



**Untersuchungen zur Radionuklidbereitstellung von Fluor-18 für
die Synthese von ^{18}F -markierten PET-Tracern mit Hilfe von
automatisierter fluider Synthesetechnik**

Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades (Dr. rer. nat.)

der

Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

vorgelegt von

Simone Ladzik

aus

Grevesmühlen

Bonn, September 2019

Die vorliegende Arbeit wurde mit Genehmigung der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn angefertigt.

Die praktischen Ergebnisse dieser Dissertation wurden von April 2010 bis Juli 2013 an der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin am Universitätsklinikum in Bonn erstellt.

1. Gutachter: Frau Prof. Dr. Christa E. Müller

2. Gutachter: Herr Prof. Dr. med. Hans-Jürgen Biersack

Tag der Promotion: 03.12.2019

Erscheinungsjahr: 2019

Hiermit erkläre ich, dass ich die Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung von nicht angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Fakten, Darlegungen und Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Für meine Mutti
Für Silke und Kurt
Für Oma
und für Opa (16.12.1934 - 16.11.2017)

"Sei wie eine Briefmarke.
Bleib an einer Sache dran, bis Du am Ziel bist."
(Josh Billings)

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Entdeckung der Radioaktivität und erste Anwendungen in der Medizin	1
1.2 Grundlagen radioaktiver Strahlung	6
1.3 Radioaktivität in der heutigen Medizin – Die Nuklearmedizin	11
1.3.1 Radionuklide in Therapie und Diagnostik	12
1.3.2 Herstellung von Radionukliden und Radiopharmaka für die PET	17
1.4 Markierungsreaktionen mit Fluor-18	22
1.4.1 Direkte Fluorierungen	22
1.4.2 Indirekte Fluorierungen	29
1.4.3 Siliciumbausteine als prosthetische Gruppen	33
1.5 Bereitstellung von nukleophilen [¹⁸F]Fluorid	41
1.6 ¹⁸F-Radiopharmaka	48
1.6.1 2-[¹⁸ F]Fluorodeoxyglucose	50
1.6.2 2-[¹⁸ F]Fluorethylcholin	52
1.6.3 Peptide (Bombesin)	55
1.7 Automatisierte Synthesen und Mikroreaktoren	60
2. Ziel der Arbeit	68
3. Ergebnisse und Diskussion	70
3.1 Standardisierung der Radionuklidbereitstellung von [¹⁸F]Fluorid	72
3.1.1 Optimale Temperaturen für die Synthesen	72
3.1.2 Untersuchungen zur Radioaktivitätsverteilung	75
3.1.3 Die Durchflussgeschwindigkeit im Reaktor	79
3.1.4 Alternative Phasen-Transfer-Katalysatoren zum Kryptofix	80
3.1.5 Vorbereitung von [¹⁸ F]Fluorid ohne azeotrope Trocknung	80
3.1.5.1 Minimierung des Volumens der ¹⁸ F-Fluoridlösung vor der Synthese	82
3.1.5.2 Minimierung des QMA-Materials des Anionenaustauschers	87

3.1.5.3	Auswirkungen der Art des Elutionsmittels auf die Elutions- und Reaktionsausbeute	90
3.2	Vergleich der Synthesen im Vial und im fluiden Durchflussreaktor	93
3.2.1	Synthese von acetylgeschützter [¹⁸ F]FDG	95
3.2.2	Synthese von [¹⁸ F]FEB	99
3.2.3	Synthese von <i>p</i> -[¹⁸ F]Fluorbenzoesäureethylester ([¹⁸ F]FB)	102
3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse	105
3.2.5	¹⁸ F-Radiomarkierung der Siliciumbausteine	107
3.2.5.1	¹⁸ F-Radiomarkierung von [¹⁹ F]- <i>p</i> -(Di- <i>tert</i> -butylfluorsilyl)benzaldehyd	107
3.2.5.2	¹⁸ F-Radiomarkierung von <i>p</i> -(Di- <i>iso</i> -propylsilyl)benzaldehyd	116
3.3	Komplette Synthesen mit Aufreinigung im fluiden Durchflussreaktor	121
3.3.1	Synthese von [¹⁸ F]FDG	122
3.3.2	Einstufige Synthese von [¹⁸ F]FEB	124
3.3.3	Einstufige Synthese von [¹⁸ F]FEC	126
3.3.4	Zweistufige Synthese von [¹⁸ F]FEB und [¹⁸ F]FEC	130
3.4	Synthese eines neuen ¹⁸F-PET-Tracers	132
3.4.1	Syntheseroute zum Zielmolekül	133
3.4.2	Radiomarkierung des neuen ¹⁸ F-PET-Tracers	143
4.	Zusammenfassung	147
5.	Experimenteller Teil	153
5.1	Chemikalien	153
5.2	Übersicht der verwendeten Kartuschen und ihre Konditionierung	155
5.3	Materialien für den fluiden Durchflussreaktor	157
5.4	Analysemethoden	159
5.5	Bereitstellung von [¹⁸F]Fluorid für die Synthese	161
5.6	Synthese von 2-[¹⁸F]Fluordeoxyglucose	162
5.7	Synthese von 2-[¹⁸F]Fluorethylcholin	166

5.7.1	Synthese von 2-Bromethyl-4-nitrobenzensulfonat	166
5.7.2	Synthese von 2-[¹⁸ F]Fluorethylbromid	166
5.7.3	Synthese von 2-[¹⁸ F]Fluorethylcholin	168
5.7.4	Zweistufiger Syntheseprozess im fluiden Durchflussreaktor	169
5.8	Synthese von <i>p</i>-[¹⁸F]Fluorbenzoesäureethylester ([¹⁸F]FB)	172
5.9	Synthese und Radiomarkierung der Siliciumbausteine	173
5.9.1	Synthese von <i>p</i> -(Di- <i>tert</i> -butylfluorsilyl)benzaldehyd	173
5.9.2	Radiomarkierung von <i>p</i> -(Di- <i>tert</i> -butylfluorsilyl)benzaldehyd	175
5.9.3	Synthese von <i>p</i> -(Di- <i>iso</i> -propylsilyl)benzaldehyd	176
5.9.4	Radiomarkierung von <i>p</i> -(Di- <i>iso</i> -propylsilyl)benzaldehyd	177
5.10	Synthese und Radiomarkierung eines Silan-Bombesin-Derivates	178
	¹H-NMR Spektren	183
	Massespektren (EI)	187
	Massespektren (ESI)	189
6.	Abkürzungsverzeichnis	192
7.	Literaturangaben	193
8.	Abbildungsverzeichnis	211
	Danksagung	215

1. Einleitung

1.1 Entdeckung der Radioaktivität und erste Anwendungen in der Medizin

„Zufälle sind unvorhergesehene Ereignisse, die einen Sinn haben.“ Dieses Zitat stammt vom griechischen Philosophen Diogenes von Sinope um 350 v. Chr. und bewahrheitet sich auch in den wissenschaftlichen Entdeckungen Ende des 19. Jahrhunderts. Zwei Wissenschaftlern der damaligen Zeit kam während ihrer Forschungsarbeit der Zufall zu Hilfe und führte zu deren bedeutsamen Erkenntnissen, die sie berühmt machten und noch heute ihre Namen eng mit diesem Fachwissen verknüpfen.

Wilhelm Conrad Röntgen, damals Professor für Physik an der Universität in Würzburg, beschäftigte sich mit erzeugten Elektronenströmen in Vakuumglasröhren. Bei einem seiner Experimente im November 1895 wollte er die Entladung der Elektronenröhre und die entstehenden Elektronenstrahlen genauer beobachten und führte seine Untersuchungen daher in einem verdunkelten Laboratorium durch und umhüllte außerdem die Glasröhre mit einem dicken, schwarzen Karton, damit kein Licht von außen das Experiment stören könnte. Bei der Entladung der Röhre, die er unter Zuhilfenahme eines Fluoreszenzschirmes verfolgte, beobachtete er, ein fluoreszierendes Leuchten an der Innenwand der Röhre. Um sicher zu gehen, dass dieses Leuchten nicht vom Fluoreszenzschirm herrührte, entfernte er diesen aus der Röhre nach außen. Doch auch dann leuchtete er auf. Da Elektronenstrahlen den Karton nicht durchdringen konnten und selbst an der Luft außerhalb der Röhre nur eine geringe Reichweite haben, verwunderte Röntgen diese Entdeckung. Auch als er den Schirm immer weiter von der Röhre entfernte, blieb die Leuchterscheinung bestehen. Er kam zu dem Erkenntnis, dass aus der Röhre heraus eine energiereiche Strahlung emittiert werden müsse, die selbst feste Materie, wie den schwarzen Karton, durchdringen konnte. Bei seinen weiteren Untersuchungen analysierte er dieses Phänomen unter Einsatz einer Vielzahl anderer Materialien, einschließlich des menschlichen Gewebes. Es gelang ihm, die Handknochen seiner Frau auf einer Fotoplatte darzustellen und entstand auf diese Weise das erste Röntgenbild.^(1, 2, 3)

Röntgen nannte diese bis dahin unbekannte Strahlung „X-Strahlen“ und veröffentlichte seine Ergebnisse. Die geheimnisvollen „X-Strahlen“ wurden später zu Ehren des Wissenschaftlers in Röntgenstrahlen umbenannt und die Anfertigung von Röntgenbildern ist aus der heutigen medizinischen, diagnostischen Bildgebung nicht mehr wegzudenken.

Röntgens Entdeckung gab letztendlich den Anstoß für die Entdeckung der Radioaktivität. Im Januar 1896 wurde Röntgens Arbeit auf einer Sitzung der Pariser Akademie der Wissenschaften vorgestellt, bei der auch Antoine Henri Becquerel (**Abbildung 1.1**) anwesend war.



Abbildung 1.1: Antoine Henri Becquerel^(A1)

Die „X-Strahlen“ und ihre bis dahin ungeklärte Ursache stießen auf großes Interesse. Eine Versuchsnotiz von Röntgen, in der er beschrieb, dass sich die Röhre in der Nähe der Anode grünlich verfärbte und bei der Entladung am stärksten leuchtete, ließ Becquerel vermuten, dass die „X-Strahlen“ durch Fluoreszenz verursacht würden. Er beschloss, seine Vermutung experimentell nachzuweisen.^(2, 4)

Sein Versuchsaufbau bestand aus einer photographischen Platte, eingewickelt in dickes, lichtundurchlässiges Papier und einem Uransalz, welches durch Lichteinwirkung fluoreszierte und auf die eingewickelte Platte platziert wurde. Becquerel legte diese vorbereitete Anordnung für eine gewisse Zeit in die Sonne und konnte im Anschluss feststellen, dass ein Abbild der Uranprobe auf der Fotoplatte abgebildet worden war, genauso wie es auch die „X-Strahlen“ mit den Handknochen in Röntgens Versuch getan hatten. Becquerel glaubte seine Vermutung dadurch bestätigt, dass das fluoreszierende Uransalz „X-Strahlen“ aussendet. Durch Zufall konnte dieser Irrtum schließlich widerlegt werden. Bei einer Wiederholung des Versuches herrschte schlechtes Wetter und Becquerel musste die Durchführung bis zum nächsten sonnigen Tag verschieben. Die bereits vorbereitete Platte mit dem Uransalz lag solange in einer dunklen Schublade. Doch auch ohne die Sonnen- bzw. Lichteinwirkung zeichnete sich hier ein Abbild der Uranprobe auf der Fotoplatte ab und führte somit zu Becquerels Entdeckung, dass natürliche Substanzen wie das Uran eine spontane, unsichtbare, lichtunabhängige Strahlung aussenden.^(1, 4, 5, 6)

Die radioaktive Strahlung wird bis heute zu Ehren des Wissenschaftlers in der Einheit Becquerel (Bq) gemessen.

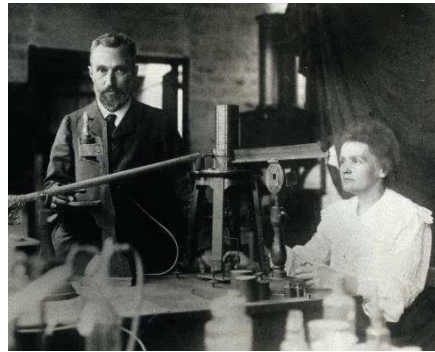


Abbildung 1.2: Marie und Pierre Curie^(A2)

In den nächsten Jahren wurden, vor allem durch die Arbeit von Marie Skłodowska Curie und ihrem Mann Pierre Curie (**Abbildung 1.2**), weitere radioaktive Substanzen wie Radium, Polonium und Thorium entdeckt. Der Begriff Radioaktivität wurde von Marie Curie eingeführt. Sie isolierte 1902 aus mehreren Tonnen Pechblende etwa 0.1g Radium, ein instabiles Element, welches blaue Strahlen (Strahl = „radius“) aussendete.^(1, 4, 5, 6)

Den Weg in die Medizin fanden die Strahlen durch den erstmaligen Einsatz von Röntgenstrahlen 1896 durch den Arzt Emil Herman Grubbe, welcher eine Frau mit Brustkrebs über 18 Tage damit behandelte und deren Tumor sich tatsächlich verkleinerte. Gegen kleine Metastasen dagegen war die Behandlung nicht effektiv. Durch diese erfolgreiche, lokale Tumorbehandlung war das Interesse damaliger Wissenschaftler und Ärzte an der Strahlentherapie geweckt. Die Entdeckung des Radiums und seiner natürlichen Strahlung löste einen sogenannten „Radiumtaumel“ aus, infolgedessen radioaktive Substanzen verstärkt zur Therapie eingesetzt wurden. Zum einen stand die Behandlung von Tumoren im Vordergrund. Durch direktes Einsetzen von Radium- oder Thoriumverbindungen in Form von aktivierten Golddrähten oder in Metallkapseln, Nadeln und Glasröhren wurde der Tumor im Körper in unmittelbarer Nähe bestrahlt.^(1, 7)

Zum anderen wurden radioaktive Verbindungen auch in der Allgemeinmedizin, zum Beispiel in der Dermatologie, ausprobiert. Es wurden Akne, Entzündungen oder Rötungen der Haut mit Uranpflastern behandelt. Allerdings wurde Radioaktivität in dieser Zeit nicht nur als Heilmittel, sondern auch als Wunder- und Revitalisierungsmittel angesehen. Nach der Entdeckung von natürlicher Radioaktivität in Gewässern lag es für damalige Therapeuten auf der Hand, dass die Radioaktivität eine heilende Naturkraft zur Regenerierung von körperlichen Schwächen sein müsste. Entlang der radioaktiven Gewässer wurden Kurorte zur

Erholung errichtet. Außerdem wurde mit der Anreicherung von Radioaktivität auch im Trinkwasser für eine längere Jugend mit sogenannten Emanatoren, die eigens dafür hergestellt und auch verkauft wurden, begonnen. Des Weiteren gab es radioaktive Tabletten, Injektionen, Kompressen und Strahlungskissen für den Heimverbrauch. So sollte beispielsweise „Radio-Balsamica“ gegen Rheuma und eine Radion Haarkrafttinktur von Dr. Hartmann gegen Haarausfall helfen. Auch in Pflegeprodukten und Genuss- und Lebensmitteln wurde Radioaktivität eingeführt. Es gab radiumhaltige Schokolade, Radiumwasserzwieback, Butter, Zigaretten, Bier, Zahnpasta, Creme, Seife und Lippenstift. Der damalige Glaube an die Stärkung der Lebenskraft durch Radioaktivität kam durch das derzeit noch mangelhafte Wissen über Strahlenschäden zustande.^(7, 8)

Die Verbraucher dieser radioaktiven Güter hatten jedoch letztendlich Glück, denn eine Untersuchung der amerikanischen Behörden im Jahr 1930 ergab, dass 95% aller Produkte keine Radioaktivität enthielten oder aber nur in wesentlich geringerem Maße als angepriesen.^(7, 8) Die Schädigungen durch radioaktive Strahlung wurden erstmalig deutlich bei der Verwendung von radiumhaltiger Farbe, als Leuchtfarbe für die Ziffernblätter von Uhren. Damals wurden die Ziffernblätter durch Fabrikarbeiterinnen von Hand angemalt. Diese Arbeit führte zur Bildung von Tumoren in den Knochen und zu chronischer Anämie bei allen Arbeiterinnen. Auch Marie Curie erlitt durch ihre direkte Handhabung mit Radium Geschwüre an den Händen und starb 1934 an Leukämie. So folgte bald die Erkenntnis: „Strahlen heilen Tumoren, aber sie erzeugen auch Tumoren“.⁽¹⁾

In der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts trugen wissenschaftliche Erkenntnisse über die Atomstruktur durch Planck, Einstein, Bohr und Rutherford zum besseren Verständnis der Radioaktivität, ihrer Ursachen und Gefahren, bei. Es wurde erkannt, dass für die Nutzung der Radioaktivität als diagnostisches und therapeutisches Hilfsmittel Maßnahmen zum Strahlenschutz getroffen werden mussten, was letztendlich zur Verabschiedung der Strahlenschutzverordnung im Jahr 1960 führte.^(5, 6, 7, 8)

Die Grundlage für die moderne Nuklearmedizin erschuf 1923 Georg von Hevesy (**Abbildung 1.3**) mit einem radioaktiven Indikator (Tracer) bei der Untersuchung der Bleiakкумуляtion von Pflanzen. Diese sogenannte Tracer-Methode bewirkt, dass radioaktive Substanzen in Stoffwechselprozesse eingebunden und deren Verteilung durch den radioaktiven Zerfall verfolgt werden kann. Stoffwechselprozesse können somit durch radioaktive Markierung relevanter Stoffwechselsubstanzen sichtbar gemacht werden.^(5, 6, 7)



Abbildung 1.3: Georg von Hevesy – „Vater der Nuklearmedizin“^(A3)

Einen weiteren Aufschwung erlebte die Anwendung von Radioaktivität in der Medizin mit der Entdeckung künstlicher Radionuklide durch Irène Joliot-Curie und Frédéric Joliot-Curie 1933/34. Sie stellten durch die Bestrahlung einer Aluminiumfolie mit Polonium erstmals Phosphor-30 her. Es folgten die Herstellung von Iod-128 (1934, Fermi) und von Iod-131 (1937, Livingood und Seaborg) und erste therapeutische Einsätze von Iod-131 bei der Behandlung von Überfunktionen der Schilddrüse und Phosphor-32 bei der Behandlung von Leukämie (1936, Lawrence). Durch die Erfindung des Zyklotrons 1931 und des ersten Atomreaktors 1942 konnten im zunehmenden Maße künstliche Radionuklide einfach, kostengünstig und in großen Mengen hergestellt werden.^(5, 6, 7)

In den 50er Jahren entwickelte sich dann langsam die Radiopharmazie, wie wir sie in der heutigen Zeit kennen. Seit 1963 gibt es die Single-Photonen-Emissions-Computer-Tomographie (SPECT) und seit 1975 die Positronenemissionstomographie (PET), beides Verfahren zur informativen Bildgebung über die Radionuklidverteilung im Körper. Bildgebende diagnostische Verfahren wurden unter anderem auch erst durch die rasante Entwicklung auf dem Gebiet der Datenverarbeitung zu dieser Zeit ermöglicht.^(5, 6, 7)

In den nachfolgenden Kapiteln sollen zunächst die Grundlagen radioaktiver Strahlung dargestellt und die heutige Nuklearmedizin allgemein erläutert werden. Anschließend erfolgt eine Spezialisierung auf das für diese Arbeit relevante Radionuklid Fluor-18, auf die Anwendung von Siliciumbausteinen als prothetische Gruppen und von Peptiden in der Entwicklung neuer Radiotracer sowie auf die Thematik der Fluidik.

1.2 Grundlagen radioaktiver Strahlung

Radioaktivität tritt auf bei instabilen Nukliden bzw. instabilen Atomkernen. Es ist ein Prozess, bei dem ein instabiler Atomkern in einen energetisch günstigeren, stabileren Atomkern unter Aussendung von Energie übergeht. Diese Energie kann in Form von Strahlungsenergie (γ -Quanten, Photonen) oder in Form von Bewegungsenergie der ausgesendeten Elementarteilchen (α , β^+ , β^-) auftreten.^(5, 6, 9, 10, 11)

Ein Nuklid ist durch eine bestimmte Anzahl von **Protonen (Z)** und **Neutronen (N)** im Atomkern, der sogenannten Nukleonenzahl oder auch **Massenzahl (A)**, definiert. Die Protonenanzahl gibt dabei die **Ordnungszahl (Z)** eines Elementes im Periodensystem an. Die Neutronenanzahl eines Elementes kann variieren und damit die verschiedenen **Isotope** eines Elementes bilden. Beispielsweise gibt es für das Element Wasserstoff mit der Ordnungszahl $Z = 1$ drei Isotope mit jeweils $N = 0, 1$ oder 2 Neutronen. Bei den natürlichen Nukliden wird zwischen Mischelementen, die mehrere Isotope aufweisen und den Reinelementen, die nur aus einer Atomsorte bestehen, unterschieden. Das Element Fluor gehört zu den Reinelementen, natürlich kommt es nur als Fluor-19 vor, bestehend aus 9 Protonen und 10 Neutronen. Das radioaktive, isotope Nuklid Fluor-18 kann nur künstlich erzeugt werden.^(5, 6, 9, 10, 11)

Die **Stabilität eines Nuklids** hängt ab von der Größe des Atomkerns (Protonenzahl Z) und dem Verhältnis der Anzahl von Neutronen zu Protonen (N/Z). Ist der Atomkern noch eher klein ($Z \leq 20$) sind die Nuklide stabil, wenn das Verhältnis N/Z etwa 1 beträgt ($N = Z$). Nuklide mit $Z \geq 80$ sind in der Regel instabil und radioaktiv. Für Atomkerne mit einer Protonenzahl zwischen $20 \leq Z \leq 80$ gilt, je größer Z wird, desto eher muss $N/Z > 1$ sein, damit die Abstoßung positiver Protonen durch neutrale Neutronen gemildert wird. Meist sind diese Kerne dann stabil, wenn $N/Z = 1.5$ ist, das heißt für 2 Protonen müssen 3 Neutronen vorhanden sein.^(5, 6, 11, 12)

Instabile Nuklide zerfallen solange innerhalb einer Zerfallsreihe, in der weitere instabile und radioaktive Nuklide als Zwischenstufen auftreten können, bis zuletzt ein stabiles Nuklid resultiert.

Die Stabilität eines Nuklids kann anhand der **Halbwertszeit $t_{1/2}$** bewertet werden. Sie gibt an, nach welcher Zeit die Hälfte, der zu einem Zeitpunkt t_0 vorhandenen Radioaktivität A eines Nuklids zerfallen ist.⁽⁹⁾

Mathematisch wird der radioaktive Zerfall durch das **Zerfallsgesetz** beschrieben. Bei einem spezifischen Nuklid zerfällt in einer bestimmten Zeiteinheit eine bestimmte Anzahl radioaktiver Kerne, das heißt, die Gesamtanzahl radioaktiver Kerne eines Nuklids nimmt proportional je Zeiteinheit ab.^(5, 6, 9, 11)

$$N \sim - \frac{dN}{dt}$$

Der Proportionalitätsfaktor in dieser Gleichung ist die **Zerfallskonstante** λ . Sie ist für jedes Nuklid charakteristisch.^(5, 6, 9, 11)

$$A = N \cdot \lambda = - \frac{dN}{dt}$$

Wird diese Gleichung integriert, resultiert das Zerfallsgesetz, in der N_0 die Anzahl radioaktiver Kerne zum Startzeitpunkt $t = 0$ sind und N_t die Anzahl der nicht zerfallenen Kerne zum Betrachtungszeitpunkt t . Da die Anzahl der radioaktiven Kerne bestimmend ist für die Radioaktivität des Nuklids, kann die Anzahl der Kerne N auch durch die Radioaktivität A ersetzt werden.^(5, 6, 9, 11)

$$N_t = N_0 \cdot e^{-\lambda t}$$

$$A_t = A_0 \cdot e^{-\lambda t}$$

Zwischen der Zerfallskonstante λ und der Halbwertszeit $t_{1/2}$ kann folgender Zusammenhang hergestellt werden.^(5, 6, 9, 11)

$$\lambda = \frac{\ln 2}{t_{1/2}}$$

Wird diese Gleichung in das Zerfallsgesetz eingesetzt, ergibt sich eine Formel zur Berechnung der Radioaktivität A einer Substanz zu jedem beliebigen Zeitpunkt t bezogen auf einen Startpunkt t_0 .^(5, 6, 9, 11)

$$A_t = A_0 \cdot e^{-\frac{\ln 2}{t_{1/2}} \cdot t}$$

Die wichtigsten **Zerfallsarten** für die Nuklearmedizin sind:

- Alpha-Zerfall (**α -Strahlung**)

Diese Zerfallsart kommt meist bei großen Atomkernen ($Z \geq 80$) vor. Die Kerne gehen dabei in einen stabileren Zustand durch Verringerung ihrer Masse über. Dies geschieht durch die Aussendung eines α -Teilchens (zweifach geladener Heliumkern bestehend

aus 2 Protonen und 2 Neutronen). α -Strahlung hat nur eine geringe Reichweite, jedoch eine sehr hohe Energie, die bei Kontakt mit Materie innerhalb nur weniger Mikrometer abgegeben wird (hoher **linearer Energietransfer = LET**). In der Diagnostik finden Nuklide mit Alpha-Zerfall keine Anwendung. In der Therapie werden sie lokal zur Zerstörung von Tumoren eingesetzt.^(5, 6, 10, 11, 12)

- Beta-Zerfall (**β^- -Strahlung**)

Bei kleineren Atomkernen ($Z \leq 80$) mit einem hohen Wert für das Verhältnis N/Z und damit einem Neutronenüberschuss tritt der Beta-minus-Zerfall auf. Für ein stabileres Nuklid müssen die Neutronenzahl und damit auch das Verhältnis N/Z verringert werden. Dazu wird ein Neutron in ein Proton, ein Elektron und ein Antineutrino ($\bar{\nu}$) umgewandelt. Das Proton verbleibt im Kern, während das Elektron zusammen mit dem Antineutrino aus dem Kern herausgeschleudert wird. β^- -Strahlung hat je nach Elektronenenergie bereits eine Reichweite in Materie von mehreren Millimetern. Nuklide mit Beta-minus-Zerfall finden hauptsächlich in der Therapie Anwendung, wobei hier durch die begrenzte Reichweite lokal hohe Dosen im Gewebe verabreicht werden können.^(5, 6, 10, 11, 12)

- Beta-Zerfall (**β^+ -Strahlung**)

Bei kleineren Atomkernen ($Z \leq 80$) mit einem niedrigen Wert für das Verhältnis N/Z und damit einem Neutronenunterschuss tritt der Beta-plus-Zerfall auf. Für ein stabileres Nuklid müssen die Neutronenzahl und damit auch das Verhältnis N/Z erhöht werden. Dazu wird ein Proton in ein Neutron, ein Positron (β^+) und ein Neutrino (ν) umgewandelt. Das Neutron verbleibt im Kern, während das Positron zusammen mit dem Neutrino aus dem Kern emittiert wird. Die positiv geladenen Positronen sind Antiteilchen zu den negativ geladenen Elektronen und sehr instabil (Lebensdauer weniger als 10^{-6} Sekunden). Wenn ein Positron in Materie auf ein Elektron trifft, werden sie gemeinsam vernichtet und die freiwerdende Energie in Form von Photonen (**γ -Strahlung**) abgestrahlt. Die Vernichtungsenergie beträgt dabei insgesamt 1.022 MeV. Die Ausrichtung des Spins von Positron (β^+) und Elektron (e^-) ist bestimmend für die Anzahl und Ausrichtung der Photonen. Bei parallelem Spin (Triplettsystem) werden 3 Photonen in bestimmten Winkeln ausgesendet, wobei die Vernichtungsenergie aufgeteilt wird. Bedeutend für die diagnostische Positronenemissionstomographie (PET) ist jedoch die antiparallele Ausrichtung der

Spins (Singulett-System) von Elektron und Positron. Dann entstehen bei der Vernichtung 2 Photonen mit jeweils 0.511 MeV. Der Winkel zwischen den abgestrahlten Photonen ist abhängig von der kinetischen Energie von Positron und Elektron zum Zeitpunkt der Vernichtung. Beträgt die kinetische Energie Null, so ergibt sich ein Winkel von 180° , das heißt, die Photonen werden in genau entgegengesetzter Richtung ausgesandt (**Abbildung 1.4**).^(10, 11, 13)

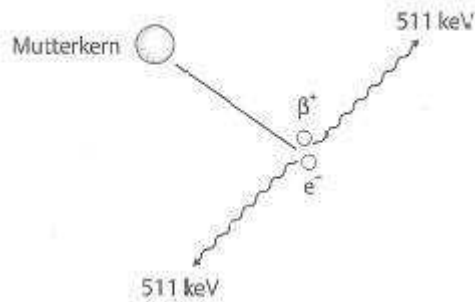


Abbildung 1.4: Vernichtungsstrahlung bei antiparalleler Ausrichtung der Spins von Elektron und Positron und einer kinetischen Energie von Null^(A4)

- Elektroneneinfang (EC = „electron capture“)

Der Elektroneneinfang ist eine konkurrierende Zerfallsart zum Beta-plus-Zerfall. Er tritt auf, wenn die Vernichtungsenergie kleiner als 1.022 MeV ist oder auch als zusätzliche Zerfallsart zum Beta-plus-Zerfall, wenn die Vernichtungsenergie größer als 1.022 MeV ist. Ein Proton aus dem Kern „fängt“ ein Elektron aus der Elektronenhülle (meist aus der K-Schale) und kombiniert sich so zu einem Neutron. Die dabei freiwerdende Energie wird über das dabei entstehende Neutrino (ν) emittiert. Zusätzlich wird die „Lücke“ in der K-Schale wieder durch Elektronen aus den äußeren Schalen geschlossen, wobei Röntgenstrahlung entsteht.^(10, 11, 13)

- Gamma-Strahlung (**γ -Strahlung**)

Oftmals wird die freiwerdende Energie bei einem der oben beschriebenen Zerfallsarten nicht vollständig auf die emittierten Teilchen übertragen (z.B. Neutrino ν). Der entstandene Tochterkern bleibt durch die zurückgehaltene Energie in einem angeregten Zustand. Der Übergang in den Grundzustand kann nicht durch weitere Teilchenemission erfolgen, sondern geschieht durch die Aussendung von elektromagnetischer Strahlung (γ -Quanten, Photonen). Dauert der Übergang vom

angeregten Zustand des Kerns in den Grundzustand an, können sogenannte **metastabile** Zustände entstehen, die chemisch abgetrennt als reine Gamma-Strahler genutzt werden können (z.B. ^{99m}Tc , $t_{1/2} = 6$ Stunden).^(5, 6, 10, 11)

Letztendlich ist der radioaktive Zerfall ein sehr vielschichtiger Vorgang. Oftmals treten mehrere Strahlungsarten gleichzeitig auf. Durch jeden Zerfall entstehen angeregte Zustände, die wiederum durch Aussenden von γ -Quanten in einen energetisch günstigeren Grundzustand übergehen. Allerdings kann bei diesem Übergang die freiwerdende Energie nicht nur auf γ -Quanten, sondern auch vollständig auf Elektronen des Nuklids übertragen werden, welche dann als **Konversionselektronen** die Elektronenhülle verlassen (Beta-Strahlung). Die Lücken in der Elektronenhülle werden anschließend von Elektronen äußerer Schalen aufgefüllt, was zur Aussendung von Röntgenstrahlung führt.^(10, 11)

Zusätzlich müssen die Wechselwirkungen der Strahlung mit Materie berücksichtigt werden. Unterschieden werden dabei die Wechselwirkungen von Teilchenstrahlung (α -Strahlung, β -Strahlung) und elektromagnetischer Strahlung (γ -Strahlung, Vernichtungsstrahlung) mit Materie. Im Falle der Teilchenstrahlung ist die Reichweite sehr gering und der lineare Energietransfer (LET) hoch, das heißt, die Energie der Teilchen wird stark lokalisiert durch Stöße mit der Materie abgegeben. Damit ist eine „hohe Strahlungsexposition im Zielgewebe“⁽¹⁹⁾ für eine therapeutische Wirkung (Zerstörung von Krebszellen, Tumoren) möglich. Elektromagnetische Strahlung hat eine wesentlich größere Reichweite, das heißt die Energie kann weiter entfernt vom Zerfallsort gemessen werden. Damit sind die Gamma- und die Vernichtungsstrahlung geeignet für die diagnostische Nuklearmedizin.^(5, 6, 19)

Wichtige Wechselwirkungen der γ -Strahlung (Photonen) mit Materie sind der **Compton-Effekt** und der **Photoeffekt**. Beim Photoeffekt wird die Energie des γ -Quants komplett auf ein Elektron übertragen und der γ -Quant damit absorbiert, beim Compton-Effekt findet nur eine partielle Energieübertragung statt. In beiden Fällen wird das Elektron aus der Hülle herausgelöst und verlässt das Atom mit der übertragenen kinetischen Energie. Der Compton-Effekt wird allerdings auch als **Sekundärstrahlung** betrachtet, die in der diagnostischen Bildgebung beachtet werden muss, da sowohl der γ -Quant mit verminderter Energie als auch das herausgelöste Elektron mit der übertragenen Energie weiter in unterschiedlicher Art mit Materie in Wechselwirkung treten.^(5, 6, 11)

1.3 Radioaktivität in der heutigen Medizin – Die Nuklearmedizin

„Um ein ideales Medikament gegen Krebs zu entwerfen, musste man ein spezifisches molekulares Ziel in einer Krebszelle identifizieren und eine chemische Verbindung erzeugen, die speziell dieses Ziel angreift.“⁽¹⁾ Dieses Zitat aus dem Buch von S. Mukherjee gibt sinngemäß das Grundprinzip der Nuklearmedizin wieder. Auch wenn Mukherjee hier nur den therapeutischen Aspekt der Krebszellenbekämpfung anspricht, so ist das „molekulare Ziel“, das sogenannte Target, auch in der Diagnostik ein entscheidender Faktor.

Für die Identifizierung eines Targets bzw. einer Zielsubstanz im Organismus sind grundlegende Kenntnisse über die Stoffwechselprozesse und die auftretenden Krankheitsbilder entscheidend. Das Target muss eine wichtige Funktion in dem zu untersuchenden Stoffwechselprozess repräsentieren bzw. eine signifikante Bedeutung im Krankheitsverlauf oder bei Störungen des Stoffwechsels haben. Wichtige Targets sind beispielsweise Enzyme, Peptide oder Rezeptoren.⁽¹⁴⁾ Oftmals sind diese Zielstrukturen im Krankheitsfall abnorm aktiv oder in übermäßiger Zahl vorhanden. Um das Verhalten eines solchen Moleküls in biologischen Prozessen *in vivo* durch bildgebende Diagnostik (z.B. PET) untersuchen zu können, muss es spezifisch mit einem sogenannten **Radiopharmakon** wechselwirken. Ein Radiopharmakon ist eine radioaktiv markierte Substanz, die aus einem **Pharmakon** und einem **Radionuklid** besteht (siehe **Abbildung 1.5**). Das Pharmakon ist ein **Tracermolekül** mit einer spezifischen Bindungsaffinität zum **Target**, welches das gekoppelte **Radionuklid** in den Stoffwechselprozess einschleust. Gemäß der Tracermethode nach George de Hevesy ist durch das Verhalten des biologischen Tracers *in vivo* und die externe Messbarkeit der Strahlung des Nuklids eine Untersuchung von biochemischen Prozessen möglich.^(5, 6, 10, 22)

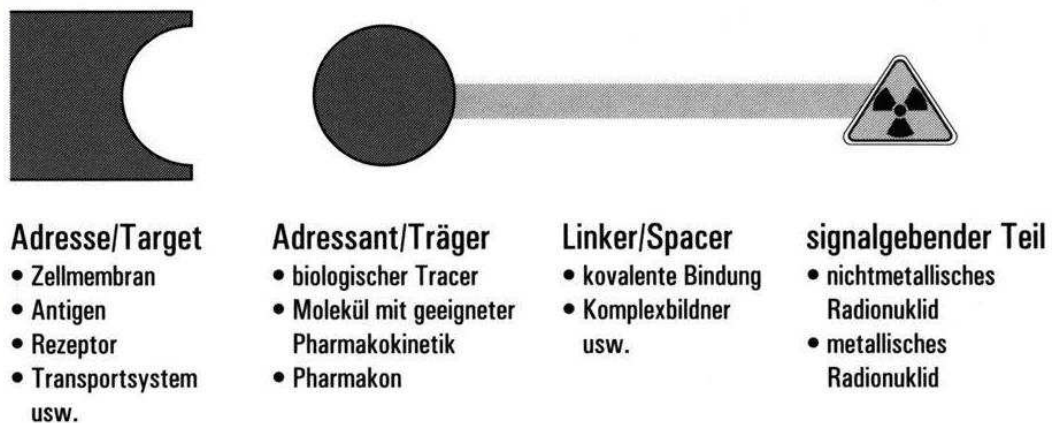


Abbildung 1.5: Genereller Aufbau und Funktionsprinzip von Radiopharmaka^(A5)

Die so in den Organismus implementierte Radioaktivität kann neben dieser diagnostischen Anwendung auch therapeutisch wirken.

1.3.1 Radionuklide in Therapie und Diagnostik

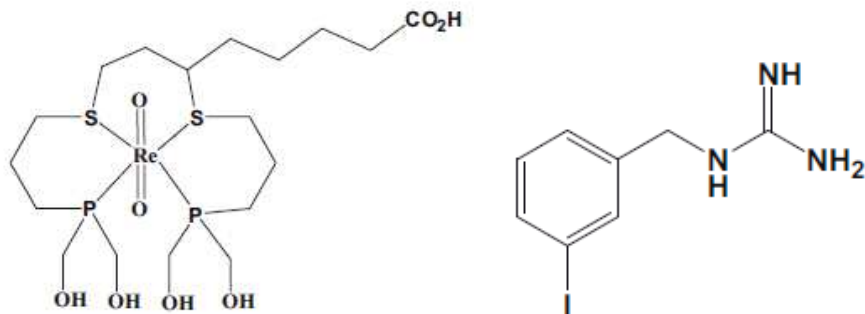
Die Eigenschaften von Radionukliden für die Therapie und für die Diagnostik sind wegen der Zielsetzungen grundsätzlich verschieden. Bei beiden Anwendungen von Radioaktivität ist jedoch gemäß der Strahlenschutzverordnung das Gebot der Dosisreduzierung, das **ALARA-Prinzip** (**A**s **L**ow **A**s **R**easonably **A**chievable), zu befolgen. Es soll eine unnötig hohe Strahlenwirkung bei diagnostischen Untersuchungen oder therapeutischen Maßnahmen vermieden und nur die zwingend notwendige Dosis eingesetzt werden.⁽⁶⁾

In der **Therapie** werden Teilchenstrahler eingesetzt (α - oder β -Strahler), die eine hohe Energiedosis lokal begrenzt abgeben. Dadurch soll ein möglichst hoher therapeutischer Effekt am Targetorgan, z.B. die Zerstörung von Tumorgewebe, erreicht werden, ohne gesundes Gewebe in Mitleidenschaft zu ziehen. Dazu muss die Strahlung der Radionuklide eine geringe Reichweite im Gewebe (α -Strahler $< 100 \mu\text{m}$, β -Strahler wenige mm), also einen hohen energetischen Energietransfer (**LET**) haben, und das Tracermolekül sollte das Radionuklid selektiv und spezifisch zum Target transportieren.^(6, 11, 22)

Bei Therapienukliden ist eine längere Halbwertszeit zwischen mehreren Stunden und bis zu 10 Tagen gewünscht, um beispielsweise in der Schmerztherapie einen Langzeiteffekt zu erzeugen. Gleichzeitig muss aber beachtet werden, dass das resultierende Isotop des stattfindenden Zerfalls kein langlebiger Teilchenstrahler, sondern möglichst stabil ist, um eine höhere Strahlenwirkung als beabsichtigt auszuschließen. Falls nicht vermieden werden kann, dass langlebige Tochternuklide entstehen, müssen diese radioaktiven Folgenuklide in die Dosisberechnung mit einfließen.^(11, 19, 22)

Therapienuklide können auf verschiedene Weise in den Organismus eingebracht werden. Der einfachste Weg ist die orale Gabe der radioaktiven ionischen Form des Nuklids. Der Organismus verarbeitet jedes Isotop eines Elements gleichermaßen, der Stoffwechsel und das biologische Verhalten verändern sich nicht. Daher nimmt z.B. die Schilddrüse das radioaktive Iod-131 aus dem Blut genauso auf wie das stabile Iod-127.⁽⁵⁾ In Form von [¹³¹I]Natriumiodid wird dies zur Therapie von Schilddrüsenerkrankungen genutzt. Eine weitere Möglichkeit ist die Markierung von Molekülen, die in den Stoffwechsel durch spezifische Rezeptoraffinität eingebracht werden können. Ein Beispiel hierfür ist *meta*-Iodbenzylguanidin (MIBG), das

dem Botenstoff Noradrenalin ähnelt und daher an den gleichen Rezeptoren gekoppelt wird. Mittels Isotopenaustausch wird MIBG (siehe **Abbildung 1.6 rechts**) mit Iod-131 markiert und *in vivo* durch Rezeptoren in die Zellen der Nebenniere transportiert. Dort wird dieses Radiopharmakon zur Behandlung von Tumoren (Neuroblastom, Phäochromocytom) genutzt.



**Abbildung 1.6: P₂S₂-Ligand für die Komplexierung von Rhenium-188 (links)
MIBG für den Isotopenaustausch von Iod-131 (rechts)^(A6)**

Viele Nuklide in der Therapie sind Metalle, die mit Ligandensystemen Komplexe bilden und so mit einem biologischen Träger verbunden werden. Rhenium-188 kann im Oxidationszustand +5 durch knochensubstanzähnliche Bisphosphonate (z.B. P₂S₂-Ligand, siehe **Abbildung 1.6 links**) chelatisiert und in dieser Form in der Schmerztherapie bei Knochenmetastasen eingesetzt werden.^(11, 19, 22)

In der **Diagnostik** werden Positronenstrahler (β^+ -Strahler) bzw. Gamma-Strahler (γ -Strahlung) genutzt. Bei diesen Untersuchungen ist die Strahlenbelastung durch den radioaktiven Zerfall eine unerwünschte Nebenwirkung und soll so gering wie möglich ausfallen. Daher haben diagnostische Radionuklide eine geringe Halbwertszeit von wenigen Minuten bzw. wenigen Stunden, gerade ausreichend für den Transport des Radionuklids zum Einsatzort, die Synthese des Radiopharmakons und für die Dauer der diagnostischen Untersuchung. Das radioaktiv markierte Tracermolekül soll sich *in vivo* verteilen bzw. anreichern, indem es an einem biochemischen Stoffwechselprozess teilnimmt, ohne diesen Prozess jedoch zu stören, zu verändern oder einen toxischen Effekt zu verursachen. Daher müssen relevante Biomoleküle mit dem Radionuklid markiert werden, ohne dass sich das biologische Verhalten und die Targetaffinität des Moleküls ändern. Idealerweise ist das Radiopharmakon **trägerfrei** bzw. mindestens **trägerarm** und hat eine hohe **molare Aktivität**.^(5, 6, 10, 11)

- **molare Aktivität**

Die molare Aktivität ist die Menge der Radioaktivität des Tracermoleküls bezogen auf die vorliegende Gesamtstoffmenge (stabil oder radioaktiv) der Substanz (GBq/mol).^(6, 11)

$$A_S = \frac{A_{Substanz} \cdot M_{Substanz}}{m_{Substanz}}$$

Um eine hohe molare Aktivität zu erreichen, muss das radioaktive Nuklid an einer möglichst geringen Menge des Tracermoleküls gebunden werden. Da das Target sowohl die unmarkierte Verbindung als auch die radioaktiv markierte Verbindung gleichermaßen bindet, soll so sichergestellt werden, dass eine möglichst hohe Menge der radioaktiven Substanz am Target gekoppelt wird. Außerdem würde eine zu hohe Menge des von außen eingebrachten Pharmakons die empfindlichen Gleichgewichte *in vivo* beeinflussen und damit keine repräsentativen Ergebnisse mehr für den Stoffwechselvorgang wiedergeben. Aus diesen Gründen ist es ein hohes Ziel in der Radiochemie die Menge des Precursors, also die Masse des Tracermoleküls, zu minimieren.^(14, 19)

- **trägerfrei (carrier-free, c.f.)**

Das Nuklid liegt ausschließlich in der radioaktiven Form vor und ist nicht verunreinigt durch stabile Isotope. Dieser Idealfall tritt allerdings nur bei chemisch abtrennbaren, künstlichen Nukliden ohne stabiles Isotop auf (z.B. ^{99m}Tc, frisches Eluat). Allenfalls wird es bei den im Zyklotron hergestellten Radionukliden angenommen, da Targetmaterial und entstehendes Radionuklid unterschiedliche Elementzugehörigkeit besitzen.^(6, 11)

- **trägerarm (no-carrier-added, n.c.a.)**

In der Regel werden radioaktive Nuklide, die nicht gezielt mit stabilen Isotopen versetzt wurden, als trägerarm bezeichnet. Verunreinigungen, die dennoch vorliegen können, ist beispielsweise das stabile Isotop Kohlenstoff-12 bei der Herstellung des Positronenstrahlers Kohlenstoff-11.⁽¹¹⁾

- **geträgert (carrier-added, c.a.)**

Enthält das Radionuklid bewusst zugefügte Mengen an stabilem Isotop, liegt ein geträgertes bzw. nicht trägerfreies Nuklid vor. Diese Maßnahme dient beispielsweise dazu, die radiochemische Synthese im Anschluss zu erleichtern oder wenn es für die

Isolierung des Radionuklids vom Targetmaterial des Zyklotrons notwendig ist (z.B. [^{18}F]F₂-Gas wird mit stabilen [^{19}F]F₂-Gas geträgert).^(6, 11)

Geträgerte Radionuklide bedeuten schlussfolgernd eine geringere molare Aktivität als trägerfreie oder trägerarme Radionuklide.

Um das biologische Verhalten der Pharmaka in Stoffwechselprozessen für die diagnostische Untersuchung zu optimieren, sollten diese strukturell nach der Einbringung des Radionuklids den natürlichen biologischen Substanzen möglichst ähnlich sein. Hauptelemente von Biomolekülen sind Kohlenstoff, Sauerstoff und Stickstoff, weshalb viele Radiopharmaka auf Basis der radioaktiven Isotope dieser Elemente beruhen.^(5, 20) Auf diese Art werden vor allem **authentische Radiopharmaka**, also strukturell unveränderte Radiopharmaka (z.B. [^{15}O]H₂O, [^{131}I]NaI, [^{11}C]Methionin) hergestellt.⁽⁶⁾

Eine Auswahl von Radionukliden für die PET zeigt **Tabelle 1.1**. Problematisch bei der Anwendung der Radionuklide Kohlenstoff-11, Sauerstoff-15 und Stickstoff-13 ist deren kurze Halbwertszeit, weshalb sie in Nähe zum Untersuchungsort produziert werden müssen. Fluor-18 nimmt aufgrund seiner deutlich längeren Halbwertszeit eine Sonderstellung ein und kann zentral für mehrere PET-Standorte hergestellt werden. Gallium-68 ist ein Nuklid, welches im Generator produziert wird, was den Vorteil hat, dass der Transport wegfällt, da der Generator vor Ort im Labor zur Verfügung steht.^(5, 6, 20)

Nuklid	Halbwertszeit (gerundet)	Herstellung Kernreaktion	β^+ Energie \emptyset (max.)	Reichweite in Materie \emptyset (max.)
^{11}C	20 min	Zyklotron $^{14}\text{N}(p,\alpha)^{11}\text{C}$	385 keV (960 keV)	0.3 mm (5.0 mm)
^{15}O	2 min	Zyklotron $^{14}\text{N}(d,n)^{15}\text{O}$	735 keV (1731 keV)	1.5 mm (8.2 mm)
^{13}N	10 min	Zyklotron $^{16}\text{O}(p,\alpha)^{13}\text{N}$	492 keV (1198 keV)	1.4 mm (5.4 mm)
^{18}F	110 min	Zyklotron $^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$ $^{20}\text{Ne}(d,\alpha)^{18}\text{F}$	249 keV (633 keV)	0.2 mm (2.4 mm)
^{68}Ga	68 min	Generator Mutternuklid ^{68}Ge	1904 keV (4153 keV)	1.9 mm (9.1 mm)

Tabelle 1.1: Radionuklide für die Positronenemissionstomographie (PET)^(6, 11, 20, 21)

Mit Gallium-68 und Fluor-18 werden **analoge Radiopharmaka** synthetisiert, da sie als Fremdatome in die Tracermoleküle eingebracht werden und damit strukturell von den biologischen Substanzen abweichen. Vor allem bei analogen Radiopharmaka muss sichergestellt werden, dass sich das biologische Verhalten (Transport, Verteilung, Metabolismus) nicht ändert und kein toxischer Effekt resultiert (klinische Prüfungen).^(5, 6)

Die Funktionsweise der PET basiert auf dem β^+ -Zerfall und der daran anschließenden Vernichtungsstrahlung (siehe **Kapitel 1.2**). Das Radiopharmakon reichert sich *in vivo* am entsprechenden Target an, wobei das gekoppelte Radionuklid unter Emission von Positronen zerfällt. Je nach Größe der kinetischen Energie der Positronen haben sie im Gewebe eine bestimmte Reichweite ausgehend vom Zerfallsort. Dabei gilt, je höher die kinetische Energie ist, desto größer ist die Reichweite des Positrons im Gewebe. Die Reichweite ist bedeutend für die Bildauflösung des PET-Scanners. Je geringer die Reichweite, desto besser ist die Auflösung. Anhand der Werte aus **Tabelle 1.1** wird ersichtlich, dass Fluor-18 und Kohlenstoff-11 die geringsten Positronenreichweiten und damit die besten Ortsauflösungen aufweisen. Am Ende der Strecke wird das Positron zusammen mit einem Elektron vernichtet (Annihilation), wobei 2 Photonen (γ -Quanten) mit einer Energie von 0.511 MeV entstehen und im Winkelabstand von ca. 180° voneinander entsendet werden und auf die PET-Detektoren treffen (siehe **Abbildung 1.7**).^(10, 20, 21, 27)

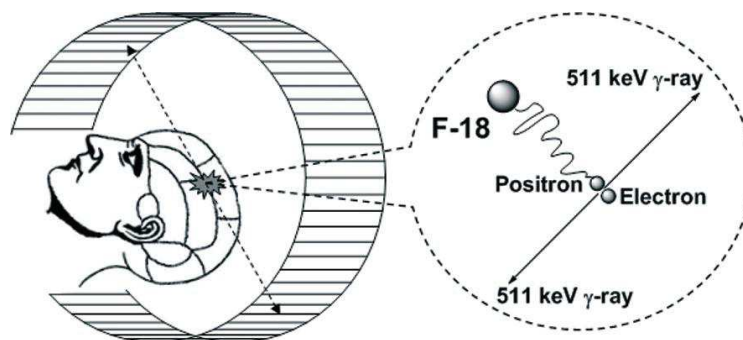


Abbildung 1.7: Messprinzip der Positronenemissionstomographie (PET)^(A7)

Die PET-Detektoren sind ringförmig angeordnete Blockdetektoren und bestehen aus Natriumiodid-Kristallen (NaI) mit Spuren von Thallium (Tl) bzw. aus Bismutgermanat-Kristallen (BGO) oder Lutetiumoxyorthosilicat-Kristallen (LSO). BGO- und LSO-Kristalle haben eine höhere Dichte als NaI-Kristalle und damit eine höhere Empfindlichkeit gegenüber den einfallenden Photonen. Treffen die beiden γ -Quanten einer Annihilation („Trues“) auf gegenüberliegende Detektorkristalle, die durch einen Koinzidenzschaltkreis verbunden sind,

werden im Kristall Elektronen durch den Photoeffekt herausgelöst. Durch weitere Wechselwirkung des Elektrons mit Materie werden wieder Photonen ausgelöst, die auf den Photomultiplier treffen. Die Photonen werden von der Photokathode absorbiert und in Elektronen umgewandelt, welche durch Anlegen einer steigenden Spannung von Dynode zu Dynode beschleunigt und vervielfacht werden (Sekundärelektronenvervielfacher, SEV). Die Signale werden verstärkt und anschließend im Diskriminator nach der Höhe ihrer Amplitude sortiert und hinsichtlich festgelegter Energiewerte gefiltert. Auf diese Weise können unerwünschte Messereignisse durch niederenergetische Photonen eliminiert werden. Diese Energieverluste entstehen beispielsweise durch Streuung im Patienten oder durch einen auftretenden Compton-Effekt. Da jeder Kristall des Detektors einem bestimmten Photomultiplier zugeordnet ist, kann jede Annihilation räumlich dem Ort des Zerfalls im Patienten zugeordnet werden und am Ende ein dreidimensionales PET-Bild liefern.^(5, 20, 21)

Die PET kann damit den Verlauf und die Anreicherung von Radiopharmaka *in vivo* sichtbar machen und ist ein wichtiges Tool bei der Aufklärung von Krankheiten. Vor allem in der Onkologie hat sie bei der Untersuchung von bösartigen Tumorzellen an Bedeutung gewonnen. Charakteristisch für Tumorzellen bzw. krankhaft veränderte Zellen sind ein erhöhter Glucoseverbrauch sowie ein schnelleres, unkontrolliertes Zellwachstum (Störungen im Zellzyklus).⁽¹⁵⁾ Radiopharmaka, die zur Diagnostik dieser Stoffwechselprozesse entwickelt wurden, sind [¹⁸F]FDG (Glucose Metabolismus), [¹⁸F]FEC und [¹¹C]Acetat (Biosynthese von Phospholipiden der Zellmembranen) sowie [¹⁸F]FLT und [¹¹C]Thymidin (Zellwachstum). Krebserkrankungen können mittels PET diagnostiziert und das Fortschreiten bzw. die Therapieverläufe überwacht werden. Aber auch in anderen medizinischen Bereichen, wie der Neurologie (Störungen, wie zum Beispiel Alzheimer) oder der Kardiologie (Herzkrankungen) wird die PET eingesetzt.^(16, 17, 20, 24, 25)

1.3.2 Herstellung von Radionukliden und Radiopharmaka für die PET

Die Synthese der Positronenstrahler erfolgt in einem **Zyklotron** (Kohlenstoff-11, Sauerstoff-15, Stickstoff-13, Fluor-18) oder in einem **Generator** (Gallium-68).

Ein Generator basiert auf dem Prinzip eines sogenannten Mutter-Tochter-Nuklid-Systems. Auf einer chromatografischen Säule ist das langlebigere Mutternuklid fixiert, welches kontinuierlich in das radioaktive Tochternuklid zerfällt. Das Tochternuklid wird mit einem geeigneten Eluenten von der Säule abgetrennt und das Mutternuklid bildet im Rahmen seiner

Halbwertszeit erneut das Tochternuklid. Der Generator kann also bis zur Erschöpfung des Mutternuklids wiederholt eluiert werden.^(5, 10, 11) Als Beispiel soll hier der Generator für die Gewinnung von Gallium-68 aus Germanium-68 kurz erläutert werden.

Gallium-68

- **Synthese:** Das Mutternuklid Germanium-68 mit einer Halbwertszeit von etwa 271 Tagen ist in Form von $[^{68}\text{Ge}]\text{Ge}^{4+}$ auf einer Säule bestehend aus einem Pyrogallol-Polymerharz oder einem anorganischen Oxid (z.B. Titanoxid) fixiert. Das Tochternuklid Gallium-68 wird mit salzsaurer Lösung in Form von $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga}^{3+}$ -Ionen eluiert. Um die Hydrolyse zu Hydroxid Verbindungen, z.B. $\text{Ga}(\text{OH})_3$, zu vermeiden, wird die Lösung mit einem entsprechenden Puffer (z.B. Citrat Puffer oder HEPES) auf einen pH-Wert von 4 gebracht und mit einem stark komplexierenden Liganden (z.B. DOTA-Molekül in DOTA-Tyr³-octreotid = DOTATOC) umgesetzt.
- **Anwendung:** Die Verbindung DOTATOC besteht aus dem Liganden DOTA, welcher das Gallium-68 komplexiert und dem Molekül Tyr³-octreotid, welches eine hohe Affinität zum Somatostatin-Rezeptor hat. DOTATOC wird in der PET zur Untersuchung von neuroendokrinen Tumoren genutzt.^(10, 28, 31)

Das Zyklotron besteht aus einem Elektromagnet mit zwei halbkreisförmigen Kupferelektroden (Duanten oder „Dees“) an den Polen des Magneten. Von einer Ionenquelle aus werden Ionen (Protonen, Deuteronen, zweifach geladene Heliumkerne) zwischen den Duanten in das elektromagnetische Feld gebracht. Durch eine angelegte Wechselspannung ändern die Duanten abwechselnd ihre Ausrichtung (positiv/negativ), wodurch die Ionen in Bewegung gebracht werden. Das zusätzliche Magnetfeld bewirkt, dass die Ionen auf einer Kreisbahn beschleunigt werden und ihre Energie zunimmt. Die beschleunigten, mit einer hohen kinetischen Energie ausgestatteten Ionen werden dann auf das Target umgelenkt. Durch diesen Beschuss entsteht ein angeregter Kern, der wiederum durch Aussendung von Teilchen in das radioaktive Produkt nuklid zerfällt. Nach Abtrennung vom Target steht es für die Radiosynthese zur Verfügung.^(10, 11)

Vor allem die Nuklide Sauerstoff-15 (HWZ = 2 min) und Stickstoff-13 (HWZ = 10 min) haben sehr kurze Halbwertszeiten, weshalb aufwendige Synthesen von Radiopharmaka unmöglich sind. Sie müssen daher in unveränderter Form aus dem Zyklotron eingesetzt oder in schnellen, einfachen Syntheseschritten weiterverarbeitet werden. Die

Anwendungsmöglichkeiten sind ebenfalls begrenzt, zumal die Untersuchung des Stoffwechselprozesses innerhalb einer Halbwertszeit des Isotops realisierbar sein sollte.^(14, 20)

Sauerstoff-15

- **Synthese:** Das Target besteht aus Stickstoffgas mit einem geringen Zusatz von Sauerstoff. Die Stickstoffatome werden mit Deuteronen beschossen. Der angeregte Kern zerfällt durch Aussendung von Neutronen, wobei $[^{15}\text{O}]\text{O}_2$ entsteht (Kernreaktion $^{14}\text{N}(\text{d},\text{n})^{15}\text{O}$). $[^{15}\text{O}]\text{O}_2$ kann leicht in $[^{15}\text{O}]\text{CO}_2$, $[^{15}\text{O}]\text{CO}$ oder $[^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ überführt werden. $[^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ kann auch direkt hergestellt werden, wenn $[^{16}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ als Target im Zyklotron gewählt und mit Protonen bestrahlt wird (Kernreaktion $^{16}\text{O}(\text{p},\text{pn})^{15}\text{O}$).
- **Anwendung:** $[^{15}\text{O}]\text{O}_2$ kann für die Untersuchung des zerebralen regionalen Sauerstoffverbrauchs direkt inhaliert werden. Wenn dagegen $[^{15}\text{O}]\text{CO}_2$ eingeatmet wird, erfolgt eine enzymatische Umwandlung in $[^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ in der Lunge. $[^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ dient der Messung des zerebralen Blutstroms bzw. der Durchblutung. Mit $[^{15}\text{O}]\text{CO}$ können Erythrozyten im Blut markiert (Bildung von Carboxyhämoglobin) und das Blutvolumen bestimmt werden.^(5, 11, 20)

Stickstoff-13

- **Synthese:** Das Target besteht aus Sauerstoffgas oder Wasser. Die Sauerstoffatome werden mit Protonen beschossen. Der angeregte Kern zerfällt durch Aussendung von α -Teilchen, wobei im Wasser Nitrite $[^{13}\text{N}]\text{NO}_2^-$ oder Nitrate $[^{13}\text{N}]\text{NO}_3^-$ entstehen (Kernreaktion $^{16}\text{O}(\text{p},\alpha)^{13}\text{N}$). Durch Reduktion wird $[^{13}\text{N}]\text{NH}_3$ gebildet.
- **Anwendung:** $[^{13}\text{N}]\text{NH}_3$ kann direkt zur Messung des myokardialen Blutstroms eingesetzt werden. Im Blut liegt das Ion $[^{13}\text{N}]\text{NH}_4^+$ vor, welches durch seine Ähnlichkeit zum Kalium-Kation aktiv über die roten Blutkörperchen zum Herzmuskel transportiert und dort getrappt wird. Alternativ kann Stickstoff-13 in Aminosäuren eingebracht werden, um den Aminosäurestoffwechsel zu verfolgen.^(5, 11, 20)

Kohlenstoff-11

- **Synthese:** Das Target besteht aus inertem Stickstoffgas. Die Stickstoffatome werden mit Protonen beschossen. Der angeregte Kern zerfällt durch Aussendung von α -Teilchen in Kohlenstoff-11 (Kernreaktion $^{14}\text{N}(\text{p},\alpha)^{11}\text{C}$). Werden Spuren von Sauerstoff zum Targetgas hinzugefügt, entsteht $[^{11}\text{C}]\text{CO}_2$, welches heruntergekühlt und anschließend durch langsames Erwärmen ausgetrieben und umgesetzt wird.

Werden Spuren von Wasserstoff zum Targetgas hinzugefügt, entsteht $[^{11}\text{C}]\text{CH}_4$. $[^{11}\text{C}]\text{CO}_2$ und $[^{11}\text{C}]\text{CH}_4$ sind die Grundbausteine für die Synthese Kohlenstoff-11-markierter Radiopharmaka.

- **Anwendung:** Wichtige Radiopharmaka mit Kohlenstoff-11 sind: $[^{11}\text{C}]\text{Acetat}$ (Untersuchungen bei Prostatakrebs⁽²³⁾, Untersuchungen des myokardialen Sauerstoffstoffwechsels), $[^{11}\text{C}]\text{Cholin}$ (Untersuchungen des Cholin Metabolismus, Untersuchungen bei Prostatakrebs)⁽²³⁾ und $[^{11}\text{C}]\text{Methionin}$ (Untersuchungen des Aminosäurestoffwechsels).^(5, 11, 20)

Fluor-18

- **Synthese:** Im Zyklotron kann auf jeweils zweierlei Wegen entweder elektrophiles, gasförmiges $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ oder nukleophiles, flüssiges $[^{18}\text{F}]\text{Fluorid}$ hergestellt werden. Elektrophiles $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ -Gas entsteht entweder durch die Kernreaktionen $^{20}\text{Ne}(d,\alpha)^{18}\text{F}$ (Deuteronenbeschuss von Neongas) oder $^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$ (Protonenbeschuss von Sauerstoff). Die Herstellung von Fluor-18 durch die Kernreaktion $^{20}\text{Ne}(d,\alpha)^{18}\text{F}$ wurde erstmalig auf einem Meeting in Pasadena 1936 durch Snell und Lawrence erwähnt.⁽³⁷⁾ Für die Abtrennung vom Target ist bei elektrophilen $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ jedoch die Zugabe der stabilen Isotopenform notwendig, wodurch das Nuklid nur geträgert erhalten werden kann. Für Synthesen bedeutet dies eine geringere spezifische Aktivität. Synthesen mit elektrophilen $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ sind beispielsweise die Synthesen von $[^{18}\text{F}]\text{Fluor-L-Dopa}$ oder O -(2- $[^{18}\text{F}]\text{Fluorethyl}$)-L-tyrosin⁽²⁰⁾ oder eine frühere, elektrophile Variante der $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ -Synthese.⁽²⁹⁾ Das nukleophile $[^{18}\text{F}]\text{Fluorid}$ wird hauptsächlich durch die Kernreaktion $^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$ (Protonenbestrahlung von mit Sauerstoff angereichertem Wasser) hergestellt, selten wird auch die Variante $^{16}\text{O}(^3\text{He},p)^{18}\text{F}$ angewendet.
- **Anwendung:** Fluor-18 ist das wichtigste Radionuklid in der PET. Es gibt zahlreiche ^{18}F -Radiopharmaka, die zur Untersuchung verschiedenster Stoffwechselprozesse eingesetzt werden: **2- $[^{18}\text{F}]\text{Fluordesoxyglucose}$** ($[^{18}\text{F}]\text{FDG}$, Glucose Metabolismus), **2- $[^{18}\text{F}]\text{Fluorethylcholin}$** ($[^{18}\text{F}]\text{FEC}$, Cholin Metabolismus), **$[^{18}\text{F}]\text{Fluor-L-thymidin}$** ($[^{18}\text{F}]\text{FLT}$, Untersuchung des Zellwachstums), **O -(2- $[^{18}\text{F}]\text{Fluorethyl}$)-L-tyrosin** (Aminosäurestoffwechsel), **$[^{18}\text{F}]\text{Acetat}$** (Prostatakrebs Untersuchungen), **$[^{18}\text{F}]\text{Fluor-L-Dopa}$** (Untersuchungen zum Neurotransmitter Dopamin) und viele weitere. Einige Beispiele werden in späteren Kapiteln näher besprochen.^(5, 11, 20, 26)

Der Syntheseprozess eines Radiopharmakons umfasst im Allgemeinen folgende Schritte: Nach Erhalt des Radionuklids aus einem Zyklotron muss dieses in einem für die weitere Reaktion geeigneten organischen Lösungsmittel konzentriert werden. Hier schließt sich die eigentliche Synthese, der Einbau des Radionuklids in das Zielmolekül, an. Aufgrund der Kurzlebigkeit der Isotope sollte die gesamte Synthese, beginnend mit der Herstellung des Nuklids im Zyklotron und anschließender Radiomarkierung des Tracermoleküls inklusive der Reinigung und Analyse (Qualitätskontrolle), möglichst nicht mehr als 3 Halbwertszeiten in Anspruch nehmen.⁽²⁰⁾ Die Qualitätskontrolle schließt die Bestimmung der chemischen und radiochemischen Reinheit des Produktes ein.

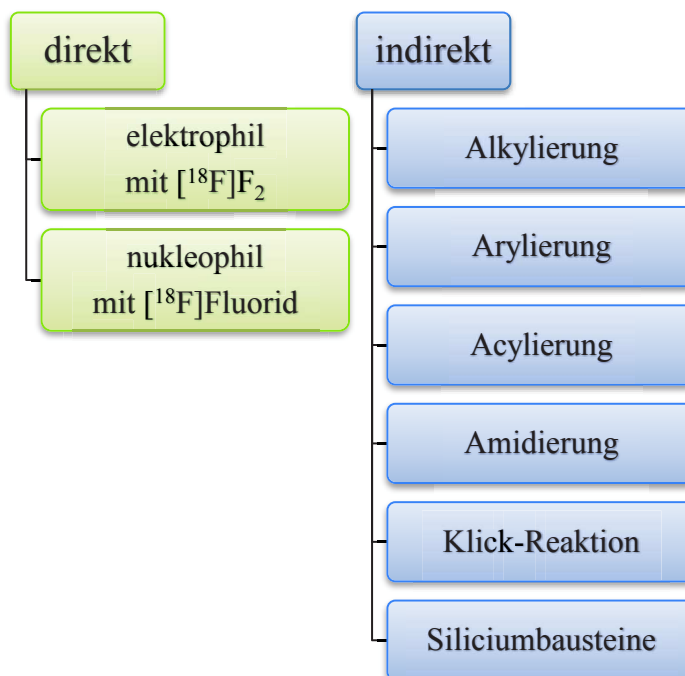
- Die **radiochemische Reinheit** gibt prozentual an, inwieweit die Radioaktivität in einem Arzneimittel in Form des gebundenen Nuklids an der gewünschten Substanz vorliegt. Verunreinigungen sind ungebundenes Nuklid, Nebenprodukte oder Hydrolyseprodukte. Die radiochemische Reinheit wird meist chromatografisch bestimmt (HPLC, DC).^(5, 6, 10)
- Die **radiochemische Ausbeute** ist die zeitkorrigierte Ausbeute. Sie gibt an, wie viel Radioaktivität im Produkt gebunden ist, bezogen auf die eingesetzte Radioaktivität, wobei diese auf den Zeitpunkt der Fertigstellung mittels der Halbwertszeit des Nuklids korrigiert wurde.⁽²⁰⁾

Da Fluor-18 neben anderen Vorzügen (geringe Positronenenergie, geringe Positronenreichweite im Gewebe, trägerarme Nuklidproduktion in hoher spezifischer Aktivität)⁽²⁴⁾, eine Halbwertszeit von 110 Minuten aufweist, ist es das am häufigsten verwendete Radionuklid in der PET, denn Synthese und Transport sind in dieser Zeit realisierbar.

Auf die Synthese und Anwendung von ¹⁸F-Radiopharmaka soll in den nachfolgenden Kapiteln näher eingegangen werden.

1.4 Markierungsreaktionen mit Fluor-18

Nachfolgende Übersicht gibt eine allgemeine Zusammenfassung über die existierenden Markierungsmethoden mit Fluor-18:



1.4.1 Direkte Fluorierungen

Bei direkten Fluorierungen wird das ^{18}F -Fluorierungsreagenz unmittelbar mit dem entsprechenden Precursormolekül umgesetzt. Dabei werden elektrophile und nukleophile Markierungen unterschieden.

Elektrophile Markierungsmethoden werden mit dem aus dem Zyklotron gewonnenen ^{18}F -Gas vorgenommen. Da dieses nur geträgert erhalten werden kann, sind elektrophile Markierungsprodukte nur von geringer spezifischer Aktivität. Zudem ist die radiochemische Ausbeute bei den Umsetzungen auf maximal 50 % begrenzt, da ^{18}F nur ein Fluor-18 Atom besitzt, während das zweite Atom stabiles Fluor-19 ist. Zusätzlich ist ^{18}F sehr reaktiv und wenig regioselektiv, was zu unspezifischen Produktmischungen führen kann. Aus diesen genannten Gründen haben elektrophile Markierungsmethoden wenig Bedeutung und werden nur dann gebraucht, wenn nukleophile Reaktionen nicht anwendbar sind, wie bei der Fluorierung von elektronenreichen C-C-Doppelbindungen in Alkenen oder Arylen (siehe **Abbildung 1.8**).^(20, 24, 26, 30, 110)

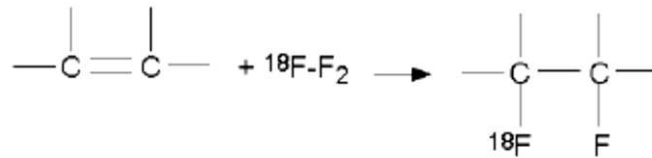


Abbildung 1.8: Fluorierung von Alkenen mit ${}^{18}\text{F}[\text{F}_2]$ ^(A8)

Um die Reaktivität des elektrophilen ${}^{18}\text{F}[\text{F}_2]$ herabzusetzen und die Selektivität zu erhöhen, wird es oftmals in mildere Fluorierungsreagenzien überführt. Dazu gehören beispielsweise Acetylhypofluorit (${}^{18}\text{F}[\text{CH}_3\text{COOF}]$) oder Xenondifluorid (${}^{18}\text{F}[\text{XeF}_2]$). EHRENKAUFER et al. synthetisierten im Jahr 1984 unter Zuhilfenahme von elektrophilem Acetylhypofluorit das Radiopharmakon ${}^{18}\text{F}[\text{FDG}]$ mit einer radiochemischen Ausbeute von etwa 40 % (siehe **Abbildung 1.9**).^(26, 29, 110)

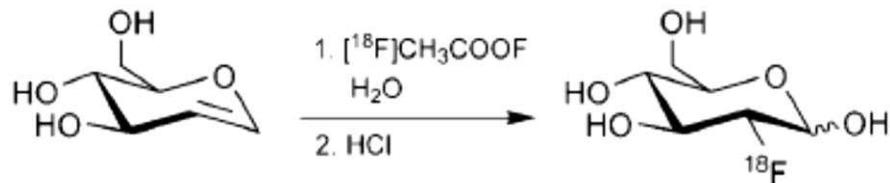


Abbildung 1.9: Synthese von ${}^{18}\text{F}[\text{FDG}]$ mit Acetylhypofluorit^(A9)

Eine weitere Möglichkeit für eine höhere Regioselektivität bei elektrophilen Markierungen mit ${}^{18}\text{F}[\text{F}_2]$ ist die Verwendung von Organometallverbindungen als Precursormoleküle, wie zum Beispiel bei der Synthese von ${}^{18}\text{F}[\text{Fluor-L-Dopa}]$ (siehe **Abbildung 1.10**).

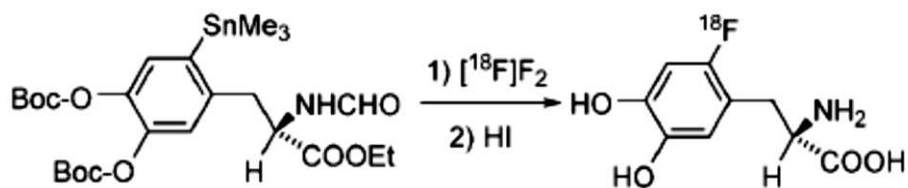


Abbildung 1.10: Synthese von ${}^{18}\text{F}[\text{Fluor-L-Dopa}]$ aus Organozinnvorstufe^(A10)

Der Precursor besitzt eine Trimethylzinn-Gruppe, die durch Fluor-18 ausgetauscht wird. Verwendet werden kann ${}^{18}\text{F}[\text{F}_2]$ -Gas oder Acetylhypofluorit. Zusätzliche Hydroxyl- oder Carboxylfunktionen werden durch Schutzgruppen geschützt und nach der Synthese abgespalten. Diese Synthese von ${}^{18}\text{F}[\text{Fluor-L-Dopa}]$ führt allerdings nur zu radiochemischen Ausbeuten von ca. 30 %.^(20, 24, 26)

Nukleophile Markierungsmethoden werden mit [^{18}F]Fluorid vorgenommen. Das zunächst nach der Produktion im Zyklotron in wässriger Lösung vorliegende [^{18}F]Fluorid ist allerdings aufgrund der Solvathülle des Wassers ein sehr schwaches Nukleophil. Um das [^{18}F]Fluorid zu aktivieren, muss es in ein für die Synthese geeignetes Lösungsmittel überführt werden und als starkes Nukleophil möglichst „nackt“ vorliegen. Die Arbeitsgruppen BLOCK et al.⁽³⁴⁾ und COENEN et al.⁽³⁵⁾ untersuchten im Jahr 1986 eine Methode zur Bereitstellung von [^{18}F]Fluorid in einem polaren, aprotischen Lösungsmittel (Acetonitril) unter Bildung eines Komplexes aus einem Metallkation und einem Kronenether für den Phasentransfer des [^{18}F]Fluorids. Ihre Analysen ergaben, dass der monocyclische Polyether (18-Krone-6) das Kation nicht ausreichend komplexiert, wodurch die Nukleophilie des [^{18}F]Fluorids durch eine stärkere Anziehung zum Kation gesenkt wird. Der bicyclische Aminopolyether Kryptofix 2.2.2. lieferte bessere Ergebnisse. Außerdem erwiesen sich auch das Metallkation und das Anion des eingesetzten Salzes als entscheidend. So bildet das weiche Kaliumkation mit einem größeren Ionenradius mit Kryptofix 2.2.2. einen stabileren Komplex, als das harte Natriumkation mit einem kleineren Ionenradius. Das gewählte Anion sollte möglichst wenig nukleophil bzw. basisch sein (z.B. Carbonat CO_3^{2-}), um nicht als Konkurrent für das [^{18}F]Fluorid in Erscheinung zu treten. Basierend auf diesen Erkenntnissen hat sich diese Methode der ^{18}F -Fluoridvorbereitung für nukleophile Markierungen etabliert: Die wässrige ^{18}F -Fluoridlösung wird auf einem Anionenaustauscher fixiert und das [^{18}F]Fluorid mit einer Mischung aus Kaliumcarbonat und Kryptofix 2.2.2. in Acetonitril eluiert. Die Kaliumkationen werden durch Kryptofix 2.2.2. komplexiert und tragen dadurch zum Phasentransfer der [^{18}F]Fluorid-Ionen in Acetonitril bei (siehe **Abbildung 1.11**).

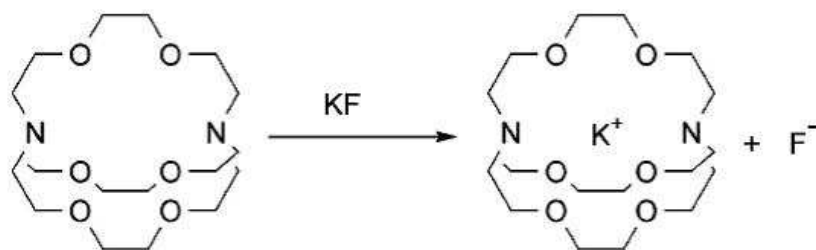


Abbildung 1.11: Aktivierung von ^{18}F]Fluorid durch Kryptofix 2.2.2. und K_2CO_3 ^(A11)

Gleichzeitig verhindert der Kryptand eine starke Wechselwirkung zwischen Kaliumkationen und [^{18}F]Fluorid-Ionen. Nach einer mehrfachen azeotropen Trocknung mit Acetonitril, um das Restwasser zu entfernen, liegt das [^{18}F]Fluorid als starkes Nukleophil ohne Solvathülle in

einem trockenen Lösungsmittel vor und kann für die Synthese von ^{18}F -Radiopharmaka eingesetzt werden.^(20, 27, 34, 35, 110)

Da für den Kryptanden Kryptofix 2.2.2. allerdings auch Untersuchungsergebnisse vorliegen, die auf eine toxische Wirkung hinweisen⁽³⁹⁾, wurde bereits sehr früh versucht, andere Phasentransferkatalysatoren für ^{18}F Fluorid zu finden. Als Alternative erwiesen sich Tetrabutylammonium-Kationen, die aufgrund der langen Alkylketten ebenfalls die Wechselwirkung zwischen den Ionen $t\text{Bu}_4\text{N}^+$ und F^- herabsetzen. BRODACK et al.^(38, 43) und JEWETT et al.⁽⁴⁰⁾ erforschten diese quaternären Ammoniumverbindungen in Bezug auf die Abtrennung des ^{18}F Fluorids vom Target und die Synthese einiger Radiopharmaka (^{18}F FDG, 16α - ^{18}F Fluorestradiol-17 β). Es wurde festgestellt, dass die Synthese von ^{18}F FDG sowohl mit ^{18}F TBAF als auch mit ^{18}F KF·K₂₂₂ vergleichbare Markierungsausbeuten liefert.⁽³⁸⁾

2001 konnten HAMACHER und COENEN erfolgreich einen Precursor für die Synthese von *O*-(2- ^{18}F Fluorethyl)-L-tyrosin unter Verwendung von ^{18}F TBAF mit einer radiochemischen Ausbeute von über 80 % markieren.⁽⁴¹⁾

Im Jahr 2007 veröffentlichten SUN et al. Ergebnisse, die einen direkten Vergleich der Reaktivität bei der Fluorierung aromatischer Verbindungen mit den „kalten“, wasserfreien Reagenzien KF·K₂₂₂ und TBAF anstellten. Dabei stellte sich heraus, dass TBAF wesentlich reaktiver ist und höhere Markierungsausbeuten liefert (Beispiel siehe **Abbildung 1.12**).^(27, 42)

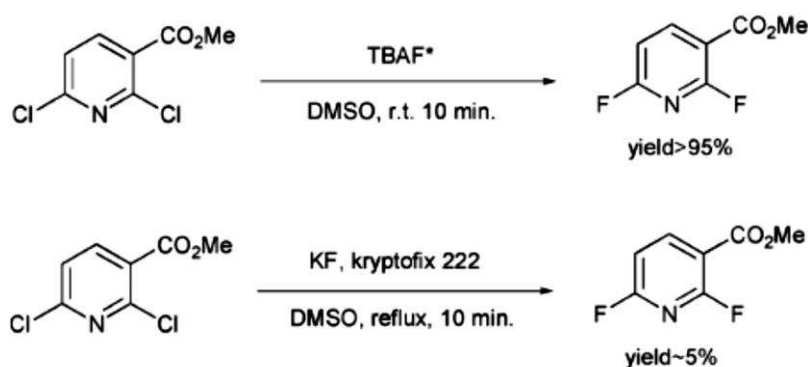


Abbildung 1.12: Vergleich der kalten Fluorierung mit ^{19}F KF·K₂₂₂ und ^{19}F TBAF^(A12)

Auf weitere Untersuchungen zur ^{18}F -Fluoridvorbereitung für nukleophile Fluorierungen wird im späteren **Kapitel 1.5** noch detaillierter eingegangen.

Bei nukleophilen Fluorierungen wird zwischen **aliphatischen** und **aromatischen** ^{18}F -Substitutionen unterschieden.

- **Aliphatische Fluorierungen**

Die wohl bekannteste direkte, nukleophile, aliphatische Fluorierung ist die Synthese von [¹⁸F]FDG aus Tetraacetyl-Mannosetriflat mithilfe von [¹⁸F]KF·K₂₂₂ (siehe **Abbildung 1.13**). Sie wurde 1986 von HAMACHER et al. erstmalig in dieser Form publiziert (20 mg Precursor, 80 °C, 5 min, Markierungsausbeute von acetylgeschütztem Produkt = 95 %).⁽³⁶⁾

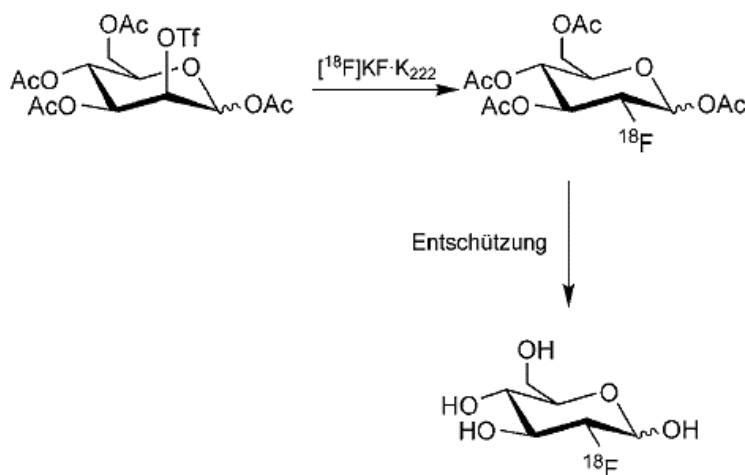


Abbildung 1.13: Synthese von [¹⁸F]FDG^(A13)

Der Austausch einer Abgangsgruppe gegen nukleophiles [¹⁸F]Fluorid an aliphatischen Kohlenstoffatomen verläuft nach einem S_N2-Mechanismus unter Walden-Umkehr. Gut geeignete Abgangsgruppen sind Halogene (Cl, Br, I) oder Estergruppen der Sulfonsäure (Mesylat, Tosylat, Nosylat, Triflat). Bei der Synthese von [¹⁸F]FDG wird Triflat als Abgangsgruppe verwendet. Für die anderen Hydroxylgruppen müssen Acetyl-Schutzgruppen eingesetzt werden, damit der nukleophile Angriff des [¹⁸F]Fluorids selektiv am Kohlenstoffatom C-2 stattfindet. Die Entschützung erfolgt im letzten Syntheseschritt durch saure oder basische Hydrolyse.^(20, 26, 27)

Ein weiteres Beispiel für eine direkte, aliphatische Fluorierung ist die Synthese von [¹⁸F]FEB (2-[¹⁸F]Fluorethylbromid, siehe **Abbildung 1.14**) aus 2-Bromethyl-4-nitrobenzensulfonat. Die Abgangsgruppe ist hier Nosylat. [¹⁸F]FEB dient als Precursor für die Synthese von [¹⁸F]FEC (2-[¹⁸F]Fluorethylcholin).

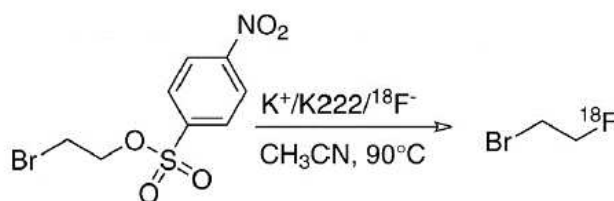


Abbildung 1.14: Synthese von [¹⁸F]FEB^(A14)

- **Aromatische Fluorierungen**

Für den nukleophilen Angriff von [^{18}F]Fluorid an aromatischen Verbindungen sind aktivierende, elektronenziehende Substituenten, vorzugsweise in *para*- oder *ortho*-Stellung zur Abgangsgruppe, notwendig. Zu den aktivierenden Substituenten gehören die Cyano-Gruppe (CN), die Nitro-Gruppe (NO_2) oder Carbonyl-Gruppen (z.B. COOR). Geeignete Abgangsgruppen sind Halogene (Cl, Br) aber vor allem NO_2 oder Trialkylammoniumsalze (z.B. $\text{N}(\text{Me})_3^+$ mit Gegenion Triflat CF_3SO_3^-).^(20, 26, 27)

p-(Ethoxycarbonyl)-*N,N,N*-trimethylbenzenaminiumtriflat, auch FB-Precursor genannt, wird beispielsweise verwendet, um *p*-[^{18}F]Fluorbenzoesäure, eine wichtige Vorstufe für die Herstellung des ^{18}F -Acylierungsreagenzes *p*-[^{18}F]SFB (N-Succinimidyl-*p*-[^{18}F]Fluorbenzoat), zu synthetisieren (siehe **Abbildung 1.15**).^(46, 47)

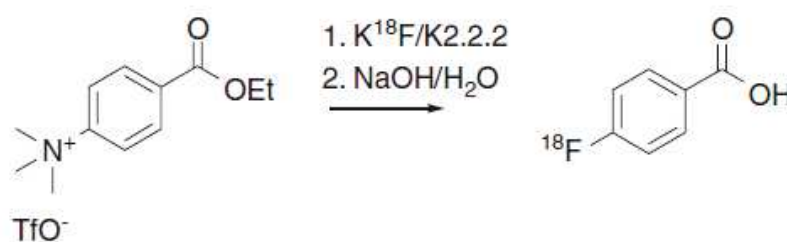


Abbildung 1.15: Synthese von *p*-[^{18}F]Fluorbenzoesäure^(A15)

Bei der Verwendung von **Trialkylammoniumsalzen** als Abgangsgruppe muss beachtet werden, dass der Aromat ausreichend aktiviert ist. Ist der aktivierende Substituent schwächer elektronenziehend (z.B. I, Br), kann konkurrierend eine aliphatische ^{18}F -Markierung an der Tetraalkylammoniumgruppe stattfinden, die zu ^{18}F -Fluoralkanen führt.^(26, 27)

Eine ausführliche Versuchsreihe zum Thema der Trimethylammoniumsalze $\text{N}(\text{Me})_3^+ \text{CF}_3\text{SO}_3^-$ als Abgangsgruppe erarbeiteten HAKA et al. im Jahr 1988.⁽⁴⁸⁾ Sie verglichen die Trimethylammoniumgruppe mit anderen Abgangsgruppen (z.B. NO_2) und verschiedenen aktivierenden Substituenten in *para*-Stellung. Anhand ihrer Ergebnisse ließen sich zwei Schlussfolgerungen ziehen. Erstens: Die Abgangsgruppe $\text{N}(\text{Me})_3^+ \text{CF}_3\text{SO}_3^-$ erzielt bei gleichen Substituenten in *para*-Stellung höhere Ausbeuten (COPh = 80 %, CN = 83 %) als die Abgangsgruppe NO_2 (COPh = 63 %, CN = 62 %). Zweitens: Die Ausbeute der aromatischen Fluorierung mit der Abgangsgruppe $\text{N}(\text{Me})_3^+ \text{CF}_3\text{SO}_3^-$ sinkt mit abnehmender elektronenziehender Wirkung des *para*-Substituenten (COPh = 80 %, CHO = 70 %, H = 20%).⁽⁴⁸⁾ Dieses Resultat weist auf die bereits oben erwähnte Nebenreaktion der

aliphatischen Fluorierung an der $N(\text{Me})_3^+$ -Gruppe aufgrund der ungenügenden Aktivierung des Aromaten hin.

Für die ^{18}F -Markierung von elektronenreichen Aromaten mit schwach elektronenziehenden oder elektronenschiebenden Substituenten hat sich die Anwendung von **Diaryliodonium Salzen** bewährt (siehe **Abbildung 1.16**).

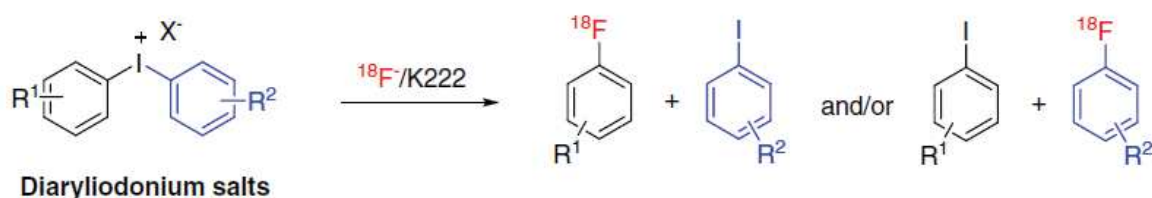


Abbildung 1.16: ^{18}F -Markierung von Diaryliodonium Salzen^(A16)

PIKE et al. untersuchten verschiedene Substituenten R^1 und R^2 hinsichtlich der resultierenden Markierungsprodukte.⁽⁴⁹⁾ Es hat sich gezeigt, dass die Wahl der Substituenten entscheidend für den bevorzugten Angriff des ^{18}F -Fluorids ist. Generell findet die ^{18}F -Fluorierung an elektronenärmeren Aromaten statt. Durch einen elektronenreichen Substituenten R^2 (z.B. OMe, NO_2 , 2-Thienylring) wird der Aromat mit elektronenärmeren Substituenten R^1 (z.B. H, Me) für die Markierung mit Fluor-18 aktiviert. Je weniger elektronenreich ein Aromat ist und je schwächer elektronenschiebend seine Substituenten sind, desto selektiver findet eine ^{18}F -Fluorierung an diesem Aromaten statt. Einen besonderen Effekt haben Substituenten in *ortho*-Stellung (***ortho*-Effekt**). *Ortho*-Substituenten (z.B. Methylgruppen) bewirken eine bevorzugte ^{18}F -Fluorierung des betreffenden Aromaten, obwohl seine Elektronendichte durch diese elektronenschiebenden Gruppen zunimmt. Ein Beispiel, welches diesen Effekt verdeutlichen soll, zeigt **Abbildung 1.17**.^(20, 26, 27)

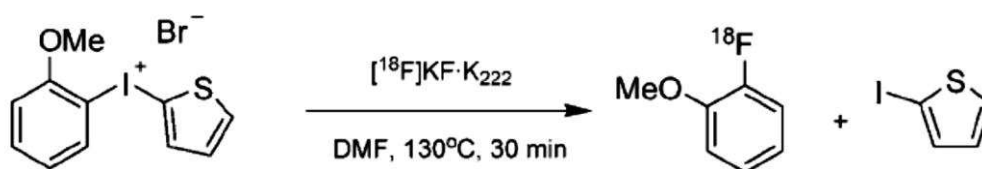


Abbildung 1.17: Diaryliodonium Salz mit 2-Thienylring und *ortho*-Substituent^(A17)

Da sowohl der 2-Thienylring als auch die Methoxygruppe elektronenreiche Substituenten sind, wäre ein eher unselektiver nukleophiler Angriff des ^{18}F -Fluorids zu erwarten. Die

besondere *ortho*-Stellung der Methoxygruppe jedoch bewirkt, dass das 2-[¹⁸F]Fluoranisol in guten Ausbeuten (61 %) markiert wird.^(20, 26, 27)

1.4.2 Indirekte Fluorierungen

Bei indirekten Fluorierungen werden sogenannte prosthetische Gruppen eingesetzt. Dies ist für Moleküle notwendig, bei denen eine direkte Fluorierung aufgrund der Sensibilität nicht möglich ist (zum Beispiel Peptide). Vorläufermoleküle mit reaktiven, funktionellen Gruppen werden mit Fluor-18 direkt markiert und im Anschluss in das gewünschte Tracermolekül eingebracht (pre-labeling-Variante). Es gibt auch die Möglichkeit, die prosthetische Gruppe vorab in das Tracermolekül einzubauen und erst anschließend mit Fluor-18 zu markieren (post-labeling-Variante).

- **Alkylierung**

Bei der Alkylierung werden einfache ¹⁸F-Fluoralkylgruppen als Vorstufe hergestellt. Dies gelingt nach BLOCK et al.⁽⁴⁴⁾ und COENEN et al.⁽⁴⁵⁾ durch nukleophile ¹⁸F-Markierung von bifunktionalen Alkylverbindungen mit zwei Abgangsgruppen (siehe **Abbildung 1.18**). Die Abgangsgruppen können identisch (symmetrische Dihalogene oder Disulfonate) oder verschieden (z.B. 2-Bromethyl-4-nitrobenzensulfonat) sein. Auf diesem Wege werden beispielsweise 2-[¹⁸F]Fluorethyltosylat und 2-[¹⁸F]Fluorethylbromid synthetisiert.

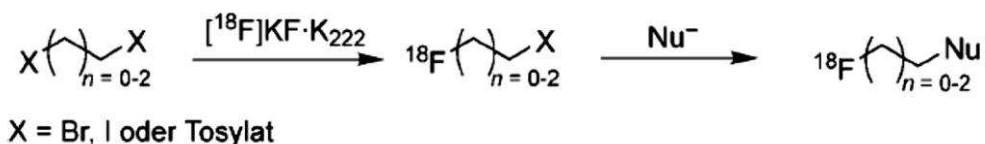


Abbildung 1.18: Darstellung von ¹⁸F-Fluoralkylgruppen und ¹⁸F-Fluoralkylierung^(A18)

Im Anschluss erfolgt die Reaktion des ¹⁸F-Fluoralkylderivates mit einer nukleophilen funktionellen Gruppe im Tracermolekül (Amine R-NH, Alkohole R-OH, Thiole R-SH) zu einem ¹⁸F-Radiopharmakon.^(20, 26, 27)

Als Beispiel soll hier die Synthese von [¹⁸F]FET (*O*-(2-[¹⁸F]Fluorethyl)-L-tyrosin) aus [¹⁸F]FETos (2-[¹⁸F]Fluorethyltosylat) als Precursor genannt werden (siehe **Abbildung 1.19**).

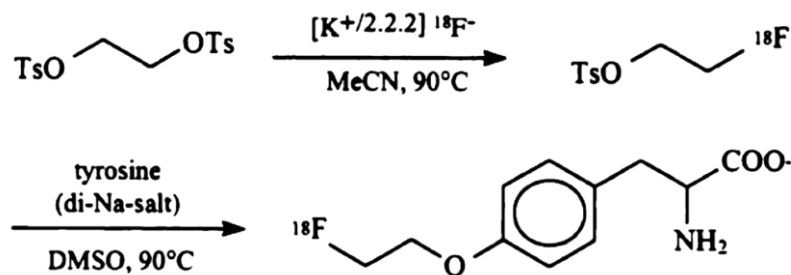


Abbildung 1.19: Synthese von $[^{18}\text{F}]\text{FET}$ aus $[^{18}\text{F}]\text{Fluorethyltosylat } [^{18}\text{F}]\text{FETos}^{(\text{A}19)}$

Zunächst wird das Ditosylat mit Fluor-18 zum 2- $[^{18}\text{F}]\text{Fluorethyltosylat}$ markiert und danach mit dem Dinatrium-Salz des Tyrosins umgesetzt. Die Synthese gelingt mit einer Ausbeute um 75 % an $[^{18}\text{F}]\text{FET}$.⁽⁵⁰⁾

Ein weiteres Beispiel ist die Synthese von 2- $[^{18}\text{F}]\text{Fluorethylcholin}$ aus 2- $[^{18}\text{F}]\text{Fluorethylbromid}$, welche im **Kapitel 1.6.2** näher beschrieben wird.

- **Arylierung**

Für die ^{18}F -Fluorarylierung steht eine Vielfalt an aromatischen Vorläuferverbindungen zur Verfügung. Drei wichtige Beispiele sind in **Abbildung 1.20** abgebildet. Die allgemeine Synthese von ^{18}F -Fluorarenen wurde bereits bei den direkten aromatischen Fluorierungen beschrieben. Es besteht die Möglichkeit im anschließenden Syntheseschritt die funktionelle Gruppe des Aromaten durch Reduktion oder Oxidation in eine andere umzuwandeln. Beispielsweise kann p - $[^{18}\text{F}]\text{Fluornitrobenzol}$ zum entsprechenden Anilin-Derivat reduziert und weiter zum reaktiven Diazonium-Salz verarbeitet werden.^(20, 26, 27)

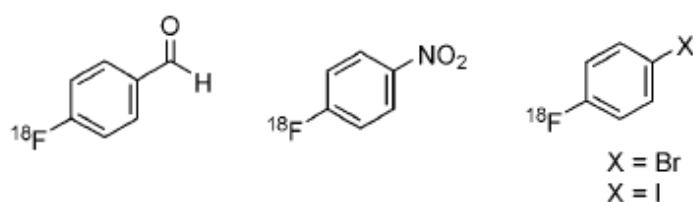


Abbildung 1.20: p - $[^{18}\text{F}]\text{Fluorbenzaldehyd}$, p - $[^{18}\text{F}]\text{Fluornitrobenzol}$, p - $[^{18}\text{F}]\text{Fluoriodbenzol}$, p - $[^{18}\text{F}]\text{Fluorbrombenzol}^{(\text{A}20)}$

p - $[^{18}\text{F}]\text{Fluorbenzaldehyd}$ ($[^{18}\text{F}]\text{FB-CHO}$) kann durch die direkte ^{18}F -Fluorierung des Trimethylammoniumtriflat-Derivates synthetisiert werden. Im Anschluss ist eine reduktive Überführung in die entsprechenden Benzylalkohole sowie eine Umwandlung in die entsprechenden halogenierten Derivate möglich.^(20, 26, 27) $[^{18}\text{F}]\text{FB-CHO}$ kann auch direkt an

Peptide gekoppelt werden. POETHKO et al. verwendeten aminoxy-funktionalisierte Peptide und verknüpften diese mit [^{18}F]FB-CHO durch die Bildung eines Oxims.^(26, 52)

Als letztes Beispiel soll hier kurz die Anwendung von *p*-[^{18}F]Fluoriodbenzol bei der ^{18}F -Markierung des σ_2 -Rezeptorliganden Siramesine (Lu 28-179) genannt werden. σ_2 -Rezeptorliganden binden spezifisch an σ_2 -Rezeptorproteine, die in vielen Organen und Gewebestrukturen des menschlichen Körpers vertreten sind. Bei Krebserkrankungen sind diese Proteine übermäßig in schnell wachsenden Tumorzellen vorhanden und damit für die PET-Diagnostik interessant. In dem Protein Siramesine ist bereits strukturell ein Indolmolekül mit einer Fluorphenylgruppe enthalten, allerdings kommt eine direkte ^{18}F -Fluorierung durch Isotopenaustausch nicht in Betracht, da der aromatische Ring nicht hinreichend aktiviert ist. WÜST et al. konnten die Verbindung Indol erfolgreich mit *p*-[^{18}F]Fluoriodbenzol durch palladiumvermittelte *N*-Arylierung umsetzen. Daraufhin synthetisierten WÜST et al. einen Precursor, der durch die analoge Umsetzung mit *p*-[^{18}F]Fluoriodbenzol das ^{18}F -markierten Protein Siramesine mit einer Ausbeute von 91 % lieferte (siehe **Abbildung 1.21**).⁽⁵¹⁾

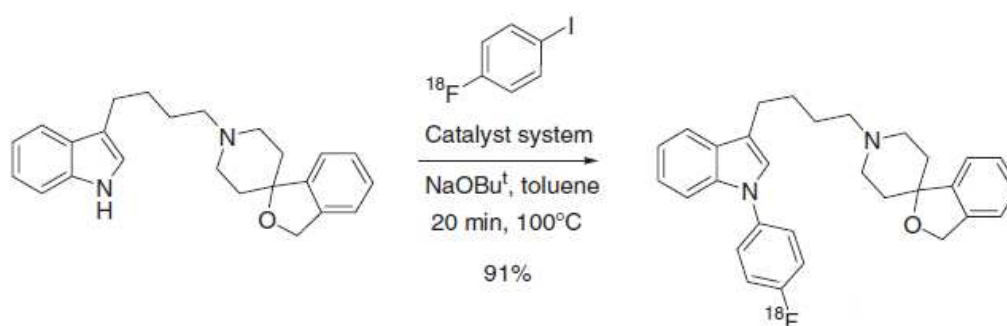
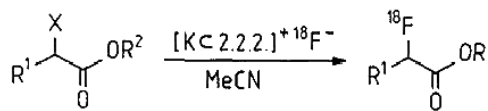


Abbildung 1.21: Synthese des ^{18}F -markierten σ_2 -Rezeptorliganden Lu 28-179 mithilfe von *p*-[^{18}F]Fluoriodbenzol^(A21)

- **Acylierung und Amidierung**

Bei der ^{18}F -Fluoramidierung wird eine ^{18}F -markierte Aminvorstufe an einen Aktivester gekoppelt. Die ^{18}F -Fluoracylierung ist das Gegenstück dazu. Hier werden aktivierte Ester als prosthetische Gruppen mit Fluor-18 markiert und im Anschluss mit einer Aminogruppe an einem Peptid verknüpft.^(26, 27) GUHLKE et al. synthetisierten verbesserte Aktivester mit einer Imidazol-, *p*-Nitrophenyl- und Succinimidgruppe (*p*-[^{18}F]SFB), die den zum Vergleich herangezogenen Methylestern an Reaktivität vor allem bei sterisch gehinderten Aminen überlegen sind (siehe **Abbildung 1.22**). Die ^{18}F -Fluoracylierung der gewählten Amine lieferte nahezu konstante Ausbeuten um 90 %.⁽⁴⁷⁾



X = Br, OTos

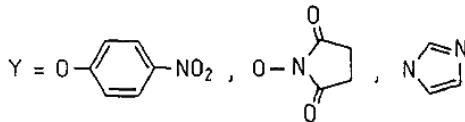
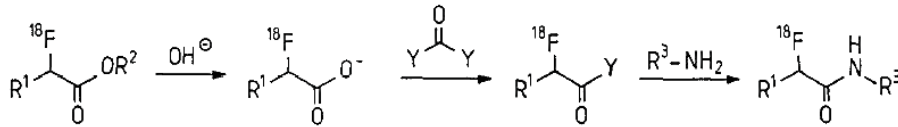


Abbildung 1.22: ^{18}F -Fluoracylierung^(A22)

Mit dem ^{18}F -markierten Nitrophenylester gelang GUHLKE et al. die ^{18}F -Fluoracylierung des Somatostatin Analogons Octreotid.⁽⁵⁵⁾

- **Klick-Reaktion**

2006 und 2007 berichteten die Arbeitsgruppen MARIK et al.⁽⁵³⁾ und GLASER et al.⁽⁵⁴⁾ über die Synthese von ^{18}F -markierten Peptiden mithilfe der Klick-Reaktion. Sie beschrieben es als eine milde und effektive Variante mit hohen radiochemischen Ausbeuten, bei der kein zusätzlicher Schutz für funktionelle Gruppen innerhalb der Peptidsequenz notwendig ist. Die Klick-Reaktion ist eine 1,3-dipolare Cycloaddition nach Huisgen, bei der aus einem terminalen Alkin und einem Azid ein Triazolring gebildet wird.^(20, 27)

MARIK et al. gingen von ^{18}F -markierten Alkin aus. Sie synthetisierten dazu aus der entsprechenden Tosylatvorstufe das [^{18}F]Fluoralkin (siehe **Abbildung 1.23 oben**, n = 1, 2, 3) mit Ausbeuten zwischen 36-81 %. Im Anschluss setzten sie es mit einem Azid um, welches an verschiedene Peptide gekoppelt wurde (siehe **Abbildung 1.24 oben**). Die Cycloaddition konnte auf eine Reaktionszeit von 10 min durch Einsatz von Cu (I) als Katalysator, DIEA als Base und Natriumascorbat zum Schutz des Katalysators vor Oxidation heruntergesetzt werden. Ausbeuten zwischen 54 % und 99 % wurden erreicht.⁽⁵³⁾

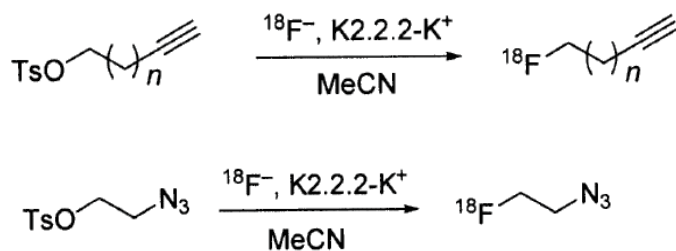


Abbildung 1.23: Synthese von [^{18}F]Fluoralkinen und [^{18}F]Fluoraziden^(A23)

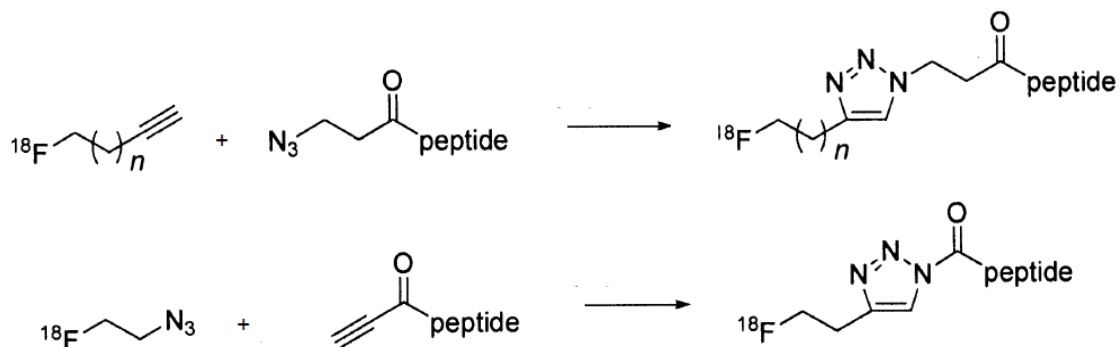


Abbildung 1.24: 1,3-dipolare Cycloaddition von Alkinen und Aziden^(A24)

GLASER et al. wählten die entgegengesetzte Methode und starteten mit [^{18}F]Fluorethylazid (siehe **Abbildung 1.23 unten**). Das Peptid wurde an verschiedene terminale Alkine gekoppelt und mit ^{18}F -markierten Azid umgesetzt (siehe **Abbildung 1.24 unten**, Ausbeute = 92 %).⁽⁵⁴⁾

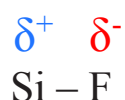
- **Siliciumbausteine**

Da die indirekte Fluorierung mit Siliciumbausteinen relevant ist für die Ergebnisse dieser Arbeit, wird diese im nachfolgenden Kapitel separat näher erläutert.

1.4.3 Siliciumbausteine als prosthetische Gruppen

Für Fluorierungen von Biomolekülen sind Siliciumverbindungen als prosthetische Gruppen aufgrund der hohen Bindungsenergie von ca. 570 kJ mol^{-1} zwischen Silicium und Fluor interessant. Die Bindungsenergie zwischen Kohlenstoff und Fluor ist vergleichsweise niedriger und beträgt nur etwa 480 kJ mol^{-1} .^(32, 71) Allerdings sind sterisch einfach aufgebaute Organofluorsilane oftmals instabiler und empfindlicher gegenüber Hydrolyse als die entsprechenden analogen Fluorkohlenstoffverbindungen.^(57, 58)

Als Ursache wird die höhere Polarisierung der Silicium-Fluor-Bindung gegenüber der Kohlenstoff-Fluor-Bindung und die damit verbundene gesteigerte Elektrophilie und Lewis-Acidität des Siliciums angegeben.⁽⁷¹⁾



ROSENTHAL et al. synthetisierten 1985 ein strukturell einfaches, ¹⁸F-markiertes Organofluorsilan und untersuchten erstmals dessen *in vivo* Stabilität. Durch Umsatz des entsprechenden Organochlorsilans mit n.c.a. [¹⁸F]Tetramethylammoniumfluorid ([¹⁸F]TMAF) als Markierungsreagenz in wässrigem Acetonitril konnte gasförmiges [¹⁸F]Fluortrimethylsilan ([¹⁸F]FTMS) mit einer zerfallskorrigierten Ausbeute von 80 % hergestellt werden (siehe **Abbildung 1.25**).^(32, 56, 59, 61, 71)

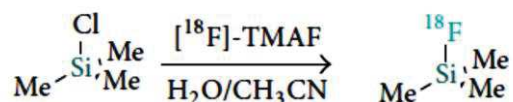


Abbildung 1.25: Synthese von [¹⁸F]FTMS nach Rosenthal et al.^(A25)

Das Verhalten und die Verteilung dieser Verbindung *in vivo* wurde an Ratten durch die Inhalation des radioaktiven Gases geprüft. Bei der Vermessung der Organe wurde die Radioaktivität überwiegend in den Knochen der Ratten nachgewiesen. Dieses Ergebnis führte zu der Schlussfolgerung, dass [¹⁸F]FTMS sich *in vivo* sehr schnell zersetzt bzw. hydrolysiert und das freie [¹⁸F]Fluorid dann in den Knochen angelagert wird. Für die Synthese einer geeigneten prosthetischen Gruppe für ein Radiopharmakon für die PET empfahlen ROSENTHAL et al., sterisch mehr gehinderte Siliciumverbindungen, um die Hydrolyse der Silicium-Fluor-Bindung herabzusetzen.^(32, 56, 59, 61, 71)

Die Arbeitsgruppen PILCHER et al.⁽⁶⁴⁾ (1995) und WALSH et al.⁽⁶³⁾ (1999) stellten sterisch anspruchsvollere Organofluorsilane mit drei Phenylgruppen bzw. zwei Phenylgruppen und einer tertiären Butylgruppe her (Struktur siehe **Abbildung 1.26**, links und Mitte). Sie gingen von den entsprechenden Silanolen aus und setzten diese mit nicht radioaktiven [¹⁹F]Fluorwasserstoff in wässriger Lösung um. Die Fluorierung gelang in hohen Ausbeuten und damit wurde erneut gezeigt, dass die Bildung der Silicium-Fluor-Bindung auch in wässriger Lösung möglich ist. WALSH et al. untersuchten zusätzlich die Hydrolyseanfälligkeit des nicht radioaktiven [¹⁹F]*tert*-Butylfluordiphenylsilans in einer

Pufferlösung (pH = 7.4) bei Raumtemperatur und stellten fest, dass nach 45 Stunden noch 95 % des Silans stabil vorlagen.^(61, 63, 64)

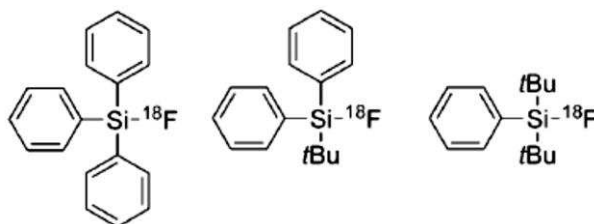


Abbildung 1.26: Organofluorsilane mit 3 Phenylgruppen nach Pilcher et al. (links), mit 2 Phenylgruppen und einer *tert*-Butylgruppe nach Walsh et al. (Mitte) und 1 Phenylgruppe und 2 *tert*-Butylgruppen nach Schirmmacher et al. (rechts)^(A26)

SCHIRRMACHER et al. vertieften diese Untersuchungen nochmals. Die Arbeitsgruppe stellte die drei in **Abbildung 1.26** gezeigten Verbindungen [¹⁸F]Fluortriphenylsilan, [¹⁸F]*tert*-Butylfluordiphenylsilan und [¹⁸F]Di-*tert*-Butylfluorphenylsilan aus den Organochlorsilanen mit azeotrop getrocknetem Kryptofix-[¹⁸F]Fluorid her und überprüfte das Verhalten in humanem Serum (pH = 7.4-7.6). Während sich [¹⁸F]Ph₃SiF sehr schnell zersetzte und nach 10 Minuten nur noch etwa 20 % der Verbindung intakt waren ($t_{1/2} = 5$ min), wirkte sich das Vorhandensein von tertiären Butylgruppen positiv auf die Stabilität aus. Sowohl [¹⁸F]*t*BuPh₂SiF als auch [¹⁸F]*t*Bu₂PhSiF lagen nach 60 Minuten noch nahezu quantitativ vor. Daraufhin wurden [¹⁸F]*t*BuPh₂SiF und [¹⁸F]*t*Bu₂PhSiF in physiologischer Kochsalzlösung Ratten injiziert und PET Scans über 50 Minuten angefertigt. Alle 5 Minuten wurden die Bilder ausgewertet und die Anreicherung von freiem [¹⁸F]Fluorid in den Knochen als Maß für die Stabilität *in vivo* herangezogen. Der Siliciumbaustein mit zwei tertiären Butylgruppen zeigte ein wesentlich resistenteres Verhalten und nur eine geringe Anlagerung von freiem [¹⁸F]Fluorid am Skelett im Verlauf der PET Untersuchung.^(61, 71)

Für die Synthese des vielversprechend stabilen Siliciumbausteins [¹⁸F]*t*Bu₂PhSiF wählten SCHIRRMACHER et al. als alternative Strategie zum Einsatz von Organochlorsilanen den ¹⁹F-¹⁸F-Isotopenaustausch. Der strukturell identische Precursor [¹⁹F]*t*Bu₂PhSiF konnte in Acetonitril mit azeotrop getrocknetem Kryptofix-[¹⁸F]Fluorid bei Raumtemperatur in 15 Minuten zum radioaktiven [¹⁸F]*t*Bu₂PhSiF mit einer Ausbeute von bis zu 95 % umgesetzt werden (**Abbildung 1.27**, oben). Der Nachteil dieser Methode besteht darin, dass der Siliciumbaustein mit stabilem Nuklid Fluor-19 geträgert ist und die rein radioaktive ¹⁸F-Fluorverbindung im Anschluss an die Reaktion nicht vom überschüssigen ¹⁹F-Precursor isolierbar ist. Da aber das ¹⁹F-Fluorsilan für gute Ausbeuten in nur sehr geringer Menge

eingesetzt werden muss (μg bzw. nmol Bereich), sind trotzdem ausreichend hohe spezifische Aktivitäten erreichbar, die in Größenordnungen von klinisch bereits eingesetzten Radiopharmaka liegen. Außerdem verläuft der Isotopenaustausch sehr schnell und es wurden keine radioaktiven Nebenprodukte gefunden. Die milden Reaktionsbedingungen bei Raumtemperatur sind vor allem für empfindliche Biomoleküle von Vorteil.^(32, 56, 61, 71)

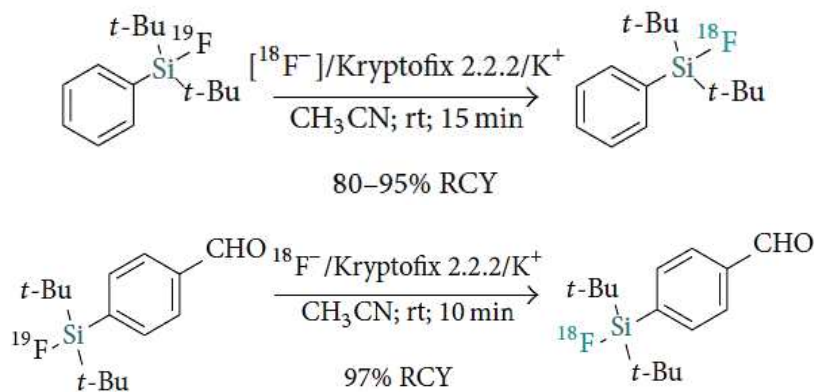


Abbildung 1.27: Synthese von $[^{18}\text{F}]$ Di-*tert*-butylfluorphenylsilan (oben) und $[^{18}\text{F}]$ -*p*-(Di-*tert*-butylfluorsilyl)benzaldehyd (unten) nach SCHIRRMACHER et al.^(A27)

Um die Kopplung ^{18}F -markierter Siliciumbausteine an medizinisch interessante Peptide zu ermöglichen, wurde eine Reihe von funktionellen Gruppen bzw. Gruppierungen am Phenylring des Siliciumbausteins eingeführt und die entsprechenden Verbindungen durch Isotopenaustausch mit Fluor-18 markiert (siehe **Abbildung 1.28**).^(65, 66, 67) Beispielsweise konnte das Benzaldehyd erfolgreich mit einer Ausbeute von 97 % erhalten werden (**Abbildung 1.27**, unten).^(61, 65, 71)

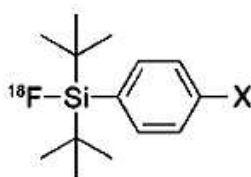


Abbildung 1.28: Siliciumbausteine mit unterschiedlichen funktionellen Gruppen
X = CHO (97%), X = SH (83%), X = NH₂ (97%), X = CH₂OH (96 %), X = NCS (95 %)^(A28)

Die Siliciumbausteine werden in der Literatur als „Silicon-based Fluoride Acceptors“ bezeichnet (Abkürzung: **SIFAs**, dt.: Fluoridakzeptor auf Siliciumbasis). Die Markierung solcher Bausteine mit Fluor-18 wird allgemein als **SIFA-Methode** beschrieben, die Variante des in der **Abbildung 1.27** gezeigten Isotopenaustausches als **SIFA-IE** (IE = Isotope Exchange).

SCHIRRMACHER et al. gelang es den ^{18}F -markierten SIFA-Baustein mit der funktionellen Aldehydgruppe (Abkürzung: **SIFA-A** oder **SIFA-CHO**) mit einem Aminoxy-Derivat des Peptids Tyr³-Octreotat durch chemoselektive Oxim-Bildung zum [^{18}F]SIFA-TATE zu verknüpfen (siehe **Abbildung 1.29**).

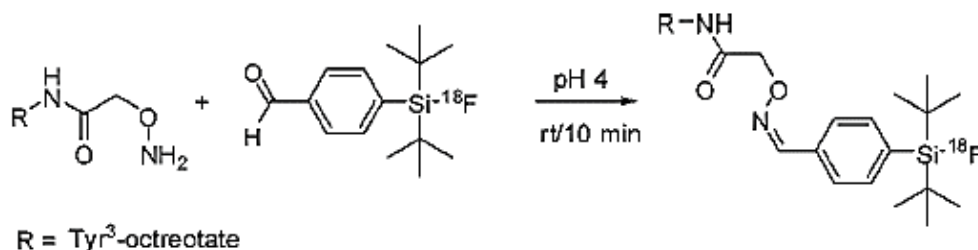


Abbildung 1.29: Kopplung von SIFA-CHO an Peptidderivat Tyr³-Octreotat^(A29)

Sowohl bei der post-labeling Methode (Siliciumbaustein wird an Peptid gekoppelt und das Peptidprodukt anschließend radioaktiv markiert) als auch bei der pre-labeling Methode (Siliciumbaustein wird zuerst radioaktiv markiert und dann an das Peptid gekoppelt) verlief der Isotopenaustausch mit Ausbeuten von bis zu 95 %.^(61, 65)

Des Weiteren konnte dieselbe Arbeitsgruppe auch den ^{18}F -markierten SIFA-Baustein mit einer Isothiocyanat-Gruppe (Abkürzung: **SIFA-ITC** oder **SIFA-NCS**) an das Bluteiweiß Albumin bei Ratten (Ausbeute 80 %) und an das Eisentransportprotein Apotransferrin (Ausbeute 45 %), knüpfen.⁽⁶⁷⁾

Der SIFA-Baustein *N*-Succinimidyl-3-(di-*tert*-butylfluorsilyl)benzoat (**SiFB**) soll hier als letztes Beispiel genannt werden. Der Isotopenaustausch wurde 2014 durch KOUDIH et al. mit einer automatisierten Syntheseapparatur erfolgreich durchgeführt. Nach 15 Minuten Syntheszeit verlief die ^{18}F -Radiomarkierung bei RT mit ca. 30 % und bei 60 °C mit ca. 50 % radiochemischer Ausbeute. Die anschließende Kopplung des vormarkierten Bausteins an das Peptid Albumin bei Ratten bei RT in 30 Minuten im Vial konnte mit Ausbeuten zwischen 80-90 % umgesetzt werden.^(68, 70)

Als Alternative zum Isotopenaustausch wird die SIFA-Methode auch unter Einsatz von Fluchtgruppen, (z.B. Alkoxy-Gruppen) angewendet. TING et al. markierten 2005 erfolgreich ein Biotinderivat mit Fluor-18 in wässriger Lösung bei RT unter Austausch einer Ethoxygruppe (siehe **Abbildung 1.30**, oben). Die Fluorierung verlief quantitativ, allerdings war die Verbindung sehr instabil, was auf die geringe sterische Hinderung der Ethoxygruppen

am Silicium zurückgeführt werden kann. Aufgrund dessen griffen CHOUDRY et al. 2006 wieder auf sterisch anspruchsvollere Gruppen (Phenyl, *tert*-Butyl) zurück (siehe **Abbildung 1.30**, unten).^(32, 56, 60, 71)

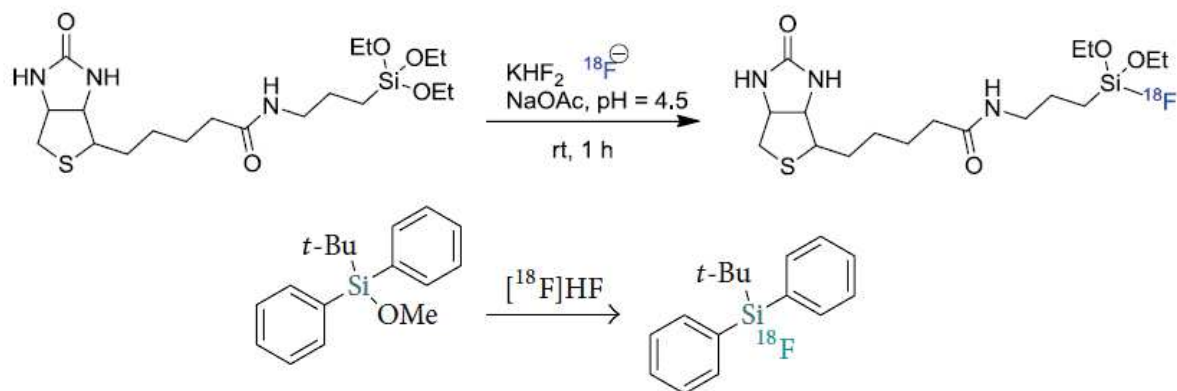


Abbildung 1.30: ^{18}F -Fluorierung durch SIFA-Methode mit Alkoxy-Abgangsgruppen nach TING et al. (oben) und CHOUDRY et al. (unten)^(A30)

Eine vertiefende Untersuchung bezüglich des Einflusses von sterischen Gruppen unternahm die Arbeitsgruppe von MU und HÖHNE et al. Modellverbindungen mit sterisch unterschiedlich anspruchsvollen Gruppen wurden in wässriger Lösung bei pH = 7 hinsichtlich ihrer Stabilität analysiert. Siliciumbausteine mit zwei Methyl- bzw. Phenylgruppen unterlagen einer raschen Hydrolyse ($t_{1/2} = 5\text{-}6$ min), während zwei *iso*-Propylgruppen die Hydrolysebeständigkeit auf Stunden erhöhten. Die höchste Stabilität erreichen die Siliciumbausteine jedoch mit *tert*-Butylgruppen. Für die Radiomarkierung verwendete die Arbeitsgruppe die SIFA-Fluchtgruppenvariante (SIFA-FG) mit H oder OH als Abgangsgruppe. Es wurde festgestellt, dass die Bausteine mit *tert*-Butylgruppen höhere Temperaturen für den Austausch der FG mit ^{18}F Fluorid benötigten ($90\text{ }^\circ\text{C}$ bzw. $110\text{ }^\circ\text{C}$) als die analogen *iso*-Propylverbindungen ($65\text{ }^\circ\text{C}$) und dass H als FG höhere Markierungsausbeuten bei den Verbindungen mit *tert*-Butylgruppen liefert. Auch erwies sich der Zusatz einer geringen Menge Essigsäure in einigen Fällen bei der Markierung als hilfreich. So konnte das Silanol mit zwei *iso*-Propylgruppen ohne Essigsäure nach 15 Minuten nur zu 3 % umgesetzt werden, während mit Essigsäure ein Umsatz von 90 % gelang. Dieser Sachverhalt konnte auch bei der Markierung eines Bombesinderivates über eine prosthetische SIFA-Gruppe (zwei *tert*-Butylgruppen, FG = H) bestätigt werden. Ohne Essigsäure wurden nur 15-19 % der Verbindung erfolgreich markiert, mit Essigsäure dagegen bis zu 85 %.^(62, 72, 73)

Die Einführung von Fluor-18 mittels SIFA-FG unter Einsatz von Essigsäure konnte durch SCHULZ et al. auch an Nukleosiden durchgeführt werden. Dazu wurde ein SIFA-Baustein bestehend aus zwei *tert*-Butylgruppen und einem H-Atom als Fluchtgruppe verwendet und dieser durch Klick-Chemie an ein Nukleinsäurederivat des Thymidins gekoppelt (siehe **Abbildung 1.31**). Die Markierung mit [¹⁸F]Fluorid gelang unter Zusatz von Essigsäure bei 60 °C in 15 Minuten zwischen 34-43 %.^(71, 74)

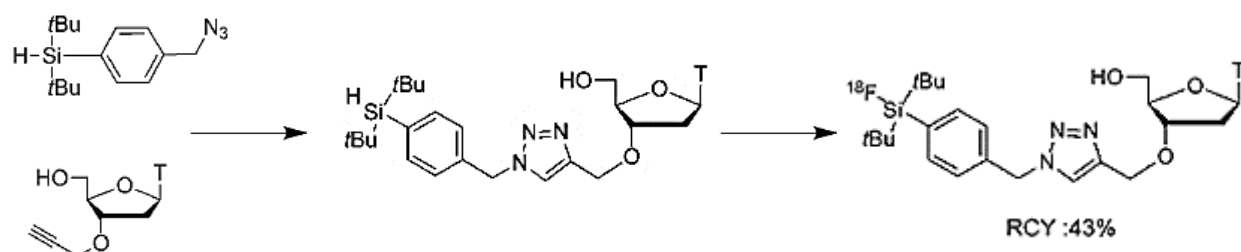


Abbildung 1.31: Anwendung der ¹⁸F-Fluorierung durch SIFA-Methode mit Fluchtgruppen an Nukleosiden nach SCHULZ et al.^(A31)

Nachdem sich die SIFA-Methode, insbesondere der Isotopenaustausch, als geeignete und milde Variante zur Einführung von Fluor-18 in Biomoleküle erwiesen hat, sehen sich die Arbeitsgruppen mit einer anderen Problematik in der medizinischen Anwendung konfrontiert. Für eine ausreichende Hydrolysebeständigkeit der Siliciumbausteine ist die Verwendung sterisch anspruchsvoller Gruppen (z.B. *tert*-Butylgruppen) notwendig. Allerdings nimmt mit zunehmender sterischer Hinderung auch die Lipophilie der synthetisierten Peptidverbindung zu. Dies führte in ersten PET-Untersuchungen bei Kleintieren zu einer verfälschten Verteilung und einem veränderten Metabolismus und Verhalten der SIFA-Peptide *in vivo*. Die Verbindungen wurden nur unspezifisch durch Tumore aufgenommen und hauptsächlich in Organen wie Leber und Magen-Darm-Trakt angereichert.^(61, 71, 76) Entscheidend für die PET-Diagnostik und für den Erhalt qualitativ aussagekräftiger PET-Bilder ist jedoch, dass die mit einem Radionuklid beladenen Biomoleküle in den Stoffwechselprozess eingebracht werden, ohne dass sich das *in vivo* Verhalten und die Targetaffinität ändern. Um diese unerwünschte Lipophilie zu reduzieren, wurden hydrophile Hilfsbausteine in Peptidverbindungen eingebracht. Zu diesen Hilfsstoffen gehören Polyethylenglykol Einheiten (PEGs), Aminosäuren und Substanzen, die partielle Ladungen in das Endmolekül einbringen wie beispielsweise Carbonsäure- und Sulfonsäurefunktionen (negative Ladungen) und quaternäre Ammoniumgruppen (positive Ladungen). Auf diese Weise entstanden die sogenannten SIFA-Peptide der 2. Generation mit dem Ziel den log_D-Wert

(Verteilungskoeffizient Octanol/Wasser) herabzusetzen. Beispielsweise hat das **SIFA-PESIN**, eine mit PEG-Einheiten versehene Variante des Peptids Bombesin, einen \log_D -Wert von +2.29. Werden zusätzlich Cysteinsäurebausteine in das Peptid eingebracht, kann der \log_D -Wert weiter herabgesetzt werden: \log_D -Wert (SIFA-Cya-PESIN) = +1.41 und \log_D -Wert (SIFA-Cya₂-PESIN) = -0.41. Durch diese Maßnahme konnte die Aufnahme des Peptids im Tumorgewebe zwar verbessert werden, trotzdem blieb die Qualität der PET-Bilder schlecht, da die Aufnahme der Verbindung in der Leber weiterhin zu hoch war.^(69, 71, 78)

Ein Durchbruch gelang der Arbeitsgruppe Niedermoser et al. 2015 mit der Erarbeitung eines SIFA-Peptids der sogenannten 3. Generation, indem der SIFA-Baustein selbst derart modifiziert wurde, dass er eine positive Ladung enthält (**SIFAlin**, siehe **Abbildung 1.32**). Das **SIFAlin** wurde an das Peptid Tyr³-Octreotat gekoppelt und mit verschiedenen, hydrophilen Hilfsstoffen versehen: Das resultierende [¹⁸F]SIFAlin-Glc-Asp₂-PEG₁-TATE wies durch die Asparaginsäureeinheiten (Asp) einen \log_D -Wert von -1.21 auf und erreichte durch den SIFAlin-Baustein eine sehr gute und spezifische Verteilung der Verbindung im Tumorgewebe und nur wenig Akkumulation im umliegenden, unbelasteten Organgewebe.⁽⁷⁷⁾

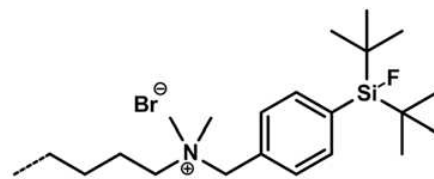


Abbildung 1.32: SIFA-Baustein der 3. Generation: SIFAlin nach Niedermoser et al.^(A32)

Durch die schnelle und milde Synthese, die guten Markierungsausbeuten (bis zu 90 %) und radiochemischen Ausbeuten (52 %), die gute Qualität der PET-Bilder und die vorteilhaften Eigenschaften des Radionuklids Fluor-18 ist das [¹⁸F]SIFAlin-TATE mit dem „Goldstandard“ der Nuklearmedizin [⁶⁸Ga]Ga-DOTATATE in Bezug auf die Somatostatin Rezeptor Diagnostik vergleichbar.⁽⁷⁷⁾

1.5 Bereitstellung von nukleophilen [¹⁸F]Fluorid

Für die Vorbereitung von [¹⁸F]Fluorid für nukleophile Substitutionen hat sich die im **Kapitel 1.4.1** bereits beschriebene Vorgehensweise etabliert. In wässriger Lösung vorliegendes [¹⁸F]Fluorid ist durch die umgebene Solvathülle inert und für nukleophile Reaktionen nicht verfügbar. Die Überführung in eine reaktive („nackte“) Form in einem organischen Lösungsmittel gelingt über Anionenaustauscher-Kartuschen, den Einsatz von Phasentransferkatalysatoren (Kryptofix 2.2.2, Tetraalkylammoniumsalze) und die mehrfache azeotrope Trocknung zur Entfernung von Restwasser.^(33, 83, 84)

Vor allem der Schritt der azeotropen Trocknung ist zeitaufwendig (5-15 min) und führt zu einem Verlust an Radioaktivität (30-50 %) durch den radioaktiven Zerfall und die Adsorption des [¹⁸F]Fluorids an Glasgefäßen, in denen das Restwasser azeotrop abgedampft wird. Dies führt zu einem Absinken der radiochemischen Ausbeuten um bis zu 6 %. Des Weiteren ist dieser Trocknungsschritt sehr komplex und vor allem in Hinblick auf die angestrebte Miniaturisierung von Reaktoren für PET-Radiopharmaka (Mikroreaktoren, mikrofluide Synthesemodule) ungeeignet und schwierig zu automatisieren.^(83, 88, 89, 92, 96)

Aus diesem Grund haben viele Arbeitsgruppen nach Alternativen für die Bereitstellung von nukleophilem [¹⁸F]Fluorid gesucht, mit dem Ziel, die azeotrope Trocknung zu minimieren bzw. gänzlich zu vermeiden.

Die **Tabelle 1.2** auf Seite 42 zeigt einige Beispiele im Überblick. Weitere Varianten der letzten Jahre werden im folgendem Text etwas detaillierter dargestellt.

Einer der frühesten Versuche, [¹⁸F]Fluorid vereinfacht einzusetzen, war die sogenannte „Multiphasen Extraktion“ durch JEWETT, MULHOLLAND und TOORONGIAN et al. Es gelang ihnen erstmals noch vorhandenes Restwasser der ¹⁸F-Fluoridlösung und die bis dahin notwendige große Menge an organischem Lösungsmittel bei der azeotropen Entfernung stark zu reduzieren (3 x 1 ml). Sie verwendeten eine Säule gepackt mit Mikropartikelpolymeren, die oberflächlich mit quaternären Ammoniumsalzen bzw. Kryptanden besetzt waren. Die wässrige ¹⁸F-Fluoridlösung wurde über die Säule gegeben, wobei das [¹⁸F]Fluorid durch Ionenpaarbildung auf dem Polymer zurückblieb und vom Wasser abgetrennt wurde. Anschließend erfolgte die Elution des Ionenpaares mit trockenem Acetonitril.⁽⁷⁵⁾

Jahr	Arbeitsgruppe	Methode	Resultate
2004	KIM et al. ⁽⁸⁵⁾	Elution des [¹⁸ F]Fluorids von QMA Kartusche mit 50 µl 40 % TBAHCO ₃ in 500 µl MeCN Umsatz 25 mg Triflat bei 100 °C, 5 min in 300 µl ionischer Flüssigkeit BMI, 1000 µl MeCN ohne azeotrope Trocknung des Eluates	Elution 96,5 % Acetylgeschützte [¹⁸ F]FDG 74,6 ± 7,4 %
2011	SEO et al. ^(33, 90)	Konditionierung PS-HCO ₃ Kartusche mit K ₂ HPO ₄ Elution des [¹⁸ F]Fluorids mit 10 mg TBAOMs in 600 µl Methanol (azeotropes Trocknen 1 min) Umsatz mit 6 mg Mesylat Precursor in 500 µl <i>tert</i> -Butanol	Elution quantitativ Markierung Mesylat 97 %
2012	STEWART et al. ⁽⁹⁵⁾	Elution des [¹⁸ F]Fluorids von QMA Kartusche mit K ₂ CO ₃ /Kryptofix 2.2.2 in H ₂ O : EtOH = 15% : 85% Direkter Umsatz von 500 µl Eluat mit Triflat in 500 µl H ₂ O : EtOH = 15% : 85% (100°C, 30 min)	Acetylgeschützte [¹⁸ F]FDG 58 % ± 5 %
2014	RICHARZ et al. ⁽⁹⁶⁾	Elution des [¹⁸ F]Fluorids nach Waschen mit MeOH von QMA Kartusche direkt mit aromatischen Precursor in MeOH, Abdampfen von MeOH bei 80 °C (2 min) Aufnahme des Precursors mit [¹⁸ F]Fluorid in LM (DMSO, DMF, MeCN), Erhitzen auf Temperatur	[¹⁸ F]FB-CHO aus X-FB-CHO (X = Me ₃ N ⁺) 80 °C, 10 min, 87 %
2014	BRICHARD et al. ^(83, 86)	Elution des [¹⁸ F]Fluorids nach Waschen mit 5 ml Hexan von QMA Kartusche mit 15 mg Et ₄ NHCO ₃ in 1000 µl MeCN mit max. 0.5 % Wasseranteil 100 µl Eluat + 100 µl Triflat (8 mg), 115 °C, 10 min	Elution ≥ 97 % Acetylgeschützte [¹⁸ F]FDG 76 % ± 5,3 %
2014	SERGEEV et al. ^(83, 91)	Precursor mit Katalysator Titandioxid (TiO ₂) vorgemischt, MeCN-Hexanol-Gemisch 1:1 (jeweils 15 µl) und Zusatz von 10 µl H ₂ O [¹⁸ F]Fluorid/Bu ₄ N ⁺ HCO ₃ ⁻ als Phasentransferkatalyst ohne azeotrope Trocknung, eingesetzt 110 °C, 7 min	Synthese von [¹⁸ F]Fallypride 68 ± 2 % Nur für Tosylate Kein Umsatz mit Nosylat/Triflat
2018	KWON Et al. ⁽⁹³⁾	Elution von QMA (588 µl MeCN + 12 µl H ₂ O) Direkter Umsatz in gemischten organischen LM (70 % DMSO/MECN bzw. 70 % DMA/MeCN)	Elution 86 % Mesyl-Precursor 73-76 %

Tabelle 1.2: Alternative Methoden zur ¹⁸F-Fluoridvorbereitung

Bei der weiteren Optimierung ihrer Versuche setzten sie 4-Aminopyridinharze in Hydroxid- bzw. Carbonat-Form auf der Säule ein, um das [^{18}F]Fluorid zu trappen. Das [^{18}F]Fluorid wurde nicht eluiert, anstelle der azeotropen Trocknung erfolgte eine mehrfache Spülung der Säule mit trockenem Acetonitril. Nach der Erwärmung des Harzes auf 100 °C wurde der Precursor Mannosetriflat in Acetonitril (20 mg in 2 ml) über die Säule vor und zurück gepumpt. Die entstehende acetylgeschützte [^{18}F]FDG löste sich vom Harz und konnte in guten Markierungsausbeuten (ca. 84 %) erhalten werden.

Die radiochemischen Ausbeuten schwankten allerdings stark. Es wurde vermutet, dass sich das Harz bei Temperaturen um 100 °C irreversibel chemisch veränderte und ein Teil des [^{18}F]Fluorids dadurch blockiert wurde (bis zu 30 %).^(79, 80)

Weitere Versuche mit alternativen Säulenmaterial basierend auf Kohlenstoff (z.B. Dowex®) wurden durch JEWETT und SCHLYER et al. durchgeführt und optimiert.^(81, 82)

LEMAIRE und AERTS et al. verwendeten 2009 zur Konzentration des [^{18}F]Fluorids Anionenaustauschermaterial bestehend aus wasserbenetzbaren Copolymeren bestückt mit quaternären Ammoniumcarbonaten mit langen Alkylketten (z.B. C₁₀, C₁₄). Das [^{18}F]Fluorid wurde quantitativ getrappt, durch einen Stickstoffgasstrom getrocknet, mit MeCN in Form des langkettigen Alkylammoniumfluorids eluiert (85-90 %) und in nukleophilen Reaktionen direkt eingesetzt. Beispielsweise konnte Mannosetriflat erfolgreich markiert werden (95 °C, 10 min, MeCN, 89 %), wobei die erhöhte Reaktivität des [^{18}F]Fluorids, mit der selbst bei Raumtemperatur eine Umsetzung stattfand (25 °C, 20 min, MeCN, 66 %), hervorzuheben ist. Allerdings waren für diese Ergebnisse 40 mg Precursor und Zusätze an Basen nötig.^(83, 87, 96)

Dieselbe Arbeitsgruppe verfolgte 2010 einen weiteren Ansatz, um die azeotrope Trocknung zu vermeiden. Nach dem Fixieren des [^{18}F]Fluorids auf einer QMA-Kartusche und dem mehrfachen Spülen mit Acetonitril verwendeten sie für die Elution starke organische Basen ($\text{p}K_{\text{a}} = 20\text{-}40$, z.B. BTMG, P₂Et, P₄tBu) anstelle der sonst üblichen anorganischen Vertreter (z.B. K₂CO₃). Vorhandenes Restwasser sowohl auf der QMA-Kartusche als auch im Lösungsmittel Acetonitril (20-25000 ppm) sorgt für eine Protonierung der Stickstoffatome in der Basenstruktur und somit für eine *in situ* Generierung von Hydroxid-Ionen (siehe **Abbildung 1.33**). Diese fungieren dann als Austausch-Ionen für das [^{18}F]Fluorid auf der QMA. Für die quantitative Elution des [^{18}F]Fluorids (97 %) ist ein Wasseranteil von wenigstens 3100 ppm und ein $\text{p}K_{\text{a}}$ -Wert von etwa 30 (P₂Et) notwendig. Die Radiomarkierung von Mannosetriflat (20 mg) erfolgte mit 1000 μl ^{18}F -Fluoridlösung, der organischen Base

BTMG (49 μmol , $\text{p}K_a = 23,5$) bei 100 $^\circ\text{C}$ und lieferte nach 5 min 91 % Ausbeute. Trotz der erfolgreichen Resultate mit dieser Methode wird das stark basische Milieu als kritisch für viele Precursor angesehen. Zudem gelten Basen wie BTMG und P_2Et als toxisch, so dass eine klinische Zulassung dieser Methode aufwendig und schwierig erscheint.^(83, 88, 96, 97, 104, 105)

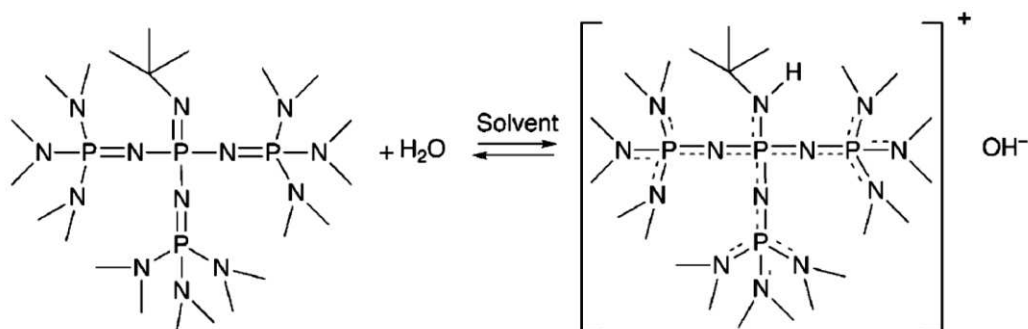


Abbildung 1.33: *In situ* Generierung von Hydroxid-Ionen durch Protonierung der organischen Base P_4tBu durch Wasser nach LEMAIRE et al.^(A33)

MATHIESSEN et al. griffen 2013 den vorgeschlagenen Einsatz organischer Basen nach LEMAIRE et al.⁽⁸⁸⁾ nochmals auf und kombinierten ihn mit der Methode der Radiomarkierung von Mannosetriflat direkt auf einer Anionenaustauscher Säule nach TOORONGIAN et al.^(79, 80) Sie verwendeten eine Polystyrol Säule mit P_2tBu Ketten ($\text{PS-P}_2\text{tBu}$), welche bei Kontakt mit Wasser Hydroxid-Ionen generieren ($\text{PS-P}_2\text{tBuH}^+\text{OH}^-$). Die Hydroxid-Ionen werden durch $[\text{}^{18}\text{F}]$ Fluorid-Ionen auf der Säule ausgetauscht ($[\text{}^{18}\text{F}]\text{PS-P}_2\text{tBuH}^+\text{F}^-$) und die Festphase anschließend mehrmals mit Acetonitril und einem Heliumstrom getrocknet. Das Trappen des $[\text{}^{18}\text{F}]$ Fluorids gelang mit einer Effizienz von 95-100%. Nach Optimierung aller Parameter (Flussrate, Lösungsmittel, Temperatur) führte die Arbeitsgruppe eine erfolgreiche automatisierte Synthese von $[\text{}^{18}\text{F}]$ FDG auf der Festphasensäule durch (25 mg Triflat, MeCN, 85 $^\circ\text{C}$, 0.55 ml/min), deren Resultate die Anforderungen der Europäischen Pharmakopöe erfüllte (radiochemische Reinheit von 97 %). Die radiochemische Ausbeute betrug dabei etwa 40 %.⁽⁹⁴⁾

2012 erarbeiteten WESSMANN und WESTER et al. die sogenannte „**Munich-Method**“ für die Vorbereitung von nukleophilem $[\text{}^{18}\text{F}]$ Fluorid. Die Arbeitsgruppe kehrte wieder zu bereits medizinisch akzeptierten Hilfsstoffen zurück. Das Elutionsmittel bestehend aus Kaliumhydroxid und Kryptofix 2.2.2. wurde azeotrop mit MeCN vorgetrocknet und das

[¹⁸F]Fluorid von einer QMA-Kartusche (105 mg) mit 500 µl dieser vorbereiteten Lösung [K⁺Kryptofix 2.2.2]OH⁻ in MeCN eluiert (92 ± 5 %). Der Einsatz von 10 % des Eluatvolumens (50 µl) bei der Synthese von [¹⁸F]FDG (20 mg Precursor, 10 min, 90 °C) erzielte Markierungsausbeuten von 87 ± 1 %. Allerdings verursachte die direkte Verwendung des gesamten Eluates bei der Synthese verschiedener Radiopharmaka (z.B. [¹⁸F]FET) ein Herabsinken der Ausbeuten um 10-20 %, vermutlich durch überschüssige Hydroxid-Ionen. Nur durch ein Anheben der Precursorkonzentration konnte die Ausbeute wieder gesteigert werden. Trotzdem bewährt sich diese Methode bei der ¹⁸F-Fluoridvorbereitung bezüglich der Zeitersparnis (Dauer: 3 min) und der möglichen längerfristigen Vorbereitung des Elutionsmittels (Lagerungszeit: 2 Monate). Ein weiterer Vorteil der „Munich-Method“ stellte sich bei der Radiomarkierung des SIFA-Bausteins [¹⁸F]SiFB heraus. Die nach der Elution vorhandene Base im Reaktionsmedium (K₂CO₃) stört die Markierungsreaktion durch Bildung eines Nebenproduktes. Im Gegensatz zur azeotropen Trocknung des [¹⁸F]Fluorids, bei der eine unbekannte Menge der Base zusammen mit dem [¹⁸F]Fluorid an der Glaswand absorbiert wird, ist die genaue Menge der zugesetzten Base bei der „Munich-Method“ unverändert bekannt. Dies ermöglicht einen definierten Zusatz von Oxalsäure zur Neutralisation und Stabilisierung der Markierungsausbeute.^(68, 77, 78, 83, 92, 96, 99)

Für die Implementierung der ¹⁸F-Fluoridvorbereitung in automatisierte Synthesemodule ist es erstrebenswert, das gesamte Eluatvolumen direkt für die Synthese verwenden zu können. Die „Munich-Method“ ermöglichte gute Markierungsausbeuten allerdings nur bei der Verwendung von 10 % des nicht azeotrop getrockneten Eluatvolumens.⁽⁹²⁾ Mehrere Arbeitsgruppen konzentrierten sich daher auf die Auswahl milderer Basen und anderer Lösungsmittel, um die Ergebnisse für die Elution des [¹⁸F]Fluorids und die anschließende Radiomarkierung mit dem gesamten Eluatvolumen zu optimieren.

LINDNER et al. stellten 2015 eine weitere Kartuschen-basierte Vorbereitung von [¹⁸F]Fluorid vor, die den Einsatz des vollständigen 500 µl Eluates bei der Synthese von acetylgeschützter [¹⁸F]FDG beschreibt. Die Methode ist in **Abbildung 1.34** dargestellt.

Die wässrige ¹⁸F-Fluoridlösung wird auf eine mit Wasser konditionierte QMA Carbonat-Kartusche (46 mg Packungsmaterial) fixiert. Die Trocknung erfolgt mit Luft, Acetonitril und wieder mit Luft. Für die Elution erwies sich eine Mischung aus Kryptofix 2.2.2 und Kaliumdihydrogenphosphat ([K⁺Kryptofix 2.2.2]H₂PO₄⁻) in *tert*-Butanol mit 1 % Wasser als geeignet (500 µl, Elutionsausbeute = 86 ± 5 %). Die Markierung von

Mannosetriflat (20 mg, 90 °C, 10 min) konnte mit dem vollständigen Eluat mit einer Ausbeute von $83 \pm 8 \%$ durchgeführt werden. Sowohl Elutions- als auch Markierungsausbeute sind auf einem vergleichsweise hohen Niveau.⁽⁸⁹⁾

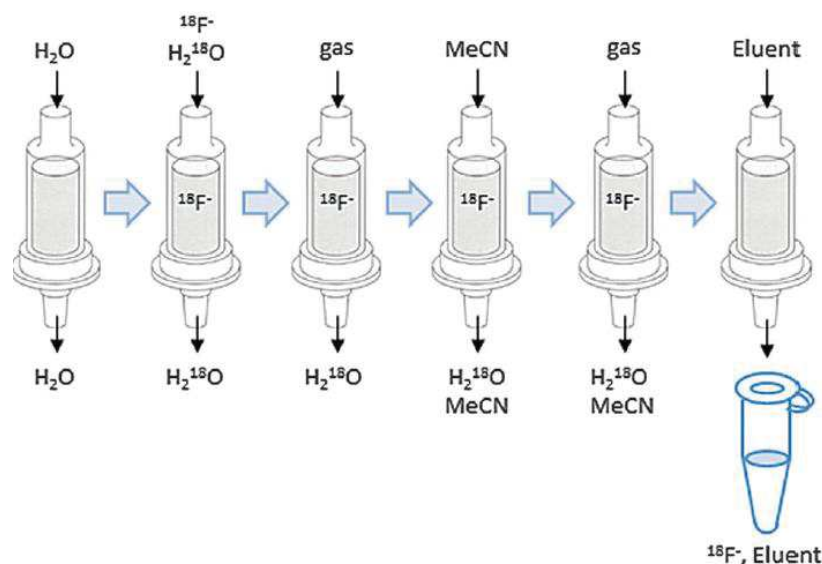


Abbildung 1.34: Kartuschen-basierte Vorbereitung und Trocknung der wässrigen ^{18}F -Fluoridlösung aus dem Zyklotron für nukleophile Reaktionen nach LINDNER et al.^(A34)

Die Arbeitsgruppe übertrug ihre Trocknungsmethode auch auf eine mikrofluide Synthesepattform. Das ^{18}F Fluorid wurde erfolgreich von einer eingebauten 10 mg Kartusche in $300 \mu\text{l}$ zu 90 % für die direkte Synthese eluiert.⁽⁸⁹⁾

Auch die Arbeitsgruppen KNISS et al. und BASULI et al. erarbeiteten in den letzten zwei Jahren vereinfachte Methoden zur ^{18}F -Fluorierung. In beiden Fällen ist es gelungen, die azeotrope Trocknung zu umgehen und damit sehr kurze Gesamtsynthesezeiten zu erreichen.

KNISS et al. beschrieben die nach ihnen benannte „**Hydrous ^{18}F -Fluoroethylation**“ am Beispiel von ^{18}F Fluorethyltosylat (^{18}F FETos). Sie verwendeten eine QMA Carbonat-Kartusche (46 mg) und eluierten das ^{18}F Fluorid mit Kryptofix 2.2.2 und wässriger K_2CO_3 -Lösung (2-3 % Wasser) in Acetonitril ($700 \mu\text{l}$, Elutionsausbeute = 95-98 %). Das Eluat wurde direkt in das Reaktionsvial mit dem Precursor (7 mg) gegeben und bei $100 \text{ }^\circ\text{C}$ 15 min erhitzt. Die Markierungsausbeuten lagen zwischen 76-96 %. Das ^{18}F FETos wurde direkt der 2.Synthesestufe zur ^{18}F -Fluorethylierung verschiedener Hydroxyl-Precursor von

COX-2 Inhibitoren zugeführt. Nach 30 min konnten Ausbeuten zwischen 72-88 % erhalten werden.⁽¹⁰¹⁾

BASULI et al. entwickelten eine Methode zur direkten Radiomarkierung auf einer SEP-PAK Kartusche („**Radiofluorination on the SEP-PAK**“). Sie konnten auf diese Weise eine wichtige prosthetische Gruppe für die Radiomarkierung von Biomolekülen, Fluornikotinsäure-2,3,5,6-tetrafluorphenylester, mit bis zu 78 % Markierungsausbeute bei Raumtemperatur in nur 1 min Reaktionszeit synthetisieren. Dazu wurde das [¹⁸F]Fluorid auf einer PS-HCO₃ Chromafix-Kartusche mit trockenem Acetonitril gespült. Anschließend wurde die Precursor-Lösung (10 mg des quaternären Ammoniumtriflats in MeCN oder MeCN/*tert* Butanol (2:8), 1 ml, 1 min) langsam über die Kartusche gegeben und das Markierungsprodukt dabei gleichzeitig direkt eluiert.⁽¹⁰⁰⁾

Dieser erfolgreich synthetisierte Baustein wurde nach einer kurzen Aufreinigung (98 % Reinheit) bei der Markierung von Peptiden eingesetzt. Beispielsweise konnte das PSMA (**P**rostate **S**pezifisches **M**embran **A**ntigen) ansprechende Peptid DCFPyL mit [¹⁸F]Fluorid zu 25-32 % radiochemische Ausbeute in einer Gesamtsynthesezeit von 45 min markiert werden ([¹⁸F]DCFPyL, 50 °C, 10 min).⁽¹⁰³⁾

2018 gelang es der Arbeitsgruppe, das Prinzip der SEP-PAK Radiomarkierung auch auf prosthetische Gruppen mit funktionellen Aldehydgruppen zu übertragen. Fluorbenzaldehyde konnten mit ca. 88 % Ausbeute erhalten werden, die Fluornikotinaldehyde mit etwa 85 % Ausbeute.⁽¹⁰²⁾

Zusammenfassend hat sich auf vielerlei verschiedenen Wegen gezeigt, dass eine Vorbereitung von [¹⁸F]Fluorid für nukleophile Reaktionen ohne den aufwendigen azeotropen Trocknungsschritt möglich ist. Je nach Empfindlichkeit des Precursors und Reaktionsparametern ist abzuwägen, welche Methode geeignet ist.

1.6 ¹⁸F-Radiopharmaka für die Diagnostik

Für eine diagnostische Untersuchung in der PET muss ein für den Stoffwechselprozess oder Krankheitsverlauf relevantes **Target** identifiziert werden, welches durch seine Wechselwirkung mit einem **Radiopharmakon** *in vivo* dargestellt und analysiert werden kann.^(5, 6, 14)

- Anforderungen an das Target⁽¹⁴⁾:
 - Spezifischer, möglichst signifikanter Aussagegehalt für Krankheit bzw. Stoffwechselprozess (**Targetempfindlichkeit**)
 - Spezifische Verknüpfung mit einem Radiopharmakon (**Traceraufnahme**)
- Anforderungen an das Radiopharmakon⁽¹⁴⁾:
 - Hohe Bindungsspezifität und Affinität zu einem relevanten Target, auch in niedrigen Konzentrationen (**Targetselektion**)
 - Durchführbare, praxistaugliche Radionuklidproduktion und Radiomarkierung des Tracers, erfüllbare Regularien (**Tracerverfügbarkeit**)
 - Übereinstimmung von Halbwertszeit des Radionuklids und *in vivo* Verhalten des Tracers, zweckmäßige *in vivo* Stabilität und *in vivo* Verteilung entsprechend des biologischen Stoffwechselprozesses (***in vivo* Verhalten**)

Sehr häufig wird die PET in der Onkologie zur Diagnose von Krebserkrankungen, zur Lokalisierung von Tumoren und zur Untersuchung des Therapieerfolgs angewendet. Krankhaft veränderte Tumorzellen zeichnen sich durch ein unkontrolliertes Zellwachstum und eine erhöhte bzw. gestörte Aktivität und Anzahl von betroffenen Targets aus (z.B. Rezeptoren, Peptide, Enzyme). Normalerweise ist der **Zellzyklus** stabil in Phasen (**Synthese S**, **Mitose M**, Zwischenphasen **G1/G2**) geregelt und wird durch sogenannte „**Checkpoints**“ an den Übergängen **G1/S** und **G2/M** kontrolliert. Diese Checkpoints überwachen die Intaktheit der Zellen und sorgen im Bedarfsfall für eine Reparatur oder den Zelltod bevor diese in die Hauptphasen **S** (Verdopplung DNS) und **M** (Zellteilung) übergehen. Maßgeblich an der Steuerung des Zyklus beteiligt sind Proteinkinasen (**CDKs** = Cyclin dependent kinases), die gekoppelt an ihre Partnerproteine (**Cycline**) eine spezifische Wirkung haben. Eine Krebserkrankung verursacht beispielsweise durch Hemmung von Tumorsuppressorproteinen einen Verlust regulierender Signale, die Checkpoints versagen und die krankhaft veränderten Zellen verdoppeln sich weiter. Erwähnt werden soll hier kurz der

CDK-Inhibitor p53. Im Falle einer geschädigten Zellinformation leitet p53 die Aktivierung eines weiteren Inhibitors p21 ein, welcher dafür sorgt, dass das **Tumorsuppressorprotein Rb** nicht mehr phosphoryliert wird. Infolgedessen bleibt der **Transkriptionsfaktor E2F** weiter an Rb gebunden und die Zellteilung wird gestoppt. Bei vielen Tumorerkrankungen ist die Funktion von p53 gestört und dies führt letztendlich dazu, dass Rb trotz geschädigter Zellinformation phosphoryliert und E2F freigesetzt wird. Die Zellteilung setzt sich unkontrolliert fort und wachstumsfördernde Faktoren bleiben erhöht aktiv. Zu den wachstumsfördernden Faktoren gehört unter anderem **Thymidin Kinase I (TK I)**, ein Enzym, das in Tumorzellen dauerhaft übermäßig aktiv ist und deswegen als Target in der PET genutzt wird. Ein entsprechendes Radiopharmakon, das zur Messung der TK I Aktivität herangezogen wird, ist **[¹⁸F]Fluorthymidin ([¹⁸F]FLT)**. [¹⁸F]FLT wird durch TK I phosphoryliert und reichert sich im Gewebe entsprechend der Zellwachstumsrate an. Interessant ist [¹⁸F]FLT bei der Untersuchung von Gehirntumoren, da dieses Radiopharmakon nur geringfügig vom gesunden Gehirn aufgenommen wird, wodurch sich das Kontrastverhältnis von Zielgewebe (Tumor) und gesundem Gewebe in der diagnostischen Bildgebung im Vergleich zu [¹⁸F]FDG verbessert. Weitere Beispiele für geeignete Targets zur Untersuchung des Tumorwachstums sind Enzyme für den erhöhten Transport von Aminosäuren für die Proteinsynthese. **Tyrosin Kinase** dient als Target für das Radiopharmakon **[¹⁸F]Fluorethyl-L-tyrosin ([¹⁸F]FET)** und wird ebenfalls bei der Untersuchung von Gehirntumoren eingesetzt.^(5, 11, 14, 15, 16, 17, 18, 20, 50)

Tabelle 1.3 zeigt die Targets der für diese Arbeit relevanten ¹⁸F-Radiopharmaka, die in den nachfolgenden Kapiteln näher beschrieben werden.

Target	Eigenschaft	Radiopharmakon
Enzym Hexokinase	Erhöhte Aktivität durch vermehrten Glucoseverbrauch von Tumorzellen ^(11, 14, 17, 20, 24)	[¹⁸ F]FDG
Enzym Cholin Kinase	Erhöhte Aktivität durch verstärkte Produktion von Phospholipiden für Zellmembranen ^(11, 14, 106)	[¹⁸ F]FEC
Gastrin ausschüttender Peptidrezeptor (GRP)	Überexpression in Tumoren ^(14, 107, 113)	¹⁸ F-markierte Derivate von Bombesin

Tabelle 1.3: ¹⁸F-markierte Radiopharmaka dieser Arbeit und ihre Targets

1.6.1 2-[¹⁸F]Fluordesoxyglucose ([¹⁸F]FDG)

- **Synthese**

Die verschiedenen Möglichkeiten der Synthese des Radiopharmakons [¹⁸F]FDG wurden in den vorherigen Kapiteln bereits ausführlich dargelegt. Die wenig regioselektive, elektrophile Synthese mit [¹⁸F]F₂ bzw. [¹⁸F]CH₃COOF⁽²⁹⁾ wurde 1986 durch die Methode der nukleophilen Substitution nach HAMACHER et al. mit acetylgeschütztem Mannosetriflat als Precursor ersetzt.⁽³⁶⁾ Nach Abspaltung der Acetyl-Schutzgruppen durch saure Hydrolyse und einer abschließenden Kartuschenaufreinigung muss das Radiopharmakon [¹⁸F]FDG eine bestimmte Qualität aufweisen, die in der **Europäischen Pharmakopöe** festgelegt ist. Gefordert sind dort beispielsweise eine radiochemische Reinheit des [¹⁸F]FDG von mindestens 95 %, eine maximale Verunreinigung durch [¹⁸F]FDM von 10 % und durch freies [¹⁸F]Fluorid von 5 % sowie eine Radionuklidreinheit von mindestens 99 %. Für das Injektionsvolumen des Radiopharmakons wird eine maximale Menge an [¹⁸F]FDG von 10 mg angegeben.^(5, 6, 11, 21, 94)

- **Metabolismus und medizinische Anwendungen**

[¹⁸F]FDG ist ein Derivat der Glucose, einem wichtigen Energielieferanten für den menschlichen Organismus. Glucose wird durch den Stoffwechselprozess **Glycolyse** abgebaut. Der erste Schritt besteht in der Phosphorylierung zu Glucose-6-phosphat durch das Enzym **Hexokinase**. Im Jahr 1954 veröffentlichten SOLS und CRANE ausführliche Untersuchungsergebnisse bezüglich des Einflusses der OH-Gruppen der Glucose an dieser Enzymreaktion. Sie stellten fest, dass die OH-Gruppe am C-2-Atom keine Bedeutung für die Umsetzung mit Hexokinase hat und 2-Desoxyglucose-6-phosphat gleichermaßen entsteht.⁽⁹⁸⁾ Diese Erkenntnis führte letztendlich zur Entwicklung des Radiopharmakons 2-[¹⁸F]Fluordesoxyglucose, indem die OH-Gruppe am C-2-Atom durch Fluor-18 ausgetauscht wurde. Nach Transport von [¹⁸F]FDG in die Zellen findet die Phosphorylierung durch Hexokinase zu [¹⁸F]FDG-6-phosphat statt. Durch die chemische Modifizierung mit Fluor kann [¹⁸F]FDG-6-phosphat allerdings im Gegensatz zu Glucose-6-phosphat nicht weiter abgebaut werden und reichert sich in den Zellen an. Das Radionuklid Fluor-18 zerfällt dort unter β⁺-Zerfall und die Strahlung wird mittels PET-Detektoren vermessen (siehe **Kapitel 1.3.1**). Da Krebszellen im Gegensatz zu gesunden Zellen durch den abnormen Stoffwechsel verstärkt Glucose benötigen, lässt eine erhöhte Aktivität des Targets Hexokinase

Rückschlüsse auf verschiedene Erkrankungen zu und unterstützt bei der Tumorlokalisierung.^(11, 17, 20, 21, 24, 109)

Bei der Anwendung von [¹⁸F]FDG in der PET Diagnostik muss allerdings beachtet werden, dass dieses Radiopharmakon nicht spezifisch für bösartige Tumorerkrankungen ist und eine erhöhte Aufnahme von [¹⁸F]FDG in den Zellen auch andere, gutartige Ursachen haben kann. Zu diesen falsch-positiven Diagnosen gehören beispielsweise Entzündungen, Infektionen oder Wundheilungen.⁽²⁴⁾ Auch bei der PET-Untersuchung von Brustkrebs mit [¹⁸F]FDG besteht ein höheres Risiko von falsch-positiven Diagnosen. Zusätzlich sind auch falsch-negative Diagnosen durch eine niedrigere Aufnahme an [¹⁸F]FDG bei Tumoren möglich, wenn diese eine hohe Differenzierung aufweisen (z.B. hoch differenzierter Schilddrüsenkrebs, neuroendokrine Tumore) oder nur langsam wachsen (z.B. anfängliche, hepatologische Krebserkrankungen).⁽¹⁰⁹⁾ Auch bei der Lokalisierung von Gehirntumoren ist die Anwendung von [¹⁸F]FDG wenig geeignet, da bereits das gesunde Gehirn eine hohe Aufnahmerate hat. Hier ist das Radiopharmakon [¹⁸F]FLT deutlich spezifischer und sensibler in der Diagnose.⁽¹¹¹⁾ Trotz dieser Einschränkungen und obwohl in den letzten Jahren viele neue Radiopharmaka entwickelt wurden, bleibt der Einsatz von [¹⁸F]FDG mit einem Anteil von 90 % bedeutend für die PET. Zum Beispiel wird [¹⁸F]FDG unterstützend vor Biopsien angewendet, um bei inhomogenen Tumoren die geeignetste Stelle für eine Probenentnahme zu identifizieren. Auch bei der Radiotherapieplanung wird die PET Diagnostik mit [¹⁸F]FDG hinzugezogen, um das therapeutische Radiopharmakon möglichst gezielt im Tumorgewebe zu platzieren und gleichzeitig gesundes Gewebe weitestgehend zu verschonen. Zusätzlich kann der Therapieerfolg mit [¹⁸F]FDG überwacht und analysiert werden. Bei neurodegenerativen Erkrankungen des Gehirns, die durch eine reduzierte Aufnahme von [¹⁸F]FDG charakterisiert sind (z.B. Alzheimer, Parkinson, Epilepsie), wird die PET-Diagnostik mit [¹⁸F]FDG ebenfalls erfolgreich angewendet.^(109, 112)

1.6.2 2-[¹⁸F]Fluorethylcholin ([¹⁸F]FEC)

• Synthese

Die Synthese von [¹⁸F]FEC erfolgt über eine ¹⁸F-Fluorethylierung (indirekte Fluorierung) von Dimethylaminoethanol (DMAE). Ausgehend von einer Alkylverbindung mit zwei Abgangsgruppen wird zunächst im ersten Syntheseschritt das ¹⁸F-Fluorethylierungsreagenz durch den direkten, nukleophilen Austausch einer Abgangsgruppe gegen [¹⁸F]Fluorid hergestellt. Die zweite Abgangsgruppe wird im zweiten Syntheseschritt durch das DMAE ersetzt (siehe **Abbildung 1.35**).

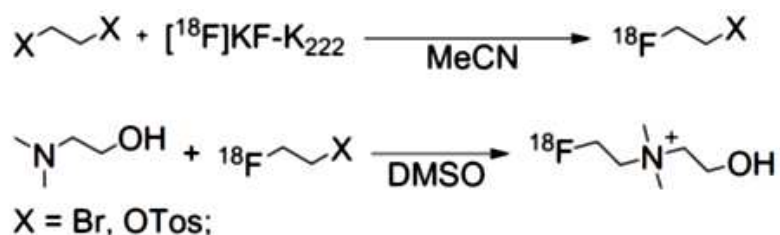


Abbildung 1.35: Synthese von 2-[¹⁸F]Fluorethylcholin^(A35)

HARA et al. stellten 2-[¹⁸F]Fluorethyltosylat ([¹⁸F]FETos) aus einer Alkylverbindung mit zwei Tosylatgruppen (X = OTos, OTos) her und setzten es für eine automatisierte Synthese von [¹⁸F]FEC ein. Der gesamte Syntheseprozess benötigte 65 Minuten und erbrachte kontinuierliche radiochemische Ausbeuten von etwa 40 % an [¹⁸F]FEC.⁽¹⁰⁶⁾

PIEL et al. verglichen den Einsatz von [¹⁸F]FETos und 2-[¹⁸F]Fluorethylbromid ([¹⁸F]FEB, Synthese aus Alkylverbindung mit X = Br, Br oder X = Br, OTos) für die ¹⁸F-Fluorethylierung von DMAE. Sie erhielten unter gleichen Bedingungen mit [¹⁸F]FEB höhere Ausbeuten an [¹⁸F]FEC als mit [¹⁸F]FETos (54 % vs. 12 %) und konnten außerdem die Ausbeuten durch katalytischen Zusatz von Lithiumiodid deutlich erhöhen ([¹⁸F]FEB/LiI, 85 °C, 95 % bzw. [¹⁸F]FETos/LiI, 120 °C, 97 %). Die Synthese wurde mit einem Synthesemodul (GE Medical Systems) automatisiert durchgeführt und erbrachte 30 ± 6 % [¹⁸F]FEC in 50 Minuten Synthesezeit. Das Produkt wurde mittels HPLC gereinigt.⁽¹¹⁵⁾

SCHMALJOHANN et al. führten 2011 eine Verbesserung des Syntheseprozesses durch integrierte Kartuschenaufreinigung ein. Sie wählten 2-Bromethyl-4-nitrobenzensulfonat (X = Br, Nosylat, siehe **Abbildung 1.14**) als Precursor und erhielten für die manuelle Synthese nach Aufreinigung mit Kartuschen (ICH, SepPak C18 plus, Chromabond HRP, SepPak Silica) 63 ± 7 % an [¹⁸F]FEB (korrigiert, HRP Kartuschen Vermessung) und 46 ± 4 %

an [^{18}F]FEC (CM plus Kartuschen, korrigiert). Die automatisierten Synthesen mit einem Modul von Raytest ergaben etwas geringe Ausbeuten, was auf den Radioaktivitätsverlust in den Reaktoren zurückgeführt wurde. Allerdings war die radiochemische Reinheit mit $98 \pm 2 \%$ sehr gut und [^{18}F]FEC wurde in einer Gesamtsynthesezeit von 55 Minuten ohne eine notwendige HPLC Reinigung mit einer radiochemischen Ausbeute von $37 \pm 5 \%$ hergestellt.⁽¹¹⁶⁾

Auch PASCALI et al. führten eine automatisierte Synthese von [^{18}F]FEC ausgehend von [^{18}F]FETos durch. Sie verwendeten zwei Kapillarreaktoren (2 m x 100 μm für die Synthese von [^{18}F]FETos und 4 m x 100 μm für die Synthese von [^{18}F]FEC). Sie wählten eine Durchflussgeschwindigkeit von 20 $\mu\text{l}/\text{min}$ bei 150 °C und erhielten nach insgesamt 15 Minuten Synthesezeit Ausbeuten um $36 \pm 5 \%$ (nicht zerfallskorrigiert).⁽¹¹⁴⁾

- **Metabolismus und medizinische Anwendungen**

Cholin ist ein quaternäres Ammoniumsalz bestehend aus drei Methylgruppen und einer Ethylalkoholgruppe und wird für die Biosynthese von Phospholipiden für Zellmembranen benötigt. Nach Transport des Cholins in die Zellen findet im ersten Schritt des Stoffwechselprozesses eine Phosphorylierung durch **Cholin Kinase** zu Phosphorylcholin statt (siehe **Abbildung 1.36 unten**). Durch das erhöhte Zellwachstum in Tumorzellen im Vergleich zu gesundem Gewebe entsteht ein vermehrter Bedarf an Phospholipiden für Zellmembranen. Eine erhöhte Aktivität der Cholin Kinase und eine erhöhte Konzentration von Phosphorylcholin lassen daher Rückschlüsse auf krankhaft veränderte Zellen zu. Zu diesem Zweck wurden Radiopharmaka für die PET-Diagnostik basierend auf der Struktur des Cholins entwickelt.^(11, 24, 115, 117)

Das einfachste radioaktive Derivat ist das [^{11}C]**Cholin**, bei dem ein Kohlenstoff-12 einer Methylgruppe durch Kohlenstoff-11 ausgetauscht ist (siehe **Abbildung 1.36 oben**). FRIEDLAND et al.⁽¹²⁰⁾ und HARA et al.⁽¹¹⁹⁾ beschäftigten sich erstmals mit [^{11}C]**Cholin** für die Diagnostik von Gehirntumoren. Aufgrund der für klinische Zwecke ungünstigen, geringen Halbwertszeit von Kohlenstoff-11 ($t_{1/2} = 20 \text{ min}$), wurde frühzeitig versucht, Cholin-Derivate mit Fluor-18 ($t_{1/2} = 110 \text{ min}$), wie [^{18}F]Fluormethylcholin (**[^{18}F]FMC**, DEGRADO et al.⁽¹¹⁸⁾) und [^{18}F]FEC (siehe **Abbildung 1.36 oben**), herzustellen.

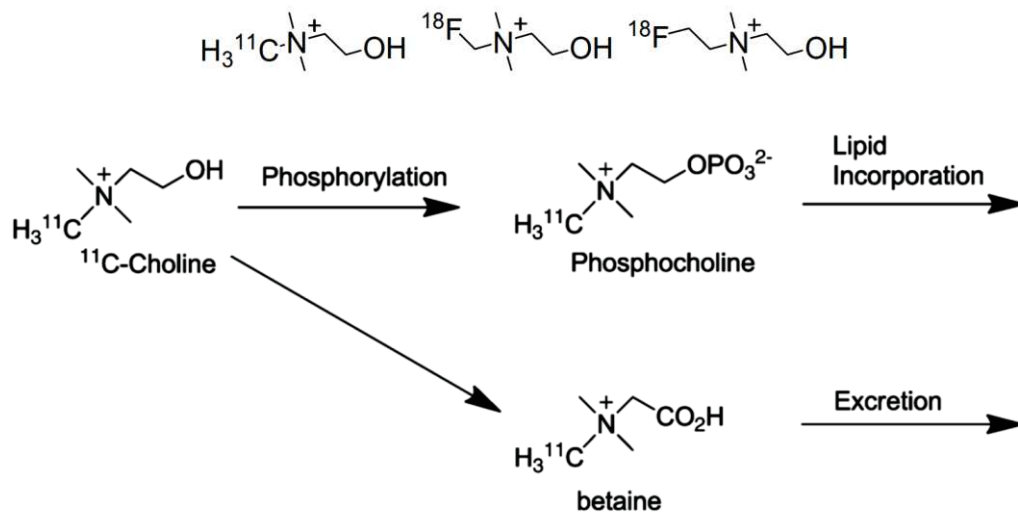


Abbildung 1.36: Derivate des Cholins (oben) und Metabolismus von [$^{11}\text{CH}_3$]Cholin (unten)^(A36)

Untersuchungen zum Verhalten der fluorierten Analoga ergaben, dass nur zwei der drei Methylgruppen und die Ethylalkoholgruppe für die Substratspezifität des Cholins zum Enzyme Cholin Kinase notwendig sind und die dritte Methylgruppe mit Fluor-18 modifiziert werden kann. In der Diagnostik von Prostatakrebs zeigten [^{18}F]FMC und [^{18}F]FEC eine bessere Auflösung und ein besseres Tumor-Background-Verhältnis als [$^{11}\text{CH}_3$]Cholin aufgrund der geringeren Positronenreichweite des Fluor-18. Nachteilig beim Einsatz von [^{18}F]FEC in der PET-Diagnostik ist die, im Gegensatz zum [$^{11}\text{CH}_3$]Cholin, schnellere Anreicherung des Radiopharmakons in der Blase, so dass die Radioaktivität durch eine kontinuierliche Blasenspülung während der Untersuchung entfernt werden muss, um das Zielgewebe deutlich analysieren zu können. Des Weiteren gibt es eine weitere, konkurrierende Enzymreaktion der **Cholin Oxidase**, die Cholin zum Betaine oxidiert, welches nicht mehr phosphoryliert werden kann (siehe **Abbildung 1.36 unten**). Dieser unerwünschte Metabolismus der Oxidation kann nach SMITH et al. durch den Austausch von Wasserstoffatomen durch Deuteriumatome reduziert werden.⁽¹¹⁷⁾ Zusätzlich scheint auch die Differenzierung und Sauerstoffversorgung des Tumorgewebes eine Rolle bei der PET-Diagnostik mit [^{18}F]FEC zu spielen. Ist das Tumorgewebe gut mit Sauerstoff versorgt, findet eine hohe Aufnahme von [^{18}F]FEC statt, liegt dagegen eine sogenannte **Hypoxie** (Sauerstoffarmut) vor, zeigt die PET mit dem Radiopharmakon [^{18}F]FDG bessere Ergebnisse.^(11, 23, 24, 106, 115, 116, 117)

1.6.3 Peptide (Bombesin)

Biomoleküle aus Aminosäuren (Proteine, Peptide) spielen eine wichtige Rolle für die molekulare Signalgebung bei Transmittern, Hormonen und Wachstumsfaktoren. Sie besitzen eine spezifische Affinität zu Rezeptoren an der Zelloberfläche, die bei Tumorerkrankungen in höherer Konzentration und Dichte vorhanden sind. Somit kommen Proteine und Peptide als Tracermoleküle für Rezeptoren (Targets) infrage. Anfänglich zu diesem Zweck erforschte Antikörper (Proteine) hatten zwar eine hohe spezifische Affinität zu den Rezeptoren, zeigten jedoch viele Nachteile. Aufgrund der Größe der Moleküle erfolgte die Aufnahme und Anreicherung des Tracers im Tumorgewebe nur sehr langsam, was eine längere Wartezeit zwischen Injektion des Radiopharmakons und der eigentlichen PET Diagnostik notwendig machte (z.B. 5 Tage, [¹¹¹In]ProstaScint).⁽¹²⁷⁾ Für kurzlebige Radionuklide wäre diese Methode nicht anwendbar. Die hohe molekulare Masse der Antikörper verursacht außerdem eine langsame Blutauswaschung, was zu qualitativ schlechteren PET Bildern aufgrund des ungünstigen Background-Target-Verhältnisses führt. Hinzu kommen die hohen Kosten für die Herstellung dieser Radiopharmaka und das Potential der Antigenität, d.h. der möglichen Reaktion des Immunsystems auf den Antikörper.^(108, 122, 123, 127, 145, 146)

Im Gegensatz zu Antikörpern sind **Peptide** kleinere Moleküle aus bis zu 50 Aminosäuren. Sind sind preiswerter und einfacher in der Produktion und können leicht chemisch modifiziert und radiomarkiert werden. Peptide zeichnen sich durch eine gute Pharmakokinetik aus: gute *in vivo* Verteilung, schnelle und klare Auswaschung, schnelle Aufnahme in den Zielzellen, hohe Bindungsaffinität zu Rezeptoren und gutes Background-Target-Verhältnis.^(107, 108, 113, 121, 122, 123, 124, 126, 127, 128, 136, 137, 145, 146)

Das Potential für die Anwendung von Peptiden in der Tumor Diagnostik wurde 1984 durch REUBI et al. entdeckt. Bei der Untersuchung von Tumorgewebe der Hirnanhangsdrüsen von 5 Patienten stellte er eine wesentlich höhere Dichte von Somatostatin Rezeptoren im Vergleich zu normalen Rattengewebe fest.⁽¹³⁸⁾

Somatostatin (SRIF, Somatostatin **R**elease **I**nhibiting **F**actor) ist ein Peptidhormon bestehend aus 14 Aminosäuren mit einer sehr kurzen HWZ im Blut von 2-4 min. Ein auf 8 Aminosäuren verkürztes und mit Indium-111 markiertes Derivat wurde in den 90er Jahren als erstes radiochemisches Peptid Radiopharmazeutikum [¹¹¹In]In-DTPA-Octreoscan® durch die amerikanische Behörde FDA zugelassen. Durch die vorgenommen Modifikationen

(Verkürzung, Austausch einiger Aminosäuren, Chelator DTPA für Markierung) konnte die Verweilzeit des Peptids im Tumor auf über 700h erhöht werden.⁽¹²⁷⁾

KRENNING et al. führte 1989 eine erste radiochemische diagnostische Studie am Menschen mit einem mit Iod-123 markierten Somatostatin Derivat bei endokrinen Tumoren durch. Neben der bestätigten Rezeptoraffinität des Peptids konnten außerdem Metastasen, die bis dahin noch nicht bekannt waren, diagnostiziert werden.⁽¹³⁹⁾

Das Grundprinzip der PET Diagnostik mit Peptiden besteht darin, Zellrezeptoren zu lokalisieren, die bei Krebserkrankungen überexprimiert und im Idealfall im gesunden Gewebe nicht oder nur sehr gering vorhanden sind. Dazu werden die Peptide derart modifiziert, dass sie mit hoher Spezifität und Affinität als **Agonisten** oder **Antagonisten** an diese Rezeptoren binden. Bei Agonisten erfolgt eine Aktivierung des Rezeptors und eine Einbringung des Radiopeptids in die Zelle über eine rezeptorinduzierte Endozytose. Diese Peptide haben eine längere Verweilzeit in den Zellen und lösen durch die Rezeptoraktivierung eine entsprechende Wirkung, z.B. die Freisetzung von Hormonen, aus. Dies kann zu unerwünschten Nebenwirkungen führen. Um dies zu umgehen, besteht die Möglichkeit, die für die biologische Aktivität des Peptids notwendige Sequenz am C-terminalen Ende derart zu modifizieren, dass eine Rezeptorbindung zwar noch möglich ist, allerdings keine Endozytose und Aktivierung mehr stattfindet. Diese Antagonisten werden in der Literatur oftmals als vorteilhafter hinsichtlich ihrer Pharmakokinetik und Anreicherung an Tumorzellen diskutiert.^(107, 108, 113, 121, 122, 123, 124, 126, 127, 128, 130, 135, 136, 137, 142, 145, 146)

Bombesin ist ein aus 14 Aminosäuren bestehendes Neuropeptid, welches durch ANASTASI und ERSPAMER 1970 aus der Froschhaut *Bombina bombina* isoliert wurde.^(129, 140)



Das C-terminale Ende des Peptids (blau) ist für die biologische Aktivität und Bindungsaffinität des Peptids notwendig, der N-Terminus (rot) steht für die Radiomarkierung des Peptids zur Verfügung, beispielsweise durch Verknüpfung mit einer prosthetischen Gruppe. Bombesin ist strukturell dem Gastrin ausschüttenden Peptid **GRP** (Gastrin Releasing Peptid, 27 Aminosäuren, menschlicher Ursprung) ähnlich. Beide Peptide haben eine hohe Bindungsaffinität zum GRP-Rezeptor (GRPR, **BB2-R**), der für die PET interessant ist. Weitere Bombesin Rezeptoren sind der Neuromedin B Rezeptor (**BB1-R**), Bombesin

Rezeptor Subtyp 3 (**BB3-R**) und der Amphibien Rezeptor (**BB4-R**). Die biologische Funktion des GRPR besteht in der Stimulation der Ausschüttung des Hormons Gastrin und der daraus resultierenden Steigerung der Salzsäureproduktion im Magen sowie der Sekretion eines Bauchspeicheldrüsenenzym. Als Wachstumsfaktor für Zellen ist der GRPR überexprimiert in vielen Krebsarten (Brust, Prostata, Bauchspeicheldrüse, Magen, Eierstock, Dickdarm, kleinzelliger Lungenkrebs). Bei der Synthese von radiomarkierten Bombesin Derivaten für die Diagnostik besteht die Möglichkeit die volle Aminosäuresequenz des natürlichen Peptids beizubehalten (Typ B) oder diese zu verkürzen (Typ A).^(107, 113, 121, 126, 127, 128, 130, 133, 140, 142, 143, 145)

Natürliches Bombesin hat, wie die meisten Peptide aufgrund der raschen enzymatischen Zersetzung, nur eine sehr kurze *in vivo* Stabilität von etwa 2-3 Minuten.

Für die PET Diagnostik muss das Peptid Radiopharmakon allerdings eine ausreichende Stabilität vorweisen, um eine hohe Anreicherung und Retention im Zielgewebe zu erzielen. Durch folgende Modifikationen in der Peptidstruktur ist es möglich, die Stabilität und die Biodistribution zu beeinflussen:

- ➔ Verkürzung der Aminosäuresequenz auf die für die Bindungsaffinität zum Rezeptor notwendige Länge (C-terminales Ende, BBN (6-14) bzw. BBN (7-14)).
- ➔ Austausch und Veränderung von Aminosäuren zum Schutz gegen den enzymatischen Abbau, z.B. künstliche Aminosäuren, Cyclisierungen, zusätzliche Seitenketten, (Zucker, Phosphate, PEG), Alkylierungen, Amidierungen (C-terminales Met-CONH₂ anstelle von Met-COOH erhöht die GRP-Rezeptoraffinität um das 10fache).^(125, 175)

Folgende Modifikationen erhielt der für diese Arbeit relevante Bombesin Antagonist **[D-Phe6,Leu-NHEt13,des-Met14]-BBN(6-14)**:

- 1) Verkürzung der Aminosäuresequenz auf C-terminales Ende BBN (6-14)
- 2) Entfernung des C-terminalen Methionins (des-Met14)
- 3) Amidierung der C-terminalen NH₂-Gruppe (Leu-NHEt13)
- 4) Austausch der Asparaginsäure (Asp6) gegen D-Phenylalanin (D-Phe6)

Zu berücksichtigen ist, dass trotz der Veränderungen an der Peptidstruktur die grundsätzliche Bioaktivität und Bindungsaffinität des Peptids erhalten bleiben muss. Außerdem ist für ein gutes Background-Target-Verhältnis und eine minimale Schädigung von gesundem Gewebe durch Radioaktivität eine schnelle Auswaschung der Peptidverbindung aus dem umliegenden

Nicht-Zielgewebe, vorzugsweise über den Urin (**renaler Ausscheidungsweg**), gewünscht. Das heißt, es muss bei der Erhöhung der *in vivo* Stabilität darauf geachtet werden, dass die Verbindung in einem gewissen Maße hydrophil ist und die molare Masse möglichst klein bleibt. Je lipophiler die Peptidverbindung ist, desto höher ist die Anreicherung in Leber, Magen-Darm-Trakt und Galle (**hepatobiliärer Ausscheidungsweg**) und die Störung der natürlichen *in vivo* Verteilung. Negativ in Erscheinung getreten ist dieser Sachverhalt bereits bei den SIFA-Peptiden mit sterischen *tert*-Butylgruppen (siehe **Kapitel 1.4.3**). Um die Hydrophilie wieder zu verbessern, werden beispielsweise Polyethylenglykol Einheiten (PEGs) oder negativ geladene Strukturen wie Carbonsäure- oder Cysteinsäurebausteine in die Peptidstruktur eingefügt.^(107, 113, 121, 122, 123, 124, 125, 127, 128, 130, 141, 145, 146)

Die beiden hauptsächlichen Ziele **maximal hohe Tumor Akkumulation** (hohe *in vivo* Stabilität, hohe Rezeptoraffinität und Tumordurchdringung) und **minimal niedrige Background Aktivität** (Auswaschungsprofil, metabolisches Verhalten, Lipophilie, Anreicherung im Nicht-Zielgewebe) wurden in den letzten Jahren von einigen Arbeitsgruppen anhand verschiedener synthetisierter Bombesin Derivate verfolgt und untersucht.

Eine Möglichkeit Peptide radioaktiv zu markieren, besteht darin, metallische Nuklide mit Chelatoren am Peptidmolekül zu verknüpfen.

NOCK et al. synthetisierten 2003 das Radiopeptid [^{99m}Tc]Tc-**Demobesin 1**, ausgehend vom verkürzten Bombesin Derivat [D-Phe₆,Leu-NHEt₁₃,des-Met₁₄]-BBN(6-14).^(128, 134)

LAU et al. stellten 2019 das Derivat [⁶⁸Ga]Ga-**ProBOMB1** ebenfalls aus dem verkürztem BBN(6-14) Derivat her.⁽¹⁴³⁾

Die Ergebnisse beider genannter Verbindungen in der Prostatakrebs Diagnostik bei Mäusen waren vielversprechend: PET Bilder des Tumors mit hohem Kontrast, vorrangig renale Exkretion, schnelle Blutauswaschung, niedriger Background.

Zum Schutz von Radiopeptiden gegen die enzymatische Spaltung schlugen NOCK et al. 2014 die Co-Injektion von Enzym Inhibitoren vor, da strukturelle Änderungen an den Peptiden zu diesem Zweck oftmals die Rezeptoraffinität beeinträchtigen. Es zeigte sich, dass die Injektion des Bombesin Derivats [¹¹¹In]In-**PanSB1** ([¹¹¹In]In-DOTA-PEG_{2-D}Tyr-Gln-Trp-Ala-Val-βAla-His-Phe-Nle-NH₂) zusammen mit dem Inhibitor Phosphoramidon (PA) für die Neutrale Endopeptidase (NEP) die metabolische Stabilität des Radiopeptids von 12 % (ohne Inhibitor Co-Injektion) auf 80 % erhöhte.^(136, 137)

VALL-SAGARRA/WÄNGLER/SCHIRRMACHER et al. stellten 2018 zur Verbesserung der Tumor Bildgebung das Konzept der Heterobivalenten Peptidliganden (HBPLs) vor. HBPLs besitzen eine Bindungsaffinität zu zwei verschiedenen Rezeptortypen, die beide je nach Krankheitsstadium in bestimmten Krebsarten potentiell überexprimiert sein können. Beispielsweise ist bei Brustkrebs der GRPR (75 % der Fälle) und/oder der Neuropeptid Y Rezeptor Subtyp 1 (NPY(Y1)R, 66-85% der Fälle) in erhöhter Dichte vorhanden. HBPLs steigern die Bindungsrate an die Rezeptoren und verbessern dadurch die PET-Bilder des Tumors. Außerdem werden falsch-negative Diagnosen minimiert. Erste Untersuchungen der Arbeitsgruppe mit einem selbstentwickelten [⁶⁸Ga]Ga-HBPL an T-47D Brustkrebszellen ergaben eine gute Tumor Akkumulation und ein gutes Background-Target-Verhältnis, allerdings auch eine ungünstig hohe Leber Akkumulation.⁽¹⁴⁴⁾

Die Radiomarkierung von Peptiden mit Fluor-18 kann über zwei Wege erfolgen. Die erste Variante besteht darin, das [¹⁸F]Fluorid zunächst in eine prosthetische Gruppe wie [¹⁸F]SFB oder [¹⁸F]FB-CHO einzuführen, welche im Anschluss an das Peptid gekoppelt wird. Alternativ kann das Peptid selbst mit einer prosthetischen Gruppe aktiviert werden, welche leicht mit [¹⁸F]Fluorid markiert werden kann (z.B. SIFA-Baustein).^(107, 123, 137, 146)

ZANG et al. verwendeten 2005 [¹⁸F]SFB, um sowohl ein verkürztes als auch ein ungekürztes Bombesin Derivat [¹⁸F]FB-Aca-BBN(7-14) bzw. [¹⁸F]FB-[Lys³]BBN (30-40%, 150 ± 20min) mit Fluor-18 zu markieren. Beim Vergleich beider Radiopeptide schnitt das ungekürzte Derivat hinsichtlich Tumor Akkumulation, Rezeptoraffinität und renaler Exkretion besser ab. Allerdings zeigte [¹⁸F]FB-[Lys³]BBN nur eine geringe metabolische Stabilität.⁽¹³²⁾

Die Arbeitsgruppe HONER und MU et al. stellten 2010 verschiedene gekürzte Bombesin Derivate auf Basis der BBN (7-14) Peptidsequenz her. Zur Stabilisierung gegen Enzyme wie Aminopeptidase und Endopeptidase entfernten sie Met14 und ersetzten Leu13 gegen künstliche Aminosäuren (z.B. FA01010). An der eingeführten Markierungseinheit 3-Cyano-4-trimethylaminobenzoessäure erfolgte die aromatische, nukleophile Substitution von ⁺N(CH₃)₃ gegen [¹⁸F]Fluorid. Zwischen der Markierungseinheit und der eigentlichen Peptidsequenz wurden verschiedene negativ geladene (z.B. Ala(SO₃H)-Ava) oder positiv geladene (z.B. Ava-Arg) Linkermoleküle eingesetzt. Das Peptid in Verbindung mit dem negativ geladenen Linkermolekül Ala(SO₃H)-Ava zeigte die höchste Bindungsaffinität zum

GRPR. In einer weiteren Untersuchung wurde in dieses Derivat ein weiteres Cysteinsäuremolekül zur Erhöhung der Hydrophilie in den Linker eingebaut. Die Verbindung [¹⁸F]F-BAY 86-4367 wurde mit einer radiochemischen Ausbeute von 15 % (90 °C, DMSO, 10 min, RCP ≥ 95 %) hergestellt und zeigte in einer Untersuchung von Prostatakrebs bei Mäusen im Vergleich zu [¹⁸F]FDG und [¹⁸F]FEC sowohl eine schnellere und spezifischere GRPR Affinität als auch eine geringere Aufnahme im Nicht-Zielgewebe. Weitere Vorteile waren die überwiegend renale Exkretion (70%) und die gute *in vivo* Stabilität.^(131, 133)

Die Möglichkeit der Einführung von Fluor-18 über Siliciumbausteine wurde im **Kapitel 1.4.3** bereits ausführlich beschrieben. Als weiteres Beispiel der Fluor-Akzeptor-Chemie soll hier kurz der Einsatz von Aluminium erwähnt werden. CARLUCCI et al. synthetisierten 2015 die Agonisten [¹⁸F]AIF-NOTA-4,7-lanthionine-BBN und [¹⁸F]AIF-NOTA-2,6-lanthionine-BBN. Zur Stabilisierung gegen den schnellen Abbau durch Peptidase wurden Aminosäuren über Thioether Brücken vernetzt. Als Resultat konnten die Radiopeptide nach 1 Stunde noch zu 88 % im Tumor nachgewiesen werden und wurden renal ausgeschieden.⁽¹⁴¹⁾

1.7 Automatisierte Synthesen und Mikroreaktoren

Die Synthese eines ¹⁸F-Radiopharmakons umfasst zunächst die Produktion von [¹⁸F]Fluorid im Zyklotron und die anschließende Kopplung an ein Tracermolekül in einem Labor, wobei bei standardisierten Pharmaka, z.B. [¹⁸F]FDG, automatisierte Module (**Automated Module Synthesizer = AMS**) zum Einsatz kommen. Die AMS sind oft für die Synthese eines Radiopharmakons optimiert. In der Regel wird das ¹⁸F-Radiopharmakon an einer zentralen Stelle hergestellt (Zyklotron und AMS) und dann zu den einzelnen PET Zentren transportiert. Dieses Modell der zentralen Bereitstellung von Radiopharmaka rechnet sich allerdings nur für häufig und in großen Mengen eingesetzte und etablierte Pharmaka, da wenige Produktionsstätten den Bedarf von vielen Krankenhäusern abdecken müssen (Multi-Dose-Produktionen). Für spezielle und neuartige Radiopharmaka, die in geringeren Mengen benötigt werden (Bedarf an Einzeldosen), sind die Kosten für die Bereitstellung auf diesem Wege zu hoch. Zudem müsste der AMS aufgrund abweichender Syntheseanforderungen wesentlich modifiziert werden.^(149, 155)

Im Idealfall soll jeder Patient in der PET ein für ihn medizinisch notwendiges Radiopharmakon in entsprechender Dosis zum erforderlichen Zeitpunkt erhalten. Um dies zu ermöglichen, muss die Bereitstellung der Radiopharmaka dezentralisiert werden. Das heißt,

dass das Radionuklid nach der Produktion im Zyklotron direkt an die PET Zentren transportiert wird, wo eine sogenannte „in-house“ Produktion der erforderlichen Radiopharmakon Einzeldosis auf Abruf nach dem **Dose on Demand (DOD)** Prinzip stattfindet. So wird die Flexibilität der PET Zentren hinsichtlich ihrer Patientenplanung und ihres Radiopharmaka Bedarfs erhöht. Für die Synthese einer DOD ist es zudem erstrebenswert das Synthesemodul derart zu verkleinern, dass der Verbrauch an Chemikalien auf das notwendige Minimum reduziert und die Effektivität der Synthese hinsichtlich der spezifischen Aktivität des Radiopharmakons optimiert werden kann.^(149, 154, 155)

Schlussfolgernd ergeben sich folgende Zielsetzungen für die Radiochemie:^(149, 150, 166, 167)

- **Automatisierung:** Bereitstellung einer automatisierten Syntheseinheit mit geringfügig modifizierbaren Programmen für die schnelle und reproduzierbare Synthese eines breiten Spektrums an verschiedenen Radiopharmaka in hohen Ausbeuten und hoher Reinheit nach GMP (Good Manufacturing Practice)
- **Miniaturisierung:** Verkleinerung der Syntheseinheit auf ein minimal mögliches Niveau für den ökonomisch reduzierten Einsatz von Chemikalien und Radioaktivität (Kosten- und Platzersparnis, erhöhte Sicherheit, vereinfachte Abschirmung) und für die Erhöhung der spezifischen Aktivität des Radiopharmakons für die Synthese entsprechend DOD

AMS arbeiten mit einer größeren Menge an Precursor und Lösungsmittel. Dies hat zur Folge, dass das Radionuklid in verdünnter Molarität in der Reaktionsmischung vorliegt. Um die Reaktionseffizienz zu erhöhen und das Konzept DOD zu ermöglichen, gibt es in der Literatur verschiedenste Ansätze durch automatisierte und miniaturisierte Synthesemodule, die Mengen an Precursor und Lösungsmitteln zu minimieren. Das Verkleinern des Reaktors und das Herabsetzen der Mengen an Chemikalien und Radioaktivität erhöht die Reaktionskontrolle, Produktselektivität und -reinheit werden verbessert und die Reaktionszeit und der Materialverbrauch werden reduziert. Außerdem ist ein schnelleres, gleichmäßigeres Mixen und ein effektiveres Erwärmen bzw. Abkühlen möglich. Zudem wird das Oberflächen-Volumen-Verhältnis (**Surface-Volume-Ratio, SVR**) optimiert und damit die Kontaktfläche der Reaktanden, was zu höheren Umsetzungen und Ausbeuten führt.^(148, 151, 152, 154, 155, 163, 164, 166, 167, 174)

Allgemein werden Mikroreaktoren in Micro-Vessel-Systeme (MVS) und Micro-Channel-Systeme (MCS) unterschieden.

- **Micro-Vessel-Systeme (MVS)**

MVS basieren in ihrem Aufbau auf konventionellen Reaktionsgefäßen, wobei diese auf ein Volumen im Nanoliter (nl) bis Mikroliter (μl) Bereich verkleinert und oftmals in ihrer Höhe abgeflacht werden. Während MCS unter gewissen Bedingungen zu verstopften Kanälen neigen, haben MVS dieses Problem nicht. Ein weiterer Vorteil der MVS ist, dass sich die Schritte wie die ^{18}F -Fluoridvorbereitung, das Abdampfen von Lösungsmitteln und die Produktreinigung leichter implementieren lassen, was sich bei MCS oftmals schwieriger gestaltet. Nachfolgend werden einige Beispiele der MVS kurz erläutert.

LEE et al. synthetisierten 2005 das Radiopharmakon [^{18}F]FDG mit einem entwickelten chemischen Reaktionskreislauf (**CRC; chemical reaction circuit**). Der Reaktor mit einem Volumen von wenigen nl hatte die Form einer Münze. Nach einer Ionenaustauscher Säule wurde das wässrige [^{18}F]Fluorid für die azeotrope Trocknung in die erste beheizte Reaktionsschleife überführt und anschließend in die zweite Reaktionsschleife für die Radiomarkierung. Das Material der Schleife bestand aus einem PDMS (Polydimethylsiloxan) Elastomer, welches das Abdampfen von Lösungsmitteln möglich macht. Allerdings hat sich herausgestellt, dass PDMS gegen viele organische Lösungsmittel chemisch nicht resistent ist und etwa 90% der Radioaktivität verloren geht. Deshalb erhielten LEE et al. zwar eine hohe radiochemische Reinheit des [^{18}F]FDG (97,6 %) in nur 14 min Reaktionszeit, aber letztendlich war die Ausbeute (38 %) nicht ausreichend für eine Patientendosis. ELIZAROV et al. gelang es 2010 durch Vergrößerung des Reaktorvolumens auf $5\mu\text{l}$, die Ausbeute der Synthese auf 96 % zu verbessern. Die ^{18}F -Fluoridvorbereitung und die abschließende Reinigung des Produktes fanden allerdings hier außerhalb des Systems statt. Eine spätere erweiterte Form dieses Reaktors wurde 2013 für die Synthese von [^{18}F]Fallypride für klinische Studien verwendet.^(153, 155, 167, 173, 174, 176)

GILLES et al. verwendeten 2006 einen Mikroreaktor der Firma Epigem Ltd. UK, um [^{18}F]FDG herzustellen. Zwei Reaktoren ($16\mu\text{l}$, $15 \times 15 \times 1\text{ mm}$) aus jeweils drei flachen Polycarbonat Schichten, verbunden mit PEEK Schläuchen für das Zuführen und Abführen der Reaktanden, wurden in Reihe geschaltet. Im Reaktor 1 fand die Radiomarkierung statt und im Reaktor 2 die Entschützung des Produktes. Aufgrund des Materials des Reaktors musste DMF als Lösungsmittel gewählt werden. Die eigentliche Radiomarkierung dauerte 6 s und ergab [^{18}F]FDG mit einer Reinheit von 95 % und einer Ausbeute von 50 %.^(151, 156, 157, 166, 167, 174)

Weiterhin finden sich in der Literatur Arbeiten zur Optimierung von Radiosynthesen verschiedenster ^{18}F -Radiopharmaka und prosthetischer Gruppen mittels automatisierter Module basierend auf konventionellen Reaktionsvorlagen. Die Firma Siemens vertreibt beispielsweise ein **Chemistry Process Control Unit (CPCU)** und GE Healthcare bietet Synthesemodule des Typs **TRACERlab Fx** oder **FASTlab** an, die bereits vielfach hinsichtlich ihrer Vorteile getestet wurden. Für die Synthese der prosthetischen Gruppe ^{18}F SFB (*N*-Succinimidyl-4- ^{18}F fluorbenzoat) sind die in der nachfolgenden **Tabelle 1.4** aufgeführten Ergebnisse in der Literatur zu finden.

Das Modul FASTlab ist eine verfügbare „Multi-Tracer-Plattform“, welche durch Einsetzen entsprechender Tracer Kassetten ohne weitere Modifikationen für die Synthese einer Reihe verschiedener Pharmaka angewendet werden kann und sich damit dem DOD Prinzip annähert. Die Arbeitsgruppe THONON et al. stellte allerdings bei der Umsetzung einen Verlust der eingesetzten Radioaktivität von 10 % durch unvollständiges Trappen auf Kartuschen und unvollständige Elution von Produkt fest. Weitere 10-15 % Radioaktivität gingen in den Schläuchen und Ventilen des Moduls verloren. Außerdem war es notwendig bei der weiteren Umsetzung von ^{18}F SFB mit dem Peptid PRGD2 zum Radiopharmakon ^{18}F FPRGD2, das Peptid manuell in den Reaktor zu geben, da sonst durch ein Totvolumen in der Vorlage und der Spritze etwa 60-90 % des Precursors verloren gingen.⁽¹⁵⁹⁾

Jahr	Arbeitsgruppe	Synthesemodul	Resultat für ^{18}FSFB
2005	MÄDING et al. ⁽¹⁴⁷⁾	TRACERlab Fx (GE Healthcare)	radiochemische Ausbeute: 34-38% Zeit: 68 min
2006	MARIK et al. ⁽⁴⁶⁾	CPCU (Siemens)	radiochemische Ausbeute: 46 ± 5 % Zeit: 78 min
2011	THONON et al. ⁽¹⁵⁹⁾	FASTlab (GE Healthcare)	radiochemische Ausbeute: 42 % Zeit: 57 min
2014	RICHTER et al. ⁽¹³⁷⁾	TRACERlab Fx (GE Healthcare)	radiochemische Ausbeute: 71 ± 20 % Zeit: 63 min

Tabelle 1.4: Vergleich der Synthese von ^{18}F SFB mit kommerziellen Synthesemodulen

- **Micro-Channel-Systeme (MCS)**

MCS bestehen aus Kanälen mit einem max. Durchmesser von 300 μm . Darüber hinaus spricht man von **Flow-Reaktoren**. Allerdings ist dieser Parameter in der Literatur nicht klar abgegrenzt und auch Kapillardurchmesser von 500-1000 μm werden oftmals als MCS beschrieben.^(150, 157, 174)

Die Reaktanden reagieren während sie im kontinuierlichen Fluss durch einen Mikrokanal geführt werden. Die Schnelligkeit des Flusses wird durch Pumpen bestimmt. Das Vermischen der Reaktanden erfolgt aufgrund der laminaren Ströme und des geringen Kanaldurchmessers schnell und gleichmäßig durch kurze Diffusionswege. Lokale Konzentrationsgradienten und Turbulenzen, wie sie im Reaktionsvial auftreten können, werden vermieden. Außerdem ist das Oberflächen-Volumen-Verhältnis (SVR) sehr hoch, wodurch ein effizienter Masse- und Energietransport stattfinden kann. In konventionellen Reaktionsgefäßen ist das Temperaturprofil oft breiter verteilt als in Mikrokanälen (siehe **Abbildung 1.37**), was zu unerwünschten Nebenreaktionen und Nebenprodukten führen kann. In MCS liegen konstantere Temperaturbedingungen vor, wodurch die Reaktionskinetik (hohe Reaktionsraten, Reproduzierbarkeit, Produktausbeuten) und die Produktselektivität positiv beeinflusst werden.^(151, 155, 157, 161, 162, 165, 174)

Beispielsweise stellten RICHTER et al. bei der Radiomarkierung von Phosphopeptiden mit [^{18}F]SFB fest, dass im Vial eine Reaktionsmischung aus Kopplungsprodukten mit den Lysin als auch den Arginin Resten des Peptids erhalten wird. Führt man die Umsetzung allerdings mit der mikrofluiden Synthesetechnik durch, erhält man vorrangig das N-terminale Kopplungsprodukt. Zudem konnte die Markierungsausbeute von 2 % auf 26 % erhöht werden.⁽¹⁴⁸⁾

Ein Nachteil der MCS ist allerdings die Schwierigkeit sogenannte „macro-scale“ Operationen wie die ^{18}F -Fluoridvorbereitung und die Aufreinigung der Produkte zu implementieren, weshalb es vor allem in dieser Hinsicht von Bedeutung ist, die ^{18}F -Fluoridvorbereitung ohne die azeotrope Trocknung zu vereinfachen.⁽¹⁶⁷⁾ Weiterhin neigen die engen Kanäle dazu, unter bestimmten Bedingungen zu verstopfen. Beispielsweise gelang LINDNER et al. die Übertragung einer automatisierten mikrofluiden Synthese von [^{18}F]FDG auf einem sogenannten „lab-on-the-chip“. Die Markierungsausbeute betrug allerdings nur 59 %, da das

eingesetzte [^{18}F]Fluorid mit $[\text{K}^+\text{Kryptofix 2.2.2}]\text{H}_2\text{PO}_4^-$ in *tert*-Butanol zu viskos war und die Kanäle der Syntheseinheit verstopfen ließ.⁽⁸⁹⁾

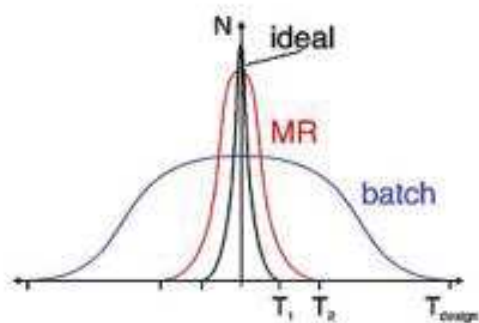


Abbildung 1.37: Temperaturprofile für Mikrofluidik-Reaktoren (MR) und konventionelle Vorlagen (batch) im Vergleich zur idealen Verteilung^(A37)

BRADY et al. meldeten 2005 ein Patent für die Synthese von [^{18}F]FDG auf einem Chip durch einen kontinuierlichen Flow Prozess an. Sie beschrieben einen PEEK Mikrokanal, der auf einem Basis Heizelement angebracht wird und mit Inlet Ports für die Reaktanden und Outlet Ports für die abzuführende Reaktionsmischung verbunden ist. Ein zweiter analoger Chip sollte für die anschließende Entschützung der acetylgeschützten [^{18}F]FDG in Reihe geschaltet werden. Sie führten die Radiomarkierung mit 10 mg Precursor bei 75 °C durch und erhielten eine Markierungsausbeute von ca. 40 % nach einer Reaktionszeit von 2 min. Die Entschützung fand allerdings auf konventionellem Wege statt und erbrachte 24 % [^{18}F]FDG.^(155, 164, 174)

WESTER et al. führten 2009 eine fortgeschrittene mikrofluide Synthese von [^{18}F]FDG durch. Auch sie wählten einen beheizten PEEK Kanal Flow Reaktor ($d = 300 \mu\text{m}$, $l = 700 \text{cm}$, $T = 105 \text{°C}$) und benötigten nur 1 mg Precursor für eine Markierungsausbeute von $88 \pm 4 \%$ in 7 min. Zum Vergleich wurde die Reaktion unter gleichen Bedingungen im Vial durchgeführt und erbrachte eine wesentlich geringere Markierungsausbeute von $42 \pm 5 \%$. Außerdem integrierten sie eine SPE Kartusche, auf der die acetylgeschützte [^{18}F]FDG erfolgreich getrappt und hydrolysiert werden konnte.⁽¹⁵⁰⁾

LU et al. verwendeten 2004 einen mikrofluiden Reaktor mit T-förmigem Aufbau ($V = 0.2 \mu\text{l}$) für die **Radiomarkierung verschiedener Carbonsäuren** mit [^{11}C]CH₃ bzw. [^{18}F]FETos. Die Edukte wurden zu beiden Seiten des T-Reaktors zugeführt und passierten mit einer Flussgeschwindigkeit von 1 $\mu\text{l}/\text{min}$ bei einer Temperatur von 80 °C den Hauptkanal. Die Umsetzung mit [^{18}F]FETos ergab 10 % Produkt und mit [^{11}C]CH₃ 65 %.^(155, 163, 174)

Ein kommerziell erhältlicher kontinuierlicher mikrofluider Reaktor ist das **NanoTek** Synthesemodul der Firma Advion. Es besteht aus einem Konzentrationsmodul (CM, mit 3 ml Vial, Thermostatgehäuse) für die Vorbereitung des [¹⁸F]Fluorids durch azeotrope Trocknung mit Kryptofix und einem Basismodul (BM), welches den Reaktor (verschmolzene Silica Schläuche befestigt auf Silikon Polymer, d = 100 µm, l = 2 m gerollt) und ein Pumpensystem beinhaltet. Mit einer Software können Parameter wie Flussrate, Injektionsvolumen und Temperatur eingestellt werden.^(149, 154, 158, 160)

PASCALI et al. verwendeten dieses System für die **¹⁸F-Fluoralkylierung** von 2 verschiedenen Tosylat Verbindungen, um die Flexibilität des Moduls in Hinblick auf die DOD Anforderungen zu testen. Sie verwendeten dieselbe ¹⁸F-Fluoridlösung und wechselten den Precursor durch nahtloses Entleeren und Befüllen der Reaktionsschleifen. Es gelang, die verschiedenen Tracer hintereinander in ausreichend hoher Ausbeute und Reinheit herzustellen.⁽¹⁵⁴⁾

SELIVANOVA et al. nutzten das NanoTek System für die ¹⁸F-Fluorierung von **Bombesin** Derivaten mit prosthetischen Gruppen. Es gelang, das Peptid mit einer Ausbeute von über 60 % zu markieren. Durchgeführte Synthesen im Vial erbrachten dagegen nur 5-20 % Markierungsausbeuten.⁽¹⁶⁰⁾

LU et al. synthetisierten ebenfalls mit dem NanoTek Modul das Radiopharmakon **[¹⁸F]Fallypride**. Sie gingen vom Tosylat Precursor aus und verglichen ihre Ergebnisse mit den konventionellen Vial Synthesen. Sie stellten fest, dass wesentlich weniger Precursor in der mikrofluiden Synthese eingesetzt werden musste als im Vial (20 µg vs. 2 mg), um Markierungsausbeuten von 88 % zu erreichen.^(170, 171)

Die Arbeitsgruppe UNGERSBOECK et al. stellte 2011 einen weiteren Vergleich zwischen Synthesen mit konventionellen Reaktionsvorlagen (V-Vial bzw. automatisiertes Modul GE TRACERlab Fx) und mit dem mikrofluiden System NanoTek (Advion) an. Für die Synthese eines Adenosin A₃-Rezeptor Radiopharmakons (**[¹⁸F]FE@SUPPY:2**) aus dem entsprechenden Tosylat Precursor und [¹⁸F]KF·K₂₂₂ wurden bei gleicher Precursorkonzentration (20 mg/ml) mit dem mikrofluiden NanoTek System höhere Markierungsausbeuten erhalten (99,5 ± 0,7 %) als mit den konventionellen Vorlagen (45,6 ± 32,0 %). Fortführende Untersuchungen ergaben außerdem Vorteile hinsichtlich weiterer Parametern. Mit dem NanoTek Modul konnte die Verweildauer der Reaktanden im Reaktor von 20 min (konventionell) auf 0.5 min und die totale Synthesezeit von 65 min

(konventionell) auf 52 min verkürzt werden. Die eingesetzte Precursormenge ließ sich von 10 mg (konventionell) auf 1 mg minimieren. Neben den bereits erläuterten Vorteilen der fluiden Synthesetechnik können diese Ergebnisse auch mit der höher einstellbaren Temperatur von 80 °C (konventionell) auf 180 °C erklärt werden. Dies ist durch den Einsatz von **BPRs (Back Pressure Regulators)** möglich. Allerdings wurde sowohl mit dem mikrofluiden System als auch mit den konventionellen Vorlagen ein Verlust der eingesetzten Radioaktivität von 20-30 % während der Synthese festgestellt.⁽¹⁶⁸⁾

Dieselbe Arbeitsgruppe untersuchte 2012 die Synthese eines weiteren ¹⁸F-Radiopharmakons mit dem NanoTek System. [¹⁸F]**Altanserin** konnte mit einer Ausbeute von etwa 54 % markiert werden bei einem Einsatz von 2 mg Precursor. Bis dahin beschriebene konventionelle Methoden erforderten wenigstens 10 mg Precursor für die erfolgreiche Umsetzung.⁽¹⁶⁹⁾

Auch die Arbeitsgruppe BOUVET et al. konnte anhand verschiedener Beispiele nachweisen, dass mit dem mikrofluiden Synthesemodul weniger Precursor für gute Ausbeuten eingesetzt werden muss als in konventionellen Synthesen:^(152, 158)

- [¹⁸F]FET: 2 mg (NanoTek) vs. 20 mg (konventionell)
- Peptidmarkierung mit [¹⁸F]FDG: 0.25 mg (NanoTek) vs. 5 mg (konventionell)

Für hohe spezifische Aktivitäten von Radiopharmaka (**true tracer concept**) sind möglichst geringe Mengen an Precursor essentiell. Anhand der oben beschriebenen Beispiele wird deutlich, dass die Mikrofluidik hinsichtlich dieser Anforderung einen enormen Vorteil bietet.⁽¹⁷²⁾

2. Ziel der Arbeit

In dieser Arbeit sollen die radiochemischen Synthesen verschiedener ^{18}F -Radiopharmaka beginnend bei der Bereitstellung des ^{18}F Fluorids bis hin zur Aufreinigung des Produktes untersucht werden. Für die Synthesen wurde von der Firma Elysia-raytest GmbH ein Prototyp eines fluiden Durchflussreaktors bereitgestellt. Im Rahmen eines ZIM-Kooperationsprojektes wurden folgende Hauptziele definiert:

1. Standardisierung einer Methode zur Radionuklidbereitstellung von ^{18}F Fluorid
2. Automatisierte Synthese von ^{18}F FDG als „Proof of Principle“ auf einem fluiden Durchflussreaktor der Firma Elysia-raytest GmbH (Erstellung und Optimierung eines geeigneten Syntheseprogrammes inklusive Aufreinigung)
3. Automatisierte zweistufige Synthese von ^{18}F FEB und ^{18}F FEC auf einem fluiden Durchflussreaktor der Firma Elysia-raytest GmbH (Erstellung und Optimierung eines geeigneten Syntheseprogrammes inklusive Aufreinigung der beiden Syntheseschritte)
4. Synthese eines neuartigen ^{18}F -PET-Tracers mithilfe von Siliciumbausteinen als prosthetische Gruppen

Für die Bereitstellung des ^{18}F Fluorids sind in der Literatur bereits verschiedene Varianten neben der häufig genutzten Methode der azeotropen Trocknung mit Kryptofix 222 beschrieben worden. (88, 89, 92, 100, 101)

Ein Ziel dieser Arbeit ist es, eine geeignete und effiziente Methode für die Vorbereitung des ^{18}F Fluorids für die nachfolgenden Synthesen auf dem fluiden Durchflussreaktor zu erarbeiten. Die so erarbeitete Methode soll mit der etablierten Methode der azeotropen Trocknung des ^{18}F Fluorids mit Kryptofix hinsichtlich der möglichen Ausbeuten der Syntheseprodukte verglichen werden.

Ein weiteres Ziel dieser Arbeit ist die Übertragung der einstufigen Synthesen von ^{18}F FDG und ^{18}F FEB sowie der zweistufigen Synthese zum ^{18}F FEC auf den fluiden Durchflussreaktor der Firma Elysia-raytest GmbH. Dabei müssen ein funktionierendes Syntheseprogramm mithilfe der Software erstellt und geeignete Syntheseparameter (Temperatur, Durchflussgeschwindigkeit, Precursorkonzentration, etc.) ermittelt und optimiert werden.

Weiterhin sollen die in der Literatur genannten Vorteile eines fluiden Durchflussreaktors gegenüber dem Reaktionsvial nachgewiesen werden.^(151, 155, 157, 167, 174)

Ein entscheidender Parameter ist hierbei der minimal mögliche Precursor-Einsatz (für eine hohe spezifische Molare Aktivität des Produktes) für die maximal mögliche Ausbeute für beide Synthesevorlagen (Vial vs. Reaktor).

Das vierte Ziel dieser Arbeit ist die Synthese einer neuartigen ^{18}F -markierten Verbindung für die PET-Diagnostik. Dabei sollen prosthetische Gruppen in Form von Siliciumbausteinen zum Einsatz kommen, die eine milde Radiomarkierung ermöglichen.^(61, 62, 65, 71)

Eine geeignete Syntheseroute für eine Verbindung bestehend aus einem Siliciumbaustein und einem Peptid, welches spezifisch an einen in bestimmten Tumorzellarten über-exprimierten Zielrezeptor bindet, soll erarbeitet werden. Beim Gastrin ausschüttenden Peptidrezeptor (GRP) tritt diese vermehrte Häufigkeit in Tumoren in Brust, Prostata, Lunge und Bauchspeicheldrüse auf. Der GRP ist ein Zielrezeptor für das Peptid Bombesin. Wird dieses Peptid mit einem Radionuklid wie ^{18}F Fluorid gekoppelt, so ist eine Diagnostik mittels PET bezüglich der genannten Tumore möglich, wenn das ^{18}F -markierte Peptid an den GRP im Tumor bindet.^(121, 142)

Da natürliches Bombesin allerdings nur eine Plasmahalbwertszeit von 2-3 min hat, wurde in dieser Arbeit ein stabileres und verkürztes Derivat für die Synthese des neuartigen ^{18}F -PET-Tracers gewählt: (D-Phe6,Leu-NHEt13,des-Met14)-Bombesin(6-14).^(121, 123, 125, 128)

Die Radiomarkierung dieser Verbindung soll ebenfalls auf den fluiden Durchflussreaktor übertragen und mit verschiedenen ^{18}F -Fluoridvorbereitungsmethoden durchgeführt und ausgewertet werden.

3. Ergebnisse und Diskussion

Die Präsentation der Ergebnisse und die Diskussion dieser erfolgt in 4 Abschnitten. Der erste Abschnitt befasst sich mit der Radionuklidvorbereitung von [^{18}F]Fluorid für die Synthese. Wie es bereits von mehreren Forschungsgruppen nachgewiesen wurde, ist eine azeotrope Trocknung des [^{18}F]Fluorids mit Kryptofix 222 oder ähnlichen Phasen-Transfer-Katalysatoren für Radiomarkierungen nicht zwingend erforderlich.^(88, 89, 92, 93, 94)

In dieser Arbeit wird die Entwicklung einer weiteren, schnellen und effizienten Methode zur Bereitstellung des [^{18}F]Fluorids ohne azeotrope Trocknung anhand der Synthesen von acetylgeschützter [^{18}F]FDG und [^{18}F]FEB untersucht.

Im zweiten Abschnitt wird diese neu entwickelte Methode mit der etablierten Vorgehensweise, der azeotropen Trocknung mit Kryptofix 222, verglichen. Außerdem sollen die Vorteile der Verwendung eines fluiden Durchflussreaktors gegenüber dem Reaktionsvial verdeutlicht werden. Neben den Synthesen von acetylgeschützter [^{18}F]FDG und [^{18}F]FEB wurden außerdem die Synthese von [^{18}F]FB und die Radiomarkierungen der Siliciumbausteine *p*-(Di-*tert*-butylfluorsilyl)benzaldehyd (Abkürzung F-Si) und *p*-(Di-*iso*-propylsilyl)benzaldehyd (Abkürzung H-Si) durchgeführt und verglichen, inwieweit eine Minimierung der Precursor Konzentration im Vial und im Durchflussreaktor mit den verschiedenen Methoden der Vorbereitung des [^{18}F]Fluorids möglich ist.

Der dritte Abschnitt beschreibt die Entwicklung eines kompletten Syntheseprogramms im fluiden Durchflussreaktor inklusive der Aufreinigung und Elution des Endproduktes anhand der einstufigen Synthesen von [^{18}F]FDG und [^{18}F]FEB und der zweistufigen Synthese von [^{18}F]FEC.

Im letzten Abschnitt erfolgt die Beschreibung der Synthese eines neuen ^{18}F -PET-Tracers aus den Siliciumbausteinen H-Si bzw. F-Si, L-Cysteinsäure und dem Peptid (D-Phe₆,Leu-NHEt₁₃,des-Met₁₄)-Bombesin (6-14).

Während der Diskussion der Ergebnisse werden verschiedene Parameter der durchgeführten Synthesen miteinander verglichen. Nachfolgend werden die verwendeten Begriffe definiert.

Bei der Radionuklidvorbereitung verwendete Begriffe:

- **Radioaktivitätsverlust nach Fixierung (%)**

Die wässrige ^{18}F -Fluoridlösung wird auf eine Kartusche, bestehend aus einer silicabasierten Anionenaustauscher-Matrix, gegeben. Der Radioaktivitätsverlust gibt

an, wieviel [^{18}F]Fluorid nicht auf der Kartusche getrappt werden konnte. Diese Angabe ist vor allem bei den selbstgebauten Anionenaustauscher-Kartuschen von Bedeutung.

- **Radioaktivitätsverlust nach Waschen (%)**

Nachdem die ^{18}F -Fluoridlösung auf der Kartusche fixiert wurde, wird die Kartusche mit Wasser und Acetonitril bzw. nur Acetonitril gewaschen. Der Radioaktivitätsverlust gibt an, wieviel [^{18}F]Fluorid bei diesem Waschvorgang nicht auf der Kartusche verblieben ist. Diese Angabe ist vor allem bei den selbstgebauten Anionenaustauscher-Kartuschen von Bedeutung.

- **Elutionsausbeute (%)**

Die Elutionsausbeute gibt an, wieviel des auf einer Anionenaustauscher-Kartusche fixierten [^{18}F]Fluorids mit dem gewählten Elutionsmittel wieder eluiert werden konnte.

Bei den Radiosynthesen verwendete Begriffe:

- **Ausbeute in Lösung (%)**

Die Ausbeute in Lösung gibt das Verhältnis an Endprodukt gegenüber freiem [^{18}F]Fluorid in der vorhandenen Radioaktivität der Reaktionslösung an. Dazu wird eine Probe der Reaktionslösung nach abgeschlossener Reaktionszeit ohne weitere Aufreinigung durch Dünnschichtchromatographie in ungebundenes [^{18}F]Fluorid und im Endprodukt gebundenes [^{18}F]Fluorid aufgetrennt und das Verhältnis der Radioaktivitäten im Gammacounter vermessen.

- **Radiochemische Ausbeute (%)**

Die radiochemische Ausbeute gibt prozentual das Verhältnis von der im Endprodukt gebundenen, zeitkorrigierten Radioaktivität zur anfangs eingesetzten Radioaktivität an. Dazu wird die gefundene Radioaktivität in der Reaktionslösung auf den Anfangszeitpunkt korrigiert, die gebundene Radioaktivität im Endprodukt mittels der Ausbeute in Lösung bestimmt und dann prozentual auf die anfangs eingesetzte Radioaktivität bezogen.

- **Radioaktivitätsverlust (%)**

Der Radioaktivitätsverlust gibt an, welcher Anteil der eingesetzten Radioaktivität nicht im Endprodukt oder im Abfall wiedergefunden wurde und im Reaktionsvial

oder auf dem fluiden Durchflussreaktor in den Kapillaren oder Gefäßen verblieben ist.

3.1 Standardisierung der Radionuklidbereitstellung von [¹⁸F]Fluorid

3.1.1 Optimale Temperaturen für die Synthesen

Um geeignete Syntheseparameter für die Synthesen von [¹⁸F]FDG und [¹⁸F]FEB auf dem fluiden Durchflussreaktor-System zu finden, wurden die Synthesen zunächst im Reaktionsvial bei verschiedenen Temperaturen untersucht. Die Radionuklidvorbereitung erfolgte durch azeotrope Trocknung mit Kryptofix 222 und Kaliumcarbonat.

Das nach der Produktion im Zyklotron in wässriger Lösung vorliegende [¹⁸F]Fluorid ist ein schwaches Nukleophil und muss für die Reaktion in einem aprotischen Lösungsmittel aktiviert und getrocknet werden. Dazu wird das [¹⁸F]Fluorid auf einem QMA Plus Light Anionenaustauscher konzentriert, welcher zuvor mit Hydrogencarbonat konditioniert wurde. Die [¹⁸F]Fluorid-Ionen verbleiben durch Ionenaustausch gegen die Hydrogencarbonat-Ionen auf der Kartusche und können nachfolgend mit einem geeigneten Lösungsmittel eluiert werden. Dazu wird eine Lösung aus Acetonitril, Kryptofix 222 und Kaliumcarbonat verwendet (siehe Experimenteller Teil, Kapitel 5.5, **Methode B**). Nach dem Eluieren folgt eine mehrfache azeotrope Trocknung unter Zugabe von Acetonitril unter einem Argonstrom. Nach dem Trocknen wird das [¹⁸F]Fluorid in 500 µl Acetonitril aufgenommen und steht für weitere Reaktion zur Verfügung. Kryptofix 222 fungiert hier als Phasen-Transfer-Katalysator, da Kaliumfluorid schwer löslich und auch, aufgrund der geringen Nukleophilie, wenig reaktiv im Reaktionsmedium Acetonitril ist. Die Kaliumkationen werden durch Kryptofix komplexiert und tragen dadurch zum Phasentransfer der [¹⁸F]Fluorid-Ionen in Acetonitril bei. Außerdem wird die Reaktivität der [¹⁸F]Fluorid-Ionen wegen des erhöhten Abstandes zu den Kaliumkationen durch die Komplexbildung erhöht.

Der Precursor für die Synthese von acetylgeschützter [¹⁸F]FDG ist Tetraacetyl-Mannosetriphat, welches durch direkte nukleophile Substitution unter Walden-Inversion nach einem S_N2-Mechanismus mit [¹⁸F]Fluorid markiert wird:

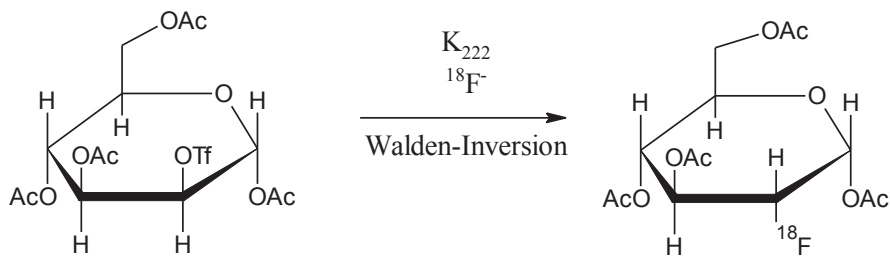


Abbildung 3.1: Markierung von Tetraacetyl-Mannose-triflat mit $[^{18}\text{F}]$ Fluorid

Im Reaktionsvial wurden 500 μl ^{18}F -Fluoridlösung mit 10 mg Tetraacetyl-Mannose-triflat in 500 μl Acetonitril 15 Minuten bei verschiedenen Temperaturen erhitzt:

Temperatur ($^{\circ}\text{C}$)	Ausbeute in Lösung $[^{18}\text{F}]$ FDG (%)
80	52
85	69
90	84
100	91

Tabelle 3.1: Synthese von acetylgeschützter $[^{18}\text{F}]$ FDG im Reaktionsvial, 10 mg Precursor, 15 min

Eine Temperaturabhängigkeit der Reaktion wird deutlich. Die ideale Temperatur für die Synthese von acetylgeschützter $[^{18}\text{F}]$ FDG liegt bei 95-100 $^{\circ}\text{C}$. Unter diesen Bedingungen sind Ausbeuten in Lösung von über 90 % möglich, was gut mit Ergebnissen aus der Literatur übereinstimmt.^(36, 89, 92, 94)

Der Precursor für die Synthese von $[^{18}\text{F}]$ FEB ist 2-Bromethyl-4-nitrobenzensulfonat. Es wird bei Raumtemperatur aus Bromethanol, *p*-Nitrobenzensulfonylchlorid und der Hilfsbase 1,2,2,6,6-Pentamethylpiperidin (PMP) hergestellt:

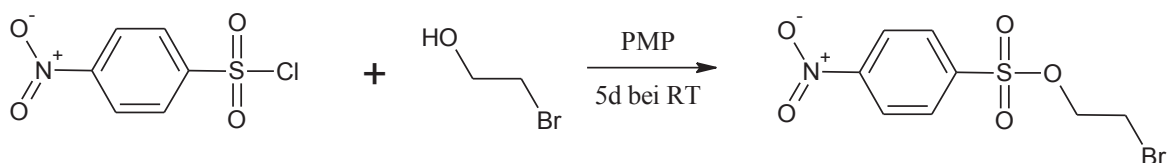


Abbildung 3.2: Synthese von 2-Bromethyl-4-nitrobenzensulfonat

Abgangsgruppe in diesem Molekül ist das Nosylat, welches bei der anschließenden nukleophilen Substitution durch $[^{18}\text{F}]$ Fluorid ausgetauscht wird:

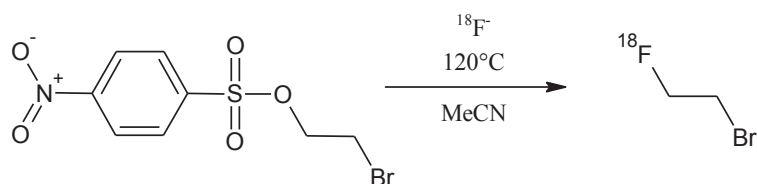


Abbildung 3.3: Markierung von 2-Bromomethyl-4-nitrobenzensulfonat mit [^{18}F]Fluorid

Nachfolgende **Tabelle 3.2** fasst die ersten Ergebnisse zur Synthese von [^{18}F]FEB zusammen:

Temperatur (°C)	Ausbeute in Lösung [^{18}F]FEB (%)
88-90	66
88-90	65
100-105	73
115-120	83
115-120	85

Tabelle 3.2: Synthese von [^{18}F]FEB im Reaktionsvial, 6 mg Precursor, 15 min

Die höchsten Ausbeuten in Lösung bei der Synthese von [^{18}F]FEB wurden bei einer Reaktionstemperatur von 115-120 °C erhalten. Ähnliche Ergebnisse sind in der Literatur zu finden.^{(45, 116).}

Der nächste Schritt bestand darin, die Synthesen von acetylgeschützter [^{18}F]FDG und [^{18}F]FEB auf das fluide Durchflussreaktor-System zu übertragen. Eine einfache Version des Reaktors bestand zunächst aus nur 2 Pumpen und einer PEEK-Kapillare (Reaktor 1), welches durch ein beheiztes Glykolbad auf die gewünschte Temperatur gebracht wird (**Abbildung 3.4**).

Die PEEK-Kapillare hat einen Durchmesser von 0.75 mm bzw. 0.5 mm und eine maximalen Länge von 10 m. Die vorbereitete ^{18}F -Fluoridlösung in 500 μl Acetonitril wurde über Pumpe 1 (blaue Linie) aufgezogen und der Precursor in 500 μl Acetonitril über Pumpe 2 (grüne Linie). Nach beendeter Zuführung der Edukte zum Reaktor wird mit Acetonitril kontinuierlich aus den Vorratsgefäßen 2 und 5 nachgespült (rote Linie). Die Reaktionsmischung wurde am Ende der Kapillare aufgefangen (gelbe Linie) und mittels Dünnschichtchromatographie vermessen.

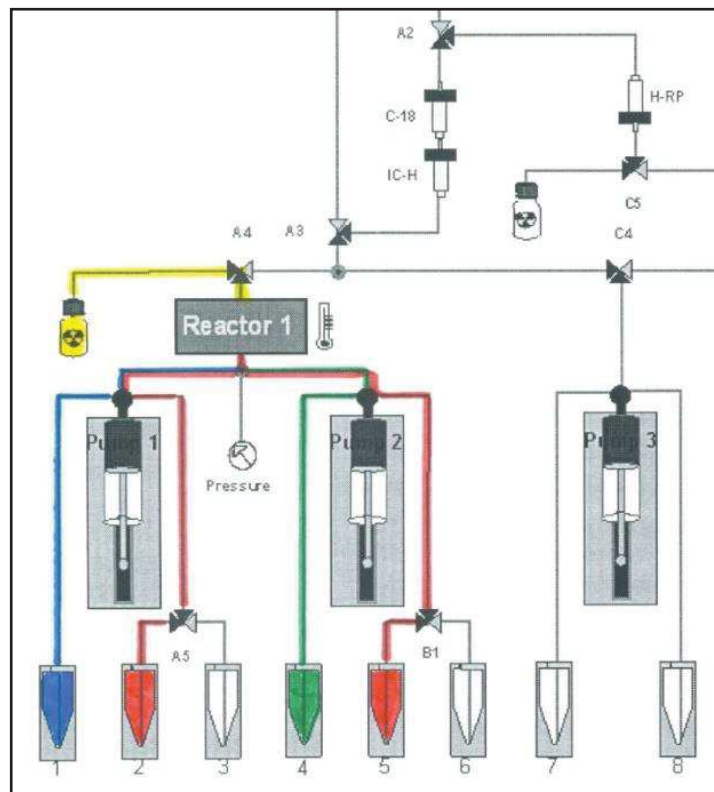


Abbildung 3.4: Aufbau des einfachen Durchflussreaktors bestehend aus 2 Pumpen und einer PEEK-Kapillare

3.1.2 Untersuchungen zur Radioaktivitätsverteilung

Neben der Temperatur mussten weitere Parameter wie ein geeigneter Gegendruck gefunden werden. In ersten Versuchen auf dem fluiden Durchflussreaktor wurde zunächst ohne Gegendruck mit verschiedenen Durchflussgeschwindigkeiten gearbeitet. Es stellte sich jedoch heraus, dass der größte Anteil der Radioaktivität gleich in den ersten Fraktionen den Reaktor verließ und die Ausbeute in Lösung nur gering war. Spätere Fraktionen enthielten nur noch geringe Mengen Radioaktivität, wiesen jedoch einen höheren Produktanteil auf. Ein Gegendruckventil ist also notwendig, da sonst vermutlich durch Sieden der Mischung Dampfphasen entstehen und das [^{18}F]Fluorid die Kapillare unabhängig von der eingestellten Durchflussgeschwindigkeit zu schnell passiert, während der Precursor, aufgrund seiner Molekülgröße und seiner besseren Löslichkeit in Acetonitril mit der Durchflussgeschwindigkeit die Kapillare wesentlich langsamer durchläuft. Precursor und [^{18}F]Fluorid haben somit nur eine geringe Kontaktzeit, was zu geringen Ausbeuten führt.

Die Radioaktivitätsverteilung von rein wässriger ^{18}F -Fluoridlösung wurde auf der Anlage mit einem Gegendruckventil von 2.8 bar (40 psi) und einer PEEK-Kapillare mit einen

Durchmesser von 0.75 mm bei 3 verschiedenen Temperaturen (30 °C, 90 °C, 120 °C) untersucht. Bei einer Durchflussgeschwindigkeit von 450 µl/min wurden Fraktionen mit einer Zeitdifferenz von 2 Minuten (0,8-0,9 ml) gesammelt und die enthaltene Radioaktivität gemessen. Daraus ergaben sich die in **Abbildung 3.5** dargestellten Verteilungen.

Bei Temperaturen bis zu 90 °C ist das Gegendruckventil von 2.8 bar ausreichend. Die Radioaktivität kommt in einem Bereich von 4 bis 8 ml. Wird die Temperatur jedoch weiter auf bis zu 120 °C erhöht, so muss der Gegendruck angepasst werden, da sonst, wie bereits in Reaktionsversuchen ohne Gegendruckventil festgestellt, die Radioaktivität nicht mit der vorgegebenen Durchflussgeschwindigkeit die Kapillare passiert, sondern mit sehr hoher Geschwindigkeit unkontrolliert durch die Kapillare strömt.

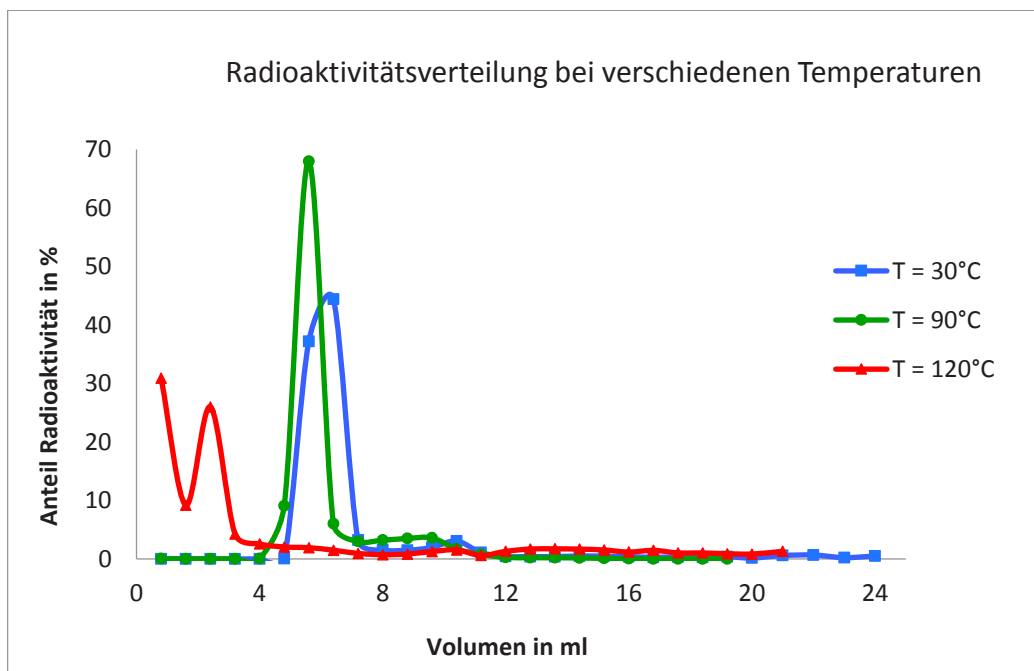


Abbildung 3.5: Radioaktivitätsverteilung von wässrigem [¹⁸F]Fluorid bei einem Gegendruck von 2.8 bar, PEEK-Kapillare ID = 0.75 mm

Die Messung der Radioaktivitätsverteilung wurde bei 120 °C mit einem Gegendruckventil von 5.2 bar (75 psi) wiederholt und ergab dann einen identischen Kurvenverlauf zur Radioaktivitätsverteilung zwischen 30-90 °C. Die so ermittelte Hauptfraktion der Radioaktivität wurde in nachfolgenden Versuchen zur Ausbeutebestimmung herangezogen.

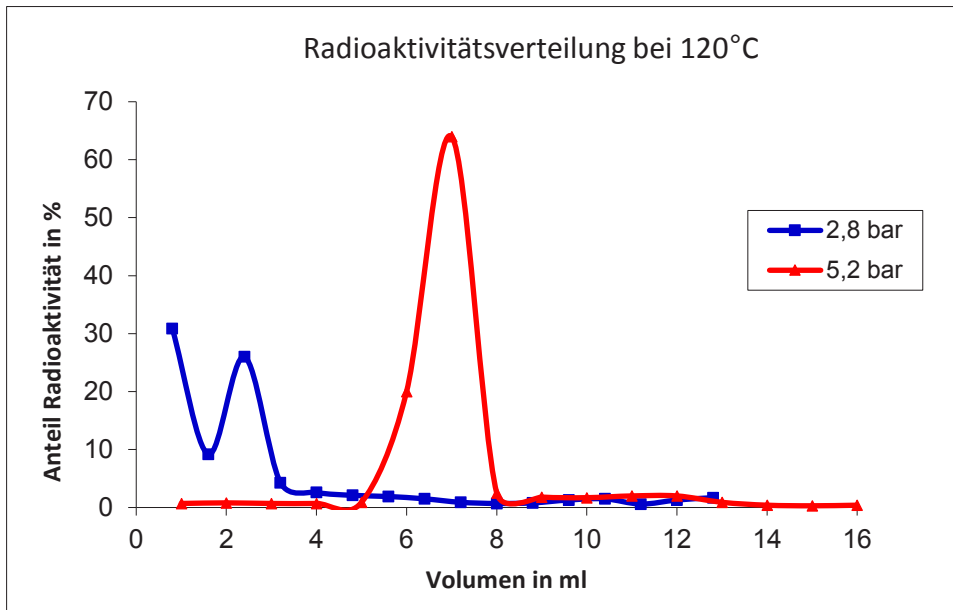


Abbildung 3.6: Radioaktivitätsverteilung von wässrigem $[^{18}\text{F}]$ Fluorid bei 120°C , PEEK-Kapillare ID = 0.75 mm

Um das Reaktionsvolumen im Reaktor weiter zu minimieren, wurde eine weitere PEEK-Kapillare mit einem Kapillardurchmesser von 0.5 mm und einer gleicher Länge von 10 m im fluiden Durchflussreaktor zum Einsatz gebrachte. Es wurden analog Untersuchungen zur Radioaktivitätsverteilung mit einem Gegendruckventil von 5.2 bar durchgeführt, um die Hauptfraktion der Radioaktivität zu bestimmen. Die Radioaktivität kommt dann in einem Bereich von 1.5-6.5 ml.

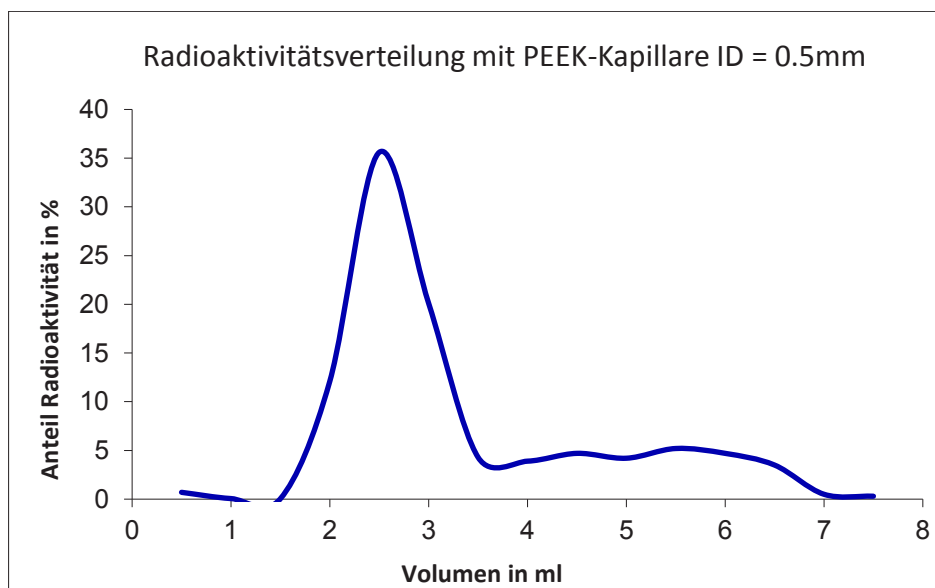


Abbildung 3.7: Radioaktivitätsverteilung von wässrigem $[^{18}\text{F}]$ Fluorid mit Gegendruck von 5.2 bar und PEEK-Kapillare ID = 0.5 mm

Um Sicherzustellen, dass das $[^{18}\text{F}]$ Fluorid immer mit der vorgegebenen Durchflussgeschwindigkeit die Kapillare passiert und auch im Hinblick auf die hohe Reaktionstemperatur während der Synthese von $[^{18}\text{F}]$ FEB, wurde das Gegendruckventil von 5.2 bar für weitere Versuche beibehalten und auch bei niedrigeren Temperaturen nicht mehr gegen 2.8 bar ausgetauscht.

Im Anschluss wurde die Radioaktivitätsverteilung von gebundenen $[^{18}\text{F}]$ Fluorid in Abhängigkeit vom eingesetzten Phasentransferpartner, Kryptofix oder TBAOH untersucht und es ergab sich ein Vorteil der Tetraalkylammonium-Verbindung:

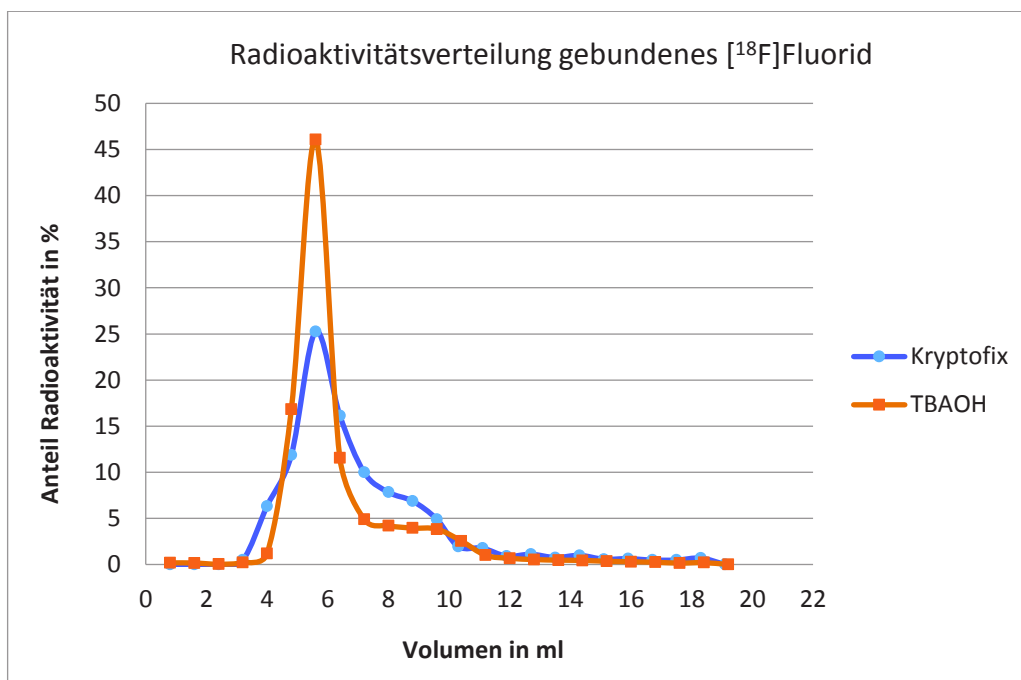


Abbildung 3.8: Radioaktivitätsverteilung von $[^{18}\text{F}]$ Fluorid mit verschiedenen Ionenpaaren

Sowohl das Ionenpaar Kalium/Kryptofix als auch TBAOH zeigen mit $[^{18}\text{F}]$ Fluorid eine ähnliche Verteilung, die sich mit den Messungen der wässrigen ^{18}F -Fluoridlösung decken. Jedoch ist zu erkennen, dass sich die ^{18}F -Fluoridlösung mit Kryptofix breiter verteilt, als mit TBAOH. Durch eine schmalere Verteilung wird der Kontakt mit dem Precursor im Durchflussreaktor verbessert.

3.1.3 Die Durchflussgeschwindigkeit im Reaktor

Die Durchflussgeschwindigkeit ist entscheidend für die Reaktionsdauer. Es wurden verschiedene Durchflussgeschwindigkeiten im fluiden Durchflussreaktor eingestellt, wobei sich 450 $\mu\text{l}/\text{min}$ als geeignet erwiesen, wie nachfolgende Ergebnisse der Synthese von acetylgeschützter [^{18}F]FDG zeigen:

Flow ($\mu\text{l}/\text{min}$)	PEEK-Kapillare Durchmesser (mm)	Temperatur ($^{\circ}\text{C}$)	Ausbeute in Lösung [^{18}F]FDG (%)
2000	0.75	95	22
900	0.75	95	20
450	0.75	95	71
180	0.50	95	83

Tabelle 3.3: Synthese von acetylgeschützter [^{18}F]FDG im Durchflussreaktor bei verschiedenen Flussgeschwindigkeiten

Die niedrigen Ausbeuten bei Durchflussgeschwindigkeiten von 900 bzw. 2000 $\mu\text{l}/\text{min}$ können durch die zu hoch gewählte Durchflussgeschwindigkeit erklärt werden. Erst bei einer Durchflussgeschwindigkeit von 450 $\mu\text{l}/\text{min}$ ist die Verweildauer der Reaktanden im Reaktor ausreichend, um gute Ausbeuten in Lösung zu erhalten. Eine geringere Durchflussgeschwindigkeit als 450 $\mu\text{l}/\text{min}$ wurde bei einer PEEK-Kapillare mit einem Durchmesser von 0.75 mm im einfachen Durchflussreaktor (siehe **Abbildung 3.4**) nicht gewählt, damit die angestrebte Reaktionszeit von 15 Minuten im Durchflussreaktor nicht überschritten wird. Im später verwendeten komplexeren Durchflussreaktor-System mit eingebauten Kartuschen für die Aufreinigung der Produkte wurde eine dünnere PEEK-Kapillare mit einem Durchmesser von 0.5 mm gewählt (siehe **Abbildungen 3.19** bzw. **3.24**). In diesem System wurde die Durchflussgeschwindigkeit noch weiter auf 180 $\mu\text{l}/\text{min}$ (im Syntheseprogramm = 3 $\mu\text{l}/\text{s}$) herabgesetzt, um die Produkte vollständig auf den Kartuschen fixieren zu können. Um unter diesen Bedingungen die Reaktionszeit von 15 Minuten einhalten zu können, wurde die Länge der PEEK-Kapillare auf die Hälfte gekürzt. Die Ausbeuten in Lösung von [^{18}F]FDG lagen dann über 80 % (siehe dazu auch **Tabelle 3.20** im Kapitel 3.2.1).

3.1.4 Alternative Phasen-Transfer-Katalysatoren zum Kryptofix

Im Jahr 1976 fanden BAUDOT, JACQUE und ROBIN durch Untersuchungen an Ratten heraus, dass Kryptofix 222 eine akute toxische Wirkung hat, die nach Injektion einer Lösung bei Ratten innerhalb kurzer Zeit durch Krämpfe und Atemstillstand zum Tod führt.⁽³⁹⁾ Schlussfolgernd daraus muss das Kryptofix 222 nach erfolgter Synthese von [¹⁸F]FDG möglichst restlos entfernt werden. Für die Anwendung automatisierter Syntheseapparaturen ist diese Notwendigkeit eher nachteilig, da es mehrere Aufreinigungsstufen erfordert, die den automatisierten fluiden Syntheseprozess verkomplizieren und schwieriger machen. Als Alternative bieten sich Tetraalkylammonium-Verbindungen, wie TBAOH oder TPAOH an.

Die ¹⁸F-Fluoridvorbereitung wurde im weiteren Verlauf der Untersuchungen variiert, indem zunächst das Kryptofix 222 gegen TBAOH ausgetauscht wurde. Dazu wurden 20 µl einer 1M TBAOH-Lösung in 100 µl Wasser in gleicher Vorgehensweise mit Acetonitril azeotrop getrocknet und anschließend in wasserfreiem Acetonitril aufgenommen. Diese azeotrop getrocknete ¹⁸F-Fluoridlösung mit TBAOH wurde zur Synthese von acetylgeschützter [¹⁸F]FDG verwendet und ergab die in **Tabelle 3.4** gelisteten Ergebnisse:

Temperatur (°C)	Ausbeute in Lösung [¹⁸ F]FDG (%)
100	89
100	91

Tabelle 3.4: Synthese von acetylgeschützter [¹⁸F]FDG im Durchflussreaktor mit TBAOH

Damit konnte gezeigt werden, dass TBAOH ebenfalls für die Synthese von acetylgeschützter [¹⁸F]FDG geeignet ist.

3.1.5 Vorbereitung von [¹⁸F]Fluorid ohne azeotrope Trocknung

Aufgrund der Kurzlebigkeit von [¹⁸F]Fluorid (HWZ = 110 Minuten) muss die Synthese von ¹⁸F-Radiopharmaka möglichst zügig durchgeführt werden. Dabei spielt auch die Vorbereitung des Radionuklids für die Synthese eine wichtige Rolle. Das azeotrope Trocknen der ¹⁸F-Fluoridlösung ist zeitaufwendig und bedeutet sowohl einen Verlust an Radioaktivität durch die Aufreinigungsschritte als auch durch den radioaktiven Zerfall. Alternative Methoden wurden bereits in vielfältiger Weise untersucht, beispielsweise durch Verwendung

organischer Basen⁽⁸⁸⁾ oder durch die vorherige Herstellung und azeotrope Trocknung des Elutionsmittels.⁽⁹²⁾

Bei der Vorbereitung der ¹⁸F-Fluoridlösung sind verschiedene Faktoren entscheidend. Eine alternative Methode ist nur dann geeignet, wenn folgende Zielsetzungen erfüllt werden:

- Zeitersparnis im Gegensatz zur Methode der azeotropen Trocknung
- Wenig Radioaktivitätsverlust nach Fixierung des [¹⁸F]Fluorids auf dem Anionenaustauscher
- Wenig Radioaktivitätsverlust nach Waschen des Anionenaustauschers mit trockenem Lösungsmittel
- Hohe Elutionsausbeute, das heißt möglichst quantitative Elution des [¹⁸F]Fluorids vom Anionenaustauscher
- Hohe Ausbeuten an Produkt in einer nachfolgenden Reaktion
- Keine zusätzlichen Aufreinigungsschritte gegenüber der Verwendung von Kryptofix 222

Für eine hohe Elutionsausbeute sind zum einen eine bestimmte Konzentration an Phasen-Transfer-Ionen und zum anderen auch ein spezifischer Wasseranteil notwendig. Beide Faktoren sollten wiederum aber so geringgehalten werden, um Ausbeuteverluste am gewünschten Produkt durch die Konkurrenzreaktionen der möglichen nukleophilen Substitutionen von Wasser oder auch von Hydroxid-Ionen zu vermeiden.

Werden die bisherigen Elutionsausbeuten an [¹⁸F]Fluorid mit den azeotrop getrockneten Elutionsmitteln Kryptofix 222 und TBAOH verglichen, wird deutlich, dass die Elutionsausbeuten mit TBAOH konstanter und höher liegen ($96 \pm 3 \%$), während mit Kryptofix tendenziell schwankende und eher geringere Elutionsausbeuten zu erwarten sind ($80 \pm 7 \%$):

Eluent	Elutionsausbeute (%)	Elutionsausbeute (%)	Elutionsausbeute (%)	Elutionsausbeute (%)	Elutionsausbeute (%)
Kryptofix	83	79	86	90	63
TBAOH	97	90	96	99	99

Tabelle 3.5: Elutionsausbeuten von [¹⁸F]Fluorid

Um einen Zeitgewinn bei der Vorbereitung des [^{18}F]Fluorids zu erhalten, ist ein Weg zum Ziel, auf die azeotrope Trocknung zu verzichten. In nachfolgenden Untersuchungen wurden verschiedene Parameter, die bei der Vorbereitung des [^{18}F]Fluorids zum Einsatz kommen, näher untersucht, um das auf der Anionenaustauscher-Kartusche fixierte [^{18}F]Fluorid möglichst schnell und trocken sowie in einem möglichst kleinen Volumen zu eluieren.

3.1.5.1 Minimierung des Volumens der ^{18}F -Fluoridlösung vor der Synthese

Für die nachfolgenden Versuche wurde eine 40 % TPAOH-Lösung verwendet. Nach Bedarf wurde über Anionenaustauscher eine TPAHCO_3 - bzw. eine $(\text{TPA})_2\text{CO}_3$ -Lösung hergestellt. Im weiteren Text werden bei der Beschreibung der Ergebnisse zur Vereinfachung die Volumina angegeben. In nachfolgender **Tabelle 3.6** sind die Volumina für die entsprechenden Stoffmengen zusammengefasst.

Eluent	Volumen μl	Stoffmenge μmol
TPAOH	10	19,7
TPAOH	20	39,4
TPAHCO_3	10	16,2
TPAHCO_3	20	32,4
$(\text{TPA})_2\text{CO}_3$	10	9,3
$(\text{TPA})_2\text{CO}_3$	20	18,6

Tabelle 3.6: Stoffmengen der TPA-Komponenten

Nach der Fixierung des [^{18}F]Fluorids auf der Anionenaustauscher-Kartusche, wurde mit trockenem Acetonitril gewaschen und anschließend mit einer 40%igen TPAOH-Lösung (20 μl in 500 μl Acetonitril) eluiert. **Tabelle 3.7** zeigt, dass das [^{18}F]Fluorid mit dieser Methode nahezu quantitativ mit Ausbeuten zwischen 94-99 % eluiert werden kann. Das Eluat wurde dann mit 2 ml Acetonitril verdünnt. Ziel war es, die azeotrope Trocknung auszulassen und dafür den störenden Wasseranteil bzw. die störenden OH-Ionen durch die ausreichende Verdünnung mit Acetonitril zu minimieren. Für die Synthese wurden 500 μl dieser Vorratslösung entnommen.

Im fluiden Durchflussreaktor wurden durch Einsatz dieser ^{18}F -Fluoridlösung die Synthesen von acetylgeschützter [^{18}F]FDG und [^{18}F]FEB untersucht. Für die Synthese von [^{18}F]FEB wurde zum Vergleich die Synthese im Reaktionsvial durchgeführt.

Die Ergebnisse in den **Tabellen 3.7 und 3.8** zeigen, dass mit TPAOH sehr hohe Ausbeuten in Lösung als auch hohe radiochemische Ausbeuten ohne die zeitaufwendige azeotrope Trocknung erhalten werden können:

Elutionsausbeute (%)	Ausbeute in Lösung [¹⁸ F]FDG (%)	Radiochemische Ausbeute [¹⁸ F]FDG (%)
94	88	66
	94	71
98	79	62
	97	90
99	92	85
97	87	80

Tabelle 3.7: Synthese von acetylgeschützter [¹⁸F]FDG, Durchflussreaktor, 10 mg Precursor, 95-100 °C, 500 µl ¹⁸F-Fluoridvorratslösung (20 µl TPAOH/2500 µl Acetonitril), ohne azeotrope Trocknung

Precursor (mg)	Reaktionsvorlage	Ausbeute in Lösung [¹⁸ F]FEB (%)
3.2	Durchflussreaktor	80 ± 3
3.2	Vial	55 ± 17
1.6	Durchflussreaktor	78 ± 6

Tabelle 3.8: Synthese von [¹⁸F]-FEB, 1.6-3.2 mg Precursor, 120 °C, 500 µl ¹⁸F-Fluoridvorratslösung (20 µl TPAOH/2500 µl Acetonitril), ohne azeotrope Trocknung

Der Vergleich der Reaktionen im fluiden Durchflussreaktor und in einem herkömmlichen Reaktionsgefäß zeigt, dass die Ausbeuten im fluiden Durchflussreaktor meist deutlich höher liegen und reproduzierbarer sind, während sie im Reaktionsgefäß stärkeren Schwankungen unterliegen. Die Minimierung der Precursormenge und ein detaillierter Vergleich zwischen Reaktionsvial und fluiden Durchflussreaktor werden im späteren Kapitel 3.2 erfolgen.

Mit der bisher verwendeten Methode zur Vorbereitung von [¹⁸F]Fluorid konnten acetylgeschützte [¹⁸F]FDG mit einer Ausbeute in Lösung von 90 ± 5 % und [¹⁸F]FEB mit einer Ausbeute in Lösung von 80 ± 3 % im fluiden Durchflussreaktor hergestellt werden. Für diese Synthesen wurde TPAOH als Phasentransferverbindung verwendet und die ¹⁸F-Fluoridlösung ohne weitere Trocknung aber mit ausreichender Verdünnung in Acetonitril eingesetzt. Die Verdünnung ist notwendig, um die Konzentration an Wasser und auch an störenden Hydroxid-Ionen in der Lösung weitgehend herabzusetzen, jedoch ist das so

entstehende Gesamtvolumen von 2 ml recht groß, da das angestrebte Ausgangsvolumen für die fluide Synthese mit [^{18}F]Fluorid maximal 500 μl betragen soll.

Das Verdünnungsvolumen der ^{18}F -Fluoridvorratslösung kann nur verringert werden, wenn ein weniger basisches Elutionsmittel (TPAHCO₃/ TBAHCO₃ bzw. (TPA)₂CO₃/(TBA)₂CO₃) anstelle von TPAOH/TBAOH oder eine geringere Menge des Phasen-Transfer-Katalysators (TBA/TPA) im Elutionsmittels verwendet wird.

Zunächst wurde das TPAOH gegen TPAHCO₃ als Phasentransfer-Katalysator ausgetauscht und in einem Volumen von 10 μl bzw. 20 μl in 500 μl Acetonitril zur Elution eingesetzt. Die eluierte ^{18}F -Fluoridlösung wurde nicht azeotrop getrocknet und mit 1-2 ml Acetonitril verdünnt. Für die Synthese von [^{18}F]FEB (5 mg/500 μl) wurden 500 μl entnommen.

Die Auswirkung der Menge des Elutionsmittels TPAHCO₃ auf die Ausbeute in Lösung für [^{18}F]FEB ist in **Tabelle 3.9** zusammengefasst. Es wird deutlich, dass eine Erhöhung der Menge von 10 μl /500 μl TPAHCO₃ auf 20 μl /500 μl TPAHCO₃ bei gleicher vorheriger Verdünnung der eluierten ^{18}F -Fluoridlösung mit 2 ml Acetonitril eine Reduktion der Ausbeute in Lösung von $82 \pm 4 \%$ auf $73 \pm 4 \%$ zur Folge hat. Bei einer Menge von 10 μl /500 μl TPAHCO₃ liegt die Ausbeute in Lösung weiter stabil bei $85 \pm 4 \%$ auch wenn die Verdünnung der eluierten ^{18}F -Fluoridlösung auf nur 1 ml Acetonitril reduziert wird. Eine Reduzierung der Verdünnung des nicht azeotrop getrockneten Eluats auf 1 ml anstatt 2 ml Acetonitril ist also möglich, ohne dass sich die Ausbeute in der nachfolgenden Synthese von [^{18}F]FEB nennenswert verändert.

Auch (TPA)₂CO₃ wurde als Phasentransfer-Katalysator bei der Vorbereitung des [^{18}F]Fluorids eingesetzt. Die Synthese von [^{18}F]FEB ergab nach Verdünnung des Eluats mit 1 ml Acetonitril Ausbeuten in Lösung um $83 \pm 4 \%$ (**Tabelle 3.10**).

TPAHCO ₃ (µl/500µl Acetonitril)	Verdünnung des Eluats mit Acetonitril V (ml)	Ausbeute in Lösung [¹⁸ F]FEB (%)
10	2	87
10	2	78
10	2	84
10	2	83
10	2	78
20	2	69
20	2	77
10	1	91
10	1	89
10	1	79
10	1	80

Tabelle 3.9: Auswirkung der Menge von TPAHCO₃ im Elutionsmittel bei der Synthese von [¹⁸F]FEB, 5 mg Precursor, 120 °C, 500 µl ¹⁸F-Fluoridvorratslösung, ohne azeotrope Trocknung

(TPA) ₂ CO ₃ (µl/500µl Acetonitril)	Verdünnung des Eluats mit Acetonitril V (ml)	Ausbeute in Lösung [¹⁸ F]FEB (%)
10	1	77
10	1	86
10	1	85

Tabelle 3.10: Synthese von [¹⁸F]FEB, 2 mg Precursor, 120 °C, 500 µl ¹⁸F-Fluoridvorratslösung (10 µl (TPA)₂CO₃ /1500 µl Acetonitril), ohne azeotrope Trocknung,

TPAHCO ₃ (µl/500µl Acetonitril)	Verdünnung des Eluats mit Acetonitril V (ml)	Ausbeute in Lösung [¹⁸ F]FDG (%)
10	1	97
10	1	94
10	1	98
10	1	96
10	1	99
10	1	97

Tabelle 3.11: Synthese von acetylgeschützter [¹⁸F]FDG, 5 mg Precursor, 95-100 °C 500 µl ¹⁸F-Fluoridvorratslösung (10 µl TPAHCO₃ /1500 µl Acetonitril), ohne azeotrope Trocknung
Diese Methode konnte auch problemlos auf die Synthese von acetylgeschützter [¹⁸F]-FDG übertragen werden. Es wurden mit dem gleichen Verdünnungsvolumen von 1 ml sehr gute Ausbeuten in Lösung mit TPAHCO₃ erhalten (siehe **Tabelle 3.11**).

In weiteren Versuchen, das Verdünnungsvolumen weiter zu minimieren, wurde das TPA-Kation durch das TBA-Kation ersetzt. Zur Verfügung stand eine 54%ige TBAOH-Lösung, die nach Bedarf über Anionenaustauscher in eine TBAHCO₃- bzw. (TBA)₂CO₃-Lösung umgewandelt wurde. Im weiteren Text werden bei der Beschreibung der Ergebnisse zur Vereinfachung die Volumina angegeben. In nachfolgender Tabelle sind die Volumina für die entsprechenden Stoffmengen zusammengefasst.

Eluent	Volumen µl	Menge µmol
TBAOH	10	20,7
TBAOH	20	41,4
TBAHCO ₃	10	17,7
TBAHCO ₃	20	35,4
(TBA) ₂ CO ₃	10	9,86
(TBA) ₂ CO ₃	20	19,7

Tabelle 3.12: Stoffmengen der TBA-Komponenten

Der nächste Schritt bestand darin, zu untersuchen, ob die Verdünnung des Eluats mit Acetonitril weggelassen werden kann.

Menge TBA (in 500µl Acetonitril)	Verdünnung (µl)	Ausbeute in Lösung [¹⁸ F]FDG (%)
10µl TBAOH	500	30
10µl TBAHCO ₃	500	98
10µl TBAHCO ₃	0	92
20µl TBAHCO ₃	0	86
10µl (TBA) ₂ CO ₃	0	95
15µl (TBA) ₂ CO ₃	0	90

Tabelle 3.13: Untersuchung unterschiedlicher TBA-Eluenten und des Verdünnungsvolumens bei der Synthese von acetylgeschützter [¹⁸F]FDG, Precursor 5 mg, 95-100 °C

Werden die Ausbeuten von acetylgeschützter [¹⁸F]FDG verglichen (siehe **Tabelle 3.13**), so erbringt der Ansatz mit TBAOH trotz Verdünnung nur eine geringe Ausbeute von 30 %. Beim Umsatz mit TBAHCO₃ dagegen werden sehr gute 98 % erhalten. Auch weitere Versuche, bei denen das Eluat ohne weitere Verdünnung direkt eingesetzt wurde, lieferten mit TBAHCO₃ gute Ergebnisse von 92 % Ausbeute und mit (TBA)₂CO₃ sind 95 % möglich.

Zusammenfassung:

Auf eine Verdünnung der eluierten, nicht azeotrop getrockneten ^{18}F -Fluoridlösung kann bei Verwendung von TBAHCO_3 oder $(\text{TBA})_2\text{CO}_3$ als Phasen-Transfer-Katalysator verzichtet werden. Somit ist es möglich, die ^{18}F -Fluoridlösung direkt, ohne die aufwendige azeotrope Trocknung für die Synthesen einzusetzen.

3.1.5.2 Minimierung des QMA-Materials des Anionenaustauschers

Die Materialmenge der Anionenaustauscher-Kartusche hat einen großen Einfluss darauf, wie stark die Elutionskraft eines Elutionsmittels und wie konzentriert die darin vorliegenden Ionen sein müssen. In weiteren Versuchen wurde daher die Materialmenge der Anionenaustauscher-Kartusche hinsichtlich der minimal notwendigen Menge untersucht, mit den Zielen, das ^{18}F Fluorid möglichst quantitativ zu fixieren und hohe Elutionsausbeuten an ^{18}F Fluorid mit geringen Mengen an Elutionsmittel zu erhalten.

Eine käufliche QMA Light Kartusche beinhaltet Packungsmaterial von 130 mg. Selbst gebaute Kartuschen (siehe Experimenteller Teil, **Kapitel 5.2**, Übersicht Kartuschen) mit unterschiedlicher Menge an Packungsmaterial (7 mg, 17 mg, 31 mg) wurden mit ^{18}F Fluorid beladen und hinsichtlich ihrer Fixierungskapazität überprüft. Gleichzeitig wurde ein weniger basisches Elutionsmittel, 40%ige TPAHCO_3 -Lösung mit Mengen von 10 μl bzw. 20 μl in 500 μl Acetonitril, verwendet.

Der Radioaktivitätsverlust nach Fixierung gibt an, wieviel ^{18}F Fluorid nicht auf der Kartusche verblieben ist. Der Radioaktivitätsverlust nach Waschen gibt an, wieviel ^{18}F Fluorid nach Spülen mit Wasser (1 ml) und Acetonitril (2 ml) zusätzlich von der QMA heruntergewaschen wurde. Die Elutionsausbeute wurde einmal mit 250 μl und danach mit weiteren 250 μl des Elutionsmittels untersucht. Die Ergebnisse des Radioaktivitätsverlustes nach Fixierung zeigen, dass deutlich weniger QMA-Packungsmaterial notwendig ist, um das ^{18}F Fluorid auf der Oberfläche zu konzentrieren.

QMA-Material (mg)	Radioaktivitätsverlust nach Fixierung (%)	Radioaktivitätsverlust nach Waschen (%)	TPAHCO ₃ (µl/500µl Acetonitril) (µl)	Elutionsausbeute in 250µl (%)	Elutionsausbeute in 500µl (%)
31	0,5	0,1	10	67	82
31	0,2	0,2	20	84	94
17	0,3	0,2	10	67	85
17	2,1	10	20	78	94
7	6,6	3	10	68	83
7	16,4	75	20	*nicht vermessen	*nicht vermessen
7	3,5	2,1	10	70	87
7	8,6	2,4	10	77	90
7	10,7	9,0	10	65	87
7	16,1	73,6	10	*nicht vermessen	*nicht vermessen
7	4,7	2,8	10	57	82
7	8,0	35,0	10	*nicht vermessen	*nicht vermessen
7	3,1	67,9	10	*nicht vermessen	*nicht vermessen
7	11	14	10	70	89

Tabelle 3.14: Untersuchungen zum QMA-Packungsmaterial, Elution mit TPAHCO₃
 (* nicht vermessen, da Fixierung zu gering)

Der Verlust beschränkt sich bei einem QMA-Packungsmaterial von 17-31mg auf 0,2-2,1 %. Beim Waschen ergibt sich bei gleicher Materialmenge ein Radioaktivitätsverlust von 0,1-0,2 % und maximal 10 %. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass der höhere Verlust vor allem beim Waschen mit Wasser auftritt und weniger beim Waschen mit Acetonitril. Bei einer Packungsgröße von 7 mg ist verschlechtert sich die Fixierung des [¹⁸F]Fluorids deutlich mit höheren Verlusten. Es kommt bei dieser Materialmenge vor, dass das [¹⁸F]Fluorid beim Waschen „durchbricht“ und mit einem Verlust von 75 % nur wenig auf der Kartusche verbleibt. Die Elutionsausbeuten mit 250 µl der TPAHCO₃-Lösung (20 µl/500 µl) liegen bei einem QMA-Material von 17 mg bei 78 % und bei einem QMA-Material von 31 mg bei 84 %. Wird die Menge von TPAHCO₃ auf 10 µl/500 µl reduziert, so verringert sich die Elutionsausbeute auf 67-68 %. Werden weitere 250 µl des Elutionsmittels eingesetzt, erhöht sich die Elutionsausbeute bei einer Menge von 20 µl/500 µl TPAHCO₃ auf 94 % und bei einer Menge von 10 µl/500 µl TPAHCO₃ auf 82-85 %.

Da 7 mg QMA-Material für die Fixierung des [¹⁸F]Fluorids nicht genügen, wurde die Materialmenge auf mindestens 12 mg festgesetzt. Diese Materialmenge ist ausreichend für die Fixierung des [¹⁸F]Fluorids auf der Anionenaustauscher-Matrix. Die Radioaktivitätsverluste nach Trappen und Waschen belaufen sich auf 3-7 % (siehe **Tabelle 3.15** und **3.16**).

Tabelle 3.15 vergleicht die Elutionskraft der TPA-Eluenten (TPAOH, TPAHCO₃ bzw. (TPA)₂CO₃) und **Tabelle 3.16** die Elutionskraft der TBA-Eluenten (TBAOH, TBAHCO₃ bzw. (TBA)₂CO₃).

Mit TBAOH bzw. TPAOH und (TPA)₂CO₃ bzw. (TBA)₂CO₃ können gute Elutionsausbeuten erreicht werden. Mit TPAHCO₃ bzw. TBAHCO₃ sinkt die Elutionsausbeute, was vermutlich auf die schwächere Basizität zurückzuführen ist.

QMA-Material (mg)	TPA-Eluent (µl/500µl Acetonitril)	Radioaktivitätsverlust Fixierung und Waschen (%)	Elutionsausbeute in 250µl (%)	Elutionsausbeute in 500µl (%)
12	10µl TPAOH	4,0	93	95
12	10 µl (TPA) ₂ CO ₃	3,0	85	94
12	10 µl (TPA) ₂ CO ₃	6,0	93	97
12	10 µl TPAHCO ₃	7,0	43	64
12	10 µl TPAHCO ₃	3,0	51	79
12	10 µl TPAHCO ₃	Wert nicht vorhanden	70	89

Tabelle 3.15: Untersuchungen zur Eluatausbeute mit TPAOH bzw. (TPA)₂CO₃ bzw. TPAHCO₃

QMA-Material (mg)	TBA-Eluent (µl/500µl Acetonitril)	Radioaktivitätsverlust Fixierung und Waschen (%)	Elutionsausbeute in 500µl (%)
12	10µl TBAOH	3,1	95
12	10µl TBAHCO ₃	14	67
15	20µl TBAHCO ₃	2,5	93
15	10µl (TBA) ₂ CO ₃	0,8	70
15	10µl (TBA) ₂ CO ₃	Wert nicht vorhanden	68
12	15µl (TBA) ₂ CO ₃	1,4	88
12	15µl (TBA) ₂ CO ₃	Wert nicht vorhanden	86
12	20µl (TBA) ₂ CO ₃	Wert nicht vorhanden	96
12	20µl (TBA) ₂ CO ₃	Wert nicht vorhanden	92

Tabelle 3.16: Untersuchungen zur Eluatausbeute mit TBAOH bzw. (TBA)₂CO₃ bzw. TBAHCO₃

Zusammenfassung:

Es ist möglich, das QMA Packungsmaterial von 130 mg auf 12 bzw. 15 mg zu begrenzen. Der Radioaktivitätsverlust beim Fixieren und Waschen des [^{18}F]Fluorids liegt dann bei Werten um $4,5 \pm 2,7\%$. Diese Begrenzung des QMA-Materials ermöglicht die Minimierung der Eluenten und die Wahl eines weniger basischen Phasen-Transfer-Katalysators. Beim Waschen wurde auf Wasser verzichtet und nur mit 3 ml trockenem Acetonitril gewaschen, um restliches Wasser möglichst vollständig zu entfernen.

3.1.5.3 Auswirkungen der Art des Elutionsmittels auf die Elutions- und Reaktionsausbeute

Werden unterschiedliche Phasen-Transfer-Katalysators in derselben Menge eingesetzt (10 μl in 500 μl Acetonitril) und hinsichtlich ihrer Elutionskraft (QMA = 12-15 mg) und ihrer Auswirkung auf die nachfolgende Reaktion (keine Verdünnung der ^{18}F -Fluoridlösung) untersucht, wird folgendes deutlich (Tabellen 3.17 und 3.18):

Eluent	Elutionsausbeute in 250 μl (%)	Elutionsausbeute in 500 μl (%)	Ausbeute in Lösung [^{18}F]FEB (%)
TPAOH	93	95	70
TPAHCO ₃	70	89	80
TPA ₂ CO ₃	85	94	86

Tabelle 3.17: Untersuchung der Elutionskraft verschiedener TPA-Phasentransfer-Ionen und ihre Auswirkung auf die Ausbeute bei der Synthese von [^{18}F]FEB, Precursor 2 mg

Eluent	Elutionsausbeute in 500 μl (%)	Ausbeute in Lösung [^{18}F]FDG (%)
TBAOH	95	30
TBAHCO ₃	67	98
(TBA) ₂ CO ₃	70	95

Tabelle 3.18: Untersuchung der Elutionskraft verschiedener TBA-Phasentransfer-Ionen und ihre Auswirkung auf die Ausbeute bei der Synthese von acetylgeschützter [^{18}F]FDG, Precursor 5 mg

- TPAOH bzw. TBAOH eluieren den größten Anteil an [¹⁸F]Fluorid (93-95 %).
- TPAHCO₃ bzw. TBAHCO₃ eluieren den geringsten Anteil an [¹⁸F]Fluorid (67-89 %).
- Die Elutionskraft von 250 µl TPAOH-Lösung (93 %) kann mit 500 µl (TPA)₂CO₃-Lösung (94 %) erreicht werden. Wird (TPA)₂CO₃ allerdings nur mit 250 µl Elutionsvolumen eingesetzt, ist die Elutionskraft wieder geringer (85 %) und der von TPAHCO₃ ähnlich (500 µl, 89 %).
- Werden die Ausbeuten an Reaktionsprodukt [¹⁸F]FEB bzw. acetylgeschützter [¹⁸F]FDG betrachtet, so sind TBAOH und TPAOH ungeeignet. Die Ausbeuten schwanken stark und sinken drastisch auf bis zu 30 %.
- Beim Umsatz mit TBAHCO₃ bzw. TPAHCO₃ dagegen können sehr gute Ausbeuten von 98 % an acetylgeschützter [¹⁸F]FDG und 80 % an [¹⁸F]FEB erhalten werden.
- Auch der Einsatz von mit (TBA)₂CO₃ bzw. (TPA)₂CO₃ ergibt gute Ausbeuten an Produkt (acetylgeschützte [¹⁸F]FDG 95 % und [¹⁸F]FEB 86 %).

Zusammenfassung:

Bei einem Elutionsvolumen von 250 µl besitzt TBAOH die höchste Elutionskraft (93 %), für die Synthese ist TBAOH aufgrund der geringen Ausbeuten im Markierungsschritt (30 %) allerdings ungeeignet.

TBAHCO₃ und (TBA)₂CO₃ liefern höhere Markierungsausbeuten (95-98 %), allerdings sind die Elutionsausbeuten in 250 µl nur moderat (70-85 %).

Um die verschiedenen Vorteile (hohe Elutionsausbeute und hohe Reaktionsausbeute) der verschiedenen Phasen-Transfer-Katalysatoren zu vereinen, wurde eine neue Methode entwickelt, die eine Kombination aus zwei Ionen beinhaltet (**Abbildung 3.9**).

Nach bisherigen Ergebnissen eluiert TBAOH auch in geringen Mengen sehr gut. **Tabelle 3.19** zeigt, dass selbst mit nur 5 µl TBAOH Elutionsausbeuten von bis zu 98 % erreicht werden können, bei einem geringen Volumen von 200 µl. Die Hydroxid-Ionen müssen jedoch neutralisiert werden, da diese sonst in der anschließenden Markierungsreaktion stören und keine guten Ausbeuten erhalten werden können. Dies geschieht durch den Zusatz von 5-6 µl TBAHCO₃ in 300 µl Acetonitril. Die so bereitgestellte ¹⁸F-Fluoridlösung enthält nun Carbonat-Ionen, die weniger basisch sind und die Markierungsreaktion nicht stören. Mit dieser Kombination können in der folgenden Synthese gute Ergebnisse wie mit reinem TBAHCO₃, von bis zu 87 % ([¹⁸F]FEB), erreicht werden.

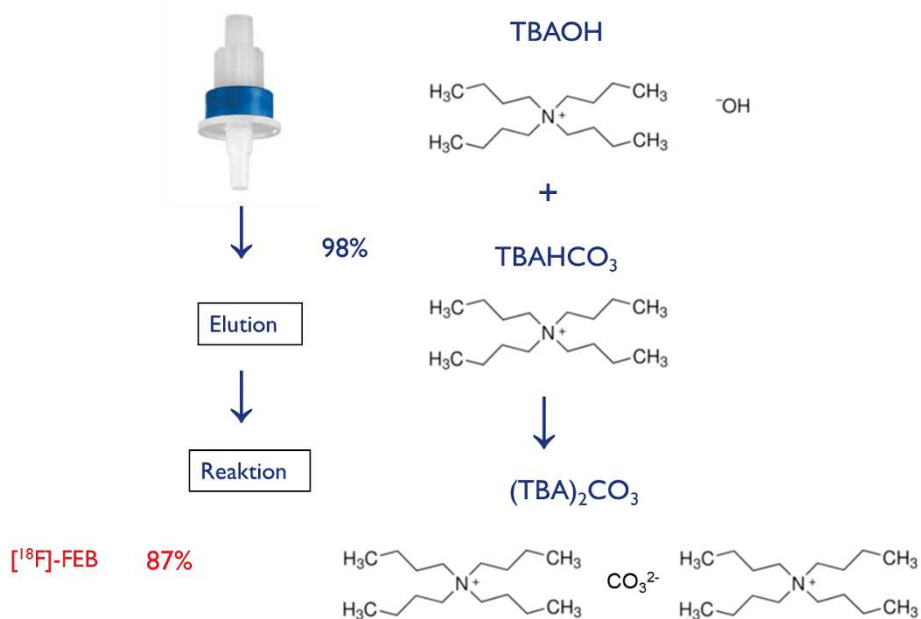


Abbildung 3.9: Methode zur Vorbereitung von $[\text{}^{18}\text{F}]\text{Fluorid}$

μl TBAOH in 500 μl Acetonitril (Eluent)	Elutionsausbeute in 200 μl (%)	TBAHCO ₃ in 500 μl Acetonitril (μl)	Zugabe TBAHCO ₃ Lösung (μl)	Ausbeute in Lösung $[\text{}^{18}\text{F}]\text{FEB}$ (%)
10	96	10	250	76
5	92	5	250	85
3	85	3	250	85
5	95	5	250	76
5	90	5	200	76
5	90	6	300	81
5	95	7	300	79
5	95	5	300	88
5	95	5	300	83
5	98	5	300	84
5	98	5	300	87
5	97	5	300	83
5	98	5	300	82
5	96	5	300	85
5	94	5	300	81

Tabelle 3.19: Einsatz einer Mischung aus TBAOH und TBAHCO₃ für die Vorbereitung des $[\text{}^{18}\text{F}]\text{Fluorids}$ und für die Synthese von $[\text{}^{18}\text{F}]\text{FEB}$, Precursor 2 mg, ohne Trocknung und Verdünnung

Somit ist es gelungen, das Elutionsvolumen auf 500 µl zu reduzieren und es ist möglich, dieses ohne weitere Verdünnung und ohne vorherige Trocknung direkt im nächsten Markierungsschritt einzusetzen. Sowohl die Elutionsausbeuten als auch die Produktausbeuten von [¹⁸F]FEB sind bei diesem Verfahren gut. Die so erarbeitete Methode zur Vorbereitung des [¹⁸F]Fluorids für die Synthese wird in folgenden Ausführungen immer als **Methode A** bezeichnet.

Im nachfolgenden Kapitel wird die neue **Methode A** mit der bewährten azeotropen Trocknung mit Kryptofix (**Methode B**) anhand der Synthesen von [¹⁸F]FDG, [¹⁸F]FEB, [¹⁸F]FB und den Radiomarkierungen der Siliciumbausteine H-Si und F-Si verglichen. Bei den Siliciumbausteinen wird zusätzlich eine rein wässrige ¹⁸F-Fluoridlösung getestet (**Methode C**). Die Ausbeuten bei allen Methoden im Reaktionsvial sollen mit denen im fluiden Durchflussreaktor verglichen werden.

3.2 Vergleich der Synthesen im Vial und im fluiden Durchflussreaktor

Nachdem eine geeignete Methode zur Radionuklidbereitstellung von [¹⁸F]Fluorid erarbeitet werden konnte, wurden Messreihen bezüglich der notwendigen Precursormenge für die Synthesen von acetylgeschützter [¹⁸F]FDG, [¹⁸F]FEB und [¹⁸F]FB durchgeführt. Für die Synthesen wurde das [¹⁸F]Fluorid nach **Methode A** bzw. **Methode B** vorbereitet und die erhaltenen Ausbeuten miteinander verglichen. Zusätzlich erfolgt eine Gegenüberstellung der Synthesen in einem Reaktionsvial und in dem von der Firma Elysia-raytest GmbH zur Verfügung gestellten fluiden Durchflussreaktor.

Die fluide Synthesetechnik verspricht einige Vorteile^(151, 155, 157, 167, 174).

- Herabsetzen des Verbrauchs an nicht radioaktiven Reaktanden (Precursor), was zu einer besseren Reaktionskontrolle führt.
- Schnelleres Abkühlen und Erwärmen sowie schnelleres und gleichmäßiges Mixen der Komponenten und geringere Reaktionszeiten.
- Erhöhung der Reinheit der Produkte und sinkende Anzahl der Nebenprodukte.

Das Hauptziel ist die Minimierung der notwendigen Precursormengen für die einzelnen Produkte für möglichst hohe molare Radioaktivitäten (MBq/µmol) bzw. spezifische Radioaktivitäten (MBq/mg).

Anhand der Ergebnisse sollten folgende Thesen untersucht und nachgewiesen werden:

1. Die erhaltenen Ausbeuten der Produkte, die mit **Methode A** vorbereitetem [^{18}F]Fluorid erhalten werden, sollen unabhängig von der eingesetzten Precursormenge mindestens in vergleichbaren Größenordnungen liegen wie die Ausbeuten, die mit **Methode B** vorbereitetem [^{18}F]Fluorid erreicht werden.
2. Die erhaltenen Ausbeuten der Produkte sollen bei gleichen Precursormengen im fluiden Durchflussreaktor in höheren Bereichen liegen als im Reaktionsvial und stabilere Werte zeigen.
3. Die Precursormengen für die Synthesen sollen im fluiden Durchflussreaktor weiter minimiert werden können als im Reaktionsvial.

Für die einstufigen Radiosynthesen von [^{18}F]FEB, [^{18}F]FB und acetylgeschützter [^{18}F]FDG wird der jeweilige Precursor in 100 μl Acetonitril vorgelegt. Im Vial werden anschließend 100 μl der vorbereiteten ^{18}F -Fluoridlösung nach **Methode A** oder **Methode B** hinzugefügt und die Reaktionslösung nach 15 min bei entsprechender Temperatur mittels Dünnschichtchromatographie analysiert.

Im fluiden Durchflussreaktor erfolgt die Synthese wieder nach **Abbildung 3.4**. Die entsprechende Masse an Precursor in 100 μl Acetonitril wird über Pumpe 1 (blaue Linie) und 100 μl ^{18}F -Fluoridlösung werden über Pumpe 2 (grüne Linie) mit einer Geschwindigkeit von 3 $\mu\text{l/s}$ in den Reaktor 1 gepumpt. Der Reaktor 1 besteht aus einer PEEK-Kapillare mit einem Durchmesser von 0.5 mm und einer Länge von 5 m und wird durch ein auf eine entsprechende Temperatur eingestelltes Glykolbad beheizt. Nach beendeter Zuführung der Edukte zum Reaktor wird mit Acetonitril kontinuierlich aus den Vorratsgefäßen 2 und 5 mit einer Geschwindigkeit von 3 $\mu\text{l/s}$ nachgespült (rote Linie). Die Produktlösung verlässt den Reaktor und wird über das Ventil A4 zum Auffanggefäß geleitet (gelbe Linie). Die Analyse der aufgefangenen Produktlösung erfolgt auch hier nach 15 min durch Dünnschichtchromatographie.

3.2.1 Synthese von acetylgeschützter [¹⁸F]FDG

Für die Markierung von Mannosetriflat wird das Glykolbad auf eine Temperatur von 95-100 °C eingestellt. Bei Verwendung von nach **Methode A** hergestelltem [¹⁸F]Fluorid ergeben sich die in **Tabelle 3.20** dargestellten Ergebnisse.

Precursor (mg)	Ausbeute in Lösung im Reaktionsvial (%)	Ausbeute in Lösung im fluiden Durchflussreaktor (%)
8	92 ± 3	
7	89 ± 1	
5	86 ± 2	
2	84 ± 4	87 ± 1
1	49 ± 5	89 ± 1
0.5	14 ± 5	84 ± 4
0.4		57 ± 6
0.3		49 ± 10
0.1		23 ± 2

Tabelle 3.20: Synthese von acetylgeschützter [¹⁸F]FDG (Methode A, 95-100°C, 15 min)

Zunächst wurden die Ausbeuten für das Reaktionsvial bestimmt. Anschließend wurde der fluide Durchflussreaktor bei Precursorkonzentrationen eingesetzt, bei denen im Reaktionsvial ein Rückgang der Ausbeuten erkennbar ist. Ziel war es, nachzuweisen, dass der fluide Durchflussreaktor bei Precursorminimierung länger stabile Ergebnisse liefert (siehe Thesen 2 und 3 zu Beginn des Kapitels 3.2). Bis zu einer Masse von 2 mg Mannosetriflat in 200 µl Acetonitril werden für das Reaktionsvial und den fluiden Durchflussreaktor vergleichbare Markierungsausbeuten erhalten.

Ab 1mg Mannosetriflat ergeben sich jedoch deutliche Unterschiede. Während im fluiden Durchflussreaktor die Ausbeuten stabil bleiben (89 ± 1 %), sinken die Ausbeuten im Reaktionsvial deutlich und unterliegen starken Schwankungen (49 ± 5 %). Ab einer Masse von 0.5 mg Triflat werden im Reaktionsvial nur noch Ausbeuten von 14 ± 5 % erreicht, während die Ausbeuten im fluiden Durchflussreaktor weiterhin stabil bleiben (84 ± 4 %). Erst bei weiterer Verringerung der Precursormenge fallen auch im fluiden Durchflussreaktor die Ausbeuten. Für gute Ausbeuten an acetylgeschützter [¹⁸F]FDG (> 80 %) ist im Reaktionsvial

bei Verwendung von **Methode A** zur Vorbereitung von [¹⁸F]Fluorid eine Precursormenge von 2 mg notwendig, im fluiden Durchflussreaktor müssen dafür nur 0.5 mg eingesetzt werden. Zum Vergleich wurde Mannosetriflat auch mit azeotrop getrockneter ¹⁸F-Fluoridlösung (**Methode B**) markiert (**Tabelle 3.21**). Da **Methode A** bevorzugt zur Vorbereitung von [¹⁸F]Fluorid eingesetzt werden soll, wurden die Ausbeuten für **Methode B** erst ab den Precursorkonzentrationen bestimmt, bei denen sich bei **Methode A** Unterschiede im Vial und Durchflussreaktor ergeben und die Ausbeuten beginnen zu sinken.

Precursor (mg)	Ausbeute in Lösung im Reaktionsvial (%)	Ausbeute in Lösung im fluiden Durchflussreaktor (%)
1	82 ± 2	80 ± 4
0.5	62 ± 10	77 ± 2
0.3	18 ± 1	69 ± 8
0.1		60 ± 4
0.05		61 ± 7
0.03		46 ± 2

Tabelle 3.21: Synthese von acetylgeschützter [¹⁸F]FDG (Methode B, 95-100°C, 15 min)

Bei 1 mg Precursor in 200 µl Acetonitril sind die Werte für die Ausbeuten im Vial und den Durchflussreaktor in identischen Größenordnungen. Für das Vial ist eine deutliche Verbesserung gegenüber **Methode A** feststellbar. Sind bei **Methode A** bei 1 mg Precursor im Vial nur 49 ± 5 % erreichbar, sind es bei **Methode B** stabile 82 ± 2 %. Erst bei 0.5 mg beginnen die Schwankungen im Vial und auch hier liegen die Ausbeuten deutlich höher als bei 0.5 mg unter Anwendung von **Methode A**. Die Ausbeuten für den Durchflussreaktor ändern sich dagegen bei Verwendung **Methode B** nicht wesentlich. Bis 0.5 mg Mannosetriflat in 200 µl Acetonitril sind die Werte für beide Methoden vergleichbar, mit **Methode A** liegen sie etwas höher. Der einzige Vorteil bei Verwendung von **Methode B** besteht darin, dass moderate Markierungsausbeuten um 50 % bis zu einer Konzentration von 0.03 mg/200 µl erreicht werden können, mit **Methode A** ist dies nur bis zu einer Konzentration von 0.3 mg/200 µl möglich.

In der **Tabelle 3.22** sind die geringsten Precursormengen für beide Methoden zusammengefasst, mit denen die besten Ausbeuten (> 80 %) an acetylgeschützter [¹⁸F]FDG erhalten werden konnten.

Produkt	Methode [¹⁸ F]Fluorid	Reaktionsvorlage	Precursor (mg)	Ausbeute (%)
[¹⁸ F]FDG	A	Reaktor	0.5	84 ± 4
[¹⁸ F]FDG	B	Reaktor	1.0	80 ± 4
[¹⁸ F]FDG	A	Vial	2.0	84 ± 4
[¹⁸ F]FDG	B	Vial	1.0	82 ± 2

Tabelle 3.22: Zusammenfassung der Ausbeuten von [¹⁸F]FDG

Der fluide Durchflussreaktor erzielt, unabhängig von der eingesetzten Methode, bessere Resultate bei niedrigen Konzentrationen. Die Ausbeuten bleiben bei Minimierung der Precursormenge länger konstant und höher als im Vial. Im Reaktionsvial treten oftmals auch schon bei höheren Precursormengen deutliche Schwankungen auf. Beispielsweise werden mit 1 mg Precursor im Vial nach **Methode A** Ausbeuten in Lösung von $49 \pm 5 \%$ erhalten, während im Durchflussreaktor unter gleichen Bedingungen Ausbeuten von $89 \pm 1 \%$ auftreten. Wird die Precursormenge noch weiter verringert (0.5 mg), werden im Vial für acetylgeschützte [¹⁸F]FDG nur noch $14 \pm 5 \%$ erhalten, während im Reaktor $84 \pm 4 \%$ erreicht werden.

Werden die Umsätze nach **Methode B** verglichen, so wird ersichtlich, dass im Vial auch bei 1 mg Precursor im Gegensatz zur **Methode A** noch konstante Ausbeuten $82 \pm 2 \%$ möglich sind. Wird die Precursormenge noch weiter verringert (0.5 mg), werden im Vial für acetylgeschützte [¹⁸F]FDG, Ausbeuten um 62 % erhalten, allerdings mit deutlichen Schwankungen. Im Durchflussreaktor sind bis 0.3 mg Precursor noch Ausbeuten $> 70 \%$ möglich.

In **Abbildung 3.10** sind die durchschnittlich erhaltenen Ausbeuten in Lösung bei Precursormengen von 0.3 mg, 0.5 mg und 1 mg im Vial und im Reaktor mit **Methode A** und **Methode B** (siehe **Tabelle 3.21**) graphisch dargestellt.

Anhand der Graphik wird ebenfalls deutlich, dass die Ausbeuten im Vial bei Verwendung von **Methode B** zur ¹⁸F-Fluoridvorbereitung ab einer Precursormenge von 0.5 mg stark abfallen, während sie im fluiden Durchflussreaktor auch bei weiterer Precursorminimierung noch stabil über 60 % liegen. Die Anwendung von **Methode A** zur ¹⁸F-Fluoridvorbereitung ist für das Vial bei kleinen Konzentrationen nicht geeignet.

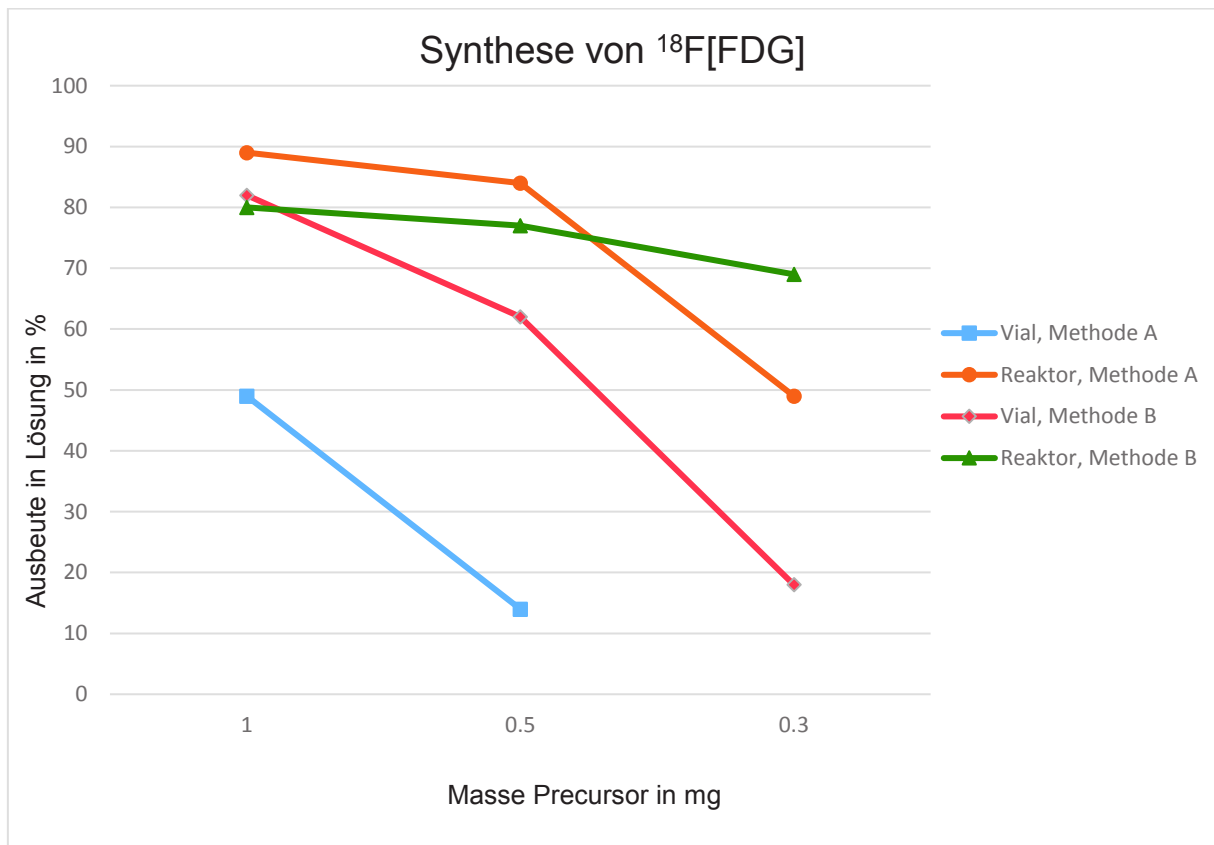


Abbildung 3.10: Vergleich der durchschnittlichen Ausbeuten in Lösung für acetylgeschützte ^{18}F [FDG] im Vial und Flow-Reaktor nach Methode A und Methode B bei 0.3mg, 0.5mg und 1 mg Precursor

Sowohl die Ergebnisse im Vial als auch im Reaktor zeigen, dass mit **Methode B** in der gleichen Reaktionsvorlage höhere Ausbeuten erzielt werden als mit **Methode A**. Allerdings kann mit **Methode A** im fluiden Durchflussreaktor die Precursormenge um ein Vierfaches weiter minimiert werden (0.5 mg) als im Vial (2 mg), um gute Ausbeuten < 80 % zu erreichen (siehe **Tabelle 3.22**).

3.2.2 Synthese von [¹⁸F]FEB

Für die Radiosynthese von 2-[¹⁸F]Fluorethylbromid wird das Glykolbad auf 115-120 °C eingestellt. Die Durchführung der Synthesen im Reaktionsvial und im fluiden Durchflussreaktor erfolgte analog zur Markierung des Mannosetriflates. Die Ergebnisse für die Verwendung von [¹⁸F]Fluorid nach **Methode A** sind in **Tabelle 3.23** dargestellt. Auch hier wurde der fluide Durchflussreaktor erst bei Precursorkonzentrationen eingesetzt, bei denen im Reaktionsvial ein Rückgang der Ausbeuten erkennbar ist.

Precursor (mg)	Ausbeute in Lösung im Reaktionsvial (%)	Ausbeute in Lösung im fluiden Durchflussreaktor (%)
8	82 ± 3	
7	84 ± 2	
5	83 ± 2	
2	82 ± 1	82 ± 1
1	81 ± 2	81 ± 1
0.5	59 ± 17	78 ± 2
0.2	24 ± 6	64 ± 4
0.1		41 ± 4

Tabelle 3.23: Synthese von [¹⁸F]FEB (Methode A, 115-120°C, 15 min)

Bis zu einer Precursormenge von 1 mg 2-Bromethyl-4-nitrobenzensulfonat in 200 µl Acetonitril sind die Ausbeuten im Reaktionsvial und im fluiden Durchflussreaktor identisch. Erst ab 0.5 mg Precursor in 200 µl Acetonitril unterscheiden sich die Ausbeuten im fluiden Durchflussreaktor und Reaktionsvial. Während im Vial wieder ein deutlicher Rückgang der Ausbeute und starke charakteristische Schwankungen auftreten (59 ± 17 %), bleiben die Ausbeuten im fluiden Durchflussreaktor konstant (78 ± 2 %). Im fluiden Durchflussreaktor sind selbst bei 0.2 mg Precursor noch Ausbeuten um 64 % möglich sind, im Vial findet dann nur noch ein Umsatz von bis zu 24 % statt.

Für die Verwendung des nach **Methode B** vorbereiteten [¹⁸F]Fluorids sind die Ergebnisse in **Tabelle 3.24** zusammengestellt. Auch hier wurden die Ausbeuten für **Methode B** erst ab den Precursorkonzentrationen bestimmt, bei denen sich bei **Methode A** Unterschiede im Vial und Durchflussreaktor ergeben.

Precursor (mg)	Ausbeute in Lösung im Reaktionsvial (%)	Ausbeute in Lösung im fluiden Durchflussreaktor (%)
1	63 ± 9	70 ± 5
0.5	65 ± 8	66 ± 4
0.2	13 ± 2	67 ± 1
0.1		67 ± 1
0.05		52 ± 5
0.02		40 ± 1

Tabelle 3.24: Synthese von [¹⁸F]FEB (Methode B, 115-120°C, 15 min)

Die Ausbeuten für [¹⁸F]FEB sind mit **Methode B** im Vergleich zur **Methode A** etwas geringer. Die Ausbeuten für [¹⁸F]FEB sinken im Vial ab einer bestimmten Konzentration signifikant ab, während im fluiden Durchflussreaktor die Ausbeuten länger stabil bleiben und stetig absinken.

In den **Tabelle 3.25** sind die geringsten Precursormengen für beide Methoden zusammengefasst, bevor die Ausbeuten an [¹⁸F]FEB deutlich absinken.

Produkt	Methode [¹⁸ F]Fluorid	Reaktionsvorlage	Precursor (mg)	Ausbeute (%)
[¹⁸ F]FEB	A	Reaktor	0.5	78 ± 2
[¹⁸ F]FEB	B	Reaktor	0.1	67 ± 1
[¹⁸ F]FEB	A	Vial	1.0	81 ± 2
[¹⁸ F]FEB	B	Vial	0.5	65 ± 8

Tabelle 3.25: Zusammenfassung der Ausbeuten von [¹⁸F]FEB

Für die Synthese von [¹⁸F]FEB ist bei Verwendung von **Methode A** die Grenze der Precursorminimierung im Vial bei 1 mg (81 ± 2 %). Im fluiden Durchflussreaktor ist diese Grenze erst bei 0.5 mg Precursor (78 ± 2 %) erreicht. Die Precursormenge kann mit **Methode A** im fluiden Durchflussreaktor um die Hälfte minimiert werden (0.5 mg) im Gegensatz zum Vial (1 mg), um gute Ausbeuten > 80 % zu erreichen. Mit **Methode B** kann die Precursormenge analog zur Synthese von acetylgeschützter [¹⁸F]FDG noch etwas mehr verringert werden. Im Vial wird dann die Grenze bei 0.5 mg mit (65 ± 8 %) erreicht. Im fluiden Durchflussreaktor kann die Precursormenge um ein Fünffaches weiter minimiert werden (0.1 mg) und Ausbeuten um 67 ± 1 % sind möglich.

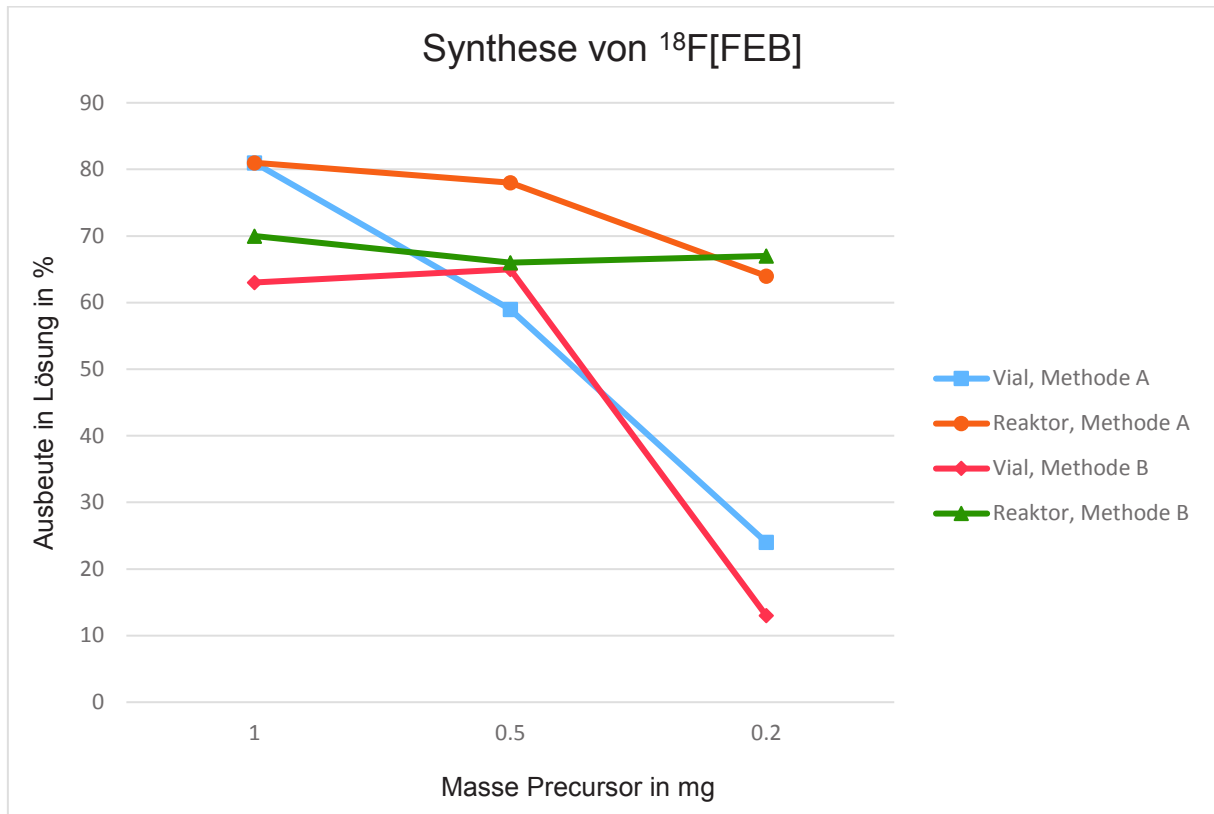


Abbildung 3.11: Vergleich der maximalen Ausbeuten in Lösung für ^{18}F [FEB] im Vial und Flow-Reaktor nach Methode A und Methode B bei 0.2mg, 0.5mg und 1mg Precursor

Auch die graphische Darstellung der durchschnittlich erhaltenen Ausbeuten (**Abbildung 3.11**) zeigt ähnliche Tendenzen wie bei ^{18}F FDG. Ab einer Precursormenge von 0.5 mg nehmen die Ausbeuten im Vial deutlich ab. Bei niedrigeren Konzentrationen sind die Ausbeuten im fluiden Durchflussreaktor sowohl bei **Methode A** als auch bei **Methode B** stabil um 70 % während im Vial nur Umsätze zwischen 10-25 % erhalten werden können.

3.2.3 Synthese von *p*-[¹⁸F]Fluorbenzoesäureethylester ([¹⁸F]FB)

Als dritter Precursor wurde für den Vergleich der Radionuklidbereitstellungsmethoden der FB-Precursor (*p*-(Ethoxycarbonyl)-*N,N,N*-trimethylbenzenaminiumtriflat) herangezogen. Es soll gezeigt werden, dass die erarbeiteten Methoden auf beliebig weitere Precursor übertragen werden können.



Für die Synthese von [¹⁸F]FB wurde das Glykolbad auf 110-115 °C eingestellt. Die Ergebnisse unter Anwendung von **Methode A** sind in **Tabelle 3.26**, die Ergebnisse für **Methode B** in **Tabelle 3.27** dargestellt.

Precursor (mg)	Ausbeute in Lösung im Reaktionsvial (%)	Ausbeute in Lösung im fluiden Durchflussreaktor (%)
8	98 ± 1	
5	94 ± 5	
2	91 ± 8	95 ± 1
1	89 ± 7	93 ± 1
0.5	79 ± 9	88 ± 2
0.2	13 ± 2	68 ± 2

Tabelle 3.26: Synthese von [¹⁸F]FB (Methode A, 110-115°C, 15 min)

Precursor (mg)	Ausbeute in Lösung im Reaktionsvial (%)	Ausbeute in Lösung im fluiden Durchflussreaktor (%)
0.5	94 ± 4	84 ± 3
0.2	64 ± 9	79 ± 4
0.1	62 ± 2	73 ± 12
0.05	28 ± 6	63 ± 6
0.02		60 ± 8

Tabelle 3.27: Synthese von [¹⁸F]FB (Methode B, 110-115°C, 15 min)

Methode A liefert bis zu einer Precursorkonzentration von 1 mg/200 µl gleichwertige Ausbeuten im Reaktionsvial und im fluiden Durchflussreaktor. Allerdings sind die

Schwankungen in den Ausbeuten im Vial deutlicher. Ab 0.5 mg/200 µl beginnen die Ausbeuten für das Reaktionsvial stärker abzunehmen, während die Werte für den fluiden Durchflussreaktor konstant bleiben. Ab 0.2 mg/200 µl wird der Vorteil des fluiden Reaktors mit einem Umsatz von $68 \pm 2 \%$ am deutlichsten. Im Vial können unter diesen Bedingungen nur etwa $13 \pm 2 \%$ Ausbeute erreicht werden. Mit **Methode B** werden die Ausbeuten im Vial im Vergleich zu **Methode A** ab 0.5 mg/200 µl deutlich besser, im Durchflussreaktor erst ab 0.2 mg/200 µl. Erkennbar ist jedoch auch, dass mit azeotrop getrockneter ^{18}F -Fluoridlösung (**Methode B**) die Precursormenge für Synthesen von ^{18}F FB im Vial weiter minimiert werden können als mit der nach **Methode A** vorbereiteten ^{18}F -Fluoridlösung.

In den **Tabelle 3.28** sind die geringsten Precursormengen für beide Methoden zusammengefasst, für maximale Ausbeuten an ^{18}F FB.

Produkt	Methode ^{18}F Fluorid	Reaktionsvorlage	Precursor (mg)	Ausbeute (%)
^{18}F FB	A	Reaktor	0.5	88 ± 2
^{18}F FB	B	Reaktor	0.5	84 ± 3
^{18}F FB	A	Vial	1.0	89 ± 7
^{18}F FB	B	Vial	0.5	94 ± 4

Tabelle 3.28: Zusammenfassung Ausbeuten ^{18}F FB

Für die Synthese des dritten Produktes ^{18}F FB ist bei Verwendung von **Methode A** die Grenze der Precursorminimierung für maximale Ausbeuten im fluiden Durchflussreaktor bei 0.5 mg. Im Vial liegt sie etwas höher bei 1 mg. Mit **Methode B** dagegen liegt die Grenze der Precursormenge in beiden Reaktionsvorlagen bei 0.5 mg (siehe **Tabelle 3.28**).

Auch hier ist der Durchflussreaktor wieder deutlich vorteilhafter. Im Vial betragen die erhaltenen Ausbeuten nach **Methode A** bei 0.2 mg nur $13 \pm 2 \%$, während im Durchflussreaktor immer noch $68 \pm 2 \%$ möglich sind.

Die graphische Auswertung der durchschnittlichen Ausbeuten für Vial und Reaktor bei Precursormengen von 0.2 mg und 0.5 mg (**Abbildung 3.12**) zeigt den Vorteil des fluiden Durchflussreaktors bei geringeren Konzentrationen. Es ist auch erkennbar, dass die Synthese mit nach **Methode A** vorbereitetem ^{18}F Fluorid im Vial nicht gut übertragbar ist. Der fluide Durchflussreaktor mit nach **Methode B** vorbereitetem ^{18}F Fluorid liefert die stabilsten Ausbeuten.

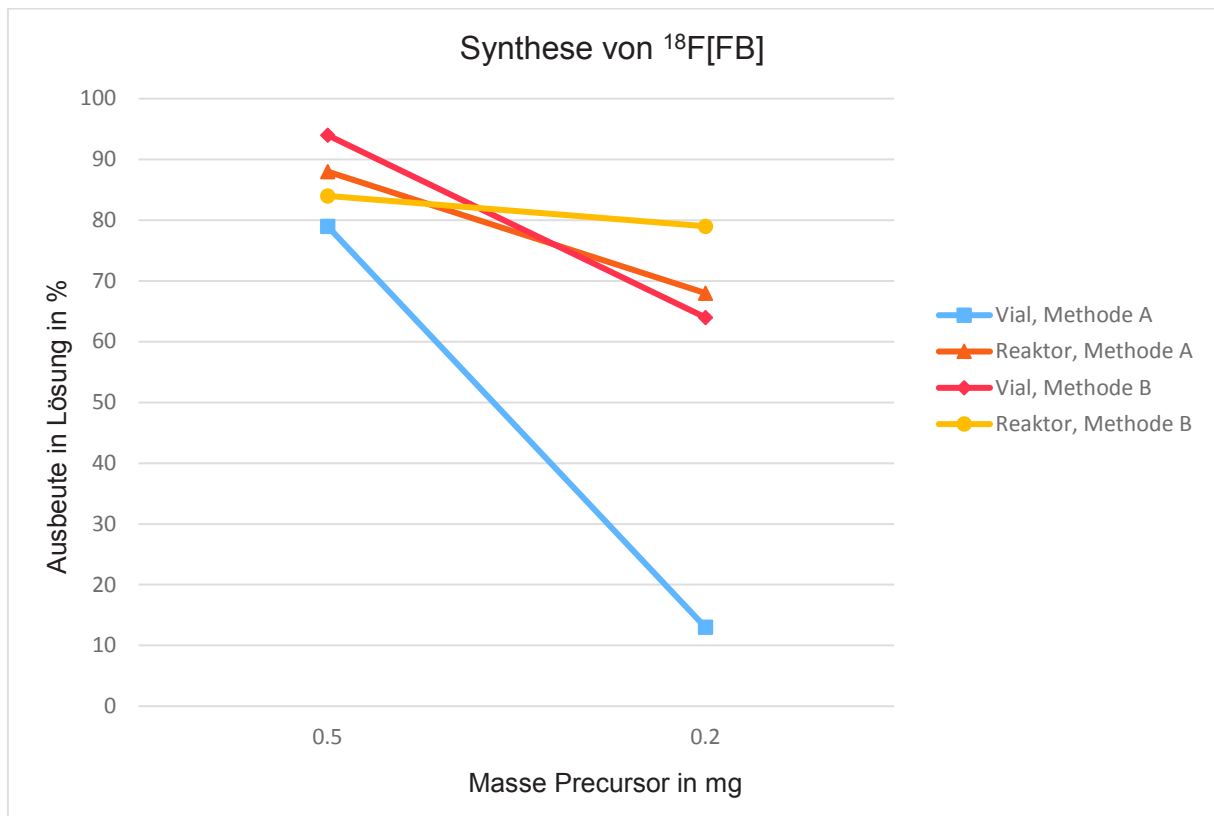


Abbildung 3.12: Vergleich der durchschnittlichen Ausbeuten in Lösung für ^{18}F [FB] im Vial und Flow-Reaktor nach Methode A und Methode B bei 0.2mg und 0.5mg Precursor

3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse

In nachfolgender **Tabelle 3.29** sind die besten Werte für alle 3 Produkte für jede Methode nochmals zusammengefasst:

Methode [¹⁸ F]Fluorid	Produkt	Reaktionsvorlage	Minimale Masse Precursor (mg)	Maximale Ausbeute Produkt (%)
A	[¹⁸ F]FDG	Vial	2.0	84 ± 4
A	[¹⁸ F]FEB	Vial	1.0	81 ± 2
A	[¹⁸ F]FB	Vial	1.0	89 ± 7
A	[¹⁸ F]FDG	Reaktor	0.5	84 ± 4
A	[¹⁸ F]FEB	Reaktor	0.5	78 ± 2
A	[¹⁸ F]FB	Reaktor	0.5	88 ± 2
B	[¹⁸ F]FDG	Vial	1.0	82 ± 2
B	[¹⁸ F]FEB	Vial	0.5	65 ± 8
B	[¹⁸ F]FB	Vial	0.5	94 ± 4
B	[¹⁸ F]FDG	Reaktor	1.0	80 ± 4
B	[¹⁸ F]FEB	Reaktor	0.1	67 ± 1
B	[¹⁸ F]FB	Reaktor	0.5	84 ± 3

Tabelle 3.29: Zusammenfassung Ausbeuten [¹⁸F]FDG, [¹⁸F]FEB, [¹⁸F]FB

Die Messreihen haben gezeigt, dass der fluide Durchflussreaktor einen deutlichen Vorteil gegenüber dem Reaktionsvial besitzt. Die zu Beginn des Kapitels formulierten Thesen konnten größtenteils bestätigt werden. Die Thesen 2 und 3 konnten ausnahmslos nachgewiesen werden:

- Im fluiden Durchflussreaktor konnten die Precursormengen für gleichwertige Ausbeuten weiter minimiert werden als im Reaktionsvial (These 3).
- Die Ausbeuten waren bei gleichen Precursormengen und gleichen Reaktionsbedingungen im Durchflussreaktor höher als im Reaktionsvial (These 2).

Bei These 1 muss allerdings eine Einschränkung formuliert werden: Die erhaltenen Ausbeuten der Produkte, die mit **Methode A** vorbereitetem [¹⁸F]Fluorid erhalten werden, erreichen nicht immer die gleiche Größenordnung wie die Ausbeuten, die mit **Methode B** vorbereitetem [¹⁸F]Fluorid erzielt werden können. Mit **Methode B** kann die Precursormenge meist weiter minimiert werden, als mit **Methode A** (siehe **Tabellen 3.22, 3.25, 3.28**).

Trotzdem hat sich **Methode A** als eine geeignete Variante zur ^{18}F -Fluoridvorbereitung erwiesen. Im individuellen Fall jeder Synthese muss analysiert werden, ob eine geringere Precursormenge gewünscht ist oder ob die Zeitersparnis eine größere Rolle spielt und eine etwas höhere Precursormenge gewählt werden kann.

Die optimalsten Syntheseparameter für alle Produkte sind:

- ^{18}F FDG: ^{18}F Fluorid nach **Methode A**, 0.5 mg, Reaktor
 ^{18}F Fluorid nach **Methode B**, 1.0 mg, Reaktor oder Vial
- ^{18}F FEB: ^{18}F Fluorid nach **Methode A**, 0.5 mg, Reaktor
 ^{18}F Fluorid nach **Methode B**, 0.1 mg, Reaktor
 ^{18}F Fluorid nach **Methode B**, 0.5 mg, Vial
- ^{18}F FB: ^{18}F Fluorid nach Methode **A**, 0.5 mg, fluider Durchflussreaktor
 ^{18}F Fluorid nach Methode **B**, 0.5 mg, Vial

Bei einer gewünschten Precursormenge bis 0.5 mg ist **Methode A** bei Verwendung des fluiden Durchflussreaktors geeignet. Für Synthesen im Vial muss entweder **Methode B** gewählt oder höhere Precursormengen eingesetzt werden.

3.2.5 ^{18}F -Radiomarkierung der Siliciumbausteine

Für die Synthese eines ^{18}F -PET-Tracers mit dem Peptid (D-Phe₆,Leu-NHEt₁₃,des-Met₁₄)-Bombesin(6-14) (siehe dazu Kapitel 3.4) sind geeignete ^{18}F -markierte prosthetische Gruppen notwendig. Für die Radiomarkierung von Peptiden sind die gängigen Markierungsmethoden mit [^{18}F]Fluorid aufgrund der hohen Temperaturen oftmals ungeeignet. Dieses Problem kann mit Hilfe von Siliciumbausteinen als prosthetische Gruppen umgangen werden, denn diese können unter sehr milden Bedingungen beispielsweise durch Isotopenaustausch mit [^{18}F]Fluorid markiert werden.^(61, 62, 65, 71)

Für die Markierung von Molekülen existieren generell zwei Möglichkeiten. Zum einen kann die prosthetische Gruppe zuerst mit dem Radionuklid markiert und erst dann an das Zielmolekül gekoppelt werden (pre-labeling) oder es wird nach der post-labeling Variante vorgegangen, indem die Kopplung der prosthetischen Gruppe zuerst vorgenommen und dann das Endprodukt radioaktiv markiert wird.

Nachfolgende Ergebnisse beschreiben die vorgestellte Radiomarkierung der Siliciumbausteine [^{19}F]-*p*-(Di-*tert*-butylfluorsilyl)benzaldehyd (Abkürzung F-Si) und *p*-(Di-*iso*-propylsilyl)benzaldehyd (Abkürzung H-Si), wie sie bei der pre-labeling Variante eingesetzt werden würde. Die Synthese der unmarkierten Siliciumbausteine wird hier nicht näher erläutert, diese ist im Experimentellen Teil im Kapitel 5.9 beschrieben.

3.2.5.1 ^{18}F -Radiomarkierung von [^{19}F]-*p*-(Di-*tert*-butylfluorsilyl)benzaldehyd

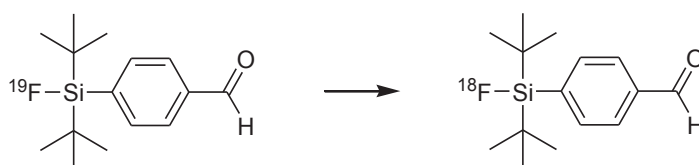


Abbildung 3.13: Markierung von [^{19}F]-*p*-(Di-*tert*-butylfluorsilyl)benzaldehyd

Für den Isotopenaustausch wird [^{19}F]-*p*-(Di-*tert*-butylfluorsilyl)benzaldehyd (Abkürzung F-Si) in 50 μl Acetonitril gelöst. Im Reaktionsvial folgte die Zugabe von 50 μl der nach **Methode A** hergestellten ^{18}F -Fluoridlösung bei Raumtemperatur. Im fluiden Durchflussreaktor wurde der Precursor in 50 μl Acetonitril über Pumpe 1 und 50 μl der ^{18}F -Fluoridlösung über Pumpe 2 durch die Kapillare mit einem Flow von 3 $\mu\text{l/s}$ geführt. In beiden Methoden wurde das markierte Endprodukt nach 15 min Reaktionszeit analysiert.

Zunächst wurden die Ausbeuten für das Reaktionsvial bestimmt. Anschließend wurde der fluide Durchflussreaktor bei Precursorkonzentrationen eingesetzt, bei denen im Reaktionsvial ein Rückgang der Ausbeuten erkennbar ist.

Precursor (mg)	Ausbeute in Lösung im Reaktionsvial (%)	Ausbeute in Lösung im fluiden Durchflussreaktor (%)
3	89 ± 1	
0.8	64 ± 5	95 ± 1
0.16	11 ± 1	87 ± 1
0.08		79 ± 3
0.04		72 ± 3
0.02		66 ± 5
0.01		62 ± 4

Tabelle 3.30: Radiomarkierung von F-Si (Methode A, RT, ohne Essigsäure, mg Precursor/100 µl)

Precursor (mg)	Ausbeute in Lösung im Reaktionsvial (%)	Ausbeute in Lösung im fluiden Durchflussreaktor (%)
0.8	35 ± 2	90 ± 1
0.08		83 ± 2
0.01		74 ± 3

Tabelle 3.31: Radiomarkierung von F-Si (Methode A, 95 °C, ohne Essigsäure, mg Precursor/100 µl)

Der Vergleich der Radiomarkierungen von F-Si in einem Reaktionsvial und im fluiden Durchflussreaktor bei Raumtemperatur mit nach **Methode A** vorbereiteten [¹⁸F]Fluorid (**Tabelle 3.30**) zeigt, dass bei Anwendung der fluiden Reaktionstechnik wesentlich höhere Ausbeuten bei niedrigen Konzentrationen erreichbar sind. Besonders deutlich wird dies bei einer Konzentration von 0.16 mg/100 µl. Unter diesen Bedingungen werden im Durchflussreaktor 87 ± 1 % Markierungsausbeuten erreicht, während im Vial nur etwa 11 ± 1 % des F-Si markiert werden. Darüber hinaus ist es möglich, die Konzentration im fluiden Reaktor noch um ein Zehnfaches auf 0.01 mg/100 µl zu verdünnen, um moderate Ausbeuten um 62 ± 4 % zu erhalten, die im Reaktionsvial nur bei bis 0.8 mg/100 µl Precursor möglich sind. Eine Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 95 °C unter sonst identischen Bedingungen erbrachte kaum Vorteile. Lediglich im fluiden Durchflussreaktor konnten bei dieser Temperatur bei einer Konzentration von 0.01 mg F-Si der Umsatz von 62 ± 4 % auf

74 ± 3 % erhöht werden. Diese Methode wurde allerdings nicht weiterverfolgt, da das finale Peptidprodukt vermutlich empfindlich gegenüber höheren Temperaturen ist.

Die Markierungsausbeuten im Vial können durch Zusatz von 2 µl Essigsäure positiv beeinflusst werden (**Tabelle 3.32**), wie es schon durch MU, HÖHNE et al.^(62, 72) gezeigt wurde. Bei Raumtemperatur sind die Ausbeuten im Vial mit Essigsäure mit denen im Durchflussreaktor bei Raumtemperatur ohne Essigsäure vergleichbar. Im Vial können dann bis 0.08 mg/100 µl Markierungsausbeuten bis 98 ± 1 % erreicht werden. Auffällig ist aber, dass die Ausbeuten im Vial ab einer Konzentration von 0.04 mg/100 µl deutlichen Schwankungen unterliegen, im Durchflussreaktor dagegen sind diese Ausbeuten wesentlich stabiler. Bei Erhöhung der Temperatur auf 95 °C im Vial mit Essigsäure werden sehr gute Ausbeuten bis zu einer Konzentration von 0.005 mg/100 µl (87 ± 2 %) erreicht.

Precursor (mg)	Ausbeute in Lösung	Ausbeute in Lösung
	bei RT (%)	bei 95°C (%)
0.8	99	99
0.08	98 ± 1	99
0.04	84 ± 10	
0.02	62 ± 16	
0.01	39 ± 10	98 ± 1
0.005		87 ± 2
0.001		57 ± 6

Tabelle 3.32: Radiomarkierung von F-Si (Vial, Methode A, 2 µl Essigsäure, mg Precursor/100 µl)

Der Einsatz von Essigsäure in der fluiden Reaktionstechnik zeigte jedoch entweder keinen Effekt oder der Zusatz wirkte sich in einigen Fällen nachteilig aus (siehe **Tabelle 3.33**). Zum Beispiel können bei RT, 0.04 mg, ohne Essigsäure 72 ± 3 % F-Si markiert werden, mit Essigsäure allerdings nur 35 ± 8 %).

Precursor (mg)	Ausbeute in Lösung bei RT (%)	Ausbeute in Lösung bei 95°C (%)
0.8	96	96 ± 1
0.08	53	91 ± 3
0.04	35 ± 8	75 ± 2
0.02		66 ± 2
0.01		54 ± 9

Tabelle 3.33: Radiomarkierung von F-Si (Reaktor, Methode A, 2 µl Essigsäure, mg Precursor/100 µl)

Die optimalsten Syntheseparameter für die Markierung von F-Si sind:

- Methode A, RT, 0.16 mg, ohne Essigsäure, fluider Durchflussreaktor (~ 87 %)
- Methode A, 95 °C, 0.01 mg, ohne Essigsäure, fluider Durchflussreaktor (~ 74 %)
- Methode A, RT, 3.0 mg, ohne Essigsäure, Vial (~ 89 %)
- Methode A, RT, 0.08 mg, 2 µl Essigsäure, Vial (~ 98 %)
- Methode A, 95 °C, 0.01 mg, 2 µl Essigsäure, Vial (~ 98 %)

In den **Abbildungen 3.14** und **3.15** sind die Ergebnisse bei RT und 95 °C und den günstigsten Parametern für Vial und Reaktor dargestellt.

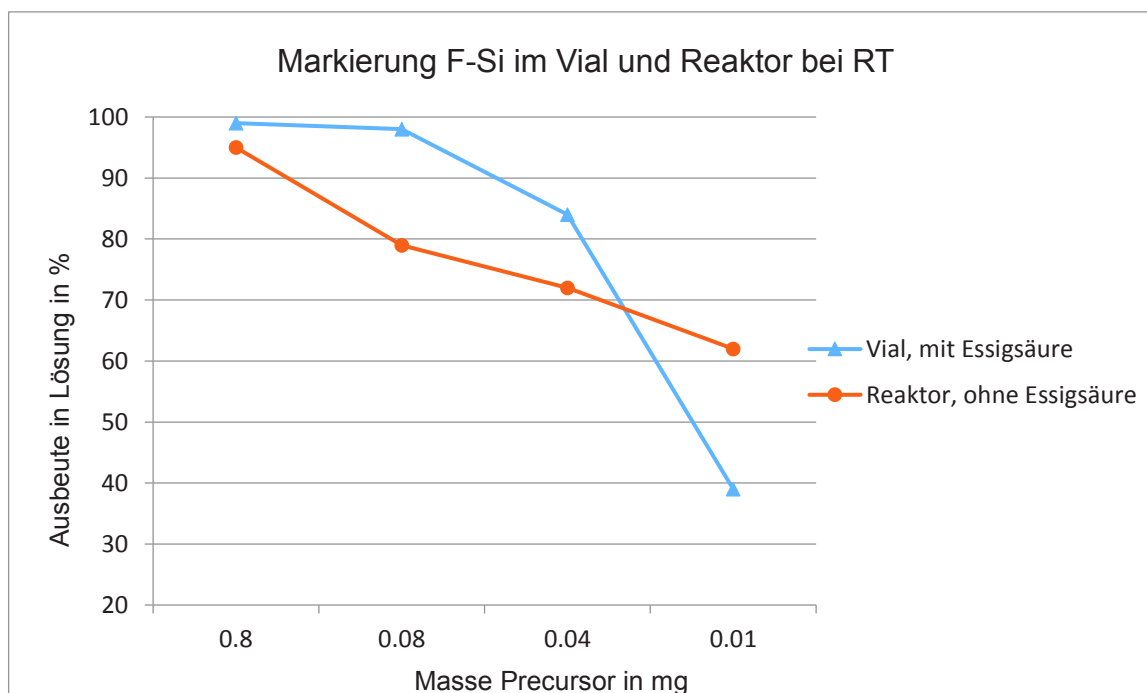


Abbildung 3.14: Vergleich der maximalen Ausbeuten in Lösung für F-Si im Vial und Flow-Reaktor nach Methode A bei RT

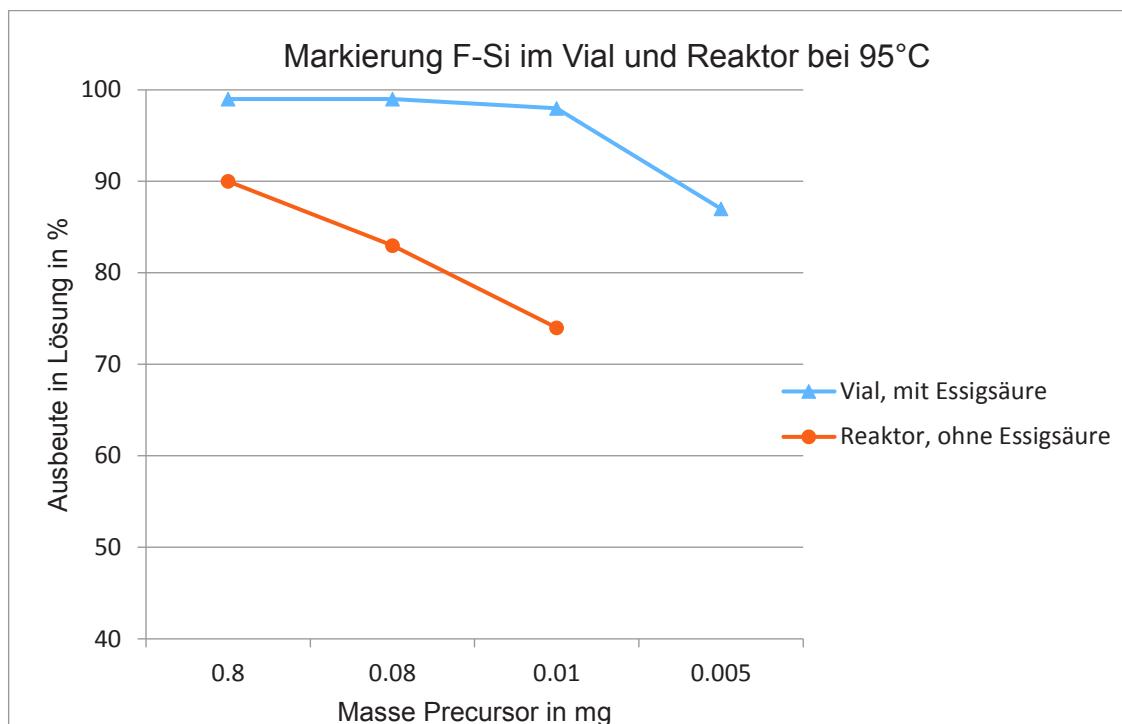


Abbildung 3.15: Vergleich der maximalen Ausbeuten in Lösung für F-Si im Vial und Flow-Reaktor nach Methode A bei 95°C

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass bei Raumtemperatur der Durchflussreaktor zu bevorzugen ist. Hier können Ausbeuten um 87 % bei einer Konzentration von 0.16 mg/100 µl erreicht werden. Vergleichbare Ausbeuten werden im Vial nur unter Erhöhung der Konzentration auf 3.0 mg/100 µl oder durch Zusatz von Essigsäure erhalten. Wird die Temperatur auf 95 °C erhöht, so ist es möglich, die Masse an Precursor im fluiden Durchflussreaktor für eine Ausbeute um 83 ± 2 % auf 0.08 mg zu reduzieren. Eine weitere Minimierung der Precursormenge auf 0.01 mg für Ausbeuten bis zu 74 ± 3 % ist bei 95 °C möglich. Die Erhöhung der Temperatur auf 95 °C im Reaktionsvial ist nur bei Zusatz von Essigsäure sinnvoll.

Generell sollte im Reaktor ohne Essigsäure gearbeitet werden und im Vial zur Verbesserung der Ausbeuten mit Essigsäure.

Die Ergebnisse der Radiomarkierungen unter Verwendung von azeotrop getrockneter ¹⁸F-Fluoridlösung mit Kryptofix (**Methode B**), werden in nachfolgenden Tabellen zusammengefasst. Bei Raumtemperatur ohne Zusatz von Essigsäure (siehe **Tabelle 3.34**) ergeben sich für das Reaktionsvial deutlich bessere Ausbeuten als mit **Methode A**. Bis zu einer Konzentration von 0.005 mg/100 µl wird der Precursor konstant zu 88 ± 1 % markiert. Erst bei weiterer Verdünnung auf 0.001 mg/100 µl unterliegen die Ausbeuten deutlichen

Schwankungen. Im Durchflussreaktor sind die Ausbeuten bei **Methode B** ebenfalls höher gegenüber **Methode A**. Bei 0.01 mg/100 µl erhöht sich die Ausbeute auf 83 ± 2 %. Außerdem kann die Konzentration weiter verkleinert werden und es werden auch bei 0.0005 mg/100 µl noch Ausbeuten bis zu 74 ± 5 % erreicht. In beiden Methoden erweist sich bei niedrigeren Konzentrationen der Durchflussreaktor als stabiler. Bei **Methode A** wird dieser Vorteil schon ab einer Konzentration von 0.8 mg/100 µl deutlich, bei **Methode B** erst ab einer Konzentration von 0.0005 mg/100 µl.

Precursor (mg)	Ausbeute in Lösung im Reaktionsvial (%)	Ausbeute in Lösung im fluiden Durchflussreaktor (%)
0.8	91 ± 1	
0.04	88 ± 1	85 ± 3
0.02	86 ± 1	
0.01	92 ± 1	83 ± 2
0.005	88 ± 1	
0.001	77 ± 10	78 ± 5
0.0005	53 ± 12	74 ± 5

Tabelle 3.34: Radiomarkierung von F-Si (Methode B, RT, ohne Essigsäure, mg Precursor/100 µl)

Der Zusatz von Essigsäure bei Raumtemperatur erweist sich bei **Methode B** als ungeeignet. Die Ausbeuten sinken drastisch sowohl im Vial (siehe **Tabelle 3.35**) als auch im Durchflussreaktor (siehe **Tabelle 3.36**). Beispielsweise werden im Vial bei einer Precursormenge von 0.01 mg nur noch 57 ± 3 % erhalten (ohne Essigsäure sind es 92 ± 1 %). Bei 0.005 mg werden sogar nur noch 25 ± 3 % erhalten (ohne Essigsäure sind es 88 ± 1 %). Auch im fluiden Durchflussreaktor bewirkt der Zusatz von Essigsäure genau wie bei **Methode A** einen negativen Effekt. Im Bereich von 0.0005-0.001 mg Precursor werden nur noch Ausbeuten um 5-6 % erhalten (ohne Essigsäure sind es 74 ± 5 %). Auch die Erhöhung der Temperatur auf 95 °C erbrachte weder im Reaktionsvial noch im fluiden Durchflussreaktor eine Verbesserung der Ausbeuten gegenüber der Synthese bei Raumtemperatur.

Precursor (mg)	Ausbeute, RT, ohne Essigsäure (%)	Ausbeute, RT, mit Essigsäure (%)
0.8	91 ± 1	
0.16		
0.08		
0.04	88 ± 1	
0.02	86 ± 1	
0.01	92 ± 1	57 ± 3
0.005	88 ± 1	25 ± 3
0.001	77 ± 10	
0.0005	53 ± 12	

Tabelle 3.35: Radiomarkierung von F-Si (Methode B, Vial, mg Precursor/100 µl)

Precursor (mg)	Ausbeute, RT, ohne Essigsäure (%)	Ausbeute, RT, mit Essigsäure (%)
0.04	85 ± 3	
0.01	83 ± 2	
0.001	78 ± 5	6 ± 1
0.0005	74 ± 5	5 ± 1

Tabelle 3.36: Radiomarkierung von F-Si (Methode B, Reaktor, mg Precursor/100 µl)

Der Zusatz von Essigsäure wirkt sich sowohl im fluiden Durchflussreaktor als auch im Reaktionsvial negativ aus.

Eine Erhöhung der Temperatur auf 95 °C wirkt sich im Reaktionsvial negativ aus und im fluiden Durchflussreaktor hat sie keinen Effekt.

Bei Raumtemperatur ohne Essigsäure ist die beste Umsetzung möglich. Im Reaktionsvial ergeben sich bei kleineren Konzentrationen größere Schwankungen, im Durchflussreaktor bleiben die Ausbeuten länger stabil.

Die optimalsten Syntheseparameter für die Markierung von F-Si sind:

- **Methode B**, 0.005 mg, ohne Essigsäure, Vial (~ 88 %)
- **Methode B**, 0.01 mg, ohne Essigsäure, fluider Durchflussreaktor (~ 83 %)
- **Methode B**, 0.0005 mg, ohne Essigsäure, fluider Durchflussreaktor (~ 74 %)

In **Abbildung 3.16** sind die maximal möglichen Ausbeuten für Vial und Reaktor nach Methode B bei Raumtemperatur ohne Essigsäure dargestellt:

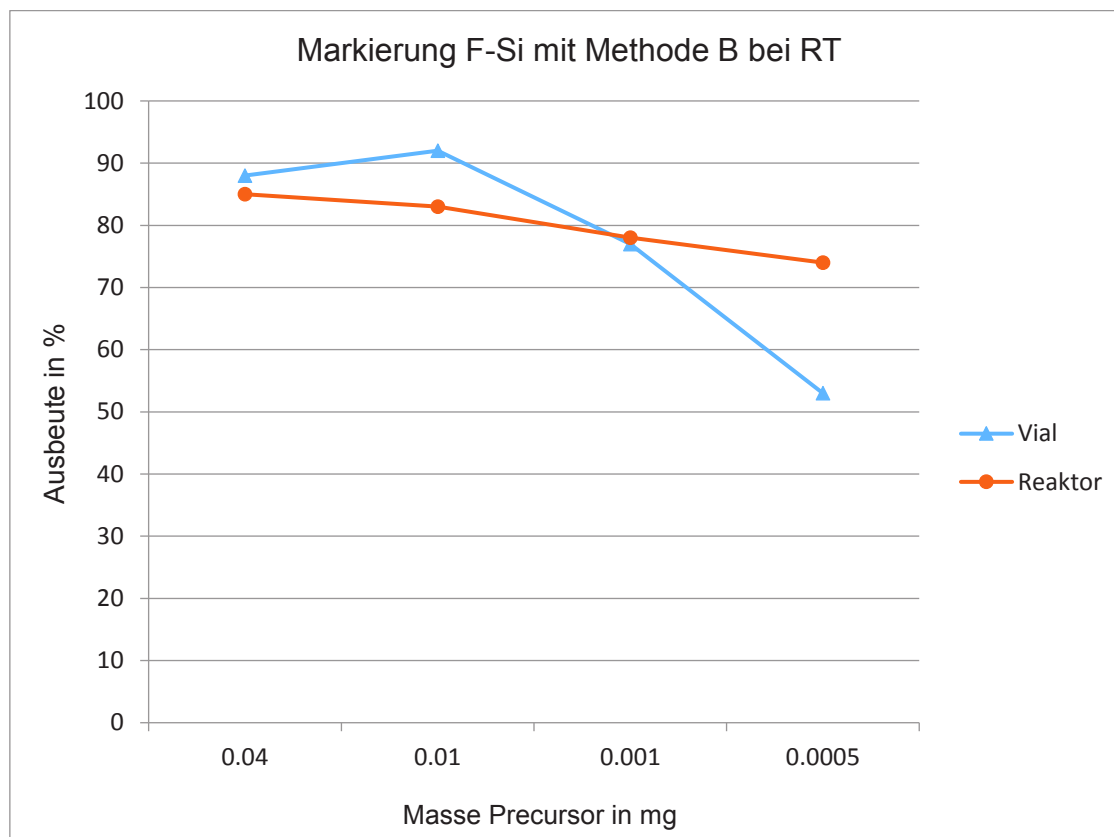


Abbildung 3.16: Vergleich der maximalen Ausbeuten in Lösung für F-Si im Vial und Flow-Reaktor nach Methode B bei RT ohne Essigsäure

Als nächstes wurde versucht, F-Si mit [^{18}F]Fluorid in wässriger Lösung ohne jede weitere Vorbereitung zu markieren (**Methode C**). Dazu wurden im Reaktionsvial zu dem in 50 μl Acetonitril vorgelegten Precursor 50 μl [^{18}F]Fluorid in wässriger Lösung zugegeben.

Die Radiomarkierungen wurden bei RT und 95 $^{\circ}\text{C}$ untersucht (siehe **Tabellen 3.37** und **3.38**). Bei RT im Vial schwanken die Ausbeuten bis 0.8 mg F-Si ohne den Zusatz von Essigsäure stark um 60 %. Setzt man 2 μl Essigsäure und 5 μl TBAHCO₃ hinzu, kann die Ausbeute auf 85 ± 2 % erhöht werden. Der alleinige Zusatz von Essigsäure hat sowohl bei RT als auch bei 95 $^{\circ}\text{C}$ eine negative Auswirkung. Setzt man jedoch zusätzlich TBAHCO₃ hinzu, steigt die Ausbeute wieder. Der Zusatz von TBAHCO₃ hat dagegen keinen Einfluss auf die Ausbeute, wenn keine Essigsäure im Reaktionsmedium vorliegt. Vermutlich wirkt sich der entstehende Essigsäure-Acetat-Puffers positiv auf die Markierung von F-Si aus.

Bei einer Temperatur von 95 °C, sind die erzielten Ausbeuten wesentlich stabiler auch ohne den Zusatz von Essigsäure/TBAHCO₃ und bis zu einer Konzentration von 0.02 mg/100 µl können sehr gute Ausbeuten um 92 ± 2 % erreicht werden.

Precursor (mg)	Ausbeute, RT, ohne Essigsäure ohne TBAHCO ₃ (%)	Ausbeute, RT, ohne Essigsäure mit TBAHCO ₃ (%)	Ausbeute, RT, mit Essigsäure ohne TBAHCO ₃ (%)	Ausbeute, RT, mit Essigsäure mit TBAHCO ₃ (%)
4	66 ± 18			
2	48 ± 12			
0.8	64 ± 6	63 ± 8	18 ± 1	85 ± 2
0.16			6 ± 1	42 ± 2

Tabelle 3.37: Radiomarkierung von F-Si (Vial, Methode C, RT, Zusatz Essigsäure und TBAHCO₃)

Precursor (mg)	Ausbeute, 95°C, ohne Essigsäure ohne TBAHCO ₃ (%)	Ausbeute, 95°C, mit Essigsäure ohne TBAHCO ₃ (%)	Ausbeute, 95°C, mit Essigsäure mit TBAHCO ₃ (%)
0.16	95 ± 1	88 ± 2	
0.08	96 ± 1	59 ± 1	98 ± 1
0.04	92 ± 1		97 ± 1
0.02	82 ± 3		92 ± 2
0.01	67 ± 5		74 ± 10
			51 ± 2

Tabelle 3.38: Radiomarkierung von F-Si (Vial, Methode C, 95 °C, Zusatz Essigsäure und TBAHCO₃)

Für das Reaktionsvial sind die optimalsten Syntheseparameter mit rein wässriger ¹⁸F-Fluoridlösung:

- **Methode C**, 0.8 mg, RT, mit Essigsäure/TBAHCO₃, Vial (~ 85 %)
- **Methode C**, 0.02 mg, 95 °C, mit Essigsäure/TBAHCO₃, Vial (~ 92 %)
- **Methode C**, 0.04 mg, 95 °C, ohne Essigsäure/ TBAHCO₃, Vial (~ 92 %)

Im fluiden Durchflussreaktor konnten mit **Methode C** weder bei Raumtemperatur noch bei 95 °C gute Umsätze erzielt werden. Diese Ergebnisse könnten mit der schlechten Löslichkeit des *p*-(Di-*tert*-butylfluorsilyl)benzaldehyds in Wasser erklärt werden. Bei Zugabe von Wasser zu einer Lösung von *p*-(Di-*tert*-butylfluorsilyl)benzaldehyd in Acetonitril fällt das Silan aus.

So könnten sowohl die niedrigen Ausbeuten als auch die Schwankungen entstehen. Mit Erhöhung der Temperatur verbessert sich auch die Löslichkeit des Precursors, was sich in den höheren und stabileren Ausbeuten widerspiegelt (siehe Ergebnisse im Vial, **Tabelle 3.38**). Die geringen Ausbeuten im Durchflussreaktor können damit begründet werden, dass mit größeren Volumina an Wasser nachgespült werden muss, was im Vial nicht notwendig ist und zusätzlich können die Kapillaren durch die Ausfällung des Eduktes im Reaktor verstopfen. Auf dem Durchflussreaktor wurde versucht durch eine Vormischung von Wasser und Acetonitril in verschiedenen Verhältnissen die Synthesebedingungen zu verbessern, dies hatte jedoch keinen Erfolg. Auch ein Austausch des Acetonitrils durch beispielsweise DMF konnte die Ausbeuten nicht wesentlich erhöhen. Ausbeuten um 25 % bei 0.8 mg Precursor waren nur möglich, wenn die ^{18}F -Fluoridlösung und der Precursor zusammen über eine Pumpe in den Reaktor gegeben wurden. Für den fluiden Durchflussreaktor eignen sich bei der Radiomarkierung von F-Si nur die **Methoden A** und **B** für die ^{18}F -Fluoridvorbereitung. Für **Methode C** ist das Reaktionsvial zu bevorzugen, da die schlechte Löslichkeit von F-Si in Wasser für die dünnen PEEK-Kapillaren im Reaktor ungünstig ist. Es besteht allerdings die Möglichkeit, dass die Markierung mit **Methode C** für das Endprodukt aus Siliciumbaustein F-Si und dem Peptid (D-Phe6,Leu-NHEt13,des-Met14)-Bombesin(6-14) auf dem fluiden Durchflussreaktor aufgrund der besseren Löslichkeit in Wasser wieder höhere Ausbeuten liefert.

3.2.5.2 ^{18}F -Radiomarkierung von *p*-(Di-*iso*-propylsilyl)benzaldehyd

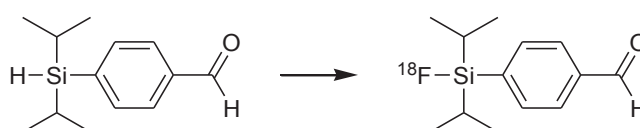


Abbildung 3.17: Markierung von *p*-(Di-*iso*-propylsilyl)benzaldehyd

Bei der Markierung des zweiten Siliciumbausteins *p*-(Di-*iso*-propylsilyl)benzaldehyd (Abkürzung H-Si, **Abbildung 3.17**) mit $[^{18}\text{F}]$ Fluorid handelt es sich um eine nukleophile Substitution. Die Synthese wurde für 3 verschiedene Temperaturen, RT, 65 °C, 98 °C, untersucht. Mit **Methode C** (rein wässrige ^{18}F -Fluoridlösung) findet erwartungsgemäß kein Umsatz statt, da mit Wasser eine Konkurrenzreaktion aufgrund der Nukleophilie abläuft. Die Ergebnisse mit nach **Methode A** vorbereiteten $[^{18}\text{F}]$ Fluorid sind in den **Tabellen 3.39** bis **3.42** zusammengefasst.

Precursor (mg)	Ausbeute in Lösung ohne Essigsäure (%)	Ausbeute in Lösung mit Essigsäure (%)
5	90 ± 3	
2.5	88 ± 1	
1	80 ± 7	59 ± 9
0.5	30 ± 5	47 ± 8
0.1		14 ± 7

Tabelle 3.39: Radiomarkierung von H-Si (Vial, RT, Methode A, ohne und mit Essigsäure)

Precursor (mg)	Ausbeute in Lösung ohne Essigsäure (%)	Ausbeute in Lösung mit Essigsäure (%)
5	57 ± 9	87 ± 2
2.5	23 ± 12	81 ± 2
1		76 ± 5
0.5		67 ± 4
0.1		32 ± 3

Tabelle 3.40: Radiomarkierung von H-Si (Vial, 65 °C, Methode A, ohne und mit Essigsäure)

Precursor (mg)	Ausbeute in Lösung ohne Essigsäure (%)	Ausbeute in Lösung mit Essigsäure (%)
5	95 ± 2	88 ± 3
2.5	79 ± 12	
1	50 ± 27	
0.5	22 ± 12	82 ± 2
0.1		59 ± 2
0.05		30 ± 2

Tabelle 3.41: Radiomarkierung von H-Si (Vial, 98 °C, Methode A, ohne und mit Essigsäure)

Precursor (mg)	Ausbeute in Lösung RT (%)	Ausbeute in Lösung 65°C (%)	Ausbeute in Lösung 98°C (%)
5	80 ± 2	81 ± 1	82 ± 1
2.5	81 ± 1	73 ± 3	75 ± 1
1	67 ± 3	73 ± 2	74 ± 4
0.5	66 ± 5	68 ± 1	80 ± 1
0.1	32 ± 8	36 ± 6	67 ± 1
0.05			42 ± 2

Tabelle 3.42: Radiomarkierung von H-Si (Reaktor, Methode A, ohne Essigsäure)

Ersichtlich ist, dass eine Temperaturerhöhung im fluiden Durchflussreaktor bei höheren Precursormengen (bis 1 mg) keinen nennenswerten Effekt hat, denn die Ausbeuten bleiben bei allen Temperaturen in vergleichbaren Größenordnungen (**Tabelle 3.42**). Erst bei kleineren Konzentrationen (0.5 mg, 0.1 mg) scheint eine Temperaturerhöhung auf 98 °C die Ausbeute zu steigern. Bei Raumtemperatur wird ab einer Konzentration von 0.5 mg/100 µl der Vorteil des fluiden Durchflussreaktors deutlich, da mit niedrigeren Massen Precursor noch moderate Ausbeuten erreichbar sind ($66 \pm 5 \%$), die im Vial nicht mehr umgesetzt werden können ($30 \pm 5 \%$). Der Zusatz von Essigsäure im fluiden Durchflussreaktor wirkt sich wieder ungünstig auf die Ausbeuten aus.

Im Vial ist eine Erhöhung der Temperatur von RT auf 65 °C ohne Essigsäure negativ für die Umsetzung. Erst bei weiterer Erhöhung der Temperatur auf 98 °C stabilisieren sich die Ausbeuten wieder. Wie beim F-Si hat der Zusatz von Essigsäure einen positiven Effekt auf die Ausbeuten im Vial, jedoch nur für die höheren Temperaturen 65 °C oder 98 °C. So können die Ausbeuten der Radiomarkierungen für 65 °C deutlich gesteigert werden und auch für 98 °C sind unter Anwendung von Essigsäure Ausbeuten möglich, die mit denen im fluiden Durchflussreaktor vergleichbar sind.

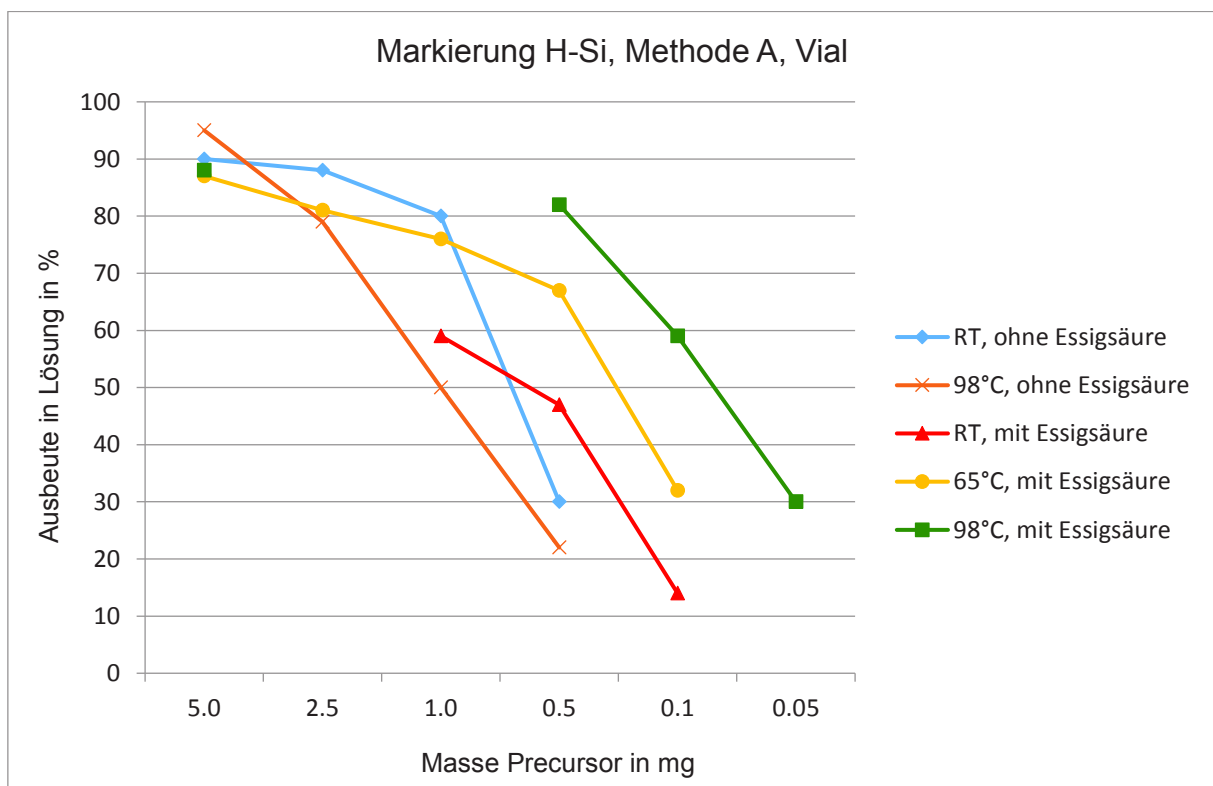


Abbildung 3.18: Vergleich der durchschnittlichen Ausbeuten in Lösung für die Markierung von H-Si im Vial nach Methode A bei RT, 65°C und 98°C ohne und mit Essigsäure

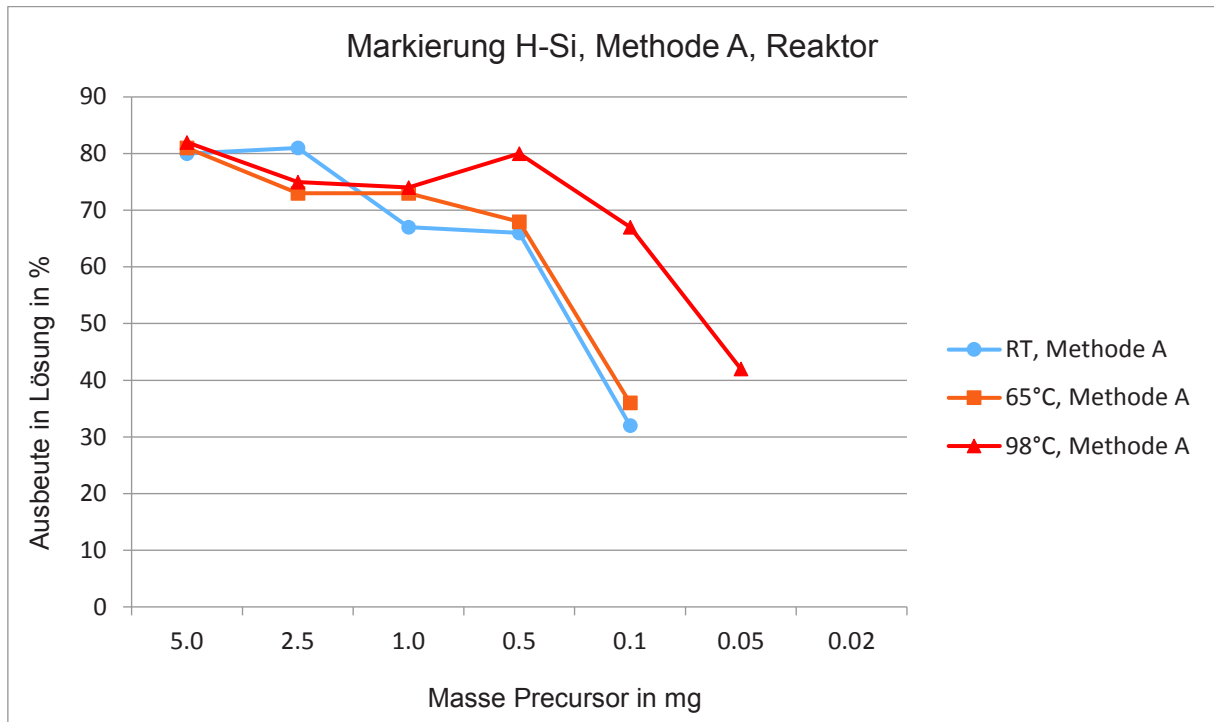


Abbildung 3.19: Vergleich der durchschnittlichen Ausbeuten in Lösung für die Markierung von H-Si im Reaktor nach Methode A bei RT, 65°C und 98°C ohne Essigsäure

Die optimalsten Syntheseparameter für die Markierung von H-Si sind:

- **Methode A:** Vial, RT, 1-2 mg, ohne Essigsäure (~ 80 %)
- **Methode A:** Vial, 98 °C, 0.5 mg, mit Essigsäure (~82 %)
- **Methode A:** Reaktor, RT, 2.5 mg, ohne Essigsäure (~81 %)
- **Methode A:** Reaktor, 98 °C, 0.5 mg, ohne Essigsäure (~80 %)

Wird **Methode B** zur Radionuklidbereitstellung verwendet, ergeben sich die in den **Tabellen 3.43 und 3.44** dargestellten Ergebnisse.

Precursor (mg)	Ausbeute in Lösung RT (%)	Ausbeute in Lösung 98°C (%)
1	69 ± 1	42 ± 1
0.5	42 ± 3	13 ± 1

Tabelle 3.43: Radiomarkierung von H-Si (Vial, Methode B, ohne Essigsäure)

Precursor (mg)	Ausbeute in Lösung RT (%)	Ausbeute in Lösung 65°C (%)	Ausbeute in Lösung 98°C (%)
2.5	60 ± 2	79 ± 4	84 ± 1
0.1	44 ± 4	66 ± 3	
0.05		56 ± 8	64 ± 4
0.02			58 ± 4

Tabelle 3.44: Radiomarkierung von H-Si (Reaktor, Methode B, ohne Essigsäure)

Um zu überprüfen, ob sich bei der Verwendung von **Methode B** bessere Ausbeuten gegenüber **Methode A** ergeben, sind vor allem die Konzentrationen untersucht worden, bei denen sich mit **Methode A** ein Absinken der Ausbeuten bemerkbar macht. Im Vial konnten keine Unterschiede in den Ausbeuten festgestellt werden. Es sind keine Vorteile des azeotrop getrockneten [¹⁸F]Fluorids erkennbar (Vergleich **Tabellen 3.39-3.41** mit **Tabelle 3.43**).

Nur bei höheren Temperaturen können mit **Methode B** leichte Steigerungen der Ausbeuten im fluiden Durchflussreaktor bei noch geringeren Precursormengen erreicht werden (98 °C, 0.02 mg/100 µl, 58 ± 4 %), was unter Anwendung von Methode A nicht mehr realisiert werden konnte (siehe **Abbildung 3.19**).

Durch den Zusatz von Essigsäure konnten die Ausbeuten nicht verbessert werden. Dies stimmt mit den Ergebnissen von F-Si bei Verwendung von **Methode B** überein.

Die optimalsten Syntheseparameter für die Markierung von H-Si sind:

- **Methode B:** Reaktor, 98 °C, 2.5 mg, ohne Essigsäure (~84 %)
- **Methode B:** Reaktor, 98 °C, 0.02 mg, ohne Essigsäure (~58 %)

3.3 Komplett Synthesen mit Aufreinigung im fluiden Durchflussreaktor

Nach den ausführlichen Untersuchungen der notwendigen Precursormengen im Reaktor für die Synthesen von $[^{18}\text{F}]\text{FEB}$ und acetylgeschützter $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ bestand der nächste Schritt darin, die Aufreinigung der Produkte in den Syntheseprozess des fluiden Durchflussreaktors zu integrieren. Dazu wurden die nach der Radiomarkierung erhaltenen Produkte auf einem geeignetem Kartuschensystem konzentriert.

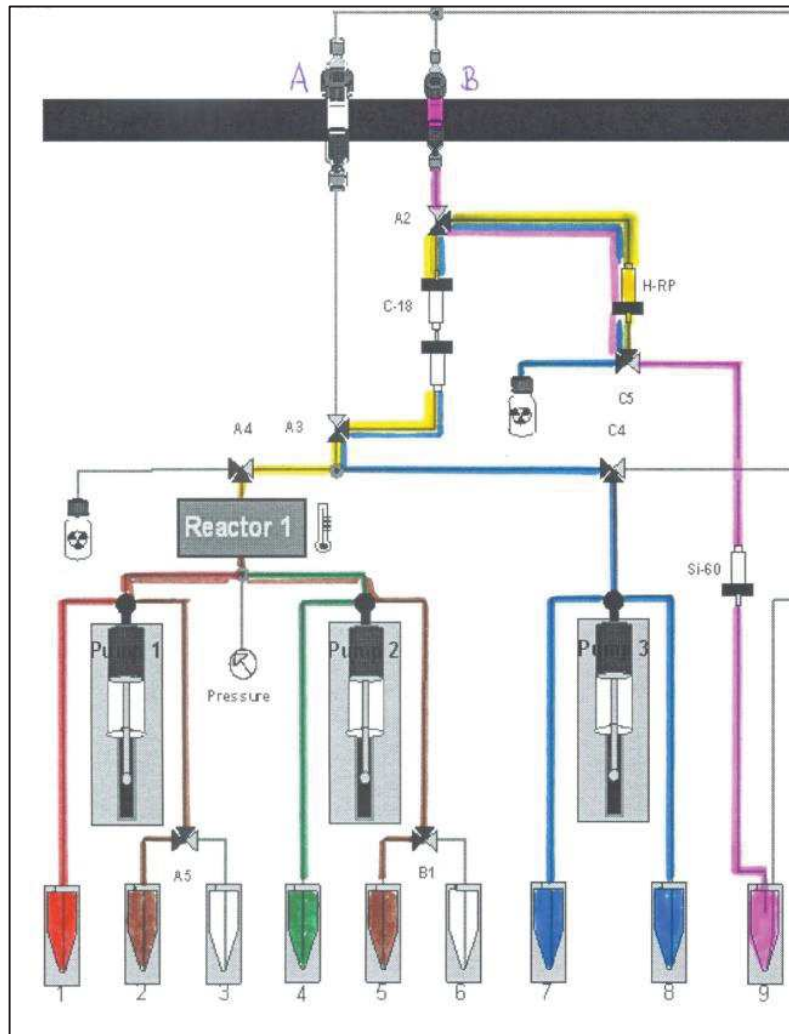


Abbildung 3.20: Aufbau des Syntheseprogramms im Durchflussreaktor mit Kartuschenaufreinigung

Die Reaktionsmischung, die den Reaktor 1 verlässt, muss mit ausreichend Wasser verdünnt werden, bevor diese über die Kartuschen geleitet wird. Vorversuche ergaben, dass mindestens eine Verdünnung mit Wasser in 10facher Menge über Pumpe 3 für die erfolgreiche Fixierung des Produktes auf der Kartusche notwendig ist. Außerdem wurde nach Zugabe der Edukte zum Reaktor auch über die Pumpen 1 und 2 mit Wasser nachgespült. Nach Abschluss der

Synthese wurde ein vollständiges Reinigungsprogramm durchgeführt, welches eine abschließende Spülung mit Acetonitril beinhaltete, damit der Reaktor für die nächste Synthese wieder wasserfrei zur Verfügung stand.

Für die Synthese von [^{18}F]FDG wird eine Sep-Pak C18 Plus Light Kartusche eingesetzt, die zuvor mit Ethanol und Wasser gespült wurde. Für die Synthese von [^{18}F]FEB werden eine Sep-Pak C18 Plus Light Kartusche (Konditionierung mit Ethanol und Wasser), eine CHROMAFIX® HR-P Kartusche (Konditionierung mit Acetonitril und Wasser) und eine Sep-Pak Silica Plus Light Kartusche (unkonditioniert) in das System eingesetzt. Die Synthese erfolgte wie in **Abbildung 3.20** dargestellt. Die entsprechende Masse an Precursor in 100 μl Acetonitril wird über Pumpe 1 (rote Linie) und 100 μl ^{18}F -Fluoridlösung werden über Pumpe 2 (grüne Linie) mit einer Geschwindigkeit von 3 $\mu\text{l/s}$ in den Reaktor 1 gepumpt. Nach beendeter Zuführung der Edukte zum Reaktor wird mit Acetonitril und Wasser kontinuierlich aus den Vorratsgefäßen 2 und 5 mit einer Geschwindigkeit von 3 $\mu\text{l/s}$ nachgespült (braune Linie). Nachdem die Reaktionslösung den Reaktor 1 verlässt (gelbe Linie), wird sie durch Umschalten von Ventil A4 zu den Kartuschen geleitet. Vor Erreichen der Kartuschen wird die Lösung in 10facher Menge mit Wasser verdünnt, welches durch Pumpe 3 kontinuierlich mit 24 $\mu\text{l/s}$ zugeführt wird (blaue Linie).

3.3.1 Synthese von [^{18}F]FDG

Die Radiomarkierung wird mit 1 mg Mannosetriplat bei 95-100 °C durchgeführt. Das [^{18}F]Fluorid wurde nach **Methode A** vorbereitet. Im Anschluss an das Syntheseprogramm wird über das Vorratsgefäß A (siehe **Abbildung 3.20**) Luft über die Sep-Pak C18 Plus Light Kartusche geblasen, um das Wasser möglichst quantitativ von der Kartusche zu entfernen. Zur Kontrolle werden die Radioaktivität auf der Sep-Pak C18 Plus Light Kartusche und in der durchgelaufenen Lösung (Abfall- und Spüllösung) vermessen. Übereinstimmend mit den zuvor festgestellten Ausbeuten in Lösung bei 1 mg Mannosetriplat ($89 \pm 1 \%$, siehe **Tabelle 3.20**) werden auf der Sep-Pak C18 Plus Light Kartusche Radioaktivitätswerte von $84 \pm 9 \%$ wiedergefunden (siehe **Tabelle 3.45**). Die etwas niedrigeren Ausbeuten der ersten beiden Versuche kamen wahrscheinlich durch nicht mehr trockenes Lösungsmittel zustande. Nach Austausch des Lösungsmittels ergaben sich die besseren Ergebnisse 3 und 4. Anschließend wurden über Vorratsgefäß B 150 μl 1M Natronlauge auf die Sep-Pak C18 Plus Light Kartusche gegeben und eine Verweilzeit von mindestens 5-10 min abgewartet. Zuletzt wurde die entschützte [^{18}F]FDG mit 2 ml Wasser ebenfalls über Vorratsgefäß B von der Kartusche

eluiert. Es hat sich gezeigt, dass eine längere Verweilzeit der Natronlauge auf der Kartusche zu einer besseren Elution des Endproduktes geführt hat. Bei 5 min Entschützenszeit konnten 80 % eluiert werden, bei 8 min Entschützenszeit waren es dagegen über 90 %.

Die **Tabelle 3.45** gibt folgende Parameter der Synthese von [¹⁸F]FDG an:

- Eingesetzte Radioaktivität: Diese Radioaktivität wurde zu Beginn der Synthese auf den Reaktor gegeben.
- Zeitkorrigierte Radioaktivität C18: Diese Radioaktivität wurde auf der C18 wiedergefunden. Sie wurde auf den Anfangszeitpunkt der Reaktion korrigiert.
- Zeitkorrigierte Radioaktivität Abfall: Diese Radioaktivität wurde in der durchgelaufenen Spüllösung wiedergefunden. Sie wurde auf den Anfangszeitpunkt der Reaktion korrigiert.
- Die Ausbeute gibt das Verhältnis von der Radioaktivität, welche auf der C18 fixiert worden ist (Produkt) zur Radioaktivität in der Spüllösung an.
- Die radiochemische Ausbeute gibt an, wieviel der anfangs eingesetzten Radioaktivität im Produkt wiedergefunden wurde.
- Der Radioaktivitätsverlust gibt an, wieviel der anfangs eingesetzten Radioaktivität nicht wiedergefunden werden konnte und innerhalb des Reaktors (in den Kapillaren, den Ventile und Gefäßen) verblieben ist.

Eingesetzte Radioaktivität	Zeitkorrigierte Radioaktivität C18	Zeitkorrigierte Radioaktivität Abfall	Ausbeute (Anteil Radioaktivität auf C18 zu Abfall)	Radiochemische Ausbeute [¹⁸F]FDG	Radioaktivitätsverlust
30,9 MBq	16,4 MBq	5,7 MBq	74%	53%	8,8 MBq (28%)
16,9 MBq	8,3 MBq	2,8 MBq	75%	49%	5,8 MBq (34%)
73,8 MBq	42,7 MBq	5,3 MBq	89%	58%	25,8 MBq (35%)
31,2 MBq	23,6 MBq	0,9 MBq	96%	75%	6,7 MBq (21%)

Tabelle 3.45: Automatisierte Synthese von [¹⁸F]FDG mit 1mg Mannosetriflat und [¹⁸F]Fluorid nach Methode A

3.3.2 Einstufige Synthese von [¹⁸F]FEB

Für die Synthese von [¹⁸F]FEB wurde ebenfalls 1 mg Precursor verwendet. Die Reaktionstemperatur beträgt 115-120 °C. Das [¹⁸F]Fluorid wurde nach **Methode A** vorbereitet.

Nachdem die Reaktionsmischung den Reaktor 1 verlässt, durchläuft sie eine vorreinigende Sep-Pak C18 Plus Light Kartusche und das Produkt [¹⁸F]FEB wird auf der nachgeschalteten CHROMAFIX® HR-P Kartusche fixiert. Die Kartuschen werden dann über das Vorratsgefäß A mit Luft getrocknet.

Das Vermessen der Radioaktivität auf den Kartuschen sowie in der Abfall- und Spüllösung zeigt, dass ebenfalls übereinstimmend mit den zuvor festgestellten Ausbeuten in Lösung bei 1 mg Nosylat ($81 \pm 1 \%$, siehe **Tabelle 3.23**) auf der CHROMAFIX® HR-P Kartusche Radioaktivitätswerte von $81 \pm 7 \%$ wieder gefunden werden (siehe **Tabelle 3.46**). Bis zu diesem Syntheseschritt ist mit einem Radioaktivitätsverlust von etwa 21 % zu rechnen. Die radiochemischen Ausbeuten von [¹⁸F]FEB bewegen sich im Bereich von $64 \pm 7 \%$.

Eingesetzte Radioaktivität	Zeitkorrigierte Radioaktivität HRP	Zeitkorrigierte Radioaktivität Abfall und C18	Ausbeute (Anteil Radioaktivität auf HRP zu Abfall und C18)	Radiochemische Ausbeute [¹⁸ F]FEB	Radioaktivitätsverlust
23,3 MBq	15,5 MBq	2,3 MBq	87%	66%	5,5 MBq (24%)
11,4 MBq	8,9 MBq	1,4 MBq	86%	78%	1,1 MBq (10%)
56,7 MBq	41,0 MBq	3,8 MBq	91%	72%	11,9 MBq (21%)
28,0 MBq	19,6 MBq	2,2 MBq	90%	70%	6,2 MBq (22%)
42,7 MBq	31,7 MBq	3,3 MBq	91%	74%	7,7 MBq (18%)
33,9 MBq	22,4 MBq	4,4 MBq	84%	66%	7,1 MBq (21%)
76,9 MBq	43,1 MBq	17,9 MBq	71%	56%	15,9 MBq (21%)
35,0 MBq	20,2 MBq	6,6 MBq	75%	58%	8,2 MBq (23%)
81,4 MBq	44,9 MBq	13,0 MBq	77%	55%	23,5 MBq (29%)
58,5 MBq	29,7 MBq	14,6 MBq	67%	51%	14,2 MBq (24%)
33,1 MBq	19,4 MBq	5,2 MBq	79%	59%	8,5 MBq (26%)
48,4 MBq	29,4 MBq	10,5 MBq	74%	61%	8,5 MBq (18%)

Tabelle 3.46: Automatisierte Synthese von [¹⁸F]FEB mit 1mg Nosylat und [¹⁸F]Fluorid nach Methode A

Die **Tabelle 3.46** gibt folgende Parameter der Synthese von [¹⁸F]FEB an:

- Eingesetzte Radioaktivität: Diese Radioaktivität wurde zu Beginn der Synthese auf den Reaktor gegeben.
- Zeitkorrigierte Radioaktivität HRP: Diese Radioaktivität wurde auf der HRP wiedergefunden. Sie wurde auf den Anfangszeitpunkt der Reaktion korrigiert.
- Zeitkorrigierte Radioaktivität C18 und Abfall: Diese Radioaktivität wurde in der durchgelaufenen Spüllösung und der C18 wiedergefunden. Sie wurde auf den Anfangszeitpunkt der Reaktion korrigiert.
- Die Ausbeute gibt das Verhältnis von der Radioaktivität, welche auf der HRP fixiert worden ist (Produkt) zur Radioaktivität in der Spüllösung und auf der C18 an.
- Die radiochemische Ausbeute gibt an, wieviel der anfangs eingesetzten Radioaktivität im Produkt wiedergefunden wurde.
- Der Radioaktivitätsverlust gibt an, wieviel der anfangs eingesetzten Radioaktivität nicht wiedergefunden werden konnte und innerhalb des Reaktors (in den Kapillaren, den Ventile und Gefäßen) verblieben ist.

Das Produkt wird über das Vorratsgefäß B mit 2 ml DMSO oder Acetonitril unter Zuhilfenahme eines leichten Argonstroms von der CHROMAFIX® HR-P Kartusche eluiert. Durch Umschalten von Ventil C5 kann das Eluat über die Sep-Pak Silica Plus Light Kartusche geleitet, getrocknet und in das Auffanggefäß 9 überführt werden und steht dort für die zweite Synthesestufe zur Verfügung. Die automatisierte Elution des [¹⁸F]FEB von der CHROMAFIX® HR-P Kartusche über die Sep-Pak Silica Plus Light Kartusche sollte etwa 2 min dauern und gelingt dann mit 91-97 % Produktgewinnung.

3.3.3 Einstufige Synthese von [¹⁸F]FEC

Die Synthese von 2-[¹⁸F]Fluorethylcholin erfolgt durch Umsatz von 2-[¹⁸F]Fluorethylbromid mit Dimethylaminoethanol (DMAE).

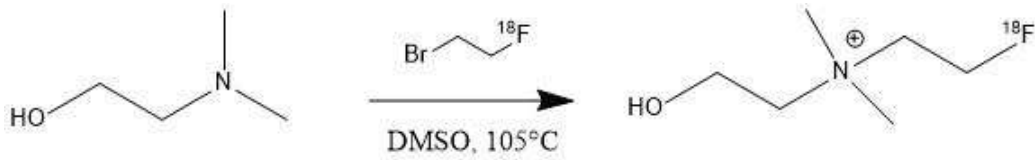


Abbildung 3.21: Synthese von [¹⁸F]FEC

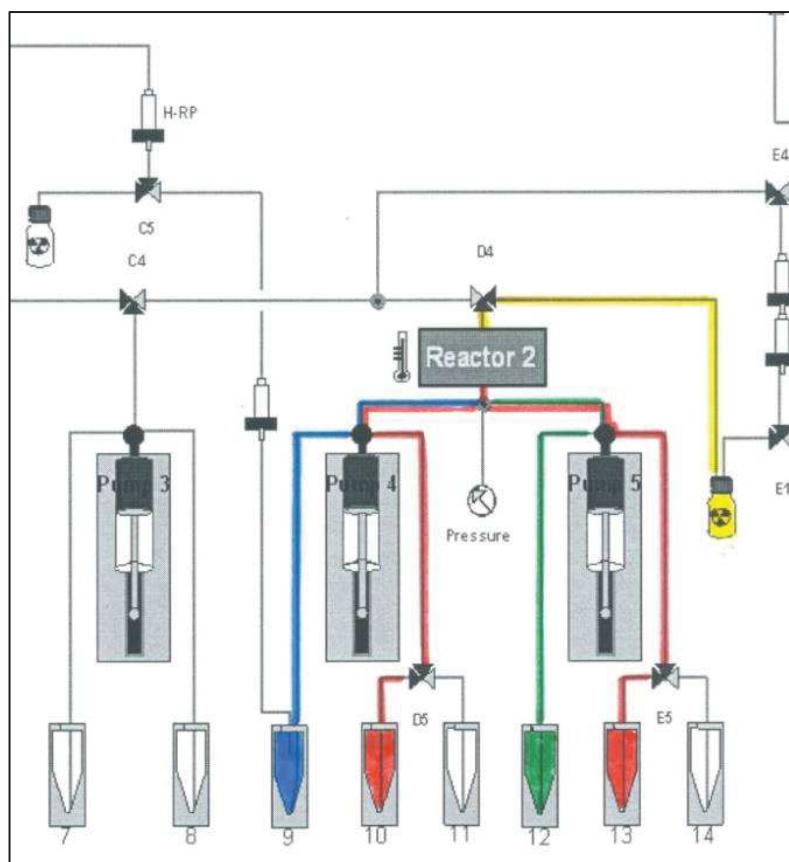


Abbildung 3.22: Aufbau des Syntheseprogramms im Durchflussreaktors zur einstufigen Synthese von [¹⁸F]FEC im Reaktor 2

Zunächst wurde auch diese Synthesestufe ohne jegliche Kartuschen-Fixierung untersucht. Dazu wurde ein Syntheseprogramm nach **Abbildung 3.22** durchgeführt. Die optimale Menge an DMAE und die Reaktionstemperatur wurden durch Vorversuche ermittelt. Dabei wurden 500 µl des im vorherigen Schritt hergestellten [¹⁸F]FEB in DMSO über Pumpe 4 (blaue Linie) und eine Lösung aus DMAE in verschiedenen Konzentrationen (100-500 µl) in DMSO in

einem Gesamtvolumen von ebenfalls 500 µl über Pumpe 5 (grüne Linie) in den Reaktor 2 geführt. Reaktor 2 besteht wie Reaktor 1 aus einer PEEK-Kapillare mit 5 m Länge und einem Durchmesser von 0.5 mm und wird durch ein Glykolbad auf 3 verschiedene Temperaturen (95 °C, 105 °C, 115 °C) geheizt. Die Geschwindigkeit der beiden Reaktionspumpen beträgt genau wie in der ersten Synthesestufe jeweils 3 µl/s. Nach erfolgter Zugabe der Edukte zum Reaktor wird mit DMSO aus den Vorratsgefäßen 10 und 13 (rote Linie) nachgespült. Die Reaktionslösung wird nach Verlassen des Reaktors über Ventil D4 (gelbe Linie) in ein Auffanggefäß geleitet und dort analysiert.

Die Ausbeute an [¹⁸F]FEC wurde ermittelt, indem die Reaktionslösung mit Wasser verdünnt und über 2 Sep-Pak Accell Plus CM Plus Short Kartuschen gegeben und das Verhältnis der Radioaktivität auf den Kartuschen zur durchgelaufenen Lösung (Abfall) bestimmt wurde (**Tabelle 3.47**). Stellt man diese Messreihe graphisch dar (**Abbildung 3.23**), ergibt sich, dass die optimale Reaktionstemperatur bei 105 °C und die optimale DMAE-Konzentration bei 400 µl in 500 µl Lösungsmittel liegen.

Temperatur (°C)	Menge DMAE (µl)	Ausbeute [¹⁸ F]FEC (%)
95	100	41
95	200	62
95	300	65
95	400	68
95	500	65
105	100	65
105	200	72
105	300	72
105	400	80
105	500	70
115	100	66
115	200	68
115	300	69
115	400	65
115	500	54

Tabelle 3.47: Synthese von [¹⁸F]FEC mit unterschiedlichen DMAE-Konzentrationen und bei verschiedenen Temperaturen

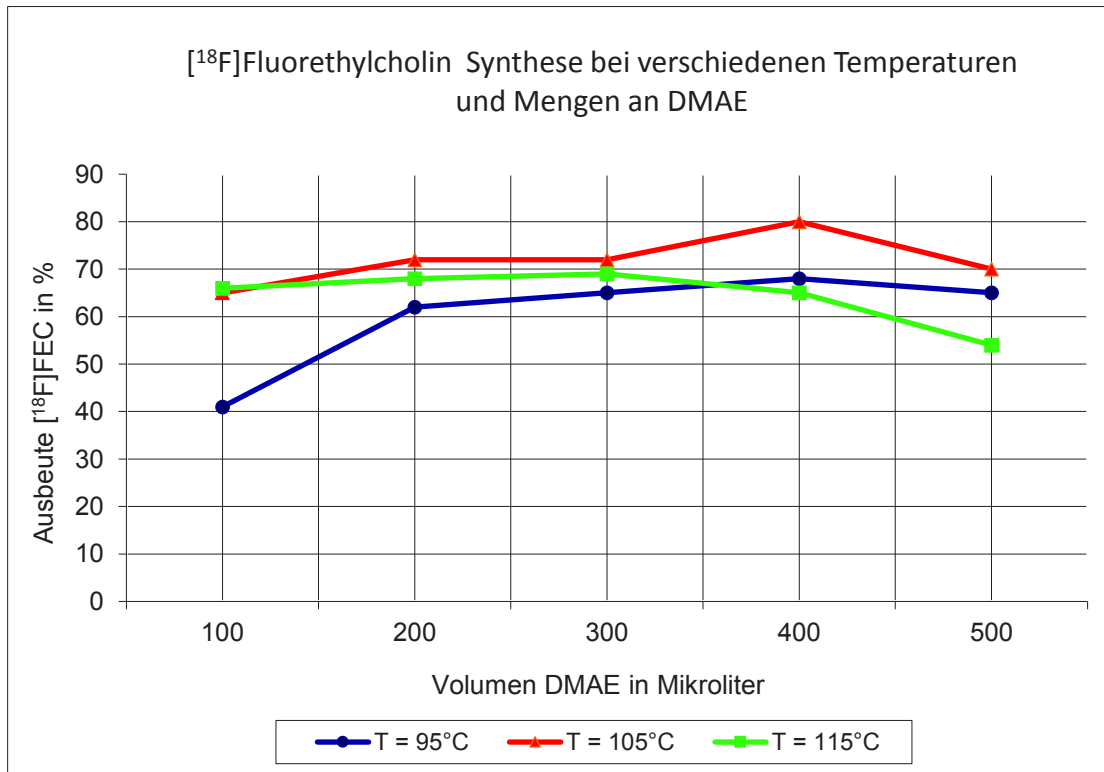


Abbildung 3.23: Synthese von [¹⁸F]FEC mit unterschiedlichen DMAE-Konzentrationen und bei verschiedenen Temperaturen in DMSO

Zwar konnte die höchste Ausbeute von 80 % (T = 105 °C, 400 μl DMAE) bei späteren Synthesen nicht wiederholt erhalten werden, aber die Kurve bei 105 °C verläuft dennoch tendenziell höher als die der anderen Temperaturwerte. Für die Synthese wurde ebenfalls die Eignung von Acetonitril untersucht. Die Versuche wurden analog zu DMSO durchgeführt. Die Ausbeuten in Acetonitril liegen jedoch wesentlich niedriger als in DMSO. Mehr als 53 % Umsetzung konnte in Acetonitril nicht erreicht werden.

Die automatisierte Synthese mit Fixierung von [¹⁸F]FEC auf den 2 Sep-Pak Accell Plus CM Plus Short Kartuschen erfolgte nach **Abbildung 3.24**.

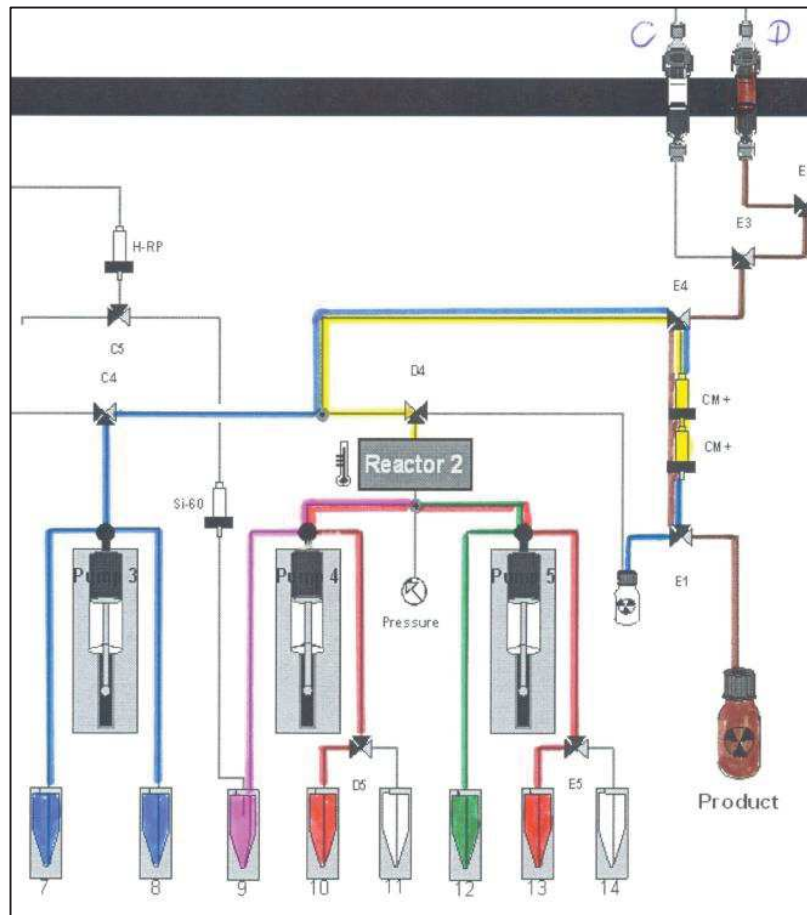


Abbildung 3.24: Aufbau des Syntheseprogramms im Durchflussreaktors zur einstufigen Synthese von $[^{18}\text{F}]\text{FEC}$ mit Kartuschaufreinigung im Reaktor 2

Hierfür wird die Reaktionslösung, die den Reaktor verlässt, durch kontinuierliche Wasserzugabe in 10facher Menge über Pumpe 3 verdünnt und durch Umschalten von Ventil D4 über die Kartuschen geleitet.

Über das Vorratsgefäß C werden die Sep-Pak Accell Plus CM Plus Short Kartuschen mit Luft getrocknet und über Vorratsgefäß D wird das Endprodukt mit 2 ml Natriumchloridlösung durch Umschalten von Ventil E1 in ein Produktgefäß eluiert.

3.3.4 Zweistufige Synthese von [¹⁸F]FEB und [¹⁸F]FEC

Im Anschluss an diese Voruntersuchungen konnte der komplette Zweistufen-Syntheseprozess durchgeführt werden (**Abbildung 3.25**).

Dieser komplette Prozess nimmt bis zur vollständigen Elution von [¹⁸F]FEC von den Sep-Pak Accell Plus CM Plus Short Kartuschen etwa 1 Stunde in Anspruch. Während der Synthese gehen im Reaktorsystem 1 im Durchschnitt etwa 22 % der eingesetzten Radioaktivität verloren (siehe **Tabellen 3.47 und 3.48**), im Reaktorsystem 2 sind es im Durchschnitt 15 %. Die wiedergefundene Radioaktivität auf den Kartuschen ergibt für die erste Synthesestufe Ausbeuten an [¹⁸F]FEB von 79 ± 7 % und für die zweite Synthesestufe [¹⁸F]FEC Ausbeuten von 58 ± 2 %. Die radiochemischen Ausbeuten, das heißt die im Produkt wiedergefundene anfangs eingesetzte Radioaktivität liegen aufgrund des Radioaktivitätsverlustes im Reaktor bei der ersten Synthesestufe bei 61 ± 6 % und bei der zweiten Synthesestufe bei 48 ± 3 %.

Die Elution des [¹⁸F]FEC von den Sep-Pak Accell Plus CM Plus Short Kartuschen mit 2 ml NaCl wird durch einen leichten Argonstrom in etwa 2 min durchgeführt und ergibt Elutionsausbeuten über 90 %.

Ausbeute [¹⁸ F]FEB (Anteil Radio- aktivität auf HRP)	Radiochemische Ausbeute [¹⁸ F]FEB (%)	Radio- aktivitäts- verlust (%)	Ausbeute [¹⁸ F]FEC (Anteil Radio- aktivität auf CM)	Radiochemische Ausbeute [¹⁸ F]FEC (%)	Radio- aktivitäts- verlust (%)
90%	70%	22%	56%	42%	12%
91%	74%	18%	56%	50%	11%
84%	66%	21%	62%	54%	13%
71%	56%	21%	56%	48%	14%
75%	58%	23%	58%	51%	12%
77%	55%	29%	63%	46%	27%
67%	51%	24%	55%	45%	19%
74%	61%	18%	57%	50%	12%

Tabelle 3.48: Automatisierter zweistufiger Syntheseprozess von [¹⁸F]FEB und [¹⁸F]FEC

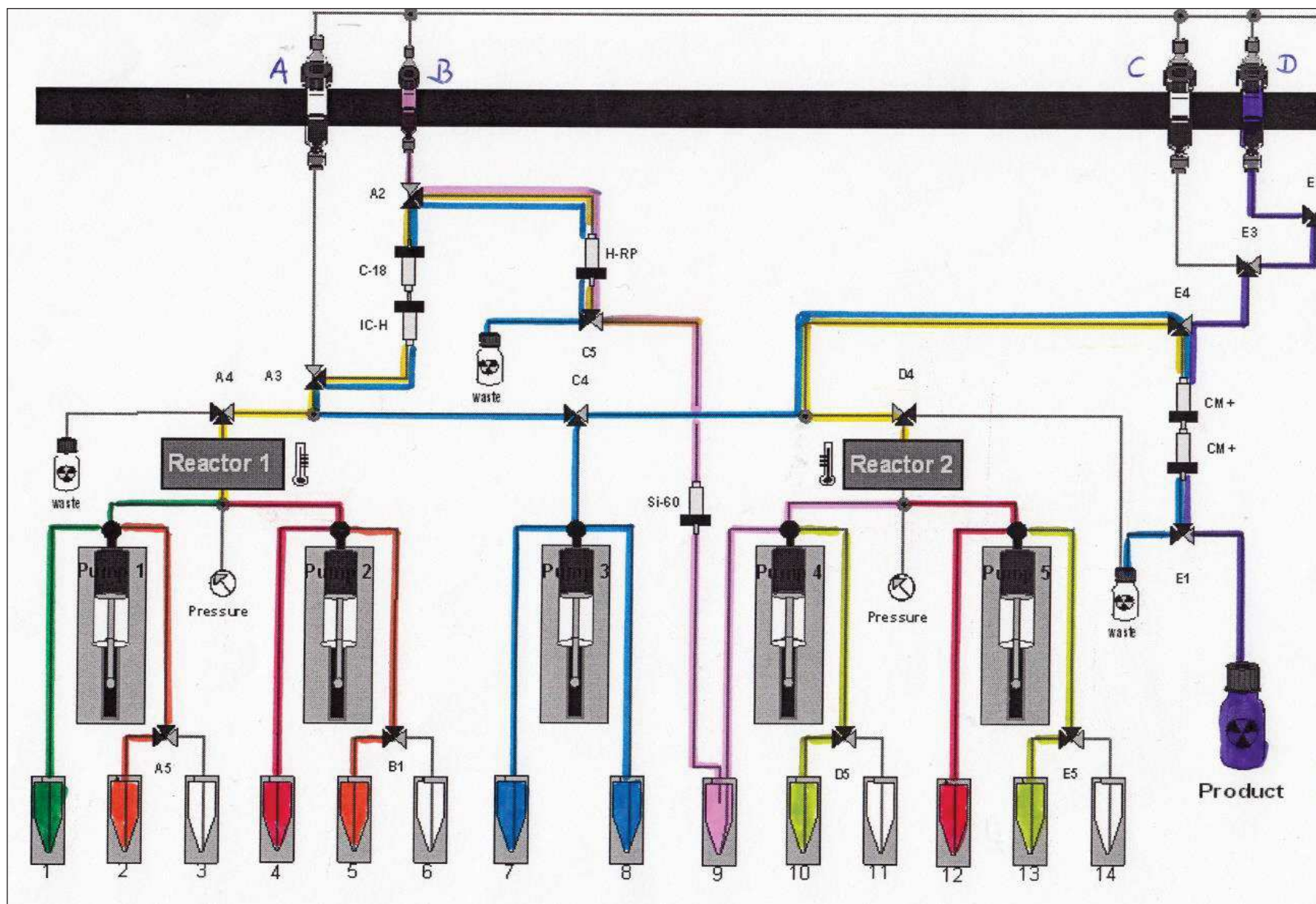


Abbildung 3.25: Aufbau des Syntheseprogramms im Durchflussreaktors für die komplette zweistufige Synthese von $[^{18}\text{F}]$ FEC mit Kartuschenaufreinigung

Die **Tabelle 3.48** gibt folgende Parameter der Synthese von [^{18}F]FEB und [^{18}F]FEC an:

- Ausbeute [^{18}F]FEB: Verhältnis von der Radioaktivität, welche auf der HRP Kartusche fixiert worden ist zur Radioaktivität in der Spüllösung und auf der C18.
- Ausbeute [^{18}F]FEC: Verhältnis von der Radioaktivität, welche auf den CM Kartuschen fixiert worden ist zur Radioaktivität in der Spüllösung.
- Radiochemische Ausbeuten [^{18}F]FEB und [^{18}F]FEC: Anteil der anfangs eingesetzten Radioaktivitäten im jeweiligen Produkt.
- Der Radioaktivitätsverlust gibt an, wieviel der anfangs eingesetzten Radioaktivität nicht wiedergefunden werden konnte und innerhalb des jeweiligen Reaktors 1 und 2 (in den Kapillaren, den Ventile und Gefäßen) verblieben ist.

3.4 Synthese eines neuen ^{18}F -PET-Tracers

Das folgende Kapitel beschreibt die Synthese eines neuen ^{18}F -Tracers bestehend aus einem Siliciumbaustein als prosthetische Gruppe und dem Peptid (D-Phe6,Leu-NHEt13,des-Met14)-Bombesin(6-14).

Das gewünschte Endmolekül dieser Arbeit, welches aus dem oben genannten stabilen Bombesin-Derivat und aus einem der Siliciumbausteine H-Si oder F-Si bestehen soll, wird dann in der post-labeling Variante mit ^{18}F -Fluoridlösung über die prosthetische Gruppe markiert. Verwendet wurde bevorzugt der Siliciumbaustein F-Si, da die Radiomarkierung dieser Verbindung unter sehr milden Bedingungen bei Raumtemperatur durch Isotopenaustausch mit [^{18}F]Fluorid möglich ist.

Eine zentrale Rolle bei dieser Synthese spielt die L-Cysteinsäure (**Abbildung 3.26**).

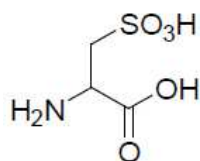


Abbildung 3.26: L-Cysteinsäure

Über die Aminogruppe soll über mehrere Syntheseschritte der Siliciumbaustein eingeführt werden. Die Carbonsäurefunktion des Moleküls wird mit dem Peptid gekoppelt. Zusätzlich wird durch die Sulfonsäuregruppe der L-Cysteinsäure eine hydrophile Gruppe in das Endprodukt eingeführt.

Die Verwendung von L-Cysteinsäure als Linkermolekül hat sich außerdem bereits vorteilhaft in Untersuchungen hinsichtlich Rezeptorbindungsaffinität erwiesen. So wurde bei einem Bombesin-Derivat mit Cysteinsäure eine konstante Anreicherung im Tumor von 5 % ID/g nach 30 min erreicht und dieser Wert änderte sich auch innerhalb der nächsten 4 Stunden nicht. Das Derivat ohne Cysteinsäure dagegen ergab nur eine erste Anreicherung von ca. 2.36 % ID/g nach 30 min, welche außerdem innerhalb von 4 Stunden auf 1.61 % ID/g absank.⁽¹³³⁾

Der gesamte Syntheseweg umfasst 6 Reaktionsschritte zum **Endprodukt 6** (siehe **Abbildung 3.41**) und schließt ab mit der Radiomarkierung des **Endproduktes 6** mit [¹⁸F]Fluorid. Die einzelnen Zwischenstufen wurden für den weiteren Einsatz soweit notwendig gereinigt und durch Messungen in der HPLC überprüft bzw. zusätzlich durch NMR- und MS-Analysen nachgewiesen.

3.4.1 Syntheseroute zum Zielmolekül

Der erste Schritt der Synthese besteht darin, aus Boc-Aminoessigsäure und 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt) einen Ester herzustellen (HOBt-Ester, Produkt **1**, siehe **Abbildung 3.27**), der in einem anschließenden Schritt mit L-Cysteinsäure gekoppelt (siehe **Abbildung 3.29**) wird.

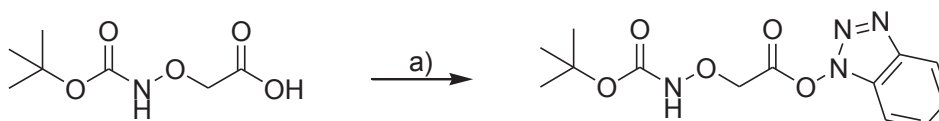


Abbildung 3.27: Synthese des HOBt-Esters (Produkt 1)
1.2 eq HOBt, 0.95 eq DCC in Dichlormethan, RT, mind. 4h

Das 1-Hydroxybenzotriazol wurde im leichten Überschuss hinzugegeben, da es zum einen Edukt ist und zum anderen eine Konkurrenzreaktion des *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimids (DCC) zum „*N*-Acylurea“ Intermediate verhindern soll. Aus dem gleichen Grund wurde das DCC nur im leichten Unterschuss zugesetzt.

Nachdem die „*O*-Acylurea“ Form des DCCs mit Boc-Aminoessigsäure gebildet wurde, wird das Intermediate durch HOBt protoniert und verhindert so die Bildung des „*N*-Acylurea“ Intermediates. Anschließend reagiert das HOBt mit dem „*O*-Acylurea“ Intermediat zum HOBt-Ester. In der HPLC können HOBt (Reg #1, ca. 6 min) und HOBt-Ester (Reg #2, ca. 14 min) unterschieden werden:

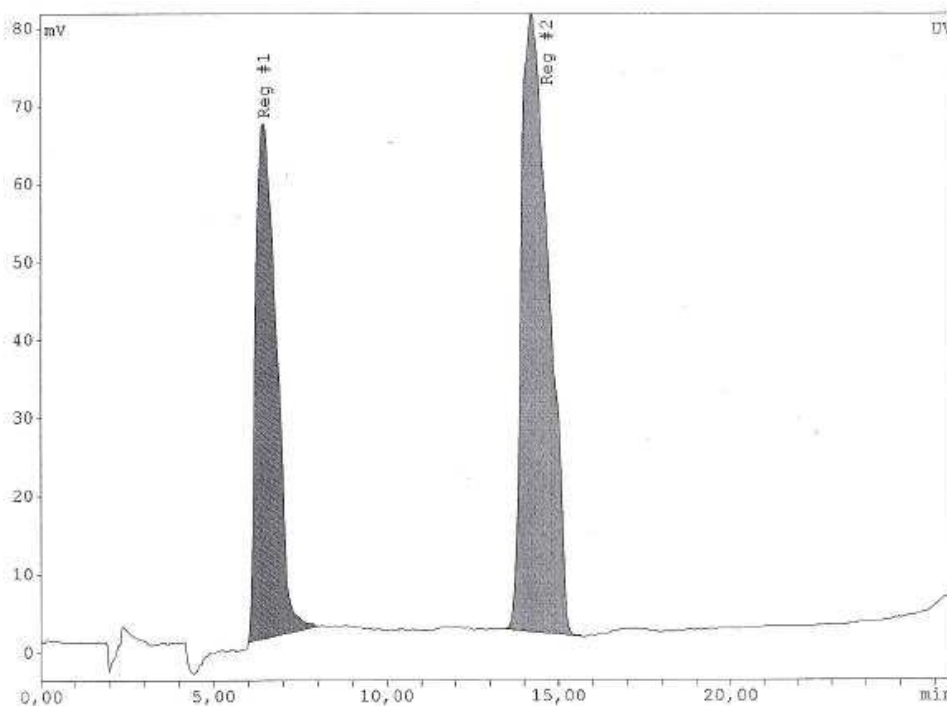


Abbildung 3.28: HPLC von HOBt und HOBt-Ester, C18 Säule, 0-90% Acetonitril in 30 min

Nach Abschluss der Reaktionszeit wird der entstandene Feststoff abfiltriert, nochmals mit Dichlormethan gewaschen und die Lösung eingengt. Der HOBt-Ester wurde durch HPLC- und NMR-Analyse bestätigt und direkt weiter im Syntheseschritt 2 eingesetzt:

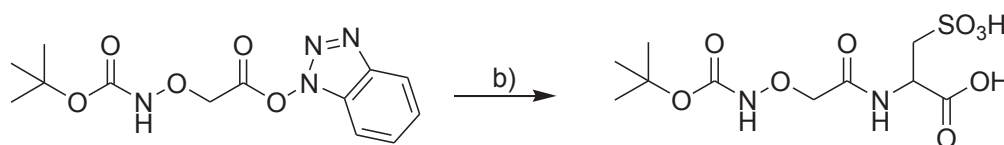


Abbildung 3.29: Kopplung des HOBt-Esters mit L-Cysteinsäure

0.9 eq L-Cysteinsäure, 3.0 eq Triethylamin, 1.0 eq HOBt-Ester in Acetonitril, RT, mind. 3h

Die Kopplung des HOBt-Esters mit L-Cysteinsäure wurde in Acetonitril mit einem Überschuss an Base bei Raumtemperatur durchgeführt. Die L-Cysteinsäure wurde im leichten Unterschuss eingesetzt, um eine restlose Umsetzung zu erreichen. Anschließend wurde das Lösungsmittel entfernt und die Mischung durch Säulenchromatographie vom überschüssigen HOBt gereinigt. Dabei wurde der Farbstoff Bromcresol grün zur Produktidentifizierung verwendet. HOBt wird ebenso wie das Kopplungsprodukt gelb angefärbt, jedoch ist nur HOBt zusätzlich im UV-Licht zu sehen, was eine Unterscheidung möglich macht. Die überschüssige Base Triethylamin wird durch das Färbemittel blau gefärbt. Das Laufmittel war eine Mischung aus Ethanol, Wasser, Ethylacetat und Aceton im Verhältnis 1:1:4:1. Nach

Sammlung der Produktfraktionen wurde durch mehrfaches Destillieren mit Acetonitril das Wasser entfernt und ein farbloser Feststoff erhalten, der durch MS-Analyse als das gewünschte Produkt **2** identifiziert werden konnte.

Im dritten Syntheseschritt erfolgte die Aktivierung der L-Cysteinsäurefunktion durch die Synthese eines TFP-Esters (Produkt **3**) aus dem Produkt **2** und Tetrafluorphenol (TFP) mithilfe des Kopplungsreagenz 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid (EDC):

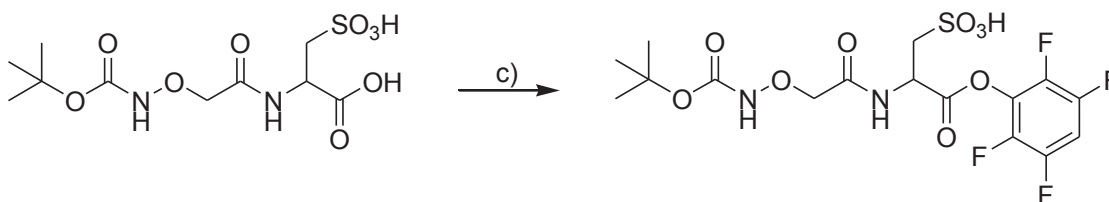


Abbildung 3.30: Synthese des TFP-Esters (Produkt 3)
0.95 eq EDC, 1.1 eq TFP in Acetonitril, RT, mind. 24h

Der TFP-Ester wurde *in situ* hergestellt und direkt weiter mit dem Bombesinderivat umgesetzt. Die TFP-Ester-Mischung, Tetrafluorphenol (TFP) und das Bombesinderivat wurden zuvor in HPLC Chromatogrammen analysiert, um die Umsetzung des nächsten Syntheseschrittes verfolgen zu können:

In **Abbildung 3.31** ist das Chromatogramm des TFP-Esters auf einer C18-Säule und einem Gradienten von 0-50% Acetonitril in 30 min gezeigt. Durch eine Einzelmessung von Tetrafluorphenol (TFP) konnte der Peak bei 22.5 min als TFP-Ester identifiziert werden, während der Peak bei 28 min TFP darstellt.

In **Abbildung 3.32** ist das Chromatogramm des Bombesinderivates bei 23 min auf einer C18-Säule und einem Gradienten von 0-50% Acetonitril in 30 min gezeigt.

Abbildung 3.33 zeigt die Kopplung von (D-Phe6,Leu-NHEt13,des-Met14)-Bombesin(6-14) an das Produkt **3** zum Produkt **4**. Die **Abbildung 3.34** zeigt die Analyse der Reaktionsmischung in der HPLC nach 15 min Reaktionszeit. Es hat sich neben den Reaktanden 1 neuer Peak bei 27 min gebildet. Lässt man die Reaktion über 2 Tage stehen und analysiert die Mischung erneut, sind die Peaks der Edukte (Bombesinderivat bei 23 min und TFP-Ester bei 22.5 min) verschwunden (**Abbildung 3.35**). Es ist nur noch das Produkt **4** bei 27 min und das Nebenprodukt TFP bei 28 min vorhanden.

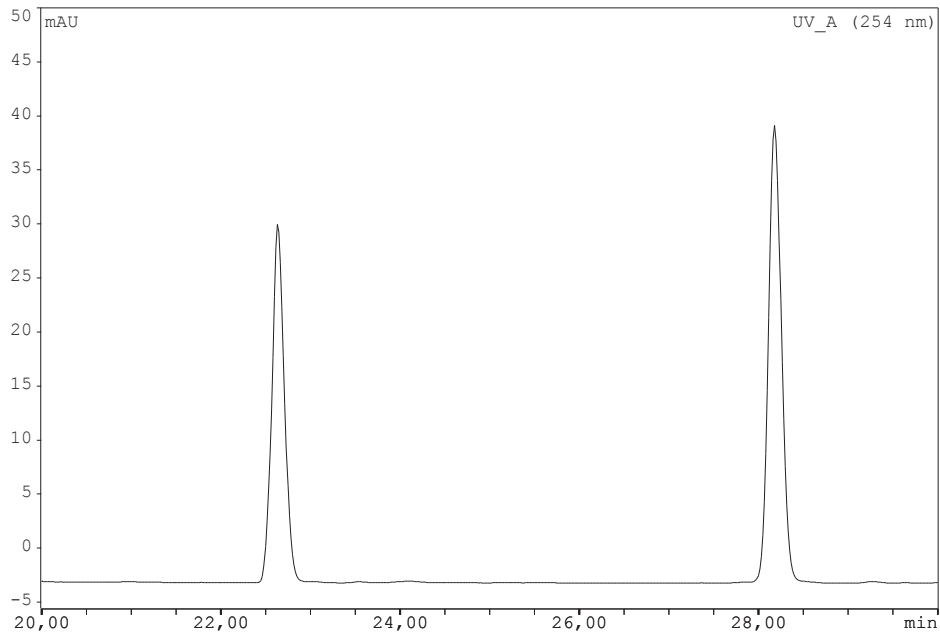


Abbildung 3.31: Chromatogramm der TFP-Ester-Lösung (Produkt 3), C18-Säule mit 0-50% Acetonitril in 30 min, TFP (28 min), TFP-Ester (22.5 min)

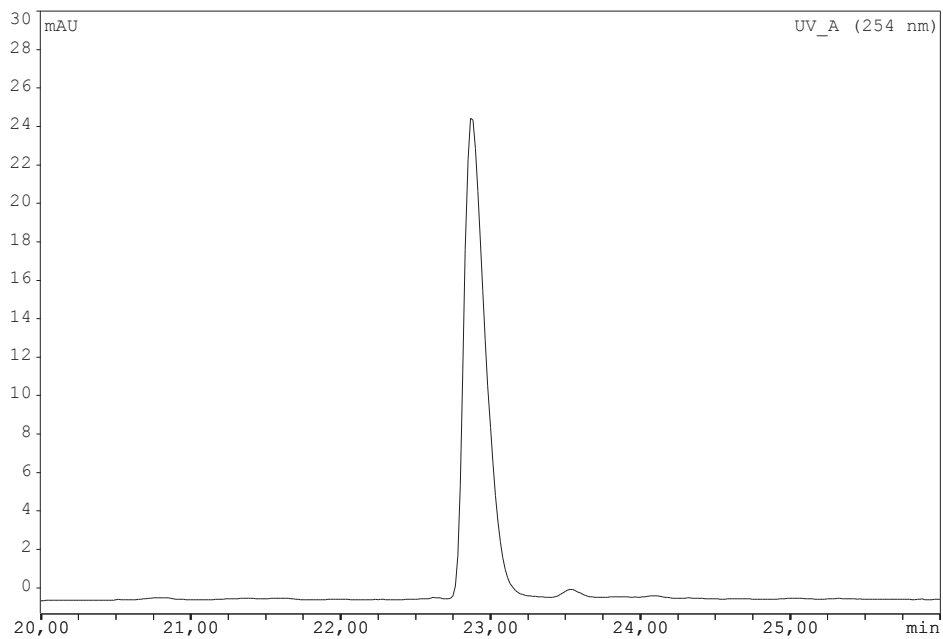


Abbildung 3.32: Chromatogramm von (D-Phe6, Leu-NHEt13, Des-Met14)-Bombesin (6-14) bei 23 min, C18-Säule mit 0-50% Acetonitril in 30 min

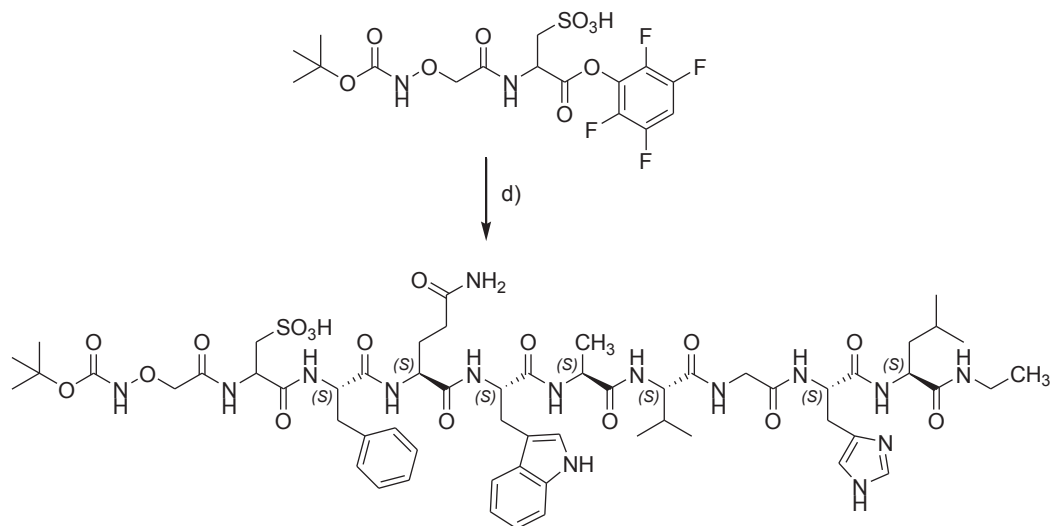


Abbildung 3.33: Kopplung TFP-Ester und Bombesinderivat zu Produkt 4

0.2 eq (D-Phe6, Leu-NHEt13, Des-Met14)-Bombesin (6-14) in Dimethylformamid (DMF), RT, 48h

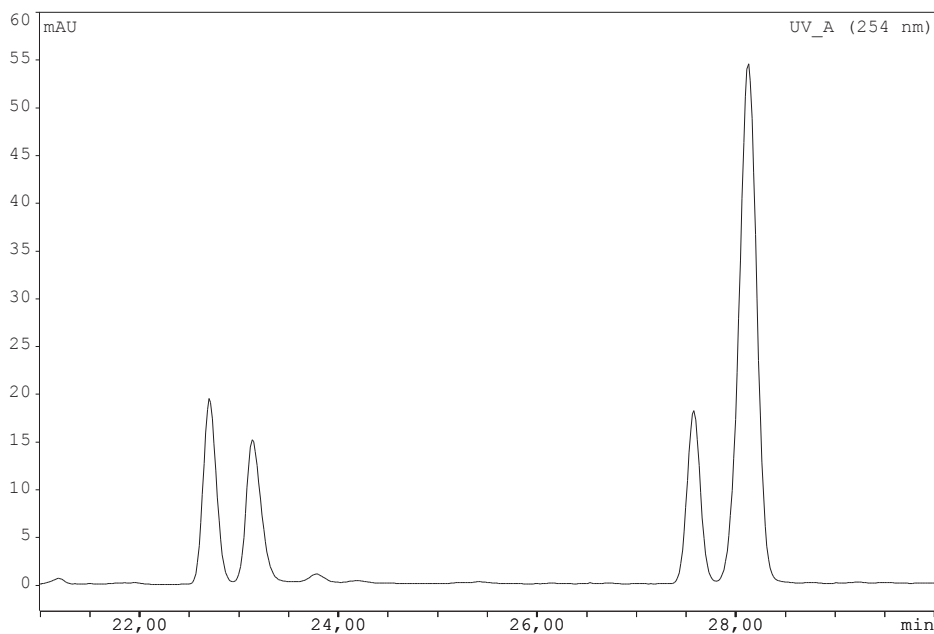


Abbildung 3.34: Chromatogramm von Kopplung Bombesinderivat mit TFP-Ester-Mischung nach 15 min Reaktionszeit, C18-Säule mit 0-50% Acetonitril in 30 min

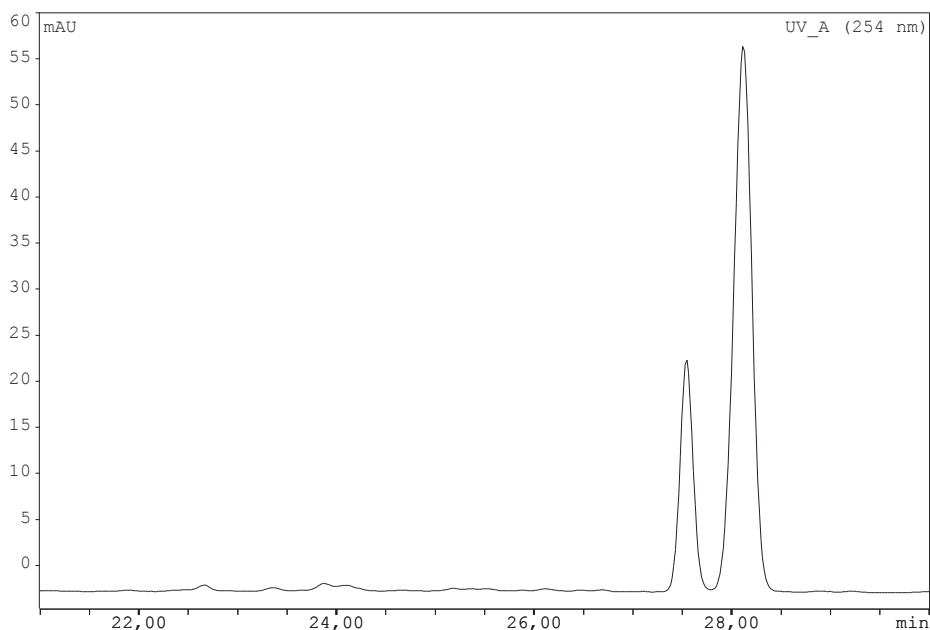


Abbildung 3.35: Chromatogramm von Kopplung Bombesinderivat mit TFP-Ester-Mischung nach 48 h Reaktionszeit, C18-Säule mit 0-50% Acetonitril in 30 min

Die Reaktionsmischung wird 10fach mit Wasser verdünnt und über eine Sep-Pak C18 Plus Light Kartusche gegeben. Die Kartusche wird nacheinander mit Natriumhydrogencarbonatlösung (pH = 9), 10 % Acetonitril in Wasser und Diethylether gewaschen. Das Produkt **4** wurde mit 80% Acetonitril in Wasser von der Kartusche eluiert. Die Aufarbeitung wurde chromatographisch kontrolliert. Dabei wurde festgestellt, dass das Produkt **4** beim Trappen nicht restlos auf der Kartusche fixiert wird und das TFP nicht komplett entfernt aber deutlich reduziert werden kann. Das Lösungsmittel wird durch azeotrope Trocknung im warmen Wasserbad entfernt und Produkt **4** isoliert.

Im nächsten Syntheseschritt (**Abbildung 3.36**) wird die Boc-Schutzgruppe mit Trifluoressigsäure (10%ig in Dichlormethan) abgespaltet.

In der HPLC konnte der Erfolg der Entschützung durch Fehlen des Peaks des geschützten Produktes **4** (27 min) und einem neuen Peak für das entschützte Produkt **5** bei 23 min überprüft werden. Die Trifluoressigsäure muss nach 10 min Entschützungzeit sofort durch Aufnehmen der Lösung in Dichlormethan, in Acetonitril und Trocknen der Mischung entfernt werden. Produkt **5** wurde nur *in situ* hergestellt und direkt in der letzten Synthesestufe eingesetzt.

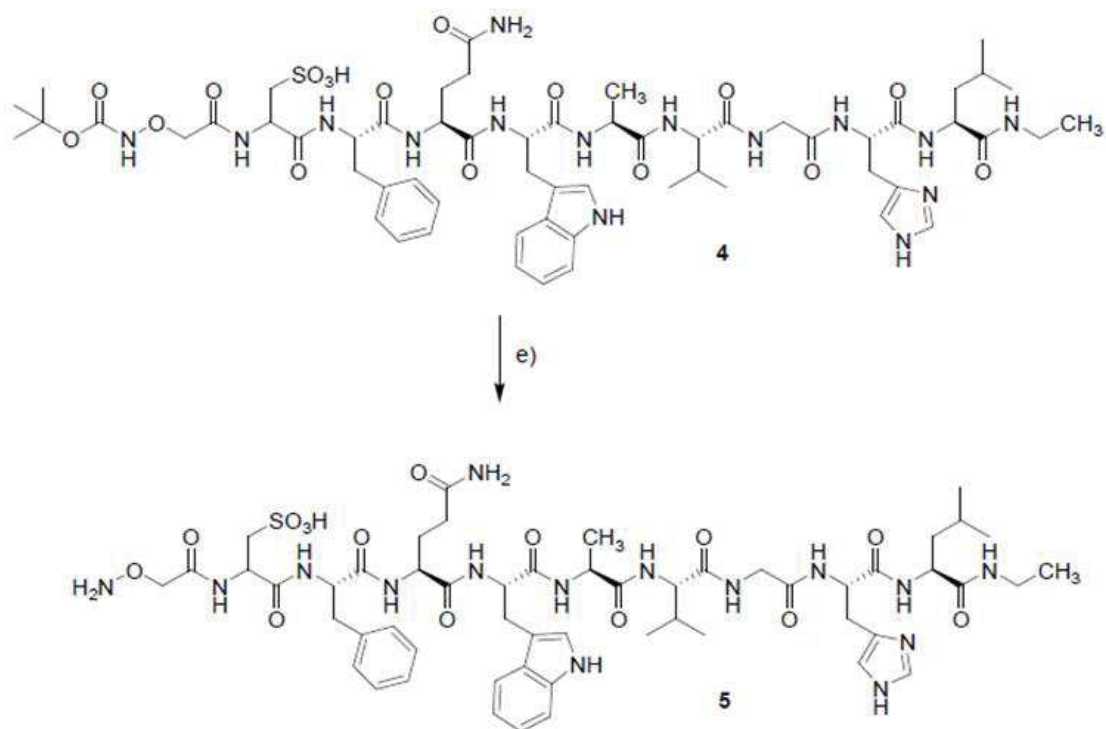


Abbildung 3.36: Entfernen der Boc-Schutzgruppe zum Produkt 5

Die letzte Synthesestufe bestand in der Kopplung des Siliciumbausteines F-Si an das entschützte Produkt **5** zum Endprodukt **6** (**Abbildung 3.37**). Dazu wurde Produkt **5** in 700 μl einer Citratpufferlösung ($\text{pH} = 3$) vorgelegt und der Siliciumbaustein F-Si in 300 μl Acetonitril dazugegeben. Die Reaktionsmischung wird 30 min auf 50°C erhitzt und dann mit weiterem Acetonitril versetzt, bis sich der gebildete Niederschlag wieder gelöst hat. Zur Entfernung des überschüssigen F-Si wird die Mischung mit Wasser verdünnt und auf 2 Sep-Pak C18 Plus Light Kartuschen gegeben. Nach Waschen der Kartuschen mit Wasser und Diethylether wird das Endprodukt **6** mit 90% Ethanollösung eluiert. Die Entfernung von F-Si kann wieder chromatographisch in der HPLC beobachtet werden. Das F-Si ist als Peak bei 43 min identifiziert worden (Reg #4). Vor der Aufarbeitung ist dieser Peak deutlich erkennbar (**Abbildung 3.38**) und nach der Aufarbeitung nicht mehr vorhanden (**Abbildung 3.39**).

Bei den verbliebenden Peaks des Chromatogramms handelt es sich bei Reg #2 (38 min) um das Endprodukt **6**. Die weiteren Peaks bei 31 min und 39 min ergaben bei dem Versuch, die Mischung mit ^{18}F Fluorid zu markieren, ebenfalls radioaktive Peaks in der HPLC. Auch bei der Aufarbeitung mit einer Sep-Pak C18 Plus Light Kartusche konnten diese beiden Peaks nicht von dem ^{18}F -markierten Bombesin-F-Si-Produkt abgetrennt werden. Daher musste das Endprodukt **6** für die repräsentative Radiomarkierung mit ^{18}F Fluorid möglichst rein isoliert werden.

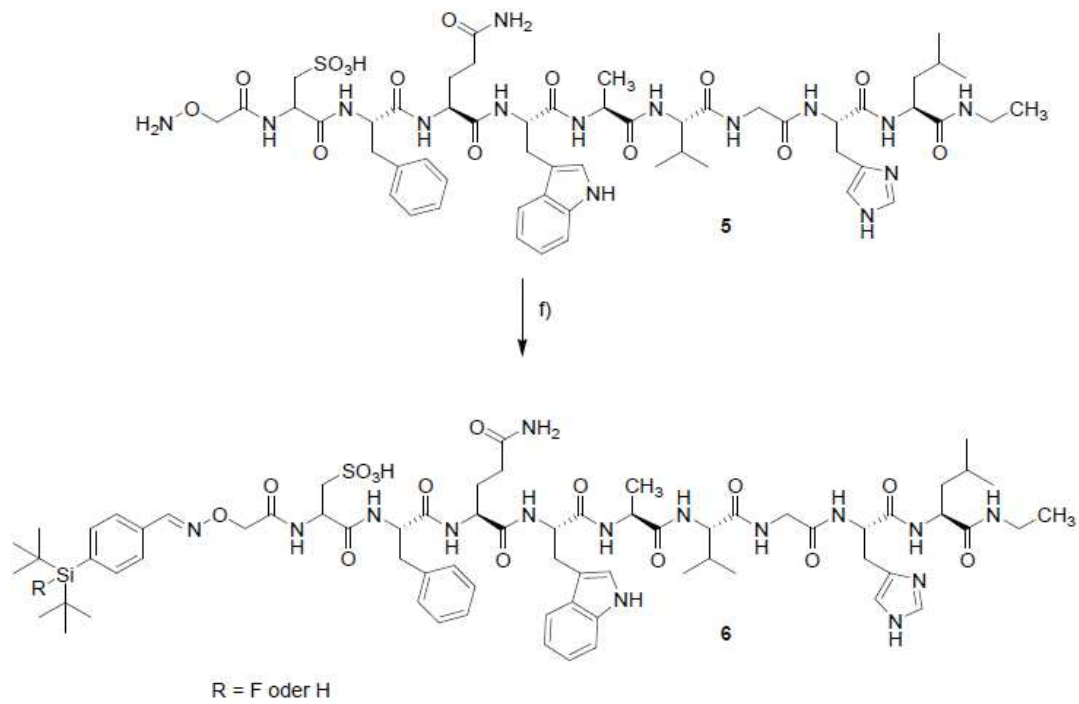


Abbildung 3.37: Kopplung des Siliciumbausteins an das entschützte Produkt zum Endprodukt 6
 1.1 eq F-Si, Citratpufferlösung pH = 3, 50°C, 30 min

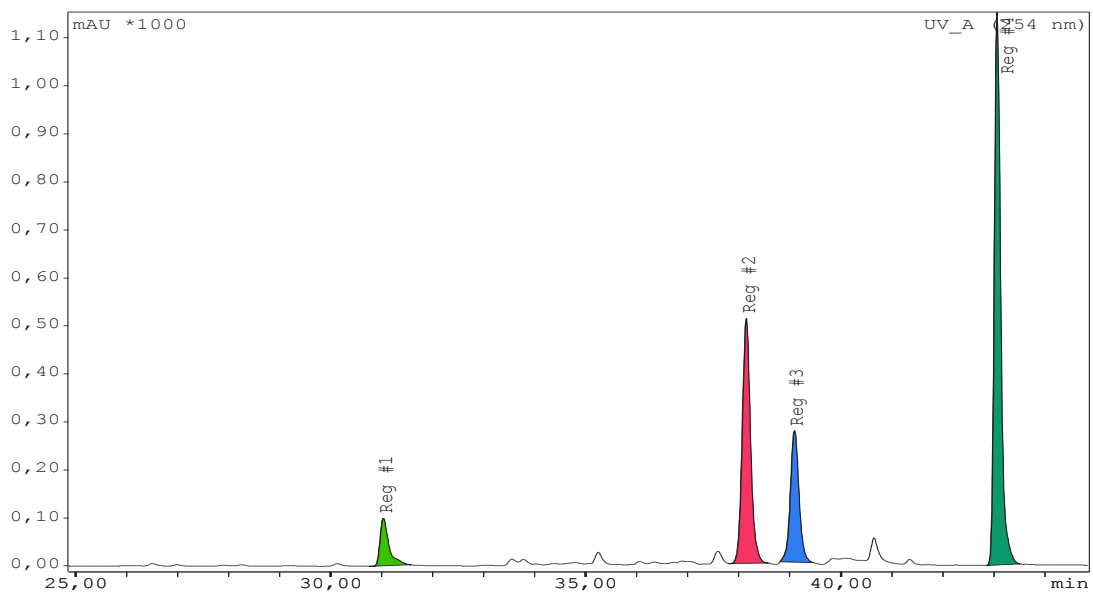


Abbildung 3.38: Reaktionsmischung für Endprodukt 6 vor Aufarbeitung mit Kartuschen
 Reg #2 (38 min) ist Endprodukt 6, Reg #4 (43 min) ist F-Si, Reg #1 und #3 nicht identifiziert

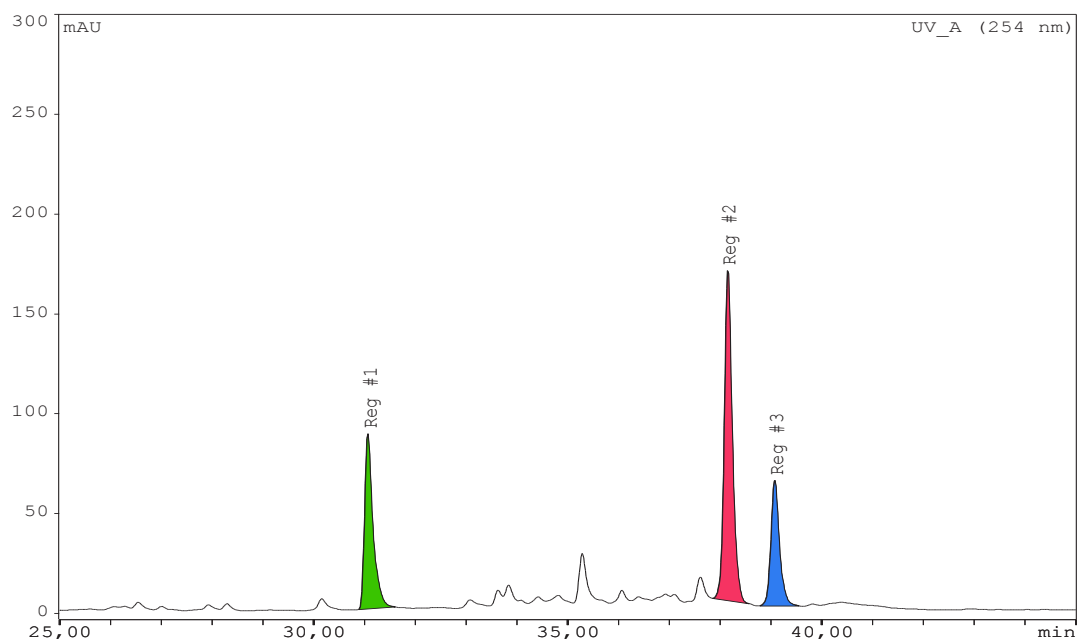


Abbildung 3.39: Reaktionsmischung für Endprodukt 6 nach Aufarbeitung mit Kartuschen
Reg #2 (38 min) ist Endprodukt 6, Reg #1 und #3 nicht identifiziert

Eine weitere Isolierung des Endproduktes **6** (Reg #3, 38 min) war nur durch eine präparative HPLC möglich. Ein Chromatogramm des reinen Endproduktes **6** bei 38 min zeigt **Abbildung 3.40**.

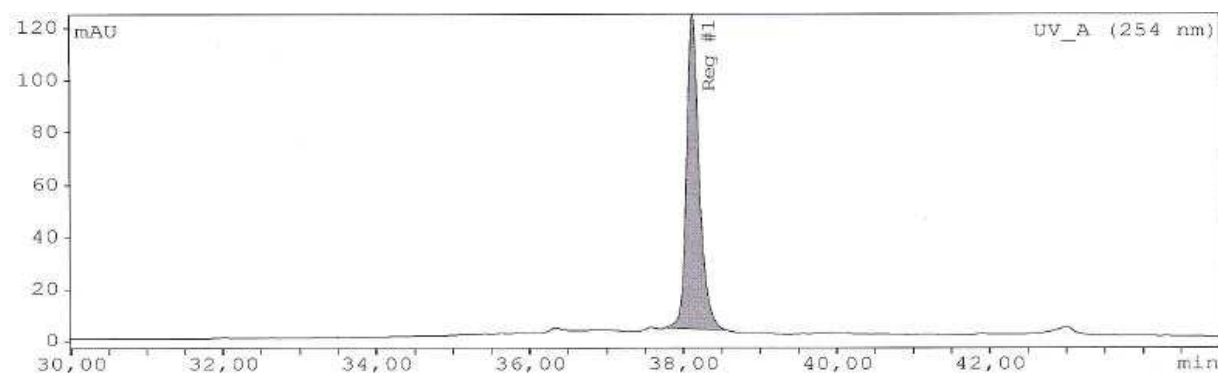


Abbildung 3.40: Präparativ gereinigtes Endprodukt 6, Reg #1 (38 min)

Das Endprodukt **6** konnte durch MS-Analyse bestätigt werden. Die **Abbildung 3.41** auf der folgenden Seite zeigt noch einmal den gesamten Syntheseprozess bis zum Endprodukt **6**.

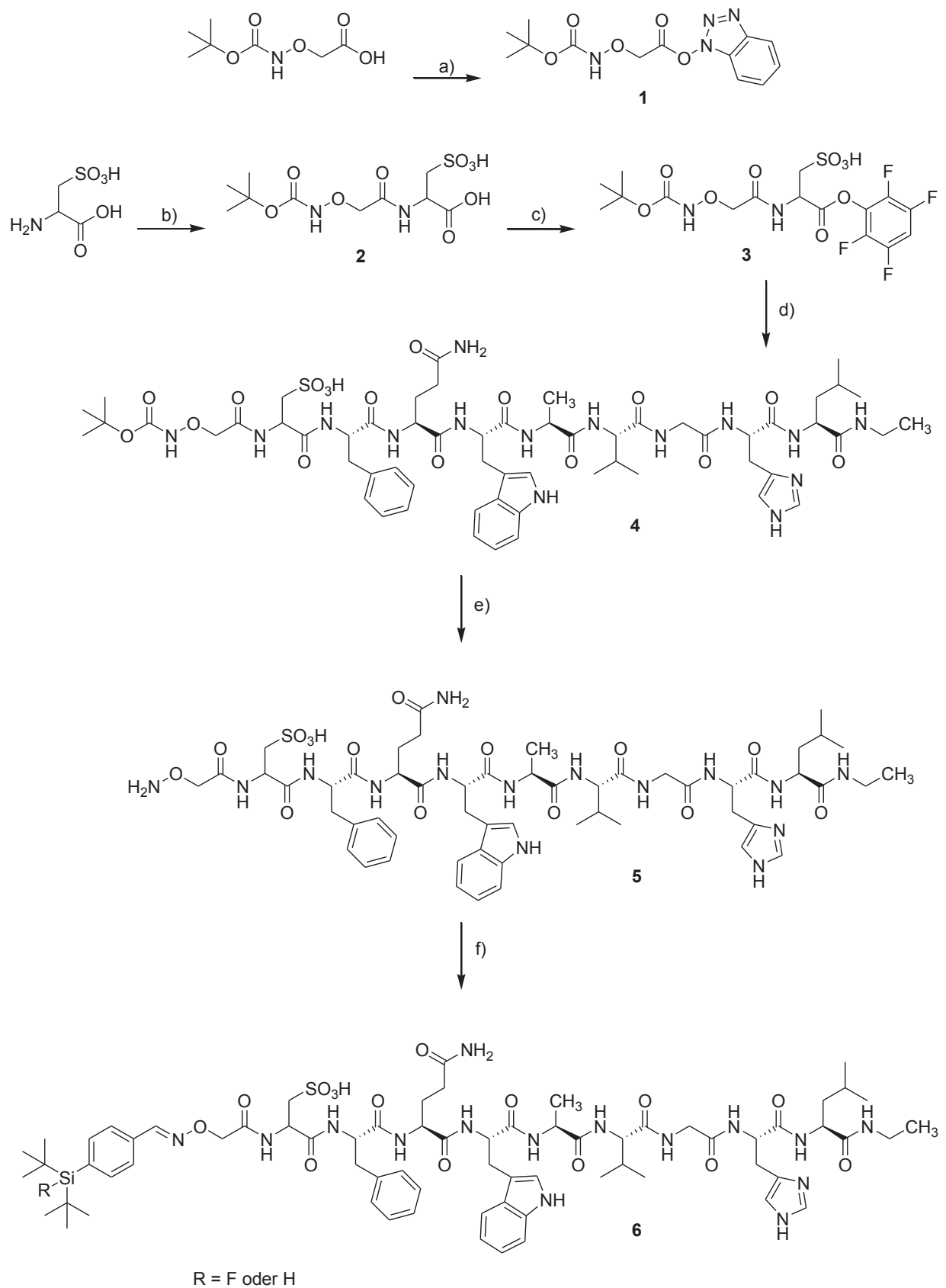


Abbildung 3.41: Syntheseroute zum ^{18}F -PET-Tracers

In **Tabelle 3.49** sind die Ergebnisse der Radiomarkierung des Endproduktes **6** mit ^{18}F -Fluoridlösung nach **Methode B** (azeotrop getrocknetes ^{18}F Fluorid) zusammengefasst.

Masse Endprodukt 6 (mg)	Reaktionsvorlage	Ausbeute nach DC (%)	Ausbeute nach C18 (%)
0.2	Vial	66% (mit HPLC bestätigt)	48%
0.2	Reaktor	72%	67%
0.1	Vial	58%	53%
0.1	Reaktor	71%	70%
0.04	Vial	51%	54%
0.04	Reaktor	72%	66%
0.02	Vial	45%	49%
0.02	Reaktor	75%	63%

Tabelle 3.49: Radiomarkierung von 50 μl Endprodukte 6 in DMF mit 50 μl ^{18}F Fluoridlösung nach Methode B, 15 min, RT

50 μl ^{18}F -Fluoridlösung wurden im Vial zu einer Lösung aus Endprodukt 6 in 50 μl DMF gegeben. Die Mischung wurde 15 min bei Raumtemperatur stehen gelassen und dann wie oben beschrieben analysiert. Im Reaktor wurden die 50 μl ^{18}F -Fluoridlösung über Pumpe 1 und die 50 μl Peptidproduktlösung über Pumpe 2 bei Raumtemperatur in die PEEK-Kapillare geführt. Die Flussgeschwindigkeit wurde so eingestellt, dass die Reaktionsmischung nach 15 min aufgefangen und analysiert werden konnte.

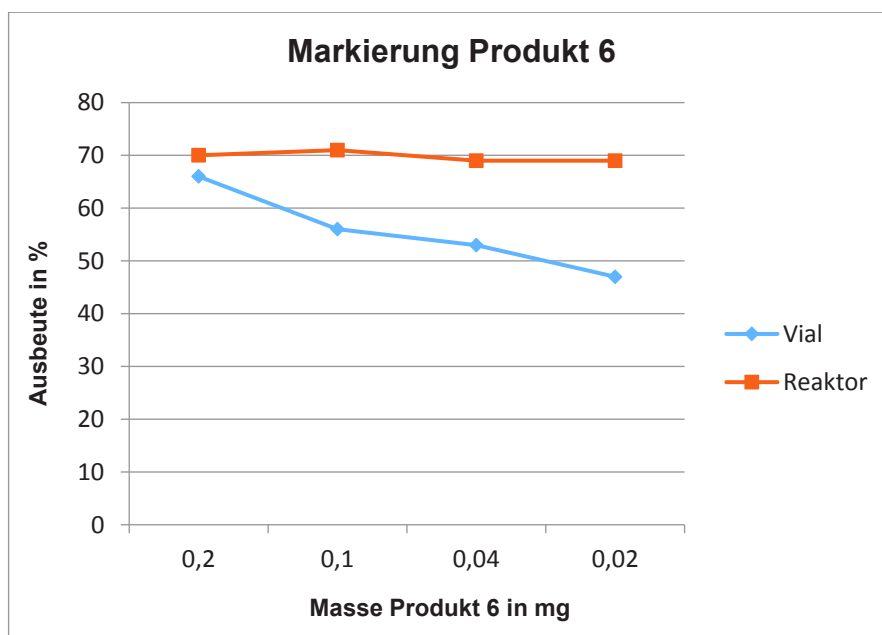
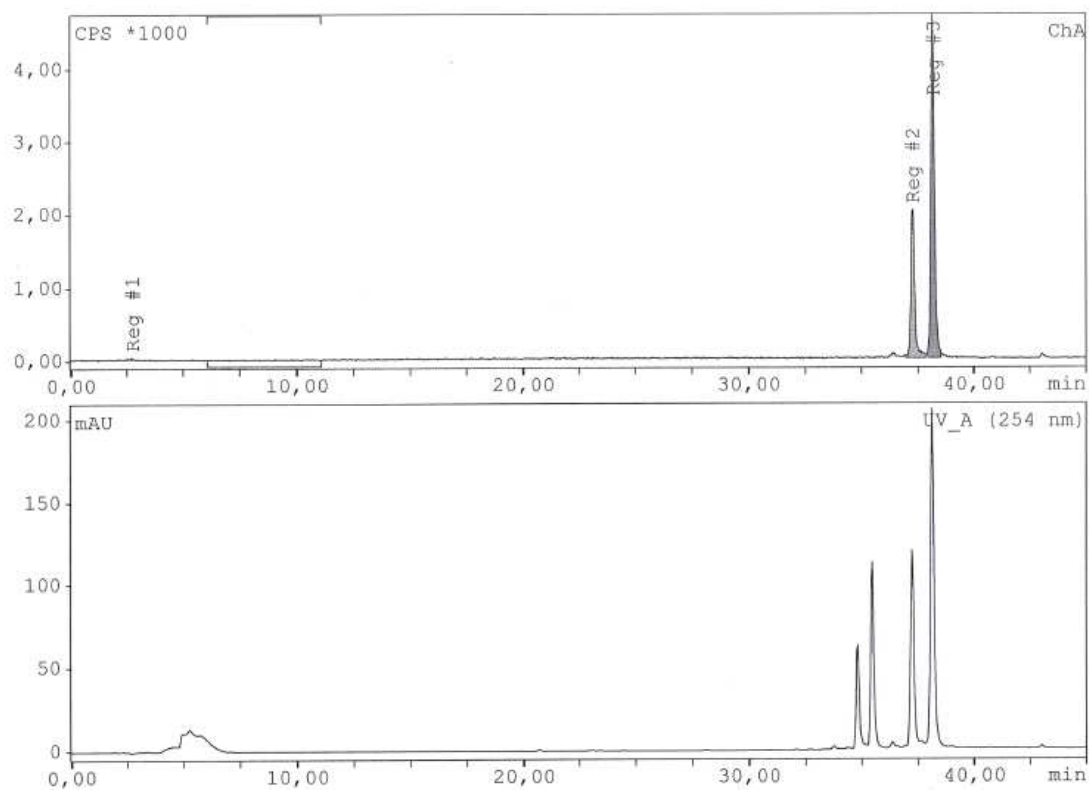


Abbildung 3.42: Vergleich Markierung Produkt 6 nach Methode B im Vial und Reaktor

Aus den ermittelten Ausbeuten nach DC und C18 aus **Tabelle 3.49** wurde ein Mittelwert berechnet und in **Abbildung 3.42** graphisch dargestellt. Erkennbar ist, dass mit abnehmender Masse an Produkt **6** die Ausbeute im Vial stetig abnimmt, während im Reaktor eine konstante Ausbeute um 70 % erreicht wird.

Auffällig bei den Umsetzungen mit ^{18}F -Fluoridlösung nach **Methode B** war, dass sich in den HPLC Chromatogrammen zusätzliche Peaks zeigten (**Abbildung 3.43**).



Integration ChA				
Substanz	Ret min	Typ	Fläche Counts	%Fläche %
Reg #1	2,70	DD(M)	721,50	0,9
Reg #2	37,28	DD(M)	25236,02	31,2
Reg #3	38,20	DD(M)	54975,38	67,9

Abbildung 3.43: HPLC Analyse der Umsetzung Produkt A mit ^{18}F Fluoridlösung nach Methode B

Im radioaktiven Bereich konnte ein weiterer Peak detektiert werden (Reg #2, 37 min). Im Rahmen dieser Arbeit konnten die zusätzlichen Peaks im Radio- und UV-Bereich nicht mehr weiter untersucht werden. Denkbar wären eine Konkurrenzreaktion (Markierung mit ^{18}F Fluorid an anderer Stelle des Endproduktes **6**) oder eine Bildung von Isomeren während der Radiomarkierung.

Allerdings verschwinden diese zusätzlichen Peaks, wenn bei den Umsetzungen mit ^{18}F -Fluoridlösung nach **Methode B** Essigsäure hinzugefügt wird. In der HPLC zeigte sich ein sauberes Markierungsprodukt (siehe **Abbildung 3.44**).

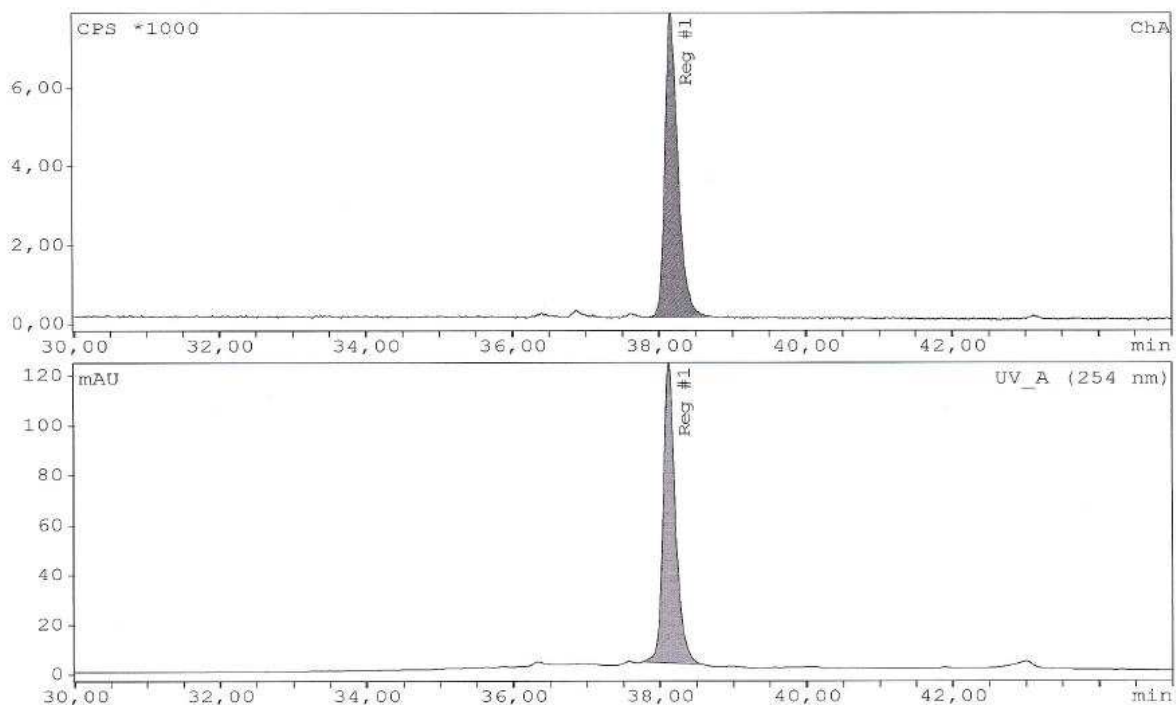
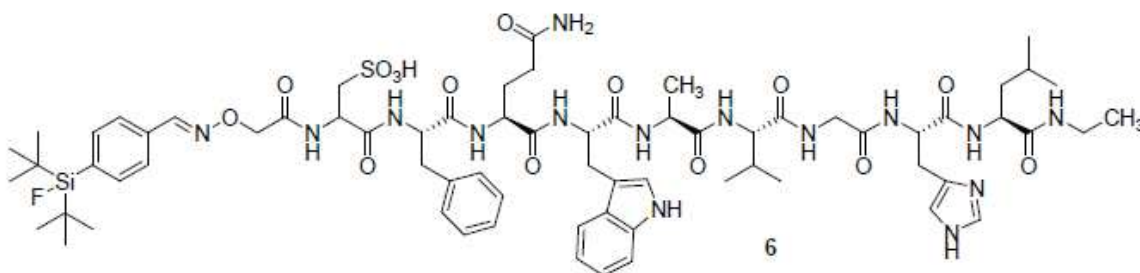


Abbildung 3.44: HPLC Analyse der Umsetzung Produkt 6 mit ^{18}F -Fluoridlösung nach Methode B mit Essigsäure

Es wurden außerdem noch zwei Umsetzungen mit ^{18}F -Fluoridlösung nach **Methode C** durchgeführt. Auch hier wurde ein sauberes Markierungsprodukt wie in **Abbildung 3.44** erhalten.

Somit konnte gezeigt werden, dass das synthetisierte **Endmolekül 6** mit [^{18}F]Fluorid in reiner Form markiert werden kann. Nach bisherigen Ergebnissen ist dabei **Methode B** zur ^{18}F -Fluoridvorbereitung am geeignetsten und die Markierung sollte unter Zusatz von Essigsäure erfolgen, um Nebenprodukte nach **Abbildung 3.43** zu vermeiden.



4. Zusammenfassung der Ergebnisse

Für die Zielrealisierung dieser Arbeit wurden zunächst die optimalen Syntheseparameter auf dem fluiden Durchflussreaktor der Firma Elysia-raytest GmbH untersucht und festgelegt. Die adäquaten Synthesetemperaturen wurden mit 95-100 °C ($[^{18}\text{F}]\text{FDG}$) bzw. mit 115-120 °C ($[^{18}\text{F}]\text{FEB}$) und mit 105 °C ($[^{18}\text{F}]\text{FEC}$) bestimmt. Es hat sich außerdem herausgestellt, dass ein Gegendruckventil von 5.2 bar bei Synthesetemperaturen über 90 °C notwendig ist, damit das $[^{18}\text{F}]\text{Fluorid}$ mit der eingestellten Durchflussgeschwindigkeit durch die PEEK-Kapillare strömt. Für eine Reaktionszeit von etwa 15 Minuten pro Synthesestufe wurde eine optimale Durchflussgeschwindigkeit von 3 $\mu\text{l/s}$ (180 $\mu\text{l/min}$) bei einer PEEK-Kapillarlänge von 5 m und einem PEEK-Kapillardurchmesser von 0.5 mm ermittelt.

Bei der Suche nach einer geeigneten standardisierten Methode zur Radionuklidbereitstellung von $[^{18}\text{F}]\text{Fluorid}$ wurden verschiedene Phasen-Transfer-Katalysatoren untersucht. Neben Kryptofix 222 wurden dazu Tetraalkylammonium-Verbindungen wie TPAOH und TBAOH bzw. die jeweiligen Hydrogencarbonat- und Carbonat-Verbindungen herangezogen. Der Austausch von azeotrop getrocknetem Kryptofix 222 gegen azeotrop getrocknete Tetraalkylammonium-Verbindungen war problemlos bei gleichbleibenden Ausbeuten der Syntheseprodukte möglich. Es ist im Rahmen dieser Arbeit außerdem gelungen, eine nicht azeotrop getrocknete ^{18}F -Fluoridlösung in den radiochemischen Synthesen einzusetzen, ohne Ausbeuteverluste gegenüber der azeotrop getrockneten Methode hinnehmen zu müssen. Durch die Einsparung der azeotropen Trocknung sind eine hohe Zeitersparnis und eine Minimierung des Radioaktivitätsverlustes des $[^{18}\text{F}]\text{Fluorids}$ bei der Vorbereitung möglich. Um diese Methode der Radionuklidbereitstellung zu realisieren wurden verschiedene Parameter optimiert:

- Die Materialmenge des Anionenaustauschers wurde von 130 mg auf 12-15 mg minimiert. Die Fixierung der ^{18}F -Fluoridlösung ist mit minimalen Verlusten von $4.5 \pm 2.7 \%$ optimal. Außerdem sind hohe Eluatausbeuten der aufgearbeiteten ^{18}F -Fluoridlösung mit niedrigen Eluentkonzentrationen, niedrigem Elutionsvolumen und weniger basischen Phasen-Transfer-Katalysatoren (TBAHCO₃ anstelle von TBAOH) möglich.
- Die Wahl eines weniger basischen Phasen-Transfer-Katalysators (TBAHCO₃ oder (TBA)₂CO₃ anstelle von TBAOH) ermöglicht den direkten Einsatz des $[^{18}\text{F}]\text{Fluorids}$ in

der Synthese ohne azeotrope Trocknung und ohne weitere Verdünnung mit trockenem Lösungsmittel.

Während der weiteren Optimierung wurde **Methode A** zur ^{18}F -Fluoridvorbereitung entwickelt. Dabei wird mit 200 μl einer TBAOH Lösung (5 μl /500 μl Acetonitril) eluiert und anschließend werden die störenden Hydroxid-Ionen durch Zusatz von 300 μl einer TBAHCO₃ Lösung (5-6 μl /500 μl Acetonitril) neutralisiert. Es liegen dann Carbonat-Ionen vor, welche die Markierungsreaktion weniger stören.

Diese neu entwickelte **Methode A** wurde mit der Methode der azeotropen Trocknung mit Kryptofix 222 (**Methode B**) verglichen. Dazu wurden die Synthesen von [^{18}F]FDG, [^{18}F]FEB und [^{18}F]FB hinsichtlich der Auswirkungen auf die maximal mögliche Reaktionsausbeute bei minimal möglichem Precursor Einsatz untersucht. Außerdem wurde überprüft, inwieweit der fluide Durchflussreaktor gegenüber dem Reaktionsvial einen Vorteil bei der Precursorminimierung hat.

Precursor (mg)	Methode zur ^{18}F -Fluoridvorbereitung	Produkt	Ausbeute in Lösung im Reaktionsvial (%)	Ausbeute in Lösung im fluiden Durchflussreaktor (%)
0.5	A	[^{18}F]FDG	14 \pm 5	84 \pm 4
0.5	B	[^{18}F]FDG	62 \pm 10	77 \pm 2
0.2	A	[^{18}F]FEB	24 \pm 6	64 \pm 4
0.2	B	[^{18}F]FEB	13 \pm 2	67 \pm 1
0.2	A	[^{18}F]FB	13 \pm 2	68 \pm 2
0.2	B	[^{18}F]FB	64 \pm 9	79 \pm 4

Tabelle 4.1: Synthesergebnisse für acetylgeschützte [^{18}F]FDG, [^{18}F]FEB und [^{18}F]FB

Nachgewiesen werden konnte, dass der fluide Durchflussreaktor unabhängig von der eingesetzten Methode zur ^{18}F -Fluoridvorbereitung vor allem bei niedrigeren Precursorkonzentrationen stabilere und höhere Ausbeuten liefert als das Reaktionsvial. Besonders deutlich wird dies an den in **Tabelle 4.1** dargestellten Ergebnissen. Beispielsweise kann acetylgeschützte [^{18}F]FDG mit nach **Methode A** vorbereitetem [^{18}F]Fluorid im fluiden Durchflussreaktor mit einer Ausbeute von 84 \pm 4 % hergestellt werden, im Reaktionsvial sind bei gleichen Bedingungen nur noch 14 \pm 5 % möglich. Verwendet man für die gleiche Synthese nach **Methode B** vorbereitetes [^{18}F]Fluorid hat dies im fluiden Durchflussreaktor keinen Vorteil für die Ausbeute, im Reaktionsvial kann sie dagegen auf 62 \pm 10 % angehoben werden. Für die Synthesen von [^{18}F]FEB und [^{18}F]FB würde man bei einer Precursormenge

von 0.2 mg ebenfalls den fluiden Durchflussreaktor wählen, da er stabile Ausbeuten über 60 % liefert, während sich im Reaktionsvial meist deutlich niedrigere Werte ergeben.

Der direkte Vergleich der Methoden zur ^{18}F -Fluoridvorbereitung zeigt, dass **Methode A** eine gute, zeitsparende Alternative zu **Methode B** ist (siehe **Tabelle 4.2**).

Precursor (mg)	Produkt	Ausbeute in Lösung mit Methode A (%)	Ausbeute in Lösung mit Methode B (%)
1	^{18}F FDG	89 ± 1	80 ± 4
0.5	^{18}F FDG	84 ± 4	77 ± 2
0.1	^{18}F FDG	23 ± 1	60 ± 4
1	^{18}F FEB	81 ± 1	70 ± 5
0.5	^{18}F FEB	78 ± 2	66 ± 4
0.1	^{18}F FEB	41 ± 4	67 ± 1

Tabelle 4.2: Synthesergebnisse für acetylgeschützte ^{18}F FDG und ^{18}F FEB im fluiden Durchflussreaktor

Bei Precursormengen bis 0.5 mg sind keine Verluste an Ausbeute erkennbar, wenn man **Methode A** zur ^{18}F -Fluoridvorbereitung wählt. Erst bei weiterer Minimierung (siehe **Tabelle 4.2**, Precursor 0.1 mg) fällt der Vorteil der azeotropen Trocknung nach **Methode B** wieder ins Gewicht.

Ein weiteres Ziel dieser Arbeit war die Durchführung der vollständig automatisierten Synthese von ^{18}F FDG und der zweistufigen Synthese von ^{18}F FEB und ^{18}F FEC auf dem fluiden Durchflussreaktor. Es ist gelungen, alle genannten Syntheseprozesse auf den fluiden Durchflussreaktor zu übertragen, inklusive der Aufreinigung der Syntheseprodukte durch Kartuschen und Elution der finalen Endprodukte. Dazu wurden Programme sowohl für die einstufigen Syntheseprozesse von ^{18}F FDG, ^{18}F FEB (siehe **Abbildung 5.5** in Kapitel 5) und ^{18}F FEC (siehe **Abbildung 5.8** in Kapitel 5) als auch für den zweistufigen Syntheseprozess aus ^{18}F FEB und ^{18}F FEC (siehe **Abbildung 5.9** in Kapitel 5) erstellt. In **Tabelle 4.3** sind die durchschnittlichen Ergebnisse für die einstufigen Synthesen von ^{18}F FDG und ^{18}F FEB zusammengefasst. Die Elution der Endprodukte von den Kartuschen konnte mit über 90 % realisiert werden.

Synthese	Ausbeute (Anteil Radioaktivität auf Kartuschen vor Elution) (%)	Radiochemische Ausbeute an Produkt (%)	Radioaktivitätsverlust (%)
[¹⁸ F]FDG	84 ± 9 %	59 ± 8 %	30 ± 5 %
[¹⁸ F]FEB	81 ± 7 %	64 ± 7 %	21 ± 3 %

Tabelle 4.3: Ergebnisse für die automatisierten, einstufigen Synthesen von [¹⁸F]FDG und [¹⁸F]FEB im fluiden Durchflussreaktor (Precursor 1 mg)

Der automatisierte zweistufige Syntheseprozess von [¹⁸F]FEB und [¹⁸F]FEC dauert bis zur Elution von [¹⁸F]FEC etwa 1 Stunde.

Synthesestufe	Ausbeute (Anteil Radioaktivität auf Kartuschen vor Elution) (%)	Radiochemische Ausbeute an Produkt (%)	Radioaktivitätsverlust (%)
[¹⁸ F]FEB	79 ± 7 %	61 ± 6 %	(22 ± 3 %)
[¹⁸ F]FEC	58 ± 2 %	48 ± 3 %	(15 ± 4 %)

Tabelle 4.4: Ergebnisse für die automatisierte, zweistufige Synthese von [¹⁸F]FEC im fluiden Durchflussreaktor (1. Stufe: Precursor 1 mg, 2. Stufe: 400 µl DMAE)

Die wiedergefundene Aktivität auf den Kartuschen ergibt für die erste Synthesestufe Ausbeuten an [¹⁸F]FEB von 79 ± 7 % und für die zweite Synthesestufe [¹⁸F]FEC Ausbeuten von 58 ± 2 %. Die radiochemischen Ausbeuten betragen unter Berücksichtigung des Radioaktivitätsverlustes in den Reaktorsystemen für [¹⁸F]FEB 61 ± 6 % und für [¹⁸F]FEC 48 ± 3 %.

Die Synthese eines neuartigen ¹⁸F-PET-Tracers mithilfe des Siliciumbausteins F-Si als prosthetische Gruppe konnte ebenfalls realisiert werden. In 6 Synthesestufen (siehe **Abbildung 3.41**) wurden ein Bombesin-Derivat und der Siliciumbaustein F-Si an die Ausgangsverbindung L-Cysteinsäure gekoppelt und das finale **Endprodukt 6** durch präparative Chromatographie isoliert. Die Radiomarkierung des **Endproduktes 6** wurde in der post-labeling Variante durch Isotopenaustausch an der prosthetischen Gruppe F-Si vorgenommen.

Die Radiomarkierung von F-Si wurde vorab im Einzelnen untersucht. Dabei war vor allem die milde Radiomarkierung bei Raumtemperatur im Hinblick auf die spätere Markierung des **Endproduktes 6** interessant. Es konnte wieder bestätigt werden, dass der fluide Durchflussreaktor bei Precursorminimierung länger stabile und höhere Ausbeuten liefert. Die

Ausbeuten im Reaktionsvial konnten allerdings teilweise durch Zusatz von Essigsäure angehoben werden, wogegen sich der Zusatz von Essigsäure im fluiden Durchflussreaktor ungünstig auswirkt. Die Markierung von F-Si mit rein wässriger ^{18}F -Fluoridlösung (**Methode C**) konnte im fluiden Durchflussreaktor nicht realisiert werden. Ursache dafür ist die schlechte Löslichkeit des Siliciumbausteins in wässriger Lösung, was zu Verstopfung der dünnen Kapillaren führt. Im Reaktionsvial dagegen war eine Umsetzung möglich, wobei sich hier eine Kombination aus Essigsäure und TBAHCO_3 (Bildung eines Essigsäure-Acetat-Puffers) positiv auswirkt.

Basierend auf den Erkenntnissen bei der Markierung des einzelnen Siliciumbausteins F-Si wurde auch das **Endprodukt 6** bei Raumtemperatur markiert. Leider konnte diese Verbindung mit der in dieser Arbeit entwickelten **Methode A** nicht erfolgreich markiert werden. Mit **Methode B** dagegen war es möglich, das markierte **Endprodukt 6** herzustellen. **Abbildung 4.1** zeigt den direkten Vergleich der Markierungen im Reaktionsvial und im fluiden Durchflussreaktor. Analog zu bisherigen Ergebnissen sind auch hier die Ausbeuten im Reaktor länger konstant als im Vial.

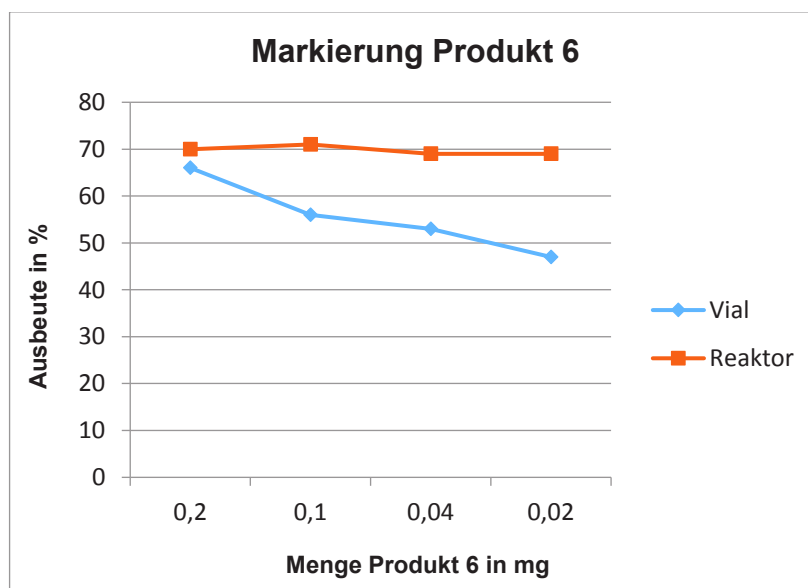


Abbildung 4.1: Ergebnisse für die Radiomarkierung von Endprodukt 6 (RT, Methode B, 15 min)

Allerdings sind bei dieser Umsetzung in der HPLC zusätzliche, nicht identifizierte, Nebenprodukte erkennbar. Die Bildung dieser Nebenprodukte wird vermieden, wenn Essigsäure zur Reaktionsmischung hinzugefügt wird. Die Essigsäure verhindert möglicherweise die Markierung des Produktes an anderen Stellen oder begünstigt die Markierung des Produktes durch pH-Einfluss.

Alle gestellten Ziele für diese Arbeit konnten erreicht werden. Es wurde eine neue Methode zur Radionuklidbereitstellung von [^{18}F]Fluorid ohne azeotrope Trocknung entwickelt und erfolgreich bei radiochemischen Synthesen angewandt. Die kompletten automatisierten Synthesen von [^{18}F]FDG, [^{18}F]FEB und [^{18}F]FEC konnten erfolgreich auf einem fluiden Durchflussreaktor realisiert werden. Die Darstellung eines neuartigen ^{18}F -PET-Tracers mithilfe des Siliciumbausteins F-Si konnte in Form des **Endproduktes 6** erzielt und mit [^{18}F]Fluorid erfolgreich markiert werden.

5. Experimenteller Teil

5.1 Chemikalien

Alle Chemikalien, die in dieser Doktorarbeit verwendet und käuflich erworben wurden, sind in **Tabelle 5.1** aufgelistet.

Name	Lieferant	Reinheit/Gehalt
Aceton	Merck	zur Analyse
Acetonitril	Promochem	für die HPLC, max. 0,02% Wasser
Acetonitril	Merck	trocken, max. 0,005% Wasser
Acetonitril	Merck	für DNA-Synthese, max. 10ppm Wasser
Boc-aminooxyessigsäure	Sigma Aldrich	≥98%
(D-Phe6,Leu-NHEt13,des-Met14)- Bombesin (6-14)	American Peptide Company	97,2%
4-Brombenzalkohol	Sigma Aldrich	99%
Bromcresol grün	Sigma Aldrich	ACS Reagenz
Bromethanol	Fluka-Chemie	reinst, >95%
2-Bromethylnosylat	ABX	>95%
2-(4-Bromphenyl)-1,3-dioxolan	ABCR	95%
<i>tert</i> -Butyldimethylsilylchlorid	Sigma Aldrich	97%
<i>tert</i> -Butyllithium	Sigma Aldrich	1.7 M in Pentan
n-Butyllithium	Sigma Aldrich	1.6 M in Hexan
Citronensäure-Monohydrat	KMF Laborchemie	zur Analyse
L-Cysteinsäure Monohydrat	Sigma Aldrich	≥99%
Dichlormethan	Merck	zur Analyse
<i>N,N</i> -Dicyclohexylcarbodiimid	Fluka-Chemie	99%
Diethylenglykol	Sigma Aldrich	99%

Diethylether	Merck	zur Analyse
<i>N</i> -(3-Dimethylaminopropyl)- N'-ethylcarbodiimid	Sigma Aldrich	purum, 98%
<i>N,N</i> -Dimethylethanolamin	Sigma Aldrich	99,5%
<i>N,N</i> -Dimethylformamid	Sigma Aldrich	wasserfrei, 99,8%
Dimethylsulfoxid	Sigma Aldrich	wasserfrei, 99,9%
Di- <i>tert</i> -butyldifluorsilan	ABCR	97%
Di- <i>iso</i> -propylchlorsilan	Sigma Aldrich	99%
Essigsäure	Merck	konz.
Essigsäureethylester	Acros Organics	reinst, >99%
Ethanol	Merck	zur Analyse
FB-Precursor	ABX	>95%
Hexan	Acros Organics	reinst, >95%
1-Hydroxybenzotriazol	Fluka-Chemie	>98%
Imidazol	Merck	99%
Kaliumcarbonat	Sigma Aldrich	wasserfrei, 99%
Kryptofix 222	Merck	zur Synthese
Mannosetriflat	ABX	ultra pure
Methanol	Merck	zur Analyse
Natriumcarbonat	Merck	wasserfrei, 99,9%
Natriumchlorid	Sigma Aldrich	reinst, ≥99,5%
Natriumhydrogencarbonat	Merck	zur Analyse
Natriumsulfat	Sigma Aldrich	wasserfrei, ≥99%
Natronlauge	Merck	1.0 M

<i>p</i> -Nitrobenzensulfonylchlorid	Fluka-Chemie	reinst, $\geq 95\%$
1,2,2,6,6-Pentamethylpiperidin	Sigma Aldrich	97%
<i>iso</i> -Propylmagnesiumchlorid	Sigma Aldrich	2.0 M in THF
Pyridin	Sigma Aldrich	wasserfrei, 99,8%
Pyridiniumchlorchromat	Sigma Aldrich	98%
Salzsäure	Merck	1.0 M
Salzsäure	Merck	zur Analyse, 37%
Tetrabutylammoniumhydroxid	Sigma Aldrich	54% Lösung in Wasser
2,3,5,6-Tetrafluorphenol	Sigma Aldrich	97%
Tetrahydrofuran	Sigma Aldrich	wasserfrei, $\geq 99,9\%$
Tetrapropylammoniumhydroxid	Merck	zur Synthese, 40% in Wasser
Toluol-4-sulfonsäure-Monohydrat	Merck	zur Analyse, $\geq 99\%$
Triethylamin	Merck	zur Synthese, $\geq 99\%$
Trifluoressigsäure	Merck	zur Synthese, $\geq 99\%$
tri-Natriumcitrat-Dihydrat	Merck	zur Analyse, min. 99%

Tabelle 5.1: Verwendete Chemikalien

5.2 Übersicht der verwendeten Kartuschen und ihre Konditionierung

Selbstgebaute QMA-Kartusche

Der Filter und das Pulvermaterial einer CHROMABOND[®] PS-HCO₃⁻-Kartusche werden entfernt und die leere Kartusche mit einem Luftstrom von verbliebenen, feinen Partikelteilchen gesäubert. 10-15 mg Packungsmaterial einer Sep-Pak Accell Plus QMA Plus Light Kartusche werden abgewogen und in die leere PS-Kartusche gefüllt. Der Filter wird wiedereingesetzt und die fertige Kartusche mit 18 ml einer 1 M Natriumhydrogencarbonatlösung und anschließend mit 20 ml Wasser konditioniert.

Weitere verwendete Kartuschen sowie deren Konditionierung sind in einer Übersicht in **Tabelle 5.2** gelistet.

Name	Lieferant	Konditionierung
Sep-Pak C18 Plus Light Cartridge 130mg Sorbent per Cartridge 55-105µm Particle Size (WAT023501)	Waters GmbH	2 ml Ethanol 10 ml Wasser Im Luftstrom trocknen
Sep-Pak C18 Plus Short Cartridge 360mg Sorbent per Cartridge 55-105µm Particle Size (WAT020515)	Waters GmbH	2 ml Ethanol 10 ml Wasser Im Luftstrom trocknen
Sep-Pak Silica Plus Light Cartridge 120mg Sorbent per Cartridge 55-105µm Particle Size (WAT023537)	Waters GmbH	Keine Konditionierung
Sep-Pak Silica Plus Long Cartridge 690mg Sorbent per Cartridge 55-105µm Particle Size (WAT020520)	Waters GmbH	Keine Konditionierung
Sep-Pak Accell Plus QMA Plus Light Cartridge 130mg Sorbent per Cartridge 37-55µm Particle Size (WAT023525)	Waters GmbH	18 ml NaHCO ₃ Lösung (1mol/l) 20 ml Wasser
Sep-Pak Accell Plus CM Plus Short Cartridge 360mg Sorbent per Cartridge 37-55µm Particle Size (WAT020550)	Waters GmbH	20 ml Wasser
CHROMAFIX [®] HR-P Cartridge Size L, Adsorbent weight 680mg (731841)	MACHEREY-NAGEL GmbH & Co. KG	20 ml Acetonitril 10 ml Wasser Im Luftstrom trocknen
CHROMABOND [®] PS-HCO ₃ ⁻ Cartridge (730691)	MACHEREY-NAGEL GmbH & Co. KG	Keine Konditionierung

Tabelle 5.2: Verwendete Kartuschen

5.3 Materialien für den fluiden Durchflussreaktor

Die Ergebnisse dieser Doktorarbeit wurden mit einem Prototyp eines fluiden Durchflussreaktors der Firma **Elysia-raytest GmbH** (vor 2015-10 **raytest**) erstellt. Dieser ist in **Abbildung 5.1** abgebildet:

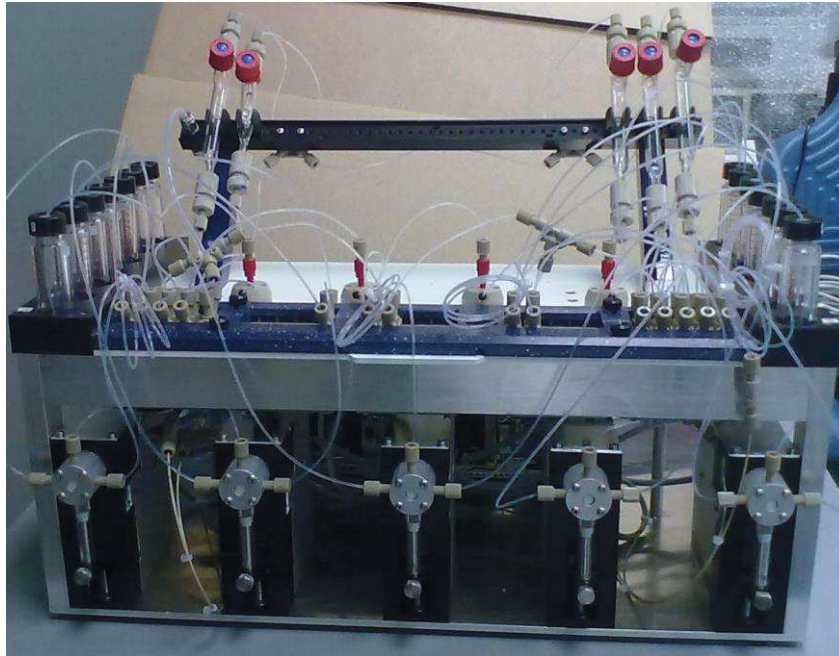


Abbildung 5.1: Prototyp des fluiden Durchflussreaktors

Die schematische Darstellung der Prozessführung im fluiden Durchflussreaktor ist auf der folgenden Seite in **Abbildung 5.2** zu sehen.

Weitere Zubehörteile des fluiden Durchflussreaktors sind in **Tabelle 5.3** zusammengefasst.

Name	Lieferant
Cavro® XCalibur Modular Digital Pump	Tecan Systems, Inc.
Back Pressure Regulator (BPR) 40 psi = 2,8 bar cartridge (grün)	IDEX Health & Science GmbH
Back Pressure Regulator (BPR) 75 psi = 5,2 bar cartridge (gelb)	IDEX Health & Science GmbH
PEEK-Kapillarrohr, grün-gestreift ID = 0.75 mm, Länge = 10 m Art-Nr. 701143	Chromatographie Handel Müller
BPR Holder	Chromatographie Handel Müller
PEEK-Kapillarrohr, orange-gestreift ID = 0.5 mm, Länge = 10 m Art-Nr. 701141	Chromatographie Handel Müller

Tabelle 5.3: Zubehör für den fluiden Durchflussreaktor

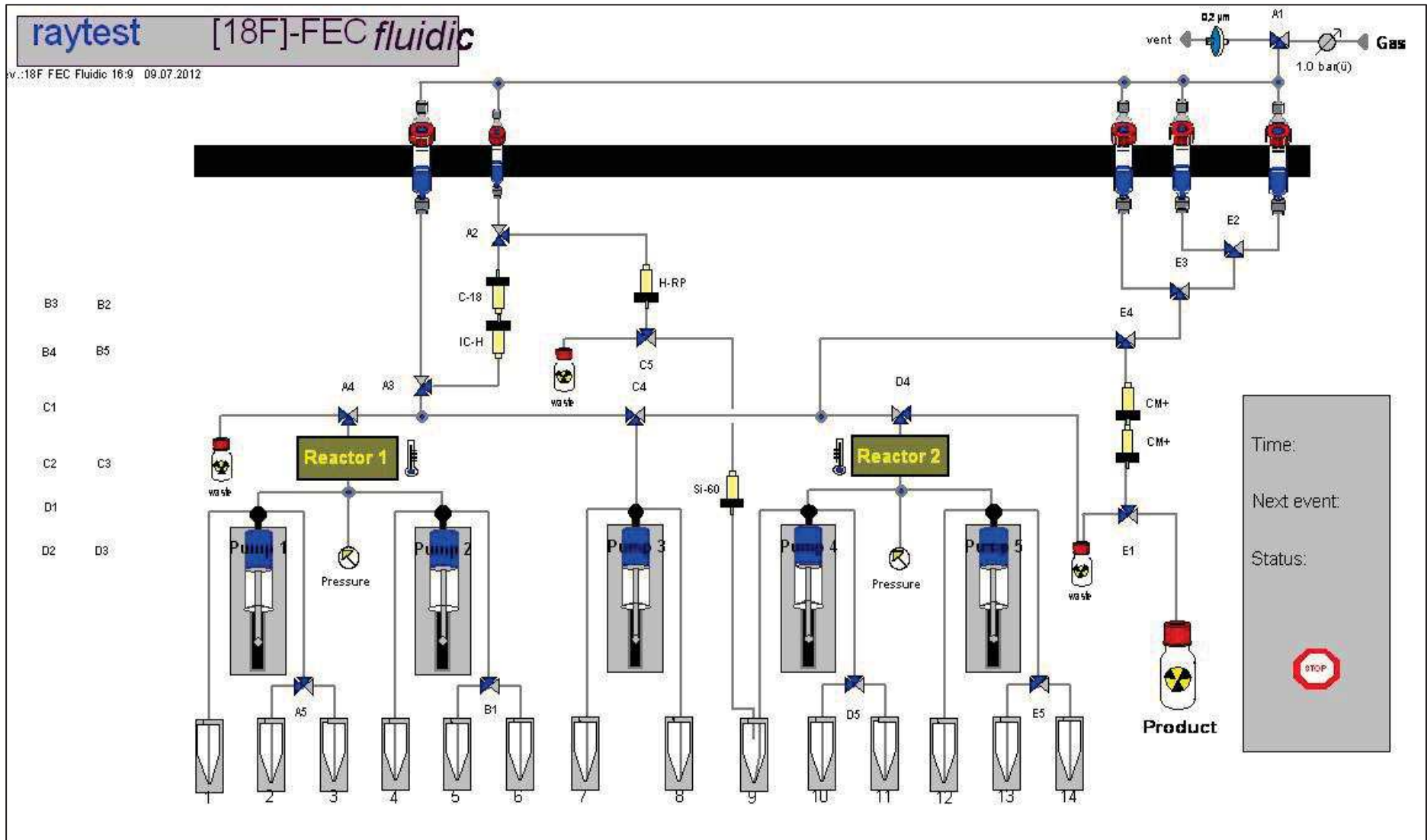


Abbildung 5.2: Prozessschema im fluiden Durchflussreaktor

5.4 Analysemethoden

Radioaktivitätsmessungen

Die Radioaktivitätsmengen auf Kartuschen, in Reaktionsvials und Reaktorkapillaren sowie auf Dünnschichtchromatographie Kieselgel Platten wurden mit folgenden Geräten vermessen:

- Aktivimeter Isomed 501 (Neue Messelektronik Dresden GmbH)
- Bohrloch Gammacounter 1480 Wizard (Perkin Elmer)

Radiodünnschichtchromatographie

Für die Dünnschichtchromatographie wurden Kieselgel Platten der Firma Merck (Kieselgel 60) eingesetzt. Nach Abschluss der Radiomarkierung wurde eine Probe der Reaktionsmischung mit einer Kapillare auf die Kieselgel Platte gebracht und in eine Entwicklungskammer mit Acetonitril ($[^{18}\text{F}]\text{FDG}$, $[^{18}\text{F}]\text{FEB}$) oder Ethanol (Peptid Endprodukt **6**) als mobile Phase gestellt. Freies $[^{18}\text{F}]\text{Fluorid}$ verbleibt im unteren Bereich der Platte, während sich das ^{18}F -markierte Produkt mit der mobilen Phase in den oberen Bereich der Platte bewegt. Die Platte wird entsprechend geschnitten und die Teile zur Ausbeutebestimmung mit einem Radioaktivitätsmessgerät (z. B. Gammacounter) vermessen.

HPLC

Die verwendete Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC) Messstation besteht aus einer Kontron Gradienten Pumpe (322) mit einem UV-Detektor von Agilent (1100) und einem NaI(Tl)-Bohrloch Szintillationsdetektor für die Radioaktivitätsdetektion. Die Auswertung erfolgt mit der Software Gina-Star der Firma Elysia-raytest GmbH. Eine 10-20 μl Probe wird über einen Rheodyne Injektor (7125) in die 500 μl Probenschleife gespritzt und weiter zu einer Festphasensäule LiChrospher100RP18EC der Firma Langerwehe transportiert.

Die mobile Phase besteht zunächst aus Wasser (mit 0,1 % TFA Zusatz) und wird mit einem bestimmten Gradienten zunehmend mit Acetonitril versetzt. Nachfolgende **Tabelle 5.4** zeigt die Gradienten und Retentionszeiten der wichtigsten Verbindungen für die Synthese des Silan-Bombesin-Derivates aus **Kapitel 5.10**.

Verbindung	Gradient	Retentionszeit
1-Hydroxybenzotriazol (HOBt)	0-90 % MeCN in 30 min	6 min
HOBt-Ester, Produkt 1 (Abbildung 5.19)	0-90 % MeCN in 30 min	14 min
Tetrafluorphenol (TFP)	0-50 % MeCN in 30 min	28 min
TFP-Ester, Produkt 3 (Abbildung 5.19)	0-50 % MeCN in 30 min	22.5 min
Bombesin	0-50 % MeCN in 30 min	23 min
Produkt 4 (Abbildung 5.19)	0-50 % MeCN in 30 min	27 min
Produkt 5 (Abbildung 5.19)	0-50 % MeCN in 30 min	23 min
F-Si	0-50 % MeCN in 30 min 50-90% in 15 min	43 min
Produkt 6 (Abbildung 5.19)	0-50 % MeCN in 30 min 50-90% in 15 min	38 min

Tabelle 5.4: Zubehör für den fluiden Durchflussreaktor

¹H-NMR, ¹⁹F-NMR

Folgende Geräte wurden für die Messung der ¹H-NMR und ¹⁹F-NMR Spektren verwendet:

¹⁹F-NMR: Bruker Advance (Luna 300 MHz)

¹H-NMR: Bruker Advance (Terra 400 MHz)

Lösungsmittel: CDCl₃

Massenspektrometrie

Folgende Geräte wurden für die Messung der ESI (+/-) und EI Massenspektren verwendet:

ESI (+/-): micrOTOF-Q Flugzeitspektrometer (Firma Bruker Daltonik Bremen)

EI: MAT95 Sektorfeldgerät (Firma Thermo Finnigan)

Die NMR-Spektren und Massespektren der synthetisierten Verbindungen sind im Kapitel 5.10 aufgeführt.

5.5 Bereitstellung von [¹⁸F]Fluorid für die Synthese

Für die Radionuklidbereitstellung von [¹⁸F]Fluorid wurden 3 verschiedene Methoden angewandt und miteinander verglichen. Sie werden an dieser Stelle beschrieben und in der Doktorarbeit als **Methode A**, **Methode B** oder **Methode C** bezeichnet.

Methode A

Die wässrige ¹⁸F-Fluoridlösung wird auf einer selbstgebauten QMA-Kartusche konzentriert und das Restwasser durch Spülen mit 3 ml trockenem Acetonitril (max. 10 ppm Wasser) möglichst vollständig entfernt. Das [¹⁸F]Fluorid wird dann mit einer Lösung aus 5 µl TBAOH (54 % in Wasser) in 200 µl Acetonitril eluiert. Anschließend werden 6 µl TBAHCO₃ (54 % in Wasser) in 300 µl Acetonitril zum Eluat hinzugefügt, um die Hydroxid-Ionen in Carbonat-Ionen umzuwandeln. Die so erhaltene 500 µl ¹⁸F-Fluoridlösung wird direkt für die Radiomarkierungen eingesetzt.

Methode B

Die wässrige ¹⁸F-Fluoridlösung wird auf einer selbstgebauten QMA-Kartusche konzentriert und anschließend mit einer Lösung aus 8.5 mg Kryptofix und 100 µl K₂CO₃-Lösung (0.1 M) in 900 µl Acetonitril eluiert. Es folgt eine azeotrope Trocknung unter Argonstrom bei 95 °C. Die azeotrope Trocknung wird 2 x mit jeweils 1 ml Acetonitril wiederholt. Das getrocknete [¹⁸F]Fluorid wird in 500 µl trockenem Acetonitril (max. 5 ppm Wasser) aufgenommen und steht dann für Radiomarkierungen zur Verfügung.

Methode C

Die wässrige ¹⁸F-Fluoridlösung wird mit der gewünschten Menge Wasser verdünnt und direkt ohne weitere Vorbereitung verwendet. Diese Methode kommt bei den Radiomarkierungen der Siliciumbausteine und des Endproduktes aus Siliciumbaustein und (D-Phe⁶,Leu-NHEt¹³,des-Met¹⁴)-Bombesin (6-14) zum Einsatz.

5.6 Synthese von 2-¹⁸F]Fluordeoxyglucose

Für die Synthese von 2-¹⁸F]Fluordeoxyglucose wird acetylgeschütztes Mannosetriflat in Acetonitril als Precursor verwendet. Die ¹⁸F-Fluoridbereitstellung erfolgt durch **Methode A** oder **Methode B**. Das Triflat wird durch nucleophile Substitution unter Walden-Inversion mit [¹⁸F]Fluorid markiert:

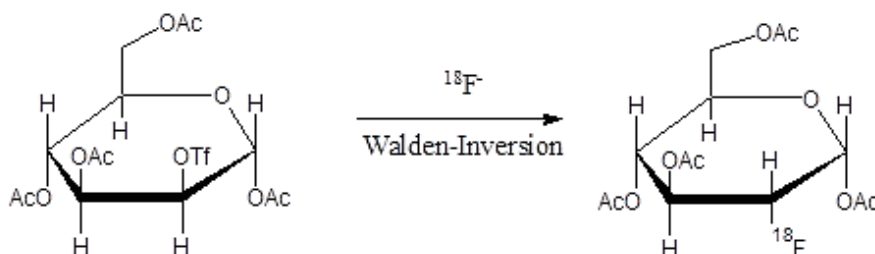


Abbildung 5.3: Markierung von Tetraacetyl-Mannosetriflat mit [¹⁸F]Fluorid

Synthesevorschrift für das Vial

100 µl ¹⁸F-Fluoridlösung (Vorbereitung nach **Methode A** oder **Methode B**) werden zu einer Lösung aus Mannosetriflat in 100 µl Acetonitril in einem Vial gegeben. Es wird 15 Minuten bei 95-100 °C erhitzt. Im Anschluss erfolgen eine Analyse der Ausbeute mittels Dünnschichtchromatographie und Gammacounter und eine Aufreinigung des Produktes durch eine Sep-Pak C18 Plus Short Kartusche. Dazu wird die Reaktionslösung 10fach mit Wasser verdünnt und über die Kartusche gegeben. Die auf der Kartusche verbleibende 2-¹⁸F]Fluordeoxyglucose wird durch langsames Auftragen von 150-200 µl Natronlauge (1 mol/l) auf der Kartusche entschützt und anschließend mit 2 ml Wasser eluiert.

Synthesevorschrift für den fluiden Durchflussreaktor ohne Aufreinigung

Im fluiden Durchflussreaktor erfolgt die Synthese nach **Abbildung 5.4**. Die entsprechende Menge an Mannosetriflat in 100 µl Acetonitril wird über Pumpe 1 (blaue Linie) und 100 µl ¹⁸F-Fluoridlösung werden über Pumpe 2 (grüne Linie) mit einer Geschwindigkeit von 3 µl/s in den Reaktor 1 gepumpt. Der Reaktor 1 besteht aus einer PEEK-Kapillare mit einem Durchmesser von 0.5 mm und einer Länge von 1.0 m und wird durch Eintauchen in ein auf 95-100 °C eingestelltes Glykolbad beheizt.

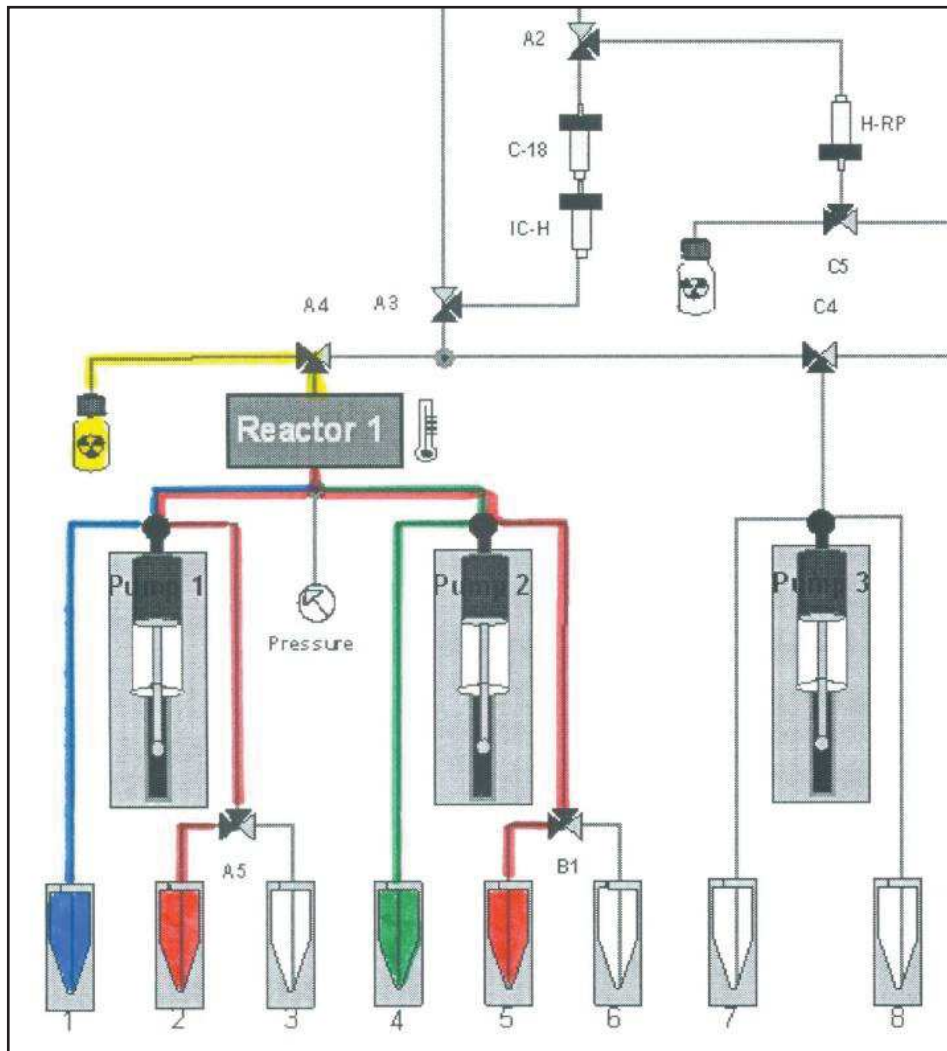


Abbildung 5.4: Einstufige Synthesen von $[^{18}\text{F}]$ FEB und acetylgeschützter $[^{18}\text{F}]$ FDG ohne Aufreinigung

Nach beendeter Zuführung der Edukte zum Reaktor wird mit Acetonitril kontinuierlich aus den Vorratsgefäßen 2 und 5 mit einer Geschwindigkeit von $3 \mu\text{l/s}$ nachgespült (rote Linie). Die Produktlösung verläßt den Reaktor und wird über das Ventil A4 zum Auffanggefäß geleitet (gelbe Linie). Die Analyse der aufgefangenen Produktlösung erfolgt nach 15 min analog zur Synthesevorschrift im Vial.

Synthesevorschrift für den fluiden Durchflussreaktor mit Aufreinigung

Nachdem analog zu **Abbildung 5.4** die Reaktionslösung den Reaktor 1 verläßt (gelbe Linie), wird sie durch Umschalten von Ventil A4 zu den Kartuschen geleitet (**Abbildung 5.5**). Vor Erreichen der Kartuschen wird die Reaktionslösung in 10facher Menge mit Wasser verdünnt, welches durch Pumpe 3 kontinuierlich mit $24 \mu\text{l/s}$ zugeführt wird (blaue Linie).

Für die Synthese von acetylgeschützter [^{18}F]FDG wird eine Sep-Pak C18 Plus Short Kartusche eingesetzt, auf der die acetylgeschützte [^{18}F]FDG aufgefangen und konzentriert wird.

Im Anschluss wird über das Vorratsgefäß A Luft über die Kartusche geblasen, um das Wasser möglichst quantitativ von der Sep-Pak C18 Plus Short Kartusche zu entfernen und die acetylgeschützte [^{18}F]FDG zu trocknen. Zur Kontrolle werden die Aktivitätsmengen auf der Sep-Pak C18 Plus Short Kartusche und in der durchgelaufenen Lösung (waste) durch ein Aktivitätsmessgerät vermessen.

Die Sep-Pak C18 Plus Short Kartusche wird mit einer Natronlauge (1 mol/l) etwa 5-10 min behandelt, um die Schutzgruppen abzuspalten. Das entschützte Produkt wird abschließend mit 2 ml Wasser aus Vorratsgefäß B von der Kartusche eluiert. Dies wird durch einen Argon Überdruck auf Vorratsgefäß B ermöglicht.

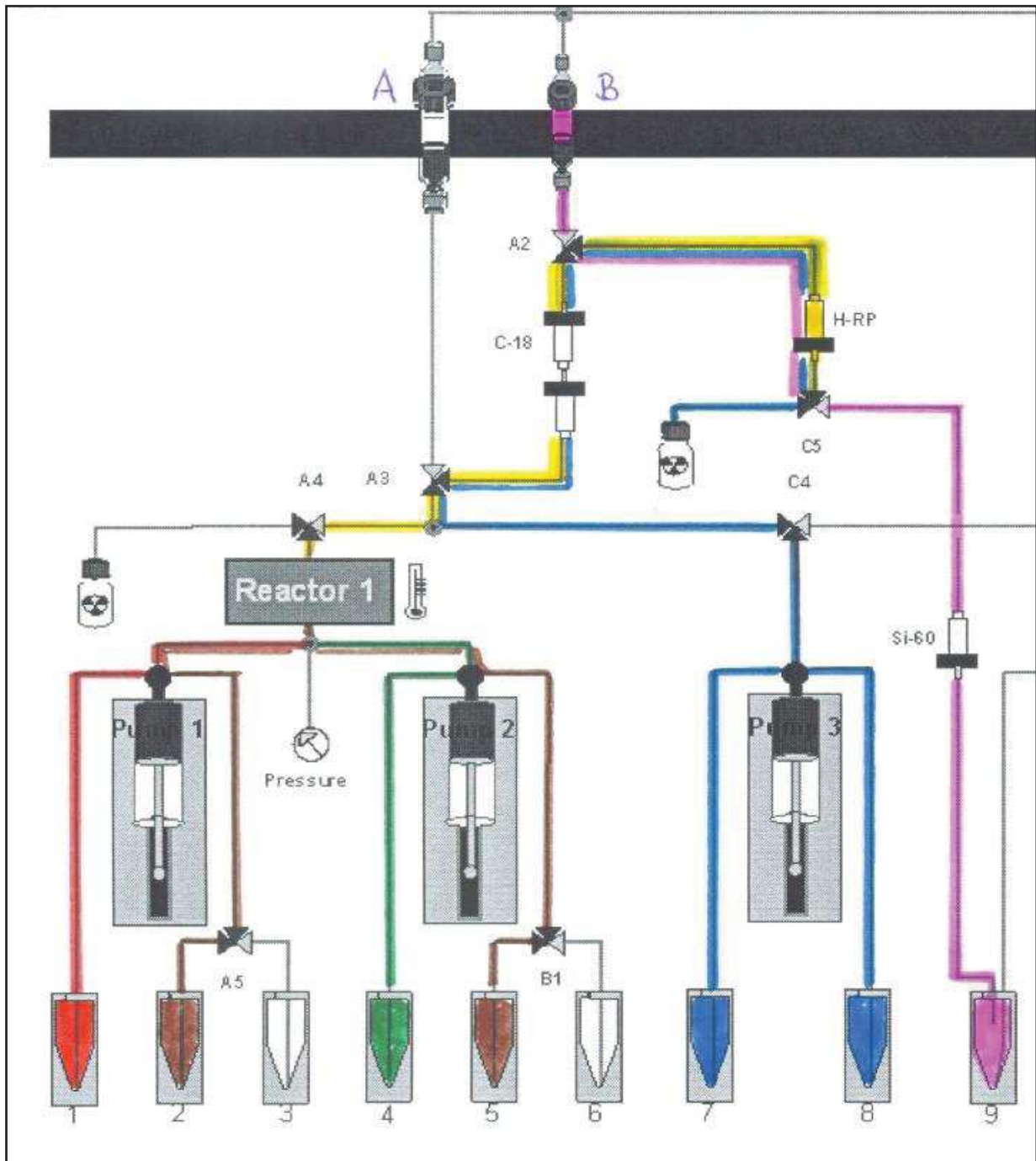


Abbildung 5.5: Einstufige Synthese von $[^{18}\text{F}]\text{FEB}$ und acetylgeschützter $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ mit Kartuschen-Fixierung

5.7 Synthese von 2-[¹⁸F]Fluorethylcholin

5.7.1 Synthese von 2-Bromethyl-4-nitrobenzensulfonat

Für die Synthese der ersten Stufe 2-[¹⁸F]Fluorethylbromid wurde zunächst der Precursor 2-Bromethyl-4-nitrobenzensulfonat aus 2-Bromethanol und *p*-Nitrobenzensulfonylchlorid und 1,2,2,6,6-Pentamethylpiperidin als Base hergestellt:

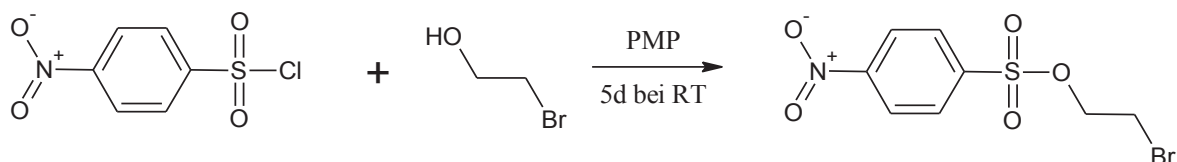


Abbildung 5.6: Synthese von 2-Bromethyl-4-nitrobenzensulfonat

Zu einer Lösung aus 1,2,2,6,6-Pentamethylpiperidin (1.15 eq, 5.75 mmol, 1.04 ml) und 2-Bromethanol (5.0 eq, 25.0 mmol, 1.77 ml) in 15 ml Dichlormethan wird *p*-Nitrobenzensulfonylchlorid (1.0 eq, 5.0 mmol, 1.11 g) langsam zugetropft und die Mischung für weitere 3-5 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Bei der nachfolgenden Aufarbeitung wird die organische Phase jeweils 2x mit 0.1 N Salzsäure, Wasser und 1 M Kaliumcarbonat-Lösung ausgeschüttelt. Nach Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und 2-Bromethyl-4-nitrobenzensulfonat als gelb-oranger Feststoff mit einer Ausbeute von 82 % erhalten.

5.7.2 Synthese von 2-[¹⁸F]Fluorethylbromid

Die Synthese des 2-[¹⁸F]Fluorethylbromids erfolgt durch die Zugabe von ¹⁸F-Fluoridlösung zu einer Lösung aus 2-Bromethyl-4-nitrobenzensulfonat in Acetonitril bei 115-120 °C:

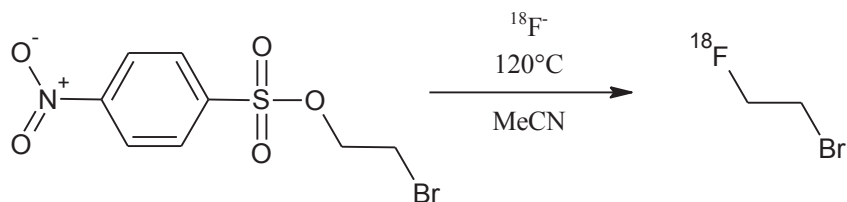


Abbildung 5.7: Synthese von 2-[¹⁸F]Fluorethylbromid

Synthesevorschrift für das Vial

100 µl ^{18}F -Fluoridlösung (Vorbereitung nach **Methode A** oder **Methode B**) werden zu einer Lösung aus 2-Bromethyl-4-nitrobenzensulfonat in 100 µl Acetonitril in einem Vial gegeben. Es wird 15 min bei 115-120 °C erhitzt. Im Anschluss erfolgen eine Analyse der Ausbeute mittels Dünnschichtchromatographie und Gammacounter und eine Aufreinigung des Produktes durch eine Sep-Pak C18 Plus Short Kartusche, eine CHROMAFIX® HR-P Kartusche und eine Sep-Pak Silica Plus Long Kartusche. Dazu wird die Reaktionslösung 10fach mit Wasser verdünnt und über die Sep-Pak C18 Plus Short Kartusche und die CHROMAFIX® HR-P Kartusche gegeben. Zur Kontrolle der Reaktion werden die Aktivitätsmengen auf den Kartuschen und in der durchgelaufenen Lösung (waste) durch ein Aktivitätsmessgerät vermessen. Nach Fixierung des 2- ^{18}F Fluorethylbromids auf der CHROMAFIX® HR-P Kartusche wird diese mit Luft getrocknet und das Produkt mit 2 ml Dimethylsulfoxid über eine Sep-Pak Silica Plus Long Kartusche eluiert.

Synthesevorschrift für den fluiden Durchflussreaktor ohne Aufreinigung

Im fluiden Durchflussreaktor erfolgt die Synthese von 2- ^{18}F Fluorethylbromid analog zur Synthese von 2- ^{18}F Fluordeoxyglucose nach **Abbildung 2**. Die entsprechende Menge an 2-Bromethyl-4-nitrobenzensulfonat in 100 µl Acetonitril wird über Pumpe 1 (blaue Linie) und 100 µl ^{18}F -Fluoridlösung werden über Pumpe 2 (grüne Linie) mit einer Geschwindigkeit von 3 µl/s in den Reaktor 1 gepumpt. Der Reaktor 1 besteht aus einer PEEK-Kapillare mit einem Durchmesser von 0.5 mm und einer Länge von 1.0 m und wird durch Eintauchen in ein auf 115-120 °C eingestelltes Glykolbad beheizt.

Nach beendeter Zuführung der Edukte zum fluiden Durchflussreaktor wird mit Acetonitril kontinuierlich aus den Vorratsgefäßen 2 und 5 mit einer Geschwindigkeit von 3 µl/s nachgespült (rote Linie). Die Produktlösung verlässt den Reaktor und wird über das Ventil A4 zum Auffanggefäß geleitet (gelbe Linie). Die Analyse der aufgefangenen Produktlösung erfolgt hier nach 15 min analog zur Synthesevorschrift im Vial.

Synthesevorschrift für den fluiden Durchflussreaktor mit Aufreinigung

Nachdem analog zu **Abbildung 5.4** die Reaktionslösung den Reaktor 1 verlässt (gelbe Linie), wird sie durch Umschalten von Ventil A4 zu den Kartuschen geleitet (**Abbildung 5.5**). Vor Erreichen der Kartuschen wird die Lösung in 10facher Menge mit Wasser verdünnt, welches durch Pumpe 3 kontinuierlich mit 24 µl/s zugeführt wird (blaue Linie).

Für die Synthese von 2-[¹⁸F]Fluorethylbromid wird eine vorreinigende Sep-Pak C18 Plus Short Kartusche und eine CHROMAFIX® HR-P Kartusche eingesetzt, welche das Produkt auffängt und konzentriert.

Nach Ablauf des Syntheseprozesses wird die CHROMAFIX® HR-P Kartusche über Vorratsgefäß A mit Luft getrocknet und das Produkt über Vorratsgefäß B mit 2 ml DMSO eluiert. Durch Umschalten von Ventil C5 kann das Eluat über die Sep-Pak Silica Plus Long Kartusche getrocknet und in das Auffanggefäß 9 überführt werden (rosa Linie) und steht dort für die zweite Synthesestufe zur Verfügung.

5.7.3 Synthese von 2-[¹⁸F]Fluorethylcholin

Die zweite Synthesestufe wurde im fluiden Durchflussreaktor ohne und mit Kartuschenaufreinigung untersucht.

Synthesevorschrift für den fluiden Durchflussreaktor ohne Aufreinigung

Dazu wurde ein Syntheseprogramm nach **Abbildung 5.8 links** durchgeführt.

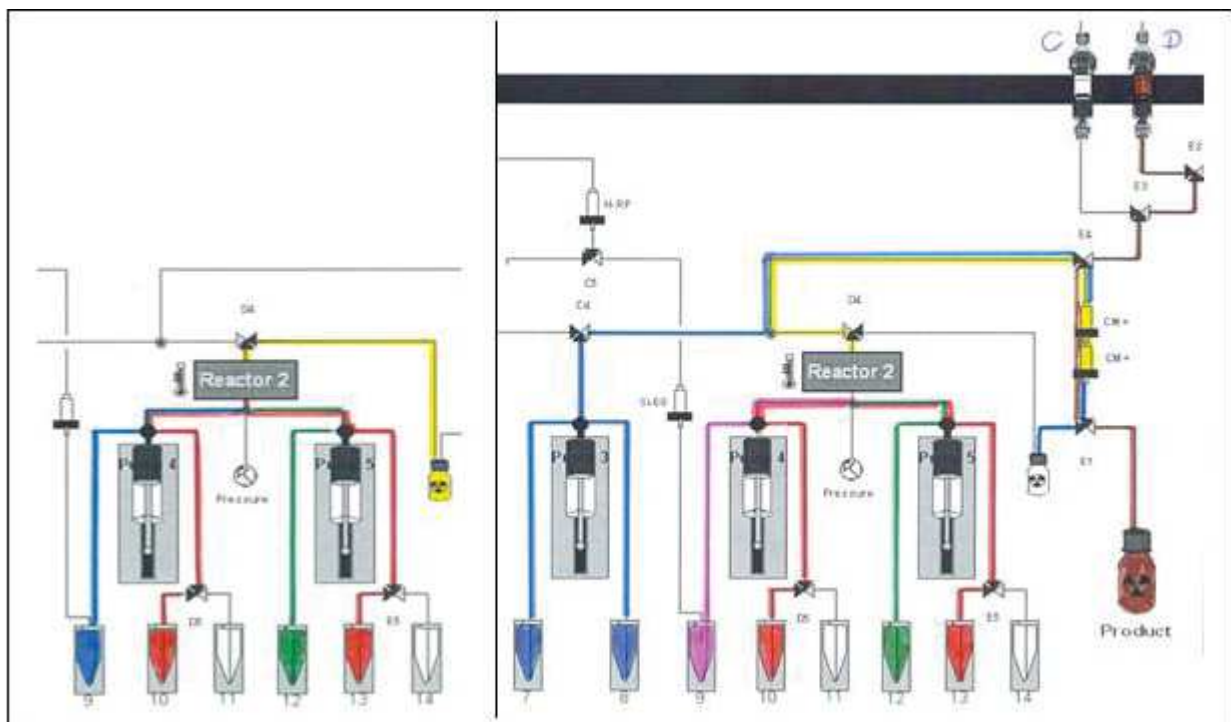


Abbildung 5.8: Synthese von 2-[¹⁸F]Fluorethylcholin ohne (links) und mit (rechts) Kartuschen-Fixierung

2 ml 2-[¹⁸F]Fluorethylbromid in DMSO werden über Pumpe 4 (blaue Linie) und eine Lösung aus 1.6 ml Dimethylaminoethanol und 0.4 ml DMSO über Pumpe 5 (grüne Linie) in den

Reaktor 2 geführt. Reaktor 2 besteht wie Reaktor 1 aus einer PEEK-Kapillare mit 1 m Länge und einem Durchmesser von 0.5 mm und wird durch ein Glykolbad auf eine Temperatur von 105 °C geheizt. Die Geschwindigkeit der beiden Reaktionspumpen beträgt genau wie in der ersten Synthesestufe jeweils 3 µl/s. Nach erfolgter Zugabe der Edukte zum Reaktor wird mit DMSO aus den Vorratsgefäßen 10 und 13 (rote Linie) nachgespült. Die Reaktionslösung wird nach Verlassen des Reaktors über Ventil D4 (gelbe Linie) in ein Auffanggefäß geleitet.

Die Lösung wird manuell mit einer 10fachen Menge an Wasser verdünnt und über 2 Sep-Pak Accell Plus CM Plus Short Kartuschen gegeben. Die Aktivitätsmengen auf den Kartuschen und in der durchgelaufenen Lösung werden mittels Aktivitätsmessgerät bestimmt. Die Kartuschen werden getrocknet und das Produkt mit 2 ml Natriumchloridlösung eluiert.

Synthesevorschrift für den fluiden Durchflussreaktor mit Aufreinigung

Zur automatischen Fixierung von 2-[¹⁸F]Fluorethylcholin auf den Sep-Pak Accell Plus CM Plus Short Kartuschen wurde ein Syntheseprozess nach **Abbildung 5.8 rechts** durchgeführt.

Hierfür wird die Reaktionslösung, die den Reaktor verlässt, durch kontinuierliche Wasserzugabe über Pumpe 3 verdünnt und durch Umschalten von Ventil D4 über die Kartuschen geleitet. Über Vorratsgefäß C werden die Sep-Pak Accell Plus CM Plus Short Kartuschen mit Luft getrocknet und über Vorratsgefäß D wird das Produkt mit 2 ml Natriumchloridlösung durch Umschalten von Ventil E1 in ein Gefäß eluiert.

5.7.4 Zweistufiger Syntheseprozess im fluiden Durchflussreaktor

Der komplette Zweistufen-Syntheseprozess von 2-[¹⁸F]Fluorethylbromid und 2-[¹⁸F]Fluorethylcholin ist in **Abbildung 5.9** dargestellt.

Die entsprechende Menge an 2-Bromethyl-4-nitrobenzensulfonat in 100 µl Acetonitril wird über Pumpe 1 (grüne Linie) und 100 µl ¹⁸F-Fluoridlösung werden über Pumpe 2 (rote Linie) mit einer Geschwindigkeit von 3 µl/s in den Reaktor 1 gepumpt. Der Reaktor 1 besteht aus einer PEEK-Kapillare mit einem Durchmesser von 0.5 mm und einer Länge von 1.0 m und wird durch Eintauchen in ein auf 115-120 °C eingestelltes Glykolbad beheizt.

Nach beendeter Zuführung der Edukte zum Reaktor wird mit Acetonitril kontinuierlich aus den Vorratsgefäßen 2 und 5 mit einer Geschwindigkeit von 3 µl/s nachgespült (orange Linie).

Die Produktlösung verlässt den Reaktor und wird durch Umschalten von Ventil A4 zu den Kartuschen, eine Sep-Pak C18 Plus Short Kartusche und eine CHROMAFIX® HR-P Kartusche geleitet (gelbe Linie). Vor Erreichen der Kartuschen wird die Lösung in 10facher

Menge mit Wasser verdünnt, welches durch Pumpe 3 kontinuierlich mit 24 $\mu\text{l/s}$ zugeführt wird (blaue Linie). Nach Ablauf des Syntheseprozesses wird die CHROMAFIX® HR-P Kartusche über Vorratsgefäß A mit Luft getrocknet und das Produkt über Vorratsgefäß B mit 2 ml DMSO eluiert. Durch Umschalten von Ventil C5 kann das Eluat über die Sep-Pak Silica Plus Long Kartusche getrocknet und in das Auffanggefäß 9 überführt werden (rosa Linie) und steht dort für die zweite Synthesestufe zur Verfügung.

2 ml 2- ^{18}F Fluorethylbromid in DMSO werden über Pumpe 4 (rosa Linie) und eine Lösung aus 1.6 ml Dimethylaminoethanol und 0.4 ml DMSO über Pumpe 5 (rote Linie) in den Reaktor 2 geführt. Reaktor 2 besteht wie Reaktor 1 aus einer PEEK-Kapillare mit 1.0 m Länge und einem Durchmesser von 0.5 mm und wird durch ein Glykolbad auf eine Temperatur von 105 °C geheizt. Die Geschwindigkeit der beiden Reaktionspumpen beträgt genau wie in der ersten Synthesestufe jeweils 3 $\mu\text{l/s}$. Nach erfolgter Zugabe der Edukte zum Reaktor wird mit DMSO aus den Vorratsgefäßen 10 und 13 (hellgrüne Linie) nachgespült. Die Reaktionslösung, die den Reaktor verlässt, wird durch kontinuierliche Wasserzugabe über Pumpe 3 verdünnt (blaue Linie) und durch Umschalten von Ventil D4 über die Kartuschen geleitet (gelbe Linie). Über Vorratsgefäß C werden die Sep-Pak Accell Plus CM Plus Short Kartuschen mit Luft getrocknet und über Vorratsgefäß D wird das Produkt mit 2 ml Natriumchloridlösung durch Umschalten von Ventil E1 in ein Gefäß eluiert.

Dieser komplette Prozess nimmt bis zur vollständigen Elution von 2- ^{18}F Fluorethylcholin 1 Stunde in Anspruch. Während der Synthese gehen im Reaktorsystem 1 etwa 22 % der eingesetzten Aktivität verloren, im Reaktorsystem 2 sind es ca. 14 %.

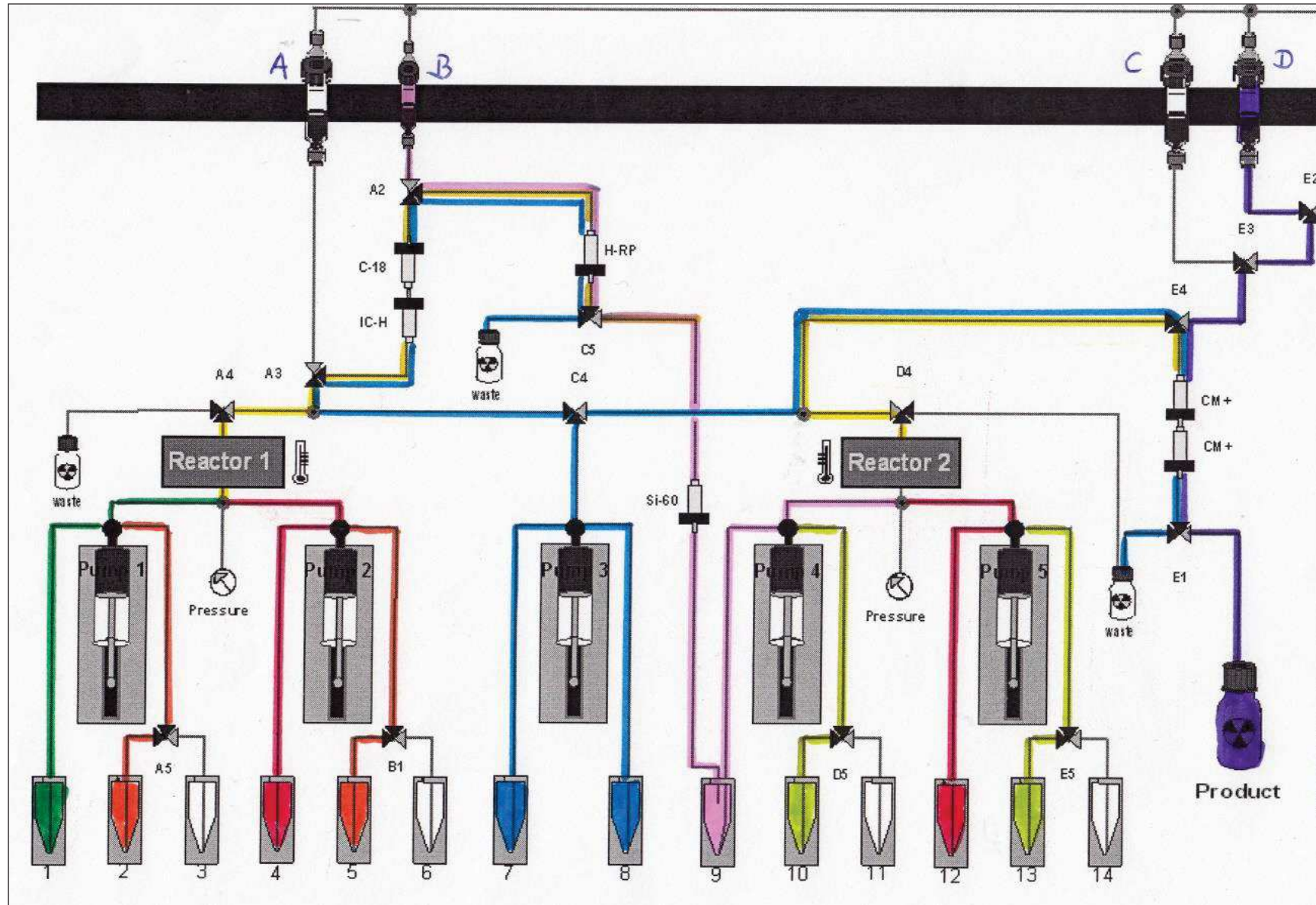


Abbildung 5.9: Komplette zweistufige Synthese von 2-[¹⁸F]Fluorethylcholin

5.8 Synthese von *p*-[¹⁸F]Fluorbenzoesäureethylester ([¹⁸F]FB)

Die Synthese des *p*-[¹⁸F]Fluorbenzoesäureethylesters erfolgt durch die Zugabe von ¹⁸F-Fluoridlösung zu einer Lösung aus *p*-(Ethoxycarbonyl)-*N,N,N*-trimethylbenzenaminiumtriflat (FB-Precursor) in Acetonitril bei 110-115 °C:



Abbildung 5.10: Synthese von *p*-[¹⁸F]Fluorbenzoesäureethylester

Synthesevorschrift für das Vial

100 µl ¹⁸F-Fluoridlösung (Vorbereitung nach **Methode A** oder **Methode B**) werden zu einer Lösung aus FB-Precursor in 100 µl Acetonitril in einem Vial gegeben. Es wird 15 min bei 110-115 °C erhitzt. Im Anschluss erfolgen eine Analyse der Ausbeute mittels Dünnschichtchromatographie und Gammacounter.

Synthesevorschrift für den fluiden Durchflussreaktor ohne Aufreinigung

Im fluiden Durchflussreaktor wird die entsprechende Menge an FB-Precursor in 100 µl Acetonitril über Pumpe 1 und 100 µl ¹⁸F-Fluoridlösung werden über Pumpe 2 mit einer Geschwindigkeit von 3 µl/s in den Reaktor 1 gepumpt. Der Reaktor 1 besteht aus einer PEEK-Kapillare mit einem Durchmesser von 0.5 mm und einer Länge von 1.0 m und wird durch Eintauchen in ein auf 110-115 °C eingestelltes Glykolbad beheizt.

Nach beendeter Zuführung der Edukte zum fluiden Durchflussreaktor wird mit Acetonitril kontinuierlich aus den Vorratsgefäßen 2 und 5 mit einer Geschwindigkeit von 3 µl/s nachgespült. Die Produktlösung verlässt den Reaktor und wird über das Ventil A4 zum Auffanggefäß geleitet. Die Analyse der aufgefangenen Produktlösung erfolgt hier nach 15 min analog zur Synthesevorschrift im Vial.

5.9 Synthese und Radiomarkierung der Siliciumbausteine

5.9.1 Synthese von *p*-(Di-*tert*-butylfluorsilyl)benzaldehyd

p-(Brombenzyl)oxy(*tert*-butyl)dimethylsilan (1)

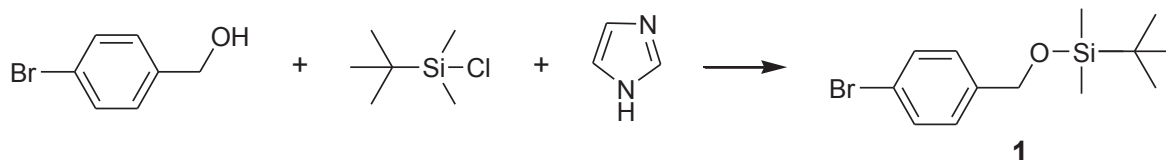


Abbildung 5.11: Synthese von *p*-(Brombenzyl)oxy(*tert*-butyl)dimethylsilan

Zu einer Lösung von *p*-Brombenzylalkohol (1.0 eq, 5.34 mmol, 1.0 g) in 4 ml DMF werden nacheinander Imidazol (2.5 eq, 13.37 mmol, 0.91 g) und *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (1.25 eq, 6.68 mmol, 1.0 g) langsam dazu gegeben und die Reaktionslösung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Für die Aufarbeitung wird mit 30ml Wasser gequench und 3x mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden nochmals mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach einer weiteren Aufreinigung durch Säulenchromatographie in reinem Hexan ($R_f = 0.5$, Anfärben mit KMnO_4), wird *p*-(Brombenzyl)oxy(*tert*-butyl)dimethylsilan als farblose Flüssigkeit (1.43 g, 89 %) erhalten.^(61, 177)

¹H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.44$ (d, $^3J = 8.46$ Hz, 2H), 7.19 (d, $^3J = 8.47$ Hz, 2H), 4.67 (s, 2H), 0.93 (s, 9H), 0.09 (s, 6H) ppm.

Di-*tert*-butyl(*p*-(((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-phenyl)fluorsilan (2)

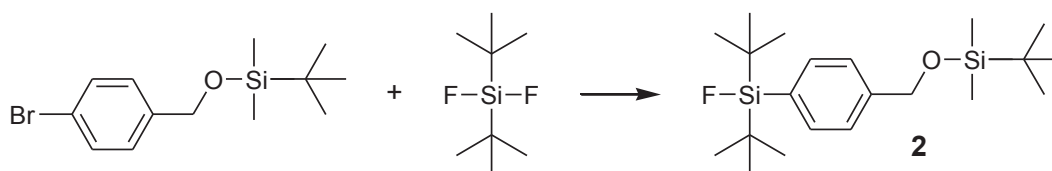


Abbildung 5.12: Synthese von Di-*tert*-butyl(*p*-(((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-phenyl)fluorsilan

p-(Brombenzyl)oxy(*tert*-butyl)dimethylsilan (1.0 eq, 3.32 mmol, 1 g) wird in 4 ml trockenem Diethylether vorgelegt und auf -78 °C gekühlt. Es folgt die langsame Zugabe von *tert*-Butyllithium in Pentan (1.7 M, 2.1 eq, 4.1 ml). Nach etwa 15 min wird

Di-*tert*-butyldifluorsilan (1. eq, 3.98 mmol, 0.72 g) in 1 ml Diethylether zugefügt. Die Reaktionslösung lässt man über Nacht auf Raumtemperatur erwärmen. Nach Zugabe von 20 ml gesättigter Natriumchloridlösung wird das Produkt 3 x mit Diethylether extrahiert und die organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird die zweite Synthesestufe Di-*tert*-butyl(*p*-(((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-phenyl)fluorsilan als gelbliche Flüssigkeit (1.25 g, 98 %) erhalten, die ohne weitere Aufreinigung in der nächsten Stufe eingesetzt werden kann.^(61, 177)

***p*-(Di-*tert*-butylfluorsilyl)phenyl)methanol (3)**

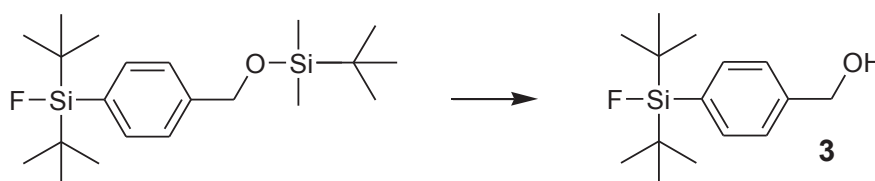


Abbildung 5.13: Synthese von *p*-(Di-*tert*-butylfluorsilyl)phenyl)methanol

Di-*tert*-butyl(*p*-(((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-phenyl)fluorsilan (1.0 eq, 3.27 mmol, 1.25 g) wird in 10 ml Methanol vorgelegt und 0.1 ml 37 %ige Salzsäure langsam zugetropft. Es wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird das Rohprodukt in 20 ml Diethylether aufgenommen und die Lösung mit einer gesättigten Natriumcarbonatlösung gewaschen. Die wässrige Phase wird nochmals mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Eine weitere Aufreinigung erfolgt mittels Säulenchromatographie in Hexan/Essigsäureethylester = 9:1 ($R_f = 0.2$). Es wurde *p*-(Di-*tert*-butylfluorsilyl)phenyl)methanol als weißer Feststoff (650 mg, 74 %) isoliert.^(61, 177)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.60$ (d, $^3J = 7.98$ Hz, 2H), 7.37 (d, $^3J = 7.83$ Hz, 2H), 4.70 (s, 2H), 1.05 (d, $^3J = 1.11$ Hz, 19H) ppm. $^{19}\text{F NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = -189.12$ ppm.

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

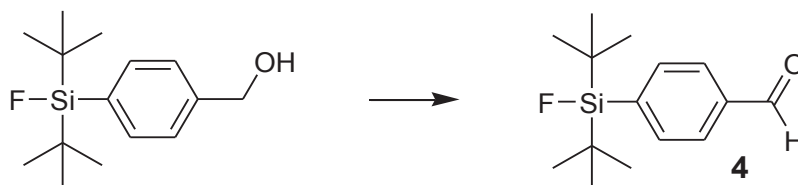


Abbildung 5.14: Synthese von *p*-(Di-*tert*-butylfluorsilyl)benzaldehyd

Pyridiniumchlorchromat (2.5 eq, 5.33 mmol, 1.15 g) wird in 60 ml Dichlormethan vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. *p*-(Di-*tert*-butylfluorsilyl)phenyl)methanol (1 eq, 2.13 mmol, 572 mg) wird in 12 ml Dichlormethan gelöst und anschließend langsam zugetropft. Nach 30 min Reaktionszeit bei 0 °C wird die Lösung weitere 3 h auf Raumtemperatur erwärmt. Nach Verdünnen mit 200 ml Diethylether wird der Niederschlag abfiltriert. Das Präzipitat wird nochmals mit Diethylether gewaschen, die organische Phase mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach weiterer Aufreinigung durch Säulenchromatographie in Hexan/Essigsäureethylester = 19:1 ($R_f = 0.3$) wird *p*-(Di-*tert*-butylfluorsilyl)benzaldehyd als weißer Feststoff (400 mg, 70 %) erhalten.^(61, 177)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 10.03$ (s, 1H), 7.87 (d, $^3J = 8.08$ Hz, 2H), 7.78 (d, $^3J = 8.08$ Hz, 2H), 1.06 (d, $^3J = 1.18$ Hz, 18H) ppm. $^{19}\text{F NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = -188.65$ ppm. MS (EI) = 266 ($\text{M}^{+\bullet}$), 251 ($\text{M}-\text{CH}_3$)⁺, 209 ($\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9$)⁺, 105 ($\text{M}-\text{FSiBu}_2$)⁺.

5.9.2 Radiomarkierung von *p*-(Di-*tert*-butylfluorsilyl)benzaldehyd

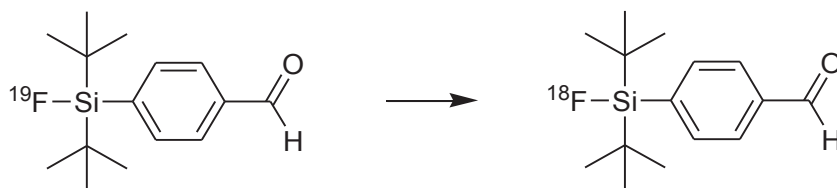


Abbildung 5.15: Markierung von *p*-(Di-*tert*-butylfluorsilyl)benzaldehyd

Synthesevorschrift für das Vial

Für den Fluor-19/Fluor-18 Isotopenaustausch wurde *p*-(Di-*tert*-butylfluorsilyl)benzaldehyd in 50 μl Acetonitril gelöst. Es folgte die Zugabe von 50 μl der nach **Methode A, B oder C** hergestellten ^{18}F -Fluoridlösung bei Raumtemperatur. Bei einer Reihe von Versuchen erfolgte zudem ein katalytischer Zusatz von 2 μl konzentrierter Essigsäure.^(61, 72)

Synthesevorschrift für den fluiden Durchflussreaktor

Im fluiden Durchflussreaktor wurde der Precursor in 50 μl Acetonitril über Pumpe 1 und 50 μl der ^{18}F -Fluoridlösung nach **Methode A, B oder C** über Pumpe 2 durch die Kapillare mit einem Flow von 3 $\mu\text{l/s}$ geführt. Bei einer Reihe von Versuchen erfolgte zudem ein katalytischer Zusatz von 2 μl konzentrierter Essigsäure.

In beiden Methoden wurde das markierte Endprodukt nach 15 min Reaktionszeit analysiert.

5.9.3 Synthese von *p*-(Di-*iso*-propylsilyl)benzaldehyd

2-(*p*-Di-*iso*-propylsilyl)-1,3-dioxolan

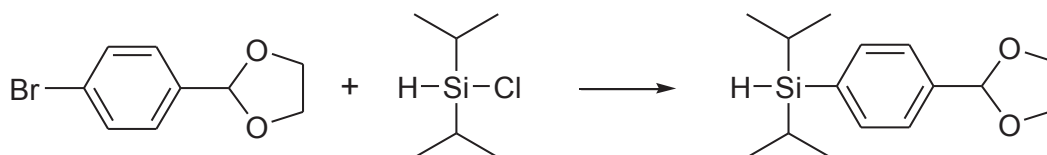


Abbildung 5.16: Synthese von 2-(*p*-Di-*iso*-propylsilyl)-1,3-dioxolan

Iso-Propylmagnesiumchlorid (2.0 M in THF, 2.0 eq, 13.0 mmol, 6.55 ml) wird in 65 ml Tetrahydrofuran vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wird *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan, 4.0 eq, 26.1 mmol, 16.4 ml) langsam hinzugefügt und weitere 30 min bei 0 °C gerührt. 2-(*p*-Bromphenyl)-1,3-dioxolan (1.0 eq, 6.54 mmol, 1.5 g) wird in 6.5 ml Tetrahydrofuran gelöst und langsam in die Reaktionsmischung getropft. Nach weiteren 2 h bei 0 °C, wird Diisopropylchlorsilan (6.0 eq, 39.2 mmol, 5.92 g, 6.7 ml) dazu gegeben, das Eisbad entfernt und weitere 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Für die Aufarbeitung wird die Reaktionslösung in 1 M Natriumhydrogencarbonatlösung gegeben und das Produkt mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und anschließend über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und 2-(*p*-Di-*iso*-propylsilyl)-1,3-dioxolan ohne weitere Reinigung für Synthesestufe 2 verwendet.⁽⁷²⁾

p-(Di-*iso*-propylsilyl)benzaldehyd

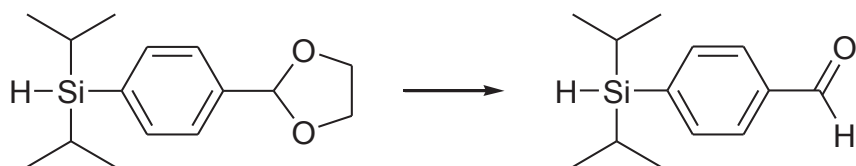


Abbildung 5.17: Synthese von *p*-(Di-*iso*-propylsilyl)benzaldehyd

2-(*p*-Di-*iso*-propylsilyl)-1,3-dioxolan (1.0 eq, 4.91 mmol, 1.3 g) wird in 50 ml Aceton und 10 ml Wasser gelöst. Pyridinium-*p*-toluensulfonat (0.3 eq, 1.47 mmol) wird aus Pyridin (1.47 mmol, 116 mg, 119 μ l) und Toluensulfonsäure (1.2 eq, 1.76 mmol, 335 mg) hergestellt, in wenig Aceton/Wasser gelöst und zur Reaktionslösung gegeben. Die Mischung wird 3 h unter Rückfluss gekocht. Nach Abkühlen wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand mit Diethylether aufgenommen und mit 1 M Natriumhydrogencarbonatlösung und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Weitere Aufreinigung erfolgt säulenchromatographisch in Hexan/Diethylether = 20:1 ($R_f = 0.4$) und ergibt *p*-(Di-*iso*-propylsilyl)benzaldehyd als gelbe, ölige Flüssigkeit (650 mg, 60 %).⁽¹⁷⁸⁾

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 10.02$ (s, 1H, COH), 7.83 (d, $^3J = 8.13$ Hz, 2H, ArH), 7.68 (d, $^3J = 7.95$ Hz, 2H, ArH), 3.98 (s, 1H, SiH), 1.31 - 1.21 (m, 2H, SiCH), 1.08 - 1.05 (m, 6H, CH_3), 1.00 - 0.97 (m, 6H, CH_3). MS (EI) = 220 ($\text{M}^{+\bullet}$), 219 (M-H^+), 177 ($\text{M-C}_3\text{H}_7^+$), 149 ($\text{M-H-CO-C}_3\text{H}_6^+$), 135 ($\text{M-H-(C}_3\text{H}_6)_2^+$

5.9.4 Radiomarkierung von *p*-(Di-*iso*-propylsilyl)benzaldehyd

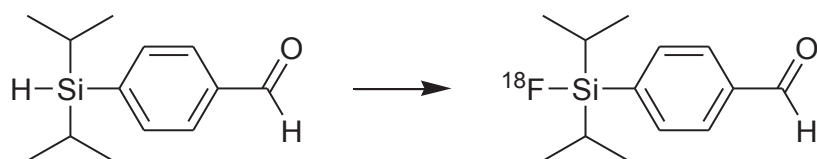


Abbildung 5.18: Markierung von *p*-(Di-*iso*-propylsilyl)benzaldehyd

Synthesevorschrift für das Vial

Die nukleophile Substitution von *p*-(Di-*tert*-butylfluorsilyl)benzaldehyd wurde für 3 verschiedene Temperaturen, RT, 65 °C, 98 °C, untersucht. 50 μ l ^{18}F -Fluoridlösung nach **Methode A, B oder C** und *p*-(Di-*tert*-butylfluorsilyl)benzaldehyd in 50 μ l Acetonitril wurden in einem Vial bei entsprechender Temperatur zusammengegeben.

Bei einer Reihe von Versuchen erfolgte zudem ein katalytischer Zusatz von konzentrierter Essigsäure.^(61, 72)

Synthesevorschrift für den fluiden Durchflussreaktor

Im fluiden Durchflussreaktor wurde der Precursor in 50 µl Acetonitril über Pumpe 1 und 50 µl der ¹⁸F-Fluoridlösung nach **Methode A, B oder C** über Pumpe 2 durch die Kapillare mit einem Flow von 3 µl/s geführt. Der Reaktor wurde dabei über ein beheiztes Glykolbad temperiert.

In beiden Methoden wurde das markierte Endprodukt nach 15 min Reaktionszeit analysiert.

5.10 Synthese und Radiomarkierung eines Silan-Bombesin-Derivates

In **Abbildung 5.19** ist die vollständige Syntheseroute zum neuen ¹⁸F-Tracer bestehend aus einem Siliciumbaustein, (D-Phe6,Leu-NHEt13,des-Met14)-Bombesin(6-14) und L-Cysteinsäure als Linkermolekül dargestellt.

Syntheseroute des neuen ¹⁸F-Tracers

a) Umsetzung von Boc-aminoessigsäure zum HOBt-Ester

Boc-aminoessigsäure (1.0 eq, 3.93 mmol, 750 mg) und 1-Hydroxybenzotriazol (1.2 eq, 4.7 mmol, 640 mg) werden in 20 ml trockenem Dichlormethan vorgelegt und anschließend *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid (0.95 eq, 3.72 mmol, 769 mg) dazu gegeben. Die Reaktionslösung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das entstandene Präzipitat wird abfiltriert und mit Dichlormethan gewaschen. Das Eluat wird im Vakuum eingeeengt und der Ester **1** ohne weitere Aufreinigung in der nächsten Synthesestufe eingesetzt.⁽¹⁷⁹⁾

b) Kopplung von HOBt-Ester mit L-Cysteinsäure

L-Cysteinsäure Monohydrat (0.9 eq, 0.83 mmol, 156 mg) und Hydroxybenzotriazolester (1.0 eq, 0.93 mmol, 285 mg) werden in 7 ml Acetonitril gelöst und Triethylamin (3.0 eq, 2.79 mmol, 387 µl) hinzugefügt. Nach 3 Stunden Reaktionszeit bei Raumtemperatur wird das Lösungsmittel entfernt und nach Aufreinigung durch Säulenchromatographie in Ethanol/Wasser/Essigsäureethylester/Aceton = 1:1:4:1 ($R_f = 0.18$, Anfärben mit Bromcresol grün) wird **2** als farbloser Feststoff erhalten (172 mg, 60 %).^(179, 180, 181)

ESI (-) = 363.0 (M-2H+Na)⁻, 341.1 (M-H)⁻, 170.0 (M-2H)²⁻

Gemessen = 341.0653.

Berechnet für $C_{10}H_{17}N_2O_9S^- = 341.0660$.

c) Aktivierung von L-Cysteinsäure zum TFP-Ester

2 (1.0 eq, 0.026 mmol, 9 mg) wird in 900 μ l wasserfreiem Acetonitril gelöst. Nacheinander werden 2,3,5,6-Tetrafluorphenol (1.1 eq, 0.029 mmol, 4.77 mg) in 900 μ l Acetonitril und 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid (0.95 eq, 0.025 mmol, 4.77 mg) in 900 μ l Acetonitril dazu gegeben und die Reaktionslösung über Nacht stehen gelassen. Die Darstellung des Esters erfolgt *in situ*, wird mittels HPLC überprüft und nicht weiter aufgearbeitet. ^(179, 180)

d) Kopplung von TFP-Ester an Bombesinderivat

Zu der hergestellten Esterlösung **3** wird (D-Phe⁶,Leu-NHEt¹³,des-Met¹⁴)-Bombesin (6-14) (0.2 eq, 0.005 mmol, 5 mg) in 500 μ l trockenem Dimethylformamid hinzugefügt. Nach 48 Stunden Reaktionszeit wird die Lösung mit 40 ml Wasser verdünnt und über eine C18 Plus Kartusche gegeben. Die Kartusche wird anschließend nacheinander jeweils mit 3 ml einer Natriumhydrogencarbonatlösung (pH = 9), 10 % Acetonitril in Wasser und Diethylether gespült. Nach Eluieren des Produktes mit einer Lösung aus 80 % Acetonitril in Wasser wird das Lösungsmittel durch azeotrope Trocknung in einem 35-40 °C warmen Wasserbad entfernt und **4** als weißer Feststoff (6.3 mg, 95 %) erhalten. ^(61, 73)

ESI (-) = 1328.7 (M-2H+Na)⁻, 1306.7 (M-H)⁻.

Gemessen = 1306.5888.

Berechnet für $C_{59}H_{84}N_{15}O_{17}S^- = 1306.5896$

e) Entschützung der Boc-Schutzgruppe

4 wird in 500 μ l Dichlormethan und 50 μ l Trifluoressigsäure 10 min bei Raumtemperatur entschützt. Die Trifluoressigsäure wird durch Aufnehmen in Dichlormethan (2 x 500 μ l) und anschließend in Acetonitril (2 x 500 μ l) und Trocknen mit einem 35-40 °C warmen Wasserbad entfernt. Das entschützte Produkt **5** wird direkt in der nächsten Synthesestufe eingesetzt. ^(73, 134)

f) Kopplung der Siliciumbausteine

Produkt **5** wird in 700 μ l einer Citratpufferlösung (pH = 3) aufgenommen und eine Lösung aus *p*-(Di-*tert*-butylfluorsilyl)benzaldehyd (1.1 eq, 0.0053 mmol, 1.4 g) bzw. *p*-(Di-*iso*-propylsilyl)benzaldehyd (1.1 eq, 0.0053 mmol, g) in 300 μ l Acetonitril dazu gegeben. Nach 30 min bei 50 °C werden weitere 300 μ l Acetonitril hinzugefügt, bis sich der ausgefallene

Niederschlag aufgelöst hat. Das überschüssige Silan wird durch folgende Aufarbeitung entfernt: Nach Verdünnen mit 15 ml Wasser wird die Lösung über 2 C18 Plus Kartuschen gegeben und nacheinander mit 2 ml Wasser und 2 ml Diethylether gespült. Das Produkt **6** wird mit einer 90 %igen Ethanollösung eluiert und nach Entfernung des Lösungsmittels als weißer Feststoff erhalten.⁽⁶¹⁾

ESI (+) = 1479.8 (M+Na)⁺, 750.9 (M+2Na)²⁺.

Gemessen = 1478.6701; 750.8315. Berechnet für C₆₉H₉₈FN₁₅O₁₅SSiNa⁺ = 1478.6733.

Berechnet für C₆₉H₉₈FN₁₅O₁₅SSiNa²⁺ = 750.8313.

LC-ESI (-) = 1455 (M-H)⁻, 726 (M-2H)²⁻

LC-ESI (+) = 1456 (M+H)⁺, 729 (M+2H)²⁺

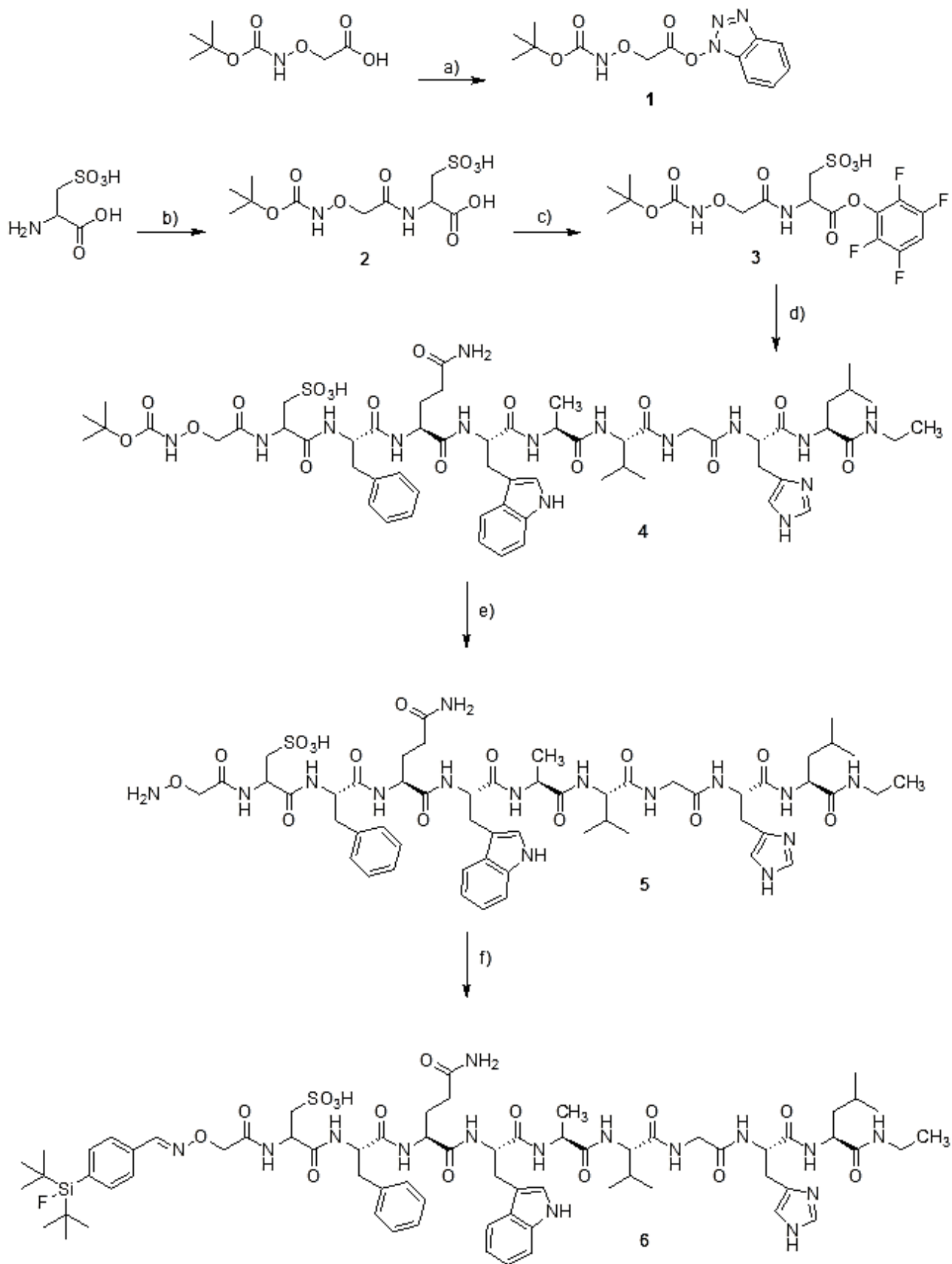


Abbildung 5.19: Synthese eines Silan-Bombesin-Derivates

Radiomarkierung des neuen PET-Tracers mit Fluor-18

Synthesevorschrift zur Markierung des PET-Tracers für das Vial

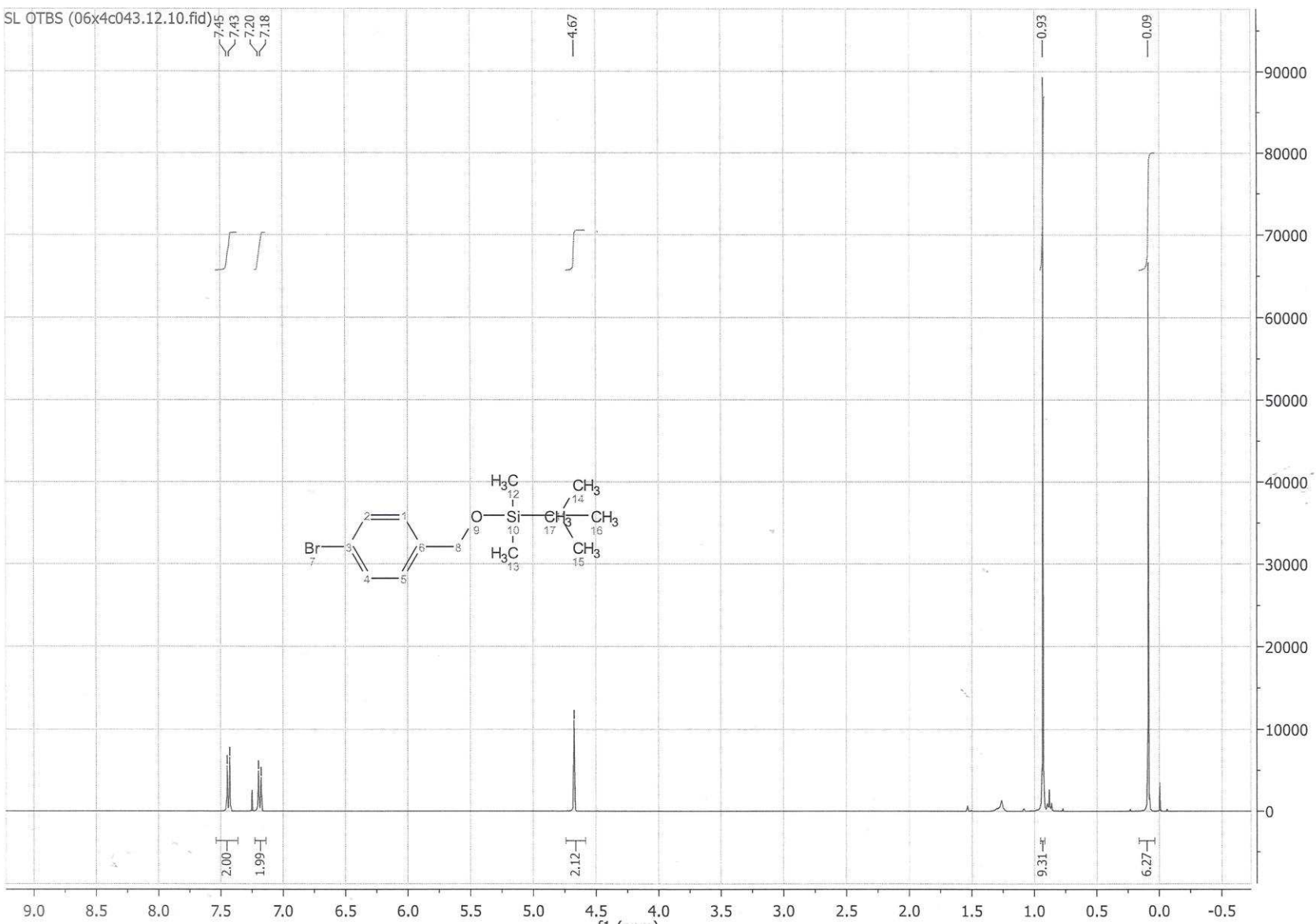
50 μl ^{18}F -Fluoridlösung nach Methode A, B oder C und das Peptidprodukt **6** in 50 μl DMF wurden in einem Vial bei Raumtemperatur zusammengegeben. Nach 15 Minuten Reaktionszeit erfolgte eine Analyse der Umsetzung mit der HPLC. Die Ausbeute wurde durch Dünnschichtchromatographie (R_f -Wert Produkt = 0.6 in Ethanol) und Vermessung der Kieselgel Platten im Gammacounter bestimmt. Die Reaktionsmischung wurde anschließend mit 10 ml einer Natriumdihydrogenphosphatlösung ($c = 0.25 \text{ mol/l}$, $\text{pH} = 4.5$) verdünnt und über eine Sep-Pak C18 Plus Light Kartusche gegeben. Nach Waschen mit Wasser wurde das Produkt mit 1 ml Ethanol eluiert. Durch Bestimmung der Radioaktivitätsmengen auf der C18 Kartusche und der durchgelaufenen Lösung wurde die Ausbeute nochmals geprüft.

Synthesevorschrift zur Markierung des PET-Tracers für den fluiden Durchflussreaktor

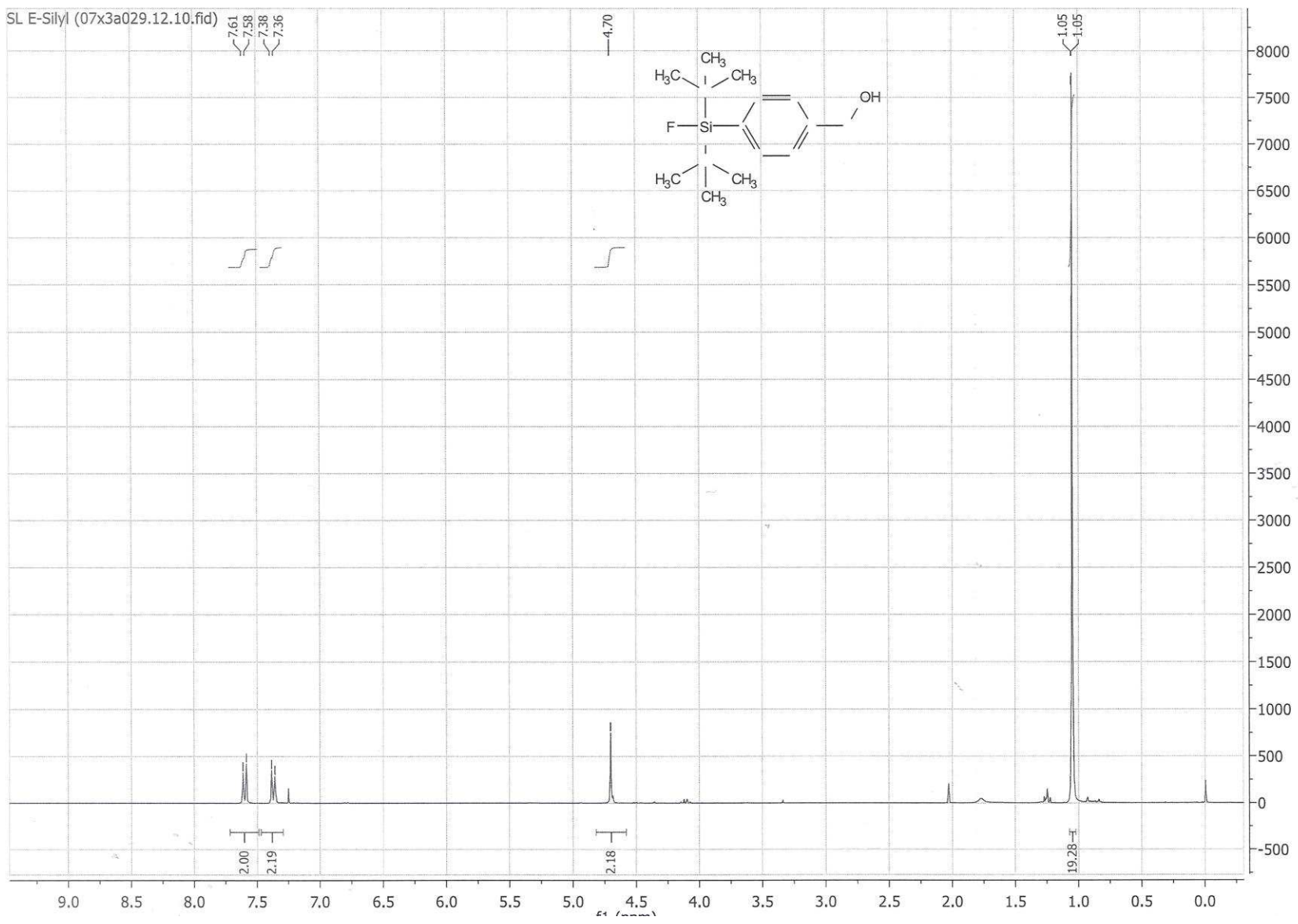
50 μl ^{18}F -Fluoridlösung nach Methode A, B oder C wurden über Pumpe 1 und das Peptidprodukt **6** in 50 μl DMF wurden über Pumpe 2 bei Raumtemperatur durch die PEEK-Kapillare mit einem Flow von 3 $\mu\text{l/s}$ geführt. Die Reaktionsmischung aus dem Reaktor wurde analog zur Synthesevorschrift im Vial analysiert.

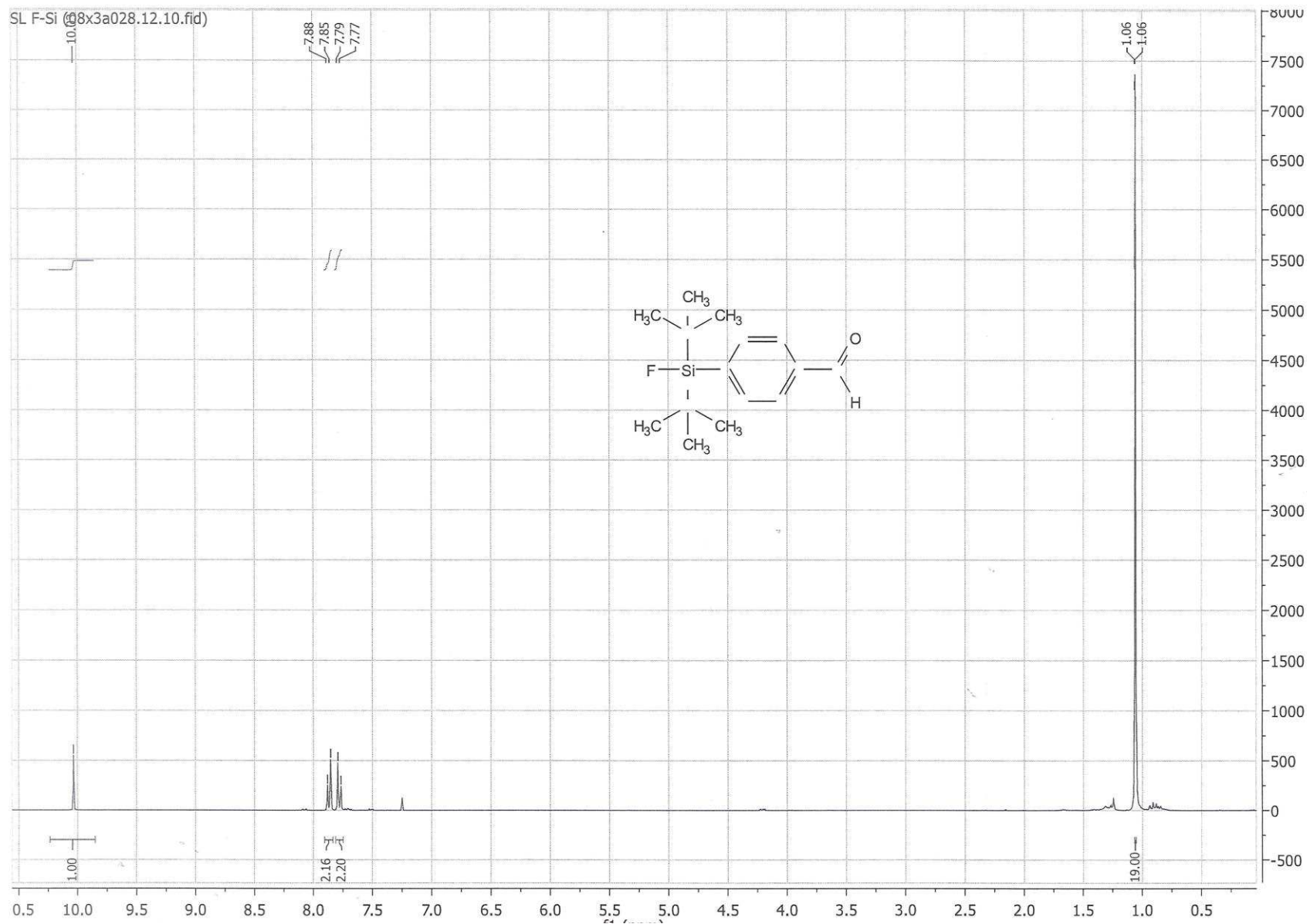
¹H-NMR-Spektren

- *p*-(Brombenzyl)oxy(*tert*-butyl)dimethylsilan (1)

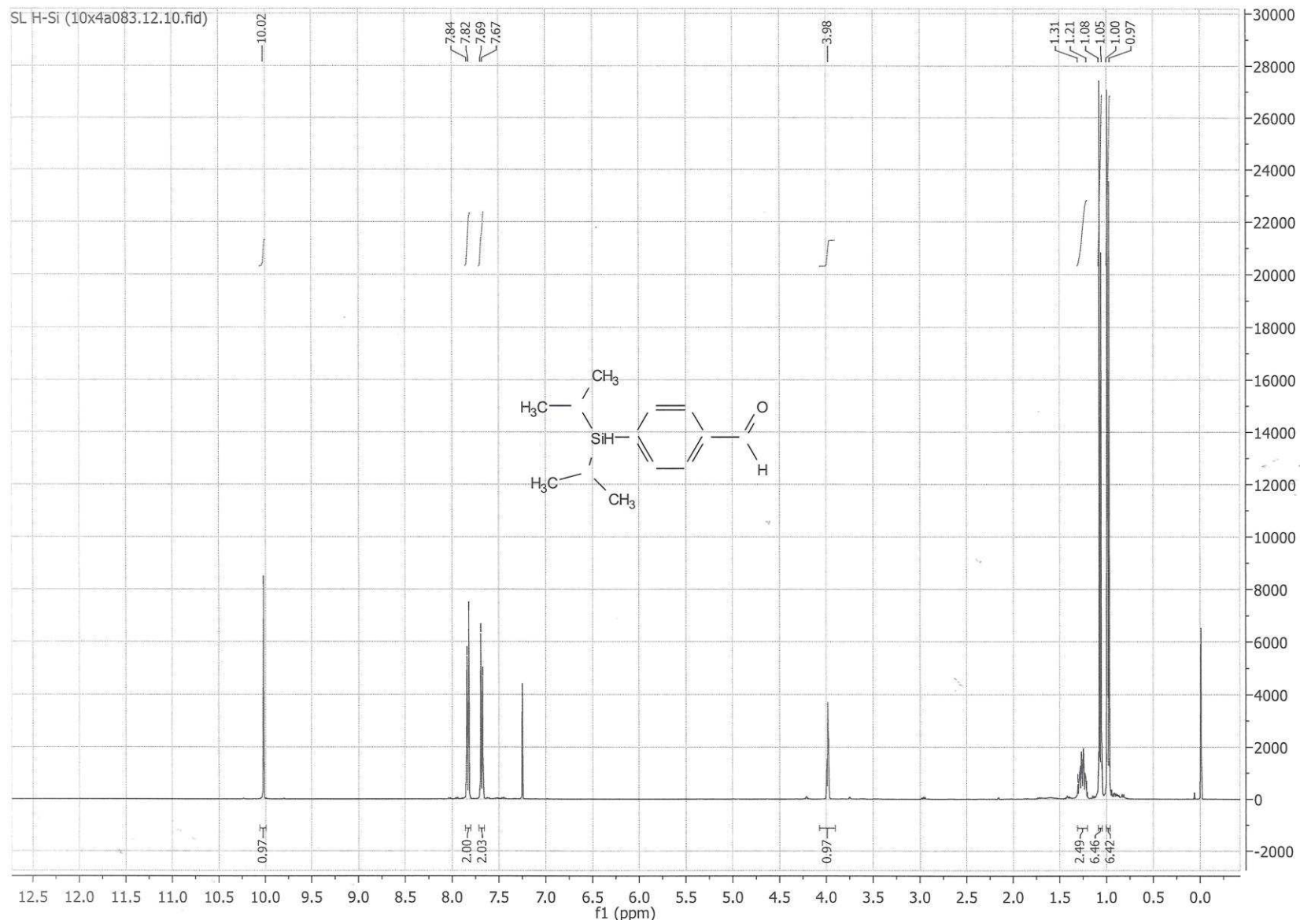


• *p*-(Di-*tert*-butylfluorsilyl)phenyl)methanol (3)





• *p*-(Di-*tert*-butylfluorsilyl)benzaldehyd (4)

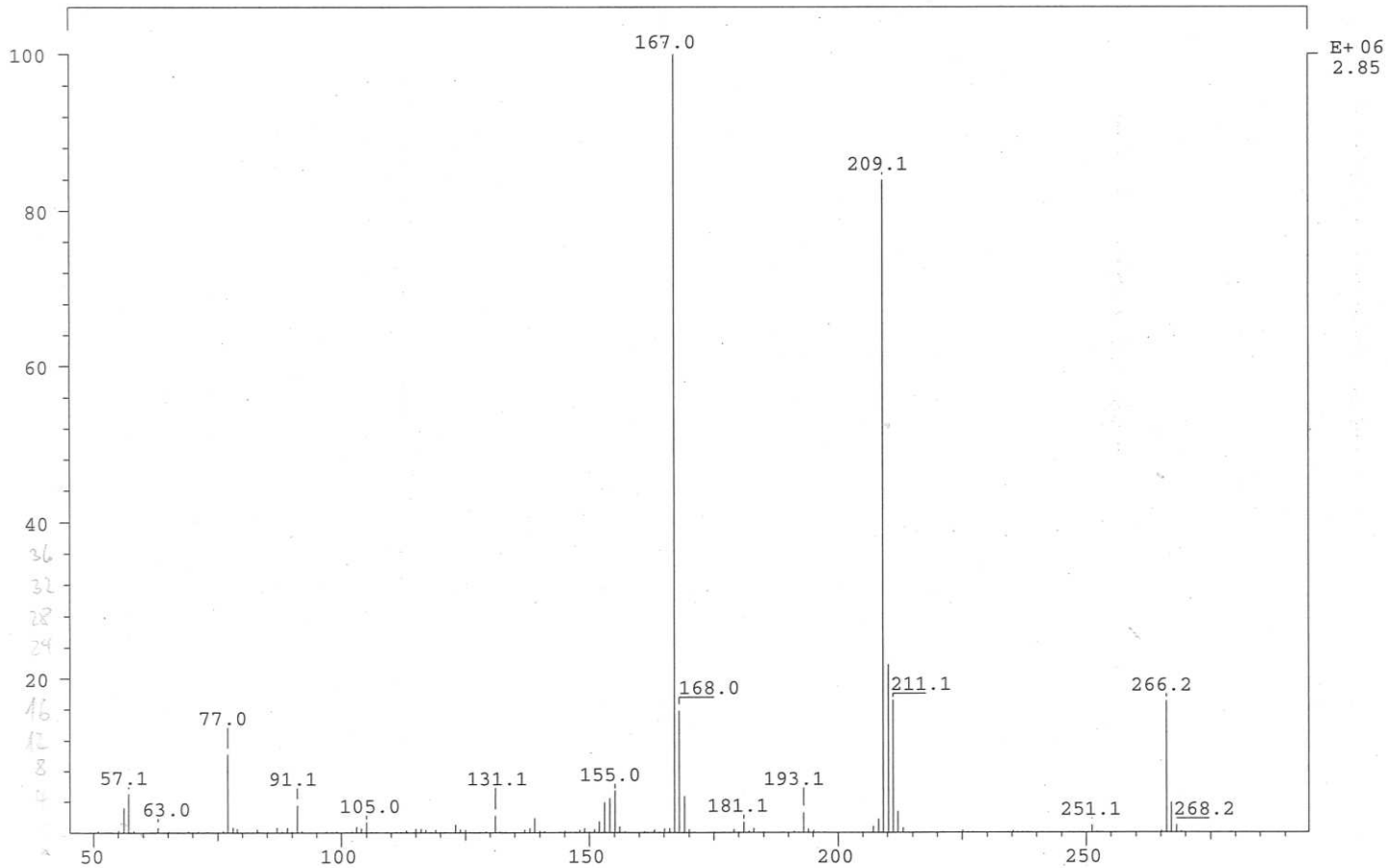


• *p*-(Di-iso-propylsilyl)benzaldehyd

Massespektren (EI)

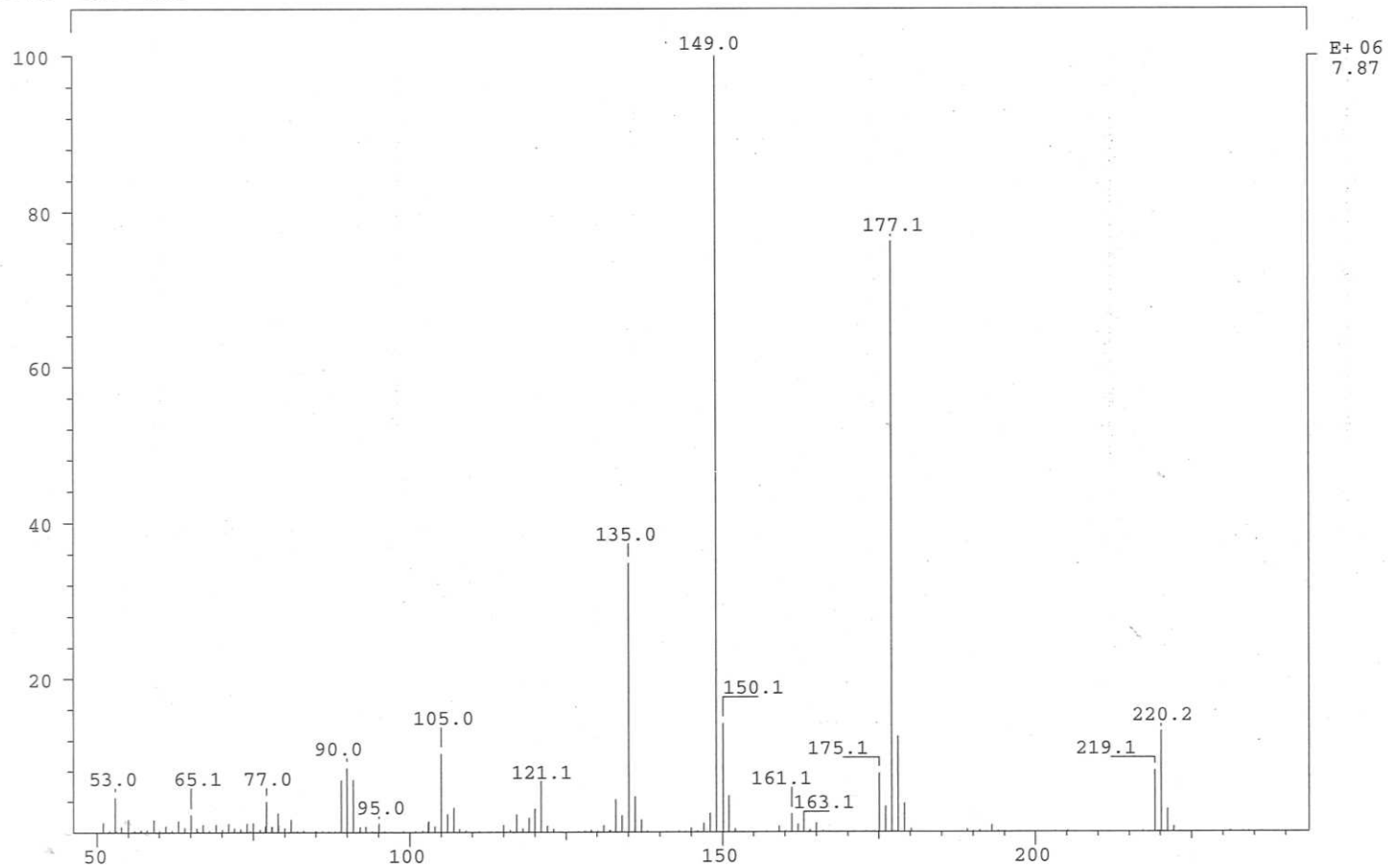
• *p*-(Di-*tert*-butylfluorsilyl)benzaldehyd (4)

SPEC: 513ei 26-Mar-12 Elapse: 00:28.9 5
Samp: Ladzik, SL F-Si Start : 10:06:21 10
Mode: EI +VE +LMR BSCAN (EXP) UP LR NRM
Oper: So Inlet :
Base: 167.0 Inten : 2852580 Masses: 50 > 1000
Norm: 167.0 RIC : 9649810 #peaks: 150
Peak: 5.00 mmu



SPEC: 514ei
Samp: Ladzik, SL H-Si
Mode: EI +VE +LMR BSCAN (EXP) UP LR NRM
Oper: So
Base: 149.0 Inten : 7869360
Norm: 149.0 RIC : 32211768
Peak: 5.00 mmu

23-Mar-12 Elapse: 00:26.1 5
Start : 12:52:03 14
Inlet :
Masses: 50 > 1000
#peaks: 189

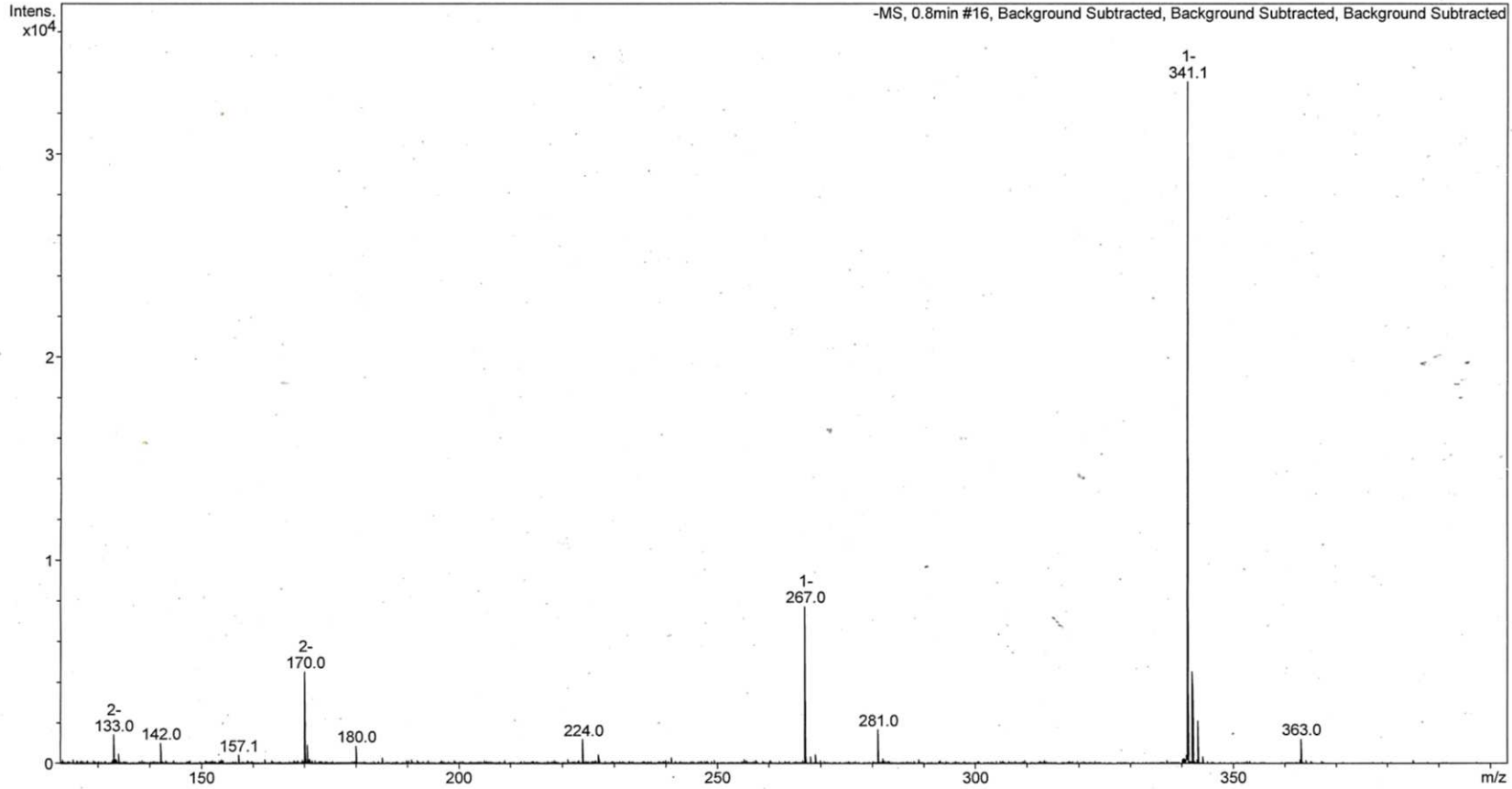


E+ 06
7.87

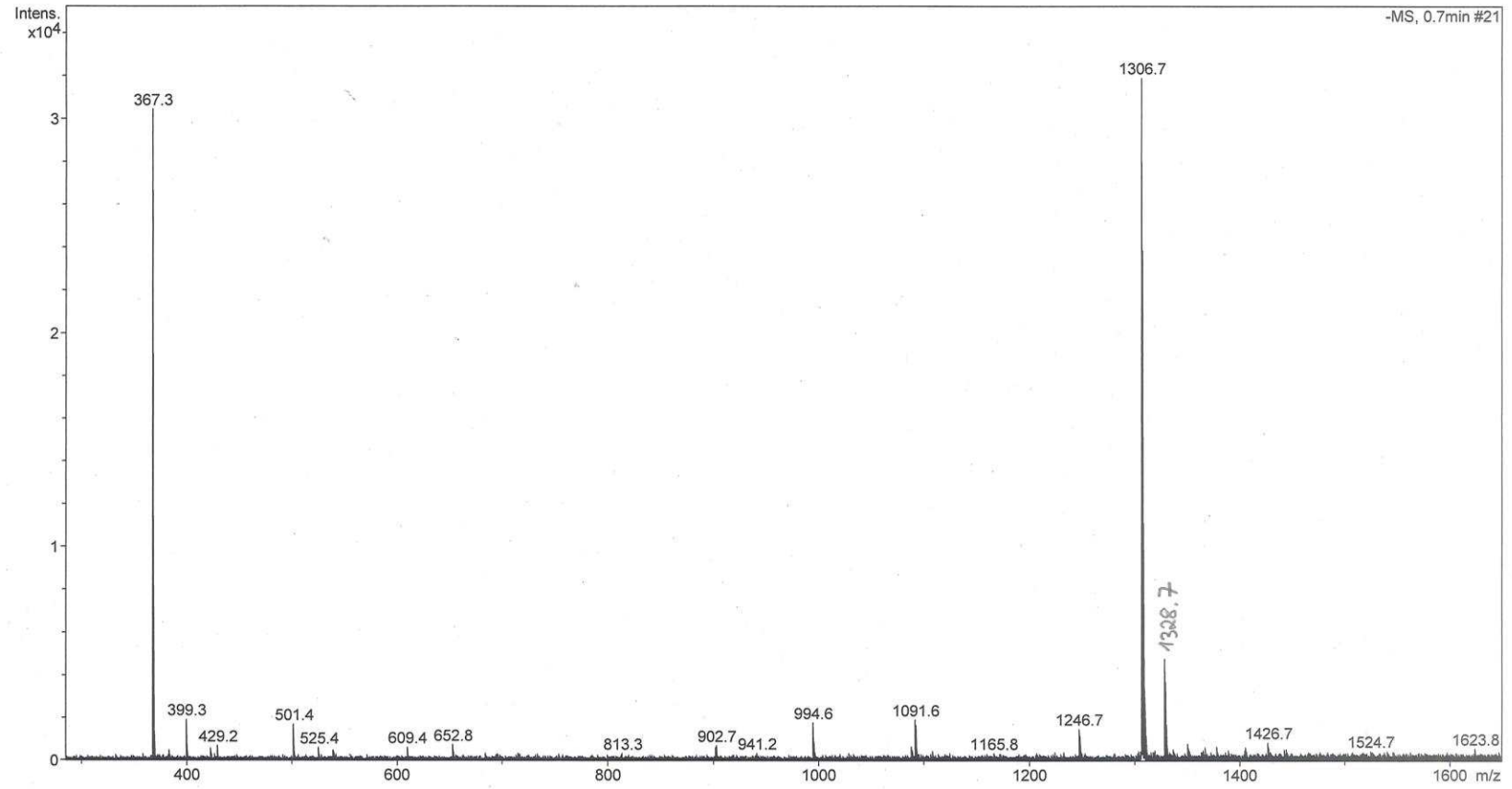
• *p*-(Di-*iso*-propylsilyl)benzaldehyd

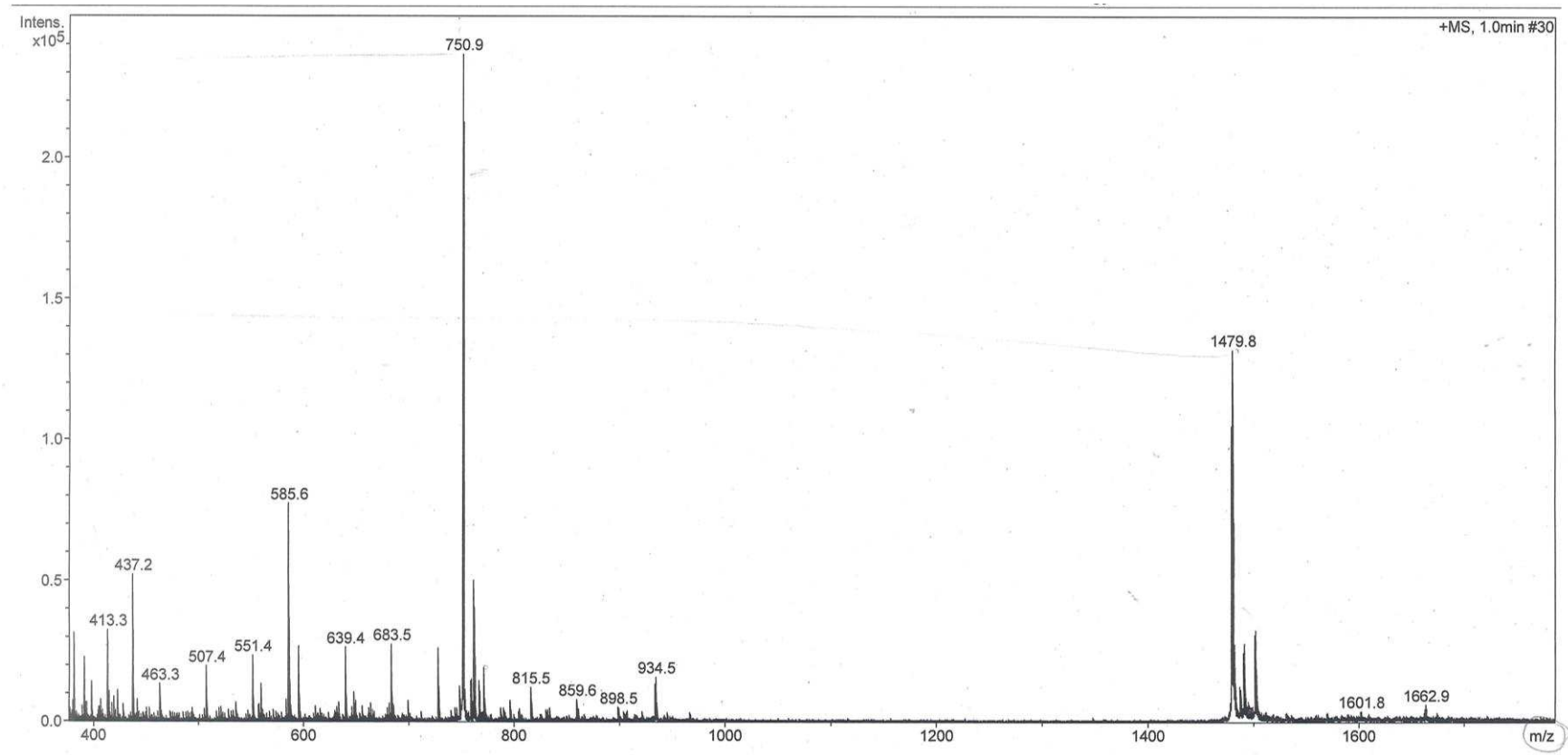
Massespektren (ESI)

- Produkt 2 (Abbildung 5.19)



189





6. Abkürzungsverzeichnis

Bombesin	(D-Phe6,Leu-NHEt13,des-Met14)-Bombesin (6-14)
DCC	<i>N,N'</i> -Dicyclohexylcarbodiimid
DMAE	Dimethylaminoethanol
DC	Dünnschichtchromatographie
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
EDC	1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide
FB-Precursor	<i>p</i> -(Ethoxycarbonyl)- <i>N,N,N</i> -trimethylbenzenaminiumtriflat
[¹⁸ F]FB	<i>p</i> -[¹⁸ F]Fluorbenzoesäureethylester
[¹⁸ F]FDG	2-[¹⁸ F]Fluordesoxyglucose
[¹⁸ F]FEB	2-[¹⁸ F]Fluorethylbromid
[¹⁸ F]FEC	2-[¹⁸ F]Fluorethylcholin
F-Si	[¹⁹ F]- <i>p</i> -(Di- <i>tert</i> -butylfluorsilyl)benzaldehyd
HOBt	1-Hydroxybenzotriazol
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
H-Si	<i>p</i> -(Di- <i>iso</i> -propylsilyl)benzaldehyd
HWZ	Halbwertszeit
MeCN	Acetonitril
MS	Massenspektrometrie
NaCl	Natriumchlorid
NMR	Kernspinresonanzspektroskopie (Nuclear Magnetic Resonance)
PET	Positronenemissionstomographie
PMP	1,2,2,6,6-Pentamethylpiperidin
RT	Raumtemperatur
SPE	Festphasenextraktion (Solid Phase Extraction)
SPECT	Single-Photonen-Emissions-Computer-Tomographie
TBA	Tetrabutylammonium
TFA	Trifluoressigsäure
TFP	Tetrafluorphenol
TPA	Tetrapropylammonium

7. Literaturangaben

- (1) Siddhartha Mukherjee, *Der König aller Krankheiten - Krebs eine Biografie*, **2012**, Dumont Verlag, 111-119, 222
- (2) Thomas Bürke, *Sternstunden der Physik: von Galilei bis Heisenberg*, Beck'sche Reihe, **2008**, Limitierte Sonderausgabe, 127-141
- (3) Website des Deutschen Museums, Sammlungen, Auszug aus: "*Meisterwerke aus dem Deutschen Museum Band II*", **1999**, Der Versuch von Röntgen:
<http://www.deutsches-museum.de/de/sammlungen/meisterwerke/meisterwerke-ii/roentgen/>
- (4) Jan Philipp Bornebusch, Von schlechtem Wetter und guter Physik, *spektrumdirect*, **2008**, 2-3
- (5) Hans-Joachim Hermann, Anke Ohmstede, *Nuklearmedizin*, **2004**, 5. Auflage, Urban + Fischer Verlag, 3-55
- (6) Harald Schicha, Otmar Schober, *Nuklearmedizin - Basiswissen und klinische Anwendung*, **2007**, 6. Auflage, Schattauer Verlag, 3-61
- (7) Christine Staiger, Strahlende Gesundheit - Zur Geschichte der Radiopharmazie, *Pharmazie Unserer Zeit*, **2005**, 34. Jahrgang Nr. 6, 454-459
- (8) Axel Helmstädter, Radioaktivität - die pure Lebenskraft, *Schweizerische Ärztezeitung*, **2006**, 87, 904-907
- (9) Erwin Riedel, *Anorganische Chemie*, **2004**, 6. Auflage, Walter de Gruyter Verlag Berlin, 4-20.
- (10) Torsten Kuwert, Frank Grünwald, Uwe Haberkorn, Thomas Krause (Hrsg.), *Nuklearmedizin*, **2007**, 4. Auflage, Thieme Verlag, 14-29, 83-99.
- (11) Hans-Jürgen Biersack, Leonard M. Freeman (Eds.), *Clinical Nuclear Medicine*, **2007**, Springer Verlag Berlin, 1-76.
- (12) Karl Heinrich Lieser, *Einführung in die Kernchemie*, **1991**, 3. neubearbeitete Auflage, VCH Verlag Weinheim, 12-18.
- (13) Hans J. Ache, Chemie des Positrons und Positroniums, *Angewandte Chemie*, **1972**, 84, 234-255.
- (14) Hans-Jürgen Wester, Nuclear Imaging Probes: from Bench to Bedside, *Clinical Cancer Research*, **2007**, 13, 3470-3481.
- (15) J.O. Funk, P. Kind, Zellzykluskontrolle, genetische Instabilität und Krebs, *Der Hautarzt*, **1997**, 58, Springer Verlag, 157-165.

- (16) Charles J. Sherr, Cancer Cell Cycles, *Science*, **1996**, 274, 1672-1677.
- (17) L.M. Kenny, E.O. Aboagye, P.M. Price, Positron Emission Tomography Imaging of Cell Proliferation in Oncology, *Clinical Oncology*, **2004**, 16, 176-185.
- (18) Andreas H. Jacobs et al., ^{18}F -Fluoro-L-Thymidine and ^{11}C -Methylmethionine as markers of increased transport and proliferation in brain tumors, *The Journal of Nuclear Medicine*, **2005**, 46, 12, 1948-1958.
- (19) J. Schmaljohann, H.-J. Biersack, S. Guhlke, Radiotherapeutika, *Pharmazie Unserer Zeit*, **2005**, 34. Jahrgang Nr. 6, Wiley-VCH Verlag GmbH, 498-504.
- (20) P.W. Miller, N. J. Long, R. Vilar, A. D. Gee, Synthese von ^{11}C -, ^{18}F -, ^{15}O - und ^{13}N -Radiotracer für die Positronenemissionstomographie, *Angewandte Chemie*, **2008**, 120, 9136-9172.
- (21) J. Ruhlmann, P. Oehr, H.-J. Biersack, *PET in der Onkologie*, **1998**, Springer-Verlag Berlin Heidelberg GmbH, 3-45.
- (22) G. Stöcklin, S.M. Qaim, F. Rösch, The Impact of Radioactivity on Medicine, *Radiochimica Acta*, **1995**, 71, 249-272.
- (23) Hossein Jadvar, Prostate Cancer: PET with ^{18}F -FDG, ^{18}F - or ^{11}C -Acetate and ^{18}F - or ^{11}C -Choline, *The Journal of Nuclear Medicine*, **2011**, 52, 81-89.
- (24) Shankar Vallabhajosula, ^{18}F -Labeled Positron Emission Tomographic Radiopharmaceuticals in Oncology, *Seminars in Nuclear Medicine*, **2007**, 37, 400-419.
- (25) M. Bedford, M. N. Maisey, Requirements for clinical PET: comparisons within Europe, *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, **2004**, Vol. 31, No. 2, 208-221.
- (26) P.A. Schubiger, L. Lehmann, M. Friebe, *PET Chemistry – The Driving Force in Molecular Imaging*, **2007**, Springer-Verlag Berlin Heidelberg GmbH.
- (27) L. Cai, S. Lu, V.W. Pike, Chemistry with [^{18}F]Fluoride Ion, *European Journal of Organic Chemistry*, **2008**, 2853-2873.
- (28) H.R. Maecke, M. Hofmann, U. Haberkorn, ^{68}Ga -Labeled Peptides in Tumor Imaging, *The Journal of Nuclear Medicine*, **2005**, Vol. 46, No. 1, 172S-178S.
- (29) R.E. Ehrenkaufer, J.F. Potocki, D.M. Jewett, Simple Synthesis of F-18-Labeled 2-Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose, *Journal of Nuclear Medicine*, **1984**, 25, 333-337.

- (30) S. Yu, Review of ^{18}F -FDG synthesis and quality control, *Biomedical Imaging and Intervention Journal*, **2006**, 2 (4): e57.
- (31) Shuang Liu, The role of coordination chemistry in the development of target-specific radiopharmaceuticals, *Chemical Society Reviews*, **2004**, 33, 445-461.
- (32) G.E. Smith, H.L. Sladen, S.C.G. Biagini, P.J. Blower, Inorganic approaches for radiolabeling biomolecules with fluorine-18 for imaging with Positron, Emission Tomography, *Dalton Transactions*, **2011**, 40, 6196-6205.
- (33) D.W. Kim, H.-J. Jeong, S.T. Lim, M.-H. Sohn, Recent Trends in the Nucleophilic [^{18}F]-radiolabeling Method with No-carrier-added [^{18}F]fluoride, *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, **2010**, 44, 25-32.
- (34) D. Block, B. Klatte, A. Knöchel, R. Beckmann, U. Holm, N.C.A. [^{18}F]-Labelling of aliphatic compounds in high yields via aminopolyether-supported nucleophilic substitution, *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals*, **1986**, 23, No. 5, 467-477.
- (35) H.H. Coenen, B. Klatte, A. Knöchel, M. Schüller, G. Stöcklin, Preparation of N.C.A. [$^{17-18}\text{F}$]-Fluoroheptadecanoic acid in high yields via aminopolyether supported nucleophilic fluorination, *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals*, **1986**, 23, No. 5, 455-466.
- (36) K. Hamacher, H. H. Coenen, G. Stöcklin, Efficient stereospecific synthesis of No-Carrier-Added 2- ^{18}F -Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose using aminopolyether supported nucleophilic substitution, *Journal of Nuclear Medicine*, **1986**, 27, No.2, 235-238.
- (37) A.H. Snell, A New Radioactive Isotope of Fluorine, Proceedings of the American Physical Society, Minutes of the Pasadena Meeting, 18./19. December 1936, *American Physical Society*, **1937**, Volume 51, 142-150.
- (38) J.W. Brodack, C.S. Dence, M.R. Kilbourn, M.J. Welch, Robotic Production of 2-Deoxy-2- ^{18}F Fluoro-D-Glucose: A Routine Method of Synthesis using Tetrabutylammonium [^{18}F]Fluoride, *Applied Radiation and Isotopes*, **1988**, 39, No.7, 699-703.

- (39) PH. Baudot, M. Jacque, M. Robin, Effect of a Diaza-Polyoxa-Macrobicyclic Complexing Agent on the Urinary Elimination of Lead in Lead-Poisoned Rats, *Toxicology and Applied Pharmacology*, **1977**, 41, 113-118.
- (40) D.M. Jewett, S.A. Toorongian, G.K. Mulholland, G.L. Watkins, M.R. Kilbourn, Multiphase Extraction: Rapid Phase-Transfer of [¹⁸F]Fluoride Ion for Nucleophilic Radiolabeling Reactions, *Applied Radiation and Isotopes*, **1988**, 39, No.11, 1109-1111.
- (41) K. Hamacher, H.H. Coenen, Efficient routine production of the ¹⁸F-labelled amino acid O-(2-[¹⁸F]fluoroethyl)-L-tyrosine, *Applied Radiation and Isotopes*, **2002**, 57, 853-856.
- (42) H. Sun, S.G. DiMugno, Fluoride relay: a new concept for rapid preparation of anhydrous nucleophilic fluoride salts from KF, *Chemical Communications*, **2007**, 528-529.
- (43) J.W. Brodack, M.R. Kilbourn, M.J. Welch, J.A. Katzenellenbogen, NCA 16 α -[¹⁸F]Fluoroestradiol-17 β : The Effect of Reaction Vessel on Fluorine-18 Resolubilization, Product Yield, and Effective Specific Activity, *Applied Radiation and Isotopes*, **1986**, 37, No.3, 217-221.
- (44) D. Block, H.H. Coenen, P. Laufer, G. Stöcklin, NCA [¹⁸F]-fluoroalkylation via nucleophilic fluorination of disubstituted alkanes and application to the preparation of N-[¹⁸F]-fluoroethylspiperone, *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals*, **1986**, 23, 1042-1044.
- (45) H.H. Coenen, M. Colosimo, M. Schüller, G. Stöcklin, Preparation of N.C.A. [¹⁸F]-CH₂BrF via aminopolyether supported nucleophilic substitution, *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals*, **1986**, 23, No.6, 587-595.
- (46) J. Marik, J.L. Sutcliffe, Fully automated preparation of n.c.a. 4-[¹⁸F]fluorobenzoic acid and N-succinimidyl 4-[¹⁸F]fluorobenzoate using a Siemens/CTI chemistry process control unit (CPCU), *Applied Radiation and Isotopes*, **2007**, 65, 199-203.
- (47) S. Guhlke, H.H. Coenen, G. Stöcklin, Fluoroacylation Agents Based on Small n.c.a. [¹⁸F]Fluorocarboxylic Acids, *Applied Radiation and Isotopes*, **1994**, 45, 6, 715-727.

- (48) M.S. Haka, M.R. Kilbourn, G.L. Watkins, S.A. Toorongian, Aryltrimethylammonium Trifluoromethanesulfonates as Precursors to Aryl [¹⁸F]Fluorides: Improved Synthesis of [¹⁸F]GBR-13119, *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals*, **1989**, 27, No.7, 823-833.
- (49) V.W. Pike, F.I. Aigbirhio, Reactions of cyclotron-produced [¹⁸F]Fluoride with Diaryliodonium Salts - A Novel Single-step Route to No-carrier-added [¹⁸F]Fluoroarenes, *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, **1995**, Issue 21, 2215-2216.
- (50) H.-J. Wester, M. Herz, W. Weber, P. Heiss, R. Senekowitsch-Schmidtke, M. Schwaiger, G. Stöcklin, Synthesis and Radiopharmacology of *O*-(2-[¹⁸F]Fluoroethyl)-L-tyrosin for Tumor Imaging, *Journal of Nuclear Medicine*, **1999**, 40, 1, 205-212.
- (51) F.R. Wüst, T. Kniess, N-Arylation of indoles with 4[¹⁸F]fluoroiodobenzene: synthesis of ¹⁸F-labelled σ_2 receptor ligands for positron emission tomography (PET), *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals*, **2005**, 48, 31-43.
- (52) T. Poethko, M. Schottelius, G. Thumshirn, U. Hersel, M. Herz, G. Henriksen, H. Kessler, M. Schwaiger, H.-J. Wester, Two-Step Methodology for High-Yield Routine Radiohalogenation of Peptides: ¹⁸F-Labeled RGD and Octreotide Analogs, *The Journal of Nuclear Medicine*, **2004**, 45, No.5, 892-902.
- (53) J. Marik, J.L. Sutcliffe, Click for PET: rapid preparation of [¹⁸F]fluoropeptides using Cu^I catalyzed 1,3-dipolar cycloaddition, *Tetrahedron Letters*, **2006**, 47, 6681-6684.
- (54) M. Glaser, E. Årstad, "Click Labeling" with 2-[¹⁸F]Fluoroethylazide for Positron Emission Tomography, *Bioconjugate Chemistry*, **2007**, 18, 989-993.
- (55) S. Guhlke, H.-J. Wester, C. Bruns, G. Stöcklin, (2-[¹⁸F]Fluoropropionyl-(D)phe¹)-octreotide, a Potential Radiopharmaceutical for Quantitative Somatostatin Receptor Imaging with PET: Synthesis, Radiolabeling, *In Vitro* Validation and Biodistribution in Mice, *Nuclear Medicine and Biology*, **1994**, 21, No.6, 819-825.

- (56) H.S. Krishnan, L. Ma, N. Vasdev, S.H. Liang, ^{18}F -Labeling of Sensitive Biomolecules for Positron Emission Tomography, *Chemistry – A European Journal*, **2017**, 23, Issue 62, 15553-15577.
- (57) C.G. Swain, R.M. Esteve, R.H. Jones, Organosilicon Chemistry: The Mechanisms of Hydrolysis of Triphenylsilyl Fluoride and Triphenylmethyl Fluoride in 50% Water - 50% Acetone Solution, *Journal of the American Chemical Society*, **1949**, 71, 3, 965-971.
- (58) H.H. Szmant, G.A. Brost, The Base-Catalyzed Conversion of Triphenylfluorosilane and Triphenylsilanol to Hexaphenyldisiloxane, *Journal of the American Chemical Society*, **1950**, 72, 12, 5763-5765.
- (59) M.S. Rosenthal, A.L. Bosch, R.J. Nickles, S.J. Gatley, Synthesis and Some Characteristics of No-carrier Added [^{18}F]Fluorotrimethylsilan, *The International Journal of Applied Radiation and Isotopes*, **1985**, 36, No.4, 318-319.
- (60) R. Ting, M.J. Adam, T.J. Ruth, D.M. Perrin, Arylfluoroborates and Alkylfluorosilicates as Potential PET Imaging Agents: High-Yielding Aqueous Biomolecular ^{18}F -Labeling, *Journal of the American Chemical Society*, **2005**, 127, 13094-13095.
- (61) R. Schirmmayer, G. Bradtmöller, E. Schirmmayer, O. Thews, J. Tillmanns, T. Siessmeier, H.G. Buchholz, P. Bartenstein, B. Wängler, C.M. Niemeyer, K. Jurkschat, ^{18}F -Labeling of Peptides by means of an Organosilicon-Based Fluoride Acceptor, *Angewandte Chemie*, **2006**, 45, 6047-6050.
- (62) 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, Siliciumbausteine für eine einstufige ^{18}F -Radiomarkierung von Peptiden für die PET-Bildgebung, *Angewandte Chemie*, **2008**, 120, 5000-5003.
- (63) J.C. Walsh, K.M. Akhoo, N. Satyamurthy, J.R. Barrio, M.E. Phelps, S.S. Gambhir, T. Toyokuni, Application of Silicon-Fluoride Chemistry to Fluorine-18 Labeling Agents for Biomolecules: A Preliminary Note, *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals*, **1999**, 42, Supplement 1, S1-S3.

- (64) A.S. Pilcher, H.L. Ammon, P. DeShong, Utilization of Tetrabutylammonium (Triphenylsilyl)difluorosilicate as a Fluoride Source for Nucleophilic Fluorination, *Journal of the American Chemical Society*, **1995**, 117, 5166-5167.
- (65) E. Schirmmayer, B. Wängler, M. Cypryk, G. Bradtmöller, M. Schäfer, M. Eisenhut, K. Jurkschat, R. Schirmmayer, Synthesis of *p*-(Di-*tert*-butyl[¹⁸F]fluorosilyl)benzaldehyde ([¹⁸F]SiFA-A) with High Specific Activity by Isotopic Exchange: A Convenient Labeling Synthons for the ¹⁸F-Labeling of N-amino-oxy Derivatized Peptides, *Bioconjugate Chemistry*, **2007**, 18, 2085-2089.
- (66) L. Iovkova, B. Wängler, E. Schirmmayer, R. Schirmmayer, G. Quandt, G. Boening, M. Schürmann, K. Jurkschat, *para*-Functionalized Aryl-di-*tert*-butylfluorosilanes as Potential Labeling Synthons for ¹⁸F Radiopharmaceuticals, *Chemistry – A European Journal*, **2009**, 15, 2140-2147.
- (67) P. Rosa-Neto, B. Wängler, L. Iovkova, G. Boening, A. Reader, K. Jurkschat, E. Schirmmayer, [¹⁸F]SiFA-isothiocyanate: A New Highly Effective Radioactive Labeling Agent for Lysine-Containing Proteins, *ChemBioChem*, **2009**, 10, 1321-1324.
- (68) A.P. Kostikov, J. Chin, K. Orchowski, S. Niedermoser, M.M. Kovacevic, A. Aliaga, K. Jurkschat, B. Wängler, C. Wängler, H.-J. Wester, R. Schirmmayer, Oxalic Acid Supported Si-¹⁸F-Radiofluorination: One-Step Radiosynthesis of *N*-Succinimidyl 3-(Di-*tert*-butyl[¹⁸F]fluorosilyl) benzoate ([¹⁸F]SiFB) for Protein Labeling, *Bioconjugate Chemistry*, **2012**, 23, 106-114.
- (69) S. Lindner, C. Michler, S. Leidner, C. Rensch, C. Wängler, R. Schirmmayer, P. Bartenstein, B. Wängler, Synthesis and in Vitro and in Vivo Evaluation of SiFA-Tagged Bombesin and RGD Peptides as Tumor Imaging Probes for Positron Emission Tomography, *Bioconjugate Chemistry*, **2014**, 25, 738-749.
- (70) R. Koudih, A. Kostikov, M. Kovacevic, D. Jolly, V. Bernard-Gauthier, J. Chin, K. Jurkschat, C. Wängler, B. Wängler, R. Schirmmayer, Automated radiosynthesis of *N*-succinimidyl 3-(di-*tert*-butyl[¹⁸F]fluorosilyl)benzoate ([¹⁸F]SiFB) for peptides and proteins radiolabeling for positron emission tomography, *Applied Radiation and Isotopes*, **2014**, 89, 146-150.

- (71) V. Bernard-Gauthier, C. Wängler, E. Schirmmacher, A. Kostikov, K. Jurkschat, B. Wängler, R. Schirmmacher, ¹⁸F-Labeled Silicon-Based Fluoride Acceptors: Potential Opportunities for Novel Positron Emitting Radiopharmaceuticals, *BioMed Research International*, **2014**, Article ID 454503, 1-20.
- (72) A. Höhne, L. Yu, L. Mu, M. Reiher, U. Voigtmann, U. Klar, K. Graham, P.A. Schubiger, S.M. Ametamey, Organofluorosilanes as Model Compounds for ¹⁸F-Labeled Silicon-Based PET Tracers and their Hydrolytic Stability: Experimental Data and Theoretical Calculations (PET=Positron Emission Tomography), *Chemistry – A European Journal*, **2009**, 15, 3736-3743.
- (73) A. Höhne, L. Mu, M. Honer, P.A. Schubiger, S.M. Ametamey, K. Graham, T. Stellfeld, S. Borkowski, D. Berndorff, U. Klar, U. Voigtmann, J.E. Cyr, M. Friebe, L. Dinkelborg, A. Srinivasan, Synthesis, ¹⁸F-Labeling, and *in Vitro* and *in Vivo* Studies of Bombesin Peptides Modified with Silicon-Based Building Blocks, *Bioconjugate Chemistry*, **2008**, 19, 1871-1879.
- (74) J. Schulz, D. Vimont, T. Bordenave, D. James, J.-M. Escudier, M. Allard, M. Szlosek-Pinaud, E. Fouquet, Silicon-Based Chemistry: An Original and Efficient One-Step Approach to [¹⁸F]-Nucleosides and [¹⁸F]-Oligonucleotides for PET Imaging, *Chemistry – A European Journal*, **2011**, 17, 3096-3100.
- (75) D.M. Jewett, S.A. Toorongian, G.K. Mulholland, G.L. Watkins, M.R. Kilbourn, Multiphase Extraction: Rapid Phase-Transfer of [¹⁸F]Fluoride Ion for Nucleophilic Radiolabeling Reactions, *Applied Radiation and Isotopes*, **1988**, 39, 11, 1109-1111.
- (76) A. Yanai, R. Harada, R. Iwata, T. Yoshikawa, Y. Ishikawa, S. Furumoto, T. Ishida, K. Yanai, Site-Specific Labeling of F-18 Proteins using a Supplemented Cell-Free Protein Synthesis System and *O*-2-[¹⁸F]Fluoroethyl-L-Tyrosine: [¹⁸F]FET-HER2 Affibody Molecule, *Molecular Imaging and Biology*, **2018**, DOI: 10.1007/s11307-018-1266-z.
- (77) S. Niedermoser, J. Chin, C. Wängler, A. Kostikov, V. Bernard-Gauthier, N. Vogler, J.-P. Soucy, A.J. McEwan, R. Schirmmacher, B. Wängler, In Vivo Evaluation of ¹⁸F-SiFAlin-Modified TATE: A Potential Challenge for ⁶⁸Ga-DOTATATE, the Clinical Gold Standard for Somatostatin Receptor Imaging with PET, *The Journal of Nuclear Medicine*, **2015**, 56, No.7, 1100-1105.

- (78) C. Wängler, S. Niedermoser, J. Chin, K. Orchovski, E. Schirmmacher, K. Jurkschat, L. Iovkova-Berends, A.P. Kostikov, R. Schirmmacher, B. Wängler, One-step ^{18}F -labeling of peptides for positron emission tomography imaging using the SiFA methodology, *Nature Protocols*, **2012**, 7, No.11, 1946-1955.
- (79) G.K. Mulholland, T.J. Mangner, D.M. Jewett, M.R. Kilbourn, Polymer-Supported Nucleophilic Radiolabeling Reactions with [^{18}F]Fluoride and [^{11}C]Cyanide Ion on Quaternary Ammonium Resins, *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals*, **1989**, 26, 378.
- (80) S.A. Toorongian, G.K. Mulholland, D.M. Jewett, M.A. Bachelor, M.R. Kilbourn, Routine Production of 2-Deoxy-2- [^{18}F]fluoro-D-glucose by Direct Nucleophilic Exchange on a Quaternary 4-Aminopyridinium Resin, *Nuclear Medicine and Biology*, **1990**, 17, 3, 273-279.
- (81) D.J. Schlyer, M.A.V. Bastos, D. Alexoff, A.P. Wolf, Separation of [^{18}F]Fluoride from [^{18}O]Water Using Anion Exchange Resin, *Applied Radiation and Isotopes*, **1990**, 41, 6, 531-533.
- (82) D.M. Jewett, Ion Exchange Reaction of [^{18}F]Fluoride with an Oxidized Carbon Surface, *Applied Radiation and Isotopes*, **1991**, 42, 6, 519-523.
- (83) H.H. Coenen, J. Ermert, ^{18}F -labelling innovations and their potential for clinical application, *Clinical and Translational Imaging*, **2018**, Review Article: DOI:10.1007/s40336-018-0280-0.
- (84) C. Lemaire, Ph. Damhaut, B. Lauricella, C. Mosdzianowski, J-L. Morelle, M. Monclus, J. Van Naemen, E. Mulleneers, J. Aerts, A. Plenevaux, C. Brihaye, A. Luxen, Fast [^{18}F]FDG synthesis by alkaline hydrolysis on a low polarity solid phase support, *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals*, **2002**, 45, 435-447.
- (85) H.W. Kim, J.M. Jeong, Y.-S. Lee, D.Y. Chi, K.-H. Chung, D.S. Lee, J.-K. Chung, M.C. Lee, Rapid synthesis of [^{18}F]FDG without an evaporation step using an ionic liquid, *Applied Radiation and Isotopes*, **2004**, 61, 1241-1246.
- (86) L. Brichard, F.I. Aigbirhio, An Efficient Method for Enhancing the Reactivity and Flexibility of [^{18}F]Fluoride Towards Nucleophilic Substitution Using Tetraethylammonium Bicarbonate, *European Journal of Organic Chemistry*, **2014**, 6145-6149.

- (87) J. Aerts, S. Voccia, C. Lemaire, F. Giacomelli, D. Goblet, D. Thonon, A. Plenevaux, G. Warnock, A. Luxen, Fast production of highly concentrated reactive [^{18}F] fluoride for aliphatic and aromatic nucleophilic radiolabeling, *Tetrahedron Letters*, **2010**, 51, 64-66.
- (88) C.F. Lemaire, J.J. Aerts, S. Voccia, L.C. Libert, F. Mercier, D. Goblet, A.R. Plenevaux, A.J. Luxen, Fast Production of Highly Reactive No-Carrier-Added [^{18}F]Fluoride for the Labeling of Radiopharmaceuticals, *Angewandte Chemie*, **2010**, 122, 3229-3232.
- (89) S. Lindner, C. Rensch, S. Neubaur, M. Neumeier, R. Salvamoser, V. Samper, P. Bartenstein, Azeotropic drying free [^{18}F]FDG synthesis and its application to a lab-on-chip platform, *Chemical Communications*, **2015**, DOI:10.1039/c5cc07106b.
- (90) J.W. Seo, B.S. Lee, S.J. Lee, S.J. Oh, D.Y. Chi, Fast and Easy Drying Method for the Preparation of Activated [^{18}F]Fluoride Using Polymer Cartridge, *Bulletin of the Korean Chemical Society*, **2011**, 32, 1, 71-76.
- (91) M.E. Sergeev, F. Morgia, M. Lazari, C. Wang, R.M. van Dam, Titania-Catalyzed Radiofluorination of Tosylated Precursors in Highly Aqueous Medium, *Journal of the American Chemical Society*, **2014**, DOI:10.1021/jacs.5b02659.
- (92) S.H. Wessmann, G. Henriksen, H.-J. Wester, Cryptate mediated nucleophilic ^{18}F -fluorination without azeotropic drying, *Nuklearmedizin*, **2011**, 50, 1-8.
- (93) Y.-D. Kwon, J. Son, M. Yun, J.-H. Chun, Azeotropic drying-free aliphatic radiofluorination to produce PET radiotracers in a mixed organic solvent system, *Tetrahedron Letters*, **2018**, 59, 2848-2852.
- (94) B. Mathiessen, F. Zhuravlev, Automated Solid-Phase Radiofluorination Using Polymer-Supported Phosphazenes, *Molecules*, **2013**, 18, 10531-10547.
- (95) M.N. Stewart, B.G. Hockley, P.J.H. Scott, Green Approaches to Late-stage Fluorination: Radiosyntheses of ^{18}F -Labelled Radiopharmaceuticals in Ethanol and Water, *Chemical Communications*, **2015**, DOI: 10.1039/C5CC05919D.
- (96) R. Richarz, P. Krapf, F. Zarrad, E.A. Urusova, B. Neumaier, B.D. Zlatopolskiy, Neither azeotropic drying, nor base nor other additives: a minimalist approach to ^{18}F -labeling, *Organic & Biomolecular Chemistry*, **2014**, 12, 8094-8099.

- (97) S. Voccia, J. Aerts, C. Lemaire, A. Luxen, J.-L. Morelle, G. Philippart, United States Patent Application Publication, Pub. No.: US 2010/0243972 A1, Pub. Date: Sep. 30, 2010.
- (98) A. Sols, R.K. Crane, Substrate Specificity of Brain Hexokinase, *Journal of Biological Chemistry*, **1954**, 210, 581-595.
- (99) J.A. Ma, J.-L. Zeng, J. Wang, New Strategies for Rapid ^{18}F -Radiolabeling of Biomolecules for Radionuclide-based In Vivo Imaging, *Bioconjugate Chemistry*, **2015**, 266, 1000-1003.
- (100) F. Basuli, X. Zhang, E.M. Jagoda, P.L. Choyke, R.E. Swenson, Facile room temperature synthesis of fluorine-18 labeled fluoronicotinic acid-2,3,5,6-tetrafluorophenyl ester without azeotropic drying of fluorine-18, *Nuclear Medicine and Biology*, **2016**, 43, 770-772.
- (101) T. Kniess, M. Laube, J. Steinbach, "Hydrous ^{18}F -fluoroethylation" - leaving off the azeotropic drying, *Applied Radiation and Isotopes*, **2017**, 127, 260-268.
- (102) F. Basuli, X. Zhang, E.M. Jagoda, P.L. Choyke, R.E. Swenson, Rapid synthesis of maleimide functionalized fluorine-18 labeled prosthetic group using "radio-fluorination on the Sep-Pak" method, *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals*, **2018**, 1-7.
- (103) F. Basuli, X. Zhang, C. Woodroffe, E.M. Jagoda, P.L. Choyke, R.E. Swenson, Fast Indirect Fluorine-18 Labeling of Protein/Peptide using the useful 6-Fluoronicotinic acid-2,3,5,6-Tetrafluorophenyl prosthetic group: A Method Comparable to direct Fluorination, **2017**, 60, 3, 168-175.
- (104) J. Aerts, C. Lemaire, S. Lignon, A. Luxen, J.-L. Morelle, G. Philippart, S. Voccia, United States Patent Application Publication, Pub. No.: US 2011/0006011 A1, Pub. Date: Jan. 13, 2011.
- (105) J. Aerts, C. Lemaire, S. Lignon, A. Luxen, J.-L. Morelle, G. Philippart, S. Voccia, United States Patent Application Publication, Patent No.: US 8,366,934 B2, Pub. Date: Feb. 05, 2013.
- (106) T. Hara, N. Kosaka, H. Kishi, Development of ^{18}F -Fluoroethylcholine for Cancer Imaging with PET: Synthesis, Biochemistry, and Prostate Cancer Imaging, *The Journal of Nuclear Medicine*, **2002**, 43, 187-199.
- (107) M. Fani, H.R. Maecke, Radiopharmaceutical development of radiolabelled peptides, *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, **2012**, 39 (Suppl 1), S11-S30.

- (108) S.M. Okarvi, Recent progress in fluorine-18 labelled peptide radiopharmaceuticals, *European Journal of Nuclear Medicine*, **2001**, 28, 7, 929-938.
- (109) S. Fanti, M. Farsad, L. Mansi, P. Castellucci, *Atlas of PET-CT*, **2018**, Springer-Verlag GmbH.
- (110) O. Jacobson, D.O. Kiesewetter, X. Chen, Fluorine-18 Radiochemistry, Labeling Strategies and Synthetic Routes, *Bioconjugate Chemistry*, **2015**, 26, 1-18.
- (111) W. Chen, T. Cloughesy, N. Kamdar, N. Satyamurthy, M. Bergsneider, L. Liao, P. Mischel, J. Czernin, M.E. Phelps, D.H.S. Silverman, Imaging Proliferation in Brain Tumors with ^{18}F -FLT PET: Comparison with ^{18}F -FDG, *The Journal of Nuclear Medicine*, **2005**, 46, 945-952.
- (112) S. Avril, R.F. Muzic, D. Plecha, B.J. Traughber, S. Vinayak, N. Avril, ^{18}F -FDG PET/CT for Monitoring of Treatment Response in Breast Cancer, *The Journal of Nuclear Medicine*, **2016**, 57, 34S-39S.
- (113) T. Chatzisideri, G. Leonidis, V. Sarli, Cancer-targeted delivery systems based on peptides, *Future Medicinal Chemistry*, **2018**, 10, 18.
- (114) G. Pascali, G. Nannavecchia, S. Pitzianti, P.A. Salvadori, Dose-on-demand of diverse ^{18}F -fluorocholine derivatives through a two-step microfluidic approach, *Nuclear Medicine and Biology*, **2011**, 38, 637-644.
- (115) M. Piel, A. Bauman, R. P. Baum, S. Höhnemann, I. Klette, R. Wortmann, F. Rösch, Improved automated synthesis of [^{18}F]fluoroethylcholine as a radiotracer for cancer imaging, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **2007**, 15, 3171-3175.
- (116) J. Schmaljohann, E. Schirmacher, B. Wängler, C. Wängler, R. Schirmacher, S. Gohlke, Fully automated SPE-based synthesis and purification of 2- [^{18}F]fluoroethyl-choline for human use, *Nuclear Medicine and Biology*, **2011**, 38, 165-170.
- (117) G. Smith, Y. Zhao, J. Leyton, B. Shan, Q. Nguyen, M. Perumal, D. Turton, E. Årstad, S.K. Luthra, E.G. Robins, E.O. Aboagye, Radiosynthesis and pre-clinical evaluation of [^{18}F]fluoro-[1,2- $^2\text{H}_4$]choline, *Nuclear Medicine and Biology*, **2011**, 38, 39-51.

- (118) T. R. DeGrado, R.E. Coleman, S. Wang, S.W. Baldwin, M.D. Orr, C.N. Robertson, T.J. Polascik, D.T. Price, Synthesis and Evaluation of ^{18}F -labeled Choline as an Oncologic Tracer for Positron Emission Tomography: Initial Findings in Prostate Cancer, *Cancer Research*, **2000**, 61, 110-117.
- (119) T. Hara, N. Kosaka, N. Shinoura, T. Kondo, PET Imaging of Brain Tumor with [*methyl*- ^{11}C]Choline, *The Journal of Nuclear Medicine*, **1997**, 38, 842-847.
- (120) R.P. Friedland, C.A. Mathis, T.F. Budinger, B.A. Moyer, M. Rosen, Labeled Choline and Phosphorylcholine: Body Distribution and Brain Autoradiography: Concise Communication, *The Journal of Nuclear Medicine*, **1983**, 24, 812-815.
- (121) C. de Aguiar Ferreira, L. Lima Fuscaldi, D.M. Townsend, D. Rubello, A.L. Branco de Barros, Radiolabeled bombesin derivatives for preclinical oncological imaging, *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **2017**, 87, 58-72.
- (122) A.J. Fischman, J.W. Babich, H.W. Strauss, A Ticket to Ride: Peptide Radiopharmaceuticals, *The Journal of Nuclear Medicine*, **1993**, 34, 2253-2263.
- (123) D. Blok, R.I.J. Feitsma, P. Vermeij, E.J.K. Pauwels, Peptide radiopharmaceuticals in nuclear medicine, *European Journal of Nuclear Medicine*, **1999**, 26, 11, 1511-1519.
- (124) M. Schottelius, H.-J. Wester, Molecular imaging targeting peptide receptors, *Methods*, **2009**, 48, 161-177.
- (125) J.G. McAfee, R.D. Neumann, Radiolabeled Peptides and Other Ligands for Receptors Overexpressed in Tumor Cells for Imaging Neoplasms, *Nuclear Medicine & Biology*, **1996**, 23, 673-676.
- (126) O.C. Boerman, W.J.G. Oyen, F.H.M. Corstens, Radio-Labeled Receptor-Binding Peptides: A New Class of Radiopharmaceuticals, *Seminars in Nuclear Medicine*, **2000**, Vol XXX, No.3 (July), 195-208.
- (127) R.E. Weiner, M.L. Thakur, Radiolabeled peptides in the diagnosis and therapy of oncological diseases, *Applied Radiation and Isotopes*, **2002**, 57, 749-763.
- (128) R.P.J. Schroeder, W.M. van Weerden, C. Bangma, E.P. Krenning, M. de Jong, Peptide receptor imaging of prostate cancer with radiolabelled bombesin analogues, *Methods*, **2009**, 48, 200-204.
- (129) A. Anastasi, V. Erspamer, M. Bucci, Isolation and Structure of Bombesin and Alytesin, two Analogous Active Peptides from the Skin of the European Amphibians Bombina and Alytes, *Experientia*, **1971** 27 (2), 166-167.

- (130) T. Maina, B. Nock, S. Mather, Targeting prostate cancer with radiolabelled bombesins, *Cancer Imaging*, **2006**, 6, 153-157.
- (131) M. Honer, L. Mu, T. Stellfeld, K. Graham, M. Martic, C.R. Fischer, L. Lehmann, P.A. Schubiger, S.M. Ametamey, L. Dinkelborg, A. Srinivasan, S. Borkowski, ¹⁸F-Labeled Bombesin Analog for Specific and Effective Targeting of Prostate Tumors Expressing Gastrin-Releasing Peptide Receptors, *The Journal of Nuclear Medicine*, **2011**, 52, 270-278.
- (132) X. Zhang, W. Cai, F. Cao, E. Schreibmann, Y. Wu, J.C. Wu, L. Xing, X. Chen, ¹⁸F-Labeled Bombesin Analogs for Targeting GRP Receptor-Expressing Prostate Cancer, *The Journal of Nuclear Medicine*, **2006**, 47, 492-501.
- (133) L. Mu, M. Honer, J. Becaude, M. Martic, P.A. Schubiger, S.M. Ametamey, T. Stellfeld, K. Graham, S. Borkowski, L. Lehmann, L. Dinkelborg, A. Srinivasan, *In Vitro* and *in Vivo* Characterization of Novel ¹⁸F-Labeled Bombesin Analogues for Targeting GRPR-Positive Tumors, *Bioconjugate Chemistry*, **2010**, 21, 1864-1871.
- (134) B. Nock, A. Nikolopoulou, E. Chiotellis, G. Loudos, D. Maintas, J.C. Reubi, T. Maina, [^{99m}Tc]Demobesin 1, a novel potent bombesin analogue for GRP receptor-targeted tumour imaging, *European Journal of Nuclear Medicine*, **2003**, 30, 2, 247-258.
- (135) R. Mansi, R. Minamimoto, H. Mäcke, A.H. Iagaru, Bombesin-Targeted PET of Prostate Cancer, *The Journal of Nuclear Medicine*, **2016**, 57, 67S-72S.
- (136) B.A. Nock, T. Maina, E.P. Krenning, M. de Jong, "To Serve and Protect": Enzyme Inhibitors as Radiopeptide Escorts Promote Tumor Targeting, *The Journal of Nuclear Medicine*, **2014**, 55, 121-127.
- (137) S. Richter, F. Wuest, ¹⁸F-Labeled Peptides: The Future Is Bright, *Molecules*, **2014**, 19, 20536-20556.
- (138) J.C. Reubi, A.M. Landolt, High Density of Somatostatin Receptors in Pituitary Tumors from Acromegalic Patients, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **1984**, 59, 6, 1148-1151.
- (139) E.P. Krenning, W.A.P. Breeman, P.P.M. Kooij, J.S. Lameris, W.H. Bakker, J.W. Koper, L. Ausema, J.C. Reubi, S.W.J. Lamberts, Localisation of Endocrine-Related Tumours with Radioiodinated Analogue of Somatostatin, *The Lancet*, **1989**, Feb. 4, 242-244.

- (140) V. Erspamer, Discovery, Isolation, and Characterization of Bombesin-like Peptides, *Annals New York Academy of Sciences*, **1988**, 547, 3-9.
- (141) G. Carlucci, A. Kuipers, H.J.K. Ananias, D. de Paula Faria, R.A.J.O. Dierckx, W. Helfrich, R. Rink, G.N. Moll, I.J. de Jong, P.H. Elsing, GRPR-selective PET imaging of prostate cancer using [¹⁸F]-lanthionine-bombesin analogs, *Peptides*, **2015**, 67, 45–54.
- (142) L. Baratto, H. Jadvar, A. Iagaru, Prostate Cancer Theranostics Targeting Gastrin-Releasing Peptide Receptors, *Molecular Imaging and Biology*, **2017**, DOI: 10.1007/s11307-017-1151-1.
- (143) J. Lau, E. Rousseau, Z. Zhang, C.F. Uribe, H.-T. Kuo, J. Zeisler, C. Zhang, D. Kwon, K.-S. Lin, F. Bénard, Positron Emission Tomography Imaging of the Gastrin-Releasing Peptide Receptor with a Novel Bombesin Analogue, *ACS Omega*, **2019**, 4, 1470-1478.
- (144) A. Vall-Sagarra, S. Litau, C. Decristoforo, B. Wängler, R. Schirmacher, G. Fricker, C. Wängler, Design, Synthesis, In Vitro, and Initial In Vivo Evaluation of Heterobivalent Peptidic Ligands Targeting Both NPY(Y₁)- and GRP-Receptors - An Improvement for Breast Cancer Imaging?, *Pharmaceuticals*, **2018**, 11, 65; DOI:10.3390/ph11030065.
- (145) J.C. Reubi, Peptide Receptors as Molecular Targets for Cancer Diagnosis and Therapy, *Endocrine Reviews*, **2003**, 24 (4), 389-427.
- (146) A.N. Eberle, G. Mild, Receptor-mediated tumor targeting with radiopeptides, *Journal of Receptors and Signal Transduction*, **2009**, 29(1), 1-37.
- (147) P. Mäding, F. Füchtner, F. Wüst, Module-assisted synthesis of the bifunctional labelling agent *N*-succinimidyl 4-[¹⁸F]fluorobenzoate ([¹⁸F]SFB), *Applied Radiation and Isotopes*, **2005**, 63, 329-332.
- (148) S. Richter, V. Bouvet, M. Wuest, R. Bergmann, J. Steinbach, J. Pietzsch, I. Neundorff, F. Wuest, ¹⁸F-Labeled phosphopeptide-cell-penetrating peptide dimers with enhanced cell uptake properties in human cancer cells, *Nuclear Medicine and Biology*, **2012**, 39, 1202-1212.
- (149) Y. Kuge, T. Shiga, N. Tamaki, *Perspectives on Nuclear Medicine for Molecular Diagnosis and Integrated Therapy*, Springer Open, DOI:10.1007/978-4-431-55894-1, **2016**, 79-93.

- (150) H.-J. Wester, B.W. Schoultz, C. Hultsch, G. Henriksen, Fast and repetitive in-capillary production of [^{18}F]FDG, *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, **2009**, 36, 653-658.
- (151) H. Audrain, Positron Emission Tomography (PET) and Microfluidic Devices: A Breakthrough on the Microscale?, *Angewandte Chemie International Edition*, **2007**, 46, 1772-1775.
- (152) V. Bouvet, M. Wuest, P.-H. Tam, M. Wang, F. Wuest, Microfluidic technology: An economical and versatile approach for the synthesis of O-(2-[^{18}F]fluoroethyl)-L-tyrosine ([^{18}F]FET), *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **2012**, 22, 2291-2295.
- (153) C.-C. Lee, G. Sui, A. Elizarov, C.J. Shu, Y.-S. Shin, A.N. Dooley, J. Huang, A. Daridon, P. Wyatt, D. Stout, H.C. Kolb, O.N. Witte, N. Satyamurthy, J.R. Heath, M.E. Phelps, S.R. Quake, H.-R. Tseng, Multistep Synthesis of a Radiolabeled Imaging Probe Using Integrated Microfluidics, *SCIENCE*, **2005**, 310, 1793-1796.
- (154) G. Pascali, G. Mazzone, G. Saccomanni, C. Manera, P.A. Salvadori, Microfluidic approach for fast labeling optimization and dose-on-demand implementation, *Nuclear Medicine and Biology*, **2010**, 37, 547-555.
- (155) A.M. Elizarov, Microreactors for radiopharmaceutical synthesis, *Lab Chip*, **2009**, 9, 1326-1333.
- (156) J.M. Gillies, C. Prenant, G.N. Chimon, G.J. Smethurst, B.A. Dekker, J. Zweit, Microfluidic technology for PET radiochemistry, *Applied Radiation and Isotopes*, **2006**, 64, 333-336.
- (157) C. Wiles, P. Watts, Continuous Flow Reactors, a Tool for the Modern Synthetic Chemist, *European Journal of Organic Chemistry*, **2008**, 1655-1671.
- (158) V.R. Bouvet, F. Wuest, Application of [^{18}F]FDG in radiolabeling reactions using microfluidic technology, *Lab Chip*, **2013**, 13, 4290-4294.
- (159) D. Thonon, D. Goblet, E. Goukens, G. Kaisin, J. Paris, J. Aerts, S. Lignon, X. Franci, R. Hustinx, A. Luxen, Fully Automated Preparation and Conjugation of *N*-Succinimidyl 4-[^{18}F]Fluorobenzoate ([^{18}F]SFB) with RGD Peptide Using a GE FASTlab™ Synthesizer, *Molecular Imaging and Biology*, **2011**, 13, 1088-1095.

- (160) S.V. Selivanova, L. Mu, J. Ungersboeck, T. Stellfeld, S.M. Ametamey, R. Schibli, W. Wadsak, Single-step radiofluorination of peptides using continuous flow microreactor, *Organic and Biomolecular Chemistry*, **2012**, 10, 3871-3874.
- (161) J.L. Steinbacher, D.T. McQuade, Polymer Chemistry in Flow: New Polymers, Beads, Capsules, and Fibers, *Journal of Polymer Science: Part A: Polymer Chemistry*, **2006**, Vol. 44, 6505-6533.
- (162) M. Wilson, Microfluidic Chip Synthesizes Radiolabel for Positron Emission Tomography, *Physics Today*, **2006**, 59, 19.
- (163) S.-Y. Lu, P. Watts, F.T. Chin, J. Hong, J.L. Musachio, E. Briarda, V.W. Pike, Syntheses of ¹¹C- and ¹⁸F-labeled carboxylic esters within a hydrodynamically-driven micro-reactor, *Lab Chip*, **2004**, 4, 523-525.
- (164) F. Brady, S.K. Luthra, J.M. Gillies, N.T. Jeffery, United States Patent Application Publication, Pub. No.: US 2005/0226776 A1, Pub. Date: Oct. 13, 2005.
- (165) T. Franke, A. Wixforth, Das Labor auf dem Chip, *Phys. Unserer Zeit*, **2007**, 2, 38, DOI: 10.1002/piuz.200601126.
- (166) J.M. Gillies, C. Prenant, G.N. Chimon, G.J. Smethurst, W. Perrie, I. Hamblett, B. Dekker, J. Zweit, Microfluidic reactor for the radiosynthesis of PET radiotracers, *Applied Radiation and Isotopes*, **2006**, 64, 325-332.
- (167) G. Pascali, P. Watts, P.A. Salvadori, Microfluidics in radiopharmaceutical chemistry, *Nuclear Medicine and Biology*, **2013**, 40, 776-787.
- (168) J. Ungersboeck, C. Philippe, L.-K. Mien, D. Haeusler, K. Shanab, R. Lanzenberger, H. Spreitzer, B.K. Keppler, R. Dudczak, K. Kletter, M. Mitterhauser, W. Wadsak, Microfluidic preparation of [¹⁸F]FE@SUPPY and [¹⁸F]FE@SUPPY:2 - comparison with conventional radiosyntheses, *Nuclear Medicine and Biology*, **2011**, 38, 427-434.
- (169) J. Ungersboeck, S. Richter, L. Collier, M. Mitterhauser, G. Karanikas, R. Lanzenberger, R. Dudczak, W. Wadsak, Radiolabeling of [¹⁸F]altanserin - a microfluidic approach, *Nuclear Medicine and Biology*, **2012**, 39, 1087-1092.
- (170) S. Lu, J.-H. Chun, V.W. Pike, Fluorine-18 Chemistry in Micro-Reactors, *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals*, **2010**, 53 227-238.

- (171) S. Lu, A.M. Giamis, V.W. Pike, Synthesis of [¹⁸F]fallypride in a micro-reactor: rapid optimization and multiple-production in small doses for micro-PET studies, *Current Radiopharmaceuticals*, **2009**, 2(1): nihpa81093.
- (172) P. Blower, Towards molecular imaging and treatment of disease with radionuclides: the role of inorganic chemistry, *Dalton Transactions*, **2006**, 1705-1711.
- (173) A. Lebedev, R. Miraghaie, K. Kotta, C.E. Ball, J. Zhang, M.S. Buchsbaum, H.C. Kolb, A. Elizarova, Batch-reactor microfluidic device: first human use of a microfluidically produced PET radiotracer, *Lab Chip*, **2013**, 13, 136-145.
- (174) P.W. Miller, Radiolabelling with short-lived PET (positron emission tomography) isotopes using microfluidic reactors, *Journal of Chemical Technology and Biotechnology*, **2009**, 84, 309-315.
- (175) F. Cuttitta, Peptide Amidation: Signature of Bioactivity, *The Anatomical Record*, **1993**, 236, 87-93.
- (176) A.M. Elizarov, R.M. van Dam, Y.S. Shin, H.C. Kolb, H.C. Padgett, D. Stout, J. Shu, J. Huang, A. Daridon, J.R. Heath, Design and Optimization of Coin-Shaped Microreactor Chips for PET Radiopharmaceutical Synthesis, *The Journal of Nuclear Medicine*, **2010**, 51, 282-287.
- (177) A.P. Kostikov, J. Chin, K. Orchowski, S. Niedermoser, M.M. Kovacevic, A. Aliaga, K. Jurkschat, B. Wängler, C. Wängler, H.-J. Wester, R. Schirmacher, Oxalic Acid Supported Si-¹⁸F-Radiofluorination: One-Step Radiosynthesis of *N*-Succinimidyl-3-(Di-*tert*-butyl[¹⁸F]fluorosilyl)benzoate ([¹⁸F]SiFB) for Protein Labeling, *Bioconjugate Chemistry*, **2012**, 23, 106-114.
- (178) R. Sterzycki, Pyridinium Tosylate, A Mild Catalyst for Formation and Cleavage of Dioxolane-Type Acetals, *Synthesis*, **1979**, 724-725.
- (179) C. Sheikh, S. Takagi, T. Yoshimura, H. Morita, Mechanistic studies of DCC/HOBt-mediated reaction of 3-phenylpropionic acid with benzyl alcohol and studies on the reactivities of 'active ester' and the related derivatives with nucleophiles, *Tetrahedron*, **2010**, 66, 7272-7278.
- (180) B.D. Brink, J.R. DeFrancisco, J.A. Hillner, B.R. Linton, Curtin-Hammett and Steric Effects in HoBt Acylation Regiochemistry, *The Journal of Organic Chemistry*, **2011**, 76, 5258-5263.
- (181) C.A.G.N. Montalbetti, V. Falque, Amide bond formation and peptide coupling, *Tetrahedron*, **2005**, 61, 10827-10852.

- (182) L. Carpino, 1-Hydroxy-7-azabenzotriazole. An Efficient Peptide Coupling Additive, *Journal of the American Chemical Society*, **1993**, 115, 4397-4398.

8. Abbildungsverzeichnis

- A1 Antoine Henri Becquerel : gemeinfreie Bilddatei
http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Henri_Becquerel.jpg
- A2 Marie und Pierre Curie: gemeinfreie Bilddatei
http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Pierre_and_Marie_Curie.jpg
- A3 Georg de Hevesy: gemeinfreie Bilddatei
http://commons.wikimedia.org/wiki/File:George_de_Hevesy.jpg
- A4 Torsten Kuwert, Frank Grünwald, Uwe Haberkorn, Thomas Krause (Hrsg.), *Nuklearmedizin*, **2007**, 4. Auflage, Thieme Verlag, S.15.
- A5 Harald Schicha, Otmar Schober, *Nuklearmedizin - Basiswissen und klinische Anwendung*, **2007**, 6. Auflage, Schattauer Verlag, S. 28.
- A6 Hans-Jürgen Biersack, Leonard M. Freeman (Eds.), *Clinical Nuclear Medicine*, 2007, Springer Verlag Berlin, S. 49.
- A7 L. Cai, S. Lu, V.W. Pike, Chemistry with [¹⁸F]Fluoride Ion, *European Journal of Organic Chemistry*, **2008**, S. 2855.
- A8 S. Yu, Review of ¹⁸F-FDG synthesis and quality control, *Biomedical Imaging and Intervention Journal*, **2006**, 2 (4): e57, S. 3.
- A9 P.W. Miller, N. J. Long, R. Vilar, A. D. Gee, Synthese von ¹¹C-, ¹⁸F-, ¹⁵O- und ¹³N-Radiotracer für die Positronenemissionstomographie, *Angewandte Chemie*, **2008**, 120, S. 9152.
- A10 P.W. Miller, N. J. Long, R. Vilar, A. D. Gee, Synthese von ¹¹C-, ¹⁸F-, ¹⁵O- und ¹³N-Radiotracer für die Positronenemissionstomographie, *Angewandte Chemie*, **2008**, 120, S. 9153.
- A11 G.E. Smith, H.L. Sladen, S.C.G. Biagini, P.J. Blower, Inorganic approaches for radiolabeling biomolecules with fluorine-18 for imaging with Positron, Emission Tomography, *Dalton Transactions*, **2011**, 40, S. 6197.
- A12 H. Sun, S.G. DiMugno, Fluoride relay: a new concept for rapid preparation of anhydrous nucleophilic fluoride salts from KF, *Chemical Communications*, **2007**, 528-529.

- A13 P.W. Miller, N. J. Long, R. Vilar, A. D. Gee, Synthese von ^{11}C -, ^{18}F -, ^{15}O - und ^{13}N -Radiotracer für die Positronenemissionstomographie, *Angewandte Chemie*, **2008**, 120, S. 9157.
- A14 J. Schmaljohann, E. Schirmacher, B. Wängler, C. Wängler, R. Schirmacher, S. Guhlke, Fully automated SPE-based synthesis and purification of 2- ^{18}F fluoroethyl-choline for human use, *Nuclear Medicine and Biology*, **2011**, 38, 167.
- A15 J. Marik, J.L. Sutcliffe, Fully automated preparation of n.c.a. 4- ^{18}F fluorobenzoic acid and N-succinimidyl 4- ^{18}F fluorobenzoate using a Siemens/CTI chemistry process control unit (CPCU), *Applied Radiation and Isotopes*, **2007**, 65, S. 201.
- A16 D.W. Kim, H.-J. Jeong, S.T. Lim, M.-H. Sohn, Recent Trends in the Nucleophilic ^{18}F -radiolabeling Method with No-carrier-added ^{18}F fluoride, *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, **2010**, 44, S.30.
- A17 P.W. Miller, N. J. Long, R. Vilar, A. D. Gee, Synthese von ^{11}C -, ^{18}F -, ^{15}O - und ^{13}N -Radiotracer für die Positronenemissionstomographie, *Angewandte Chemie*, **2008**, 120, S. 9156.
- A18 P.W. Miller, N. J. Long, R. Vilar, A. D. Gee, Synthese von ^{11}C -, ^{18}F -, ^{15}O - und ^{13}N -Radiotracer für die Positronenemissionstomographie, *Angewandte Chemie*, **2008**, 120, S. 9158.
- A19 H.-J. Wester, M. Herz, W. Weber, P. Heiss, R. Senekowitsch-Schmidtke, M. Schwaiger, G. Stöcklin, Synthesis and Radiopharmacology of *O*-(2- ^{18}F Fluoroethyl)-L-tyrosin for Tumor Imaging, *Journal of Nuclear Medicine*, **1999**, 40, 1, S. 206.
- A20 P.W. Miller, N. J. Long, R. Vilar, A. D. Gee, Synthese von ^{11}C -, ^{18}F -, ^{15}O - und ^{13}N -Radiotracer für die Positronenemissionstomographie, *Angewandte Chemie*, **2008**, 120, S. 9155.
- A21 F.R. Wüst, T. Kniess, N-Arylation of indoles with 4- ^{18}F fluoroiodobenzene: synthesis of ^{18}F -labelled σ_2 receptor ligands for positron emission tomography (PET), *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals*, **2005**, 48, S. 38.

- A22 S. Guhlke, H.H. Coenen, G. Stöcklin, Fluoroacylation Agents Based on Small n.c.a. [¹⁸F]Fluorocarboxylic Acids, *Applied Radiation and Isotopes*, **1994**, 45, 6, S.716.
- A23 L. Cai, S. Lu, V.W. Pike, Chemistry with [¹⁸F]Fluoride Ion, *European Journal of Organic Chemistry*, **2008**, S. 2865.
- A24 L. Cai, S. Lu, V.W. Pike, Chemistry with [¹⁸F]Fluoride Ion, *European Journal of Organic Chemistry*, **2008**, S. 2865.
- A25 V. Bernard-Gauthier, C. Wängler, E. Schirmmacher, A. Kostikov, K. Jurkschat, B. Wängler, R. Schirmmacher, ¹⁸F-Labeled Silicon-Based Fluoride Acceptors: Potential Opportunities for Novel Positron Emitting Radiopharmaceuticals, *BioMed Research International*, **2014**, Article ID 454503, S.2.
- A26 R. Schirmmacher, G. Bradtmöller, E. Schirmmacher, O. Thews, J. Tillmanns, T. Siessmeier, H.G. Buchholz, P. Bartenstein, B. Wängler, C.M. Niemeyer, K. Jurkschat, ¹⁸F-Labeling of Peptides by means of an Organosilicon-Based Fluoride Acceptor, *Angewandte Chemie*, **2006**, 45, S. 6048.
- A27 V. Bernard-Gauthier, C. Wängler, E. Schirmmacher, A. Kostikov, K. Jurkschat, B. Wängler, R. Schirmmacher, ¹⁸F-Labeled Silicon-Based Fluoride Acceptors: Potential Opportunities for Novel Positron Emitting Radiopharmaceuticals, *BioMed Research International*, **2014**, Article ID 454503, S.2 und S.9.
- A28 E. Schirmmacher, B. Wängler, M. Cypryk, G. Bradtmöller, M. Schäfer, M. Eisenhut, K. Jurkschat, R. Schirmmacher, Synthesis of *p*-(Di-*tert*-butyl[¹⁸F]fluorosilyl)benzaldehyde ([¹⁸F]SiFA-A) with High Specific Activity by Isotopic Exchange: A Convenient Labeling Synthon for the ¹⁸F-Labeling of N-amino-oxy Derivatized Peptides, *Bioconjugate Chemistry*, **2007**, 18, S. 2087.
- A29 E. Schirmmacher, B. Wängler, M. Cypryk, G. Bradtmöller, M. Schäfer, M. Eisenhut, K. Jurkschat, R. Schirmmacher, Synthesis of *p*-(Di-*tert*-butyl[¹⁸F]fluorosilyl)benzaldehyde ([¹⁸F]SiFA-A) with High Specific Activity by Isotopic Exchange: A Convenient Labeling Synthon for the ¹⁸F-Labeling of N-amino-oxy Derivatized Peptides, *Bioconjugate Chemistry*, **2007**, 18, S. 2087.

- A30 V. Bernard-Gauthier, C. Wängler, E. Schirmmayer, A. Kostikov, K. Jurkschat, B. Wängler, R. Schirmmayer, ¹⁸F-Labeled Silicon-Based Fluoride Acceptors: Potential Opportunities for Novel Positron Emitting Radiopharmaceuticals, *BioMed Research International*, **2014**, Article ID 454503, S.2.
H.S. Krishnan, L. Ma, N. Vasdev, S.H. Liang, ¹⁸F-Labeling of Sensitive Biomolecules for Positron Emission Tomography, *Chemistry – A European Journal*, **2017**, 23, Issue 62, S. 15558.
- A31 J. Schulz, D. Vimont, T. Bordenave, D. James, J.-M. Escudier, M. Allard, M. Szlosek-Pinaud, E. Fouquet, Silicon-Based Chemistry: An Original and Efficient One-Step Approach to [¹⁸F]-Nucleosides and [¹⁸F]-Oligonucleotides for PET Imaging, *Chemistry – A European Journal*, **2011**, 17, S. 3098.
- A32 S. Niedermoser, J. Chin, C. Wängler, A. Kostikov, V. Bernard-Gauthier, N. Vogler, J.-P. Soucy, A.J. McEwan, R. Schirmmayer, B. Wängler, In Vivo Evaluation of ¹⁸F-SiFAlin-Modified TATE: A Potential Challenge for ⁶⁸Ga-DOTATATE, the Clinical Gold Standard for Somatostatin Receptor Imaging with PET, *The Journal of Nuclear Medicine*, **2015**, 56, No.7, S. 1101.
- A33 C.F. Lemaire, J.J. Aerts, S. Voccia, L.C. Libert, F. Mercier, D. Goblet, A.R. Plenevaux, A.J. Luxen, Fast Production of Highly Reactive No-Carrier-Added [¹⁸F]Fluoride for the Labeling of Radiopharmaceuticals, *Angewandte Chemie*, **2010**, 122, S. 3230.
- A34 S. Lindner, C. Rensch, S. Neubaur, M. Neumeier, R. Salvamoser, V. Samper, P. Bartenstein, Azeotropic drying free [¹⁸F]FDG synthesis and its application to a lab-on-chip platform, *Chemical Communications*, **2015**, S. 2.
- A35 M. Piel, A. Bauman, R. P. Baum, S. Höhnemann, I. Klette, R. Wortmann, F. Rösch, Improved automated synthesis of [¹⁸F]fluoroethylcholine as a radiotracer for cancer imaging, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **2007**, 15, S. 3172.
- A36 G. Smith, Y. Zhao, J. Leyton, B. Shan, Q. Nguyen, M. Perumal, D. Turton, E. Årstad, S.K. Luthra, E.G. Robins, E.O. Aboagye, Radiosynthesis and pre-clinical evaluation of [¹⁸F]fluoro-[1,2-²H₄]choline, *Nuclear Medicine and Biology*, **2011**, 38, S. 40.
- A37 J.L. Steinbacher, D.T. McQuade, Polymer Chemistry in Flow: New Polymers, Beads, Capsules, and Fibers, *Journal of Polymer Science: Part A: Polymer Chemistry*, **2006**, Vol. 44, 6507.

Danksagung

Ich bedanke mich bei Herr Dr. Stefan Guhlke für das Thema dieser Doktorarbeit und die damalige Chance, als Doktorandin an der Klinik für Nuklearmedizin in Bonn tätig zu werden. Bei der Firma Elysia-raytest GmbH bedanke ich mich für die Bereitstellung des fluiden Durchflussreaktors, mit dem ich einen Großteil meiner Ergebnisse erarbeiten konnte.

Ich danke Frau Dr. Engeser und ihrem Team für die Vermessung meiner Analysen und die Hilfe bei der Auswertung derselben.

Für die verlässlichen ^{18}F -Fluoridlieferungen für meine Synthesen bedanke ich mich bei den Firmen Life Radiopharma Bonn GmbH und Triple A e.V.

Bei meinen damaligen Laborkollegen Silvie, Uttam und Yasmin bedanke ich mich für die gute Zusammenarbeit und großartige Zeit.

Bei Dr. Stefan Kürpig bedanke ich mich für die stetige Unterstützung vor allem während des letzten Laborjahres und das mühsame Korrekturlesen meiner Arbeit bis zum bitteren Ende.

Ich danke Henrik Harms für die Hilfe bei der präparativen HPLC, durch die ich mein finales Endprodukt sauber isolieren konnte.

Bei meinen jetzigen Arbeitskollegen bedanke ich mich für das immerwährende Interesse an der Fertigstellung meiner Arbeit, den Zuspruch und die geschenkte, dringend dafür benötigte Zeit.

Mein größter Dank geht jedoch an meine Familie, die immer für mich da ist und die ich sehr liebe.