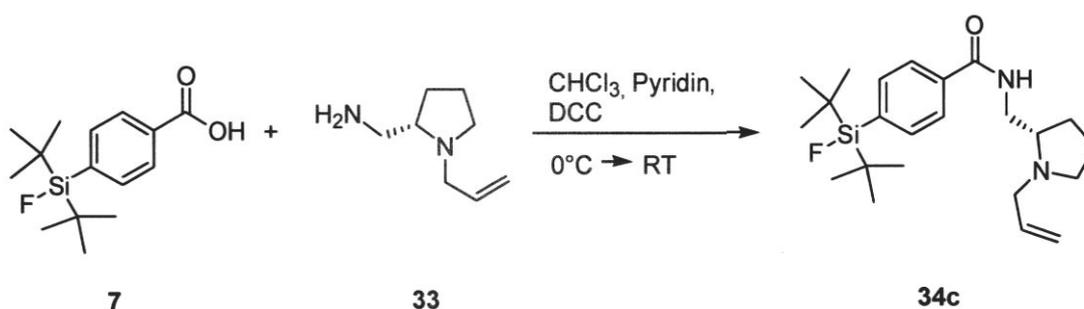
Die Silicium-Atome in den Verbindungen **28b**, **28c**, **28d**, **30a** und **30b** sind vierfach koordiniert und zeigen eine verzerrte tetraedrische Konfiguration mit durchschnittlichen Winkeln von 109.15 ° (**28c**), 109.22 ° (**28d**) und 109.25 ° (**30a**, **30b**). Die größten Abweichungen von dem idealen tetraedrischen Winkel (109.47 °) werden für die Bindungen F(1)-Si(1)-C(1) (102.50(12) °, **28c**) und C(11)-Si(1)-C(15) (119.40(10) °, **30b**) gefunden.

Die Si-F-Bindungsabstände sind nahezu gleich und im Bereich zwischen 1.6033(11) (**30b**) und 1.6129(18) Å (**28d**) zu finden. Diese sind im Vergleich zu dem Si-F-Abstand in *t*-BuPh₂SiF (1.6004(10) Å) länger^[37] und liegen im Bereich der Si-F-Bindungsabstände anderer SiFA-Verbindungen (s. Kapitel 3, 4.2). Die Molekülstrukturen der Verbindungen **28c** und **28d** weisen die für diese funktionellen Gruppen typischen intramolekularen Sauerstoff-Halogen-Wechselwirkungen mit Abständen von 3.409 Å (**28c**) bzw. 3.367 Å (**28d**) auf, die allerdings knapp über den beschriebenen Abständen für diese Verbindungen^[83] und 0.3% (**28c**) bzw. 2.0% (**28d**) über der Summe der Van der Waals-Radien^[19] liegen. Auffällig ist auch der Abstand von Br(1) zu Br(1A), der mit 3.897 Å knapp unterhalb der Summe der Van der Waals Radien zweier Bromatome liegt und auf eine intermolekulare Br-Br-Wechselwirkung hindeutet.^[84] Bei der Verbindung **28d** wird keine Cl-Cl-Wechselwirkung beobachtet.

schlechtes Acylierungsmittel. Für die *in situ* Aktivierung von Carbonsäuren wird Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) eingesetzt.



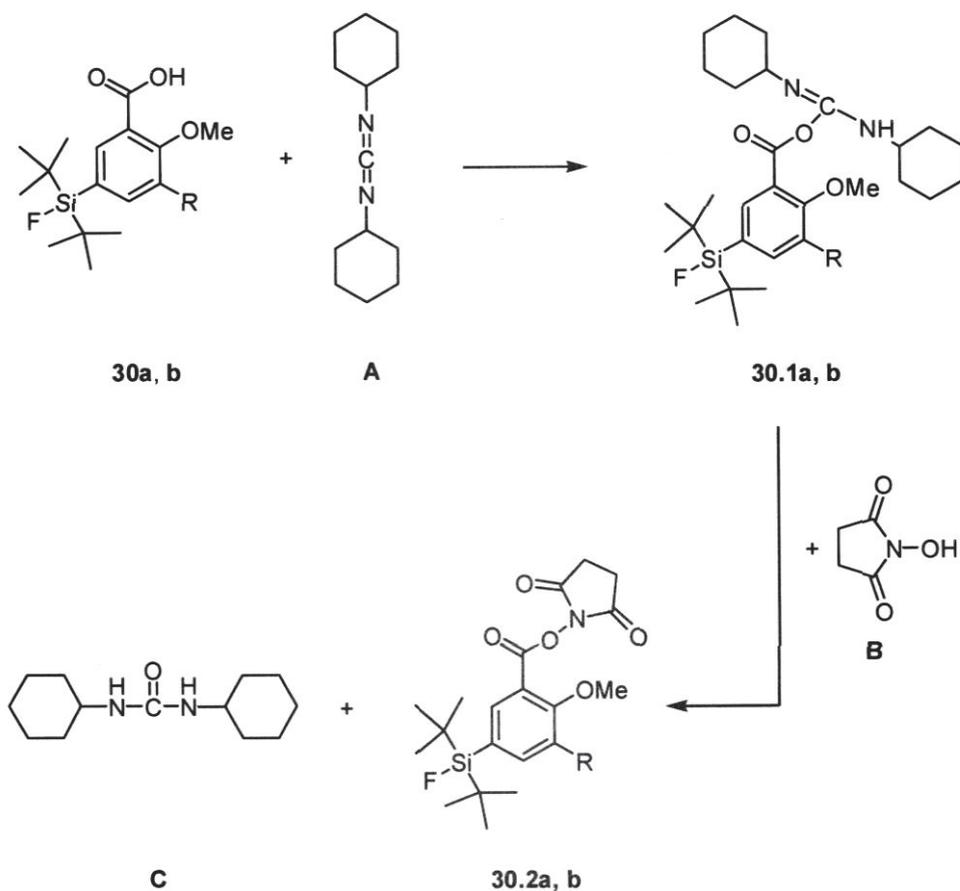
Schema 25: Kupplungsreaktionen mit *N*-Hydroxysuccinimid.



Schema 26: Kupplungsreaktionen ohne *N*-Hydroxysuccinimid.

Die Carbonsäure bildet mit dem DCC ein *O*-Acylisoharnstoff **30.1a, b** (Schema 27) und die abnehmende Mesomeriestabilisierung der C=O-Doppelbindung bewirkt eine Reaktivitätszunahme. Schwache Nucleophile reagieren mit den gebildeten *O*-Acylisoharnstoffen allerdings zu langsam, so dass eine Umlagerung zum unreaktiven *N*-Acylharnstoff als Nebenreaktion auftreten kann. Der aktivierte *O*-Acylisoharnstoff kann durch Zugabe von *N*-Hydroxysuccinimid erst in den stabileren Aktivester **30.2a, b**, und dann in einer nucleophilen Substitutionsreaktion mit dem Amin **33** in das gewünschte Kupplungsprodukt überführt werden.^[45a, 87] Verbindung **7** wird direkt mit Dicyclohexylcarbodiimid umgesetzt. Die Verbindungen **30a, b** werden durch zusätzliche Zugabe von *N*-Hydroxysuccinimid *in situ* in die Aktivester **30.2a, b** überführt (Schema 27). Das Dicyclohexylcarbodiimid reagiert zu Dicyclohexylharnstoff **C**, der in Chloroform als weißer Niederschlag ausfällt. Durch die Zugabe

von *N*-Hydroxysuccinimid werden die Ausbeuten der Kupplungsreaktionen deutlich gesteigert (Tabelle 11).



Schema 27: Aktivierung der Carbonsäure.

Tabelle 10: Ergebnisse der Kupplungsreaktion.

Produkt	Reaktionsbedingungen	Ausbeute / %
34a	CHCl ₃ , Pyridin, DCC	12
34a	CHCl ₃ , Pyridin, DCC, HOSu	41
34b	CHCl ₃ , Pyridin, DCC, HOSu	41
34c	CHCl ₃ , Pyridin, DCC	11

Um eine eindeutige Zuordnung der Signale im ¹H-NMR-Spektrum zu treffen, sind ¹H-¹H-COSY- und ¹H-¹³C-COSY-Spektren aufgenommen worden, die in Abbildung 50 und Abbildung 51 exemplarisch für die Verbindung **34a** wiedergegeben sind. Die Signale der *tert*-Butyl-Gruppen sind aus Gründen der Übersichtlichkeit in dem ¹H-¹H-COSY-Spektrum nicht abgebildet.

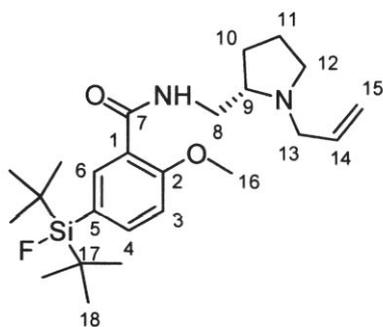


Abbildung 49: Nummerierung der Kohlenstoff- und Wasserstoffatome im Molekül des Desmethoxyfallyprids.

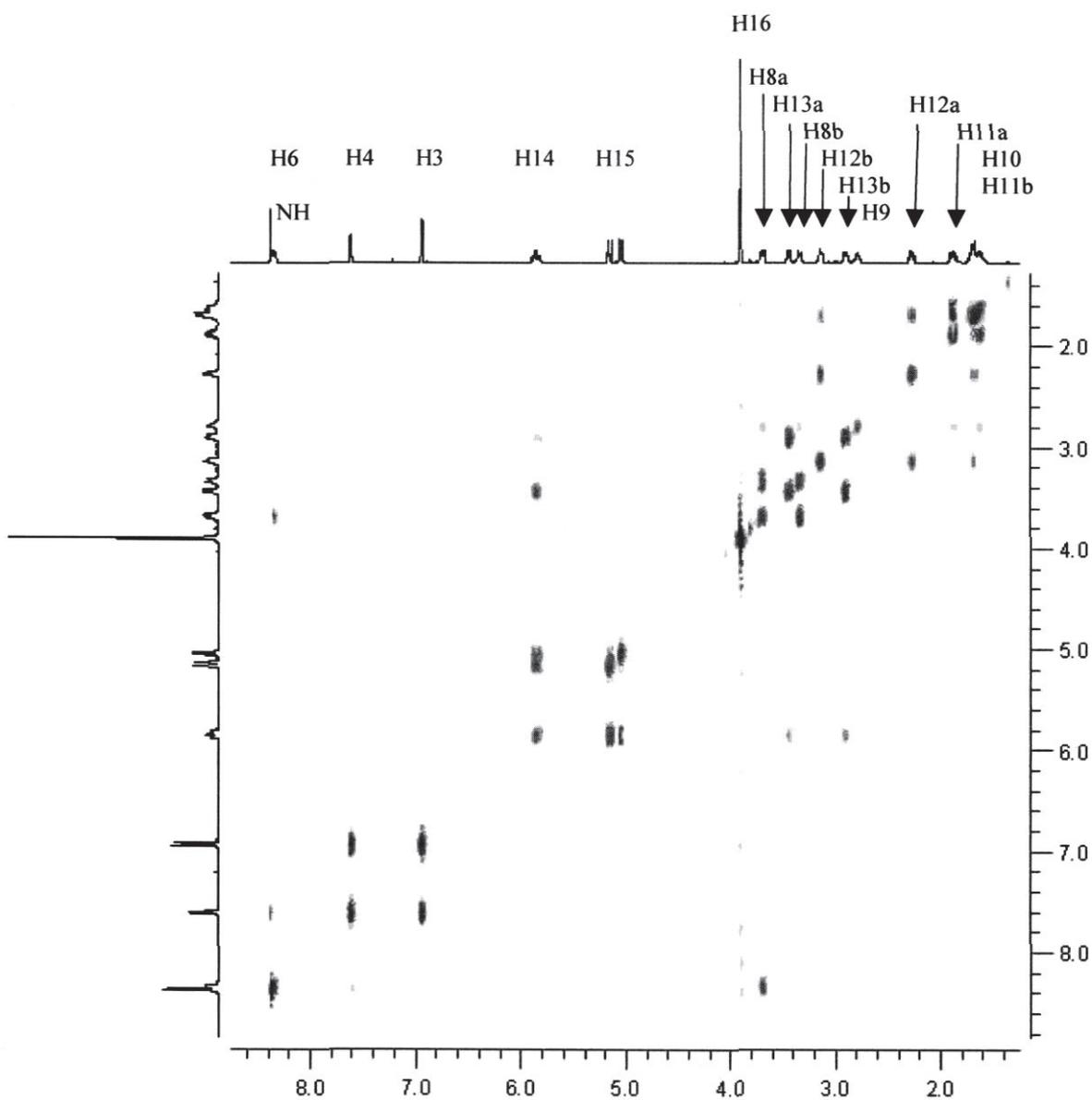


Abbildung 50: ^1H - ^1H -COSY-NMR der Verbindung **34a**.

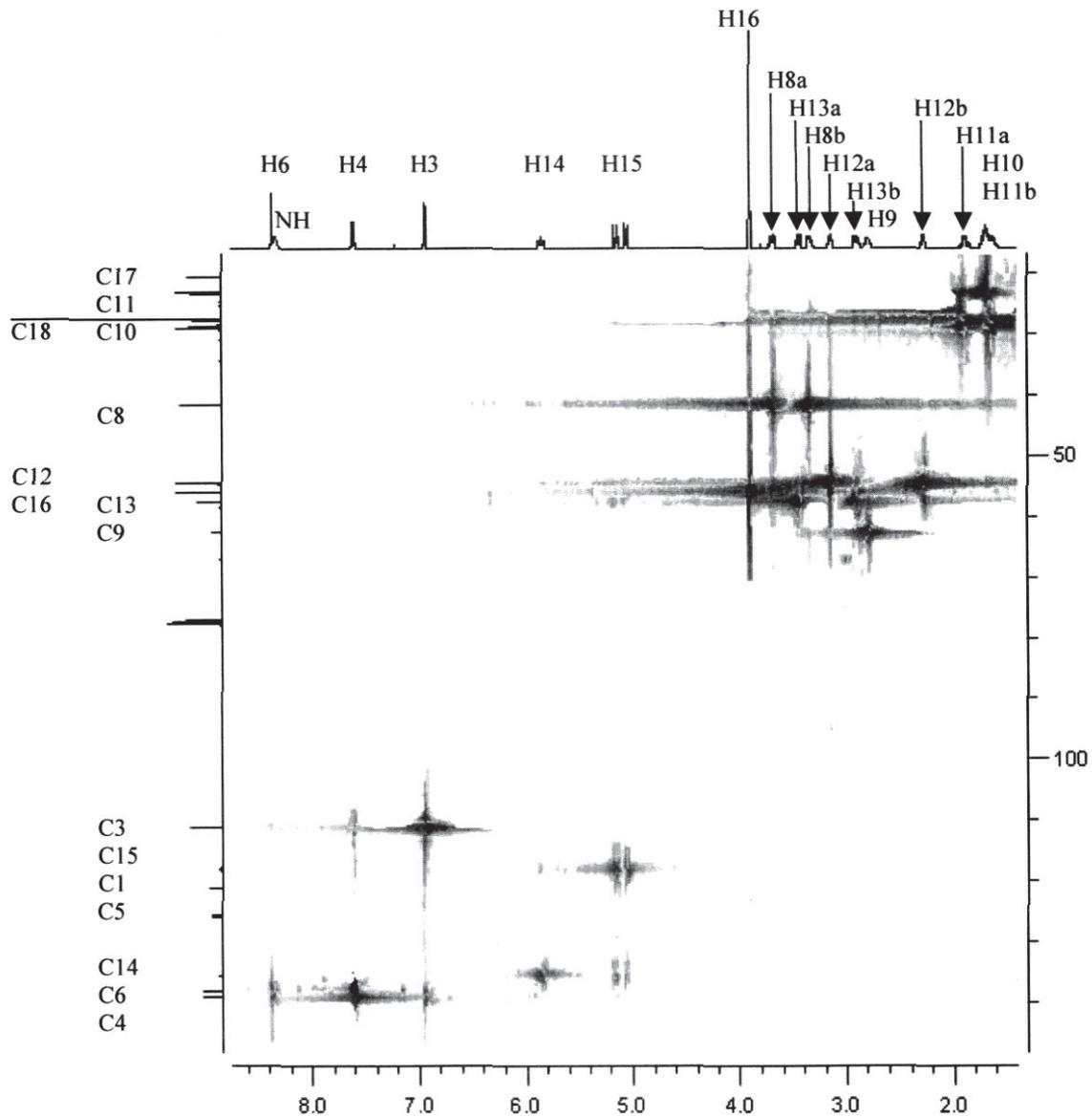


Abbildung 51: ^1H - ^{13}C -COSY-NMR der Verbindung **34a**.

In dem ^1H - ^{13}C -COSY-Spektrum sind die Signale der Kohlenstoffatome C(2) und C(7) aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht abgebildet worden. Bei diesen beiden Kohlenstoffatomen werden wie erwartet keine „Cross-Peaks“ im 2D-Korrelationspektrum beobachtet.

5.3 Isotopenaustausch-Experimente mit 5-(Di-*tert*-butylfluorsilyl)-2,3-dimethoxybenzaldehyd (**29b**)

Die radioaktive Direktfluorierung erfolgt in Acetonitril unter Verwendung von entweder $^{18}\text{F}^-/\text{Kryptofix 2.2.2.}^\circledast/\text{K}^+$ oder $(n\text{-Bu})_4\text{N}^{18}\text{F}$ bei Raumtemperatur im verschlossenen Reaktionsgefäß und führt nach einer Reaktionszeit von einer bis fünfzehn Minuten zu Verbindung $^{18}\text{F}\text{-29b}$ mit relativen radiochemischen Ausbeuten von 35 bis zu 67%. Die höchsten radiochemischen Ausbeuten von 61-67% ergeben sich bei der Verwendung des sehr milden Elutionsmittels $n\text{-Bu}_4\text{NHCO}_3$ nach einer Minute Reaktionszeit. Die geringeren radiochemischen Ausbeuten von 40-50% bei der Verwendung von Kaliumcarbonat und Kaliumoxalat gehen mit der Bildung einer Vielzahl von radioaktiven und nicht-radioaktiven Nebenprodukten einher, so dass unter diesen Reaktionsbedingungen von einer Zersetzung sowohl des Markierungsvorläufers als auch des $^{18}\text{F}\text{-29b}$ ausgegangen werden muss.

Eine Verlängerung der Reaktionsdauer auf bis zu 15 min führt aufgrund einer raschen Zersetzung des Markierungsvorläufers in keinem Fall zu einer Erhöhung der RCA. Bemerkenswert ist die Tatsache, dass sogar im Konzentrationsbereich von ca. 20 $\mu\text{mol/L}$ des Markierungsvorläufers die radiochemischen Ausbeuten bei nahezu 50% liegen.

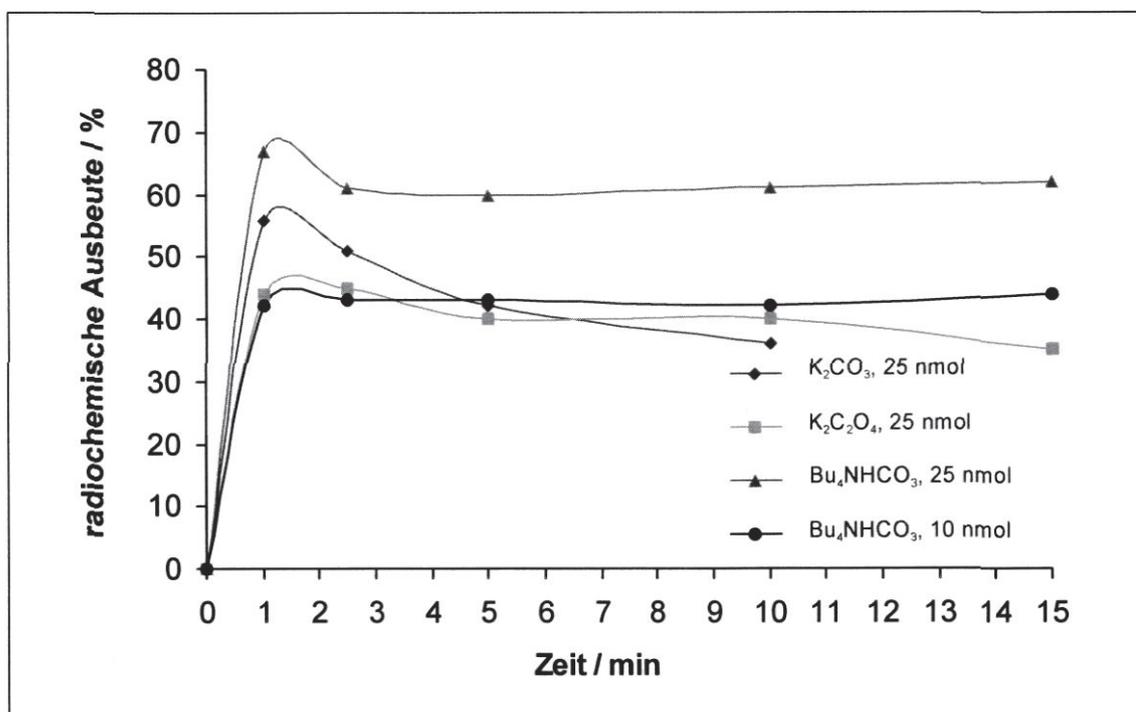


Diagramm 8: Graphische Darstellung der Abhängigkeit der radiochemischen Ausbeuten des Aldehyds **29a** von der Reaktionszeit.

5.4 Isotopenaustausch-Experimente mit den SiFA-Fallyprid-Derivaten

Das SiFA-Desmethoxyfallyprid (**34a**) und das SiFA-Fallyprid (**34b**) werden mit $n\text{-Bu}_4\text{N}^{18}\text{F}$ in Acetonitril umgesetzt. Bei geringen Konzentrationen (10 nmol) wird die maximale radiochemische Ausbeute (43%, **34b**) bereits nach einer Minute erreicht (Diagramm 9). Bei höheren Konzentrationen (25 nmol) steigt die radiochemische Ausbeute bis auf 50% (**34a**), jedoch erst nach einer Reaktionszeit von 10 min.

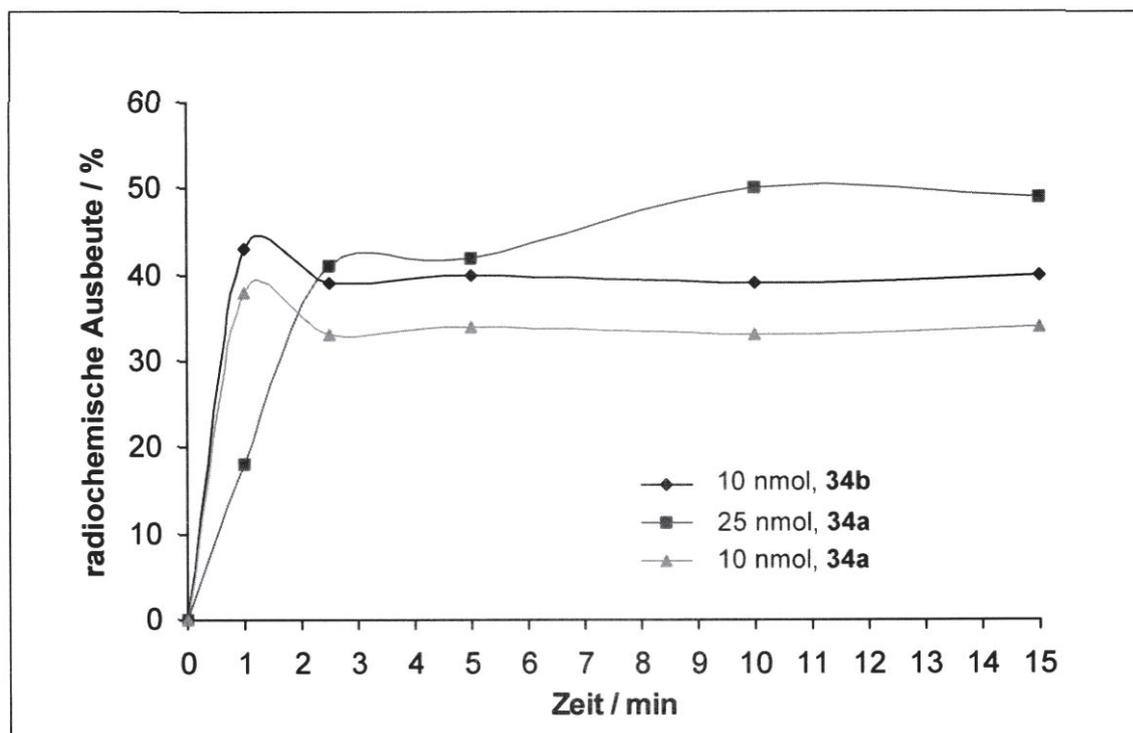


Diagramm 9: Graphische Darstellung der Abhängigkeit der radiochemischen Ausbeuten der Fallyprid-Derivate **34a** und **34b** von der Reaktionszeit.

Die Fallyprid-Derivate sind potentielle *Tracer* für die Visualisierung von neurologischen Erkrankungen. Daher werden die radioaktiven Verbindungen nach der ^{18}F -Markierung als injektionsfertige Lösungen isoliert und deren Stabilität unter physiologischen Bedingungen wird überprüft.

Das ^{18}F -markierte Desmethoxyfallyprid kann nicht vollständig von dem ^{18}F -Fluorid abgetrennt werden (Abbildung 52). Außerdem werden weitere sowohl radioaktive als auch nicht-radioaktive Nebenprodukte bis zu 10% nachgewiesen. Somit wird das DMFP nach einer Kartuschen-Aufreinigung als eine ethanolische Lösung mit 85% radiochemischer Reinheit isoliert.

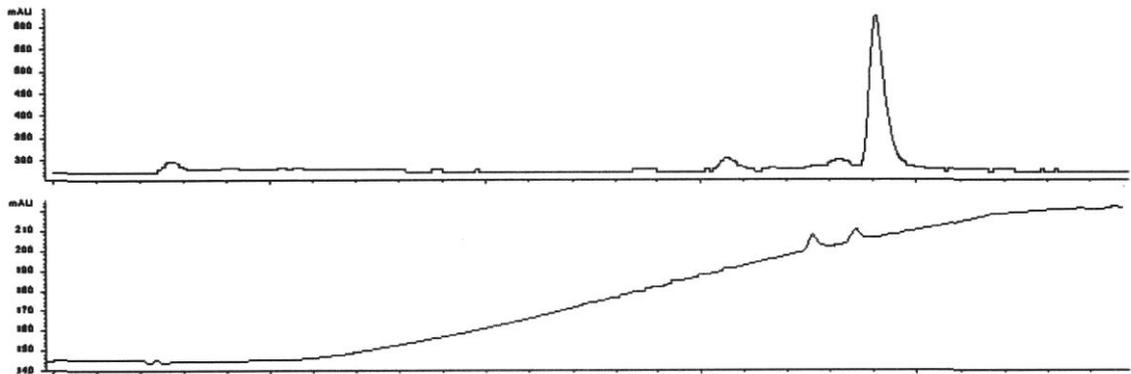


Abbildung 52: Radio-HPLC einer physiologischen (0.9% NaCl) Lösung des mit ^{18}F -markierten SiFA-Desmethoxyfallyprids **34a**.

Das SiFA-Fallyprid dagegen wird vollständig von dem nicht abreagierten ^{18}F -Fluorid abgetrennt und mit einer absoluten radiochemischen Ausbeute von 45% und radiochemischer Reinheit größer als 95% isoliert. Die ethanolische Lösung wird mit 10 mL einer isotonischen NaCl-Lösung verdünnt und die Stabilität der Verbindung wird mittels HPLC überprüft. Das Radio-Chromatogramm in Abbildung 53 ist eine Stunde nach der Kartuschen-Reinigung aufgenommen worden und bestätigt die Stabilität des ^{18}F -markierten Fallyprid-Derivats unter physiologischen Bedingungen.



Abbildung 53: Radio-HPLC einer physiologischen (0.9% NaCl) Lösung des mit ^{18}F -markierten SiFA-Fallyprids **34b**.

5.5 Bestimmung der Lipophilie des SiFA-Fallyprids^[88]

Ein wichtiger Faktor zur Abschätzung der pharmakologischen Wirkung eines potentiellen Pharmakons ist seine Fähigkeit, an den Wirkort zu gelangen und dort mit den Rezeptoren in Wechselwirkung zu treten. Eine entscheidende Rolle hierbei spielt die Lipophilie der Substanz, die einen Einfluss auf die Bioverteilung und die Bioverfügbarkeit des Wirkstoffes hat. Hinsichtlich der Pharmakokinetik hat die Lipophilie u.a. Einfluss auf die Plasma-Protein-Bindung und auch auf den Mechanismus der Biotransformation. Gerade diese beiden Eigenschaften können von entscheidender Bedeutung bei der Entwicklung eines *PET-Tracers* zur Visualisierung bestimmter Hirn-Regionen sein, da sowohl eine zu hohe Plasma-Protein-Bindung, als auch eine zu starke Akkumulation von Radioaktivität in der Leber (bedingt durch Lipophilie) die Visualisierung des Gehirnes erschweren oder sogar verhindern können. Hier kann ein Vergleich der Lipophilie des Original-Pharmakons und des synthetisierten Analogtracers für die PET einen Hinweis auf eventuelle Veränderungen im Wechselwirkungsverhalten geben.

Die Bestimmung der Lipophilie einer chemischen Substanz erfolgt durch die Ermittlung ihres logP-Wertes. Beim logP handelt es sich um den dekadischen Logarithmus der Verteilung einer Substanz in einem definierten *n*-Octanol/Wasser-Zweiphasensystem.

Für die mathematische Definition des logP gilt:

$$\log P = \log \frac{[\text{Substanz}]_{\text{Octanol}}}{[\text{Substanz}]_{\text{Wasser}}} \quad (3)$$

Zur besseren Unterscheidung, ob bzw. in welchem geladenen Zustand sich ein Molekül bei der Ermittlung des Verteilungskoeffizienten befunden hat, wird oft die Bezeichnung logP_n für die Lipophilie des ungeladenen Moleküls und logP_i für die Lipophilie einer geladenen Spezies verwendet.

Da für die Wechselwirkungen eines Moleküls in einem lebenden Organismus nicht die Verteilungskoeffizienten einer Molekülspezies, sondern die Verteilung aller bei dem physiologischen pH-Wert von 7.4 vorliegenden Molekülspezies entscheidend ist, wird anstatt des logP-Wertes der wesentlich aussagekräftigere logD-Wert eingeführt.

Beim logD-Wert wird der Verteilungskoeffizient eines Moleküls bei einem bestimmten pH-Wert erfasst. Da bei ionisierbaren Molekülen die vorliegenden, geladenen oder ungeladenen, Ladungszustände eines Moleküls stark vom pH-Wert abhängig sind, stellt der logD-Wert bei einem pH-Wert von 7.4 einen für die Ermittlung der oben genannten Wechselwirkungen des Moleküls wesentlich aussagekräftigeren Wert dar. Der logP-Wert ionisierbarer Verbindungen ist aufgrund der immer im Gleichgewicht vorhandenen anderen Molekülspezies ohnehin nur auf rechnerischem Wege zu erhalten. Für die mathematische Definition des logD gilt:

$$\log D = \log \frac{\sum_{1}^N [\text{Substanz}]_{\text{Octanol}}^x}{\sum_{1}^N [\text{Substanz}]_{\text{Wasser}}^x} \quad (4)$$

x = Ladungszustand; N = Anzahl der Spezies

In der Literatur sind zwei verschiedene experimentelle Verfahren beschrieben, die zur Bestimmung der Lipophilie einer chemischen Verbindung dienen: Die HPLC-Methode und die Scheidetrichtermethode. Im Rahmen dieser Arbeit wurde nur die Scheidetrichtermethode zur Bestimmung der Lipophilie verwendet.

5.5.1 HPLC-Methode ^[89]

Werden chemische Substanzen über eine *Reverse Phase*-HPLC eluiert, so bewegen sich diese unter Wechselwirkung mit der stationären Phase in der mobilen Phase entlang der HPLC-Säule. Die Retentionszeiten der einzelnen Substanzen sind daher vom Verteilungskoeffizienten Eluens/stationäre Phase abhängig, wobei bei der Verwendung einer RP-Phase hydrophile Substanzen zuerst und lipophile Substanzen zuletzt eluiert werden. Dieser Sachverhalt ermöglicht es, mathematische Beziehungen zwischen der Retentionszeit auf einer RP-HPLC-Säule und dem Verteilungskoeffizienten in einem *n*-Octanol/Wasser-System herzustellen. Der Verteilungskoeffizient lässt sich durch die Ermittlung eines Kapazitätsfaktors *k* bestimmen, wobei gilt:

$$k = \frac{t_r - t_0}{t_0} \quad (5)$$

t_r = Retentionszeit, t_0 = Totzeit

Bei der praktischen Durchführung werden von Substanzen mit bekanntem logP die Retentionszeiten ermittelt. Durch Verwendung einer sehr hydrophilen Substanz wird die Totzeit t_0 bestimmt und aus diesen Werten die Kapazitäten berechnet. Durch Auftragung von logk gegen logP mit anschließender linearer Regression lässt sich eine Eichgerade erstellen.

5.5.2 Scheidetrichtermethode^[90]

Zur Bestimmung der Lipophilie mittels der Scheidetrichtermethode werden die zu untersuchenden Substanzen in ein Zweiphasengemisch aus *n*-Octanol und Wasser überführt. Die zwei Phasen werden durchmischt, um die Einstellung des Verteilungsgleichgewichts zu gewährleisten. Die Phasen werden schließlich getrennt und jeweils auf ihren Gehalt an der Testsubstanz untersucht.

Im Falle radioaktiv markierter Substanzen kann die Auswertung der Verteilung elegant durch Quantifizierung und Vergleich der in den beiden Phasen vorhandenen Radioaktivität erfolgen.

Durch Anwendung dieses Verfahrens sollte die Lipophilie von (*S*)-*N*-[(1-Allylpyrrolidin-2-yl)methyl]-5-(di-*tert*-butylfluorsilyl)-2,3-dimethoxybenzamid (SiFA-Fallyprid) **¹⁸F-34b** bestimmt werden.

Hierzu wird das **¹⁸F-34b** in 1 mL Ethanol isoliert, (siehe Kapitel 9.5) und zunächst im Heliumstrom bis zur Trockne eingedampft. Dann wird ein Gemisch aus 500 μ L *n*-Octanol (mit Wasser gesättigt) und 500 μ L Phosphatpuffer (pH = 7.4; mit *n*-Octanol gesättigt) zugegeben. Das Gemisch wird fünf Minuten durchmischt und anschließend werden die Phasen getrennt. Aus beiden Phasen werden 5 \times 5 μ L Aliquots entnommen und deren Radioaktivität wird in einem γ -Counter bestimmt. In der wässrigen Phase wird eine wesentlich höhere Akkumulation an Radioaktivität beobachtet als in der *n*-Octanol-Phase. Eine nähere Untersuchung beider Phasen mittels radio-HPLC zeigt eine vollständige Zersetzung des ¹⁸F-SiFA-Fallyprids und eine hohe Anreicherung von freiem ¹⁸F-Fluorid sowohl in der wässrigen Phase als auch teilweise in der organischen Phase. Diese Beobachtungen führen zu der Schlussfolgerung, dass die SiFA-Verbindung **34b** unter den leicht basischen Bedingungen (Phosphat-Puffer, pH = 7.4) in Kombination mit *n*-Octanol nicht stabil ist. Diese Methode erweist sich somit als ungeeignet für die Bestimmung der Lipophilie.

5.6 *In vitro* Evaluierung der Bindungsaffinität^[88, 91]

Um die Wechselwirkung einer Testsubstanz mit einer bestimmten Bindungsstelle zu untersuchen, bietet sich die Möglichkeit an zu überprüfen, welchen Einfluss die Substanz auf die Bindung eines anderen Liganden (auch Radioliganden) an derselben Stelle hat. Sucht man nach neuen Liganden für einen bestimmten Rezeptor oder werden chemische Modifizierungen in bereits bekannten Liganden vorgenommen, so setzt man einen oder zwei für diesen Rezeptor beschriebene Radioliganden ein und überprüft, ob die Testsubstanzen die Bindung des Radioliganden hemmen. Stellt man eine Hemmung fest, so ist das allein noch kein Beweis aber ein Hinweis dafür, dass die Testsubstanz an dieselbe Bindungsstelle bindet wie der Radioligand. Für eine Hemmung gibt es mehrere Erklärungsmöglichkeiten: (i) Die Testsubstanz bindet an die selbe Bindungsstelle wie der Radioligand. In diesem Fall spricht man von einer *kompetitiven Hemmung*. (ii) Die Testsubstanz bindet an eine andere Stelle des Rezeptors, führt zu einer Konformationsänderung und hemmt dadurch die Bindung des Radioliganden. Man spricht von einer *nicht-kompetitiven Hemmung* (manchmal auch *allosterische Hemmung* genannt). (iii) Bei hoher Konzentration können viele Testsubstanzen auf Rezeptorproteine eine *detergenzartige Wirkung* haben (verändern der Konformation, meist irreversibel). Eine kompetitive Hemmung lässt sich daran erkennen, dass das Ausmaß der Hemmung von der Konzentration des Radioliganden abhängt: je höher die Konzentration des Radioliganden ist, desto schwächer wirkt ein kompetitiver Antagonist. Jede Hemmung einer Bindung einer Enzymaktivität oder eines physiologischen Effektes, ob kompetitiv oder nicht-kompetitiv, lässt sich durch die charakteristische Größe, die Inhibitorkonzentration, die zu einer halbmaximalen Hemmung führt (IC_{50}), beschreiben. Da die Stärke eines kompetitiven Inhibitors von der Konzentration des Radioliganden abhängt, muss gemeinsam mit der IC_{50} auch immer die Konzentration des Radioliganden angegeben werden, bei der die IC_{50} bestimmt wurde. Eine von der Radioligand-Konzentration unabhängige Größe zur Beschreibung der Stärke eines Inhibitors ist die *Inhibitionskonstante* (K_i). Der Zusammenhang zwischen IC_{50} und K_i wird durch die CHENG-PRUSOFF-Beziehung^[92] zum Ausdruck gebracht:

$$K_i = \frac{IC_{50}}{1 + [Ligand]/K_D} \quad (6)$$

K_D = Dissoziationskonstante des Radioliganden

Je niedriger die Ligandenkonzentration, desto ähnlicher wird die IC_{50} der K_i . Im Idealfall hängt die IC_{50} linear von der Ligandenkonzentration ab. Auf diese Weise lassen sich anhand einer graphischen Auftragung zugleich die K_i des Inhibitors (Ordinatenabschnitt) und die K_D des Radioliganden, falls zuvor nicht bekannt, (Abszissenabschnitt, negativ) bestimmen. Die Affinität der Substanz zum Rezeptor ist umso höher, je kleiner der K_D - bzw. der K_i -Wert ist.

Die zu untersuchenden Substanzen* (Fallyprid, Desmethoxyfallyprid, Racloprid und die SiFA-modifizierte Derivate **34a** und **34b**) werden in Wasser oder Wasser/DMSO-Gemisch gelöst. Mit diesen fünf Verbindungen wird ein Radiorezeptor-Assay durchgeführt.^[93] Das Prinzip des Assays beruht auf der Verdrängung eines radioaktiv markierten Neuroleptikums (3H -Spiroperidol) von seiner Bindungsstelle am Dopamin D2-Rezeptor durch die zu untersuchende Substanz. Als Quelle für Dopamin D2-Rezeptoren wird die Zelllinie HEK293, die die entsprechenden Rezeptoren zuverlässig exprimiert, benutzt.

Die Daten aus dem in Auftrag gegebenen Radiorezeptor-Assay zur Bestimmung der *in vitro* Affinitäten sind in Tabelle 11 zusammengefasst.

Tabelle 11: IC_{50} und K_i -Werte verschiedener D2-Rezeptorliganden im Vergleich.

Substanz	IC_{50} / nmol	K_i / nmol
Fallyprid	0.17 ± 0.02	0.096 ± 0.015
Desmethoxyfallyprid	1.14 ± 0.12	0.63 ± 0.09
Racloprid	2.23 ± 0.64	1.21 ± 0.43
34a (SiFA-DMFP)	25.6 ± 7.81	13.6 ± 4.3
34b (SiFA-FP)	62.9 ± 15.0	33.0 ± 7.6

Der K_i -Wert des (S)-N-[(1-Allylpyrrolidin-2-yl)methyl]-5-(di-*tert*-butylfluorsilyl)-2-methoxybenzamids **34a** (13.6 nmol) zeigt eine Erhöhung im Vergleich zu dem des Desmethoxyfallyprids (0.63 nmol) um den Faktor 20. Im Falle des (S)-N-[(1-Allylpyrrolidin-2-yl)methyl]-5-(di-*tert*-butylfluorsilyl)-2,3-dimethoxybenzamids **34b** (33.0 nmol) findet man einen um den Faktor 350 erhöhten K_i -Wert.

Diese Verschlechterungen in der Bindungsaffinität lassen den Schluss zu, dass die sterisch anspruchsvolle und in hohem Maße lipophile Di-*tert*-butylfluorsilylgruppe

* Die Bindungsaffinitätsstudien mit diesen Substanzen wurden am Pharmazeutischen Institut der LMU München durchgeführt.

einen ausgesprochen negativen Einfluss auf die Bindungseigenschaften der Fallyprid-Derivate ausübt. Andererseits kann es sich bei der Fluorpropylgruppe der in klinischen Studien eingesetzten Fallypride um keine entscheidende pharmakophore Gruppe handeln, da die vorgenommenen Strukturänderungen des Moleküls an dieser Stelle zu einem vergleichsweise geringen Verlust der Affinität geführt haben. Die für die SiFA-modifizierten Fallypride ermittelten Bindungskonstanten liegen im Bereich der K_i -Werte gängiger, klinisch angewendeter Rezeptorliganden (< 50 nmol). Dies ist im Einklang mit dem Konzept des *Analogtracers*, laut dem jede Veränderung in der Struktur des Moleküls zu einer Veränderung seiner Bindungseigenschaften führt.

Bei Untersuchungen von Benzamidderivaten, die sich nur in ihrem Substituenten am Stickstoffatom des Pyrrolidinringes unterscheiden, wird beim Austausch eines Ethylrestes am Stickstoff gegen einen Allylrest ein Anstieg der Rezeptoraffinität des Liganden beobachtet.^[85] Eine zusätzliche Hydroxylgruppe am Aromaten, die die Hydrophilie erhöht, oder eine Variation der Substituenten am Stickstoff könnten auch im Falle der SiFA-Fallypride eine mögliche Verbesserung der Bindungsaffinität liefern.

6 SiFA-modifiziertes Stilben-Derivat: ein Tracer für die Myelin-Bildgebung

Sowohl in dem zentralen als auch in dem peripheren Nervensystem sind die Axone der Nervenzellen mit einer Myelinhülle isoliert (Abbildung 54), um eine effiziente Signalübertragung von Nervenimpulsen zu gewährleisten.^[94]

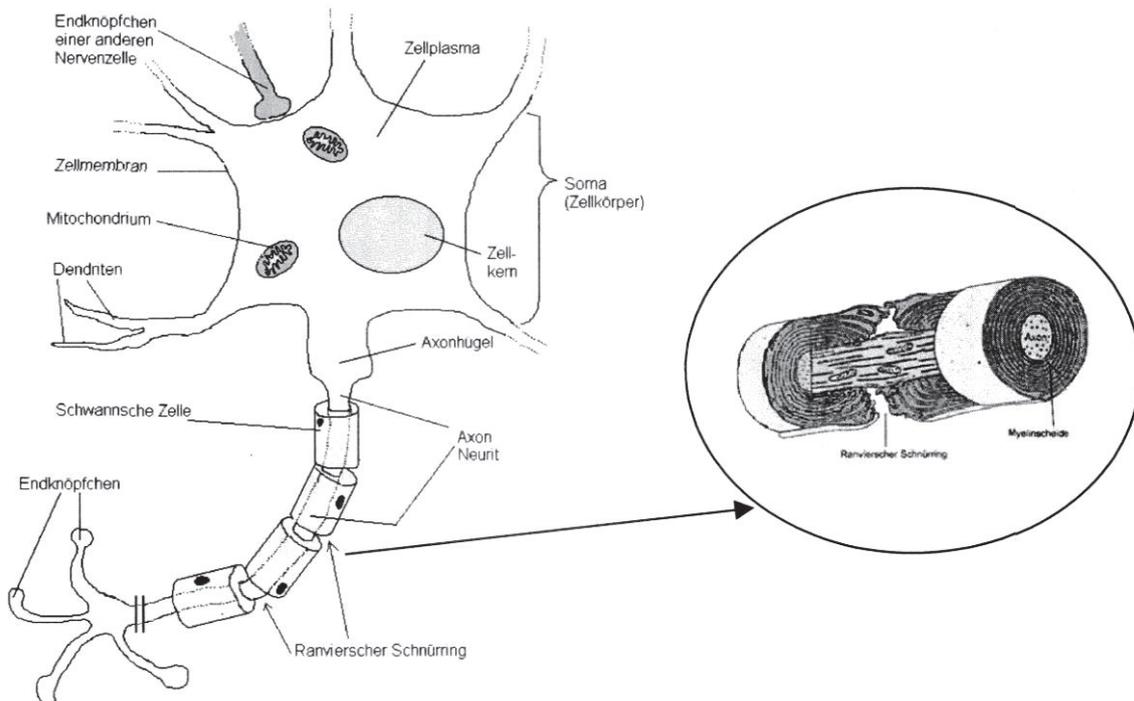


Abbildung 54: Schematische Darstellung des Aufbaus eines Neurons.^[94a]

Die Myelinbildung ist einer der fundamentalen Prozesse in der biologischen Entwicklung. Veränderungen und Störungen in der Myelinbildung im Gehirn werden bei vielen neurodegenerativen Erkrankungen, z. B. bei multipler Sklerose (MS), beobachtet. Diese Änderungen treten meistens in der weißen Substanz (tiefe Gehirns substanz) des zentralen Nervensystems auf und stehen größtenteils im Zusammenhang mit einer Beschädigung oder sogar einem Verlust der Myelinhülle. Die genauen Ursachen für die Missbildung der Myelinhülle werden immer noch untersucht. Erschwerend dabei ist die Tatsache, dass das Gehirn eine natürliche Wiederaufbaufunktion in Regionen mit beschädigter Myelinhülle besitzt.^[95, 96] Diese Wiederherstellung tritt in frühen Stadien des Myelinverlustes spontan auf. Bei den

meisten Myelin-bezogenen Krankheiten ist dieser Prozess gehemmt, so dass Myelin-freie Regionen entstehen.^[96]

Aus diesen Gründen werden therapeutische Anwendungen entwickelt, die den Wiederaufbauprozess der Myelinhülle vorantreiben und instand halten.^[97, 98] Derzeit gibt es keine direkte Methode, die eine quantitative Erfassung des Myelin-Verlustes *in vivo* gewährleistet.^[99] In der klinischen Diagnostik wird an erster Stelle Kernspintomographie (Magnetresonanztomographie, MRT) angewendet, um Auffälligkeiten im Gehirn zu visualisieren.^[100, 101] Allerdings resultiert jede Änderung des Wassergehalts im zu untersuchenden Bereich in einer Änderung der MR-Signalintensität. So können Stellen, die mittels MRI als Myelin-arm bis Myelin-frei detektiert wurden, andere Ursachen für das Erscheinungsbild haben, wie z. B. Ödeme, Entzündungen usw.^[102]

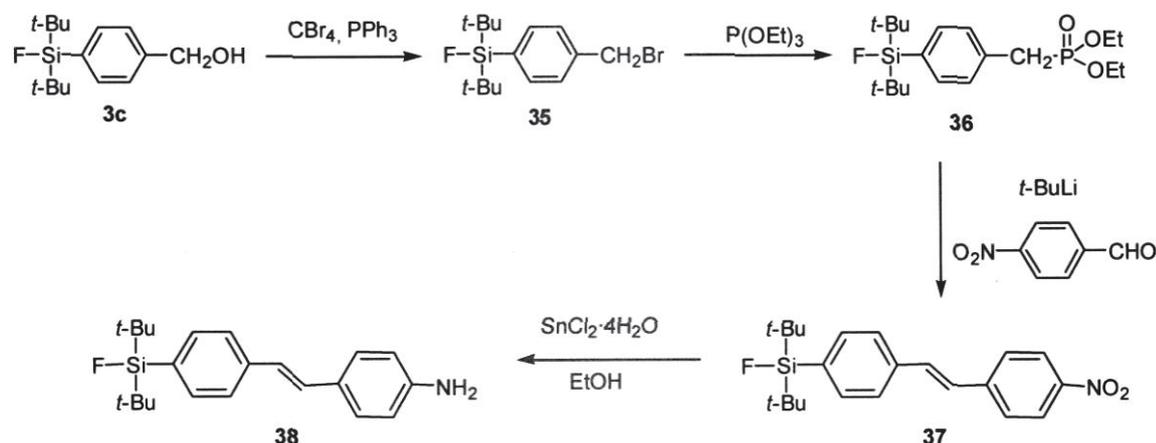
Eine wesentlich geeignetere Methode zur Visualisierung von biochemischen Prozessen auf molekularer Ebene *in vivo* ist die Positronen-Emissions-Tomographie. Für die Myelin-Bildgebung müssen zuerst geeignete *Radiotracer* entwickelt werden, die mit hoher Affinität und Spezifität an Myelin binden. Diese Substanzen müssen die Blut-Hirn-Schranke passieren und ein optimales pharmakokinetisches Profil aufweisen, d.h. schnelle Anreicherung im Gehirn und lange Einlagerung in Myelinreiche Regionen. Zurzeit beschränkt ein Mangel an Myelin-visualisierender *Tracer* die Anwendung der PET zur Untersuchung der Myelinbildungs-Prozesse *in vivo*.

Aktuell gilt Stilben als vielversprechende Leitstruktur für die Entwicklung solcher *Tracer*. In ersten Studien ist die hohe Bindungsaffinität und Selektivität von ¹²⁵I-*trans*-Stilben an Myelin-Regionen untersucht und bestätigt worden.^[26]

Im Anschluss an diese Untersuchungen soll ein SiFA-modifiziertes Stilben-Derivat dargestellt werden. Die hohe Lipophilie der Di-*tert*-butylfluorsilyl-Gruppe kann bei dieser Verbindung sogar von Vorteil sein, da die Blut-Hirn-Schranke für lipophile Substanzen besser durchgängig ist.

Die Darstellung des Stilben-Derivats **38** erfolgt in einer vierstufigen Synthese (Schema 28) ausgehend vom SiFA-Benzylalkohol **3c** (s. Kapitel 3). In einer klassischen APPEL-Reaktion^[103] wird der Alkohol in Gegenwart von einer stöchiometrischen Menge Tetrabrommethan und Triphenylphosphin mit guter Ausbeute (82% d. Th., Lit. 60-90%) in das entsprechende Benzylbromid überführt.^[104] Dieses wird als farblose Flüssigkeit isoliert, die an der Luft erstarrt

(Smp. 52 °C). Das SiFA-Benzylbromid (**35**) reagiert in einer ARBUZOV-Reaktion mit Triethylphosphit.^[104] Die Reaktion liefert nach einer säulenchromatographischen Reinigung den Phosphonsäureester **36** als farbloses Öl mit einer Ausbeute von 74%.



Schema 28: Darstellung des SiFA-Stilben-Derivats

In einer modifizierten HORNER-WADSWORTH-EMMONS-Reaktion wird Verbindung **36** bei -78 °C mit *tert*-Butyllithium deprotoniert, wobei ein Phosphonatcarbanion gebildet wird.^[87] Dieses greift nukleophil den *p*-Nitrobenzaldehyd an. Das *E*-Stilben-Derivat **37** wird nach Umkristallisieren aus *n*-Hexan als intensiv-orangefarbener, kristalliner Feststoff (Smp. 151 °C) mit einer Ausbeute von 98% isoliert.

Die so erhaltenen plättchenförmigen Kristalle eignen sich für die Einkristall-röntgenstrukturanalyse.

Die Molekülstruktur der Verbindung **37** ist in Abbildung 55 dargestellt, ausgewählte Bindungslängen und Bindungswinkel sind in Tabelle 12 zusammengefasst.

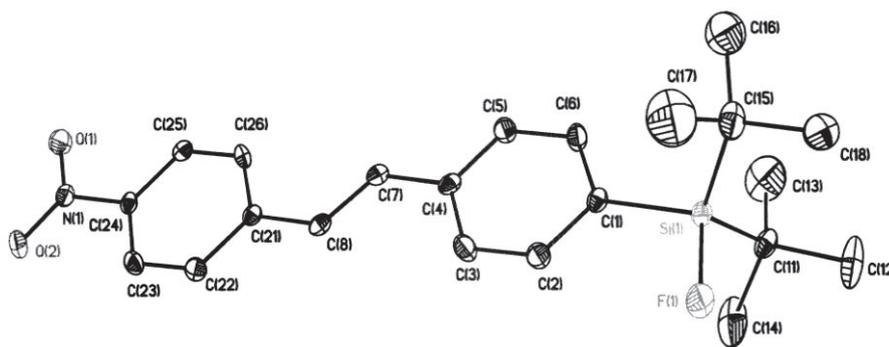


Abbildung 55: Molekülstruktur der Verbindung **37**. Die thermischen Schwingungsellipsoide repräsentieren 30% der Aufenthaltswahrscheinlichkeit.

Die Substanz kristallisiert monoklin in der Raumgruppe $P2_1/c$ mit vier Formeleinheiten pro Elementarzelle.

Das Siliciumatom ist vierfach koordiniert und weist eine verzerrte tetraedrische Konfiguration mit Winkeln von $104.73(9)^\circ$ (F(1)-Si(1)-C(15)) bis $119.77(10)^\circ$ (C(11)-Si(1)-C(15)) auf, die auch die größte Abweichung von dem idealen tetraedrischen Winkel (109.47°) darstellen.

Der Si-F-Bindungsabstand beträgt $1.6018(13) \text{ \AA}$ und liegt wie erwartet im Bereich der Si-F-Bindungsabstände anderer SiFA-Verbindungen (s. Kapitel 3 und 5.1).

Der C(7)-C(8)-Bindungsabstand liegt mit $1.325(3) \text{ \AA}$ im typischen Bereich von C-C-Doppelbindungen (1.34 \AA im Ethylenmolekül). In der Molekülstruktur der Verbindung **37** ist die Doppelbindung *E*-konfiguriert.

Tabelle12: Ausgewählte Bindungslängen und Bindungswinkel für **37**.

Bindungslängen / Å			
Si(1)-F(1)	1.6018(13)	Si(1)-C(15)	1.872(2)
Si(1)-C(1)	1.870(2)	C(7)-C(8)	1.325(3)
Si(1)-C(11)	1.867(2)		
Bindungswinkel / $^\circ$			
F(1)-Si(1)-C(1)	104.94(8)	C(1)-Si(1)-C(15)	110.44(9)
F(1)-Si(1)-C(11)	104.83(10)	C(11)-Si(1)-C(15)	119.77(10)
F(1)-Si(1)-C(15)	104.73(9)		
C(1)-Si(1)-C(11)	110.74(10)		

Dieses Ergebnis bestätigt die *E*-Selektivität der HORNER-WADSWORTH-EMMONS-Reaktion^[87] und ist im Einklang mit dem ¹H-NMR-Spektrum des SiFA-Stilbens (Abbildung 56), wo neben den charakteristischen Signalen der *tert*-Butylgruppen und der aromatischen Systeme auch zwei Dubletts für jeweils H7 und H8 bei $\delta = 7.19$ bzw. 7.28 ($^3J(^1H_7-^1H_8) = 16$ Hz) mit einem stark ausgeprägten Dacheffekt in Richtung des jeweils koppelnden Partners gefunden werden.

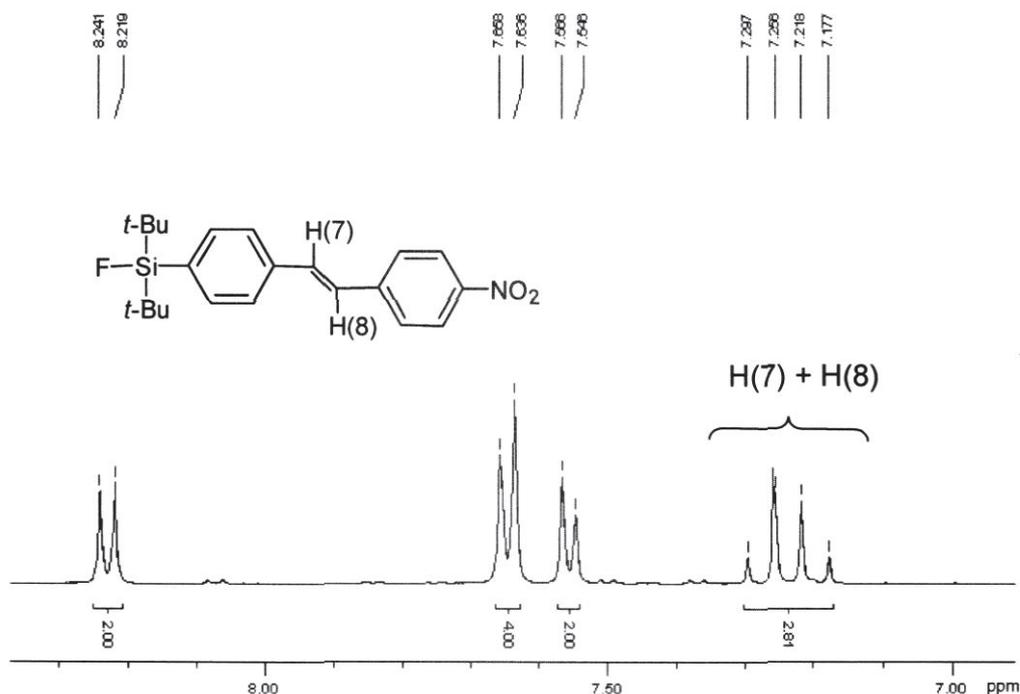


Abbildung 56: Ausschnitt aus dem ¹H-NMR-Spektrum der Verbindung **37**.

Die Größe der Kopplungskonstante deutet ebenfalls auf eine *trans*-Stellung der beiden Protonen zueinander^[105] und somit auf die *E*-Konfiguration der Doppelbindung hin. Die ¹⁹F-, ²⁹Si- und die ¹³C-NMR-Spektren bestätigen die Identität der Verbindung **37**, ohne besondere Auffälligkeiten aufzuweisen.

Verbindung **37** wird mit SnCl₂·4H₂O zu dem entsprechenden Amin reduziert^[106] (Schema 26). Das Amin wird als brauner amorpher Feststoff (Smp. 98 –100 °C) isoliert, der sich in den gängigen organischen Lösungsmittel gut löst. Aussagekräftig bei der Charakterisierung des Stilben-Analogons **38** sind das dazugehörige IR-Spektrum, in dem eine breite starke Bande bei 3452 cm⁻¹ der asymmetrischen

Valenzschwingung der NH₂-Gruppe zugeordnet wird und das ¹H-NMR-Spektrum (Abbildung 57), in dem die Protonen der Aminfunktion als breites Signal bei 2.97 ppm beobachtet werden. Bei $\delta = 6.90$ bzw. 7.06 findet man jeweils ein Dublett mit $^3J(^1\text{H}_7-^1\text{H}_8) = 16$ Hz. Der daraus mit Hilfe der KARPLUS-Beziehung^[107] bestimmte Torsionswinkel von nahezu 180° entspricht dem in der Molekülstruktur der Verbindung **37** gefundenen Winkel von 178.74 (5)°. Hiermit wird die *E*-Konfiguration der Doppelbindung in Verbindung **38** nachgewiesen.

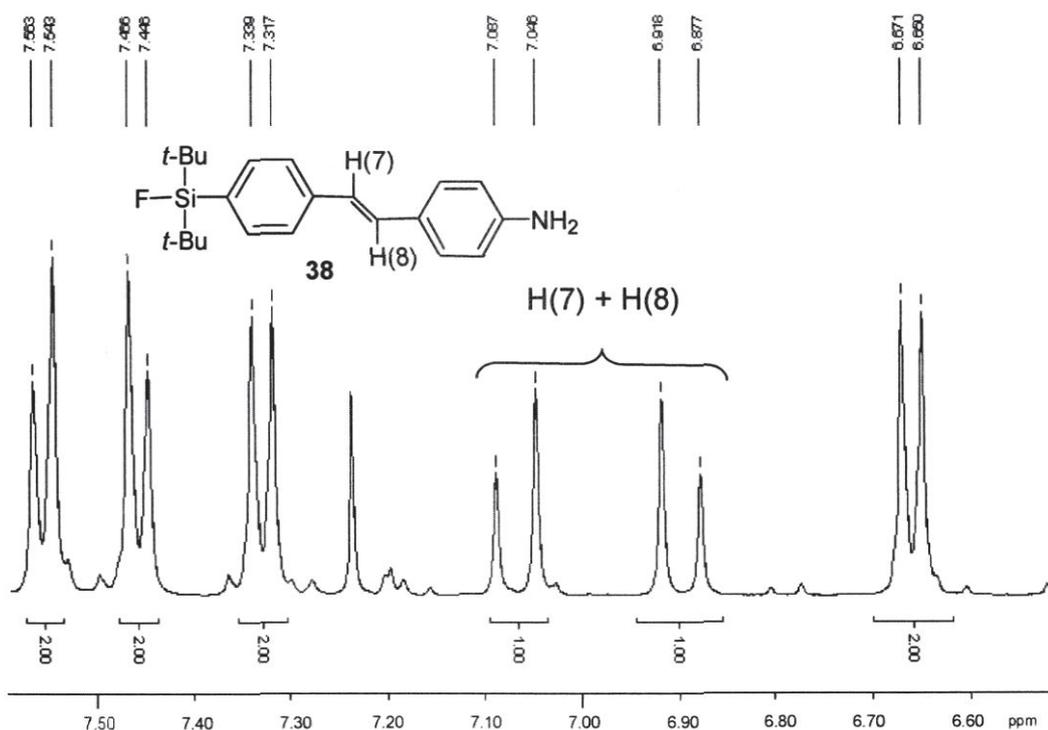


Abbildung 57: Ausschnitt aus dem ¹H-NMR-Spektrum der Verbindung **38**.

7 SiFA-modifiziertes Cholin-Derivat: Tracer in der Tumordiagnostik

Das Cholin ist ein quartäres Ammoniumsalz, das durch Methylierung von 2-Dimethylaminoethanol entsteht (Abbildung 57, A). Es hat im Körper die Funktion eines Emulgators und Methylgruppen-Übertragungs-Reagenzes. Alle Zellen in einem Organismus benötigen Cholin als Vorstufe für die Biosynthese der Phospholipide, (z. B. Phosphatidylcholin, Lecithin), die essentielle Komponenten jeder Zellmembran darstellen.^[27, 28] Über einen aktiven Transportmechanismus wird Cholin in die Zelle aufgenommen. Es folgt eine Reaktion mit der Cholin kinase, deren Produkt das Phosphorylcholin ist. Dieses reichert sich in den Zellmembranen an.

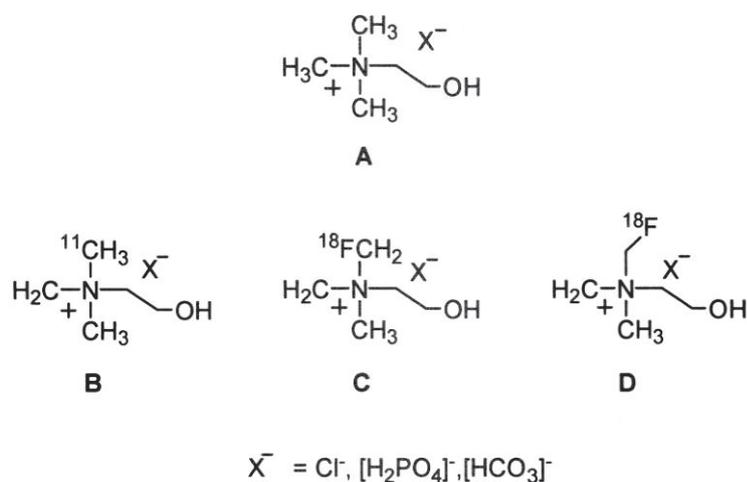
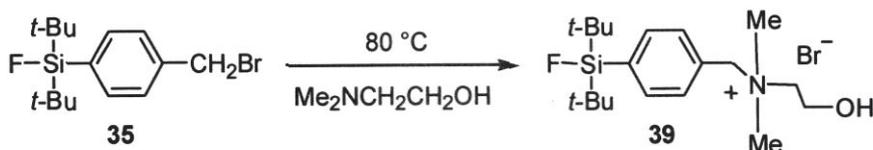


Abbildung 58: Cholin und radioaktiv markiertes Cholin einschließlich seiner Derivate.

Die Grundlage der Anwendung des radioaktiv-markierten Cholins bzw. von Cholin-Analoga (Abbildung 57), wie ^{11}C -Cholin (B), ^{18}F -Fluorethylcholin (C) oder ^{18}F -Fluormethylcholin (D) zur Visualisierung von Tumoren mittels PET besteht darin, dass im Tumorgewebe signifikant erhöhte Mengen von Phosphorylcholin nachgewiesen werden, die durch die erhöhte Teilungsrate und den raschen Stoffwechsel der Tumorzellen zu erklären ist.^[108] Im Gegensatz hierzu findet sich in normalem Gewebe ein nichtdetektierbarer Spiegel an Phosphorylcholin. Bindungsaffinitätsstudien des Cholintransportsystems haben gezeigt, dass zwei der Methylgruppen und die Hydroxyethylkette essentiell für die Aufnahme in die Zelle sind. Die dritte Methylgruppe ist ersetzbar^[109, 110, 111] und bietet damit die Möglichkeit zum Einführen eines Radionuklids. An dieser Stelle soll auch die Modifizierung mit einer SiFA-Einheit vorgenommen werden.

Die Darstellung des SiFA-Cholin-Derivats **38** erfolgt in einer einstufigen Synthese durch die Umsetzung des SiFA-Benzylbromids **35** (s. Kapitel 6) mit einem Überschuss an Dimethylethanolamin bei 80 °C im geschlossenen Reaktionsgefäß (Schema 29). Nach Entfernen des überschüssigen Ethanolamins verbleibt ein weißer, sehr hygroskopischer Feststoff (Smp. 148 °C), der sich in den gängigen polaren protischen und aprotischen Lösungsmitteln gut löst.



Schema 29: Darstellung des Cholin-Derivats **39**.

Durch Umkristallisieren aus Chloroform/*n*-Hexan werden nadelförmige Einkristalle erhalten. Ebenso geeignete Kristalle werden durch Umkristallisieren aus Ethanol erhalten. Die zwei Festkörperstrukturen sind in Abbildung 59 bzw. 60 dargestellt. Ausgewählte Bindungslängen und Bindungswinkel sind in Tabelle 13 zusammengefasst.

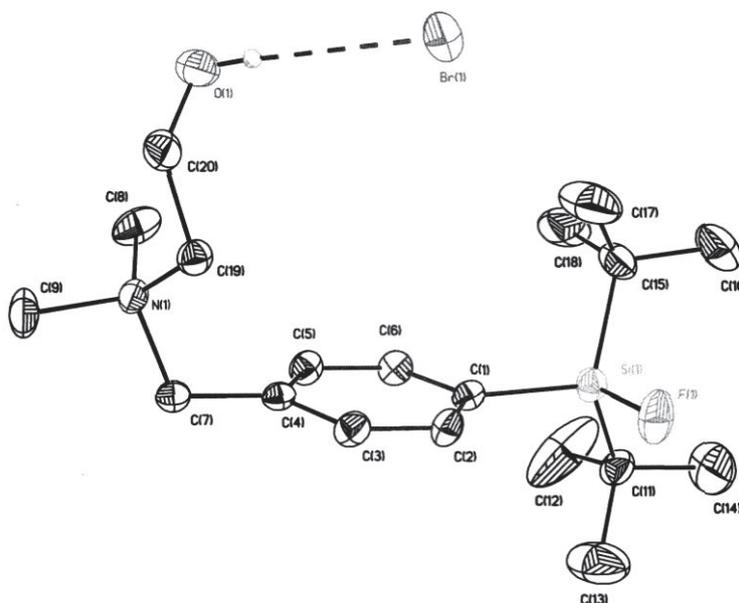


Abbildung 59: Struktur der Verbindung **39**. Die thermischen Schwingungsellipsoide repräsentieren 30% der Aufenthaltswahrscheinlichkeit.

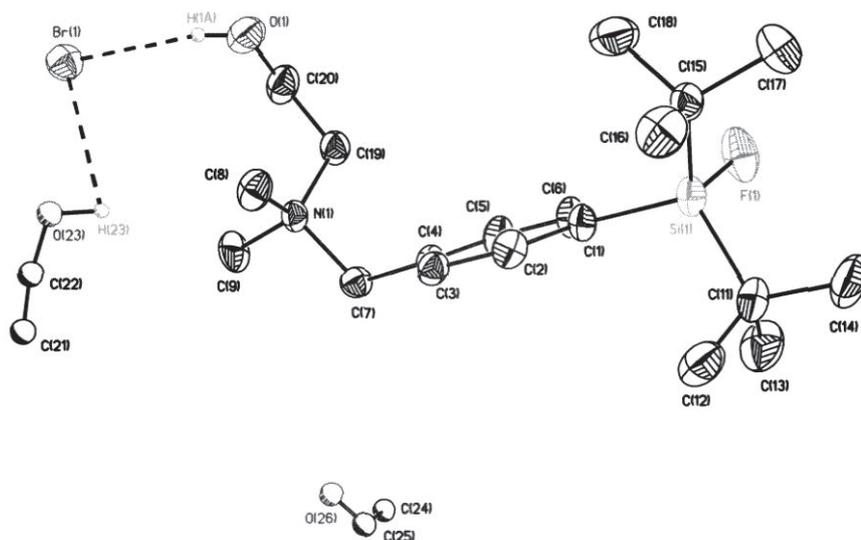


Abbildung 60: Struktur der Verbindung **39**-Ethanol. Die thermischen Schwingungsellipsoide repräsentieren 30% der Aufenthaltswahrscheinlichkeit.

Tabelle 13: Ausgewählte Bindungslängen und Bindungswinkel für **39** und **39**-Ethanol.

Bindungslängen / Å	39	39 -Ethanol
Si(1)-F(1)	1.6051(16)	1.6096(17)
Si(1)-C(1)	1.862(3)	1.867(3)
Si(1)-C(11)	1.875(3)	1.863(3)
Si(1)-C(15)	1.877(3)	1.867(3)
Bindungswinkel / °		
F(1)-Si(1)-C(1)	103.95(11)	104.25(11)
F(1)-Si(1)-C(11)	104.92(12)	105.53(14)
F(1)-Si(1)-C(15)	105.26(12)	103.82(12)
C(1)-Si(1)-C(11)	112.55(13)	110.53(13)
C(1)-Si(1)-C(15)	109.22(13)	111.81(14)
C(11)-Si(1)-C(15)	119.41(14)	119.33(13)

Beide Substanzen kristallisieren monoklin in der Raumgruppe $P2_1/c$ mit vier Formeleinheiten pro Elementarzelle.

Das Siliciumatom ist vierfach koordiniert und weist eine verzerrte tetraedrische Konfiguration mit Winkeln von $103.95(9)^\circ$ (F(1)-Si(1)-C(1) (**39**)) bis $119.41(10)^\circ$

(C(11)-Si(1)-C(15) (**39**)) auf, die die größte Abweichung von dem idealen tetraedrischen Winkel darstellen.

Der Si-F-Bindungsabstand beträgt 1.6018(13) Å (**39**) bzw. 1.6096 (17) Å (**39**·Ethanol) und liegt im Bereich der Si-F-Bindungsabstände anderer SiFA-Verbindungen (s. Kapitel 3 und 5.1).

Tabelle 14: Wasserstoffbrücken-Geometrie für **39** und **39**·Ethanol.

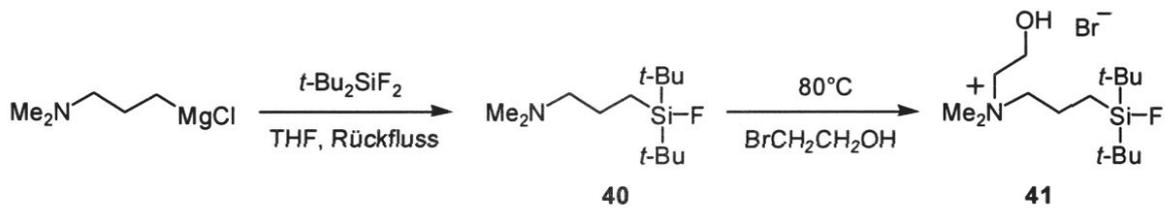
Verbindung	D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	∠ (DHA)
39	O(1)-H(1)···Br(1)	0.71(3)	2.52(3)	3.222(2)	172(4)
39 ·Ethanol	O(1)-H(1)···Br(1)	0.82(4)	2.41(4)	3.201(2)	165(4)
39 ·Ethanol	O(23)-H(23)···Br(1)	0.56(2)	3.16(2)	3.297(1)	99(2)

In beiden Festkörperstrukturen beobachtet man eine Wechselwirkung des Bromidions mit dem quaternären Ammoniumkation über eine Wasserstoffbrückenbindung. Im Falle des Ethanololvats wird eine zusätzliche Wasserstoffbrücke zwischen einem Lösungsmittelmolekül und dem Bromidion ausgebildet.

Die ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren der Verbindung **39** weisen neben den typischen Signalen der *tert*-Butylgruppe und des Aromatensystems auch die charakteristischen Signale der stickstoffgebundenen Methylgruppen (NMe_2) bei $\delta = 3.32$ (^1H -NMR-Spektrum) bzw. 42.3 (^{13}C -NMR-Spektrum) auf. Die Signale der Protonen der CH_2 -Gruppen sind bei $\delta = 3.81$ und 4.22 mit jeweils einer Kopplungskonstante von $^3J(^1\text{H}-^1\text{H}) = 7$ Hz zu finden. Das Proton der OH-Gruppe wird als Singulett bei $\delta = 4.92$ detektiert. Im Falle des Ethanololvats der Verbindung **39** findet man im ^1H -NMR-Spektrum die typischen Signale des Ethanols mit einer relativen Integration von 4 : 1 **39** : Ethanol, die das Verhältnis im Kristall genau wiedergibt. Aufgrund der sehr genauen Übereinstimmung der ^{19}F - und ^{29}Si -NMR-Spektren der Substanz **39** mit denen zuvor diskutierter Verbindungen wird hier auf eine erneute Diskussion dieser Spektren verzichtet.

In dem LC-ESI-Massenspektrum entspricht der Massenpeak des Ammoniumions bei $m/z = 248.2205$ mit hoher Genauigkeit der berechneten Masse ($M^+ = 248.2204$).

Mit Rücksicht auf eine größtmögliche Erhaltung der Struktur des natürlich vorkommenden Cholins (s. Abbildung 58) und unter Berücksichtigung der Tatsache, dass eine der drei Methylgruppen ersetzbar ist, wird ein zweites Cholin-Derivat dargestellt (Schema 30), in dessen Molekül zum ersten Mal der Phenylring der klassischen SiFA-Einheit durch einen aliphatischen Rest ersetzt wird.



Schema 30: Darstellung des Cholin-Derivats **41**.

Bedingt durch die sterische Hinderung des Siliciumatoms verläuft die Grignard-Reaktion zur Darstellung des Triorganofluorsilans **40** verhältnismäßig langsam. Der Reaktionsfortschritt kann aber bequem per ^{19}F -NMR verfolgt werden (Abbildung 61).

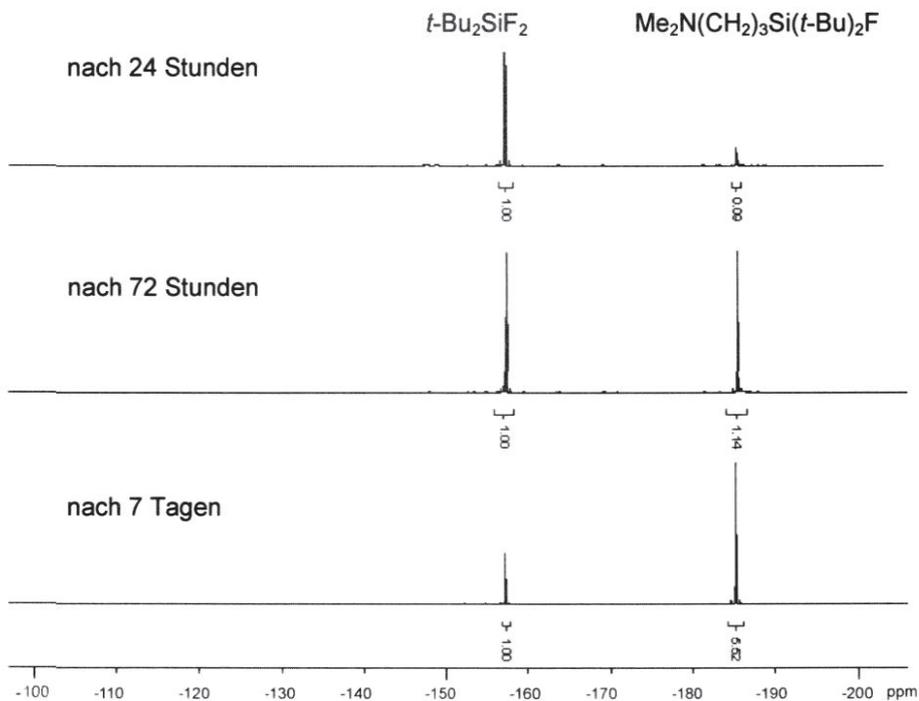


Abbildung 61: ^{19}F -NMR-Spektren der Reaktionslösung der Grignard-Reaktion zur Bildung der Verbindung **40**.

Nach einer Reaktionszeit von 24 Stunden (THF, Rückfluss) beobachtet man neben dem Eduktsignal bei -155 ppm ein Signal mit einer relativen Intensität von ca. 10% bei -184 ppm, welches dem Produkt **40** zugeordnet wird. Es liegt im Bereich der Signale anderer SiFA-Verbindungen (s. Kapitel 3) und weist Satelliten mit einer Gesamtintensität von ca. 4% auf, die der natürlichen Häufigkeit (4.7%) des ^{29}Si -Kernes entspricht. Die dazugehörige Kopplungskonstante $^1J(^{19}\text{F}-^{29}\text{Si}) = 301$ Hz ist minimal größer als die entsprechende Kopplungskonstante der aromatischen SiFA-Derivate (296 – 298 Hz). Dieser Unterschied lässt sich auf den positiven induktiven Effekt des aliphatischen Restes, der eine Schwächung der Si-F-Bindung verursacht, zurückführen.

Die Reaktion wird nach einer Woche Reaktionszeit unterbrochen, da die ^{19}F -NMR-Spektren keine Änderung in der Intensitätsverteilung zwischen den Signalen des Eduktes und des Produktes zeigen. Der Umsatz lässt sich mit Hilfe der NMR-Daten auf ca. 90% berechnen.

Das substituierte SiFA-Amin **40** wird als klare Flüssigkeit (Sdp. 104 °C, $2 \cdot 10^{-3}$ Torr) isoliert. Die ^1H -, ^{13}C -, ^{19}F - und ^{29}Si -NMR-Spektren bestätigen die Identität der Zielverbindung ohne Besonderheiten aufzuweisen und werden aus diesem Grund hier nicht näher diskutiert.

Die Reaktion von Verbindung **40** mit einem Überschuss an 2-Bromethanol unter lösungsmittelfreien Bedingungen liefert das SiFA-Cholin-Derivat **41** als weißen, amorphen, sehr hygroskopischen Feststoff. Durch Umkristallisieren aus *iso*-Propanol/*n*-Hexan werden farblose Einkristalle (Smp. 157 °C) erhalten. Die Struktur des Ammoniumsalzes **41** im Festkörper ist in Abbildung 62 dargestellt.

Die Substanzen kristallisiert monoklin in der Raumgruppe C2/c mit acht Formeleinheiten pro Elementarzelle.

Das Siliciumatom ist vierfach koordiniert und weist eine verzerrte tetraedrische Konfiguration mit Winkeln von $104.7(5)^\circ$ (F(1)-Si(1)-C(11)) bis $118.9(5)^\circ$ (C(11)-Si(1)-C(15)) auf, die die größte Abweichung von dem idealen tetraedrischen Winkel darstellen.

Der Si-F-Bindungsabstand beträgt $1.578(4)$ Å und liegt im Bereich der Si-F-Bindungsabstände anderer SiFA-Verbindungen (**39**, s. auch Kapitel 3 und 5.1).

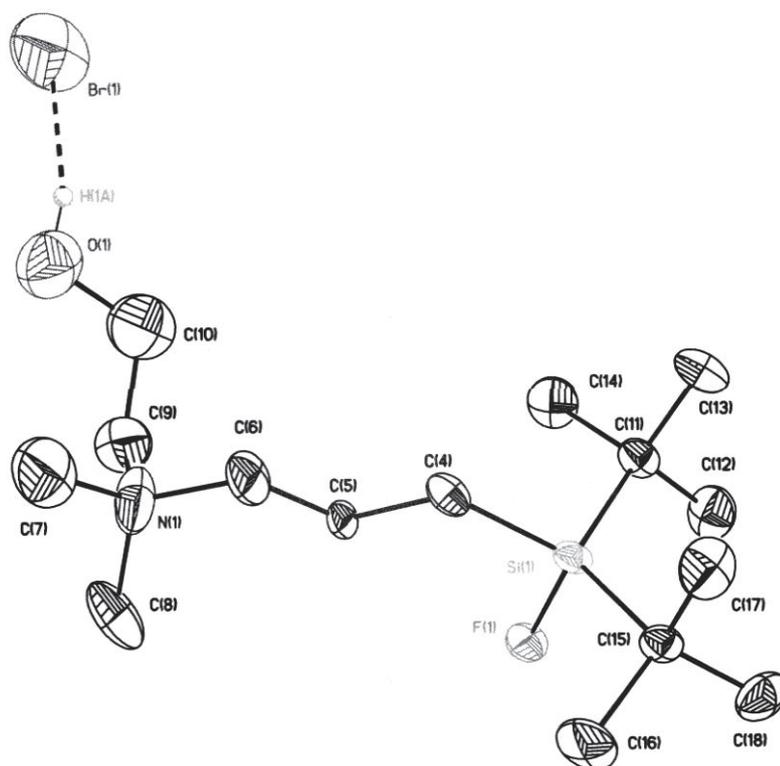


Abbildung 62: Struktur der Verbindung **41** im Festkörper. Aufgrund unzureichender Kristallqualität können nicht alle Atome anisotrop verfeinert werden.

In der Festkörperstruktur der Verbindung **41** wird eine Wechselwirkung des Bromidions mit dem Sauerstoffatom des quaternären Ammoniumkations beobachtet. Diese deutet auf eine unsymmetrische O(1)-H(1)···Br(1) Wasserstoffbrückenbindung hin, wie bereits in der Struktur von ähnlichen Verbindungen (**39**) gefunden wurde. Der Sauerstoff-Brom-Abstand beträgt 3.000(2) Å und ist mit dem Abstand in der Struktur des Cholin-Derivats **39** vergleichbar. Aufgrund schlechter Kristallqualität ist das Wasserstoffatom H(1) an der geometrisch berechneten Position eingefügt. Daher kann die Wasserstoffbrückenbindung nicht näher diskutiert werden.

Die Identität des Ammoniumsalzes **41** in Lösung wird von den dazugehörigen ^1H -, ^{13}C -, ^{19}F - und ^{29}Si -NMR-Spektren nachgewiesen. Diese weisen keine Besonderheiten auf und werden nicht näher diskutiert.

8 Zusammenfassung und Ausblick

Ein wesentliches Ziel dieser Arbeit bestand in der Darstellung und der vollständigen Charakterisierung einer Reihe von Silicium-basierten Fluorid-Akzeptoren (SiFA's) als Vorläufer für die molekulare Bildgebung mittels PET.

Diese werden in der Literatur als Silicium-Verbindungen der allgemeinen Formel R_3Si-X ($R = Me, i-Pr, t-Bu$; $X = Cl, OH$) beschrieben,^[22] die neben einer kinetisch labilen Gruppe am Siliciumatom (X) auch sterisch anspruchsvolle Reste besitzen und deswegen *in vitro* und *in vivo* hohe Stabilität gegenüber Hydrolyse aufweisen. Der kinetisch labile Substituent kann aufgrund der hohen Si-F-Bindungsaffinität leicht gegen ^{18}F ausgetauscht werden.

In dieser Arbeit lag der Schwerpunkt auf der Darstellung von Di-*tert*-butylfluorsilan-Derivaten, die eine noch höhere hydrolytische Stabilität als die oben genannten Verbindungen besitzen und sich in einer ^{18}F - ^{19}F -Isotopen-Austauschreaktion radioaktiv markieren lassen.

Die Verbindungen **3a-8b** (Abbildung 63) tragen funktionelle Gruppen, die eine schnelle und effiziente Knüpfung an Proteine ermöglichen sollen.

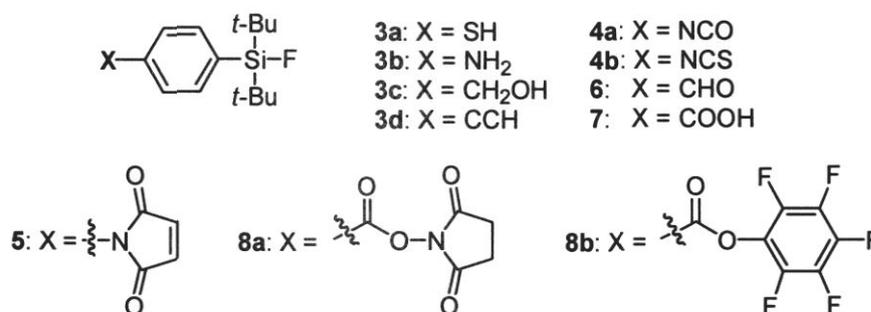


Abbildung 63: Die Silicium-basierten Fluorid-Akzeptoren **3a-8b**.

Die SiFA-Derivate **3a-8b** werden mit mäßig guten (**4b**, 25 %) bis zu exzellenten (**3b**, 92%; **4a**, 95%; **6**, 95%) radiochemischen Ausbeuten in einem ^{18}F - ^{19}F -Isotopen-Austausch-Experiment radioaktiv markiert. Überraschenderweise weist der SiFA-Benzylalkohol **3c** keine Akkumulation von $^{18}F^-$ auf, was auf die herabgesenkte Nucleophilie des Fluoridions in Gegenwart von OH-Gruppen zurückgeführt wird. Diese Erklärung widerspricht aber der Tatsache, dass die SiFA-Carbonsäure **7** mit einer guten RCA bis zu 70% markiert wird. Die Carbonsäureester **8a** und **8b**

zersetzen sich unter den Markierungsbedingungen und stellen somit keine geeigneten Vorläufer zum Einführen von ^{18}F in Biomoleküle dar.

Das *in vitro* Experiment zur Markierung von Peptiden mit dem ^{19}F -SiFA-Acetylen-Derivat **3d** zeigt, dass eine prinzipielle Anwendung der „Click-Chemie“ möglich ist. Allerdings werden lange Reaktionszeiten (bis zu 60 min) und HPLC-Reinigung benötigt, die die Vorteile der SiFA-Verbindungen wieder aufheben und diese Markierungsstrategie als ungeeignet erscheinen lassen.

Im Gegensatz dazu liefern die Protein-Markierungsexperimente mit den SiFA-Vorläufern **3a**, **4b** und **5** vielversprechende Ergebnisse sowohl hinsichtlich sehr kurzer Reaktionszeiten (10-30 min) und einfacher Isolierung des markierten Proteins als auch bezüglich der exzellenten radiochemischen Ausbeuten und der hohen *in vivo* Stabilität des *Radiotracers*, die mittels PET-Bilder nachgewiesen wird (vgl. Kapitel 3.2). Diese Beispiele beweisen das Anwendungspotential dieser neuen Methode zur ^{18}F -Markierung und bieten die Perspektive, Menschen-Serum-Albumin zu markieren und als *Tracer* zur Visualisierung der Blutbahn zu benutzen. Bemerkenswert ist dabei, dass die selbe einfache Prozedur für alle Proteine verwendet werden kann und eine Basis für die Entwicklung einer Kit-Markierungsvariante von *Radiotracer* für die PET-Bildgebung bietet.

Die logische Fortsetzung dieser Studien stellte die Darstellung einer mit der SiFA-Gruppe modifizierten Aminosäure (s. Kapitel 4) und die Anwendung letzterer zur Derivatisierung von Peptiden und Proteinen dar, indem sie anstelle natürlicher, nicht pharmakophorer Aminosäuren eingebaut wird. Im Rahmen dieser Arbeit sind zwei Zugangswege zu einer solchen Substanz beschrieben, wobei die stereoselektive Syntheseroute höhere Ausbeuten liefert. Das Anwendungspotential der Verbindung **14** für die Festphasenpeptidsynthese wird am Beispiel des Peptids Tyr³-Octreotat überprüft. Die dargestellten Derivate **19**, **20** und **21** (Abbildung 64) sind die ersten peptidbasierten potenziellen *Tumortracer*, die sich in einem einzigen Schritt in die radioaktiv-markierten Substanzen überführen lassen.

Im Rahmen dieser Arbeit konnten allerdings keine *in vivo* Evaluierungen der markierten Peptide hinsichtlich ihrer pharmakokinetischen Eigenschaften durchgeführt werden.

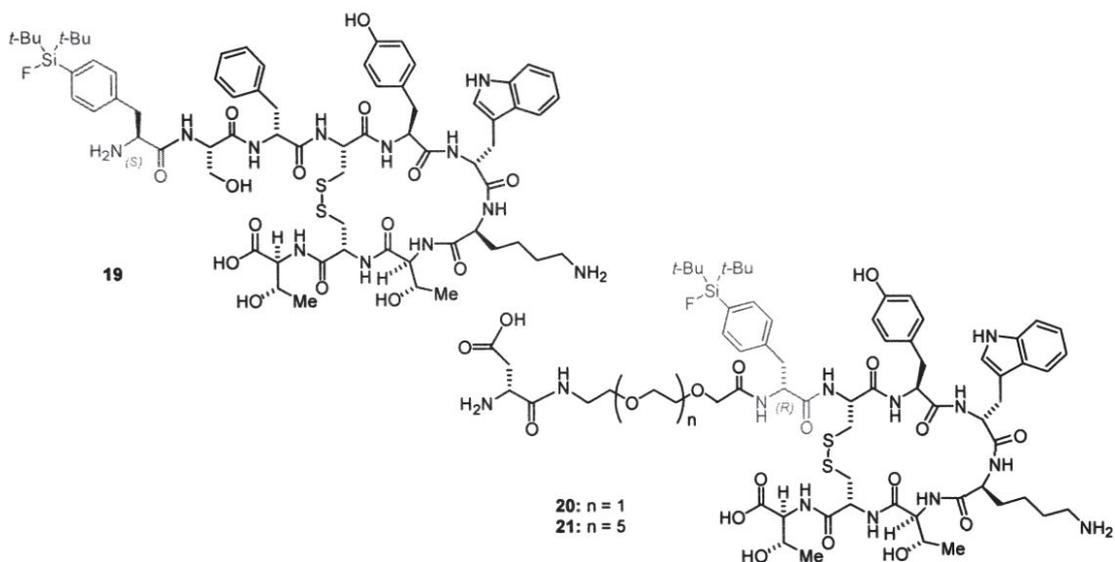


Abbildung 64: Die SiFA-modifizierte Tyr³-Octreotat-Derivate **19**, **20** und **21**.

Dabei kann die Lipophilie des SiFA-Systems durchaus zu Veränderungen der pharmakologischen Eigenschaften im Vergleich zu den entsprechenden etablierten *Radiotracer*n führen. Die höhere Lipophilie könnte im Speziellen zu Veränderungen in der Plasma-Protein-Bindung, dem Metabolismus, der Ausscheidung und den Verteilungseigenschaften, die die Verwendbarkeit als PET-Radiotracer (das Verhältnis der Anreicherung im Zielgewebe bzw. im Hintergrund) beeinflussen können, führen. Da die bisher durchgeführten Evaluierungen mit SiFA-Derivaten erwarten lassen, dass die sterisch anspruchsvollen *tert*-Butylgruppen die *in vivo* Stabilität der SiFA-Verbindungen in hohem Maße positiv beeinflussen und sogar die Voraussetzung hierfür sind, ist es notwendig, unter Berücksichtigung der Targetaffinität die Lipophilie durch Konjugation hydrophiler Gruppen auszugleichen.

Die bereits *in vitro* getestete Verbindung SiFA-Asn(GlcNAc)-PEG₂-Tyr³-Octreotat (**35**) konnte in ersten Markierungsexperimenten mit spezifischen Aktivitäten von ca. 75 GBq/μmol erhalten werden. Anhand dieser, im Vergleich zu den üblicherweise für die Bildgebung angewandten Octreotat-Derivaten, hohen Rezeptoraffinitäten zeigt sich das große Potenzial des SiFA-Peptid-Konzepts. Sofern sich einige dieser SiFA-Derivate *in vivo* ebenso erfolgreich erweisen, könnte dies die erste Kit-Markierung von Somatostatin-Rezeptor-bindenden Peptiden mit ¹⁸F⁻ ermöglichen. Der zeitliche sowie der apparative Synthesaufwand kann durch diese Methode im Vergleich zu etablierten ¹⁸F-Markierungen von Peptiden in erheblichem Maße reduziert werden.

Ein weiteres Ziel dieser Arbeit stellte die Darstellung und der *in vitro* und *in vivo* Evaluierung von Silicium-modifizierten Analoga kleiner Moleküle (Abbildung 65) dar, die bereits Anwendung als PET-Tracer in der klinischen Diagnostik finden. Dazu zählen die Fallyprid-Derivate **34a** und **34b**, die in ersten Markierungsexperimenten bis zu $50 \text{ GBq}/\mu\text{mol } ^{18}\text{F}^-$ einbinden und somit im Bereich spezifischer Aktivitäten gängiger Neurotracer liegen.

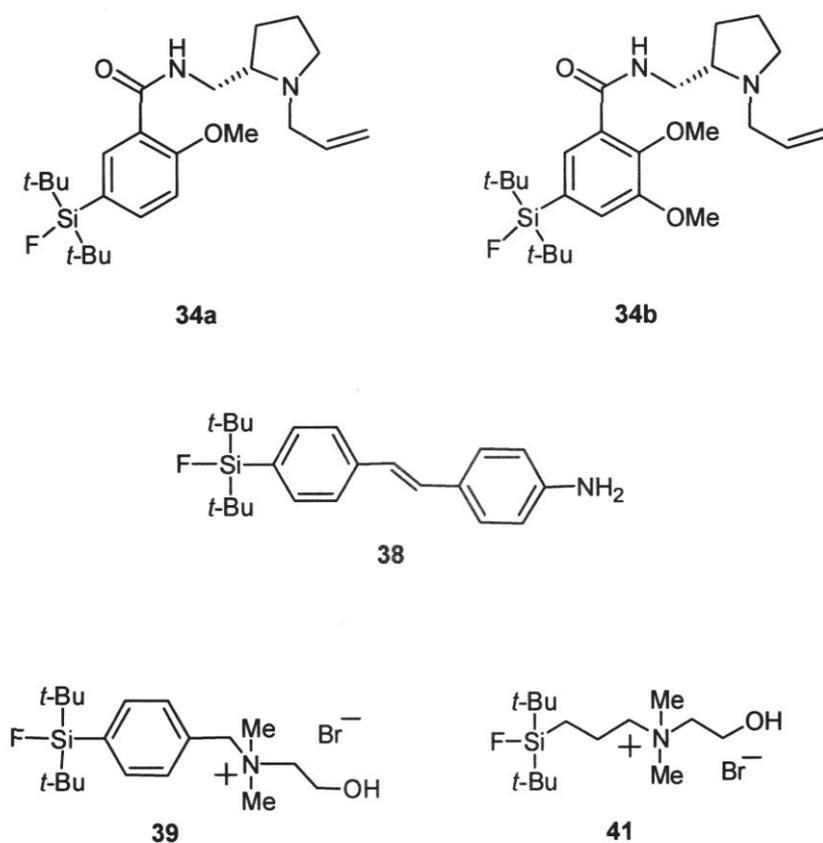


Abbildung 65: Die SiFA-modifizierten Neuro-(**34a**, **34b**, **38**) und Tumor-Tracer (**39**, **41**).

In vitro Evaluierungsstudien der Rezeptor-Ligand-Wechselwirkungen deuten erwartungsgemäß auf eine Verschlechterung der Bindungsaffinität der Verbindungen **34a** und **34b** an D₂-Rezeptoren im Vergleich zu den üblichen *Tracern* Fallyprid, Desmethoxyfallyprid und Racloprid hin (vgl. Kapitel 5.6). Diese Tatsache wird auf den hohen sterischen Anspruch der *tert*-Butylgruppen zurückgeführt. Gleichzeitig erhöhen diese aber theoretisch deutlich die Lipophilie der Verbindungen und können dadurch die Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke für die modifizierten Derivate erhöhen.

Obwohl das nicht modifizierte Fallyprid höhere Bindungsaffinität zu D2-Rezeptoren als das Desmethoxyfallyprid zeigt, wird für die SiFA-modifizierten Derivate genau der umgekehrte Zusammenhang beobachtet. Theoretische Modellstudien könnten eine Abhilfe zum Verständnis dieses Phänomens liefern.

Sowohl Isotopen-Austausch-Experimente als auch Rezeptor-Bindungsstudien stehen für die SiFA-Verbindungen **38**, **39** und **41** noch aus. Sollten sich diese Verbindungen gut mit ^{18}F markieren lassen und eine genügend hohe *in vitro* und *in vivo* Stabilität aufweisen, könnten sie klinische Anwendung als Vorläufer für neue Radiopharmaka finden.

Eine sinnvolle Ergänzung dieser Arbeit scheinen Versuche zur Darstellung hydrophiler Silicium-Verbindungen zu sein. Diese sollten allerdings wenige Hydroxy-Gruppen tragen, da diese sich signifikant negativ auf die radiochemischen Ausbeuten auswirken. Eine denkbare Ansatzmöglichkeit wäre bei der Kombination von SiFA-Einheiten und Polyethylenglycolketten oder Kronenethern zu finden.

9 Experimenteller Teil

9.1 Allgemeines

Alle verwendeten Lösungsmittel werden bei Bedarf nach Standardverfahren getrocknet und gereinigt. Soweit nicht anders beschrieben, werden alle Reaktionen mit luft- oder feuchtigkeitsempfindlichen Substanzen unter Argonatmosphäre und Feuchtigkeitsausschluss durchgeführt.

Die NMR-Spektren werden an Spektrometern vom Typ Varian Mercury 200, Bruker DPX 300, Bruker DRX 400 und Bruker DRX 500 aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen werden in ppm angegeben. Zur Kalibrierung werden Me_4Si (^1H , ^{29}Si) 80%-ige H_3PO_4 (^{31}P) und CFCl_3 (^{19}F) benutzt. Im Fall der ^{13}C -NMR-Spektren wird das entsprechende Lösungsmittelsignal als interner Standard verwendet (C_6D_6 : 128.0 ppm, CDCl_3 : 77.0 ppm). Die NMR-Spektren werden bei Raumtemperatur gemessen. Für die Strukturaufklärung kommen ferner zweidimensionale NMR-Techniken (gCOSY, gHSQC, gHMBC) zur Anwendung.

Die Elementaranalysen werden an einem Gerät des Typs LECO-CHNS-932 und die Schmelzpunkte an einem Büchi 510 bestimmt. Die angegebenen Schmelzpunkte sind nicht korrigiert.

Niedrigaufgelöste Elektrospray-Massenspektren werden mit einem Thermoquest Finnigan Instrument aufgenommen, wobei Acetonitril ($c = 10^{-4}$ mol/L) als mobile Phase diente.

Hochaufgelöste Massenspektren werden mit einem LTQ Orbitrap System, gekoppelt an ein Accela HPLC-System (HPLC-Säule: Hypersil GOLD, 50 mm \times 1mm, 1.9 μm (Partikelgröße)) (HPLC-ESI-HRMS), und einem DFS System (Perfluorkerosin als Referenzsubstanz), gekoppelt mit einem Trace GC Ultra 2000 System (Säule: DB-5MS (25 m, 0.25 mm ID, Film 0.1 μm) und einen TriPlus Autosampler, (GC-EI-HRMS) aufgenommen. Alle Geräte sind von der Firma Thermo Electron.

Die Drehwinkelbestimmungen erfolgen an einem Perkin Elmer Polarimeter 341 mit der Na_D -Linie.

Die Aufnahme der IR-Spektren erfolgt als KBr-Pressling an einem IFS 28 Fourierspektrometer der Firma Bruker.

Säulenchromatographische Aufreinigung erfolgt an Kieselgel der Firma Acros (Kieselgel 60, Porengröße 0.035-0.06 mm).

9.2 Darstellung der Markierungsvorläufer für die Seitenketten-Modifizierung von Proteinen

1-(*tert*-Butyldimethylsilylsulfanyl)-4-(di-*tert*-butyl-fluorsilyl)-benzol (2a)

Zu einer auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlten Lösung von (4-Bromo-phenylsulfanyl)-*tert*-butyldimethylsilan^[30] (2.61 g, 8.60 mmol) in Diethylether (30 mL) wird eine Lösung von *tert*-Butyllithium in Pentan (15.2 mmol) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird 30 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt und tropfenweise zu einer auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlten Lösung von Di-*tert*-butyldifluorsilan (1.86 g, 10.32 mmol) in Diethylether (30 mL) gegeben^[11]. Die Reaktionslösung wird innerhalb von 12 h auf Raumtemperatur gebracht und mit einer gesättigten NaCl-Lösung versetzt. Die organische Phase wird getrennt und die wässrige Phase wird mit Diethylether extrahiert (3×50 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Das erhaltene gelbe Öl besteht aus Di-*tert*-butyl-fluorphenylsulfanyl-silan (16%) und 1-(*tert*-Butyl-dimethylsilyl-sulfanyl)-4-(di-*tert*-butyl-fluor-silyl)-benzol (84%). Das Gemisch wird mittels Destillation getrennt und ergibt 2.74g (7.13 mmol, 83%) **2a** (Sdp. $188\text{--}190\text{ }^{\circ}\text{C}$, 5×10^{-3} Torr) als ein gelbes Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (300.13 MHz, CDCl_3): δ 7.44 (m, 4H, H_{arom}), 1.03 (d, $^4J(^1\text{H}\text{--}^{19}\text{F}) = 1.1\text{ Hz}$, 18H, $\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)_2$), 0.95 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.17 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (100.63 MHz, CDCl_3): δ 134.5 (s, C_i), 134.0 (d, $^3J(^{13}\text{C}\text{--}^{19}\text{F}) = 4\text{ Hz}$, C_m), 133.6 (s, C_o), 131.7 (d, $^2J(^{13}\text{C}\text{--}^{19}\text{F}) = 14\text{ Hz}$, C_p), 27.2 (s, $\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)_2$), 26.3 (s, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 20.1 (d, $^2J(^{13}\text{C}\text{--}^{19}\text{F}) = 12\text{ Hz}$, $\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)_2$), 18.9 (s, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), -6.8 (s, SiCH_3).

$^{19}\text{F-NMR}$ (282.38 MHz, CDCl_3): δ -191.5 (s, $^1J(^{19}\text{F}\text{--}^{29}\text{Si}) = 298\text{ Hz}$).

$^{29}\text{Si}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (59.63 MHz, CDCl_3): δ 14.4 (d, $^1J(^{29}\text{Si}\text{--}^{19}\text{F}) = 298\text{ Hz}$), 24.6 (s, $\text{SiMe}_2\text{-}t\text{-Bu}$).

Elementaranalyse: Berechnet (%) für $\text{C}_{20}\text{H}_{37}\text{FSSi}_2$ (384.74 g/mol) C 62.4, H 9.7, gefunden C 62.3, H 9.4.

HR-GC-EI-MS: Berechnet (m/z) für $[\text{C}_{20}\text{H}_{37}\text{F}^{32}\text{S}^{28}\text{Si}_2]^+$ 384.2133, gefunden 384.2146.

2-[4-(Di-*tert*-butyl-fluorsilyl)-phenyl]-1,1,1,3,3,3-hexamethyldisilazan (2b)

Zu einer auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlten Lösung von 2-(4-bromo-phenyl)-1,1,1,3,3,3-hexamethyl-disilazan ^[32] (5.50 g, 17 mmol) in Diethylether (60 mL) wird eine Lösung von *tert*-Butyllithium in Pentan (24 mL, 1.5 mol/L, 36 mmol) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird 30 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt und tropfenweise zu einer auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlten Lösung von Di-*tert*-butyldifluorsilan (3.67 g, 20.4 mmol) in Diethylether (50 mL) zugegeben ^[32]. Die Reaktionslösung wird innerhalb von 12 h auf Raumtemperatur gebracht und mit einer gesättigten NaCl-Lösung versetzt. Die organische Phase wird getrennt und die wässrige Phase wird mit Diethylether extrahiert ($3 \times 100\text{ mL}$). Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Das verbleibende farblose Öl (6.55 g, 16.5 mmol, 97%) erstarrt an der Luft (Smp. $38\text{ }^{\circ}\text{C}$) in Form von farblosen Kristallen.

$^1\text{H-NMR}$ (300.13 MHz, CDCl_3): δ 7.66 (d, $^3J(^1\text{H}-^1\text{H}) = 8.1\text{ Hz}$, 2H, H_m), 7.01 (d, $^3J(^1\text{H}-^1\text{H}) = 8.1\text{ Hz}$, 2H, H_o), 1.19 (d, $^4J(^1\text{H}-^{19}\text{F}) = 1.0\text{ Hz}$, 18H, $\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)_2$), 0.18 (s, 18H, $(\text{Si}(\text{CH}_3)_3)_2$).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (100.63 MHz, CDCl_3): δ 149.5 (s, C_i), 134.1 (d, $^3J(^{13}\text{C}-^{19}\text{F}) = 4\text{ Hz}$, C_m), 129.3 (s, C_o), 127.6 (d, $^2J(^{13}\text{C}-^{19}\text{F}) = 14\text{ Hz}$, C_p), 27.3 (s, $\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)_2$), 20.3 (d, $^2J(^{13}\text{C}-^{19}\text{F}) = 12\text{ Hz}$, $\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)_2$), 1.9 (s, $(\text{Si}(\text{CH}_3)_3)_2$).

$^{19}\text{F-NMR}$ (282.38 MHz, CDCl_3): δ -191.5 (s, $^1J(^{19}\text{F}-^{29}\text{Si}) = 298\text{ Hz}$).

$^{29}\text{Si}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (59.63 MHz, CDCl_3): δ 14.5 (d, $^1J(^{29}\text{Si}-^{19}\text{F}) = 298\text{ Hz}$ ($t\text{-Bu}$) $_2\text{FSi}$), 4.8 (s, 2Si $(\text{CH}_3)_3\text{Si}$).

Elementaranalyse: Berechnet (%) für $\text{C}_{20}\text{H}_{40}\text{FNSi}_3$ (397.79 g/mol) C 60.4, H 10.1, N 3.5, gefunden C 60.2, H 9.8, N 3.4.

HR-GC-EI-MS: Berechnet (m/z) für $[\text{C}_{20}\text{H}_{40}\text{FN}^{28}\text{Si}_3]^+$ 397.2447, gefunden 397.2450.

Di-*tert*-butyl(4-((*tert*-butyldimethylsilyloxy)methyl)phenyl)fluorsilan (2c)

Zu einer auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlten Lösung von (4-bromobenzyloxy)(*tert*-butyl)-dimethylsilan ^[35] (10 g, 33.2 mmol) in Diethylether (200 mL) wird eine Lösung von *tert*-Butyllithium in Pentan (46.5 mL, 1.5 mol/L, 69.5 mmol) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird 30 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt und tropfenweise zu einer auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ eingekühlten Lösung von Di-*tert*-butyldifluorsilan (7.21 g, 39.7 mmol, 1.2 Äq.) in Diethylether (150 mL) zugegeben. Die Reaktionslösung wird innerhalb von 12 h

auf Raumtemperatur gebracht und mit einer gesättigten NaCl-Lösung versetzt. Die organische Phase wird getrennt und die wässrige Phase wird mit Diethylether extrahiert (3×200 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Das verbleibende gelbliche Öl (12.4 g, 98%) wird ohne weitere Aufreinigung in der nächsten Reaktion eingesetzt.

¹H-NMR (400.13 MHz, CDCl₃): δ 7.57 (d, ³J(¹H–¹H) = 7.8 Hz, 2H, H_m), 7.34 (d, ³J(¹H–¹H) = 7.8 Hz, 2H, H_o), 4.76 (s, 2H, CH₂), 1.05 (s, 18H, Si(C(CH₃)₃)₂), 0.95 (s, 9H, SiC(CH₃)₃) 0.11 (s, 6H Si(CH₃)₂).

¹³C{¹H}-NMR (100.63 MHz, CDCl₃): δ 142.7 (s, C_i), 133.8 (d, ³J(¹³C–¹⁹F) = 4 Hz, C_m), 131.7 (d, ²J(¹³C–¹⁹F) = 14 Hz, C_p), 125.1 (s, C_o), 64.7 (s, CH₂), 27.3 (s, Si(C(CH₃)₃)₂), 26.1 (s, SiC(CH₃)₃), 25.9 (s, SiC(CH₃)₃) 20.2 (d, ²J(¹³C–¹⁹F) = 12 Hz, Si(C(CH₃)₃)₂), –5.0 (s, Si(CH₃)₂).

¹⁹F-NMR (188.29 MHz, C₆D₆): δ –189.9 (s, ¹J(¹⁹F–²⁹Si) = 298 Hz).

Elementaranalyse: Berechnet (%) für C₂₁H₃₉FOSi₂ (382.70 g/mol) C 65.9, H 10.3, gefunden C 66.1, H 9.8.

HR-GC-EI-MS: Berechnet (m/z) für [C₂₁H₃₉OF²⁸Si₂]⁺ 382.2523, gefunden 382.2528.

Di-*tert*-butylfluor-(4-((trimethylsilyl)ethynyl)phenyl)silan (2d)

Zu einer auf –78 °C gekühlten Lösung von (4-(Bromphenyl)ethynyl)trimethylsilan (4.04 g, 15.64 mmol) in Diethylether (250 mL) wird eine Lösung von *tert*-Butyllithium in Pentan (18.4 mL, 1.7 mol/L, 31.3 mmol) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird 30 min bei –78 °C gerührt und tropfenweise zu einer auf 78 °C eingekühlten Lösung von Di-*tert*-butyldifluorsilan (3.10 g, 17.2 mmol, 1.2 Äq.) in Diethylether (150 mL) gegeben. Die Reaktionslösung wird innerhalb von 12 h auf Raumtemperatur gebracht und anschließend mit Wasser (100 mL) hydrolysiert. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase wird mit Diethylether (3×100 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit Wasser (1×) und gesättigter Natriumchlorid-Lösung (1×) gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Das erhaltene schwach gelbe, trübe Öl wird säulenchromatographisch an Silica-Gel gereinigt (Eluationsmittel: Pentan). Das Produkt wird als eine farblose Flüssigkeit (4.64 g, 13.87 mmol, 87%) erhalten, die beim Stehen zu einem Feststoff erstarrt (Smp. 47–49 °C, Sdp. 170 °C, 4 mbar).

$^1\text{H-NMR}$ (300.13 MHz, CDCl_3): δ 7.54 (d, 2H, H_m , $^3J(^1\text{H}-^1\text{H}) = 8$ Hz), 7.46 (d, 2H, H_o , $^3J(^1\text{H}-^1\text{H}) = 8$ Hz), 1.04 (d, 18H, $\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)_2$, $^1J(^1\text{H}-^{13}\text{C}) = 126$ Hz, $^4J(^1\text{H}-^{19}\text{F}) = 1$ Hz), 0.25 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, $^1J(^1\text{H}-^{13}\text{C}) = 120$ Hz).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (100.63 MHz, CDCl_3): δ 134.4 (d, $^2J(^{13}\text{C}-^{19}\text{F}) = 14$ Hz, C_p), 133.7 (d, $^3J(^{13}\text{C}-^{19}\text{F}) = 4$ Hz, C_m), 130.9 (s, C_o), 124.1 (s, C_i), 104.86 (s, PhCCSi), 95.30 (s, PhCCSi), 27.25 (s, $\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)_2$), 20.22 (d, $^2J(^{13}\text{C}-^{19}\text{F}) = 12$ Hz, $\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)_2$), -0.06 (s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$).

$^{19}\text{F-NMR}$ (282.38 MHz, CDCl_3): δ -188.2 (s, $^1J(^{19}\text{F}-^{29}\text{Si}) = 298$ Hz).

$^{29}\text{Si}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (59.63 MHz, CDCl_3): δ -17.4 (s), 14.01 (d, $^1J(^{29}\text{Si}-^{19}\text{F}) = 298$ Hz).

Elementaranalyse: berechnet (%) für $\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{FSi}_2$ (334.62 g/mol) C 68.2, H 9.3, gefunden C 68.5, H 9.5.

HR-GC-EI-MS: Berechnet (m/z) für $[\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{F}^{28}\text{Si}_2]^+$ 334.1943, gefunden 334.1941.

4-(Di-*tert*-butyl-fluorsilyl)-thiophenol (3a)

Eine Lösung von **2a** (2.6 g, 6.75 mmol) und Trifluoressigsäure (7.7g, 5.2 mL, 67.5 mmol) in Dichlormethan (10 mL) wird 24 h bei Raumtemperatur gerührt.^[30] Die flüchtigen Komponenten werden im Vakuum entfernt (bis zu 10^{-3} Torr). Verbindung **3a** wird als gelbliches, luftempfindliches Öl in quantitativer Ausbeute erhalten (1.82 g, 6.75 mmol).

$^1\text{H-NMR}$ (300.13 MHz, C_6D_6): δ 7.47 (d, $^3J(^1\text{H}-^1\text{H}) = 8$ Hz, 2H, H_{arom}), 7.07 (d, $^3J(^1\text{H}-^1\text{H}) = 8$ Hz, 2H, H_{arom}), 3.12 (s, 1H, SH), 1.09 (d, $^4J(^1\text{H}-^{19}\text{F}) = 1$ Hz, 18H, $\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)_2$).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (75.48 MHz, C_6D_6): δ 134.5 (d, $^3J(^{13}\text{C}-^{19}\text{F}) = 4$ Hz, C_m), 133.9 (s, C_i), 129.9 (d, $^2J(^{13}\text{C}-^{19}\text{F}) = 14$ Hz, C_p), 128.2 (s, C_o), 27.2 (s, $\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)_2$), 20.2 (d, $^2J(^{13}\text{C}-^{19}\text{F}) = 12$ Hz, $\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)_2$).

$^{19}\text{F-NMR}$ (282.38 MHz, CDCl_3): δ -190.7 (s, $^1J(^{19}\text{F}-^{29}\text{Si}) = 298$ Hz).

$^{29}\text{Si}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (59.63 MHz, CDCl_3): δ 14.2 (d, $^1J(^{29}\text{Si}-^{19}\text{F}) = 298$ Hz).

IR (KBr): ν (SH) 2571 cm^{-1} .

Elementaranalyse: Berechnet (%) für $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{FSSi}$ (270.48 g/mol) C 62.2, H 8.6, gefunden C 62.0, H 8.7.

HR-GC-EI-MS: Berechnet (m/z) für $[\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{F}^{32}\text{S}^{28}\text{Si}]^+$ 270.1268, gefunden 270.1269.

***p*-Aminophenyl-di-*tert*-butylfluorsilan (3b)**

Gasförmiges HCl (10 Äq., frisch dargestellt aus NaCl und H₂SO₄) wird langsam durch eine Lösung von **2b** (2.45 g, 6.16 mmol) in Chloroform (50 mL) geleitet. Während dessen wird die Lösung unter Rückfluss erwärmt. Die flüchtigen Komponenten werden nach beendeter Reaktion im Vakuum entfernt. Der verbliebene Feststoff wird im Vakuum getrocknet (1×10⁻³ Torr). Isoliert werden 1.78 g 4-(Di-*tert*-butyl-fluorsilyl)-phenylamin Hydrochlorid als weißer amorpher Feststoff, der in Diethylether gelöst und mit einer gesättigten NaHCO₃-Lösung extrahiert wird. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird erneut mit Diethylether extrahiert (3×50 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Erhalten werden 1.56 g (6.16 mmol, quantitative Ausbeute) von **3b** als braunes Öl.

¹H-NMR (300.13 MHz, C₆D₆): δ 7.57 (d, ³J(¹H-¹H) = 8 Hz, 2H, H_m), 6.42 (d, ³J(¹H-¹H) = 8 Hz, 2H, H_o), 2.97 (br, 2H, NH₂), 1.19 (d, ⁴J(¹H-¹⁹F) = 1 Hz, 18H, Si(C(CH₃)₃)₂).

¹³C{¹H}-NMR (75.48 MHz, C₆D₆): δ 148.2 (s, C_i), 135.2 (d, ³J(¹³C-¹⁹F) = 4 Hz, C_m), 120.3 (d, ²J(¹³C-¹⁹F) = 14 Hz, C_p), 114.4 (s, C_o), 27.4 (s, Si(C(CH₃)₃)₂), 20.3 (d, ²J(¹³C-¹⁹F) = 12 Hz, SiC(CH₃)₃).

¹⁹F-NMR (282.38 MHz, CDCl₃): δ -190.7 (s, ¹J(¹⁹F-²⁹Si) = 296 Hz).

²⁹Si{¹H}-NMR (59.63 MHz, CDCl₃): δ 14.2 (d, ¹J(²⁹Si-¹⁹F) = 296 Hz).

IR (KBr): ν_s (NH₂) 3388 cm⁻¹, ν_{as} (NH₂) 3475 cm⁻¹.

Elementaranalyse: Berechnet (%) für C₁₄H₂₄FNSi (253.43 g/mol) C 66.4, H 9.6, N 5.5, gefunden C 66.5, H 9.6, N 5.4.

HR-GC-EI-MS: Berechnet (m/z) für [C₁₄H₂₄FN²⁸Si]⁺ 270.1659, gefunden 253.1657.

4-(Di-*tert*-butylfluorsilyl)-benzylalkohol (3c)

Zu einer Suspension von **2c** (12 g, 31.4 mmol) in Methanol (300 mL) wird eine katalytische Menge einer konzentrierten wässrigen HCl-Lösung zugegeben^[35]. Das Reaktionsgemisch wird 18 h bei Raumtemperatur gerührt, wobei eine homogene Lösung entsteht. Das Lösungsmittel und die flüchtigen Komponenten werden im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in 200 mL Diethylether aufgenommen und mit einer gesättigten NaHCO₃-Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wird mit Diethylether extrahiert (3×200 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Man

erhält 7.7 g (91%) von **3c** als gelbliches Öl, welches sich nach einigen Stunden verfestigt (Smp. 82 °C).

¹H-NMR (400.13 MHz, C₆D₆): δ 7.67 (d, ³J(¹H–¹H) = 7.7 Hz, 2H, H_m), 7.55 (d, ³J(¹H–¹H) = 7.7 Hz, 2H, H_o), 4.33 (d, 2H, ³J(¹H–¹H) = 4.6 Hz, CH₂), 1.21 (t, ³J(¹H–¹H) = 4.6 Hz, OH), 1.11 (s, 18H, Si(C(CH₃)₃)₂).

¹³C{¹H}-NMR (100.63 MHz, C₆D₆): δ 143.0 (s, C_i), 134.0 (d, ³J(¹³C–¹⁹F) = 4 Hz, C_m), 132.2 (d, ²J(¹³C–¹⁹F) = 14 Hz, C_p), 125.9 (s, C_o), 64.4 (s, CH₂), 27.2 (s, Si(C(CH₃)₃)₂), 20.0 (d, ²J(¹³C–¹⁹F) = 12 Hz, Si(C(CH₃)₃)₂).

¹⁹F-NMR (188.29 MHz, C₆D₆): δ –189.2 (s, ¹J(¹⁹F–²⁹Si) = 298 Hz).

IR (KBr) ν (OH) 3296 cm⁻¹.

Elementaranalyse: Berechnet (%) für C₁₅H₂₅FOSi (268.44 g/mol): C 67.1, H 9.4, gefunden C 67.1, H 9.3.

HR-GC-EI-MS: Berechnet (m/z) für [C₁₅H₂₅OF²⁸Si]⁺ 268.1653, gefunden 268.1650.

Di-*tert*-butyl-(4-ethinylphenyl)fluorsilan (**3d**)

Zu einer Lösung von Di-*tert*-butylfluor(4-((trimethylsilyl)ethinyl)phenyl)silan (**2d**, 4.64 g, 13.87 mmol) in THF (285 mL) und EtOH (57 mL) wird eine Silbernitrat-Lösung (2.84 g, 16.64 mmol, 1.2 Äq.) in Wasser (57 mL) zugegeben und die Reaktionsmischung wird 1.5 h bei RT gerührt. Festes Kaliumiodid (90%, 3.20 g, 17.33 mmol, 1.25 Äq.) wird zugegeben und es wird weitere 15 min bei RT gerührt, wobei ein gelber Feststoff ausfällt. Die Suspension wird über ein Celite-Kissen filtriert, das Celite-Kissen wird mit Diethylether (700 mL) gewaschen, das Lösungsmittel wird aus dem Filtrat größtenteils im Vakuum entfernt und der Rückstand wird mit Diethylether (3×100 mL) gewaschen. Die organischen Phasen werden vereinigt, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Filtration über Silica-Gel (Eluationsmittel: Pentan) liefert **3d** (3.37 g, 12.84 mmol, 93%) als farbloses Öl, das nach einigen Tagen kristallisiert (Smp.: 32 °C, Sdp.: 153 °C, ca. 4 mbar).

¹H-NMR (400.13 MHz, CDCl₃): δ 7.57 (d, 2H, H_m, ³J(¹H–¹H) = 8 Hz), 7.50 (d, 2H, H_o, ³J(¹H–¹H) = 8 Hz), 3.12 (s, 1H, CCH), 1.05 (d, 18H, Si(C(CH₃)₃)₂, ⁴J(¹H–¹⁹F) = 1.1 Hz).

¹³C{¹H}-NMR (100.63 MHz, CDCl₃): δ 134.8 (d, ²J(¹³C–¹⁹F) = 14 Hz, C_p), 133.8 (d, ³J(¹³C–¹⁹F) = 4 Hz, C_m), 131.1 (s, C_o), 123.2 (s, C_i), 78.1 (s, CCH), 27.3 (s, Si(C(CH₃)₃)₂), 20.2 (d, ²J(¹³C–¹⁹F) = 12 Hz, Si(C(CH₃)₃)₂).

$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ -NMR (282.38 MHz, CDCl_3): δ -188.1 (s, $^1J(^{19}\text{F}-^{29}\text{Si}) = 298$ Hz).

$^{29}\text{Si}\{^1\text{H}\}$ -NMR (59.63 MHz, CDCl_3): δ 14.0 (d, $^1J(^{29}\text{Si}-^{19}\text{F}) = 298$ Hz).

IR (KBr): ν_{as} (CH) 3304 cm^{-1} , ν_{s} (CH) 2934, 2861 cm^{-1} .

Elementaranalyse: Berechnet (%) für $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{FSi}$ (262.44 g/mol): C 73.2, H 8.8, gefunden C 73.1, H 8.9.

HR-GC-EI-MS: Berechnet (m/z) für $[\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{F}^{28}\text{Si}]^+$ 262.1548, gefunden 262.1543.

Di-*tert*-butyl-fluor-(4-isothiocyanatophenyl)-silan (4a)

Eine Lösung von Thiophosgen (14.4 mmol, 1.14 mL) in Toluol (30 mL) wird bei 0 °C tropfenweise mit einer Lösung von **3a** (4-(di-*tert*-butyl-fluor-silyl)-phenylamin, (0.91 g, 3.6 mmol) in Toluol (20 mL) versetzt^[38]. Die Reaktionslösung wird 4 h unter Rückfluss erwärmt und dann wieder auf Raumtemperatur gebracht. Die flüchtigen Komponenten werden im Vakuum entfernt und man erhält 1.05 g (14.4 mmol, quantitative Ausbeute) von **4a** als dunkelbraunes Öl.

^1H -NMR (300.13 MHz, CDCl_3): δ 7.59 (d, $^3J(^1\text{H}-^1\text{H}) = 8$ Hz, 2H, H_m), 7.23 (d, $^3J(^1\text{H}-^1\text{H}) = 8$ Hz, 2H, H_o), 1.04 (s, 18H, $\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)_2$).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (75.48 MHz, CDCl_3): δ 136.1 (s, NCS), 135.1 (d, $^3J(^{13}\text{C}-^{19}\text{F}) = 4$ Hz, C_m), 133.4 (d, $^2J(^{13}\text{C}-^{19}\text{F}) = 14$ Hz, C_p), 132.5 (s, C_i), 124.9 (s, C_o), 27.2 (s, $\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)_2$), 20.3 (d, $^2J(^{13}\text{C}-^{19}\text{F}) = 12$ Hz, $\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)_2$).

^{19}F -NMR (282.38 MHz, CDCl_3): δ -191.1 (s, $^1J(^{19}\text{F}-^{29}\text{Si}) = 297$ Hz).

$^{29}\text{Si}\{^1\text{H}\}$ -NMR (59.63 MHz, CDCl_3): δ 14.2 (d, $^1J(^{29}\text{Si}-^{19}\text{F}) = 297$ Hz).

IR (KBr): ν (CN) 2092 cm^{-1} , ν (CS) 732 cm^{-1} .

Elementaranalyse: Berechnet (%) für $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{FNSSi}$ (295.49 g/mol): C 60.9, H 7.5, N 4.7, gefunden C 61.1, H 7.4, N 4.5.

HR-GC-EI-MS: Berechnet (m/z) für $[\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{FN}^{32}\text{S}^{28}\text{Si}]^+$ 295.1221, gefunden 295.1227.

Di-*tert*-butylfluor-(4-isocyanato-phenyl)-silan (4b)

Eine 20%-ige Phosgen-Lösung in Toluol (30 mL, 57 mmol) wird bei 0 °C tropfenweise mit einer Lösung von **3a** (1.44 g, 5.7 mmol) in Toluol (20 mL) versetzt^[38]. Die Reaktionslösung wird 4 h unter Rückfluss erwärmt und dann wieder auf Raumtemperatur gebracht. Die flüchtigen Komponenten werden im Vakuum

entfernt und man erhält 1.42 g (5.1 mmol, 89%) **4b** als grün-braunes Öl, welches sich nach einigen Stunden verfestigt.

¹H-NMR (300.13 MHz, CDCl₃): δ 7.56 (d, ³J(¹H–¹H) = 7.5 Hz, 2H, H_m), 7.12 (d, ³J(¹H–¹H) = 7.5 Hz, 2H, H_o), 1.05 (s, 18H, Si(C(CH₃)₃)₂).

¹³C{¹H}-NMR (75.48 MHz, CDCl₃): δ 135.2 (d, ³J(¹³C–¹⁹F) = 4 Hz, C_m), 134.7 (s, C_i), 131.3 (d, ²J(¹³C–¹⁹F) = 15 Hz, C_p), 125.1 (s, C_o), 27.3 (s, Si(C(CH₃)₃)₂), 20.2 (d, ²J(¹³C–¹⁹F) = 12 Hz, Si(C(CH₃)₃)₂).

¹⁹F-NMR (282.38 MHz, CDCl₃): δ –191.2 (s, ¹J(¹⁹F–²⁹Si) = 298 Hz).

²⁹Si{¹H}-NMR (59.63 MHz, CDCl₃): δ 14.2 (d, ¹J(²⁹Si–¹⁹F) = 298 Hz).

IR (KBr): ν (C=N) 2263 cm⁻¹, ν (C=O) 1469 cm⁻¹.

Elementaranalyse: Berechnet (%) für C₁₅H₂₂FNOSi (279.43 g/mol): C 64.5, H 7.9, N 5.0, gefunden C 64.0, H 7.9, N 4.7.

HR-GC-EI-MS: Berechnet (m/z) für [C₁₅H₂₂OFN²⁸Si]⁺ 279.1449, gefunden 279.1423.

1-[4-(Di-*tert*-butyl-fluorsilyl)-phenyl]-pyrrole-2,5-dion (**5**)

In einem Zweihalskolben, ausgestattet mit einem Tropftrichter und Rückflusskühler wird Maleinsäureanhydrid (0.47 g, 4.8 mmol) in 20 mL Diethylether vorgelegt^[39] und solange gerührt, bis sich das Maleinsäureanhydrid löst. Eine Lösung von 4-(Di-*tert*-butyl-fluor-silanyl)-phenylamin (**3a**, 1.22 g, 4.8 mmol) in Diethylether (5 mL) wird zugegeben, wobei eine hochviskose Suspension entsteht. Diese wird eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt und dann auf 5 °C gekühlt. Ein cremefarbener Feststoff präzipitiert, wird filtriert, getrocknet im Vakuum und ohne weitere Aufreinigung in der nächste Stufe eingesetzt.

¹H-NMR (300.13 MHz, CDCl₃): δ 7.78 (d, ³J(¹H–¹H) = 7 Hz, 2H, H_m), 7.65 (d, ³J(¹H–¹H) = 7 Hz, 2H, H_o), 6.69 (d, ³J(¹H–¹H) = 13 Hz, 1H, CH), 6.36 (d, ³J(¹H–¹H) = 13 Hz, 1H, CH), 1.05 (s, 18H, Si(C(CH₃)₃)₂).

¹⁹F-NMR (282.38 MHz, CDCl₃): δ –191.2 (s, ¹J(¹⁹F–²⁹Si) = 297 Hz).

²⁹Si{¹H}-NMR (59.63 MHz, CDCl₃): δ 14.2 (d, ¹J(²⁹Si–¹⁹F) = 297 Hz).

In einem 50 mL Kolben werden Essigsäureanhydrid (5 mL) und wasserfreies Natriumacetat (0.5 g) vorgelegt.^[39] Die Säure (1.48 g, 4.2 mmol), erhalten von der oben beschriebenen Reaktion, wird zugegeben und die resultierende Suspension wird für 30 min im Wasserbad erwärmt bis eine klare gelbe Lösung entsteht.

Nachdem die Reaktionslösung wieder auf Raumtemperatur abgekühlt ist, wird diese mit 50 mL Eiswasser versetzt. Das Produkt fällt als gelber Feststoff aus, der filtriert und mit eiskaltem Wasser (3×10 mL) und mit Petrolether (20 mL, Sp 30-60 °C) gewaschen wird. Umkristallisieren aus *n*-Hexan liefert 1.05 g (3.16 mmol, 75%) von **5** als gelbe Nadeln (Smp. 125-126 °C).

¹H-NMR (300.13 MHz, CDCl₃): δ 7.69 (d, ³J(¹H-¹H) = 8 Hz, 2H, H_m), 7.38 (d, ³J(¹H-¹H) = 8 Hz, 2H, H_o), 6.85 (s, 2H, CH), 1.05 (s, 18H, Si(C(CH₃)₃)₂).

¹³C{¹H}-APT-NMR (75.48 MHz, CDCl₃): δ 169.5 (s, CO), 134.8 (d, ³J(¹³C-¹⁹F) = 5 Hz, C_m), 134.4 (s, CH), 133.7 (d, ²J(¹³C-¹⁹F) = 15 Hz, C_ρ), 132.6 (s, C_i), 124.8 (s, C_o), 27.4 (s, Si(C(CH₃)₃)₂), 20.4 (d, ²J(¹³C-¹⁹F) = 12 Hz, Si(C(CH₃)₃)₂).

¹⁹F-NMR (282.38 MHz, CDCl₃): δ -191.1 (s, ¹J(¹⁹F-²⁹Si) = 299 Hz).

²⁹Si{¹H}-NMR (59.63 MHz, CDCl₃): δ 14.3 (d, ¹J(²⁹Si-¹⁹F) = 299 Hz).

IR (KBr): ν (C=O) 1709 cm⁻¹.

Elementaranalyse: Berechnet (%) für C₁₈H₂₄FNO₂Si (279.43 g/mol): C 64.8, H 7.3, N 4.2, gefunden C 64.5, H 7.3, N 4.0.

HR-GC-EI-MS: Berechnet (m/z) für [C₁₈H₂₄O₂FN²⁸Si]⁺ 333.1555, gefunden 333.1554.

4-(Di-*tert*-butylfluorsilyl)benzaldehyd (**6**)

Zu einer im Eiswasser-Bad gekühlten Lösung von Pyridiniumchlorochromat (10.4 g, 48.2 mmol) in Dichlormethan (250 mL) wird tropfenweise eine Lösung des Alkohols **3c** gegeben (5.18 g, 19.3 mmol in 100 mL CH₂Cl₂)^[44]. Das Reaktionsgemisch wird 30 min bei 0 °C and 2.5 h bei Raumtemperatur gerührt, wasserfreier Diethylether wird zugegeben und die überstehende Lösung wird von der schwarzen gummiartigen Substanz dekantiert. Der unlösliche Feststoff wird gründlich mit Diethylether gewaschen und die vereinigten organischen Phasen werden über Silica-Gel filtriert. Die Lösungsmittel werden im Vakuum entfernt. Der Aldehyd **6** (4.93 g, 18.5 mmol, 96%) wird als gelbliches Öl isoliert. Die NMR-Spektren, das IR und das Massenspektrum stimmen mit den Literaturdaten überein^[6].

4-(Di-*tert*-butylfluorsilyl)benzoesäure (**7**)

Zu einer Mischung, die aus dem Aldehyd **6** (2.0 g, 7.47 mmol), *tert*-Butanol (45 mL), Dichlormethan (5 mL) und 1.25 M NaH₂PO₄ · H₂O Puffer (30 mL) mit pH 4.0 – 4.5 wird bei Raumtemperatur eine wässrige 1 M KMnO₄ Lösung (45 mL) zugetropft.^[45]

Nach 25 min wird die Reaktionsmischung auf 5 °C gekühlt und ein Überschuss an KMnO_4 wird zugesetzt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von einer gesättigten Na_2SO_3 -Lösung (20 mL) unterbrochen. Durch Zugabe von 2 M HCl (37.5 mL) wird das MnO_2 aufgelöst. Die erhaltene farblose Lösung wird mit Diethylether extrahiert (3×150 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden mit einer gesättigten NaHCO_3 Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und die Lösung wird filtriert. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Der weiße Feststoff wird durch Umkristallisieren aus Et_2O / *n*-Hexan gereinigt, man erhält die Carbonsäure **7** (1.95 g, 93%) als farblose Kristalle (Smp. 203 °C).

$^1\text{H-NMR}$ (200.13 MHz, C_6D_6): δ 8.08 (d, $^3J(^1\text{H}-^1\text{H}) = 8$ Hz, 2H, H_m), 7.56 (d, $^3J(^1\text{H}-^1\text{H}) = 8$ Hz, 2H, H_o), 0.96 (d, $^4J(^1\text{H}-^{19}\text{F}) = 1$ Hz, 18H, $\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)_2$).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (100.63 MHz, C_6D_6): δ 171.8 (s, COOH), 140.8 (d, $^2J(^{13}\text{C}-^{19}\text{F}) = 13$ Hz, C_p), 133.9 (d, $^3J(^{13}\text{C}-^{19}\text{F}) = 4$ Hz, C_m), 130.4 (s, C_i), 129.1 (s, C_o), 27.0 (s, $\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)_2$), 19.9 (d, $^2J(^{13}\text{C}-^{19}\text{F}) = 12$ Hz, $\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)_2$).

$^{19}\text{F-NMR}$ (188.29 MHz, C_6D_6): δ -188.4 (s, $^1J(^{19}\text{F}-^{29}\text{Si}) = 300$ Hz).

IR (KBr) ν (OH) 3002 cm^{-1} , ν (C=O) 1705 cm^{-1} .

Elementaranalyse: Berechnet (%) für $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{FO}_2\text{Si}$ (282.43 g/mol) C 63.8, H 8.2, gefunden C 63.7, H 8.2.

HR-GC-EI-MS: Berechnet (m/z) für $[\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{O}_2\text{F}^{28}\text{Si}]^-$ 281.1379, gefunden 281.1367.

2,5-Dioxopyrrolidin-1-yl 4-(di-*tert*-butylfluorsilyl)benzoat (**8a**)

Zu einer Lösung der Carbonsäure **7** (0.87 g, 3.08 mmol) und 1-Hydroxysuccinimid (HO-Su) in Dimethylformamid (10 mL) wird bei Raumtemperatur 1-Ethyl-3-(3'-diamino-propyl)carbodiimid Hydrochlorid (EDCI) zugegeben.^[48] Der Reaktionsfortschritt wird mittels Dünnschicht-Chromatographie verfolgt. Nachdem die Edukt-Spots nicht mehr zu beobachten sind, wird dem Reaktionsgemisch Wasser zugesetzt. Der gebildete Feststoff wird durch Filtration abgetrennt. Das Filtrat wird mit Diethylether extrahiert (3×50 mL), die organische Phase wird mit einer gesättigten NaCl-Lösung (30 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird der weiße Feststoff aus *n*-Hexan umkristallisiert. Verbindung **8a** wird als farblose Nadeln erhalten (0.96 g, 2.53 mmol, 82%, Smp. 43-44 °C).

$^1\text{H-NMR}$ (400.13 MHz, CDCl_3): δ 8.11 (d, $^3J(^1\text{H}-^1\text{H}) = 8$ Hz, 2H, H_m), 7.75 (d, $^3J(^1\text{H}-^1\text{H}) = 8$ Hz, 2H, H_o), 2.89 (s, 4H, CH_2), 1.07 (s, 18H, $\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)_2$).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (100.63 MHz, CDCl_3): δ 169.1 (s, CO), 161.8 (s, COO), 142.8 (d, $^2J(^{13}\text{C}-^{19}\text{F}) = 14$ Hz, C_p), 134.2 (d, $^3J(^{13}\text{C}-^{19}\text{F}) = 4$ Hz, C_m), 129.1 (s, C_i), 125.8 (s, C_o), 27.1 (s, $\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)_2$), 25.6 (s, CH_2), 20.1 (d, $^2J(^{13}\text{C}-^{19}\text{F}) = 12$ Hz, $\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)_2$).

^{19}F -NMR (188.29 MHz, CDCl_3): δ -188.9 (s, $^1J(^{19}\text{F}-^{29}\text{Si}) = 298$ Hz).

Elementaranalyse: Berechnet (%) für $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{FNO}_4\text{Si}$ (379.49 g/mol): C 60.1, H 6.9, N 3.7, gefunden C 60.2, H 6.8, N 3.4.

HR-GC-EI-MS: Berechnet (m/z) für $[\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{NF}^{28}\text{Si}]^+$ 379.1609, gefunden 379.1601.

Perfluorophenyl 4-(di-*tert*-butylfluorsilyl)benzoat (8b)

Zu einer Lösung, bestehend aus der Carbonsäure **7** (0.5 g, 1.77 mmol) und Pentafluorphenol (0.36 g, 1.94 mmol) in Dioxan (10 mL) wird 1,3-Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) (0.4 g, 19.4 mmol) zugegeben.^[49] Das Reaktionsgemisch wird 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Der gebildete Dicyclohexylharnstoff wird filtriert und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Umkristallisieren aus *n*-Hexan ergibt **8b** (0.59 g, 1.3 mmol, 74%) als weißer, amorpher Feststoff (Smp. 87 °C).

^1H -NMR (400.13 MHz, CDCl_3): δ 8.18 (d, $^3J(^1\text{H}-^1\text{H}) = 8$ Hz, 2H, H_m), 7.80 (d, $^3J(^1\text{H}-^1\text{H}) = 8$ Hz, 2H, H_o), 1.07 (s, 18H, $\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)_2$).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (100.63 MHz, CDCl_3): δ 162.6 (s, COO), 142.6 (d, $^2J(^{13}\text{C}-^{19}\text{F}) = 14$ Hz, C_p), 140.0, 139.5, 137.9 (m, C_{arom} , C_6F_5), 134.3 (d, $^3J(^{13}\text{C}-^{19}\text{F}) = 4$ Hz, C_m), 129.3 (s, C_i), 127.8 (s, C_o), 125.3 (m, C_{arom} , C_6F_5), 27.1 (s, $\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)_2$), 20.1 (d, $^2J(^{13}\text{C}-^{19}\text{F}) = 12$ Hz, $\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)_2$).

^{19}F -NMR (188.29 MHz, CDCl_3): δ -152.8 (d, $^3J(^{19}\text{F}-^{19}\text{F}) = 17$ Hz, 2F, F_o), -158.3 (t, $^3J(^{19}\text{F}-^{19}\text{F}) = 21$ Hz, 1F, F_p), -162.8 (dt, $^3J(^{19}\text{F}-^{19}\text{F}) = 17$ Hz, $^3J(^{19}\text{F}-^{19}\text{F}) = 21$ Hz, 2F, F_m), -188.9 (s, $^1J(^{19}\text{F}-^{29}\text{Si}) = 298$ Hz, 1F, SiF).

Elementaranalyse: Berechnet (%) für $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{F}_6\text{O}_2\text{Si}$ (448.47 g/mol): C 56.2, H 4.9, gefunden C 56.5, H 5.3.

HR-GC-EI-MS: Berechnet (m/z) für $[\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{O}_2\text{F}_6^{28}\text{Si}-\text{C}_4\text{H}_9]^+$ 391.0584, gefunden 391.0564.

9.3 Darstellung einer SiFA-modifizierten Aminosäure und Festphasen-peptidsynthese

9.3.1 Strecker-Aminosäure Synthese

[2-(4-Bromophenyl)ethoxy]-*tert*-butyldimethylsilan (**10**)

Zu einer Suspension von LiAlH_4 (2.21 g, 5.8 mmol) in Diethylether (70 mL) wird langsam unter Eiskühlung eine Lösung von 2-(4-Bromophenyl)essigsäure (10 g, 4.7 mmol) in Diethylether (80 mL) gegeben.^[44a, 112] Die Suspension wird 15 min bei Raumtemperatur gerührt und der Überschuss LiAlH_4 wird mit Wasser hydrolysiert, wobei weißer Feststoff ausfällt. Schwefelsäure (10% aq., 70 mL) wird zugegeben, um den Niederschlag aufzulösen. Die organische Phase wird mit Wasser (80 mL) und einer gesättigten NaCl-Lösung (80 mL) gewaschen und die vereinigten wässrigen Phasen werden mit Diethylether extrahiert (3×50 mL). Die organischen Phasen werden vereinigt, über MgSO_4 getrocknet und filtriert. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das 2-(4-Bromo-phenyl)-ethanol (8.71 g, 43 mmol, 92%) wird als farblose Flüssigkeit erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400.13 MHz, CDCl_3): δ 7.39 (d, $^3J(^1\text{H}-^1\text{H}) = 8$ Hz, 2H, H_m), 7.05 (d, $^3J(^1\text{H}-^1\text{H}) = 8$ Hz, 2H, H_o), 3.75 (t, $^3J(^1\text{H}-^1\text{H}) = 7$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-OH}$), 2.75 (t, $^3J(^1\text{H}-^1\text{H}) = 7$ Hz, 2H, Ph- CH_2), 2.35 (s, 1H, OH).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (100.63 MHz, CDCl_3): δ 137.5 (s, C_i), 131.4 (s, C_m), 130.6 (s, C_p), 120.1 (s, C_m), 63.1 (s, Ph- CH_2), 38.3 (s, CH_2OH).

Das 2-(4-Bromo-phenyl)-ethanol (4.26 g, 22 mmol) und Imidazol (1.73 g, 25 mmol) werden in CH_2Cl_2 (40 mL) gelöst und 15 min bei Raumtemperatur gerührt^[113, 114]. *Tert*-Butyldimethylchlorsilan (3.83 g, 25 mmol) werden in CH_2Cl_2 gelöst und tropfenweise zu der Reaktionslösung gegeben, wobei sich sofort ein weißer Feststoff bildet. Nachdem das Reaktionsgemisch 22 h bei Raumtemperatur gerührt worden ist, wird es mit Wasser (120 mL) und einer gesättigten NaCl-Lösung gewaschen (120 mL). Die wässrigen Phasen werden mit CH_2Cl_2 (30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und nach Filtration wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Verbindung **10** wird als farblose Flüssigkeit (6.19 g, 20 mmol, 93%) erhalten.

¹H-NMR (400.63 MHz, CDCl₃): δ 7.36 (d, ³J(¹H–¹H) = 8 Hz, 2H, H_m), 7.05 (d, ³J(¹H–¹H) = 8 Hz, 2H, H_o), 3.75 (t, ³J(¹H–¹H) = 7 Hz, 2H, CH₂), 2.73 (t, ³J(¹H–¹H) = 7 Hz, 2H, CH₂), 0.83 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), –0.05 (s, 6H, Si(CH₃)₂).

2-[4-(Di-*tert*-butylfluorsilyl)phenyl]ethanol (11)

Zu einer auf –78 °C gekühlten Lösung von **10** (2.9 g, 9.2 mmol) in Diethylether (15 mL) wird langsam *tert*-Butyllithium (1.5 M in Pentan, 12.9 mL, 19.3 mmol, 2.1 Äq.) zugetropft^[30]. Nachdem die Lösung 15 min bei dieser Temperatur gerührt worden ist, wird Di-*tert*-butyldifluorsilan (1.99 g, 10.1 mmol, 1.2 Äq.) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird weitere 22 h gerührt, während dessen sie auf Raumtemperatur gebracht wird. Der Reaktionslösung werden 100 mL einer gesättigten NaCl-Lösung zugesetzt. Die organische Phase wird mit 50 mL Wasser gewaschen und die vereinigten wässrigen Phasen werden mit Diethylether extrahiert (3×50 mL). Die organischen Phasen werden vereinigt, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Man erhält 3.26 g (8.2 mmol, 90%) von 1-[2-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-ethyl]-4-(di-*tert*-butyl-fluor-silanyl)-benzol, welches in den nächsten Schritt ohne weitere Aufreinigung eingesetzt wird.

¹H-NMR (200.13 MHz, CDCl₃): δ 7.50 (d, ³J(¹H–¹H) = 8 Hz, 2H, H_m), 7.20 (d, ³J(¹H–¹H) = 8 Hz, 2H, H_o), 3.81 (t, ³J(¹H–¹H) = 7 Hz, 2H, CH₂-O), 2.81 (t, ³J(¹H–¹H) = 7 Hz, 2H, Ph-CH₂), 1.04 (d, 18H, Si(C(CH₃)₃)₂, ⁴J(¹H–¹⁹F) = 1 Hz), 0.82 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), –0.07 (s, 6H, Si(CH₃)₂).

¹⁹F-NMR (188.28 MHz, CDCl₃): δ –189.5 (s, ¹J(¹⁹F–²⁹Si) = 298 Hz).

Zu einer Suspension von 1-[2-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-ethyl]-4-(di-*tert*-butyl-fluor-silanyl)-benzol (1 g, 2.5 mmol) in Methanol (8 mL) werden 30 mg (0.1 mmol, 0.2 Äq.) N-Iodsuccinimid (NIS) gegeben und das Reaktionsgemisch wird 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Das entstandene Iod wird durch kontinuierliches Waschen mit *n*-Hexan entfernt. Das Produkt wird säulenchromatographisch gereinigt (Silica-Gel, Eluationsmittel: Diethylether/*n*-Hexan 3/1). Man erhält 0.44 g (1.6 mmol, 62%) der Verbindung **11** als weißen, amorphen Feststoff (Smp. 53 °C).

¹H (500.13 MHz, CDCl₃): δ 7.53 (d, ³J(¹H–¹H) = 8 Hz, 2H, H_m), 7.22 (d, ³J(¹H–¹H) = 8 Hz, 2H, H_o), 3.88 (dt, ³J(¹H–¹H) = 6 Hz, ³J(¹H–¹H) = 7 Hz, 2H, CH₂-OH), 2.88 (t,

$^3J(^1\text{H}-^1\text{H}) = 7 \text{ Hz}$, 2H, Ph-CH₂), 1.38 (t, $^3J(^1\text{H}-^1\text{H}) = 6 \text{ Hz}$, 1H, OH), 1.05 (d, $^4J(^1\text{H}-^{19}\text{F}) = 1 \text{ Hz}$, 18H, Si(C(CH₃)₃)₂).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100.13 MHz, CDCl₃): δ 142.3 (s, C_i), 134.2 (d, $^3J(^{13}\text{C}-^{19}\text{F}) = 4 \text{ Hz}$, C_m), 129.6 (d, $^2J(^{13}\text{C}-^{19}\text{F}) = 14 \text{ Hz}$, C_p), 128.2 (s, C_o), 63.4 (s, Ph-CH₂), 39.2 (s, CH₂-OH), 27.3 (s, Si(C(CH₃)₃)₂), 20.1 (d, $^2J(^{13}\text{C}-^{19}\text{F}) = 12 \text{ Hz}$, Si(C(CH₃)₃)₂).

^{19}F (188.28 MHz, CDCl₃): δ -188.7 (s, $^1J(^{19}\text{F}-^{29}\text{Si}) = 298 \text{ Hz}$).

Elementaranalyse: Berechnet (%) für C₁₆H₂₇FOSi (282.47 g/mol): C 68.0, H 9.6, gefunden C 68.1, H 9.5.

HR-GC-EI-MS: Berechnet (m/z) für [C₁₆H₂₇OF²⁸Si]⁺ 282.1810, gefunden 282.1810.

Versuch zur Darstellung von 2-[4-(Di-*tert*-butylfluorsilyl)phenyl]acetaldehyd (11a): SWERN-Oxidation^[46]

Eine Lösung des Alkohols **11** (0.28 g, 1 mmol) in 10 mL CH₂Cl₂ wird langsam zu einer frisch zubereiteten Lösung des Oxidationsmittels (1 mL, 11 mmol Oxalylchlorid (COCl)₂, 1.7 mL, 22 mmol DMSO in 25 mL CH₂Cl₂) bei -60 °C zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird 15 min bei der Temperatur gerührt, wobei eine Trübung der Lösung zu beobachten ist. Die Reaktion wird durch Zugabe von NEt₃ beendet, die Trübung verschwindet und die Lösung wird auf Raumtemperatur gebracht. Das Reaktionsgemisch wird mit 100 mL Wasser versetzt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit einer 2 M HCl-Lösung und einer gesättigten NaHCO₃-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach einer säulenchromatographischen Reinigung erhält man Verbindung **11a** (0.29 g, 82%) als gelbes Öl.

^1H (599.83 MHz, C₆D₆): δ 8.71 (s, 1H, COH), 7.54 (d, $^3J(^1\text{H}-^1\text{H}) = 7 \text{ Hz}$, 2H, H_m), 7.43 (d, $^3J(^1\text{H}-^1\text{H}) = 7 \text{ Hz}$, 2H, H_o), 0.98 (s, 18H, Si(C(CH₃)₃)₂).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (125.77 MHz, CDCl₃): δ 182.7 (s, C(Cl)OH) 136.2 (s, C_i), 134.4 (d, $^3J(^{13}\text{C}-^{19}\text{F}) = 4 \text{ Hz}$, C_m), 127.8 (d, $^2J(^{13}\text{C}-^{19}\text{F}) = 14 \text{ Hz}$, C_p), 126.4 (s, C_o), 125.4 (s, PhCCl), 27.3 (s, Si(C(CH₃)₃)₂), 20.3 (d, $^2J(^{13}\text{C}-^{19}\text{F}) = 12 \text{ Hz}$, Si(C(CH₃)₃)₂).

^{19}F (188.28 MHz, CDCl₃): δ -190.2 (s, $^1J(^{19}\text{F}-^{29}\text{Si}) = 298 \text{ Hz}$).

LR-GC-EI-MS: Berechnet (m/z) für [C₁₆H₂₃OFSiCl₂]⁺ 349.3, gefunden 349.3.

4-(Di-tert-butylfluorsilyl)phenyl]acetaldehyd (12)

Zu einer auf 0 °C gekühlten Suspension von Pyridiniumchlorchromat (PCC, 8.05 g, 37 mmol) in CH₂Cl₂ (300 mL) wird tropfenweise eine Lösung des Alkohols **11** gegeben (2.93 g, 10 mmol in 250 mL CH₂Cl₂)^[44a]. Das Reaktionsgemisch wird 30 min bei 0 °C and 2.5 h bei Raumtemperatur gerührt, wasserfreies Diethylether wird zugegeben und die überstehende Lösung wird von der schwarzen gummiartigen Substanz dekantiert. Der unlösliche Feststoff wird mehrmals mit Diethylether gewaschen und die vereinigten organischen Phasen werden über Silica-Gel filtriert. Die Lösungsmittel werden im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Reinigung liefert den Aldehyd **11** (1.75 g, 6 mmol, 60%) als gelbliches Öl, welches sich beim Stehen verfestigt (Smp. 47 °C).

¹H (300.13 MHz, CDCl₃): δ 9.75 (t, ³J(¹H–¹H) = 2 Hz 1H, CHO), 7.60 (d, ³J(¹H–¹H) = 8 Hz, 2H, H_m), 7.23 (d, ³J(¹H–¹H) = 8 Hz, 2H, H_o), 3.68 (d, ³J(¹H–¹H) = 2 Hz, 2H, CH₂-CHO), 1.05 (d, ⁴J(¹H–¹⁹F) = 1 Hz, 18H, Si(C(CH₃)₃)₂).

¹³C{¹H} (100.13 MHz, CDCl₃): δ 189.3 (s, CHO), 138.7 (s, C_i), 135.2 (d, ³J(¹³C–¹⁹F) = 4 Hz, C_m), 130.9 (d, ²J(¹³C–¹⁹F) = 14 Hz, C_p), 128.8 (s, C_o), 27.2 (s, Si(C(CH₃)₃)₂), 20.2 (d, ²J(¹³C–¹⁹F) = 12 Hz, Si(C(CH₃)₃)₂).

¹⁹F (188.28 MHz, CDCl₃): δ –189.9 (s, ¹J(¹⁹F–²⁹Si) = 297 Hz).

Elementaranalyse: Berechnet (%) für C₁₆H₂₅FOSi (280.47 g/mol): C 68.5, H 9.0, gefunden C 68.7, H 9.2.

HR-GC-EI-MS: Berechnet (m/z) für [C₁₆H₂₅OF²⁸Si]⁺ 280.1659, gefunden 280.1651.

rac-2-Amino-3-[4-(di-tert-butyl-fluorsilyl)-phenyl]-propansäuremethylester (13)

In einem 10-mL Glasgefäß mit fettfreiem Teflon-Hahn (Firma Young) wird eine gesättigte, wässrige Ammoniumchlorid-Lösung (0.25 mL) vorgelegt. Diese wird mit konzentrierter Ammoniak-Lösung (0.27) versetzt und Natriumcyanid (72 mg in 0.14 mL Wasser) wird zugegeben. Das Gemisch wird auf 0 °C gekühlt und eine Lösung des Aldehyds **12** (0.37 g, 1.3 mmol) in Methanol (0.27 mL) wird langsam zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von konz. HCl (4 mL) wird die Reaktionsmischung 12 h zum Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie (SiO₂, Diethylether/n-Hexan 1/1, dann Et₂O, Elution des

Produktes mit MeOH) gereinigt. Der Methylester **13** (0.21 g, 62 μ mol, 44%) wird als weißer, amorpher Feststoff erhalten (Smp. 78 °C).

^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7.57 (d, $^3J(^1\text{H}-^1\text{H}) = 8$ Hz, 2H, H_m), 7.33 (d, $^3J(^1\text{H}-^1\text{H}) = 8$ Hz, 2H, H_o), 7.05 (br, 2H, NH_2), 4.61 (dd, $^3J(\text{H}_\alpha-\text{H}_{\text{erythro}}) = 6$ Hz, $^3J(\text{H}_\alpha-\text{H}_{\text{threo}}) = 7$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-CH}(\text{NH}_2)$), 3.70 (s, 3H, OCH_3), 3.56 (dd, $^3J(\text{H}_{\text{erythro}}-\text{H}_\alpha) = 6$ Hz, $^2J(\text{H}_{\text{erythro}}-\text{H}_{\text{threo}}) = 14$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-CH}(\text{NH}_2)$, $\text{H}_{\text{erythro}}$), 3.44 (dd, $^3J(\text{H}_{\text{threo}}-\text{H}_\alpha) = 7$ Hz, $^2J(\text{H}_{\text{threo}}-\text{H}_{\text{erythro}}) = 14$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-CH}(\text{NH}_2)$, H_{threo}), 1.02 (s, 18H, $\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)_2$).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100.13 MHz, CDCl_3): δ 168.9 (s, COOMe), 138.7 (s, C_i), 135.2 (d, $^3J(^{13}\text{C}-^{19}\text{F}) = 4$ Hz, C_m), 130.9 (d, $^2J(^{13}\text{C}-^{19}\text{F}) = 14$ Hz, C_p), 128.8 (s, C_o), 27.2 (s, $\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)_2$), 20.2 (d, $^2J(^{13}\text{C}-^{19}\text{F}) = 12$ Hz, $\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)_2$).

^{19}F (188.28 MHz, CDCl_3): δ -188.9 (s, $^1J(^{19}\text{F}-^{29}\text{Si}) = 298$ Hz).

HR-LC-ESI-MS: Berechnet (m/z) für $[\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{NF}^{28}\text{Si}+\text{H}]^+$ 340.2103, gefunden 340.2103.

Elementaranalyse: Wurde nicht angefertigt, da zu wenig Substanz vorhanden war.

(S)-2-Amino-3-[4-(di-tert-butyl-fluorsilyl)phenyl]propansäure (14)

Eine Lösung des Methylesters **13** (0.21g, 62 μ mol) in Acetonitril (2 mL) wird zu einer wässrigen Lösung von 5 mg α -Cymotripsin in einem Phosphat-Puffer (1 mL, 1 M Na_2HPO_4 , pH = 7.8) gegeben.^[67] Die Reaktionslösung wird 24 h bei 30 °C gelassen. Das Enzym wird durch Zugabe von weiteren 2 mL Acetonitril gefällt und mittels Zentrifugieren von der Lösung getrennt. Die Lösung wird auf die Hälfte ihres Volumens eingengt und säulenchromatographisch (RP-Silica-Gel^[115] $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 4/1) gereinigt. Nach Entfernen des Lösungsmittels erhält man Verbindung **14** (6.5 mg, 19 μ mol, 32%) als weißen amorphen Feststoff (Smp. 196 – 198 °C).

^1H (500.13 MHz, d_4 -Methanol): δ 7.58 (d, $^3J(^1\text{H}-^1\text{H}) = 8$ Hz, 2H, H_m), 7.37 (d, $^3J(^1\text{H}-^1\text{H}) = 8$ Hz, 2H, H_o), 3.70 (dd, $^3J(\text{H}_\alpha-\text{H}_{\text{erythro}}) = 5$ Hz, $^3J(\text{H}_\alpha-\text{H}_{\text{threo}}) = 9$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-CH}(\text{NH}_2)$), 3.27 (dd, $^3J(\text{H}_{\text{erythro}}-\text{H}_\alpha) = 5$ Hz, $^2J(\text{H}_{\text{erythro}}-\text{H}_{\text{threo}}) = 14$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-CH}(\text{NH}_2)$, $\text{H}_{\text{erythro}}$), 2.94 (dd, $^3J(\text{H}_{\text{threo}}-\text{H}_\alpha) = 9$ Hz, $^2J(\text{H}_{\text{threo}}-\text{H}_{\text{erythro}}) = 14$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-CH}(\text{NH}_2)$, H_{threo}), 1.05 (s, 18H, $\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)_2$).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (125.77 MHz, d_4 -Methanol): δ 176.7 (s, COOH), 140.3 (s, C_i), 135.5 (d, $^3J(^{13}\text{C}-^{19}\text{F}) = 4$ Hz, C_m), 133.1 (d, $^2J(^{13}\text{C}-^{19}\text{F}) = 14$ Hz, C_p), 129.9 (s, C_o), 57.9 (s, CHN), 40.1 (s, CH_2), 27.9 (s, $\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)_2$), 21.1 (d, $^2J(^{13}\text{C}-^{19}\text{F}) = 12$ Hz, $\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)_2$).

^{19}F (188.28 MHz, d_4 -Methanol): δ -192.4 (s, $^1J(^{19}\text{F}-^{29}\text{Si}) = 296$ Hz).

HR-LC-ESI-MS: Berechnet (m/z) für $[\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{NF}^{28}\text{Si}+\text{H}]^+$ 326.1945, gefunden 326.1946.

Elementaranalyse: Wurde nicht angefertigt, da zu wenig Substanz vorhanden war.

$[\alpha]_D^{20}$ (Ethanol): -21.82 °

9.3.2 Stereoselektive Aminosäure-Synthese

Z-2-Benzoyloxycarbonylamino-3-[4-(di-*tert*-butyl-fluorsilyl)-phenyl]-acrylsäure Methylester (15)

Bei -78°C und unter Rühren wird zu einer Lösung von Methyl-2-(benzyloxycarbonylamino)-2-dimethoxyphosphoryl)acetat (5.37 g, 16.2 mmol) in 50 mL THF Tetramethylguanidin (2.65 mL, 20.9 mmol) gegeben und 15 min gerührt. Nach Zugabe einer Lösung des Aldehyds **6** (4.77 g, 17.9 mmol) in THF wird eine weitere Stunde bei -78°C und 16 h Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird mit Ethylacetat verdünnt, mit je 100 mL 1 M HCl-Lösung, 1 M CuSO_4 -Lösung und gesättigter NaHCO_3 -Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet.^[62] Die Lösungsmittel werden im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 , *n*-Hexan/Diethylether 3/1, *n*-Hexan/Diethylether 1/1) erhält man die Verbindung **15** (4.91 g, 10.4 mmol, 64%) als hochviskoses farbloses Öl, welches nach wenigen Stunden fest wird (Smp. 34°C).

^1H (300.13 MHz, C_6D_6): δ 7.53 (d, $^3J(^1\text{H}-^1\text{H}) = 8$ Hz, 2H H_m), 7.36-7.09 (m, 5H, $\text{H}_{\text{phenyl}} + 2\text{H}, \text{H}_o$), 6.16 (s, 1H, $\text{HC}=\text{CN}$), 4.98 (s, 2H, CH_2O), 3.37 (s, 3H, OCH_3), 1.03 (s, 18H, $\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)_2$).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100.63 MHz, C_6D_6): δ 165.4 (s, COOMe), 154.0 (s, NCOO), 136.5 (s, C_i), 135.2 (s, C_i), 134.2 (d, $^3J(^{13}\text{C}-^{19}\text{F}) = 4$ Hz, C_m), 131.4 (d, $^2J(^{13}\text{C}-^{19}\text{F}) = 14$ Hz, C_p), 129.1 (s, C_m), 128.4 (s, C_p), 128.3 (s, C_o), 128.0 (s, C_o), 127.6 (s, $\text{HC}=\text{CNH}$), 125.7 (s, $\text{HC}=\text{CNH}$), 67.2 (s, PhCH_2O), 51.9 (s, OCH_3), 27.2 (s, $\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)_2$), 20.1 (d, $^2J(^{13}\text{C}-^{19}\text{F}) = 12$ Hz, $\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)_2$).

^{19}F (282.38 MHz, C_6D_6): δ -189.3 (s, $^1J(^{19}\text{F}-^{29}\text{Si}) = 297$ Hz).

$^{29}\text{Si}\{^1\text{H}\}$ (59.63 MHz, C_6D_6): δ 14.5 (d, $^1J(^{29}\text{Si}-^{19}\text{F}) = 297$ Hz).

Elementaranalyse: Berechnet (%) für $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{FNO}_4\text{Si}$ (471.64 g/mol): C 66.2, H 7.3, N 3.0, gefunden C 66.1, H 7.2, N 2.9.

HR-LC-ESI-MS: Berechnet (m/z) für $[\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{NFO}_4^{28}\text{Si}+\text{H}]^+$ 472.2314, gefunden 472.2310.

(S)-Methyl 2-(bezyloxycarbonylamino)-3-(4-(di-tert-butylfluorsilyl)phenyl)propanoat (16)

Zu einer Lösung des Vinylcarbamates **15** (2.08 g, 4.41 mmol) in 50 mL Dichlormethan wird der Katalysator (+)-1,2-Bis[(2S, 5S)-diethylphospholanobenzocyclooctadien]rhodium(I)triflat (Abbildung 33) in katalytischen Mengen (7 mg) gegeben. Nach acht Vakuum/H₂-Zyklen wird das Reaktionsgemisch vier Tage unter H₂-Athmosphäre gerührt (1 bar).^[73]

Der Katalysator wird über Silica-Gel filtriert und das Filtrat im Vakuum eingengt. Man erhält 2.08 g (4.40 mmol, quantitative Ausbeute) des (S)-Hydrierungsproduktes **16** als farblose hoch viskose Flüssigkeit.

¹H (400.13 MHz, C₆D₆): δ 7.63 (d, ³J(¹H-¹H) = 8 Hz, 2H, H_m), 7.25-7.10 (m, 5H, H_{phenyl}), 7.07 (d, ³J(¹H-¹H) = 8 Hz, 2H, H_o), 5.26 (d, ³J(¹H-¹H) = 8 Hz, 1H, NH), 5.07 (2×d mit einem sehr stark ausgeprägten Dacheffekt, ²J(¹H-¹H) = 12 Hz, jeweils 1H, OCH₂Ph), 4.77 (dd, ³J(H_α-H_{erythro}) = 6 Hz, ³J(H_α-H_{threo}) = 7 Hz, 1H, CH₂CH(NH₂), H_α), 3.24 (s, 3H, COOCH₃), 3.04 (dd, ³J(H_{erythro}-H_α) = 6 Hz, ²J(H_{erythro}-H_{threo}) = 14 Hz, 1H, CH₂CH(NH₂), H_{erythro}), 2.87 (dd, ³J(H_{threo}-H_α) = 7 Hz, ²J(H_{threo}-H_{erythro}) = 14 Hz, 1H, CH₂CH(NH₂), H_{threo}), 1.10 (s, 18 H, Si(C(CH₃)₃)₂).

¹³C (100.63 MHz, C₆D₆): δ 171.6 (s, COO), 155.5 (s, NCOO), 138.0 (s, C_i), 136.7 (s, C_i), 134.1 (d, ³J(¹³C-¹⁹F) = 4 Hz, C_m), 131.9 (d, ²J(¹³C-¹⁹F) = 14 Hz, C_p), 128.7 (s, C_m), 128.3 (s, C_p), 128.1 (s, C_o), 127.9 (s, C_o), 66.6 (s, PhCH₂O), 54.9 (s, CHN), 51.3 (s, OCH₃), 38.1 (s, CH₂), 27.2 (s, Si(C(CH₃)₃)₂), 20.1 (d, ²J(¹³C-¹⁹F) = 12 Hz, Si(C(CH₃)₃)₂).

¹⁹F (188.28 MHz, CDCl₃): δ -189.9 (s, ¹J(¹⁹F-²⁹Si) = 298 Hz).

²⁹Si{¹H} (59.63 MHz, CDCl₃): δ 14.4 (d, ¹J(²⁹Si-¹⁹F) = 298 Hz).

Elementaranalyse: Berechnet (%) für C₂₆H₃₆FNO₄Si (473.64 g/mol): C 65.9, H 7.7, N 3.0, gefunden C 65.7, H 7.7, N 2.8.

HR-LC-ESI-MS: Berechnet (m/z) für [C₂₆H₃₆NFO₄²⁸Si+H]⁺ 474.2470, gefunden 474.2466.

(R)-Methyl 2-(benzyloxycarbonylamino)-3-(4-(di-tert-butylfluorsilyl)phenyl)propanoat (16)

Die Darstellung erfolgt analog zu der Durchführung für (S)-Methyl-2-benzyloxycarbonylamino-3-(4-(di-tert-butylfluorsilyl)phenyl)propanoat mit (+)-1,2-Bis[(2*R*, 5*R*)-diethylphospholano]benzolcyclooctadien]rhodium(I)triflat (Abbildung 33) als Katalysator. Die analytischen Daten stimmen mit den Daten des *S*-Isomers überein.

(S)-2-Amino-3-[4-(di-tert-butylfluorsilyl)phenyl]propansäure (14)

Verbindung **16** (1.86 g, 3.9 mmol) und 48%-ige wässrige HBr-Lösung (2 mL, 15.7 mmol) werden 15 min bei 110 °C gerührt. Während der Reaktion beobachtet man eine Gasentwicklung (CO₂, MeBr). Der überschüssige Bromwasserstoff und andere flüchtige Komponenten werden im Vakuum entfernt. Der so erhaltene Feststoff besteht aus Verbindung **14**·HBr. Er wird in Diethylether aufgelöst und mit 50 mL gesättigter Na₂CO₃-Lösung versetzt. Der ausfallende Feststoff wird filtriert und im Vakuum getrocknet. Man erhält 1.17 g (3.6 mmol, 92%) der Organosilicium-substituierten Aminosäure **14** als weißen amorphen Feststoff. Die analytischen Daten stimmen mit den Daten des racemischen Verbindung **14** überein.

Elementaranalyse 14·HBr: Berechnet (%) für C₁₇H₂₈FNO₂Si·HBr (406.41 g/mol) C 50.2, H 7.2, N 3.5, gefunden C 50.3, H 7.3, N 3.0.

[α]_D²⁰ (Ethanol): -21.89 °

(R)-2-Amino-3-[4-(di-tert-butylfluorsilyl)phenyl]-propansäure (14)

Die Darstellung erfolgt analog zu der Durchführung für (S)-2-Amino-3-[4-(di-tert-butylfluorsilyl)-phenyl]propansäure. Die analytischen Daten stimmen mit den Daten des *S*-Isomers überein.

[α]_D²⁰ (Ethanol): -21.96 °

(S)-2-tert-Butoxycarbonylamino-3-[4-(di-tert-butylfluorsilyl)phenyl]-propansäure (17)

Zu einer Lösung von *S*-**14** (1 g, 3.2 mmol) in Acetonitril/CH₂Cl₂ 1/4 (10 mL) wird eine Lösung von *tert*-Butyloxycarbonylanhydrid ((*t*-BuOCO)₂O, 0.64 g, 1 Äq.) in 10 mL CH₂Cl₂ gegeben. Dem Reaktionsgemisch werden 0.65 mL NEt₃ zugesetzt und es wird 24 h bei Raumtemperatur gerührt.^[35] Die Lösung wird mit 10 mL einer 0.5 M HCl-Lösung versetzt, die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase

wird mit CH_2Cl_2 extrahiert (2×30 mL). Die vereinigten organische Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und die Lösungsmittel werden im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird aus Benzol umkristallisiert. Man erhält Verbindung **S-17** 0.98 g (2.30 mmol, 75%) als amorphen weißen Feststoff (Smp. 144-147 °C).

^1H (400.13 MHz, C_6D_6): δ 7.65 (d, $^3J(^1\text{H}-^1\text{H}) = 7$ Hz, 2H, H_m), 7.11 (d, $^3J(^1\text{H}-^1\text{H}) = 7$ Hz, 2H, H_o), 4.86 (br, 1H, NH), 4.72 (dd, $^3J(\text{H}_\alpha-\text{H}_{\text{erythro}}) = 6$ Hz, $^3J(\text{H}_\alpha-\text{H}_{\text{threo}}) = 8$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-CH}(\text{NH}_2)$), 3.10 (dd, $^3J(\text{H}_{\text{erythro}}-\text{H}_\alpha) = 6$ Hz, $^2J(\text{H}_{\text{erythro}}-\text{H}_{\text{threo}}) = 14$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-CH}(\text{NH}_2)$, $\text{H}_{\text{erythro}}$), 2.78 (dd, $^3J(\text{H}_{\text{threo}}-\text{H}_\alpha) = 8$ Hz, $^2J(\text{H}_{\text{threo}}-\text{H}_{\text{erythro}}) = 14$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-CH}(\text{NH}_2)$, H_{threo}), 1.40 (s, 9H, $\text{OC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.11 (s, 18H, $\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)_2$).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100.63 MHz, C_6D_6): δ 178.7 (s, COOH), 162.4 (s, COO*t*-Bu), 141.3 (s, C_i), 135.7 (d, $^3J(^{13}\text{C}-^{19}\text{F}) = 4$ Hz, C_m), 130.2 (d, $^2J(^{13}\text{C}-^{19}\text{F}) = 14$ Hz, C_p), 127.4 (s, C_o), 73.1 (s, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 58.4 (s, CNH), 41.3 (s, CH_2), 29.8 (s, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 27.9 (s, $\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)_2$), 21.1 (d, $^2J(^{13}\text{C}-^{19}\text{F}) = 12$ Hz, $\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)_2$).

^{19}F (188.28 MHz, CDCl_3): δ -188.3 (s, $^1J(^{19}\text{F}-^{29}\text{Si}) = 298$ Hz).

$^{29}\text{Si}\{^1\text{H}\}$ (59.63 MHz, CDCl_3): δ 14.5 (d, $^1J(^{29}\text{Si}-^{19}\text{F}) = 298$ Hz).

Elementaranalyse: Berechnet (%) für $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{FNO}_4\text{Si}$ (425.69 g/mol): C 62.1, H 8.5, N 3.3, gefunden C 62.1, H 8.2, N 3.5.

HR-LC-ESI-MS: Berechnet (m/z) für $[\text{2}(\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{NFO}_4^{28}\text{Si})+\text{H}]^+$ 851.4868, gefunden 851.4870.

(*R*)-3-(4-(Di-*tert*-butylfluorsilyl)phenyl)-2-*N*-((9*H*-fluoren-9-yl)methyl formyl)-aminopropansäure (18**)**

Zu einer Suspension der *R*-Aminosäure **14** (1 g, 3.2 mmol) in CH_2Cl_2 (10 mL) werden Diethylamin (0.94 g, 1.3 mL, 12 mmol, 4 Äq.) und Trimethylchlorsilan (0.35 g, 0.26 mL, 6.4 mmol, 2 Äq.) gegeben.^[74] Das Reaktionsgemisch wird 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Dabei löst sich der Feststoff vollständig auf und man erhält eine klare Lösung. 9-Fluorenylmethylchloroformat (Fmoc-Cl, 0.91 g, 1.1 Äq) werden zugegeben und die Reaktionslösung wird weitere 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Dem Reaktionsgemisch werden 10 mL Wasser zugegeben und die Phasen werden getrennt. Die wässrige Phase wird mit CH_2Cl_2 gewaschen (3×20 mL), die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Silica-Gel gereinigt (Eluationsmittel: Aceton/*n*-Hexan 3/1). Man erhält Verbindung **R-18** (1.41 g, 3.1 mmol, 80%) als leicht gelben amorphen Feststoff (Smp. 132 °C).

^1H (400.13 MHz, d_6 -DMSO): δ 7.98-7.14 (m, 11H, H_{arom}), 4.09 (m, 1H, $\text{H}_{9\text{-Fluorenyl}}$) 4.06 (m, 2H, $\text{H}_{\text{Fluorenyl}}$) 3.97 (dd, $^3J(\text{H}_{\alpha}\text{-H}_{\text{erythro}}) = 5$ Hz, $^3J(\text{H}_{\alpha}\text{-H}_{\text{threo}}) = 9$ Hz 1H, $\text{CH}_2\text{-CH}(\text{NHFmoc})$), 3.08 (dd, $^3J(\text{H}_{\text{erythro}}\text{-H}_{\alpha}) = 5$ Hz, $^2J(\text{H}_{\text{erythro}}\text{-H}_{\text{threo}}) = 14$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-CH}(\text{NH}_2)$, $\text{H}_{\text{erythro}}$), 2.85 (dd, $^3J(\text{H}_{\text{threo}}\text{-H}_{\alpha}) = 9$ Hz, $^2J(\text{H}_{\text{threo}}\text{-H}_{\text{erythro}}) = 14$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-CH}(\text{NH}_2)$, H_{threo}), 1.02 (s, 18H, $\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)_2$).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100.63 MHz, d_6 -DMSO): δ 174.2 (s, COOH), 153.1 (s, NCOO), 142.2 (s, C_{arom}) 141.9 (s, C_i), 137.4 (s, C_{arom}) 136.2 (d, $^3J(^{13}\text{C}\text{-}^{19}\text{F}) = 4$ Hz, C_m), 131.0 (d, $^2J(^{13}\text{C}\text{-}^{19}\text{F}) = 14$ Hz, C_p), 129.3 (s, C_{arom}), 128.1 (s, C_{arom}), 127.9 (s, C_{arom}), 127.4 (s, C_o), 71.8 (s, OCH_2), 62.2 (s, CNH), 37.2 (OCH_2CH) 36.6 (s, PhCH_2), 27.1 (s, $\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)_2$), 21.1 (d, $^2J(^{13}\text{C}\text{-}^{19}\text{F}) = 12$ Hz, $\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)_2$).

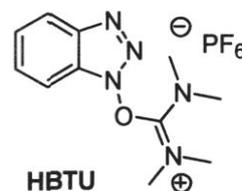
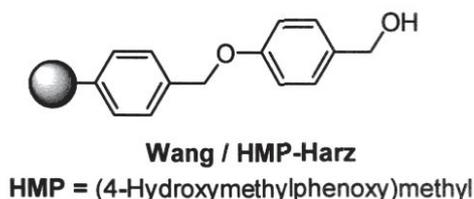
^{19}F (188.28 MHz, d_6 -DMSO): δ -188.0 (s, $^1J(^{19}\text{F}\text{-}^{29}\text{Si}) = 296$ Hz).

$^{29}\text{Si}\{^1\text{H}\}$ (59.63 MHz, d_6 -DMSO): δ 14.1 (d, $^1J(^{29}\text{Si}\text{-}^{19}\text{F}) = 296$ Hz).

LR-LC-ESI-MS: Berechnet (m/z) für $[(\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{NFO}_4^{28}\text{Si})+\text{Na}]^+$ 570.2, gefunden 570.2.

9.4 Allgemeine Vorschrift für die Festphasenpeptidsynthese

Zur Darstellung der Tyr³-Ocreotat-Derivate **19**, **20**, **21** und **21a** wird ein allgemeines Protokoll der Festphasenpeptidsynthese angewendet.^[116]



Als Startmaterial wird das mit Fmoc-Threonin(*t*-Bu)-versehene WANG-Harz mit einer Beladung von 0.60–1.0 mmol/g verwendet, welches gute Quelleigenschaften in Dichlormethan (DCM) besitzt. Als Carbonsäure-Aktivierungsreagenz wird HBTU (O-Benzotriazole-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium Hexafluorophosphat) und als Hilfsbase Diisopropylethylamin (DIPEA) verwendet. Die Abspaltung der *N*-terminalen Fmoc-Schutzgruppe erfolgt mit Piperidin (20%-ige Lösung in DMF).

Erst wird das Harz mit CH₂Cl₂ versetzt und ca. 30 min quellen gelassen und das Lösungsmittel wird gegen DMF ersetzt. Die *N*-terminale Fmoc-Schutzgruppe der ersten Aminosäure wird mit abgespalten (15 min 20%-ige Piperidin-Lösung in DMF, 1×15 min). Nachdem das Harz gründlich gewaschen worden ist (3×DMF, 3×DCM, 3×DMF), erfolgt die Anknüpfung der nächsten Aminosäure. Dabei ist zu beachten, dass die Lösung der Fmoc-geschützten Aminosäure (4 Äq. bezogen auf die Beladung des Harzes, bzw. der ersten molaren Menge der ersten Aminosäure), des Aktivierungsreagenzes (4 Äq.) und des Amins (DIPEA, 8 Äq.) möglichst konzentriert ist, damit eine schnelle und vollständige Reaktion gewährleistet wird. Nach jeder Kupplungsreaktion wird das Harz gründlich mit DMF gewaschen (mind. drei Mal) und die Fmoc-Schutzgruppe der letzten angebrachten Aminosäure wird abgespalten. Dieser Ablauf wiederholt sich so lange, bis die gewünschte Aminosäuresequenz erreicht ist. Die Cyclisierung des Peptids erfolgt in DMF mit Ti(OAc)₃ (4 Äq.), welches auch gleichzeitig als Reagenz zum Abspalten der Thioischutzgruppen dient. Für die Abspaltung vom Harz und die Abspaltung der Seitenketten-Schutzgruppen wird ein Gemisch aus Trifluoressigsäure, Wasser und Tri-*iso*-propylsilan (TFA/H₂O/TIPS 95/2.5/2.5) verwendet. Das Peptid wird mit kaltem Diethylether gefällt, der Feststoff wird durch Zentrifugieren abgetrennt, in Acetonitril/Wasser 9/1

aufgenommen und mittels semipräparativer HPLC gereinigt (RP-HPLC, C18 Kolonne (250×20 mm, Düren, Germany) niedrige Flussrate von 20 mL / min. Linearer 30–45% CH₃CN/H₂O (0.1% TFA) Gradient über 45 min).

Thr-Cys-Thr-Lys-D-Trp-Tyr-Cys-D-Phe-Ser-L-SiFA-Phe (19)

¹⁹F (188.28 MHz, d₆-DMSO): δ –186.6 (s, ¹J(¹⁹F–²⁹Si) = 296 Hz).

²⁹Si{¹H} (59.63 MHz, d₆-DMSO): δ 14.5 (d, ¹J(²⁹Si–¹⁹F) = 297 Hz).

LR-LC-ESI-MS: Berechnet (m/z) für [C₆₉H₉₆N₁₂O₁₅FS₂Si]⁺ 1444.7, gefunden 1444.5.

Thr-Cys-Thr-Lys-D-Trp-Tyr-Cys-D-SiFA-Phe-(PEG)₁-Asp (20)

¹⁹F (188.28 MHz, d₆-DMSO): δ –187.1 (s, ¹J(¹⁹F–²⁹Si) = 298 Hz).

²⁹Si{¹H} (59.63 MHz, d₆-DMSO): δ 14.2 (d, ¹J(²⁹Si–¹⁹F) = 298 Hz).

LR-LC-ESI-MS: Berechnet (m/z) für [C₆₇H₉₈N₁₂O₁₈FS₂Si]⁺ 1469.6, gefunden 1469.8.

Thr-Cys-Thr-Lys-D-Trp-Tyr-Cys-D-SiFA-Phe-(PEG)₅-Asp (20)

¹⁹F (188.28 MHz, d₆-DMSO): δ –186.8 (s, ¹J(¹⁹F–²⁹Si) = 298 Hz).

²⁹Si{¹H} (59.63 MHz, d₆-DMSO): δ 14.1 (d, ¹J(²⁹Si–¹⁹F) = 298 Hz).

LR-LC-ESI-MS: Berechnet (m/z) für [C₆₇H₉₈N₁₂O₁₈FS₂Si]⁺ 1659.8, gefunden 1660.0.

9.5 Allgemeine Vorschrift für die direkte Radiofluorierung mit $^{18}\text{F}^-$

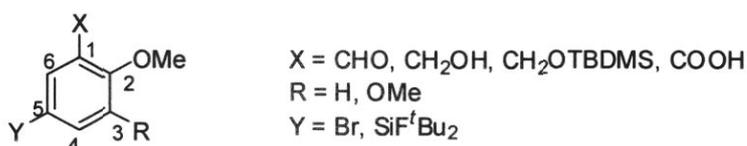
Wässriges ^{18}F -Fluorid (3000-5000 MBq), welches durch die Kernreaktion $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$ in ^{18}O -angereichertem Wasser (95%) entsteht, wird auf eine Chromafix PS- HCO_3 Kartusche (GE-Healthcare Europe) geladen, mit einer Mischung aus 800 μL Acetonitril und 300 μL einer wässrigen Bu_4NHCO_3 -Lösung (0.075 M, ABX, Radeberg, Germany) eluiert und azeotrop unter Verwendung von Acetonitril ($3 \times 800 \mu\text{L}$, Heliumstrom, 80 °C) getrocknet. Das trockene $(n\text{-Bu})_4\text{N}^{18}\text{F}$ wird in 250 μL wasserfreiem DMSO gelöst und die Stammlösungen der entsprechenden Verbindungen (10 – 25 nmol) werden zugegeben. Nach jeweils einer Minute bis 25 min Reaktionszeit bei Raumtemperatur werden Proben entnommen und mittels Radio-HPLC analysiert.

Bei einer nachfolgenden Aufarbeitung wird die Reaktionslösung mit 10 mL einer isotonischen Kochsalzlösung verdünnt (0.9% NaCl) und auf eine SepPak C-18 Light (Waters, Germany) Kartusche beladen, die mit 5 mL Ethanol und 5 mL einer isotonischen Kochsalzlösung vorkonditioniert wird. Die Kartusche wird mit 10 mL Kochsalzlösung (0.9% NaCl) gewaschen und anschließend mit 1 mL Ethanol eluiert. Nach einer Verdünnung mit sterilem Wasser (9 mL) werden die *Radiotracer* entweder für Stabilitätsuntersuchungen oder nach einer sterilen Filtration für μPET -Experimente verwendet.

Die verwendeten analytischen und semipreparativen HPLC-Systeme sind Geräte des Typs Agilent 1200, die mit einem Gabi Star Radioaktivitätsdetektor und einer Chromolith Performance- (RP-18e, 100-4.6 mm, Merck, Germany) bzw. einer Chromolith (RP-18e, 100-10 mm, Merck, Germany)-kolonne ausgestattet sind.

9.6 Darstellung der SiFA-Fallylrid-Derivaten

Für die Kennzeichnung der aromatischen Kohlenstoffe wird die unten dargestellte Nummerierung verwendet. Diese Nummerierung kann von der IUPAC-Nomenklatur abweichen.



Kennzeichnung der aromatischen Kohlenstoffatome

(5-Brom-2-methoxyphenyl)methanol (25a)

Der Aldehyd **24a** (5.33 g, 24.80 mmol) wird in Methanol (200 mL) vorgelegt, eine Lösung von NaBH₄ (0.94 g, 24.80 mmol, 1.0 Äq.) in H₂O (30 mL) zugegeben und das Reaktionsgemisch 24 h bei Raumtemperatur gerührt.^[45] Das Methanol wird im Vakuum entfernt und der wässrige Rückstand mit Diethylether (200 mL) verdünnt. Nach der Phasentrennung wird die wässrige Phase mit Diethylether (3×100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Der Alkohol **25a** (5.06 g, 23.31 mmol, 94%) wird als farbloses Öl erhalten.

¹H-NMR (400.13 MHz, CDCl₃): δ 7.39 (d, ⁴J(¹H–¹H) = 2 Hz, 1 H, C(6)H), 7.33 (dd, ³J(¹H–¹H) = 9 Hz, ⁴J(¹H–¹H) = 2 Hz, 1 H, C(4)H), 6.72 (d, ³J(¹H–¹H) = 9 Hz, 1 H, C(3)H), 4.61 (s, 2 H, CH₂), 3.81 (s, 3 H, OCH₃), 2.35 (s, 1 H, OH).

Darstellung von (5-Brom-2,3-dimethoxyphenyl)methanol (25b)

Die Darstellung erfolgte analog zu der Durchführung für (5-Brom-2-methoxyphenyl)methanol **25a** mit dem Aldehyd **24b** (5.35 g, 21.83 mmol) als Edukt. Der geschützte Alkohol **25b** (5.04 g, 20.40 mmol, 93%) wird als farbloses Öl erhalten.

¹H-NMR (200.13 MHz, CDCl₃): δ 7.05 (d, ⁴J(¹H–¹H) = 2 Hz, 1 H, C(4)H), 6.93 (d, ⁴J(¹H–¹H) = 2 Hz, 1 H, C(6)H), 4.59 (d, ³J(¹H–¹H) = 6 Hz, 2 H, CH₂), 3.80 (s, 3 H, OCH₃), 3.78 (s, 3 H, OCH₃), 2.93 (t, ³J(¹H–¹H) = 6 Hz, 1 H, OH).

(5-Brom-2-methoxybenzyloxy)(*tert*-butyl)dimethylsilan (26a)

Zu einer Lösung von **25a** (5.00 g, 23.00 mmol) in Dichlormethan (150 mL) wird Imidazol (2.03 g, 29.89 mmol, 1.3 Äq.) zugegeben und die Suspension wird 10 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird *tert*-Butylchlorodimethylsilan (4.16 g, 27.59 mmol, 1.2 Äq.) zugegeben, wobei während der Reaktion eine milchig weiße Trübung auftrat und ein weißer Feststoff ausfiel. Nach weiteren 20 h Rühren bei Raumtemperatur wird mit Wasser (40 mL) verdünnt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3×50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und **26a** (7.10 g, 21.43 mmol, 93%) als rötliches Öl erhalten.^[20]

¹H-NMR (400.13 MHz, $CDCl_3$): δ 7.57 (d, $^4J(^1H-^1H) = 2$ Hz, 1 H, C(6)H), 7.29 (dd, $^4J(^1H-^1H) = 2$ Hz, $^3J(^1H-^1H) = 9$ Hz, 1 H, C(4)H), 6.66 (d, $^3J(^1H-^1H) = 9$ Hz, 1 H, C(3)H), 4.71 (s, 2 H, CH_2), 3.77 (s, 3 H, OCH_3), 0.97 (s, 9H, $SiC(CH_3)_3$), 0.13 (s, 6 H, $Si(CH_3)_2$).

¹³C{¹H}-NMR (100.63 MHz, $CDCl_3$): δ 154.9 (s, C(2)), 132.2 (s, C(6)), 130.0 (s, C(4)), 129.5 (s, C(1)), 113.0 (s, C(3)), 111.1 (s, C(5)), 59.7 (s, CH_2), 55.3 (s, OCH_3), 26.0 (s, CCH_3), 18.5 (s, $SiC(CH_3)_3$), -5.3 (s, $Si(CH_3)_2$).

(5-Brom-2,3-dimethoxybenzyloxy)(*tert*-butyl)dimethylsilan (26b)

Die Darstellung erfolgte analog zu der Durchführung für (5-Brom-2-methoxybenzyloxy)(*tert*-butyl)dimethylsilan **26a** mit dem Alkohol **25b** (4.93, 19.95 mmol) als Edukt. Der geschützte Alkohol **26b** (5.88g, 16.27 mmol, 82%) wird als leicht gelbliches Öl erhalten.

¹H-NMR (400.13 MHz, $CDCl_3$): δ 7.08 (d, $^4J(^1H-^1H) = 2$ Hz, 1 H, C(4)H), 6.82 (d, $^4J(^1H-^1H) = 2$ Hz, 1 H, C(6)H), 4.62 (s, 2 H, CH_2), 3.72 (s, 3 H, OCH_3), 3.67 (s, 3 H, OCH_3), 0.83 (s, 9H, $SiC(CH_3)_3$), 0.00 (s, 6 H, $Si(CH_3)_2$).

Di-*tert*-butyl-(3-((*tert*-butyldimethylsilyloxy)methyl)-4-methoxyphenyl)fluorsilan (27a)

Eine Lösung von **26a** (5.00 g, 15.09 mmol) in trockenem Diethylether (150 mL) wird auf -78 °C gekühlt. Unter Rühren wird *t*-Butyllithium (17.8 mL, 1.7 M in Pentan, 30.18 mmol, 2.0 Äq.) innerhalb von wenigen Minuten zugetropft, wobei sich während

der Reaktion die zunächst farblose Lösung orange färbt.^[82] Nach 10 min Rühren wird *t*-Bu₂SiF₂ (3.00 g, 16.60 mmol, 1.1 Äq.) zugegeben und die Reaktionsmischung weitere 19 h gerührt, während die Temperatur langsam auf Raumtemperatur stieg. Im Verlauf der Reaktion färbte sich das Reaktionsgemisch von orange nach grün. Es wird mit Wasser (50 mL) gewaschen und die Phasen werden getrennt. Die wässrige Phase wird mit Diethylether (3×50 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und **27a** (5.77 g, 13.98 mmol, 93%) als farbloses Öl erhalten.

¹H-NMR (300.13 MHz, CDCl₃): δ 7.64 (s, 1 H, C(6)H), 7.38 (d, ³J(¹H–¹H) = 8 Hz, 1 H, C(4)H), 6.73 (d, ³J(¹H–¹H) = 8 Hz, 1 H, C(3)H), 4.69 (s, 2 H, CH₂), 3.70 (s, 3 H, OCH₃), 0.96 (s, 18 H, Si(C(CH₃)₃)₂), 0.85 (s, 9 H, SiC(CH₃)₃), 0.00 (s, 6 H, Si(CH₃)₂).

¹³C{¹H}-NMR (75.48 MHz, CDCl₃): δ 157.7 (s, C(2)), 134.4 (d, ³J(¹³C–¹⁹F) = 3.9 Hz, C(6)), 132.4 (d, ³J(¹³C–¹⁹F) = 4.5 Hz, C(4)), 129.3 (s, C(1)), 124.3 (d, ²J(¹³C–¹⁹F) = 13.9 Hz, C(5)), 109.2 (s, C(3)), 60.5 (s, CH₂), 55.3 (s, OCH₃), 27.8 (s, Si(C(CH₃)₃)₂), 26.4 (s, SiC(CH₃)₃), 20.8 (d, ²J(¹³C–¹⁹F) = 12.5 Hz, Si(C(CH₃)₃)₂), 18.8 (s, SiC(CH₃)₃), –4.9 (s, Si(CH₃)₂).

¹⁹F-NMR (282.38 MHz, CDCl₃): δ –189.1 (s, ¹J(¹⁹F–²⁹Si) = 297 Hz).

²⁹Si{¹H}-NMR (59.63 MHz, CDCl₃): δ 20.6 (s, Si(CH₃)₂*t*-Bu), 14.7 (d, ¹J(²⁹Si–¹⁹F) = 297 Hz, SiF*t*-Bu₂).

Di-*tert*-butyl(3-((*tert*-butyldimethylsilyloxy)methyl)-4,5-dimethoxyphenyl)-fluorsilan (27b)

Eine Lösung von **26b** (5.70 g, 15.77 mmol) in einer Mischung von trockenem Diethylether (150 mL) und trockenem THF (50 mL) wird auf –78 °C gekühlt. Unter Rühren wird *t*-BuLi (18.6 mL, 1.7 mol/l, 31.55 mmol, 2.0 Äq.) innerhalb von wenigen Minuten zugetropft, wobei sich während der Reaktion die zunächst rötliche Lösung orange färbte.^[82] Nach 5 min Rühren wird *t*-Bu₂SiF₂ (3.13 g, 17.35 mmol, 1.1 Äq.) zugegeben und weitere 19 h gerührt, während die Temperatur langsam auf Raumtemperatur stieg. Im Verlauf der Reaktion färbte sich das Reaktionsgemisch von orange nach grün. Das Reaktionsgemisch wird am Rotationsverdampfer eingengt und der Rückstand mit CHCl₃ aufgenommen. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit CHCl₃ (4×100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden am Rotationsverdampfer eingengt, über MgSO₄

getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und nach säulenchromatographischer Reinigung (Hexan/Et₂O 20/1) wird **27b** (4.74 g, 10.71 mmol, 68%) als farbloses Öl erhalten.

¹H-NMR (200.13 MHz, CDCl₃): δ 7.33 (s, 1 H, C(6)H), 7.07 (s, 1 H, C(4)H), 4.82 (s, 2 H, CH₂), 3.89 (s, 3 H, OCH₃), 3.87 (s, 3 H, OCH₃), 1.08 (s, 18 H, Si(C(CH₃)₃)₂), 0.95 (s, 9 H, SiC(CH₃)₃), 0.11 (s, 6 H, Si(CH₃)₂).

¹³C{¹H}-NMR (100.63 MHz, CDCl₃): δ 151.5 (s, C(2)), 147.0 (s, C(3)), 134.4 (s, C(1)), 128.4 (d, ²J(¹³C–¹⁹F) = 14 Hz, C(5)), 125.1 (d, ³J(¹³C–¹⁹F) = 4 Hz, C(6)), 116.5 (d, ³J(¹³C–¹⁹F) = 4 Hz, C(4)), 60.5 (s, CH₂ oder OCH₃), 60.1 (s, CH₂ oder OCH₃), 55.8 (s, OCH₃), 27.4 (s, Si(C(CH₃)₃)₂), 25.9 (s, SiC(CH₃)₃), 20.3 (d, ²J(¹³C–¹⁹F) = 12 Hz, Si(C(CH₃)₃)₂), 18.3 (s, SiC(CH₃)₃), –5.3 (s, Si(CH₃)₂).

¹⁹F-NMR (282.38 MHz, CDCl₃): δ –189.1 (s, ¹J(¹⁹F–²⁹Si) = 298 Hz).

²⁹Si{¹H}-NMR (59.63 MHz, CDCl₃): δ 20.7 (s, Si(CH₃)₂^tBu), 14.3 (d, ¹J(²⁹Si–¹⁹F) = 298 Hz, SiF^tBu₂).

(5-(Di-tert-butylfluorsilyl)-2-methoxyphenyl)methanol (28a)

Zu einer Lösung von **27a** (4.90 g, 11.88 mmol) in Methanol (250 mL) wird unter Rühren konzentrierte HCl in katalytischen Mengen zugegeben.^[35] Nach 19 h Rühren bei Raumtemperatur wird im Vakuum das Methanol fast vollständig entfernt und der Rückstand in Wasser und Diethylether aufgenommen. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase mit Diethylether (3×50 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaHCO₃-Lösung (50 mL) gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet und nach anschließender Filtration wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Die Verbindung **28a** (3.05 g, 10.22 mmol, 86%) wird als farblose ölige Flüssigkeit erhalten.

¹H-NMR (400.13 MHz, CDCl₃): δ 7.50 (d, ³J(¹H–¹H) = 8 Hz, 1 H, C(4)H), 7.47 (s, 1 H, C(6)H), 6.89 (d, ³J(¹H–¹H) = 8 Hz, 1 H, C(3)H), 4.67 (d, ³J(¹H–¹H) = 6 Hz, 2 H, CH₂), 3.85 (s, 3 H, OCH₃), 2.51 (t, ³J(¹H–¹H) = 6 Hz, 1 H, OH), 1.03 (s, 18 H, Si(C(CH₃)₃)₂).

¹³C{¹H}-NMR (400.13 MHz, CDCl₃): δ 158.7 (s, C(2)), 135.2 (d, ³J(¹³C–¹⁹F) = 4 Hz, C(6)), 134.3 (d, ³J(¹³C–¹⁹F) = 4 Hz, C(4)), 128.3 (s, C(1)), 124.5 (d, ²J(¹³C–¹⁹F) = 14 Hz, C(5)), 109.6 (s, C(3)), 62.2 (s, CH₂), 55.0 (s, OCH₃), 27.3 (s, Si(C(CH₃)₃)₂), 20.2 (d, ²J(¹³C–¹⁹F) = 12 Hz, Si(C(CH₃)₃)₂).

¹⁹F-NMR (282.38 MHz, CDCl₃): δ –189.0 (s, ¹J(¹⁹F–²⁹Si) = 297 Hz).

²⁹Si{¹H}-NMR (59.63 MHz, CDCl₃): δ 14.6 (d, ¹J(²⁹Si–¹⁹F) = 297 Hz).

Elementaranalyse: Berechnet (%) für C₁₆H₂₇FO₂Si (298.47 g/mol) C 64.4, H 9.1, gefunden C 64.1, H 9.2.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3326 (mittel, breit, ν (OH)), 2934 (stark, scharf, ν (CH₃)), 2893 (stark, scharf, ν (CH₃)), 2859 (stark, scharf, ν (CH₃)), 1597 (stark, scharf, Ringschwingung).

(5-(Di-*tert*-butylfluorsilyl)-2,3-dimethoxyphenyl)methanol (28b)

Die Darstellung erfolgte analog zu der Durchführung für (5-(Di-*tert*-butylfluorosilyl)-2-methoxyphenyl)methanol **28a** mit dem geschützten Alkohol **27b** (4.69, 10.59 mmol) als Edukt. Das Produkt wird durch Säulenchromatographie (Hexan/Et₂O = 3/1 → Hexan/Et₂O = 2/1 → Hexan/Et₂O = 1/1 → Et₂O) gereinigt und der Alkohol **28b** (3.13, 9.53 mmol, 90%) als weißer kristalliner Feststoff erhalten (Smp. 80 °C).

¹H-NMR (200.13 MHz, CDCl₃): δ 7.14 (d, ⁴J(¹H–¹H) = 1 Hz, 1 H, (C4)H), 7.03 (d, ⁴J(¹H–¹H) = 1 Hz, 1 H, (C6)H), 4.61 (s, 2 H, CH₂), 3.81 (s, 3 H, OCH₃), 3.80 (s, 3 H, OCH₃), 3.17 (s, 1 H, OH), 1.00 (s, 18 H, Si(C(CH₃)₃)₂).

¹³C{¹H}-NMR (75.48 MHz, CDCl₃): δ 152.1 (s, (C2)), 148.6 (s, (C3)), 134.5 (s, (C1)), 129.3 (d, ²J(¹³C–¹⁹F) = 14 Hz, (C5)), 126.9 (d, ³J(¹³C–¹⁹F) = 4 Hz, (C4)), 117.7 (d, ³J(¹³C–¹⁹F) = 4 Hz, (C6)), 61.3 (s, CH₂), 61.1 (s, OCH₃), 56.1 (s, OCH₃), 27.8 (s, Si(C(CH₃)₃)₂), 20.6 (d, ²J(¹³C–¹⁹F) = 12 Hz, Si(C(CH₃)₃)₂).

¹⁹F-NMR (282.38 MHz, CDCl₃): δ -188.5 (s, ¹J(¹⁹F–²⁹Si) = 298 Hz).

²⁹Si{¹H}-NMR (59.63 MHz, CDCl₃): δ 14.1 (d, ¹J(²⁹Si–¹⁹F) = 298 Hz).

Elementaranalyse: Berechnet (%) für C₁₇H₂₉FO₃Si (328.19 g/mol) C 62.2, H 8.9, gefunden C 62.0, H 8.9.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 3294 (mittel, breit, ν (OH)), 2935 (stark, scharf, ν (CH₃)), 2859 (stark, scharf, ν (CH₃)), 1572, 1497, 1471 (stark, scharf, Ringschwingung).

(3-(Brommethyl)-4-methoxyphenyl)di-*tert*-butylfluorsilan (28c)

Zu einer Lösung von **27a** (2.80 g, 6.78 mmol) in Methanol (250 mL) wird unter Rühren konzentrierte wässrige HBr (50 mL) zugegeben. Nach 20 h Rühren bei Raumtemperatur wird im Vakuum das Methanol fast vollständig entfernt und der Rückstand in Wasser und Diethylether aufgenommen. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase mit Diethylether (3×50 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaHCO₃-Lösung (100 mL) gewaschen. Die organische

Phase wird über MgSO_4 getrocknet und nach anschließender Filtration wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Die Verbindung **28c** (1.80 g, 4.98 mmol, 73%) wird als weißer amorpher Feststoff erhalten und aus Diethylether/Hexan auskristallisiert (Smp. 61 °C).

$^1\text{H-NMR}$ (300.13 MHz, CDCl_3): δ 7.54-7.57 (m, 2 H, C(4)H und C(6)H), 6.93 (d, $^3J(^1\text{H}-^1\text{H}) = 9$ Hz, 1 H, C(3)H), 4.61 (s, 2 H, CH_2), 3.94 (s, 3 H, OCH_3), 1.08 (s, 18 H, $\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)_2$).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (75.48 MHz, CDCl_3): δ 159.1 (s, C(2)), 137.1 (d, $^3J(^{13}\text{C}-^{19}\text{F}) = 4$ Hz, C(4)), 136.6 (d, $^3J(^{13}\text{C}-^{19}\text{F}) = 4$ Hz, C(6)), 126.1 (s, C(1)), 125.2 (d, $^2J(^{13}\text{C}-^{19}\text{F}) = 14$ Hz, C(5)), 110.8 (s, C(3)), 55.9 (s, OCH_3), 29.5 (s, CH_2), 27.8 (s, $\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)_2$), 20.7 (d, $^2J(^{13}\text{C}-^{19}\text{F}) = 12$ Hz, $\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)_2$).

$^{19}\text{F-NMR}$ (282.38 MHz, CDCl_3): δ -189.0 (s, $^1J(^{19}\text{F}-^{29}\text{Si}) = 297$ Hz).

$^{29}\text{Si}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (59.63 MHz, CDCl_3): δ 14.4 (d, $^1J(^{29}\text{Si}-^{19}\text{F}) = 297$ Hz).

Elementaranalyse: Berechnet (%) für $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{BrFOSi}$ (360.09 g/mol) C 53.2, H 7.3, gefunden C 53.3, H 6.9.

Di-*tert*-butyl(3-(chlormethyl)-4-methoxyphenyl)fluorsilan (28d)

Zu einer Lösung von **27a** (1.99 g, 4.82 mmol, 1.0 Äq.) in Methanol (150 mL) wird unter Rühren konzentrierte HCl (50 mL) zugegeben. Nach 18 h Rühren bei Raumtemperatur wird im Vakuum das Methanol fast vollständig entfernt und der Rückstand in Wasser und Diethylether aufgenommen. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase mit Diethylether (3×50 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaHCO_3 -Lösung (100 mL) gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO_4 getrocknet und nach anschließender Filtration wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Die Verbindung **28d** (1.16 g, 3.66 mmol, 76%) wird als weißer amorpher Feststoff erhalten (Smp. 64 °C) und aus Diethylether/Hexan auskristallisiert.

$^1\text{H-NMR}$ (300.13 MHz, CDCl_3): δ 7.54-7.49 (m, 2 H, C(4)H,C(6)H), 6.89 (d, $^3J(^1\text{H}-^1\text{H}) = 7.9$ Hz, 1 H, C(3)H), 4.64 (s, 2 H, CH_2), 3.85 (s, 3 H, OCH_3), 1.03 (s, 18 H, $\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)_2$).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (100.63 MHz, CDCl_3): δ 158.5 (s, C(2)), 136.2 (d, $^3J(^{13}\text{C}-^{19}\text{F}) = 4$ Hz, C(4)), 136.1 (d, $^3J(^{13}\text{C}-^{19}\text{F}) = 4$ Hz, C(6)), 125.2 (s, C(1)), 124.6 (d, $^2J(^{13}\text{C}-^{19}\text{F}) = 14$ Hz, C(5)), 110.1 (s, C(3)), 55.3 (s, OCH_3), 41.6 (s, CH_2), 27.3 (s, $\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)_2$), 20.2 (d, $^2J(^{13}\text{C}-^{19}\text{F}) = 12\text{Hz}$, $\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)_2$).

Elementaranalyse: Berechnet (%) für $C_{16}H_{26}ClFOSi$ (316.91 g/mol) C 60.6, H 8.3, gefunden C 60.8, H 8.3.

5-(Di-*tert*-butylfluorsilyl)-2-methoxybenzaldehyd (29a)

Pyridiniumchlorchromat (2.86 g, 13.27 mmol, 3.0 Äq.) wird in trockenem Dichlormethan (150 mL) vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Unter Rühren wird eine Lösung von **28a** (1.32 g, 4.42 mmol) in trockenem Dichlormethan (30 mL) innerhalb von 10 min zugetropft. Das Reaktionsgemisch färbte sich dabei von rötlich nach dunkelbraun. Nach 2.5 h Rühren bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch mit Diethylether (300 mL) verdünnt, die überstehende Lösung wird abdekantiert, der Rückstand mit Diethylether gewaschen (2×100mL) und die vereinigte Lösung über ein Siliconkissen filtriert. Das Lösungsmittel wird anschließend am Rotationsverdampfer entfernt und **29a** (1.31 g, 4.42 mmol, quantitativ) als leicht gelblicher Feststoff erhalten (Smp. 69-70 °C).^[62]

1H -NMR (400.13 MHz, $CDCl_3$): δ 10.43 (s, 1 H, CHO), 8.00 (s, 1 H, C(6)H), 7.73 (d, $^3J(^1H-^1H) = 8$ Hz, 1 H, C(4)H), 6.98 (d, $^3J(^1H-^1H) = 8$ Hz, 1 H, C(3)H), 3.88 (s, 3 H, OCH_3), 0.98 (s, 18 H, $Si(C(CH_3)_3)_2$).

$^{13}C\{^1H\}$ -NMR (100.63 MHz, $CDCl_3$): δ 189.6 (s, CHO), 162.7 (s, C(2)), 141.6 (d, $^3J(^{13}C-^{19}F) = 4$ Hz, C(4)), 134.1 (d, $^3J(^{13}C-^{19}F) = 4$ Hz, C(6)), 129.9 (s, C(1)), 124.8 (d, $^2J(^{13}C-^{19}F) = 14$ Hz, C(5)), 111.1 (s, C(3)), 55.4 (s, OCH_3), 27.2 (s, $Si(C(CH_3)_3)_2$), 20.1 (d, $^2J(^{13}C-^{19}F) = 12$ Hz, $Si(C(CH_3)_3)_2$).

^{19}F -NMR (282.38 MHz, $CDCl_3$): δ -188.6 (s, $^1J(^{19}F-^{29}Si) = 298$ Hz).

$^{29}Si\{^1H\}$ -NMR (59.63 MHz, $CDCl_3$): δ 14.3 (d, $^1J(^{29}Si-^{19}F) = 298$ Hz).

Elementaranalyse: Berechnet (%) für $C_{16}H_{27}FO_2Si$ (296.45 g/mol) C 64.8, H 8.5, gefunden C 64.0, H 8.7.

5-(Di-*tert*-butylfluorsilyl)-2,3-dimethoxybenzaldehyd (29b)

Die Darstellung erfolgte analog zu der Durchführung für 5-(Di-*tert*-butylfluorsilyl)-2-methoxybenzaldehyd **29a** mit dem Alkohol **28b** (3.04 g, 9.25 mmol) als Edukt. Der Aldehyd **29b** (3.12 g, 9.25 mmol, quantitativ) wird als leicht gelblicher amorpher Feststoff erhalten (Smp. 73 °C).

1H -NMR (400.13 MHz, $CDCl_3$): δ 10.36 (s, 1 H, CHO), 7.55 (s, 1 H, C(6)H), 7.28 (s, 1 H, C(4)H), 3.93 (s, 3 H, OCH_3), 3.84 (s, 3 H, OCH_3), 0.97 (s, 18 H, $Si(C(CH_3)_3)_2$).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (100.63 MHz, CDCl_3): δ 189.9 (s, CHO), 153.6.7 (s, C(2)), 152.3 (s, C(3)), 129.2 (d, $^2J(^{13}\text{C}-^{19}\text{F}) = 14$ Hz, C(5)), 128.9 (s, C(1)), 124.7 (d, $^3J(^{13}\text{C}-^{19}\text{F}) = 4$ Hz, C(4)), 122.9 (d, $^3J(^{13}\text{C}-^{19}\text{F}) = 4$ Hz, C(6)), 62.0 (s, OCH_3), 55.4 (s, OCH_3), 27.1 (s, $\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)_2$), 20.1 (d, $^2J(^{13}\text{C}-^{19}\text{F}) = 12$ Hz, $\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)_2$).

^{19}F -NMR (282.38 MHz, CDCl_3): δ -188.2 (s, $^1J(^{19}\text{F}-^{29}\text{Si}) = 299$ Hz).

$^{29}\text{Si}\{^1\text{H}\}$ -NMR (59.63 MHz, CDCl_3): δ 13.9 (d, $^1J(^{29}\text{Si}-^{19}\text{F}) = 299.0$ Hz).

Elementaranalyse: Berechnet (%) für $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{FO}_3\text{Si}$ (326.48 g/mol) C 62.5, H 8.3, gefunden C 62.4, H 8.4.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2938 (stark, scharf, $\nu(\text{CH}_3)$), 2862 (stark, scharf, $\nu(\text{CH}_3)$), 1692 (stark, scharf, C=O), 1582, 1472 (stark, scharf, Ringschwingung).

HR-GC-EI-MS: Berechnet (m/z) für $[\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{O}_3\text{F}^{28}\text{Si}]^+$ 326.1708, gefunden 326.1697.

5-(Di-tert-butylfluorsilyl)-2-methoxybenzoesäure (30a)

Zu einer Lösung von **29a** (1.31 g, 4.42 mmol) in Dichlormethan (5 mL) und *t*-BuOH (30 mL) wird eine Pufferlösung (30 mL, pH 3) aus NaH_2PO_4 (1.25 M) und konz. H_3PO_4 zugegeben. Unter Rühren wird ein Teil einer KMnO_4 -Lösung (50 mL, 1 M) zugetropft, das Reaktionsgemisch auf 0 °C gekühlt und der Rest der KMnO_4 -Lösung zugegeben. Es wird 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, währenddessen sich das Reaktionsgemisch von violett nach braun färbte. Anschließend wird mit ges. Na_2SO_3 -Lösung (150 mL) gequench und solange HCl (2 M, 150 mL) zugegeben, bis die Lösung farblos ist. Es wird mit Diethylether (3 × 200 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und **30a** (1.01 g, 3.23 mmol, 73%) als weißer, amorpher Feststoff erhalten (Smp. 123 °C). Das Produkt wird aus Diethylether/Hexan auskristallisiert.^[45b]

^1H -NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 8.40 (d, $^4J(^1\text{H}-^1\text{H}) = 2$ Hz, 1 H, C(6)H), 7.81 (dd, $^3J(^1\text{H}-^1\text{H}) = 8$ Hz, $^4J(^1\text{H}-^1\text{H}) = 2$ Hz, 1 H, C(4)H), 7.09 (d, $^3J(^1\text{H}-^1\text{H}) = 8$ Hz, 1 H, C(3)H), 4.09 (s, 3 H, OCH_3), 1.04 (s, 18 H, $\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)_2$).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (100.63 MHz, CDCl_3): δ 165.5 (s, COOH), 159.8 (s, C(2)), 140.8 (d, $^3J(^{13}\text{C}-^{19}\text{F}) = 4$ Hz, C(4)), 139.2 (d, $^3J(^{13}\text{C}-^{19}\text{F}) = 4$ Hz, C(6)), 127.1 (d, $^2J(^{13}\text{C}-^{19}\text{F}) = 14$ Hz, C(5)), 116.9 (s, C(1)), 111.1 (s, C(3)), 56.5 (s, OCH_3), 27.2 (s, $\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)_2$), 20.1 (d, $^2J(^{13}\text{C}-^{19}\text{F}) = 12$ Hz, $\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)_2$).

^{19}F -NMR (282.38 MHz, CDCl_3): δ -188.5 (s, $^1J(^{19}\text{F}-^{29}\text{Si}) = 298$ Hz).

Elementaranalyse: Berechnet (%) für $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{FO}_3\text{Si}$ (312.45 g/mol) C 61.5, H 8.1,

gefunden C 61.1, H 7.9.

HR-GC-EI-MS: Berechnet (m/z) für $[\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{O}_3\text{F}^{28}\text{Si}]^+$ 312.1552, gefunden 312.1563.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2989 (mittel, breit, $\nu(\text{OH})$), 2932 (stark, scharf, $\nu(\text{CH}_3)$), 2858 (stark, scharf, $\nu(\text{CH}_3)$), 1701 (stark, scharf, $\text{C}=\text{O}$), 1594 (stark, scharf, Ringschwingung).

5-(Di-*tert*-butylfluorsilyl)-2,3-dimethoxybenzoesäure (30b)

Die Darstellung erfolgte analog zu der Durchführung für 5-(Di-*tert*-butylfluorsilyl)-2-methoxybenzoesäure **30a** mit dem Aldehyd **29b** (2.00 g, 6.13 mmol) als Edukt. Die Säure **30b** (2.02 g, 5.90 mmol, 96%) wird als weißer amorpher Feststoff erhalten (Smp. 118 °C). Das Produkt wird aus Diethylether/Hexan umkristallisiert.

$^1\text{H-NMR}$ (400.13 MHz, CDCl_3): δ 7.91 (s, 1 H, C(6)H), 7.34 (s, 1 H, C(4)H), 4.10 (s, 3 H, OCH_3), 3.92 (s, 3 H, OCH_3), 1.04 (s, 18 H, $\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)_2$).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (100.63 MHz, C_6D_6): δ 166.8 (s, COOH), 152.4 (s, C(2)), 150.2 (s, C(3)), 130.1 (d, $^2J(^{13}\text{C}-^{19}\text{F}) = 14$ Hz, C(5)), 129.3 (d, $^3J(^{13}\text{C}-^{19}\text{F}) = 5$ Hz, C(4)), 123.3 (s, C(1)), 122.0 (d, $^3J(^{13}\text{C}-^{19}\text{F}) = 4$ Hz, C(6)), 61.1 (s, OCH_3), 55.2 (s, OCH_3), 27.1 (s, $\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)_2$), 20.1 (d, $^2J(^{13}\text{C}-^{19}\text{F}) = 12$ Hz, $\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)_2$).

$^{19}\text{F-NMR}$ (282.38 MHz, CDCl_3): δ -187.7 (s, $^1J(^{19}\text{F}-^{29}\text{Si}) = 299$ Hz).

$^{29}\text{Si}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (59.63 MHz, CDCl_3): δ 14.3 (d, $^1J(^{29}\text{Si}-^{19}\text{F}) = 299$ Hz).

Elementaranalyse: Berechnet (%) für $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{O}_4\text{FSi}$ (342.17 g/mol) C 59.6, H 8.0, gefunden C 59.4, H 7.6.

HR-GC-EI-MS: Berechnet (m/z) für $[\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{O}_4\text{F}^{28}\text{Si}]^+$ 342.1657, gefunden 342.1641.

(S)-1-Allylpyrrolidin-2-carboxamid (32)

Zu einer Lösung von **31** (1.03 g, 9.02 mmol) in trockenem THF (20 mL) werden unter Rühren Na_2CO_3 (0.50 g, 4.72 mmol, 0.5 Äq.) und Allyliodid (0.83 mL, 9.02 mmol, 1.0 Äq.) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 24 h unter Rückfluss auf 80 °C erhitzt, währenddessen es sich zuerst gelb und im weiteren Verlauf der Reaktion tieforange färbte. Das THF wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in H_2O (10 mL) aufgenommen. Mit Na_2CO_3 wird der pH-Wert auf 10 eingestellt. Anschließend wird mit Dichlormethan extrahiert (4×30 mL), die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und Verbindung **32** (1.29 g, 8.37 mmol, 93%) als weißer amorpher Feststoff erhalten.^[85]

$^1\text{H-NMR}$ (400.13 MHz, CDCl_3): δ 7.19 (s, 1 H, NH-H), 6.00 (s, 1 H, NH-H), 5.87-5.76 (m, 1 H, CH=CH₂), 5.20-5.04 (m, 2 H, CH=CH₂), 3.28 (dd, $^3J(^1\text{H}-^1\text{H}) = 14$ Hz, $^3J(^1\text{H}-^1\text{H}) = 6$ Hz, 1 H, CH), 3.14-3.07 (m, 1 H, CH-H), 3.06-2.99 (m, 2 H, N-CH₂-CH), 2.37-2.27 (m, 1 H, CH-H), 2.21-2.09 m, 1 H, CH-H), 1.91-1.81 (m, 1 H, CH-H), 1.78-1.69 (m, 2 H, CH₂).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (100.63 MHz, CDCl_3): δ 178.3 (s, CONH₂), 135.1 (s, CH=CH₂), 117.3 (s, CH=CH₂), 66.7 (s, CH), 58.2 (s, CH₂), 53.9 (s, CH₂), 30.6 (s, CH₂), 24.2 (s, CH₂).

LR-LC-ESI-MS: Berechnet (m/z) für $[\text{C}_8\text{H}_{15}\text{ON}_2+\text{H}]^+$ 155.1, gefunden 155.2.

(S)-(1-Allylpyrrolidin-2-yl)methanamin (33)

Eine Suspension von **32** (2.57 g, 16.67 mmol) in trockenem THF (40 mL) wird auf -78 °C gekühlt. Innerhalb von zwanzig Minuten und unter Rühren wird eine DIBALH-Lösung (100 mL, 1 M in THF, 6 Äq.) zugegeben und das Reaktionsgemisch unter langsamem Erwärmen auf Raumtemperatur weitere 48 h gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von HCl (1 M, 20 mL) beendet und anschließend wird die Reaktionslösung mit H₂O (30 mL) verdünnt. Das THF wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand mit NaOH-Lösung (50%) bis zum vollständigen Lösen alkalisch gemacht. Es wird mit Dichlormethan (4×50 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet und filtriert. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird **33** (1.68 g, 11.98 mmol, 72%) als leicht gelbliche, ölige Flüssigkeit erhalten.^[85]

$^1\text{H-NMR}$ (400.13 MHz, CDCl_3): δ 5.71-5.57 (m, 1 H, CH=CH₂), 4.98-4.80 (m, 2 H, CH=CH₂), 3.16 (dd, $^2J(^1\text{H}-^1\text{H}) = 13$ Hz, $^3J(^1\text{H}-^1\text{H}) = 6$ Hz, 1 H, NH₂CH-H), 2.86-2.79 (m, 1 H, CH), 2.60 (dd, $^2J(^1\text{H}-^1\text{H}) = 13$ Hz, $^3J(^1\text{H}-^1\text{H}) = 8$ Hz, 1 H, NH₂CH-H), 2.48-2.42 (m, 2 H, CH₂), 2.22-1.92 (m, 2 H, NH₂), 1.69-1.41 (m, 6 H, CH₂CH₂CH₂).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (100.63 MHz, CDCl_3): 136.1 (s, CH=CH₂), 116.2 (s, CH=CH₂), 65.1 (s, CH), 57.5 (s, CH₂), 54.1 (s, CH₂), 44.2 (s, CH₂NH₂), 27.9 (s, CH₂), 22.6 (s, CH₂).

(S)-N-((1-Allylpyrrolidin-2-yl)methyl)-5-(di-tert-butylfluorsilyl)-2-methoxybenzamid (34a)

Zu einer Lösung von **30a** (0.97 g, 3.10 mmol) in trockenem Chloroform (20 mL) werden Amin **33** (0.43 g, 3.10 mmol, 1.0 Äq.) und Pyridin (0.25 mL, 3.10 mmol, 1.0 Äq.) zugegeben. Bei 0 °C und unter Rühren werden Dicyclohexylcarbodiimid (0.64 g, 3.10 mmol, 1.0 Äq.) und *N*-Hydroxysuccinimid (0.36 g, 3.10 mmol, 1.0 Äq.) hinzugefügt und es wird erst 5 h bei 0 °C und dann 17 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Zugabe des *N*-Hydroxysuccinimids trübte sich die Lösung und ein weißer Niederschlag fiel aus. Der gefällte Dicyclohexylharnstoff wird abfiltriert und das Filtrat mit ges. NaHCO₃-Lösung (20 mL) und anschließend mit H₂O (20 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wird mit Diethylether (20 mL) extrahiert und die vereinten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (CHCl₃/Ethanol = 20/1 → CHCl₃/Ethanol = 10/1) ergab das Benzamid **34a** (0.55 g, 1.27 mmol, 41%) als gelbliches Öl.^[85, 86]

¹H-NMR (400.13 MHz, CDCl₃): δ 8.44 (d, ⁴*J*(¹H–¹H) = 1 Hz, 1 H, C(6)H), 8.37 (d, ³*J*(¹H–¹H) = 4 Hz, 1 H, NH), 7.68 (dd, ³*J*(¹H–¹H) = 8 Hz, ⁴*J*(¹H–¹H) = 1 Hz, 1 H, C(4)H), 7.00 (d, ³*J*(¹H–¹H) = 8 Hz, 1 H, C(3)H), 5.96-5.84 (m, 1 H, CH=CH₂), 5.24-5.06 (m, 2 H, CH=CH₂), 3.95 (s, 3 H, OCH₃), 3.75 (ddd, ²*J*(¹H–¹H) = 14 Hz, ³*J*(¹H–¹H) = 7 Hz, ³*J*(¹H–¹H) = 3 Hz, 1 H, NHCH–H), 3.48 (dd, ²*J*(¹H–¹H) = 14 Hz, ³*J*(¹H–¹H) = 5 Hz, 1 H, CH₂=CHCH–H), 3.35 (ddd, ²*J*(¹H–¹H) = 14 Hz, ³*J*(¹H–¹H) = 4 Hz, ³*J*(¹H–¹H) = 4 Hz, 1 H, NHCH–H), 3.19-3.13 (m, 1 H, NCH–H), 2.91 (dd, ²*J*(¹H–¹H) = 14 Hz, ³*J*(¹H–¹H) = 8 Hz, 1 H, CH₂=CHCH–H), 2.75 (s, 1 H, CH), 2.33-2.22 (m, 1 H, NCH–H), 1.99-1.85 (m, 1 H, CH₂CH₂CH₂), 1.79-1.61 (m, 3 H, CHCH₂CH–H), 1.02 (s, 18 H, Si(C(CH₃)₃)₂).

¹³C{¹H}-NMR (100.63 MHz, CDCl₃): δ 165.5 (s, CONH), 158.7 (s, C(2)), 138.6 (d, ³*J*(¹³C–¹⁹F) = 4 Hz, C(4)), 137.7 (d, ³*J*(¹³C–¹⁹F) = 5 Hz, C(6)), 135.8 (s, CH=CH₂), 125.3 (d, ²*J*(¹³C–¹⁹F) = 14 Hz, C(5)), 120.9 (s, C(1)), 116.2 (s, CH=CH₂), 110.7 (s, C(3)), 61.9 (s, CH), 57.0 (s, CH₂CH=CH₂), 55.5 (s, OCH₃), 54.2 (s, NCH₂), 41.3 (s, CH₂NH), 28.5 (s, CH₂), 27.3 (s, Si(C(CH₃)₃)₂), 22.9 (s, CH₂), 20.2 (d, ²*J*(¹³C–¹⁹F) = 12 Hz, Si(C(CH₃)₃)₂).

¹⁹F-NMR (282.38 MHz, CDCl₃): δ –188.8 (s, ¹*J*(¹⁹F–²⁹Si) = 298 Hz).

²⁹Si{¹H}-NMR (59.63 MHz, CDCl₃): δ 14.4 (d, ¹*J*(²⁹Si–¹⁹F) = 298 Hz).

Elementaranalyse: Berechnet (%) für $C_{24}H_{39}FN_2O_2Si \cdot H_2O$ (452.68 g/mol) C 63.7, H 9.1, N 6.2, gefunden C 64.1, H 9.1, N 6.3.

HR-LC-ESI-MS: Berechnet (m/z) für $[C_{24}H_{40}O_2N_2F^{28}Si+H]^+$ 435.2838, gefunden 435.2832.

(S)-N-((1-Allylpyrrolidin-2-yl)methyl)-5-(di-*tert*-butylfluorsilyl)-2,3-dimethoxybenzamid (34b)

Die Darstellung erfolgte analog zu der Durchführung für (S)-N-((1-Allylpyrrolidin-2-yl)methyl)-5-(di-*tert*-butylfluorsilyl)-2-methoxybenzamid (**34a**) mit der Carbonsäure **30b** (1.47 g, 4.28 mmol) als Edukt. Säulenchromatographische Reinigung ($CHCl_3/Ethanol = 20/1 \rightarrow CHCl_3/Ethanol = 10/1$) ergab das Benzamid **34b** (0.81 g, 1.74 mmol, 41%) als gelbliches Öl.

1H -NMR (400.13 MHz, $CDCl_3$): δ 8.51 (s, br., 1 H, NH), 7.93 (s, 1 H, C(4)H), 7.24 (s, 1 H, C(6)H), 5.99-5.87 (m, 1 H, $CH=CH_2$), 5.27-5.09 (m, 2 H, $CH=CH_2$), 3.93 (s, 3 H, OCH_3), 3.90 (s, 3 H, OCH_3), 3.80 (ddd, $^2J(^1H-^1H) = 14$ Hz, $^3J(^1H-^1H) = 7$ Hz, $^3J(^1H-^1H) = 4$ Hz, 1 H, NHCH-H), 3.54 (dd, $^2J(^1H-^1H) = 14$ Hz, $^3J(^1H-^1H) = 5$ Hz, 1 H, $CH_2=CHCH-H$), 3.47-3.37 (m, 1 H, NHCH-H), 3.19-3.13 (m, 1 H, NCH-H), 2.98 (dd, $^2J(^1H-^1H) = 13$ Hz, $^3J(^1H-^1H) = 8$ Hz, 1 H, $CH_2=CHCH-H$), 2.86 (s, 1 H, CH), 2.39-2.29 (m, 1 H, NCH-H), 2.03-1.91 (m, 1 H, $CH_2CH_2CH_2$), 1.87-1.67 (m, 3 H, $CHCH_2CH-H$), 1.05 (s, 18 H, $Si(C(CH_3)_3)_2$).

$^{13}C\{^1H\}$ -NMR (100.63 MHz, $CDCl_3$): δ 165.5 (s, CONH), 151.9 (s, C(2)), 148.8 (s, C(3)), 134.6 (s, $CH=CH_2$), 129.4 (d, $^2J(^{13}C-^{19}F) = 14.0$ Hz, C(5)), 128.4 (d, $^3J(^{13}C-^{19}F) = 4.7$ Hz, C(4)), 125.8 (s, C(1)), 120.3 (d, $^3J(^{13}C-^{19}F) = 3.9$ Hz, C(6)), 117.9 (s, $CH=CH_2$), 62.2 (s, CH), 61.2 (s, OCH_3), 57.0 (s, $CH_2CH=CH_2$), 56.0 (s, OCH_3), 53.9 (s, NCH_2), 41.0 (s, CH_2NH), 28.4 (s, CH_2), 27.3 (s, $Si(C(CH_3)_3)_2$), 22.6 (s, CH_2), 20.2 (d, $^2J(^{13}C-^{19}F) = 12.2$ Hz, $Si(C(CH_3)_3)_2$).

^{19}F -NMR (282.38 MHz, $CDCl_3$): δ -188.5 (s, $^1J(^{19}F-^{29}Si) = 298$ Hz).

$^{29}Si\{^1H\}$ -NMR (59.63 MHz, $CDCl_3$): δ 14.2 (d, $^1J(^{29}Si-^{19}F) = 299$ Hz).

Elementaranalyse: Berechnet (%) für $C_{25}H_{41}FN_2O_3Si \cdot H_2O$ (482.70 g/mol) C 62.2, H 9.0, N 5.8, gefunden C 61.9, H 8.6, N 4.9.

HR-LC-ESI-MS: Berechnet (m/z) für $[C_{25}H_{42}O_3N_2F^{28}Si+H]^+$ 465.2943, gefunden: 465.2924.

(S)-N-((1-Allylpyrrolidin-2-yl)methyl)-4-(di-tert-butylfluorsilyl)-benzamid (34c)

Zu einer Lösung von **7** (0.50 g, 1.77 mmol) in Chloroform (10 mL) werden das Amin **33** (0.25 g, 1.77 mmol, 1.0 Äq.) und Pyridin (0.17 mL, 2.12 mmol, 1.2 Äq.) gegeben. Bei 0 °C und unter Rühren wird Dicyclohexylcarbodiimid (0.44 g, 2.12 mmol, 1.2 Äq.) hinzugefügt und es wird erst 2 h bei 0 °C und dann 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Der gefällte Dicyclohexylharnstoff wird filtriert und das Filtrat mit einer gesättigten NaHCO₃-Lösung (20 mL) und anschließend mit H₂O (20 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wird mit Chloroform (20 mL) extrahiert und die vereinten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (CHCl₃/Ethanol = 10/1 → CHCl₃/Ethanol = 5/1) ergibt das Benzamid **34c** als gelbliches Öl (0.08 g, 0.20 mmol, 11%).^[13a]

¹H-NMR (400.13 MHz, CDCl₃): δ 7.80 (d, ³J(¹H–¹H) = 8 Hz, 2 H, H_o), 7.69 (d, ³J(¹H–¹H) = 8 Hz, 2 H, H_m), 7.00 (s, 1 H, NH) 5.99-5.86 (m, 1 H, CH=CH₂), 5.29-5.12 (m, 2 H, CH=CH₂), 3.73 (ddd, ²J(¹H–¹H) = 14 Hz, ³J(¹H–¹H) = 8 Hz, ³J(¹H–¹H) = 3 Hz, 1 H, NHCH-H), 3.50-3.43 (m, 2 H), 3.2 (s, 1 H), 3.04-2.76 (m, 2 H), 2.42-2.28 (m, 1 H), 1.92-1.90 (m, 1 H), 1.64-1.54 (m, 3 H), 1.06 (s, 18 H, Si(C(CH₃)₃)₂).

¹³C{¹H}-NMR (100.63 MHz, CDCl₃): δ 167.8 (s, CONH), 137.9 (d, ²J(¹³C–¹⁹F) = 14 Hz, C_p), 135.2 (s, C_i), 134.1 (d, ³J(¹³C–¹⁹F) = 5 Hz, C_m), 134.1 (s, CH=CH₂), 126.0 (s, C_o), 117.4 (s, CH=CH₂), 62.8 (s, CH), 57.4 (s, CH₂CH=CH₂), 54.1 (s, NCH₂), 40.7 (s, CH₂NH), 28.2 (s, CH₂), 27.2 (s, Si(C(CH₃)₃)₂), 23.1 (s, CH₂), 20.2 (d, ²J(¹³C–¹⁹F) = 12 Hz, Si(C(CH₃)₃)₂).

¹⁹F-NMR (282.38 MHz, CDCl₃): δ –189.2 (s, ¹J(¹⁹F–²⁹Si) = 299 Hz).

²⁹Si{¹H}-NMR (59.63 MHz, CDCl₃): δ 14.0 (d, ¹J(²⁹Si–¹⁹F) = 299 Hz).

Elementaranalyse: Berechnet (%) für C₂₃H₃₇FN₂OSi·H₂O + C₈H₁₆N₂ (562.88 g/mol)
C 66.2, H 9.5, N 8.4, gefunden C 66.0, H 9.2, N 8.2.

HR-LC-ESI-MS: Berechnet (m/z) für [C₂₃H₃₇ON₂F²⁸Si+H]⁺ 405.2732,
gefunden 405.2726.

9.7 Darstellung von eines SiFA-modifizierten Stilben-Derivats.

(4-Brommethylphenyl)-di-*tert*-butyl-fluorsilan (35)

Zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung des SiFA-Benzylalkohols **3c** (3.08 g, 11.5 mmol) und Tetrabrommethan (4.18 g, 12.6 mmol, 1.1 Äq.) in 100 mL Dichlormethan wird Triphenylphosphin (3.30 g, 12.6 mmol, 1.1 Äq.) portionsweise über einen Zeitraum von 30 min zugegeben.^[103] Nach beendeter Zugabe wird die Lösung zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt und verfärbt sich in dieser Zeit gelb. Nach beendeter Reaktion wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der gelbe Rückstand wird auf vorgekühltes Pentan (150 mL) gegossen. Der weiße Feststoff wird filtriert, das Filtrat wird eingengt und säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, Eluationsmittel: 100% Pentan). Man erhält Verbindung **35** als farbloses Öl (3.06 g, 9.2 mmol, 80%), das sich an der Luft verfestigt (Smp. 52 °C).

¹H-NMR (400.13 MHz, CDCl₃): δ 7.58 (d, ³J(¹H–¹H) = 8 Hz, 2H, H_m), 7.40 (d, ³J(¹H–¹H) = 8 Hz, 2H, H_o), 4.49 (s, 2H, CH₂), 1.05 (s, 18 H, Si(C(CH₃)₃)₂).

¹³C{¹H}-NMR (100.63 MHz, CDCl₃): δ 138.8 (d, ³J(¹³C–¹⁹F) = 14 Hz, C_p), 134.4 (d, ³J(¹³C–¹⁹F) = 4 Hz, C_m), 128.1 (s, C_o), 125.9 (s, C_i), 27.2 (s, Si(C(CH₃)₃)₂), 20.2 (d, ²J(¹³C–¹⁹F) = 12 Hz, Si(C(CH₃)₃)₂).

¹⁹F-NMR (282.38 MHz, CDCl₃): δ –188.9 (s, ¹J(¹⁹F–²⁹Si) = 299 Hz).

²⁹Si{¹H}-NMR (59.63 MHz, CDCl₃): δ 14.3 (d, ¹J(²⁹Si–¹⁹F) = 299 Hz).

Elementaranalyse: Berechnet (%) für C₁₅H₂₄FSiBr (331.34 g/mol) C 54.4, H 7.3, gefunden C 54.4, H 7.6.

HR-GC-EI-MS: Berechnet (m/z) für C₁₅H₂₄F²⁸Si⁷⁹Br⁺ 330.0815, gefunden 330.0814.

[4-(Di-*tert*-butyl-fluorsilyl)-benzyl]-phosphonsäurediethylester (36)

Das SiFA-Benzylbromid **35** (2.53g, 7.6 mmol) wird mit Triethylphosphit (1.42 g, 1.47 mL, 8.4 mmol, 1.1 Äq.) drei Stunden auf 150 °C erhitzt.^[103] Der Reaktionsfortschritt wird mittels ³¹P-NMR-Spektroskopie verfolgt. Nach drei Stunden ist kein Edukt-Signal zu beobachten. Die Reaktion wird auf Raumtemperatur gebracht und das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt. Man erhält den Phosphonsäureester **36** (2.20 g, 5.7 mmol, 74%) als klare, farblose Flüssigkeit (Sdp. 96 °C, 4·10⁻³ Torr).

¹H-NMR (400.13 MHz, CDCl₃): δ 7.55 (d, ³J(¹H–¹H) = 8 Hz, 2H, H_m), 7.32 (dd, ³J(¹H–¹H) = 8 Hz, ⁴J(¹H–³¹P) = 2 Hz, 2H, H_o), 3.98 (dt, ³J(¹H–¹H) = 7 Hz, ³J(¹H–³¹P) = 3 Hz,

4H, OCH₂CH₃), 3.16 (d, $^2J(^1\text{H}-^{31}\text{P}) = 22$ Hz, 2H, PhCH₂), 1.19 (t, $^3J(^1\text{H}-^1\text{H}) = 7$ Hz, 6H, OCH₂CH₃), 1.04 (d, $^4J(^1\text{H}-^{19}\text{F}) = 1$ Hz, 18 H, Si(C(CH₃)₃)₂).

¹³C{¹H}-NMR (100.63 MHz, CDCl₃): δ 136.7 (d, $^3J(^{13}\text{C}-^{19}\text{F}) = 14$ Hz, C_p), 134.1 (d, $^3J(^{13}\text{C}-^{19}\text{F}) = 4$ Hz, C_m), 133.0 (d, $^2J(^{13}\text{C}-^{31}\text{P}) = 9$ Hz, C_i), 129.1 (d, $^3J(^{13}\text{C}-^{31}\text{P}) = 6$ Hz, C_o), 62.2 (d, $^2J(^{13}\text{C}-^{31}\text{P}) = 7$ Hz, OCH₂CH₃), 33.9 (d, $^1J(^{13}\text{C}-^{31}\text{P}) = 138$ Hz, PhCH₂), 27.3 (s, Si(C(CH₃)₃)₂), 20.2 (d, $^2J(^{13}\text{C}-^{19}\text{F}) = 12$ Hz, Si(C(CH₃)₃)₂), 16.3 (d, $^3J(^{13}\text{C}-^{31}\text{P}) = 6$ Hz, OCH₂CH₃).

¹⁹F-NMR (282.38 MHz, CDCl₃): δ -189.6 (s, $^1J(^{19}\text{F}-^{29}\text{Si}) = 298$ Hz).

³¹P{¹H}-NMR (59.63 MHz, CDCl₃): δ 27.2 (s).

²⁹Si{¹H}-NMR (59.63 MHz, CDCl₃): δ 14.3 (d, $^1J(^{29}\text{Si}-^{19}\text{F}) = 298$ Hz).

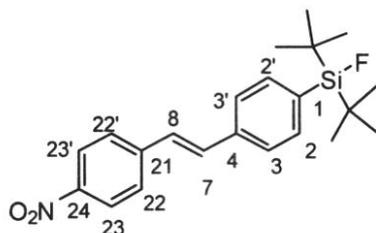
Elementaranalyse: Berechnet (%) für C₁₉H₃₄FO₃PSi (388.53 g/mol) C 58.7, H 8.8, gefunden C 58.7, H 8.8.

HR-LC-ESI-MS: Berechnet (m/z) für [C₁₉H₃₄O₃FP²⁸Si+H]⁺ 389.2072, gefunden 389.2077.

Di-*tert*-butylfluoro-{4-[2-(4-nitrophenyl)-vinyl]-phenyl}-silan (37)

Zu einer auf -78 °C gekühlten Lösung des Phosphonsäureesters **36** (1.52 g, 3.9 mmol) in 50 mL THF werden 2.30 mL (3.9 mmol, 1 Äq.) einer *tert*-Butyllithium-Lösung (1.7 M in Pentan) gegeben.^[69] Die Reaktionslösung verfärbt sich gelb und wird 10 min bei -78 °C gerührt. Eine Lösung von *p*-Nitrobenzaldehyd (0.60 g, 3.9 mmol, 1 Äq.) in 5 mL THF wird zugegeben und die Reaktionslösung wird langsam auf Raumtemperatur gebracht. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der braune Rückstand wird in Diethylether/Wasser aufgenommen. Die Etherphase wird mit Wasser gewaschen, die wässrigen Phasen werden mit Diethylether extrahiert (4×50 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Der braune Feststoff wird aus *n*-Hexan umkristallisiert. Man erhält Verbindung **37** (1.50 g, 3.9 mmol, quantitativ) als intensiv orangefarbene Kristalle (Smp. 151 °C).

Für die Kennzeichnung der aromatischen Kohlenstoffe wird die unten dargestellte Nummerierung verwendet. Diese Nummerierung kann von den IUPAC-Richtlinien abweichen.



$^1\text{H-NMR}$ (400.13 MHz, CDCl_3): δ 8.23 (d, $^3J(^1\text{H}-^1\text{H}) = 9$ Hz, 2H, H23/23'), 7.65 (d, $^3J(^1\text{H}-^1\text{H}) = 9$ Hz, 4H, H22/22' und H2/2'), 7.55 (d, $^3J(^1\text{H}-^1\text{H}) = 8$ Hz, 2H, H3/3'), 7.28 (d, $^3J(^1\text{H}-^1\text{H}) = 16$ Hz, 1H, H8), 7.20 (d, $^3J(^1\text{H}-^1\text{H}) = 16$ Hz, 1H, H7), 1.04 (d, $^4J(^1\text{H}-^{19}\text{F}) = 1$ Hz, 18 H, $\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)_2$).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (100.63 MHz, CDCl_3): δ 147.0 (s, C24), 143.8 (s, C21), 137.3 (s, C4), 134.9 (d, $^3J(^{13}\text{C}-^{19}\text{F}) = 14$ Hz, C1), 134.6 (d, $^3J(^{13}\text{C}-^{19}\text{F}) = 4$ Hz, C2/2'), 133.3 (s, C8), 127.1 (s, C22/22'), 127.0 (s, C7), 126.2 (s, C3/3'), 124.3 (s, C23/23'), 27.4 (s, $\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)_2$), 20.4 (d, $^2J(^{13}\text{C}-^{19}\text{F}) = 12$ Hz, $\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)_2$).

$^{19}\text{F-NMR}$ (282.38 MHz, CDCl_3): δ -188.8 (s, $^1J(^{19}\text{F}-^{29}\text{Si}) = 297$ Hz).

$^{29}\text{Si}\{^1\text{H}\}$ -NMR (59.63 MHz, CDCl_3): δ 14.5 (d, $^1J(^{29}\text{Si}-^{19}\text{F}) = 297$ Hz).

Elementaranalyse: Berechnet (%) für $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{FNO}_2\text{Si}$ (385.55 g/mol) C 68.5, H 7.3, N 3.6, gefunden C 68.5, H 7.5, N 3.7.

HR-LC-ESI-MS: Berechnet (m/z) für $[\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{FNO}_2^{28}\text{Si} + \text{H}]^+$ 386.1946, gefunden 386.1942.

4-{2-[4-(Di-tert-butyl-fluorsilyl)-phenyl]-vinyl}-phenylamin (38)

Eine Lösung von **37** (1.05 g, 2.72 mmol) und $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (3.14 g, 13.62 mmol) in 80 mL Ethylacetat wird drei Stunden auf 70 °C erwärmt.^[104] Dabei färbt sich die anfangs gelbe Lösung rotbraun. Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle) wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand wird auf Eiswasser gegossen und die wässrige Phase wird mit CH_2Cl_2 (3×50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in *n*-Hexan aufgenommen. Es wird so lange gasförmiges HCl durchgeleitet, bis ein dunkelbrauner Feststoff entsteht. Dieser wird von der überstehenden Lösung abgetrennt, in CHCl_3 aufgelöst und so lange mit einer gesättigten NaHCO_3 -Lösung extrahiert, bis keine Gasentwicklung mehr festzustellen ist. Die organische Phase wird über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das

Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Man erhält Verbindung **38** (0.75g, 2.12 mmol, 78%) als braunen Feststoff (Smp. 98 – 100 °C).

Für die Kennzeichnung der aromatischen Kohlenstoffe wird die selbe Nummerierung verwendet wie für Verbindung **37**. Diese Nummerierung kann von den IUPAC-Richtlinien abweichen.

$^1\text{H-NMR}$ (400.13 MHz, CDCl_3): δ 7.55 (d, $^3J(^1\text{H}-^1\text{H}) = 7.9$ Hz, 2H, H2/2'), 7.45 (d, $^3J(^1\text{H}-^1\text{H}) = 7.9$ Hz, 2H, H3/3'), 7.33 (d, $^3J(^1\text{H}-^1\text{H}) = 8.4$ Hz, 2H, H22/22'), 7.07 (d, $^3J(^1\text{H}-^1\text{H}) = 16$ Hz, 1H, H7), 6.91 (d, $^3J(^1\text{H}-^1\text{H}) = 16$ Hz, 1H, H8), 6.66 (d, $^3J(^1\text{H}-^1\text{H}) = 8.4$ Hz, 2H, H23/23'), 3.73 (br, 2H, NH_2), 1.05 (s, 18 H, $\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)_2$).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (100.63 MHz, CDCl_3): δ 146.2 (s, C24), 138.9 (s, C4), 134.2 (d, $^3J(^{13}\text{C}-^{19}\text{F}) = 4$ Hz, C2/2'), 132.0 (d, $^3J(^{13}\text{C}-^{19}\text{F}) = 14$ Hz, C1), 129.3 (s, C7), 127.8 (s, C22/C22'), 125.2 (s, C3/3'), 124.8 (s, C8), 115.1 (s, C23/23'), 27.3 (s, $\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)_2$), 20.3 (d, $^2J(^{13}\text{C}-^{19}\text{F}) = 12$ Hz, $\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)_2$).

$^{19}\text{F-NMR}$ (282.38 MHz, CDCl_3): δ -190.1 (s, $^1J(^{19}\text{F}-^{29}\text{Si}) = 299$ Hz).

$^{29}\text{Si}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (59.63 MHz, CDCl_3): δ 14.0 (d, $^1J(^{29}\text{Si}-^{19}\text{F}) = 299$ Hz).

Elementaranalyse: Berechnet (%) für $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{FNSi}$ (355.56 g/mol) C 74.3, H 8.5, N 3.9 gefunden C 72.9, H 8.5, N 3.8.

Eine mögliche Erklärung für den niedrigen Kohlestoffgehalt ist die Anwesenheit von anorganischen Verunreinigungen, wie z. B. NaHCO_3 , die mit den anderen Analysemethoden nicht erfasst werden.

HR-LC-ESI-MS: Berechnet (m/z) für $[\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{FN}^{28}\text{Si}+\text{H}]^+$ 356.2204, gefunden 356.2203.

9.8 Darstellung eines SiFA-modifizierten Cholin-Derivats.

[4-(Di-*tert*-butylfluorsilyl)benzyl]-(2-hydroxyethyl)-dimethylammoniumbromid (39)

Das SiFA-Benzylbromid **35** (0.57 g, 1.72 mmol) und N,N-Dimethylethanolamin (0.78 g, 1 mL, 8.81 mmol) werden 24 Stunden bei 80 °C in einem geschlossenen Reaktionsgefäß mit fettfreiem Hahn (Firma Young) erwärmt. Das überschüssige Ethanolamin wird im Vakuum entfernt und das Ammoniumsalz wird aus CHCl₃/*n*-Hexan umkristallisiert. Man erhält Verbindung **39** (0.41 g, 0.97 mmol, 56%) als farblose Kristalle (Smp. 148 °C). Umkristallisieren aus EtOH bei 4 °C ergibt das Ethanol-Solvat der Verbindung **39**.

¹H-NMR (400.13 MHz, CDCl₃): δ 7.65 (s, 4H, H_{arom}), 5.12 (t, ³J(¹H-¹H) = 5 Hz, 1H, OH), 4.92 (s, 2H, PhCH₂), 4.22 (m, 2H, NCH₂), 3.81 (m, 2H, CH₂OH), 3.32 (s, 6H, NCH₃), 0.99 (s, 18H, Si(C(CH₃)₃)₂).

¹³C{¹H}-NMR (100.63 MHz, CDCl₃): δ 137.4 (d, ³J(¹³C-¹⁹F) = 14 Hz, C_p), 134.6 (d, ³J(¹³C-¹⁹F) = 4 Hz, C_m), 132.3 (s, C_o), 128.3 (s, C_i), 68.6 (s, PhCH₂), 65.9 (s, NCH₂), 55.9 (s, CH₂OH), 50.8 (s, NCH₃), 27.2 (s, Si(C(CH₃)₃)₂), 20.1 (d, ²J(¹³C-¹⁹F) = 12 Hz, Si(C(CH₃)₃)₂).

¹⁹F-NMR (282.38 MHz, CDCl₃): δ -187.8 (s, ¹J(¹⁹F-²⁹Si) = 299 Hz).

²⁹Si{¹H}-NMR (59.63 MHz, CDCl₃): δ 13.7 (d, ¹J(²⁹Si-¹⁹F) = 299 Hz).

Elementaranalyse: Berechnet (%) für C₁₉H₃₅FNOSiBr (420.48 g/mol) C 54.3, H 8.4, N 3.3 gefunden C 52.3, H 8.5, N 3.4.

Bedingt durch die hygroskopischen Eigenschaften der Verbindung **39** liegt wahrscheinlich ein Hydrat vor. Berechnet (%) für C₁₉H₃₅FNOSiBr·H₂O (438.49 g/mol) C 52.0, H 8.5, N 3.2.

HR-LC-ESI-MS: Berechnet (m/z) für C₁₉H₃₅FNO²⁸Si⁺ 340.2466, gefunden 340.2466.

[3-(Di-*tert*-butylfluorsilyl)-propyl]-dimethyl-amin (40)

(3-Chloropropyl)-dimethylamin (5.68 g, 46.53 mmol) wird in 20 mL THF mit Magnesium umgesetzt. Das so erhaltene Grignard-Reagenz wird zu einer Lösung von Di-*tert*-butyldifluosilan (8.40 g, 46.58 mmol, 1 Äq.) in 30 mL THF getropft. Das Reaktionsgemisch wird sieben Tage unter Rückfluss gerührt, wobei portionsweise das Lösungsmittel entfernt wird. Nachdem keine Änderung in der Zusammensetzung der Reaktionslösung mittels ¹⁹F-NMR-Spektroskopie festzustellen ist, wird diese mit

Diethylether verdünnt und filtriert. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das Produkt wird destilliert (Sdp. 104 °C, $2 \cdot 10^{-3}$ Torr). Man erhält Verbindung **40** (9.33 g, 37.69 mmol, 81%) als klare Flüssigkeit.

$^1\text{H-NMR}$ (400.13 MHz, CDCl_3): δ 2.22 (d, $^3J(^1\text{H}-^1\text{H}) = 7$ Hz, 2H, NCH_2), 2.17 (s, 6H, NCH_3), 1.59 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 0.98 (s, 18H, $\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)_2$), 0.67 (m, 2H, CH_2Si).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (100.63 MHz, CDCl_3): δ 63.1 (s, NCH_2), 45.3 (s, NCH_3), 27.1 (s, $\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)_2$), 26.8 (s, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 20.4 (d, $^2J(^{13}\text{C}-^{19}\text{F}) = 12$ Hz, $\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)_2$), 7.7 (d, $^2J(^{13}\text{C}-^{19}\text{F}) = 13$ Hz, CH_2Si).

$^{19}\text{F-NMR}$ (282.38 MHz, CDCl_3): δ -184.9 (s, $^1J(^{19}\text{F}-^{29}\text{Si}) = 303$ Hz).

$^{29}\text{Si}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (59.63 MHz, CDCl_3): δ 25.8 (d, $^1J(^{29}\text{Si}-^{19}\text{F}) = 303$ Hz).

Elementaranalyse: Berechnet (%) für $\text{C}_{13}\text{H}_{30}\text{FN}\text{Si}$ (247.47 g/mol) C 63.1, H 12.2, N 5.7 gefunden C 62.0, H 12.0, N 4.7.

HR-LC-ESI-MS: Berechnet für $[\text{C}_{13}\text{H}_{30}\text{FN}^{28}\text{Si}+\text{H}]^+$ (m/z) 248.2204, gefunden 248.2205.

[3-(Di-*tert*-butylfluorsilyl)propyl]-(2-hydroxyethyl)-dimethylammoniumbromid (41)

Verbindung **40** (1 g, 4.04 mmol) und 2-Bromethanol (1.76 g, 1 mL, 14.1 mmol) werden 24 Stunden bei 80 °C im geschlossenen Reaktionsgefäß mit fettfreiem Hahn (Firma Young) erwärmt. Das überschüssige 2-Bromethanol wird im Vakuum entfernt und das Ammoniumsalz wird aus *iso*-Propanol/*n*-Hexan umkristallisiert. Man erhält Verbindung **41** (0.41 g, 0.97 mmol, 56%) als farblose Kristalle (Smp. 157 °C).

$^1\text{H-NMR}$ (400.13 MHz, CDCl_3): δ 5.00 (t, $^3J(^1\text{H}-^1\text{H}) = 5$ Hz, 1H, OH), 4.01 (m, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 3.73 (m, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 3.57 (m, 2H, NCH_2), 3.35 (s, 6H, NCH_3), 1.86 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.00 (s, 18 H, $\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)_2$), 0.72 (m, 2H, CH_2Si).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (100.63 MHz, CDCl_3): δ 69.9 (s, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 65.7 (s, NCH_2), 55.7 (s, CH_2OH), 51.9 (s, NCH_3), 26.9 (s, $\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)_2$), 20.3 (d, $^2J(^{13}\text{C}-^{19}\text{F}) = 12$ Hz, $\text{Si}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)_2$), 17.4 (d, $^3J(^{13}\text{C}-^{19}\text{F}) = 3$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 5.9 (d, $^2J(^{13}\text{C}-^{19}\text{F}) = 13$ Hz, CH_2Si).

$^{19}\text{F-NMR}$ (282.38 MHz, CDCl_3): δ -185.0 (s, $^1J(^{19}\text{F}-^{29}\text{Si}) = 305$ Hz).

$^{29}\text{Si}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (59.63 MHz, CDCl_3): δ 25.4 (d, $^1J(^{29}\text{Si}-^{19}\text{F}) = 305$ Hz).

Elementaranalyse: Berechnet (%) für $\text{C}_{15}\text{H}_{35}\text{FNOSiBr}$ (372.43 g/mol) C 48.4, H 9.5, N 3.8 gefunden C 48.1, H 9.1, 3.7.

LC-ESI-MS: Berechnet (m/z) für $\text{C}_{15}\text{H}_{35}\text{FNOSi}^+$ 292.3, gefunden 292.3.

10 Literaturverzeichnis

- [1] H. J. Ache, A. P. Wolf, *J. Phys. Chem.*, **1968**, 72, (), 1988.
- [2] a) K. Wienhard, R. Wagner, W.-D. Heiss, *PET-Grundlagen und Anwendungen der Positronen-Emissions-Tomographie*, **1989**, Springer Verlag, Berlin.
b) M. C. Lasne, C. Perrio, J. Rouden, L. Barre, D. Roeda, F. Dolle, C. Crouzel, *Topics in Current Chemistry*, **2002**, 222, Springer Verlag, Berlin Heidelberg.
c) R. Bolton, *J. Lab. Comp. Radiopharm.*, **2002**, 45, 485-528.
- [3] S.M. Qaim, G. Stöcklin, *Radiochim. Acta*, **34**, (1983), 25.
- [4] E. Browne, R.B. Firestone, *Table of Radioactive Isotopes*, **1986** John Wiley & Sons, New York.
- [5] S.M. Qaim in: A. Vértes, S. Nagy, Z. Klencsár (Hrsg.), F. Rösch (Vol.- Hrsg.), *Handbook of Nuclear Chemistry Vol. 4: Radiochemistry and radiopharmaceutical chemistry in life sciences*, **2004**, 47, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht.
- [6] F. Rösch, F.F. Knapp in: A. Vértes, S. Nagy, Z. Klencsár (Hrsg.), F. Rösch (Vol.-Hrsg.), *Handbook of Nuclear Chemistry Vol. 4: Radiochemistry and radiopharmaceutical chemistry in life sciences*, **2004**, 81, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht.
- [7] G. Stöcklin, *Spezielle Syntheseverfahren mit kurzlebigen Radionukliden und Qualitätskontrolle*. In: L. Diethelm et al. (Hrsg.), *Handbuch der medizinischen Radiologie*, , **1988**, XV/1B, 31 – 117.
- [8] M.R. Kilbourn, M.J. Welch, C.S. Dence, T.J. Tewson, H. Saji, M. Maeda, *Int. J. Appl. Radiat. Isot.*, **1985**, 35, 591-593.
- [9] T. Ruth, A.P. Wolf, *Radiochim. Acta*, **1979**, 26, 21-22.
- [10] V. Casella, T. Ido, J.S. Fowler, R.R. McGregor, T.J. Ruth, *J. Nucl. Med.*, **1980**, 21, 750-755.
- [11] H.H. Coenen, K. Franken, P. Kling, G. Stöcklin, *Int. J. Rad. Appl. Instrum.*, **1988**, 39A, 1243-1251.
- [12] A. Luxen, M. Perlmutter, G.T. Bida, G. van Moffaert, J.S. Cook, N. Satyamurthy, M.E. Phelps, J.R. Barrio, *Appl. Rad. Isot.*, **1990**, 41, 275-278.
- [13] D. Block, *Diplomarbeit*, Universität zu Köln, **1979**.
- [14] D. Block, H.H. Coenen, G. Stöcklin, *J. Lab. Compds. Radiopharm.*, **1987**, 25, 201-207.

- [15] D. Block, H.H. Coenen, G.J. Stöcklin, *J. Lab. Compds. Radiopharm.*, **1984**, *24*, 1032-1033.
- [16] D. Block, H.H. Coenen, G.J. Stöcklin, *J. Lab. Compds. Radiopharm.*, **1988**, *25*, 185-186.
- [17] R. Gail, H.H. Coenen, G.J. Stöcklin, *J. Lab. Compds. Radiopharm.*, **1994**, *35*, 197-200.
- [18] a) H.H. Coenen, in: T.A. Baillie, J.R. Jones (Hrsg.), *Synthesis and application of isotopically labelled compounds*, **1989**, Elsevier Publ. Amsterdam.
b) S. Purser, P. R. Moore, S. Swallow, V. Couverneur, *Chem. Soc. Rev.*, **2008**, *37*, 320-330.
- [19] A. F. Holleman, E. Wiberg, N. Wiberg, *Lehrbuch der Anorganischen Chemie*, 102. Auflage, **2007**, Berlin, Walter de Gruyter Verlag.
- [20] a) S. E. Snyder, M. Kilbourn: „*Chemistry of Fluorine-18 Radiopharmaceuticals*” in *Handbook of Radiopharmaceuticals, Radiochemistry and Applications* (Hrsg. M. Welch, C. S. Redvanly), **2003**, Wiley Verlag, Chichester.
b) L. Cai, S. Lu, V. W. Pike, *Eur. J. Org. Chem.*, **2008**, 2853-2873.
- [21] R. Schirmacher, C. Wängler, E. Schirmacher, *Mini-Reviews in Organic Chemistry*, **2007**, *4*, 317-329.
- [22] a) R. Schirmacher, G. Bradtmöller, E. Schirmacher, O. Thews, J. Tillmanns, T. Siessmeier, H. G. Buchholz, P. Bartenstein, B. Wängler, C. M. Niemeyer, K. Jurkschat, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 6193-6197.
b) A. Höhne, L. Mu, M. Honer, A. Schubiger, S. Ametamey, K. Graham, T. Stellfeld, S. Borkowski, D. Berndorff, U. Klar, U. Voigtmann, J. E. Cyr, M. Friebe, L. Dinkelborg, A. Srinivasan, *Bioconjugate Chem.*, **2008**, *19*, 1871-1879.
c) L. Mu, A. Höhne, P. A. Schubiger, S. M. Ametamey, K. Graham, J. E. Cyr, L. Dinkelborg, T. Stellfeld, A. Srinivasan, U. Voigtmann, U. Klar, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 4922-4925.
- [23] S. M. Ametamey, M. Honer, P. A. Schubiger, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 1501-1516.
- [24] G. Gründer, C. Landvogt, M. Piel, I. Vernaleken, H.-G. Buchholz, Y. Zhou, C. Hiemke, D. F. Wong, F. Rösch, P. Bartenstein, *J. Nucl. Med.*, **2003**, *44*, 109-116

- [25] J. Mukherjee, Z.-Y. Yang, T. Brown, R. Lew, M. Wernick, X. Ouyang, N. Yasillo, C. T. Chen, R. Mintzer, M. Cooper, *Nucl. Med. Biol.* **1999**, *26*, 519-527.
- [26] Chunying Wu, Jinjun Wei, Donghua Tian, Yue Feng, Robert H. Miller, and Yanming Wang, *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 6682–6688.
- [27] Mandl S, Schimmelpfennig C, Edinger M, Negrin RS, Contag CH., *J. Cell. Biochem.*, **2002**, *39*, 239-248
- [28] Sharma V, Luker GD, Piwnica-Worms D, *J. Magn. Res. Imag.*, **2002**, *16*: 336-351
- [29] H. S. Gill, J. N. Tinianow, A. Ogasawara, J. E. Flores, A. N. Vanderbilt, H. Raab, J. M. Scheer, R. Vandlen, S.-P. Williams, J. Marik, *J. Med. Chem.*, **2009**, *52*, 5816-5825
- [30] A. Brikh, C. Morin, *J. Organomet. Chem.*, **1999**, *581*, 82-86.
- [31] Takashi Komuro, Tsukasa Matsuo, Hiroyuki Kawaguchi, Kazuyuki Tatsumi, *Dalton Trans.*, **2004**, 1618-1625.
- [32] J. R. Pratt, W. D. Massey, F. H. Pinkerton, S. F. Thames, *J. Org. Chem.*, **1975**, *40*, 1090-1094
- [33] J. L. Sessler, B. Wang, A. Harriman, *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 704-714.
- [34] C. Elschenbroich, *Organometallicchemie*, 4. Auflage, **2003** Teubner Verlag, Stuttgart-Leipzig-Wiesbaden.
- [35] P. J. Kocienski, *Protecting Groups*, **1994**, Thieme Verlag, Stuttgart.
- [36] J. Weidlein, U. Müller, K. Dehnicke, *Schwingungsspektroskopie*, **1988**, Thieme Verlag, Stuttgart.
- [37] G. Bradtmöller, K. Jurkschat, M. Schürmann, *Acta Cryst. E*, **2006**, *E62*, o1393-o1394.
- [38] R.B. Weisenfeld, *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 2434-2436.
- [39] M. P. Cava, A. A. Deana, K. Muth, M. J. Mitchell, *Org. Synth., Coll. Vol.*, **1973**, *5*, 944-945.
- [40] A. Mustafa, W. Asker, S. Khattab, S. M. A. D. Zayed, *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 787-792.
- [41] R. A. Abramovitch, L. Floch, *Heterocycles*, **1981**, *15*, 391.
- [42] M. Augustin, W. Müller *J. Prakt. Chem.*, **1985**, *327*, 789-798.
- [43] L. Brandsma, *Preparative Polar Organometallic Chemistry 2*, **1990**, Springer Verlag, Berlin-Heidelberg.

- [44] a) K. Ito, H. Tanaka, *Chem. Pharm. Bull.*, **1977**, *25*, 1732-1739.
b) M. Li, M. E. Johnson, *Synth. Comm.*, **1995**, *25*, 533-537.
- [45] a) R. Beckert, E. Fanghänel, W. D. Habicher, P. Metz, D. Pavel, K. Schwetlick, *Organikum*, 22. Auflage, **2004**, Wiley Verlag, Weinheim.
b) R. J. Heffner, J. Jiang, M. M. Joullie, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 10181-10189.
c) A. Abiko, J. C. Roberts, T. Takemasa, S. Masamune, *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 4537-4540.
- [46] A. J. Mancuso, D. Swern, **1981**, *Synthesis*, 165-185.
- [47] M. Marx, T. T. Tidwell, *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 788-793.
- [48] F. Fujisaki, M. Oishi, K. Sumoto, *Chem. Pharm. Bull.*, **2007**, *55*, 124-127.
- [49] L. A. Babadzhanova, N. V. Kirij, Y. L. Yagupolskii, W. Tyrre, D. Naumann, *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 1813-1819.
- [50] M. C. Haberecht, H. Vitze, H.-W. Lerner, M. Bolte, *Acta Cryst. E*, **2004**, *E60*, o329-o330.
- [51] E. Schirmacher, B. Wängler, M. Cypryk, G. Bradtmöller, M. Schäfer, M. Eisenhut, K. Jurkschat, R. Schirmacher, *Bioconjugate Chem.* **2007**, *18*, 2085-2089.
- [52] C. Reichert, *Solvents and solvent effects in Organic Chemistry*, **1988**, VCH Weinheim.
- [53] a) M. de Jong, W. A. Breeman, W. H. Bakker, P. P. Kooij, B. F. Bernard, L. J. Hofland, T. J. Visser, A. Srinivasan, M. A. Schmidt, J. L. Erion, J. E. Bugaj, H. R. Macke, E. P. Krenning, *Cancer Res.* **1998**, *58*, 437-441.
b) J. S. Lewis, M. R. Lewis, A. Srinivasan, M. A. Schmidt, J. Wang, C. J. Anderson, *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 1341-1347.
c) H. J. Wester, M. Schottelius, T. Poethko, K. Bruus-Jensen, M. Schwaiger, *Cancer Biother. Radiopharm.* **2004**, *19*, 231-244.
d) M. Schottelius, H. J. Wester, J. C. Reubi, R. Senekowitsch-Schmidtke, M. Schwaiger, *Bioconjugate Chem.* **2002**, *13*, 1021-1030.
e) H. J. Wester, M. Schottelius, K. Scheidhauer, J. C. Reubi, I. Wolf, M. Schwaiger, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2002**, *29*, 28-38.
- [54] S. Knör, A. Modlinger, T. Poethko, M. Schottelius, H.-J. Wester, H. Kessler, *Chem. A Eur. J.*, **2007**, *13*, 6082-6090.
- [55] M. Brinkley, *Bioconjugate Chem.*, **1992**, *3*, 2-13.

- [56] B. Hesse, T. B. Lindhardt, W. Acampa, C. Anagnostopoulos, C. Ballinger, J. J. Bax, L. Edenbrandt, A. Flotats, G. Germano, T. G. Stopar, P. Franken, A. Kelion, A. Kjaer, D. Le Guludec, M. Ljungberg, A. F. Maenhout, C. Marcassa, J. Marving, F. McKiddie, W. M. Schaefer, L. Stegger, R. Underwood, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, **2008**, *35*, 851-885.
- [57] B. B. Chin, S. D. Metzler, A. Lemaire, A. Curcio, S. Vemulapalli, K. L. Greer, N. A. Petry, T. G. Turkington, R. E. Coleman, H. Rockman, R. J. Jaszczak, *Radiology*, **2007**, *245*, 440-448.
- [58] P. Blower, *J. Dalton Trans.* **2006**, 1705-1711.
- [59] a) S. Falgner, D. Schmidt, R. Bertermann, C. Burschka, R. Tacke, *Organometallics*, **2009**, *28*, 2927-2930.
b) S. Falgner, C. Burschka, S. Wagner, A. Böhm, J. O. Daiss, R. Tacke, *Organometallics*, **2009**, *28*, 6059-6066.
c) T. Wirth, *Angew. Chem.*, **1997**, *109*, 235-237.
- [60] L. Birkofer, A. Ritter, *Angew. Chem.*, **1956**, *68*, 461-462.
- [61] M. Frankel, D. Gertner, A. Shenar, A. Zikha, *J. Chem. Soc.*, **1963**, 5049-5051.
- [62] a) Y. Lee, R. Silvermann, *Org. Lett.*, **2000**, *2*, 3743-3746. b) Y. Lee, R. Silvermann, *Tetrahedron*, **2001**, 5339-5352.
- [63] a) B. De Jeso, N. Belair, H. Deleuze, M.-C. Rascle, B. Maillard, *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 653-654.
b) R. Tacke, M. Merget, R. Bertermann, M. Bernd, T. Beckers, T. Reissmann, *Organometallics*, **2000**, *19*, 3486-3497.
c) M. Pietzsch, T. Waniek, R. J. Smith, B. Svetoslav, S. Bienz, C. Sylдатk, *Monatsh. Chem.*, **2000**, *131*, 645-653.
d) M. Merget, K. Günther, M. Bernd, E. Günther, R. Tacke, *J. Organomet. Chem.*, **2001**, *628*, 183-194.
- [64] P. Karlson, D. Doenecke, J. Koolman, *Kurzes Lehrbuch der Biochemie für Mediziner und Naturwissenschaftler*, 14. Aufl., **1994**, Thieme Verlag Stuttgart.
- [65] H.-J. Wester, M. Herz et al., *J. Nucl. Med.*, **1999**, *40*, 205 – 212.
- [66] a) A. Strecker, *Ann. Chem. Pharm.*, **1854**, *9*, 349-351.
b) K. Harada, *Nature*, **1963**, 1201.
- [67] Y. Tomiuchi, K. Ohshima, H. Kise, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1992**, *65*, 2599-2603.
- [68] G. Wittig, G. Geissle, *Liebigs Ann. Chem.*, **1953**, *44*, 580.

- [69] a) L. Horner, H. M. R. Hoffmann, H. G. Wippel, *Chem. Ber.*, **1958**, *91*, 61–63.
b) W. S. Jr. Wadsworth, W. D. Emmons, *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, *83*, 1733.
- [70] W. Klyne, V. Prelog, *Experientia* **1960**, *16*, 521.
- [71] B. Testa, *Grundlagen der Organischen Stereochemie*, **1983**, VCH, Weinheim.
- [72] A. Zschunke, *Molekülstruktur*, **1993**, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg.
- [73] M. J. Burk, J. E. Feaster, W. A. Nugent, R. L. Harlow, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 10125-10138.
- [74] D. R. Bolin, I. I. Sytwu, F. Humiec, J. Meienhofer, *International Journal of Peptide & Protein Research*, **1989**, *33*, 353-359.
- [75] Q. Wang, K. Graham, T. Schauer, T. Fietz, A. Mohammed, X. Liu, J. Hoffend, U. Haberkorn, M. Eisenhut, W. Mier, *Nucl. Med. Biol.*, **2004**, *31*, 21-30.
- [76] E. S. Garnett, G. Firnau, P. K. Chan et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1978**, *75*, 464-467.
- [77] M. M. Goodman, C. D. Kilts, R. Keil, B. Shi, L. Martarello, D. Xing, J. Votaw, T. D. Ely, P. Lambert, M. J. Owens, V. M. Camp, E. Malveaux, J. M. Hoffman, *Nucl. Med. Biol.* **2000**, *27*, 1, 1-12.
- [78] D. J. Brooks, *J. Neurol.*, **2000**, *247*, 11-18.
- [79] P. Bartenstein, *Nuklearmedizin*, **2004**, *43*, 33-42.
- [80] L. Farde, H. Hall, E. Ehrin, G. Sedvall, *Science*, **1986**, *231*, 258.
- [81] D. Stark, M. Piel, H. Hübner, P. Gmeiner, G. Gründer, F. Rösch, *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 6819-6829.
- [82] R. Damrauer, R. A. Simon, B. Kanner, *Organometallics*, **1988**, *7*, 1161.
- [83] E. L. Ghisalberti, P. R. Jefferies, C. L. Raston, B. W. Skelton, A. H. White, G. K. Worth, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II*, **1981**, 576-582.
- [84] M. Freytag, P. G. Jones, B. Ahrens, A. K. Fischer, *New. J. Chem.*, **1999**, *23*, 1137-1139.
- [85] J. Mukherjee, Z.-Y. Yang, M. K. Das, T. Brown, *Nucl. Med. Biol.*, **1995**, *22*, 283-296.
- [86] G. W. Anderson, J. E. Zimmerman, F. M. Callahan, *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, *85*, 3039.
- [87] R. Brückner, *Reaktionsmechanismen*, Spektrum Akademischer Verlag, **2006**, Heidelberg-Berlin-Oxford.

- [88] H.-J. Böhm, G. Klebe, H. Kubinyi, *Wirkstoffdesign*, Spektrum Akademischer Verlag, **1996**, Heidelberg-Berlin-Oxford.
- [89] a) C.V. Eadsforth, P. Moser, *Chemosphere*, **1983**, 12,1459.
b) C.V. Eadsforth, *Pestic. Sci.*, **1986**, 17, 311.
- [90] A. Ferieri, A.P. Wolf, *Radiochim. Acta*, **1983**, 34, 69.
- [91] H. Gohlke, G. Klebe, *Angew. Chem.*, **2002**, 114, 2764-2798.
- [92] Y. Cheng, W. H. Prusoff, *Biochem Pharmacol*, **1973**, 22/23, 3099–3108.
- [93] A. Malmberg, E. Jerning, N. Mohell, *Eur. J. Pharmacol.*, **1996**, 303, 123-128.
- [94] a) P. Morell, R. H. Quarles In: *Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular, and Medical Aspects. Myelin Formation, Structure, and Biochemistry*, 6th ed., **1999**, Lippincott-Raven, Philadelphia.
b) R. Gay, A. Rothenburger, R. Klinke, S. Silbernagl, *Lehrbuch der Physiologie*, **2005**, Thieme Verlag, Stuttgart.
- [95] O. Perier, A. Gregoire, *Brain*, **1965**, 88, 937–952.
- [96] B. D. Trapp, J. Peterson, R. M. Ransohoff, R. Rudick, S. Mork, *N. Engl. J. Med.*, **1998**, 338, 278–285.
- [97] F. A. McMorris, R. D. McKinnon, *Brain Pathol.*, **1996**, 6, 313–329.
- [98] I. D. Duncan, , *Neuropathol. Appl. Neurobiol.*, **1996**, 22, 87–100.
- [99] M. Stangel, *NerVenarzt*, **2002**, 73, 937–945.
- [100] W. I. McDonald, A. Compston, G. Edan, D. Goodkin, H. P. Hartung, *Ann. Neurol.*, **2001**, 50, 121–127.
- [101] C. H. Polman, S. C. Reingold, G. Edan, M. Filippi, H. P. Hartung, *Ann. Neurol.*, **2005**, 58, 840–846.
- [102] T. Owens, *Curr. Opin. Neurol.*, **2003**, 16, 259–265.
- [103] T. W. Baughman, J. C. Sworen, K. B. Wagener, *Tetrahedron*, **2004**, 60, 10943-10948.
- [104] A. Ianni, S. R. Valdvogel, *Synthesis*, **2006**, 13, 2103-2112.
- [105] T. N. Mitchell, B. Costisella, *NMR – From spectra to structures. An experimental approach*, 2nd edition, **2008**, Springer Verlag, Berlin Heidelberg.
- [106] F. D. Bellamy, K. Ou, *Tetrahedron Lett.*, **1984**, 8, 839-842.
- [107] a) M. Karplus, *J. Chem. Phys.*, **1959**, 30,11–15.
b) M. Karplus, *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, 85, 2870–2871.
- [108] A. Roivainen, S. Forsback, T. Gronroos, P. Lehikoinen, M. Kahkonen, E. Sutinen, H. Minn, *Eur. J. Nucl. Med.*, **2000**, 27, 25-32.

- [109] R. M. Krupka, R. Deves, *J. Membr. Biol.*, **1988**, *101*, 43-47.
- [110] R.E. Finney, E. Nudelman, T. White, S. Bursten, P. Klein, L. L. Leer, N. Wang, D. Waggoner, J. W. Singer, R. A. Lewis, *Cancer Res.*, **2000**, *60*, 5204-5213.
- [111] G. L. Clary, C. F. Tsai, R. W. Guynn, *Arch. Biochem. Biophys.*, **1987**, *254*, 214-221.
- [112] R. F. Nystrom, W. G. Brown, *J. Am. Chem. Soc.*, **1947**, *69*, 2548-2549.
- [113] T. Ikawa, K. Hattori, H. Sajiki, K. Hirota, *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 6901-6911.
- [114] A. Takemiya, J. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 14800-14801.
- [115] M. B. Evans, A. D. Dale, C. J. Little, *Chromatographia*, **1980**, *131*, 5-10.
- [116] R. B. Merrifield, *Angew. Chem.*, **1985**, *97*, 801-812.

11 Anhang

11.1 Kristalldaten und Daten zur Strukturbestimmung

Die Kristalldaten und die Daten zur Strukturbestimmung der Verbindungen **1a**, **3c**, **3d**, **5**, **7**, **8a**, **15**, **28b-28d**, **30a**, **30b**, **37**, **39** und **41** sind in den Tabellen A1 bis A6 zusammengefasst.

Die Beugungsdaten der farblosen (**1a**, **3c**, **3d**, **5**, **7**, **15**, **28b-28d**, **30a**, **30b**, **39**, **41**) bzw. gelben (**8a**, **37**) Kristalle wurden an einem NoniusKappaCCD Diffraktometer (**1a**, **3c**, **3d**, **5**, **7**, **8a**) und an einem Xcalibur S Diffraktometer der Firma Oxford (**15**, **28b-28d**, **30a**, **30b**, **37**, **39**, **41**) mit Graphit-monochromatisierter MoK α -Strahlung (0.71073 Å) bei 173 (1) K (**39** bei 293 (1) K) aufgenommen. Die Lösung der Strukturen erfolgte durch direkte Methoden SHELXS97^[1] und sukzessive Differenzfouriersynthese. Zur Verfeinerung wurde die Methode der kleinsten Fehlerquadrate des Programms SHELXL97^[2] verwendet. Atomstreu Faktoren für neutrale Atome und Real- und Imaginärteile der Dispersion wurden den *International Tables for X-Ray Crystallography*^[3] entnommen. Die Abbildungen der Schwingungselipsoiden wurden mit dem Programm SHELXTL^[4] erstellt.

Die Wasserstoffatome H(7A) und H27(A) in der Molekülstruktur der Verbindung **3c** und jeweils H(1) in der Molekülstruktur von **30a** und **30b** wurden im Elektronendichteatlas lokalisiert und anisotrop verfeinert. Die Wasserstoffatome H(1) (**7**), H(17) (**15**) sowie H(1A) und H(11) von **28b** wurden im Elektronendichteatlas lokalisiert und isotrop verfeinert. Alle übrigen Wasserstoffatome wurden an den geometrisch berechneten Positionen nach dem Reitermodell eingefügt und mit allgemeinen isotropen Temperaturfaktoren der Typen (C-H_{prim.} 0.96 Å, U_{iso} 0.125(7) Å²; C-H_{aryl.} 0.93 Å, U_{iso} 0.103(4) Å²; O-H 0.82 Å, U_{iso} 0.03(1) Å²) verfeinert.

Das *t*-Bu₂Si-Fragment (Si(2), F(2), C(30), C(34), C(35), C(36)) von **28b** ist fehlgeordnet und wurde mit Besetzungsfaktoren von 0.863(2)/0.137(2) verfeinert. Außerdem ist das *t*-Bu(F)Si-Fragment (Si(1), F(1), C(5), C(6), C(7)) von **15** fehlgeordnet und wurde mit Besetzungsfaktoren von 0.536(3)/0.464(3) verfeinert.

Tab. A1 Kristalldaten und Daten zur Strukturbestimmung der Verbindungen 1a, 3c und 3d.

Verbindung	1a	3c	3d
Summenformel	C ₁₂ H ₁₉ BrSSi	C ₁₅ H ₂₅ F ₁ O ₁ Si ₁	C ₁₆ H ₂₃ F ₁ Si ₁
Molare Masse [g/mol]	303.33	268.44	262.43
Temperatur [K]	173 (2)	173 (2)	173 (2)
Wellenlänge [Å]	0.71073	0.71073	0.71073
Kristallsystem	monoklin	triklin	orthorhombisch
Kristallgröße [mm]	0.28 x 0.20 x 0.20	0.26 x 0.14 x 0.12	0.34 x 0.16 x 0.14
Raumgruppe	P2 ₁ /c	P-1	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
a [Å]	10.609(2)	8.3213(5)	6.2479(5)
b [Å]	10.1291(13)	12.4011(7)	13.4636(10)
c [Å]	13.640 (2)	17.1036(9)	18.5974(16)
α / °	90	103.581(5)	90
β / °	91.661(7)	101.553(5)	90
γ / °	90	107.487(5)	90
V [Å ³]	1465.1(4)	1564.96(15)	1564.4(2)
Formeleinheiten pro Zelle	4	4	4
ρ _{ber.} [mg/m ³]	1.375	1.139	1.114
μ [mm ⁻¹]	3.001	0.149	0.143
F(000)	624	584	568
θ Intervall [°]	2.99 – 25.39	2.53 - 25.50	2.66 - 25.48
Index Intervall	-12 ≤ h ≤ 12	-10 ≤ h ≤ 9	-7 ≤ h ≤ 7
	-12 ≤ k ≤ 12	-15 ≤ k ≤ 14	-16 ≤ k ≤ 14
	-16 ≤ l ≤ 16	0 ≤ l ≤ 20	-12 ≤ l ≤ 22
Anzahl gesammelter Reflexe	19393	15169	6178
Vollständigkeit von θ _{max} [%]	99.7	97.9	99.6
Unabhängigen Reflexe / R _{int.}	2691 / 0.066	5696 / 0.0421	2804 / 0.0276
Anzahl der verfeinerten Parameter / Restraints	141 / 0	337 / 0	158 / 0
GooF(F ²)	0.923	0.805	0.888
R ₁ (F) [I > 2σ(I)]	0.0907	0.0383	0.0343
wR ₂ (F ²) (alle Daten)	0.2357	0.0766	0.0719
Größte Differenz Peak/Tal [e/ Å ³]	2.654 und -0.714	0.266 und -0.257	0.267 und -0.215

Tab. A2 Kristalldaten und Daten zur Strukturbestimmung der Verbindungen 5, 7 und 8a.

Verbindung	5	7	8a
Summenformel	C ₁₈ H ₂₄ FN O ₂ Si	C ₁₅ H ₂₃ FO ₂ Si	C ₁₉ H ₂₆ FNO ₄ Si
Molare Masse [g/mol]	333.47	282.42	379.50
Temperatur [K]	173 (2)	173 (2)	173 (2)
Wellenlänge [Å]	0.71073	0.71073	0.71073
Kristallsystem	monoklin	monoklin	monoklin
Kristallgröße [mm]	0.34x0.20x0.12	0.20x0.10x0.10	0.28x0.14x0.12
Raumgruppe	C2/c	C2/c	P2 ₁ /n
a [Å]	35.752(4)	26.625(3)	14.384(3)
b [Å]	6.9474(10)	6.4985(8)	6.4800(13)
c [Å]	14.9184(13)	21.560(3)	21.935(4)
α / °	90	90	90
β / °	91.663(8)	126.35(3)	101.68(3)
γ / °	90	90	90
V [Å ³]	3703.9(7)	3004.3(7)	2002.2(7)
Formeleinheiten pro Zelle	8	8	4
$\rho_{\text{ber.}}$ [mg/m ³]	1.196	1.249	1.259
μ [mm ⁻¹]	0.144	0.163	0.149
F(000)	1424	1216	808
θ Intervall [°]	2.93 - 25.35	3.06-25.00	2.89-25.33
Index Intervall	-42 ≤ h ≤ 42 -8 ≤ k ≤ 8 -17 ≤ l ≤ 17	-31 ≤ h ≤ 31 -7 ≤ k ≤ 7 -19 ≤ l ≤ 25	-17 ≤ h ≤ 17 -7 ≤ k ≤ 7 -26 ≤ l ≤ 26
Anzahl gesammelter Reflexe	12415	15990	25569
Vollständigkeit von θ_{max} [%]	99.6	99.7	99.4
Unabhängigen Reflexe / R_{int}	3377/0.029	2641/0.035	3640/0.047
Anzahl der verfeinerten Parameter / Restraints	214 / 0	181 / 0	241 / 0
GooF(F ²)	0.875	0.870	0.861
R_1 (F) [$I > 2\sigma(I)$]	0.0405	0.0377	0.0370
wR_2 (F ²) (alle Daten)	0.0996	0.0633	0.0705
Größte Differenz Peak/Tal [e/ Å ³]	0.135 und -0.200	0.126 und -0.248	0.180 und -0.264

Tab. A3 Kristalldaten und Daten zur Strukturbestimmung der Verbindungen **15**, **28c** und **28d**.

Verbindung	15	28c	28d
Summenformel	C ₂₆ H ₃₄ FNO ₄ Si	C ₁₆ H ₂₆ BrFOSi	C ₁₆ H ₂₆ ClFOSi
Molare Masse [g/mol]	471.63	361.37	316.91
Temperatur [K]	173 (2)	173 (2)	173 (2)
Wellenlänge [Å]	0.71073	0.71073	0.71073
Kristallsystem	triklin	monoklin	monoklin
Kristallgröße [mm]	0.15x0.35x0.38	0.68x0.50x0.40	0.44x0.16x0.12
Raumgruppe	P-1	P2 ₁ /n	Cc
a [Å]	7.8992(8)	8.0001(3)	10.212(2)
b [Å]	9.2159(10)	22.1468(10)	21.787(4)
c [Å]	19.301(2)	10.2061(5)	7.9210(16)
α / °	83.149(3)	90	90
β / °	79.017(3)	98.184(2)	98.36(3)
γ / °	72.545(3)	90	90
V [Å ³]	1312.9(2)	1789.87(14)	1743.6(6)
Formeleinheiten pro Zelle	2	4	4
$\rho_{\text{ber.}}$ [mg/m ³]	1.193	1.341	1.207
μ [mm ⁻¹]	0.127	2.368	0.292
F(000)	504	752	680
θ Intervall [°]	2.15 - 27.79	1.84 - 27.86	3.20-27.47
Index Intervall	-10 ≤ h ≤ 10 -12 ≤ k ≤ 12 -25 ≤ l ≤ 25	-10 ≤ h ≤ 10 -29 ≤ k ≤ 29 -13 ≤ l ≤ 13	-13 ≤ h ≤ 13 0 ≤ k ≤ 28 0 ≤ l ≤ 10
Anzahl gesammelter Reflexe	15474	56950	3962
Vollständigkeit von θ_{max} [%]	99.6	99.7	99.8
Unabhängigen Reflexe / R_{int}	6199/0.038	4250/0.039	1998/0.028
Anzahl der verfeinerten Parameter / Restraints	333 / 12	188 / 0	181 / 2
GooF(F ²)	1.028	1.042	0.938
$R_1(\text{F})$ [$I > 2\sigma(I)$]	0.0646	0.0232	0.0329
$wR_2(\text{F}^2)$ (alle Daten)	0.2040	0.0646	0.0735
Größte Differenz Peak/Tal [e/ Å ³]	0.449 und -0.275	0.580 und -0.404	0.544 und -0.208

Tab. A4 Kristalldaten und Daten zur Strukturbestimmung der Verbindungen **28b**, **30a** und **30b**.

Verbindung	28b	30a	30b
Summenformel	C ₁₇ H ₂₉ FO ₃ Si	C ₁₆ H ₂₅ FO ₃ Si	C ₁₇ H ₂₇ FO ₄ Si
Molare Masse [g/mol]	328.49	312.45	342.48
Temperatur [K]	173 (2)	173 (2)	293 (2)
Wellenlänge [Å]	0.71073	0.71073	0.71073
Kristallsystem	monoklin	monoklin	monoklin
Kristallgröße [mm]	0.44x0.28x0.14	0.40x0.28x0.20	0.28x0.24x0.20
Raumgruppe	P2 ₁ /c	P2 ₁ /n	P2 ₁ /c
a [Å]	13.5997(7)	6.9110(14)	12.866(3)
b [Å]	35.1976(15)	16.975(3)	8.1150(16)
c [Å]	8.0498(3)	14.529(3)	19.412(4)
α / °	90	90	90
β / °	102.644(2)	94.46(3)	108.51(3)
γ / °	90	90	90
V [Å ³]	3759.8(3)	1699.3(6)	1921.9(7)
Formeleinheiten pro Zelle	8	4	4
$\rho_{\text{ber.}}$ [mg/m ³]	1.161	1.221	1.184
μ [mm ⁻¹]	0.143	0.155	0.146
F(000)	1424	672	736
θ Intervall [°]	1.64 – 25.50	2.78-27.48	3.20-27.47
Index Intervall	-15 ≤ h ≤ 16 -41 ≤ k ≤ 42 -7 ≤ l ≤ 9	-8 ≤ h ≤ 8 -22 ≤ k ≤ 22 -18 ≤ l ≤ 18	-15 ≤ h ≤ 15 -10 ≤ k ≤ 10 -25 ≤ l ≤ 25
Anzahl gesammelter Reflexe	22515	17951	17285
Vollständigkeit von θ_{max} [%]	98.7	99.8	99.8
Unabhängigen Reflexe / R_{int}	6913/0.034	3872/0.022	4401/0.022
Anzahl der verfeinerten Parameter / Restraints	443 / 12	200 / 0	211 / 2
GooF(F ²)	1.056	0.900	0.729
R_1 (F) [$I > 2\sigma(I)$]	0.0477	0.0362	0.0364
wR_2 (F ²) (alle Daten)	0.1273	0.0924	0.0905
Größte Differenz Peak/Tal [e/ Å ³]	0.422 und -0.246	0.199 und -0.237	0.106 und -0.171

Tab. A5 Kristalldaten und Daten zur Strukturbestimmung der Verbindungen **37**, **39** und **39-Ethanol**.

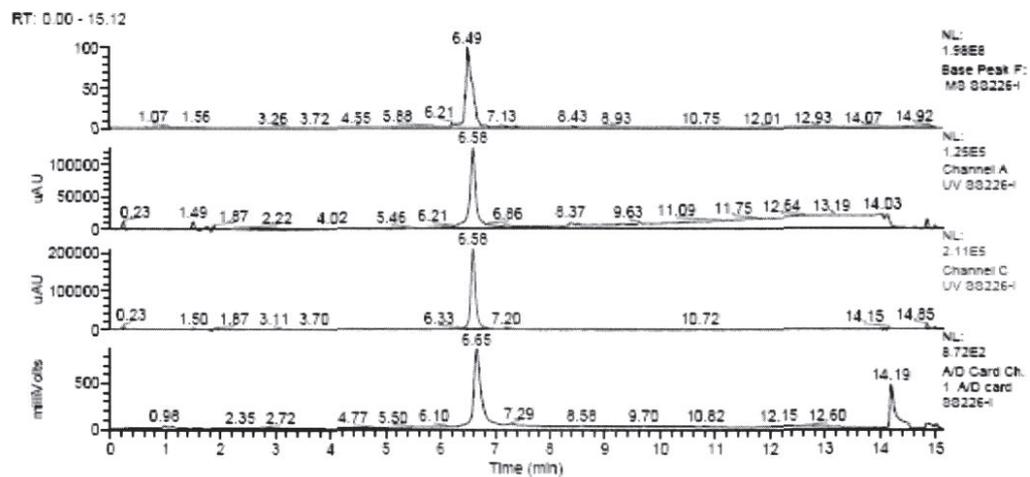
Verbindung	37	39	39-EtOH
Summenformel	C ₂₂ H ₂₈ FNO ₂ Si	C ₁₉ H ₃₅ BrFNOSi	C ₁₉ H ₃₅ BrFNOSi· ¼ C ₂ H ₅ OH
Molare Masse [g/mol]	385.54	312.45	443.51
Temperatur [K]	173 (2)	293 (2)	293 (2)
Wellenlänge [Å]	0.71073	0.71073	0.71073
Kristallsystem	monoklin	monoklin	monoklin
Kristallgröße [mm]	0.42x0.06x0.04	0.56x0.38x0.04	0.28x0.28x0.18
Raumgruppe	P2 ₁ /c	P2 ₁ /c	P2 ₁ /c
a [Å]	18.6911(8)	24.9905(14)	24.6435(14)
b [Å]	10.8272(5)	6.4938(3)	7.8506(5)
c [Å]	10.6339(4)	14.1497(7)	12.5488(8)
α / °	90	90	90
β / °	102.690(4)	96.811(5)	100.247(6)
γ / °	90	90	90
V [Å ³]	2099.44(15)	2280.1(2)	2389.0(3)
Formeleinheiten pro Zelle	4	4	4
ρ _{ber.} [mg/m ³]	1.220	1.225	1.233
μ [mm ⁻¹]	0.137	1.869	1.789
F(000)	824	888	940
θ Intervall [°]	2.19-25.50	2.90-25.50	2.73-25.50
Index Intervall	-21 ≤ h ≤ 22 -13 ≤ k ≤ 10 -12 ≤ l ≤ 12	-30 ≤ h ≤ 30 -7 ≤ k ≤ 7 -17 ≤ l ≤ 16	-29 ≤ h ≤ 18 -9 ≤ k ≤ 5 -14 ≤ l ≤ 15
Anzahl gesammelter Reflexe	11274	17758	11465
Vollständigkeit von θ _{max} [%]	99.7	99.3	99.0
Unabhängigen Reflexe / R _{int}	3897/0.028	4204/0.044	4398/0.029
Anzahl der verfeinerten Parameter / Restraints	250 / 0	205 / 0	250 / 0
GooF(F ²)	1.191	0.827	0.814
R ₁ (F) [I > 2σ(I)]	0.0448	0.0358	0.0369
wR ₂ (F ²) (alle Daten)	0.0993	0.0785	0.0814
Größte Differenz Peak/Tal [e/ Å ³]	0.303 und -0.277	0.531 und -0.243	0.420 und -0.376

Tab. A6 Kristalldaten und Daten zur Strukturbestimmung
der Verbindung **41**.

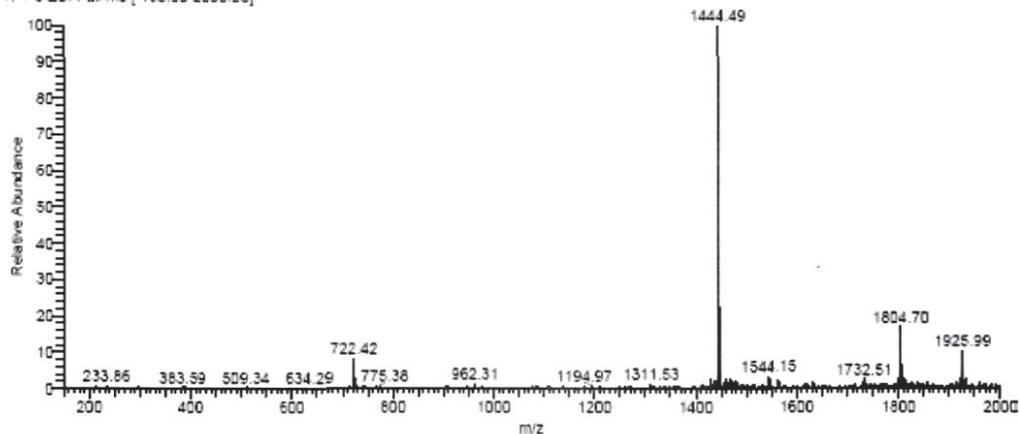
Verbindung	41
Summenformel	C ₁₅ H ₃₄ BrFNOSi
Molare Masse [g/mol]	372.44
Temperatur [K]	173 (2)
Wellenlänge [Å]	0.71073
Kristallsystem	monoklin
Kristallgröße [mm]	0.42x0.06x0.04
Raumgruppe	C2/c
<i>a</i> [Å]	38.865(6)
<i>b</i> [Å]	6.5406(12)
<i>c</i> [Å]	16.040(2)
α / °	90
β / °	95.595(12)
γ / °	90
<i>V</i> [Å ³]	4057.9(10)
Formeleinheiten pro Zelle	8
$\rho_{\text{ber.}}$ [mg/m ³]	1.219
μ [mm ⁻¹]	2.091
<i>F</i> (000)	1584
θ Intervall [°]	2.55-25.50
Index Intervall	- 51 ≤ <i>h</i> ≤ 32 - 8 ≤ <i>k</i> ≤ 7 - 20 ≤ <i>l</i> ≤ 19
Anzahl gesammelter Reflexe	6648
Vollständigkeit von θ_{max} [%]	92.3
Unabhängigen Reflexe / <i>R</i> _{int.}	3476/0.045
Anzahl der verfeinerten Parameter / Restraints	181 / 0
GooF(<i>F</i> ²)	1.060
<i>R</i> ₁ (<i>F</i>) [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	0.1444
<i>wR</i> ₂ (<i>F</i> ²) (alle Daten)	0.3910
Größte Differenz Peak/Tal [e/ Å ³]	0.142 und -0.818

- [1] Sheldrick, G. M., *Acta Cryst.*, **1990**, A46, 467.
- [2] Sheldrick, G. M., *SHELXL97*, University of Göttingen, Deutschland, **1997**.
- [3] *International Tables for Crystallography*, Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, **1992**, Teil C.
- [4] Sheldrick, G. M., *SHELXTL. Release 5.1 Software Reference Manual*, Brucker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA, **1997**.

11.2 Massenspektrum des Peptids 19



SS226-I#254-264 RT: 6.44-6.67 AV: 11 NL: 1.03E8
T: + c ESI Full ms [150.00-2000.00]



SS226-I#254-264 RT: 6.44-6.67 AV: 11 NL: 1.03E8
T: + c ESI Full ms [150.00-2000.00]

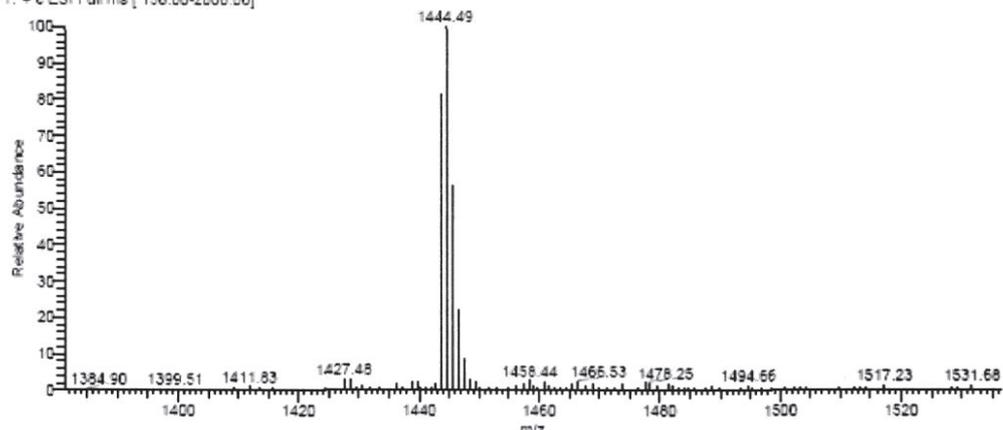


Abbildung A1: Massenspektrum des Peptids 19.

11.3 Chromatogramme zur Bestimmung des Enantiomeren-Überschusses der Darstellung der geschützten Aminosäure 16.

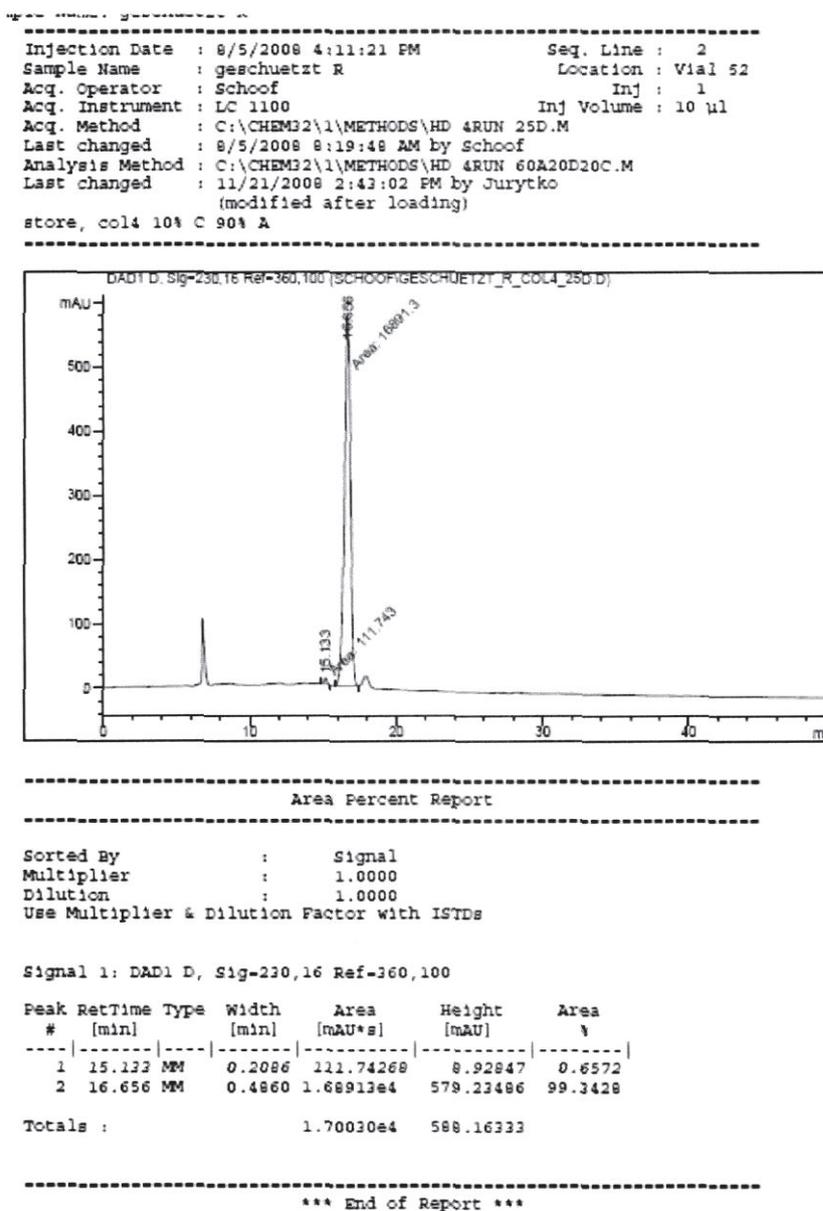
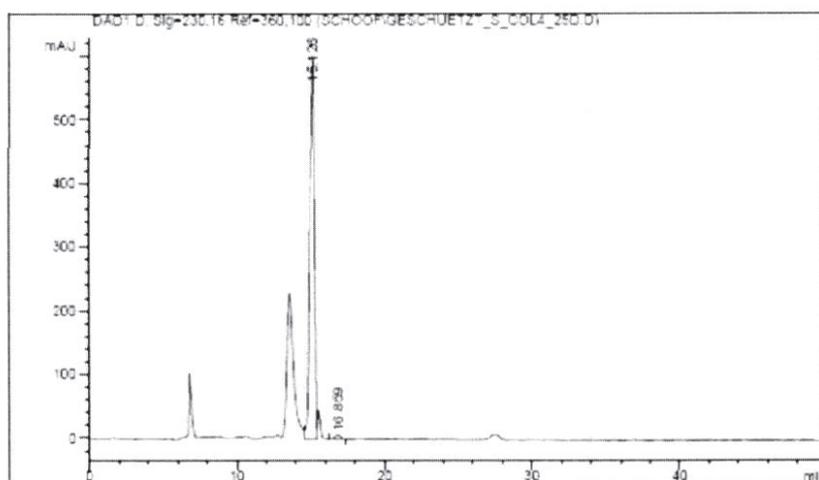


Abbildung A2: Chromatogramm des (R)-Isomers der geschützten Aminosäure 16.

```

-----
Injection Date   : 8/5/2008 5:02:44 PM          Seq. Line   :    3
Sample Name     : geschuetzt S                  Location    : Vial 53
Acq. Operator   : Schoof                       Inj         :    1
Acq. Instrument : LC 1100                      Inj Volume  : 10 ul
Acq. Method     : C:\CHEM22\1\METHODS\HD 4RUN 25D.M
Last changed    : 8/5/2008 8:19:48 AM by Schoof
Analysis Method : C:\CHEM22\1\METHODS\HD 4RUN 60A20D20C.M
Last changed    : 11/21/2008 2:45:27 PM by Jurytko
                  (modified after loading)
store, col4 10% C 90% A
-----

```



```

-----
Area Percent Report
-----

```

```

Sorted By      :      Signal
Multiplier     :      1.0000
Dilution       :      1.0000
Use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

```

```
Signal 1: DAD1 D, Sig=230,16 Ref=360,100
```

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	15.126	VV	0.3455	1.26283e4	599.76117	98.5212
2	16.859	BV	0.4266	192.55124	6.75247	1.4788

```
Totals :                1.30209e4  606.51464
```

```

-----
*** End of Report ***
-----

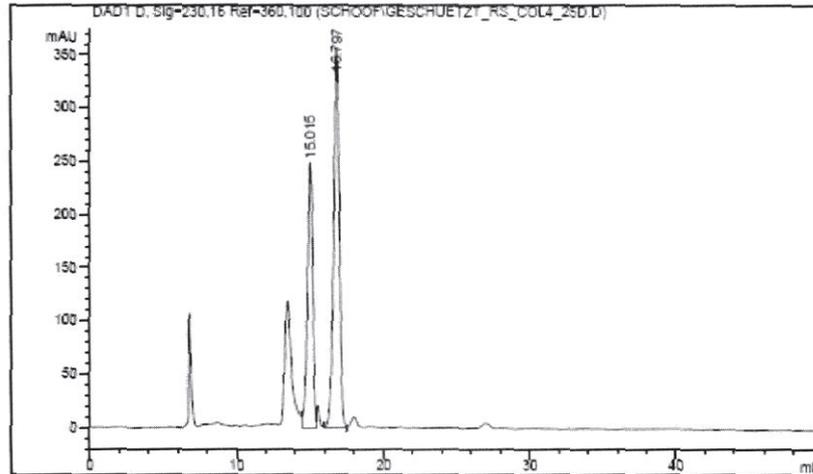
```

Abbildung A3: Chromatogramm des (S)-Isomers der geschützten Aminosäure 16.

```

-----
Injection Date : 8/5/2008 10:42:29 AM      Seq. Line : 5
Sample Name    : geschuetzt RS              Location  : Vial 51
Acq. Operator  : Schoof                    Inj       : 1
Acq. Instrument : LC 1100                  Inj Volume: 10 µl
Acq. Method    : C:\CHEM32\1\METHODS\HD 4RUN 25D.M
Last changed   : 8/5/2008 8:19:48 AM by Schoof
Analysis Method : C:\CHEM32\1\METHODS\HD 4RUN 60A20D20C.M
Last changed   : 11/21/2008 2:45:27 PM by Jurytko
                (modified after loading)
store, col4 10% C 90% A
-----

```



```

-----
Area Percent Report
-----

```

```

Sorted By      :      Signal
Multiplier     :      1.0000
Dilution       :      1.0000
Use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

```

Signal 1: DAD1 D, Sig=230,16 Ref=360,100

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	15.015	VV	0.3923	6246.70459	249.29701	39.1231
2	16.797	VV	0.4180	9720.10059	356.64145	60.8769

```
Totals :                1.59668e4  605.93846
```

```

-----
*** End of Report ***
-----

```

Abbildung A4: Chromatogramm eines Gemisches des (R)- und (S)-Isomers der geschützten Aminosäure 16.

11.4 Formeln zur spezifischen Aktivität

11.4.1 Masse-Aktivitäts-Beziehung

Um die Masse eines radioaktiven Stoffes einer bestimmten Aktivität bestimmen zu können, sind folgende Gleichungen^[5] hilfreich.

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

$$A(t) = -\frac{dN(t)}{dt} = \lambda \cdot N_0 = \frac{\ln 2}{T_{1/2}} \cdot N_0 \quad (7)$$

$A(t)$: Aktivität einer Stoffmenge zur Zeit t [Bq = 1s]

λ : Zerfallskonstante

$T_{1/2}$: Halbwertszeit

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

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

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

$$M(t) = \frac{N(t) \cdot MG}{N_A} = \frac{A(t) \cdot MG}{\lambda \cdot N_A} = \frac{A(t) \cdot MG \cdot T_{1/2}}{\ln 2 \cdot N_A} \quad (8)$$

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

MG : Molekulargewicht [g/mol]

N_A : Avogadrosche Zahl $6.02 \cdot 10^{23}$ [1/mol]

11.4.2 Spezifische Aktivität

Die spezifische Aktivität einer radioaktiv markierten Verbindung wird folgendermaßen beschrieben:^[5]

$$A_s(t) = \frac{A(t)}{M(t) + \bar{M}} \text{ in [Mbq/mmol oder MBq/g]} \quad (9)$$

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

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

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

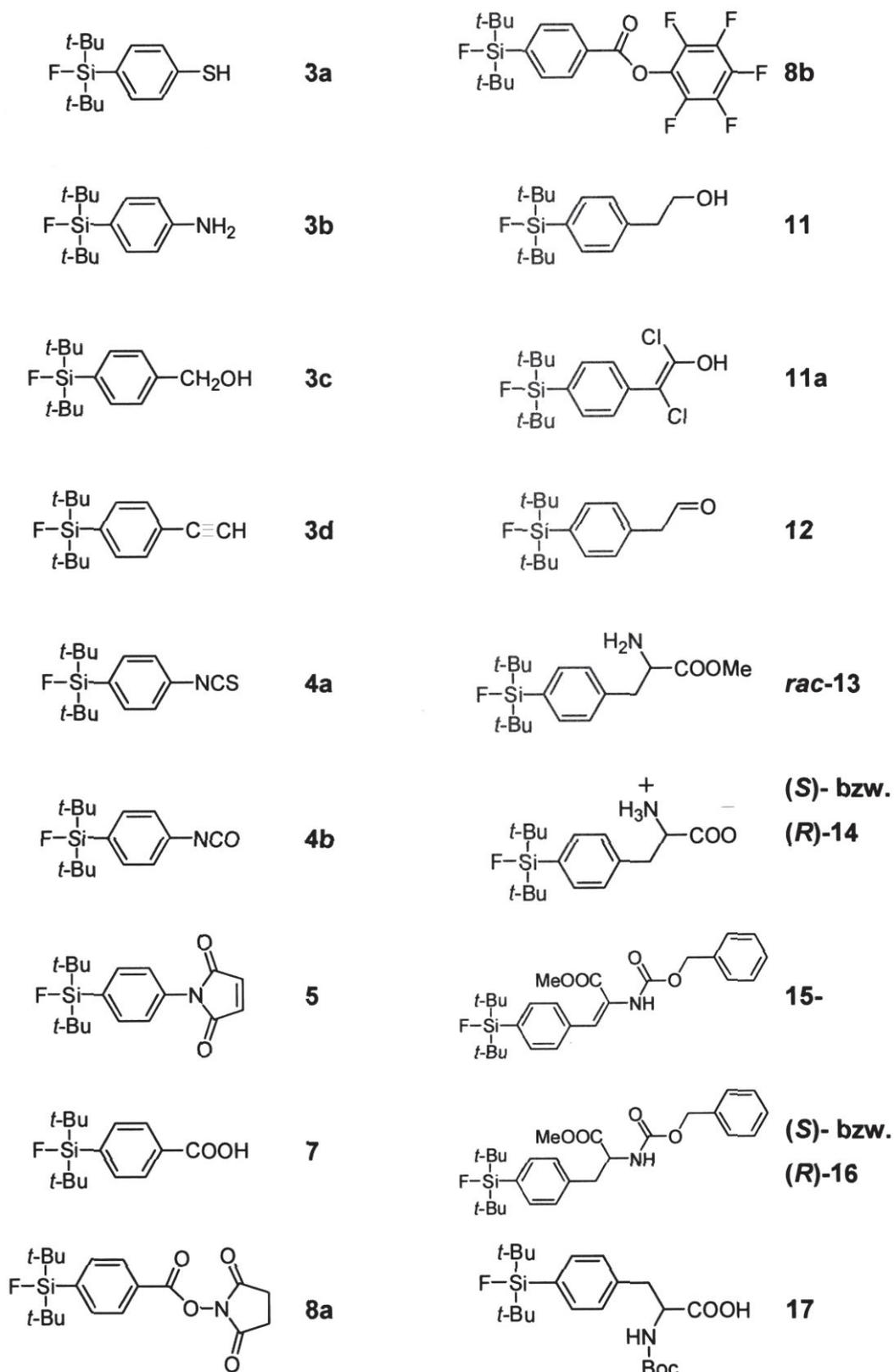
M: Masse bzw. Molmenge der Verbindung mit dem stabilen Isotop [mg bzw. mmol]

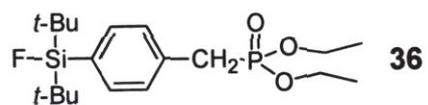
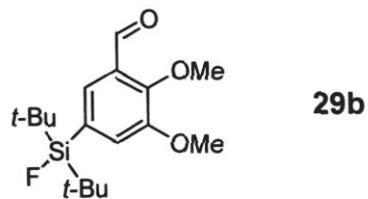
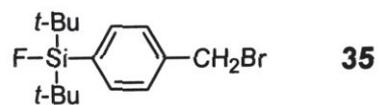
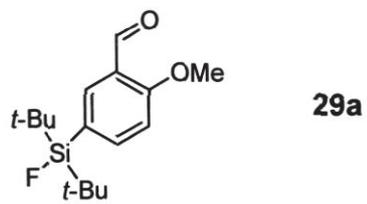
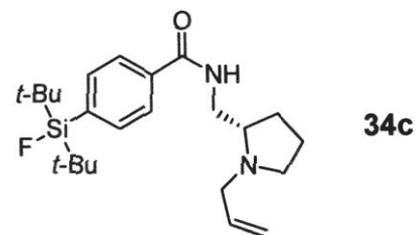
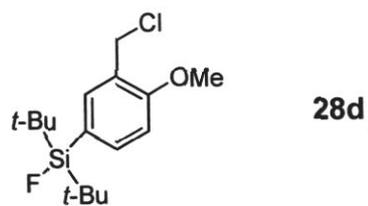
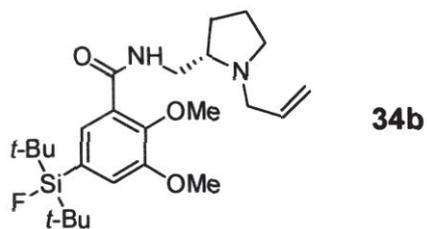
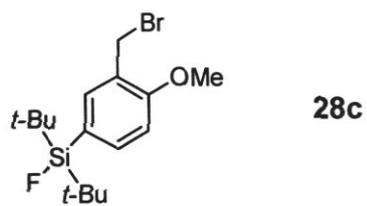
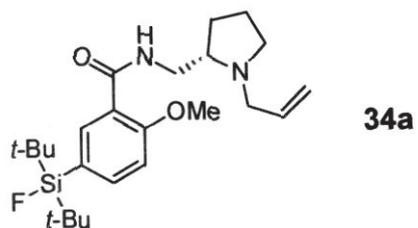
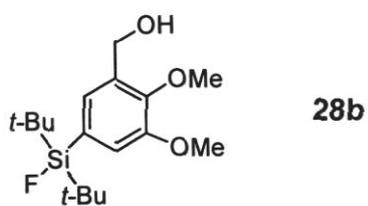
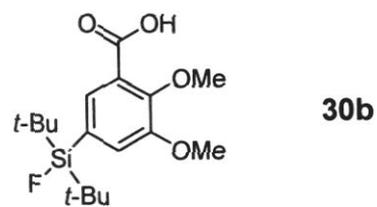
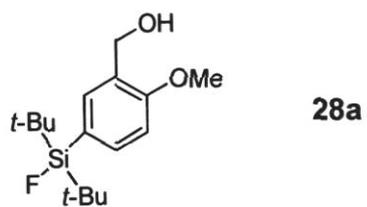
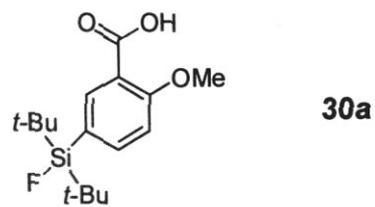
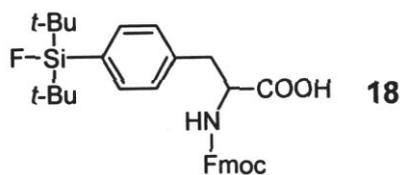
Die theoretisch maximal mögliche spezifische Aktivität $A_{s,max}$ ist erreicht, wenn eine Verbindung ausschließlich aus Molekülen besteht, die das radioaktive Markierungsnuklid enthalten:

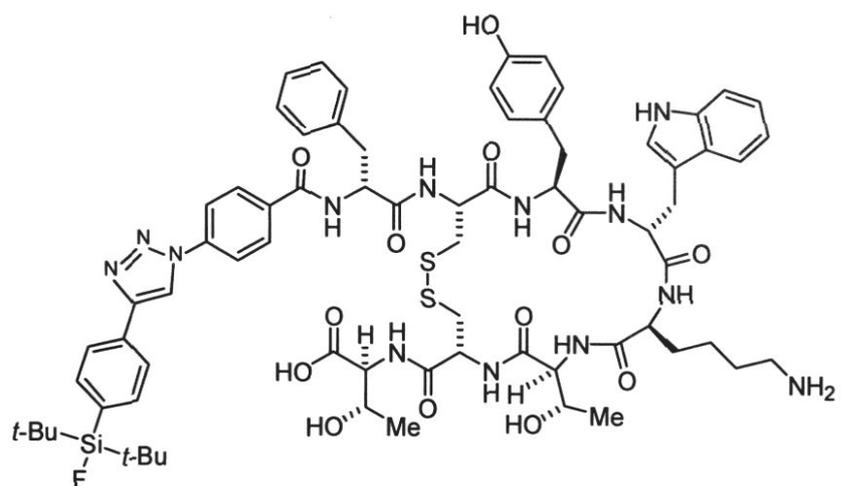
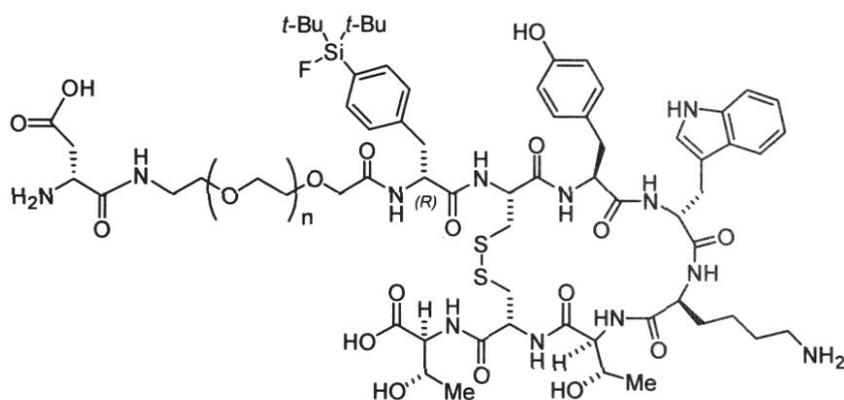
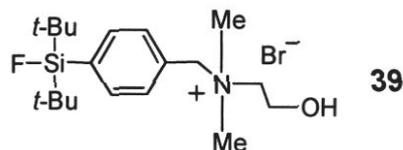
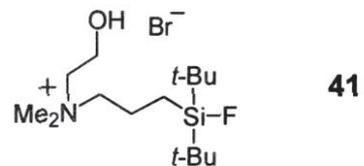
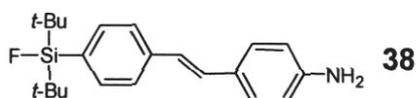
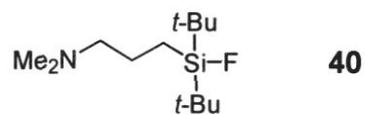
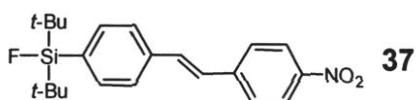
$$A_{s,max} = \frac{A_s(t)}{M(t)} = \frac{N_A \cdot \ln 2}{MG \cdot T_{1/2}} \quad (10)$$

[5] K. H. Lieser, *Einführung in die Kernchemie*, 2. Aufl., 1980, Verlag Chemie, Weinheim.

11.5 Verzeichnis der neu dargestellten Verbindungen







Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und nur unter der Verwendung der angegebenen Mittel angefertigt habe.

Dortmund, den 15.01.2010